

Tablet Basım Fiziği II – Tabletlerin Mekanik Dirençleri

Yılmaz ÇAPAN (*)
A. Atilla HINCAL (*)

Özet : Mekanik direnç (sertlik) tabletlerde önemli bir özellik olup, bu dozaj şeklinin geliştirilmesi ve kontrol yöntemlerinde belirgin bir rol oynar.

Bu derlemede mekanik direnci etkileyen faktörlerden uygulanan basınç, partikül büyüklüğü, kaydırıcının oranı ve karıştırma süresi, nem içeriği incelenmiş, ayrıca sertlik ölçülürken alınması gerekli önlemler ve gerilme direnci üzerinde durulmuştur.

Tabletlerde kalite güvenliğinin sağlanması amacıyla üretim esnasında ve sonrasında uygulanan yaygın bir test olan sertlikle ilgili çalışmalar yapılırken, burada derlenen literatür bilgilerinin gözönünde tutulması yararlı olacaktır.

THE PHYSICS OF TABLET COMPRESSION II — THE STRENGTH OF TABLETS

Summary : The mechanical strength (hardness) of tablets is an important property of this form of drug presentation and plays a significant role in the development and control procedures.

In this review; the effects of applied pressure, particle size, lubricant level and mixing time and humidity content on the mechanical strength are discussed. Furthermore, tensile strength and useful precautions necessary for hardness measurements are also reviewed.

Since hardness is a commonly applied test during production and controls of tablets, the literature knowledge given here, could be useful in the quality assurance systems of tablets.

Key Words : Physics of tablet compression, mechanical strength, lubricant level and mixing, applied pressure, particle size, tensile strength, tablet strength.

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı,
Hacettepe - ANKARA.

GİRİŞ

Daha önce yayınlanan makalemizde tablet basım fiziğinin; basım esnasında kuvvetlerin iletimi, tablet içinde kuvvetlerin dağılımı, uygulanan basıncın tozun bağlı hacmi üzerine olan etkisi, partiküllerarası adhezyon ve kohezyon kuvvetleri, tablet basım enerjileri ile ilgili kısımları incelendi(1).

Bu derlemede tabletlerin mekanik direnci üzerinde durulacaktır. Mekanik direnç tabletlerin taşınması gerekli özellikler arasında çok önemli bir yer tutar. Yeterli bir mekanik dirence sahip tabletler taşınma, depolama ve kaplama esnasında kırılmaya, aşınmaya karşı dayanıklıdır. Tabletlerin mekanik direncine «sertlik» de denir. Sertlik tayini imalat esnasında ve genellikle imalattan sonra tabletler üzerinde uygulanan bir test olup, partiküllerarası kohezyonun tesbiti için yapılır.

Mekanik direnç kapsamına giren «Ufalanma - Aşınma Testi» bu makalemizi takibeden Tablet Basım Fiziği-III içinde ayrıntılı bir şekilde inceleneceği için bu makalenin kapsamı dışında tutulmuştur.

Burada tabletlerin mekanik direncini etkileyen faktörler ve gerilme direnci (= tensile strength) incelendikten sonra, mekanik direnç (= sertlik) ölçülürken alınması gerekli önlemler belirtilecektir.

I — TABLETLERİN MEKANİK DİRENCİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

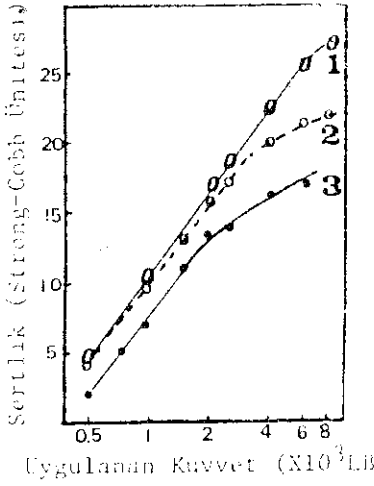
I-1.) Uygulanan Basıncın Etkisi :

Basım esnasında pekçok maddede elastik deformasyona uğrar ve uygulanan basıncın kalkmasıyla da tekrar başlangıçtaki şekillerine dönüşürler. Maddenin elastisite limitinin aşılmadığı ve plastik deformasyonun olmadığı durumda elastik özellikteki maddeler basınç altında oluşan bağların kopmasıyla tekrar eski durumlarına dönerler. Örneğin antrasit veya polistiren tableti hazırlarken tabletin üzerindeki basınç kaldırıldığında, diğer bir deyimle, alt zımba tarafından tablet mühreden çıkarıldıktan sonra tekrar partiküllerine ayrılır. Bu durumda sıkıştırılmış kütlelerin mekanik direnci olmayacaktır. Plastik özelliği daha baskın olan maddelerde ise tabletin üzerindeki basınç kaldırıldığında basım esnasında oluşan bağların bir kısmı kırılır. Geriye kalan bağlar tabletin mekanik direnç kazanmasını sağlarlar(2).

Genellikle uygulanan tablet basım kuvveti veya basınç ile tabletlerin sertliği arasında lineer bir ilişki mevcuttur. Uygulanan basıncın artışına paralel olarak tabletlerin sertliği de artış gösterir.

HIGUCHI ve ark. (3) sülfadiazin, aspirin, laktoz ve laktoz-aspirin üzerinde yaptıkları çalışmada uygulanan tablet basım kuvvetinin logaritması ile tabletlerin porozite

tesisi ve tabletlerin sertliği arasında lineer ilişki olduğunu görmüşlerdir. Şekil 1'de görüldüğü gibi uygulanan tablet basım kuvveti artırılınca belirli bir değerden sonra tabletin görünür dansitesi, gerçek dansitesine eşdeğer olur ve yukarıda belirtilen lineer ilişkiler ortadan kalkar.



Şekil 1. Uygulanan basım kuvveti ile sertlik arasındaki ilişki (3) (1: Aspirin, 2: Laktöz-aspirin, 3: Aspirin)

SHOTTON ve GANDERTON (4)'un sodyum klorür, heksamin ve aspirin üzerinde yaptıkları çalışmada elde edilen deney bulguları HIGUCHI ark. (3) bulgularını kanıtlamaktadır. Uygulanan basıncın logaritması, basılan tabletlerin sertliğinin lineer fonksiyonu olarak değişmekte olup aradaki ilişki;

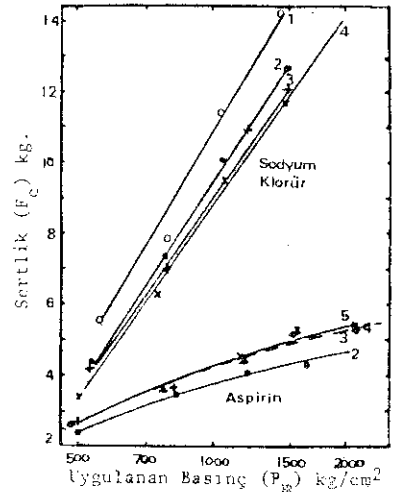
$$\log P_m = nF_c + C$$

şeklinde matematiksel olarak ifade edilmektedir. Yukarıdaki bağında

F_c : tabletlerin sertliğini (kg)
 P_m : uygulanan maksimum basıncı

n, c : üzerinde çalışılan maddelere ait sabiteleri göstermektedir.

