

Estudio comparativo del carbón activado M1 de producción nacional para su uso como antídoto

Carlos A. Rey Mafull, Julio César Llopiz* y Alberto Iglesias.**

Instituto de Materiales y Reactivos, Calzada de Zapata y Calle G, El Vedado, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana. Correo electrónico: mafull@imre.oc.uh.cu. *Facultad de Química, Universidad de la Habana. **Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

Recibido: 4 de noviembre de 2006. Aceptado: 26 de enero de 2007.

Palabras clave: carbón activado, fenobarbital, Langmuir, isoterma.
Key words: activated carbon, phenobarbital, Langmuir, isotherms.

RESUMEN. Se caracterizan y comparan tres carbones activados USPXX Norit (Holanda), RPCh (China) y M1, en cuanto a: propiedades físico químicas, adsorción de CO₂ a 273 K y de fenobarbital *in vitro* de fluidos gástrico e intestinal simulados (FGS y FIS). Los dos primeros son patrones de importación usados como antídotos en hospitales del país en pacientes intoxicados por medicamentos o drogas. M1 es de producción nacional. La selección del fenobarbital se fundamentó en su elevada incidencia en eventos toxicológicos tanto en Cuba como internacionalmente. El estudio de las propiedades físico químicas avalan que los tres carbones activados cumplen con las normas establecidas por la *United States Pharmacopeia 27*. Para el análisis textural y termodinámico del área microporosa se empleó CO₂ a 273 K, cuyos datos experimentales fueron procesados empleando el modelo de *Dubinin - Radushkevich*. Los parámetros de este modelo confirman la semejanza textural microporosa de estos materiales. Por otra parte, los calores y entropías diferenciales de adsorción reportan mayor similitud termodinámica entre M1 y RPCh. Mediante el modelo de *Langmuir*, en su forma lineal (coeficientes de correlación > 0,999), fueron procesadas las isoterma de adsorción de fenobarbital, con lo que se determinó que las K₂ (capacidad de adsorción) en FGS y FIS difieren significativamente ($\alpha = 0,05\%$) siendo la K_{2FGS} > K_{2FIS} lo que demuestra que el fenobarbital es mejor adsorbido en su estado molecular no disociado. Respecto a K₁ (coeficiente de afinidad) no fue significativa ($\alpha = 0,05\%$) la diferencia encontrada. La energía libre de Gibbs ($\Delta G < 0$) confirma la espontaneidad de la adsorción de fenobarbital en FGS y FIS. Teniendo en cuenta estos resultados M1 pudiera ser un posible candidato para su uso como antídoto.

ABSTRACT. Three activated carbons were studied USPXX, RPCh and M1. The following aspects were taken into account: physicochemical characterization, CO₂ adsorption at 273 K and phenobarbital adsorption *in vitro* from simulated intestinal and simulated gastric fluids (SIF and SGF) USPXX and RPCh are materials available for use as antidotes in the National Health Public System in case of acute intoxicated patients by drugs overdoses. M1 is an activated carbon of national production. Phenobarbital was selected because of high toxicological incidence in Cuba as internationality. Physicochemical analyses reported indicate that these activated carbons are according, to USP 27 pharmacopeia parameters. Data were processed according to *Dubinin-Radushkevich* model for CO₂ adsorption isotherm data. It is demonstrated that the characteristic adsorption energy and limiting amount filling the micropores found in M1 are in agreement with both standards (USPXX and RPCh); it supports the resemblance in the textural micropores structure. Determination of the differential heat and differential entropy of adsorption in function of coverage degree (N_a/N_M) allowed to establish a better thermodynamic similitude between M1 and RPCh than USPXX. All isotherms were analyzed by the *Langmuir* model during the adsorption of phenobarbital. The correlation coefficients (r^2) obtained from the linear treatment in all cases were higher than 0,999. These materials differ ($\alpha = 0,05\%$) mainly in their K₂ (adsorption capacity) where K_{2SGF} > K_{2SIF} indicating

that phenobarbital molecules is better adsorbed in SGF than SIF. However, regarding to K₁ substantial differences ($\alpha = 0,05\%$) were not found. The variation of the free Gibbs energy ($\Delta G < 0$), in all cases, explained the spontaneous character of the adsorption process in SIF and SGF. By results obtained M1 could be selecting as antidote in toxicology events.

INTRODUCCION

Si bien la historia contempla que los primeros estudios sobre carbón activado, desde el punto de vista investigativo comenzaron en 1800, no fue hasta 1980 que se establecieron estudios sistemáticos en el área de la investigación toxicológica.¹

El empleo del carbón activado para adsorber drogas ingeridas en sobredosis por humanos es conocido sólo en su sentido más amplio. Repetidas dosis (diálisis gastrointestinal) evitan la absorción de los tóxicos a la circulación enterohepática y su consiguiente paso al torrente sanguíneo. Pero las interacciones *in situ* que tienen lugar entre este material y los fármacos no están bien esclarecidas aún.²⁻¹²

Las experiencias en el estudio clínico (*in vivo*), de la aplicación del carbón activado, a pacientes o voluntarios en hospitales o centros de toxicológicos corroboran su uso pero, limitan la explicación del por qué y el cómo ocurre el proceso de adsorción. Sin embargo, el estudio *in vitro* o preclínico, que es parte del presente trabajo, permite bajo determinadas condiciones, establecer una línea base del comportamiento del

fármaco (fenobarbital) y su relación con determinado adsorbente (carbón activado), proyectando el escenario de acción a partir del uso fluidos gástrico e intestinal simulados (FGS y FIS).¹³⁻¹⁸

Todo lo anterior impone tres factores que son determinantes: elevada pureza química del material, rápida cinética de adsorción y elevada capacidad de adsorción, lo que en cierta manera incide en la mejoría del estado de gravedad conque llegar un paciente al centro de atención toxicológica.

La búsqueda de un antídoto en toxicología no pretende la adsorción selectiva, sino la capacidad versátil de adsorción de estos adsorbentes (carácter universal). O sea, que un mismo material sea capaz de retener la mayor cantidad y variedad de medicamentos o drogas. Ejemplo de ello son el USP XX Norit y RPCh cuya efectividad ha sido probada experimental y clínicamente con más de 100 medicamentos.

