

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXV, 19

SECTIO D

1980

Zakład Farmacji Stosowanej, Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Wiktor CZARNECKI,
Maria WIKTOROWICZ, Zbigniew RUDZKI

Technologia tabletek asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny *

Технология таблеток аспарагиняна циклического карбоната эритромицина

The Technology of Tablets of Cyclic Erythromycin Carbonate Ester of
Aspartic Acid

•

L-asparaginian cyklicznego węglanu erytromycyny z mieszaniny proszków i sprasowanych kształtek solubilizują: mocznik, urotropina, sorbitol, glukoza, sacharoza, mannitol, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas szczawiowy (3). Ponieważ pochodne erytromycyny ulegają szybkiej inaktywacji w kwaśnym środowisku, w produkcji tabletek nie można stosować kwasów organicznych (1, 5). Jakkolwiek właściwości chemiczne pozostałych substancji pomocniczych nie wskazują na możliwości wystąpienia interakcji z antybiotykiem, to ze względu na dużą objętość nasypową oraz właściwości adhezyjne mieszaniny proszków, tabletki należy otrzymywać z uprzednio sporządzonych granulatów wymieszanych z odpowiednimi substancjami smarująco-poślizgowymi (4). Łatwa rozpuszczalność mieszanin antybiotyku z solubilizatorami uniemożliwia przeprowadzenie granulacji za pomocą wody lub etanolu; zwilżona masa staje się lepka i trudna do zgranulowania. Ze wstępnych badań wynika, że roztwory tego antybiotyku zachowują się podobnie jak roztwory koloidowe (2), dlatego problem granulacji można rozwiązać poprzez zastosowanie cieczy zwilżających okresowo ograniczających rozpuszczalność składników, nie wpływających jednak na rozpuszczanie końcowej postaci leku.

W niniejszej pracy postanowiono, poprzez określenie wpływu stężenia wodnych roztworów soli na żelowanie l-asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny rozpuszczonego w roztworach solubilizatorów, wybrać odpowiednie cieczy zwilżające i sprawdzić ich przydatność do granulacji oraz określić rodzaj i ilość substancji poślizgowych zapewniających sprawne tabletkowanie granulatów.

* Współpraca z Tarchomińskimi Zakładami Farmaceutycznymi „Polfa” w Warszawie.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Wpływ elektrolitów na żelowanie roztworów antybiotyku

Z antybiotyku (M. 0) lub jego mieszanin z glukozą (M. 1), sorbitolem (M. 2), mannitolem (M. 3), sacharozą (M. 4), mocznikiem (M. 11), urotropiną (M. 12), przygotowanych w stosunku 1+2 (3), sporządzono 2,86% roztwory wodne substancji czynnej. Roztwory wodne elektrolitów o stężeniach 0,6; 1,25; 2,5; 5; 10; 20% przygotowano z benzoesu sodu, cytrynianu sodu, NaCl, NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , K_2SO_4 . Końcowe stężenia uzależnione były od rozpuszczalności soli. Roztwory antybiotyku i elektrolitu mieszano w stosunku 2+2, pozostawiano na 30 min. i odnotowano zmiany fizyczne. Stężenie krytyczne soli, przy którym następowało żelowanie, podano w tab. 1.

Granulacja i wpływ elektrolitów na rozpuszczanie tabletek

Do granulacji mieszanin proszków użyto roztworów elektrolitów o najwyższych granicznych stężeniach żelujących (tab. 1). W moździerzu 50 g naważki mieszanin proszków zwilżano 5 cm^3 odpowiedniego roztworu, wilgotne masy granulowano przez sito 1,5 mm i suszono 5 godz. w temp. 40°C. Po odsianiu pyłu przez sito 0,2 mm, granulaty bez dodatku środków poślizgowych prasowano ręcznie w tabletkarce typu EKO firmy KORSCH, tłocząc tabletki o zawartości 0,1 g antybiotyku i średnicy 9,1 mm. Czas rozpuszczania tabletek badano w wodzie destylowa-

Tab. 1. Wpływ elektrolitów na żelowanie roztworów antybiotyku
Effect of electrolytes on gelation of antibiotic solutions

Roztwór soli	Graniczne stężenia soli (%) wywołujące żelowanie roztworów 1-asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny						
	M. 0	M. 1	M. 2	M. 3	M. 4	M. 11	M. 12
Benzoesan sodu	5 z	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,25
Cytrynian sodu	—	2,5	0,3	0,3	0,3	—	0,3
NaCl	5 z	1,25	1,25	0,6	0,6	1,25	0,6
NaH_2PO_4	—	1,25	2,5	1,25	2,5	2,5	1,25
Na_2HPO_4	1,25 z	—	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
KCl	5 z	1,25	1,25	0,6	0,6	2,5	0,6
KH_2PO_4	—	2,5	2,5	1,25	2,5	2,5	1,25
K_2HPO_4	1,25 z	2,5	2,5	1,25	2,5	2,5	2,5
K_2SO_4	—	0,3	0,6	0,6	0,6	2,5	0,6

Objaśnienia: z — zmętnienie roztworu, — — roztwór.

