

Entwicklung eines neuen Parametersatzes für die Anwendung partieller Löslichkeitsparameter auf Arzneistoff-Polymer-Systeme

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Susann Just

aus Zeitz

Düsseldorf, 15.04.2015

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Korreferent: Prof. Dr. Dr. h. c. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 02.06.2014

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis..... | III |
| Abkürzungs- und Symbolverzeichnis..... | VII |
| 1. Einleitung..... | 9 |
| 2. Allgemeiner Teil | 13 |
| 2.1. Thermodynamische Grundlagen der Löslichkeit kristalliner Feststoffe | 13 |
| 2.2. Bestimmung der Löslichkeit durch Reinstoffparameter..... | 16 |
| 2.2.1. Entwicklung des dreidimensionalen Löslichkeitsparameters | 16 |
| 2.2.2. Experimentelle Bestimmung des Löslichkeitsparameters nach Hansen... | 19 |
| 2.2.3. Gruppenbeitragsverfahren zur Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter..... | 23 |
| 2.3. Anwendung des Löslichkeitsparametermodells nach Hansen auf feste Dispersionen..... | 28 |
| 2.3.1. Besonderheiten von Arzneistoff-Polymer-Systemen | 28 |
| 2.3.2. Flory-Huggins-Modell für Polymerlösungen..... | 29 |
| 2.3.3. Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten unter Verwendung der partiellen Löslichkeitsparameter..... | 32 |
| 3. Ziele und Arbeitshypothesen..... | 35 |
| 4. Ergebnisse und Diskussion | 37 |
| 4.1. Erstellung des Parametersatzes – Ermittlung und Verwendung neuer Gruppenbeiträge..... | 37 |
| 4.1.1. Allgemeine Vorgehensweise..... | 37 |
| 4.1.2. Ableitung der Gruppenbeiträge von experimentell ermittelten Löslichkeitsparametern | 37 |
| 4.1.3. Einführung einer neuen Gleichung zur Berechnung des Polaritätsparameters δ_p | 39 |
| 4.1.4. Ableitung von Gruppenbeiträgen aus eigenen Löslichkeitsexperimenten | 42 |
| 4.1.4.1. Auswahl der Arzneistoffe und Lösungsmittel | 42 |
| 4.1.4.2. Methodenentwicklung zur Bestimmung der Löslichkeit | 44 |
| 4.1.4.3. Ableitung der Gruppenbeiträge mittels automatisierter Iteration | 47 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 4.1.5. | Diskussion des neuen Parametersatzes unter besonderer Berücksichtigung der molekularen Zerlegung..... | 48 |
| 4.1.6. | Erstellung des neuen Parametersatzes | 60 |
| 4.1.7. | Zusammenfassung | 61 |
| 4.2. | Validierung des Parametersatzes - Vorhersage der Arzneistofflöslichkeit in Polymermatrices | 62 |
| 4.2.1. | Einleitung..... | 62 |
| 4.2.2. | Flüssige Polymere und Polymerschmelzen..... | 62 |
| 4.2.2.1. | Zerlegung der Arznei- und Hilfsstoffe in funktionelle Gruppen und Berechnung ihrer partiellen Löslichkeitsparameter | 62 |
| 4.2.2.2. | Überprüfung der Stabilität der Feststoffe in Lösung | 66 |
| 4.2.2.3. | Vorhersage der Arzneistofflöslichkeit in α,ω -Diolen..... | 68 |
| 4.2.2.4. | Vorhersage der Löslichkeit in Polycaprolactonen | 70 |
| 4.2.2.5. | Vergleich der Vorhersagekraft verschiedener Parametersätze..... | 72 |
| 4.2.3. | Feste Polymere in Filmen und Schmelzextrudaten | 74 |
| 4.2.3.1. | Einleitung..... | 74 |
| 4.2.3.2. | Scheinbare Löslichkeit von Ibuprofen in Polymerfilmen | 75 |
| 4.2.3.3. | Scheinbare Löslichkeiten von ausgewählten Arzneistoffen in Polymerfilmen und Schmelzextrudaten..... | 77 |
| 4.2.4. | Anwendung in der Arzneiformentwicklung für einen neuen Arzneistoff.... | 84 |
| 4.2.5. | Zusammenfassung | 91 |
| 4.3. | Erweiterung der Gruppenbeitragsmethode um weitere Einflussgrößen..... | 92 |
| 4.3.1. | Die reguläre Löslichkeitsgleichung | 92 |
| 4.3.2. | Das FH-HSP-Modell | 95 |
| 4.3.3. | Zusammenfassung | 103 |
| 5. | Zusammenfassung | 105 |
| 6. | Summary..... | 109 |
| 7. | Experimenteller Teil..... | 111 |
| 7.1. | Materialien..... | 111 |
| 7.2. | Methoden..... | 113 |

| | |
|--|-----|
| 7.2.1. Erstellung des Parametersatzes | 113 |
| 7.2.1.1. Bestimmung der Gleichgewichtslöslichkeit..... | 113 |
| 7.2.1.2. Automatisierte Ableitung von Gruppenbeiträgen mit der Programmiersprache C | 115 |
| 7.2.1.3. Karl-Fischer-Titration..... | 116 |
| 7.2.1.4. Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie..... | 117 |
| 7.2.1.5. Dünnschichtchromatografie (DC) | 117 |
| 7.2.1.6. Gelpermeationschromatografie | 117 |
| 7.2.2. Validierung des Parametersatzes | 118 |
| 7.2.2.1. Heiztischmikroskopie | 118 |
| 7.2.2.2. Herstellung der Ibuprofen- und Lopinavir-Filme | 119 |
| 7.2.2.3. Herstellung der Lopinavir-Extrudate | 119 |
| 7.2.2.4. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) | 121 |
| 7.2.2.5. Röntgenpulverdiffraktometrie..... | 122 |
| 8. Anhang..... | 123 |
| 8.1. Erstellung des Parametersatzes | 123 |
| 8.2. Validierung des Parametersatzes | 133 |
| 9. Literatur | 149 |
| Danksagung..... | 165 |
| Veröffentlichungen..... | 167 |
| Erklärung..... | 169 |

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

| <u>Symbol</u> | <u>Bedeutung</u> | <u>Einheit</u> |
|------------------------|---|--------------------|
| a | Aktivität | |
| α | Signifikanzniveau | |
| aliph. | aliphatisch | |
| arom. | aromatisch | |
| BCS | Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem, <i>biopharmaceutical classification system</i> | |
| ben. | benachbart | |
| CI | Konfidenzintervall, <i>confidence interval</i> | |
| C_p | isobare Wärmekapazität | J/K |
| CSD | Cambridge Structural Database | |
| γ | Aktivitätskoeffizient | |
| Db. | Doppelbindung | |
| δ_a | Wasserstoffbrückendonorparameter | MPa ^{1/2} |
| δ_b | Wasserstoffbrückenakzeptorparameter | MPa ^{1/2} |
| δ_d | Dispersionskräfteparameter | MPa ^{1/2} |
| δ_h | Wasserstoffbrückenparameter | MPa ^{1/2} |
| δ_p | Polaritätsparameter | MPa ^{1/2} |
| δ_t | totaler Löslichkeitsparameter | MPa ^{1/2} |
| $\Delta_{\text{coh}}E$ | molare Kohäsionsenergie | J/mol |
| $\Delta_{\text{mix}}E$ | molare Mischungsenergie | J/mol |
| $\Delta_{\text{vap}}E$ | molare Verdampfungsenergie | J/mol |
| $\Delta_{\text{sol}}G$ | molare freie Lösungsenthalpie | J/mol |
| $\Delta_{\text{fus}}H$ | molare Schmelzenthalpie | J/mol |
| $\Delta_{\text{mix}}H$ | molare Mischungsenthalpie | J/mol |
| $\Delta_{\text{sol}}H$ | molare Lösungsenthalpie | J/mol |
| $\Delta_{\text{sol}}S$ | molare Lösungsentropie | J/(mol·K) |
| DEG | Diethylenglykol | |
| E_h | Gruppenbeitrag zum Wasserstoffbrückenparameter | J/mol |
| EG | Ethylenglykol | |

| | | |
|--------------------|---|------------------------------------|
| F_d | Gruppenbeitrag zum Dispersionsparameter | $(\text{J cm}^3)^{1/2}/\text{mol}$ |
| F_p | Gruppenbeitrag zum Polaritätsparameter | $(\text{J cm}^3)^{1/2}/\text{mol}$ |
| FH | Flory-Huggins | |
| HIV | Humane Immundefizienz-Virus, <i>human immunodeficiency virus</i> | |
| HSP | Hansen Löslichkeitsparameter <i>Hansen solubility parameter</i> | $\text{MPa}^{1/2}$ |
| λ | Wellenlänge | nm |
| μ_s | chemisches Potential der Festphase | J/mol |
| μ_{sol} | chemisches Potential der Lösung | J/mol |
| M_w | Molekulargewicht | g/mol |
| n | Anzahl | |
| N | Anzahl der Gitterplätze im Flory-Huggins-Modell | |
| p.a. | pro analysi | |
| PEG | Macrogol, Polyethylenglykol | |
| PCL | Polycaprolacton | |
| φ | Volumenanteil | cm^3/cm^3 |
| Q | Polydispersitätsindex | |
| r | Korrelationskoeffizient nach Pearson | |
| R | allgemeine Gaskonstante | $\text{J}/(\text{mol K})$ |
| Ring 3-4 | Ring aus 3 oder 4 Atomen | |
| Ring 5+ | Ring aus 5 oder mehr Atomen | |
| T, ϑ | Temperatur | K, °C |
| T_{fus} | Schmelztemperatur | K |
| T_g | Glasübergangstemperatur | K |
| V | molares Volumen | cm^3/mol |
| χ | Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter | |
| x | Löslichkeit | mol/mol |
| x^i | ideale Löslichkeit | mol/mol |

1. Einleitung

Zahlreiche, insbesondere neue Arzneistoffe sind in den wässrigen Medien des Verdauungssystems schlecht löslich (Ku und Dulin 2012). Mit Ausnahme von endozytotisch oder durch Persorption aufgenommenen Feststoffpartikeln, muss ein Arzneistoff aber gelöst vorliegen, damit er in das umliegende Gewebe oder die Blutbahn aufgenommen werden kann. Eine geringe Löslichkeit und eine langsame Auflösungs geschwindigkeit resultieren daher in einer unvollständigen oder variablen Resorption und schließlich in einer verminderten oder heterogenen Bioverfügbarkeit.

Zur Abschätzung der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs nach oraler Gabe wurde das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS: *biopharmaceutical classification system*) etabliert (Amidon et al. 1995). Als Prädiktoren dienen die *in vitro*-Parameter Löslichkeit, Auflösungs geschwindigkeit und Membranpermeabilität unter Berücksichtigung der Arzneistoffdosis. Arzneistoffe werden als schlecht löslich bezeichnet und damit in Klasse II (geringe Löslichkeit, hohe Permeabilität) oder IV (geringe Löslichkeit, geringe Permeabilität) des BCS eingeordnet, wenn die höchste therapeutische Einzeldosis in mehr als 250 ml wässrigem Medium bei 37 °C über einen pH-Bereich von 1 bis 7,5 gelöst werden muss. Wu und Benet (2005) identifizierten 54 von 141 bekannten Arzneistoffen als BCS II- und BCS IV-Substanzen. Dieser Anteil von 38 % steigt auf durchschnittlich 68 % für Wirkstoffe, die sich noch in der pharmazeutischen Entwicklung befinden (Ku und Dulin 2012).

Um die Weiterentwicklung dieser problematischen Arzneistoffe zu einem Fertigarzneimittel zu ermöglichen, werden, neben chemischen Veränderungen am Molekül, insbesondere pharmazeutisch-technologische Maßnahmen zur Erhöhung der thermodynamischen Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit eingesetzt. Als eine dieser Optionen vereinen feste Dispersionen die physikalische Manipulation des Wirkstoffs und die Verwendung von Hilfsstoffen. Anwendung findet diese Technologie bisher nur in wenigen oralen Darreichungsformen wie Prograf® (Tacrolimus) und Kaletra® (Lopinavir/ Ritonavir), häufig sind andere Applikationswege das Ziel, zum Beispiel intrakoronar (Taxus™-Stent: Paclitaxel) oder subkutan (Profact® Depot: Buserelin). Die Dispergierung des Wirkstoffs im Trägermaterial wird hauptsächlich durch Lösungs- oder Schmelzmethoden erzielt (Chiou und Riegelman 1971, Janssens und van den Mooter 2009). Zu den Lösungsmethoden zählen das einfache Abdampfen des Lösungsmittels aus der arzneistoffhaltigen Matrix mit oder ohne Vakuum, die Sprühtrock-

nung, die Gefriertrocknung und das Gießen von Filmen. Bei jedem Verfahren werden die Feststoffe zunächst in einem gemeinsamen Lösungsmittel gelöst, um eine homogene Mischung von Wirk- und Hilfsstoffmolekülen zu erreichen. Im besten Fall wird nach der Trocknung die hohe Dispersivität auch im festen Zustand erhalten. Zu den Schmelzmethoden gehört die Sprüherstarrung, bei der eine Arzneistoff-Polymer-schmelze versprüht wird und in sehr kurzer Zeit zu einem feinen Pulver, Granulaten oder Pellets erstarrt. Die industriell bedeutsamere Schmelzmethode ist die Schmelzextrusion (Crowley et al. 2007). Bei diesem kontinuierlichen Prozess werden die Matrixsubstanz und der Arzneistoff durch die Schneckenbewegung unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur distributiv und, insofern der Arzneistoff nicht geschmolzen ist und ausreichend große Scherkräfte wirken, dispersiv gemischt. Als Matrixbildner werden thermoplastische Polymere, organische Säuren, Zucker oder Zuckeralkohole verwendet, deren Erweichungs- bzw. Schmelztemperatur während des Extrudierens überschritten wird. Gegen Ende des Extrusionsvorgangs wird die plastisch verformbare Masse durch eine Düse gedrückt und zu einem Strang, einem Film, Pellets oder Tabletten geformt (Repka et al. 2007). Darüber hinaus ist die Herstellung fester Dispersionen mittels Co-Vermahlung (Barzegar-Jalali et al. 2010; Caron et al. 2013) und Lösung in überkritischen Gasen mit anschließender Entspannung (Jun et al. 2005; De Zordi et al. 2012) gelungen.

In Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren, den Prozess- und Lagerungsbedingungen sowie von der Mischbarkeit von Arzneistoff und Polymer können verschiedene feste Dispersionen erhalten werden (Urbanetz und Lippold 2005, Kojima et al. 2013). Diese können anhand der Phasenlage im flüssigen und festen Zustand sowie der Kristallinität/Amorphizität von Arzneistoff und Hilfsstoffmatrix unterschieden werden (Chiou und Riegelman 1971, Matsumoto und Zografi 1999, Thommes et al. 2011). Auch die Einteilung anhand der Mischbarkeiten in fester und flüssiger Phase ist in der Literatur zu finden (Vasanthevada et al. 2008). Die Phasenlage und der Kristallinitätsgrad der Komponenten in einer festen Dispersion können jedoch nicht immer eindeutig festgestellt werden, so dass die vorgeschlagenen Systematiken zur Einteilung fester Dispersionen stetig hinterfragt und diskutiert werden. Erschwerend ist, dass häufig verschiedene Dispersionstypen in einer Arzneiform vorliegen (Chiou und Riegelman 1971).

Der positive Einfluss fester Dispersionen auf die Arzneistofflöslichkeit und bzw. oder auf die Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs basiert auf mehreren Eigenschaften, die abhängig vom Dispersionstyp auch zugleich vorliegen können. In festen Suspensionen, Präzipitaten und Eutektika ist der Arzneistoff partikulär in der festen Matrix dispergiert. Mit abnehmender Partikelgröße steigen die Lösungsgeschwindigkeit (Nernst und Brunner 1904) und, im Fall von Partikeln kleiner als 1 bis 2 μm , auch die Löslichkeit (Ostwald 1900). Feste kristalline und feste glasartige Lösungen setzen den Arzneistoff während des Auflösendes der Matrix molekular frei. Die Bioverfügbarkeit korreliert dann unter zwei Bedingungen mit der Auflösungs geschwindigkeit der Matrix (Amidon et al. 1995): die Membranpermeabilität des Arzneistoffs muss ausreichend hoch sein, so dass im Medium des Verdauungstrakts keine übersättigte Lösung entstehen kann, und der Arzneistoff muss gleichmäßig über den gesamten Verdauungstrakt aufgenommen werden können, darf also kein Resorptionsfenster aufweisen. Arzneistoffe mit einer niedrigen Löslichkeit und einer hohen Membranpermeabilität zählen zur BCS-Klasse II. Zwar kann der Wirkstoff wieder als feines Präzipitat im Magen-Darm-Trakt ausfallen, dieses kann jedoch ebenfalls eine verbesserte Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit aufweisen (Alonzo et al. 2011). Der größere löslichkeitsverbessernde Effekt wird den glasartigen festen Lösungen zugesprochen. Diese bestehen aus dem in einer amorphen Matrix molekular dispers verteilten Arzneistoff. Werden dagegen kristalline und teilkristalline Matrixbildner eingesetzt, zum Beispiel Polyethylenglykole, nimmt der für die Lösung verfügbare Anteil an Hilfsstoff mit zunehmendem Kristallinitätsgrad ab (Craig 1990, Bordes et al. 2010). Kristalline Matrixbildner führen daher häufiger zur Phasentrennung als amorphe Hilfsstoffe, die nur eine Nahordnung der Moleküle aufweisen (Yu 2001). Die fehlende Fernordnung geht mit einer niedrigeren Dichte und einer geringeren Anzahl und Stärke an physikalischen Wechselwirkungen einher. Daher weisen amorphe Feststoffe, seien es Arzneistoffe oder Trägermaterialien, eine höhere thermodynamische Löslichkeit als Kristalle auf (Hancock und Parks 2000). Dem gegenüber stehen die häufig niedrigere chemische und physikalische Stabilität amorpher Materialien im Vergleich zu kristallinen Feststoffen (Byrn et al. 2001). Da zur Herstellung amorpher Zustände mehr Energie aufgebracht werden muss, sind diese energiereicher als kristalline Modifikationen. Im Gegensatz zu den meisten Polymeren, geht für die kleineren Arzneistoffmoleküle der höhere Energieinhalt mit einer höheren thermodynamischen Tendenz zur Rekristallisation einher. Da diese physikalische Instabilität eine unkontrollierte Veränderung der

Bioverfügbarkeit über die Verwendbarkeitsdauer eines Arzneimittels bewirken kann, ist sie ein Ausschlusskriterium für eine entwickelte Arzneizubereitung.

Thermodynamisch stabile feste Lösungen können nur hergestellt werden, wenn die Mischbarkeit der Komponenten im festen Aggregatzustand gegeben ist und das System den Gleichgewichtszustand erreicht hat (Marsac et al. 2006). Dieser thermodynamischen Stabilität steht die kinetisch stabilisierte Dispersion gegenüber, bei der die Komponenten zwar eventuell noch im flüssigen Zustand mischbar sind, nach Abkühlung aber durch Überschreiten der Löslichkeit eine Phasentrennung auftreten kann. Durch die Herstellung der Dispersion bei erhöhter Temperatur oder in einem Lösungsmittel liegt bei Raumtemperatur bzw. nach Entfernung des Lösungsmittels eine übersättigte Arzneistofflösung vor. Durch die hohe Viskosität der Trägermatrix, einen hohen Mischungsgrad der Komponenten und schnelles Abkühlen werden die Mobilität der Arzneistoffmoleküle und die Kristallbildung behindert (Crowley et al. 2007). Abhängig vom Verhältnis zwischen Lagerungstemperatur und Glasübergangstemperatur der Polymermatrix kann so die Phasentrennung, auch über Jahre, hinausgezögert werden (Hancock et al. 1995). Chemische Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Matrixbildner begünstigen dabei sowohl die kinetische Stabilisierung als auch die thermodynamische Mischbarkeit beider Komponenten. Matrixbildner dienen jedoch nicht nur zur Stabilisierung des dispergierten Arzneistoffs in der festen Arzneiform. Nach der Arzneistofffreisetzung können sie die Präzipitation des Wirkstoffs aus einer übersättigten Lösung durch Solubilisierung oder Komplexbildung verlangsamen (Corrigan et al. 1979, Zerrouk et al. 2001). Besonders lipophile Arzneistoffe profitieren überdies von der Präsenz amphiphiler oder hydrophiler Hilfsstoffe durch eine verbesserte Benetzbarkeit (Chiou und Riegelman 1971).

Ungeeignete Wirkstoffe sollten so früh wie möglich in der Arzneimittelentwicklung identifiziert und gegebenenfalls verworfen werden. Eine geeignete Arzneizubereitung sollte daher vor allem für schlecht lösliche Wirkstoffe so früh wie möglich entwickelt werden (Ku und Dulin 2012). In den frühen Entwicklungsphasen ist häufig jedoch nur wenig Arzneistoff verfügbar. Daher werden Methoden zur Identifizierung vielversprechender Arzneistoff-Hilfsstoff-Kombination gesucht, die nur wenig Material- und Zeitaufwand benötigen (Qian et al. 2010). Theoretische Vorhersagemethoden können diese Auswahl unterstützen, da sie den Entwicklungsaufwand und Kosten, die durch Trial-and-Error-Versuche entstehen, reduzieren.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Thermodynamische Grundlagen der Löslichkeit kristalliner Feststoffe

Die Löslichkeit eines Stoffes ist definiert als die maximale Konzentration des Stoffes in der flüssigen Phase des Fest-Flüssig-Gleichgewichts bei bestimmten Temperatur- und Druckbedingungen. In realen Lösungen ist die Konzentration des Stoffes durch den Aktivitätskoeffizienten korrigiert, da reale Moleküle miteinander wechselwirken und damit auch ihre Umgebung beeinflussen. Die Löslichkeit eines Stoffes, ausgedrückt als Stoffmengenanteil x , lässt sich über die Aktivität a und den Aktivitätskoeffizienten γ ermitteln (Gl. 2.1). Die im Folgenden verwendeten Symbole entsprechen der IUPAC-Nomenklatur (Cohen et al. 2008).

$$a = \gamma x \quad \text{Gl. 2.1}$$

Die Aktivität wiederum kann aus den chemischen Potentialen des festen Zustands μ_s und des gelösten Zustandes μ_{sol} oder der freien Lösungsenthalpie $\Delta_{sol}G$ in Abhängigkeit von der Temperatur T bestimmt werden (Gl. 2.2).

$$\ln a = \frac{\mu_s - \mu_{sol}}{RT} = -\frac{\Delta_{sol}G(T)}{RT} \quad \text{Gl. 2.2}$$

Dieser Zusammenhang ist hilfreich, da weder die chemischen Potentiale noch die Aktivität direkt experimentell bestimmbar sind. Über die transformierte Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gl. 2.3) kann die Aktivität nach Gl. 2.4 aus der Lösungsentropie $\Delta_{sol}S$ und der Lösungsenthalpie $\Delta_{sol}H$ berechnet werden.

$$\Delta_{sol}G = \Delta_{sol}H - T\Delta_{sol}S \quad \text{Gl. 2.3}$$

$$\ln a = -\frac{\Delta_{sol}H(T)}{RT} + \frac{\Delta_{sol}S(T)}{R} \quad \text{Gl. 2.4}$$

Über mehrere Zwischenschritte, in denen der Lösungsvorgang als aufeinander folgendes Schmelzen und Mischen betrachtet wird, ergibt sich daraus die Löslichkeit zu Gl. 2.5. Eine ausführliche Herleitung gibt zum Beispiel Nordström (2008).

$$\ln x = \frac{\Delta_{fus}H(T_{fus})}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) - \frac{1}{RT} \int_{T_{fus}}^T \Delta C_p dT + \frac{1}{R} \int_{T_{fus}}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT - \ln \gamma \quad \text{Gl. 2.5}$$

Die Löslichkeit kristalliner Feststoffe hängt somit ab von:

- der Temperatur.
- dem Druck.
- der Schmelzenthalpie $\Delta_{fus}H$ und der Schmelztemperatur T_{fus} als Maß für die thermodynamische Stabilität der festen Phase. Ist die Schmelzenthalpie eines Feststoffes hoch, steigt der benötigte Energiebetrag zur Überwindung der Potentialdifferenz. Arzneistoffe mit einer hohen Gitterenergie und hohem Schmelzpunkt sind daher schlechter löslich als vergleichbare Arzneistoffe mit niedrigeren Schmelzpunkten.
- dem Aktivitätskoeffizienten als Korrekturfaktor für nicht-ideales Verhalten realer Lösungen.

Für die Gültigkeit von Gl. 2.5 müssen verschiedene Annahmen erfüllt sein. Der Feststoff ist ein reiner kristalliner Feststoff, der während des Lösungsvorgangs weder Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter einlagert (Pseudopolymorphie) noch polymorphe Formen bildet. Die gelösten oder geschmolzenen Moleküle dürfen nicht dissoziieren. Säuren, Basen oder Salze sind jedoch typische funktionelle Gruppen pharmazeutischer Substanzen.

Die experimentelle Bestimmung der thermodynamischen Parameter ist schwierig. So kann die Schmelzenthalpie nur bei der Schmelztemperatur bestimmt werden. Zur Bestimmung der Schmelzenthalpie bei anderen Temperaturen muss die Änderung der Wärmekapazität vor und nach dem Phasenübergang einbezogen werden. Die Wärmekapazitäten für Feststoff und Schmelze sind jedoch ebenfalls nur bei voneinander verschiedenen Temperaturen bestimmbar. Verschiedene Vereinfachungen wurden zwar eingeführt (Neau et al. 1989), diese ermöglichen aber nur eine Annäherung an die wahre Wärmekapazität (Bustamante et al. 1993). Die größte Herausforderung stellt noch immer die Bestimmung des Aktivitätskoeffizienten dar. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Modelle entwickelt, die den Aktivitätskoeffizienten abschätzen, wie das NRTL-Modell (Non-Random Two-Liquid Segment Activity Coefficient; Koenhen und Smolders 1975), das UNIFAC-Modell (Universal Quasichemical Functional Group Activity Coefficients; Beerbower 1973) oder die PC-SAFT (Perturbed-Chain Statistical Associating Fluid Theory; Gross 2001). Alle benötigen

jedoch verschiedene, zuvor experimentell aufwändig ermittelte Reinstoff- und Wechselwirkungsparameter und erfordern einen hohen Rechenaufwand.

2.2. Bestimmung der Löslichkeit durch Reinstoffparameter

2.2.1. Entwicklung des dreidimensionalen Löslichkeitsparameters

Ist die Abweichung einer Lösung vom idealen Verhalten nur auf die Mischungsenthalpie beschränkt, kann sie als regulär betrachtet werden (Hildebrand 1929). Die Mischungsentropie wird als ideal angenommen, da die thermische Energie der Moleküle für eine zufällige Verteilung in der Lösung sorgt. Die reguläre Löslichkeit eines nicht-kristallinen Stoffes x_2^{reg} kann dann aus der Verdampfungsenergie $\Delta_{\text{vap}}E$, dem molaren Volumen V_2 , der Lösungstemperatur T , dem Volumenanteil des Lösungsmittels φ_1 und dem Aktivitätskoeffizienten γ_2 bzw. der idealen Aktivität a_2^{ideal} bestimmt werden (Hildebrand 1935; Gl. 2.6). Der Index 1 steht für das Lösungsmittel, der Index 2 für die zu lösende Substanz.

$$\ln \frac{a_2^{\text{ideal}}}{x_2^{\text{reg}}} = \ln \gamma_2 = \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} \left(\sqrt{\frac{\Delta_{\text{vap}}E}{V_1}} - \sqrt{\frac{\Delta_{\text{vap}}E}{V_2}} \right)^2 \quad \text{Gl. 2.6}$$

Unterhalb des Siedepunktes entspricht der Quotient aus Verdampfungsenergie $\Delta_{\text{vap}}E$ und molarem Volumen V dem inneren Druck einer Flüssigkeit. Der innere Druck einer Flüssigkeit ist ein exaktes Maß für die Bindungskräfte, die die Kohäsion zwischen Molekülen bewirken (Hildebrand 1916). Moleküle gehen umso stärkere Wechselwirkungen ein, je ähnlicher ihre inneren Drücke sind. Für die Quadratwurzel des inneren Drucks einer Flüssigkeit wurde später der Begriff *Löslichkeitsparameter* mit dem Zeichen δ und der Einheit $\text{MPa}^{1/2}$ oder $\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$ eingeführt (Hildebrand 1949). Der Betrag der Differenz der beiden Löslichkeitsparameter $(\delta_1 - \delta_2)^2$ ist ein Maß für die Abweichung von einer idealen Mischung im flüssigen Zustand (Hildebrand 1939).

Die Theorie der regulären Lösungen basiert jedoch auf Annahmen (Hildebrand 1949), die die Anwendung auf pharmazeutische Systeme einschränken:

- Feststoffe werden als unterkühlte Flüssigkeiten betrachtet und die Eigenschaften der flüssigen Form unterhalb des Schmelzpunkts extrapoliert. Das bedeutet, dass die Lösungstemperatur sich zwar unterhalb des Schmelzpunkts des Stoffes befindet, aber angenommen wird, dass dieser als Flüssigkeit und nicht als (kristalliner) Feststoff vorliegt. Der Phasenübergang von fest zu flüssig wird hier also nicht

berücksichtigt. Folgerichtig ist der Löslichkeitsparameter ein Mischbarkeitsparameter; wegen seiner Verbreitung wird der Name im Folgenden aber beibehalten.

Soll die Löslichkeit eines (kristallinen) Feststoffes berechnet werden, muss der Phasenübergang von fest zu flüssig einbezogen werden. Dazu kann die Definition der idealen Aktivität verwendet werden (Gl. 2.7, Neau et al. 1989).

$$\ln a^{ideal} = -\frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}}\left(\frac{T_{fus}-T}{T}\right) + \left(\frac{\Delta C_p}{R}\right)\left[\left(\frac{T_{fus}-T}{T}\right) - \ln \frac{T_{fus}}{T}\right] \quad \text{Gl. 2.7}$$

Unter Vernachlässigung der experimentell schwer zugänglichen Wärmekapazität, kann die reguläre Löslichkeit kristalliner Feststoffe mit Gl. 2.8 abgeschätzt werden.

$$\ln x_2^{reg} = -\left(\frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}}\right)\left(\frac{T_{fus}-T}{T}\right) - \frac{V_2\phi_1^2}{RT}\left(\sqrt{\frac{\Delta_{vap}E}{V_1}} - \sqrt{\frac{\Delta_{vap}E}{V_2}}\right)^2 \quad \text{Gl. 2.8}$$

- Es werden nur positive Abweichungen vom Idealverhalten vorhergesagt, da die Wechselwirkungen zwischen verschiedenartigen Molekülen als geometrisches Mittel der Wechselwirkungen zwischen artgleichen Molekülen angenommen werden. Dies setzt voraus, dass keine gerichteten Wechselwirkungen, wie polare, ionische oder Wasserstoffbrückenbindungen, sondern lediglich Dispersionskräfte beteiligt sind. Die meisten Arznei- und Hilfsstoffe sind kristallin und besitzen eine Vielfalt an polaren funktionellen Gruppen. Die Hauptbindungskräfte sind London-Dispersionskräfte, Wechselwirkungen zwischen Dipolen (Keesom-Kräfte) bzw. zwischen Dipol und induziertem Dipol (Debye-Kräfte) sowie Lewis-Wechselwirkungen, von denen die Wasserstoffbrückenbindungen am bedeutendsten sind.

Den Sprung zur Vorhersage des Lösungsverhaltens polarer Substanzen schaffte Hansen im Jahr 1967 mit einem dreidimensionalen Löslichkeitsparameter-Konzept. Da verschiedene Bindungskräfte gemeinsam zur Kohäsionsenergie beitragen, teilte er den Einkomponentenparameter δ nach Hildebrand in drei partielle Parameter δ_d , δ_p und δ_h (Hansen 1967a, Gl. 2.9).

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E_{coh}}{V}} = \sqrt{\frac{\Delta E_d + \Delta E_p + \Delta E_h}{V}} = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2} \quad \text{Gl. 2.9}$$

Die Kohäsionsenergie fasst alle Bindungsenergien zwischen Atomen oder Molekülen eines Stoffes zusammen, die deren Zusammenhalt bewirken und die zur Entfernung eines Atoms oder Moleküls aus dem Verbund überwunden werden müssen. Die partiellen Parameter von Hansen repräsentieren die Beiträge zur Kohäsionsenergie durch Dispersionskräfte E_d , polare Bindungen E_p und Wasserstoffbrückenbindungen E_h .

Um anhand der Löslichkeitsparameter zwischen Lösungsmittel und Nicht-Lösungsmitteln zu unterscheiden, wird der Abstand Ra verwendet (Hansen 1967b; Gl. 2.10).

$$Ra = \sqrt{4 \cdot (\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad \text{Gl. 2.10}$$

Der empirisch gefundene Faktor 4 vor der Dispersionskomponente soll die Unterschiede in der Natur der Bindungsarten berücksichtigen. Für Wasserstoffbrückenbindungen gehen schwache Bindungskräfte, ausgedrückt in weniger negativen Bindungsenthalpien, mit einer größeren Beweglichkeit der Moleküle, also größeren Entropiebeiträgen, einher und umgekehrt (Pimentel und McClellan 1960, Dunitz 1995). Der Enthalpiebeitrag wird also teilweise durch den Entropiebeitrag kompensiert. Dieses Wechselspiel wurde ebenso für polare Bindungen postuliert (Hansen 1967b), für Dispersionskräfte aber nicht experimentell gefunden. Daher darf die Differenz zwischen den Dispersionsparametern weniger groß sein als zwischen den beiden anderen partiellen Parametern. Der Faktor erzeugt außerdem ein kugelförmiges Gebiet um den Löslichkeitsparameter des zu lösenden Stoffes, wenn die partiellen Parameter in ein dreidimensionales Koordinatensystem aufgetragen werden. Die Grenze wird dort gezogen, wo die Unterscheidung zwischen Lösungsmitteln innerhalb der Kugel und Nicht-Lösungsmitteln außerhalb der Kugel am deutlichsten ist. An dieser Grenze soll die freie Mischungsenergie Null betragen (für Beispiele siehe Hansen 1967a).

