

## Perbandingan Sifat-sifat Pentabletan Radix Glycyrrhizae dengan Eksipien Komersil Secara Pemampatan Terus

MOHD CAIRUL IQBAL MOHD AMIN & WIDIANINGSIH

### ABSTRAK

Tujuan kajian ini adalah untuk menilai sifat-sifat fizikokimia Radix Glycyrrhizae sebagai bahan eksipien untuk pembuatan tablet dengan kaedah pemampatan terus dan membandingkannya dengan eksipien komersil iaitu laktosa, selulosa mikrohablur (MCC) dan kalsium laktat pentahidrat (Puracal). Saiz partikel untuk semua sampel yang digunakan dalam kajian ini dihadkan pada 200-250 $\mu$ m. Hasil imbasan elektron mikroskop menunjukkan partikel Radix Glycyrrhizae mempunyai kepelbagaian saiz dan bentuk yang tidak seragam seperti laktosa berbanding MCC yang lebih bersifat jejaram dan Puracal yang bersifat sfera dan porous. Keupayaan sampel untuk dimampatkan, ketumpatan partikel sampel, kesan kelembapan ke atas tegasan pengenduran dan keliangan tablet diuji serta dibandingkan dengan eksipien komersil yang lain. Sifat ikatan dari sampel Radix Glycyrrhizae ini pula dikaji dengan menghitung kekuatan tegangan melalui kaedah pemampatan diametral dan turut dilakukan perbandingan. Radix Glycyrrhizae memiliki ketumpatan sebenar serbuk iaitu 1.5746 g/cc manakala laktosa, selulosa mikrohablur dan kalsium laktat pentahidrat masing-masing 1.5476, 1.6654 dan 1.3506 g/cc. Radix Glycyrrhizae juga di dapati mempunyai daya keternampatan yang sederhana sebagaimana laktosa berbanding Puracal dan MCC yang jauh lebih baik sifatnya. Kajian kesan kelembapan menunjukkan kekuatan tablet Radix Glycyrrhizae, Puracal, laktosa dan MCC dipengaruhi perubahan suhu. Hasil kajian analisis Heckel pula menunjukkan bahawa Radix Glycyrrhizae bersifat aliran plastik sebagaimana MCC manakala laktosa dan Puracal lebih bersifat rapuh. Keputusan ujian ke atas sifat pemampatan dan pepadatan mendapati bahawa Radix Glycyrrhizae Kesimpulannya, Radix Glycyrrhizae boleh digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan tablet melalui kaedah pemampatan terus dan ciri-ciri fizikokimianya sebagai eksipien adalah setanding dengan eksipien komersial.

**Kata kunci:** Eksipien, kekuatan tegangan, pemampatan diametral, Radix Glycyrrhizae, eksipien komersil



#### ABSTRACT

*The objectives of this study were to investigate the physicochemical properties of Radix Glycyrrhizae as an excipient in tableting by using direct compression method and to compare it with other commercial excipients i.e. lactose, microcrystalline cellulose (MCC) and calcium lactate pentahydrate (Puracal). Particle sizes of all samples were limited to 200-250  $\mu\text{m}$ . Scanning electron microscope showed that the particles of Radix Glycyrrhizae possessed a variety of uneven sizes and shapes similar to those of lactose whereas MCC particles were more needle-like structure while Puracal particles were more spherical and porous. The ability of all samples to be compressed, the true density of each sample particle, the effect of humidity on the stress relaxation of the samples and the porosity of the tablets were investigated. The bonding properties of the samples in tablet form were evaluated by measuring the tensile strength through diametral compression. The true densities of Radix Glycyrrhizae, lactose, MCC and Puracal were 1.5746, 1.5476, 1.6654 and 1.3506 g/cc, respectively. Radix Glycyrrhizae was found to have moderate compressibility and compactibility properties similar to lactose unlike Puracal and MCC which were far better compressed. The study on the effect of humidity on stress relaxation of the tablets showed that all samples were affected by changes in temperature. Heckel analysis on the samples suggested that Radix Glycyrrhizae showed plastic deformation properties similar to MCC while lactose and Puracal were of brittle fracture properties. In conclusion, Radix Glycyrrhizae could be compressed into tablet by using the direct compression method and its properties as an excipient was comparable to the other commercial excipients.*

*Key words: excipients, tensile strength, diametral compression, Radix Glycyrrhizae, commercial excipients*