Explanation: z — turbidity of solution, — — solution.

nej i bezenzymatycznym sztucznym soku jelitowym metodą zlewki (wg FP IV) oraz sprawdzono pH roztworów wodnych w pehametrze typu 7-A. Uzyskane dane oraz stosowane ciecze wiążące wyszczególniono w tab. 2.

Tabletkowanie granulatów w obecności środków poślizgowych

W produkcji tabletek rozpuszczalnych jako środek poślizgowy stosuje się olej parafinowy (4). Przydatność tego środka do produkcji tabletek z asparaginianem cyklicznego węglanu erytromycyny sprawdzono przez próbne tabletkowanie 98 g granulatów zwilżonych 40 cm³ 5% roztworu oleju parafinowego w eterze naftowym i wysuszonych pod wyciąganiem w temperaturze pokojowej. Stwierdzono, że proces tabletkowania większości granulatów przebiegał bez zakłóceń, jednakże tabletki podczas kilkudniowego przechowywania wykazywały tendencję do denkowania. Tę niekorzystną cechę usunięto przez zastosowanie cieczy impregnującej o składzie: olej parafinowy 15,6, kwas stearynowy 7,8, chloroform ad 300 cm³, stosowanej w ilości 26 cm³ na 98 g granulatu. Przyjmując kryteria sprawnego przebiegu tabletkowania ziarnistych granulatów, jednorodną i błyszczącą powierzchnię tabletek rozpuszczających się w czasie do 15 min. oraz pH ich roztworów wodnych 6,5—7 (tab. 2) postanowiono sprawdzić techniczną sprawność tabletkowania granulatów otrzymywanych wg przepisów tabletkowych podanych w tab. 3, w której zamieszczono również ocenę granulatu, procesu tabletkowania i właściwości fizyczne tabletek.

OMOWIENIE WYNIKÓW

Z tab. 1 wynika, że cytrynian sodu, NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 i K_2SO_4 w stężeniach 0,3—10% nie powodowały wizualnych zmian fizykochemicznych roztworów wodnych czystego antybiotyku. Zmętnienie, jednak bez żelowania, pojawiło się przy granicznych stężeniach soli: 1,25% Na_2HPO_4 i K_2HPO_4 oraz 5% benzoesu sodu, $NaCl$ i KCl . Odmienne zachowywały się roztwory przygotowane z mieszanin proszków. W obecności glukozy (M. 1), sorbitolu (M. 2), mannitolu (M. 3), sacharozy (M. 4), mocznika (M. 11) i urotropiny (M. 12) żelowanie roztworów antybiotyku następowało przy stężeniach soli 0,3—2,5%, przy czym wartość granicznego stężenia zależała od substancji pomocniczej i stosowanego elektrolitu. Najsilniejsze działanie żelujące wykazywał cytrynian sodu i K_2SO_4 . Pod wpływem Na_2HPO_4 roztwory otrzymane z M. 1 nie zmieniały się; podobnie zachowywały się roztwory cytrynianu sodu z M. 11.

Tab. 2. Rozpuszczanie i pH
Dissolution and pH

L.p.	Roztwór	Stężenie roztworu (%)	Czas rozpuszczania (min.) i pH roztworów					
			M. 1			M. 2		
			S	W	pH	S	W	pH
1.	Benzoesan sodu	1,25	—	—	—	—	—	—
		2,5	12,1	13,1	5,7	—	—	—
2.	Cytrynian sodu	2,5	14,7	14,2	5,9	—	—	—
3.	NaCl	1,25	14,5	15,1	5,9	12,6	12,9	5,5
4.	NaH ₂ PO ₄	1,25	14,5	14,0	6,6	—	—	—
		2,5	—	—	—	11,2	12,5	5,6
5.	Na ₂ HPO ₄	2,5	—	—	—	11,7	15,0	6,0
6.	KCl	1,25	13,0	14,5	5,8	13,8	13,1	5,6
		2,5	—	—	—	—	—	—
7.	KH ₂ PO ₄	1,25	—	—	—	—	—	—
		2,5	14,8	13,8	6,5	10,9	11,3	5,6
8.	K ₂ HPO ₄	1,25	—	—	—	—	—	—
		2,5	13,0	12,8	6,7	12,6	13,0	5,8
9.	K ₂ SO ₄	—	—	—	—	—	—	—

