

Введение Как рассматривалось ранее, в настоящее время активно используется энтеросорбция как простой, доступный, нетравматичный метод выведения избыточного количества веществ, поступающих в организм антропогенным путем. Для расширения сферы применения этого метода необходимо создание новых сорбентов, как селективных, так и универсальных [1]. Исследования последних лет показывают, что сочетание нескольких энтеросорбентов с различными механизмами сорбции позволяет повысить адсорбционную активность композиции. Основной целью создания комбинированных препаратов является повышение эффективности действия, получение новых свойств, ослабление или даже полное уничтожение побочного действия (использование антагонизма одних веществ, другими). Таким образом, научно обоснованное комбинирование компонентов в виде тех или иных лекарственных форм позволит обеспечить максимальный терапевтический эффект [2].

Нами рассматривались возможности получения комбинаций биополимерного сорбента с минеральным. На потребительском рынке представлены лишь несколько аналогичных комбинированных энтеросорбентов, куда входит биополимер. Одним из них является «Карбопект», содержащий активированный уголь, пектин яблочный и микрокристаллическую целлюлозу. Помимо «Карбопекта» на потребительском рынке представлен «Карбохит». Это комплекс самых эффективных сорбентов — пектина, хитозана и активированного угля. Именно их сочетание позволяет комплексу «Карбохит» оказывать более сильное комбинированное действие. То, что не захватывает уголь — сорбируют хитозан и пектин. Также разработан композит - сочетание лигнина с микрокристаллической целлюлозой и пектином. Увеличение сорбционной емкости достигается дополнительным введением в состав композиции с лигнином другого сорбента - аморфного высокодисперсного полимерного кремния диоксида (кремнезема) при определенной влажности и последовательности смешивания компонентов. При использовании микрокристаллической целлюлозы в качестве наполнителя не происходит блокирования сорбционного пространства и активной поверхности лигнина. При попадании внутрь организма человека таблетка рассыпается на две составные части - лигнин и микрокристаллическая целлюлоза. Разработан препарат с новыми свойствами при совместном использовании гидролизного лигнина или медицинского лигнина (полифепана) с молочным белком. При этом молочный белок не является лишь индифферентным стандартным наполнителем, а авторами настоящего изобретения выявлено, что он при взаимодействии с лигнином внутри человеческого организма обеспечивает проявление новых сорбционных свойств. Таким образом, в полученном комплексе наблюдаются новые свойства у известного энтеросорбента за счет иммобилизации молочного белка на гидролизном или медицинском лигнине (полифепане) и использовании полезными микроорганизмами желудочно-кишечного тракта свойств продуктов

метаболизма молочного белка, образующего желеобразную среду с кислотными свойствами [3-5]. Также создан полифункциональный сорбент, обладающий высокой сорбционной емкостью и специфичностью, получают сочетанием кремнезема с природным высокомолекулярным соединением - казеином. Казеин получают фракционированием молока в присутствии 1-2% раствора метилцеллюлозы в качестве осадителя (флокулянта). Использование казеина для модификации поверхности сорбента обусловлено наличием большого числа возможных центров связывания, расположенных в боковых радикалах аминокислот, входящих в состав казеина, которые могут участвовать в различных химических реакциях, будучи иммобилизованными, на сорбенте, что обеспечит его полифункциональность и специфичность. Выбор кремнезема обусловлен наличием на поверхности кремнезема силанольных групп, способных вступать в химическое взаимодействие с белковым комплексом казеина, а также его нетоксичностью и малым изменением объема гранул при изменении pH или ионной силы раствора [5]. Таким образом, в качестве одного из минеральных компонентов комбинированного энтеросорбента используют высокодисперсный кремнезем, медицинскую глину, активированный уголь. Однако, данные минеральные энтеросорбенты являются не специфичными энтеросорбентами и не предназначены для выведения избыточного количества металлов [1]. В результате патентного поиска нами сформирована программа эксперимента: подобрать комбинации минеральных (не использующихся для выведения избыточного количества металлов) и биополимерных (применяющихся для нормализации микроэлементного баланса в организме) энтеросорбентов с молочным продуктом- молочной сывороткой. В качестве доступных и дешевых минеральных энтеросорбентов нами выбраны высокодисперсный кремнезем, торговое название Полисорб и медицинская глина, торговое название Смекта. Рассмотрим особенности состава, структуры, физико-химических свойств выбранных минеральных сорбентов и молочной сыворотки для оценки возможности использования их в качестве компонентов создаваемого композита. Полисорб - неорганический, неселективный энтеросорбент. Внешне он представляет собой легкий белый порошок без запаха и вкуса. По химической природе Полисорб — высокодисперсный кремнезем (химическая формула SiO_2). Благодаря своим химическим свойствам, измельченный порошок кремния создает электрически заряженные коллоидные системы. Термически и светоустойчив. Не портится при длительном хранении, не подвергается микробной деструкции, однороден. Не растворяется в воде и органических растворителях. Средний размер частиц Полисорба 4-40 нм. Препарат гидрофилен, хорошо смачивается водой, образуя с ней суспензию. Существенной особенностью Полисорба является непористая структура. Во время синтеза Полисорб имеет вид непористых, почти сферических, частиц размером 0,09 мкм, которые со временем, за счет физико-химического взаимодействия

