

Pomen Heckelove analize za proučevanje kompresibilnosti zmesi za tabletiranje

The meaning of Heckel analysis for studying the compressibility of powder mixtures for tableting

Maja Bunjevac, Franc Vrečer, Ilija Ilić, Saša Baumgartner

Povzetek: V farmacevtski proizvodnji se pogosto srečujemo s slabo pretočnimi in slabo stisljivimi formulacijami z visokim deležem prašnih delcev ali zdravilne učinkovine. Takšne zmesi moramo praviloma predhodno obdelati z ustreznim načinom aglomeracije. Poznavanje poroznosti in primarnega mehanizma zmanjševanja volumna oziroma stisljivosti prahov je pomembno za ustrezno napoved lastnosti aglomeriranih prahov. Heckelova analiza preiskuje sposobnost zmanjševanja volumna prahov in deformacije delcev pri stiskanju posameznih snovi ali njihovih zmesi. Granuliranje prahov je najpogostejše uporabljena metoda izboljšanja njihove stisljivosti, saj z njihovo pretvorbo v kohezivne aglomerate običajno izboljšamo tako kompresibilnost kot kompaktilnost, in dosežemo tudi dobro pretočnost. Vse to se odraža v optimalnejšem procesu stiskanja. Primarni mehanizem zmanjševanja volumna prahov pri stiskanju, ki je pomemben za optimizacijo formulacije in nastavitve optimalne hitrosti tabletiranja, lahko napovemo na osnovi parametrov izračunanih iz Heckelove krivulje, ki temelji na eksperimentalnih podatkih. Heckelova analiza lahko do določene mere ponuja tudi odgovore, kakšno vrsto granulata moramo izdelati, da pri izdelanih tabletah ne bo prišlo do neželenega pojava laminacije tablet.

Ključne besede: Heckelova analiza, stisljivost, poroznost, plastična deformacija, fragmentacija, granulati, tabletiranje

Abstract: In pharmaceutical production we often deal with poorly flowable and poorly compressible formulations containing higher proportion of fine particles or the active substance. Such mixtures are usually necessary to be pre-processed with the appropriate agglomeration method. Basic knowledge of porosity and the primary mechanism of volume reduction or the compressibility of the powder, is important for the suitable prediction of the agglomerated powder characteristics. Heckel analysis, which examines the ability of volume reduction of powders and the deformation of particles under the compression pressure, is one of the most widely used analyses in evaluating the compressibility of the individual substances or their mixtures. The granulation of powders is mostly used method for improvement of their compressibility by changing fine particles into cohesive clusters, which usually show beside good compressibility and compactibility also a good flowability resulting in better compression process. Primary volume reduction mechanism of powder bed during compression, which is important for formulation optimization and setting of optimal compression speed resulting in required tablet hardness, can be predicted from the parameters derived from Heckel plot based on experimental results. Heckel analysis can to some extent provide also the answers to the raised question, which granulation method is the most appropriate to finally get tablets, where no lamination is observed.

Key words: Heckel analysis, compressibility, porosity, plastic deformation, fragmentation, granules, tableting

1 Uvod

Uspešen proces tabletiranja temelji na poznavanju osnovnih fizikalno-kemijskih lastnosti prahov, ki narekujejo obnašanje delcev med procesom stiskanja. Na podlagi znanih lastnosti zdravilne učinkovine (ZU), lahko izberemo takšne pomožne snovi, ki bodo pripomogle k boljši stisljivosti in višji trdnosti izdelanih tablet. Za uspešno tabletiranje sta nujni dve lastnosti tabletni zmesi: pretočnost in stisljivost. Pretočnost zmesi vpliva predvsem na enakomernost mase in posledično vsebnosti

zdravilne učinkovine v izdelanih tabletah. Medtem ko za merjenje pretočnosti obstajajo številne farmakopejske metode (pretočni čas, nasipni kot, Carrov indeks, Hausnerjevo razmerje, itd.) (1), pa je stisljivost zmesi bistveno težje ovrednotiti, še težje pa je doseči primerljivost med rezultati pridobljenimi z različnimi metodami. Z namenom jasnejše opredelitve stisljivosti lahko slednjo razdelimo na dva pojma, ki predstavljata lastnosti prahov in bistveno vplivata na kakovost izdelanih tablet: kompresibilnost in kompaktilnost. Kompresibilnost je opredeljena kot sposobnost zmanjševanja volumna

prahov oz. deformacije delcev pod tlakom, medtem ko pod pojmom kompaktilnost razumemo sposobnost tvorbe mehansko močnih kompaktoev s tvorbo vezi med delci (2, 3). Oba procesa med tabletiranjem potekata zaporedno. Najprej pride do zmanjševanja navideznega volumna zmesi za tabletiranje zaradi preurejanja delcev in posledično odstranitve prisotnega zraka med delci. Sledi tvorba vezi med delci. V praksi je proces stiskanja zmesi prahov v tablete zelo kompleksen in nepredvidljiv tehnološki proces (4).

Za študij kompresibilnosti posameznih snovi in zmesi se uporabljajo različni modeli in analize metode. Za kvantifikacijo kompresibilnosti je najpogostejše uporabljena Heckelova analiza, s katero spremljamo zmanjševanje poroznosti tablete v odvisnosti od naraščajočega tlaka stiskanja (5, 6). Razmerje med tlakom in poroznostjo nam daje osnovne informacije o kompresibilnih lastnostih preiskovane snovi, omogoča primerjavo kompresibilnosti različnih snovi in nenazadnje lahko napove, kakšne tlake moramo uporabiti med tabletiranjem, da dosežemo željeno poroznost in s tem trdnost tablet (7, 4).

Nekateri raziskovalci namreč menijo, da visoke vrednosti kompresibilnosti običajno pomenijo tudi visoke vrednosti kompaktilnosti (npr. mikrokristalna celuloza). Snov, ki izkazuje visoko tendenco k plastični deformaciji in je torej visoko kompresibilna, bo ob obremenitvi tvorila zaradi teh ugodnih lastnosti številne kontaktne površine med delci, kar bo posledično vodilo v nastanek tablet z višjo trdnostjo in kompaktilnostjo. V določenih primerih sta torej kompaktilnost in kompresibilnost lahko medsebojno v pozitivni korelaciji, vendar to pravilo ni splošno veljavno (8).

