

VLIV CHEMICKÉ STRUKTURY PLNIVA NA LISOVÁNÍ TABLET LÉČIV

TOMÁŠ RYSL^a, MILAN ŘEHULA^a, ROMAN
ADÁMEK^a a PETR KLEMERA^b

^a Katedra farmaceutické technologie, ^b Katedra biofyziky
a fyzikální chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05
Hradec Králové
milan.rehula@faf.cuni.cz

Došlo 25.10.10, přepracováno 5.4.11, přijato 12.5.11.

Klíčová slova: tablety, trojexponenciální rovnice lisování,
vodíkové vazby, mechanické zahákování, mikrokrytalická
celulosa, prášková celulosa, hydroxypropylmethyl-
celulosa, interpretace parametrů rovnice lisování

Úvod

Ve farmaceutické praxi je tableta nejvíce používanou lékovou formou. Lisovací proces je děj, při kterém se volně naspané práškové částice zhušťují působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Při vývoji nových léčivých přípravků ve formě tablet se vychází ze zdoluhavých pokusů, při kterých se navrhuje a hodnotí často zbytečně velké množství formulací. Pro odstranění tohoto neekonomického vývoje nových přípravků je nezbytné zavést nové metody, vycházejících z matematických modelů lisovacího procesu. K těmto metodám patří hodnocení tabletovin pomocí viskoelastických parametrů¹ nebo parametrů rovnic lisování².

Rovnice lisování vyjadřují závislost výšky, objemu nebo hustoty sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Získané parametry rovnic lisování slouží k charakterizaci lisovaného materiálu nebo ke studiu mechanismu lisovacího procesu dané tabletoviny. Zároveň mohou definovat a charakterizovat jednotlivé fáze lisovacího procesu.

Ve farmaceutické oblasti se používají dvě skupiny látek. První skupinu představují krystalické anorganické nebo organické látky. Druhou skupinu představují polymerní látky. Podle naší interpretace se u farmaceutických krystalických látek lisovací proces skládá z redukce interpartikulárních pórů (póry mezi částicemi) a redukce tuhé látky bez pórů. Na rozdíl od krystalických látek částice farmaceutických polymerních látek ve své struktuře obsahují intrapartikulární póry (póry uvnitř částic). Z daného důvodu se proces lisování u těchto polymerních látek skládá ze tří souběžně probíhajících fází. První je redukce interpartikulárních pórů, druhý proces je redukce intrapartikulárních pórů a třetí proces je redukce tuhé látky bez pórů.

Všechny klasické modely lisování vycházejí ze stavu, kdy od nulového lisovacího tlaku začíná fáze předlisování, při určitém lisovacím tlaku tato fáze končí a současně začíná fáze plastické deformace. Nově navržené modely vycházejí ze skutečnosti, že obě nebo všechny tři redukce objemu začínají od nulového lisovacího tlaku a dosahují maxima při různých lisovacích tlacích.

K nejstarším empirickým rovnicím lisování patří rovnice podle Walkera³

$$\frac{V}{V_{\text{MAX}}} = -k_1 \log p + B_1 \quad (1)$$

kde V je objem tabletoviny, V_{MAX} objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku a její nulové porozitě, p lisovací tlak a k_1 a B_1 jsou parametry rovnice lisování. Křivka je lineární pouze ve fázi předlisování a části fáze plastické deformace.

Nejvíce používanou a citovanou je podobná empirická rovnice lisování podle Heckela^{4,5}

$$\ln \left(\frac{V}{V - V_{\text{MAX}}} \right) = k_2 p + B_2 \quad (2)$$

kde parametry k_2 a B_2 charakterizují lisovací proces. Průběh závislosti změny objemu tabletoviny na lisovacím tlaku rozděluje lisovací proces postupně na fázi předlisování, fázi plastické deformace a fázi dalšího zahušťování tabletoviny⁶.

Parametr B_2 charakterizuje fázi předlisování. Rychlostní konstanta k_2 vyjadřuje rychlost redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace a je zároveň materiálovou konstantou lisovaného materiálu.

