

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	XIII
Vorworte	XIV
Danksagung	XVI

Kapitel 1

Einleitung und Allgemeines	1
1.1 Was das Buch leisten will – und was es nicht leisten kann	1
1.2 Definition der Tablette	2
1.2.1 Sinn der Tablette	3
1.2.2 Geschichtlicher Überblick	5
1.2.3 Beschreibung in den Arzneibüchern	6
1.2.3.1 Pharmacopoeia Europaea 3. Ausgabe	8
1.2.3.2 Deutsches Arzneibuch (DAB) 1999	10
1.2.3.3 British Pharmacopoeia (B.P.) 1998	10
1.2.3.4 Pharmacopoeia Helvetica VI 1971 und VII 1995	10
1.2.3.5 United States Pharmacopoeia (U.S.P.) 24 2000	10
1.2.3.6 Pharmacopoeia Japonica	12
1.2.3.7 Homöopathisches Arzneibuch (HAB) 1 von 1978, 1. Nachtrag 1991	12
1.2.3.8 Préparations Homoéopathiques im Französischen Arzneibuch	13
1.2.3.9 Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States (HPUS) 1988	13
1.2.3.10 Diskussion der Arzneibuchvorschriften	13
1.2.4 Gesetzliche Vorschriften, Validierung	15
1.3 Tablettenarten	16
1.3.1 Verwendungszweck	16
1.3.1.1 Peroraltabletten	16
1.3.1.2 Oralttabletten	35
1.3.1.3 Parenteralttabletten	38
1.3.1.4 Extern anzuwendende Tabletten	39
1.3.1.5 Tabletten für die Homöopathie	40
1.3.1.6 Tabletten für die Veterinärmedizin	41
1.3.2 Tabletten mit modifizierter Freisetzung – Zusammenfassung	42
1.3.2.1 Allgemeine und biopharmazeutische Anmerkungen	42
1.3.3 Nomenklatur und Formen der Tabletten	44
1.3.3.1 Flache Tabletten	44
1.3.3.2 Gewölbte Tabletten	45
1.3.3.3 Formen der Mehrschichttabletten	46
1.3.3.4 Formen der Manteltabletten	46
1.3.3.5 Spezielle Tablettenformen	48

Inhaltsverzeichnis

1.3.3.6	Einfluß verschiedener Tablettenformen auf die Tabletteneigenschaften	49
1.3.4	Kennzeichnung der Tabletten	50
1.3.4.1	Arzneimittelidentifizierung	51
1.3.4.2	Herstellung der Prägung bzw. Gravur	53
1.3.4.3	Art der Prägung	53
1.3.5	Normung der Tabletten	54
1.3.6	Design der Tablettengeometrie für problemlose Produktion	55
	Literatur zu Kapitel 1	56

Kapitel 2

Tablettenbestandteile	60	
2.1 Wirkstoffe – Beurteilung für Präformulierung	60	
2.2 Auswahl der Hilfsstoffe und ihre Einarbeitung	63	
2.2.1 Moderne Vorschriften für Tabletten	67	
2.3 Tablettenhilfsstoffe	67	
2.3.1 Füllmittel	69	
2.3.1.1 Particle engineering	79	
2.3.2 Adsorptionsmittel	82	
2.3.3 Bindemittel	85	
2.3.3.1 Bindemittel für die feuchte Granulation	91	
2.3.3.2 Bindemittel für die trockene Granulation	102	
2.3.3.3 Trockenbindemittel	102	
2.3.3.4 Hilfsstoffe für die Direkttablettierung	106	
2.3.3.5 Bindemittel für Brausetabletten	114	
2.3.4 Feuchthaltemittel	114	
2.3.5 Sprengmittel oder Zerfallsbeschleuniger	115	
2.3.5.1 Sprengmitteltheorien	117	
2.3.5.2 Beschreibung der Stoffe	123	
2.3.5.3 Sprengmittel durch Gasentwicklung	134	
2.3.6 Lösungsverzögerer	136	
2.3.6.1 Hilfsstoffe für Tabletten mit modifizierter Freisetzung	136	
2.3.7 Hydrophilierungsmittel	141	
2.3.8 Gleitmittel	143	
2.3.8.1 Fließregulierungsmittel	144	
2.3.8.2 Schmiermittel	146	
2.3.8.3 Formentrennmittel	154	
2.3.8.4 Beschreibung der einzelnen Stoffe	156	
2.3.9 Antistatika	169	
2.3.10 Resorptionsbeschleuniger	171	
2.4 Geschmackskorrigentien	172	
2.5 Färben von Tabletten	180	
2.6 Inkompatibilitäten	185	
	Literatur zu Kapitel 2	196

