

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVIII, 40

SECTIO D

1963

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej. Wydział Farmaceutyczny. Akademia Medyczna.
Lublin.

Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Janina KOSTKA

Substancje pomocnicze w masie tabletkowej. II.

Вспомогательные субстанции в массе таблеток. II

Auxiliary Substances in Tablets Mass. II.

Substancje pomocnicze i środki wiążące dodawane do masy tabletkowej ułatwiają jej rozpad w zetknięciu z wodą lub sokami przewodu pokarmowego a tym samym umożliwiają szybkie wchłanianie i działanie środka leczniczego. Ilość i rodzaj środka wypełniającego dla każdego gatunku tabletek ustala się na drodze doświadczalnej. Większość obowiązujących farmakopei w przepisach na tabletki podaje dość duże ilości środków wypełniających, co nie zawsze przyczynia się do szybszego rozpadu tabletek. Szerokie zastosowanie do sporządzania tabletek mają w przemyśle farmaceutycznym różne rodzaje skrobi, jak: ziemniaczana wysuszona w temp. 40°, ryżowa, marantowa, cukier mlekowy, kazeina formaldehydowa i inne. Do substancji pomocniczych należą również środki wiążące, jak: kwas alginowy, alginian sodowy, alginian sodowo-wapniowy, żelatyna, zeina, etyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, celulozoglikolan sodowy, metyloceluloza, guma arabska, tragakanta, agar, skrobie, pektyna, ultraamylepektyna, glikole polietylenowe, poliwinylpirolidon, aerosil, bentonit. Wymienione substancje używane są w postaci wodnych kleików, past bądź roztworów w rozpuszczalnikach organicznych, które nadają odpowiednią spistość zarówno przygotowanym do tabletkowania granulatom, jak i gotowym tabletkom (9).

Rozpadalność tabletki zależy od wielu czynników, takich jak np. rozpuszczalność substancji zawartych w tabletkce, wielkość i wypełnienie ziarn granulatu, zawartość wilgoci, ilość środków wypełniających, rozsadzających, wiążących, od siły sprasowania, od powierzchni tabletki, od jej wielkości, warunków i czasu przechowywania (16). Przez „rozpad” tabletki rozumie się albo całkowite jej rozpuszczenie się w wodzie o temp. 37° lub w naturalnych albo sztucznych sokach trawiennych w temp. 37°. Pomiaru czasu rozpadu tabletek dokonuje się najczęściej *in vitro*. W tym celu opracowano różne metody, które jako obowiązujące znalazły się w wielu farmakopeach. Są to metody przeważnie uproszczone i niedokładne. Farmakopea angielska i amerykańska wprowadziły do oznaczeń aparaty pozwalające

jące na otrzymanie wyników obiektywnych i powtarzalnych. Metody opisane w F. P. III i Farmakopei Radzieckiej dotyczące badania rozpadalności tabletek, dają wyniki mało dokładne i często niepowtarzalne (11, 12, 2).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było zbadanie właściwości rozsadzających niektórych substancji pomocniczych i wiążących, wypełniających masę tabletki. Substancje pomocnicze do mas tabletkowych dobierano tak, aby tabletki zawierające ten sam środek leczniczy miały różne masy, natomiast ciężar tabletki, wielkość i siła sprasowania były jednakowe. Badając czas rozpadu poszczególnych tabletek według F. P. III i w aparacie Erweka w wodzie o temp. 37° i sztucznym soku żołądkowym o pH = 1,2 bezpośrednio po ich otrzymaniu oraz po dłuższym okresie przechowywania w temp. pokojowej w szklanych słoiczkach, można było porównać właściwości rozsadzające niektórych substancji pomocniczych.

Wykonano 19 granulatów według receptury podanej w piśmiennictwie oraz według koncepcji własnej. Tabletki tłoczono na tabletkarce uderzeniowej typu Korscha. Z substancji leczniczych wykonano następujące tabletki: piramidonu po 0,3, fenacetyny po 0,5 i mleczanu wapnia po 0,3. Przepisy na sporządzenie granulatów opisano szczegółowo. Dane ilustrujące czas rozpadu tabletek, ilość i rodzaj użytego środka rozsadzającego zestawiono w tabelach.

1. *Tabulettae phenacetini* 0,5

Tabletki fenacetyny po 0,5

Seria I

przepis wg Farmakopei
Duńskiej (3).

<i>Phenacetinum</i>	500,0
I <i>Amylum Solani</i>	70,0
<i>Mucilago gelat.</i>	q. s.
II <i>Glycerinum</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	30,0
Masa na 1000 tabl.; waga tabl. 0,62 g.	

