

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Maria WIKTOROWICZ

### Technika przygotowania zawiesin doustnych z sulfaguaniidyną \*

Технология приготовления пероральных суспензий сульфаванидина

Preparing of Oral Suspensions with the Sulfaguandine

W praktyce farmaceutycznej zawiesiny są przygotowywane *ex tempore* lub wydawane w postaci preparatów z antybiotykami i sulfonamidami, najczęściej stosowanymi doustnie w terapii dziecięcej; w porównaniu z tabletkami dają one lepszy efekt terapeutyczny (2, 3, 10, 17).

W technice sporządzania zawiesin należy uwzględnić wiele parametrów gwarantujących ich trwałość — przede wszystkim stopień rozdrobnienia substancji oraz dodatek stabilizatorów zwiększających lepkość i obniżających napięcie powierzchniowe. Różnica wielkości cząstek oraz ich nieregularny, wydłużony kształt przyspieszają sedymentację zawiesiny, ułatwiają powstawanie zbitego osadu, utrudniając dawkowanie (1, 7, 9, 16). Proszkowanie w młynku i przesiewanie przez sита nie zawsze zapewniają odpowiedni stopień zmikronizowania, dlatego wykorzystuje się do tego celu homogenizatory i ultradźwięki (2, 4, 13).

W celu zwiększenia lepkości fazy ciekłej stosuje się często metylocelulozę, karboksymetylocelulozę, alkohol poliwinylowy i poliwinylpirolidon (5, 11, 12, 14, 17). Wskazany jest również dodatek Tweenów, które nie tylko obniżają napięcie powierzchniowe i są doskonałymi dyspergatorami, ale podwyższają też resorpcję wielu substancji leczniczych, również sulfonamidów (6, 11, 12, 14, 17).

Aktualnie krajowy przemysł farmaceutyczny produkuje jedynie sulfaguaniidynę w tabletkach, a Diaropect w postaci zawiesiny został skreślony z USL i wycofany z lecznictwa, podjęto więc próbę otrzymania doustnych zawiesin z sulfaguaniidyną, stosując różne techniki przygotowania.

---

\* Praca koordynowana przez Instytut Leków w ramach problemu resortowego MZ-XII „Badania chemiczne, biologiczne, farmakologiczne i kliniczne związków biologicznie czynnych”.

## CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Do przygotowania zawiesin sulfaguanidyny wykorzystano następujące substancje pomocnicze: glikol propylenowy, prod. Veb Labor Chemie Apolda, sorbitol prod. Loba Chemie Wien — Fischamend i wodę miętową (według FP IV) w charakterze fazy rozpraszającej; jako stabilizatory: poliwinylpirolidon K15 — MG 10 000 prod. Fluka AG-Busch SG, alkohol poliwinylowy i metylocelulozę prod. Loba Chemie Wien — Fischamend i Tween 80 Serva — Feinbiochemica Heidelberg, a ponadto środki konserwujące: nipaginę M i P oraz corrigens — syrop zwykły, odpowiadające wymaganiom FP IV.

Skład zawiesin podano w tab. 1.

Tab. 1. Skład zawiesin z sulfaguanidyną (g)  
The composition of suspensions with sulfaguanidine (g)

Rodzaj substancji	Symbol zawiesiny								
	WMC	GMC	SMC	WFVP	GPVP	SFVP	WAP	GAP	SAP
Sulfaguanidyna	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Woda miętowa	49,4			59,4			29,4		
Glikol propylenowy 40%		49,4			59,4			29,4	
Sorbitol 40%			49,4			59,4			29,4
Kleik MC 3%	20,0	20,0	20,0						
Kleik PVP 10%				10,0	10,0	10,0			
Kleik AP 10%							50,0	50,0	50,0
Syrop zwykły	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	10,0	10,0	10,0
Nipagina M+P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Tween 80	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Objaśnienia: W — woda miętowa, G — glikol propylenowy, S — sorbitol, MC — metyloceluloza, PVP — poliwinylpirolidon, AP — alkohol poliwinylowy.