2 Proces stiskanja tablet

Da bi razumeli pomen stisljivosti posameznih snovi in njihovih zmesi, moramo razumeti proces stiskanja tablet, ki poteka skozi različne stopnje (6):

- 1) prerazporeditev delcev
- 2) deformacija zaradi elastičnih sprememb
- 3) plastična deformacija
- 4) lom delcev oziroma fragmentacija

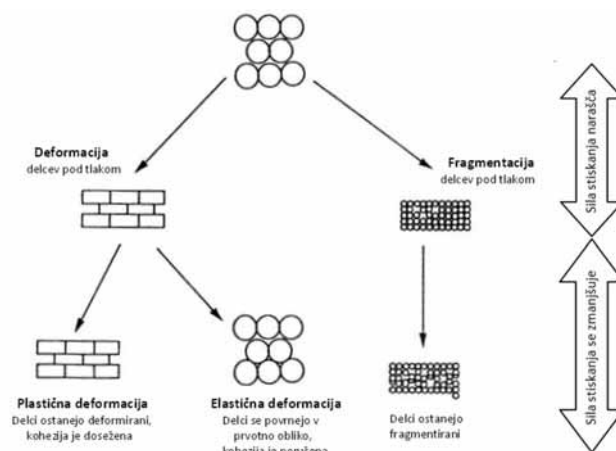
V začetni fazi tabletiranja med vsutjem delcev v matrično vdolbino in nato pri nizkem tlaku so prašni delci najprej podvrženi **začasni prerazporeditvi**. Manjši delci se prerazporejajo v prazne prostore med večjimi, pri čemer se povečuje gostota zmesi v matrični vdolbini. Na način in intenziteto prerazporejanja delcev v začetni fazi vplivajo: porazdelitev velikosti delcev, njihova oblika in površinske lastnosti. Način prerazporejanja delcev je pomemben predvsem zato, ker vpliva na kasnejše število stičnih točk in jakost vzpostavljenih vezi med delci ter posledično na trdnost tablet (9, 10).

Prerazporejanje v matrični vdolbini med stiskanjem je intenzivnejše v primeru delcev nepravilnih oblik, saj se sferično oblikovani delci ugodno prerazporedijo že ob tem, ko jih polnilni sistem vsuje v matrično vdolbino. Za tabletiranje je torej energetsko ugodnejše, če so delci bolj okrogli, kar pa najlažje dosežemo s procesom vlažnega granuliranja. Delci izrazito nepravilnih oblik namreč med stiskanjem v svoji okolici pogosto tvorijo prazne prostore, v katere je ujet zrak, kar lahko v

kasnejših fazah vodi v nižjo trdnost tablet, nastajanje kapic ali laminacijo tablet (9).

Ko zgostitev zaradi preurejanja ob nadaljnjem povečevanju sile stiskanja ni več možna, pride do deformacije delcev na stičnih točkah. Da bi se delci prilagodili naraščajoči obremenitvi, se najprej **prožno** oz. **elastično deformirajo**. Elastična deformacija je reverzibilna sprememba, kar pomeni, da se delci po prenehanju delovanja sile povrnejo v svojo prvotno obliko (9, 12).

Naraščajoča sila stiskanja postopoma postane močnejša od intermolekularnih sil v delcu, mejni tlak plastične deformacije je presežen in pride do zmanjšanja volumna delca v obliki ireverzibilne **plastične deformacije**, ki temelji na preurejanju molekul znotraj trdnih delcev snovi. Če sila narašča še naprej se pojavi **fragmentacija** oz. **lom** delcev (slika 1) (12). Pomembno je poudariti, da za enostavne tuge delce na nivoju samega delca ti procesi potekajo zaporedno, torej pride najprej do elastične, potem plastične deformacije in končno do loma delca. Na nivoju zmesi z večkomponentno sestavo pa ti procesi potekajo sočasno in se med seboj prepletajo.



Slika 1: Različni mehanizmi deformacije delcev (9).

Figure 1: Different mechanisms of particle deformation (9).

Odvisno od vrste snovi pa se lahko fragmentacija pojavi že takoj po prerazporejanju delcev in ji nato sledi plastična in/ali elastična deformacija manjših delcev, ki so nastali s fragmentacijo. Krhke snovi se začnejo lomiti, nastali drobni delci zapolnjujejo prazne prostore med večjimi delci in s tem povzročajo dodatno zgostitev. Fragmentirani delci se lahko še nadalje deformirajo, pri čemer se gostota prahov še povečuje, vendar je v kasnejših fazah stiskanja fragmentacija delcev otežena, saj delci postajajo vse manjši in lom zahteva vse več energije. Plastični materiali prav tako lahko zapolnijo prazne prostore ob preseženju meji plastične deformacije. Plastična deformacija ireverzibilno poveča stično površino med delci in s tem možnost tvorbe vezi med delci v neposredni bližini, lomljenje delcev pa ustvari čiste, gladke površine, sposobne močnih povezav. Uspešna izdelava tablete je namreč v veliki meri odvisna od zadostnega nastajanja velikih stičnih ploskev s čistimi površinami. Nasprotno od tega pa elastična deformacija pri stiskanju prahov ni želena. Ta deformacija namreč po prenehanju delovanja sile teži k vzpostavitvi prvotne oblike, pri tem pa povzroči pretrganje nekaterih vezi, ki so nastale v fazi stiskanja. Na ta

način povzroča zmanjšanje trdnosti tablet, pogosto pa tudi laminacijo in nastanek kapic (9, 12).

Mehanizem zmanjševanja volumna snovi v farmaciji, ki so večinoma organskega izvora, pa se precej razlikuje od preprostega modela: elastična deformacija, plastična deformacija, fragmentacija. Pri mnogih snoveh uporabljenih v farmaciji se pojavlja fragmentacija delcev že pri nizki sili stiskanja, čemur ob zviševanju sile stiskanja sledi elastična in/ali plastična deformacija. Vzrok je verjetno v kompleksni strukturi mnogih farmacevtskih snovi, katerih osnovni delci so pogosto krhki ali sestavljeni iz skupkov manjših primarnih delcev, ali pa iz zelo poroznih delcev. Zato imajo sekundarni delci kot so koprosesirane snovi in granulirani prahovi navadno močno izraženo sposobnost fragmentacije in med stiskanjem tvorijo veliko število samostojnih manjših delcev. Šele ti delci imajo izraženo lastnost elastične in/ali plastične deformacije, pri dovolj visokih silah stiskanja pa lahko nastopi tudi končna fragmentacija oz. fragmentacija, ki pri dani sili stiskanja zmanjša delce do najmanjše možne velikosti. (9, 10).

Študij stisljivosti lastnosti in razvoj modelov za njihov opis je izredno pomemben, saj izdelava kakovostnih tablet temelji ravno na ustreznosti stisljivosti posameznih snovi oz. zmesi za tabletiranje.

