

TABLETTIPINTOJEN KARHEUDEN, YOUNGIN MODUULIN JA
MURTOLUJUUDEN SUHDE

Emmi Palomäki
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmasian teknologian osasto

Marraskuu 2012

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto – Sektion – Department Farmasian teknologian osasto	
Tekijät – Författare – Authors Emmi Palomäki			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Tablettipintojen karheuden, Youngin moduulin ja murtolujuuden suhde			
Oppiaine – Läroämne – Subject Farmasian teknologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika – Datum – Month and year marraskuu 2012	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 47
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>3D-kuvantaminen perustuu siihen, että kahdesta tai useammasta kuvasta muodostetaan yksi kolmiulotteinen kuva. Suuri osa menetelmistä ottaa pelkästään pintakuvia, kun taas tomografiaan perustuvilla menetelmillä saadaan tietoa myös tutkittavan materiaalin sisäarakenteesta.</p> <p>Youngin moduuli on menetelmä, jota on pitkään käytetty muun muassa teräksen kovuuden määrittämiseen. Perinteisessä menetelmässä palkin muotoista kappaletta taivutetaan. Kappaleen koon, käytetyn voiman ja sen perusteella, paljonko palkki on taipunut, voidaan laske kappaleelle Youngin moduuli -arvo. Vaikka menetelmää onkin perinteisesti käytetty hyvin koville materiaaleille, sitä on sovellettu sellaisenaan farmaseuttisten aineiden tutkimiseen. On kuitenkin kyseenalaista, soveltuuko menetelmä sellaisenaan juuri näiden materiaalien tutkimiseen. Youngin moduulin määrittämiseksi on myös esimerkiksi tabletin puristamiseen sekä ultraääneen perustuvat menetelmät.</p> <p>Tabletin kovuuden määrittäminen murtolujuusmittauksen avulla on siinä mielessä ongelmallista, että se rikkoo tabletin. Tästä syystä olisi hyvä löytää korvaavia menetelmiä murtolujuuden määrittämiseen.</p> <p>Tutkimuksen tarkoituksena oli validoida 3D-kuvantamisessa käytetty Flash Sizer 3D -laite ja tutkia, voidaanko menetelmän avulla ennustaa Youngin moduulin tai perinteisen murtolujuustestin tuloksia. Lisäksi tarkoituksena oli tutkia Youngin moduulin soveltuvuutta perinteisen murtolujuustestin korvaajaksi säilyvyysseurantatutkimuksissa.</p> <p>Tutkimuksessa validoitiin Flash Sizer 3D -laite määrittämällä mikrokiteisestä selluloosasta valmistettujen pellettien (Cellets) partikkelikokojakauma 100 µm, 200 µm, 500µm sekä 1:1 100µm ja 200µm kokoisista Celleteistä. Mikrokiteisestä selluloosasta (Emcocel LP200) valmistettiin tabletteja, joista otettiin 3D-kuva. Puolelle tableteista tehtiin perinteinen murtolujuusmittaus. Puolille taas tehtiin Youngin moduuli mittaus tabletointipäivänä sekä yhden ja yhdeksän vuorokauden kuluttua tabletoinnista.</p> <p>Saatujen tulosten perusteella Flash Sizer 3D soveltui erityisesti suurimpien Cellettien tutkimiseen. Sen sijaan pienillä partikkeleilla sen erotusteho ei välttämättä ole riittävä. Kuitenkin esimerkiksi tablettipinnan karheuden määrittämiseen se näyttäisi soveltuvan melko hyvin. Youngin moduuli vaikutti erittäin lupaavalta menetelmältä perinteisen murtolujuusmittauksen korvaajana.</p> <p>Tulevaisuuden säilyvyysseurantatutkimuksissa ei ehkä enää mitata murtolujuuksia vaan tabletin lujuus määritetään Youngin moduuli -mittauksen avulla. Jos tulevissa tutkimuksissa saadaan todistettua Youngin moduulin korreloivan riittävän hyvin tabletin liukoisuuden kanssa, saattaa se korvata osittain myös liukoisuusmittaukset tablettien säilyvyysseurannassa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Tabletti, Youngin moduuli, elastinen, murtolujuus, 3D-kuvantaminen			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian teknologian osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – <input type="checkbox"/> Additional information Pro gradun ohjaajat: prof. Jouko Yliruusi, FaT Osmo Antikainen; prof. Niklas Sandler			

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto – Sektion – Department Division of Pharmaceutical Technology	
Tekijät – Författare – Authors Emmi Palomäki			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Relationship between tablet surface roughness, Young's modulus and ultimate strength			
Oppiaine – Läroämne – Subject Pharmaceutical Technology			
Työn laji – Arbetets art – Level Master's thesis		Aika – Datum – Month and year November 2012	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 47
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>3D-imaging is based on combining two or more pictures to form one three-dimensional picture. Most of the methods used provide only surface pictures, but tomography acquires also information about the inside-structure of investigated material.</p> <p>Young's modulus is a method, which has been used for long time to determine toughness hard materials, such as steel. In traditional method a beam-shaped piece is bent. When the size of piece, used force and amount of bending are known, Young's modulus of piece can be calculated. Although the method has traditionally been used to research very hard materials, it has been applied without changes with pharmaceutical materials. It is, however, open to the question whether or not the method is appropriate for those materials. There are also methods to determine Young's modulus based on compressing a tablet or using ultrasound.</p> <p>Determining tablet's toughness with ultimate strength test is complicated because it breaks tablet. For that reason it would be good to find compensatory methods to measure strength of tablet.</p> <p>The aim of the study was to validate Flash Sizer 3D appliance, which is used in 3D-imaging. Another goal was to investigate possible correlations between 3D-imaging, Young's modulus and traditional ultimate strength method. Lastly, the feasibility of Young's modulus as a substitute for traditional ultimate strength measurement in self life studies was investigated.</p> <p>Flash Sizer 3D was validated by measuring particle size distribution of pellets, which were made of microcrystalline cellulose (Cellets). Sizes of the investigated pellets were 100 µm, 200 µm and 500 µm. Also binary mixture of 100 µm and 200 µm was investigated. From microcrystalline cellulose was made tablets and 3D-pictures were taken. Ultimate strength test was made for half of the tablets. Young's modulus was measured from half of the tablets in tableting day, day after that and nine days after tableting.</p> <p>Results show that Flash Sizer 3D is suitable for investigating bigger Cellet. With smaller particles distinguishing of tablets wasn't probably good enough. Still it seems to be quite good method to determine surface roughness of tablet. Young's modulus seems to be very promising as compensating method for traditional ultimate strength measurement.</p> <p>In future in self life studies tablets hardness might be able to investigate by measuring Young's modulus and not measuring ultimate strength. If correlation between Young's modulus and solubility meets the case, Young's modulus might also replace also solubility measurements in self life studies.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Tablet, Young's modulus, elasticity, ultimate strength, 3D-imaging			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Division of Pharmaceutical technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – <input type="checkbox"/> Additional information Supervisors of master's thesis: prof. Jouko Yliruusi, PhD (pharm) Osmo Antikainen; prof. Niklas Sandler			

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	1
2	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1	KUVAPERUSTEINEN MATERIAALIN KARAKTERISOINTI.....	2
2.1.1	Sähköinen resistanssitomografia.....	3
2.1.2	Röntgentomografia ja röntgenmikrotomografia	4
2.1.3	Transmissioelektronimikrotomografia.....	5
2.1.4	3D-kuvantaminen.....	6
2.1.5	2D-mikroskooppikuvien ottaminen suspensiosta	8
2.1.6	Ultraäänikuvantaminen.....	8
2.1.7	Kuvien vertaaminen valmiiseen aineistoon/kuvien analysointi	9
2.2	YOUNGIN MODUULI	11
2.2.1	Youngin moduulin teoreettinen perusta.....	11
2.2.2	Youngin moduulin määrittäminen palkista.....	12
2.2.3	Muut Youngin moduulin määrittämiseen käytetyt menetelmät	13
2.2.4	Nollahuokoisen aineen Youngin moduuli.....	16
2.2.5	Youngin moduulin mittausten menetelmien edut	17
2.2.6	Youngin moduulin mittausten menetelmien huonot puolet	17
3	MATERIAALIT JA MENETELMÄT.....	19
3.1	FLASH SIZER 3D -LAITTEEN VALIDAATIO	20
3.2	TABLETOINTIPROSESSI.....	22
3.3	3D-KUVIEN OTTAMINEN FLASH SIZER 3D -LAITTEELLA	24
3.4	LASERPROFYLOMETRIMITTAUKSET	25
3.5	YOUNGIN MODUULI	27
3.5.1	Youngin moduulin optimointi.....	27
3.5.2	Youngin moduulin mittaus	30
3.5.3	Youngin moduulin mittaustulosten käsittely	31
3.6	MURTOLUJUUDEN MÄÄRITTÄMINEN.....	33
4	TUTKIMUSTULOKSET JA ANALYYSI.....	33
4.1	FLASH SIZER 3D -LAITTEEN VALIDOINTI	33
4.2	TABLETTIN OMINAISUUDET PURISTUKSEN JÄLKEEN	35
4.2.1	Tabletointipäivänä mitatut tulokset.....	36
4.2.2	Tablettien huokoisuus	39
4.2.3	Youngin moduulin ja murtolujuuden korrelaatio.....	40

4.3	SÄILYTYKSEN VAIKUTUS TABLETIN YOUNGIN MODUULIIN	42
5	YHTEENVETO JA POHDINTA	46
	KIRJALLISUUSLUETTELO	48

LIITTEET

LIITE 1 Celletti-tutkimusten tulokset

LIITE 2 Kuvaajat 100, 200 ja 500 μ m Cellettien tutkimuksista

LIITE 3 Tablettien valmistusolosuhteet

LIITE 4 Y-tablettien tulostaulukot

LIITE 5 M-tablettien tulostaulukko

LIITE 6 L- ja G-tablettien taulukot

LIITE 7 Youngin moduulin voiman valinta

LIITE 8 Youngin moduulin puristus ja palautumisvaiheiden tulokset, mittaukset 1, 2 ja 3

LIITE 9 Murtolujuuden suhde yläpainimen voimaan ja efektiiviseen voimaan

LIITE 10 Youngin moduulin suhde yläpainimen voimaan ja efektiiviseen voimaan

LIITE 11 Ra-arvon suhde yläpainimen voimaan ja efektiiviseen voimaan

1 JOHDANTO

Tablettien laadunvarmistus ja säilyvyysseuranta ovat tärkeitä lääketuotannossa. Perinteisesti tabletin kovuus on määritetty murtolujuusmittauksella, jossa tablettia joko puristetaan halkaisijan suuntaisesti niin kauan, että se murtuu. Mittaus on helppo ja nopea suorittaa. Murtolujuusmittauksessa on kuitenkin se huono puoli, että tulos saattaa olla huomattavan erilainen riippuen siitä, mistä suunnasta kappaletta puristetaan (Siiriä 2011). Simulaatiotulosten perusteella tabletin keskimääräisen murtolujuuden ollessa 46 N, mutta eri suunnista mitattuna murtolujuus olisi saattanut vaihdella yli 60 N:istä alle 30 N:iin. Tästä syystä murtolujuusmittaustulos ei välttämättä aina kerro kovin tarkasti tabletin todellisesta kovuudesta. Lisäksi käytettyä tablettia ei voida enää hyödyntää esimerkiksi tutkittaessa sitä, muuttuuko tabletin kovuus säilytyksen aikana. Myöskään liukoisuusominaisuuksia ei voida samasta tabletista määrittää. Näistä syistä johtuen olisi hyvä löytää vaihtoehtoisia menetelmiä tabletin kovuuden määrittämiseen.

Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, voitaisiinko 3D-kuvantamista tai Youngin moduulia käyttää perinteisen murtolujuusmittauksen korvaajina. Erityisesti Youngin moduuli vaikuttaa lupaavalta menetelmältä, sillä sen on osoitettu korreloivan tabletin kovuuden kanssa (Holman ja Leuenberger 1988). Lisäksi Youngin moduuli -mittauksessa tutkittavaa tablettia ei rikota, mikä mahdollistaisi sen, että tabletin kovuus olisi mahdollista arvioida myös säilytyksen jälkeen. 3D-kuvantaminen olisi siinä mielessä erinomainen menetelmä, että siinä ei tarvitse kajota tutkittavaan tablettiin. Tutkimuksessa validoitiin myös käytetty 3D-kuvantamismenetelmä.

Tulevaisuudessa saatetaan pystyä määrittämään tabletin murtolujuus rikkomatta tablettia. Jos lisätutkimuksilla voidaan osoittaa tabletin liukenemisnopeuden ja Youngin moduulin välillä olevan yhteys, voidaan arvioida tabletin liukenemisnopeus Youngin moduuli -testillä saatujen tulosten perusteella. Tämä mahdollistaisi entistä paremman säilyvyysseurannan, sillä samasta tabletista voitaisiin määrittää tabletin kovuus ja liukoisuus koko säilyvyysseurantajakson ajalta. Lisäksi mittaus olisi huomattavasti nopeampi suorittaa. Liukoisuusnopeuden mittaamiseen käytetyn laitteiston esivalmistelu kestää melko kauan, sillä laitteiston on lämmitettävä laitteiston käyttämä

vesi juuri oikean lämpöiseksi ennen mittausta. Myös otettujen näytteiden analysointi on työlästä. Youngin moduulissa esivalmisteluita ei ole juuri ollenkaan laitteiston, tietokoneen sekä mittaustuloksia tallentavien ohjelmistojen käynnistystä lukuun ottamatta. Varsinainen mittaustapahtuma kestää vain pari minuuttia. Tulosten jatkokäsittelyn voi tehdä heti tai vasta myöhemmin. Myöskään yksittäisen mittauksen tulosten käsittely ei kestä kauaa.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallisuuskatsauksessa on esitelty erilaisia kuvaperusteisen materiaalikarakterisoinnin menetelmiä, joista tarkimmin on esitelty 3D-kuvantaminen, koska sitä on käytetty myös tässä tutkimuksessa. Youngin moduulia ja sen erilaisia variaatioita on käsitelty. Niitä on verrattu toisiinsa sekä esitelty niiden hyviä ja huonoja puolia. Lisäksi murtolujuuden määrittämiseen käytettyjä menetelmiä on esitelty lyhyesti.

2.1 Kuvaperusteinen materiaalin karakterisointi

Kuvaperusteinen materiaalin karakterisointi käsittää monenlaisia menetelmiä, jolle yhteistä on se, että kaikissa menetelmissä otetaan jonkinlainen kuva tai kuvia. Kyseisiä kuvia analysoimalla voidaan muun muassa tunnistaa aineita, tutkia yksittäisten kiteiden muotoja sekä määrittää tablettipinnan karheus ja jauhemassan partikkelikokojakauma. Mahdollisuuksia on lähes rajattomasti.

Monissa farmaseuttisissa prosesseissa partikkelien muoto sekä partikkelikokojakauma ovat todella tärkeitä ominaisuuksia, sillä prosessin eteneminen voi olla voimakkaasti riippuvainen niistä (Bujak ja Bottlinger 2008). Muun muassa tällaisissa tilanteissa kuva-analyttiset menetelmät ovat käyttökelpoisia. Aiemmin kuvaperusteista karakterisointia käytettäessä ongelmana on ollut muun muassa karakterisoinnin hitaus, kuvatiedostojen suuri koko ja menetelmien suuri laajuus (Pons ym. 1999). Nykyään tietokoneet ovat kuitenkin huomattavasti nopeampia kuin esimerkiksi 15 vuotta sitten. Lisäksi

tiedostojen tallentaminen on nopeampaa ja tallennuskapasiteetti on suurempi kuin aikaisemmin.

Nykyään on kiinnostuttu yhä enemmän ja enemmän kemiallisten ja fysikaalisten prosessien aikana tapahtuvasta analytiikasta (Boden ym. 2008). Prosessinaikaisen analytiikan avulla prosessin etenemisestä ja siihen vaikuttavista parametreista saadaan tietoa jo prosessin aikana, mikä parantaa todennäköisyyttä, että lopputuotteet ovat tasalaatuisia ja halutunlaisia. Esimerkiksi monet kuva-analyttiset menetelmät ovat käyttökelpoisia prosessinaikaisessa analytiikassa.

Tomografiaan eli kerroskuvaukseen perustuvia menetelmiin kuuluvat muun muassa resistanssi-, röntgen-, röntgenmikro- ja transmissioelektronimikrotomografia, jotka on esitelty tässä luvussa. Ne perustuvat siihen, että kuvattavasta materiaalista otetaan hyvin monta leikekuvaa, jotka yhdistetään yhdeksi kuvaksi. Lisäksi on käsitelty ultraäänikuvantamista, 2D- ja 3D-kuvantamista sekä saatujen tulosten vertaamista erilaisiin tietokantoihin.

2.1.1 Sähköinen resistanssitomografia

Tahvildariana (2011) tutkimusryhmineen tutki sähköisellä resistanssitomografialla (ERT) hyvin pienien polymeeripartikkelien sekoittumisprosessia lietereaktorissa. Tutkimuksessa käytettiin polystyreenilateksipartikkeleita, jotka sekoitettiin veteen erilaisina pitoisuuksina. Käytetyt partikkelit olivat kolmea eri kokoa. ERT:n avulla mitattiin erilaisten tunnistettavien elektrodien lähettämiä signaaleja. Mitattujen tulosten perusteella pystyttiin päättämään astian sisältämän nesteen ominaisuuksia eri puolilla sekoitusastiaa. Saaduista tuloksista voitiin muodostaa kuvat, joista pystyttiin näkemään, missä kohdissa astiaa on eniten partikkeleita erilaisilla sekoitusnopeuksilla. Saatujen tulosten perusteella voitiin päätellä, millaisissa tilanteissa sekoitusastiassa on polystyreenilateksipartikkeleita kaikkein tasaisimmin. Tuloksiin vaikuttivat käytettyjen partikkelien koko ja sekoitusnopeus.

2.1.2 Röntgentomografia ja röntgenmikrotomografia

Boden (2008) tutkimusryhmineen on tutkinut röntgenmikrotomografialla (XMT) polypropyleenin makropartikkeleiden makrohuokoisuutta. Mustavalkokuvien sävyvivahteiden perusteella saatiin tietoa materiaalin jakautumisesta ja tiheydestä. Kun mitatut projektiokuvat yhdistettiin, saatiin tietoa materiaalin kolmiulotteisesta rakenteesta, partikkelien koosta ja niiden morfologiasta. Kun materiaalia tutkitaan tällaisella menetelmällä, saadaan välillisesti tietoa myös prosessiolosuhteista, jotka ovat aiheuttaneet partikkeleihin tietynlaisen morfologian. Tästä syystä sitä voidaan hyödyntää myös prosessinaikaisessa analytiikassa. Menetelmän hyvänä puolena on se, että sillä saadaan tietoa myös siitä, millaista materiaali on sisältä.

Tietokoneistettu tomografia (CT, engl. computerised tomography) on hyvä apu, kun halutaan näytteestä paikallistaa erilaisten kohtien morfologia tarkasti (Boden 2006). Ilman CT:n käyttö olisi vaikea määrittää, missä tietyt kohdat ovat. Projektiokuvien perusteella tehdään 3D-kuvat. Näitä kuvia muodostettaessa käytetään matemaattista algoritmiä, joiden avulla kolmiulotteiset kuvat muodostetaan.

Conner (1990) tutkimusryhmineen määrittä mikrotomografian avulla polymerisaatiota ja frakmentoitumista sekä näiden vaikutusta agglomeraatioon (Conner ym. 1990). He esittelivät kaksi menetelmää polymerisaation tutkimiseen: röntgentomografia (XRM) ja röntgenmikrotomografia (μ CT, menetelmien kehityttyä myös XRM). XRM antoi tuolloin vain projektion yksittäisestä partikkelista, ja sen avulla muodostettiin 2D-kuva partikkelista. Vaihtoehtoisesti voitiin havainnoida partikkelin sijaintia ja kokoa. μ CT antoi tarkemman kuvan partikkelin avaruudellisesta sijainnista. Sillä pystyttiin jo tuossa vaiheessa muodostamaan 3D-kuvia, joista voitiin tarkastella partikkelin kokoa, paikkaa ja suhdetta erilaisiin faaseihin. Ne muodostettiin yhdistämällä useampi projektiokuva. Aiemmin oli jo raportoitu μ CT:n käyttöä kuvaperusteisessa analytiikassa. Tässä artikkelissa oli kuitenkin uutta se, että käytettiin synkronoitua säteilyä, joka pystyttiin tuottamaan jo tavallisilla röntgensäteilyä tuottavilla laboratoriolaitteilla.

Conner (1990) tutkimusryhmineen sai selville röntgenmikrotomografian avulla, että polymeeripartikkeleissa frakmenttien jakautuminen ei ollut yhdenmukaista. Suuremmat partikkelit hakeutuivat lähemmäs partikkelien pintaa kun taas pienimmät jäivät lähemmäs keskiosaa.

2.1.3 Transmissioelektronimikrotomografia

Transmissioelektronimikrotomografia (engl. transmission electron microtomography) on yksi suorista 3D-kuvantamistekniikoista (Dohi ym. 2007). Dohi (2007) tutkimusryhmineen pystyivät osoittamaan sillä esimerkiksi silikapartikkelien rakenteen, morfologian sekä muutokset morfologiassa ja arvioimaan näytteen tiheyttä. Tutkimuksessa huomattiin, että pinta oli epätasainen ja ohuempi kuin sen oletettiin olevan samankaltaisten deformaatioiden perusteella.

Jotta voitaisiin todentaa rakenne-mekaanisten ominaisuuksien suhteita, tarvitaan morfologian määrittämisen kunnollisia menetelmiä (Dohi ym. 2007). Polymeerimateriaalien morfologisia tutkimuksia on tähän asti tehty lähinnä menetelmillä, jotka perustuvat joko mikroskopiaan tai sirontaan. Siihen on käytetty esimerkiksi yleisessä käytössä olevia mikroskooppeja, kuten optisia mikroskooppeja, transmissioelektronimikroskooppeja (TEM), skannaavia elektronimikroskooppeja (SEM) ja atomivoimamikroskooppeja (AFM). Käytännöllisimpiä mikroskooppeja ovat sellaiset mikroskoopit, joiden avulla voidaan muodostaa kuvallinen esitys tutkittavan näytteen morfologioista näytteen eri kohdilla. Usein kuitenkin saadaan vain rajoitetusti tietoa näytteen morfologisista rakenteista erityisesti, jos haluttaisiin saada kvantitatiivisia tuloksia. Sirontaan perustuvat menetelmät antavat laskennallisesti keskiarvoistettua tietoa sirontan voimakkuudesta paremmin kuin mikroskoopilla saatu voimakkuus olisi. Ne eivät kuitenkaan anna suoraan kuvaa näytteen morfologiasta, joten sirontaan perustuvaa menetelmää voidaan käyttää kunnolla morfologian tutkimiseen vain, jos käytetään lisäksi jotakin täydentävää menetelmää.

Mikroskooppikuvia otettaessa hukataan paljon tietoa muun muassa materiaalin kolmiulotteisesta rakenteesta, koska kuvat ovat kaksiulotteisia (Dohi ym. 2007). Tällöin morfologian tulkinta kuvista saattaa olla hankalaa sirontainformaation muuttuessa vaikeaselkoisemmaksi. Yleensä päteekin seuraava sääntö: Mitä monimutkaisempi morfologia on, sitä vaikeampaa sen tunnistaminen on kaksiulotteisesta kuvasta. Onneksi on kuitenkin kehitetty erityyppisiä mikroskooppeja, joilla voidaan ottaa kolmiulotteisia kuvia kolmiulotteisten morfologioiden tunnistamiseksi.

2.1.4 3D-kuvantaminen

Bujak ja Bottlinger (2008) tutkivat partikkelien muotoa 3D-kuvantamisella ottamalla kuvia vapaasti putoavista partikkeleista kolmesta ortogonaalisesta suunnasta (suunnat olivat siis toisiinsa nähden 90° kulmassa ja muodostivat ikään kuin x-, y- ja z-akselit). Kuvat otettiin samaan aikaan, jolloin vapaasti putoavista partikkeleista voitiin muodostaa kolmiulotteinen kuva, sillä kamerat oli synkronoitu. Menetelmä soveltuu sekä materiaalin karakterisointiin että sen ominaisuuksien määrittämiseen, kun kyseessä on kuiva, erottelematon (bulk) materiaali.

Kolmen ortogonaalisien kuvan käyttäminen mahdollistaa mahdollisimman suuren informaatiomäärän saamisen näytteestä käyttäen kuitenkin mahdollisimman pientä määrää kuvia kyseisen informaatiomäärän saavuttamiseen (Bujak ja Bottlinger 2008). Tämä on menetelmän hyvä puoli suhteessa useisiin muihin kuvantamismenetelmiin, joiden ongelmana on se, että informaatiota saadaan niin suuria määriä, että sen varastointi on vaikeaa. Tietokoneiden laskentakapasiteetin optimaalisen käytön takia juuri tällainen toimintamalli takaa erityisen nopean kuvankäsittelyn ja sen, että mahdollisimman tarkkaa ja laaja-alaista tietoa saadaan nopeasti. Rajoittavana tekijänä on kuitenkin se, että kyseistä menetelmää käytettäessä täytyy jollakin tavalla erottaa partikkelit, sillä kyseisessä menetelmässä kuvat otetaan ainoastaan yhdestä partikkelissa kerrallaan (Bujak ja Bottlinger 2008).

3D-kuvantamista on käytetty ekstruusio-sferonisaatiopelletöinnin sferonisaatio- ja kuivausvaiheiden tutkimiseen (Burggraeve ym. 2011). Tekniikka käyttää hyväkseen kuvainformaatiosta saatavia tietoja muodosta ja toisaalta pinnan kirkkaudesta.

Lopputuloksesta tarkasteltiin rakeiden kokoa ja muotoa. Käytetty laite oli FlashSizer 3D. Tutkimuksessa huomattiin muutoksia partikkelikokojakaumassa ja pellettikuvien kirkkaudessa pellettien kuivauksen aikana. Nämä muutokset voidaan selittää jäännöskosteuden vähenemisellä ja lääkkeen muuttumisella nestemäisestä kiinteäksi. Menetelmällä voidaan saada tietoa reaaliaikaisesti esimerkiksi sferonisaatio- ja kuivausprosessin aikana. Se soveltuu erityisen hyvin kyseisiin käyttötarkoituksiin, sillä se on nopea menetelmä näytteen valmistelun, mittauksen ja tulosten käsittelyn osalta. Lisäksi sillä voidaan mitata myös kosteita näytteitä, eikä näytteitä tarvitse esimerkiksi levittää erilliselle alustalle mittauksen ajaksi.

Kempkes (2010) tutkimusryhmineen tutki 3D-kuvantamisen avulla partikkelien kokoa suspensiossa. Heidän käyttämässään menetelmässä otettiin kaksi kuvaa, jotka otettiin 90° kulmassa toisiinsa nähden. Laskennallisesti muodostettiin elektronimikroskooppikuvista kolmiulotteinen kuva, jonka avulla määritettiin partikkelikokojakauma. Kyseisessä tutkimuksessa tutkittiin askorbiinihapon kiteisyyttä metanolissa sekä β L-glutamiinihappokiteitä vedessä.