Podstatně více informací podává dvouexponenciální rovnice lisování podle Coopera a Eatona⁷

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{\text{MAX}}} = B_3 e^{\frac{k_3}{p}} + B_4 e^{\frac{k_4}{p}} + y_0 \quad (3)$$

kde V_0 je počáteční objem tabletoviny při nulovém lisovacím tlaku p a k_3 , k_4 , B_3 , B_4 a y_0 jsou parametry rovnice. Parametry B_3 a B_4 vyjadřují teoretická maxima zahuštění, která mohou být dosažena vyplněním pórů o stejné nebo větší velikosti než jsou skutečné částice (B_3) a menší velikosti než jsou skutečné částice pomocí plastické deformace (B_4). Součet obou parametrů při teoretickém nekonečném tlaku se rovná jedné. Pokud je součet těchto parametrů větší než jedna, mohou být bezporovitě výlisky dosaženy při nižším tlaku než je v teoretickém nekonečnu⁸. Pokud je součet menší než jedna, je třeba brát v úvahu ještě další probíhající děj během lisování⁹. Parametry k_3 a k_4 jsou rychlostní konstanty dvou fází lisovacího procesu. Parametr y_0 se rovná objemu lisované látky při maximálním lisovacím tlaku.

Rovnice podle Coopera a Eatona však byla vytvořena pro hodnocení keramického materiálu. Farmaceutické

materiály se odlišují od keramických materiálů tvarem částic, obsahem pórů v částicích polymerních látek, deformovatelností částic a vznikem různých typů vazeb. Další nevýhodou uvedené rovnice je nutná znalost správné hodnoty pravé hustoty tabletovin, avšak hodnoty pravé hustoty stanovené různými metodami se rozcházejí. Parametry rovnice rovněž podávají málo informací o mechanismu lisovacího procesu¹⁰. Za účelem odstranění výše uvedených nedostatků rovnice lisování podle Coopera a Eatona byla navržena upravená rovnice¹¹.

Pro polymerní látky byla navržena rovnice trojexponenciální¹¹

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{p_1} p} + A_2 e^{-\frac{1}{p_2} p} + A_3 e^{-\frac{1}{p_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (4)$$

kde V je objem tabletovin při daném lisovacím tlaku, V_0 vyjadřuje objem volně naspané tabletovin bez působení tlaku a parametr V_∞ objem výlisku při nekonečném lisovacím tlaku. Parametr A_1 představuje redukci interpartikulárních pórů, parametr A_2 redukci intrapartikulárních pórů a parametr A_3 redukci tuhé látky bez pórů. Parametry $1/p_i$ ($i = 1, 2, 3$) jsou rychlostní konstanty příslušných redukcí objemů. Z nich se dále vypočítávají další parametry P_{Hi} , „poločasy lisování“. Tyto nové parametry, „poločasy lisování“, vyjadřují lisovací tlaky, při kterých se uskuteční polovina redukce objemu interpartikulárních pórů, intrapartikulárních pórů nebo objemová redukce tuhé fáze. Parametr „poločasy lisování“ byl zaveden pro lepší charakteristiku materiálů, ze stejného důvodu jako je již dávno využívaný polčas rozpadu. „Poločasy lisování“ ve fázi redukce tuhé fáze charakterizuje přímo lisovatelnost materiálu. Čím je nižší tato hodnota, tím je lisovatelnost materiálu lepší.

Ze získaných parametrů se rovněž vypočítávají nové parametry. Parametry E_i vyjadřují mezní energii potřebnou k úplnému stlačení jednotkového objemu (viz rov.(8)) a parametry R_i relativní energetické podíly těchto tří procesů v procentech (viz rov.(13)).

V této rovnici (4) objemová charakteristika tabletovin neobsahuje V_{MAX} při zachování rozmezí objemových charakteristik mezi 1 a 0. Toho je docíleno použitím nového objemového podílu V/V_0 .

Cílem této práce bylo pomocí nově navržené rovnice (4) hodnotit lisovací proces mikrokristalické celulosy Avicelu PH 102, práškové celulosy Vitacelu A300 a hydroxypropylmethylcelulosy Hydromellose E3.

