

4.
AUFLAGE

Die Tablette

Handbuch der
Entwicklung, Herstellung
und Qualitätssicherung

A. Bauer-Brandl
W. A. Ritschel †



EDITIO CANTOR VERLAG

Die Tablette

Handbuch der Entwicklung,
Herstellung und Qualitätssicherung

Annette Bauer-Brandl
Wolfgang A. Ritschel †

Unter Mitarbeit von Markus Thommes und Gernot Warnke

4., überarbeitete und erweiterte Auflage 2022



Editio Cantor Verlag Aulendorf

Geleitwort

Bereits 1966 erschien das Handbuch „Die Tablette“ erstmals, mit dem Wolfgang A. Ritschel eine große Lücke in der pharmazeutisch-technologischen Literatur schloss. Die 2. Auflage hat Wolfgang A. Ritschel gemeinsam mit einer jungen Kollegin, Annette Bauer-Brandl, verfasst und kam 2002 auf den Markt. Die Co-Autorin hatte auf dem Gebiet der Tabletierung an der Universität Bonn promoviert. Nach Tätigkeiten in der pharmazeutischen Industrie und als Professorin an der Universität Tromsø in Norwegen ist sie inzwischen seit vielen Jahren an der Universität in Odense tätig. Nebenbei ist sie unter anderem in der Fachgruppe „Feste Arzneiformen“ der APV aktiv.

Wolfgang A. Ritschel starb im Februar 2010 und legte vorher die Arbeiten an der „Tablette“ vollständig in die Hände von Annette Bauer-Brandl. Die 3. Auflage erschien 2011. Nach nunmehr 11 Jahren ist es Zeit für eine 4. Auflage. Dazu hat sie sich für die Abschnitte über Granulate der Mitarbeit von Markus Thommes (Technische Universität Dortmund) und im Bereich der Hilfsstoffe der von Gernot Warnke (JRS Pharma) versichert. Auf nahezu 800 Seiten ist das Buch ein ausführliches Kompendium rund um die Tablette.

Die Einträge zu den Arzneibüchern mussten nach der langen Zeit seit der letzten Auflage systematisch aktualisiert werden. Im Bereich der Granulate wurden die Informationen zu Horizontalmischern und Scherzellen deutlich ausgeweitet. Weitere neue Abschnitte sind den Themen kontinuierliche und quasi-kontinuierliche Herstellungsverfahren, Containment und Manufacturing Classification System (MCS) gewidmet. An mehreren Stellen wurden neue Maschinen oder Details eingeführt. Damit ist das Buch inhaltlich runderneuert für die kommenden Jahre.

Äußerlich hat „Die Tablette“ ein neues Layout erhalten und die Literaturquellen werden kapitelweise nummeriert zitiert. Die Hauptkapitel werden mit Buchstaben anstelle von Ziffern gezählt.

Leser unterschätzen häufig den Arbeitsaufwand von Autoren, der für die Erstellung oder Aktualisierung einer Monografie, wie „Die Tablette“, erforderlich ist. In der Wissenschaft wird die Autorenschaft von Büchern in der Regel weniger geschätzt als die Publikation von Artikeln, möglichst in angesehenen Zeitschriften mit hohem Impact Factor. Diese sind für die Reputation wichtiger und schlagen sich in der Zitationsstatistik nieder. Umso mehr dürfen Leser der Autorin Annette Bauer-Brandl dankbar sein, dass sie die Zeit und Mühen auf sich genommen hat, den „Klassiker“ wieder auf den neuesten Stand zu bringen.

Der Leserkreis des Buches ist vielfältig. Wer sich gründlich in das Gebiet einarbeiten will, ist ebenso gut bedient wie Experten, die das Buch bei speziellen Fragen als Nachschlagewerk benutzen. Einige ansonsten schwierig zu ermittelnde Informationen sind in der „Tablette“ leicht zugänglich. Leser aus unterschiedlichen Abteilungen der pharmazeutischen Industrie und deren Zulieferern, den Hochschulen und den Behörden können Nutzen aus dem Buch ziehen. Nach meiner Überzeugung wird auch die 4. Auflage ein Standardwerk der pharmazeutisch-technologischen Literatur bleiben. Ich wünsche dem Buch den Erfolg dazu.

Düsseldorf, im Sommer 2022 *Peter Kleinebudde*

Vorworte

Vorwort zur 4. Auflage

Der Feind der Qualität ist die Eile.

Henry Ford

Für die Erstellung der 4. Auflage bescherte mir die Pandemie Zeit zuhause und für die Beschäftigung mit der „Tablette“. Meiner Familie danke ich für die stete Unterstützung und Nachsicht in all den Jahren.

Dankenswerterweise haben auch die Herren Dr. Warnke und Prof. Dr. Thommes die Zeit im Homeoffice genutzt und tatkräftig und mit großer Sachkenntnis im Bereich der Hilfsstoffe und der Verarbeitungsprozesse geholfen. Dafür möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken!

Die wohlgedachte Struktur der Erstauflage dieses Buches aus den 1960er-Jahren ist erhalten geblieben; der Begründer der „Tablette“, Prof. Dr. Wolfgang Ritschel, hatte damals ein dauerhaftes Fundament geschaffen, das wir gerne in Ehren halten. Durch die redaktionelle Arbeit seitens des Verlags sind einige der damals üblichen Formulierungen zugunsten einer stringenteren Sprache entfallen, auch hat die 4. Auflage ein frischeres Layout erhalten. Für die Zusammenarbeit danke ich an dieser Stelle.

Früher waren das Beschaffen und die Durchsicht von Papier-Prospekten zeitraubend; das geht heute elektronisch und führt schnell zur Überflutung mit Material von geringer Informationsdichte. Daher gilt unser besonderer Dank den Firmen, die uns dabei unterstützt haben, die Informationen zu kondensieren und aussagekräftige Abbildungen zur Verfügung zu stellen. Neu war, dass nicht mehr alle Firmen aus dem deutschsprachigen Raum ihr Material auch in deutscher Sprache zur Verfügung stellen konnten.

Aufgrund der Fülle des Materials konnte nicht jeder Detailspekt abgedeckt werden. Wir danken für Hinweise, wo eventuell inhaltliche Lücken bestehen.

Odense, im Sommer 2022

Annette Bauer-Brandl

Aus den Vorworten der 1. bis 3. Auflage

Zur 3. Auflage (2012)

Auch die 3. Auflage der „Tablette“ stützt sich auf die erste Auflage und zitiert neben den neueren auch weiterhin die grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der Tablettierung. Ich kann Wolfgang Ritschels Leistung bei der ersten Auflage nicht genug würdigen – ein wegweisendes Buch!

Damals war das Problem, überhaupt an die Informationen heranzukommen. Heute ist die Situation ganz anders: in den 10 Jahren seit der Bearbeitung der zweiten Auflage ist die Informationsflut weiter eskaliert, was sowohl die Anzahl der publizierten wissenschaftlichen Artikel angeht als auch die Fülle an Materialien, die von Firmen weltweit erhältlich sind. Es ist nahezu unmöglich geworden, alles zu sichten und

zu beurteilen. Zudem haben Qualität und Neuigkeitswert der Informationen nicht immer mit der anwachsenden Menge Schritt gehalten.

Annette Bauer-Brandl

Zur 2. Auflage (2002)

I. Es ist mir eine besonders große Freude und Ehre, dass mein erstes Buch „Die Tablette“, 1966 erschienen, über so viele Jahre im deutschsprachigen Raum so viel Verbreitung und Anwendung (Nutzen) gefunden hat und nun eine Neuauflage erlebt. Offensichtlich hat sich das Konzept, einen Leitfaden für das Gesamtgebiet „Tablette“ zu schaffen, gut bewährt und diente Generationen von Studenten und in der Industrie tätigen Kollegen und allen an der Tablettie-

rung interessierten Personen als willkommenes Vademecum und Synopsis. Daher wurden in der Neuauflage die ursprüngliche Einteilung, Besprechung und Bewertung mehr oder weniger beibehalten. Die ersten beiden Sätze des Vorwortes der ersten Auflage gelten auch heute noch unverändert.

Wolfgang A. Ritschel

II. „Die Tablette“ hat mir, ebenso wie vielen Kollegen, die ersten Schritte in das Gebiet der Tabletten gewiesen und auf dem weiteren Weg als Leitfaden für die Praxis gedient. An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Ritschel herzlich für die Einladung zur Überarbeitung der ersten Auflage und für das Vertrauen in das Gelingen. Ohne die Hilfe zahlreicher Kollegen und Freunde wäre es gar nicht möglich gewesen, diese Aufgabe zu bewältigen.

Vieles aus der ersten Auflage entspricht nach wie vor dem aktuellen Wissensstand. Auf manchen Gebieten jedoch hat es größere Fortschritte gegeben, die angemessen zu berücksichtigen waren. Insbesondere sind dies die neuen Hilfsstoffe, weiterentwickelte Herstellungsverfahren und Maschinen, z. B. die Automation, neue Konventionen und Arzneibuchmethoden sowie die wissenschaftlichen Untersuchungsmethoden, u. a. die Instrumentierung der Tablettenpressen.

Besonderes Gewicht wurde auf solche Prinzipien gelegt, die dem Verständnis der Phänomene beim Tablettieren dienen können, soweit dies überhaupt möglich ist. Trotz der Fülle an Information, die sich in Zentnern Papier messen lässt, ist die Tablettierung immer noch nicht befriedigend verstanden, und die Stoffauswahl für das vorliegende Buch muss zwangsläufig subjektiv sein. Es gilt: *„When all the experts agree, it is time to be cautious!“* (Bertrand Russell)

Annette Bauer-Brandl

Zur 1. Auflage (1966)

Die Tablette ist die meistgebrauchte Arzneiform der westlichen allopathischen Medikation. Die Tablettierung nimmt daher im Produktionsvolumen der phar-

mazeutischen Industrie den größten Anteil ein. Auch im Apothekenlabor wird diese Arzneiform hergestellt. So spannt sich der Bogen dieser Applikations- oder Arzneiform von der Offizin über den Klein- und Mittelbetrieb bis zum pharmazeutischen Großunternehmen. Die Tablettierung gehört mit zum Hauptbetätigungsfeld des Pharmazeuten.

Es wurde versucht, mit vorliegender Monographie für das Gesamtgebiet „Tablette“ einen Leitfaden zu schaffen, worin gleichermaßen für den mit der Entwicklung von Tablettenpräparaten als auch für den mit der Tablettenproduktion beschäftigten Fachmann die wesentlichen Probleme behandelt werden. Es wurde bewusst auf mathematische Ableitungen und Interpretationen verzichtet. Das Hauptaugenmerk wurde auf die Praxis gerichtet, und es wurde versucht, einen möglichst objektiven Überblick der verschiedenen Methoden und Ansichten zu geben. Es wurde auch auf den „Umfang“ der Tablettenstation Rücksicht genommen, und daher finden sich, sofern es möglich war, immer Vergleiche und Darstellungen sowohl für den Einmannbetrieb als auch für den Mittel- und Großbetrieb. Überblicke über verschiedene Verfahren, Möglichkeiten des Maschineneinsatzes etc. sollen anhand von Tabellen eine rasche Orientierung ermöglichen.

Wir hoffen mit diesem Buch einen weiten Interessentenkreis anzusprechen, sind uns aber bewusst, dass es bei der stetigen Weiterentwicklung der Technik unmöglich ist, immer und allen Dingen auf dem neuesten Stand der Kenntnisse und Erkenntnisse zu sein. Doch dürften die Verfahren und Grundsätze an sich noch lange Gültigkeit besitzen, auch wenn sich die maschinelle und apparative Ausrüstung stetig verbessern wird.

Vieles hätte noch gesagt werden können und sollen, doch wurde im Rahmen dieses Leitfadens auf eine Vertiefung theoretischer Überlegungen und eine ausführliche Darstellung vor allem noch wenig gebräuchlicher oder noch nicht genügend erprobter Methoden verzichtet.

W. A. Ritschel

Inhalt

Geleitwort	5
Vorworte	6
A Einleitung	22
A.1 Definition der Tablette	24
A.2 Geschichtlicher Überblick	26
A.3 Beschreibung in den Arzneibüchern	28
A.3.1 Pharmacopoeia Europaea; Europäisches Arzneibuch	28
A.3.1.1 Monografie: Tabletten (<i>Compressi</i>)	28
A.3.1.2 Monografie: Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle (<i>oromucosal preparations, praeparationes buccales</i>)	32
A.3.2 Deutsches Arzneibuch (DAB)	33
A.3.3 United States Pharmacopeia (USP)	33
A.3.3.1 Tabletten	33
A.3.3.2 Fertigpräparat-Monografien	35
A.3.4 Pharmacopoeia Japonica	35
A.3.4.1 Tablets (<i>Tabellae</i>)	35
A.3.5 Pharmacopoeia Internationalis (The International Pharmacopoeia), herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO)	35
A.3.6 Diskussion der Arzneibuchvorschriften	36
A.4 Gesetzliche Vorschriften, Validierung	37
A.5 Tablettenarten	38
A.5.1 Verwendungszweck	38
A.5.1.1 (Per-)Oraltabletten; Tabletten zum Einnehmen	40
A.5.1.2 Oraltabletten; Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle	64
A.5.1.3 Parenteraltabletten	67
A.5.1.4 Extern anzuwendende Tabletten	68
A.5.1.5 Tabletten für die Homöopathie	70
A.5.1.6 Tabletten für die Veterinärmedizin	71
A.5.2 Tabletten mit veränderter (modifizierter) Freisetzung	71
A.5.2.1 Biopharmazeutische Anmerkungen	74
A.5.3 Nomenklatur und Formen der Tabletten	74
A.5.3.1 Flache Tabletten	75
A.5.3.2 Gewölbte Tabletten	76
A.5.3.3 Formen der Mehrschichttabletten	77
A.5.3.4 Formen der Manteltabletten	77
A.5.3.5 Spezielle Tablettenformen	79

A.5.3.6	Einfluss verschiedener Tablettenformen auf die Tabletten- eigenschaften	79
A.5.4	Kennzeichnung der Tabletten	82
A.5.4.1	Arzneimittelidentifizierung	83
A.5.4.2	Herstellung der Prägung bzw. Gravur	84
A.5.4.3	Art der Prägung	85
A.5.5	Normung der Tabletten	85
A.5.5.1	Markenbildung (<i>Branding</i>)	86
A.5.5.2	Tablettenfälschungen	86
A.5.6	Design der Tablettengeometrie für problemlose Produktion	86
B	Tablettenbestandteile	94
B.1	Wirkstoffe – Beurteilung für Präformulierung	95
B.1.1	Polymorphie und Pseudopolymorphie	96
B.2	Auswahl der Hilfsstoffe und ihre Einarbeitung	97
B.2.1	Vorschriften für Tabletten	102
B.3	Tablettenhilfsstoffe	103
B.3.1	Füllmittel (Konstituenzien, Streckmittel, Grundstoffe)	105
B.3.1.1	Stärke	105
B.3.1.2	Cellulose	106
B.3.1.3	Chitin	109
B.3.1.4	Lactose	110
B.3.1.5	Glucose	114
B.3.1.6	Saccharose	114
B.3.1.7	Mannit, Mannitol	114
B.3.1.8	Weitere Füllmittel	115
B.3.2	Particle engineering	115
B.3.3	Adsorptionsmittel	118
B.3.3.1	(Hoch-)disperse Siliciumdioxide	119
B.3.3.2	Anwendung von Adsorptionsmitteln	120
B.3.4	Bindemittel	121
B.3.4.1	Rolle der Bindemittel	122
B.3.4.2	Bindemittellösungen	126
B.3.4.3	Bindemittel für die feuchte Granulation	127
B.3.4.4	Bindemittel für die trockene Granulation	136
B.3.4.5	Trockenbindemittel	137
B.3.5	Hilfsstoffe für die Direkttablettierung	141
B.3.5.1	Anorganische Hilfsstoffe	143
B.3.5.2	Koprozessierte Hilfsstoffe (<i>Co-processed Excipients, CPE</i>), Compound-Hilfsstoffe	146
B.3.5.3	Anwendungsbeispiele	148
B.3.6	Bindemittel für Brausetabletten	149
B.3.7	Feuchthaltemittel	149

B.3.8	Sprengmittel oder Zerfallsbeschleuniger	150
B.3.8.1	Sprengmitteltheorien	152
B.3.8.2	Beschreibung der Stoffe	158
B.3.8.3	Sprengmittel durch Gasentwicklung	168
B.3.9	Hilfsstoffe für schnell zerfallende Tabletten	170
B.3.10	Lösungsverzögerer	170
B.3.11	Hilfsstoffe für Tabletten mit modifizierter Freisetzung	171
B.3.11.1	Membranhüllungen	173
B.3.11.2	(Plastik-)Gerüstmatrizes	173
B.3.11.3	(Fett-)Einbettungen	174
B.3.11.4	Hydrophile Matrizes	175
B.3.11.5	Komplexbildung	176
B.3.11.6	Ko-Präzipitate	176
B.3.12	Hydrophilierungsmittel	177
B.3.13	Gleitmittel	178
B.3.13.1	Fließregulierungsmittel	180
B.3.13.2	Schmiermittel	181
B.3.13.3	Formentrennmittel	189
B.3.13.4	Beispiele für Gleitmittel	190
B.3.13.5	Einarbeitung der Gleitmittel	191
B.3.13.6	Beschreibung der Stoffe	192
B.3.14	Antistatika	205
B.3.15	Auflösungs- und Absorptionsbeschleuniger	206
B.3.15.1	Cyclodextrine	207
B.3.15.2	Ionenaustauscher	207
B.3.15.3	Hydrophile Polymere für feste Lösungen und feste Dispersio- nen	208
B.4	Geschmackskorrigenzien	208
B.4.1	Aromen	210
B.4.2	Geschmacksverstärker	211
B.4.3	Zuckeraustauschstoffe	212
B.4.4	Technik der Geschmacksverbesserung	213
B.4.5	Geschmacksbeurteilung	213
B.4.6	Einarbeitung der Geschmackskorrigenzien in die Tablettenmasse	215
B.5	Färben von Tabletten	215
B.6	Inkompatibilitäten	221
B.6.1	Inkompatibilitäten von Wirkstoffen untereinander	221
B.6.2	Inkompatibilitäten von Wirkstoffen mit Hilfsstoffen	227
B.6.3	Inkompatibilitäten von Hilfsstoffen untereinander	230
B.6.4	Inkompatibilitäten von Wirk- und Hilfsstoffen mit Verarbeitungs- methoden	231
B.6.5	Pharmakologische Inkompatibilitäten	231

C	Aufbereitung der Pulver	246
C.1	Abwägen oder Abmessen trockener und flüssiger Bestandteile sowie der Lösungen	246
C.2	Mahlen (Zerkleinern, Brechen)	247
C.2.1	Mahlvorgang – theoretische Grundlagen	252
C.2.1.1	Mathematische Beschreibung des Zerkleinerungsprozesses	253
C.2.2	Auswahl der geeignetsten Mühle	256
C.2.3	Technik und Maschinen	256
C.2.3.1	Vorzerkleinerung mit groben und mittleren Mühlen	256
C.2.3.2	Feinzerkleinerung	261
C.2.3.3	Feinstzerkleinerung	266
C.3	Trennen	268
C.3.1	Sieben	268
C.3.1.1	Trommelsiebe	269
C.3.1.2	Vibrationssiebe	269
C.3.1.3	Taumelsiebgeräte	271
C.3.1.4	Konus-Siebmaschinen	271
C.3.1.5	Wahl und Behandlung der Siebe	272
C.3.2	Windsichten	272
C.3.2.1	Gegenstrom-Windsichter	273
C.3.2.2	Spiralwindsichter	273
C.3.3	Staubabtrennung	274
C.3.3.1	Zyklone	274
C.3.3.2	Filter	274
C.4	Mischen	274
C.4.1	Theoretische Grundlagen des Mischens von Pulvern	275
C.4.1.1	Zufallsmischungen	275
C.4.1.2	Interaktive Mischungen	277
C.4.1.3	Geordnete Mischungen	277
C.4.1.4	Mischgüteüberwachung mit Sonden	278
C.4.1.5	Zahl der notwendigen Stichproben	278
C.4.1.6	Unvollständige Mischungen	279
C.4.1.7	Entmischung (Segregation)	279
C.4.2	Maschinen	281
C.4.2.1	Mischprinzipien	281
C.4.2.2	Wälzmischer	282
C.4.2.3	Containermischer	283
C.4.2.4	Schüttel- und Taumelmischer	284
C.4.2.5	Rührmischer und Knetter	284
C.4.2.6	Schneckenmischer	285
C.4.2.7	Zwangsmischer	286
C.4.2.8	Reib- und Rollmischer	286
C.4.2.9	Kontinuierliche Mischer	287
C.4.3	Praktische Hinweise	287

D	Herstellung verpressbarer Tablettiermassen	292
D.1	Direkttablettierung	297
D.1.1	Einzelsubstanzen	299
D.1.2	Direktverpressung von Pulvern auf Maschinen mit Spezialfüllwerkzeugen	300
D.1.3	Mischungen mit geeigneten Hilfsstoffen	301
D.1.4	Spezielle Verfahren (<i>mixed processing</i>)	303
D.1.5	Feuchte-aktivierte Direktverpressung	304
D.2	Trockene Granulation	305
D.2.1	Technik	306
D.2.2	Maschinen	311
D.3	Temperaturverfahren	314
D.3.1	Sintergranulation	314
D.3.2	Schmelzgranulierung	315
D.3.3	Trockenagglomeration, APOC-Verfahren	315
D.4	Feuchte Granulation	316
D.4.1	Befeuchten und Durcharbeiten	317
D.4.1.1	Maschinen	326
D.4.2	Beschickung	330
D.4.3	Körnen	331
D.4.3.1	Maschinen	333
D.4.4	Trocknen	334
D.4.4.1	Trocknungsprinzipien	339
D.4.4.2	Maschinen	340
D.4.4.3	Vergleich der Trockenverfahren	346
D.4.5	Mischen, Granulieren und Trocknen in einer Maschine	346
D.4.5.1	Granulierung nach dem Luftsuspensionsverfahren (Wirbelschichtgranulierung)	350
D.4.5.2	Granulieren durch Sprühtrocknung	370
D.4.5.3	Granulierung durch Sprühtrocknung kombiniert mit Wirbelschichtverfahren	372
D.5	Weitere Verfahren	373
D.5.1	Granulieren nach der Dragierkesselmethode – Nodulierungsverfahren – und auf dem Granulierteller	373
D.5.2	Getrennte Granulierung	374
D.5.3	Kontinuierliche Feuchtgranulierung durch Extrusion	376
D.5.4	Kontinuierliche Extrusion zur Herstellung von Schmelzgranulaten	377
D.6	Vergleich der Granulierverfahren	378
D.7	Manufacturing Classification System (MCS)	379
D.8	Endmischung: Zumischen der äußeren Phase	381
D.8.1	Schmiermittelzugabe	383
D.8.1.1	Magnesiumstearat	383

D.8.1.2	Auswirkungen der Mischzeit auf Bruchfestigkeit, Zerfallszeit und Auflösungsgeschwindigkeit (<i>lubricant sensitivity</i>)	384
D.8.1.3	Zumischen mit verschiedenen Mischern	386
D.8.1.4	Hinweise zu anderen Schmiermitteln	386
D.8.2	Presskammerbeschichtung, Magnesiumstearat-Bestäubung	387
D.8.3	Praxistipps	387
D.9	Granulatprüfung	388
D.9.1	Musterzug, Probenteilung, Zahl der notwendigen Stichproben	389
D.9.1.1	Probenteiler	390
D.9.1.2	Probennehmer	392
D.9.1.3	Stichprobengröße	393
D.9.1.4	Stichprobenpläne zur Bestimmung der Mischgüte	395
D.9.2	Gestalt der Granulatkörner	395
D.9.3	Korngröße, Korngrößenverteilung	397
D.9.3.1	Messverfahren	398
D.9.3.2	Auswertung der Messergebnisse bei (fast) allen Methoden	412
D.9.3.3	Interpretation der Korngrößenverteilung	415
D.9.4	Dichte	415
D.9.5	Porosität	418
D.9.6	Spezifische Oberfläche	419
D.9.7	Schüttvolumen, Schüttdichte, Stampfvolumen, Stampfdichte	421
D.9.8	Maximale Komprimierbarkeit	426
D.9.9	Fließfähigkeit	426
D.9.10	Mechanische Widerstandskraft, Abrieb	435
D.9.11	Feuchtigkeitsgehalt	437
D.9.12	Elektrostatische Aufladung	440
D.9.13	Homogenität	441
D.9.14	Messfühler für feste Stoffe	442
D.9.15	Auswirkungen der Temperatur	442
D.10	Behebung von Problemen	442
D.10.1	Fließprobleme	442
D.10.2	Geringe mechanische Festigkeit der Tabletten	443
E	Komprimieren	452
E.1	Physikalische Vorgänge beim Verpressen	452
E.1.1	Wichtige physikalisch-chemische Partikeleigenschaften	455
E.1.1.1	Zusammenhaltende Kräfte	456
E.1.1.2	Deformationsverhalten	457
E.1.1.3	Partikelgröße	459
E.1.1.4	Kristallografische Struktur/Textur	459
E.1.2	Grundsätze der Presscharakteristik	459
E.2	Exzenterpressen	462
E.2.1	Maschinen	464