Zur Unterscheidung guter und schlechter Lösungsmittel für einen Feststoff wird die relative Energiedifferenz RED (*relative energy difference*) verwendet (Gl. 2.11).

$$RED = \frac{Ra}{Ro} \quad \text{Gl. 2.11}$$

Mit steigender RED sinkt die Affinität zwischen den Substanzen, wobei man Null bei identischen Löslichkeitsparametern erhält, und Eins die Grenze zwischen hoher bzw. niedriger Affinität darstellt (Hansen 2000a).

R_0 bezeichnet den Radius des kugelförmigen Löslichkeitsbereichs, der durch die drei partiellen Parameter im dreidimensionalen Raum aufgespannt wird. Die Löslichkeitsparameter der zu lösenden Substanz geben dabei die Koordinaten für den Mittelpunkt der Kugel vor.

Der Löslichkeitsparameter nach Hansen ist inzwischen der am weitesten verbreitete Löslichkeitsparameter. So wird er vor allem in der Polymerindustrie bei der Suche nach geeigneten Lösungsmitteln und Weichmachern sowie in der Entwicklung von Farben und Lacken genutzt. In nur wenigen Bereichen wurde nicht versucht, den Löslichkeitsparameter zur Vorhersage von Wechselwirkungen zu nutzen. Einen umfangreichen Überblick über verschiedene Anwendungsgebiete geben Barton (1983) und Hansen (2004).

2.2.2. Experimentelle Bestimmung des Löslichkeitsparameters nach Hansen

Nun stützt sich Hansens Modell zwar auf eine anerkannte theoretische Basis, die einzelnen partiellen Parameter müssen aber empirisch ermittelt werden (Burrell 1971). Diese sind bereits für viele Flüssigkeiten und Polymere bekannt und in tabellierter Form verfügbar, aber nur für wenige niedermolekulare Feststoffe (Hansen 2000b).

Eine Methode zur Bestimmung der partiellen Löslichkeitsparameter von Arzneistoffen basiert auf Löslichkeiten und Festphaseneigenschaften und wurde als „Extended Hansen Solubility“-Ansatz bekannt (Beerbower et al. 1984, Martin et al. 1984). Als Grundlage dient der Zusammenhang zwischen der Löslichkeit x_2 eines Feststoffs und seinen partiellen Löslichkeitsparametern (Gl. 2.12).

$$\log \frac{x_2^i}{x_2} = \frac{V_2 \varphi_1^2}{2,303RT} \left[C_1 (\delta_{1d} - \delta_{2d})^2 + C_2 (\delta_{1p} - \delta_{2p})^2 + C_3 (\delta_{1h} - \delta_{2h})^2 + C_0 \right] \quad \text{Gl. 2.12}$$

Der erste Term auf der rechten Seite stammt aus der Theorie der regulären Lösungen (vgl. Gl. 2.6). Das molare Volumen V_2 eines Feststoffs bezieht sich daher auch hier auf die unterkühlte Flüssigkeit und wird entweder experimentell über die Dichte bestimmt oder mit Hilfe von Gruppenbeiträgen, die für Flüssigkeiten optimiert wurden, berechnet (Fedors 1974). Da der Volumenanteil φ_1 von der Löslichkeit abhängt, muss er iterativ bestimmt werden, d.h. er wird so lange variiert bis sich die Löslichkeit innerhalb eines Variationsintervalls nicht mehr ändert.

Die ideale Löslichkeit x_2^i bezieht sich auf eine ideale Lösung, für die keine Energie durch den Mischprozess, sondern nur zur Überwindung der Gitterenergie benötigt wird. Die Temperaturabhängigkeit der Schmelzenthalpie vernachlässigend, wird daher die ideale Löslichkeit nur aus der Schmelzenthalpie $\Delta_{fus}H$ und der Schmelztemperatur T_{fus} abgeschätzt (Hildebrand und Scott 1950, Gl. 2.13).

$$\ln x_2^{ideal} = \frac{\Delta_{fus}H}{R} \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right) \quad \text{Gl. 2.13}$$

Nachdem die Löslichkeit von Feststoffen in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität bei 25 °C bestimmt wurde, wird für jedes Lösungsmittel der Quotient aus der experimentell bestimmten und der idealen Löslichkeit berechnet, welcher dem Aktivitätskoeffizienten γ_2 des gelösten Stoffes entspricht. Da die partiellen Löslichkeitsparameter des Feststoffs unabhängig vom Lösungsmittel sein sollten, wurden nur die bekannten partiellen Löslichkeitsparameter des Lösungsmittels (aus Hansen und Beerbower 1971) für die Regression verwendet. Die Annahme der Lösungsmittelunabhängigkeit ist jedoch nur gültig, wenn ein breites Spektrum an Lösungsmitteln verwendet wird (Martin et al. 1985). Um die Regressionsgleichung zu erstellen, werden die quadratischen Terme in Gl. 2.12 aufgelöst, und die Koeffizienten mit den partiellen Löslichkeitsparametern des Feststoffs zu D_0 bis D_6 zusammengefasst (Gl. 2.14).

$$\begin{aligned} \ln \gamma_2 &= \ln \frac{x_2^{ideal}}{x_2} \\ &= \frac{RT}{V_2 \varphi_1^2} (D_1 \delta_{1d}^2 + D_2 \delta_{1d} + D_3 \delta_{1p}^2 + D_4 \delta_{1p} + D_5 \delta_{1h}^2 + D_6 \delta_{1h} + D_0) \end{aligned} \quad \text{Gl. 2.14}$$

Aus den Regressionskoeffizienten D_0 bis D_6 werden die partiellen Löslichkeitsparameter des Feststoffs nach Gl. 2.15 bis Gl. 2.17 berechnet.

$$\delta_{2d} = -\frac{D_2}{2D_1} \quad \text{Gl. 2.15}$$

$$\delta_{2p} = -\frac{D_4}{2D_3} \quad \text{Gl. 2.16}$$

$$\delta_{2h} = -\frac{D_6}{2D_5} \quad \text{Gl. 2.17}$$

Bisher wurden nach dieser Methode partielle Löslichkeitsparameter für 25 Arznei- und Hilfsstoffe ermittelt. Später wurden Änderungen in die Methode eingeführt, die für die meisten Datensätze ebenfalls zu einer guten Korrelation führten:

- Der erste Term auf der rechten Seite in Gl. 2.12 und Gl. 2.14 wurde vernachlässigt, um die iterative Bestimmung des Volumenanteils zu vermeiden sowie die gleichzeitige Herleitung für mehrere Stoffe zu ermöglichen (Bustamante et al. 1993).
- Die Regression wurde nur noch mittels experimentell bestimmter Löslichkeiten durchgeführt (Bustamante et al. 1991). Dabei wird angenommen, dass die Festphaseneigenschaften nur einen geringen Einfluss auf die Löslichkeit haben.
- Nach der erfolgreichen Erweiterung des Löslichkeitsparametermodells durch Hansen, wurden auch vierdimensionale Löslichkeitsparameter (Karger et al. 1976) vorgeschlagen. Diese teilen den Wasserstoffbrückenbeitrag in eine Akzeptor- und eine Donorkomponente, um den komplementären Charakter dieser Bindungsart zu berücksichtigen. Der „Extended Hansen solubility“-Ansatzes beinhaltet vier partielle Parameter; der Wasserstoffbrückenparameter wird mittels Gl. 2.18 aus dem Akzeptor- und dem Donorparameter berechnet.

$$\delta_h = \sqrt{2\delta_a\delta_b} \quad \text{Gl. 2.18}$$

Da für dieses vierdimensionale Modell aber noch weniger experimentelle Daten oder Berechnungsmethoden zur Verfügung stehen, befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Anpassung des dreidimensionalen Löslichkeitsparameters.

Neben dem „Extended Hansen solubility“-Ansatz gibt es weitere Methoden, Löslichkeitsparameter für Feststoffe zu bestimmen: die inverse Gaschromatografie und die Lösungskalorimetrie. Diese wurden aber jeweils mit nur wenigen Substanzen durch-

geführt. Die Herleitung mittels inverser Gaschromatografie beruht auf der molekularen Adsorption verschiedener verdampfter Lösungsmittel an der stationären Phase bestehend aus dem Feststoff, für den die Löslichkeitsparameter bestimmt werden sollen. Nach Karger et al. (1978) besteht folgender Zusammenhang zwischen der Adsorptionsenergie $\Delta_{ads}E$ und den partiellen Löslichkeitsparametern (Gl. 2.19).

$$-\Delta_{ads}E = V_1(\delta_{a1}\delta_{a2} + \delta_{p1}\delta_{p2} + \delta_{h1}\delta_{h2}) \quad \text{Gl. 2.19}$$

Die Adsorptionsenergien wurden für verschiedene Lösungsmittel bestimmt und die partiellen Löslichkeitsparameter für Lactose (Phuoc et al. 1986) und mikrokristalline Cellulose (Phuoc et al. 1987) durch multiple lineare Regression ermittelt. Ein kritischer Aspekt der Methode ist die hohe Säulentemperatur (30–90 °C), die die Wechselwirkung des Feststoffs vor allem mit polaren Lösungsmitteln beeinflussen kann.

Ein weitere Methode bedient sich der Lösungskalorimetrie, mit der die Lösungsenthalpie von Coffein, Theophyllin und Phenylbutazon in organischen Lösungsmitteln bestimmt wurde (Rey-Mermet et al. 1991). Nach der Theorie der regulären Lösungen ist die Mischungsenthalpie mit der Differenz der Löslichkeitsparameter zweier Substanzen verknüpft. Gl. 2.20 ist die Ausgangsbasis für die Anwendung dieses Zusammenhangs auf reale Lösungen. So enthält der zweite Term auf der rechten Seite den Beitrag der Arbeit, die zur Überwindung der zwischenmolekularen Bindungskräfte aufgebracht werden muss. Die erweiterte Gleichung für konzentrierte Lösungen sowie deren Herleitung beschreiben Rey-Mermet et al. (1990), sowie noch etwas ausführlicher Reuteler-Faoro et al. (1988).

$$\Delta_{mix}H = \Delta_{mix}E + P_{int} \sum_i N_i(\bar{V}_i - V_i) \quad \text{Gl. 2.20}$$

Der innere Druck des Lösungsmittels P_{int} wurde nach Bagley et al. (1970) vom totalen Löslichkeitsparameter des Lösungsmittels (Barton 1983) abgeleitet (vgl. Abschnitt 2.2.1). Daneben wird die Stoffmenge N_i der Komponente i (Feststoff oder Lösungsmittel) und das molare Volumen V_k benötigt. Das partielle molare Volumen \bar{V}_i berücksichtigt nicht-ideale Entropiebeiträge durch Volumenkontraktion oder -expansion.

Da sich der Lösungsvorgang aus den Teilvorgängen Schmelzen und Mischen zusammensetzt, kann nach Gl. 2.21 die Mischungsenthalpie $\Delta_{mix}H$ aus den mittels

Lösungskalorimetrie messbaren Größen Lösungsenthalpie $\Delta_{\text{sol}}H$, Schmelzenthalpie $\Delta_{\text{fus}}H$ und Schmelztemperatur T_{fus} ermittelt werden.

$$\Delta_{\text{mix}}H = \Delta_{\text{dis}}H - \Delta_{\text{fus}}H + \left(\frac{\Delta_{\text{fus}}H}{T_{\text{fus}}} \right) (T_{\text{fus}} - 298,15) \quad \text{Gl. 2.21}$$

Wird die Mischungsenthalpie in mehreren Lösungsmitteln gemessen und die dazugehörigen Volumina und inneren Drücke eingesetzt, können die partiellen Löslichkeitsparameter des Feststoffs durch multiple lineare Regression bestimmt werden.

Auch Reuteler-Faoro et al. (1988) ermittelten die partiellen Löslichkeitsparameter von Phenylbutazon über diesen theoretischen Zusammenhang. Als experimentelle Größen legten sie diesem aber anstelle der Lösungskalorimetrie Löslichkeitsexperimente in organischen Lösungsmitteln zugrunde.

2.2.3. Gruppenbeitragsverfahren zur Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter

Für neu entwickelte Stoffe, für die keine experimentellen Daten verfügbar sind, wurden Gruppenbeitragsmethoden zur Berechnung ihrer Löslichkeitsparameter entwickelt. Mit Hilfe dieser Modelle werden Stoffeigenschaften auf die chemische Struktur zurückgeführt, welche nach Art und Anzahl in verschiedene, zuvor definierte funktionelle Gruppen aufgeteilt wird. Die Grundannahme aller Gruppenbeitragsmodelle ist die Additivität der Beiträge zur Kohäsionsenergie (Small 1953). Da aber insbesondere polare Gruppen intramolekular wechselwirken und sich in ihrer Polarität abschwächen oder verstärken können (Konstam et al. 1970, Hoy 1970), ist die Detailliertheit der Gruppenbeitragsmethode erforderlich. Im Folgenden werden die bedeutendsten Parametersätze vorgestellt.

Das am häufigsten verwendete Gruppenbeitragsmethode wurde von Hoftyzer und van Krevelen (1976) für die Löslichkeitsvorhersage von Polymeren in organischen Lösungsmitteln entwickelt. Die partiellen Löslichkeitsparameter werden anhand von Gl. 2.22 bis Gl. 2.24 berechnet. F_d , F_p und E_h sind die Gruppenbeiträge zum Dispersions-, Polaritäts- und Wasserstoffbrückenparameter. Für den Polaritätsparameter δ_p wird eine Korrektur benötigt, da polare Gruppen intramolekular, direkt oder über ungesättigte Bindungen, wechselwirken können. Daher beschreiben van Krevelen und Hoftyzer den Polaritätsparameter δ_p mit einem nicht-linearen Zusammenhang (Gl. 2.23) -

entgegen der Grundannahme von Small (1953), dass der molare Kohäsionskoeffizient F sich linear zum molaren Volumen verhält. Die Additivität der Kohäsionskoeffizienten wurde in der Literatur immer wieder diskutiert (Small 1953, Gardon 1966, Ostrenga 1969, Konstam 1970, Koenhen 1975, Karger 1976), und die Autoren sind sich einig, dass die Additivität für Kohlenwasserstoffe gültig ist, für polare Moleküle allerdings kein additives Verhalten beobachtet werden kann (Small 1953, Konstam 1970). Sterische Hinderung, Konjugation in elektronenreichen Systemen, Ringschlüsse (Small 1953) oder das Vorhandensein mehrerer polarer Gruppen (Koenhen 1975) führen zu verschiedenen F -Werten für die gleiche funktionelle Gruppe.

$$\delta_d = \frac{\sum F_d}{V} \quad \text{Gl. 2.22}$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_p^2}}{V} \quad \text{Gl. 2.23}$$

$$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_h}{V}} \quad \text{Gl. 2.24}$$

Zudem wirkt sich bei kleinen Molekülen die Symmetrie stärker aus, sodass ein weiterer Korrekturfaktor pro Symmetrieebene eingeführt wurde (van Krevelen 1979).

Um nun zu unterscheiden, welche Lösungsmittel besser oder schlechter geeignet sind, wird Gl. 2.25 verwendet, die auch als „Störungsdichte“ bezeichnet wird (Braun 1992). Mathematisch beschreibt $\Delta\delta$ den Euklidischen Abstand zweier Punkte (δ_1, δ_2) im dreidimensionalen Raum (d, p, h).

$$\Delta\delta = \sqrt{(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad \text{Gl. 2.25}$$

Der Parametersatz und die Gleichungen 2.22 bis 2.24 von van Krevelen und Hoftzyer wurden später von Gröning und Braun (1996) mit Gruppenbeiträgen für das molare Volumen kombiniert. Zur Berechnung des molaren Volumens wurde der umfangreiche und gebräuchlichste Parametersatz von Fedors (1974) eingesetzt, welcher von Flüssigkeiten abgeleitet wurde. Dies ermöglichte die Anwendung im Einklang mit dem Löslichkeitsparametermodell, in dem Feststoffe als unterkühlte Flüssigkeiten betrachtet werden (vgl. 2.2.1). Aus diesem Grund fallen jedoch die berechneten Volu-

mina für amorphe Polymere mit einer Glasübergangstemperatur oberhalb von 25 °C kleiner aus als für das entsprechende Glas oder den Kristall erwartet werden würde. Fedors schlägt für diese Fälle Korrekturfaktoren vor. Der neue Parametersatz, der nun die Berechnung sowohl der partiellen Löslichkeitsparameter als auch des molaren Volumens ermöglichte, wurde von Breitzkreutz (1998) angepasst und durch neue Gruppen ergänzt. Für die Anpassung wurde ein großer experimenteller Datensatz verwendet, welcher jedoch, bis auf wenige Ausnahmen, nur organische Flüssigkeiten enthält (Barton 1975).

Die bisher betrachteten Parametersätze von Hoftzyer und van Krevelen sowie Breitzkreutz berücksichtigen 28 bzw. 35 verschiedene funktionelle Gruppen, womit sich nur eine begrenzte Vielfalt an Substanzen abbilden lässt. Beerbower und Hansen haben auf Grundlage verschiedener experimenteller Daten Beiträge zu molaren Energien und Volumina für etwa 100 funktionelle Gruppen zusammengestellt (Hansen 2000a). Dabei wurde vor allem auf die Unterscheidung von aromatischen, cyclischen und aliphatischen Verbindungen Wert gelegt. Der Dispersionsparameter wurde von gemessenen Kohäsionsenergien homomorpher Reihen abgeleitet. Dem Polaritäts- und Wasserstoffbrückenparameter wurde sich angenähert durch Subtraktion der Löslichkeitsparameter von Substanzen, die sich nur in einer Gruppe unterscheiden. Ergänzend wurden experimentell bestimmte Verdampfungsenthalpien sowie Infrarot-Spektren verwendet (Hansen und Beerbower 1971). Zur Unterscheidung „guter“ und „schlechter“ Lösungsmittel wird der *RED*-Wert (Gl. 2.11) verwendet.

Der Parametersatz von Hoy (1989) enthält 43 verschiedene funktionelle Gruppen; zusätzlich werden aromatische Stellungsisomere durch Korrekturfaktoren berücksichtigt. Die Berechnung der drei partiellen Parameter erfolgt nach Gl. 2.26 bis Gl. 2.28. Der totale Löslichkeitsparameter δ_t ergibt sich aus Gruppenbeiträgen F_t und einem Basiswert von $277 \text{ (Jcm}^3)^{1/2}/\text{mol}$ bezogen auf das molare Volumen, welches ebenfalls aus Gruppenbeiträgen abgeleitet wird. α soll die Abweichung vom nicht-idealen Verhalten berichtigen und wird aus Gruppenwerten nach Lydersen et al. (1955) berechnet. Für Polymere wird der Basiswert zusätzlich durch die Anzahl der Monomere n geteilt, welche ebenfalls mit Hilfe der Lydersen-Konstanten berechnet wird. Gl. 2.25 wird zur Bewertung der Lösungsmittel hinsichtlich ihrer Lösungskapazität verwendet.

$$\delta_d = \frac{\delta_t}{\alpha^{1/2}} \sqrt{1 - \frac{\sum nF_p}{277 + \sum nF_t}} \quad \text{Gl. 2.26}$$

$$\delta_p = \frac{\delta_t}{\alpha^{1/2}} \sqrt{\frac{\sum nF_p}{277 + \sum nF_t}} \quad \text{Gl. 2.27}$$

$$\delta_h = \delta_t \sqrt{\frac{\alpha - 1}{\alpha}} \quad \text{Gl. 2.28}$$

Das jüngste Modell basiert auf der Kombination von Gruppenbeiträgen erster und zweiter Ordnung (Stefanis und Panayiotou 2008). Gruppen erster Ordnung bilden das Grundgerüst einer Substanz ab und wurden mittels UNIFAC abgeleitet. Zusätzlich werden diese zu Gruppen zweiter Ordnung zusammengefasst, wenn intramolekulare Wechselwirkungen, zum Beispiel über konjugierte Systeme, zur Bindungsenergie beitragen. Die einzelnen Werte der Gruppen zweiter Ordnung werden mittels Regression erhalten. Für die Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter ergeben sich Gl. 2.29 bis Gl. 2.31 (Stefanis und Panayiotou 2012). Summiert werden die n_i -mal vorkommenden Beiträge der Gruppen erster Ordnung C_i und die m_j -mal vorkommenden Beiträge der Gruppen zweiter Ordnung D_j . Für den Fall, dass δ_p oder δ_h Werte kleiner $3 \text{ MPa}^{1/2}$ annimmt, weichen die Gruppenbeiträge sowie die Konstanten in den Gleichungen ab. Im Vergleich zu bisherigen Parametersätzen, sind in diesem 113 verschiedene funktionelle Gruppen repräsentiert, was die Anwendung auf ein breites Spektrum an Substanzen ermöglicht.

$$\delta_d = \left(\sum_i n_i C_i + \sum_j m_j D_j + 959,11 \right)^{0,4126} \quad \text{Gl. 2.29}$$

$$\delta_p = \sum_i n_i C_i + \sum_j m_j D_j + 7,6134 \quad \text{Gl. 2.30}$$

$$\delta_h = \sum_i n_i C_i + \sum_j m_j D_j + 7,7003 \quad \text{Gl. 2.31}$$

Alle Parametersätze beruhen auf experimentellen Daten organischer Flüssigkeiten mit überwiegend kleinen Volumina. Für viele pharmazeutisch verwendete Stoffe, vor allem pharmakologisch aktive Wirkstoffe, ist mit einem größeren Beitrag durch Dispersionskräfte zu rechnen, da sie häufig aromatische Systeme enthalten und ein größeres molares Volumen als organische Lösungsmittel besitzen (Bustamante et al. 1991). Auch wenn das Volumen in die Berechnung direkt eingeht, können kleinere Moleküle trotz gleicher Löslichkeitsparameter eine höhere Lösungskapazität als größere besitzen (Hansen 2000a, Miller-Chou und Koenig 2003). Zudem fehlen häufig wesentliche, für pharmazeutische Feststoffe typische Gruppen, zum Beispiel Carbonsäureamide und intramolekular benachbarte Carbonylfunktionen, die sich anders verhalten als nicht benachbarte (Hansen und Beerbower 1971). Es fehlt daher ein Parametersatz, der auf Basis von experimentellen Daten zu Feststoffen, idealerweise Arzneistoffen, entwickelt wurde, um ihn auf diese Substanzgruppe anzuwenden.

2.3. Anwendung des Löslichkeitsparametermodells nach Hansen auf feste Dispersionen

2.3.1. Besonderheiten von Arzneistoff-Polymer-Systemen

Das experimentell beobachtete Phasenverhalten fester Dispersionen widerspricht zum Teil dem Gültigkeitsbereich der Löslichkeitsparametermodelle (Abbildung 1). Da Arzneistoffe in der Regel kristallin sind, wird bei der Herstellung einer festen Dispersion die Löslichkeit der kristallinen Form beobachtet. Hingegen betrachtet das Löslichkeitsparametermodell Feststoffe als unterkühlte Flüssigkeiten, welche oberhalb der Glasübergangstemperatur nur mit dem amorphen Zustand gleichgesetzt werden können (Hancock 1997).

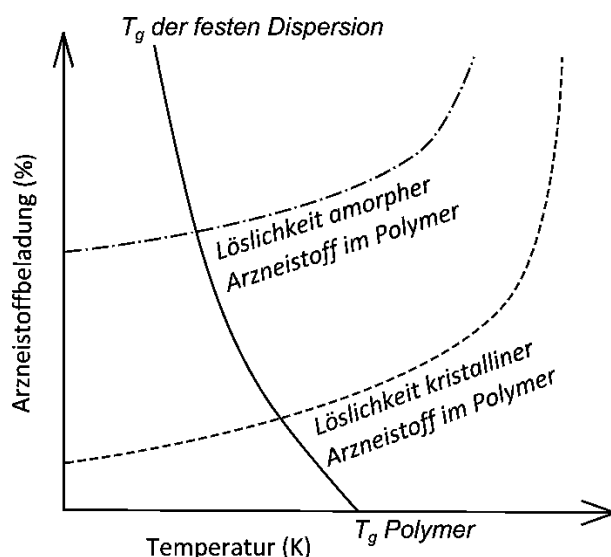


Abbildung 1: Schematischer Ausschnitt aus dem Phasendiagramm einer festen Arzneistoffdispersion (modifiziert nach Qian et al. 2010)

Unterhalb der Glasübergangstemperatur ist auch das Polymer thermodynamisch instabil (Small 1953) und wird als Glas bezeichnet. Die Beweglichkeit der Moleküle ist eingeschränkt und die Relaxation verläuft nur sehr langsam, so dass die Kinetiken der Phasentrennung und Rekristallisation die thermodynamischen Einflüsse überwiegen. Damit kann keine Aussage über die Gleichgewichtslöslichkeit getroffen werden, auf die sich das Löslichkeitsparametermodell aber bezieht (vgl. Gl. 2.6). Aus diesen Gründen müssen experimentell beobachtete Löslichkeiten in festen Polymermatrices als „scheinbar“ bezeichnet werden (Qian et al. 2010).

Der Widerspruch von Vorhersage und Experiment muss in die Anwendung und Bewertung des Vorhersagemodells einbezogen werden. Um die Genauigkeit der Vorhersage zu erhöhen, wäre die Berücksichtigung weiterer Einfüsse auf die Löslichkeit von Vorteil. Zu diesem Zweck wird im Folgenden die Einbindung des Löslichkeitsparameters in weitere Modelle vorgestellt. Allen gemeinsam ist dabei die Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten mit Hilfe der partiellen Löslichkeitsparameter.

2.3.2. Flory-Huggins-Modell für Polymerlösungen

Für die Beschreibung des Phasenverhaltens von Polymerlösungen kann von der Theorie der regulären Lösungen ausgegangen werden (vgl. Abschnitt 2.2.1). Diese erweiterten Flory und Huggins (beide 1942) auf Mischungen mit mindestens einer polymeren Komponente. Sowohl in der regulären Lösungstheorie als auch im Flory-Huggins-Modell wird das Volumen der Lösung als ein Gitter betrachtet, auf dem alle Moleküle angeordnet sind, wobei jedes Molekül bzw. Polymersegment genau einen Gitterplatz besetzt (Abbildung 2).

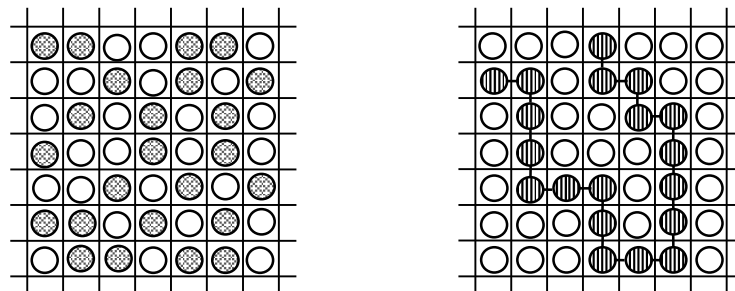


Abbildung 2: Ausschnitt aus dem Gittermodell, links: zwei niedermolekulare Komponenten, rechts: Polymerlösung

Ausgehend von der Definition der Entropie nach Boltzmann, ist die Mischungsentropie $\Delta_{\text{mix}}S$ pro Molekül die Gesamtzahl der möglichen Anordnungen in diesem Gitter (Gl. 2.32). Die tiefgestellte 1 steht dabei für das Lösungsmittel, die 2 für das Polymer. Im Gegensatz zu kleinen Molekülen, sind für Polymere die Freiheitsgrade der Anordnung reduziert, da ein Teil der benachbarten Gitterplätze durch kovalent gebundene Monomere belegt sind.

$$\Delta_{\text{mix}}S = -k \left(\varphi_1 \ln \varphi_1 + \frac{\varphi_2}{N} \ln \varphi_2 \right) \quad \text{Gl. 2.32}$$

Da die Aktivität des gelösten Polymers eher mit seinem Volumen- als seinem Stoffmengenanteil korreliert, wird anstelle der Stoffmengenanteile mit den Volumenanteilen φ_1 und φ_2 gerechnet (Modarresi et al. 2008). N bezeichnet die Anzahl der Gitterplätze, die das Polymer belegt und ist proportional zum Polymerisationsgrad. Mit steigendem Molekulargewicht verringert sich der Entropiebeitrag zur freien Mischungsenthalpie. Beispielhaft für das Lösungsmittel zeigt Gl. 2.33 die Definition des Volumenanteils φ_1 . m bezeichnet die Anzahl der Moleküle bzw. Gitterplätze, die jeweils ein definiertes Volumen ausfüllen. N ist in diesem Fall eins.

$$\varphi_1 = \frac{m_1}{m_1 + Nm_2} \quad \text{Gl. 2.33}$$

Für die Berechnung der Mischungsenthalpie $\Delta_{\text{mix}}H$ (Gl. 2.34) werden Wechselwirkungsenergien zwischen gleichen Molekülen, w_{11} und w_{22} , sowie zwischen verschiedenartigen Molekülen, w_{12} , eingeführt.

$$\Delta_{\text{mix}}H = \varphi_1\varphi_2z \left(w_{12} - \frac{w_{11}}{2} - \frac{w_{22}}{2} \right) \quad \text{Gl. 2.34}$$

Die Koordinationszahl z gibt die Anzahl der Nachbarn und damit der Interaktionen eines Moleküls bzw. Polymersegments je Gitterplatz wieder. Der Ausdruck in Klammern, zu Δw zusammengefasst, definiert den Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter χ (Gl. 2.35).

$$\chi = \frac{z\Delta w}{kT} \quad \text{Gl. 2.35}$$

Negative Wechselwirkungsparameter ergeben sich, wenn die Anziehungskräfte zwischen artfremden Molekülen stärker sind als zwischen artgleichen; Umgekehrtes gilt für positive Werte. Der Wechselwirkungsparameter lässt sich experimentell abschätzen, entweder durch Bestimmung der Schmelzpunkterniedrigung (Nishi and Wang 1975, Marsac et al. 2006) oder mittels Löslichkeitsmessungen in einem niedermolekularen Analogon des Polymers (Marsac et al. 2009). Beide Methoden ergeben jedoch nur eingeschränkt gültige Wechselwirkungsparameter. Auch Löslichkeitsparameter können zur theoretischen Berechnung von χ angewendet werden (Hansen 2000b; vgl. Abschnitt 2.3.2).

Die vorherigen Gleichungen zusammengefasst ergeben die freie Mischungsenthalpie. Von deren Formel (Gl. 2.36) können die Einflüsse auf das Phasenverhalten von Polymerlösungen abgeleitet werden: die Zusammensetzung der Mischung, der Polymerisationsgrad, die Temperatur und der Wechselwirkungsparameter. Eine ausführliche und anschauliche Herleitung von Gl. 2.36 ist zum Beispiel bei Hiemenz und Lodge (2007) beschrieben.

$$\frac{\Delta_{mix}G}{kT} = \varphi_1 \ln \varphi_1 + \frac{\varphi_2}{N} \ln \varphi_2 + \varphi_1 \varphi_2 \chi \quad \text{Gl. 2.36}$$

Da der Volumenanteil φ Werte zwischen null und eins beträgt, ist der Entropieterm stets negativ und begünstigt das Mischen. Da aber für reguläre Lösungen die Wechselwirkungsenergie Δw meist positiv ist, wirkt dieser Enthalpiebeitrag dem Mischprozess wieder entgegen. Für ein stabiles einphasiges System darf der Enthalpieterm also gerade so groß ein, dass er durch den Entropiebeitrag noch aufgewogen wird.

Das Flory-Huggins-Modell gilt nur unter bestimmten Annahmen, die überwiegend von der Anwendung der regulären Lösungstheorie abstammen.

- Die Flory-Huggins-Gleichung in Form von Gl. 2.36 gilt für amorphe Polymere, sodass die freie Schmelzenthalpie vernachlässigt und nur die freie Mischungsenthalpie betrachtet werden kann (Burrell 1968). Streng genommen trifft dies aber nur auf die amorphen Polymere zu, deren Glasübergangstemperatur überschritten ist, sodass sie als Flüssigkeiten betrachtet werden können.
- Konformationsänderungen der Polymerketten während des Lösens werden vernachlässigt, obwohl sie zur Mischungsenthalpie und -entropie beitragen (Small 1953). Zudem kann sich das für die Lösung verfügbare molare Volumen eines Polymers ändern infolge intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen, die zur Verknäuelung der Polymerkette führen (Sarkar und Ghosh 1969, Heller und Thompson 1951).
- Die Molekulargewichtsverteilung des Polymers wird als monodispers angenommen, obwohl dies (herstellungsbedingt) fast immer nicht zutrifft.
- Die lokale Konzentration entspricht der durchschnittlichen Konzentration der Mischung, d.h. Fluktuationen werden vernachlässigt (Molekularfeldtheorie, *mean-field assumption*). Dies ist vor allem bei hohen Werten des Wechselwirkungs-

parameters kritisch, die auf starke Abstoßungskräfte zwischen den verschiedenen Komponenten hinweisen. Diese Konzentrationsunterschiede sind in verdünnten Lösungen ausgeprägter, so dass die Vorhersagekraft des Flory-Huggins-Modells mit zunehmender Konzentration, zum Beispiel in Polymerschmelzen, ansteigt (Beerbower 1973). Auch Arzneistoff-Polymer-Dispersionen stellen häufig hochkonzentrierte Mischungen dar.

