

*Bilimsel Arařtırmalar*

# Direkt Basımda Tablet Basım Enerjilerinden Yararlanılarak Yardımcı Madde Seçimi

Yılmaz ÇAPAN (\*)

**Özet :** Bu çalışmada az sayıda tablet basım dinamiği ölçümleriy- le bir yardımcı maddenin basılabilme yeteneğinin saptanabileceği göste- rilmektedir. Daha sonra, tablet sertliği ile tablet formasyonu için har- canan gerçek enerji arasındaki ilişkiden yararlanılarak direkt olarak basılabilen bazı yardımcı maddelerin seçiminin ve sıralamasının nasıl yapılacağı belirtilmektedir. Deney bulgularının ışığı altında, istenen amaca en uygun yardımcı madde Avicel pH 102'dir.

## LE CHOIX DES EXCIPIENTS EN COMPRESSION DIRECTE A L'AIDE DES ENERGIES DE COMPRESSION

**Résumé :** Dans cette étude, on montre qu'un petit nombre d'essais de la dynamique de la compression suffit pour prévoir de manière satisfaisante le comportement d'un produit destiné à la compression directe. On classe ensuite les différents excipients habituellement utilisés en compression directe d'après la relation entre la dureté et l'énergie réellement utilisée pour la formation du comprimé. D'après les études expérimentaux, l'Avicel pH 102 est le meilleur excipient pour les objectifs fixés.

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

## GİRİŞ

Direkt basımla gerçekleştirilen bir formülasyonda yardımcı madde seçimi yapılırken öncelikle;

— kapak atma, ortadan ikiye ayrılma, zimbalara yapışma gibi sorunların ortaya çıkmayacağı bir tablet basımının sağlanması,

— ufalanmaya ve aşınmaya dayanıklı yeterli mekanik serliği gösterecek tabletlerin elde edilmesi,

— etken madde oranı ve tabletin ağırlık sapmasının istenen farmakope standartlarına uyması,

— elde edilen tabletlerin arzu edilen biyoyararlanımı sağlaması için yeterli çözünme hızına sahip olması istenir.

Yukarda belirtilen amaçlardan biyoyararlanım dışında kalanların gerçekleştirilebilmesi, direkt basımda, genellikle yardımcı maddelerin akışkanlık özelliğine ve basım esnasındaki davranışlarına bağlıdır. Bu davranışın incelenmesi elektronik donanımlı tablet makineleri yardımıyla tablet basım fiziği çalışmaları yapılarak saptanır. İlk defa 1954 yılından başlayarak HIGUCHI ve arkadaşları (1), alt ve üst zimbalarına basım kuvvetlerini ölçmeye yarayan elektronik detektörler (=strain gauges, jauges de contrainte) yerleştirilmiş eksantrik tablet makinası ve osiloskop kullanarak, basım esnasında kuvvetlerin değişimini, iletimini, dağılımını incelediler ve (R) kaydırıcı indisini tanımladılar.

LEWIS ve SHOTTON ise (2, 3), yaptıkları çalışmalarda partikül büyüklüğü ile uygulanan basıncın, tabletlerin sertliği üzerindeki etkisini incelediler. Alt zimbaya iletilen kuvvetin, üst zimba tarafından uygulanan kuvvete oranı olan (R) kaydırıcı indisinin yeteri kadar hassas olmadığını, sadece kaydırıcılar arasında kaba bir sınıflandırma yaptığını gösterdiler.

Tablet basım enerjileriyle ilgili çalışmalar NELSON tarafından başlatıldı (4). Söz konusu çalışmada da basım için gerekli enerji (W)