3 Heckelova analiza

Najpogostejše uporabljena metoda določanja mehanizma zmanjševanja poroznosti je Heckelova analiza, ki je bila prvič opisana leta 1961 in proučuje zmanjševanje poroznosti tablet pod vplivom tlaka stiskanja. Zmanjševanje poroznosti tablet določimo posredno preko ugotavljanja zmanjševanja volumna tablete v odvisnosti od sile stiskanja in poznavanja prave gostote prahov. Heckel je izpeljal enačbo, s katero je predpostavil, da proces zmanjševanja poroznosti med stiskanjem prahov sledi kinetiki I. reda, pri čemer ima poroznost vlogo reaktanta (enačba 1, slika 2) (5, 9).

$$-\ln \epsilon = \ln \left(\frac{1}{1-D} \right) = k \cdot P + A \quad (\text{enačba 1})$$

k ... konstanta, dobljena iz naklona premice

A ... konstanta, dobljena iz presečišča ekstrapoliranega dela premice z osjo y

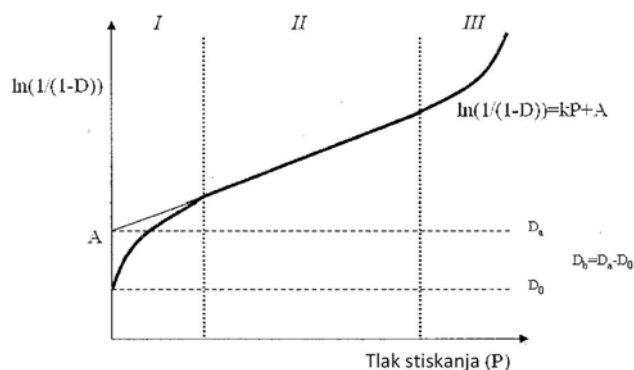
D ... relativna gostota tablete (razmerje med navidezno in pravo gostoto) pri tlaku P

ϵ ... poroznost (1-D)

Enačbo 1 imenujemo Heckelova enačba. Naklon k pri Heckel-ovi enačbi je empirično določena konstanta, ki predstavlja sposobnost plastične deformacije delcev zmesi pri stiskanju in je merilo za vrednotenje plastičnosti preiskovane snovi. Poznavanje vrednosti konstante k lahko olajša izbiro primernega veziva za določeno formulacijo tablet (7, 13).

Recipročna vrednost konstante k pa je znana kot kritični tlak tabletiranja ali mejni tlak plastične deformacije (P_y). Ta je definiran kot najmanjši tlak, pri katerem pride do plastične deformacije snovi med stiskanjem tablet (enačba 2):

$$P_y = \frac{1}{k} \quad (\text{enačba 2})$$



Slika 2: Hecklov diagram- odvisnost spreminjanja poroznosti od tlaka stiskanja (k - konstanta, ki je merilo za plastičnost snovi, A - konstanta, ki opisuje zgoščevanje prahov na račun prerazporeditve delcev, D - relativna gostota tablete pri tlaku P , D_0 - relativna gostota prašnih delcev v matrični vdolbini pred začetkom delovanja sile, D_a - relativna gostota v začetni fazi stiskanja, D_b - relativna gostota, ki opisuje prerazporeditev delcev v zgodnji fazi stiskanja) (7, 9).

Figure 2: Heckel equation- porosity as a function of compaction pressure (k - a constant describing the ability of the compact to deform plastically, A - a constant describing densification by particle rearrangement, D - the relative density of the compact by the applied pressure P , D_0 - the relative density of the powder bed at the point when the applied pressure equals zero, D_a - the relative density at zero and low pressures, D_b - the relative density describing the phase of rearrangement of particles in the early stages of compression) (7, 9).

Nizka vrednost tlaka P_y oz. visoka vrednost konstante k sta značilni za mehkejšo snovi, kar pomeni, da se snov plastično deformira že pri nizkih tlakih stiskanja. Snovi z višjim P_y so največkrat podvržene zgoščevanju delcev s fragmentacijo (9, 14). Dosežen tlak P_y je pogoj za nastanek koherentne tablete. Pogosto služi kot merilo za študij in primerjavo kompresibilnih lastnosti različnih snovi in sistemov (7, 9, 13).

Heckelov diagram omogoča tudi določanje stopnje prerazporejanja delcev v začetni fazi stiskanja. Iz vrednosti odseka na ordinati (A) (slika 2, enačba 3) lahko izračunamo relativno gostoto, ki jo označimo s D_a (enačba 4).

$$A = \ln \left(\frac{1}{1-D} \right) \quad (\text{enačba 3})$$

$$D_a = 1 - e^{-A} \quad (\text{enačba 4})$$

Relativna gostota prašnih delcev v matrični vdolbini (D_0) pred začetkom delovanja sile ($P=0$) predstavlja navidezno gostoto zmesi po začetnem preurejanju delcev po vsutju zmesi v matrično vdolbino (slika 2). Vrednost D_0 je enaka razmerju med nasipno gostoto prahov pred stiskanjem in njihovo pravo gostoto. D_0 lahko določimo eksperimentalno iz Heckelovega diagrama, kjer ta parameter predstavlja presečišče krivulje z ordinato oz. osjo $\ln(1/(1-D))$. Rahla povezava med delci v matrici pred stiskanjem načeloma pomeni nizke vrednosti D_0 (6, 7, 13).

Iz razlike vrednosti D_a in D_0 lahko izračunamo tudi relativno gostoto D_b (enačba 5), ki opisuje obseg prerazporeditve delcev v zgodnji fazi stiskanja. Velikost D_b je predvsem odvisna od začetne gostote in kasnejšega preurejanja delcev (6, 7, 13):

$$D_b = D_a - D_0 \quad (\text{enačba 5})$$

3.1 Praktična izvedba Heckelove analize

Praktične izvedbe Heckelove analize se lahko lotimo na dva načina in sicer z metodo izven ali v matrični vdolbini.

Metoda izven matrične vdolbine (»out-die« metoda) pomeni opredelitev poroznosti tablet stisnjenih pri različnih silah stiskanja po njihovem izmetu iz matrične vdolbine. Na osnovi izmerjenega premera in debeline tablete lahko izračunamo relativno gostoto tablete (D) ter poroznost ().

Metoda je dolgotrajna, saj je za merodajnost rezultatov potrebno obsežno eksperimentalno delo, kar pomeni izdelavo večjega števila tablet pri različnih tlakih. V Hecklovem diagramu tako dobimo za vsako tableto po eno točko in ne celotnega profila poroznosti od tlaka stiskanja, kar lahko štejemo kot slabšo stran te metode. Prednost metode je predvsem v tem, da upoštevamo vpliv elastične relaksacije po izmetu tablete iz matrične vdolbine. Naklon v tem primeru ne vsebuje elastičnega dela deformacije (9).

Metoda v matrični vdolbini (»in-die« metoda) omogoča, da s pomočjo ustreznih senzorjev na tabletirki spremljamo višino praškastega stolpca v matrični vdolbini v odvisnosti od tlaka stiskanja v zelo kratkih časovnih intervalih (milisekunde). Na ta način lahko dobimo celoten profil stiskanja iz ene same tablete, ki ga lahko kvalitativno ovrednotimo v smislu opredelitve mehanizma zgoščevanja delcev (deformacija/-fragmentacija). Metoda je bistveno hitrejša in enostavnejša od »out-die« metode, poleg tega pa je tudi sama poraba zmesi za analizo manjša. Glavna pomanjkljivost te metode je, da ne razlikuje med elastičnim in plastičnim delom deformacije tablete. Elastična deformacija namreč povzroči pozitiven odklon v Hecklovem diagramu, zaradi česar dobimo z »in-die« metodo nekoliko nižje vrednosti tlaka P_y kot pri »out-die« metodi (9).

