

Tablet Basım Fiziği - I

Yılmaz ÇAPAN (*)
A. Atilla HINCAL (*)

Özet : Teknolojik gelişmeye bağlı olarak tablet makinalarında görülen gelişmelerin izlenmesi, piyasaya sürülen çok sayıda yardımcı madde karşısında rasyonel bir seçim yapabilmek; ön formülasyon ve formülasyon aşamasında ortaya çıkabilecek güçlükleri bertaraf edebilmek için «tablet basım» işleminin mekanizmasının bilinmesi son derece yararlıdır. Tablet basım fiziği; basım esnasında kuvvetlerin iletimi, tablet içinde kuvvetlerin dağılımı, uygulanan basıncın tozun bağıl hacmi üzerine etkisi, partiküller arası adhezyon ve kohezyon kuvvetleri, tablet basım enerjileri ve tabletlerin mekanik direnci ile bu çalışmalarda kullanılan aletlerin ayrıntılı tanıtımı ve çalışma yöntemlerini içermektedir. Hazırlanmış birkaç makale halinde verilecek bu seri derlemelerden ilkinde bahsedilen kısımlardan bazıları pratiğe de dönük olabilecek şekilde incelenmektedir.

THE PHYSICS OF TABLET COMPRESSION - I

Summary : In order to understand the compression mechanisms, it is useful to observe the developments in tablet machines, to make rational choice among the many marketed excipients and to resolve the difficulties seen during preformulation and formulation studies. The physics of tablet compression includes the transmission of forces through a powder, distribution of forces within the powder mass, effect of pressure on the relative volume, adhesion and cohesion of particles, energy relations in compression, the mechanical strength of tablets and the detailed description of the applied methods and apparatus used in these investigations.

The first part of a series of reviews on physics of tablet compression is written especially for practical purposes.

GİRİŞ

Günümüzde ilaç kalitesinin sağlanması için önformülasyon aşı-

masında yapılması gerekli deney cinsi gittikçe artmaktadır. Etkin, güvenilir, dayanıklı bir ilaç şekli

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara.

için etken madde ve bununla etki-
leşebilecek yardımcı maddelerin fi-
ziksel ve kimyasal bütün özellikle-
ri önformülasyon aşamasında be-
lirlenmelidir.

Farmasötik şekillerin yarıya
yakın kısmını oluşturan tabletlerde
bugün formülasyona giren bütün
maddelerin özellikle basım özellik-
lerinin incelenmesi gerekmektedir.
Farmasötik teknolojide tablet ba-
sım fiziği ile ilgili çalışmalar 1950'li
yıllarda başlamıştır. Yıllardan be-
ri tablet formülasyonlarında çoğun-
lukla ampirik yöntemler kullanmış
olan ilaç endüstrisi son zamanlar-
da tablet basım fiziğinin önemini
kavrarak uygulamalarına sok-
muşlardır.

Tablet formülasyonlarında göz
önünde bulundurulması gereken ve
tablet basım fiziği ile ilgili olan
kriterler :

— tabletin zımbalara ve mühre
yüzeyine yapışmaması, kapak atma
olayının görülmemesi,

— kabul edilebilir mekanik ö-
zelliklere sahip tabletlerin basıla-
bilmesi (uygun sertlik ve aşınmaya
dayanıklılık),

— tablet ağırlığı ve içindeki et-
ken madde veya maddeler miktarı-
nın standart sapmasının farmakope
kayıtlarına uygun olması,

— dağılma süresi ve çözünme
hızının yeterli düzeyde sağlanmasıdır.

Yukarıda belirtilen kriterlere
uygun tablet basılabilmesi için ba-
sım esnasında uygulanan kuvvet,

basınç enerji gibi dinamik ölçümler
ve elde edilen tabletler üzerinde
porozite, spesifik yüzey alanı, sert-
lik, çap, kalınlık gibi statik ölçüm-
ler yapılır.

Seri halinde ardarda yayınla-
nacak bu derlemelerde tablet bası-
mı fiziği; basım esnasında kuvvet-
lerin iletimi, tablet içinde kuvvet-
lerin dağılımı, uygulanan basıncın
tozun bağlı hacmi üzerine etkisi,
partiküler arası adhezyon ve ko-
hezyon kuvvetleri, tablet basım ener-
jileri ve tabletlerin mekanik direnci
ile bu çalışmalarda kullanılan alet-
lerin ayrıntılı tanıtımı ve çalışma
yöntemleri başlıkları altında ince-
lenecektir.