Moniulotteiset kuva-analyysit ovat käyttökelpoisia erityisesti silloin, kun halutaan mitata partikkelikokoja ja niiden jakaumaa samanaikaisesti suuresta määrästä partikkeleita (Kempkes ym. 2010). Kun kyseessä ovat moniulotteisiin kuviin perustuvat analytiikat, saadaan esimerkiksi partikkelien muodosta tietoa sitä enemmän mitä useampiulotteisia kuvat ovat. Esimerkiksi kolmiulotteisista kuvista saadaan enemmän tietoa kuin kaksiulotteisista.

Kempkes (2009) tutkimusryhmineen selvitti mikrokuitujen pituuksia kolmiulotteisiin hologrammikuviiin perustuvan menetelmän avulla. Siinä mikrokuitu oli asetettu lasiselle alustalle, jota käännettiin 80°. Tuon käännöksen aikana otettiin 17 kuvaa, joista muodostettiin tietyn algoritmin avulla hologrammikuva mikrokuidusta. Menetelmä näytti soveltuvan muun muassa läpinäkymättömien kuitujen pituuden, sijainnin ja suunnan mittaamiseen. Menetelmän hyvänä puolena oli se, että se ei vaatinut minkäänlaista etukäteistietoa kuitujen sijainnista tai pituudesta.

2.1.5 2D-mikroskooppikuvien ottaminen suspensiosta

Partikkelien koko ja muoto vaikuttavat voimakkaasti monien lääkkeenvalmistusprosessien onnistumiseen (Eggers ym. 2008). Tällaisia lääkkeenvalmistusprosessin osia ovat muun muassa kiteytyminen sekä kuivaus ja suodattaminen. Erityisesti aineita kiteytettäessä olisi tärkeää pystyä seuraamaan ja kontrolloimaan kiteiden kasvua ja muotoa jo kiteytymisprosessin aikana. Jos partikkelit ovat samanmuotoisia, voidaan populaation partikkelikoon määrittämiseen käyttää yksiulotteista (1D) partikkelikoon määrittämistä (PSD, particle size distribution) (Eggers ym. 2008). Jos partikkelit ovat kuitenkin erimuotoisia, on järkevää käyttää moniulotteista partikkelikoon määrittämistä. Esimerkiksi Eggers tutkimusryhmineen käytti 2D-PSD-analyysia partikkelien koon ja muodon määrittämiseen. Tutkittavat partikkelit olivat suspensiossa ja niistä otettiin automatisoidusta mikroskooppikuvia, jotka laite myös itsestään analysoi. Analyysiin käytettiin ALD-menetelmää (axial length distribution), jonka avulla mikroskooppikuvia voitiin analysoida sarjoittain mikroskooppikuvia täysin automatisoidusti. Optimoinnin kanssa oli kuitenkin ongelmia, jotka ehdotettiin ratkaistavaksi geneettisen algoritmin avulla.

2.1.6 Ultraäänikuvantaminen

Poelma (2011) tutkimusryhmineen tutki partikkelien leijumisominaisuuksia käyttämällä ultraääni-PIV-menetelmää (particle image velocimetry). He käyttivät ultraäänikontrastikuulia, jotka leijutettiin käyrän putken läpi. Tutkimuksen avulla saatiin tietoa siitä, miten partikkelit leijuvat putken läpi. Jotta leijumisominaisuuksista saataisiin mahdollisimman paljon tietoa, tutkittiin asiaa kolmella erilaisella tavalla. Saadut tulokset yhdistettiin jälkikäteen.

Ensimmäisenä otettiin ultraäänikuvaa, jonka jälkeen korjattiin tulosta, jotta päästiin eroon merkkiaineiden siirtymien aiheuttamista poikkeamista tuloksessa (Poelma 2011). Seuraavana tehtiin liikeskannaus, jonka avulla muodostettiin kolmiulotteinen kuva liiketiedoista. Tässä kuitenkin huomattiin lentoprofiileissa ja seinämiin jakautuneissa

leikkauspaineissa selkeitä epäjohdonmukaisuuksia. Jotta tuloksia voidaan tulkita oikein epäsymmetriasta huolimatta, otettiin huomioon mittaustiheys. Kolmantena määritettiin partikkelien liikemäärät käyttämällä korrelaatiopiikkien korkeuksia.

Ultraääni-PIV-menetelmä on käyttökelpoinen erityisesti niissä tilanteissa, joissa halutaan mitata leijumisominaisuuksia, mutta ei pystytä käyttämään optisia menetelmiä (Poelma 2011). Lisäksi sitä voitaisiin käyttää tulevaisuudessa esimerkiksi tutkittaessa paikallisia leijumisominaisuuksia ja endoteelisolujen vasteita.

2.1.7 Kuvien vertaaminen valmiiseen aineistoon/kuvien analysointi

Antikainen tutkimusryhmineen (2007) käytti kuva-aineiston analysointiin biologiaan pohjautuvaa huippuarvoneuraalista verkkomallia, PCNN:ia (the pulse coupled neural network), ensimmäistä kertaa partikkelimassan karakterisointiin. Erityisesti he käyttivät sitä farmaseuttisten rakeiden koonmääritykseen.

Jotta he saattoivat soveltaa PCNN:ia partikkelikoon analysointiin, tarvittiin pintakuvat raakerroksesta sekä useampia säädettäviä parametreja: sädeneuronien yhteys, r_0 (engl. radius neuron interconnection); yhteyspainokerroin, β (engl. linking weight coefficient); paikallinen kynnyspotentiaali, V_{Θ} (engl. local threshold potential), ja toistojen määrä. Nämä parametrit yhdistämällä luotiin toimiva malli, jolla voitiin määrittää rakeiden koko (Antikainen ym. 2007). Menetelmä vaikutti lupaavalta tulevaisuuden kuva-analyysimenetelmältä, jolla voitaisiin määrittää partikkelien koon lisäksi partikkelien muoto rosoisuus. Niistä oltiinkin luomassa automatisoituja systeemeitä sekä digitaaliset ja optiset tietokannat.

Laitinen tutkimusryhmineen (2000) tutki CBIR-systeemin (content-based image retrieval, pitoisuusperusteinen kuvahaku) käyttöä kuva-analyysiin. Sen avulla tutkittiin kuvien rivittäistä järjestystä ja kuvien samankaltaisuutta oli verrattu partikkelikokoon ja eri seosten ominaisuuksiin. Kun kuvat oli järjestetty samankaltaisuuksien mukaan järjestykseen, olivat seosten ominaisuudet ja partikkelikoot yhdenmukaisia järjestyksen kanssa. Myös Lee (2000) tutkimusryhmineen käytti samaa menetelmää.

Tietokoneistetussa kuva-analytiikassa on se hyvä puoli, että sen avulla voidaan analysoida paremmin tutkittavien näytteiden erilaisia ominaisuuksia kuin ilman tietokonetta (Laitinen ym. 2000). Lisäksi laajan tietomäärän varastointi on tietokoneistetussa systeemissä helpompaa. Erityisesti mikroskooppikuvien analysointi partikkelikoon ja muodon määrittämiseksi on ollut suosittua. Suosio johtuu tulosten nopeasta prosessoinnista sekä tiedon siirron ja uudelleen-esittämisen helppoudesta. Tietoa saadaan kuvista myös suhteellisen laajasti.

Kuva-analytiikan laajasta käytöstä huolimatta sillä on omat ongelmansa tietokoneavusteisissa ja mikroskooppiin yhdistetyissä tekniikoissa sekä varsinaisessa kuva-analyysissa (Laitinen ym. 2000). Ongelmana voi olla esimerkiksi se, että partikkelit ovat niin tiiviisti pakkautuneet, että partikkelikoon ja -muodon määrittäminen on hyvin vaikeaa, mikä on yleistä monille materiaaleille. Usein myös tärkeää tietoa materiaalien ulkonäöstä hukataan matkan varrella. Digitaalisista kuvista voidaan saada tietoa muun muassa tutkittavan materiaalin koostumuksesta, partikkelien koosta ja muodosta sekä aggregoitumisasteesta.

Lee ja Kim (2000) mainitsivat ongelmiksi CBIR:n käytössä sen, että suuri osa aineistosta on keskittynyt lähinnä tarkkaan hakuun. Kuitenkin aineistojen laajetessa tulisi kiinnittää huomiota myös aineiston nopeaan käytettävyyteen. Lisäksi on keskitytty kuvien värin analysointiin, koska silloin analysointi on helpompaa ja tarkempaa kuin jos käytettäisiin varsinaista kuvainformaatiota. Tämä asettaa kuitenkin omat ongelmansa, sillä tuolloin ohjelma ei ota kunnolla huomioon tutkittavan kohteen muotoa. Tällöin kaksi ihmissilmin samannäköistä kohdetta saattaa jäädä tunnistamatta samanlaisiksi.

2.2 Youngin moduuli

Youngin moduuli on menetelmä, jonka avulla voidaan tutkia tabletin tai jonkin muun materiaalin kovuutta. Sen hyvänä puolena on se, että tabletin lujuus saadaan määritettyä rikkomatta tablettia. Youngin moduulia voidaan mitata kajoamatta tablettiin, mutta yleensä käytetään menetelmää, jossa tablettiin kajotaan jollakin tavalla. Tässä luvussa esitellään erilaisia tapoja mitata Youngin moduuli. Lisäksi näiden menetelmien hyviä ja huonoja puolia on vertailtu.

Youngin moduulin määrittäminen on ollut käytössä jo 1800-luvulla. Esimerkiksi Thomson (1865) kertoo julkaisussaan Youngin moduulin määrittämisestä metallilangasta. Myös nykyään kyseistä menetelmää käytetään esimerkiksi erilaisten metallien ja metalliseosten lujuuden määrittämiseen (Yoshida ym. 2002). Artikkelissa on lisäksi mainittu, että Youngin moduulista käytetään myös nimeä elastisuuden moduuli. Nimi onkin kuvaava, sillä Youngin moduulia määritettäessä pyritään siihen, että materiaalia puristettaessa pysyttäisiin elastisella alueella, jotta tabletissa ei tapahtuisi palautumattomia muutoksia.

2.2.1 Youngin moduulin teoreettinen perusta

Kaikki kappaleet ovat viskoelastisia. Jos tutkittavaan kappaleeseen kohdistetaan tarpeeksi pieni voima, se käyttäytyy elastisesti ja palautuu alkuperäiseen muotoonsa. Tällöin tutkittavassa kappaleessa tapahtuvat muutokset ja niiden palautuminen vastaavat tasapainoasemastaan poikkeutetun jousen toimintaa. Se, kuinka suurta voimaa voidaan käyttää, riippuu muun muassa tutkittavasta aineesta, sen huokoisuudesta ja monista kovuuteen vaikuttavista asioista.

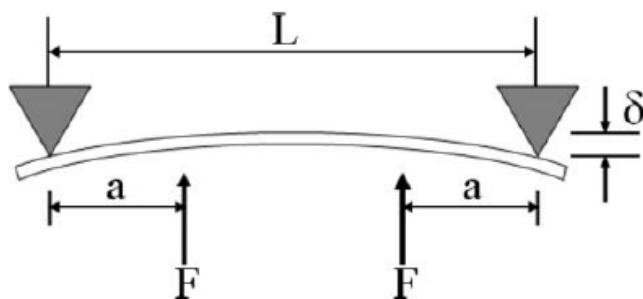
Youngin moduulin mittaaminen perustuu yleisimmin käytetyissä menetelmissä siihen, että siitä valmistettuun puristeeseen kohdistetaan voima, joka vääntää tai puristaa kokoon kappaletta. On kuitenkin tärkeää, että pysytään elastisella alueella, jolloin

tutkittavassa valmisteessa ei vielä tapahdu palautumattomia muutoksia. Youngin moduulia voidaan tutkia myös ultraäänellä (Bamber ym. 2011; Sandels ym. 1997).

2.2.2 Youngin moduulin määrittäminen palkista

Youngin moduulin määrittämiseen on monia erilaisia menetelmiä. Se, millaista menetelmää kannattaa käyttää, riippuu siitä, minkä materiaalin Youngin moduuli halutaan määrittää. Lisäksi vaikuttaa se, millaisessa muodossa tutkittavat materiaalit ovat. Esimerkiksi tablettia, kalvopäällystettä ja metallipalkkia kannattaisi tutkia erilaisella menetelmällä. Tästäkin huolimatta farmaseuttisia materiaaleja on usein tutkittu samalla, palkkien taivuttamiseen perustuvalla menetelmällä kuin esimerkiksi metalleja.

Perinteisesti Youngin moduuli on määritetty menetelmällä, jossa se mitataan erilaisista palkin muotoon puristetuista materiaaleista – myös farmaseuttisista materiaaleista (Bassam ym. 1990; Cho ym. 2009; Roberts ja Rowe 1989; Roberts ja Rowe 1993). Palkkia voidaan painaa joko kolmesta tai neljästä pisteestä. Näistä suositellaan neljän pisteen menetelmää, koska silloin kohdistuvista voimista aiheutuva momentti jakautuu tasaisemmin palkkiin kuin kolmen pisteen menetelmässä, jossa alhaalla on vain yksi tukipiste (Bassam ym. 1990). Myös Roberts ja Rowe (1989) sekä Cho (1987)



$$\delta = \frac{Fa^2(3L - 4a)}{6EI} \quad \text{tai} \quad \bar{F} = \delta E$$

Kuva 1. Youngin moduulin (E) mittaaminen neljän pisteen menetelmällä (muok. Cho 2009).

tutkimusryhmineen käytti tutkimuksessaan neljän pisteen menetelmää. Kuitenkin, jos voiman epätasaisella jakautumisella ei ole merkitystä tutkimuksessa, voidaan valita myös kolmen pisteen menetelmä. Esimerkiksi Roberts ja Rowe (1993) käyttivät tutkimuksessaan tätä menetelmää.

Bassam (1990) tutkimusryhmineen tutki useammalla eri mikrokiteisestä selluloosasta, laktoosista ja maissitärkkelyksestä puristettuja palkkeja. Palkkia puristettiin neljän kolmiomaisen painimen avulla, jotka saivat palkin taipumaan (kuva1). Taipuman avulla pystytään määrittämään Youngin moduuli.

Partikkelikoolla ei näytä olevan merkitystä sen kannalta, millainen voima mikrokiteisestä selluloosasta valmistettuun tablettiin voidaan kohdistaa ilman, että se muotoutuisi elastisesti (Roberts ja Rowe 1987). Sen sijaan dolomiitilla, laktoosilla ja propanoliamiinilla on merkitystä sillä, millainen partikkelikoko puristeeseen käytetyllä jauheella on. Näistä dolomiitti on hauras materiaali, joka muotoutuu frakmentoitumalla. Mikrokiteinen selluloosa taas muotoutuu plastisesti. Laktoosin ja propanoliamiinin ominaisuudet olivat näiden kahden ominaisuuden välistä. Koska partikkelikoko ei näytä vaikuttavan pintapaineessa (P_y , engl. *Yield pressure*), voidaan esitetyn yhtälön avulla laskea se, millaista voimaa tablettille tulisi käyttää, jotta se alkaisi muotoutua plastisesti. Tämä laskutapa toimii vain plastisilla aineilla, sillä frakmentoivilla aineilla tapahtuu elastisen muotoutumisen jälkeen frakmentoitumista.

2.2.3 Muut Youngin moduulin määrittämiseen käytetyt menetelmät

Kachrimanis ja Stavros (2004) tutkivat sitä, miten muutokset jauheen partikkelikoossa ja puristettujen tablettien koossa vaikuttavat Youngin moduulin suuruuteen. Tutkittavaksi oli valittu farmaseuttisia apuaineita, joilla on keskenään erilaiset puristusominaisuudet. Tutkittavat aineet olivat mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti ja esigelatinoitu tärkkelys. Tabletteja oli kolmea eri kokoa: 5, 10 ja 13 mm. Tabletteja puristettiin eri voimilla, jotta eri huokoisuuksisia tabletteja saatiin valmistettua. Tabletteja puristettiin aksiaalisesti (halkaisijan suuntaisesti), mikä on ongelmallista, sillä painin oli pinnaltaan suora. Youngin moduuli laskettiin käyttäen samaa kaavaa kuin tässä tutkimuksessa. Menetelmä on kuitenkin huonompi, sillä alussa tablettipintaan kohdistuu painallus erisuuruiselle alueelle kuin myöhemmin.

Youngin moduuli voidaan määrittää tutkittavasta materiaalista tehdyn palkin ja tabletin lisäksi myös kalvopäällysteistä (Okhamafe ja York 1986). Youngin moduuli voidaan määrittää kalvopäällysteestä vapaana tai yhdessä tabletin kanssa. Kun Youngin moduuli mitataan tabletista ilman kalvopäällystettä ja kalvopäällysteen kanssa, voidaan määrittää, kuinka paljon tabletti kovenee tai pehmenee, kun se päällystetään. Voidaan myös seurata säilytyksen vaikutuksia tabletin kovuuteen.

Okhamafe ja York (1986) tutkivat tasapintaisia asetyylisalisyylihappotabletteja, joiden halkaisija oli 13 mm. Tablettipintaa painettiin 4 mm halkaisijaltaan olevalla painimella neljä kertaa, eri kohdilta tablettipintaa. Youngin moduuli -mittaus tehtiin heti tablettien päällystämisen jälkeen sekä yhden, kolmen ja viiden kuukauden kuluttua. Saatujen tulosten perusteella osa tableteista edesauttoi tabletin kovettumista, jolloin myös Youngin moduuli -arvo kasvoi. Toisaalta osa taas pehmentyi.

Holman ja Leuenberger (1988) tutkivat Youngin moduulia tableteilla, jotka sisälsivät joko mikrokiteistä selluloosaa, dikalsiumfosfaattidihydraattia tai laktoosia. Lisäksi näiden kaikkien aineiden sekaan oli laitettu liukuaineeksi 0,5 % magnesiumstearaattia. Tablettien halkaisija oli 11 mm ja Youngin moduuli -mittauksessa käytetyn halkaisija oli 1,5 mm.

Okhamafen ja Yorkin (1986) sekä Holmanin ja Leuengergerin (1988) tutkimuksissa on ongelmallista se, että on käytetty paininta, joka on pienempi kuin tabletti. Tällöin yksittäinen painallus ei kuvaa kunnolla koko tabletin ominaisuuksia, sillä tabletti ei ole koskaan täysin homogeeninen. Erityisen ongelmallinen on Holmanin ja Leuenbergerin (1988) tutkimus, jossa tablettia puristettiin vain kerran. Tällöin painimen pinta-ala kattoi vain 2,8 % tabletin yläpinnan pinta-alasta. Okhamafen ja Yorkin (1986) tutkimus sen sijaan on kattava paremmin koko tabletin ominaisuudet kuin Holmanin ja Leuenbergerin mittausta, sillä painalluksia on tehty neljä ja niistä jokainen on kohdistunut eri puolille tablettia. Tällöin puristukset kattoivat 37,9 % tabletin yläpinnan pinta-alasta.

Ainetta on mahdotonta puristaa niin sanottuun nollahuokoisuuteen (Holman ja Leuenberger 1988). Kuitenkin monesti Youngin moduuli -tutkimuksissa saatuja tuloksia

on verrattu keskenään nollahuokoisen kappaleen Youngin moduulin perusteella. Tästä voidaan päätellä tulosten vertailun olevan vaikeaa, sillä riippuen siitä, mitä menetelmää on käytetty, tulos saattaa olla huomattavastikin erilainen. Tulokset olisivat todennäköisesti paremmin vertailukelpoisia, jos vertailu tehtäisiin aina johonkin reaalihuokoisuuteen. Ongelmana tässäkin on toki se, että kaikkia aineita ei voi puristaa samaan huokoisuuteen. Todennäköisesti tulokset olisivat kuitenkin lähempänä todellisia arvoja, jos käytetyt huokoisuudetkin olisivat olleet lähellä vertailuhuokoisuutta.

Myös Gibson (1988) tutkimusryhmineen tutki tablettien filmipäällysteiden Youngin moduulia. Filmipäällyste oli valmistettu hydroksipropyylimetyyliseluloosasta (HPMC) ja polyetyleeniglykolia (PEG). Osaan filmipäällysteistä oli myös lisätty erilaisia väriaineita, sillä haluttiin selvittää, miten väriaineen lisääminen vaikuttaa Youngin moduuliin. Ekstensometriä eli kappaleen muodonmuutosta mittaavaa laitetta ei voitu käyttää, sillä se olisi saattanut vahingoittaa kalvoa. Tästä johtuen venymä määritettiin painimen nopeuden ja liikkeeseen kuluneen ajan perusteella. Lähes jokaisessa tapauksessa väriaineen lisääminen aiheutti sen, että filmipäällysteen Youngin moduuli kasvoi. Osalla väriaineista oli myös tietty maksimikonsentraatio, jonka jälkeen päällyste ei enää kovettunut, vaikka väriaineen konsentraatio päällysteessä olisikin noussut. Lisäksi yksittäisten väriaineiden välillä näytti olevan enemmän eroa silloin, kun niiden pitoisuus päällysteessä oli pieni. Tutkimus antaa viitteitä Youngin moduulin monipuolisista käyttösovelluksista tutkimuksissa, joissa selvitetään farmaseuttisten valmisteiden ominaisuuksia. Esimerkiksi juuri filmipäällysteen kovuudella voi olla merkitystä tabletin murtolujuuden ja dissoluutionopeuden kannalta.

Youngin moduulilla voidaan tutkia myös yksittäisten kiteiden kovuutta ja Youngin moduulia mikrokovuuden mittauslaitteella (Ridgway ym. 1969). Yksittäisten tulosten perusteella oli vaikea tehdä päätelmiä siitä, mikä todellinen kovuus tai Youngin moduuli on, sillä lukemat saattoivat vaihdella hyvinkin paljon. Vasta keskiarvoistetuista tuloksista saatiin kunnolla tietoa kiteistä. Mittaus oli monimutkaista, sillä osa kiteistä saattaa halkeilla tai pinoutua. Tällaisista kiteistä ei saatu luotettavia tuloksia, joten niitä ei valittu tutkimukseen. Parhaiten kidetutkimukseen soveltuivat kuutiomaiset kiteet,

kuten natriumkloridi. Toisen muotoisilla kiteillä saattoi tapahtua painimen lipsumista, mikä teki tuloksista epäluotettavampia.

Youngin moduulia voidaan tutkia myös ultraäänellä (Sandels ym. 1997). Pulssittaisesti lähetettyjä 50 MHz:n taajuisia ultraääniaaltoja lähetettiin ja takaisin tulleet ääniaallot otettiin vastaan oskilloskoopilla. Kerättyjen tulosten perusteella pystyttiin laskemaan Youngin moduuli.

2.2.4 Nollahuokoisen aineen Youngin moduuli

Kun Youngin moduuli määritetään, tulokset esitetään usein nollahuokoisen aineen Youngin moduuli -arvoksi muutettuna. Nollahuokoisuus lasketaan ainekohtaisen todellisen tiheyden ja tutkitusta näytteestä mitatun tai lasketun tiheyden avulla. Lisäksi tarvitaan tieto siitä, mikä on käytetyn aineen todellinen tiheys. Nollahuokoisuus tarkoittaa sitä, että aineessa ei ole ollenkaan huokoisuutta. Käytännössä tällaisen aineen valmistaminen on kuitenkin mahdotonta.

Mikrokiteisen selluloosan todellinen tiheys (ρ_{true}) on 1,512 –1,668 g/cm³ välillä (Rowe ym. 2009). Ei voida myöskään määrittää edes tuotekohtaista todellista tiheyttä, sillä tabletin todellinen tiheys on riippuvainen sen kosteusprosentista (Sun 2005). Aluksi kosteusprosentin noustessa myös todellinen tiheys kasvaa. Kuitenkin tietyn rajan ylittyttyä todellinen alkaa pienentyä, vaikka kosteusprosentti jatkaisikin kasvuaan.

Se, millaisia huokoisuuksia Youngin moduulilla on saatu mikrokiteiselle selluloosalle, vaihtelee huomattavasti eri artikkelien välillä. Esimerkiksi verrattaessa erilaisia menetelmiä laskentakaavoja Youngin moduulin laskennassa Kachrimanis (2003) tutkimusryhmineen suunnilleen Emcocel LP200:n kokoisista (JRS Pharma 2012) partikkeleista tehdyt mikrokiteisestä selluloosasta tehdyt tabletit olivat nollahuokoisina Youngin moduuli -arvoltaan (E_0) 2,8-8,5 GPa:n suuruisia. Cunningham (2004) tutkimusryhmineen taas sai E_0 -arvoksi yli 9 GPa, Govedarica (2012) tutkimusryhmineen sai E_0 -arvoksi 6,2 ja 6,7 GPa mikrokiteisen selluloosan laadusta

riippuen, ja Wun (2000) tutkimusryhmän tulokset vaihtelivat 6,37 ja 12,63 välillä. Tuloksista voidaan päätellä, että nollahuokoisen materiaalin Youngin moduulin määrittäminen on melko vaikeaa. Kyse on aina arviosta.

2.2.5 Youngin moduulin mittausmenetelmien edut

Youngin moduulin hyvänä puolena on se, että sen korrelaatio moniin muihin tablettia kuvaaviin parametreihin, kuten tabletin kovuuteen, huokoisuuteen ja partikkelikokoon, on pystytty osoittamaan. Kun puristeen kovuutta selvitetään Youngin moduulilla, kovuus voidaan määrittää rikkomatta valmistetta. Tämä on erityisen hyvä asia esimerkiksi tulevaisuuden säilyvyysseurantatutkimusten kannalta, joissa oleellisena osana saattaa olla Youngin moduuli.

Kun Youngin moduulin määritetään halkaisijan suuntaisesti, hyvänä puolena on se, että mahdollinen puristusmatka on suurempi kuin se olisi, jos Youngin moduuli määritettäisiin tabletin yläpinnasta. Palkin taivuttamiseen perustuvan menetelmän hyvänä puolena voidaan pitää sitä, että sen vertailtavuus muihin tutkimuksiin nähden on hyvä, sillä kyseistä menetelmää on käytetty useissa artikkeleissa, joissa on käsitelty myös muita kuin farmaseuttisia aineita.

