

Tabletler ve Tablet Basımına Etki Eden Kuvvetlerin Belirlenmesinde Kullanılabilecek Bazı Yeni Eşitlikler

Mekin Doğa Halaçoğlu, Timuçin Uğurlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Timuçin Uğurlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34668, Haydarpaşa, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: tugurlu@marmara.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 28 Nisan 2015 / April 28, 2015

ÖZET

Tabletler ve tablet basımına etki eden kuvvetlerin belirlenmesinde kullanılabilecek bazı yeni eşitlikler

Tabletler ilaç endüstrisinde en çok kullanılan farmasötik dozaj şekilleridir. Katı dozaj şekilleri sınıfına girerler. Yaygın olarak üretilmesi ve kullanılması avantajlarından dolayıdır. Uygun bir yardımcı madde ve bu yardımcı maddelerin formülasyon içindeki seviyelerinin seçimi başarılı bir üretim için çok önemlidir. Tablet formülasyonu için gerekli olan yardımcı madde sınıflarından biri ise kaydırıcıdır. Son ürünün spesifikasyonlarının belirlenmesi ve basım performansının iyileştirmesi nedeniyle oldukça önemli yardımcı maddelerdir. Kaydırıcılar lubrikant ve glidant özelliklerde olmalıdır. İdeal bir kaydırıcı toz ve tablet basım makinasının tüm aksamaları arasındaki sürtünme kuvvetini azaltma yeteneğine sahip olmalıdır. Kaydırıcılar, formülasyona ilave edildiklerinde, toz partikülleri etrafında tabaka oluşturmaktadır. Bu tabaka tabletlerin daha az deformasyona uğramasına neden olmaktadır. Lubrikantların tabletin mekanik özellikleri üzerine etkisi bağlanma mekanizması ile yakından ilgilidir. Tablet basım kuvvetini ölçmek amacıyla tablet presleri, zımba üzerinde oluşan kuvvetin, tablet presinin diğer aksamalarına aktarılması prensibi göz önünde bulundurularak enstrümanite edilirler. Tablet basım makinası enstrümantasyonu sonrasında gerilme kuvveti, kohezyon indeksi, lubrikant etkinliği ve iletim oranı gibi verilerle lubrikant etkinliği değerlendirilir.

Anahtar sözcükler: Tablet, lubrikant, tablet basım makinası enstrümantasyonu, lubrikant etkinliği, kohezyon indeksi

ABSTRACT

Tablets and some equations for determination of forces affecting tablet compaction

Tablet is the most common pharmaceutical dosage form in drug industry. It is classified as a solid dosage form. Due to its advantage, it is widely produced and used. Excipient type and level are very important for tablet formulation. Presence of a lubricant in a tablet formulation is necessary for production. Lubricants determine the specification of the final product and improve tablet performance. Lubricants also show glidant effects. During tablet production, the frictional forces between the compression machine components must be reduced with the use of an ideal lubricant. By adding a lubricant to the formulation, a layer is built around each powder particle which causes lesser tablet deformation. The effect of the lubricants on tablet's mechanical property is related to their binding mechanism. The principle of tablet press instrumentation is to measure the forces on the dies and those transferred from the dies to other components of the press. Lubricant activity of the excipients can be evaluated using the formulated data that include tensile strength, cohesion index, lubricant effectiveness and transmission ratio.

Key words: Tablet, lubricant, tablet press instrumentation, lubricant effectiveness, cohesion index

GİRİŞ

Tablet

Tablet teriminin kökeni Latince'de 'tabuleta' kelimesinden gelir. Tabletlerin Latince adı ise üretim teknolojisindeki basım işleminden dolayı 'compressi'dir. Bu kavramsal bağlantı günümüzde farmakopelerde tabletler sınıfının altında farklı yöntemlerle elde edilen tabletlerin olması nedeniyle açık ve yeterli değildir (1). Etkin maddenin çeşitli yardımcı maddeler ile karıştırılıp basınç uygulamaya hazır hale getirilmesi ve belirli özellikteki cihazlar ile basınç uygulanarak

istenilen amaca uygun özelliklerde, şekilde ve boyutta sıkıştırılarak toz kütlesi haline getirilmiş ürüne de "tablet" denir (2). Tablet boyutu ve şekli, tablet basımı sırasında makineye ait mührü ve zımba çeşidi ile ilişkilidir (3,4). Tabletler farmasötik teknolojide katı dozaj şekilleri sınıfına girer. Oral yol ile alınan katı dozaj şekilleri sınıflandırıldığında tablet ve kapsüller en sık kullanılan dozaj şekilleri olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Tabletler ilaç endüstrisinde en çok kullanılan farmasötik dozaj şekilleridir. Avantajlarından dolayı yaygın olarak üretilir ve kullanılırlar. Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir [6-8]:

- Tabletler katı etkin maddelerden makine yardımıyla

büyük serilerde ekonomik olarak üretilebilirler.

