

# UUSI MENETELMÄ AINEIDEN MEKAANISTEN OMINAISUUKSIEN MITTAAMISEKSI

Jasmina Ikonen  
Helsingin Yliopisto  
Farmasian tiedekunta  
Farmasian teknologia  
Marraskuu 2015



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos/Institution – Department	
Farmasian tiedekunta		Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto	
Tekijä/Författare – Author			
Jasmina Ikonen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title			
Uusi menetelmä aineiden mekaanisten ominaisuuksien mittaamiseksi			
Oppiaine /Läroämne – Subject			
Farmasian teknologia			
Työn laji/Arbetets art – Level	Aika/Datum – Month and year	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages	
Pro Gradu	Marraskuu 2015	104	
Tiivistelmä/Referat – Abstract			
<p>Tabletin puristuksessa tavoitteena on saada jauheesta tiivis ja kestävä tabletti. Aineen pääasiallinen muotoutumismekanismi vaikuttaa siihen kuinka hyvä tabletti jauheesta saadaan. Farmaseuttiset jauheet jaetaan usein kahteen luokkaan niiden pääasiallisen muotoutumismekanismien suhteen: plastiseen ja fragmentoituvaan. Hyvä tablettiformulaatio vaatii kummallakin mekaanisilla muotoutuvia komponentteja. Näitä muodonmuutosmekanismeja on mahdollista tutkia aineesta monella tavalla. Tällaisia ovat mm. voima-aika –kuvaajat ja indentaatiomenetelmät, sekä erilaiset puristusta kuvaavat yhtälöt, kuten Heckelin yhtälö. Muodonmuutosmekanismien tutkiminen ja tunnistaminen on tärkeää, jotta voidaan suunnitella formulaatio josta saadaan mahdollisimman kestävä tabletti.</p> <p>Tässä työssä kokeellisen osan tavoitteena oli testata uutta laitetta ja menetelmää, ja verrata laitteella saatuja tuloksia aiemmin kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin. Työssä testatussa menetelmässä uutta verrattuna aiempiin tutkimukseen oli käytetty puristusnopeus ja ilman moottoria toimiva puristussysteemi. Tutkimuksessa kehitettiin kaksi puristusmenetelmää, dynaaminen ja staattinen. Dynaamisella menetelmällä saatuja mittaustuloksia analysoitiin aika-matka – ja voima-matka –kuvaajien avulla. Niiden avulla parametroitiin mittaustulokset, ja näiden parametrien perusteella arvioitiin eri aineiden käyttäytymistä ja verrattiin sitä aiemmin kirjallisuudessa. Tässä tutkimuksessa suoritettiin myös relaksaatiomittauksia. Näiden mittausten tulokset parametroitiin funktiosovituksen avulla, jonka jälkeen tuloksia verrattiin aiemmin kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin.</p> <p>Tässä työssä dynaamisissa mittauksissa saadut tulokset ovat linjassa aiemmin saatujen tutkimustulosten kanssa. Lähes kaikkien tutkittujen parametrien suhteen aineet jakautuivat kahteen ryhmään samalla tavoin, kuin aiemmassa kirjallisuudessa pääasiallinen muotoutumismekanismien perusteella. Staattisessa mittauksessa saadut tulokset sen sijaan olivat melko ristiriitaisia aiemman tutkimustiedon kanssa. Tulosten perusteella voidaan kuitenkin todeta, että menetelmällä on mahdollista saada kirjallisuuden kanssa linjassa olevia tuloksia. Menetelmä vaatii kuitenkin vielä kehitystä, ja mahdollisiin virhelähteisiin ja tulosanalyysimenetelmän valintaan tulisi kiinnittää jatkossa erityistä huomiota.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Plastinen muodonmuutos, fragmentoituminen, muodonmuutosmekanismi, voima-matka – kuvaaja			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Farmasian tiedekunta: Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			
Ohjaajat: Jouko Yliruusi ja Osmo Antikainen			



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Osasto/Sektion– Department	
Faculty of Pharmacy		Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Tekijä/Författare – Author			
Jasmina Ikonen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title			
A new method of measuring materials mechanical properties			
Oppiaine /Läroämne – Subject			
Pharmaceutical Technology			
Työn laji/Arbetets art – Level	Aika/Datum – Month and year	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages	
Pro Gradu	November 2015	104	
Tiivistelmä/Referat – Abstract			
<p>In tablet compression the objective is to obtain a durable tablet. The main deformation mechanism of substance affects how good tablet is obtained. The pharmaceutical powders is often divided into two categories with respect to their principal deformation mechanism: plastic and fragmented. Good tablet formulation requires its components to deform with both of these mechanisms. It is possible to examine in many ways, whether material is plastic or fragmented. These include force-time graphs and indentation methods, as well as different compression equations such Heckel equation. Examination and identification of the deformation mechanisms is important in order to design a formulation which provides the most durable tablet.</p> <p>The aim of experimental work in this study was to test the new compression device and method, and to compare the results of the device shown in the earlier literature results. Comparison with previous research, new in this study was compression rate and without a motor acting compaction system. In this study, there was two compression method developed, dynamic and static. Data from a dynamic method were analysed by time-travel - and force-displacement - curves. Results were parameterized, and on the basis of these parameters the behaviour of various materials was evaluated and compared to the earlier literature. Relaxation study was also performed in this research. The results of these measurements were analysed with the parameterized function fit, after which the results were compared with earlier results presented in the literature.</p> <p>The results of this work in dynamic measurements are consistent with the research results received earlier. In terms of almost all parameters investigated, substances were divided into two groups in the same way as in the previous literature on the basis of the main deformation mechanism. The results obtained in static measurements, however, were quite inconsistent with previous research. Based on the results it can be stated that the method makes it possible to get consistent results with the literature. However, the method still requires development, and possible error sources and the choice of analytical method should pay special attention.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Plastic deformation, fragmentation, deformation mechanism, force-displacement -curve			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Faculty of Pharmacy: Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			
Supervisors: Jouko Yliruusi and Osmo Antikainen			

## LYHENNELUETTELO

$V_{\max}$	Punnuksen maksiminopeus
$X_{v\max}$	Siirtymä, jossa punnus saavuttaa suurimman nopeuden
$T_{v\max}$	Ajanhetki, jolloin punnus saavuttaa suurimman nopeuden
$W_c$	Jauheeseen puristusvaiheessa tehty työ
$W_e$	Palautuva elastinen energia
$W_t$	Jauheeseen sitoutunut työ
$\Delta t$	Maksimivoiman ja maksimisiirtymän välinen aikaero
$\Delta s$	Maksimivoiman ja maksimisiirtymän välinen matka
$\Delta F$	Maksimivoiman ja maksimisiirtymän välinen ero voimassa
$A$	Nopean muotoutumisen määrä
$k$	Nopeusvakio
$y_0$	Funktiosovituksen asymptoottiarvo
$y_1$	Arvo, jota kohti yhden eksponentin käyrä hakeutuu
$E_{pp}$	Palautuva elastinen energia
$E_b$	Jauheeseen sitoutunut energia
$E_k$	Punnuksen kineettinen energia
$E_p$	Punnuksen potentiaalienergia
$E_{k+E_p}$	Punnuksen potentiaali- ja kineettisen energian summa

## SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	4
2. AINEEN MUODONMUUTOKSET PURISTUKSESSA.....	6
2.1 Palautuvat muodonmuutokset .....	7
2.1.1 Partikkelien uudelleen järjestäytyminen .....	7
2.1.2 Elastinen muotoutuminen.....	8
2.2 Palautumattomat muodonmuutokset.....	10
2.2.1 Plastinen muotoutuminen.....	10
2.2.2 Fragmentoituminen .....	11
2.3 Partikkelien välinen sitoutuminen.....	12
2.4 Aineen viskoelastisuus .....	14
2.5 Partikkelikoon ja puristusparametrien vaikutus aineen muodonmuutokseen .....	15
3. MUODONMUUTOSMEKANISMIEN TUTKIMINEN JA NIIDEN VAIKUTUS TABLETOINTIIN .....	17
3.1 Indentaatiotesti .....	17
3.1.1 Vickersin testi .....	18
3.1.2 Brinellin testi.....	19
3.1.3 Indentaatiotestin muut käyttöaiheet .....	19
3.2 Voima-matka-kuvaaja.....	21
3.3 Jauheen väsytykokeet .....	24
3.3.1 Jännitysrelaksaatio .....	24
3.3.2 Creep testi .....	26
3.4 Vetomurtolujuus.....	28
4. VISKOELASTISET MALLIT JA PURISTUKSEEN LIITTYVÄT YHTÄLÖT.....	30
4.1 Heckelin yhtälö .....	30
4.2 Kawakitan yhtälö .....	33

4.3 Cooper-Eatonin yhtälö .....	34
4.3 Maxwellin ja Voigt-Kelvinin malli .....	35
5. TYÖN TAVOITE .....	37
6. MATERIAALIT JA MENETELMÄT .....	38
6.1 Materiaalit .....	38
6.2 Menetelmät.....	39
6.2.1 Laitteen kuvaus .....	39
6.2.2 Mittaussysteemin kuvaus .....	42
6.2.3 Dynaaminen puristus.....	43
6.2.4 Staattinen puristus .....	45
6.3 Menetelmän vertailu aiempiin kirjallisuudessa esitettyihin menetelmiin .....	47
7. TULOSTEN TARKASTELU JA NIIDEN ANALYSOINTI.....	49
7.1 Systeemin kehittäminen vaihe vaiheelta .....	49
7.1.1 Dynaamisen puristusmenetelmän kehittäminen.....	49
7.1.1.1 Mittaussysteemin testaus.....	50
7.1.1.2 Alasimen liikkeen stabilointi.....	53
7.1.1.3 Muotin tiiveyden varmistaminen .....	55
7.1.1.4 Uusien osien testaus .....	56
7.1.1.5 Lopullisen laitteen testaus .....	61
7.1.2 Staattisen puristusmenetelmän kehittäminen .....	64
7.3 Lopulliset mittaukset.....	65
7.3.1 Dynaaminen mittaus.....	65
8.3.1.1 Tabletteihin sitoutunut energia.....	68
7.3.1.2 Elastinen energia .....	75
7.3.1.3 Maksimivoima.....	80
7.3.1.4 Maksimivoima ja –siirtymän välinen aikaero .....	85
7.3.1.5 Yhteenveto dynaamisessa mittauksessa saaduista tuloksista .....	86

7.3.2 Staattinen mittaus .....	87
8. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	97
Kirjallisuusluettelo .....	100

## 1. JOHDANTO

Tabletit ja kapselit ovat edelleen lääkkeiden annostelussa yleisimmin käytetty lääkemuoto. Niiden suosioon vaikuttavat alhaiset kustannukset, helppo annostelu ja suuri potilasmyöntyvyys. Tablettien etuna on myös annostelun tarkkuus. Tabletit koostuvat usein yhdestä tai useammasta vaikuttavasta aineesta, ja apuaineista.

Tabletit valmistetaan puristamalla jauheseoksesta, joka koostuu kaikista tablettiin tarvittavista komponenteista. Jauheet koostuvat kiinteistä partikkeleista, joita ympäröi ilma (Davies, 2009). Jauheilla on niin kiinteiden kuin nestemäistenkin aineiden ominaisuuksia, eikä niitä voida yksiselitteisesti luokitella kumpaankaan näistä ryhmistä. Jauheen tärkeimpiä ominaisuuksia tabletoinnin kannalta on sen valuvuus ja tiheys. Tabletoinnin alkaessa jauhe valuu muottiin ja muotin täyttymisen jälkeen jauhe on sen kaatotilavuudessa. Puristuksen alkaessa jauhepartikkelit täyttävät niiden välissä olevat kolot, kunnes ne eivät voi enää tiivistyä ilman, että partikkelit muuttavat muotoaan. Tällöin saavutetaan jauheen tärytilavuus. Puristuksen jatkuessa partikkelit alkavat muotoutua eri mekanismeilla jauheen mekaanisten ominaisuuksien mukaan. Nämä ominaisuudet vaihtelevat jauheesta riippuen.

Jauheen mekaaniset ominaisuudet määrittelevät sen, kuinka lujia tabletteja jauheesta saadaan puristamalla. Farmaseuttisen tuotekehityksen yhtenä haasteena on saada aikaan formulaatio, joka käyttäytyy tabletoitaessa toivotulla tavalla. Suurimmat haasteet tabletoinnin aikana ovat tablettien tarttuminen muottiin ja painimiin, tablettien laminoituminen sekä kansimuodostus. Usein myös jauheen epätasainen valuminen muottiin on ongelma. Osa ongelmista, kuten jauheen huono valuvuus, on ratkaistavissa teknologisin keinoin. Tällainen keino on esimerkiksi rakeistaminen. Rakeistus aiheuttaa kuitenkin lisäkustannuksia niin menetelmän kuin pidemmän prosessiajan kautta.

Mitä nopeammin toivottu formulaatio saavutetaan, sitä enemmän valmiille tuotteelle jää yleensä patentin alaista myyntiaikaa. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi aineen yleisimpiä muodonmuutos mekanismeja ja niiden vaikutusta tablettien ominaisuuksiin. Työssä käsitellään myös sitä, miten prosessiparametreilla voidaan vaikuttaa mekaanisten ominaisuuksien ilmenemiseen tabletoinnin yhteydessä. Yhtenä tärkeimmistä asioista on



puristusnopeus, joka vaikuttaa tabletin murtolujuuteen etenkin plastisesti muotoutuvilla aineilla.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään myös aineen muodonmuutoksen ja muodonmuutosmekanismien tutkimista tableteista ja jauheista. Lisäksi esitellään yleisimpiä puristukseen liittyviä matemaattisia yhtälöitä ja aineen viskoelastisuutta kuvaavia malleja.

## 2. AINEEN MUODONMUUTOKSET PURISTUKSESSA

Tabletoinnissa jauhetta puristetaan niin, että syntyy kiinteä, yhtenäinen kappale. Jauhe voi muotoutua puristuksessa usealla mekanismilla, joita ovat partikkelien uudelleen järjestäytyminen, elastinen muotoutuminen, plastinen muotoutuminen ja fragmentoituminen (Nyström & Karehill, 1996). Tabletin pääasiallinen muotoutumismekanismi vaikuttaa siihen, kuinka hyvin jauheesta saadaan puristettua tabletti (Jain, 1999). Vaikka farmaseuttiset aineet jaetaan usein sen perusteella, mikä on niiden pääasiallinen muotoutumismekanismi, koostuu puristuminen usein kaikista näistä mekanismeista. Vain yhdellä mekanismilla pääasiallisesti puristuva jauhemassa tuottaa harvoin toivotunlaista lopputuotetta. Niinpä esimerkiksi fragmentoituvalla lääkeaineella tulisi valita apuaineita, jotka muotoutuvat plastisesti. Jauhepartikkelien lisäksi myös muut tekijät, kuten lämpötila, puristusnopeus ja partikkelikoko vaikuttavat siihen, mikä muotoutumismekanismi on kulloinkin hallitseva (Antikainen ja Yliruusi, 2003).

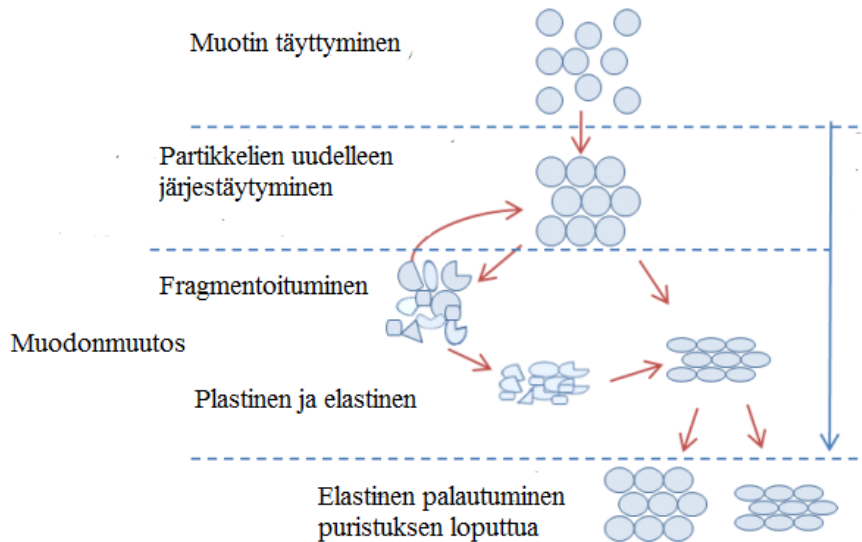
Puristettaessa jauhetta jauheen huokoisuus pienenee. Huokoisuudella tarkoitetaan jauhepatsaassa olevaa ilmaa ja mahdollisia holveja (Paronen ja Ilkka, 1996). Huokoisuus,  $\epsilon$ , voidaan määrittää kaavalla

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_A}{\rho_T} \quad (\text{Kaava 1})$$

jossa  $\rho_A$  on jauhepatsaan näennäinen tiheys ja  $\rho_T$  on partikkelien todellinen tiheys, joka on jokaiselle aineelle ominainen tiheys, kun jauhe on puristettu nolлахuokoisuuteen. Kun jauhe kaadetaan muottiin, saavuttaa jauhe sille ominaisen kaatotiheyden. Kun jauhepatsas on tiivistynyt mahdollisimman tiiviiksi ilman, että yksittäiset partikkelit ovat muuttaneet muotoaan, jauhe on saavuttanut tärytiheyden.

Tabletin puristusprosessi alkaa siitä, kun tabletoitava massa valuu muottiin. Partikkelien uudelleen järjestäytymistä tapahtuu jo muotin täyttymisvaiheessa ja se jatkuu vielä varsinaisen puristuksen alettua (Klevan, 2011). Jos puristusta jatketaan, alkaa tietyllä puristusaineella myös partikkeleiden muotoutuminen joka voi olla elastista tai plastista. Partikkelit voivat myös murtua eli fragmentoitua. Fragmentoinnin seurauksena syntyvät pienemmät partikkelit voivat uudelleen järjestäytyä tai muotoutua vielä elastisesti tai plastisesti. Partikkeli voi käydä edellä mainitut vaiheet läpi useaan kertaan puristuksen

aikana. Puristuksen jälkeen tabletissa voi ilmetä vielä elastista palautumista, jossa tablettiin puristuksen aikana sitoutunut elastinen energia purkautuu. Kaavamainen kuva tabletin puristusprosessista on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Partikkelien muotoutuminen tabletin puristuksessa. (Muokattu kohteesta Klevan, 2011).

Partikkelien muotoutumisen lisäksi tabletoinnissa syntyy partikkelien välisiä sidoksia. Tämä vaikuttaa merkittävästi tabletin laatuun ja lujuteen (Lum, 1998). Muodostuvan sidoksen luonne riippuu mm. jauheen kosteudesta, sillä kosteassa jauheessa partikkelien välille muodostuu lujempia sidoksia (Führer, 1996). Myös sidostyyppjä on kosteassa jauheessa enemmän. Kuivissa jauheissa partikkelien välille muodostuvat sidokset ovat lähinnä vain Van der Waals -voimia.

## 2.1 Palautuvat muodonmuutokset

### 2.1.1 Partikkelien uudelleen järjestäytyminen

Ennen varsinaista partikkelien uudelleen muotoutumista, tapahtuu hiukkasten uudelleen järjestäytyminen. Kun tablettikoneen yläpainin kohdistaa jauheeseen vähäisenkin voiman, alkavat partikkelit liikkua toistensa lomaan niin, että niiden väliin jää

mahdollisimman vähän vapaata tilaa. Uudelleen järjestäytyminen jatkuu niin kauan, kunnes, kaikki tyhjä tila on täyttynyt, ja partikkelit ovat järjestäytyneet niin tiivisti kuin, mahdollista (Davies, 2009). Tämä piste saavutetaan, kun partikkelit eivät voi enää pakkautua tiiviimmin yksittäisten hiukkasten muuttamatta muotoaan.

### 2.1.2 Elastinen muotoutuminen

Elastinen muotoutuminen tarkoittaa partikkelien kimmoista ja täysin palautuvaa muodonmuutosta. Ideaalinen elastinen muotoutuminen on ajasta riippumatonta ja jännityksen loppuessa partikkelit palautuvat täydellisesti alkuperäiseen muotoonsa (Jain, 1999). Jos partikkelit muotoutuvat puristuksessa ainoastaan elastisesti, palautuu niiden alkuperäinen muoto puristuksen loppuessa eikä jauheen tiiveys tällöin kasva (Hiestand, 1996). Täten täysin elastisesti käyttäytyvästä materiaalista ei saada tablettia puristamalla.

Elastisesti muotoutuvan kappaleen rasituksen ja venymän suhdetta,  $\sigma$ , voidaan kuvata Hooken lailla (Kaava 2).

$$\sigma = \varepsilon \times E , \quad (\text{Kaava 2})$$

jossa  $E$  on aineen Youngin moduuli ja  $\varepsilon$  on venymän suuruus (Jain, 1999; Sinko 2011). Yhtälöstä nähdään, että kun kappaleeseen kohdistetaan tietty rasitus, sen venymän on vakio. Venymän suuruuteen vaikuttaa jokaiselle aineelle ominainen Youngin moduuli, joka kertoo aineen kyvystä vastustaa taipumista jännityksen vaikutuksesta (Ashby ym, 2007). Yhtälöstä voidaan päätellä, että mitä suurempi Youngin moduuli -arvo aineella on, sitä vähemmän se muotoutuu rasituksen vaikutuksesta. Youngin moduulin avulla voidaan määrittää aineille myös Poisson luku (Zhou, 2010). Poisson luku kuvaa materiaalin poikittaissuuntaista kutustumista, kun ainetta venytetään eli siihen kohdistetaan rasitus pitkittäissuunnassa. Poisson luku on riippuvainen materiaalin Youngin moduulin arvosta seuraavan kaavan mukaisesti (Ashby ym, 2007):

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (\text{Kaava 3})$$

Kaavasta 3 nähdään, että Poisson luku, Youngin moduuli ja materiaalin liukukerroin  $G$  ovat kaikki toisistaan riippuvaisia, eivätkä täysin itsenäisiä lukuja. Aineet, joilla Poisson luku on 0.5, ei tapahdu tilavuuden muutoksia kohdistettaessa aineeseen

pitkittäissuuntainen rasitus. Täten aineet, joiden Poisson luku on tasan 0.5, eivät ole puristettavia.

Aine voi muotoutua elastisesti myös puristuksen jälkeen. Tällöin puhutaan aineen elastisesta palautumisesta (Jain, 1999). Elastinen palautuminen johtuu puristuksessa aineeseen varastoituneen elastisen energian purkautumisesta puristuksen loputtua. Varastoituneen energian purkautuminen erottaa muodostuneet kontaktipinnat toisistaan ja heikentää partikkeleiden välisiä sidoksia (Ilkka, 1992). Tästä johtuen elastisen palautumisen uskotaan vaikeuttavan kestävä tabletin muodostumista.

Elastisen palautumisen määrä voidaan,  $ER(\%)$ , laskea Armstrongin ja Haines-Nuttin (1972) esittämän yhtälön avulla:

$$ER(\%) = \left[ \frac{T_2 - T_1}{T_1} \right] \times 100 \quad (\text{Kaava 4})$$

jossa  $T_1$  on tabletin pienin puristuksen aikainen dimensio muotissa, ja  $T_2$  on tabletin dimensio elastisen palautumisen jälkeen. Yhtälön avulla saadaan laskettua tabletin prosentuaalinen elastinen palautuminen.

Tabletin puristuksessa tabletoitavan materiaalin elastisen palautumisen uskotaan olevan yksi merkittävin syy tablettien laminoitumiseen ja kansimuodostukseen. Kirjallisuudesta löytyy paljon tutkimuksia, joissa on määritetty materiaalin elastista palautumista ja sen vaikutusta tabletin ominaisuuksiin (Picker 2001, Anuar ja Briscoe. 2009, Haware ym. 2010). Monissa tutkimuksissa on kuitenkin määritetty tablettien täydellistä elastista palautumista, joka saattaa kestää jopa useita vuorokausia. Haware tutkimusryhmineen (2010) tutki mahdollisuutta ennustaa tabletin täydellistä elastista palautumista määrittämällä ainoastaan elastinen palautuminen tabletin ollessa yhä muotissa. He määrittivät tableteille IAR- (Immediate axial recovery) ja CAR- (Cumulative axial recovery) arvot. IAR arvot kertoivat tabletin prosentuaalisen elastisen palautumisen heti puristusvaiheen loputtua. CAR arvot puolestaan olivat tabletin maksimaalinen prosentuaalinen elastinen palautuminen. Laskemisessa käytettiin aiemmin esitettyä Armstrongin ja Haines-Nuttin yhtälöä (Armstrong ja Haines-Nutt, 1972). Tutkimuksessa todettiin jo muotissa tapahtuvan ja täydellisen elastisen palautumisen välillä lineaarinen korrelaatio (Haware ym, 2010). Tämä korrelaatio indikoi sitä, että tabletoitavan

materiaalin elastinen palautuminen on mahdollista arvioida nopeasti mittaamalla vain puristuksen jälkeistä palautumista tabletin ollessa vielä muotissa.

## 2.2 Palautumattomat muodonmuutokset

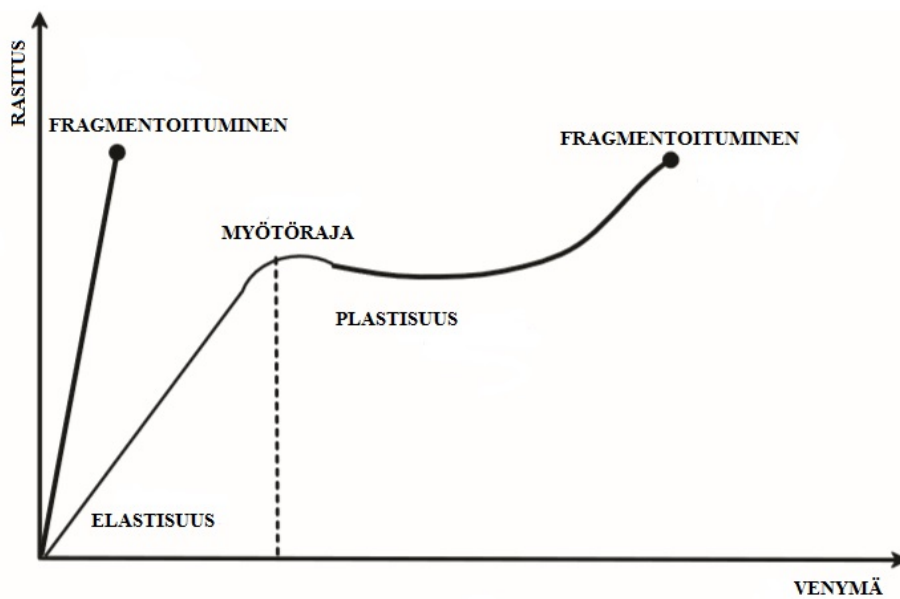
Puristuksen jatkuessa partikkelien elastisen muotoutumisen myöntöraja ylittyy tietyssä pisteessä. Tämä jälkeen alkaa tapahtua palautumattomia muodonmuutoksia (Davies, 2009). Aineesta riippuen palautumaton muodonmuutos voi olla joko plastista muotoutumista tai fragmentoitumista. Käytännössä puristusprosessin aikana esiintyy aina sekä plastista muotoutumista että fragmentoitumista (Hiestand, 1996).

### 2.2.1 Plastinen muotoutuminen

Plastinen muotoutuminen on ajasta riippuvaa, mikä lisäksi se riippuu käytetystä puristusaineesta ja ajasta puristuksen alkamisen ja maksimipuristusvoiman saavuttamisen välillä (Jain, 1999). Aineen plastista muodonmuutosta ei voida ennustaa molekyyliarakenteesta, vaan plastinen muotoutuminen on riippuvaista aineen kidehilassa olevista kidevirheistä (Sinko, 2011; Ilkka, 1992). Nämä kidevirheet voivat myös syntyä puristuksessa vaikutuksesta (Paronen ja Pesonen, 1986). Materiaali kykenee muotoutumaan plastisesti, jos nämä kidevirheet pystyvät liikkumaan puristuksen aikana. Jos niiden liikkuminen ei ole mahdollista, materiaali fragmentoituu.

Augsburger ja David (1977) tutkivat kokonaispuristusajan vaikutusta plastiseen muotoutumiseen. Tutkimuksessa he havaitsivat plastisen muotoutumisen lisääntyvän puristusajan kasvaessa ja näin plastisen muotoutumisen määrän olevan riippuvainen kokonaispuristusajasta. Tämän lisäksi plastiseen muotoutumiseen vaikuttaa aika, joka kestää puristuksen alusta siihen kunnes saavutetaan maksimipuristus ja aika, jolloin materiaaliin kohdistetaan suurin puristuksessa käytettävä voima (Jain, 1999). Pääasiassa plastisesti muotoutuvia farmaseuttisia apuaineita ovat mm. tärkkelys ja mikrokiteinen selluloosa (Augsburger ja David, 1977; Nyström ja Karehill, 1996). Plastinen muotoutuminen lisää partikkelin välistä todellista kontaktipinta-alaa, joka säilyy puristuksen loputtua (Amidon ym, 2009). Tämä mahdollistaa partikkelien välisten sidosten, ja näin lujien tablettien muodostumisen.

Kappaleen siirtyminen elastiselta alueelta plastiseen muotoutumiseen on nähtävissä rasitus-venymä -kuvaajasta (Sinko, 2011). Kuvan 2 lineaarisella alueella aine käyttäytyy ideaali elastisesti, ja noudattaa Hooken lakia. Tällöin lineaarisen alueen kulmakertoimesta on mahdollista määrittää Hooken vakio,  $\epsilon$ . Siirryttäessä plastiseen muotoutumisen alueelle, kuvaaja muuttuu non-lineaariseksi. Tämä alueen muoto ja käyttäytyminen riippuu aineesta. Pistettä, jossa kuvaaja muuttuu lineaarisesta non-lineaariseksi, kutsutaan myötörajaksi. Rasituksen jatkuessa kaikille materiaaleille tulee piste, jossa ne murtuvat.



Kuva 2. Kohdistettaessa jauheeseen rasitus, jauhe muotoutuu ensin elastisesti jonka jälkeen rasitus saavuttaa myötörajan jonka jälkeen alkaa plastinen muotoutuminen. Rasituksen yhä jatkuessa tulee piste, jossa myös plastisesti muotoutuva aine murtuu eli fargmentoituu.

### 2.2.2 Fragmentoituminen

Fragmentoitumisella tarkoitetaan partikkelien jakautumista yhä pienemmiksi partikkeleiksi (Nyström & Karehill, 1995). Laktoosi on esimerkki pääasiallisesti fragmentoitumalla muotoutuvasta farmaseuttisesta materiaalista. Fragmentoitumisen seurauksena syntyneille pienemmille partikkeleille tapahtuu uudelleen järjestäytymistä. Tämä uudelleen järjestäytyminen tiivistää puristetta vielä lisää. Fragmentoituminen ei

riipu ajasta, vaan on riippuvaista ainoastaan puristusaineesta. Jos puristusta jatketaan vielä fragmentoitumisen jälkeen, voivat pienemmät partikkelit muotoutua vielä elastisesti tai plastisesti (Nyström ja Karehill, 1995). Aineen fragmentoituminen voi tapahtua kahdella eri mekanismilla: hauraasti tai muovautuvasti (Roberts, 1991). Hauraasti fragmentoituva materiaali hajoaa niin, että muodostuvista palasista on mahdollista uudelleen koota alkuperäinen partikkeli. Kun esimerkiksi tabletti halkaistaan, tapahtuu haurasta fragmentoitumista (Sinko, 2011). Farmaseuttiset aineet fragmentoituvat pääasiassa tällä mekanismilla. Muovautuvasti fragmentoituva materiaali sen sijaan hajoaa niin, että alkuperäistä muotoa on enää mahdotonta saavuttaa. Tällaista fragmentoitumista tapahtuu lähinnä silloin, kun plastinen muotoutuminen jatkuu niin kauan että materiaali lopulta fragmentoituu. Farmaseuttisilla materiaaleilla fragmentoituminen tapahtuu hyvin harvoin muovautuvasti (Amidon, 2009; Sinko, 2011).

### 2.3 Partikkelien välinen sitoutuminen

Jotta puristuksessa saadaan aikaiseksi koossa pysyvä tabletti, täytyy partikkelien muotoutumisen lisäksi tapahtua myös partikkelien välistä sitoutumista. Tablettia koossa pitävät partikkelien väliset sidokset voidaan jakaa kolmeen eri osaa: kiinteät sillat, mekaaninen lukkiutuminen ja heikot molekyylien väliset sidokset (Nyström ja Karehill, 1996). Heikkoja molekyylienvälisiä sidoksia ovat Van der Waals-voimat, vetysidokset ja elektrostaattiset voimat. Van der Waals-voimat aiheutuvat molekyylienvälille dipoleista tai indusoiduista dipoleista (Buckton, 2011). Myös heikot dispersiovoimat kuuluvat näihin van der Waals-voimiin. Monet farmaseuttiset aineet, kuten selluloosat ja tärkkelykset, kykenevät muodostamaan vetysidoksia, jotka ovat huomattavasti vahvempia kuin muut van der Waals-voimat.

Fragmentoituvien aineiden on niiden suuresta kontaktipisteiden lukumäärästä johtuen ajateltu muodostavan paljon sidoksia ja täten lujia tabletteja. Tällöin nämä yksittäiset kontaktipisteet ovat kuitenkin suhteellisen pieniä (Paronen ja Pesonen, 1986). Suuresta kontaktipisteiden lukumäärästä johtuen voima myös jakautuu jauheeseen kaikille näille pisteille niin, että paine yksittäisessä pisteessä jää melko pieneksi. Jos hiukkaset kykenevät fragmentoitumisen jälkeen muotoutumaan plastisesti, kasvaa kontaktipinta-ala jolloin sidoksia muodostava pinta-ala kasvaa ja tabletin mekaaninen lujuus kasvaa. Tämä



tukee siis ajastusta, että plastinen muotoutuminen on välttämätöntä jotta saadaan puristamalla lujia tabletteja.

Vähäisessä ilmankosteudessa partikkelien väliset sidokset ovat melko vähäisiä (Fuhrer, 1996). Vähäisessä kosteudessa jauhehiukkasten välille muodostuvat sidokset ovat pääasiassa van der Waalsin voimien ansiota (Paronen ja Pesonen, 1986). Ilmankosteuden kasvaessa partikkelien pintaan muodostuu adsorption seurauksena vesimolekyylimerrostus (Fuhrer, 1996). Kun tällaiset partikkelit tulevat lähelle toisiaan, muodostuu näiden kahden partikkelin vesimolekyylimerrosten välille vetysidoksia. Tämä johtaa vahvaan partikkelien väliseen sitoutumiseen. Tablettien on myös havaittu saavuttavan maksimivetolujuus tietyssä suhteellisessa ilmankosteudessa, jonka jälkeen lujuus alkaa heikentyä (Paronen ja Pesonen, 1986, Malamataris ja Karidas, 1994;). Malamataris ja Karidas (1994) tutkivat partikkelikoon ja ilmankosteuden vaikutusta HPMC tablettien vetomurtolujuuteen. He havaitsivat vetomurtolujuuden kasvavan kunnes ilmankosteus saavutti tietyn arvon (10 % (m/m)) ja alkavan tämän jälkeen laskea. Heidän havaintonsa tukevat teoriaa, jonka mukaan vetomurtolujuuden kasvu johtuu partikkelien pintaan sitoutuneesta monomolekulaarisesta vesimolekyylimerroksesta, joka pystyy muodostamaan vetysidoksia tai vahvempia van der Waalsin voimia viereisten partikkelien kanssa. Vesimolekyylit toimivat myös jauheessa liukuaineena, sillä jauheeseen sitoutuneet vesimolekyylit vähentävät jauhepartikkelien välistä koheesiota (Paronen ja Pesonen, 1986).

Mekaanisella lukkiutumisella tarkoitetaan molekyylien takertumista toisiinsa ja kiertymistä toistensa ympäri (Nyström ja Karehill, 1996). Myös epäsäännöllisen muotoiset partikkelit voivat tunkeutua toisten hiukkasten huokosiin. Mekaaninen lukkiutuminen on riippuvainen partikkelien muodosta ja pinnan rakenteesta (Nyström ja Adolffson, 1995). Pyöreillä ja tasapintaisilla partikkeleilla on vähäisempi taipumus mekaaniseen lukkiutumiseen kuin pitkillä ja epäsäännöllisen muotoisilla partikkeleilla. Molekyylien takertumisen lisäksi on mahdollista, että

Kiinteät sillat muodostuvat kun kahden partikkelin kontaktialueella tapahtuu uudelleenkiertymistä tai yhteensulautumista (Fuhrer, 1996; Buckton, 2011). Tabletoinnin aikana lämpötila kahden partikkelin kontaktipisteissä voi kohota niin korkeaksi, että tapahtuu paikallista materiaalien sulamista. Tämä ei yleensä johdu siitä

että puristuksessa saavutettaisiin aineen sulamispiste, vaan paineen kohoamisesta kahden partikkelin kontaktipisteessä niin suureksi, että sulamista tapahtuu. Kun lämpötila laskee, tapahtuu uudelleen kiteytymistä jolloin kahden partikkelin välille muodostuu kiinteä silta. Kiinteän sillan muodostumisen jälkeen, partikkelit on mahdollista erottaa toisistaan ainoastaan rikkomalla tämä rakenne (Fuhrer, 1996). Tällöin muodostuvat partikkelit eivät vastaa muodoltaan enää alkuperäisiä partikkeleita. Kiinteitä siltoja on mahdollista muodostua myös kemiallisen reaktion seurauksena (Buckton, 2011). Esimerkki tällaisesta reaktiosta on kahden molekyylin välinen suolanmuodostus.

Aineen voimakas elastinen palautuminen usein heikentää ja jopa katkaisee puristuksessa partikkelien välille syntyneitä sidoksia. Sitoutumisindeksin (BI, bonding index) avulla on mahdollista arvioida, kuinka hyvin puristuksessa syntyneet sidokset, ja näin tabletin lujuus, säilyvät puristuksen loputtua (Hiestand ja Smith, 1984). Sitoutumisindeksi lasketaan jakamalla aineen vetomurtolujuus aineen indentaatio kovuudella (indentation hardness). Mitä suurempi on aineen sitoutumisindeksin arvo, sitä paremmin aine kykenee säilyttämään puristuksen aikana syntyneet sidokset ja sitä lujempia tabletteja muodostuu (Amidon ym, 2009). Sitoutumisindeksin arvot ovat välillä 0.001-0.06, ja kestävän tabletin muodostumisen kannalta arvon tulisi ylittää 0.01. Alkuperäisessä artikkelissaan Hiestand ja Smith (1984) ehdottivat raja-arvoksi 0.04, mutta tämä arvo päti vain testeille, jotka oli tehty heidän artikkelissaan kuvaamalla menetelmällä.

#### 2.4 Aineen viskoelastisuus

Reologiassa viskositeetilla tarkoitetaan aineen kykyä vastustaa virtausta, ja elastisuudella puolestaan tarkoitetaan sen kykyä vastustaa muodonmuutosta. Viskoelastisilla materiaaleilla on molempia edellä mainittuja ominaisuuksia. Viskoelastisuudella tarkoitetaan siis aineen muotoutumista samanaikaisesti näillä kahdella mekanismilla (Roberts, 1991). Kaikki farmaseuttiset materiaalit käyttäytyvät viskoelastisesti (Amidon ym, 2009). Viskoelastisilla materiaaleilla esiintyy jännityksen relaxoitumista ja virumista, joita kuvataan tarkemmin luvussa 3.3.

Koska viskoelastisella materiaalilla tapahtuu sekä elastista muodonmuutosta että plastista valumista, on tällaisen materiaalin käyttäytyminen puristuksessa riippuvaista niin

puristusaineesta kuin puristusajasta (Zhou ym. 2010). Nopeassa puristuksessa aine käyttäytyy täysin elastisesti eikä pysyviä muodonmuutoksia synny. Kun puristusaikaa lisätään, ehtii aineessa tapahtua myös plastista valumista jolloin puristettavaan jauheeseen syntyy pysyviä muodonmuutoksia.

Aineen viskoelastisia ominaisuuksia voidaan kuvata viskoelastisuus indeksillä (viscoelastic index, VE) (Zhou ym, 2010). Viskoelastisuus indeksi lasketaan jakamalla tabletin dynaaminen indentaatio kovuus, staattisella indentaatio kovuudella. Dynaaminen eli nopea mittaus kuvaa aineessa nopeasti tapahtuvia muodonmuutoksia, kun taas staattisessa eli hitaassa mittauksessa aineella on enemmän aikaa muotoutua myös plastisesti valumalla. Mitä suurempi on näiden kahden indentaatio mittauksen ero, sitä enemmän aineen käyttäytyminen on riippuvainen siitä, kuinka pitkään kappaleeseen kohdistetaan jännitystä.

## 2.5 Partikkelikoon ja puristusparametrien vaikutus aineen muodonmuutokseen

Roberts ja Rowe (1985) tutkivat puristusnopeuden vaikutusta puristettavan aineen muotoutumismekanismiin ja myötöpaineeseen. Tutkimuksessa käytettiin tunnettuja apuaineita ja puristukset suoritettiin nopeuksilla, jotka olivat välillä 0,033mm/s – 400mm/s. Tuloksia analysoitiin Heckelin yhtälöllä, jota on käsitelty paremmin luvussa 4.1. Tutkimuksessa havaittiin puristusnopeuden lisäyksen nostavan plastisesti muotoutuvien materiaalien myötöpainetta. Koska plastinen muotoutuminen on ajasta riippuvaa, puristusnopeuden lisääminen vähentää muotoutumista ja tätä kautta sidosten muodostumista. Fragmentoituvilla materiaaleilla ei havaittu muutoksia myötöpaineessa puristusnopeuden kasvaessa.

Roberts ja Rowe (1985) olivat ensimmäisiä jotka laskivat aineille varsinaisia SRS-arvoja (strain rate sensitivity). SRS-arvo kertoo myötöpaineen prosentuaalisen nousun kahden eri puristusnopeuden välillä. He laskivat SRS-arvot yhtälöllä

$$SRS = \frac{P_{y2} - P_{y1}}{P_{y2}} \times 100 \quad (\text{Kaava 5})$$

,jossa  $P_{y2}$  on myötöpaine puristusnopeudella 0,033 mm/s ja  $P_{y1}$  on myötöpaine puristusnopeudella 300mm/s. Materiaaleilla, jotka muotoutuvat plastisesti on suuremmat SRS-arvot kuin materiaaleilla, jotka muotoutuvat fragmentoitumalla. Roberts ja Rowe (1985) esittivätkin, että SRS-arvojen avulla on mahdollista ennustaa materiaalille ominaisia muodonmuutosmekanismeja.

Vuotta myöhemmin Roberts ja Rowe (1986) tutkivat puristusnopeuden ja partikkelikoon yhteisvaikutusta aineen muodonmuutokseen puristuksen yhteydessä. Tutkimuksessa käytettiin materiaaleja, joilla tiedettiin olevan keskenään erilaiset pääasialliset muotoutumismekanismit. Materiaaleille laskettiin myötöpaineet ja SRS-indeksit kaikilla käytetyillä puristusnopeuksilla ja partikkelikooilla. Roberts ja Rowe (1986) havaitsivat, että pääasiassa fragmentoituvasti muotoutuvilla materiaaleilla myötöpaine nousi ja SRS-indeksi laski partikkelikoon pienetessä. Myötöpaineen nousu tukee aiemmin tehtyä havaintoa, jonka perusteella partikkelikoon pienetessä partikkelien murtamiseen tarvittava voima kasvaa (Hersey ym. 1973). Pääasiassa plastisesti muototuvilla materiaaleilla myötöpaineen todettiin olevan riippumaton partikkelikoosta. SRS-indeksin todettiin kuitenkin laskevan partikkelikoon noustessa. Tämä selittyy ns. ylimääräisellä fragmentoitumisella, jonka partikkelit läpikäyvät partikkelikoon kasvaessa, mikä häiritsee plastista muotoutumista ja alentaa näin SRS-indeksiarvoja. SRS-indeksin arvoja on myös laskettu myöhemmissä tutkimuksissa, ja niiden on todettu mukailevan Robertsin ja Rowen saamia tuloksia (Katz ja Buckner, 2013).

Myös Patel tutkimusryhmineen (2007) havaitsi partikkelikoon vaikuttavan puristettavan aineen muodonmuutokseen. He tutkivat elastista palautumista eri partikkelikoon omaavista parasetamolijauheista puristetuista tableteista ja havaitsivat elastisen palautumisen olevan sitä suurempaa mitä suurempi oli partikkelikoko. Tämän voisi olettaa selittyvän sillä, että pienemmän partikkelikoon tapauksessa jauheeseen siirtyvä energia jakautuu suuremmalle pinta-alalle, koska partikkelien välisiä kontaktipisteitä on enemmän. Suuremman partikkelikoon omaavassa jauheessa kontaktipisteitä on vähemmän, jolloin elastista energiaa sitoutuu enemmän tässä pisteessä jolloin myös elastisen energian relaxoituminen on suurempaa.

