





# 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

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

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie:  
Detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Auflage 1966 Verfasser: W. A. Ritschel
2. Auflage 2002 Verfasser: W. A. Ritschel, A. Bauer-Brandl
3. Auflage 2012 Verfasser: A. Bauer-Brandl, W. Ritschel †
4. Auflage 2022 Verfasser: A. Bauer-Brandl, W. Ritschel †

ISBN 978-3-87193-487-2

© 1966–2022 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.  
Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in andere Sprachen behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger oder weiterer digitaler oder interaktiver Systeme) ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

Umschlaggestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmler, Aulendorf  
Satz: rdz GmbH, Siegburg  
Druck: mgo360 GmbH & Co. KG, Bamberg

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

# 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 wohldurchdachte 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
<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 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>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	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

<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 Spezialfüllwerk- zeugen	.....	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 (Wirbel- schichtgranulierung)	.....	350
	D.4.5.2 Granulieren durch Sprühtrocknung	.....	370
	D.4.5.3 Granulierung durch Sprühtrocknung kombiniert mit Wirbel- schichtverfahren	.....	372
D.5	Weitere Verfahren	.....	373
	D.5.1 Granulieren nach der Dragierkesselmethode – Nodulierungsverfah- ren – 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® – <i>One Step Dry Coating</i>	.....	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

Für den Zerfall scheint die Menge des Zerfallsmittels in der äußeren Phase im Wesentlichen bestimmend, während die Menge im Granulat Korn (genügend Zerfallseigenschaften vorausgesetzt) die Freisetzung wesentlich bestimmt. Literatur ► [397]

Insbesondere bei Feuchtgranulierung verlieren die Sprengmittel einen Teil ihrer Wirkung, während Trockengranulierung (Kompaktieren) kaum einen Einfluss auf die Zerfallseigenschaften der Tabletten hat ► [398].

### B.3.8.2.2 Zerfallshilfsmittel

► Tab. B-24

► Tab. B-24. Zerfallshilfsmittel.

Stoffklasse	Bezeichnung, Beschreibung	Engl. Bezeichnung, officinell in	Anwendung
Stärken	Kartoffel-, Mais-, Reis-, Weizenstärke (Ph. Eur.)	alle auch BP, <i>tapioca starch</i> (BP)	3–15 %
	Starch	USP NF	3–15 % auch Gleit-, Füll- und Bindemittel
	gelatinisierte Stärke; <i>compressible starch</i> aus Maisstärke, physikalisch modifiziert	<i>pregelatinized maize starch</i> (BP) <i>pregelatinized starch</i> (USP NF)	Füll- und Bindemittel
	Amylose, physikalisch modifiziert		
	Kartoffelstärke, modifiziert		
	Amylopektinstärke (aus Mais, in kaltem Wasser kolloidal löslich)		
Stärke-Derivate	Natriumcarboxymethylstärke, niedrigsubstituiert, quervernetzt	<i>sodium starch glycolate</i> (USP NF, BP)	2–8 %; darüber: Verlängerung
	Natriumstärkeglykolat Natriumamylopektinglykolat (Ultra-Amylopektin)		
	Aluminiumsalz eines Alkenyl-Halbesters der Maisstärke, niedrigsubstituiert		
Cellulose	mikrokristallin, E 460	<i>microcrystalline cellulose</i> (BP, USP NF) <i>cellulosum microcristallinum</i> (Ph. Eur.)	5–15 %
	mikrofein, E 460	<i>powdered cellulose</i> (BP, USP NF) <i>cellulosi pulvis</i> (Ph. Eur.)	5–15 %
Cellulose-Derivate	Methylcellulose E 461, hochviskose Qualitäten	BP, Ph. Eur., USP	2–10 %
	Carboxymethylcellulose, nicht quervernetzt		
	Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzt, niedrigsubstituiert	<i>croscarmellose sodium</i> (USP NF) Typ A <i>modified cellulose gum</i>	0,5–5 % (normal: 2 % für DC, 3 % für Feuchtgranulation)
	Natriumcarboxymethylcellulose E 466	Carmellose-Natrium	
	Mischung von 88 % mikrokristalliner Cellulose und 11 % NaCMC		
	Calciumcarboxymethylcellulose	Carmellose-Calcium JP, NF	
	Hydroxypropylcellulose, niedrigsubstituiert Methylhydroxypropylcellulose		
Alginate	Alginsäure E 400	<i>alginic acid</i> <i>acidum alginicum</i>	1–5 %
	Calciumalginat		2,5–10 %
Polysaccharide	Pektine, Pektinsäure		meist 2–10 %
	Agar		
	Guar-Gummi E 412	USP	
	Xanthan-Gummi		
	Scleroglucan		

Forts. nächste Seite

Stoffklasse	Bezeichnung, Beschreibung	Engl. Bezeichnung, officinell in	Anwendung
	quervernetztes Dextran		
	Soja-Polysaccharide		
	Xylan (Polymere der Xylose)		
	polymeres Cyclodextrin (quervernetztes $\beta$ -Cyclodextrin)		
Proteine	Formaldehyd-Gelatine		meist 2–10 %
	Formaldehyd-Casein		
	Formalin-Casein		
	Methylen-Casein		
quervernetztes Polyvinylpyrrolidon	1-Vinyl-2-pyrrolidon-Homopolymer	Crospovidone (USP NF)	2–5 %
	Cross-PVP		
	Polyvinylpolypyrrolidon (PVPP)		
Polymethacrylat-Derivate	Polymethacrylsäure		
Ionenaustauscher	K-Methacrylat-Divinylbenzol-Copolymer (Kationenaustauscher)	<i>polacrilin potassium</i> (USP)	2–10 %; meist reichen 2 %
anorganische Zerfallshilfsmittel	Magnesium-Aluminium-Silicate	Bentonite (BP, USP NF) Bentonitum (Ph. Eur.)	0,5–5 %; evtl. bis 10 %
	Montmorillonite		
	Bentonit E 558		
	Magnesium-Lithium-Silicat		
	Hectorite		
	hochdisperses Siliciumdioxid	<i>colloidal silicone dioxide</i> (USP, BP, Ph. Eur.)	

### B.3.8.2.2.1 Stärken

Stärken sind die meistgebrauchten Sprengmittel. Leider sind sie durch ausgeprägte elastische Eigenschaften nicht gut verpressbar. Außerdem verliert Stärke beim Verpressen unter sehr starkem Druck oder beim Walzenkompaktieren einen Teil ihrer Sprengkraft.

Offizinell sind in der Ph. Eur. Kartoffel-, Mais-, Weizen- und Reisstärke, in der BP auch Tapiokastärke (Sago, Cassava-Stärke). Von ihnen besitzt die Kartoffelstärke die höchste Sprengkraft. In anderen Ländern verwendet man außerdem weitere Arten wie z. B. Maranta- und Hirsestärke. Gewöhnlich werden dem trockenen Granulat 3–10 % Stärke (bezogen auf das Gesamttablettengewicht) als Pulver entweder vor oder mit dem Gleit-, Schmier- und Formentrennmittelzusatz nach dem Granulieren beige-mischt. Falls erforderlich, kann der Stärkeanteil in der äußeren Phase bis auf 15 %, in Ausnahmefällen sogar bis auf 20 % erhöht werden. Allerdings muss dann aufgrund des großen Pulveranteils evtl. mit einer Dosierungsungenauigkeit und einer Entmischung des Tablettierguts gerechnet werden. In diesen Fällen kann eine direktkomprimierbare Stärke-

qualität mit günstigerer Korngrößenverteilung trotz geringerer Sprengkraft vorteilhaft sein.

Wird die Stärke als Trockensubstanz der Pulvermischung zugesetzt und feuchtgranuliert, ist sie in ihrer Sprengwirkung weitaus schwächer als die dem trockenen Granulat trocken zugesetzte. Eine Stärke, die beim Granulieren bereits, wenn auch nur z. T., gequollen ist, wird selbst nach anschließendem Trocknen nicht mehr so leicht quellen.

Stärke kann auch in Form eines Stärkekleisters als Bindemittel zum Granulieren dienen. Allerdings zeigt sie dann kaum noch Sprengwirkung. Da die Stärkekleister, weil aus Naturprodukten hergestellt, von Charge zu Charge oftmals deutlich unterschiedliche Eigenschaften haben und besser geeignete Bindemittel aus dem synthetischen und halbsynthetischen Bereich zur Verfügung stehen, werden die Stärkekleister langsam aus den Rezepturen verdrängt.

Schüttgewicht, Reibungseigenschaften und selbst die Partikelgrößenverteilung der Stärke werden u. a. vom Feuchtigkeitsgehalt beeinflusst ▶ [356,357]. Ein Zusatz von 0,5 % hydrophober Kieselsäure (Aerosil 972) kann die Feuchtigkeitsaufnahme verhindern

und die interpartikuläre Reibung unabhängig vom Feuchtigkeitsgehalt herabsetzen ► [357].

Steigende Zusätze von Stärken setzen die Reibung der Tabletten in der Matrice herab und erhöhen die Zerfallsgeschwindigkeit. Dabei sind Mais- und Weizenstärke der Reisstärke und der löslichen Stärke weit überlegen, andererseits sind die mit Reisstärke hergestellten Tabletten im Allgemeinen von größerer mechanischer Festigkeit ► [358].

Führer ► [334] stellte in seinen Untersuchungen über das Kompressionsverhalten von Stärke fest, dass die Haftstellen, welche die Stärketablette zusammenhalten, nicht durch eine Verschmelzung verschiedener Stärkekörner zustande kommen, sondern eine reine Kohäsionserscheinung sind. Die mechanische Festigkeit der Tablette ist daher umso größer, je mehr die Körner im plastischen Zustand in ihren Grenzflächen aneinander angeschmiegt sind.

Vor Gebrauch soll Stärke bei 45–50 °C gut getrocknet werden. Höhere Temperaturen sind zu vermeiden. Bei 100 °C und mehr verliert Stärke die Eigenschaft, in Wasser zu quellen. Nach Münzel ► [359] erfolgt die Quellung der Stärkekörner dadurch, dass die zu 30 % vorhandene quellbare und unlösliche Amylose in Kontakt mit Wasser aufquillt und dabei die Fransenzellen auseinanderdrückt. Amylose ist auch allein ein gutes Sprengmittel, man benötigt nicht unbedingt intakte Stärkekörner ► [360].