#### PENGENALAN

Kesukaran memahami proses pemampatan tablet yang kompleks telah menjadi asas di mana kajian dilakukan ke atas komponen bahan pentabletan secara individu. Disebabkan kebanyakan tablet mengandungi campuran dua atau lebih komponen, kajian mengenai jangkaan sifat pemampatan tablet daripada komponen asal menjadi lebih menarik (Fell 1996). Ini dapat dilihat di mana hasil kajian oleh Sheikh Salem dan Fell (1982) mendapati bahawa penambahan sedikit laktosa ke dalam natrium klorida menyebabkan pengurangan ketara dalam kekuatan tegangan yang terhasil pada tablet berkenaan. Kesan ini didapati pada tekanan pemampatan dan saiz partikel yang berbeza. Newton et al. (1977) pula mendapati campuran dikalsium fosfat dan phenacetin menghasilkan kekuatan tablet yang jauh lebih tinggi berbanding dengan kekuatan serbuk individu bahan tersebut.





Amin dan Fell (2002) melakukan kajian ke atas kekuatan tensile dan tenaga bebas permukaan dari campuran tablet dedua menggunakan ujian pemampatan diametral dan ujian pelenturan tiga titik (three-point bending) untuk komponen pemplastik. Mereka mendapati bahawa ujian pemampatan diameter merupakan cara yang sah dalam menilai ikatan tablet berbanding sifat semula jadi yang heterogenous pada bahan termampat daripada komponen pemplastik. Amin dan Fell (2004) juga mendapati bahawa campuran dedua eksipien yang bersifat pemplastik turut berupaya menunjukkan kehadiran ambang perkolasi sebagaimana campuran dedua eksipien yang rapuh sifatnya.

Pemilihan eksipien untuk formulasi tablet dengan kaedah pemampatan terus merupakan sesuatu yang kritikal. Ini kerana eksipien tersebut haruslah memenuhi beberapa kriteria yang diperlukan bagi membolehkannya diproses secara pemampatan terus. Saiz partikel yang tertabur secara seragam memudahkan proses pencampuran. Ketercampuran dengan eksipien atau dadah lain juga merupakan suatu perkara yang penting. Biasanya 0.5 hingga 70% atau lebih daripada jumlah berat akhir tablet adalah merupakan bahan aktif (Fell 1996). Terdapat kira-kira 14 ciri-ciri ideal yang seharusnya dimiliki oleh eksipien yang ingin digunakan di dalam kaedah pemampatan terus. Ini termasuklah keupayaan untuk mengalir dengan bebas, mudah dimampatkan serta menghasilkan tablet dengan profil kekerasan dan tekanan yang baik, lengai secara fisiologi dan tidak mengganggu bioketersediaan dadah, tiada tindak balas kimia dengan dadah, tidak mempunyai rasa dan warna serta murah harganya. Eksipien untuk kaedah pemampatan terus juga haruslah boleh dimampatkan semula tanpa kehilangan sifat aliran dan ketertampatannya serta mampu membentuk tablet yang mengandungi kadar bahan termampat yang tinggi (Bolhuis & Chowhan 1996).

*Radix Glycyrrhizae* adalah merupakan sejenis eksipien yang biasa digunakan di Indonesia sebagai bahan pencair dan juga sebagai ejen pengikat semasa proses pembuatan jamu dan pil. Bahan ini diperolehi dari akar *Glycyrrhizae* yang dikeringkan dan merupakan tanaman species *Glycyrrhizae glabra* (Famili Leguminosae). Nama lain tanaman ini adalah *Liquiritiae officinalis* dengan nama tempatan Akarmanis. Serbuk ini berwarna coklat memiliki rasa yang manis. Kandungan yang paling banyak terdapat di dalam bahan ini adalah triterpene, saponin, glycyrrhizin (glycyrrhizic acid, glycyrrhizinic acid). Ia juga dikatakan digunakan sebagai sumber perubatan herba di negara-negara sebelah Barat dan Timur bagi rawatan penyakit kulit, perut, hati dan sistem respirasi. Namun begitu, aktiviti biologi dan farmakologinya masih belum dapat dibuktikan secara saintifik buat masa ini (Florian et al. 2005).

Sehingga ke hari ini juga, belum lagi ditemui sebarang rujukan saintifik yang telah diterbitkan berhubung sifat-sifat fizikokimia bahan tersebut sebagai eksipien untuk pembuatan pil, jamu mahupun tablet sekalipun penggunaannya begitu meluas di Indonesia. Justeru, objektif kajian ini adalah untuk menerbitkan beberapa data saintifik sebagai rujukan khususnya kepada industri farmaseutikal



tempatan yang mungkin boleh digunakan di dalam formulasi tablet secara pemampatan terus.

