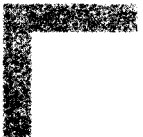


+ 100-000
[x 11



Martin

Physikalische

Pharmazie

Pharmazeutisch angewandte
physikalisch-chemische Grundlagen

Herausgegeben und vollständig überarbeitet von
Hans Leuenberger, Basel

Unter Mitarbeit von
Ottheinrich Eichhorst, Basel
Michael Lanz, Basel

4., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage
Mit 352 Abbildungen und 163 Tabellen

02004945



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2002

Inhaltsverzeichnis

1	Mathematische Grundlagen	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Mathematische Modellierung und Fehlerbetrachtungen	3
1.2.1	Physikalische Pharmazie und Ziel der mathematischen Modellierung	3
1.2.2	Fehlerrechnung und Fehlerfortpflanzungsgesetz	4
1.3	Statistische Prüfverfahren	8
1.3.1	Die Normal- bzw. Gaußverteilung	8
1.3.2	Erstellen von Hypothesen	10
1.3.3	Fehler 1. und 2. Art	10
1.3.4	Prüfung auf Gleichheit von Varianzen (F -Test)	11
1.3.5	Prüfung auf Gleichheit von Mittelwerten (t -Test)	11
1.4	Varianzanalyse und Regressionsrechnung	12
1.4.1	Einführung zur Varianzanalyse	12
1.4.2	Lineare Regression	13
1.4.3	Nichtlineare Regression	14
1.5	Klassische Versuchsplanung	14
1.5.1	Empirische und mechanistische Modelle	14
1.5.2	Residuenanalyse	15
1.6	Faktorenversuchsplanung (2^n -Design)	15
1.6.1	Erstellen und Auswerten eines 2^3 -Designs	16
1.6.2	Orthogonalität der Versuchspläne	19
1.7	Dimensionen und Einheiten	20
	Weiterführende Literatur	27
2	Zustand der Materie und Phasensysteme	29
2.1	Zustand der Materie	29
2.1.1	Der gasförmige Zustand	29
2.1.2	Der flüssige Zustand	33
2.1.3	Feststoffe	40
2.1.4	Der flüssig-kristalline Zustand	51
2.2	Phasensysteme	53
2.3	Thermoanalyse	69
	Literatur	72
3	Physikalische Stoffeigenschaften	73
3.1	Aufbau von Atomen und Molekülen, Bindungskräfte	74
3.1.1	Aufbau der Atome	74
3.1.2	Bindungskräfte zwischen Atomen	84

3.1.3	Intermolekulare Bindungskräfte	95
3.2	Elektromagnetische Strahlung	100
3.3	Atomspektren	101
3.4	Molekülspektren	102
3.5	Absorptionsspektroskopie im ultravioletten und sichtbaren Spektralbereich	104
3.6	Fluoreszenz und Phosphoreszenz	107
3.7	Dielektrizitätskonstante und induzierte Polarisierung	108
3.8	Permanentes Dipolmoment polarer Moleküle	110
3.9	Infrarot-Spektroskopie	112
3.10	Elektronenspin- und Kernresonanzspektroskopie	114
3.11	Brechungsindex und Molrefraktion	116
3.12	Optische Drehung (Polarimetrie)	117
3.12.1	Rotationsdispersion (ORD)	117
3.12.2	Zirkulardichroismus	118
3.13	Massenspektrometrie	119
	Literatur	120
4	Einführung in die Thermodynamik	123
4.1	Der erste Hauptsatz der Thermodynamik	124
4.2	Der zweite Hauptsatz der Thermodynamik	125
4.3	Der dritte Hauptsatz der Thermodynamik	127
4.4	Die Entropie S eines idealen Gases	127
4.5	Die Mischungsentropie eines idealen Gases	128
4.6	Die freie Energie F nach Helmholtz und die freie gibbssche Enthalpie G	130
4.7	Kriterien für den Gleichgewichtszustand, Spontaneität von Reaktionen	131
4.8	Offene Systeme, das chemische Potenzial	132
4.8.1	Partielle molare Größen	132
4.8.2	Experimentelle Bestimmung partieller molarer Volumina	133
4.9	Die Ausscheidung	134
4.10	Die Wechselwirkungsenergien	135
4.11	Thermodynamik nichtidealer Lösungen, Exzess-Funktionen ..	137
4.12	Dampfdruckkurven	138
4.13	Die van't Hoff Gleichung und die Gleichgewichtskonstante K Weiterführende Literatur	139 140
5	Löslichkeit und Verteilung	141
5.1	Allgemeine Grundlagen	141
5.1.1	Definitionen, Löslichkeitsangaben	141
5.1.2	Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff	142
5.2	Die Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten	145
5.2.1	Einfluss des Druckes	146
5.2.2	Einfluss der Temperatur	147
5.2.3	Einfluss von gelösten Stoffen	147

