

## CHEMICKÁ STRUKTURA A VISKOELASTICITA PLNIV PRO PŘÍMÉ LISOVÁNÍ TABLET LÉČIV

ROMAN ADÁMEK, MILAN ŘEHULA a TOMÁŠ RYSL

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta  
v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského  
1203, 500 05 Hradec Králové  
milan.rehula@faf.cuni.cz*

Došlo 26.5.10, přepracováno 5.5.11, přijato 12.5.11.

Klíčová slova: stresová relaxace, viskoelasticita, plasticita, vodíkové vazby, van der Waalsovy vazby

### Úvod

Tablety jsou stále nejpoužívanější lékovou formou, která musí být dostatečně mechanicky odolná, aby se zachovala kvalita přípravku po celé cestě od lisovacího stroje až k pacientovi. Hlavní obsahovou pomocnou látkou jsou plniva. Příznivě ovlivňují vlastnosti příslušného léku, pevnost, oděr, rozpad tablety a disoluci léčivé látky z tablet. Významnou měrou se podílejí na lisovatelnosti tabletováných směsí. Výběr vhodných plniv je stále prioritou při výrobě tablet. Hodnotí se především jejich viskoelastické vlastnosti.

Obecně se materiály dělí na plastické, elastické a viskoelastické. Plasticita je definována jako trvalá změna tvaru a objemu tělesa následkem působení síly<sup>1</sup>. Ideálně plastické materiály působením mechanické energie po odlehčení nemění tvar. Naopak ideálně elastické materiály po odlehčení nabývají původní tvar tělesa. Obě skupiny materiálů nejsou pro lisování tablet vhodné. Plastické materiály se sice dají lisovat při nízkých lisovacích tlacích, výsledná tableta však nemá dostatečnou strukturu pórů a nezabezpečuje potřebnou rozpadavost. Elastické materiály je nutno lisovat při vysokých lisovacích tlacích, vyrobené tablety mají tendenci víčkovat, rozdělit se na víčko a tělo tablety. Plniva pro výrobu tablet mají být viskoelastickými materiály. Jsou přechodnou oblastí mezi ideálně plastickými a ideálně elastickými materiály. Při lisování mají vykazovat jak elastické, tak i plastické chování. Plastické vlastnosti plniv se uplatňují při tvorbě vazeb mezi částicemi a molekulami plniv a pozitivně ovlivňují pevnost tablet, elastické vlastnosti se uplatňují při odlehčení tablety po jejím vylišování tvorbou optimální struktury pórů, nezbytné pro rozpad tablet.

Pro zjišťování viskoelastického chování plniv se používá několik metod. Klasická metoda vychází ze záznamu síla-dráha<sup>2</sup>. Daný záznam nám poskytuje informaci o veli-

kosti energie, která je nezbytná pro vylišování tablety. Tato energie se dělí na energii, která po odlehčení v tabletě zůstane a která se z tablety uvolní. Celková energie se tak dělí na energii plastickou a elastickou. Test elastické relaxace<sup>3</sup> hodnotí změnu objemu tablety po odlehčení. Charakterizuje pouze elastickou složku děje. Testy tečení<sup>4</sup> a stresové relaxace<sup>5</sup> charakterizují plastickou i elastickou složku. V obou případech se lisuje materiál do určeného lisovacího tlaku. Po jeho dosažení se lisovací proces zastaví a po určitou dobu, během prodlevy, se sledují změny lisovacího tlaku nebo výšky tablety. U testu tečení je konstantní lisovací tlak a měří se změna výšky tablety, u stresové relaxace je výška tablety konstantní a sleduje se pokles lisovacího tlaku.

