

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

Zbigniew RUDZKI

**Granulacja węgla leczniczego roztworem soli sodowej
karboksymetylocelulozy
Cz. I. Określenie zdolności adsorpcji granulatu**

Грануляция лечебного угля раствором натриевой соли
карбоксилированной метилцеллюлозы. Ч. I. Определение адсорбционной способности
гранулята

Therapeutic Carbon Granulation with the Aid of Sodium-Carboxymethylcellulose
Solution. Part I. Adsorptive Power of the Granulate

Węgiel leczniczy (*Carbo medicinalis*) jest dobrym środkiem odtruwającym, który działa w przewodzie pokarmowym jako adsorbent trucizn. Przewyższa on inne odtrutki, np. parafinę ciekłą, która wg doświadczeń Laassa (1) na szczurach może nie być skuteczna przy ostrych zatruciach niektórymi rozpuszczalnikami organicznymi. Węgiel jest stosowany przez długi okres w takich postaciach, jak tabletki, granulki i granulaty (2). W r. 1966 granulaty zostały ostatecznie skreślone z Urzędowego Spisu Leków jako preparat, który nie przyjął się w lecznictwie. Pozostawiono węgiel w tabletkach i substancji. Do spadku popularności granulatu mogła się przyczynić jego niska wytrzymałość mechaniczna i długotrwałe braki w aptekach. Przeszkodą w otrzymaniu dobrego preparatu mogło być również znaczne pylenie w czasie przesiewania suchych zlepionych ziaren, występujących przy używaniu do granulacji większych ilości rozcieńczonych roztworów środków wiążących.

Zasadniczym kryterium oceny węgla i przygotowanych z niego preparatów galenowych jest siła adsorpcyjna. Zależy ona głównie od technologii otrzymywania samego węgla (3), a następnie od substancji pomocniczych, zwłaszcza wiążących, wchodzących w skład tych preparatów. Pharm. Danica IX przepisuje do wykonania granulatu kleik z gumy arabskiej; ze względu na zdolność adsorpcji lepszemu okazało się najlepsze z szeregu później wypróbowanych (2, 4). Zdolność adsorpcji oznacza się najczęściej na podstawie pochłaniania przez węgiel różnych związków (barwników, trucizn itp.) z wodnych roztworów. Określenie nadmiaru niepochłoniętego *adsorbendum* przeprowadza się metodami kolorymetrycznymi lub miareczkowymi. W okresie ostatnich 10 lat przyjęły się metody objętościowo-miareczkowe, wchodzące do niektórych farmakopei, np. Szwajcarskiej VI (5) i z zastosowaniem elektrometrii — Czechosłowackiej III. Do oznaczeń kolorymetrycznych najczęściej

służy błękit metylenowy, adsorbujący się na węglu w ilościach znacznie większych niż inne barwniki (np. karmin) (3). Dokładność tych oznaczeń przy stosowaniu kolorymetru wynosi $\pm 2\%$, zaś fotokolorymetru 0,4 do $\pm 1\%$ (6). Spośród metod miareczkowych met. antypirynowa może wykazywać różnice wyników $\pm 1\%$ (5), a po użyciu pięciowodnego siarczanu strychniny odchylenia dla różnych gatunków węgla wynoszą od $-4,14\%$ do $\pm 2,19\%$ wartości średniej (7). Zestawienie to świadczy o tym, że stosowanie błękitu metylenowego nie daje gorszych wyników niż oznaczenia miareczkowe podawane przez farmakopee.

Metyloceluloza i jej pochodna sól sodowa karboksymetylocelulozy (CMC-Na), dość często stosowane jako substancje pomocnicze do produkcji stałych postaci leków, nie są opisane w dostępnej autorowi literaturze jako lepiszcza preparatów galenowych węgla. CMC-Na wymieniona jest jedynie w przepisie Farmakopei Nordyckiej na wykonanie tabletek węglowych (8). Sól sodowa karboksymetylocelulozy (syn. handl.: Tylose KN, Adulsiion KN, Glycocellon, Polyfibron C, Hercules CMC) posiada mikrostrukturę włóknistą, więc dość podobną do skrobi oraz gumy arabskiej; przeciętny ciężar cząsteczkowy — przy uwzględnieniu stopnia polimeryzacji — jest mniejszy od gumy arabskiej (8, 9). Rozpuszczona w wodzie CMC-Na nie ulega zmianom po zakażeniu roztworu częściej spotykanymi grzybami (10). Metyloceluloza jest środkiem przeczyszczającym, CMC-Na działa podobnie, lecz słabiej (11).