$\log P_m = nF_c + C$ doğrusunun ekstrapolasyonu ile elde edilen C değeri mührü içindeki tozun tablete dönüşmesi (en az sertliğe sahip) için üst zımbar tarafından uygulanan minimum basıncı göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Uygulanan basıncı ile sertlik arasındaki ilişki (4) (1: > 80 mesh, 2: 60-80 mesh, 3: 40-60 mesh, 4: 30-40 mesh, 5: 20-30 mesh)

Aynı paralelde sonuçlar değişik çalışmacılar tarafından da ortaya konulmuştur (5, 6). Direkt basılabilen bazı yardımcı maddeler üzerinde yapılan başka bir çalışmada (7); sertliğin uygulanan tablet basım kuvvetinin fonksiyonu

olarak lineer bir şekilde deđiřtiđi gözlenmiřtir. Bu lineer ilişkiden yararlanarak tablet formülasyonu-

na giren yardımcı maddelerin basılabilirlik yeteneklerine göre sıralanması verilmiştir (Tablo 1).

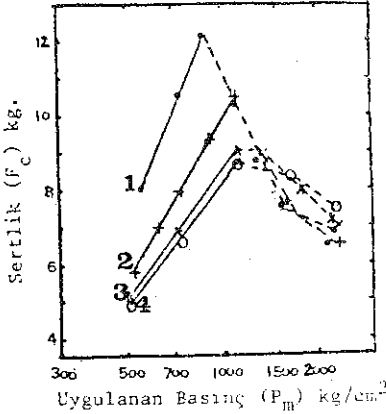
Tablo 1. % 1 oranında magnezyum sterat ilave edilen yardımcı maddelerin basılabilirlik (= Comprimabilité, = Comprimability) yeteneklerine göre sıralanması (7)

Madde	80 N sertlikte tablet basımı için gerekli tablet basım kuvveti (F) kN	Tablet basım kuvvetinin (F) fonksiyonu olarak sertliğin (Fc) regresyon denklemini $F_c = f(F)$
Mikrokristal Selüloz (Avicel pH 102)	1,4	$F_c = 36,35 F + 30,31$ $r = 0,9919$
Polivinil klorür (Pevikon PE 737 P)	3,3	$F_c = 16,31 F + 25,23$ $r = 0,9543$
Nebülize Malto-dekstroz (Emdex)	4,8	$F_c = 15,62 F + 4,59$ $r = 0,9908$
Lactoz USPXX (Fast Flo)	5,9	$F_c = 20,10 F + 39,75$ $r = 0,9994$
řeker USPXX (Di-Pac)	7,5	$F_c = 15,42 F - 36,21$ $r = 0,9930$
Amorf Selüloz (Elcema G 250)	11,5	$F_c = 6,92 F + 0,31$ $r = 0,9949$
řeker USPXX (Sucre cd 2)	18,3	$F_c = 5,99 F + 29,83$ $r = 0,9273$
Metilselüloz (Metolose SM 1500)	19,4	$F_c = 4,09 F + 0,66$ $r = 0,9899$
řeker USPXX (Sucre cd 1)	22,0	$F_c = 3,89 F - 5,74$ $r = 0,9905$
Polivinil piroolidon (Kollidon K 25)	51,4	$F_c = 1,77 F - 11,09$ $r = 0,9507$

Tablo 1'deki veriler, yardımcı maddelerin basılabilirlik yeteneklerinin birbirinden çok farklı olduğunu örneğin Avicel pH 102'nin basılabilirlik yeteneğinin sucre cd 2 ve cd 1'den çok iyi olduğu, kollidon K25'in direkt basımının ise çok zor olduğunu göstermektedir.

1.2-) Partikül Büyüklüğünün Etkisi:

SHOTTON ve GANDERTON (4) yukarıda belirtilen çalışmalarında partikül büyüklüğü küçüldükçe tabletlerin sertliğinin de arttığını belirttiler (Şekil 2 ve 3).



Şekil 3. Dört değişik partikül büyüklüğüne sahip hekzamin fraksiyonları üzerinde uygulanan basınçla sertlik arasındaki ilişki (4) (1: 60-80 mesh, 2: 40-60 mesh, 3: 30-40 mesh, 4: 20-30 mesh)

Sertlik tayini yapılırken, partiküllerarası bağların kuvvetli olduğu durumda kırılmanın kristallerin yüzeyinde olduğu gösterildi (Örnek: sodyum klorür, hekzamin). Aspirin

örneğinde ise, partikül büyüklüğünün sertlik üzerinde etkisi önemsiz, partiküllerarası bağlar zayıf olup kırılma kristallerin çevresinden olmaktadır.

OREWAN polikristal yapılu maddeler için tablet sertliğinin F_{co} ortalama partikül çapının (d) kare kökü ile ters orantılı olduğunu gösterdi (8).

$$F_{co} = K \cdot d^{-1/2}$$

KNUDSEN ise bu bağıntıdaki d'nin üssünü a ile değiştirerek Orewan bağıntısını

$$F_{co} = K \cdot d^{-a}$$

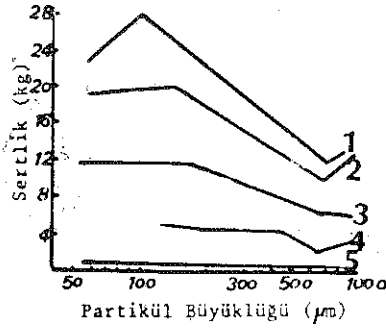
şeklinde ifade etti ve a'nın tablet haline getirilen maddeye bağlı bir sabite olduğunu gösterdi (9). HERSEY ve ark. (10) partikül büyüklüğü 600-100 μ m arasında bulunmak koşuluyla (aynı basım kuvveti uygulandığında) partikül büyüklüğü küçüldükçe, sertlikte artma olduğunu gösterdiler (Şekil 4).

1.3-) Kaydırıcıların Etkisi :

Kaydırıcı maddeler partiküllerin hareketini kolaylaştırır, basım esnasında partiküllerarası ve partiküllerle zmbaların yüzeyi arasında, mühre yüzeyi arasında sürtünmeyi azaltırlar.

Kaydırıcılar üç alt grupta toplanabilir.