2.2.6 Youngin moduulin mittausmenetelmien huonot puolet

Monilla käytetyillä Youngin moduulin mittausmenetelmillä on suuria heikkouksia. Kun Youngin moduuli määritetään kolmen tai neljän voimapisteen menetelmällä palkin muotoon puristetusta valmisteesta, voima kohdistuu niin pienelle alueelle, että on epätodennäköistä, että palkkiin ei tulisi painaumia. Jos voimaa välittävät pidikkeet uppoavat palkkiin, saattavat tulokset vääristyä huomattavastikin. Tällöin palkki ei väännä, mutta pidikkeet uppoavat palkkiin, jolloin käytetty voima suurenee, mutta palkki ei kaarru. Tämä aiheuttaa sen, että saadut Youngin moduuli -tulokset saattavat olla huomattavastikin suurempia kuin kuuluisi olla. Menetelmää on aikaisemmin käytetty muun muassa teräksen kovuuden määrittämiseen. Tällaiseen se soveltuukin

paremmin, sillä tutkittava materiaali on huomattavasti kovempaa. Farmaseuttisten lääkevalmisteiden kovuus on huomattavasti pienempi kuin tutkittavien palkkien Youngin moduuli. Jos ne olisivat kovuudeltaan samoja, palkit eivät pysyisi kovinkaan helposti kasassa, jolloin kyseisellä menetelmällä ei voitaisi määrittää Youngin moduulia. Tällöin saadut tulokset eivät ole yleistettävissä yleisesti käytössä oleviin valmisteisiin. Lisäksi menetelmä ei sovellu todellisten lääkevalmisteiden tutkimiseen.

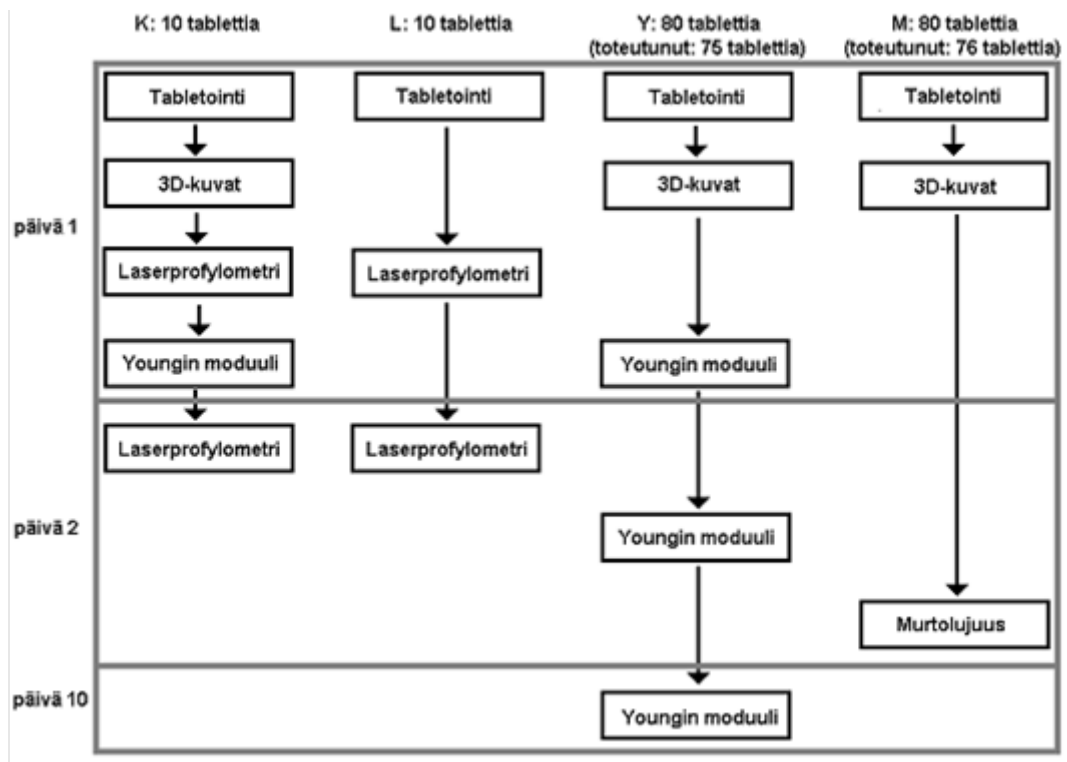
Esitellyissä menetelmässä, jossa Youngin moduuli määritetään tabletin pinnasta tabletin yläpinnasta painaen, on se suuri puute, että Youngin moduulia ei ole mitattu koko tabletin pinnasta. Koska tabletti ei ole koskaan täysin homogeeninen, ei tällaisella menetelmällä saada määritettyä täysin edustavasti Youngin moduulia. Tulos saattaa vääristyä myös siksi, että osa puristuksen aiheuttamista muutoksista tapahtuukin ympäröivälle tablettiainekselle, jolloin joudutaan käyttämään puristukseen suurempi voima kuin mitä olisi tarvittu, jos tätä ilmiötä ei olisi tapahtunut. Tämä saattaa aiheuttaa sen, että Youngin moduuli -arvo on suurempi kuin se tuli todellisuudessa olla.

Youngin moduulin määrittäminen tabletin halkaisijan suuntaisesti on siinä mielessä kyseenalaista, että kyseisellä tavalla tablettia puristettaessa tabletin ja painimen kontaktipinta-ala muuttuu puristuksen edetessä. Esimerkiksi Kachrimanis (2003) tutkimusryhmineen oli Youngin moduuli -laskelmissaan olettanut, että pinta-ala pysyy samana, vaikka todellisuudessa voima jakautuu yhä suuremmalle ja suuremmalle alueelle. Tällöin puristukseen tarvittava voima kasvaa puristuksen edetessä enemmän kuin se olisi kasvanut, jos pinta-ala olisi pysynyt samana. Myöskään kaikissa osissa tablettia puristamiseen tarvittava voima ei ole sama, sillä ne kohdat, jotka eivät ole aiemmin olleet puristuksen alaisena vaativat vähemmän voimaa puristukseen. Huonona puolena on myös se, että kyseistä menetelmää käyttäessä tarvitaan tabletin paikallaanpysymisen varmistamiseksi jonkinlaiset pidikkeet, sillä tabletti saattaa muuten vierähtää paikaltaan.

3 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

Tässä luvussa on esitelty tutkimuksessa käytetyt materiaalit, Flash Sizer 3D -laitteen validaatio ja käyttö 3D-kuvantamisessa, tabletointiprosessi, murtolujuuden määrittäminen sekä Youngin moduuli -menetelmän optimointi ja käyttö tutkimuksessa. Kaikki menetelmät on pyritty esittelemään mahdollisimman tarkasti ja siten, että niiden toistaminen olisi mahdollista tekstin perusteella.

Tutkimuksessa valmistetuille tableteille on tehty sarja erilaisia testejä. Eri tablettien testisarjat ja järjestys on esitelty kuvassa 2.



Kuva 2. Mittaussarjojen eteneminen. Samana päivänä suoritettavat toimet on rajattu harmaalla viivalla. Kuvan vasemmassa laidassa on kerrottu, milloin mitään on tehty.

3.1 Flash Sizer 3D -laitteen validaatio

Validaation tarkoituksena on varmistaa, että käytetty menetelmä tai prosessi toimii kerrasta toiseen halutulla tavalla. Tässä validaatiotutkimuksessa varmistettiin, toimiiko Flash Sizer 3D -laite (Intelligent Pharmaceuticals Ltd, Helsinki, Suomi) kerrasta toiseen halutun tarkkuuden rajoissa samalla tavalla. Jotta saatiin määritettyä Flash Sizer 3D -laitteen tarkkuus, otettiin kyseisellä laitteella toistokuvia erikokoisista mikrokiteisestä selluloosasta valmistetuista pelleteistä (Cellets, Syntapharm Harke Group, Saksa). Valmistajan mukaan partikkelit olivat halkaisijaltaan 100 µm, 200 µm ja 500 µm. Näiden lisäksi tutkittiin laitteella seosta, jossa oli 100µm Cellettejä ja 200µm Cellettejä 1:1.

Celletti-purkkia ravisteltiin kevyesti ennen kuin Cellettejä annosteltiin lusikalla mittalasiin. Tällä pyrittiin varmistamaan, että tutkittava näyte vastaisi kokojakaumaltaan mahdollisimman hyvin koko Celletti-purkin sisältöä. Ravistelu pidettiin kevyenä, jotta Celletit eivät sähköistyisi liikaa ravistelun seurauksena. Tutkittavia Cellettejä kaadettiin mittalasiin sen verran, että kyvetti tuli melko täyteen. Huomioitavaa oli se, että kyvetissä tuli olla Cellettejä niin paljon, että kuvaa otettaessa koko Flash Sizerin kuvausalue on Cellettien peittämää. Jokaisesta Celletti-näytteestä otettiin 50 kuvaa.

Ensimmäisellä testikerralla Celletit kaadettiin kyvetistä mittalasiin, jossa ne sekoitettiin kevyesti ravistelemalla. Sekoitettut Celletit kaadettiin takaisin kyvetiin. Tämä kuitenkin aiheutti sen, että Celletit sähköistyivät liikaa. Tällöin osa Celleteistä tarttui sähköisten vuorovaikutusten ansiosta mittalasin seinämiin ja toisaalta kyvetin lasiin. Erityisesti pienet partikkelit jäivät mittalasiin ja kyvetin lasiseinämään. Tämä vähentäisi tulosten luotettavuutta kahdella tavalla. Pienten partikkelien jäädessä mittalasin seinämiin, saattaisi Flash Sizerin tuloksissa olla aliedustettuna pienet partikkelit. Toisaalta taas pienten partikkelien kiinnittyessä kyvetin lasiseinämään saattaisivat pienet partikkelit olla yliedustettuina Flash Sizerin tuloksissa. Koska ongelmat ilmenivät juuri pienimpien partikkelien kohdalla, sekoitusvaiheen suorittaminen mittalasisissa huonontaisi tulosten luotettavuutta erityisesti 100 µm Celleteillä.

Valmistautuminen mittaukseen, jossa oli 100 µm Cellettejä ja 200 µm Cellettejä 1:1 poikkesi muista siinä mielessä, että Cellettien määrät oli mitattava tarkasti. 100 µm Cellettejä punnittiin 2,57 g ja 200µm Cellettejä 2,59 g. Punnitus tehtiin Mettler Toledolla –vaa’alla, jonka tarkkuus on 0,01 g. Tavoitteena molemmilla Celleteillä oli 2,6 g. Huomioitavaa on se, että 100 µm Cellettejä on tuossa määrässä huomattavasti enemmän. Onkin oletettavaa, että kyseiset Celletit ovat paremmin edustettuina tuloksissa.

Koska tulos saattaisi vaihdella eri kuvausten välillä huomattavastikin, jos Cellettien sekoittaminen tapahtuisi mittalasissa, päätettiin yksinkertaistaa sekoitusprosessia. Päätettiin sekoittaa Celletit kyvetissä. Jotta sekoitus olisi riittävän perusteellinen, täytyi kyvetiin jättää riittävästi tyhjää tilaa, jotta perusteellinen sekoittaminen olisi mahdollista. Tämän lisäksi oli huomioitava se, että Celletti-massan pinta ei saanut laskea liian alas, sillä tällöin koko kuvattava alue ei ole Cellettien peittämää, jolloin osa tuloksista saattaisi olla virheellisiä. Yksinkertaistetussa sekoitusprosessissa kyvetin suuaukko peitettiin tiiviisti ja kyvetiä käännettiin melko hitaasti noin 5 kertaa. Koska sekoittaminen oli rauhallista ja Cellettejä ei tarvinnut siirtää astiasta toiseen, partikkelit eivät sähköistyneet liikaa.

Valotusasteeksi valittiin 30%, koska tablettikuvien ottamista testatessa todettiin, että se oli hyvä valotusaste hyvien tablettikuvien aikaansaamiseksi. Haluttiin, että valotusaste on sama sekä Celletti-kuvissa että varsinaisissa tablettikuvissa. Tällä ja muilla olosuhteiden vakioimisilla (muu valaistus) pyrittiin varmistamaan, että validointi on pätevä myös silloin, kun kuvasimme tabletteja.

Kun otettiin Celleteistä kuvia, Flash Sizer 3D -laite asetettiin pöydälle siten, että se pysyi hyvin paikoillaan ja että kuvanotto tapahtui 90°:n kulmassa pöytäpintaan nähden. Koska kyveti oli kuitenkin liian matalalla Flash Sizer 3D:n kuvanottoalueen kannalta, laitettiin kyvetin alle tasainen metallikappale. Tällä varmistettiin se, että kyveti oli juuri oikealla kohdalla. Lisäksi metallikappale oli riittävän leveä, joten kyveti oli helppo sen päälle asettaa siten, että se oli oikealla kohdalla ja varmasti kunnolla kiinni Flash Sizerin 3D:n kuvanottoalueessa. Tällöin saatiin myös mahdollisimman tarkkia kuvia,

sillä FS3D on säädetty siten, että se ottaa tarkimmat kuvat juuri siltä etäisyydeltä, jolla Celletit ovat, kun kyvetin lasi on kiinni FS3D:n lasissa.

3.2 Tabletointiprosessi

Tutkittavat tabletit oli tarkoitus valmistaa samoista Celleteistä, joilla tehtiin Flash Sizer 3D -laitteen validointi. Tabletoitaessa 100 µm:n Cellettejä huomattiin kuitenkin, että jopa kovimmilla puristusaineilla tehdyt tabletit murenivat liian helposti murtolujuustestissä. Myös Virtanen (2009) tutkimusryhmineen totesi, että pelkistä Celleteistä ei saa puristettua tabletteja. Esimerkiksi kun yläpainimen voima oli 4000 N,



Kuva 3. Epäkeskotablettikone
Korch EK-0

saattoi tabletti murentua osittain, mikä kertoo siitä, että tabletit olivat aivan liian heikkoja. Kun yläpainimen puristusaine oli 26 075 N, oli murtolujuus 36,528 N, mikä kertoo siitä, että tabletit olivat huomattavan heikkoja. Tästä johtuen päätettiin tutkia mikrokiteisestä selluloosasta (Emcocel LP200, JP JRS Pharma GMBH & CO. KG, Saksa) valmistettuja tabletteja.

Tablettikone oli epäkeskotablettikone, Korch EK-0 (Korch Pressen, Saksa). Tablettimuotin halkaisija oli 9 mm, ja paininten etäisyys oli 3 mm. Tabletit tehtiin yksitellen, sillä tablettien haluttiin olevan eri puristusvoimilla valmistettuja. Lisäksi jokaisen tabletin oli oltava yksilöitävissä, mikä ei olisi ollut mahdollista, jos tabletit olisi valmistettu siten, että jauhe olisi tullut syöttösuppilosta ja tabletit olisi valmistettu täysin automatisoidusti.

Tavoitteena oli, että tabletointihuoneen suhteellinen kosteus (RH) on tabletteja valmistettaessa 50–58%. Kosteutta pidettiin yllä höyrykostuttimella (Defensor Mk4, JS Humidifiers plc). Niissä tapauksissa, joissa suhteellinen kosteus ei ollut sallitulla

alueella, jauhemassa säilytettiin eksikkaattorissa, jonka suhteellinen kosteus oli 58 %. Lämpötila oli tabletoitaessa 20,7–23,9 °C.

Valmiit tabletit valmistettiin vakio-olosuhteissa olosuhdekaapissa. Lämpötila oli 25 °C ja suhteellinen kosteus 50%. Tabletoinnissa käytetty jauhemassa (Emcocel) laitettiin lämpökaappiin vähintään 7 päivää ennen sen käyttöä. Tällä taattiin se, että käytetyn jauheen kosteus oli lähtötilanteessa sama. Jauhetta laitettiin petrimaljan pohjalle ohuehko kerros (n. 2 mm), millä varmistettiin jauhemassan kunnollinen kostuminen. Maljaa myös heiluteltiin siten, että pinta tuli mahdollisimman tasaiseksi, jotta kostuminen olisi tasaista. Lisäksi jauhemassa punnittiin, jotta jauhemassaa olisi yhtä paljon petrimaljalla, jolloin jauhetta tuli aina suunnilleen yhtä paksu kerros.

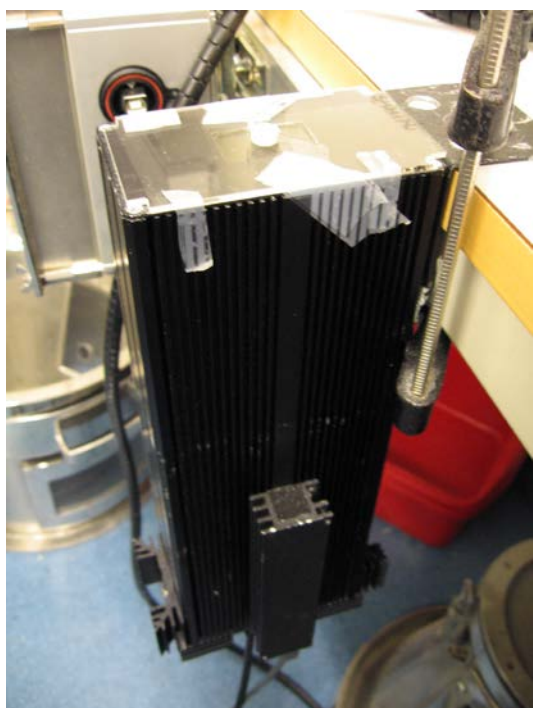
Tabletoitaessa haluttiin, että varsinaiseen Young-mittaukseen ja murtolujuusmittaukseen tulevat tabletit haluttiin olevan välillä 1000 N - 10 000 N. Jaettiin väli 80 tavoitevoimaan. Koska haluttua voimaa on vaikea saada juuri sille spesifiselle voimalle, joka on tavoitteena, päätettiin, että yläpainimen voiman tulee olla $x \pm 45N$. Väli valittiin tällaiseksi, sillä erityisesti kovia tabletteja puristettaessa voi olla vaikeaa saada halutun kovuisia tabletteja. Tällä taattiin se, että jokainen tabletti on valmistettu erilaisella puristusvoimalla ja toisaalta tabletteja on melko tasaisesti koko tutkittavalta alueelta. G- ja L-sarjan tableteissa sallittiin kuitenkin suurempi poikkeama. Niissäkin kuitenkin enintään 62 N, mikä vastaa 1000 N tabletilla 6,2 % poikkeamaa tavoitteesta.

Tabletit valmistettiin siten, että tablettimuottiin punnittiin erilaisia määriä jauhemassaa vaa'alla (Sartorius CP224S, Sartorius), jonka tarkkuus on 0,1 mg. Koska kaikki tabletit puristettiin 3 mm paksuisiksi, yläpainimen voiman määräsi se, kuinka paljon jauhemassaa laitettiin tablettimuottiin. Ennen varsinaisten tablettien valmistamista tehtiin muutamia testitabletteja sen hahmottamiseksi, kuinka paljon jauhemassaa tulisi suurin piirtein punnita, jotta saataisiin tietyllä puristusvoimalla tehtyjä tabletteja. Haluttu määrä jauhetta punnittiin analyysivaa'alla ja kaadettiin tablettimuottiin. Kun jauhemassa oli kaadettu muottiin, tasoitettiin jauhepintaa kevyesti, jotta saataisiin tasalaatuisia tabletteja. Muotin epätasainen täytyminen saattaisi aiheuttaa sen, että

esimerkiksi tabletit eivät ole kauttaaltaan tasalaatuisia ja esimerkiksi murtolujuudessa saattaa olla eroja riippuen siitä, miltä kohdalta tabletti halkaistaan, mikä saattaisi vääristää tuloksia. Jos tabletoitavaa jauhetta oli niin paljon, että sitä ei saanut kerralla laitettua tablettimuottiin, tasoitettiin jauhepinta ja puristettiin jauhemassaa kevyesti, hitaasti, käsin painimen etäisyyttä sääten. Jos jauhemassaa oli oikein paljon, tehtiin kaksi yllä kuvattua esipuristusta. Kun jauhemassa oli muotissa, syöttökenkä asetettiin manuaalisesti samaan kohtaan jokaisessa tabletoinnissa.

Kun tabletti oli valmis, tarkistettiin, oliko yläpainimen voima halutulla tasolla. Jos oli, tablettiin merkittiin kylkeen piste, joka ilmaisi, kumpi on tabletin yläpuoli. Minigrip-pussin kylkeen kirjoitettiin eräkohtainen koodi ja tabletin numero ja se, mikä suunnitelman mukainen tabletti on kyseessä (esimerkiksi Y12). Tämän jälkeen tabletti pantiin pussiin, joka laitettiin tarvittaessa eksikkaattoriin, jos kosteusolosuhteet eivät olleet halutuissa rajoissa.

3.3 3D-kuvien ottaminen Flash Sizer 3D -laitteella

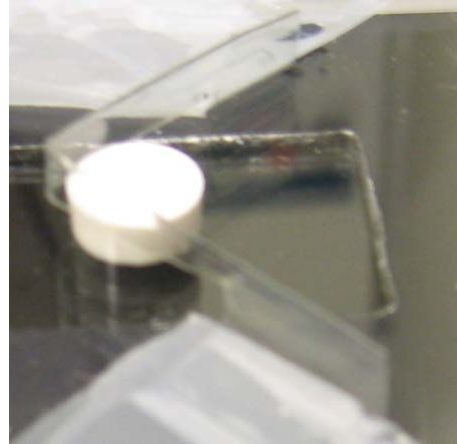


Kuva 4. Flash Sizer 3D ja kuvattava tabletti.

Flash Sizer 3D (Kuva 4) oli säädetty siten, että se otti tarkimman kuvan heti kyvetin lasin takaa eli alueelta, jolla Celletti-massaa oli. Tästä johtuen päätettiin myös tablettikuvat ottaa siten, että FS3D:n ja tabletin välissä on samanpaksuinen lasilevy luin kyvetin seinämän lasilevy on. Tämä takasi sen, että kuvien laatu on kerrasta toiseen paras mahdollinen, kun tabletin etäisyys FS3D:stä on optimaalinen. Lisäksi levyyn kiinnitettiin v:n muotoinen muovikappale, joka takasi sen, että tabletti oli helppo asettaa aina samalle kohdalle (Kuva 5). Levy kiinnitettiin kunnolla FS3D-

laitteeseen teipeillä, jotta lasilevy ei päässyt liikkumaan. Nämä asiat takasivat sen, että kuvanotto oli toistettavaa.

Youngin moduuli mitataan siten, että tabletoitaessa ylhäällä ollut tablettipinta on ylöspäin. Tabletteihin oli valmistuksen yhteydessä tehty sivulle pieni merkki mustalle tussilla ilmaisemaan, kumpi tabletin puolista on yläpuoli. Oletettavasti tällä ei ole kovinkaan paljon merkitystä tulosten kannalta, mutta mahdollisimman samankaltaisten olosuhteiden takaamiseksi päädyttiin siihen, että näin halutaan toimia.



Kuva 5. Flash Sizer 3D -laitteeseen valmistettu tabletin ohjaaja ja kuvattava tabletti

Tutkittavaksi alueeksi rajattiin 500x500 pisteen alue, jolta FS3D määrittä partikkelien määrän ja karheusparametrit. Alue valittiin sellaiselta kohdalta, että se oli mahdollisimman keskellä tablettia. Tämä takasi sen, että mahdolliset tabletista irronneet partikkelit, jotka ovat jääneet tabletin viereen lasilevyllä tai tablettien koon vaihtelut eivät vaikuttaneet saatuihin tuloksiin.

FS3D-laitteella saatiin useampia erilaisia karheusparametreja. Näistä tarkempaan tarkasteluun ja vertailuun murtolujuuden ja Youngin profiilin kanssa päätettiin valita Ra-arvo, joka kuvaa profiilisyvyyden aritmeettista keskiarvopoikkeamaa.

3.4 Laserprofylometrimittaukset

Laserprofylometriä (UBC 14, UBM, Saksa) käytettiin sen tutkimisessa, muuttuuko tabletin pinnankarheus eri tavalla, jos tabletista mitataan Youngin moduuli verrattuna tilanteeseen, jossa tablettia ei paineta ollenkaan. Oletettavaa oli, että tablettipinnan karheus pienenee pikkuisen säilytyksen aikana, sillä tuolloin pahimmat tabletoitaessa muodostuneet jännitystilat purkaantuvat ja tabletti laajenee jonkin verran.

Laserprofylometrin käyttö toteutettiin siten, että molemmissa koesarjoissa, joissa laserprofylometriä käytettiin, mitattiin tabletin pinnankarheus laserprofylometrillä tabletin valmistuspäivänä sekä seuraavana päivänä. Jos kyseessä oli tabletti, jolle tehtiin mittausta Youngin moduulilla, tehtiin profylometrimittaus ennen ensimmäistä Youngin moduuli -mittausta (kuva x, taulukko koesarjoista).

Laserprofylometrillä tarkisteltiin sitä, mitä tabletin pinnankarheudelle tapahtuu, kun tabletista otetaan Youngin moduuli, mikä voisi antaa viiteitä siitä, muuttuuko tabletti, kun siitä mitataan Youngin moduuli. Lisäksi laserprofylometrimittauksista käytettiin referenssimenetelmänä Flash Sizer 3D:llä tehdyille mittauksille.

Laserprofylometrimittauksessa käytettävissä oli laserprofylometriin kiinnitettävissä oleva muovilevy, jossa oli hieman tabletteja suurempia aukkoja. Kun tabletti laitettiin tällaiseen aukkoon, saatiin tabletti laitettua aina juuri samaan kohtaan. Tabletin asento saatiin pidettyä samana, kun tabletin kyljeen piirretty musta piste ja muovilevyyn piirretty musta piste kohdennettiin. Tämä takasi sen, että tabletin kaksi peräkkäistä mittausta ovat melko vertailukelpoisia. Toki pitää huomioida, että kahden ensimmäisen päivän välissä tabletti todennäköisesti laajenee jonkin verran. Tabletti on kuitenkin lähes samassa kohdassa.

Pinnankarheus mitattiin 4cm*4cm alueelta. Mittauspisteitä oli 83,33 pistettä millimetrillä, mikä vastaa tarkkuudeltaan Flash Sizer 3D:n tarkkuutta. Tällä pyrittiin takaamaan se, että saadut tulokset olisivat mahdollisimman vertailukelpoisia.

L-tabletteja käytettiin vertailu kohtana G-tableteille. Ne valmistettiin päivänä 0, jolloin niistä mitattiin myös pinnankarheus laserprofylometrillä. Lisäksi päivänä 1 mitattiin tablettipinta uudelleen laserprofylometrillä. L-tableteista otettiin lisäksi 3D-kuvat.

3.5 Youngin moduuli

Tässä aluvussa on esitelty Youngin moduulin mittauslaitteisto ja tutkimusmenetelmän optimointi ja käyttö. Lisäksi saatujen tulosten käsittelyä Matlabilla tehdyllä ohjelmalla on esitelty.

3.5.1 Youngin moduulin optimointi

Youngin moduulin mittaukseen käytettiin perinteistä murtolujuuden mittauslaitetta, Lloyd LRX:ia (Lloyd instruments, Ametec). Painimeen kiinnitettiin tasainen metallinen pala (kuva 6). Kyseiseen metallipalaan kohdennettiin toinen lasereista (LK-H087, Keyence corporation, Japani). Tämän metallipalan avulla pystyttiin määrittämään painimen liike Youngin moduuli -mittauksen aikana. Lisäksi huomattiin, että laitteiston



Kuva 6. Youngin moduulin määrittämiseen käytetty mittauslaitteisto.

jännitystilat ja muu värinä aiheuttivat häiriöitä mittaustuloksiin, lisättiin laitteistoon toinen laser. Tämä toinen laser mittasi painimen vieressä ollutta, paikallaan olevaa metallikappaletta. Kun ensimmäisen laserin mittaustuloksesta vähennettiin toisen laserin mittaustulos, saatiin luotettavammin selville, miten painin oli liikkunut, koska tällöin voitiin poistaa tuloksesta koko laitteiston värinä.

