

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XV, 42

SECTIO D

1960

---

Z Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej  
w Lublinie

Kierownik: doc. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Krystyna KOZIEJOWSKA,  
Antonina TUREK

**Studium nad mieszaninami eutektycznymi w praktyce aptecznej**

**Исследование над эвтектическими смесями в аптекарской практике**

**Study on Eutectic Mixtures in Pharmacy**

Popularną formą leku w praktyce aptecznej są proszki złożone, *pulveres mixti*, wydawane w postaci proszków dzielonych lub niedzielonych, które mogą tworzyć mieszaniny eutektyczne (6). W recepturze powstają one wówczas, gdy zmiesza się niektóre substancje stałe sproszkowane. Liczne związki chemiczne stosowane w lecznictwie przy zetknięciu się w czasie mieszania mogą mięknąć, nabierać konsystencji ciasta, a nawet topić się (5). Najniższą temperaturę topnienia, jaką posiada mieszanina dwóch substancji chemicznych, nazywamy temperaturą eutektyczną (1), albo punktem eutektycznym (5). Każda mieszanina ma stałą temperaturę eutektyczną przy określonym składzie procentowym. Mieszanina proszków topi się, gdy jej temperatura eutektyczna jest niższa, względnie równa temperaturze pomieszczenia, w jakim się ją sporządza. Stopień mięknięcia, bądź rozplynięcia się mieszanin zależy również od wzajemnego układu cząsteczek (sprasowane w tabletkę, lub ułożone luźno) (2). Mieszanina eutektyczna ma zazwyczaj charakterystyczną mikrostrukturę: składa się ona z ciasno leżących kryształków obu składników (1). Bardzo często mieszaniny eutektyczne są równocześnie higroskopijne i chłoną wilgoć z powietrza (4, 5).

Literatura fachowa zawiera wykazy środków leczniczych, które tworzą mieszaniny wilgotniejące i rozplywające się (2, 3). Najczęściej ograniczają się one do podania nazwy substancji, a nie określają składu ilościowego, wilgotności i temperatury otoczenia, przy których mieszaniny te topią się lub mięknią. Wprawdzie tablica mieszanin eutektycznych Trandafilewa wg systemu binarnego podaje skład procentowy niektórych mieszanin środków leczniczych, dających eutektyki, nie uwzględnia ona jednak wpływu wilgotności i temperatury otoczenia.

## CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

## Powstawanie eutektyków wg tablicy Trandafiłowa

Posługując się tablicą Trandafiłowa, sporządzano mieszaniny proszków. Upřednio określono temperaturę i wilgotność pomieszczenia, w którym je przygotowywano. Wilgotność mierzono psychrometrem Augusta i przeliczano na wartość bezwzględną. Zachowanie się mieszanin obserwowano przez okres 3 tygodni. Mieszaniny, które wykazywały różnicę stanu skupienia w porównaniu z danymi z tablicy Trandafiłowa, wykonywano zmieniając temperaturę i wilgotność otoczenia.

1. Część proszków, która według danych z tablicy Trandafiłowa powinna mięknąć, względnie topić się, a w warunkach pracowni, w której je przygotowywano, pozostała sypka, przeniesiono do pomieszczenia o znanej wyższej temperaturze i wilgotności, celem sprawdzenia, czy nastąpi zjawisko euteksji. Warunki powyższe otrzymano w specjalnym naczyniu, składającym się ze zbiornika nakrytego szczelnie szklaną kopułą, napełnionego niewielką ilością wody. Całość umieszczono w pokoju o temperaturze około 30°C. Wilgotność bezwzględna w naczyniu dochodziła do 27 g/m<sup>3</sup> powietrza. Mieszaniny wyszczególnione w tab. 1 przygotowano w pomieszczeniu o temperaturze 18—20°C i wilgotności bezwzględnej 11—13 g/m<sup>3</sup> powietrza, a więc w warunkach normalnych; przechowywane w tym pomieszczeniu przez okres trzech tygodni pozostały sypkie. Przeniesione do naczynia o wyższej temperaturze i wilgotności. (tab. 1) zachowały się zgodnie z danymi w tablicy Trandafiłowa, z wyjątkiem mieszanin wymienionych pod l.p. 8 i 9, które pozostały sypkie.