Pro studium viskoelastických plniv je nejvhodnější z uvedených metod test stresové relaxace. Získané parametry z testu stresové relaxace slouží k vysvětlení dějů, ke kterým dochází během testu. Cole a spol.<sup>6</sup> uvádí, že během prodlevy probíhá plastická deformace materiálu, při které dochází k posunům částic do volných prostor tabletoviny a ke zvýšené tvorbě vazeb. Maarschalk a spol.<sup>7</sup> zdůrazňují, že velikost viskoelastických modulů naměřených při testu stresové relaxace závisí na množství energie uložené v tabletě během lisování a dále na formování vazeb. Lum a Duncan-Hewitt<sup>8</sup> rozděluje chování pevných látek během testu stresové relaxace na tři děje. V prvním ději reagují částice plniva na zastavení přibližování lisovacích trnů při lisování okamžitou elastickou odpovědí. Během prodlevy se elasticky deformované částice snaží získat svůj původní tvar a objem, rozpínají se a zaplňují volné prostory v tabletě. Elastické síly částic se tímto procesem rychle spotřebovávají. Autoři druhý děj popisují jako opožděnou elastickou odpověď. Částice se stále snaží nabýt původních rozměrů, ale již s menší intenzitou. Mnoho volných prostorů v tabletě je již zaplněno. Dochází k interakcím mezi částicemi ve větší míře, než tomu byla v prvním ději. Třetí děj popisují stejní autoři jako trvalou plastickou deformaci. Částice nemají prostor pro posun nebo zvětšování objemu, jsou již v těsném kontaktu s ostatními částicemi. V tomto třetím ději je pokles elastických sil nejmenší. Tyto síly však mají podstatný vliv na vznik vazeb mezi lisovanými částicemi. Znamená to tedy, že první a druhý děj zbaví tabletu velkého množství elastických sil, které by mohly po vysunutí tablety z matrice porušit její strukturu. Ve třetím ději dochází především k tvorbě vazeb tablety a k fixaci její struktury.

Po dolisování začíná každá tableta pod vlivem elastických sil relaxovat. Tableta vylišovaná pomocí testu stresové relaxace bude relaxovat méně, protože mnoho elastických sil se v tomto testu spotřebovalo třením a rozpínáním částic nebo tvorbou vazeb. Nárůst výšky tablety po dolisování lze kvantifikovat pomocí elastické potencionální energie. Rozdíl nárůstu výšek tablet lisovaných bez prodlevy a s prodlevou při testu stresové relaxace se může použít k výpočtu energie, která se během relaxace spotřebovala.

Cílem této práce je u čtyř vybraných farmaceutických plniv podrobně popsat děje, které probíhají při

180 sekundové prodlevě testu stresové relaxace. Hodnoty naměřených modulů plasticity a elasticity nám pomohou získat informace o lisovacích vlastnostech plniv vzhledem k jejich chemické struktuře a schopnosti tvořit vodíkové, van der Waalsovy nebo jiné vazby.

## Experimentální část

### Použitá plniva

K experimentům byly použity tyto farmaceutické pomocné látky: hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress (dále hydrogenfosforečnan vápenatý) od firmy JRS Group (šarže 1048, Velká Británie), laktosa monohydrát Tablettose 70 (dále laktosa) od firmy Meggle AG (šarže L0307A4033, SRN), mikrokrytalická celulóza Avicel PH 200 (dále mikrokrytalická celulóza) od firmy FMC Corporation (šarže U921C, Belgie) a prášková celulóza Vitacel A 300 (dále prášková celulóza) od firmy J. Rettenmaier (šarže 0708050429, SRN). Všechny látky vyhovují Evropskému lékopisu a byly použity bez jakékoli úpravy. V názvech pomocných látek se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví<sup>9</sup>.

### Charakteristiky částic plniv

Objemy plniv pro výpočet Carrova indexu<sup>10</sup> a Hausnerova poměru<sup>11</sup> byly změřeny na přístroji SVM 102 (Erweka, Heusenstamm, SRN). Velikost částic byla zjištěna síťovou analýzou na třepačce AP-2CV (Stavební strojírenství n.p., Brno, Česká republika). Každá látka byla pět minut třepána přes sedm sítí.

