

# Derleme Makaleler

Pharmacia - JTPA  
24 : 53(3), 181-186, 1984

## TABLET İMALATINDA PROBLEMLER VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ -I-

Tamer BAYKARA\*

Nevin ÇELEBİ\*

### ÖZET:

Bu makalede tablet imalatında ortaya çıkan problemler incelenmiştir. Makalenin I. bölümünde; basımdan önce ve basımdan sonra görülen problemler ve bunların çözümleri anlatılmıştır.

### THE PROBLEMS of TABLET PRODUCTION and SOME SUGGESTIONS FOR THEIR SOLUTIONS —I—

#### SUMMARY:

In this article, the problems occurred during the tablet production were discussed. The first part of the article, the problems seen before and during the tablet compression were explained and some suggestions were advised for these problems.

Tabletler bugün diğer farmasötik şekillere kıyasla en yaygın kullanıma sahip ilaç şekilleridir. 100 kişiye, "İlaç denince aklınıza ne gelir?" diye sorulduğunda; 93'ünün cevabı hemen tablet olmuştur. Tüm oral katı ilaç şekillerinin içinde en çok kullanılan ise, % 51 gibi bir oranla yine tabletlerdir. Buna kaplanmış tablefleri de katarsak bu oran % 76'yavarmaktadır(1,2). Bu yaygın kullanımın nedenlerini şöyle sıralayabiliriz. Kişinin bunları alması, saklanması, taşınması ve beraberinde bulundurulması kolaydır. Maliyetleri ucuz olduğu için, bu ucuzluk alıcıya da aynı düzeyde yansımaktadır. Katı şekilde bulunmaları

nedeniyle etken maddeyi uzun süre stabil halde saklayabilmektedirler, içerik tekduzelikleri yüksektir. Etken maddeyi tam olarak ve büyük bir güvenle vermektelerdir.

Gerek yapımcıya ve gerekse kullanana geniş olanaklar sağlayan tabletler, imalat aşamasında devamlı olarak kontrol edilmedikçe, gerek yöntem ve gerekse kullanılan maddeler (Etken ve yardımcı) de en ufak bir ihmâl söz konusu olduğunda bazı sorunları da beraberinde getirmektedirler. Ayrıca tüm koşullar standardize edilse bile, kullanılan gerece ait farklılıklar (hacim, dönü hızı, araç tipi, hava akımı debisi v.s.)

de yine elde edilecek ürünün kalitesinde söz sahibi olmaktadır(3).

Tablet imalatındaki problemleri üç grupta toplayabiliriz. Bunlardan ilki; basımdan önceki problemler, diğerleri ise, basım sırasında ve basım sonrası ortaya çıkan problemlerdir.

#### A. Basımdan Önceki Aşamada Ortaya Çıkan Problemler ve Çözümleri:

##### A.1. Partiküllerin Topaklaşması:

Çok ince kohezif tozların (Etken maddelerin) kuru olarak karıştırılması sırasında topucuklar oluşturacak şekilde kümeleşmeleri ve karışma sırasında diğer madde/maddelerin içinde tektür olarak dağılmamalarıdır(4). Başlıca nedeni mikronize tozun, aşırı statik elektriklenmiş olmasıdır(5). Etkin ve fonksiyonel bir karıştırıcı kullanmakla soruna çözüm getirilebilir. Kohezif toz diğer katkı maddelerinin % 5-10'u ile önce karıştırılıp, seyreltilir sonra diğer kısımlar geometrik seyreltme ile ilave edilebilir.

##### A.2. Eşbiçim (Uniform) Olmayan Karışma:

**A.2.1. Yetersiz Hacimli Karıştırma Kütlesi:** Bu tür sorunlar, ekseriyetle doğrudan tabletlemede, karıştırma aşamasında ortaya çıkmaktadır. Karıştırıcıların doldurulmasında optimum miktar, onun çalışma prensibine, dönü hızına ve de hacmine bağlıdır. Üç yönlü olarak karıştıran bir karıştırıcıda yüklem hacmi, total karıştırıcı hacminin % 60-80'i arasında olmalıdır(6). Tüm bu koşullar sağlandığında, karışma yine optimum düzeyde değildir, karıştırma süresinin uzatılması gerekmektedir. Bu da yetersiz ise, karıştırıcı (mikser) tipinin değiştirilmesi, partiküllerin üç yönlü hareketini sağlayan bir karıştırıcının seçilmesi gerekmektedir. Yalnız bu seçimde, toz yatağının hacim genişlemesine (Bed expansion) olanak sağlayan bir karıştırıcı seçimi göz önünde bulundurulmalıdır(7).