2. Przyrządzano mieszaniny proszków według przepisu wziętego z tablicy Trandafiłowa. W temperaturze 18—20°C i wilgotności 11—13 g/m<sup>3</sup> powietrza powinny one według danych Trandafiłowa mięknąć. Tymczasem część proszków topiła się od razu, druga część po upływie pewnego czasu. Celem ustalenia temperatury i wilgotności, przy której proszki te co najwyżej miękna, wykonywano i przechowywano je w wyższej temperaturze i niższej wilgotności oraz w niższej temperaturze i niższej wilgotności. Tab. 2 podaje zachowanie się mieszanin.

3. Mieszaniny proszków, które, przyrządzane według danych Trandafiłowa powinny topić się, a w warunkach naszej pracowni, to znaczy w temperaturze 18—20°C i wilgotności 11—13 g/m<sup>3</sup> powietrza miękły, przechowywano w wyższej temperaturze i wilgotności. Mieszaniny te wyszczególnione są w tab. 3.

Tabela 1

| L.p. | Mieszanina                                    | Skład<br>%   | Warunki w czasie<br>mieszania |                           | Stan<br>skupienia | Warunki powsta-<br>wania eutektyku                                     |                           | Stan skupienia<br>eutektyku |
|------|---|--------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
|      |   |              | Temp.<br>w °C                 | Wilg.<br>g/m <sup>3</sup> |                   | Temp.<br>w °C  | Wilg.<br>g/m <sup>3</sup> |                             |
| 1.   | <i>Antipyrinum</i><br><i>Chloral. hydrat.</i> | 30<br>70     | 19                            | 11,063                    | sypka             | 21   | 14,570                    | miękkie                     |
| 2.   | <i>Camphora</i><br><i>Aspirinum</i>           | 66<br>34     | 20                            | 11,917                    | sypka             | 29   | 26,188                    | miękkie                     |
| 3.   | <i>Camphora</i><br><i>Guajacolum</i>          | 15<br>85     | 20                            | 11,917                    | sypka             | 29   | 26,188                    | miękkie                     |
| 4.   | <i>Pyramidonum</i><br><i>Pyrogallolum</i>     | 60<br>40     | 19                            | 12,766                    | sypka             | 21   | 14,570                    | miękkie                     |
| 5.   | <i>Salipyrinum</i><br><i>Pyramidonum</i>      | 65<br>35     | 18                            | 11,912                    | sypka             | 29   | 26,188                    | miękkie                     |
| 6.   | <i>Antipyrinum</i><br><i>Chloral. hydrat.</i> | 21,5<br>78,5 | 20                            | 11,908                    | sypka             | 21   | 14,570                    | topi się                    |
| 7.   | <i>Pyramidonum</i><br><i>Satolum</i>          | 75<br>25     | 19                            | 12,766                    | sypka             | 29   | 26,188                    | topi się                    |
| 8.   | <i>Pyramidonum</i><br><i>Thymolum</i>         | 80<br>20     | 19                            | 12,766                    | sypka             | Nie miękkie, ani nie topi się<br>w żadnych dostępnych<br>nam warunkach |                           |                             |
| 9.   | <i>Pyramidonum</i><br><i>Thymolum</i>         | 75<br>25     | 19                            | 12,766                    | sypka             |  |                           |                             |

