



UPPSALA
UNIVERSITET

Tablettillverkning genom användning av torrgranulering (valspressning)

Av: Ghofran Haider Abdaljaleel

Fördjupningsprojekt i farmaceutisk teknologi och kvalitetssäkring

Handledare: Göran Alderborn.

Examinator: Göran Frenning.

Avdelningen för Galenisk farmaci
Institutionen för Farmaceutisk biovetenskap
Farmaceutiska fakulteten
Uppsala universitet



Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
1. Syfte.....	4
2. Introduktion.....	4
2.1 Tabletter.....	4
2.2 Tablettillverkning.....	6
2.3 Mekanismer för komprimering av partiklar.....	6
2.3.1 Enstanspress (excentrisk press).....	7
2.3.2 Rotationspress (multistationspress)	7
2.4 Tekniska problem vid tablettillverkning.....	7
2.5 Granulering.....	8
3. Metod	9
4. Resultat	10
4.1 Tillverkningsklassificeringssystemet (MCS)	10
4.1.1 Målet med klassificeringssystemet (MCS)	10
4.2 Torrgranulering	11
4.2.1 Valspressning / torrgranulering (RCDG).....	12
4.2.2 Effekt av RCDG på granulat och tablettegenskaper	12
4.2.3 Effekt av råmaterialets partikelstorlek på granulat- och tablettegenskaper	17
4.2.4 Effekt av RCDG på kompakterbarhet och komprimerbarhets.....	18
4.3 Senaste framstegen inom torrgranulering	20
4.3.1 Fukttaktiverad torrgranulering (MADG).....	20
4.3.2 Tvillingskruv torrgranulering (TSDG)	23
4.3.3 Grön fluidiserad bäddgranulering (GFBG).....	25
5. Diskussion.....	25
6. Slutsats.....	28
7. Förslag på framtidsstudier	28
8. Referenser	28

Sammanfattning

Syfte

Syftet med det här litteraturarbetet var att diskutera användning av torrgranulering (valspressning) vid tabletttillverkning, en metod som återfinns i klassificeringssystemet Manufacturing Classification System (MCS) för tabletttillverkning. Syftet var dessutom att ge förståelse för hur torrgranulering påverkar egenskaperna hos de producerade granulaten och tablettorna samt att slutligen ge information om de senaste framstegen inom torrgranulering.

Bakgrund

Tabletter är den vanligaste orala beredningsformen för att leverera aktiva farmaceutiska ingredienser. En tablett innehåller ett eller flera aktiva ingredienser samt en serie hjälpämnen. Tabletten tillverkas vanligen genom komprimering av pulvermaterialet. Komprimeringen leder till minskad pulvers volym, på grund av appliceringen av en kraft. Det finns två typer av pressar vid tabletttillverkning, nämligen excenterpress och rotationspress (rundlöpare). De viktigaste problemen vid tabletttillverkning är hög vikt och dosvariation av tablettorna. Dessutom vidhäftning av pulvermaterial, låg mekanisk tablethållfasthet, lockbildning och laminering, samt hög friktion vid tablettutskjutning. Granulering är en av de viktiga operationerna vid tillverkning av fasta orala farmaceutiska doseringsformer för att förbättra pulver flytbarhet.

Metod

Metoden gick ut på att göra en litteraturstudie för att kunna analysera och sammanfatta olika vetenskapliga artiklar. Relevanta artiklar har hämtats från databasen Web of Science och Pubmed.

Resultat

Resultatet består av tre delar. Första delen beskriver tillverkningsklassificeringssystemet (MCS), andra delen är baserad på torr granulering och tredje delen presenterar de senaste framstegen inom torr granulering.

Slutsats

Den slutsats som kan dras från detta arbete är att MCS spelar en viktig roll för att välja en lämplig tillverkningsteknik för tabletter. Idag används torrgranulering genom valspressning (RCDG) i stor utsträckning inom läkemedelsindustrin. Med denna teknik kan man framställa granuler med god flytbarhet som möjliggör framställning av tabletter med önskade egenskaper. Tabletternas draghållfasthet beror på den specifika komprimeringskraften vid valspressning samt tabletteringsstrycket och draghållfastheten minskar med ökande specifik komprimeringskraft under valspressning. RCDG-blandningen hade betydligt lägre kompressabilitet efter valspress/torrgranulering. Dessutom kan kompakterbarhet minska över en ökad komprimeringskraft. MADG, TSDG samt GFBG är de bra alternativ av valspressning för att framställa orala beredningar med bra egenskaper.

1. Syfte

Syftet med det här litteraturarbetet var att diskutera användning av torrgranulering (valspressning) vid tabletttillverkning, en metod som återfinns i klassificeringssystemet Manufacturing Classification System (MCS) för tabletttillverkning. Syftet var dessutom att ge förståelse för hur torrgranulering påverkar egenskaperna hos de producerade granulaten och tablettorna samt att slutligen ge information om de senaste framstegen inom torrgranulering.

2. Introduktion

2.1 Tabletter

I detta inledande kapitel i denna uppsats ges en allmän introduktion till området formulering och tillverkning av tabletter. Kapitlet innehåller grundläggande kunskaper inom området vilka vanligen återfinns i läroböcker i ämnet galenisk farmaci och informationen i denna introduktion har huvudsakligen hämtats från en av dessa (Aulton, 2002).

Tabletter är den vanligaste orala beredningsformen för att leverera aktiva farmaceutiska ingredienser. Orala tabletter kan delas in i två huvudgrupper. Den första gruppen är tabletter som sväljs hela och som är utformade att avge sin aktiva substans i mag-tarmkanalen, t. ex konventionella tabletter. Den andra gruppen är tabletter som löses upp, dispergeras i vatten eller smälter i munnen där den aktiva ingrediensen frisätts. Exempel på det är sugtabletter och tuggtabletter. Tabletter är en av de mest populära

beredningsformerna för läkemedel på grund av att de är bekväma och enkla att använda. De massproduceras och är relativt billiga att tillverka. Därtill ger varje tablett rätt dos och de är ett säkert sätt för läkemedelsadministrering. Tabletter har även en bättre fysikalisk och kemisk stabilitet jämfört med flytande doseringsformer.

En tablett innehåller ett eller flera aktiva ingredienser samt en serie hjälpämnen. Hjälpämnen varierar mellan de olika typerna av tabletter. Hjälpämnen är farmakologiskt inaktiva substanser som behövs i olika mängd för att optimera beredningens egenskaper, t. ex hållfasthet och frisättning av läkemedel från tablett och för att underlätta tabletttillverkningen. De vanligaste hjälpämnen som kan ingå i tablettformulering är: Fyllnadsmedel, sprängmedel, bindemedel, smörjmedel, flytförbättrare, antiadhesionsmedel, smakämne, färgämne.

Fyllnadsmedel hjälper att öka tablettens vikt, för att de ska bli hanterbara med en lämplig storlek. Tabletter väger normalt minst 50 mg. Därför är fyllnadsmedel nödvändigt om dos läkemedel i tablett är låg. Exempel på fyllnadsmedel är laktos, mannitol, sorbitol, cellulosa, kalciumfosfat och kalciumkarbonat.

Sprängmedel ingår i beredningen för att säkerställa att tablett ska sönderfalla snabbare. Sönderfallsprocessen uppnås genom att sprängmedlet absorberar vätska vilket bryter bindningarna som finns i tablett. Stärkelse och cellulosa är de vanligaste typerna av sprängmedel.

Bindemedel tillsätts till en beredning för att erhålla en tillräcklig tablett-hållfasthet. Bindemedel kan sättas till ett pulver på olika sätt. Bindemedlet kan vara ett torrt pulver före våtagglomerering eller komprimering, eller en lösning under våtagglomerering. Stärkelse, sackaros och gelatin är några av de vanliga lösningsbindemedlen. Mikrokristallin cellulosa är det viktigaste exemplet på de torra bindemedlen.

Smörjmedel är viktigt hjälpämne som ingår i nästan alla tablettformuleringar. Dessa tillsätts för att minska friktionen mellan pulverpartiklarna och maskindelarna i tablettmaskinen. Smörjmedel används också för att underlätta utskjutning av tablett vid tabletering. Smörjning uppnås med två mekanismer: vätskesmörjning samt gränssmörjning. Ett exempel på ett ämne som verkar genom gränssmörjning är magnesiumstearat.

