

**TABLET MAKİNESİ BASIM HIZININ FARKLI PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜNE
SAHİP DOĞRUDAN BASIM AJANLARIYLA HAZIRLANAN TABLET
ÖZELLİKLERİNE ETKİSİ**

INFLUENCE OF TABLETTING MACHINE SPEED ON THE CHARACTERISTICS OF
TABLETS PREPARED BY DIRECT COMPRESSION AGENTS HAVING
DIFFERENT PARTICLE SIZE

Evren ALĞIN YAPAR, Tamer BAYKARA

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Bu çalışmada, farklı partikül büyüklüğü ve dağılımına sahip laktoz kökenli doğrudan basım (DC) ajanları; Tablettose®70, Tablettose®80 ve Tablettose®100 ile hazırlanan tabletlerde, rotary makinenin basım hızı değiştirilerek, iki farklı hızda (14 devir/dakika, 28 devir/dakika) basılan, % 80 DC ajanı ve % 20 susuz laktoz içeren tabletlerin özelliklerinde meydana gelen değişiklikler; tablet ağırlığı, kalınlık, sertlik ve dağılma süreleri incelenerek, karşılaştırmalı istatistikler ile değerlendirilmiştir. Toz karışımlarının düşük hızla basılması ile tablet ağırlıklarının toz karışımlarının sıkıştırılmış dansiteleri ile uyumlu olarak elde edildiği ve yüksek hızla basımda da tablet ağırlıkları arasındaki varyasyonun azaldığı belirlenmiştir. Partikül büyüklüğü dağılımının yaygın olması durumunda ise artan basım hızının tablet ağırlığında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Tüm tabletlerin kalınlıkları, sertlikleri ve dağılma sürelerinin ağırlıklarında meydana gelen farklılıklar ile uyumlu olarak arttığı/azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak tablet basım hızının araştırılan özellikler bakımından tabletlerde istatistiksel olarak önemli derecede fark yarattığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Basım hızı, Doğrudan basım yöntemi, Partikül büyüklüğü ve dağılımı, Tablet özellikleri, α -Laktoz.

ABSTRACT

In this work, tablets were prepared by lactose based direct compression (DC) agents having varied particle size and distribution; Tablettose@70, Tablettose@80 and Tablettose@100 were evaluated by means of comparable statistics regarding two different speed (14 rpm, 28 rpm) of rotary machine reflecting 80% DC agent and 20% anhydrous lactose containing tablet characteristics; weight, thickness, hardness and disintegration time. It was determined that weights of tablets compressed with low speed were found in accordance with their tapped density and also variation between weight of tablets decreased by high speed compression. In the case of wide particle size distribution, high speed compression caused decrease in weight of tablets. It was observed that thickness, hardness and disintegration time of all tablets were increased/decreased in correlation with their variation in weight. Consequently it was determined that compression speed caused statistically significant difference between tablets on account of investigated tablet characteristics.

Key Words: *Compression rate, Direct compression method, Particle size and distribution, Tablet characteristics, α -Lactose.*

