

# Inhalt

Geleitwort	.....	5
Vorworte	.....	6
<b>A Einleitung</b>	.....	<b>22</b>
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 Mund- höhle ( <i>oromucosal preparations, praeparationes buccales</i> )	.....	32
A.3.2 Deutsches Arzneibuch (DAB)	.....	33
A.3.3 United States Pharmacopoeia (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>B</b>	<b>Tablettenbestandteile</b>	.....	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	Geschmackskorrigenzen	.....	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 Geschmackskorrigenzen 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

<b>C</b>	<b>Aufbereitung der Pulver</b>	.....	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	Vibrationsiebe	.....	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

<b>D</b>	<b>Herstellung verpressbarer Tablettiermassen</b>	.....	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
<b>E</b>	<b>Komprimieren</b>	.....	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 Matrize	.....	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
<b>F</b>	<b>Tablettenprüfung</b>	.....	<b>562</b>
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	Prüfflüssigkeiten	.....	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
<b>G</b>	<b>Komplikationen, Ursachen und Behebung</b>	.....	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
<b>H</b>	<b>Tablettierwerkzeuge</b>	.....	<b>670</b>
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
<b>I</b>	<b>Überziehen von Tabletten</b>	.....	<b>690</b>
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
<b>K</b>	<b>Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken, Lagern der Tabletten</b>	.....	<b>724</b>
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
<b>L</b>	<b>Tablettenfabrik</b>	.....	<b>738</b>
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

Abkürzungen	.....	764
Abbildungsverzeichnis	.....	766
Die Autoren	.....	769
Autorenverzeichnis	.....	770
Sachverzeichnis	.....	771