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

Krystyna KOZIEJOWSKA, Marta WIJAKOWSKA

**Higroskopijność mas tabletkowych i granulatów oraz jej wpływ
na rozpadalność i wytrzymałość mechaniczną tabletek**

**Гигроскопичность таблетковых масс и гранулатов
и ее влияние на распад и механическую выносливость таблеток**

**Water Absorption of Tablet Mass and Tablet Granulates and Its Effect
on Their Disintegration and Mechanical Hardness**

Otrzymywanie tabletek odpowiadających współczesnym wymaganiom wiąże się ze złożonym procesem technologicznym. W procesie tym bardzo ważnym momentem jest między innymi właściwe przygotowanie i wysuszenie granulatu (6). Granulaty zawierające substancje aerofilowe (lipofilowe) wykazują skłonność do nadmiernego wysychania i podczas tabletkowania następuje odpryskiwanie górnej warstwy tabletki zwane „denkowaniem” względnie „łuszczeniem się tabletki”. Obecność substancji hydrofilowych może powodować pochłanianie z powietrza nadmiernej ilości wody, wówczas masa tabletkowa lepi się do stempli (7). W praktyce nadmiernie wysuszone granulaty przed tabletkowaniem spryskuje się wodą. Farmakopea Duńska IX zaleca dodanie do granulatów aerofilowych niewielkich ilości substancji higroskopijnych np. gliceryny (4, 7). W czasie suszenia ustala się równowaga pomiędzy wilgotnością granulatu i wilgotnością suszącego powietrza. Dla każdego przepisu masy tabletkowej zależność pomiędzy wilgotnością powietrza i granulatu należy ustalić empirycznie (6).

Zawartość wilgoci w masie tabletkowej wpływa także na własności fizyczne tabletek. Zagadnieniem tym zajmowali się Würzen, Burlinson, Pickering, Higuchi, Münzel, Seth i inni (7, 8). Dla każdego przepisu masy tabletkowej istnieje optymalna zawartość wilgoci, przy której tabletkowanie przebiega prawidłowo, a tabletki odpowiadają przyjętym normom. Tabletki sporządzone z granulatów o optymalnej zawartości wilgoci nie zmieniają własności fizycznych, jeśli przechowuje się je w warunkach pozwalających na zachowanie tej wilgotności.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było przygotowanie granulatów i mas tabletkowych z różnymi substancjami pomocniczymi, oznaczenie w nich wilgoci oraz przechowywanie sporządzonych granulatów i tabletek w różnych warunkach wilgotności oraz ustalenie wpływu tych warunków na proces tabletkowania i własności fizyczne tabletek. Warunki o różnej względnej wilgotności otrzymano w następujący sposób (7): Cztery eksykatory tej samej wielkości napełniono płynami hydrostatycznymi do wytwarzania określonej wilgotności względnej w temp. 20°C.

Eksykator	Rodzaj płynu	wilgotność względna w %% przy 20°C
1	woda	100
2	nasycony roztwór ZnSO ₄ · 7 H ₂ O	90
3	nasycony roztwór NH ₄ Cl	79
4	nasycony roztwór NaBr	58

Granulaty tabletkowano w tabletkarce marki Korsch, stosując określoną głębokość zasypu i siłę sprasowania oraz ten sam zestaw stempli. Zawartość wilgoci oznaczono metodą wagową wg F. P. III (2). Rozpadalność tabletek badano w aparacie Erweka produkcji N. R. F. Wytrzymałość mechaniczną tabletek określono tzw. „liczbą złamania” na wadze szalkowej (5). Przy oznaczaniu rozpadalności i wytrzymałości mechanicznej badano 10 tabletek z każdej serii. Średnia otrzymanych wyników stanowiła czas rozpadu w min. i sek., oraz liczbę złamania w gramach.

1. Badanie granulatu i tabletek otrzymanych z masy tabletkowej Arenda (1).

Przygotowano 350 g granulatu wg składu:

Roztwór I.	<i>Solutio Gelatinae</i>	25,0/100,0
Roztwór II.	<i>Acid. stearinicum</i>	20,0
	<i>Spiritus 95°</i>	100,0
Zmieszać:	<i>Pectinum</i>	10,0
	<i>Saccharum Lactis</i>	340,0
	<i>Talcum</i>	50,0
	<i>Amylum Solani</i>	525,0

Po oznaczeniu wilgotności 250 g granulatu podzielono do szklanych parowniczek na 5 serii po 50 g. Cztery parowniczki z granulatami

wstawiono do eksykatorów z płynami hydrostatycznymi, piątą do suszarki o temp. 40°C. Po upływie 48 godz. w granulatach oznaczono zawartość wilgoci, a następnie każdą porcję tabletkowano oddzielnie. Tabletki przebadano na rozpadalność i wytrzymałość mechaniczną. Wyniki podano w tabeli 1, kolumna 3. Pozostałe 100 g granulatu tabletkowano natychmiast po wysuszeniu.