E.3	Rundlaufpressen	468
E.3.1	Maschinen	471
E.3.2	Maschinen für Mehrschichttabletten	477
E.3.3	Maschinen für Manteltabletten	479
	E.3.3.1 OSDrC® – One Step Dry Coating	480
E.4	Umlaufgeschwindigkeit – Werkzeugsätze – Leistung	480
E.5	Füllapparat	481
E.5.1	Fließphänomene in Tablettenpressen	481
E.5.2	Arbeitsweise der Füllapparaturen	482
E.5.3	Füllschuhe für die Exzenterpresse	483
E.5.4	Füllschuhe für den Rundläufer	483
E.5.5	Füllzeiten	485
E.6	Pressdruck	485
E.6.1	Entlüftung der Matrice	485
E.6.2	Vordruck und Hauptdruck	486
E.6.3	Einstellen des Pressdrucks	487
E.7	Besondere Tablettenpressen und Peripherie	492
E.7.1	Schnellläufer	492
E.7.2	Vereinfachung der Reinigung	492
E.7.3	Containment	494
E.7.4	Externe Schmierung	495
E.8	Vergleichende Maschinentabellen, Hersteller	495
E.9	Automatisierte Pressen	496
E.9.1	Messmöglichkeiten	497
	E.9.1.1 Presskraftmessung	497
	E.9.1.2 Kraftmessungen zur Maschinenschwergängigkeit	498
	E.9.1.3 Positionsmessungen	498
	E.9.1.4 Automatische Bestimmung von Tabletteneigenschaften aus Stichproben	498
E.9.2	Maschinensteuerung beim Start	498
E.9.3	Regelung	499
	E.9.3.1 Gebräuchliche Regelungsalgorithmen	500
	E.9.3.2 Regelung beim Anfahren der Maschine	500
	E.9.3.3 Kontinuierliche Regelung im Routinebetrieb	501
E.9.4	Datenaufarbeitung	502
E.9.5	Zukünftige Entwicklungen	502
E.10	Instrumentierung von Tablettenpressen und Datenauswertung	503
E.10.1	Instrumentierung der Kraft	503
	E.10.1.1 Qualifizierung der Kraftmessung an Tablettenpressen	507
	E.10.1.2 Auswertung der Kraftsignale	515
E.10.2	Weginstrumentierung, Messung der Stempelposition gegen die Zeit, Berechnung der Wegdaten	521
	E.10.2.1 Auswertung der Kraft-Weg-Kurven	523

E.10.2.2	Weitere Auswertungen der Kraft- und Wegdaten	526
E.10.2.3	Kombinationen	533
E.10.2.4	Theorie der Viskoelastizität	533
E.10.3	Instrumentierung der Matrizenwand	537
E.10.4	Ausstoßkraft	539
E.10.5	Abstreifkraft	539
E.10.6	Andere Methoden	539
E.11	Compaction simulators und Spezialpressen	543
E.11.1	Kraft- und Wegmessung	544
E.11.2	Maschinen	545
E.12	Rationale Formulierungsstrategien	547
E.13	Zusammenfassung	551
F	Tablettenprüfung	562
F.1	Äußere Merkmale	565
F.1.1	Form und Maße	565
F.1.2	Oberflächenbeschaffenheit	566
F.1.3	Farbe	566
F.1.4	Automatische Prüfung äußerer Merkmale	566
F.1.5	Geruch und Geschmack	567
F.2	Gleichförmigkeit der Dosierung (Masse und Wirkstoffgehalt)	567
F.2.1	Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen	568
F.2.1.1	Ph. Eur. Monographie 2.9.5.	568
F.2.1.2	Statistische Methoden	569
F.2.1.3	Vorschläge für betriebsnahe Kontrollen	571
F.2.2	Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen	572
F.2.2.1	Ph. Eur. Monographie 2.9.6.	573
F.2.2.2	United States Pharmacopeia (USP)	574
F.2.2.3	Ph. Eur. Monographie 2.9.40. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	574
F.2.2.4	Anmerkungen zu den Arzneibuchvorschriften	576
F.2.2.5	Möglichkeiten der Automatisierung von <i>content uniformity tests</i>	577
F.2.3	Dosierungsgenauigkeit bei teilbaren Tabletten	578
F.3	Porosität	579
F.4	Zerfallbarkeit (<i>disintegration</i>) und Freisetzung (<i>dissolution, drug release</i>)	580
F.4.1	Prüf Flüssigkeiten	582
F.4.2	Zerfallsprüfung	584
F.4.2.1	Mechanistische Erklärung/Theorie	584
F.4.2.2	Methoden und Geräte für die Zerfallsprüfung	587
F.4.2.3	Arzneibuchvorschriften	587
F.4.2.4	Geräte	591
F.4.2.5	Betriebsnahe Kontrollen	592

F.4.2.6	Vorschläge für alternative Prüfflüssigkeiten	593
F.4.2.7	Prüfungen an besonderen Tabletten	594
F.4.3	Auflösung (<i>dissolution test</i>), Wirkstoff-Freisetzung (<i>drug release</i>)	594
F.4.3.1	Prüfung der Auflösung	595
F.4.3.2	Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen	596
F.4.3.3	Andere Freisetzungsmodelle	606
F.4.3.4	Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung	606
F.4.3.5	Mathematische Beschreibung der Freisetzungskurven	611
F.4.3.6	Dissolutionsprüfung	616
F.4.3.7	Vergleich von Freisetzungskurven (nichtparametrische Tests)	620
F.5	Mechanische Festigkeit (<i>tablet strength</i>)	621
F.5.1	Abriebfestigkeit: Roll- und Schüttelverschleiß (<i>friability</i>)	622
F.5.2	Bruchfestigkeit (<i>crushing strength</i>)	624
F.5.2.1	Druckfestigkeit (<i>tensile strength</i>)	625
F.5.2.2	Biegefestigkeit (<i>bending strength</i>)	631
F.5.2.3	Zugfestigkeit (<i>axial tensile strength</i>)	631
F.5.3	Härte, Oberflächenhärte (<i>indentation hardness</i>)	632
F.5.3.1	Unterschied der Tablettenhärte (Unter-/Oberseite)	632
F.5.4	Beurteilung der Festigkeit von Tabletten	633
F.5.5	Beziehungen zwischen den mechanischen Eigenschaften der Tabletten	634
F.6	Feuchtigkeitsgehalt	635
F.7	pH-Wert	636
F.8	Spezielle Prüfungen an Brausetabletten	636
F.8.1	Zerfallszeit	636
F.8.2	Kohlendioxid-Freisetzung	636
F.9	Restlösemittel	636
F.10	Stabilität	636
F.10.1	Organoleptische Veränderungen	637
F.10.2	Physikalische Stabilität, Alterung	637
F.10.3	Chemische Stabilität	639
F.10.4	Mikrobiologische Stabilität	640
F.10.5	Einfluss der Verpackung auf die Lagerstabilität	641
F.10.6	Gesetzliche Vorschriften, Vorschläge für Prüfpläne	642
F.10.6.1	EU-Vorschriften für die Stabilitätsprüfungen	643
F.10.6.2	Vorschläge zur Testdurchführung	644
G	Komplikationen, Ursachen und Behebung	652
G.1	Knallen oder übermäßiges Vibrieren der Maschine	652
G.1.1	Ursachen für granulatbedingtes Knallen	656
G.1.2	Ursachen für maschinenbedingtes Knallen	656
G.2	Kleben an den Stempeln	657
G.2.1	Ursachen für granulatbedingtes Kleben	657

G.2.2	Ursachen für maschinenbedingtes Kleben	658
G.3	Deckeln, Laminieren	658
G.3.1	Ursachen für granulatbedingtes Deckeln	658
G.3.2	Ursachen für maschinenbedingtes Deckeln	660
G.3.3	Deckeln bei speziellen Tabletten	661
G.4	Ungenügende Festigkeit	661
G.4.1	Granulatbedingte Ursachen für ungenügende Festigkeit	661
G.4.2	Maschinenbedingte Ursachen für ungenügende Festigkeit	662
G.4.3	Ursachen für unterschiedliche Festigkeit	662
G.4.4	Bruchfestigkeitsprobleme bei Mehrschichttabletten	662
G.5	Ungenügende Zerfallbarkeit	662
G.5.1	Granulatbedingte Ursachen für ungenügende Zerfallbarkeit	663
G.5.2	Maschinenbedingte Ursache für ungenügende Zerfallbarkeit	663
G.6	Mangelnde Gleichförmigkeit der Masse, Dosierungsschwankungen	664
G.6.1	Granulatbedingte Ursachen für Dosierungsschwankungen	664
G.6.2	Maschinenbedingte Ursachen für Dosierungsschwankungen	665
G.7	Uneinheitliche Steghöhe	666
G.8	Doppelfüllung	666
G.9	Bruchrillen oder Gravur nicht richtig ausgeprägt	667
G.10	Doppelgravur (nur bei Rundläufern)	667
G.11	Punkte auf den Tabletten	667
G.12	Übermäßiger Granulatverlust	667
H	Tablettierwerkzeuge	670
H.1	Einfach- und Mehrfachwerkzeuge	670
H.1.1	Presswerkzeuge für Exzenterpressen	672
H.1.2	Presswerkzeuge für Rundlaufpressen	673
H.1.3	Internationale Normen für Rundläuferstempel	674
H.2	Einbau oder Wechsel der Presswerkzeuge	676
H.2.1	Presswerkzeugeinbau bei Exzenterpressen	676
H.2.2	Presswerkzeugeinbau bei Rundlaufpressen	678
H.3	Werkstoffe	680
H.3.1	Stähle	680
H.3.2	Spezielle Werkstoffe und Beschichtungen	682
H.3.2.1	Besondere Werkzeuge	682
H.4	Pflege und Wartung der Presswerkzeuge	683
H.5	Standzeit der Presswerkzeuge	685
I	Überziehen von Tabletten	690
I.1	Entstaubung der Tabletten	690
I.2	Lagerung der Tabletten	691
I.3	Dragieren	691
I.3.1	Überziehen mit Zucker	693

I.3.1.1	Andecken	694
I.3.1.2	Auftragen	695
I.3.1.3	Färben	695
I.3.1.4	Glätten	696
I.3.1.5	Polieren	696
I.3.1.6	Schnelldragierverfahren	697
I.3.1.7	Abwaschen	698
I.3.1.8	Überziehen mit Metallfolien	699
I.3.2	Zuckerfreie wasserlösliche Überzüge	699
I.4	Isolier- und Schutzüberzüge beim Dragieren und Befilmen (Imprägnieren)	700
I.5	Film-Coating	700
I.5.1	Anforderungen an den Kern	701
I.5.2	Filmbildner, Hilfsstoffe, Rezepturen	701
I.5.2.1	Filmbildner ohne Einfluss auf die Wirkstoff-Freisetzung	703
I.5.2.2	Filmbildner für magensaftresistente Überzüge	706
I.5.2.3	Filmbildner für Retardfilme	707
I.5.2.4	Zusammensetzung einer Filmlösung oder Filmdispersion	707
I.5.2.5	Zusatz- bzw. Hilfsstoffe	707
I.5.2.6	Rezepturbeispiele für Filmüberzüge	709
I.5.2.7	Herstellung der Filmlösung bzw. -suspension	710
I.5.3	Prozessvariablen	710
I.5.4	Spektroskopische Untersuchungen des Tablettenfilms	711
I.5.5	Prüfung der Filmtabletten	711
I.5.6	Probleme beim Film-Coating	711
I.5.6.1	Scale-up	713
I.6	Pulverbeschichtung/wasserfreie Verfahren	713
I.7	Geräte für das Überziehen von Tabletten	713
I.7.1	Geräte für die Dragierung	713
I.7.2	Geräte für die Filmbeschichtung	714
I.7.3	Geräte zum Befilmen in der Wirbelschicht	716
I.7.4	Kontinuierliche Coater	718
I.7.5	Sprühdüsen	720
K	Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern der Tabletten	724
K.1	Transportvorgänge	724
K.2	Entstauben und Aussortieren	724
K.3	Bedrucken	725
K.4	Konfektionieren	726
K.4.1	Röhrchen	728
K.4.2	Streifenpackung	728
K.4.3	Durchdrückpackungen, Blister-Packungen	729

K.5	Kindersicherheit	732
	K.5.1 Primärverpackungen für verschiedene Altersgruppen	733
K.6	Kartonieren	734
K.7	Lösungen zur Fälschungssicherheit	735
L	Tablettenfabrik	738
L.1	Zweckmäßige Raumaufteilung für die Chargenproduktion	738
	L.1.1 Materialfluss	741
L.2	Kontinuierliche Produktionsschritte und -abläufe	745
	L.2.1 Produktionsabläufe	746
	L.2.1.1 Materialzufuhr	746
	L.2.1.2 Direktkomprimierung	747
	L.2.1.3 Walzenkompaktierung	747
	L.2.1.4 Feuchtgranulierung (Mischerverfahren)	747
	L.2.1.5 Wirbelschichtgranulierung	748
	L.2.1.6 Trocknen	748
	L.2.1.7 Verpressen	748
	L.2.1.8 Überziehen	748
	L.2.1.9 Verpacken	748
	L.2.2 Sensoren	748
	L.2.2.1 Platzierung/Zusetzen der Sensoren	749
	L.2.3 Prozessintensivierung: Von der automatisierten Batch-Produktion zur quasi-kontinuierlichen und kontinuierlichen Fertigung	750
	L.2.4 Quality-by-Design-Prinzipien	751
	L.2.5 Beispiele kontinuierlicher und quasi-kontinuierlicher Anlagen	751
L.3	Qualitätsmanagement	754
	L.3.1 Validierung	754
	L.3.2 Good Manufacturing Practice (GMP)	754
	L.3.3 Risikoanalyse	755
	L.3.4 Klimatisierung, Raumentfeuchtung, Raumentlüftung	756
	L.3.5 Hygienevorschriften	757
	L.3.5.1 Verhalten am Arbeitsplatz	757
	L.3.5.2 Weitere Hygienemaßnahmen	759
	L.3.6 Tablettierung aseptischer Produkte	759
	L.3.7 Herstellung toxischer Produkte (<i>high containment</i>)	759
L.4	Dokumentation	760
	L.4.1 Standard Operating Procedures (SOPs)	761
	L.4.2 Fertigungsanweisungen	761
	L.4.3 Umsetzung des Computer Integrated Manufacturing (CIM)	761
	L.4.4 Active Substance Master File (ASMF), Drug Master Files (DMF)	762

Die meistgebrauchte Arzneiform ist seit Langem die Tablette; nach aktuellen Schätzungen der APV (International Association for Pharmaceutical Technology; www.apv-mainz.de) sind es derzeit etwa 80%. Man ist versucht zu denken, die Kunst des Tablettierens sei der technischen Perfektion gewichen. Diese Vermutung ist nicht so neu; 1904 schrieb Joseph Wood über die Tablettierung (zit. nach ► [1]):

Während der letzten 10 Jahre ist großer Fortschritt erzielt worden im Bezug auf Löslichkeit und Zerfall von Tabletten und zur heutigen Zeit sind viele Tabletten auf dem Markt, die der Perfektion nahekommen.

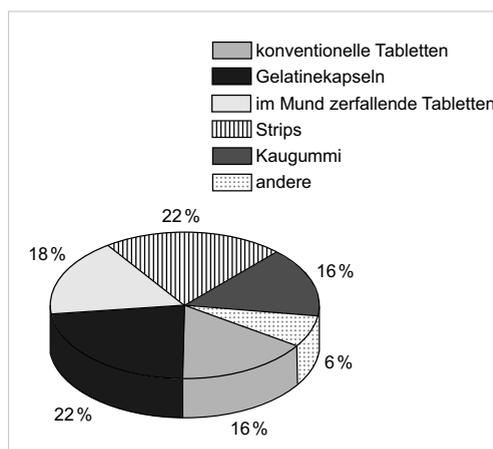
Es ist heute keine Kunst mehr, brauchbare Tabletten anzufertigen; es erfordert aber sehr wohl auch heute – über 100 Jahre später – neben dem theoretischen Wissen Fingerspitzengefühl, um in pharmakologischer, biopharmazeutischer und pharmazeutisch-technologischer Hinsicht optimale Tabletten zum Wohle des Patienten herzustellen.

Wie wichtig es ist, die Auswahl der Hilfsstoffe und die Verarbeitungsprozesse auf die gewünschte Wirkqualität abzustimmen, ließe sich an zahlreichen Beispielen belegen. Denken wir nur an die vielen Substanzen, die im sauren Milieu des Magens zerstört oder inaktiviert werden und daher als magensaftresistente Tabletten verabreicht werden, an Unverträglichkeiten von Wirkstoffen mit Hilfsstoffen, z. B. Amine und Lactose, oder an die Adsorption gewisser Wirkstoffe an Bentonit bzw. von Vitamin B₁₂ an Talkum und die daraus folgende mangelhafte Resorption, die unzulängliche Auflösungsgeschwindigkeit grobkörniger Arzneistoffe (z. B. Griseofulvin), die bei zu geringem Aufwand für das Mahlen während der Verarbeitung zu niedrigen Resorptionsraten führen. Das Wissen um solche Zusammenhänge hat sich in den Anforderungen der Behörden für die Zulassung der Präparate niedergeschlagen.

Der Höhepunkt der Entwicklung der Tablette als Arzneiform ist noch immer nicht erreicht. 1999–2006 wurden von der FDA insgesamt über 10 000 Tablettenpräparate zugelassen, im Vergleich zu lediglich

2 700 Kapselpräparaten; dieses Verhältnis ist bis heute gleich geblieben.

In den letzten Jahren sind feste Kombinationen von Wirkstoffen in einer Tablette zunehmend wichtig geworden, z. B. bei der Behandlung von HIV und Tuberkulose. Der Tablette als Arzneiform wird wegen der kostengünstigen Herstellung und der generell guten Lagerfähigkeit der Vorzug gegeben, die feste Kombination soll sichern, dass die Patienten nicht einen der Wirkstoffe vergessen können und sich deswegen Resistenzen bilden. Bei der Herstellung der Tabletten ergeben sich besondere technische Herausforderungen, um die richtige Dosis jedes Bestandteils zu sichern. In welchen Bereichen der festen Arzneiformen nach einer Umfrage die meisten Innovationen bestehen zeigt ► Abb. A-1.



► Abb. A-1. Orale Arzneiformen mit den größten aktuellen Innovationen (nach einer Umfrage, Pharm. Tech., Dezember 2009).

Als aktuelle Themen, die im Umfeld der Tablettierung in den letzten Jahren Innovationen angeschoben und übergreifende Diskussionen angestoßen haben, seien an dieser Stelle nur kurz genannt:

- kontinuierliche Prozesse
- biotechnische Produkte

- Containment-Strategien zum Produkt- und Personenschutz
- reinigungsoptimierte Konstruktionen (*wash-in-place (WIP)*; *clean-in-place (CIP)*)
- die Process-Analytical-Technology(PAT)-Initiative der FDA von 2004
- neue und robustere Sensoren zur Prozessüberwachung
- Prozessoptimierung mit Fuzzy-Logik
- Simulationen der Prozesse durch kontinuierliche und diskrete Modelle
- Quality by Design (QbD)
- statistische Modelle zur Optimierung von Produkt- und Prozessentwicklung
- umweltfreundlichere und energiesparende Produktionsmethoden; Vermeidung von Abfall und Wiederverwertung
- *real time release (RTR)* (Verzicht auf Quarantäne und Endkontrolle an Stichproben)
- Vermeidung von Fälschungen; innovative Verpackung und Kennzeichnung

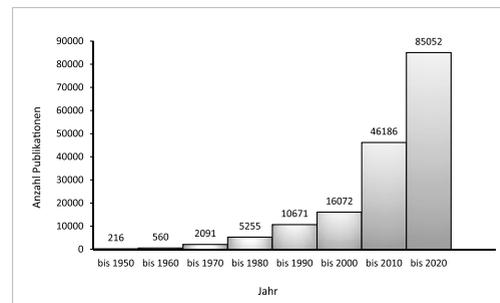
Diese aktuellen Entwicklungen tragen dazu bei, dass der Forschungs- und Entwicklungseinsatz auf dem Gebiet der Tabletten weiterhin stetig steigt. Dies schlägt sich u. a. in der Anzahl der zu diesem Thema veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten nieder
 ► Abb. A-2.

Trotz der langen Tradition und der großen Stückzahlen ist auch heute noch die Produktion der Tabletten nicht ganz einfach. Die meisten Schwierigkeiten bereiten bei der Tabletten-Herstellung nach einer Umfrage von Pharmaceutical Technology Europe im Mai 2010 schlechte Formulierungen (über 30 %), gefolgt von ungenügender Einheitlichkeit der Tabletten, sowohl Masse als auch Gehalt betreffend (insgesamt knapp unter 30 %), und Schwierigkeiten mit den Prozessen und Anlagen (ebenfalls knapp unter 30 %, wobei davon etwa die Hälfte auf schlechte Pflege und Wartung der Geräte zurückzuführen ist).

Bei der Abfassung des vorliegenden Werkes wurde das Hauptgewicht auf die Darstellung des technischen Vorgehens und der Möglichkeiten zur Herstellung von Tabletten gelegt. Die verschiedenen Entwicklungsstufen (Entwicklungslabor, Pilotanlagen, Produktionsmaßstab) und die entsprechenden Herstellungsbetriebe (Labor, Kleinbetrieb, Großunternehmen) werden berücksichtigt. Unter Herstellung fassen wir dabei alle Schritte der Tablettenbereitung

zusammen, von den vorbereitenden Maßnahmen (Auswahl der Wirk- und Hilfsstoffe) über das Mahlen, Sieben, Mischen und Granulieren sowie Komprimieren bis hin zu den Zwischenprüfungen und Prüfungen am Fertigprodukt.

Die Darstellung soll nach Möglichkeit objektiv sein. In manchen Fällen wird auf verschiedene Ansichten und Lehrmeinungen hingewiesen. Die theoretischen Hintergründe werden dort erörtert, wo es gilt, praktische Erfahrungen zu untermauern, zu erhärten oder zu erklären. Ein theoretischer Hintergrund ist generell erforderlich, da heute die pharmazeutischen Produktionsprozesse nicht mehr rein empirisch betrachtet werden, sondern auf eine mathematisch-physikalisch gesetzmäßige Grundlage gestellt werden sollen. Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit der PAT-Initiative der FDA wichtig, um während aller Herstellungsschritte geeignete Überwachungsstrategien einzusetzen, die die Qualität des Endprodukts garantieren können.



► Abb. A-2. Zahl der pro Jahr in Chemical Abstracts unter dem Stichwort Tablette gelisteten Veröffentlichungen.

Die vielen Schritte der Tablettenherstellung erfolgen mit zahlreichen Maschinen, deren technische Details ebenfalls eingehender Betrachtung bedürfen. Um einen Überblick zu gewähren, werden Maschinen für den Labor- und für den Produktionsmaßstab beschrieben. Die Herstellung von Tabletten im Labormaßstab bezieht sich auf die Forschung und Entwicklung sowie die Herstellung von Prüfmustern, außerdem auf die Herstellung von klinischen Mustern in der Phase-I- bis Phase-III-Prüfung neuer Arzneimittel.

Die Erwähnung verschiedener Fabrikate ist kein Werturteil. Wegen der unüberschaubaren Fülle an Maschinen (und Hilfsstoffen) auf dem Markt bedeutet die Nichtnennung einer Maschine (oder eines Hilfsstoffs) ebenfalls kein Werturteil. Dass die Maschinen einem stetigen technischen Wandel und lau-

fenden Verbesserungen unterworfen sind, ist selbstverständlich. Die Prinzipien der zurzeit erhältlichen Modelle dürften jedoch für einige Zeit im Wesentlichen unverändert bleiben.

Eine zusammenhängende Behandlung des umfangreichen Themas Tablettierung kann natürlich nicht vollständig sein und nur zu einem geringen Anteil auf eigener Erfahrung beruhen. Die vorliegende Monografie will dem Praktiker und dem pharmazeutischen Nachwuchs einen anschaulichen Überblick geben, was die Arzneiform Tablette in ihren Abwandlungen, in ihrer Herstellung und Prüfung sowie die Maschinen betrifft. Das in den Jahren seit der letzten Auflage neu hinzugekommene Material ist unüberschaubar. Es kann auch nicht der Sinn eines Leitfadens für die Praxis sein, alle Aspekte zu diskutieren. Wir möchten deshalb an dieser Stelle um Verständnis bitten, dass manche Kapitel etwas knapper als für den einen oder anderen Leser wünschenswert ausgefallen sind und dass von der Fülle der vorliegenden wissenschaftlichen Publikationen zum Thema Tablettierung (schätzungsweise weit über 50 000 Arbeiten) nicht alle, leider nicht einmal alle wichtigen, erwähnt werden können. Für Hinweise auf Versäumnisse sind wir im Hinblick auf eine weitere Bearbeitung dieses Buches sehr dankbar.