Kapitel 3

Aufbereitung der Pulver	207
3.1 Abwägen oder Abmessen der trockenen und flüssigen Bestandteile sowie der Lösungen	207
3.2 Mahlen (Zerkleinern, Brechen)	207
3.2.1 Theoretische Betrachtungen zum Mahlvorgang	213
3.2.2 Auswahl der geeignetsten Mühle	216
3.2.3 Technik und Maschinen	217
3.2.3.1 Vorzerkleinerung mit groben und mittleren Mühlen	217
3.2.3.2 Feinzerkleinerung	221
3.2.3.3 Feinstzerkleinerung	227
3.3 Trennen	230
3.3.1 Sieben	230
3.3.2 Windsichten	233
3.3.3 Staubabtrennung	234
3.4 Mischen, Rühren, Kneten	235
3.4.1 Theoretische Grundlagen des Mischens von Pulvern	235
3.4.2 Maschinen	240
3.4.3 Einige praktische Hinweise	246
Literatur zu Kapitel 3	246

Kapitel 4

Herstellung verpreßbarer Tablettiermassen	248
4.1 Direkttablettierbare Mischungen	252
4.1.1 Direktverpreßbare Einzelsubstanzen	254
4.1.2 Direktpressung von Pulvern auf Maschinen mit Spezialfüllwerkzeugen	256
4.1.3 Direkttablettierung von Mischungen mit geeigneten Hilfsstoffen	256
4.1.4 Spezielle Verfahren (mixed processing)	259
4.2 Trockene Granulation	260
4.2.1 Technik	261
4.2.2 Maschinen	265
4.3 Temperaturverfahren	266
4.3.1 Sintergranulation	267
4.3.2 Schmelzgranulierung	267
4.3.3 Andere Techniken der Granulierung ohne Lösungen und Lösungsmittel	268
4.4 Feuchte Granulation	268
4.4.1 Befeuchten und Durcharbeiten	269
4.4.1.1 Maschinen	277
4.4.2 Körnen	280
4.4.3 Maschinen	283
4.4.4 Trocknen	284
4.4.4.1 Hordenschranktrockner	289
4.4.4.2 Bestrahlungstrockner	290
4.4.4.3 Wirbelschichttrockner	291

Inhaltsverzeichnis

4.4.4.4	Flugschichttrockner	293
4.4.4.5	Rotationstrockner	293
4.4.4.6	Bandtrockner	294
4.4.4.7	Radiofrequenz­trockner Vrieco-Nauta®	294
4.4.5	Mischen, Granulieren und Trocknen in einer Maschine	294
4.4.5.1	Granulierung nach dem Luftsuspensionsverfahren (Wirbelschichtgranulierung)	297
4.4.5.2	Kontinuierliche Granulierung in der Wirbelschicht	311
4.4.5.3	Quasikontinuierliche Granulierung	313
4.4.5.4	Granulieren durch Sprühtrocknung	313
4.5	Weitere Verfahren	315
4.5.1	Granulierung nach der Dragierkesselmethode – Nodulierungsverfahren – und auf dem Granulierteller	315
4.5.2	Getrennte Granulierung	317
4.6	Vergleich der Granulierverfahren	318
4.7	Herstellen der Endmischung: Zumischen der äußeren Phase	319
4.7.1	Schmiermittelzugabe	320
4.7.1.1	Magnesiumstearat	320
4.7.1.2	Auswirkungen der Mischzeit auf Bruchfestigkeit, Zerfallszeit und Auflösungs­geschwindigkeit (lubricant sensitivity)	321
4.7.1.3	Zumischen mit verschiedenen Mischern	323
4.7.2	Preßkammerbeschichtung, Magnesiumstearat-Bestäubung	324
4.7.3	Hinweise für die Praxis	325
4.8	Granulatprüfung	325
4.8.1	Musterzug, Probenteilung, Zahl der notwendigen Stichproben	326
4.8.1.1	Probenteiler	327
4.8.1.2	Probennehmer	329
4.8.1.3	Stichprobengröße	329
4.8.2	Gestalt der Granulatkörner	332
4.8.3	Korngröße, Korngrößenverteilung	333
4.8.3.1	Meßverfahren	334
4.8.3.2	Auswertung der Meßergebnisse bei (fast) allen Methoden	345
4.8.3.3	Interpretation der Korngrößenverteilung	348
4.8.4	Dichte	348
4.8.5	Porosität	350
4.8.6	Spezifische Oberfläche	351
4.8.7	Schüttvolumen, Schüttdichte, Stampfvolumen, Stampfdichte	353
4.8.8	Maximale Komprimierbarkeit	356
4.8.9	Fließfähigkeit	357
4.8.10	Mechanische Widerstandskraft, Abrieb	363
4.8.11	Feuchtigkeitsgehalt	364
4.8.12	Prüfung auf Homogenität	367
4.8.13	Elektrostatische Aufladung	368
4.8.14	Meßfühler für feste Stoffe	368
4.8.15	Auswirkungen der Temperatur	369
4.9	Behebung von Problemen	369
4.9.1	Fließprobleme	369
4.9.2	Geringe mechanische Festigkeit der Tabletten	370
	Literatur zu Kapitel 4	370