D) TABLET BASIMI ESNA- SINDA KUVVETLERİN İLETİMİ

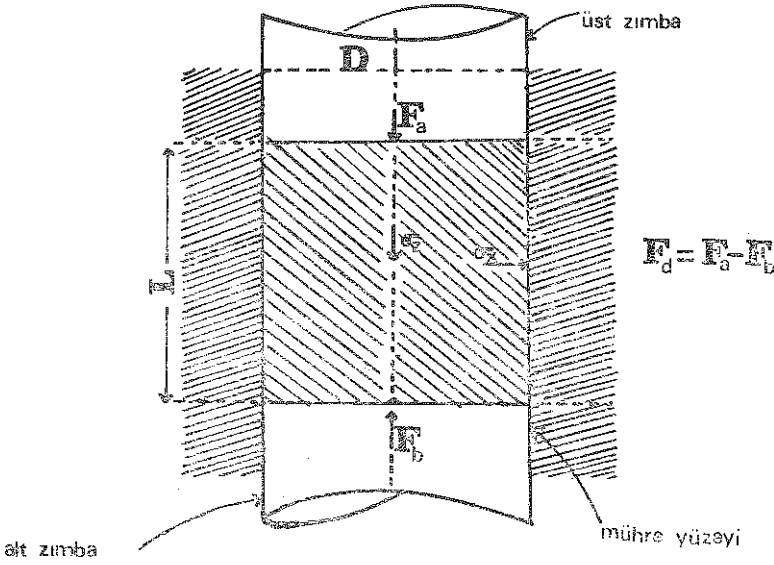
Eksantrik bir tablet makina-
sında üst zimba tarafından uygula-
nan kuvvet (F_a) mühreyi dolduran
tozdan geçerek alt zimbaya iletilen
kuvvetten (F_b) daima büyüktür.

$$F_a > F_b$$

Toz kütlesi içindeki kuvvet, ba-
sımı sağlayan dikey kuvvetle (F_y)
mühre yüzeyine etki eden yatay
kuvvetlerin (F_x) toplamıdır. Ayrıca
basım esnasında tozun sıkıştırılma-
sını toz ile mühre yüzeyi arasında-
ki sürtünmeden doğan sürtünme
kuvveti (F_d) engellemeğe çalışır
(Şekil 1). Bu kuvvet

$$F_d = \mu \cdot F_x$$

eşitliği ile gösterilir. Burada (μ)
sürtünme katsayısıdır.



Şekil 1. : Silindirik eşkilindeki Mührede Tablet Haline Getirilen Tozun Teorik Diyagramı (2)

Aynı maddenin eşit ağırlıktaki tabletlerinin basımı esnasında (F_a) ve (F_b) kuvvetleri arasında lineer bir ilişki vardır. Bu lineer ilişki bu kuvvetlere tekabül eden üst zimba tarafından uygulanan (P_a) basınç ile, alt zimbaya iletilen (P_b) basınç arasında da mevcuttur (1, 2).

1923 yılında SHAXBY ve EVANS (3), tozların basınç altındaki davranışları üzerine yaptıkları çalışmada üst zimba tarafından uygulanan basınç (P_a) ile alt zimbaya iletilen basınç (P_b) arasındaki bağıntıyı

$$P_a = P_b \exp. \frac{4LK}{D}$$

şeklinde ifade etmişlerdir. L ve D toz kolonunun (=tablet) kalınlığı ve çapı, K ise tozun cinsine bağ-

lı bir sabitedir. Daha sonraları UNCKEL (4), yukardaki bağıntıda K yerine sürtünme katsayısı (μ) ile yatay ve dikey kuvvetler ara-

sındaki oranın ($\eta = \frac{\sigma_x}{\sigma_z}$) çarpımını koyarak

$$P_a = P_b \exp. \frac{4L\eta\mu}{D}$$

veya

$$\ln \frac{P_a}{P_b} = 4\eta\mu \cdot \frac{L}{D}$$

bağıntısını elde etti.

Bu son bağıntıdan pratikte yararlı olabilecek bir irdeleme yapabiliriz (L/D) oranı mümkün oldu-

ğunca düşük tutularak alt zimbaya iletilen basınç (P_b) yükseltilmeli ve sürtünme katsayısı azaltılmadır. Aynı çapta basılan tabletlerde ağırlık arttıkça sürtünme kuvvetleri artacak, buna karşılık kalınlık azaldıkça bu kuvvetler de azalacaktır.

HIGUCHI ve ark. (5, 6) yaptıkları çalışmalarda kaydırıcıların tab-

let basım kuvvetleri üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Kuvvet ölçmeğe yarayan elektronik aygıtlarla (=strain gauge, = jauges de contrainte) donatılmış eksantrik tablet makinası ve osiloskop kullanılarak, sülfatiazol granülesi (%97,5 sülfatiazol + %2,5 nişasta) üzerinde bulgularını Tablo 1'de bildirmişlerdir.

Tablo 1. Kaydırıcının Tablet Basım Kuvvetleri Üzerine Etkisi

Tablet basım kuvvetleri	Kaydırıcı ilave edilen granüle	Kaydırıcı ilave edilmeyen granüle
Üst zımbanın uyguladığı kuvvet (kg)	1010	1390
Alt zimbaya iletilen kuvvet (kg)	980	760
Alt zimba tarafından tabletin mühreden çıkarılması için uygulanan kuvvet (kg)	20	210

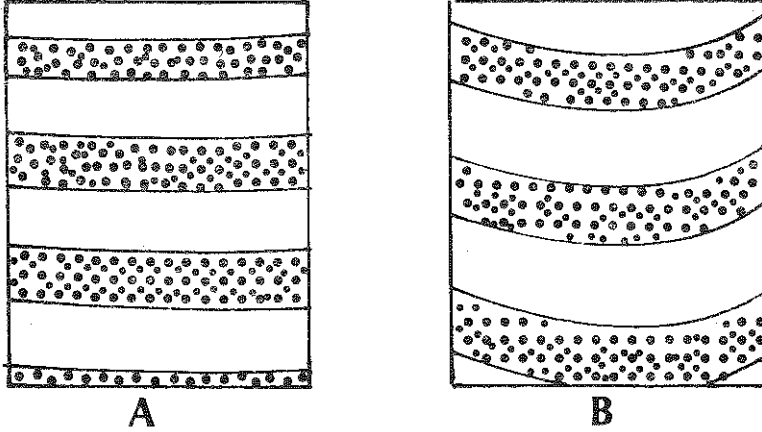
Bu bulguların ışığı altında bir kaydırıcının etkinliğini gösteren «R faktörü» tanımlanmıştır. R faktörü, alt zimbaya geçen kuvvetin üst zimba tarafından uygulanan kuvvete oranıdır. Örneğin R değerleri; magnezyum stearat için 0,93-0,95, stearik asit için 0,90, talk için 0,85 ve borik asit için ise 0,76 bulunmuştur. Çalışmacılar ayrıca, kaydırıcı ilave edilmediğinde üst zimba tarafından uygulanan kuvvet ve tabletin mühreden çıkarılması için alt zimba tarafından uygulanan kuvvetin artacağını, dolayısıyla tablet basımında güçlükler ortaya çıkacağını göstermişlerdir.

