



# 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

08004945



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2002

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Mathematische Grundlagen</b>	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 ( <i>F</i> -Test)	11
1.3.5	Prüfung auf Gleichheit von Mittelwerten ( <i>t</i> -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
<b>2</b>	<b>Zustand der Materie und Phasensysteme</b>	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
<b>3</b>	<b>Physikalische Stoffeigenschaften</b>	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 Polarisation .....	108
3.8	Permanente Dipolmomente 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
<b>4</b>	<b>Einführung in die Thermodynamik .....</b>	<b>123</b>
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 nichtidealiger Lösungen, Exzess-Funktionen ..	137
4.12	Dampfdruckkurven .....	138
4.13	Die van't Hoff Gleichung und die Gleichgewichtskonstante $K$ ..	139
	Weiterführende Literatur .....	140
<b>5</b>	<b>Löslichkeit und Verteilung .....</b>	<b>141</b>
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 .....	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
<b>6</b>	<b>Komplexbildung .....</b>	<b>181</b>
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 $\pi$ -Bindungskomplexe .....	184
6.1.5	Aromatische $\sigma$ -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	Einschlusverbindungen .....	189
6.3.1	Kanal-Gitter-Typ .....	190
6.3.2	Schichttyp .....	190

6.3.3	Clathrate .....	190
6.3.4	Monomolekulare Einschlusserbindungen .....	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
<b>7</b>	<b>Grenzflächenphänomene</b> .....	215
7.1	Flüssige Grenzflächen .....	216
7.1.1	Oberflächen- und Grenzflächenspannung .....	216
7.1.2	Spreitungskoeffizient .....	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
<b>8</b>	<b>Grundlagen der Reaktionskinetik</b> .....	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
<b>9</b>	<b>Arzneimittelstabilität .....</b>	<b>295</b>
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
<b>10</b>	<b>Kinetik der Diffusion, Verteilung, Auflösung und Freigabe ..</b>	<b>355</b>
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
<b>11</b>	<b>Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeit ..</b>	<b>399</b>
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. Auflöscharakteristik .....	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 $\alpha$ , $\beta$ und die Mikrokonstanten $k_1$ , $k_v$ und $k_{el}$ eines Zwei-Kompartiment-Modells .....	441
11.11.3	Die Verteilungsvolumina: $V_d$ , $V_p$ , $V_T$ , $V_{dt(s)}$ , $V_{dt(ext)}$ , $V_{dt(i)}$ , $V_{dt(area)}$ ..	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
<b>12</b>	<b>Lösungen von Nichtelektrolyten</b> .....	451
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	Henrysches 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
<b>13</b>	<b>Elektrolytlösungen .....</b>	<b>479</b>
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	Potentiometrische Titration .....	554

---

13.5.4	Polarographie .....	557
	Literatur .....	558
<b>14</b>	<b>Kolloidale und makromolekulare disperse Systeme .....</b>	<b>561</b>
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	Dispersionsskolloide .....	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	Organogele .....	594
14.8.3	Synäresis und Quellung .....	595
	Literatur .....	596
<b>15</b>	<b>Rheologie .....</b>	<b>597</b>
15.1	Einleitung .....	597
15.2	Newtonscche Systeme .....	598
15.2.1	Newtonscches Gesetz .....	598
15.2.2	Temperaturabhängigkeit der Viskosität .....	600
15.3	Nicht-newtonscche 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
<b>16</b>	<b>Pulver und Agglomeratsysteme</b> .....	<b>619</b>
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

---

<b>17</b>	<b>Emulsionssysteme</b>	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, Tröpfchengrößevertteilung	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
<b>18</b>	<b>Suspensionssysteme</b>	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
<b>19</b>	<b>Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe</b>	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	Laminate .....	767
	Literatur .....	775
	<b>Sachregister</b> .....	777