- Der Wechselwirkungsparameter ist keine Konstante. Er ist sowohl abhängig vom Volumenanteil der einzelnen Komponenten (Flory 1970) als auch umgekehrt proportional zur Temperatur (vgl. Gl. 2.35). Letzteres verhindert die Vorhersage für Systeme, die eine Entmischung mit steigender Temperatur zeigen (LCST, *lower critical solution temperature*).

2.3.3. Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten unter Verwendung der partiellen Löslichkeitsparameter

Um die bisher vernachlässigten Einflüsse Temperatur und Festphaseneigenschaften des Arzneistoffs zu berücksichtigen, können die partiellen Löslichkeitsparameter mit dem Flory-Huggins-Modell oder der Theorie der regulären Lösungen kombiniert werden.

Im FH-HSP-Modell dienen die partiellen Löslichkeitsparameter zur Abschätzung des Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameters χ (Lindvig et al. 2002). Dieser stellt den enthalpischen Beitrag zur freien Mischungsenthalpie dar (Hansen 2000c; Gl. 2.37).

$$\chi = \alpha \frac{V_2}{RT} \left[4(\delta_{a1} - \delta_{a2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right] \quad \text{Gl. 2.37}$$

α ist ein anzupassender Faktor, dem, vor allem bei wenigen experimentellen Daten, der Wert 1 zugeordnet wird (Modarresi et al. 2008). Gl. 2.37 lässt keine negativen χ -Werte zu, obwohl diese ursprünglich von Flory (1970) nicht ausgeschlossen wurden.

Aus dem Flory-Huggins-Wechselwirkungsparameter wird der Aktivitätskoeffizient abgeschätzt (Gl. 2.38). Zusätzlich geht die Mischungsentropie ein, die in Polymerlösungen aber geringer als in Lösungen kleiner Moleküle ist. Dadurch gewinnt der enthalpische Beitrag, und damit die Rolle der Löslichkeitsparameters, an Bedeutung (Burrell, 1955).

$$\ln \gamma_2 = \ln \frac{\varphi_2}{x_2} + 1 - \frac{\varphi_2}{x_2} + \chi \varphi_1^2 \quad \text{Gl. 2.38}$$

Der Aktivitätskoeffizient wird in Gl. 2.39 eingesetzt und die Löslichkeit unter Berücksichtigung der Festphaseneigenschaften des Arzneistoffes sowie des entropischen Beitrags vorhergesagt. Der Zusammenhang kann aus Gl. 2.5 unter Vernachlässigung der Änderung der Wärmekapazität abgeleitet werden.

$$x_2 = \frac{\exp \left[-\frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus} - T}{T} \right) \right]}{\gamma_2} \quad \text{Gl. 2.39}$$

Der Aktivitätskoeffizient kann auch direkt aus den partiellen Löslichkeitsparametern abgeschätzt werden (Gl. 2.40).

$$\ln \gamma_2 = \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} \left[(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right] \quad \text{Gl. 2.40}$$

Durch Einsetzen des Aktivitätskoeffizienten in Gl. 2.39 erhält man die Löslichkeitsgleichung für reguläre Lösungen kristalliner Feststoffe (Neau 2008). Dabei wird angenommen, dass der dreidimensionale Löslichkeitsparameter den Löslichkeitsparameter nach Hildebrand ersetzen kann. Im Gegensatz zum FH-HSP-Modell bleibt der entropische Beitrag zum Lösungsvorgang hier unberücksichtigt.

In beiden Ansätzen werden zusätzlich die Schmelztemperatur T_{fus} und Schmelzenthalpie $\Delta_{fus}H$ des Feststoffs benötigt, welche auch mit geringem Substanzeinsatz leicht experimentell, zum Beispiel mit der Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC, *dynamic differential calorimetry*), bestimmbar sind. Unbekannt bleibt der Volumenanteil des Lösungsmittels φ_1 als konzentrationsabhängige Größe. Experimentell wird der Umweg über Löslichkeitsbestimmungen in Monomeren oder Oligomeren gegangen (Paudel et al. 2010). Dabei wird angenommen, dass der Arzneistoff vergleichbare Wechselwirkungen mit Mono- und Oligomeren eingeht wie mit dem Polymer, obwohl der relative Anteil der Endgruppen mit zunehmendem Polymerisationsgrad abnimmt.

3. Ziele und Arbeitshypothesen

Für die Entwicklung von Arzneiformen mit festen Lösungen oder festen Dispersionen ist eine Vorhersagemethode gesucht, die mit leicht zugänglichen Parametern sowie ohne komplexe Mathematik und aufwändige Algorithmen anwendbar ist. Eine sinnvolle mathematische Vorhersagemethode muss weniger aufwändig sein als die Bestimmung der Arzneistofflöslichkeit im polymeren Hilfsstoff. Da mit Hilfe der Gruppenbeiträge keine experimentellen Daten für die Berechnung der Löslichkeitsparameter benötigt werden, ist das Modell theoretisch für die Arzneiformentwicklung, auch für neue Arzneistoffe, bestens geeignet. Die Löslichkeitsvorhersage für kristalline Arzneistoffe in Polymeren deckt sich jedoch weder mit der Definition der Löslichkeitsparameter noch mit der Herkunft der bekannten Gruppenbeitragsmethoden, welche von niedermolekularen Flüssigkeiten abgeleitet wurden.

Durch Anpassung der Gruppenbeiträge unter besonderer Berücksichtigung der chemischen Strukturen von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen sollte ein neuer Parametersatz erstellt werden.

Mit Hilfe experimenteller Daten, vorzugsweise von festen Arzneistoffdispersionen, soll die Vorhersagekraft von bisher verwendeten Parametersätzen und der neu entwickelten Methode verglichen werden. Dazu sollten neben Literaturdaten eigene Löslichkeitsexperimente mit bekannten und neuen Arznei- und Hilfsstoffen für die Validierung genutzt werden. Diese Vorhersagen der Arzneistoff-Polymer-Kompatibilität sollten qualitative und halbquantitative Aussagen erlauben.

Der neue Parametersatz sollte zur Berechnung des Aktivitätskoeffizienten verwendet werden, um weitere Einflüsse auf die Löslichkeit, wie Festphaseneigenschaften, Temperatur und Mischungsentropie, zu berücksichtigen. Ob damit eine bessere Vorhersage erzielt werden kann als die direkte Korrelation mit den partiellen Löslichkeitsparametern wurde bisher nicht untersucht und ist damit ebenfalls Gegenstand dieser Arbeit. Zudem sollte die Anwendbarkeit des Löslichkeitsparametermodells in quantitativen Löslichkeitsvorhersagen untersucht werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Erstellung des Parametersatzes – Ermittlung und Verwendung neuer Gruppenbeiträge

4.1.1. Allgemeine Vorgehensweise

Für die Erstellung eines neuen Parametersatzes wurden folgende Daten verwendet: a) experimentell bestimmte dreidimensionale Löslichkeitsparameter und b) Löslichkeiten von Arznei- und Hilfsstoffen in flüssigen Polymeren. Die Ableitung der Gruppenbeiträge wurde in zwei Schritten vorgenommen: nachdem die Moleküle in ihre funktionellen Gruppen zerlegt worden waren, wurden erst die Gruppenbeiträge der drei partiellen Löslichkeitsparameter auf eine möglichst genaue Wiedergabe der experimentell bestimmten Löslichkeitsparameter angepasst. Da zur Validierung des Parametersatzes drei funktionelle Gruppen in den verwendeten Molekülen fehlten, wurden ihre Gruppenbeiträge im zweiten Schritt durch einen automatischen iterativen Algorithmus so angepasst, dass sie zuvor experimentell bestimmte Löslichkeiten möglichst gut vorhersagten.

4.1.2. Ableitung der Gruppenbeiträge von experimentell ermittelten Löslichkeitsparametern

Die Löslichkeitsparameter wurden mittels dem „Extended Hansen solubility“-Ansatz und der Lösungskalorimetrie (vgl. Abschnitt 2.2.2) durch diverse Arbeitsgruppen (vgl. Tabelle im Anhang) experimentell bestimmt. Da die Regressionsgleichung des „Extended Hansen solubility“-Ansatzes im Laufe der Zeit verändert wurde, geben einige Autoren mehrere partielle Löslichkeitsparameter für eine Substanz an. In diesem Fall wurden die Parameter bevorzugt, die mit der Variable $\ln(x_2)$ bestimmt wurden, da ein höherer Regressionskoeffizient im Rahmen des dreidimensionalen Löslichkeitsparametermodells erzielt wurde. Für vier Substanzen (Nifluminsäure, Paracetamol, Piroxicam, Trimethoprim) wurde der Wasserstoffbrückenparameter δ_h aus dem Donor- und Akzeptorparameter, δ_a und δ_b , berechnet (Beerbower et al. 1984). Diese Teilung in zwei komplementäre Größen basiert auf dem fünfdimensionalen Löslichkeitsparametermodell von Karger et al. (1976).

Die partiellen Löslichkeitsparameter der unterschiedlichen Feststoffe wurden bei 25 °C ermittelt – einzige Ausnahme ist Naphthalin, dessen Löslichkeitsdaten bei 40 °C für die lineare Regression verwendet wurden, da sein totaler Löslichkeitsparameter in einem Bereich von 10 bis 75 °C temperaturunabhängig ist (Martin et al. 1981). Zwischen Naphthalinmolekülen stellen Dispersionskräfte die einzigen Bindungskräfte dar, deren Stärke jedoch kaum temperaturabhängig ist (Small 1953).

Dieser so zusammengestellte Entwicklungssatz enthält 26 Arznei- und Hilfsstoffe mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften: neben unpolaren Molekülen wie Naphthalin finden sich kleine polare Moleküle wie Mannitol als auch größere Arzneistoffmoleküle, die vom eher unpolaren Haloperidol bis zum polaren Piroxicam reichen. Es werden molare Volumina von 94 bis 329 cm³/mol abgedeckt. Unter der Annahme ähnlicher Dichten liegen diese aber eher im unteren Bereich pharmazeutischer nicht-polymerer Feststoffe: 1994 wiesen bereits mehr als 30 % der synthetisierten Arzneistoffe ein Molekulargewicht über 500 g/mol auf (Lipinski et al. 1997).

Als Ausgangswerte für die Erstellung des neuen Parametersatzes dienten die Gruppenbeiträge von Breitzkreutz (1998), der zu Beginn dieser Arbeit jüngste Parametersatz. Im Vergleich zu dem in der Literatur am häufigsten verwendeten Beitragssatz von Hoftyzer und van Krevelen (1976), weist er zusätzliche Gruppenbeiträge sowie optimierte Beiträge für das molare Volumen auf.

Die weiteren Eingaben sind in nicht-variable und variable Größen unterteilt. Im Gegensatz zu den Gruppenbeiträgen für die partiellen Löslichkeitsparameter, wurden die für das molare Volumen nicht angepasst, sondern von Fedors oder Breitzkreutz (-COOR, -SO₂) übernommen. Beide Gruppenbeitragssätze beruhen auf großen experimentellen Datensammlungen zum molaren Volumen von Flüssigkeiten. Nicht alle funktionellen Gruppen sind in beiden Datensätzen vertreten, so dass neu eingeführten Gruppen das molare Volumen der bereits vorhandenen Gruppe zugeordnet wurde: beispielsweise erhielt die aromatische Carbonsäure denselben Wert wie die aliphatische. Die vorhergesagten und die aus Literatur entnommenen molaren Volumina sind in Tabelle im Anhang gegenübergestellt. Die Abweichungen der molaren Volumina korrelieren nicht mit den Differenzen der partiellen Löslichkeitsparameter ($r = -0,17$ für $n = 26$).

Die zweite nicht-variable Größe ist die Zusammensetzung der Moleküle aus den verschiedenen funktionellen Gruppen, welche vor der Parameteranpassung festgelegt

wurde. Die Zuordnung der funktionellen Gruppen war zugleich der kritischste Schritt, da er entscheidenden Einfluss auf die Parameterwerte hat. Vor allem die Wechselwirkung polarer Gruppen über konjugierte Bindungen widerspricht der Zerlegung von Molekülen. Für das Vorgehen gibt es in der Literatur kaum Anweisungen. Häufig werden nur Beispielrechnungen gezeigt (van Krevelen 1976, Breitzkreutz et al. 1998, Stefanis und Panayiotou 2012). Zudem reichten die bis dahin im Parametersatz vorhandenen funktionellen Gruppen zur Beschreibung des Entwicklungssatzes nicht aus. Daher wurden weitere Gruppen eingeführt, die vor allem räumlich nah beieinander liegende polare Wechselwirkungen berücksichtigen sollen. Bedingungen für die Einführung einer neuen Gruppe waren a) eine verbesserte Korrelation von Vorhersage- und Literaturwerten der Löslichkeitsparameter, und b) die Repräsentation durch mindestens zwei Substanzen im Entwicklungssatz. Die in der vorliegenden Arbeit erstellte Zuordnung der funktionellen Gruppen zu den Molekülen im Entwicklungssatz ist in Tabelle B im Anhang dargestellt.

Die variablen Größen sind die Gruppenbeiträge F_d , F_p und E_h der funktionellen Gruppen. Die Anpassung der Werte erfolgte iterativ mit der kleinsten Schrittweite von 5 Einheiten, bis die Korrelation zwischen den vorhergesagten und den experimentell bestimmten partiellen Löslichkeitsparametern nicht mehr gesteigert werden konnte. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die optimale Lösung gefunden wurde. Die so ermittelten Gruppenbeiträge sind in Tabelle 5 am Kapitelende (S. 58) aufgelistet.

4.1.3. Einführung einer neuen Gleichung zur Berechnung des Polaritätsparameters δ_p

Bei der Berechnung und Anwendung der Löslichkeitsparameter müssen die Einflüsse und Wechselwirkungen durch polare Gruppen berücksichtigt werden: a) durch eine Anpassung der mathematischen Gleichung, in der das nicht-lineare Verhältnis der Gruppenbeiträge zum molaren Volumen berücksichtigt wird, und/oder b) durch Verwendung verschiedener Gruppenbeiträge für chemisch unterschiedliche funktionelle Gruppen, zum Beispiel benachbarter und nicht benachbarter polarer Funktionen.

Van Krevelen und Hoftyzer (1976) haben die inzwischen am weitesten verbreitete Methode zur Berechnung der Löslichkeitsparameter aus Gruppenbeiträgen eingeführt. Ihre Gleichung des Polaritätsparameters beschreibt einen nicht-linearen Zusammen-

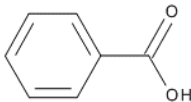
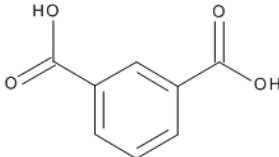
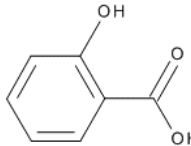
hang: während das molare Volumen linear ansteigt, steigt die Summe der Gruppenbeiträge mit \sqrt{n} (Gl. 2.23, vgl. Abschnitt 2.2.3).

Während in dieser Arbeit die partiellen Löslichkeitsparameter δ_d und δ_h ebenfalls mit Gl. 2.22 und Gl. 2.24 (Abschnitt 2.2.3) nach van Krevelen und Hoftyzers Methode bestimmt wurden, wurde der Polaritätsparameter δ_p abweichend mittels Gleichung 4.41 berechnet.

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum(n \cdot F_p)^2}}{V} \quad \text{Gl. 4.41}$$

Zunächst, wie bei der klassischen Berechnung, erlaubt Gleichung 4.41 sowohl ein lineares als auch nicht-lineares Verhalten in Abhängigkeit von der Häufigkeit einer funktionellen Gruppe im Molekül. Ist nur eine polare Gruppe vorhanden, unterscheiden sich die nach beiden Methoden berechneten Polaritätsparameter nicht, vorausgesetzt, es werden gleiche Attraktivitätskonstanten verwendet (Tabelle 1: Benzoesäure).

Tabelle 1: Vergleich der Polaritätsparameter, die mittels der klassischen Gleichung nach van Krevelen/Hoftzyer und der neuen Gleichung 4.41 berechnet wurden. Für beide Methoden wurden dieselben F_p -Werte für die Carbonsäure ($500 \text{ (Jm}^3)^{1/2}/\text{mol}$) und die Hydroxygruppe ($200 \text{ (Jm}^3)^{1/2}/\text{mol}$) verwendet, die F_p -Werte aller anderen Gruppen sind 0. Molare Volumina wurden nach Fedors (1974) berechnet.

| | Benzoessäure | Isophthalsäure | Salicylsäure |
|---------------------------|---|---|---|
| |  |  |  |
| | $V = 99,9 \text{ cm}^3/\text{mol}$ | $V = 128,4 \text{ cm}^3/\text{mol}$ | $V = 90,9 \text{ cm}^3/\text{mol}$ |
| van Krevelen/ Hoftzyer | $\delta_p = \frac{\sqrt{1 \cdot 500^2}}{97,4}$ $= 5,1 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{2 \cdot 500^2}}{104,4}$ $= 6,8 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{1 \cdot 500^2 + 1 \cdot 200^2}}{90,9}$ $= 5,9 \text{ MPa}^{1/2}$ |
| Just | $\delta_p = \frac{\sqrt{(1 \cdot 500)^2}}{97,4}$ $= 5,1 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{(2 \cdot 500)^2}}{104,4}$ $= 9,6 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{(1 \cdot 500)^2 + (1 \cdot 200)^2}}{90,9}$ $= 5,9 \text{ MPa}^{1/2}$ |

Wenn mehr als eine polare Gruppe vorhanden ist, unterscheiden sich die berechneten δ_p -Werte: mit zunehmender Anzahl einer polaren funktionellen Gruppe steigt der Polaritätsparameter stärker an, wenn die neue Gl. 4.41 verwendet wird im Vergleich zur klassischen Gleichung nach van Krevelen (Tabelle 1: Isophthalsäure). Nach van Krevelen wird der Polaritätsparameter für Isophthalsäure aufgrund einer Symmetrieebene zu $\delta_p = 3,4 \text{ MPa}^{1/2}$ halbiert.

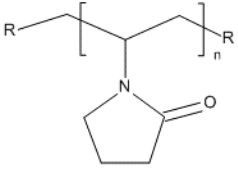
Sind zwei verschiedene polare funktionelle Gruppen im Molekül, wie bei Salicylsäure (Tabelle 1), werden nach beiden Methoden derselbe Polaritätsparameter berechnet, vorausgesetzt dieselben Attraktivitätskonstanten werden verwendet. Der neue Parametersatz sieht jedoch die Unterscheidung zwischen benachbarten und nicht benachbarten Gruppen vor. Der Einfluss mehrerer polarer Gruppen wird so vor allem durch die Gruppenbeiträge berücksichtigt und weniger durch die Berechnungsformel wie bei van Krevelen und Hoftzyer.

Der Unterschied zwischen beiden Berechnungsmethoden wird noch deutlicher, wenn die Polaritätsparameter für Polymere betrachtet werden (Tabelle 2). In der dieser Arbeit vorgeschlagenen Methode wurden die Löslichkeitsparameter von Polymeren auf Basis der durchschnittlichen Kettenlänge und -zusammensetzung berechnet. Daher ist jede Gruppe mehrfach vertreten. Verwendet man statt des Monomers als Berechnungsgrundlage die Durchschnittskette und die Berechnungsmethode von van Krevelen und Hoftzyer, sinkt der δ_p -Wert von Polyvinylpyrrolidon (PVP) mit steigendem Molekulargewicht von 2500 zu 31000 g/mol von $1,6 \text{ MPa}^{1/2}$ auf $0,4 \text{ MPa}^{1/2}$ ab. Im Gegensatz dazu erhält man ähnliche Polaritätsparameter für die unterschiedlichen Molekulargewichte des PVP, wenn man die neue Gleichung verwendet: δ_p (2500 g/mol) = $7,3 \text{ MPa}^{1/2}$ und δ_p (31000 g/mol) = $7,4 \text{ MPa}^{1/2}$. Dies entspricht der Erwartung, dass sich die Polarität eines Polymers - sterische Effekte vernachlässigend - mit zunehmender Kettenlänge nicht verändert.

Desweiteren ergibt die klassische Gleichung im Allgemeinen kleine Werte für die Polaritätsparameter der Polymere. Für das polare PVP wurde ein höherer δ_p -Wert erwartet als $1,6 \text{ MPa}^{1/2}$. Auch die Polaritätsparameter anderer Polymere sind unerwartet niedrig, berechnet man diese mit Hilfe der klassischen Gleichung und dem Parametersatz von van Krevelen und Hoftzyer: so ergibt sich für die Methacrylate Eudragit® L100 und S100 jeweils ein δ_p -Wert von $0,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $0,3 \text{ MPa}^{1/2}$ für das Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglycol-Blockcopolymer (Soluplus®) und $0,5 \text{ MPa}^{1/2}$

für Copovidon (Kollidon® VA 64). Diese Ergebnisse resultieren aus der klassischen Gleichung 2.23, in der die Anzahl einer funktionellen Gruppe mit \sqrt{n} eingeht und somit die Kraft F_p pro Volumeneinheit mit steigendem molarem Volumen abnimmt.

Tabelle 2: Vergleich der Polaritätsparameter, die mittels der klassischen Gleichung nach van Krevelen/Hofter und der neuen Gleichung 4.41 berechnet wurden. Für beide Methoden wurden dieselben F_p -Werte für das Carbonsäureamid (600 (Jm³)^{1/2}/mol) verwendet, die F_p -Werte aller anderen Gruppen sind 0. Molare Volumina wurden nach Fedors (1974) berechnet.

| | Polyvinylpyrrolidon mittleres Molekulargewicht = 2500 g/mol $n \approx 22$ $V = 1803,1 \text{ cm}^3/\text{mol}$ | Polyvinylpyrrolidon mittleres Molekulargewicht = 31000 g/mol $n \approx 279$ $V = 22689,3 \text{ cm}^3/\text{mol}$ |
|---|---|--|
|  | | |
| van Krevelen/ Hofter | $\delta_p = \frac{\sqrt{22 \cdot 600^2}}{1803,1}$ $= 1,6 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{279 \cdot 600^2}}{22689,3}$ $= 0,4 \text{ MPa}^{1/2}$ |
| Just | $\delta_p = \frac{\sqrt{(22 \cdot 600)^2}}{1803,1}$ $= 7,3 \text{ MPa}^{1/2}$ | $\delta_p = \frac{\sqrt{(279 \cdot 600)^2}}{22689,3}$ $= 7,4 \text{ MPa}^{1/2}$ |

Für den Vergleich der verschiedenen Parametersätze wurde daher im folgenden Ergebnisteil die Durchschnittskette eines Polymers nur für den neuen Parametersatz als Berechnungsgrundlage verwendet. Für die Parametersätze von van Krevelen/Hofter, Breitzkreutz und Beerbower/Hansen, die die Verwendung der klassischen Gleichung vorsehen, wurden die Monomere berechnet.

4.1.4. Ableitung von Gruppenbeiträgen aus eigenen Löslichkeitsexperimenten

4.1.4.1. Auswahl der Arzneistoffe und Lösungsmittel

Für die Löslichkeitsexperimente wurden die Abbildung 3 dargestellten Arzneistoffe und Polymere als auch nicht-polymere Lösungsmittel verwendet. Die Zerlegung wurde anhand der Strukturformeln und der im vorherigen Kapiteln erarbeiteten Hinweise vorgenommen (vgl. Tabellen B und C im Anhang). Die Lösungsmittel sollten pharmazeutisch relevante Polymere sein oder Bausteine davon. Ihre Viskosität musste ausreichend niedrig sein, um die Gleichgewichtslöslichkeit bestimmen zu können.

Polyethylenglykol (PEG) 600 ist ein flüssiges Polymer, welches als Co-Solvens in parenteralen Lösungen, als Weichmacher und Porenbildner in Polymermatrices und Filmüberzügen oder in Lösungszäpfchen verwendet wird. Es ist weiterhin molekularer Bestandteil von Polymeren zur Extrusion, wie zum Beispiel dem Pfropfcopolymer aus Polyvinylcaprolactam, Polyvinylacetat und Polyethylenglykol (Soluplus®) und den zwar weniger gebräuchlichen, aber ebenfalls extrudierbaren Poloxameren.

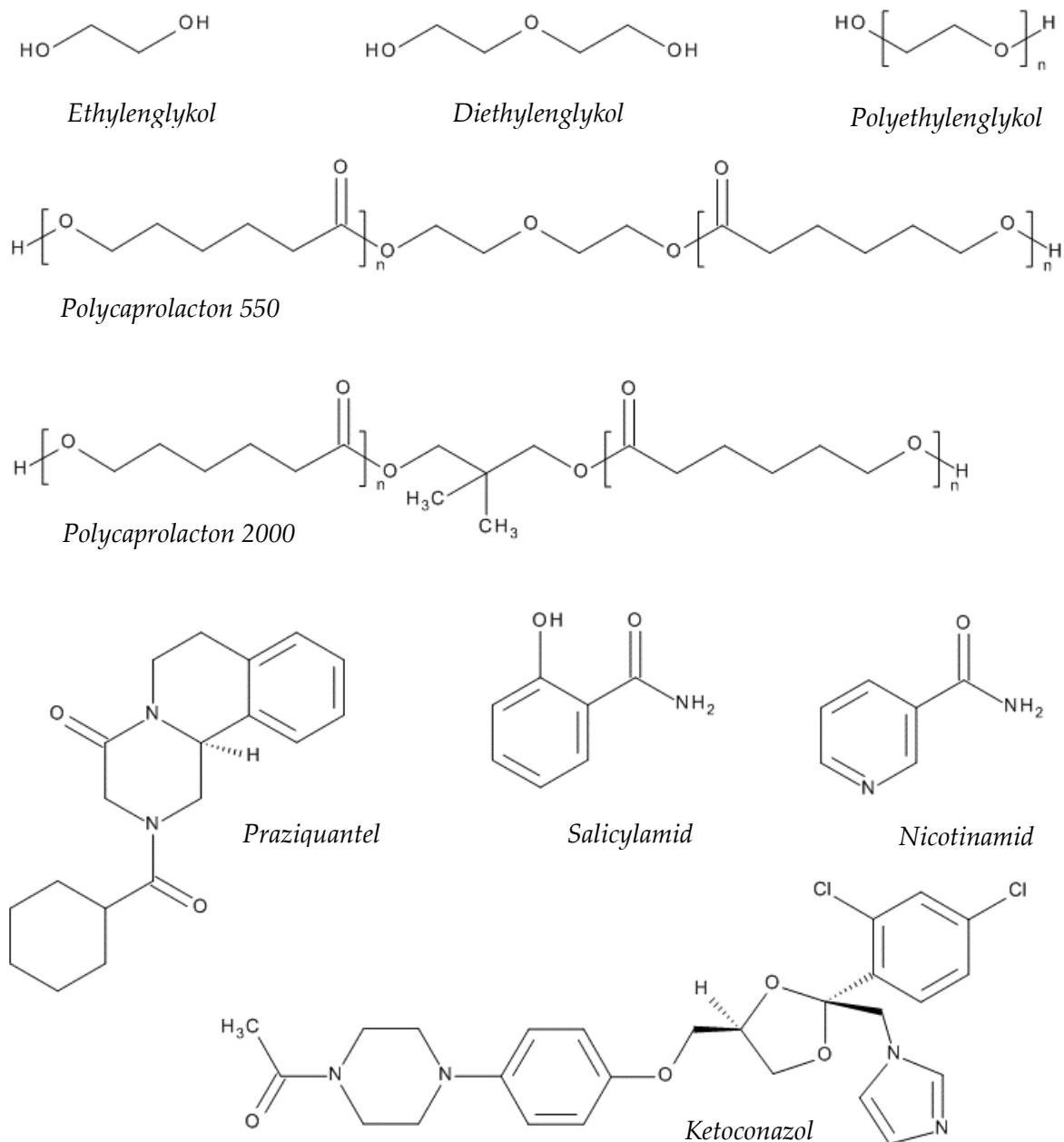


Abbildung 3: Strukturformeln der Arzneistoffe und Lösungsmittel für die Löslichkeitsexperimente

Im Polyethylenglykol (PEG) gehen die endständigen Alkoholgruppen Wasserstoffbrückenbindungen mit dem benachbarten Ether-Sauerstoff ein, unabhängig von der

räumlichen Konformation der PEG-Kette, die gestreckt, gefaltet und helikal vorliegen kann (Matsuzaki und Ito 1974, Breitzkreutz 1996). Die Zuordnung von Alkohol- und Ethergruppen als benachbarte Funktionen wurde erstmals von Breitzkreutz et al. (1998) vorgenommen, der dies auf den sogenannten *Gauche-Effekt* zurückführte (Wolfe 1972): zwei ausreichend elektronegative Substituenten an benachbarten Atomen, deren Bindung frei drehbar ist, bevorzugen eine synklinale Konformation. Die *Gauche*-Anordnung wurde für kurzkettige Polyole wie Ethylenglykol (van Duin et al. 1986), für PEG-Monoether und -diether (Johansson et al. 2010) und Polyethylenoxide (Matsuzaki et al. 1974) experimentell bestätigt. Auch durch molekülmechanische und quantenchemische in-silico-Verfahren konnte ein energetischer Vorteil der *gauche*- gegenüber der *trans*-Konformation berechnet werden (Rossi und Magnasco 1962, Heun und Breitzkreutz 1994).

Feste Polycaprolactone (PCL) werden allein oder als Bestandteil von Copolymeren (Verreck et al. 2005) in der Schmelzextrusion verwendet (Dierickx et al. 2012), und werden unter anderem zu bioabbaubaren Implantaten verarbeitet (Lemmouchi et al. 1998, Cheng et al. 2010). Im Gegensatz zum PEG, welches aufgrund seiner hohen Polarität und Wasserstoffbrückenbindungskapazität auch als Lösungsvermittler dient, ist PCL lipophil und wird daher vor allem in Arzneiformen mit verlängerter Freisetzung eingesetzt. In der Bezeichnung von PCL wie von PEG gibt die nachgestellte Zahl im Folgenden die mittlere relative Molekülmasse des Polymers an.

Ethylenglykol und Diethylenglykol wurden als Lösungsmittel eingesetzt, da keine weiteren Polymere zur Verfügung standen, die den oben genannten Kriterien entsprechen. Diese enthalten dieselben funktionellen Gruppen wie PEG. Es können so die Einflüsse der Kettenlänge und der Ethergruppe (Ethylenglykol vs. Diethylenglykol und PEG) auf die Löslichkeitsparameter untersucht werden.

4.1.4.2. Methodenentwicklung zur Bestimmung der Löslichkeit

Die Bestimmungsmethode sollte folgende Anforderungen möglichst gut erfüllen: geringer Materialeinsatz und kurze Zeit zur Gleichgewichtseinstellung. Mittels der bekannten *Shake flask*-Methode - wobei hier nicht geschüttelt, sondern gerührt wurde - konnte ein Gleichgewicht nach längstens 96 Stunden in geschmolzenen PEG 4000 erreicht werden (Abbildung 4; vgl. Methode 7.2.1.1). Je viskoser die Lösung, desto

länger brauchte die Gleichgewichtseinstellung. Eine ausführliche Beschreibung der Shake flask-Methode gibt Jouyban (2010).

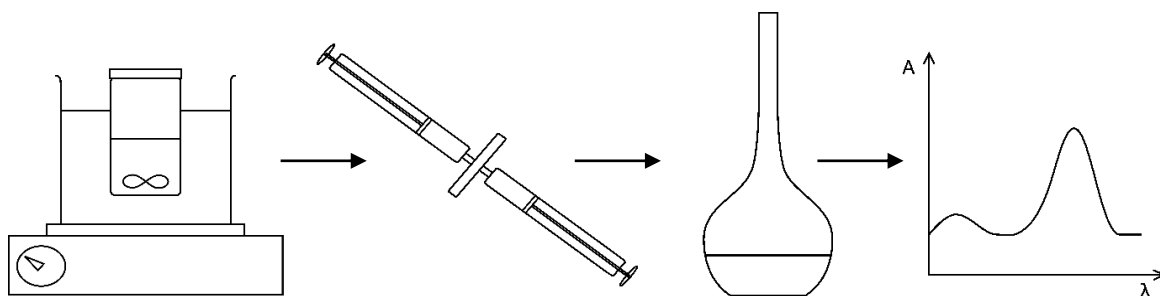


Abbildung 4: Ablauf der Löslichkeitsbestimmung, von links nach rechts: Gleichgewichtseinstellung im Zweiphasensystem bei vorgegebener Temperatur, Probenzug, Herstellung des Analyten, UV-Quantifizierung

Da die Werte der Gruppenbeiträge allein an die Löslichkeitsdaten angepasst wurden, wurde die Methode durch drei Validierungsschritte überprüft (vgl. Methode 7.2.1.1):

- Bestimmung der Methodenpräzision
- Reproduktion von Löslichkeitsdaten aus der Literatur
- Vergleich von Zentrifugation und Filtration zur Gewinnung des Überstands

Für die Methodenpräzision wurden die Gehalte von Salicylsäure und Nicotinamid in PEG 600 bei 25 °C bestimmt. Dafür wurden jeweils vier Proben entnommen: entweder aus einem Ansatzgefäß zur Bestimmung der Präzision des Analysenschritts (ab Probenzug) oder aus vier verschiedenen Probengefäßen, die zeitgleich angesetzt wurden zur Bestimmung der Präzision der gesamten Löslichkeitsbestimmung. Die Methodenpräzision des Analyseschritts lag bei 1,2 %, für die Präzision der gesamten Methode ergab sich ein erwartungsgemäß höherer Wert von 2,9 %.

Aus der Literatur wurden die Sättigungslöslichkeiten der vier pharmazeutisch genutzten Stoffe Benzoessäure, Methylparaben, Naproxen und Salicylsäure in Ethylenglykol entnommen (Beerbower et al. 1984, Martin et al. 1984, Bustamante et al. 1998, Barra et al. 2000). In allen Fällen erfolgte die Gleichgewichtseinstellung nach der Shake flask-Methode und die Gehaltsbestimmung durch UV-Spektroskopie. Von den vier Sättigungslöslichkeiten liegt nur die der Salicylsäure im Konfidenzintervall (CI) der eigenen Messungen (Abbildung 5). Die anderen drei sind jeweils niedriger als die Literaturwerte.