### Příprava tablet

Tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg s přesností  $\pm 0,001$  mg byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Tablety byly lisovány při následujícím nastavení: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu  $2 \text{ mm s}^{-1}$ , předzatížení 2 N, lisovací tlaky 1,9 MPa; 3,8 MPa; 7,5 MPa; 15,0 MPa; 22,6 MPa; 30,1 MPa; 37,7 MPa; 56,5 MPa; 75,3 MPa; 94,2 MPa a 113,0 MPa. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány se 180 sekundovou prodlevou. Během této prodlevy je horní trn zastaven v pozici, kde dosáhl nastaveného maximálního tlaku a zaznamenává se snižování lisovacího tlaku v tabletě. Pro každý tlak bylo změřeno 6 tablet při testu stresové relaxace a 6 tablet běžným lisováním bez prodlevy. Po vyjmutí lisovacího přípravku z lisovacího zařízení byl digitálním mikrometrem změřen nárůst výšky tablet oproti výšce při maximálním lisovacím tlaku.

### Test stresové relaxace

Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byly použity dvě metody. Při první metodě byl použit jako viskoelastický parametr poměr  $CP_{\max}/CP_0$  (cit.<sup>11</sup>).  $CP_{\max}$  je maximální lisovací tlak na počátku prodlevy a  $CP_0$  tlak na konci prodlevy. Tablety byly lisovány lisovacím tlakem 75,3 MPa.

Při druhé metodě byla pro výpočet parametrů poklesu sil v tabletě při 180 sekundové prodlevě použita exponenciální rovnice<sup>12</sup>:

$$p(t) = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (1)$$

kde  $p$  je lisovací tlak (MPa) a jednotlivé parametry  $A_i$  (MPa) znamenají velikost poklesu tlaku v materiálu během testu stresové relaxace při daném ději,  $A_0$  je tlak, který v látce zůstává na konci testu stresové relaxace,  $t$  (s) je reálný čas,  $T_i$  (s) relaxační konstanta definovaná jako čas, který klesající tlak potřebuje k dosažení  $1/e$  maximálního tlaku,  $e$  je Eulerovo číslo. Hodnoty  $A_i$  zároveň vyjadřují moduly elasticity.

Modul plasticity  $P_1$  (Pa s) byl určen pro každý lisovací tlak z rovnice<sup>12</sup>:

$$P_1 = A_1 \cdot T_1 \quad (2)$$

Čím je hodnota relaxační konstanty  $T$  vyšší, tím je vyšší i zbytková plasticita. Při vysoké hodnotě  $T_1$  se tlak v tabletě snižuje pomalu a plně se využívá k tvorbě vazeb.

Celková plasticita  $P_T$  (MPa s) je potom rovna ploše pod křivkou grafu závislosti  $P/p$  na  $p$ .

### Výpočet elastické potencionální energie

Elastickou potencionální energii  $E$  (J), která způsobuje nárůst výšky tablety po dolisování, lze vypočítat podle následujícího vztahu odvozeného od vzorce pro výpočet Youngova modulu pružnosti:

$$Y = \frac{p}{\Delta L/L_0} = \frac{F/S_0}{\Delta L/L_0} \quad (3)$$

$$F = \frac{Y \cdot S_0 \cdot \Delta L}{L_0}$$

$$E = \int F \, dL = \frac{Y \cdot S_0 \cdot \Delta L^2}{2L_0} = \frac{\left(\frac{p}{\Delta L/L_0}\right) \cdot S_0 \cdot \Delta L^2}{2L_0}$$

kde  $Y$  je Youngův modul pružnosti (Pa),  $S_0$  plocha tablety ( $\text{m}^2$ ),  $F$  lisovací síla (N),  $L_0$  výška tablety při maximálním lisovacím tlaku (m),  $\Delta L$  rozdíl výšky tablety při maximálním lisovacím tlaku a výšky tablety 5 sekund po dolisování (m) a  $p$  lisovací tlak (MPa).

