

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVII, 29

SECTIO D

1962

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Wydział Farmaceutyczny. Akademia Medyczna
w Lublinie.

Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Janina KOSTKA

Substancje pomocnicze w masie tabletkowej

Вспомогательные вещества в таблеточной массе

Excipient Substances in Tablet Mass

Większość środków leczniczych, którym nadaje się postać tabletek wymaga dodawania substancji pomocniczych, z których ważną rolę spełniają środki pęczniące np. wszystkie rodzaje skrobi, pektyny, agar, a z nowszych aerosil, ultraamylopektyna, pochodne celulozy, kazeina formaldehydowa, żelatyna formaldehydowa i inne. W literaturze fachowej (1) omawia się otrzymywanie tabletek, w których ilość substancji pomocniczych nie przekracza 10% w stosunku do środka działającego, a rozpadalność tabletek następuje w czasie nie dłuższym, niż 1 minuta. Tabletki takie winny posiadać również wytrzymałość mechaniczną wymaganą przez farmakopee.

Do tabletek zawierających dobrze rozpuszczalne w wodzie środki lecznicze, dodaje się substancje rozsadzające, ponieważ agregacja, bądź aglomeracja ziarn proszku środka leczniczego, jaka zachodzi podczas procesu granulowania, powoduje zmniejszenie ich rozpuszczalności lub rozpadu, na skutek znacznego zmniejszenia powierzchni ziarn proszku. Nowe sposoby przygotowania tabletek polegają na tym, że przed tabletkowaniem składniki w stanie surowym pokrywa się warstewką sporządzoną z bardzo zdyspergowanego kwasu krzemowego. Użyty kwas krzemowy chroni substancje szczególnie łatwo rozpadające się przed rozkładem i umożliwia przez to użycie do wyrobu tabletek substancji nie zgadzających się pod względem fizycznym i chemicznym. Tabletki przygotowane w ten sposób odznaczają się łatwą rozpadalnością oraz mogą być przechowywane przez dłuższy okres czasu.

Część doświadczalna

Celem naszej pracy było otrzymanie nowych substancji pomocniczych używanych do tabletkowania oraz ustalenie dla nich niektórych danych ważnych dla jakości i trwałości preparatu. W pracy zajęliśmy się

kazeiną formaldehydową, którą otrzymaliśmy w skali laboratoryjnej (2) z chudego twarogu handlowego oraz świeżego mleka odtłuszczonego. Produkty do otrzymania obu gatunków kazein formaldehydowych są łatwo dostępne i tanie. Sposoby otrzymywania są dość proste.

1. Twaróg handlowy, możliwie chudy, zmieszany z wodą destylowaną na papkę, ogrzewano do 80°C z dodatkiem 35% roztworu formaliny. Po zagarbowaniu kazeiny formaliną, chłodzono, wyciskano, a następnie przemywano wodą destylowaną aż do ujemnej reakcji na jony Cl , SO_4'' . Kazeinę formaldehydową wolną od zanieczyszczeń suszono w temp. 60°C , rozdrabniano w młynku kulowym, a następnie odtłuszczano eterem naftowym. Odtłuszczonej substancję przesiewano przez sito nr 4. Otrzymana kazeina formaldehydowa była miłąkimi proszkiem kremowobiałym, bez zapachu i smaku. Przechowywano w naczyniach szczelnie zamkniętych.

2. Mleko świeże, odtłuszczone, ogrzewano w temp. 60°C , a następnie zadawano 4% roztworem formaliny. W celu wytrącenia się kazeiny dodawano 15% roztwór kwasu cytrynowego zamiast podanego w literaturze (2) czystego kwasu cytrynowego w substancji. Dodanie bowiem samego kwasu cytrynowego do mleka powodowało gwałtowne ścięcie się kazeiny w postaci elastycznej kluski, co utrudniało dalsze operacje. Natomiast kwas cytrynowy w roztworze powodował wytrącenie kazeiny w postaci drobnego żelu. Wytrącony żel wyciskano, przemywano gorącą wodą destylowaną, szybko suszono. Po wysuszeniu odtłuszczono eterem naftowym, proszkowano w młynku kulowym i przesiewano przez sito nr 4. Tak otrzymana kazeina formaldehydowa była suchym, miłąkimi proszkiem kremowobiałym. Przechowywano w naczyniach szczelnie zamkniętych.