Esipuristuksella tarkoitetaan jauheen puristamista sopivalla puristuspaineella ennen varsinaista puristusta (Akande ym. 1997). Esipuristuksella pyritään vaikuttamaan

tabletoitavaan materiaaliin niin, että saadaan muodostettua lujempia tabletteja ja välttyään yleisiltä tabletoinnissa esiintyviltä ongelmilta kuten tablettien kansimuodostukselta. Akande tutkimusryhmineen (1997) tutki puristuspaineen ja esipuristuksen vaikutusta parasetamolin ja mikrokiteisen selluloosan seoksesta puristettavien tablettien plastisen ja elastisen energian määriin. He totesivat tablettien elastisen energian suurenevan puristuspaineen kasvaessa sekä kerta puristuksessa että käytettäessä esipuristusta. Elastisen energian suureneminen esipuristuksesta huolimatta johtuu siitä, että elastinen energia ehtii palautua tableteista esipuristuksen jälkeen ennen varsinaista puristusta. Suuremmilla puristuspaineilla tabletin elastista palautumista lisää myös se, että tablettien huokoisuuden pienentyessä suurin osa lisääntyneestä puristusvoimasta muuntuu elastiseksi energiaksi, eikä kulu enää huokoisuuden pienentämiseen. Myös plastisen energian havaittiin nousevan puristuspaineen noustessa käytettäessä esipuristusta tai ainoastaan yksittäistä puristusta. Puristuspaineen noustessa plastiseen muotoutumiseen on käytettävissä enemmän energiaa. Kuitenkin yli 240 MPa puristuspaineilla plastinen energia ei enää noussut, minkä uskottiin johtuvan siitä, että aineen lähestyessä nollahuokoisuutta puristuspaineen kasvaessa elastisen energian osuus nousee ja plastisen energian osuus pienenee.

### 3. MUODONMUUTOSMEKANISMIEN TUTKIMINEN JA NIIDEN VAIKUTUS TABLETOINTIIN

#### 3.1 Indentaatiotesti

Indentaatiotestillä on mahdollista testata materiaalin kovuutta ja materiaalin paikallista plastisuutta (Roberts, 1991). Indentaatiotestissä tietynmuotoisella kappaleella aiheutetaan materiaalin pintaan painauma jonka suuruus mitataan. Testi voi olla joko staattinen tai dynaaminen. Staattisessa testissä materiaalin pintaan aiheutetaan pysyvä muutos, ja tämän muutoksen suuruuden avulla lasketaan materiaalin kovuus (Davies ja Newton, 1995). Dynaamisessa testissä kappaleen annetaan pudota vapaasti tutkittavan materiaalin pinnalle tunnetulta korkeudelta, ja kovuus määritetään mittaamalla kappaleen takaisin ponnahtaman matkan ja alkuperäisen korkeuden suhde (Zhou, 2010). Näiden korkeuksien

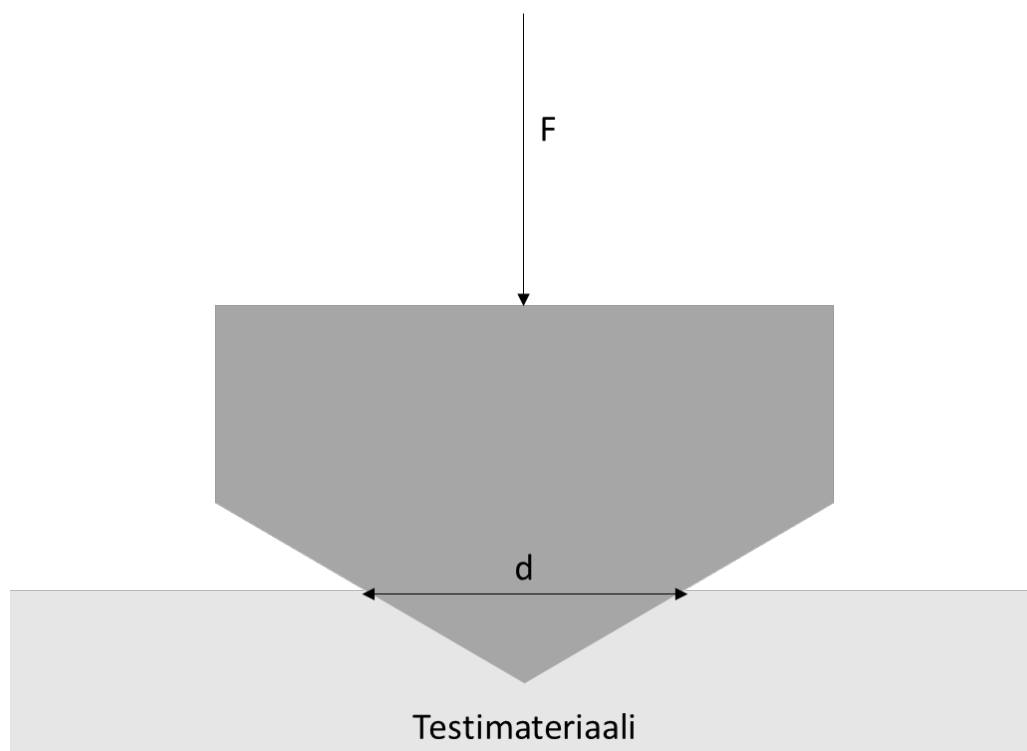
ero kuvaa energiaa, joka on törmäyksessä kulunut pysyvän indentaation muodostumiseen kappaleen pinnalle. Yleisimpiä indentaatiotestejä ovat Vickersin ja Brinellin testit, jotka ovat staattisia testejä. Indentaation muoto ja suuruus riippuvat testattavan materiaalin mekaanisista ominaisuuksista (Roberts, 1991).

### 3.1.1 Vickersin testi

Vickersin testissä neliöpohjaisen pyramidin muotoinen kappale painetaan materiaalin pintaan (Roberts, 1991). Vickersin testi sopii lähes kaikille materiaaleille pehmeistä koviin. Vickersin kovuus,  $H$ , lasketaan kaavalla

$$H = \frac{2F \sin 68^\circ}{d^2}, \quad (\text{Kaava 6})$$

jossa  $F$  on materiaalin pintaan kohdistettu voima ja  $d$  on materiaalin pintaan syntyvän, neliönmuotoisen indentaation halkaisija (Kuva 3).



Kuva 3. Kaavio kuva Vickersin testistä.

Vaikka Vickersin testi on mahdollista suorittaa vain 0,01 N voimalla, on testi sitä tarkempi mitä suuremmalla voimalla se tehdään. Tarkkuuden paraneminen voiman lisääntyessä johtuu siitä, että pienellä voimassa elastisen muotoutumisen osuus

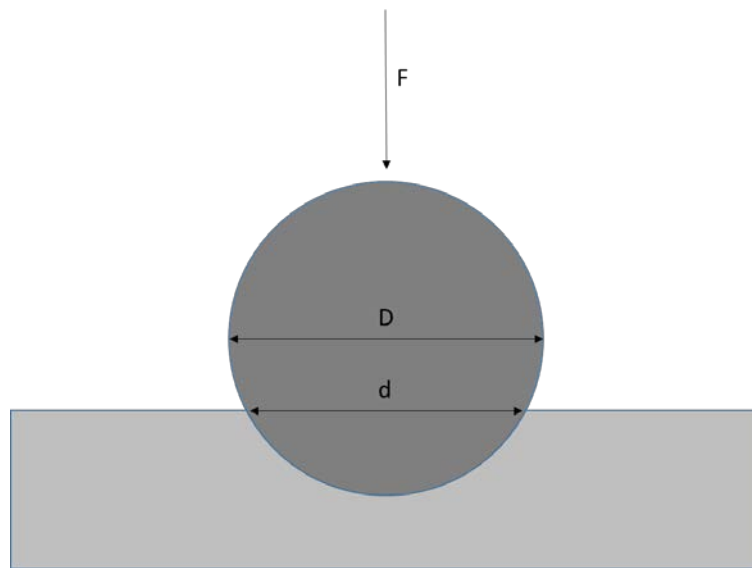
indentaatiosta on suurempi. Tällöin materiaalin elastinen palautuminen vaikuttaa tulokseen. Alle 0,5 N voimaa käytettäessä puhutaan usein mikroindentaatiosta.

### 3.1.2 Brinellin testi

Brinellin testissä materiaalin pintaa painetaan pallon muotoisella teräskappaleella. Pallon halkaisija on yleensä 1 senttimetrin (Roberts, 1991). Materiaaliin kohdistetaan pallolla voima  $F$  ja voimaa pidetään materiaalin pinnalla tietty aika. Tämän jälkeen Brinellin kovuus lasketaan kaavalla:

$$H_b = \frac{F}{\left(\frac{\pi D}{2}\right)(D - \sqrt{D^2 - d^2})}, \quad (\text{Kaava 7})$$

jossa  $D$  on teräspallon halkaisija ja  $d$  on pallon tekemän indentaation halkaisija (Kuva 4).



Kuva 4. Kaaviokuva Brinellin testistä.

Ominaista Brinellin testissä on se, että indentaation koon kasvaessa suhteessa teräspallon halkaisijaan useiden materiaalien kovuus muuttuu. Tätä voidaan pitää Brinellin testin heikkoutena verrattuna aiemmin kuvattuun Vickersin testiin.

### 3.1.3 Indentaatiotestin muut käyttöaiheet

Kovuuden tutkimisen lisäksi indentaatiota on mahdollista hyödyntää myös tabletoitavan formulaation kehityksessä. Kuppuswamy (2001) tutkimusryhmineen esitti, että tekemällä uudelle tabletoitavalle materiaalille indentaatio – testi, voitaisiin ennustaa tabletin taipumusta kansimuodostukseen ja laminoitumiseen. Ryhmä käytti tutkimuksessaan binäärisiä seoksia, jotka oli valittu niin että ne muodostivat hauras-hauras, hauras-plastinen ja plastinen-plastinen parit. Massat tabletoitiin ja niille tehtiin testi. Tavallisesta testistä poiketen, indentaatiota jatkettiin pidemmälle kuin 0,3 millimetriä. Tutkimus osoitti, että materiaalit joiden pinnalle tuli murtumia 0,5 millimetrin tai sitä matalammalla indentaatiolla, olivat taipuvaisempia kansimuodotukseen ja laminaatioon. Tutkimuksessa osoitettiin, että materiaalit, joissa ei havaittu murtumia vielä 0,7 millimetrin indentaation jälkeen, eivät todennäköisesti laminoitu tabletoitaessa.

Indentaatio testillä on myös mahdollista määrittää aineen kimmokerroin eli Youngin moduuli. Youngin moduuli määritetään mittaamalla aineen palautumista indentaation jälkeen. Kimmokertoimen laskemiseen tarvittavat parametrit saadaan määritettyä aineen indentaation palautumista kuvaavasta kuvaajasta (Oliver ja Pharr, 2004). Indentaation aikana materiaalin oletetaan muotoutuvan sekä elastisesti että plastisesti, mutta palautumisvaiheessa oletetaan tapahtuvan vain elastista palautumista. Aineen kovuus ja Youngin moduuli voidaan määrittää laskemalla kappaleen materiaalin pintaan tekemä maksimaalinen indentaatio, materiaaliin pysyvästi jäävä indentaatio ja kappaleen ja materiaalin välinen kontaktipinta-ala. Näiden avulla voidaan määrittää aineelle sen palautumisvaiheen jäykkyys jonka avulla voidaan laskea Youngin moduuli. Tarkemmin ottaen tällä menetelmällä saadaan määritettyä aineelle efektiivinen Youngin moduuli, joka ottaa huomioon myös indentaatioon käytettävän kappaleen elastisuuden.

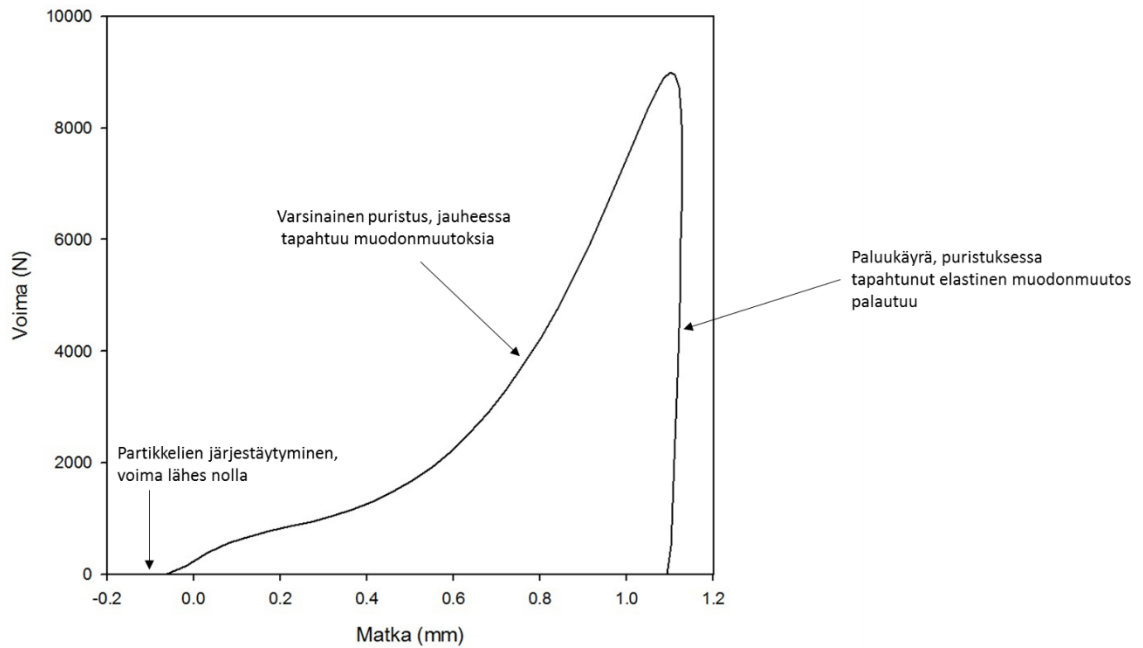
Aiemmin kuvatuissa kahdessa testissä indentaation tekevän kappaleen koko on ollut niin suuri, että ainoastaan tablettien kovuuden tutkiminen on niillä mahdollista (Taylor, 2004). Nykyään käytössä olevissa nanoindentaatio menetelmissä indentaation materiaalin pintaan tekevä kappale on niin pieni, että sillä on mahdollista tutkia kovuutta myös rakeista tai jopa jauheista. Taylor tutkimusryhmineen (2004) julkaisi ensimmäisenä tutkimuksen, jossa nanoindentaatio menetelmää oli sovellettu farmaseuttisiin aineisiin. He määrittävät menetelmän avulla viidelle eri farmaseuttiselle aineelle niiden mekaanisia ominaisuuksia, kuten Youngin moduulin. Tutkimus tehtiin analysoimalla kustakin aineesta vain yksittäisiä kiteitä. Aiemmin farmaseuttisten aineiden mekaanisten



ominaisuuksien tutkimiseen on käytetty mikroindentaatiomenetelmiä, joiden avulla ei kuitenkaan ole mahdollista määrittää Youngin moduulia suoraan. Taylorin tutkimusryhmineen (2004) saadut tulokset korreloivat kirjallisuuden kanssa, ja tutkimuksessa testin todettiin olevan myös toistettavissa. Näiden tulosten perusteella nanoindentaatiomenetelmä olisi sovellettavissa aineiden mekaanisten ominaisuuksien tutkimiseen varhaisessa tuotekehityksessä.

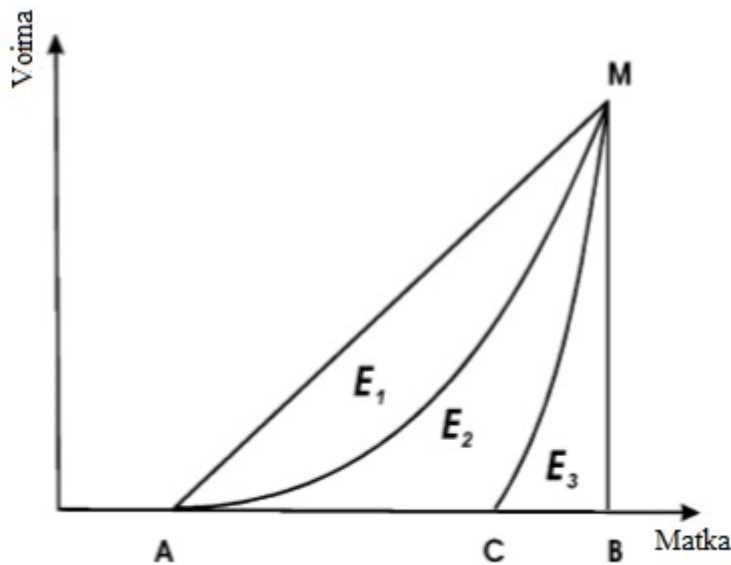
### 3.2 Voima-matka-kuvaaja

Epäkeskopuristuksessa voima-matka-kuvaaja kertoo painimen paikan puristusvoiman suhteen. Kuvaajasta on nähtävissä kolme eri vaihetta, jotka kuvastavat puristuksessa esiintyviä vaiheita. Kuten kuvasta 5 nähdään, puristus alkaa partikkelien järjestäytymisellä, jolloin painimeen kohdistuva voima on hyvin pieni. Uudelleen järjestäytymisen jälkeen alkaa varsinainen puristus, jolloin jauheessa tapahtuu palautuvia sekä palautumattomia muodonmuutoksia. Tämä jälkeen seuraa palautumisvaihe, jossa puristuksen aikana aineeseen sitoutunut elastinen energia palautuu. Voima-matka kuvaajassa käyrien väliin jäävä pinta-ala kuvaa sitä työtä, joka kuluu tabletin puristuksessa muotin seinämäkitkaan, jauheen plastiseen muotoutumiseen ja fragmentoitumiseen sekä sidosten muodostumiseen (Adelborn ja Nyström, 1996).



Kuva 5. Voima-matka kuvaaja, johon on merkitty puristuksen eri vaiheet.

Kuvassa 6 on esitetty voima-matka-kuvaaja jaoteltuna puristuksen eri vaiheisiin. Alue  $E_1$  kuvaa aineen järjestäytymiseen kuluva työtä, alue  $E_2$  kuvaa aineen muotoutumiseen ja sidoksiin kuluva työtä ja alue  $E_3$  kuvaa aineelle välittömästi puristuksen jälkeen tapahtuvaa elastista palautumista (Kása ym, 2009). Kuvaajan perusteella voidaan päätellä, että ihanteellinen voima-matka-kuvaaja olisi muodoltaan suorakulmainen kolmio, jolloin aineelle tapahtuisi mahdollisimman paljon plastista muodonmuutosta tai fragmentoitumista, ja mahdollisimman vähän elastista palautumista.



Kuva 6. Voima-matka kuvaaja. (Muokattu kohteesta Kasa ym. 2009)

Kirjallisuudesta löytyy tutkimuksia, joissa voima-matka-kuvaajaa on hyödynnetty materiaalin muodonmuutosten tutkimiseen puristuksen aikana. Esimerkiksi Kása tutkimusryhmineen (2009) käytti voima-matka-kuvaajaa tutkiessaan eri suorapuristusapuaineiden ja niiden binääristen seosten tabletoitavuutta (Kása ym. 2009).

Antikainen ja Yliruusi (2003) määrittivät farmaseuttisten apuaineiden plastisuus- ja elastisuuskertoimia voima-matka-kuvaajan avulla. Tutkimuksessa plastisuudelle ja elastisuudelle saatiin yksiköttömiä lukuja, jolloin niiden suora vertaaminen on mahdollista. Plastisuuskerros (PF) määritettiin kahden eri pinta-alan suhteena. Maksimivoima saavutetaan ennen kuin painin saavuttaa ääriasennon (Antikainen ja Yliruusi, 2003). Ensimmäinen pinta-alan,  $W_1$ , integroidaan alueelta, jolla painin ei ole saavuttanut maksimaalista asentoaan, vaikka maksimaalinen puristusvoima on jo saavutettu (Antikainen ja Yliruusi, 2003). Toinen pinta-ala,  $W_2$ , on alueen  $W_1$  alle jäävä pinta-ala tarkastelualueella. Plastisuus kerroin, PF, saadaan kaavalla,

$$PF = \left( \frac{W_1}{W_1 + W_2} \right) \times 100\% \quad (\text{Kaava 8})$$

Varsinaisen puristusvaiheen loputtua painimeen kohdistuva voima johtuu materiaalin elastisesta palautumisesta (Antikainen ja Yliruusi, 2003). Tästä syystä painimen ääriasennon ja paikan, johon asti painimeen puristuksen jälkeen kohdistuu voimaa, erotuksen voidaan olettaa kuvaavan materiaalin elastista palautumista. Vastaavasti kuin

plastisuuskertoimen, Antikainen ja Yliruusi (2003) määrittivät aineille elastisuuskertoimia, EF, käyttäen yhtälöä:

$$EF = \left( \frac{s_{max} - s_{0d}}{s_{max} - s_0} \right) \times 100\% , \quad (\text{Kaava 9})$$

jossa  $s_0$  on se yläpainimen paikka, jossa ensimmäisen kerran havaitaan siihen kohdistuva voima,  $s_{max}$  on painimen paikka ääriasennossa ja  $s_{0d}$  on se paikka, johon asti painimeen kohdistuu voima puristuksen loputtua.

Antikainen ja Yliruusi (2003) määrittivät myös puristuspaineen vaikutusta plastisuus- ja elastisuuskertoimiin. Kaikkien aineiden plastisuuskerroin pieneni eksponentiaalisesti puristuspaineen kasvaessa. Mikrokiteisen selluloosan ja maissitärkkelyksen elastisuuskertoimet pienenivät ensin puristuspaineen kasvaessa, saavuttivat minimiarvon ja alkoivat tämän jälkeen kasvaa. Tämän oletettiin johtuvan siitä, että puristettaessa näitä aineita tabletin sisään jää usein ilmaa joka aiheuttaa ns. ilmajousen joka nostaa elastisuuskertoimen arvoa. Kun puristuspainetta lisätään, tablettiin jäävän ilman vaikutus vähenee. Muilla tutkimuksen aineilla, laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla, havaittiin ainoastaan elastisuuskertoimen arvon kasvu puristuspaineen kasvaessa. Tutkittaessa tuloksia havaittiin, että elastisuus- ja plastisuuskertoimet ovat hyvä tapa mitata ja vertailla aineiden plastisia ja elastisia ominaisuuksia, ja niiden avulla voidaan määrittää myös puristuspaineen vaikutusta tabletoitavaan materiaaliin.

### 3.3 Jauheen väsytykokeet

#### 3.3.1 Jännitysrelaksaatio

Kaikilla viskoelastisilla materiaaleilla esiintyy jännitysrelaksaatiota. Jännitysrelaksaatiolla tarkoitetaan jännityksen pienenemistä ajan funktiona venymän, esimerkiksi puristettavan jauhepatsaan tilavuuden, pysyessä vakiona. Jännitysrelaksaatio kuvaa aineen muotoutumisen aikariippuvuutta (Jain, 1999). Jännityksen relaksoitumisesta puhutaan myös, kun mitataan tabletin laajenemista puristuksen jälkeen. Tällöin relaksaatio saattaa aiheuttaa tableteissa usein silmin havaittavia ongelmia, kuten laminoitumista tai kansimuodostusta. Se, miten jännityksen relaksaatio tällaisessa

tapauksessa vaikuttaa tablettiin riippuu tabletin kyvystä vastustaa laajenemista (Van der Voort Maarschalk ym. 1997). Tableteilla, joilla on matala sitoutumiskapasiteetti, jännityksen relaksaatio usein kasvattaa tabletin huokoisuutta. Toisaalta tabletit, joiden sitoutumiskapasiteetti on hyvä, vastustavat huokoisuuden lisääntymistä niin että jännityksen relaksaatio johtaa laminoitumiseen tai kansimuodostukseen. Tällöin relaksoituva energia pakottaa tabletin laminoitumaan.

Jännityksen relaksaatiota mitataan kohdistamalla puristeeseen jännitys, samalla kun puristeen tilavuus pidetään vakiona (Ilkka, 1992). Tablettikoneen yläpainin lasketaan muottiin ja odotetaan että saavutetaan haluttu puristusaine (Jain, 1999). Tämän jälkeen yläpainin pidetään vakio korkeudella niin, että puristeen tilavuus ei muutu. Yläpainimeen kohdistuvaa jännityksen vähenemistä mitataan. Mitä kauemmin puristeeseen kohdistetaan tämä vakioaine, sitä enemmän muotoutumista ja partikkelien välistä sitoutumista voidaan olettaa tapahtuvan.

Augsburger ja David (1977) tutkivat tunnettujen apuaineiden jännityksen relaksaatiota. He analysoivat tuloksia käyttämällä yksinkertaista Maxwellin mallia, jossa elastisuutta kuvaava jousi on liitetty sarjaan viskoelastista käyttäytymistä kuvaavan männän kanssa. He käyttivät kokeessaan rotaatiotablettikoneita. Tutkimuksessa havaittiin maksimipuristusaineessa tapahtuvan jännitysrelaksaation olevan huomattavasti suurempaa mikrokiteisellä selluloosalla ja tärkkelyksellä kuin sokerilla ja dikalsiumfosfaatilla. Relaksaatiokokeiden tulosten avulla he määrittivät aineille relaksaationopeusvakion, joka kuvaa aineen viskoelastista käyttäytymistä. He totesivat tämän nopeusvakion korreloivan aiemmin havaittujen aineiden muodonmuutosmekanismien kanssa. Vuotta myöhemmin Rees ja Rue (1978) kuitenkin havaitsivat, ettei yksi Maxwellin elementti riitä selittämään aineen jännityksen relaksaatiota, vaan relaksaation tarkka kuvaaminen vaatisi useamman relaksaationopeusvakion. Yhtenä mahdollisena syynä tulosten eroavuuteen Rees ja Rue (1978) pitivät sitä, että he suorittivat kokeensa käyttämällä epäkeskotablettikoneita, kun taas Augsburger ja David (1977) tekivät kokeet rotaatiokoneella. Jännityksen relaksaatiomittaukset edellyttävät vakio tilavuutta. Tämä vaatimus toteutuu paremmin epäkeskokoneessa kuin rotaatiokoneessa. Myöhemmästä kirjallisuudesta löytyy tutkimuksia, joissa jännitysrelaksaatiokokeista saatua informaatiota käsitellään käyttämällä kolmen tai neljän eksponentin yhtälöä, jolloin ratkaisemalla matemaattisesti nämä eksponentiaaliset termit

saadaan kuvattua tietty osa relaksaatiokäyrästä (Ebba ym. 2001, Rehula ym. 2012). Yhtälössä kukin eksponentti termi kuvaa yhtä Maxwellin elementtiä. Kunkin termin eksponentissa on kyseiselle tapahtumalle ominainen relaksaatiovakio.

Rehula (2012) tutkimusryhmineen käytti kolmen eksponentin yhtälöä tutkiessaan suorapuristusapuaineiden jännitysrelaksaatiota. He määrittivät arvot kaikille yhtälön termeille, ja saivat näin tietoa jännityksen relaksaation aikana tapahtuvista aineen muodonmuutoksista. Ensimmäinen eksponentti kuvaa aineen välitöntä elastista muotoutumista. Kun painin saavuttaa vakiokorkeuden, jossa varsinainen jännityksen relaksaatio mitataan, puristuksen aikana jauhepartikkeleihin sitoutunut elastinen energia pyrkii palautumaan. Toinen prosessi kuvaa viivästynyttä elastista palautumista. Tällöin partikkelit yrittävät edelleen palautua alkuperäiseen muotoonsa, mutta eivät yhtä voimakkaasti kun ensimmäisessä vaiheessa. Kolmas eksponentti kuvaa aineen plastista valumista. Myös Ebba (2001) tutkimusryhmineen analysoi jännityksen relaksaatio kokeissa saamiaan tuloksiaan käyttämällä useamman eksponentin mallia.

### 3.3.2 Creep testi

Viskoelastisilla aineilla tapahtuva creep on ilmiö, jolla tarkoitetaan venymän suurenemista, kun jännitys pidetään vakiona. Creep on materiaalin hidasta, ajasta riippuvaa muototumista silloin, kun jännitys pidetään vakiona (Staniforth ja Patel, 1989). Creep testi tehdään rasittamalla jauhetta vakio jännityksellä ja mittaamalla jauheen muodonmuutosta. Testistä saadaan kuvaaja, josta nähdään aineen muodonmuutos ajan suhteen. Muodonmuutos lasketaan kaavalla

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0}, \quad (\text{Kaava 10})$$

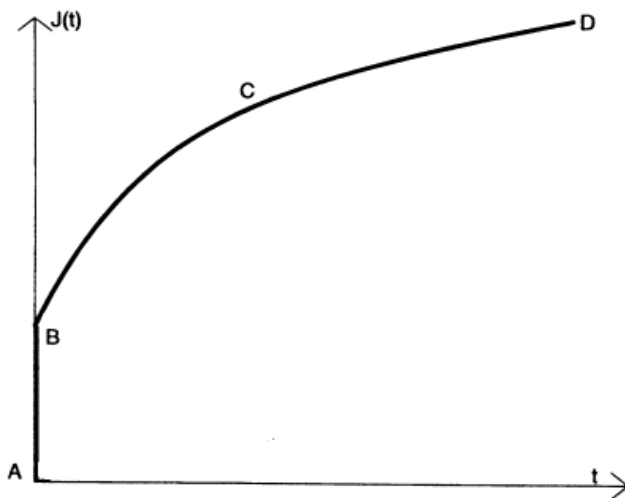
jossa jauhepatsaan paksuuden muutos jaetaan alkuperäisellä jauhepatsaan paksuudella. Muodonmuutokseksi saadaan siis yksikötön luku. Kirjallisuudessa yleisempi tapa esittää creep testin tulokset on ns. creep komplianssi kuvaaja. Creep komplianssi lasketaan jakamalla aiemmin esitetty muodonmuutos testissä käytetyllä paineella. Creep komplianssin yksikkö on 1/Pa. Kuvaajan avulla on mahdollista tutkia ja laskea

esimerkiksi aineiden muodonmuutosmekanismeja ja luokitella aineita niiden perusteella (Ilkka, 1992).

Tavallisesti creep testin kuvaajasta on erotettavissa kolme eri aluetta (kuva 7) (Staniforth ja Patel, 1989). Alue AB kuvaa aineen välitöntä elastista muotoutumista. Alueella BC tapahtuu ajasta riippuvaa elastista ja viskoelastista muotoutumista. Alue CD on lineaarinen ja kuvaa aineen pysyvää muotoutumista eli plastista muotoutumista ja plastista valumista. Kaikille kuvaajassa oleville alueille on mahdollista laskea oma creep komplianssi, jolloin kokonaiskomplianssi  $J$  on kaikkien näiden komplianssien summa. Kokonaiskomplianssi lasketaan kaavalla

$$J(t) = J_0(t) + J_R(t) + J_N(t) , \quad (\text{Kaava 11})$$

jossa  $J_0$  on välitön elastinen muotoutuminen (alue A-B),  $J_R$  kuvaa viskoelastista muotoutumista (alue B-C) ja  $J_N$  kuvaa plastista muotoutumista (Rossi ym. 1999).



Kuva 7. Tyypillinen creep komplianssi kuvaaja. (Muokattu kohteesta Rossi ym. 1999).

Staniforth ja Patel (1989) tutkivat suorapuristusapuaineiden ominaisuuksia creep komplianssi kuvaajan avulla ja määrittivät aineille niiden elastisuuden, plastisuuden sekä niiden viskoelastisen luonteen. Heidän tuloksensa korreloivat hyvin aiemmin kirjallisuudessa esitettyjen tulosten kanssa. Tämä perusteella voidaan olettaa creep kuvaajan olevan hyvä työkalu aineiden ominaisuuksien määrittämiseen ja vertailuun keskenään. Staniforth ja Patel (1989) laskivat myös elastisuuden ja plastisuuden suhteen.

Aiemmassa kirjallisuudessa on esitetty, että näin laskettu luku kertoisi materiaalin puristuvuudesta. Heidän saamansa suhdeluvut olivat kuitenkin ristiriidassa aineiden todellisen puristuskäyttäytymisen kanssa, ja tutkimuksissa tultiin siihen tulokseen, ettei plastisuuden ja elastisuuden välistä suhdelukua voida käyttää luotettavana mittana aineen puristuvuudelle.

### 3.4 Vetomurtolujuus

Tablettien murtolujuutta mitataan laitteella, joka määrittää tablettien halkaisijan suunnassa murtamiseen tarvittavan lujuuden (Davies, 2009). Murtolujuuden perusteella ei kuitenkaan voida vertailla eri tabletteja, sillä murtolujuus on riippuvainen mm. tabletin dimensioista. Murtolujuuden avulla voidaan kuitenkin laskea tableteille niiden vetomurtolujuus, joka kertoo materiaalin kovuudesta ja mahdollistaa tablettien vertailun keskenään. Vetomurtolujuus,  $\sigma_x$ , lasketaan kaavalla

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi Dh}, \quad (\text{Kaava 12})$$

jossa F on tabletin murtamiseen tarvittava voima, D on tabletin halkaisija ja h on tabletin paksuus (Fell ja Newton, 1968). Puristusvoiman lisääminen yleensä kasvattaa vetomurtolujuutta tiettyyn pisteeseen asti (Davies, 2009). Akande tutkimusryhmineen (1997) havaitsi parasetamolin ja mikrokiteisen selluloosan seoksesta valmistettujen tablettien vetomurtolujuuden kasvavan puristuspaineen kasvaessa. Myös esipuristus kasvatti näiden tablettien vetomurtolujuutta. Tämä selittyy sillä, että esipuristus pienentää jo jauheen huokoisuutta, jolloin pääpuristus kykenee pienentämään jauheen houkoisuutta edelleen. Tämä johtaa siihen, että pääpuristuksen aikana partikkelit tulevat entistä lähemmäs toisiaan, mikä mahdollistaa useampien sidosten syntymisen partikkelien välille. Puristuspaineen kasvaessa aineelle ominaisen rajan yli, ei vetomurtolujuus kuitenkaan enää kasva. Tämä johtuu siitä, että tabletin huokoisuuden lähestyessä nolaa, tiivistymiseen tarvittava voima kasvaa hyvin suureksi. Joillakin aineilla vetomurtolujuus alkaa jopa heikentyä puristusvoiman yhä kasvaessa (Davies, 2009). Tämä tapahtuu esimerkiksi aineille, joilla puristusvoiman lisääminen aiheuttaa laminoitumista tai kansimuodostusta. Myös kirjallisuudesta löytyy viitteitä siitä, että puristusvoiman



lisääminen tietyn arvon jälkeen ei enää kasvata tabletin vetomurtolujuutta (Adolfsson ja Nyström, 1996). Yleisenä sääntönä voidaan pitää sitä, että kestävä tabletin vetomurtolujuuden tulisi olla yli 2 MPa (Zhou, 2010). Tällöin tabletin pitäisi kestää esimerkiksi kuljetuksesta ja tabletin päällystyksestä aiheutuva rasitus.

Hiestand tutkimusryhmineen (1977) ehdotti, että laskemalla aineille BFP-luku (brittle fracture propensity), voitaisiin ennustaa aineen taipumus laminoitumiseen tai kansimuodostukseen puristusprosessin aikana. Myöhemmässä kirjallisuudessa on käytetty myös lyhennelmää BFI (brittle fracture index) (Zhou ja Qiu, 2010). Luku perustui olettamukseen, jonka mukaan tabletissa, jonka keskellä on pyöreä reikä, vetomurtolujuus olisi tasan 1/3 sellaisen tabletin vetomurtolujuudesta, jonka keskellä ei ole reikää. Tämä pätee tableteille, joissa jännityksen relaksaatioita ei tapahdu. Jos jännityksen relaksaatioita tapahtuu, ei vetomurtolujuuksissa pitäisi havaita suuria muutoksia. BFP-luku perustuu reiällisen ja reiättömän tabletin vetomurtolujuuksien vertailuun, ja lasketaan kaavalla

$$BFP = \frac{1}{2} \left( \frac{\sigma_T}{\sigma_{TO}} - 1 \right), \quad (\text{Kaava 13})$$

jossa  $\sigma_T$  on vetomurtolujuus ilman reikää tabletin keskellä ja  $\sigma_{TO}$  on vetomurtolujuus tabletilla, jossa on reikä. Yhtälön perusteella siis aineet, joille saadaan kyseisellä kaavalla suuri luku, ovat taipuvaisia laminoitumaan tabletoinnissa. Myöhemmin Hiestand (1986) ehdotti, että aineille joiden BFP on yli 0,8, laminoitumista voidaan pitää suurena ongelmana. Myöhemmissä tutkimuksissa on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia käytettäessä BFP arvoja aineiden ominaisuuksien määrittämisessä (Podczec ja Newton, 2003). Niinpä BFP arvoa ei voida pitää luotettavana tutkittaessa ja vertailtaessa aineiden mekaanisia ominaisuuksia.

Liukuaineen lisäämisen tiedetään vaikuttavan tablettien vetomurtolujuuteen heikentävästi. Vaikutuksen suuruus riippuu aineen pääasiallisesta muotoutumismekanismista. Almaya ja Aburub (2008) tutkivat partikkelikoon ja liukuaineen lisäämisen vaikutusta eri mekanismeilla muotoutuviin täyteainemassoihin. Tutkimuksessa he havaitsivat, että liukuaineen lisääminen vaikutti tablettien vetolujuuteen heikentävästi eniten pääasiassa plastisesti muotoutuvalla materiaalilla, ja vähiten pääasiassa fragmentoitumalla muotoutuvalla materiaalilla. Tämä voidaan selittää

sillä, että materiaalin fragmentoitua syntyy uusia, puhtaita pintoja, joissa ei ole liukuainetta. Nämä pinnat voivat muodostaa sidoksia. Plastisessa muotoutumisessa tätä ei tapahdu, joten liukuaineen sitoutuminen partikkelien pinnalle heikentää partikkelien välistä sitoutumista. Toinen mahdollinen syy vetomurtolujuuden heikkenemiselle lisättäessä magnesiumstearaattia on suurempi jännityksen relaksaatio verrattuna jauheeseen johon magnesiumstearaattia ei ole lisätty (Zuurman ym, 1999). Zuurman tutkimusryhmineen (1999) havaitsi, että vaikka paineen alla tableteilla oli sama huokoisuus, oli tabletti johon oli lisätty magnesiumstearaattia kuitenkin huokoisempi puristuksen loputtua. Tästä voidaan päätellä huokoisuuden lisääntyvän vasta puristuksen loputtua, jolloin suurempi huokoisuus johtuu suuremmasta elastisen energian purkautumisesta.

#### 4. VISKOELASTISET MALLIT JA PURISTUKSEEN LIITTYVÄT YHTÄLÖT

##### 4.1 Heckelin yhtälö

Yksi yleisimpiä puristusta kuvaavia yhtälöitä on Heckelin (1961) yhtälö. Heckelin yhtälö (kaava 14) kuvaa kompaktoidavan jauheen tiheyden ja puristuspaineen välistä suhdetta (Sinko, 2011). Yhtälö perustuu oletukseen, että puristusprosessi on ensimmäisen kertaluvun kinetiikkaa noudattava kemiallinen prosessi (Duberg ja Nyström, 1986). Yhtälö on alun perin kehitetty metallijauheille yhtälön, joiden muotoutuminen tapahtuu pääasiassa plastisesti (Heckel, 1961 a).

$$\frac{dD}{dP} = K \times (1 - D) , \quad (\text{Kaava 14})$$

jossa  $D$  on jauhepatsaan suhteellinen tiheys paineen ollessa  $P$  (Paronen ja Ilkka, 1995).  $K$  on yhtälön avulla piirretyn kuvaajan kulmakerron (Sinko, 2011). Integroidussa muodossa Heckelin yhtälö on:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \times P + A \quad (\text{Kaava 15})$$

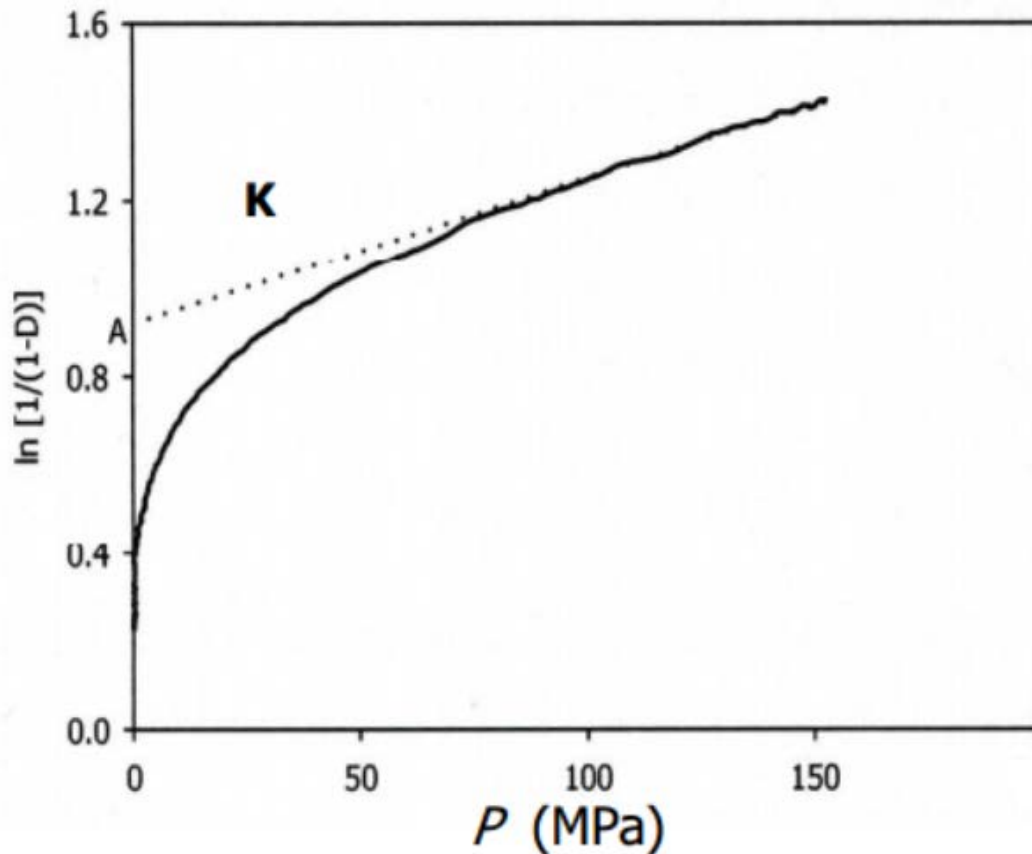
$K$ :n arvo lasketaan Heckelin kuvaajan lineaariselta alueelta ja se on tämän lineaarisen alueen kulmakerron (Heckel, 1961 b).  $K$ :n arvo on aineelle ominainen vakio, joka kertoo

myös aineen plastisuudesta: mitä suurempi on lineaarisen osan kulmakertoimen arvo, sitä plastisempi aine. Vakio A on lineaarisen alueen suoran jatkeen y-akselin leikkauspisteen. A:n arvo on myös se puristusaste, joka saavutetaan muotin täyttymisessä tapahtuvan uudelleen järjestäytymisen seurauksena. Kuvaajan lineaariselta alueelta on mahdollista määrittää aineen muotoutumisen kynnyispaine,  $P_y$  (Klevan, 2011). Kynnyispaineella tarkoitetaan alinta painetta jolla materiaaliin alkaa tulla palautumattomia muutoksia, eli aine fragmentoituu tai muotoutuu plastisesti. Kynnyispaine on kulmakertoimen K käänteisarvo:

$$\frac{1}{K} = P_y \quad (\text{Kaava 16})$$

Koska kulmakerroin K on plastisilla aineilla yleensä suurempi kuin fragmentoituvilla aineilla, voidaan tästä päätellä, että plastisilla aineilla kynnyispaine on pienempi verrattuna fragmentoituviin aineisiin.

Datan keräämiselle Heckelin analyysiä varten on käytössä kaksi eri menetelmää: out-of-die ja in-die menetelmä (Heckel, 1961 a). Out-of-die – menetelmässä data kerätään puristuksen loputtua, kun tabletti on poistettu tablettimuotista. In-die -menetelmässä data kerätään puristuksen aikana tabletin ollessa muotissa. Tablet in ollessa vielä muotissa tablettiin kohdistuu painetta joka aiheuttaa elastista muotoutumista. Elastinen muotoutuminen vaikuttaa tabletin tiheyteen. Tämä vaikuttaa Heckelin analyysillä saatuihin arvoihin käytettäessä in-die – menetelmää. Jotta Heckelin analyysillä saadaan eri aineille vertailukelpoisia arvoja, tulisi prosessi vakioida niin, että esimerkiksi tabletin dimensiot, painimen koko ja puristusnopeus ovat kaikille aineille samat (Duberg ja Nyström, 1985). Myös painimen ja muiden metalliosien elastinen muotoutuminen puristuksen aikana tulee ottaa huomioon.



Kuva 8. Heckelin kuvaaja.