Objaśnienia: S — sztuczny sok jelitowy, W — woda, pH — pH roztworów w wodzie
 Explanation: S — artificial intestine juice, W — water, pH — pH of water so

Wykorzystując działanie żelujące soli, z mieszanin proszków przygotowano granulaty metodą wilgotnej granulacji, stosując jako lepiszcza 10% dodatek 1,25—2,5% roztworu wodnego odpowiedniego elektrolitu. Z przebiegu granulacji wynika, że przy użyciu lepiszczy podanych w tab. 2 można łatwo zgranulować mieszaniny proszków M. 1—M. 4. Struktura ziaren granulatów z M. 11 i M. 12 ulegała destrukcji podczas suszenia, ponadto pojawiał się zapach amoniaku. Tabletkowanie bez dodatku środków poślizgowych granulatów zawierających mocznik i urotropinę przebiegało bez zakłóceń, natomiast granulaty z cukrowcami wykazywały silne właściwości adhezyjne. W obu środowiskach rozpuszczania (woda, bezenzymatyczny sztuczny sok jelitowy) tabletki antybiotyku przygotowane ze środkami wypełniającymi — glukozą i sorbitolem — rozpuszczały się w czasie 12—15 min., z sacharozą do 18 min., z urotropiną do 13 min., a z mannitolem ponad 30 min. Tabletki zawierające mocznik rozpuszczały się w wodzie w czasie 6,4—15,7 min., natomiast w sztucznym soku jelitowym ponad 25 min. Tabletki M. 1. zawierające sole K₂HPO₄, NaH₂PO₄ i KH₂PO₄ wykazywały pH roztworów wodnych 6,5—6,7, tabletki M. 2 — $pH < 6,0$, tabletki M. 3 — $pH < 6,4$, z wyjątkiem tabletek zawierających benzoesan sodu ($pH = 7,0$), tabletki M. 4 z Na₂HPO₄ i K₂HPO₄ — $pH = 6,6—7,0$, tabletki M. 11 — $pH < 6,3$, tabletki M. 12 — $pH = 6,9—7,1$.

roztworów wodnych tabletek
aqueous solutions of tablets

wodnych tabletek przygotowanych z mieszanin

M. 3			M. 4			M. 11			M. 12		
S	W	pH	S	W	pH	S	W	pH	S	W	pH
—	—	—	—	—	—	—	—	—	9,8	11,0	7,0
>30	>30	7,0	18,4	14,6	6,2	>25	6,6	5,8	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	>25	7,7	5,8	—	—	—
>30	>30	6,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	15,5	10,0	5,8	>25	7,8	5,8	—	—	—
>30	>30	6,4	14,7	15,0	7,0	>25	6,4	6,2	13,0	10,7	7,1
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	>25	15,6	6,0	—	—	—
>30	>30	5,8	—	—	—	—	—	—	8,7	7,5	6,9
—	—	—	14,6	12,5	5,6	>25	10,8	5,9	—	—	—
>30	>30	6,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	17,0	15,0	6,6	>25	6,5	6,3	—	—	—
—	—	—	—	—	—	>25	15,7	5,9	—	—	—

nich.
lutions.

Z tab. 2 wynika, że ze względu na krótkie czasy rozpuszczania oraz pH roztworów wodnych (6,5—7,0) najkorzystniej jest produkować tabletki, używając środków wypełniających — glukozy i sacharozy, oraz lepiszcza — 1,25% NaH_2PO_4 , 2,5% KH_2PO_4 , 2,5% K_2HPO_4 , 2,5% Na_2HPO_4 .