1) Kaydırıcılar (=lubricants, = lubrificants): Magnezyum stearat bu gruba örnektir. Basınç altında partiküllerin yüzeyine doğru



Şekil 4. Farklı basınç uygulanan sodyum klorür tabletlerinde partikül büyüklüğü ile sertlik arasındaki ilişki (10) (1: 2345 kg/cm², 2: 1896 kg/cm², 3: 997 kg/cm², 4: 637 kg/cm² 5: 250 kg/cm²)

yönelerek antistatik bir film tabakası oluştururlar. Bu etki yüksek basınç altında da görülür. Oluşan bu kaydırıcı film tabakası partiküllerarası bağları zayıflatarak kohezyonu azaltırlar. Bu tip kaydırıcılar, granüle ile mühre yüzeyleri arasındaki sürtünmeyi azaltırlar. Ayrıca tablet içinde basıncın homojen dağılımını temin ederler.

2) Akışkanlığı sağlayan maddeler (=glidants, =glissants): Örnek olarak talk gösterilebilir. Lameller şeklinde talk partikülleri, etken veya yardımcı madde partiküllerinin çevresinde bir film tabakası oluştururlar. Bu film tabakasının anti-adheren etkisi nedeniyle tozların kendi arasındaki sürtünmeyi ortadan kaldırılarak akışkanlığı kolaylaştırırlar.

3) Anti-adheren maddeler (=antistatik, =antiadherents): Cab-O-Sil, Syloid bu gruba örnek teşkil eder. Anti-adheren maddeler toz veya granülinin zımbaya yapışmasını önlerler (11, 12, 13).

Kaydırıcıların tablet sertliği üzerine olan etkisi, konunun daha iyi anlaşılması için bazı alt başlıklar altında incelenecektir.

Kaydırıcı Oranı ve Tipi :

Formülasyona ilave edilen kaydırıcı oranının artması tablet sertliğinde azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle kaydırıcı maddenin cinsi ve oranı deneysel olarak hassas bir şekilde saptanmalıdır.

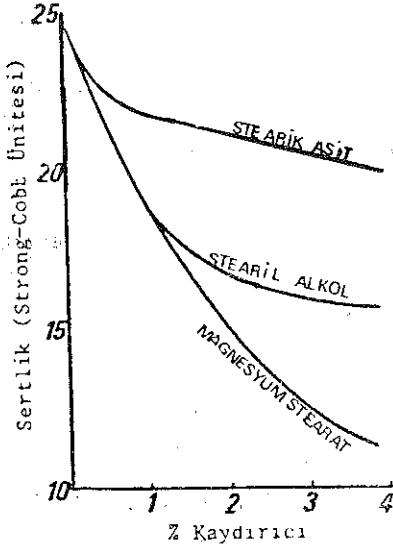
STRICKLAND ve ark. kaydırıcı yüzdesinin tabletlerin sertliği üzerine etkisini incelediler ve aşağıdaki sonuçlara vardılar(14):

— Mağnesyum stearatın % 1 oranında kullanılması yaklaşık olarak optimal kaydırıcı etki göstermektedir,

— Sıvı kaydırıcılar tablet formülasyonları için uygun değildir,

— Granüle ile mühre ve zımba yüzeyleri arasındaki sürtünmenin azalması kaydırıcının tipine ve yüzdesine bağlıdır.

— Sabit bir tablet basım kuvveti için kaydırıcı yüzdesi arttırıldıkça sertlik azalıp dağılma zamanı artmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Sülfatiazol granülesi için kaydırıcı yüzdesiyle sertlik (Strong-Cobb Ünitesi) arasındaki ilişki. Tablet basım kuvveti: 900 kg (14)

SHOTTON ve LEWIS (15) aspirin, heksamin, sodyum klorür, sukroz ve heksaminin basit granüleleri üzerinde kaydırıcı olarak magnezyum stearatın kullanıldığı çalışmalarında;

— Kaydırıcının artan oranlarda ilavesiyle bütün tabletlerde sertlik azalması olduğunu, kristal yapısına sahip maddelerde bu azalmanın daha önemli olduğunu,

— Kaydırıcının partikül büyüklüğündeki değişikliklerin tablet sertliği üzerine etkili olmadığını gösterdiler.

ALPAR ve SHOTTON 1969 yılında yaptıkları çalışmada, politetrahidrofloroetilenin (Fluon L169) kaydırıcı olarak magnezyum stea-

ratla aynı vasıflara sahip olduğunu gösterdiler. Fluon kullanıldığında sertlik azalmasının, magnezyum stearata nazaran daha az önemli olduğu belirtilen çalışmada fluonun tabletle, zimbalar arasındaki adhezyonu azalttığı belirtildi(16).

SALPEKAR ark. (17) ve STAMM (18) aynı sertlikte tablet basımı için uygulanan tablet basım kuvvetinin, kaydırıcı oranı arttıkça önemli derecede arttığını tesbit etmişlerdir. Buna karşılık MATSUDA ve ark. (19)'nın bulguları ise kaydırıcı maddenin, partiküller arasında bağ oluşmasını sağlayan yüzeyi azalttığı ve bunun sonucu sertliğin azalmasına neden olduğu yönündedir. Aynı görüşü ROBLOT ve ark (20) magnezyum stearatı kaydırıcı madde olarak kullandıkları tabletler üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucu, kaydırıcı yüzdesi artışının fonksiyonu olarak tabletlerin sertliğinin azalarak değişmekte olduğunu bildirmişler ve aşağıdaki matematiksel ifadeyi vermişlerdir.

$$y = a - b \log X$$

Burada;

y : tabletlerin sertliğini

X : magnezyum stearat yüzdesi

a ve b sabitelerdir.

Ayrıca aynı miktarda kaydırıcı için karıştırma zamanı (X_1) artırıldıkça, tabletlerin sertliğindeki (y) azalma

$$y = a - b \log X_1$$

şeklinde birinci dereceden logaritmik bir eşitlikte ifade edilmektedir.

Benzer şekilde aynı çalışmada kaydırıcı yüzdesi (X) artırıldıkça, dağılım zamanının (y_2) da artacağı belirtilmiş olup aradaki ilişki

$$y_2 = a + b \log X$$

eşitliğiyle verilmiştir.

Başka bir çalışmada, magnezyum stearatın tabletlerin sertliğini azaltmasının formülasyona giren yardımcı maddelere bağlı olduğu gösterildi. Örneğin nişasta türevi yardımcı maddeler magnezyum stearattan çok fazla etkilendiği halde, kalsiyum fosfat üzerine bu etki ihmal edilecek kadar azdır(21).

Diğer taraftan JOHANSSON, magnezyum stearatın formülasyona toz halinde (basımdan hemen önce) dış faza ilave edilmesi gerektiğini belirterek, kaydırıcının granülasyon işlemine sokulması halinde başlangıçtaki spesifik yüzey alanının azalacağını, bu alanın maskeleyeceğini tesbit etmiştir. Aynı çalışmada dört değişik yöntemle granüle edilen magnezyum stearatın, aynı kaydırıcı etkinin sağlanabilmesi amacıyla, toz halindeki magnezyum stearata oranla daha fazla miktarda kullanılması durumu ortaya çıkmıştır (22).