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

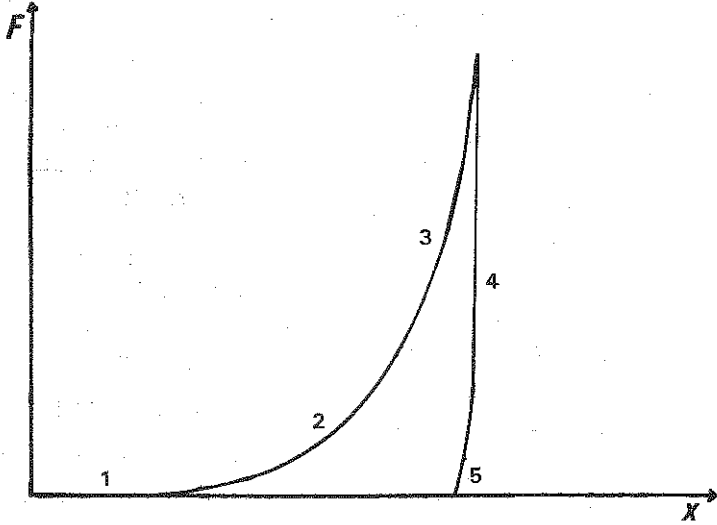
formülünden hesaplandı. Formüldeki (F) üst zimba tarafından uygulanan basım kuvveti, (x) ise bu zimbanın mühreye (=die, =chamb) de de compression) giriş derinliğini göstermektedir.

FÜHRER (5, 6), uygulanan basım kuvveti (F) ile üst zimba giriş derinliği (x) integralinin ( $\int F \cdot dx$ ) basım eğrisinin alanına eşdeğer olduğunu ortaya koydu.

Bir basım eğrisi incelendiğinde basımın beş aşamada gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 1). Birinci aşamada partiküllerin düzenli bir şekilde yığıldığı; ikinci aşamada bu partiküllerin uygulanan kuvvete direnç gösterdiği, plastik deformasyon ve partiküllerin kendi arasında yeniden parçalandığı görülmektedir. Üçüncü aşamada ise parçalanmış partiküller arasında bağların yeniden oluşmasıyla üst zimbanın uy-

guladığı basım kuvveti en üst düzeye çıkmaktadır. Bunu izleyen dördüncü aşamada, uygulanan ba-

sım kuvveti ortadan kalkmakta ve son aşamada elastik deformasyon görülmektedir (7, 8).



Şekil 1. Kompresyon Eğrisi Üzerinde Kompresyon Aşamalarının Şematik Olarak Gösterilmesi

DE BLAËY ve POLDERMAN (9, 10), basılan tableti yeniden mühreyi koymak suretiyle ikinci bir basım uygulayarak, elastik deformasyon ve partiküller arası sürtünme için harcanan enerjileri kantitatif olarak saptadılar. Harcanan toplam enerjiden bu iki enerjinin toplamını çıkararak, tablet formasyonu için gerekli gerçek enerjiyi hesapladılar.

DÜRR (11), çalışmalarında basım enerjilerini :

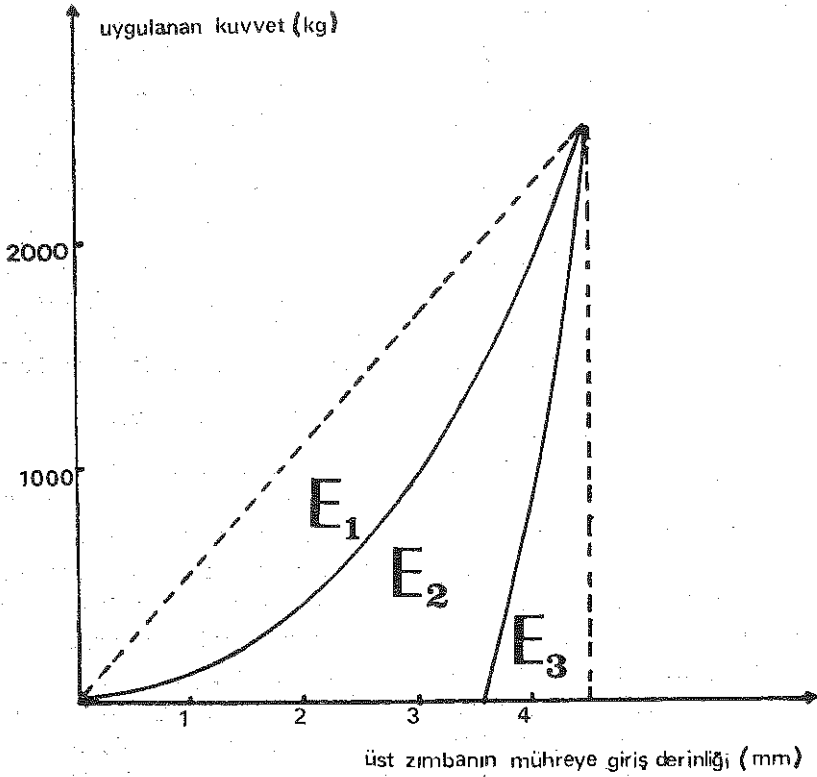
— üst zimba tarafından uygulanan basımın artmasına paralel olarak partiküller arası sürtünmeden dolayı kaybolan  $E_1$  enerjisi,