Explanation: W — mint water, G — propylenic glycol, S — sorbitol, MC — methylcellulose, PVP — polyvinylpyrrolidon, AP — polyvinyl alcohol.

Zawiesiny wykonano trzema metodami:

1. Przez 15 min. ucierano ręcznie w moździerzu i przesiano przez sito 0,08 mm oraz ucierano ze środkami pomocniczymi w czasie 10 min.; następnie ciągle mieszając wprowadzano niewielkimi porcjami fazę rozpraszającą.

2. Przez zastosowanie homogenizatora — sulfaguanidynę i środki po-

mocnicze wymieszano dokładnie w móżdżerzu, a następnie homogenizowano w aparacie prod. pol. typ 302 (10 000 obr./min.) przez 10 min. (2×5 min.) z 3 min. przerwą na ochłodzenie aparatu.

3. Przy działaniu ultradźwięków — sulfaguanidynę wymieszano ze środkami pomocniczymi i poddano dezintegracji w aparacie ultradźwiękowym MSE prod. angielskiej — 20 Kc/s 100 W w czasie 5 min.

Bezpośrednio po wykonaniu oraz po przechowywaniu w temperaturze pokojowej zawiesiny poddano następującym badaniom: określono lepkość dynamiczną, którą oznaczono na podstawie gęstości i czasu przepływu w wiskozymetrze Vogel-Ossaga typu kapilarnego. Kontrolowano szybkość sedymentacji i zdolność redispersji. Szybkość sedymentacji badano w cylindrach miarowych z doszlifowanym korkiem pojemności 100 cm<sup>3</sup>, do których wlewano homogenną zawiesinę, a następnie po upływie 24 godz. i po 60 dniach mierzono grubość warstwy fazy stałej. Zdolność redispersji określano w sekundach, mierząc czas do momentu otrzymania całkowicie homogennej zawiesiny w wyniku energicznego jej wstrząsania. pH zawiesin mierzono pehametrem LBS-66 przy użyciu elektrody szklanej i kalomelowej oraz buforu wzorcowego o pH 6,0.

Zawartość sulfaguanidyny oznaczono metodą kolorymetryczną według Bratton - Marshalla (8) z N-naftylo-etyleno-dwuaminy, mierząc absorbancję warstwy grubości 1 cm przy długości fali 550 nm. Dane licz-

Tab. 2. Wyniki badań fizykochemicznych zawiesin z sulfaguanidyną i metylocelulozą  
Results of physical-chemical investigations of suspensions with sulfaguanidine and methylcellulose

Seria i symbol zawiesiny	Wartość pH		Lepkość dynamiczna mPa.s		Grubość fazy stałej cm		Zdolność redispersji sek.		Zawartość substancji czynnej %	
	początkowe	po 60 dniach	początkowe	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	początkowe	po 60 dniach
1 WMC	6,9	6,7	5,86	6,88	5,0	6,0	10	24	99,0	92,5
2 WMC <sub>H</sub>	6,8	6,6	5,75	6,05	5,5	6,5	7	24	97,9	90,4
3 WMC <sub>U</sub>	6,9	6,8	5,84	7,30	6,0	6,5	25	35	98,4	94,5
4 GMC	6,8	6,6	22,35	25,08	3,0	5,0	5	17	101,2	95,8
5 GMC <sub>H</sub>	6,7	6,6	12,90	16,50	3,5	4,5	5	13	97,9	92,5
6 GMC <sub>U</sub>	6,7	6,7	11,55	12,26	4,5	6,0	10	20	99,5	93,3
7 SMC	6,1	5,9	42,10	52,64	4,0	5,0	5	11	99,0	97,5
8 SMC <sub>H</sub>	6,1	6,0	32,57	35,20	5,0	5,5	5	11	97,5	89,5
9 SMC <sub>U</sub>	6,0	5,6	30,42	32,44	5,5	6,5	11	17	97,9	94,1

Objaśnienia patrz tab. 1. H — zawiesiny homogenizowane, U — zawiesiny poddane działaniu ultradźwięków.

For explanation see Table 1. H — homogenized suspensions, U — suspensions subject to ultrasounds.