Curlin ► [361] dagegen vertritt die Ansicht, dass die Sprengwirkung der Stärke mehr auf eine Kapillarwirkung als auf eine Quellung zurückzuführen ist. Die sphärischen Körner der als Trockensubstanz dem Granulat beigemischten Stärke erhöhen die Porosität der Tablette. Für die Richtigkeit seiner Theorie führt er an, dass Tabletten mit Stärke als Sprengmittel nur in kaltem Wasser rasch zerfallen, in heißem Wasser aber sogar länger brauchen, obwohl Stärke in heißem Wasser rascher quillt und somit der Zerfall noch besser sein müsste.

Amylopektin bildet im Gegensatz zur unlöslichen Amylose bei Raumtemperatur in Wasser eine viskose Lösung. Es ist auch ein gutes Bindemittel, behindert aber den Zerfall und die Freisetzung, v. a. bei erhöhter Temperatur ► [362,363].

Für die guten Zerfalleigenschaften der Tabletten sorgen die Quellung der freien Amylose in Wasser und die Sprengwirkung der deformierten Stärkekörner aus dem Anteil an nicht modifizierter Stärke, während Amylopektin die Löslichkeit in kaltem Wasser und die Trockenbindeigenschaften bedingt.

Sind jedoch besonders gute Fließigenschaften erforderlich, weil die Substanz auf einem schnellen Rundläufer verpresst werden soll, ist ein Zusatz von 0,3–0,5 % hochdisperssem Siliciumdioxid als Gleitmittel empfehlenswert. Dadurch werden die Tabletten auch bruchfester.

Näheres zu den Stärken ► Kap. B.3.2 und ► Kap. B.3.4.3.4

**Komprimierbare, modifizierte Stärke (pregelatinized starch)** ► [364,365] wird officinell (in der BP) aus Maisstärke hergestellt, die man mechanisch so bearbeitet, dass die nativen Granulatkörner durch physikalische Modifizierung, d. h. Kompaktieren in Anwesenheit von Wasser, aufgebrochen werden. Dabei kommt es z. T. zum Bruch zwischen der Amylose und dem Amylopektin. Typischerweise enthält das Produkt 5 % freie Amylose, 15 % Amylopektin und 80 % nichtmodifizierte Stärke; es ist frei fließend und direktkomprimierbar. Beim Direktkomprimieren zeigt das Material selbst eine gewisse Schmierwirkung.

Wenn man allerdings weitere Bestandteile mitverpresst, benötigt man eine zusätzliche externe Schmierung mit üblicherweise bis zu 0,25 % Magnesiumstearat (oder andere Stearate); bei Zusatz von mehr Magnesiumstearat werden die Tabletten weich und haben zu lange Zerfallszeiten. Aus diesem Grund wird als Schmiermittel für modifizierte Stärke bevorzugt Stearinsäure verwendet (Colorcon-Firmenschrift zu Starch 1500), die diesen Nachteil nicht zeigt.

Bei Stärke ändert sich die Quellbarkeit mit dem Grad der mechanischen Zerstörung der Stärkekörner und mit der Temperatur ► Kap. B.3.4 (Verkleisterungstemperatur bei Bindemittellösungen). Nach List *et al.* ► [366] gibt es hier Unterschiede zwischen Amylose und Amylopektin, nachgewiesen an einer Rezeptur auf Lactose-Basis. Im genannten Beispiel korreliert der Quellungsdruck mit der Zerfallszeit ► Tab. B-25.

► Tab. B-25. Vergleich der Effektivität von Zerfallshilfsmitteln [366].

Zerfallshilfsmittel (5 %)	Bruchfestigkeit	Zerfallszeit	Quellungsdruck
Amylum maidis	5,15 kp	76 s	0,527 bar
Amylum solani	4,6 kp	56 s	0,876 bar
Amylum oryzae	4,8 kp	129 s	0,377 bar
Amylose	3,4 kp	36 s	1,330 bar
Amylopektin	4,9 kp	> 15 min	0,128 bar

## C.2.2 Auswahl der geeignetsten Mühle

In der Pharmazie handelt es sich zumeist um relativ kleine Mengen an Wirkstoffen, die zerkleinert werden sollen. Deshalb ist die Energieausnutzung der Maschinen von geringerer Bedeutung als die Eigenschaften des Endprodukts. Die beste Mühle und die geeigneten Bedingungen müssen experimentell ermittelt werden.

Wichtige Gesichtspunkte bei der Auswahl der besten Mühle sind:

- Materialeigenschaften (Größe, Mahlbarkeit, Härte, Temperaturstabilität)
- Endproduktspezifikationen bezüglich Korngröße, -verteilung, Partikelform, Feuchtigkeitsgehalt usw.
- Kapazität der Mühle, Dauer der Vermahlung, chargenweiser oder kontinuierlicher Betrieb, automatische Beschickung
- verfahrenstechnische Aspekte der Sicherheit, Einstellung der Geschwindigkeit, vielseitige Anwendbarkeit für mehrere Produkte, Nass- und Trockenmahlen, schneller Wechsel der Austragsiebe, Kühlmöglichkeit, Mahlen unter Schutzgas, Gasdurchsatz
- Staubkontrolle, Explosionsschutz
- Aufwand für Reinigung und Sterilisation
- wirtschaftliche Aspekte (Anschaffungspreis, Energieverbrauch, Platzbedarf, Arbeitsaufwand)

Ein Explosionsschutz ist für die Mühlen obligatorisch. Viele Mühlen werden in gasdichten Ausführungen zur Verarbeitung stark wirksamer pharmazeutischer Wirkstoffe und Antibiotika angeboten.

## C.2.3 Technik und Maschinen

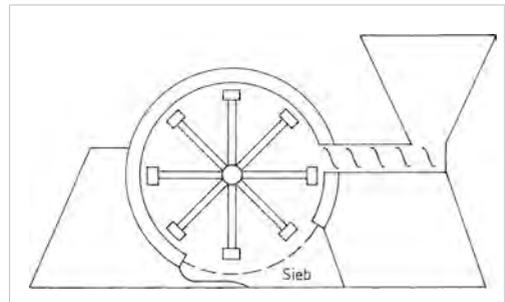
Bevor die Technik des Zerkleinerns von grobem Material zu Pulvern und Feinstäuben nach den modernen und gebräuchlichsten Methoden besprochen wird, soll kurz auf das Zerkleinern in Reibschalen mit mechanisch angetriebenen Pistillen hingewiesen werden. Diese einfachen Apparate haben entweder gewöhnliche Reibschalen oder besser solche mit flachem Boden und abgeflachten Pistillen, sodass die Berührungspunkte zwischen Pistill und Reibschalenboden zur Berührungsfläche werden. Die Geräte arbeiten diskontinuierlich und nur mit kleinen Mengen (bis ca. 1 l Produktvolumen). Sie werden heute nur im Apothekenlabor oder in Kleinstbetrieben verwendet und auch dort zunehmend durch moderne kleine Labormühlen ersetzt.

Als Universalmühlen sind sie, unter Einsatz verschiedener Mahlgarnituren, für fast alle Mahlaufgaben bis hin zur Feinstzerkleinerung geeignet.

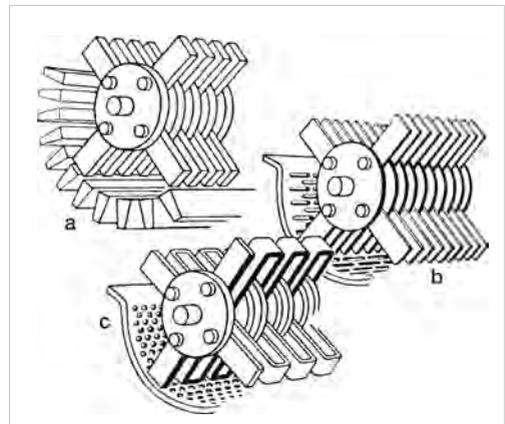
Zur Herstellung von homöopathischen Verreibungen werden Reibschalenmühlen aus anderen Gründen auch von Großbetrieben benutzt. Beispiele sind die sog. Labormörsermühlen (Pulverisette 2 (Fritsch) oder die Typen RM 0, KM 1, KM 2 (Retsch)).

### C.2.3.1 Vorzerkleinerung mit groben und mittleren Mühlen

Dem Feinmahlprozess geht zweckmäßigerweise eine Vorzerkleinerung voraus. Je gleichmäßiger und feiner das vorgemahlene Gut, desto größer ist die Leistung bei der sich anschließenden Feinmahlung ▶ [29]. Bei den Vormühlen handelt es sich um einfache Hammermühlen oder Walzwerke, z. B. Sicherheits-, Daumen- und Stachelwalzenbrecher, ▶ Tab. C-2 und ▶ Tab. C-6.



▶ Abb. C-7. Hammermühle, Schnittzeichnung.



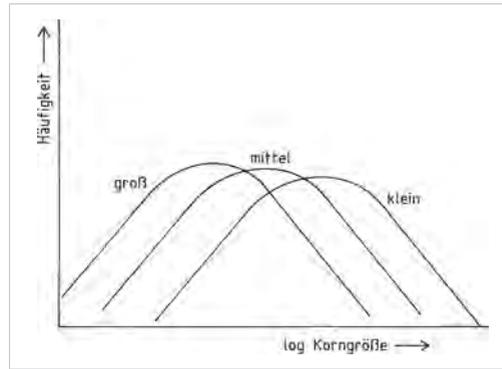
▶ Abb. C-8. Hammermühle, Prinzip. a. Mahlrost aus Roststäben; Flachsschläger. b. Mahlrost aus schlitzelem Stahlblech; Flachsschläger. c. Mahlrost aus gelochtem Stahlblech; Bandstahlschläger.

### C.2.3.1.1 Hammermühlen und Hammerbrecher

In Hammermühlen und Hammerbrechern sind auf schnell umlaufenden Rotoren (bis 10 000 U/min) Schläger (Hämmer) an Gelenken befestigt, die sich bei laufender Mühle durch die Fliehkraft radial ausrichten ► Abb. C-7. Das Mahlgut wird von oben oder zentral zugeführt und dann hauptsächlich durch Prall und Schlag zerkleinert. Die Hammermühlen sollen über ein großes Trichtermaul zur leichten Aufnahme von sperrigem und grobstückigem Aufgabegut verfügen.