Karıştırma Süresi :

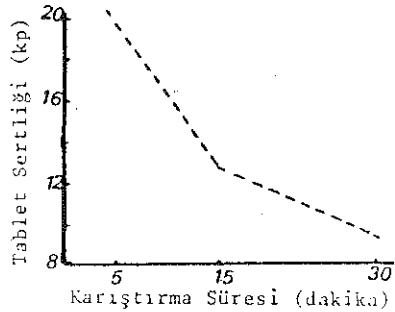
Formülasyona kaydırıcı ilave edilirken, karıştırma süresinin tabletlerin sertliği üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Bu konudaki çalışmaların (23,24) sonuçları Roblot ark. (20) ile aynı paraleldedir. Karıştırma süresi uzadıkça partiküller arası ara yüzey kaydırıcıyla örtül-

mekte dolayısıyla basınç altında partiküllerarası adhezyon azalarak sertlikte düşme görülmektedir (Şekil 6). BOLHUIS ve ark. (25) ise karıştırma süresinin sertlik üzerine olan etkisinin formülasyona giren yardımcı maddeye bağlı olduğunu belirterek;

— Avicel pH 102, starch 1500, elcema G250, compactrol için bu etkinin çok fazla,

— Emcompress ve değişik laktoz türleri (α -laktoz monohidrat, Tablettose, laktoz spray-dried, anhidr β -laktoz ve neosorb 20/60) için karıştırma süresinin tablet sertliği üzerindeki etkisinin önemli olmadığını tesbit etmişlerdir.

Tablet formülasyonlarına giren bütün etken madde ve yardımcı maddeler için benzer çalışma yapılmamış olmasına rağmen formülasyon çalışmalarında bu hususun araştırılması yararlı olabilir.



Şekil 6. % 97 Avicel pH 102 + % 2 Potasyum fenetisilin + 1 % Magnezyum stearat içeren tablet sertliği üzerine karıştırma süresinin etkisi (24).

Kaydırıcı Maddenin Kimyasal

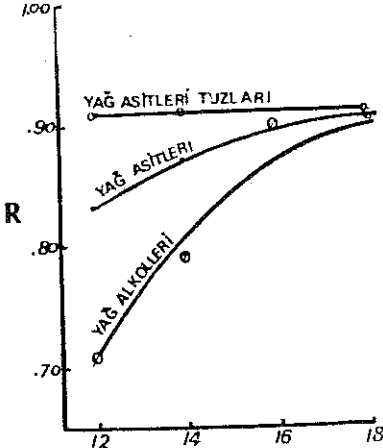
Yapısı :

STRICKLAND ark. 1960 yılında (26), kaydırıcıların diğer sahalarda gözlenen etki mekanizmalarını farmasötik tabletlere uyguladılar. Kaydırıcıları iki ana grupta topladılar :

— etkileri viskoziteleriyle orantılı olarak artan sıvı kaydırıcılar,

— yağ asitlerinin metal tuzları gibi bağlayıcı tipte (= boundary-type lubricants) olan kaydırıcılar.

Kaydırıcıların kimyasal yapısındaki karbon zinciri sayısı, alt zimbaya iletilen kuvvetin üst zimbaya tarafından uygulanan kuvvete oranı (R) arasındaki ilişkiyi gösterdiler (Şekil 7). Zincirdeki karbon sayısı arttıkça R değeri de artmakta olup, belirli bir değerden sonra R değişmemektedir. Diğer bir deyimle kaydırıcının yapısındaki karbon sayısı belli bir değere kadar arttıkça kaydırıcı özellikleri de iyileşmektedir.



Şekil 7. Zincirdeki karbon sayısı ile R faktörü arasındaki ilişki (26)

Kaydırıcı olarak kullanılan maddelerin yapısındaki karbon sayısı arttıkça ergime dereceleri yüksebilir. Karbon sayısı artışına bağlı olarak kullanılan kaydırıcı maddelerle hazırlanan tabletlerin sertliğinin düştüğü ve bu düşüş ilişkisinin lineer olduğu YORK ve PILPEL'in (27) laktöz tabletlerinde kaydırıcı olarak kullandıkları laurik, palmitik, stearik, behemik asitlerle gösterilmiştir. Benzer lineer ilişki JUSLIN ve KROGERUS'un (28) çalışmalarında da görülmektedir.

I-4) Nemin Etkisi :

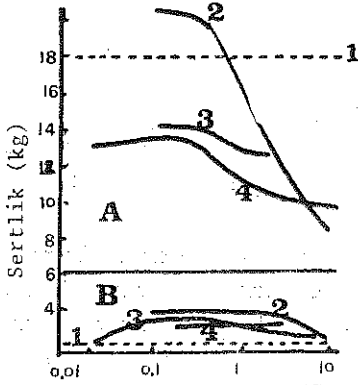
Tabletlerin hazırlanmasında az miktarda nemin varlığı genellikle tablet basım fiziği açısından yararlı, iyi bir kohezyonun sağlanması için zaruridir (12).

Nemin partikül yüzeyine absorbe olarak film tabakası halinde bulunması, diğer bir deyimle az miktarda nemin varlığı partiküller arası ve partiküllerle mühre yüzeyi arasında sürtünmeyi ortadan kaldırarak kaydırıcı görevi yapar, tablet basımını kolaylaştırır. Yüksek miktarda nem içeriği ise, tablet basımı esnasında konsolidasyona karşı hidrodinamik direnç göstereceği için basım zorlaşır. Az miktarda nem içeriği kaydırıcı görevi yaparken, harcanan enerjinin büyük bir kısmı tablet basımı için olup, sürtünmeden dolayı kaybolan enerji de azalacaktır (29).

REES ve SHOTTON (30) su, sıvı vazelin, dekohidronaftalenin, sodyum klorür tabletlerinin basımı üzerine etkilerini incelediler. Bu

maddeler mühre yüzeyinin kayganlığını sağlayarak, partiküller arasında da kaydırıcı görevi yapar ve sodyum klorürün konsolidasyonu-na kısmen engel olurlar.

Daha sonra REES ark. bu üç sıvının konsantrasyon değişiminin tabletlerin sertliği üzerine olan etkisini incelediler (31). Nem partiküllerarası bağları zayıflatarak sertliğin düşmesine neden olur (Şekil 8). Bu etki, düşük tablet basıncı uygulanmasında ortadan kalkar. Bu durumdaki sertlikteki artış diğer mekanizmalara aittir. Rutubet oranı yüksek olan tabletlerin kurutulmasıyla sertlikleri yükselir. Bu yükselme formülasyona giren maddelerin yeniden kristallenmesi sonucu ortaya çıkar.