Kuvassa 8 on esitetty tyypillinen Heckelin yhtälön avulla saatu kuvaaja. Kuvaajan ensimmäisen alueen kaartuminen kuvastaa partikkelien tiivistymistä ja uudelleen järjestäytymistä. Tällä alueella tapahtuu myös fragmentoitumista (Klevan, 2011). Aineet, joilla ensimmäinen alue on täysin lineaarinen, eivät fragmentoidu ollenkaan tällä alueella (Duberg ja Nyström, 1986). Linearisella alueella oletetaan tapahtuvan partikkeleiden pysyvä muodonmuutos: joko plastinen tai fragmentoituva.

Aineen pääasiallinen muotoutumismekanismi vaikuttaa aineesta tehdyn Heckelin kuvaajan muotoon (Ilkka ja Paronen, 1993). Ilkka ja Paronen (1993) tutkivat eri mekanismeilla muotoutuvien aineiden Heckelin kuvaajia. Tutkimuksessa käytettiin puhtaita aineita ja niiden binäärisiä seoksia. Plastisesti muotoutuvat aineet noudattavat Heckelin teoriaa niillä puristusaineilla, joilla partikkelien muodonmuutos on hallitseva tiivistymisprosessi. Sen sijaan fragmentoituvat aineet, joilla tiivistyminen johtuu pääosin partikkelien hajoamisesta ja uudelleenjärjestäytymisestä, eivät noudata Heckelin teoriaa

yhtä hyvin verrattuna plastisiin aineisiin. Tutkittaessa binäärisiä seoksia sijoittuivat seoksista tehdyn Heckelin käyrät puhtaiden seoskomponenttien käyrien väliin (Paronen ja Ilkka, 1993). Puhtaiden aineiden ja binääristen seosten käyttäytymiselle ei kuitenkaan löydetty mitään yksinkertaista mallia, vaan toinen seoksen komponenteista vaikutti tiivistymiseen huomattavasti enemmän.

Heckelin yhtälöön on raportoitu liittyvän myös ongelmia. Useissa artikkeleissa on julkaistu aineille kynnyspaineiden arvoja (Roberts ja Rowe, 1987, Duberg ja Nyström, 1985). Eri tutkijoiden Heckelin analyysia käyttämällä saadut kynnyspaineet eroavat kuitenkin merkittävästi toisistaan, ja esimerkiksi parasetamolin kohdalla raportoidut paineet vaihtelevat 79 MPa:sta 124 MPa:n (Sonnegaard, 1999). Sonnegaar (1999) osoitti tutkimuksessaan, että Heckelin yhtälön avulla lasketut arvot ovat herkkiä pienillekin muutoksille ja virheille. Esimerkiksi erot jauheiden todellisen tiheyden määrittämisessä ja laskennallisissa arvoissa aiheuttivat merkittäviä eroja Heckelin analyysilla saatuihin arvoihin. Tämän tutkimuksen valossa Heckelin analyysilla saatuja tuloksia ei voida pitää toistettavina eikä täten täysin luotettavina.

#### 4.2 Kawakitan yhtälö

Heckelin yhtälön ohella toinen yleisesti käytetty jauheiden puristamista kuvaava yhtälö on Kawakitan yhtälö (Kawakita ja Ludde, 1970). Linearisessa muodossa yhtälö on

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}, \quad (\text{Kaava 17})$$

jossa P on jauheeseen kohdistettu paine, C on tiivistymisaste, a on vakio joka määritetään yhtälöstä saadun kuvaajan lineaariselta osalta. Äärettömän kovilla paineilla puristettaessa a ja C saavat saman arvon (Kaava 18).

$$C_{\infty} = \frac{V_0 - V_{\infty}}{V_0} = a \quad (\text{Kaava 18})$$

Vakion a arvo kuvaa jauheen suhteellisen tilavuuden muutosta puristuksen aikana. Yhtälössä esiintyvä b on myös vakio, ja sen käänteisarvo kuvaa sitä painetta, jossa tiivistymisaste on saavuttanut puolet sen maksimiarvosta. Kun piirretään kuvaaja jossa esitetään  $\frac{P}{C}$  puristuspuheen funktiona, pitäisi kuvaajasta tulla suora, jolta vakiot a ja b on mahdollista määrittää.

Vakioiden  $a$  ja  $b$  merkitys on edelleen kiistanalainen. Nordström tutkimusryhmineen (2009) tutki alkuperäisen partikkelikoon vaikutusta Kawakitan yhtälön vakioihin  $a$  ja  $b$  (Nordström ym. 2009). He totesivat  $a$ :n ja  $b^{-1}$  :n arvojen vaihtelevan sen mukaan, kuinka suuri merkitys partikkelien uudelleen järjestäytymisellä on aineen puristuksessa. Jauheilla joiden puristuvuuteen uudelleenjärjestäytymisellä oli suurempi vaikutus, vakion  $a$  arvot olivat suurempia ja vastaavasti vakion  $b^{-1}$  arvot pienempiä. Tutkimuksessa ehdotettiin myös, että vakioiden  $a$  ja  $b$  yhteistermillä voitaisiin kuvata ja ennustaa partikkelien uudelleenjärjestäytymisen osuutta jauheiden puristumisprofiiliin.

#### 4.3 Cooper-Eatonin yhtälö

Edellä esitellyn kahden yhtälön lisäksi puristus tapahtumaa voidaan kuvata myös Cooper-Eatonin yhtälöllä, jossa oletetaan, että jauheen puristuminen tapahtuu kahdessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa jauheessa oleva ilman täyttämä tyhjä tila täyttyy jauhepartikkeleilla uudelleenjärjestäytymisen kautta. Toisessa vaiheessa tiivistyminen jatkuu elastisella- ja plastisella muotoutumisella, ja/tai fragmentoitumalla. Cooper-Eatonin yhtälö on muotoa

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = a_1 \times e^{\frac{-k_1}{P}} + a_2 \times e^{\frac{-k_2}{P}} \quad (\text{Kaava 19})$$

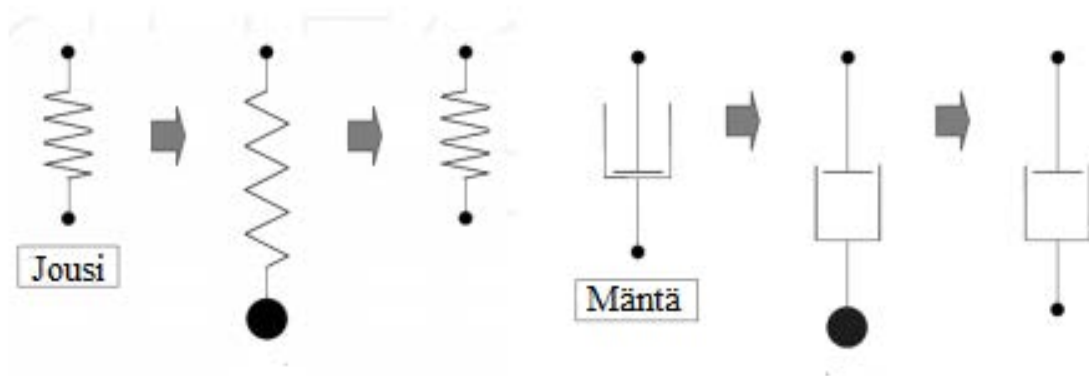
Yhtälössä  $V_0$  on jauheen tilavuus nolla paineessa,  $V$  on jauheen tilavuus käytetyssä paineessa  $P$  ja  $V_\infty$  on jauheen tilavuus nolla huokoisuudessa. Yhtälön toisella puolella olevat  $a_1$  ja  $a_2$  ovat vakioita, jotka kuvaavat suurinta mahdollista tiivistymisastetta joka vaiheissa 1 ja 2 on mahdollista saavuttaa. Arvot  $k_1$  ja  $k_2$  kuvaavat paineita, joissa vaiheet 1 ja 2 todennäköisemmin tapahtuvat. Eksponentin jakajassa oleva  $P$  kuvaa käytettyä painetta.

Kyseinen yhtälö on alun perin kehitetty kuvaamaan kovia materiaaleja, kuten metallijauheita. Tämän vuoksi yhtälö kuvaa myös farmaseuttisista jauheista parhaiten kovia jauheita, kuten laktoosia. Pehmeiden materiaalien kohdalla Cooper-Eatonin yhtälöllä ei saada luotettavia tuloksia, mikä johtuu todennäköisesti siitä, että pehmeillä jauheilla aiemmin kuvatut yhtälön oletamat kaksi puristumisen vaihetta tapahtuvat usein rinnakkain. Suurin osa farmaseuttisista jauheista on pehmeitä, joten kyseisen

yhtälön ei voida olettaa kuvaavan laajasti farmaseuttisten jauheiden puristumista. Vain koville aineille kuten laktoosille, voidaan saada kyseistä yhtälöä käyttämällä tyydyttäviä tuloksia.

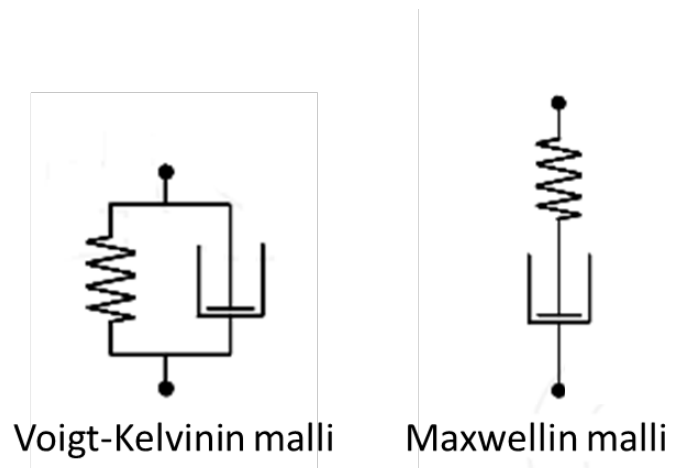
#### 4.3 Maxwellin ja Voigt-Kelvinin malli

Aineen viskoelastisuutta kuvataan usein jousi-mäntä – malleilla (Kuva 9). Kun jouseen kohdistetaan voima, jousi venyy. Kun voima poistetaan, jousi palautuu takaisin alkuperäiseen muotoonsa. Tämä kuvaa elastista muotoutumista. Kun mäntään liitetään voima, mäntä aukeaa. Kun mäntään kohdistunut rasitus poistetaan, mäntä ei palaudu, vaan jää auki. Tämä kuvaa viskoosia käyttäytymistä.



Kuva 9. (Muokattu kohteesta Murata, 2012)

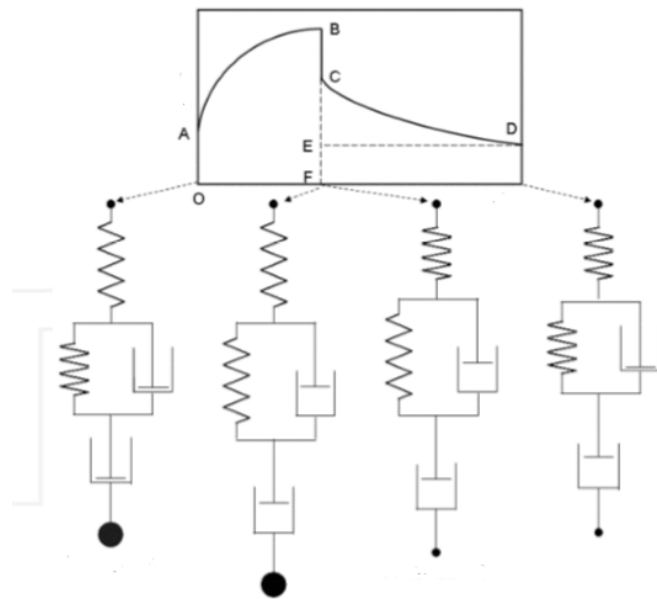
Viskoelastisesti käyttäytyvää materiaalia voidaan kuvata edellä mainittuihin jousi ja mäntämalleihin perustuvilla Maxwellin ja Voigt-Kelvinin malleilla (Kuva 10). Systeemiä, jossa jousi ja mäntä on kytketty rinnan, kutsutaan Voigt-Kelvinin -malliksi (Murata, 2012). Voigt-Kelvinin malli ennustaa venymän ekponeniaalista käyttäytymistä, kun voima pidetään vakiona (Zhou, 2010). Tämä malli kuvaa viskoelastisilla materiaaleilla tapahtuvaa virumista (Murata, 2012). Systeemiä, jossa jousi ja mäntä on kytketty sarjaan, kutsutaan Maxwellin malliksi tai Maxwellin elementiksi (Murata, 2012). Tämä malli olettaa venymän suurenevan lineaarisesti voiman ollessa vakio (Zhou, 2010). Tällä mallilla voidaan kuvata aineille puristuksen aikana tapahtuvaa jännityksen relaxoitumista.



Kuva 10. Voigt-Kelvinin ja Maxwellin mallit.

Edellä esitetyt mallit ovat usein kuitenkin liian yksinkertaisia kuvaamaan aineen viskoelastista käyttäytymistä, ja usein käytetäänkin monimutkaisempia malleja, jossa näitä kahta elementtiä on kytketty keskenään sarjaan tai rinnan. Esimerkiksi creep-testin tuloksia voidaan analysoida useamman elementin mallilla, jossa perinteiseen Voigt-Kelvinin malliin jossa jousi ja mäntä on liitetty rinnan, on liitetty vielä Maxwellin elementti. Kuvassa 11 on kuvattuna creep testin analysointi Burgerin mallia käyttäen. Burgerin mallissa Voigt-Kelvinin mallin toiseen päähän on liitetty jousi, ja toiseen mäntä. Ensimmäistä vaihetta mallintava elementti kuvaa aineen välitöntä elastista muototutumista, kun siihen kohdistetaan voima. Tällöin ylin jousi venyy. Toista vaihetta mallintava elementti kuvaa ajasta riippuvaa muotoutumista, jolloin myös alempi jousi ja siihen rinnan liitetty mäntä aukeaa. Kolmannessa vaiheessa ylin jousi palautuu takaisin. Tämä kuvaa aineen välitöntä elastista palautumista rasituksen poistuessa. Neljännessä vaiheessa osa muodonmuutoksista palautuu ajan kanssa, ja osa muodonmuutoksista jää pysyviksi.





Kuva 11. Creep-testin analysointi Burgerin mallilla. (Kuva muokattu kohteesta Murata, 2012).

Staniforth ja Patel (1989) analysoivat aineiden käyttäytymistä käyttämällä mallia, jossa Maxwellin mallin jousen ja männän väliin on asetettu kolme Voigt-Kelvinin mallia. Rasituksen lisääminen systeemiin aiheuttaa mäntien aukeamisen ja jousien venymisen. Kun rasitus poistetaan, palautuu jousten alkuperäinen muoto. Myös jousen kanssa rinnan kytketty mäntä palaa alkuperäiseen muotoonsa. Sarjaan kytketty mäntä jää kuitenkin auki. Rasituksen lisäämisen seurauksena systeemissä tapahtuu palautumattomia muutoksia, eli virumista. Myös Augsburger ja David (1977) käyttivät Maxwellin mallia analysoidessaan suorapuristusapuaineiden jännitysrelaksaatiota. Heidän mallinsa oli kuitenkin yksinkertainen yhden elementin Maxwellin malli, ja vuotta myöhemmin Rees ja Rue (1978) kuitenkin totesivat omassa tutkimuksessa, että Augsburgerin ja Davidin käyttämä malli oli liian yksinkertainen selittämään materiaalien jännitysrelaksaatiotesteissä saatuja tuloksia.

## 5. TYÖN TAVOITE

Tämä tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko jauheiden muodonmuutosmekanismeja mahdollista selvittää puristamalla jauheita laitteella, jossa puristusvoima ja – nopeus

perustuvat kappaleen putoamiseen gravitaation vaikutuksesta. Kun punnuksen annettiin vapaasti pudota painimen päälle, saavutettiin huomattavasti suurempi puristusnopeus verrattuna teollisuudessa käytettäviin epäkesko- ja rotaatiotablettikoneisiin. Koska tässä tutkimuksessa käytettävää erittäin nopeaa puristusta on aiemmin käytetty vain metallien tutkimisessa, yhtenä tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, miten näin nopea puristus vaikuttaa aineiden ominaisuuksiin. Tässä työssä myös käytettiin puristinta jossa ei ole moottoria. Tällöin joten painimen ja punnuksen liikkeeseen vaikuttaa pääasiassa puristettavan jauheen ominaisuudet. Aiemmissa kirjallisuudesta löytyvissä tutkimuksissa käytetyt tablettikoneet toimivat moottorilla, joka pakottaa painimen liikkumaan tiettyä liikerataa ennalta määrättyssä syklistä. Koska moottori määrää painimen liikkeen, on mahdollista että osa jauheen ominaisuuksista, kuten jauheen epätasaisesta valumisesta aiheutuva epätasainen puristuminen, jää puristuskäyristä huomaamatta.

Valtaosa tästä tutkimuksesta on laitteen kehittämisvaihetta. Kehitysvaiheen tavoitteena oli karsia ne virheet, jotka vaikuttavat merkittävästi laitteella saatuihin tuloksiin. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko kyseisellä laitteella mahdollisuutta saada tuloksia, joiden avulla on mahdollista tehdä päätelmiä aineiden mekaanisista ominaisuuksista. Näitä tuloksia pyrittiin myös vertaamaan tablettikoneilla tai puristussimulaattoreilla tehtyihin tutkimuksiin. Tässä tutkimuksessa saaduilla tuloksilla pyrittiin ensisijaisesti selvittämään onko laitteella mahdollista saada tuloksia, jotka ovat linjassa aiemman kirjallisuuden kanssa. Kehittämisvaiheessa haluttiin myös selvittää laitteen virhelähteet, jotta tulevaisuudessa näitä virheitä pystyttäisiin minimoimaan ja hallitsemaan mahdollisimman hyvin.

## 6. MATERIAALIT JA MENETELMÄT

### 6.1 Materiaalit

Tutkimuksessa käytettiin kuutta yleisesti tabletoinnissa käytettävää apuainetta: maissitärkkelystä (National starch & Chemical limited, Manchester), kahta eri partikkelikoon omaavaa mikrokiteistä selluloosaa (Avicel PH 101 ja Avicel PH200, FMC International, Cork, Irlanti), kahta eri partikkelikoon omaavaa laktoosimonohydraattia (Pharmatose 80M ja Pharmatose 200M, DMV-Fonterra excipients) ja dikalsiumfosfaattia

(Emcompress anhydrous, Mendell). Muotin penslaamiseen käytettiin 5 % (w/w) magnesiumstearaatti liuosta, jossa magnesiumstearaatti oli liuotettu asetoniin.

Taulukko 1.

Aine	Keskimääräinen partikkelikoko ( $\mu\text{m}$ )	Todellinen tiheys ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Pääasiallinen muotoutumismekanismi
Avicel PH101	50	1.512-1.668	Plastinen
Avicel PH200	180	1.512-1.668	Plastinen
Pharmatose 200M	40	1.545	Fragmentoituva
Pharmatose 80 M	180	1.545	Fragmentoituva
Dikalsiumfosfaatti	136	2.929	Fragmentoituva
Maissitärkkelys	13	1.478	Plastinen

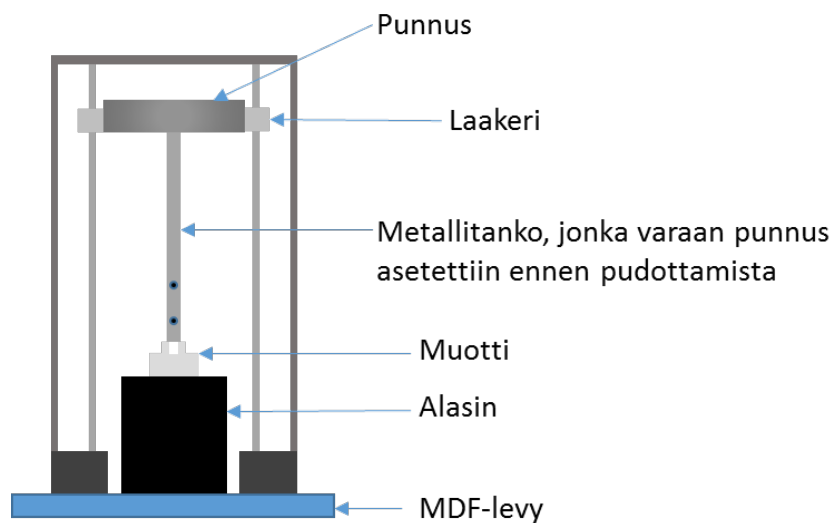
Aiemman tutkimustiedon valossa mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä pääasiallinen muotoutumismekanismi on plastinen muotoutuminen (Augsburger ja David, 1977, Duberg ja Nyström, 1982, Li ym, 2013). Laktoosin ja dikalsiumfosfaatin on puolestaan osoitettu muotoutuvan pääasiallisesti fragmentoitumalla (Roberts ja Rowe, 1985, Li ym, 2013). Vaikka aineille on useissa tutkimuksissa määritetty pääasiallinen muotoutumismekanismi, farmaseuttiset jauheet muotoutuvat puristuksessa todellisuudessa useammalla kuin yhdellä mekanismilla. Esimerkiksi laktoosin on joissain tutkimuksessa havaittu muotoutuvan myös plastisesti (Li ym, 2013). Myös puristusparametrit, kuten puristusnopeus, vaikuttavat aineen muotoutumismekanismiin. Tähän tutkimukseen pyrittiin valitsemaan aiempien tutkimusten perusteella eri muotoutumismekanismilla muotoutuvia aineita, koska näin voidaan tarkastella, onko tässä tutkimuksessa käytetyllä menetelmällä saadut tulokset linjassa aiempien tutkimusten kanssa.

## 6.2 Menetelmät

### 6.2.1 Laitteen kuvaus

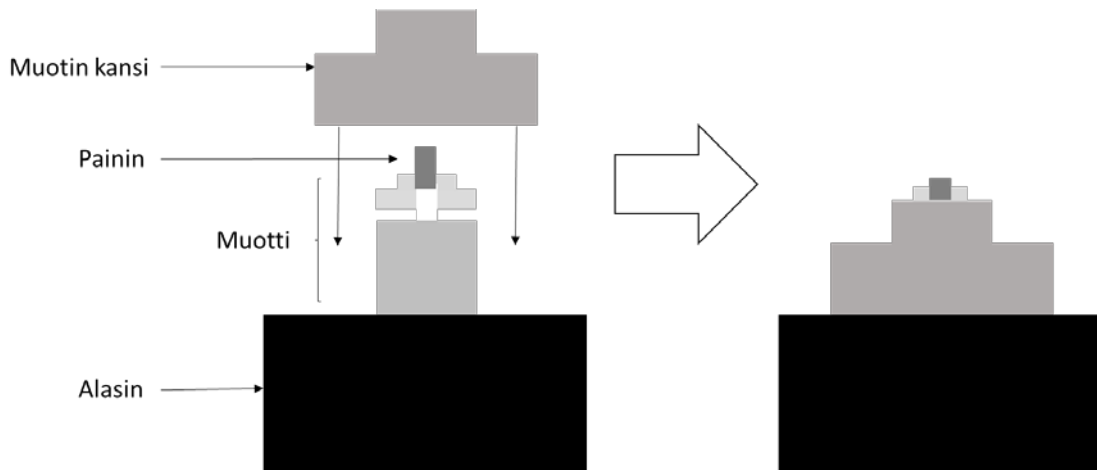
Tutkimus tehtiin laitteella, jossa jauheen puristus tapahtui pudottamalla 7,017 kilon punnus tablettimuotin päälle. Laitteessa ei ole moottoria, joten puristus tapahtuu ainoastaan paineella, joka aiheutuu putoavan metallikappaleen törmätessä painimeen. Punnus oli kiinnitetty kahteen metallitankoon laakereiden avulla. Näin punnus putosi joka kerta samaan kohtaan ja pudotuksesta saatiin toistettava.

Laitteen pohjana oli puulevy, johon oli pultattu kiinni 50 kg painava lasin. Muotti kiinnitettiin alasimeen. Punnus oli kiinnitetty kahden metallitangon väliin kuulalaakereilla. Punnus nostettiin ilmaan alasimeen ruuvatun metallitangon varaan.

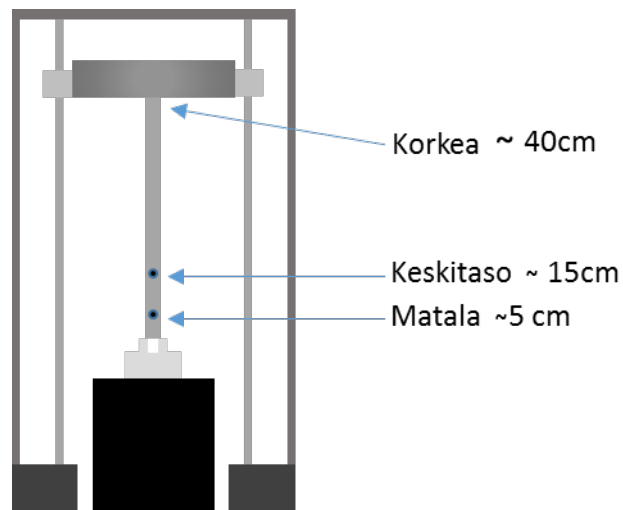


Kuva 12. Kaaviokuva työssä käytetystä laitteesta.

Varsinainen muotti ruuvattiin muotin kannen avulla alasimeen (Kuva 13). Muotti koostui kahdesta osasta, jotka asetettiin päällekkäin kannen sisään. Kiinnittämällä muotti näin alasimeen, saatiin muotista mahdollisimman tiivis ja välttyttiin sen liikkumiselta puristuksen aikana. Varsinaiset muottiosat oli myös suunniteltu noin 1 mm pidemmiksi kuin muotin kansi, jotta muotti jännittyisi mahdollisimman tiiviisti alasinta vasten.

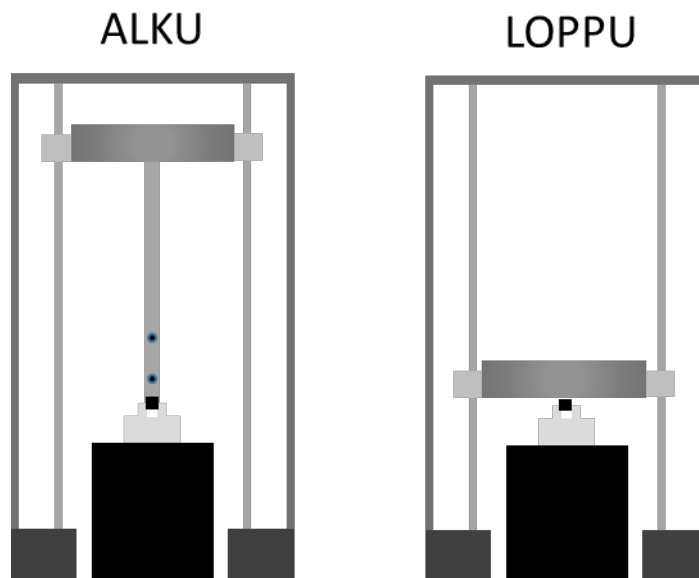


Kuva 13. Muotin eri osat ja niiden sijoittuminen laitteessa.



Kuva 14. Eri pudotuskorkeudet

Metallintankoon, jonka varaan punnus nostettiin ennen pudotusta, oli kiinnitettyinä kaksi ruuvia, joiden avulla mahdollistettiin kolme pudotuskorkeutta (Kuva 14). Tässä työssä päädyttiin käyttämään ainoastaan matalinta pudotuskorkeutta, jotta punnuksen nopeus ja täten puristava voima kasva niin suureksi että osa jauheen ominaisuuksista jää sen takia. Varsinainen pudotus tehtiin vetämällä tanko pois punnuksen alta, jolloin punnus pääsi putoamaan vapaasti painimen päälle (Kuva 15).



Kuva 15. Punnuksen paikka puristuksen alussa ja lopussa.

#### 6.2.2 Mittaussysteemin kuvaus

Tässä työssä mittaukset tehtiin käyttämällä laseretäisyys-mittaria (Keyence LK-H087). Työssä käytettiin kahta identtistä mittaria. Mittarit oli kytketty dataloggeriin, joka keräisi mittausdatan. Täältä data siirrettiin tietokoneelle, jonka avulla pystyttiin tarkastelemaan mittauksia. Käytetyissä antureissa oli yhdeksän mahdollista mittausnopeutta, 1 kHz - 392 kHz, joten antureilla saadaan parhaimmillaan lähes 400 000 mittausta sekunnissa.

Etuna tässä työssä käytetyllä mittaustavalla on se, että kyseessä on primäärinen mittaus, jossa mitataan ainoastaan kappaleen paikkaa ajan funktiona. Usein tablettikoneisiin instrumentoitavat mitta-anturit mittaavat sekundäärisiä suureita. Esimerkiksi voiman mittaamiseen käytetty venymävastusliuska perustuu tablettikoneen osien kokoon painumiseen, eikä suoraan voiman mittaukseen. Venymävastusliuskat myös kalibroidaan staattisesti, vaikka todellinen puristus tapahtuu hyvin nopeasti. Kaikki tämän työn tuloksissa esitetyt parametrit on laskettu käyttämällä ainoastaan matka-antureilla saatua tietoa punnuksen etäisyydestä. Tässä työssä kaikissa mittauksissa matka-antureiden nollakohdaksi on asetettu se piste, jossa painin on kiinni muotin pohjassa. Nollaus on tehty ennen jokaista mittausta.

### 6.2.3 Dynaaminen puristus

Dynaamisessa puristuksessa punnuksen annettiin pudota vapaasti painimen päälle vakiokorkeudelta. Ennen jauheiden puristamista, tehtiin ns. nollapuristus tyhjällä laitteella. Tällä pyrittiin arvioimaan mahdollisia kitkatekijöitä ja puristuksessa tapahtuvan energiahäviön suuruutta. Ennen nollapuristusta tablettimuotti penslattiin 5 % (w/w) magnesiumstearaattiliuoksella mahdollisen muotin seinämäkitkan minimoimiseksi. Nollapuristuksessa mitattiin punnuksen paikkaa ajan funktiona ja mittaamisessa käytettiin kahta matka-anturia. Mittalaitteet asetettiin punnuksen vastakkaisille puolille. Mittaus nopeus oli 20 kHz ja mittaustuloksia kerättiin kahden sekunnin ajan, jolloin saatiin yhteensä 40 000 mittausta. Ennen puristuksia matka-anturit asetettiin näyttämään nollassa silloin, kun painin oli kiinni muotin pohjassa.

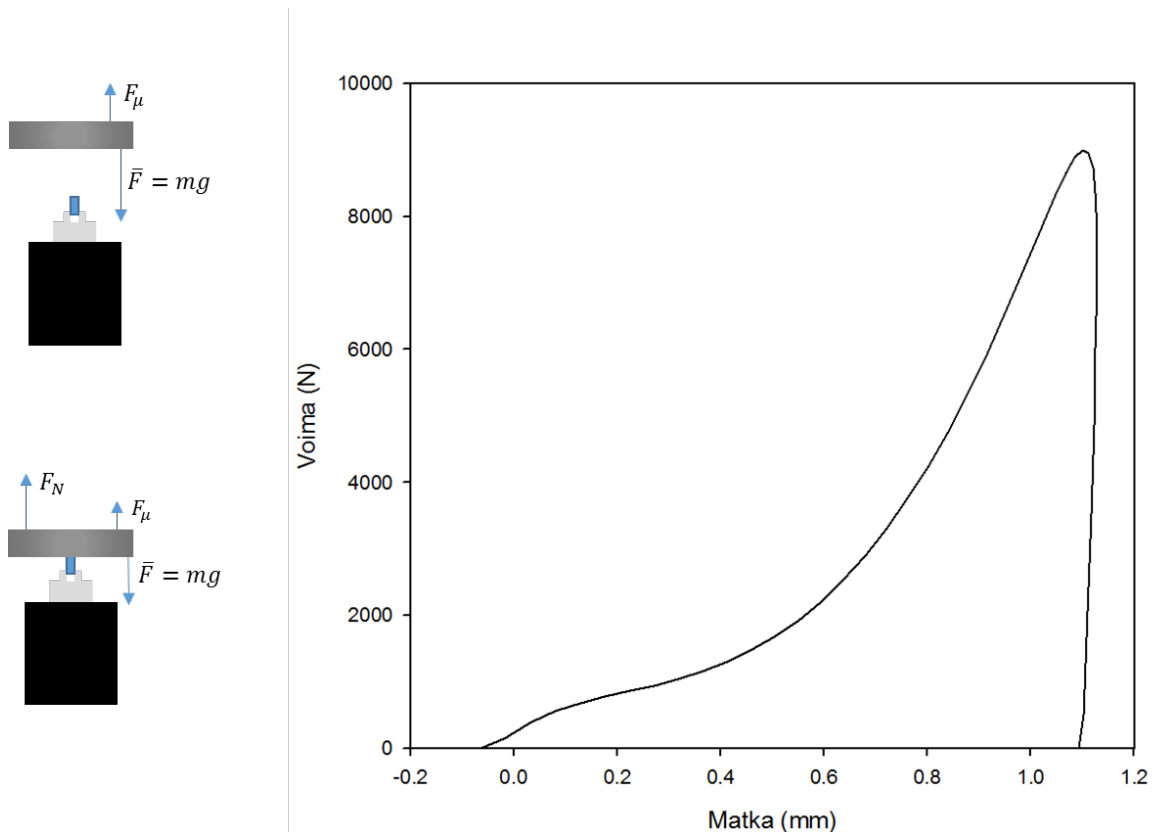
Tutkittavat jauheet punnittiin yksitellen analyysivaa`alla vahakortin päälle. Koe tehtiin vakiomassalla (200 mg). Tämän jälkeen tutkittava jauhe kaadettiin käsin muottiin ja painin asetettiin paikalleen jauhepatsaan päälle. Ennen jauheen asettamista muottiin, matka-anturit nollattiin edellisessä kappaleessa kuvatulla tavalla. Ennen jauheen lisäämistä muotti myös penslattiin 5 % (m/m) magnesiumstearaattiliuoksella. Dynaamisessa mittauksessa käytettiin 8 millimetriä halkaisijaltaan olevaa pyöreää ja tasapintaista muottia ja paininta. Jauheen muottiin kaatamisen jälkeen jauheelle tehtiin noin 30 sekunnin mittainen esipuristus samalla punnuksella, jolla varsinainen puristus tehtiin. Esipuristuksen tarkoituksena oli jauheen pinnan tasoittaminen ja mahdollisen ylimääräisen ilman poistamiseksi jauhepatsaasta. Puristus tapahtui antamalla punnuksen pudota vapaasti vakioidulta korkeudelta painimen päälle. Punnuksen paikkaa ajan funktiona mitattiin. Näissä puristuksissa käytettiin samoja mittausparametreja kuin aiemmin kuvatussa nollapuristuksessa. Jokaisesta tutkittavasta jauheesta puristettiin kolme tablettia. Kaikille kolmelle tabletille tehtiin kolme toistopuristusta, jossa samaa massaa puristettiin poistamatta sitä muotista puristusten välissä.

Dynaamisesta mittauksesta saatuja tuloksia analysoitiin piirtämällä mitattujen arvojen avulla kullekin puristukselle voima-matka -kuvaaja. Koska mittauksessa saatiin punnuksen paikkatieto kullakin ajanhetkellä, voitiin punnuksen nopeus laskea. Nopeuden avulla on mahdollisuus määrittää punnuksen kiihtyvyys, ja koska punnuksen massa on

tiedossa, voidaan kiihtyvyyden avulla määrittää punnukseen kohdistuvaa voimaa,  $F$ , Newtonin II lain mukaisesti.

$$F = m \times a \quad (\text{Kaava 20})$$

Ennen kuin punnus koskettaa paininta, vaikuttaa punnukseen voima  $F$ , joka on riippuvainen punnuksen massasta ja putoamiskiihtyvyydestä (Kuva 16). Tämä lisäksi punnukseen vaikuttaa kitkavoima,  $F_{\mu}$ . Kun punnus osuu painimeen, alkaa jauhe vastustaa kokoon painumista. Tällöin jauhe kohdistaa punnukseen tukivoiman,  $F_N$ , joka havaitaan punnuksen negatiivisena kiihtyvyytenä. Tämän kiihtyvyyden avulla saadaan kaavan 20 perusteella laskettua jauheen punnukseen kohdistama voima. Tämän voiman avulla voidaan piirtää aineelle voima-matka – kuvaaja (kuva 16). Tässä tutkimuksessa jauheen punnukseen kohdistama voima on laskettu Matlab-ohjelmistolla.



Kuva 16. Kaaviokuva punnukseen putoamis- ja painimeenosumishetkellä vaikuttavista voimista, sekä näiden voimien avulla piirretty voima-matka – kuvaaja.

Kun punnus lähtee putoamaan vaikuttaa siihen myös vastustavia voimia. Näitä ovat ilmapvastus ja kuulalaakereiden pyörimisestä aiheutuva vastus. Tässä tutkimuksessa



vastukset on huomioitu mittaamalla punnuksen todellinen putoamiskiihtyvyys. Punnuksen todelliseksi putoamiskiihtyvyydeksi saatiin  $9,47 \frac{m}{s^2}$ , joka poikkeaa kitkattomasta ( $9,81 \frac{m}{s^2}$ ) putoamiskiihtyvyydestä  $0,34 \frac{m}{s^2}$ . Tätä putoamiskiihtyvyyden alenemaa on käytetty tässä tutkimuksessa määrittämään punnuksen putoamista vastustavat kitkavoimat. Näiden voimien on tässä tutkimuksessa oletettu pysyvän samana koko puristustapahtuman ajan. Punnuksen kokema kitkavoima ei todellisuudessa ole täysin vakio, joten tämä aiheuttaa pienen virheen. Tämä ei kuitenkaan vaikuta puristustapahtuman tutkimiseen.

Voima-matka kuvaajan lisäksi puristustapahtumaa tutkittiin aika-matka kuvaajien avulla. Tablettien energiamääriä analysoitiin tarkastelemalla punnuksen ensimmäisen pompun potentiaalienergiaa. Potentiaalienergia määritettiin pompun lakipisteessä. Punnuksen potentiaalienergia määritettiin tyhjällä laitteella tehdystä puristuksesta, sekä kaikista puristuksista, joissa oli jauhetta mukana. Tyhjällä laitteella tehdyssä mittauksessa kaiken energian, joka ei siirry punnuksen potentiaalienergiaksi törmäyksen jälkeen voidaan olettaa menevän erilaisiin kitkatekijöihin ja alasimen liike-energiaksi. Tätä käytettiin hyödyksi määrittelemällä aineelle sitoutunutta kokonaisenergiaa ja palautuvaa elastista energiaa aika-matka – kuvaajan avulla.

#### 6.2.4 Staattinen puristus

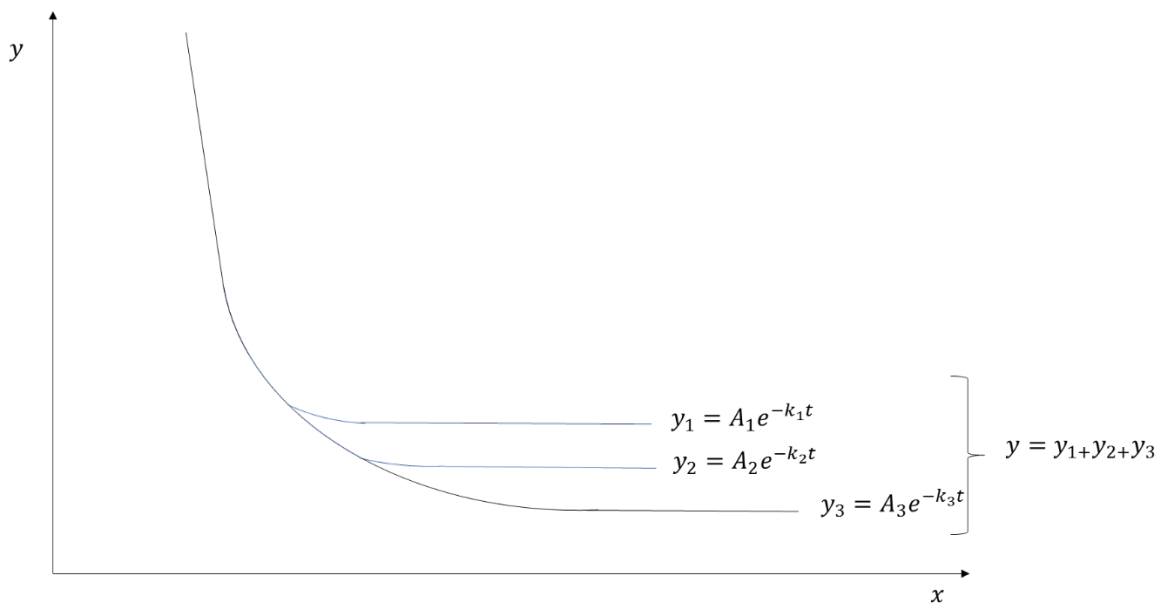
Staattisessa puristuksessa punnus laskettiin hitaasti painimen päälle. Tutkittavat jauheet punnittiin analyysivaa'alla vahakortin päälle ja jauhe kaadettiin käsin muottiin. Kokeet tehtiin käyttämällä vakiomassaa, joka oli 50 milligrammaa. Staattiset mittaukset tehtiin kaikille testiaineille. Jokaisesta aineesta tehtiin kolme tablettia. Ennen jauheen lisäämistä muottiin muotti penslattiin 5 % (m/m) magnesiumstearaattiliuoksella. Kokeessa käytettiin 4 millimetriä halkaisijaltaan olevaa pyöreää ja tasapintaista muottia ja paininta. Mittauksessa käytettiin kahta matka-anturia, ja ne asetettiin mittaamaan punnuksen vastakkaisilta puolilta. Ennen jauheen kaatamista muottiin laserit nollattiin niin, että nollakohtaksi asetettiin kohta jossa painin koskettaa muotin pohjaa. Matka-anturin mittaussyklinä käytettiin 5 millisekuntia, jolloin saatiin 200 mittauspistettä sekunnissa. Mittausta jatkettiin 3 minuutin ajan, jolloin pisteitä saatiin yhteensä 36 000. Varsinainen mittausta suoritettiin laskemalla punnus hitaasti painimen päälle ja mittaamalla punnuksen

paikkaa ajan funktiona. Punnuksen laskettiin painimen päälle vinssin avulla. Vinssin nopeutta säädeltiin ruuvinvääntimen avulla. Jotta punnus saatiin laskettua mahdollisimman tasaisesti painimen päälle, käytettiin lisäpainona kahta lyijytiltää, jotka asetettiin punnuksen kummallekin puolelle.

Staattisesta mittauksesta saatuja tuloksia käsiteltiin tekemällä tiivistymiskäyrään seitsemän parametrin ja kolmen eksponentin funktiosovitus Sigmaplot-ohjelmiston avulla. Mittausdatan avulla piirrettiin ensin nopeuskäyrä, jonka perusteella arvioitiin se ajanhetki, jolloin jauhe alkaa kannatella punnusta. Tämän katsottiin alkavan, kun punnuksen nopeus tasoittuu lähelle nollaa. Mittausdata muokattiin alkamaan tästä ajanhetkestä, ja datasta piirrettiin kuvaaja. Tähän kuvaajaan sovitettiin eksponenttifunktio. Funktio oli muotoa

$$F = y_0 + A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} + A_3 e^{-k_3 t}$$

Kaikki kolme termiä selittävät yhtä osaa käyrästä (Kuva 17). Eksponentin kerroin  $A_x$  kuvaa ajassa  $t$  tapahtuvaa muutoksen määrää, ja  $t$ :n kerroin  $k_x$  kuvaa muutoksen nopeutta. Mitä suuremman arvon  $k$  saa, sitä lyhempi aika muutokseen kuluu. Äärettömillä  $k$ :n arvoilla termit menevät nollaan, jolloin jäljelle jää  $y_0$ .  $y_0$  kuvaa sitä tiivistymisastetta, jonka aine voi maksimissaan saavuttaa, jos tiivistyminen jatkuisi äärettömästi. Tämän arvon avulla kaikille aineille laskettiin maksimi relaksaatio.