- Güvenli ve kolay kullanımı ile daha iyi hasta uyuncu sağlarlar.
- Yüksek doz hassasiyeti gösterirler.
- Çeşitli şekil, renk ve tat farklılıkları ile hazırlanabilirler.
- Uzun raf ömrü, kolay paketlenme, kolay taşınma ve saklanma özellikleri vardır.
- Etkin madde salımı, farklı formülasyonlar hazırlanması veya farklı üretim teknikleri kullanılmasıyla modifiye edilebilir.

Fiziksel olarak tabletler gaz ve katı hali birlikte bulunan sistemlerdir. Basım aşamasında uygulanan kuvvetin derecesine göre gaz faz oranı değişir. Tabletler farklı formlarda bulunmalarına karşın üretim sırasında izlenen yol genelde aynıdır. Tabletler, genel olarak, tozların veya granüllerin üzerlerine uygulanan güç yardımıyla porlu ve kaynaşmış bir kompakt haline gelmesidir (1). Bazı materyaller plastik deformasyon özelliği ile birleşir (mikrokristal selüloz, nişasta, sodyum klorür), bazıları ise parçalanma (kristalize laktöz, sükroz, Emcompress). Ancak tüm maddeler elastik ve plastik karakterleri gösterirler (9).

Tabletler hazırlanma yöntemlerine göre üç sınıfa ayrılabilir:

- 1- Direkt basım yöntemine göre hazırlananlar
- 2- Yaş granülasyon yöntemine göre hazırlananlar
- 3- Kuru granülasyon yöntemine göre hazırlananlar (10).

Uygun bir yardımcı madde ve bu yardımcı maddelerin formülasyon içindeki seviyelerinin seçimi başarılı bir üretim için çok önemlidir. Doğrudan basım için formülasyon hazırlarken yardımcı maddenin basılabilirliği ve akıcılığı dikkate alınmalıdır [11-16].

Tablet Yardımcı Maddeleri

Bir tablet formülasyonunda etkin maddenin dışında bir çok yardımcı madde yer almaktadır. Kullanılan farmasötik yardımcı maddelerin başlıcaları Dolgu maddeleri ve seyrelticiler, bağlayıcı maddeler, dağıtıcı maddeler, lubrikantlar, glidantlar, renk vericiler ve tat düzenleyicilerdir (3,4,10,17). İlaç üretiminde kullanılacak yardımcı maddelerden istenen özellikler şunlardır (1):

- İlacın üretiminden kullanımına kadar olan tüm basamaklarda inert olmalı
- Fizyolojik olarak uyumlu olmalı
- Seriden seriye değişmeyen stabil fiziksel ve kimyasal

özellikleri göstermeli

- Mikrobiyolojik açıdan uygun temizlikte olmalı ve patojen içermemeli
- Kolay temin edilebilmeli ve fiyatı ucuz olmalıdır

Kaydırıcılar

Tablet formülasyonu için gerekli olan yardımcı madde sınıflarından biri de kaydırıcıdır. Kaydırıcılar lubrikantlar ve glidantlar olarak ikiye ayrılırlar. Glidantlar en basit özellikleriyle toz ya da granül kütlesi içindeki partiküllerin birbirleri üzerinden rahat bir şekilde akmasını sağlarlar. Lubrikantlar ise basım esnasında toz ya da granül partikülleri ile mühre arasındaki sürtünmeyi engelleyip tabletlerin daha kolay bir şekilde mühreden dışarı çıkmasını sağlarlar. Ancak günümüzde bazı maddeler için bu ayrımı yapmak oldukça zordur. Talk bu örneklerden biridir. Hem lubrikant hem de glidant özellik gösterir. Bunun dışında özellikle hidrofobik karaktere sahip lubrikantlar toz ya da granül partikülleri ile mühre arasındaki sürtünmeyi azaltırken partiküllerin yüzeyini sardığı için partiküllerin birbirleri üzerinden daha rahat bir şekilde akmasını sağlayacak akış düzeltici olarak da görev yapabilir. Son ürünün spesifikasyonlarının belirlenmesi ve basım performansının iyileştirmesi nedeniyle oldukça önemli yardımcı maddelerdir (18).