— tablet formasyonu için kullanılan gerçek enerji ( $E_2$ ),

— elastik deformasyondan dolayı kaybolan  $E_3$  enerjisi şeklinde gösterdi (Şekil 2).

STAMM ve MATHIS ise (12, 13), tablet basım fiziği çalışmalarında ölçülebilen parametreler yardımıyla direkt basımda kullanılan yardımcı maddeleri sınıflandırdılar.

Bu çalışmada tablet formasyonu için gerekli gerçek enerji ile tablet sertliği arasındaki ilişki esas alınarak, tabletin uygun sertlikte ve en az enerji harcanarak basılabilmesi için, teknolojik yönden yardımcı madde seçimi üzerinde durulacaktır.



Şekil 2. DURR'e Göre Kompresyon Enerjileri  $E_1$ ; sürtünmeden dolayı kaybolan enerji,  $E_2$ ; tablet formasyonu için kullanılan reel enerji,  $E_3$ ; elastik deformasyondan dolayı kaybolan enerji

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Kullanılan yardımcı maddeler

- Laktoz U.S.P. XX (Fast Flo, Foremost-Foods Company)
- Mikrokristal selüloz (Avicel pH 102, FMC)
- Amorf selüloz (Elcema C 250, Degussa)
- Nebülize malto-dekstroz (Emdex, Edward Mendell)
- Polivinil klorür (Pevikon PE 737 P, Kemanord)
- Polivinil pirolidon (Kollidon K 25, Basf)

- Şeker USP XIX (Di-Pac, Amstar; sucre cd 1 ve cd 2, Seppic)

### Tablet basımında ve kontrolünde kullanılan gereçler

- Turbula toz karıştırıcısı,
- Frogerais OA eksantrik tablet makinası,
- alt ve üst zımbalara yerleştirilmiş kuvvet ölçmeğe yarayan elektronik detektörler (Philips PR-983 3K/03 FE),
- detektörlerin bağlandığı Wheatstone köprüleri (Philips PR 9307).

— üst zımbanın mühreye giriş derinliğini ölçen indüksiyon kaptörü (=displacement transducer, = capteur à induction) (Philips LD 5006M),

— indüksiyon kaptörü ve köprülerden alınan sinyallerin bir yandan görüntülenebilmesi için katodik osiloskop (Philips PR 3200), diğer yandan ölçülen parametrelerin depolanıp değerlendirilmesi için bilgisayar (MINC LSI II/02),

— Heberlein sertlik aleti,

— Çap ve kalınlık ölçümü için verniyeli kumpas.

#### Tabletlerin hazırlanması

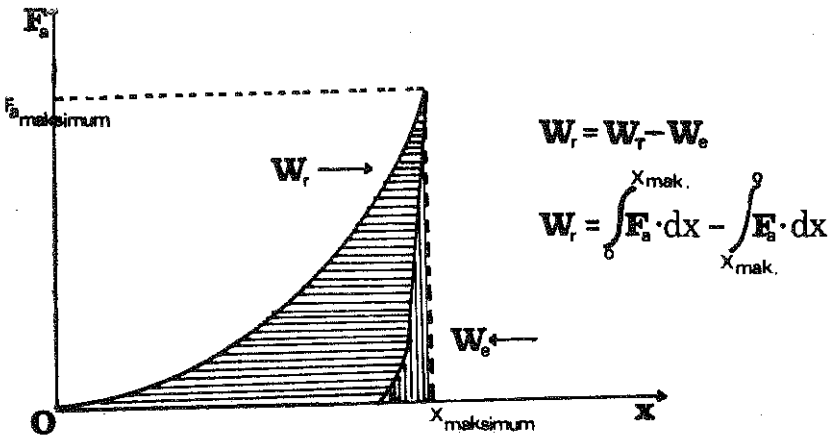
Öncelikle yardımcı maddelere % 1 oranında kaydırıcı olarak mag. nesyum stearat ilave edildi. Bu işlem magnezyum stearat üzerine yardımcı maddenin 1/3'lük kısımlar halinde ilave edildiği ve her seferinde 5 dakika karıştırıldığı ardarda karıştırma tekniği kullanıla-

