

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

Zbigniew RUDZKI

**Granulacja węgla leczniczego roztworem soli sodowej
karboksymetylocelulozy. Część II. Wpływ ilości lepiszcza na właściwości
fizyczne granulatów oraz ich działanie *in vitro***

Грануляция лечебного угля раствором натриевой соли карбоксилированной
метилцеллюлозы. Часть II. Влияние количества вяжущего вещества на
физические свойства гранулятов и их действие *in vitro*

Therapeutic Carbon Granulation with the Aid of Sodium-Carboxymethylcellulose
Solution. Part. II. The Effect of the Quantity of a Binding Agent on Physical
Properties of the Granules and Their *in vitro* Activity

O przydatności terapeutycznej węgla leczniczego — *Carbo medicinalis* — decyduje jego siła adsorbcyjna, na którą ma wpływ szereg czynników fizykochemicznych. Oprócz technologii otrzymywania węgla i jego preparatów stosowanych w lecznictwie, zdolność chłonna węgla warunkują właściwości fizykochemiczne adsorbowanego związku, stężenie jonów wodorowych środowiska, w którym przebiega adsorbacja. Według Andersena (1) słabe kwasy i zasady adsorbują się lepiej w postaci niezjonizowanej. W doświadczeniach *in vivo* zauważono, że zdolność adsorbcyjna węgla uwarunkowana jest stężeniem substancji adsorbowanej.

Badając wpływ środków wiążących i wypełniaczy na siłę adsorbcyjną węgla metodą z błękitem metylenowym Baluch (2) stwierdził, że w porównaniu z wypełniaczami substancje wiążące co najmniej sześciokrotnie zmniejszają jego chłonność, przy czym najmniej chłonność węgla obniżają: bentonit, guma arabska i tragakanta. Między innymi Kolarski i wsp. (3) podają, że spośród przebadanych lepiszczy guma arabska wykazywała najmniejsze oddziaływanie na zdolność adsorbcyjną węgla w tabletkach i granulatach, aczkolwiek granulaty i tabletki z dodatkiem jej sporządzone miały nieodpowiednie właściwości mechaniczne.

Zdolność adsorbcyjną węgla może ograniczać zagęszczanie jego cząstek podczas procesu granulowania i tabletkowania. Zaobserwowano, że tabletki węgla tłoczone po jego zgranulowaniu zawiesiną bentonitu w kleiku tragakantowym oraz dodaniu grafitu i ultraamylopektyny wykazały 1—6% spadek chłonności w porównaniu z gra-

nutatem (2). Natomiast granulowanie węgla syropem zwykłym nie powodowało tych zmian w tabletkach (4).

Kinetyką adsorpcji fenylopropanoloaminy przez węgiel *in vitro* zajmowali się Tsuchiya i Levy (1, 5). *In vivo* określili oni także wpływ węgla sproszkowanego i tabletek na dostępność biologiczną badanej fenylopropanoloaminy. Ilość wchłoniętej fenylopropanoloaminy podanej z węglem w proszku zmniejszyła się o 73%, a podanej z tabletkami węgla — o 48%.

Przedmiotem przedstawionych niżej badań jest zagadnienie wpływu różnych ilości CMC—Na w granulatach na ich właściwości fizyczne i siłę adsorpcyjną zawartego w nich węgla leczniczego z uwzględnieniem stężenia jonów wodorowych w roztworach, w których zachodzi adsorpcja.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Sporządzenie granulatów

Wykonano po dwie serie granulatów z węgla leczniczego, używając jako lepiszcza 0,5—3% wodnych roztworów CMC—Na produkcji brytyjskiej (The British Drug Houses, BDH Laboratory chemicals division). Lepkość 1 i 2% roztworu CMC—Na sprawdzono wiskozymetrami Rheo-Viskometer typu Höpplera i lepkościomierzem Oswalda. Lepkość 1% roztworu wodnego wynosiła 40 cP, zaś 2% — 133,5 cP.

