

文章编号: 1007-8827(2002)03-0011-04

沥青基球状活性炭的医用性能评价

吕春祥¹, 李开喜¹, 吕永根¹, 梁晓恽¹, 宋 燕¹,
凌立成¹, 王占仁², 国建琴²

(1. 中国科学院山西煤炭化学研究所, 山西 太原 030001; 2. 廊坊爱尔血液净化器材厂, 河北 廊坊 065000)

摘 要: 表征了沥青基球状活性炭的基本结构参数(如比表面积、孔容量、球形度、强度、重金属含量等),测定了其对应血液中典型中、小毒性分子的吸附性能(肌酐和 VB_{12})和溶血反应率,分析了以沥青基球状活性炭为吸附剂的人工炭肾的微粒释放量、热源和细菌含量,并进行临床试验。结果表明:沥青基球状活性炭球形度好,强度高,具有良好的广谱吸附性能,对血液中典型的中、小毒性分子吸附能力强,重金属含量低,溶血率低,微粒释放量少,无热源、无菌,血液灌流临床试验效果满意,可以作为人工炭肾的吸附剂。

关键词: 沥青基球状活性炭; 吸附; 溶血反应; VB_{12} ; 肌酐

中图分类号: TQ 424.1⁺9 R 459.5 **文献标识码:** A

1 前言

1964 年希腊学者 Yatzidis 首次用活性炭灌流治疗安眠药中毒,显著降低了血液中药物浓度,开创了利用活性炭净化血液的先河。但是,活性炭释放的微粒引起血管栓塞,不规则的表面造成一定的溶血反应,这些副作用严重限制了其临床应用。直到 20 世纪 80 年代中期,活性炭的高档产品——沥青基球状活性炭(Pitch-based spherical activated carbon,以下简称 PSAC)问世,为血液净化奠定了物质基础。

PSAC 具有杂质灰份含量低、机械强度高、孔径分布易控、比表面积大、吸附性能好、球形度好、表面光滑等一系列优良性能,成为一种较为理想的医学和生理活性吸附材料,尤其是在血液净化方面,性能更为优越。PSAC 用作血液灌流的人工炭肾吸附材料,治疗急慢性肾功能衰竭等疾病,利用人工炭肾对吸毒者进行戒毒治疗也取得了满意的效果^[1,2];通过对 PSAC 孔结构和化学结构的有效控制,使人工炭肾赋予强的吸附中大分子的功能,是治疗高血脂、高胆固醇等富贵病的有效途径;PSAC 还可作口服抗糖尿病药物、抗肾病综合症药物、促红细胞生成素抗贫血作用的增强剂;PSAC 还可用于选择性排除抗体、生物体液电化学解毒及生物电极材料等方面。

日本在 PSAC 研究、开发和生产上垄断亚洲市

场,拒绝出口给中国原料 PSAC,而推销价格昂贵的血液净化器,国内生产血液净化器的厂家成为无米之炊。本研究工作对中国科学院山西煤炭化学研究所研制的 PSAC 进行生物性能和医学性能评价^[3-5],为 PSAC 的临床应用提供依据。

2 实验

2.1 原料 PSAC

以煤焦油为原料,经过调制高软化点沥青、加致孔剂改性、悬浮法成球、空气氧化稳定化、水蒸气活化等工艺制得。

2.2 比表面积和孔结构参数测定

采用美国麦克公司 ASAP2000 组合型表面积孔结构测定仪,以 N_2 为吸附质,在液氮温度(77 K)下进行吸附,按照 BET 法计算比表面积,由 t -plot 计算微孔孔容,由相对压力为 0.95 时的氮气吸附值计算总孔容,总孔容与微孔孔容之差为非微孔孔容。

2.3 强度

按 GB7762-87 活性炭强度测定方法,由中国兵工总公司新华化工厂研究所测定。

2.4 球形度

在显微镜下测定的沥青球的最小直径和最大直径之比,取 100 个球的平均值。

收稿日期:2002-06-26; 修回日期:2002-07-26

基金项目:国家高技术研究和发展项目(863-715-002-0192),国家自然科学基金(50072036)和中国科学院重点基金项目。

作者简介:吕春祥(1966-),男,山西代县人,研究员,1990 年清华大学化工系毕业,一直从事炭材料的研究工作。

2.5 重金属(Pb)含量

根据 GB/T14233.1-93、《中华人民共和国药典》1995 年版二部葡萄糖注射液项下的规定,由原子发射光谱仪测定。

2.6 吸附性能评价

2.6.1 肌酐吸附率

根据廊坊爱尔血液净化器厂 Q/LAXJ01-1996 标准,配置 100 mg/L 浓度的肌酐水溶液,PSAC 与溶液的比例为 1 g/5 mL,在恒温(37 ±1) °C下静置 2 h,沥出溶液,用 7550 分光光度计在 235 nm 测定其浓度,计算吸附量。