Flytförbättrare tillsätts för att förbättra pulvrets flytbarhet i matriserna i tablettmaskinen, till exempel magnesiumstearat, kolloidal kiseldioxid och talk. Antiadhesionsmedel används för att förhindra vidhäftning av pulvermaterial till tablettmaskinens delar. Stärkelse, talk, cellulosa och magnesiumstearat är exempel på antiadhesionsmedel.

Smakämne tillsätts för att ge en mer behaglig smak för tabletter eller för att dölja obehaglig smak. Färgämne tillsätts för att underlätta identifiering och patientöverensstämmelse. Ett färgämne kan tillsättas som ett olösligt pulver eller lösas i granuleringsvätskan före komprimering.

2.2 Tabletttillverkning

Tabletten tillverkas vanligen genom komprimering av pulvermaterialet. komprimeringen leder till minskad pulvrevolym genom appliceringen av en kraft. Kraften gör det möjligt att bindningar bildas mellan partiklar. Partiklarna ordnar om sig och packar sig närmare varandra, vilket gör att pulvrets porositet minskar och en presskropp bildas. Komprimeringen sker i en form genom att två stansar pressas samman i en matris och pulvret som finns mellan stansarna pressas samman till en tablett.

Tillverkningsprocessen (komprimeringscykeln) kan delas upp i tre steg:

1. Fyllning av matrisen. Detta åstadkommes vanligen genom gravitationsflöde av pulvret ner i matrisen.

2. Tablettbildning. Detta uppnås genom att övre och nedre stansarna pressas samman i matrisen och formar en tablett.
3. Utskjutning av tablett. Detta sker genom att den undre stansen rör sig uppåt i matrisen och trycker upp den färdiga tablett ur matrisen.

2.3 Mekanismer för komprimering av partiklar

Ett pulvers komprimerbarhet definieras som minskning av pulvrets volym under belastning. Vid komprimering av pulver till tabletter ordnas först partiklarna sig närmare varandra i en tätare packningsstruktur och pulvret får en minskad porositet. Därefter sker en deformation av partiklarna vid en viss belastning. Partiklar kan ändra sin form tillfälligt genom elastisk deformation eller permanent genom plastisk deformation. Partiklar kan också fragmenteras för att hitta nya positioner, vilket ger ytterligare minskning av pulvers volym och ytterligare deformation av partiklar kan sedan ske vid ökning av trycket. Partiklarna kan genomgå dessa förändringar flera gånger under en komprimering. Presstrycket bestäms av maskinen och vid presstryckökning ökar tablett hållfasthet. Det finns två typer av pressar vid tablettstillverkning excenterpress och rotationspress (rundlöpare eller multistationspress). Dessutom hydrauliska pressar som användas i forsknings- och utvecklingsarbete för att utvärdera egenskaperna hos de formade tabletterna.

2.3.1 Enstanspress (excentrisk press)

Består av en matris och ett par stansar. Komprimering sker genom att sänka den övre stansen ner i matrisen och komprimera pulvret medan den nedre stansen är stationär. Enstanspress används vid produktion av mindre serier av tabletter, till exempel för kliniska prövningar eller under formuleringsutveckling av nya tablettberedningar. En enstanspress kan producera cirka 200 tabletter per minut.

2.3.2 Rotationspress (multistationspress)

Består av flera matriser och stanspar, som kan variera från tre för små rotationspressar till över sextio för stora pressar. Matriser och stansar är placerade i en cirkel på matrisbordet som roterar tillsammans under tablettstillverkningen. Under komprimering fungerar båda stansarna med vertikal rörelse. Trycket som appliceras styrs stansarnas vertikala rörelse under komprimering. Rotationspressen utvecklades för att öka produktionen av tabletter i den sista delen av tablettformulering samt vid storskalig tillverkning av tabletter. En roterande pressar kan producera över 10 000 tabletter per minut.

2.4 Tekniska problem vid tablettillverkning

Ett antal tekniska problem kan uppstå under tablettillverkning. De viktigaste problemen är hög vikt och dosvariation av tablettarna. Dessutom vidhäftning av pulvermaterial, låg mekanisk tablethållfasthet, lockbildning och laminering samt hög friktion vid tablettutskjutning. Dessa problem är kopplade till de egenskaper hos pulvren som används vid formulering av tabletter och till utformningen av press och tablettverktyg. Dessa problem förhindras genom att säkerställa att pulvret har goda tekniska egenskaper samt en lämplig, väl konditionerad tablettpress. De viktiga tekniska egenskaperna hos ett pulver vid tablettillverkning är homogenitet och segregeringstendens, komprimeringsegenskaper och kompakterbarhet, flytbarhet samt friktions och vidhäftningsegenskaper. Dessa egenskaper styrs av ingredienserna i beredningen samt ingrediensernas bearbetning under förbehandling innan tabletterning. Partikelstorleksminskning, pulverblandning, partikelstorleksökning och pulvertorkning är de vanligaste förkompakteringsbehandlingarna som användas vid tablettillverkning. Granulering (dvs partikelstorleksökning) är en vanlig operation vid framställning av ett pulver för tabletterning.

2.5 Granulering

Granulering är en av de viktiga operationerna vid tillverkning av fasta orala farmaceutiska doseringsformer. Under processen sammanfogas partiklar till större granuler genom agglomerering, d.v.s. de små partiklarna omvandlas till större granuler. Granulering sker efter torrblandning av den aktiva farmaceutiska ingrediensen (API) och övriga pulveringredienser. Granuler som används inom läkemedelsindustrin har storleksintervall mellan 0,2–0,5 mm. De produceras med detta intervall, för att kunna förpackas som en doseringsform eller blandas med andra hjälpämnen innan komprimering av tablett.

Fördelar med granulering är förbättrad homogenitet hos API i slutprodukten. Dessutom underlättar granulering dosering och volymmatning samt ökar densiteten hos blandningen. Granulering kan också minska toxisk exponering, förbättra produktens utseende samt förhindra segregering av API. Ideala granulatens egenskaper är sfärisk form, tillräckligt fina ämnen, smal partikelstorleksfördelning samt adekvat fukt och hårdhet. Granulat kan användas antingen själv som en farmaceutisk doseringsform eller som en mellanprodukt för tablettframställning (Shanmugam, 2015).

3. Metoder

En litteraturstudie har genomförts för att kunna analysera och sammanfatta olika vetenskapliga artiklar. Relevanta artiklar har hämtats från databasen Web of Science och Pubmed. Sökningar som gjordes i databaserna var med hjälp av olika sökord som kommer att redovisas i en tabell nedan. Artiklar valdes som publicerades under perioden 2000-01-01_ 2020-10-01 med text på engelska, d.v.s. artiklar som publicerades innan år 2000 exkluderades. Urvalet av artiklar gjordes genom att välja relevanta artiklars rubrik utifrån syftet med arbetet, därefter lästes abstrakt och slutsats inför slutligt urval av relevanta artiklar.

<i>Databas</i>	Sökord	Antal träffa	Urval 1	Urval 2	Inkludera artiklar
<i>PubMed</i>	Manufacturing Classification systemet (MCS)	3	2	2	
	Granulation techniques AND dry granulation	115	7	3	En Review-artikel och två originalartiklar
	Dry granulation AND tablets	186	18	13	Bara originalartiklar
	Moisture Activated Dry Granulation (MADG)	4	3	3	Bara originalartiklar
<i>Web of Science</i>	Moisture Activated Dry Granulation (MADG)	6	5	4	Bara originalartiklar

4. Resultat

4.1 Tillverkningsklassificeringssystemet (MCS)

Manufacturing Classification System (MCS) är ett klassificeringssystem för tillverkning av orala fasta doseringsformer. MCS-systemet publicerades av en arbetsgrupp från Storbritanniens Academy of Pharmaceuticals Sciences (APS) år 2015. MCS är främst avsett som ett verktyg för läkemedelsforskare för val av produktionsmetod för fasta orala doseringsformer. Valet sker baserat på de kemiskt-fysikaliska och de mekaniska egenskaperna hos de aktiva farmaceutiska ingredienserna (API) och formuleringens krav (Leane et al., 2018).

