

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕРАБОТКИ МЕТАЛЛИЧЕСКОГО ВИСМУТА С ПОЛУЧЕНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Коледова Е.С., Юхин Ю.М.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, г. Новосибирск, Россия

naydenko@solid.nsc.ru

Висмут – редкий металл, содержание его в земной коре составляет $2 \cdot 10^{-5}$ % по массе. Ежегодное мировое потребление висмута составляет 17–21 тыс. тонн. При этом порядка 77 % висмута используется в виде соединений [1].

Применяемые в медицине соединения висмута относятся к вяжущим, обволакивающим и антацидным средствам (Висмута субнитрат основной, Висмута субсалицилат основной, Викалин, Викаир, Де-Нол, Пилорид, Ксероформ, Дерматол) или противосифилитическим препаратам (Бийохинол, Бисмоверол) [2, 3].

Основной промышленный способ получения соединений висмута как с органическими, так и с неорганическими анионами – гидролитическое осаждение [4, 5]. Вследствие хорошей растворимости висмута в азотной кислоте с практической точки зрения интерес представляют азотнокислые растворы, обычно используемые в промышленности при получении соединений висмута. Обычно осаждение висмута из растворов ведут добавлением щелочных реагентов или соответствующих растворов органических соединений при строгом соблюдении значений pH среды и температуры. При этом требуется дополнительный расход щелочного реагента для нейтрализации кислоты, выделяющейся при гидролизе висмута, и не всегда удается получить продукт высокой чистоты,

поскольку происходит соосаждение с висмутом примесных металлов (Pb, Zn, Cu, Ag и др.).

Требования, которые предъявляются к соединениям, используемым в медицине, – это, в первую очередь, высокая чистота по содержанию примесных металлов и нитрат-ионов, а также высокая терапевтическая активность. Таким образом, разработка экологически безопасных технологий для получения соединений висмута высокой чистоты является актуальной задачей.

В настоящей работе приведены результаты исследований по переработке металлического висмута с получением соединений высокой чистоты для медицины.

Показано, что висмут в растворах хлорной и азотной кислот при концентрации более $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л в области pH 0–1 существует в виде гексаядерного гидроксокомплекса состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$. Данный комплекс оказывает определяющую роль при осаждении висмута из хлорнокислых и азотнокислых растворов и принимает активное участие при осаждении или экстракции висмута из растворов в виде соединений различного состава. При этом в процессе гидролиза в комплексе $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$ меняется лишь соотношение мостиковых оксо- и гидроксогрупп с сохранением остова $\text{Bi}_6\text{O}_8^{2+}$, который является центральным структурным звеном.

Проведенные исследования показали, что предварительное окисление металлического висмута до оксида введением в его расплав при температуре 320 °С и перемешивании технического оксида висмута с последующим повышением температуры и дальнейшей обработкой полученного технического оксида висмута концентрированными растворами азотной кислоты при температуре (25±5) °С позволяет получать висмут азотнокислый пятиводный состава $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и устранить выделение в атмосферу токсичных оксидов азота. Установлено, что в результате гидролитической очистки висмута осаждением его из азотнокислых растворов при температуре 50 °С и выше в виде соединения состава $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с последующей обработкой концентрированными растворами азотной кислоты может быть получен висмут азотнокислый пятиводный высокой чистоты.

Показана целесообразность гидролитической переработки металлического висмута с получением основного нитрата и оксида реактивной чистоты, основанная на растворении оксида висмута технической чистоты в азотной кислоте с концентрацией 7 моль/л, гидролитической очистке висмута от примесных металлов добавлением раствора нитрата висмута в нагретую до 60 °С воду при объемном отношении воды и висмутосодержащего раствора 9 : 1 с последующим доведением рН смеси водным раствором аммиака до 1. Для получения мелкокристаллического оксида висмута осадок основного нитрата висмута обрабатывали раствором карбоната аммония и прокачивали основной карбонат висмута состава $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ до оксида при температуре (380±20) °С.

