

Prom. Nr. 2530

**“The Influence of  
Physical and Mechanical Factors  
in Tablet Making”**

THESIS  
PRESENTED TO  
THE SWISS FEDERAL INSTITUTE OF  
TECHNOLOGY, ZÜRICH  
FOR THE DEGREE OF  
DOCTOR OF NATURAL SCIENCES  
BY  
PYARE LAL SETH  
B. PHARM  
CITIZEN OF INDIA

ACCEPTED ON THE RECOMMENDATION OF  
Prof. Dr. K. Münzel and Prof. Dr. K. Steiger

CALCUTTA, 1956

Navana Printing Works Private Limited  
47 Ganesh Chunder Avenue  
Calcutta 13

#### 4. DISCUSSION

The results show that in spite of the use of similar unit area pressures for the compression of three different shapes of tablets from the same granulation, there exist appreciable differences in their properties. The tablets compressed from "Granulatum simplex" show that the flat faced tablets were comparatively stronger than both the convex tablets. The former had a comparatively higher "Disintegration Time" and a greater "Monsanto Hardness" than both the convex tablets. An interesting difference was observed in "loss on rolling" in comparison to the convex tablets. This is possibly due to the fact that the convex shape of the tablets offers relatively much fewer points of contact with the rubbing walls of the glass bottle than the cylindrical shapes.

On the other hand, the two convex type of tablets which had different sizes and varying convexities, showed similar "disintegration time" and quite identical "loss on rolling" in the Turbula. Their slightly different hardness shown by the "Monsanto hardness tester" may possibly be due to their different diameters and thickness, since the tablets are placed edgewise while applying the crushing force by the "Monsanto tester."

The results of the surface-hardness measurements with the "Microhardness tester" showed on a statistical analysis of variance of a number of such measurements, that the flat faced tablets were comparatively stronger than the two convex tablets. Whereas the flat faced tablets differed significantly from the two convex shapes, there were no significant differences in the surface hardness of the two convex shapes.

#### 5. SUMMARY

1. The different shapes of the tablets (as flat faced or convex faced etc.) show a variation in physical properties even when compressed with similar unit area pressures.
2. The flat faced tablets show a relatively greater strength than the convex shape tablets.

3. The flat faced tablets, inspite of their relatively greater strength, show a higher "loss on rolling" as compared with slightly weaker convex tablets.

## 6. REFERENCES

- (1) Denston T. C., J. Pharm. Pharmacol., 6, 1068 (1954)
- (2) Kägi, Thesis, E.T.H. Zürich 1953, p. 56
- (3) a. Smith A. N., Pharm. Journ , 108, 382. (1949)  
b. Moe and Würtzen, Farm. Tid 54, 621, (1944)  
c. Little and Mitchell, "Tablet Making" 1949, p. 53
- (4) Seelig R. P., "The Physics of Powder Matallurgy" by Kingston (1951) p. 344.
- (5) Kamm, Steinberg and Wulff, Trans. Am. Inst. Mining Met. Engrs. 171, 439, (1947)
- (6) Goetzel, "Powder Metallurgy" vol. 1, p. 294
- (7) Smith A. N., Pharm. Journ., 108, 346, (1949)

## ZUSAMMENFASSUNG

### I

#### Einleitung

Tablettieren ist das Pressen von Arzneisubstanzen in einer Matrize mit Hilfe von 2 Stempeln. Das Pressprodukt wird Tablette genannt und besitzt eine bestimmte mechanische Festigkeit und bei Berührung mit Wasser eine bestimmte Zerfallbarkeit.

Die Kunst des pharmazeutischen Tablettierens ist weitgehend empirisch. Grundlegende wissenschaftliche Arbeiten darüber existieren nur wenige; zahlreicher sind hingegen die Forschungen auf dem verwandten Gebiete der Pulvermetallurgie.

#### (1) *Theoretische Betrachtungen über die Komprimierung von Pulvern*

In der Pulvermetallurgie werden folgende Stadien der Pulverkomprimierung durch Druckerwendung unterschieden:

- (a) dichte und hohlraumarme Packung der Pulverpartikel aus Metall
- (b) elastische und plastische Deformation der Partikel
- (c) Kaltverfestigung mit oder ohne Bruch der Partikel, verbunden mit erhöhter Adhäsion der Partikel dank der grossen Kontaktfläche

Für die Erklärung der Tablettenbildung scheint aber die Annahme der "mechanischen Ineinanderschachtelung oder Verkeilung" der Partikel besser geeignet zu sein als die der Presskörperbildung durch Adhäsion.