Tabela 2

| Lp. | Mieszanina                                     | Skład<br>% | Czas i warunki topienia się mieszaniny |               |                           | Warunki w jakich mięknie   |                           |
|-----|--|------------|--|---------------|---------------------------|--|---------------------------|
|     |  |            | po upływie                             | Temp.<br>w °C | Wilg.<br>g/m <sup>3</sup> | Temp.<br>w °C  | Wilg.<br>g/m <sup>3</sup> |
| 1   | <i>Antipyrinum</i><br><i>Beta-naphtolum</i>    | 65<br>35   | natychmiast                            | 22            | 12,032                    | 30   | 7,904                     |
| 2   | <i>Antipyrinum</i><br><i>Resorcinum</i>        | 70<br>30   | "                                      | 22            | 12,032                    | 30   | 7,904                     |
| 3   | <i>Antipyrinum</i><br><i>Thymolum</i>          | 90<br>10   | "                                      | 20            | 11,917                    | 12   | 7,584                     |
| 4   | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Phenacetinum</i> | 40<br>60   | "                                      | 20            | 13,684                    | 12   | 7,584                     |
| 5   | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Pyramidonum</i>  | 80<br>20   | "                                      | 20            | 13,684                    | 12   | 7,584                     |
| 6   | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Salipyrinum</i>  | 80<br>20   | "                                      | 20            | 13,684                    | 12   | 7,584                     |
| 7   | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Thymolum</i>     | 80<br>20   | "                                      | 20            | 13,684                    | 12   | 7,584                     |
| 8   | <i>Pyramidonum</i><br><i>Salolum</i>           | 90<br>10   | "                                      | 19            | 12,766                    | 42   | 6,877                     |
| 9   | <i>Salolum</i><br><i>Thymolum</i>              | 90<br>10   | "                                      | 18            | 11,910                    | 12   | 7,584                     |
| 10  | <i>Camphora</i><br><i>Mentholum</i>            | 5<br>95    | "                                      | 20            | 11,917                    | Mieszaniny<br>topią się<br>we wszystkich<br>dostępnych<br>nam<br>warunkach |                           |
| 11  | <i>Camphora</i><br><i>Beta-naphtolum</i>       | 50<br>50   | "                                      | 20            | 11,917                    |  |                           |
| 12  | <i>Camphora</i><br><i>Resorcinum</i>           | 50<br>50   | "                                      | 20            | 11,917                    |  |                           |
| 13  | <i>Camphora</i><br><i>Thymolum</i>             | 90<br>10   | "                                      | 20            | 11,917                    |  |                           |
| 14  | <i>Mentholum</i><br><i>Beta-naphtolum</i>      | 50<br>50   | "                                      | 19            | 12,766                    |  |                           |
| 15  | <i>Camphora</i><br><i>Pyrogallolum</i>         | 70<br>30   | "                                      | 20            | 11,917                    |  |                           |
| 16  | <i>Pyramidonum</i><br><i>Beta-naphtolum</i>    | 65<br>35   | min. 30                                | 18            | 11,930                    | 10   | 7,974                     |
| 17  | <i>Pyramidonum</i><br><i>Resorcinum</i>        | 70<br>30   | min. 30                                | 19            | 12,766                    | 10   | 7,974                     |
| 18  | <i>Pyramidonum</i><br><i>Resorcinum</i>        | 80<br>20   | 24 godz.                               | 19            | 12,775                    | 10   | 7,974                     |
| 19  | <i>Pyramidonum</i><br><i>Pyrogallolum</i>      | 55<br>45   | 24 godz.                               | 19            | 12,775                    | 10   | 7,974                     |
| 20  | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Mentholum</i>    | 93<br>7    | 24 godz.                               | 19            | 12,766                    | 10   | 7,974                     |
| 21  | <i>Chloral. hydrat.</i><br><i>Phenacetinum</i> | 30<br>70   | 48 godz.                               | 19            | 12,755                    | 10   | 7,974                     |
| 22  | <i>Camphora</i><br><i>Salolum</i>              | 90<br>10   | 14 dni                                 | 20            | 13,685                    | 10   | 7,974                     |

Tabela 3.