Z rozdílů elastické potencionální energie tablet lisovaných bez prodlevy a s prodlevou se získala diferenční elastické potencionální energie  $E_{DE}$  (J), která se spotřebovává právě během prodlevy. Celková elastická potencionální energie  $E_{DET}$  (J) je potom rovna ploše pod křivkou grafu závislosti  $E_{DE}/p$  na  $p$ .

#### Statistická analýza experimentálních dat

Ke statistické analýze dat ze stanovení testu stresové relaxace a  $E_{DET}$  byla použita analýza ANOVA za použití programu Origin verze 7,5. Výsledky byly označeny jako významné na hladině významnosti 5 %.

### Výsledky a diskuse

#### Charakteristika částic plniv

Velikost částic studovaných pomocných látek byla hodnocena metodou síťové analýzy (tab. I). Z polymerních plniv měla prášková celulóza průměr částic o 21  $\mu\text{m}$  větší než mikrokrytalická celulóza. Na velikost částic má vliv postup výroby pomocných látek. Mikrokrytalická celulóza se vyrábí granulací malých jehliček celulosy o velikosti kolem 20  $\mu\text{m}$ . Naproti tomu prášková celulóza se zhotovuje rozemletím přírodní celulosy. Velikost částic hydrogenfosforečnanu vápenatého a laktosy se liší pouze o 10  $\mu\text{m}$ . Studovaná plniva měla hodnoty Hausnerova poměru menší než 1,25. Jsou proto vhodná pro výrobu tablet<sup>13</sup>. Stejný závěr je možno vyvodit i z hodnot Carrova indexu (tab. I).

#### Vyhodnocení plasticity plniv

Hodnoty poměru  $CP_{\text{max}}/CP_0$  vyjadřují chování plniva při lisování. Pro plastické látky je poměr větší než 1,3, pro látky fragmentující se hodnota poměru blíží k 1,00 (cit.<sup>14</sup>). Z výsledků vyplývá, že mikrokrytalická celulóza (poměr 1,30) a prášková celulóza (poměr 1,31) jsou látky plastické. Naproti tomu laktosa (poměr 1,11) a hydrogenfosforečnan vápenatý (poměr 1,10) patří k látkám fragmentujícím. Narayan a Hancock<sup>14</sup> dospěli u mikrokrytalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého ke stejným závěrům.

Získané výsledky parametrů elasticity  $A_{T1-3}$  a parametrů plasticity  $P_{T1-3}$  trojexponenciální rovnice jsou uvedeny v tab. II. a III.

Parametry elasticity  $A_{T1}$  v prvním ději oproti dalším dvěma dějům dosáhly nejvyšších hodnot. Podle předpokladu se nejvíce elastických sil spotřebuje u materiálů s nízkou hustotou nebo s nízkým třením mezi částicemi<sup>8</sup>. V našem případě se s poklesem sypané hustoty zvyšovala hodnota parametru  $A_1$ . Mezi hodnotami relaxačních konstant jednotlivých pomocných látek  $T_i$ , které byly použity pro výpočet parametrů plasticity  $P_{T1}$ , nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (hladina významnosti = 0,102), vyjma hydrogenfosforečnanu vápenatého (hladina významnosti = 0,025). Hodnoty parametrů plasticity  $P_{T1}$  byly velmi nízké a pohybovaly se v rozmezí 1,701 až 3,983 MPa s. Neměly podstatný vliv na tvorbu vazeb.

