

Jürgen Friedland



Arzneiformenlehre

für Pharmazeutisch-technische Assistentinnen
6. Auflage



WVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneiformenlehre

für Pharmazeutisch-technische Assistentinnen

Jürgen Friedland, Solingen

6., überarbeitete und aktualisierte Auflage
Mit 139 Abbildungen und 31 Tabellen

Mit CD-ROM
Repetitorium Arzneiformenlehre



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anschrift des Verfassers:

Pharmaziedirektor Jürgen Friedland
Walter-Bremer-Institut am Friedrich-List-Berufskolleg
Lehranstalt für pharmazeutisch-technische Assistenten
Burgstr. 65
42655 Solingen
E-Mail: info@wbi-solingen.de

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Autor und Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

6., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2009

ISBN 978-3-8047-2473-0

© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H.

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: primustype Robert Hurler GmbH, Notzingen

Druck: Druckerei Djurcic, Schorndorf

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort zur 6. Auflage

Die rasante Entwicklung des Europäischen Arzneibuchs, das immer mehr an Umfang zunimmt, während sich die nationalen Pharmakopöen verkleinern, machte eine gründliche Überarbeitung und Aktualisierung der Inhalte der „Arzneiformenlehre“ nötig. In vielen Fällen handelt es sich zwar nur um Änderungen der Formulierung oder um andere Begriffe und Bezeichnungen, wenn diese sich aber im Arzneibuch vom Lehrbuch unterscheiden, verwirrt das jeden Lernenden. Daher wurden in den meisten Fällen die Bezeichnungen und die Formulierungen des Europäischen Arzneibuchs (6. Auflage) übernommen, wenn dies auch nicht immer pädagogisch sinnvoll erscheint. Nur ausnahmsweise wird der besseren Verständlichkeit halber davon abgewichen.

Neu ist der Abschnitt „Grundlagen für eine sachgerechte Dermatikarezeptur“, in dem kurz und bündig die praxisrelevanten Kenntnisse über dieses komplexe Thema vermittelt werden und der Grundstein für eine kompetente Plausibilitätsprüfung von Salbenrezepturen in der Apotheke gelegt wird. Dieses Thema wird auch sehr ausführlich im Repetitorium auf der beiliegenden CD behandelt. Ein großer Teil der Tabellen wurde ergänzt und auf den aktuellen Stand gebracht. Im Gegenzug wurden einige Inhalte gekürzt, da für den Galenik-Unterricht nicht mehr Zeit als bisher zur Verfügung steht. So wurde beispielsweise auf eine ausführliche Beschreibung der Zuckerdragierung verzichtet.

Trotz der zahlreichen Korrekturen und Detailänderungen ist der kompakte, didaktisch konzipierte Aufbau des Lehrbuchs unverändert geblieben. Jeder Unterrichtende, dem das Buch als Hilfe bei der Unterrichtsgestaltung dient, wird sich sofort wieder zurechtfinden. Jeder Lernende, der das Buch neben dem Galenik-Unterricht zur Vor- oder Nacharbeitung nutzt, findet nach wie vor eine einprägsame, kompakte Lektüre ohne unnötigen Ballast. Wer dazu noch fleißig mit der beigelegten CD wiederholt, kann sich auf angenehme Art und Weise auf anstehende Prüfungen vorbereiten und die dort gestellten Anforderungen erfüllen.

Mein herzlicher Dank gilt allen, die durch Zustimmung, Anregungen oder Kritik dazu beigetragen haben, dass die „Arzneiformenlehre“ sich stets weiter entwickeln konnte. Ich bin auch zukünftig für jeden Hinweis offen und dankbar. Dem Verlag danke ich für die stets gute Zusammenarbeit und die große Geduld mit einem Autor, der (neben dem Schreiben von Manuskripten) seine Zeit noch für viele andere, ebenso wichtige Dinge einteilen muss.

Solingen, im Frühjahr 2009

Jürgen Friedland

Inhalt

Vorwort zur 6. Auflage V

Inhalt VII

Abkürzungen XI

Einleitung 1

1 Stoffe und ihre Zubereitungen **3**

1.1 Aufbau einer Arzneiform 3

1.1.1 Wirkstoffe 4

1.1.2 Hilfsstoffe 4

1.2 Aggregatzustände 5

1.2.1 Feste Körper 5

1.2.2 Halbfeste Körper 6

1.2.3 Flüssigkeiten 6

1.2.4 Gase 7

1.3 Mehrstoffsysteme 7

1.3.1 Ein- und Mehrphasensysteme 8

1.3.2 Disperse Systeme 8

2 Feststoffsysteme **13**

2.1 Eigenschaften von Feststoffen 14

2.1.1 Korngröße 14

2.1.2 Dichte 18

2.1.3 Oberflächeneigenschaften 20

2.1.4 Fließeigenschaften 21

2.2 Gehalt und Konzentration 22

2.3 Mischen von Feststoffen 24

2.4 Pulver 26

2.4.1 Pulver zum Einnehmen 26

2.4.2 Pulver zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen zum Einnehmen 29

2.4.3 Pulver zur Herstellung von Injektionszubereitungen und Infusionszubereitungen 29

2.4.4 Pulver zur kutanen Anwendung 29

2.5 Granulate	32
2.5.1 Trockengranulierung	34
2.5.2 Feuchtgranulierung	34
2.6 Tees	36
3 Flüssige Systeme	41
3.1 Eigenschaften von Flüssigkeiten	42
3.1.1 Polarität von Flüssigkeiten	42
3.1.2 Dichte von Flüssigkeiten	43
3.1.3 Oberflächeneigenschaften von Flüssigkeiten	44
3.1.4 Fließeigenschaften von Flüssigkeiten	45
3.2 Molekulardisperse Lösungen	46
3.2.1 Wasser als Lösungsmittel	46
3.2.2 Eigenschaften der zu lösenden Substanzen	53
3.2.3 Eigenschaften von wässrigen Lösungen	59
3.2.4 Herstellung von Lösungen	64
3.2.5 Klärung von Lösungen	64
3.2.6 Darreichungsformen	69
3.2.7 Andere Lösungsmittel	73
3.3 Kolloidale Systeme	73
3.3.1 Eigenschaften kolloidaler Systeme	73
3.3.2 Einteilung der Kolloide	75
3.4 Zubereitungen aus pflanzlichen Drogen	78
3.4.1 Drogeninhaltsstoffe	79
3.4.2 Extraktionsflüssigkeit	80
3.4.3 Extraktionsvorgang und Extraktionstechnik	82
3.4.4 Trennverfahren	85
3.4.5 Einteilung der Extrakte	87
3.5 Suspensionen	97
3.5.1 Benetzbarkeit von Feststoffen	97
3.5.2 Dispergiermittel	98
3.5.3 Sedimentbildung	99
3.6 Emulsionen	101
3.6.1 Grenzflächenspannung	102
3.6.2 Phasenverteilung	104
3.6.3 HLB-System	106
3.6.4 Emulsionshilfsstoffe	108
3.6.5 Herstellung von Emulsionen	112

3.7	Schäume	114
3.7.1	Wirkstoffhaltige Schäume	115
3.7.2	Schaumzerstörung	116
4	Gasförmige Systeme	117
4.1	Erzeugung von Aerodispersionen	118
4.1.1	Pumpaerosole	118
4.1.2	Druckgasaerosole	119
4.2	Zubereitungen zur Inhalation (Inhalanda)	121
4.2.1	Erzeugung von Aerosolen zur Inhalation	122
5	Halbfeste Systeme	127
5.1	Fließeigenschaften halbfester Systeme	128
5.2	Gele	133
5.3	Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung	135
5.3.1	Salbengrundlagen und ihre Bestandteile	138
5.3.2	Weitere Salbenhilfsstoffe	148
5.3.3	Herstellung von wirkstoffhaltigen Salben	152
5.3.4	Behältnisse für streichfähige Dermatika	160
5.3.5	Grundlagen für eine sachgerechte Dermatikarezeptur	162
6	Einzeldosierte Arzneiformen	169
6.1	Pharmakokinetik	170
6.1.1	Applikation	170
6.1.2	Invasion	171
6.1.3	Evasion	173
6.1.4	Blutspiegelverlauf	174
6.2	Perorale, einzeldosierte Arzneiformen	180
6.2.1	Kapseln	181
6.2.2	Tabletten	190
6.2.3	Überzogene Tabletten	203
6.2.4	Pillen	207
6.2.5	Pastillen	207
6.2.6	Wirkstoffhaltige Kaugummis	208
6.2.7	Perorale Arzneiformen mit veränderter Wirkstofffreisetzung	208
6.3	Rektale und vaginale, einzeldosierte Arzneiformen	215
6.3.1	Zäpfchengrundmassen	217
6.3.2	Zäpfchenhilfsstoffe	221