A.1 Definition der Tablette

Die Bezeichnung Tablette leitet sich vom lateinischen *tabuletta* (Verkleinerungsform von *tabula* = Brettchen, Täfelchen ▶ [2]) ab. Diese auf die äußere Form gerichtete Bezeichnung war zunächst für verschiedene feste Arzneiformen wie Pillen, Pastillen und Trochisci gebräuchlich. Sie hat nach der zunehmenden Verbreitung der durch Komprimieren hergestellten festen Darreichungsformen im deutschen und angelsächsischen Sprachraum etwa um die Jahrhundertwende einen Bedeutungswandel erfahren und wurde mit der Einführung des Deutschen Arzneibuchs (DAB) 6 amtlich. Die Ableitung des Begriffs aus dem Lateinischen trifft heute in den seltensten Fällen zu, da die meisten Tabletten zylindrisch sind. In vielen anderen Industriezweigen werden heute ebenfalls Tabletten eingesetzt, z. B. für Geschirrspül-, Dünge-, Futter- und Pflanzenschutzmittel, Batteriemassen und radioaktive Brennelemente-Pellets. Besser für all diese Produkte ist die Bezeichnung *Compressi* (von *comprimere* = zusammenpressen), welche die Herstellungsart durch Komprimieren ausdrückt. Folgende Synonyma sind gebräuchlich:

Tabletten, Tabulettae, Tablettae, Tablettes, Tablets, Tabellae, *Compressi*, *Comprimés* usw.

Für die Arzneiform Tablette finden sich in den einzelnen Pharmakopöen und in der Literatur verschiedene Definitionen. Die klassische ist die von Münzel et al. ▶ [3]:

Tabletten sind mit Hilfe maschinellen Druckes durch Pressen hergestellte starre Aggregate oder Presslinge (Presskörper) aus trockenen Zerteilungen wie Pulvern, makroskopischen Kristallen und/oder Granulatkörnern und enthalten Arzneistoffe; in der Regel zeigen diese Presslinge radiärsymmetrische oder wenigstens spiegelbildlich symmetrische Formen.

Auf diese Definition bezieht sich das vorliegende Buch im Wesentlichen, auch wenn heute die Definition der Tablette weitergefasst wird und z. B. auch Lyophilisate zum Einnehmen einschließt.

Die Tabletten leiten sich von den Pillen ab und wurden mit fortschreitender Technisierung in dem Bestreben geschaffen, auf rationelle Art einheitliche Arzneiformen zu entwickeln. Tabletten sind weiterhin unumstritten die zahlenmäßig wichtigste Arzneiform. Als Gründe dafür sind zu nennen:

1. Die meisten Arzneistoffe lassen sich zu Tabletten verarbeiten.
2. Öle, Tinkturen und Fluidextrakte können bis zu einem gewissen Prozentsatz – an Adsorbenzien gebunden – eingearbeitet werden.
3. relativ einfache, rationelle, wirtschaftliche und exakte Herstellung in variablen Mengen
4. exakte, kontrollierbare Dosierbarkeit
5. Schutz der Wirkstoffe vor Umwelteinflüssen (Dragees, Filmtabletten, Manteltabletten), Verarbeitung von miteinander unverträglichen Arzneistoffen zu einer Arzneiform (verschiedene Granulate, Mehrschichttabletten, Manteltabletten, Dragees)
6. steuerbarer Wirkungseintritt von rascher Resorption über Depotwirkung bis zu „dickdarmwirksam“
7. Schutz gewisser Wirkstoffe vor inaktivierendem oder zerstörendem Magensaft (magensaftresistente Tabletten)
8. Stabilität bei geeigneter Lagerung über ausreichend lange Zeit (2–5 Jahre)
9. bequeme und sichere Applikation (der Patient kann die Tabletten leicht mit sich tragen und

B Tablettenbestandteile

B

Die Tablettiermasse besteht aus Wirk- und Hilfsstoffen ► Abb. B-1.

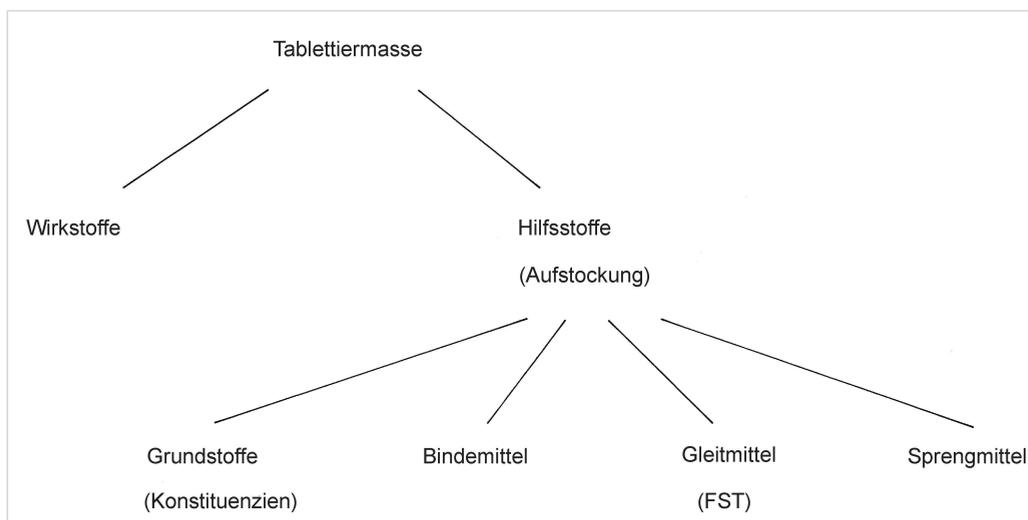
Die Gesamtheit aller Hilfsstoffe pro Tablette bezeichnet man als Aufstockung. Die Aufstockung ist demnach die Differenz zwischen Wirkstoffgehalt pro Tablette und Tablettenmasse und kann unterteilt werden in:

1. Konstituens (wenn der Arzneistoffanteil gering ist; Konstituenzien, Füll- oder Streckmittel dienen der Erhöhung der Masse bzw. des Volumens und somit der praktikablen Handhabung der Tabletten durch den Patienten)
2. Sprengmittel (um die Tablette in Granulatkörner und diese wiederum in Pulverpartikel zerfallen zu lassen)
3. Bindemittel (als Lösungen, um die einzelnen Pulverpartikel durch Feuchtgranulieren in geeignete Granulatkörner zu überführen, oder als Trockenbindemittel, um die Wirkstoffbestandteile beim Komprimieren zu Granulatkörnern zu verbinden)

4. Gleitmittel (FST-Komplex (Fließregulierungs-, Schmier-, und Formentrennmittel), der ein gleichmäßiges Fließen des Granulats gewährleistet, ein Ankleben an den Presswerkzeugen verhindert und das Ausstoßen aus der Matrize erleichtert)

Darüber hinaus müssen auch noch alle anderen Hilfsstoffe, wie Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Lösungsverzögerer, Hilfsstoffe für Tabletten mit modifizierter Freisetzung (z. B. Gelbildner), Resorptionsbeschleuniger, Netzmittel, Süßstoffe, Aromen und Farbstoffe in die Aufstockung mit einkalkuliert werden.

Die Bindemittel lassen sich in der Form von Trockenbindemitteln, die ebenfalls als Haufwerke zugegeben werden, nicht immer von den Füllmitteln klar trennen. Das gleiche gilt für Gleit- und Sprengmittel (Zerfallsbeschleuniger), da einige Grundstoffe ebenfalls ähnliche Wirkung entfalten.



► Abb. B-1. Bestandteile der Tablettiermasse.

B.1 Wirkstoffe – Beurteilung für Präformulierung

Die Einarbeitung der Wirkstoffe in die Tablettiermaschine ist von den chemisch-physikalischen Eigenschaften, von Art und Menge des Wirkstoffs oder Wirkstoffgemischs und von den von der Tablette geforderten Eigenschaften abhängig. Der Erfolg der Tablettierung selbst wird wiederum von der Haftfähigkeit der einzelnen Pulverpartikel und von deren Fließbarkeit im Füllschuh der Tablettenpresse bestimmt ► [1].

Zunächst müssen die Verarbeitungseigenschaften der reinen Wirkstoffe beurteilt werden, um danach die notwendigen Hilfsstoffe und geeigneten Verfahrensschritte auszuwählen. Zu den wichtigen Stoffeigenschaften gehören neben der chemischen Stabilität und Kompatibilität zu den anderen Wirk- und Hilfsstoffen unter den Stressbedingungen verschiedener Verarbeitungsschritte (erhöhte Temperatur, Scherkräfte, Feuchtigkeit, Pressdruck usw.) auch die Verpressbarkeit des Wirkstoffs selbst und sein Auflösungsverhalten.

Deshalb sollte man schon bei den ersten Vorversuchen für die Formulierung im Hinblick auf die Auswahl der Hilfsstoffe und Herstellungsverfahren die folgenden Eigenschaften der Wirkstoffe genau kennen:

- Korngröße, Korngrößenverteilung
- Korngestalt
- spezifische Oberfläche, Dichte
- Polymorphie, Transformation bei Verfahrensschritten
- Mahlbarkeit, Härte, Abrasivität
- elektrostatische Aufladung
- Benetzbarkeit
- Sorptionsisotherme, Hydrat- und Solvatbildung
- Kompressibilität
- Komprimabilität
- Verformungsverhalten beim Verpressen (Elastizität/Plastizität)
- Klebetendenz an den Stempeln
- Korrosivität
- chemische Stabilität und Kompatibilität
- Löslichkeit, Auflösungsverhalten
- Geschmack

Alle diese Eigenschaften haben Auswirkungen auf die Auswahl der Hilfsstoffe und der Verfahren sowie auf die Verpressbarkeit zu Tabletten. Letztere hängt eng mit der (Kristall-)Struktur der Wirkstoffe zusammen. Deshalb sollte man zunächst überprüfen, ob die Stoffe verschiedene Kristallmodifikationen und/oder amorphe Phasen bilden können. Alle zuvor erwähnten Eigenschaften können für verschiedene Phasen einer chemischen Substanz sehr unterschiedlich sein. Anhand von Vorversuchen kann man z. B. die Kristallmodifikation mit den besten Verarbeitungseigenschaften aussuchen und in einer geeigneten Korngröße vorlegen.

Eine wesentliche Änderung der Eigenschaften lässt sich ggf. auch durch Salzbildung mit verschiedenen Gegenionen erreichen. In manchen Fällen ist es dadurch möglich, wesentlich bessere Werkstoffeigenschaften bezüglich der chemischen Stabilität und Verarbeitung zu erzielen. Auch die Mikronisierung des Wirkstoffs oder die Sprühtrocknung eröffnen Wege zur Veränderung der Verarbeitungseigenschaften. Solche Veränderungen haben im Allgemeinen auch erhebliche Auswirkungen auf die Auflösungseigenschaften und die biopharmazeutischen Eigenschaften der Tabletten. Biopharmazeutische Daten wie Resorptionsort, Resorptionsmechanismus, Verteilung im Körper, First-Pass-Effekt und Ausscheidungsverhalten sind ebenfalls für den Wirkstoff im Vorfeld zu klären und die Formulierungen sind entsprechend den Anforderungen an das Auflösungsverhalten zu optimieren.

Weitere wichtige Eigenschaften der Wirkstoffe (die sinngemäß auch für die Hilfsstoffe gelten) mit einer Auswirkung auf die Qualität der Tabletten im weitesten Sinne sind im Folgenden zusammengestellt. Diese decken sich weitgehend mit den Eigenschaften, die im Rahmen der Eingangskontrollen normalerweise untersucht werden. Sie sind für die Bereitung von Hartgelatine-Steckkapseln ebenfalls relevant.

Schüttguteigenschaften

- Kristallinität und Polymorphie
- Wassergehalt; Hygroskopizität
- Partikelgrößenverteilung
- Schüttdichte, Stampfdichte, Porosität
- Fließeigenschaften

Löslichkeit

- Säurekonstante pKa
- pH-Löslichkeitsprofil
- Verteilungskoeffizient (logP)

- Solubilisierung
- Lösungsgeschwindigkeit
- Einfluss der Temperatur

Stabilität

- Stabilität im festen Zustand (Temperatur, Feuchtigkeit, Licht, mechanische Einwirkung)
- Kompatibilität
- chemische Stabilität in Lösung
- pH-Profil
- Korrosivität als Festsubstanz und als Lösung
- Farbe, Geruch, Geschmack

In vielen Fällen ist es erwünscht, eine möglichst hohe Auflösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe zu erreichen. Maßnahmen hierzu können Folgende sein:

Beschleunigung der Auflösung des Wirkstoffs

- lösliche *Prodrugs*
- Salzbildung
- Kristallhabitus
- Polymorphie
- Solvate

Ausnutzen von Solvaten bei der Zerkleinerung

- Mischkristalle
- mahlen
- mikronisieren
- amorphisieren
- lyophilisieren
- feste Lösungen
- Einbettungen
- eutektische Mischungen
- Netzmittel
- Cyclodextrin-Komplexe
- Bindung an Ionenaustauscher

B.1.1 Polymorphie und Pseudopolymorphie

Polymorphie und Pseudopolymorphie treten bei sehr vielen organischen Kristallen auf, schätzungsweise bei über 50 % der Wirkstoffe und auch bei den Hilfsstoffen. Beispiele sind Magnesiumstearat, Lactose, Sorbit, Mannit und Polyethylenglykol.

Es sollte bei jeder Substanz immer zuerst auf die Existenz von Kristallmodifikationen, Pseudomodifikationen und amorphen Zuständen geprüft werden, um

spätere Überraschungen zu vermeiden, denn die physikalischen Eigenschaften dieser Partikel können sich erheblich unterscheiden. In diesem Zusammenhang ist im Prinzip an alle Kristalleigenschaften zu denken, die für die Verarbeitung und die Tabletteneigenschaften wichtig sind:

- Wärmekapazität
- Leitfähigkeit
- Volumen
- Dichte
- Viskosität
- Oberflächenspannung
- Diffusionsverhalten
- Härte der Kristalle
- Gestalt der Kristalle, Farbe
- Refraktionsindex
- elektrolytische Leitfähigkeit
- Schmelzverhalten, Sublimation
- Lösungswärme
- Löslichkeit
- Lösungsgeschwindigkeit
- Enthalpien (polymorphe Umwandlungen, Reaktionen)
- Phasendiagramm
- Stabilität
- Hygroskopizität
- Geschwindigkeitskonstanten chemischer Reaktionen im festen Zustand

Bei verschiedenen Kristallmodifikationen sind nämlich ganz andere Verarbeitungseigenschaften möglich oder sogar wahrscheinlich.

Die Untersuchungsmethoden umfassen u.a. Heitzmikroskopie, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), röntgendiffraktometrische Verfahren (Pulver- oder Einkristallaufnahmen), Infrarotspektroskopie (IR, NIR), kernmagnetische Resonanzuntersuchungen an Feststoffen (NMR), Thermogravimetrie (TGA).

Literatur ► [2], ► Ph. Eur. Monographie 5.9

Die Kenntnis der Eigenschaften beim Verpressen ist insbesondere in den Fällen wichtig, in denen Tabletten mit hochdosiertem Wirkstoff formuliert werden sollen, weil man dann nur eine geringe Menge an Hilfsstoff zusetzen und damit die Verarbeitungseigenschaften, z.B. die Verpressbarkeit, nur wenig

C Aufbereitung der Pulver

C

Abgesehen von den Fällen, welche die Direktkomprimierung der Wirk- und Hilfsstoffe gestatten ► Kap. D.1 und von den Ausnahmen, bei denen Wirkstoffe einem fertigen Granulat beigemischt werden, müssen Wirk- und Hilfsstoffe zu einem Granulat verarbeitet werden. Die Aufbereitung der Tablettenmasse bis zur Granulation ist für die trockene und feuchte Granulierung praktisch gleich; sie umfasst folgende Arbeitsgänge (Grundoperationen, *unit operations*):

- Abwägen trockener und flüssiger Bestandteile
- Mahlen
- Sieben
- Mischen
- Kneten (nur bei Feuchtgranulation)

Bei der Direkttablettierung werden physikalische Mischungen von Wirk- und Hilfsstoffen hergestellt, was zumindest die Grundoperationen Mahlen und Mischen, meist auch Sieben einschließt.

Jeder einzelne Arbeitsgang setzt Genauigkeit und Sauberkeit voraus (*Good Manufacturing Practices*, GMP, ► Kap. L.3.2, ► Kap. L.2.2 und ► Kap. L.2.4). Bereits diese ersten Aufbereitungsarbeiten der Rohmaterialien sind für die Qualität der Tabletten mit ausschlaggebend.

C.1 Abwägen oder Abmessen trockener und flüssiger Bestandteile sowie der Lösungen

Die Ausstattung der notwendigen Waagen richtet sich nach dem betrieblichen Umfang im Apotheken-, Klein-, Mittel- oder Großbetrieb. Computerkontrollierte und automatisierte Wägeprozeduren, Anforderungen an die Hygiene und den Personalschutz werden im Zusammenhang mit modernen Pharma-Fertigungsstätten in ► Kap. L besprochen. Alle in Betrieb befindlichen Waagen müssen der amt-

lichen Eichkontrolle unterworfen und in einwandfreiem Zustand gehalten werden (regelmäßige Rekalibrierung mit Protokoll). Welche Waage zum Abwägen welcher Rezepturbestandteile verwendet wird, richtet sich nach der vorgeschriebenen Menge der einzelnen Stoffe in einem Ansatz. Es soll für jede Gewichtsmenge diejenige Waage gewählt werden, die für diese Masse eine Wägung mit mindestens $\pm 0,2\%$ Genauigkeit zulässt. Die zu benutzenden Waagen sind meist im Herstellungsprotokoll für jeden Bestandteil der Rezeptur angegeben, insbesondere wenn computerkontrollierte Systeme im Einsatz sind.

Die abzuwägenden festen Stoffe sollen unbedingt trocken sein, also ggf. vorgetrocknet werden. Setzt man feucht gewordene Stoffe ein, erhält man aus dem getrockneten Granulat immer Tabletten mit mehr oder weniger großen Schwankungen in der Zusammensetzung. Trifft dies für Wirkstoffe zu, so muss evtl. die Charge nach analytischer Kontrolle als den Anforderungen der Arzneibücher oder der Standarddokumentation nicht entsprechend abgelehnt werden. Bereits Arends ► [1] wies auf die Notwendigkeit des sorgfältigen Trocknens hin und empfahl, dieses bei 25–30 °C vorzunehmen oder die zu trocknenden Stoffe einige Tage im Kalkkasten zu lagern ► Kap. D.4.4.

Üblicherweise werden auch die Flüssigkeiten abgewogen statt abgemessen, und zwar wegen der besseren Genauigkeit, der Temperaturunabhängigkeit und weil sie zur Herstellung der Lösungen oft in undurchsichtige Container (Edelstahltanks) eingefüllt werden. In manchen Fällen stößt dieses Vorgehen auf Schwierigkeiten, dann kann man es durch das Messen des Volumens ersetzen. Auch beim Abmessen sollte, soweit es sich um flüssige Wirkstoffe oder Wirkstofflösungen handelt, eine mindestens 0,5%ige Genauigkeit verlangt werden. Wenn es sich nur um reine Granulierflüssigkeiten (Bindemittellösungen) handelt, sind weniger strenge Anforderungen zu stellen; Granulierflüssigkeiten werden meistens volumetrisch hergestellt und je nach Charge in variierenden Mengen benötigt.

C.2 Mahlen (Zerkleinern, Brechen)

Literatur ► [2–4]

Zerkleinern ist der Überbegriff für die Zerteilung von Feststoffen unter Einwirkung mechanischer Kräfte (Mahlen, Brechen, Schneiden, Reißen). Unter der Grundoperation Mahlen versteht man das Zerkleinern von Feststoffen auf vorwiegend fein- bis feinstkörniges Gut durch Aufwendung äußerer Kraft, wobei die im Inneren des Guts wirkenden Spannungen keine bevorzugte Richtung aufweisen.

Brechen ist prinzipiell der gleiche Vorgang, wobei grobkörnigere Produkte entstehen. Der Ausdruck grobkörnig bezeichnet hier keine allgemeingültige, sondern eine jeweils zweckbestimmte Korngröße.

Die Grundoperation Zerkleinern gehört zu den energieintensivsten Verfahren, da auch die effektivsten Mühlen einen Wirkungsgrad von unter 1% haben. Deshalb ist es häufig auch eine ökonomische Frage, wie fein gemahlen werden soll.

Das Mahlen oder die Zerkleinerung von Drogen und Chemikalien dient bei der Aufbereitung der Tablettenmasse vielfältigen Zwecken:

- Vergrößerung der Oberfläche für einen guten Wärme- und Stoffaustausch bei den nachfolgenden Grundoperationen
- Je kleiner die Partikelgröße, desto homogener wird meistens die Mischung mit den anderen Hilfsstoffen und desto genauer die Dosierung von Wirkstoffen bzw. desto einheitlicher die Farbe bei Farbpigmenten ► Kap. C.4.1.
- Unterschiedliche Teilchengrößen üben einen wesentlichen Einfluss auf den Mischeffekt aus. Zur Erreichung von Homogenität werden längere Mischzeiten benötigt, wenn zwischen den zu mischenden Pulvern Teilchengrößenunterschiede bestehen. Je größer die Unterschiede, desto mehr Mischaufwand ist notwendig ► Kap. C.4.1.
- Kleinere Partikel lassen sich im Allgemeinen leichter mithilfe eines Bindemittels aggregieren, als z. B. grobe Kristalle, und liefern härtere Aggregate ► Kap. D.9.10.
- Herstellung geeigneter Korngrößenverteilung aus Rohstoffen oder Briketts nach Trockenkompaktierung für die Weiterverarbeitung, z. B. Direktverpressung
- Herstellung der günstigsten Korngrößenverteilung für Wirbelschichtverfahren

- Erhöhung der Bioverfügbarkeit der Tabletten: Zumeist lösen sich kleinere Partikel (Wirkstoffkristalle) schneller als größere.

In vielen Fällen lässt sich eine optimale Korngrößenverteilung durch Mahlen allein nicht erreichen; dann schließen sich Sieben ► Kap. C.3.1, Sichten ► Kap. C.3.2 oder Klassieren an. Mit wachsender Feinheit steigt der Energiebedarf für die Zerkleinerung überproportional an, während die Durchsatzleistung der Maschinen absinkt. Auch aus diesem Grund ist es oft eine Frage der Wirtschaftlichkeit, wie fein gemahlen werden soll.

Die meisten Stoffe lassen sich schlechter mahlen, wenn sie feucht sind (oder Kristallwasser enthalten) bzw. wenn die Temperatur hoch ist. Deshalb werden sie zunächst getrocknet (oder unter einem trockenen Gasstrom gemahlen) bzw. die Mühle wird, wenn möglich, von außen gekühlt (z. B. mit Flüssigstickstoff). Besonders weiche, plastische Produkte wie Stearinsäure oder Bienenwachs lassen sich z. B. in einer Hammermühle oder Kugelmühle zusammen mit Trockeneis zerkleinern. Für die Zerkleinerung von zähen Drogen kann man Sand als Mahlhilfe direkt dem Mahlgut zugeben, wenn sich dieser später, z. B. durch Windsichten, quantitativ abtrennen lässt.

Nach sehr langer Mahldauer kann sich ein Gleichgewicht zwischen Zerkleinerung und Agglomeration (Reagglomeration der feinen Teilchen aufgrund großer Grenzflächenenergie, elektrostatischer Aufladung usw.) einstellen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass sehr feines Material an Totstellen im Mahlraum klebt (elektrostatische Aufladung). Dies lässt sich z. B. durch Zusatz von ca. 0,1–0,5% hochdisperser Silicium- oder Aluminiumoxid vermeiden. Aerosil® oder Magnesiumstearat helfen als Trennmittel bei der Zerkleinerung klebriger Stoffe. Die Anteile des Materials, die bereits den gewünschten Feinheitsgrad erreicht haben, sollen aus der Mühle entfernt werden (Austragsiebe, Durchlaufverfahren mit Windsichtern); das steigert die Effektivität enorm. Daher wird das Mahlen häufig von Korngrößenanalytik begleitet ► Kap. D.9.3.

Grundsätzlich entsteht in jeder Mühle während des Zerkleinerns Abrieb an den Mahlwerkzeugen. Die Werkstoffe für die Mahlwerkzeuge sind entsprechend auszusuchen, sodass es zu möglichst wenig Abrieb kommt. Dies gilt besonders bei der Verarbeitung abrasiver Stoffe (Mohshärte > 6), die zum Glück bei den pharmazeutisch verwendeten Substanzen relativ selten sind.

In vielen Fällen werden die Stoffe vorteilhaft in Suspension vermahlen. Diese Nassmahlverfahren können immer dann angewendet werden, wenn der zu mahlende Stoff in Wasser oder einer anderen Flüssigkeit unlöslich ist und keine chemische oder physikalische Veränderung erfährt. Das Verfahren lässt sich in allen geschlossenen Mühlen durchführen. Es hat den Vorteil, dass kein Staub anfällt (Schutz von Personal und Umwelt) und dass die Sekundäragglomeration der Teilchen bei Ultrafeinmahlung durch Veränderung des Bewegungszustands der Teilchen und evtl. der Mahlkörper verhindert wird.