La importancia que reviste contar con materiales adsorbentes de este tipo viene dado por el auge, que desde hace algunos años, ha tomado la intoxicación por medicamentos en el mundo. Subrayando en este aspecto, el consumo de psicofármacos con una tendencia a crecer anualmente. Algunos factores de riesgo a considerar que favorecen esta tendencia son: a) el aumento del arsenal de medicamentos en el mercado, lo cual ha pasado a ser un dominio público, escapándose en ocasiones del control médico, b) la automedicación, provoca que los medicamentos sean utilizados de forma inadecuada c) el uso indiscriminado en el que incurren ciertas personas hacen que en los hogares aparezcan en cantidades apreciables medicamentos sobre los que no se tiene un estricto control, ni se toman las más elementales medidas de seguridad.¹⁹

Cuba no escapa de estos problemas. Durante el período 2001-2005 se consultaron al Servicio de Información de Urgencias del Centro Nacional de Toxicología 16 468 casos intoxicados. De los pacientes tratados, el 90 % fueron asistidos por tratamiento con carbón activado, de estos 5 209 (31,6 %) estuvieron relacionados con intoxicaciones agudas medicamentosas. Dentro de los agentes involucrados los psicofármacos predominaron con 59,3 %. Siendo los de mayor incidencia los ansiolíticos (35,3 %), seguido de los anticonvulsivantes (29,6 %). De estos últimos, la carbamazepina y el

fenobarbital resultaron los dos medicamentos de mayor incidencia en las intoxicaciones con un 95 % de los casos.¹⁹

De estos dos psicofármacos, se seleccionó el fenobarbital por presentar un tiempo prolongado de vida media de 110 h para su eliminación, lo que determina que aquellos pacientes que lo ingieran en sobredosis pueden estar sometidos a un estado de coma prolongado. La mínima concentración plasmática del fármaco que se ha visto asociada a sobredosis mortal ha sido 60 mg/L. En asociación con alcohol y otros depresores del Sistema Nervioso Central. La muerte se produce a dosis inferiores a las que producen sueño. Es el prototipo del grupo de barbitúricos que poseen actividad antiepiléptica específica.

Otras estadísticas revelan que el 70 % de intoxicaciones en EE. UU. se debe al consumo de psicofármacos y el 2 % de la mortalidad por sobre dosis se debe a los barbitúricos. En Valencia el 1,2 % de los ingresos hospitalarios está relacionado con esta etiología. En Inglaterra, a los barbitúricos le corresponde el 22 % de las intoxicaciones medicamentosas agudas y la mortalidad es de 0,5 a 1 %. En países como Suiza, Brasil y Argentina, las intoxicaciones medicamentosas también representan la primera causa de consultas a los servicios de información toxicológica.²⁰⁻²¹ Del mismo modo, en Argentina los grupos farmacológicos de mayor incidencia son los psicofármacos (ansiolíticos) y los anticonvulsivantes. En Suiza el porcentaje más elevado de intoxicados por medicamentos lo constituyen los adultos; sin embargo, en Brasil el principal grupo involucrado en estos eventos fue el de 1 a 4 años.¹⁹⁻²¹

Todo lo antes expuesto evidencia la importancia de encaminar trabajos investigativos enfocados a lograr productos netamente cubanos capaces de dar frente a tales situaciones en el país, de ahí, que el objetivo principal de esta investigación fuera caracterizar (*in vitro*) un carbón activado de producción nacional que reuniera las condiciones tanto de pureza química como adsorptivas suficientes para su uso como antídoto y comparar sus resultados con dos patrones internacionales avalados para estos fines.

MATERIALES Y METODOS

Análisis físico químicos

Basados principalmente en las normas²² de la USP-27 se determina-

ron los componentes inorgánicos asociados a la ceniza de estos materiales empleando para ello análisis por ICP AES y absorción atómica, así como el poder de adsorción puntual (alcaloides, azul de metileno, yodo y melaza).^{22,23} Otros análisis de interés fueron: elementos no carbonizables, humedad y pH.²³

Disoluciones de fenobarbital

Los fluidos simulados: intestinal y gástrico (FIS y FGS) se prepararon según la United States Pharmacopeia, volumen XXI con fenobarbital sódico (de producción nacional) como se describe a continuación:

FIS: 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua destilada y adicionar 190 mL de NaOH 0,2 mol/L para preparar 1 L y ajustar a pH = 7,5. La concentración de fenobarbital empleada en este caso fue de 2 g/L. No se empleó pancreatina.

FGS: Disolver 2 g de NaCl en 7 mL de HCl concentrado y enrazar a 1 L con agua destilada ajustando la solución a pH = 1,2. La concentración de fenobarbital empleada en este caso fue de 1 g/L. No se empleó pepsina. Para el ajuste de las curvas de calibración se empleó un espectrofotómetro (PYE UNICAM 2610 UV/VIS). La densidad óptica de todas las muestras fue determinada empleando una absorbancia máxima de 254 nm.

Carbones activados

El carbón USPXX Norit (comercial) (Norit, Holanda) es por excelencia el material antídoto usado en Cuba por más de 25 años. RPCh (Republica Popular China) es un carbón (a prueba). M1 es un material representativo de un lote (100 kg) de producción de la planta industrial de producción de carbón activado (600 t/año), Baracoa, Guantánamo. El proceso de activación que se realiza en esta planta es por gasificación parcial (activación física) con vapor de H₂O y CO₂. Posteriormente, M1 es purificado por lixiviación ácido-base a escala de planta piloto.

Modelo de Langmuir

El número de lugares en una superficie, en los cuales pueden ubicarse las moléculas del adsorbato es limitado. En otras palabras, la concentración C_a en una capa monomolecular puede ser aumentada sólo hasta cierto límite K₂ (mg/g) en donde todos los lugares aptos para la adsorción de la sustancia dada ya están ocupados. La ligazón con el adsorbente puede ser,

en este caso, tanto física como química, pero lo suficientemente fuerte para que la molécula no se desplace por la superficie. En este caso, se observa una adsorción localizada. Partiendo de lo anterior y otras consideraciones, *Langmuir*^{13,16,18,23-26} dedujo la ecuación de la isoterma de adsorción para este sistema, como se puede expresar a continuación:

$$\left[\frac{X}{M} \right] = \frac{(K_1 \cdot K_2 \cdot C_{eq.})}{1 + K_1 \cdot C_{eq.}} \quad (1)$$

$$\left[\frac{C_{eq.}}{\frac{X}{M}} \right] = \frac{1}{K_1 \cdot K_2} + \frac{C_{eq.}}{K_2} \quad (2)$$

- (1) Forma no lineal.
(2) Forma lineal.

donde:

X/M cantidad de adsorbato adsorbido (mg/g de adsorbente).

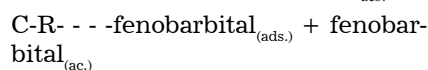
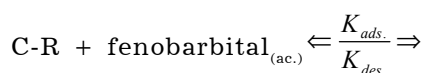
K_1 coeficiente de afinidad (mL/g).

K_2 constante relacionada con la capacidad máxima de adsorción (mg/g de adsorbente).

$C_{eq.}$ expresa la concentración de adsorbato en equilibrio (mg/mL).

La isoterma de *Langmuir* tiende a un límite de adsorción, que puede interpretarse en términos de recubrimiento completo de la superficie por una cantidad de adsorbato en monocapa (K_2). Para la adsorción en monocapa se debe suponer también que la superficie del adsorbente es homogénea y que la $\Delta H_{ads.}$ es constante y que no varía con el grado de recubrimiento.

Bajo estas condiciones, un equilibrio de adsorción química puede tratarse de modo análogo a un equilibrio químico en un sistema homogéneo.



donde:

$K_{ads.}$, $K_{des.}$ constantes cinéticas de los procesos de adsorción y desorción.

C-R representa un centro activo en la superficie del carbón activado.

