

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	16
Vorwort	17
Danksagung	18

Kapitel 1

Einleitung und Allgemeines	19
1.1 Definition der Tablette	21
1.2 Geschichtlicher Überblick	22
1.3 Beschreibung in den Arzneibüchern	23
1.3.1 Pharmacopoeia Europaea, 6. Ausgabe	25
1.3.2 Deutsches Arzneibuch (DAB) 2008	28
1.3.3 United States Pharmacopoeia (USP) 29 (2006)	28
1.3.4 Pharmacopoeia Japonica 15, 2006	30
1.3.5 Pharmacopoeia internationalis (2006)	31
1.3.6 Diskussion der Arzneibuchvorschriften	31
1.4 Gesetzliche Vorschriften, Validierung	32
1.5 Tablettenarten	33
1.5.1 Verwendungszweck	33
1.5.1.1 Peroraltabletten; Tabletten zum Einnehmen	35
1.5.1.1.1 „Standard“-Tabletten	37
1.5.1.1.2 Dragee-Kerne	39
1.5.1.1.3 Kautabletten, Kaudragees, Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle	39
1.5.1.1.4 Mehrschichttabletten	40
1.5.1.1.5 Manteltabletten	42
1.5.1.1.6 Retardtabletten nach dem Umhüllungs- oder Einbettungsprinzip	43
1.5.1.1.6.1 Gerüsttabletten (unlösliche Matrixtabletten)	44
1.5.1.1.6.2 Matrixtabletten (quellende Matrix)	45
1.5.1.1.6.3 Einbettung in erodierende Matrix, bioabbaubare Matrix	45
1.5.1.1.6.4 Polyelektrolyt-Matrix	46
1.5.1.1.7 Osmotische Pumpen	46
1.5.1.1.8 Weitere Retardtabletten und Sonderformen	46
1.5.1.1.8.1 Multipartikuläre Systeme	46
1.5.1.1.8.2 Schwimmtabletten, bioadhäsive Tabletten	47
1.5.1.1.8.3 Tabletten mit gepulsteter Freisetzung	48
1.5.1.1.9 Tabletten auf Ionenaustauschbasis	48

Inhaltsverzeichnis

1.5.1.1.10	Filmtabletten.....	49
1.5.1.1.11	Magensaftresistente Tabletten	50
1.5.1.1.12	Dickdarmlöslich überzogene Tabletten	51
1.5.1.1.13	Brausetabletten	51
1.5.1.1.14	„Schmelztabletten“.....	55
1.5.1.1.15	Lyophilisate zum Einnehmen	55
1.5.1.1.16	Weitere Zubereitungen, die unter den Arzneibuchbegriff „Tablette“ fallen.....	57
1.5.1.2	Oraltabletten	57
1.5.1.2.1	Lutschtabletten	58
1.5.1.2.2	Sublingualtabletten.....	59
1.5.1.2.3	Bukkaltabletten.....	59
1.5.1.2.4	Medizinische Kaugummis.....	60
1.5.1.3	Parenteraltabletten	60
1.5.1.3.1	Injektionstabletten	60
1.5.1.3.2	Implantationstabletten	61
1.5.1.4	Extern anzuwendende Tabletten.....	61
1.5.1.4.1	Lösungstabletten.....	61
1.5.1.4.2	Augentabletten.....	62
1.5.1.4.3	Tabletten zum Einführen in Körperhöhlen	62
1.5.1.5	Tabletten für die Homöopathie.....	63
1.5.1.6	Tabletten für die Veterinärmedizin	63
1.5.2	Tabletten mit veränderter Freisetzung	64
1.5.2.1	Allgemeine und biopharmazeutische Anmerkungen.....	66
1.5.3	Nomenklatur und Formen der Tabletten.....	66
1.5.3.1	Flache Tabletten.....	67
1.5.3.2	Gewölbte Tabletten.....	68
1.5.3.3	Formen der Mehrschichttabletten.....	69
1.5.3.4	Formen der Manteltabletten	69
1.5.3.5	Spezielle Tablettenformen	71
1.5.3.6	Einfluss verschiedener Tablettenformen auf die Tabletteneigenschaften.....	71
1.5.4	Kennzeichnung der Tabletten	74
1.5.4.1	Arzneimittelidentifizierung.....	75
1.5.4.2	Herstellung der Prägung bzw. Gravur	76
1.5.4.3	Art der Prägung	77
1.5.5	Normung der Tabletten.....	77
1.5.5.1	Markenbildung/„Branding“	78
1.5.5.2	Tablettenfälschungen.....	78
1.5.6	Design der Tablettengeometrie für problemlose Produktion.....	78
	Literatur zu Kapitel 1	80