Właściwości węgla i technikę sporządzania granulatów opisano w części I pracy (6). Do jednej partii węgla dolewano roztworu lepiszcza do utworzenia się masy o konsystencji kruchego, rozpadającego się ciasta; do drugiej partii dodawano roztworu lepiszcza do chwili, kiedy powstała zwarta, plastyczna masa o błyszczącej powierzchni i nie wydzielala płynu przy ucisku. Serie granulatów z pierwszej partii oznakowano literą „K”, a z drugiej partii literą „Z”. Dla celów porównawczych część węgla zgranulowano kleikiem z gumy arabskiej, sporządzonym zgodnie z wymaganiami FP III i odpowiednio rozcieńczonym (6). Odsiew z tego granulatu roztarto i po zwilżeniu wodą doprowadzono do konsystencji, którą posiadała masa granulatu macierzystego. Otrzymano w ten sposób osobną serię granulatu I/O.

2. Mechaniczne właściwości granulatów

We wszystkich wykonanych granulatach wyliczono procentową wydajność praktyczną w stosunku do masy wysuszonej bezpośrednio po granulacji — bez odsiewania. Serie granulatów z mas o konsystencji kruchej pominięto w dalszych badaniach, ponieważ wykazały niską wydajność w porównaniu do granulatu z gumą arabską. Dobrą wydajność uzyskano dla granulatów z mas zwartych i oznaczono w nich procent odsiewu, ściernal-

ności oraz czas rozpadu w wodzie i w sztucznym soku żołądkowym. Określono także ścieralność granulatu I/O. Ścieralność granulatów określono w oparciu o metodę Willisa, Bankera i Dekaya (7, 8) przy pomocy friabilatora tabletkowego Roche'a i zestawu siedmiu sit o wielkości oczka w mm: 2,0, 1,5, 1,02, 0,50, 0,25, 0,15, 0,08.

Czas rozpadu granulatów zmierzono metodą Farmakopei Nordyckiej (7), w wodzie i sztucznym soku żołądkowym przygotowanym wg FP IV. Pomiary powtórzone metodą FP IV. W obydwu metodach dodatkowo poruszano kolbką z szybkością 30 obrotów/min. w płaszczyźnie poziomej, ruchem kołowym. Nie obserwowano momentu rozpadu granulatów na proszek. Jako kryterium rozpadu granulatów przyjmowano więc czas, po którym na sicie o oczkach 1,02 mm pozostawało kilka ziaren (9, 10). Wyniki badania mechanicznych właściwości granulatów zestawiono w tab. 1.

3. Wilgotnienie węgla i granulatów

Sól sodowa karboksymetylocelulozy ma wyraźne właściwości higroskopijne (7, 8) i może powodować nadmierne pochłanianie wilgoci przez granulaty, prześledzono więc dynamikę wilgotnienia wysuszonych do stałego ciężaru granulatów z gumą arabską, z CMC-Na, węgla (FP IV, zawierającego przeciętnie 15,25% wilgoci) oraz węgla wysuszonego w temp. 120°C. W celu utrzymania stałej, określonej wilgotności użyto dwóch dużych eksykatorów ustawionych w temp. $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$. W jednym z nich umieszczono nasycony roztwór chlorku amonowego, otrzymując wilg. wzgl. 79%. Do drugiego eksykatora wiano nasycony roztwór bromku sodowego — w tych warunkach wilg. wzgl. wynosiła 58% (11). Odchylenia w wilgotności panującej w komorach, sprawdzone higrometrem włosowym, nie przekraczały +3% w.w.

Jednogramowe próbki węgla i granulatów, odważone z dokładnością do 0,0001 dla węgla i 0,0002 dla granulatów, rozsypano cienką warstwą w naczynkach wagowych i wysuszono do stałego ciężaru — do chwili, kiedy różnica między dwoma kolejnymi ważeniami nie przekraczała 0,4 mg. Naczynka z węglem i granulatami wstawiono do eksykatorów i przechowywano do czasu, kiedy różnica ciężaru kolejnych trzech ważeń nie przekroczyła 0,5 mg dla węgla i 0,6 mg dla granulatów. Przyrost ciężaru próbek sprawdzano co 12 godz. (± 15 min.). Ilość wody pochłoniętej przez węgiel i granulaty obliczono w procentach w stosunku do suchej masy odważek. Wyniki przedstawiono graficznie na ryc. 1.