Bajo condiciones de equilibrio las velocidades en ambos sentidos son iguales ($v_{ads.} = v_{des.}$), lo que conduce a que el grado de recubrimiento sea igual a la razón siguiente:

$$\varphi = \frac{N_{ads.}}{K_2}$$

donde:

$N_{ads.}$ en cada punto de la isoterma (mg/g). Si

$$K_1 = \frac{K_{ads.}}{K_{des.}} K_{eq.}$$

esta puede interpretarse como la constante de equilibrio (también constante de afinidad) del proceso de adsorción a una temperatura dada y esta relacionada con la variación de la energía libre de Gibbs (ΔG) a través de la expresión siguiente:

$$\Delta G = -RT \cdot \ln(K_1) \quad (3)$$

donde:

R constante universal de los gases [8,31 J/(mol · K)].

T temperatura absoluta (K) en el proceso de adsorción.

Isoterma de adsorción de fenobarbital en disolución

Se realizaron 10 corridas experimentales con tres repeticiones por punto para cada tipo de c.a. tanto en FGS como en FIS. Las cargas (o pesadas) de carbón en polvo se adicionaban a diferentes erlenmeyers de 50 mL previamente preparados con disolución FIS o FGS más fenobarbital. Simultáneamente, se corrían en paralelo 10 muestras, alternando aleatoriamente las parejas de carbonos según terminaba la corrida.

Para la agitación de las muestras se empleó un agitador Sakura UP 10B y para mantener la condición isotérmica [$37 \pm 0,1$ °C], un baño termostático sexológico (RETOMED BS-02). Las disoluciones tratadas con carbón se filtran en filtros de microporos Sartorius. Se tomó una alícuota de cada filtrado para la medición en el espectrofotómetro PU 8610 UV/visible. Para garantizar que las concentraciones del licor filtrado correspondieran con las del equilibrio, los carbonos se dejaban en contacto con la disolución FIS o FGS más fenobarbital durante 40 min.

Los resultados fueron procesados por el modelo de *Langmuir*. Los parámetros característicos de este modelo se determinaron a partir de su forma lineal, mediante una gráfica de $C_{eq.}/(X/M)$ versus $C_{eq.}$ con la que se obtuvo una línea recta de cuya pendiente se calculó K_2 y del intercepto con la ordenada, K_1 .

Isoterma de adsorción de CO₂

Las isotermas se obtuvieron en un equipo analizador de superficies ASAP 2010 System (Micromeritics) según el procedimiento de operación del equipo.²⁷

Modelo de Dubinin - Radushkevich

Las isotermas de CO₂ (Tipo I)²⁸ obtenidas se ajustaron por el modelo de *Dubinin y Radushkevich*²⁹ de un solo término desarrolladas sobre la base del llenado volumétrico de los microporos (TLLVM) que describe satisfactoriamente la adsorción de vapores en sólidos microporosos, a temperaturas por debajo de la crítica del adsorbato. El desarrollo de esta teoría se basa en el concepto de curva característica y potencial de adsorción de *Polanyi* ($\partial E/\partial T = 0$)^{25,26} para describir la adsorción en microporos estableciendo la relación fundamental de la teoría que es la ecuación de *Dubinin-Radushkevich*. Y que se expresa en la ecuación siguiente:

$$N_a = N_M \exp \left[- \left(\frac{G}{E_o} \right)^n \right]$$

donde:

N_a es la cantidad adsorbida en los microporos a la presión de equilibrio (P_e).

N_M adsorción máxima en los microporos (mmol/g).

E_o Energía característica de adsorción (J/mol).

n parámetro empírico que depende de la estructura del adsorbente y del adsorbato utilizado (para carbonos activados $n = 2$).

G energía libre de Gibbs.

Al representar la ecuación en su forma logarítmica en un sistema de ejes coordenados, se obtiene una línea recta de cuyo intercepto con la ordenada se calcula la N_M y de su pendiente la E_o .

$$\ln N_a = \ln N_M - \left(\frac{R \cdot T}{E_o} \right)^2 \cdot \left(\ln \frac{P_v}{P_e} \right)^2 \quad (5)$$

donde:

R constante de los gases [8,31 J/(mol · K)].

P_v presión de vapor del CO₂.

T Temperatura absoluta (K).

P_e Presión de equilibrio del CO₂.

Una vez calculada la adsorción máxima y la energía característica, el radio medio de los microporos y el volumen de microporos se determinan por las expresiones siguientes:

$$R_g = \frac{K}{E_o} \quad (6)$$

$$V_p = N_M \cdot V_M \quad (7)$$

donde:

R_g radio de giro (nm).

V_p volumen de poro (cm³/g).

K 14,8 (kJ nm/mol).

V_M volumen molar del CO₂ (47,9 cm³/mol).

La concepción del llenado de microporos lleva a la definición de cantidad límite o máxima de adsorción (N_M), la cual corresponde a la adsorción de un vapor a una presión igual a su presión de vapor saturado (P_v). La cantidad N_M depende de la temperatura y esa dependencia es a través del coeficiente térmico de adsorción máxima α , el cual es prácticamente constante en un intervalo amplio de temperatura:

$$\alpha = - \frac{1}{N_m} \cdot \frac{dN_M}{dT} = - \frac{d \ln N_M}{dT} \quad (8)$$

Si la adsorción límite N_M se determina a una T_1 dada de acuerdo con otra temperatura T_2 , se puede determinar según:

$$N_2 = N_1 e^{[-\alpha(T_2-T_1)]} \quad (9)$$

$$\alpha = \ln \rho_{Teb.} - \frac{\ln \rho_{Tcrit.}}{T_{crit.}} - T_{eb.} \quad (10)$$

La TLLVM³⁷ se basa en un enfoque termodinámico y por eso al describir el equilibrio de adsorción se utilizan funciones termodinámicas como: entalpía, entropía y energía de Gibbs. La función termodinámica fundamental es el trabajo molar diferencial máximo de adsorción A igual al cambio de energía de adsorción de Gibbs con signo menos:

$$A = - \Delta G = RT \cdot \ln \left(\frac{P_v}{P_e} \right) \quad (11)$$

Para los cálculos de los calores diferenciales netos de adsorción se utilizó la ecuación:

$$q = Q - \lambda = -\alpha T \cdot \left(\frac{\partial A}{\partial \ln N_a} \right)_T \quad (12)$$

que al sustituir los valores de A y N_a se obtiene:

$$q = Q - \lambda = A + \left(\frac{\alpha T E_o}{n} \right) \cdot \left(\frac{\ln N_M}{N_a} \right)^{(1/n)-1} \quad (13)$$

que se deriva de la TLLVM y donde: λ calor de condensación del adsorbato a la temperatura del experimento.

α es el coeficiente térmico de adsorción límite.

T temperatura del experimento.

q calor diferencial neto de adsorción.

Las entropías diferenciales molares de adsorción se calcularon por la expresión:

$$\Delta S = - \left(\frac{\alpha E_o}{n} \right) \cdot \left[\ln \left(\frac{N_M}{N_a} \right)^{(1/n)-1} \right] \quad (14)$$

también derivada de la TLLVM, donde E_o y n tienen los mismos significados anteriores.