Youngin moduuli -mittausta varten valmistetut tabletit kuvattiin ensin Flash Sizer 3D:llä. Tämän jälkeen K-sarjan tableteista mitattiin pinnankarheus laserprofiylometrillä ja sitten mitattiin Youngin moduuli. Y-sarjassa taas siirryttiin FS3D-mittauksen jälkeen suoraan Youngin moduulimittaukseen.

$$E = \frac{\frac{F}{A}}{\frac{\Delta L}{L}}$$
 on Youngin moduulin kaava on, missä ΔF = voiman muutos, A = tabletin pöälliosan pinta-ala, ΔL = puristusmatka, L = tabletin korkeus. Tabletlin halkaisija mitattiin kahdesta kohdasta siten, että mittauskohdat olivat 90° kulmassa toisiinsa nähden (korkeudenmittauslaite: Sony DZ52 Gaude Stand, Sony Magnescale Inc., Japani). Tämä varmistettiin sillä, että ensimmäinen mittaus otettiin siten, että mittaa laitteen anturi laitettiin tablettiin piirretyn pisteen kohdalle. Toisessa mittauksessa piste oli 90° kulmassa anturiin nähden. Näistä kahdesta arvosta laskettiin keskiarvo, jota käytettiin Youngin moduulin laskennassa. Oletettiin, että tablettipinta on ympyrä, eikä soikea, vaikka halkaisijan pituudet olisivatkin olleet erisuuruiset kahdessa mittauksessa. Kolmas mittaus oli tabletin korkeuden mittaaminen. Korkeus pyrittiin mittaamaan mahdollisimman keskeltä tablettia toistettavuuden takaamiseksi.

Koska Youngin moduuli -laitetta ei ollut aikaisemmin ollut, täytyi sen käyttö aloittaa testeillä. Selvitettiin, puristetaanko tablettia tietyn matkan verran vai tiettyyn puristusvoimaan asti. Toisaalta täytyi myös päättää, kuinka monta painallusta tablettille tehdään mittauksen aikana. Aluksi tehtiin muutama testejä, joissa tabletteja puristettiin monella eri tavalla. Tabletteja puristettiin eri voimilla, eripituisina sarjoina ja niin edelleen.

Optimaalista olisi ollut, jos olisi ollut mahdollista puristaa tablettia tietyn matkan verran. Ongelmallista olisi kuitenkin se, mistä kohdasta mittaus tulisi aloittaa. Koska kaikki tabletit olivat eripaksuisia, oli mahdotonta asettaa manuaalisesti Lloydin paininta sellaiselle korkeudelle, että se olisi aina juuri samalla etäisyydellä tabletin pinnasta. Tästä johtuen tällä menetelmällä olisi mahdotonta puristaa tablettia juuri saman matkan. Erityisen vaikean painimen laittamisesta teki se, että Lloydin voima-anturi näytti painimeen kohdistuvan voiman olevan jopa 5 N, kun paininta liikutettiin, vaikka painin ei vielä edes osunut tablettiin. Jos taas tablettille tehtäisiin esimerkiksi 10 N:n esipuristus, ei kova tabletti menisi siitä juurikaan kokoon, kun taas pehmeämpi tabletti saattaisi mennä huomattavasti kokoon. Tällöin todellista kokoonpuristumaa olisi huomattavan vaikea mitata. Ongelmallista oli myös koviin tabletteihin tabletin valmistuksessa muodostuneet kantit, jotka vaikeuttivat sen määrittystä, mistä

puristusvaihe todella alkaa, mikä olisi erityisen ongelmallista silloin, jos tablettia puristettaisiin juuri tietty matka. Youngin moduuli -testeissä huomattiin myös, että jos tablettia ei purista riittävästi, ei Youngin moduuli -kuvaajaan muodostu riittävän pitkää lineaarista aluetta, jolta Youngin moduuli voitaisiin laskea. Tästä johtuen valittiin tavoitteelliseksi kokoonpuristumaksi 100 μm .

Tavoitteena oli, että jokaista tablettia puristettaisiin saman verran. Valittu kokoonpuristuma oli n. 100 μm tai jonkin verran vähemmän, mikä vastaa vajaan 3 % kokoonpuristumaa. Tällä pyrittiin takaamaan se, että tabletin puristuma pysyisi mahdollisimman hyvin elastisella alueella, jolloin se palautuisi takaisin muotoonsa puristuksen jälkeen. Testimittausten mukaan esimerkiksi noin 6 % kokoonpuristuma aiheutti sen, että tabletti ei palautunut lähellekään normaaliksi puristuksen jälkeen. Toisaalta, jos puristus oli liian pieni, oli Youngin moduulia vaikea määrittää sekä palautumiskäyrältä että puristuskäyrältä, sillä kyseiset käyrät ovat tuolloin liian kaarevia ja lineaarista aluetta saattoi olla mahdoton löytää.

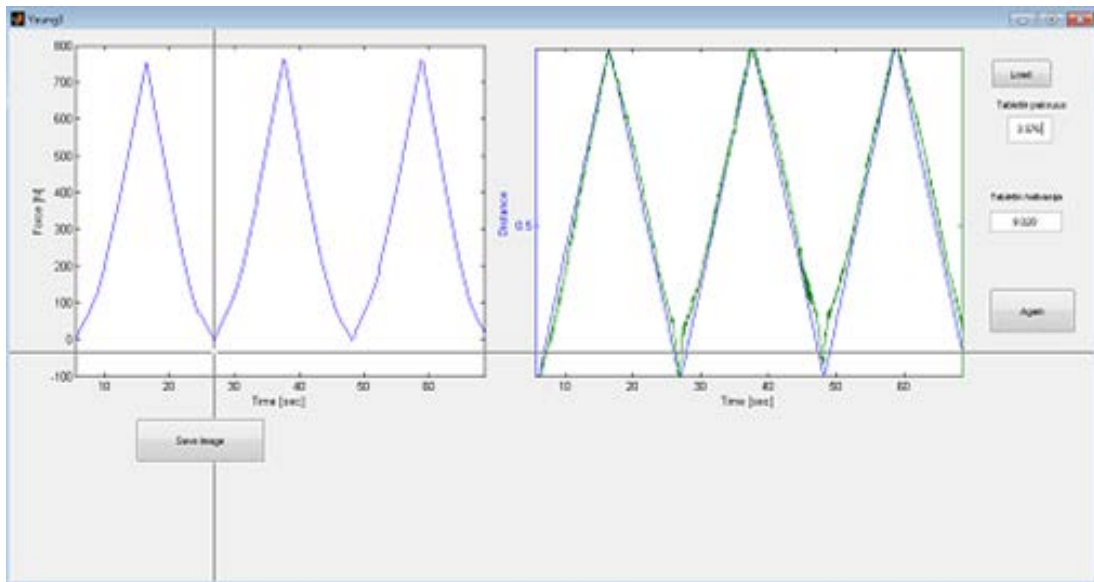
Tällaisen kokoonpuristuman aiheuttava puristusvoima pyrittiin määrittämään siten, että useampaa eripainoista (ja sitä kautta myös erikovuista) tablettia puristettiin usealla eri voimalla aloittaen pienimmästä voimasta ja päätyen suurimpaan. Tämän jälkeen määritettiin, mikä olisi suunnilleen se voima, jolla tabletti puristuisi 100 μm . Kun tämä voima oli määritetty, piirrettiin kuvaaja, jossa oli kaikkien tablettien arvioitu voima, jolla saavutetaan 100 μm kokoonpuristuma. Näille pisteille tehtiin käyräsovitusta, jonka avulla määritettiin, paljonko milläkin puristusvoimalla valmistettua tablettia tulee puristaa. Päätettiin tehdä 3 peräkkäistä puristusta jokaiselle tablettille. Kuvaajat on esitetty liitteessä 7.

Oli vaikea arvioida, millaista voimaa tulisi käyttää, jotta kokoonpuristuma olisi 100 μm . Tästä johtuen tarvittiin käytettävien puristusvoimien määrittämiseen kaksi eri koesarjaa. Ensimmäisessä koesarjassa valmistettiin 13 tablettia, jotka oli puristettu siten, että puristusvoimat olivat jakautuneet suunnilleen tasaisesti 1000 N ja 10000 N välille. Näistä tableteista jokaista puristettiin 3-5 kertaa, ja jokaisella puristuskerralla käytetty puristusvoima kasvoi suhteessa edelliseen saman tabletin puristukseen. Saatujen

tulosten perusteella arvioitiin, millaisella voimalla tablettia tulisi puristaa, jotta sen kokoonpuristuma olisi 100 μm . Seuraavaksi tehtiin 13 tabletin mittaussarja, jossa tabletit olivat suunnilleen samoilla puristusvoimilla valmistettuja kuin ensimmäisessä koesarjassa. Koska aiemman koesarjan perusteella oli tehty arvio siitä, millä voimalla kokoonpuristuma olisi 100 μm , valittiin käytettävät voimat siten, että osa mittauksista antaisi pienemmän kokoonpuristuman kuin 100 μm ja osa puristumista olisi yli 100 μm . Tableteilla E12 ja E13 mittaus ei kuitenkaan onnistunut, sillä puristusvoimat olivat alusta alkaen liian suuret. Päätettiin, että niitä ei käytetä suorasovituksen tekoon. Saaduista tuloksista tehtiin suorasovitus, jonka perusteella määritettiin voima, jota pitäisi käyttää, jotta saataisiin 100 μm kokoonpuristuma. Näistä tuloksista tehtiin suorasovitus, jonka perusteella laskettiin jokaiselle varsinaiselle tutkittavalle K- ja Y-sarjan tabletille Youngin moduuli -mittauksessa käytettävä voima.

3.5.2 Youngin moduulin mittaus

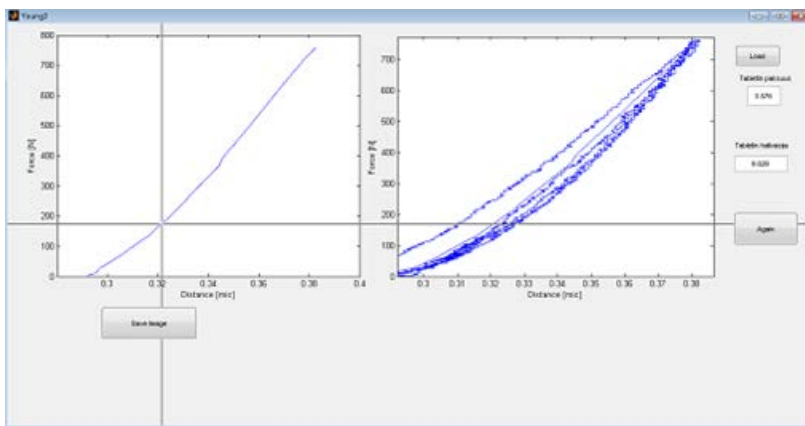
Kun tabletin korkeus ja leveys oli mitattu, aloitettiin varsinainen Youngin moduuli -mittaus. Tutkittava tabletti asetettiin sivuttain Lloydin painimen alle siten, että se oli mahdollisimman keskellä paininta. Kun tabletti oli asetettu tähän kohtaan, liikutettiin Lloydin painin mahdollisimman lähelle tabletin pintaa. Kun varsinainen mittaus aloitettiin, laitettiin ensin Lloydin painin liikkeelle, jolloin voiman mittaaminen alkoi. Vasta tämän jälkeen käynnistettiin laserien matkanmittaus. Tällä taattiin se, että myös kovimmilla tableteilla saadaan tallennettua tarvittavat tiedot, koska kovia tabletteja joudutaan puristamaan suuremmalla voimalla, mikä lisää Lloydia käytettäessä mittausaikaa. Mittauksessa painimen nopeus oli 3 mm/min. Kun painin oli tehnyt painalluksen ja oli palaamassa takaisin yläasemaan, uusi puristus aloitettiin, kun voima oli enintään 1,5 N. Tällä varmistettiin se, että uusi painallus tapahtuu, sillä Lloyd saattoi liikkeessaan näyttää, että sen painimeen kohdistui jokin voima, vaikka siihen ei olisi todellisuudessa kohdistunut voimaa. Tablettia puristettiin yhden mittauksen aikana kolme kertaa.



Kuva 7. Youngin moduulin määrittelyalueen valinta, aloituspisteen valinta toisen puristusvaiheen alusta.

3.5.3 Youngin moduulin mittaustulosten käsittely

Kun Youngin moduuli oli saatu mitattua, voitiin saadut tulokset yhdistää Matlabilla tehdyllä ohjelmalla. Ensin ladattiin ohjelmaan halutun Youngin moduulin mittaustulokset. Tämän jälkeen syötettiin ohjelmaan tabletin paksuus ja halkaisija. Ohjelma vertasi lasermittauksesta saatua matkatietoa Lloydin matkatietoihin ja yhdisti kuvaajat kohdentamisessa hyödynnettiin kahta ensimmäistä kohtaa, joissa painin vaihto

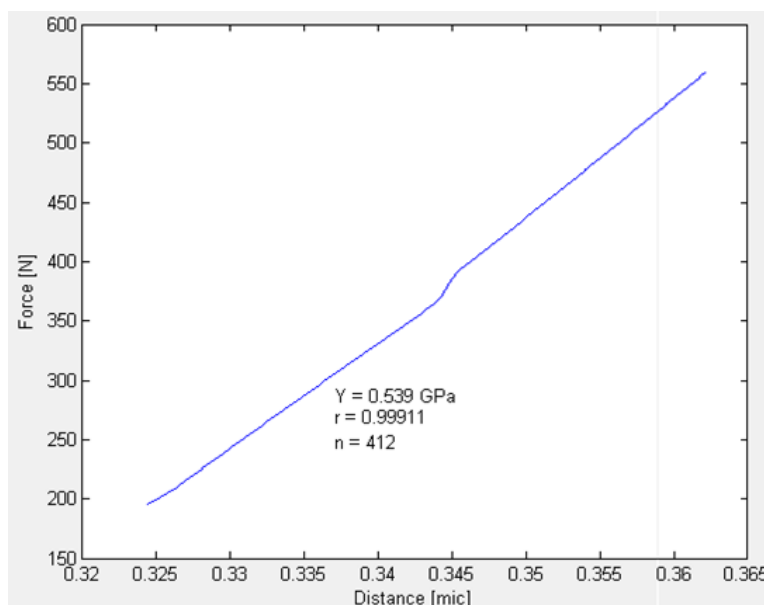


Kuva 8. Youngin moduulin määrittelyyn käytetyn alueen tarkentaminen.

suuntaa. Kun kuvat oli kohdennettu, ohjelma antoi matka-aikakuvaajan, jossa oli laserin matkatiedot ja Lloydin aikatieidot, valittiin kuvaajalta tutkittava osa kuvaajaa, esimerkiksi toisen puristuksen

puristusvaihe (Kuva 7). Kun tämä alue oli valittu, valitaan alueelta osa, joka on lineaarinen (Kuva 8). Tämän jälkeen ohjelma ilmoittaa valitulta osa-alueelta Youngin moduulin arvon gigapascalina (Kuva 9).

Koska Youngin moduulin arvo on osalla kuvaajista hyvinkin erilainen riippuen siitä, mistä kohdalta Youngin moduuli on mitattu, täytyi päättää, millaiselta alueelta Youngin moduuli pyritään määrittämään, jos se vain on mahdollista. Päätettiin, että Youngin moduuli määritetään

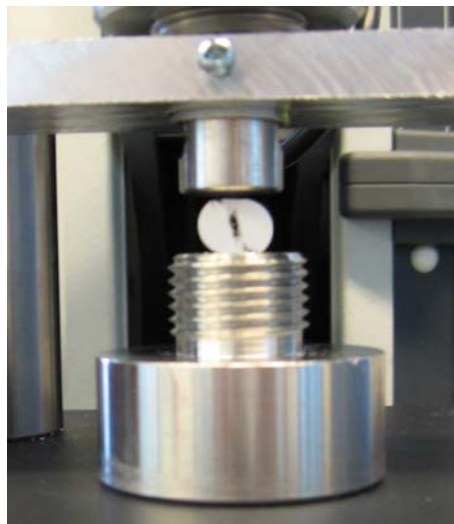


Kuva 9. Youngin moduuli -ohjelman antama tulos

mahdollisimman suurelta alueelta. Jos määritettävä alue ei ole kokonainen puristus- tai palautumiskäyrä, pyritään siihen, että määritettävä alue on mahdollisimman keskellä kyseistä käyrää. Tällä pyritään siihen, että tulos ei vääristyisi, sillä jos käyrän alaosaa (painin lähellä yläasentoa) otetaan enemmän kuin yläosaa, on Youngin moduulin arvo pääsääntöisesti pienempi kuin keskeltä määritetty. Jos taas käyrän yläosaa on otettu enemmän, on Youngin moduuliarvo pääsääntöisesti suurempi kuin keskeltä määritetty Youngin moduuli -arvo.

3.6 Murtolujuuden määrittäminen

Murtolujuus määritettiin samalla Lloyd LRX -laitteella, jolla tehtiin Youngin moduuli -mittaukset. Tabletti asetettiin oikealle mittauskohdalle, painimen alle (Kuva 10). Tabletin murtolujuus määritettiin siten, että tablettia puristettiin halkaisijan suuntaisesti, kunnes se halkesi. Painimen liikenopeus oli 5 mm/min.



Kuva 10. Tabletti murtolujuusmittauksen jälkeen.

4 TUTKIMUSTULOKSET JA ANALYYSI

Tässä luvussa on esitelty keskeisimmät tutkimustulokset. Tablettikohtaiset tulokset on esitetty taulukkoina liitteissä. Myös osa kuvaajista on liitteinä, sillä vain keskeisimmät kuvaajat on esitelty tässä luvussa.

4.1 Flash Sizer 3D -laitteen validointi

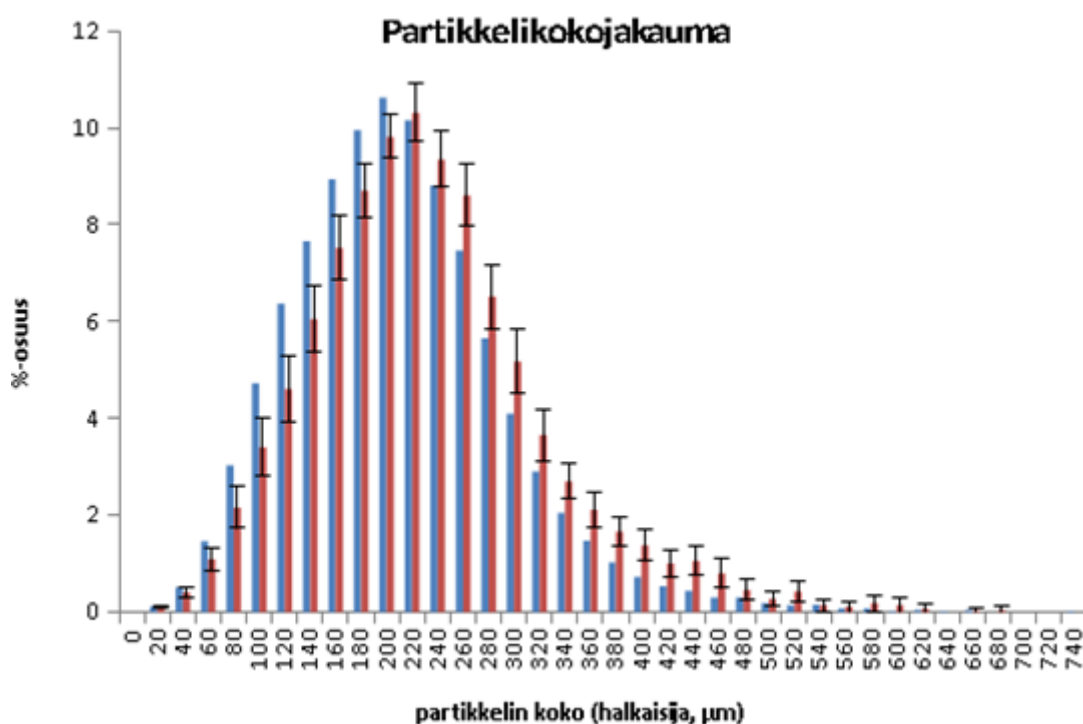
FS3D:llä mitatuissa tuloksissa partikkelien koot on ilmoitettu tässä tutkimuksessa 20 μm fraktioina. Koska nämä fraktiot ovat niin pieniä, tuloksissa on nähtävissä selkeitä heittoa, jotka aiheuttavat sen, että kyseisten tulosten perusteella FS3D ei vaikuta kovinkaan luotettavalta menetelmältä. On kuitenkin otettava huomioon, että kyvetin lasiseinän pienestä koosta johtuen yksittäinen tutkittava näyte on melko pieni. Tästä johtuen ei voida olla varmoja johtuuko eri mittauskertojen väliset erot juuri FS3D:stä vai siitä, että eri kerroilla kuvissa on ollut eri kokoisia partikkeleita. Esimerkiksi silloin, kun kyvetin lasiin kiinnittyi melko paljon sähköistynyttä selluloosapölyä, tulokset saattoivat vääristyä huomattavasti. Tuloksista voidaan kuitenkin päätellä, että jos jauhemassan partikkelikokojakauma halutaan määrittää, tulee tehdä monta mittausta.

Taulukko 1. Celletti-näytteiden partikkelikoot Flash Sizerilla ja laserilla mitattuna.

Celletti	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
100 (FS3D)	101,5	178,88	295,78
100 (Helos)	103,37	163,78	217,79
200 (FS3D)	176	240,74	329,44
200 (Helos)	201,3	277,85	359,7
100+200 (FS3D)	139,88	230,56	354,82
100+200 (Helos)	125,85	201,78	321,63

Koska tutkittujen Celletti-massojen partikkelikokojakaumat oli laserdiffraktometrin (Helos laser diffractometer with a Rodos disperser unit and vibrational feeder, Sympatec GmbH, Clausthal, Germany) ja Flash Sizer 3D:n tuloksissa oli esitetty erilaisina fraktioina, vertaillaan tässä tutkimuksessa molempien laitteiden antamia D10-, D50- ja D90-arvoja (Taulukko 1). D10-arvo kertoo, että 10% tutkituista partikkeleista on alle D10-arvon suuruisia. Vastaavat prosenttiosuudet ovat D50:llä 50% ja D90:llä 90%.

Saatujen tulosten perusteella Flash Sizer 3D:n antamat tulokset ovat yleensä pienempiä kuin laserdiffraktometrin tulokset. Toisaalta mittauksissa, joissa 100 µm ja 200 µm Cellettejä on massan suhteen binääriseoksena, Flash Sizer 3D:n tulokset ovat suurempia



Kuva 11. Binääriseos 100 µm ja 200 µm Celleteistä. Punaiset palkit kuvaavat todellista binääriseosta, sinisiin palkkeihin on laskettu 100 µm ja 200 µm Cellettien partikkelikokojakauman perusteella oletus siitä, mikä partikkelikokojakauma olisi.

kuin laserdiffraktometrin antamat tulokset. Tämä saattaa johtua siitä, että kyvetissä pienimmät partikkelit ovat valuneet pohjalle sekoituksesta huolimatta, mikä on saattanut aiheuttaa sen, että niitä ei ole näkynyt kyvetin lasi-ikkunasta. Myös 100 µm ja 200 µm Cellettien Flash Sizer 3D:n tulosten perusteella lasketun partikkelikokojakauman perusteella (Kuva 11), on oletettavaa, että juuri Cellettien valuminen kyvetin pohjalle on saattanut vääristää jonkin verran tuloksia.

Cellettitulosten perusteella (Liite 1) vaikuttaa siltä, että pellettimassan tutkiminen Flash Sizer 3D:llä on melko epävarmaa, jos ei tehdä riittävän montaa toistomittauksia. Laitteen antamat mittaustulokset saattavat vaihdella huomattavastikin eri mittausten välillä. Erityisen ongelmallisia ovat pienet partikkelit, sillä niiden mittaamiseen Flash Sizer 3D:n erotuskyky ei ole riittävä. Sen sijaan 500 µm Cellettien tulokset ovat huomattavasti paremmat.

Flash Sizer 3D näyttää soveltuvan parhaiten melko suurten pellettien ja rakeiden tutkimiseen. Jos toistoja on kuitenkin riittävästi, myös pienempien partikkelien tutkiminen saattaa olla kannattavaa.

4.2 Tabletin ominaisuudet puristuksen jälkeen

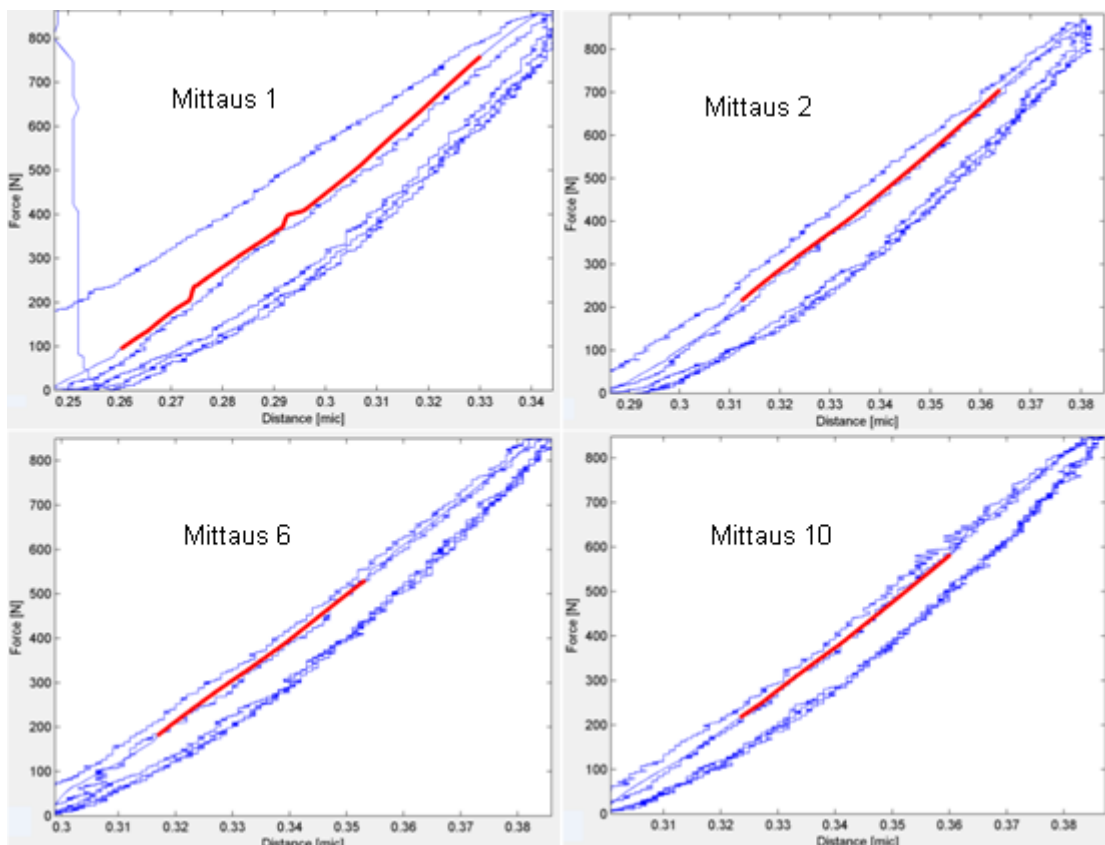
Tässä luvussa esitellään tulokset, jotka on saatu, kun tabletoinnin aikana saatuja parametrejä (tabletin massa, yläpainimen voima, efektiivinen voima) Youngin moduuliin, murtolujuuteen ja tablettipinnan karheuteen. Tablettipinnan karheusarvoa on verrattu Youngin moduuliin ja murtolujuuteen. Lisäksi Youngin moduulia ja murtolujuutta verrattiin toisiinsa. Kun Youngin moduulin ja murtolujuuden korrelaatio tunnetaan, voidaan Youngin moduuli -tulosten perusteella tehdä valistuneita arvauksia siitä, mikä tabletin murtolujuus on ilman, että tablettia tarvitsee rikkoa.

