

POROVNÁNÍ DVOU METOD CHARAKTERIZUJÍCÍCH PROCES LISOVÁNÍ TABLET

PETRA SVAČINOVÁ, MILAN ŘEHULA, PAVEL
ONDREJČEK a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

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

Došlo 20.9.13, přepracováno 24.3.14, přijato 27.3.14.

Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.

Klíčová slova: záznam síla-dráha, test stresové relaxace,
přímé lisování tablet, hydrogenfosforečnan vápenatý di-
hydrát, laktosa, mikrokrystallická celulóza

Úvod

Tablety vznikají lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Při tomto procesu se působí na částice lisovací silou. Jednou z cest k rozkrytí průběhu lisovacího procesu je proto studium energií, uplatňujících se při vzniku tablety.

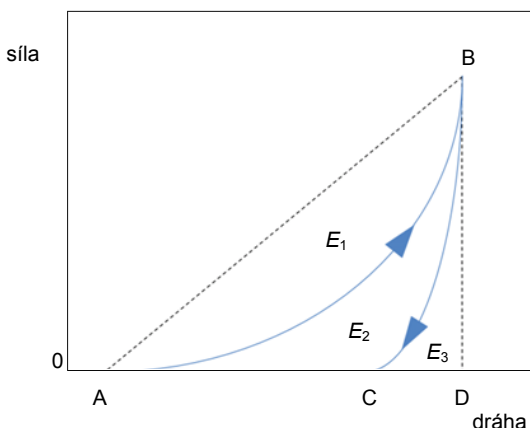
Vlastní lisování tablet je složitý proces, probíhající ve dvou fázích, ve fázi komprese a fázi relaxace. Komprese zahrnuje předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci. Při předlisování se z lisovaného materiálu vytlačuje vzduch z interpartikulárních pórů a povrchy částic se dostávají do přímého kontaktu. Při elastické deformaci se vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů a povrchy částic se do sebe reverzibilně vtlačují. Při snížení lisovací síly částice nabývají původní objem i tvar. Během plastické deformace dochází k fragmentaci částic a tvorbě vazeb mezi molekulami nebo částicemi. Tato deformace zodpovídá za výsledné fyzikální vlastnosti lisovaných tablet. Jedná se o nevratný proces. Z hlediska použité energie je nejnáročnější fáze plastické deformace. Druhá fáze lisovacího procesu vyjadřuje relaxaci tablety po ukončení působení lisovací síly. V této fázi dochází k nárůstu objemu tablety, eliminaci vytvořených vazeb a snižování pevnosti tablety.

Při hodnocení lisovacího procesu pomocí energií se používá několik metod. Univerzální metoda vychází ze záznamu síla-dráha a hodnotí dvě fáze lisovacího procesu, kompresi a relaxaci tablety. Při metodě stresové relaxace se hodnotí pouze mezifáze mezi kompresí a relaxací tablet. U všech uvedených metod se hodnotí elastické a plastické vlastnosti tabletovin a tablet. Získané parametry mají u jednotlivých metod rozdílný význam.

Starší metodou pro hodnocení lisovacího procesu je výpočet energií ze záznamu síla-dráha¹. Při této metodě se tabletovina lisuje v matici pomocí lisovacích trnů do dosažení předem určené lisovací síly. Po dosažení dané lisovací síly se okamžitě horní lisovací trn odlehčí a lisovací síla klesá na nulovou hodnotu. Tento proces je možno vyjádřit jako vztah lisovací síly a dráhy lisovacího trnu (obr. 1). Vzestupná větev AB vyjadřuje kompresi tableto-
viny, sestupná větev BC relaxaci tablety. Dále se bod B spojí pomocí přímek s body A a D. Získají se tři plochy E_1 , E_2 , E_3 . Tyto plochy vyjadřují energie v J.

Energii předlisování, spotřebované na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice² odpovídá parametr E_1 . Energii spotřebovanou lisováním materiálem ve fázi komprese, tj. energii fáze elastické a plastické deformace, vyjadřuje parametr E_{lis} , který je součtem energií E_2 a E_3 . Energie E_2 je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu. Také se označuje jako plastická energie. Energie E_3 vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu. Označuje se jako elastická energie. Součet energií E_1 , E_2 , E_3 je E_{max} a vyjadřuje celkovou energii, která se spotřebuje během celého lisovacího cyklu. Ze základních energií E_1 , E_2 , E_3 se odvozují další pro praxi velmi důležité parametry, jako faktor plasticity FP a faktor elasticity FE.