Seria III

przepis wg Arendsza (7)

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
<i>Saccharum Lactis</i>	30,0
<i>Amylum Triticum</i>	15,0
<i>Talcum</i>	5,0
<i>Alkohol absol.</i>	q. s.
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,66 g.	

Seria II

przepis wg Arendsza (7).

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
<i>Amylum Oryzae</i>	30,0
<i>Spiritus</i> 70°	q. s.
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,6 g.	

Seria IV

przepis własny.

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
I <i>Amylum Maidis</i>	5,1
<i>Ultraamylpectin</i>	5,1
<i>Gelatina alba</i>	1,8
II <i>Aqua dest.</i>	17 ml
<i>Spiritus</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,55 g.	

Seria V
przepis własny.

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
I <i>Ultraamylpectin</i>	5,1
<i>Amylum Solani</i>	5,1
<i>Gelatina alba</i>	1,8
II <i>Aqua dest.</i>	17 ml
III <i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,55 g.	

Seria VI
przepis własny.

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
<i>Amylum Solani</i>	25,0
<i>Glycerinum</i>	1,0
<i>Mucilago gelat. 2 %</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,6 g.	

Seria VIII
przepis własny.

Seria VII
przepis własny.

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
I <i>Caseinum formaldehyd.</i>	5,1
<i>Amylum Solani</i>	5,1
<i>Gelatina alba</i>	1,8
II <i>Aqua dest.</i>	17 ml
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,55 g.	

<i>Phenacetinum plv.</i>	150,0
I <i>Gelatinum formaldehyd.</i>	5,1
<i>Amylum Solani</i>	5,1
<i>Gelatina alba</i>	1,8
II <i>Aqua dest.</i>	17 ml
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,55 g.	

Tab. 1. Badanie czasu rozpadu tabletek fenacetyny metodą F.P. III i w aparacie Erweka — bezpośrednio po ich otrzymaniu

The examination of disintegration time of phenacetin tablets by the method described in P.P. III, using the Erweka apparatus, immediately on their production

Rodzaj środka rozsadzającego	Seria Nr	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F. P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żołądkowy	woda	sztuczny sok żołądkowy
Skrobia ziemniaczana	I	13,9	20" — 23"	25" — 30"	30" — 35"	24" — 30"
Skrobia ryżowa	II	16,6	35" — 45"	45" — 55"	20" — 25"	40" — 48"
Skrobia pszenna	III	7,5	20" — 25"	25" — 30"	13" — 15"	20" — 25"
Ultraamylpektyna	IV	3,1	7" — 9"	10" — 13"	13" — 16"	16" — 20"
Skrobia kukurydziana		3,1	7" — 9"	10" — 13"	13" — 16"	16" — 20"
Ultraamylpektyna		3,1	17" — 19"	21" — 24"	17" — 19"	2" — 24"
Skrobia ziemniaczana	V	3,1				
Skrobia ziemniaczana	VI	14	35"	40" — 45"	35" — 40"	40" — 45"
Kazeina formaldehydowa	VII	3,1	3'10" — 3'30"	2'10" — 2'15"	2'10" — 2'40"	6" — 7"
Skrobia ziemniaczana		3,1				
Kazeina formaldehydowa	VIII	3,1	55"	43" — 50"	40" — 48"	43" — 50"
Skrobia ziemniaczana		3,1				

Wykonano granulaty na mokro, przetarte przez sito nr III suszono w suszarniach w temp. 40—50° C. Po odsianiu pyłu przez sito nr V i dodaniu środków poślizgowych tłoczono tabletki. Wyniki badania czasu rozpadu ilustrują tabele 1 i 2.

Tab. 2. Badanie czasu rozpadu tabletek fenacetyny metodą F.P. III i aparacie Erweka po dwuletnim okresie przechowywania

The examination of disintegration time of phenacetin tablets by the method described in P. P. III, using the Erweka apparatus, after two-year period of storage