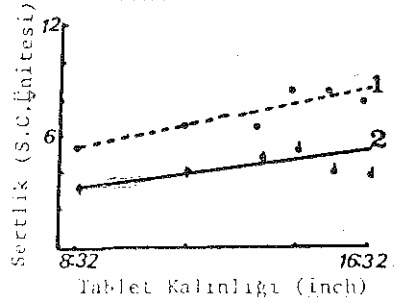
Sıvı Konsantrasyonu (% a/a)

Şekil 8. Sıvı konsantrasyon değişiminin tabletlerin sertliği üzerine etkisi (31) A: Uygulanan basınç 1900 kg/cm² B: Uygulanan basınç 500 kg/cm² (1 — Kuru tablet, 2 — Su içeren tablet, 3 — Dekahidronaftalin içeren tablet, 4 — Sıvı vazelin içeren tablet)

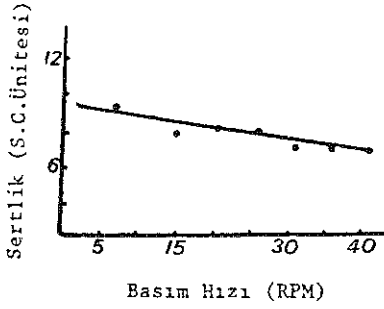
II — Gerilme Direnci (= Tensile Strength)

Tabletlerin en önemli mekanik özelliği tablet sertliğidir. Sertlik kontrolü endüstride rutin olarak yapılan bir testtir. Sertlik tayini yapılırken, genelde yatay olarak yerleştirilen tablete, çapı yönünde kırılması için yeterli bir kuvvet uygulanır. Tablet sertliği kilogram kuvvet, pound kuvvet, newton veya Strong-Cobb (S.C.) ünitesi cinsinden ifade edilebilir.

İlk defa 1965 yılında SEITZ ve ark. (32) aynı dansitede, farklı çap ve kalınlıklarda hazırlanan tabletlerin sertliklerinin farklı olduğunu gösterdiler (Şekil 9). Ayrıca aynı çalışmada tablet basım hızı artırıldıkça, tabletlerin sertliğinde de azalma olacağı belirtilmektedir (Şekil 10).



Şekil 9. Aynı dansitede basılan tabletlerde tablet çapı ile sertlik arasındaki ilişki (32) (1: tablet kalınlığı 0,190 inch, 2: tablet kalınlığı 0,150 inch)



Şekil 10. Tablet makinasının basım hızı ile sertlik arasındaki ilişki (32)

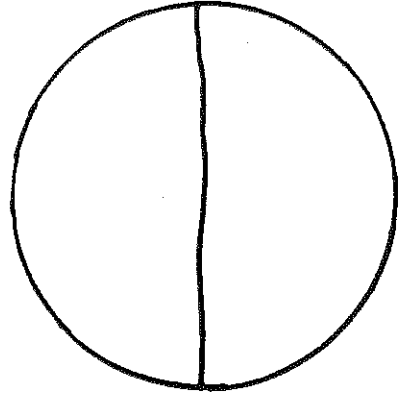
Aynı formülün aynı şartlarda, farklı büyüklüklerde basılan tabletlerinin sertliği farklı olduğundan, sertlik yerine kırma kuvveti (= fracture force, = crushing force, = force à l'écrasement) ifadesinin kullanılması daha yerinde olacaktır (33). Tabletten büyüklüğünden bağımsız olan gerilme direnci σ_T ise kırma kuvvetinin (F) tabletin yan yüzey alanına oranı olup

$$\sigma_T = \frac{2F}{\pi Dt}$$

şeklinde ifade edilir. Burada D ve t sırasıyla tabletin çap ve kalınlığıdır.

FEEL ve NEWTON (34) kristalize ve «spray-dried» laktoz üzerinde yaptıkları çalışmada, tablet basım kuvveti ile gerilme direnci arasında lineer bir ilişki olduğunu saptadılar. Yine laktoz tabletlerinin gerilme direnci üzerinde daha sonra yaptıkları bir çalışmada (35); tekrarlanabilir sonuç elde edebilmek için Şekil 11'de gösterildiği gi-

bi tabletin tam ortadan ikiye kırılması gerektiğini gösterdiler. Bunun sağlanabilmesi için, sertlik ölçme aygıtında tableti sıkıştıran çenele- rin uygun bir materyelle kaplanmasının zorunlu olduğunu belirttiler. Çünkü tabletlerin her defasında farklı şekilde kırılması, deney bulgularının tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır.



Şekil 11. Gerilme direnci tayininde tabletin çapı doğrultusunda kırılması (35)

Tabletlerin mekanik direncini etkileyen faktörler gerilme direnci için de geçerlidir. Tabletler üzerinde (Şekil 11) gerilme direnci altında uygun bir kırılma gözleendiği zaman; gerilme direnci σ_T ile uygulanan ortalama basınç (P_m) arasında

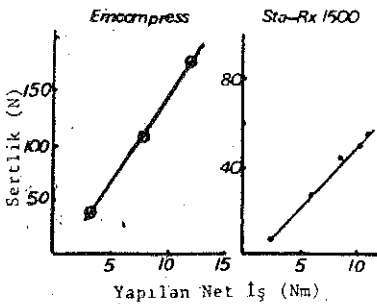
$$\sigma_T = a.P_m + b$$

gibi birinci dereceden lineer bir ilişki vardır. Eşitlikteki b sabitesi mührü içindeki tozun tablete dönüşmesi için üst zamba tarafından uygulanan minimum basıncı gös-

termekte olup, her madde için ayrı bir değere sahiptir (36).

Tozların tablet haline getirilme özelliklerinin belirlenmesinde, gerilme direnci ile tablet basımında yapılan iş (= tablet basım enerjisi) arasındaki ilişki önemli bir parametredir. Aynı gerilme direncine sahip, fakat daha az enerji harcanarak elde edilen tablet diğerine göre daha kolay basılabilmektedir. Örneğin laktozun kristalize şekli, «spray-dried»e nazaran daha az enerji harcanarak, aynı gerilme direncine sahip olmaktadır (37).

RAGNARSSON ve ark. (38) ise Emcompress, Sta-Rx 1500 üzerinde yaptıkları çalışmada; sertlikle-yapılan iş arasında aynı paralelde sonuç elde ettiler. Aynı sertlikte tablet elde edilebilmesi için Sta-Rx 1500 için yapılan iş Emcompress'den çok fazla olduğu Şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12. % 0,5 magnezyum stearat içeren Emcompress ve Sta-Rx 1500 tablet basımı için yapılan net işle sertlik arasındaki ilişki (38)

Gerilme direnciyle ilgili yukarıda belirtilen sonuçlar dışbükey tabletler üzerinde de elde edilmiştir (39).

NEWTON ve GRANT (40) tabletlerin porozitesi (Σ) ile uygulanan basınç (P_m) ve gerilme direnci σ_T arasındaki ilişkileri saptayabilmek amacıyla yaptıkları çalışma sonucunda:

$$\Sigma = -k_1 \log \sigma_T + C_1$$

$$\Sigma = -k_2 \log P_m + C_2$$

eşitliklerini elde ettiler. Laktoz monohidrat ve spray-dried üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada k_1 , k_2 , C_1 , C_2 tableti hazırlanan maddeye bağlı sabitelerdir. Porozite ile tabletlerin gerilme direnci ve uygulanan basınç arasında ters orantı vardır. Uygulanan basınç azaldıkça porozite artmakta, gerilme direnci azalmaktadır.