Außerdem werden i. d. R. auch Änderungen der Kristallstruktur kristalliner Stoffe durch das Nassmahlen verhindert. Dadurch erreicht man schneller höhere Endfeinheiten, schmale Korngrößenverteilungen und eine bessere Homogenität von Mischungen; außerdem gibt es weniger Abrieb und die Gefahr einer Selbstentzündung (Staubexplosion) wird vermieden. Die Energieeinsparung durch Erniedrigung der Grenzflächenspannung ist dabei von untergeordneter Bedeutung, da der Risswiderstand in den Teilchen die Zerkleinerung bestimmt; er ist mindestens eine Zehnerpotenz größer als die Grenzflächenenergie.

Allerdings werden bei der Nassvermahlung Teile der zugeführten Energie durch Wirbelbildung

und aufgrund der Viskosität der Suspension in Wärme umgewandelt (externe Kühlung notwendig). Deshalb führt man die Nassvermahlung meist in langsam laufenden Mühlen (Kugel- oder Mörsermühlen) durch. Nachteilig ist auch der Zeitaufwand für das Trocknen des Mahlguts vor der Weiterverarbeitung. Insbesondere die geschlossenen Mühlen bewirken zusätzlich zur Zerkleinerung auch eine Homogenisierung und Durchmischung der Proben.

Andere Mühlen, die nicht geschlossen sind, lassen die kontinuierliche Zerkleinerung im Durchlauf zu. Durch Andocken der entsprechenden Vorratsgefäße können sie das Material von einem Gefäß in ein anderes überführen. Während des Mahlvorgangs wird Luft durch die Mühle gesaugt, die das Gut kühlt. Für eine gute Staubabscheidung am Luftaustritt muss gesorgt werden.

Die Zerkleinerungsmaschinen lassen sich in Anlehnung an die Gliederung von Czetsch-Lindenwald ▶ [5] entsprechend unterteilen ▶ Tab. C-1.

Neben dieser, nach dem Arbeitsprinzip der Mühlen getroffenen Einteilung werden die Zerkleinerungsmaschinen auch nach der erzielbaren Feinheit des gemahlten Guts unterschieden ▶ [6], ▶ Tab. C-2.

▶ Tab. C-1. Einteilung der Zerkleinerungsmaschinen nach ihrem Arbeitsprinzip.

Stampfwerke	Mörser Mörsermühlen	
Mühlsteine	Pistill-Reibschale Reibschalenmühle	
Exzenterwerke	Backenbrecher Rundbrecher	
Walzwerke	Kollergänge Walzenbrecher Daumenbrecher Walzenmühlen	
Lose-Mahlkörper-Mühlen	Kugelmühlen	rotierende Kugelmühlen schwingende Kugelmühlen Fliehkraft-Kugelmühlen
	Trommelmühlen Rohrmühlen Schwingmühlen	
Schnell laufende Maschinen	Hammerbrecher Schneidmühlen	
	Schlagmühlen	Schlagkreuzmühlen Pendelschlägermühlen Schlagscheibenmühlen Fächerschlägermühlen
	Schleudermühlen	Stiftmühlen Prallsichtermühlen
	Kolloidmühlen	
Strahlmühlen		

D Herstellung verpressbarer Tablettiermassen

Literatur ► [1,2]

Um den physikalischen Anforderungen, welche die Tablettenpresse an die Tablettiermasse stellt, gerecht zu werden, muss diese in eine geeignete gekörnte Form, in ein sog. Granulat, überführt werden. Granulierung soll neben der Kornvergrößerung durch Kneten feuchter Pulvermischungen auch die Trockenkompaktierung, Extrusion, Pelletierung und das Mischen von Granulaten mit Pulvern umfassen.

Granulate sind Haufwerke aus möglichst gleichartigen Körnern. Ein solches Granulat Korn ist ein zusammenge kittetes asymmetrisches Aggregat aus Pulverteilchen (amorphen Teilchen, Kristallen, Kristallbruchstücken, Drogenpartikeln). Es weist keine harmonische geometrische Form auf. Seine Oberfläche ist i. d. R. uneben und zackig, oft rau. Das Granulat Korn selbst ist mehr oder weniger porös ► [3] und hat für pharmazeutische Zwecke einen Durchmesser von ca. 0,05–2 mm, je nach Größe der Tabletten, die daraus gepresst werden sollen.

In der Praxis erfolgt das Granulieren hauptsächlich nach 2 Methoden, entweder als trockene oder als feuchte Granulation, wobei letztere wesentlich häufiger angewendet wird. Eine weitere Methode von zunehmender Wichtigkeit ist die Herstellung direkttablettierbarer Mischungen.

Bei der feuchten Granulation wird die Pulvermischung (Wirkstoff, Füllmittel und Sprengmittel, evtl. noch Hydrophilierungsmittel, Farbstoff usw.) mit einer Granulierflüssigkeit (Lösungsmittel oder Klebstofflösung) angeteigt und geknetet, was in den Misch- und Knetmaschinen ► Kap. C.4.2 erfolgt. Die zusammengeballte feuchte Masse wird mithilfe von Sieben oder Lochscheiben dispergiert, d. h., in die Granulatform überführt. Die Durchmesser der Granulat Körner entsprechen etwa der Siebmaschen bzw. der Lochweite oder sie sind etwas kleiner. Die feuchten Granulat Körner werden anschließend einem Trocknungsprozess unterworfen, um die zugefügte Flüssigkeit wieder abzdampfen. Die Feuchtgranulierung im Schnellmischer mit nachfol-

gender Trocknung in der Wirbelschicht ist die Methode, die am meisten verwendet wird, insbesondere für hohe Durchsätze und große Chargen. Kann auch die Trocknung im Mischer erfolgen, so spricht man von Eintopf-Verfahren, die insbesondere für kleinere Chargen und für toxische und teure Wirkstoffe eingesetzt werden. Die Schmelzgranulation kann man als Sonderform der Feuchtgranulation betrachten. Dabei wird eine Schmelze mit erhöhter Temperatur als Granulierflüssigkeit verwendet und das Granulat anschließend unter die Schmelztemperatur gekühlt, wobei der Trocknungsschritt entfällt.

Bei der trockenen Granulation komprimiert man das Pulver (Wirkstoff, Füllstoff, trockenes Bindemittel, Sprengmittel usw.) zu großen Presslingen, die dann maschinell in kleinere Aggregate geeigneter Korngröße zerbrochen werden.

Die Direkttablettierung ist ebenfalls ein trockenes Verfahren zur Aufbereitung der Tablettiermasse, wobei man eine trockene Pulvermischung herstellt, die nachfolgend zur Zerstörung von Agglomeraten gesiebt und dann direktverpresst wird. Meist werden die feinstgepulverten Wirkstoffe fertigen Hilfsstoffgranulaten zusammen mit weiteren Hilfsstoffen (z. B. Gleitmittel) zugemischt und dann direktverpresst.

Das Granulieren dient mehreren Zwecken: Zunächst wird damit die Schüttdichte der Pulver erhöht, wobei eine Kornvergrößerung (Agglomeration) stattfindet, die mit einer Abrundung und mit Bindung des Staubanteils einhergeht. Granulat Körner fließen deshalb leichter als die feinkörnigeren Pulver. Durch den Wechsel von hauptsächlich Gleitreibung zu vornehmlicher Rollreibung und durch das Fehlen des Staubanteils tritt eine geringere Adhäsion auf, es kommt also zu weniger Anbackungen an Behälter- und Maschinenwänden. Das leichtere Fließen des Granulats – durch Zugabe von Fließregulierungsmitteln noch verbessert – gewährleistet beim Verpressen einen gleichmäßigeren Durchgang des

Tablettierguts durch Fülltrichter und Füllschuh und sorgt für ein gleichmäßiges Füllen der Matrize. Je gleichmäßiger die Matrizenfüllung erfolgt, desto geringer sind die Streuungen des Füllgewichts und desto besser wird damit die Dosierungsgenauigkeit der Tabletten.

Auch die mechanische Festigkeit der Tabletten ist beim Komprimieren von Granulaten höher als bei der Verwendung von Pulvern (Verpressbarkeit, Kompaktibilität). Die furchigen, unebenen und rauen, durch Kohäsion entstandenen Granulatkörner ergeben beim Komprimieren durch Adhäsion, Reibung und Ineinanderkeilen einen festeren Presskörper.

Eine anschauliche Vorstellung der Mechanismen der Volumenreduktion beim Verpressen von Granulaten ist wichtig, um den optimalen Granulierprozess zu verstehen ► Kap. E.1. Diese Mechanismen sind:

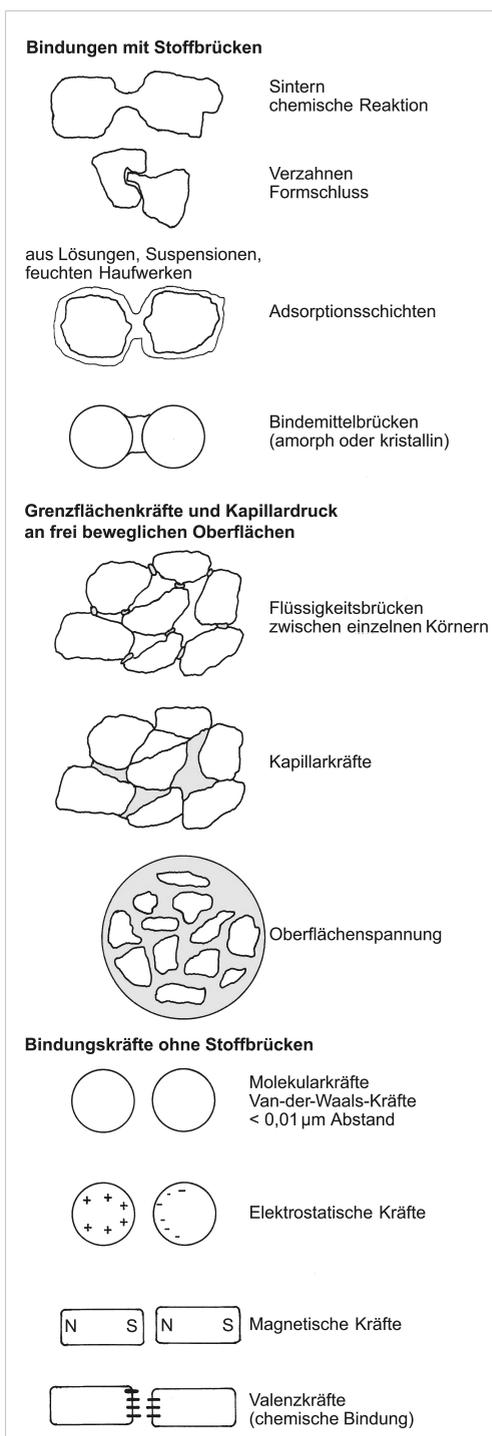
1. Abrollen und dichte Packung (*rearrangement*) der Granulatkörner
2. Deformation der Granulatkörner
3. Bruch der Granulatkörner
4. Deformation der Primärpartikel
5. Bruch der Primärpartikel

Da die Primärpartikel im Allgemeinen eine viel höhere mechanische Festigkeit aufweisen als die Granulatkörner, sind die Eigenschaften der Primärpartikel weniger entscheidend als Art, Menge und Verteilung des Bindemittels, Wassergehalt usw.

Ein weiterer Vorteil der Granulate kann sein, dass sie homogener sind als Pulvermischungen und weniger Entmischung zeigen, was wiederum die Dosierungsgenauigkeit erhöht. Auch Zerfall und Wirkstoff-Freisetzung der Tabletten werden durch die größere Porosität der Presslinge in vielen Fällen beschleunigt. Die Verpresseigenschaften von Granulaten und deren Verhalten auf unterschiedlich schnell laufenden Tablettenpressen werden von der Granulierungsmethode bestimmt und sind nicht mit den physikalischen Mischungen derselben Stoffe vergleichbar ► [4].

Grundlegende Untersuchungen zum Granulieren ► [5-12]; zur Theorie der Bindungskräfte in den Agglomeraten ► [13,14]

Hauptsächlich wirksame Bindungsmechanismen in Agglomeraten nach ► [13,14], siehe ► Abb. D-1



► Abb. D-1. Bindungsmechanismen in Granulaten; modifiziert nach [13,14].

E Komprimieren

The life of the tablet maker is not a happy one. ► [1]

Das tablettierfähige Gut (Endmischung, Tablettiermasse) wird mithilfe von Tablettierpressen zu Komprimaten, Presslingen oder Tabletten weiterverarbeitet. Ähnliche Pressen, wie die Tablettiermaschinen, werden in vielen anderen Industriezweigen verwendet, um pulverförmige oder granuliert Materialien zu kompakten Formen zu komprimieren, so z. B. in der metallverarbeitenden, keramischen oder Lebensmittel-, Düngemittel- und Kunststoffindustrie. Die dort in der Komprimierung von Massengütern gewonnenen Erkenntnisse lassen sich z. T. auch auf die pharmazeutische Tablettierung anwenden.

Die pharmazeutischen Tablettenpressen sind unter den genannten Maschinen die kleinsten, d. h., in den anderen Industriezweigen muss meist mit wesentlich höheren Drücken verpresst werden. Die Vorgaben bezüglich der Gleichförmigkeit der Produkte sind im Bereich der Pharmazie gesetzlich besonders genau vorgeschrieben.

In der Pharmazie verwendet man Handpressen für einfachste Versuche und Exzenterpressen für Entwicklungsaufgaben und Kleinstchargen. Für diese Aufgabe kann man auch kleine Rundlaufpressen verwenden. In der Produktion werden Rundläufermaschinen verschiedenster Größe bis hin zu sog. Schnellläufern im automatischen Betrieb eingesetzt. In anderen Industriezweigen werden Spezialpressen, die nach den gleichen Prinzipien arbeiten, angewendet. Im Kapitel werden neben den Tablettiermaschinen die physikalischen Vorgänge, die zum Verständnis der Tabletten-eigenschaften beitragen können, betrachtet.

E.1 Physikalische Vorgänge beim Verpressen

Literatur ► [2–15] und ► Kap. E.10

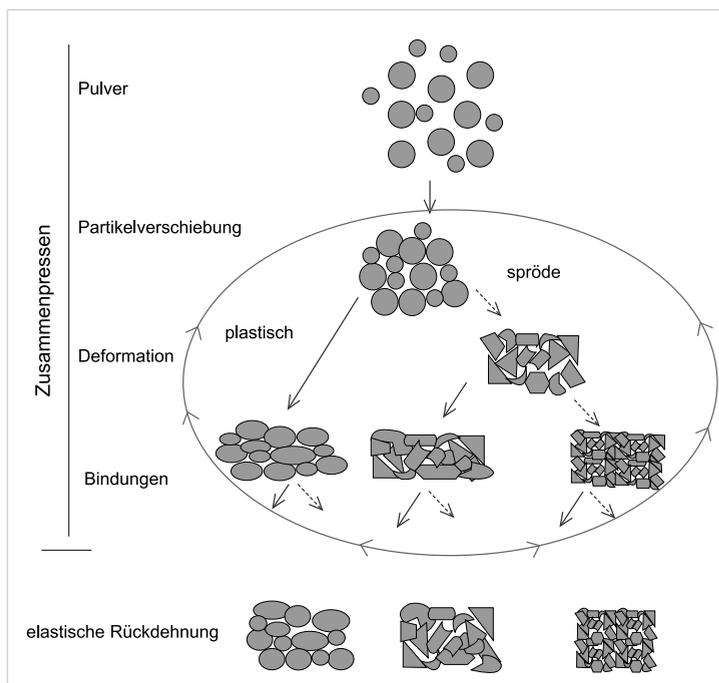
Die Tablettiermasse, ein lufttrockenes Haufwerk aus Pulver oder Granulat, wird durch Druck in einer aus

Matrizenwand (Matrizenbohrung) und Stempeln gebildeten Presskammer zu einem Formling (Pressling oder Presskörper) verdichtet. Dieser hat eine gewisse mechanische Festigkeit, die ihm bestimmte Tabletteneigenschaften hinsichtlich Zerfall, Härte, Abrieb usw. verleiht. Diese sind einerseits granulatabedingt (physikalische und chemische Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe, Granulattyp, Feuchtigkeitsgehalt, Zusatz von Spreng- und v. a. Gleitmitteln usw.), andererseits maschinenbedingt (Tablettenform und -größe, Arbeitsgeschwindigkeit, Presscharakteristik und v. a. Pressdruck beim Tablettieren). Die Anwendung von Kraft oder Druck ist dabei für 2 Vorgänge erforderlich, nämlich einerseits für das Komprimieren der Tablettenmasse selbst, andererseits für das Ausstoßen der gepressten Tabletten aus der Matrize.

Beim Verpressen, also bei der Volumenreduktion, finden folgende Vorgänge statt ► Abb. E-1:

1. gegenseitige Platzwechsel und Abrollen der Granulatkörner (*rearrangement*, ergibt eine dichtere Packung)
2. elastische Verformung der weichen Sekundärteilchen (z. B. Granulatkörner)
3. plastische Deformation der weichen Sekundärteilchen
4. Bruch der Granulatkörner in eine Anzahl kleinerer Teilchen von größerer Festigkeit (Primärteilchen)
5. elastische Verformung der gebildeten Primärteilchen
6. plastische Deformation der Primärteilchen
7. Bruch der Primärteilchen

Die Vorgänge 4–6 wurden an Tabletten mittels Elektronenmikroskopie, Porositäts-Presskraft-Studien, Messung der spezifischen Oberfläche und Messung der notwendigen physikalischen Arbeit bestätigt ► Tab. E-1.



► Abb. E-1. Mechanismen der Verformung des Granulatbetts in der Matrize.

► Tab. E-1. Überwiegende Verformungsvorgänge beim Verpressen; Materialbeispiele.

Material	Verformungsmechanismus
NaCl	plastisch
Emcompress	4, 6
Natriumbicarbonat	plastisch
Lactose	4, (5), 6
Paracetamol	4, 5, 6
Phenacetin	4, 5
Aspirin	4, 5, 6

Diese Vorgänge sind nicht scharf voneinander getrennt, sondern laufen bei der Komprimatbildung gleichzeitig nebeneinander ab ► Kap. E.10.2.2.6.7.

Zur Kompression sollte ein Druck gewählt werden, der einen Presskörper von genügender mechanischer Festigkeit, aber auch mit entsprechend guten weiteren Eigenschaften (Zerfall usw.) liefert. Man wird nicht immer ohne Weiteres diesen beiden – sich vom Prinzip her widersprechenden – Forderungen gerecht werden können und daher manchmal einen Kompromiss schließen müssen.

Die Kraft, die zum Ausstoß der Tablette aus der Matrize erforderlich ist, hängt von der Reibung zwischen

Tablettensteg und Matrizenwand ab. Zur Verringerung der Reibung setzt man Schmiermittel zu ► Kap. B.3.13.2. Da mit höherem Pressdruck auch die zum Ausstoßen des Presslings erforderliche Kraft ansteigt, müssen nach ► [16] meistens mit steigendem Druck größere Mengen an Schmier- und Formtrennmitteln zugegeben werden. Seth und Münzel ► [16] bestätigen für die Tablettierung die Gültigkeit der Amontonsschen Reibungsgesetze, wonach die Reibung dem angewendeten Druck proportional ist.

2 verschiedene, aber gleichzeitig ablaufende Prozesse sind beim Verpressen (*compaction*) zu unterscheiden, nämlich Kompression (Reduktion des Volumens) und Konsolidierung (Erhöhung der mechanischen Widerstandsfähigkeit des Presslings):

$compaction = compression + consolidation$

Das Granulat wird zusammengeschoben, wenn die Reibungs- und Anziehungskräfte zwischen den Granulatteilchen überwunden werden; dann gelangen z. B. kleine Teilchen in die Zwischenräume zwischen den großen. An Stellen hohen Druckes, wenn sich z. B. 2 Kristallspitzen berühren, führt dies zur Verformung der Teilchen selbst. Möglich sind eine reversible elastische Verformung, das plastische Fließen des Materials, z. B. auf den bevorzugten Gleitebenen in Kris-

F Tablettenprüfung

Die Tablettenprüfung dient zweierlei Zwecken: Zum einen ist dies die Qualitätsprüfung bestehender Präparate ► [1,2], bei der jede Charge eines Präparats in ihren einzelnen Untersuchungen einem vom Arzneibuch oder einem betriebsinternen vorgeschriebenen Standard bzw. besonderen, in der jeweiligen Zulassung festgelegten Normen entsprechen muss. Dieser Standard beruht auf der Erfahrung mit dem jeweiligen Präparat und wird durch Methoden entsprechender Präzision und Reproduzierbarkeit festgelegt; er enthält typischerweise Grenzwerte nach oben und unten.

Derartige Prüfungen am Endprodukt sind unerlässlich, um Arzt und Patienten ein den Angaben in jeder Hinsicht entsprechendes Arzneimittel an die Hand zu geben. Eine strenge Qualitätsprüfung ist zugleich nach dem Arzneimittelgesetz verpflichtend. Außerdem dient eine darüber hinausgehende äußerst strenge Kontrolle auch dem Prestige des Unternehmens (*Name bürgt für Qualität*).

Der zweite Zweck der Tablettenprüfung liegt in der Präparatentwicklung ► [3]: Eine umfassende Prüfung des Granulats und der Tabletten einer in Entwicklung befindlichen Präparation lässt Rückschlüsse auf den zweckmäßigen Einsatz von Hilfsstoffen und die fachgerechte technische Verarbeitung der Wirk- und Hilfsstoffe zu. Je vielfältiger die Prüfung, desto genauer lässt sich eine Präparation charakterisieren und umso eher wird man eventuelle Mängel oder Probleme in einer frühen Entwicklungsphase feststellen und rechtzeitig Wege zu ihrer Behebung finden.

► Abb. F-1 zeigt ein Formblatt, das sich zur Entwicklung von Tablettenvorschriften bewährt hat ► [3], aber den heutigen behördlichen Anforderungen nicht genügt und nur dem internen Gebrauch dienen kann.

Weitere Prüfungen können bei Bedarf zusätzlich ausgeführt und protokolliert werden.

Die Prüfung wird an repräsentativen Stichproben jeder Charge ausgeführt. Näheres zum Musterzug und zur Anzahl der notwendigen Stichproben für eine statistisch relevante Aussage (unabhängig von den Angaben der Arzneibücher zu diesem Thema) findet sich in

► Kap. D.8.1. Unter einer Charge versteht man in diesem Zusammenhang die Gesamtheit aller aus einem Ansatz stammenden und in einem einzigen Verarbeitungsprozess mit den gleichen Maschinen hergestellten Tabletten. Wird aber ein Ansatz mit 2 oder mehreren Granuliermaschinen gekörnt oder das Granulat auf 2 oder mehreren Maschinen verpresst, so müssen aus jedem der mit verschiedenen Maschinen hergestellten Anteile Stichproben entnommen werden.

Die Tablettenprüfung selbst ist in 2 Abschnitte unterteilt, nämlich in die Wirkstoffprüfung, die chemisch, physikalisch-chemisch oder mikrobiologisch durchgeführt wird, und in die Prüfung der physikalischen Eigenschaften der Arzneiform. Gelegentlich (bei Par-enteraltabletten) schließt sich noch ein Sterilitätstest an.

Auf die pharmazeutisch-chemische Prüfung der Wirkstoffe soll im Rahmen dieser Monografie nicht näher eingegangen werden. Die Prüfung erfolgt nach den entsprechenden Richtlinien der Arzneibücher oder Betriebsvorschriften (*standard operating procedure, SOP*). Bezüglich des Wirkstoffgehalts in Tabletten lassen die Arzneibücher meist eine Abweichung von $\pm 5\%$ bis $\pm 10\%$ vom deklarierten Wirkstoffgehalt zu.

Bei Stoffen, die leicht zersetzt oder inaktiviert werden (z. B. Vitamine im Lebensmittel- und Diätetikabereich) sind manchmal größere Abweichungen gestattet, v. a. nach oben, um durch entsprechende Überdosierung auch während längerer Lagerung noch einen Mindestgehalt zu gewährleisten. So soll z. B. der Gehalt eines Vitamins nicht weniger als 95% und nicht mehr als 115% des deklarierten Wertes betragen.

In der Qualitätskontrolle ist das Ergebnis einer Spezifikationsprüfung typischerweise dichotom („entspricht“ bzw. „entspricht nicht“), während in der Produktentwicklung Zahlenwerte berichtet werden, um Vergleiche anzustellen oder Trendanalysen durchzuführen. In beiden Fällen ist es im Hinblick auf die Annahmekriterien der Spezifikationen notwendig, die Anzahl der gültigen Ziffern der Messwerte und ggf. Rundungsregeln festzulegen.