Результаты исследования процессов осаждения висмута из хлорно- и азотнокислых растворов показали, что в зависимости от концентрации добавляемой в систему лимонной кислоты и температуры процесса идет образование трех соединений различного состава. При осаждении из хлорно- и азотнокислых растворов добавлением к ним растворов лимонной кислоты или цитрата натрия при температурах (23±2) и (60±1) °С и отношении цитрат-ионов к висмуту, меньших или равных 0,7, висмут осаждается в виде рентгеноаморфного продукта состава $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. При температуре процесса (23±2) °С и молярном отношении цитрат-ионов к висмуту в растворе не менее 1,0 он осаждается в виде соединения состава $\text{BiOC}_6\text{H}_7\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, а при температуре (60±1) °С осаждаемое соединение имеет состав $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$. Также показано, что в случае проведения процесса осаждения висмута из азотнокислых растворов при мольном отношении лимонной кислоты к висмуту, равном 0,90–0,99, и температуре процесса 50–90 °С удастся количественно осадить висмут в виде цитрата состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, при этом увеличивая полноту использования лимонной кислоты и получая более чистый по содержанию примесных металлов продукт.

Показана также возможность получения висмута цитрата состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ высокой чистоты по содержанию примесных металлов с содержанием нитрат-ионов менее 0,05 % в результате взаимодействия висмута оксида с раствором лимонной кислоты при молярном отношении кислоты к висмуту, равном 1,0–1,15, и концентрации молочной кислоты в растворе 0,5–1,1 моль/л.

Проведенные исследования свидетельствуют, что при обработке цитрата

висмута раствором гидроксида калия могут быть получены растворы с концентрацией висмута 61 г/л. Показано, что используемый в медицине при приготовлении противоязвенных лекарственных средств цитрат висмута-калия может быть получен в виде моногидрата состава $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ как в результате упаривания данных висмут-калий-цитратсодержащих растворов, так и при обработке водным раствором гидроксида калия цитрата висмута при молярном и весовом их отношении, равном 1,0. В последнем случае степень извлечения висмута в продукт составляет не менее 99,9 % и требуется лишь сушка полученного пастообразного продукта при $(70 \pm 3)^\circ\text{C}$.

Установлено, что в результате обработки цитрата висмута концентрированными растворами гидроксида аммония могут быть получены растворы, содержащие 210–360 г/л висмута. Показано, что при обработке цитрата висмута водным раствором гидроксида аммония при молярном отношении гидроксида аммония к висмуту, равном 1,1–1,2, и при весовом отношении водного раствора гидроксида аммония к цитрату висмута, равном 2,0–4,0, с последующей сушкой полученного продукта при $(90 \pm 10)^\circ\text{C}$ образуется висмут-аммоний цитрат состава $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, а степень извлечения висмута в продукт составляет 99,5%.

Показана возможность получения висмут-калий-аммоний-цитратсодержащих растворов путем растворения лимонной кислоты в воде, добавлении к полученному раствору гидроксидов калия и аммония с последующим добавлением при температуре $(85 \pm 3)^\circ\text{C}$ и рН 9 оксида висмута. Установлено, что оксид висмута для получения висмут-калий-аммоний-цитратсодер-

жащих растворов должен удовлетворять следующим требованиям: удельная поверхность более $0,7 \text{ м}^2/\text{г}$ и насыпная плотность менее $1,4 \text{ г}/\text{см}^3$. При этом висмут-калий-аммоний-цитратсодержащие растворы могут быть использованы для получения субстанции для противоязвенного лекарственного средства типа Де-Нол (Нидерланды) путем его кристаллизации при $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ или распылительной сушки при 200°C , а также в виде жидкого висмутсодержащего средства. При этом содержание нитрат-ионов в образцах висмут-калий-аммоний цитратов не превышает 0,03 %, что позволяет рекомендовать данные продукты для получения чистого по содержанию нитрат-ионов висмут-калий-аммоний цитрата.

Показана целесообразность получения основного салицилата висмута высокой чистоты по содержанию примесных металлов и нитрат-ионов для медицины путем перевода основного нитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в оксид обработкой раствором гидроксида натрия при мольном соотношении гидроксида натрия к основному нитрату висмута, равном 6,0–12,5, и далее в основной салицилат висмута состава $\text{BiC}_7\text{H}_5\text{O}_4$ в результате обработки оксида висмута молочно-салициловокислым раствором при мольном отношении салициловой кислоты к оксиду висмута, равном 2,1–2,3, и температуре процесса $60\text{--}85^\circ\text{C}$.