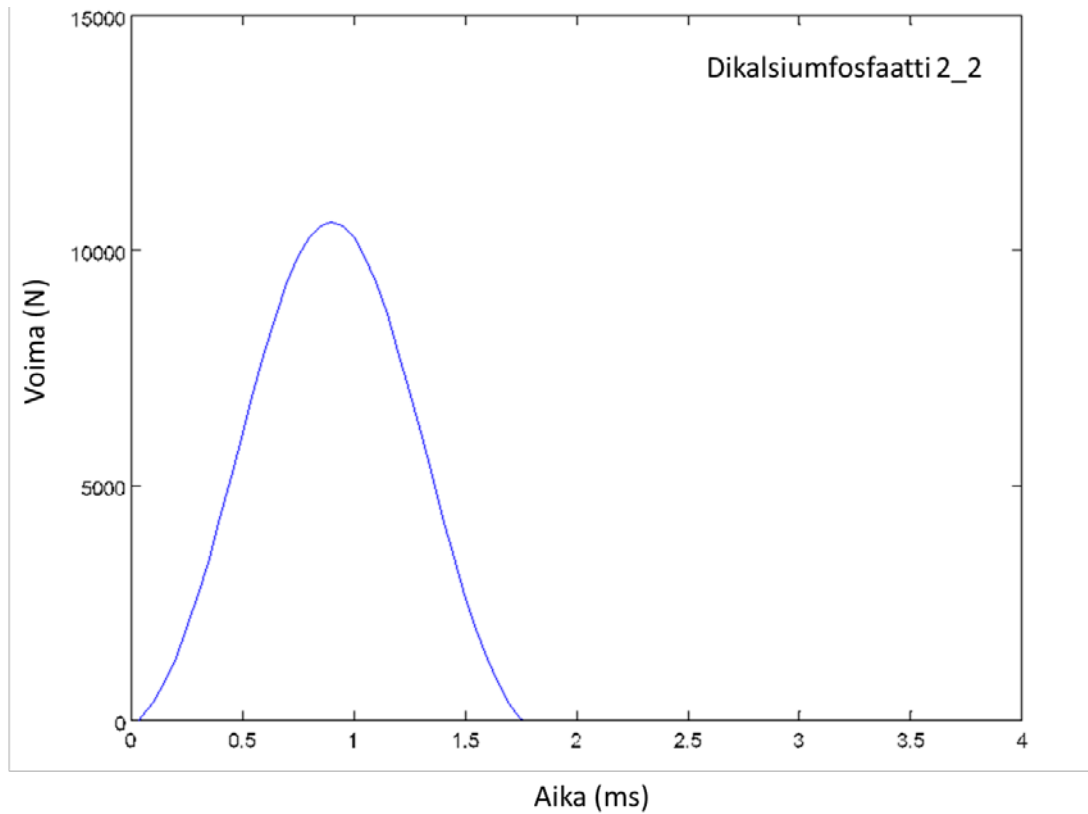


Kuva 17. Relaksaatiokäyrään sovitetut kolme termiä, jotka kaikki kuvaavat yhtä osaa käyrästä. Näiden termien summa kuvaa koko käyrää  $y$ .

Piste, jossa jauheen oletettiin alkavan kannatella punnusta, saatiin ekstrapoloimalla sovitetun funktion avulla pisteet jatkumaan ajanhetkeen nolla. Tämän jälkeen aluksi piirretystä nopeuskäyrästä katsottiin kohta, jossa punnusta on laskettu lineaarisesti tasaisella nopeudella. Tämän jälkeen alkuperäistä dataa leikattiin niin, että jäljelle jäi tämä osa. Tämän jälkeen siitä piirrettiin suora. Suoralle sovitettiin lineaarifunktio, joka myös ekstrapoloitiin niin, että saatiin suoran, ja aiemmin ekstrapoloitun käyrän leikkauspiste. Tätä pistettä pidettiin kohtana, jossa jauhe kannattelee punnusta ja jauheen relaksaation katsottiin alkaneen. Alkuperäisellä relaksaatiokäyrällä on myös pisteitä, jotka jäävät kahden tehdyn funktiosovituksen ulkopuolelle. Näitä pisteitä ei käytetä, koska niissä relaksaatiokuvaajaan vaikuttaa sekä manuaalinen punnuksen lasku, että jauheen kyky kannatella punnusta.

### 6.3 Menetelmän vertailu aiempiin kirjallisuudessa esitettyihin menetelmiin

Tässä tutkimuksessa käytettyä menetelmää ei ole aiemmin käytetty tutkittaessa farmaseuttisia jauheita. Taulukossa 2 on esitetty tämän tutkimuksen ja kahden yleisesti käytettyjen tablettikonetyyppien eroja. Kuten taulukosta huomataan, suurin eroavaisuus on puristusnopeudessa. Tässä tutkimuksessa on pystytty puristamaan jopa 10 kertaa suuremmalla nopeudella verrattuna epäkesko- ja rotaatiokoneiden puristusnopeuksiin. Tässä tutkimuksessa käytetyllä laitteella saavutettu puristusnopeus on määritetty voima-aika – kuvaajan avulla (Kuva 18).



Kuva 18. Dikalsiumfosfaatin toisen tabletin toisen puristuskerran voima-aika – kuvaaja.

Tässä tutkimuksessa myös toimintaperiaate eroaa muista, sillä laitteessa ei ole moottoria joka määrittää punnuksen liikeradan. Tässä tutkimuksessa punnuksen liikkeeseen vaikuttaa ainoastaan jauheen siihen kohdistama impulssi.

Taulukko 2. Tämä laitteen ja kahden yleisesti käytetyn tabletointi koneen erot.

	Tämä laite	Epäkeskotablettikone	Rotaatiotablettikone
Toimintaperiaate	Vain yläpainen liikkuu, ainoastaan jauhe ja sen aiheuttama impulssi vaikuttaa liikerataan	Vain yläpainen liikkuu, moottori pakottaa liikeradan	Sekä ylä- että alapainin liikkuu, moottori pakottaa liikeradan
Puristusnopeus	<2ms - 7 ms	n. 120-1000 ms	n. 30-100 ms
Maksimipuristusvoima	n. 25 kN	n. 30 kN	n. 50 kN
Instrumentointi	Laser etäisyys-mittari	Venymävastusliuska, induktiivinen matka-anturi	Venymävastusliuska, Induktiivinen matka-anturi
Esimerkkejä tutkimuksista, joissa käytetään kyseistä menetelmää	Tämä tutkimus	Antikainen ja Yliruusi, 2003 Rees ja Rue, 1978	Michaut ym, 2009 Augsburger ja David, 1977 Abdel-Hamid ja Betz, 2012

Verrattaessa tässä tutkimuksessa havaittuja ilmiöitä aiempiin tutkimuksiin, tulee ottaa huomioon että ainoastaan ensimmäisellä puristuskerralla havaittuja aineiden välisiä eroja voidaan verrata tässä tutkimuksessa esitettyihin aiemmasta kirjallisuudesta löytyviin arvoihin. Aiemmasta kirjallisuudesta löytyy toistopuristuksia ainoastaan metallien puristusta koskevista tutkimuksista. Toistopuristusten osalta on tässä tutkimuksessa pyritty pohtimaan sitä, näyttävätkö ne noudattelevan jotain kaavaa sen mukaan, mikä kuitenkin aineen pääasiallinen muotoutumismekanismi aiemman kirjallisuuden perusteella on.

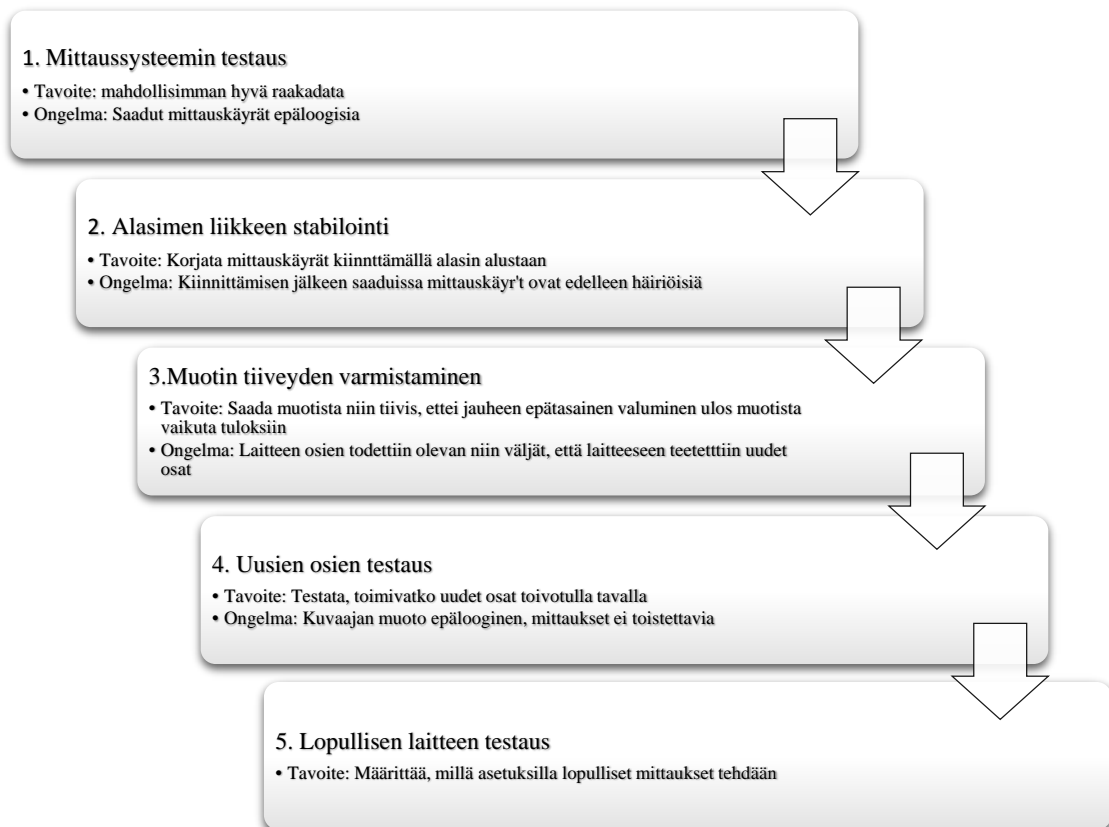
## 7. TULOSTEN TARKASTELU JA NIIDEN ANALYSOINTI

### 7.1 Systeemin kehittäminen vaihe vaiheelta

#### 7.1.1 Dynaamisen puristusmenetelmän kehittäminen

Koska laitetta, jolla tutkimus tehtiin, ei ole aikaisemmin käytetty, tutkimus aloitettiin tekemällä laitteelle esitestausta, jolla pyrittiin määrittämään laitteen mahdolliset virhelähteet ja tutkimuksen kannalta oleelliset mittaussparametrit. Myös laitteella saatavien mittaustulosten toistettavuus haluttiin varmistaa. Samalla laitetta kehitettiin

niin, että laitteella kyettäisiin jatkossa saamaan tuotekehityksen kannalta oleellista mittausdataa. Tässä kappaleessa on esitetty testauksen ja kehityksen aikana laitteessa havaitut ongelmat ja laitteelle tehdyt muutokset. Kuvassa 19 on esitetty kaavio, jossa näkyy pääpiirteittäin systeemin kehityksessä läpikäytyt vaiheet.



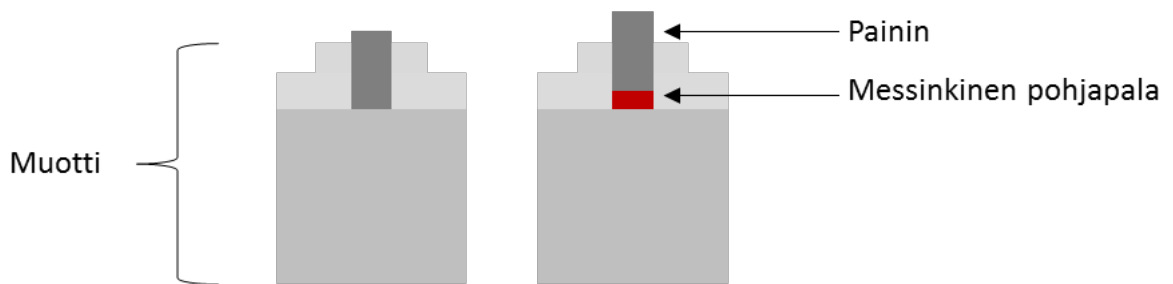
Kuva 19. Kaaviokuva laitteen kehityksen vaiheista.

#### 7.1.1.1 Mittaussysteemin testaus

Alussa mittauksen tavoitteena oli saada mahdollisimman hyvää raakadataa, josta pyrittiin piirtämään puristuskuvaajat ja analysoimaan jauheen käyttäytymistä. Laitteen kehitys aloitettiin testaamalla etäisyysmittaria. Mittaukset aloitettiin käyttämällä nopeutena 20 kHz ja mittausaikana kahta sekuntia, jolloin saatiin yhteensä 40 000 mittapistettä. Alussa aineena käytettiin mikrokiteistä selluloosaa. Ensimmäiset puristukset tehtiin

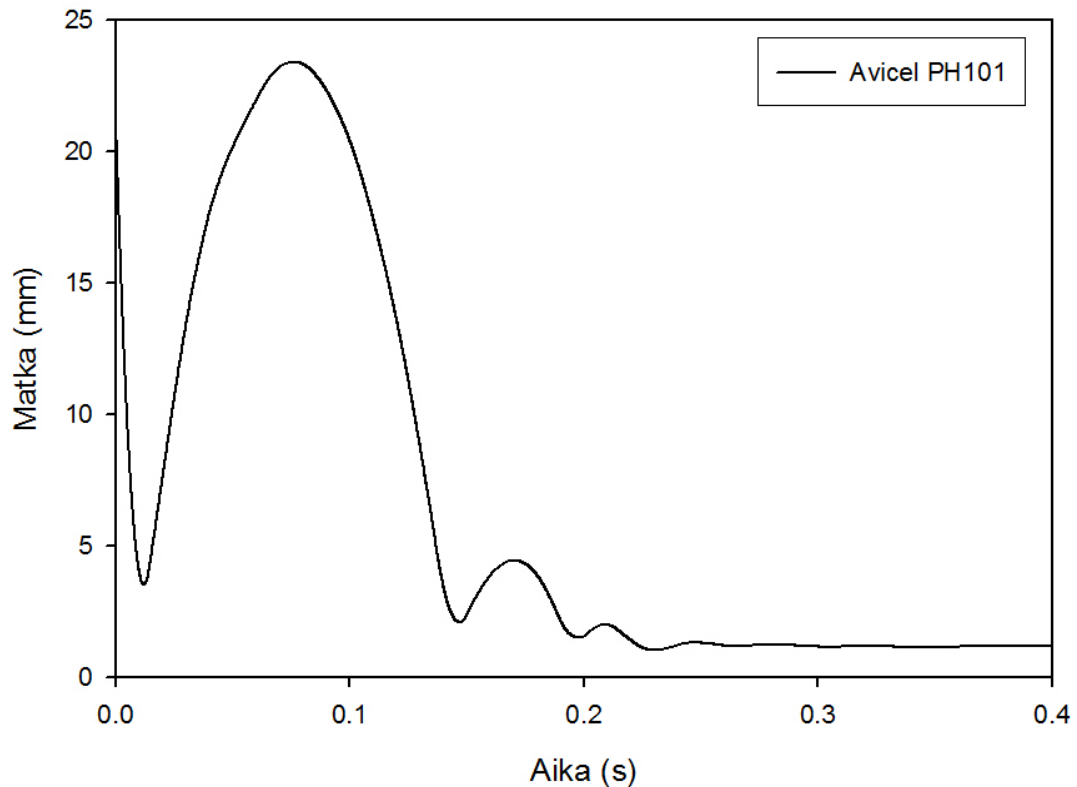
korkeimmalta tasolta ja niissä käytettiin halkaisijaltaan 13 millimetrin pyöreää ja tasareunaista muottia ja paininta. Muotin syvyyden takia punnittu massa pidettiin lähes vakiona, noin 800 milligrammassa. Pienemmällä massalla jauhe olisi tiivistynyt niin paljon, että punnus olisi painanut painimen muotin sisään jolloin punnuksen isku olisi kohdistunut muotin kanteen. Ennen varsinaista mittausta laserin nollakohtaksi asetettiin kohta, jossa painin ja muotin pohja ovat vastatakain.

Kun tabletti ensimmäisten puristusten jälkeen poistettiin muotista, havaittiin sen levinneen alareunasta. Sama ilmiö toistui seuraavissa puristuksissa. Tablettien leviämisen oletettiin johtuvan siitä, että jauhe pääsi valumaan ulos muotista puristuksen aikana. Tämän välttämiseksi muotin pohjalle tehtiin messinkinen pohjapala, joka korotti muotin pohjaa noin 1 senttimetrin (Kuva 20).



Kuva 20. Muottiin asennettu pohjapala.

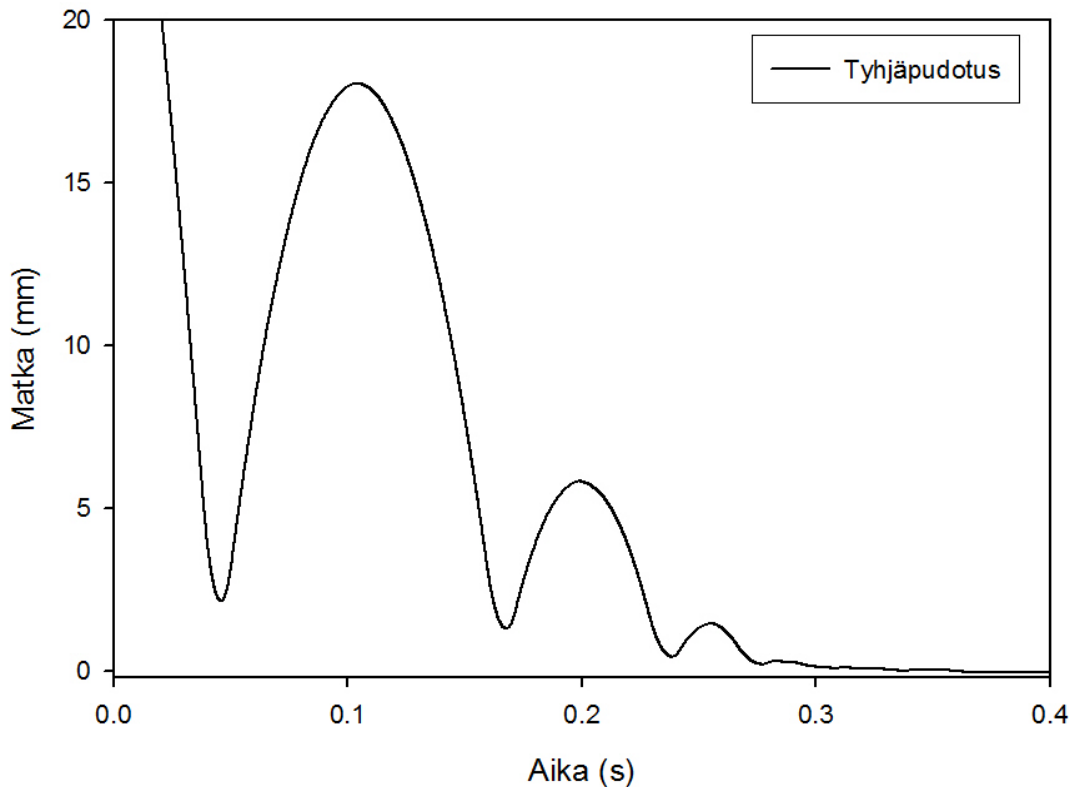
Ensimmäisissä mittauksissa havaittiin myös ensimmäisen käännöksen toistuvasti jäävän toista käännöstä korkeammalle puristuskäyrässä (Kuva 21). Puristettaessa jauhetta tapahtuu elastisia muodonmuutoksia, jotka palautuvat kun rasitus poistetaan. Koska putoavan kappaleen ensimmäinen isku painimeen on voimaltaan kovin verrattuna punnuksen myöhempään pomppimiseen painimen päällä, voitaisiin ensimmäisellä iskulla odottaa tapahtuvan eniten elastista kokoon puristumista. Tällöin myös elastisen palautumisen voitaisiin olettaa olevan ensimmäisen iskun jälkeen voimakkainta, ja välitön elastinen palautuminen havaittaisiin punnuksen jäämisenä korkeammalle tasolle sen osuessa uudestaan pompun jälkeen painimeen. Tämän teorian valossa alkuperäinen oletus oli, että käyrän muoto olisi juuri päinvastainen kuin mitä mittauksissa havaittiin.



Kuva 21. Avicel PH101:n puristuskäyrä.

Mahdollinen syy käyrän muotoon, oli että tehtäessä nopea puristus, muottiin jää ilmaa joka pompauttaa punnuksen ylös ennen kuin jauhe on kokonaan puristunut kasaan. Tällöin ilmiö ei välttämättä toistuisi seuraavissa pompuissa, sillä ne ovat nopeudeltaan hitaampia ja niissä on vähäisempi voima verrattuna ensimmäiseen. Tämän ilmiön ei kuitenkaan pitäisi näkyä puristettaessa ilman jauhetta. Tyhjäpuristuksesta piirretystä kuvaajasta kuitenkin nähdään, että se noudattelee samaa mallia kuin Avicel PH101:n puristus (kuva 22). Tämän perusteella ilmajousiteoriaa ei voida pitää hyvänä selityksenä havaitulle ilmiölle.



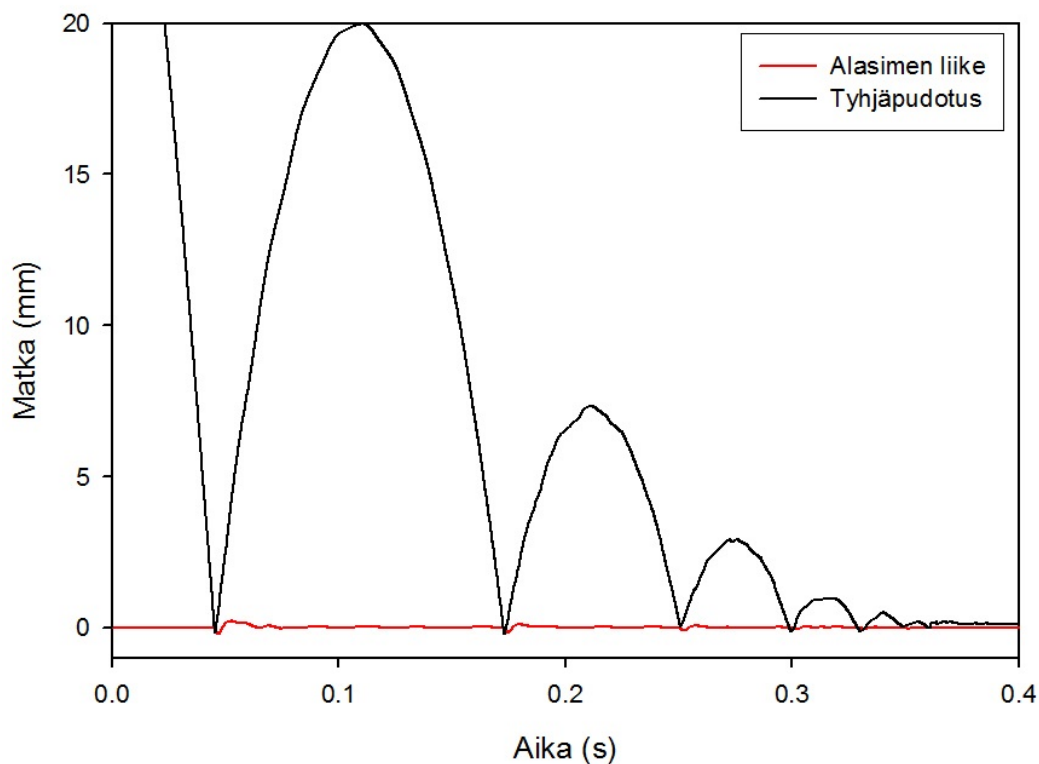


Kuva 22. Matka-aika – kuvaaja tyhjällä laitteella tehdystä puristuksesta.

Ilmajousen mahdollisuuden lisäksi mahdollisena selittävänä tekijänä pidettiin mittaussnopeutta. Koska ensimmäinen puristus tapahtui niin nopeasti, mitta-anturi ei mahdollisesti mitannut kaikkia punnuksen käännoispisteessä olevia pisteitä. Tällöin ensimmäinen käännoös pyörityi, sillä kuvaajassa ei näkynyt kaikkia todellisia pisteitä punnuksen paikasta. Tällöin punnus ei olisi todellisuudessa jäänyt ensimmäisellä kerralla seuraavia ylemmäs. Mittaukset toistettiin asettamalla laserin mittaussnopeus 100 kHz:n. Suurempaa nopeutta käytettäessä laserin mittaussalue kapeni, jolloin mittapisteitä ei saatu yhtä laajasti. Mittaussnopeuden lisääminen ei täysin poistanut myöskään alkuperäistä ongelmaa. Myöhemmin huomattiin, että dataloggerin ohjelmistossa oli päällä asetus, joka keskiarvoisti mitta-anturin saamat mittapisteet. Keskiarvoistus poistettiin, jonka jälkeen 20 kHz todettiin olevan riittävä mittaussnopeus tarvittavan raakadatan saamiseksi.

#### 7.1.1.2 Alasimen liikkeen stabilointi

Koska mittalaitteesta tai ilmajousiteoriasta ei löydetty selittävää tekijää kuvaajan muodolle, alettiin alasimen liikettä puristuksen aikana tutkia. Yhtenä mahdollisuutena pidettiin alasimen myötäämistä iskun voimasta. Alasimen liike oli tähänastisissa tehdyissä mittauksissa jätetty huomioimatta. Alasimen liikettä päätettiin mitata asettamalla toinen matka-anturi mittaamaan alasimen paikkaa, samalla kun toinen matka-anturi mittasi punnuksen liikettä. Mittaukset tehtiin tyhjällä laitteella ilman jauhetta. Jo silmämääräisellä tarkastelulla alasimen huomattiin liikkuneen aina puristuksen jälkeen. Liikettä tapahtui sekä eteenpäin että sivuttaissuunnassa. Koska muottia ei ollut kiinnitetty alasimen massakeskipisteeseen, aiheutti puristustapahtuma alasimeen epäsymmetrisen iskun. Tämä johti siihen, että alasin liikkui iskun voimasta. Koska alasimen liike oli niin suurta, että se voitiin havaita silmällä, pidettiin sitä todennäköisenä syynä aiemmassa kappaleessa kuvattuun puristuskäyrän muotoon.

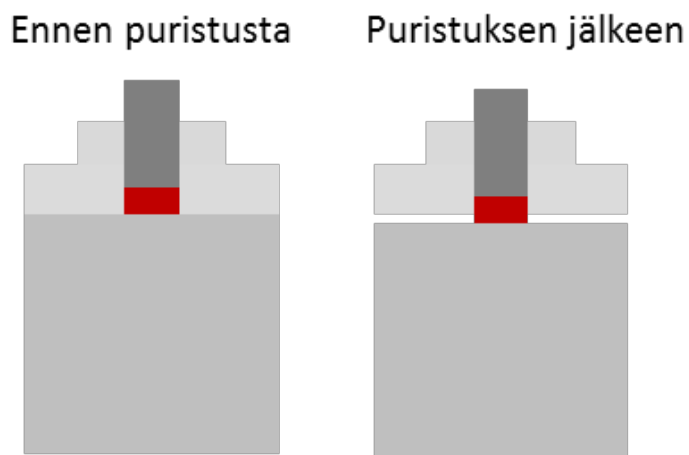


Kuva 23. Alasimen kiinnittämisen jälkeen tehty puristus, jossa on mitattu sekä punnuksen että alasimen paikkaa ajan funktiona.

Alasin päätettiin pultata kiinni alustaan. Alasin kiinnitettiin sellaiseen kohtaan, että puristuksessa painin osuisi mahdollisimman keskelle punnusta. Näin estettiin laitteen eri osien liikkuminen toistensa suhteen puristuksen aikana. Alasimen kiinnittämisen jälkeen tehtiin uudet mittaukset. Kuvasta 23 huomataan, että kuvaajan muoto korjaantui alasimen kiinnittämisen myötä.

### 7.1.1.3 Muotin tiiveyden varmistaminen

Mittausten jatkuessa alasimen kiinnittämisen jälkeen huomattiin, että aiemmin muottiin lisätty messinkinen pohjapala oli toistuvasti työntynyt ulos muotista puristuksen aikana (Kuva 19). Varsinainen muotti oli ruuvattu kannen avulla kiinni alasimeen. Muotti oli kooltaan hieman kantta pidempi, jotta ruuvattaessa kansi kiinni se jännittäisi muotin tiiviisti kiinni alasimeen eikä sinne jäisi varaa muotin liikkumiselle. Koska pohjapala kuitenkin pääsi toistuvasti liikkumaan puristuksen aikana, muotin tiiveyteen alettiin kiinnittää suurempaa huomiota. Täysin tiiviisti alasimessa kiinni olevassa muotissa, pohjapalan ei olisi pitänyt päästä valumaan ulos muotista.



Kuva 24. Kaaviokuva messinkisen pohjapalan ulostyöntymisestä puristuksen aikana.

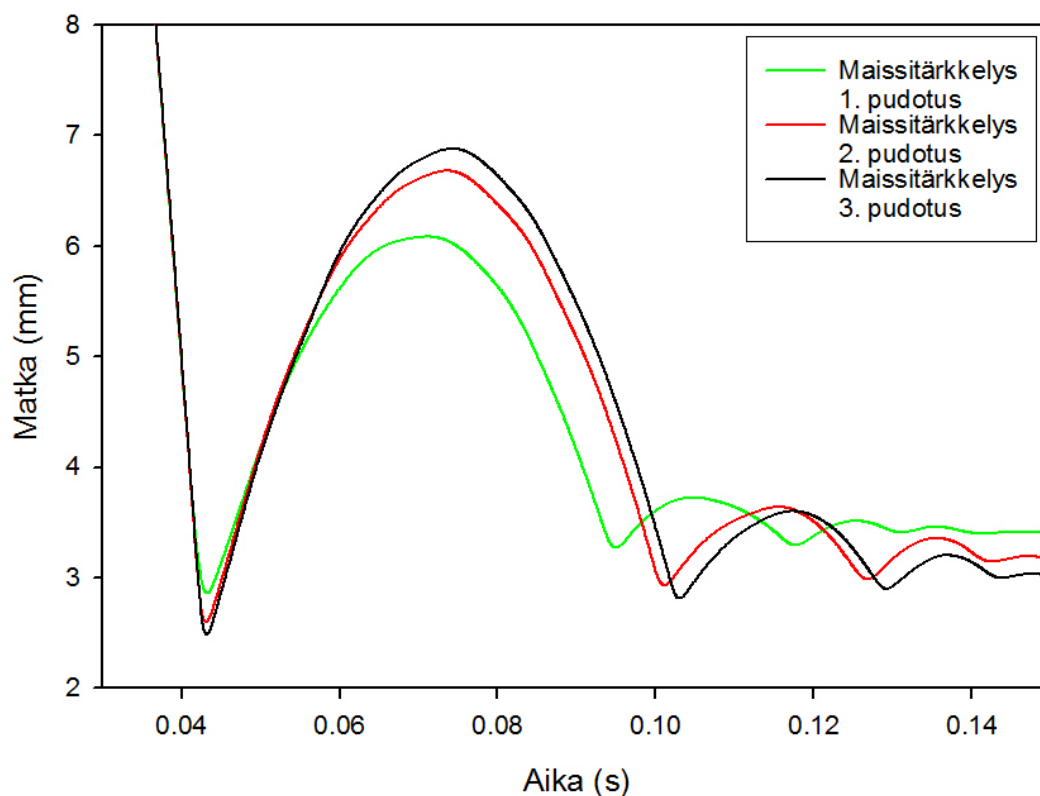
Muotin joustamista pidettiin niin suurena mahdollisena virhelähteenä mittauksissa, että laitteeseen teetettiin uudet muotit. Aiemmissä käyryissä oli myös huomattu nykäyksiä punnuksen ylös meno vaiheessa, hieman ennen huippua. Edellisessä kappaleessa kuvattu muotin ja painimen siirtyminen punnuksen suhteen alasimen liikkuessa aiheutti myös

punnukseen epäsymmetrisen iskun, jota pidettiin todennäköisenä syynä havaittuun punnuksen värähtelyyn. Kuvasta 23 kuitenkin nähdään, että alasimen kiinnittäminen alustaan ei poistanut tätä ongelmaa. Toisena mahdollisuutena pidettiin laakerien aiheuttamaa kitkaa. Punnuksen vauhti hidastuu sen lähentyessä pompun lakipistettä. Tällöin, jos laakereilla on suuri kitka, punnus alkaa värähdellä tämän kitkan vaikutuksesta. Laakerit päätettiin vaihtaa samalla kun uudet muotit teetettiin.

#### 7.1.1.4 Uusien osien testaus

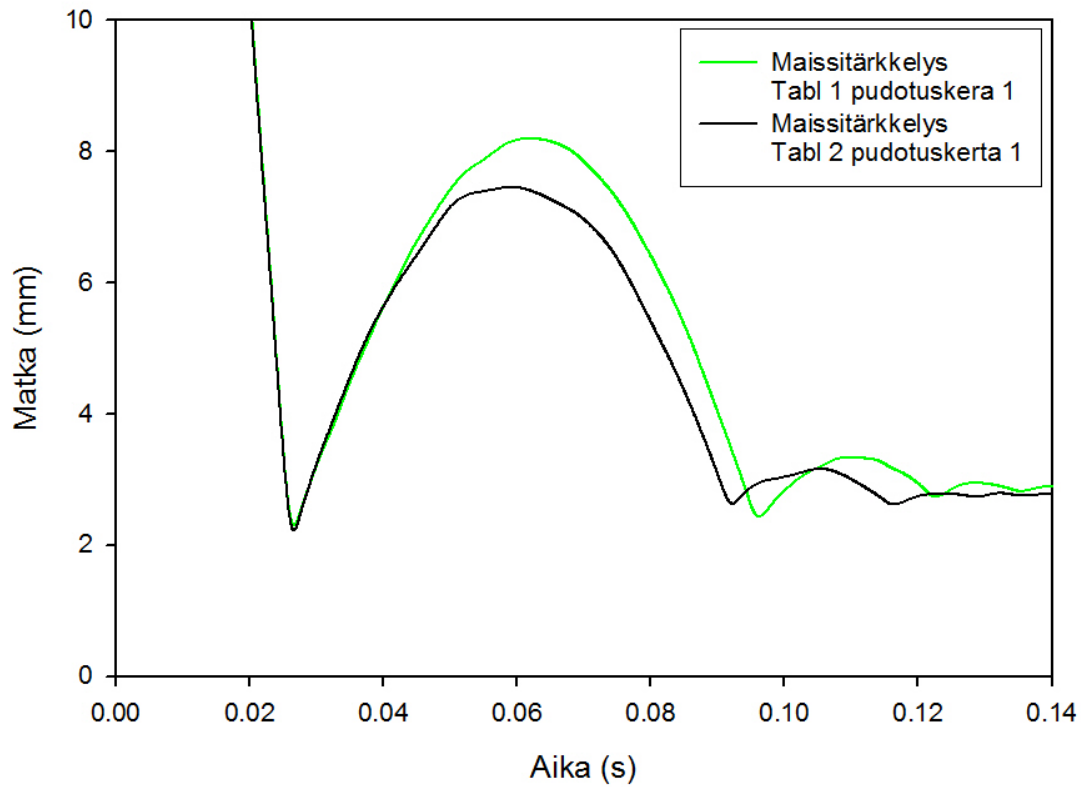
Laakerien vaihdon jälkeen dynaamiset mittaukset aloitettiin tekemällä kaksi tyhjäpudotusta sekä matalimmalta tasolta että keskitalolta. Nämä pudotukset tehtiin, jotta myöhempiä tuloksia voidaan verrata niihin. Jauheella tehtävät tutkimuksen aloitettiin puristamalla maissitärkkelystä niin, että punnus pudotettiin keskitalolta. Muotin koko oli 8 millimetriä. Puristettavan jauheen massa oli noin 200 milligrammaa. Samalla tabletille tehtiin kolme toistopuristusta. Koe kokonaisuudessaan tehtiin kahdelle tabletille. Näiden mittausten jälkeen tehtiin vielä mittaukset muuten samalla koejärjestelyllä, mutta pudottamalla paino matalimmalta tasolta. Ennen jauheen kaatamista muottiin matkaanturi nollattiin niin, että nollakohdaksi tuli kohta jossa painin osuu muotin pohjaan. Näin puristuskäyrästä saatiin suoraa informaatiota puristetun tabletin paksuudesta.

Maissitärkkelyksen puristuskuvaaja analysoitiin sekä yhdistämällä yhden tabletin kaikki kolme toistopuristusta samaan kuvaan että yhdistämällä kahdesta eri tabletista saatu yhden puristuksen informaatio samaan kuvaan. Kuvassa 25 on puristuskuvaajat saman tabletin kolmesta peräkkäisestä puristuksesta niin, että punnus on pudotettu keskitalolta. Kuvasta nähdään, että punnuksen hyppäys kasvaa joka pudotuksella. Voidaan olettaa että mitä useammin punnus pudotetaan saman tabletin päälle, sitä vähemmän törmäyksen energiasta menee myöhemmillä pudotuksilla enää plastiseen muotoutumiseen ja fragmentoitumiseen sekä sidosten muodostumiseen. Tämän olettamuksen perusteella saatu kuvaaja on looginen.

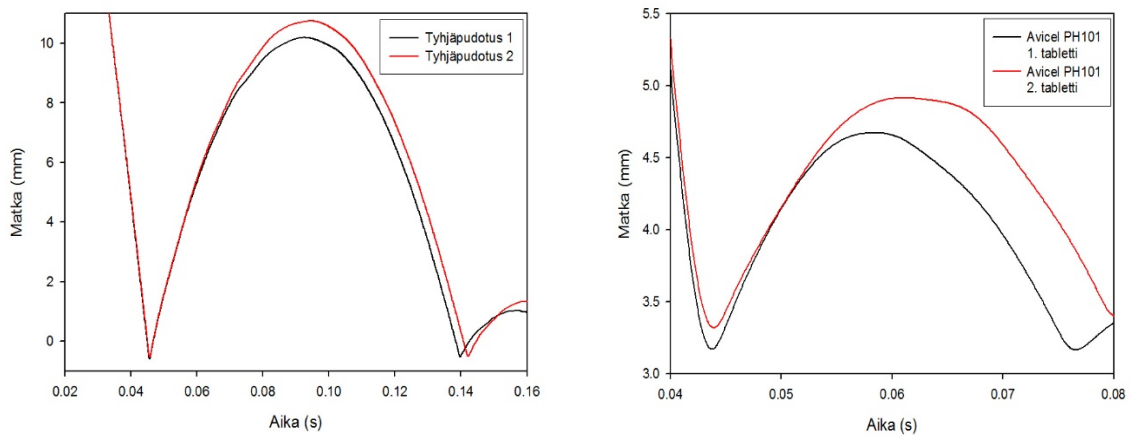


Kuva 25. Saman maissitärkkelystabletin kolmen toistopuristuksen kuvaajat.

Menetelmän toistettavuutta tutkittiin vertailemalla keskenään kahden eri tabletin kuvaajia. Tavoitteena oli, että samasta aineesta puritettujen kahden tabletin kuvaajat olisivat mahdollisimman yhtenevät. Kun samaan kuvaan piirrettiin kahden eri maissitärkkelystabletin ensimmäisestä puristuksesta saadut puristuskäyrät, poikkesivat käyrät melko merkittävästä toisistaan (Kuva 26). Vertailun vuoksi samanlainen kuva piirrettiin myös kahdesta samalta korkeudelta tehdystä tyhjäpudotuksesta, ja koe toistettiin myös käyttämällä mikrokiteistä selluloosaa. Myös näissä kuvaajissa havaitaan eroja kahden eri puristuskerran välillä (kuva 27).

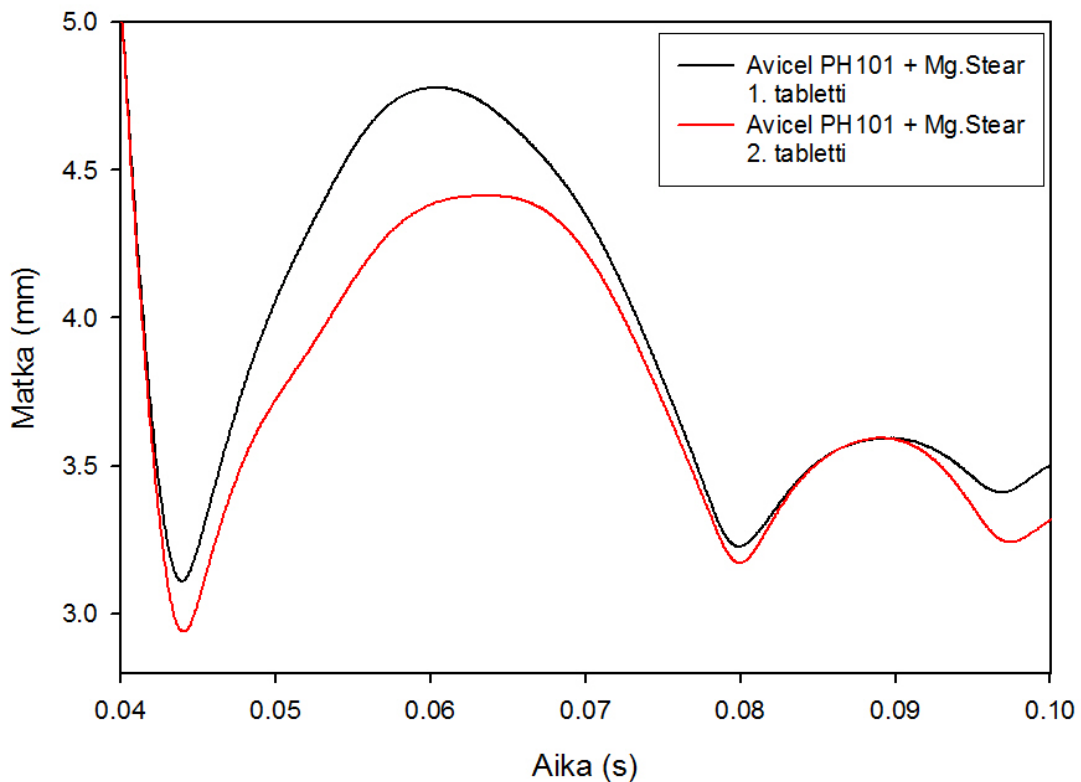


Kuva 26. Kahden eri maissitärkkelystabletin ensimmäisen puristuksen kuvaaja.



Kuva 27. Tyhjällä laitteella ja Avicel PH101:llä puristettujen kahden tabletin puristuskuvaajat.

Koska tähän asti puristukset tehtiin ilman muotin liukuainetta, päätettiin muotin seinämä kitkan vaikutusta puristuskuvajisiin tutkia. Mittaukset toistettiin mikrokiteisellä selluloosalla niin, että ennen jauheen kaatamista muottiin sekä muotti että painin penslattiin 5 % (m/m) magnesiumstearaattiliuoksella. Punnus pudotettiin matalimmalta tasolta, jolloin punnuksen nopeus on mahdollisimman alhainen ja kitkavoimat tulevat mahdollisimman hyvin esille. Samaa tablettia puristettiin kolme kertaa ja puristukset tehtiin kahdelle tabletille. Saaduissa puristuskuvajissa toistui sama ongelma (Kuva 28). Käyrät, jotka on piirretty puristuksista joissa käytettiin magnesiumstearaattia, näyttäisivät poikkeavan toisistaan jopa enemmän. Kuvajissa havaittiin kuitenkin yhdenmukaisuutta sen suhteen, että sen tabletin, jonka kuvaajassa oli suurempi hyppy ensimmäisen puristuksen jälkeen, kuvaajissa oli suuremmat hyppyt myös muiden puristusten jälkeen verrattuna verrokki tablettiin. Myös tämä havainto tukee sitä että muotin seinämäkitka ei ole varsinainen ongelma, sillä olisi hyvin epätodennäköistä että kitka vaikuttaisi järjestelmällisesti enemmän saman tabletin puristukseen.



Kuva 28. Avicel PH101:n matka-aika – kuvaaja puristuksesta, jossa on käytetty muotin liukuainetta.

Poistettaessa tabletteja muotista havaittiin että tabletit olivat poikkeuksetta levinneet alareunastaan (Kuva 29). Aiemmin oli myös havaittu, että kiinnitettäessä muottia alasimeen jäi muotin kannen toinen reuna noin millimetrin verran toistuvasti toista reunaan ylemmäs. Tätä pidettiin merkityksettömänä, sillä varsinainen muotti oli tehty yhden millimetrin verran kantta pidemmäksi jolloin ruuvattaessa kansi kiinni alasimeen varsinainen muotti jännittyisi kannen sisään alasinta vasten niin, ettei se pääse liikkumaan aksiaalisesti punnuksen osuessa painimeen. Tällöin ruuvattaessa kansi, jonka sisällä muotti on, kiinni alasimeen, jää kansi yhdestä reunasta väistämättä ylemmäs. Tablettien leviämislle ei kuitenkaan löydetty muuta syytä, kuin se että muotin osat pääsevät edelleen liikkumaan kannen sisällä jolloin jauhetta pääsee valumaan ulos varsinaisesta muotista. Muotista ulos valuvan jauheen määrä ei ole ennakoitavissa. Jauheen valuminen ulos muotista ensimmäisen puristuksen aikana vaikuttaa myös puristeen käyttäytymiseen muilla puristuksilla ja näin saadut mittaustulokset ovat epäluotettavia. Muotin tarkemman tarkastelun myötä todettiin, että valmistuksessa varsinaisen muotin alareuna oli viistottu, jolloin jauhe valuu puristuksessa näihin viistouksiin. Koska tämä vaikutti merkittävästi laitteella saataviin tuloksiin, tilalle valmistettiin uudet, suorareunaiset muotit.