G Komplikationen, Ursachen und Behebung

Literatur ► [1–18]

Bei der Tablettenherstellung können während der Entwicklung und Produktion zahlreiche Komplikationen auftreten. Das Kapitel beschreibt, wie man deren Ursachen erkennen und beheben kann. Die Schwierigkeiten können granulat- und/oder maschinenbedingt sein oder vom Presswerkzeug herrühren. Bei jeder Komplikation sollte die wirkliche Ursache auffindig gemacht werden. Ein wahlloses und zeitraubendes „Herumprobieren“ bietet keine Gewähr für eine dauerhafte Behebung der Störung hinsichtlich der folgenden Chargen.

► Tab. G-1 gibt einen Überblick über die Ursachen, die für solche Komplikationen verantwortlich gemacht werden können. Näheres über Auffindung und Behebung dieser Schwierigkeiten wird in den entsprechenden Abschnitten ausgeführt. Die Änderungen am Granulat beziehen sich selbstverständlich auf die Entwicklungsphase, wobei möglichst robuste Granulate entwickelt werden sollen, d. h. solche, die gegenüber Unterschieden zwischen den Chargen im Hinblick auf die Presseigenschaften möglichst unempfindlich sind. In der Produktion ist ein nachträgliches Umarbeiten der Granulate in den meisten Fällen unzulässig.

Generell gelten folgende Grundregeln:

- Presskraft so niedrig wie möglich
- sorgfältige Reinigung und Schmierung der Maschine
- sorgfältige Pflege der Stempel und Matrizen

G.1 Knallen oder übermäßiges Vibrieren der Maschine

Das Knallen oder Knarren der Maschine ist auf Reibegeräusche zurückzuführen, die beim Haften von Partikeln der Tablettenmasse an der Matrizenwandung oder am Kopf des Unterstempels zustande

kommen. Dies kann zu Vibrationen der gesamten Maschine führen.

Bei Exzentermaschinen ist die Unterstempelhalterung so schwer, dass sich der Unterstempel gewöhnlich durch das Eigengewicht des Blocks aus Stempel, Halterung und Füllmechanismus in der Matrizenbohrung abwärts bewegt. Nur wenn der Stempel in der Bohrung klemmt, wird er unter dem Zwang der Unterstempelführung abwärts bewegt.

Bei Rundläufern sollen die Unterstempel durch ihr Eigengewicht nach Ausstoßen der Tablette nach unten fallen. Klemmen die Unterstempel, so werden sie zwangsweise von den Unterstempelführungsschienen nach unten gezogen.

In beiden Fällen ist die entstehende übermäßige Reibung zu hören: Bei der Abwärtsbewegung entsteht ein knarrendes Reibegeräusch, beim Ausstoßen der Tablette verursachen die Stempel bei der Aufwärtsbewegung ein kreischendes Geräusch. In der Folge werden die Stempel vor der Füllstation möglicherweise nicht gleichmäßig nach unten gezogen und dies kann zu Dosierungsungenauigkeit (ungenügende Gleichförmigkeit der Masse) führen. Sobald abnorme Geräusche während der Kompression auftreten, ist die Maschine sofort zu stoppen und die Ursache zu beheben:

Bei der Exzentermaschine werden Granulat, Fülltrichter und Füllschuh entfernt sowie Unterstempel und Matrize ausgebaut. Lässt sich der Unterstempel nicht oder nicht leicht aus der Matrize ziehen, so kann man annehmen, dass das Knallen granulatbedingt ist. Man findet dann Granulatanhaftungen und Schleifspuren an der Matrizenwand oder rund um den Stempelkopf. Lässt sich der Stempel nicht aus der Matrize ziehen, legt man beide für einige Minuten in heißes Wasser. Lässt sich der Unterstempel hingegen ganz leicht aus der ausmontierten Matrize ziehen oder auch etwas schwerer, jedoch ohne Vorhandensein von Pulverpartikeln zwischen Stempel und Matrize, dann ist die Ursache für das Knallen maschinenbedingt.

► Tab. G-1. Die am häufigsten auftretenden Komplikationen beim Tablettieren sowie deren Ursachen und Behebung.

Komplikation	Granulat		Maschine	
	Ursache	Behebung	Ursache	Behebung
Knallen der Maschine	zu hohe Feuchtigkeit zu hartes oder zu grobes Granulat ungenügendes Schmiermittel	Nachtrocknen bei Raumklima feinere Primärpartikel verwenden Erhöhung des Anteils oder Austausch	schlechter Sitz der Presswerkzeuge ausgeleierte Presswerkzeuge ausgeschlagene Stempelränder zu hoher Pressdruck	Neueinbau, Matrizen und Stempelpaare nicht wechseln neue Stempel und Matrizen evtl. Reparatur der Stempel Pressdruck reduzieren
Kleben an den Stempeln	zu hohe Feuchtigkeit Eutektikum zu geringe Kohäsion ungenügende Trennmittelwirkung Adhäsion, physikalische Eigenschaften	Nachtrocknen bei Raumklima neue Zusammensetzung <ul style="list-style-type: none"> mehr Bindemittel Änderung der Granulatform (z. B. Pressgranulat) Absieben des Pulveranteils mehr Pressdruck mehr oder anderes Trennmittel <ul style="list-style-type: none"> Stempelflächen polieren, Speziallegierung Teflon-Einlagen (bei Brausetabletten) 	schadhafte Pressflächen Gravuren zu geringer Pressdruck	Polieren <ul style="list-style-type: none"> Verzicht auf Gravur Änderung des Gravurprofils feineres Granulat Pressdruck vorsichtig erhöhen
Deckeln	zu geringe Feuchtigkeit zu hohe Feuchtigkeit ungenügende Bindemittelwirkung bestimmte Kristallformen (Nadeln) aerophile Stoffe zu hohe Porosität	<ul style="list-style-type: none"> Besprühen mit 1–3%iger Glycerinlösung Zugabe hygroskopischer Stoffe (Sorbit) Nachtrocknen Umgranulieren <ul style="list-style-type: none"> Verarbeitung als feines Pulver (amorph) andere Modifikation <ul style="list-style-type: none"> bessere Matrizenentlüftung Vordruck erhöhen oder Trockengranulat Zusatz von Hydrophilisierungsmitteln <ul style="list-style-type: none"> Verpressen auf Maschine mit Vordruck Kompression im oberen Bereich der Matrizenbohrung (gute Entlüftung) Brikettgranulat 	zu hoher Pressdruck schlecht eingesetzte Presswerkzeuge schadhafte Stempel beschädigte Stempelränder Matrize verursacht zu viel Reibung beim Hochschieben der Tablette zu hohe Pressgeschwindigkeit	Verringerung des Pressdrucks Ausbau, sorgfältige Reinigung <ul style="list-style-type: none"> Polieren Austausch Austausch <ul style="list-style-type: none"> Austausch der Matrizen Presszone in der Matrize nach oben verlegen (Rundläufer) Schmieren der Matrize (Doppelrundläufer) Granulat mit höherer Dichte verwenden Pressgeschwindigkeit verringern

FortS. nächste Seite

H Tablettierwerkzeuge

Das aus Oberstempel, Unterstempel und Matrize bestehende Tablettier- oder Presswerkzeug ist wohl der wichtigste Teil der Tablettenpresse, denn dadurch nimmt die Tablette ihre Form an. Mit steigenden Qualitätsanforderungen und mit Zunahme des Produktionsvolumens mussten auch die Presswerkzeuge hochwertiger werden, um einwandfreie Tabletten – möglichst im Dauerbetrieb – auf Hochleistungsmaschinen herstellen zu können. Neue Legierungen und Verfahrensverbesserungen waren seitens der Maschinenindustrie notwendig, um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, denn die hohen Maschinenleistungen durften nicht auf Kosten der Lebenszeit der Presswerkzeuge gehen.

Die größte Sorgfalt in der Pflege aller zur Tablettierung verwendeten Geräte muss den Presswerkzeugen gelten, nicht nur, weil sie teuer sind, sondern auch, weil nur eine sorgfältige Behandlung zum einen ihre Lebenszeit verlängert, zum anderen die Herstellung einwandfreier Tabletten ermöglicht.

Die Formen der Tablettierwerkzeuge können mannigfaltig sein ► Abb. H-1. Am häufigsten werden runde Stempel mit planen oder konkaven Pressflächen verwendet.

Die verschiedensten Formen für Tabletten wurden schon erwähnt ► Kap. A.5.3. Die Variationen betreffen:

- den Durchmesser des Presslings (vom Tabletten-gewicht abhängig)
- die gewünschte Tablettenoberseite und -unterseite (flach, flach mit und ohne Facettenrand, leicht gewölbt bis spezialgewölbt, alle möglichen Krümmungsradien durchlaufend)
- die Form (rund, oval, dreieckig, rechteckig, quadratisch, vieleckig, zylindrisch, ringförmig usw.)
- die Anbringung besonderer Merkmale durch Prägung (versenkt oder erhaben)
- die Möglichkeit der Dosisteilung (einfache, doppelte Bruchkerbe usw.)

All diesen Wünschen muss der Stempelhersteller gerecht werden.

Bei der Stempelherstellung dreht es sich aber nicht nur darum, wie die fertige Tablette aussehen soll, sondern auch um die Eigenschaften des Tablettierguts. Korrodierende Massen, Drogenpulver und Brausemischungen verlangen einen anderen Werkstoff zur Stempelherstellung als die üblichen Tablettiergüter.

Bevor man für eine bestimmte Tablettenmaschine zur Verpressung einer bestimmten Tablette Presswerkzeuge bestellt, sollte man sich vom Hersteller der Presswerkzeuge entsprechend beraten lassen. Er wird Vorschläge für optimierte Tablettenformen, Gravuren, geeignete Werkstoffe, Stempeligkeit usw. machen. Diese Faktoren können einen erheblichen Effekt auf die Qualität der Tabletten haben.

H.1 Einfach- und Mehrfachwerkzeuge

Man unterscheidet zwischen Einfach- und Mehrfachwerkzeugen:

- Ein Einfachwerkzeug besteht aus einer Matrize mit einer Matrizenbohrung und einem Ober- und einem Unterstempel.
- Ein Mehrfachwerkzeug besteht aus einer Matrize mit 2 oder mehreren Matrizenbohrungen und mit entsprechend vielen Ober- und Unterstempeln, die jeweils in einem Oberstempel- bzw. Unterstempel-schaft verankert sind.

Die Frage, ob Einfach- oder Mehrfachwerkzeuge verwendet werden können, hängt von 2 Faktoren ab:

1. vom Tablettendurchmesser
2. vom maximalen Pressdruck, den die Maschine leisten kann



► Abb. H-1. Verschiedene Tablettierwerkzeuge. © Romaco Innojet.

Im ersten Fall wird man, je nach Größe der für eine bestimmte Maschine verwendbaren Matrize, umso mehr Stempel pro Matrize verwenden können, je kleiner die gewünschten Tablettendurchmesser sind. Lässt die Bauweise einer Tablettenpresse eine Verwendung von Matrizen des B-Typs (24 mm Durchmesser) eine max. 15 mm große Matrizenbohrung zu, dann kann man etwa so viele Bohrungen pro Matrize verwenden, wie die Summe der Bohrungsdurchmesser 15 mm nicht übersteigt. (Für eine Oblong-Tablette ist das maximale Maß in diesem Fall 17 mm für das längste Ausmaß.) Für Matrizen des D-Typs, die 38 mm Durchmesser haben, kann man entsprechend größere Tabletten pressen (25 mm Durchmesser).

Folgende Mehrfachwerkzeuge können i. d. R. eingesetzt werden:

Beim B-Typ kann man

- 4-mm-Tabletten 8-fach
- 6-mm-Tabletten 4-fach
- 7-mm-Tabletten 3-fach
- ab 8-mm-Tabletten nur noch 1-fach

herstellen.

Für D-Werkzeuge ergibt sich für die kleinen Tablettenformate ungefähr der doppelte Wert:

- 8-mm-Tabletten können noch 4-fach
- 10-mm-Tabletten noch 2-fach

bestückt werden.

► Abb. H-1 zeigt verschiedene Tablettierwerkzeuge.

Das höchste Vielfache von Stempelwerkzeugen, das z. Z. in routinemäßigem Gebrauch ist, sind 28-fache Werkzeuge für Minitabletten von 2 mm Durchmesser, die anstelle von Pellets in Kapseln abgefüllt werden.

Im zweiten Fall ist der begrenzende Faktor für die maximal verwendbare Stempelanzahl in Mehrfachstempeln der maximale Pressdruck, den eine Maschine erzeugen kann. Hier ist abzuklären, mit welchem Druck eine Tablette von bestimmtem Durchmesser komprimiert werden soll. Der pro Tablette anzuwendende Druck muss mit der Stempelanzahl multipliziert werden. Ist der maximale Pressdruck größer als der errechnete Wert oder entspricht er diesem, dann kann die Maschine mehrstempelig gefahren werden

► Kap. E.6.3.

Neben der Maschine muss auch das Granulat für den Einsatz von Mehrfachwerkzeugen geeignet sein, d. h., es muss gute Fließeigenschaften für eine einwandfreie und rasche Füllung der Matrizenbohrungen gewährleisten.

Man kann bei mehrstempeligem Tablettieren die Stundenleistung zwar enorm steigern, aber der maximale Ausstoß ist in der Praxis typischerweise nicht proportional der Stempeligkeit, denn je mehrstempeliger gefahren wird, umso langsamer muss die Pressgeschwindigkeit sein, damit alle Matrizenbohrungen sicher genau gefüllt werden. Die Wirtschaftlichkeit ist nicht proportional zur Stempelanzahl, da

Überziehen von Tabletten

Literatur ► [1–3,144] sowie umfangreiche Spezialliteratur

Die aus der Tablettenpresse kommenden Tabletten werden zunächst entstaubt oder in Ausnahmefällen über eine mechanische Sortiermaschine gegeben, um gedeckelte Tabletten oder Bruchstücke zu entfernen. Sie werden danach typischerweise in Fässer abgefüllt und in das Zwischenlager gebracht. Von dort aus werden sie entweder konfektioniert oder einem weiteren Produktionsvorgang unterworfen, wobei sie mit einem Zucker- oder zuckerfreien Überzug (früher verwendete man auch Metallfolienüberzüge) zu Dragees oder – weit häufiger – durch magensäurelösliche oder -unlösliche Überzüge zu Filmtabletten oder magensaftresistenten Tabletten verarbeitet werden.

I.1 Entstaubung der Tabletten

Die aus der Matrize ausgestoßenen und vom Füllschuh oder Abstreifer von der Matrize entfernten Tabletten sind noch mit mehr oder weniger Tablettenstaub behaftet. Zur Staubentfernung gibt es verschiedene Möglichkeiten:

1. Mithilfe des Füllschuhs oder Abstreibers werden die Tabletten von der Matrizenplatte oder Matrizescheibe geschoben und gleiten über eine Metallrutsche von der Matrize in einen Auffangbehälter. Die Rutsche kann perforiert sein und zusätzlich Hindernisse aufweisen, sodass die Tablette ein Zick-Zack-Weg nimmt. An der Unterseite und an den Rändern anhaftender Staub fällt durch den perforierten Steg in einen Auffangbehälter. In den meisten Fällen ist diese Art der Entstaubung jedoch nicht ausreichend, da v. a. der Tablettenstaub von der Oberseite nicht entfernt wird. Dennoch ist heute praktisch jede Maschine mit einer derart perforierten Rutsche und einem Staubauffangbehälter ausgerüstet, da sich mit dieser Vorrichtung doch ein großer Teil des Tablettenstaubs und der Granulatkörner, die sich auf der
2. Beim Absieben von Hand werden die im Auffangbehälter gesammelten Tabletten auf ein Sieb mit einer Maschenweite, die nur geringfügig enger ist als der Tablettendurchmesser, geleitet. Durch leichtes Schütteln des Siebes oder durch Bürsten der Tabletten mit einer weichen Bürste sollen der Tablettenstaub und Tablettenbruchstücke durch das Sieb entfernt werden. In Kleinstbetrieben wird diese Methode oft angewendet. Sie ist aber nicht zu empfehlen, da die Tabletten beim Schütteln im Sieb durch Reiben am Draht des Siebes einem Verschleiß ausgesetzt sind. Die Bruchgefahr ist umso höher, je größer die Maschenweite des Siebes ist. Außerdem ist diese Methode zeitraubend und mit einer starken Verschmutzung des Tablettierraums durch Tablettenstaub verbunden.
3. Es gibt einige automatische Vorrichtungen zum Absieben, bei denen die Tabletten entweder auf auswechselbaren, schräg gestellten Platten von bestimmter Lochweite geschüttelt oder in Trommeln aus einem Siebgeflecht mit regelbarer Umdrehungsgeschwindigkeit gerollt werden. Diese Maschinen werden direkt an die Ablaufschiene der Tablettenpresse angeschlossen; die Tabletten verlassen sie in Richtung des Auffanggefäßes. Auch diese Methode hat den Nachteil eines möglichen Verschleißes.
4. Die eleganteste und ökonomischste Methode ist das Absaugen der Tabletten. Die aus der Maschine kommenden Tabletten werden direkt durch eine Kammer mit einem perforierten Boden geführt, durch den mittels eines Staubsaugers der Tablettenstaub abgesaugt und im Saugaggregat aufgefangen wird. Die Tablettenzuführung vom Steg der Maschine zur Saugkammer kann über eine Vibrationsvorrichtung erfolgen. Eine derartige Entstaubungsvorrichtung lässt sich mit jedem Staubsauger leicht selbst herstellen. Kommerziell erhältliche Systeme sind die Tablettenentstauber und

Entgrater von Krämer (Vertrieb: Kilian) sowie der Gratex (Fette Compacting). Eine perforierte Spirale macht es bei beiden Geräten durch Vibration möglich, die Tabletten wahlweise auf- oder abwärts zu fördern, wobei gleichzeitig der Staub abgesaugt wird.

Die mechanische Entfernung des lose anhaftenden Staubs ist an sich kein Problem und wird von den verschiedenen Entstaubungsgeräten gut ausgeführt. Schwieriger ist die Entfernung des Staubs, der durch elektrostatische Aufladung der Tabletten beim Kompressionsvorgang an den Tabletten haftet, denn dieser ist durch mechanische Verfahren kaum zu entfernen.

Die Tabletten müssen unmittelbar vor dem Abfüllvorgang nochmals entstaubt werden, da ja bei der Lagerung und beim Transport von der Produktionsstätte über das Zwischenlager zur Abfüllung Staub durch Abrieb entsteht.

I.2 Lagerung der Tabletten

Die entstaubten Tabletten werden häufig zunächst im Tablettenzwischenlager aufbewahrt, bis sie durch Dragieren bzw. Auftragen von Filmüberzügen weiterverarbeitet werden können oder bis eine Charge fertig komprimiert ist und abgefüllt werden kann. Es gibt auch Produktionsführungen, die das Überziehen direkt nach dem Komprimieren einschließen (kontinuierliche Produktion) ► Kap. I.7.4 und ► Kap. L.2.3

Im ersten Fall – besonders dann, wenn die Tabletten als Kerne für Manteltabletten dienen sollen – lässt man die Presslinge meist 24–48 Stunden „ablagern“, um ihnen Zeit für die Rückdehnung zu geben. Frisch gepresste Tabletten sprengen manchmal die Überzüge, wenn sie sofort weiterverarbeitet werden ► [4].

Im zweiten Fall wird man die Tabletten so lange lagern, bis entweder eine Charge fertig gepresst ist oder bis der Konfektionierbetrieb für die Abfüllung und Verpackung der betreffenden Charge bereit ist.

In keinem Fall sollen die Tabletten längere Zeit im Zwischenlager verbleiben. Die Weiterverarbeitung soll innerhalb weniger Tage erfolgen. Der Lagerung selbst ist größte Aufmerksamkeit zu widmen: In erster Linie kann höhere Luftfeuchtigkeit den unverpackten Tabletten schaden. Hinzu kommen andere Faktoren wie Lichteinwirkung, Annahme fremder Gerüche usw.

Zur Lagerung sollten daher die Tabletten in mit Plastiksäcken versehene, dicht schließende Metallbehälter gefüllt werden. Bei aromatisierten Tabletten empfiehlt es sich, obenauf einen Wattebausch zu legen, der mit dem Tablettenaroma getränkt ist. Dieser Wattebausch darf dabei nicht mit den Tabletten in Berührung kommen. Bei sehr feuchtigkeitsempfindlichen Tabletten können rund um den die Tabletten enthaltenden Plastiksack Silicagel-Trockenbeutel gelegt werden. Die Luftfeuchtigkeit im Tablettenzwischenlager sollte niedrig sein, also nicht über 45 % rF liegen. Direkte Sonneneinstrahlung im Raum ist zu vermeiden.

Die Begleitkarten einer Charge sollten an den Metallbehältern gut sichtbar angebracht sein. Das Datum des Lagerungsbeginns ist ebenfalls deutlich zu vermerken, damit immer die am längsten gelagerten Tabletten einer Charge zuerst zur Weiterverarbeitung kommen.

I.3 Dragieren

Ein Dragee oder eine überzogene Tablette besteht aus einem Kern und einer ihn lückenlos umhüllenden Schicht. Unter einem Dragee versteht man im herkömmlichen Sinn eine mit einer relativ dicken Zuckerschicht meist linsenförmig umhüllte Tablette. Die Dragees werden entweder ganz geschluckt, geglutscht (Lutschragees) oder gekaut (Kaudragees). Es gibt auch eine Reihe von Verfahren zur Herstellung zuckerfreier Dragees, welche die allgemeinen Vorteile und das Aussehen von zuckerhaltigen Dragees haben, aber auch von Diabetikern eingenommen werden können, keine Karies verursachen und sich rascher herstellen lassen.

Die Dragierung wird bei neu zuzulassenden Tabletten meist nicht mehr eingesetzt. Aus verschiedenen Gründen haben sich die filmüberzogenen Tabletten durchgesetzt, deren Überzug entweder als eine mehr oder weniger dünne Schutzschicht vor äußeren Einflüssen dienen (Licht, Feuchtigkeit) oder die Arzneistoffe vor dem Angriff durch Magensäure schützen soll. Manchmal werden Tabletten befilmt, um einen schlechten Geschmack zu überdecken, sie glatter und leichter schluckbar zu machen oder den Tabletten ein schöneres Aussehen zu geben und ihre mechanische Widerstandskraft zu erhöhen. Die Schutzschichten können transparent, opak oder durch Pigmente gefärbt sein.

K Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern der Tabletten

Die Vorgänge Transportieren, Bedrucken, Abfüllen und Verpacken sowie das Lagern müssen an die örtlichen Gegebenheiten bezüglich Zeit, Strecken, Klima usw. angepasst werden.

K.1 Transportvorgänge

Die fertigen Tabletten werden häufig in Tonnen gelagert, bevor sie weiterverarbeitet werden. Beim Aufgeben auf Maschinen kann es zum „Springen“ der Tabletten (*rebound*) kommen. Je nach Transportgeschwindigkeit, Größe, Masse und Format der Tabletten springen sie beim Auftreffen auf Maschinenteile oder bei Kollision mit einer anderen Tablette in verschiedene Richtungen und unterschiedlich weit. Der Grund dafür sind die unterschiedlichen Massen, äußeren Formen und elastischen/plastischen Eigenschaften der Tabletten; diese wiederum hängen von den Inhaltsstoffen und der Dichte des Komprimats ab. Simulationen sind nach der Methode der diskreten Elemente möglich. Eine Apparatur, um das Ausmaß des Hochspringens von Tabletten zu messen, ist bei Bharadwaj *et al.* ► [1] beschrieben. Aus der Messung erhält man einen Koeffizienten, der mit den theoretischen Erwartungen übereinstimmt. Mithilfe solcher Betrachtungen soll die Effektivität von Transportprozessen und die Maschinengängigkeit der Tabletten optimiert werden.

Überziehen). Gleichzeitig mit der Entfernung des anhaftenden Staubes werden evtl. vorhandene Bruchstücke von Tabletten aussortiert. Entstauber gibt es in unterschiedlichen Ausführungen: Modelle nach dem Vibrationsprinzip sowie solche nach dem Trommelprinzip, ferner Geräte, die mit Bürsten arbeiten, und Wirbelschichtgeräte. Wirksamkeit verschiedener Entstauber siehe ► [2]

Für das Aussortieren von Tabletten oder Dragees stehen Sortiergeräte zur Verfügung, welche die aus einem Vorratsbehälter kommenden Tabletten hinsichtlich ihrer fehlerhaften Größe (z. B. Bruchstücke, unterschiedliche Dicke) mittels eines Sortierrechens mechanisch ausscheiden. Die zunächst für gut befundenen Tabletten laufen dann über Transportbänder und können so von beiden Seiten einer visuellen Inspektion unterworfen werden. Beschädigte Tabletten werden an jedem Band von einer Bedienungsperson durch einen mit einer Ansaugdüse versehenen Schlauch (durch Vakuum) ausgeschieden (z. B. Dragee-Sortiergerät ZTD 101, Fa. Strunck). Heute laufen diese Arbeiten meistens vollautomatisch mit Bildauswertung ab, mit Kapazitäten von ca. 350 000 Tabletten/h. Damit ist eine lückenlose Inspektion einer gesamten Charge in ähnlichem Tempo wie die Tablettierung möglich ► Kap. F.1.4. Folgende Merkmale können z. B. gleichzeitig erfasst und ausgewertet werden:

- Format (Dimension, Sprünge, Deformation, abschilfernde Kanten, Gravur)
- Farbe (falsche Farbe, Entfärbung, abspringender Filmüberzug)
- Bedruckung (Anwesenheit, klares Druckbild, Kratzer)
- Anwesenheit von Punkten
- andere unerwünschte Effekte

Nur durch die lückelose Endkontrolle kann man auch Einzelfälle als nichtstatistische Abweichungen entdecken.