Če želimo z »in-die« metodo dobiti bolj točne rezultate, moramo pri meritvah upoštevati tudi deformacijo zgornjega in spodnjega pečata pri visokih tlakih stiskanja (14). Velikokrat opazimo, da se izmerjene vrednosti P_y za iste snovi v različnih raziskavah razlikujejo med sabo. Vzrok bi verjetno lahko iskali v tem, da se deformacije pečatov največkrat ovrednotijo le na podlagi ocene in ne temeljijo na natančnih meritvah oz. niso izvedene na kalibriranih tabletirkah.

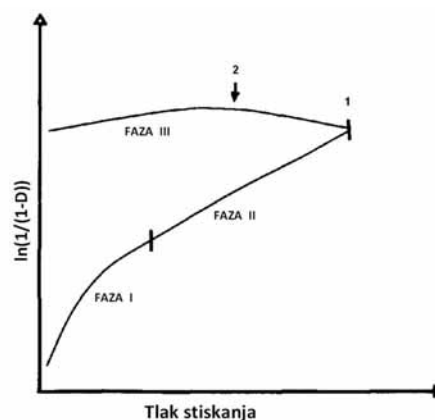
3.2 Pomen Heckelovega modela

Bistvena vrednost Heckelovega modela izhaja iz sposobnosti napovedovanja prevladujočega načina deformacije delcev med stiskanjem, zato je največkrat uporabljen:

- za razlikovanje med snovmi, ki se med stiskanjem zgoščujejo s fragmentacijo ali plastično deformacijo in
- za primerjavo različnih snovi, ki se med stiskanjem plastično deformirajo (9,15).

Pri kvantitativnem opredeljevanju zmanjševanja poroznosti tablet v odvisnosti od tlaka stiskanja moramo upoštevati predvsem dve glavni omejitvi. Začetna fragmentacija delcev bo namreč povzročila ukrivljenost prvega dela Hecklovega diagrama, druga omejitev pa je, da se iz drugega linearnega dela diagrama težko napove, ali gre v tem primeru za plastično ali elastično deformacijo snovi (predvsem če se meritve izvajajo z metodo v matrični vdolbini) (6).

Napakam pri interpretaciji rezultatov se najlažje izognemo, če Hecklov diagram obravnavamo kot celoto in sam proces stiskanja razdelimo na 3 osnovne faze (slika 3) (6).



Slika 3: Tri osnovne faze Hecklovega diagrama v ciklu stiskanja tablet (faza I- fragmentacija, faza II- plastična deformacija, faza III- dekompresija) (6).

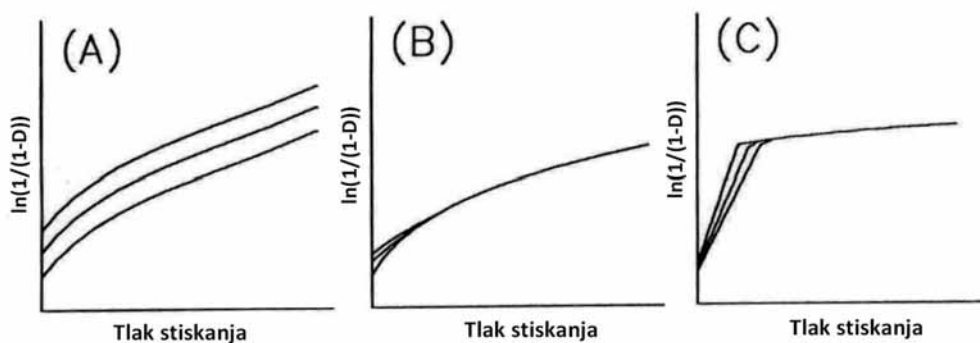
Figure 3: A compression cycle, evaluated using the Heckel function, separated into three phases (phase I: fragmentation, phase II: plastic deformation, phase III: decompression) (6).

Faza I: Ukrivljeni del Hecklove krivulje kaže na to, da v začetku stiskanja poroznost tablet pada na račun fragmentacije delcev (slika 3) (6). Če tudi pri višjih tlakih stiskanja ne moremo definirati linearnega dela krivulje, imamo opravka s pretežno fragmentirajočimi snovmi (snovi tipa B, slika 4), pri katerih lom prevlada nad plastičnostjo materiala. Snovi tega tipa so trše, slabše deformabilne in v praksi kažejo večji mejni tlak plastične deformacije (7,13).

Začetni linearni del krivulje kaže na snov, ki ne fragmentira. Za takšne snovi je značilen **plastičen** način zmanjšanja volumna prahov **brez** opažene **začetne fragmentacije** delcev (snovi tipa C, slika 4) (7,13).

Faza II: Pri višjih tlakih stiskanja sta prevladujoča mehanizma zmanjševanja poroznosti tablet elastična in/ali plastična deformacija. Krivulja v fazi II je praviloma linearna za snovi, ki se obnašajo plastično. Stopnjo plastičnosti snovi odraža recipročna vrednost naklona k oziroma mejni tlak plastične deformacije (P_y) (slika 3) (6).

Snovi tipa A na sliki 4 se v začetni fazi stiskanja prerazporedijo na račun fragmentacije delcev, pri naraščajoči sili stiskanja pa se plastično deformirajo. Za snovi tega tipa je značilen nizek P_y , zato so te snovi večinoma mehke, hitro podvržene plastični deformaciji in ohranjajo različno stopnjo poroznosti, odvisno od začetne fragmentacije delcev v matrični vdolbini. Slednja je v veliki meri odvisna od velikosti in oblike delcev (7,13).



Slika 4: Tri različne oblike Heckelovih krivulj, ki predstavljajo obnašanje različnih vrst snovi: tip A- snovi, ki pri nižjih tlakih stiskanja fragmentirajo, pri višjih tlakih pa se plastično deformirajo tip B- pretežno fragmentirajoče snovi, tip C – plastične snovi, za katere zmanjšanje volumna poteče brez opazene začetne fragmentacije delcev (13).

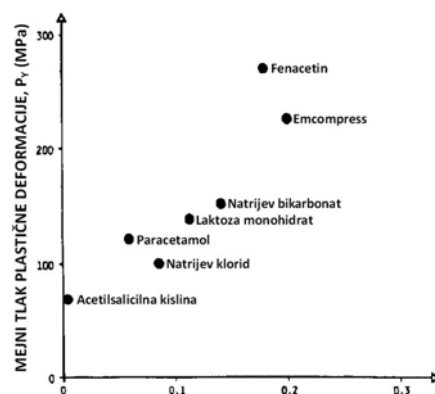
Figure 4: Three different types of compression behavior distinguished by the Heckel equation: type A: densification by plastic flow, preceded by particle rearrangement, type B: densification by particle fragmentation, type C: densification by plastic flow without initial particle rearrangement (13).