Efektiivinen voima ($F_{ef} = \sqrt{F_{yp} F_{ap}}$) on tabletoinnin aikana mitatun yläpainimen voiman ja alapainimen voiman geometrinen keskiarvo (Marshall 1986). Se on monissa tapauksissa kuvaavampi suure kuin yläpainimen voima. Esimerkiksi tabletin kovuuden

ja tabletointiin käytetyn voiman suhdetta määritettäessä kannattaa käyttää mieluummin efektiivistä voimaa.

4.2.1 Tabletointipäivänä mitatut tulokset

Toistomittauksessa oli tarkoituksena selvittää, miten paljon Youngin moduulin arvo muuttuu, jos tehdään monta peräkkäistä mittausta (Kuva 12). Vertailemalla matka-aikakuvaajia saatiin selville, että ensimmäinen mittaus poikkeaa huomattavasti muista mittauksista. Ensimmäisen mittauksen ensimmäinen puristuskäyrä kulkee huomattavasti

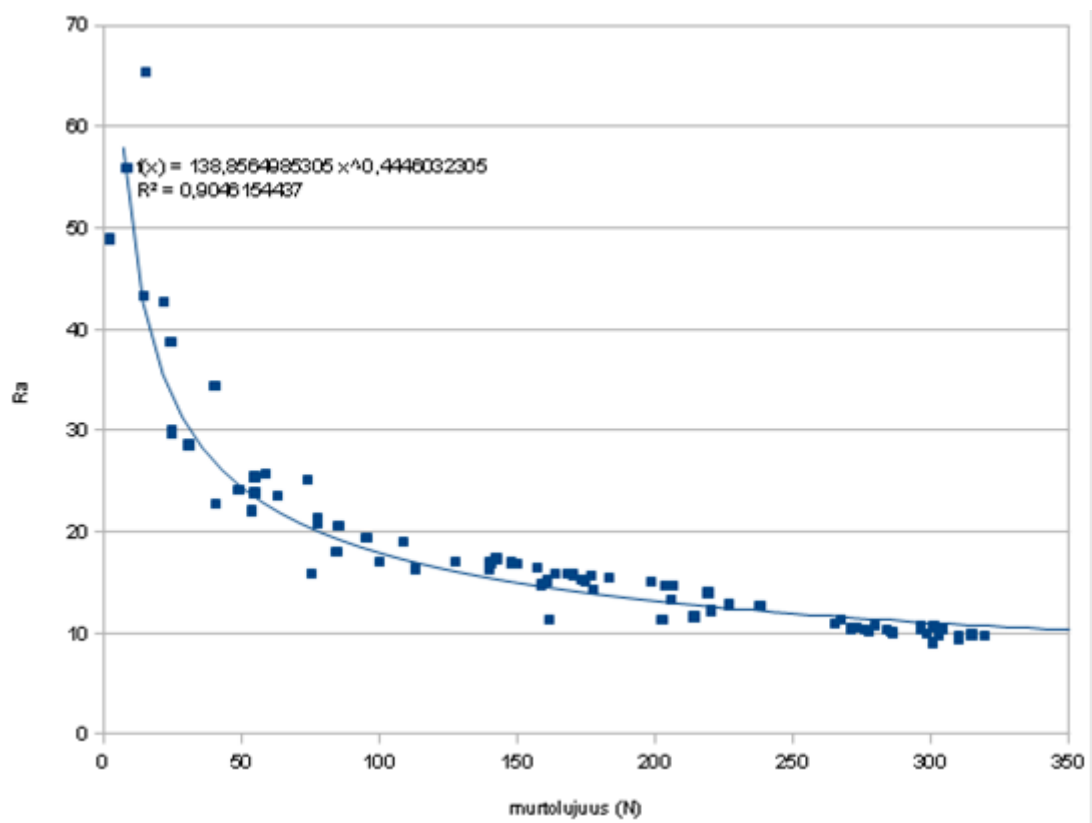


Kuva 12. Youngin moduulin toistomittaus, mittaukset 1, 2, 6 ja 10

eri reittiä kuin mittauksen muut käyrät. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että ensimmäisen painalluksen aikana tabletissa tapahtuu sellaisia muutoksia, joista osa on palautumattomia ja osa sen verran hitaasti palautuvia, että ne eivät ehdi palautua ennen seuraavaa painallusta. Palautumattomia muutoksia ovat esimerkiksi koville tableteille valmistuksessa muodostuneiden kanttien poistuminen. Myös seuraavissa

painallussarjoissa ensimmäinen puristuskäyrä kulkee eri reittiä kuin muut puristukset. Ero ei kuitenkaan ole niin suuri kuin ensimmäisessä puristuksessa. Mitä useampia puristussarjoja on tehty, sitä pienempi on ero puristussarjan ensimmäisen puristuskäyrän ja muiden käyrien välillä. Lisäksi huomattiin, että tabletit eivät aina puristu yhtä paljon. Se, kuinka paljon tabletti puristuu ei kuitenkaan ole täysin säännönmukaista. On otettava huomioon, että myös toistomittauksen tablettia puristettiin pikkuisen liian suurella voimalla elastiseen alueeseen nähden.

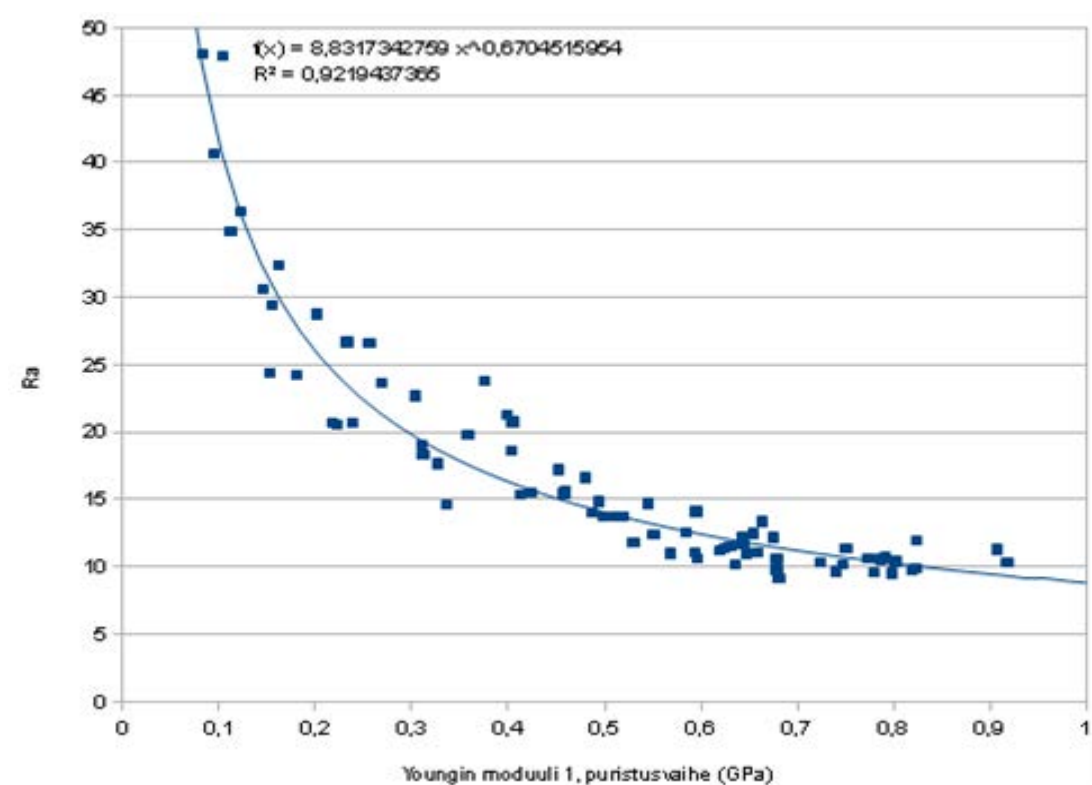
Flash Sizer 3D:llä mitattuja Ra-arvoja verrattiin yläpainimen voimaan, vetolujuuteen ja tabletin massaan. Kun nämä arvot, joihin Ra-arvoja verrattiin, olivat pieniä, Ra-arvot olivat suuria. Lisäksi huomattiin, että pienimmillä voimilla tehtyjen tablettien Ra-arvot poikkesivat eniten tehdystä käyräsovituksesta. Toisaalta, koska suuren lujuuden tablettien kohdalla käyrä on huomattavasti hitaammin laskeva kuin pienen lujuuden tablettien kohdalla, huomattavasti pienemmätkin poikkeamat saattavat aiheuttaa virhetulkinnan. Tästä johtuen Ra-arvon perusteella voi olla vaikeaa tehdä kovin hyviä



Kuva 12. Murtolujuuden ja Ra-arvon suhde

johtopäätöksiä siitä, millainen tabletin massa on tai millainen puristusvoima on ollut tabletoitaessa.

Kun Ra-arvoa verrataan tabletin murtolujuuteen tai Youngin moduuliin (kuva 12 ja kuva 13), tuloksiin sovitettavan käyrän r^2 -arvo on melko hyvä. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että pelkän Ra-arvon perusteella on hyvin vaikea tehdä luotettavaa päätelmää siitä, mikä kyseisen tabletin murtolujuus tai Youngin moduuli -arvo on. Toisaalta on kuitenkin tärkeää, että on menetelmiä, joiden avulla voidaan helposti tehdä karkea arvio siitä, mikä tabletin murtolujuus tai Youngin moduuli voisi olla. Tällöin voidaan poistaa tablettien joukosta ainakin ne tabletit, jotka poikkeavat voimakkaasti siitä, millaisia tabletin ominaisuuksien halutaan olevan.



Kuva 13. Youngin moduulin ja Ra-arvon suhde

Youngin moduulin epävakaus alkaa n. 7000 N:lla puristetuista tableteista. Sitä pienemmällä voimalla puristettujen tablettien käyräsovitus on r-arvoltaan huomattavasti parempi kuin jos mukaan on otettu myös yli 7000 N yläpainimen voimalla puristetut tabletit. On kuitenkin otettava huomioon, että kaupalliset lääkevalmisteet ovat yleensä

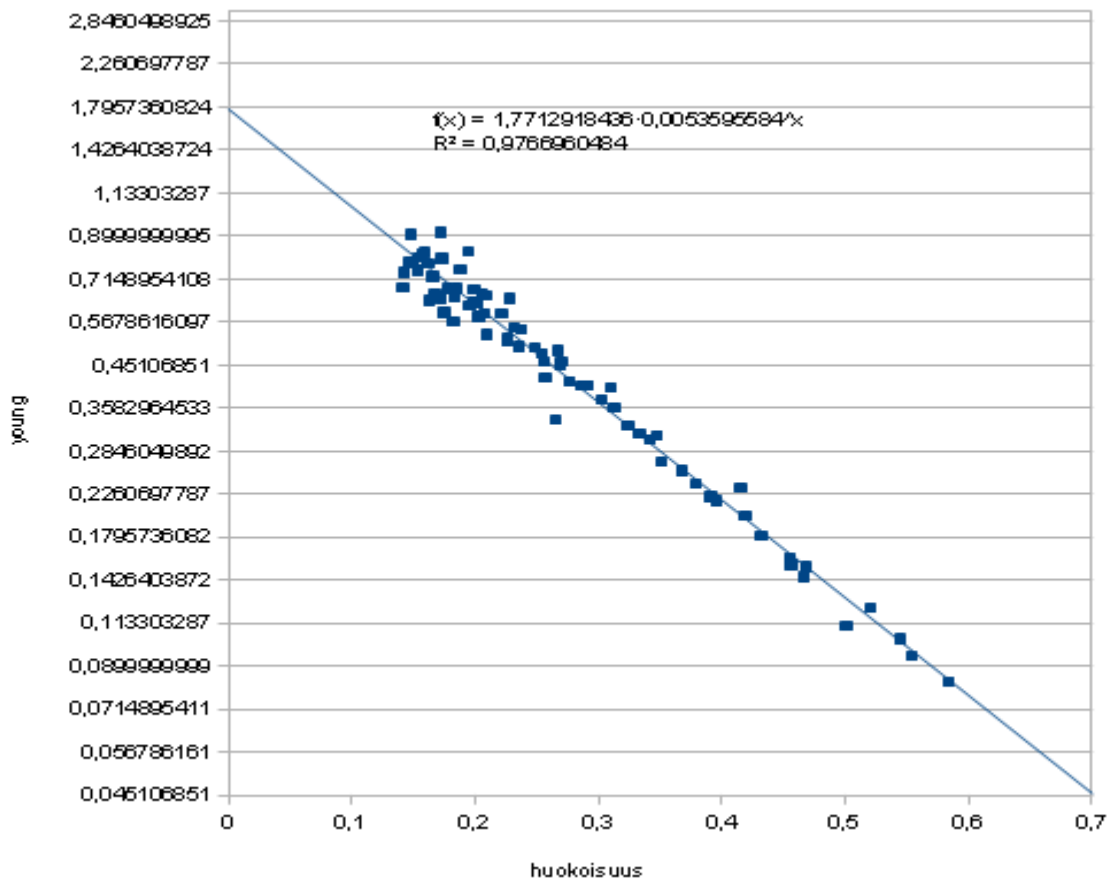
huomattavasti pehmeämpiä kuin nämä tabletit, sillä näiden kovien tablettien murtolujuus on jopa yli 100 N suurempi kuin näiden tablettien. Saatujen tulosten ja kirjallisuuden perusteella vaikuttaakin siltä, että Youngin moduuli on käyttökelpoisiin menetelmiä pehmeimmillä tableteilla. Kun Youngin moduulia verrataan yläpainimen voimaan, on r -arvo pikkuisen parempi kuin vetolujuuteen verrattaessa. Jos kovimpia tabletteja (yläpainimen voima yli 7000 N) ei oteta huomioon, suorasovituksen r -arvo paranee huomattavasti. Edelleen on kuitenkin havaittavissa sama ilmiö, jossa käyräsovituksen r -arvo on parempi silloin, kun Youngin moduulia on verrattu yläpainimen voimaan kuin vetolujuuteen.

Kun Youngin moduulia tai murtolujuutta verrataan yläpainimen voimaan tai efektiiviseen voimaan, on huomioitava, että näiden kahden parametrin suhdetta kuvaava käyrä on lineaarinen. Myös näiden kahden suhde toisiinsa nähden on lineaarinen. Tämä helpottaa kyseisten tulosten perusteella saatujen tulosten vertailua.

4.2.2 Tablettien huokoisuus

Huokoisuutta laskettaessa on oletettu, että tabletin todellinen tiheys on $1,57 \text{ g/cm}^3$, mikä vastaa Emcocel LP200:n todellista tiheyttä suhteellisen kosteuden ollessa 50 % (Vehovec 2012).

Saatujen tulosten perusteella näyttää siltä, että E_0 -arvoksi tulee tutkimuksessamme noin $1,77 \text{ GPa}$. Tämä on pienempi kuin kirjallisuudessa kerrotaan mikrokiteisen selluloosan E_0 -arvojen olevan. Tämä saattaa johtua esimerkiksi siitä, että toisissa tutkimuksissa on käytetty eri selluloosalaatua, joten todellinen tiheys on ollut erilainen. Jos todellisen tiheyden arvo on ollut esimerkiksi liian suuri, voidaan virheellisesti luulla huokoisuuksien olevan pienempi kuin ne todellisuudessa ovat. Tällöin myös arvio nollahuokoisen tabletin Youngin moduuli -arvosta on suurempi kuin se todellisuudessa olisi, jos nollahuokoisia tabletteja olisi mahdollista valmistaa.

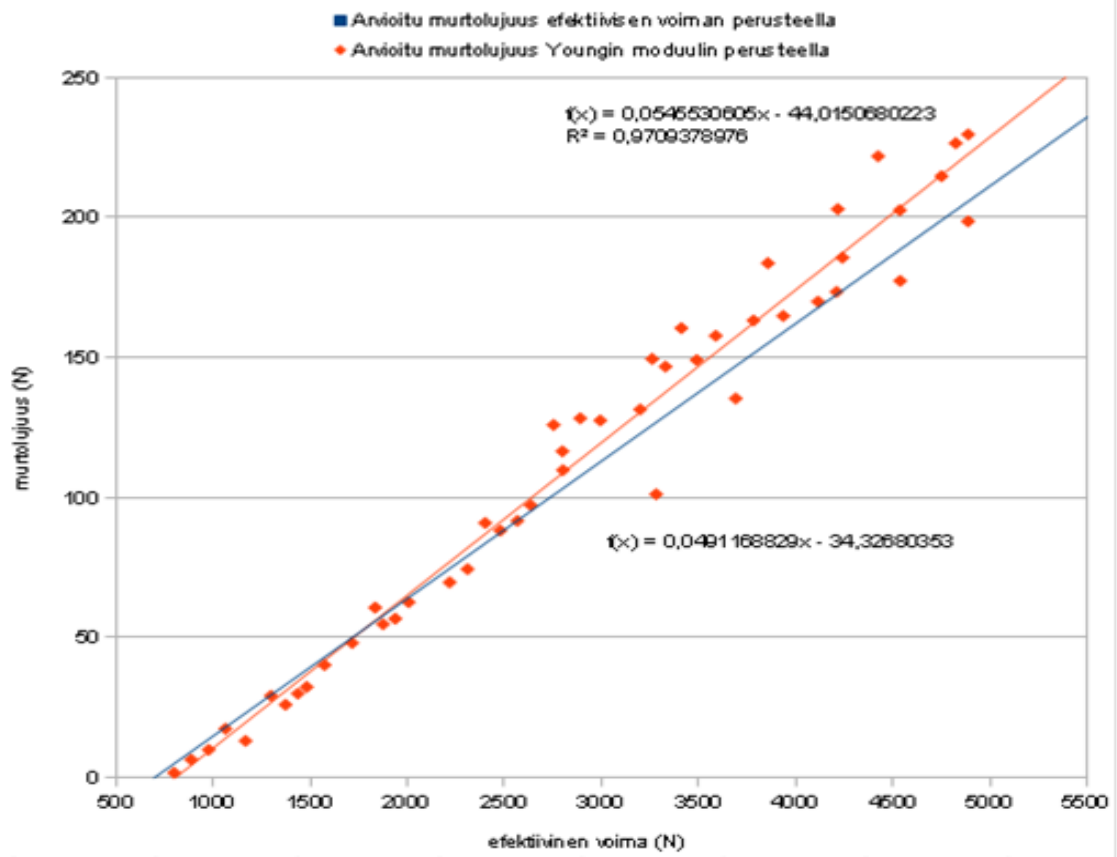


Kuva 14. Y-tablettien huokoisuus

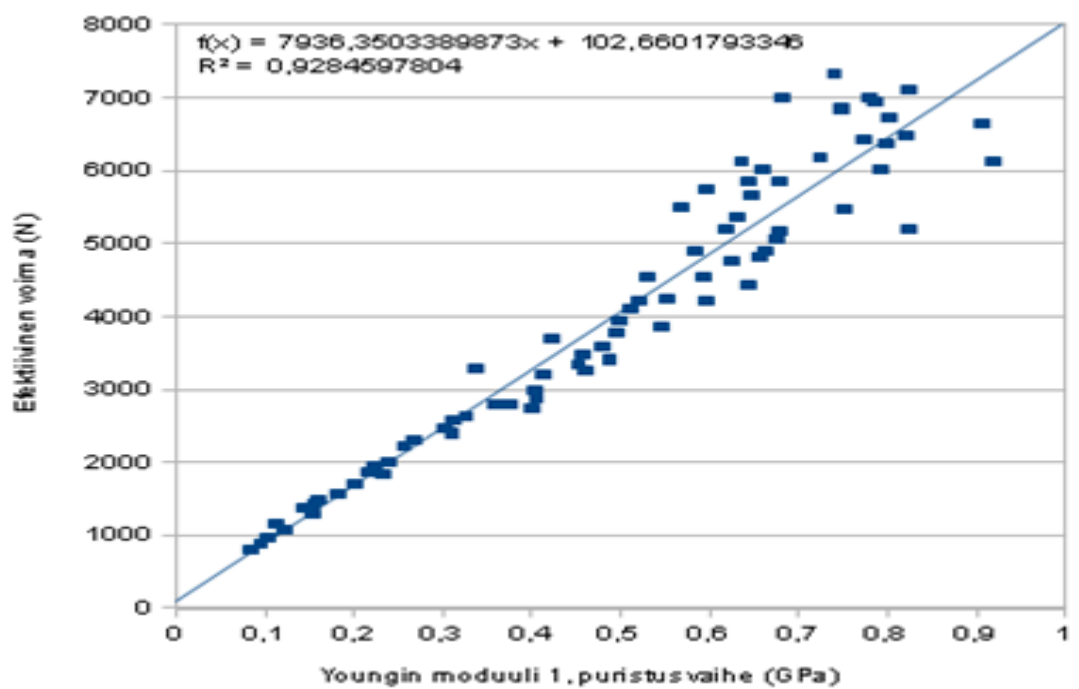
4.2.3 Youngin moduulin ja murtolujuuden korrelaatio

Koska Youngin moduuli ja murtolujuus määritettiin eri tableteista, ei näiden kahden parametrin vertaaminen ollut niin helppoa kuin muiden toisiinsa verrattujen parametrien. Koska kumpaakin oli verrattu efektiiviseen voimaan ja korrelaatio oli molemmissa tapauksissa hyvä, valittiin molemmissa kaavoissa yksi efektiivinen voima. Tämän avulla pystyttiin laskemaan, mikä murtolujuus olisi, kun Youngin moduulin suuruus tiedetään.

Saatujen tulosten perusteella laskettiin, mikä Y-tablettien murtolujuus olisi Youngin moduulin ja toisaalta efektiivisen voiman perusteella. Kuvassa 15 on esitelty saadut



Kuva 15. Murtolujuuden ja efektiivisen voiman suhde. Kuvassa ei ole tabletteja, joiden yläpainimen voima oli yli 7000 N.



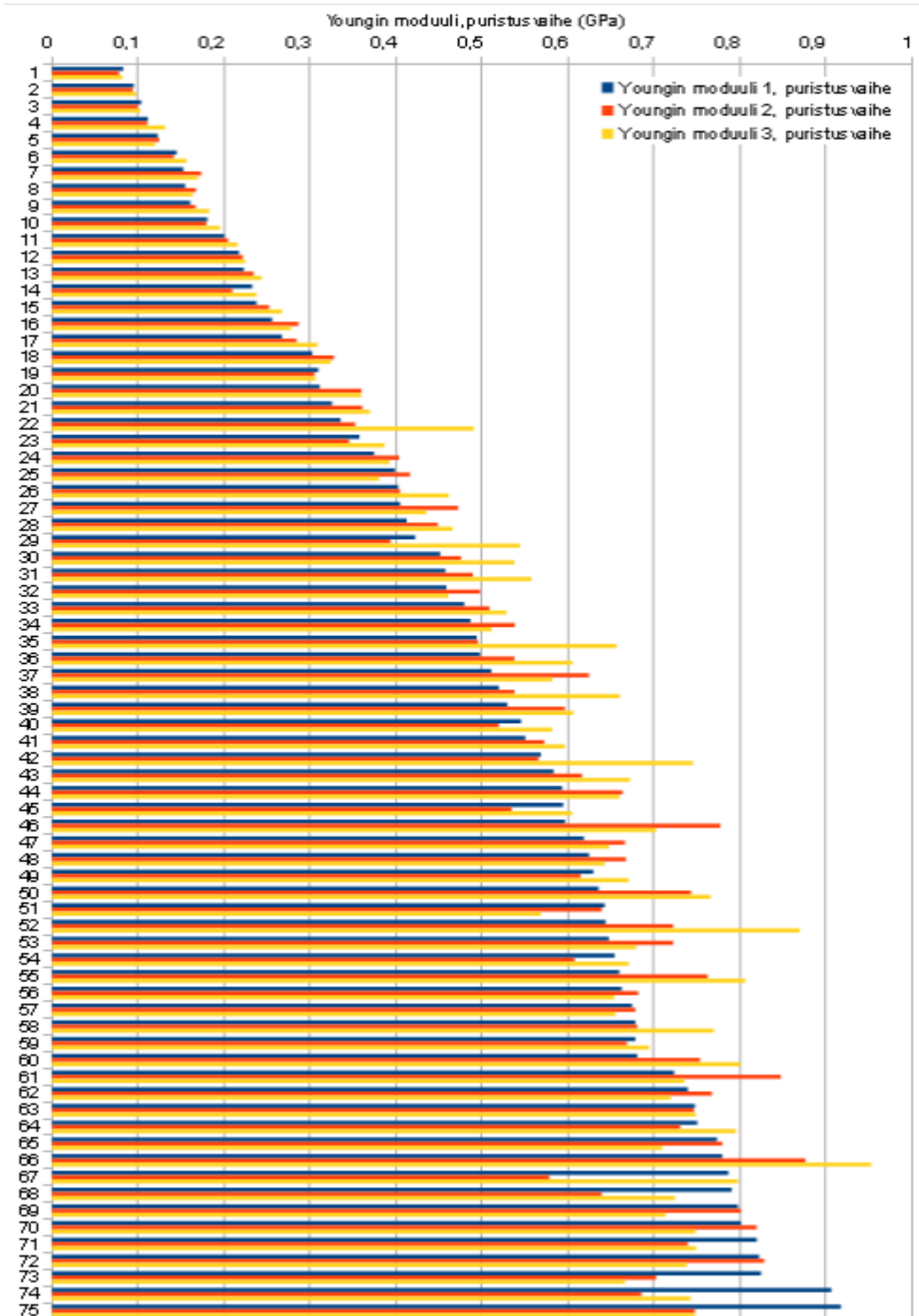
Kuva 17. Murtolujuusarvioiden erotus.

tulokset. Kuvaajat eivät ole täysin samat, mutta pitävät melko hyvin paikkaansa heikoilla tableteilla (Kuva 17). Koska tabletit, joiden yläpainimen voima oli yli 7000 N, poikkesivat niin paljon arvioltaan huomattavasti toisistaan, päätettiin ne poistaa mallista. Lisäksi, kun ne olivat mukana mallissa, kahden suoran välistä r^2 -arvoa ei voitu määrittää, sillä siitä tuli negatiivinen. Lisäksi, koska farmaseuttisen valmisteet ovat huomattavasti pehmeämpiä kuin mallista poistetut tabletit, todettiin, että ne voidaan poistaa mallista. Näin muodostetun mallin Youngin moduulin perusteella laskettujen murtolujuuksien r^2 -arvo oli noin 0,87. Tästä voidaan päätellä, että malli ennustaa melko hyvin Youngin moduulin perusteella murtolujuuksia.