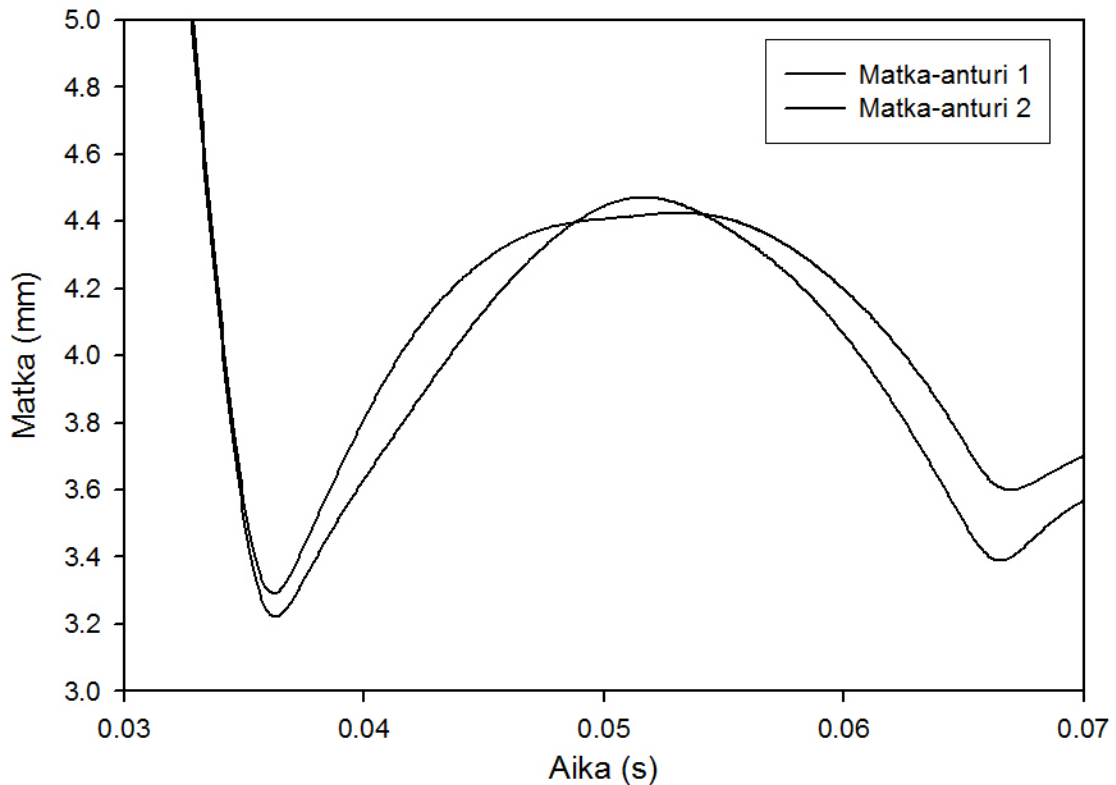




Kuva 29. Alareunasta levinyt tabletti.

#### 7.1.1.5 Lopullisen laitteen testaus

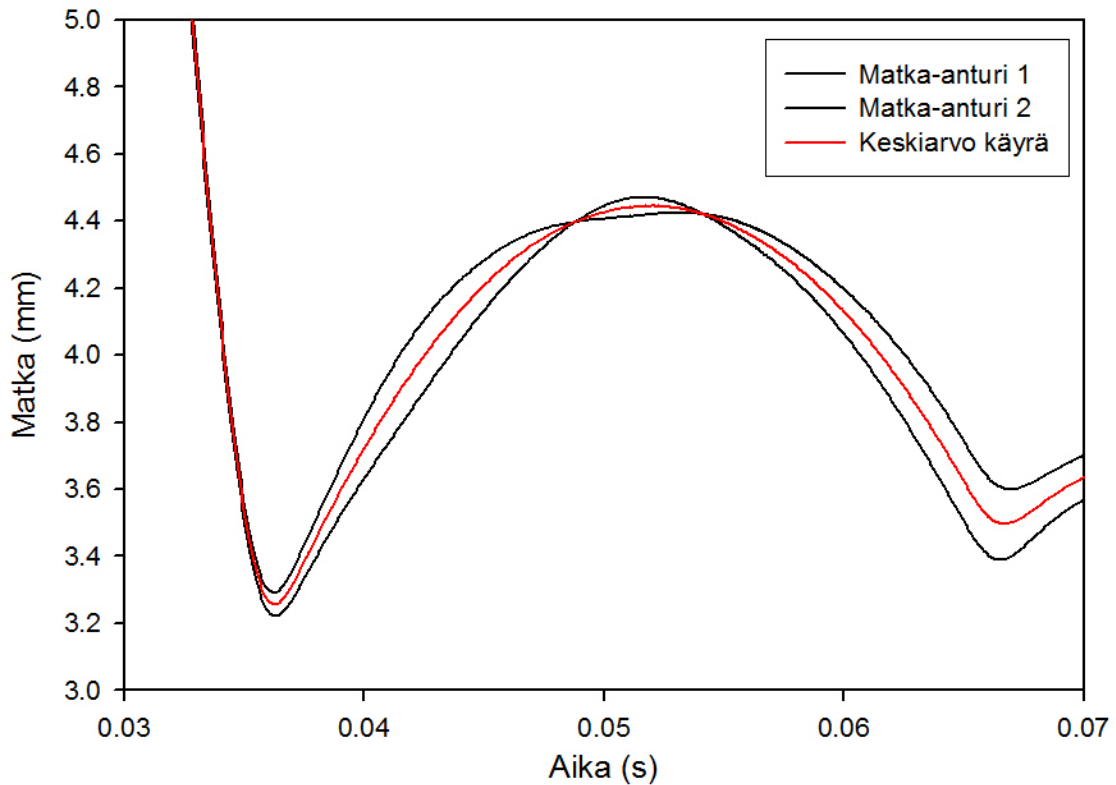
Suorareunaisen muotin teettämisen jälkeen haluttiin vielä varmistua siitä, että laitteella saadaan yhteneviä tuloksia mittauspaiosta huolimatta. Mitta-anturit asetettiin punnuksen kummallekin puolelle mittaamaan samaa puristusta, jolloin nähtiin tulosten yhtenevyys. Mittauksista saadut käyrät eivät kuitenkaan olleet keskenään yhteneviä (kuva 30). Toistomittauksissa havaittiin kaikissa puristuskäyrissä eroavaisuuksia punnuksen käännöskohdassa ja sen jälkeen. Vaikka matka-anturit nollattiin ennen puristusta edellä kuvatulla tavalla, oli kahden käyrän nollapiste eri jopa tyhjäpuristuksessa, jossa muottiin ei ollut lisätty jauhetta ollenkaan. Ensimmäiseksi syyksi epäiltiin punnuksen epäsymmetristä osumista painimeen. Epäsymmetrinen isku aiheuttaisi punnuksen vääntymisen jolloin toinen reuna painuu toista alemmas. Tämän ajateltiin selittävän erot käyrien nollakohdassa. Tämä myös aiheuttaisi punnuksen nykimistä ja epäsymmetristä värähtelyä, joka näkyy kahden käyrän erilaisuutena ensimmäisen iskun jälkeen. Alasimen paikkaa muutettiin niin, että painin osuu punnuksen painopisteeseen jolloin punnuksen epäsymmetrinen vääntyminen olisi minimaalista.



Kuva 30. Matka-aika – kuvaajat, jotka on saatu mittaamalla punnuksen paikkaa kahdella eri matka-anturilla punnuksen eri puolilta.

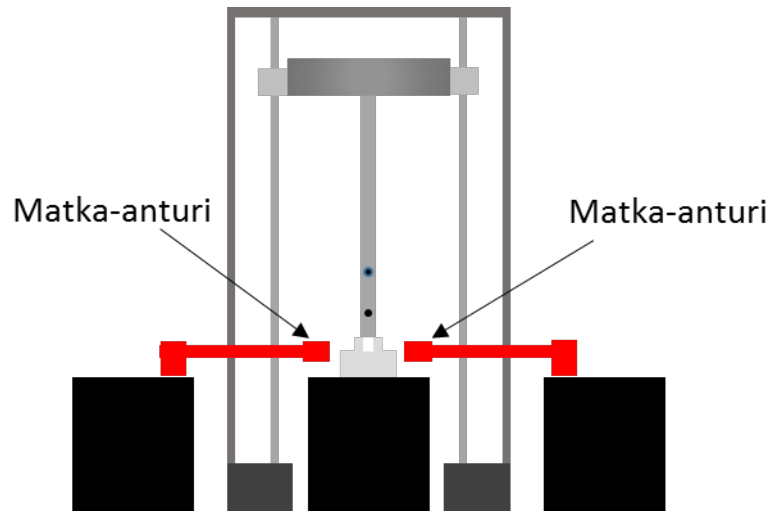
Toisena selittävänä tekijänä pidettiin jauheen epätasaista valumista muottiin. Koska jauhe kaadettiin muottiin käsin, eikä sitä sen jälkeen tasoitettu, on mahdollista että jauhepatsas on toiselta reunaltaan korkeampi kuin toiselta. Tällöin jauhe kantaa puristuksessa eri tavalla eri reunoilta, joka mahdollisesti aiheuttaa epäsymmetrisen värähtelyn punnukseen. Jauhetta päätettiin esipuristaa ennen varsinaista puristusta. Esipuristus tehtiin samalla punnuksella, joka varsinaisessa puristuksessa tippuu jauhepatsaan päälle. Esipuristus päätettiin tehdä samalla punnuksella jotta myös esipuristuksessa paine kohdistuu jauhepatsaaseen symmetrisesti. Jauhetta esipuristeettiin 30 sekunnin ajan, mutta tämä ei kuitenkaan poistanut käyrissä havaittuja eroavaisuuksia. Käyriä tutkittaessa tultiin siihen tulokseen, että jauhe aiheuttaa punnukseen esipuristuksesta huolimatta värinää, joka näkyy punnuksen ylös mentäessä epätasaisuutena kuvaajassa. Painimen ja muotin väliin on tekovaiheessa jätetty myös 0,2 millimetrin väli, jotta vältetään nopeassa puristuksessa ilman jäämiseltä muottiin ja täten voimakkaalta ilmajousi ilmiöltä. Samalla

myös tämä 0,2 millimetrin jousto voi aiheuttaa punnuksen keinahtamisen iskuhetkellä toiselle puolelle, jolloin punnukseseen aiheutuu epäsymmetristä värähtelyä. Tämä myös selittää kahden eri käyrän nollakohtien erot.



Kuva 31. Punnuksen eri puolilta mitatut käyrät ja niiden keskiarvokäyrä.

Koska punnuksen eri laidoilta mitatut käyrät erosivat niin merkittävästi toisistaan, päätettiin piirtää niiden keskiarvo käyrä (Kuva 31.). Varsinainen tutkimus päätettiin suorittaa mittaamalla punnuksen paikkaa kummallakin matka-anturilla eri puolilta punnusta (Kuva 32). Anturit kiinnitettiin kahteen alasimeen. Näillä kahdella, sekä itse laitteessa olevalla alasimella oli kaikilla keskenään eri massa, jotta välttyttäisiin niiden värinältä resonanssin vaikutuksesta.



Kuva 32. Matka-anturien sijoittelu lopullisissa mittauksissa.

Ennen siirtymistä varsinaisiin mittauksiin päätettiin vielä uudestaan mitata alasimen käyttäytymistä puristuksen aikana. Alasimen liikettä tutkittiin tekemällä puristuksia sekä tyhjällä laitteella, että jauheen kanssa. Saaduista mittauksista pyrittiin saamaan arvio alasimen törmäyksessä saamasta liike-energiasta. Mittauksen tulokset tulkittiin piirtämällä tuloksista matkan ja nopeuden funktiot ajan suhteen. Alasimen saama nopeus määritettiin kuvaajasta. Alasimen saama nopeus vaihteli puristettaessa tyhjänä ja jauheen kanssa, mikä oli oletettavaa. Alasimen nopeuden oletettiin täten myös vaihtelevan sen mukaan, mitä jauhetta puristettiin. Alkuperäisenä ajatuksena oli, että alasimen saama liikemäärä olisi arvioitu tekemällä kolme puristusta kullakin tässä työssä käytetyllä jauheella, ja laskemalla niistä keskiarvo. Tätä keskiarvoa olisi myöhemmässä käytetty myöhemmässä tulostulosten analyysissä. Samalla aineella tehtyjen mittausten todettiin kuitenkin vaihtelevan myös keskenään niin paljon, että liikemäärästä on mahdotonta saada hyvä arviota. Alasimen liike päätettiin jättää tässä työssä kokonaan mittaamatta, ja sen aiheuttama virhe katsottiin systeemivakioksi.

### 7.1.2 Staattisen puristusmenetelmän kehittäminen

Laitteella haluttiin suorittaa myös luvussa 3.3 kuvattuja jauheen relaksaatiokokeita. Luvussa 3.3.1 kuvailtu jännitysrelaksaatio testi ei ole mahdollinen, sillä se edellyttää vakio tilavuutta. Se edellyttää myös painimiin kohdistuvan voiman vähenemisen

seuraamista, joka ei ole mahdollista tässä tutkimuksessa käytetyllä matka-anturilla. Luvussa 3.3.2 kuvattua creep testin tekemistä pohdittiin niin, että punnus asetettaisiin jauhepatsaan päälle niin, että vapaata pudotusta ei tapahdu. Tällöin punnus kuitenkin liikkuu jauheen painuessa kasaan, jolloin punnuksen jauheeseen kohdistama voima ei pysy täysin vakiona.

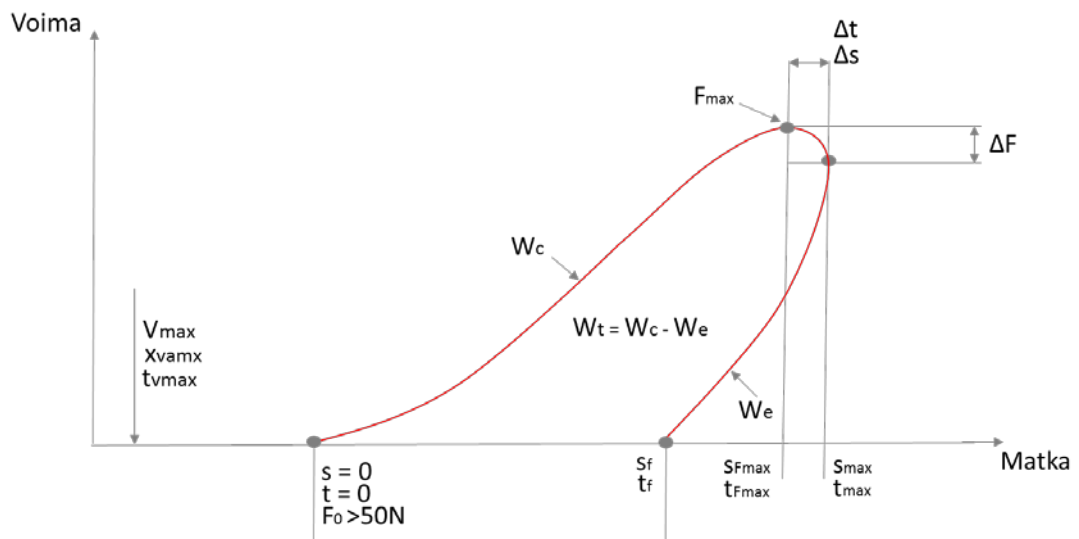
Väsytykokeet päätettiin suorittaa laskemalla punnus hitaasti painimen päälle. Laskeminen tapahtui manuaalisesti, joten laskunopeutta ei ollut mahdollista tarkasti säädellä. Punnusta pyrittiin pitämään vakionopeudessa niin kauan, kunnes jauhe alkoi kantaa punnusta. Punnuksen paikkaa ajan funktiona mitattiin samalla matka-anturilla, jolla mittaukset tehtiin edellisessä kappaleessa kuvatussa dynaamisessa mittauksessa.

### 7.3 Lopulliset mittaukset

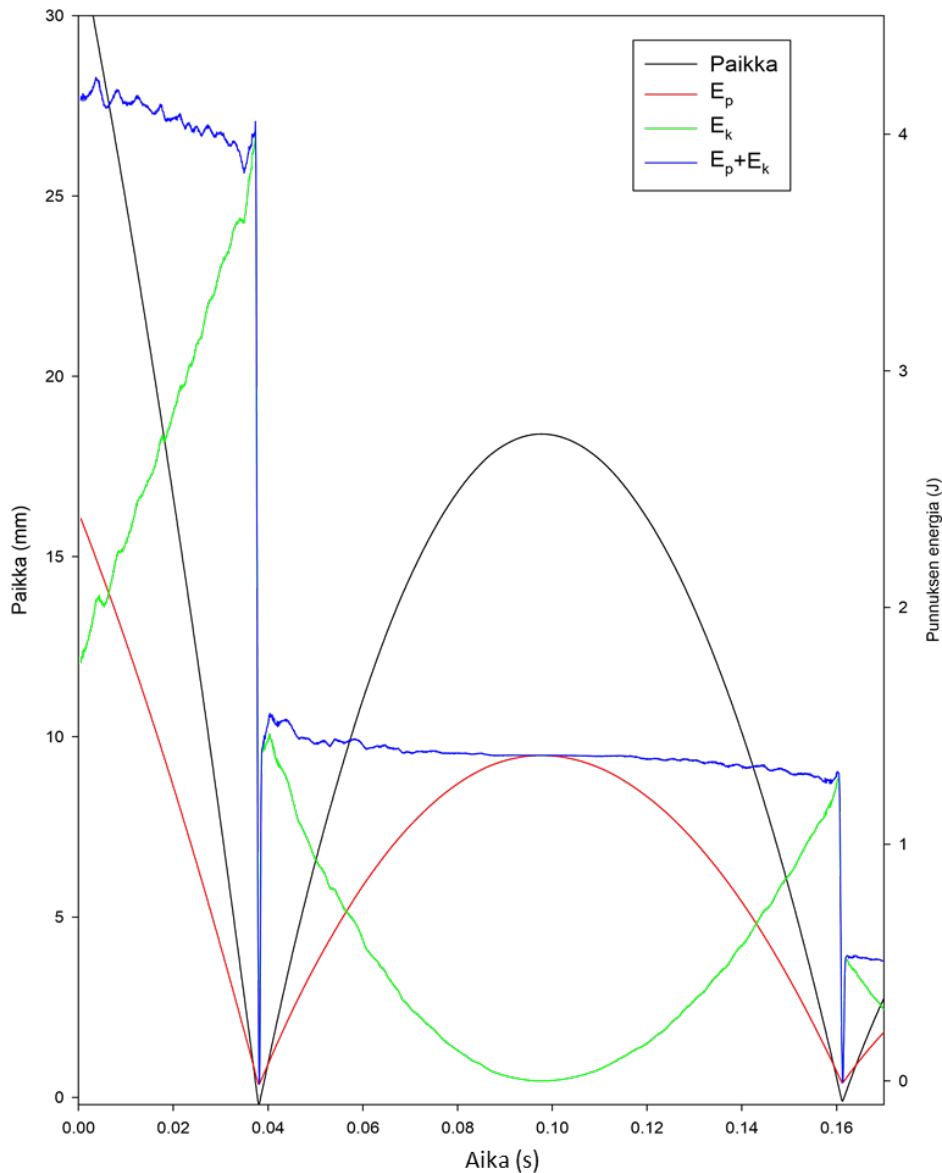
#### 7.3.1 Dynaaminen mittaus

Kuvassa 33 on esitetty kaaviokuva aineen voima-matka – kuvaajasta, ja siihen on merkitty kaikki kuvaajasta tässä tutkimuksessa lasketut parametrit. Parametrien tarkat arvot on taulukoitu ja ne on esitetty liitteissä (LIITE 7-9). Tämä tutkimuksen tulostuloksissa kaikkien voima-matka – kuvaajien ajanhetkeksi  $t=0$  on valittu kohta, jolloin voima ensimmäisen kerran ylittää 50 N. Koska ajanhetki, jolloin punnus ensimmäisen kerran koskettaa paininta on vaikea määrittää, saadaan kuvaajan lähtöpisteestä toistettavampi kun käytetään edellä mainittua raja-arvoa. Raja-arvon käytöstä johtuen parametrit  $X_{vmax}$  ja  $T_{vmax}$  saavat negatiivisen arvon, sillä nämä parametrit esiintyvät ennen kuin punnuksen kokema voima ylittää 50 N. Kyseiset parametrit kuvaavat sitä paikkaa  $X$ , ja aikaa  $T$ , kun punnuksen nopeus saavuttaa maksimi-arvon. Myös paikan nollakohtaksi,  $s=0$ , on valittu sama piste kuin ajan nollahetkeksi. Kaikista voima-matka kuvaajista on laskettu punnuksen jauheeseen tekemä työ,  $W_c$ , ja palautuva elastinen energia,  $W_e$ . Näiden erotus on jauheeseen puristuksessa lopulta sitoutunut työ,  $W_t$ . Voima-matka kuvaajasta on saatu määritetty myös punnuksen kohdistuva maksimivoima,  $F_{max}$ . Maksimivoima lisäksi määritettiin se piste,  $s_{max}$ , jossa punnus saavuttaa sen maksimisiirtymän. Maksimivoiman ja – siirtymän välistä aika- ja

matkaeroa kuvataan parametreilla  $\Delta t$  ja  $\Delta s$  sekä niiden välisen voima-arvon eroa parametrilla  $\Delta F$ .



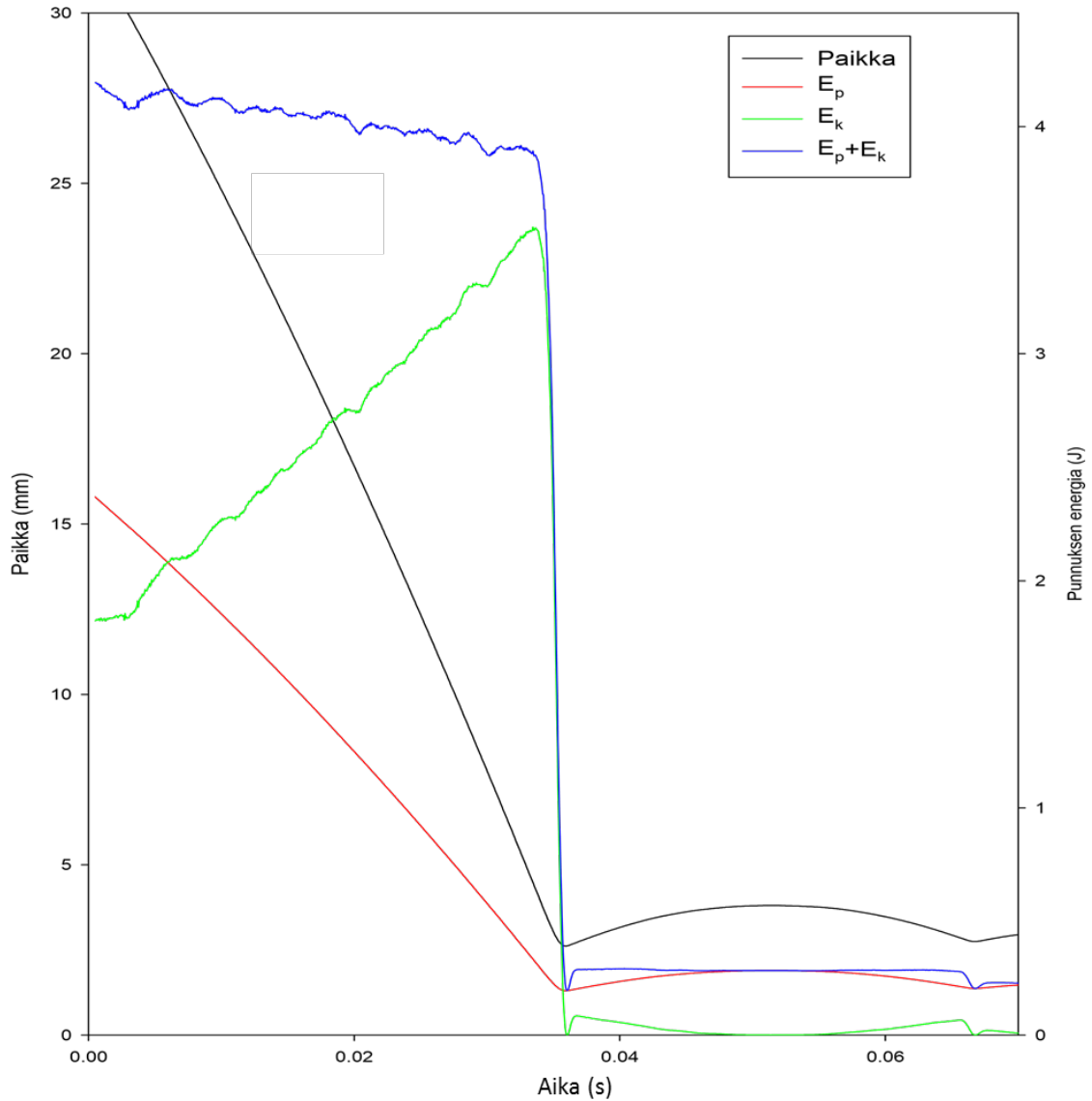
Kuva 33. Kaaviokuva voima-matka – kuvaajasta ja sen avulla lasketuista parametreista.



Kuva 34. Tyhjällä laitteella tehdyssä puristuksessa esiintyvät, punnukseen kohdistuvat energiat ja punnuksen paikka.  $E_p$  on punnuksen potentiaalienergia,  $E_k$  on punnuksen liike-energia ja  $E_k + E_p$  näiden energioiden summa.

Kuvissa 34 ja 35 on esitetty kaikki punnukseen puristuksessa kohdistuvat energiat. Mustalla värillä on punnuksen paikkakäyrä. Vihreällä on punnuksen kineettinen energia ja punaisella punnuksen liike-energia. Sinisellä on esitetty liike- ja potentiaalienergian summa. Koska energian tulisi säilyä, sinisen viivan pitäisi olla koko punnuksen pumpun ajan vaakasuora. Kuten kuvasta x huomataan, sininen viiva laskee hieman. Kyseisessä kuvaajassa ei ole otettu kitkatekijöitä huomioon, joten energiaa kuluu todennäköisesti niihin. Tästä energia näyttää vähenevän. Kuvassa 35 viiva sen sijaan näyttäisi pysyvän

täysin vaakasuorana. Näiden kuvien perusteella energia näyttäisi säilyvän systeemissä koko puristustapahtuman ajan.

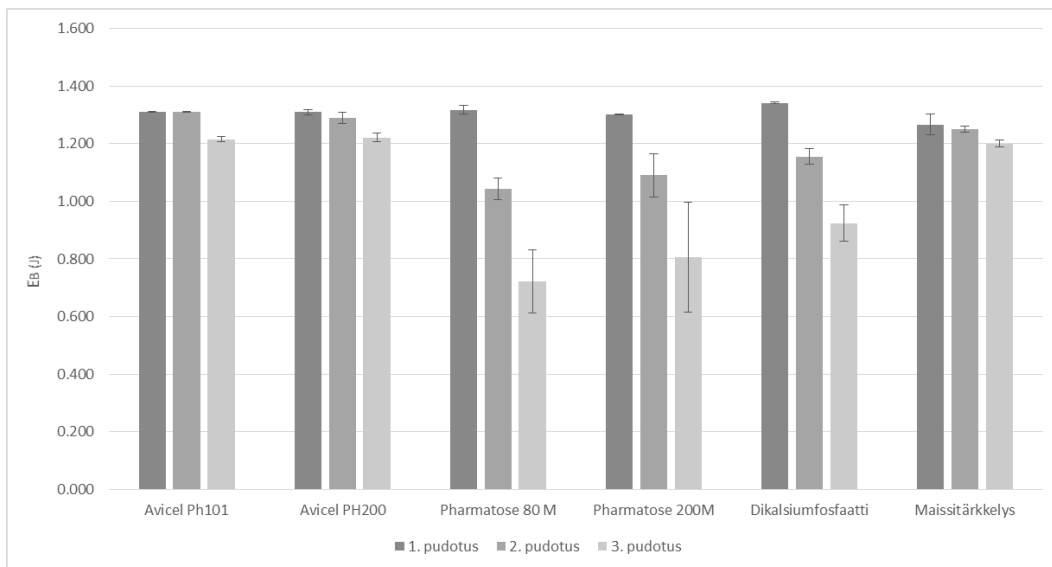


Kuva 35. Pharmatose 80M:n puristuksessa esiintyvät, punnukseen kohdistuvat energiat ja punnuksen paikka.  $E_p$  on punnuksen potentiaalienergia,  $E_k$  on punnuksen liike-energia ja  $E_k + E_p$  näiden energioiden summa.

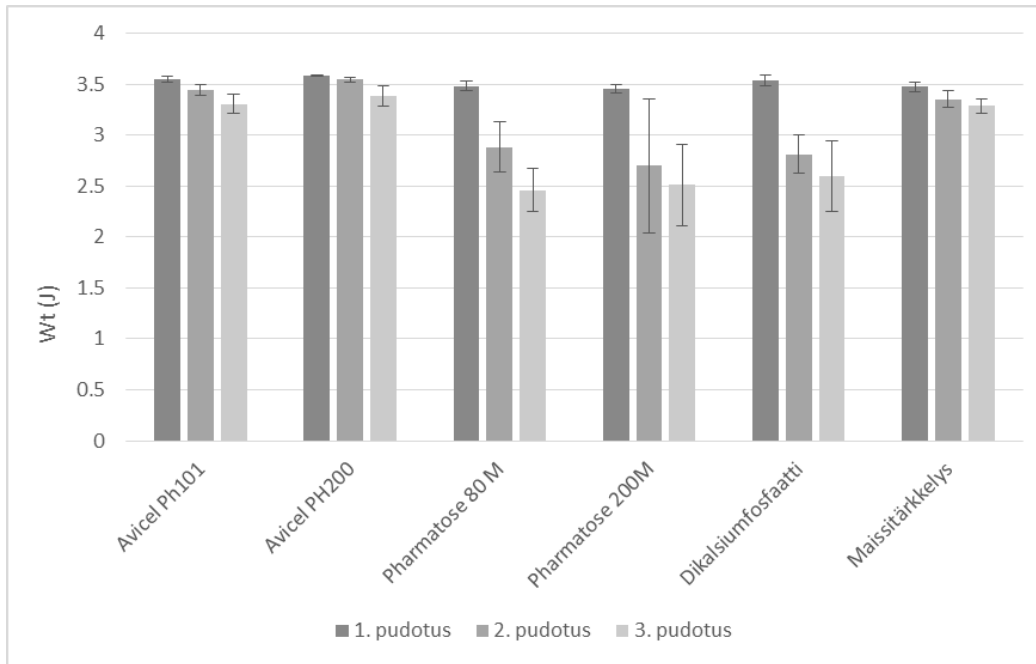
### 8.3.1.1 Tabletteihin sitoutunut energia



Kuvassa 36 on pylväsdiagrammi potentiaalienergia eron avulla lasketuista tablettiin sitoutuneista kokonaisenergioista. Energiat on laskettu vähentämällä tyhjällä laiteella tehdyn puristuksen ensimmäisen pompun potentiaalienergiasta jauheen kanssa tehdyn puristuksen ensimmäisen pompun potentiaalienergia. Kuten kuvaajasta nähdään, siirtyvän energian määrä ensimmäisellä pudotuskerralla on aineesta riippumatta lähes vakio. Potentiaalienergiaerotuksen mukaan laskettu siirtyvän kokonaisenergian keskiarvo ja keskiarvon keskihajonta on  $1,311 \pm 0,03$  J. Kuvassa 37 on puolestaan esitetty diagrammi voima-matka – kuvaajan perusteella määritetyistä arvoista. Myös tällä tavalla määritetyt energiat pysyvät aineesta riippumatta ensimmäisellä pudotuskerralla melko samoina, keskiarvon ja keskihajonnan ollessa  $3,514 \pm 0,06$  J.



Kuva 36. Potentiaalienergia eron avulla lasketut, tablettiin sitoutuneiden energioiden keskiarvot ja niiden keskihajonnat.



Kuva 37. Voima-matka –kuvaajasta määritetyt tablettiin sitoutuneiden energioiden keskiarvot ja niiden keskihajonnat.

Sekä kuvasta 36, että kuvasta 37 nähdään, että mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä jauheeseen sitoutunut energia näyttäisi laskevan melko vähän ensimmäisen ja kolmannen puristuskerran välillä. Sen sijaan dikalsiumfosfaatilla ja laktoosilla tämä lasku on huomattavasti suurempaa. Esimerkiksi Avicel PH101:n kohdalla keskimääräinen sitoutuvan kokonaisenergian prosentuaalinen lasku ensimmäisen ja kolmannen pudotuksen välillä on 6,9 %, kun Pharmatose 80M:n kohdalla kyseinen lasku on 29,3 %.

Kuten aiemmin on todettu, useissa tutkimuksissa on havaittu plastisen muotoutumisen olevan ajasta riippuvaa (David ja Augsburg, 1979). Vaikka tässä tutkimuksessa puristusnopeus eroaa aiemmista tutkimuksista, näyttäisivät myös tämän tutkimuksen aineet noudattelevan usein plastisille ja fragmentoituville aineille määriteltyjä ominaisuuksia kokonaisenergian sitoutumisen suhteen. Kun ajatellaan plastisen muotoutumisen olevan sitä suurempaa mitä enemmän puristukseen käytetään aikaa, voidaan aineiden muotoutumisen olettaa jatkuvan jokaisella puristuskerralla. Tällöin energiaa kuluu partikkelien muotoutumiseen huomattava määrä myös toisella ja kolmannella pudotuksella. Aineen fragmentoituminen on riippuvaista ainoastaan käytetystä puristusaineesta. Jos puristusaine ylittää kynnyspaineen, eli sen paineen

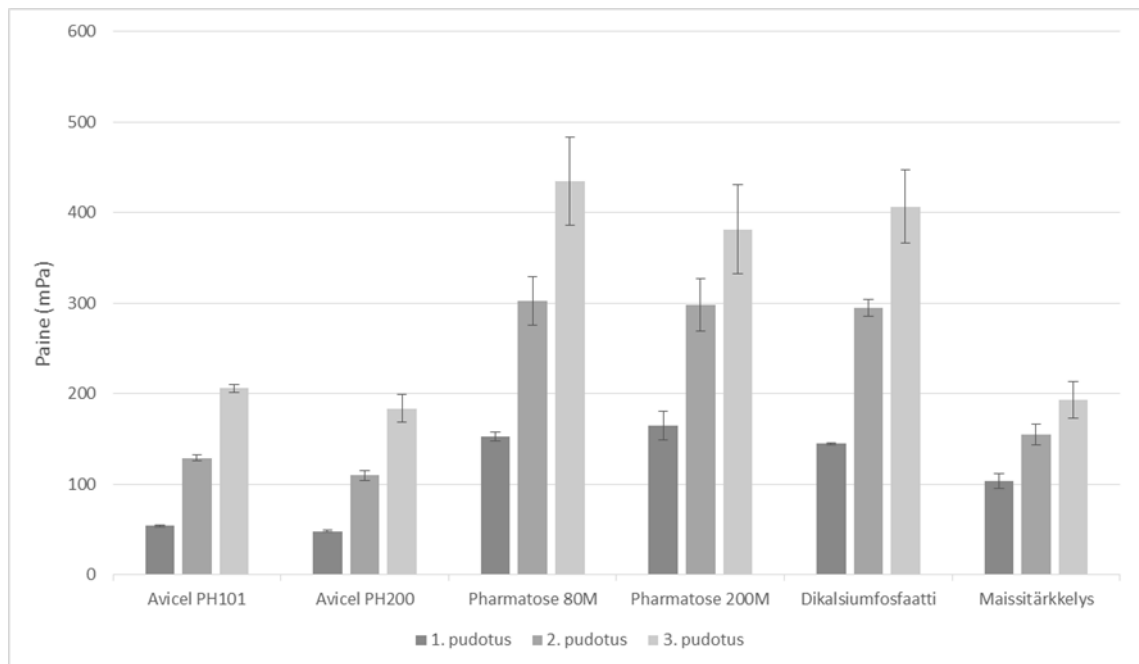
jolla alkaa tapahtua pysyviä muodonmuutoksia, aine fragmentoituu. Partikkelikoko vaikuttaa siihen paineeseen, jolla nämä muodonmuutokset alkavat tapahtua (Roberts ja Rowe, 1986). Kun partikkelikoko pienenee, tarvitaan enemmän energiaa fragmentoimaan partikkelit yhä pienemmiksi. Tässä tutkimuksessa puristusvoima ei merkittävästi kasva, koska punnus pudotetaan joka kerta samalta korkeudelta. Tällöin on mahdollista, että suurin osa fragmentoituvista partikkeleista murtuu jo ensimmäisellä puristuskerralla. Tästä seuraavilla puristuserroilla jo fragmentoituneiden partikkelien uudelleen murtumiseen tarvittava energiamäärä on kasvanut, joten aineelle ei enää tapahdu yhtä paljon fragmentoitumista ja siihen sitoutuu vähemmän energiaa. Plastisilla aineilla tällaista partikkelikoon vaikutusta ei ole havaittu. Myös tämä tukee sitä, että mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä todennäköisesti muotoutuminen ja energian sitoutuminen tablettiin jatkuu jokaisella puristuskerralla.

Myös kirjallisuudesta löytyy tutkimuksia, joissa on määritetty aineisiin sitoutuvan energian määrää. Busignies (2006) tutkimusryhmineen käytti myös voima-matka – kuvaajaa määrittäessään tabletteihin sitoutuvan energian määrää. He ilmoittivat energiat yksikössä J/g. He käyttivät tutkimuksessaan plastisena aineena mikrokiteistä selluloosaa, fragmentoituvana aineena dikalsiumfosfaattia ja näiden välimuotona osittain amorfista laktoosia. Puristusaineena esitetyissä tuloksissa oli 200 MPa. Mikrokiteisen selluloosan kohdalla he saivat sitoutuneeksi energiaksi  $36.3 \pm 0.3$  J/g. Tässä tutkimuksessa on käytetty massana 200 mg, joten jos muutetaan sitoutunut energia samaan muotoon, on Avicel PH101 tablettiin sitoutunut energia voima-matka – kuvaajasta laskettuna 17,52 - 17,91 J/g, ja potentiaalienergian avulla laskettuna 6,55 – 6,65 J/g. Vastaavasti laktoosille heidän määrittämänsä arvo oli  $29.4 \pm 0.3$  J/g ja dikalsiumfosfaatille  $18.3 \pm 0.1$  J/g. Tässä tutkimuksessa vastaavat energiat Pharmatose 80M:lle olivat 17,1 – 17,7 J/g ja potentiaalienergian mukaan 6,5 – 6,7 J/g, sekä dikalsiumfosfaatille voima-matka - kuvaajasta 17,3 – 18.0 J/g ja potentiaalienergian perusteella 6,7 J/g.

Vertailemalla yllä esitettyjä tuloksia voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa saadut energia-arvot ovat pienempiä, kun verrataan niitä Busigniesin (2006) tutkimusryhmineen saamiin tuloksiin. He käyttivät tutkimuksessaan hydraulista tabletinpuristinta, jota voidaan verrata puristusnopeudeltaan epäkeskotablettikoneeseen (Taulukko 2). Tällöin puhutaan huomattavasti pidemmästä puristusajasta. Puristusajan ollessa pidempi, ehtii aineelle myös tapahtua enemmän plastista muototumista jolloin tablettiin oletettavasti

sitoutuu enemmän energiaa. Kirjallisuudesta löytyy myös tutkimuksia, joissa on havaittu laktoosilla fragmentoitumisen lisäksi myös plastista muotoutumista (Li ym, 2013). Osittainen plastinen muotoutuminen on mahdollinen syy sille, että myös laktoosin energia-arvot jäävät pienemmiksi verrattuna aiempiin tutkimustuloksiin.

Yleensä tutkimuksissa on myös saatu viitteitä siitä, että plastisiin aineisiin situoutuu enemmän energiaa kuin fragmentoituviin (Buckner ym, 2010, Michaut ym. 2009). Buckner tutkimusryhmineen (2010) selvitti, voiko plastisesti ja fragmentoituvasti muotoutuvat aineet erotella toisistaan niihin puristuksessa siirtyvän mekaanisen energian avulla. Esimerkiksi Avicel PH101:n siirtyvän energian määräksi he mittasivat 8.972 J/g, kun otetaan huomioon välittömästi palautuva elastinen energia. Vastaavasti sumukuivatulle laktoosille he saivat sitoutuvaksi energiaksi 4,242 J/g. Muilla tutkimukseen käytetyillä aineilla he saivat hyvin samansuuntaisia tuloksia sen mukaan, kumpaa pääasiallista muotoutumismekanismia aine noudattaa. Energiämääriltään heidän tutkimuksessa saamansa tulokset eivät ole vertailukelpoisia tämän tutkimuksen tuloksiin, sillä he käyttivät vain 28 mPa painetta, kun tässä tutkimuksessa pienimmätkin paineet ovat n. 50 mPa luokkaa (kuva 38).



Kuva 38. Maksimivoiman avulla lasketut puristuspainneiden keskiarvot ja niiden keskihajonnat.

Tässä tutkimuksessa saadut tulokset poikkeavat Bucknerin (2010) tutkimusryhmineen saamista tuloksista, sillä kuten jo aiemmin todettiin, tässä tutkimuksessa kaikkiin aineisiin sitoutui lähes sama määrä energiaa ensimmäisellä pudotuskerralla. Roberts ja Rowe (1985) totesivat tutkimuksessaan, että puristusnopeuden lisääminen suosii fragmentoitumista ja mahdollisesti vähentää plastista muotoutumista. Koska tässä tutkimuksessa puristusnopeus nousee huomattavan suureksi, on mahdollista että aiemmin plastisiksi aineiksi luokiteltujen materiaalien kohdalla plastinen muotoutuminen vähenee (Taulukko 1). Tällöin pysyvän muodonmuutoksen, ja täten sitoutuvan energian määrä, ei ole niin riippuvainen aiemmin määritellystä aineen pääasiallisesta muotoutumismekanismista, ja aineisiin sitoutuu lähes sama määrä energiaa ensimmäisellä puristuskerralla. On kuitenkin todennäköistä, että plastista muotoutumistakin tapahtuu. Tämä selittää aiemmin esiteltyt erot sitoutuvan energian määrän vähenemisessä.

Taulukko 3. Prosentuaalinen korrelaatio potentiaalienergian ja voima-matka –kuvaajasta saadun energian välillä.

Aine	EB/WT (%)	Aine	EB/WT (%)
Avicel PH101 1_1	36.8	Pharmatose 200M 1_1	38.1
Avicel PH101 1_2	37.3	Pharmatose 200M 1_2	35.3
Avicel PH101 1_3	35.8	Pharmatose 200M 1_3	32.4
Avicel PH101 2_1	36.6	Pharmatose 200M 2_1	37.2
Avicel PH101 2_2	38.0	Pharmatose 200M 2_2	35.4
Avicel PH101 2_3	36.0	Pharmatose 200M 2_3	36.6
Avicel PH101 3_1	37.4	Pharmatose 200M 3_1	37.8
Avicel PH101 3_2	38.9	Pharmatose 200M 3_2	57.9
Avicel PH101 3_3	38.8	Pharmatose 200M 3_3	26.9
Avicel PH200 1_1	36.3	Pharmatose 80M 1_1	38.3
Avicel PH200 1_2	35.7	Pharmatose 80M 1_2	33.8
Avicel PH200 1_3	35.1	Pharmatose 80M 1_3	23.3
Avicel PH200 2_1	36.7	Pharmatose 80M 2_1	37.9
Avicel PH200 2_2	36.0	Pharmatose 80M 2_2	34.8
Avicel PH200 2_3	36.5	Pharmatose 80M 2_3	32.1
Avicel PH200 3_1	36.7	Pharmatose 80M 3_1	37.4
Avicel PH200 3_2	37.5	Pharmatose 80M 3_2	40.9
Avicel PH200 3_3	36.7	Pharmatose 80M 3_3	33.0
Maissitärkkelys 1_1	38.0	Dicalciumfosfaatti 1_1	37.4
Maissitärkkelys 1_2	38.6	Dicalciumfosfaatti 1_2	40.4
Maissitärkkelys 1_3	36.9	Dicalciumfosfaatti 1_3	41.7
Maissitärkkelys 2_1	35.0	Dicalciumfosfaatti 2_1	38.7
Maissitärkkelys 2_2	36.1	Dicalciumfosfaatti 2_2	45.9
Maissitärkkelys 2_3	36.2	Dicalciumfosfaatti 2_3	31.2
		Dicalciumfosfaatti 3_1	37.8
		Dicalciumfosfaatti 3_2	37.7
		Dicalciumfosfaatti 3_3	35.0

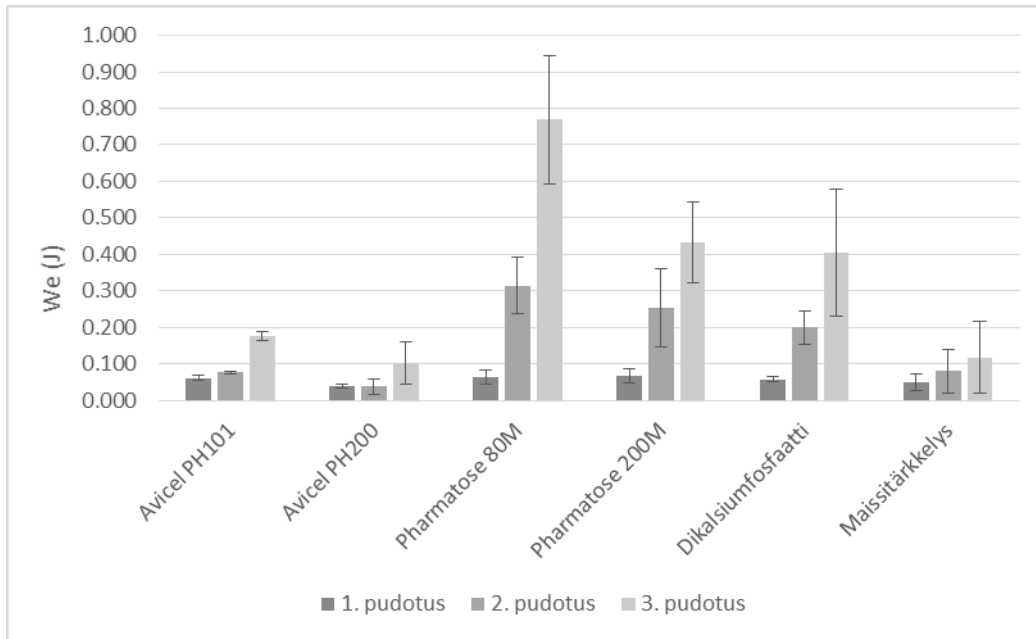
Taulukossa 3 on esitetty prosentuaalinen korrelaatio kahden edellä esitellyn kokonaisenergian määrittystavan välillä. Kuten taulukosta nähdään, potentiaalienergia eron avulla määritetty sitoutunut energia on lähes poikkeuksetta alle 40 % voima-matka – kuvaajasta määritetystä energiasta. Koska tässä tutkimuksessa käytetty menetelmä poikkeaa aiemmin kirjallisuudessa esitetyistä menetelmistä, ei aiempien tutkimustulosten perusteella kuitenkaan voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä siitä, kumpi energia-arvoista antaa oikeamman tuloksen. Voima-matka – kuvaajan avulla määritettyyn energia-arvoon vaikuttaa sekä puristus- että paluukäyrä (Kuva 33). Tässä tutkimuksessa voima-matka – kuvaajien paluukäyrässä oli melko vähän havaintopisteitä, joka saattaa vaikuttaa arvioon palautuvan elastisen energian määrästä. Tämä vääristää tällä menetelmällä saatuja tuloksia. Potentiaalienergiat on sen sijaan laskettu kuvaajista, jotka on piirretty alkuperäisistä matka-anturilla saaduista mittauspisteistä. Toisaalta potentiaalienergian avulla saatujen tulosten luotettavuuden arvioinnista tekee hankaa se,

ettei tätä menetelmää ole aiemmin käytetty mittaamaan farmaseuttisten jauheiden ominaisuuksia.