Faza III: Med dekompresijo, do katere pride po končanem stiskanju, lahko elastična relaksacija snovi pripomore k povečanju poroznosti tablet. Dekompresijska krivulja je vzporedna z osjo x takrat, ko je elastična relaksacija po stiskanju zanemarljiva. Poleg informacije o elastični deformaciji lahko iz faze III sklepamo tudi o prispevku plastične deformacije v linearnem delu faze II. To nam omogoča tako imenovani »time-lag«- časovni zamik od dosežene maksimalne sile stiskanja pa do največje gostote tablete (slika 3- razdalja od 1 do 2), ki odraža plastično deformacijo snovi. Tok plastične deformacije med delci se namreč ne ustavi takoj po prenehanju delovanja maksimalne sile stiskanja, ampak se zaradi dekompresije pečata nadaljuje še določen kratek čas po stiskanju. To lahko dodatno pripomore k zmanjšanju poroznosti tablete. Stopnjo elastične deformacije lahko napovemo iz stopnje elastične relaksacije (ER), ki jo izračunamo kot relativno povečanje debeline tablete po končanem stiskanju (6).

Na deformabilne lastnosti delcev pa vpliva tudi njihova oblika, zlasti kadar gre za plastične snovi. Pri mehkejših snoveh, lahko večjo stopnjo plastične deformacije in s tem manjši P_y zaznamo pri delcih nepravilnih oblik, k čemur pripomore še njihova hrapava površina. V primeru fragmentirajočih snovi se pri delcih nepravilnih oblik poveča lomljivost pod vplivom obremenitve, vendar pa pri teh snoveh sama oblika delcev bistveno ne vpliva na spremembo vrednosti P_y (13).

3.3 Praktični primeri in interpretacija rezultatov Heckelovih diagramov za različne snovi

Duberg in sodelavci (6) so v svoji študiji preiskovali kompresibilne lastnosti različnih snovi, s katero so dokazali skoraj premo sorazmernost tlaka P_y od poroznosti tablet pri maksimalni sili stiskanja (slika 5). Hkrati pa na primeru te študije lahko vidimo, kako različne snovi dajejo različne oblike Heckelovih krivulj (slika 6 a,b,c). Z metodo je možno tudi ločiti različne načine priprave materialov za direktno stiskanje (npr. aglomerirana in mleto laktoza ter laktoza sušena z razprševanjem) in primerjati njihovo kompresibilnost. Na ta način si lahko pomagamo z optimalno izbiro najboljših pomožnih snovi za naš izdelek (16).



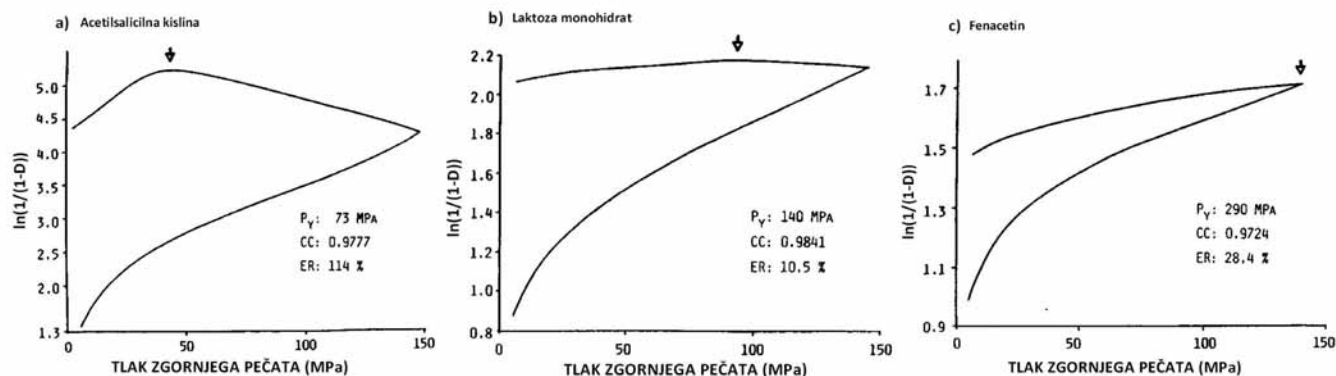
Slika 5: Mejni tlak plastične deformacije kot funkcija minimalne poroznosti pri največjem tlaku stiskanja (6).

Figure 5: Yield pressure as a function of minimum porosity for the materials tested (6).

Snovi z nizko vrednostjo tlaka P_y in nizko poroznostjo (acetilsalicilna kislina, slika 6a) so med stiskanjem podvržene plastični deformaciji. Ukrivljenost začetnega dela Heckelovega diagrama nakazuje tudi na intenzivno fragmentacijo delcev v začetni fazi stiskanja (slika 6a).

Za snovi iz osrednjega dela grafa na sliki 5 so v študiji dokazali večjo mero elastične relaksacije. To potrjuje Heckelova krivulja za laktozo monohidrat (slika 6b), kjer opazimo rahel padec krivulje (puščica na sliki 6b) v fazi dekompresije oz. rahlo povečanje poroznosti tablete. Povečanje poroznosti je torej posledica elastične relaksacije po končanem stiskanju (6).

Primer stiskanja fenacetina (slika 6c) kaže, da snovi z najvišjim P_y tvorijo tablete z najvišjo poroznostjo. Študije stisljivosti tovrstnih snovi so pokazale slabo deformabilnost delcev, ki nastanejo s fragmentacijo v začetku stiskanja. Zanemarljivo plastično deformacijo oz. visok delež elastične deformacije so potrdili tudi z obliko Heckelove krivulje (slika 6c), ki v nobeni točki dekompresije ne nakazuje na časovno zakasnitev. Slaba deformabilnost onemogoča tvorbo novih stičnih površin med delci. Posledično je tendenca po medsebojni vezavi delcev manjša,



Slika 6a, b, c: Hecklov diagram za (a) acetilsalicilno kislino, (b) laktozo monohidrat in (c) fenacetin (P_Y - mejni tlak plastične deformacije, CC: korelacijski koeficient, ER: stopnja elastične relaksacije) (6).

Figure 6a, b, c: Heckel plots of (a) acetylsalicylic acid, (b) lactose monohydrate and (c) phenacetin (P_Y - yield pressure, CC- correlation coefficient, ER- elastic recovery) (6).

poroznost tablete po končanem stiskanju pa večja na račun elastične relaksacije. Slednje potrjuje tudi dokaj velik padec dekompresijskega dela krivulje. Snovi tega tipa v veliki meri povzročajo tvorbo kapi in laminacijo tablet, zato načeloma niso primerne za direktno tabletiranje in jih moramo največkrat predhodno obdelati z granuliranjem (6).