Koska käytetty laitteisto ei ollut optimaalinen ja suurella osalla tableteista Youngin moduuli ei pysynyt elastisella alueella, on oletettavaa, että mallin ennustusarvo parantuu huomattavasti, kun näitä asioita tulevaisuudessa parannetaan. Esimerkiksi paremmalla laitteistolla ja tarkalla Youngin moduulin optimoinnilla tulokset voivat tulevaisuudessa olla huomattavasti paremmat.

4.3 Säilytyksen vaikutus tabletin Youngin moduuliin

Youngin moduuli mitattiin Y-tableteista niiden valmistuspäivänä noin 6 tuntia valmistuksen jälkeen (päivä 1). Toisen kerran Youngin moduuli mitattiin valmistuksen jälkeisenä päivänä (päivä 2) ja kolmannen kerran päivänä 10. Kuvasta 18 näemme palautumiskäyrien Youngin moduuli -arvojen muutokset eri mittauksen välillä. Verrattuna puristuskäyriltä laskettuihin Youngin moduuli -arvoihin Youngin moduuli -arvot ovat alusta alkaen huomattavasti epävakaampia kuin puristuskäyriltä lasketut arvot. Toisaalta loppupäässä eroa ei juuri ole, vaan molemmat ovat suunnilleen yhtä epävakaaita. Palautumiskäyriltä mitattujen kuvaajien epävakaas saattaa johtua esimerkiksi siitä, että niistä on usein vaikea löytää täysin lineaarista aluetta tai alue on melko pieni, sillä kyseisten käyrien muoto on pääasiassa kaareva. Tämä saattaa johtaa siihen, että valittaessa aluetta, jolta Youngin moduuli lasketaan, saattaa eri laskentakertojen välillä olla erityisen suuria eroja riippuen siitä, miltä kohdalta Youngin moduuli on päätetty laskea. Puristuskäyriltä Youngin moduulia laskettaessa ei ole niin suuria ongelmia, sillä kyseiset käyrät ovat useimmiten melko suoria.



Kuva 18. Youngin moduulin tulokset puristusvaiheen perusteella laskettuna. Tabletit on järjestetty yläpainimen voiman perusteella pienimmästä suurimpaan.

Kun aikaa kuluu, tabletit muuttuvat. Toisaalta tabletit muuttuvat kovemmiksi. Toisaalta ne laajenevat, sillä puristettaessa tablettia muodostuu jännitystiloja, jotka palautuvat elastisen palauman myötä. Yksi syy siihen, että Youngin moduulin arvot eivät käyttyädy aina samalla tavalla saattaisi olla se, että kahdesta yllä esitetystä muuttumismekanismista toinen on vallitsevampi kuin toinen riippuen siitä, kuinka kova puristus on ollut. Kun tablettiin punnittiin pieni määrä jauhemassaa, sitä ei tarvinnut puristaa niin suurella voimalla kuin tabletteja joihin on laitettu enemmän jauhemassaa. Pienimassaiset tabletit eivät tästä johtuen palaudu niin paljon elastisen palauman takia kuin suurimassaiset tabletit, kun molemmat on puristettu samaan tilavuuteen. Pienimassaisilla tableteilla olisi siis vallitsevana muutoksena tabletin kovettuminen, mikä kasvattaa Youngin moduulia, sillä käytettäessä samaa puristusvoimaa tabletti puristuu kasaan vähemmän, jolloin Youngin moduuli kasvaa. Suurimassaisilla tableteilla taas saattaa olla vallitsevana muutoksena elastinen palautuminen. Tällöin tabletti laajenee ja sitä kautta sen huokoisuus lisääntyy, mikä johtaa Youngin moduuli -arvon pienenemiseen.

Youngin moduulin luotettava määrittäminen palautumisvaiheesta osoittautui vaikeaksi, sillä osasta paluukäyristä oli hyvin vaikea löytää lineaarista aluetta. Kun Youngin moduuli määritettiin palautumiskuvaajalta, saattoivat tulokset vaihdella huomattavasti riippuen siitä, millainen rajattu alue oli. Tästä johtuen säilytyksen vaikutuksia Youngin moduuliin on käsitelty vain puristusvaiheen osalta.

Kuvasta 18 näemme, kuinka puristuskuvajilta mitatut Youngin moduuli -arvot ovat muuttuneet eri mittausten välillä. Puristuskuvajista lasketut Youngin moduulit näyttävät olevan heikommilla tableteilla käyttäytyvän melko samalla tavalla. Youngin moduuli -arvot ovat hyvin lähellä toisiaan. Pääsääntöisesti toisen mittauksen tulos on suurempi kuin ensimmäisen mittauksen ja kolmannen mittauksen tulos on suurempi kuin toisen mittauksen tulos. Hyvin nopeasti tulokset alkavat kuitenkin muuttua siten, että ei ole enää selkeää säännönmukaisuutta sille, mikä mittauksista antaa suurimman tai pienimmän Youngin moduuli -arvon. Lisäksi tabletin lujuuden kasvaessa lisääntyivät erot Youngin moduuli -tulosten välillä, kun vertailtiin saman tabletin mittaustuloksia.

6 tuntia valmistuksen jälkeen mitatun ja vuorokauden kuluttua mitatun Youngin moduulin välillä tapahtuneessa muutoksessa ei ollut selkeää trendiä. Osassa mittauksista Youngin moduuli oli suurempi ensimmäisessä mittauksessa kuin toisessa. Kuitenkin noin puolissa tableteista tulos on vastakkainen.

Kun tabletointipäivänä saatuja Youngin moduuli -tuloksia verrataan 9 vuorokautta myöhemmin (päivä 10) mitattuihin tuloksiin, suurimmassa osassa tableteista Youngin moduuli on suurentunut. Poikkeuksen muodostavat kaksi tablettia, joita puristettaessa efektiivinen voima on ollut pieni. Näissä tapauksissa tulos johtuu todennäköisesti mittausvirheestä tai -epätarkkuudesta. Kahdeksassa suurimman efektiivisen voiman tabletissa Youngin moduuli oli pienentynyt.

Kun jauhemassasta puristetaan tabletti, jauhepartikkelit järjestäytyvät ensin uudelleen. Kun uudelleenjärjestäytyminen ei enää ole mahdollista, jauhemassan visko-elastinen muotoutuminen alkaa. Niitä tabletteja, joihin on laitettu enemmän jauhemassaa, on puristettu suuremmalla voimalla, jotta ne on saatu puristettua samaan tilavuuteen. Tämän seurauksena tabletissa on tapahtunut enemmän visko-elastista muotoutumista, Tällöin tablettiin on muodostunut enemmän jännitystiloja, joiden purkaantuminen saattaa aiheuttaa tabletin laajenemisen. Suurin osa näistä purkautumisista tapahtuu melko pian tabletin puristamisen jälkeen. Esimerkiksi Y-tablettien korkeus oli kasvanut 6 tuntia valmistuksen jälkeen noin 0,5 mm eli 17 %. Osa palautumisesta tapahtuu usein vasta säilytyksen aikana. On oletettavaa, että pehmeiden tablettien palautuminen ei ole niin suurta kuin kovien, sillä niissä ei ole tabletoitaessa tapahtunut niin paljon jauhemassan uudelleenmuotoutumisesta eikä jauhepartikkelien välille ole muodostunut niin paljoa jännitystiloja. Tästä syystä erityisesti suurilla voimilla puristetut tabletit ovat laajentuneet yhdeksän vuorokauden säilytyksen aikana. Tällöin tabletin huokoisuus oli lisääntynyt, mikä näkyi Youngin moduulin pienenemisenä. Toisaalta tabletit saattavat myös kovettua säilytyksen aikana, erityisesti muutama tunti tabletoinnin jälkeen (Banker ja Anderson 1986). Suurimmalla osalla tutkituista tableteista koveneminen ilmeni, kun verrattiin tabletointipäivänä (päivä 1) otettuja tuloksia päivän 10 mittaustuloksiin.

Saaduista tuloksista voidaan päätellä, että tutkituilla tableteilla tapahtui sekä kovettumista että huokoisuuden lisääntymistä, joka johtui jännitystilojen purkaantumisesta. Todennäköisesti kaikilla tableteilla tapahtui molempia ilmiöitä. Riippuen siitä, kumpi ilmiöistä oli vallitseva, Youngin moduuli joko kasvoi tai pieneni.

Kuten aiemmin on todettu, tässä tutkimuksessa suurin osa tableteille Youngin moduulin mittauksessa käytetyistä voimista oli valittu vahingossa liian suuriksi. Tästä saattaa johtua se, että Youngin moduulin tulokset toisena mittauspäivänä eivät käyttäytyneet lineaarisesti.

5 YHTEENVETO JA POHDINTA

3D-kuvantaminen Flash Sizer 3D:llä osoittautui melko helpoksi menetelmäksi tutkia tablettipintaa. Sen yksi parhaista puolista on se, että tabletista saadaan tietoa kajoamatta siihen. Yksittäisen kuvan ottaminen on helppoa ja nopeaa. Erityisesti tablettipinnoista otetut tulokset pysyivät melko samoina kerrasta toiseen. Kun otettiin kuvia Celleteistä, tulokset muuttuivat sen mukaan, millaisia Cellettejä kyvetin lasiseinämän edessä sattui sillä hetkellä olemaan.

3D-kuvantaminen vaikuttaa hyvältä menetelmältä tablettipinnan tutkimiseen tilanteissa, joissa tablettipinta ei kuitenkaan ole liian rosainen. Tällöin ongelmana on muun muassa se, että tabletin pinnasta saattaa helposti lähteä partikkeleita, jotka myöhemmissä kuvissa saattavat vääristää tuloksia. Tableteilla, joiden murtolujuus on suunnilleen samansuuruinen kuin kaupallisilla lääketableteilla, menetelmä kuitenkin toimii hyvin. Ne eivät murene liikaa ja toisaalta pinnan karheudessa ilmenee riittävän suuria muutoksia, jotta erojen havaitseminen on helppoa.

3D-kuvantaminen voisi soveltua lääketieteellisuuteen muun muassa nopeutensa perusteella osaksi lääkkeenvalmistusprosessin aikaista analytiikkaa. Toisaalta monet muut menetelmät, esimerkiksi spektroskopiset menetelmät, saattaisivat olla monessa tilanteessa teollisuuden tarpeisiin huomattavasti parempia.

Youngin moduuli vaikuttaa erittäin lupaavalta menetelmältä, jolla voidaan todennäköisesti määrittää tabletin kovuus rikkomatta tablettia. Tässä tutkimuksessa käytetty menetelmä on vasta prototyypin asteella. Kun käyttöön saadaan parempi ja vakaampi laite Youngin moduulin mittaamiseen ja löydetään voimat, jolla tablettia kannattaa puristaa Youngin moduulia mitattaessa, tuloksista tulee nykyistä tarkempia. Tällöin siitä tulee todennäköisesti varteenotettava kilpailija perinteiselle murtolujuusmittaukselle.

Huonoa tässä tutkimuksessa oli se, että Youngin moduulia mitattiin käyttäen voimia, jotka olivat Robertsinkin ja Rowenin (1987) käyttämän kaavan perusteella liian suuria, jolloin ne eivät enää olleet elastisella alueella. Tällöin mikrokiteinen selluloosa alkoi muotoutua myös plastisesti. Tämä saattaa selittää muun muassa sen, että osalla tableteista Youngin moduuli oli pienentynyt ensimmäisen ja toisen Youngin moduulimäärityksen välillä ja osalla tableteista se oli suurentunut. Todennäköisesti tuloksissa olisi ollut selkeämpi trendi, jos kaikissa mittauksissa puristusvoima olisi ollut elastisella alueella. Jatkossa onkin kiinnitettävä huomiota erityisesti siihen, että Youngin moduuli on alueella, jossa käytetty voima on riittävän suuri, jotta kuvaajasta on löydettävissä lineaarinen alue. Toisaalta käytetty voima ei saa olla liian suuri, koska silloin ei enää pysytä lineaarisella alueella.

Tutkitut menetelmät osoittautuivat käyttökelpoisiksi. 3D-kuvantaminen on helppo menetelmä, kun tarvitaan nopeasti tietoa esimerkiksi tablettipinnan karheudesta. Rajoitteena on tosin se, että menetelmällä ei pystytä tunnistamaan kovin pieniä partikkeleita ja tablettipinnan hienorakenteet eivät tule kunnolla esiin. Erityisesti Youngin moduuli on lupaava menetelmä, sillä se saattaisi helpottaa ja nopeuttaa muun muassa säilyvyysseurantatutkimuksia huomattavasti. Molemmista kuitenkin tarvitaan lisää tutkimusta.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Antikainen O, Kachrimanis K, Malamataris S, Yliruusi J, Sandler N: Image analysis by pulse coupled neural networks (PCNN) — a novel approach in granule size characterization. *J Pharm Pharmacol* 59: 51–57, 2007

Bamber JM, Cooke KE, Mann AB, Derby B: Accurate determination of Young's modulus and Poisson's ratio of thin films by a combination of acoustic microscopy and nanoindentation. *Thin Solid Films* 398–399: 299–305, 2001

Barker G, Anderson N: *Tablets*. Kirjassa: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, s. 293–345, 3. painos. Toim. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Philadelphia 1986

Bassam F, York P, Rowe RC, Roberts RJ: Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients. *Int J Pharm* 64: 55–60, 1990

Boden S, Bieberle M, Weickert G, Hampel U: Three-dimensional analysis of macroporosity distributions in polyolefin particles using X-ray microtomography. *Powder Technol* 188: 81–88, 2008

Bujak B, Bottlinger M: Three-Dimensional Measurement of Particle Shape. *Part Part Syst Char* 25: 293–297, 2008

Burggraeve A, Sandler N, Heinämäki J, Rääkkönen H, Remon JP, Vervaet C, De Beer T, Yliruusi J: Real-time image-based investigation of spheronization and drying phenomena using different pellet formulations. *Eur J Pharm Sci* 44(5): 635–642, 2011

Conner WC, Webb SW, Spanne P, Jones KW: Use of X-ray Microscopy and Synchrotron Microtomography To Characterize Polyethylene Polymerization Particles. *Macromolecules* 23: 4742–4747, 1990

Cunningham JC, Sinka IC, Zavaliangos A: Analysis of Tablet Compaction. I. Characterization of Mechanical Behavior of Powder and Powder/Tooling Friction. *J Pharm Sci* 93 (8): 2022–2039, 2004

Dohi H, Kimura H, Kotani M, Keneko T, Kitaoka T, Nishi T, Jinnai H: Three-Dimensional Imaging in Polymer Science: Its Application to Block Copolymer Morphologies and Rubber Composites. *Polym J* 39 (8): 749–758, 2007

Eggers J, Kempkes M, Mazzotti M: Measurement of size and shape distributions of particles through image analysis. *Chem Eng Sci* 63: 5513–5521, 2008

Gibson SHM, Rowe RC, White EFT: Mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking I. Static mechanical measurement. *Int J Pharm* 48: 63–77, 1988

- Govedarica B, Ilić I, Šibanc R, Dreu R, Srčić S: The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technol* 225: 43–51, 2012
- Holman LE, Leuenberger H: The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts - the percolation theory model approach. *Int J Pharm* 46: 35-44, 1988
- JRS Pharma LP: EMCOCEL® LP200 (Microcrystalline Cellulose, NF, JP, Ph. Eur., BP). 2012 (Viitattu 23.11.2012) Saatavilla internetissä:
<http://www.coretechholding.com/~coretech/files/>
- Kachrimanis K, Malamataris S: “Apparent” Young’s elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *Eur J Pharm Sci* 21: 197–207, 2004
- Kempkes M, Darakis E, Khanam T, Rajendran A, Kariwala V, Mazzotti M, Naughton TJ, Asundi AK: Three dimensional digital holographic profiling of micro-fibers. *Opt Express* 17 (4): 2938–2943, 2009
- Laitinen N, Antikainen O, Mannermaa J-P, Yliruusi J: Content-Based Image Retrieval: A New Promising Technique in Powder Technology. *Pharm Devel Technol*, 5(2): 171–179, 2000
- Lee D-H, Kim H-J: A fast content-based indexing and retrieval technique by the shape information in large image database. *Journal of Systems and Software* 56 (2): 165–182, 2001
- Marshall K: Compression and Consolidation of Powdered Solids. Kirjassa: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, s. 66–99, 3. painos. Toim. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, Philadelphia 1986
- Okhamafe AO, York P: Mechanical properties of some pigmented and unpigmented aqueous-based film coating formulations applied to aspirin tablets. *J Pharm Pharmacol* 38: 414-419, 1986
- Poelma C, Mari JM, Foin N, Tang M-X, Krams R, Caro CG, Weinberg PD, Westerweel J: 3D Flow reconstruction using ultrasound PIV. *Exp Fluids* 50: 777–785, 2011
- Pons MN, Vivier H, Belaroui K, Bernarg-Michel B, Condier F, Oulhana D, Dodds JA: Particle morphology: from visualisation to measurement. *Powder Technol* 103: 44–57, 1999
- Ridgway K, Shotton E, Glasby J: The hardness and elastic modulus of some crystalline pharmaceutical materials. *J Pharm Pharmac* 21: 19-23 1969
- Roberts RJ, Rowe RC: Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *Int J Pharm* 35, 205-209, 1987

Roberts RJ ja Rowe RC: The solubility parameter and fractional polarity of microcrystalline cellulose as determined by mechanical measurement, *Int J Pharm* 99 : 157-164, 1993.

Rowe C, Sheskey PJ, Quinn ME: Cellulose, microcrystalline. Kirjassa: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. s. 129-133, 6. painos. Pharmaceutical Press, London/Chicago 2009

Sandels PG, Eastman JA, Weertman JR: Elastic and tensile behavior of nanocrystalline copper and palladium. *Acta Materialia* 45 (10): 4019-4025, 1997

Siiriä S-M: How much does tablet breaking strength tell about the strength of the tablet? 3-D DEM simulation view. Väitöskirjassa: *Towards Understanding Powder Behavior Via Simulatio*, liite 5: s. 1-13, 2011

Sun C: True Density of Microcrystalline Cellulose. *J Pharm Sci* 94 (10): 2132-2134, 2005

Tahvildariana P, Ngb H, D'Amatob M, Drappelb S, Ein-Mozaffaria F, Upreti SR: Using electrical resistance tomography images to characterize the mixing of micron-sized polymeric particles in a slurry reactor. *Chem Eng J* 172: 517– 525, 2011

Thomson W: On the Elasticity and Viscosity of Metals. *Proceedings of the Royal Society of London*, 14: 289-297, 1865

Vehovec T: Väitöskirja: Influence of functionally related and other characteristics of microcrystalline cellulose on stability profile of active substances. S.99, 2012

Virtanen S, Antikainen O, Räikkönen H, Yliruusi J: Granule size distribution of tablets. *J Pharm Sci* 99 (4): 2061–2069, 2010

Wu J-S, Ho H-O, Sheu M-T: A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors and material properties on the mechanical performances of microcrystalline cellulose. *Powder Technol* 118: 219–228, 2001

Yoshida F, Uemori T, Fujiwara K: Elastic–plastic behavior of steel sheets under in-plane cyclic tension–compression at large strain. *Int J Plasticity* 18: 633-659, 2002

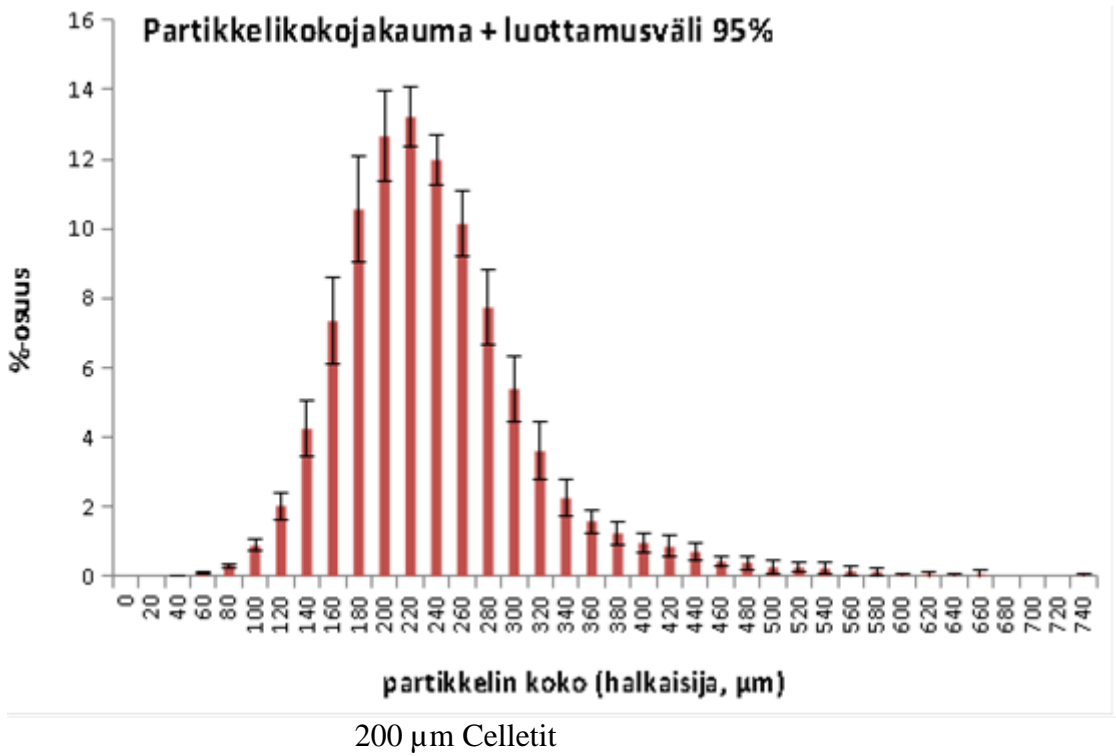
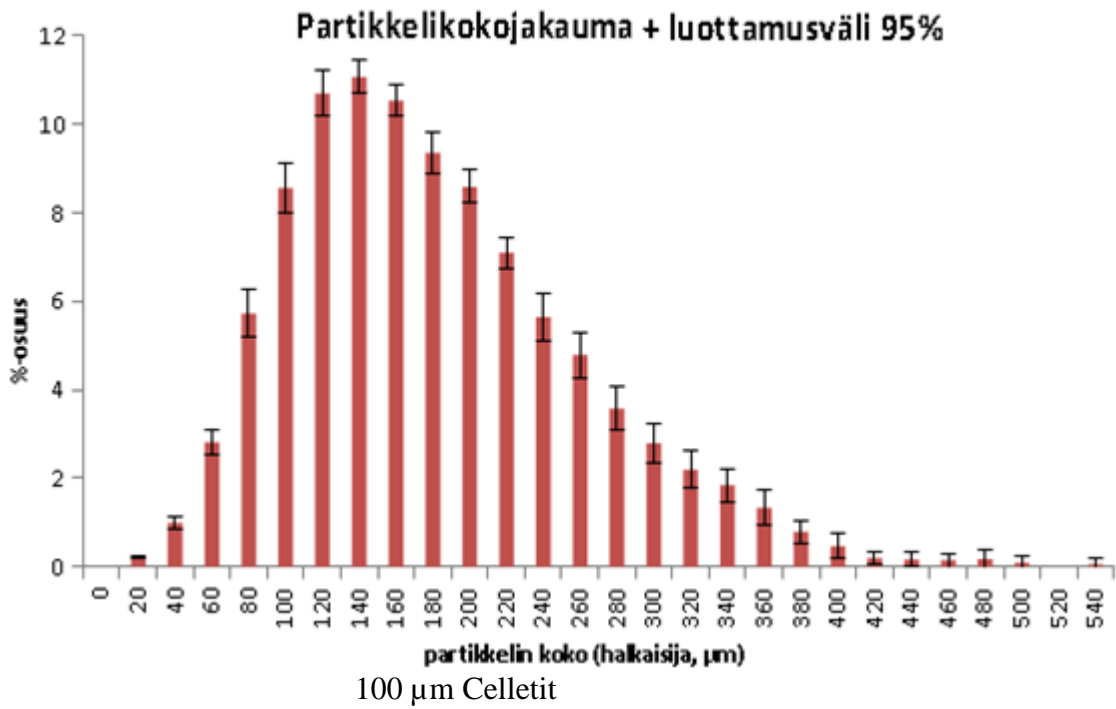
LIITE 1