| L.p. | Mieszanina                                   | Skład<br>% | Warunki w których mieszanina mięknie |                           | Warunki w których mieszanina topi się |                           |
|------|--|------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
|      |  |            | Temp.<br>w°C                         | Wilg.<br>g m <sup>3</sup> | Temp.<br>w°C                          | Wilg.<br>g/m <sup>3</sup> |
| 1.   | <i>Mentholum</i><br><i>Pyrogallolum</i>      | 20<br>80   | 18                                   | 11,930                    | 21                                    | 14,570                    |
| 2.   | <i>Salipyrinum</i><br><i>Beta-naphtholum</i> | 35<br>65   | 19                                   | 12,755                    | 21                                    | 14,570                    |
| 3.   | <i>Thymolum</i><br><i>Phenacetinum</i>       | 30<br>70   | 18                                   | 11,912                    | 30                                    | 23,127                    |
| 4.   | <i>Camphora</i><br><i>Guajacolum</i>         | 50<br>50   | 20                                   | 11,917                    | 30                                    | 23,127                    |

### Zapobieganie powstawaniu mieszanin eutektycznych

W tym celu dodaje się do proszków substancji uniemożliwiających bezpośrednie stykanie się poszczególnych cząsteczek (3, 4, 5). Do mieszanin, które miękły w pomieszczeniu o temperaturze pokojowej i średniej wilgotności zastosowano środki ochronne w sposób następujący: jeden ze składników mieszano z wysuszoną w 40°C skrobią pszenną, lub skrapiano eterowym roztworem masła kakaowego. Do 2,5 g proszku dodawano 1,5 g skrobi, względnie 8—10 kropli 50% roztworu eterowego masła kakaowego. Otoczony warstwą ochronną składnik mieszano z drugą substancją i obserwowano zachowanie się proszku. Wyniki obserwacji ilustruje tab. 4.

### Ustalenie warunków dla niektórych mieszanin, przy których tworzy się eutektyk

Literatura fachowa wymienia wiele takich mieszanin, jednak nie podaje procentowości, temperatury i stopnia wilgotności, przy których one miękną, względnie topią się (2, 3). Dla tych więc substancji ustalono parametry, przy których powstaje eutektyk. Składniki mieszanin dobierano w zestawieniu, w jakim można je spotkać w recepturze aptecznej. Dane, które ustalono, ilustruje tab. 5.

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przebadano mieszaniny proszków w ściśle określonej temperaturze i wilgotności przyrządzonych według tablicy Trandafiłowa. Stwierdzono, że w wielu wypadkach wyniki nie były zgodne z danymi

Tabela 4.