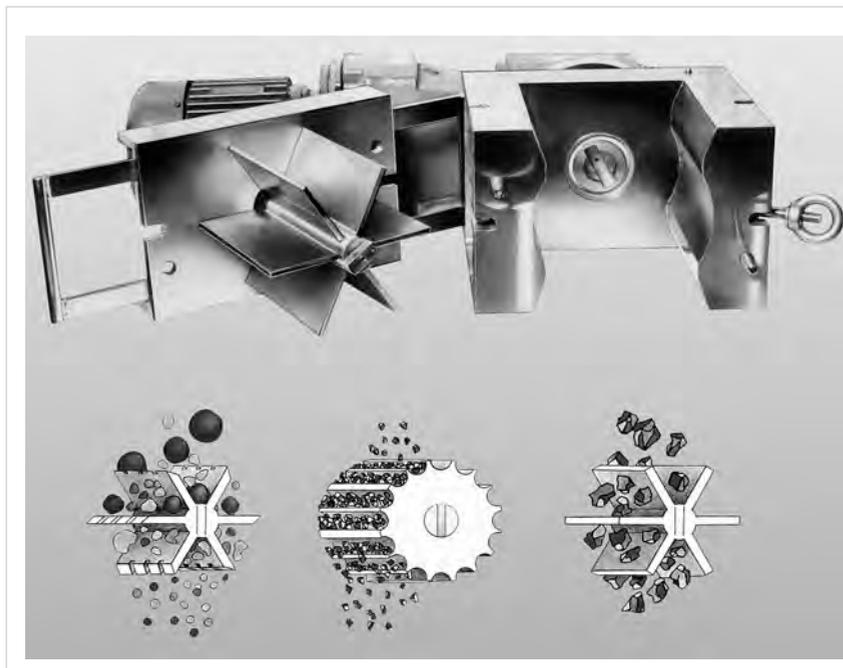
Nach entsprechender Vorzerkleinerung zwischen den rotierenden Schlägern und der Prallplatte erfolgt die Feinerkleinerung auf einem Mahlrost, der entweder aus Roststäben oder aus gelochtem Stahlblech besteht ► Abb. C-8. Dies dient dem kontinuierlichen Austrag des auf die gewünschte Korngröße zerkleinerten Guts. Von der Art und Beschaffenheit des Mahlguts hängt es ab, welche Mahlrostauführung zu verwenden ist; das Gleiche trifft auch für die Wahl der Flach- oder Bandstahlschläger zu.

Der erreichbare Feinheitsbereich ist sehr groß. Je nach Geschwindigkeit der Mühle und Maschenweite der Austragsiebe liegt er zwischen 2 und 100 mm, wobei schmale Korngrößenverteilungen erreicht werden können.

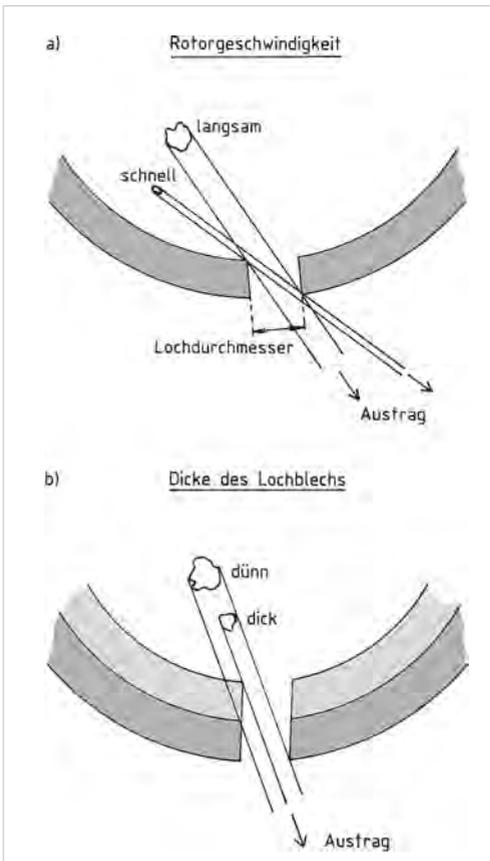


► Abb. C-9. Einfluss der Rotorgeschwindigkeit auf die erreichte Korngröße. © Frewitt.

Die Geschwindigkeit des Rotors ist der bestimmende Faktor ► Abb. C-9: Unterhalb eines Schwellenwerts wird eher gemischt als zerkleinert; dann nehmen Füllungsgrad und Temperatur zu. Durch den Rotor entsteht ein Luftstrom, der bei geeigneter Luftzuführung den Materialdurchsatz beschleunigt und einen Rückstau im Mahlraum verhindert. Wenn die Geschwindigkeit zu hoch ist, verbleiben die Bruchstücke in der Mahlzone und fallen nicht durch die Siebe nach unten.



► Abb. C-10. Dosiervorrichtungen für eine Hammermühle. © Frewitt.



► Abb. C-11. Einfluss von Rotorgeschwindigkeit (a) und Dicke des Austragsiebs (b) auf die Korngröße der Teilchen, die ausgetragen werden; modifiziert nach [31].

Nach Hajratwala ► [30] ist auch die Rate der Beschickung für die Zerkleinerung bestimmend. So gibt es von Frewitt Dosiervorrichtungen, wie sie auch für deren Granuliermaschinen verwendet werden, um Eintrag in die Mühle zu begrenzen ► Abb. C-10.

Hajratwala ► [30] stellte fest, dass die Dicke der Siebscheiben neben der lichten Weite der Löcher ebenfalls für die Korngröße des ausgetragenen Produkts wichtig ist: Die erhaltene Korngröße ist in diesem Literaturbeispiel um etwa  $\frac{1}{3}$  kleiner als die lichte Lochweite des Siebes und wird mit zunehmender Siebstärke kleiner.

Weil die Teilchen tangential ausgetragen werden ► Abb. C-11, können bei höherer Geschwindigkeit

und zunehmender Materialstärke des Siebes bzw. des Lochblechs nur kleinere Teilchen die Mühle verlassen.

Als Beispiel sei hier die Omniplex-Hammermühle (Alpine) genannt, die für Fein-, Grob- und Vorzerkleinerung weicher bis spröde-harter oder zähelastischer Materialien geeignet ist. Es können verschiedene Schlägerwerke eingebaut werden (Flachstahl-, Bandstahl- und Balkenschläger), die Reinigung geht durch Öffnen des Gehäuses schnell, die Verstellung der Geschwindigkeit und der Wechsel der Austragsiebe ebenfalls. Die stabile Ausführung mit großer Maulweite, auswechselbarer Mahlkammerpanzerung, Prallplatte und Spritzschutz ist auf einen kontinuierlichen robusten Betrieb abgestimmt. Je nach Baugröße und aufzubereitendem Material beträgt die Stundenleistung 200–10 000 kg.

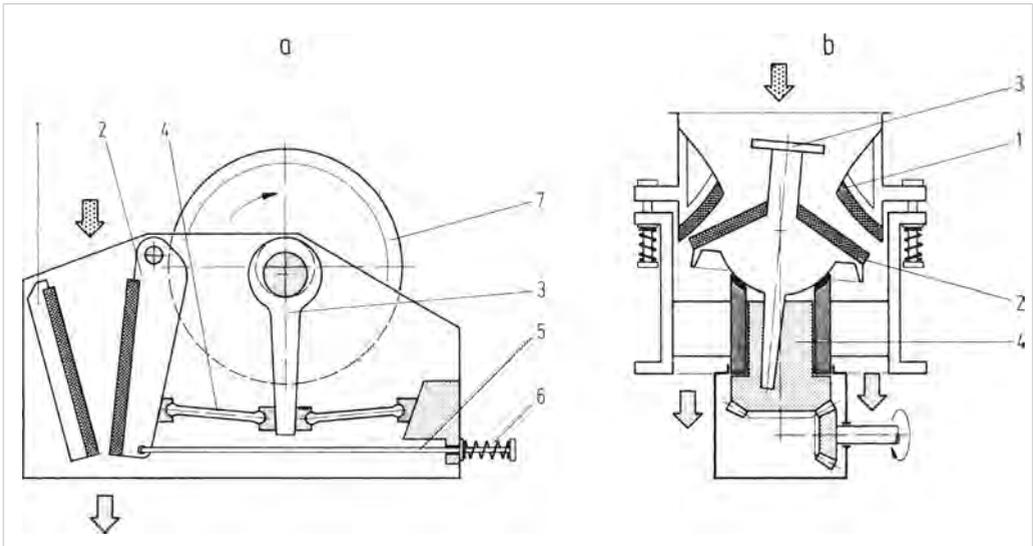
Andere weitverbreitete Mühlen dieses Typs sind die Frewitt-Hammermühle (der Rotor kann umgekehrt mit einer Messerseite eingebaut werden, um engere Korngrößenverteilungen zu erhalten), die Fitzmill (Fitzpatrick) und der Micropulverizer (Micropul).

#### C.2.3.1.1.1 Alpine-Sicherheitsbrecher

Der Alpine-Sicherheitsbrecher ist für weiche, leicht bröckelnde Materialien gedacht. Der Brechvorgang erfolgt durch Zerdrücken des Aufgabematerials zwischen rotierenden und feststehenden Brechplatten; er wird bei Fremdkörpereintritt durch eine Überlastkupplung sofort unterbrochen. Die Durchsatzleistung für Brecheinheiten von 5 mm und größer liegt – je nach Material – zwischen 300 und 7 000 kg/h.

#### C.2.3.1.1.2 Alpine-Daumenbrecher

Der Alpine-Daumenbrecher ist ein Grobbrecher für weiche bis mittelharte Materialien, die auch von feuchter oder klebriger Beschaffenheit sein können. Er ist besonders zum Vorbrechen mit kleinstmöglichem Feingutgehalt geeignet, denn er liefert eine relativ gleichmäßige Körnung entsprechend der Brechrost-Spaltweite. Der Brechvorgang erfolgt durch Zerdrücken des Aufgabematerials zwischen rotierenden Brechdaumen und einem ruhenden Brechrost. Die Brechroste sind wahlweise in Weiten von 12 oder 18 mm verwendbar. Die Durchschnittsleistung beträgt bis ca. 5 000 kg/h.



► Abb. C-12. a. Backenbrecher. 1. Druckplatte; 2. Brechschwinge; 3. Exzenter mit Hubstange; 4. Stützplatte; 5. Zugstange; 6. Rückholfeder; 7. Schwungrad. b. Kegelbrecher. 1. Brechmantel; 2. Brechkegel; 3. Streuteller; 4. Exzenterbüchse [32].  
© 1986 Carl Hanser Verlag.