ESEZOBO ve ark (41) tetrasiklin tabletlerinde, optimum gerilme direncinin granüle nem içeriğinin % 2,5 - 4,5 arasında olduğu zaman elde edilebileceğini gösterdiler. Ayrıca bu çalışmada, tabletlerdeki jelatin miktarının artışına paralel olarak dağılma zamanı ve gerilme direncinde de artış olacağı belirtilmektedir.

JAROSZ ve ark. (42) kaydırıcıların, tabletlerin gerilme direnci üzerine olan etkisini araştırdılar. Aspirin, sodyum klorür, heksamin gibi plastik deformasyonla tablet haline getirilen maddelerde; kaydırıcı konsantrasyonundaki artışlar gerilme direncinde önemli azal-

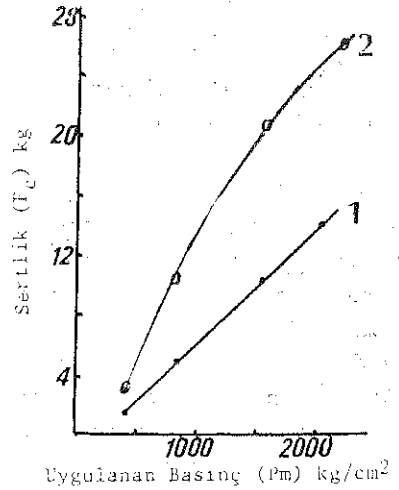
malara neden olmaktadır. Sakkaroz gibi basınç altında kırılan, ezilen partiküllerin yeniden biraraya getirilmesi sonucu tablet haline gelen maddeler için ise, kaydırıcı konsantrasyonundaki artıştan ileri gelen gerilme direncindeki azalma, ihmal edilebilecek düzeydedir. Plastik deformasyonla tablet haline gelen maddelerde partiküllerarası bağ oluşmasını sağlayan çıplak yüzey arttıkça gerilme direnci artmakta, bu yüzey kaydırıcı maddelerle kaplanınca bağ oluşması güçleşeceğinden gerilme direncide azalmaktadır. Sakkaroz tipi maddelerde bağ oluşmasını sağlayan yüzey, kaydırıcı madde tarafından kaplanmakta, fakat basım esnasında bağ oluşmasını sağlayan yeni yüzeyler oluşmaktadır. Bu nedenle bu tip maddelerin gerilme direnci üzerine kaydırıcıların etkisi ihmal edilecek düzeydedir.

III — Tabletlerin Sertliği

Ölçülürken Alınması

Gerekli Önlemler

REES ve SHOTTON (43) sodyum klorür üzerinde yaptıkları çalışmada; tabletlerin sertliği ile uygulanan kuvvet arasındaki ilişkinin, tabletlerin basıldığı zamanla sertliğin ölçüldüğü ana kadar geçen süreye bağlı olduğunu gösterdiler (Şekil 13). Basımı takibeden bir saat içinde sertlik % 100 oranında artmakta olup, bu artış partiküllerarası bağlar ve kristallerin iç geriliminden kaynaklanmaktadır (Şekil 14).

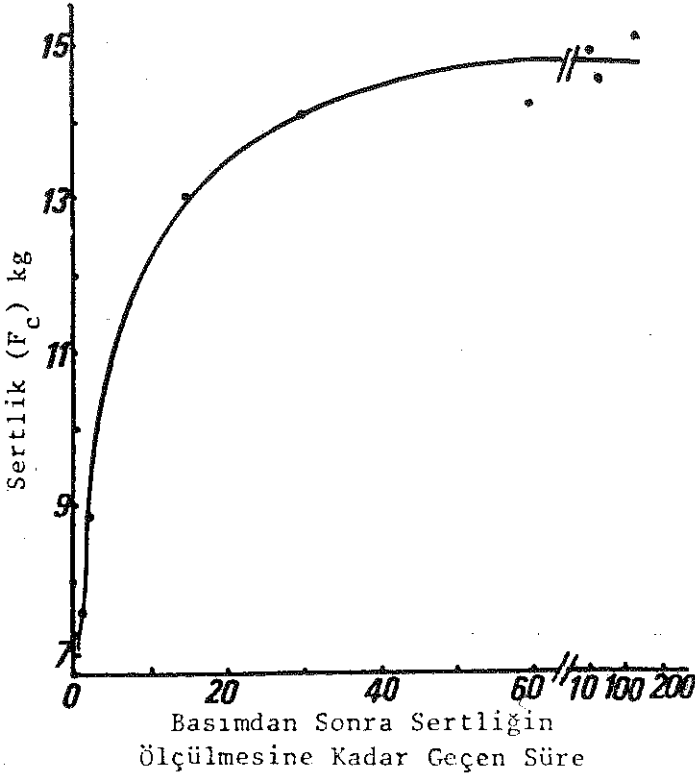


Şekil 13. Sodyum klorür tabletleri üzerinde uygulanan basınçlı sertlik arasındaki ilişki (43) (1 — Basımdan hemen sonra, 2 — Basımdan bir saat sonra elde edilen değerleri göstermektedir)

Tablet basımından sertlik ölçümünün yapıldığı ana kadar geçen süre değiştiğinde, sertlik değerlerindeki değişime endüstride de sıklıkla görülen bir olay olup, nedenleri hakkında yok denecek kadar az literatür bilgisine rastlanmaktadır.

HIGUCHI ark. (44) tabletlerin sertliğinin basıldığı gün, SHOTTON ve GANDERTON (45) basıldıktan 5 dakika sonra ölçülmesini önermişlerdir.

Sertlik ölçülürken alınması gerekli diğer bir önlem, sertlik aletlerinde hareketli kırıcı tamponun (veya pistonun) hareket hızının sabit tutulmasıdır. REES ark. (46) sertlikleri 2-30 kg arasında değişen



Şekil 14. Sodyum klorür tabletlerinin sertliği üzerine zamanın etkisi (43)

faktoz ve mikrokristalize selüloz tabletleri üzerinde yaptıkları çalışmada, kırıcı tamponun hareket hızına paralel olarak, ölçülen sertlik değerlerinde artma olduğunu saptadılar (Şekil 15).