Kaydırıcıların görevleri şöyle sıralanabilir (1):

- Tabletin mühreden çıkması sırasında, tablet yüzeyi ve mühre duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltırlar.
- Zimbalar ve mühredeki aşınmayı azaltırlar.
- Zimba yüzeylerine yapışmayı önlerler.
- Tozların akıcılık ve dolun özelliklerini artırırılar.
- Katı preparatların üretim verimliliğini artırırılar.

Kaydırıcı eksikliğinde yaşanan problemler şunlardır (1):

- Tablet basma işlemi sırasında tozların yetersiz akıcılık göstermesi tablet ağırlığının, içerik tekdüzeliğinin ve ürün kalitesinin bozulmasına neden olur.
- Toz parçacıkları arasında yetersiz sürtünme ve yapışma olması plastisitenin yetersiz olmasına ve üretim sürecinin bozulmasına ve verimliliğin düşmesine neden olur.
- Tabletin mühreden çıkması esnasında tablet basma mekanizmasına ve tablete zarar verebilir.
- Tozların sıkıştırılması sırasında oluşan yüksek sıcaklık, sıcaklığa hassas etkin maddelerin stabilitesini etkiler.

Bu sorunları en aza indirmek için tablet formülasyon-

larına düşük miktarda lubrikant etkilenir. İdeal bir lubrikant toz ve tablet basım makinasının tüm aksamaları arasında sürtünme kuvvetini azaltma yeteneğine sahip olmalıdır (19). Tablet formülasyonlarında lubrikantlar, basıma bağlı bir çok problemin çözümlenmesinde etkin rol oynarlar (20). Lubrikantlar tablet üretiminde gerçekleştirilen temel işlemlerde toz partiküller arasındaki sürtünmeyi azaltarak glidant gibi toz akışını iyileştirebilirler, kütlenin zımbaya yapışmasını engellerler ve tabletlerin mührede ve zimbada sıkışmasını minimuma indirgerler (21,22). Lubrikantlar, tablet granülasyonu esnasında formülasyona ilave edildiklerinde, granüller etrafında tabaka oluşturmaktadır. Bu tabaka tabletlerin daha az deformasyona uğramasına veya uğramamasına neden olabilmektedir. Lubrikantların tablet mekanik özellikleri üzerine etkisi bağlanma mekanizması ile yakından ilgilidir (23). Lubrikantların partikül yüzey alanını kaplaması üç mekanizma ile açıklanmaktadır (24,20):

- Adsorbsiyon veya yüzey bağlantılı adezyon
- Difüzyon veya katı penetrasyonu
- Lubrikasyon ajanının delaminasyonu veya deaglementasyonu

Katı lubrikantlar, partikül yüzeyine adsorbe olarak homojen bir film tabakası oluştururlar. Difüzyon veya katı penetrasyon karıştırma esnasında lubrikant yayılımını sağlayan başlıca mekanizmalardandır. Lubrikantların formülasyonlarda oynadığı kritik rol nedeniyle tipi ve oranının seçilmesi hem granülasyonda hem de doğrudan basımda önemli bir parametredir (19). Tablet formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan lubrikantların başlıcaları magnezyum stearat, talk, gliseril behenat, çinko stearat, stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar, poliokso etilen monostearat, polietilen glikol 4000, polietilen glikol 6000, sodyum benzoat, sodyum lauril sülfat ve magnezyum lauril sülfattır (19). Tablet formülasyonlarında kullanılan lubrikant maddelerin yüzdeleri çok yüksek ise ya da karıştırma süreleri uzun ise yaşanan potansiyel problemlerin tablet sertliğinin azalması, tozların sıkıştırılmasında yetersizlik, tabletin dağılma süresinde artma ve çözünme hızında azalma olduğu bulunmuştur (25,26). Lubrikantların tablet kırılma kuvveti üzerindeki belirgin etkilerinin lubrikantın türüne, diğer tablet yardımcı maddelerine ve Proses koşullarına bağlı olduğu bulunmuştur (27). Magnezyum stearatın tablet gerilim kuvveti üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Gerilim kuvvetindeki azalmanın partiküller arası bağlanmanın bir sonucu olduğu bulunmuştur. Toz karışımlara lubrikant ilavesinin tablet

gerilim kuvvetinde azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Magnezyum stearat tablet gerilim kuvveti ve basım kuvveti arasındaki tablet sertliğinin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (28).