6.3.3	Herstellungstechnologie	222
6.3.4	Zäpfchenprüfung	227
6.3.5	Rektal- und Vaginalkapseln	228
6.3.6	Wirkstoffhaltige Tampons	228
6.4	Therapeutische Systeme	228
7	Sterilisierte Arzneiformen	235
<hr/>		
7.1	Verfahren zur Verminderung der Keimzahl	238
7.1.1	Thermische Verfahren zur Keimzahlverminderung	239
7.1.2	Sterilisation durch Strahlen	246
7.1.3	Keimzahlverminderung durch chemische Behandlung	247
7.1.4	Weitere Möglichkeiten zur Keimzahlverminderung	251
7.2	Lösungsmittel zur Herstellung sterilisierter Arzneiformen	255
7.3	Augenarzneimittel	256
7.3.1	Augentropfen	257
7.3.2	Augenbäder	269
7.3.3	Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung am Auge	269
7.3.4	Weitere Arzneiformen zur Anwendung am Auge	271
7.4	Parenteralia	273
7.4.1	Anforderungen an Parenteralia	274
7.4.2	Injektionszubereitungen	277
7.4.3	Infusionszubereitungen	282
7.4.4	Konzentrate zur Herstellung von Parenteralia	283
7.4.5	Pulver zur Herstellung von Parenteralia	283
7.4.6	Gele zur Herstellung von Injektionszubereitungen	284
7.4.7	Implantate	284
Anhang		285
<hr/>		
	Weiterführende Literatur	285
	Antworten auf die vertiefenden Fragen	286
	Einheiten wichtiger physikalischer Größen	289
	Vorsätze der Einheiten	290
	Sachregister	291
	Der Autor	303
	Repetitorium zur Arzneiformenlehre	308

Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
AUC	Area Under Curve, Fläche unter der Blutspiegelkurve
BHT	Butylhydroxytoluol
bzw.	beziehungsweise
CMC	1. Carboxymethylcellulose 2. kritische Mizellbildungskonzentration
d. h.	das heißt
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
GMP	Good Manufacturing Practices (Richtlinien der WHO)
GITS	Gastro-Intestinales Therapeutisches System
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HLB	Hydrophilic Lipophilic Balance (zur Charakterisierung von Tensiden)
i. A.	im Allgemeinen
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
KW	Kohlenwasserstoffe
LAF	Laminar Air Flow (Reinraum)
MC	Methylcellulose
MHEC	Methylhydroxyethylcellulose
MHPC	Methylhydroxypropylcellulose
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
O/W	Öl in Wasser
PEG	Polyethylenglycol (Macrogol)
PHB	Para-Hydroxybenzoesäureester

pH	Maß für Säure-Base-Verhalten
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
PVC	Polyvinylchlorid
PVP	Polyvinylpyrrolidon (Polyvidon)
s. c.	subcutan
TTS	Transdermales Therapeutisches System
UV	ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation
W/O	Wasser in Öl

Einleitung

Grundlage jeder Arzneitherapie ist ein Stoff, der nach seiner Verabreichung im Organismus eine Wirkung hervorruft. Dieser wird als **Wirk- oder Arzneistoff** bezeichnet. In den meisten Fällen handelt es sich um chemisch definierte Substanzen. Pharmakologisch aktive Stoffe zu finden, ist Aufgabe von pharmazeutischen Chemikern und Pharmakologen.

Für die therapeutische Praxis ist die Entwicklung eines Wirkstoffs zwar wichtige Voraussetzung, es ist aber nur der erste Teilschritt zum abgabefertigen Medikament. Der reine Wirkstoff kann nur selten verabreicht (appliziert) werden. Er muss zunächst in eine applizierbare Form (**Arzneiform, Darreichungsform**) gebracht werden. Die Arzneiformung ist Aufgabe der pharmazeutischen Technologen. Einerseits kann ein und derselbe Wirkstoff zu verschiedenen Arzneiformen, z. B. Dragées, Zäpfchen, Tropfen usw., verarbeitet werden. Andererseits können die unterschiedlichsten Wirkstoffe in eine bestimmte Arzneiform (z. B. Tabletten) gebracht werden.

Arzneiformen sind applizierbare Wirkstoffzubereitungen, die unter Zusatz geeigneter Stoffe durch technologische Verfahren hergestellt werden.

Mit der Herstellung ist der zweite Schritt auf dem Weg zum abgabefertigen Medikament getan. Die Arzneiform muss nun noch mit einer geeigneten Verpackung und vorschriftsmäßigen Beschriftung versehen werden. Die meisten Medikamente kommen in gleichbleibender Zusammensetzung unter einem wortgeschützten Namen in den Handel. Diese industriell hergestellten Produkte werden als **Fertigarzneimittel** bezeichnet. Daneben werden heute nur noch in bescheidenem Umfang Arzneien in der Apotheke auf Verordnung (Rezeptur) oder auf Vorrat (Defektur) angefertigt.

Wenn auch bei oberflächlicher Betrachtung wenig Gemeinsamkeit zwischen industrieller Fertigung und Herstellung in einer Apotheke zu bestehen scheint, so wird im Prinzip jedoch nach gleichen Verfahren und mit den gleichen Stoffen gearbeitet. Außerdem müssen auch die gleichen Vorschriften und Gesetze beachtet werden.

Für die Arzneimittelherstellung haben die jeweils gültigen **Arzneibücher** eine besondere Bedeutung. Sie stellen eine Sammlung wissenschaftlich anerkannter pharmazeutischer Vorschriften für Qualität, Prüfung, Aufbewahrung und Bezeichnung von Arzneimitteln dar und enthalten allgemeine Vorschriften, Prüfmethoden und Monographien über Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Arzneiformen.

In Deutschland sind zur Zeit das **Europäische Arzneibuch (Ph. Eur., 6. Ausgabe)**, das **Deutsche Arzneibuch (DAB)** und das **Homöopathische Arzneibuch (HAB)** in ihren aktuellen Fassungen durch Rechtsverordnung eingeführt. Weitere

Monographien und Herstellungsvorschriften enthält der **Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC)**, in dem solche Substanzen und Vorschriften enthalten sind, die nicht in den Arzneibüchern stehen. Diese von der ABDA herausgegebene Sammlung enthält auch das **Neue Rezeptur-Formularium (NRF)** mit vielen Vorschriften für die Einzelherstellung in der Apotheke (Rezeptur). Häufig verordnete Rezepturen, die als **Standardzulassungen** durch Rechtsverordnung erlassen sind, können nach den in den Monographien festgelegten Qualitätskriterien in den Verkehr gebracht werden, ohne dass eine Einzelzulassung erforderlich ist. **STADA-Präparate** werden unter Lizenz der **STADA** nach dem STADA-Vorschriftenbuch in der Apotheke angefertigt.

Eine Fülle von Informationen zur Rezeptur findet man im Internet unter www.dac-nrf.de.

Jede Arzneiherstellung, ob in der Industrie oder in der Apotheke, muss den Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entsprechen, welche in den **GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practices)** festgelegt sind. Diese Grundregeln für die Herstellung und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln finden sich auch in den Landesgesetzen wieder, in Deutschland vornehmlich im **Arzneimittelgesetz (AMG)** und in der **Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)**. Die zur Arzneiherstellung verwendeten Stoffe sind nicht selten Gefahrstoffe, bei deren Umgang Sicherheitsvorschriften beachtet und Maßnahmen zum Schutz der damit in Berührung kommenden Personen ergriffen werden müssen. Umfassende Informationen über diesen Themenkomplex gibt die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) auf ihrer Homepage www.baua.de.