GİRİŞ

Tablet üretimi, seçilecek olan yönteme göre uzun zaman ve enerji harcanmasına neden olan farmasötik bir üretimdir. Üretim öncesinde granülasyon yöntemleri kullanılması durumunda, basılacak olan toz kümesinin partikül özelliklerinin olabildiğince yakın duruma getirilmesi ve de heterojen bir partikül büyüklüğü ve dağılımı olmaması için granülasyonun her aşamasında işlem akışının kontrol altında tutulması gerekmektedir (1). Toz kümesinin partikül özellikleri tekdüze hale getirilerek akış özellikleri ayarlanabilmekte böylelikle tablet makinesi matris boşluğunun her doluşta aynı miktarda toz ile dolması sağlanmaktadır (2-4). Tablet üretiminde, granülasyon işlemi gerektirmeyen doğrudan basım (DC) yöntemi ise, formülasyonun uygun olması durumunda tablet üretiminde tercih edilen yöntemdir (5,6). Ancak bu yöntemde formülasyonda yer alan tüm maddelerin yani formülasyona katılan tüm girdilerin, doğrudan basım ajanları (DC ajanları) ve etkin madde dahil, belli partikül özelliklerine sahip olmaları durumunda, basım öncesi karıştırma aşamasında ayrışmaya (segregasyon) uğramaksızın homojen karışımları sağlanabilmektedir (7). Bu nedenle, DC ajanlarının üretiminde farklı partikül büyüklüğüne sahip olan DC ajanları üretimi, son yıllarda, karıştırma homojenliğinin sağlanması açısından üreticilerin alternatif sunmalarında tercih edilen bir alan oluşturmuştur (8,9). DC yöntemiyle tablet üretiminde, her ne kadar karışıma/formülasyona iştirak eden tüm toz formundaki girdilerin partikül büyüklük ve dağılımlarının aynı veya birbirine yakın olması sağlansa da, basım kütesinin hem matris boşluğuna

akarken/dolarken, hem de basım anında kütlenin sahip olduğu bu eş partikül büyüklüğü ve dağılımının küme dansitesine bağlı olarak tabletlerin bazı fiziko-farmasötik özelliklerinde değişmeler meydana getirmesi kaçınılmazdır. Bu nedenlerden dolayı, hem granülasyon ve hem de DC yönteminde, makinenin, özellikle rotary makinelerin çalışma hızları, tozun hem konsolidasyon aşamasında ve hem de kompresyon aşamasında (özellikle basınç uygulama süresi/dwell time açısından) farklı mekanik özellik kazanmasına neden olmaktadır (10-11).

Bu çalışmada, α -laktoz kökenli üç farklı partikül büyüklüğü ve dağılımına sahip DC türü laktoz kullanılmış, etkin madde yerine DC özelliğine sahip olmayan vasıfsız bir laktoz türü kullanılarak, DC ajanın belli oranda bu laktozla dilüsyonu sağlanmıştır. Basım özelliğinde hıza bağlı değişkenlik gösteren sistemin toza uyguladığı basınç süresinin tablet özelliklerine etkileri tablet makinesi basım hızının değiştirilmesi ile ağırlık dağılımı, kalınlık, sertlik ve dağılım süreleri açısından incelenmiş ve DC ajanların partikül büyüklüğü farkına göre bu özellikler yorumlanmıştır.

MATERYAL VE METHOD

Materyaller

Tablettose®70, Tablettose®80 ve Tablettose®100 (farklı partikül büyüklüğü dağılımına sahip tek sulu α -laktoz) (Molkerei Meggle, Wasserburg GmbH & Co. KG), susuz laktoz (Egaş, Türkiye).

DC ajanları arasında laktozlar, ucuz ve kolay elde edilebilirliği, tatlı (yumuşak) tadı, düşük nem çekici özelliği, yüksek fiziksel ve kimyasal stabilitesi ve suda iyi çözünmesi nedeni ile geniş kullanım alanı bulmaktadır (8,9,12). Kristalizasyon koşullarına bağlı olarak laktoz farklı polimorfları halinde elde edilebilmektedir. Ticari ürün olarak Tablettose®; iyi akış özelliğine sahip aglomere edilmiş α -laktozdur (8). Özellikle doğrudan basım yöntemi için geliştirilmiş olan Tablettose®70, Tablettose®80 ve Tablettose®100 tiplerinin farkı, partikül büyüklüğü ve dağılımıdır. Tablo 1`de bu DC ajanlarının partikül büyüklüğü ve dağılımı ve de kümesel özelliklerine ait bilgiler yer almaktadır.

Tablo 1. Tablettose®70, 80 ve 100`ün partikül büyüklüğü dağılımı ve kümesel özellikleri (13).