II) TABLET İÇİNDE KUVVETLERİN DAĞILIMI

Değişik çalışmalar sonucunda tablet içinde kuvvetlerin tek bir şekilde veya aynı şekillerde dağıldığı gösterilmiştir. 1956 ve 1957 yıllarında TRAIN (7), boyalı ve boyasız granüle tabakalarının üst üste mührü içine yerleştirip basınç altındaki davranışlarını incelemiştir. Tablet içinde kuvvetlerin dağılımını incelemek amacıyla yapılan bu çalışmalarda kaydırıcı ilave edilmiş granülenin basımında tabakaların düzenli olarak yer değiştirdiği, kaydırıcı ilave edilmemiş olan granülenin basımında ise mührü yüzeyi

ve granüle arasındaki sürtünme kuvvetinden dolayı tabakaların üstten aşağıya doğru düzensiz olarak yer değiştirdiği tesbit edilmiştir (Şekil 2). Bu sürtünme kuvveti mer-

kezden kenara doğru arttığından, tablet basım kuvvetinin etkisi altında tabakaların merkez kısımları-kenar kısımlarına nazaran daha fazla yer değiştirmektedir. Ayrıca bu

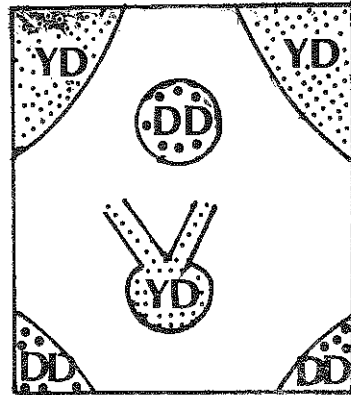


Şekil 2. Üst Üste Konulan Boyalı ve Boyasız Granüle Tabakalarının Kompresyonu İle Elde Edilen Tabletlerin Dikey Kesitleri
(A : Kaydırıcı ilave edilen tablet
B : Kaydırıcı ilave edilmeyen tablet)

çalışmalarda tablet içinde değişik dansiteye sahip bölgelerin oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 3). Dansitesi yüksek bölgeler tabletin üst köşeleri ve alt merkezi kısmında, dansitesi düşük bölgeler alt köşeler ve üst merkezi kısmında bulunmuştur.

TRAIN (8) bu farklı dansite bölgelerinin oluşumunu çalışmalarında şöyle açıklamıştır. Üst zimba mühre içinde aşağıya doğru inerken, toz ile mühre yüzeyi arasındaki sürtünme tozun aşağı inmesine engel olur, dolayısıyla tabletin üst köşelerinde dansite yükselecektir. Şekil 4'de görüldüğü gibi şema-

tik olarak kuvvet dağılımı incelendiğinde,



Şekil 3. Tablet İçinde Değişik Dansite Bölgeleri (DD : düşük dansite, YD : yüksek dansite)

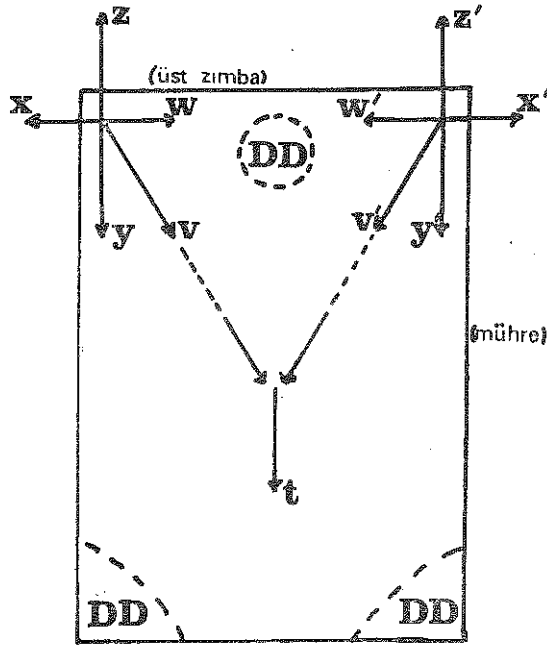
— toz yığınının, üst zımbanın mührede aşağı doğru inmesine gösterdiği karşı koyma kuvveti (z),

— mühre yüzeyine etki eden kuvvet (x),

— komşu partiküller üzerine etki eden kuvvetler (w), (y),

— v ise (w) ve (y)'nin bileşkesi olup tabletin diğer simetrik kö-

şesinden gelen v' kuvveti ile birleşerek bileşke kuvveti (t) oluşturur. Böylece bileşke kuvvetin (t) yöneldiği alt merkezi kısımda ve kuvvetlerin yoğun bir şekilde dağıldığı tabletin üst köşelerinde dansite yükselecektir. Bunun sonucu olarak tabletin alt köşeleri ve üst merkezi kısmının ise dansitesi bağlı olarak daha düşük olacaktır.