Dla obu gatunków kazein formaldehydowych określono właściwości fizyko-chemiczne i ustalono normy dla procentowej zawartości popiołu, wilgoci, tłuszczu, azotu oraz stopień pięczliwości preparatu. Pod względem właściwości fizyko-chemicznych zarówno kazeina formaldehydowa otrzymana z twarogu handlowego, jak i kazeina formaldehydowa otrzymana z mleka, nie wykazywały zasadniczych różnic. Oba gatunki tworzyły substancje nierozpuszczalne w wodzie, spirytusie, eterze, częściowo rozpuszczały się w chloroformie, dobrze w sztucznym soku jelitowym.

Oznaczenie pięczliwości

Przebadano dwa rodzaje kazeiny formaldehydowej na pięczliwość i rozpuszczalność w różnych rozpuszczalnikach. Badania wykonano następująco (3): odważoną kazeinę w ilości 2 g wsypano do cylindra z doszlifowanym korkiem. Zawartość wytrząsano przez 2 min. po czym odstawiono. Po okresie 5 godz. i 20 godz. odczytano wysokość osadzenia się kazeiny w cylindrze. Wyniki badań ilustruje tab. 1.

Tabela 1

Lp.	Rodzaj użytego rozpuszczalnika	Temp. pomiarów	Rozpuszczalność	Pęczliwość w ciągu 5 i 20 godz.	
1	Spirytus 90°	20°C	nie rozpuszcza się	nie pęcznieje	
2	Eter etylowy	20°C	nie rozpuszcza się	nie pęcznieje	
3	Chloroform	20°C	częściowo rozpuszcza się	po 5 godz. do 4 ml obj.	po 20 godz. do 4 ml obj.
4	Woda	20°C	nie rozpuszcza się	po 5 godz. do 13 ml obj.	po 20 godz. do 13 ml obj.
5	Woda	37°C	nie rozpuszcza się	po 5 godz. do 15 ml obj.	po 20 godz. do 15 ml obj.
6	Sztuczny sok jelitowy	20°C	rozpuszcza się	po 2 godz. rozp.	do 2 godz. pęcz. do 10 ml obj.
7	Sztuczny sok jelitowy	37°C	rozpuszcza się	po 2 godz. rozp.	do 2 godz. pęcz. do 10 ml obj.
8	Sztuczny sok żołądkowy	20°C	nie rozpuszcza się	po 5 godz. do 12,5 ml obj.	po 20 godz. do 14 ml obj.
9	Sztuczny sok żołądkowy	37°C	nie rozpuszcza się	po 5 godz. do 12,5 ml obj.	po 20 godz. do 17 ml obj.

Oznaczanie wilgoci

Oznaczenie wilgoci przeprowadzono wg F. P. III metodą wagową. Wykonano sześć oznaczeń dla obu gatunków kazeiny formaldehydowej. Dane liczbowe przedstawione są w tab. 2.

Oznaczanie popiołu

Popiół w kazeinie formaldehydowej oznaczano wg metody podanej w F. P. III. Podczas spalania substancja gwałtownie zwiększała swoją objętość, dlatego wskazane było przerwanie prażenia na krótki okres czasu. Wykonano sześć oznaczeń dla obu kazein. Zawartości po spalaniu i wyprażeniu do stałej wagi przedstawione są w tab. 3.

