Udoskonalone techniki granulacji na mokro

Monika Pastewska¹, Wiesław Sawicki¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Improved wet granulation techniques

Wet granulation is one of the most frequently used processes in the pharmaceutical industry to manufacture solid dosage forms. Wet granulation is helpful in tableting active substances that are not susceptible to the compression. Despite many years of using this method in the production of drugs, the pharmaceutical industry prefers to use high-shear granulation and fluid bed granulation. Fluidized bed granulation can be very difficult. Problems can be related with apparatus, properties of the processed material, process parameters and transfer of the process to a larger scale. The undesirable variations that occur during application of the fluid bed granulation or high-shear granulation result mainly from the use of significant amounts of liquid. Alternative granulation methods can eliminate this problem by using smaller amounts of liquid during the process. Some of them, such as MADG and TAG granulation, thanks to the use of small amounts of them, allows to completely skip the drying stage. Melt granulation allows formation of granules without use of water, so the drying stage is not necessary as well. Another advantage is the reduction of variations in the nucleation of the granules as is the case in reverse phase granulation. Achieving an even distribution of water vapor on the powder particles in steam granulation initiates the granulation mechanism better than in traditional wet granulation. This contributes to the formation of highly porous granules with an even grain size distribution. In freeze granulation it is possible to obtain granules with a size strictly controlled by the spray parameters. Due to its excellent control of particle size and aerodynamic properties, this technique is helpful in producing powders that will be dispensed using inhalers. All these advantages resulting from the use of alternative granulation methods offer much more possibilities in the production of solid dosage forms. The qualitative properties of the granulate obtained in these processes do not differ significantly from the standards, and in some cases are even better than the properties of the granulate made with the use of high-shear granulation or fluidized bed granulation.

Keywords: wet granulation, granulation techniques, foam granulation, steam granulation, thermal adhesion granulation.

Adres do korespondencji

Wiesław Sawicki, Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, ul. Aleja Generała Józefa Hallera 107, 80-416, Gdańsk, Polska, e-mail: wsawicki@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.10.22

Zaakceptowano: 2020.11.12

Opublikowano on-line: 2020.12.04

DOI

10.32383/farmopol/130663

ORCID

Monika Pastewska (ORCID id: 0000-0002-2912-6198)

Wiesław Sawicki (ORCID id: 0000-0003-4216-7776)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Granulacja na mokro jest ugruntowanym procesem stosowanym przez przemysł farmaceutyczny, który ułatwia przetwarzanie substancji czynnych o niekorzystnych właściwościach fizykochemicznych. Najczęściej stosowanymi tego typu technologiami są granulacja w złożu fluidalnym i granulacja szybkoobrotowa. Początkowo wytwarzanie w złożu fluidalnym używane było głównie jako jedna z najefektywniejszych metod suszenia produktu. Jednak wraz z nadejściem nowych technologii postaci leku, zaczęto rutynowo wykorzystywać to zjawisko w procesie granulacji, powlekania, tworzenia kulistego granulatu-peletek, a także w metodzie topliwej granulacji [1].

Technologia z wykorzystaniem złoża fluidalnego może generować duże trudności. Mogą być one związane m.in. z aparaturą, właściwościami przetwarzanego materiału, parametrami procesowymi i przeniesieniem procesu na większą skalę, [2]. Przemysł farmaceutyczny od wielu lat wykorzystuje głównie technologie granulacji metodą w złożu fluidalnym oraz granulację szybkoobrotową w urządzeniach rotacyjnych [3, 4]. Wadą stosowanych współcześnie metod granulacji jest znaczący wpływ roztworu lepiszcza na jej przebieg. Coraz częściej zwraca się uwagę na opracowanie technologii, które nie potrzebują znaczących ilości wody do zajęcia procesu granulacji [1]. Stopniowo wdrażane są alternatywne sposoby przeprowadzania tego procesu.

Alternatywne metody granulacji na mokro

Na przestrzeni ostatnich lat opracowano kilka alternatywnych i udoskonalonych technik granulacji na mokro. Dzięki temu kontrola procesu staje się prostsza, a jego koszty mniejsze [5–7]. Usprawniono między innymi technikę granulacji w stanie stopionym, w której lepiszcze w stanie stałym topi się w trakcie procesu, umożliwiając tworzenie się granulatu. Technika ta stała się szczególnie pomocna przy przetwarzaniu higroskopijnych substancji leczniczych, takich jak np. walproinian sodu, oraz w poprawie odporności na wilgoć dipeptydylopeptydazy IV [8, 9].