RESULTADOS Y DISCUSION

Análisis físico químicos

Los 22 análisis realizados a cada muestra de carbón caen en el intervalo permisible establecido por las normas USP 27 (Tabla 1). Para aplicaciones en fase líquida es favorable que en estos materiales exista un desarrollo de microporos anchos y de mesoporos estrechos con un elevado volumen de macroporos para facilitar la difusión de los líquidos hacia los sitios donde ocurrirá la adsorción. La superficie de los carbones activados es heterogénea y compleja, constituida por dos regiones fundamentales, una hidrofóbica correspondiente al plano basal y otra funcionalizada por grupos de carácter polar que contienen oxígeno. Estos sólidos exhiben además un desarrollo superficial interno disperso en cuanto al desarrollo de su porosidad, la cual puede ser clasificada en: microporos (< 2 nm), mesoporos o poros intermedios (2 a 50 nm) y macroporos (>50 nm).

Lo antes mencionado puede apreciarse a través del análisis de la adsorción puntual. Este análisis es representativo de la adsorción de moléculas de diferentes tamaños. La disolución de melaza es un composite de sustancias coloreadas de origen variado disueltas en un medio ligeramente ácido (pH \approx 6,5) con tamaño promedio de 3 nm y que caracteriza la porosidad estrecha de los mesoporos. El yodo (halógeno), por ejemplo, tiene un tamaño aproximado de 1 nm, valor este, que junto al azul de metileno (colorante básico) de 1,2 nm caracterizan la región microporosa de estos sólidos. El valor de la adsorción de yodo es tomado como una aproximación muy acertada del área superficial total de los carbones activados. El sulfato de estriquina ($C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot 1/2H_2SO_4$) es un alcaloide del tipo indólico. Estos contienen en sus moléculas sistemas heterocíclicos nitrogenados (base estriquina) con carácter bási-

co ($pK_a = 8$). A pesar de sus disímiles estructuras, poseen propiedades fisiológicas análogas. El pH elevado es un factor importante en la absorción de estas drogas. Las no ionizadas se adsorben rápidamente en el estómago por difusión lipoidea o por difusión acuosa si son de bajo peso molecular (drogas ácidas). Esto fue demostrado por primera vez colocando estriquina en el estómago de un gato, mientras el contenido del estómago era ácido la estriquina carecía de acción, pero cuando se hizo alcalino la estriquina fue absorbida y el gato muere.³⁰

La necesidad de exigir un elevado nivel de pureza química en estos materiales está fundamentada en que durante el proceso detoxificación el carbón tiene que actuar en un medio eminentemente ácido (pH = 1 a 3) formado mayoritariamente por HCl (jugo gástrico) condición suficiente para ser extraída por lixiviación ácida una gran cantidad de impurezas inorgánicas que originalmente están presentes en los materiales de partida en los que alcanzan contenidos superiores al 75 % de los reportados (Tabla 1). El efecto inmediato sería el aporte de material no deseado al sistema.

Isotermas de adsorción con CO₂

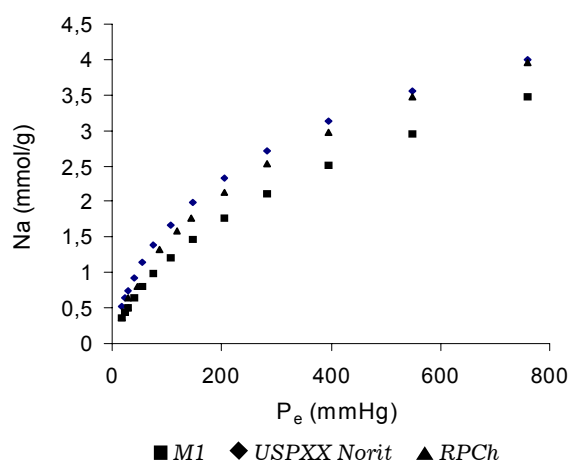
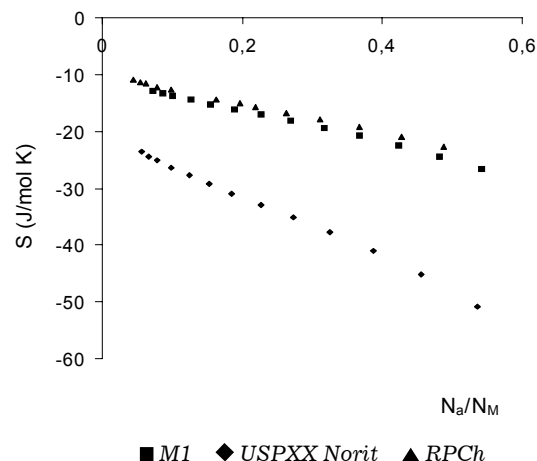
Las isotermas de adsorción obtenidas con CO₂ son del tipo I según clasificación de la IUPAC²⁸ correspondiente a materiales microporosos con superficie externa relativamente pequeña (Fig.1). El CO₂ presenta una característica muy interesante y es que al ser la presión de vapor de este (3 587 kPa) a la temperatura del experimento (273 K), mucho más elevada que por ejemplo, las del NH₃ (444 kPa) y H₂O (< 3,6 kPa) el intervalo de presiones relativas con las que permite trabajar resulta muy bajo y es por esa razón, que la adsorción ocurre en los microporos, obteniéndose solo la parte inicial de la isoterma prácticamente sin la influencia de la porosidad secundaria. Es precisamente esta parte la que corresponde al ajuste en coordenadas de Dubinin (Fig. 2 y Tabla 2). Los valores de energía característica por ser bajos no revelan una porosidad muy estrecha, indicando una baja afinidad entre los carbones y el CO₂.

Las disminuciones graduales de Q con el aumento de N_a/N_M muestran la heterogeneidad energética en el interior de los microporos con interacciones decrecientes (Fig. 3). En general, el orden de los calores

Tabla 1. Análisis físico químicos y adsorción puntual de los tres carbonos estudiados.

Tipo de análisis	USPXX Norit	M1	RPCh
Magnesio (%)	0,054	0,025	0,02
Calcio (%)	0,058	0,007	0,027
Cinc (%)	0,003	0,002 8	0,005 1
Potasio (%)	0,037	0,051	0,033
Sodio (%)	0,058	0,045	0,097
Cobre (%)	0,000 96	0,001 0	0,001 2
Cianuro (%)	0	0	0
Arsénico (%)	0	0	0
Cloruros (%)	<< 0,2	<< 0,2	<< 0,2
Sulfatos (%)	<< 0,2	<< 0,2	<< 0,2
Sulfuros (%)	0	0	0
Metales pesados (%)	< 5 · 10 ⁻³	< 5 · 10 ⁻³	< 5 · 10 ⁻³
Cenizas (%)	2,88	1,06	1,47
Sustancias extraíbles en ácido (%)	0,84	0,32	0,26
Sustancias extraíbles en agua (%)	0,19	0,11	0,65
Humedad (%)	8,5	6	10
Constituyentes no carbonizables	Responde	Responde	Responde
Índice de iodo (mg/g)	950	1 050	940
Adsorción de melaza (%)	89	77	88
Adsorción de alcaloides (sulfato de estriquina)	No se produce turbidez.	No se produce turbidez.	No se produce turbidez.
Adsorción de azul de metileno (mL)	< 0,7	< 0,7	< 0,7
pH	6,9	7,13	7,2

Observación: Un análisis de rango múltiple revela que no hay diferencias significativas para $\alpha = 0,01\%$ entre los resultados reportados para las tres muestras de carbonos.