İncelen özellik	Tablettose® 70		Tablettose® 80		Tablettose® 100	
Partikül büyüklüğü ve dağılımı	<63 µm	6%	<63 µm	20%	<63 µm	25%
	<200 µm	30-70%	<180 µm	40 - 75%	<250 µm	60 - 90%
	<500 µm	98%	<400 µm	85%	<500 µm	96%
			<630 µm	97%		
Küme dansitesi (g/l)	505		570		540	
Sıkıştırılmış küme dansitesi (g/l)	620		720		740	

Tabletlerin Hazırlanması

Tablet formülasyonları % 80 DC-ajanı (Tablettose®70, Tablettose®80 veya Tablettose®100) ve de % 20 susuz laktoz karışımından oluşmaktadır. Total 20 kg`lık kütleler halinde, küp karıştırıcı ile (Gustav Spangenberg, Maschine Fabric Mannheim, Germany) (karıştırıcının doluluk oranı; boş karıştırıcı hacminin % 60`ını dolduracak kadar), 48 devir/dakika hızda, 20 dakika süre ile karıştırılmıştır.

Hazırlanan üç farklı toz karışımının (F70, F80 ve F100) küme dansiteleri belirlenmiş ve tozlar üzerine 100 vurma yapılarak da sıkıştırılmış dansiteleri tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Basılmamış toz haldeki formülasyonlara ait küme dansiteleri.

Formül Kodu	F70	F80	F100
Küme dansitesi (g/l)	540	589	545
Sıkıştırılmış dansite (g/l)	614	690	660

Karışımların her biri, 24 zımbalı rotary tablet makinasında (Hanseaten-Perfecta II, Wilhelm Fette Schwarzenbek-Hamburg, Germany) 15 mm çaplı silindirik, düz, çentikli zımba takımları kullanılarak iki farklı dönü hızında; 14 devir/dakika ve 28 devir/dakika basılmıştır. Tablet formülasyonları içerdikleri DC ajanına göre F70, F80 ve F100 olarak adlandırılmış, ayrıca yavaş ve hızlı basılmalarına göre de düşük basım hızı için “Y”, hızlı basım için ise; “H” ile kodlanarak; F70Y, F80Y, F100Y ve F70H, F80H, F100H olmak üzere toplam altı farklı kodlu tablet olarak üretilmişlerdir. Tablo 3`te tablet formülasyonlarının kodlanması ve içerikleri yer almaktadır. Tabletler üzerinde yapılan testler için her defasında yeni tabletler kullanılmıştır. Karşılaştırma

yapılan ikili gruplara InStat 3.0 programı ile ortalamalar arası farkın önem testi -Unpaired t test ve de karşılaştırma yapılan üçlü gruplara ise One-Way ANOVA testi (Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma testi) uygulanmıştır.

Tablo 3. Tablet formülasyonlarının özellik ve içerikleri.

Basım Hızı (devir/dakika)	Formülasyon Kodu	İçerik (%)			Laktoz
		Tablettose®70	Tablettose®80	Tablettose®100	
14	F70Y	80	-	-	20
	F80Y	-	80	-	20
	F100Y	-	-	80	20
28	F70H	80	-	-	20
	F80H	-	80	-	20
	F100H	-	-	80	20

Ağırlık Dağılımı Tayini

F70Y, F80Y, F100Y, F70H, F80H ve F100H kodlu tabletler üzerinde yapılan ölçümlerde; 20`şer tablet hassas terazi (Sartorius, Germany) ile tartılarak bulunan ağırlık değerleri üzerinde aynı hızla basılan tabletlere kendi aralarında (F70Y-F80Y-F100Y ve F70H-F80H-F100H) One-Way ANOVA testi ve farklı hızda basılan eş partiküler kökenli tabletlere de kendi aralarında (F70Y/F70H, F80Y/F80H, F100Y/F100H) Unpaired t testi, InStat 3.0 programı kullanılarak uygulanmış, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmış ve yorumlanmıştır.