An Tabletten, die zu gleichen Teilen aus einem Phenazetin- und einem Traubenzuckergranulat zusammengesetzt sind, kann deutlich die Verformung der Phenazetingranulatkörner durch den Pressvorgang gezeigt werden, nachdem man durch Einlegen der Tablette in Wasser den Traubenzucker herausgelöst hat (Photographien 1-4).

## (2) Die Schwierigkeiten der Tablettenherstellung

Beim Tablettieren können folgende Störungen auftreten :

### (A) Kleben

Das Kleben der Tablettenmasse kann entweder nur an der Matrizenwandung oder an den Stempeloberflächen oder an beiden Stellen auftreten. Die Gründe dafür sind :

- (a) zu feuchtes Granulat
  - wegen ungenügender Trocknung,
  - wegen zu feuchter Luft oder Hygroskopizität des Materials,
  - aus dem Innern grosser zerbrochener Granulat-körner tritt noch Feuchtigkeit aus.
- (b) verkraetzte oder schlecht polierte Stempel—oder Matrizenoberflächen
- (c) zu viel Spielraum des unteren Stempels in der Matrize, so dass Pulver in den Zwischenraum fällt, wo es das 'Knarren' der Tablettenmaschine verursacht.

### (B) Deckeln and Springen

Bei dieser Erscheinung springt entweder beim Ausstossen der Tablette eine deckelartige Schicht ab oder es zeigen sich Risse und Sprünge in der Seitenfläche der Tablette. Die Gründe dafür können sein :

- (a) zu grosser Pressdruck,
- (b) zu starke Adsorption von Luft durch 'aerophile' Substanzen, die sich nach der Prässung wieder ausdehnt,
- (c) Ueberschuss an feinen Partikeln,
- (d) zu weiches, mechanisch zu wenig widerstandsfähiges Granulat,
- (e) zu trockenes Granulat,
- (f) Substanzen mit ungünstiger Kristallform, die vorher durch Pulverisieren zu zerstören ist,
- (g) abgenutzte oder schlecht polierte Metalloberflächen der Stempel und der Matrize,

(h) zu hohe Pressgeschwindigkeit.

Aehnliche Schwierigkeiten treten auch in der Pulvermetallurgie auf.

Aus den Tablettierungsschwierigkeiten lässt sich die folgende Zusammenstellung der Faktoren, die bei der Herstellung von Tabletten eine Rolle spielen, ableiten :

*Physikalische Faktoren :*

(A) Partikel-Eigenschaften

- (a) Aerophilie und Hydrophilie
- (b) Korngrößenverteilung der Partikel
- (c) Kristallstruktur der zu pressenden Substanz
- (d) Bindeeigenschaften der Partikel

(B) Tablettengröße und — form

(C) Größe des Pressdruckes

(D) Feuchtigkeitsgehalt der Partikel

(E) die atmosphärischen Bedingungen (relative Feuchtigkeit, Temperatur)

*Mechanische (technische) Faktoren :*

(A) Art und Richtung des Druckes (Rundläufer oder Exzenter-Maschine)

(B) Pressgeschwindigkeit

(C) Matrize und Stempelpaar

(a) Güte der Politur der Metalloberfläche

(b) chemische Zusammensetzung des Konstruktionsmaterials

(c) Größe und Form

Anhand von Beispielen wird die Bedeutung dieser Faktoren erläutert und belegt.

## II

### Die Eignung von Stärken als Tablettengleitmittel

Bei den Gleitmitteln sind 2 Gruppen zu unterscheiden :

(a) *Eigentliche Gleitmittel*, die das Nachrutschen der Tablettenmassen im Fülltrichter und im Gleitschuh (Füllschuh) verbessern, und

(b) *Antiadhäsions-oder Gegenklebmittel* (Schmiermittel), welche die Adhäsion der gepressten Tablette an den Metalloberflächen der Matrize und der Stempel herabsetzen.

Weder das deutsche Wort 'Gleitmittel' noch das englische 'Lubricants' umschreibt beide Aufgaben dieser Hilfstoffgruppe, so dass eigentlich 2 Ausdrücke gewählt werden müssen (z. B. Gleitmittel und Schmiermittel ; Glidants und Lubricants).