Při porovnání elastických parametrů u polymerních látek měla největší modul elasticity  $A_{T1}$  mikrokrytalická celulóza 16,045 MPa, statisticky významně nižší hodnotu (hladina významnosti = 0,021) měla prášková celulóza 15,754 MPa. Modul plasticity  $P_{T1}$  u mikrokrytalické celulosy ukazuje také statistické rozdíly (hladina významnosti

Tabulka I  
Základní charakteristiky použitých plniv

| Látka                        | $d$ [mm] <sup>a</sup> | CI [%] <sup>b</sup> | HP <sup>c</sup> | $\rho_s$ [g cm <sup>-3</sup> ] <sup>d</sup> |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------------|
| Mikrokrytalická celulóza     | 0,160 ± 0,004         | 16,6 ± 1,1          | 1,20 ± 0,017    | 0,361 ± 0,002                               |
| Prášková celulóza            | 0,181 ± 0,004         | 19,6 ± 0,8          | 1,24 ± 0,014    | 0,356 ± 0,012                               |
| Laktosa                      | 0,163 ± 0,005         | 16,6 ± 1,2          | 1,20 ± 0,017    | 0,611 ± 0,009                               |
| Hydrogenfosforečnan vápenatý | 0,153 ± 0,005         | 12,0 ± 0,1          | 1,21 ± 0,016    | 0,842 ± 0,007                               |

<sup>a</sup> Průměr částic, <sup>b</sup> Carrův index, <sup>c</sup> Hausnerův poměr, <sup>d</sup> sypaná hustota

Tabulka II  
Přehled celkových modulů elasticity  $A_{Ti}$  (MPa)

| Látka                        | $A_{T1}$ [MPa] | $A_{T2}$ [MPa] | $A_{T3}$ [MPa] |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Mikrokrytalická celulóza     | 16,05 ± 0,90   | 8,08 ± 0,97    | 6,85 ± 0,30    |
| Prášková celulóza            | 15,75 ± 0,21   | 9,08 ± 0,11    | 8,76 ± 0,10    |
| Laktosa                      | 7,38 ± 0,19    | 3,86 ± 0,22    | 3,54 ± 0,16    |
| Hydrogenfosforečnan vápenatý | 5,53 ± 0,10    | 4,34 ± 0,06    | 6,78 ± 0,09    |

Tabulka III

Přehled celkových modulů plasticity  $P_{Ti}$  [MPa s]

| Látka                        | $P_{T1}$ [MPa s] | $P_{T2}$ [MPa s] | $P_{T3}$ [MPa s] |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Mikrokrytalická celulóza     | $3,37 \pm 0,12$  | $25,2 \pm 1,6$   | $408 \pm 6$      |
| Prášková celulóza            | $3,98 \pm 0,16$  | $33,3 \pm 2,1$   | $558 \pm 9$      |
| Laktosa                      | $1,70 \pm 0,03$  | $14,3 \pm 0,8$   | $228 \pm 4$      |
| Hydrogenfosforečnan vápenatý | $2,15 \pm 0,09$  | $27,1 \pm 1,7$   | $425 \pm 16$     |

Tabulka IV

Diferenční elastická potenciální energie  $E_{DET}$ 

| Látka                        | $E_{DET}$ [J]     |
|------------------------------|-------------------|
| Mikrokrytalická celulóza     | $1,794 \pm 0,096$ |
| Prášková celulóza            | $2,229 \pm 0,081$ |
| Laktosa                      | $0,910 \pm 0,065$ |
| Hydrogenfosforečnan vápenatý | $0,402 \pm 0,036$ |

= 0,015) oproti práškové celulóze. Mezi nepravidelnými částicemi práškové celulózy je pravděpodobně vyšší tření, které omezuje jejich elastické rozpínání do okolních prostor.

Mezi krystalickými látkami jsou také rozdíly v elastických modulech (hladina významnosti = 0,012). Hydrogenfosforečnan vápenatý má vůbec nejnižší hodnotu parametru  $A_{T1}$ . Je to pravděpodobně způsobeno vysokou hustotou látky, částice nemají prostor pro znovunabytí původních objemů. Vysoké tření mezi částicemi zároveň omezuje jakékoliv posuny částic. Elastická energie, která se u ostatních látek spotřebuje již v prvním ději, u hydrogenfosforečnanu vápenatého zůstává uložena až do konce lisování.