Celem tej pracy jest określenie roli i przydatności soli sodowej karboksymetylocelulozy w przyrządzaniu granulatu z węgla leczniczego.

Część doświadczalna

Do przeprowadzenia prób użyto węgla drzewnego *Carbo medicinalis ligni* produkcji Zakł. Suchej Destylacji Drewna w Hajnówce, wysuszonego do stałego ciężaru w temp. 120°C . Węgiel odpowiadał wymaganiom FP IV z wyjątkiem zawartości popiołu równej $2,78\%$, podczas gdy farmakopea podaje nie więcej niż $2,0\%$. Substancją adsorbowaną był błękit metylenowy o zawartości wilgoci $11,60\%$, który stosowano do przygotowania roztworów w ilości odnoszącej się do suchej substancji błękitu metylenowego. Z roztworu podstawowego $0,15\%$ (ciężar/objętość), przygotowanego ze świeżej destylowanej wody, sporządzono dwanaście rozcieńczeń od $0,25$ do $5,00$ $\text{mg}\%$ (ciężar/objętość), które posłużyły do wykreślenia krzywej wzorcowej. Odczyty ekstynkcyj przeprowadzano w oparciu o modyfikację Girardeta i Pahuda (6). Użyto kolorymetru fotoelektrycznego KF-5 produkcji krajowej z kuwetami 1 cm i filtrem $650\text{--}660$ nm.

Postanowiono oznaczyć siłę adsorpcyjną węgla leczniczego w proszku, a także siłę adsorpcji dwóch granulatów wykonanych z tego węgla przy pomocy kleiku z gumy akacyjowej lub kleiku z CMC-Na i dla porównania siłę adsorpcyjną tabletek węglowych produkowanych fabrycznie (Polfa). Wykonanie granulatów:

Granulat I (8, 9):

<i>Carbo medicinalis</i>	900 cz.
<i>Mucilago Gummi Acaciae</i> (FP III)	300 cz.
<i>Aqua destillata</i>	1300 cz.

Masę granulowano w granulatorze tarczowym przy użyciu tarczy z otworami średnicy 2 mm, po czym suszono w temp. 40°C . Pył odsiano przez sito $0,28$ mm. Zawartość wilgoci — oznaczona przez suszenie gotowego granulatu w temp. 120° ($\pm 0,5^{\circ}$) C do osiągnięcia różnicy pomiędzy kolejnymi ważeniami $\leq 0,4$ mg — wyniosła $5,02\%$.

Granulat II:

Carbo medicinalis 100 cz.*Mucilago Carboxymethylcellulosi* (Pharm. Nordica) 222 cz.

Granulację przeprowadzono jak wyżej. Zawartość wilgoci wynosiła 4,64%. Węgiel użyty do sporządzania obu granulatów — po oddzieleniu większych cząsteczek przy pomocy sita 0,08 mm — suszono w temp. 120° (±0,5°) C przez 1,5 godz. (5, 6).

Określenie siły adsorpcyjnej węgla leczniczego i preparatów z tego węgla

Metoda I. Siłę adsorpcyjną oznaczano w oparciu o metodę FP IV. Węgiel leczniczy i granulaty I i II, a także tabletki sproszkowane w moździerzu suszono w temp. 120°C i przesiewano przez sito 0,08 mm. Do oznaczeń odważono z dokładnością do 0,001 g próbki: 0,2 g węgla, 0,2 g wysuszonej masy tabletek i wysuszone sproszkowane próbki granulatów I i II zawierające 0,2 g węgla. Próbki wytrząsano przez 5 min w wytrząsarce, z szybkością ok. 230 podwójnych suwów/min. przy amplitudzie 3,4 cm, z 35 ml 0,15% roztworu błękitu metylenowego. Następnie odwirowywano węgiel, pobierano pipetą część roztworu i rozcieńczano w kolbce miarowej wodą destylowaną, po czym wykonywano pomiary ekstynkcji w kolorymetrze. Wyliczenie wykonano jak następuje:

$$n = \frac{(150 - yr) \cdot 0,35}{a}$$

n — ilość błękitu metylenowego w mg zaadsorbowana przez 1 g węgla lub sproszkowanego preparatu, y — odczyt stężenia z krzywej wzorcowej w mg%, r — rozcieńczenie (dziesięcio- lub dwudziestokrotne), a — wielkość odważki (w g).