объединяются в агрегаты размером от 100 до 200 нм. Благодаря высокой дисперсности активная сорбционная поверхность составляет около 300 кв.м/г. Являясь неселективным энтеросорбентом, Полисорб легко связывает и выводит из организма различные токсиканты. Полисорб имеет скорость адсорбции - 1-4 мин, т.е. начинает свою работу через 2-4 мин. после приема. Смекта (активное действующее вещество - смектит диоктаэдрический) является лекарственным средством естественного происхождения. Это глинистый минерал, водный алюмосиликат, имеет слоистое строение, с частицами, размеры которых не превышают 0,01 мм. Частицы минерала состоят из элементарных пакетов, которые образуются из слоев алюмогидрокислых октаэдров. Плотная структура смектита, в отличие от других глинистых минералов, способствует тому, что молекулы воды и катионы металлов не могут войти в межпакетное пространство, поэтому минерал не набухает в воде, а также имеет низкую вместимость катионного обмена. Молочная сыворотка является побочным продуктом при производстве сыров, одним из продуктов сепарации молока, после его сворачивания или добавления кислых веществ. В зависимости от способа ее получения подразделяется на подсырную, творожную и техническую (казеиновую). Нами использовалась подсырная творожная сыворотка. Растворимость в воде при температуре 40°C составляет: сухой подсырной сыворотки 93-100%, сухой творожной нейтрализованной - около 20, частично обессахаренной сухой сыворотки 76-90%. Общее количество сухого вещества в молочной сыворотке составляет около 6,5%. Содержание молочной кислоты и лактозы зависит в основном от процессов биологического окисления. Содержание сывороточного белка также подвержено сезонным влияниям, увеличиваясь с 7,3% (в расчете на сухое вещество) в июне до 10% в октябре - ноябре. Белки молочной сыворотки — это глобулярные белки, представленные на 65 % β -лактоглобулином, на 25 % α -лактальбумином и на 8 % альбумином сыворотки крови. Кроме того, молочная сыворотка содержит лактозу, витамины и минеральные вещества, а также следы жиров. В таблице 5 приведен средний состав молочной сыворотки. Таким образом, молочная сыворотка является типичной биологической жидкостью, представляя собой сложную многокомпонентную матрицу, состоящую из воды, с растворенными в ней минералами и органической фракции (белки, углеводы, жиры и витамины). Это обстоятельство, а также доступность и дешевизна, делают молочную сыворотку идеальной основой подбираемых комбинаций [6]. Экспериментальная часть В предыдущих публикациях [7-10] нами приводились результаты оценки сорбционной емкости представителей каждого вида биополимерных энтеросорбентов: пектина, альгинатов, хитозана, хитина, микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). Установлено, что наибольшую эффективность продемонстрировал энтеросорбент Хитозан. Второе место по сорбционной ёмкости занимают хитин (энтеросорбент Микотон) и Цитрусовый пектин, третье