Granulacja w odwróconym układzie faz

Innowacyjną techniką jest zaproponowana metoda granulacji w odwróconym układzie faz [10]. Schemat blokowy tego sposobu granulacji przedstawiono na **rycynie 1**.

Nowość w tej technice polega na tym, że sucha masa granulacyjna wprowadzana jest do roztworu lepiszcza, a nie na odwrót [13]. Eliminowane są w ten sposób zmienności występujące zazwyczaj podczas „zarodkowania” granulatu, zapewniając prostszą kontrolę przebiegu procesu [14]. Takie postępowanie obejmuje kontrolowane dodawanie masy proszku do mieszanej w sposób ciągły cieczy wiążącej – lepiszcza. Następuje wtedy całkowite zwilżenie cząstek stałych, które sprzyja tworzeniu się granulatu [15, 16]. W pierwszym etapie procesu dochodzi do zawieszenia cząstek proszku w roztworze lepiszcza [1, 17]. W tym stadium występują wyłącznie siły lepkości oraz tarcia, które są niewystarczające do rozproszenia energii pochodzącej z mieszania [18]. Stężenie proszku w roztworze lepiszcza jest na tyle niskie, że prawdopodobieństwo zderzenia się i koalescencji między dwoma cząstkami proszku jest bardzo niskie [19]. W miarę dodawania kolejnych porcji proszku zostaje zawieszona coraz większa ilość jego drobiny, a roztwór lepiszcza zaczyna pokrywać i penetrować cząstki proszku [20]. W pewnym momencie objętość „wolnego” roztworu lepiszcza wyczerpuje się, a proszek, będący masą granulacyjną, zaczyna być dodawany na powierzchnię cząstek proszku wysyconych już roztworem lepiszcza, zamiast bezpośrednio do roztworu lepiszcza. Rozkład roztworu substancji wiążącej kontrolowany jest przez rozbić mokrego granulatu i mechaniczne rozproszenie przez łopatkę wirnika [21].

Rycina 1. Schemat granulacji w odwróconym układzie faz [11, 12].
Figure 1. Reverse wet granulation – schematic diagram [11, 12].

Rycina 2. Schemat metody granulacji z użyciem pary wodnej [11, 12].

Figure 2. Steam granulation – schematic diagram [11, 12].

W punkcie krytycznym granulacji zaczynają mieć znaczenie siły kapilarne, a cząstki proszku agregują do formy granulek [22]. Na tym etapie osiągnięta jest równowaga pomiędzy wzrostem a rozproszeniem granulatu. Balans ten zależy od wytrzymałości mechanicznej powstałego mokrego

granulatu i energii zderzeń [23]. Jest to pożądany punkt końcowy procesu granulacji w odwróconym układzie [1].

Granulacja parą wodną

Jedną z alternatywnych odmian granulacji jest również granulacja parą wodną. Schemat blokowy tej techniki przedstawiono na rycinie 2.

Ma ona na celu rozwiązanie wszelkich problemów związanych z dystrybucją roztworu lepiszcza poprzez zastąpienie go parą wodną. Wykazano, że wysoka szybkość penetracji pary wodnej zwiększa dostęp do powierzchni cząstek granulowanej mieszaniny proszków [1]. Uzyskanie równomiernego rozkładu pary wodnej na cząstkach proszku inicjuje mechanizm granulacji lepiej niż w tradycyjnej granulacji na mokro. Przyczynia się to do powstania granulatu o dużej porowatości oraz o równomiernym rozkładzie wielkości ziaren. Materiał granulowany parą wodną osiąga również wyższą szybkość rozpadu oraz charakteryzuje się większą powierzchnią w porównaniu do granulatu po klasycznej granulacji na mokro [24]. Należy jednak pamiętać, że tego typu proces wymaga szczególnej kontroli wytwarzania oraz monitorowania równomiernej dystrybucji pary wodnej w obrębie granulowanej mieszaniny. Ważne jest również jednolite chłodzenie złoża proszku i płynna regulacja temperatury. Ponadto, wysoka temperatura i podwyższona wilgotność w trakcie procesu może być niebezpieczna dla wrażliwych na te czynniki substancji czynnych [1].