Kalınlık Tayini

F70Y, F80Y, F100Y, F70H, F80H ve F100H kodlu tabletler üzerinde yapılan ölçümde; 20`şer tabletin kalınlık değerleri mikrometre (NSK, MFG. Co. LTD, Japan) ile saptanarak bulunan değerlere aynı hızla basılan tabletler arasında (F70Y-F80Y-F100Y ve F70H-F80H-F100H) One-Way ANOVA testi ve farklı hızda basılan eş partiküler kökenli tabletler arasında (F70Y/F70H, F80Y/F80H, F100Y/F100H) Unpaired t testi, InStat 3.0 programı kullanılarak uygulanmış, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmış ve yorumlanmıştır.

Sertlik Tayini

F70Y, F80Y, F100Y, F70H, F80H ve F100H kodlu tabletler üzerinde yapılan ölçümde; 20`şer tabletin sertlik değerleri sertlik ölçüm cihazı (Pharma Test Type PTB 301, Germany) ile saptanarak bulunan değerlere, aynı hızla basılan tabletler arasında (F70Y-F80Y-F100Y ve F70H-F80H-F100H) One-Way ANOVA testi ve farklı hızda basılan eş partiküler kökenli tabletler

arasında (F70Y/F70H, F80Y/F80H, F100Y/F100H) Unpaired t testi, InStat 3.0 programı kullanılarak uygulanmış, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmış ve yorumlanmıştır.

Dağılım Tayini

F70Y, F80Y, F100Y, F70H, F80H ve F100H kodlu tabletler üzerinde dağılım testi (Blue M, USA cihazı ile) ortam olarak distile suda ($37\pm 1^\circ\text{C}$) yapılmış ve tabletlerin ortalama dağılım süreleri tespit edilerek yorumlanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Düşük hızla (14 devir/dakika) basılan F70Y-F80Y-F100Y kodlu tabletlerin ağırlık dağılımına bakıldığında, miligram olarak sırasıyla 761.4 ± 2.4 , 867.9 ± 3.3 , 795.4 ± 2.6 olarak elde edilen ortalama ağırlık değerleri farklı ve bu ortalamalar arasındaki fark ise önemli bulunmuştur (Tablo 4). Bu farklılık, toz karışımlarının farklı partikül büyüklüğü ve dağılımına sahip olmaları dolayısıyla farklı küme ve sıkıştırılmış dansite göstermelerinden kaynaklanmaktadır (Tablo 2). Bu da F70, F80, F100 toz karışımlarının aynı makine hızında basılmaları sırasında eş hacimli matris boşluklarını dolduran ağırlıkları arasında farklılık oluşmasına neden olmaktadır. DC ajanlarının partiküler özelliklerinin farkının, % 80 oranında yer aldıkları toz karışımlarına kazandırdığı kümesel özellikler (Tablo 2), basım sonrasında aynen ağırlık dağılımlarına da yansımıştır. Yani formülasyonlardan elde edilen ortalama tablet ağırlıkları sıkıştırılmış küme dansiteleri ile uyumlu olarak elde edilmiştir. Bunun sonucu olarak, her bir toz karışımından aynı makine hızında basılmış olan tabletlerin ortalama ağırlıkları arasındaki fark One Way ANOVA testine göre elde edilen $p < 0.0001$ değeri ile önemli bulunmuştur.

Yüksek hızla (28 devir/dakika) basılan yani F70H-F80H-F100H kodlu tabletlerin ağırlık dağılımı miligram olarak sırasıyla 801.9 ± 3.5 , 831.2 ± 3.3 , 824.0 ± 1.9 olarak bulunmuş ve yüksek hızla basılan toz karışımlarından elde edilen ortalama tablet ağırlıklarının birbirine yaklaştığı görülmüştür (Tablo 4). Bunun nedeni yüksek basım hızının toz karışımlarının matris boşluğuna, dolun ağırlığına etki etmesi olarak görülmüş ancak yine de ortalama tablet ağırlıkları arasındaki fark One Way ANOVA testine göre ($p < 0.0001$) önemli bulunmuştur.

