

## GYÓGYÁSZATI SZORBENSEK ADSZORPCIÓS AKTIVITÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

<sup>1</sup> A. A. Bogomolec Nemzeti Orvostudományi Egyetem, Kijev, Ukrajna;

<sup>2</sup> Az Ukrán Tudományos Akadémia Felületkémiái Kutatóintézete, Kijev, Ukrajna

Számos gyógyászati szorbens adszorpciós aktivitásának összehasonlító vizsgálata került elvégzésre az eltérő molekulatömegű fiziológiai aktív anyagokkal kapcsolatban. Kimutatásra került, hogy a megvizsgált szorbensek között a **Silix (Polysorb MP)** rendelkezik a **legmagasabb fehérjeszorpciós aktivitással**. Ellenben a szorbensek gyakorlatilag nem szorbeálják a fehérjéket, de az alacsony és a közepes molekulatömegű anyagok adszorpciója tekintetében jelentősen túlszárnyalják a többi készítményt. A Smecta savas környezetben történő adszorpciós aktivitása számos mutató tekintetében közelít a szénéhez. A hasonló kémiai jelleggel bíró Silix és Enterogel hasonló adszorpciós tulajdonságot mutat.

A szorpciós méregtelenítés módszere elfoglalta a saját helyét az egyéb kezelési módok között. Ha nemrégiben a szorbens fogalma még csak az aktív szénrel társult, addig Oroszország és Ukrajna gyógyszerpiacát viszonylag rövid idő alatt olyan hazai enteroszorbensek lepték el, mint a Polyphepan, az Enterogel, a **Polysorb MP**, a Silix, az Atoxil stb. Erős piaci pozícióval az import Smecta rendelkezik. Számos publikáció foglalkozik ezekkel a készítményekkel, főként a klinikai felhasználás eredményével [1 – 4].

A szorbensek fizikai és kémiai tulajdonságairól, különösen az *in vitro* adszorpciós aktivitásukról rendelkezésre álló adatok szűkösek, és a kísérletek elvégzésének különböző körülményei miatt szinte lehetetlen összehasonlítani őket. Általánosságban elmondható, hogy az adszorpciót vízből végzik, bár a biofarmácia szempontjából helyesebb lenne az adszorpciót a fiziológiai környezetet utánzó oldatokban vizsgálni. Az ismert félkvantitatív metilénkék-teszt, amely a géliszűrő kromatográfiában (ГФХ) az aktivált szén és a fehér agyag adszorpciós kapacitásának megállapításához szerepel [5], a különféle kémiai tulajdonságokkal rendelkező szorbensek specifikus adszorpciós tulajdonságait nem veszi figyelembe.

A munka célja az volt, hogy a különböző gyógyászati szorbensek adszorpciós aktivitását azonos, a fiziológiaihoz közelálló körülmények között, ugyanazokkal az adszorpciós marker anyagokkal összehasonlítsa.

A munka során az Ukránban és az Oroszországban regisztrált, illetve a regisztráció végső stádiumában levő gyógyászati szorbensek lettek használva (1. számú táblázat). A szerkezeti és kémiai tulajdonságok alapján ezek a készítmények 4 csoportra oszthatók: 1) szén – aktivált szén (Karbolen), gömb alakú szén hemoszorbens (CYTC), Dnyepr aktivált szénszálalás anyag; 2) sziloxán kötés alapú szintetikus – Silix, Enterogel; 3) természetes és fél-szintetikus aluminoszilikátok – fehér agyag, zeolitok, Smecta, közel áll ehhez a csoporthoz az alumínium-hidroxid; 4) lignin alapú természetes szerves polimer – Polyphepan.

A szorbensek fajlagos felületének mérését az argon alacsony hőmérsékletű deszorpciójának módszerével végeztük. Ebben az esetben a jelentős mennyiségű nedvességet tartalmazó készítményeket (Enterogel és Polyphepan) előzetesen a tömegállandóság eléréséig szárítottuk, a Smecta készítményből pedig kimosztuk a segédanyagokat és megszártítottuk. Az összes készítményt 1 óráig keresztül melegítettük 120 °C-os hőmérsékleten közvetlenül a mérések előtt. A fajlagos felület mérését N. V. Boriszenko, a kémiai tudományok kandidátusa (az Ukrán Tudományos Akadémia Felületkémiái Kutatóintézete) végezte, amiért a szerzők őszinte köszönetüket fejezik ki neki.

Adszorpciós markerként különböző molekulatömegű és ionosságú anyagokat alkalmaztunk, amelyek képesek az intoxikációs tényezőket imitálni: karbamid, fenol, metilénkék, cianokobalamin, fehérje (zselatin).