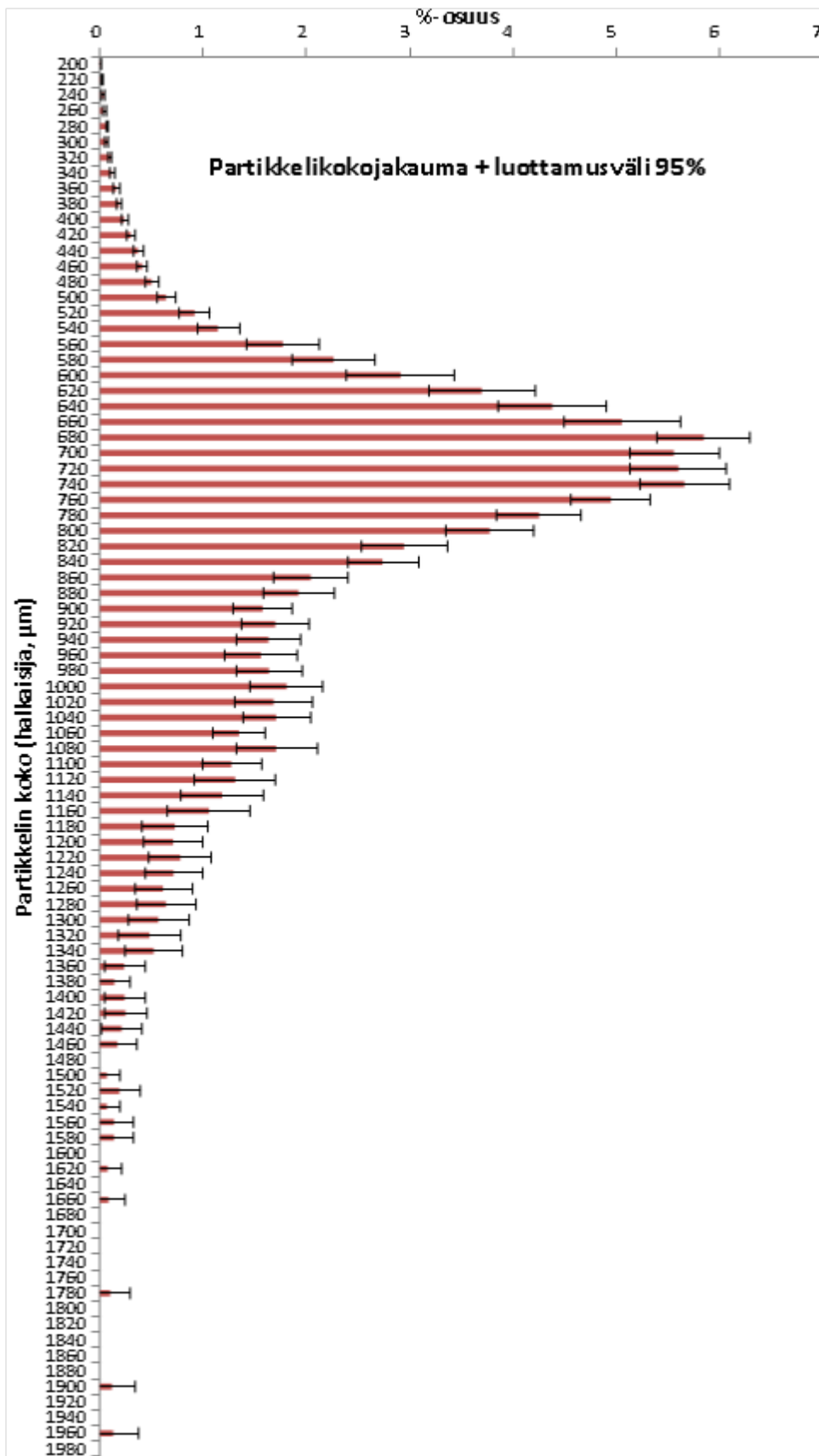
Celletti-tutkimusten tulokset

Celletti	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	
100 (FS3D)	101,5	178,88	295,78	
100 (Helos)	103,37	163,78	217,79	
200 (FS3D)	176	240,74	329,44	
200 (Helos)	201,3	277,85	359,7	
100+200 (FS3D)	139,88	230,56	354,82	
100+200 (Helos)	125,85	201,78	321,63	
C100	D10(µm)	D50(µm)	D90(µm)	Ra(µm)
ka	101,5	178,88	295,78	29,9114
min	85	154	241	26,676
max	136	234	358	39,64
stdev	10,56	16,80	28,02	2,41
luottamusväli 95%	2,93	4,66	7,77	0,67
suht. Stdev (%)	10,40	9,39	9,47	8,05
C200	D10(µm)	D50(µm)	D90(µm)	Ra(µm)
ka	176	240,74	329,44	42,88
min	144	200	259	37,29
max	225	309	486	50,98
stdev	24,15	32,54	61,94	3,97
luottamusväli 95%	6,70	9,02	17,17	1,10
suht. Stdev (%)	13,72	13,52	18,80	9,25
C100+200	D10(µm)	D50(µm)	D90(µm)	Ra(µm)
ka	139,88	230,56	354,82	33,97
min	87	165	249	24,09
max	195	284	470	44,13
stdev	25,71	26,48	46,30	4,57
luottamusväli 95%	7,13	7,34	12,83	1,27
suht. Stdev (%)	18,38	11,49	13,05	13,45
C500	D10(µm)	D50(µm)	D90(µm)	Ra(µm)
ka	612,76	769,8	1116,94	100,66
min	560	676	953	96,79
max	655	859	1325	106,12
stdev	26,30	49,44	95,54	1,86
luottamusväli 95%	7,29	13,70	26,48	0,52
suht. Stdev (%)	4,29	6,42	8,55	1,85

LIITE 2

Kuvaajat 100, 200 ja 500 μ m Cellettien tutkimuksista





Celletit 500µm

LIITE 3

Tablettien valmistusolosuhteet

Tabletit	Suhteellinen kosteus tabletoitaessa	Lämpötila (°C)	Valmistuspäivä	Jauhe laitettu kostumaan	Muut huomiot
L1-2	51-55 %	22,6-23,7	14.6.	5.6.	
L3-5	50-53 %	21,6-22,3	18.6.	5.6.	
L6-7	51-57 %	23-23,5	19.6.	5.6.	
L8-9	50-56 %,	22,3-24,2	20.6.	5.6.	
L10	51 %	22,2	26.6.	5.6.	
K1-3	55-58 %	21,6-22,3	23.7.	5.6.	
K4-5	53-55 %	21,6-22,3	24.7.	5.6.	
K6-10	67-69 %,	22,0-22,8	30.7.	25.6.	Tabletointihuoneessa liian kosteaa. Jauhe säilytettiin eksikkaattorissa (RH=58%), otettiin kerralla n. 3 tablettia vastaava määrä jauhetta eksikkaattorista. Valmiit tabletit laitettiin eksikkaattoriin.
C1-13	51-54%,	22,0-22,8	10.7.	5.6.	
E1-6	41-42 %	20,7-21,8	19.7.	5.6.	Höyrykostutin rikki, eksikkaattori käytössä
E 7-13	39-43 %	22,8-23,4	19.7.	5.6.	Höyrykostutin rikki, eksikkaattori käytössä
N1-8	51-56 %	23,0-23,4	23.7.	5.6.	
N9-21	53-56 %	22,4-23,0	24.7.	5.6.	
N22-42	55-56%	21,7-22,7	25.7.	5.6.	
N43-66	59-69 %	22,0-23,7	30.7.	25.6.	Liian kosteaa, eksikkaattori käytössä
N67-84	50-57 %,	21,8-23,1	31.7.	9.7.	
R1-20	52-60 %	22,1-22,9	6.8.,	9.7.	Alussa korkea kosteus, joten eksikkaattori oli silloin käytössä.
R21-39	53 %	22,9-23,2	6.8.	9.7.	
R40-44	61-62 %	22,7-22,9	7.8.	9.7.	Liian kosteaa, eksikkaattori käytössä
R45-62	50-56 %	21,3-23,3	8.8.,	17.7.	
R63-79	50-58 %	22,7-23,9	9.8.	17.7.	
toisto	52 %	21,3-21,5	8.8.	17.7.	

LIITE 4

Y-tablettien tulostaulukot

Tabletti Y	yläpainimen voima (N)	efektiivinen voima (N)	massa (mg)	Ra	tiheys (g/cm ³)	huokoisuus
1	1328	887,4	161,2	40,63	0,701	0,553
2	1826	1299,6	190,5	24,41	0,834	0,468
5	4282	3281,0	259,6	14,58	1,154	0,265
7	6025	4536,0	279,8	11,04	1,244	0,208
8	6938	5162,9	288,2	9,80	1,280	0,185
9	2490	1834,8	212,8	26,67	0,918	0,415
10	3718	2801,6	244,5	19,82	1,079	0,313
11	5577	4210,0	274,1	13,72	1,214	0,227
12	6457	4887,8	283,2	12,53	1,252	0,203
13	7353	5492,7	289,8	10,99	1,284	0,182
14	7718	5756,2	293,2	10,62	1,296	0,175
15	8083	6019,6	295,5	11,02	1,307	0,167
16	7867	5843,2	293,6	11,67	1,299	0,172
17	8299	6131,4	296,6	10,15	1,314	0,163
18	8714	6477,5	299,4	9,78	1,323	0,157
20	9461	6945,6	303,2	10,56	1,337	0,149
21	9975	7328,4	305,9	9,68	1,346	0,143
24	1228	800,6	152,6	48,10	0,653	0,584
25	1494	977,8	167,7	47,87	0,714	0,545
26	1593	1064,2	174,3	36,34	0,752	0,521
27	1693	1168,1	180,2	34,89	0,784	0,501
28	1941	1373,6	192	30,65	0,838	0,466
29	2024	1436,8	194,9	29,45	0,854	0,456
30	2107	1483,1	198	32,41	0,856	0,455
31	2224	1574,7	203,2	24,21	0,892	0,432
32	2390	1716,6	208,2	28,77	0,912	0,419
33	2605	1876,6	216	20,73	0,949	0,396
34	2688	1939,2	219,2	20,56	0,956	0,391
35	2788	2008,5	221,5	20,69	0,974	0,379
36	3286	2401,4	234,2	19,03	1,024	0,348
37	3170	2310,4	231,4	23,68	1,018	0,351
38	3053	2219,1	228,2	26,60	0,994	0,367
39	3369	2480,3	236	22,69	1,032	0,342
40	3518	2567,6	239,1	18,32	1,047	0,333
41	3618	2636,3	241,1	17,65	1,062	0,324
44	9627	6990,5	305,1	9,16	1,348	0,141
45	9179	6648,1	303	11,28	1,338	0,148
46	3851	2753,7	247,6	21,23	1,083	0,310
47	3934	2799,4	247,8	23,82	1,095	0,303
48	4050	2890,5	251,5	20,78	1,112	0,292
49	4199	2994,1	253	18,64	1,120	0,286
50	4448	3199,2	256,7	15,35	1,136	0,277
51	4531	3261,7	259,2	15,68	1,147	0,270
52	5361	3857,0	269,9	14,71	1,197	0,238
53	4631	3330,4	259,8	17,20	1,148	0,268
54	4764	3411,5	261,5	14,01	1,151	0,267
55	4847	3490,8	263,3	15,43	1,167	0,256
56	4979	3587,6	264,2	16,63	1,171	0,254
57	5129	3690,9	266,5	15,51	1,167	0,257
58	5245	3782,6	269,5	14,83	1,181	0,248

59	5444	3936,2	271,1	13,69	1,200	0,235
60	5710	4114,6	274,1	13,69	1,216	0,226
61	5809	4216,1	275,6	14,09	1,223	0,221
62	5925	4241,3	275,5	12,43	1,207	0,231
63	6158	4423,8	278,1	12,25	1,213	0,227
64	6340	4538,6	279,8	11,77	1,241	0,209
66	6606	4749,7	282,8	11,37	1,253	0,202
67	7137	5203,6	285,5	11,18	1,263	0,196
68	7037	5069,4	283,8	12,20	1,258	0,199
69	6805	4887,3	281,6	13,35	1,248	0,205
70	6722	4824,1	280,7	12,46	1,243	0,208
71	7236	5190,3	285,5	11,92	1,264	0,195
72	7502	5368,7	287,9	11,53	1,259	0,198
73	7635	5482,6	287,6	11,37	1,275	0,188
74	7917	5666,7	289,7	11,02	1,282	0,184
75	8216	5856,1	291,3	10,65	1,290	0,178
76	8415	6027,2	293,8	10,71	1,300	0,172
77	8548	6124,4	294	10,33	1,300	0,172
78	8647	6175,9	295,5	10,37	1,310	0,166
79	8963	6421,7	297,7	10,58	1,316	0,162
80	8896	6381,0	297,3	9,53	1,298	0,173
81	9560	6850,6	301	10,16	1,329	0,153
82	9361	6729,7	300,3	10,41	1,327	0,154
83	9925	7113,9	303,7	9,93	1,320	0,159
84	9759	7004,9	303	9,55	1,341	0,146

Tabletti Y	Tabletin halkaisija (mm), Young 1	Tabletin korkeus (mm), Young 1	Tabletin halkaisija (mm), Young 2	Tabletin korkeus (mm), Young 2	Tabletin halkaisija (mm), Young 3	tabletin paksuus (mm), Young 3
1	9,0865	3,545	9,1105	3,474	9,12	3,462
2	9,07	3,532	9,0765	3,49	9,0815	3,481
5	9,041	3,505	9,039	3,471	9,0345	3,462
7	9,034	3,509	9,0415	3,477	9,057	3,471
8	9,031	3,515	9,0345	3,485	9,036	3,474
9	9,076	3,583	9,079	3,499	9,0755	3,492
10	9,0575	3,518	9,0725	2,387	9,0555	3,479
11	9,0395	3,518	9,0435	3,49	9,0345	3,472
12	9,035	3,529	9,0555	3,486	9,028	3,475
13	9,031	3,524	9,055	3,492	9,0405	3,486
14	9,0305	3,533	9,0455	3,497	9,0235	3,484
15	9,0275	3,532	9,048	3,501	9,037	3,49
16	9,0305	3,528	9,056	3,496	9,042	3,49
17	9,0265	3,528	9,031	3,497	9,024	3,49
18	9,0265	3,537	9,031	3,502	9,024	3,495
20	9,0245	3,546	9,041	3,514	9,03	3,502
21	9,0225	3,555	9,031	3,525	9,034	3,513
24	9,1055	3,588	9,131	3,5	9,1745	3,595
25	9,112	3,602	9,126	3,487	9,142	3,518
26	9,092	3,57	9,104	3,513	9,118	3,518
27	9,0885	3,545	9,097	3,497	9,1065	3,48
28	9,089	3,532	9,102	3,5	9,109	3,592
29	9,0845	3,521	9,086	3,489	9,0935	3,484
30	9,0835	3,568	9,088	3,488	9,0905	3,507
31	9,08	3,519	9,087	3,487	9,09	3,513
32	9,078	3,527	9,083	3,5	9,0825	3,479
33	9,0745	3,521	9,0855	3,49	9,075	3,482
34	9,0745	3,545	9,0865	3,454	9,0725	3,495
35	9,0675	3,52	9,071	3,531	9,067	3,515
36	9,0635	3,545	9,0735	3,494	9,072	3,502
37	9,065	3,521	9,0705	3,504	9,068	3,512
38	9,0675	3,556	9,057	3,499	9,067	3,492
39	9,061	3,544	9,081	3,495	9,0555	3,472
40	9,0545	3,548	9,063	3,485	9,057	3,484
41	9,0575	3,525	9,0605	3,481	9,066	3,476
44	9,0235	3,539	9,0385	3,504	9,0185	3,508
45	9,0245	3,541	9,026	3,499	9,016	3,508
46	9,058	3,547	9,045	3,472	9,0505	3,469
47	9,058	3,512	9,044	3,467	9,0425	3,461
48	9,052	3,514	9,0435	3,467	9,036	3,453
49	9,0525	3,509	9,0485	3,464	9,032	3,452
50	9,052	3,512	9,043	3,463	9,0475	3,472
51	9,052	3,513	9,0545	3,468	9,049	3,457
52	9,0425	3,512	9,04	3,471	9,043	3,458
53	9,0535	3,514	9,0575	3,472	9,0495	3,462
54	9,048	3,534	9,049	3,471	9,0435	3,458
55	9,0475	3,508	9,0375	3,467	9,039	3,463
56	9,0475	3,508	9,045	3,478	9,04	3,484
57	9,044	3,555	9,045	3,464	9,0315	3,459

58	9,0425	3,554	9,0465	3,468	9,04	3,459
59	9,0445	3,515	9,0365	3,468	9,0275	3,471
60	9,0425	3,511	9,0505	3,48	9,045	3,458
61	9,0395	3,512	9,0475	3,49	9,0405	3,483
62	9,041	3,556	9,0385	3,476	9,03	3,467
63	9,0385	3,573	9,046	3,47	9,0325	3,466
64	9,036	3,515	9,0425	3,476	9,0425	3,47
66	9,0395	3,518	9,055	3,479	9,0475	3,47
67	9,0345	3,526	9,0415	3,489	9,0385	3,48
68	9,035	3,52	9,0515	3,488	9,044	3,479
69	9,035	3,519	9,0555	3,486	9,0485	3,475
70	9,0345	3,522	9,044	3,485	9,0335	3,491
71	9,033	3,524	9,066	3,488	9,0465	3,479
72	9,0325	3,568	9,0365	3,49	9,024	3,482
73	9,0325	3,521	9,0575	3,491	9,048	3,484
74	9,033	3,527	9,0475	3,496	9,045	3,488
75	9,0325	3,523	9,0525	3,499	9,0315	3,495
76	9,03	3,529	9,0395	3,496	9,0405	3,589
77	9,027	3,533	9,0435	3,507	9,04	3,494
78	9,027	3,525	9,0575	3,499	9,047	3,499
79	9,0275	3,534	9,038	3,512	9,0415	3,499
80	9,027	3,578	9,056	3,5	9,048	3,496
81	9,024	3,54	9,056	3,512	9,045	3,506
82	9,024	3,537	9,03	3,512	9,023	3,502
83	9,024	3,597	9,044	3,517	9,0295	3,51
84	9,023	3,533	9,047	3,522	9,0445	3,511

Tabletti Y	Youngin moduuli 1, puristus (Gpa)	Youngin moduuli 1, palautuminen (Gpa)	Youngin moduuli 2, puristus (Gpa)	Youngin moduuli 2, palautuminen (Gpa)	Youngin moduuli 3, palautuminen (Gpa)	Youngin moduuli 3, palautuminen (Gpa)
1	0,095	0,11	0,094	0,115	0,098	0,1
2	0,153	0,195	0,174	0,182	0,17	0,178
5	0,336	0,382	0,353	0,376	0,491	0,507
7	0,594	0,654	0,664	0,688	0,66	0,716
8	0,679	0,697	0,681	0,717	0,77	0,809
9	0,233	0,255	0,21	0,238	0,238	0,257
10	0,358	0,422	0,346	0,428	0,387	0,434
11	0,52	0,564	0,538	0,599	0,661	0,63
12	0,584	0,637	0,617	0,648	0,673	0,652
13	0,569	0,595	0,566	0,606	0,746	0,791
14	0,597	0,629	0,778	0,801	0,703	0,751
15	0,66	0,688	0,763	0,787	0,807	0,859
16	0,644	0,676	0,723	0,734	0,87	0,922
17	0,636	0,684	0,744	0,767	0,766	0,805
18	0,82	0,868	0,74	0,772	0,75	0,8
20	0,787	0,829	0,579	0,61	0,798	0,857
21	0,74	0,789	0,768	0,789	0,72	0,736
24	0,083	0,083	0,078	0,083	0,082	0,103
25	0,104	0,113	0,1	0,111	0,103	0,111
26	0,123	0,128	0,125	0,164	0,12	0,147
27	0,112	0,154	0,111	0,165	0,132	0,148
28	0,145	0,18	0,142	0,143	0,157	0,175
29	0,155	0,18	0,168	0,182	0,164	0,192
30	0,161	0,188	0,167	0,189	0,183	0,174
31	0,181	0,197	0,18	0,238	0,196	0,264
32	0,201	0,231	0,205	0,28	0,216	0,281
33	0,218	0,249	0,222	0,239	0,225	0,278
34	0,223	0,291	0,235	0,293	0,244	0,276
35	0,238	0,3	0,253	0,279	0,268	0,245
36	0,31	0,342	0,306	0,333	0,307	0,323
37	0,268	0,301	0,285	0,31	0,309	0,321
38	0,256	0,315	0,287	0,337	0,278	0,319
39	0,303	0,36	0,328	0,34	0,325	0,346
40	0,312	0,351	0,36	0,362	0,36	0,364
41	0,326	0,36	0,361	0,401	0,37	0,402
44	0,681	0,708	0,754	0,808	0,801	0,833
45	0,907	0,961	0,686	0,707	0,743	0,771
46	0,399	0,414	0,417	0,438	0,381	0,432
47	0,375	0,435	0,404	0,421	0,393	0,426
48	0,405	0,434	0,473	0,45	0,436	0,462
49	0,403	0,45	0,405	0,438	0,462	0,499
50	0,413	0,444	0,449	0,488	0,466	0,471
51	0,459	0,468	0,498	0,505	0,461	0,487
52	0,546	0,62	0,52	0,558	0,582	0,633
53	0,452	0,485	0,476	0,498	0,538	0,568
54	0,487	0,522	0,539	0,535	0,512	0,533
55	0,458	0,501	0,49	0,481	0,558	0,592
56	0,48	0,524	0,509	0,497	0,529	0,547
57	0,423	0,446	0,394	0,429	0,545	0,571

58	0,494	0,554	0,496	0,531	0,657	0,661
59	0,498	0,501	0,538	0,521	0,606	0,569
60	0,511	0,547	0,625	0,687	0,582	0,619
61	0,595	0,605	0,535	0,608	0,605	0,656
62	0,551	0,551	0,573	0,606	0,597	0,601
63	0,643	0,709	0,64	0,65	0,569	0,606
64	0,53	0,584	0,597	0,656	0,607	0,651
66	0,625	0,683	0,668	0,716	0,643	0,681
67	0,619	0,662	0,667	0,703	0,648	0,68
68	0,675	0,689	0,679	0,714	0,656	0,682
69	0,663	0,747	0,682	0,713	0,654	0,674
70	0,655	0,655	0,608	0,638	0,671	0,658
71	0,825	0,865	0,703	0,751	0,667	0,664
72	0,63	0,663	0,615	0,643	0,671	0,674
73	0,751	0,795	0,731	0,705	0,796	0,836
74	0,648	0,637	0,723	0,739	0,68	0,728
75	0,679	0,724	0,669	0,668	0,695	0,701
76	0,791	0,804	0,64	0,688	0,725	0,77
77	0,918	0,958	0,748	0,784	0,748	0,82
78	0,724	0,765	0,848	0,856	0,736	0,729
79	0,774	0,833	0,78	0,774	0,71	0,729
80	0,798	0,842	0,802	0,824	0,714	0,74
81	0,748	0,811	0,747	0,771	0,749	0,781
82	0,802	0,801	0,82	0,821	0,749	0,779
83	0,823	0,864	0,829	0,839	0,739	0,742
84	0,78	0,848	0,877	0,877	0,953	0,983

efektiivinen voima	max Young	käytetty Young-voima (N)	efektiivinen voima	max Young	käytetty Young-voima (N)
800,63	309,99	194	4114,63	758,56	866
887,41	330,26	209	4216,11	817,99	881
977,83	347,49	235	4241,26	787,43	898
1064,25	376,24	250	4536,01	816,31	913
1168,14	358,75	265	4423,81	850,16	932
1299,64	417,60	285	4538,58	771,42	959
1373,56	408,24	303	4887,83	809,59	976
1436,83	421,67	315	4749,68	838,36	998
1483,14	429,66	328	4824,06	857,29	1015
1574,73	455,21	346	4887,29	862,61	1028
1716,65	479,49	371	5162,93	872,18	1047
1834,80	516,02	386	5069,43	870,38	1062
1876,69	498,97	403	5203,63	833,40	1076
1939,20	504,66	416	5190,34	961,82	1091
2008,54	520,55	431	5492,66	798,42	1108
2219,12	539,88	471	5368,68	840,40	1130
2310,47	552,08	488	5482,61	917,57	1150
2401,44	593,57	506	5756,16	817,73	1162
2480,28	586,51	518	5843,18	849,31	1184
2567,63	594,30	540	5666,69	852,42	1191
2636,32	607,89	555	6019,64	859,23	1215
2801,55	637,03	570	5856,07	872,47	1235
2753,66	672,59	590	6131,43	843,27	1247
2799,38	652,05	602	6027,23	941,16	1264
2890,53	676,73	620	6124,43	1013,23	1283
2994,14	675,14	642	6175,91	899,82	1298
3281,00	614,90	654	6477,49	957,52	1308
3199,20	683,38	679	6380,99	944,69	1334
3261,72	720,44	691	6421,74	930,48	1344
3330,35	715,16	706	6648,07	1006,59	1376
3411,52	741,43	726	6729,67	946,43	1402
3490,75	718,94	738	6945,62	937,64	1417
3587,58	736,00	758	6850,55	914,01	1431
3690,88	690,39	780	6990,47	872,02	1441
3782,64	745,83	797	7004,87	933,15	1460
3857,04	784,11	815	7113,9	958,74	1484
3936,19	749,18	827	7328,40	908,81	1492
4209,95	764,70	846			

LIITE 5
M-tablettien tulostaulukko

Tabletti M	yläpainimen voima (N)	todellinen voima (N)	lopullinen massa (mg)	murtolujuus (N)	Ra
1	1112	689,1	140,8	2,2989	48,90
3	1494	977,8	166,8	22,052	42,73
5	1593	1046,9	171,1	14,424	43,33
8	1876	1283,4	184,3	24,936	30,05
10	2125	1489,5	193,8	30,895	28,60
12	2390	1683,6	204,8	40,521	22,74
14	2623	1866,4	211,6	53,738	22,07
16	2789	1992,2	217	54,792	25,42
18	2955	2084,2	220,2	58,842	25,76
20	3270	2346,6	229,7	77,752	20,80
22	3403	2427,1	232	75,14	15,93
23	3602	2581,4	236,8	85,241	20,56
24	3718	2689,1	239,9	84,51	18,06
25	3935	2865,7	244,6	108,57	18,98
26	3818	2741,8	242	95,284	19,41
28	4150	2992,6	247,7	113,26	16,36
31	4515	3239,3	253,8	142,45	17,35
33	4847	3490,8	258,9	150,02	16,81
35	4996	3577,0	260,2	147,56	16,96
37	5179	3725,5	263,2	158,88	14,79
39	5461	3909,6	266,1	161,78	11,33
41	9908	7041,3	303,1	310,13	9,64
43	9676	6892,0	301,9	285,78	10,08
45	5792	4160,1	267,7	168,42	15,93
47	5593	3989,7	265,3	163,95	15,80
48	5875	4189,8	268,3	177,62	14,36
49	5991	4264,8	268,9	176,84	15,73
50	6207	4391,5	270,5	173,45	15,35
51	6091	4333,4	271,1	170,15	15,76
52	6323	4499,6	273,7	183,12	15,40
53	6473	4602,8	274,2	198,68	15,01
54	6589	4694,0	275,5	205,91	13,36
55	6788	4831,6	277,9	206,47	14,74
56	6672	4756,5	276,7	203,33	14,67
57	6921	4928,8	279,5	219,15	13,97
58	7037	4986,9	280,7	214,03	11,65
59	7136	5055,1	281,5	202,38	11,26
60	7236	5123,7	282,7	226,5	12,83
61	7352	5215,6	283,4	220,12	12,20
62	7485	5329,0	285,1	238,01	12,69
63	9096	7180,3	302,5	319,18	9,73
64	9361	7344,9	302,9	309,92	9,43
65	9129	7087,2	301,4	303,92	10,46
66	9560	7299,8	303,1	300,86	10,62
67	8996	6944,0	300,9	300,43	9,05
68	8548	6602,0	298,2	273,14	10,51
69	8863	6722,5	298,6	296,44	10,39
70	8780	6691,0	298,3	296,37	10,72
71	7718	5928,6	291,9	267,2	11,30

72	7967	6132,2	295,5	284	10,27
73	7818	6028,8	294,2	279,82	10,73
74	7635	5850,4	292,8	264,8	11,00
76	8183	6229,9	296	270,64	10,44
77	8432	6433,7	296,6	275,98	10,38
78	8631	6556,8	298,3	298,14	10,02
79	8100	6136,5	293,7	277,34	10,16