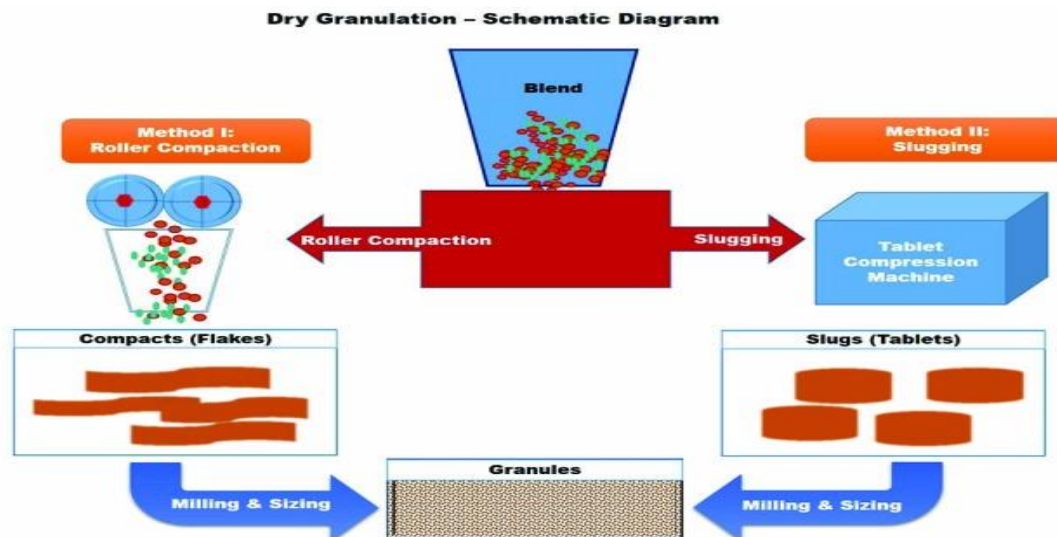
4.1.1 Målet med klassificeringssystemet (MCS)

Det biofarmaceutiskt klassificeringssystem (BCS) är ett system för att klassificera läkemedlet baserat på deras löslighet och tarmpermeabilitet, utan att ta hänsyn till egenskaper utöver lösligheten och permeabiliteten hos den aktiva farmaceutiska ingrediensen (API), till exempel partikelstorlek. Därför finns det ett behov av att bedöma

fler egenskaper hos den aktiva farmaceutiska ingrediensen för att välja lämplig tillverknings teknik. Tillverkningsklassificeringssystemet MCS har tillkommit för att underlätta valet av en lämplig tillverknings teknik och hur API-egenskaper kan optimeras. Målet med ett MCS är att hjälpa till med produkt- och processutveckling samt att underlätta överföring till kliniska och kommersiella tillverkningsanläggningar. Dessutom kan det vara ett komplement till BCS för att det finns tydlig koppling mellan MCS och BCS. MCS- systemet kan komplettera BCS genom att ge en gemensam förståelse för risker och ge vägledning för hur den färdiga läkemedelsprodukten ska tillverkas för ett givet API. Ett ytterligare mål med ett MCS är att visa att de ingående API- och hjälpämnesegenskaperna ligger inom rätta intervall som passar den specifika tillverkningsprocessen. MCS skiljer på fyra olika bearbetningsvägar: Direkt komprimering (DC) MCS klass 1, torrgranulering (DG) MCS klass 2, våtgranulering (WG) MCS klass 3 och annan teknik (OT) MCS Klass 4 (Leane et al., 2018).

4.2 Torrgranulering

Torrgranulering är en agglomereringsprocess som omvandlar primära pulverpartiklar till granuler med användning av tryck och utan användning av vatten eller organiska lösningsmedel. I denna process produceras storleksförstörade partiklar (granuler) för att förbättra pulvers egenskaper såsom flytbarhet. Dessutom är den en kontinuerlig produktionsmetod av granuler utan torkningssteg på grund av frånvaron av vätska i den här metoden. Således är metoden lämplig för fukt- och värmekänsliga läkemedel. Torrgranulering åstadkoms genom två olika tekniker: komprimering med hjälp av roterande valsar (valspressning) och genom brikettering (slugging) (Aulton, 2002).



Figur1: Bild av torrgranulering och två olika tekniker. Metod I är komprimering mellan valsar och metod II är brikettering (Shanmugam, 2015).

4.2.1 Valspressning / torrgranulering (RCDG)

Torrgranulering genom valspressning (Roll compaction dry granulation, RCDG) är en vanlig användarprocess inom läkemedelsindustrin. Denna process producerar komprimerade band genom att pulvermats genom två motroterande valsar. Dessa framställda band bryts därefter till granuler genom malning för att producera de slutliga granulerna av önskad storlek. RCDG är en kontinuerlig process och möjliggör användning av fuktkänsliga material och det behövs inga kostnadsintensiva torkningssteg. Nackdelarna med denna teknik är producerade tabletter med låg draghållfasthet samt produktioner av stora mängder finmaterial (Arndt et al.,2018). Granulatets kvalitet och homogenitet styrs av porositet och homogenitet hos det producerade bandet. Dessa bandegenskaper kan bero på matningen av det primära pulvret till valsarna, flödesegenskaperna för det pulvret och processparametrar såsom valskrafter (Mingzhe et al.,2020).

4.2.2 Effekt av RCDG på granulat och tablettegenskaper

I en studie (Arndt et al.,2018) undersöktes effekten av torrgranulering på granulat- och tablettegenskaper. Författare använde en beredning bestod av 30% (vikt / vikt) av Ibuprofen som modell för API med låg vattenlöslighet. Dessutom 30% (vikt / vikt) av mikrokristallin cellulosa (MCC) som är plastiskt deformerbart och laktosmonohydrat som är ett sprött deformerbart hjälpämne. Före tabletering tillsattes 1% (vikt / vikt) magnesiumstearat. Granuler framställdes med valspressning / torrgranulering genom att använda tre olika specifika komprimeringskrafter (SCF). Därefter maldes banden med hjälp av stjärnformad oscillerande granulator med en 1 mm siktstorlek, som arbetade alternerande 3 varv moturs vid 60 varv / min och 2 varv medurs vid 40 varv / min. Efter lagring i minst 1 vecka blandades satsstorlek på 250–350 × g granulat med 1% / vikt / vikt magnesiumstearat och komprimerades i 8 mm platta tabletter.

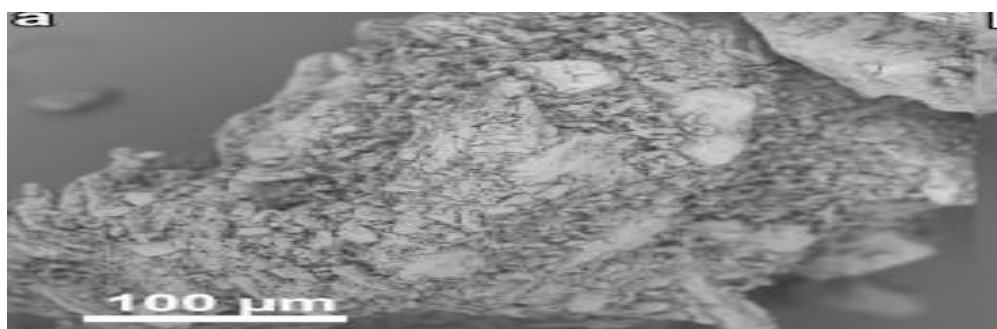
Processparameter	RCDG 1	RCDG 2	RCDG 3
Specifik komprimeringskraft (SCF)	3 kN / cm	6 kN / cm	9 kN / cm
Spaltbredd	2 mm	2 mm	2 mm
Valshastighet	på 3 rpm	på 3 rpm	på 3 rpm

Tabell 1. valspressning / torr granulering parameter (Arndt et al.,2018).