**C.2.3.1.1.3 Backenbrecher**

Für die Zerkleinerung sehr harter Materialien eignen sich Backenbrecher ► Abb. C-12a. Sie bestehen aus je einem feststehenden und einem rotierenden oder schwingenden Brechbacken, die zueinander trichterförmig angeordnet sind. Bei den Brechbacken handelt es sich um Verschleißteile, die aus verschiedenen harten Materialien (z. B. Manganstahl, Wolframcarbid) gefertigt werden und auswechselbar sind. Das grobe Material wird durch Schlag am beweglichen Backen vorzerkleinert und rutscht dann nach unten, wo es durch Druck zwischen den Backen weiter zerkleinert wird. Der Spalt unten zwischen den Brechbacken, durch den das Gut ausgetragen wird, lässt sich bis 0,1 mm verstellen. Der bewegliche Brecharm ist exzentrisch angebracht, sodass das Mahlgut zum Austragsende des Geräts befördert wird. Backenbrecher eignen sich gut für sehr harte, spröde Materialien; diese werden überwiegend durch Druck zerkleinert. Sehr ähnlich arbeiten auch die Kegelbrecher ► Abb. C-12b.

Beispiele für Laborbackenbrecher sind die Backenbrecher Typ BB2 und BB3 (Retsch) sowie die Pulverisette 1 (Fritsch). Sie können bei Bedarf für kontinuierlichen Betrieb bis 300 kg/h ausgerüstet werden. Die maximale Stückgröße des Auftragsguts ist annähernd die der Maulweite, sodass sich der Zerkleinerungsgrad  $n$  aus dem Quotienten der Brechmaulweite und der Spaltweite errechnet.

rungsgrad  $n$  aus dem Quotienten der Brechmaulweite und der Spaltweite errechnet.

**C.2.3.1.2 Walzenmühlen und Walzenbrecher**

Hauptmerkmal der Walzenmühlen und Walzenbrecher sind 2 gegenläufig rotierende Walzen. Das zu zerkleinernde Material wird oben eingeführt, von den Walzen ergriffen und durch die Reibung in den Spalt zwischen den Walzen gezogen. Das Einziehen des Brechguts hängt vom Reibungskoeffizienten des Materials und vom Einzugswinkel der Walzen ab. Die Zerkleinerung des Guts erfolgt nur durch Druck, der durch vorgespannte Federn erzeugt wird (50–500 MPa), und durch Scherung, wenn die Walzen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit laufen. Damit sind der Staubanfall im Fertiggut und der Verschleiß an den Walzenmänteln gering.

Walzenmühlen unterscheiden sich von Walzenbrechern nur in der Ausbildung des Walzenmantels. Verfügen die Walzen über Nocken, Zähne oder dergleichen, so spricht man von Walzenbrechern, die hauptsächlich in der Grob- und Mittelzerkleinerung eingesetzt werden. Das Kennzeichen von Walzenmühlen, die man in der Fein- bis Mittelzerkleinerung benutzt, sind glatte oder leicht geriffelte Walzen.

## D.9.14 Messfühler für feste Stoffe

Literatur ► [351]

Mithilfe der Reflexion von nahem IR-Licht (NIR) an festen Proben lassen sich sowohl die Identität einer Substanz als auch die physikalischen Eigenschaften (Feuchtigkeitsgehalt, Korngrößenverteilung, Schüttdichte, Oberflächeneigenschaften, Polymorphie usw.) bestimmen. Diese Messungen erfolgen immer im Vergleich mit Referenzwerten, da alle genannten Eigenschaften auf das erhaltene Spektrum zusammenwirken. Man kann auch die Homogenität einer Mischung damit bestimmen, wenn man an verschiedenen Stellen im Granulat das Spektrum aufnimmt. Geräte gibt es u. a. von Bühler bzw. NIR Systems.

Die Auswertung der Messspektren ist aufwendig, da die Banden weniger ausgeprägt sind als die konventioneller IR-Spektren und nicht visuell ausgewertet werden können. Dazu benötigt man aufwendige mathematische Verfahren, z. B. die multivariate Datenanalyse (*principal component analysis*). Eine einfachere Möglichkeit ist das PQS (*polar qualification system*) ► [352], bei dem das ganze Spektrum auf einen Qualitätspunkt reduziert wird. Dazu trägt man die 2. Ableitung des Spektrums im Polarkoordinatensystem auf und berechnet den Schwerpunkt der erhaltenen Figur. Dessen Koordinaten werden mit anderen ebenso gewonnenen Punkten verglichen, z. B. mit denen anderer Chargen.

Zur Messung der Produktfeuchtigkeit können neben NIR auch Mikrowellen oder die Dielektrizität als Messfühler eingesetzt werden. Methodenbeschreibung siehe ► Kap. D.4.5.1. Sie werden jedoch zur Batch-Kontrolle der Granulatqualität normalerweise nicht angewendet, weil die gravimetrischen und andere Stichprobenverfahren genauer sind. Hier sei noch einmal auf die Messsonden hingewiesen, die ohne Stichprobenziehung die Granulateigenschaften inline messen.

## D.9.15 Auswirkungen der Temperatur

Viele der erwähnten Granulatkenngößen sind temperaturabhängig, was zunächst den Schluss nahelegt, dass die Bestimmungen und auch die Aufbewahrung der Granulate bei definierter Temperatur erfolgen sollen. **Wichtig:** Bei der Verpressung erwärmen sich die Tablettenpresse und die Stempel häufig in nicht unerheblichem Maß, einerseits durch den Motor, andererseits durch die Reibung der Tabletten in der Matrize. Dies kann erhebliche Auswirkungen auf alle genannten Eigenschaften der Granulate ha-

ben, z. B. Weichwerden, Klebetendenzen. In diesem Zusammenhang sei auch die Theorie der *hot spots* (Orte geringer Ausdehnung, die beim Tablettieren sehr hohe Temperaturen für sehr kurze Zeit erreichen können) erwähnt. Dort können Sintervorgänge stattfinden.

Insgesamt ist die Temperatur gegenüber der Luftfeuchtigkeit von geringer Bedeutung für die Granulateigenschaften, solange man ungefähr bei Raumtemperatur arbeitet.

## D.10 Behebung von Problemen

### D.10.1 Fließprobleme

Abhilfe schaffen bei Fließproblemen das Umgranulieren, der Zusatz von Fließregulierungsmitteln und evtl. die Neukonstruktion der Füllereinrichtung der Maschine.

#### Umgranulieren

Normalerweise füllen kleinere Teilchen aus geometrischen Gründen ein gegebenes Volumen gleichmäßiger aus und haben deshalb eine hohe Arbeitsdichte. Beim Einfüllen in einen Trichter oder in die Matrize kommt aber ein weiterer Effekt hinzu: Bei gleicher Beschleunigung erhalten größere Teilchen eine wesentlich höhere kinetische Energie als kleine Teilchen. Sie können deshalb in der Lage sein, Reibungskräfte zu überwinden, und dann sogar eine höhere Schütt- und Stampfdichte erreichen als die kleinen Teilchen. Dies ist der Grund für die Herstellung eines Granulats und weil die Teilchen durch das Granulieren runder und dichter werden. Dann sind die Füllung der Matrize und damit die Einheitlichkeit der Masse bei den Tabletten besser.

Es gibt aber keine lineare Beziehung zwischen Arbeitsdichte und Abteilgenauigkeit; die Verhältnisse sind etwas komplizierter. Es sollte eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Hohlräume im aufgeschütteten Granulat erzielt werden, d. h. lieber viele kleine als einige wenige große Lücken. Deshalb ist in vielen Fällen eine bestimmte Korngrößenverteilung besonders gut geeignet. Allerdings muss man der Entmischungstendenz beim Vorliegen unterschiedlicher Korngrößen Rechnung tragen. Da die Masse mit der 3. Potenz des Durchmessers der Teilchen zunimmt, ist die Gefahr der massebedingten Entmischung umso geringer, je kleiner die Teilchen sind. Generell sind daher feine Granulate vorzuziehen.

## Einsatz von Fließregulierungsmitteln

Der Einsatz von Fließregulierungsmitteln sollte möglichst sparsam erfolgen ► Kap. B.3.13.1! Bei ihrer Verwendung sind folgende Fragen wichtig:

- Welches ist die optimale Menge?  
In der Praxis wird man nicht einfach die Menge nehmen, die den kleinsten Böschungswinkel ergibt, sondern die kleinste, die gerade noch eine uniforme Tablettenproduktion erlaubt. **Beachte:** Durch Herabsetzen der interpartikulären Reibung können Entmischungstendenzen verstärkt werden.
- Welches Fließregulierungsmittel ist am besten geeignet?  
Man vergleicht hierzu die Böschungswinkel bei gleicher zugesetzter Menge oder die Fließfaktoren.
- Wird durch Zusatz des Fließregulierungsmittels eine bessere Gleichförmigkeit der Masse und/oder des Tablettengehalts erreicht?  
Eine allgemeine Übereinstimmung zwischen Fließfähigkeit des Pulvers und Uniformität der Tabletten ist nicht zu erwarten ► [353,354]. Außerdem ist das Ergebnis von der verwendeten Tablettenpresse und den dort gegebenen Bedingungen abhängig. Es ist also nicht sinnvoll, grundsätzlich ein Fließregulierungsmittel zuzumischen, ohne zuvor die Verpressbarkeit und die Tabletten auf Einheitlichkeit der Masse geprüft zu haben.

**Wichtig:** Hydrophobe Gleitmittel (Talkum, Erdalkaligestearate, Fettsäuren, Fettalkohole) behindern den Zerfall der Tabletten und führen in größeren Mengen zu weichen Tabletten. Feine Gleitmittel können eine nicht unerhebliche Adsorption der Wirkstoffe mit daraus resultierender schlechter Bioverfügbarkeit verursachen.

Als Faustregel gilt: Am besten ist feines und so schlecht fließendes Granulat, dass es sich nicht entmischt, aber gerade noch gleichmäßig abgeteilt werden kann. Letzteres lässt sich am besten durch Wahl der geeigneten Maschine oder, falls dies nicht möglich ist, durch Neukonstruktionen erreichen. Hier kann man z. B. Aufgabetrichter und Behälter neu konstruieren ► Kap. E.5 und ► Kap. C.4.2.

## D.10.2 Geringe mechanische Festigkeit der Tabletten

Wenn die Tabletten zu weich werden, kann man mehr Bindemittel verwenden und damit die Härte der Granulat Körnchen erhöhen. Das Bindemittel wird sich

beim Verpressen plastisch verformen und die Tablettenhärte erhöhen.

Eine weitere Möglichkeit ist, die Technik beim Granulieren zu ändern, um weniger poröse Granulat Körner zu erzeugen. Die Porosität ist ebenfalls eine Funktion der Ausgangskorngröße ► [1]. Feinere Granulate ergeben ebenfalls festere Tabletten. Weiteres siehe ► Kap. G.4 und ► Kap. D.8.1.2.