Kajian ini memberi penekanan ke atas Radix Glycyrrhizae dengan melakukan perbandingan ke atas tiga jenis eksipien yang lain di mana bahan tersebut bersifat aliran plastik iaitu selulosa mikrohablur (MCC) serta dua bahan yang bersifat pecahan rapuh iaitu laktosa semburan kering dan kalsium laktat pentahidrat (Puracal).

## BAHAN DAN KAEDAH

### BAHAN

Radix Glycyrrhizae dibeli dari CV. Nasional Sejahtera, Indonesia; selulosa mikrohablur (MCC) jenis PH 101 diperolehi dari Euro Chemo Pharma, Taiwan; laktosa semburan kering jenis Super-Tab diperolehi dari The Lactose Company of New Zealand manakala kalsium laktat pentahidrat (Puracal) dibeli dari Purac Biochem, The Netherlands. Semua bahan digunakan seperti di dalam keadaan yang diterima.

### ANALISIS SAIZ PARTIKEL

Serbuk setiap sampel (10 g) Radix Glycyrrhizae, MCC, Puracal dan laktosa diayak dengan menggunakan kaedah pengayakan (Retsch, model AS 200 Basic) yang bersaiz 500, 400, 355, 250, 200, 150, 100 mm selama 30 min. Taburan partikel ditentukan dengan melihat serbuk pada lingkungan majoriti graf yang dihasilkan.

### ELEKTRON MIKROSKOP IMBASAN (S.E.M)

Ujian elektron mikroskop imbasan (model 1450VP, LEO, Germany) ini dilakukan terhadap semua sampel yang telah dipilih dengan tujuan untuk melihat rupa bentuk dan saiz partikel sampel berkenaan. Serbuk setiap sampel yang akan diimbis diletakkan di atas plat nipis dan dimasukkan ke dalam ketuhar pada suhu 37°C selama 15 min untuk mengurangkan kelembapan agar tidak mengganggu pengimbasan objek. Setelah itu dimasukkan ke dalam alat *sputter coater* untuk dilapisi dengan emas 99% sebelum diletakkan di bawah elektron mikroskop untuk diimbis.

### KETUMPATAN PEPEJAL

Ketumpatan pepejal partikel untuk setiap sampel eksipien diukur dengan menggunakan peralatan Ultra Pycnometer 1000 (Quanta Chrome). Serbuk yang akan diuji dikeringkan terlebih dahulu di dalam oven pada suhu 40°C, selama 24 jam. Kemudian sampel disimpan di dalam desikator pada suhu bilik. Serbuk



ditimbang sekali lagi sebelum dimasukkan dalam piknometer dan dibiarkan selama 30 min untuk menstabilkan suhu sebelum pengukuran ketumpatan dilakukan.

#### UJIAN PEMAMPATAN DAN KEPADATAN

Ujian awal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keupayaan sampel serbuk eksipien yang digunakan untuk termampat apabila tekanan dikenakan ke atasnya. Ia dilakukan dengan menggunakan mesin pemampat hidraulik bersama acuan dan penebuk bersaiz 12 mm yang direka khas. Serbuk setiap sampel (Radix Glycyrrhizae, MCC, Puracal dan laktosa) sebanyak 500 mg ditimbang berasingan sebelum dimasukkan ke dalam acuan manakala magnesium stearat 1% dalam acetone digunakan sebagai pelincir yang disapukan ke atas penebuk dan acuan sebelum digunakan. Tekanan yang digunakan bagi menghasilkan tablet adalah di antara 2 sehingga 9 tan. Diameter dan ketebalan tablet diukur dalam julat masa yang tertentu bagi melihat perubahan fizikal tablet yang terhasil (Amin & Fell 2004).