5.2.4	Einfluss chemischer Reaktionen	147
5.2.5	Löslichkeitsberechnungen	147
5.3	Die Löslichkeit von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten	148
5.3.1	Ideale und reale Lösungen	148
5.3.2	Vollständige Mischbarkeit	149
5.3.3	Teilweise Mischbarkeit	149
5.3.4	Einfluss von Begleitsubstanzen	150
5.3.5	Dreikomponentensysteme	150
5.3.6	Dielektrizitätskonstante und Löslichkeit	151
5.4	Die Löslichkeit von Feststoffen in Flüssigkeiten	152
5.4.1	Ideale Lösungen	152
5.4.2	Nichtideale Lösungen, Löslichkeitsparameter	153
5.4.3	Solvatation und Assoziation in Lösungen polarer Komponenten	159
5.4.4	Löslichkeit von Salzen in Wasser	160
5.4.5	Löslichkeit von schwer löslichen Elektrolyten	162
5.4.6	Löslichkeit schwacher Elektrolyte	163
5.4.7	Der Einfluss von Lösungsmitteln auf die Löslichkeit der Arzneistoffe	166
5.4.8	Kombinierter Effekt von pH-Wert und Lösungsmittel	168
5.4.9	Lösungsvermittlung	169
5.4.10	Wechselwirkungen zwischen mehreren gelösten Stoffen	171
5.4.11	Einfluss der Größe, Form und Kristallstruktur von Feststoffpartikeln auf die Löslichkeit	172
5.4.12	Bestimmung der Löslichkeit	173
5.5	Verteilung zwischen nicht mischbaren Lösungsmitteln	173
5.5.1	Beziehung zwischen Verteilung und Löslichkeit	174
5.5.2	Einfluss der Dissoziation und der Assoziation von Molekülen auf die Verteilung	176
	Literatur	178
6	Komplexbildung	181
6.1	Metall-Komplexe	181
6.1.1	Anorganische Komplexe	181
6.1.2	Chelate	182
6.1.3	Metall-Olefin-Komplexe	183
6.1.4	Aromatische π -Bindungskomplexe	184
6.1.5	Aromatische σ -Bindungskomplexe	184
6.1.6	„Sandwich“-Verbindungen	185
6.2	Organische Molekül-Komplexe	185
6.2.1	Chinhydron-Komplexe	186
6.2.2	Pikrinsäure-Komplexe	186
6.2.3	Arzneistoff-Komplexe	187
6.2.4	Polymer-Komplexe	188
6.3	Einschlussverbindungen	189
6.3.1	Kanal-Gitter-Typ	190
6.3.2	Schichttyp	190