Kapitel 5

Komprimieren	375
5.1 Physikalische Vorgänge beim Verpressen	375
5.1.1 Grundsätzliches zur Preßcharakteristik	381
5.2 Exzenterpressen	384
5.2.1 Maschinen	387
5.3 Rundlaufpressen	389
5.3.1 Maschinen	392
5.3.1.1 Maschinen für Mehrschicht- und Manteltabletten	395
5.4 Umlaufgeschwindigkeit – Werkzeugsätze – Leistung	399
5.5 Füllapparat	399
5.6 Preßdruck	403
5.6.1 Probleme der Entlüftung der Matrize	403
5.6.2 Vordruck – Hauptdruck	404
5.6.3 Einstellen des Preßdrucks	405
5.7 Besondere Tablettenpressen und Peripherie	407
5.7.1 Vereinfachung der Reinigung	409
5.8 Vergleichende Maschinentabellen, Hersteller	409
5.9 Automatisierte Pressen	410
5.9.1 Meßmöglichkeiten	412
5.9.2 Maschinensteuerung beim Start	413
5.9.3 Regelung	414
5.9.4 Datenaufarbeitung	416
5.9.5 Zukünftige Entwicklungen	417
5.10 Instrumentierung von Tablettenpressen und Auswertung der Daten	417
5.10.1 Instrumentierung der Kraft	417
5.10.1.1 Qualifizierung der Kraftmessung an Tablettenpressen	422
5.10.1.2 Auswertung der Kraftsignale	430
5.10.2 Weginstrumentierung, Messung der Stempelposition gegen die Zeit, Berechnung der Wegdaten	436
5.10.2.1 Auswertung der Kraft-Weg-Kurven	437
5.10.2.2 Andere Auswertungen der Kraft- und Wegdaten	440
5.10.2.3 Theorie der Viskoelastizität	444
5.10.3 Instrumentierung der Matrizenwand	448
5.10.4 Ausstoßkraft	450
5.10.5 Abstreifkraft	450
5.10.6 Andere Methoden	450
5.11 Compaction simulators	454
5.12 Aufbau einer Datenbank	454
5.13 Zusammenfassung	455
Literatur zu Kapitel 5	457

Kapitel 6

Tablettenprüfung	463
6.1 Prüfung der äußeren Merkmale	465
6.1.1 Form und Maße	465
6.1.2 Oberflächenbeschaffenheit	466
6.1.3 Farbe	466
6.1.4 Geruchs- und Geschmacksprüfung	467
6.2 Prüfung auf Einheitlichkeit der Dosierung (Masse und Wirkstoffgehalt)	467
6.2.1 Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse	468
6.2.1.1 Arzneibuchvorschriften	468
6.2.1.2 Statistische Methoden	469
6.2.1.3 Vorschläge für betriebsnahe Kontrollen	471
6.2.2 Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes	473
6.2.2.1 Anmerkungen zu den Arzneibuchvorschriften	474
6.2.2.2 Möglichkeiten der Automatisierung bei „content uniformity tests“	476
6.2.3 Dosierungsgenauigkeit bei teilbaren Tabletten	476
6.3 Bestimmung der Porosität	477
6.4 Prüfung auf Zerfallbarkeit (disintegration) und Freisetzung (dissolution, drug release) ..	478
6.4.1 Prüflüssigkeiten	480
6.4.2 Zerfallsprüfung	481
6.4.2.1 Mechanistische Erklärung/Theorie	481
6.4.2.2 Methoden und Geräte für die Zerfallsprüfung	482
6.4.2.3 Arzneibuchvorschriften	483
6.4.2.4 Geräte	485
6.4.2.5 Vorschläge für betriebsnahe Kontrollen	488
6.4.2.6 Vorschläge für andere Prüflüssigkeiten	489
6.4.2.7 Prüfungen an besonderen Tabletten	489
6.4.3 Auflösung (dissolution test), Wirkstoff-Freisetzung (drug release)	491
6.4.3.1 Prüfung der Auflösung	491
6.4.3.2 Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen	493
6.4.3.3 Andere Freisetzungsmodelle	499
6.4.3.4 Wirkstoff-Freisetzung aus festen peroralen Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung	499
6.4.3.5 Mathematische Beschreibung der Freisetzungskurven	503
6.5 Prüfung auf mechanische Festigkeit (tablet strength)	512
6.5.1 Roll- und Schüttelverschleiß (friability)	513
6.5.2 Bruchfestigkeit (crushing strength)	515
6.5.2.1 Druckfestigkeit (tensile strength)	515
6.5.2.2 Biegefestigkeit (bending strength)	519
6.5.2.3 Zugfestigkeit (axial tensile strength)	520
6.5.3 Härte, Oberflächenhärte (indentation hardness)	520
6.5.4 Beurteilung der Festigkeit von Tabletten	521
6.5.5 Beziehungen zwischen den verschiedenen mechanischen Eigenschaften der Tabletten ..	522
6.6 Prüfung des Feuchtigkeitsgehaltes	523
6.7 Prüfung des pH-Wertes	523
6.8 Spezielle Prüfungen an Brausetabletten	523