Farklı hızlarda basılan eş kökenli toz karışımlarının, tablet ağırlık ortalamaları incelendiğinde, F70Y-F70H, F80Y-F80H ve F100Y-F100H, özdeş karışımlardan basılan tabletlerin ortalama ağırlık farkı anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Düşük ve yüksek hızda basılan tozlardan oluşan tabletlerin ağırlık ortalaması miligram olarak sırasıyla; F70Y-F70H için $761.4 \pm 2.4 - 801.8$

± 3.5 , F80Y-F80H için $867.9 \pm 3.3 - 831.2 \pm 3.3$ ve F100Y-F100H için $795.4 \pm 2.6 - 824.0 \pm 1.9$ olarak elde edilmiştir. Yukarıda görüldüğü üzere basım hızının artması matris boşluğuna doluş ağırlığının artmasına, sırasıyla en çok F70 ve F100 formülasyonları üzerinde etkili olmuş ancak, F80 üzerinde azalma şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu farklılığın nedeninin, temel olarak partikül büyüklüğü dağılımı farkından kaynaklandığı düşünülmüş (Tablo 1), F70 için nispeten küçük olan partikül iriliği ve dar olan dağılımı nedeniyle beklenen sonuç elde edilmiş ve de ortalama tablet ağırlıkları arasındaki fark Unpaired t testine göre ($p < 0.0001$) önemli bulunmuştur. Aynı özelliklere bağlı olarak F100 için de beklenen sonuç görülmüş ve yine ortalama tablet ağırlıkları arasındaki fark Unpaired t testine göre ($p < 0.0001$) önemli bulunmuştur. Ancak partikül büyüklüğü dağılımı diğerlerinden daha yaygın olan F80 için hızlı basıma bağlı olan hızlı toz akışı, partikül iriliği dağılımının aşırı yaygın olması nedeniyle ortaya çıkan geniş yüzey alanı ve konsolide olma sürecinde meydana gelen fazla sürtünme, toz akışında düzensizleşmeye, matris boşluğuna dolan ağırlıkta azalmaya ve de tablet ağırlığında düşmeye neden olmuştur. Bu fark Unpaired t testi ($p < 0.0001$) ile önemli bulunmuştur.

Tablo 4. Tablet formülasyonlarının ağırlık dağılımına ait istatistik değerler.

Formül kodu	Ağırlık (mg)				
	$X_{ort} \pm GS^*$	SS**	SH***	Minimum	Maksimum
F70Y	761.4 ± 2.4	5.08	1.14	754.0	770.0
F80Y	867.9 ± 3.3	6.89	1.54	860.0	885.0
F100Y	795.4 ± 2.6	5.45	1.22	786.0	803.0
F70H	801.9 ± 3.5	7.41	1.66	790.0	815.0
F80H	831.2 ± 3.3	6.90	1.54	823.0	843.0
F100H	824.0 ± 1.9	4.01	0.90	819.0	831.0

n = 20, *GS: Güven sınırları, **SS: Standart Sapma, ***SH: Standart Hata

Tablo 5. Tablet formülasyonlarının kalınlık tayinine ait istatistik değerler.

Formül kodu	Kalınlık (mm)				
	$X_{ort} \pm GS^*$	SS**	SH***	Minimum	Maksimum
F70Y	3.32 ± 0.01	0.02	0.00	3.29	3.34
F80Y	4.06 ± 0.05	0.11	0.03	3.91	4.22
F100Y	3.39 ± 0.01	0.02	0.01	3.33	3.41
F70H	3.39 ± 0.01	0.02	0.00	3.37	3.42
F80H	3.47 ± 0.01	0.03	0.01	3.44	3.52
F100H	3.46 ± 0.01	0.03	0.01	3.42	3.51

n = 20, *GS: Güven sınırları, **SS: Standart Sapma, ***SH: Standart Hata

Tablo 6. Tablet formülasyonlarının sertlik tayinine ait istatistik değerler.