Tab. 1. Oznaczanie adsorpcji węgla leczniczego i w sproszkowanych, wysuszonych preparatach (met. I)
The determination of the adsorption power of medical charcoal and in pulverized, dried preparations (method I)

Preparat i odważka w g	Ilość błękitu metylen. w mg zaadsorbowana		% błękitu adsorbow. z roztworu przez węgiel	% adsorpcji w stos. do węgla leczniczego
	przez węgiel	w przelicz. na 1 g prep.		
	wynik średni z 3 pomiarów			
<i>Carbo medicin.</i> 0,2	47,83	239,15	91,1	100,0
Granulat I 0,222	50,88	239,20	96,9	95,8
Granulat II 0,204	ok. 0,5	2,45	0,95	1
<i>Tabulettae Carbonis medicinal.</i> 0,2 sproszkow. t.	—	114,3	43,7	47,9

Pomiary wykonano każdorazowo dla trzech próbek; średnią arytmetyczną wyników dla węgla przyjęto za maksymalną zdolność adsorpcji. Jak widać z tab. 1, oznaczanie siły adsorpcyjnej węgla granulatów oparte na metodzie podanej w FP IV dla węgla leczniczego wykazało dla samego węgla 91,1% adsor-

pcji barwnika, dla granulatu zawierającego gumę arabską 96,9%, natomiast sproszkowany granulak II w tych warunkach prawie nie wykazywał adsorpcji. Wobec tego zastosowano metodę II, polegającą na oznaczeniu zdolności adsorpcji granulatu i tabletek bez ich proszkowania, a tylko w okresie rozpada-
nia się (5). W stosunku do warunków metody I zmieniono położenie cylindra z pionowego na niemal poziome (o nachyleniu kilku stopni) i nieco zwiększono szybkość wytrząsania — do ok. 240 podw. suwów/min. Jednocześnie z rozpadem granulatu do roztworu błękitu metylenowego przechodzą substancje wiążące, najpierw ustalono więc wpływ środków wiążących dodając do rozcień-
czonego podstawowego roztworu błękitu metylenowego przeliczone odpowiednio dodatki kleiku z gumy arabskiej lub 1% roztworu CMC-Na. Wyniki do-
świadczenia podano w tab. 2.

Tab. 2. Wpływ środków wiążących nad adsorpcję błękitu metylenowego
The effect of binding ingredients on the adsorption of methylene blue

Lepiszczce	Roztwór błękitu metylenowego				Odchylenia		
	rozc. roztw. podst.	bez lepiszcza		z dod. lepiszcza		w mg%	%
		E	stęż. w mg%	E	stęż. w mg%		
Kleik z gumy arab.	1:400	0,290	0,36	0,295	0,38	+0,02	5,5
	1:200	0,480	0,71	0,470	0,69	—0,02	2,8
1% roztw. CMC-Na	1:150	0,607	1,34	0,480	0,71	—0,63	47,0

Zakwaszenie lub alkalizowanie środowiska podwyższa wyniki adsorpcji błękitu metylenowego (6). Zbadano zatem zmiany pH dla granulatów wywołane przez dodatek środków wiążących w stosunku do czystego węgla, z jakiego zostały sporządzone. Wyniki tego badania zebrano w tab. 3.

Przy oznaczaniu adsorpcji samego węgla maksymalne odchylenie od średniej wynosiło — 15%. W zestawieniu z odchyleniami podanymi w tab. 2 należy więc wyciągnąć wniosek, że guma arabska wpływa w małym stopniu na zmianę odczytu, natomiast sól sodowa karboksymetylocelulozy zmienia odczyt w stężeniu błękitu metylenowego i poprawka wynosi tu 32%. Jak widać z tab. 3, dodatek środków wiążących użytych do granulacji zwiększa pH wody wytrząsanej z granulakami w porównaniu z węglem, z którego zostały sporządzone. Podwyższenia pH wody wytrząsanej z samym węglem można tłumaczyć adsorpcją rozpuszczonego w niej kwasu węglowego i uwolnieniem zanieczyszczeń mineralnych z węgla. Zatem roztwór CMC-Na użyty do przyrządzenia granulatu z węgla wpływa nieco na zakwaszenie roztworu wodnego, ale zmiany te wydają się zbyt małe, aby mogły spowodować odchylenia przewyższające błąd pomiaru adsorpcji przez sam węgiel.