Rodzaj środka rozsadzającego	Nr serii	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F.P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żo- ładowy	woda	sztuczny sok żo- ładowy
Skrobia ziemniaczana	I	13,9	1'40"—1'25"	20" — 25"	1' — 1'22"	1'20"—1'30"
Skrobia ryżowa	II	16,6	30" — 35"	40" — 47"	17" — 22"	12" — 20"
Skrobia pszenna	III	7,5	15" — 20"	18" — 20"	22" — 27"	25"
Ultraamylepektyna Skrobia kukurydziana	IV	3,1 3,1	10" — 15"	20" — 25"	19" — 27"	32" — 35"
Ultraamylepektyna Skrobia ziemniaczana	V	3,1 3,1	18" — 20"	25" — 30"	16" — 27"	30" — 37"
Skrobia ziemniaczana	VI	14	2'5" — 2'7"	2'3" — 2'15"	1'7" — 1'25"	2'21"—2'55"
Kazeina formaldehydowa Skrobia ziemniaczana	VII	3,1 3,1	4'—4'20"	2'10"—2'20"	13'40 — 15"	8'33" — 10'
Żelatyna formaldehydowa Skrobia ziemniaczana	VIII	3,1 3,1	2'15"—2'30"	2' — 2'15"	2'15"—2'30"	2'40"—2'50"

2. Tabulatae Calcii lactici 0,3 g

Tabletki mleczanu wapnia po 0,3

Seria I
przepis własny

<i>Calcium lacticum</i>	120,0
I <i>Amylum Solani</i>	30,0
<i>Gelatina alba</i>	0,5
II <i>Aqua dest.</i>	30 ml
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
III <i>Talcum</i>	3,0
<i>Magnesium stearanicum</i>	1,2
Masa na 400 tabl.; waga tabl. 0,38 g.	

Seria II
przepis własny

<i>Calcium lacticum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	13,5
<i>Natrium alginatum</i>	3,0
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,5
Przepis na 300 tabl.; waga tabl. 0,36 g.	

Seria III
wg Farmak. Duńskiej IX.

<i>Calcium lacticum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	18,0
<i>Spiritus conc.</i>	15,0
II <i>Aether</i>	15,0
<i>Aqua dest.</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	4,5
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,37 g.	

Seria IV
przepis własny

<i>Calcium lacticum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	54,0
<i>Aerosil</i>	3,0
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,5 g.	

Seria V
przepis własny

<i>Calcium lacticum</i>	90,0
<i>Magnesium stearinicum</i>	1,8
<i>Talcum</i>	1,8
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,31 g.	

Seria VI
przepis własny

<i>Calcium lacticum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	13,5
<i>Gelatinum formaldeh.</i>	3,5
<i>Spiritus 70°</i>	q. s.
<i>Talcum</i>	3,5
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,36 g.	

Granulat I i III suszono w suszarce w temp. 40—50° C, natomiast II, IV, V i VI w temp. pokojowej przez 24 godz. Po dodaniu środków poślizgowych tabletkowano. Wyniki czasu rozpadu wykonanych tabletek przedstawiono w tabelach 3 i 4.

Tab. 3. Badanie czasu rozpadu tabletek mleczanu wapnia metodą F. P. III i w aparacie Erweka — bezpośrednio po ich otrzymaniu

The examination of disintegration time of calcium lactate tablets by the method described in P. P. III, using the Erweka apparatus, immediately on their production

Rodzaj środka rozsadzającego	Seria Nr	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F. P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żołądkowy	woda	sztuczny sok żołądkowy
Skrobia ziemniaczana	I	19	5'55" — 6'	3'55" — 4'10"	10'15" — 11'	6'50" — 7'15"
Skrobia ziemniaczana Alginian sodowy	II	12,3 2,7	3'30"	1'55" — 2'10"	3'30" — 3'40"	2'30" — 2'45"
Skrobia ziemniaczana	III	16	2'30" — 2'40"	1'55" — 2'10"	5'55" — 6'7"	3'45" — 3'50"
Skrobia ziemniaczana Aerosil	IV	12,2 2	2'35" — 2'45"	1'55" — 2'10"	3'45" — 3'50"	3'50" — 4'10"
Brak środka rozsadzającego	V	—	5'20" — 5'30"	3'50" — 4'05"	6'30" — 6'45"	6'50" — 6'58"
Żelatyna formaldehydowa Skrobia ziemniaczana	VI	3,5 12,2	2'30" — 2'45"	1'55" — 4'10"	3'20" — 4'10"	4'30" — 4'45"

Tab. 4. Badanie czasu rozpadu tabletek mleczanu wapnia metodą F. P. III i w aparacie Erweka — po 2-letnim okresie przechowywania

The examination of disintegration time of calcium lactate tablets by the method described in P. P. III, using the Erweka apparatus, after two-year period of storage