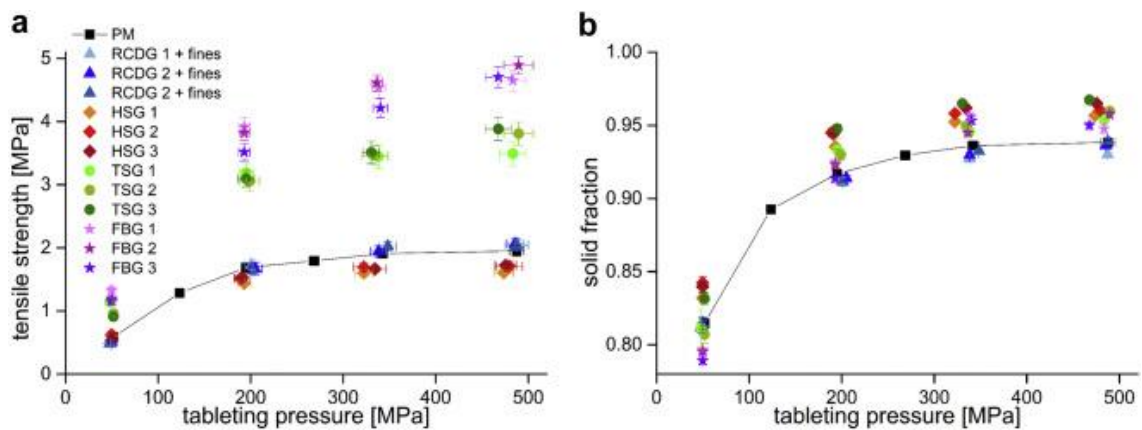
Därefter karakteriserade författarna de framställda granulerna och tabletterna. Granulstorleksfördelningar (GSD) utvärderades genom dynamisk bildanalys, granulernas form och ytegenskaper observerades genom svepelektronmikroskop (SEM) och dessutom uppmättes kvicksilverporositet för granuler och tabletter. För att mäta granulstyrkan delades granulaten i fyra storleksklasser och sedan utvärderades den genomsnittliga styrkan för granuler genom en enaxlig komprimeringsanalys (d.v.s. är att

granulatkornens hållfasthet bestämdes med denna komprimeringsanalys). Karaktärisering av tabletter skedde efter att de lagrats i minst 3 dagar under klimatförhållandena 45% RH, 21 °C. För att beräkna draghållfastheten för tabletter mättes brytkraft, vikt och dimensioner.

Resultat i denna studie visade att granuler tillverkade med RCDG har egenskaper såsom mer enstaka partiklar, ha en grov yta samt vara mer porösa. Hållfasthetsvärden (granulstyrkans värden) hos RCDG-granulat var starkt beroende av komprimeringskraft. Dessutom uppvisade rullkompakterade granuler en bimodal fördelning, härrörande från malningsprocessen och även från icke-komprimerat material samt hög granulstyrka. Tabletter tillverkade av RCDG-granulat uppvisade ökad draghållfasthet med ökande komprimeringskraft under valspackning, när fina partiklar exkluderades. Medan tabletter tillverkade med RCDG-granuler utan att utesluta fina partiklar uppvisade ingen ökad draghållfasthet med ökad komprimeringskraft. Tabletterna presenterade värden av variationskoefficient mellan 0,9% och 1,4% vilket är lämpligt för att uppnå homogenitet av doseringsenheter enligt Européen Pharmacopeia. Från granulat och tablettegenskaper drogs slutsatsen att RCDG visade ingen förlust av tabletterbarhet i denna studie.



Figur 2. SEM-bilder av granuler: RCDG (Arndt et al.,2018).



Figur 3. Tablettbarhet (a) och komprimerbarhet (b) plot; medelvärde \pm CI ($\alpha = 0,05$), $n = 20$ (draghållfasthet, fast fraktion), $n = 22$ (tabletryck) (Arndt et al., 2018).

Enligt Freitag & Kleinebudde (2003) ökar den relativa tappdensiteten med ökande specifik komprimeringskraft. Tabletterna framställda av granuler visade mindre porer, vilket kan bero på den dubbla komprimeringen av materialen. Draghållfasthet för tabletterna ökar med ökande tabletryck, medan det minskar med ökande specifik komprimeringskraft under rullkomprimering.

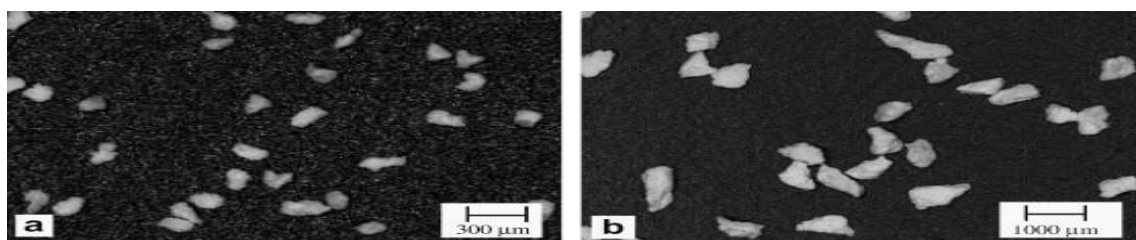
I en studie av Freitag et al. (2004) studerades också effekten av torrgranulering genom valspressning på granulat och tablettegenskaper. För att producera band använde författarna fyra olika magnesiumkarbonater vid fyra specifika komprimeringskrafter (1, 3, 5 och 7 kN / cm). Band och granuler framställdes med hjälp av en instrumenterad valspress (valskompaktor). Utvärderingsfaktorer som användes var bandets mikrohårdhet samt porstorleksfördelningen av tabletter.

Resultatet uppvisade att det finns en förbättring efter valspackning / torrgranulering för båda granulat och tablettegenskaper. Flytbarheten hos granulerna förbättras med ökande medelpartikelstorlek. Detta motsvarar studieresultat av Schiano et al. (2018). Schiano et al. visade att flytbarhet för grova granuler framställda med torrgranulering var bättre än flytbarhet för de fina granulerna. Det vill säga att granulernas flytbarhet kan förbättras

när de är tillräckligt stora ($> 500 \mu\text{m}$). Studieresultat observerade också att en granulstorlek $> 1000 \mu\text{m}$ kan ge begränsad fördel när det gäller att förbättra flytbarheten.

Herting & Kleinebudde (2008) utförde en studie på torrgranulat framställda av MCC med olika partikelstorlekar. Deras studieresultat uppvisade att öka partikelstorlek hos granuler under valspressning kan leda till minskning av draghållfastheten hos tabletter. En minskning av tablettens draghållfasthet inte vara relaterad enbart till partikelstorleksförstoring utan också till kompakteringskraften. Den högre specifika kompakteringskraften under komprimering var resulterade en lägre draghållfastheten för tabletterna.

Resultat observerades en minskning av granulat specifik ytarea med ökande komprimeringskraft på grund av minskande porositetvärdena vid högre komprimeringskrafter. Dessutom uppvisades resultaten att en minskning av rå MCC partikelstorlek ledes till en ökning av arean för MCC trots att granulatens partikelstorlek inte skilde sig åt. Detta högre ytan för rå MCC var ansvarig för tabletternas högre draghållfasthet. Detta på grund av fler bindningspunkter mellan partiklarna under kompression och därmed en högre draghållfasthet för tabletter.

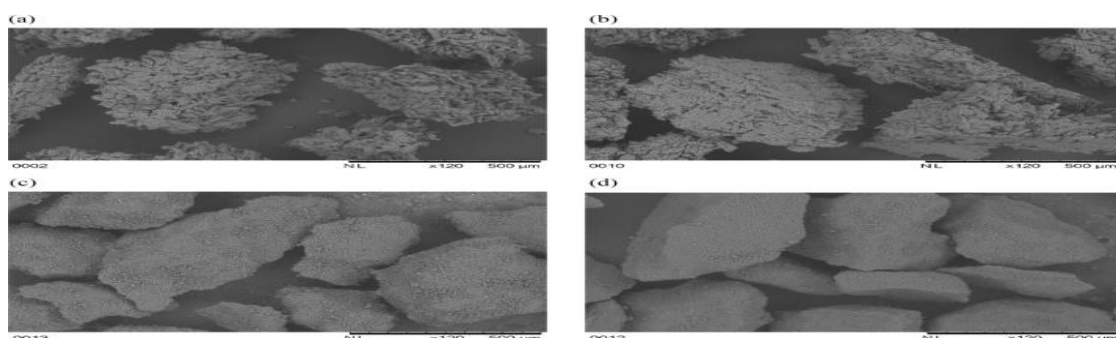


Figur 4. SEM-bilder av granulat (MCC105, 9 kN/cm), (a) fraktion 180–200 μm (b) fraktion 630–800 μm (Herting & Kleinebudde, 2008)

Perez-Gandarillas et al. (2016) undersökte två processparametrar - valspressning och malningsförhållanden på granulat och tablettens egenskaper. Resultaten visade att granuler som producerades med högre valskompakteringskraft hade mindre andel finmaterial,

grovare granuler samt hårdare granuler. Detta resulterade i en minskning av draghållfastheten för tabletter. Malningsförhållanden var däremot inte signifikanta faktorer på draghållfastheten.