W następnym etapie pracy przystąpiono do oznaczania siły adsorpcyjnej węgla, granulatu i tabletek metodą II. Do prób odważano każdorazowo ilość granulatu zawierającą 0,3 g węgla, tj. tyle, ile wynosi jego deklarowana ilość w tabletkach. Rozpad granulatu i tabletek kontrolowano na sicie 0,25 mm, przy czym zaobserwowano brak całkowitego rozpadu tabletek. Nawet po 3,5 godz. wytrząsania pozostawało jeszcze dwadzieścia kilka grudek przechodzących do-

Tab. 3. Zmiany pH wywołane przez węgiel leczniczy i środki wiążące w granulatach
The pH variations produced by medical charcoal and binding ingredients in the granules

Rodzaj próbki	Odważka (w g)	Czas wytrząsania w min.	pH wody		Średni przyrost pH	
			przed wytrząs.	po wytrząs.		
Węgiel	0,300	30	4,7	5,15	0,93	
		60	5,6	6,65		
			4,9	6,3		
Granulat I	0,353	30	4,6	5,4	1,13	
		60	5,4	6,5		
			5,75	6,9		
Granulat II	0,322	60	4,75	6,0	1,05	
				4,8		5,9
				5,0		5,8

piero przez sito 1,02 mm. Dłuższe wytrząsanie tabletki powodowało opalizację odwirowanego roztworu, co mogło być przyczyną znacznego zwiększenia błędu oznaczenia. Uwzględniając tę poprawkę (p. tab. 2) przedstawiono wyniki oznaczenia w tab. 4.

Tab. 4. Oznaczanie adsorpcji granulatów i tabletek (met. II)
The determination of the adsorption power of granules and tablets (method II)

Preparat	Czas wytrząs. i rozpadu w godz. i min.	Odważka zawier. 0,3 g węgla	Zaadsorbowana ilość błękitu metylen. (mg)	
			przez odważkę	w przel. na 1 g suchej m.
Granulat I	ok. 29	0,353	52,40	156,4
Granulat II	60	0,322	51,62	168,0
Tabletka	2.45	0,4416*	51,61	141,4
	3.30		52,28	143,0

* Średni ciężar tabletki.

Omówienie wyników i wnioski

Uzyskane wyniki wykazują zmniejszenie efektywnej adsorpcji węgla w preparatach galenowych w porównaniu z węglem leczniczym, z jakiego te preparaty sporządzono. Celem zbadania wpływu lepiszczy na zdolność adsorbowania zgranulowanego węgla leczniczego do granulacji węgla oprócz kleiku z CMC-Na użyto kleiku z gumy arabskiej. W związku z tym, że roztwór błękitu metylenowego nie stosuje się do prawa Lamberta i Beera i występuje tylko zbieżność w zakresie stężeń 0,25—0,50 mg%, pomiary ekstynkcji należy przeprowadzać przy jednakowym stopniu rozcieńczenia roztworu po odwirowaniu od węgla. Poza tym należy stosować ten sam roztwór błękitu w próbach i do wykreślenia krzywej wzorcowej, bowiem w przeciwnym razie wynikają tu rozbieżności do 4 mg%.

Dokładność wyników adsorpcji przez węgiel wyraża się w metodzie I odchyleniem od średniej 1,4%, standardowym (obliczonym wg FP IV) $s = \pm 0,593$; dla granulatu I wynosi 0,74% i $s = \pm 1,7$. Porównując wyniki adsorpcji węgla otrzymane przy użyciu roztworu błękitu metylenowego metodą I i metodą II, stwierdzono dość znaczne różnice w adsorpcji dla granulatu zawierającego kleik z gumy arabskiej. W metodzie I kleik z gumy arabskiej spowodował obniżenie adsorpcji przez węgiel o 4,2%, w masie tabletkowej adsorpcja błękitu metylenowego była obniżona średnio o 52%, zaś masa granulatu zawierającego CMC-Na prawie nie wykazała adsorpcji. Natomiast w metodzie II (tab. 4) różnice adsorpcji pomiędzy obydwoma granulatai były nieznaczne. Większą różnicę wykazywały tabletki. Granulat zawierający CMC-Na zajmował miejsce pośrednie między granulatem z gumą arabską a tabletkami, które adsorbowały najslabiej. Przy tym czas rozpadu tabletek był najdłuższy (średnio 3 godz.).