Karıştırılan tozların partikül iriliği dağılım sınırları, çok yaygın olmamalıdır. Eğer böyle bir dağılım söz konusu ise, bir ön

eleme ile bu sınır aralığı daraltılmalıdır ki, difüzyonla karışmada daha kısa bir sürede amaca ulaşılabilsin(8,9). Çünkü karıştırma süresinin uzaması da ayrıca bir segregasyona yol açabilmektedir(10).

**A.2.2. Karıştırılacak Etken Madde Miktarının Az Olması:** Düşük miktarda etken madde içeren tabletlerin, doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmasında, karıştırma-daki optimizasyon, ya kayma etkisi olan bir karıştırıcı kullanılarak veya karışımı oluşturan komponentlerin partikül iriliği dağılımını dar bir sınır içinde tutmak suretiyle gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca karışımı oluşturan komponentlerin gerçek dansiteleri arasında büyük farklar da olmamalıdır. Eğer yaş yöntem ile yapılan bir imalat söz konusu ise, etken madde çözelti veya süspansiyon halinde toz karışımına ilave edilmelidir (7,11). Bu amaçla düşük sıcaklıkta buharlaşan çözücüler yeğtutulmalıdır. Önce tabletleme yardımcı maddelerinin % 5-10'u ile karıştırılan çözeltinin çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, yardımcı maddelerin geri kalan kısımları geometrik seyreltme ile katılırlar(6).

##### A.3. Yaş Granülasyon Aşamasındaki Sorunlar:

**A.3.1. Hamursu Kütle Oluşumu:** Ekseriyetle granüle yapma sıvısının veya bağlayıcı çözeltinin büyük miktarlar halinde ve sık aralıklarla ilave edilmesi sonucu meydana gelmektedir. Bağlayıcı maddenin her ilavesinden sonra yeterince karıştırılması gerekmektedir. Ayrıca uzun süreli karıştırmalardan da kaçınılmalıdır. Bu olumsuz durum, karışma % 2-5 oranında Mikrokristalen sellüloz katılarak veya bağlayıcı olarak, alkol/su karışımı kullanılarak önlenmektedir(12).

**A.3.2. Elemede Tıkanma:** Kütle içinde fazla miktarda su olduğu hallerde meydana gelmektedir. Yani bağlayıcı fazla miktarda ilave edilmiş ve yeterince karıştırılmamıştır. Bu durumda (osilasyon) salınlı granültörün kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kütle içinde % 5-10 oranında sellüloz kökenli bir doğrudan tabletleme

ajanının ilavesi, anhidr veya sulu etil alkol veya izopropil alkolün bağlayıcı sıvısı olarak seçilmesi gerekmektedir(13).

#### A.4. Kurutma Aşamasındaki Sorunlar:

**A.4.1. Yetersiz ve Homojen Olmayan Kurutma:** Hava dolaşımı yetersiz olan kurutma dolaplarında ve tablaların da fazla yüklü olduğu durumlarda meydana gelebilir(14,15). Bu nedenle kurutma dolabındaki havanın, dolaşım yolu en etkin bir biçimde ve bağıl nemi ise, % 10 olacak şekilde tasarlanmalıdır(16).

**A.4.2. Granüle Kabuğunun Sertleşmesi:** Yüksek sıcaklıkta ani kurutmalar buna neden olmaktadır. Kurutma sıcaklığı düşürülmeli ve başlangıçta 15-30 dakika süre ile kapalı çalıştırılan kurutma dolabı, sonraları kısmen açılıp kurutmaya bu tür aralıklarla devam edilmelidir(17,18).

**A.4.3. Boyanın Göçü:** Suda çözünen boyaları içeren granülelerde, renkli madde kurutma aşamasında granüle yüzeyine göç eder ve böylece tablet renginin homojen görünmemesine neden olurlar. Bu durumlarda granülenin partikül iriliğinin inceltilmesi, granülenin düşük sıcaklıklarda kurutulması ve kurutma aşamasında karıştırılması gerekmektedir (Akışkan yatak sistemi ile kurutma tavsiye edilir) (19).

**A.4.4 Etken Maddenin Göçü:** Çözünen etken maddelerin yaş granülasyondaki kurutma aşamasında granüle yüzeyinde toplanmasıdır(20-22). A.4.3 no'lu bölümdeki önlemlerin alınması ile soruna çözüm getirilebilir.