Die Prüfung verschiedener Stärken und von mit Epichlorhydrin verätherter Stärke auf ihr Vermögen, die Gleitfähigkeit von Granulaten im 'Klappentrichter' zu erhöhen, ergab, dass sie sogar bis etwa zweimal so wirksam wie Talk sind. Zwischen den Stärkesorten selbst sowie zwischen natürlicher und verätherter Stärke bestehen aber keine signifikanten Unterschiede.

Als Schmiermittel hingegen, welches den Ausstoss der Tabletten aus der Matrize erleichtern soll, sind die Stärken dem Talk deutlich unterlegen. Gemessen wurde dieser Unterschied zwischen Talk und Stärken mit der Brinellpresse, mit deren Hilfe bestimmt wurde, was für eine Kraft aufgewendet werden muss, um die mit einem bestimmten Druck gepresste Tablette aus der Matrize auszustossen.

### III

#### **Der Einfluss verschieden grosser Pressdrucke und der Tablettendicke auf die Reibung beim Tablettieren**

Kraft muss während des Tablettierens aufgewendet werden :

- (a) beim Komprimieren der Tablettenmasse zu einem Presskörper und
- (b) beim Tablettenausstoss.

Der Druck beim Tablettieren darf aber nur so gross sein, dass die Tablette noch in nützlicher Frist zerfällt.

Beim Tablettenausstoss hängt die anzuwendende Kraft von der Reibung der Tablette an der Matrizenwandung ab, die man durch 'Schmiermittelzusatz' möglichst weitgehend herabzusetzen sucht.

Die Reibungsgesetze (Amonton's Gesetze) lauten :

- (1) Die Reibung ist proportional dem Druck ;
- (2) Die Reibung (pro Flächeneinheit) ist unabhängig von der Grösse der aneinanderreibenden Flächen.

In der Tat kann mit Hilfe der Brinellpresse belegt werden, dass die Ausstosskraft für eine Tablette umso grösser ist, mit je mehr Druck sie gepresst wurde. Wenn hingegen verschieden schwere Granulatmengen mit stets gleichem Druck gepresst werden, so wird wohl ihre Dicke, damit auch ihre Berührungsfläche mit der Matrizenwand und die gesamte aufzuwendende Ausstosskraft grösser, aber die pro  $\text{cm}^2$  zu verwendende Ausstosskraft ist praktisch konstant.

Anschliessend wird vom mehr theoretischen Standpunkt aus diskutiert, wieso und wie Reibung zwischen der Tablettenseitenfläche und der Matrizenwand zustande kommt und wie Schmiermittel diese vermindern können.

#### IV

#### Der Einfluss des Druckes und des Feuchtigkeitsgehaltes des Granulates auf die Tablettenherstellung

Der richtige Feuchtigkeitsgehalt der Tablettenmasse ist ein wichtiger Faktor, damit die Tablettenpressung gelingt. Er wird aber in praxie rein empirisch festgestellt. Wenn z. B. 'Deckeln' auftritt, so wird die Tablettenmasse einfach mit Wasser besprüht. Zu aerophilen Substanzen wird als hygroskopischer Hilfsstoff gern Glycerin zugesetzt.

Mit zu feuchten Tablettenmassen tritt 'Kleben' der Tablettenoberflächen an den Metallflächen ein, das oft auch durch beim Pressen entstandene Eutektika bewirkt werden kann.

Die Versuche wurden mit folgenden 2 Granulaten durchgeführt :

- Granulatum simplex (Ph. Dan. IX) aus Kartoffelstärke und Milchzucker ;

—Phenazetingranulat aus Phenazetin und Kartoffelstärke.

Die Granulate wurden in Hygrostaten mit verschiedener relativer Feuchtigkeit gelagert. Der Wassergehalt der Granulate wurde durch Karl Fischer-Titration bestimmt. Die Tablettenhärte wurde mit einem Konventionsinstrument, dem 'Monsanto Hardness Tester' festgestellt.

In beiden Granulaten wirkt Stärke als 'Wasserregulator', wie aus den verschiedenen Feuchtigkeitsgehalten der in den verschiedenen Hygrostaten gelagerten Tabletten hervorgeht.

Beim Pressen des Phenazetingranulates wirkt sich sowohl ein hoher wie ein tiefer Feuchtigkeitsgehalt nachteilig auf die Komprimierbarkeit aus; in beiden Fällen entstehen 'weiche' Tabletten. Das Optimum der Feuchtigkeit in diesem Granulat liegt bei 3-3, 7%.