Kapitel 2

Tablettenbestandteile	84
2.1 Wirkstoffe – Beurteilung für Präformulierung	84
2.2 Auswahl der Hilfsstoffe und ihre Einarbeitung.....	87
2.2.1 Vorschriften für Tabletten.....	91

2.3	Tablettenhilfsstoffe	92
2.3.1	Particle engineering	104
2.3.2	Adsorptionsmittel	107
2.3.3	Bindemittel	110
2.3.3.1	Bindemittel für die feuchte Granulation	116
2.3.3.2	Bindemittel für die trockene Granulation	127
2.3.3.3	Trockenbindemittel	128
2.3.3.4	Hilfsstoffe für die Direkttablettierung	132
2.3.3.5	Bindemittel für Brausetabletten	141
2.3.4	Feuchthaltemittel	141
2.3.5	Sprengmittel oder Zerfallsbeschleuniger	142
2.3.5.1	Sprengmitteltheorien	147
2.3.5.1.1	Mechanismen des Tablettenzerfalls	147
2.3.5.1.2	Allgemeine praktische Hinweise	152
2.3.5.2	Beschreibung der Stoffe	153
2.3.5.3	Sprengmittel durch Gasentwicklung	161
2.3.5.4	Hilfsstoffe für schnell zerfallende Tabletten	163
2.3.6	Lösungsverzögerer	164
2.3.6.1	Hilfsstoffe für Tabletten mit modifizierter Freisetzung	164
2.3.7	Hydrophilierungsmittel	170
2.3.8	Gleitmittel	172
2.3.8.1	Fließregulierungsmittel	173
2.3.8.2	Schmiermittel	175
2.3.8.3	Formtrennmittel	183
2.3.8.4	Beschreibung der einzelnen Stoffe	185
2.3.9	Antistatika	199
2.3.10	Auflösungs- und Resorptionsbeschleuniger	200
2.4	Geschmackskorrigentien	202
2.5	Färben von Tabletten	209
2.6	Inkompatibilitäten	214
	Literatur zu Kapitel 2	225

Kapitel 3

Aufbereitung der Pulver

3.1	Abwägen oder Abmessen der trockenen und flüssigen Bestandteile sowie der Lösungen	236
3.2	Mahlen (Zerkleinern, Brechen)	236
3.2.1	Theoretische Betrachtungen zum Mahlvorgang	241
3.2.2	Auswahl der geeignetsten Mühle	245
3.2.3	Technik und Maschinen	245
3.2.3.1	Vorzerkleinerung mit groben und mittleren Mühlen	246
3.2.3.2	Feinzerkleinerung	252

3.2.3.3	Feinstzerkleinerung	255
3.3	Trennen	259
3.3.1	Sieben	259
3.3.2	Windsichten	262
3.3.3	Staubabtrennung	264
3.4	Mischen	265
3.4.1	Theoretische Grundlagen des Mischens von Pulvern	265
3.4.2	Maschinen	271
3.4.3	Einige praktische Hinweise	277
	Literatur zu Kapitel 3	278