#### A.5. Akış Özellikleri:

**A.5.1. Kötü Akma, Topaklanma ve Köprü Oluşumu:** Yaş granülasyon yönteminde, çok ince partiküllerin mevcudiyeti eğer belirli bir orandan fazla ise, bu olgu ortaya çıkmaktadır. Aynı olgu doğrudan tabletleme ajanlarında, partiküllerin iriliklerinin çok küçük olduğu hallerde de meydana gelebilmektedir. Bu gibi durumlarda iyi akma özelliğine sahip doğrudan tabletleme ajanlarının kullanılması gerekmektedir. (% 10-15) veya % 0.1-1.0 oranda gli-

dant ilavesi soruna çözüm getirebilir(11, 23). Ayrıca, çalışma atmosferinin bağıl neminin, % 50'nin üzerine pek çıkmaması gerekmektedir(11,24). Çünkü birçok doğrudan tabletleme yardımcı maddesi; örneğin: Şeker kökenli olanlar (Sukroz, Dekstroz, Malto-Dekstrin, Sorbitol ve Doğrudan Basılabilen Laktoz cinsleri) belli nem derecesinden sonra akış özelliklerini kaybetmekte ve köprü oluşturmaktadırlar(25, 26,27). Akış özelliğinin yeterinden fazla iyi olduğu hallerde, tozlanma (uçuşma) meydana gelmektedir. Bu gibi durumlarda, partiküllerin irileştirilmesi ve dağılımlarının dar bir sınır içinde yaygınlaştırılması gerekmektedir. Aynı koşul, karıştırma işlemi sırasında ortaya çıkabilecek bir segregasyona (ayırışma) da mani olmaktadır(28,29).

**A.5.2. Tablet Ağırlığının Yasal Sınırlar Dışında Sapma Göstermesi:** Bu olgu, gerek yaş yöntem ile veya doğrudan basım yöntemi ile hazırlanan basım kütesinin fizikomekanik özelliklerine bağlıdır; yani, düzgün ve iyi olmayan bir akış özelliği, partikül iriliğinin uygun olmaması, dağılım sınırının çok yaygın oluşu, tozun deşişmez bir küme dansitesine sahip olmasına mani olur. Bu da basım sırasında, mührü boşluğunun her hacmen doluşunda farklı ağırlıkta sıkıştırılmış toz kütesi (tablet) vermesi ile sonuçlanmaktadır(30). Ayrıca, zımba-matriks çaplarının eşit olmaması ve özellikle alt zımba boyasının farklı oluşu (Döner tablalı tablet makineleri için söz konusudur) yine aynı olgunun ortaya çıkmasına nedendir(31).

#### Basım Sırasında Ortaya Çıkan Sorunlar:

##### B.1. Tabletlerin Fiziko-Mekanik Özelliklerindeki Sorunlar:

**B.1.1. Zımba Yüzeyine ve Mührü Duvarına Yapışma:** Genellikle yetersiz lukrikasyon bu olguya neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda, basımdan hemen sonra tabletin dışarıya atılması (Ejection, Ausstockung) sırasında, tablet bir zorlamaya maruz kalmakta ve matriks yan duvarlarına yapışmaktadır. Buna kısaca yapışma (Binding) denilmektedir. Yeterli ve etkin

lubrikant madde ilave edilmiş tablette ise, pürüzsüz, düzgün, cilalı yüzü bir tablet elde edilmektedir. Lubrikant maddenin katkı oranının artırılmasından önce, zımba yüzeylerinin temizlenmesi-cilalanması denemelidir. Buna rağmen aynı olgu yine ortaya çıkıyorsa, lubrikantın katkı oranının artırılması, partikül iriliğinin inceltilmesi veya lubrikant cinsinin değiştirilmesi gerekmektedir(32,33). Eğer etken maddenin çözünme hızı üzerinde olumsuz bir etki yapması, söz konusu değilse, lubrikant ile olan karıştırma süresinin artırılması da yine lubrikant etkinliğinin iyileştirilmesi için bir çözümdür(34,35,36).

Bundan başka ortamın nem derecesinin de devamlı kontrolü gerekmektedir.