Cztery serie po 20 tabletek przechowywano przez 48 godz. w eksykatorach, piątą — w suszarce w temp. 40°C. Następnie poszczególne serie tabletek przebadano na wytrzymałość mechaniczną i rozpadalność. Wyniki podano w tabeli 2.

2. Granulatum simplex.

Sporządzono 350 g granulatu wg Farmakopei Duńskiej IX o składzie:

<i>Amylum Solani</i>	700,0
<i>Saccharum Lactis</i>	300,0
<i>Mucilago Gelatinae</i>	4% q. s.

Po wysuszeniu i oznaczeniu wilgoci granulatu podzielono na 2 części 100 i 250 g. 100 g granulatu tabletkowano. W tabletkach oznaczono czas rozpadu i liczbę złamania. 250 g granulatu podzielono na 5 części po 50 g każdą i przechowywano przez 48 godz. w różnych warunkach wilgotności (4 części nad płynami hydrostatycznymi, piątą w suszarce w 40°C). Po oznaczeniu wilgoci w każdej serii granulaty tabletkowano. Otrzymane tabletki przebadano na rozpadalność i wytrzymałość mechaniczną. Wyniki ilustruje tabela 1, kolumna 4.

3. Granulat fenacetynowy.

Sporządzono 350 g granulatu wg Farmakopei Duńskiej IX o składzie:

<i>Phenacetinum</i>	500,0
<i>Amylum Solani</i>	75,0
<i>Mucilago Gelatinae</i>	4% q. s.

Po wysuszeniu i oznaczeniu wilgoci granulatu podzielono na dwie części 100 i 250 g. Badania wpływu zawartości wilgoci na proces tabletkowania i własności fizyczne tabletek przeprowadzono analogicznie jak z *Granulatum simplex*. Wyniki ilustruje tabela 1, kolumna 5.

Omówienie tabeli 1 i 2. Optymalna zawartość wilgoci w granulacie przyrządzonym z masy tabletkowej Arendsa wynosiła 5,5%. Tabletki otrzymane z tej serii granulatu posiadały krótki czas rozpadu i wysoką liczbę złamania. Granulat o większej zawartości wilgoci lepił się do stempli. Tabletki z granulatu o optymalnej zawartości wilgoci przechowywane w warunkach zwiększonej względnie zmniejszonej wilgotności wykazywały ogólne pogorszenie własności fizycznych.

Granulat *Granulatum simplex* o zawartości wilgoci 13,88% podczas tabletkowania lepił się do stempli. Wraz z obniżeniem się zawartości

Tab. 1. Granulat z masy tabletkowej Arends a, *Granulatum simplex* i granulat fenacetynowy przechowywane w różnych warunkach wilgotności
 Tablet granulates of Arends mass, *Granulatum simplex* and Phenacetine tablet granulates stored under different humidity conditions

1	2	3			4			5		
		Granulat z masy tabletkowej Arends a			<i>Granulatum simplex</i>			Granulat fenacetynowy		
Warunki przechowywania granulatów w czasie 48 godz.	Wilgotność względna w eksykatorze w %	zawartość wilgoci w %	czas rozpadu tabletek	liczba złamania tabletek w g	zawartość wilgoci w %	czas rozpadu tabletek	liczba złamania tabletek w g	zawartość wilgoci w %	czas rozpadu tabletek	liczba złamania tabletek w g
tabletkowano natychmiast po wysuszeniu	—	5,50	0'39,1"	580	11,84	3'13"	1095	1,07	0'33"	480
woda	100	11,30	0'53,2"	185	13,88	0'26"	443	4,08	6'15"	165
nasycony roztwór $ZnSO_4 \cdot 7 H_2O$	90	10,20	2'33"	515	13,01	0'20"	475	3,09	4'18"	180
nasycony roztwór NH_4Cl	79	9,20	2'57"	430	10,76	1'14"	975	2,18	2'20"	415
nasycony roztwór NaBr	58	8,05	2'11"	225	9,24	2'23"	700	1,81	1'39"	310
suszarka o temp. 40°C	—	5,25	1'25"	200	5,10	0'20"	200	0,57	0'54"	350