Laktosa se chová podobně jako hydrogenfosforečnan vápenatý, nicméně její vnitřní struktura se skládá z aglomerátů  $\alpha$ -laktosy monohydrátu, které jsou lépe lisovatelné, protože se dokáží mezi sebou dobře přeuspořádat<sup>15</sup>.

Hodnoty modulů elasticity  $A_{T2}$  během druhého děje jsou nižší než hodnoty  $A_{T1}$ . Mezi hodnotami relaxačních konstant jednotlivých pomocných látek  $T_2$  nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (hladina významnosti = 0,102) s výjimkou hydrogenfosforečnanu vápenatého (hladina významnosti = 0,011).

Významný rozdíl v modulech elasticity je mezi práškovou celulosou (9,074 MPa) a mikrokrytalickou celulosou (8,083 MPa). Příčinou mohou být opět větší a nepravidelné částice práškové celulózy, které mezi sebou vytvářejí interakce typu mechanické zahákování<sup>16</sup>. Překvapující je opět rozdíl v hodnotách  $P_{T2}$  (hladina významnosti = 0,001) u mikrokrytalické celulózy 25,243 MPa s oproti práškové celulóze 33,342 MPa s. Prášková celulóza v této fázi tvoří pravděpodobně více vodíkových vazeb než mikrokrytalická celulóza.

U hydrogenfosforečnanu vápenatého a laktosy je situace podobná jako v prvním ději, pokles elastických sil je nízký, opět kvůli vysoké hustotě a tření mezi částicemi. Rozdíl v elastických modulech  $A_{T2}$  je ale významný (hladina významnosti = 0,172).

Velký rozdíl mezi moduly plasticity je u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého.  $P_{T2}$  u hydrogenfosforečnanu vápenatého je 27,111 MPa s, což je o mnoho více než  $P_{T2}$  u laktosy – 14,251 MPa s. Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého mezi sebou začínají tvořit slabé van der Waalovy vazby<sup>15</sup>. Hydrogenfosforečnan vápenatý má totiž významně vyšší hodnoty relaxační konstanty  $T_2$ , což poskytuje potřebný čas pro tvorbu vazeb.

Během třetího děje nebyl mezi hodnotami  $T_3$  studovaných pomocných látek zjištěn významný rozdíl (hladina významnosti = 0,112). I když je třetí děj časově přibližně šestkrát delší než děj druhý, velikosti elastických modulů  $A_{T3}$  jsou dokonce menší než  $A_{T2}$ . Částice se tedy již příliš nepřesouvají a neroztahují. U polymerních látek je pořadí velikosti elastických modulů  $A_{T3}$  stejné jako u  $A_{T2}$ . Na významu nabývá tvorba vazeb a tedy hodnoty  $P_{T3}$ . Prášková celulóza, která masivně tvoří vodíkové vazby, má statisticky významně vyšší (hladina významnosti = 0,003) hodnotu  $P_{T3}$  = 557,967 MPa s než mikrokrytalická celulóza, kde je  $P_{T3}$  = 408,102 MPa s. Mikrokrytalická celulóza tvoří velice pevné tablety již za normálního lisování bez prodlevy a vyčerpává tedy svůj vazebný potenciál již před prodlevou.

Mnohem zajímavější a překvapivější je hodnota  $A_{T3}$  = 6,778 MPa u hydrogenfosforečnanu vápenatého, která je nejen vyšší než u laktosy, ale dokonce srovnatelná s hodnotou  $A_{T3}$  u mikrokrytalické celulózy = 6,850 MPa (hladina významnosti = 0,057). Také hodnoty  $P_{T3}$  jsou u hydrogenfosforečnanu vápenatého dokonce vyšší než u mikrokrytalické celulózy (hladina významnosti = 0,536). Vysoká hodnota  $P_{T3}$  ukazuje na rozsáhlou tvorbu vazeb, v tomto případě van der Waalových. Tyto vazby vznikající na obrovské ploše jsou ale slabé a mnoho jich je eliminováno po vylisování elastickými silami, které v tabletě zůstaly. To je důvod, proč jsou tablety z hydrogenfosforečnanu vápenatého málo pevné a mají tendence víckovat, i když  $P_{T3}$  je vysoké. V prvním a druhém ději se z tabletoviny neuvolní tolik elastických sil jako u jiných látek a tyto po vyjmutí z matrice porušují strukturu tablety.