1 Stoffe und ihre Zubereitungen

Dieses Kapitel soll dem Leser vermitteln,

- dass Arzneiformen aus Stoffen mit unterschiedlicher Funktion bestehen und dabei zunächst Wirkstoffe und Hilfsstoffe zu unterscheiden sind.
- dass alle Stoffe aufgrund ihres Aggregatzustandes bestimmte Eigenschaften besitzen, die bei der Arzneiformung von Bedeutung sind.
- dass durch das Mischen verschiedener Stoffe disperse Systeme unterschiedlichster Struktur entstehen können, die wiederum besondere Eigenschaften aufweisen.

Die Herstellung einer Arzneiform führt bei näherer Betrachtung fast immer über eine Zubereitung des Wirkstoffs mit anderen Stoffen, woran sich weitere technologische Verfahren anschließen können. Daher umfasst die Arzneiformenlehre die Kenntnis nicht nur technologischer Zusammenhänge, sondern auch der Eigenschaften zu verarbeitender Stoffe und ihrer Zubereitungen. Dieser zweite Aspekt soll als Ausgangspunkt bei der Besprechung der Arzneiformen dienen, da er wesentliche Voraussetzungen für das Verständnis technologischer Zusammenhänge bietet.

1.1 Aufbau einer Arzneiform

Ein Arzneimittel kann neben einem oder mehreren Wirk- oder Arzneistoffen eine ganze Reihe von weiteren Stoffen enthalten. Diese können mehr oder weniger zahlreich und in unterschiedlichen Mengen vertreten sein. Die Notwendigkeit ihrer Zugabe ist abhängig von der Art des Wirkstoffs und der Arzneiform, z. B.:

- zu geringe Wirkstoffmenge,
- Wirkstoff allein eignet sich nicht für die Arzneiform,
- Wirkstoff ist schlecht haltbar,
- Wirkstoff hat schlechten Geschmack oder Geruch.

Alle Stoffe, die in solchen Fällen zusätzlich eingesetzt werden, lassen sich unter dem Oberbegriff Hilfsstoffe zusammenfassen. Wirk- und Hilfsstoffkomponente können aus einer oder mehreren Substanzen bestehen. Neben der Art und Menge

des Wirkstoffanteils können auch Hilfsstoffe die Wirksamkeit beeinflussen. In vielen Fällen ist dieser Einfluss unerwünscht, manchmal wird er allerdings gezielt ausgenutzt.

1.1.1 Wirkstoffe

Die heute therapeutisch eingesetzten Wirkstoffe sind sehr zahlreich. Sie können sowohl als natürliche Produkte (Drogen), Aufbereitungen derselben, wie auch als chemisch reine Substanzen zu Arzneiformen verarbeitet werden. Reine Wirkstoffe werden meist vollsynthetisch, d. h. aus chemisch einfacher gebauten und möglichst billigen Grundstoffen hergestellt. Wenn eine Synthese noch nicht gelungen oder zu kostspielig ist, kommt eventuell eine halbsynthetische Herstellung in Frage. Dabei werden kompliziertere Verbindungen biologischen Ursprungs als Ausgangsstoffe verwendet. Weiterhin kommt die Isolierung von Arzneistoffen aus biologischem Material zur Anwendung. Durch die Gentechnik gelingt es in letzter Zeit, Organismen dazu zu bringen, chemisch genau definierte Stoffe zu bilden.

Physikalische und chemische Eigenschaften eines Wirkstoffs müssen bei der Arzneiformung berücksichtigt werden. Ein Arzneistoff kann daher nicht immer in jede beliebige Arzneiform überführt werden. Bei der Wahl der Hilfsstoffe müssen Unverträglichkeiten (Inkompatibilitäten) mit dem Wirkstoff ausgeschlossen sein. Besonders empfindliche Arzneistoffe bringen automatisch Probleme bei der Arzneiformung mit sich.

1.1.2 Hilfsstoffe

Für die Überführung eines Wirkstoffs in eine Arzneiform sind fast immer spezielle Hilfsstoffe erforderlich, die der Arznei ihre charakteristische Form und Eigenart geben, wobei deren physikalische und technologische Eigenschaften den Verwendungszweck bestimmen. Als Beispiele seien für flüssige Arzneiformen Lösungsmittel (z. B. Wasser), für Salben Salbengrundlagen (z. B. Vaseline) und für Suppositorien Zäpfchenmassen (z. B. Hartfett) genannt. Diese Hilfsstoffe werden die Wirkstoffe häufig mengenmäßig weit übertreffen. Daher müssen sie chemisch und physiologisch weitgehend indifferent sein, damit weder eine Eigenwirkung noch eine Beeinflussung der Wirkstoffe zu befürchten ist. Die wichtigsten dieser Hilfsstoffe werden im Zusammenhang mit den jeweils zugehörigen Arzneiformen besprochen. Die Verwendung von weiteren Hilfsstoffen, die in der Regel in kleinen Mengen eingesetzt werden, kann aus verschiedenen Gründen notwendig sein. Schwierigkeiten bei der Herstellung von z. B. Emulsionen werden durch den Einsatz von Emulgatoren behoben. Mikrobieller Zersetzung wird durch Konservierungsmittel vorgebeugt. Andere Hilfsstoffe können die Freisetzung der Wirkstoffe aus einer Arzneiform beschleunigen. Geruch und Geschmack lassen sich durch Korrigenzen positiv beeinflussen. Schließlich lässt sich auch das Aussehen durch Verwendung von Farbstoffen

gefälliger machen. Alle verwendeten Hilfsstoffe müssen gut verträglich sein und dürfen die Wirkung nicht nachteilig beeinflussen. Da diese Forderung nicht immer zu erfüllen ist, sollte ein Einsatz generell streng geprüft und auf das notwendige Mindestmaß beschränkt werden.

An die Qualität von Wirk- und Hilfsstoffen müssen hohe Maßstäbe angelegt werden. Daher enthält das Europäische Arzneibuch eine spezielle Monographie **Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung**, in der allgemeine Angaben zur Herstellung, den Eigenschaften und Prüfungen sowie der Beschriftung pharmazeutisch verwendeter Stoffe gemacht werden.

1.2 Aggregatzustände

Wie alle Körper können sowohl die Arzneiformen als auch die sie aufbauenden Wirk- und Hilfsstoffe in den drei Aggregatzuständen **fest**, **flüssig** und **gasförmig** vorkommen. Ursache für diese unterschiedlichen Erscheinungsformen ist der Ordnungszustand der Moleküle und die damit verbundenen unterschiedlich zur Wirkung kommenden Kohäsionskräfte (Anziehungskräfte) zwischen ihnen. Wie am Beispiel des Wassers leicht zu erkennen ist, hängt der Aggregatzustand von äußeren Bedingungen (Temperatur und Luftdruck) ab. Bei normalem Luftdruck nimmt Wasser unter 0 °C den festen Aggregatzustand (Eis), über 100 °C den gasförmigen Zustand (Dampf) ein. Vermindert man den äußeren Druck, so siedet das Wasser schon unter 100 °C, erhöht man ihn, so wird der Siedepunkt heraufgesetzt. Wie Wasser lassen sich die meisten Stoffe durch Temperaturänderung in verschiedene Aggregatzustände bringen. Von technologischem Interesse ist der bei normaler Umgebungstemperatur vorliegende Zustand, wie beispielsweise bei Wasser der flüssige Aggregatzustand.

1.2.1 Feste Körper

Die meisten Substanzen, die als Wirk- oder Hilfsstoffe von pharmazeutischem Interesse sind, gehören zu den Festkörpern. Diese sind in der Regel weder verformbar, noch in ihrem Volumen veränderlich. Da die Moleküle oder Ionen in einem räumlichen Gitterverband angeordnet sind, der durch hohe Kohäsionskräfte zusammengehalten wird, können sie ihre Lage kaum verändern. Dieser Ordnungszustand spiegelt sich makroskopisch in den Kristallformen wider. In Abhängigkeit von der Temperatur schwingen die Gitterbausteine mehr oder weniger um ihre Ruhelage, bis mit steigender Temperatur diese Wärmebewegung schließlich die anziehenden Kräfte überwindet. Die Substanz geht in den flüssigen Zustand über. Die Schmelztemperatur ist umso höher, je größer die Kohäsionskräfte sind. Es handelt sich hierbei immer um elektrostatische Anziehungskräfte zwischen ungleichnamigen Ladungen, die bei Ionengittern besonders groß sind.