wilgoci, tabletkowanie granulatu było łatwiejsze. Przy zawartości wilgoci 11,84 % granulat tabletkował się prawidłowo, a tabletki z tej serii granulatu odznaczały się wysoką liczbą złamania przy niezbyt długim czasie rozpadu. Podczas tabletkowania granulatu o zawartości 5,1 % wilgoci następowało „denkowanie” tabletek.

Podczas tabletkowania serii granulatu fenacetynowego o zawartości wilgoci 3,09—4,08 % występowało klejenie się tabletek do stempli. Po przekroczeniu granicy optymalnej zawartości wilgoci, która wynosiła 1,07—2,18 % tabletki ulegały denkowaniu. Tabletki o zawartości 1,07—2,18 % posiadały wysoką liczbę złamania i krótki czas rozpadu.

Tab. 2. Tabletki z masy Arends'a o optymalnej zawartości wilgoci przechowywane w różnych warunkach wilgotności

Tables of Arends mass with the optimal content of humidity, stored under different humidity conditions

Warunki w czasie przechowywania w ciągu 48 godz.	Woda	Nasycony roztwór $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	Nasycony roztwór NH_4Cl	Nasycony roztwór NaBr	Suszarka o temp. 40°C
Wilgotność wzgl. w eksykatorze w %%	100	90	79	58	—
Czas rozpadu	0'56"	1'32"	5'08"	2'08"	3'09"
Liczba złamania w gramach	110	205	165	145	125

4. Badanie tabletek *Bismuthum compositum* (1).

Masę tabletkową przygotowano wg przepisu:

I. <i>Bismuthum subnitricum</i>	500,0
<i>Magnesium subcarbonicum</i>	500,0
<i>Amylum Solani</i>	170,0
II. <i>Gelatina alba</i>	25,0
<i>Aqua destillata</i>	875,0
<i>Extr. Belladonnae sol.</i> (1+1)	10,0
III. <i>Talcum</i>	100,0

Do wysuszonego w temp. pokojowej granulatu dodano przed tabletkowaniem aerosilu w ilości 3 % w stosunku do tabletkowanej masy. Po oznaczeniu zawartości wody granulat tabletkowano. Tabletki podzielono na 5 serii i przechowywano je w różnych warunkach wilgot-

ności przez 48 godz. w sposób podany przy tabletkach z masy Arends'a. Oznaczano w nich liczbę złamania i rozpadalność. Wyniki ilustruje tabela 3, kolumna 3.

5. Tabletki *Folium Digitalis* (1).

Przygotowano masę tabletkową o składzie:

I. <i>Folium Digitalis pulv.</i>	50,0
<i>Saccharum Lactis</i> (dobrze wysuszony)	240,0
<i>Talcum</i>	10,0
II. <i>Oleum Cacao + Aether</i> 1 + 9	15,0

Granulat tabletkowano. Otrzymane tabletki, przechowywane w różnych warunkach wilgotności (jak przy tabletkach z masy Arends'a) przez 48 godz. przebadano na rozpadalność i wytrzymałość mechaniczną. Wyniki ilustruje tabela 3, kolumna 4.

6. Tabletki *Tabulettae laxantes* (1).

Przygotowano masę tabletkową wg składu:

<i>Extractum Aloes sicc.</i>	100,0
<i>Extractum Rhei sicc.</i>	200,0
<i>Natrium bicarbonicum</i>	100,0
<i>Amylum Maydis</i>	300,0

Tabletki przechowywane w różnych warunkach wilgotności przebadano na rozpadalność i wytrzymałość mechaniczną. Wyniki ilustruje tabela 3, kolumna 5.