| Lp | Mieszanina  | Skład %                      | Czas i warunki mięknięcia mieszaniny |            |                        | Zachowanie się mieszaniny z dodatkiem skrobi lub roztworu eterow. masła kakaowego w czasie | Warunki w czasie mieszanania ze środkiem ochronnym |                        |
|----|---|------------------------------|--------------------------------------|------------|------------------------|--|--|------------------------|
|    |   |                              | po upływie                           | Temp. w °C | Wilg. g/m <sup>3</sup> |  | Temp. w °C   | Wilg. g/m <sup>3</sup> |
| 1  | <i>Thymolum Phenacetinum</i>                                    | 18,75<br>43,70               | natychmiast                          | 18         | 11,912                 | sypka 3 tyg.   | 20   | 13,685                 |
| 2  | <i>Camphora Ac. benzoicum Natr. benzoicum Coff. Natr. benz.</i> | 12,5<br>12,5<br>25,0<br>12,5 | 4 godz.                              | 18         | 11,912                 | sypka 3 tyg.   | 20   | 13,685                 |
| 3  | <i>Pyramidonum Pyrogallolum</i>                                 | 34,5<br>28,0                 | 24 godz.                             | 18         | 11,930                 | sypka 3 tyg.   | 18   | 13,568                 |
| 4  | <i>Pyramidonum Resorcinum</i>                                   | 50,0<br>12,5                 | 24 godz.                             | 19         | 12,766                 | sypka 3 tyg.   | 18   | 13,568                 |
| 5  | <i>Thymolum Ac. benzoicum</i>                                   | 12,5<br>50,0                 | natychmiast                          | 18         | 11,912                 | Mięknie po 24 godz. z dodatkiem masła kakaow.  | 18   | 13,685                 |
| 6  | <i>Thymolum Ac. benzoicum</i>                                   | 12,5<br>50,0                 | „                                    | 18         | 11,912                 | Mięknie po 7 dniach z dodatkiem skrobi   | 18   | 13,685                 |
| 7  | <i>Thymolum Phenacetinum</i>                                    | 22,5<br>40,0                 | „                                    | 18         | 11,912                 | Mięknie po 24 godz. z dodatkiem skrobi   | 20   | 13,685                 |
| 8  | <i>Thymolum Phenacetinum</i>                                    | 22,5<br>40,0                 | „                                    | 18         | 11,912                 | Mięknie po 7 dniach z dodat. masła kakaowego   | 20   | 13,685                 |
| 9  | <i>Salolum Menthololum</i>                                      | 31,25<br>31,25               | „                                    | 18         | 11,912                 | Mięknie po 24 godz.  | 18   | 11,909                 |
| 10 | <i>Menthololum Pyrogallolum</i>                                 | 12,5<br>50,0                 | „                                    | 18         | 11,930                 | Mięknie po 7 dniach  | 18   | 13,568                 |
| 11 | <i>Amidopyrinum Aspirinum Cibalginum Coff. Natr. benz.</i>      | 20,2<br>20,2<br>14,1<br>8,0  | 5 godz.                              | 18         | 11,912                 | Mięknie po 7 dniach  | 20   | 13,685                 |
| 12 | <i>Antipyrium Salolum</i>                                       | 31,25<br>31,25               | 14 dni                               | 20         | 11,917                 | Mięknie po 7 dniach  | 18   | 13,584                 |
| 13 | <i>Aspirinum Pyramidonum Coff. Natr. benz.</i>                  | 26,5<br>18,0<br>18,0         | 7 dni                                | 18         | 11,912                 | Mięknie po 13 dniach z dodat. skrobi   | 19   | 12,749                 |
| 14 | <i>Aspirinum Chinin. muriat.</i>                                | 31,25<br>31,25               | natychmiast                          | 18         | 11,912                 | Mięknie po 13 dniach   | 20   | 13,685                 |

Tabela 5

| Substancja podstawowa    | Substancja dodatkowa   | Eutektyk powstaje po upływie | % subst. dodatkowej powodującej mięknięcie |         | Warunki w czasie mieszania prószek |                        | Warunki w czasie przechowywania |                        |
|--------------------------|------------------------|------------------------------|--|---------|------------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                          |                        |                              | mięknięcie                                 | stopień | Temp. w °C                         | Wilg. g/m <sup>3</sup> | Temp. w °C                      | Wilg. g/m <sup>3</sup> |
| <i>Natr. salicylicum</i> | <i>Antipyrinum</i>     | 2 dni                        | w każdej proporcji                         | —       | 19                                 | 12,745                 | 20                              | 13,710                 |
|                          | <i>Urotropinum</i>     | 2 dni                        | 50—70                                      | —       | 19                                 | 12,743                 | 19                              | 13,545                 |
|                          | <i>Salipyrinum</i>     | 2 dni                        | 50—70                                      | —       | 19                                 | 12,743                 | 20                              | 13,710                 |
| <i>Aspirinum</i>         | <i>Pyramidonum</i>     | 3 dni                        | 50—60                                      | —       | 19                                 | 11,083                 | 19                              | 12,743                 |
|                          | <i>Urotropinum</i>     | natychniaś                   | do 40<br>od 60                             | 40—60   | 19                                 | 11,083                 | 19                              | 11,083                 |
| <i>Antipyrinum</i>       | <i>Aspirinum</i>       | 2 dni                        | 35—50                                      | —       | 19                                 | 11,083                 | 19                              | 12,743                 |
|                          | <i>Aspirinum</i>       | natychniaś                   | 50—55                                      | —       | 20                                 | 13,710                 | 20                              | 13,710                 |
| <i>Chinin. muriat.</i>   | <i>Natr. bicarbon.</i> | 2 dni                        | w każdej proporcji                         | —       | 20                                 | 13,693                 | 20                              | 13,610                 |
|                          | <i>Piperazinum</i>     | natychniaś                   | do 15                                      | 15—70   | 19                                 | 12,743                 | 19                              | 12,743                 |
| <i>Resorcinum</i>        | <i>Ac. salicylicum</i> | 2 dni                        | w każdej proporcji                         | —       | 20                                 | 13,693                 | 19                              | 13,710                 |