Das erklärt die hohen Schmelztemperaturen von Salzen (z. B. NaCl 800 °C), während die meisten Wirkstoffe als organische Verbindungen aufgrund ihres Moleküllgitters unter 300 °C schmelzen.

Für viele **kristalline** Festkörper ist ein scharfer Schmelzpunkt charakteristisch. Er ist eine Stoffkonstante und zugleich ein Reinheitskriterium. Ist nämlich eine Substanz verunreinigt, so ist die Bildung eines regelmäßigen Kristallgitters gestört, was zu einer Schmelzpunkterniedrigung führt. Manche Substanzen können in unterschiedlichen Kristallgitteranordnungen (**Modifikationen**) auftreten, die einzelnen Modifikationen haben natürlich auch voneinander abweichende Schmelzpunkte.

Wenn ein Gemisch verschiedener chemischer Verbindungen vorliegt, z. B. ein Fett, so lässt sich kein fester Schmelzpunkt angeben. Der Übergang von fest nach flüssig und umgekehrt geht innerhalb eines größeren Temperaturintervalls kontinuierlich vonstatten. Das gleiche gilt für Stoffe, die kein regelmäßiges Kristallgitter aufbauen. Solche Feststoffe bezeichnet man als **amorph**. In der geometrischen Anordnung der Teilchen stehen amorphe Substanzen den Flüssigkeiten nahe, weshalb man oft von erstarrten Schmelzen spricht. Bei einigen Substanzen, beispielsweise Kohlenstoff, gibt es neben kristallinen Modifikationen auch eine amorphe. Außer dem unterschiedlichen Schmelzverhalten weichen auch andere Eigenschaften deutlich voneinander ab.

1.2.2 Halbfeste Körper

Bei chemisch uneinheitlichen Stoffen begegnet man häufig einem Zustand, den man als halbfest oder halbflüssig bezeichnen könnte, da gleichzeitig teils Feststoff-, teils Flüssigkeitseigenschaften vorhanden sind. Diese Körper zeichnen sich meist dadurch aus, dass sie durch Kraftereinwirkung irreversibel (nicht umkehrbar) verformbar, d. h. mit anderen Worten streichbar oder **plastisch** sind. Im pharmazeutischen Bereich haben wir es z. B. bei den Gelen, Salben und Pasten mit plastischen Körpern zu tun. Lässt sich ein Körper reversibel (umkehrbar) verformen, so nennt man ihn dagegen **elastisch** (z. B. Gummi). Plastisch und elastisch sind wohlgerne keine Aggregatzustände im physikalischen Sinne, im technologischen Bereich jedoch wichtige Stoffeigenschaften.

1.2.3 Flüssigkeiten

Der flüssige Aggregatzustand ist gegenüber dem festen durch eine gewisse Beweglichkeit der Teilchen gegeneinander charakterisiert. Diese äußert sich in der Fließfähigkeit und dem Bestreben, jede beliebige Form auszufüllen. Andererseits sind die Teilchen noch so dicht gepackt, dass eine Volumenverringerung nur mit hohen Kräften und in geringem Ausmaß möglich ist. Die noch stark überwiegenden Anziehungskräfte zwischen ihnen geben der Flüssigkeit ein nahezu festes Volumen. Zwar liegt bei den Flüssigkeiten nicht die streng geometrische Ordnung von Kristallen vor, dennoch spricht man von einem quasikristallinen Zustand.

Durch die Nahordnung der Moleküle werden nämlich Kohäsionskräfte wirksam, die ähnlich wie im Kristallgitter zu mehr oder weniger festen Bindungen führen. Die einzelnen Teilchen sind also nicht frei, sondern zu Verbänden unterschiedlicher Größe verknüpft. Flüssig sind nur wenige Wirk- und einige Hilfsstoffe.

1.2.4 Gase

Während Festkörper und Flüssigkeiten ähnliche Eigenschaften zeigen, sind Gase in ihrer Struktur wie in ihren Eigenschaften völlig verschieden. Sie nehmen jedes beliebige Volumen ein. Durch die großen molekularen Abstände kommen Kohäsionskräfte im Vergleich zur thermischen Molekularbewegung nicht zur Geltung (s. Abb. 1.1). Daher unterliegen alle Gase unabhängig von ihrer Zusammensetzung den gleichen Gesetzen. Auch der Dampf von Flüssigkeiten, der beim Siedepunkt durch das Überwinden der Kohäsionskräfte aufgrund erhöhter Wärmebewegung entsteht, befindet sich im gasförmigen Aggregatzustand. Im pharmazeutischen Bereich spielen Gase eine untergeordnete Rolle. Ausnahmen bilden die gasförmigen Inhalationsnarkotika, Treibgase für Aerosole (Spraydosen) sowie Gase für besondere Verfahren (z. B. Inertgase).

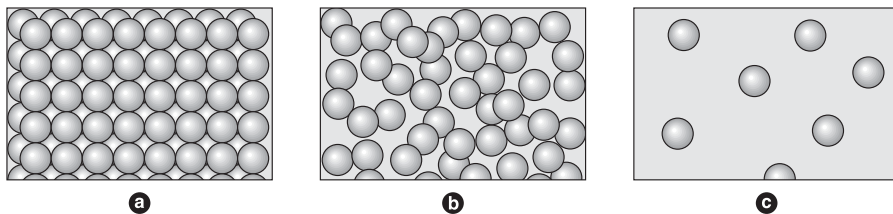


Abb. 1.1 Teilchenanordnung bei verschiedenen Aggregatzuständen
a fest: Teilchen streng geometrisch angeordnet, nur geringer Spielraum für Wärmebewegung.
b flüssig: Teilchen in Nahordnung, gegeneinander beweglich
c gasförmig: Teilchen frei beweglich

1.3 Mehrstoffsysteme

Bei den Zubereitungen von Arzneiformen handelt es sich im Prinzip immer um ein **Gemisch** von Wirk- und Hilfsstoffen. Es ist selbstverständlich, dass ein Gemisch von Feststoffen fest (Ausnahme: Verflüssigung durch das Lösen ineinander und Schmelzpunktniedrigung, s. Kap. 2.3), von Flüssigkeiten flüssig und von Gasen gasförmig ist. Trotzdem bestehen zwischen den drei genannten Fällen erhebliche Unterschiede. Ein Gasgemisch (z. B. Luft) lässt sich weder ohne weiteres als solches erkennen, noch in seine Bestandteile zerlegen. Das System ist **homogen**. Ein Feststoffgemisch ist meist schon mit bloßem Auge, zumindest aber in der Vergrößerung, an seiner uneinheitlichen Struktur erkennbar. Es liegt ein

heterogenes System vor. Bei Flüssigkeitsgemischen können beide Fälle eintreten. Ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist homogen, ein Öl-Wasser-Gemisch heterogen. Da diese Stoffgemische offenbar strukturell unterschiedlich sind, spricht man besser von **Mehrstoffsystemen**. Dieser Begriff schließt ein, dass eine genauer beschreibbare Ordnung vorliegt. Das gleiche gilt auch für Mischungen fest/flüssig, fest/gasförmig und flüssig/gasförmig. Es bilden sich je nach Art der Stoffe homogene oder heterogene Systeme. Liegt nur eine Substanz vor, so ist diese natürlich in sich homogen.

1.3.1 Ein- und Mehrphasensysteme

Jedes homogene Mehrstoffsystem sowie jeder homogene Stoff wird als **Phase** bezeichnet. Ein homogenes System, z. B. Gasgemisch, Ethanol-Wasser-Gemisch, ist also ein Einphasensystem. Bei einem Einphasensystem existiert innerhalb des Systems keine Grenzfläche.

Dagegen besteht ein heterogenes System, z. B. Öl-Wasser-Gemisch, aus (mindestens) zwei Phasen. Mehrphasensysteme besitzen innere Grenzflächen, die durch besondere Eigenschaften gekennzeichnet sind.