#### UJIAN KELEMBAPAN DAN TEGASAN PENGENDURAN

Ujian ini dilakukan untuk menilai kesan kelembapan ke atas serbuk yang dimampatkan. Serbuk sampel bagi setiap eksipien dikeringkan terlebih dahulu di dalam ketuhar pada suhu 50°C selama 96 jam sebelum diuji. Sampel bagi setiap eksipien yang tidak dikeringkan pula diletakkan di dalam desikator pada 70% kelembapan pada suhu bilik dan digunakan sebagai kawalan. Serbuk setiap eksipien ditimbang 500 mg sebelum dimasukkan ke dalam acuan dan penebuk. Ia kemudiannya dicetak dengan menggunakan *Universal Testing Machine* (Instron 5567) pada tekanan 12 kN dengan *load cell* 20 kN. Tablet yang dihasilkan diletakkan di dalam desikator sebelum dipecahkan semula dengan menggunakan *load cell* 500 N melalui kaedah pemampatan diametral pada setiap 2, 4, 6, 24, 26, 28, 48, 50, 52 dan 96 jam dengan menggunakan Instron. Tablet dari serbuk yang tidak dikeringkan disimpan di dalam desikator pada 70% kelembapan di dalam suhu bilik sebelum diuji melalui kaedah yang sama (Amin & Fell 2004).

#### KEKUATAN TEGANGAN

Kekuatan tegangan adalah nilai yang diperolehi dari ikatan antara partikel yang dicapai semasa proses pemampatan serbuk. Kaedah yang digunakan untuk menghitung nilai kekuatan tegangan adalah dengan,

$$\text{Kekuatan tegangan} = 2P/pDT$$

di mana,

P = maksimum beban tablet (Newton)

D = diameter tablet (mm)

T = tebal tablet (mm)



Ujian ini dilakukan ke atas semua serbuk eksipien iaitu *Radix glycyrrhizae*, MCC, Puracal dan laktosa yang dimampatkan pada tekanan 12 kN menggunakan *load cell* 20 kN dan dipecahkan secara pemampatan diametral yang dilakukan dengan *load cell* 500 N. Pengukuran kekuatan tegangan dilakukan dengan menggunakan persamaan di atas (Amin & Fell 2004).

#### UJIAN KERAPUHAN TABLET

Sejumlah 20 biji tablet dipilih secara rawak dan dibersihkan daripada habuk menggunakan berus lembut sebelum ditimbang. Berat tersebut dinyatakan sebagai berat sebelum ujian. Tablet-tablet ini kemudiannya dimasukkan ke dalam dram peralatan ujian Electrolab EF-2 Friabilator (USP). Kadar putaran dram ditetapkan selama 4 minit dengan kelajuan putaran 25 rpm. Selepas itu, tablet-tablet tersebut dibersihkan sekali lagi daripada habuk sebelum ditimbang semula dan berat dinyatakan sebagai ujian. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam peratus kehilangan berat yang dikira berdasarkan rumus di bawah. Berdasarkan BP (2004), maksimum kehilangan berat ialah 1.0% adalah diterima untuk kebanyakan produk.

$$\text{Peratus kehilangan berat (1\%)} = \frac{\text{Berat sebelum ujian} - \text{Berat selepas ujian}}{\text{Berat sebelum ujian}} \times 100\%$$

#### HASIL DAN PERBINCANGAN

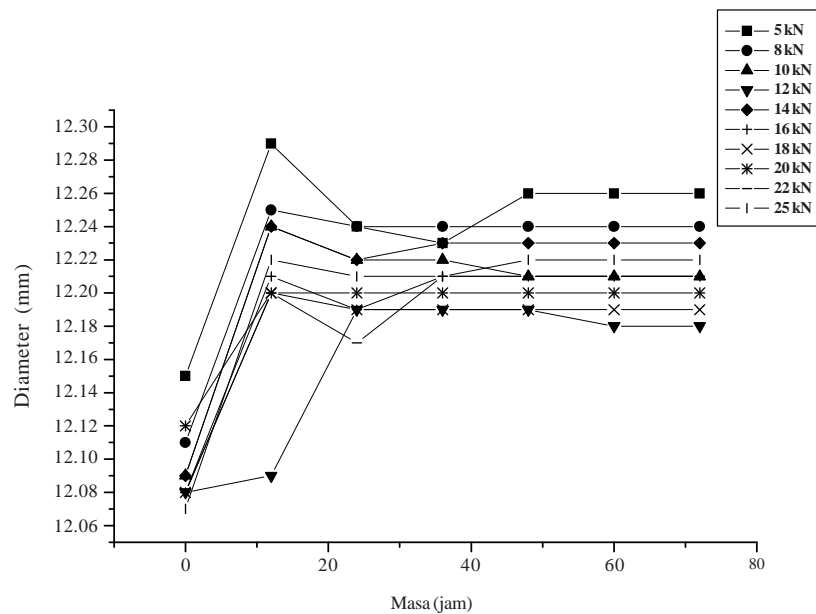
Analisa awal menunjukkan majoriti partikel yang berjaya disaring adalah di antara 200-250  $\mu\text{m}$  manakala hasil imbasan elektron mikroskop menunjukkan partikel *Radix Glycyrrhizae* mempunyai kepelbagaian saiz dan bentuk yang tidak seragam seperti laktosa berbanding MCC yang lebih bersifat jejaram dan Puracal yang bersifat sfera dan poros. Hasil ini adalah sebagaimana yang terdapat pada kebanyakan eksipien farmaseutikal seperti yang dilaporkan oleh Narayan dan Hancock (2003).