U těchto látek byly zhodnoceny fáze redukce interpartikulárních pórů, redukce intrapartikulárních pórů a redukce tuhé látky bez pórů. Oproti publikacím, které hodnotí tabletovinu původními rovnicemi lisování, byla provedena konkrétní interpretace získaných parametrů s ohledem na objemovou redukci, energii lisování a „poločasy lisování“.

Experimentální část

Použité pomocné látky

Modelovými plnivy pro přímé lisování byla mikrokristalická celulosa Avicel PH 102 (FMC Corporation, šarže 6610260938, Belgie), prášková celulosa Vitacel A 300 (J. Rettenmaier, šarže 0708050429, SRN) a hydroxypropylmethylcelulosa Hydromellose E3 (Colorcon, šarže UD18012405, USA). Všechny látky vyhovují Evropskému lékopisu a byly použity bez jakékoliv úpravy. V názvech pomocných látek se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

Charakterizace částic pomocných látek

Objemy plniv pro výpočet Carrova indexu^{12,13} a Hausnerova poměru^{13,14} a sypané hustoty¹² byly změněny na přístroji SVM 102 (Erweka, Heusenstamm, SRN). Velikost částic byla zjištěna síťovou analýzou na třepače AP-2CV (Stavební strojírenství n.p., Brno, Česká republika). Plniva byla pět minut třepána přes sadu sedmi sít.

Příprava tablet

Tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v přístroji pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Tablety byly lisovány při tomto nastavení stroje: vzdálenost čelistí 115 mm, standardní síla 42 000 N, odlehčení cyklu 10 mm, rychlost cyklu 2 mm s⁻¹, předzatižení 2 N a rychlost předzatižení 2 mm s⁻¹ a při padesátí lisovacích tlacích od 0,377 MPa až do 301,358 MPa. U každé lisovací síly bylo hodnoceno 20 tablet.

Určení parametrů lisovacího procesu

Pro výpočet parametrů lisovacího procesu byla použita rovnice (4). Součet parametrů A_1, A_2 a A_3 a V_∞/V_0 představuje celkový objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku. Parametr V_∞/V_0 představuje objem tuhé látky při nekonečně velkém lisovacím tlaku. Pro lepší porovnání jednotlivých pomocných látek byl součet redukce objemů A_1, A_2 a A_3 přepočten na hodnotu 1,0. Byly tak získány redukované hodnoty A_{r1}, A_{r2} a A_{r3} . Objemové změny se tak u všech testovaných látek pohybovaly v rozmezí od 0 do 1. Hodnoty p_1, p_2 a p_3 představují změny lisovacího tlaku. Tyto parametry byly použity pro výpočet „poločasu lisování“ P_{Hi} a energií lisování E_i a R_i .

Pro jednotlivé exponenciální složky platí:

$$\frac{V_i}{V_0} = A_i e^{-\frac{1}{p_i} p} \quad (5)$$

a podmínka pro určení i -tého „poločasu lisování“ P_{Hi} je

$$A_i e^{-\frac{1}{P_i} p} = \frac{1}{2} A_i e^{-\frac{1}{P_i} (p+P_{Hi})} \quad (6)$$

Řešením je vztah (analogicky vztahu pro výpočet poločasu radioaktivního rozpadu):

$$P_{Hi} = p_i \cdot \ln 2 \quad (7)$$

Pro výpočet energií jednotlivých dějů byl použit vztah

$$dE = F \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV \quad (8)$$

kde E je energie lisování, F lisovací síla a S je plocha průřezu tablety.

Derivováním podle tlaku p získáme diferenciální rovnici:

$$\frac{dE}{dp} = p \frac{dV}{dp} \quad (9)$$

Podle vztahu (V/V_0) je:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{p_i} \cdot e^{-\frac{p}{p_i}} \right) \quad (10)$$

Energie potřebná ke stlačení od tlaku $p=0$ do $p=p_{\max}$ je tedy podle (9) a (10):

$$E(p_{\max}) = - \int_0^{p_{\max}} p \cdot V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{p_i} \cdot e^{-\frac{p}{p_i}} \right) dp \quad (11)$$