## Literatur

- [1] Kristensen, H. G., Schaefer, T., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13, 803 (1987)
- [2] Lindberg, N.-O., *The Granulation Process*, in: Sandell, E., *Industrial Aspects of Pharmaceutics*, S. 173, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm (1993)
- [3] Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O.-E., *Galenisches Praktikum*, S. 713, Stuttgart (1959)
- [4] Armstrong, N. A., Govan, I., *J. Pharm. Pharmacol.* 41, 70P (1989)
- [5] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 25, 271 (1950)
- [6] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 25, 278 (1950)
- [7] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 25, 368 (1950)
- [8] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 25, 402 (1950)
- [9] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 26, 17 (1951)
- [10] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 26, 221 (1951)
- [11] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 26, 271 (1951)
- [12] Münzel, K., Akay, K., *Pharm. Acta Helv.* 26, 277 (1951)
- [13] Rumpf, H., *Chem. Ing. Tech.* 30, 144 (1958)
- [14] Rumpf, H., *Chem. Ing. Tech.* 30, 329 (1958)
- [15] Schubert, H., *Chem. Ing. Tech.* 47, 86 (1975)
- [16] Alderborn, G., *Acta Pharm. Suec.* 25, 229 (1989)
- [17] Rue, P.J., Seager, H., Ryder, J., Burt, I., *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 2, 41 (1981)
- [18] Pietsch, W., *Size enlargement by agglomeration*, Wiley VCH, Weinheim, 2001
- [19] Khan, K. A., Rhodes, C. T., *Can. J. Pharm. Sci.* 8, 1 (1973)
- [20] Milosovich, G., *Drug Cosmet. Ind.* 92, 557 (1963)
- [21] Shangraw, R. F., *Indian J. Pharm. Sci.* 50, 247 (1988)
- [22] Münzel, K., Büchi, J., Schultz, O.-E., *Galenisches Praktikum*, S. 742, Stuttgart (1959)
- [23] Jaffe, J., Foss, N. E., *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.* 48, 26 (1959)
- [24] Tawashi, R., *Pharm. Ind.* 26, 682 (1964)
- [25] Tawashi, R., *Pharm. Ind.* 25, 64 (1963)
- [26] Richman, M. D., Fox, C. D., Shangraw, R. F., *J. Pharm. Sci.* 54, 447 (1965)
- [27] Martin, E. W., Cook, E. F., *Remington's Practice of Pharmacy*, 12/e, S. 445, Martindale, Easton (1961)
- [28] Kibbe, W., *Drug Cosmet. Ind.* 88, 170 (1961)
- [29] Kvapil, R., *Aufbereitungs-Technik* 10, 544 (1964)

### F.4.3.5 Mathematische Beschreibung der Freisetzungskurven

Die ersten Tabletten mit absichtlichen Modifikationen von Zerfall, Auflösung und Wirkung waren die magensaftresistenten Tabletten. In den 1950er-Jahren wurden die Tabletten und Kapseln mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung eingeführt, wobei man eine verlängerte therapeutische Wirkung einfach mit einem verzögerten Tablettenzerfall und einer verzögerten Wirkstoffabgabe zu erzielen suchte. Zahlreiche Termini *technici* wie *sustained release*, *prolonged release*, *slow release*, *slow action*, *sustained action*, *depot* usw. kamen auf. Durch Einführung von Mehrschicht- und Manteltabletten sowie multipler Tablettenüberzüge begann sich ein Targeting abzuzeichnen wie bei den *Repeat-action*-Arzneiformen.

Erst mit Etablierung der Pharmakokinetik zu Beginn der 1960er-Jahre begann man, Tabletten zu konzipieren, deren Wirkstoff-Freigabe nach den therapeutisch zu erzielenden Blutspiegelwerten modelliert wurde. Das bedeutet, es wurde jene Geschwindigkeitskonstante der Wirkstoffabgabe ermittelt, die über einen bestimmten Zeitraum (Dosierungsintervall), während des pharmakokinetischen *steady state*, innerhalb des therapeutischen Bereichs liegt. Dies sind die *Controlled-Release*-Tabletten.

Der Ausdruck „modifizierte Wirkstoff-Freisetzung“ (*modified drug release*) hat sich als Sammelausdruck für alle anderen Abgabemodalitäten als die „normalen“ oder „konventionellen“ Tabletten eingebürgert ▶ [102]; ▶ Abb. F-18.

Die Wirkstoff-Freisetzung wird *in vitro* durch eine Dissolutionsprüfung ermittelt. Sicher wurden bisher

weit über 50 Dissolutionsapparate ▶ Abb. F-19; ▶ [103,104] und Labormodelle beschrieben, die alle entweder eine Bewegung der Tablette in einer Prüf-flüssigkeit oder eine Umwälzung oder Perfusion mit dem Auflösungsmedium normieren. Die Temperatur der Prüf-flüssigkeit beträgt im Allgemeinen 37 °C.

Als Prüf-flüssigkeit dienen entweder Wasser, Puffer-lösungen verschiedener pH-Werte (für pH-Dissolu-tionsprofile), künstliche Verdauungssäfte oder ande-re Körperflüssigkeiten (künstlicher Speichel, künst-liche Uterusflüssigkeit usw.). Die Volumina der Prüf-flüssigkeiten variieren je nach Methode von et-wa 100 ml bis etwa 1 l, in Extremfällen bei Perfusi-onssystemen bis zu 20 l. Die Prüfdauer erstreckt sich für perorale Tabletten auf bis zu 24 Stunden; für Im-plantationstabletten beträgt sie mehrere Wochen bis mehrere Monate.

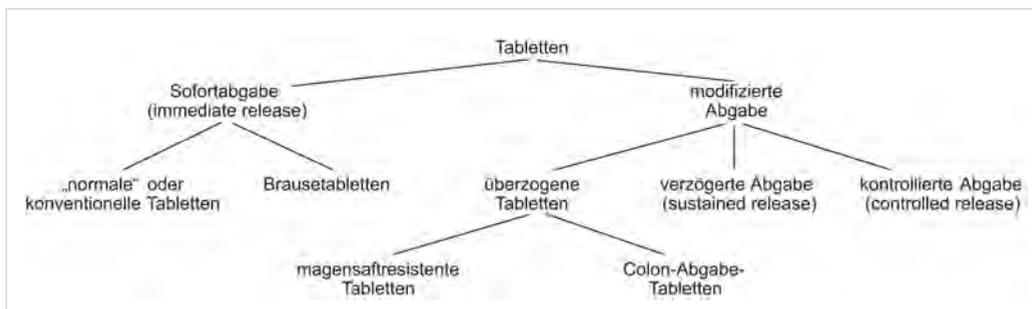
Am häufigsten werden die Becherglas-Methode nach Levy ▶ [105], die USP-Paddle-Methode ▶ [106], die USP-Drehkorb-Methode ▶ [107] und die Durch-flusszelle ▶ [108] benutzt. Literatur zur Technik der Dissolutionsbestimmung ▶ [109–111]

#### F.4.3.5.1 Auflösungsprofile

Im Idealfall kann die Wirkstoff-Freisetzung durch die bereits 1897 beschriebene Noyes-Whitney-Glei-chung ▶ [112] dargestellt werden:

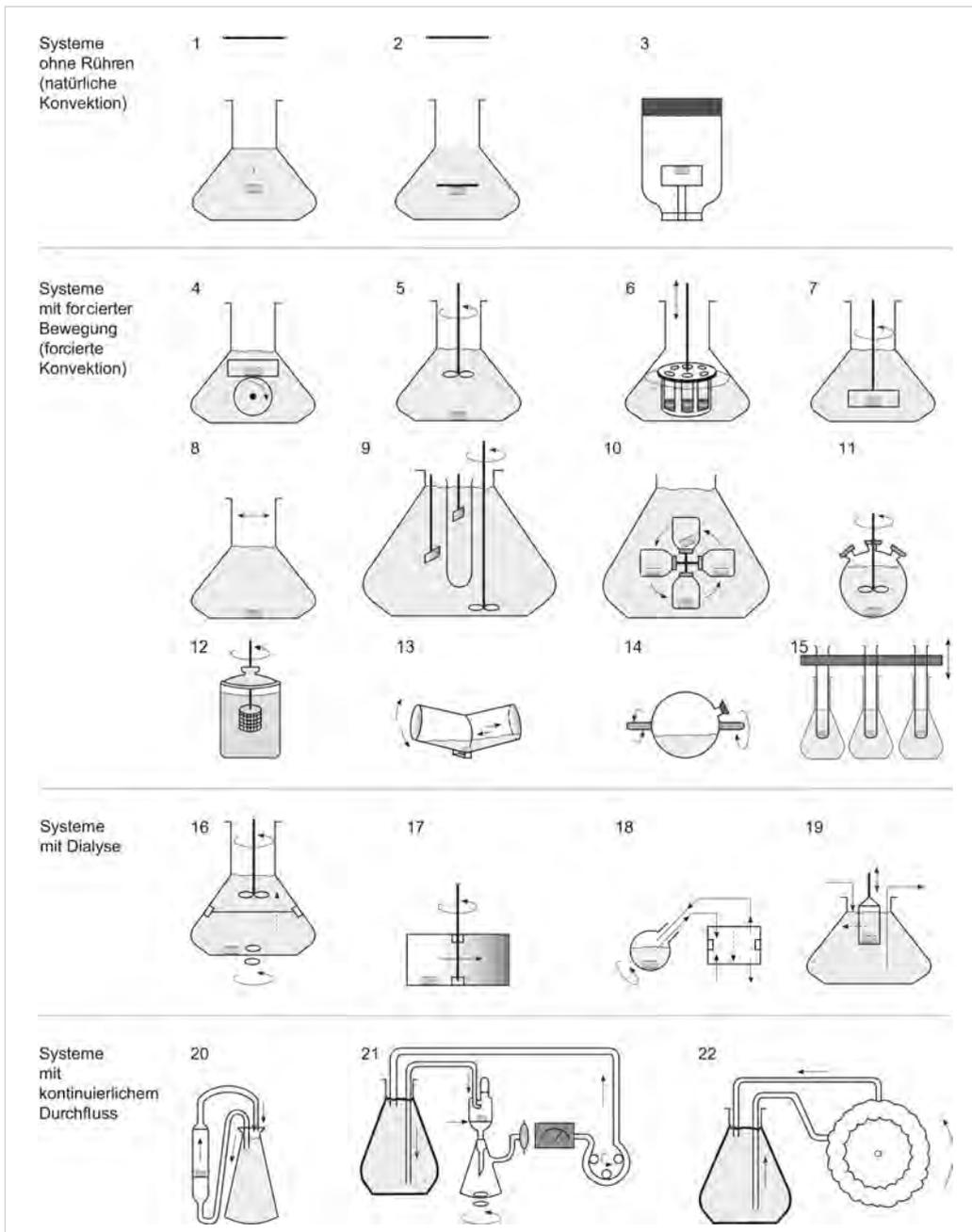
$$M_t = M_0 \cdot (1 - e^{-K \cdot t}) \quad \text{▶ Gl. F-17}$$

$M_t$  = freigesetzte Arzneistoffmenge;  $M_0$  = Gesamtmenge Arzneistoff in der Arzneiform vor Versuchsbeginn;  $K$  = Geschwindigkeitskonstante;  $t$  = Zeit.