A gyomor és a nyombél közegét elsősorban megközelítésben 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal modelleztük, amelyet sósavval 2,0 pH-értékre, vagy hidrokarbonáttal 7,5 pH-értékre állítottunk be.

Az adszorpció elvégzéséhez a szorbensek pontosan kimért, 40 mg tömegű 2 sorozatához az egyik sorozat esetén hozzáadtunk 5 ml 2 pH-értékű, míg a másik sorozat esetén 7,5 pH-értékű marker anyagot, majd kémcső rázógéppel összekevertük őket. A keverést meglehetősen intenzíven végeztük, nem engedve meg a habképződést. Az adszorpciós egyensúly megbízható beállításához, valamint a szorbens által a gyomor-bél traktus megfelelő szakaszában eltöltött időt figyelembe véve 1 órányi keverési időt választottunk ki. Az elegyeket ezután centrifugáltuk, majd Specord-M40 műszerrel (Németország), spektrofotometriás módszerrel megmértük a centrifugátumban levő marker maradék (egyensúlyi) koncentrációját. A karbamid meghatározásához vas(III)ionok és szemikarbazid jelenlétében diacetylmonooximmal történő reakciót alkalmaztunk [6]; a fenolt a kálium-hexaciano-ferrát(III)-mal és a 4-aminoantipirinnel történő reakció útján határoztuk meg [7]; a fehérjét pedig biuret reagens felhasználásával [8].

A metilénkék és a cianokobalamin koncentrációjának meghatározásához közvetlen spektrofotometriát alkalmaztunk, ami során  $\lambda = 670$  nm, illetve  $\lambda = 548$  nm érték mellett megmértük az adszorpciós maximumokban az optikai sűrűséget. Az adszorpciós mutatót az oldat kiindulási és maradék mennyisége közötti különbség, valamint a kimért anyagtömeg hányadosaként számítottuk ki.

Az adszorpciós aktivitás vizsgálatát két, és bizonyos esetekben három ütemben végeztük el. Az első szakaszban a szorbenseket a markeranyag minimális koncentrációjával hoztuk érintkezésbe, azonnal azonosítva azokat a készítményeket, amelyeknek egyáltalán nincs adszorpciós aktivitása. Az anyag koncentrációját ezután a többszöröse megnöveltük. A kapott eredményeket a 2. és 3. számú táblázatban mutattuk be.

A bemutatott adatokból kiderül, hogy az alacsony molekulatömegű karbamidot (molekulatömege = 60) a Polyphepan, illetve az aluminoszilikátok gyakorlatilag nem szorbeálják, és a szén, az Enterosgel és a szilícium-dioxid is csak kevésbé szorbeálja. Ezt a karbamid molekula nonionicitásával magyarázhatjuk, amely nem segíti elő az aluminoszilikátok feltöltődött felületeken történő adszorpcióját, valamint azzal, hogy hiányoznak a szerkezetéből azok a térfogati szerves helyettesítők, amelyek a szén, az Enterosgel és a Polyphepan felületének hidrofób centrumaiban elősegítenék az adszorpciót. Gátolja továbbá a karbamid adszorpcióját, hogy nagyban hasonlít a vízhez; a közöttük levő kölcsönhatás hidrogénkötés kialakulásával történik. A kapott adatok ismételtén mutatják, hogy a karbamid gyógyászati szorbensek segítségével történő kinyerése a szerkezetből még messze elmarad a megoldástól.

2 és 7,5 pH-értéknél a fenol (molekulatömege = 94) nem ionizált állapotban van, és a benzolmag kifejezett hidrofób tulajdonságokkal ruházta fel. Ezeknek a tényezőknek az összegződése az oka annak, hogy a fenol nagyfokú hasonlóságot mutat a hidrofób széntartalmú szorbensekkel, miközben ez utóbbiak nagy fajlagos felülete jelentős adszorpciós értékeket eredményez. A készítmények más csoportjai körülbelül azonos mértékben szorbeálják a fenolt: 40–50% 0,1 mg/ml kezdeti koncentráció mellett.  $C_0 = 1$  mg/ml esetén ezeknek a szorbenseknek a telítettsége megfigyelhető, míg a szenek, gyakorlatilag az összes fenolt kivonva, még mindig messze vannak a telítettségtől. A hasonló kémiai jellegű Silix és Enterosgel szorpciós képességének összehasonlítása a fenol tekintetében azt mutatja, hogy a hidrofób Enterosgel az aktívabb.