I en ny studie av Uniyal et al. (2020) analyserade förtättningsbeteendet hos torrgranulerat pulver. Utformning av tätningssystemet är en av de viktiga processparametrarna vid valskompaktering då tätningssystemet kan påverka de mekaniska egenskaperna hos granulerna. Analysen utfördes på två typer av torrgranulerade material (MCC101 och manitol). Målet med denna studie var att förstå granulernas förtättningsmekanism genom att fokusera på både partikelomlagringar och plastisk deformation. Studiens resultat visade att MCC hade det högsta volymen av omlagring och lägsta volym av plastisk deformation. Medan manitol granulerna hade bra omlagringsegenskaperna men det uppvisade det lägsta plastiska deformationsbeteendet. På grund av detta drogs slutsatsen att granulstorleken hade mindre effekt än granulatets densitet vid tättningsprocessen av torra granuler. Vad gäller partikelstorleken observerades ingen effekten på förtättningsbeteendet för båda MCC och manitol granuler.



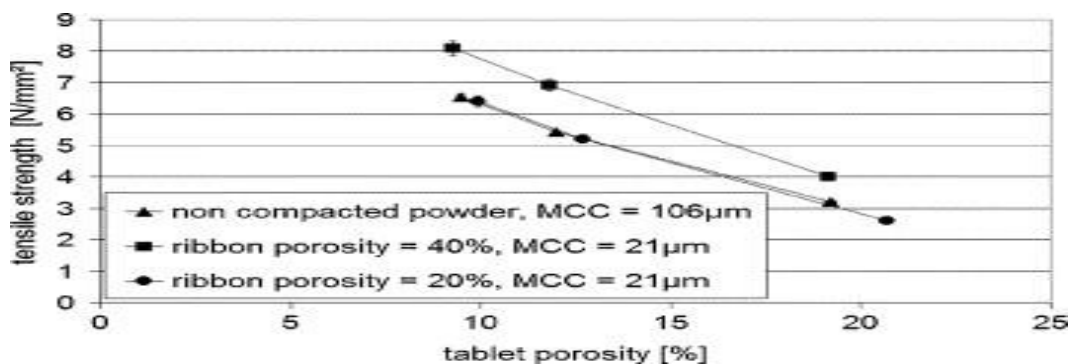
Figur 5. Sveplektronmikroskopi-bilder av (a) Small - 4 kN / cm (MCC), (b) Small - 8 kN / cm (MCC), (c) Small - 4 kN / cm (mannitol) och (d) Small - 8 kN / cm (mannitol) (Uniyal et al, 2020).

4.2.3 Effekt av råmaterialets partikelstorlek på granulat- och tablettegenskaper

Herting & Kleinebudde (2007) visade att partikelstorlek hos råmaterialet kunde påverka granulat- och tablettegenskaper efter valspressning / torr granulering. Studien undersökte

påverkan av partikelstorlek hos MCC, som ett bindemedel, och teofyllin, som en API, på processen för valspressning / torr granulering. MCC användes i tre olika partikelstorlekar medan teofyllin användes i två olika partikelstorlekar.

Studiens resultat visade att tablettens egenskaper kan förändras med ändringen av partikelstorleken hos MCC och teofyllin efter valspressning / torr granulering. Dessa förändringar observerades för granulernas flytbarhet samt tablettens draghållfasthet. Granulernas flytbarhet visade ingen signifikant förändring med förändring av partikelstorleken hos MCC medan partikelstorleken hos MCC tillsammans med porositet visade en effekt på flytbarheten. Således uppvisades en högre flytbarhet vid lägre bandporositet. Lägre porositeten är resulterad av en ökning av granulstorlek och minskning av finpartikelfractionen. Dessutom resulterade en minskning av partikelstorleken hos MCC och teofyllin i högre draghållfasthet för tabletter efter valspressning / torrgranulering.

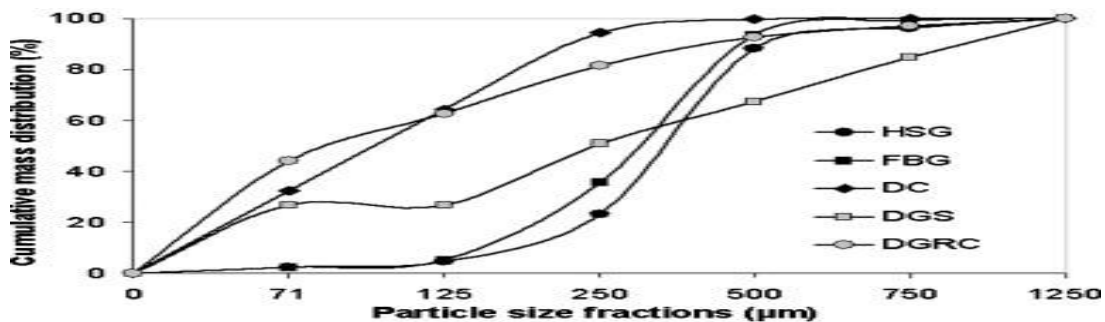


Figur 6. Draghållfasthet som en funktion av porositet hos tabletter innehållande 75% MCC och 25% Theo (110 µm) rulle komprimerad till olika bandporositeter, (n = 10, genomsnitt ± konfidensintervall, $\alpha = 0,05$) (Herting & Kleinebudde, 2007).

4.2.4 Effekt av RCDG på kompakterbarhet och komprimerbarhet

I en studie av Bacher et al. (2008) undersöktes kompakterbarheten, komprimerbarheten samt bulkegenskaperna hos granuler producerade med torr granulering. Studien använde

tre olika former av kalciumkarbonat och två olika partikelstorlekar av sorbitol. Granuler framställdes på med en valspress med komprimeringskraft av 12 kN / cm och en rullhastighet av 3 rpm. Studiens resultat visade att de rullkompakterade granulerna var oregelbundna och hade grov yta samt hade högre densitet än pulvren. Dessutom hade granulerna bra flödesegenskaper för tabletering i en rotationstablettpress. Granulerna var mjuka och täta vilket resulterade i en kortare komprimeringstid samt lägre fyllvolym i pressen. Därför uppvisade de rullkompakterade granulerna en lägre komprimerbarhet. Detta har tidigare observerats (Bacher et al., 2007 , Freitag och Kleinebudde, 2003) för torrgranulerade material trots att dessa hade lägre kompakterbarhet.



Figur 7. Kumulativ fördelning av partikelstorlek hos de studerade blandningarna. Tableteringsblandningar framställdes med användning av olika granuleringsmetoder (Šantl et al., 2011).

I en studie av Šantl et al. (2011) undersöktes effekten av torrgranulering på partikelstorleksfördelning och flödesegenskaper hos de producerade granulerna. Man utvärderade också komprimerbarhet och kompakterbarhet av de torrgranulerade blandningar. I studien användes en modellplacebo-blandning bestående av laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, polyvinylpyrrolidon, kolloidal kiseldioxid och magnesiumstearat. Resultaten visade att RCDG blandningarna visade en lägre kompressabiliteten. Medan RCDG-blandningen hade en hög grad av kompakterbarhet, på grund av den mycket mindre partikelstorleken

och den höga mängden finämnen. Dessutom hade de torrgranulerade blandningarna sämre flytbarhet. Även observerade att de tablettorna framställda av RCDG blandningar hade den längsta sönderfallstiden. Dessa resultat drog slutsats att RCDG-blandningen hade betydligt lägre komprimerbarhet och en hög grad av kompakterbarhet vilket resulterade i tabletter med mycket hög draghållfasthet.

I en studie av Hadžović et al. (2011) användes två pseudopolymorfa former av teofyllin samt MCC. I studien drogs slutsatsen att efter valspressning minskade inte draghållfastheten för teofyllin tabletter medan MCC tabletter uppvisade mycket lägre draghållfasthet efter valspressning. Resultaten uppvisade att teofyllin var mer komprimerbar medan MCC var det mest kompakterbara materialet. Denna studie uppvisade att granulat av olika ämnen kan vara olika kompakterbara efter rullkomprimering. Val av ämnen är därför viktigt vid formuleringsarbete för att få goda mekaniska egenskaper hos de tillverkade tablettorna.