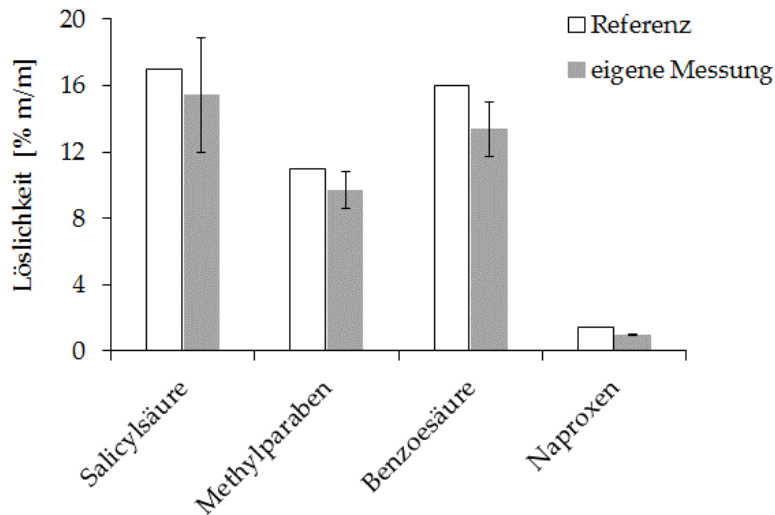


Abbildung 5: Vergleich der Sättigungslöslichkeiten aus eigenen Messungen mit Literaturwerten ($n = 3$, $\bar{x} \pm CI$, $\alpha = 0,05$)

Eine Ursache für den verringerten Gehalt kann eine Adsorption am Filtermaterial sein. Daher wurden die Löslichkeiten der drei Feststoffe, die zuvor zu geringe Löslichkeiten aufwiesen, als auch von Ketoconazol und Praziquantel nach Zentrifugation der Proben bestimmt (Abbildung 6). Keine der Messungen zeigt einen signifikant höheren Gehalt der zentrifugierten als der filtrierte Proben. Weitere Feststoffe wurden untersucht, sind hier aber aufgrund der geringeren Probenzahl nicht gezeigt. Für keinen Feststoff gab es einen Hinweis auf Adsorption am Filtermaterial. Für Lidocain-Lösungen (vgl. Abschnitt 4.2.2) ließ sich der gelöste Überstand durch Zentrifugation nicht von der festen Phase abtrennen.

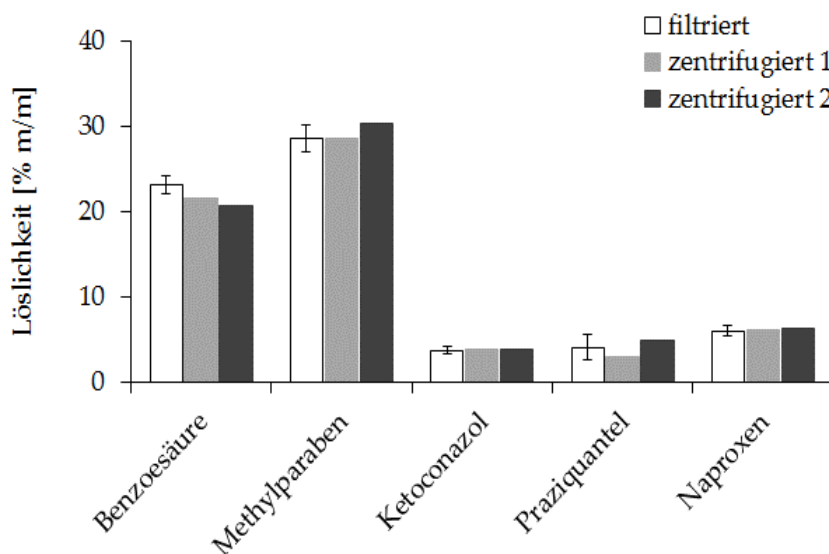


Abbildung 6: Vergleich zwischen den Sättigungslöslichkeiten, die nach Filtration oder nach Zentrifugation der Proben ermittelt wurden ($n = 4-8$, $\bar{x} \pm CI$, $\alpha = 0,05$)

Im Rahmen der Arbeit konnte keine Ursache für den Unterschied der gemessenen Löslichkeiten zu den Literaturwerten ermittelt werden. Da jedoch die Validität der eigenen Methode zur Bestimmung der Löslichkeit nicht widerlegt wurde, werden die erhaltenen Löslichkeitsdaten zur Parameterableitung verwendet.

4.1.4.3. Ableitung der Gruppenbeiträge mittels automatisierter Iteration

Es wurde ein Optimierungsalgorithmus erstellt, der die Gruppenbeiträge iterativ so anpasst, dass aus ihnen berechnete Löslichkeitsparameter möglichst gut mit den experimentell bestimmten Löslichkeiten korrelieren (vgl. Methode 7.2.1.2). Der vollständige Programmcode, der in der Programmiersprache C geschrieben wurde, ist im Anhang aufgeführt.

Als nicht-variable Eingabeparameter wurden das molare Volumen, die Anzahl der funktionellen Gruppen in einem Molekül und die Löslichkeiten festgelegt. Löslichkeitsdaten wurden für vier Arzneistoffe in PEG 600, PCL 550, Diethylenglykol und Ethylenglykol erhoben. So ergeben sich vier Löslichkeitssätze mit jeweils vier Einträgen, die für die Korrelation verwendet wurden.

Die variablen Parameter sind die für jeden Gruppenbeitrag einzeln festzulegende Unter- und Obergrenzen, in denen das Programm die Werte variieren soll. Damit das Ergebnis nicht abhängig von der Wahl der Grenzen ist, wurden diese solange erweitert, bis der Wert des Gruppenbeitrags im Optimierungszyklus nicht mehr an diese anstößt. Zudem kann die Schrittweite der Anpassung geändert werden. Der Optimierungsfehler ist daher abhängig von der Schrittweite. Je größer die Schrittweite, desto wahrscheinlicher ist es eine bessere Lösung nicht zu entdecken. Sehr kleine Schrittweiten $\ll 1$ sind für die Anwendung der Gruppenbeiträge angesichts ihrer hohen Zahlenwerte nicht relevant. Gleichzeitig würde sich die Rechenzeit stark erhöhen. Eine Schrittweite von 1 stellte daher einen Kompromiss zwischen Optimierungs- und Rechenleistung dar. Schließlich muss der Zielwert für die Summe der Korrelationskoeffizienten sum_r eingegeben werden, bis zu dem das Programm die Daten anpassen soll. Dafür wurde zunächst der maximale Wert von $sum_r = -4.0$ (vier Löslichkeitsdatensätze à vier Feststoffe) eingesetzt. Der höchste Wert für sum_r , der in 450 Durchgängen à 178.591 Iterationsschritten erreicht wurde, wurde für die Ableitung der Gruppenbeiträge verwendet. Dies entsprach einer Rechenzeit von etwa drei Stunden. Für eine zukünftige Anwendung des Algorithmus wäre eine automatische Abbruchfunk-

tion sinnvoll, eventuell auf Basis der Differenz zwischen dem vorherigen und dem aktuellen sum_r -Wert.

Die Gruppenbeiträge F_d , F_p und E_h werden als Ergebnis vom Computer ausgegeben. Ihre Werte sind in Tabelle 5 (S. 58) mit den anderen Gruppenbeiträgen zum neuen Parametersatz zusammengefasst. Um die Notwendigkeit des Faktors 4 vor der Differenz der Dispersionsparameter in der Validierung untersuchen zu können, wurden die Euklidischen Abstände sowohl nach Gl. 2.10 (Ra -Wert nach Hansen) als auch nach Gl. 2.25 („Störungsdichte“) berechnet. Die so erhaltenen zwei Wertereihen für F_d , F_p und E_h unterscheiden sich teilweise deutlich (vgl. Tabelle 3 und Tabelle 5).

Tabelle 3: Gruppenbeiträge, die mittels der Löslichkeitsexperimente und des Ra -Werts (Gl. 2.10) abgeleitet wurden

| | F_d [(Jcm ³) ^{1/2} /mol] | F_p | E_h [J/mol] |
|---------------------------------|--|-------|------------------|
| -COOR aliphatisch | -325 | -100 | 10700 |
| -CO-NH ₂ | -115 | 900 | 9441 |
| -CO-NR ₂ aliphatisch | 154 | 1180 | 1078 |

Unabhängig von der Berechnungsmethode des Euklidischen Abstands wurden ein negativer Wert des F_d und F_p für den Carbonsäureester sowie des F_d für das primäre Carbonsäureamid erhalten. So wurden zwar zuvor schon negative Beiträge zum Polaritätsparameter berichtet, diese dienten aber nur der Berücksichtigung von Konjugationseffekten in Aromaten (van Krevelen 1976). Negative Beiträge zum Dispersionsparameter sind möglich (siehe Diskussion auf der nächsten Seite), hier aber nicht erklärbar. Die negativen Werte sind wahrscheinlich Folge der Methode zur Ableitung der Parameter: während die experimentell bestimmten Löslichkeitsparameter direkt korreliert werden können, ist der Zusammenhang zwischen Löslichkeit und Löslichkeitsparameter komplexer (vgl. Abschnitt 2.3.3). Die Ableitung aller Gruppenbeiträge gleichzeitig auf Basis eines konsistenten Datensatzes ist zu diesem Zeitpunkt aus Mangel an experimentellen Daten nicht möglich.

4.1.5. Diskussion des neuen Parametersatzes unter besonderer Berücksichtigung der molekularen Zerlegung

Die Gruppenbeiträge (Tabelle 5, S. 58) steigen in ihrer Größe von F_d über F_p zu E_h . Diese Reihenfolge spiegelt den Beitrag zur Kohäsionsenergie wieder: schwache Dispersions-

kräfte sind in allen Molekülen vorhanden, führen jedoch nur selten zu Schmelztemperaturen oberhalb der Raumtemperatur. Polare Wechselwirkungen sind stärker, setzen aber die Bildung eines Dipols durch benachbarte Atome unterschiedlicher Elektronegativität voraus. Wasserstoffbrückenbindungen weisen höhere Bindungsenergien als die beiden anderen nicht-kovalenten Wechselwirkungen auf, benötigen aber einen Akzeptor, wie freie Elektronenpaare, und einen Donor in Form von polaren X-H-Bindungen (X = C, O, N, ...).

Auffällig sind die negativen Gruppenbeiträge zu δ_d für die beiden Kohlenstoffe $>C<$ und $>C=$ sowie für den tetraedrischen Stickstoff $>N-$. Dispersionskräfte resultieren aus der konstanten Bewegung von Elektronen um positiv geladene Atomkerne. Da die Verteilung der Elektronen nicht homogen ist, werden Dipole induziert, die andere induzierte Dipole anziehen. Dieser Vorgang ist abhängig von der Polarisierbarkeit der Atome bzw. Moleküle (Small 1953). Durch sterische Abschirmung kann die Polarisierbarkeit am vierfach substituierten Kohlenstoff und am tetraedrischen Stickstoff vermindert werden. Der sp^2 -hybridisierte Kohlenstoff hingegen liegt mit seinen Substituenten in einer Ebene, so dass von beiden Seiten Raum für andere Moleküle sein sollte. Der Gruppenbeitrag des sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatoms wurde von Molekülen abgeleitet, in denen er stets zu einem aromatischen Ring gehört. Darüber hinaus war er entweder von anderen, großen Gruppen sterisch gehindert oder besaß einen elektronegativen Substituenten, wie in den Benzodiazepinen (beispielhaft an Prazepam gezeigt: Abbildung 7A, Referenzcode in der CSD-Datenbank: PRAZAM), oder in Diclofenac (Abbildung 7B, SIKLIH01).

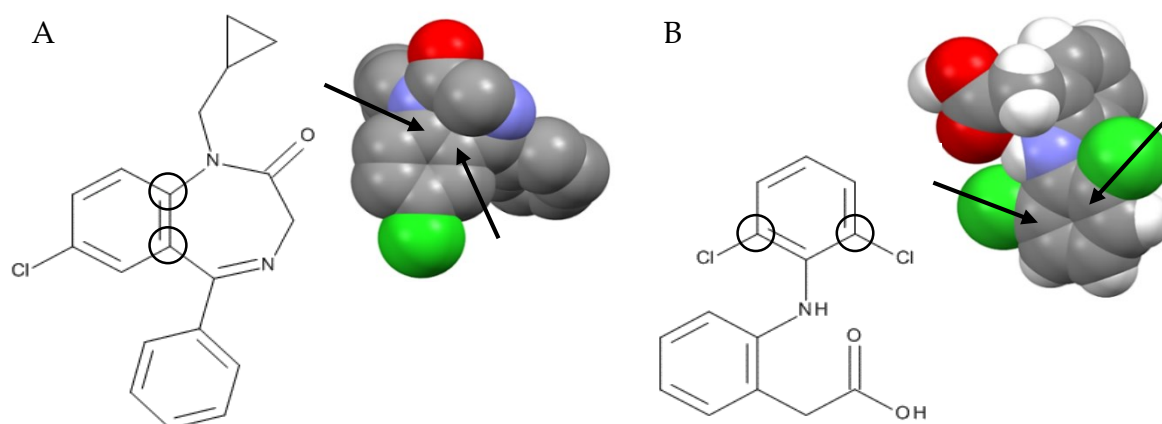


Abbildung 7: Strukturformel und Kalotten-Modell des a) Prazepams und b) Diclofenacs

Dies könnte den negativen Beitrag zum Dispersionsparameter erklären, weitere Untersuchungen mit linearen ungesättigten Molekülen wären jedoch hilfreich. Eine weitere Ursache könnte die nicht durchgeführte Optimierung des molaren Volumens sein.

Im Folgenden sollen einige Beispiele die in der vorliegenden Arbeit angewandten Regeln zu einer möglichst konsistenten Zerlegung erläutern und neu eingeführte Gruppen vorstellen. Eine Übersicht über die Strukturformeln aller beschriebenen Substanzen ist am Ende des Kapitels (Abbildung 11, S. 59) zu finden.

Carbonsäureamide

Von den bekannten Parametersätzen unterscheidet nur Hoy (1970) zwischen primären, sekundären und tertiären Carbonsäureamiden. Stefanis und Panayiotou (2012) geben noch Beiträge für primäre und tertiäre Amide an. In allen anderen Parametersätzen muss das Amid aus Amin und Keton zusammengesetzt werden. Wegen der weitaus geringeren Reaktivität im Vergleich zu Aminen und Ketonen, wurden die verschieden substituierten Amide auch in den neuen Parametersatz eingeführt. Abbildung 8 vergleicht die Gruppenbeiträge der verschiedenen Amide. Mit zunehmenden Substitutionsgrad am Stickstoff nimmt die Polarität der Amidgruppe als auch die Anzahl der Wasserstoffbrückendonoren ab. Daher wird die Reihenfolge primär > sekundär > tertiär für die Gruppenbeiträge erwartet. Zwar können große Substituenten, vor allem am tertiären Stickstoff, die Basizität abschwächen, da die Art der Substituenten aber nicht unterschieden wird, geht dieser sterische Effekt nicht in die Vorhersage ein.

Die E_h -Werte geben die erwartete Reihenfolge mit Ausnahme des sekundären Amids wieder. Die F_p -Werte weichen von der erwarteten Reihenfolge stark ab. So passen zwar noch die Gruppenbeiträge des tertiären Amids und des sekundären Anilids, welche von den experimentellen Löslichkeitsparametern abgeleitet wurden, die Gruppenbeiträge aus den Löslichkeitsexperimenten fügen sich jedoch nicht in die erwartete Reihenfolge. Für die -CONH-Gruppe wurden sowohl für den Beitrag zu δ_p als auch δ_h sehr niedrige Werte ermittelt. Dies war nicht erwartet worden, da das sekundäre Amid einen stärkeren Dipol als das tertiäre Amid darstellt und zudem eine Donorfunktion für Wasserstoffbrücken besitzt. Im Entwicklungssatz befinden sich nur zwei sekundäre Amide: im Meloxicam und Piroxicam. Oxicame sind durch ein ausgedehntes konjugiertes System gekennzeichnet, welches die Unterteilung in definierte Gruppen erschwert. Das Carbonyl des sekundären Amids in der Oxicam-Struktur ist ebenso Teil

einer vinylogenen Carbaminsäure. Das Amid ist sowohl am Kohlenstoff als auch am Stickstoff aromatisch substituiert. Den in der Literatur angegebenen partiellen Parametern von Meloxicam und Piroxicam kamen die vorhergesagten Werte am nächsten, wenn ein sekundäres Amid und eine benachbarte Hydroxylgruppe verwendet werden. Moleküle, in denen das sekundäre Amid weniger stark in ein konjugiertes System eingebunden ist, könnten der Überprüfung dieser Gruppenbeiträge dienen.

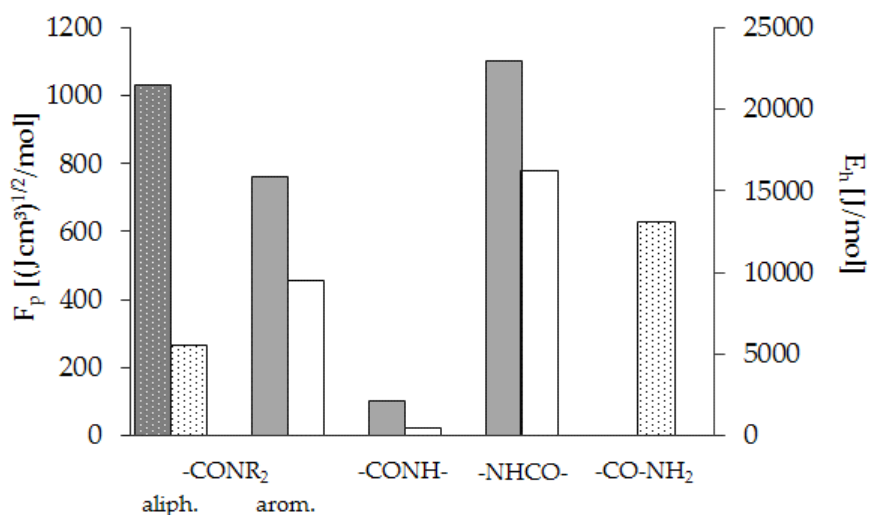


Abbildung 8: Gruppenbeiträge zu δ_p (grau) und δ_h (weiß) für die Carbonylfunktionen (gepunktete Balken sind Gruppenbeiträge, die aus Löslichkeitsdaten abgeleitet wurden)

Die sekundären Carbonsäureamide wurden noch einmal in Benzamide Ar-CO-NH- und Anilide Ar-NH-CO- unterschieden. Ein am Stickstoff aromatisch substituiertes Amid, wie in Paracetamol, besitzt eine höhere Elektronendichte am Stickstoff im Vergleich zum Benzamid, welches am Kohlenstoff aromatisch substituiert ist. Der positive mesomere (+M)-Effekt des Stickstoff, der die Elektronendichte im aromatischen Ring erhöht, konkurriert im Anilid mit dem negativen induktiven (-I)-Effekt der Carbonylgruppe, die das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in seine Richtung zieht. In Benzamiden hat der -I-Effekt des Carbonyls keinen Gegenspieler.

In Theophyllin und Coffein ist der Stickstoff an Position 9 durch die vinylog verbundene Carbonylgruppe am C6 weniger basisch ($pK_s = 0,3$ bzw. $0,6$) als für ein Amidin-Derivat ($pK_s = 12,5$) zu erwarten wäre. Die Struktur entspricht vielmehr einem Amid ($pK_s < 0$) und wird daher auch als solches berechnet.

Im Pimozid ist eine ringförmige Harnstoffgruppe enthalten. Die Polarität von Harnstoff ($pK_s = 0,2$) ist mit dem eines Carbonsäureamids zu vergleichen. Daher wurde

keine Harnstoffgruppe in den Parametersatz eingeführt und die Zerlegung in funktionelle Gruppen orientierte sich an der Korrelation zwischen den experimentell bestimmten und den vorhergesagten Löslichkeitsparametern. Im Vergleich zum Amid ist in Harnstoff-Derivaten aber ein zusätzlicher Protonenakzeptor vorhanden. Die Aufteilung in ein tertiäres Amid und ein sekundäres Amin sorgte dabei sowohl für die höhere Gesamtkorrelation als auch für die höhere Annäherung an die experimentellen Löslichkeitsparameter von Pimozid.

Carbonsäuren

Die Polarität von Carbonylverbindungen ist sensitiv für die Substitution am partiell positiv geladenen Kohlenstoff. Im Gegensatz zu gesättigten Gruppen, nehmen ungesättigte Substituenten an der Elektronenverteilung der Carbonylverbindung teil. Da im Entwicklungssatz vorhanden, wird zwischen aliphatischen und aromatischen sowie benachbarten aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren unterschieden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppenbeiträge für verschiedene Carbonsäuren

| | F_d | F_p | E_h |
|-------------------|---|-------|---------|
| | [(Jcm ³) ^{1/2} /mol] | | [J/mol] |
| -COOH aliphatisch | 730 | 550 | 11000 |
| -COOH aromatisch | 155 | 1170 | 2200 |
| -COOH benachbart | 505 | 400 | 10000 |

Bereits die Gruppenbeiträge zum Dispersionsparameter sind für die drei Carbonsäuren sehr unterschiedlich. Elektronegative Nachbargruppen, die Polarisierbarkeit und damit Induktion von Dipolen vermindern, sind sowohl bei zwei benachbarten Carbonsäuren vorhanden als auch bei den aromatischen Carbonsäuren durch weitere elektronenziehende Substituenten am Ring. Obwohl die aromatische Carbonsäure den höchsten F_p -Wert aufweist, wurde für sie gleichzeitig der niedrigste Gruppenbeitrag zu δ_h ermittelt. Die Gruppenbeiträge der aromatischen Carbonsäure wurden von Nifluminsäure, para-Hydroxybenzoesäure und para-Aminobenzoessäure abgeleitet. Letztere besitzt in para-Stellung eine Amino-Gruppe mit -I-Effekt, welcher eine negative Partiaalladung über den aromatischen Ring abzieht und so die Carbonsäure-Funktion stärker polarisiert. In der Nifluminsäure, ein Nicotinsäure-Derivat, ist die

Carboxylgruppe durch ein Amidin benachbart, welches einen positiven induktiven Effekt aufweist. Die pK_s -Werte der para-Aminobenzoesäure sowie der Nifluminsäure sind mit 2,4 bzw. 3,9 kleiner als der pK_s von Benzoesäure mit 4,2, so dass ein höherer Beitrag zum Wasserstoffbrückenparameter erwartet wurde.

In der Citronensäure wechselwirken die drei Säuregruppen aufgrund ihrer räumlichen Nähe, so dass sie als benachbart deklariert wurden. Bei Dissoziation wird das Anion durch die benachbarte Säurefunktion als Wasserstoffbrückendonator stabilisiert, so dass der pK_{s1} von 3 kleiner ist als der für aliphatische Carbonsäuren typische Wert von etwa 4,5. Die höhere Polarität und Wasserstoffbrückenbindungskapazität der benachbarten Carbonsäure im Vergleich zur aliphatischen spiegelt sich in den F_p - und E_h -Werten wider.

Alkohole und Ether

Für Mannitol wurde die synklinale Konformation jeweils zwischen den Kohlenstoffen C1 und C2, C3 und C4 sowie C5 und C6 gefunden (Berman et al. 1968, Kim et al. 1968), so dass alle Hydroxygruppen als benachbart eingestuft wurden. Intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisieren diese Konformation. Welche Modifikation für die experimentellen Bestimmung der Löslichkeitsparameter verwendet wurde, gaben Peña et al. (2000) jedoch nicht an, obgleich sowohl die α - und β -Modifikationen in Arzneiformen verwendet werden.

Die Bindungen in ringförmigen Verbindungen sind nur eingeschränkt drehbar, sodass der Gauche-Effekt von geringer Bedeutung ist. Beispiele für Alkohole und Ether als Substituenten an aliphatischen Ringen sind im Entwicklungssatz durch Saccharose und Lactose sowie durch die am C3 hydroxylierten Benzodiazepine Lorazepam, Oxazepam und Temazepam vertreten.

Für kristalline Saccharose wurden mittels Neutronenbeugung zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken nachgewiesen (Brown und Levy 1973), in denen zwei Hydroxygruppen der Fructose und je eine Hydroxygruppe und ein Acetal-Sauerstoff der Glucose beteiligt sind. Saccharose wurden daher drei benachbarte Hydroxygruppen zugeordnet, ebenso wie drei benachbarte Sauerstoffe, die jeweils zu zweit ein Vollacetal bilden.

Für Lactose wurde nur eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der Hydroxygruppe am C3 der Glucose und dem Acetal-Sauerstoff der Galactose gefunden (Beevers und Hansen 1971). Dementsprechend sollte Lactose neben den drei benachbarten Ethern eine benachbarte und sieben nicht benachbarte Hydroxygruppen zugeordnet werden. Als kristallines Monohydrat liegt Lactose in der α -Form vor, in der die zwei benachbarten Hydroxygruppen am C1 und C2 der Glucose auf derselben Seite des Rings liegen. In Lösung bildet sich durch temporäre Ringöffnung am anomeren C1 ein Gleichgewicht der α - und der β -Form aus. Zwar wurden die partiellen Löslichkeitsparameter für α -Lactose-Monohydrat bestimmt (Peña et al. 2000), die Korrelation zwischen vorhergesagten und experimentell ermittelten Löslichkeitsparameter war aber für alle Feststoffe dann am höchsten, wenn Lactose in der offenkettigen Form mit einer Aldehydgruppe berechnet wurde. Dazu kommt die strukturelle Ähnlichkeit von Lactose und Saccharose, der aber große Unterschiede in den experimentell ermittelten Löslichkeitsparametern entgegenstehen: während sich die Dispersionsparameter mit $16,6 \text{ MPa}^{1/2}$ für Lactose und $15,8 \text{ MPa}^{1/2}$ für Saccharose ähnlich sind, wurden für δ_p und δ_h die Werte $39,7$ und $17,5 \text{ MPa}^{1/2}$ (Lactose) sowie $20,1$ und $13,9 \text{ MPa}^{1/2}$ (Saccharose) ermittelt. Während der Anpassung gab es einen gegenläufigen Effekt: wurde Lactose in der α -Konfiguration berechnet, verschlechterte sich beim Anpassen der Gruppenbeiträge für Lactose die Vorhersage der Saccharose und umgekehrt.

Zudem kann das Wassermolekül des Lactose-Monohydrats nicht durch einen separaten Gruppenbeitrag berücksichtigt werden. Löslichkeitsparameter für Wasser sind zwar bestimmt worden, ihre Verwendung wird jedoch nur zurückhaltend empfohlen (Barton 1975). Zudem ist in der Literatur nicht eindeutig angegeben, ob sich die experimentell bestimmten Löslichkeiten auf das Hydrat oder Anhydrat beziehen. In Sacchariden können Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken mit freien Hydroxygruppen oder Acetal-Sauerstoffen interagieren und deren intermolekulares Wechselwirkungspotential vermindern, was zu einer niedrigeren Löslichkeit der Hydrate in polaren Lösungsmitteln im Vergleich zu den Anhydraten führt (Khankari 1995).

Nur wenige Autoren berichteten den Wassergehalt der verwendeten Arzneistoffe. Generell waren jedoch die experimentellen Methoden bezüglich des Wassergehalts der Feststoffe nicht konsistent: die in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmten Löslichkeiten wurden mit den ungetrockneten Feststoffen mit Wassergehalten zwischen $<$

0,1 % (Benzodiazepine: Verheyen et al. 2001) bis 6,1 % (Lactose) durchgeführt. Die Schmelzenthalpien wurden am jeweiligen Schmelzpunkt bestimmt, der, mit Ausnahme von Ibuprofen und Naphthalin, über der Verdampfungstemperatur von Wasser lag. Zum Einfluss des Wassergehaltes auf die Löslichkeitsparameter gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen. In der Regel werden geringe Wassergehalte bei der Berechnung der Löslichkeitsparameter vernachlässigt, ohne dass „gering“ definiert wäre.

Da für Oxazepam und Temazepam experimentell kein Hinweis für eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen der C3-Hydroxy- und der C2-Carbonylgruppe gefunden wurde (Gilli et al. 1978, Galdecki und Glowka 1980), wurden die Hydroxygruppen der drei Benzodiazepine als nicht benachbart deklariert.

Funktionelle Gruppen können aber auch über ungesättigte aliphatische Bindungen und aromatische Systeme hinweg „benachbart“ sein. Trimethoprim besitzt gleich drei benachbarte aromatische Ether. In Paracetamol, einem vinylogenen Hydroxamsäurederivat, verstärkt das sekundäre Amid in para-Stellung die Polarität der Bindung des Sauerstoffs zum Wasserstoff, sodass das Phenol stärker sauer als andere Phenole wird. Daher wurde der Parametersatz durch eine phenyloge Hydroxylgruppe ergänzt. Bedingung für ihren Einsatz ist eine in para-Stellung vorliegende Gruppe mit elektronenziehendem Effekt.

Unter den verschiedenen Alkoholen und Ethern erhält die phenyloge Hydroxygruppe erwartungsgemäß die größten Gruppenbeiträge zu δ_d und δ_h (Abbildung 9). Unerwartet sind die höheren F_p -Werte für die Ethergruppen im Vergleich zu den Hydroxygruppen, da die Elektronegativitätsdifferenz zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff (Ether) geringer ist als zwischen Sauerstoff und Wasserstoff in einer Alkoholgruppe. Die F_p -Werte benachbarter und nicht benachbarter Ether unterscheiden sich kaum. In allen anderen Fällen werden benachbarten Ethern und Alkoholen eine höhere Polarität und Wasserstoffbrückenbindungskapazität zugesprochen als den nicht benachbarten. Dies könnte auf dem elektronenziehenden Effekt an benachbarten Kohlenstoffen und die Teilnahme an Wasserstoffbrücken über zwei benachbarte Gruppen zurückzuführen sein.

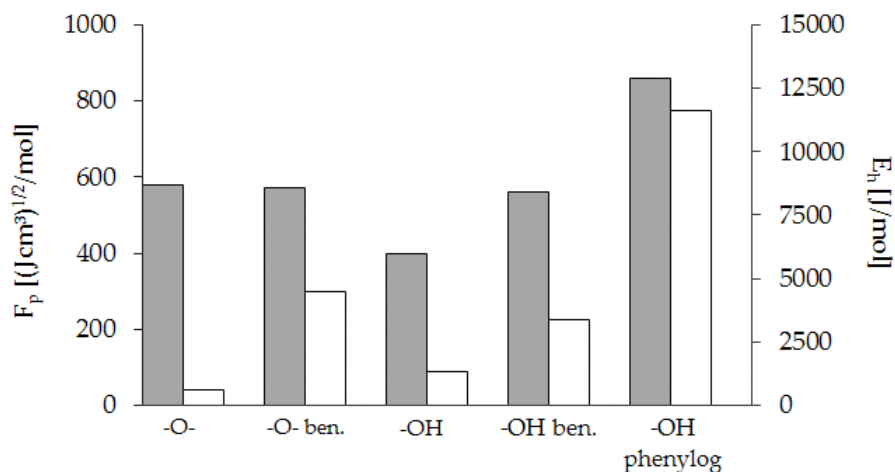


Abbildung 9: Gruppenbeiträge zu δ_p (grau) und δ_h (weiß) für die verschiedenen Ether und Alkohole

Zur Einschätzung der Übereinstimmung von Experiment und Vorhersage wurde der Euklidische Abstand $\Delta\delta$ zwischen den drei partiellen Löslichkeitsparametern jedes Feststoffs berechnet (Gl. 4.42).

$$\Delta\delta = \sqrt{(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad \text{Gl. 4.42}$$

Die Löslichkeitsparameter der meisten Substanzen können mit einem Euklidischen Abstand von weniger als 4 MPa^{1/2} abgebildet werden (für den Vergleich der Einzelwerte vgl. Tabelle im Anhang). Abbildung 10 ordnet den Euklidischen Abständen die Beiträge der drei partiellen Löslichkeitsparameter zu. Für den Dispersionsparameter liegt die Vorhersage dem Experiment am nächsten, wird tendenziell aber niedriger vorhergesagt. Dispersionskräfte sind ungerichtete Wechselwirkungen und lassen sich daher Atomen und funktionellen Gruppen gut zuordnen – dies geht aus den Experimenten mit homologen Reihen hervor (Hansen, 2000b). Dagegen werden Dipolkräfte stärker durch Nachbargruppen, in konjugierten Systemen sogar von weit voneinander entfernten Gruppen, beeinflusst. Die größte Varianz weist daher der Polaritätsparameter auf und hat damit den größten Einfluss auf den Euklidischen Abstand $\Delta\delta$. Auch der Wasserstoffbrückenparameter wird geringer eingeschätzt als experimentell ermittelt, seine Varianz ist etwas höher als die des Dispersionsparameters. Wasserstoffbrückenbindungen funktionieren nach dem Prinzip der Komplementarität – ein Protonendonor braucht einen Protonenakzeptor –, was die Berechnung des Parameters δ_h nicht berücksichtigt. Ein Molekül ohne Protonendonor ist beispielsweise Rofecoxib ($\Delta\delta$

= 4,1 MPa^{1/2}). Trotz der unterschiedlichen Eigenschaften der Polarität und Wasserstoffbrückenbindungen werden hohe Korrelationskoeffizienten zwischen den vorhergesagten und den experimentell ermittelten Löslichkeitsparametern erzielt: $r(\delta_d) = 0,95$, $r(\delta_p) = 0,92$ und $r(\delta_h) = 0,95$.