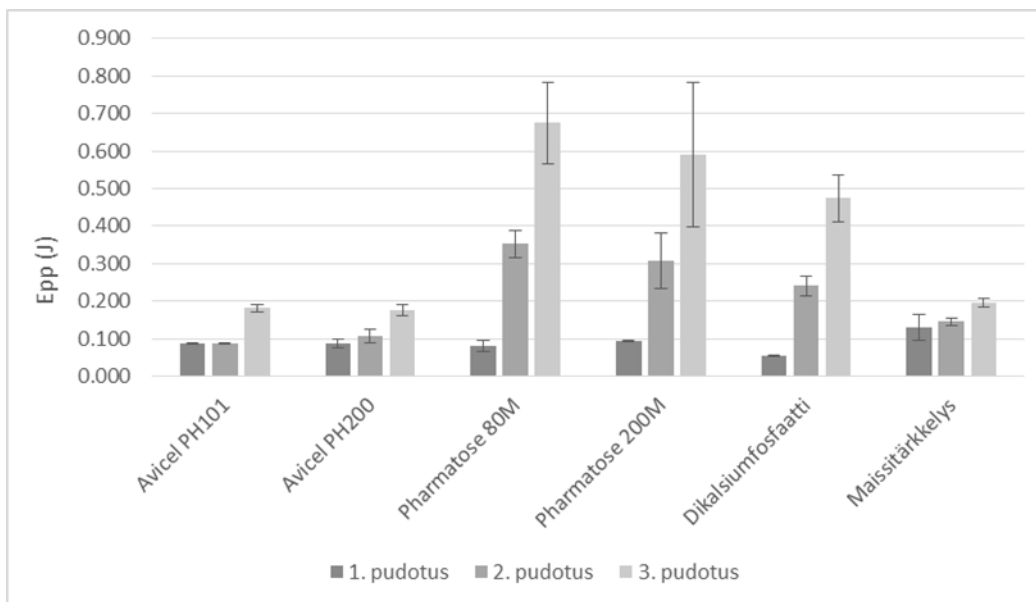
### 7.3.1.2 Elastinen energia

Kuvissa 39 ja 40 on esitetty laskennalliset arvot puristuksen jälkeen palautuvalle elastiselle energialle. Termi  $E_{pp}$  on se potentiaalienergia, joka punnuksella on ensimmäisen pompun lakikorkeudessa. Osa siitä energiasta, jonka punnuksen törmäys aiheuttaa painimeen ja sitä kautta jauheeseen, palautuu törmäyksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa punnuksen pompun on ajateltu johtuvan puristuksen jälkeen palautuvasta elastisesta energiasta, ja täten jauheen elastisuuden mittarina. Termi  $W_e$  on voima-matka – kuvaajan avulla laskettu palautuva energia (Kuva 33). Kumpikin termi kuvaa puristuksen samaa vaihetta, joten mitä lähempänä arvot ovat toisiaan, sitä luotettavampana elastisuuden mittarina niitä voidaan pitää.

Kaikilla tässä tutkimuksessa käytetyillä aineilla havaittiin elastisen energian määrän kasvua sen mukaan, mitä useampi pudotuskerta oli kyseessä. Havainto korreloi aiemmin esitettyjen tulosten kanssa, joissa pysyvään muodonmuutokseen havaittiin sitoutuvan jokaisella puristuskerralla yhä vähemmän energiaa. Tällöin siitä energiasta, jonka punnuksen törmäys kohdistaa jauheeseen, suurempi osa palautuu. Tässä tutkimuksessa ilmiö havaitaan potentiaalienergioita laskettaessa punnuksen koko ajan suurenevana pomppuna. Voima-matka – kuvaajassa käyrä palautuu maksimivoima-arvon jälkeen sitä enemmän, mitä enemmän elastisuutta aineella on.



Kuva 39. Voima-matka – kuvaajasta lasketut elastisten energioiden keskiarvot ja keskiarvon keskihajonnat.

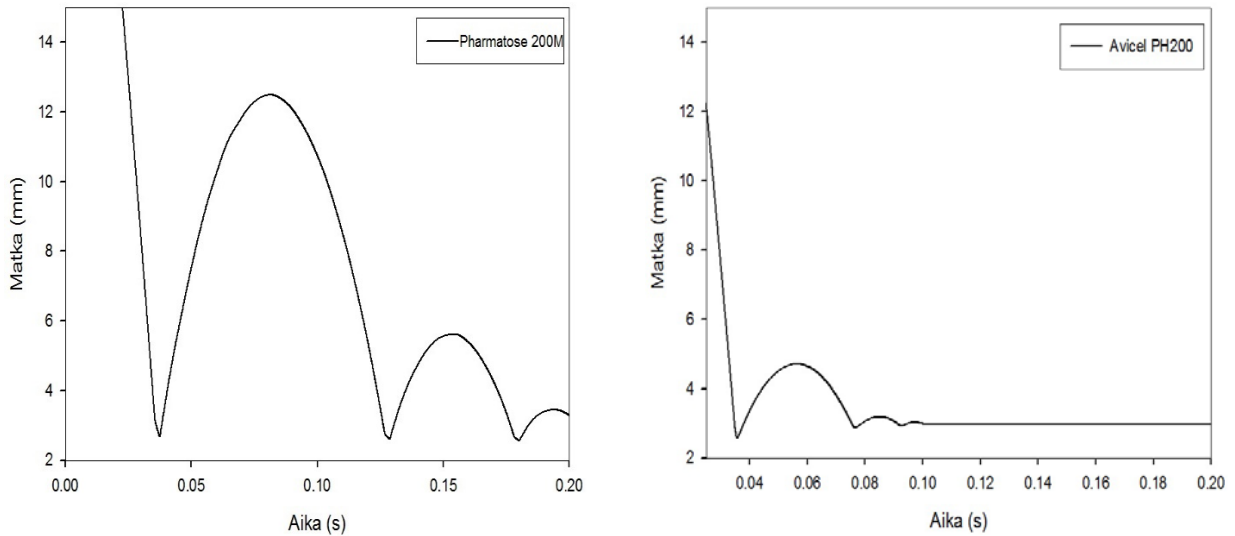


Kuva 40. Potentiaalienergian avulla lasketut elastisten energioiden keskiarvot ja keskiarvon keskihajonnat.

Kuten kuvista 39 ja 40 huomataan, laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla elastisen energian määrä kasvaa huomattavasti enemmän ensimmäisen ja kolmannen puristuskerran välillä verrattuna mikrokiteiseen selluloosaan ja maissitärkkelykseen. Kuvassa 41 on havainnollistettu Pharmatose 200M:n ja Avicel PH101:n pompun korkeuden eroja



kolmannen pudotuskerran jälkeen. Myös kuvasta nähdään, että aiemman tutkimustiedon valossa pääasiassa fragmentoitumalla muotoutuvalla laktoosilla pompun korkeus, ja täten elastisuus, kasvaa huomattavasti suuremmaksi kuin plastisesti muotoutuvalla mikrokiteisellä selluloosalla.



Kuva 41. Kolmannen pudotuskerran kuvaajat Pharmatose 200M ja Avicel PH200:sta.

Tarkasteltaessa kuvia 39 ja 40, huomataan, etteivät eri aineilla ensimmäisellä pudotuskerralla mitatut arvot juurikaan poikkea toisistaan kummallakaan määrittystavalla. Vaikka tässä tutkimuksessa eri aineiden elastisuudessa onkin havaittu eroja, ne tulevat esille vasta puristuskertojen lisääntyessä. Aiemmissä tutkimuksissa on saatu kuitenkin viitteitä siitä, että osalla aineista esiintyy suurempaa elastista palautumista, kuin toisilla (Busignies ym 2006, Michaut ym. 2009, Abdel-Hamid ja Betz, 2011, Antikainen ja Yliruusi, 2003). Busignes tutkimusryhmineen (2006) käytti elastisuuden määrittämiseen voima-matka – kuvaajaa. He saivat suurilla puristusaineilla välittömästi vapautuvan elastisen energian määräksi mikrokiteisen selluloosan kohdalla, jopa kolmin kertaisen arvon verrattuna laktoosiin ja dikalsiumfosfaattiin. Samassa tutkimuksessa he tutkivat myös näistä kolmesta aineesta muodostettuja binäärisiä seoksia, ja myös niiden kohdalla näytteen elastisuus kasvoi mikrokiteisen selluloosan osuuden kasvaessa. Michaut (2009)

tutkimusryhmineen tarkasteli myös aineiden elastisuutta voima-matka – kuvaajaan perustuen verratessaan kahta puristussimulaattoria. Myös he havaitsivat tutkimuksessaan mikrokiteisen selluloosan kohdalla palautuvan elastisen energian olevan suurempi kuin laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla. Toisaalta kirjallisuudesta löytyy myös viitteitä siitä, että ainoastaan maissitärkkelyksellä esiintyy muita aineita suurempaa elastista palautumista. Antikainen ja Yliruusi (2003) määrittivät aineiden elastisuus kertoimia voima-matka – kuvaajan avulla. Tutkimuksessaan he havaitsivat ainoastaan maissitärkkelyksellä suurempaa elastisuutta verrattuna muihin tutkimuksessa käytettyihin aineisiin. Kyseisessä tutkimuksessa he käyttivät pienempi partikkelikokoista laktoosia lukuun ottamatta samoja aineita kuin tässä tutkimuksessa on käytetty.

Yllämainituissa tutkimuksissa on käytetty joko epäkesko- tai rotaatiotablettikonetta, joissa puristusnopeus jää huomattavasti alhaisemmaksi kuin tässä tutkimuksessa. Kuten aiemmin on todettu, puristusnopeuden lisääminen mahdollisesti vähentää plastista muotoutumista (Roberts ja Rowe, 1985). Kun plastinen muotoutuminen vähenee, lisääntyy aineen fragmentoituminen ja elastisuus. Tarkasteltaessa tablettien elastisuutta pätee tässä tutkimuksessa tehtyihin tuloksiin todennäköisesti sama ilmiö kuin sitoutuneen kokonaisenergian tapauksessa: tässä tutkimuksessa on käytetty niin suurta puristusnopeutta, että aineet alkavat käyttäytyä yhä enemmän fragmentoituvasti ja elastisesti. Täten niiden välillä ei välttämättä havaita yhtä suuria muotoutumismekanismeille tyypillisiä eroja kuin aiemmin kirjallisuudessa esitetyissä tutkimuksissa. Laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla, jotka ovat aiemman tutkimustiedon valossa pääasiassa fragmentoituvia, kuitenkin elastisen energian määrä lisääntyy maissitärkkelystä ja mikrokiteistä selluloosaa enemmän puristuskertojen lisääntyessä. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että kahdella jälkimmäisellä aineella voidaan olettaa tapahtuvan plastista muotoutumista suuresta puristusnopeudesta huolimatta. Tällöin energiaa sitoutuu jokaisella puristuskerralla tablettiin ja pienempi osa punnuksen jauheeseen kohdistamasta energiasta palautuu elastisena energiana.

Taulukko 4.

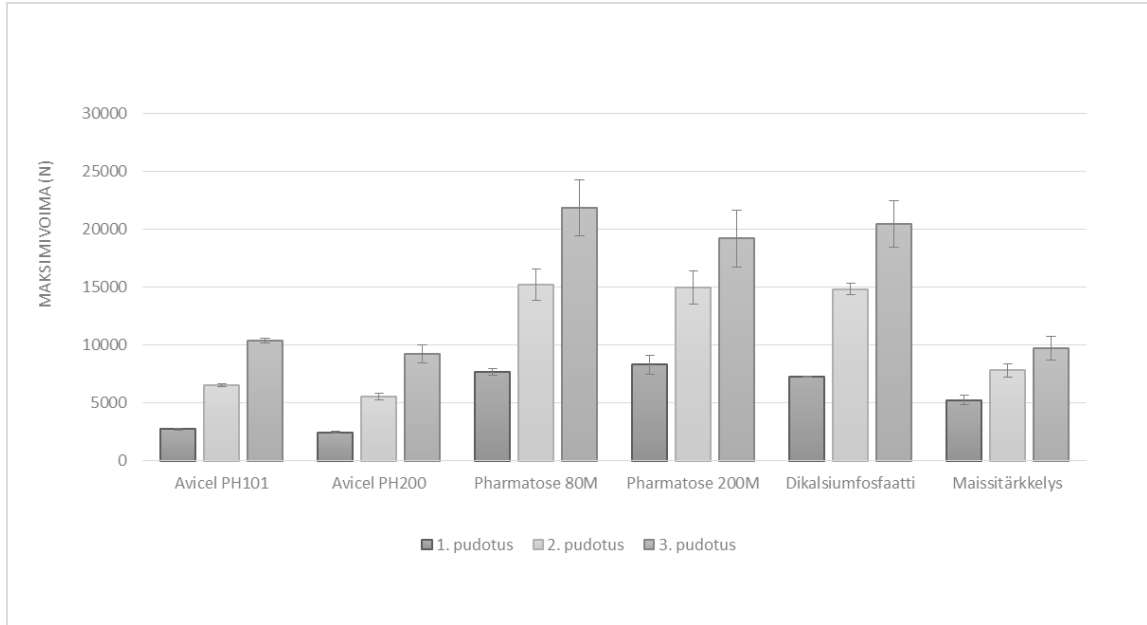
Aine	We/Epp (%)	Aine	We/Epp (%)
Avicel PH101 1_1	58.621	Pharmatose 200M 1_1	94.845
Avicel PH101 1_2	82.022	Pharmatose 200M 1_2	108.108
Avicel PH101 1_3	90.576	Pharmatose 200M 1_3	57.444
Avicel PH101 2_1	72.941	Pharmatose 200M 2_1	62.766
Avicel PH101 2_2	89.412	Pharmatose 200M 2_2	106.436
Avicel PH101 2_3	87.027	Pharmatose 200M 2_3	91.022
Avicel PH101 3_1	79.310	Pharmatose 200M 3_1	53.261
Avicel PH101 3_2	96.429	Pharmatose 200M 3_2	41.092
Avicel PH101 3_3	114.458	Pharmatose 200M 3_3	82.148
Avicel PH200 1_1	40.594	Pharmatose 80M 1_1	103.409
Avicel PH200 1_2	33.058	Pharmatose 80M 1_2	97.980
Avicel PH200 1_3	43.038	Pharmatose 80M 1_3	125.558
Avicel PH200 2_1	36.145	Pharmatose 80M 2_1	81.034
Avicel PH200 2_2	10.256	Pharmatose 80M 2_2	113.029
Avicel PH200 2_3	26.667	Pharmatose 80M 2_3	111.503
Avicel PH200 3_1	54.545	Pharmatose 80M 3_1	57.143
Avicel PH200 3_2	75.000	Pharmatose 80M 3_2	58.028
Avicel PH200 3_3	106.936	Pharmatose 80M 3_3	102.203
Maissitärkkelys 1_1	75.789	Dicalciumfosfaatti 1_1	92.308
Maissitärkkelys 1_2	102.206	Dicalciumfosfaatti 1_2	99.091
Maissitärkkelys 1_3	103.846	Dicalciumfosfaatti 1_3	43.357
Maissitärkkelys 2_1	15.244	Dicalciumfosfaatti 2_1	107.407
Maissitärkkelys 2_2	12.821	Dicalciumfosfaatti 2_2	60.619
Maissitärkkelys 2_3	10.383	Dicalciumfosfaatti 2_3	95.602
		Dicalciumfosfaatti 3_1	117.241
		Dicalciumfosfaatti 3_2	87.410
		Dicalciumfosfaatti 3_3	108.719

Tarkasteltaessa taulukossa 4 esitettyjä, kahdella eri tavalla määritettyjen elastisen energia-arvojen prosentuaalista suhdetta toisiinsa, ei niiden välillä havaita minkäänlaista korrelaatiota. Arvot vaihtelevat kymmenestä prosentista selvästi yli sataan prosenttiin. Koska arvot eivät selvästi korreloi toistensa kanssa, on oletettavaa että ainakaan toisella määrittystavalla ei voida saada luotettavia arvioita palautuvan energian määrästä. Kuten aiemmin on todettu, poikkeavan puristusmenetelmän takia aiemmassa kirjallisuudessa esitettyjen arvojen perusteella ei voida tehdä luotettavaa arvioita siitä, kumpi määrittystavoista antaa luotettavamman kuvan todellisesta palautuvan elastisen energian määrästä. Kun tarkastellaan kuvissa 39 ja 40 esitettyjä keskiarvon keskihajontoja, huomataan että voima-matka kuvaajan avulla määritellyissä arvoissa on suuremmat keskihajonnat kuin potentiaalienergian avulla määritellyissä. Kuten aiemmin on todettu,

voima-matka – kuvaajien paluukäyriä piirrettäessä havaintopisteiden määrä oli melko vähäinen. Tästä syystä paluu käyrää ei voida pitää täysin luotettavana, joka heijastuu suoraa kuvaajan avulla määritettyihin elastisen energian arvoihin. Koska potentiaalienergian määrittämisessä käytetyissä kuvaajissa on huomattavasti enemmän havaintopisteitä, on mahdollista että potentiaalienergia kertoo luotettavammin aineen elastisuudesta.

### 7.3.1.3 Maksimivoima

Kuvassa 42 on esitetty kaikkien aineiden kaikkien tablettien maksimivoimien keskiarvot sekä keskiarvojen keskihajonnat. Tarkasteltaessa voiman suuruuksia eri aineiden välillä, huomataan että laktoosin ja dikalsiumfosfaatin kohdalla maksimivoima nousee huomattavasti suuremmaksi jokaisella puristuskerralla kuin mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä. Mikrokiteisellä selluloosalla ensimmäisen puristuksen maksimivoima jää alle 3000 N, kun taas kummallakin laktoosilla jo ensimmäisen puristuksen aikainen maksimivoima ylittää 7000 N. Kaikilla aineilla havaitaan maksimivoiman kasvamista sen mukaan, monesko pudotuskerta on kyseessä samalle tablettille. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että mitä enemmän samaa tablettia puristetaan, sitä vähemmän tabletissa tapahtuu pysyvää muotoutumista jokaisella puristuskerralla. Kuten aiemmin on jo todettu, esimerkiksi fragmentoituvat aineet vaativat partikkelikoon pienetessä koko ajan lisää energiaa muotoutuakseen pysyvästi. Tässä tutkimuksessa punnus pudotetaan vakiokorkeudelta, jolloin se vie jokaisella pudotuskerralla saman verran energiaa jauheeseen. Tällöin jauhe muotoutuu jokaisella pudotuskerralla vähemmän, jolloin punnukseen kohdistuva maksimivoima kasvaa.



Kuva 42. Maksimivoimien keskiarvo ja keskiarvojen keskihajonnat.

Kuten aiemmin tässä tutkimuksessa on todettu, suuri puristusnopeus suosii fragmentoitumista ja saattaa vähentää aineen ajasta riippuvaa, eli plastista muotoutumista. Tarkasteltaessa tässä tutkimuksessa saatuja maksimivoima-arvoja, näyttäisi aiemman kirjallisuuden perusteella plastisiksi luokiteltujen aineiden maksimivoima-arvot jäävän kuitenkin poikkeuksetta alhaisemmiksi kuin etukäteen fragmentoituviksi luokitelluilla aineilla.

Plastiseksi mielletyillä aineilla, mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä, maksimivoima on suurimmillaan noin 10 000 N. Fragmentoituvilla aineilla, laktooseilla ja dikalsiumfosfaatilla, sen sijaan maksimivoima on lähes kaksinkertainen, noin 20 000 N. Maksimivoima-arvojen erot osoittavat aiemmissä tutkimuksissa havaittuja, eri muotoutumismekanismeille melko tyypillisiä eroja. Fragmentoituvilla aineilla on plastisia aineita suuremmat kynnyspaineen arvot, eli arvot, missä niille tapahtuu pysyvää muodonmuutosta. Tässä tutkimuksessa laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla havaitut suuremmat maksivoiman arvot johtuvat todennäköisesti näiden aineiden suuremmasta kyvystä vastustaa muodonmuutosta. Puristettaessa samaa tablettia useamman kerran fragmentoituvien aineiden partikkelikoko on pienentynyt, jolloin fragmentoitumiseen tarvittava energia kasvaa (Roberts ja Rowe, 1986). Tällöin jauhe vastustaa pysyvää muodonmuutosta vielä enemmän jolloin myös maksimivoima-arvot nousevat

suuremmiksi. Vaikka tässä työssä käytetty puristusnopeus suosii fragmentoitumista, voisi mikrokiteisen selluloosan ja maissitärkkelyksen alhaisemmista maksimivoima-arvoista päätellä niillä kuitenkin tapahtuvan plastista muodonmuutosta myös näissä puristusolosuhteissa.

Koska tutkimus on tehty vakiomassalla eikä vakiotilavuudella, tulee myös maksimivoima-arvojen tarkastelussa ottaa huomioon jauheiden tiheydet. Mikrokiteisellä selluloosalla on laktoosiin verrattuna pienempi kaatotiheys (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009). Tällöin sama massa mikrokiteistä selluloosaa muodostaa korkeamman jauhepatsaan verrattuna laktoosiin. Tällöin mikrokiteistä selluloosaa puristettaessa jauhepatsaan tiivistyminen kestää kauemmin jolloin punnuksen nopeus ehtii hidastua tällä matkalla. Tällöin punnus ei koe yhtä suurta vastustavaa voimaa, koska punnus ei koe niin suurta hidastuvuutta kuin laktoosin kanssa, joka tiivistyy hyvin lyhyellä matkalla. Maissitärkkelyksellä kaatotiheys on parhaimmillaan lähellä Pharmatose 200M:n kaatotiheyttä, mikä näkyy ainakin ensimmäisen tabletin kohdalla ehkä hieman suurempana maksimivoiman arvona verrattuna mikrokiteiseen selluloosaan (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009). Tiheyksiä vertailtaessa tulee ottaa huomioon aineille tehty 30 sekunnin esipuristus, jolloin varsinaisen puristuksen alkaessa jauheet olivat todennäköisesti lähempänä täry- kuin kaatotiheyttä. Esimekiksi maissitärkkelyksen tärytiheys nousee ainakin 1,5 kertaiseksi verrattuna Avicel PH101:n tärytiheyteen, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa maksimivoiman arvoon ensimmäisellä purituskerralla. Vasta tiivistymisen ja partikkelien uudelleenjärjestäytymisen jälkeen tapahtuu muodonmuutoksia, joita jauhe vastustaa eri tavalla aineen ominaisuuksista riippuen. Koska ensimmäisen purituskerran jälkeen aineille tuskin tapahtuu enää partikkelien uudelleenjärjestäytymistä, ei tiheyseroilla voida täysin selittää laktoosilla ja dikalsiumfosfaatilla toisella ja kolmannella pudotuskerralla havaittavaa lähes kaksinkertaista maksimivoima-arvoa loppuihin aineisiin nähden. Todennäköistä on, että mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä tapahtuu sen verran plastista muotoutumista, että se näkyy selvänä erona maksimivoima-arvoissa.

Taulukko 5. Suhteelliset voiman alenemat maksimivoiman ja maksimisiirtymän saavuttamisen välillä.

Aine	Suhteellinen $\Delta F$ (%)	Aine	Suhteellinen $\Delta F$ (%)
Avicel PH101 1_1	10.3	Pharmatose 200M 1_1	14.5
Avicel PH101 1_2	27.9	Pharmatose 200M 1_2	5.5
Avicel PH101 1_3	18.2	Pharmatose 200M 1_3	11.6
Avicel PH101 2_1	15.4	Pharmatose 200M 2_1	12.6
Avicel PH101 2_2	38.0	Pharmatose 200M 2_2	15.9
Avicel PH101 2_3	19.7	Pharmatose 200M 2_3	18.7
Avicel PH101 3_1	19.5	Pharmatose 200M 3_1	7.3
Avicel PH101 3_2	38.0	Pharmatose 200M 3_2	18.7
Avicel PH101 3_3	12.5	Pharmatose 200M 3_3	10.4
Avicel PH200 1_1	6.8	Pharmatose 80M 1_1	24.3
Avicel PH200 1_2	30.4	Pharmatose 80M 1_2	9.7
Avicel PH200 1_3	19.1	Pharmatose 80M 1_3	3.3
Avicel PH200 2_1	13.0	Pharmatose 80M 2_1	17.2
Avicel PH200 2_2	15.6	Pharmatose 80M 2_2	11.4
Avicel PH200 2_3	12.2	Pharmatose 80M 2_3	9.7
Avicel PH200 3_1	11.9	Pharmatose 80M 3_1	15.6
Avicel PH200 3_2	22.8	Pharmatose 80M 3_2	5.2
Avicel PH200 3_3	19.2	Pharmatose 80M 3_3	3.9
Dicalciumfosfaatti 1_1	21.1	Maissitärkkelys 1_1	39.2
Dicalciumfosfaatti 1_2	17.3	Maissitärkkelys 1_2	24.2
Dicalciumfosfaatti 1_3	0.0	Maissitärkkelys 1_3	22.2
Dicalciumfosfaatti 2_1	19.1	Maissitärkkelys 2_1	17.9
Dicalciumfosfaatti 2_2	18.6	Maissitärkkelys 2_2	37.8
Dicalciumfosfaatti 2_3	3.9	Maissitärkkelys 2_3	27.7
Dicalciumfosfaatti 3_1	18.0		
Dicalciumfosfaatti 3_2	18.9		
Dicalciumfosfaatti 3_3	6.1		

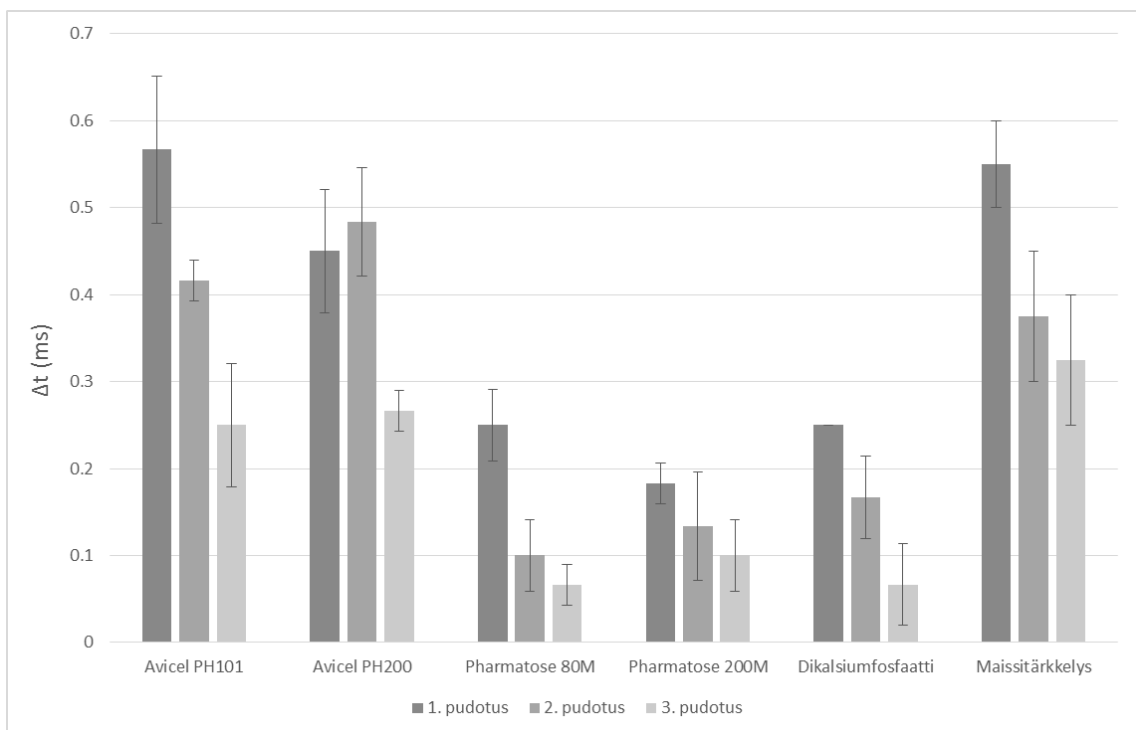
Taulukossa 5 on esitetty suhteellinen voiman lasku, joka kuvastaa sitä kuinka paljon voima ehtii relaxoitua niiden pisteiden välillä, jossa punnus saavuttaa maksimivoiman, ja jossa punnus saavuttaa maksimisiirtymän. Mitä enemmän punnus painaa jauhetta kasaan, sen enemmän jauhe hidastaa punnuksen kulkua ja punnus saa enemmän negatiivista kiihtyvyyttä ja tätä kautta voima kasvaa. Lähellä maksimivoimaa, punnuksen liikkeessä hitaammin, fragmentoituvat aineet murtuvat punnuksen aiheuttaman paineen vaikutuksesta (Antikainen ja Yliruusi, 2003). Sen sijaan plastisilla aineilla muotoutuminen jatkuu myös maksimivoiman saavuttamisen jälkeen, sillä plastinen muotoutuminen on ajasta riippuvaa. Tämän perusteella täysin fragmentoituvasti muotoutuvilla aineilla  $\Delta F$ :n arvon tulisi olla nolla. Mitä plastisempi aine on, sitä suuremman  $\Delta F$ :n arvon sen voidaan olettaa saavan.

Tarkasteltaessa suhteellisia  $\Delta F$ :n arvoja nähdään, että lasketut prosentuaaliset voiman alenemat vaikuttavat siltä, etteivät ne noudata mitään logiikkaa. Ainoastaan dikalsiumfosfaatilla on huomattavissa selkeä suhteellisen  $\Delta F$ :n lasku kolmannella puristuskerralla verrattuna kahteen aikaisempaan puristuskertaan. Kun ajatellaan aiemmin esitettyä teoriaa, aineet eivät näyttäisi käyttäytyvän loogisesti millekkään muotoutumismekanismin tyypillisellä tavalla. Dikalsiumfosfaatin kohdalla arvot tuntuvat osittain loogisilta, kun ajatellaan että sen on aiemmissa tutkimuksissa havaittu olevan fragmentoituva. Kuitenkin ensimmäisellä puristuskerralla kaikilla dikalsiumfosfaattitableteilla on suuremmat prosentuaaliset  $\Delta F$ :n arvot kuin millään mikrokiteisestä selluloosasta puristetulla tabletilla. Tämä perusteella aiemmin fragmentoituvaksi luokitellulla dikalsiumfosfaatilla jännitys näyttäisi relaxoituvan enemmän kuin plastiseksi luokitellulla selluloosalla. Tulokset ovat epäloogia myös, kun tarkastellaan aiemmin tehtyjä tutkimuksia, joissa on mitattu eri aineiden voiman relaxoitumista. Näissä tutkimuksissa on havaittu mikrokiteisen selluloosan ja maissitärkkelyksen kohdalla voiman relaxoitumisen olevan suurempaa kuin esimerkiksi dikalsiumfosfaatilla (David ja Augsburg, 1977). Täytyy kuitenkin ottaa huomioon, että kirjallisuudesta löytyvät tutkimukset tarkastelevat voiman relaxaatiota eri menetelmillä kuin tässä tutkimuksessa on tehty.



### 7.3.1.4 Maksimivoima ja –siirtymän välinen aikaero

Kuten aiemmin esitetystä kaaviokuvasta nähdään, punnus saavuttaa sen maksimivoiman ennen maksimisiirtymää (Kuva 33).  $\Delta t$  on aika, joka kuluu tämän maksimivoiman ja -siirtymän välillä. Kuvassa 43 on esitetty pylväsdiagrammina kaikkien aineiden osalta nämä ajat.  $\Delta t$  arvoihin pätee sama teoria kuin aiemmassa kappaleessa esitettyihin suhteellisiin  $\Delta F$ :n arvoihin. Aika maksimivoiman ja maksimisiirtymän välillä on sitä lähempänä nollaa, mitä lähempänä aineen muotoutumismekanismi on täysin fragmentoituvaa. Vaikka suhteellisten  $\Delta F$ :n arvojen todettiin olevan epäloogisia, kuvasta 43 nähdään, tässä tutkimuksessa aineet ovat jakautuneet selvästi kahteen ryhmään kun tarkastellaan  $\Delta t$  arvoja. Sitoutuvan energian ja maksimivoima-arvojen tavoin aineet ovat myös tämän parametrin suhteen jakautuneet ryhmiin sen mukaan, mikä on aiemmassa kirjallisuudessa todettu olevan niiden pääasiallinen muotoutumismekanismi.



Kuva 43. Aineiden  $\Delta t$  arvot laskettuna kolmen tabletin keskiarvosta. Mukana myös keskiarvon keskihajonta

Kuten maksimivoima-arvojen tapauksessa, tulee tarkasteltaessa kuvassa 43 esitettyjä  $\Delta t$  arvojen eroja, ottaa huomioon erot jauheiden tiheydessä (Taulukko 1). Jauheiden, jotka muodostavat korkeamman jauhepedin kaadettaessa muottiin, tiivistäminen kestää kauemmin koska todennäköisesti partikkelien välissä olevan tyhjän tilan täyttäminen vie enemmän aikaa. Koska tässä tutkimuksessa jauheita on esipuristettu, ovat jauheet puristuksen alussa todennäköisesti lähellä niiden tärytiheyttä. Kummallakin mikrokiteisellä selluloosalla on pienempi tärytiheys kuin muilla tässä tutkimuksessa käytetyillä aineilla (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009). Maissitärkkelyksen tärytiheys on kuitenkin melko lähellä laktoosien tärytiheyttä, ja silti maissitärkkelyksellä on tässä tutkimuksessa havaittu suuremmat  $\Delta t$  arvot, kuin laktoosilla. Tämän perusteella tiheyserot eivät ainakaan täysin selitä eroja aineiden  $\Delta t$  arvoissa, ja erojen voidaan olettaa johtuvan aineiden erilaisesta muotoutumisesta.

#### 7.3.1.5 Yhteenveto dynaamisessa mittauksessa saaduista tuloksista

Vertailtaessa tässä tutkimuksessa havaittuja ilmiöitä aiempiin tutkimuksiin, tulee ottaa huomioon, että ainoastaan ensimmäisellä puristuskerralla havaittuja aineiden välisiä eroja voidaan verrata aiemmin kirjallisuudesta löytyviin arvoihin. Koska farmaseuttisille jauheille ei ole aiemmissa tutkimuksissa tehty toistopuristuksia samalle tablettille, näiden toistopuristusten vertailu aiempaan kirjallisuuteen on mahdotonta. Tässä tutkimuksessa onkin pyritty tarkastelemaan, noudattelevatko ne jotain kaavaa, kun ajatellaan aiemmin tutkimuksissa havaittuja, eri muotoutumismekanismeille tyypillisiä eroja.

Kun tarkastellaan kokonaisuudessaan yllä esitettyjä tuloksia, aineiden voidaan todeta jakautuvan monen parametrin suhteen selvästi kahteen ryhmään. Kun otetaan huomioon aiemmissa tutkimuksissa esille tulleet tyypilliset piirteet eri muotoutumismekanismien välille, voidaan tässä tutkimuksessa saatujen tulosten todeta jakavan aineet ryhmiin sen mukaan, kumpaa pääasiallista muotoutumismekanismia niiden on aiemmin todettu noudattavan. Tätä voidaan pitää merkinä siitä, että kyseisellä laitteella on mahdollista saada tuloksia, jotka ovat linjassa aiemman kirjallisuuden kanssa. Osa yllä esitetystä tuloksista ei kuitenkaan täysin vastaa aiemmissa tutkimuksissa saatuja tuloksia. Tätä voidaan pitää myös hyvänä asiana, sillä on mahdollista että tässä tutkimuksessa käytetyillä suuremmalla puristusnopeudella ja ilman moottoria toimivalla laitteella aineista on

mahdollista saada esille ominaisuuksia, joita ei ole aiemmissa tutkimuksissa pystytty saamaan.

### 7.3.2 Staattinen mittaus

Taulukossa 6 on esitettyä staattisen puristuksen tulokset. Tulokset on saatu sovittamalla mitattuun käyrään menetelmät kohdassa kuvattu kolmen eksponentin funktio. Taulukossa on eriteltyä aineen kokonaisrelaksaatio, ja sen termin kerroin  $A$ , jonka aikana muotoutuminen on nopeinta eli jolla on isoin eksponentin kertoimen arvo  $k$ . Muotoutumisen nopeimman vaiheen voidaan olettaa tapahtuvan tiivistymisprosessissa ensimmäisenä. Tällöin voidaan olettaa, että koska plastisilla aineilla muotoutuminen on ajasta riippuvaa, on plastisten aineiden  $k$ :n arvot pienempiä verrattuna murtuviin aineisiin.  $A$ :n arvo kertoo siitä muutoksen määrästä, joka tapahtuu ajassa  $k$ . Murtuvilla aineilla, muotoutumisen voidaan olettaa tapahtuvan nopeasti. Aineiden kokonaisrelaksaatio on laskettu käyttämällä funktion vakioterminä,  $y_0$ , sinä pisteenä, jota käyrä lähestyy ajan pidentyessä. Täten  $y_0$  arvoa voidaan pitää sinä paksuutena, johon aine maksimissaan tiivistyy ajan ollessa ääretön.

Taulukko 6. Staattisen mittauksen tulokset.

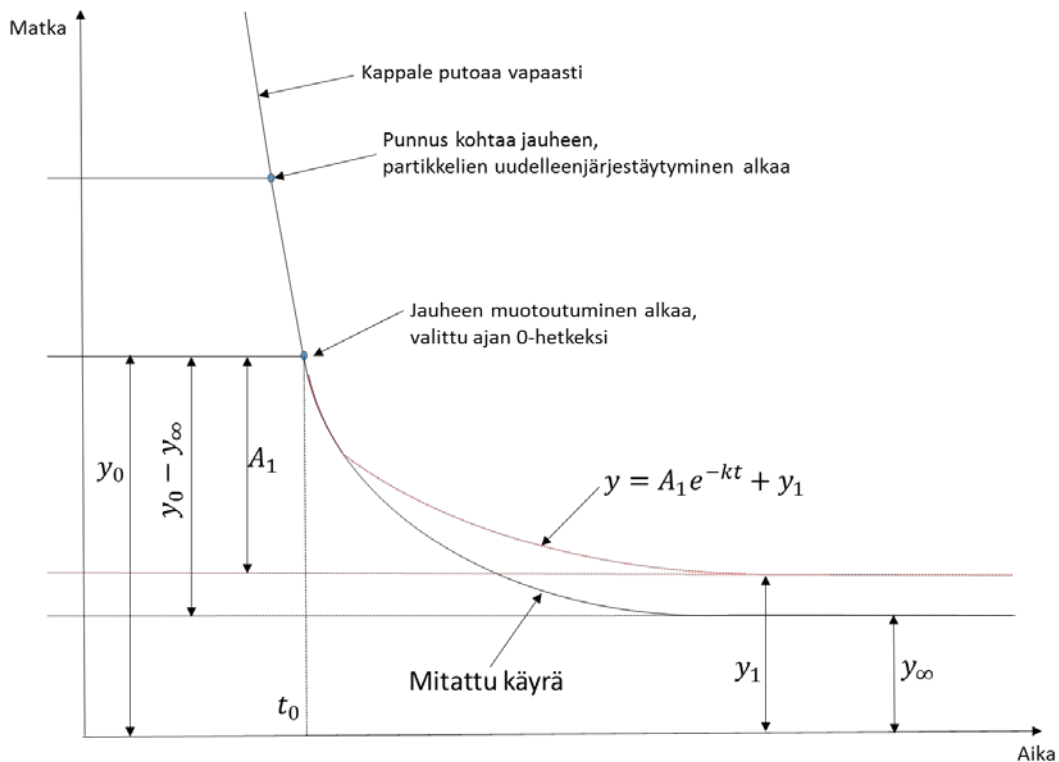
	Leikkauspiste	y <sub>0</sub>	Kokonaisrelaksaatio	Kokonaisrelaksaatio %	k <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>
Avicel PH101						
1	4.338	3.705	0.146	14.6	0.86	6.37
2	3.865	3.586	0.072	7.2	0.12	0.14
3	3.945	3.431	0.130	13	0.06	0.10
Avicel PH200						
1	3.9	3.591	0.079	7.9	0.08	0.20
2	4.084	3.722	0.089	8.9	0.05	0.12
3	3.93	3.594	0.085	8.5	0.15	0.12
Pharmatose 80M						
1	3.85	2.975	0.227	22.7	5.78	2378146.01
2	3.512	2.925	0.167	16.7	13.38	-0.31
3		0				
Pharmatose 200M						
1	3.067	2.826	0.079	7.9	0.93	1.83
2	2.868	2.783	0.030	3	1.61	32.39
3	3.035	2.833	0.067	6.7	1.32	2.83
Dikalsiumfosfaatti						
1	2.651	2.445	0.078	7.8	0.41	0.22
2	2.569	2.413	0.061	6.1	0.52	0.26
3	3.066	2.41	0.214	21.4	1.45	10.05
Maissitärkkelys						
1	3.415	3.223	0.056	5.6	6.11	1.69
2	3.825	3.487	0.088	8.9	3.48	31195.76
3	4.425	3.347	0.244	24.7	6.58	13451436.82

Tarkasteltaessa tuloksia voidaan todeta niiden olevan hyvin epäjohdonmukaisia. Esimerkiksi k:n arvoissa on huomattavaa vaihtelua saman aineen toistomittauksen välillä, ja Pharmatose 80M:n toisen tabletin A:n arvo on negatiivinen. Koska A kuvaa muotoutumisen määrää, ei negatiivinen arvo ole mahdollinen. Myös kokonaisrelaksaatio arvot vaihtelevat suuresti samalla aineella eri tablettien välillä.

Tarkasteltaessa käyriä lähemmin, huomattiin mittausten olevan niin häiriöisiä, ettei tehtyä funktiosovitusta voida pitää luotettavana arviona aineen käyttäytymisestä. Häiriöt käyrässä johtuivat punnuksen manuaalisesta laskemisesta painimen päälle, jolloin punnuksen laskunopeus ei pysy vakiona. Jotta käyriin olisi saatu haluttu mallinnus, olisi punnuksen laskun pitänyt tapahtua moottorin avulla vakionopeudella. Tällöin mittaushäiriöiltä olisi välttytty. Jatkossa systeemiä tulisi kehittää niin, että siinä olisi moottoroitu systeemi, jolla kappale lasketaan.