Faktor plasticity, jednotlivé energie a celkový profil záznamu síla-dráha jsou využívány především ke sledování vlastností jednotlivých lisovaných látek, jejich směsí a ke vzájemnému porovnávání chování látek během procesu lisování. Při studiu lisovacího procesu u plniv pro přímé lisování bylo podle profilu a energií záznamu síla-dráha zjištěno, že mikrokrystallická celulóza Avicel PH 102 je ve směsi schopna zlepšovat lisovatelnost ostatních plniv³. Z faktoru plasticity nebo elasticity můžeme usuzovat na schopnost deformace jednotlivých materiálů v závislosti na lisovacím tlaku⁴. Záznam síla-dráha lze také využít pro studium vlivu kluzných látek na proces lisování, na jednotlivé energie a na vlastnosti lisovaného materiálu⁵.



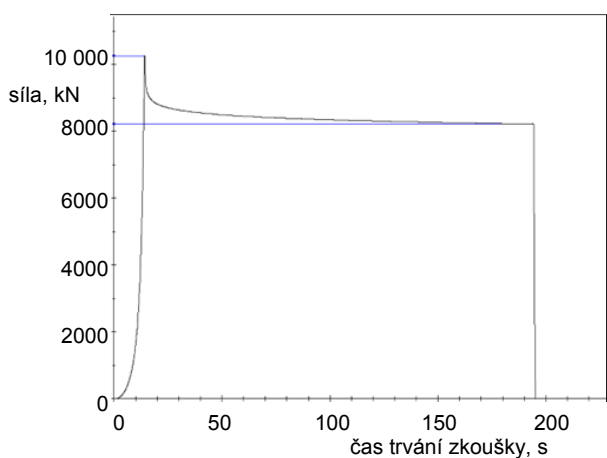
Obr. 1. Schéma záznamu síla-dráha

Při metodě stresové relaxace se tabletovina lisuje do dosažení požadované lisovací síly, poté se po určitou dobu udržuje postavení trnů konstantní a měří se pokles lisovací síly⁶ (obr. 2). Ze získané křivky závislosti lisovací síly na čase se vypočte parametr elasticity A a parametr plasticity P .

Test stresové relaxace je využíván v různých oblastech. V potravinářství byla tato metoda použita pro posouzení viskoelastických vlastností různých kultivarů brambor⁷ nebo pro zjišťování viskoelastického chování potravin s různou strukturou a složením (sýr, maso, chléb)⁸. V oblasti zpracování kovů se využívá ke sledování mechanických vlastností materiálu, mikrostrukturálního mechanismu zvyšování kujnosti nebo sledování deformace materiálu při změně teploty^{9,10}. Ve farmácii je test stresové relaxace využíván k charakterizaci viskoelastických vlastností různých látek nebo jejich směsí. Lze sledovat i působení různých faktorů ovlivňujících lisovací proces, jako je typ a množství použité kluzné látky, vlhkost nebo velikost částic lisovaného materiálu^{11–13}.

Pro popis testu stresové relaxace byla nejdříve využívána dvojexponenciální rovnice. Tuto rovnici ve své práci využil Laylin¹⁴, který se zabýval viskoelastickými vlastnostmi proteinů. Později byla popsána trojexponenciální rovnice, která nám dává přesnější popis dějů probíhajících během testu. Tato trojexponenciální rovnice byla použita např. v práci zabývající se viskoelasticitou plniv pro přímé lisování¹⁵.

Pro hodnocení energetické bilance lisovacího procesu byla vybrána tři modelová a po stránce chemické struktury a lisovatelnosti odlišná plniva pro přímé lisování tablet. Mikrokrystalická celulóza je organická látka s dobrou lisovatelností, naproti tomu organická pomocná látka laktosa a anorganická pomocná látka hydrogenfosforečnan vápenatý se vyznačují horšími lisovacími vlastnostmi. Lisování těchto pomocných látek bylo hodnoceno metodou využívající záznam síla–dráha a testem stresové relaxace. Získané parametry energií lisování uvedenými odlišnými metodami jsou navzájem porovnávány a hodnoceny



Obr. 2. Schéma záznamu stanovení stresové relaxace

z hlediska struktury testovaných pomocných látek. Toto porovnání metod a nový způsob interpretace získaných parametrů nám podává detailnější popis lisovacího procesu.