Granulaty, otrzymywane wg przepisów podanych w tab. 3, po impregnacji olejem parafinowym (4) tabletkowały się bez zakłóceń, jednak tabletki wykazywały tendencję do wieczkowania. Z tych względów granulaty powlekano olejem parafinowym z dodatkiem kwasu stearynowego. Mieszanina ta zmniejszała właściwości adhezyjne granulatów oraz zapobiegała wieczkowaniu tabletek. Proces tabletkowania ziarnistych granulatów, z wyjątkiem przepisu M. 1. 7, przebiegał sprawnie. W obu środowiskach czas rozpuszczania tabletek wynosił 10,6—13,9 min. Tabletki przygotowane wg przepisów M. 1. 4 i M. 1. 7 nie rozpuszczały się w sztucznym soku jelitowym w czasie 15 min.; posiadały one również mniejszą twardość. Średni ciężar tabletek odpowiadał wymaganiom FP IV.

Reasumując można stwierdzić, że produkcja tabletek l-asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny przy zastosowaniu środków wypełniających — glukozy i sacharozy, oraz lepiszczy — 2,5% roztworów wodnych Na_2HPO_4 i K_2HPO_4 — przebiega bez zakłóceń, a otrzymane tabletki posiadają krótki czas rozpuszczania i wytrzymałość mechaniczną umożliwiającą nakładanie powłoczki enteralnej. Zbliżone do obojętnego pH

Tab. 3. Receptura, ocena granulatu i tabletkowania oraz właściwości fizyczne tabletek
Formulae, evaluation of granulae and of tablets process; physical properties of tablets

Składniki recepturowe (w g) i właściwości tabletek	Przepisy				
	M. 1.4	M. 1.7	M. 1.8	M. 4.5	M. 4.8
L-asparaginian cyklicznego węglaanu erytromycyny	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Glukoza	100,0	100,0	100,0	—	—
Sacharoza	—	—	—	100,0	100,0
Wodny 2,5% KH_2PO_4 roztwór	—	15,0	—	—	—
1,25% Na_2HPO_4 soli	15,0	—	—	—	—
2,5% Na_2HPO_4 (cm^3)	—	—	—	15,0	15,0
2,5% K_2HPO_4	—	—	15,0	—	—
Roztwór impregnujący * (cm^3)	39,3	39,3	39,3	39,3	39,3
Ocena granulatu	ziarnisty	ziarnisty	ziarnisty	ziarnisty	ziarnisty
Ocena tabletkowania	sprawne	zaciernianie stempli	sprawne	sprawne	sprawne
Sredni ciężar	0,316	0,307	0,309	0,317	0,312
Rozpuszczanie w wodzie (min.)	12,6	13,1	10,6	13,6	13,9
Rozpuszczanie w sztucznym soku jelitowym (min.)	>15	>15	11,3	13,2	12,8
Twardość (TBT Erwaka) (KG)	3,40	4,75	7,75	5,50	6,10

* Roztwór impregnujący: olej parafinowy 15,6 g; kwas stearynowy 7,8 g; CHCl_3 ad 300 cm^3 .

* Impregnating solution: paraffin oil 15.6 g, stearic acid 7.8 g, CHCl_3 ad 300 cc.

roztworów wodnych zapewnia stabilność antybiotyku podczas przechowywania tabletek.

PIŚMIENNICTWO

1. Krówczyński L.: Receptura antybiotyków. PZWL, Warszawa 1967.
2. Khuna A.: Chemia koloidów. PWN, Warszawa 1957.
3. Nerlo H., Czarnecki W., Wiktorowicz M., Rudzki Z.: Solubilizatory asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **35**, 129—134, 1980.
4. Rees J. E., Hersey J. A.: Pharm. Acta Helv. **47**, 235, 1975.
5. Roślik-Kamińska D., Kałużna M., Kotula W.: Badania przedkliniczne l-asparaginianu cyklicznego węglanu erytromycyny A nowej pochodnej erytromycyny. Inst. Przemysłu Farm., Warszawa 1975.

Otrzymano 29 VIII 1979.

РЕЗЮМЕ

Таблетки аспарагиняна циклического карбоната эритромицина можно изготавлять из гранулятов содержащих наполняющие средства (глюкозу или сахарозу), склеивающие — водные растворы Na_2HPO_4 или K_2HPO_4 и подмазывающие средства — смесь парафинового масла со стеариновой кислотой. Физические свойства таблеток были согласны с требованиями Польской фармакологии IV.

SUMMARY

The tablets of cyclic erythromycin carbonate ester of l-aspartic acid can be produced from granulae containing glucose or saccharose as filler agents, aqueous solutions of Na_2HPO_4 or K_2HPO_4 as binders, and mixture of paraffin oil and stearic acid as a lubricant agent. Physical properties of the tablets were in agreement with the requirements of Polish Pharmacopoeia IV.