Tab. 3. Wyniki badań fizykochemicznych zawiesin sulfaguanidyny z poliwinylpyrrolidonem

Results of physical-chemical investigations of suspensions with sulfaguanidine and polyvinylpyrrolidone

Serie i symbol zawiesziny	Wartość pH		Lepkość dynamiczna mPa.s		Grubość fazy stałej cm		Zdolność redispersji sek.		Zawartość substancji czynnej %	
	początkowa	po 60 dniach	początkowa	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	początkowa	po 60 dniach
10 WPVP	4,1	3,9	23,70	29,50	8,5	6,0	14	35	99,0	94,5
11 WPVP <sub>H</sub>	4,0	4,1	17,90	19,24	10,0	8,0	25	1'25''	97,5	92,0
12 WPVP <sub>U</sub>	4,0	4,2	15,30	17,70	10,0	8,5	10	28	98,4	95,4
13 GPVP	4,0	3,9	73,45	73,40	8,0	6,0	10	40	99,0	96,2
14 GPVP <sub>H</sub>	3,9	3,8	65,30	71,65	9,0	5,0	26	1'41''	97,9	92,5
15 GPVP <sub>U</sub>	3,9	3,9	60,24	63,50	9,0	6,5	14	44	101,2	97,9
16 SPVP	4,0	3,9	84,10	85,40	9,5	5,0	20	2'2''	101,2	97,5
17 SPVP <sub>H</sub>	4,1	4,0	75,25	80,30	9,0	5,5	30	1'25''	97,5	92,9
18 SPVP <sub>U</sub>	4,2	3,9	72,80	74,08	8,0	6,0	15	1'15''	98,4	93,7

Objaśnienia patrz tab. 1 i 2.

For explanations see Tables 1 and 2.

Tab. 4. Wyniki badań fizykochemicznych zawiesin sulfaguanidyny z alkoholem poliwinylowym

Results of physical-chemical investigations of suspensions with sulfaguanidine and polyvinyl alcohol

Serie i symbol zawiesziny	Wartość pH		Lepkość dynamiczna mPa.s		Grubość fazy stałej cm		Zdolność redispersji sek.		Zawartość substancji czynnej %	
	początkowa	po 60 dniach	początkowa	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	po 24 godz.	po 60 dniach	początkowa	po 60 dniach
19 WAP	6,2	6,0	11,75	10,90	4,5	5,5	12	15	97,9	97,5
20 WAP <sub>H</sub>	5,9	5,8	9,35	14,50	5,5	6,0	26	42	98,4	93,7
21 WAP <sub>U</sub>	6,0	5,2	7,90	10,06	4,0	6,0	6	20	97,9	89,5
22 GAP	6,6	6,7	11,52	11,75	4,5	5,0	16	26	101,2	94,5
23 GAP <sub>H</sub>	6,5	6,5	10,25	14,53	5,5	6,0	21	40	99,0	92,0
24 GAP <sub>U</sub>	6,6	6,4	7,80	8,85	6,0	5,5	7	30	97,9	93,3
25 SAP	5,9	5,7	25,70	26,10	3,5	4,5	11	24	101,2	96,2
26 SAP <sub>H</sub>	6,1	6,0	22,30	23,15	5,0	5,5	22	37	97,5	90,4
27 SAP <sub>U</sub>	5,7	5,5	20,94	21,84	5,5	6,5	10	24	95,8	92,5

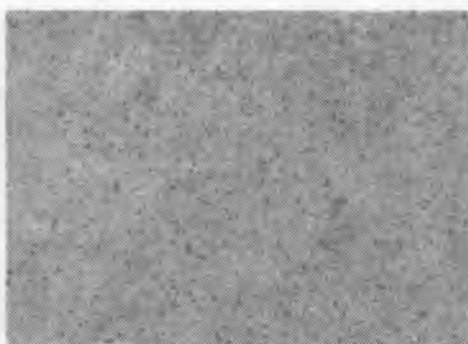
Objaśnienia patrz tab. 1 i 2.