Experimentální část

Použité látky

V práci byla studována plniva mikrokrystalická celulóza Avicel PH 200 (MCC) od firmy FMC Europe N.V, Belgie, laktosa Lactochem Fine Crystals od firmy DFE Pharma, SRN a dihydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress od firmy JRS Group, Velká Británie. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

Charakterizace částic plniv

Objemy plniv pro výpočet Carrova indexu¹⁶ a Hausnerova indexu¹⁷ byly změřeny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN).

Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů záznamu síla–dráha a testu stresové relaxace 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). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky plniv měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu 2 mm s^{-1} , předzatižení 2 N, při lisovací síle 10 kN. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány s prodlevou 180 sekund. Z každého plniva bylo vylisováno a hodnoceno 20 tablet pro záznam síla–dráha a 20 tablet pro test stresové relaxace.

Výpočet faktoru plasticity a parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet faktoru plasticity ze záznamu síla–dráha byla použita rovnice¹⁸.

$$FP = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \cdot 100 \quad (1)$$

kde FP je faktor plasticity (%), E_2 je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu (J) a E_3 je energie uvolněná z tablet po skončení lisovacího procesu (J).

Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byla použita rovnice¹⁹:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (2)$$

kde LT je lisovací tlak (MPa) v daném okamžiku v čase t

(s), A_{1-3} jsou parametry elasticity (MPa), A_0 je tlak, který v materiálu zůstane po prodlevě (MPa), T_{1-3} jsou relaxační konstanty udávající rychlost a strmost děje (s).

Pro výpočet plasticity byla použita rovnice⁷:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

kde P_i je plasticita (MPa s), A_i je parametr elasticity pro daný děj (MPa), T_i je relaxační konstanta pro daný děj (s).

Statistika

Základní data popisující záznam síla-dráha a test stresové relaxace byla získána použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, Northampton, MA, USA). Všechna data byla dále statisticky zpracována v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Pardubice, ČR). Pro vyhodnocení vlivu typu plniva na parametr elasticity A_{1-3} a parametr plasticity P_{1-3} byl použit vícefaktorový test ANOVA ($P = 0,05$) a výsledky byly zpracovány do krabicových grafů.

Výsledky a diskuse

Cílem práce bylo porovnání dvou metod, které charakterizují proces formování tablet pomocí energetických parametrů, interpretovat jejich význam a pomocí těchto parametrů osvětlit průběh lisovacího procesu u modelových pomocných látek.

Na průběh lisování tablet mají vliv tokové vlastnosti lisovaných materiálů. Tokové vlastnosti se hodnotí dvěma

indexy uvedenými v Českém lékopise 2009 (cit.²⁰).

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carrova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Tokové vlastnosti testovaných látek jsou podle lékopisných kritérií dobré nebo průměrné. Tyto parametry mají komplexní význam pro sypnost a objemové změny tabletoviny, ke kterým dochází v průběhu lisovacího procesu.

Energetické parametry se hodnotily metodou vycházející ze záznamu síla-dráha bez prodlevy nebo s prodlevou 180 s. Druhou použitou metodou byla metoda stresové relaxace s novou interpretací parametrů, vycházející z teorie vzájemného působení částic.

Výsledky ze záznamu síla – dráha jsou uvedeny v tab. I a II.

Parametr E_1 vyjadřuje energii, která se spotřebuje během fáze předlisování na tření částic a na vytlačování vzduchu z interpartikulárních pórů. Jeho velikost závisí zřejmě na charakteru povrchu částic. Nejvyšších hodnot na úrovni 20 J bylo dosaženo u polymerní mikrokrytalické celulosy. Povrch částic této látky je zdrsňen jehličkami mikrokrytalické celulosy, ze kterých se uvedené plnivo vyrábí. Poloviční energie byla spotřebována u hydrogenufosforečnanu vápenatého. Nižší hodnoty energie jsou u tohoto plniva způsobeny zvrásněným povrchem s prohlubněmi. Nejnižší hodnotu energie E_1 na úrovni 7 J byla zjištěna u laktosy. Tato pomocná látka má tvarově pravidelné částice s hladkým povrchem. Proto také u této látky v první fázi lisovacího procesu bylo nejnižší tření mezi částicemi.