Obecný vztah pro tuto energii získaný integrací per partes je poměrně složitý, ale jeho limitní hodnota pro neomezeně rostoucí tlak je velmi jednoduchá:

$$E_{\infty} \equiv \lim_{p_{\max} \rightarrow \infty} E(p_{\max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (A_i p_i) \quad (12)$$

Výraz $\frac{E_{\infty}}{V_0} = \sum_{i=1}^3 (A_i p_i)$ tedy vyjadřuje mezní energii potřebnou k úplnému stlačení jednotkového objemu. Jeho složky $E_i = A_i p_i$ reprezentují podíly tří dílčích procesů na této energii. Relativní energetické podíly těchto

to tří procesů lze tedy v procentech vyjádřit:

$$R_i = \frac{A_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 A_i \cdot t_i} \cdot 100 \quad (\%) \quad (13)$$

Statistické zpracování experimentálních dat

Ke statistické analýze experimentálních výsledků byl použit program Origin verze 7.5. Statistická významnost vlivu typu plniva na parametry rovnice lisování byla hodnocena Studentovým t-testem na hladině významnosti 0,05.

Výsledky a diskuse

Charakterizace částic plniv

Velikost částic studovaných plniv byla hodnocena metodou síťové analýzy. Z výsledků síťové analýzy vyplývá, že z polymerních látek měla největší velikost částic prášková celulóza. Ostatní dvě pomocné látky měly velikost částic o více než 50 % menší. Hodnoty Hausnerova indexu a Carrova indexu hodnotí tokové vlastnosti hodnocených plniv jako přiměřené nebo průměrné¹². Setřasná hustota byla nejvyšší u práškové celulosy, u obou derivátů upravených celulos byla nižší (tab. I). Získané hodnoty zodpovídají chemické struktuře celulos.

Hodnocení fáze redukce interpartikulárních pórů

První fází lisovacího procesu je redukce interpartikulárních pórů. Získané hodnoty parametrů jsou uvedeny v tab. II a na obr. 2.

Parametr A_{r1} vyjadřuje procentní podíl mezičásticových pórů ve sloupci tabletoviny. Na tento parametr má vliv velikost lisovaných částic. Se zvětšováním velikosti částic plniva se také tento parametr zvětšuje. Závislost parametru A_{r1} na velikosti částic je možno vyjádřit vztahem:

$$A_{r1} = -1,088e^{\frac{-d}{0,030}} + 0,271 \quad (14)$$

kde d je velikost částic.

Parametr E_1 vyjadřuje mezní energii potřebnou k úplnému stlačení jednotkového objemu ve fázi redukce interpartikulárních pórů. Prášková celulóza má nejnižší hodno-

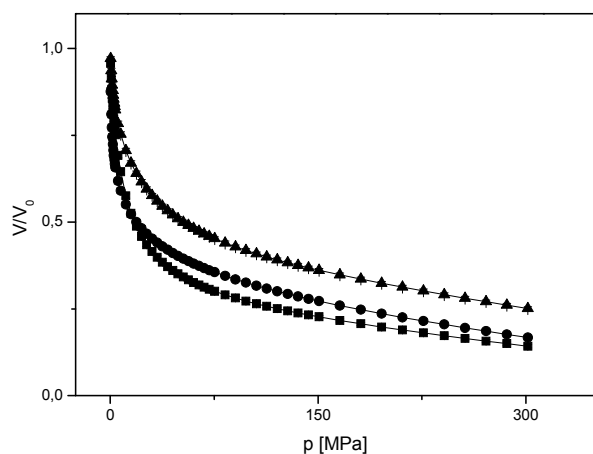
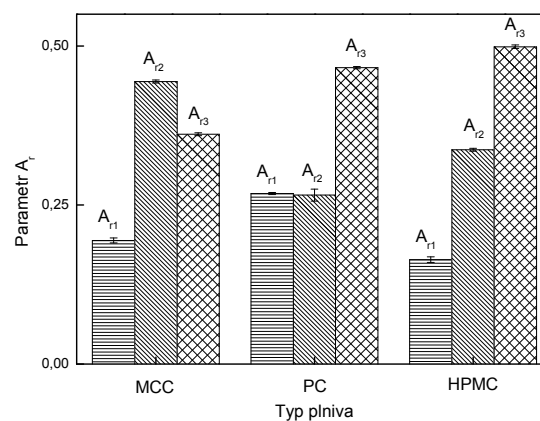
Tabulka I
Charakterizace plniv