Fig. 1. Isotermas de adsorción de CO_2 a 273 K.

Fig. 2. Isotermas de adsorción de CO_2 a 273 K ajustadas en coordenadas de Dubinin.

está determinado por el producto de las energías características y los parámetros α . Las variaciones de entropías (Fig. 4) están asociadas a las disminuciones de los grados de libertad del sistema al pasar el CO_2 de la fase vapor a la fase adsorbida. Todas las curvas muestran un comportamiento lineal decreciente con menores pendientes para M1 y RPCh indicando que para USPXX la molécula de CO_2 puede tener una

mayor movilidad a medida que se llenan los microporos.

Isotermas de adsorción de fenobarbital en FGS y FIS

Las isotermas de adsorción describen las relaciones de equilibrio adsorbente-adsorbato y cada punto de ellas representa una condición de equilibrio termodinámico. De ahí, que expresen un comportamiento específico para cada adsorbente (Fi-

guras 5 a 9). Las isotermas obtenidas son del tipo I según clasificación de la IUPAC²⁸ correspondiente a materiales microporosos con superficie externa relativamente pequeña.

La representación de la ecuación de *Langmuir* en su forma lineal (Figuras 10 y 11) en todos los casos ajusta con un $r^2 > 0,999$. Del intercepto y la pendiente de las ecuaciones de regresión se determinaron las constantes K_1 y K_2 junto a otros parámetros

Tabla 2. Parámetros característicos de los carbones activados obtenidos mediante la isoterma de CO₂.

Carbón activado	N _M (mmol/g)	E _o (J/mol)	R _g (nm)	V _p (cm ³ /g)	r ²
USPXX Norit	6,505	9 723,25	1,52	0,312	0,998 4
RPCh	8,136	9 518,86	1,55	0,390	0,999 1
M1	7,399	10 249,60	1,45	0,354	0,999 8

Adsorción máxima N_M, energía característica E_o, radio de poro R_p y V_p calculados por adsorción de CO₂ a 300 K.

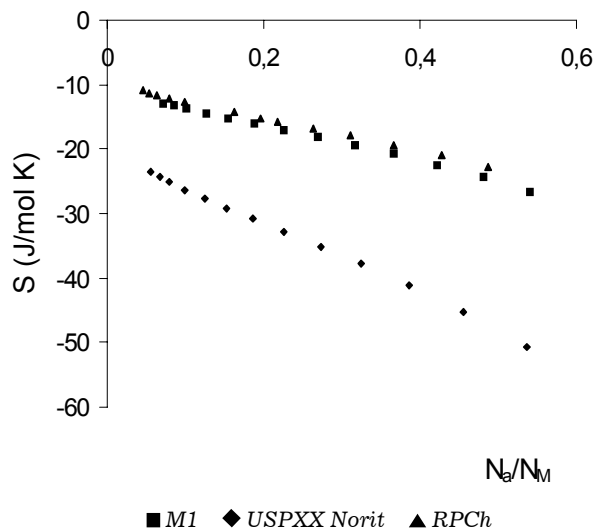
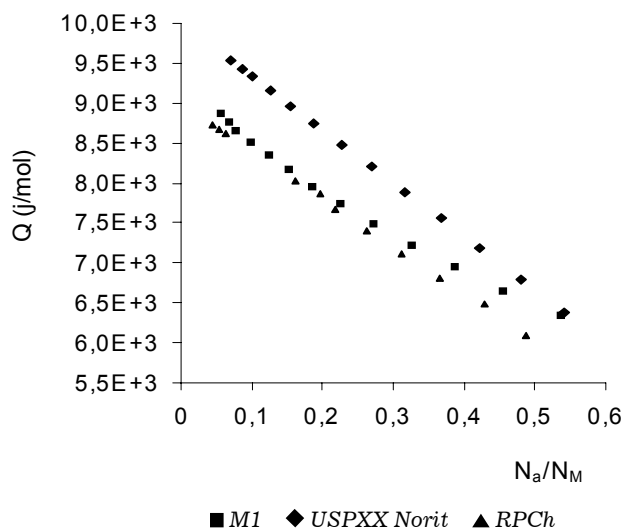


Fig. 3. Calores diferenciales netos de adsorción de CO₂ a 273 K en función del grado de recubrimiento.

Fig. 4. Variaciones de entropías diferenciales molares de adsorción de CO₂ a 273 K en función del grado de recubrimiento.

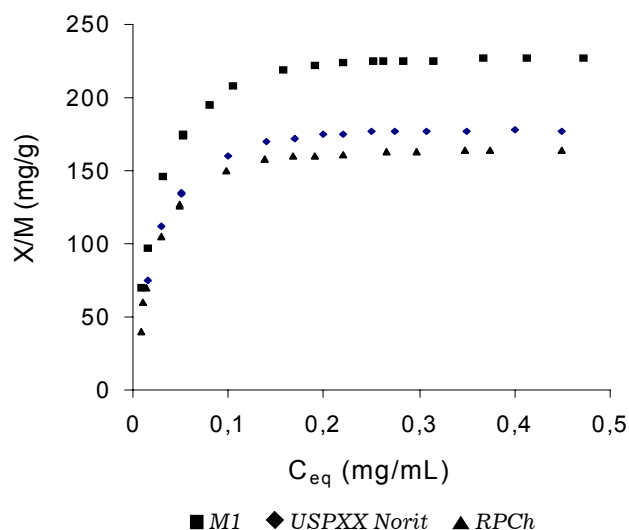
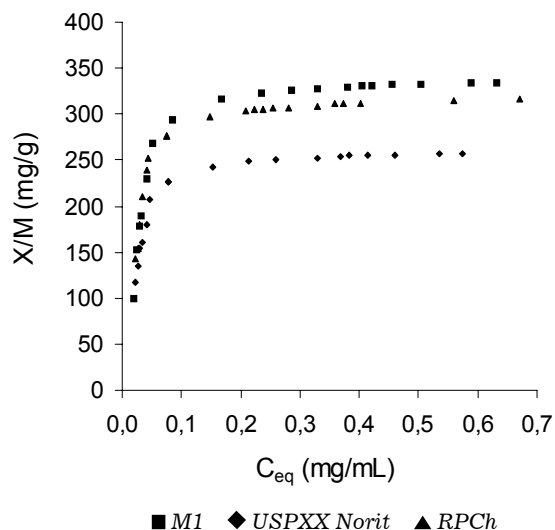


Fig. 5. Isoterma de adsorción de fenobarbital en FGS.

Fig. 6. Isoterma de adsorción de fenobarbital en FIS.

de interés (Tablas 3 y 4). K₂ se relaciona con la extensión de la propiedad de interacción entre el adsorbato y el adsorbente. Los valores alcanzados de esta para FGS y FIS difieren principalmente por las características que presentan los barbitúricos. Estos son ácidos débiles y presentan un intervalo de pK_a (7 a 8), por lo que tienden a ionizarse en la medida en que aumenta el pH del sistema.³⁰ En el caso específico del fenobarbital, su

pK_a = 7,2, por lo que pK_a = -log K_a y K_a = estado ionizado/estado no ionizado. En FGS el estado predominante de la molécula de fenobarbital es el no disociado (Fig. 12a). Precisamente en este fluido es donde la K₂ alcanza su mayor valor (Figuras 7,8 y 9) y (Tablas 3 y 4).