Şekil 4. Tablet İçinde Kuvvetlerin Dağılımı (DD : Düşük dansite, YD : Yüksek dansite)

III) TABLET BASIMI SIRA-SINDA UYGULANAN BASINCIN TOZUN BAĞIL HACMI ÜZERİNE ETKİSİ

Mührede bulunan toz karışım üzerine, basınç etkisiyle karışımın başlangıç dansitesi artacak ve toz

partiküllerinin birbirine yaklaşarak sıkıştırılma (= konsolidasyon) derecesi, meydana gelen tabletin bağıl hacim (V_r) değişmesi tarafından kontrol edilecektir.

1923 yılında WALKER (9), uygulanan basınç (P_a) ile bağıl hacim (V_r) arasındaki ilişkiyi

$V_r = V - K \log P$ şeklinde göstermiştir.

Bağıl hacim (V_r) ise;

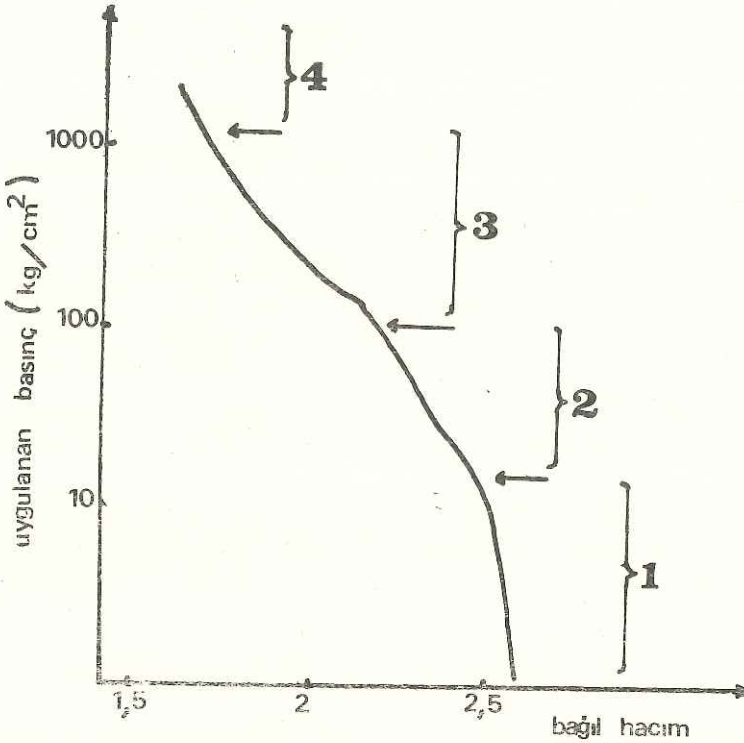
$$V_r = \frac{L \cdot \pi \cdot D^2 / 4}{L_s \cdot \pi \cdot D^2 / 4} = \frac{L}{L_s}$$

ifadesiyle tanımlanmış olup L tabletin gözlenen kalınlığını L_s içinde hiç gözenek kalmadığı durumda tabletin kalınlığını (tablet hacminin tozun gerçek hacmine eşdeğer olduğu hal) D ise tabletin çapını göstermektedir. WALKER'in bağıntısındaki C ve K ise kullanı-

lan tozun yapısına bağlı sabitelerdir.

Daha sonra BAL'SHIN de (10); kurşun, kalay, demir ve bakır tozları üzerinde yaptığı çalışmada WALKER tarafından önerilen ilişkiyi kanıtlamıştır.

1957 yılında TRAIN (8) magnezyum karbonat üzerine uygulanan basınçla, tabletin bağıl hacim değişmesi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tablet basımının dört farklı aşamada gerçekleştiğini göstermiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Tablet Basımı Esnasında Bağıl Hacim ve Uygulanan Basınç Arasındaki İlişki

Birinci aşamada partiküller bir-biri üzerinde kayarak aralarındaki boşlukları dolduracak şekilde yerleşirler İkinci aşamda mühreyi dolduran materyel kolonlar ve kubbe-ler şeklinde elemanlar oluşturarak uygulanan basınca direnç göstermeğe başlar. Üçüncü aşamada ise ikinci aşamada oluşan kolonlar ve kubbeler ezilerek partiküller arası aglomerasyon meydana gelir (materyalin plastik deformasyonu). Tabletın yapısı dördüncü aşamada uygulanan basınca karşı koyabilecek dirence sahiptir. Son aşamadaki bağıl hacim azalması, tabletin elastik deformasyon özelliğinden dolayı, yapısındaki maddelerin sıkıştırılabilme (= compressibilité = compressibility) özelliğinden ileri gelmektedir. Tabletın üzerindeki basınç kaldırıldığında, diğer bir deyimle alt zimba tarafından tablet mühreden çıkarıldıktan sonra, tabletin bağıl hacmi üçüncü aşamanın sonundaki bağıl hacme eşdeğer olacaktır.