Laktosa má velice nízkou hodnotu  $A_{T3}$ , což je podle očekávání. Velmi nízká je také hodnota  $P_{T3}$ , vzniká zde tedy velmi málo vazeb.

## Diferenční elastická potenciální energie

Rozdíly energií odskoků tablet po běžném lisování a po použití testu stresové relaxace nám ukazují, kolik energie se během prodlevy testu stresové relaxace přeměnilo v energii vazeb. Nejvíce vazeb vzniklo v tabletách práškové celulosy, kde 180 sekundová prodleva poskytla dostatek času, aby jednotlivé makromolekuly vytvořily velké množství vodíkových vazeb. Méně energie spotřebovala mikrokrytalická celulóza, která pravděpodobně vytvoří mnoho vazeb již při běžném lisování a tím se teoretická vazebná kapacita vyčerpá.

Laktosa je obecně málo plastická látka a tvoří jen slabší van der Waalovy vazby<sup>16</sup>. Tomu odpovídá i nízká hodnota  $E_{DET} = 0,910$  J.

Zajímavý je hydrogenfosforečnan vápenatý, protože vykazuje všechny hodnoty  $P_T$  větší než laktosa a tudíž by měl mít i větší hodnotu  $E_{DET}$ . Kvůli vysoké hustotě a malému mezičásticovému prostoru neuvolní hydrogenfosforečnan vápenatý v prvním ději tolik elastické energie jako ostatní látky. Tato elastická energie se po dokončení testu stresové relaxace projeví velkým nárůstem výšky tablety, předpokládá se i destrukce mnoha van der Waalových vazeb. Hydrogenfosforečnan vápenatý tedy je schopen vytvořit mnoho vazeb během prodlevy, ale tyto jsou následně eliminovány a výsledná  $E_{DET}$  je potom velmi nízká. Vztah diferenční elastické potenciální energie na lisovací tlak je na obr. 1.

## Vliv chemické struktury plniva na jeho viskoelasticitu

Při porovnávání farmaceutických plniv je třeba odlišit látky polymerní a krystalické. Použitím testu stresové relaxace se ukázalo, že při lisování jsou výhodnější látky s nízkou hustotou a nízkým mezičásticovým třením. Další

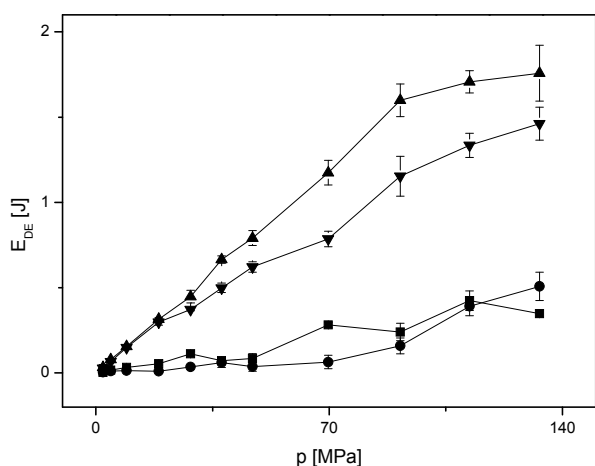
důležitou vlastností je tvorba vodíkových vazeb ( $18,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>17</sup>, které jsou mnohem pevnější než vazby van der Waalovy ( $8,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>17</sup>. Těmto vlastnostem lépe vyhovují polymerní látky mikrokrytalická celulóza a prášková celulóza, jejichž nižší hustota umožňuje lepší přeuspořádání vnitřní struktury tablety během lisování a testu stresové relaxace. Zároveň obrovské množství hydroxylových skupin vede k vytváření pevných vodíkových vazeb<sup>18</sup>. Schopnost tvořit vodíkové vazby je daleko vyšší u polymerních látek, což je vidět u vysokých hodnot  $P_{T3}$ , zatímco u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou popisovány pouze slabé van der Waalovy vazby<sup>15</sup>, čemuž odpovídají nižší hodnoty  $P_{T3}$  a  $E_{DET}$ .