A metilénkék (molekulatömege = 320) a fő színezékek közé tartozik, és az oldatokban kationos formában található, azaz pozitív töltésű. Másrésről az aromás fragmens némi hidrofobitást kölcsönöz neki. A vizsgált készítmények közül a festékanyag kismértékű szorpciója miatt észrevehetően kitűnik az alumínium-hidroxid, amelynek felülete mindkét pH-érték esetén pozitív töltést hordoz, ezáltal tisztítja a metilénkék kationjait. A metilénkék 1 mg/ml kezdeti koncentrációja esetén 3 készítmény – a gömb alakú szén hemoszorbens (CYTC), a Dnyepr és a Smecta – az összes markert elnyeli (és ez még mindig messze van a határértéktől), míg más szorbensek elérik a telítettséget. A metilénkék adszorpciójának a Silixszel és az Enterosgellel való összehasonlításakor a Silix bizonyult az aktívabbnak, bár a két készítmény a szénnel nem tud versenyezni.

1. számú táblázat

#### Egyes gyógyászati szorbensek jellemzői

Készítmény	Gyártó (fejlesztő)	Külső megjelenés	Fajlagos felület, m <sup>2</sup> /g
Aktivált szén (Karbolen)	Borscsagovszkij Kémiai és Gyógyszerészeti Gyár Tudományos Gyártó Központ Zrt., Kijev, Ukrajna	Fekete tabletták	920
Gömb alakú szén hemoszorbens (CYTC)	Az Ukrán Tudományos Akadémia Felületkémiai Kutatóintézete, Kijev	0,4 – 0,6 mm átmérőjű apró gömbök	2800
Dnyepr szénszálas anyag	Az Ukrán Tudományos Akadémia Onkológiai Problémák Kutatóintézete, Kijev	Fekete aktivált szénszállakból álló, sávoly és trikotázs kötésű szövött szerkezet	2400
Silix	Biofarma Zrt., Kijev, Ukrajna*	Fehér bolyhos por	300
Enterosgel	Kreoma-Farm Környezetvédelmi Társaság Zrt., Kijev, Ukrajna**	Nedves, gélszerű, fehér színű massa, amely körülbelül 90% vizet tartalmaz	520 (száraz készítmény)
Fehér agyag (kaolin)	Gyógyszertári készítmény	Fehér por	10
Alumínium-hidroxid	Gyógyszertári készítmény	Sárgás árnyalatú fehér por	0,12
Smecta (dioktaéderes szmektit)	Beaufour Ipsen, Franciaország	Fehér por	31 (mosott, száraz)
Zeolit, NaX, NaY	Nemzeti Gyógyszerészeti Egyetem, Harkov, Ukrajna	Szürkés árnyalatú fehér amorf por	7,7 (NaX) 16,4 (NaY)
Polyphepan	Ekoszfera Kft., Velikij Novgorod, Oroszország	Finomszemcsés nedves barna por, íztelen és szagtalan, granulátum formájában	9 (száraz készítmény)

\* a készítményt az Oroszági Föderációban Polysorb MP néven a Poliszorb Zrt. gyártja, Cseljabinszk város;

\*\* az Oroszági Föderációban a Szilma Zrt. gyártja, Dankov város, Lipeck megye.

A marker anyag adszorpciós mutatója (mg/g) különböző ( $C_0$ ) kiindulási koncentrációk esetén 2 pH-érték mellett

Szorbens	Karbamid		Fenol			Metilénkék			Cianokobalamin		Zselatin		
	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,1 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,1 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,038 %	$C_0 =$ 0,075 %	$C_0 =$ 0,6 %
Aktívált szén	0,5	0,6	2,5*	12,5*	79,8	2,5	10,5	***	2,1	10,9	0	4,5	0
Gömb alakú szén hemoszorbens (CYFC)	0	0,6	2,5*	12,5*	122*	2,5	12,5*	***	2,5*	12,4*	1,7	10,9	0
Dnyepr szénszálalás anyag	0,1	1,4	2,5*	12,5*	125*	2,5	12,5*	***	2,5*	11,7	4,7	1	0
Silix	0	0	1,1	3,9	48,6	2,3	12,4*	***	1,4	4,2	24,2	68,8	264
Enterosgel	0	0,9	1,4	5,9	55,6	2,2	9	***	0,8	4,5	4,4	25,4	229
Fehér agyag	0	0	1,1	6,6	***	2,3	11,4	***	0	0	17,2	12,5	32,5
Alumínium-hidroxid	0,1	0	1,2	6,2	***	0,9	3,4	***	0,1	0,7	0,1	0	0
Zeolit NaX	0	0	1,1	5,9	***	2,5	12,4*	***	0,1	0,9	***	40,9	57,5
Zeolit NaY	0	0	1,4	4,7	***	2,5	12,2	***	0	0	***	26	0
Smecta	0	0,9	1,2	5,5	***	2,5	12,5*	***	2	9,5	7,2	38,4	164
Polyphepan	0,1	0,6	1,5	4,2	***	2,3	10	***	0,1	2	22,6	21,5	0

\* Gyakorlatilag az anyag teljes eltávolítása az érintkezési oldatból (azonos megnevezés a 3. számú táblázatban).