K

K.2 Entstauben und Aussortieren

Die Tabletten sollen entstaubt werden, damit die nachfolgenden Verarbeitungs- und Verpackungsschritte einwandfrei ablaufen können (bei überzogenen Tabletten erfolgt dieser Arbeitsschritt vor dem

K.3 Bedrucken

Im Federal Register 1993 hat die FDA festgelegt, dass alle festen oralen Darreichungsformen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit eindeutig gekennzeichnet werden müssen. Häufig erhalten Tabletten aus diesem Grund Prägungen, was allerdings die Anschaffung eines kompletten Stempelsatzes für jedes einzelne Präparat und jede Dosierung voraussetzt.

In vielen Fällen werden daher Tabletten ohne Prägung hergestellt und nachträglich einzeln bedruckt, um eindeutig identifizierbar zu sein. Dieses Verfahren ist flexibler und vermutlich am Ende kostengünstiger, weil die Anschaffung teurer Stempelsätze entfällt. Andererseits führt das Bedrucken nur auf überzogenen Tabletten zu einem guten Ergebnis. Daher werden 2 zusätzliche Arbeitsgänge fällig und es besteht theoretisch die Gefahr, dass die noch unbedruckten Tabletten verwechselt werden könnten, was durch entsprechende Kennzeichnungen und Aufbewahrung der Bulkware verhindert werden muss.

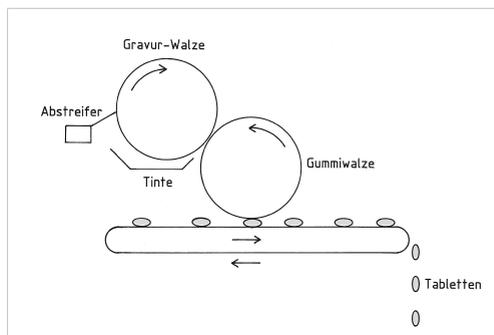
Für das Bedrucken von Tabletten wird, unabhängig vom verwendeten technischen Druckverfahren, eine spezielle Tinte verwendet, welche die folgenden Eigenschaften aufweisen muss:

- Verwendung lebensmitteltauglicher Farbe (verwendbare Farben ► Kap. B.5)
- Verwendung zulassungsfähiger Additive (Pigmente, Harze, Lösungsmittel usw.)
- gute Färbung mit hohem Farbkontrast auf der Tablette
- gute Haftung auf der Tablette
- geeignete Viskosität (um ein Eindringen in die Tablette zu verhindern)
- kurze Trockenzeit (um ein Verwischen zu vermeiden)
- optimale Verarbeitungseigenschaften bezüglich des Druckverfahrens (z. B. kein Verkleben der Tintenstrahldüse)

Als viskositätserhöhende Zuschlagstoffe für die Tinten werden häufig Schellack oder Cellulose-Derivate verwendet. Die zugegebenen organischen Lösungsmittel steuern die Benetzung der Tablettenoberfläche mit der Tinte und die Trockenzeit.

Die erforderlichen Eigenschaften der Tinte hängen auch mit dem verwendeten Druckverfahren zusammen.

Das Kontaktverfahren (Offset-Gravurverfahren ► Abb. K-1) wurde zuerst in der Lebensmittelindustrie eingesetzt (u. a. bei M&M's). Die Gravurwalze nimmt die Tinte auf; der Abstreifer wird auf die Gummiwalze übertragen und von dort auf die Tablette gedruckt. Wichtig sind der Abstreifer, der verhindert, dass zu viel Tinte auf der Gravurwalze landet und die Gummiwalze verschmiert, sowie die Trocknungszeit der Tinte auf den Tabletten.



► Abb. K-1. Prinzip des Kontaktverfahrens.

Die Maschinen können schnell laufen und bis zu 1 Mio. Tabletten/h bedrucken. Je nach Geschwindigkeit muss die Trockenzeit der Tinte gewählt werden: Die Tinte darf weder schon auf der Walze antrocknen noch zu lange auf den Tabletten feucht bleiben. Probleme beim Bedrucken und Vorschläge zur Lösung siehe ► Tab. K-1

► Tab. K-1. Probleme beim Bedrucken der Tabletten.

Problem	Ursache/Lösung
Tabletten werden nicht gleichmäßig gefördert	<ul style="list-style-type: none"> • Wachspolitur, Schellack-Überzug auf die Tabletten bringen • Tabletten im Vorratsbehälter mit wenig Talkum bepudern • andere Tablettengeometrie wählen
zu hohe oder zu niedrige Luftfeuchtigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • zu lange Trockenzeit der Tinte durch Zugabe von Isopropanol oder Methanol verringern • Tinte trocknet zu schnell: Zugabe von Propylenglykol oder n-Butanol
Verschmieren	<ul style="list-style-type: none"> • Tinte zu viskos: Tinte verdünnen, Trockenzeit beachten • Abstreifer nicht fest genug
unvollständig bedruckt	<ul style="list-style-type: none"> • Tinte trocknet zu schnell
schlechtes Ergebnis nach längerer Laufzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Pigment sedimentiert im Tintentrog • Tinte ändern: feinere Pigmentteilchen, höhere Viskosität

Forts. nächste Seite

L Tablettenfabrik

Gesetzliche Anforderungen beim Betrieb einer Tablettenfabrik, z. B. cGMP und GLP, ISO-Normen siehe auch ► Kap. A.4

Im Sinn einer Qualitätslenkung können durch eine durchdachte Raumaufteilung Verwechslungen und Kontaminationen grundsätzlich ausgeschlossen werden, indem man bestimmte Prozesse räumlich voneinander trennt.

L.1 Zweckmäßige Raumaufteilung für die Chargenproduktion

Eine zweckmäßige Raumaufteilung ermöglicht kurze Wege bei Einhaltung der GMP-Zonen. Es soll möglichst wenig Lagerung von Halbfertigwaren erfolgen; vielmehr ist eine schnelle Weiterverarbeitung wünschenswert, weil sich die Verarbeitungseigenschaften der Zwischenprodukte mit der Zeit verändern können. Die Zwischenlagerung sollte daher idealerweise immer nach dem gleichen Zeitschema erfolgen.

Es sind bauliche Voraussetzungen zu schaffen, um die Risiken der mikrobiellen Verunreinigung, der Kreuzkontamination und der Untermischung wirksam zu unterbinden. Geeignet ist z. B. die *Barrier Technology* (RABS), „Kabinierung“ der Produktionsabläufe, d. h. der entsprechenden Maschinen, z. B. Tablettenmaschinen. Für Antibiotika gelten besondere Anforderungen.

Beispiel: Auf der Umverpackung von Primärpackmitteln setzt sich während der Lagerung immer Staub ab. Es ist daher sicherzustellen, dass diese Umverpackungen in einer Weise entfernt werden, dass die Primärpackmittel nicht verunreinigt werden können und der anhaftende Staub auch nicht in die Nähe des offenen Arzneimittels gelangen kann. Manche Tiefziehmaschinen haben deshalb geschützte Vorratskammern für die Folien, in denen diese abgerollt

werden und danach bis zur Schweißstation nicht mehr mit der Raumluft in Kontakt kommen.

Staubentwicklung ist an den Verpackungsstraßen i. d. R. unvermeidlich. Daher ist eine wirksame Absauganlage wichtig, um eine Kontamination der Umgebung zu vermeiden. Man „kabinert“ zumindest die Kopfstellen der Tiefziehmaschinen (Nachteil: bei Störungen weniger leicht zugänglich) oder sogar die gesamte Verpackungsmaschine. In diesem Fall ist auf eine wirksame Abführung der von der Siegelstation produzierten Wärme zu achten. Auf den Einsatz von Holzpaletten im Bereich der Einsiegelung sollte aus hygienischen Gründen generell zugunsten von Aluminium-Paletten verzichtet werden.

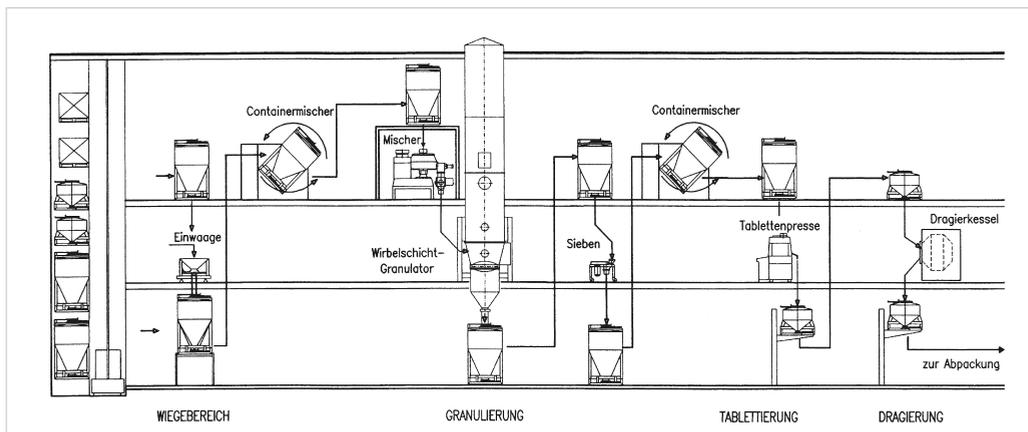
Beispiel einer computerüberwachten Pharmafabrik für feste Arzneiformen: die Fabrik 2000 (Fa. Gödecke) ► [1,2]

Das Fabrikationsgebäude ist in 3 Ebenen unterteilt ► Abb. L-1:

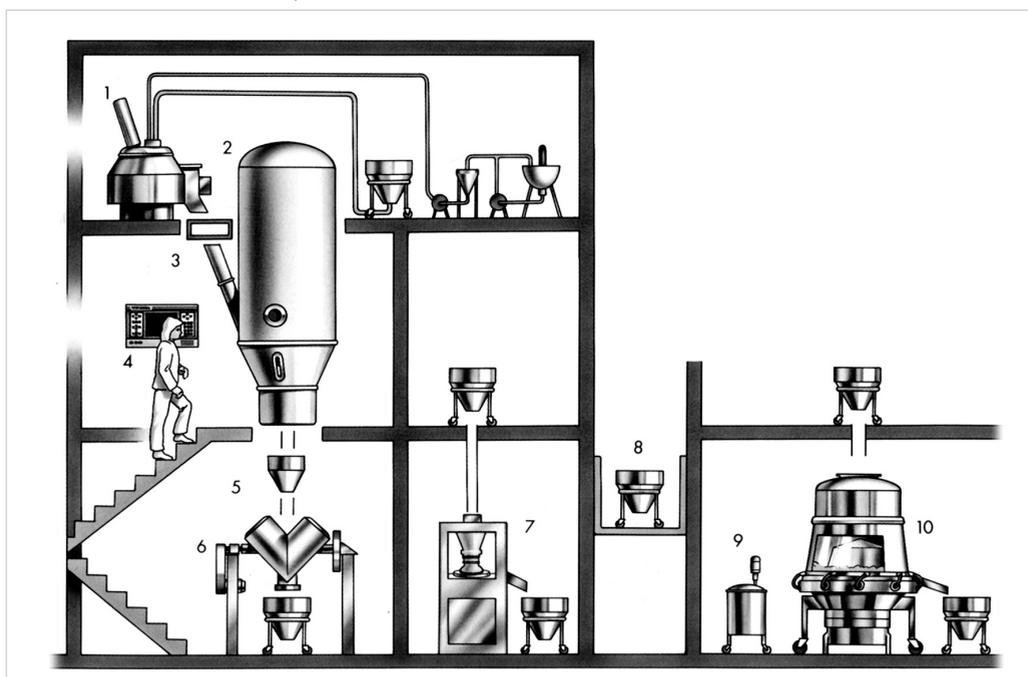
1. Das Erdgeschoss ist eine Technikebene, in der die Rohstoffe aus dem Lager bereitgestellt und gesammelt werden und die Produkte ebenfalls gesammelt und der Verpackung zugeführt werden.
2. Das 1. Obergeschoss ist die Prozessebene. Hier findet die Fertigung unter Reinraumbedingungen statt.
3. Das 2. Obergeschoss ist eine weitere Technikebene, die im Wesentlichen der Beschickung der Produktionsebene dient.

Die Rohstoffe und Halbfertigprodukte durchlaufen die Produktionseinrichtungen in einem geschlossenen System mehrfach von oben nach unten (Mischer, Granulator, Sieb, Tablettenpresse usw.).

Ein Materialflussrechner bedient die Regale im Hochregallager an der Gebäudeseite, das sich über alle 3 Stockwerke ausdehnt, nach dem bekannten chaotischen (d. h. dynamischen) System: Je nach Platzbedarf und -angebot sucht der Computer den Lagerplatz aus und registriert ihn, sodass die Waren unsystematisch im Lager verteilt sind. Nur über den Computer ist das



► Abb. L-1. Das 3-Ebenen-Konzept der Feststoff-Fabrik Fa. Gödecke/Parke-Davis [2].



► Abb. L-2. Integrierte Prozesslinie für die Granulatherstellung (Quelle: Niro-Fielder). 1. Schnellmischer; 2. Wirbelschichttrockner; 3. Nassmühle; 4. Steuerungszentrale; 5. Egalisieren; 6. V-Mischer; 7. Tablettenpresse; 8. Lift; 9. Coating-Lösung; 10. Film-Coater.

Auffinden der Waren gewährleistet. Außerdem steuert der Materialflussrechner im genannten Beispiel das gesamte bedienerlose Transportsystem inkl. Lastenaufzug. Bulk-Rohstoffe werden vollautomatisch in Lagersilos eingebracht und ebenso automatisch für die Fertigung in die entsprechenden Rohstoff-Container eingewogen. Andere Rohstoffe werden

den Mitarbeitern an der Wägestation fahrerlos übergeben. Die Einwaage in den Container wird wiederum qualitativ und quantitativ rechnergestützt überwacht. Die Rohstoff-Container werden dann fahrerlos weitertransportiert, per Bar-Code identifiziert und an die richtige Übergabe- oder Andockstation (ebenfalls mit elektronischer Kontrolle) gebracht.

Abkürzungen

A/D-Wandler	Analog-Digital-Wandler	D&C	drug and cosmetic
ACP	agglomerated cellulose powder	DAB	Deutsches Arzneibuch
ADE	acceptable daily exposure	DC	direct compression
ADI	acceptable daily intake	DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
AFNOR	Association Française de Normalisation	DMF	drug master file
AMG	Arzneimittelgesetz	DMS	Dehnungsmess-Streifen
ANM	amylum non mucilaginosum	DSC	differential scanning calorimetry
APC	average power consumption	DTA	Differentialthermoanalyse
APOC	agglomerative phase of comminution	EC	Ethylcellulose
APV	Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik	EHEC	Ethylhydroxyethylcellulose
ASMF	active substance master file	EMA	European Medicines Agency
ASTM	American Society for Testing and Materials	ER	elastische Rückdehnung
AUC	area under the curve	ERI	elastic recovery index
AV	acceptance value	ESE	Ethylsulfonylethanol
BCS	biopharmaceutical classification system	FASSGF	fasted state simulated gastric fluid
BET-Modell	Brunauer-Emmett-Teller-Modell	FaSSIF	fasted state simulated intestinal fluid
BFI	brittle fracture index	FD&C	food, drug, and cosmetic
BI	bonding index	FDA	Food and Drug Administration
BoB	Betrieb ohne Beobachtung	FeSSIF	fed state simulated intestinal fluid
BP	British Pharmacopoeia	FIP	International Pharmaceutical Federation
BSS	International Basic Safety Standards	FSD	fluidized spray drying
CAB	Celluloseacetatbutyrat	FST	Fließregulierungs-, Schmier-, und Formen-trennmittel
CAM	computer aided manufacturing	FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarot(-Spekto-meter)
CAP	Celluloseacetatphthalat	GA.ST.	gas stripping
CAT	Celluloseacetattrimellitat	GAP	Good Analytical Practices
cGMP	current Good Manufacturing Practices	GC	Gaschromatografie
CIM	computer integrated manufacturing	GGG-Funktion	Gates-Gaudin-Schumann-Funktion
CIP	clean in place	GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
CM	continuous manufacturing	GLP	Good Laboratory Practices
CMC	Carboxymethylcellulose	GMP	Good Manufacturing Practices
CM-DAC	Carboxymethyl-partielldeacetyliertes Chi-tin	GRAS	generally recognized as safe
CMEC	Carboxymethylethylcellulose	GRDF	gastro-retentive drug formulation
CNC	computer numerical control	IPC	in-process control
CPE	co-processed excipients	HAB	Homöopathisches Arzneibuch
CPP	kritischer Prozessparameter	HB	Brinell-Härte
CQA	kritisches Qualitätsattribut	HCH	Half-change-Methode
CTFE	Chlorotrifluorethylen		

HEC	Hydroxyethylcellulose	NAMUR	Interessengemeinschaft Automatisierungstechnik der Prozessindustrie
HEPA	high efficiency particulate air filter	NDA	new drug applications
HF	Hausner-Faktor	NF	national formulary
HPC	Hydroxypropylcellulose	NIR	Nahinfrarot
HPLC	high performance liquid chromatography	NMR	nuclear magnetic resonance
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose	NTIN	national trade item number
HPMCAP	Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat	NWC	net work of compaction
HPMCAS	Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat	O/W-Emulsion	Öl-in-Wasser-Emulsion
HPMCP	Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	ODT	oral disintegrating tablet
HRB	Rockwell-Härte B	OEB	occupational exposure band
HRC	Rockwell-Härte C	OEL	occupational exposure limit
HV	Vickers-Härte	OPA	orientiertes Polyamid
HVO	hydrogenated vegetable oil	OSDrC	one step dry coating
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	OTC	Over-the-Counter
IGFT	intra gastric floating tablet	PAN	Polyacrylnitril
IR	Infrarot	PAT	process analytical technology
ISCC-NBS	Inter-Society Color Council National Bureau of Standards	PCA	Prinzipalkomponentenanalyse
ISO	International Organization for Standardization	PD	plastic deformation
ITC	isothermale Mikrokolorimetrie	PDE	permitted daily exposure
IVIVC	In-vivo-in-vitro-Korrelation	PDR	Physician's Desk Reference
JP	Japanese Pharmacopoeia	PE	Polyethylen
KBr	Kaliumbromid	PEG	Polyethylenglycol
KCl	Kaliumchlorid	PE-HD	Polyethylen – high density
KMZ	Kraftmesszelle	PE-LD	Polyethylen – low density
LLD	Laserlichtdiffraktion	PET	Polyethylenterephthalat
LOD	loss on drying	Ph. Nord.	Pharmacopoea Nordica
LSR	lubricant sensitivity ratio	Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europaea
LVDT	linear variable differential transformer	Pharm. Dan.	Pharmacopoea Danica
MADG	moisture activated dry granulation	PID	proportional, integral, differential
MC	Methylcellulose	PP	Polypropylen
MC	moisture content	PPA	portable press analyzer
MCC	mikrokristalline Cellulose	PQS	polar qualification system
MCS	manufacturing classification system	PS	Polystyrol
MHBC	Methylhydroxybutylcellulose	PTFE	Polytetrafluorethylen
MHEC	Methylhydroxyethylcellulose	PVA	Polyvinylalkohol
MHPC	Methylhydroxypropylcellulose	PVAC	Polyvinylacetat
MSR	messen, steuern, regeln	PVAP	Polyvinylacetatphthalat
MTR	Mixer-Thorque-Rheometer	PVC	Polyvinylchlorid
MUPS	multi unit pellet system	PVDC	Polyvinylidenchlorid
NaCMC	Natrium-Carboxymethylcellulose	PVP	Polyvinylpyrrolidon
NaCl	Natriumchlorid	PVPP	Polyvinylpolypyrrolidon
		QbD	Quality by Design
		QS	Qualitätssicherung
		RABS	restricted access barrier system
		REM	Rasterelektronenmikroskop

rF	relative Feuchte	SOP	standard operating procedure
RFID	radio-frequency identification	SPS	speicherprogrammierbare Steuerung
RRSB-Netz	Rosin-Rammler-Sperling-Bennett-Netz	SRS	strain rate sensitivity
RRSW	Rosin-Rammler-Sperling-Weibull	TCS	tableting classification system
RSD	relative standard deviation	TGA	thermogravimetrische Analyse
RTR	real time release	TSM	tableting specification manual
SC	Strong-Cobb	TWC	total work of compaction
SEM	scanning electron microscope	UAP	Ultra-Amylopektin
SI	strain index	USP	United States Pharmacopeia
SIP	sterilization in place	UV	ultraviolett
SKH-Profil	Shapiro-Konopicky-Heckel-Kompressionsprofil	WHO	World Health Organization
SM	strain movement	WIP	wash in place
SMEPAC	standardized measurement of particulate airborne concentration	WS	Wirkstoff
		WSG	Wirbelschichtgranulator

Abbildungsverzeichnis

Den nachstehend genannten Bildreichtinhabern danken die Autorin und der Verlag für ihre Kooperation bei der Zusammenstellung und Überprüfung der Abbildungen sowie für die Überlassung der Abdruckrechte.

Der Verlag hat sich bemüht, für die übernommenen Abbildungen die Rechte zum Abdruck einzuholen. Soweit dies im Einzelfall nicht gelungen ist, wird der Reichtinhaber gebeten, sich mit dem Verlag in Verbindung zu setzen.

A-8	Moest, T. / Lüdemann, J., Dosierungsgenauigkeiten teilbarer Tabletten. Realisierung über die Tablettenform. In: Dtsch. Apoth. Ztg. 134, Nr. 18, S. 28 (1994)
A-15, A-16	Pharmazeutika Bestimmungsliste, 8. Ausg., IMP Kommunikation, Neu-Isenburg (1994)
A-18	© Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg
A-19	© Accu-Break, Hollywood (USA).
B-2	Lerk, C. F., Pharmazie in unserer Zeit 16, 39 (1987). © Wiley-VCH Verlag GmbH.
B-10, D-3	Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O.-E., Galenisches Praktikum, Wiss. Verlagsges., Stuttgart (1959)
B-17	Cremer, K., Asmussen, B., Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, 732 (1995)
C-4, C-11	Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3/e, Lea & Febiger, Philadelphia (1986)
C-9, C-10	© Frewitt fabrique de machines SA, Granges-Paccot (Schweiz)
C-12, C-34	Dialer, K., Onken, K., Leschonski, U., Grundzüge der Verfahrenstechnik und Reaktionstechnik, Hanser, München (1986). © 1986 Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, München
C-13, C-17, C-25, C-26, C-29, C-33, C-41, D-11, D-35, D-63, D-81	© Hosokawa Alpine, Neu-Ulm

Die Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Annette Bauer-Brandl

ist approbierte Apothekerin und Professorin für Pharmazeutische Technologie an der University of Southern Denmark, Odense, Dänemark. Nach der Promotion an der Universität Bonn war sie Postdoc bei der Firma Wellcome (London) in der Entwicklungsabteilung für Tabletten. Danach arbeitete sie an die Universität Freiburg zusammen mit Novartis (Basel) in verschiedenen Forschungsprojekten. Sie war viele Jahre Professorin für Physikalische Pharmazie an der Universität Tromsø (Norwegen). Sie ist Mitglied in der Expertengruppe 12 des Europäischen Arzneibuchs „Darreichungsformen und pharmazeutisch-technische Methoden“ des EDQM (European Directorate for Quality of Medicines), im Arzneibuchausschuss der dänischen Arzneimittelbehörde und in der APV-Fachgruppe „Feste Formen“.

Ihre Forschungsinteressen spannen den Bogen von der Materialkunde über die Verarbeitungsprozesse bis zur Freisetzung und Absorption. Professorin Bauer-Brandl hat sich intensiv mit dem Zusammenhang zwischen Feststoffstruktur von Arzneistoffen und deren mechanischen Eigenschaften, z. B. beim Mahlen oder Tabletieren, und beim Auflösungsvorgang (Solvatisierung der Moleküle) beschäftigt. Derzeit richtet sich ihr Augenmerk auf die Entwicklung innovativer biomimetischer Modelle zur Vorhersage der oralen Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen aus festen Darreichungsformen.

Frau Bauer-Brandl betreut „Die „Tablette“ seit der 2. Auflage.

Prof. Dr. Markus Thommes

studierte an der Martin-Luther-Universität in Halle/Saale Pharmazie und wechselte während der Promotion an die Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Anschließend war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für „Industrial and Physical Pharmacy“ an der renommierten Purdue University in West Lafayette (USA) tätig. Nach einem erneuten Wechsel an die Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf baute er sich eine eigene Forschergruppe auf und habilitierte sich auf dem Fachgebiet der Pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie. Seit 2014 hat er den Lehrstuhl für Feststoffverfahrenstechnik an der Fakultät für Bio- und Chemieingenieurwesen an der Technischen Universität Dortmund inne. Im Rahmen seiner Forschung beschäftigt er sich mit der Formulierungs- und Prozessentwicklung von neuen festen Darreichungsformen. Professor Thommes hat einen Fachapotheker in Pharmazeutischer Analytik und einen weiteren in Pharmazeutischer Technologie. Er ist ernanntes Mitglied in Gremien der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV), der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA) und des EDQM.