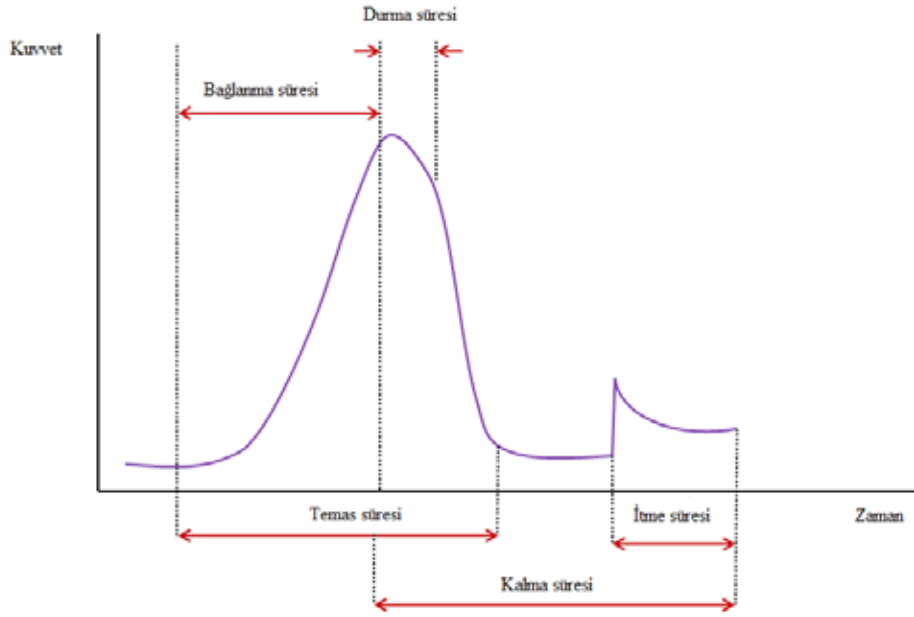
Tablet Basım Makinesi Enstrümantasyonu

Tablet basım kuvvetini ölçmek amacıyla tablet presleri, zimba üzerinde oluşan kuvvetin, tablet presinin diğer aksamalarına aktarılması prensibi göz önünde bulundurularak enstrümente edilirler. Enstrümente edilen tablet presleri, cihazın uygun kısımlarında algılanan kuvvetin, üst zimba tarafından algılanan kuvvete oranını ölçmek üzere tasarlanmış sensörler içermektedir. Sensörler, dirençli metal telden oluşan halkalardır. Basım sırasında uygulanan kuvvet her iki zimbada da hafif elastik deformasyona yol açmaktadır. Eğer sensörler her iki zimbaya uygun şekilde yerleştirilirse, gözlenen elastik deformasyonun aynısı, sensörlerde de gözlenmektedir. Deformasyonla birlikte, metal tel uzunluğu azalır ve çapı artar. Metal teldeki elektriksel direnç azalışı, bir köprü yardımıyla (örneğin bir kablo) kaydedici cihazlar tarafından ölçülebilmektedir. Zimba burulma hareketi, zimba çevresine yerleştirilen çoklu sensörler yardımıyla ölçülebilmektedir (29).

Rotari tablet preslerinin enstrümantasyonu, üst zimba ve alt zimbaya sensör yerleştirilmesi ve algılanan sinyallerin ölçülmesi esasıyla yapılmaktadır (30).