For explanations see Tables 1 and 2.

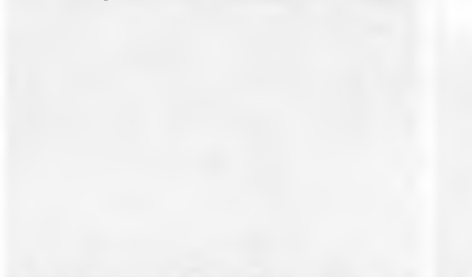
Obraz mikroskopowy zawiesin z sulfaguanidyną  
The microscope picture of the suspensions with sulfaguanidine



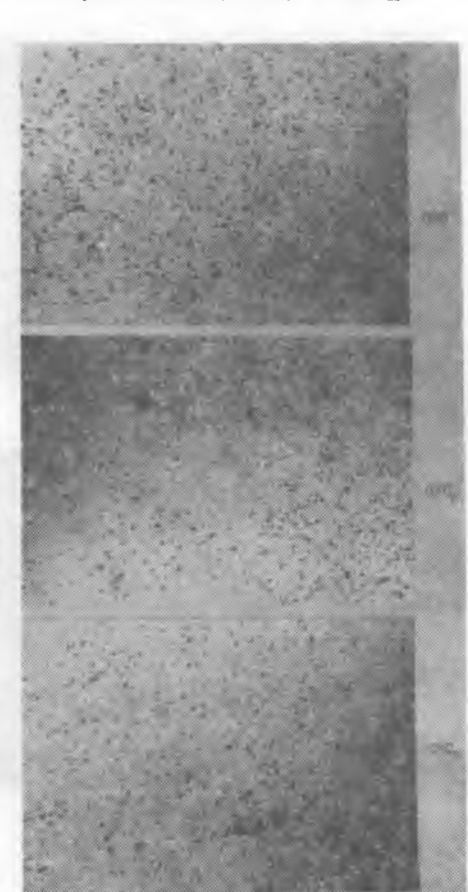
Ryc. 1. Seria (series) 1 WMC



Ryc. 2. Seria (series) 2 WMC<sub>H</sub>

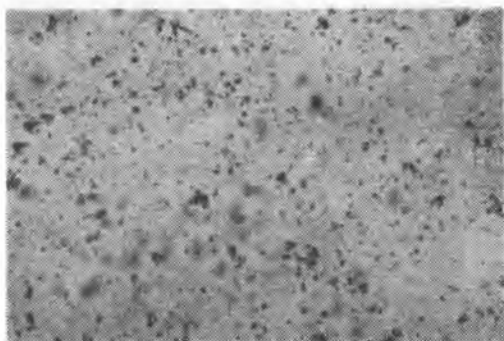


Ryc. 3. Seria (series) 3 WMC<sub>U</sub>

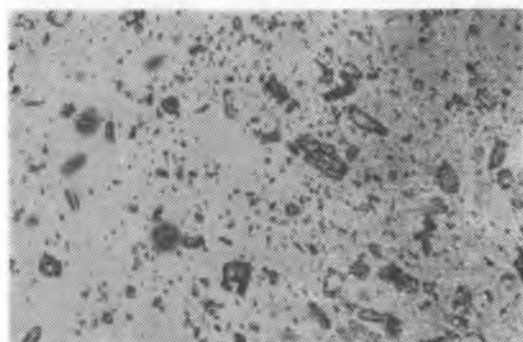


Ryc. 4. Serie (series) 4—6

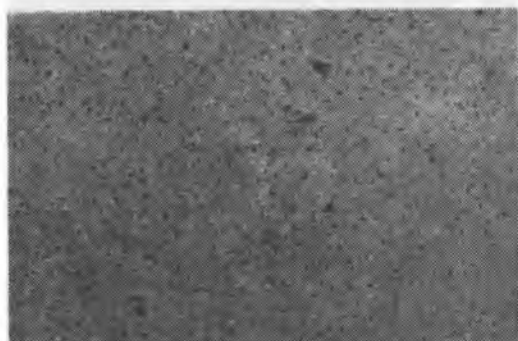
Obraz mikroskopowy zawiesin z sulfaguanidyną  
The microscope picture of the suspensions with sulfaguanidine