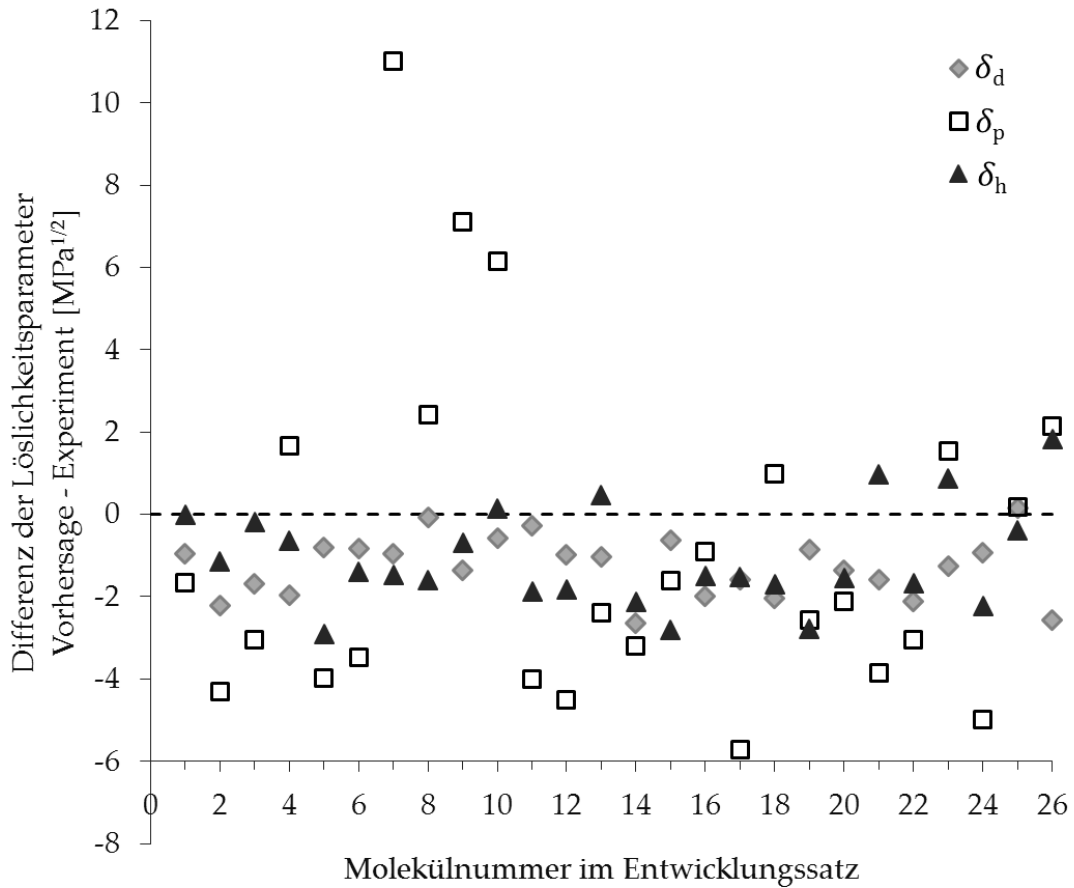


Abbildung 10: Abweichungen der vorhergesagten Löslichkeitsparameter der Moleküle im Entwicklungssatz von den Literaturwerten

Tabelle 5: Neuer Parametersatz mit den molaren Volumina V und n als Häufigkeit, mit der die funktionelle Gruppe in den Molekülen vertreten ist (*neu eingeführte Gruppen)

| Funktionelle Gruppe | n | F_d [$(\text{Jcm}^3)^{1/2}/\text{mol}$] | F_p [$(\text{Jcm}^3)^{1/2}/\text{mol}$] | E_h [J/mol] | V [cm^3/mol] |
|----------------------------------|-----|--|--|------------------------------------|-------------------------------------|
| -CH ₃ | 21 | 255 | 0 | 0 | 33,5 |
| -CH ₂ - | 35 | 175 | 0 | 0 | 16,1 |
| -CH- | 31 | 110 | 0 | 0 | -1,0 |
| >C< | 4 | -290 | 0 | 0 | -19,2 |
| =CH- | 41 | 250 | 0 | 0 | 13,5 |
| =C< | 49 | -245 | 270 | 0 | -5,5 |
| Phenyl | 7 | 900 | 0 | 0 | 71,4 |
| Phenylen | 16 | 1160 | 0 | 0 | 52,4 |
| -COOH aliphatisch* | 3 | 730 | 570 | 11000 | 28,5 |
| -COOH benachbart* | 3 | 505 | 400 | 10000 | 28,5 |
| -COOH aromatisch* | 3 | 155 | 1170 | 2200 | 28,5 |
| -COOR aliphatisch* | 1 | -210 | 197 | 1879 | 18,0 |
| -COOR aromatisch* | 1 | 30 | 1200 | 18300 | 18,0 |
| -CHO | 1 | 240 | 5500 | 24500 | 22,3 |
| -CO- | 3 | 520 | 300 | 3600 | 10,8 |
| -O- | 1 | 540 | 580 | 600 | 3,8 |
| -O- benachbart | 8 | 105 | 570 | 4500 | 4,5 |
| -OH | 15 | 65 | 400 | 1300 | 10,0 |
| -OH benachbart | 14 | 130 | 560 | 3400 | 13,0 |
| -OH phenylog* | 2 | 90 | 860 | 11600 | 13,0 |
| -CO-NH ₂ * | 2 | -39 | -18 | 13047 | 17,5 |
| -CO-NH-* | 2 | 510 | 100 | 450 | 9,5 |
| -NH-CO-* | 3 | 80 | 1100 | 16250 | 9,5 |
| -CO-NR ₂ aliphatisch* | 3 | 415 | 1032 | 5513 | -7,7 |
| -CO-NR ₂ aromatisch* | 8 | 360 | 760 | 9450 | -7,7 |
| -NH ₂ | 3 | 350 | 500 | 11300 | 19,2 |
| -NH- | 4 | 50 | 110 | 300 | 4,5 |
| -N< (tetraedisch) | 9 | -65 | 70 | 1000 | -9,0 |
| -N= (planar) | 10 | 395 | 555 | 105 | 5,0 |
| -S- | 1 | 1500 | 120 | 300 | 12,0 |
| -SO ₂ - | 3 | 200 | 4000 | 500 | 51,0 |
| -F | 6 | 190 | 250 | 7300 | 18,0 |
| -Cl aromatisch* | 9 | 280 | 1230 | 3500 | 24,0 |
| Ring 3-4 | 1 | 50 | 0 | 0 | 18,0 |
| Ring 5+ | 33 | 160 | 0 | 0 | 16,0 |
| konjugierte Db. | 50 | 40 | 0 | 0 | -2,2 |

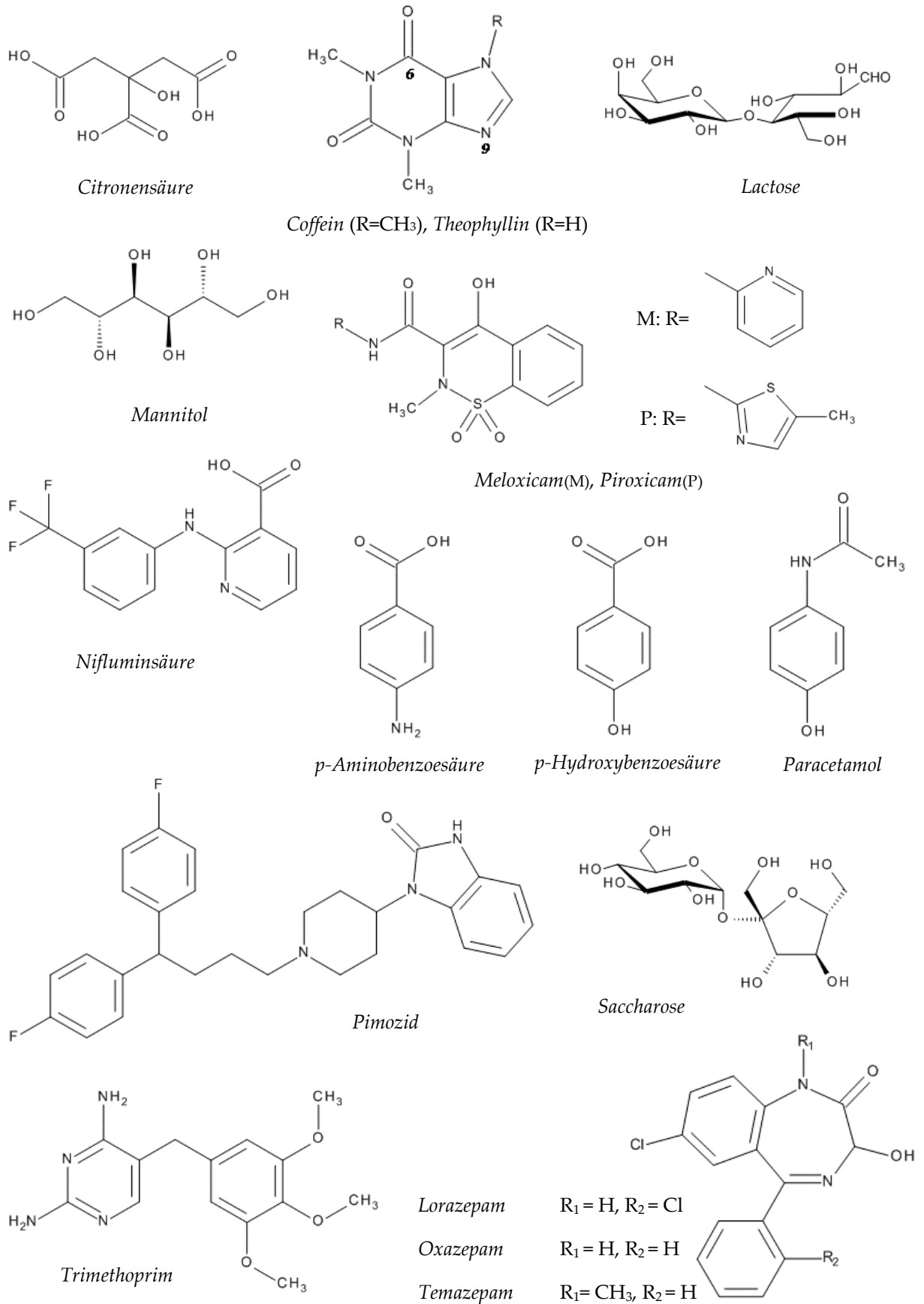


Abbildung 11: Strukturformeln der strukturell analysierten Moleküle im Entwicklungssatz

4.1.6. Erstellung des neuen Parametersatzes

Zur Berechnung der Löslichkeitsparameter stehen die Gruppenbeiträge für die partiellen Löslichkeitsparameter und das molare Volumen aus Tabelle 5 (S. 58) zur Verfügung. Zur Zuordnung der funktionellen Gruppen können aufgrund der wenigen experimentellen Daten zu diesem Zeitpunkt nur vorsichtig Hinweise gegeben werden. Es sollen für die Validierung folgende Regeln beachtet werden:

- Wie bei Breitzkreutz (1998) beziehen sich Phenylgruppen auf einfach substituierte aromatische Kohlenstoffringe, Phenylengruppen auf zweifach substituierte. Darüber hinaus substituierte Aromaten und Heteroaromaten werden aus den Gruppen $>C=$ und $>CH-$ sowie Ring 5+ und der Anzahl konjugierter Doppelbindungen additiv zusammengesetzt, wie im Beispiel Naphthalin.
- Große konjugierte Systeme bereiten Probleme in der Zerlegung. Es scheint vorteilhaft zu sein, zuerst die Gruppe mit dem stärksten Potential für Wasserstoffbrückenbindungen zu identifizieren und nachfolgend die anderen Gruppen zuzuordnen, Beispiel: Oxycame.
- Carboxyl-, Alkohol- und Ethergruppen sind als benachbart einzustufen, wenn sie an nebeneinander liegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind (Beispiel: Trime-thoprim). Ausnahme scheinen aliphatische Ringsysteme zu sein, da dort weder der Gauche-Effekt noch Konjugation von Doppelbindungen wirken kann. Daher wurde im Einzelfall durch Kristalldaten die Konformation überprüft. Dies ist keine zufriedenstellende Vorgehensweise für ein schnelles Vorhersagemodell, besonders für neue Wirkstoffmoleküle. Im Folgenden werden daher an aliphatischen Ringen benachbarte Gruppen als nicht benachbart eingestuft.
- Das Vinylogie-/Phenylogie-Prinzip ist - wenn möglich - anzuwenden, um gemeinsam agierende Gruppen zu beschreiben, Beispiel: Coffein, oder um Einflüsse auf andere Gruppen zu berücksichtigen, Beispiel: Paracetamol.
- Der Wasserstoffbrückenparameter kann zwar für zwei unterschiedliche Moleküle ähnlich sein, die Ausbildung von intra- und intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ist aber nur bei Vorhandensein von sowohl Donor als auch Akzeptor möglich. Dies gilt auch für die Bewertung der Wasserstoffbrückenbindungskapazität zwischen Molekülen derselben Art, Beispiel: Rofecoxib. Daher muss für jedes Stoffpaar, dessen Interaktion vorhergesagt werden soll, geprüft

werden, ob zu einem Protonendonor in dem einen Molekül auch ein Protonenakzeptor in dem anderen vorhanden ist.

- Salze oder ionische Wechselwirkungen können durch die Gruppenbeiträge nicht abgebildet werden.
- Hydratwasser oder adsorbiertes Wasser wird nicht durch Gruppenbeiträge berücksichtigt, kann die Vorhersage aber im schlimmsten Fall unbrauchbar machen.
- Eine quantitative Dissoziation saurer oder basischer funktioneller Gruppen muss vor Verwendung der Löslichkeitsparameter ausgeschlossen werden können, da ionische Gruppen im neuen Parametersatz nicht enthalten sind.

Für die Vorhersage der Mischbarkeit soll der Euklidische Abstand $\Delta\delta$ verwendet werden (Gl. 2.25). Je kleiner $\Delta\delta$, desto ähnlicher sind die partiellen Löslichkeitsparameter beider Komponenten und umso größer sollte ihre Mischbarkeit sein, sodass eine inverse Korrelation zwischen beiden Größen erwartet wird. Damit wird anstelle eines relativen Abstands *RED* der absolute Euklidische Abstand angegeben. Ob, wie von Hansen vorgeschlagen, der Faktor 4 vor der Differenz der Dispersionsparameter (Gl. 2.10) eine bessere Vorhersage erzielt, soll im Rahmen der Validierung geprüft werden.

4.1.7. Zusammenfassung

Der neu entwickelte Parametersatz beruht erstmals auf experimentellen Löslichkeitsdaten von Arznei- und Hilfsstoffen. Für die Anpassung der Gruppenbeiträge wurden zwei verschiedene experimentelle Datensätze verwendet. Damit wurde die Verwendung möglichst vieler experimenteller Daten bevorzugt gegenüber der Beschränkung auf eine einzige Methode. Allerdings sind dadurch die Gruppenbeiträge innerhalb des Parametersatzes nicht immer konsistent, wie am Beispiel der Carbonsäureamide gezeigt wurde. Es stellt sich die Frage, welcher experimentelle Ansatz für die Ableitung von Löslichkeitsparametern am besten geeignet ist. Dies kann nur durch Validierung unterschiedlich abgeleiteter Parametersätze evaluiert werden, wofür eine ausreichende experimentelle Datenbasis jedoch bisher fehlt.

Der neue Parametersatz soll nun hinsichtlich seiner Vorhersagekraft auf experimentell bestimmte Löslichkeiten angewendet werden und mit bekannten Parametersätzen verglichen werden.

4.2. Validierung des Parametersatzes - Vorhersage der Arzneistofflöslichkeit in Polymermatrices

4.2.1. Einleitung

Um die Vorhersagekraft des neu entwickelten Gruppenbeitragssatzes zu testen, wurden experimentell bestimmte und in der Literatur berichtete Löslichkeiten von Arznei- und Hilfsstoffen verwendet. Flüssige Polymerlösungen ermöglichen aufgrund ihrer niedrigen Viskosität die experimentelle Bestimmung der Arzneistofflöslichkeit im thermodynamischen Gleichgewicht. Für die Ausweitung der Validierung auf feste Arzneistoffdispersionen wurden Arzneistoff-Polymer-Wechselwirkungen in Filmen, Extrudaten und Schmelzen vorhergesagt.

Das Löslichkeitsparametermodell sagt eine hohe Löslichkeit bei einem kleinen Euklidischen Abstand voraus. Daher wird für eine perfekte Vorhersage ein Korrelationskoeffizient von $r = -1$ erwartet. Die absolute Löslichkeit kann zwar nicht berechnet, aber die Reihenfolge der Löslichkeiten von Stoffen vorhergesagt werden. Aufgrund dieser halbquantitativen Information wurden die Daten nicht gemeinsam korreliert, sondern entweder der Arzneistoff oder das Polymer als feste Bezugsgröße verwendet, in Abhängigkeit davon, für welche mehr Daten verfügbar waren. In der Arzneiformentwicklung entspräche dieses Vorgehen der Auswahl geeigneter Hilfsstoffe für einen Arzneistoff oder eines geeigneten Arzneistoffs für eine etablierte Hilfsstoffmatrix anhand der Reihenfolge der Euklidischen Abstände.

4.2.2. Flüssige Polymere und Polymerschmelzen

4.2.2.1. Zerlegung der Arznei- und Hilfsstoffe in funktionelle Gruppen und Berechnung ihrer partiellen Löslichkeitsparameter

Als typische Strukturen für pharmazeutische Feststoffe wurden sieben mono- und disubstituierte Benzolderivate ausgewählt, die durch ihre Ähnlichkeit die Diskriminationsfähigkeit der berechneten Löslichkeitsparameter überprüfen sollten. Um die Vorhersagekraft für komplexere Moleküle zu testen, wurden die sieben Benzolderivate um drei Arzneistoffe ergänzt. Keiner der Feststoffe war im Entwicklungssatz enthalten. Die flüssigen Lösungsmittel PEG 600, PCL 550, Diethylenglykol und Ethylenglykol wurden jedoch bereits zur Ableitung von drei der insgesamt 36 funktionellen Gruppen verwendet (vgl. Abschnitt 4.1.4.1). In Abbildung 12 sind die Strukturformeln

der Feststoffe dargestellt. Die Lösungsmittel wurden bereits in Abschnitt 4.1.4.1 (S. 42ff) vorgestellt (vgl. auch Abbildung 3, S. 43). Die Zerlegung der Moleküle (vgl. Tabellen B und C im Anhang) basiert auf den im vorherigen Kapitel erarbeiteten Hinweisen. Intramolekulare Wechselwirkungen durch Wasserstoffbrückenbindungen und den konkurrierenden Elektronenzug am Aromaten wurden in Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und Phthalsäure durch benachbarte Hydroxy- bzw. Carbonsäuregruppen berücksichtigt. Diese Wechselwirkungen können sogar die Bindungsstärke einer vergleichbaren intermolekularen Wechselwirkung übersteigen, insbesondere wenn dabei ein Sechsring ausgebildet wird wie bei den Salicylderivaten (Etter 1990). Im Gegensatz zur Phthalsäure werden die Säuregruppen der Isophthalsäure als nicht benachbart berechnet, da der deaktivierende Einfluss des -I-Effekts an der meta-Position geringer ist im Vergleich zur ortho- oder para-Position. Die Hydroxygruppe in Methylparaben und Propylparaben sind phenylog mit dem Carbonsäureester verbunden.

Der Einfluss der Dimerisierung, wie sie zum Beispiel für Benzoesäure in apolaren Lösungsmitteln beobachtet wurde (Beerbower et al. 1984), wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Diese variable Ausprägung polarer Eigenschaften eines Moleküls in Abhängigkeit von den physikalisch-chemischen Eigenschaften seiner Umgebung wurde von Hoy 1970 als „chamäleonartig“ bezeichnet. Er schlägt auch einen Korrekturfaktor für dimerisierte Carbonsäuren vor. Da der Anteil der dimerisierten Säuregruppen aber nicht bekannt ist (Beerbower et al. 1984), wurde dieser Faktor nicht verwendet.

Die chemische Struktur von PCL ist abhängig von seinem Molekulargewicht, da unterschiedliche Startermoleküle in der Synthese verwendet werden (Abbildung 3). Dies wurde bei der Berechnung der Löslichkeitsparameter berücksichtigt.

Für die Berechnung der Löslichkeitsparameter der Polymere wurde die Anzahl der Monomere aus dem mittleren Molekulargewicht des Polymers, dem Molekulargewicht des Monomers und, wenn bekannt, unter Berücksichtigung der Endgruppen bestimmt. In der Literatur werden die Endgruppen häufig vernachlässigt und die Löslichkeitsparameter nur für das Monomer berechnet. Die Verknüpfung der Monomere bleibt damit unberücksichtigt. Auch wenn der Einfluss der Endgruppe mit zunehmendem Molekulargewicht exponentiell abnimmt – ab PEG 1000 beispielsweise ändert sich der relative Anteil der Alkoholgruppe an der Molekülmasse kaum noch (Breitkreutz 1996) – kann diese der einzige Donor für eine intermolekulare Wasserstoffbrücken-

bindung im PEG sein. Dies würde nur im vierdimensionalen Löslichkeitsparametermodell berücksichtigt (vgl. Abschnitt 2.2.3).

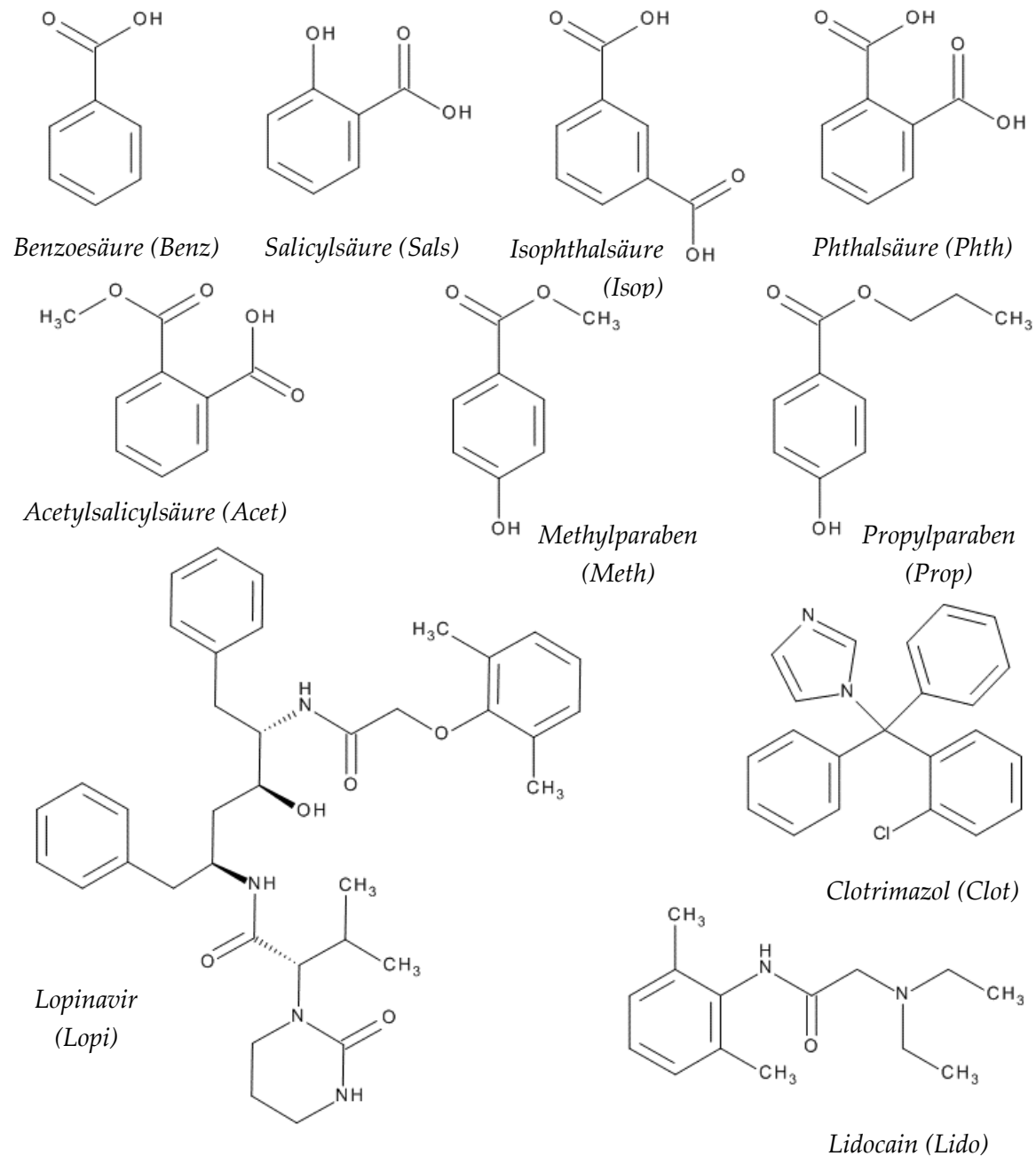


Abbildung 12: Strukturformeln der Arznei- und Hilfsstoffe, die für die Validierung in flüssigen Polymeren und nicht-polymeren Lösungsmitteln verwendet wurden

Die relative Molekülmasse eines Polymers beeinflusst sowohl die Löslichkeit als auch die Berechnung der Löslichkeitsparameter. Daher wurde die Molmassenverteilung von PEG 600 und PEG 4000 mittels Gelpermationschromatografie (GPC) untersucht (vgl. Methode 7.2.1.6). Für die verwendeten Chargen wurden gemittelte Molmassen von 534 Da bzw. 4519 Da bestimmt. Der Polydispersitätsindex Q betrug 1,14 für PEG

600 und 1,11 für PEG 4000 und zeugt damit von einer engen Molmassenverteilung der untersuchten Chargen. Zwar werden bimodale Verteilungen nicht immer durch die GPC erkannt (Montaudo 1995), die ermittelten Polydispersitätsindices sind aber ähnlich denen, die mittels Massenspektrometrie bestimmt wurden (Bahr 1992). Die Löslichkeitsparameter, welche mit dem deklarierten Molekulargewicht berechnet wurden, unterschieden sich allerdings nicht von denen, die mit der experimentell bestimmten mittleren Molekularmasse berechnet wurden (Tabelle 6), da mit zunehmender Anzahl an Monomeren auch das molare Volumen ansteigt.

Tabelle 6: Vergleich der partiellen Löslichkeitsparameter von PEG 4000 für sein deklariertes sowie experimentell bestimmtes mittleres Molekulargewicht

| | deklariert | experimentell bestimmt |
|--|---|---|
| Berechnung der Anzahl der Monomere | 4000 g/mol – 18 g/mol = 3982 g/mol | 4519 g/mol – 18 g/mol = 4501 g/mol |
| | 3982 g/mol / 44 g/mol = 90,5 ≈ 90 Monomere Ethylenoxid | 4501 g/mol / 44 g/mol = 102,3 ≈ 102 Monomere Ethylenoxid |
| Zuordnung der funktionellen Gruppen | 180 >CH ₂ , 89 -O- ben., 2 -OH ben. | 204 >CH ₂ , 101 -O- ben., 2 -OH ben. |
| Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter und des molaren Volumens | $\delta_d = 12,4 \text{ MPa}^{1/2}$ $\delta_p = 15,3 \text{ MPa}^{1/2}$ $\delta_h = 11,1 \text{ MPa}^{1/2}$ $V = 3324,5 \text{ cm}^3/\text{mol}$ | $\delta_d = 12,4 \text{ MPa}^{1/2}$ $\delta_p = 15,3 \text{ MPa}^{1/2}$ $\delta_h = 11,1 \text{ MPa}^{1/2}$ $V = 3764,9 \text{ cm}^3/\text{mol}$ |

Der Wassergehalt der Arzneistoff-Polymer-Lösungen wurde beispielhaft für Salicylsäure bzw. Salicylamid in PEG 600 sowie für die Reinstoffe PEG 600, Salicylsäure und Benzoessäure mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt (vgl. Methode 7.2.1.3). Die PEG 600-Charge wurde aus einem seit über einem Jahr geöffneten Behälter entnommen, ihr Wassergehalt betrug 0,33 %. Für die reinen Feststoffe lag der Wassergehalt unterhalb des Messbereichs der Apparatur (100 ppm bis 100 %). In den PEG 600-Lösungen, die bei 65 °C über vier Tage gerührt wurden, betrugen die Wassergehalte 0,29 % für Salicylamid und 0,46 % für Salicylsäure. Für die flüssigen Polymerlösungen wurde daher Wasser als dritte Komponente vernachlässigt.

4.2.2.2. Überprüfung der Stabilität der Feststoffe in Lösung

Um die chemische Stabilität der Feststoffe in Lösung, vor allem in den Polymer-schmelzen, zu untersuchen, wurden physikalische Mischungen hergestellt. Diese wurden bis zu einer Temperatur von 5 °C über dem jeweiligen Schmelzpunkt des Feststoffs erhitzt und die abgekühlte zerkleinerte Schmelze mittels Fourier-Transformation-Infrarot-(FT-IR-)Spektroskopie analysiert. Allein bei Acetylsalicylsäure (Acet) in PEG konnten Veränderungen im FT-IR-Spektrum beobachtet werden, die nicht auf zwischenmolekulare Wechselwirkungen zurück-geführt werden können (Abbildung 13).

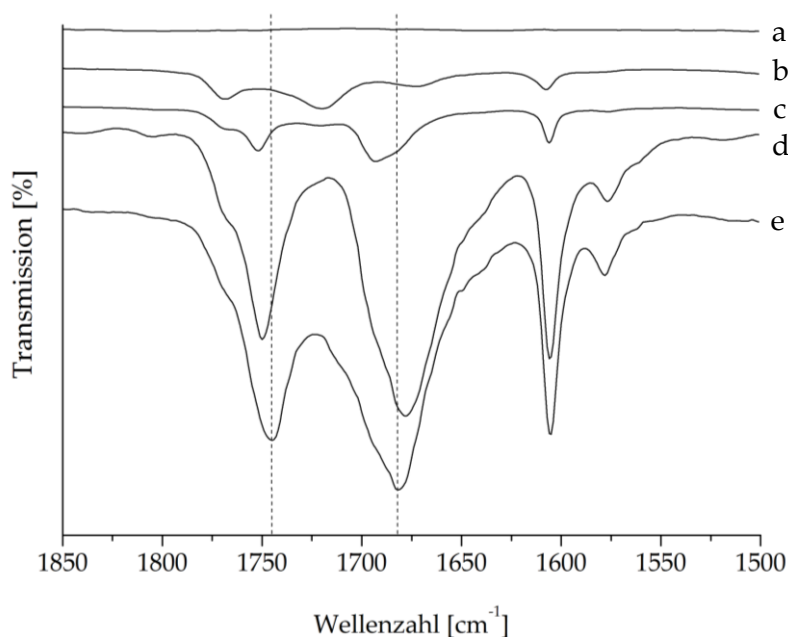


Abbildung 13: FT-IR-Spektren von a) PEG 1000, b) 12,5 % Acetylsalicylsäure in PEG 1000, c) 12,5 % Acetylsalicylsäure in PEG 4000, d) Acetylsalicylsäure-Lösung in PEG 600 und e) Acetylsalicylsäure

Durch Transacetylierung, welche besonders deutlich in der Acetylsalicylsäure-PEG 1000-Schmelze beobachtet wurde, verschiebt sich die Bande der Carbonyl-Valenzschwingung des aromatischen Esters von 1749 cm⁻¹ zu 1768 cm⁻¹ in der Gegenwart von PEG 1000; zusätzlich erscheint eine Carbonylschwingungsbande bei 1720 cm⁻¹, die auf die Ausbildung eines aliphatischen Esters hindeutet. Zudem verschiebt sich die Carbonyl-Streckschwingung der aromatischen Carbonsäure zu niedrigeren Wellenzahlen und nähert sich denen der Salicylsäure (Bracher et al. 2010). Die Transacetylierung ist jedoch nicht im Spektrum der Acetylsalicylsäure-PEG 4000-Schmelze erkennbar. Betrachtet man den Anteil der Hydroxygruppen am Molekulargewicht, so besitzt PEG 600 mit 16 % die meisten möglichen Reaktionspartner für die Transacety-

lierung, PEG 1000 hat 9 % und PEG 4000 nur noch 2 %. Die Acetylsalicylsäure-Lösung in PEG 600 zeigt ebenfalls keine chemische Instabilität; die Lösung wurde über vier Tage bei 65 °C hergestellt, hingegen wurden die Stabilitätsproben bei Temperaturen oberhalb des Schmelzpunkts der Acetylsalicylsäure hergestellt. Da es keinen Hinweis auf eine chemische Instabilität unter den Bedingungen der Löslichkeitsexperimente gab, wurden die Löslichkeitsparameter für Acet berechnet.

Da Lösungen von Naproxen, Praziquantel und Ketoconazol bei 65 °C unabhängig vom Lösungsmittel von farblos zu hellrot bzw. orange wechselten, wurde zusätzlich eine mögliche Zersetzung mittels Dünnschichtchromatografie überprüft. Weder für Naproxen noch Ketoconazol konnte eine Verschiebung der R_F -Werte beobachtet werden. In den Chromatogrammen der Praziquantel-Lösungen in PEG 4000 und PCL 2000 (beide 65 °C) traten zusätzliche Banden auf, die nicht eindeutig dem Polymer zugeordnet werden können. Dagegen wurden für die PEG 600- und die PCL 550-Lösungen, hergestellt bei 25 °C und 65 °C, weder zusätzliche Banden noch Bandenverschiebungen beobachtet. Da die Verfärbung der Lösung aber unabhängig vom Polymer auftrat und das Chromatogramm von reinem Praziquantel, welches aufgeschmolzen und wieder abgekühlt wurde, auch keine Auffälligkeiten aufwies, wurde der Arzneistoff im Validierungssatz beibehalten.