Parametr E_2 charakterizuje energii akumulovanou lisovanou tabletou po relaxaci tablety, tj. po skončení lisovacího procesu. Označuje se také jako plastická energie. Tento parametr zahrnuje energii fáze elastické a plastické deformace. Nejvyšší hodnotu daného parametru na úrovni

Tabulka I

Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha bez prodlevy

Plnivo ^a	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]	FP [%]
MCC	20,74±0,46	9,95±0,05	2,01±0,04	83,15±0,31
LAC	7,13±0,43	3,83±0,04	1,88±0,06	67,06±0,62
HPCa	10,13±0,69	3,19±0,04	1,84±0,03	63,38±0,41

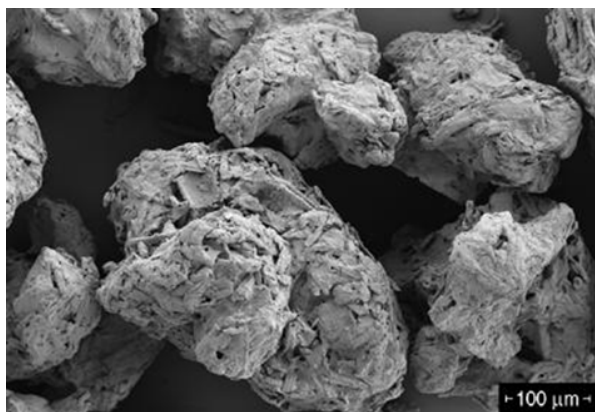
^a MCC – mikrokrytalická celulósa, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý

Tabulka II

Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha s prodlevou

Plnivo ^a	E_{1P} [J]	E_{2P} [J]	E_{3P} [J]	FP _P [%]
MCC	23,48±0,64	9,90±0,08	1,29±0,03	88,48±0,24
LAC	7,75±0,36	4,06±0,05	1,58±0,05	71,95±0,75
HPCa	10,75±0,54	3,26±0,03	1,79±0,04	64,45±0,55

^a MCC – mikrokrytalická celulósa, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý



Obr. 3. SEM: Avicel PH-200, FMC Biopolymer. Zvětšení 200×; napětí 3 kV, cit.²¹

téměř 10 J má mikrokrytalická celulóza. Hlavní podíl na této hodnotě tvoří energie potřebná na eliminaci intrapartikulárních pórů v částicích (obr. 3)²¹. Naproti tomu u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého se spotřebuje oproti mikrokrytalické celulóze pouze asi třetina energie. Ta se spotřebuje hlavně na fragmentaci částic^{22,23}. Rovněž u tablet lisovaných s prodlevou byly zjištěny vyšší hodnoty parametru E_{2p} .

Třetím základním parametrem je E_3 . Charakterizuje energii, která se uvolní z tablety ve fázi její relaxace. Hodnoty této energie jsou velmi nízké a pohybují se v rozmezí od 2,01 do 1,84 J, klesají v pořadí mikrokrytalická celulóza, laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý. Překvapivý výsledek byl zjištěn u parametru E_{3p} u tablet, lisovaných s prodlevou 180 s. Oproti předchozímu stavu se hodnoty parametru ve výše uvedeném pořadí plniv zvyšují. Co může být příčinou daného zjištění? Obecně platí, že se zvyšováním parametru E_2 se zvyšuje plasticita, zvyšuje se počet vazeb a současně se snižuje elasticita materiálu, snižuje se parametr E_3 . V daném případě se během prodlevy u mikrokrytalické celulózy a laktosy oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému zvyšoval počet vazeb, tablety byly více plastické a tím méně elastické ve fázi relaxace. U obou plniv se tvoří především vodíkové vazby oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému, u kterého se tvoří pouze velmi slabé Van der Waalovy vazby²⁴.