Ryc. 5. Seria (series) 7 SMC



Ryc. 6. Seria (series) 8 SMC<sub>H</sub>

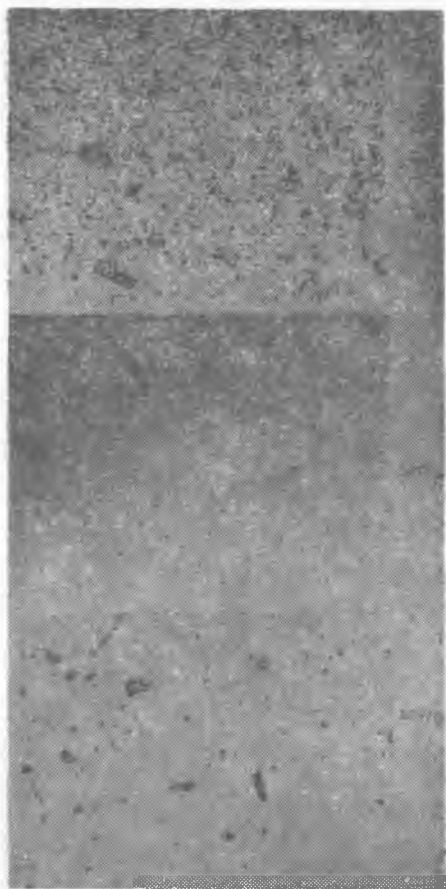


Ryc. 7. Seria (series) 9 SMM<sub>U</sub>

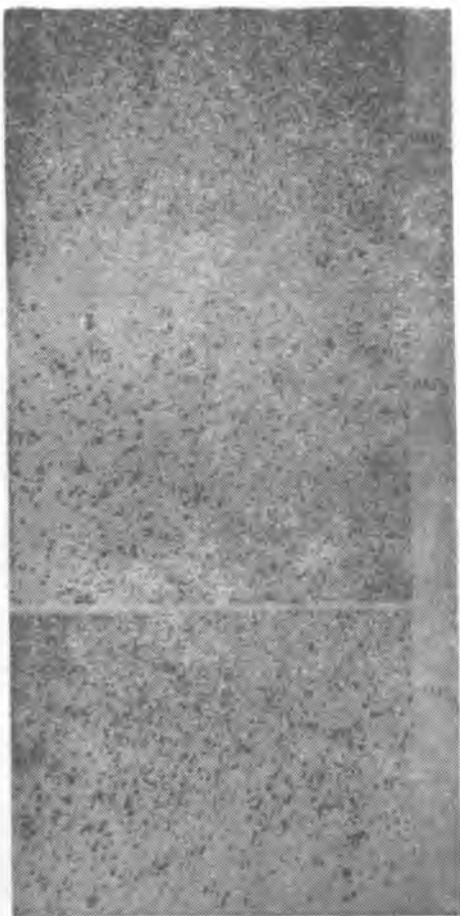


Ryc. 8. Serie (series) 13—15

Obraz mikroskopowy zawiesin z sulfaguanidyną  
The microscope picture of the suspensions with sulfaguanidine