6.3.3	Clathrate	190
6.3.4	Monomolekulare Einschlussverbindungen	192
6.3.5	Molekularsiebe	192
6.3.6	Cryptate und Kronenverbindungen	193
6.4	Analysenmethoden	193
6.4.1	Methode nach Job	193
6.4.2	pH-Titrations-Methode	195
6.4.3	Verteilungsmethode	197
6.4.4	Löslichkeitsmethode	200
6.4.5	Spektroskopische Methode	201
6.4.6	Andere Methoden	203
6.5	Komplexbildung und Arzneistoffwirkung	203
6.5.1	Bindung an Proteine	203
6.5.2	Metallkomplexe in biologischen Systemen	209
6.6	Thermodynamische Behandlung der Stabilitätskonstanten ...	211
	Literatur	212
7	Grenzflächenphänomene	215
7.1	Flüssige Grenzflächen	216
7.1.1	Oberflächen- und Grenzflächenspannung	216
7.1.2	Sprenkungskoeffizient	220
7.2	Adsorption an flüssigen Grenzflächen	224
7.2.1	Oberflächenaktive Substanzen	225
7.2.2	Thermodynamische Grundlagen zur gibbsschen Adsorptionsgleichung	229
7.2.3	Unlösliche Monoschichten und Filmwaage	233
7.3	Adsorption an festen Grenzflächen	236
7.3.1	Die Feststoff/Gas-Grenzfläche	237
7.3.2	Die Feststoff/Flüssigkeits-Grenzfläche	241
7.3.3	Chromatographische Methoden	243
7.4	Elektrische Eigenschaften der Grenzflächen	251
7.4.1	Die elektrische Doppelschicht	252
7.4.2	Nernst-Potenzial und Zeta-Potenzial	253
7.4.3	Elektrophorese, Elektroosmose	254
	Literatur	256
8	Grundlagen der Reaktionskinetik	259
8.1	Definitionen	259
8.1.1	Reaktionsgeschwindigkeit	259
8.1.2	Reaktionsordnung	260
8.1.3	Reaktionsmolekularität	261
8.1.4	Geschwindigkeitskonstante und Halbwertszeit	262
8.2	Zeitgesetze von Reaktionen in Lösungen	263
8.2.1	Einfache Reaktionen 0. Ordnung	263
8.2.2	Einfache Reaktionen 1. Ordnung	264
8.2.3	Einfache Reaktionen 2. Ordnung	266

8.2.4	Reversible Reaktionen 1. Ordnung	267
8.2.5	Parallelreaktionen 1. Ordnung	268
8.2.6	Folgereaktionen 1. Ordnung mit zwei Schritten	268
8.2.7	Folgereaktionen 0. und 1. Ordnung mit zwei Schritten	270
8.2.8	Zusammengesetzte Reaktionen mit mehr als zwei Geschwindigkeitskonstanten	270
8.2.9	Autokatalyse	272
8.3	Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt	274
8.4	Ermittlung von Reaktionskonstanten	276
8.4.1	Die Reaktionsordnung	276
8.4.2	Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten	279
8.4.3	Die Aktivierungsenergie	280
8.5	Faktoren der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante	284
8.5.1	Temperatur	284
8.5.2	Löslichkeitsparameter	285
8.5.3	Ionenstärke	287
8.5.4	Dielektrizitätskonstante	288
8.5.5	Säure-Base-Katalyse	289
8.5.6	Licht	293
8.6	Zeitgesetze von Reaktionen in Feststoffgemischen	294
	Literatur	294
9	Arzneimittelstabilität	295
9.1	Chemische Arzneimittelveränderungen	296
9.1.1	Hydrolyse	297
9.1.2	Sterische Umlagerungen	306
9.1.3	Oxidation	307
9.1.4	Decarboxylierung, Substitutions- und Polymerisationsreaktionen	316
9.2	Physikalische Arzneimittelveränderungen	318
9.2.1	Arzneistofflösungen, Gele	319
9.2.2	Emulsionssysteme	320
9.2.3	Suspensionssysteme, Suppositorien	322
9.2.4	Feste Zubereitungen (Pulver, Granulate, Tabletten)	325
9.2.5	Funktionelle Hüllen und Matrices	328
9.3	Mikrobielle Arzneimittelveränderungen	330
9.3.1	Einleitung	330
9.3.2	Mikrobielle Kontamination	330
9.3.3	Konservierungsmittel	332
9.4	Stabilisierungsmaßnahmen	332
9.4.1	Faktorensuche und Rezepturoptimierung	333
9.4.2	Hilfsstoffeffekte	334
9.4.3	Technische Stabilisierungsmaßnahmen, Packmittelauswahl ...	342
9.5	Stabilitätsprüfung	343
9.5.1	Versuchsplanung, Lagerungsbedingungen	344