4 Študij vpliva lastnosti izhodnih materialov na poroznost izdelanih tablet z metodo Heckelove analize

4.1 Poroznost tablet izdelanih z direktnim tabletiranjem

Med procesom stiskanja prahov najprej izginejo največje pore, velikost por se zmanjša in porazdelitev velikosti por se pomakne proti manjšim poram. Pri najvišjem tlaku stiskanja pride do tvorbe novih por na račun fragmentacije delcev, kar posledično prispeva k povečanju trdnosti tablet. Načeloma velja, da se trdnost tablet poveča, ko upade število por večjih od 500 nm in naraste število por manjših od 200 nm (17, 18). Teoretično naj bi bila največja trdnost tablet dosežena takrat, ko se poroznost tablete približa vrednosti nič (navidezna ničelna poroznost) (19).

Adolfsson in Nystroem (19) sta z metodo izven matrične vdolbine proučevala vpliv visokih tlakov direktnega tabletiranja na natezno trdnost in poroznost izdelanih tablet. V študiji sta dokazala, da se z višjim tlakom stiskanja natezna trdnost tablet povečuje do neke kritične meje, nad katero tudi z nadaljnjim poviševanjem tlaka stiskanja ni več mogoče doseči višje trdnosti. Ugotovila sta, da kljub doseganju zelo nizke poroznosti tablet, povečan tlak stiskanja ni vplival na vezi med delci. Kaže, da je minimalna količina zraka, ki je ostala v tablet med stiskanjem, onemogočila popolno približanje in dodatno povezavo delcev, kljub uporabljenemu visokemu tlaku stiskanja.

4.2 Poroznost tablet izdelanih iz granulata

Za razlago Heckelovih krivulj stiskanja granulata je potrebno ta proces razumeti, čeprav je bistveno bolj kompleksen kot proces stiskanja osnovnih praškastih delcev. Če med stiskanjem tablet prihaja do plastične deformacije poroznih granul, lahko to prispeva k postopnem zapiranju por med delci. Posledično je specifična površina tablet po stiskanju manjša. Če granulato stiskamo pri višji sili, prihaja do fragmentacije posameznih granul, kar prispeva k povečanju števila manjših por v tableti in k povečanju specifične površine tablet. Ker so granule največkrat porozni delci, je končna poroznost izdelanih tablet sestavljena iz intra- in interpartikularnih por (17,20). Stopnja fragmentacije granulata je odvisna od interakcij med prašnimi delci v granulah ter od njihove mehanske trdnosti in poroznosti. Granule z večjo poroznostjo so bolj krhke in zato bolj podvržene fragmentaciji med stiskanjem tablet, medtem ko so granule z nižjo poroznostjo trdnjše in med stiskanjem praviloma ne fragmentirajo (20). Prav tako pa o fragmentaciji granul odloča tudi njihova površina. Hrapava površina poveča fragmentacijo granul, gladka površina pa jih pred njo ščiti (21).

Wikberg in Alderborn (21) sta proučevala vpliv granulotov z različno poroznostjo, izdelanih z metodo vlažnega granuliranja v hitro vrtečem mešalniku, na razporeditev por po stiskanju tablet. Trdnjše granule z nižjo poroznostjo, ki med stiskanjem ne fragmentirajo, so ohranile t.i. bimodalno razporeditev por v tabletah, ki vključuje intra- in interpartikularne pore. V nasprotju s tem pa granule z višjo poroznostjo med stiskanjem fragmentirajo, zato se z zapolnjevanem intergranularnega prostora s fragmenti granul le-ta zmanjša. Granule med stiskanjem preidejo torej na unimodalno razporeditev por, ko več ni možno razlikovati med intra- in intergranularnimi prostori.

Različno razporeditev por v tableti v odvisnosti od lastnosti vstopajočega granulata so dokazali tudi v študiji, kjer so granulate izdelali z valčnim kompaktiranjem pri različnih silah stiskanja in tako dobili različno trdne oz. porozne kompakte, iz katerih so pripravili suh

granulat (22). Manj porozen in trdnjši granulat je izkazoval bimodalno velikost por v tabletah, medtem ko so imele tablete izdelane iz poroznejšega granulata ožjo porazdelitev velikosti por in večjo trdnost. Do povečanja trdnosti tablet namreč pride na račun zmanjšane volumne velikih por in pomika porazdelitve velikosti proti manjšim poram. Ne glede na poroznost vstopajočih granul, poroznost tablet z višjo silo stiskanja pada, vendar imajo tablete izdelane iz bolj poroznih granul na koncu nižjo poroznost in večjo mehansko trdnost (21, 22).

Poleg deformabilnih lastnosti snovi, ki tvorijo granulat in poroznosti ter oblike samih granul, pa je za izdelavo tablet ustrezne kakovosti pomembna tudi velikost primarnih delcev vgrajenih snovi. Manjši delci vstopajoče snovi praviloma zagotavljajo manjšo lomljivost in povečano trdnost izdelanih tablet. Na račun manjših delcev vstopajočih snovi lahko v formulacijo dodamo tudi večjo količino učinkovine, ne da bi s tem bistveno vplivali na zmanjšanje natezne trdnosti tablet (23).

Herting in Kleinebudde (23) sta spremljala vpliv velikosti vstopajočih delcev v procesu valjčnega kompaktiranja na lastnosti samega granulata in iz njega izdelanih tablet. Prišla sta do zanimivih zaključkov, saj sta ugotovila, da velikost delcev vstopajoče surovine pogotuje pretočnost izdelanega granulata v odvisnosti od njegove poroznosti. Z manjšimi delci vstopajoče surovine in stiskanjem granulata do nižje poroznosti ($< 27\%$) so dobili večja in bolj pretočne granule in manjšo frakcijo manjših delcev. Manjši delci vstopajoče surovine, ki imajo večjo specifično površino, namreč omogočajo večjo stično površino med delci in močnejše medsebojne povezave, zato je tudi poroznost lahko manjša, delci so bližje drug drugemu. Posledično je natezna trdnost tablet večja. Z večjimi delci vstopne surovine pa so dobili manjše granule s slabšo pretočnostjo in manjšo natezno trdnost tablet. Pretočnost granul iz večjih delcev pa so lahko izboljšali, če so izdelali granulat z večjo poroznostjo ($> 27\%$). S tem so pozitivno vplivali tudi na natezno trdnost tablet. Avtorja sta torej ugotovila, da lahko visoko poroznemu suhemu granulat pretočnost izboljšamo, če za njegovo izdelavo uporabimo večje delce vstopajočih surovin.

Znotraj procesa granuliranja lahko z variranjem procesnih parametrov vplivamo na želene lastnosti izdelanih granul, kar se odraža tudi na njihovi kompaktibilnosti in kompresibilnosti (23). S procesom vlažnega granuliranja dobimo trdnjše, sferične delce, ki imajo večji nasipni volumen in so bolj kompresibilni in bolj odporni na fragmentacijo med stiskanjem tablet v primerjavi s suhim granulat. Večjo kompresibilnost teh granulotov dosežemo z daljšim rezidualnim časom stiskanja (dwell time) oz. z manjšo hitrostjo tabletiranja. Granulat izdelan z valjčnim kompaktiranjem daje bolj krhke, zgoščene delce, nepravilnih oblik, kar se odraža v manjšem nasipnem volumnu ter v manjši kompresibilnosti v primerjavi z vlažnim granulat (23).