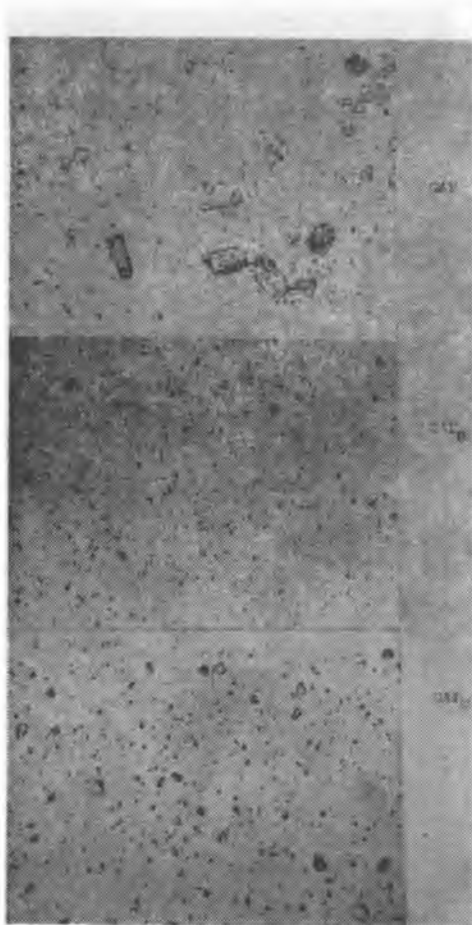


Ryc. 9. Serie (series) 16—18

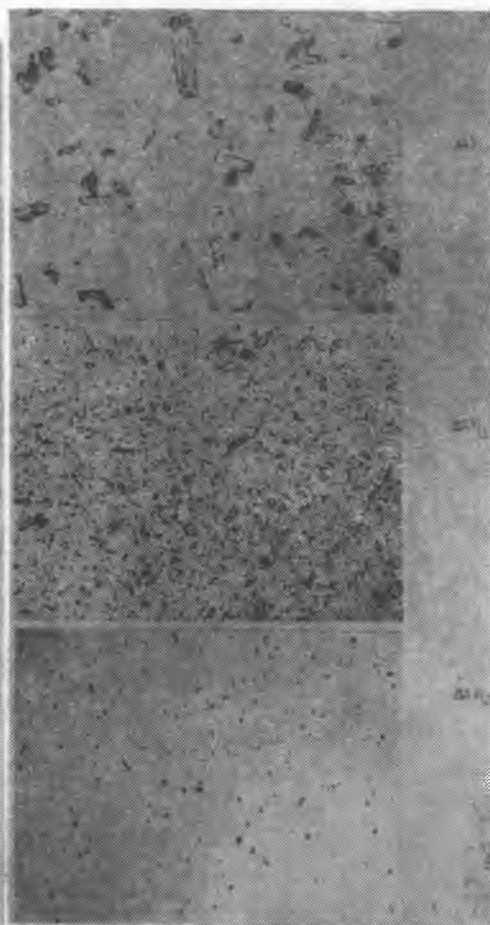


Ryc. 10. Serie (series) 19—21

Obraz mikroskopowy zawiesin z sulfaguanydyną  
The microscope picture of the suspensions with sulfaguanydine



Ryc. 11 Serie (series) 22—24



Ryc. 12. Serie (series) 25—27



bowe dotyczące właściwości fizykochemicznych sporządzonych zawiesin z sulfaguanidyną zestawiono w tab. 2—4.

W zawiesinach określono ponadto wielkość cząstek. Badanie przeprowadzono metodą mikroskopową przy użyciu mikroskopu Carl Zeiss — Jena, stosując powiększenie  $400\times$  i okular z podziałką. Obraz mikroskopowy wybranych zawiesin — wielkość cząstek i ich rozproszenie ilustrują ryciny (ryc. 1—12).

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Stwierdzono, że  $pH$  zawiesin z sulfaguanidyną utrzymywało się w granicach 3,6—6,9. Na wartość odczynu większy wpływ miał użyty stabilizator aniżeli rodzaj fazy rozpraszającej. Nie zauważono natomiast istotnego wpływu homogenizacji i ultradźwięków na odczyn; był on zbliżony do odczynu zawiesin wykonanych w mózdzierzu. Zawiesiny stabilizowane poliwinylpirolidonem wykazywały  $pH$  kwaśne, natomiast  $pH$  w granicach obojętnego miały zawiesiny z metylocelulozą i alkoholem poliwinylowym. Po 60 dniach  $pH$  nie ulegało w zasadzie większym zmianom, jedynie w zawiesinach z wodą miętową i alkoholem poliwinylowym oraz sorbitolem i metylocelulozą, poddanych działaniu ultradźwięków, obserwowano obniżenie  $pH$  o 0,4 i 0,9.