HECKEL (11, 12) etken madde ve yardımcı maddelerin tablet haline getirilebilme şekillerini tesbit etmek amacıyla yaptığı çalışmalar sonucunda tablet içindeki gözeneklerin hacminin, basınç altında birinci derece kinetiğine uygun olarak azaldığını saptamış ve bunun için aşağıdaki eşitliği önermiştir.

$$\ln \left(\frac{V}{V-V_{\infty}} \right) = kP + \left(\frac{V_0}{V_0-V_{\infty}} \right)$$

burada,

- V : P basıncında tabletin hacmi
 V_0 : Tablet haline getirilecek toz kütlelerinin görünür hacmi
 V_{∞} : Gerçek hacim
 K : Sabite

DOELKER ve Ark. (13, 14) Bu eşitlikten yararlanarak tablet hazırlamada kullanılan etken ve yardımcı maddelerin davranış şekillerini tesbit etmişlerdir. Tablet haline getirilebilme plastik deformasyon veya basınç altında kırılan, ezilen partiküllerin yeniden bir araya getirilmesi sonucu iki şekilde meydana gelmektedir. Plastik deformasyonla tablet haline getirilen maddelere sodyum klorür, malto-dekstroz (Emdex), mikrokristal selüloz (Avicel PH 101), amorf selüloz (Elceme G 250), mısır nişastası gibi yardımcı maddeler ve aspirin, fenil butazon, prednizon, tolbutamid gibi etken maddeler örnek olarak verilebilir. Laktöz, potasyum sitrat, glukoz, sakkaroz, hidroklorotiyazid, nitrofurantoin, parasetamol, kinidin sülfat gibi maddelerin tablet haline getirilebilmesi kırılan ezilen partiküllerin basınç altında yeniden birleşmesiyle gerçekleşir. Her iki davranış şeklinin birlikte söz konusu olduğu maddelere dekstropoksifen hidroklorür, sülfametoksazol örnek olarak gösterilebilir. Plastik deformasyonla tablet haline getirilebilen maddelerle çalışırken basım hızı önemli bir rol oynamaktadır (15).

Bu derlemede partiküller arası adhezyon ve kohezyon kuvvetleri

üzerinde durulmayacaktır. Bu nedenle konunun bu yöne ile ilgilenenlere RUMPF'un (16) makalesine başvurmaları tavsiye edilir.

IV) TABLET BASIM ENERJİLERİ

Elektronik donanımlı eksantrik tablet makineleri yardımıyla ölçülebilen kuvvetler bir maddenin basılabilme yeteneğini tam olarak belirlemede yetersiz kalmaktadır. Ancak yine de elektronik donanımlı eksantrik tablet makineleri ile ölçülebilen kuvvetlerin neler olduğunun gözden geçirilmesi gereklidir. Bunlar;

— Üst zımba tarafından uygulanan kuvvet (F_s) veya basınç (P_s),

— dikey olarak alt zımbaya iletilen kuvvet (F_i) veya basınç (P_i),

— yatak olarak mührü yüzeyine iletilen kuvvet (F_r) veya basınç (P_r),

— uygulanan kuvvet ortadan kalktıktan sonra alt zımba düzeyinde (F_i^2) ve mührü yüzeyinde kalan (F_r^0) artık kuvvetler veya basınçlar (P_i^0), (P_r^0),

— alt zımba tarafından tabletin mührüden çıkarılması için gerekli kuvvet (F_c),

— alt zımbaya iletilen kuvvetin üst zımba tarafından uygulanan kuvvete oranı olan (R) kaydırıcı faktörü,

— sürtünmeden dolayı mührü yüzeyinde kaybolan kuvvet (F_m)'dir.

[$F_m = F_s$ (maksimum) — F_i (maksimum)].

R faktörü, F_m , F_r^0 ve F_c kuvvetleri; uygulanan F_s kuvvetine bağımlı olup, F_s kuvveti sabit tutulmadıkça formülasyonların birbiriyle karşılaştırılması güçleşmektedir. Bu parametreler aynı zamanda tabletin kalınlığına da bağlıdır. Diğer yandan $R = F_i/F_s$ kaydırıcı faktörü hesaplanırken de basım esnasında ölçülen kuvvetler (F_i), (F_s) erişilen maksimum değerleri göstermekte olup, basımın başlangıç anından bu değerlere erişinceye kadar ki kuvvet değişimlerini yansıtmaktadır. Tablet basım enerjileri basımın başlangıcından, tabletin mührüden çıkarılmasına kadar geçen basım olayını bütünüyle kapsamaktadır. Belirtilen nedenlerle tablet basılması sırasında kuvvetler yerine bunlara karşı gelen enerjilerin ölçümü, o maddenin tablet haline getirilebilmesi hakkında daha kesin bilgiler verecek ve daha kantitatif bir yaklaşım sağlanacaktır. (13, 14, 17, 18)

Tablet basım enerjileri ile ilgili ilk çalışmalar NELSON ve ark. (19) tarafından gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada basım için gerekli enerji (W) :