4.3 Primerjava direktnega tabletiranja in stiskanja granulata

Trdnost tablet iz stisnjenih granul fragmentirajočih snovi (npr. manitol, saharoza) je praviloma višja od trdnosti tablet, izdelanih z direktnim tabletiranjem, saj obdelava prahov z vlažnim granuliranjem poveča njihovo kompresibilnost. Nasprotno od tega pa se kompresibilnost plastičnih snovi (npr. mikrokristalna celuloza, polietilenglikol) po vlažnem granuliranju zniža v primerjavi s prašnimi delci, zato je trdnost tablet iz teh granul nižja v primerjavi s trdnostjo tablet izdelanih z

direktnim tabletiranjem. Poroznost tablet iz prahov plastične snovi se torej med stiskanjem zmanjša bolj kot poroznost tablet iz granulata z enako sestavo. Granule plastičnih snovi so namreč trdne, zgoščene in zelo nizkoporozne, njihova specifična površina pa je v primerjavi s prašnimi delci manjša. Med njihovim stiskanjem prihaja le do plastične deformacije in redko do fragmentacije. Pri granuliranju snovi, ki fragmentirajo, pa nastanejo velike porozne granule, ki se med procesom stiskanja v začetku tudi plastično deformirajo, pri povečanju sile stiskanja pa pride v večji meri tudi do njihove fragmentacije. Pri tem nastajajo nove stične površine med delci, ki omogočajo trdnjše medsebojno povezovanje delcev in zmanjšanje njihovega volumna. Posledično je poroznost tablet izdelanih iz teh snovi manjša, njihova trdnost pa večja. Praviloma je porazdelitev velikosti por širša pri tabletah izdelanih iz granulata kot pri tabletah iz zmesi brez predhodne obdelave. Vzrok lahko iščemo v dvojni obdelavi delcev v smislu granuliranja in stiskanja tablet (17, 22).

Pri direktnem tabletiranju brez predhodnega granuliranja, kjer so šibke vezi med prašnimi delci prisotne enakomerno po celotni zmesi, je laminacija tablet bolj izražena. Granule izdelane z vlažnim granuliranjem, kjer primarne delce povezujejo tako šibke kot močne vezi, imajo bolj hidrofilno površino z večjo afiniteto do tvorbe interpartikularnih vezí. Te granule zaradi svoje sferičnosti omogočajo boljše začetno prerazporeditev delcev in vzpostavijo več kontaktnih točk za tvorbo vezí. Tablete iz granulata izdelanega z vlažnim granuliranjem zato že pri nižjih tlakih stiskanja lahko tvorijo večje, poroznejše tablete z večjo mehansko trdnostjo (24).

5 Dejavniki, ki vplivajo na obliko Heckel-ovega diagrama

Če bi želeli uporabiti Heckelovo analizo kot metodo izbora za proučevanje kompresibilnih lastnosti snovi, moramo poznati čim več dejavnikov, ki vplivajo na rezultat te analize. Pri proučevanju učinka hitrosti tabletiranja na kompresibilne lastnosti prahov je bilo ugotovljeno, da ima hitrost znaten učinek na Heckelovo enačbo in njene konstante. Kadar je poroznost odvisna od hitrosti tabletiranja, takrat vemo, da imamo opravka z materialom, ki je podvržen časovno odvisni deformaciji. Za snovi, ki se deformirajo plastično, je namreč ob povišani hitrosti tabletiranja značilno povečanje mejnega tlaka plastične deformacije (P_y) in zmanjšanje trdnosti tablet. In obratno, če hitrost tabletiranja zmanjšamo, imajo delci na razpolago več časa za deformacijo in vzpostavitev vezí na stičnih površinah. Posledično nastanejo trdnjše tablete. Pri snoveh z elastičnimi lastnostmi (visok P_y) lahko pri velikih hitrostih tabletiranja pride do nastanka kapi in laminacije tablet kot posledica močne elastične relaksacije po končanem stiskanju (9, 25). Nasprotno pa se pri snoveh, kjer deformacija nastane zaradi lomljenja delcev, visoke vrednosti tlakov (P_y) s hitrostjo tabletiranja ne spreminjajo (7).

Na Heckelov model pa poleg hitrosti tabletiranja, časa stiskanja in uporabljenega tlaka vplivajo še nekateri drugi dejavniki, ki jih moramo upoštevati pri interpretaciji rezultatov. To so same lastnosti trdne snovi in njihova kemijska struktura, razlike v pravih gostotah snovi, velikost delcev, spremembe v kristaliničnosti snovi (površinska amorfizacija) pri stiskanju, količina dodanega drsila in celo velikost matrične vdolbine. Iz literature je znano, da se ob dodatku drsila plastično

deformabilnim snovem trdnost tablet zniža. Drsilno namreč prekrije površino delcev in tako zmanjša jakost intermolekularnih vezi oz. zniža površinsko energijo delcev. V primeru snovi z izrazito fragmentacijo pa do znižanja trdnosti zaradi drsila ne pride, saj se med fragmentacijo tvorijo nove površine delcev, ki niso prekrite z drsilom. Izkazalo se je tudi, da s povečevanjem deleža veziva v formulaciji tablet povečujemo plastične lastnosti snovi in s tem sposobnost zgoščevanja delcev po mehanizmu plastične deformacije (9, 13, 26, 27).

Ko s pomočjo Heckelove analize na podlagi znanih kompresibilnih lastnosti posamezne snovi napovedujemo te lastnosti za zmes prahov, pa je potrebno upoštevati še nekatere pomanjkljivosti Heckelove analize. Če pomešamo dve plastični snovi, je mejni tlak plastične deformacije (P_y) binarne zmesi premo sorazmeren z deležem obeh snovi v zmesi. Ko pa zmešamo fragmentirajočo snov s plastično snovjo, ugotovimo, da Heckelova krivulja bolj posnema obnašanje plastične snovi in tako ne opiše dovolj natančno dejanskega mehanizma zmanjševanja volumna. Prav tako v območju visokih tlakov Heckelova krivulja ni več sposobna natančnega opredeljevanja kompresibilnosti, saj se gostota tablete že približuje vrednosti prave gostote delcev oz. se poroznost tablete približuje vrednosti nič. Odklon krivulje navzgor pri visokih tlakih stiskanja je viden na sliki 2 v fazi III (26).

Pri visokih tlakih stiskanja oz., ko se zgornji pečat približuje največjemu odmiku, je njegov odmik potrebno zelo natančno meriti. Dodatno je potrebno upoštevati deformacijo roke, v katero je pečat vpet, pa tudi deformacijo samega pečata. Napaka reda velikosti $\pm 10 \mu\text{m}$ na merjenju odmika lahko povzroči $\pm 5\%$ odstopanje v izmerjenem P_y (14).