**B.1.2. Zımba Yüzeylerinin Toz ile Film Kaplanması (Punch Filming or Sticking):** Zımba yüzeylerinin iyi cilalı olmadığı ve zımba konkavlığının çok büyük olduğu durumlarda, lubrikant yetersizliği hallerinde ve nemli basım kütlesi ile çalışıldığı durumlarda meydana gelmektedir. Başlangıçta, tablet yüzeylerinde parçacık kopması (Chipping) ile belirlenen bu istenmeyen durum, daha ileri boyutlarda zımba yüzeylerine daha büyük parçaların yapışmasına neden olmaktadır. Bu olgu daha çok ekzantrik tip tablet makinalarında meydana gelmektedir. Nedeni ise, yalnız üst zımbanın yapmış olduğu yetersiz basıncıdır(6,11). Rotary tip makinalarda basıncın artırılması, dönü hızının düşürülmesi veya bağlayıcı derişkenliğinin artırılması ile sorunun üstesinden gelinmektedir(37). Bundan başka kullanılacak zımbaların, konkavlığının düze yakın, cilalı ve krom kaplı olması gerekmektedir. Bu konuda en iyi sonucu, düz ve kromajlı zımbalar vermektedir. Krom kendi karakterinden dolayı bu yapışmaya engel olmaktadır. Eğer konkav veya kenarları mahruhi (konik) zımba kullanılıyorsa bu olgu daha büyük bir sıklıkla oluşmaktadır(38). Yağlı veya mumsu maddelerin kullanılması da yine aynı olgunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Genelde bu istenmeyen olayın çözümü için,

Basım kütesinin nem oranının dü-

şuk olması

- Lubrikant maddenin değiştirilmesi
- Granüle bağlayıcısının artırılması
- Adsorban ilavesi (kolloidal silisyum dioksit, Mikrokristalin sellüloz, kalsiyum stearat, silikajel, alüminyum hidroksit)
- Düşük viskozlıtaki (% 5'lik) Dime-tilpolisiloksanın, trikloretilendeki çözeltisi ile hafif sıvı parafinin izopropanoldeki çözeltisi ile zımbaların temizlenmesi gerekmektedir.

**B.1.3. Kapak Atma (Capping) ve Laminasyon:** Genelde granüle veya basım kütesinin ince partiküler kısmının yeterinden fazla olduğu hallerde ortaya çıkan bir olgudur(39). Fakat tek nedeni bu değildir. Ayrıca içeride kalıp, basım sırasını da tableti terk etmeyen hava yine bu sonuca sebep olmaktadır(40). Yeni hizmete konmuş olan zımba-matriks takımında da aynı sonuç meydana gelebilir (0.0005 inç lik zımba-matriks aralığının, 0.002 inç'e indirilmesi gerekmektedir) (41). Lubrikantın yetersizliği de yine kapak atma nedenlerinden biridir.

Laminasyona da yine aynı nedenler sebep olmaktadır. Ayrıca yüksek hızda çalışan makinalar da aynı şeye sebep olmaktadır. Bu olgunun kapak atmadan en belirgin farkı, tabletin dışarı atılması (Ejeksiyonda) sırasında kırılma ve tabaka tabaka ayrılma biçiminde ortaya çıkmasıdır. Nedeni ise yetersiz lubrifiye edilmiş, nemli ve zor akan granüle veya basım kütesidir(42). Aynı olguya yetersiz bağlayıcı veya aşırı kurutulmuş (over drying) granülede de rastlanmaktadır(43,44).

Maddenin kendi tabiatından gelen bir durum da buna neden olabilmektedir. Eğer doğrudan tabletleme işleminde, tabletleme ajanının (kuru bağlayıcı) seyreltme potansiyeli aşılmışsa, basım profilinin özellikle ikinci (değme noktalarından deformasyon) ve beşinci (katı kütenin deformasyonu) aşamalarında bu durum meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda Chohan(45) ve Heckel(46) eşitlikleri kullanılarak basım profillerinin çeşitli aşamalarında basım kütesinin ne tür bir davranış göstereceği belirlenmelidir.