Oznaczanie tłuszczu

Ponieważ nie znaleziono w literaturze metody oznaczania tłuszczu w kazeinie formaldehydowej zastosowano metodę ekstrakcji w aparacie

Tabela 2

L.p.	Nazwa substancji	Ilość w g	Zawartość wilgoci w g	Zawartość wilgoci w %	Średnia
1	Kazeina formald. z twarogu	1	0,0485	4,85	
2	Kazeina formald. z twarogu	1	0,0491	4,91	
3	Kazeina formald. z twarogu	1	0,0491	4,91	4,89%
4	Kazeina formald. z mleka	1	0,0495	4,95	
5	Kazeina formald. z mleka	1	0,0496	4,96	
6	Kazeina formald. z mleka	1	0,0495	4,95	4,95%

Tabela 3

L.p.	Nazwa substancji	Ilość w g	Ilość popiołu w g	Ilość popiołu w %	Średnia
1	Kazeina formald. z twarogu	1	0,0068	0,680	
2	Kazeina formald. z twarogu	1	0,00675	0,675	
3	Kazeina formald. z twarogu	1	0,00675	0,675	0,676%
4	Kazeina formald. z mleka	1	0,00677	0,677	
5	Kazeina formald. z mleka	1	0,00676	0,676	
6	Kazeina formald. z mleka	1	0,00676	0,676	0,676%

Soxhleta, używając jako rozpuszczalnika eteru naftowego. Proces ekstrakcji trwał około 15 godz. Po oddestylowaniu eteru i wysuszeniu pozostałości w temp. 75°C do stałego ciężaru obliczono procentową zawartość tłuszczu. Oznaczono sześć próbek dla obu kazein. Dane liczbowe ilustrują tab. 4 i 5.

Tabela 4

L.p.	Nazwa substancji	Ilość w g	Czas ekstrakcji	Ilość tłuszczu w g	Ilość tłuszczu w %
1	Kazeina formald. z twarogu	25	8	0,2486	0,994%
2	Kazeina formald. z twarogu	25	8	0,2491	0,996%
3	Kazeina formald. z twarogu	25	8	0,2490	0,996%
4	Kazeina formald. z mleka	25	8	0,2489	0,996%
5	Kazeina formald. z mleka	25	8	0,2488	0,995%
6	Kazeina formald. z mleka	25	8	0,2488	0,995%

Tabela 5

L.p.	Nazwa substancji	Ilość w g	Czas ekstrakcji	Ilość tłuszczu w g	Ilość tłuszczu w %
1	Kazeina formald. z twarogu	50	15	0,4982	0,996
2	Kazeina formald. z twarogu	50	15	0,4981	0,996
3	Kazeina formald. z twarogu	50	15	0,4981	0,996
4	Kazeina formald. z mleka	50	15	0,4982	0,996
5	Kazeina formald. z mleka	50	15	0,4982	0,996
6	Kazeina formald. z mleka	50	15	0,4982	0,996

Oznaczenia azotu

Oznaczenia azotu wykonano dla obu gatunków kazeiny formaldehydowej wg metody Kjeldahla (4). Odważkę kazeiny formaldehydowej w ilości 0,5 g (z dokładnością do 0,0001 g) mineralizowano stę-

zonym kwasem siarkowym w obecności kryształków siarczanu miedzi w kolbie Kjeldahla. Proces mineralizacji trwał około 6 godz. Klarowny roztwór kazeiny po rozcieńczeniu wodą destylowaną i dodaniu 30% ługu sodowego poddawano destylacji. Aparat destylacyjny (5) podłączano z odbieralnikiem, w którym znajdował się 0,5 n kwas solny z dodatkiem oranżu metylowego. Rurkę doprowadzającą parę do odbieralnika płytko zanurzano w kwasie. Zakończenie destylacji sprawdzano przy pomocy czerwonego papierka lakmusowego, który nie powinien zmienić zabarwienia w strumieniu pary. Po ostudzeniu destylatu pozostały nadmiar kwasu solnego odmiareczkowały 0,5 n ługiem sodowym. 1 ml 0,5 n HCl odpowiada 0,007 azotu. Wykonano sześć oznaczeń. Wyniki ilustruje tab. 6.