LIITE 6
L- ja G-tablettien taulukot

Tabletti L	yläpainimen voima (N)	lopullinen massa (mg)	sRa 1	SRa 2	sRa muutos (%)
1	1029	141,2	6,2	6,2	0
2	1062	140,4	6,06	6,06	0
3	10042	312,5	1,3	1,26	3,08
4	10042	312	1,49	1,45	2,68
5	9992	308,3	1,33	1,45	9,02
6	10008	309,5	1,53	1,44	5,88
7	9975	310,2	1,33	1,27	4,51
8	1012	141,2	6,63	6,75	1,81
9	995	139,9	8,39	8,39	0
10	1029	139,2	6,66	6,93	4,05

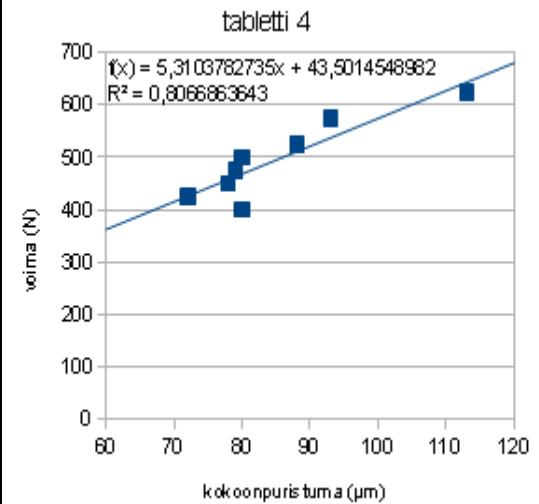
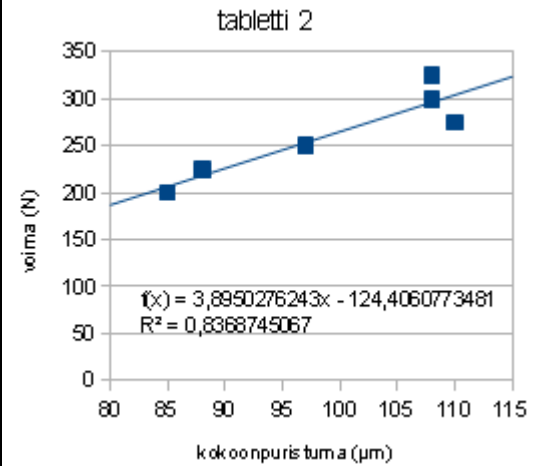
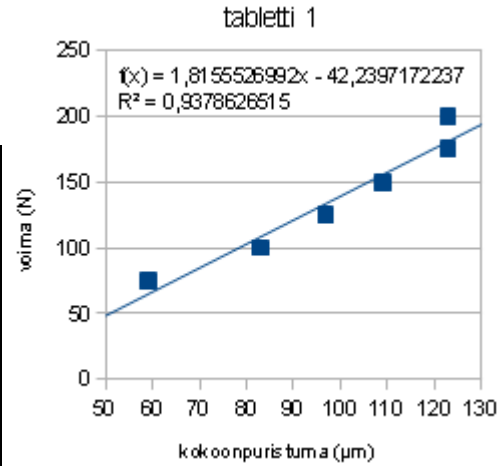
Tab-letti G	Yläpainimen voima (N)	Tabletin massa (mg)	Young-mittauksen voima (N)	Tabletin halkaisija (mm)	Tabletin paksuus (mm)	Youngin moduuli I (Gpa) puristus	Youngin moduuli I (Gpa) palautuminen	sRa 1	SRa 2	sRa muutos (%)	Ra
1	1029	139	163	9,069	3,579	0,068	0,088	6,44	6,5	0,93	37,10
2	1029	140,2	163	9,0715	3,479	0,062	0,084	8,67	7,97	8,07	53,10
3	1012	138,8	160	9,062	3,48	0,065	0,078	7,09	6,78	4,37	45,07
4	1013	137,1	161	9,0935	3,583	0,072	0,088	5,03	5,21	3,58	36,29
5	1013	136,7	161	9,0915	3,485	0,065	0,089	7,71	7,9	2,46	45,99
6	9992	307,8	1494	9,03	3,578	0,753	0,849	1,72	1,51	12,21	9,20
7	9992	308,1	1494	9,025	3,562	0,814	0,889	1,38	1,29	6,52	9,47
8	9975	308,1	1492	9,023	3,55	0,814	0,865	1,33	1,27	4,51	9,33
9	10025	308,4	1499	9,0205	3,553	1,043	1,126	1,55	1,95	25,81	9,55
10	10042	308	1501	9,019	3,552	0,727	0,752	1,36	1,25	8,09	9,33

LIITE 7

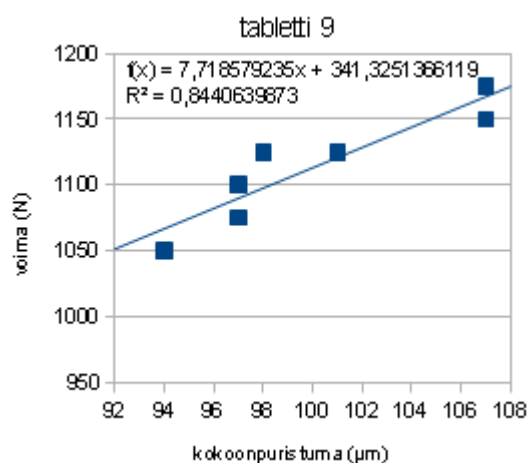
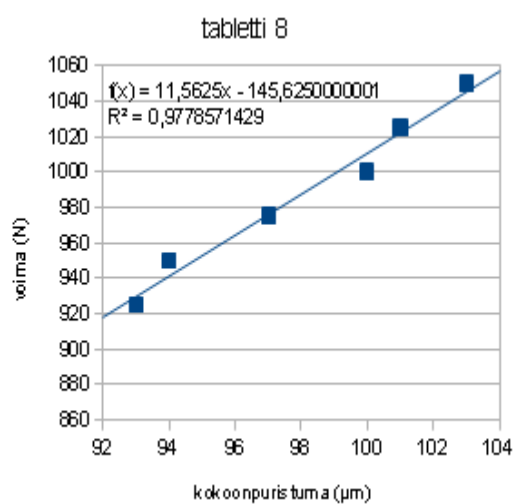
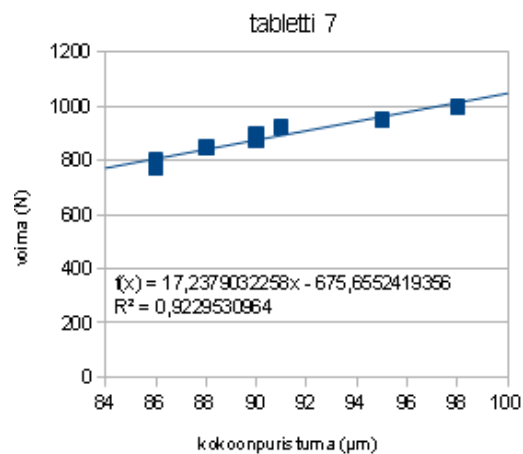
Youngin moduulin voiman valinta.

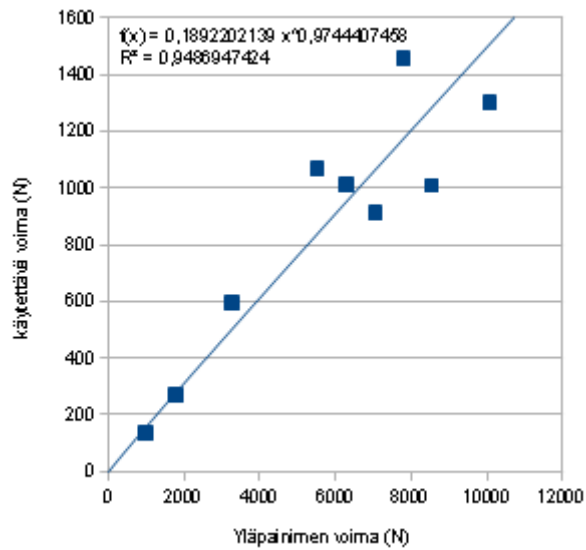
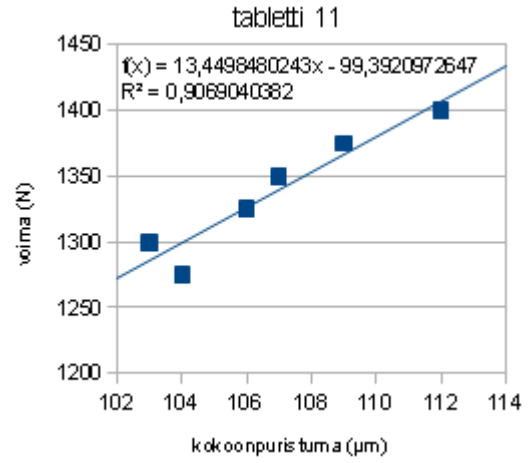
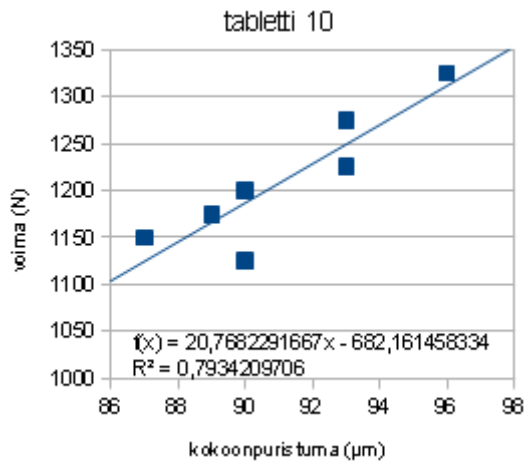
Tabletteja 3, 5 ja 6 ei käytetty Youngin moduulin voiman määrittämiseen, sillä niiden r^2 -arvo oli alle 0,6.

tabletti	Yläpainimen voima (N)	Youngin moduulin voima (N)	Kokoonpuristuma (μm)
1	979	50	60
1	979	75	59
1	979	100	83
1	979	125	97
1	979	150	109
1	979	175	123
1	979	200	123
2	1776	150	61
2	1776	200	85
2	1776	225	88
2	1776	250	97
2	1776	275	110
2	1776	300	108
2	1776	325	108
3	2556	250	68
3	2556	300	82
3	2556	325	85
3	2556	350	93
3	2556	375	95
3	2556	400	111
3	2556	425	94
4	3270	350	66
4	3270	400	80
4	3270	425	72
4	3270	450	78
4	3270	475	79
4	3270	500	80
4	3270	525	88
4	3270	575	93
4	3270	625	113
5	4000	500	83
5	4000	550	98
5	4000	575	88
5	4000	600	86
5	4000	625	86
5	4000	650	114
5	4000	675	96
5	4000	700	100
6	4797	625	79
6	4797	675	99
6	4797	700	81
6	4797	725	109
6	4797	750	101
6	4797	775	113
6	4797	800	87
7	5527	725	83



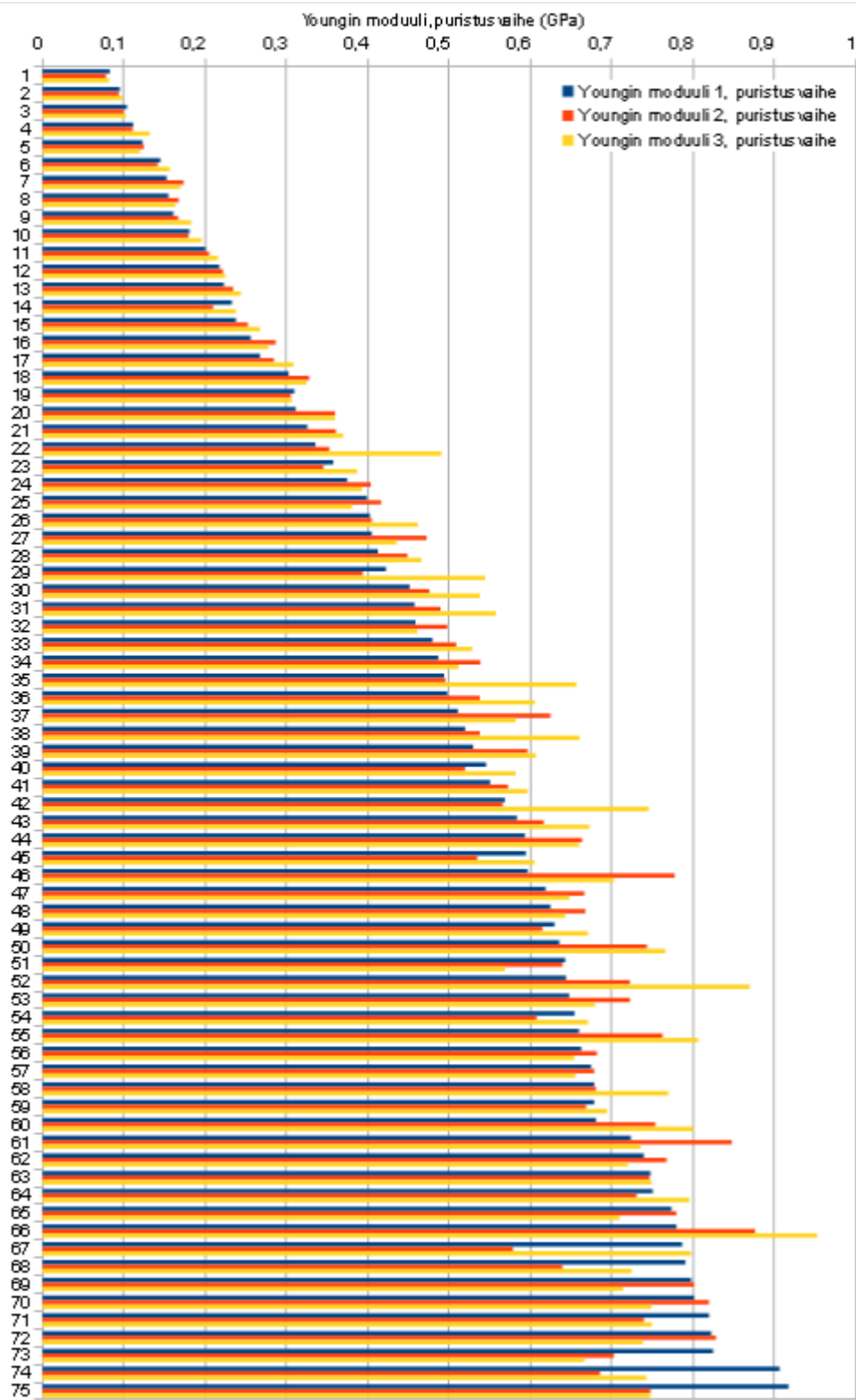
7	5527	775	86
7	5527	800	86
7	5527	850	88
7	5527	875	90
7	5527	900	90
7	5527	925	91
7	5527	950	95
7	5527	1000	98
8	6291	875	93
8	6291	925	93
8	6291	950	94
8	6291	975	97
8	6291	1000	100
8	6291	1025	101
8	6291	1050	103
9	7054	1000	90
9	7054	1050	94
9	7054	1075	97
9	7054	1100	97
9	7054	1125	98
9	7054	1125	101
9	7054	1150	107
9	7054	1175	107
10	7785	1075	87
10	7785	1125	90
10	7785	1150	87
10	7785	1175	89
10	7785	1200	90
10	7785	1225	93
10	7785	1275	93
10	7785	1325	96
11	8548	1225	100
11	8548	1275	104
11	8548	1300	103
11	8548	1325	106
11	8548	1350	107
11	8548	1375	109
11	8548	1400	112
12	9229	1300	113
12	9229	1350	114
13	10075	1275	103
13	10075	1300	100
13	10075	1325	103
13	10075	1350	104
13	10075	1375	104

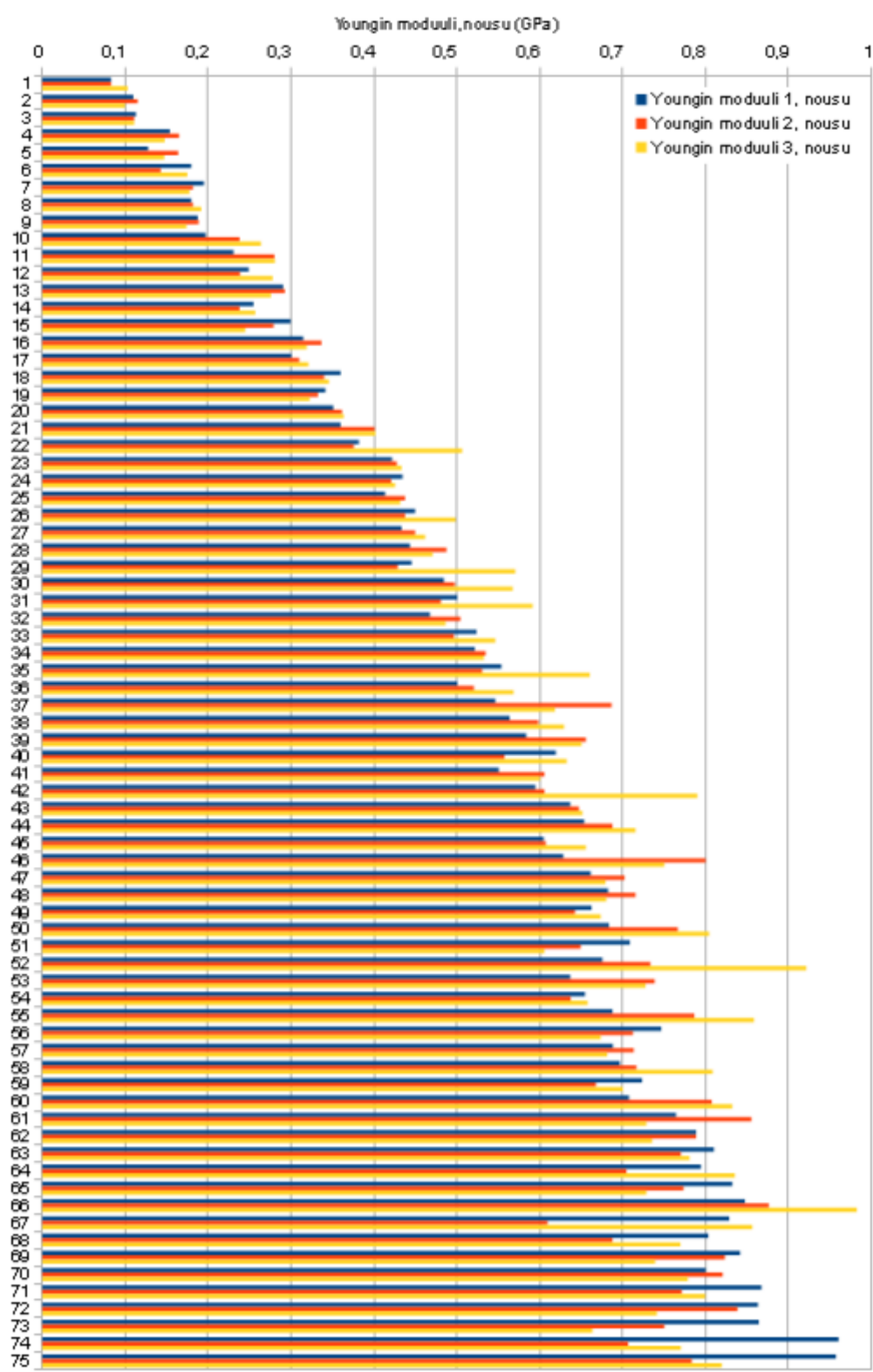




LIITE 8

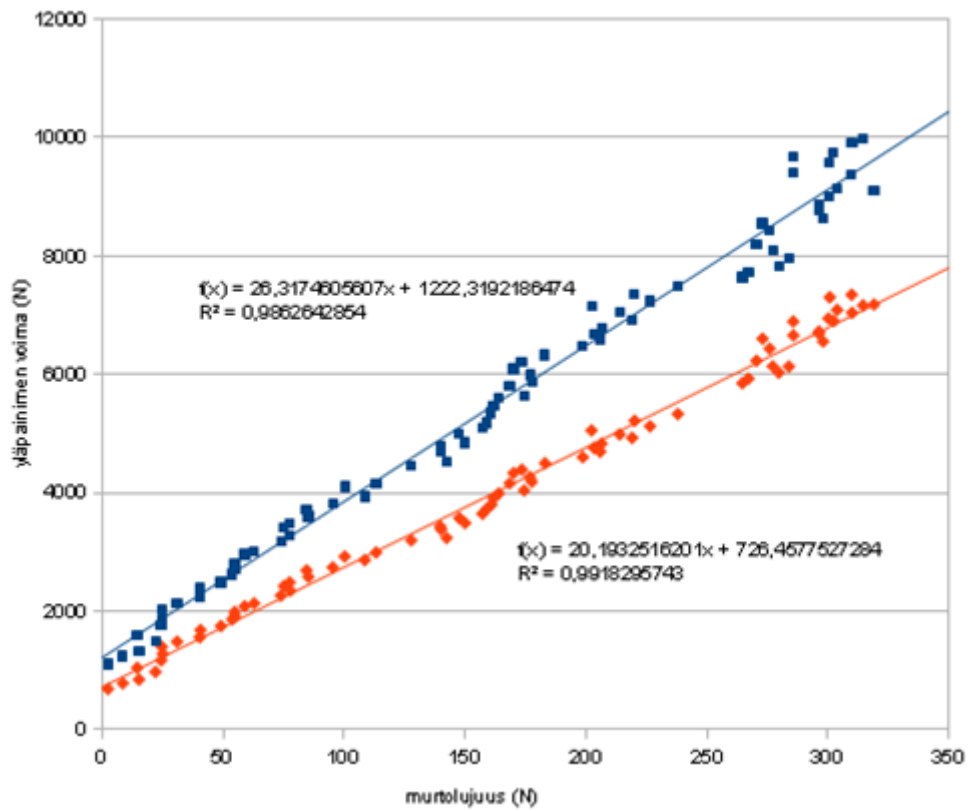
Youngin moduulin puristus ja palautumisvaiheiden tulokset, mittaukset 1, 2 ja 3





LIITE 9

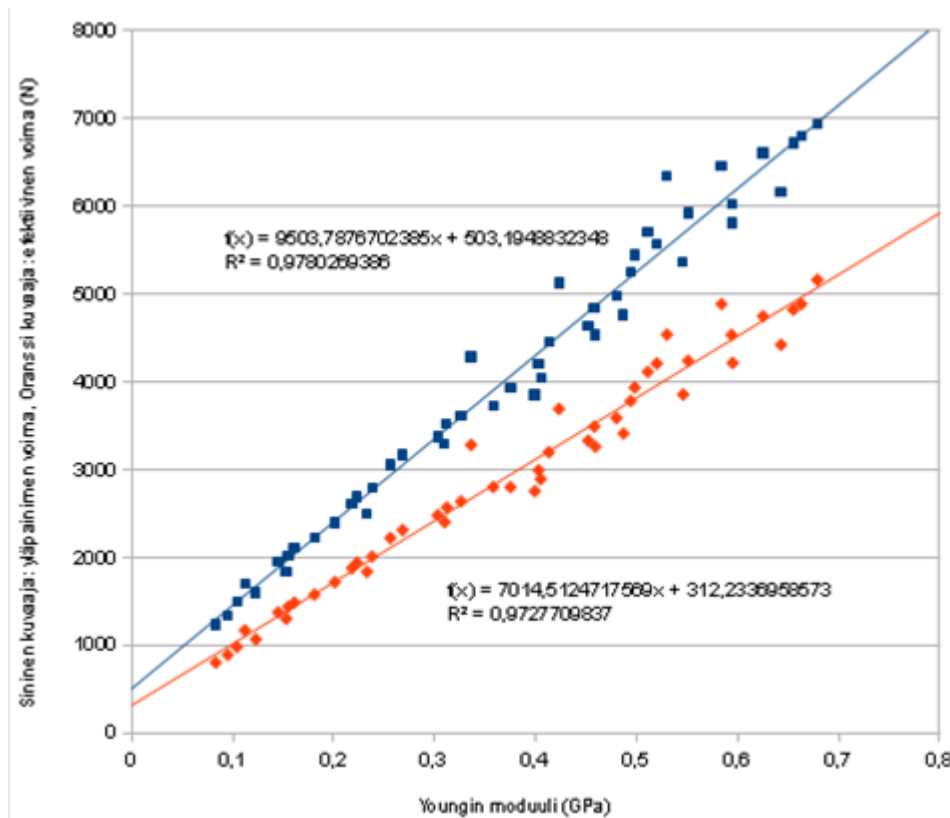
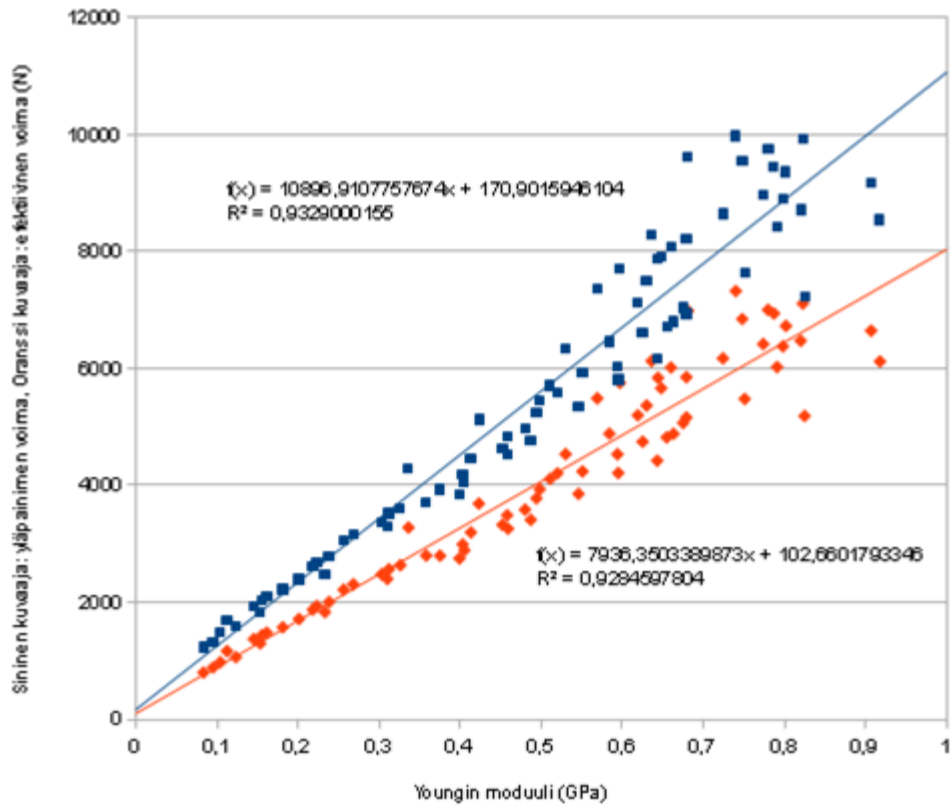
Murtolujuuden suhde yläpainimen voimaan ja efektiivisen voimaan



LIITE 10

Youngin moduulin suhde yläpainimen voimaan ja efektiiviseen voimaan

Ylempänä kaikki tabletit; alempana ne, joiden yläpainimen voima on alle 7000 N.



LIITE 11

Ra-arvon suhde yläpainimen voimaan ja efektiiviseen voimaan