Jadual 1 menunjukkan nilai ketumpatan sebenar bagi setiap partikel sampel yang digunakan di dalam kajian ini. Nilai ketumpatan ini adalah penting untuk mengira kekuatan tegangan tablet yang akan dihasilkan nanti. Nilai ketumpatan sebenar yang diperolehi tidak banyak berbeza dengan kajian yang pernah dilakukan terdahulu menunjukkan kejituan penilaian yang dilakukan. Walau bagaimanapun, nilai ketumpatan sebenar untuk *Radix Glycyrrhizae* tidak dapat dibandingkan kerana ia merupakan ujian yang kali pertama dilakukan. Nilai yang diperolehi tidak jauh berbeza dengan nilai MCC disebabkan sifat sumber masing-masing dari selulosa.

Rajah 1-3 menunjukkan bahawa semua jenis tablet mengalami pengembangan diameter pada 12 jam pertama selepas pemampatan. Pengembangan terbesar terjadi pada tablet *Radix Glycyrrhizae* diikuti oleh tablet MCC, dan tablet Puracal.

JADUAL 1. Ketumpatan sebenar partikel setiap sampel

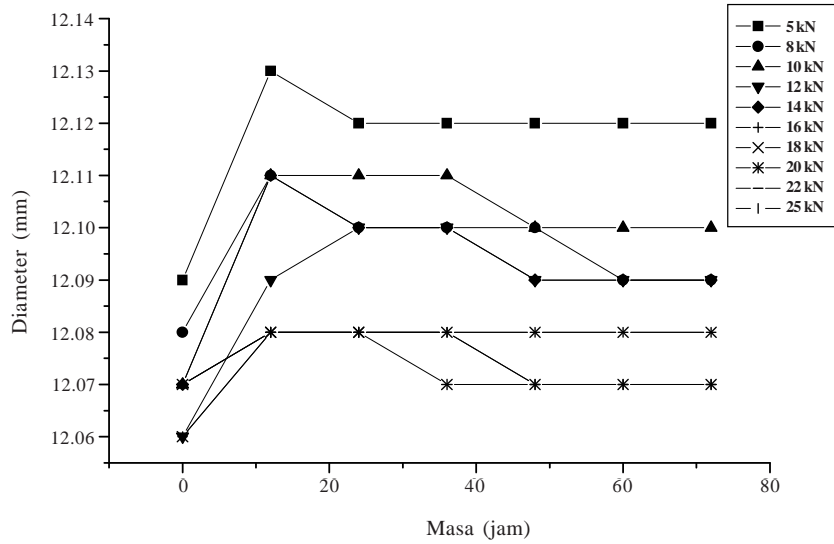
Bahan	Ketumpatan sebenar (g/cc)	Kajian terdahulu
Radix Glycyrrhizae	1.5746 ± 0.0037	-
MCC	1.6654 ± 0.0047	1.6432 (Zhang et al. 2003)
Puracal	1.3506 ± 0.0080	1.494 (G.K. Bolhuis et al. 1996)
Laktosa	1.5476 ± 0.0052	1.5212 (Amin & Fell 2002)