▶ Abb. F-18. Klassifikation von Tabletten gemäß der Wirkstoff-Freigabe.





► **Abb. F-19.** Dissolutionsapparaturen zur Prüfung der Auflösungs-geschwindigkeit; modifiziert nach [103]. 1 = Solvometer-Methode; 2 = hängendes Pellet; 3 = statische Scheibe; 4 = Wruble-Methode; 5 = Becherglas-Methode; 6 = modifizierte USP-Zerfallstester-Methode; 7 = rotierende Scheibe; 8 = Schüttelmethode; 9 = Partikelgrößen-Messmethode; 10 = rotierende Flaschenmethode; 11 = Rundkolbenmethode; 12 = rotierender Korb, USP-Methode; 13 = Schaukelzylinder-Methode; 14 = rotierender Rundkolben; 15 = modifizierte BP-Methode; 16 = Partition-Methode; 17 = rotierende Dialysierzelle; 18 = rotierender Kolben mit externer Dialysierzelle; 19 = oszillierende Dialysierkammer; 20 = Durchflusszylinder; 21 = kontinuierliche Durchflussfritte; 22 = Ringapparat.

Die Geschwindigkeit des Freisetzungsverlaufs ist daher zu jedem Zeitpunkt proportional der Differenz zwischen totaler oder Grenzkonzentration ( $M_0$ ) und momentaner ( $t$ ) Konzentration des Arzneistoffs in der Prüfflüssigkeit ( $M_t$ ).  $K$  ist dabei ein Proportionalitätsfaktor, der nach Nernst *et al.* ▶ [113] durch folgende Gleichung beschrieben wird:

$$K = (D \cdot F) / (h \cdot V) \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-18}$$

$D$  = Diffusionskoeffizient;  $F$  = Oberfläche des Festkörpers;  $h$  = Dicke der Diffusionsschicht;  $V$  = Volumen der Lösung.

Eine derartige Auflösungskurve beginnt im Ursprung, verläuft konvex und endet asymptotisch ▶ Abb. F-20 oben, Kurve A. Meist folgen die Dissolutionsprofile nicht diesem Idealfall, zumindest nicht für den gesamten Zeitraum der Wirkstoff-Freisetzung. Arzneistoffpartikel an der Tablettenoberfläche können sofort in Lösung gehen und bedingen zeitgleich einen rascheren Anstieg der Auflösungskurve.

Tabletten, die erst zerfallen müssen, bevor der Wirkstoff in Lösung gehen kann, oder Film- und Dragee-Überzüge, die sich erst auflösen müssen, bevor die Prüfflüssigkeit den Arzneistoff auflösen kann, zeigen eine Verschiebung des Kurvenursprungs nach rechts, bedingt durch eine „Lag“-Zeit ▶ Abb. F-20 Mitte. Die Auflösung kann aber auch biphasisch oder sigmoid (verschiedene Partikelgrößen des Arzneistoffs, Schichttabletten, verschiedene Granulate) sein ▶ Abb. F-20 oben.

Je nach Arzneiform und Freisetzungsmechanismus müssen evtl. Korrekturen für die „Lag“-Zeit  $t_{lag}$  ▶ Gl. F-19, für eine biphasische Auflösung ▶ Gl. F-20 oder sigmoide Freigabe ▶ Gl. F-21 vorgenommen werden.

Freisetzung mit „Lag“-Zeit:

$$M_t = M_0 \cdot (1 - e^{-K \cdot (t - t_{lag})}) \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-19}$$

Biphasische Freisetzung:

$$M_t = M_0 - (A_0 \cdot e^{-\beta \cdot t} - B_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t}) \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-20}$$

$A_0, B_0$  = Ordinatenabschnitte;  $\alpha, \beta$  = entsprechende Geschwindigkeitskonstanten.

Sigmoide Freisetzung:

$$M_t = M_0 \cdot \left[ \frac{(t_{lag}) \cdot b}{1 - e^{-\frac{(t_{lag}) \cdot b}{a}}} \right] \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-21}$$

$a$  = Skalierungsfaktor (Reziprokwert der Geschwindigkeitskonstante);  $b$  = Formparameter (für exponentiell  $b = 1$ , für sigmoid mit Wendepunkt  $b > 1$ , für steiler als exponentiell  $b < 1$ ).

Bezieht man die Freisetzung auf die verbleibende, nicht aufgelöste Festkörpermasse, kann die Hixson-Crowell-Gleichung (Kubikwurzelgesetz) angewandt werden ▶ [114]:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K \cdot t \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-22}$$

$W_0$  = Ausgangsfeststoffmenge;  $W_t$  = verbleibende Feststoffmenge zur Zeit  $t$ .

Die entsprechende Auflösungskurve ist:

$$M_t = M_0 - (M_0^{1/3} - K \cdot t)^3 \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-23}$$

Verändern sich die Dimensionen des Festkörpers während der Auflösung, ist das Kubikwurzelgesetz nicht mehr anwendbar, v. a. wenn es sich um anisotrope Kristalle oder eine irreguläre Partikelgrößenverteilung handelt. Niebergall *et al.* ▶ [115] führten dafür eine Modifikation ein:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K \cdot N^{1/3} \cdot t \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-24}$$

$N$  = Partikelanzahl.

Schließlich wurde dafür eine Quadratwurzelgleichung vorgeschlagen:

$$W_0^{1/2} - W_t^{1/2} = K \cdot N^{1/2} \cdot t \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-25}$$

Eine weitere Modifikation wurde von Higuchi *et al.* ▶ [116,117] vorgeschlagen:

$$W_0^{1/2} - W_t^{1/2} = K \cdot t^2 \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-26}$$

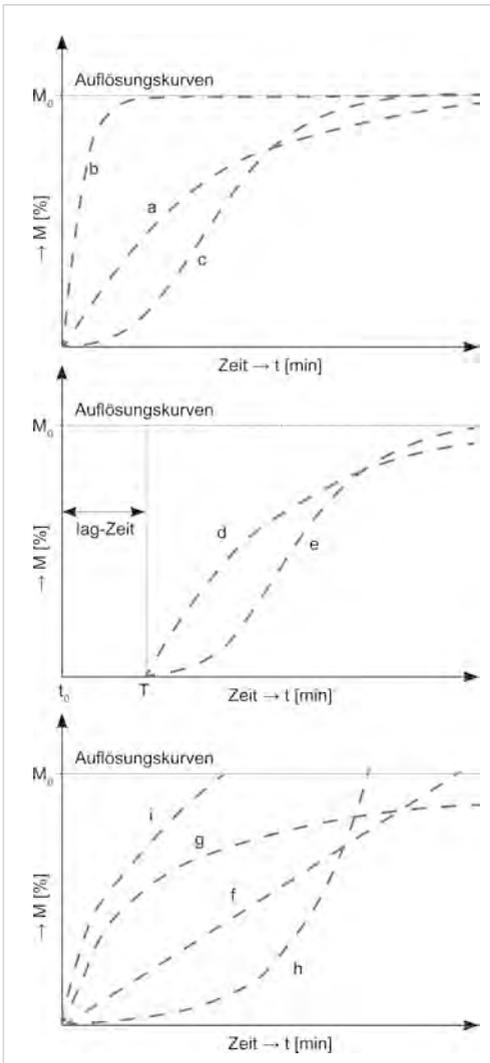
Die Gleichungen ▶ Gl. F-17 bis ▶ Gl. F-26 sind für viele der gebräuchlichen Arzneiformen anwendbar. Handelt es sich jedoch um neuere Arzneiformen, v. a. um den *Controlled-Release*-Typ, also z. B. um osmotische Pumpen, um Arzneiformsysteme, bei denen die Oberfläche konstant bleibt (Polymerumhüllungen, Polymer-Matrixtabletten usw.), müssen andere Gleichungen angewandt werden.

Eine Freisetzung 0. Ordnung trifft z. B. für osmotische Pumpen und das *barrier coating* zu:

$$M_t = {}^0K \cdot t \quad \blacktriangleright \text{Gl. F-27}$$

${}^0K$  = Dissolutionskonstante 0. Ordnung.

Die Gleichung ist anwendbar, solange sog. Sink-Bedingungen bestehen, d. h., die Arzneistoffkonzentration weit unter ( $< 10\%$ ) der Sättigungskonzentration in der Prüfflüssigkeit liegt.



► Abb. F-20. Typische Freisetzungprofile; modifiziert nach [110]. Oben: Dissolutionskurven 1. Ordnung mit normalem (a), biphasischem (b) und sigmoidem Verlauf (c). Mitte: Dissolutionskurven mit „Lag“-Zeit und normalem (d) sowie sigmoidem (e) Verlauf. Unten: Dissolutionskurven nach 0. Ordnung (f) und 2. Ordnung (g), nach exponentiellem (h) und Quadratwurzelgesetz (i).

Manche Arzneiformen auf Einbettungsprinzip folgen einer Reaktion 2. Ordnung ► [118]:

$$M_t = M_0 \cdot (M_0 - M_t) \cdot {}^2K \cdot t \quad \text{► Gl. F-28}$$

${}^2K$  = Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung.

Andere Matrixtableten folgen einer Exponentialgleichung ► [119]:

$$M_t = M_0 \cdot e^{K \cdot t} \quad \text{► Gl. F-29}$$

Eine diffusionskontrollierte Freisetzung aus nichtzerfallenden Arzneiformen kann durch das Quadratwurzelgesetz beschrieben werden ► [120]:

$$M_t = M_0 \cdot \sqrt{t} \quad \text{► Gl. F-30}$$

Das bedeutet, die Geschwindigkeit der Freisetzung durch Diffusion aus der Arzneiform in die Prüf Flüssigkeit ist der Quadratwurzel der Zeit direkt proportional.