Es wäre auch möglich, dass der Feststoff im Bodensatz während der Löslichkeitsbestimmung die Modifikation gewechselt hat – verschiedene Modifikationen können unterschiedlich löslich sein. Ebenfalls denkbar, aber selten, ist die Einlagerung von Lösungsmittelmolekülen in das Kristallgitter des Feststoffs (Frank et al. 1999). Diese Veränderungen der Festphase könnten durch Untersuchung des Lösungsrückstands mittels Röntgendiffraktometrie detektiert werden. Diese wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt.

4.2.2.3. Vorhersage der Arzneistofflöslichkeit in α,ω -Diolen

Die Reihenfolge der Löslichkeiten in Polyethylenglykolen konnte mit dem neuen Parametersatz überwiegend richtig vorhergesagt werden (Abbildung 14). Die Korrelation zwischen den Arzneistofflöslichkeiten und den Euklidischen Abständen ist am höchsten für PEG 600 bei 65 °C mit $r = -0,95$. Auch bei 25 °C wurde eine hohe Korrelation von $r = -0,89$ erzielt, ebenso wie für die PEG 4000-Schmelzen bei 65 °C mit $r = -0,87$. Die Löslichkeit von Lidocain wurde nur bei 25 °C bestimmt, da der Schmelzpunkt ($\vartheta = 69,5$ °C) durch die Wechselwirkung mit den Lösungsmitteln gesenkt wurde (vgl. Anhang Abbildung A).

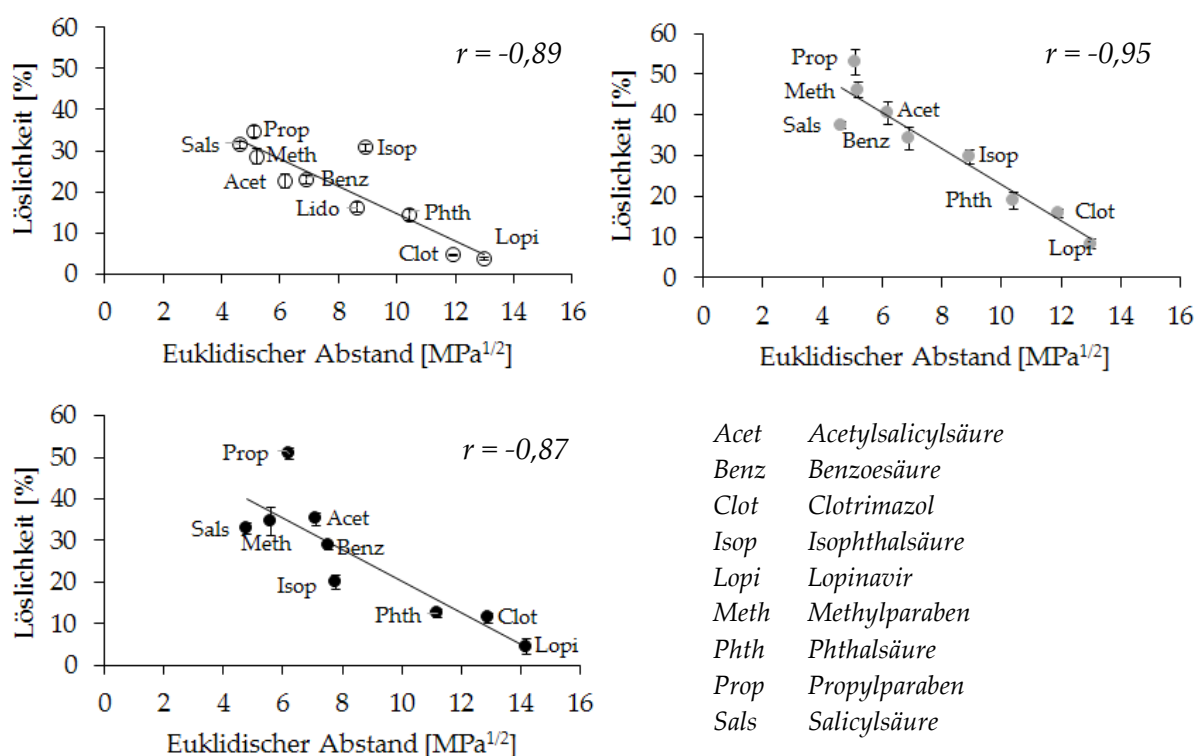


Abbildung 14: Vorhersage der Löslichkeiten von unterschiedlichen Feststoffen in Polyethylenglykolen: ○ PEG 600 25°C, ● PEG 600 65 °C, ● PEG 4000 65 °C (n = 4-8, $\bar{x} \pm s$)

Der Temperatureinfluss ist durch das verwendete Löslichkeitsparametermodell nicht berücksichtigt, sodass die Euklidischen Abstände bei 25 °C denen bei 65 °C entsprechen. Mit Ausnahme von Isophthalsäure ist die Löslichkeit aller Substanzen bei 65 °C größer als bei 25 °C. Für Isophthalsäure wurde die Bildung von kettenförmigen Assoziaten im festen Aggregatzustand beobachtet (Alcala und Martinez-Carrera 1972). Wenn Isophthalsäure auch als Assoziat in Lösung geht, könnte dies in einer scheinbar höheren Löslichkeit resultieren. Dafür spricht auch, dass die Löslichkeit mit steigender

Temperatur nicht zunimmt, was durch das Aufbrechen der Assoziate begründet sein könnte. Wenn sich die beiden Säuregruppen in meta-Stellung stärker beeinflussen als angenommen, könnte andererseits auch die Einordnung der beiden Carboxylgruppen als aromatisch substituiert schlechter gewählt sein als die Einordnung als benachbarte Carboxylgruppen.

In PEG 4000 sinkt die Löslichkeit der überwiegend polaren und hydrophilen Feststoffe, da der Anteil an Hydroxylgruppen im Vergleich zum PEG 600 abnimmt. Außerdem ist der Mischvorgang weniger entropisch begünstigt je unterschiedlicher die molaren Volumina zweier Molekulararten sind (vgl. Gl. 2.36).

Im Vergleich zu den Löslichkeiten in PEG weisen die Arzneistofflöslichkeiten in Diethylenglykol nur noch eine mittlere Korrelation mit den Euklidischen Abständen auf ($r = -0,76$; Abbildung 15). Löslichkeiten in Ethylenglykol korrelieren nicht mehr mit der Vorhersage ($r = 0,02$). Für die meisten Feststoffe (Sals, Benz, Meth, Prop, Acet, Phth, Clot, Lopi) wird die Reihenfolge mit einer mittleren Korrelation ($r = -0,76$) wiedergegeben.

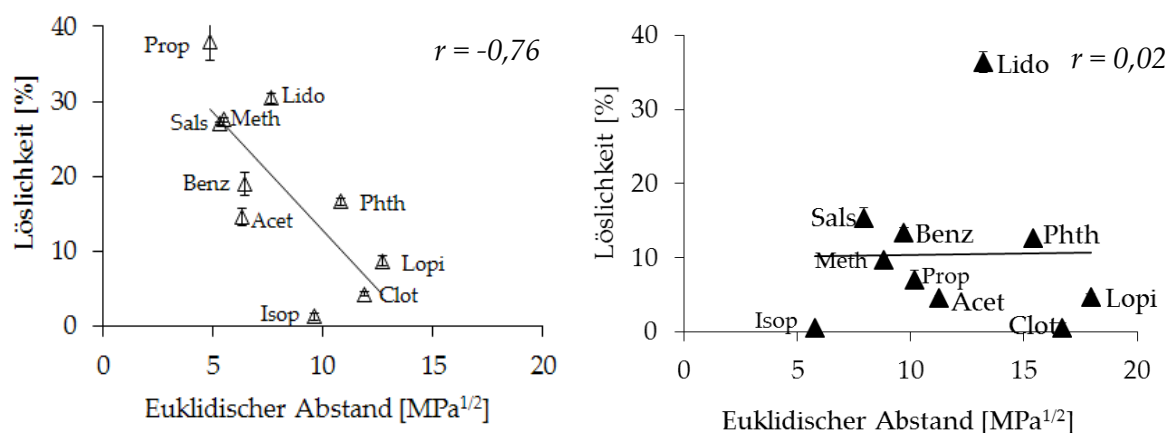


Abbildung 15: Vorhersage der Arzneistofflöslichkeiten in Δ Diethylenglykol und \blacktriangle Ethylenglykol bei 25 °C (n = 3-5, $\bar{x} \pm s$)

Von dieser Prognose weichen aber die Löslichkeiten von Lidocain und Isophthalsäure ab. Unerwartet ist die niedrige Löslichkeit von Isophthalsäure, da in beiden Komponenten der Lösung sowohl Wasserstoffbrückenakzeptoren und -donoren vorhanden sind. Läge Isophthalsäure tatsächlich als Assoziat in Lösung vor, würden weniger polare Gruppen zur Verfügung stehen und die Löslichkeit senken. Die Löslichkeit von Lidocain wurde unterschätzt. Die Löslichkeitsparameter von Lidocain ($\delta_d = 8,6 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_p = 6,3 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_h = 8,9 \text{ MPa}^{1/2}$) und von Ethylenglykol ($\delta_d = 10,5 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_p = 19,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_h = 10,8 \text{ MPa}^{1/2}$) unterscheiden sich am stärksten im Polaritätsparameter. Das tertiäre

Amin im Lidocain ist aliphatisch und nicht von elektronenziehenden Gruppen beeinflusst. Dies steht im Gegensatz zu den meisten Molekülen, von denen die Gruppenbeiträge für $-N<$ abgeleitet wurden: Coffein, Theophyllin, Meloxicam und Piroxicam decken sieben der neun tertiären Amine im Entwicklungssatz ab. Aromatische oder an Mehrfachbindungen beteiligte Amine sind jedoch weniger basisch als aliphatische, wie der Vergleich der pK_s -Werte von Pyridin, $pK_s = 5,2$, und Triethylamin, $pK_s = 10,7$, zeigt.

4.2.2.4. Vorhersage der Löslichkeit in Polycaprolactonen

Unter den drei Versuchsbedingungen korrelieren die Euklidischen Abstände am stärksten mit den Löslichkeiten in PCL 550 bei 25 °C ($r = -0,52$; Abbildung 16, linke Spalte). Bei erhöhter Temperatur stiegen die Löslichkeiten erwartungsgemäß an, in PCL 2000 sanken sie wieder, die Vorhersagekraft verschlechtert sich jedoch. Für die PCL-Lösungen bei 65 °C besteht nur noch ein geringer Zusammenhang ($r = -0,28$), die Lösungen in geschmolzenem PCL 2000 korrelieren nicht mehr mit den Euklidischen Abständen ($r = -0,07$). Im Gegensatz zu PEG weist PCL als Polyester keine Donorfunktionen für Wasserstoffbrücken auf, was durch das dreidimensionale Löslichkeitsparametermodell nicht berücksichtigt wird. Zudem sind die negativen Gruppenbeiträge F_p und E_h des aliphatischen Esters nicht konsistent mit den Gruppenbeiträgen anderer Carbonylderivate (vgl. Abschnitt 4.1.4.3) und resultierten möglicherweise in falsch berechneten Löslichkeitsparametern für PCL.

Werden die Euklidischen Abstände als Ra -Werte mit dem Faktor 4 vor der Differenz der Dispersionsparameter berechnet, so verbesserten sich für alle drei Versuchsbedingungen die Vorhersagen deutlich (Abbildung 16, rechte Spalte). Für die Polyethylenglykole und Diethylenglykol hingegen erhöhten sich die Korrelationskoeffizienten etwas: $r(\text{PEG 600 25 °C}) = -0,85$, $r(\text{PEG 600 65 °C}) = -0,92$, $r(\text{PEG 4000}) = -0,85$ und $r(\text{DEG}) = -0,61$. Für Ethylenglykol erhöhte er sich nur minimal: $r(\text{EG}) = -0,07$ (für die partiellen Parameter, vgl. Tabelle J im Anhang).

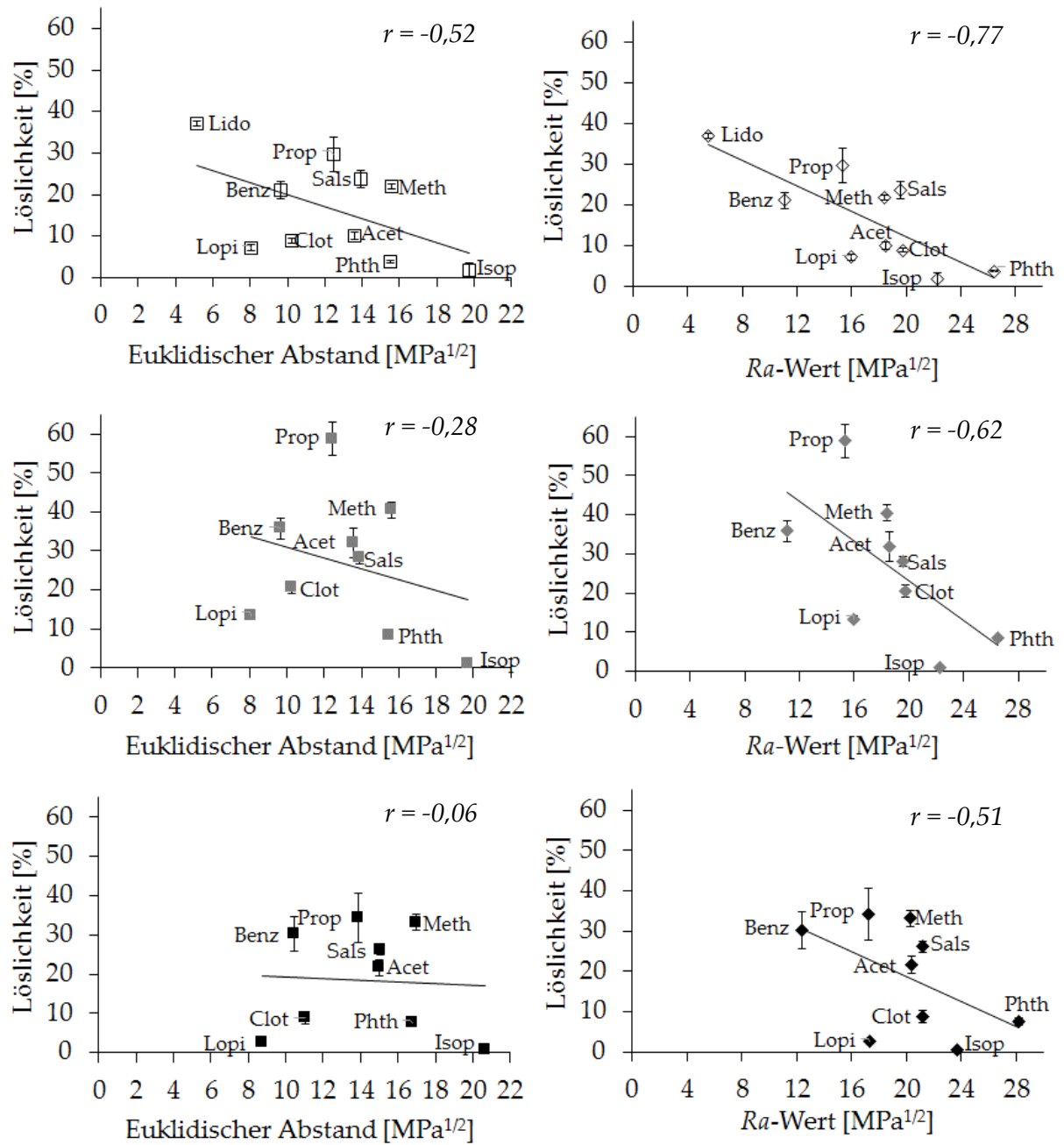


Abbildung 16: Vorhersage der Arzneistofflöslichkeiten in Polycaprolactonen (n = 3-6, $\bar{x} \pm s$), weiß: PCL 550 25 °C, grau: PCL 550 65 °C, schwarz: PCL 2000 65 °C, links: Euklidischer Abstand, rechts: Ra-Wert

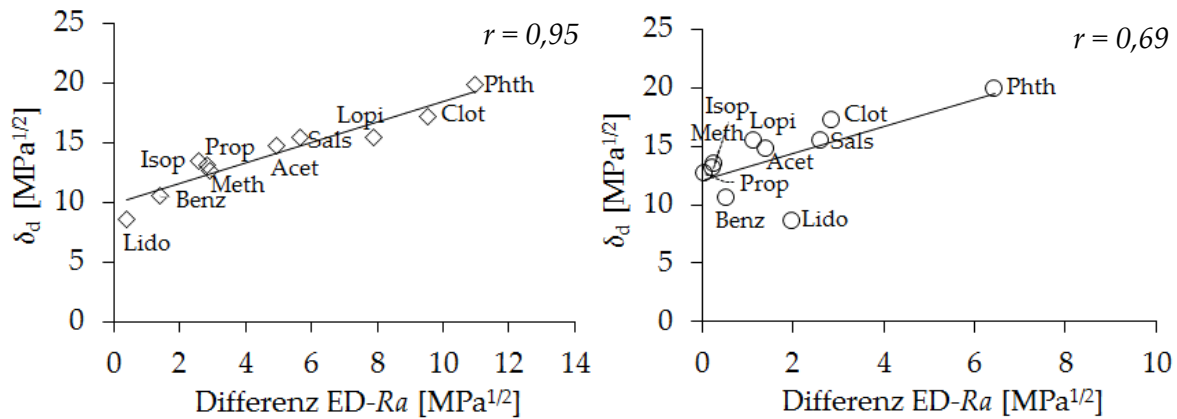


Abbildung 17: Korrelation zwischen der Differenz der Vorhersagemaße, Euklidischer Abstand und Ra-Wert , und dem Dispersionsparameter

Da mit steigender Temperatur die Stärke der polaren Bindungskräfte und vor allem der Wasserstoffbrücken abnimmt, sollten δ_p und δ_h abnehmen (Hansen, 2000). Dies ließ auch eine verbesserte Vorhersage der Löslichkeiten bei 65 °C unter Verwendung des Ra-Wertes erwarten, was sich aber, mit Ausnahme der PCL-Daten, nicht bestätigte.

4.2.2.5. Vergleich der Vorhersagekraft verschiedener Parametersätze

Aus den in der Literatur verfügbaren Gruppenbeitragssätzen von Beerbower/Hansen, Breitzkreutz, Hoy, Stefanis/Panayiotou und van Krevelen/Hoftyzer (vgl. Abschnitt 2.2.3) wurden die Löslichkeitsparameter für die Feststoffe und Lösungsmittel berechnet. Im Folgenden ist nur der entsprechende Erstautor genannt. Die nach dem jeweiligen Modell ermittelten partiellen Löslichkeitsparameter sind im Anhang in Tabelle E für alle Moleküle aufgelistet.

Der im Rahmen dieser Arbeit erstellte Parametersatz erzielt für die Löslichkeiten in flüssigen Polymeren im Mittel die höchste Korrelation (Tabelle 7). Für die Lösungen in den verschiedenen Polyethylenglykolen, Diethylenglykol und PCL 550 (25 °C) liefert es auch die höchsten Einzelkorrelationen. Die Löslichkeiten in Ethylenglykol wurden durch alle Parametersätze schlecht wiedergegeben: der durchschnittliche Korrelationskoeffizient beträgt $\bar{r} = -0,01 \pm 0,15$, der höchste Korrelationskoeffizient liegt bei $r = -0,25$ (Hoy).

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten zwischen den experimentell bestimmten Löslichkeiten und den Euklidischen Abständen, welche mit verschiedenen Gruppenbeitragsätzen berechnet wurden (DEG = Diethylenglykol, EG = Ethylenglykol); fett: höchster Korrelationskoeffizient

| | [°C] | eigene | Beer- bower | Breit- kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen | \bar{r} | s |
|----------|-----------|--------------|----------------|------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------|------|
| PEG 600 | 25 | -0,89 | 0,48 | 0,01 | -0,71 | -0,56 | 0,56 | -0,19 | 0,62 |
| | 65 | -0,95 | 0,46 | -0,19 | -0,69 | -0,67 | 0,23 | -0,30 | 0,56 |
| PEG 4000 | 65 | -0,87 | 0,41 | -0,13 | -0,61 | -0,60 | 0,08 | -0,28 | 0,49 |
| PCL 550 | 25 | -0,52 | -0,11 | -0,06 | -0,40 | -0,28 | -0,10 | -0,25 | 0,19 |
| | 65 | -0,28 | -0,04 | 0,06 | -0,38 | -0,47 | -0,04 | -0,19 | 0,21 |
| PCL 2000 | 65 | -0,06 | 0,22 | 0,23 | -0,49 | -0,19 | -0,03 | -0,14 | 0,38 |
| DEG | 25 | -0,76 | -0,51 | -0,40 | -0,28 | -0,32 | -0,43 | -0,45 | 0,17 |
| EG | | 0,02 | -0,12 | 0,14 | -0,25 | 0,06 | 0,11 | -0,01 | 0,15 |
| | \bar{r} | -0,54 | 0,10 | -0,04 | -0,48 | -0,44 | 0,05 | | |
| | s | 0,39 | 0,35 | 0,20 | 0,18 | 0,25 | 0,28 | | |

Die im Vergleich zu den PEG-Lösungen schlechteren Vorhersagen der PCL- und Ethylenglykollösungen finden sich auch bei den Parametersätzen von Hoy und Stefanis wieder. Aber auch die anderen Parametersätze erzielen keine hohen Korrelationen. Die geringe Vorhersagekraft beruht wahrscheinlich entweder auf ungeeigneten Gruppenbeiträgen im neuen Parametersatz, oder die Löslichkeit in diesen Lösungsmitteln wird durch andere Faktoren, wie spezifische inter- oder intramolekulare Wechselwirkungen, beeinflusst. Kein Parametersatz berücksichtigt zudem die komplementäre Natur der Wasserstoffbrückenbindung, welche für die Polycaprolactone mit zunehmender Kettenlänge immer bedeutsamer werden sollte.

4.2.3. Feste Polymere in Filmen und Schmelzextrudaten

4.2.3.1. Einleitung

Unterhalb der Glasübergangstemperatur ist die Bestimmung der thermodynamischen Löslichkeit in festen Polymeren infolge der hohen Viskosität nahezu unmöglich, so dass eine scheinbare Arzneistofflöslichkeit ermittelt wird. Zudem können Lagerungszeit und -bedingungen einen entscheidenden Einfluss auf die Gleichgewichtseinstellung und gemessenen scheinbaren Löslichkeiten haben. Wird die Arzneistoff-Polymer-Dispersion bei Temperaturen oberhalb der Glasübergangstemperatur gelagert, kann sich ein Gleichgewicht einstellen und die Löslichkeit bestimmt werden. Die beschleunigte Gleichgewichtseinstellung ist jedoch insbesondere für Arzneistoffdispersionen unerwünscht, wenn der Arzneistoff durch die hohe Viskosität der Polymermatrix in seiner amorphen oder gelösten Form stabilisiert werden soll. Die Glasübergangstemperaturen von in der Schmelzextrusion verwendeten pharmazeutischen Polymeren liegen daher oberhalb der Raumtemperatur (Tabelle 8). Im Rahmen des Löslichkeitsparametermodells werden (auch kristalline) Polymere nicht als Glas, sondern als unterkühlte Flüssigkeiten betrachtet.

Tabelle 8: Glasübergangstemperaturen pharmazeutisch genutzter Polymere (*mittels DSC bestimmt, **Herstellerangaben)

| Polymer | Abkürzung | T _g [°C] |
|--|------------|---------------------|
| Polyvinylpyrrolidon | PVP 17 | 90** |
| | PVP 25 | 144* |
| Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer | PVP-VAc | 105* |
| Basisches Aminobutylmethacrylat-Copolymer | aPMMA | 34* |
| Methacrylsäure-Methacrylat-Copolymer | MA-MMA 1:1 | > 150** |
| | MA-MMA 1:2 | > 150** |
| Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglykol-Pfropfcopolymer | PVC-PVAc- | 51* |
| | PEG | |
| Polyethylenglykol-Polyvinylalkohol-Pfropfcopolymer | PEG-PVA | 47* |
| Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat | HPMCAS | 112* |

Die Löslichkeitsparameter der Polymere wurden ohne Endgruppen berechnet, da diese nicht für alle Polymere in der Literatur angegeben sind. Aufgrund der hohen

Molekulargewichte der für die festen Dispersionen genutzten Polymere ist der Einfluss der Endgruppen vermutlich noch geringer als in PEG und PCL.

4.2.3.2. Scheinbare Löslichkeit von Ibuprofen in Polymerfilmen

Es wurden Polymerfilme mit Ibuprofen als Arzneistoff hergestellt und die Rekristallisation mikroskopisch beurteilt. Es ist zu beachten, dass Ibuprofen bereits im Entwicklungsdatensatz vorhanden war. Die folgenden Ergebnisse testen demzufolge die Anwendbarkeit der Gruppenbeiträge auf feste Polymerdispersionen, stellen aber keine unabhängige Validierung dar. Tabelle 9 zeigt repräsentative Fotografien der Filme unter dem Mikroskop. Für die verschiedenen Polymere wurde bei unterschiedlichen Massenanteilen von Ibuprofen die Rekristallisation des Arzneistoffs beobachtet. Neben den aufgeführten Polymeren PVP 17, PEG-VAc, PVC-PVAc-PEG und HPMCAS wurde auch aPMMA verwendet. Für dieses Polymer wurde jedoch gezeigt, dass es während der Schmelzextrusion zur Säure-Base-Reaktion mit sauren Arzneistoffen kommen kann (Kindermann et al. 2011). In diesem Fall würden sich ionische Gruppen bilden, die nicht durch das Löslichkeitsparametermodell abgebildet werden können. Daher wurde aPMMA aus der Vorhersage ausgeschlossen.

Die beste Vorhersage der Rangreihenfolge der scheinbaren Löslichkeiten, welche als untere Löslichkeitsgrenzen wiedergegeben sind, wird durch den Parametersatz von Hoy mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von $r = -0,59$ erzielt, dann folgen Breitzkreutz mit $r = 0,50$ und van Krevelen/Hoftyzer mit $r = -0,48$ (Tabelle 8). Eine geringere Korrelation erreicht der eigene Parametersatz mit $r = -0,31$. Für alle anderen Parametersätze ist die Vorhersagekraft noch geringer. Keiner der Parametersätze konnte sowohl das am besten als auch am wenigsten geeignete Polymer zur Stabilisierung bzw. Solubilisierung von Ibuprofen identifizieren.

Tabelle 9: Fotografien von Ibuprofen-Filmen unter dem Mikroskop (50-fache Vergrößerung) nach sechsmonatiger Lagerung bei 25 °C über Orangegel

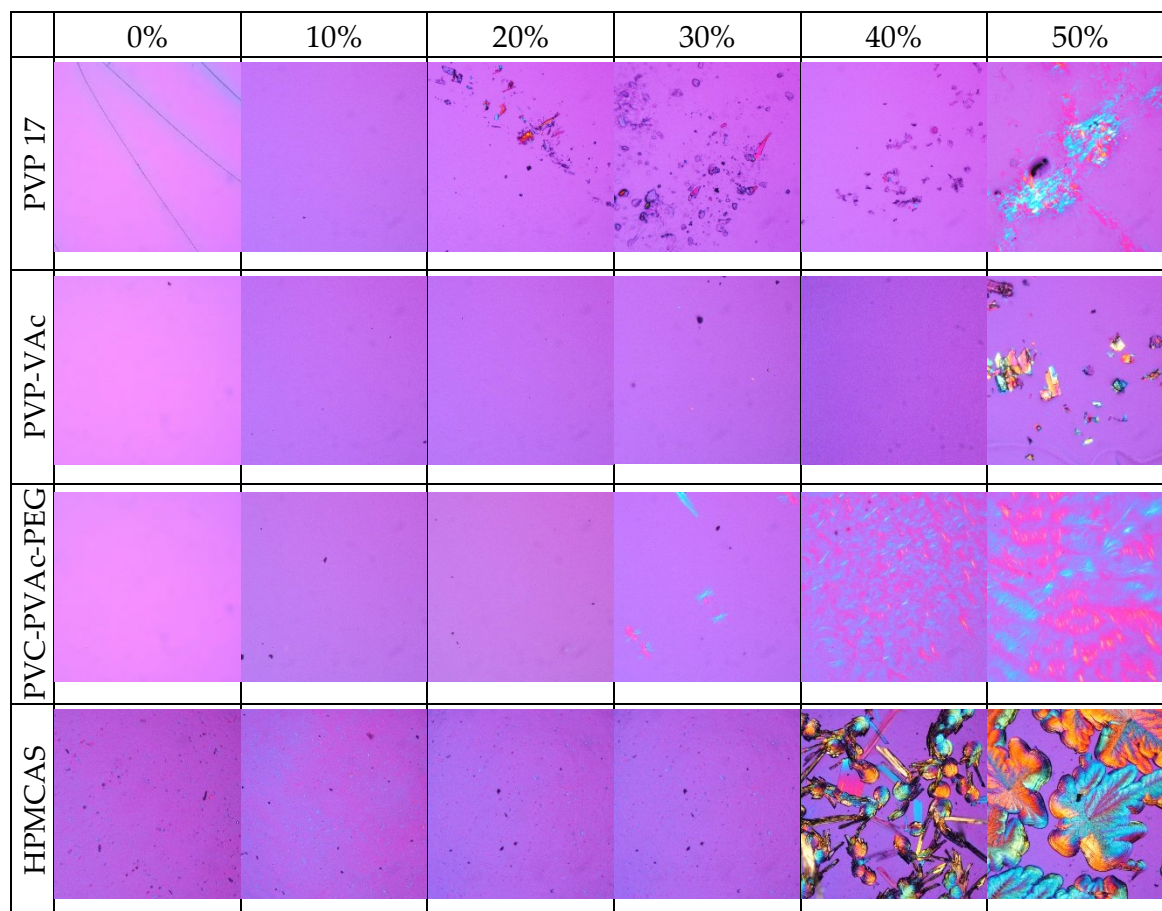


Tabelle 10: Euklidische Abstände und Korrelationskoeffizienten, berechnet mit verschiedenen Parametersätzen zur Vorhersage der scheinbaren Löslichkeit von Ibuprofen in Polymerfilmen (fett: höchste Löslichkeit/niedrigster Euklidischer Abstand, grau: niedrigste Löslichkeit/höchster Euklidischer Abstand)

| scheinbare Löslichkeit [%] | | Euklidischer Abstand [$\text{MPa}^{1/2}$] | | | | | |
|----------------------------|----------|---|------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| | | eigene | Beer-bower | Breit-kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen |
| PVP 17 | 10 | 12,1 | 1,6 | 13,0 | 15,0 | 5,2 | 12,3 |
| PVP-VAc | 40 | 5,8 | 2,0 | 5,1 | 13,3 | 11,1 | 4,8 |
| PVC-PVAc-PEG | 20 | 4,4 | 1,7 | 3,0 | 12,9 | 9,7 | 2,9 |
| HPMCAS | 30 | 13,0 | 5,7 | 9,5 | 11,6 | 18,8 | 9,3 |
| | <i>r</i> | -0,31 | 0,35 | -0,50 | -0,59 | 0,61 | -0,48 |

Im Vergleich der beiden Parametersätzen mit der höchsten Vorhersagekraft (Abbildung 18), scheint der Parametersatz von Breitzkreutz stärker zwischen den verschiedenen Polymeren diskriminieren zu können, da die Euklidischen Abstände $\Delta\delta$ von 3,0 bis 13,0 $\text{MPa}^{1/2}$ reichen. Der Parametersatz von Hoy unterscheidet aufgrund der geringen Spannweite der Euklidischen Abstände von 11,6 bis 15,0 $\text{MPa}^{1/2}$ kaum zwischen den Polymeren, welche in einer hohen negativen Steigung der Korrelationsgeraden resultiert, so dass der Korrelationskoeffizient eher zufällig über denen der anderen Parametersätze liegt. Dies zeigt, wie wichtig die Betrachtung der einzelnen Datenpunkte im Korrelationsdiagramm ist, um den Korrelationskoeffizienten qualitativ beurteilen zu können. Der Korrelationskoeffizient ist zudem, vor allem in kleinen Datensätzen, empfindlich gegenüber Ausreißern. Werden diese Punkte aber in der Auswertung berücksichtigt, dient der Korrelationskoeffizient als Maß für die Stärke und das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen der Differenz der Löslichkeitsparameter und der Löslichkeit, welcher in der regulären Löslichkeitsgleichung definiert wurde (Abschnitt 2.2.1).