Burke et al., analizando la serie de carbones activados, SuperChar, Darco KB-B, Norit B Supra y USPXX Norit por calorimetría diferencial de

inmersión encontró que el calor diferencial de desplazamiento del agua por el fenobarbital permanecía constante para los cuatro carbones. Resultado que explica la formación de monocapa. Al haber una correlación lineal (r² > 0,999) entre el calor integral de adsorción y la cantidad de fenobarbital adsorbido indica que los sitios de adsorción son equivalentes energéticamente. Este mismo autor¹⁸ mediante espectroscopia fotoelec-

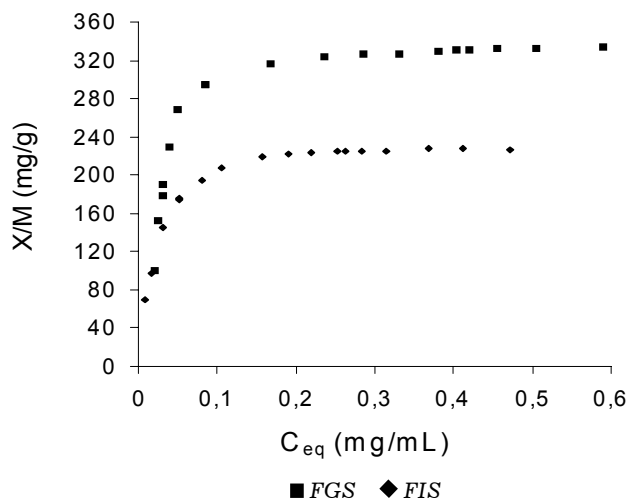


Fig. 7. Isoterma de adsorción de fenobarbital en M1.

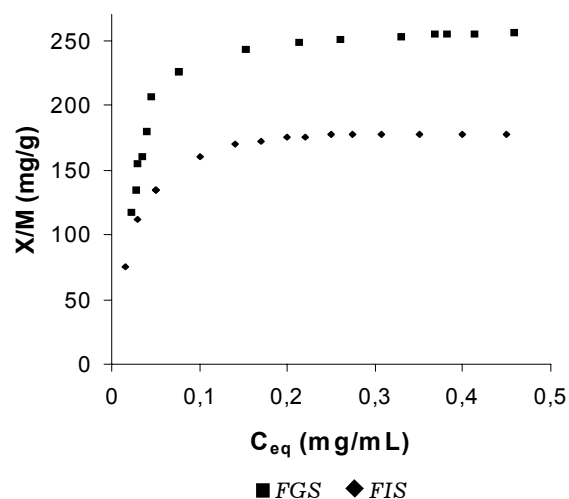


Fig. 8. Isoterma de adsorción de fenobarbital en USPXX Norit.

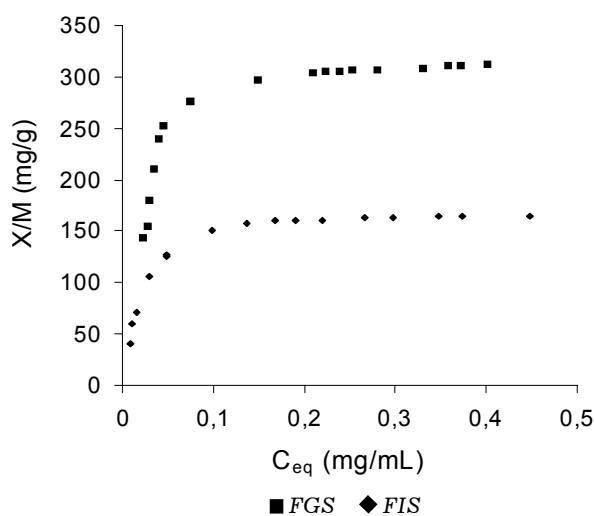


Fig. 9. Isoterma de adsorción de fenobarbital en RPCh.

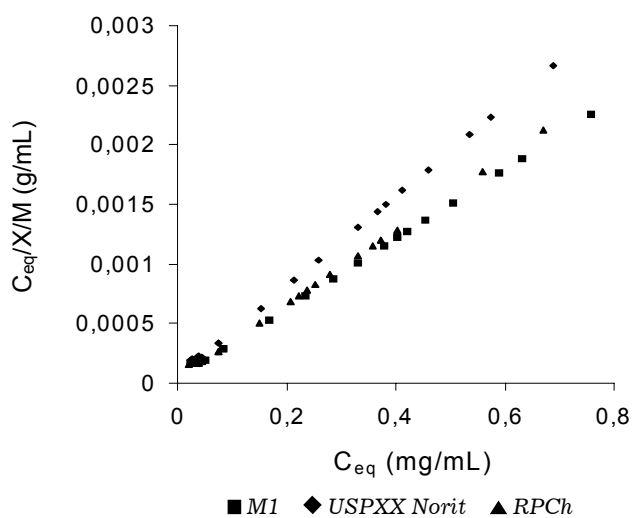


Fig. 10. Ajuste lineal de la isoterma de adsorción de fenobarbital en FGS en coordenadas de Langmuir.

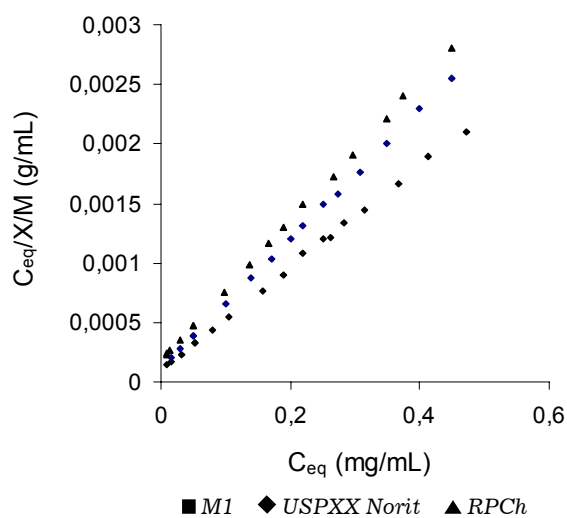


Fig. 11. Ajuste lineal de la isoterma de adsorción de fenobarbital en FIS en coordenadas de Langmuir.

trónica de rayos X y la misma serie de carbonos identificó cuatro grupos funcionales superficiales: hidrocarburos (C-H, C-C), carbonilos (C=O),

carboxílicos (O-C=O) e hidroxilos (C-O). Estos últimos con un predominio entre un 60 y 70 %. Sobre esa base las correlaciones obtenidas en-

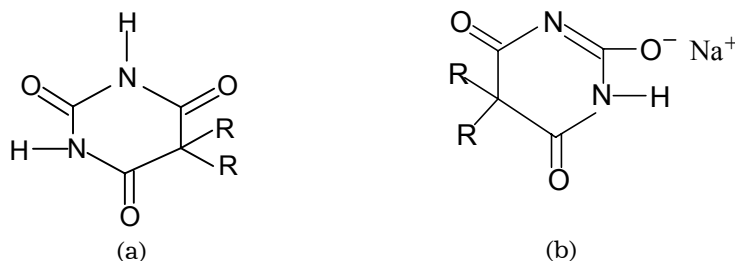
tre el área aparente [110 -120 (Å)²] que ocupa una molécula de fenobarbital y el porcentaje de grupos funcionales identificados, subrayan que

Tabla 3. Evaluación de los parámetros de la ecuación de *Langmuir* en FGS.