Handelt es sich um eine Polymer-Matrixtablette, in der die Matrix mit einem schwammartigen Skelett zu vergleichen ist und der Arzneistoff sich in den durch Kanäle (*channels*) verbundenen Poren befindet, kann folgende Modifikation angewandt werden ► [121]:

$$Q = \sqrt{\frac{\varepsilon}{\tau} \cdot D \cdot C_s \cdot (2A - \varepsilon \cdot C_s) \cdot t} \quad \text{► Gl. F-31}$$

$Q$  = zur Zeit  $t$  absorbierte Arzneistoffmenge;  $D$  = Diffusionskonstante für Arzneistoff aus Arzneiform;  $C_s$  = Löslichkeit des Arzneistoffs in der Prüf Flüssigkeit;  $A$  = Arzneistoffkonzentration in Arzneiform;  $\tau, \varepsilon$  = Parameter, die eine Verzweigung der Poren und Kanäle (*tortuosity*) sowie die Porosität darstellen.

Für Arzneiformen mit Erosion (Fetteinbettungsformen, Arzneiformen auf der Basis einer hydrophilen Matrix oder anderer Polymere, die nach anfänglicher Diffusion aufweichen und zerfallen) kann folgende Gleichung zutreffen ► [122]:

$$M_t/M_0 = 1 - [1 - ({}^0K \cdot t)/(A \cdot a)]^n \quad \text{► Gl. F-32}$$

${}^0K$  = Geschwindigkeitskonstante 0. Ordnung;  $A$  = initiale Arzneistoffkonzentration in der Matrix;  $a$  = Distanzfaktor (für Platten: Dicke/2, für Kugeln und Zylinder: Radius);  $n$  = Formfaktor (für Platten  $n = 1$ , für Zylinder  $n = 2$ , für Kugeln  $n = 3$ ).

Dissolutionsprofile nach 0. und 2. Ordnung sowie nach Quadrat- und Kubikwurzelgesetz sind in ► Abb. F-20 unten dargestellt. Dennoch sind die Kurven in der Abbildung idealisiert. *In praxi* trifft der mathematisch modellierbare Verlauf der Freisetzungskurven gewöhnlich nur für einen mittleren Teil der Kurven nach etwa 10–20% und bis zu etwa 80% oder 90% der Freisetzung ein.

Man muss sich auch im Klaren darüber sein, dass aus nichtzerfallenden Arzneiformen gewöhnlich nicht 100% freigesetzt werden. Nach etwa 80–95% Freigabe sinkt das Konzentrationsgefälle als treibende Kraft der Diffusion so weit ab, dass die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt zu kurz ist, um die verbleibende Arzneistoffmenge freizugeben.

Die Lighthouse-Probe-Technik (GEA) für spektroskopische Sensoren erzeugt mehrere Messfenster um den Sensor herum, die gegeneinander abgeglichen werden. Damit wird einseitiges Zusetzen schnell bemerkt und entsprechende Maßnahmen können getroffen werden.

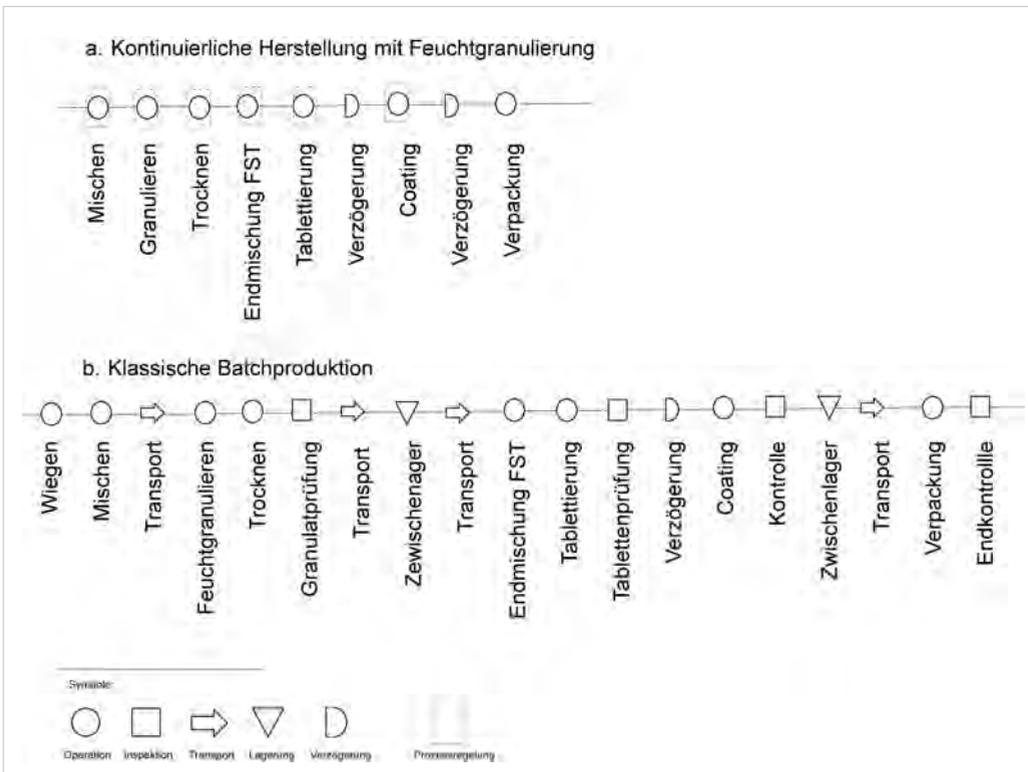
### L.2.3 Prozessintensivierung: Von der automatisierten Batch-Produktion zur quasi-kontinuierlichen und kontinuierlichen Fertigung

Die klassische Batch-Produktion arbeitet mit Stichprobennahme und *Atline*-Prüfungen nach jedem Schritt. Die Prüfungsergebnisse der Zwischenprodukte werden mit den entsprechenden Spezifikationen verglichen und bei Übereinstimmung wird das Zwischenprodukt an den nächsten Produktionsschritt weitergeleitet. Diese Arbeitsweise kann ohne allzu großen Aufwand und ohne grundsätzliche Umstellung digitalisiert

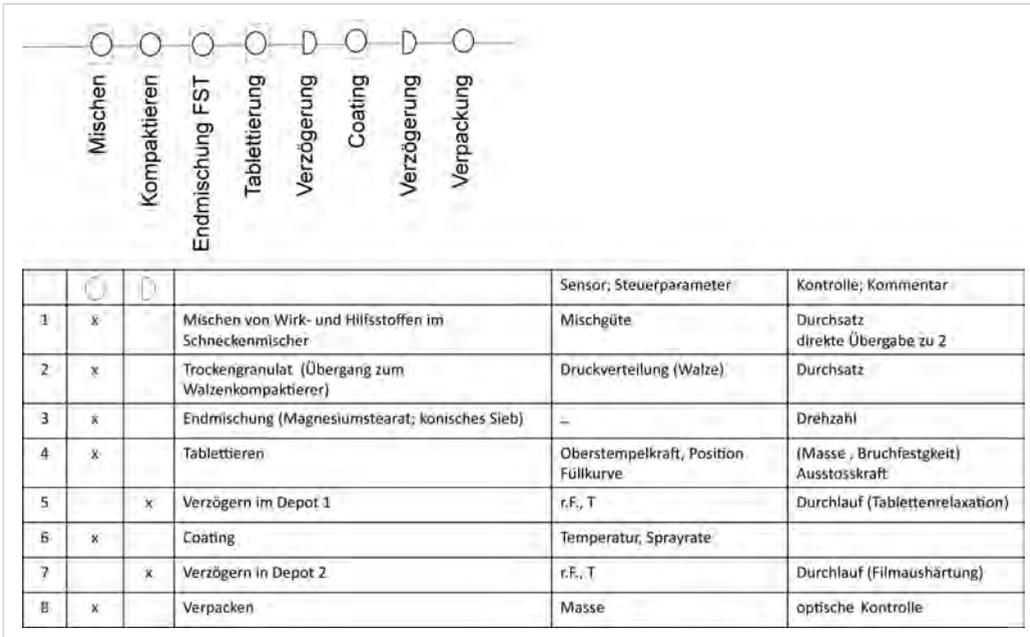
und automatisiert werden. Die Anlagen werden hintereinander angeordnet; es gibt Haltepunkte, an denen die Zwischenprodukte batchweise auf die Weiterverarbeitung warten. Meist erfolgt der Transport in geschlossenen Behältern (Container, Tonnen).

Wenn ein Problem auftritt, ist eine subjektive Beurteilung der Situation durch das Personal notwendig, das die Entscheidung für das weitere Vorgehen fällt. Es gibt keine quantitative, direkte Verbindung zwischen den Prüfungsergebnissen am Zwischenprodukt und der Variabilität der Eigenschaften des Endprodukts.

Wenn man einen Schritt weitergeht, werden die Produkte nicht nach jedem Schritt aufgehalten und stichprobenartig geprüft, sondern durch den Einsatz von Sonden, die den Herstellungsprozess überwachen, kontinuierlich observiert. Einige der Produktionsschritte für Tabletten sind von sich aus schon kontinuierliche Verfahren (z. B. Walzenkompaktierung und Tablettierung).



► Abb. L-9. Feuchtgranulierung; kontinuierliche und Batch-Produktion inkl. der aus Stichproben erhaltenen Parameter, der automatisch erfassten Produktparameter und der kontinuierlich erfassten Regelungsparameter (PAT-Parameter).



► Abb. L-10. Übersetzung des Prozessschemas in eine Prozesskarte am Beispiel der Tablettierung mit Trockengranulierung.

Die Produktionskette wird in Segmente eingeteilt, zwischen denen die Förderung bzw. der Weitertransport des Gutes gravimetrisch oder mit Vakuum erfolgt.

► Abb. L-9 zeigt einen kontinuierlichen Herstellungsprozess und einen klassischen Batch-Prozess.

► Abb. L-9 wird zu einer Prozesskarte ausgeweitet  
 ► Abb. L-10. Schritt für Schritt können immer mehr Informationen miteinbezogen werden, z.B. die räumlichen Gegebenheiten und die Integration der digitalen Prozesssteuerung.

### L.2.4 Quality-by-Design-Prinzipien

Für die kontinuierliche Produktion werden die Grundoperationen kombiniert, wobei für jede dieser Grundoperationen die Steuerung und Regelung des jeweiligen Prozessschritts validiert wird. ► Tab. L-1 gibt eine Übersicht über die notwendigsten Grundoperationen und übergeordnete Beispiele für die Ausgestaltung des Experimentierraumes (*design space*). Für jede Maschine sollen vorzugsweise Vorkenntnisse vorhanden sein, was im konkreten Falle vernünftige Einstellungen der Versuchsparameter sind.