Granulacja pianą

Granulacja z użyciem piany stanowi kolejną alternatywę dla tradycyjnych technik granulacji. Przebieg procesu granulacji z użyciem piany przedstawiono na rycinie 3.

Granulacja pianą stanowi znaczne usprawnienie sposobu wprowadzania roztworu lepiszcza do materiału granulowanego [7]. Do natrysku lepiszcza w postaci piany wykorzystywany jest generator dozowania piany lepiszcza zamiast tradycyjnej dyszy natryskującej. Dodanie roztworu wiążącego w postaci piany zwiększa powierzchnię kontaktu na jednostkę objętości dodawanego roztworu lepiszcza [11]. Taki sposób granulacji prowadzi do otrzymania granulatu o wąskim zakresie wielkości ziaren, przy jednoczesnym zużyciu mniejszej objętości roztworu lepiszcza. Technika ta poprawia również dystrybucję lepiszcza w złożu granulacyjnym [25]. W metodzie tej nie występują dysze natryskujące, dzięki czemu zmniejszona została ilość potencjalnych zmiennych procesowych. Taki sposób granulacji można przeprowadzić

Rycina 3. Schemat granulacji z użyciem piany, [11, 12].

Figure 3. Foam granulation – schematic diagram, [11, 12].

stosunkowo szybko zarówno w granulatorze szybkoobrotowym, jak i fluidalnym [2].

Granulacja przez zamrażanie

Kolejną innowacją technologiczną jest przeprowadzenie procesu granulacji na mokro z użyciem zamrażania [1]. Przebieg procesu przedstawiono na **rycinie 4**.

Metoda ta obejmuje rozpylenie najczęściej płynnej zawiesiny ziaren proszku (na bazie wody lub rozpuszczalników organicznych) na powierzchnię ciekłego azotu. Środowisko ciekłego azotu natychmiast zamraża powstałe kropelki w granulki, po czym następuje proces ich liofilizacji. Otrzymany granulat ma rozmiar i kształt ściśle kontrolowany przez parametry procesu natrysku, a porowatość jest zależna od stężenia cząstek stałych w rozpylanej zawieszynie [1]. Zaproponowana technika może mieć szczególne zastosowanie w przypadku procesowania związków wrażliwych na mieszanie i wysoką temperaturę. Ta metoda granulacji niweluje problemy związane z segregacją masy granulacyjnej, które można napotkać podczas granulacji szybkoobrotowej [11]. Ze względu na znakomitą kontrolę wielkości cząstek i ich właściwości aerodynamicznych, technika ta jest pomocna w produkcji proszków, które będą dozowane przy użyciu inhalatorów. Niemniej jednak, wysokie wymagania wobec procesu ograniczają stosowanie tej technologii wyłącznie do przypadków, w których tradycyjne podejście nie przyczynia się do uzyskania pożądaných rezultatów [1].

Drugi typ granulacji przez zamrażanie (tzw. nadkrytyczna granulacja przez zamrażanie)

przebiega z wykorzystaniem płynu w stanie nadkrytycznym, który ulega szybkiemu zwiększeniu objętości. Najczęściej w tym celu używany jest ciekły dwutlenek węgla [26]. Wykazano, że jest to cenna technika zmniejszania wielkości cząstek oraz zwiększenia rozpuszczalności wysoce hydrofobowych substancji czynnych, np. flurbiprofenu, pod warunkiem dodania podczas procesu substancji hydrofilowej, np. laktozy. W takich warunkach flurbiprofen ulega adhezji na powierzchni cząstek laktozy [1].

Granulacja adhezji termicznej

Na **rycinie 5** przedstawiono schemat blokowy granulacji adhezji termicznej (ang. *Thermal Adhesion Granulation*, TAG).