Dodatno težavo predstavljajo matematične transformacije, ki so v primeru Heckelove analize trostopenjske: 1) pretvorba prostornine v gostoto; 2) recipročna transformacija gostote v poroznost in 3) logaritemska transformacija. Posledica številnih matematičnih operacij rezultira v veliki občutljivosti analize na meritve prave gostote, še zlasti, kadar se poroznost tablete približuje ničelni poroznosti. V določenih pogojih lahko že 1% napaka na pravi gostoti vodi v 10% napako v oceni P_y (14).

Opozoriti je potrebno tudi na nekaj manjših posebnosti pri Heckelovi analizi. V nekaterih raziskavah so ugotovili odsotnost linearnega dela v Heckelovem diagramu (Rue in Rees, 1978; York, 1979; Celik in Marshall, 1989), ali pa je linearni delež zelo majhen (Huffine, 1953; Birks, 1990; Konkel in Mielck, 1997). Lahko se zgodi tudi, da linearni del diagrama presega realne tovarniške proizvodne pogoje. Napake v izmerjenih P_y med različnimi laboratoriji so reda velikosti okoli 10% (Bateman, 1989). Zaradi omenjenih razlogov je najboljša relativna interpretacija rezultatov iz eksperimentov narejenih pri enakih pogojih (enaka tabletirka, pečati, snovi, itd), zato je pri medsebojni primerjavi rezultatov med različnimi raziskovalci treba upoštevati vse prej omenjene posebnosti Heckelove analize (14).

6 Sklep

Mehanizem stiskanja večine snovi uporabljenih v farmaciji je težko predstaviti z enim samim splošnim modelom. Njihova kompleksna struktura narekuje mehanizem zmanjševanja njihovega volumna med stiskanjem. Mehanizem zmanjševanja volumna snovi pa postane še

bolj zapleten, če delce obdelamo v granulatu. Pri tem moramo že pred obdelavo delcev prahov v granulatu znati predvideti obnašanje le-teh med stiskanjem in tehtno preučiti vse prednosti ali morebitne slabosti njihove obdelave bodisi z vlažnim ali s suhim granularanjem. Heckelove analize so nam sicer v veliko pomoč pri interpretaciji rezultatov o kompresibilnosti snovi, vendar moramo biti previdni in upoštevati tudi določene omejitve tovrstne analize.

Ker želimo Heckelovo analizo uporabiti predvsem kot metodo za napoved kompresibilnosti določenih snovi, granulata ali praškastih delcev, so nam pri tem v pomoč že nekatera splošna načela, ki vodijo v izdelavo kakovostnih tablet. Na osnovi predvidenega mehanizma zmanjševanja delcev lahko poleg ustreznih pomožnih snovi, ki vstopajo v formulacijo tablet in optimalnega procesa obdelave delcev, izberemo tudi najprimernejšo hitrost tabletiranja, ki hkrati zagotavlja ustrezno trdnost izdelanih tablet. Heckelova analiza lahko do določene mere ponuja tudi odgovore, kakšno vrsto granulata moramo izdelati, da bomo izdelali tablete s čim manjšo stopnjo laminacije. Heckelova analiza je vsekakor močno orodje pri razvoju tehnoloških procesov in z njeno širšo implementacijo v razvojno delo bi zagotovo hitreje prišli do kakovostnih izdelkov.

7 Literatura

1. European Pharmacopoeia 6th Edition. (2008b). Council of Europe. Strasbourg 01/2008. 2.9.36. powder flow (01/2008:20936)
2. Marshall K. Compression and consolidation of powdered solids. In: Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986: 66-99.
3. Bodga MJ. Tablet compression: Machine theory, design and process troubleshooting. In: Swarbrick J and Boylan J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel and Dekker Inc., 2002: 2669 – 2688.
4. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. Engelwood: IHS^o Health Group, 2001: 390 – 403.
5. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. Trans metal Socie 1961; 221: 671-675.
6. Duberg M, Nystroem C. Studies on direct compression of tablets: XVII., Porosity- pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. Powder Technol. 1986; 46: 67-75.
7. Oluwatoyin AO. The compaction of pharmaceutical Powders. Apre dica, Preclinical ADME Tox Research 2007; 5 (2): 1-16.
8. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. Eur J Pharm Biopharm. 2006; 63: 270-277.
9. Zupančič Božič D. Optimizacija tabletiranja na osnovi študija plastično-elastičnih lastnosti delcev. Doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2008.
10. Nystroem C, Alderborn G, Duberg M, Karerhill PG. Bonding surface area and bonding mechanism- two important factors for the understanding of powder compactability. Drug Dev Ind Pharm. 1993; 19 (17&18): 2143-2196.
11. Sunil J. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview, PSTT. 1999; 2 (1): 20 – 31.
12. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, Inc. 2002: 2703 – 2704, 2724 – 2732.
13. Alderborn G, Nyström G. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Marcel Dekker, Inc. 1996: 55 – 75.
14. Sonnergaard JM. A critical evaluation of the Heckel equation. Int J Pharm. 1999; 193: 63-71.
15. 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. Eur J Pharm Biopharm 2006; 64:66-74.

16. Ilić I, Kása P Jr, Dreu R, Pintye-Hódi K, Srčić S. The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35 (10): 1271-1280.
17. Westermarck S. Use of mercury porosimetry and nitrogen adsorption in characterisation of the pore structure of mannitol and microcrystalline cellulose powders, granules and tablets. Academic Dissertation, University of Helsinki, Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology Division, 2000.
18. Westermarck S, Juppo AM, Kervinen L, Yliruusi J. Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46(1): 61-68.
19. Adolfsson A, Nystroem C. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *Int J Pharm* 1996; 132: 95-106.
20. Wikberg M, Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials II, Evaluation of granule fragmentation and porosity measurements. *Int J Pharm* 1990; 62: 214-229.
21. Wikberg M and Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials: VI. Pore size distributions, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. *Int J Pharm* 1992; 84 (2): 191-195.
22. Freitag F, Reincke K, Runge J, Grellmann W and Kleinebudde P. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? : Microhardness of ribbons and mercury porosimetry measurements of tablets. *Eur J Pharm Sci* 2003; 22 (4): 325-333.
23. Herting GM, Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *Int J Pharm* 2007; 338 (1-2): 110-118.
24. Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Sonnergaard JM. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int J Pharm*, 2008; 358 (1-2): 69-74.
25. Tye CK, Sun CC, Amidon GE. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength and tablet solid fraction. *J Pharm Sci.* 2005; 94 (3): 465-472.
26. Zupančič Božič D, Dreu R, Vrečer F. Influence of dry granulation on compactibility and capping tendency of macrolide antibiotic formulation. *Int J Pharm* 2008; 357 (1-2): 44-54.
27. Nystroem C, Mazur J, Sjogren J. Studies on direct compression of tablets II, The influence of the particle size of a dry binder on the mechanical strength of tablets. *Int J Pharm* 1982; 10: 209-218.