Rodzaj środka rozsadzającego	Nr serii	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F. P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żołądkowy	woda	sztuczny sok żołądkowy
Skrobia ziemniaczana	I	19	1'10"—1'30"	15"—1'25"	7'25"—7'30"	3'10"—3'21"
Skrobia ziemniaczana Alginian sodowy	II	12,3 2,7	8'20"—8'45"	2'30"—2'45"	14'—15'15"	7'56"—8'10"
Skrobia ziemniaczana	III	16	8'10"—8'40"	45"—55"	14'10"—14'14"	3'15"—3'44"
Skrobia ziemniaczana Aerosil	IV	12,2 2	1'10"—1'30"	2'15"—2'10"	6'58"—7'5"	4'59"—5'—
Brak środka rozsadzającego	V	—	7'20"—7'30"	3'28"—3'50"	7'20"—7'30"	6'—6'15"
Zelatina formaldehydowa Skrobia ziemniaczana	VI	3,5 12,2	1'20"—1'35"	1'—1'15"	2,59"—2'60"	1'55"—1'58"

3. Tabulettae pyramidoni 0,3 g

Tabletki piramidonu po 0,3

Seria I przepis własny

<i>Pyramidonum</i>	60,0
I <i>Amylum Solani</i>	18,0
2 % <i>Mucilago gelat. albi</i>	q. s.
II <i>Spiritus</i> 95°	q. s.
<i>Acidum stearinicum</i>	0,7
Masa na 200 tabl.; waga tabl.	0,393 g.

Seria III przepis własny

<i>Pyramidonum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	13,0
<i>Natrium alginatum</i>	3,5
II <i>Spiritus</i> 40°	q. s.
<i>Talcum</i>	2,5
III <i>Magnesium stearinicum</i>	0,7
Masa na 300 tabl.; waga tabl.	0,365 g.

Seria II przepis własny

<i>Pyramidonum</i>	60,0
I <i>Pectinum</i>	3,0
<i>Caseinum formaldehyd.</i>	3,0
<i>Amylum Solani</i>	10,0
II <i>Mucilago gelatini spir.</i> 5 %	q. s.
III <i>Talcum</i>	2,0
Masa na 200 tabl.; waga 1 tabl.	0,39 g.

Seria IV przepis własny

<i>Pyramidonum</i>	90,0
I <i>Amylum Solani</i>	13,0
<i>Amylum Maidis</i>	6,0
<i>Caseinum formald.</i>	6,0
II <i>Mucilago Amylum solub.</i> 1 %	q. s.
<i>Talcum</i>	3,0
Masa na 300 tabl.; waga tabl.	0,393 g.

Seria V
przepis własny

<i>Pyramidonum</i>	90,0
I <i>Amylum Triticum</i>	23,0
<i>Mucilago Gummi arab.</i>	q. s.
II <i>Spiritus</i> 70	q. s.
<i>Talcum</i>	3,5
Masa na 300 tabl.; waga tabl. 0,39 g.	

Wszystkie granulaty przesiano przez sito nr III i suszono w suszarce w temp. 40—50°C. Suchy granulát po odsianiu pyłu przez sito nr V i dodaniu substancji poślizgowych tabletkowano. Badanie czasu rozpadu ilustrują tabele 5 i 6.

Tab. 5. Badanie czasu rozpadu tabletek piramidonu metodą F. P. III i w aparacie Erweka — bezpośrednio po ich otrzymaniu

The examination of disintegration time of pyramidonum tablets by the method described in P. P. III, using the Erweka apparatus, immediately on their production

Rodzaj środka rozsadzającego	Nr serii	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F. P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żo- łądkowy	woda	sztuczny sok żo- łądkowy
Skrobia ziemniaczana	I	22,8	9" — 11"	5" — 8"	10" — 11"	5" — 6"
Skrobia ziemniaczana Pektyna Żelatyna formaldehydowa	II	13 3,3 3,8	13" — 14"	8" — 10"	10" — 12"	11" — 14"
Skrobia ziemniaczana Alginian sodu	III	12 3,2	25" — 30"	14" — 15"	15" — 18"	9" — 10"
Skrobia ziemniaczana Kazeina formaldehydowa Skrobia kukurydziana	IV	11 5 5	13" — 15"	17" — 18"	11" — 12"	16"
Skrobia pszenna	V	19,5	9" — 10"	10"	10" — 12"	11" — 15"

WNIOSKI

1. Dobry czas rozpadu tabletek fenacetyny można osiągnąć przez dodanie ultraamylopektyny, skrobi ziemniaczanej, lub kukurydzianej. Tabletki fenacetyny zawierające 3,1 % ultraamylopektyny w połączeniu ze skrobią kukurydzianą lub skrobią ziemniaczaną wykazały najkrótszy czas rozpadu w porównaniu z pozostałymi seriami.