Granulacja ta charakteryzuje się zastosowaniem niewielkiej ilości roztworu lepiszcza [1]. Dodatkowo, w celu pobudzenia aglomeracji, w trakcie mieszanina substancji leczniczej i pomocniczych, wsad zostaje ogrzany do temperatury w zakresie 30–130°C. Całość przebiega w systemie zamkniętego bębna ulegającego rotacji. Dzięki wprowadzeniu małej ilości roztworu lepiszcza, możliwa jest eliminacja procesu suszenia, bowiem cała ilość cieczy zużywana jest na proces aglomeracji cząstek. W ostatnim etapie procesu granulat poddawany jest chłodzeniu i przesianiu. Metoda ta umożliwia otrzymanie w prosty sposób granulatu o bardzo dobrej podatności na tabletkowanie bez dodatku kolejnych substancji pomocniczych [11]. Powstający granulat charakteryzuje się bardzo dobrą zsypanyalnością i wysoką wytrzymałością mechaniczną.

Rycina 4.
Schemat granulacji przez zamrażanie [11, 12].
Figure 4.
Freeze granulation – schematic diagram [11, 12].

Rycina 5.
Schemat granulacji adhezji termicznej [11, 12].
Figure 5.
Thermal adhesion granulation – schematic diagram [11, 12].

Tabletki, które powstały z tego typu masy granulacyjnej charakteryzują się odpowiednią twardością i niską kruchością. Ograniczeniem metody jest zwiększone zapotrzebowanie na energię oraz wymóg posiadania specjalistycznego sprzętu do

wytwarzania i regulacji temperatury. Niestety nie wszystkie substancje wiążące można użyć w tego typu granulacji. Dodatkowo w trakcie przetwarzania substancji termolabilnych konieczna jest ostrożność [27].

Rycina 6. Schemat granulacji w stanie stopionym [11, 12].
Figure 6. Melt granulation – schematic diagram [11, 12].

Granulacja w stanie stopionym

Granulacja w stanie stopionym, zwana również granulacją termoplastyczną, wykorzystuje lepiszcza, które topią się lub mięknią w stosunkowo niskiej temperaturze albo są cieczami w temperaturze pokojowej, umożliwiając przeprowadzenie procesu granulacji bez użycia wody [1]. Schemat blokowy tej metody przedstawiony jest na rycinie 6.

Lepiszczka, które mogą być użyte w tym procesie to m.in. hydrofilowy polikoksyetylenoglikol i poloksamer. Wykorzystywane są ich odmiany o niższych masach cząsteczkowych, które w temperaturze pokojowej występują w formie płynnej [28]. Z lepiszczy hydrofobowych można wymienić m.in.: woski, kwasy tłuszczowe i alkohole tłuszczowe. Proces granulacji kończy się ochłodzeniem aglomerowanej masy proszkowej, co powoduje zestalenie lepiszcza wraz z utworzeniem aglomeratów ziaren o dużej wytrzymałości mechanicznej [1].

Granulację topliwą można również przeprowadzić w inny sposób. W takim przypadku stałe

cząstki lepiszcza zostają wymieszane z suchą masą granulacyjną, a w następnym etapie tak przygotowany wsad ulega podgrzaniu. Istnieje również możliwość przeprowadzenia tego procesu podczas natrysku. W metodzie z użyciem natrysku lepiszcze w postaci ciekłej lub stopionej natryskiwane jest na podgrzaną masę granulacyjną [29]. Granulację termoplastyczną można przeprowadzić w urządzeniach do granulacji w złożu fluidalnym, jak również w granulatorach szybkoobrotowych [30]. Proces granulacji termoplastycznej jest metodą z wyboru dla substancji leczniczych wrażliwych na wilgoć. Bardzo istotny jest fakt, że brak użycia wody i rozpuszczalników organicznych umożliwia pominięcie procesu suszenia, który niesie za sobą ryzyko rozkładu wrażliwych substancji aktywnych [1].

Granulacja aktywowana wilgocią

W procesie granulacji na mokro stężenie roztworu cieczy wiążącej jest parametrem krytycznym. Granulacja aktywowana wilgocią (ang. *moisture activated granulation*, MAG) oraz sucha granulacja aktywowana wilgocią (ang.

moisture activated dry granulation, MADG) przebiega z wykorzystaniem bardzo małych ilości wody [1].