rak gerçekleştirildi (14).

Tabletler 1,128 cm çapında düz zimbalar kullanılarak eksantrik tablet makinasında, endüstriyel üretim hızında (7500 tablet/saat) basıldı. Basım esnasında üçer milisaniye aralıklarla alınan sinyaller, SI (Système Internationale)'ye çevrilerek bilgisayarın belleğinde depo edildi. Herbir yardımcı madde için farklı basım kuvvetleri uygulandı.

#### Verilerin Sağlanması

Basım esnasında; üst zımba tarafından uygulanan kuvvet ( $F_a$ ), alt zımbaya iletilen kuvvet ( $F_b$ ), üst zımbanın mühreye giriş derinliği ( $x$ ), kaydırıcı indisi ( $R$ ), üst zımbanın uyguladığı toplam enerji ( $W_T$ ) tablet formasyonu için harcanan gerçek enerji ( $W_r$ ) ve elastik deformasyondan dolayı kaybolan ( $W_e$ ) enerjisi (Şekil 3) ölçüldü (15).



Şekil 3. Üst Zimba Düzeyinde Kompresyon Enerjileri (20)  
 $W_T$ ; üst zimba tarafından uygulanan toplam enerji,  
 $W_r$ ; tablet formasyonu için harcanan reel enerji,  
 $W_e$ ; elastik deformasyondan dolayı kaybolan enerji)

Ayrıca basılan tabletler üzerinde beklenmeden her seferinde ağırlık, çap, kalınlık, sertlik (Fo) kontrolleri 10 tablettan hareketle yapıldı.

#### Verilerin değerlendirilmesi :

Her yardımcı madde için elde edilen veriler üzerinde harcanan gerçek enerji (Wr) nin fonksiyonu olarak tablet sertliği (Fo) incelendi ve

$$F_o = f(W_r) + \text{Sabite}$$

doğru denklemi elde edildi. Bu denklemden 78,48 N (=8 kg) sertlikte tablet basılabilmesi için (Wr) enerjileri hesaplandı. Yardımcı maddeler bu enerji kriter alınarak teknolojik özellikleri açısından sıralandı.

### BULGULAR

Çalışılan her yardımcı madde için, Tablo 1'de Avicel pH 102 ile ilgili olarak gösterildiği şekilde deney bulguları elde edildikten sonra, bunlardan yararlanılarak yardımcı maddelerle aynı sertlikte tablet formasyonu için harcanan gerçek enerjinin enterpolasyonla hesaplanan değerleri ve  $F_o = f(W_r)$  regresyon denklemleri Tablo 2'de verilmiştir. Regresyon denklemleri için, korelasyon katsayısı önem kontrolü ve doğrusallıktan ayrılış önem kontrolü yapılmıştır. Korelasyon katsayısı önemli ( $P < 0,05$ ), doğrusallıktan ayrılış önemsiz ( $P > 0,05$ ) bulunmuştur.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Tablet formülasyonu için gerekli veriler basım esnasında ve basımdan sonra tabletler üzerinde yapılan ölçümlerle (porozite, spesifik yüzey alanı, sertlik, dağılma süresi, dissolüsyon hızı, ağırlık, kalınlık v.s.) elde edilir.