9.5.2	Stabilitätsvorhersage	347
	Literatur	351
10	Kinetik der Diffusion, Verteilung, Auflösung und Freigabe ..	355
10.1	Definitionen	355
10.2	Physikalische Modelle	356
10.2.1	Schichtenmodell	357
10.2.2	Kompartimentmodell	357
10.2.3	Perfusionsmodell	358
10.3	Kinetik der Diffusion	359
10.3.1	1. und 2. Ficksches Gesetz	361
10.3.2	Der Diffusionskoeffizient und seine Bestimmung	362
10.4	Kinetik der Verteilung	363
10.4.1	Verteilung zwischen zwei Phasen. Stoffübergang	364
10.4.2	Verteilung zwischen drei Phasen. Stoffdurchgang	365
10.4.3	Bestimmung der Permeabilitätskoeffizienten	368
10.5	Auflösekinetik	370
10.5.1	Die Noyes-Whitney-Gleichung	370
10.5.2	Parametrisierung	376
10.5.3	Experimentelle Untersuchungen	384
10.6	Freigabekinetik	386
10.6.1	Membrankontrollierte Wirkstofffreisetzung	387
10.6.2	Freigabe aus Matrices	390
10.6.3	Freigabe aus Matrices und Bioverfügbarkeit	393
10.6.4	Experimentelle Untersuchungen	396
	Literatur	396
11	Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeit	399
11.1	Einleitung	399
11.2	Arzneistofffreigabe am Resorptionsort	402
11.3	Arzneistoffresorption (Absorption)	403
11.3.1	Resorptionsorte	404
11.3.2	Resorptionsmechanismen	405
11.3.3	pH-Verteilungshypothese	406
11.3.4	Resorptionscharakteristik, Resorptionsquote	410
11.3.5	Parametrisierung, Resorptionsgeschwindigkeitskonstante	412
11.3.6	Die Folge: Arzneistofffreigabe/Arzneistoffresorption	413
11.4	Globalelimination	415
11.5	Verteilung	417
11.5.1	Schnelle Verteilung	417
11.5.2	Langsame Verteilung	417
11.5.3	Verteilungsvolumina	420
11.5.4	Proteinbindung	421
11.6	Metabolisierung, absolute Bioverfügbarkeit	421
11.7	Exkretion, Clearance	423
11.7.1	Renale Ausscheidung, Clearance	423