Obecność małych ilości wody na powierzchni proszku zwiększa przyciąganie międzycząsteczkowe poprzez tworzenie wiązań wodorowych i mostków cieczowych [31]. Istota granulacji definiowanej jako MAG opiera się o mechanizm warstwowy. Do suchej masy granulacyjnej zawierającej lepiszcze w postaci stałej, dodawane są powoli niewielkie ilości wody. Ma to na celu utrzymanie równomiernej dystrybucji lepiszcza o najbardziej optymalnym stopniu uwodnienia. Uwodnione (aktywowane) lepiszcze staje się wówczas wystarczająco lepkie, aby inne cząstki formacji mogły układać się warstwowo na powierzchni cząstek lepiszcza. Zjawisko takie wymaga obecności hydrofilowych, dobrze rozpuszczalnych w wodzie substancji wiążących, które będą w stanie wytworzyć wiązania międzycząsteczkowe podczas procesu. W porównaniu do typowej granulacji, w MAG nie jest konieczne powstanie ciekłych połączeń pomiędzy cząstkami, a podczas tworzenia granulatu nie występuje typowy proces koalescencji [1]. MAG niweluje powstanie drobin,

Rycina 7.
Schemat suchej granulacji aktywowanej wilgocią [11, 12].

Figure 7.
Moisture activated dry granulation – schematic diagram [11, 12].

ponieważ umożliwia łatwiejsze nakładanie się ich na cząstki lepiszcza bez wystąpienia niekontrolowanego wzrostu granulatu. Użycie bardzo małej ilości cieczy przyczynia się do możliwości pominięcia w tym procesie etapu suszenia [32]. W innym wariantcie tego procesu udowodniono, że dłuższe przechowywanie homogennej mieszaniny proszku składającego się ze składników granulatu i lepiszcza, przy odpowiednim poziomie wilgotności, może prowadzić do powstania granulatu, nawet bez potrzeby przeprowadzenia procesu mieszania, [33].

Sucha granulacja aktywowana wilgocią (MADG)

Metoda MADG, podobnie jak MAG, wymaga jedynie niewielkich ilości wody do aktywacji lepiszcza i zainicjowania aglomeracji. Schemat tej techniki przedstawiono na **rycynie 7**.

Sucha granulacja aktywowana wilgocią składa się z dwóch etapów. W pierwszym zachodzi aglomeracja cząstek proszku w obecności wilgoci. Dodawana ilość wody stanowi mniej niż 5% całej masy granulacyjnej i jej zadaniem jest aktywacja lepiszcza. Natomiast w drugim etapie zachodzi absorpcja i dystrybucja wilgoci [1]. Aby ułatwić proces wchłaniania nadmiaru wilgoci, w drugim etapie dodawana jest substancja pomocnicza zdolna do pochłaniania wody, np. celuloza mikrokrystaliczna. W wyniku absorpcji wilgoci z aglomeratów, dochodzi do jej redystrybucji, co skutkuje powstaniem stosunkowo suchej mieszaniny granulatu. Z tego względu granulacja ta, z powodu użycia bardzo małej ilości wody w procesie, nie wymaga kosztownego etapu suszenia i nie prowadzi do powstania aglomeratów ziaren proszku o dużych rozmiarach. MAGD nie wymaga zastosowania procesu kompaktorowania ani mielenia [11]. W porównaniu z tradycyjnym procesem granulacji szybkoobrotowej, tabletki wytworzone na bazie granulatu powstałego w procesie MADG charakteryzują się szybszym rozpadem [34]. Ponadto, proces MAGD umożliwia utworzenie tabletek o bardzo dobrych parametrach na bazie masy tabletkowej o małej zawartości substancji pomocniczych [35].

Podsumowanie

Mimo wielu korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie konwencjonalnych technologii granulacji na mokro, w najbliższej przyszłości prawdopodobny jest wzrost zainteresowania metodami alternatywnymi. Stosowane w nich np. niewielkie ilości cieczy umożliwiają pominięcie kosztownego oraz czasochłonnego etapu suszenia. Granulat

wytworzony za pomocą metod alternatywnych charakteryzuje się bardzo dobrymi parametrami fizykochemicznymi oraz trwałością, a przy tym jego jakość dorównuje granulatom otrzymanym w wyniku użycia metod tradycyjnych, a nierzadko nawet je przewyższa.