### L.2.5 Beispiele kontinuierlicher und quasi-kontinuierlicher Anlagen

Auf dem Prinzip des Feuchtgranulierens mit nachfolgender Wirbelschichttrocknung beruht die Anlage von Lödige ► Abb. L-11.

Ein Beispiel für die Konzeption einer komplett kontinuierlichen Tablettenproduktion ist Consigma (GEA). Die Anlage besteht aus einem kontinuierlichen Schnellmischer (*high shear mixer*) und nachfolgend einer Wirbelschichttrockner-Einheit. Dabei wird der kontinuierliche Granulatstrom in Untereinheiten (ca. 1,5 kg) aufgeteilt, die in verschiedenen Segmenten des Trockenmoduls behandelt werden. Durch die Aufteilung in die kleinen Untereinheiten wird die Trockenzeit stark verkürzt, mit Vorteilen für die Korngröße und die mechanischen Eigenschaften der Granulate. Die Untereinheiten werden individuell inspiziert (Partikelgrößenverteilung, Feuchtigkeitsgehalt, Homogenität der Wirkstoffverteilung). Eine Tablettenpresse wird angeschlossen, hier eine GEA Courtoy Modul P, die ein austauschbares Pressmodul hat, sodass der Rest der Presse nicht mit dem Produkt in Berührung kommt und bei einem Produktwechsel

► **Tab. L-1.** Grundoperationen für kontinuierliche Fertigung und Beispiele für Design-Parameter und -Antwortfunktionen zur Erstellung eines Versuchsplans mit dem Ziel Quality by Design (QbD).

Grundoperation	Kurzbeschreibung	Design-Parameter	Variablen	Antwortfunktion
Pulverzuführung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulvertrichter führt dem Prozess verschiedene Pulver dosiert zu.</li> <li>• Massenkontrolle zur Fließkontrolle</li> <li>• typischerweise: Trichter, Schnecke, Aufrüttler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Werkzeug (z. B. Schneckenkengänge)</li> <li>• Trichtergröße und -geometrie</li> <li>• Arbeitsmodus: volumetrisch oder gravimetrisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schneckendrehzahl</li> <li>• Durchflussrate</li> <li>• Füllstand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• (Mischgüte)</li> </ul>
konisches Sieb; konische Mühle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rotierender Impeller (Flügelrad) und entsprechendes Sieb</li> <li>• Partikelgrößenkontrolle und desagglomerieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometrie</li> <li>• Siebtyp</li> <li>• Impellertyp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotorgeschwindigkeit</li> <li>• Durchsatz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Partikelgrößenverteilung</li> <li>• Mischgüte</li> </ul>
Horizontalmischer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mischwirkung durch kontinuierliche Zuführung aller Komponenten</li> <li>• Geometrie (Spaltmaße, Einbauten, Mischerblätter, Auflockerer)</li> <li>• Zwangsförderung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometrie der Anlage</li> <li>• Mischwerkzeug- und Förderelementkonfiguration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgabegeschwindigkeit</li> <li>• Rotationsgeschwindigkeit</li> <li>• Füllungsgrad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Mischgüte</li> <li>• Aufenthaltsdauer</li> </ul>
Walzenkompaktierer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trockengranulierung</li> <li>• Schmiermittel meistens notwendig</li> <li>• Schülpen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Walzenkonfiguration</li> <li>• Walzenoberflächenstruktur</li> <li>• Zufuhr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zufuhrgeschwindigkeit</li> <li>• Zuführdruck (Stopfschnecke)</li> <li>• Walzendrehzahl</li> <li>• Spaltmaß</li> <li>• Kompaktierdruck</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Schülpendicke, Porosität</li> </ul>
Schneckenextruder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Feuchtgranulierung: Flüssigkeit wird nahe dem Einlass zugegeben, Scherkräfte kneten das Material während es zwangsgefördert wird.</li> <li>• Temperierung notwendig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Länge und Durchmesser der Anlage</li> <li>• Anzahl und Geometrie der Misch-Knet- und Förderelemente</li> <li>• Bindemittellösungszugabe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgabegeschwindigkeit</li> <li>• Drehzahl</li> <li>• Feststoff-Bindemittel-Verhältnis</li> <li>• Zugabegeschwindigkeit der Bindemittellösung</li> <li>• Temperatur</li> <li>• Scherkräfte</li> <li>• Länge bzw. Durchsatz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Wassergehalt</li> <li>• Partikelgrößenverteilung</li> <li>• Partikeldichte</li> </ul>
Schnellmischer für Feuchtgranulierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intensives Durchmischen durch hohe Drehzahl eines Rotors</li> <li>• Bei entsprechender Flüssigkeitsmenge ergeben sich hohe Scherkräfte, wobei die Partikel zusammenbacken.</li> <li>• Zerhacker verhindern die Bildung allzu großer Agglomerate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotorkonfiguration</li> <li>• Impellertyp</li> <li>• Anzahl der Rotorblätter</li> <li>• Bindemittel</li> <li>• Zugabeart des Bindemittels fest vorgelegt (flüssig)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulverzufuhrgeschwindigkeit</li> <li>• Impellergeschwindigkeit</li> <li>• Zerhackergeschwindigkeit</li> <li>• Verhältnis Feststoff/Flüssigkeit</li> <li>• Zugabegeschwindigkeit der Flüssigkeit</li> <li>• Scherkräfte</li> <li>• Füllungsgrad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Partikelgrößenverteilung</li> <li>• Wassergehalt</li> <li>• Partikeldichte</li> </ul>
Trockner	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wärme und Gasdurchströmung erniedrigen den Feuchtigkeitsgehalt der Partikel.</li> <li>• Eine Partikelgrößenreduktion geht damit einher.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geometrie der Anlage</li> <li>• Wärmequelle</li> <li>• Schlepplasmaführung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Materialzufuhr</li> <li>• Prozesstemperatur</li> <li>• Gas: Temperatur, Feuchte</li> <li>• Gaseinlassgeschwindigkeit</li> <li>• Trocknungsgeschwindigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchsatz</li> <li>• Partikelgrößenverteilung</li> <li>• Produkttemperatur</li> <li>• Feuchtigkeitsgehalt</li> <li>• Partikeldichte</li> </ul>

Forts. nächste Seite

# Sachverzeichnis

3-D-Druck	62	Arzneibuchvorschriften	576
3-Finger-Probe	631	- Abriebfestigkeit	
$\alpha$ -Cellulose	106	-- Ph. Eur.	623f
$\alpha$ -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
Antiklebemittel	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		
- Pressgeschwindigkeit	480		
- Ursachen	486		
- Ursachenbehebung	659f		
Deckeltendenz	626, 631		
Deformation	154		
- elastische	454		
- viskose	454		
Deformationsfestigkeit	634		
Deformationsmechanismus	530, 532		
Deformationsverhalten			
- Partikel	457		
Dehnungsmess-Streifen (DMS)	503, 508f		
- Kraftmessdose	544		
Dekametrie	439		
Dentalkegel	70		
Depolymerisation	129		
Depotpräparat	40, 45		
Dextran	138		
Dextrat	139		
Dextrin	138		
Dicalciumphosphat	144		
Dicalciumphosphatdihydrat	144		
Dichte			
- -Verteilung	580		
- wahre Kristalldichte	415		
DiffCORE-Technologie	73		
Direkttablettierung	141, 292, 297ff, 380		
- Hilfsstoff	141		
Direktverpressung	304		
- Feuchte-aktiviert	304		
dispersieren	292		
Dispersionsmittel	707		
Dissolution			
- Probenentnahme	616		
- Prüfung	611		
Dissolutionsapparatur			
- Geräte	612		
Doppelwandgranulator	362		
Dosierung			
- Gleichförmigkeit			
-- Gehalt	572		
- Gleichförmigkeitsprüfung			
-- statistische Methoden	569		
Dosierungsgenauigkeit			
- Abnahme	457		
- Tablette			
-- teilbare	578		
Dosierungsschwankung	664		
- maschinenbedingt	665		
Dragee	44		
- Überzug	701		
- Vorteile	692		
Dragieren	44, 691, 693		
- Arbeitsschritte	694f		
- Titandioxid	697		
Dragierkesselgranulierung	373		
Dragierkesselmethode	373		
Dragierung			698
- Abwaschen			698
- Bentonit			698
- Farb-Pigmente			697
- Schnell-			697f
- Überziehen			
-- Metallfolie			699
- Zerfallszeit			699
Dragiervorgang			
- Trocknungsphase			714
Drehkörbchenapparatur		597f, 602	
Drehkörbchenmethode		599	
Drehkolbenapparatur		606	
Drehkolbenmodell		606	
Drehprobenteiler		390	
Drehrohnteiler		391	
Druck- und Festigkeits-Profil		634	
Druckfestigkeit		625, 627, 634	
- Prüfgerät		626	
Drug Master File (DMF)		762	
drug release		580	
Dry-Flo		163	
Durchfeuchtung		320f	
Durchflusszelle		605	
Durchlaufmischer		287	
Durchströmverfahren		419	
dwell time			
- Rundläufer		462	
Ebettungsverfahren		49	
Eintopf-Verfahren		292	
Eintopfgranulation		346f	
Ejected-Tablet-Methode		528	
Elastizität			
- Messung		635	
Elektrostatische Aufladung		95, 180, 194, 203, 205ff	
- Fließverhalten		427, 440ff	
- Granulat, Pulver		665	
- Mahlen		247	
- Messung		344	
- Mischen		275ff	
- Restfeuchte		335	
- Sieb		271, 405ff	
- Staub		691	
- Wirbelschicht		352	
Elektrostatischer Filterabscheider		757	
Endmischung		381	
Enslin-Methode		584	
Enslin-Zahl		152	
Entmischung		275, 279, 282, 287	
- Tablettenmasse		567	
Entstaubung		724, 757	
Ethylcellulose		133, 138	
European Drug Master File		762	
Explosionsgefahr		361	
Extruder		376	
Extrusion, kontinuierliche		377	
Exzenterpresse		452, 462, 477, 544, 672	
- Anforderungen		465	
- Ausstoßkraft		539	

Exzenterpresse		- FS-Mechanismus	705
- Füllschuh	483	Filmdispersion	
-- Arbeitsprinzip	482	- Zusammensetzung	707
- Funktionsweise	462f	Filmlösung	707
- Kalibrierung		Filmtablette	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
- Verpressbarkeitsskala	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

<i>Korngröße, Verteilung</i>		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	
Laserlichtdiffraktion	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
Sprühgefrietrocknung	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
- Schmierung	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