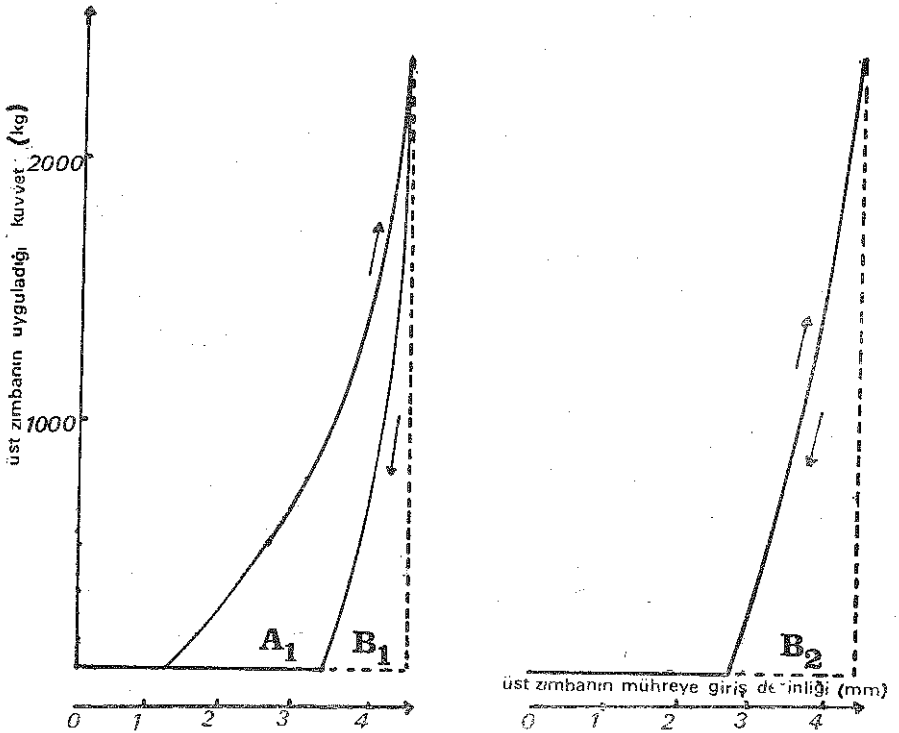
$$W = \int F \cdot dx$$

eşitliğinden hesaplanmıştır. Eşitlikteki (F) zımba tarafından uygula-

nan basım kuvveti, (x) ise bu zımbanın mhreye giriş derinliğini göstermektedir. Eşitliğe göre üst zımba tarafından uygulanan kuvvet ölçülmüş ise (W_s) enerjisi, alt zımbaya iletilen kuvvet ölçülmüş ise W_1 enerjisi söz konusudur. (W_s) enerjisi; partiküller arası ve partiküllerle mühre yüzeyi arasındaki sürtünmeden dolayı kaybolan enerjilerle tabletin basımı için gerekli olan enerjilerin toplamıdır. Buradan anlaşılmaktadır ki NELSON ve ark. (19) tablet basımının gerçekleştirilmesi için gerekli enerjiye en yakın değerin sürtünmeden dolayı kaybolan enerjileri içermeyen W_1 enerjisi olduğunu tesbit etmişler-

dir. Kaydırıcı ilave edilen ve edilmeyen sülfatiazol granlesi ile yaptıkları çalışma verileri Tablo 2' de gösterilmiştir. Veriler kaydırıcı ilavesinin bu granülenin basımı için harcanan enerjinin ne kadar farklı ve az olduğunu dolayısıyla kaydırıcının olumlu etkisi göstermektedir.

De BLAEY ve POLDERMAN (20), tablet basımı için gerekli gerçek enerjiyi belirlemek için birinci basımda elde edilen tableti mhreye koyarak ikinci bir basım uyguladılar (şekil 6). Üst zımbanın mhreye giriş derinliğinin fonksiyonu olarak üst zımbanın uyguladığı kuvvetin veya alt zımbaya ile-



şekil 6. Birinci ve İkinci Basım Sonrası Tabletın Elastik Deformasyonu için Yapılan İşler (= harcanan enerjiler)

Tablo 2. Tablet Basımında Harcanan Enerji Üzerine Kaydırıcının Etkisi

	Kaydırıcı ilave edilmeyen granüle	Kaydırıcı ilave edilen granüle
Tablet basımı için harcanan enerji (kalori)	1,5	1,5
Mühre yüzeyindeki sürtünmeden dolayı kaybolan enerji (kalori)	0,8	İhmal edilebilir
Üst zımbanın geri çekilmesi için gerekli enerji (kalori)	1,2	İhmal edilebilir
Tabletin mühreden çıkarılması için harcanan enerji (kalori)	5,1	0,5
Tablet başına harcanan toplam enerji (kalori)	8,6	2,0

tilen kuvvetin değişimini gösteren tablet basım eğrileri üzerinde çalıştılar ve bu eğrilerin alanlarının tablet basım enerjilerini ifade ettiğini gösterdiler. Birinci basımda diğer bütün deformasyonlar oluştuğu için ikinci basımda sadece elastik deformasyon ortaya çıkacaktır.

Birinci basımda elde edilen basım eğrisinde $(A_1 + B_1)$ yüzey alanı tablet tarafından plastik ve elastik deformasyonlar şeklinde yapılan işi (ya da harcanan enerjiyi) göstermektedir. Tablet haline getirilen madde sadece plastik özellik gösteriyorsa üst zımba basım sonrasında mühreden çıkarken, tabletin genişlemesinden kaynaklanan herhangi bir karşı koyma kuvveti ile karşılaşmaz. Bu durumda (B_1) yüzey alanı sıfırdır. Tablet haline getirilen maddenin plastik özelliği yanında kısmen veya tamamen elastik özelliğe sahip olması durumunda ise, maddenin bu özelliğinden dolayı tablet basım sonrası genişler ve üst zımba üzerinde karşı koyma kuvveti doğurur. Dolayısıyla B_1 yüzey alanı tablet haline getirilen maddenin elastik deformasyonu için yapılan işi yaklaşık olarak ifade etmektedir.