4. Określenie siły adsorpcyjnej

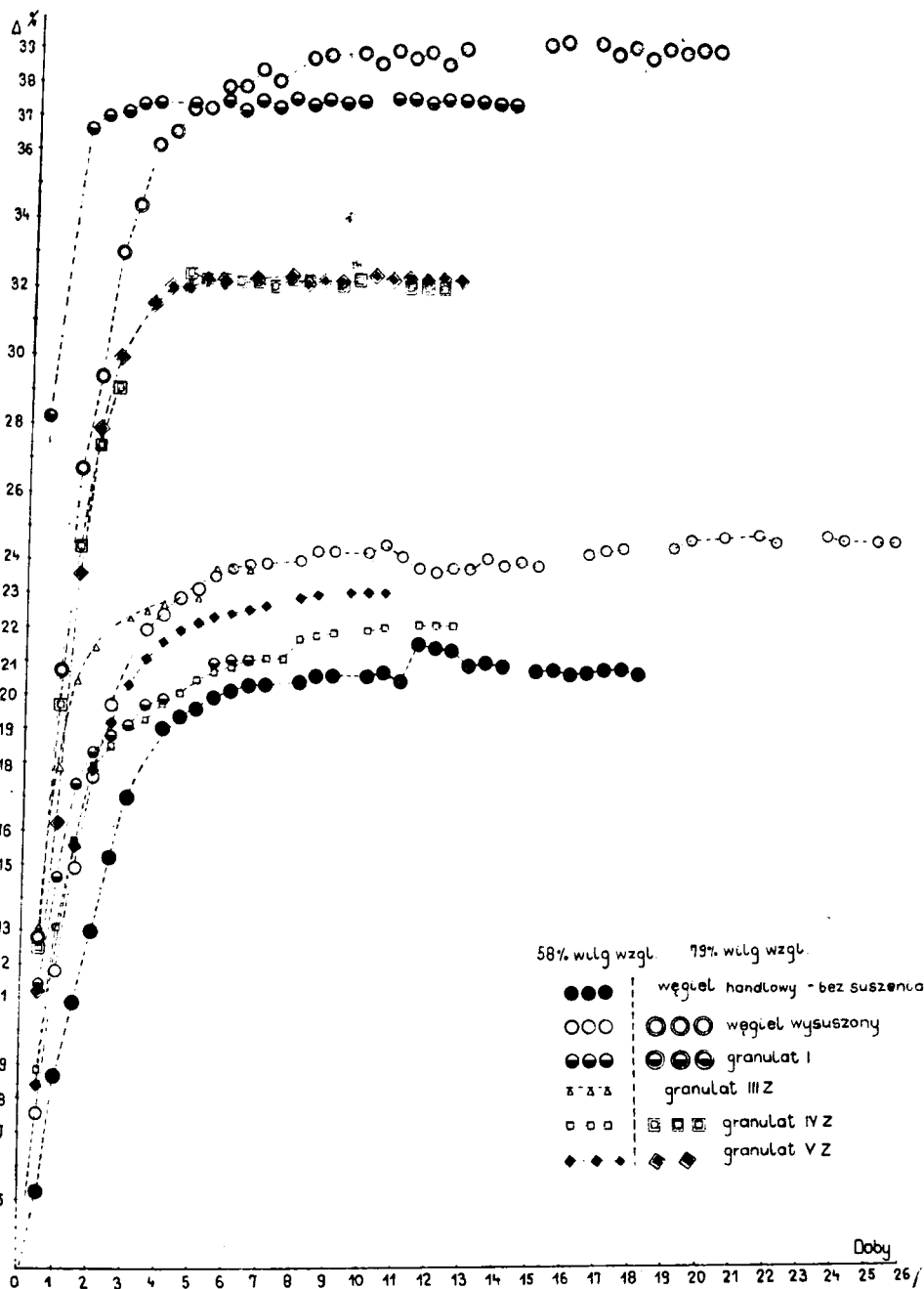
Siłę adsorpcyjną granulatów oznaczono metodą II z błękitem metylenowym (6). Pomiary adsorpcji przeprowadzono także w roztworze wod-