11.7.2	Biliäre Ausscheidung (hepatische Clearance)	424
11.7.3	Enterohepatischer Kreislauf	424
11.8	Plasmaspiegel, pharmakokinetische Modelle	424
11.8.1	Ein- und Zweikompartiment-Modelle bei intravasaler Applikation	426
11.8.2	Ein-Kompartiment-Modell bei intravasaler bzw. extravasaler Applikation (Eingang: 0. Ordnung)	426
11.8.3	Ein-Kompartiment-Modell bei extravasaler Applikation (Eingang: Resorption 1. Ordnung)	429
11.8.4	Zwei-Kompartiment-Modell bei extravasaler Applikation (Eingang: Resorption 1. Ordnung)	432
11.8.5	Zwei-Kompartiment-Modell bei extravasaler Applikation (Eingang: Freigabe 1. Ordnung)	434
11.8.6	Bewertung des Plasmaspiegelverlaufes bei Retardformen	436
11.9	Renale Exkretion, Modellbetrachtungen	436
11.10	Ermittlung des Resorptions- bzw. Freigabeverlaufes	437
11.10.1	Wagner-Nelson-Methode zur Bestimmung der Resorptionscharakteristik	437
11.10.2	Loo-Riegelman-Methode zur Bestimmung der Resorptionscharakteristik	438
11.10.3	Entfaltungsverfahren zur Bestimmung der Resorptionscharakteristik bzw. der In-vivo-Wirkstofffreisetzung	438
11.10.4	Residuenmethode zur Schätzung der Freigabe- bzw. Auflösecharakteristik	439
11.11	Ermittlung der Plasmaspiegelparameter	440
11.11.1	Die Geschwindigkeitskonstante der Globalelimination bei einem Ein-Kompartiment-Modell	440
11.11.2	Die Hybridkonstanten α , β und die Mikrokonstanten k_1 , k_v und k_{el} eines Zwei-Kompartiment-Modells	441
11.11.3	Die Verteilungsvolumina: V_d , V_p , V_T , $V_{d(ss)}$, $V_{d(ext)}$, $V_{d(p)}$, $V_{d(area)}$..	441
11.11.4	Die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante	442
11.11.5	Die Resorptionsquote f_a	443
11.11.6	Relative Bioverfügbarkeit, Bioäquivalenz	444
11.12	Dosierung, Dosierungsschemata	446
11.13	Das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem	448
	Literatur	449

12 Lösungen von Nichtelektrolyten

12.1	Einführung	451
12.1.1	Arten von Lösungen	452
12.1.2	Relative Stoffmassen- und Stoffmengenangaben	453
12.2	Ideale und reale Lösungen	454
12.2.1	Raoult'sches Gesetz	455
12.2.2	Kohäsion und Adhäsion	456
12.2.3	Henry'sches Gesetz	458

12.3	Kolligative Eigenschaften	458
12.3.1	Dampfdruckerniedrigung	459
12.3.2	Siedepunktserhöhung	461
12.3.3	Gefrierpunktserniedrigung	463
12.3.4	Osmotischer Druck	466
12.3.5	Bestimmung der molaren Masse	469
12.4	Grundoperationen der Herstellung von Lösungen	471
12.4.1	Rühren	472
12.4.2	Filtrieren	472
12.4.3	Antimikrobielle Behandlung	473
12.4.4	Gefriertrocknung	474
12.4.5	Extrahieren	475
12.4.6	Zentrifugieren	476
12.4.7	Destillieren	476
	Literatur	478
13	Elektrolytlösungen	479
13.1	Elektrische Eigenschaften	479
13.1.1	Elektrolyse, elektrische Einheiten	479
13.1.2	Faradaysche Gesetze	481
13.1.3	Leitwerte, Leitfähigkeit	482
13.1.4	Kolligative Eigenschaften	485
13.1.5	Elektrolytische Dissoziation, Dissoziationsgrad	487
13.2	Theorie starker Elektrolyte	489
13.2.1	Aktivität, Aktivitätskoeffizient	489
13.2.2	Bezugszustand, Normzustand	493
13.2.3	Ionenstärke	494
13.2.4	Theorie von Debye und Hückel	495
13.3	Ionengleichgewicht	498
13.3.1	Theorie der Säuren, Basen und Salze	498
13.3.2	Säure-Base-Gleichgewicht	500
13.3.3	pH-Wert, pK_a -Wert	507
13.3.4	Konzentration als Funktion des pH-Wertes	509
13.3.5	Berechnung des pH-Wertes	510
13.3.6	Aziditätskonstante	512
13.4	Puffer und gepufferte isotone Systeme	518
13.4.1	Puffergleichung von Henderson-Hasselbalch	518
13.4.2	Pufferkapazität	523
13.4.3	Biologische Puffersysteme	529
13.4.4	Pharmazeutische Puffersysteme	530
13.4.5	Gepufferte isotone Lösungen	533
13.5	Redox-Systeme	542
13.5.1	Elektrochemische Zellen und elektromotorische Kraft	542
13.5.2	Elektrometrische Bestimmung des pH-Wertes	551
13.5.3	Potenziometrische Titration	554