Uzak enstrümantasyon metodunda sensörler, zimba yüzeyinin uzağına (üst zimba ve alt zimba baskı salım sistemleri) yerleştirilmiştir. Bu metotta, alt zimba ejeksiyon kuvveti, modifiye mil dirseğine eşlik eden bir sürgü yardımıyla ölçülmektedir. Uzak enstrümantasyon metodu tatminkar olabilmesi için uygun tasarlanmalıdır ve alıcı sistem tarafından algılanan sinyallerin doğruluğu ispatlanmalıdır. Uzak enstrümantasyon metodu, normal üretim hızında kullanılabilir. Tablet presi uygun şekilde enstrümente edilirse, her bir zimbada gözlenen değişimler takip edilebilir ve uygun üretim için iyileştirmeler yapılabilir. Aynı zamanda, in-proses kontrol amacıyla, herhangi bir terslik gözlenildiğinde makinenin durdurulmasına ve sistemin iyileştirilmesine olanak sağlamaktadır (29).

Zimba enstrümantasyon metodunda ise, zimba kulplarına birçok verici yerleştirilmiş ve bir alt zimba ile bir üst zimba enstrümente edilmiştir. Üst zimba için basım esnasında ve alt zimba için ejeksiyon esnasında sinyaller elde edilmek-



Şekil 1: Tablet basımı aşamasındaki basamaklar

tedir. Anahtar zimbalar, zimba rotasyonunu ve elektriksel bağlantı iletimini engellemelidirler. Sensörler zimba merkezlerine yerleştirilirler ve seri halde birbirlerine bağlanırlar. Direnç değişimi bir harici kablo yardımıyla ölçülmektedir. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler sayesinde, yer tutma problemi ortadan kaldırılmıştır. Bu amaçla ana kablo dört sensör merkezinde ve her bir zimbanın içi ile bağlantı halinde tasarlanmıştır. İki sensör paralel ve iki sensör ana eksene dik olarak bağlanmıştır (29). Kikuta ve Kitamura (31) tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek hızda üretim için enstrümante edilmiş rotari presinin özellikleri, ekzantrik tablet presi ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bu amaçla öncelikle Exacta XI ekzantrik tablet presi alt ve üst pistonlarına sensör yerleştirilmiş ve üst piston hatalarını elimine etmek amacıyla eksene 45° açıyla iki adet yer değiştirme ölçü cihazı yerleştirilmiştir. Sinyaller bir amplifikatör yardımıyla bilgisayarda depolanmıştır. Cihaz kalibrasyonunu takiben tabletler üretilmiştir. Daha sonra APT 2090 rotari tablet presinin yüksek hızda üretimin yapıldığı rotari tablet presinin enstrümante edilemeyeceği ve daha küçük ve daha yavaş üretim hızında çalışan rotari tablet preslerinin enstrümante edilebileceği saptanmıştır. Davies ve ark. (32) tarafından yapılan bir çalışmada, enstrümante edilen tablet preslerinin (IRTM), tablet imalatındaki performansları ve basım kuvveti-tablet fiziksel özellikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çalışma sonucunda, lubrikasyon mekanizma-

sının incelenmesinde ve etkin lubrikant konsantrasyonun saptanmasında, tablet formülasyonlarının akış özelliklerinin incelenmesinde, seçilen kuvvet seviyelerinde sabit formülasyonların tasarlanmasında, daha hızlı üretim sağlanmasında ve optimum üretim hızının belirlenmesinde ve in-proses kontrollerde enstrümante edilen tablet preslerin kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Tamamen enstrümante edilen rotari preslerinde, kuvvet ve yer değiştirme analizi mümkündür, ancak rotari tablet preslerinin enstrümantasyonu oldukça pahalıdır. Yapılan birçok çalışmada, rotari tablet presleri ile zimba kuvveti ve ejeksiyon kuvveti ölçümünün sınırlanabileceği tespit edilmiştir. Enstrümantasyon sonrasında hareketli zimbardan uygun sinyal alabilmek ve bu sinyallerin doğruluğunu ispatlamakta sıkça problemler yaşanmaktadır (33). Jones ve ark. (34) tablet basımı sırasındaki zamana karşı kuvvet basamaklarını tanımlamıştır. Bunlar:

- Bağlanma süresi (consolidation time): Maksimum güç uygulamasına kadar geçen zaman.
- Durma süresi (dwell time): Maksimum güçteki zaman.
- Temas süresi (contact time): Basım zamanı (ejeksiyon zamanı hariç).
- İtme süresi (ejection time): İtmenin (ejeksiyon) yapıldığı zaman.
- Kalma süresi (Residence time): Tabletın mührü içinde kaldığı süre.