Przeprowadzone badania wykazują, że sól sodowa karboksymetylocelulozy znacznie bardziej obniża zdolność adsorpcji węgla niż guma arabska, ale granulaty z nią sporządzone cechuje się lepszą adsorpcją niż tabletki Polfy.

Badanie adsorpcji granulatów i tabletek w okresie ich rozpadu jest o tyle słuszne, że adsorpcja w przewodzie pokarmowym następuje w miarę rozpadu tych preparatów, a zatem metoda ta stwarza warunki działania leku zbliżone do rzeczywistych w organizmie. Stwierdza się różnice w szybkości uwalniania się gumy arabskiej i CMC-Na. Guma arabska uwalnia się stosunkowo szybko, zaś CMC-Na początkowo niemal zupełnie blokuje zdolność adsorpcji, ale przy wytrząsaniu wypłukuje się i umożliwia kontakt węgla z roztworem. Zwiększenie ciężaru tabletek do 0,5 g, przy braku innych zmian, daje tylko zwiększenie ilości adsorbowanej substancji. Obliczenie ilości błękitu metylenowego zaadsorbowanego przez węgiel zawarty w danej postaci galenowej nie zawsze jest rzeczywiście dokładne wskutek strat podczas formowania tej postaci. Przeliczanie na suchą masę daje wyniki dokładniejsze, a poza tym umożliwia porównanie preparatów o nieznanym zestawie substancji pomocniczych oraz preparatów przygotowanych z innych adsorbentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Laass W.: *Die Pharmazie*, 28, 65—66, 1973.
2. Wiśniewski W., Szretter D.: *Acta Polon. Pharm.*, 22, 37—40, 1965.
3. Gacki Z.: Ocena wartości leczniczej polskiego węgla aktywnego, 6—7, Warszawa 1937.
4. Münzel K., Akay K.: *Pharm. Acta Helv.*, 26, 277—284, 1951.
5. Mühlemann H., Hofstetter R.: *Pharm. Acta Helv.*, 38, 474—489, 1963.
6. Girardet A., Pahud R.: *Pharm. Acta Helv.*, 37, 409—423, 1962.
7. Wiśniewski W., Szretter D.: *Pharm. Pol.*, 22, 411—415, 1966.
8. Krówczyński L.: *Technologia postaci leków, PZWL*, 184, 338, 349, 399, Warszawa 1969.
9. Modrzejewski F.: *Farmacja stosowana, PZWL*, 330, 334, Warszawa 1971.
10. Chwiałkowska Ł., Krówczyński L.: *Acta Polon. Pharm.*, 25, 577—581, 1968.
11. Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlowska A.: *Leki współczesnej terapii. PZWL*, 162, 598, Warszawa 1971.
12. Baluch J.: *Farmacia (Povern. Zdravotn. Bratislava)*, 29, 48—51, 1960.

РЕЗЮМЕ

Было предпринято исследование роли и пригодности натриевой соли карбоксилированной метилцеллюлозы (СМС-Na) в качестве вяжущего вещества для гранулята из лечебного угля. В первой части работы была определена адсорбционная способность (сила) такого гранулята в отношении угля и гранулята содержащего аравийскую камедь. Одновременно была изучена адсорбционная способность торговых таблеток. Испытания были проведены с применением 0,15% раствора метиленового синия, исходя из метода П. Ф. IV (мет. I), а также при вытряхивании препаратов к моменту, когда они распались (мет. II). Также испытано влияние одного вяжущего вещества на полученные результаты. Употребление СМС-Na в 1% водном растворе дает гранулят лучше адсорбирующий, чем таблетки промышленной продукции (Польфа).

SUMMARY

The part and usefulness of the carboxymethylcellulose sodium salt (CMC-Na) as a binding agent for granulated therapeutic carbon was investigated. In the first section the adsorptive strength of such a granulate in relation to carbon and granulated preparation containing arabic gum was determined. At the same time the adsorptive strength of commercial tablets was studied. Tests were attempted with the aid of 0,15% methylene blue solution — method FP IV (met. I) as well as a binding agent for granulated therapeutic carbon was investigated. In the der on the results was also checked. When 1% aqueous solution of CMC-Na was used, the granulate was adsorbing better than commercial tablets (Polfa).