Vzorek	d [mm]	CI [%]	HP	ρ_s [g cm ⁻³]
Mikrokrytalická celulóza	0,080 ± 0,003	26,3 ± 1,2	1,35 ± 0,02	0,338 ± 0,008
Prášková celulóza	0,181 ± 0,004	19,6 ± 0,8	1,24 ± 0,01	0,356 ± 0,012
Hydroxypropylmethylcelulóza	0,074 ± 0,001	28,6 ± 0,9	1,39 ± 0,02	0,327 ± 0,010

Tabulka II

Parametry rovnice lisování pro fázi redukce interpartikulárních pórů

Plnivo	A_{r1}	E_1 [MJ m ⁻³]	R_1 [%]	P_{H1} [MPa]
Mikrokrytalická celuloza	0,194 ± 0,004	0,387 ± 0,013	0,621 ± 0,018	1,539 ± 0,058
Prášková celuloza	0,268 ± 0,002	0,270 ± 0,009	0,334 ± 0,008	0,819 ± 0,025
Hydroxypropylmethylceluloza	0,164 ± 0,004	0,301 ± 0,005	0,275 ± 0,001	1,474 ± 0,034

Obr. 1. Vliv lisovacího tlaku p na V/V_0 ; V – objem tabletovin, V_0 – počáteční objem tabletovin, ■ MCC – mikrokrytalická celuloza, ● PC – prášková celuloza, ▲ HPMC – hydroxypropylmethylcelulozaObr. 2. Vliv typu plniva na parametr A_i ; MCC – mikrokrytalická celuloza, PC – prášková celuloza, HPMC – hydroxypropylmethylceluloza

tu daného parametru. Naproti tomu mikrokrytalická celuloza má hodnotu daného parametru o 36 % vyšší.

Relativní energetické podíly hodnoceného procesu vyjadřuje parametr R_1 . Tyto hodnoty jsou pod 1 %, jsou tedy velmi nízké. Rovněž hodnoty „poločasů lisování“ P_{H1} jsou u hodnoceného procesu velmi nízké a pohybují se v rozmezí od 0,82 do 1,54 MPa.

Lisovací tlak a redukce objemu lisované tabletovin

Vliv lisovacího tlaku p na změnu V/V_0 studovaných plniv je znárodněn na obr. 1. Pomocí parametrů rovnice lisování byla provedena charakterizace fáze redukce interpartikulárních pórů, intragranulárních pórů a redukce tuhé fáze bez pórů.

Tabulka III

Parametry rovnice lisování pro fázi redukce intrapartikulárních pórů

Plnivo	A_{r2}	E_2 [MJ m ⁻³]	R_2 [%]	P_{H2} [MPa]
Mikrokrytalická celuloza	0,444 ± 0,002	5,80 ± 0,01	9,29 ± 0,08	10,1 ± 0,1
Prášková celuloza	0,265 ± 0,009	2,92 ± 0,03	3,60 ± 0,02	8,9 ± 0,1
Hydroxypropylmethylceluloza	0,337 ± 0,002	5,86 ± 0,11	5,35 ± 0,10	14,0 ± 0,2

Hodnocení fáze redukce intrapartikulárních pórů

Nejnižší obsah intrapartikulárních pórů měla prášková celuloza na úrovni 0,265. Nejvyšší obsah intrapartikulárních pórů byl zjištěn u mikrokrytalické celulozy, oproti práškové celuloze o více než 17 %. Oba deriváty celulozy oproti práškové celuloze spotřebovaly vyšší energii, vztaženou k úplnému stlačení jednotkového objemu. S rostoucím množstvím intrapartikulárních pórů se zvyšuje i parametr R_2 . Hodnoty „poločasů lisování“ jsou ve fázi redukce intrapartikulárních pórů rovněž velmi nízké v rozmezí od 8,9 MPa do 13,9 MPa (tab. III, obr. 2 a 3).