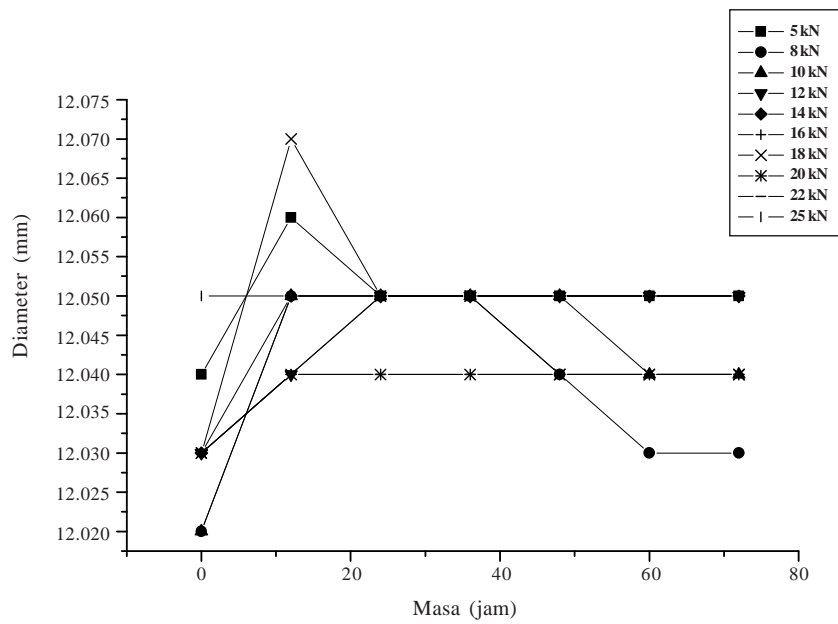
RAJAH 1. Pengembangan diameter (mm) tablet lawan masa (jam) bagi Radix Glycyrrhizae

Pengembangan tablet didapati menurun berikutan peningkatan daya mampatan. Ini disebabkan meningkatnya daya ikatan kohesif di antara partikel. Ujian yang sama tidak dapat dilakukan ke atas laktosa kerana tablet yang dihasilkan terlalu rapuh dan mencacatkan keputusan yang diperolehi. Corak keputusan ini adalah sama seperti yang ditunjukkan oleh Amin dan Fell (2004) dan Zhang et al. (2003).

Kesan pengeringan serbuk pada 50°C selama 96 jam, didapati memberi kesan pada beban maksima tablet. Rajah 4 menunjukkan bahawa MCC setelah dikeringkan dan didapati beban maksima tablet telah meningkat berbanding jika serbuk tersebut tidak dikeringkan. Ini kemungkinan berlaku disebabkan sifat dari MCC yang higroskopik. Kesan yang sama juga berlaku pada Radix Glycyrrhizae di mana proses penghasilan serbuk radix yang masih tradisional menyebabkan



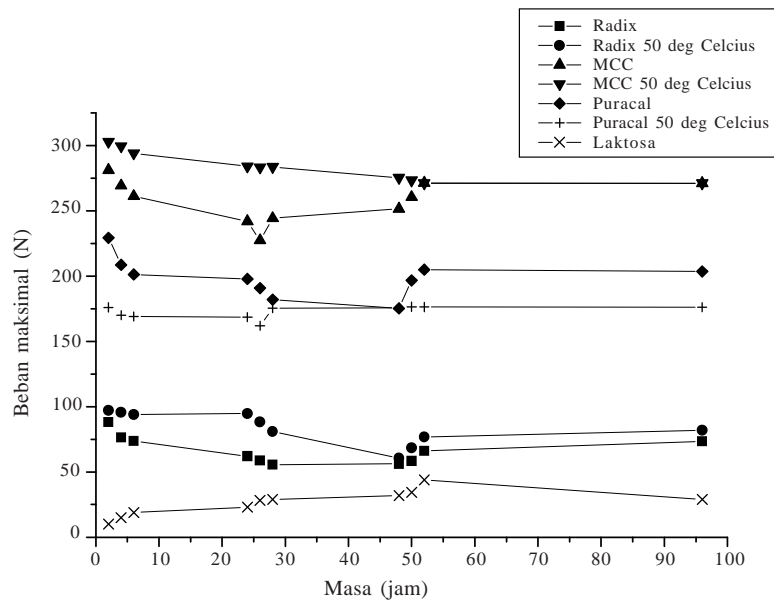
RAJAH 2. Pengembangan diameter (mm) tablet lawan masa (jam) bagi MCC