Elastik özelliğe sahip maddeleir basıldıktan sonra genişlemelerinin tamamlanması zaman alabildiğinden, elastik deformasyon için yapılan işin kesin ölçülmesi birinci basımda mümkün olmayabilir. Bu durumda basılmış tabletin ikinci kez basılması gerekebilir. İkinci basımda sadece elastik deformasyon sözkonusu olduğundan yapılan iş (B_2) yüzey alanıyla belirtilmiş olup bu iş elastik deformasyon için harcanmıştır. Plastik deformasyon için gerekli iş ise :

$$E_p = (A_1 + B_1) - B_2$$

De BLAEY ve POLDERMAN (21) tablet basımında üst zımba tarafından yapılan işin;

— mührü içindeki toz veya granüle partiküllerinin hafifçe basılarak boşlukların doldurulması,

— partiküllerarası ve partiküllerle mühreyi yüzeyi arasındaki sürtünme,

— elastik ve plastik deformasyon için kullanıldığını göz önüne alarak tablet basımı için gerekli net işi veya bunun eşdeğeri net enerjiyi saptayabilmek için aşağıdaki eşitliklerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

$$\left[\begin{array}{l} \text{Tablet basımı için} \\ \text{gerekli enerji} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{l} \text{Harcanan} \\ \text{toplam enerji} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{Sürtünmeden dolayı} \\ \text{kaybolan enerji} \end{array} \right]$$

$$\frac{D_m}{D_s} \int L P F_1 dD = \frac{D_m}{D_s} \int U P F_1 dD - \frac{D_m}{D_s} \int (U P F_1 - L P F_1) dD \quad (1. \text{ basım})$$

$$\int_{D_s}^{D_m} LPF_2 \cdot dD = \int_{D_s}^{D_m} UPF_2 \cdot dD -$$

$$\int_{D_s}^{D_m} (UPF_2 - LPF_2) dD \quad (2. \text{ basım})$$

buradan tablet basımı için harcanan net enerji (W_{net});

$$W_{net} = \int_{D_s}^{D_m} (LPF_1 - LPF_2) dD \text{ den}$$

hesaplanır. Eşitliklerde 1 ve 2 rakamları 1. ve 2. basımı; UPF üst zımba tarafından uygulanan, LPF alt zımbaya iletilen kuvveti; D_s tablet basımı başlangıcında, D_m ise basım sonunda alt zımbanın mühreye giriş derinliklerini göstermek-

tedir.

DURR ve ark. (22) ise tablet basım enerjilerini (Şekil 7);

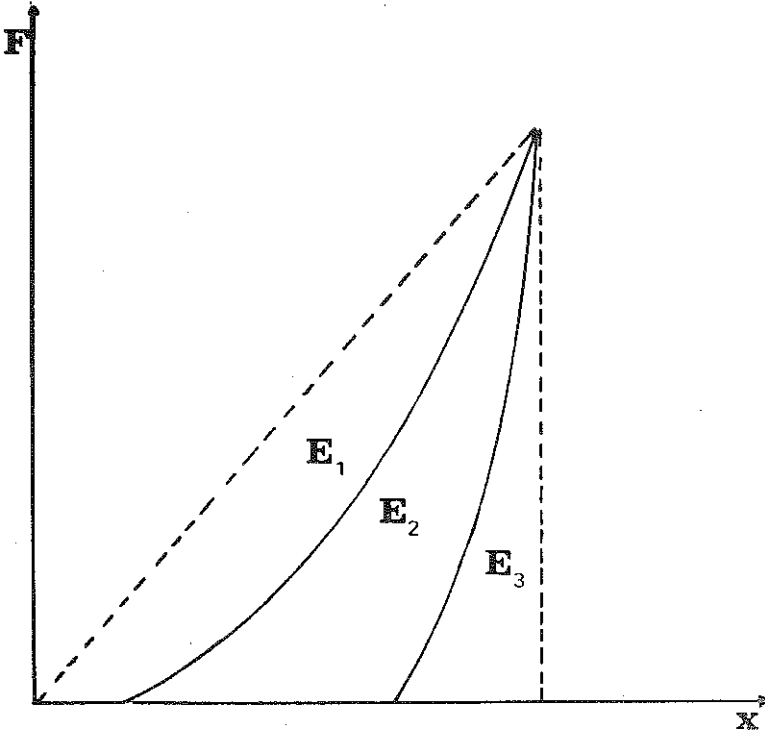
E_1 : basınç artışı esnasında partiküller arası sürtünmeden dolayı kaybolan enerji,

E_2 : reel olarak tablet basımı için harcanan enerji,

E_3 : Elastik deformasyondan dolayı kaybolan enerji olmak üzere tanımlanmışlardır.

Bir maddenin kolaylıkla tablet haline getirilebilmesi için (E_1) mümkün olduğu kadar düşük ve

$$\left(\frac{E_2 + E_3}{E_1} \right) \text{ oranı ise mümkün ol-$$



Şekil 7. Tablet Basım Enerjileri

duğu kadar büyük olmalıdır. Diğer yandan elastik deformasyonlar için harcanan enerjide (E_2) düşük veya (E_2/E_3) oranı büyük olmalıdır.