13.5.4	Polarographie	557
	Literatur	558
14	Kolloidale und makromolekulare disperse Systeme	561
14.1	Einführung	561
14.1.1	Disperse Systeme	561
14.1.2	Größe und Form von Kolloidteilchen	562
14.2	Flüssige kolloiddisperse Systeme	565
14.2.1	Molekülkolloide	565
14.2.2	Dispersionskolloide	565
14.2.3	Assoziationskolloide	566
14.2.4	Nanopartikel	572
14.3	Kinetische Eigenschaften von Kolloiden	572
14.3.1	Brownsche Bewegung	574
14.3.2	Diffusion	574
14.3.3	Osmotischer Druck	575
14.3.4	Sedimentation, Ultrazentrifuge	577
14.4	Viskosität von Kolloiden	579
14.5	Optische Eigenschaften von Kolloiden	581
14.5.1	Mikroskopische Betrachtungen	581
14.5.2	Lichtstreuung	582
14.5.3	Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS)	583
14.6	Elektrische Eigenschaften von Kolloiden	584
14.6.1	Bestimmung des Zeta-Potenzials	584
14.6.2	Donnan-Gleichgewicht	586
14.6.3	Wechselwirkungen lyophober Kolloide, DLVO-Theorie	587
14.6.4	Wechselwirkungen lyophiler Kolloide	588
14.6.5	Sensibilisierung und Schutzkolloide	589
14.7	Pharmazeutisch gebräuchliche Kolloide	590
14.7.1	Wirkstoffe, polymere Hilfsstoffe	590
14.7.2	Lösungsvermittler	590
14.8	Halbfeste strukturierte Systeme (Gele)	593
14.8.1	Hydrogele	594
14.8.2	Organogelee	594
14.8.3	Synäresis und Quellung	595
	Literatur	596
15	Rheologie	597
15.1	Einleitung	597
15.2	Newtonsche Systeme	598
15.2.1	Newtonsches Gesetz	598
15.2.2	Temperaturabhängigkeit der Viskosität	600
15.3	Nicht-newtonsche Systeme	601
15.3.1	Plastisches Fließverhalten	601
15.3.2	Pseudoplastisches Fließverhalten	602
15.3.3	Dilatantes Fließverhalten	604

15.4	Thixotropie	605
15.4.1	Definition	605
15.4.2	Messung der Thixotropie	607
15.5	Bestimmung rheologischer Eigenschaften	608
15.5.1	Kapillar-Viskosimeter	609
15.5.2	Kugelfall-Viskosimeter	611
15.5.3	Rotations-Viskosimeter nach dem Becher-Prinzip	611
15.5.4	Rotations-Viskosimeter nach dem Kegel-Platte-Prinzip	613
15.6	Deformation von Feststoffen	615
15.7	Viskoelastizität	616
	Literatur	617
16	Pulver und Agglomeratsysteme	619
16.1	Korngröße	619
16.1.1	Mittelwert und Verteilung der Korngröße	620
16.1.2	Methoden zur Bestimmung der Korngröße	630
16.2	Teilchenform und Teilchenoberfläche	637
16.2.1	Mittelwerte	637
16.2.2	Methoden zur Bestimmung der Oberfläche	639
16.3	Partikeldichte	642
16.3.1	Porosität	642
16.3.2	Packungsanordnung	643
16.3.3	Wahre, scheinbare und Schütt-Dichte	643
16.3.4	Intrapartikuläre Poren, Adsorptionsisothermen	647
16.4	Fließeigenschaften von Pulvern	647
16.4.1	Faktoren des Fließverhaltens	648
16.4.2	Charakterisierung des Fließverhaltens	649
16.5	Grundoperationen der Aufbereitung	650
16.5.1	Zerkleinern	651
16.5.2	Klassieren	652
16.5.3	Mischen von Pulvern	653
16.5.4	Die Befeuchtung von Pulverhaufwerken zur Granulatherstellung	656
16.6	Granulate	662
16.6.1	Granulatdichte	663
16.6.2	Intrapartikuläre Bindungsmechanismen, Granulatfestigkeit ..	664
16.6.3	Grundoperation: Agglomeration von befeuchtetem Pulver ...	665
16.6.4	Grundoperation: Trocknen	666
16.7	Tabletten	669
16.7.1	Bindungskräfte in Tabletten	669
16.7.2	Tablettendichte und Pressgleichungen	670
16.7.3	Tablettenfestigkeit	673
16.7.4	Tablettenzerfall, Wirkstoffauflösung	675
16.7.5	Grundoperation: Komprimieren	676
	Literatur	678