Tablet basımında etki eden kuvvetlerin belirlenmesinde kullanılabilecek bazı yeni eşitlikler

Gerilme kuvveti, tablet sertliklerinin belirlenmesi ve kırılma kuvvetinin hesaplanmasını takiben aşağıda belirtilen eşitlik kullanılarak hesaplanır [35-37];

$$TS = 2F / \pi.d.t$$

Eşitlikte; TS tablet gerilme kuvveti (N/mm²), F tablet kırılma kuvveti (N), d tablet çapı (mm), t tablet kalınlığını (mm), ifade eder. Sonuçlardaki tabletler laminasyon olmadan tamamen iki parçaya bölünen tabletlerdir.

Kohezyon indeksi, tablet sertliğinin (N), üst zımba basım kuvvetine (kN) oranının 10 ile çarpılmasıyla bulunur.

$$\text{Kohezyon indeksi} = 10 \times \text{Tablet sertliği} / \text{Üst zımba basım kuvveti}$$

Tozların basılabilirlik (compressibility) özelliği kohezyon indeksinin artmasıyla artar. Tozların basılabilirlik özelliği ayrıca bir materyalin tablet haline dönüştükten sonraki sertliğine bağlıdır (37,38).

Lubrikant etkinliği (lubricant effectiveness), üst zımba basım kuvvetinin (kN), alt zımba ejeksiyon kuvvetine (N) bölünmesiyle bulunur.

$$\text{Lubrikant etkinliği} = \text{Üst zımba basım kuvveti} / \text{alt zımba ejeksiyon kuvveti}$$

Lubrikant etkinliğinin yüksek olması o formülasyonda lubrikasyonun iyi olduğu anlamına gelir. Her serinin ortalama üst zımba basım kuvvetleri ve ortalama alt zımba ejeksiyon kuvvetleri oranlanarak lubrikant etkinliği değerleri hesaplanır (37,39).

İletim oranı (transmission ratio), maksimum alt zımba kuvvetinin (kN), üst zımba basım kuvvetine (kN) bölünmesiyle bulunur (38,40).

$$\text{İletim oranı} = \text{Maksimum alt zımba kuvveti} / \text{üst zımba basım kuvveti}$$

İletim oranı mühreye dolan tozun üst zımbadan aldığı kuvveti alt zımbaya ne kadar ilettiğinin göstergesidir. 0 ile 1 arasında değişen bir değere sahiptir.

Türkoglu ve ark. (2005), (41) ilk olarak hegzagonal bor nitrürü (HBN) lubrikant olarak direkt basımda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada lubrikant içermeyen kontrol serilerinin alt zımba ejeksiyon kuvvetlerinin, HBN içeren serilerin alt zımba kuvvetlerine oranlanması ile çalışma yapılmıştır. Bu yöntem tamamen bir kalitatif yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uğurlu ve ark. (42) ikinci çalışmada HBN içeren formülasyonların basım parametreleri yaş granülasyon yönteminde kantitatif olarak ölçülmüştür. Türkoğlu ve ark. (43) araştırmanın ön formülasyonunda üç farklı direkt basım formülasyonu üzerinde çalışmıştır. Avicel PH 102 ile sırasıyla Flowlac, Emcompress ve Starch 1500 1:1 formülasyonlarında deneyler yapılmıştır. Magnezyum stearat, HBN, compritol ve stearik asit lubrikant etkileri değerlendirilmiştir. Tablet basım makinesi enstrümantasyonundan önce, toz testleri ve tablet kontrollerini basım kuvvetleri olmadan içeren bu çalışma araştırmanın genişletilme yönünü ve fikrini vermiştir. Röscheisen ve ark. (39) lubrikant etkinliği parametresini ilk olarak sadece suda çözünen tablet formülasyonunda kullanmışlardır.

