

---

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

### Solubilizatory asparagianu cyklicznego węgla erytromycyny \*

Средства облегчающие растворение аспарагина циклического карбоната эритромицина

The Solubilizers of Cyclic Erythromycin Carbonate Ester of Aspartic Acid

\* Otrzymany syntetycznie w r. 1973 l-asparagian cyklicznego węgla erytromycyny jest białym bezpostaciowym proszkiem, trudno rozpuszczającym się w wodzie i sztucznych sokach trawiennych (2). Podczas rozpuszczania wytwarza się wokół makrocząstek antybiotyku otoczka koloidalna, która uniemożliwia otrzymanie stałych postaci leku — proszków, tabletek, o odpowiedniej dostępności farmaceutycznej i właściwościach fizycznych zgodnych z przyjętymi normami przemysłowymi. Trudności technologicznych, występujących przy stosowaniu tradycyjnych środków pomocniczych, można uniknąć przez zastosowanie związków ułatwiających rozpuszczanie (3, 4, 7, 8, 10, 11, 12), lecz w piśmiennictwie brak jest danych o solubilizatorach wymienionej substancji leczniczej. Dlatego postanowiono określić wpływ wybranych substancji pomocniczych na rozpuszczanie antybiotyku z mieszaniny proszków i z tabletek otrzymanych metodą bezpośredniej kompresji.

Analiza czasów rozpuszczania tych preparatów w wodzie destylowanej i w sztucznym soku jelitowym miała wykazać wpływ początkowej powierzchni oraz środowiska rozpuszczania na efektywność oddziaływania solubilizatorów. Ponadto badania w sztucznym soku jelitowym powinny

---

\* Współpraca z Tarchomińskimi Zakładami Farmaceutycznymi „Pofla” w Warszawie.

dostarczyć danych dotyczących wyboru odpowiednich substancji pomocniczych do produkcji tabletek dojelitowych, uzasadnionej inaktywacją antybiotyku w soku żołądkowym (4).

## CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

### Przygotowanie preparatów

Przez 15-minutowe ucieranie w moździerzu 5 g antybiotyku i 10 g substancji pomocniczych otrzymano mieszaniny proszków, w których skład wchodziły: l-asparaginian cyklicznego węgla erytromycyny (P0), glukoza (P1), sorbitol (P2), manitol (P3), sacharoza (P4), laktoza (P5), mocznik (P6), urotropina (P7), kwas cytrynowy (P8), kwas winowy (P9), kwas szczawowy (P10), octan sodu (P11), benzoesan sodu (P12), cytrynian sodu (P13), szczawian sodu (P14), szczawian potasu (P15), mleczan wapnia (P16), NaCl (P17),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (P18),  $\text{NaHCO}_3$  (P19),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (P20),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (P21),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (P22), KCl (P23),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (P24),  $\text{KHCO}_3$  (P25),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (P26),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (P27),  $\text{K}_2\text{SO}_4$  (P28), CaCl<sub>2</sub> (P29), MgCl<sub>2</sub> (P30),  $\text{MgSO}_4$  (P31),  $\text{ZnSO}_4$  (P32),  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  (P33). Ponadto przygotowano proszki w stosunku 5 g antybiotyku i 1 g glicerolu (P34) lub polietylenoglikoli 1000, 1500, 4000, 6000 i oznaczono je symbolami (P35, P36, P37, P38). Zmierzona mikroskopowo (3) średnia wielkość cząstek tych mieszanin wynosiła 28—30  $\mu\text{m}$ .

Przygotowane proszki podzielono na dwie części. Pierwsze partie pozostawiono do badań, pozostałe ręcznie stabletkowano w tabletkarce uderzeniowej typu EKO firmy Korsch, uzyskując kształtki o średnicy 9,1 mm, zawierające 0,1 g dawkę antybiotyku. Przez analogię do mieszanin proszków tabletki oznakowano symbolami (TP0—TP38).

### Określenie czasu rozpuszczania

Szybkość rozpuszczania pojedynczych tabletek lub naważek proszków, zawierających 0,1 g antybiotyku określano metodą zlewkową (FP IV) w temp. 20°C, stosując jako ciecz rozpuszczającą — wodę destylowaną lub bezenzylatyczny sztuczny sok jelitowy. Wartości średnie 5 oznaczeń podano w tab. 1.

### Wyznaczenie początkowych powierzchni rozpuszczania i współczynnika twardości tabletek

Badaniom poddano mieszaniny proszków (P1—P4, P6—P11) oraz otrzymane z nich tabletki (TP1—TP4, TP6—TP11). Z twardości tabletek zmierzonej w twardościomierzu typu TBT Erweka wyznaczono współczynniki twardości K (9, 11), natomiast powierzchnię pojedynczej tabletki (ST) — z pomiarów geometrycznych. Po określeniu wielkości cząstek i gęstości (d) mieszanin proszków (9), obliczono początkową powierzchnię rozpuszczania stosowanych naważek (SP) oraz wielokrotność zmniejszenia powierzchni (SP/ST) po ich stabletkowaniu. Dane zestawiono w tab. 2.