\*\* Metilénkék üledék képződik

A közepes molekulájú marker szorpciója tekintetében – szorbensek sokkal jobbák, mint a többi készítmény. A cianokobalamin jelentős adszorpciója az alapja a szenek enteroszorpció céljából történő óvatos felhasználásnak, mivel

hosszú ideig tartó alkalmazásuk ennek a vitaminnak a hiányát idézheti elő. A Silix és az Enterosgel tulajdonságainak összehasonlítása kimutatta, hogy a cianokobalamin savas közegben a Silixszel, míg lúgos közegben az Enterosgellel szorbeál jobban.

A marker anyag adszorpciós mutatója (mg/g) különböző ( $C_0$ ) kiindulási koncentrációk esetén 7,5 pH-érték mellett

Szorbens	Karbamid		Fenol			Metilénkék			Cianokobalamin		Zselatin		
	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,1 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,1 %	$C_0 =$ 0,002 %	$C_0 =$ 0,01 %	$C_0 =$ 0,038 %	$C_0 =$ 0,075 %	$C_0 =$ 0,6 %
Aktívált szén	0,2	0,4	2,5*	12,5*	124*	2,5*	12,3*	92,5	2,2	10,2	0	0	0
Gömb alakú szén hemoszorbens (CYFC)	0,1	2,6	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,5*	125*	2,4*	12,2	0	15,3	0
Dnyepr szénszálalás anyag	0	1,6	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,5*	125*	2,5*	12,2	0	0	0
Silix	0,4	1,5	1,1	0,8	0	2,4	11,5	36,3	0,1	0,7	30,8	68,2	276
Enterosgel	0,6	2,1	1,2	7,3	9	2,4	9	26,2	0,9	4,4	2,3	32,5	245
Fehér agyag	0	0	1,2	6,3	***	2,5	11,4	11,4	0	0,5	15,4	35,3	16,3
Alumínium-hidroxid	0,1	0	1,1	5,6	***	1,7	3,4	19,4	0,1	0,6	0	0	0
Zeolit NaX	0	0	1	5,6	***	2,5	12,3*	63,6	0,1	0,7	***	53,6	108
Zeolit NaY	0	0	1,1	5,6	***	2,1	12,3*	26,2	0	0,4	***	7,2	0
Smecta	0	0,4	1,1	5,7	***	2,5	12,5*	125*	0,1	1,2	6	40,2	113
Polyphepan	0,1	0	1,4	5,6	***	2,5	10	28,9	0	1	15	22,6	32,5

A Smecta az adszorpció pH-értéktől történő erős függését fedte fel. A Smecta lúgos közegben a Silixhez hasonlóan nagyon kis mértékben adszorbeálja a cianokobalamint, adszorpciója savas közegben pedig közel áll a szenek mutatójához.

A fehérjék a nagymolekulájú amfoter típusú polielektrolitek közé tartoznak. A zselatin (molekulatömege = 350000) izoelektromos pontja 4,8 – 5,0 pH-értéknél észlelhető, vagyis 2 pH-értéknél ezek a fehérjék pozitív, 7,5 pH-értéknél pedig negatív töltésűek, ami a feltöltődött felületeken történő adszorpciójukat meghatározza. Savas környezetben a hidrogénkötés valamennyire hozzájárul az adszorpcióhoz. A fehérjék nem poláris felületeken történő adszorpciója a hidrofób kölcsönhatás következtében alakulhat ki olyan aminosavak esetén, mint az alanin, a valin, a fenil-alanin stb. A fehérjeszorpció vitathatatlan vezetőjének a Silix bizonyult (a második helyen az Enterogel van, a Smecta pedig a harmadik). Figyelembe véve, hogy a legtöbb betegség esetén a fő patogén tényezőket a fehérje jellegű toxinok alkotják, az ilyen esetekben az enteroszorpció elvégzésekor a Silixet kell megkülönböztetett figyelemben részesíteni. Elég jól szorbeálja a fehérjéket 7,5 pH-értéknél a Zeolit NaX (elektrosztatikus mechanizmus) és (a hidrogénkötések és hidrofób kölcsönhatás miatt) a Polyphepan. Ez azzal magyarázható, hogy a fehérjemolekulák túlságosan nagyok ahhoz, hogy a széntartalmú szorbensek mikropórusaiba behatoljanak, ezért a hatalmas fajlagos felületük elérhetetlen marad a fehérjék számára.