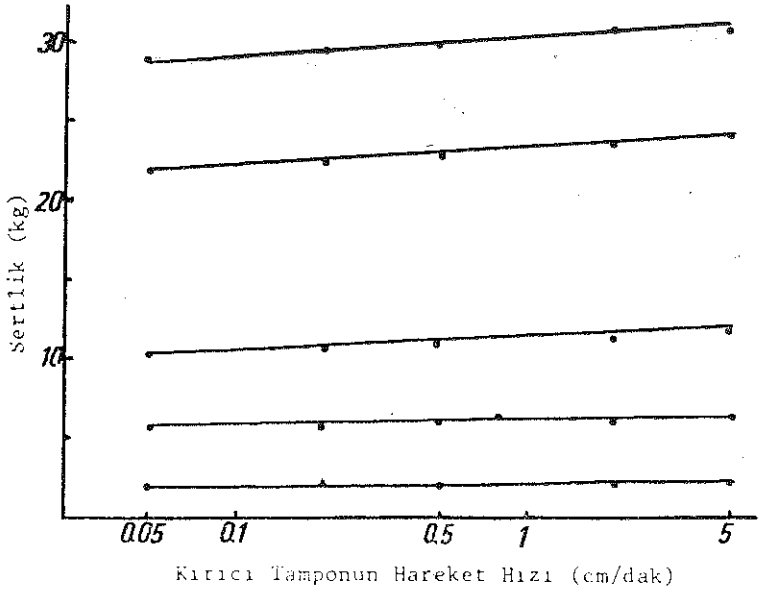
Aynı tabletler için değişik sertlik aletlerinde elde edilen deney bulguları tampon hareket hızına bağlı olarak değişme gösterecektir. Bu nedenle sertlik ölçümlerini karşılaştırırken, deneylerin aynı sertlik aletinde yapılmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca bütün sertlik ölçümleri tablet basımından belirli bir süre sonra gerçekleştirilmeli ve

bu süre her zaman sabit tutulmalıdır.

Tabletlerde kalite güvenliğinin sağlanmasında sertlik kontrolü önemli yer tutar (47). Bu nedenle fabrikasyon esnasında ve sonrasında yapılan sertlik kontrolüyle ilgili değerlendirmelerde, bu derlememizde belirtilen hususların göz önüne alınması yararlı olacaktır.

SONUÇ

Farmasötik dozaj şekillerinin yarıdan fazlasını oluşturan tabletlerin formülasyon, üretim ve kalite



Şekil 15. Kırıcı tamponun hareket hızının fonksiyonu olarak ölçülen sertlik değerlerindeki farklılıklar (46)

güvenliğinin sağlanmasında, tablet basım fiziğinin önemi büyüktür. Bu derlemede tablet basım fiziğinde tabletlerin mekanik direnci (sertlik), gerilme direnci ve mekanik direnç ölçülürken alınması gerekli önlemler incelenmiş olup, sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir;

— Uygulanan tablet basım kuvveti veya basıncıyla, tablet sertliği arasında lineer bir ilişki vardır. Bir etken madde veya yardımcı maddenin basılabilirlik yeteneği bu ilişkiden yararlanılarak saptanabilir.

— Partikül büyüklüğü 100-600 μ m arasında olduğu zaman, genellikle partikül büyüklüğündeki azalma, sertlikte artmaya neden olur.

— Kaydırıcı maddelerin sertlik üzerine etkisi formülasyona gi-

ren etken madde ve yardımcı maddelere bağlı olmakla beraber, genellikle kaydırıcı oranındaki artış sertlikte azalmaya yol açar.

— Kaydırıcı maddenin formülle edilmesinde uygulanan karıştırma süresi uzadıkça, partiküller arası ara yüzey kaydırıcıyla örtülmede, sertlik azalmaktadır.

— Formülasyona giren maddelerin içereceği az miktarda nem kaydırıcı görevi yaparak basımı kolaylaştırdığı halde, çok miktarda nem basımı zorlaştırır.

— Tablet basım hızı artırıldığında sertlik azalır.

— Aynı dansitede farklı büyüklükteki tabletlerin sertliği farklı olduğundan, tablet boyutlarına bağlı olmayan gerilme direncinin,

tablet sertliğini yerine kullanılmasında daha uygun olabilir.

— Gerilme direnci, tablet sertliğinden hareketle elde edildiği için sertlik üzerine etki eden faktörlerin tümü gerilme direnci üzerine de etkilidir.

— Tekrarlanabilir sonuç elde edebilmek için, sertlik ölçümleri hep aynı aletle ve basımdan sonra hep aynı süre sonunda gerçekleştirilmelidir.

(Geliş Tarihi : 31.1.1986)

KAYNAKLAR

1. Çapan, Y. Hıncal, A.A., «Tablet Basım Fiziği - I» **FABAD Farm. Bil. Der.**, 9, 93-107, 1984.
2. Train, D., «An Investigation into the Compaction of Powders» **J. Pharm. Pharmac.**, 8, 745-760, 1956
3. Higuchi, T., Elowe, L.N., Busse, L.W., «The Physics of Tablet Compression V- Studies on Aspirin, Lactose, Lactose - Aspirin and Sulfadiazine Tablets» **J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.**, 43, 685-689, 1954
4. Shotton, E., Ganderton, D., «The Strenght of Compressed Tablets, Part III. The Relation of Particle Size, Bonding and Capping in Tablets of Sodium Chloride, Aspirin and Hexamine» **J. Pharm. Pharmac.**, 13, Suppl, 144T-152T, 1961
5. Jones, T.M., «Influence des Propriétés Physiques des Excipients sur les Caractéristiques des Formes Orales Solides». **Sci Techn. Pharm.** 5, 545-554, 1976
6. Saudemon, P., «Excipients et Technologie» **Labo - Pharma - Probl. Tech.** 30, 823-832, 1982
7. Çapan, Y., «Formulation de Comprimés de Nitrofurantoinne à libération Modifiée Obtenus par Compression Directe.» **Labo - Pharma - Probl. Tech.** 31, 837-842, 1983
8. Orewan, E., **Rept. Progr. Phys.**, 12, 185-232, 1949 (12 nolu kaynaktan alınmıştır).
9. Knudsen, F.P., **J. Amer. Ceram. Soc.**, 42, 376-387, 1959 (12 nolu kaynaktan alınmıştır).
10. Hersey, J. A., Bayraktar, G., Shotton, E., «The Effect of Particle Size on the Strength of Sodium Chloride Tablets» **J. Pharm. Pharmac.**, 19, Suppl, 24 S-30 S, 1967
11. Carstensen, J. T., «Powders» **Theory of Pharmaceutical Systems** London, Academic Press, Inc., 1973
12. Günsel, W.C., Kanig, J.L., «Tablets» Lachman, L., Lieberman, H.A.; Kanig, J.L. (ed.) **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy** Philadelphia, Lea - Febiger, p. 321, 1976
13. Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., «Compressed Tablets» Lieberman, A., Lachman, L., (ed.) **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets** New York, Marcel Dekker, Inc., Volume 1, p. 109, 1980