Alt zımba ejeksiyon kuvvetinin (LPEF) tablet üretiminde en önemli parametre olarak kullanılması yapılan çalışmalarda tablet enstrümantasyonun temelini oluşturmuştur. Ancak lubrikantın toz karışımı, tablet üretimi ve tablet özelliği üzerine olan etkisinin tablet ağırlığından ve üst zımba basım kuvvetinden etkilenmemesi amacıyla lubrikant etkinliği kullanılır (37). Aynı zamanda kohezyon indeksi tablet basılabilirlik (compression) özelliğini belirtmek için gerilim kuvvetinin yanında kullanılmıştır. Üst zımba basım kuvveti ve tablet sertliğinin oranlanmasıyla bulunan bu değer doğrudan basım tez çalışmasında kullanılmıştır. Basım kuvvetleri ile tablet sertlik özelliğinin sentezi olan bu parametre lubrikant özelliğini belirlemiş, tablet ağırlığı ve basım kuvveti faktörlerinin etkisini elemine etmiştir (37).

SONUÇ

Tablet üretiminin hızlı, etkin ve ekonomik olması hedeflenir. Formülasyon aşamasında etkin maddenin yanında kaydırıcı özellikteki yardımcı maddeler de kullanılır. Tablet basım makinasının verimliliği için enstrümantasyon yardımıyla alt ve üst zımba üzerindeki basınçlar ölçülür. Bu değerler gerilme kuvveti, kohezyon indeksi, lubrikant etkinliği ve iletim oranı gibi formüller sonuçlarla desteklenir. Fark-

lı toz kütlelerinin değişen basım kuvvetlerindeki davranışlarını karşılaştırmak için yapılan çalışmalarda kaydırıcılar

etkinlik yönünden birbiriyle kıyaslanır. Tablet formülasyonu hazırlarken bu veriler kaydırıcı seçimine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Bauer KH, Frömmling KH, Führer C. (2012). Pharmazeutische Technologie Mit Einführung in die Biopharmazie. 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2012, p.600-644.
- Rawlins EA. Bentley's Textbook of Pharmaceutics. 8th edition, Part II, Bailliere Tindall, London. 1982. p. 263-319.
- King ER. Tablets, Capsules and Pills. In: Remington's Pharmaceutical Sciences. Ed: Hoover JE, 15th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania. 1975. p.595-625.
- Shotton E, Ridgway K. Physical Pharmaceutics. In: Pharmaceutical Preparations, Clarendon Press, Oxford. 1974. p.264-273.
- Marshall K, Rudnic EM. Tablet Dosage Forms. In: Modern Pharmaceutics Eds: Banker GS, Rhodes CT, second ed, Marcel Dekker Inc, New York USA. 1990. p.88-127.
- Kumar V, Reus-Medina MDIL, Yang D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. Int J Pharm. 2002;235(1-2):129-140.
- Müller FS. Modified celluloses as multifunctional excipients in rapidly dissolving immediate release tablets. University of Basel, Faculty of Science. PhD Thesis, Switzerland. 2008.
- Jain S. Mechanical Properties of Powders for Compaction and Tableting: An Overview. Pharm Sci Technol Today. 2008;2 (1):20-31.
- Nyström C, Karehill, PG. The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area. In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology Vol. 71 Ed: Nyström C. Marcel Dekker Inc. 1995.p.1-55.
- Auton EM. Parmaceutics: The Science Of Dosage Form Designs, New York, U.S.A. 1988. p. 304-321.
- Patel SS, Patel NM. Development of directly compressible co-processed excipient for dispersible tablets using 32 full factorial desing. Int J Pharm Pharm Sci. 2009;1(1):125-148.
- Sheth BB, Bandelin FJ, Shangraw RF. Compressed Tablets. In: Pharmaceutical Dosage Forms Vol.1 "Tablets" Ed: Lieberman HA, Lachman L. Marcel Dekker Inc. New York, USA. 1980.p.109-184.
- Yuan J, Wu SHW. Sustained release tablets via direct compression: A feasibility study using cellulose acetate and cellulose acetate butyrate. Pharm Dev Technol. 2008;24:92-106.
- Gohel MC. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Sci. 2003;8:76-93.
- Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. AAPS Pharm Sci Tech. 2003;4(4):1-11.
- Pontier C, Champion E, Viana M, Chulia D, Assollant DB. Use of cycles of compression to characterize the behavior of apatitic phosphate powders. J Eur Ceram Soc. 2002;22:1205-1216.
- Geçgil Ş. Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. Cihan Matbaacılık, İstanbul. 1991. p.340-351.
- Esposito P, Oobetti L, Boltri L, Rabaglia L. Use of novel neutron activable excipient "samarium stearate" as lubricant in tablets. Eur J Pharm Biopharm. 1994;40(5):341-343.
- Şahin İ. Enstrümantal Tablet Presinde Lubrikant Performansının Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2003.
- Shah AC, Mlodozienec AR. Mechanism of surface lubrication: Influence of duration of lubricant-exciipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. J Pharm Sci. 1977;66(10):1377-1382.
- Gold G, Palermo BT. Hopper flow electrostatics of tableting material II: tablet lubricants. J Pharm Sci. 1965;54(10):1571-1519.
- York P. Application of powder failure testing equipment in assesing effect of glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. J Pharm Sci. 1975;64(7):1216-1221.
- Shah NH, Stiel D, Weiss M, Infeld MH, Malick AW. Evaluation of two new tablet lubricants-sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate, measurements of physical parameters "compaction, ejection and residual forces" in the tableting and the effect on the dissolution rate. Drug Dev Ind Pharm. 1986;12(8-9):1329-1346.
- Bolhuis GK, Hölzer AW. Lubricant Sensivity. In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Ed: Alderbom G, Marcel Dekker Inc, New York, USA, 1996.p.419-558.
- Kikuta JI, Kitamori N. Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. Drug Dev Ind Pharm. 1994;20(3):343-355.
- Hwang R, Parrott EL. Effect of a lubricant on wear rate of tablets. Drug Dev Ind Pharm. 1993;19(12):1379-1391.
- Aoshima H, Miyagisnima A, Nozawa Y, Saduka Y, Sonobe T. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. Int J Pharm. 2005;293:25-34.
- Takeuchi H, Nagira S, Aikawa H, Yamamoto H, Kawashima Y. Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure. J Drug Dev Sci Technol. 2005;15(2):177-182.
- Alderborn G, Wikberg M. Granule Properties. In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Eds: Alderborn G, Nyström C, Marcel Dekker, Inc, New York, USA, 1998.p.323-327.
- Badawy SI, Williams RC, Gilbert DC. Effect of different acids on solid state stability of an ester prodrug of a IIb/IIIa glycoprotein receptor antagonist. Pharm Dev Technol. 1999;4(3):325-331.
- Kikuta JI, Kitamori N. Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and the final characteristics of the compressed tablets. Drug Dev Ind Pharm. 1994; 20(3):343-355.