Omówienie tabeli 3. Tabletki *Bismuthum compositum* zawierają w swoim składzie substancje o charakterze hydrofilowym i pochłaniają dużo wilgoci, co powoduje znaczne obniżenie wytrzymałości mechanicznej. Tabletki o zawartości 10,82 % wilgoci wykazują krótki czas rozpadu i dobrą wytrzymałość mechaniczną. Obecność substancji aerofilowych w tabletkach *Folium Digitalis* powoduje niewielkie pochłanianie wilgoci. Najkrótszy czas rozpadu przy dużej wytrzymałości mechanicznej posiadają tabletki przechowywane w suszarce o zawartości 0,45 % wilgoci. Tabletki *Tabulettae laxantes* posiadają w swoim składzie substancje higroskopijne i chłoną znaczne ilości wilgoci, co wpływa ujemnie na ich własności fizyczne.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń z granulatami i masami tabletkowymi, zawierającymi w swoim składzie substancje o różnej zdolności adsorbowania wilgoci z atmosfery stwierdzono:

1. Optymalna zawartość wilgoci, przy której tabletkowanie przebiegało prawidłowo wynosiła: a) w granulacie z masy Arends'a 5,5 %, b) w *Granulatum simplex* 10,76—11,84%, zaś w c) granulacie fenacetynowym 1,07—1,81 %.

2. Tabletki z masy Arends'a o optymalnej wilgotności przechowywane w zmienionych warunkach wilgotności wykazywały pogorszenie się własności fizycznych.

3. Tabletki o wysokim procencie wilgoci posiadały przedłużony czas rozpadu. *Tabulettae laxantes*, tabletki *Bismuthum compositum*.

4. Najbardziej higroskopijna spośród przebadanych mas tabletkowych okazała się masa *Tabulettae laxantes* zawierająca substancje hydrofilowe.

5. Najmniejszy procent wilgoci pochłaniała masa tabletek *Folium Digitalis* i granulatu fenacetynowy, w skład których wchodziły substancje lipofilowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Arends J.: Die Tablettenfabrikation und ihre maschinellen Hilfsmittel, Springer-Verlag, Berlin (Göttingen) Heidelberg 1950, s. 66, 70, 102, 148.
2. Farmakopea polska III, PZWL, Warszawa 1954, s. 741.
3. Gatty-Kostyal M.: Preparatyka galenowa, PZWL, Warszawa 1959.
4. Modrzejewski F.: Farmacja stosowana, PZWL, Warszawa 1961, s. 186.—187.
5. Münzel K., Büchi J., Schultz O. E.: Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart 1959, s. 744—745.
6. Münzel K.: Pharm. Acta Helv. 31, 301—302, 1956.
7. Seth P. L., Münzel K.: Pharm. Ind. 21, 9—12, 1959.
8. Seth P. L., Münzel K.: Pharm. Ind. 21, 417—419, 1959.

РЕЗЮМЕ

Авторами были изготовлены гранулаты и таблетки из разных таблеточных масс, которые хранились при различной влажности. Весовым методом обозначали количество поглощаемой влаги, ее влияние на распад, механическую выносливость таблеток и процесс изготовления таблеток. Наиболее гигроскопической оказалась масса *Tabulettae laxantes*, в состав которой входили сухие вытяжки, углекислый натрий и кукурузный крахмал. Самый малый процент влаги поглощала таблеточная масса *Folium Digitalis* в следующем составе: высушенный молочный сахар, тальк и масло-какао, а также фенацетиновый гранулат. Была определена граница влажности, в которой таблетирование протекало правильно для таблеточной массы Arends'a, фенацетинового гранулата и гранулата симплекс.

Таб. 1. Гранулат из таблеточной массы Arends'a *Granulatum simplex* и фенацетиновый гранулат сохранены при разных условиях влажности.

Таб. 2. Tabletki из массы Arends'a с оптимальным содержанием влажности сохранены при разных условиях влажности.

Таб. 3. Tabletki *Bismuthum compositum*, *Folium Digitalis* и *Tabulettae laxantes* сохранены при разных условиях влажности.

SUMMARY

The authors used various tablet masses for making tablet granulates and tablets, and stored them under different humidity conditions. They estimated the content of absorbed humidity by the weight method and examined the effect of humidity on the disintegration, mechanical hardness, and the process of compression of those tablets and tablet granulates. The mass of *Tabulettae laxantes*, composed of dry extracts, *Natrium bicarbonicum*, and *Amylum Maydis*, proved to absorb water most. The lowest percentage of humidity absorption was observed with the tablet mass of *Folium Digitalis*, composed of dry *Saccharum Lactis*, *Talcum* and *Oleum Cacao*, and phenacetine tablet granulates. The authors determined the limit of humidity, at which the process of compressing took a right course, for the tablet mass of Arends, phenacetine granulate, and *Granulatum simplex*.

Pracę otrzymano 12 III 1963.