Enligt Mosig & Kleinebudde (2015) kan tillsats av smörjmedel också leda till en minskning av kompakterbarhet efter valspressning / torrgranulering. Detta undersökte genom att använda intern och extern smörjning. En manuell smörjning utfördes till stansar och matris för att erhålla extern smörjning. För intern smörjning blandades materialen i 2 minuter med magnesiumstearat. Studie användes fem olika hjälpämnen för granulering och komprimeringsexperiment. Dessa hjälpämnen var laktosmonohydrat, pulvercellulosa, magnesiumkarbonat, magnesiumstearat och två kvaliteter av MCC. Studieresultat uppvisade att en högre specifik komprimeringskraft under valspressning resulterade i högre granulstyrka. Detta högre granulstyrka ledde till ett högre motstånd mot deformation i det andra komprimeringssteget. Denna studie visade att huvudsaklig effekt av intern smörjning vid komprimering av torra granuler var en minskad kompakterbarhet. Medan, vid extern smörjning observerade bara förlusten av

tablettstyrka, på grund av den torra granuleringsprocessen. Tablettens draghållfasthet var lägre vid användning av intern smörjning jämfört med extern smörjning.

4.3 Senaste framstegen inom torrgranulering

4.3.1 Fukttaktiverad torrgranulering (MADG)

Fukttaktiverad torrgranulering (MADG) är en ny kontinuerlig granuleringsmetod som beskrevs ursprungligen av Ullah et al. 1987. MADG är en enkel process och erbjuder ett intressant alternativ jämfört med andra granuleringsmetoder. Granuler skapas genom att blandas ett granuleringsbindemedel med lite vatten. Därför behöver inte granuler värmetorkas eller malas. Hela processen kan utföras inom en konventionell hög skjuvningsgranulator. På grund av blandningen av alla komponenter görs i samma behållare kallas denna process ”enstegsprocess. Alla komponenter som är avsedda för granulering samt funktionella hjälpämnen, såsom sprängmedel eller smörjmedel, blandas före komprimering. På så sätt undvikas en överföring av granulatmellanprodukterna under bearbetning till annan utrustning. Det kan leda till kortare behandlingstid och därmed minskade kostnader. Således är MADG-processen en intressant granuleringsprocess för tillverkning av fasta doseringsformer av mycket potenta föreningar eller som innehåller hög dos läkemedelssubstanser.

MADG-processen kan delas in i två olika steg: agglomereringssteget och fuktabsorptionssteget. Under agglomereringssteget blandas API med vattenlösliga fyllnadsmedel och bindemedel i granulatorn. Bindemedlet aktiveras sedan med en liten mängd (1–4%) vatten. Vattnet sprutas i form av små droppar på blandningen medan den blandas, för att den ska fukta blandningen. Fuktheten gör att bindemedlet blir klibbigt. Dessa resulterar i sin tur i bildning av de fuktiga agglomeratpartiklarna. MADG-metoden kan framställa granulat direkt i önskade granulstorlek. Därför behövs det inte både torknings- och malningssteg för MADG-processen. I fuktabsorptionssteget tillsätts en

vattenolöslig fyllnadskomponent. Denna fyllnadskomponent är ett absorberande pulver, som absorberar det mesta av överflödigt vatten. Således bildas då torra granulerna och ett sprängmedel kan tillsättas och blandas, liksom ett smörjmedel. (Moravkar et al., 2017). Enligt de flesta studier är mikrokristallin cellulosa, grova kvaliteter av kolloidal kiseldioxid samt krosprovidon bra vattenabsorberande medel för MADG (Takasaki et al, 2013).



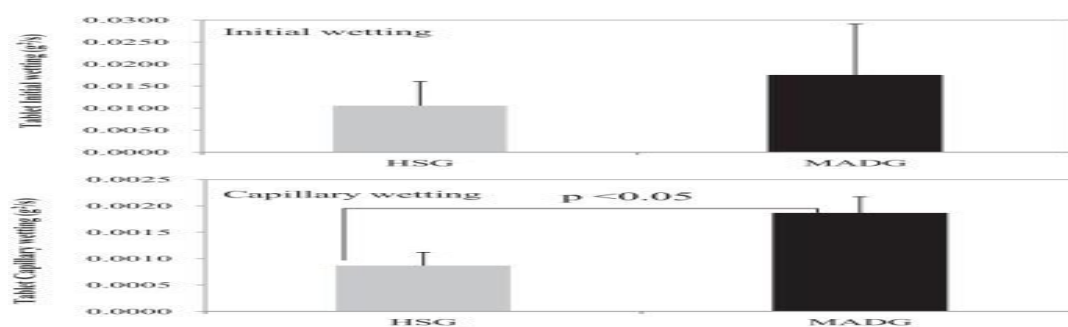
Figur 8. Fuktaktiverad torrgranuleringsmetod (MADG) process (Moravkar et al.,2017).

MADG är en alternativ process för att producera granuler och tabletter med bra egenskaper. Därför flera nya studier utfördes för att utvärderas effekten av MADG-processen på granulegenskaperna och tablettegenskaperna. Enligt Takasaki et al.,2013 kan man med MADG-processen framställa granuler med bra egenskaper. Deras studieresultat uppvisade ingen väggvidhäftning eller bildning av stora klumpar. Fuktabsorberande egenskaper såsom vätbarhet kan påverka sönderfallstiden. MADG-processen producera tabletter med utmärkt hållfasthet och snabb upplösning jämfört med andra metod. Dessutom visade resultat inga skillnader i den initiala vätningen medan det visade en statistisk skillnad i kapillärvätning hos tabletter producerade med MADG.

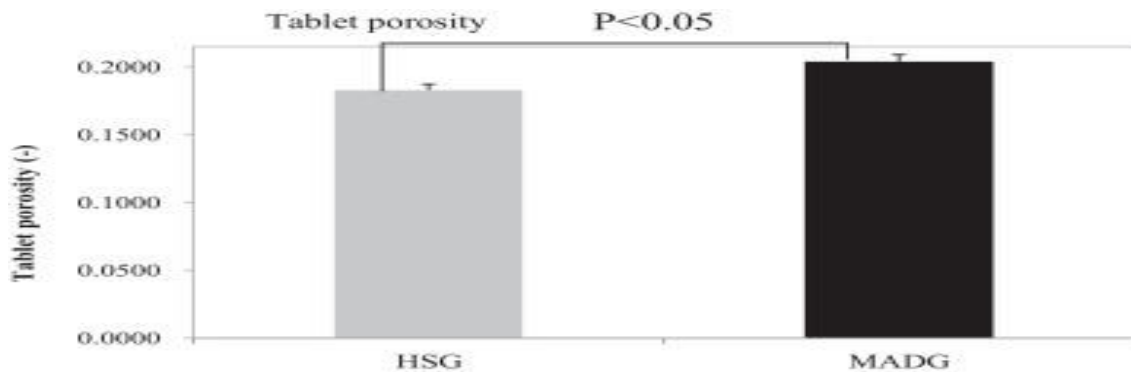
Porositet hos tabletter producerade av MADG visade en statistisk skillnad jämfört med tabletter producerade med andra metod.

Takasaki et al. (2016) visade att mängd tillsatt vatten för MADG hade effekt på granulegenskaper och tablettegenskaper. MADG-granulatens flytbarhet ökade med ökande mängd tillsatt vatten, från 1,5% till 5,0 %. MADG-tabletternas draghållfasthet ökade med ökande mängd tillsatt vatten, från 0,0% till 2,5%. Det fanns samband mellan initialvätning av MADG-tabletter och mängd tillsatt vatten vilket hade en betydande inverkan på tablettens sönderfall medan det hade mindre påverkan på porositet och kapillärvätning av MADG-tabletter.

I en studie av Moravkar et al. (2017) drogs slutsatsen att det är möjligt att producera granuler med höga läkemedelskoncentrationer med MADG-processen. Dessutom var kompakterbarhets- och upplösningsprofiler framställda med denna process acceptabel. MADG kan vara en bra granuleringsteknik för att producera läkemedel med olika egenskaper.



Figur 8. Initial- och kapillärvätning av tabletter producerade av HSG och MADG Wetting (Medel n = 3, S Bild 5. Porositet hos tabletter producerade av HSG och MADG Porosity (medelvärde n = 10, SD) (Takasaki et al., 2013).



Figur 9. Porositet hos tabletter producerade av HSG och MADG Porosity (medelvärde n = 10, SD) (Hiroshi Takasaki, 2013).