1.3.2 Disperse Systeme

Wenn man noch einen Schritt weitergeht und die Stoffmengen mit berücksichtigt, so ergibt sich ein weiterer Aspekt. Eine geringe Wirkstoffmenge, mit einer vielfachen Menge Hilfsstoff verarbeitet, ergibt nicht nur ein Gemisch oder besser Zweistoffsystem. Es handelt sich vielmehr um eine **Verteilung** des Wirkstoffs im Hilfsstoff. Die Art der Verteilung kann dabei abhängig von den Substanzen unterschiedlich sein. Schon äußerlich unterscheiden sich in Wasser verteilte Kristalle oder Pulverpartikeln von einer wässrigen Lösung. Das System ist einmal heterogen, einmal homogen.

Unter dem Gesichtspunkt der Verteilung sind die beiden Komponenten nicht mehr gleichrangig, wie man es bei einem Gemisch annimmt. Für ein System aus Zucker und Wasser gilt: Zucker ist im Wasser verteilt, nicht aber umgekehrt. Zucker ist die verteilte oder **disperse Komponente**, Wasser das **Dispersionsmittel**. Beides zusammen wird als **disperses System** bezeichnet. Bei Zweiphasensystemen spricht man auch von einer **inneren** (dispersen) und einer **äußeren Phase** (Dispersionsmittel). Beide können fest, flüssig oder gasförmig sein, wobei auch Übergänge (halbfeste Phasen) möglich sind. Gestalt, Größe sowie Anordnung der dispergierten Teilchen kann ebenfalls unterschiedlich sein. Sind die Teilchen von gleicher Gestalt, z. B. kugelförmig, werden sie als **monoforn** bezeichnet. **Polyforme** Teilchen sind dagegen von unterschiedlicher Gestalt. Teilchen gleicher Größe sind **monodispers**, mit unterschiedlicher Größe **polydispers** (s. Abb. 1.2).

Nach der Anordnung der dispergierten Teilchen unterscheidet man zwischen **kohärenten** und **inkohärenten** Systemen. Im kohärenten System berühren sich

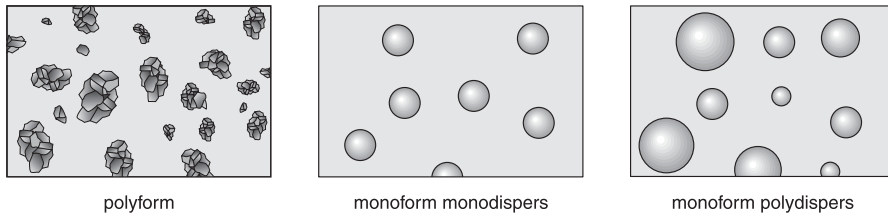
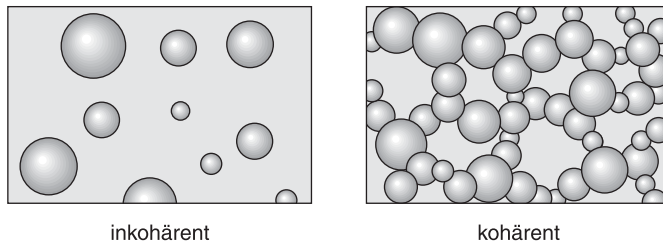


Abb. 1.2 Aussehen der dispergierten Teilchen

Abb. 1.3 Anordnung der dispergierten Teilchen



die Teilchen der inneren Phase und bilden auf diese Weise ein zusammenhängendes Gerüst. Im inkohärenten System bildet dagegen nur das Dispersionsmittel eine zusammenhängende Phase, die Teilchen der dispersen Phase berühren sich nicht (s. Abb. 1.3).

Die Einteilung der dispersen Systeme erfolgt nach der Teilchengröße der dispersen Komponente. Danach unterscheidet man zwischen *molekulardispersen*, *kolloiddispersen* und *grobdispersen* Systemen. Diese Einteilung rechtfertigt sich aus den aufgrund der Teilchengröße unterschiedlichen Eigenschaften solcher Systeme.

Molekulardisperse Systeme

Liegt die Größe der dispergierten Teilchen unter 1 Nanometer (nm), so spricht man von einem molekulardispersen System.

Bei dieser Teilchengröße handelt es sich ausschließlich um einzelne Moleküle oder Ionen, die weder sichtbar noch filtrierbar sind. Zu den molekulardispersen Systemen gehören Gas- und Flüssigkeitsgemische sowie Lösungen (z. B. Luft, Ethanol-Wasser-Gemisch, Zuckerlösung). Die dispergierte Komponente ist völlig homogen im Dispersionsmittel verteilt. Das Mehrstoffsystem ist in diesem Fall ein Einphasensystem. Es existieren im Innern keine Grenzflächen.

Im pharmazeutischen Bereich begegnen uns molekulardisperse Systeme meist in Form von Lösungen. Das Dispersionsmittel wird dann als Lösungsmittel bezeichnet, der gelöste Stoff ist die disperse Komponente. Neben den flüssigen Lösungen gibt es auch halbfeste (Lösungssalben) und feste Lösungen (Lösungszäpfchen).

Kolloiddisperse Systeme

Teilchen in der Größenordnung zwischen 1 Mikrometer (μm) und 1 Nanometer (nm) werden als Kolloide bezeichnet.

Es kann sich dabei um Makromoleküle (Molekülkolloide), um Assoziate von kleineren Molekülen (Assoziationskolloide) sowie um entsprechende Zerkleinerungen von festen Phasen (Dispersionskolloide) handeln. Werden solche Teilchen in einer flüssigen Phase dispergiert, so entsteht ein kolloiddisperses System. Im Gegensatz zu den echten Lösungen lassen sich kolloidale Systeme mit Hilfe von Membranfiltern mit sehr geringen Porendurchmessern in ihre Phasen auftrennen. Die geringere Homogenität wird auch bei seitlichem Lichteinfall deutlich. Durch die an den Partikeln auftretende Lichtstreuung erscheint das System trübe. Dieser sogenannte *Tyndall-Effekt* ist für kolloidale Dispersionen typisch. Aus verschiedenen Eigenschaften solcher Zubereitungen lässt sich schließen, dass eine Grenzfläche zwischen den Komponenten vorhanden ist und somit schon von einem Zweiphasensystem gesprochen werden kann. Im pharmazeutischen Bereich haben wir es nicht selten mit kolloiddispersen Zubereitungen zu tun. Neben vielen flüssigen, kolloidalen Systemen, die auch als **Sole** bezeichnet werden, spielen die plastischen **Gele** (z. B. als Salbengrundlagen) eine wesentliche Rolle. Bei diesen ist im Gegensatz zu den Solen die innere Phase kohärent.

Grobdisperse Systeme

Liegt die Teilchengröße der dispersen Phase oberhalb 1 Mikrometer (μm), so gehört die Zubereitung zu den grobdispersen Systemen.

Die Teilchen sind mit bloßem Auge oder mikroskopisch sichtbar und lassen sich durch Filtrieren vom Dispersionsmittel trennen. Grobdisperse Systeme sind heterogen und deutlich sichtbar aus mindestens zwei Phasen aufgebaut. Sie entstehen immer, wenn Stoffe weder im Dispersionsmittel löslich sind, noch auf kolloidale Dimensionen zerkleinert werden. Wird dabei ein Feststoff in einer Flüssigkeit grob dispergiert, so entsteht eine **Suspension** (z. B. Sand in Wasser verteilt). Handelt es sich bei der dispersen Phase um eine Flüssigkeit, nennt man das entstandene System eine **Emulsion** (z. B. Öl in Wasser verteilt).

Neben den flüssigen Emulsionen und Suspensionen kennt man bei Arzneiformen weitere grobdisperse Systeme, die in Tab. 1.1 zusammengestellt sind.

Komplexe disperse Systeme

Bei den meisten Arzneizubereitungen sind mehr als 2 Komponenten ineinander verteilt. Es kommt daher nicht selten vor, dass auch mehr als 2 Phasen entstehen. Gerade bei den plastischen Zubereitungen können Suspensionen, Emulsionen, Lösungen und Gele u. U. gleichzeitig in ein und derselben Zubereitung entstehen. Da jede Kombination von Stoffen ein bestimmtes, durch die Stoffeigenschaften festgelegtes, disperses System bildet, lässt sich bei Kenntnis dieser Eigenschaften

Tab. 1.1 Arzneiformen als grobdisperse Systeme

Zweiphasensystem aus Dispersionsmittel	disperse Phase	Arzneiform (Beispiel)
flüssig	flüssig	Emulsion
flüssig	fest	Suspension
halbfest	flüssig	Emulsionssalbe
halbfest	fest	Suspensionssalbe
fest	fest	Suspensionszäpfchen
gasförmig	flüssig	Nebelaerosol
gasförmig	fest	Staubaerosol

aus der Zusammensetzung einer Arznei erkennen, wie das System aufgebaut ist. Dies ist eine große Hilfe für denjenigen, der eine solche Zubereitung herstellen muss, weil er systematisch vorgehen kann und nicht auf das Ausprobieren angewiesen ist.