Piśmiennictwo

1. Narang AS, Badawy SIF. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm. Academic Press; 1st edition. Cambridge, Massachusetts, USA; 2019.
2. Parikh DM. How to Optimize Fluid Bed Processing Technology. Part of the Expertise in Pharmaceutical Process Technology Series. Academic Press. Cambridge, Massachusetts, USA; 2017.
3. Sawicki W, Jakubowska I, Mazgalski J. Kompaktorowanie – renesans metody granulacji proszków na sucho. *Farm. Pol.* 2009; 65(12): 885–891.
4. Mazgalski J. Otrzymywanie i tabletkowanie peletek i mikrokapsulek z chlorowodorkiem tramadolu. Praca doktorska. Gdański Uniwersytet Medyczny. Gdańsk; 2009.
5. Turton R, Tardos GI, Ennis BJ. Fluidized bed coating and granulation. In W. C. Yang (Ed.). Selected topics on fluidization, solids handling and processing (pp. 331–429). Westwood, NJ: Noyes Publications; 1999.
6. Walker G, Bell SEJ, Andrews G, Jones D. Co-melt fluidised bed granulation of pharmaceutical powders. Improvements in drug bio-availability. *Chem. Eng. Sci.* 2007; 62(1–2):451–462. doi: 10.1016/j.ces.2006.08.074.
7. Keary CM, Sheskey PJ. Preliminary report of the Discovery of a New pharmaceutical granulation process using foamed aqueous binders. *Drug. Dev. and Ind. Pharm.* 2004; 30(8): 831–845. doi: 10.1081/ddc-200030504.
8. Thies R, Kleinebudde P. Melt pelletisation of a hygroscopic drug in high shear mixer. Part 1. Influence of process variables. *Int. J. of Pharm.* 1999; 188(2), 131–143. doi: 10.1016/S0378-5173(99)00214-8.
9. Kowalski J, Kalb O, Joshi YM, Serajuddin ATM. Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product. *Int. J. Pharm.* 2009; 381(1): 56–61. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.05.043.
10. Wade JB, Martin GP, Long DF. Feasibility assessment for a novel reverse-phase wet granulation process: the effect of liquid saturation and liquid viscosity. *Int. J. of Pharm.* 2014; 475(1–2): 450–461. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.09.012.
11. Shanmugam S. Granulation techniques and Technologies: recent progresses. *BiolImpacts.* 2015; 5(1): 55–63. doi: 10.15171/bi.2015.04.
12. Jannat E, Arif AAI, Hasan MdM, Zarziz AB, Rashid HAr. Granulation Techniques & Its Updated Modules. *J. Pharm. Innov.* 2016; 5(10): 134–141. Dostępny w internecie: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2016/vol5issue10/PartB/5-10-7-850.pdf>. Dostęp 21.09.2016.
13. Wade JB, Martin GP, Long DF. Controlling granule size through breakage in a novel reverse-phase wet granulation process: the effect of impeller speed and binder liquid viscosity. *Int. J. of Pharm.* 2015; 478(2): 439–446. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.067.
14. Wade JB, Martin G.P, Long DF. An assessment of powder pycnometry as a means of determining granule porosity. *Pharm. Dev. Technol.* 2015; 20(3): 257–265. doi: 10.3109/10837450.2013.860550.
15. Wade JB, Martin GP, Long DF. The evolution of granule fracture strength as a function of impeller tip speed and granule size for a novel reverse-phase wet granulation process. *Int. J. of Pharm.* 2015; 488(1–2): 95–101. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.033.
16. Wade JB, Martin GP, Long DF. The development of a growth regime map for a novel reverse-phase wet granulation process. *Int. J. of Pharm.* 2016; 512(1): 224–233. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.08.050.
17. Marston JO, Sprittles JE, Zhu Y, Li EQ, Vakarelski IU, Thoroddsen ST. Drop spreading and penetration into pre-wetted powders. *Powder Technol.* 2013; 239: 128–136. doi: 10.1016/j.powtec.2013.01.062.
18. Iveson SM, Lister JD. Fundamental studies of granule consolidation part 2: Quantifying the effects of particle and binder properties. *Powder Technol.* 1998; 99: 243–250. doi: 10.1016/S0032-5910(98)00116-8.
19. Iveson SM, Lister J D, Ennis BJ. Fundamental studies of granule consolidation part 1: Effects of binder content and binder