Formül kodu	Sertlik (N)				
	$X_{ort} \pm GS^*$	SS**	SH***	Minimum	Maksimum
F70Y	13.15 ± 0.38	0.81	0.18	12.00	14.00
F80Y	36.10 ± 0.48	1.02	0.23	35.00	38.00
F100Y	28.35 ± 0.49	1.04	0.23	27.00	30.00
F70H	16.75 ± 0.37	0.79	0.18	16.00	18.00
F80H	24.95 ± 0.39	0.83	0.19	24.00	26.00
F100H	35.55 ± 0.49	1.05	0.24	34.00	37.00

n = 20, *GS: Güven sınırları, **SS: Standart Sapma, ***SH: Standart Hata

Basım hızının tablet ağırlığı üzerindeki etkisi tabletlerin sertliğine de yansımış ve tablet sertlikleri Newton cinsinden, sırasıyla F70Y-F70H için $13.15 \pm 0.38 - 16.75 \pm 0.37$, F80Y-F80H için $36.10 \pm 0.48 - 24.95 \pm 0.39$ ve F100Y-F100H için ise $28.35 \pm 0.49 - 35.55 \pm 0.49$ olarak elde edilmiştir (Tablo 6). Tablet basımında tek değişen parametre hız olup, makinenin zımba konumları, yani basınç değerleri ve matris boşluğu hacmi değiştirilmemiştir. Bu nedenle sabit matris boşluğuna dolan toz ağırlığının değişmesine rağmen sabit üst zımba basıncı nedeniyle her kompresyon odacığına eşit sıkıştırma basıncı uygulanmıştır. Bu uygulama sonucu kompresyon odacıklarına değişken bir varyasyonla dolan toz kütlelerinin ağırlık sapmaları, aynı paralellikte tablet sertliklerine de yansımıştır (Tablo 4 ve 6). Aynı hızda basılan üç farklı karakterli toz karışımlarının sertlik değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. F70Y ve F100Y arasındaki fark, partikül büyüklüğü farkının yarattığı küme dansitesi farkına bağlı bir dolum ağırlığı farkından kaynaklanmaktadır. Farklı küme dansiteleri aynı zımba konumunda bu farklılığa paralel sonuçlar vermiştir. Aynı durum F70H ve F100H için de geçerlidir (Tablo 6). F80Y ve F80H a ait sertlik değerleri arasındaki fark ise, partikül büyüklüğü dağılımının yaygınlığı nedeniyle diğerlerinden sayısal olarak ayrılmaktadır (Tablo 1). Yani F80Y için düşük hızla dolumdaki sertlik değerlerinin ortalaması 36.10 ± 0.48 N iken, F80H için yüksek hızla basımda sertlik değerleri 24.95 ± 0.39 N' ye düşmektedir (Tablo 6). Diğer formüllerde (F70 ve F100) hızlı basım ile sertlik değeri artarken F80'de sertlik değeri azalmıştır. Bu sonuçlar, hızlı ve yavaş basımlardaki dolum hacmi/ağırlık yani; dansite farkının sertliğe aynen yansıdığını göstermektedir. Partikül büyüklüğü dağılımının yaygın oluşu nedeniyle, genişleyen, büyüyen yüzey alanının dolum hacminde varyasyona neden olması, böylece küme dansite farkının da tabletlerin sertliğine yansımaları başka araştırmacılar tarafından da desteklenmektedir (14).