Použití energií E_1 , E_2 a E_3 má jednu zásadní nevýhodu. Většinou se hodnotí materiály lisované při jedné lisovací síle. Při této síle se však jednotlivé materiály nacházejí v různé fázi lisovacího procesu. Za daného stavu je proto vhodnější použít poměrovou hodnotu, jako je faktor plasticity FP nebo faktor elasticity FE. V daném případě součet obou energií má hodnotu 100 % (obr. 4). Z praktického hlediska je výhodnější, když je u testované látky faktor plasticity FP větší a faktor elasticity FE menší. Z dodané energie se tak pro formulaci tablety využije více energie. Jak vyplývá z tab. I, faktor plasticity u sledovaných plniv klesá v pořadí mikrokrytalická celulóza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý. V případě tablet lisovaných

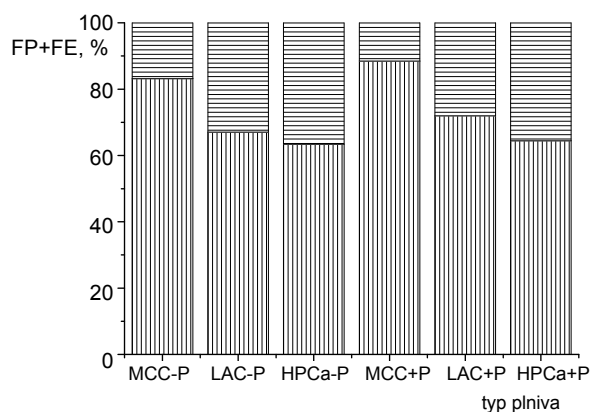
s prodlevou v důsledku vyšší akumulace lisovací energie je plasticita u všech vzorků vyšší.

Oproti metodě, založené na hodnocení záznamu síla-dráha, je test stresové relaxace jemnější metodou a důsledněji podchycuje změny při lisovacím procesu. Zachycuje změny, ke kterým dochází po ukončení fáze komprese v podmínkách, ve kterých je výška tablety konstantní a po stanovenou dobu dochází v tabletě ke vzrůstu plastické energie na úkor energie elastické. U předešlé metody se hodnotily stavy před a po prodlevě, při této metodě se hodnotí průběh prodlevy. V počátku prodlevy se v lisovaném materiálu nacházejí částice ještě nedeformované, částice ve stavu elastické deformace a částice ve stavu plastické deformace. Na své okolí mohou působit pouze částice ve fázi elastické deformace. Z původní křivky úbytku lisovací síly na čas se pomocí rovnice (2) získají tři křivky, které charakterizují tři souběžně probíhající děje. Význam a pořadí jednotlivých členů této rovnice vychází z velikosti parametru $1/T$. Výsledky jsou uvedeny v tab. III.

První děj vyjadřuje interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými a je charakterizován parametry A_1 a P_1 . Elasticky deformované částice uvolňují relativně hodně energie, dopad na vzrůst plasticity je ale velmi malý. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá průměrné plasticitě o velikosti $0,39 \pm 0,06$ MPa s.

Druhý děj charakterizuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi a vyjadřuje se parametry A_2 a P_2 . U tohoto děje je odpovídající plasticita vyšší, než u prvního děje. Plasticita odpovídající 1 MPa elasticity je $4,92 \pm 1,62$ MPa s.

Poslední děj představuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem a je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Vzniklá plasticita má proto nejvyšší hodnotu. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá $69,81 \pm 9,42$ MPa s plasticity. Tento děj je nejdůležitější z hlediska formování tablety.



Obr. 4. Faktor plasticity FP a faktor elasticity FE u plniv; MCC – mikrokrytalická celulóza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý, –P – plnivo bez prodlevy, +P – plnivo s prodlevou; ▨ FE, ▩ FP

Tabulka III

Hodnoty parametrů elasticity a plasticity z testu stresové relaxace

Plnivo ^a	A_1 [MPa]	P_1 [MPa s]	A_2 [MPa]	P_2 [MPa s]	A_3 [MPa]	P_3 [MPa s]
MCC	6,68±0,56	2,44±0,24	4,06±0,08	16,77±0,46	4,14±0,10	266,21±7,34
LAC	3,42±0,36	1,18±0,18	2,21±0,19	9,10±0,99	1,82±0,14	117,72±11,24
HPCa	0,85±0,03	0,29±0,01	0,61±0,03	4,16±0,42	0,76±0,06	61,33±8,57

^a MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý

Mezi parametry elasticity A a parametry plasticity P existuje lineární vztah. S růstem elasticity lineárně vzrůstá v lisovaném materiálu i plasticita. Pro tři děje testu stresové relaxace byly zjištěny tyto vztahy:

$P_1 = 0,351A_1 + 0,131$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9820$,

$P_2 = 3,667A_2 + 1,403$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9911$,