32. Davies MC, Brown A, Newton JM. Chemical characterisation of lubricant films. *J Pharm Pharmacol*. 1987;39:122-124.
33. Delacourte A, Guyot JC. Efficacy and lubrication mechanism in tablet technology, *Pharmaceutical Technology*. In: *Tabletting Technology*. Eds: Rubinstein MH, Wells JI, Vol 2 "Compression", Ellis Horwood Limited, New York. 1987.p.80-90.
34. Jones TM. The physicochemical properties of starting materials used in tablet formulation. *Int J Pharm Prod Manuf*. 1981;2:17-24.
35. Fell JT, Newton JM, Determination of tablet strength by the diametrical compression test. *J Pharm Sci*. 1970;59:688-691.
36. Davies PN, Worthington HEC, Podczek F, Newton JM. The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes. *Int J Pharm*. 2003;258:153-163.
37. Ugurlu T, Halacoglu MD. Effects of some lubricants and evaluation of compression parameters on directly compressible powders. *Pharm Dev Technol*. 2014;19(3):347-354
38. Delacourte A, Predella P, Leterme P, Provasi D, Colombo P, Conte U, Catellani PL, Guyot JC. A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablet technology. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993;19(9):1047-1060.
39. Röscheisen G, Schmidt PC. The combination of factorial design and simplex method in the optimization of lubricants for effervescent tablets. *Eur J Pharm Biopharm*. 1995;41:302-308.
40. Mollan MJ, Celik M. The effects of lubrication on the compaction and post compaction properties of directly compressible maltodextrins. *Int J Pharm*. 1996;144(128):1-9.
41. Turkoglu M, Sahin I, San T. Evaluation of hexagonal boron nitride as a new tablet lubricant. *Pharm Dev Technol*. 2005;10:381-388.
42. Ugurlu T, Turkoglu M. Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *Int J Pharm*. 2008;353:45-51.
43. Turkoglu M, Ugurlu T, Halacoglu MD. Effects of lubricants on binary direct compression mixtures. *Drug Discov Ther*. 2010;4(2):123-128.