Basım esnasında ölçülen kuvvetler (Fa), (Fb) erişilen maksimum değerleri göstermekte olup, basımın başlangıcından bu değerlere erişinceye kadarki kuvvet değişimlerini, dolayısıyla basım olayının tümünü yansıtmamaktadır (16). İşte bu nedenledirki, değerlendirmede basım kuvvetleri yerine kriter olarak basım enerjileri seçilmiştir. Basım enerjileri kompresyonun başlangıcından tabletin mühreden çıkarılmasına kadar geçen basım olayını bütünüyle kapsamaktadır (16, 17, 18).

Diğer yandan tabletlerin sertliği; drajeleme, ambalajlama, taşıma ve saklanmaya karşı direnci gösteren mekanik bir özelliktir.

Bu nedenle çalışmada yardımcı madde seçiminde basılabilirlik yetenekleri (=comprimability, =aptitude à la compression) yani kuvvet altında sıkışabilme (=compressible) ve alt zimba tarafından mühreden çıkarıldıktan sonra sıkıştırılmış halini koruyabilme (=comprimable) özelliği gözönünde tutularak sıralamaya gidilmiştir. Belirli bir sertlikte 78,48 N (=8 kg) tablet basımında formasyon için en az gerçek enerji harcanan, en iyi yar-

**Tablo 1. Avicel pH 102 + % 1 Magnezyum Stearat Karışımının Kompresyon Fiziği Bulguları**

(Sx : standart hata, V : varyasyon katsayısı, çap ve kalınlık için verilen değerler 10 değer ortalamasıdır)

Kompresyon kuvvetleri				Kompresyon enerjileri			Fiziksel kontroller								
X (cm)	Fa (kN)	Fb (kN)	R	Wr (J)	Wr (J)	We (J)	Sertlik Fo (N)			Ağırlık (g)			Çap (cm)	Kalınlık (cm)	
							$\bar{X}$	V	Sx	$\bar{X}$	V	Sx			
0,600	0,98	0,63	0,64	2,50	2,35	0,15	49,98	0,446	0,070	0,317	1,059	$1,06 \times 10^{-3}$	1,136	0,400	
0,623	1,17	0,78	0,66	3,02	2,84	0,18	70,63	0,632	0,141	0,317	0,176	$1,76 \times 10^{-4}$	1,135	0,376	
0,686	2,19	1,56	0,71	5,03	4,90	0,13	117,72	0,178	0,066	0,317	0,359	$3,6 \times 10^{-4}$	1,135	0,310	
0,713	3,13	2,27	0,72	6,66	6,51	0,15	156,96	0,200	0,099	0,319	0,379	$3,8 \times 10^{-4}$	1,135	0,282	
0,739	4,98	3,57	0,71	9,37	9,19	0,18	290,37	0,307	0,282	0,319	0,341	$3,4 \times 10^{-4}$	1,135	0,254	

Tablo 2. % 1 Oranında Magnezyum Stearat İlave Edilen Yardımcı Maddelerin Basılabilirlik (= Comprimité, = Comprimitability) Yeteneklerine Göre Sıralanması

Madde	(73,48) N'luk sertlikte tablet basımı için gerekli Wr enerjisi (J)	Wr nin fonksiyonu olarak Fo'in regresyon denklemi $F_o = f(Wr)$
Avicel pH 102	3,33	$F_o = 24,28 Wr - 2,39$ $r = 0,9983$
Pevikon PE 737 P	5,20	$F_o = 26,76 Wr - 60,76$ $r = 0,9947$
Emdex	8,50	$F_o = 8,46 Wr + 6,52$ $r = 0,9932$
Lactose Fast Flo	10,32	$F_o = 10,69 Wr - 31,97$ $r = 0,9865$
Di Pac	11,69	$F_o = 8,37 Wr - 19,45$ $r = 0,9942$
Elcema G250	14,98	$F_o = 5,54 Wr - 4,60$ $r = 0,9976$
Sucrc cd 2	26,91	$F_o = 3,89 Wr - 26,32$ $r = 0,9891$
Sucrc cd 1	33,29	$F_o = 2,39 Wr - 1,22$ $r = 0,9805$
Kollidon K25	34,03	$F_o = 3,03 Wr - 27,73$ $r = 0,9812$



dimci madde olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1'de Avicel pH 102 için elde edilen bulgular :