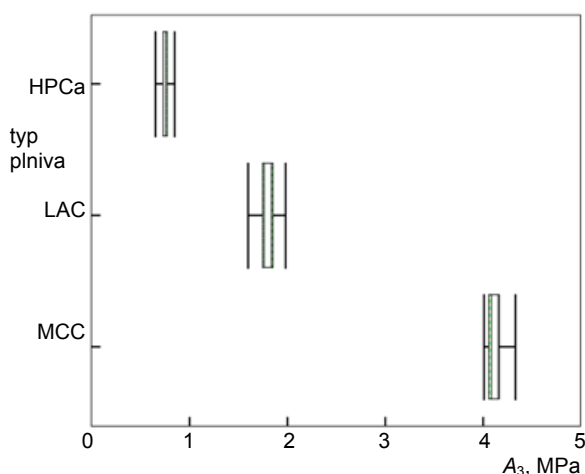
$P_3 = 61,150A_3 + 11,286$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9991$.

Pro vlastní hodnocení plasticity je nejdůležitější třetí děj s nejvyšší tvorbou vazeb mezi částicemi lisovaného materiálu (obr. 5 a 6). Nejnižší hodnoty parametru elasticity i plasticity ve třetím ději má hydrogenfosforečnan vápenatý. Toto plnivo má nízké elastické vlastnosti, částice při stlačování velmi ochotně fragmentují, rozpadají se na menší částice. S ohledem na nízkou elasticitu ve fázi časové prodlevy se po skončení komprese vytváří i velmi nízká plasticita, která vede ke tvorbě velmi slabých vazeb²⁴. Vyšší plasticitu měla laktosa. U tohoto plniva rovněž probíhá fragmentace částic, elasticita má ale ve srovnání s hydrogenfosforečnanem vápenatým vyšší hodnotu, a proto má tato látka i vyšší plasticitu. Částice laktosy spojují zřejmě silnější vazby. Nejvyšší plasticitu, vycházející

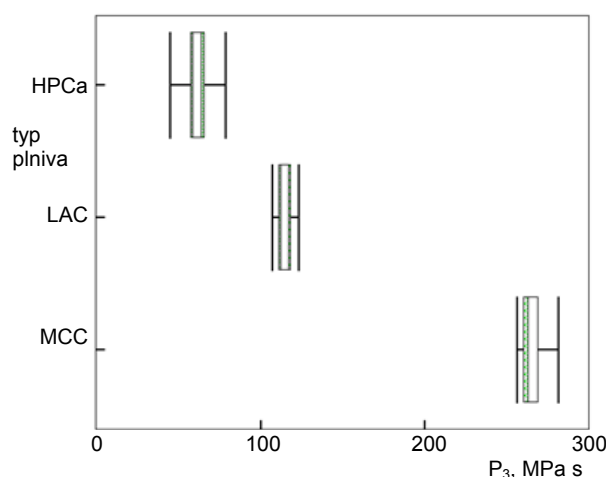
z polymerní podstaty plniva, vykazovala mikrokrytalická celuloza. Po požadovaném přiblížení makromolekulárních řetězců se ochotně vytvářejí silnější vodíkové vazby. Rovněž dochází k zahákování řetězců testované polymerní látky²⁵.

Základním cílem této práce bylo porovnat obě metody z hlediska vlivu struktury testovaných plniv na hodnoty plastické energie. Základem pro porovnání jsou výsledky testu stresové relaxace, především třetí proces, charakterizovaný parametrem plasticity P_3 . Dalším porovnávaným parametrem byl faktor plasticity FP_P , získaný ze záznamu síla-dráha po prodlevě 180 s. Mezi oběma parametry byl zjištěn lineární vztah (obr. 7). Za použitých podmínek měření předpokládáme platnost tohoto vztahu, který je možno vyjádřit rovnicí: $P_3 = 0,116FP_P + 57,732$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9992$.