Ayrıca son zamanlarda tablet basım enerjilerinden yararlanarak tablet formülasyonlarının optimizasyonu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (23, 24, 25). Bu konu derlemenin kapsamı dışında bırakılmış olup derlememizin ikinci ve üçüncü kısımlarında tabletlerin mekanik direnci, bu dirence etki eden faktörler ile tablet basım fiziği çalışmalarında kullanılan aletlerin ayrıntılı tanıtımı ve çalışma yöntemleri üzerinde durulacaktır.

Son bölümde ise genel bir yorum yapıldıktan sonra pratik çalışmalarda yararlı olabilecek sonuçlara gidilmeye çalışılacaktır.

(Geliş Tarihi : 28.2.1984)

KAYNAKLAR

1. Shotton, E., «The Compression of Powders», *Pharm. Ind.*, 34, 256-262, 1972.
2. Shotton, E., Hersey, J.A., Wray, P.E., «Compaction and Compression», Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (ed.) *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* Lea-Febiger, Philadelphia, 1976.
3. Shaxby, J.H., Evans, J.C., «On the Properties of Powders. The Variation of Pressure With Depth in Columns of Powders», *Trans. Faraday Soc.*, 19, 60-71, 1923.
4. Unckel, H., «Vorgänge beim Pressen von Metallpulvern», *Arch. Eisenhüttenw.*, 18, 161-167, 1945.
5. Higuchi, T., Nelson, E., Buss, L.W., «The Physics of Tablet Compression. III. Design and Construction of an Instrumented Tableting Machine», *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 344-348, 1954.
6. Nelson, E., Naqvi, S.M., Busse, L.W., Higuchi, T., «The Physics of Tablet Compression. IV. Relationship of Ejection and Upper and Lower Punch Forces During Compression Process : Application of Measurements to Comparison of Tablet Lubricants», *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 596-602, 1954.
7. Train D., «An Investigation into the Compaction of Powders», *J. Pharm. Pharmac.*, 8, 745-760, 1956.
8. Train, D., «Transmission of Forces Through a Powder Mass During The Process of Pelleting», *Trans. Instn. Chem. Engrs.*, 35, 258-266, 1957.
9. Walker, E.E., «The Properties of Powders. Part VI. The Compressibility of Powders», *Trans. Faraday Soc.*, 19, 73-82, 1923.
10. Bal'shin, M.Y., *Vestnik Metalloprom.*, 18, 124-137, 1938.
11. Heckel, R.W., «Density-Pressure Relationships in Powder Compaction», *Trans. Metall. Soc. of AIME.*, 221, 671-675, 1961.

12. Heckel, R.W., «An analysis of Powder Compaction Phenomena», *Trans. Metall. Soc. of AIME.*, 221, 1001-1008, 1961.
13. Humbert - Droz, P., Mordier, D., Doelker, E., «Méthode Rapide de Détermination du Comportement à la Compression pour des Etudes de préformulation», *Pharm. Acta Helv.*, 58, 1983 (Baskida).
14. Doelker, E., «Physique de la Compression. Intérêt et Limite des Machines Instrumentées pour l'Optimisation de la Formulation», *Pharm. Acta Helv.*, 53, 182-188, 1978.
15. Humbert - Droz, «Analyse des Caractéristiques de Compression des Substances Médicamenteuses en Relation avec le Phénomène de Dissolution», Thèse de doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques. Thèse No : 2044, Université de Genève, Département de Pharmacie Galénique, Genève, 1982.
16. RUMPF (H), «Grundlagen und Methoden den Granulierens», *Chemie Ingenieur Technik.*, 30, 144-158, 1958.
17. Roland, M., «La Physique de la Compression dans la Fabrication des Comprimés Pharmaceutiques», *Prod. et Prob. Pharm.*, 21, 70-82, 1966.
18. Rees J.E., «Time - Dependent Deformation, Its Significance in Pharmaceutical Tablet Compaction», *Recueil des Conférences du Vingt et Unième Colloque de Pharmacie Industrielle*, 47-64, Gent, 1982.
19. Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., «Determination of Energy Expenditure in the Tablet Compression Process», *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44, 223-225, 1955.
20. Deblaey, C.J., Polderman, J., «Compression of Pharmaceuticals, I-Quantitative Interpretation of Force - Displacement Curves», *Pharm. Weekbl.*, 105, 241-250, 1970.
21. Deblaey, C.J., Polderman, J., «Compression of Pharmaceuticals II-Registration and Determination of Force-Displacement Curves, Using a Small Digital Computer», *Pharm. Weekbl.*, 106, 57-65, 1971.
22. Dürr, M., Hanssen, D., Harwalik, H., «Kennzahlen zur Beurteilung der Verpressbarkeit von Pulvern und Granulaten. Energiemessungen mit Hilfe von Druck - Weg - Diagrammen», *Pharm. Ind.*, 34, 905-911, 1972.
23. Guyot, J.C., Delacourte, A., Devise, B., Traisnel, M., «Optimisation en technologie de compression», *Labo - Pharma*, 25, 209-214, 1977.
24. Schwartz, J.B., Flamholz, J.R., Press, R.H., «Computer Optimization of Pharmaceutical Formulations», *J. Pharm. Sci.*, 62, 1165-1170, 1973.
25. Fessi, H., Marty, J.P., Puisieux, F., Carstensen, J.T., «Energy Relations in Compression of Polymeric Materials and Granulations», *J. Pharm. Sci.*, 70, 1005-1007, 1981.