FGS	Capacidad de adsorción K_2 (mg/g)	Adsorción relativa	Constante de afinidad K_1 (mL/mg)	Regresión r^2	ΔG (J/mol)
USPXX Norit	270,30	0,784	52,85	0,999 5	-10 159
RPCh	322,60	0,940	51,54	0,999 6	-9 843
M1	344,83	1	48,31	0,999 0	-9 667

Tabla 4. Evaluación de los parámetros de la ecuación de *Langmuir*.

FIS	Capacidad de adsorción K_2 (mg/g)	Adsorción relativa	Constante de afinidad K_1 (mL/mg)	Regresión r^2	ΔG (J/mol)
USPXX Norit	185,19	0,78	45,70	0,999 5	-9 528,49
RPCh	172,41	0,72	31,08	0,999 3	-8 567,36
M1	238,10	1	40,33	0,999 4	-9 216,86


Fig. 12. a) Fenobarbital en estado molecular en FGS. b) Fenobarbital en estado ionizado en FIS.

la mejor correlación lineal ($r^2 = 0,98$) se da con los grupos hidroxilos. Esto sugiere, en principio, que son estos grupos los primeros sitios en involucrarse con el enlace del fenobarbital en la superficie del carbón activado. Se observó además, que carbones con áreas superficiales muy parecidas como son Darco KB-B (1 490 m²/g) y Norit B Supra (1 510 m²/g) difieren las K_{2FIS} y K_{2FGS} notablemente. Este último con un 15,1 % de C-O adsorbe entre un 26 y 38 % más fenobarbital en FIS y FGS respectivamente que el Darco KB-B con 12,8 % de C-O, lo cual corrobora que no solo cuenta tener un área superficial extensa, si esta no tiene una buena distribución y cantidad de sitios afines, la adsorción del fármaco se verá afectada negativamente.

Posteriormente, *VanderKamp et al.*, propusieron un modelo modificado de la ecuación de *Langmuir*,

$$X/M = \frac{[K_1 \cdot K_2 \cdot C_{eq} / 1 + K_1 \cdot C_{eq}] + K_{HB}}$$

en la que el primer término del lado derecho de la ecuación esta asociada

do a la adsorción específica y el segundo miembro K_{HB} es la constante de adsorción asociada a los sitios no específicos correspondientes al plano basal o también zona de *Van der Waals*. *Aburub et al.*, evaluaron este modelo con el Norit B Supra bajo la acción oxidante de mezclas de H₂SO₄-HNO₃ en diferentes proporciones y diferentes tiempos de contacto. El efecto sobre el plano basal se manifiesta en una disminución de K_{HB} . Empleando NaBH₄ (agente reductor) se evidencia una disminución considerable de grupos carbonilos por reducción en el sentido siguiente, aldehídos > cetonas > lactosas > ésteres > ácidos carboxílicos a grupos hidroxilos poniendo de manifiesto un incremento directo de la adsorción de fenobarbital. La adsorción no específica influye en el proceso de adsorción con un valor promedio de $K_{HB} \approx 25$ %.

Las explicaciones abordadas con anterioridad dejan en claro que la adsorción de fenobarbital ocurre mayoritariamente en sitios específicos (monocapa) y en menor cuantía en la región hidrofóbica (fuerzas de

Van der Waals). Al ser el fenobarbital una molécula polifuncional (Figura 12 a y b) tiene la posibilidad de quedar enlazada por diferentes partes de su estructura. Principalmente, por los grupos amino (R-N-H₂) y carbonilos (-C=O) radicales proclives a la formación de enlaces por puentes de hidrógeno. Todo lo anterior apunta a que sea este tipo de enlace el de mayor probabilidad de ocurrir entre el fármaco y la superficie del carbón activado funcionalizada. Para el fenobarbital en su estado ionizado disminuyen las posibilidades de enlace con los grupos éter (C-O) al perder el hidrógeno del grupo amino y formar C=N quedando el N cargado negativamente. Probablemente sean estas condiciones las que determinen que la K_2 en FGS > K_2 en FIS. Específicamente, M1 adsorbe 7 y 28 % más en FGS y un 38 y 29 % en SIF que el USPXX y RPCh respectivamente. Una prueba de rango múltiple, para los valores de K_2 en FGS y FIS, muestra que existen diferencias significativas entre estas parámetros para $\alpha = 0,05$ %. Por lo que no es un hecho casual, que para los tres carbones activados $K_{2FGS} > K_{2FIS}$. Otros autores^{17,18} coinciden con este comportamiento, reportando valores ($K_{2FGS} = 207 > K_{2FIS} = 184$) referidos al USPXX Norit, muy similares a los alcanzados en este estudio.

El área ocupada por una molécula adsorbida sobre la superficie de un adsorbente puede ser calculada por la siguiente relación

$$A_o = \frac{A_{SP}}{N_o K_2 / PM}$$

donde:

A_{SP} área superficial del sólido.

N_o número de *Avogadro*.

PM peso molecular del fenobarbital.

La efectividad del grado de compactación de la molécula de fenobarbital sobre la superficie del carbón activado se relaciona con la distribución óptima de los sitios de adsorción en el grado máximo de empaquetamiento de dicha molécula. El área que debería ocupar una molécula de fenobarbital proyectada paralelamente sobre la superficie del adsorbente es de 100 a 120 (Å^2)^{2,16,18,19} La determinación del área de la molécula de fenobarbital en FGS (Tabla 5) muestra una mejor orientación sobre la superficie del carbón activado en su estado no ionizado. La causa pudiera ser una distribución de los sitios activos de adsorción en un orden de prioridad $M1 > RPCh > USPXX$ Noria. Con respecto a K_1 las diferencias no fueron significativa para un $\alpha = 0,01\%$, pero por su comportamiento era de esperarse: $K_{1FGS} > K_{1FIS}$, debido a que la solubilidad del fenobarbital es casi el doble en FIS que en FGS.

El cálculo de la variación de la energía libre de *Gibbs* en ambos fluidos y para todos los carbonos es $\Delta G < 0$, lo que confirma la espontaneidad de este sistema.

CONCLUSIONES

Los diferentes análisis físico químicos confirman la calidad del carbón activado M1 producido en Cuba para su uso como material detoxificante en humanos. Este material no presentó diferencias sustanciales ($\alpha = 0,01\%$) comparativamente con los valores reportados por los patrones internacionales.

Las isoterms de CO_2 indican que M1 es un material con una textura microporosa muy parecida a la de ambos patrones y un comportamiento termodinámico semejante al carbón RPCh.

M1 presenta una mayor adsorción (K_2), aunque no significativa ($\alpha = 0,05\%$) de fenobarbital FGS y FIS con un coeficiente de afinidad (K_1) similar ($\alpha = 0,01\%$) a la de ambos patrones.