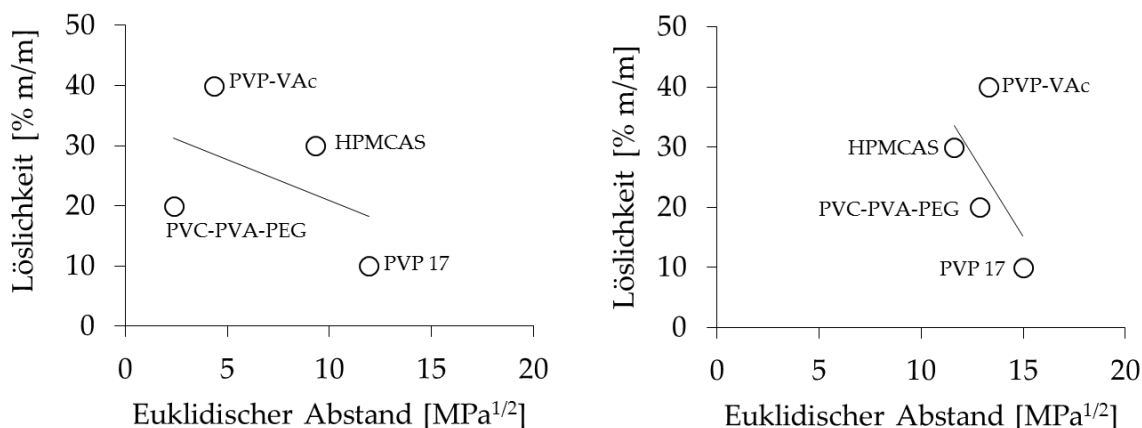


Abbildung 18: Korrelationen zwischen der scheinbaren Löslichkeit von Ibuprofen in Polymerfilmen und den Euklidischen Abständen, welche mit dem Parametersatz von Breitzkreutz (links) und von Hoy (rechts) berechnet wurden

4.2.3.3. Scheinbare Löslichkeiten von ausgewählten Arzneistoffen in Polymerfilmen und Schmelzextrudaten

In der Literatur wurde nur über wenige systematische Löslichkeitsexperimente mit festen Arzneistoffdispersionen berichtet: die vier Arzneistoffe Naproxen (Asgarzadeh 2011), Fenofibrat, Carbamazepin und Itraconazol (Kolter et al. 2012) wurden zu Polymerfilmen, Carbamazepin und Itraconazol zusätzlich zu Schmelzextrudaten unter-

schiedlicher Beladungen verarbeitet. Die Strukturformeln der Arzneistoffe sind in Abbildung 19, die der verwendeten Polymere sind in Abbildung 20 dargestellt. PVP wurde in zwei verschiedenen Produktqualitäten mit abweichenden relativen Molekulmassen eingesetzt, PVP 12 und PVP 17. aPMMA wurde, wie bei den Ibuprofen-Filmen wegen der fehlenden Parametrisierung seiner basischen funktionellen Gruppe, nicht in der Korrelation berücksichtigt.

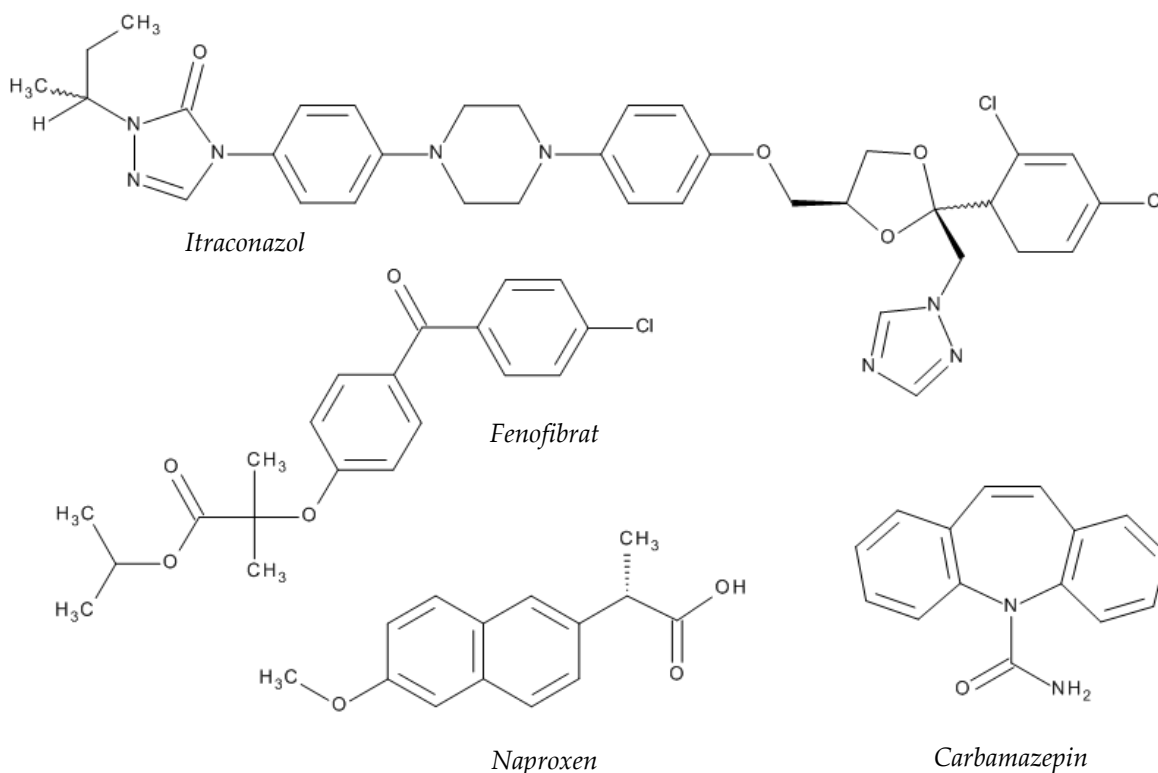


Abbildung 19: Strukturformeln der Arzneistoffe, für die in der Literatur scheinbare Löslichkeiten berichtet wurden

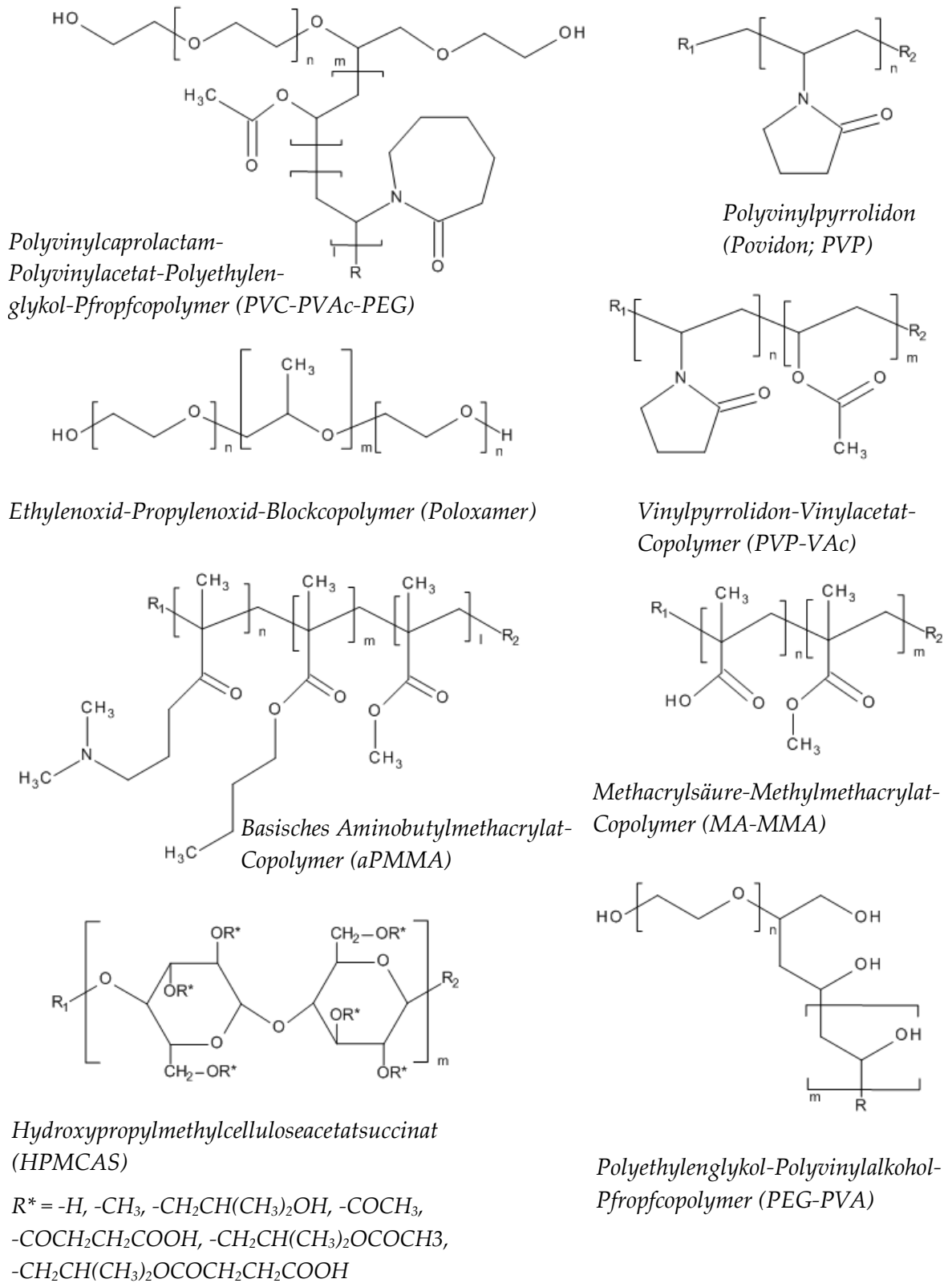


Abbildung 20: Strukturformeln der Polymere, die in Filmen und Schmelzextrudaten verwendet wurden (die endständigen Reste R , R_1 und R_2 wurden bei der Berechnung vernachlässigt)

Wie Ibuprofen, ist auch Naproxen im Entwicklungssatz vorhanden gewesen und die folgende Vorhersage damit noch nicht Teil einer unabhängigen Validierung. Für die fünf verschiedenen Naproxen-Filme erzielte der eigene Parametersatz die höchste Korrelation mit $r = -0,64$ (Tabelle 11). Zudem wird zwischen den verschiedenen Polymeren differenziert, da die Euklidischen Abstände $\Delta\delta$ von 3,6 bis 11,9 MPa^{1/2} reichen. Die scheinbaren Löslichkeiten wurden jedoch bereits direkt nach der Herstellung beurteilt. Selbst wenn Naproxen ein schnelles Rekristallisationsverhalten zeigt, sind die Polymerfilme aufgrund ihrer hohen Viskosität wahrscheinlich weit entfernt von einem Gleichgewichtszustand.

Tabelle 11: Vorhersage der scheinbaren Löslichkeit von Naproxen in Polymerfilmen mittels der Euklidischen Abstände (fett: höchste Löslichkeit/niedrigster Euklidischer Abstand, grau: niedrigste Löslichkeit/höchster Euklidischer Abstand)

| scheinbare Löslichkeit [%] | | Euklidischer Abstand [MPa ^{1/2}] | | | | | |
|----------------------------|-----------|--|------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | | eigene | Beer-bower | Breit-kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen |
| PVP-VAc | 10 | 3,6 | 2,4 | 2,7 | 9,8 | 6,4 | 3,0 |
| PVC-PVAc-PEG | 35 | 4,3 | 3,8 | 1,7 | 9,8 | 5,9 | 1,2 |
| MA-MMA 1:1 | 5 | 9,7 | 3,9 | 3,5 | 4,8 | 3,6 | 3,1 |
| MA-MMA 1:2 | 5 | 11,9 | 1,5 | 3,1 | 5,0 | 4,8 | 2,2 |
| PVP 25 | 15 | 7,4 | 3,7 | 10,4 | 11,4 | 1,1 | 10,9 |
| <i>r</i> | | -0,64 | 0,48 | -0,14 | 0,59 | 0,23 | -0,13 |

Für Fenofibrat, Carbamazepin und Itraconazol wurden jeweils fünf verschiedene Polymerfilme (Tabelle 12) und Schmelzextrudate (Tabelle 13) hergestellt. Polymere wurden aus der Vorhersage ausgeschlossen, wenn sie entweder ionische Gruppen aufwiesen, wie Eudragit® RL und RS (Polyethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-trimethylammonio-ethylmethacrylatchlorid), oder die Löslichkeit beeinflussende Zusätze enthielten, wie das Benetzungsmittel Natriumlaurylsulfat in Kollidon® SR (Polyvinylacetat-polyvinylpyrrolidon). Auch Polymermischungen blieben unberücksichtigt, da die Vorhersage ternärer Mischungen im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurde.

Tabelle 12: Vorhersage scheinbarer Arzneistofflöslichkeiten in Polymerfilmen durch Euklidische Abstände (fett: höchste Löslichkeit/niedrigster Euklidischer Abstand, grau: niedrigste Löslichkeit/höchster Euklidischer Abstand)

| | scheinbare Löslichkeit [%] | eigene | Beer- bower | Breit- kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen |
|---------------------|-------------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|-------------|-----------------|
| Fenofibrat | | | | | | | |
| PVP-VAc | 25 | 4,3 | 1,4 | 3,2 | 1,8 | 7,1 | 3,2 |
| PVC-PVAc-PEG | 35 | 3,5 | 3,5 | 2,1 | 1,1 | 4,8 | 2,1 |
| PVP 12 | 20 | 10,6 | 3,9 | 9,9 | 3,5 | 5,3 | 9,9 |
| PVP 17 | 15 | 10,4 | 3,9 | 9,9 | 3,5 | 5,3 | 9,9 |
| Poloxamer | 5 | 14,3 | 2,8 | 4,4 | 1,2 | 2,7 | 3,3 |
| | <i>r</i> | -0,94 | -0,05 | -0,41 | -0,20 | 0,57 | -0,30 |
| Carbamazepin | | | | | | | |
| PVP-VAc | 40 | 9,9 | 2,0 | 4,1 | 3,1 | 3,2 | 2,9 |
| PVC-PVAc-PEG | 30 | 8,7 | 3,4 | 5,5 | 3,8 | 3,4 | 4,4 |
| PVP 12 | 20 | 14,1 | 3,4 | 6,9 | 3,5 | 5,4 | 7,2 |
| PVP 17 | 25 | 14,0 | 3,4 | 6,9 | 3,5 | 5,4 | 7,2 |
| Poloxamer | 5 | 18,3 | 2,8 | 3,9 | 2,8 | 8,3 | 3,5 |
| | <i>r</i> | -0,91 | -0,32 | 0,04 | 0,40 | -0,96 | -0,14 |
| Itraconazol | | | | | | | |
| PVP-VAc | 50 | 7,4 | 4,4 | 2,9 | 7,1 | 8,1 | 3,8 |
| PVC-PVAc-PEG | 50 | 8,0 | 2,4 | 4,4 | 6,9 | 7,0 | 5,3 |
| PVP 12 | 35 | 6,9 | 1,4 | 8,1 | 8,3 | 12,7 | 8,1 |
| PVP 17 | 45 | 6,8 | 1,4 | 8,1 | 8,3 | 12,7 | 8,1 |
| Poloxamer | 5 | 12,6 | 2,5 | 2,8 | 8,8 | 13,2 | 4,2 |
| | <i>r</i> | -0,88 | 0,18 | 0,26 | -0,80 | -0,68 | 0,21 |

Tabelle 13: Vorhersage scheinbarer Arzneistofflöslichkeiten in Schmelzextrudaten durch Euklidische Abstände (fett: höchste Löslichkeit/niedrigster Euklidischer Abstand, grau: niedrigste Löslichkeit/höchster Euklidischer Abstand)

| | scheinbare Löslichkeit [%] | eigene | Beer- bower | Breit- kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen |
|--------------------|-------------------------------|-------------|----------------|------------------|------------|-------------|-----------------|
| Carbamazepin | | | | | | | |
| PVP-VAc | 30 | 9,9 | 2,0 | 4,1 | 3,1 | 3,2 | 2,9 |
| PVC-PVAc-PEG | 30 | 8,7 | 3,4 | 5,5 | 3,8 | 3,4 | 4,4 |
| PVP 12 | 15 | 14,1 | 3,4 | 6,9 | 3,5 | 5,4 | 7,2 |
| PVP 17 | 15 | 14,0 | 3,4 | 6,9 | 3,5 | 5,4 | 7,2 |
| Poloxamer | 10 | 18,3 | 2,8 | 3,9 | 2,8 | 8,3 | 3,5 |
| | <i>r</i> | -0,96 | -0,34 | -0,22 | 0,39 | -0,93 | -0,44 |
| Itraconazol | | | | | | | |
| PVP-VAc | 40 | 7,4 | 3,4 | 2,9 | 7,1 | 8,1 | 3,8 |
| PVC-PVAc-PEG | 50 | 8,0 | 3,3 | 4,4 | 6,9 | 7,0 | 5,3 |
| PVP 12 | 25 | 6,9 | 1,7 | 8,1 | 8,3 | 12,7 | 8,1 |
| PVP 17 | 40 | 6,8 | 1,7 | 8,1 | 8,3 | 12,7 | 8,1 |
| Poloxamer | 15 | 12,6 | 1,9 | 2,8 | 8,8 | 13,2 | 4,2 |
| | <i>r</i> | -0,65 | 0,19 | 0,06 | -0,86 | -0,79 | 0,04 |

Obwohl Carbamazepin und Itraconazol mit denselben Polymeren verarbeitet wurden, unterscheiden sich die scheinbaren Löslichkeiten zwischen Filmen und Schmelzextrudaten. Mit Ausnahme der Poloxamerzubereitungen, ist die Arzneistofflöslichkeit in den Filmen höher als in den Extrudaten. Die Extrudate wurden über drei Monate offen bei 25 °C gelagert (Kolter et al. 2012) und damit unterhalb der Glasübergangstemperaturen der amorphen Polymere. Die Bewertung der Filme erfolgte bereits nach einer Lagerungszeit von einer Woche, sodass die Gleichgewichtseinstellung wahrscheinlich weniger fortgeschritten war als in den Extrudaten.

Das teilkristalline Poloxamer wies die geringste Solubilisierungs-/Stabilisierungskapazität für die drei Arzneistoffe auf, wobei die scheinbare Arzneistofflöslichkeit im Film stets niedriger als im Schmelzextrudat war. Dies kann auf den verschiedenen Nachbehandlungen der Filme und Extrudate beruhen: während die Filme für 30 Minuten bei 50 °C im Vakuum getrocknet wurden, wurden die Schmelzextrudate nach Austreten aus der Düse durch die Raumluft abgekühlt. Die Trocknung der Filme bei erhöhter Temperatur (*Tempern*) könnte durch die erhöhte Beweglichkeit der Polymerketten die Rekristallisation gefördert haben. Auch amorphe Polymere können durch Überschreiten der Glasübergangstemperatur infolge des *Temperns* schneller ins Gleichgewicht kommen. Bei PVP-VAc wird die Glasübergangstemperatur überschritten, die von PVC-PVAc-PEG liegt nur knapp darüber (Tabelle 6). Durch Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff können auch die Glasübergangstemperaturen weiterer Polymere erniedrigt worden sein. Thermogramme der Extrudate und Filme, die Glasübergänge und Schmelzpunkte beinhalten, würden die Interpretation der Stabilitätsdaten unterstützen, waren aber in der Literatur nicht verfügbar.

In zwei von fünf Fällen konnte der neue Parametersatz das geeignetste Polymer zur Solubilisierung/Stabilisierung der Arzneistoffe identifizieren. In allen fünf Fällen wurde die Polymermatrix, in der am wenigsten Arzneistoff gelöst bzw. stabilisiert war, richtig vorhergesagt. Der Parametersatz von Stefanis und Panyiotou lag in acht von zehn Zuordnungen richtig: jeweils viermal konnte das Polymer mit der höchsten und niedrigsten Solubilisierungs- bzw. Stabilisierungskapazität identifiziert werden. Hoy lag in drei von fünf Fällen für das geeignetste Polymer richtig, zweimal konnte das ungeeignetste Polymer richtig identifiziert werden. Der Parametersatz von van Krevelen und Hoftyzer sagte zweimal das geeignetste Polymer richtig vorher, aber kein einziges Mal das ungeeignetste. Der Parametersatz von Breikreutz konnte noch

drei von fünf Polymeren mit der geringsten Solubilisierungs-/Stabilisierungskapazität identifizieren, aber nicht einmal das geeignetste Polymer. Beerbower schließlich konnte nur in einem Fall das Polymer mit der höchsten Solubilisierungs-/Stabilisierungskapazität vorhersagen.

Um die Ergebnisse aller Gruppenbeitragsmethoden zusammen beurteilen zu können, wurden die in Tabelle 12 und 13 gelisteten Korrelationskoeffizienten gemittelt und die Standardabweichungen betrachtet (Abbildung 21). Da der Korrelationskoeffizient nicht der Normalverteilung folgt, wurden die Werte zunächst nach Fisher (1921) transformiert und die berechneten Lage- und Streuparameter rücktransformiert. Eine Korrelation über alle experimentellen Daten war nicht möglich, da die experimentellen Bedingungen für die Herstellung und Beurteilung der verschiedenen Arzneistoff-Polymer-Systeme unterschiedlich waren. Die folgende Diskussion ist keine qualitative Beurteilung der Korrelationskoeffizienten, sondern nur ein quantitativer Vergleich.

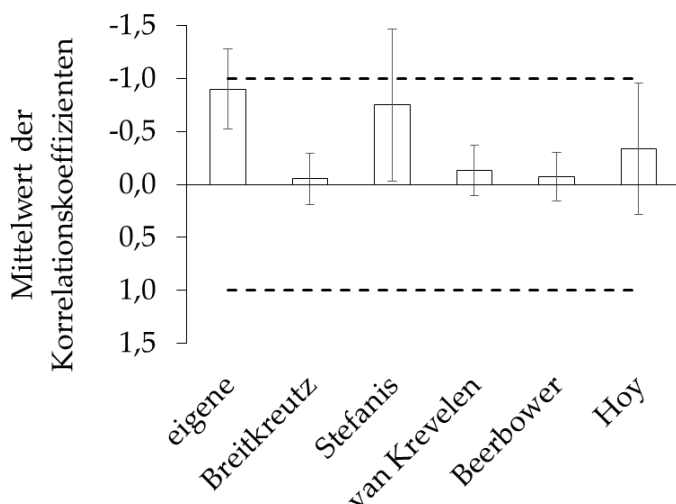


Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$, nach Fishers Z-Transformation) für die verschiedenen Gruppenbeitragsmethoden

Der neue Parametersatz weist den höchsten Mittelwert des Korrelationskoeffizientens auf ($r = -0,90$). Die Gruppenbeitragsmethode von Stefanis erzielt aufgrund hoher Korrelationen in einzelnen Datensätzen ebenfalls einen hohen Mittelwert von $r = -0,75$. Die einzelnen Vorhersagen weisen aber eine höhere Standardabweichung auf, was für eine weniger gleichmäßige Vorhersage spricht im Vergleich zum neuen Parametersatz. Auf Basis der experimentellen Daten scheinen die Parametersätze von Breitzkreutz, Beerbower und van Krevelen für die Vorhersage der Löslichkeit von Arzneistoffen in Polymermatrices ungeeignet.

4.2.4. Anwendung in der Arzneiformentwicklung für einen neuen Arzneistoff

Filme und Schmelzextrudate des Proteaseinhibitors Lopinavir (Abbildung 22) und den Polymeren PVC-PVAc-PEG, PVP-VAc, aPMMA, PVP 25, PEG-PVA sowie HPMCAS (Abbildung 19) wurden mit unterschiedlichen Arzneistoffgehalten hergestellt (vgl. Methode 7.2.2.3). Es wurden transparente, farblose (aPMMA, PVC-PVAc-PEG, PVP-VAc) bis transparente, gelbe (HPMCAS, PVP 25) Extrudate erhalten. Die PEG-PVA-Extrudate waren opake, da das Polymer teilkristallin ist. Reines PVP 25, PEG-PVA sowie HPMCAS konnten nicht extrudiert werden, ohne dass eine thermische Zersetzung des Polymers stattfand oder der maximale Prozessdruck überschritten wurde.

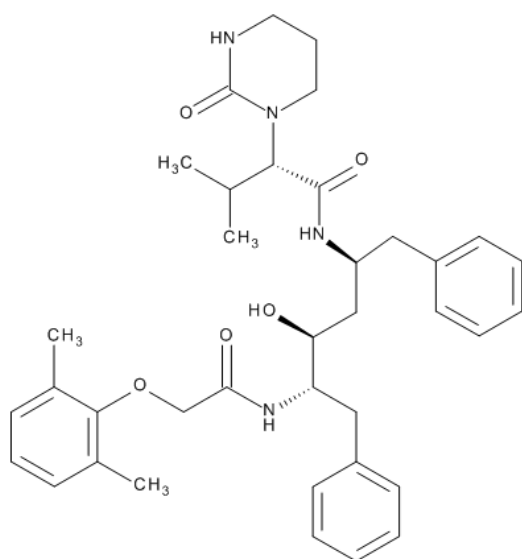


Abbildung 22: Strukturformel von Lopinavir

In den Extrudaten und Filmen sowie als reiner Arzneistoff konnte für Lopinavir auch nach 40 Wochen keine Rekristallisation im Röntgendiffraktogramm detektiert werden (Abbildung 23, vgl. Methode 7.2.2.5).

Jedes Mol kristallines Lopinavir bindet mindestens 0,5 Mol Hydratwasser, das Anhydrat des Lopinavirs ist jedoch amorph (Dickman et al. 2001). Da die Dehydratisierung während des Extrusionsprozesses möglich ist, wurde untersucht, wie schnell reines Lopinavir rekristallisiert. Dafür wurde die Probe der abgekühlten Arzneistoffschmelze geteilt, die eine Hälfte bei 25 °C über Trockenmittel und die andere Hälfte bei 25 °C und 75 % r.F. gelagert. Auch bei erhöhter Feuchte und Temperatur konnte nach vier Monaten kein kristallines Lopinavir detektiert werden (Abbildung 24). Die Molekülstruktur des Arzneistoffs weist viele Einfachbindungen auf. Diese sind freidrehbar und erlauben eine Vielzahl an unterschiedlichen Molekülkonformationen,

was die Packungsdichte vermindern und die Kristallisationsneigung senken kann (Yu et al. 2000). Die hohe Viskosität der Polymermatrices behindert zusätzlich die Molekülbeweglichkeit. Mikrokristalline Strukturen sind mit der Röntgendiffraktometrie jedoch nicht detektierbar. Daher wurden zusätzlich Thermogramme mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) aufgenommen (vgl. Methode 7.2.1.5), die bei 50 % Lopinavirgehalt aber auch keinen Schmelzpunkt des Arzneistoffs aufwiesen (Abbildung A im Anhang). Die DSC hat den Nachteil, dass sich der Arzneistoff während des Aufheizens im erweichten Polymer lösen kann, wodurch ein Schmelzpunkt nicht mehr detektiert werden würde. Zudem kann sich das Schmelzverhalten abhängig von der Heizrate verändern. Mikroskopische Untersuchungen brachten ebenfalls keinen Hinweis auf Rekristallisation in den Lopinavir-Extrudaten und -Filmen (vgl. Methode 7.2.2.1).

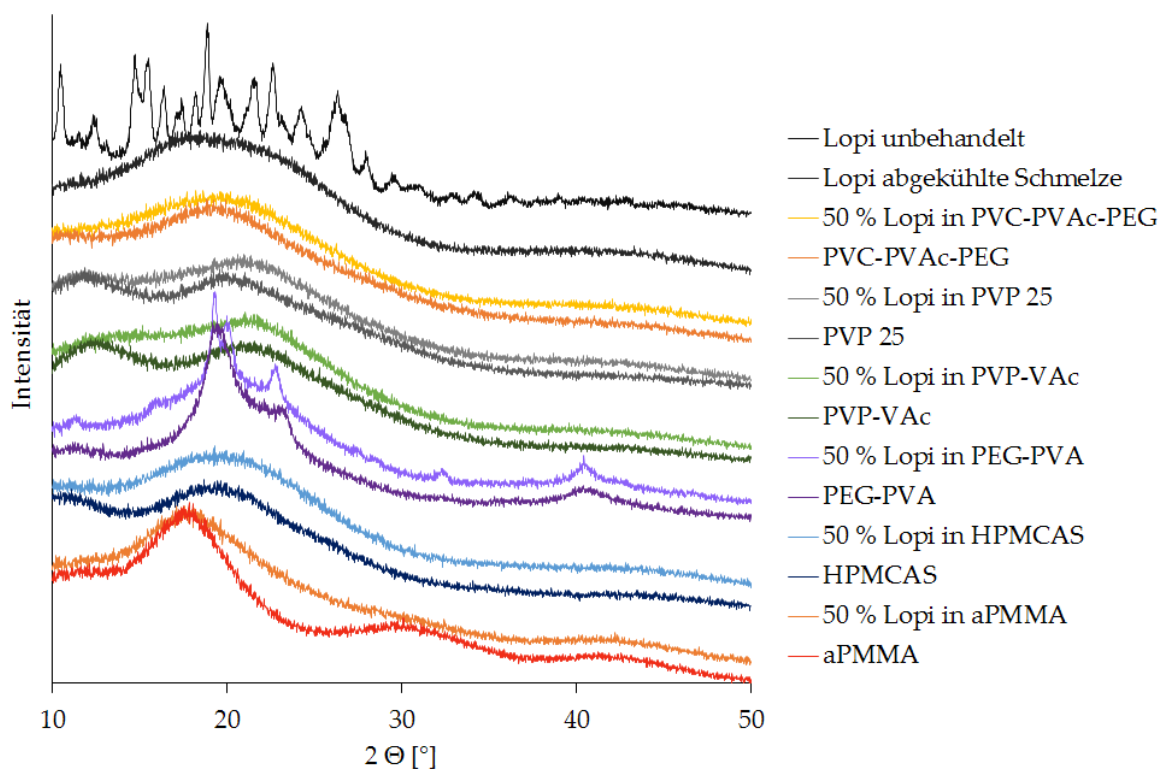


Abbildung 23: Röntgendiffraktogramme von Lopinavir und seinen Schmelzextrudaten mit verschiedenen Polymeren, aufgenommen nach 40 Wochen Lagerung bei 25 °C

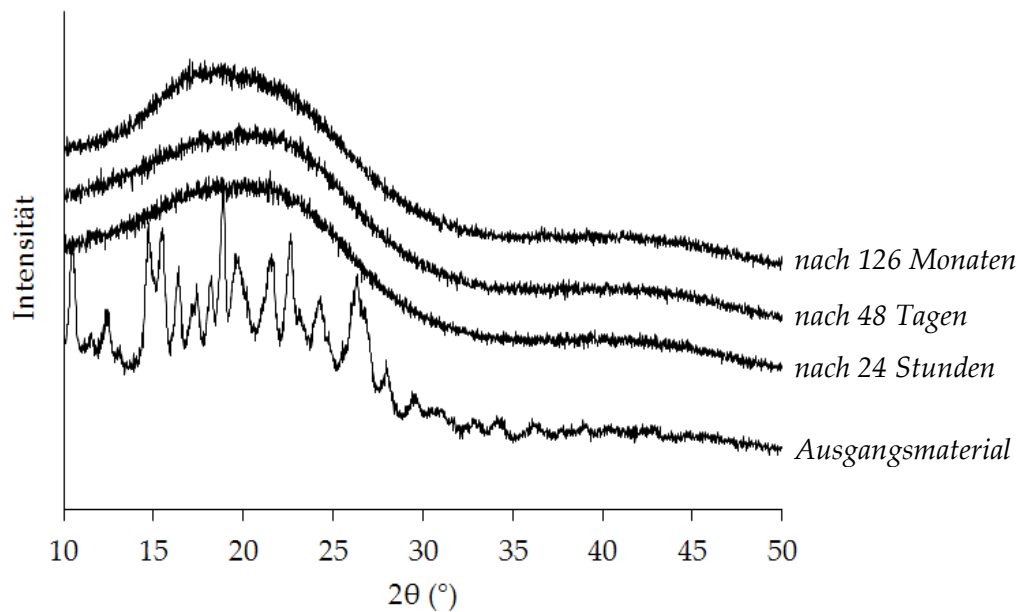
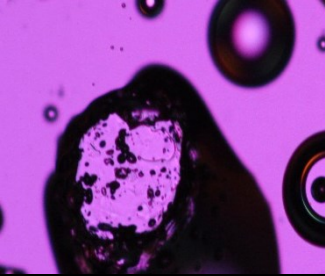
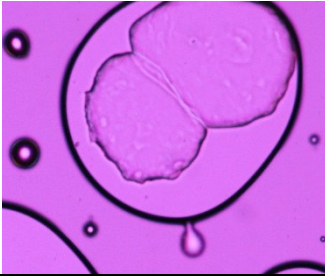
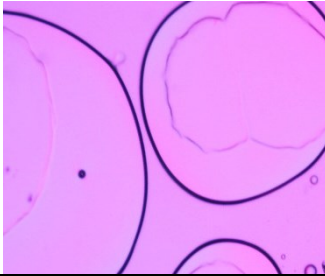
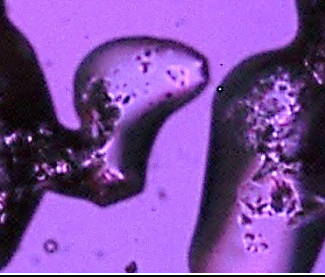
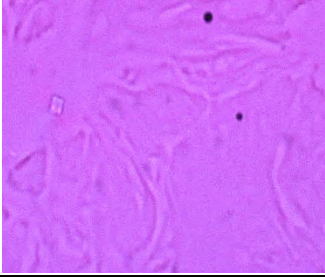

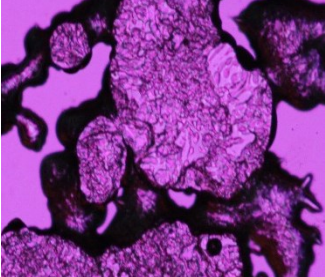
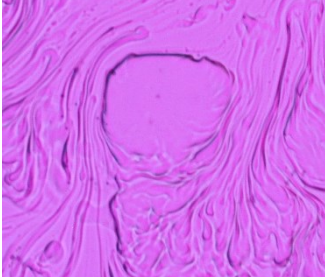

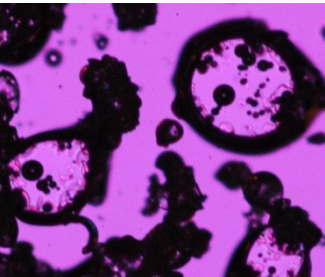
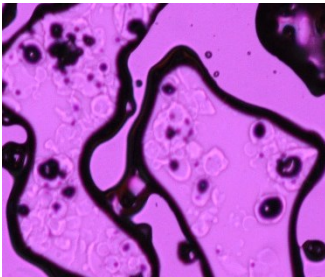
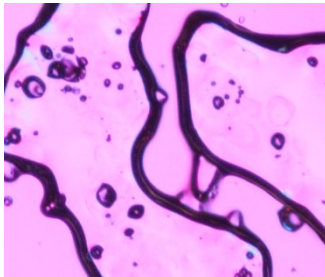
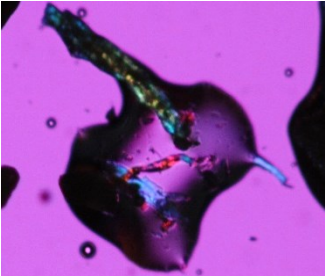
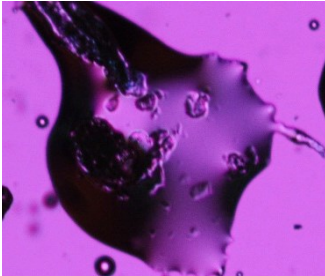
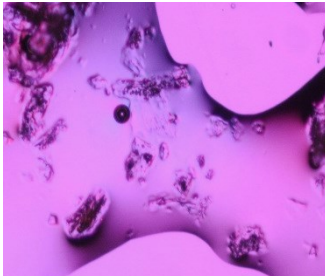
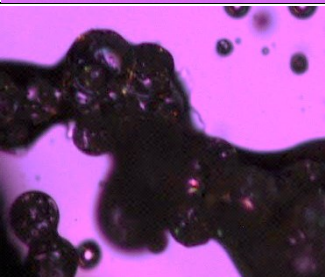
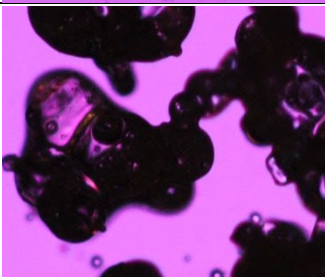
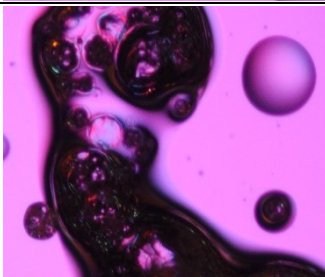


Abbildung 24: Röntgendiffraktogramme von reinem Lopinavir nach verschiedenen Lagerzeiten bei 40 °C und 75 % r. F.