Предложен вариант гидролитической переработки металлического висмута с получением оксогидроксотрибромфенолята висмута фармакопейного состава $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_3\text{O})_4$, основанный на растворении оксида висмута технической чистоты в азотной кислоте с концентрацией 7 моль/л, гидролити-

ческой очистке висмута от примесных металлов добавлением раствора азотнокислого висмута в нагретую до 60 °С воду при объемном отношении воды и висмутсодержащего раствора 9 : 1 с последующим доведением рН смеси водным раствором аммиака до 1. Осадок висмута нитрата основного промывали водой при 60 °С, растворяли его в азотной кислоте с концентрацией 7 моль/л, добавляли к полученному раствору уксусную кислоту, раствор трибромфенолята натрия и устанавливали рН реакционной смеси постепенным добавлением раствора гидроксида натрия 6,5–7,5 при температуре 25–35 °С. Постепенно повышали температуру реакционной смеси до 90–95 °С, поддерживая рН 6,5–7,5 добавлением раствора гидроксида натрия. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили на противнях из корро-

зионностойкой стали при температуре 90–110 °С.

Проведенные исследования свидетельствуют, что получение лактата висмута состава $\text{BiC}_9\text{H}_{15}\text{O}_9$ целесообразно осуществлять в результате взаимодействия оксида висмута с раствором молочной кислоты при молярном отношении лактат-ионов к висмуту, равном 3,0 и температуре процесса (55±3) °С с последующей промывкой продукта изопропиловым спиртом. Показана возможность получения водных и аммонийсодержащих растворов лактата висмута, которые могут быть использованы для приготовления лекарственных средств, а также мелкокристаллического оксида висмута термическим разложением лактата висмута, который может быть использован для приготовления функциональных материалов.

Список литературы

- 1 Bismuth Market. Global Market Study on Bismuth: Supply to Remain Dominated By China during Forecast Period 2016-2024. Persistence Market Research. July, 2016.
- 2 Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2019. 1216 с.
- 3 Юхин Ю.М., Коледова Е.С., Логутенко О.А. Висмут и его соединения в медицине / М.: РАН, 2022. 234 с.
- 4 Польшваный И.Р., Абланов А.Д., Батырбекова С.А. Висмут / Алма-Ата: Наука, 1989. 315 с.
- 5 Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов / Новосибирск: Издательство СО РАН, 2001. 360 с.

METAL BISMUTH PROCESSING TO OBTAIN THE COMPOUNDS FOR MEDICINE

Koledova E.S., Yukhin Yu.M.

Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Novosibirsk, Russia
naydenko@solid.nsc.ru

Bismuth is one of rare metals, its content in the Earth's crust is $2 \cdot 10^{-5}$ wt. %. The annual world consumption of bismuth is 17–21 thousand tons, and bismuth compounds account for about 77 % of this amount [1].

Bismuth compounds applied in medicine relate to binding, coating and antacid agents (basic Bismuth subnitrate, basic Bismuth subsalicylate, Vicalin, Vicair, De-Nol, Pilorid, Xeroform, Dermatol) or antiluetic drugs (Biiochinolum, Bismoverolum) [2, 3].

The main industrial method to obtain bismuth compounds with organic and inorganic anions is hydrolytic precipitation [4, 5]. Due to the high solubility of bismuth in nitric acid, the solutions in nitric acid that are usually used in industry to obtain bismuth compounds are of significant interest from the practical point of view. Bismuth is usually precipitated from solutions by adding alkaline reagents or the corresponding solutions of organic compounds with the strict control of pH and temperature. An additional consumption of the alkaline reagent is required to neutralize the acid released during bismuth hydrolysis, and it is not always easy to obtain high-purity product because of bismuth coprecipitation with impurity metals (Pb, Zn, Cu, Ag, etc.).

The requirements applied to the compounds used in medicine include first of all high purity with respect to extrinsic metals and nitrate ions, as well as high therapeutic activity. So, the development of environmentally friendly technologies for

obtaining high-purity bismuth compounds is an urgent task.

In the present work, the results of studies aimed at metal bismuth processing with the formation of high-purity compounds for medicine are presented.

It is shown that bismuth exists in the solutions of chloric and nitric acids in the concentration higher than $5 \cdot 10^{-4}$ mol/L within pH 0–1 in the form of hexanuclear hydroxocomplex with the composition $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$. This complex plays the decisive part in bismuth precipitation from perchloric and nitric acid solutions, and actively participates in bismuth precipitation or extraction from solutions in the form of various compounds. During hydrolysis, only the ratio of bridging oxo and hydroxo groups varies in the complex $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$, with the conservation of $\text{Bi}_6\text{O}_8^{2+}$ scaffold, which is the central structural unit.