## Použité zkratky

|          |                                              |
|----------|----------------------------------------------|
| $A$      | modul elasticity [MPa]                       |
| CI       | Carrův index [%]                             |
| DCPD     | hydrogenfosforečnan vápenatý                 |
| $E$      | elastické potenciální energie [J]            |
| $E_{DE}$ | diferenční elastické potenciální energie [J] |
| $F$      | lisovací síla [N]                            |
| HP       | Hausnerův poměr                              |
| LAK      | laktosa                                      |
| MCC      | mikrokrytalická celulóza                     |
| PC       | prášková celulóza                            |
| $p$      | lisovací tlak [MPa]                          |
| $P$      | modul plasticity                             |
| $t$      | čas [s]                                      |
| $T$      | relaxační konstanta [s]                      |
| $Y$      | Youngův modul pružnosti [Pa]                 |

## LITERATURA

1. Brittain H. G.: *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, New York 1995.
2. Stamm A., Mathis C.: *Acta Pharm. Technol.* 22, 7 (1976).
3. Armstrong N. A., Haines-Nutt R. F.: *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 135 (1974).
4. Tsardaka K. D., Rees J. E.: *Pharm. Res.* 5, S236 (1988).
5. Lieberman H. A., Rieger M. M., Banker G.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems*. Vol. 1., 2. vyd. Marcel Dekker, New York 1996.
6. Cole E. T., Rees J. E., Hersey J. A.: *Pharm. Acta Helv.* 50, 28 (1975).
7. Marschalk K. V., Zuurman K., Vromans H., Bolhuis G. K., Lerk C. F.: *Int. J. Pharm.* 151, 27 (1997).
8. Lum S. K., Duncan-Hewitt W. C.: *J. Pharm. Sci.* 88, 261 (1998).
9. Český lékopis 2009. Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
10. Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
11. Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall* 3, 7 (1967).
12. Manas Ch., Salil K. R.: *Plastics Technology Handbook*. CRC Press, New York 2007.



Obr. 1. Vztah diferenční elastické potenciální energie  $E_{DE}$  (J) na lisovací tlak  $p$  (MPa); ■DCPD, ●LAK, ▲PC, ▼MCC

13. Perissutti B., Rubessa F., Moneghiny M., Voinovich D.: *Int. J. Pharm.* 256, 53 (2003).
14. Narayan P., Hancock B. C.: *Mater. Sci. Eng.* A355, 24 (2003).
15. Aldeborn G., Nyström C.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Marcel Dekker, New York 1996.
16. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
17. Lázníčková A., Kubíček V.: *Základy fyzikální chemie*. Karolinum, Praha 2001.
18. Reier G. E., Shangraw R. F.: *J. Pharm. Sci.* 55, 510 (1966).

**R. Adámek, M. Řehula, and T. Rysl** (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové, Czech Republic*): **Chemical Structure and Viscoelasticity of Fillers for Direct Compression of Drug Tablets**

Evaluation of viscoelastic properties of four pharmaceutical fillers of different chemical structure using a stress relaxation test is described.

The obtained values express not only the elasticity and plasticity of the material, but also describe the processes inside the compressed material. For each of the fillers tested, three modules of elasticity and three modules of plasticity were calculated. Different modules were found in the polymeric and crystalline fillers. Dehydrated dicalcium phosphate possesses a high module of plasticity comparable to that of microcrystalline cellulose. The strength of dicalcium phosphate tablets is very low in comparison to those from microcrystalline cellulose.