Tulosanalyysi päätettiin tehdä uudelleen niin, että se piste, jossa jauheen oletettiin alkavan kannatella punnusta, määritettiin manuaalisesti. Käytännössä tämä tehtiin etsimällä paikka-aika – funktiosta se piste, jossa punnuksen paikka ei muutu enää lineaarisesti. Tämä piste valittiin uuden sovituksen 0-hetkeksi (Kuva 44). Tämä jälkeen

relaksaatiokäyrän alkuun sovitettiin yhden eksponentin funktio, jolla pyrittiin kuvaamaan sitä, miten aineen tiivistyminen alkaa. Tällöin aineen koko relaksaatiokäyrän analysointi ei ole mahdollista, vaan tällä menetelmällä tietoa saadaan ainoastaan relaksaation alusta. Myös aineen prosentuaalinen tiivistyminen ajan lähestyessä nollaa kuitenkin määritettiin. Määrittämisessä käytettiin alkuperäisistä funktiosovituksista saatua, ja taulukossa 6 esitettyä,  $y$ :n arvoa.



Kuva 44. Kaavakuva yhden eksponentin mallinnuksesta. Kuvassa punaisella on sovitettu funktio ja mustalla todellinen mitattu käyrä.

Kuvassa 44 on kaaviokuva uudesta funktiosovituksesta ja sen avulla määritetyistä termeistä. Kuvassa on merkitty punaisella se käyrä, joka on saatu tekemällä funktiosovitus. Musta käyrä kuvaa todellista mitattua käyrää. Termi  $y_1$  kuvaa sitä arvoa, jota kohti yhden eksponentin käyrä hakeutuu.  $y_0$  on jauhepatsaan alkukorkeus ja  $y_\infty$  on aiemman funktiosovituksen avulla määritetty jauhepatsaan loppukorkeus.  $A_1$  kuvaa sitä muutoksen määrää, joka aineessa tapahtuu ajassa  $t$ , ja  $k$  on nopeusvakio, joka kuvaa sitä, kuinka nopeasti muutos  $A$  tapahtuu.  $A_1$  ja  $y_1$  termit on jaettu jauhepatsaan

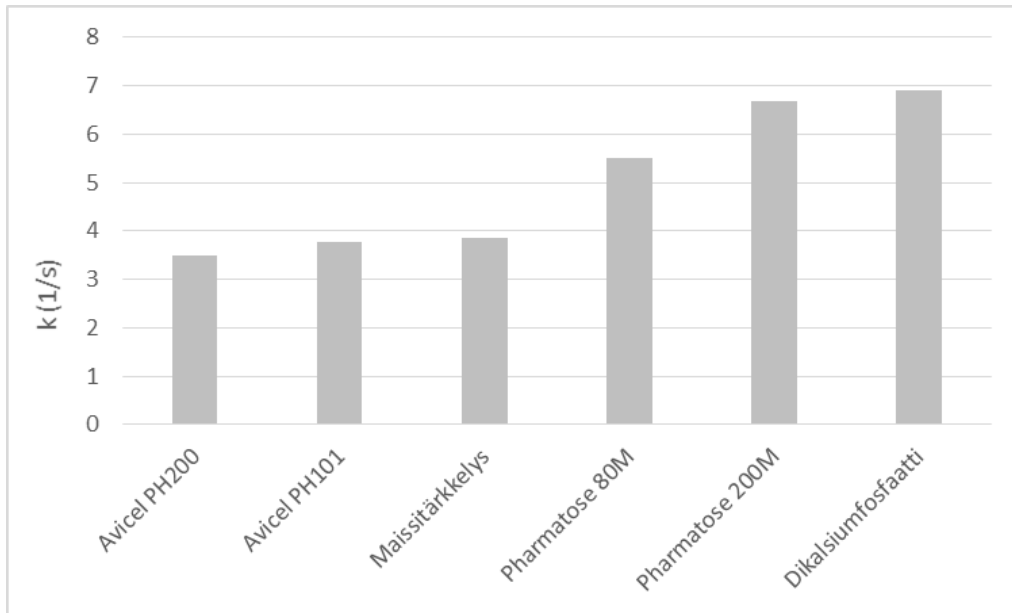
alkukorkeudella  $y_0$ , jotta tuloksista saadaan keskenään vertailukelpoisia. Tutkimus tehtiin käyttäen vakio massaa eikä vakio tilavuutta, joten ilman termien jakamista jauhepatsaan alkukorkeudella, se vaikuttaisi tuloksiin niin, etteivät ne olisi vertailukelpoisia keskenään.

Taulukko 7. Uudella menetelmällä saadut staattisten mittausten tulokset. Taulukossa on esitetty kolmen toiston keskiarvot. Luvun alla sulussa on keskiarvon keskihajonta.

Aine	$A_1/y_0$	$K (1/s)$	$\gamma_{\infty}/y_0$
Avicel PH101	0.245 (0.010)	3.78 (0.55)	0.651 (0.025)
Avicel PH200	0.268 (0.033)	3.49 (0.24)	0.643 (0.032)
Pharmatose 80M	0.171 (0.017)	5.51 (1.20)	0.759 (0.008)
Pharmatose 200M	0.165 (0.022)	6.68 (0.37)	0.785 (0.029)
Dikalsiumfosfaatti	0.258 (0.015)	6.91 (1.28)	0.655 (0.044)
Maissitärkkelys	0.069 (0.021)	3.84 (0.68)	0.912 (0.031)

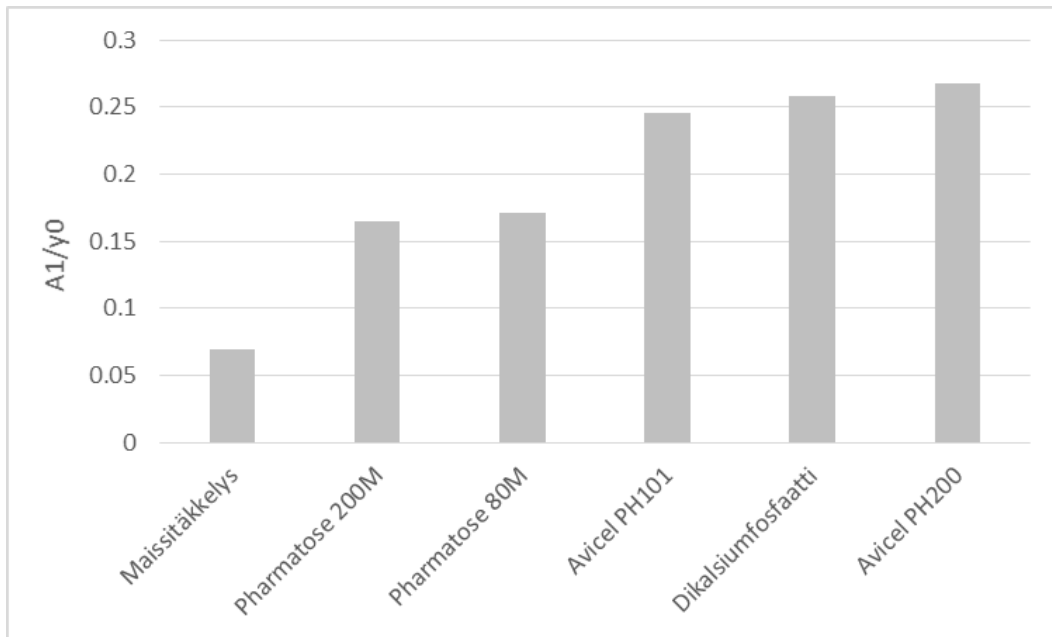
Taulukossa 7 on esitetty uutta menetelmää käyttäen saadut tulokset kolmen parametrin osalta. Luvut on saatu laskemalla kolmen tabletin keskiarvot.

Kuten tässä tutkimuksessa on aiemmin todettu, fragmentoituvilla aineilla muutos ei ole ajasta riippuvaa. Koska  $k:n$  arvo kuvaa muutoksen  $A$  nopeutta, voidaan näiden arvojen olettaa olevan sitä suurempia mitä fragmentoituvampi aine on. Plastisilla ja elastisilla aineilla  $k:n$  arvot jäävät todennäköisesti pieneksi, sillä niillä muotoutuminen tapahtuu pidemmässä ajassa. Tarkasteltaessa kuvaa 45, nähdään että kummallakin mikrokiteisellä selluloosalla ja maissitärkkelyksellä on huomattavasti pienemmät  $k:n$  arvot kuin laktooseilla ja dikalsiumfosfaatilla. Tällainen järjestys arvojen suhteen on linjassa aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa, joissa mikrokiteisen selluloosan ja maissitärkkelyksen on havaittu olevan plastisesti muotoutuvia (Augsburger ja David, 1977, Duberg ja Nyström, 1982, Li ym, 2013).



Kuva 45. Aineet suuruusjärjestyksessä kasvavan k:n arvon mukaan.

A:n arvo kertoo aineelle tapahtuvasta nopeasta muutoksesta. Tässä tutkimuksessa A kuvaa ainoastaan sen hetkistä muutosta, joka tapahtuu relaksaatiokäyrän alussa. Tarkasteltaessa kaikkia taulukoita, huomataan, että A:n arvot vaihtelevat paljon. Kun tarkastellaan aineiden järjestystä kuvista 45 ja 46, huomataan, etteivät aineet järjestäydy samaan järjestykseen A:n ja k:n arvojen suhteen. Kuten edellisessä kappaleessa mainitaan, fragmentoituvilla aineilla muotoutumisen voidaan olettaa olevan nopeampaa heti alussa, koska fragmentoituminen ei ole ajasta riippuvaa (Augsburger ja David, 1977). Tällöin voitaisiin olettaa myös muutoksen olevan suurempaa, sillä se tapahtuu heti kun ylitetään se voima, jolla aineelle alkaa tapahtua pysyvää muodonmuutosta. Tarkasteltaessa taulukoita kuitenkin huomataan, että kummallakin mikrokiteisen selluloosan laadulla ja dikalsiumfosfaatilla on kaikkein suurimmat A:n arvot. Mikrokiteinen selluloosa on pehmeä aine, jolla on myös pienempi tiheys. Tällöin A:n arvoon mahdollisesti vaikuttaa se, että pehmeämpänä aineena mikrokiteinen selluloosa painuu enemmän kasaan, kun verrataan esimerkiksi laktoosiin. On mahdollista, että laktoosi on aineena niin kovaa ja fragmentoituvaa, ettei tässä työssä jauheeseen kohdistuva voima riitä painamaan sitä enempää kasaan. Verrattuna laktoosiin, dikalsiumfosfaatin on havaittu olevan täysin fragmentoituvaa, kun taas laktoosin on havaittu muotoutuvan osittain myös plastisesti (Li ym, 2013). Tämä voisi osaltaan selittää sen, miksi laktoosin kohdalla A:n arvot ovat pienemmät kuin dikalsiumfosfaatilla.



Kuva 46. Aineet suuruusjärjestyksessä kasvavan A:n arvon mukaan.

Taulukossa 8 esitetty termi kuvaa jauheen ennustetun loppukorkeuden suhdetta jauhepatsaan alkukorkeuteen. Mitä lähempänä tämä suhdeluku on yhtä, sen vähemmän jauheen ennustetaan painuvan kasaan. Kuten aiemmin on todettu, jauheen ennustettuna loppukorkeutena on tässä käytettyä arvoa, joka on saatu alkuperäisestä kolmen eksponentin funktiosovituksesta. Kun tarkastellaan kaikkien aineiden suhteellista kokonaisrelaksaatiota, havaitaan että maissitärkkelys tiivistyy suhteessa kaikkein vähiten. Seuraavaksi vähiten tiivistymistä havaitaan laktooseilla. Mikrokiteiset selluloosat ja dikalsiumfosfaatti tiivistyvät näiden tulosten perusteella kaikkein eniten.



Kun tarkastellaan aiemmissa tutkimuksissa saatuja tuloksia, plastisten aineiden on havaittu muotoutuvan fragmentoituvia enemmän staattisissa testeissä. Staniforth ja Patel (1989) havaitsivat että plastisilla aineilla esiintyy suurempaa muotoutumista creep-testissä kuin fragmentoituvilla aineilla. Heidän tutkimuksessa käyttämistään aineista tärkeimmällä pysyvä muodonmuutos oli kaikkein suurinta. Viskoelastinen käyttäytyminen sen sijaan oli tärkeimmällä ja Avicel PH102:lla samansuuruista. Dikalsiumfosfaatin kohdalla he sen sijaan eivät havainneet ollenkaan viskoelastista käyttäytymistä. Myös Katz ja Buckner (2013) tutkivat indentaatio-creep testin avulla aineiden muotoutumista. Tutkimuksessaan he havaitsivat, että mitä plastisempaa aine oli, sitä suurempi muutos sen pintaan tuli 60 sekunnin mittausaikana. Kaikkein suurin muutos havaittiin maissitärkkelyksellä, ja pienin dikalsiumfosfaatilla. Näiden välissä olivat mikrokiteinen selluloosa ja laktoosi.

Kun tarkastellaan tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia kokonaisrelaksaation osalta taulukon 7 viimeisessä sarakkeessa, huomataan että tässä tutkimuksessa saadut tulokset ovat yhteneviä mikrokiteisen selluloosan ja laktoosien osalta. Sen sijaan tämän tutkimuksen tulosten perusteella maissitärkkelys näyttäisi muotoutuvan kaikkein vähiten kun taas dikalsiumfosfaatti muotoutuu lähes saman verran kuin mikrokiteinen selluloosa. Aiemmissa tutkimuksissa maissitärkkelyksen on havaittu muotoutuvan kaikkein eniten. Vaikka tämän perusteella tulokset ovat hyvin ristiriitaiset aiempaan kirjallisuuteen nähden, tulee ottaa huomioon että tässä tutkimuksessa on käytetty  $y_{\infty}$  arvona ensimmäisestä funktiosovituksesta saatua arvoa. Koska tästä funktiosovituksesta luovuttiin epäloogisten tulosten takia, ei myöskään kokonaisrelaksaatio arvoja voida pitää luotettavina.

Taulukko 9. Kaikille aineille määritellyt funktiosovituksen virhe-estimaatit.

Aine	$(y_1+A_1)/y_0$
Avicel PH101	1.003 (0.012)
Avicel PH200	1.014 (0.029)
Pharmatose 80M	0.989 (0.001)
Pharmatose 200M	0.989 (0.000)
Dikalsiumfosfaatti	0.987 (0.002)
Maissitärkkelys	1.001 (0.006)

Tehdyn funktiosovituksen luotettavuutta haluttiin arvioida määrittämällä sille virhe estimaatti. Tässä tutkimuksessa virheen suuruutta päätettiin arvioida taulukossa 9 esitetyn termin avulla. Funktiosovitus on sitä parempi, mitä lähempänä termin  $(y_1+A_1)/y_0$  arvo on yhtä. Sen voidaan todeta olevan poikkeuksetta niin lähellä yhtä kaikilla aineilla, että sovitusta voidaan pitää melko luotettavana. Kun tarkastellaan vielä termin keskihajontaa kaikkien aineiden kohdalla, voidaan niidenkin todeta olevan melko pieniä.

Kun tarkastellaan kaikkia staattisten mittausten tuloksia, voidaan niiden todeta osittain noudattelevan aiemman kirjallisuuden perusteella oletettua kullekin aineelle ominaista käyttäytymistä. Tarkasteltaessa tuloksia huomataan niissä kuitenkin paljon myös epä johdonmukaisuutta, esimerkiksi kokonaisrelaksaation osalta. Tässä tutkimuksessa saadut relaksaatiomittauskäyrät olivat hyvin häiriöisiä, mikä vaikutti niiden tulkintaan. Näin myöskään uudella menetelmällä saatuja tuloksia ei voida pitää täysin luotettavana. Kokonaisrelaksaation määrään vaikuttaa sekä jauhepatsaan alkukorkeus, että ennustettu jauheen maksimitiivistyminen. Sen lisäksi, että maksimitiivistymistä kuvaava arvona käytettiin ensimmäisestä funktiosovituksesta saatua lukua, jauhepatsaan alkukorkeus on myös hyvin vaikea määrittää. Lisäksi nämä kokeet tehtiin vakiomassalla eikä vakiotilavuudella, joten tiheyserojen vaikutusta tässä tutkimuksessa saatuihin tuloksiin ei voida sulkea pois.

#### 7.4 Virheanalyysi

Koska tutkimuksessa käytetty laitteisto on täysin uusi eikä sitä ole aiemmin testattu, liittyy laitteistoon ja siten tämän tutkimuksen tuloksiin paljon mahdollisia virhelähteitä. Kuten aiemmin todettiin, alasimen liikkeen mittaaminen päätettiin jättää suorittamatta varsinaisia kokeita tehtäessä. Koska esikokeissa kuitenkin huomattiin, että alasimen liike riippuu puristettavasta aineesta ja myös saman aineen eri tablettien ja etenkin puristuskertojen välillä havaittiin eroja, ei alasimen liikkeestä voida tehdä luotettavaa arvioita näiden esikokeiden perusteella. Mahdollisuutta tehdä kokeet niin, että jokaisella aineella olisi tehty yhden tabletin, joiden puristusten aikana alasimen liikettä olisi mitattu ja tämän perusteella olisi tehty arvio alasimen liikkeeseen kuluvaan energiasta, pohdittiin. Laitteen kehitysvaiheessa tehdyissä kokeissa kuitenkin huomattiin melko suuria eroja samalla aineella tehtyjen kokeiden tuloksissa. Vaikka todennäköisesti nämä poikkeavat mittaustulokset olivat mittavirheitä, päädyttiin siihen tulokseen, ettei yhden mittauskerran perusteella voida tehdä luotettavaa arviota alasimen liikkeestä. Myös lattian vääntyminen alasimen alla vaikuttaa alasimen saamaan nopeuteen ja liike-energiaan. Tällaisen suureen huomioiminen tässä tutkimuksessa on kuitenkin mahdotonta. Koska alasimen liike-energian arvioinnista luovuttiin suurten mittausvirheiden takia, eikä alasimen liikettä ollut mahdollista tutkia jokaisella pudotuskerralla erikseen kolmannen matka-anturin puuttuessa, päädyttiin alasimen liike laittamaan systeemivakioksi.

Laitteen kehitysvaiheessa tutkittiin alasimen alaspäin saamaa nopeutta punnuksen iskeytyessä muottiin. Alasin saa kuitenkin todennäköisesti myös sivuttaissuunnassa nopeuden, sillä punnuksen iskeytyminen muottiin ei välttämättä ole symmetrinen. Ennen alasimen pulttaamista alustaan alasin liikkui silminnähden, jonka oletettiin johtuvan punnuksen epäsymmetrisestä iskeytymisestä painimeen. Vaikka muotin paikkaa suhteessa punnukseen korjattiin tämän työn edetessä, on silti todennäköistä, ettei muotti ole täysin alasimen massakeskipisteessä. Punnus ei myöskään todennäköisesti osu painimeen niin, että painin on punnuksen massakeskipisteessä. Tämä aiheuttaa sekä alasimeen, että putoavaan punnukseen epäsymmetristä värähtelyä. On mahdollista, että tämä värähtely aiheuttaa punnukseen ylimääräistä kitkaa, jolloin se vaikuttaa punnuksen lähtönopeuteen ja myös ensimmäisen iskun jälkeisissä pompuissa tulonopeuteen. Tämä vaikuttaisi suoraa punnuksen pompun korkeuteen ja täten pomppujen avulla laskettuihin potentiaalienergian arvoihin, joita on tässä tutkimuksessa käytetty tulosanalyysissä.

Dynaamisissa mittauksissa punnus pudotettiin niin, että punnus makasi toiselta reunaltaan tangossa olleen ruuvin varassa, jonka jälkeen tanko vedettiin pois. Koska punnus makasi ruuvin varassa vain toiselta sivulta, on punnus ollut lähtiessään putoamaan todennäköisesti kallellaan. Myös tämä aiheuttaa punnuksen epäsymmetristä liikehdintää jo heti sen jälkeen, kun punnus päästetään putoamaan vapaasti. Tämä aiheuttaa samoja ongelmia kuin aiemmin kuvatussa kappaleessa. Epäsymmetrinen liike aiheuttaa myös epätarkkuutta punnuksen matkan mittaukseen työssä käytetyillä matka-antureilla. Tätä on kuitenkin saatu kompensoitua käyttämällä kahta matka-anturia ja niiden mittausten keskiarvoa lopullisia tuloksia tarkasteltaessa. Myös punnus itsessään saattaa vääntyä sen osuessa painimeen. Koska punnus on suorakaiteen muotoinen ja painin johon se osuu melko pieni, on mahdollista että punnus vääntyy reunoilta alaspäin. Tämä edelleen lisää edellä mainittua epäsymmetristä värähtelyä.

Muita mahdollisia tulosten epätarkkuutta aiheuttavia tekijöitä joita ei tässä tutkimuksessa ole otettu huomioon on mahdollinen jauheeseen jäävä ilma, joka aiheuttaa ilmajousen sekä painimen kokoon painuminen puristuksen aikana. Ilmajousen välttämiseksi muotin ja painimen väliin jätettiin 0.2 millimetrin rako, jotta ilma pääsee poistumaan. Joidenkin jauheiden kohdalla puristuksen jälkeen painimen seinämille oli kuitenkin tarttunut jauhekerros. Jauhe kerroksen kertyminen saattaa johtua ilman voimakkaasta purkautumisesta ulos jauhepatsaasta, jolloin se työntää myös jauhetta mukanaan painimen reunoille. Reunoille päässyt jauhe saattaa myös aiheuttaa ylimääräistä kitkaa. Myös nämä tekijät saattavat vaikuttaa punnuksen lähtönopeuteen. Voimakas ilmajousi aiheuttaisi myös sen, että mitatut arvot eivät kerro jauheen ominaisuuksista vaan siitä, ettei ilma pääse kunnolla poistumaan jauhepatsaasta. Tuloksia tarkasteltaessa tulisi myös ottaa huomioon, että dynaamisessa mittauksessa yksi vertailtavista suureista, potentiaalienergia, on määritetty kuvaajalta graafisesti. Tämä saattaa aiheuttaa tuloksiin eri tulkintatavoista johtuvan virheen, joka tulisi ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa.

Jatkotutkimuksia ja laitteen myöhempää kehitystä varten tulisi virhelähteitä pyrkiä minimoimaan. Koska yhtenä suurimpana ongelmana on alasimen ja ylipäättään alustan epätasainen ja ennakoimaton liikkuminen, tulisi pyrkiä siihen, että tällaista liikkumista tapahtuisi mahdollisimman vähän. Esimerkiksi alasimen, tai jopa muotin, asettaminen suoraa lyijytiiltien päälle vaimentaisi iskua ja täten värähtelyä muotin alla. Mitä pienemmäksi saadaan se energiamäärä, joka menee törmäyksessä muuhun kuin osien ja

jauheen muotoutumiseen, sitä pienemmäksi saadaan siitä aiheutuva mahdollinen virhe. Niin kauan kun alustan liikettä ei voida pitää riittävän vakiona, tulisi jokaisen mittauksen yhteydessä mitata myös sen liike. Toinen merkittävä ongelma on osien epäsymmetriset värähtelyt. Putoavan kappaleen tulisi olla muodoltaan sellainen, että se ei pääse vääntymään osumahetkellä. Esimerkiksi sylinterin tai pallon muotoisella kappaleella vääntymisen olisi merkittävästi vähäisempää. Myös kappaleen kiinnittämistä tulisi miettiä tarkkaan. Työssä käytetyssä laitteessa kappale oli kiinnitetty vain molemmilta reunoilta, joka mahdollisti sen värähtelyn ja kallistuminen eteen-taakse suunnassa. Kappaleen kiinnittäminen kaikista kulmista olisi tämän muotoisella kappaleella vaihtoehto. Pallon tai sylinterinmuotoiselle kappaleelle voisi riittää kolme kiinnityskohtaa. Painimen kokoon painuminen on mahdollista laskea Youngin moduulia hyväksikäyttäen. Tämä tulisi huomioida varsinkin mitattaessa matkaa. Jotta minimoidaan kokoon painumisesta aiheutuva virhe, tulisi painin suunnitella niin että se olisi mahdollisimman lyhyt jolloin sen kokoon painuma matka on mahdollisimman lyhyt. Jos kuitenkin halutaan käyttää pitkää paininta, tulisi se valmistaa materiaalista joka ei muotoudu iskujen voimasta. Tällöin sen laskennallisen kokoon painuman voidaan olettaa pysyvän samana kokeesta toiseen.

## 8. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä tutkimuksessa kehitettiin ja testattiin uutta tablettien puristusmenetelmää, jossa käytettiin hyvin suurta puristusnopeutta. Koska laitetta ei ollut aiemmin käytetty, tämä tutkimus aloitettiin tekemällä laitteelle vaiheittaista esitestausta. Tämän avulla pyrittiin minimoimaan mittavirheet. Varsinaisista mittauksista saatua puristusdataa analysoitiin sekä voima-matka – kuvaajan, että alkuperäisestä mittausdatasta saatujen paikka-aika – kuvaajien avulla.

Etuna aiemmin käytettyihin menetelmiin verrattuna, että aineiden ominaisuuksia on mahdollista tutkia ilman, että moottori vaikuttaa painimen liikkeeseen. Erona muihin menetelmiin on myös se, että tällä laitteella saavutetaan suurempi puristusnopeus, kun verrataan muihin yleisesti tutkimuksissa käytettyihin tablettikoneisiin. Tämän tutkimuksen etuna oli myös se, että saatu mittausdata oli primääristä. Haittapuolena tässä tutkimuksessa oli se, että koska laitetta ei ollut aiemmin käytetty, liittyi tutkimukseen

paljon mahdollisia virhelähteitä. Myöhemmissä tutkimuksissa tulisikin kiinnittää suurempaa huomiota systeemin eri osien värähtelyyn ja sen aiheuttamaan virheeseen.

Kun verrataan tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia aiemmin kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin tässä työssä käytettyjen aineiden osalta, havaittiin niissä samankaltaista käyttäytymistä. Kun ajatellaan perinteistä kirjallisuudessa esitettyä aineiden jakoa plastisiin ja fragmentoituviin, huomattiin tässä tutkimuksessa aineiden noudattelevan usean parametrin suhteen samaa jakoa. Maksimivoiman ja sitoutuneen energian suhteen mikrokiteinen selluloosa ja maissitärkkelys käyttäytyivät plastisille aineille tyypillisellä tavalla, kun taas laktoosi ja dikalsiumfosfaatti osoittivat selvästi enemmän fragmentoituville aineille ominaisia piirteitä. Kun tarkastellaan sen sijaan aineilla havaittua elastisuutta, saatiin sen suhteen kirjallisuuteen nähden hieman ristiriitaisia tuloksia. Kuten tässä tutkimuksessa on todettu, saavutetaan tässä käytetyllä laitteella niin suuri puristusnopeus, että on mahdollista, etteivät aineet enää käyttäydy yhtä voimakkaasti niille aiemmin määritellyille muotoutumismekanismeille tyypillisellä tavalla. Tätä voidaan kuitenkin pitää tämän tutkimuksen etuna, koska on mahdollista että tässä käytetyn laitteen avulla aineista saadaan sellaista tietoa, jota aiemmilla tutkimusmenetelmillä ei ole saatu.

Laitteella suoritettiin myös staattisia mittauksia. Koska näissä mittauksissa voima tai puristusaine eivät kumpikaan pysyneet täysin vakiona, ei myöskään staattinen mittausta vastannut täysin kirjallisuudessa esitettyjä menetelmiä. Myös tässä mittauksessa etuna muihin menetelmiin verrattuna oli se, että punnuksen liikettä ei kontrolloitu moottorilla, jolloin ainoastaan jauheen ominaisuudet vaikuttivat sen kokoon painumiseen. Tässä tutkimuksessa saadut tulokset ovat osittain ristiriidassa aiemman kirjallisuuden kanssa.

Tutkimuksessa saatujen tulosten perusteella voidaan todeta, että kyseisellä menetelmällä on mahdollista saada erottelevia tuloksia eri aineiden välillä. Haasteena myöhemmissä tutkimuksissa tulee kuitenkin olemaan se, että koska menetelmä on täysin uusi, on tuloksia mahdotonta verrata luotettavasti aiempaan kirjallisuuteen. Niinpä sopivan ja luotettavan tulosanalyysimenetelmän löytäminen saattaa olla haastavaa. Laitteen kehitystä tulisi kuitenkin jatkaa, sillä jo tässä tutkimuksessa on todettu että sillä on mahdollista saada tuloksia, jotka ovat linjassa aiemman kirjallisuuden kanssa.

Jatkotutkimuksissa tulisi panostaa laitteen rakenteiden värähtelystä johtuvan virheen minimointiin, sekä siihen, että tuloksista saadaan mahdollisimman toistettavia.

## Kirjallisuusluettelo

Abdel-Hamid, S. ja Betz, G: A novel tool for the prediction of tablet sticking during high speed compaction. *Pharmaceutical Development and Technology* 17:747–754, 2012.

Adolffson, Å., Nyström, C.: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure at tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics* 132:95-106, 1996.

Akande, F., Rubinstein M., Ford, J: Examination of the Compaction Properties of a 1:1 Acetaminophen:Microcrystalline Cellulose Mixture Using Precompression and Main Compression. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86: 900-907, 1997.

Almaya, A, Aburub, A: Effect of Particle Size on Compaction of Materials with Different Deformation Mechanisms with and without Lubricants. *PharmSciTech*. 9:414–418, 2008.

Amidon G, Seceast, P, Mudie, D: Particle, powder and compaction characterization. Kirjassa: *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice*, ss. 163-183, 1. painos. Toim. Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff Zhang, Elsevier inc, 2009.

Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profil. *International Journal of Pharmaceutics* 252:253–261, 2003.

Anuar, M., Briscoe, B: The elastic relaxation of starch tablets during ejection. *Powder Technology* 195:96 -104, 2009.

Armstrong, N.A., Haines-Nutt, R.F: Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J.Pharm. Pharmacol.* 24:135–136, 1970.

Ashby M., Shercliff H., Cebon D: Stiffness and weight: density and elastic moduli. Kirjassa: *Materials Engineering, Science, Processing and Design*, ss. 47-78, Ensimmäisen painos, Toim. Ashby M., Shercliff H., Cebon D, Elsevier Ltd. 2007.



Buckner, I., Fridman, R., Wurster, D: Using compression calorimetry to characterize powder compaction behavior of pharmaceutical materials. *International journal of pharmaceutical sciences*, 99:861-870, 2010.

Buckton, G. Intermolecular bonding forces: Where materials and process come together. Kirjassa: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, ss. 1-8, Toinen painos, Toim. Celik, M.

Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G., Tchoreloff, P: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64:66–74, 2006.

David, S.T., Augsburger, L.L: Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength. *J. Pharm. Sci.* 66, 155–159, 1977.

Davies, P. Oral solid dosage forms. Kirjassa: *Pharmaceutical preformulation and formulation*. ss. 367-430. 2. painos. Toim. Gibson, M, Informa Healthcare USA, 2009.

Denny, P: Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder technology* 127:162–172, 2002.

Duberg, M., Nyström, C: Studies on direct compression of tablets XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. *Powder Technology*, 46:67-75, 1986.

Ebba, F., Piccerelle P., Pinderre, P., Opoda, D., Joachim, J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 52:211-220. 2011.

Fell, J. ja Newton, J: Tensile strength of lactose tablets. *International journal of pharmacy and pharmacology*, 20:657-658, 1968.

Fuhrer, C: Interparticulate attraction mechanism. Kirjassa: *Pharmaceutical powder compaction technology*. ss. 1-16, 1. painos. Toim. Alderborn G, Nyström C, Marcel Dekker, New York 1996.

Haware, R., Tho, I., Annette Bauer-Brandl. Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology* 202:71–77, 2010.

Heckel R.W: An analysis of powder compaction phenomena. *Transactions of the Metallurgical Society of the American Institute of Mechanical Engineers* 221:1001-1008, 1961b

Heckel R.W: Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of the American Institute of Mechanical Engineers* 221:671-675, 1961a

Hiestand, E., Wells, J., Peot, C., Ochs, J.: *Physical Processes of Tableting*. *Journal of pharmaceutical sciences*. 66 (4), 1977

Hiestand, E., Smith, D: Indices of tableting performance. *Powder technology* 38:145-159, 1984.

Ilkka J: Tabletoitavien materiaalien muodonmuutosominaisuuksien tutkiminen. *Dosis* 8: 119-129, 1992

Kása, P., Bajdika, J., Zsigmondb, Z., Pintye-Hódi, K: Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing* 48:859–863, 2009.

Katz, J., Buckner, I: Characterization of strain rate sensitivity in pharmaceutical materials using indentation creep analysis. *Int. J. Pharm* 442:13–19, 2013.

Kawakita, K., Ludde, K-H: some considerations on powder compression equations. *Powder technology*, 4:61-68, 1970-1971.

Klevan, I: *Compression Analysis of Pharmaceutical Powders: Assessment of Mechanical Properties and Tablet Manufacturability Prediction*. Väitöskirja-tutkimus. University of Tromsø ja Uppsala University, 2011.

Malamataris S, Karidas T: Effect of particle size and sorbed moisture on the tensile strength of some tableted hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. *Int. J. Pharm.* 104: 115-123, 1994.

- Michaut, F., Busignies, V., Fouquereua; C., Huet De Barochez, D., Leclerc, B., Tchoreloff, P.: Evaluation of a rotary tablet press simulator as a tool for the characterization of compaction properties of pharmaceutical products. *Journal of pharmaceutical sciences* 99, 2010.
- Murata, H: *Rheology – Theory and Application to Biomaterials*. Kirjassa: *Polymerization*, ss. 403-426. Toim. De Souza Gomez, A. 2012
- Nordström, J., Klevan, I., Alderborn, G: A Particle Rearrangement Index Based on the Kawakita Powder Compression Equation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98, 2009.
- Oliver, W., Pharr, G: Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology. *J. Mater. Res.*, 19: 3-20, 2004.
- Paronen P, Pesonen T: *Tablettien mekaaninen lujuus*. *Dosis* 2(2): ss. 86-94, 1986
- Paronen, P. ja Ilkka J. *Porosity-Pressure Functions*. Kirjassa: *Pharmaceutical powder compaction technology*. ss. 55-75. 1. painos. Toim. Alderborn G, Nyström C, Marcel Dekker, New York 1996
- Paronen, P. ja Ilkka, J: Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *International journal of pharmaseutics* 94:181-187, 1993.
- Picker, K: Time Dependence of Elastic Recovery for Characterization of Tableting Materials. *Pharmaceutical Development and Technology* 6:61–70, 2001.
- Podczeck, F., Newton, M: The implications of the determination of the mechanical strength of powder compacts containing a pre-formed hole. *Powder Technology* 132:10–15, 2003.
- Rees J. E., Rue P. J: Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *J. Pharm. Pharmac.* 30:601-607., 1978a.
- Roberts, R. ja Rowe, R. *Mechanical properties*. Kirjassa: *Pharmaceutical powder compaction technology*.

Rossi, S., Bonferoni, C., Caramella, C., Ironi, L., Tentoni, S: Model-based interpretation of creep profiles for the assesment of polymer-mucin interaction. *Pharmaceutical research* 16, 1999.

Rowe R, Sheskey P, Quinn M: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6. painos. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009.

Sonnergaard, J: A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* 193: 63-71, 1999.

Staniforth J. N. ja Patel C. I., 1989. Creep compliance behaviour of direct compression excipients. *Powder Technology*. 57, 83-87.

Taylor, L., Papadopoulos, D., Dunnc, P., Benthama A., Mitchell, J., Snowden, M. Mechanical characterisation of powders using nanoindentation. *Powder Technology* 143 – 144:179 – 185, 2004.

Van der Voort Maarschalk, K., Zuurman K., Vromans H., Bolhuis G., Lerk, C: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics* 151:27-34, 1997.

Zhou, D. ja Qiu, Y: *Understanding Material Properties in Pharmaceutical product Development and Manufacturing: Powder Flow and Mechanical Properties*. *Journal of Validation Technology* 16:65-77, 2010.

Zuurman, K., Van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* 179:107–115, 1999.

## LIITTELUETTELO

LIITE 1: Avicel PH101 kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 2: Avicel PH200 kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 3: Pharmatose 80M kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 4: Pharmatose 200M kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 5: Dikalsiumfosfaatin kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 6: Maissitärkkelyksen kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat

LIITE 7: Voima-matka –kuvaajasta saatujen parametrien arvot

LIITE 8: Avicel PH101:n voima-matka –kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.

LIITE 9: Avicel PH200:n voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.

LIITE 10: Maissitärkkelyksen voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.

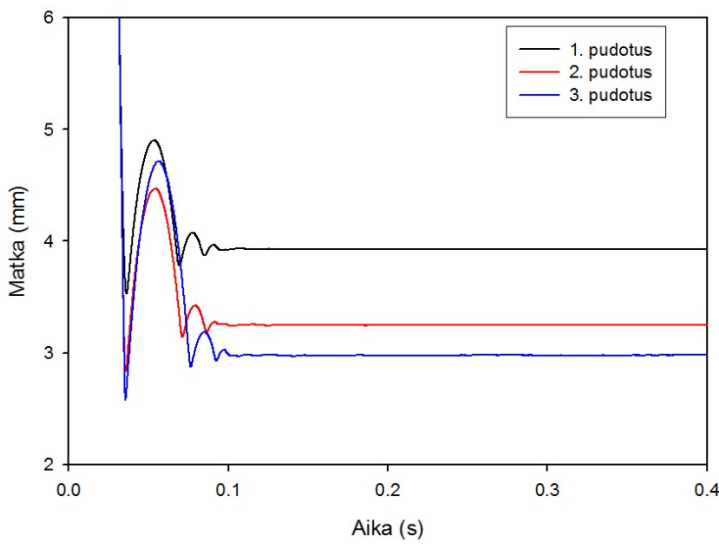
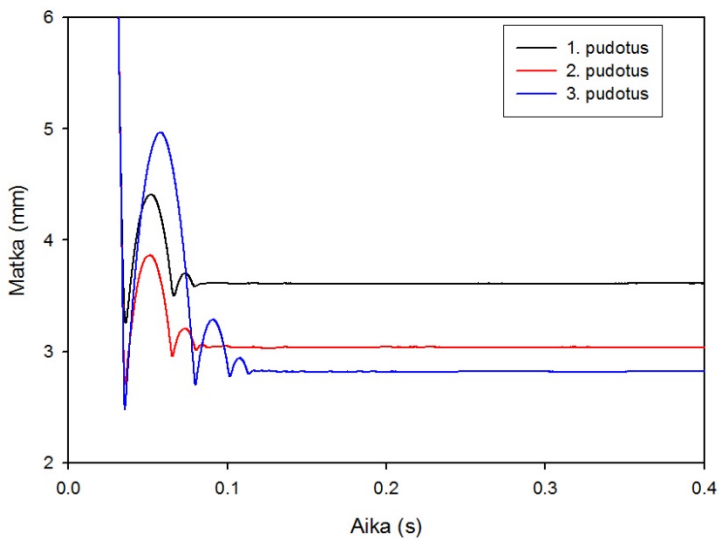
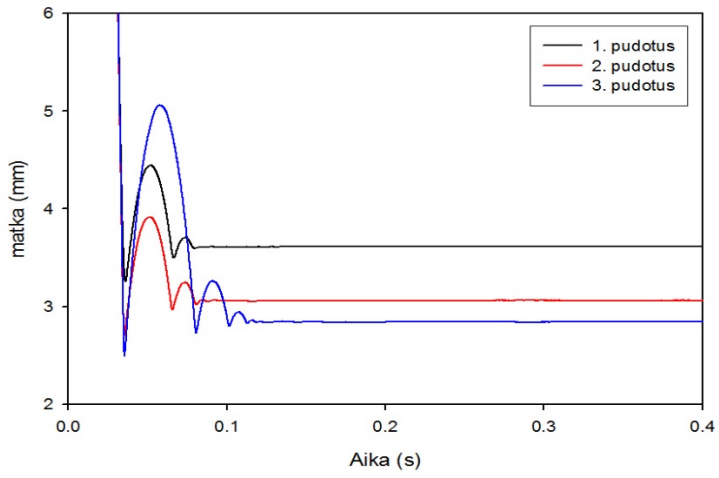
LIITE 11: Pharmatose 200M:n voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista

LIITE 12: Dikalsiumfosfaatin voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista

LIITE 13: Staattisten mittausten tulokset

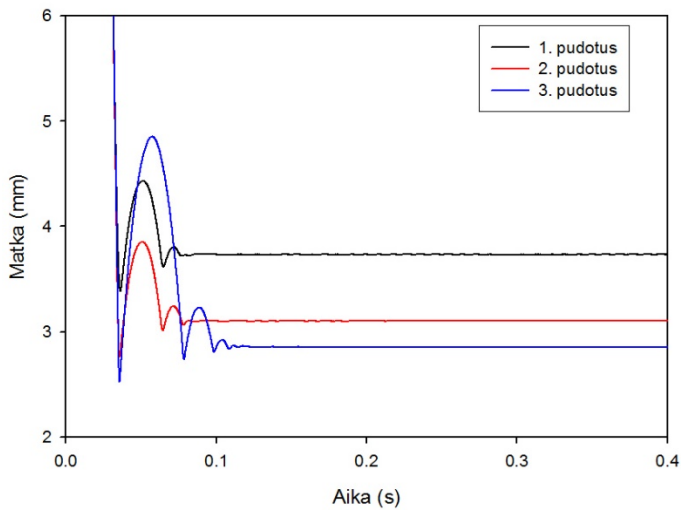
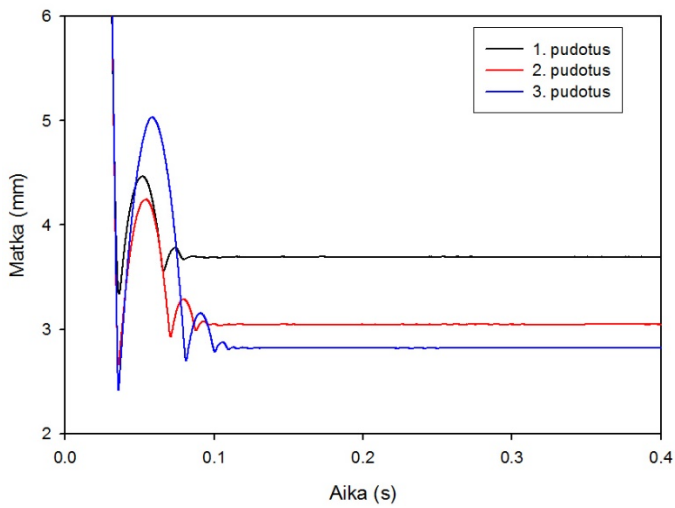
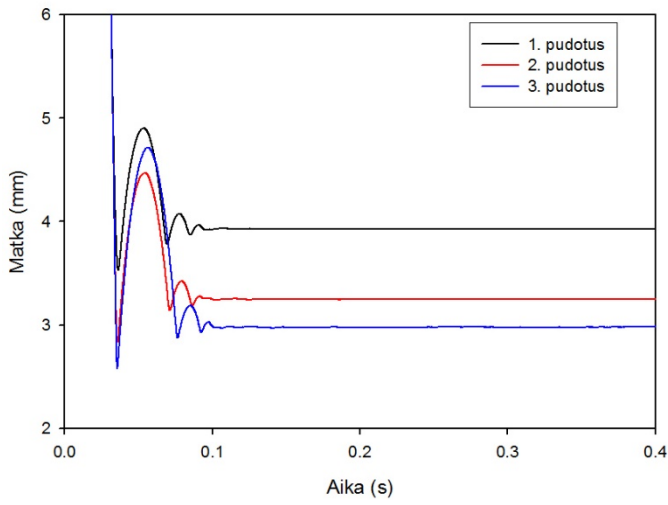
# LIITE 1

## Avicel PH101:n kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat



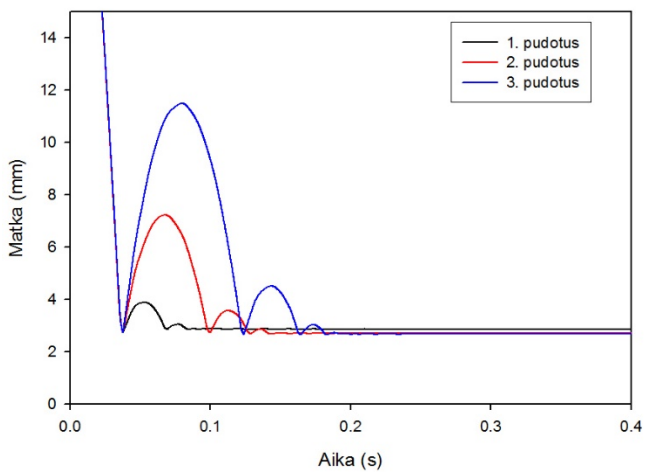
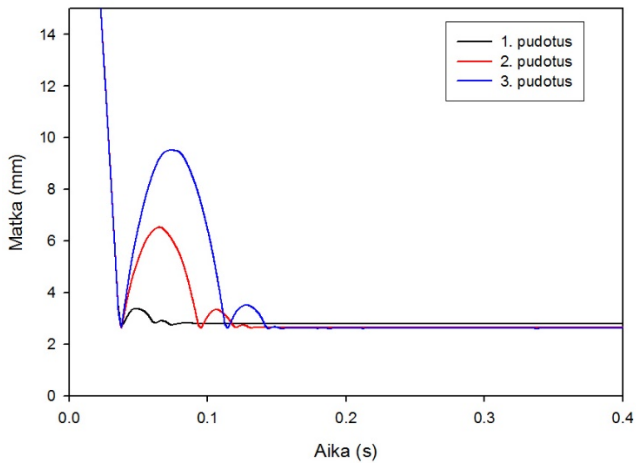
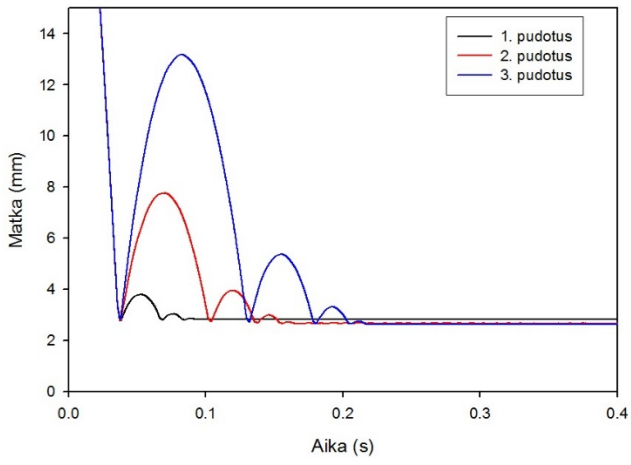
## LIITE 2