2. Tabletki fenacetyny zawierające kazeinę formaldehydową w ilości 3,1 % wykazały najdłuższy czas rozpadu.

3. Tabletki mleczanu wapnia najkrótszy czas rozpadu wykazały przy zastosowaniu żelatyny formaldehydowej w ilości 3,5 %.

Tab. 6. Badanie czasu rozpadu tabletek piramidonu metodą F.P. III i w aparacie Erweka — po 2-letnim okresie przechowywania

The examination of disintegration time of pyramidonum tablets by the method described in P. P. III, using the Erweka apparatus, after two-year period of storage

Rodzaj środka rozsadzającego	Nr serii	Ilość w %	Granice czasu rozpadu tabletek			
			Metoda F.P. III		Erweka	
			woda	sztuczny sok żółtkowy	woda	sztuczny sok żółtkowy
Skrobia ziemniaczana	I	22,8	18" — 20"	10" — 15"	10" — 15"	23" — 25"
Skrobia ziemniaczana	II	13	13" — 15"	15" — 20"	10" — 12"	16" — 18"
Pektyna		3,8				
Żelatyna formaldehydowa		3,8				
Skrobia ziemniaczana	III	12	18" — 20"	11" — 15"	15" — 17"	15" — 16"
Alginian sodu		3,2				
Skrobia kukurydziana	IV	5	15" — 16"	20" — 22"	15" — 17"	20" — 25"
Skrobia ziemniaczana		11				
Kazeina formaldehydowa		5				
Skrobia pszenna	V	19,5	14" — 15"	18" — 20"	10" — 15"	18" — 20"

4. Dwuletni okres przechowywania tabletek przedłużył o 70 % czas rozpadu jedynie dla II serii tabletek mleczanu wapnia.

5. Aerosil, alginian sodowy jako substancje rozsadzające przyspieszają również rozpad tabletek.

6. Dobrymi środkami wiążącymi są: kleiki skrobiowy i żelatynowo-spirytusowy.

PIŚMIENNICTWO

1. Galenisches Praktikum, Stuttgart 1959, 461.
2. Farmakopea Radziecka VIII, 1952, 511.
3. Farmakopea Duńska IX, 1948, 362, 406.
4. Farmakopea Polska III, 1954, 598.
5. Modrzejewski F.: Farmacja Stosowana, wyd. II, 1961, 184.
6. Gatty-Kostyal M.: Preparatyka Galenowa, P.Z.W.L., W-wa, 1959, 278.
7. Arends J.: Die Tablettenfabrikation, Berlin, 1950, 205.
8. British Pharmacopeia, 1958, 654.
9. Chrząszcz W. J.: Substancje wiążące używane do granulowania mas tabletkowych, Farm. Pol., 11, 263, 1962.

10. Awe U., Gelbrecht H., Freudenstein H. J., Stepke K. H., Riad A.: Studien auf dem Tablettengebiet, Pharm. Acta Helv., 35, 311, 1960.
11. Ludwicki H.: Studia nad oceną wartości postaci farmaceutycznych, Acta Pol. Pharm., 3, 209, 1962.
12. Wiśniewski W., Gwiazdzińska St.: Oznaczenie czasu rozpadu tabletek metodą F. P. III i w aparacie „Erweka VZ 4” oraz zagadnienia związane ze zmianami zachodzącymi podczas ich przechowywania, Farm. Pol., 9, 205, 1963.

РЕЗЮМЕ

Изготовлено 19 гранулатов: восемь гранулатов с фенацетином, шесть гранулатов с лактатом кальция, пять гранулатов с пиридоном с разным процентным составом различных вспомогательных субстанций. Обозначено время распада каждой серии таблеток непосредственно после их изготовления и после двухлетнего их хранения по методу F. P. III и в аппарате Erweka в воде, которой температура имела 37° и в искусственном желудочном соку. Результаты представлены в 6-ти таблицах.

SUMMARY

19 tablet granulates were made: 8 phenacetine tablet granulates, 6 calcium lactate tablet granulates, and 5 amide-pyrine tablet granulates, their various auxiliary substances differing in quantity (expressed in percentage). The time of disintegration of each series of tablet granulates was estimated immediately after they were made, and again after two years of storage, according to the method described in Polish Pharmacopoeia III, using the Erweka apparatus. The examinations were carried out in water, at a temperature of 37° C, and in artificial gastric juice. The results of investigations are presented in 10 Tables.