2.6.2 VB₁₂吸附率

根据廊坊爱尔血液净化器厂 Q/LAXJ01-1996 标准,配置 25 mg/L 浓度的 VB₁₂ 水溶液,PSAC 与溶液的比例为 1 g/5 mL,在恒温(37 ±1) °C下静置 2 h,沥出溶液,用 7550 分光光度计在 361 nm 测定其浓度,计算吸附量。

2.7 微粒释放量

根据《中华人民共和国药典》1995 年版二部附录 XC《注射液中不溶性微粒检测法》规定,将 PSAC 制成人工炭肾,以 2 000 mL 生理盐水以 50 mL/min~100 mL/min 速率淋洗,用四通道微粒释放仪分别测定 10 μm、25 μm 以上的颗粒,由廊坊爱尔血液净化器厂测定。

2.8 急性毒性试验

根据 GB/T14233.1-93 全身毒性试验方法,以小白鼠为试验体。供试液按 Q/LAXJ01-1996(5.2.1) 标准配置,取 PSAC 16.5 g,用 300 mL 生理盐水冲洗后,加入 85 mL 生理盐水灌注满,在(37 ±1) °C水浴中静置 24 h,然后稀释至 100 mL,在压力蒸汽灭菌器内 115 °C下灭菌 30 min,静置 2 h 后使用。以 50 mL/kg 尾静脉注入小白鼠体内,注射速度为

0.1 mL/s。与注射空白对照液体体积分数为 0.9 % 的生理盐水的小白鼠进行比较,观察 4 h、24 h、48 h、72 h 的状态。由山西省药品检验所测定。

2.9 溶血反应试验

根据 GB/T14233.1-93 溶血试验方法,以新西兰大白兔为试验体。由家兔心脏采血 20 mL,加质量分数为 2 %的草酸钾 1 mL 制备新鲜抗凝血,取 8 mL 该血液加 10 mL 灭菌生理盐水稀释待用。在三组试管中分别加入供试品、阴性、阳性对照样品,分别为 5 g PSAC 加 10 mL 生理盐水、10 mL 生理盐水、10 mL 蒸馏水,在(37 ±1) °C水浴中静置 30 min 后,每个样品加入稀释的兔血 0.2 mL,继续恒温 60 min,倒出液体离心 5 min(2 500 r/min),吸取清液,用分光光度计在 545 nm 出测定吸光度,三种样品的平均吸光度分别为 A、B、C,溶血率(%) = [(A - B)/(C - B)] × 100 %。由山西省药品检验所测定。

2.10 细菌数

由廊坊爱尔血液净化器厂制成 YTS-150 炭肾,由国家药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心检测。

2.11 热源

由廊坊爱尔血液净化器厂制成 YTS-150 炭肾,由国家药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心检测。

2.12 临床试验

由青岛大学医学院附属医院进行。

3 实验结果

3.1 PSAC 的结构参数

几种 PSAC 的结构参数如表 1 所示。

由表 1 可见,PSAC 随着比表面积的增加,微孔

表 1 不同 PSAC 的结构参数

Table 1 Structure parameter of PSAC

No.		1	2	3	4	5
Specific surface area	A/m ² g ⁻¹	683	871	1 042	1 379	1 452
Total pore volume	U/mL g ⁻¹	0.33	0.43	0.52	0.64	0.74
Micropore volume	U/mL g ⁻¹	0.28	0.35	0.38	0.37	0.35
Mesopore volume	U/mL g ⁻¹	0.05	0.08	0.14	0.27	0.39
Hardness	%	85	85	97	98	97
Particle size	D/mm	0.40~1.00	0.45~1.00	0.45~1.00	0.45~1.20	0.45~1.00
Sphericity		0.94	0.96	0.96	0.94	0.94
pH		5~7	6~7	6~7	6~7	6~7
Ash	w/%		0.6	0.2	0.43	0.15
Content of heavy metal ion (P _b)	w/10 ⁻⁶		0.016		0.019	0.036