Ishino ve ark.`nın basım kütlesi olarak sadece farklı partikül büyüklüğü dağılımına sahip tek sulu α -laktöz kökenli DC ajanlarını yalnız kullanarak (etkin madde vb. DC ajanına dilüsyon oluşturacak bir madde kullanmaksızın) farklı hızlarda basmış oldukları tabletlerin ağırlık ve sertlik ortalamaları arasında önemli bir fark elde edilmemiştir. Dolayısıyla DC ajanın partikül büyüklüğü dağılımı veya tablet makinesi basım hızının tabletlerin ağırlık ve sertlikleri üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir (15). Elde etmiş olduğumuz sonuçlar, Ishino ve ark.`nın benzer amaçla yapmış oldukları çalışmalarını desteklememekte olup, DC ajanlarının ve basım hızının tablet özellikleri üzerine etkilerinin belirlenmesinde DC ajanından taşınması istenilen bir maddenin ilavesinin önemi gösterilmiş olmaktadır.

Tabletlerin kalınlık ölçümlerinde milimetre olarak elde edilen değerler arasında karşılaştırılan ortalama tablet kalınlıklarında farklılıklar elde edilmiştir. F70Y-F80Y-F100Y kodlu tabletlerin kalınlıkları arasındaki fark önemli bulunmuş ve Tukey-Kramer testinden elde edilen Barlett istatistik değeri 75.9 olarak bulunmuştur. F70H-F80H-F100H kodlu tabletlerin kalınlıkları arasındaki fark da önemli bulunmuş ve Barlett istatistik değeri 4.47 olarak elde edilmiştir. Hızlı basılan tabletler arasındaki fark yavaş olanlardan daha az önemli bulunmuştur. Bu farklılıklar ağırlık dağılımı ve sertlik farkları kadar belirgin olmayıp toz kümesinin basılabilirliğinin mükemmel oluşu ve toz karışımlarında % 80 oranında DC ajanının kullanılması nedeniyle dolum farklarının, sabit zımba basınç ayarları nedeniyle düşük Py değerlerinde kompakt yapının plastik deformasyona uğradığını, dolum ağırlığının artmasıyla tablet sertliğinin arttığı, buna rağmen yüksek basınçlarda elastik bir tavır göstermeyerek basım kütesinin plastik yapısının değişmezliğini göstermiştir. F80Y ile F80H aynı kökenden olmalarına rağmen ortalama tablet kalınlıkları arasındaki fark tabletlerin ağırlıkları ile uyumlu bulunmuştur.

Tabletlerin ağırlık ve kalınlık ortalamalarına ait güven sınırlarının küçük olması dikkat çekmiş ve bunun nedeninin DC-ajanlarının küresele yakın olarak üretilmeleri olduğu düşünülmüştür (16).

Tablo 7. Tabletlerde yapılan dağılma testi sonuçlarına ait veriler.

Tablet Kodu	Dağılma Süresi (dakika)
F70Y	8.24
F80Y	12.0
F100Y	8.12
F70H	18.0
F80H	8.18
F100H	14.4

Hızlı basılan tabletlerde dağılma süresi yavaş ve hızlı basılan tabletler açısından karşılaştırıldığında F70H ve F100H için artarken, F80H için azalmıştır (Tablo 7). Bu özellik tabletlerin sertliği ile ilişkili olup, elde edilen dağılma süreleri tabletlerin sertlik dereceleri ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 6). Dağılma süresinin F70H için daha yüksek bulunmasının nedeni ise F70'in partikül büyüklüğü dağılımının F100'daha iri partiküller lehine olması, olarak düşünülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışmada, doğrudan tabletleme ajanları kullanılarak doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin fiziksel özellikleri üzerine rotary türü makinenin basım hızının (14 veya 28 devir/dakika) etkili olduğu tespit edilmiştir. Kimyasal olarak özdeş içeriğe sahip ancak partikül büyüklüğü ve dağılımı ve de küme dansiteleri farklı olan toz karışımlarının yavaş veya hızlı basılmaları ile doz değişimine neden olacak tablet ağırlığının değiştiği ve de tabletlerin taşınmasında etkili sertlik değerinin ve vücutta etkin maddenin emilim süresine etkili olacak dağılma süresinin değiştiği belirlenmiştir. Kimyasal olarak özdeş toz karışımlarının küme dansitesi değerindeki artışın yavaş hızla basımda tablet ağırlıklıları arasındaki varyasyonu arttırdığı ve tablet ağırlıklarının toz karışımlarının artan küme dansiteleri ile uyumlu olarak yükseldiği, hızlı basımda ise bu varyasyonun azaldığı, her iki hızda da diğer tablet özelliklerinin ağırlığa bağlı olarak beklenen yönde şekillendiği belirlenmiştir. Kimyasal olarak özdeş toz karışımlarının partikül büyüklüğü ve dağılımındaki yaygınlığın artması ile de basım hızındaki artışın tablet ağırlığını azaltıcı yönde etkili olduğu ve ağırlığa bağlı olarak diğer tablet özelliklerinin de beklendiği şekilde meydana geldiği; kalınlık, sertlik ve dağılma süresinin azaldığı görülmüştür.