Vertiefende Fragen:

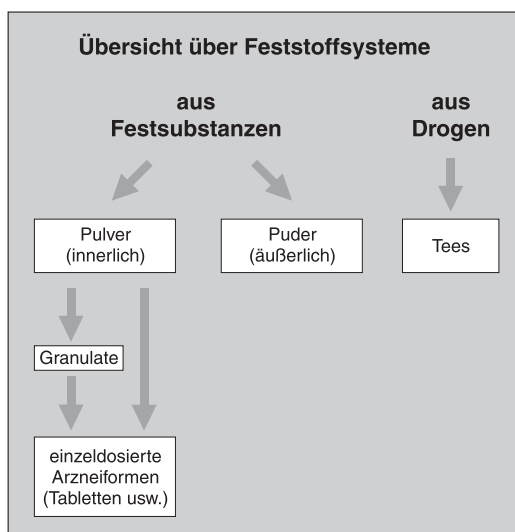
1. Wie können die verschiedenen Stoffe einer Arzneizubereitung nach ihrer Funktion eingeteilt werden? Nennen Sie einige Funktionen!
2. Welche Aggregatzustände sind im physikalischen Sinn zu unterscheiden? Welcher Zustand kommt darüber hinaus häufig bei Arzneiformen vor?
3. Stellen Sie den Zusammenhang zwischen folgenden Begriffen her: Phase, homogen, heterogen!
4. Erklären Sie die Begriffe *disperses System*, *disperse Komponente* und *Dispersionsmittel* am Beispiel einer Zuckerlösung!
5. Wie lassen sich disperse Systeme nach der Teilchengröße der dispersen Komponente einteilen? Zu welchen Arten disperser Systeme gehören *Lösungen*, *Gele*, *Emulsionen* und *Suspensionen*?

2 Feststoffsysteme

Dieses Kapitel soll dem Leser vermitteln,

- dass die Eigenschaften von Feststoffen großen Einfluss auf ihre Verarbeitung und ihren Einsatz bzw. ihre Anwendung besitzen.
- dass technologische Grundoperationen wie zerkleinern, sieben, aggregieren, mischen usw. beherrscht werden müssen, um qualitativ einwandfreie Arzneiformen herzustellen.
- dass die mengenmäßige Zusammensetzung einer Zubereitung genau definierte Gehalts- und Konzentrationsangaben erfordert.
- welche Arzneiformen zu den Feststoffsystemen gehören und welche Anforderungen an sie zu stellen sind.

Feste Zubereitungen treten sowohl als Zwischenprodukte wie auch als selbständige Arzneiformen auf. Dabei handelt es sich neben verschiedenen einzeldosierten Arzneiformen, die in einem gesonderten Kapitel besprochen werden, um **Pulver**, **Puder**, **Granulate** und **Tees**. In der folgenden Übersicht werden die zu besprechenden Arzneiformen und ihre Verknüpfungen dargestellt.



2.1 Eigenschaften von Feststoffen

Voraussetzung für die Verarbeitung von Feststoffen ist die Kenntnis der technologisch relevanten Eigenschaften wie **Korngröße**, **Dichte**, **Oberflächen-** und **Fließ-eigenschaften**. Unter Umständen müssen, je nach Herstellungstechnologie, eine oder mehrere dieser Eigenschaften berücksichtigt bzw., wenn nötig und möglich, durch geeignete Verfahren oder Hilfsstoffe verändert werden.

2.1.1 Korngröße

Da alle festen Substanzen in Form und Volumen praktisch unveränderlich sind, ist die Größe der Teilchen (Korngröße) eine feststofftypische Eigenschaft. Als Beispiel soll noch einmal der Zucker dienen. Greift man drei Zuckerarten mit unterschiedlicher Korngröße heraus (z. B. Puderzucker, Kristallzucker, Kandiszucker), so sind offenbar mit der Korngröße auch eine Reihe anderer Eigenschaften unterschiedlich:

- Lösungsgeschwindigkeit (Puderzucker schnell, Kandiszucker langsam gelöst),
- Mischbarkeit (Puderzucker besser und gleichmäßiger mischbar),
- Klumpenbildung (bei Puderzucker ausgeprägt, bei Kandiszucker unmöglich),
- Fließvermögen (Kristallzucker fließt am gleichmäßigsten).

Alle vier genannten Eigenschaften können auch bei der Arzneiformung eine Rolle spielen. In der Regel sind größere Korngrößen für eine Zubereitung ungeeignet, da sie sich schlecht verarbeiten (lösen, mischen, formen) lassen. Je nach ihrer Herstellung werden Festsubstanzen daher meist feinkristallin oder pulverförmig gehandelt.

Eine bestimmte Korngröße erhält man durch abbauende (Zerkleinerung) oder aufbauende Verfahren (z. B. Kristallbildung). In den meisten Fällen wird die erste Methode angewandt.

Zerkleinerung von Feststoffen

Zur Zerkleinerung von Feststoffen werden unterschiedliche Geräte eingesetzt. Ihre Auswahl richtet sich nach der Art des Mahlgutes sowie seiner Ausgangs- und Endkorngröße. Auch das Prinzip kann bei den einzelnen Geräten verschieden sein. So können Druck, Reibung oder Schlag- und Pralleffekte ausgenutzt werden. Für die Zerkleinerung sehr grober Materialien werden in der pharmazeutischen Technik sogenannte **Brecher** eingesetzt.

In der Apothekenpraxis geht es dagegen in der Regel um eine Feinzerkleinerung von Feststoffen. Für diesen Zweck sind in jeder Apothekenrezeptur **Reibschalen** aus Porzellan in unterschiedlichen Größen vorhanden (s. Abb. 2.1). Die Feststoffteilchen werden mit Hilfe eines **Porzellanpistills** entweder durch Stoß, Druck (bei grobkörnigem Material) oder Reiben (bei feinkörnigem Material) zerkleinert. Aus diesem Grunde sind die Flächen von Reibschale und Pistill aufgeraut. Beim Verreiben wird das Pistill von Rechtshändern zweckmäßigerweise



Abb. 2.1 Geräte zur Zerkleinerung

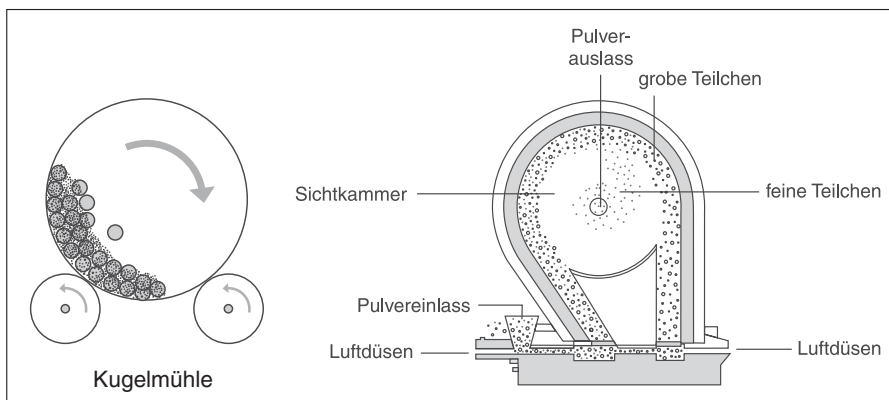


Abb. 2.2 Kugel- und Luftstrahlmühle (Funktionsweise schematisch)

gegen den Uhrzeigersinn, von Linkshändern im Uhrzeigersinn bewegt. Voraussetzung für eine gleichmäßige Korngröße ist das regelmäßige Abkratzen der an den Reibflächen festsitzenden Partikeln. **Mörser** und Pistill aus Metall sind dagegen nur zum Zerstoßen von groben Feststoffteilchen und Drogen zu verwenden, da die glatte Oberfläche zum Verreiben schlecht geeignet ist. **Scheibenmühlen** zerkleinern die Feststoffteilchen zwischen einer rotierenden und einer festen Scheibe. Nach dem gleichen Prinzip arbeitet eine Reihe weiterer Geräte. Für sehr feine Korngrößen eignen sich **Kugelmühlen** (s. Abb. 2.2), bei denen sich das Mahlgut in einer rotierenden Trommel aus Metall oder Steingut befindet. Kugeln aus dem gleichen Material werden als sogenannte Mahlkörper zugefügt. Je nach Umdrehungszahl werden die Feststoffteilchen durch rollende Kugeln verrieben oder, insbesondere bei größerer Korngröße, zusätzlich durch fallende Kugeln zerschlagen. Ein solcher Mahlvorgang kann Stunden bis Tage dauern. Als Nachteil ist der unvermeidliche Abrieb zu nennen.