— üst zımbanın mühreye giriş derinliğinin fonksiyonu olarak basım kuvvetlerinin ve enerjilerinin arttığını,

— ağırlık sapmasının farmakopelerde belirtilen sınırlar arasında, ihmal edilebilecek düzeyde kaldığını; dolayısıyla karışımın basım esnasında akışkanlığının çok iyi olduğunu,

— uygulanan her basım kuvveti için sertlik sapmasında çok düşük olduğunu, kuvvetlerin tablet içinde homojen olarak dağıldığını,

— sertlik gibi tablet kalınlığında uygulanan kuvvetin fonksiyon olarak değiştiğini göstermektedir.

Benzeri tablolar, üzerinde çalışılan bütün yardımcı maddeler için düzenlenmiş olup yukarıda belirtilen gözlemler bunlar içinde geçerlidir.

Tablo 2'de 78,48 N (=8 kg) sertlikte tablet basımında formasyon için harcanan gerçek enerjiler ve (Wr) ile (Fo) arasındaki regresyon denklemleri gösterilmiştir. Tablo 2'deki değerler, yardımcı maddelerin basılabilirlik yeteneklerinin birbirinden çok farklı olduğunu örneğin, Avicel pH 102'nin basılabilirlik yeteneğinin sucre cd 2 ve cd 1'den çok iyi olduğunu, kollidon K25'in direkt basımının ise çok zor oldu-

ğu görülmektedir. Aynı kimyasal yapıdaki maddeler arasında da büyük fark olduğu gözlenmektedir. Avicel pH 102 ile Elcema G250 ve Di Pac ile Sucre cd 2 ve cd 1 arasında aynı sertlikte tablet basılabilmesi için harcanan gerçek enerjiler çok farklıdır. Avicel pH 102 için 78,48 N sertlikte tablet basımı için 3,33 J harcandığı halde, Elcema G250 için bu değ. 14,98 J'dür. Bu farklılık, bir derceye kadar, aynı kimyasal yapıya sahip maddelerin farklı makroskopik özellikler (kristal büyüklüğü, amorf kısımlarından küçük kristallerin birleşerek aglomeraş oluşturması, partikül büyüklüğü v.s.) göstermesiyle açıklanabilir. Makroskopik farklılıklar konuya daha net açıklama getirebilmek açısından tam olarak yeterli değildir. Bu nedenle kristal yapı, kristal yüzeyi (=crystallinité) gibi moleküler düzeyde çalışmalar yapılmalıdır (13). Moleküler kristal yapı çalışmaları bu araştırmanın kapsamı dışında tutulmuştur.

FEEL ve NEWTON (19), kırılmaya karşı direnç (tabletin çapsal direnci/tabletin yanal alanı) ile formasyon enerjisi (Wr) arasındaki ilişkiyi yararlanarak β-anhidrlaktoz, α-anhidrlaktoz ve -monohidrat laktoz arasında basılabilirlik yeteneğinin farklı olduğunu österdiler. STAMM ve MATHIS ise (12), direkt basımda kullanılan yardımcı maddeler üzerinde basım kuvveti tablet sertliği arasındaki ilişkiyi incelediler ve fiat faktöründe gözönünde tutarak yardımcı maddeleri sıraladılar.

Yukarda belirtildiği üzere basım kuvveti yerine, basım olayını bütünüyle ifade eden tablet formasyonu için harcanan gerçeğe nerji (Wr)'nin kullanılması daha uygun olacaktır. Yardımcı maddeler (Wr) ile, tablet sertliği arasındaki lineer ilişkiden yararlanılarak basılabilirlik yeteneklerine göre sıralanmıştır. Bu sıralama STAMM ve MATHIS'in (13) deney bulgularıyla da tutarlıdır. Adı geçen araştırma sonuçlarının tek farkı Elcema G250, Em-dex ile yaklaşım aynı sıradadır.

Sonuç olarak bu çalışmada verilen yöntem yardımıyla uygun yardımcı madde seçimi yapılabileceği görülmektedir.