– МКЦ и Альгинат кальция. Таким образом, для создания результативных комбинаций, нами выбраны энтеросорбенты на основе биополимеров хитина и хитозана. Комбинации получали путем смешивания предварительно подготовленных растворов матрицы и того или иного биополимера, взятых в объемах однократного применения, рекомендуемых производителем. Таким образом, расчетные навески композитных материалов распределились в следующей пропорции: «Полисорб МП» 1 г, «Смекта» 3 г, «Хитозан» 0,45 г, «Микотон» 0,5 г. Затем, смешивая коллоиды минеральных сорбентов и биополимеров, были получены 6 вариантов комбинаций: 1 «Полисорб» + «Микотон», 2 «Смекта» + «Микотон», 3 «Полисорб МП» + «Микотон» + «Хитозан», 4 «Полисорб МП» + «Хитозан», 5 «Смекта» + «Микотон» + «Хитозан», 6 «Смекта» + «Хитозан». Навески комбинированных энтеросорбентов помещались в мерные колбы и заливались растворами металлов заданной концентрации, постоянно встряхивались на шуттель-аппарате в течение 1 часа, отстаивались в течение суток и отфильтровывались через беззольный фильтр «синяя лента». Полученные комбинированные энтеросорбенты перемалывались в ступке и взвешивались. Получившийся продукт представлял собой однородный порошок без инородных включений. Образец №4 имел белый цвет, а остальные образцы - темно коричневый (шоколадный) цвет. Затем определялся конечный объем фильтратов и, методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии, измерялись остаточные концентрации металлов в растворах. Результат пересчитывали на абсолютное количество адсорбированного металла по формуле: $Q_{me} = (C_1 \cdot V_1 - C_2 \cdot V_2) / m$, где C_1 , C_2 – концентрации металла до и после сорбции, мкг/мл; V_1 , V_2 – объемы растворов до и после сорбции, мл; m – масса сорбента (навеска), г. По полученным данным построены изотермы Ленгмюра: зависимости между количеством адсорбированного металла и равновесными концентрациями металла в растворах[11] Данные результатов экспериментов в таблице 1 и на рисунках 1-4. Таблица 1 - Эффективность сорбции металлов комбинированными энтеросорбентами в пересчёте на 1 г сорбента (мкг/г)

Сорбент	Cd	Zn	Fe	Cu
1 Полисорб + Микотон + молочная сыворотка	-6,72	-74,46	-0,29	11,727
1а	7,11	-57,08	8,39	26,203
1б	8,96	-28,46	25,32	39,641
1в	12,97	-26,44	47,22	52,138
2 Смекта + Микотон + молочная сыворотка	-1,04	-24,02	-3,28	6,080
2а	-2,30	-25,64	-7,04	13,40
2б	26	6,41	-4,02	8,88
2в	7,61	-1,77	14,22	25,07
3 Полисорб + Микотон + Хитозан + молочная сыворотка	3,22	5,05	6,09	6,57
3а	16,69	17,58	14,24	18,30
3б	19,51	25,58	21,90	26,75
3в	25,63	35,20	19,06	38,59
4 Полисорб + Хитозан + молочная сыворотка	0,99	4,34	4,80	3,717
4а	12,72	9,597	13,04	12,32
4б	46	9,35	18,08	21,40
4в	10,99	26,60	30,87	25,63
5 Смекта + Микотон + Хитозан + молочная сыворотка	2,11	2,31	3,70	4,82
5а	1,43	5,12	6,04	9,517
5б	11,39	14,94	14,46	15,87
5в	13,28	18,41	18,65	19,93
6 Смекта + Хитозан + молочная сыворотка	3,88	4,11	-2,98	5,77
6а	8,54	3,99	19,36	24,03
6б	27,77	34,85	29,71	38,39
6в	36,34	50,97	50,25	55,31

Рис. 1 - Изотермы сорбции Cd Рис. 2-

Изотермы сорбции Zn Рис. 3 - Изотермы сорбции Fe Рис. 4 - Изотермы сорбции Cu
Полученные изотермы сорбции металлов показали зависимость величины адсорбции от концентрации ионов металлов в растворах. По всем комбинациям установлено отклонение от классической изотермы адсорбции для всех четырех исследуемых металлов. Рассмотрим комбинацию

№1(Полисорб+Микотон+молочная сыворотка). Данная комбинация хорошо сорбирует железо (сорбционная емкость 48 мкг/г) и медь (сорбционная емкость 52 мкг/г), но совершенно неэффективна по отношению к кадмию и цинку. Анализ изотерм Ленгмюра показал отклонение от хода классической изотермы сорбции: наблюдается почти прямо пропорциональная зависимость между концентрацией ионов меди, железа в растворе и количеством сорбируемого металла. Для изотерм кадмия и цинка вначале характерна линейная форма, но при достаточно высоких концентрациях количество адсорбированного вещества не изменяется с повышением концентрации, кривая сходит на «плато» и становится почти параллельной оси абсцисс, что соответствует насыщению поверхности адсорбента молекулами адсорбируемого вещества. Комбинации №2 (Смекта +Микотон+молочная сыворотка) и №5