Tab. 1. Mechanical properties of granules
Mechanical properties of the granules

Seria granu- latu	Roztwór lepiszczą 1%	Ilość roztworu lepiszczą w mg/1 g węgia	Ilość subst. wiążącej w mg/1 g węgia	Procent				Czas rozpadu w min.*			
				wydaj- ności	odstiewu	ścieral- ności	w wodzie		w sztucznym soku żółądk.		
							FP IV	Farm. Nord. (7)	FP IV	Farm. Nord. (7)	FP IV
I	guma	1,8	112,5	75	42,5	9,1	4	4	4	4	4
I/O	arabska 6,2%	—	112,5	53	—	39,4	—	—	—	—	—
II	CMC-Na 0,5%	1,27	6,4	32,3	—	—	—	—	—	—	—
IIIK	CMC-Na 1%	1,20	12,0	43,2	—	—	—	—	—	—	—
IIIZ	1%	2,4	24,0	89,0	32,5	6,4	105	105	120	120	120
IVK	CMC-Na 2%	1,08	21,6	25,0	—	61,9	—	—	150	130	—
IVZ	2%	1,64	32,8	85,6	60,0	8,5	135	135	—	—	—
VK	CMC-Na 3%	1,24	37,2	49,5	—	—	—	—	—	—	—
VZ	3%	1,90	57,0	90,0	22,5	5,3	210	210	225	225	225

K — granulaty z masy kruchej, Z — granulaty z masy zwartej.

* Mierzony z dokładnością do 1/2 min.



Ryc. 1. Diagram wilgotnienia węgla i granulatów
 The diagram of the moistening of the charcoal and the granules

Tab. 2. Porównanie siły adsorpcyjnej węgla i granulatów
 A comparison of the adsorptive power of the charcoal and the granules

Preparat	Czas wytrzą- sania w godz.	Ilość zaadsorbowanego błękitu metylenowego				Procent maksymalnej adsorpcji	
		w mg/g węgla		w przeliczeniu na 1 g suchej masy		z roztworu wg FP IV	z roztworu zakwaszo- nego
		z roztworu wg FP IV	z roztworu zakwaszo- nego	z roztworu wg FP IV	z roztworu zakwaszo- nego		
Węgiel wysuszony	0,5	239,15	256,9	jak obok	215,0	100	100
	1	239,15	261,7				
	3	292,50	262,4				
Granulat I/O	0,5	174,6	239,9	156,6	215,0	73,0	93,7
	1	172,8	219,0	169,0	214,2	72,3	82,7
Granulat IIIZ	2,5	—	245,6	—	239,6	—	93,6
	3	254,6	255,4	246,4	247,2	87,0	97,3
Miał (pył) gran. IVZ	1	259,5	—	251,1	—	108,5	—
	3	261,7	261,4	253,25	253,0	89,5	99,6
Granulat VZ	3	230,1	194,8	217,8	184,35	78,7	74,2

nym zakwaszonym 1% roztworem HCl do pH 1,2 ($\pm 0,05$), tj. odpowiadającego przeciętnej kwasowości soku żołądkowego, celem zbadania wpływu stężenia jonów wodorowych środowiska na siłę adsorpcyjną granulatów. W podanych warunkach określono siłę adsorpcyjną samego węgla, wysuszonego uprzednio do stałego ciężaru, granulatu I/O powstałego z odsiewu granulatu I oraz granulatów z CMC-Na — serii IVZ i VZ. Adsorpcję błękitu metylenowego przez węgiel oznaczono po 1/2, 1 i 3 godz. wytrząsania w roztworze, adsorpcję przez granulaty oznaczono zgodnie z przepisami metody — po czasie, w którym zaobserwowano rozpad granulatów.