RAJAH 3. Pengembangan diameter (mm) tablet lawan masa (jam) bagi Puracal







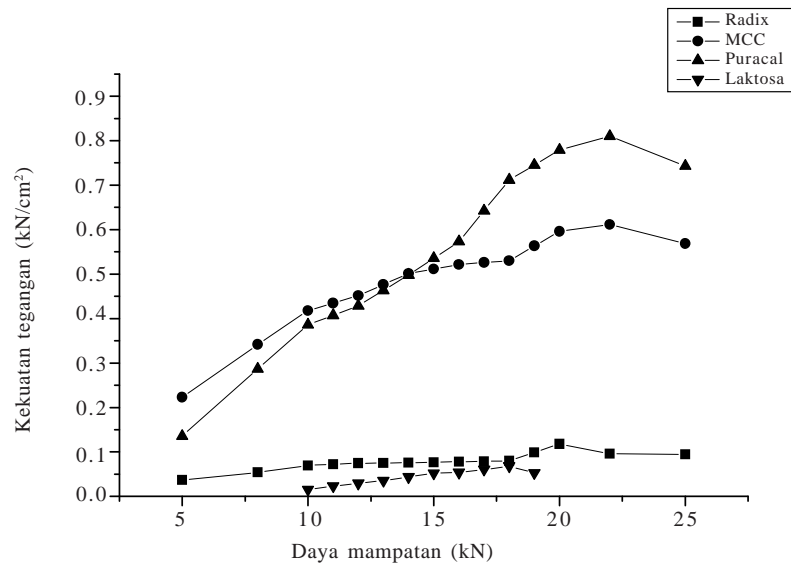
RAJAH 4. Kesan kelembapan terhadap tegasan pengenduran

kandungan kelembapan masih terlalu tinggi. Namun perkara ini tidak berlaku pada Puracal, ia malahan mengalami penurunan beban maksimal tablet setelah pengeringan, ini disebabkan sifatnya yang rapuh.

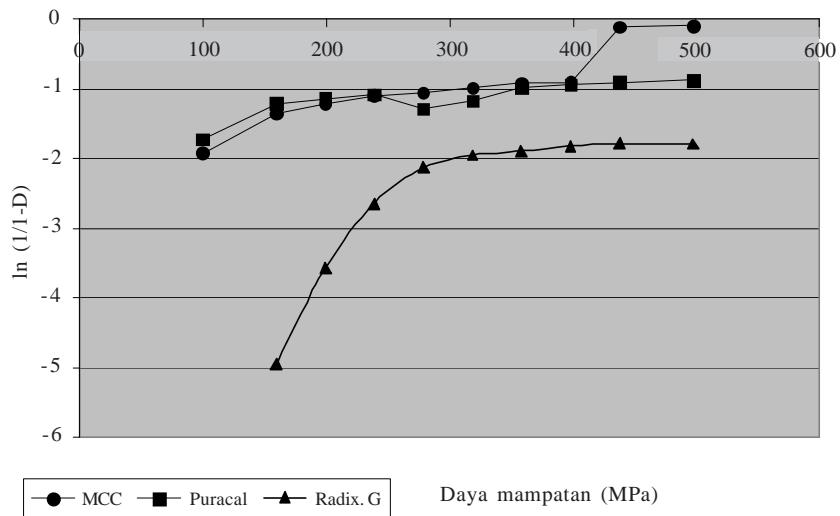
Umumnya, peningkatan daya mampatan akan meningkatkan kekuatan tegangan diikuti dengan peningkatan beban maksimal tablet. Namun sifat aliran serbuk sama ada rapuh ataupun pemplastik serta bentuk partikel mempengaruhi ikatan antara partikel di dalam sesuatu tablet. Kekuatan tegangan dinilai dengan mengambilkira perubahan keliangan di dalam tablet yang dihasilkan. Semakin meningkat daya mampatan yang diberikan maka peratusan keliangan akan berkurangan. Justeru partikel-partikel tersebut akan semakin intim di antara satu sama lain meningkatkan nilai ikatan tenaga Van der Waals dan daya adhesif. Ini secara tidak langsung meningkatkan kekuatan tegangan tablet yang dihasilkan. Rajah 5, menunjukkan bahawa Puracal dan MCC memiliki nilai yang lebih tinggi iaitu masing-masing  $0.8101 \text{ kN/cm}^2$  dan  $0.6231 \text{ kN/cm}^2$  berbanding pada Radix Glycyrrhizae iaitu  $0.1181 \text{ kN/cm}^2$ . Walaupun begitu laktosa juga menunjukkan nilai ketegangan yang rendah. Justeru, dapat disimpulkan bahawa kekuatan tegangan tablet tidak semata-mata bergantung kepada sifat bahan yang digunakan (sama ada rapuh, elastik ataupun pemplastik) tetapi juga ikatan-ikatan molekular di dalam tablet yang dihasilkan. Mekanisme perubahan ikatan di dalam tablet ini adalah sebagaimana yang ditunjukkan oleh Luangtana-anan dan Fell (1990).