孔容并非递增,当比表面积到一定值时,微孔孔容减小,非微孔孔容迅速增大。这是因为,活化反应初期形成微孔,随着反应的进行,微孔逐步扩大,宏观表现是比表面积和微孔孔容增大。随着活化程度的加深,微孔扩大直至互相贯通,部分微孔发展成为中孔,中孔孔容增大,微孔孔容可能减小。

由表1还可看出,PSAC浸出的重金属含量极低,远低于医用标准 5×10^{-6} 。

表2 PSAC的吸附性能

Table 2 The adsorption property of PSAC

No.		Standard *	1	2	3	4	5
Adsorption capacity to VB ₁₂ w/ %	Not coated		52.4	62.0	82.3	84.7	84.6
	Coated	> 60	4.0	22.0	47.6	72.7	83.4
Adsorption capacity to creatinine w/ %	Not coated		96.1	95.4	97.2	98.1	99.3
	Coated	> 60	75.0	79.2	93.5	93.0	92.8

* The serviceability standards were offered by Aier Blood Purification Apparatus Factory.

由于PSAC为微孔型活性炭,包膜材料附着在球表面微孔出口,一定程度上减小了孔径,阻碍了被吸附分子的进入,降低了吸附能力,这种影响对孔径极小的微孔和尺寸较大的被吸附分子更加明显。当非微孔孔容达到一定程度时,中大孔孔径已经足够大,对于大部分中大孔而言,包膜对孔径的影响微乎其微,已不足以影响其对中分子的吸附。因此,当中孔孔容达到一定量时,包膜对吸附性能的影响减弱。

由于VB₁₂分子尺寸大于肌酐分子,因此,包膜对PSAC吸附VB₁₂的影响大于吸附肌酐的影响。

包膜虽然影响PSAC对某些分子的吸附,但是限制了PSAC微粒的脱落,提高了强度,同时改善了PSAC的表面化学环境,增强了其与带有一定官能团的分子的亲和力,有望增强选择吸附性能。

肌酐和VB₁₂在一定程度上代表了血液中小、中分子毒性物质。No. 4、No. 5 PSAC对这两种物质有优良的吸附性能,显示出活性炭优良的广谱吸附性。

3.3 PSAC的溶血率

No. 4、No. 5 PSAC的溶血反应结果见表3。

可见, No. 4、No. 5 PSAC的溶血率远低于5%的标准。因为PSAC表面光滑,且呈现化学惰性,血液在其表面停留时间极短,因此无溶血反应发生。

表3 PSAC的溶血率

Table 3 The homolysis ratio of PSAC

Sample	No. 4	No. 5
Homolysis ratio %	2.06	0.9733

3.2 PSAC的吸附性能

PSAC的吸附性能如表2所示。

由表2可见:(1)随着比表面积的增加,PSAC对VB₁₂和肌酐的吸附性能逐步增强;(2)包膜后PSAC对VB₁₂和肌酐的吸附性能降低,比表面积越小,吸附性能降低的幅度越大;(3)当中孔孔容达到一定量时,包膜对吸附性能的影响减弱;(4)包膜对VB₁₂吸附性能的影响强于肌酐。

3.4 PSAC微粒释放分析

表4为两种PSAC微粒释放结果。

表4 PSAC微粒释放结果

Table 4 The particle number released from PSAC

	Standard *	No. 4	No. 5
Particle number released $\leq 10 \mu\text{m}$	20	14.6	4.0
$N/n \text{ mL}^{-1} \leq 25 \mu\text{m}$	2	1.0	0.2

* The serviceability standards were offered by Aier Blood Purification Apparatus Factory.

由此可见,这两个样品的强度较高,微粒释放量符合输液标准。

3.5 PSAC热源、细菌含量分析

以No. 5 PSAC为吸附剂制成人工炭肾,经检测无热源、无菌。因为PSAC在950℃~980℃下炭化、活化,已经成为非常纯净的炭,再经过炭肾制备过程中酸、碱、乙醇、去离子水洗涤,Co₆₀杀菌,无热源、无菌。

3.6 PSAC的临床试验

以No. 5 PSAC为吸附剂制成的人工炭肾10支,抢救汞中毒者2人,砷中毒者1人,有机磷中毒者1人及安定中毒这2人,皆治疗痊愈,无毒副作用。证明以PSAC为吸附剂制备的炭肾具有稳定可靠的解毒疗效。