Ilość błękitu metylenowego (w mg) zaadsorbowaną przez węgiel i granulaty z roztworu wodnego obliczono w sposób podany w części I pracy, a w celu obliczenia ilości błękitu zaadsorbowanego przez węgiel i granulaty w środowisku zakwaszonym 1% roztworem HCl stosowano wzór:

$$n = \frac{(s - yr)R}{a \cdot 100}$$

gdzie: n — ilość błękitu metylenowego w mg zaadsorbowana przez 1 g węgla lub suchej masy granulatu; s — wyjściowe stężenie zakwaszonego roztworu w mg% ciężar/objętość; y — odczyt stężenia z wykresu wzorcowego ($f(x) = C \log 10$, gdzie C — stężenie (w mg% ciężar/objętość); r —

odwrotność rozcieńczenia roztworu pomiarowego; R — ilość zakwaszonego roztworu w cm^3 ; a — ilość adsorbentu w odważce (g). Wykonano też kontrolne pomiary adsorpcji błękitu metylenowego przez CMC-Na, znajdującą się w badanych granulatach. W tym celu dodawano CMC-Na w postaci 2 i 3% kleików do roztworu błękitu metylenowego w ilościach, które odpowiadały zawartości CMC-Na w granulatach. Stwierdzono, że w serii VZ CMC-Na adsorbowała błękit metylenowy w ilości 2,6—2,75%. Wyniki pomiarów zestawiono w tab. 2.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Po zwilżeniu sproszkowanego węgla 1, 2 i 3% roztworami CMC-Na w ilościach odpowiednio: 1,2, 1,08, 1,24 g/1 g węgla otrzymano granulaty o niskiej wydajności i dużej ścieralności (tab. 1). W miarę dodawania roztworu CMC-Na powstawały masy o zwartej konsystencji; wzrosła wydajność granulatu i wytrzymałość mechaniczna, a zmniejszył się procent odsiewu. Najkorzystniejsze właściwości fizyczne przedstawia granulaty serii VZ z dodatkiem 3% kleiku CMC-Na. Ścieralność tego granulatu wyniosła 5,3% i nie przekraczała dopuszczalnej granicy 10% (7). Na wyższy od wymaganego przez FP IV procent odsiewu mają wpływ takie parametry, jak czas i sposób wyrabiania oraz konsystencja masy. Sporządzanie masy z roztworami CMC-Na o większych stężeniach wymaga intensywniejszego i dłuższego jej mieszania i ugniatania.

Zgodnie z FP IV odsiany pył należy ponownie zgranulować i dołączyć do granulatu. Badania granulatu I/O, otrzymanego z pyłu (tab. 1), wykazały jego małą wytrzymałość mechaniczną. Jak wynika z tab. 1, najkrótszy czas rozpadu zaobserwowano dla granulatu z kleikiem z gumy arabskiej. Granulaty przechowywane zarówno w 58%, jak i 79% wilg. wzgl. (ryc. 1) pochłaniają wilgoć w mniejszym stopniu od węgla wysuszonego i szybciej osiągają stałą zawartość wody, której ilość nie zmienia się w miarę ich dalszego przechowywania w podanych wyżej warunkach wilgotności.

Z tab. 2 wynika, że ilość błękitu metylenowego zaadsorbowanego przez węgiel wzrasta wraz z przedłużeniem wytrząsania badanej próby do 3 godz. i po tym czasie osiąga wartość 292,5 mg/g węgla. Mniejsze różnice obserwuje się w roztworze zakwaszonym. W roztworze tym po godzinie wytrząsania na 1 g węgla ulega adsorpcji 261,7 mg błękitu metylenowego, po dalszych 2 godz. ilość adsorbowanego błękitu zwiększa się o 0,7 mg. CMC-Na zmniejsza siłę adsorpcyjną węgla w granulatach. Granulaty z CMC-Na rozpadają się wolniej aniżeli granulaty z gumą arabską i wolniej adsorbują błękit metylenowy. Granulaty I/O adsorbują po półgo-

dzinnym wytrząsaniu taką samą (w przybliżeniu) ilość błękitu, jak granulac macierzysty (6).