## KAYNAKLAR:

1. Patient Compliance and the Coni-Snap Capsule as Oral Drug Form, Capsugel, News Sheet, Parke-Davis Division of Warner-Lambert Company
2. Infratest Gesundheitsforschung GmbH and Co. 8000-München 21, Landsberger Str., 338
3. Baykara, T., Çelebi, N., Ankara Ecz. Fak. Mec., 12, 29 (1982)
4. Sucker, H., Theoretische Grundlagen der Verfahrenstechnischen Grundoperationen, Sucker, H., Fuchs, P. und Speiser, P. (Ed.), Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart S.152 (1978)
5. Egerman, H., Pharm. Ind, 40, 1377-1382 (1978)
6. Stevens, E.P. and Wallace, J.W., Problem Solver and Reference Manuel FMC Publication, Philadelphia (1977)
7. Train, D.J., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 49, 265 (1960)
8. Yip, C.W., Hersey, J.A., Powder Technology, 16, 149 (1977)
9. Hersey, J.A., J. Soc. Cosmet. Chem., 21, 259 (1970)
10. Baykara, T., "Katı İlaç Şekilleri Teknolojisi", Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Yüksek Lisans Ders Notları, 1983-1984
11. Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., "Compressed Tablets", Lieberman, H.A., Lachman, L. (Eds.), "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York, p. 114, 116, 156 (1980)
12. FMC Corp. Bulletin PH-10
13. Sixsmith, D., J. Pharm. Pharmacol., 29, 82 (1977)
14. Carstensen, J.T., "Theory of Pharmaceutical Systems", Vol. 2., Academic Press, New York, 1973, p.224-238
15. İzgü, E., "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji-II", A.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları No. 55, s. 234-237 (1983)
16. Luikov, A.V., Int. J. Heat Mass Transfer, 6, 559 (1963)
17. Leuenberger, H., Bier, H., Sucker, H., Pharm. Technologie, 3, 61 (1979)
18. Mehta, A., Adams, K., Zoglio, M.A., Carstensen, J.T., J. Pharm. Sci, 66, 1462 (1977)
19. Jaffe, J., Lippmann, I., J. Pharm. Sci., 53, 441 (1964)
20. Warren, J.W., Jr., Price, J.C., J. Pharm. Sci., 66, 1406 (1977)
21. Ibid., 66, 1409 (1977)
22. Chaudry, I.A., King, R.E., J. Pharm. Sci., 61, 1121 (1974)
23. Ho, R., Bagster, D.F., Crooks, M.J., Drug Devel. Ind. Pharm., 1, 475 (1977)
24. Shangraw, R.F., Wallace, J.W., Bowers, F.M., Pharm. Technology., 5, Nr. 11, 69 (1981)
25. Güven, K.C., Sel, İ., "İlaç Endüstrisi Teknolojisi", Vol. II, "Katı Preparatlar" Hüsnütabiat Matbaası, İstanbul, S. '92, (1979)
26. Di-pac Trade Literature. Armstar Corp., New York
27. Gungel, W.C., Kanig, J.L.; "Tablets", Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds.), "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Secd. Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p.326 (1976)
28. Crooks, M.J., Ho, R., Powder Technol. 14, 161 (1976)
29. Russel, J.L.Jr., Schwartz, J.B., "Mixing" Lieberman, H.A., Lachman, L. (Eds.), "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. II, Marcel Dekker Inc., New York, p.12 (1981)
30. Augsburg, L.L., Shangraw, R.F., J. Pharm. Sci., 55, 418 (1966)
31. Vemuri, S., Pharm. Technology., 6, Nr. 9, 98 (1982)
32. Jarowski, C.I., "The Pharmaceutical Pilot Plant", Lieberman, H.A., Lach-

man, L. (Eds.). "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. III, Marcel Dekker Inc., New York, p. 271 (1982)

Marcel Dekker Inc., New York, p. 447, 448 (1981)

1. Binding, Capping, Laminating and Sticking of Tablets-Cause and Remedy Charts, Tech-Bull. 8-100, 642-A, Pennwalt-Stokes, Warminster, Philadelphia

39. Selmeczi, B., Pelle, M., Die Pharmazie, 22, 312 (1967)

2. Cid, E., Jaminet, Fr., J.Pharm. Belg., 26, 360 (1971)

40. Das, S., Jarowski, C.I., Drug Dev. Ind. Pharm., 5, 501 (1979)

3. Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Broersma, P., Drug Dev. Ind. Pharm., 6, 15 (1980)

41. Vemuri, S., Pharm. Technol., 6, 98 (1982)

4. Nicklasson, M., Brodin, A., Acta Pharm. Suec., 19, 99 (1982)

42. Nyström, C., Malmqvist, K., Mazur, J., Acta Pharm. Suec., 15, 226 (1978)

5. Mitrevej, A., Augsburg, L.L., Drug Dev. Ind. Pharm., 6, 331 (1980)

43. Shepherd, C., Hadlock, C., Brewer, R., Ind. Eng. Chem., 30, 388 (1938)

6. Loeffler, G.F., "Pharmaceutical Tablet Compression Tooling", Lieberman, H. A., Lachman, L. (Eds.), "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. II,

44. Chowhan, Z.T., Chow, Y.P., Ind. J. Tech. Prod. Manuf., 2, 29 (1981)

45. Chowhan, Z.T., Chow, Y.P., Drug Dev. Ind. Pharm., 6, 1 (1980)

46. Heckel, R.W., Trans. Metal. Soc. AIME, 221, 671 (1961)