The studies show that preliminary oxidation of metal bismuth to form the oxide by introducing technical-grade bismuth oxide into bismuth melt at 320 °C under mixing, followed by temperature rise and subsequent treatment of the resulting technical-grade bismuth oxide with the concentrated solutions of nitric acid at a temperature of (25 ± 5) °C, allows us to obtain bismuth nitrate pentahydrate with the composition $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and to eliminate the release of toxic nitrogen oxides into the atmosphere. It is established that high-purity bismuth nitrate pentahydrate may be obtained as a result of the hydrolytic

purification of bismuth through its precipitation from nitric acid solutions at a temperature of 50 °C and higher in the form of $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4](\text{NO}_3)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, followed by subsequent treatment with the concentrated solutions of nitric acid.

The relevance of hydrolytic processing of metal bismuth with the formation of basic nitrate and the oxide of reagent-grade purity is demonstrated, based on the dissolution of technical-grade bismuth oxide in nitric acid with the concentration of 7 mol/L, hydrolytic purification of bismuth from impurity metals by adding the solution of bismuth nitrate to water heated to 60 °C, at the volume ratio of water to bismuth-containing solution 9 : 1, followed by bringing pH of the mixture to 1 with the aqueous ammonia solution. To obtain fine-crystalline bismuth oxide, the precipitated basic bismuth nitrate was treated with ammonium carbonate solution, and then basic bismuth carbonate $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ was calcined at a temperature of (380 ± 20) °C to form the oxide.

Studies of the processes of bismuth precipitation from chloric and nitric acid solutions show that three different compounds are formed, depending on the concentration of citric acid added into the system and on process temperature. During precipitation from chloric and nitric acid solutions by adding citric acid or sodium citrate at a temperature of (23 ± 2) and (60 ± 1) °C, with citrate ion to bismuth ratio lower than or equal to 0,7, bismuth precipitates in the form of an X-ray amorphous product with the composition $\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. At the process temperature of (23 ± 2) °C and the molar ratio of citrate ions to bismuth in solution not less than 1,0, it precipitates in the form of the compound $\text{BiOC}_6\text{H}_7\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, while at a temperature of (60 ± 1) °C the

precipitated compound is $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$. It is also shown that bismuth precipitation from nitric acid solutions at the molar ratio of citric acid to bismuth equal to 0,90–0,99, and process temperature 50–90 °C, results in the quantitative precipitation of citrate $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$, thus the completeness of citric acid consumption is enhanced, and the purity of the product with respect to extrinsic metals is higher.

The possibility to obtain high-purity (with respect to extrinsic metals) bismuth citrate $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ with nitrate ion content less than 0,05 % as a result of bismuth oxide interaction with citric acid solution at the molar ratio of the acid to bismuth equal to 1,0–1,15, and with lactic acid concentration 0,5–1,1 mol/L in solution is also demonstrated.

The results of studies provide evidence that the treatment of bismuth citrate with potassium hydroxide solution may lead to obtaining the solutions with bismuth concentration 61 g/L. It is shown that bismuth-potassium citrate, which is used in medicine to prepare antiulcer agents, may be obtained in the form of monohydrate $\text{KBiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ either through evaporation of these bismuth-potassium-containing solutions or through the treatment of bismuth citrate with potassium hydroxide at their molar and weight ratio equal to 1,0. In the latter case, the degree of bismuth recovery into the product is not less than 99,9 %, only the pasty product is to be dried at (70 ± 3) °C.

It is established that the treatment of bismuth citrate with the concentrated solutions of ammonium hydroxide may give the solutions containing bismuth in the concentration of 210–360 g/L. It is shown that bismuth-ammonium citrate $(\text{NH}_4)\text{BiC}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ may be obtained by the treatment of bismuth citrate with the

aqueous solution of ammonium hydroxide at the molar ratio of ammonium hydroxide to bismuth equal to 1,1–1,2, and at the weight ratio of the aqueous ammonium hydroxide solution to bismuth citrate equal to 2,0–4,0, after subsequent drying of the product at $(90 \pm 10)^\circ\text{C}$; the degree of bismuth recovery into the product is 99,5%.