Gleicherweise ergeben beim Granulatum simplex das feuchteste und das trockenste Granulat die 'schwächsten' Tabletten; beim feuchten tritt dazu noch 'Kleben' der Tablettenoberfläche ein; beim trockenen zeigt sich mit Druckerhöhung 'Deckeln'. Der optimale Feuchtigkeitsgehalt lag hier bei ca. 10, 5-12, 8%.

Werden Granulate von *verschiedenem* Feuchtigkeitsgehalt mit dem *gleichen* Druck gepresst so entstehen mit steigendem Feuchtigkeitsgehalt stärkere Tabletten.

Wird ein Granulat von *bestimmtem* Feuchtigkeitsgehalt mit jeweils *grösserem* Druck gepresst, so nimmt im Falle des Granulatum simplex die Festigkeit der Tabletten zu, im Falle des Phenazetingranulates aber von einem Druck von mehr als 1000 kg/cm<sup>2</sup> an ab. Dieser Gegensatz wird damit erklärt, dass das Granulatum simplex wegen seines hohen Stärkegehaltes beim Komprimieren grössere Elastizität und Bindekraft besitzt und ebenso eine grössere Fähigkeit, Wasser festzuhalten, welches, wenn in genügend grosser Menge vorhanden, in Form eines dünnen Films auf der Tablettenoberfläche beim Ausstoss der Tablette als Schmiermittel wirkt.

## V

### Der Einfluss des Feuchtigkeitsgehaltes und der Aufbewahrungsbedingungen auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten

Tabletten können beim Lagern ihre physikalischen Eigenschaften ändern. Ungünstige Veränderungen sind besonders Erhöhung der Zerfallszeit und Schwächung der Härte.

Es wurden Granulate von verschiedenem Feuchtigkeitsgehalt mit genormtem Druck gepresst, bei 4° und 35° während 4 Wochen unter den gewöhnlichen, gerade herrschenden atmosphärischen Bedingungen in Schachteln gelagert und nach der Pressung sowie nach diesen 4 Wochen auf Feuchtigkeitsgehalt, Zerfallszeit (im Erweka-Zerfallsprüfer) und Härte (im Monsanto Hardness-Tester) untersucht.

Beim Pressen der Tablettenmassen tritt ein gewisser Feuchtigkeitsverlust ein, der wahrscheinlich wegen Wärmeentwicklung beim Tablettieren verdunstet. Die Granulate mit dem im vorherigen Kapitel gefundenen optimalen Feuchtigkeitsgehalt zeigten die kleinste Zerfallszeit und dennoch die höchste Härte.

Beim Lagern gleichen mit der Zeit alle Tabletten ihren ursprünglich verschiedenen Feuchtigkeitsgehalt demjenigen der umgebenden Atmosphäre an.

Die Lagerungstemperatur beeinflusst die Aenderung der Tabletteneigenschaften entscheidend. Bei 4° bleiben die anfänglichen Tabletteneigenschaften gut erhalten oder verbessern sich unter Umständen sogar, bei 35° können sie sich aber unter Umständen in ungünstigem Sinne verändern.

## VI

### Ueber die Komprimierung reiner Milchzuckertabletten

Reiner Milchzucker (wie er als Hilfsstoff für die Herstellung homoeopathischer Tabletten gebraucht wird) ergibt beim Komprimieren hohe Reibung in der Matrize der Tablettenmaschine, was zum 'Kleben' und 'Deckeln' führen kann. Es ist deshalb unmöglich, ohne die Beigabe eines Schmiermittels die Reibung zu

vermindern. Nur muss es (gemäss homoeopathischem Arzneibuch) wasserlöslich sein (was Talk ausschliesst).

Unter den wasserlöslichen Schmiermitteln vermag z. B. Carbowax 6000 die für den Ausstoss der Tablette nötige Kraft zu reduzieren. Ferner zeigt dieser Stoff guten Gleitmitteleffekt für Milchzuckergranulate. Dennoch ist auch Carbowax 6000 ungenügend, wenn nur gewöhnliche und nicht tadellos polierte Matrizen und Stempeloberflächen vorliegen.

Milchzuckertabletten, welche den homoeopathischen Vorschriften genügen, können hergestellt werden durch

- Granulierung des Milchzuckers mit einer 2% igen Glukoselösung,
- durch Zusatz von Carbowax 6000 in Pulverform als Gleit und Schmiermittel und
- durch Verwendung hochpolierter evtl. gehärteter Metallflächen im Matrizeninnern und an den Pressflächen der Stempel.