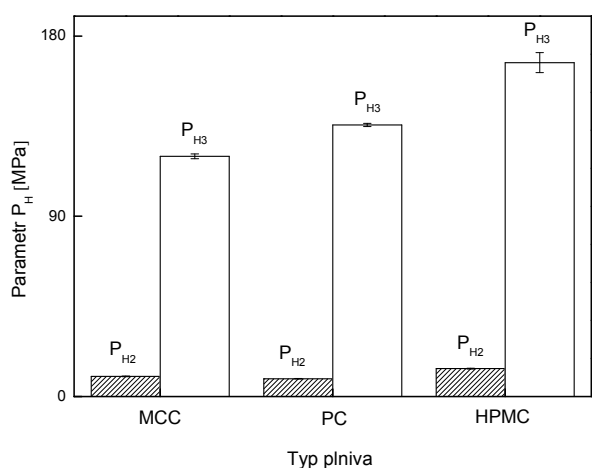
Hodnocení fáze redukce tuhé fáze

Tato fáze lisovacího procesu je z hlediska formování tablety nejdůležitější, jelikož charakterizuje proces plastic-

Tabulka IV

Parametry rovnice lisování pro fázi redukce tuhé fáze

Plnivo	A_{r3}	E_3 [MJ m ⁻³]	R_3 [%]	P_{H3} [MPa]
Mikrokrytalická celuloza	0,361 ± 0,002	56,2 ± 0,9	90,1 ± 0,1	119,9 ± 1,3
Prášková celuloza	0,466 ± 0,002	77,7 ± 0,7	96,1 ± 0,1	135,7 ± 0,8
Hydroxypropylmethylceluloza	0,499 ± 0,003	103,5 ± 3,6	94,4 ± 0,1	166,8 ± 5,0

Obr. 3. Vliv typu plniva na parametr P_{H2} a P_{H3} ; MCC – mikrokrytalická celuloza, PC – prášková celuloza, HPMC – hydroxypropylmethylceluloza

ké deformace. V této fázi dochází k takovému přiblížení povrchu částic a molekul, které vede k tvorbě vazeb. Oproti práškové celuloze je u hydroxypropylmethylcelulosy redukce tuhé fáze A_{r3} , energie E_3 a „poločas lisování“ P_{H3} podstatně větší. S ohledem na hodnotu „poločasu lisování“ P_{H3} má hydroxypropylmethylceluloza oproti práškové celuloze horší lisovatelnost. Mikrokrytalická celuloza má oproti práškové celuloze nižší redukci tuhé fáze A_3 , spotřebuje méně energie E_3 i R_3 na tvorbu vazeb mezi molekulami. Parametr „poločas lisování“ u mikrokrytalické celulosy je nejnižší ze všech testovaných plniv, toto plnivo má proto nejlepší lisovatelnost (tab. IV, obr. 2 a 3).

Na proces plastické deformace již nemá podstatný vliv velikost částic nebo sypná hustota plniv.

Porovnání studovaných plniv z hlediska parametrů použité rovnice lisování

Ze tří testovaných plniv je pro přímé lisování nejvhodnější mikrokrytalická celuloza.

Toto plnivo mělo nejvyšší obsah intrapartikulárních porů, ve všech třech fázích mělo nejnižší hodnoty energií E_3 a R_3 . Vykázalo zároveň nejlepší lisovatelnost, jelikož mělo nejnižší hodnotu „poločasu lisování“ P_{H3} . Důvodem dobré lisovatelnosti mikrokrytalické celulosy je tvorba

vodíkových vazeb na extrémně velkém kontaktním povrchu přiblížených částic. Svou roli rovněž hraje optimální vlhkost 5 %, která se váže na amorfni část polymeru a podílí se na tvorbě vodíkových můstků^{15,16}.