4.3.2 Tvillingskruv torrgranulering (TSDG)

Tvillingskruv torrgranulering (TSDG) är en ny mekanism för agglomerering. Denna granuleringsteknik erbjuder ett potentiellt alternativ till konventionella torrgranuleringstekniker såsom valspressning. Under TSDG -processen drivs råvaror med snurrskruvar. Därefter samlas upp produkter genom ett matrisblock. Denna teknik har väckt intresse inom läkemedelsindustrin på grund av dess fördelar. Fördelar med dubbelskruvgranulering är att den är en lösningsmedelsfri process och en kontinuerlig process utan tidskrävande steg. Dessutom har den en hög produktionshastighet, minskad variation, förbättrad produktkvalitet, samt kostnadsbesparingar. TSDG-processen med dubbelskruv torrgranulering utförs vid en temperatur under smältpunkten eller glasövergångstemperaturen för alla formulerings ingredienser. Därefter uppnås en granuleringprocess genom att applicera torra bindemedel och hög mekanisk kraft. Detta är detsamma som konventionella torra granuleringprocesser (Ye et al., 2019, Kallakunta et al., 2019).

Ye et al. (2019) använde TSDG-teknik för att producera tableterna med fördröjd frisättning. Studieresultat visade att kristalliniteten bibehölls efter TSDG för formuleringar med hög läkemedelskoncentration. En ökning av skruvhastigheten kan

orsaka till minskning av granulatstorleken och därmed genereras fler fina partiklar. Resultaten visade också att en ökning av skruvhastigheten ger dåliga flödesegenskaper. Ökande skruvhastighet eller minskande matningshastighet skulle resultera i en ökad andel finkornigt material. Detta leder till sämre flödesegenskaper hos granulerna. Granuler producerade under högre temperaturer var förknippat med dåliga flödesegenskaper. Upplösningstiden för tabletter producerade med TSDG ökade med ökad skruvhastighet medan en snabbare frisättning kan uppnås genom att använda en högre temperatur.

Kallakunta et al. (2019) drog slutsatsen att granuler visade goda till utmärkta flödesegenskaper. Dessutom uppvisade granuler goda komprimeringsegenskaper samt observerade inga problem med lockbildning och laminering vid tabletering. Detta i sin tur indikerar att granulstyrka och plastisk deformation av granuler var tillräckliga. De producerade tabletterna uppvisade acceptabla mekaniska egenskaper samt god mekanisk hållfasthet.

4.3.3 Grön fluidiserad bäddgranulering (GFBG)

Grön fluidiserad bäddgranulering (GFBG) är en teknik som baseras på MADG-tekniken. GFBG tekniken består endast av en blandnings- och en sprayprocess. De båda processerna sker i en fluidiserad bädd granulator och kräver ingen uppvärmningsprocess. GFBG-tekniken ger en låg energiförbrukning samt är en miljövänlig tillverknings teknik. För att producera en slutblandning med GFBG-tekniken krävs mindre än 20 minuter. Således har GFBG-tekniken den kortaste processtiden. Dessutom minskar antalet tillverkningsmaskiner med denna tillverkningsmetod. På grund av detta är GFBG-tekniken en uppvärmningsfri och torkningsfri process som leder till snabb och kostnadseffektiv tillverkning (Takasaki et al., 2019).

Takasaki et al. (2019) drog slutsatsen att granulerna framställda från GFBG var mer löst agglomererade och hade osystematiskt utseende. Tabletternas massvariation var inga

problem under komprimering. Tabletter tillverkade med GFBG hade tillräcklig draghållfasthet även vid låg komprimeringskraft och granulaten visade en bra komprimerbarhet. GFBG-tabletter visade snabb upplösningstid. På grund av att tabletterna hade bra kapillärvätning hade detta en positiv inverkan på upplösningstiden. GFBG- teknik visade ett brett säkerhetsintervall. Dessutom är den en robust process för att producera granuler och tabletter med önskvärda egenskaper.

5. Diskussion

Tillverkningsklassificeringssystem (MCS) används främst för att underlätta att välja en lämplig tillverkningssteknik. MCS indelas i fyra olika bearbetningsvägar: direkt kompression (DC), torr granulering (DG), våt granulering (WG) och annan teknik (OT). Idag används valspressning / torrgranulering (RCDG) i stor utsträckning inom läkemedelsindustrin. Många studier i litteraturen använder mikrokristallin cellulosa (MCC) för att kunna analysera effekten av valspressning. Det rapporteras att pulvrets flytförmåga kan förbättras efter RCDG. Det var en stark korrelation mellan partikelstorlek/ partikelform och flytbarhet. Mindre partikelstorlek kan ge stora granuler. Detta resulterade i förbättrad flytförmåga hos granuler samtidigt som starka tabletter kunde erhållas efter valspressning. Hållfasthetsvärden hos RCDG-granulat var starkt beroende av komprimeringskraft. Tabletter framställda med användning av granulerna från RCDG visade mindre porer på grund av den dubbla komprimeringen av materialen. Tabletternas draghållfasthet beror särskilt på den specifika komprimeringskraften samt tableteringstrycket. Draghållfasthet för tabletterna ökar med ökande tableteringstryck medan draghållfastheten minskar med ökande specifik komprimeringskraft under rullkomprimering. Detta kan bero på ökning av den relativa tablettensiteten med den ökande komprimeringskraften. Således finns det en negativ korrelation mellan den relativa tablettensiteten och tabletternas draghållfasthet. RCDG-blandningen hade betydligt lägre komprimerbarhet än det ursprungliga pulvret. Detta kan bero på en dubbel

bearbetning av partiklarna. Partiklar komprimeras och mals under det torra granuleringssteget. Därefter komprimeras partiklarna igen under tabletering. Dessa två behandlingar ger komprimerade tabletter högre motståndskraft mot deformation. Dessutom ger den högre porositet hos tabletter. Den lägre komprimerbarheten för granulerna kan orsakas av en ökning av densiteten (både bulk och tappad) av RCDG-blandningarna. Den högre densiteten leder till minskning av den initiala pulverhöjden, vilket leder till den förkorta kontakttiden under tabletering. Kortare kontakttid påverkar på ett negativt sätt deformation. Därför kan lägre komprimerbarhet observeras för granulerna. Granulernas lägre kompakterbarhet var på grund av den lägre initiala porositeten medan den höga kompakterbarheten hos RCDG-granuler kan vara på grund av den mindre partikelstorleken samt den höga andelen finkorniga ämnen. Därför kan RCDG-granulerna bilda fler bindningar under tablettproduktion vilket ger den höga draghållfastheten för tablettarna. Kompakterbarheten kan minska efter intern smörjning, på grund av att smörjning av både det pulverformiga materialet och granulpartiklarna kan leda till att översmörjning inträffar. Dessutom berodde förlusten av tablettstyrka av den torra granuleringsprocessen och extern smörjning. På grund av vikten av torrgranulering vid framställning av tabletter (den vanligaste orala beredningsformen) var det intressant att hitta andra alternativa torrgranuleringstekniker för att kombinera fördelarna med RCDG med att undvika problem med denna teknik.

Fuktaktiverad torrgranulering (MADG) erbjuder ett intressant alternativ. Under MADG-processen undviks en överföring av granulatmellanprodukterna under bearbetning till annan utrustning. På grund av detta kan hela processen utföras inom en konventionell högskjuvningsgranulator. MADG-processen ger tabletter med utmärkt kompakterbarhet och snabb upplösning. Under MADG observerades ingen väggvidhäftning eller bildning av stora klumpar på grund av den lägre mängd vatten som användes för MADG. Ett

MADG erbjuder en enkel och kostnadsbesparande process. Dessutom kan processen producera tabletter med snabbt sönderfall.

Grön fluidiserad bäddgranulering (GFBG) är en teknikbaserad på MADG och är också ett bra alternativ. Tabletter tillverkade med GFBG visade bra draghållfasthet även vid låg komprimeringskraft. Dessutom visade tabletter en bra hållfasthet och snabb upplösningstid.

Tvillingskruv torrgranulering (TSDG) erbjuder ett potentiellt alternativ till konventionella torrgranuleringstekniker såsom valspressning. TSDG-teknik är ett bra alternativ för att producera tabletter med fördröjd frisättning. Den långsammare frisättningen kan uppnås med en hög skruvhastighet. TSDG kan producera tabletter med acceptabla mekaniska egenskaper samt god mekanisk hållfasthet.