Wnioski

1. Konsystencja masy powstającej podczas granulowania węgla leczniczego 1—3% roztworami soli sodowej karboksymetylocelulozy wpływa na wydajność i wytrzymałość mechaniczną granulatów.

2. Granulaty węgla z CMC-Na jako lepiszczem wykazują wyższą wydajność i lepszą odporność na ścieranie aniżeli granulaty węgla z gumą arabską.

3. W miarę zwiększania ilości CMC-Na w granulatach wzrasta odporność mechaniczna granulatów oraz przedłuża się ich czas rozpadu w wodzie i sztucznym soku żołądkowym.

4. CMC-Na obniża siłę adsorpcyjną węgla leczniczego; wpływ ten (do zawartości 5,4% CMC-Na) zaznacza się słabiej w środowisku *pH* odpowiadającym przeciętnej kwasocie żołądka aniżeli w roztworze nie zakwaszonym.

5. Siła adsorpcyjna węgla określona *in vitro* za pomocą błękitu metylenowego jest nieproporcjonalna do ilości CMC-Na w granulatach.

6. Granulaty węglowe z CMC-Na wilgotnieją w mniejszym stopniu od wysuszonego węgla. Stopień wilgotnienia przy zawartości 3,2—5,4% CMC-Na jest około czterokrotnie bardziej zmniejszony od tego, jaki występuje w granulacie zawierającym ok. 10% gumy arabskiej.

PIŚMIENNICTWO

1. Tsuchiya Tamehiro, Levy G.: J. Pharm. Sci. **61**, 586—588, 1972.
2. Balúch J.: Farmácia (Bratislava) **29**, 50—51, 1960.
3. Kolarski K., Krówczyński L., Kozła F.: Farm. Pol. **30**, 757—758, 160—161, 1974.
4. Wiśniewski W., Szretter D.: Acta Polon. Pharm. **22**, 37—40, 1975.
5. Tsuchiya T., Levy G.: J. Pharm. Sci. **61**, 624—625, 1972.
6. Rudzki Z.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D, **30**, 143—148, 1975.
7. Krówczyński L.: Technologia postaci leków. PZWL, Warszawa 1969, s. 184, 338, 429.
8. Chwiałkowska Ł., Krówczyński L.: Acta Polon. Pharm. **25**, 577—580, 1968.
9. Ludwicki H.: Farm. Pol. **23**, 415—419, 1967.
10. Münzel K., Akay K.: Pharm. Acta Helv. **26**, 271—275, 1951.
11. Seth P. L., Münzel K.: Pharm. Ind. **21**, 9—12, 1959 — cyt. Merck Index, 1134, 1952.

Otrzymano 30 IX 1977.

РЕЗЮМЕ

Лечебный уголь был гранулирован водяным 1, 2 и 3% раствором натриевой соли карбоксилированной метилцеллюлозы (СМС-Na) и были изучены механические свойства и влажность. Определили также адсорбционную способность, пользуясь 0,15% водяным раствором метиленового синия и раствором того же красителя подкисленным до pH искусственного желудочного сока. Установлено, что увеличивается механическая прочность и время дезагрегации с одновременным увеличением количества прибавленного вяжущего вещества. СМС-Na понижает в гранулятах адсорбционную активность угля.

SUMMARY

Mechanical characteristics and humidity were examined in medical charcoal granulated by 1,2 and 3% aqueous solution of carboxymethylcellulose sodium salt (СМС—Na). Moreover the adsorptive strength was determined using 0,15% aqueous solution of methylene blue and its solution acidified to pH of artificial gastric juice. An increase of mechanical endurance and of decomposition period following quantitative growth of added agglutinant was found. СМС—Na reduces adsorptive activity of coal in granules.