Dr. Gernot Warnke

studierte an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg in Freiburg im Breisgau Pharmazie. Am dortigen Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie schloss er 1995 seine Doktorarbeit zum Thema liposomaler Aerosole ab. Nach Postdoc-Projekten an der University of Eastern Finland in Kuopio, an der London School of Pharmacy und bei der Firma Boehringer Mannheim, trat er 1998 die Stelle eines anwendungstechnischen Beraters bei der Firma Meggle an. Schwerpunkt dieser Tätigkeit war die Anwendung von lactosebasierten Hilfsstoffen in der Direkttablettierung. 2004 wechselte er zur Firma Hercules (später Ashland), wo er sich – ebenfalls als Anwendungstechniker – mit Cellulose-Ethern als Binde- und Retardierungsmittel in Tablettenformulierungen sowie mit Filmcoatings beschäftigte. Seit 2015 leitet Dr. Warnke die globale Forschung und Entwicklung der Firma JRS Pharma. Fragestellungen zur Tablettierung und zur Weiterentwicklung von Tablettierhilfsstoffen bilden auch hier den Mittelpunkt seiner beruflichen Tätigkeit.

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Annette Bauer-Brandl
University of Southern Denmark
Department of Physics, Chemistry and Pharmacy
Campusvej 55
5230 Odense M (Dänemark)
E-Mail: annette.bauer@sdu.dk

Dr. Markus Thommes
Technische Universität Dortmund
Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen
Emil-Figge-Str. 68, Gebäude G3-421
44227 Dortmund
E-Mail: markus.thommes@bci.tu-dortmund.de

Dr. Gernot Warnke
JRS Pharma GmbH & Co. KG
Holzmühle 1
73494 Rosenberg
E-Mail: gernot.warnke@jrs.de

Sachverzeichnis

3-D-Druck	62	Arzneibuchvorschriften	576
3-Finger-Probe	631	- Abriebfestigkeit	
α -Cellulose	106	-- Ph. Eur.	623f
α -Lactose-Monohydrat-Kristall	111	- Auflösung (Dissolution)	
Abbaugranulierung	294	-- Ph. Eur.	597ff
Abkühlen	314	--- USP	597ff
Abmessen		--- Auswertung	607ff
- Bestandteile	246	- Gleichförmigkeit des Gehalts	
Abrasion		-- Ph. Eur.	573f
- Trommel	624	-- USP	573f, 576
Abrieb	435	- Gleichförmigkeit der Masse	
Abriebfestigkeit	622	-- BP	567
- Prüfung		-- Bruchstücke	578
-- Deckeln	623	-- Ph. Eur.	568
Abrutschwinkel	432	-- USP	567
Absorptionsbeschleuniger	206	- Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	
Abstreifkraft	186	-- Ph. Eur.	574
- Messung	539	- Mechanische Festigkeit	
Abwägen		-- Ph. Eur.	622ff
- Bestandteile	246	- Zerfallbarkeit	
Active Substance Master File (ASMF)	762	-- JP	590
Adsorptionsmittel	118, 120	-- Ph. Eur.	587ff
Aerosil	119, 136, 167	-- USP	590
Agar-Agar	165	Arzneimittel	
Agglomerat	397	- Fälschungssicherheit	735
Agglomerationstrockner	372	Arzneimittelfälschung	86
Aggregat	397	Attributprüfung	568
Alginat	133, 139, 164	Aufbaugranulierung	294
Alginsäure	139, 164	- Agglomeration	354
Alkoholzusatz		- Trocknen	355
- Wirkstoff-Freisetzung	608	Aufladung, elektrostatische	440
Aluminiumhydroxysilicat	196	Auflockerungsmittel	181
Amorphisierung	107	Auflösung	609
Amyline	163	Auflösungsbeschleuniger	206
Amylopektin	105	Auflösungstest	581
Analysensieb	401, 403, 405	- Lösungsgeschwindigkeit	581
Anionenaustauscher	54	Aufstockung	99f
Anlage		Augentablette	69
- kontinuierliche, Beispiel	751	Auslaufwinkel	432
- quasi-kontinuierliche, Beispiel	751	Automatisierung (IPC)	
- Single-pot-	754	- Betrieb ohne Beobachtung (BoB)	501
Antiklebmittel	189	- content uniformity	577
Antistatika	205	- Messung	496
APOC-Verfahren	315	- MSR	497
Arbeitsdichte	426	- Regelung	497, 499
Arbeitskleidung	757	- Steuerung	498
Aroma	210	axial tensile strength	631
- Geschmacksverbesserung	210	Backenbrecher	259
Arrhenius-Gleichung	640	Bakterienanzahl	640

Beanspruchung, Mahlvorgang	252	- Pulver-	108
Beanspruchungsart, Mahlprinzip	249	- Qualität	108
Bedrucken		Celluloseacetat	109
- Tinte	725	Charge	
bending strength	631	- Definition	562
Benetzbarkeit	320	Chemisorption	119
Benetzungsfaktor	178	Chitin	109
Bentonit	136, 167	Chitosan	110
Biegefestigkeit		CIP (clean in place)	493
- 3-Finger-Probe	631	Co-Präzipitat	176
Bindemittel	34, 94, 104, 121f, 126, 136, 149, 296	Coater	
- -verteilung	378	- Gerätetypen	715
- Brausetablette	149	-- Wirbelschicht	718
- Granulattyp, Einteilung	122	--- Überziehen	716f
- Konzentration	378	- Trommel	710
- Lösung	126f, 318	Coating	
Bindung	541	- Film-	700
Biopharmaceutical Classification System (BCS)	381	- Prozess	710
Biopharmazie	74, 95, 381	-- Viskosität	711
Blaine-Apparatur	420	- Sprühdüse	719
Blattrührerapparatur	598	compactibility	454
Blattrührermethode	599	compaction	453f
Blister		compaction emulatur	546
- kindergesichert	733	compaction simulator	543f
Bloom-Wert	128	- Datenauswertung	
Bonding-Index	521, 635	-- multivariate Analyse	549
Brausetablette	387, 732	- Kraftmessung	544
- Bindemittel	40, 57, 149	- Wegmessung	544
- Ph. Eur. Monografie	31	Compliance	
Brechen, s. Mahlen	247ff	- Patient	42, 71, 208
Brikett	306, 308	Compound-Hilfsstoffe	146ff
Brikettgranulat	396	compressibility	454
Brinell-Härte	521	comprimability	454
Brittle-Fracture-Index	635	Computer Aided Manufacturing	762
Bruch	454	Computer Integrated Manufacturing (CIM)	761
Bruchfestigkeit	455, 457, 519, 621, 624, 630, 638	Containermischer	283
- Messgerät		Containment	
-- Kalibrierung	630	- Cycles	
- Tester	625ff	-- Testdurchlauf	494
- Tester nach Köhler	631	content uniformity	572
Bruchrille	667	content uniformity test	576f
Bukkaltablette	66	- Automatisierung	577
- Ph. Eur. Monografie	32	Continuous manufacturing (CM)	745f
Bulk-Dichte	421	Controlled-Release-Arzneiform	619
Cab-O-Sil	120	Cooper-Gleichung	531
Calciumcarbonat	145	Coriolis-Prinzip	361
Calciumlactat-Pentahydrat	143	Coulter Counter	411
Calciumphosphat	143	Croscarmellose	152
Calciumsulfat	145	Croscarmellose-Natrium	159, 167
Carboxymethylstärke	163	Crospovidon	104, 152, 159
Carr-Kompressibilitätsindex	424	crushing strength	624
Celite	120	Cyclodextrin	207
Cellactose	146	DAB	
Cellulose	106, 137, 163	- Tablette	33
- agglomerierte	163	Daumenbrecher	258
- Derivat	130, 137, 164	Deckeln	149, 485, 504, 519, 538, 542, 551, 653, 658, 661f
-- Filmbildner	702	- Abrieb	623
- L-HPC	164	- granulatbedingt	
- mikrokristalline	107, 142	-- Ursachen	658

<i>Deckeln</i>			
- maschinenbedingt	660, 665	Dragierung	698
- Pressgeschwindigkeit	480	- Abwaschen	698
- Ursachen	486	- Bentonit	698
- Ursachenbehebung	659f	- Farb-Pigmente	697
Deckeltendenz	626, 631	- Schnell-	697f
Deformation	154	- Überziehen	
- elastische	454	-- Metallfolie	699
- viskose	454	- Zerfallszeit	699
Deformationsfestigkeit	634	Dragiervorgang	
Deformationsmechanismus	530, 532	- Trocknungsphase	714
Deformationsverhalten		Drehkörbchenapparatur	597f, 602
- Partikel	457	Drehkörbchenmethode	599
Dehnungsmess-Streifen (DMS)	503, 508f	Drehkolbenapparatur	606
- Kraftmessdose	544	Drehkolbenmodell	606
Dekametrie	439	Drehprobenteiler	390
Dentalkegel	70	Drehrohrteiler	391
Depolymerisation	129	Druck- und Festigkeits-Profil	634
Depotpräparat	40, 45	Druckfestigkeit	625, 627, 634
Dextran	138	- Prüfgerät	626
Dextrat	139	Drug Master File (DMF)	762
Dextrin	138	drug release	580
Dicalciumphosphat	144	Dry-Flo	163
Dicalciumphosphatdihydrat	144	Durchfeuchtung	320f
Dichte		Durchflusszelle	605
- -Verteilung	580	Durchlaufmischer	287
- wahre Kristalldichte	415	Durchströmverfahren	419
DiffCORE-Technologie	73	dwell time	
Direkttablettierung	141, 292, 297ff, 380	- Rundläufer	462
- Hilfsstoff	141	Einbettungsverfahren	49
Direktverpressung	304	Eintopf-Verfahren	292
- Feuchte-aktiviert	304	Eintopfgranulation	346f
dispersieren	292	Ejected-Tablet-Methode	528
Dispersionsmittel	707	Elastizität	
Dissolution		- Messung	635
- Probenentnahme	616	Elektrostatische Aufladung	95, 180, 194, 203, 205ff
- Prüfung	611	- Fließverhalten	427, 440ff
Dissolutionsapparatur		- Granulat, Pulver	665
- Geräte	612	- Mahlen	247
Doppelwandgranulator	362	- Messung	344
Dosierung		- Mischen	275ff
- Gleichförmigkeit		- Restfeuchte	335
-- Gehalt	572	- Sieb	271, 405ff
- Gleichförmigkeitsprüfung		- Staub	691
-- statistische Methoden	569	- Wirbelschicht	352
Dosierungsgenauigkeit		Elektrostatischer Filterabscheider	757
- Abnahme	457	Endmischung	381
- Tablette		Enslin-Methode	584
-- teilbare	578	Enslin-Zahl	152
Dosierungsschwankung	664	Entmischung	275, 279, 282, 287
- maschinenbedingt	665	- Tablettenmasse	567
Dragee	44	Entstaubung	724, 757
- Überzug	701	Ethylcellulose	133, 138
- Vorteile	692	European Drug Master File	762
Dragieren	44, 691, 693	Explosionsgefahr	361
- Arbeitsschritte	694f	Extruder	376
- Titandioxid	697	Extrusion, kontinuierliche	377
Dragierkesselgranulierung	373	Exzenterpresse	452, 462, 477, 544, 672
Dragierkesselmethode	373	- Anforderungen	465
		- Ausstoßkraft	539

Exzenterpresse		- FS-Mechanismus	705
- Füllschuh	483	Filmdispersion	
-- Arbeitsprinzip	482	- Zusammensetzung	707
- Funktionsweise	462f	Filmlösung	707
- Kalibrierung		Filmtabelle	55
-- dynamische	513	Filmüberzug	55, 710
- Kraft-Zeit-Verlauf	516	- Emulgator	708
- Mehrfachwerkzeug	673	- Lösungsmittel	707
- Presscharakteristik	459	- Weichmacher	708
- Presswerkzeug	672	Filter	274
- Presswerkzeugeinbau	676f	Filterschlauch, elektrostatische Aufladung	263
- Weginstrumentierung	522	Fliehkraftabscheider	274
Fälschungssicherheit		Flieβbettapparatur	435
- NTIN-Identifikationsnummer	735	Flieβeigenschaften	440
Färbemittel	35	Flieβfähigkeit	426f
Färben	215	Flieβfaktor	180, 428f
Fallrohrprobennehmer	393	Flieβneigungswinkel	432f
Farbstoff	217f	Flieβprobleme	442
Fehler		Flieβregulierungsmittel	179f, 191, 443
- systematischer	573	- Anteile	429
Feinmahlung	261	Flieβverbesserer	34
Feinststäube	301	Flieβverhalten	427
Feinstzerkleinerung	266	Flotation	251
Fertigungsanweisung	761	Fluidmischer	318
Festigkeit	378	Fluidmischverfahren	347
- mechanische	621f	Flüssigkeitsbrücke	127
Festigkeitsgrenze	253	Formaldehyd-Casein	166
Feststoffbrücke	456	Formtrennmittel	179, 189, 191
Feststoffpartikel		Formulierung	
- Untersuchungsmethoden	118	- Messung	551
Fett	202	Formulierungsstrategie	547
Fetteinbettung	174	- Pressbedingung	547
Fettsäure	202	Fraser-Suzuki-Funktion	517
Fettsäure-Ester	202	Freisetzung	580
Feuchtgranulat		- modifizierte	171
- massing	333	Freisetzungskonstante	
- Trocknung	333f	- Ermittlung	620
- Trocknungstemperatur	335	Freisetzungsprofil	
- Zusammenbacken	333	- Beurteilung	619
Feuchtgranulierung	42, 123, 126, 298, 380	- Dissolutionskurve	614
- Bindemittel	127	- Vergleich	620
- kontinuierliche	376	Friabilator	623
Feuchthaltemittel	149	Friabilität	622ff, 701
Feuchtigkeitsbestimmung	438	Froude-Zahl	282
Feuchtigkeitsgehalt	437	FST-Komplex	94, 179, 381
- Messung	635	Füllapparatur	
filler binder	104	- Arbeitsweise	482
Film-Coating	623, 700f	- Flieβvorgang	481
- Film, funktionaler	701	Füllmittel	34, 105, 115
- Hilfsstoff	707	Füllschuh	483
- Kern	701	- Arbeitsprinzip	482
- Lösungsmittel	707	- Exzenter	483
- Problem-Behebung	711	- Modelle, diverse	483
- Problemlösungen	712	Füllzeit	485
- Weichmacher	709	Funkstempel	515
Film-Strip	63	Fusionsmethode	315
Filmbeschichtung		Galactomannan	139
- Gerätetypen	714	Gas-Pyknometer	417
Filmbildner	63	Gasadsorption	421

Gegensprengmittel	170	Granulatkorngröße	306
Gegenstrom-Windsichter	273	Granulatprüfung	388
Gehaltsbestimmung		Granulatverlust, übermäßiger	667
– Fehler, systematischer	573	Granulatvolumen	
Gelatine	128, 141, 165	– Konsolidierung	422
Geruchsprüfung	567	Granulierbedingung	321
Gerüsttablette	50	Granulierflüssigkeit	325
Geschmacksbeurteilung	213	– Stärkekleister	318
Geschmackskorrigens	208, 215	Granuliermethoden	
Geschmacksprüfung	567	– Bindungsmechanismus	355
Geschmacksverbesserung	210, 213	– USP	35
Geschmacksverstärker	211	Granulierteller	373
Gleichförmigkeit	576	Granulierung	35, 59, 70, 102, 121, 246, 292
– einzeldosierter Arzneiformen		– Aggregation	350
– Ph. Eur.	574	– Aufbau-	
– Masseprüfung	575, 657ff	– Mischen	353
– Tablette, teilbare	578	– Brausemischung	59
– Wirkstoffgehalt		– Dampf-	349
– Prüfung	573ff	– feuchte	316
Gleichgewichtsmethode	439	– getrennte	374
Gleitfaktor	180, 428	– kontinuierliche	368
Gleitmittel	94, 99, 178, 190f	– Luftsuspensionsverfahren	350
– lösliche	203	– Mischer-	
Gleitreibung	182	– MADG	349
Glockenkurve	414	– Topogranulator	349
Glucose	114, 139	– quasi-kontinuierliche	370
– Sirup	127	– Sprühtrocknung	370
Good Manufacturing Practice (GMP)		– trockene	305
– FDA-Vorschriften		– Verfahren, thermisches	314
– Fertigprodukte	754	– Wirbelschichtgranulierung	350
Granulat		Gravur	82, 85, 667
– Dichte	415	– Herstellung	84
– Eigenschaften	389	Grenzwert $E2_{\infty}$	525
– Feuchtigkeitsgehalt	438	Gummi arabicum	129
– Homogenität		Haftkraft	127
– Prüfung	441	Haftreibung	182
– Oberfläche, spezifische	419	Hagen-Poiseuille-Gleichung	420
– Partikeleigenschaften	292f, 456	Half-change-Methode	608f
– Porosität	418	– modifizierte	616
– Unterteilung	395	Hammerbrecher	257
Granulatbett		Hammermühle	256f
– Verformung	453	Handpresse	452
Granulatgut		Hardness-Tester	625
– Haftwasser	336	Härteskala	249
– Kapillarwasser	336	Haufwerk	397
– Konstitutionswasser	336	Hausner-Faktor	424
– Kristallwasser	336	Heckel-Gleichung	521, 527
– Quellungswasser	336	Heckel-Plot	528f
– Wassergehalt	337	high containment	759
Granulation	294	High-Shear-Mixer	326
– Apparatur	355	Hilfsstoff	94, 98, 103, 173, 707
– Bottom-spray-Verfahren	356	– anorganischer	143
– feuchte	292	– Auswahl	97
– Knetzeit	320	– Compound-	146
– Feuchte-aktivierte	349	– direktkomprimierbarer	303
– Luftsuspensionsverfahren	368	– Direkttablettierung	141
– Produktvariable	359	– Film-Coating	707
– Prozessvariable	356	– Inkompatibilität	230f
– trockene	292	– Wirkstoff	227ff

Hilfsstoff		Kapillarkraft	456
- koprozessierter	146	Karl-Fischer-Titration	439
- Mischung	548	Kartonieren	734
-- Tablettierbarkeit	548	Kationenaustauscher	54
- Retardierungsprinzipien	172	Kaugummi, medizinisches	67
- Schmelztabletten	170	Kautablette	45
- Tabletten mit modifizierter Freisetzung	171	Kawakita-Gleichung	531
- Verpressbarkeitskala	547	Kawakita-Plot	531
Hixson-Crowell-Gleichung	613	Kernfluss	430
Homogenität	441	Kieselsäure-Granulat	167
Homöopathie	70	Kindersicherheit	732
Hookesches Gesetz	252	- Packmittel	733
Horizontalmischer	328	Kleben	662
- Verweilzeit	329	Klebstoff	123, 126
Horizontalschnellmischer	321	- Granulat	121, 316
hot spot	442	- Wirkung	127
Hydrophilierungsmittel	177	Klimaprüfgerät	646
Hydroxyethylcellulose	132	Klimatisierung	756
Hydroxylapatit	144	Klimazonen	
Hydroxypropylcellulose	132, 137	- Lagerungsbedingungen	643
Hydroxypropylmethylcellulose	132, 137	Knetmaschine	319
Hygiene		Knetzeit	320
- Arbeitskleidung	758	Knudsen-Gleichung	519
- Schulung	759	Ko-Kristallisieren	117
- Umkleideraum	757	Ko-Präzipitat	176
Hypromellose	137	Kohäsionskraft	154
ICH-Richtlinien Q1A bis Q1F	642	Kompaktibilität	454, 520
Identifizierung, Arzneimittel	83	- Bindung	
Identifizierungsschlüssel	84	-- Eigenschaft	520
Implantationstablette	68	- compaction performance parameter	521
Impulshöhenanalyse	411	- Press-Suszeptibilität	520
In-Die-Methode	528	- Work hardening	520
In-vitro-Methode	606	- Work softening	520
- Wirkstoff-Freigabe		Kompaktierung	306
-- protrahierte	608	Komplikation	
indentation hardness	632	- Doppelgravur	667
Injektionstablette	40, 67	Kompressibilität	454, 520
Inkompatibilität	221, 231	- Pulver	424
- Wirkstoff	221ff	Kompression	453
Innojet-Technologie	364	- Faktor	426, 488
Innojet-Ventilus	365	- Hauptdruck	486
Instrumentierung		- Shapiro-Konopicky-Heckel-Plot	533
- Matrizenwand	537	- Verlauf	
Intensivmischer	317	- Deformationsmechanismus	532f
interaktive Mischung, homöopathisch	70	- Vordruck	486
Ionenaustauscher	61, 207	- Vordruckeinrichtung	
Ionenaustauscherharz	167	-- Systeme	487
Jansons Faustregel	488	Komprimabilität	454, 524
Jenike-Scherzelle	434	Komprimierbarkeit	426
JP		Komprimieren	452
- Tablette	35	Konfektionieren	726f
- Zerfallstest	590	- Arbeitsgänge	728
Kalibrierung		Konsolidierung	453
- dynamische	512	Konstituens	94
-- Theorie	512	Konus-Siebmaschine	271
- Presskraftmessung	511	Körnen	272, 331
- quasidynamische	512	Korngröße	301, 397
- quasistatische	512	- disperse Phase	397
Kaltbindung	303	- Verteilung	397

Korngröße, Verteilung		Magnesium-Aluminiummetasilikat	145
-- Interpretation	415	Magnesiumsilikat	145
Kornscheide	405	Magnesiumstearat	197ff, 382f
Kornwachstum	320	- -Bestäubung	387
Kraft-Weg-Daten		- Elektrobestäubung	387
- Auswertung	533ff	Mahlbarkeit	255
Kraft-Zeit-Verlauf	515	Mahlen	247ff
- Plastizität		Mahlgarnitur	
-- Berechnung	516	- Werkstoffe	265
Kraftmessdose	509, 544, 630	Mahlgut	249
Kraftmessung	510	Mahlprinzipien	249f
Kristalleigenschaft	96	Mahlprozess	256
Kristallisation	116	Maltit	65, 140, 149, 212, 699
Kristallografische Struktur	459	Maltodextrin	139, 142
Kristallwasser-Teilkristallisation	302	Mannit	114, 140, 143
Krustenbildung	127	Mannitol	114
Krustengranulat	121, 123, 316	Mantelgranulat	
Kubikwurzelgesetz	613	- magensaftresistent	48
Kugelmühle	266	Manteltablette	46, 48, 77, 376
Kuno's Plot	425	- Lagerung	691
Lactitol	143	-- ohne Vorpressung	480
Lactose	110, 112, 117, 138, 142	- One Step Dry Coating (OSDrC)	481
- Qualitäten	111	- Rundläuferpresse	479
Lagerung		Manufacturing Classification System (MCS)	379
- Tabletten	691	Maschine	
- Stabilität		- Regelung	499
-- Verpackung		Masse	
--- Wasserdampfdurchlässigkeit	641	- Gleichförmigkeit	575, 578
Laminieren	658	-- Prüfung	575, 657ff
Längenmessgerät	545	Massenfluss	430
Laserbeugung	409	Massenuneinheitlichkeit	
Laserlichtdiffraction	409	- Rundläufer	567
Leitfähigkeit, elektrische	542	Materialfluss	741
Leuenberger-Gleichung	520	Matrix	
- Parameter	521	- Gerüst-	173
Licht	640	- hydrophile	175
Lochscheibengranulat	396	Matrixtablette	51
- Maschine	334	Matrize	
- Sieb	332	- B-Typen	671
Löffelprobennehmer	392	- Bohrung	
Löslichkeit	95, 320	-- Vorweite	485
Lösungsgeschwindigkeit	580	- Entlüftung	485f
Lösungsmittel		- Normen	674
- Plastikgerüst-Granulation	173	- Typen	
Lösungstablette	40, 69	-- Richtwerte	675
Lösungsverzögerer	170	- Wanddruckmessung	467
Log-Exponent-Gleichung	532	mean yield pressure	527
Lozenge	65	Mehrschichttablette	45, 77, 375, 477
lubricant sensitivity ratio (LSR)	385	Membrandiffusion	615
Ludipress	147	Messfühler	
Luftstrahlsieb	270, 407	- feste Stoffe	442
Lutschtablette	65, 79	Messmethoden	
- Ph. Eur. Monografie	32	- Validierung	595
Lyophilisat	62f	- Zerfallstest	
- Ph. Eur. Monografie	31	-- Auflösung	595
Macrogol	137	Messung	
MADG (moisture activated dry granulation)	349	- dielektrische	439
Magensaft, mucinhaltiger	584	- Ergebnisse	
Magnesium-Aluminium-Silicat	138	-- Auswertung	412