14. Strickland, W.A., Nelson, B., Busse, L.W., Higuchi, T., «The Physics of Tablet Compression. IX-Fundamental Aspects of Tablet Lubrication» **J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.**, 45, 51-55, 1956
15. Shotton, E., Lewis, C.J., «Some Observations on the Effect of Lubrication on the Crushing Strength of Tablets» **J. Pharm. Pharmac.**, 16, Suppl., 111T-120T, 1964
16. Alpar, O., Deer, J.J., Hersey, J.A., Shotton, E., «The Possible Use of Polytetrafluoroethylene (Fluon) as a Tablet Lubricant» **J. Pharm. Pharmac.**, 21, Suppl., 6S-8S, 1969
17. Salpekar, A.M., Augsburg, L.L., «Magnesium Laurylsulfate in Tableting: Effect on Ejection Force and Compressibility.» **J. Pharm. Sci.**, 63, 289-293, 1974
18. Stamm, A., Bobbe, D., Kleinknecht, A., «Etude de Quelques Lubrifiants Pour Compression Directe. I. Optimisation de L'utilisation du Stéarate de Magnesium.» **Labo - Pharma, Probl. Tech.**, 25, 45-50, 1977
19. Matsuda, Y., Minamida, Y., Hayashi, S.I., «Comparative Evaluation of Tablet Lubricants. Effect of Application Method on Tablet Hardness and Ejectability After Compression», **J. Pharm. Sci.**, 65, 1155-1160, 1976
20. Roblot, L., Puisieux, F., Duchêne, D., «Etude de la Lubrification par le Stéarate de Magnesium. Influence des Proportions de Lubrifiant et du Procédé de Mélange sur Les Caractéristiques des Comprimés» **Labo-Pharma-Probl. Tech.** 31, 843-847, 1983
21. Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zijlstra, H.A., De Boer, A.H., «Film Formation by Magnesium Stearate During Mixing and Its Effect on Tableting» **Pharm. Week.**, 110, 317-325, 1975
22. Johansson, M.E., «Influence of the granulation technique and starting material properties on the lubricating effect of granular magnesium stearate.» **J. Pharm. Pharmac.**, 37, 681-685, 1985
23. Shah, A.C., Mlodozenic, A.R., «Mechanism of Surface Lubrication: Influence of Duration of Lubricant - Excipient Mixing on Processing Characteristics of Powders and Properties of Compressed Tablets», **J. Pharm. Sci.**, 66, 1377. 1382, 1977
24. Khan, K.A., Musikabhumma, P., Rubinstein, M.H., «The Effect of Mixing Time of Magnesium Stearate on the Tableting Properties of Dried Microcrystalline Cellulose» **Pharm. Acta Helv.**, 58, 109-111, 1983.
25. Bolhuis, G.K., Reichman, G., Lerk, C.F., van Kamp, H.V., Zuurman, K., «Evaluation of Anhydrous α -Lactose, a New Excipient in Direct Compres-

- sion.» **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, 11, 1657-1681, 1985
26. Strickland, W.A., Higuchi, T., Busse, L.W., «The Physics of Tablet Compression. X-Mechanism of Action and Evaluation of Tablet Lubricants» **J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.**, 49, 35-40, 1960
 27. York, P., Pilpel, N., «The Tensile Strength and Compression Behaviour of Lactose, Four Fatty Acids, and Their Mixtures in Relation to Tableting» **J. Pharm. Pharmac.**, 25, Suppl., 1P-11P, 1973
 28. Juslin, M.J., Krogerus, V.E., «Studies on Tablet Lubricants. IV. Effect of the Lubricant on the Weight, Hardness, and Disintegration Time of Tablets.» **Farm. Notisblad.**, 80, 323-331, 1971.
 29. Griffiths, R.V., «Effect of Moisture in Tablet Manufacture.» **Manufacturing Chemist and Aerosol News**, 40, 29-32, 1969
 30. Rees, J.E., Shotton, E., «Effect of Moisture in Compaction of Particulate Material.» **J. Pharm. Sci.**, 60, 1704-1708, 1971
 31. Rees, J.E., Hersey, J., «The Strength of Compacts Containing Moisture» **Pharm. Acta Helv.**, 47, 235-243, 1972
 32. Seitz, J.A., Flessland, G.M., «Evaluation of The Physical Properties of Compressed Tablets. I-Tablet Hardness and Friability» **J. Pharm. Sci.**, 54 1353-1357, 1965
 33. Carstensen, J.T., «Tableting and Compression» **Solid Pharmaceuticals: Mechanical Properties and Rate Phenomena** London, Academic Press, Inc., 1980
 34. Feel, J.T., Newton, J.M., «The Tensile Strength of Lactose Tablets» **J. Pharm. Pharmac.**, 20, 657-658, 1968
 35. Feel, J.T., Newton, J.M., «Determination of Tablet Strength by the Diametral - Compression Test.» **J. Pharm. Sci.**, 59, 688-691, 1970
 36. Newton, J.M., Rowley, G., Peacock, D.G., Ridgway, K., «Computer Analysis of the Relation Between Tablet Strength and Compaction Pressure.» **J. Pharm. Pharmac.**, 23, Suppl., 195S-201S, 1971
 37. Feel, J.T., Newton, J.M., «Assessment of Compression Characteristics of Powders.» **J. Pharm. Sci.**, 60, 1428-1429, 1971
 38. Ragnarsson, G., Sjögren, J., «Force - Displacement Measurements in Tableting» **J. Pharm. Pharmac.**, 37, 145-150, 1985
 39. Newton, J.M., Rowley, G., Feel, J.T., «The Tensile Strength of Deep Concave Tablets» **J. Pharm. Pharmac.**, 24, 503-504, 1972
 40. Newton, J.M., Grant, D.J.W., «The Relation Between The Compaction Pressure, Porosity and Tensile Strength of Compacted Powders.» **Powder Technol.**, 9, 295-297, 1974
 41. Esezobo, S., Pilpel, N., «Some Formulation Factors Affecting

- The Tensile Strength, Disintegration and Dissolution of Uncoated Oxytetracycline Tablets.» **J. Pharm. Pharmac.**, 28, 8-16, 1976
42. Jarosz, P.J., Parott, E.L., «Effect of Lubricants on Tensile Strength of Tablets.» **Drug Dev. and Ind. Pharm.**, 10, 259-274, 1984
 43. Rees, J.E., Shotton, E., «Some Observation on The Ageing of Sodium Chloride Compacts», **J. Pharm. Pharmac.**, 22, Suppl., 17S-23S, 1970
 44. Higuchi, T., Rao, A.N., Busse, L.W., Swintosky, J.V., «The Physics of Tablet Compression. II-Influence of Degree of Compression on Properties of Tablets.» **J. Amer. Pharm. Assoc.**, **Sci. Ed.**, 42, 194-200, 1953
 45. Shotton, E., Ganderton, D., «Part 1. The Measurement of Tablet Strength and Its Relation to Compression Force. Part 2. The Bonding of Granules During Compression.» **J. Pharm. Pharmac.**, 12, 87T-96T, 1960
 46. Rees, J.E., Hersey, J.A., Cole, E.T., «The Effect of Rate of Loading on The Strength of Tablets.» **J. Pharm. Pharmac.**, 22, Suppl., 64S-69S, 1970
 47. Benard, M., Caumes, M., Duval, D., «Pratiques de Bonne Fabrication et Assurance de Qualité Dans L'Industrie Pharmaceutique. Contrôle en Cours de Fabrication.» **Sci. Tech. Pharm.**, 11, Suppl., 56-60, 1982