z tablicy. Wobec tego ustalono warunki, w jakich mieszaniny te są zgodne z tablicą *Trandafilowa*. Następnie wykonano mieszanki wilgotniejące z dodatkiem środków zapobiegających mięknięciu (wysuszone skrobia pszenna, eterowy roztwór masła kakaowego). Środki te utrudniają wzajemne stykanie się składników. Stopienie się względnie zwilgotnienie mieszaniny zależne jest od rodzaju środka zapobiegającego. Niektóre proszki są sypkie po dodaniu do nich skrobi pszennej, inne po dodaniu masła kakaowego. Dla dziesięciu mieszanin dwuskładnikowych, spotykanych w recepturze aptecznej, ustalono skład procentowy, temperaturę i stopień wilgotności, przy których dają one eutektyki.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Brodskij A.: *Chemia Fizyczna*, PWN, Warszawa 1954, s. 531—539.
2. Bukowski S.: *Receptura*, PZWL, Warszawa 1956, s. 61—72.
3. Koskowski B.: *Receptura*, Trzaska, Evert i Michalski, Warszawa 1946, s. 181—182.
4. Modrzejewski F.: *Farmacja Stosowana*, PZWL, Warszawa 1957, s. 463—464.
5. Modrzejewski F.: *Niezgodności recepturowe*, PZWL, Warszawa 1956, s. 10—12.
6. Münzel K., Büchi J., Schultz O. E.: *Galenisches Praktikum*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart 1959, s. 930—933.

#### Р Е З Ю М Е

Авторами обследованы смеси порошкообразных лекарственных веществ, которые по данным научной литературы, подвергаются эвтексии. Авторы пользовались также таблицей *Трандафилова*. Часть смесей, изготовленных на основании упомянутой таблицы в условиях комнатной температуры (около 20°C) и средней влажности (около 13 г/м<sup>3</sup>) не подвергались эвтексии. Эти смеси становились влажными или расплывались, поскольку смешивание веществ проводилось в условиях соответственно повышенной либо сниженной температуры и влажности.

Порошки, сыреющие в нормальных условиях лаборатории, готовились с прибавлением средств, предохраняющих перед влагой, как напр. крахмал или эфирный раствор какаоового масла. Некоторые смеси, благодаря применению выше указанных мер, оставались в порошкообразном состоянии.

Для десяти смесей, состоящих из двух веществ и чаще всего встречающихся в аптеках, установлены условия, в которых они сыреют или расплываются.



## SUMMARY

The authors tested mixtures of powdered drugs which, according to various authors, undergo eutexy. The table of Trandafilov was also used. A part of these mixtures, prepared according to Trandafilov at room temperature (about 20°C) and medium humidity (about 13 g/cm<sup>3</sup>) did not exhibit the phenomenon of eutexy. These mixtures became moist or liquefied only at a correspondingly raised or decreased temperature and moisture.

Powders which become moist under normal laboratory conditions were prepared with the addition of substances preventing this phenomenon, such as starch or an ether solution of cocoa butter. Some mixtures could thus be preserved in a dry state.

For 10 mixtures of two components, commonly kept in drugstores, the conditions were established under which they become soft or melt.