Kapitel 4

Herstellung verpressbarer Tablettiermassen 280

4.1	Direkttablettierbare Mischungen	284
4.1.1	Direktverpressbare Einzelsubstanzen	286
4.1.2	Direktpressung von Pulvern auf Maschinen mit Spezialfüllwerkzeugen	287
4.1.3	Direkttablettierung von Mischungen mit geeigneten Hilfsstoffen	288
4.1.4	Spezielle Verfahren (<i>mixed processing</i>)	291
4.1.5	Feuchte-aktivierte Direktverpressung	292
4.2	Trockene Granulation	292
4.2.1	Technik	293
4.2.2	Maschinen	298
4.3	Temperaturverfahren	301
4.3.1	Sintergranulation	301
4.3.2	Schmelzgranulierung	302
4.3.3	Andere Techniken der Granulierung ohne Lösungen und Lösungsmittel	302
4.4	Feuchte Granulation	303
4.4.1	Befeuchten und Durcharbeiten	304
4.4.1.1	Maschinen	313
4.4.2	Körnen	316
4.4.3	Maschinen	319
4.4.4	Trocknen	320
4.4.4.1	Hordenschranktrockner	325
4.4.4.2	Bestrahlungstrockner	327
4.4.4.3	Wirbelschichttrockner	328
4.4.4.4	Flugschichttrockner	330
4.4.4.5	Rotationstrockner, Vakuumtrockner	330
4.4.4.6	Bandtrockner	331
4.4.4.7	Konische Schneckenrockner	331
4.4.4.8	Mikrowellentrockner	332
4.4.4.9	Vergleich der Trockenverfahren	332

4.4.5	Mischen, Granulieren und Trocknen in einer Maschine	332
4.4.5.1	Granulierung nach dem Luftsuspensionsverfahren (Wirbelschichtgranulierung).....	335
4.4.5.2	Kontinuierliche Granulierung in der Wirbelschicht	353
4.4.5.3	Quasikontinuierliche Granulierung	355
4.4.5.4	Granulieren durch Sprühtrocknung	355
4.4.5.5	Granulierung durch Sprühtrocknung kombiniert mit Wirbelschichtverfahren	357
4.5	Weitere Verfahren	358
4.5.1	Granulierung nach der Dragierkesselmethode – Nodulierungsverfahren – und auf dem Granulierteller.....	358
4.5.2	Getrennte Granulierung	359
4.5.3	Kontinuierliche Feuchtgranulierung durch Extrusion	361
4.5.4	Kontinuierliche Extrusion zur Herstellung von Schmelzgranulaten	362
4.6	Vergleich der Granulierverfahren	362
4.7	Herstellen der Endmischung: Zumischen der äußeren Phase	364
4.7.1	Schmiermittelzugabe	365
4.7.1.1	Magnesiumstearat.....	365
4.7.1.2	Auswirkungen der Mischzeit auf Bruchfestigkeit, Zerfallszeit und Auflösungsgeschwindigkeit (lubricant sensitivity)	366
4.7.1.3	Zumischen mit verschiedenen Mischern	368
4.7.2	Presskammerbeschichtung, Magnesiumstearat-Bestäubung	369
4.7.3	Hinweise für die Praxis	370
4.8	Granulatprüfung	370
4.8.1	Musterzug, Probenteilung, Zahl der notwendigen Stichproben	371
4.8.1.1	Probenteiler.....	372
4.8.1.2	Probennehmer.....	374
4.8.1.3	Stichprobengröße.....	374
4.8.2	Gestalt der Granulatkörner	377
4.8.3	Korngröße, Korngrößenverteilung	378
4.8.3.1	Messverfahren	380
4.8.3.2	Auswertung der Messergebnisse bei (fast) allen Methoden.....	392
4.8.3.2.1	Tabellarische Darstellung	393
4.8.3.2.2	Graphische Darstellung	393
4.8.3.2.3	Typen von Verteilungen.....	394
4.8.3.3	Interpretation der Korngrößenverteilung.....	396
4.8.4	Dichte	396
4.8.5	Porosität.....	398
4.8.6	Spezifische Oberfläche	400
4.8.7	Schüttvolumen, Schüttdichte, Stampfvolumen, Stampfdichte	401
4.8.8	Maximale Komprimierbarkeit	406
4.8.9	Fließfähigkeit.....	407
4.8.10	Mechanische Widerstandskraft, Abrieb.....	414
4.8.11	Feuchtigkeitsgehalt.....	417
4.8.12	Prüfung auf Homogenität	420
4.8.13	Elektrostatische Aufladung	421
4.8.14	Messfühler für feste Stoffe	421
4.8.15	Auswirkungen der Temperatur	421