Tabela 6

Lp.	Nazwa substancji	Ilość w g	Ilość azotu w g	Ilość azotu w %
1	Kazeina formald. z twarogu	0,5	0,07465	14,93
2	Kazeina formald. z twarogu	0,5	0,07466	14,932
3	Kazeina formald. z twarogu	0,5	0,07466	14,932
4	Kazeina formald. z mleka	0,5	0,07467	14,934
5	Kazeina formald. z mleka	0,5	0,07466	14,932
6	Kazeina formald. z mleka	0,5	0,07467	14,934

Na podstawie przeprowadzonych badań doszliśmy do przekonania, że:

1. Kazeiny formaldehydowe otrzymane z twarogu handlowego i z mleka nie wykazują istotnych różnic. Ustalono dla nich procentowe zawartości i dopuszczalne odchylenia: wilgoci 4,9% ($\pm 2\%$), popiołu 0,676% ($\pm 1\%$), azotu 14,93% ($\pm 1\%$) i tłuszczu 0,996% ($\pm 1\%$).

2. Kazeina formaldehydowa rozpuszcza się w sztucznym soku jelitowym po 2 godz., częściowo rozpuszcza się w chloroformie, nie rozpuszcza się w spirytusie 90°, eterze, wodzie i sztucznym soku żółdkowym.

3. Kazeina formaldehydowa nie pęcznieje w spirytusie 90° i eterze. W chloroformie po 5 i 20 godz. pęcznieje do 4 ml obj.; w wodzie o temp. 20° C po 5 i 20 godz. pęcznieje do 13 ml obj.; a w temp. 20° C

w tym samym czasie pęcznieje do 15 ml obj. W sztucznym soku jeli-towym w temp. 20° C i 37° C w ciągu 2 godz. pęcznieje do 10 ml obj., a po 2 godz. rozpuszcza się. W sztucznym soku żołądkowym w temp. 20° C po 5 godz. pęcznieje do 12,5 ml obj., a po 20 godz. do 14 ml obj. w temp. 37° C: po 5 godz. pęcznieje do 12,5 ml obj., a po 20 godz. pęcznieje do 17 ml obj.

PIŚMIENNICTWO

1. Awe W., Gelbrecht H., Frundenstein H. J., Stepke K. H., Riad A.: Studien auf dem Tablettengebiet. Pharm. Acta Helv. 35, 311, 1960.
2. Awe W., Stepke K.: Formaldehyd-Kasein, ein neues Sprengmittel. Pharm. Ind., 21, 368, 1959.
3. Münzel K., Büchi J., Schultz O. E.: Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH. Stuttgart 1959, 493.
4. Struszyński M.: Analiza ilościowa i techniczna. T. I. Warszawa 1947, 225.
5. Modrzejewski F.: Wykończenie leku. Farm. Pol., 14, 129, 1958.
6. Hübsch H., Nehring K.: Z. analyt. Chem. 137, 278, 1960, A. M., ref. Chodakowski: Porównawcze badania oznaczenia azotu metodą Kjeldahla i Dumasa. Farm. Pol. 16, 39, 1961.

РЕЗЮМЕ

Авторами получен формальдегидный казеин из продажного творога и молока по частично модифицированному методу Awe, Stepke.

Разработаны нормы допустимого предельного процентного содержания влаги, золы, жира, азота, а также определена степень набухаемости этих веществ.

Summary

The authors obtained formaldehyde caseine from market white cheese and milk by the method of Awe and Stepke, partly modified.

A permissible content of humidity, ashes, fat, nitrogen and degree of swelling, in percentage, have been worked out for the obtained standard substances.