17	Emulsionssysteme	681
17.1	Flüssige Emulsionen	682
17.1.1	Emulsionstypen und ihre pharmazeutische Anwendung	682
17.1.2	Theorie der Emulsionsbildung	683
17.1.3	Rheologische Eigenschaften von Emulsionen	689
17.1.4	Phasengleichgewicht und Formulierung von Emulsionen	690
17.1.5	Dispersitätsgrad, Tröpfchengrößenverteilung	693
17.1.6	Grundoperationen der Herstellung von Emulsionen	694
17.2	Halbfeste Emulsionszubereitungen	697
17.2.1	Klassifizierung	697
17.2.2	Hydrophile bzw. lipophile Eigenschaften	699
17.2.3	Kolloide und polymorphe Strukturen	700
17.2.4	Rheologische Eigenschaften halbfester Emulsionssysteme	700
17.2.5	Wirkstofffreisetzung	702
	Literatur	702
18	Suspensionssysteme	705
18.1	Einteilung	705
18.2	Flüssige Suspensionen	706
18.2.1	Grenzflächeneigenschaften suspendierter Partikel	707
18.2.2	Geflockte Suspensionen	710
18.2.3	Sedimentation in Suspensionen	712
18.2.4	Rheologische Eigenschaften	716
18.2.5	Teilchenwachstum	717
18.3	Halbfeste Suspensionsgele, Suspensionsemulsionsgele	718
18.3.1	Vehikelphasen, Wirkstoffverteilung	718
18.3.2	Rheologische Eigenschaften, Konsistenz, Spreitbarkeit	719
18.4	Suppositorien	719
18.4.1	Schmelzverhalten, Viskosität, Festigkeit	720
18.4.2	Suppositorienzerfall, Wirkstofffreigabe	721
18.5	Pulveraerosole zur Inhalation	722
18.5.1	Treibgasaerosole	722
18.5.2	Inhalatoren für trockene Pulver	723
	Literatur	724
19	Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe	725
19.1	Einleitung	725
19.1.1	Biopharmazeutische Ziele	726
19.1.2	Robustheit von Formulierungen und Herstellungsprozessen	726
19.1.3	Merkmale der Freigabesysteme	728
19.1.4	Applikationsorte	728
19.2	Polymere Hilfsstoffe	729
19.2.1	Pharmazeutisch relevante Polymere	729
19.2.2	Molmassen	730
19.2.3	Eigenschaften von Polymerlösungen	735

19.2.4	Mechanische Eigenschaften fester Polymere	738
19.2.5	Kristallinität	742
19.2.6	Zustandsänderungen	746
19.2.7	Filmbildung, Filmbildungstemperatur	749
19.2.8	Weichmacher	751
19.3	Matrix-Systeme	752
19.3.1	Multipartikuläre Matrixsysteme	752
19.3.2	Matrix-Blocksysteme	753
19.4	Umhüllte Systeme, Membransysteme	756
19.4.1	Multipartikuläre Systeme	757
19.4.2	Umhüllte Tabletten	763
19.4.3	Osmotische Systeme	763
19.4.4	Lamine	767
	Literatur	775
	Sachregister	777