Az elvégzett munka általános következtetései a következőképpen fogalmazhatók meg.

Kifejlesztésre került a gyógyászati szorbensek adszorpciósi aktivitásának összehasonlító vizsgálata, amely az adszorpciósi mutató párhuzamos meghatározásából áll a markeranyag növekvő koncentrációja esetén, és a fiziológiást megközelítő körülmények között.

A porózusos széntartalmú szorbensek (Karbolen, gömb alakú szén hemoszorbens (CYFC), Dnyepri szénszálal anyag) lényeges adszorpciósi képességet mutatnak a viszonylag kis és közepes molekulák esetén, és gyakorlatilag nem adszorbeálják a fehérjéket, ami azzal magyarázható, hogy a fehérjemolekulák mérete nem felel meg a szorbens-mikropórusok méretének.

A sziloxánkötésen alapuló szintetikus szorbensek

(Silix, Enterogel), a természetes aluminoszilikátok, a Smecta készítményt kivéve, illetve a lignin alapú Polyphepan készítmény a kis molekulatömegű vegyületek szorpcióját tekintve lényegesen alulmaradnak a széntartalmú szorbensekhez képest. A metilénkék és a cianokobalamint 2 pH-érték esetén történő szorpciója esetén a Smecta közelíti a széntartalmú szorbensekhez.

A Silix a fehérjék szorpciója esetén sokkal jobb, mint a többi szorbens.

A kémiai jellegüket nézve hasonló Silix és Enterogel – az egyes anyagokra vonatkozó mennyiségi eltérésekkel – minőségi szempontból azonos spektrummal rendelkezik az adszorpciósi aktivitás tekintetében.

A vizsgálat eredményei érdekesek lehetnek az orvosi szorbensek szabványosításában részt vevő gyógyszerészek számára, valamint a szorpciósi hatású készítmények tudományosan megalapozott felírására törekvő orvosok számára.

## IRODALOM

1. A. A. Csujko (szerk.), *Gyógyászati kémia és a szilícium-dioxid klinikai alkalmazása*, Tudományos gondolkodás, Kijev (2003.).
2. N. A. Beljakov (szerk.), *Enteroszorpció, Szorpciósi Technológiák Központ*, Leningrád (1991.).
3. *Enterogel, enteroszorpciósi technológiák az orvostudományban*, Tudományos és gyakorlati konferenciák munkáinak gyűjteménye, Novoszibirszk – Moszkva (1999.).
4. *Bioszorpciósi módszerek és készítmények a megelőző és terápiás gyakorlatban. Az első tudományos és gyakorlati konferencia munkáinak gyűjteménye*, Kijev (1997.).
5. *A Szovjetunió Állami Gyógyszerkönyve*, 11. kiadvány, Medicina, Moszkva (1968.), 141, 161. old.
6. V. V. Mensikov (szerk.), *A klinikai kutatás laboratóriumi módszerei (Katalógus)*, Medicina, Moszkva (1987.), 216–217. old.
7. I. M. Korenman, *Fotometriai analízis. A szerves vegyületek meghatározására szolgáló eljárások*, Kémia, Moszkva (1975.).
8. *A Szovjetunió Állami Gyógyszerkönyve*, 2. kiadás, 11. kiadvány, Medicina, Moszkva (1989.), 30., 34. old.

Beérkezett: 2006.05.02.

## A COMPARATIVE STUDY OF THE ADSORPTION ACTIVITY OF MEDICAL SORBENTS

D. A. Markelov<sup>1</sup>, O. V. Nitsak<sup>1</sup>, and I. I. Gerashchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical University, Kiev, Ukraine;

<sup>2</sup> Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

A comparative study of the adsorption activity of some medical sorbents with respect to physiologically active substances with different molecular weights has been carried out. It is shown that Silix (Polysorb MP) exhibits greater ability to adsorb proteins in comparison to other sorbents. In contrast, the charcoal-based sorbents do not adsorb proteins, but have a high affinity to low- and medium-molecular-weight substances. The adsorption activity of Smecta in acid media is close to the activity of charcoals. Due to similar chemical properties, the Silix and Enterogel preparations demonstrate analogous adsorption characteristics.