Analisa Heckel yang terdapat pada Rajah 6 menunjukkan bahawa Radix Glycyrrhizae memiliki plot yang menyerupai sifat bahan pemplastik sebagaimana





RAJAH 5. Peningkatan daya mampatan terhadap kekuatan tegangan tablet (kN/cm<sup>2</sup>) bagi MCC, kalsium laktat pentahidrat, laktosa dan Radix Glycyrrhizae.



RAJAH 6. Hasil analisa Heckel





MCC. Sehubungan dengan itu bahan ini boleh dianggap sebagai mempunyai sifat pemplastik.

Keputusan ujian kerapuhan tablet menunjukkan Puracal ternyata memiliki nilai kerapuhan yang lebih tinggi berbanding bahan lain. Ini bermungkinan disebabkan sifat kerapuhan yang dimilikinya dan partikelnya yang porous sebagaimana yang ditunjukkan pada ujian mikroskop elektron imbasan. Radix Glycyrrhizae pula menunjukkan nilai peratusan kerapuhan yang rendah iaitu 0.4% di mana ini memenuhi ciri-ciri bahan yang bersifat pemplastik. Tablet MCC adalah yang paling terbaik dimana nilai peratusan kehilangan berat adalah yang paling minimum. Ujian ke atas laktosa tidak dapat dilakukan disebabkan tablet yang dihasilkan terlalu rapuh.

#### KESIMPULAN

Secara umumnya, Radix Glycyrrhizae boleh digunakan sebagai eksipien di dalam formulasi tablet dengan menggunakan kaedah pemampatan terus. Ianya memiliki sifat-sifat aliran bahan pemplastik, kekuatan tegangan dan kerapuhan yang lebih baik berbanding laktosa. Radix Glycyrrhizae berpeluang untuk dijadikan eksipien tablet secara komersil dan meluas kerana memiliki sifat pentabletan yang baik sebagaimana eksipien yang lain.

#### PENGHARGAAN

Penulis ingin merakamkan penghargaan kepada Universiti Kebangsaan Malaysia (Jabatan Farmasi, Fakulti Sains Kesihatan Bersekutu dan Fakulti Kejuruteraan) kerana telah memberikan kemudahan bagi melaksanakan penyelidikan ini dan juga kepada Kerajaan Malaysia yang telah membiayai penyelidikan ini melalui geran IRPA No. 09-02-02-0095EA239.

#### RUJUKAN

- Bolhuis, G.K. & Chowhan, Z.T. 1996. Materials for direct compression. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G.; Nystrom, C., Eds. Marcell Dekker, Inc.: New York.
- British Pharmacopoeia (BP). 2004. London: Majesty's Stationary Office.
- Fell, J.T. 1996. Compaction properties of binary mixtures. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G., Nystrom, C., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York.
- Florian, R., Yuki M., Yutaka Y., Seiichi Y. & Tadato T., 2005. Analysis and comparison of Radix Glycyrrhizae (licorice) from Europe and China by capillary-zone electrophoresis (CZE), *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38 (4): 594-600.
- Luangtana-anan M., & Fell J.T. 1990. Bonding mechanisms in tableting. *Int. J. Pharm.* 60: 197-202.



- Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin & Fell, J.T. 2002. Tensile strength and bonding in compacts, a comparison of diametral compression and three point bending for plastically deforming materials. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28: 809-813.
- Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin & Fell, J.T. 2004. Comparison studies on the percolation thresholds of binary mixture tablets containing excipients of plastic/brittle and plastic/plastic deformation properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30: 937-946.
- Newton, J.M., Cook, D.T. & Hollebon, C.E. 1977. The strength of tablets of mixed components. *J. Pharm. Pharmacol.* 29: 247-249.
- Padma, N. & Bruno, C. 2003. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials Sci. Engineering A.* 355: 24:36.
- Sheikh-Salem, M & Fell, J.T. 1982. The tensile strength of tablet of lactose, sodium chloride, and their mixtures. *Acta Pharm. Suec.* 19 (5): 391-396
- Van Veen, B., van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K., Zuurman, K. & Frijlink, H.W. 2000. Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *Int. J. Pharm.* 203, 71-79.
- Yeli Z., Yuet L. & Sibin C. 2003. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS Pharm. Sci.Tech.* 4 (4) Article 62.

Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin  
Widianingsih  
Makmal Penyelidikan Farmaseutikal  
Jabatan Farmasi  
Fakulti Sains Kesihatan Bersekutu  
Universiti Kebangsaan Malaysia  
Jalan Raja Muda Abdul Aziz  
50300 Kuala Lumpur