### Avicel PH200 kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat



# LIITE 3

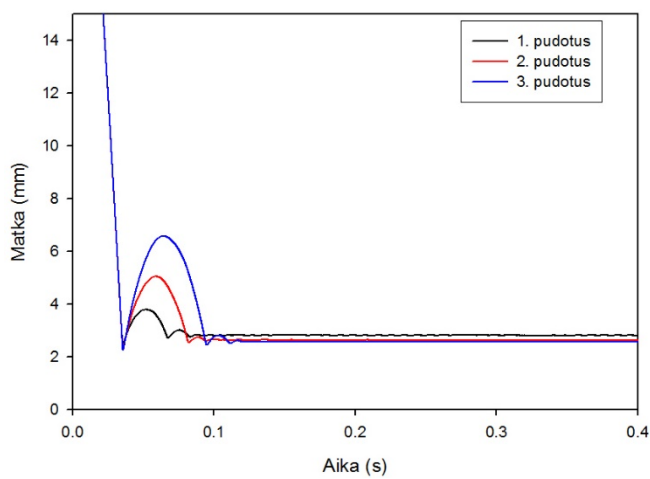
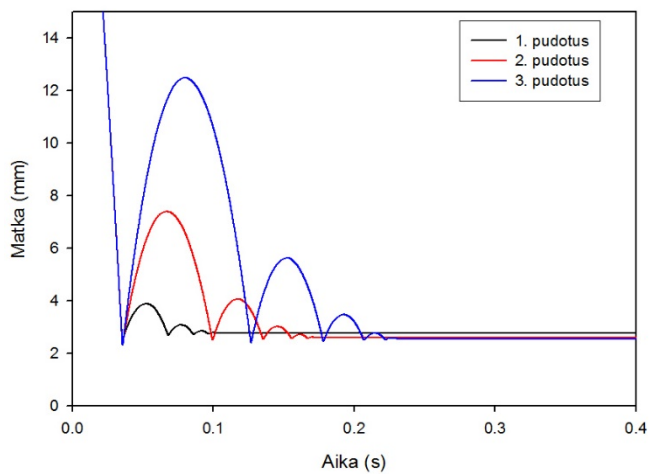
## Pharmatose 80M kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat





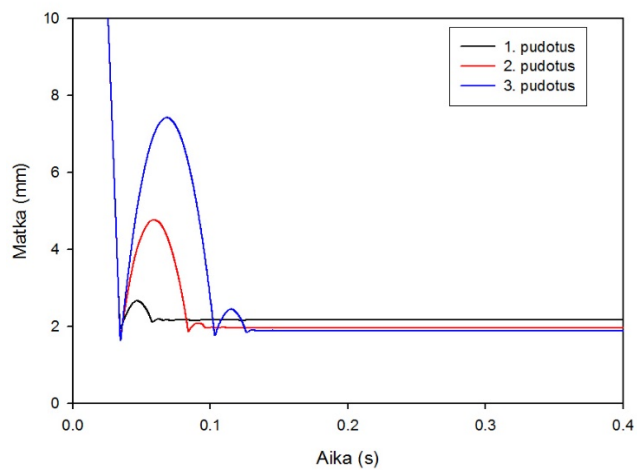
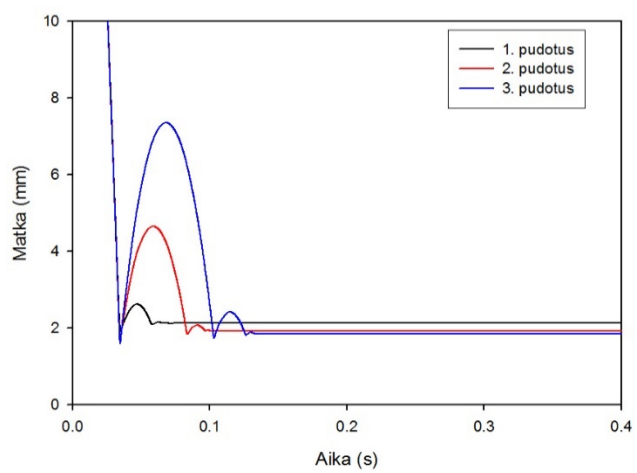
# LIITE 4

## Pharmatose 200M kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat



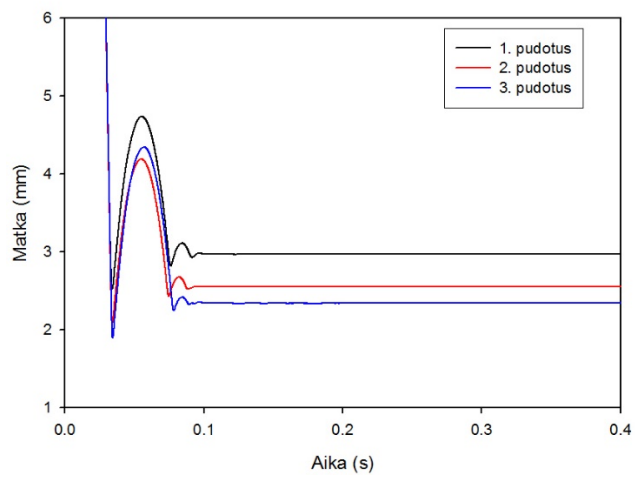
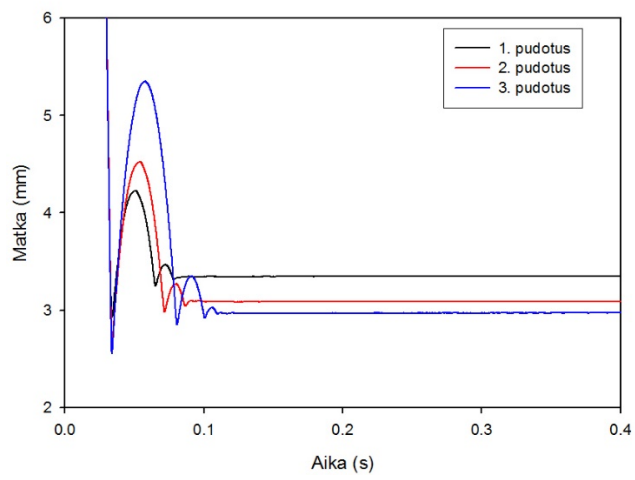
# LIITE 5

## Dikalsiumfosfaatin kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat



## LIITE 6

### Maissitärkkelyksen kaikkien tablettien matka-aika puristuskuvaajat



## LIITE 7

## Voima-matka –kuvaajasta saatujen parametrien arvot

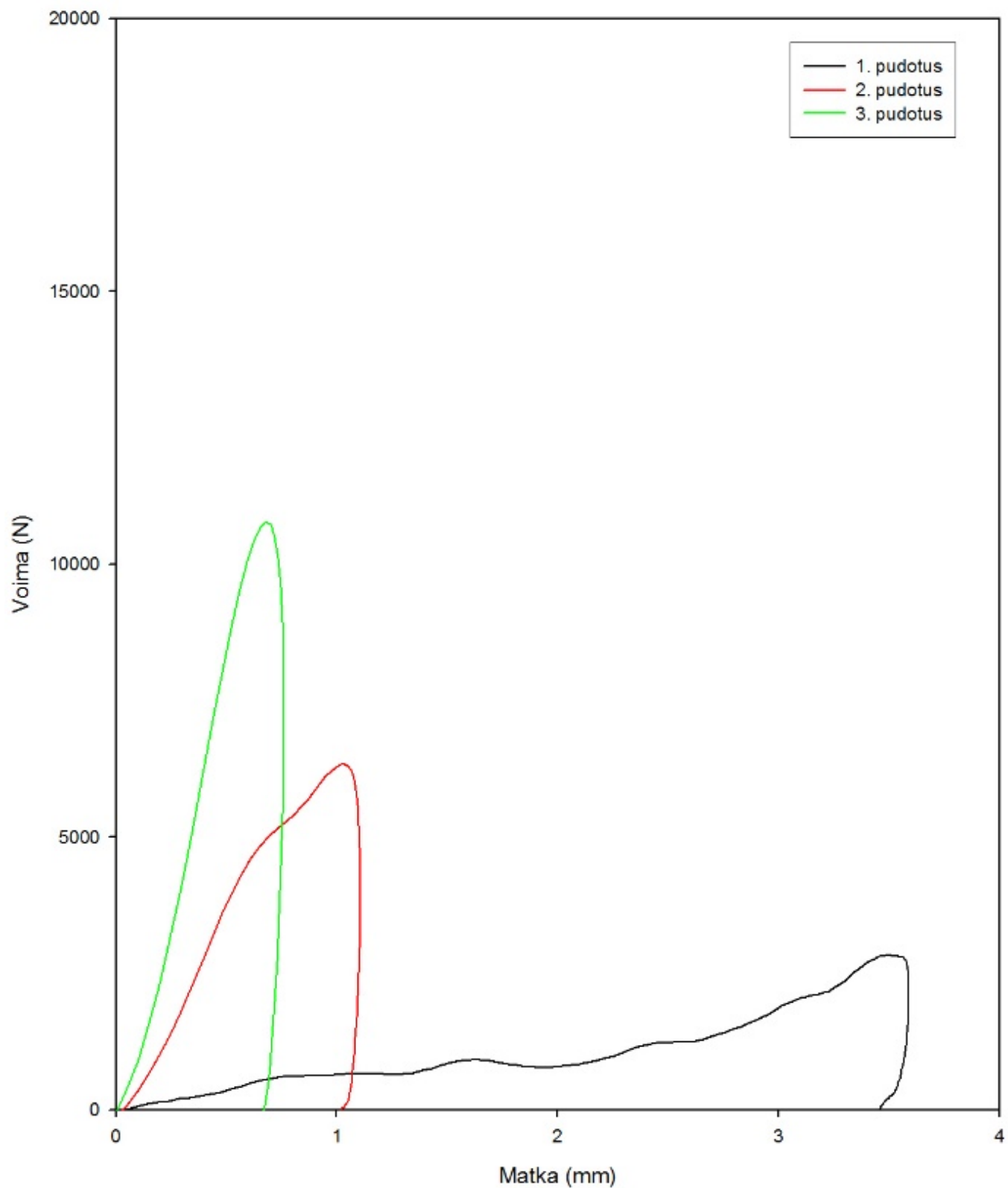
Aine	Ek (J)	Ep (J)	E1 (J)	Vmax (m/s)	Xvmax (mm)	Tvmax (ms)
Avicel PH101 1_1	3.387	0.269	3.656	0.943	-0.564	-0.634
Avicel PH101 1_2	3.665	0.063	3.727	0.981	-0.049	-0.079
Avicel PH101 1_3	3.717	0.038	3.756	0.988	-0.049	-0.078
Avicel PH101 2_1	3.397	0.305	3.702	0.944	-1.160	-1.316
Avicel PH101 2_2	3.616	0.087	3.703	0.974	-0.292	-0.325
Avicel PH101 2_3	3.689	0.061	3.751	0.984	-0.246	-0.311
Avicel PH101 3_1	3.35	0.289	3.639	0.938	-0.835	-0.964
Avicel PH101 3_2	3.513	0.067	3.579	0.96	-0.048	-0.123
Avicel PH101 3_3	3.613	0.037	3.649	0.974	-0.047	-0.122
Avicel PH200 1_1	3.352	0.305	3.657	0.938	-0.559	-0.642
Avicel PH200 1_2	3.601	0.083	3.684	0.972	-0.048	-0.1
Avicel PH200 1_3	3.709	0.054	3.762	0.987	-0.048	-0.079
Avicel PH200 2_1	3.297	0.387	3.684	0.93	-1.630	-1.818
Avicel PH200 2_2	3.581	0.078	3.659	0.97	-0.049	-0.087
Avicel PH200 2_3	3.557	0.043	3.6	0.966	-0.048	-0.102
Avicel PH200 3_1	3.356	0.312	3.667	0.939	-0.375	-0.444
Avicel PH200 3_2	3.595	0.086	3.681	0.972	-0.146	-0.2
Avicel PH200 3_3	3.654	0.059	3.713	0.979	-0.196	-0.238
Dicalciumfosfaatti 1_1	3.592	0.171	3.763	0.971	-0.674	-0.734
Dicalciumfosfaatti 1_2	3.778	0.028	3.806	0.996	-0.049	-0.106
Dicalciumfosfaatti 1_3	3.799	0.019	3.818	0.999	-0.048	-0.088
Dicalciumfosfaatti 2_1	3.516	0.156	3.672	0.961	-0.67	-0.729
Dicalciumfosfaatti 2_2	3.77	0.04	3.811	0.995	-0.154	-0.195
Dicalciumfosfaatti 2_3	3.637	0.033	3.67	0.977	-0.049	-0.106
Dicalciumfosfaatti 3_1	3.513	0.161	3.674	0.96	-0.765	-0.854
Dicalciumfosfaatti 3_2	3.707	0.032	3.739	0.987	-0.098	-0.156
Dicalciumfosfaatti 3_3	3.686	0.021	3.707	0.984	-0.049	-0.083
Maissitärkkelys 1_1	3.537	0.103	3.64	0.964	-0.239	-0.316
Maissitärkkelys 1_2	3.637	0.044	3.681	0.977	-0.048	-0.116
Maissitärkkelys 1_3	3.623	0.041	3.664	0.975	-0.05	-0.091
Maissitärkkelys 2_1	3.513	0.136	3.648	0.96	-0.431	-0.494
Maissitärkkelys 2_2	3.578	0.059	3.637	0.969	-0.047	-0.103
Maissitärkkelys 2_3	3.609	0.046	3.656	0.973	-0.047	-0.103
Pharmatose 200M 1_1	3.553	0.085	3.638	0.966	-0.048	-0.114
Pharmatose 200M 1_2	3.629	0.022	3.652	0.976	-0.047	-0.094
Pharmatose 200M 1_3	3.65	0.019	3.668	0.979	-0.048	-0.103
Pharmatose 200M 2_1	3.549	0.143	3.692	0.965	-0.769	-0.835
Pharmatose 200M 2_2	3.559	0.036	3.595	0.967	-0.048	-0.12
Pharmatose 200M 2_3	3.619	0.077	3.696	0.975	-0.681	-0.756
Pharmatose 200M 3_1	3.617	0.087	3.704	0.975	-0.193	-0.246
Pharmatose 200M 3_2	3.668	0.03	3.698	0.981	-0.145	-0.203
Pharmatose 200M 3_3	3.65	0.023	3.673	0.979	-0.049	-0.112
Pharmatose 80M 1_1	3.551	0.121	3.672	0.966	-0.29	-0.368
Pharmatose 80M 1_2	3.587	0.062	3.649	0.97	-0.438	-0.479
Pharmatose 80M 1_3	3.662	0.024	3.686	0.98	-0.05	-0.117
Pharmatose 80M 2_1	3.609	0.127	3.736	0.973	-0.292	-0.331
Pharmatose 80M 2_2	3.617	0.064	3.681	0.975	-0.439	-0.502
Pharmatose 80M 2_3	3.658	0.03	3.687	0.98	-0.099	-0.166
Pharmatose 80M 3_1	3.551	0.119	3.67	0.966	-0.242	-0.322
Pharmatose 80M 3_2	3.656	0.037	3.692	0.98	-0.146	-0.184
Pharmatose 80M 3_3	3.623	0.061	3.684	0.975	-0.538	-0.598
Tyhjapudotus 1	4.006	0.007	4.014	1.026	-0.044	-0.088
Tyhjapudotus 2	3.82	0.03	3.85	1.001	-0.251	-0.3
Tyhjapudotus 3	3.967	0.01	3.977	1.021	-0.13	-0.248

Aine	F <sub>max</sub> (N)	T <sub>fmax</sub> (ms)	S <sub>fmax</sub> (mm)	S <sub>max</sub> (mm)	T <sub>smax</sub> (ms)	ΔF (N)	ΔS (mm)	ΔT (ms)
Avicel PH101 1_1	2808.1	4.400	2.992	3.029	4.850	288.9	0.037	0.450
Avicel PH101 1_2	6648.9	1.050	0.726	0.788	1.450	1855.5	0.062	0.400
Avicel PH101 1_3	10618.0	0.550	0.404	0.466	0.850	1936.0	0.062	0.300
Avicel PH101 2_1	2682.6	4.200	2.865	2.920	4.800	412.2	0.054	0.600
Avicel PH101 2_2	6526.8	1.150	0.805	0.868	1.600	2482.6	0.064	0.450
Avicel PH101 2_3	10355.5	0.700	0.526	0.577	1.000	2036.5	0.050	0.300
Avicel PH101 3_1	2669.0	4.350	2.972	3.033	5.000	521.0	0.061	0.650
Avicel PH101 3_2	6304.8	1.200	0.797	0.843	1.600	2394.0	0.046	0.400
Avicel PH101 3_3	10072.0	0.700	0.428	0.442	0.850	1260.0	0.013	0.150
Avicel PH200 1_1	2427.1	5.350	3.501	3.521	5.700	165.7	0.019	0.350
Avicel PH200 1_2	5376.8	1.400	0.988	1.062	1.900	1633.6	0.074	0.500
Avicel PH200 1_3	8592.0	0.900	0.633	0.668	1.150	1640.0	0.034	0.250
Avicel PH200 2_1	2343.4	5.250	3.506	3.543	5.750	303.7	0.036	0.500
Avicel PH200 2_2	5297.8	1.250	0.897	0.995	1.800	826.6	0.098	0.550
Avicel PH200 2_3	8764.0	0.700	0.481	0.528	1.000	1072.0	0.047	0.300
Avicel PH200 3_1	2518.7	5.400	3.755	3.795	5.900	299.7	0.040	0.500
Avicel PH200 3_2	5910.1	1.350	0.953	1.008	1.750	1347.3	0.055	0.400
Avicel PH200 3_3	10321.5	0.750	0.557	0.599	1.000	1986.5	0.042	0.250
Dicalciumfosfaatti 1_1	7217.5	2.100	1.592	1.618	2.350	1520.0	0.025	0.250
Dicalciumfosfaatti 1_2	14784.0	0.400	0.288	0.325	0.600	2560.0	0.038	0.200
Dicalciumfosfaatti 1_3	18304.0	0.400	0.214	0.209	0.400	0.0	-0.005	0.000
Dicalciumfosfaatti 2_1	7235.4	1.850	1.385	1.412	2.100	1380.3	0.027	0.250
Dicalciumfosfaatti 2_2	14272.0	0.600	0.381	0.384	0.700	2656.0	0.004	0.100
Dicalciumfosfaatti 2_3	19840.0	0.500	0.385	0.396	0.600	768.0	0.011	0.100
Dicalciumfosfaatti 3_1	7353.9	1.800	1.362	1.394	2.050	1323.8	0.032	0.250
Dicalciumfosfaatti 3_2	15424.0	0.400	0.294	0.332	0.600	2912.0	0.038	0.200
Dicalciumfosfaatti 3_3	23168.0	0.300	0.224	0.237	0.400	1408.0	0.013	0.100
Maissitärkkelys 1_1	5615.8	1.500	1.074	1.146	2.000	2203.1	0.072	0.500
Maissitärkkelys 1_2	8370.0	0.750	0.498	0.537	1.050	2024.5	0.039	0.300
Maissitärkkelys 1_3	10728.0	0.650	0.461	0.497	0.900	2381.0	0.037	0.250
Maissitärkkelys 2_1	4805.7	1.700	1.281	1.383	2.300	859.1	0.103	0.600
Maissitärkkelys 2_2	7230.0	0.950	0.672	0.739	1.400	2732.5	0.067	0.450
Maissitärkkelys 2_3	8680.0	0.700	0.504	0.575	1.100	2408.0	0.071	0.400
Pharmatose 200M 1_1	9007.0	1.400	1.069	1.094	1.600	1303.9	0.025	0.200
Pharmatose 200M 1_2	16960.0	0.350	0.230	0.251	0.500	928.0	0.021	0.150
Pharmatose 200M 1_3	18688.0	0.300	0.194	0.202	0.400	2176.0	0.008	0.100
Pharmatose 200M 2_1	7141.6	1.600	1.129	1.144	1.800	900.5	0.015	0.200
Pharmatose 200M 2_2	13528.0	0.550	0.400	0.431	0.750	2148.0	0.031	0.200
Pharmatose 200M 2_3	16440.0	0.450	0.326	0.348	0.600	3068.0	0.022	0.150
Pharmatose 200M 3_1	8700.5	1.350	0.955	0.967	1.500	633.5	0.012	0.150
Pharmatose 200M 3_2	14400.0	0.450	0.256	0.256	0.500	2688.0	0.000	0.050
Pharmatose 200M 3_3	22400.0	0.400	0.263	0.263	0.450	2336.0	0.000	0.050
Pharmatose 80M 1_1	7889.7	1.650	1.295	1.334	1.950	1915.6	0.040	0.300
Pharmatose 80M 1_2	17031.5	0.550	0.387	0.396	0.650	1647.0	0.009	0.100
Pharmatose 80M 1_3	25136.0	0.400	0.277	0.277	0.450	832.0	0.000	0.050
Pharmatose 80M 2_1	7314.3	1.800	1.378	1.405	2.050	1259.7	0.027	0.250
Pharmatose 80M 2_2	14641.0	0.550	0.400	0.420	0.700	1670.0	0.021	0.150
Pharmatose 80M 2_3	19254.0	0.400	0.286	0.297	0.500	1872.0	0.011	0.100
Pharmatose 80M 3_1	7781.4	1.800	1.339	1.356	2.000	1216.5	0.018	0.200
Pharmatose 80M 3_2	13888.0	0.550	0.346	0.346	0.600	720.0	0.000	0.050
Pharmatose 80M 3_3	21120.0	0.400	0.273	0.273	0.450	816.0	0.000	0.050

Aine	E <sub>pp</sub> (J)	W <sub>c</sub> (J)	W <sub>e</sub> (J)	W <sub>t</sub> (J)	V <sub>upmax</sub>
Avicel PH101 1_1	0.087	3.607	0.051	3.556	0.150
Avicel PH101 1_2	0.089	3.577	0.073	3.503	0.160
Avicel PH101 1_3	0.191	3.544	0.173	3.371	0.230
Avicel PH101 2_1	0.085	3.644	0.062	3.582	0.160
Avicel PH101 2_2	0.085	3.532	0.076	3.456	0.160
Avicel PH101 2_3	0.185	3.530	0.161	3.369	0.240
Avicel PH101 3_1	0.087	3.573	0.069	3.504	0.160
Avicel PH101 3_2	0.084	3.456	0.081	3.375	0.160
Avicel PH101 3_3	0.166	3.359	0.190	3.169	0.220
Avicel PH200 1_1	0.101	3.614	0.041	3.573	0.170
Avicel PH200 1_2	0.121	3.607	0.040	3.567	0.190
Avicel PH200 1_3	0.158	3.597	0.068	3.528	0.220
Avicel PH200 2_1	0.083	3.608	0.030	3.578	0.170
Avicel PH200 2_2	0.117	3.563	0.012	3.551	0.190
Avicel PH200 2_3	0.195	3.347	0.052	3.295	0.240
Avicel PH200 3_1	0.077	3.636	0.042	3.594	0.150
Avicel PH200 3_2	0.080	3.573	0.060	3.513	0.160
Avicel PH200 3_3	0.173	3.517	0.185	3.332	0.220
Dicalciumfosfaatti 1_1	0.052	3.639	0.048	3.591	0.140
Dicalciumfosfaatti 1_2	0.220	3.130	0.218	2.912	0.270
Dicalciumfosfaatti 1_3	0.429	2.505	0.186	2.319	0.370
Dicalciumfosfaatti 2_1	0.054	3.526	0.058	3.468	0.140
Dicalciumfosfaatti 2_2	0.226	2.687	0.137	2.550	0.270
Dicalciumfosfaatti 2_3	0.432	3.503	0.413	3.090	0.390
Dicalciumfosfaatti 3_1	0.058	3.609	0.068	3.541	0.130
Dicalciumfosfaatti 3_2	0.278	3.213	0.243	2.970	0.310
Dicalciumfosfaatti 3_3	0.562	2.998	0.611	2.387	0.410
Maissitärkkelys 1_1	0.095	3.500	0.072	3.428	0.180
Maissitärkkelys 1_2	0.136	3.407	0.139	3.268	0.200
Maissitärkkelys 1_3	0.208	3.432	0.216	3.216	0.250
Maissitärkkelys 2_1	0.164	3.548	0.025	3.524	0.220
Maissitärkkelys 2_2	0.156	3.452	0.020	3.431	0.210
Maissitärkkelys 2_3	0.183	3.371	0.019	3.353	0.220
Pharmatose 200M 1_1	0.097	3.502	0.092	3.410	0.170
Pharmatose 200M 1_2	0.370	3.305	0.400	2.906	0.330
Pharmatose 200M 1_3	0.759	2.403	0.436	1.967	0.470
Pharmatose 200M 2_1	0.094	3.562	0.059	3.503	0.180
Pharmatose 200M 2_2	0.202	3.594	0.215	3.379	0.250
Pharmatose 200M 2_3	0.323	3.226	0.294	2.931	0.310
Pharmatose 200M 3_1	0.092	3.495	0.049	3.446	0.170
Pharmatose 200M 3_2	0.348	1.954	0.143	1.811	0.350
Pharmatose 200M 3_3	0.689	3.199	0.566	2.633	0.470
Pharmatose 80M 1_1	0.088	3.512	0.091	3.421	0.160
Pharmatose 80M 1_2	0.396	3.348	0.388	2.960	0.340
Pharmatose 80M 1_3	0.806	3.548	1.012	2.536	0.490
Pharmatose 80M 2_1	0.058	3.577	0.047	3.530	0.140
Pharmatose 80M 2_2	0.307	3.481	0.347	3.134	0.330
Pharmatose 80M 2_3	0.539	3.273	0.601	2.672	0.410
Pharmatose 80M 3_1	0.091	3.543	0.052	3.491	0.170
Pharmatose 80M 3_2	0.355	2.756	0.206	2.550	0.320
Pharmatose 80M 3_3	0.681	2.865	0.696	2.169	0.470

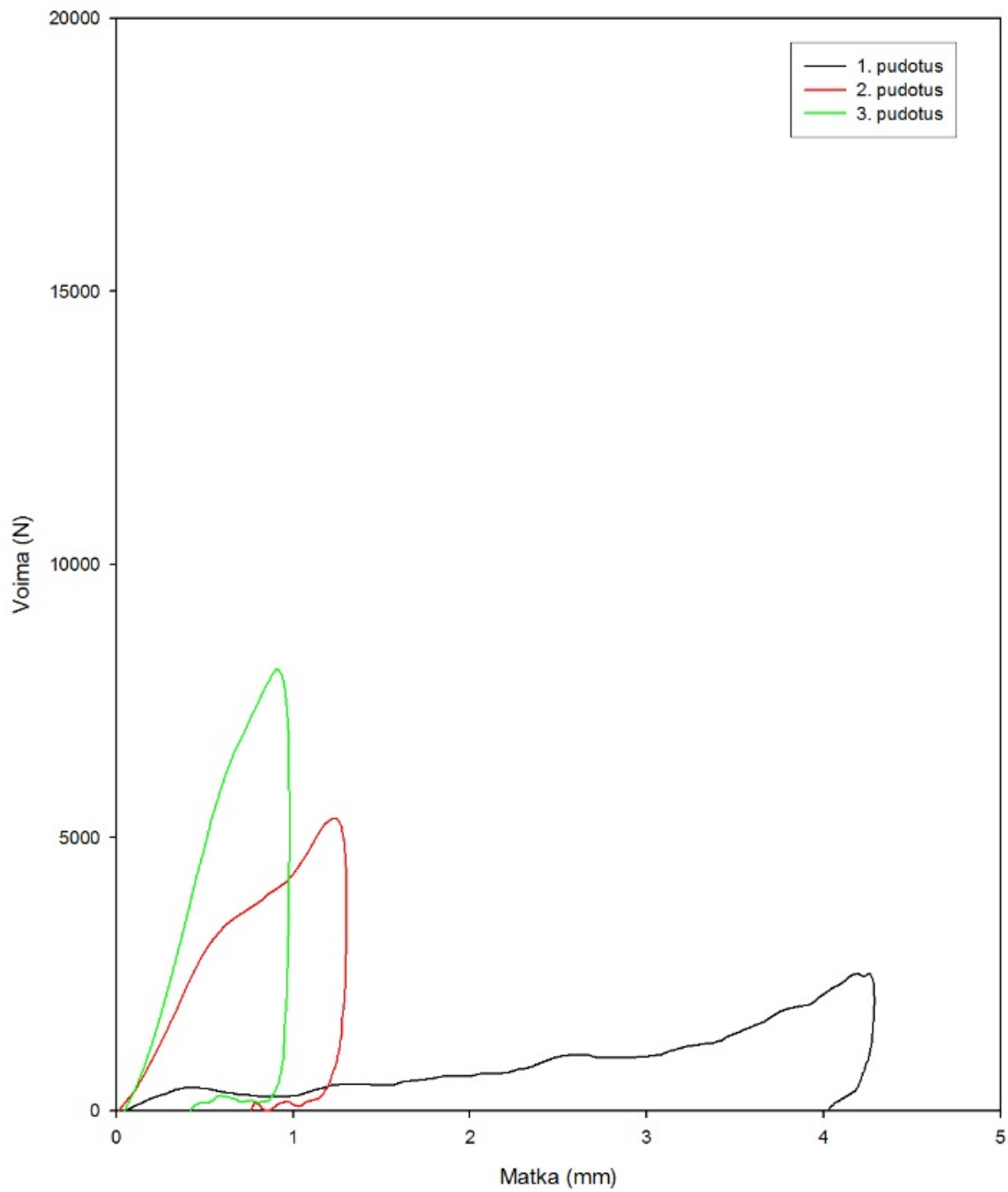
# LIITE 8

Avicel PH101:n voima-matka -kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.



# LIITE 9

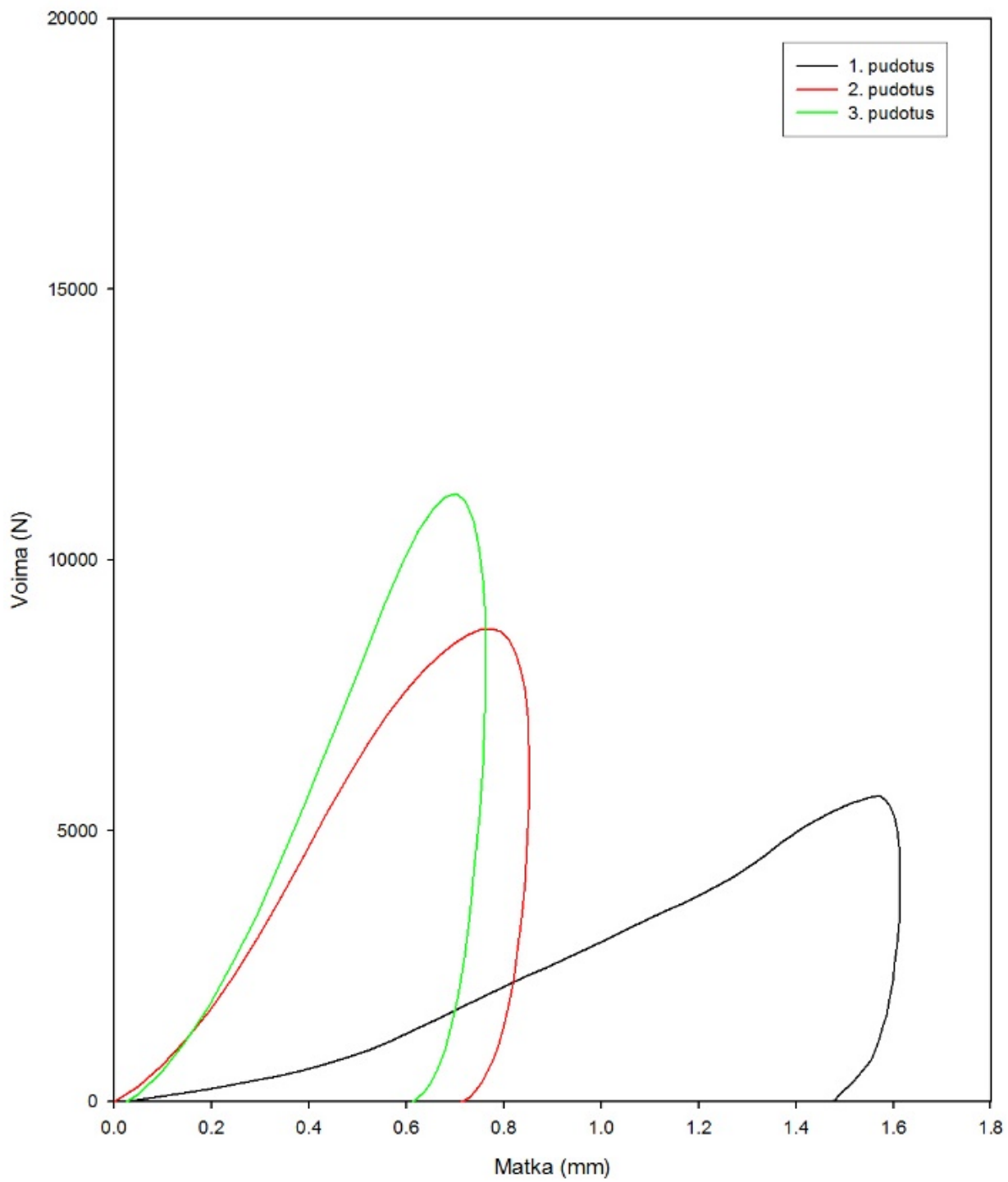
Avicel PH200:n voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.





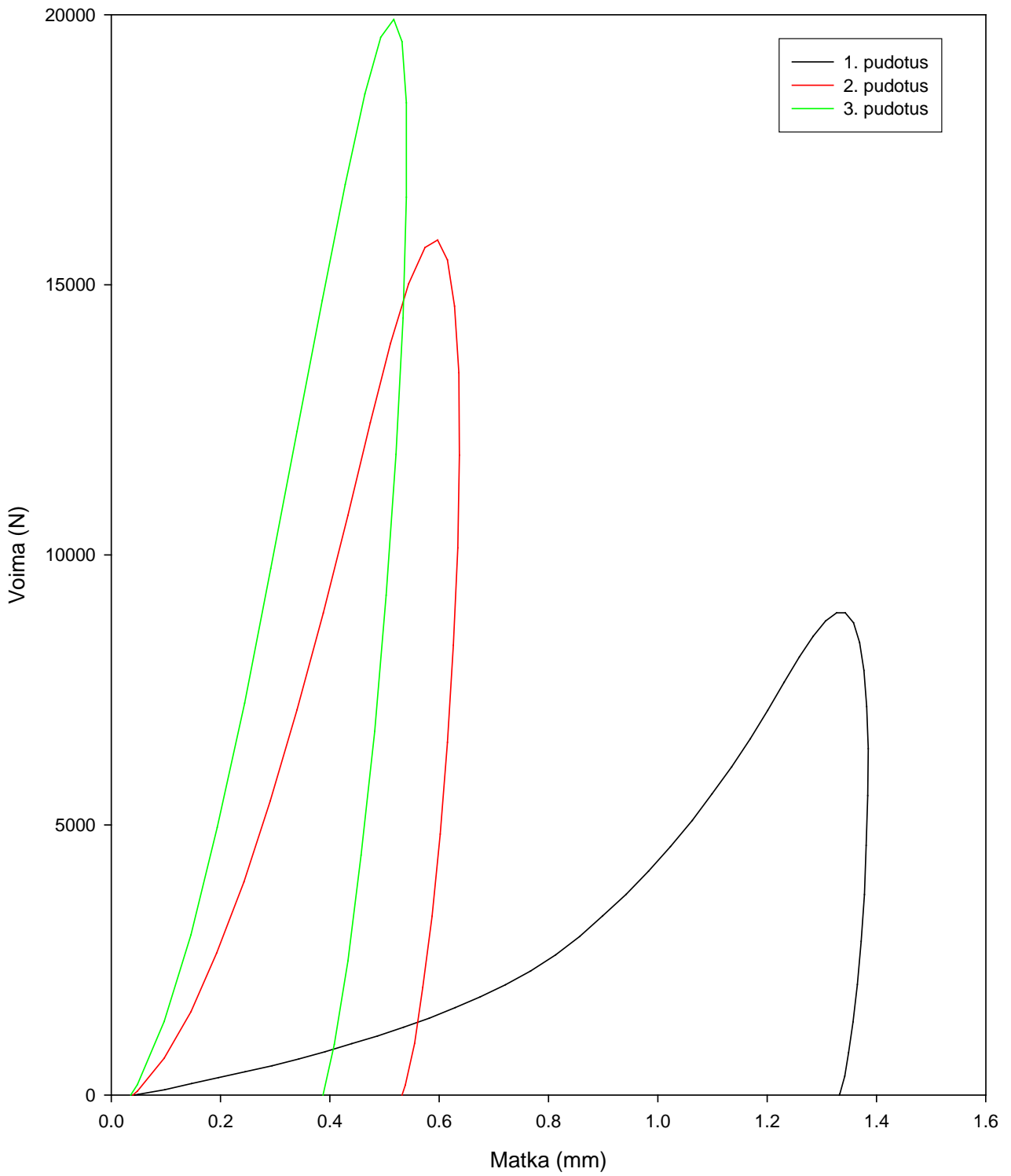
# LIITE 10

Maissitärkkelyksen voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista.



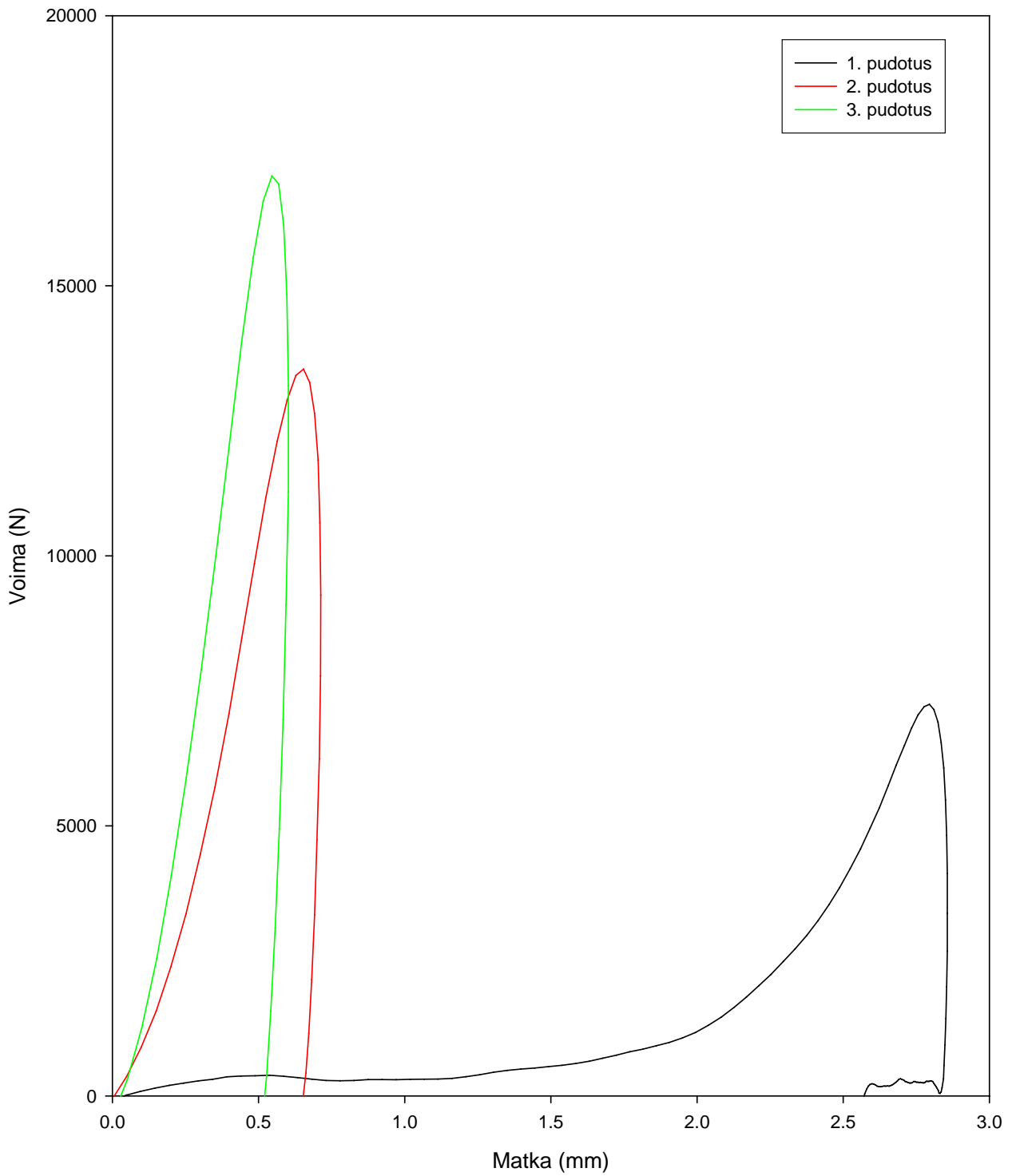
LIITE 11

Pharmatose 200M:n voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista



LIITE 12

Dikalsiumfosfaatin voima-matka – kuvaajat ensimmäisen tabletin kaikista puristuksista



## LIITE 13

## Staattisten mittausten tulokset

Avicel PH101					
Tabletin nro	y1/yo	A1/yo	k (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.740	0.255	3.15	0.995	0.659
2	0.780	0.236	4.13	1.016	0.670
3	0.753	0.244	4.06	0.997	0.623
Keskiarvo	0.758	0.245	3.78	1.003	0.651
Keskihajonta	0.020	0.010	0.55	0.012	0.025
Suht.Kh. (%)	2.7	3.9	14.5	1.2	3.8

Avicel PH200					
Tabletin Nro	y1/yo	A1/yo	k (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.767	0.231	3.76	1.048	0.680
2	0.716	0.281	3.39	0.997	0.622
3	0.706	0.292	3.31	0.998	0.626
Keskiarvo	0.730	0.268	3.49	1.014	0.643
Keskihajonta	0.033	0.033	0.24	0.029	0.032
Suht.Kh. (%)	4.5	12.1	6.9	2.9	5.0

Pharmatose 80M					
Tabletin Nro	y1/yo	A1/yo	1 (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.806	0.182	4.67	0.988	0.764
2	0.831	0.159	6.36	0.990	0.753
Keskiarvo	0.818	0.171	5.51	0.989	0.759
Keskihajonta	0.018	0.017	1.20	0.001	0.008
Suht.Kh. (%)	2.2	9.7	21.7	0.1	1.0

Pharmatose 200M					
Tabletin Nro	y1/yo	A1/yo	k (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.800	0.189	6.61	0.989	0.767
2	0.831	0.159	6.36	0.990	0.769
3	0.843	0.147	7.09	0.990	0.818
Keskiarvo	0.825	0.165	6.68	0.989	0.785
Keskihajonta	0.022	0.022	0.37	0.000	0.029
Suht.Kh. (%)	2.7	13.2	5.5	0.0	3.7

Dikalsiumfosfaatti					
Testi Nro	y1/yo	A1/yo	k (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.729	0.259	5.69	0.988	0.606
2	0.714	0.272	8.24	0.986	0.666
3	0.744	0.242	6.81	0.985	0.692
Keskiarvo	0.729	0.258	6.91	0.987	0.655
Keskihajonta	0.015	0.015	1.28	0.002	0.044
Suht.Kh. (%)	2.0	6.0	18.5	0.2	6.7

Maissitärkkelys					
Testi Nro	y1/yo	A1/yo	k (1/s)	(y1+A1)/yo	y <sub>oo</sub> /yo
1	0.937	0.072	3.69	1.009	0.922
2	0.952	0.047	3.25	0.999	0.937
3	0.908	0.089	4.57	0.997	0.878
Keskiarvo	0.932	0.069	3.84	1.001	0.912
Keskihajonta	0.022	0.021	0.68	0.006	0.031
Suht.Kh. (%)	2.4	30.4	17.6	0.6	3.4