#### Teşekkür

Bu çalışmanın yapıldığı Lille II Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Departmanı başkanı Prof. Dr. Michel Traisnel ve bütün çalışma arkadaşlarıma ayrıca gerekli nümeleri ücretsiz sağlayan firmalara teşekkürü bir borç bilirim.

(Geliş Tarihi : 5.12.1983)

#### KAYNAKLAR

1. Higuchi, T., Nelson, E., Busse, L.W., «The Physics of Tablet Compression. III-Desing and Construction of an Instrumented Tableting Machine», *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 344-348, 1959.
2. Lewis, C.J., Shotton, E., «Some Studies of Friction and Lubri-cation Using an Instrumented Tablet Machine», *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, Suppl., 71S-81S, 1965.
3. Lewis, C.J., Shotton, E., «A comparison of Tablet Lubri-cant Efficiencies for a Sucrose Granulation Using an Instru-mented Tablet Machine», *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, Suppl., 82S-86S, 1965.
4. Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T., «Determination of Energy Expenditure in the Tablet Compresion Process», *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 44, 223-225, 1955.
5. Führer, C., «Über den Druck-verlauf bei der Tablettierung II. Mitterlung Untersuchungen über die Verdichtung Charac-teristics an Rund laufer Tablet-ten-pressen», *Pharm. Ind.*, 25, 674-678, 1963.
6. Führer, C., Bayraktar - Algen, G., Schmidt, M., «Unter-suchungen von Kraft Weg Diagrammen bei der Tabletti-erung von Pulvermischungen», *Acta. Pharm. Tech.*, 23, 215-224, 1977.
7. Boniface, M., Boniface, B., De-lacourt - Thibaut, A., Devise, B., Guyot, J.C., Traisnel, M., «Formulation des comprimés à l'aide d'une chaine d'exten-siometrie. III. Etude mathéma-tique et graphique des cycles de compression», *J. Pharm. Belg.*, 30, 39-58, 1975.

8. Roblot, L., Duchéne, D., «La lubrification», *Labo - Pharma, Probl. Tech.*, 31, 17-27, 1983.
9. Deblaey, C.J., Polderman, J., «Compression of pharmaceuticals. I. Quantitative interpretation of force - displacement curves», *Pharm. Weekbl.*, 105, 241-250, 1970.
10. Deblaey, C.J., Weekers - Andersan, A.B., Polderman, J. «Compression of Pharmaceuticals. IV. Formulation Development of a New Compound with the Aid of Quantitative Force-Displacement Measurements», *Pharm. Weekbl.*, 106, 893-903, 1971.
11. Dürr, M., Hanssen, D., Harwalik, H., «Kennzahlen zur Beurteilung der Verpressbarkeit von Pulvern und Granulaten. Energiemessungen mit Hilfe von Druck - Weg - Diagramme», *Pharm. Ind.*, 34, 905-911, 1972.
12. Stamm, A., Mathis, C., «Les excipients pour compression directe. Prévision du comportement à la compression. Etude des propriétés des comprimés», *Sci. Techn. Pharm.*, 6, 65-85, 1977.
13. Stamm, A., «Excipients modernes pour comprimés. Avantages, problèmes et perspectives», *Sci. Techn. Pharm.*, 9, 471-491, 1980.
14. Merle, C., «Contribution à l'étude et à l'élimination de l'électricité statique en technologie des poudres», «Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille-France, 1975.
15. Bleuse, P., Marais, B., Lefrant-Tiry, A., Guyot, J. C., Delacourt - Thibaut, A., «Utilisation d'un système informatique pour la formulation technologique des comprimés», *Innov. Tech. Biol. Méd.*, 3, 211-222, 1982.
16. 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.
17. 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.
18. Marshall, K., «The Instrumented Tablet Machine as an Aid in Solving Tableting Problems», *Recueil des conférences du vingt et unième colloque de Pharmacie Industrielle*, 15-46, 1982, Gent - Belgique.
19. Feel, J. T., Newton, J. M., «Assessment of Compression Characteristics of Powders», *J. Pharm. Sci.*, 60, 1428 - 1429, 1971.
20. Çapan, Y., «Elaboration de critères d'optimisation dans la fabrication de comprimés pharmaceutiques» *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille-France, 1978.*