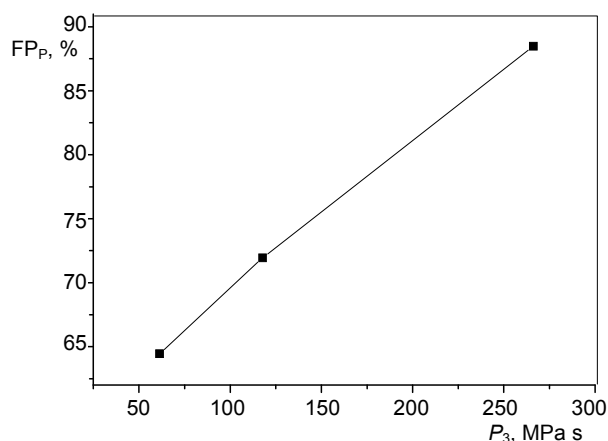
Metoda záznamu síla-dráha a metoda testu stresové relaxace jsou založeny na jiných principech a jsou využívány ve farmaceutické, potravinářské i technické praxi ke sledování různých vlastností materiálů. S využitím tří, po chemické stránce odlišných, modelových plniv jsem získali výsledky, ze kterých vyplývá, že obě metody jsou srovnatelné.



Obr. 5. Vztah mezi typem plniva a parametrem elasticity A_3 ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý



Obr. 6. Vztah mezi typem plniva a parametrem plasticity P_3 ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý



Obr. 7. Korelace mezi faktorem plasticity FP a parametrem plasticity P_3

Seznam použitých zkratk

A_i	parametry elasticity
A_0	tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě
E_i	energetické parametry záznamu síla-dráha bez prodlevy
E_{ip}	energetické parametry záznamu síla-dráha s prodlevou
E_{lis}	energie spotřebovaná ve fázi komprese ze záznamu síla-dráha
E_{max}	celková energie lisovacího cyklu ze záznamu síla-dráha
FE	faktor elasticity
FP	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha bez prodlevy
FP_p	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha s prodlevou
HPCa	hydrogenfosforečnan vápenatý
LAC	laktosa
LT	lisovací tlak
MCC	mikrokrystalická celulóza
P_i	plasticita
T_i	relaxační konstanty

LITERATURA

- De Blaey J. C., Polderman J.: *Pharm. Weekbl.* 106, 57 (1971).
- Vachon M. G., Chulia D.: *Int. J. Pharm.* 177, 183 (1999).
- Kása P., Bajdik J., Zsigmond Z., Pintye-Hódi K.: *Chem. Eng. Process.* 48, 859 (2009).
- Antikainen O., Yliruusi J.: *Int. J. Pharm.* 252, 253 (2003).

- Velasco V., Munioz-Ruiz A., Monedero C., Jiménez-Castellanos R.: *J. Pharm.* 152, 111 (1997).
- Rees J. E., Tsardaka K. D.: *Int. J. Pharm.* 92, 137 (1993).
- Lovedeep K., Narpinder S., Navdeep S. S., Hardeep S. G.: *Food Chem.* 79, 177 (2002).
- Del Nobile M. A., Chillo S., Mentana A., Baiano A.: *J. Food Eng.* 78, 978 (2007).
- Hariharan K., Majidi O., Kim C., Lee M. G., Barlat F.: *Mater. Des.* 52, 284 (2013).
- Sinha N. K.: *Scr. Mater.* 48, 731 (2003).
- Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joseph Joachim J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 211 (2001).
- Peleg M., Moreyra R.: *Powder Technol.* 23, 277 (1979).
- Eriksson M., Alderborn G.: *Int. J. Pharm.* 113, 199 (1995).
- Laylin K.J.: *J. Colloid Interface Sci.* 28, 260 (1968).
- Adámek R., Řehula M., Rysl T.: *Chem. Listy* 105, 691 (2011).
- Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
- Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall.* 3, 7 (1967).
- Stamm A., Mathis C.: *Acta Pharm. Technol.* 22, 7 (1976).
- Řehula M., Adámek R., Špaček V.: *Powder Technol.* 217, 510 (2012).
- Český lékopis 2009, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7. vyd. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London 2012.
- Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Besnard M., Couarraze G.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 569 (2004).
- Kachrimanis K., Malamataris S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 197 (2004).
- Çelik M.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2. vyd. Infoma Healthcare, London 2011.
- Guo Y., Wu P.: *Carbohydr. Polym.* 74, 509 (2008).

P. Svačinová, M. Řehula, P. Ondrejček, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Comparison of Two Methods Characterizing the Tablet Pressing Process**

The present study evaluates the compression process of tablets containing microcrystalline cellulose, lactose or calcium hydrogenphosphate dihydrate. The evaluation used the force-displacement record and stress relaxation test. The obtained results also showed that both other methods based on different principles are comparable.