Lepkość dynamiczna zawiesin była zróżnicowana i zależała od rodzaju fazy rozpraszającej i stabilizatora. Wahała się w granicach 5,84—84,10 mPa · s.

W większości zawiesin poddanych działaniu ultradźwięków i homogenizacji zaznaczyło się nieznaczne obniżenie lepkości w porównaniu z zawiesinami sporządzonymi w mózdzierzu. Po 60 dniach obserwowano we wszystkich zawiesinach niewielki wzrost lepkości. Niską lepkość wykazywały zawiesiny sporządzone z wodą miętową, a najniższą — z dodatkiem metylocelulozy; nieco wyższą — z glikolem propylenowym, natomiast najwyższą — z sorbitolem w połączeniu z poliwinylpirolidonem.

Zawiesiny homogenizowane i poddane ultradźwiękom sedymentowały szybko, już po 2 godz. widoczne było niewielkie przejaśnienie fazy rozpraszającej. Po 24 godz. we wszystkich zawiesinach następowało wyraźne opadanie fazy stałej i tworzyła się warstwa różnej grubości: 3—10 cm. Zdolność redispersji zawiesin była zróżnicowana, zależna od rodzaju fazy rozpraszającej, użytego stabilizatora i metody przyrządzania. Najłatwiej redyspergowały zawiesiny stabilizowane metylocelulozą w połączeniu z glikolem propylenowym i sorbitolem (czas 5—10 sek.), również zawiesiny z alkoholem poliwinylowym redyspergowały łatwo; trudniej natomiast — z poliwinylpirolidonem. W miarę przechowywania czas

redispersji wydłużał się, ponieważ osad tworzył się bardziej zwarty, „ciastowaty”, np. w zawiesinach z poliwinylpirolidonem i sorbitolem przekraczał 1 min. i wzrastał aż do 2 min. W zawiesinach z metylocelulozą i alkoholem poliwinylowym utrzymywał się ok. 30 sek.

Badania mikroskopowe wielkości cząstek wykazały, że zawiesiny posiadały wysoki stopień mikronizacji. Wielkość cząstek utrzymywała się w granicach 4—30  $\mu\text{m}$  i tylko w niektórych zawiesinach pojedyncze cząstki miały wielkość do 50  $\mu\text{m}$ . Najmniejsze cząstki w granicach 4—8  $\mu\text{m}$  oraz równomierne rozproszenie wykazywały zawiesiny z wodą miętową i glikolem propylenowym z dodatkiem metylocelulozy, bez względu na sposób mikronizacji. W zawiesinach z sorbitolem i metylocelulozą uwidocznił się natomiast wyraźny dodatni wpływ ultradźwięków na mikronizację — wielkość cząstek wynosiła 4—10  $\mu\text{m}$ , natomiast w zawiesinach przygotowanych w móżdzierzu widoczne były cząstki rzędu 20 i 30  $\mu\text{m}$ , a po homogenizacji — nawet do 50  $\mu\text{m}$ . Dodatni wpływ homogenizacji i ultradźwięków na stopień zmikronizowania stwierdzono w zawiesinach z sorbitolem i glikolem propylenowym w połączeniu z alkoholem poliwinylowym lub poliwinylpirolidonem, podczas gdy w pozostałych nie zauważono istotnego wpływu na mikronizację w porównaniu z klasycznym ucieraniem w móżdzierzu.

Po przechowywaniu nie obserwowano widocznego wzrostu cząstek ani zmian w rozproszeniu.