- viscosity. *Powder Technol.* 1996; 88: 15–20. doi: 10.1016/0032-5910(96)03096-3.
20. Iveson SM, Lister JD. Growth regime map for liquid-bound granules. *AIChE Journal.* 1998; 44: 1510–1518. doi: 10.1002/aic.690440705.
21. Iveson SM, Lister JD, Hapgood H, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol.* 2001; 117: 3–39; doi: 10.1016/S0032-5910(01)00313-8.
22. Gieshe H. Mercury porosimetry: A general (practical) overview. *Part. Part. Syst. Charact.* 2006; 23: 9–19; doi: 10.1002/ppsc.200601009.
23. Lister JD, Ramachandran R, Poon J, Sanders C, Glaser T, Immanuel C, et al. Experimental studies on distributions of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation: Inferences on process modelling requirements and process sensitivities. *Powder Technol.* 2008; 188: 89–101. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.013.
24. Cavallari C, Albertini B, Gonzalez-Rodríguez ML, Rodríguez L. Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002; 54(1): 65–73. doi: 10.1016/S0939-6411(02)00021-8.
25. Sheskey P, Keary C, Clark D, Balwinski K. Scale-up trials of foam-granulation technology high shear. *Pharm. Technol. Eur.* 2007; 19(9): 37–38, 41–42, 45–46. Dostępny w internecie: <https://www.pharmtech.com/view/scale-trials-foam-granulation-technology-high-shear>. Dostęp 1.09.2007.
26. Sonoda R, Hara Y, Iwasaki T, Watano S. Improvement of dissolution property of poorly water-soluble drug by supercritical freeze granulation. *Chem. Pharm. Bull.* 2009; 57(10): 1040–1044. doi: 10.1248/cpb.57.1040.
27. Yeh Ta-Shuang YDH, inventor Wei Ming Pharmaceutical Mfg. Co., Ltd. (Taipei, TW) assignee. Process for the preparation of direct tableting formulation and aids. USA patent 6.761.905; 2004 July 13.
28. Passerini N, Albertini B, Perissutti B, Rodríguez L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int. J. of Pharm.* 2006; 318(1–2), 92–102. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.03.028.
29. Voinovich D, Moneghini M, Perissutti B, Filipovic-Grcic J, Grabnar I. Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation. *Int. J. of Pharm.* 2000; 203(1–2), 235–244. doi: 10.1016/S0378-5173(00)00455-5.
30. Passerini N, Calogera G, Albertini B, Rodríguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: A comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes. *Int. J. of Pharm.* 2010; 391(1–2), 177–186; doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.013.
31. Louati H, Oulahna D, de Ryck A. Effect of the particle size and the liquid content on the shear behaviour of wet granular material. *Powder Technol.* 2017; 315: 398–409. doi: 10.1016/j.powtec.2017.04.030.
32. Ullah I, Corrao RG, Wiley GJ, Lipper RA. Moisture-activated dry granulation: A general process. *Pharm. Technol.* 1987; 11(9): 48–54.
33. Li J, Tao L, Buckley D, Tao J, Gao J, Hubert M. The effect of the physical state of binders on high-shear wet granulation and granule properties: A mechanistic approach to understand the high-shear wet granulation process. Part IV. The impact of rheological state and tip-speeds. *J. Pharm. Sci.* 2013; 102: 4384–4394. doi: 10.1002/jps.23750.
34. Takasaki H, Yonemochi E, Messerschmid R, Ito M, Wada K, Terada K. Importance of excipient wettability on tablet characteristics prepared by moisture activated dry granulation (MADG). *Int. J. Pharm.* (Amsterdam, Neth.). 2013; 456(1): 58–64. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.027.
35. Moravkar KK, Ali TM, Pawar JN, Amin PD. Application of moisture activated dry granulation (MADG) process to develop high dose immediate release (IR) formulations. *Adv. Powder. Technol.* 2017; 28(4): 1270–1280. doi: 10.1016/j.apt.2017.02.015.