Zur Zerkleinerung werden häufig **Messer-** und **Schlagkreuzmühlen** eingesetzt, wie sie auch im Haushalt bei Küchenmaschinen und Kaffeemühlen üblich

sind. Das Mahlgut wird an einem schnell rotierenden Messer oder Schlagkreuz zerkleinert. Die hohe Umdrehungszahl führt zu einer starken Erwärmung des Gerätes. Zur Schonung des Mahlgutes dürfen Schlagkreuzmühlen daher nur kurzzeitig (höchstens wenige Minuten) betrieben werden. Eine Zerkleinerung durch Aufeinanderprallen der Teilchen ist bei den **Luftstrahlmühlen** verwirklicht (s. Abb. 2.2). Mit Hilfe expandierender Luft werden die Teilchen von zwei Seiten her auf Schallgeschwindigkeit gebracht, bevor sie aufeinanderprallen und sich dadurch gegenseitig zerkleinern. Während die ausreichend feinen Anteile aus dem System entfernt werden, unterwirft man die größeren Teilchen erneut dem Prozess. Das Ergebnis ist ein Pulver mit einer Teilchengröße von wenigen Mikrometern. Daher nennt man ein solches Verfahren **Mikronisierung**. Mikronisiert werden solche Wirkstoffe, die bei normaler Teilchengröße aufgrund geringer Löslichkeit nur in ungenügender Menge resorbiert werden können (z. B. Griseofulvin).

Wird ein Feststoff ohnehin später in einer flüssigen Phase dispergiert, so bietet sich eine **Nassmahlung** an. Voraussetzung ist dabei natürlich, dass die Festsubstanz in der entsprechenden Flüssigkeit unlöslich ist. Gegenüber der Trockenmahlung sind folgende Vorteile zu nennen:

- schnellere Zerkleinerung durch die Scherkräfte der flüssigen Phase,
- keine Staubentwicklung, die nicht nur lästig, sondern auch gefährlich sein kann (Staubexplosion),
- keine Klumpenbildung, da die Partikeln vom flüssigen Dispersionsmittel eingehüllt werden.

Auch bei der rezepturmäßigen Arzneiherstellung werden Feststoffteilchen häufig mit einer flüssigen Phase angerieben. Man nennt diese Tätigkeit **laevigieren**.

Manchmal scheint es vorteilhaft, schwer zu zerkleinernde Substanzen mit einer flüchtigen Flüssigkeit zu benetzen und anschließend in der Reibschale zu verreiben. Zur Zerkleinerung von Campher hat man beispielsweise die Zugabe einiger Tropfen Ether, bei Harnstoff den Einsatz von etwas Aceton empfohlen. Aus heutiger Sicht ist diese Vorgehensweise wegen der Gefahrstoffproblematik sehr fragwürdig.

Fällung von Festsubstanzen

Neben den besprochenen abbauenden Verfahren kann eine bestimmte Korngröße auch aufbauend, d. h. durch Kristallbildung aus einem molekulardispersen System entwickelt werden. Auch diese Methode führt zu fein dispergierten Feststoffteilchen in einer flüssigen Phase, die feucht weiterverarbeitet oder abfiltriert und getrocknet werden. Gefällte Feststoffe werden häufig **Praecipitate** genannt. Durch schnelles Kristallisieren entsteht eine feine Fällung. Es können dabei folgende drei Tatsachen zur Anwendung kommen:

- stark temperaturabhängige Löslichkeit,
- starke Löslichkeitsunterschiede in miteinander mischbaren Lösungsmitteln,
- chemische Reaktion mit löslichem Ausgangsstoff und unlöslichem Endprodukt.

Im ersten Fall wird eine heiß gesättigte Lösung (s. Kap. 3.2.2) in kaltes Lösungsmittel geschüttet. Die in der Kälte schwerlösliche Substanz fällt schlagartig aus, so dass bei richtigen Versuchsbedingungen sehr feine Kristalle entstehen. Eine Variante dieser Methode liegt im zweiten Fall vor. Ist z. B. eine Substanz in Alkohol gut, in Wasser dagegen schlecht löslich, so lässt sich diese durch Eintragen einer konzentrierten alkoholischen Lösung in viel Wasser ausfällen. Fällungen durch chemische Reaktionen sind in der chemischen Analytik weit verbreitet. In der Arzneiformung wird dieses Verfahren bei den Pultiformsalben durchgeführt (s. Kap. 5.3.3).

Klassieren

Unter Klassieren versteht man das Zerlegen eines Feststoffs in Fraktionen bestimmter Korngröße.

Der für diesen Zweck übliche technologische Vorgang ist das **Sieben**. Beim Sieben wird ein Feststoff in zwei Fraktionen klassiert, den **Siebdurchgang** und den **Sieb-rückstand**. Siebe bestehen aus einem Draht- oder Textilgewebe mit definierter Maschenweite. Für andere als analytische Verfahren können auch Rundlochsiebe verwendet werden, deren Lochdurchmesser für die gleiche Siebnummer das 1,25-Fache der entsprechenden Maschenweite beträgt. In der Ph. Eur. sind 18 verschiedene Siebgrößen aufgeführt. Die Siebnummern geben den Zerkleinerungsgrad als lichte Maschenweite in μm an. Diese ist in den Arzneibuchmonographien in Klammern hinter der Substanzbezeichnung angegeben.

In der Siebtabelle der Ph. Eur. werden die zulässigen Toleranzen für die Maschenweite und den Drahtdurchmesser festgelegt (s. Tab. 2.1). Das zu siebende Gut darf das Sieb nicht angreifen, und das Sieb darf das zu siebende Gut nicht verändern.

Zur vollständigen Trennung müssen alle Siebgutteilchen Kontakt mit der Siebfläche bekommen. Dies wird durch Rütteln des Siebes oder Bewegen der Teilchen mit Bürste, Pinsel oder Kartenblatt erreicht. Es muss sehr vorsichtig gearbeitet werden, ohne einen mechanischen Druck auszuüben, einerseits um das Sieb nicht zu beschädigen, andererseits um eine saubere Trennung aufgrund der tatsächlichen Maschenweite zu erreichen.

Beim Sieben geht es nicht immer nur um die Trennung in zwei verschiedene Fraktionen. Häufig sollen mit dem Vorgang Zusammenballungen (Agglomerate) von pulverförmigen Substanzen aufgelöst werden. Manchmal ist eine Abtrennung von unerwünschten Staubanteilen erforderlich. Das Ph. Eur. lässt schließlich **Teilchengrößenbestimmungen** mittels **Siebanalyse** durchführen. Im Arzneibuch wird die Feinheit eines Pulvers entweder mit Hilfe einer einzigen Siebnummer oder durch 2 Siebnummern ausgedrückt. Wenn das Pulver durch eine Siebnummer charakterisiert ist, müssen mindestens 97% des Pulvers durch das entsprechende Sieb gehen, falls nichts anderes angegeben ist. Bei Angabe von 2 Siebnummern müssen mindestens 95% durch das Sieb mit der größeren Siebnummer und höchstens 40% durch das Sieb mit der kleineren Siebnummer gehen, falls nichts anderes angegeben ist.