## VII

### Vergleichende Untersuchung der Eigenschaften von Tabletten, die auf einer Exzenter-bzw. einer Rundläufer-Tablettenmaschine gepresst wurden

Die Unterschiede zwischen den Tablettenmaschinen vom Exzenter- und vom Rundläufertyp werden beschrieben. Es ist nie untersucht worden, ob Tabletten, welche aus dem gleichen Granulat, auf die gleiche Dicke, aber einmal in diesem und einandermal in jenem Maschinentyp mit dem gleichen Stempelset gepresst wurden, gleiche physikalische Eigenschaften aufweisen. Dies soll in diesem Kapitel nachgeholt werden. Mit Hilfe des CEJ-Mikrohärteprüfers wurde vor allem festzustellen versucht, ob die Härten der Oberflächen verschieden sind bei den Tabletten, die von den beiden Maschinentypen geliefert werden. Es erwies sich, dass mit der Rundläufermaschine, in welcher der obere und der untere Stempel gleichzeitig

beim Komprimieren gegeneinander zulaufen, Tabletten mit gleicher Härte der oberen und der unteren Seite erhalten wurden. Bei den Tabletten aus der Exzentermaschine war hingegen die untere Oberfläche, die auf dem *unteren, sich nicht bewegenden, sondern ruhenden Stempel lag*, signifikant härter. Vergleicht man die Härten der *obern* Tablettenflächen zwischen der 'Exzenter' und der 'Rundläufer'-Tablettengruppe, so war kein signifikanter Unterschied festzustellen, beim Vergleich der untern Oberflächen aber wohl, womit erwiesen ist, dass der Umstand, ob der Stempel während der Pressung ruht oder sich bewegt, die verschiedenen Härten der Tablettenoberflächen bedingt.

Im übrigen waren die Rundläufer-Tabletten durchwegs mechanisch schwächer als die Exzenter-Tabletten und zerfielen demzufolge auch rascher. Die Gründe, wieso trotz Pressung des gleichen Granulates auf gleiche Dicke in den beiden Maschinentypen Tabletten mit verschiedenen Eigenschaften entstehen können, dürften die folgenden sein :

- Druck im einen Falle einseitig nur von oben, im andern zweiseitig d.h. gleichzeitig von oben *und* unten.
- verschiedene Dauer des Pressvorganges (Zeit zwischen der Berührung des Granulates in der Matrize durch den obern Stempel bis zum Rückzug des obern Stempels von der Oberfläche der fertig gepressten Tablette) ; im vorliegenden Falle dauerte der Pressvorgang in der Exzentermaschine nur halb so lang als im Rundläufer.

Aus den Ergebnissen muss geschlossen werden, dass trotz gleicher Tablettendicke offenbar der Pressdruck in den beiden Maschinentypen entweder nicht gleich war oder wenn er *insgesamt* doch gleich war, zeitlich verschieden und mit seinen 'Kraftlinien' anders verlief.

## VIII

### **Eine Betrachtung über den Einfluss verschiedener Tablettenformen und-größen beim Tablettieren**

Die Tablettenformen sind ausserordentlich verschieden, meist nur aus ästhetischen oder psychologischen Gründen und

weniger mit wissenschaftlich belegten Absichten. Oft zeigt sich aber, dass eine bestimmte Tablettenmasse nicht in irgendeine, sondern nur in bestimmte Formen gepresst werden kann. Aus der Pulvermetallurgie mit ihren grossen Presskörpern ist bekannt, dass die Dichte des Presskörpers nicht durchweg homogen ist, sondern dass an besonderen, von der Form abhängigen Stellen Dichtemaxima bestehen; vor allem darf die Höhe des Presskörpers nicht beliebig sein.

Bei bikonvexen Tabletten ist mit einer grösseren Ungleichheit des Presskörpers zu rechnen als bei flachen Tabletten. In der Tat zeigt sich, dass Tabletten aus dem gleichen, in gleicher Gewichtsmenge vorliegenden Granulat, mit gleichem Druck, in der gleichen Maschine und während gleich langer Zeit gepresst, aber einmal von flacher und ein andermal von bikonvexer Form, verschiedene mechanische Eigenschaften zeigen. Die flachen Tabletten sind mechanisch stärker als die bikonvexen; ihre Oberfläche ist ebenfalls härter. Einzig dem Roll- und Schüttelverschleiss sind die bikonvexen Tabletten wegen ihrer "abgerundeten" Form weniger unterworfen, weil sie offenbar besser rollen, da sie keine scharfen rechtwinkligen Kanten haben.