Tab. 1. Czas rozpuszczenia proszków i tabletek  
Dissolution time of powders and of tablets

Proszki	Rozpuszczanie (min. s.)		Tabletki	Rozpuszczanie (min. s.)		Proszki	Rozpuszczanie (min. s.)		Tabletki	Rozpuszczanie (min. s.)	
	woda dest.	sztuczny sok jelli-towy		woda dest.	sztuczny sok jelli-towy		woda dest.	sztuczny sok jelli-towy		woda dest.	sztuczny sok jelli-towy
P0	5'10"	10'05"	TP0	> 1 h	1'34"	P20	> 1 h	1'34"	TP20	> 1 h	0'49"
P1	1'10"	1'40"	TP1	10'50"	2'33"	P21	13'20"	2'33"	TP21	> 1 h	1'36"
P2	1'23"	1'24"	TP2	9'00"	0'38"	P22	11'46"	0'38"	TP22	> 1 h	1'57"
P3	1'25"	1'21"	TP3	14'35"	29'20"	P23	29'20"	0'23"	TP23	> 1 h	0'58"
P4	0'55"	1'06"	TP4	12'20"	17'10"	P24	17'10"	10'29"	TP24	> 1 h	10'59"
P5	2'05"	2'36"	TP5	> 1 h	> 1 h	P25	> 1 h	> 1 h	TP25	> 1 h	4'00"
P6	0'33"	0'52"	TP6	5'15"	6'55"	P26	6'55"	> 1 h	TP26	> 1 h	> 1 h
P7	0'34"	0'49"	TP7	9'05"	10'05"	P27	10'05"	> 1 h	TP27	> 1 h	8'12"
P8	1'05"	0'43"	TP8	15'00"	15'30"	P28	15'30"	> 1 h	TP28	> 1 h	> 1 h
P9	1'15"	0'51"	TP9	15'00"	15'20"	P29	15'20"	0'37"	TP29	> 1 h	0'40"
P10	0'57"	1'10"	TP10	25'00"	55'00"	P30	55'00"	0'44"	TP30	> 1 h	1'12"
P11	1'15"	0'53"	TP11	25'00"	25'00"	P31	25'00"	1'05"	TP31	> 1 h	0'48"
P12	14'34"	20'35"	TP12	30'00"	21'7"	P32	21'7"	2'17"	TP32	> 1 h	1'00"
P13	1'43"	1'26"	TP13	> 1 h	10'30"	P33	10'30"	2'42"	TP33	> 1 h	2'42"
P14	> 1 h	> 1 h	TP14	> 1 h	1'15"	P34	1'15"	2'00"	TP34	> 1 h	2'00"
P15	0'57"	1'00"	TP15	> 1 h	1'45"	P35	1'45"	2'00"	TP35	> 1 h	2'00"
P16	1'12"	0'35"	TP16	> 1 h	1'00"	P36	1'00"	0'15"	TP36	> 1 h	0'15"
P17	0'26"	0'36"	TP17	> 1 h	1'10"	P37	1'10"	0'49"	TP37	> 1 h	0'49"
P18	> 1 h	> 1 h	TP18	> 1 h	3'10"	P38	3'10"	0'45"	TP38	> 1 h	0'45"
P19	16'40"	8'26"	TP19	> 1 h							

Tab. 2. Ocena początkowej powierzchni tabletek i proszków  
An estimation of initial surface area of the tablets and powders

Przepis	Tabletki		Przepis	Proszki		
	współczyn- nik twardości (K)	ST (cm <sup>2</sup> )		d (g/cm <sup>3</sup> )	SP (cm <sup>2</sup> )	SP/ST
TP1	0,39	1,353	P1	1,394	440,813	325,8
TP2	0,37	1,356	P2	1,283	467,662	344,9
TP3	0,36	1,356	P3	1,230	467,627	344,9
TP4	0,35	1,348	P4	1,503	386,819	287,0
TP6	0,29	1,356	P6	1,270	467,561	344,8
TP7	0,34	1,355	P7	1,484	453,117	334,4
TP8	0,32	1,355	P8	1,379	453,109	334,4
TP9	0,36	1,348	P9	1,551	386,854	287,0
TP10	0,29	1,346	P10	1,621	359,937	267,4
TP11	0,25	1,353	P11	1,399	440,716	325,7

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Rozpuszczanie mieszaniny proszków P1—P5, P6—P11, P13, P15—P17, P20—P23, P29—P32, P34—P38 przebiega najszybciej. W porównaniu z czasem rozpuszczania naważek antybiotyku (tab. 1) w wodzie destylowanej następuje 2—13-krotne, a w bezenzymatycznym sztucznym soku jelitowym 4—40-krotne zmniejszenie czasu rozpuszczania, zależne od właściwości solubilizujących substancji pomocniczych. Podczas gdy rozpuszczanie antybiotyku *in substantia* w sztucznym soku żołądkowym przebiega 2 razy wolniej; w odmiennych środowiskach nie uzyskano istotnego zróżnicowania czasów rozpuszczania mieszanin proszków. Przedłużone nawet o ponad 1 godz. czasy rozpuszczania mieszanin P12, P14, P18, P19, P24—P28, P33 wskazują, że proces rozpuszczania hamują następujące substancje pomocnicze: benzoesan sodu, szczawian sodu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>. Mleczan wapnia (P16), CaCl<sub>2</sub> (P29), Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (P33) wytrącają w sztucznym soku jelitowym białe osady nieorganicznych fosforanów.