<i>Messung</i>		One Step Dry Coating (OSDrC)	
– Kapazitäts-	440	– Manteltablette	
– Verfahren	398	– – Herstellung	480
Metallseife	196, 201	– Technologie	79, 481
Methylcellulose	131, 138	Oraltablette	40, 64
Micro-Cel	120	osmotische Pumpe	51
Microcelac	147	Out-of-Die-Methode	528
Mikrogranulat	304	Packmittel	726
Mikronisierung	302	– Blister	729
Mikrophonie	511	– – Mono-	731
Mikrosiebturm	407	– Blisterfolie	
Minitablette	43f	– – Tiefziehen	731, 732
Mischdauer	282	– Blisterverpackung	
Mischen	274	– – Ablaufplan	729
Mischergranulator	326, 331	– Etikett	728
– Beschickung	330	– Folienaufbau	731
Mischergranulierung	319	– Folienmaterial	
Mischgüte	395	– – Eigenschaften	730
– Überwachung	278	– Kindersicherheit	733
Mischmaschinen		– Prüfung	
– Arbeitsprinzip	281	– – Hygrostat	727
Mischprinzip	281	– Rührchen	728
Mischprozess	274	– Streifenpackung	728f
Mischung, geordnete	277	Packungsdichte	416
Mischung, interaktive	277	Palatinit	140
Mischung, übersättigte	277	Parenteraltablette	67
Mischung, unvollständige	279	Particle engineering	104, 115ff
Mischverfahren		Partikel	
– Zumischen	386	– Deformation	454
Mischwirkung	281	– Deformationsverhalten	457, 459
Mohshärte	249	– – Kristallinitätsgrad	458
Monosaccharid	138	– Eigenschaften	
Mucoadhäsive Zubereitung		– – Kräfte	456
– Ph. Eur. Monografie	32	– – physikalisch-chemische	455
Mühle	309	– Größe	397, 580
multipartikuläre Systeme	52, 54	– – Bestimmung, Inline	412
Musterzug	389	– Verformungsmechanismus	540
NaCMC	164, 230	Pastille	32, 65
Nassmahlverfahren	248	PAT	746
Nasssiebung	406	Patientencompliance	42, 71, 208
Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC)	54, 65, 133, 164f, 170, 702f	Pektin	134, 165
Natriumcarboxymethylstärke	159	Pellet	44
Natriumchlorid	115	Pelletierverfahren	373
Natriumstärkeglykolat	103, 141, 152, 159, 163, 167, 384	Perkolationsschwelle	276, 380
net work of compaction	525	Perkolationstheorie	380, 543
Nettoenergie		Peroraltablette	38, 40f
– Berechnung	524	Pfaff-Verfahren	84
Netzmittel	98, 157, 206	pH-Wert	593
Nodulierungsverfahren	373	– Bestimmung	636
Normalverteilung	414	Ph. Eur.	
– logarithmische	414	– Freisetzungsversuch	607
Noyes-Whitney-Gleichung	611	– Monografie Tabletten	28ff
Oberfläche, spezifische		– Prüfflüssigkeit	600
– Messung	540	– Monografie 2.9.1.	587
– Parameter	540	– – Zerfallstester	588
Oberflächenhärte	455, 634	– Monografie 2.9.5.	568
Oberflächenspannung	456	– Monografie 2.9.6.	573
Öl	202	– Monografie 2.9.40.	
		– – Definitionen	576

Ph. Eur.			
-- Gleichförmigkeitsprüfung	574	Pressmodul c1	527
-- Masse	575	Presswerkzeug	670
Ph. Int.	35	- Einbau, Wechsel	676
Pharmakopöe	28	- Exzenter	672, 678f
Phase		- Korrosivitätsproblem	682
- äußere	381	- Lebensdauer	685
Piezo	509	- Pflege	683
- Kraftaufnehmer	544	- Reinigung	684
Pigmentfarbstoff	566	- Verschleiß	685
Planetenkugelmühle	266	- Wartung	683
Planetenmischer	284ff, 322	- Werkstoff	
Plastikgerüst-Granulation		-- Stahl	680
- Lösungsmittel	173	Presszone	
Plastizität	528	- Temperaturmessung	542
Poliermittel	696	Primärpackmittel	738
Polyethylenglykol	137	Primärteilchen	397
Polymer		Printlet	62
- hydrophiles	208	Probennahme	
Polymethacrylat	141, 704	- systematische	571
Polymethacrylsäure	167	Probenteiler	
Polymorphie	96	- Riffler	390
Polysaccharid	138, 164	- Vergleich	391
Polyvinylacetat	135	Probenteilung	
Polyvinylalkohol	136	- Cone-Quartering-Methode	390
Polyvinylpyrrolidon (PVP)	134	Produktion	
- quervernetztes	141, 159	- Hygiene-Vorschriften	757
Porosimetrie-Studie	418	- kontinuierliche	745f
Porosität	579f, 634	-- Feuchtgranulierung	747
- -Verteilung	580	-- Grundoperation	752
- Athy-Gleichung	527, 531	-- Materialzufuhr	746
- Bal'shin-Gleichung	527	-- Sensor	748
- Berechnung	529	-- Trocknen	748
- Heckel-Gleichung	527, 533	-- Überziehen	748
- Higuchi-Gleichung	527	-- Verpacken	748
- Shotton-Gleichung	527	-- Verpressen	748
- Walker-Gleichung	526, 532	-- Wirbelschichtgranulierung	748
Präformulierung		- Luftfeuchtigkeit, relative	756
- Messung	551	- Raumanforderungen	741, 758
- Tablettenpräparat	551	- Raumaufteilung	738
Prägung	82, 85f	- Überwachung, inline	746
- Herstellung	84	Produktionsparameter	310
Pressdruck	457, 485, 579	Proportionalitätsfaktor	420
- Einstellung	487f	ProSolv Easytab	148
Pressgeschwindigkeit		Protein	165
- Wirkung	522	Prüfapparatur	
Pressgranulat	331, 396	- Durchflusszelle	604f
- Maschine	333	- Kalibrierung	602
Pressgut	485	Prüfflüssigkeit	
Presskammerbeschichtung	387	- Darmsaft	
Presskraft	310, 488, 500	-- künstlicher	593
- Encoder	510	- Magensaft	
- Kalibrierung		-- künstlicher	593
-- Vor-/Nachteile	514	- Tablettenarten	594
- Maximum	509	Prüflösung	
- Messung	497	- biometrische	593
Presskraft-Härte-Profil	454, 519, 633	Prüfpläne	
Pressling		- Vorschläge	642
- Dichteverteilung	457	Prüfschema	
		- chemische Prüfung	643

Pseudopolymorphie	96	RSD (Relative Standardabweichung)	575
Pulver	301	Rückdehnung	
– Aufbereitung	246	– Berechnung	524
Pulverbeschichtung	713	Rührflügelfüllschuh	300
Pumpe, osmotische	613	Rührmischer	284
Punkttablette	79	Rundläufer (Rundlaufpresse)	452, 469, 487, 544
PVP (Polyvinylpyrrolidon)	134	– Arbeitsweise	469ff
– quervernetztes	141, 159	– Ausstoßkraft	539
Pyknometer-Methode	416	– CIP	493
Quadratwurzelgesetz	614	– dwell time	462
Qualifizierung		– Funktionsweise	468
– Kraftmessung	507f	– Geräte	472, 474ff
Qualitätsmanagement	754	– – Manteltablette	479
– Risikoanalyse	755	– Kalibrierung	
– Validierung	754	– – dynamische	513
Qualitätskontrolle		– Presscharakteristik	459f
– Tablettenprüfung	564	– Pressstation	
Qualitätssicherung	762	– – Werkzeugsatz	468
Quality by Design		– Presswerkzeug	673, 679
– Prinzipien	751	– – Einbau	678
– Versuchsplanerstellung	752	– Rührflügel	484
Quecksilberintrusion	411, 418	– Stempelnormen	674
Quellen	153	Saccharose	114, 127
Quelltablette	53	Saponin	206
Quellung	158	Scherzelle	434
Radial-Axial-Diagramm		Schlägermühle	264
– Auswertung	538	Schlägerwerk	264
Radialkraft		Schlagkreuzmühle	261
– Messung	185	Schlagrotormühle	261
Raumentfeuchtung	756	Schmelzgranulat	377
Raumentlüftung	756	Schmelzgranulierung	292, 315
Reibmischer	286	Schmelztablette	61, 63
Reibschalenmühle	256	– Hilfsstoffe	170
Reibung	182	– Ph. Eur. Monografie	31
– Gleit-	182	Schmiermittel	34, 179, 181, 183, 191f
– Haft-	182	– andere	386
– Roll-	183	– Empfindlichkeit	385
Reibungskraft		– fest	186
– Messung	185	– flüssig	186
Rekristallisation	112	– Wirkung	188
Residuen-Plot	511	– Zugabe	383, 387
RetaLac	147	Schmierung	182
Retardarzneiform, perorale		– externe	
– Einteilung	72	– – Schnellläufer	495
Retardfilm	707	Schneckenextruder	376
Retardierungsprinzipien		Schneckenmischer	285
– Hilfsstoffe	172	Schneckenprobennehmer	392
– Vor- und Nachteile	172	Schneidmühle	261
Retardtablette	36, 38, 49, 71, 480	Schnellläufer	452, 471, 492
Ringscherzelle	434	– Schmierung	
Risikoanalyse	755	– – externe	495
Rohdichte	417	Schnellmischer	326
Rollmischer	286	Schülpe	308
Rollreibung	183	Schüttdichte	421
Rollverschleiß	622	Schüttelgranulat	331, 396
Rosin-Rammer-Sperling-Bennett(RRSB)-Netz	414	Schüttelmaschinen	405
Rotor-Wirbelschichtgranulator		Schüttelmischer	284
– Vorteile	362f	Schüttelverschleiß	622
Routineüberprüfung	513		

Schüttgut		Stabilitätsprüfung	642
– Eigenschaften	95	– Langzeitstudie	644
– kohäsives	427	– Prüfplan	644
– nichtkohäsives	427	– Stresstest	643
Schüttvolumen	421	Stärke	105f, 128, 138, 143, 150, 161, 202, 305
Schwelltablette	53	– Derivat	202
Schwimmtablette	53	– modifizierte	162
Schwingapparatur	435	Stärkekleister	129
Schwingmühle	266	Stampfdichte	421, 424
Scott-Volumeter	422	Stampfvolumen	421, 424
Sedimentation	408	Stampfvolumeter	422f
– Analyse	408	Standard Operating Procedure (SOP)	761
Segregation	275, 279	Standardabweichung	393
Shapiro-Gleichung	532	Standardsieb	404
Shapiro-Konopicky-Heckel-Kompressionsprofil	533	StarCap 1500	147
shelf life	637	StarLac	147
Sicherheitsbrecher	258	Statistische Prüfung	571
Sieben	268	– Gleichförmigkeit	
– Analyse	399	– – Masse	569
– Dauer	404	– Mittelwert	
Sieb	408	– – Variationsbreite	570
– Analysensieb	401, 403, 405	– Normalverteilung	570
– Größen	399	– Tablettenwägung	570
– Reinigung	270	Staubabtrennung	274
– Standardsieb	404	Staubanalyse	
– Vibrationssieb	269	– Impaktieren	411
Siliciumdioxid	119, 136	Staubentwicklung	738
– hochdisperses	203	Steghöhe	
Sinker	598f	– uneinheitliche	
– Formen	600	– – Ursachen	666
Sintergranulation	314	Stempel	
Sintern	303	– Drucklast	
snap-tab	80	– – Berechnung	489
Soja-Polysaccharid	165	– Last, maximale	488
Soja-Protein	141	– Kleben	
Sorbit	115, 140, 143, 207	– – Ursachenbehebung	653
Sorbitol	115	– Kraftmessung	544
Sortieranlage		– Positionsmessung	498, 521
– Formprüfung	565	– Presskraft	488
Spezialmühle	268	– – Ermittlung	490
Sphäronisierung	108	Stempelkopf	
Spiralwindsichter	273	– Abnutzung	686
Sprengmittel	94, 98, 150f, 167f	– Pflege	687
– Gegensprengmittel	170	– Profile	676
– – Stärken	161	Stichprobenplan	395
Sprengmitteltheorie	152	Stichprobenzahl	389, 393
Sprödbbruch	97, 303, 540	Stichprobenziehung	278
Sprühdüse	720	Sticky Web Technology	64
Sprüherstarrung	315	Stiftmühle	262
Sprühgefrierdrocknung	372	Stoff, hochpotenter	380
Sprühtrocknung	378	Strahlmühle	267
Stabilisierungsmaßnahmen		Strahlschichtapparat	366
– Wirkstoff	639	strain rate sensitivity	530
Stabilität	96	Strain-Index	635
– chemische	639	Stress-Strain-Kurve	629
– Lager-		Sublingualtablette	66
– – Verpackung	641	– Ph. Eur. Monografie	32
– Untersuchung	99	subsampling	278
– Wasser	638		

Substanz		-- Ph. Eur. Monografie	31
- kristalline	299	-- Zerfallstest	589
Superdisintegrant	152, 158	- Bukkal-	66
Supersprengmittel	158, 303	-- USP	67
Süßstoff	211	- Controlled-Release-	611
sweetener	211	- dickdarmlöslich überzogene	56
tablet strength	621	- dispersible tablet	
Tablette		-- Ph. Eur. Monografie	31
- Alterung	565, 610, 622, 637f	- Einführen in Körperhöhlen	69
- Aussortieren	724	- extern anzuwendende	68
- Bedrucken	725	- Film-	55
- Belastung, mechanische	637	-- Lacklösung	707
- Benetzbarkeit	541	-- Überzug	701
- Bindungsmechanismus	539	- Gerüst-	50
- Bruchkerbe		- Homöopathie	70
-- funktionelle	579	- Implantations-	68
- DAB	33	- Injektions-	67
- Definition	24	- Kau-	45
-- JP	35	-- Zerfallstest	589
-- Ph. Eur.	28ff	- lösliche	
-- USP	33ff	-- Zerfallstest	589
- Eigenschaft, strukturelle	640	- Lösungs- 69	
- Entstaubungsmethode	690, 724	- Lutsch- 65f	
- Fälschung	86	- Lyophilisat	
- Färben	215	-- Ph. Eur. Monografie	31
- Farbe	566	- magensaftresistent	38, 55f
- Festigkeit		-- Ph. Eur. Monografie	30
-- Beurteilung	633	-- Zerfall	594
-- Faktoren	455	-- Zerfallstest	589
-- mechanische	621, 622	- Mantel-	38, 46, 77f, 691
- Härte	580	- Matrix-	51
- Höhe	565	- Mehrschicht-	38, 45, 77, 477
- Identifizierungsschlüssel	84	- mit modifizierter Freisetzung	
- JP	35	-- Hilfsstoffe	171
- Klassifikation		- nichtüberzogene	
-- Wirkstoff-Freigabe	611	-- Ph. Eur. Monografie	30
- Lagerung	691	-- Zerfallstest	589
-- pH-Wert	636	- Parenteral-	67
- Normung	85	- Retard-	71
- Oberflächenbeschaffenheit	566	- Schicht-	629
- Ph. Eur. Monografie	28f	- Schmelz-	61, 629
- Porosität		- soluble tablet	
-- Abrieb	634	-- Ph. Eur. Monografie	31
-- Bestimmung	579	- Sublingual-	66
- Springen	724	- teilbare	579
- Stabilität		- überzogene	
-- chemische	643	-- Ph. Eur. Monografie	30
- Steghöhe	565	-- Vorteile	693
- Überziehen	691, 693	- Vaginal-	69f
- Ultraschalluntersuchung	542	- veränderte Wirkstoff-Freisetzung	
- USP	33	-- Ph. Eur. Monografie	31
- Wasseraufnahmefähigkeit		- Wirkung, protrahierte	607
-- Enslin-Methode	584	Tabletteneigenschaften	389
- Zerfallbarkeit	584, 634	- Einfluss Tablettenform	79
- Zerfallstest	594	- Einflussfaktoren	550
Tablettenarten		Tablettenform	
- auf Ionenaustauschbasis	54	- Einfluss auf Tabletteneigenschaften	79
- Augen-	69	- flach	75
- Brause-	57ff, 732	- gewölbt	76

<i>Tablettenform</i>		-- Knallen der Maschine	652
- Manteltablette	77f	-- Ursachenbehebung	652f
- Mehrschichttablette	77	-- Vibrieren der Maschine	652
- spezielle	79	- Zerfallbarkeit, ungenügende	662f
Tablettengeometrie	86	Tablettiermasse	94, 452
Tablettenhärte	443	- sprödbüchig	
Tablettenmaschine		-- Vorteile	540
- Schmiering	685	Tablettierung	
Tablettenmasse		- Produkt	
- Entmischung	567	-- aseptisches	759
- Komprimieren	452	- Untersuchungsmethode	
Tablettenpresse		-- Literatur	552
- compaction simulator	544	Tablettierwerkzeug	670
- Exzenter	452, 462, 477, 480, 516, 544	- Press-	
- Fließvorgang	481f	-- Exzenter	672
- Hersteller	491	- Rundläufer	
- hydraulische	545	-- B-Stempel	
- Instrumentierung		--- Normen	673
-- Kraft	504, 505	Talkum	192, 383
- Kraftmessung		Taumelmischer	284
-- Qualifizierung	507	Taumelsiebgerät	271
- mechanische	545	Teilchengröße	397
- Presscharakteristik	455	Tellerteiler	390
-- Grundsätze	459	Temperatur	640
- Pressdruck	457	- Auswirkungen	442
- Reinigung	492, 493	Tensid	157
- Schnellläufer	452, 468, 471, 492	tensile strength	455, 625, 634
- Universalpresse	471	- Gleichung	521, 628
Tablettenprüfung	562	Thermogravimetrie	440
- Grenzwerte	564	Through-the-Wall-Technologie	472
- Haltbarkeit	564	Tiltab tablet	79
- Limit-Test	564	Totgewichtsanlage	511
- Messwert	564	toughness	629
- physikalische	564	Tragant	134
- Sterilitätstest	564	Transport	724
Tablettensystematik	39	Trockenagglomeration	315
Tablettenzerfall	152f, 155	Trockenbindemittel	121, 123, 137, 141
Tablettierbarkeit	454	Trockengerät	
- Hilfsstoffe		- Luftumwälzung	335
-- Mischung	548	- relative Luftfeuchtigkeit	335
- Maßzahlen	635	Trockengranulat	396
Tablettieren		Trockengranulierung	42, 127, 136, 305, 380
- Brausetablette		Trockenkompaktierung	305
-- Trennmittel	682	Trockenschrankmethode	438
- Bruchfestigkeit		Trocknen	
-- Mehrschicht-	662	- Feuchtgranulat	332
- Deckeln	149, 485, 504, 519, 538, 542, 551, 653, 661f	Trocknung	378
-- granulatbedingt		Trocknungsgeräte	
--- Ursachen	658	- Bandtrockner	345
-- maschinenbedingt	660, 665	- Bestrahlungstrockner (IR)	341
-- Ursachen	486	- Flugschichttrockner	344
- Doppelfüllung	666	- Hordenschranktrockner	340
- Dosierungsschwankung		- Hordentrockner	341
-- granulatbedingt	664	- Karusselltrockner	341
-- maschinenbedingt	665	- Mikrowellentrockner	346
- Festigkeit		- Rotationstrockner	345
-- ungenügende	661f	- Rotationsvakuumtrockner	346
-- unterschiedliche	662	- Schneckenrockner, konischer	345
- Komplikation		- Turbotrockner	341

<i>Trocknungsgeräte</i>			
– Vakuumtrockner	345	Verpackung	726
– Wirbelschichttrockner	342	– Lagerungsbedingung	643
Trocknungsgut		– Qualität	641
– Überwachung	338	– Stabilitätsuntersuchung	642
– Kühlgrenztemperatur	338	– Wasserdampfdurchlässigkeit	641
Trocknungsprinzipien		Verpressbarkeit	95f, 454, 524
– Kontakttrocknung	339	– Hilfsstoff	547
– Konvektionstrocknung	339	Verpressen	
– Strahlungstrocknung	339	– Festigkeit	551
Trocknungsprozess		– physikalischer Vorgang	452
– Endpunkt	338	– Verformungsvorgang	453
– Feuchtemessgeräte	339	Versprödung	253
– SIRA-Verfahren	338	Vertikalmischer	326
Trocknungsverfahren		Vertikalschnellmischer	321
– Sprüherstarrung	346	Veterinärmedizin	71
– Sprühtrocknung	346	Vibrationssieb	269
Trocknungsverlauf	337	Viskoelastizität	
Trommelmühle	265	– Korngröße	536
Trommelsieb	269	– Theorie	533
Überziehen		-- creep compliance	534
– Coater	718	-- Elastic recovery index (ERI)	536
– kontinuierliches	748	Vorpressen	305
– Sprühdüse	720	Vorschriften	
Überzug		– gesetzliche	642
– Polymethacrylat	709	Wälzmischer	282
– Retard-		Wärmeentwicklung	154
-- WS-Freigabe	707	Wahrscheinlichkeitsnetz	414
Überzugsverfahren	49	Walzenbrecher	259
Ultra-Amylopektin	163	Walzenkompaktierer	308, 311
Ultraschall	542	– Materialzufuhr	308
Umgranulieren	442	Walzenkompaktiermaschine	305
Umkleideraum	757	Walzenmühle	259
Umlaufzeit	637	Wannenmischer	286
Universalmühle	268	Washburn-Gleichung	152f
Universalpresse	471	Wassergehalt	338
Urethraltablette	70	Weg-Zeit-Kurve	523
USP		Weginstrumentierung	
– Gleichförmigkeitsprüfung	574	– Datenberechnung	521
– Granuliermethoden	35	– Exzenter	
– Kalibriertablette	602	-- Stempelkraft	522
– Probenplan	601	– Rundläufer	522
– Tabletten	33	– Wegmessung	522
– Tablettenmonografie		Wegmessung	
-- Freisetungsverhalten	36	– compaction simulator	544
– Wirkstoff-Gehaltsbestimmung	573	Weibull-Funktion	414, 517
– Zerfallstest	590	Weichmacher	
Vaginaltablette	69f	– Film-Coating	709
Vakuumwirbelschicht	361	Weitkammermühle	263
Validierung	754, 759	Werkzeug	
Veegum	136, 167	– besonderes	682
Veränderung		Werkzeugstahl	
– organoleptische	637	– chemische Zusammensetzung	681
– physikalische		Windsichten	272
-- Lagerung	638	Winkelmessung	
Verdichtungsfaktor	308	– Ausfließwinkel	432
Verformung		– Böschungswinkel	431
– viskoelastische	455	– Schüttwinkel	432
Verformungsverhalten	553	Wirbelschicht	710
		– Gleichstromverfahren	718

Wirbelschichtanlage	368	- Auflösung	595
Wirbelschichtgranulat	396	- Brausetablette	589
Wirbelschichtgranulierung	346, 360	- JP	590
- Sprudelbett	748	- Kautablette	589
Wirbelschichttrockner	343, 370	- Lösungsgeschwindigkeit	581
- Staubexplosion	344	- Ph. Eur. Monographie 2.9.1	588
Wirkstoff		- Prüfflüssigkeit	582
- Inkompatibilität	221ff, 230f	-- Darmsaft	
-- Hilfsstoff	227ff	--- künstlicher	593
Wirkstoff-Freigabe	611	-- Magensaft	
- Retardierung	707	--- künstlicher	593
Wirkstoff-Freisetzung	611	- Prüfzeit	594
- Alkoholzusatz	608	-- Zusammensetzung	583
- feste, perorale Arzneiformen	596	- Tablette, lösliche	589
- modifizierte	611	- Tablette, magensaftresistente	589
- Noyes-Whitney-Gleichung	611	- Tablette, nichtüberzogene	589
- Tablette		- Tablette, überzogene	589
-- protrahierte Wirkung	607	- Tablettenarten, diverse	
- Versuch		-- Auflösung	596
-- Auswertung	607	- USP	590
Wirkstoffgehalt		- Verdauungstrakt	583
- Einheitlichkeit	567	Zerfallstester	
- Gleichförmigkeit		- Geräte	591f
-- Prüfung	572f	- Ph. Eur. Monographie 2.9.1	589
- Prüfung	573ff	Zerfallszeit	102
work index	254	- Brausetablette	636
Xylan	165	Zerhacker	286
Xylit	143	Zerkleinern	247, 249ff, 252
Xylol-Methode	439	Zerkleinerungsmaschinen	248, 251
yield pressure	523, 528, 533	Zerkleinerungsprozess	253
Young's Modulus	635	Zubereitung	
Zählverfahren, optisches	410	- mucoadhäsive	
Zein	141	-- Ph. Eur. Monografie	32
Zerfall	151, 158, 609	Zuckeralkohol	140
Zerfallbarkeit	580	Zuckeraustauschstoff	212
- Partikelgröße	580	Zuckersirup	127
Zerfallbarkeitsprüfung		Zufallsmischung	275
- Arzneibuch-Vorschriften	585	Zugfestigkeit	455
Zerfallsbeschleuniger	150	- Deckeltendenz	631
Zerfallshilfsmittel	34, 160f	- Tester	435
Zerfallsprüfung	581	Zuteiler	390
- Theorie	584	Zwangsmischer	286
Zerfallstest		Zyklon	274