La adsorción del fenobarbital puede ocurrir, mayoritariamente, en sitios específicos (monocapa) y en menor escala, en la región basal o no específica.

Se determinó que el proceso de adsorción de fenobarbital es espontáneo ($\Delta G < 0$) en FGS y FIS en todos los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Neuvonen P and Olkkola K. Oral Activated Charcoal in the Treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. **Medical Toxicology**, **3**, 33-58, 1989.
2. Desphande R., Proudlove A. and Mclean W. M. A review of the methods to prevent absorption of ingested poisons. Clinical Toxicology Service, Pharmacy - Drug Consultation Services. Ottawa General Hospital, July, 1985.
3. Alaspaa O., Kvisma J., Happu K. and Neuvonen P Feasibility activated charcoal given prehospital by emergency medical system in acute intoxication. **Journal of Toxicology**, **38**, 152-156, 2000.
4. Ho J., Tierney M. and Dickinson G. An Evaluation of Effect of Repeated Doses of Oral Activated Charcoal on Salicylate Elimination. **J. Clin. Pharmacol.**, **29**, 366-369, 1989.
5. Cooney D. Activated Charcoal in Medical Applications. Chapter 25. Editor Thrower PA. Marcel Dekker, New York 312-334, 1993.
6. Pond M. Role of repeated oral doses of activated charcoal in clinical toxicology. **Medical Toxicology**, **4**, 35-59, 1986.
7. McGoodwin L. and Shaeffer S. Availability of activated charcoal in the metropolitan area of Oklahoma City. **Journal of Toxicology**, **38**, 401-407, 2000.
8. Cooper M., Le G., Richardson D. and Bukley A. A Randomized Clinical Trial of Activated Charcoal for the Routine Management of Oral Drug Overdose. **Journal of Toxicology**, **38**, 211-217, 2000.
9. Hoegberg L.C.G., Hensen L., Angelo R. and Christensen R. Effect of Yoghurt on the adsorption of Acetaminophen (Paracetamol) to activated charcoal simulated *in vivo* studies. **Journal of Toxicology**, **38**, 125-136, 2000.
10. Modi N., Pedersen P., Wuster D., Berg M., and Schottelius D. Phenobarbital Removal Characteristics of Three Breands of Activated Charcoal: A System Analysis Approach, **Pharmaceutical Research**, **8**, 318-323, 1994.
11. Hoegberg L., Angelo R., Christophersen A. and Christensen R. Effect of ethanol and pH on the adsorption of Acetaminophen (Paracetamol) to high surface activated carbon, *in vitro* studies. **Journal of Toxicology**, **40**, 125-129, 2002.
12. Gades M., Chyka A., Virgous K., Buther Y. and Mandrell D. Influence of activated charcoal in adsorption of ferrous sulfate in rats. **Journal of Toxicology**, **38**, 47-50, 2000.
13. Wurste D, Burk G, Berg M, Veng P, and Schottelius D. Phenobarbital Adsorption from Simulated Intestinal Fluid, USP, and Simulated Gastric Fluid, USP, by Two Activated Charcoals. **Pharmaceutical Research**, **5**, 183-186, 1988.
14. Scorgie A., Dorgan I., Jones L., Davier G., Phillips J., Lloyd W. and Mikhailousky V. The use of novel pyrolysed carbon adsorbents in poisoning an *in vitro* study. **Journal of Toxicology**, **38**, 167-171, 2000.
15. Tenenbein M., Green R. and Sidar S. Effect of Anticholinergic Drugs on the Efficacy of Activated Charcoal. **Journal of Toxicology**, **39**, 298-301, 2001.
16. Aburub A. and Wurste D. Phenobarbital interactions with derivatized activated carbon surfaces, **Journal of colloid and interface Science**, **296**, 79-85, 2006.
17. Burke G., Wurste D, Berg M., Veng P and Schottelius D. Surface Characterization of Activated Charcoal by X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS): Correlation with Phenobarbital Adsorption Data, **Pharmaceutical Research**, **9**, 126-130, 1992.
18. Burke G., Wurste D, Berg M., Veng P and Schottelius D. Model selection for the Adsorption of Phenobarbital by Activated Charcoal, **Pharmaceutical Research**, **8**, 228-231, 1991.
19. Mederos A., Díaz T., Valiente L. y Muñoz S. Caracterización de las intoxicaciones agudas por medicamentos consultadas al Centro Nacional de Toxicología, Cuba, 2001-2005, **Sertox**, **11**, 31-42, 2006.
20. Sanatorio de niños (Servicio Toxicológico), Rosario, Santa Fe, Argentina. <http://www.sertox.com.ar>. Informes Estadísticos, 2000, 2001,

Tabla 5. Estimación del área aparente de la molécula de fenobarbital sobre la superficie de los carbonos activados.

Carbón activado	FIS		FGS		No. de iodo área total (m ² /g)
	K_2 (mg/g)	(Å^2)	K_1 (mL/mg)	(Å^2)	
USPXX Norit	185,19	197	270,30	140	950
RPCh	172,41	208	322,60	113	940
M1	238,10	175	344,83	118	1 050

- 2002, 2003, 2004. (Consultado: 14 de abril de 2005.)
21. Sanatorio de niños (Servicio Toxicológico), Rosario, Santa Fe, Argentina. <http://www.sertox.com.ar>. Informes Estadísticos, 2005, 2006. (Consultado: 12 de febrero de 2007).
 22. Gonkberg E. United States Pharmacopeia 27- NF22 Supplement 1. Activated Charcoal, **Pharmaceutical Analysis**, **4**, 403, 2002.
 23. American Society for Testing and Materials. Standards on activated carbon. 2nd ed. Sponsored by ASTM Committee D-28 an activated carbon, 11-17, 2000.
 24. Adhoum N. and Monser L., Removal of cyanide from aqueous solution using impregnated activated carbon, **Chemical Engineering and Processing**, **41**,17-21, 2002.
 25. Guerasimov YA y otros. Curso de Química Física. Capítulo 10, 3era Edición, Editorial Mir, Moscú, 271-300, 1980.
 26. Smisek M. and Cerny S., Active Carbon, Manufacture, Properties and Applications, Chapter 4. Elsevier Publishing Company, 71-162, 1970.
 27. Micromeritics Accelerated Surface Area and Porosimetry System 2010. Chapter 1-10. Operator's Manual, 10-500, August, 1998.
 28. International Union of Pure and applied Chemistry. Manual of Symbols and Terminology, Appendix 2, Part. 1, Colloid and Surface Chemistry, **Pure and App. Chem.**, **31**, 578, 1972.
 29. Autie Pérez M. Las Zeolitas Naturales Cubanas como adsorbentes y separadoras de vapores y gases, Tesis en opción del título de Doctor en Ciencias Químicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, 1999.
 30. Bowman W., Rand M. y West G. Farmacología II. Capítulo 19. Edición Revolucionaria, Primera Reimpresión, 483-506, 1989.
 31. VanderKamp K., Quiang D., Aburub A., Wurste D. Modifaied Langmuir-like model for modelling the adsorption from aqueous solutions by activated carbons. **Langmuir**, **21**, 217-224, 2005.