(Смекта+Микотон+Хитозан+молочная сыворотка) продемонстрировали невысокую эффективность по отношению ко всем исследуемым металлам. В диапазоне от 0,5 до 1 мг/ л количество адсорбированного вещества не изменяется с повышением концентрации (кривая параллельна оси абсцисс). Это объясняется тем, что Микотон и Хитозан хорошо сорбируют белки. А так как мы использовали молочную сыворотку, в составе которой до 1% белков, то биополимерная часть комбинации инактивируется сывороточными белками, препятствуя сорбции ионов металлов из раствора. В то же время, обладая высокими сорбционными способностями, при более высоких концентрациях металлов (в диапазоне от 1 до 1,5 мг/л) происходит насыщение монослоя, образование полимолекулярного слоя. При дальнейшем увеличении концентрации металлов адсорбция достигает своего предела. Если отдельно рассматривать комбинацию №5, то использование Сметы в сочетании с Микотоном и Хитозаном не дает возможности для получения хорошего комплексного энтеросорбента. Но если использовать вместо Сметы Полисорб, то мы получаем энтеросорбент с лучшими сорбционными свойствами, который хорошо сорбирует кадмий (сорбционная емкость 28 мкг/г), цинк (сорбционная емкость 36 мкг/г) и медь (сорбционная емкость 39 мкг/г). Так же нужно обратить внимание на тот факт, что комбинация №3 показывает худшие сорбционные свойства по отношению к железу. При этом, в начале диапазона концентраций соблюдается линейность сорбции (количество адсорбированного вещества растет пропорционально его концентрации в диапазоне от 0,5 мг/л до 1,5 мг/л), но в области высоких концентраций металлов происходит насыщение сорбента и, как следствие, ухудшение его сорбционных свойств (в диапазоне от 1,5 мг/л

до 2 мг/л). Это связано с тем, что при смешивании компонентов происходит заполнение сорбционно активных центров более сильных биополимеров (Хитозан, Микотон), более слабой в сорбционном отношении матрицей (Полисорб). Такой же эффект наблюдается у комбинации №4 (пористый биополимер Хитозан «забивается» Полисорбом) по отношению к ионам кадмия. Но так как Хитозан обладает высокими сорбционными способностями, то при более высоких концентрациях происходит образование полимолекулярного слоя и наблюдается усиление сорбции ионов металлов. И по всем остальным металлам данная комбинация показала не очень высокую эффективность сорбции. Лучше всех проявил себя комбинированный энтеросорбент №6, на начальном участке изотермы сорбции которого наблюдается прямо пропорциональная зависимость между концентрацией ионов металлов в растворе и количеством сорбируемого металла. На завершающем участке изотермы сорбция возрастает. Отчасти такая высокая сорбция объясняется наличием в комбинированном энтеросорбенте №6 биополимера Хитозана, обладающего высокой сорбционной эффективностью по отношению ко многим металлам. Но по сравнению с чистым энтеросорбентом «Хитозан», комбинированный продукт оказывается лучше, что объясняется наличием в энтеросорбенте Смекты. Пористая, листовидная структура смектита обеспечивает однородность смеси, распределяя Хитозан равномерно по всему объему композита, тем самым увеличивая сорбционную поверхность. Сравнив варианты наиболее эффективных комбинаций с лучшими из моносорбентов можно сделать вывод, что оптимальной сорбционной способностью по отношению к Cd, Fe, Cu обладает комбинация Смекта+Хитозан+молочная сыворотка, с эффективностью в 46,48% по сравнению с «Хитозаном» и 46,67% с «Микотоном». Сорбционная способность комбинации Полисорб+Микотон+Хитозан+молочная сыворотка чуть меньше (26,87%, 27,20% соответственно). Таким образом, из шести созданных комбинации энтеросорбентов, с различными механизмами сорбции наибольшей сорбционной емкостью по отношению к Cd, Fe и Cu обладает комбинация из Смекты и Хитозана с молочной сывороткой (№6). Эффективность сорбции этой комбинации выше на 46% по сравнению с чистым Хитозаном. Сорбционная способность комбинации Полисорб МП+Микотон+Хитозан также на 26% выше по сравнению с чистыми биополимерными энтеросорбентами. Разработанная нами технология получения комбинированных энтеросорбентов может применяться и для создания других, более эффективных комбинаций.