Prášková celuloza měla nižší lisovatelnost. Nejnižší lisovatelnost měla hydroxypropylmethylceluloza. S klesající lisovatelností u práškové celulosy a hydroxypropylmethylcelulosy stoupala energie E_3 . Hydroxypropylmethylceluloza má vyšší obsah intrapartikulárních porů v důsledku rozvětvené struktury polymeru. Rovněž i u hydroxypropylmethylcelulosy se tvoří mezi molekulami vodíkové vazby a uplatňuje se mechanické zahákování¹⁷. Ve srovnání s práškovou celulosou u hydroxypropylmethylcelulosy hydrofobní methoxyskupiny zabraňují tvorbě vodíkových vazeb¹⁸.

Chemická struktura plniv má podstatný vliv na parametry charakterizující plastickou deformaci tabletovin. Projevila se na tvorbě vazeb mezi molekulami plniv.

Seznam zkratk

A_{r1-3}	redukce objemů
CI	Carrův index [%]
d	velikost částic [mm]
E_{1-3}	energie lisování [MJ m ⁻³]
HP	Hausnerův poměr
HPMC	hydroxypropylmethylceluloza
MCC	mikrokrytalická celuloza
PC	prášková celuloza
ρ_s	sypná hustota [g cm ⁻³]
R_{1-3}	relativní energie lisování [%]
P_{H1-3}	poločas lisování [MPa]

LITERATURA

1. Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 52, 211 (2001).
2. Panelli R., Filho F. A.: Powder Metall. 41, 131 (1998).
3. Walker E. E.: Trans. Faraday Soc. 19, 73 (1923).
4. Heckel R. W.: Trans. Mettals Soc. AIME 221, 671 (1961).
5. Rowe C. R., Sheskey P. J., Owen S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, New York 2006.
6. Gabaudé C. M. D., Guillot M., Gautier J.-C., Saudemon P., Chulia D.: J. Pharm. Sci. 88, 725 (1999).

7. Cooper A. R., Eaton L. E.: *J. Am. Ceram. Soc.* 45, 97 (1962).
8. Narayanasamy R., Ponalagusamy R.: *J. Mater. Proc. Technol.* 100, 262 (2000).
9. York P., Pilpel N.: *J. Pharm. Pharmacol.* 25, 1 (1973).
10. Sonnergaard J. M.: *Europ. J. Pharm. Sci.* 14, 149 (2001).
11. Řehula M., Rysl T.: *Čes. slov. Farm.* 57, 165 (2008).
12. Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
13. *Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
14. Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall.* 3, 7 (1967).
15. Reier G. E., Shangraw R. F.: *J. Pharm. Sci.* 55, 510 (1996).
16. Hollenbeck R. G., Peck G. E., Kildsig D. O.: *J. Pharm. Sci.* 67, 1599 (1978).
17. Bolhuis G. K., Lerk C. F.: *Pharm. Weekblad* 108, 469 (1973).
18. Gustafsson Ch., Bonferoni M. C., Caramella C., Lenholm H., Nyström Ch.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 171 (1999).

T. Rysl, M. Řehula, R. Adámek, and P. Klemra
(*Department of Pharmaceutical Technology, Department of Biophysics and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové, Charles University, Czech Republic*):
Effect of Chemical Structure of Filler on Drug Pellet Pressing

In developing new formulations of pellets it is necessary to start from mathematical models of the process. The Heckel equation employed in practice determines the range of pressures at which plastic deformation of the pellet material takes place. A biexponential equation characterizing the pre-pressing and plastic-deformation stages was designed for pelletizing ceramic materials, which, however, cannot be used for polymeric fillers employed in the manufacture of drug pellets. A three-exponential equation was proposed for the evaluation of the fillers. This equation characterizes the process by three concurrent stages, the reduction of interparticular pores, reduction of intraparticular pores, and reduction of the nonporous solid substance. The stages are evaluated by volume characteristics, the energy needed for the reduction, and further by the pressing pressure under which the 50-% reduction takes place. Using this equation, three polymeric fillers, powdered cellulose, microcrystalline cellulose and (hydroxypropyl)methylcellulose, were evaluated. It was found that microcrystalline cellulose consumes the lowest amount of energy for volume reduction and exhibits the best pressing properties. The worst properties in pressing were found for (hydroxypropyl)methylcellulose. The behaviour of the fillers is substantially influenced by their chemical structure.