Zawartość substancji czynnej w zawiesinach wahała się w granicach 97,5—101,2% i po 60 dniach przechowywania ulegała obniżeniu do 2,8—7,5%, co nie przekroczyło 10% dopuszczalnej granicy utraty substancji czynnej w preparatach farmaceutycznych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Barański A., Gołucki Z.: Problemy trwałości substancji leczniczych i farmaceutycznych preparatów. Część VII. Emulsje i zawiesiny. *Biul. Inf. Inst. Farm.* 29, 91, 1981.
2. Błagowidowa J. A., Tiencowa A. J.: Farmaceutičeskie suspienzii. *Apt. Dieło* 10, 64, 1961.
3. Błagowidowa J. A.: K' woprosu ob ustojczivosti suspienzii sulfanilamidnych prieparatow. *Apt. Dieło* 12, 23, 1963.
4. Brieźniewa N. M., Kuprina N. A.: Ob ispolzowanii dispiergatora „Elmiks” dla połuczenija farmaceutičeskich suspienzii. *Farmacija* 17, 62, 1968.
5. Dawydowa W. A.: Połuczenije stabilnych suspienzij norsulfazoła. *Farmacija* 22, 13, 1973.
6. Duckowa K., Gruntowa Z., Mandak M.: Tienzidy w suspienzijach I. Wpływ Tweenu 80 na stabilitu reagratneho stanu suspienzii. *Farm. Obzor* 45, 51, 1976.

7. Dynakowski R., Figurski R.: Ocena wielkości cząstek sulfaguanidyny w preparacie „Diaropect”. *Farm. Pol.* **26**, 823, 1970.
9. Gruber M. P., Klein R. W.: Determination of Sulfanilamide as a Degradation Product in Pharmaceutical Preparations Containing Sodium Sulfacetamide. *Journal of Pharm. Sci.* **57**, 1212, 1968.
9. Iones R. D. C., Matthews B. A., Rhodes C. T.: Physical Stability of Sulfaguanidine Suspensions. *Journal of Pharm. Sci.* **59**, 518, 1970.
10. Kedvessy G., Abdelhadi I., Morvay I.: Untersuchungen über die Resorption einiger schwer wasserlöslicher Wirkstoffe aus Suspensionen und Tabletten. *Die Pharmazie* **30**, 476, 1975.
11. Kuprina N. A., Błagowidowa I. A., Kniźnik A. Z.: Primienienije poliwinilowego spirta i twina-80 dla połączonija suspienzii sulfadimietoksina (madribona). *Farmacyja* **20**, 16, 1971.
12. Kuprina N. A., Błagowidowa J. A., Kniźnik A. Z.: Połączonije i issledowanije suspienzii sulfadimietoksina s razlicznymi stabilizatorami. *Farmacyja* **24**, 27, 1975.
13. Krówczyński L.: *Zarys technologii postaci leku*. PZWL, Warszawa 1977.
14. Moes A.: Préparation des suspensions stables de sulfamide et de palmitate de chloramphénicol. *Pharm. Acta Helv.* **43**, 290, 1968.
15. Parafińska Z.: Zawiesiny farmaceutyczne. *Farm. Pol.* **27**, 491, 1971.
16. Pearson J., Varney G.: Crystal Growth Studies Involving Phase Transitions in Aqueous Suspensions. *Journal of Pharm. and Pharmacol.* **21**, 605, 1969.
17. Savopol E. i wsp.: Review of Factors Affecting the Stability of Pharmaceutical Suspensions. *Farmacia* **16**, 675, 1968.

Otrzymano 12 VI 1984.

### РЕЗЮМЕ

Приготовлено различными методами пероральные суспензии сульфаванидина на мятной воде, пропиленовом гликоле, сорбитоле с добавлением метилцеллюлоза, поливинилового спирта, поливинилпирролидона и Твина 80. Сконстатировано, что влияние метода приготовления на степень микронизации зависит от выбора вспомогательных веществ. Ресуспендируемость суспензий была расслоена в зависимости от рода вспомогательных веществ и методов приготовления. Наиболее эффективным стабилизатором оказалась метилцеллюлоза, при использовании которой получено однородные суспензии, легко ресуспендируемые с высокой степенью микронизации.

### SUMMARY

Oral suspensions of sulfaguanidine have been prepared with the help of different methods and different auxiliary agents, i.e.: mint water, propylenic glycol, sorbitol with the addition of methylcellulose, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone and the Polisorbate 80. It is ascertained that: the influence of the method of preparation on the degree of micronization depends on the auxiliary agent; the resuspendability of suspensions depends on the auxiliary agent and the method of preparation; methylcellulose is the most effective stabilizer (gives homogenic, resuspendable suspensions of high degree of micronization).