6.9	Prüfung auf Restlösemittel	524
6.10	Stabilität	524
6.10.1	Organoleptische Veränderungen	524
6.10.2	Physikalische Stabilität, Alterung	524
6.10.3	Chemische Stabilität	526
6.10.4	Mikrobiologische Stabilität	527
6.10.5	Einfluß der Verpackung auf die Lagerstabilität	528
6.10.6	Gesetzliche Vorschriften, Vorschläge für Prüfpläne	529
	Literatur zu Kapitel 6	533

Kapitel 7

	Komplikationen, Ursachen und Behebung	538
7.1	Knallen oder übermäßiges Vibrieren der Maschine	538
7.2	Kleben an den Stempeln	542
7.3	Deckeln	543
7.4	Ungenügende Festigkeit	546
7.5	Ungenügende Zerfallbarkeit	547
7.6	Mangelnde Gleichförmigkeit der Masse, Dosierungsschwankungen	548
7.7	Uneinheitliche Steghöhe	549
7.8	Doppelfüllung	550
7.9	Bruchrillen oder Gravur nicht richtig ausgeprägt	550
7.10	Doppelgravur (nur bei Rundläufern)	550
7.11	Punkte auf den Tabletten	550
7.12	Übermäßiger Granulatverlust	551
	Literatur zu Kapitel 7	551

Kapitel 8

	Tablettierwerkzeuge	552
8.1	Einfach- und Mehrfachwerkzeuge	552
8.1.1	Preßwerkzeuge für Exzenterpressen	553
8.1.2	Preßwerkzeuge für Rundlaufpressen	555
8.1.3	Internationale Normen für Rundläuferstempel	555
8.2	Einbau oder Wechsel der Preßwerkzeuge	557
8.2.1	Preßwerkzeugeinbau bei Exzenterpressen	558
8.2.2	Preßwerkzeugeinbau bei Rundlaufpressen	559
8.3	Werkstoffe	560
8.4	Pflege und Wartung der Preßwerkzeuge	563
8.5	Standzeit der Preßwerkzeuge	564
	Literatur zu Kapitel 8	567

Kapitel 9

Überziehen von Tabletten	568
9.1 Entstaubung der Tabletten	568
9.2 Lagerung der Tabletten	569
9.3 Dragieren	569
9.3.1 Überziehen mit Zucker	571
9.3.1.1 Schnelldragierverfahren	574
9.3.1.2 Abwaschen der Dragees	576
9.3.1.3 Überziehen mit Metallfolien	576
9.3.2 Zuckerfreie wasserlösliche Überzüge	576
9.4 Isolier- und Schutzüberzüge beim Dragieren (Imprägnieren)	577
9.5 Film-Coating	578
9.5.1 Filmbildner, Hilfsstoffe, Rezepturen	578
9.5.2 Allgemeine Prozeßvariablen	586
9.5.3 Probleme beim Film-Coating	587
9.6 Geräte für das Überziehen von Tabletten	587
Literatur zu Kapitel 9	592

Kapitel 10

Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern der Tabletten	594
10.1 Entstauben und Aussortieren	594
10.2 Bedrucken	594
10.3 Konfektionieren	595
Literatur zu Kapitel 10	602

Kapitel 11

Tablettenfabrik	604
11.1 Zweckmäßige Raumaufteilung	604
11.2 Qualitätsmanagement	605
11.2.1 Klimatisierung, Raumentfeuchtung, Raumentlüftung	606
11.2.2 Hygienevorschriften	609
11.2.3 Tablettierung aseptischer Produkte	610
11.3 Materialfluß	610
11.4 Dokumentation	611
Literatur zu Kapitel 11	613
Abkürzungsverzeichnis	615
Sachwortregister	617