Z tab. 2 wynika, że kompresja proszków powoduje 267—345-krotne zmniejszenie powierzchni, co w rezultacie przedłuża ich czas rozpuszczania. Z analizy czasów rozpuszczania tabletek (tab. 1) o zbliżonym współczynniku twardości wynika, że podobnie jak przy proszkach, działania solubilizującego nie wykazują substancje zawarte w tabletkach TP12, TP14, TP18, TP19, TP24—TP28, TP33. W przeciwieństwie do mieszanin proszków, podczas rozpuszczania tabletek o stałej powierzchni początkowej nie uwidoczniło się działanie solubilizujące laktozy (TP5), cytrynianu sodu (TP13), szczawianu potasu (TP15), mleczanu wapnia (P16), CaCl<sub>2</sub> (TP16), NaCl (TP17), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (TP20), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (TP21), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

(TP22), KCl (TP23),  $K_2CO_3$  (TP24),  $CaCl_2$  (TP29),  $MgCl_2$  (TP30),  $MgSO_4$  (TP31),  $ZnSO_4$  (TP32),  $Al_2(SO_4)_3$  (TP33), glicerolu (TP34), polietylenoglikoli 1000—6000 (TP35—TP38). Oddziaływanie kwasu szczawiowego (TP10) i benzoesu sodu (TP12) uzależnione było od środowiska rozpuszczania.

Czasy rozpuszczania tabletek, podane w tab. 1, wykazują, że skuteczność oddziaływania solubilizującego substancji można usystematyzować następująco: mocznik, urotropina, sorbitol, glukoza, sacharoza, manitol, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas szczawiowy, octan sodu. Skuteczność działania tych związków zmniejsza się w obecności nieorganicznych fosforanów, znajdujących się w bezenzymatycznym sztucznym soku jelitowym.

### Wnioski

1. Przez analizę czasów rozpuszczania tabletek o stałej powierzchni można przeprowadzić jakościową ocenę działania solubilizującego substancji pomocniczych.

2. Analiza czasów rozpuszczania naważek proszków dostarcza niepewnych wyników i może służyć jako wstępny test eliminacyjny.

3. Solubilizacja l-asparagianu cyklicznego węglanu erytromycyny najskuteczniej przebiega przy współudziale:

a) acyklicznych i cyklicznych pochodnych amoniaku — mocznika, urotropiny;

b) węglowodanów i ich pochodnych wodorotlenowych — sorbitolu, glukozy, sacharozy, mannitolu;

c) wielokarboksylowych alifatycznych kwasów organicznych — kwasu cytrynowego, kwasu winowego, kwasu szczawiowego.

4. Z wyjątkiem octanu sodu, sole kwasów organicznych i nieorganicznych zmniejszają rozpuszczanie antybiotyku.

### PIŚMIENNICTWO

1. Bloor J. R., Morrison J. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* **24**, 927, 1972.
2. Bojarska-Dahlig H., Szyпка Z.: Patent PRL nr 146837, 1973.
3. Burlage H. M., Lee C. O., Rising L. W.: *Physical and Technical Pharmacy*. New York 1963.
4. Chojnowski W., Zaremba A.: *Badania przedkliniczne cyklicznego węglanu erytromycyny A, nowej pochodnej erytromycyny*. Inst. Przemysłu Farm. Warszawa 1973.
5. Crooks M. J., Brown K. F.: *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 281, 1973.
6. Daabis M. A., Motawi M. M.: *Pharmazie* **29**, 122, 1974.
7. Dominguez-Gil A., Cadoringa R., Llabres M.: *Cienc. Ind. Farm.* **6**, 53, 1974.

8. Hunt M. J., Saunders L.: J. Pharm. Pharmacol. **27**, 119, 1975.
9. Krówczyński L.: Zarys technologii postaci leku. PZWL, Warszawa 1974.
10. Makerjee P., Cardinal J. R.: J. Pharm. Sci. **65**, 882, 1976.
11. Modrzejewski F.: Farmacja stosowana. PZWL, Warszawa 1977.
12. Webb N. E.: Bull. Breiter. Drug Assoc. **30**, 180, 1976.

Otrzymano 29 VIII 1979.

#### РЕЗЮМЕ

Растворение 1-аспарагина циклического карбоната эритромицина в смесях порошков и таблеток облегчают: мочеви́на, уротропин, сорбит, глюкоза, сахароза, маннит. Органические и неорганические соли уменьшают растворимость антибиотика.

#### SUMMARY

Cyclic erythromycin carbonate ester of aspartic acid in powder mixtures and tablets was dissolved by urea, hexamethylenetetramine, sorbitol, glucose, saccharose and mannitol. Organic and inorganic salts inhibited the dissolution process of this antibiotic.