4 结论

沥青基球状活性炭球形度好,强度高,具有良好的广谱吸附性能,对血液中典型的中、小毒性分子吸

附能力强,重金属含量低,溶血率低,微粒释放量少,无热源、无菌,血液灌流临床试验效果满意,可以作为人工炭肾的吸附剂。

致谢:本研究工作得到山西省药品检验所、中国兵工总公司新华化工厂研究所、国家药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、青岛大学医学院附属医院的帮助,特此表示感谢。

参考文献:

- [1] 于宗周. 现代血液净化疗法[M]. 武汉:湖北科学出版社, 1986. 276-278.
(YU Zong-zhou. Modern Blood Purification Remedy[M]. Wuhan: Hubei Science Press, 1986. 276-278.)
- [2] 邓欢,郭贤权,何炳林. 神经毒品解毒和戒瘾的新疗法——血液灌流疗法[J]. 离子交换与吸附, 1997, 13(5): 532-540.
(DENG Huan, GUO Xian-quan, HE Bing-lin. A new therapy for the detoxication and abstinence of narcotic drugs: hemoperfusion[J].

Ion Exchange and Adsorption, 1997, 13(5): 532-540.)

- [3] 宋燕,凌立成,乔文明,等. 沥青基球状活性炭对肌酐及维生素 B₁₂ 吸附行为的研究[J]. 新型炭材料, 1998, 13(4): 19-22.
(SONG Yan, LING Li-cheng, QIAO Wen-ming, et al. Adsorption behavior of creatinine and vitamin B₁₂ on the surface of pitch based spherical activated carbon [J]. New Carbon Materials (Chinese), 1998, 13(2): 19-22.)
- [4] 刘植昌,凌立成,吕春祥,等. 沥青基球状活性炭对胆红素吸附性能的初步研究[J]. 新型炭材料, 1999, 14(2): 44-48.
(LIU Zhi-chang, LING Li-cheng, LU Chun-xiang, et al. Preliminary study on the bilirubin adsorption property over pitch-based spherical activated carbon[J]. New Carbon Materials (Chinese), 1999, 14(2): 44-48.)
- [5] 吕春祥,刘春林,乔文明,等. 溶剂处理对沥青球氧化稳定性的影响研究[J]. 新型炭材料, 2001, 16(1): 15-18.
(LU Chun-xiang, LIU Chun-lin, QIAO Wen-ming, et al. Influence of solvent immersion on the oxidative stabilization of pitch spheres [J]. New Carbon Materials (Chinese), 2001, 16(1): 15-18.)

THE MEDICAL PERFORMANCE OF PITCH BASED SPHERICAL ACTIVATED CARBON

LU Chun-xiang¹, LI Kai-xi¹, LU Yong-gen¹, LIANG Xiao-yi¹, SONG Yan¹,
LING Li-cheng¹, WANG Zhan-ren², GUO Jian-qin²

(1. Institute of Coal Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Taiyuan 030001, China;

2. Aier Blood Purification Apparatus Factory, Langfang 065000, China)

ABSTRACT: The basic structural parameters of pitch-based spherical activated carbon (PSAC) were characterized, such as specific surface area by BET model, total pore volume, micropore and mesopore volume, sphericity, hardness and content of heavy metal ions. Its adsorption capacity to creatinine and vitamin B₁₂, which are typical small and medium toxic molecules in blood, were measured. Hemolysis ratio, number of particles released, pyrexia source and germ count in a man-made kidney made of PSAC were checked. The results showed that PSAC had many excellent properties such as high hardness, large adsorption range, good adsorbing ability to typical toxic molecules in blood, low content of heavy metal ions, low hemolysis ratio, few released particles and no pyrexia source and germs. Satisfactory results have been obtained in clinical experiments for blood purification, which show that PSAC can be used as an adsorbent for a man-made kidney.

KEY WORDS: Pitch-based spherical activated carbon; Adsorption; Hemolysis; Vitamin B₁₂; Creatinine

Foundation item: High-tech Research and Development Program of China (863-715-002-0192), National Natural Science Foundation of China (50072036) and the Key Foundation of Chinese Academy of Sciences.

Author introduction: LU Chun-xiang (1966-), male, Professor, graduated from Department of Chemical Engineering Tsinghua University in 1990, engaged in the research work of carbon materials. E-mail: carbon@public.ty.sx.cn