Tab. 2.1 Siebgrößen nach Ph. Eur.

Nr.	Lichte Maschenweite (mm)	entspricht dem Zerkleinerungsgrad
11 200	11,200	
8 000	8,000	sehr grob geschnittene Droge
5 600	5,600	
4 000	4,000	grob geschnittene Droge
2 800	2,800	mittelfein geschnittene Droge
2 000	2,000	fein geschnittene Droge
1 400	1,400	
1 000	1,000	
710	0,710	grobkörniges Pulver
500	0,500	
355	0,355	
250	0,250	mittelfeines Pulver
180	0,180	feines Pulver
125	0,125	
90	0,090	sehr feines Pulver
63	0,063	
45	0,045	
38	0,038	

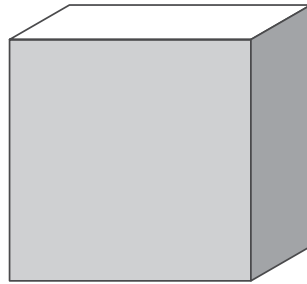
Die Bestimmung der Teilchengröße ist nach Ph. Eur. auch durch Mikroskopie möglich. Dazu wird eine geeignete Menge Pulver, z. B. 10 bis 100 mg, gewogen und in 10 ml einer geeigneten Flüssigkeit, in der das Pulver unlöslich ist, verteilt, falls erforderlich durch Zusatz eines Netzmittels. Ein Teil der homogenen Suspension wird in eine geeignete Zählkammer gebracht und unter dem Mikroskop eine Fläche, die mindestens 10 µg Pulver entspricht, untersucht. Alle Teilchen, deren Größe über dem vorgeschriebenen Grenzwert liegt, werden ausgezählt. Der Grenzwert und die zugelassene Anzahl der Teilchen, deren Größe über dem Grenzwert liegt, sind in der Monographie angegeben.

Ein weiteres Verfahren zur Bestimmung und Trennung von Korngrößen beruht auf der Tatsache, dass schwere Teilchen in Flüssigkeiten und Gasen schneller absinken (sedimentieren). Auf gleiche Art und Weise, wie sich die Spreu vom Weizen trennen lässt, können auch Teilchen verschiedener Größe voneinander geschieden werden, wenn man einen Luftstrom zu Hilfe nimmt. Die Strömungsgeschwindigkeit bestimmt dabei die Grenzkorngröße. Man nennt dieses Verfahren **Windsichten**. Auch die unterschiedliche Sedimentation in flüssiger Phase lässt sich zur Trennung und Korngrößenbestimmung heranziehen.

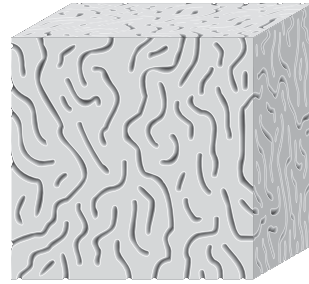
2.1.2 Dichte

Die Dichte eines Körpers ist als der Quotient seiner Masse zu seinem Volumen definiert und wird daher in $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ angegeben.

Abb. 2.3 Festkörper kompakt und porös

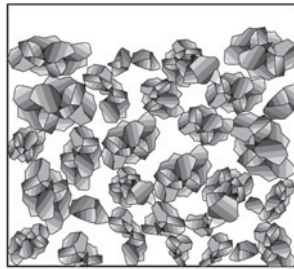


Festkörper kompakt

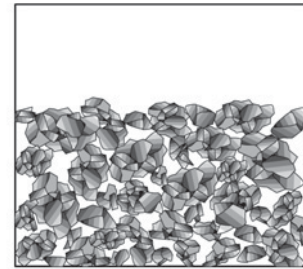


Festkörper porös

Abb. 2.4 Pulverteilchen



geschüttet



gerüttelt oder gestampft

Bei einem Würfel mit 1 cm Kantenlänge ist die Masse zahlenmäßig gleich der Dichte. Dies gilt bei einem Festkörper jedoch nur dann, wenn das gemessene Volumen vollständig mit Feststoff ausgefüllt ist. Ein kompakter Festkörper dieser Art lässt sich durch Erstarren einer Schmelze herstellen (z. B. Wachs, Metalle). In diesem Fall erhält man bei der Bestimmung die **wahre Dichte (Kristalldichte)** des Feststoffs.

Viele Festsubstanzen sind jedoch nicht kompakt, sondern porös, d. h. es sind Lufteinschlüsse vorhanden (s. Abb. 2.3). Poröse Körper scheinen daher leichter zu sein (z. B. Bimsstein). Ihre **scheinbare Dichte (Partikeldichte)** ist geringer als ihre wahre Dichte.

Bei einem Feststoffpulver können die einzelnen Partikeln locker oder auch dicht gepackt sein. Im ersten Fall, locker geschüttetes Pulver, sind die luftgefüllten Zwischenräume und somit auch das Volumen im Verhältnis zur Masse (**Schüttvolumen**) groß. Die **Schüttdichte** (Masse/Volumen) entspricht dem Kehrwert und ist daher klein. Ein dicht gepacktes Pulver kann man durch Stampfen oder Rütteln erzeugen. Durch Bewegung oder Druck ordnen sich die Teilchen so an, dass möglichst kleine Zwischenräume übrigbleiben. Das Verhältnis zwischen Volumen und Masse wird in diesem Fall als **Stampfvolumen**, sein Kehrwert als **Stampfdichte** bezeichnet. Schütt- und Stampfdichte können, je nach Art des Feststoffes, sehr unterschiedlich sein und sind beim Einfassen und Nachbestellen von Substanzen zu berücksichtigen (s. Abb. 2.4).

2.1.3 Oberflächeneigenschaften

Die Grenzfläche von Feststoffen und Flüssigkeiten zur Luft nennt man Oberfläche.

Sie ist bei Festkörpern sehr stark von der Gestalt und Größe der Teilchen abhängig. Neben der äußeren Oberfläche besitzen poröse Stoffe auch eine innere Oberfläche in den vorhandenen Kanälchen und Poren. In Bezug auf die Masse wird die vorhandene Gesamtoberfläche auch als **spezifische Oberfläche** bezeichnet. Da das Verhältnis Oberfläche/Masse mit fallender Teilchengröße zunimmt, ist die spezifische Oberfläche bei feinen Pulvern größer als bei grobkörnigen Substanzen. Stark poröse Stoffe haben eine extrem große spezifische Oberfläche. In der Ph. Eur. wird die spezifische Oberfläche mit Hilfe der Luftpermeabilität bestimmt. Die Methode beruht darauf, dass ein Gas beim Durchströmen durch eine Pulversäule umso mehr Zeit benötigt, je größer die spezifische Oberfläche des Pulvers ist.

Alle Moleküle oder Ionen, die sich an einer Oberfläche befinden, nehmen gegenüber denen im Innern eine Sonderstellung ein. Während innerhalb eines Teilchenverbandes Kohäsionskräfte aus allen Richtungen wirksam sind und sich gegenseitig aufheben, herrscht an der Oberfläche kein Kräftegleichgewicht (s. Abb. 2.5). Die Gasmoleküle sind nämlich aufgrund ihres großen Abstandes nicht in der Lage, den Überschuss an nach innen gerichteten Kräften zu kompensieren. Mit größerer Oberfläche nehmen diese Kräfte ebenfalls zu und bestimmen in steigendem Maße die Eigenschaften der Substanz.

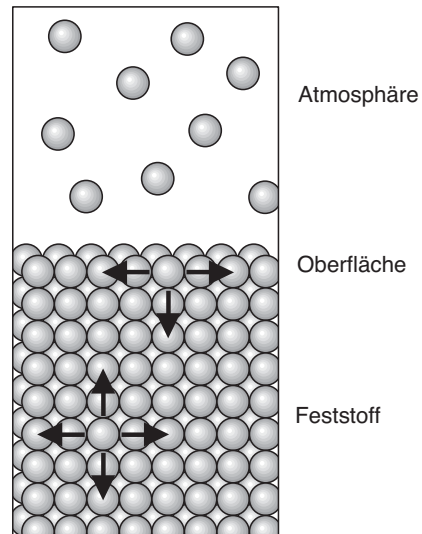


Abb. 2.5 Oberflächenkräfte