4.9	Behebung von Problemen	422
4.9.1	Fließprobleme.....	422
4.9.2	Geringe mechanische Festigkeit der Tabletten.....	422
	Literatur zu Kapitel 4	423

Kapitel 5

Komprimieren..... 428

5.1	Physikalische Vorgänge beim Verpressen	428
5.1.1	Grundsätzliches zur Presscharakteristik	435
5.2	Exzenterpressen	438
5.2.1	Maschinen.....	441
5.3	Rundlaufpressen	444
5.3.1	Maschinen.....	447
5.3.1.1	Maschinen für Mehrschicht- und Manteltabletten	453
5.4	Umlaufgeschwindigkeit – Werkzeugsätze – Leistung	456
5.5	Füllapparat	458
5.6	Pressdruck	461
5.6.1	Probleme der Entlüftung der Matrize	461
5.6.2	Vordruck – Hauptdruck	462
5.6.3	Einstellen des Pressdrucks.....	463
5.7	Besondere Tablettenpressen und Peripherie	468
5.7.1	Vereinfachung der Reinigung, Containment	468
5.7.2	Externe Schmierung	469
5.8	Vergleichende Maschinentabellen, Hersteller	469
5.9	Automatisierte Pressen	470
5.9.1	Messmöglichkeiten.....	471
5.9.2	Maschinensteuerung beim Start	473
5.9.3	Regelung.....	473
5.9.4	Datenaufarbeitung	476
5.9.5	Zukünftige Entwicklungen	476
5.10	Instrumentierung von Tablettenpressen und Auswertung der Daten	477
5.10.1	Instrumentierung der Kraft.....	477
5.10.1.1	Qualifizierung der Kraftmessung an Tablettenpressen.....	481
5.10.1.1.1	Aspekte der Presskraftmessung.....	481
5.10.1.1.2	Messung der Hauptpresskraft.....	481
5.10.1.1.2.1	Gründe für die Messung	481
5.10.1.1.2.2	Orte der Presskraftmessung.....	483
5.10.1.1.2.3	Sensoren	483

5.10.1.1.2.4	Auffinden des Presskraftmaximums.....	484
5.10.1.1.2.5	Kalibrierung der Kraftmessung.....	485
5.10.1.2	Auswertung der Kraftsignale.....	489
5.10.1.2.1	Auswertung der Kraft-Zeit-Verläufe	489
5.10.1.2.2	Presskraft-Härte-Profile.....	493
5.10.1.2.3	Compactibility.....	494
5.10.1.2.4	Vergleich von Ober- und Unterstempelkraft	495
5.10.2	Weginstrumentierung, Messung der Stempelposition gegen die Zeit, Berechnung der Wegdaten.....	496
5.10.2.1	Auswertung der Kraft-Weg-Kurven.....	497
5.10.2.2	Andere Auswertungen der Kraft- und Wegdaten	500
5.10.2.2.1	Gleichungen zur Beschreibung der relativen Dichte (Porosität) während der Kompression.....	500
5.10.2.3	Kombinationen	507
5.10.2.4	Theorie der Viskoelastizität.....	508
5.10.2.4.1	Andere auf der Viskoelastizitätstheorie beruhende Maßzahlen	510
5.10.2.4.2	Einfluss der Korngröße auf viskoelastische Eigenschaften.....	511
5.10.3	Instrumentierung der Matrizenwand	512
5.10.4	Ausstoßkraft	513
5.10.5	Abstreifkraft	514
5.10.6	Andere Methoden	514
5.11	Compaction simulators und Spezialpressen	518
5.11.1	Messung von Kraft und Weg am Compaction simulator	518
5.11.2	Beschreibung der Maschinen	520
5.12	Rationale Formulierungsstrategien	521
5.13	Zusammenfassung	522
	Literatur zu Kapitel 5	526