TEŞEKKÜR

MSB İlaç Fabrikası Komutanlığı'na çalışmamıza sağlamış oldukları katkılardan dolayı teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. **Leuenberger, H., Puchkov, M., Krausbauer, E., Betz, G.** "Manufacturing pharmaceutical granules: Is the granulation end-point a myth?" *Powder Technology*, **189**, 141–148, (2009).
2. **Bacher, C., Olsen, P.M., Bertelsen, P., Sonnergaard J.M.** "Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation" *Int. J. Pharm.*, **358**, 69–74, (2008).

3. **Herting, M.G., Kleinebudde P.** "Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation" *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, **70**, 372–379, (2008).
4. **Herting, M.G., Kleinebudde P.** "Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties" *Int. J. Pharm.*, **338**, 110–118, (2007).
5. **Shangraw R.F., Demarest Jr. D.A.** "A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules," *Pharm. Technol.* **17(1)**, 32-37 (1993).
6. **Alğın, E., Kılıçarslan, M., Karataş, A., Yüksel, N., Baykara, T.** "Effects direct tableting agents on drug release kinetics and swelling behavior of hydrophilic matrix tablets", *Turkish Journal of Medical Sciences*, **36(3)**, 177-184, (2006).
7. **Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.K.** "Materials for Direct Compaction", in *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G., Nyström, C. (Eds.), Volume 71, Marcel Dekker Inc., New York, 419-493, (1996).
8. **Gohel MC, Jogani PD.** "A review of co-processed directly compressible excipients", *J Pharm. Pharmaceut. Sci.* **8(1)**, 76-93, (2005).
9. **Deorkar, N.** "High-functionality excipients: A review" *Tablets & Capsules*, **6(5)**, 28-32, (2008).
10. **Sinka, I.C., Motazedian, F., Cocks, A.C.F., Pitt, K.G.** "The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties" *Powder Technology*, **189**, 276–284, (2009).
11. **Chaulang, G.M., Patil, K.S., Ghodke, D.S., Yeole, P.G., Bhosale, A.V., Hardikar S.R.** "Effect of some physical parameters and crospovidone on directly compressed frusemide tablets" *Asian Journal of Pharmaceutics*, 235-240, (2008).
12. **Guo, J.** "Lactose in Pharmaceutical Applications", *Drug. Del. Technol.*, 4: <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/issues.cgi?idIssue=26>, (2004).
13. <http://www.meggle-pharma.de/en/products>
14. **Onnoonay, J., Rohera, B.D.** "Study of effect of surface area of acetaminophen and tableting speed on ejection force and tablet properties" *AAPS*, 002096, (2002).
15. **Ishino, R., Yoshino, H., Hirakawa, Y., Noda K.** "Influence of tableting speed on compactibility and compressibility of two direct compressible powders under high speed compression" *Chem. Pharm. Bull.* **38(7)**, 1987-1992, (1990).
16. <http://www.meggle.com>

Received: 20.04.2009

Accepted: 29.05.2009