6. Slutsats

Den slutsats som kan dras från detta arbete är att MCS spelar en viktig roll vid att välja en lämplig tillverknings teknik för tabletter. Idag används valspressning / torrgranulering (RCDG) i stor utsträckning inom läkemedelsindustrin. Denna teknik möjliggör framställning av granuler och tabletter med goda egenskaper. Pulvrets flytbarhet kan förbättras med RCDG. Tabletternas draghållfasthet beror särskilt på den specifika komprimeringskraften och tableteringstrycket. Draghållfasthet minskar med ökande specifik komprimeringskraft under rullkomprimering RCDG-blandningen hade betydligt lägre kompressabilitet efter valspress/torrgranulering. Dessutom kan kompakterbarhet minska över en ökade komprimeringskraft. MADG, TSDG samt GFBG är de bra alternativ till valspressning/ torr granulering för att framställa den orala beredningsformen med bra egenskaper.

7. Förslag på framtidsstudier

Detta skulle behövs ytterligare forskning inom valspressning /torrgranulering för att riktigt förståelse effekten av metoden på tablettegenskaper i mer detaljerad. Detta skulle vara intressant att fokusera på de nya torrgranulering processer för att kunna producera granuler och tabletter med önskvärda egenskaper. Dubbelskruvgranulering erbjuder ett potentiellt alternativ till konventionella torrgranuleringstekniker. Denna tekniker kan ge vägledning för framtida torrgranuleringsteknik som kan ger tabletter med önskade egenskaper. Ett förslag skulle det behövs att mer fokus på att välja ett lämpligt smörjningsmedel för att uppnå önskade tablettegenskaper.

Tack

Jag vill rikta ett stort tack till min handledare Göran Alderborn för alla hans stöd och vägledning samt värdefulla råd under detta arbete.

8. Referenser

1. Aulton M.2002. E, editor. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2nd ed. Edingburg: Churcill Livingstone. p.398–437.
2. Arndt, O.R., Baggio, R., Adam, A.K., Harting, J., Franceschinis, E., Kleinebudde, P., 2018. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study. *J Pharm Sci*. 2018 dec; 107 (12): 3143–3152. Doi: 10.1016/j.xphs.2018.09.006.
3. Bacher, C., Olsen, P.M., Bertelsen, P., Sonnergaard, J.M., 2008. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *Int J Pharm*. 2008 Jun 24;358(1-2):69-74. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.02.013.
4. Bacher, C., Olsen, P.M., Bertelsen, P., Kristensen, J., Sonnergaard, J.M., 2007. Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate. *Int J Pharm*. 2007 Sep 5;342(1-2):115-23. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.007.
5. Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates. *Eur J Pharm Sci*. 2003 Jul;19(4):281-9. Doi: 10.1016/s0928-0987(03)00133-7. PMID: 12885393.
6. Freitag, F., Reincke, K., Runge, J., Grellmann, W., Kleinebudde, P., 2004. 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* 2004 Jul;22(4):325-33. Doi: 10.1016/j.ejps.2004.04.001.
7. Hadžović, E., Betz, G., Hadžidedić, S., El-Arini, S.K., Leuenberger, H., 2011. Investigation of compressibility and compactibility parameters of roller compacted Theophylline and its binary mixtures. *Int J Pharm*. 2011 Sep 15;416(1):97-103. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.06.012.

8. Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2008. Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008 Sep;70(1):372-9. Doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.003.
9. Herting, M.G., Kleinebudde, P., 2007. Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties. *Int J Pharm.* 2007 Jun 29;338(1-2):110-8. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.035
10. Kallakunta, V.R., Patil, H., Tiwari, R., Ye, X., Upadhye, S., Vladyka, R.S., Sarabu, S., Kim, D.W., Bandari, S., Repka, M.A., 2019. Exploratory studies in heat-assisted continuous twin-screw dry granulation: A novel alternative technique to conventional dry granulation. *Int J Pharm.* 2019 Jan 30;555:380-393. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.045.
11. Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G; Manufacturing Classification System (MCS) Working Group. 2015. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol.* 2015 Jan;20(1):12-21. Doi: 10.3109/10837450.2014.954728.
12. Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G.K., Dawson, N., Ziegler, I., Szepes, A., Crean, A.M., Dall, Agnol, R., 2018. The Manufacturing Classification System McS Working Group. Manufacturing classification system in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing. *Pharm Dev Technol.* 2018 Dec;23(10):964-977. Doi: 10.1080/10837450.2018.1534863.
13. Liu, Y., Thompson, M.R., O'Donnell, K.P., 2018. Impact of non-binder ingredients and molecular weight of polymer binders on heat assisted twin screw dry granulation. *Int J Pharm.* 2018 Jan 30;536(1):336-344. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.061.
14. Mingzhe, Y.u., Marcus, W., Chalak, S.O., Alexander, S., James, D. L., Agba, D.S., 2020. Application of feeding guiders to improve the powder distribution in the two scales of roller compactors. *Int J Pharm* 2020 5 januari; 573: 1188 15. Doi: 10. 1016 / j. ijpharm.2019. 118815.
15. Moravkar, K.K., Ali, T.M., Pawar, J.N., Amin, P.D., 2017. Application of moisture activated dry granulation (MADG) process to develop high dose immediate release (IR) formulations. *AVANCERAD PULVERTEKNIK.* 2017 APRIL; 28 (4): 1270–1280. Doi: 10. 1016 / j.apt.2017. 02. 015.
16. Mosig, J., Kleinebudde, P., 2015. Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation. *J Pharm Sci.* 2015 Mar;104(3):1108-18. doi: 10.1002/jps.24321.
17. Nordström, J., Alderborn, G., 2015. The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate. *J Pharm Sci.* 2015 Jun;104(6):2029-2039. Doi: 10.1002/jps.24439.
18. Perez-Gandarillas, L., Perez-Gago, A., Mazor, A., Kleinebudde, P., Lecoq, O., Michrafy, A., 2016. Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016 Sep; 106:38-49. Doi: 10.1016/j.ejpb.2016.05.020.
19. Shanmugam, S., 2015. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *Bioimpacts.* 2015;5(1):55-63. Doi: 10.15171/bi.2015.04.
20. Schiano, S., Chen, L., Wu, C.Y., 2018. The effect of dry granulation on flow behaviour of pharmaceutical powders during die filling. *Powder*

Technology Volume 337, september 2018, Pages 78–83. Doi: 10.1016/j.powtec.2017.08.064.

21. Šantl, M., Ilić, I., Vrečer, F., Baumgartner, S., 2011. Acompressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *Int J Pharm.* 2011 Jul 29;414(1-2):131-9. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.025.
22. Takasaki, H., Yonemochi, E., Messerschmid, R., Ito, M., Wada, K., Terada, K., 2013. Importance of excipient wettability on tablet characteristics prepared by moisture activated dry granulation (MADG). *Int J Pharm.* 2013 Nov 1;456(1):58-64. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.027.
23. Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K., Terada, K., 2016. The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG). *PULVERTEKNIK.* 2016 JUN; 294: 113–118. Doi: 10.1016/j.powtec.2016.02.013.
24. Takasaki, H., Sakurai, A., Katayama, T., Matsuura, Y., Ohyagi, N., Wada, K., Ishikawa, A., Yonemochi, E., 2019. Novel lean and environment-friendly granulation method: Green fluidized bed granulation (GFBG). *Int J Pharm.* 2019 Feb 25;557:18-25. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.029.
25. Takasaki, H., Sakurai, A., Katayama, T., Matsuura, Y., Ohyagi, N., Mizoguchi, M., Takano, J., Wada, K., Matsui, K., Nagato, T., Ishikawa, A., Yonemochi, E., 2019. Importance of free water in controlling granule and tablet properties in a novel granulation method, green fluidized bed granulation (GFBG). *Int J Pharm.* 2019 Oct 30;570:118647. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118647.
26. Uniyal, S., Gandarillas, L.P., Michrafy, M., Oulahna, D., Michrafy, A., 2020. Analysis of densification mechanisms of dry granulated materials. *Avancerad pulverteknologi.* Volym 31, utgåva 1, januari 2020, sidorna 351-358. Doi: 10.1016/j.appt.2019.10.027.
27. Ye, X., Kallakunta, V., Kim, D.W., Patil, H., Tiwari, R.V., Upadhye, S.B., Vladyka, R.S., Repka, M.A., 2019. Effects of Processing on a Sustained Release Formulation Prepared by Twin-Screw Dry Granulation. *J Pharm Sci.* 2019 Sep;108(9):2895-2904. Doi: 10.1016/j.xphs.2019.04.004.