Kapitel 6

Tablettenprüfung	532
6.1 Prüfung der äußeren Merkmale	534
6.1.1 Form und Maße	534
6.1.2 Oberflächenbeschaffenheit	535
6.1.3 Farbe.....	535
6.1.4. Automatische Prüfung der äußeren Merkmale.....	536
6.1.5 Geruchs- und Geschmacksprüfung.....	536
6.2 Prüfung auf Einheitlichkeit der Dosierung (Masse und Wirkstoffgehalt)	536
6.2.1 Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse	537
6.2.1.1 Arzneibuchvorschriften, Pharmacopoeia Europaea 6, Monographie 2.9.5.....	537
6.2.1.2 Statistische Methoden.....	538
6.2.1.3 Vorschläge für betriebsnahe Kontrollen	540
6.2.2. Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes	542
6.2.2.1 Arzneibuchvorschriften, Pharmacopoeia Europaea 6, Mongraphie 2.9.6.....	543

6.2.2.2	Die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen.....	543
6.2.2.3	Anmerkungen zu den Arzneibuchvorschriften.....	545
6.2.2.4	Möglichkeiten der Automatisierung von <i>content uniformity tests</i>	546
6.2.3	Dosierungsgenauigkeit bei teilbaren Tabletten.....	547
6.3	Bestimmung der Porosität	548
6.4	Prüfung auf Zerfallbarkeit (<i>disintegration</i>) und Freisetzung (<i>dissolution, drug release</i>)	549
6.4.1	Prüf Flüssigkeiten.....	551
6.4.2	Zerfallsprüfung.....	552
6.4.2.1	Mechanistische Erklärung/Theorie.....	552
6.4.2.2	Methoden und Geräte für die Zerfallsprüfung.....	555
6.4.2.3	Arzneibuchvorschriften	555
6.4.2.4	Geräte	559
6.4.2.5	Vorschläge für betriebsnahe Kontrollen	560
6.4.2.6	Vorschläge für andere Prüf Flüssigkeiten	560
6.4.2.7	Vorschläge für Prüfungen an besonderen Tabletten	561
6.4.3	Auflösung (<i>dissolution test</i>), Wirkstoff-Freisetzung (<i>drug release</i>).....	562
6.4.3.1	Prüfung der Auflösung.....	562
6.4.3.2	Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen.....	564
6.4.3.2.1	Arzneibuchvorschriften	564
6.4.3.3	Andere Freisetzungsmodelle	573
6.4.3.4	Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung.....	573
6.4.3.5	Mathematische Beschreibung der Freisetzungskurven	576
6.4.3.5.1	Auflösungsprofile	578
6.4.3.5.2	Liberationsraten verschiedener Systeme	581
6.4.3.5.3	Dissolutionsprüfung	583
6.4.3.5.4	Anwendung für Arzneiformdesign	586
6.5	Prüfung auf mechanische Festigkeit (<i>tablet strength</i>).....	586
6.5.1	Roll- und Schüttelverschleiß (<i>friability</i>).....	588
6.5.2	Bruchfestigkeit (<i>crushing strength</i>).....	590
6.5.2.1	Druckfestigkeit (<i>tensile strength</i>)	590
6.5.2.1.1	Kalibrierung.....	594
6.5.2.2	Biegefestigkeit (<i>bending strength</i>)	595
6.5.2.3	Zugfestigkeit (<i>axial tensile strength</i>).....	595
6.5.3	Härte, Oberflächenhärte (<i>indentation hardness</i>)	596
6.5.4	Beurteilung der Festigkeit von Tabletten.....	596
6.5.5	Beziehungen zwischen den verschiedenen mechanischen Eigenschaften der Tabletten	597
6.6	Prüfung des Feuchtigkeitsgehaltes.....	598
6.7	Prüfung des pH-Wertes	598
6.8	Spezielle Prüfungen an Brausetabletten	599
6.9	Prüfung auf Restlösemittel	599
6.10	Stabilität	599
6.10.1	Organoleptische Veränderungen.....	600
6.10.2	Physikalische Stabilität, Alterung.....	600

6.10.3	Chemische Stabilität.....	601
6.10.4	Mikrobiologische Stabilität	603
6.10.5	Einfluss der Verpackung auf die Lagerstabilität.....	603
6.10.6	Gesetzliche Vorschriften, Vorschläge für Prüfpläne.....	604
	Literatur zu Kapitel 6	608