The possibility to obtain bismuth-potassium-ammonium-citrate-containing solutions by dissolving citric acid in water, adding potassium and ammonium hydroxides to the solution, and then adding bismuth oxide at a temperature of $(85 \pm 3)^\circ\text{C}$ and pH 9 is demonstrated. It is determined that bismuth oxide for obtaining bismuth-potassium-ammonium-citrate-containing solutions should meet the following requirements: specific surface area is to be more than $0,7 \text{ m}^2/\text{g}$, and packed density less than $1.4 \text{ g}/\text{cm}^3$. Bismuth-potassium-ammonium-citrate-containing solutions may be used to obtain the substance for an antiulcer pharmaceutical agent like De-Nol (the Netherlands) through crystallization at $(65 \pm 5)^\circ\text{C}$ or spray drying at 200°C , or in the form of a liquid bismuth-containing agent. The content of nitrate ions in the samples of bismuth-potassium-ammonium citrates does not exceed 0,03 %, which allows us to recommend these products for obtaining bismuth-potassium-ammonium citrate which would be pure with respect to nitrate ion content.

The reasonability to obtain basic bismuth salicylate, with high purity against the content of extrinsic metal ions and nitrate ions, for medicine by transforming basic bismuth nitrate $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3] \cdot (\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ into the oxide through the treatment with sodium hydroxide solution at the molar ratio of sodium hydroxide to basic bismuth nitrate equal to 6,0–12,5, and then into basic

bismuth salicylate $\text{BiC}_7\text{H}_5\text{O}_4$ as a result of bismuth oxide treatment with a lactic-salicylic acid solution at the molar ratio of salicylic acid to bismuth oxide equal to 2,1–2,3, and process temperature $60\text{--}85^\circ\text{C}$.

A version of hydrolytic processing of metal bismuth to obtain pharmacopeial oxohydroxotribromophenolate of composition $[\text{Bi}_6\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_3\text{O})_4$ is proposed on the basis of the dissolution of technical-grade bismuth oxide in nitric acid with the concentration of 7 mol/L, hydrolytic purification of bismuth from extrinsic metals by adding the solution of bismuth nitrate into water heated to 60°C at the volume ratio of water to bismuth-containing solution 9 : 1, and subsequent addition of the aqueous solution of ammonia to reach pH 1. The precipitated basic bismuth nitrate was washed with water at 60°C , dissolved in nitric acid with the concentration of 7 mol/L, then acetic acid and sodium tribromophenolate solution were added, and reaction mixture pH was adjusted to 6,5–7,5 by the gradual addition of sodium hydroxide solution $25\text{--}35^\circ\text{C}$. The temperature of reaction mixture was increased gradually to $90\text{--}95^\circ\text{C}$, while pH was maintained at 6,5–7,5 by adding sodium hydroxide solution. The precipitate was separated by filtering, washed with water, and dried on a drip pan made of corrosion-proof steel at a temperature of $90\text{--}110^\circ\text{C}$.

The investigation provides evidence that it is reasonable to obtain bismuth lactate $\text{BiC}_9\text{H}_{15}\text{O}_9$ through the interaction of bismuth oxide with the solution of lactic acid at the molar ratio of lactate ions to bismuth equal to 3,0 and process temperature $(55 \pm 3)^\circ\text{C}$, with subsequent washing with isopropyl alcohol. The possibility is demonstrated to obtain aqueous and ammonium-containing

solutions of bismuth lactate that may be used to prepare pharmaceuticals, as well as fine crystalline bismuth oxide, through thermal decomposition of bismuth lactate, which may be used to prepare functional materials.

References

- 1 Bismuth Market. Global Market Study on Bismuth: Supply to Remain Dominated By China during Forecast Period 2016-2024. Persistence Market Research. July, 2016.
- 2 Mashkovskiy M.D. Pharmaceutical Products. 16th ed.. Moscow: Novaya Volna, 2019. (In Russ.).
- 3 Yukhin Yu.M., Koledova E.S., Logutenko O.A. Bismuth and Its Compounds in Medicie. Moscow: RAS, 2022. (In Russ.).
- 4 Polyvyanniy I.R., Ablanov A.D., Batyrbekova S.A. Bismuth. Alma-Ata: Nauka, 1989. (In Russ.).
- 5 Yukhin Yu.M., Mikhaylov Yu.I. Chemistry of Bismuth Compounds and Materials. Novosibirsk: Publishing House of SB RAS, 2001. (In Russ.).