Kapitel 7

Komplikationen, Ursachen und Behebung..... 613

7.1	Knallen oder übermäßiges Vibrieren der Maschine	613
7.2	Kleben an den Stempeln	617
7.3	Deckeln, Laminieren	618
7.4	Ungenügende Festigkeit.....	621
7.5	Ungenügende Zerfallbarkeit.....	622
7.6	Mangelnde Gleichförmigkeit der Masse, Dosierungsschwankungen	623
7.7	Uneinheitliche Steghöhe	625
7.8	Doppelfüllung.....	625
7.9	Bruchrillen oder Gravur nicht richtig ausgeprägt.....	625
7.10	Doppelgravur (nur bei Rundläufern)	625
7.11	Punkte auf den Tabletten	626
7.12	Übermäßiger Granulatverlust	626
	Literatur zu Kapitel 7	626

Kapitel 8

Tablettierwerkzeuge 627

8.1	Einfach- und Mehrfachwerkzeuge	627
8.1.1	Presswerkzeuge für Exzenterpressen	629
8.1.2	Presswerkzeuge für Rundlaufpressen.....	630
8.1.3	Internationale Normen für Rundläuferstempel.....	630
8.2	Einbau oder Wechsel der Presswerkzeuge.....	633
8.2.1	Presswerkzeugeinbau bei Exzenterpressen	633
8.2.2	Presswerkzeugeinbau bei Rundlaufpressen.....	635
8.3	Werkstoffe	636
8.3.1	Spezielle Werkstoffe und Beschichtungen	638

8.4	Pflege und Wartung der Presswerkzeuge	640
8.5	Standzeit der Presswerkzeuge	642
	Literatur zu Kapitel 8	644

Kapitel 9

Überziehen von Tabletten	645	
9.1	Entstaubung der Tabletten	645
9.2	Lagerung der Tabletten.....	645
9.3	Dragieren.....	646
9.3.1	Überziehen mit Zucker.....	648
9.3.1.1	Schnelldragierverfahren	651
9.3.1.2	Abwaschen der Dragees	653
9.3.1.3	Überziehen mit Metallfolien.....	653
9.3.2	Zuckerfreie wasserlösliche Überzüge.....	653
9.4	Isolier- und Schutzüberzüge beim Dragieren und Befilmen (Imprägnieren)	654
9.5	Film-Coating	655
9.5.1	Filmbildner, Hilfsstoffe, Rezepturen	655
9.5.2	Allgemeine Prozessvariablen	663
9.5.3	Probleme beim Film-Coating.....	665
9.6	Pulverbeschichtung/wasserfreie Verfahren.....	665
9.7	Geräte für das Überziehen von Tabletten	665
	Literatur zu Kapitel 9	673

Kapitel 10

Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern der Tabletten		676
10.1	Transportvorgänge	676
10.2	Entstauben und Aussortieren	676
10.3	Bedrucken	676
10.4	Konfektionieren	677
	Literatur zu Kapitel 10	686

Kapitel 11

Tablettenfabrik	687
11.1 Zweckmäßige Raumaufteilung für die chargenweise Produktion.....	687
11.1.1 Materialfluss	688
11.2 Kontinuierliche Produktionsschritte und -abläufe.....	688
11.2.1 Produktionsabläufe	694
11.2.2 Sensoren: Beispiele	696
11.2.2.1 Platzierung / Zusetzen der Sensoren.....	697
11.2.3 Beispiele kontinuierlicher und quasikontinuierlicher Anlagen	697
11.3 Qualitätsmanagement	697
11.3.1 Klimatisierung, Raumentfeuchtung, Raumentlüftung	699
11.3.2 Hygienevorschriften	700
11.3.3 Tablettierung aseptischer Produkte.....	702
11.3.4 Tablettierung toxischer Produkte.....	702
11.4 Dokumentation	703
Literatur zu Kapitel 11	704
 Abkürzungsverzeichnis.....	 705
Sachwortregister.....	708