Für die HIV-Therapie zugelassen ist Kaletra[®], eine feste Dispersion von Lopinavir und des strukturverwandten Ritonavirs im Verhältnis von 4 zu 1 in einer Matrix aus größtenteils PVP-PVAc (Rosenberg et al. 2006). Die Dispersion wird durch Schmelzextrusion erzielt. Die erhöhte Wirkstoffabsorption im Vergleich zur Arzneistofflösung in einer Weichgelatinekapselform (Klein et al. 2007) sowie die Langzeitstabilität, die das Produkt für die Marktzulassung aufweisen muss, können möglicherweise auch auf die geringe Rekristallisationsneigung des Lopinavirs zurückzuführen sein. Die erhöhte Bioverfügbarkeit der Arzneiform wird jedoch reduziert, wenn die Tabletten zerstoßen werden (Best et al. 2011). Die Autoren diskutieren mögliche pharmakokinetische Ursachen, wie eine veränderte Wirkstoffaufnahme über aktive Transporter oder eine interindividuell unterschiedliche Ausprägung der intrainestinalen Arzneistoffmetabolisierung. Die Ursache könnte aber auch in der Darreichungsform selbst liegen: aufgrund der größeren Oberfläche zerstoßener Tabletten im Vergleich zu intakten, wäre die initial freigesetzte Arzneistoffmenge größer. Der Arzneistoff würde im wässrigen Verdauungsmilieu schneller rekristallisieren, und würde so die zur Resorption verfügbaren Arzneistoffmoleküle reduzieren.

Für die qualitative Beurteilung der Mischbarkeit wurden physikalische Mischungen aus 30 % (m/m) Lopinavir und 70 % (m/m) Polymer unter dem Heiztischmikroskop untersucht (vgl. Methode 7.2.2.1). Tabelle 14 zeigt Fotografien, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung aufgenommen wurden. Der Schmelzvorgang von

Tabelle 14: Fotografien von geschmolzenen physikalischen Mischungen aus Lopinavir und Polymer unter dem Heiẗtischmikroskop bei unterschiedlichen Temperaturen

| | am Schmelzpunkt von Lopinavir (130 °C) | bei maximaler Extrusionstemperatur | nach einer Stunde bei Raumtemperatur |
|--------------|---|--|---|
| PVC-PVAc-PEG |  |  |  |
| PVP-VAc |  |  |  |
| aPMMA |  |  |  |
| PVP 25 |  |  |  |
| HPMCAS |  |  |  |
| PEG-PVA |  |  |  |

Lopinavir begann bei etwa 100 °C und war bei 130 °C abgeschlossen; die Polymere lagen bei diesen Temperaturen fest vor. Während die Mischungen weiter aufgeheizt wurden – bis zu der Höchsttemperatur, die während der Schmelzextrusion der jeweiligen Mischung erreicht wurde –, zeigten die Polymere unterschiedliches Verhalten in der Lopinavirschmelze. Während sich die PEG-PVA-Partikel innerhalb der Aufheizphase von 130 °C bis zur Maximaltemperatur nicht veränderten, nahm die Größe der Partikel von HPMCAS und PVP 25 etwas ab. Die Heizraten wurden so angepasst, dass alle Mischungen einer in etwa gleich langen Aufheizphase von 13 bis 16 Minuten ausgesetzt waren. Längeres Halten der Temperaturen führte aber nicht zur vollständigen Auflösung der HPMCAS- und PVP-Partikel. Im Gegensatz dazu schienen sich PVP-VAc und aPMMA innerhalb weniger Minuten im geschmolzenen Arzneistoff aufzulösen. Es bildeten sich für kurze Zeit zwei Phasen, die durch die erhöhte kinetische Energie ineinander flossen. Auch die PVC-PVAc-PEG-Partikel bildeten nach Überschreiten des Schmelzpunkts von Lopinavir eine kohärente Phase, die sich aber nicht mit der Lopinavirschmelze vermischte, wie an der Phasengrenze erkennbar ist.

Zusätzlich wurden Thermogramme der physikalischen Mischungen mittels DSC angefertigt (Abbildung 25, vgl. Methode 7.2.2.4).

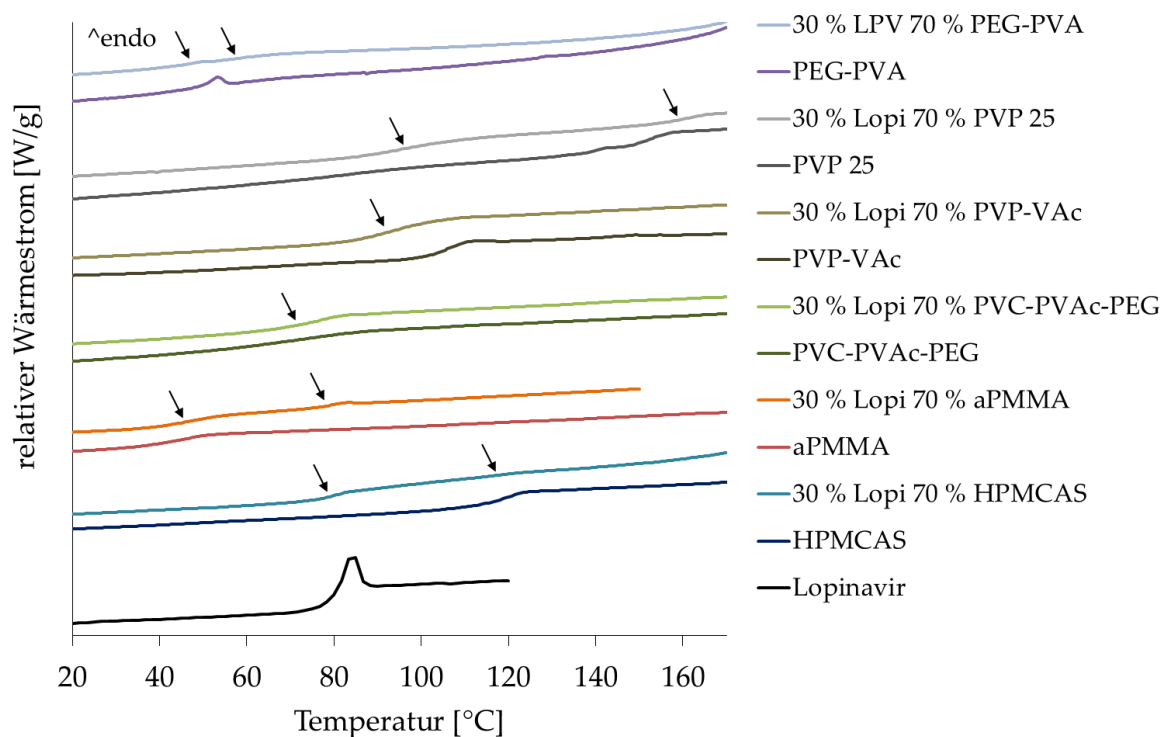


Abbildung 25: DSC-Thermogramme der physikalischen Mischungen mit Lopinavir (LPV), 2. Aufheizkurve, Pfeile markieren Glasübergänge

Die Aufheizkurven decken sich nur teilweise mit den Ergebnissen aus der Heitzschmikroskopie. In den Mischungen mit PVP 25, HPMCAS, aPMMA und PEG-PVA sind jeweils zwei Glasübergänge aufgetreten, was auf ein zweiphasiges System hinweisen kann (zu den einzelnen Thermogrammen: Abbildung A im Anhang). Im Hinblick auf die Ergebnisse der Heitzschmikroskopie sind die zwei Glasübergänge der aPMMA-Mischung unerwartet. Die PVP-VAc-Mischung zeigt nur einen Glasübergang, welcher zwischen den Glasübergangstemperaturen der beiden Komponenten liegt. Dies deckt sich mit der mikroskopischen Untersuchung. Die PVC-PVA-PEG-Mischung weist im Thermogramm nur einen Glasübergang auf, im Mikroskop wurden hingegen zwei Phasen beobachtet. Die Lage eines Glasübergangs im Thermogramm ist allerdings abhängig von der Heiz- und Kühlrate (Davies, 1953). Nach Anpassung der Methode (vgl. Methode 7.2.2.4) zeigt Abbildung 26, dass sich unter dem beobachteten Glasübergang aus Abbildung 25 tatsächlich zwei Glasübergänge verbergen. Damit lag auch die Lopinavir-PVC-PVAc-PEG-Mischung als zweiphasiges System vor.

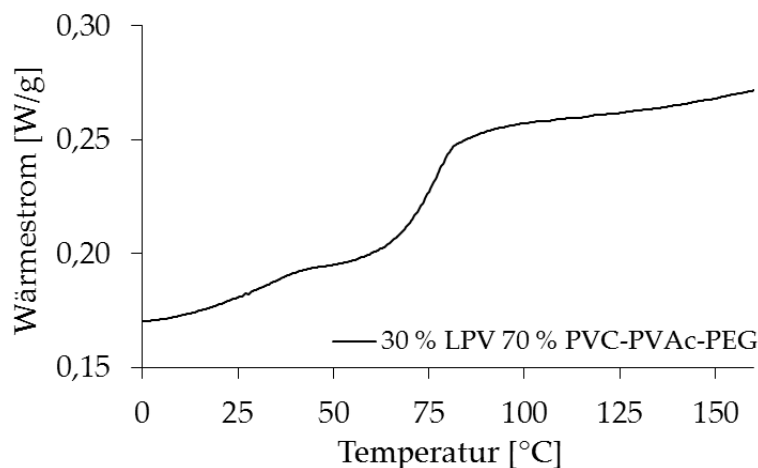


Abbildung 26: Thermogramm der physikalischen Mischung aus Lopinavir und PVC-PVAc-PEG, 2. Aufheizkurve nach Abkühlen auf einer Metallplatte

Unerwartet ist dennoch, dass der Onset des ersten Glasübergangs schon bei 17,7 °C liegt, der von reinem PVC-PVAc-PEG aber 51,5 °C und von reinem Lopinavir 79,4 °C (vgl. Tabelle im Anhang). Die Erniedrigung der Glasübergangstemperatur spricht für eine Wechselwirkung zwischen Polymer und Arzneistoff. Möglicherweise besteht hier eine Phase aus einer Lopinavir-PVC-PVAc-PEG-Lösung mit einer niedrigen Glasübergangstemperatur neben einer Lopinavir-reichen oder Polymer-reichen Phase, welche jedoch anhand des zweiten Glasübergangs bei 67,1 °C nicht identifiziert werden kann.

Für die Vorhersage der scheinbaren Löslichkeiten wurden die Euklidischen Abstände nach den verschiedenen Gruppenbeitragsmethoden berechnet (Tabelle 15). Den Ergebnissen aus der Mikroskopie und DDK entsprechend, sollten die Euklidischen Abstände zwischen Lopinavir und PVP-VAc die niedrigsten Werte zugeordnet bekommen. Die Mischungen mit PVC-PVAc-PEG, PVP 25, HPMCAS und PEG-PVA sollten die höchsten Euklidischen Abstände aufweisen. Die experimentellen Ergebnisse der aPMMA-Mischung waren widersprüchlich und sind damit nicht eindeutig auswertbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur eine Zusammensetzung untersucht, eventuell könnten Polymermischungen unterschiedlicher Lopinavirgehalte zur Aufklärung des Mischungsverhaltens beitragen.

Die Parametersätze von Hoy und Stefanis konnten mit Hilfe der Euklidischen Abstände die im Experiment als mischbar identifizierte Lopinavir-PVP-VAc-Mischungen vorhersagen. Einige Euklidische Abstände unterscheiden sich jedoch nur marginal, wie zum Beispiel zwischen PVP 25 ($\Delta\delta = 7,2 \text{ MPa}^{1/2}$) und PVP-VAc ($\Delta\delta = 7,1 \text{ MPa}^{1/2}$) in der Vorhersage nach Hoy, so dass auf deren Basis die Unterscheidung in mit Lopinavir mischbaren und nicht mischbaren Polymere höchstwahrscheinlich innerhalb des Vorhersagefehlers liegt. Beim eigenen sowie van Krevelens und Breitreutz' Parametersatz wurde PVP-VAc immerhin als zweitbestes Polymer vorhergesagt.

Tabelle 15: Euklidische Abstände für die Lopinavir-Polymer-Mischungen, berechnet nach verschiedenen Gruppenbeitragsmethoden (fett: niedrigster Euklidischer Abstand)

| | Euklidischer Abstand [$\text{MPa}^{1/2}$] | | | | | |
|--------------|---|----------------|------------------|------------|------------|-----------------|
| | eigene | Beer- bower | Breit- kreutz | Hoy | Stefanis | van Krevelen |
| PVC-PVAc-PEG | 5,1 | 2,9 | 1,8 | 7,4 | 7,2 | 1,3 |
| PVP-VAc | 6,3 | 5,1 | 2,1 | 7,1 | 5,8 | 2,0 |
| PVP 25 | 12,6 | 2,1 | 10,1 | 7,2 | 11,3 | 10,2 |
| HPMCAS | 13,4 | 8,0 | 6,5 | 9,5 | 12,8 | 6,3 |
| PEG-PVA | 15,3 | 9,8 | 12,8 | 13,3 | 10,7 | 13,9 |
| aPMMA | 10,9 | 4,7 | 3,1 | 10,0 | 12,5 | 2,5 |

Wurden die Euklidischen Abstände als Ra -Wert berechnet, so ändert sich die Reihenfolge der Polymere, die Vorhersage verbessert sich dadurch aber nicht (für die partiellen Löslichkeitsparameter, vgl. Tabelle J im Anhang). Wie anhand der chemischen Struktur erwartet wurde, sind polare Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen wesentlich für die Vorhersage dieser Arzneistoff-Polymer-Interaktion.

4.2.5. Zusammenfassung

Während die Gleichgewichtslöslichkeit in flüssigen Polymeren experimentell zugänglich ist, stellt die Bestimmung der scheinbaren Arzneistofflöslichkeit in festen Polymermatrices eine Herausforderung dar. Da sich das System im thermodynamischen Ungleichgewicht befindet, sind die Bestimmungsmethoden häufig nicht vergleichbar und führen zu verschiedenen qualitativen und quantitativen Ergebnissen. Ein allgemein gültiger Grenzwert für den Euklidischen Abstand, wie er von einigen Autoren für die Bewertung der Arzneistoff-Polymer-Kompatibilität vorgeschlagen wurde (Greenhalgh et al. 1999, Forster et al. 2001), wird dadurch infrage gestellt. Wichtiger wäre die Bestimmung der Vorhersagegenauigkeit im Hinblick auf nah beieinander liegende Euklidische Abstände, wie sie teilweise auch in dieser Arbeit ermittelt wurden.

Die wenigen Löslichkeitsdaten fester Arzneistoff-Polymer-Zubereitungen, die in der Literatur berichtet wurden, konnten jedoch zur ersten erfolgreichen Validierung des neuen Parametersatzes verwendet werden. Die Vorhersagekraft ist in den meisten Fällen vergleichbar oder besser als bisher verwendete Parametersätze. Zudem hatte der neue Parametersatz eine gleichmäßigere Vorhersagekraft für die festen Arzneistoff-Polymer-Systeme. Weitere experimentelle Daten sind nicht nur zur Fortsetzung der Validierung notwendig, sondern auch, wie die schlechte Vorhersage der Polycaprolactone zeigt, um das Modell mittels weiterer Anpassungen der Gruppenbeiträge verbessern zu können.

Viele Einflüsse auf die Löslichkeit, wie das Molekulargewicht der Polymere und die Temperatur, sind bisher vernachlässigt worden. Die Kompatibilität der Gruppenbeiträge mit Modellen, die diese Einflüsse berücksichtigen, soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

4.3. Erweiterung der Gruppenbeitragsmethode um weitere Einflussgrößen

4.3.1. Die reguläre Löslichkeitsgleichung

Zur Berechnung der regulären Löslichkeit (Gl. 4.42) werden die Schmelzenthalpie, die Schmelz- und Lösungstemperatur (im *Festphasenterm* enthalten), sowie die Löslichkeitsparameter der beiden Komponenten, das molare Volumen des Feststoffs und der Volumenanteil des Lösungsmittels (*Interaktionsterm*) benötigt. Der *Festphasenterm* repräsentiert die ideale Löslichkeit eines Feststoffes (vgl. Gl. 2.13). Der *Interaktionsterm* schätzt den Aktivitätskoeffizienten des gelösten Feststoffs in der regulären Lösung.

$$\ln x_2 = \underbrace{-\frac{\Delta_{fus}H}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus}} \right)}_{\text{Festphasenterm}} - \underbrace{\frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} \left[(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right]}_{\text{Interaktionsterm}} \quad \text{Gl. 4.42}$$

$$T = \frac{-\frac{V_2 \varphi_1^2}{R} \left[(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 - \frac{\Delta_{fus}H}{R} \right]}{\ln x_2 - \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}}} \quad \text{Gl. 4.43}$$

Nach Umstellung von Gl. 4.42, wurde Gl. 4.43 durch iterative Anpassung des Volumenanteils des Lösungsmittels φ_1 gelöst. Die erhaltene Löslichkeit x_2 wurde mit Hilfe der Molekulargewichte von Feststoff und Lösungsmittel in den Massenanteil w_2 umgerechnet. Die Schmelzenthalpie und -temperatur wurden mit der DSC selbst bestimmt oder aus der Literatur entnommen – die verwendeten Werte aller Größen sind in Tabelle K im Anhang aufgelistet. Eine Übersicht über alle berechneten Löslichkeiten w_2 (% m/m) ist in Tabelle 17 zu finden.

Beispielhaft für Acetylsalicylsäure soll die Rolle der Löslichkeitsparameter für die quantitative Löslichkeitsvorhersage diskutiert werden (Abbildung 27). Dazu wurden die idealen, die regulären und die experimentell bestimmten Löslichkeiten gegenübergestellt. Die regulären Löslichkeiten sind in jedem Lösungsmittel um ein Vielfaches kleiner als sowohl die experimentell bestimmten als auch die idealen Löslichkeiten. Erwartungsgemäß nimmt die reguläre Löslichkeit, ebenso wie die ideale und experimentell ermittelte, mit steigender Temperatur zu, sodass unter den PEGs und

PCLs die niedermolekularen Polymere bei 65 °C die höchsten Werte aufweisen. Mit steigendem Molekulargewicht des Polymers sinken die Löslichkeiten wieder.

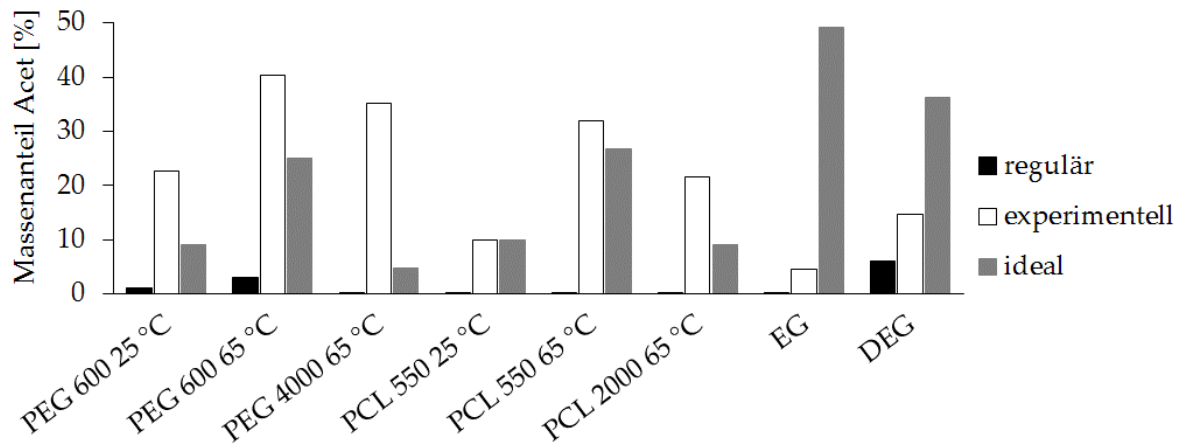


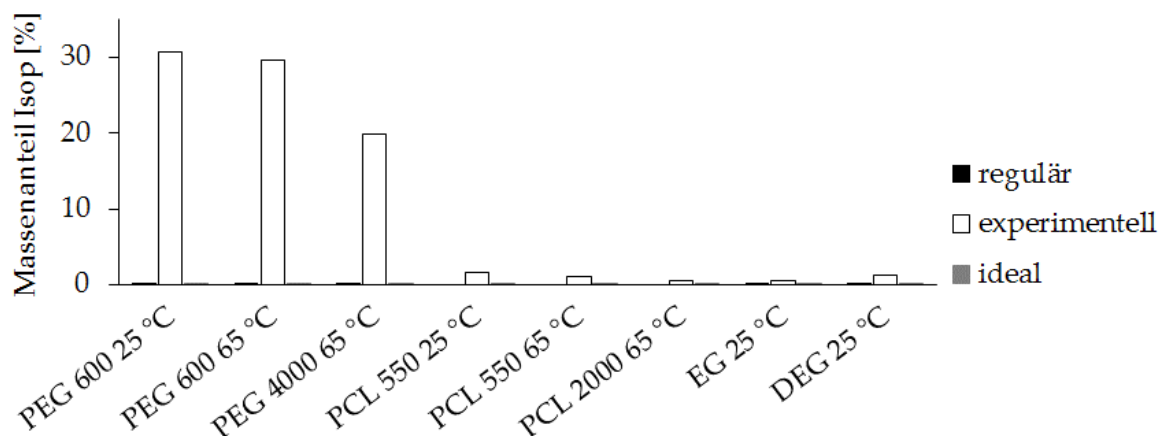
Abbildung 27: Vergleich der experimentell bestimmten Löslichkeit von Acetylsalicylsäure in verschiedenen Lösungsmitteln mit der vorhergesagten regulären bzw. idealen Löslichkeit unter Verwendung der Gruppenbeiträge aus Tabelle 5 (S. 58)

Im Experiment wurde eine höhere Löslichkeit für die höhermolekularen Polymere bei 65 °C bestimmt als für die niedermolekularen Analoga bei 25 °C (Abbildung 27). Die Temperatur scheint also für die untersuchten Zweikomponentensysteme einen größeren Einfluss auf die Löslichkeit gehabt zu haben als das Molekulargewicht des Polymers. Dies gilt sowohl für die hydrophilen PEGs als auch die lipophileren PCLs. Unter den untersuchten Feststoffen bildeten lediglich die PEG-Lösungen von Phthalsäure und Isophthalsäure eine Ausnahme, deren Löslichkeitsverhalten eine geringe Temperaturabhängigkeit zeigte (vgl. Abbildung 14, S. 68). In der Berechnung der idealen Löslichkeit als Massenanteil w_{id} [% m/m] hat wiederum das Molekulargewicht größeren Einfluss, wie die größten Löslichkeitswerte für EG- und DEG-Lösungen zeigen. Neben der Lösungstemperatur und dem Unterschied zwischen den Volumina beider Komponenten, bestimmte die Differenz der Löslichkeitsparameter die Größe des Interaktionsterms (Tabelle 16): je größer die Differenz, desto kleiner der Interaktionsterm (Aktivitätskoeffizient) und umso kleiner die Löslichkeit, welche sich aus der entlogarithmierten Summe beider Terme ergibt.

Tabelle 16: Beiträge des Festphasen- und Interaktionsterms zur Löslichkeit w_2 von Acetylsalicylsäure

| | $(\Delta\delta)^2$ [MPa] | Festphasenterm [] | Interaktionsterm [] | γ [] | w_2 [%] |
|----------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|--------------|
| PEG 600 25 °C | 38,3 | -1,384 | -2,006 | 0,135 | 1,0 |
| PEG 600 65 °C | 38,3 | -0,641 | -1,704 | 0,182 | 3,1 |
| PEG 4000 65 °C | 50,8 | -0,641 | -2,383 | 0,092 | 0,2 |
| PCL 550 25 °C | 184,5 | -1,384 | -9,855 | 0,000 | 0,0 |
| PCL 550 65 °C | 184,5 | -0,641 | -8,689 | 0,000 | 0,0 |
| PCL 2000 65 °C | 225,6 | -0,641 | -10,622 | 0,000 | 0,0 |
| EG 25 °C | 126,3 | -1,384 | -6,737 | 0,001 | 0,1 |
| DEG 25 °C | 39,8 | -1,384 | -1,916 | 0,147 | 6,1 |

Im Fall gleicher Löslichkeitsparameter würde der Interaktionsterm seinen Maximalwert von 0 erreichen: die reguläre Löslichkeit entspräche dann maximal der idealen Löslichkeit. Die ideale Löslichkeit von Acetylsalicylsäure ist in den meisten Lösungsmitteln aber bereits kleiner als die experimentell ermittelte. Dies trifft noch stärker auf Feststoffe mit hohen Schmelzenthalpien und -temperaturen, wie Isophthalsäure, zu (Abbildung 28).

**Abbildung 28: Vergleich der experimentell bestimmten Löslichkeit von Isophthalsäure in verschiedenen Lösungsmitteln mit der vorhergesagten regulären bzw. idealen Löslichkeit unter Verwendung der Gruppenbeiträge aus Tabelle 5 (S. 58)**

Daraus folgt, dass die reguläre Löslichkeitsgleichung die in dieser Arbeit ermittelten experimentellen Löslichkeiten stets unterschätzt (Tabelle 17). Der Interaktionsterm kann gemäß Gl. 4.42 die berechneten Löslichkeiten nur noch weiter vermindern, wodurch die quantitative Vorhersage schlechter wird.

4.3.2. Das FH-HSP-Modell

Im FH-HSP-Modell wird die Interaktion zwischen zwei Molekülarten durch das Einsetzen des dreidimensionalen Löslichkeitsparameters von Hansen (HSP) in die Löslichkeitsgleichung nach Flory und Huggins (FH) abgeschätzt (vgl. Abschnitt 2.3.2). Die geringen regulären Löslichkeiten der Vorhersage könnten so eventuell durch Berücksichtigung entropischer Effekte korrigiert werden, da reguläre Lösungsvorgänge von Polymeren nach der FH-HSP-Gleichung (Gl. 4.44) entropisch begünstigt sind. Um die Löslichkeit berechnen zu können, wurde auch hier die Gleichung des FH-HSP-Modells nach der Temperatur umgestellt, sodass Gl. 4.45 erhalten wurde.

$$\ln x_2 = -\frac{\Delta_{fus}H}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad \text{Festphasenterm} \quad \text{Gl. 4.44}$$

$$- \ln \frac{\varphi_2}{x_2} - 1 + \frac{\varphi_2}{x_2} \quad \text{Entropieterm}$$

$$- \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} \left[(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right] \quad \text{Interaktionsterm}$$

$$T = \frac{-\frac{\Delta_{fus}H}{R} - \frac{V_2 \varphi_1^2}{R} \left[(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2 \right]}{\ln x_2 + \ln \frac{\varphi_2}{x_2} + 1 - \frac{\varphi_2}{x_2} - \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}}} \quad \text{Gl. 4.45}$$

Aufgrund des zusätzlichen Entropieterms in Gl. 4.44 wurden erwartungsgemäß höhere Löslichkeiten berechnet als mit der regulären Löslichkeitsgleichung (Tabelle 17). Die Ursache muss im Entropieterm liegen, da dieser der einzige Unterschied zur regulären Löslichkeitsgleichung ist. Laut Gl. 4.44 nimmt die Löslichkeit mit steigendem Entropieterm zu, was zu einer Verringerung des Vorhersagefehlers führen sollte; für einen sinkenden Wert des Entropieterms gilt das Umgekehrte (Abnahme der Löslichkeit und Zunahme des Vorhersagefehlers). Der Entropieterm wird umso kleiner, je größer das Verhältnis von Stoffmengenanteil x_2 zu Volumenanteil φ_2 ist. Letzterer steigt mit zunehmender Volumendifferenz beider Komponenten.

Tabelle 17: Vergleich der experimentell ermittelten Löslichkeit verschiedener Feststoffe in polymeren und nicht-polymeren Lösungsmitteln mit den berechneten Löslichkeiten aus der FH-HSP- bzw. der regulären Löslichkeitsgleichung unter Verwendung des neuen Parametersatzes

| | <i>w</i> [% m/m] | Acet | Benz | Clot | Isop | Lopi | Meth | Phth | Sals | Prop | <i>r</i> (<i>n</i> = 9) |
|-------------------|------------------|----------------------|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| PEG 600 25 °C | FH-HSP | 1,9 | 1,2 | 1,1·10 ⁻⁶ | 2,1·10 ⁻⁴ | 6,0·10 ⁻¹³ | 1,2 | 2,5·10 ⁻³ | 1,2 | 1,2 | 0,58 |
| | reg. L. | 1,0 | 0,5 | 9,2·10 ⁻⁷ | 1,0·10 ⁻⁴ | 6,1·10 ⁻¹³ | 0,6 | 1,2·10 ⁻³ | 0,5 | 0,7 | 0,57 |
| | exp. | 22,6 | 23,1 | 4,6 | 30,8 | 3,7 | 28,6 | 14,4 | 31,5 | 34,7 | |
| PEG 600 65 °C | FH-HSP | 5,8 | 4,0 | 2,9·10 ⁻⁵ | 2,5·10 ⁻³ | 5,4·10 ⁻¹¹ | 5,0 | 2,6·10 ⁻² | 4,4 | 6,5 | 0,91 |
| | reg. L. | 3,1 | 1,7 | 2,3·10 ⁻⁵ | 1,2·10 ⁻³ | 5,3·10 ⁻¹¹ | 2,5 | 1,2·10 ⁻² | 1,9 | 3,8 | 0,91 |
| | exp. | 40,4 | 34,1 | 15,7 | 29,6 | 8,2 | 46,0 | 19,0 | 37,4 | 52,8 | |
| PEG 4000 65 °C | FH-HSP | 2,3 | 2,3 | 2,4·10 ⁻⁶ | 4,3·10 ⁻³ | 1,7·10 ⁻¹³ | 3,3 | 1,1·10 ⁻² | 3,6 | 2,4 | 0,81 |
| | reg. L. | 0,2 | 0,2 | 4,5·10 ⁻⁷ | 3,7·10 ⁻⁴ | 5,6·10 ⁻¹⁴ | 0,3 | 9,6·10 ⁻⁴ | 0,3 | 0,3 | 0,89 |
| | exp. | 35,1 | 28,6 | 11,3 | 19,9 | 4,4 | 34,4 | 12,4 | 32,9 | 50,9 | |
| PCL 550 25 °C | FH-HSP | 7,6·10 ⁻⁴ | 0,2 | 5,0·10 ⁻⁵ | 2,6·10 ⁻¹⁰ | 1,8·10 ⁻⁴ | 4,8·10 ⁻⁵ | 8,1·10 ⁻⁶ | 1,8·10 ⁻³ | 5,0·10 ⁻⁴ | 0,26 |
| | reg. L. | 4,3·10 ⁻⁴ | 0,1 | 4,2·10 ⁻⁵ | 1,3·10 ⁻¹⁰ | 1,8·10 ⁻⁴ | 2,5·10 ⁻⁵ | 4,0·10 ⁻⁶ | 7,9·10 ⁻⁴ | 3,1·10 ⁻⁴ | 0,26 |
| | exp. | 10,0 | 21,1 | 8,9 | 1,7 | 7,2 | 21,8 | 3,8 | 23,7 | 29,6 | |
| PCL 500 65 °C | FH-HSP | 5,1·10 ⁻³ | 0,7 | 8,2·10 ⁻⁴ | 1,6·10 ⁻⁸ | 1,6·10 ⁻³ | 6,0·10 ⁻⁴ | 1,6·10 ⁻⁴ | 1,4·10 ⁻² | 5,9·10 ⁻³ | 0,20 |
| | reg. L. | 2,9·10 ⁻³ | 0,3 | 6,8·10 ⁻⁴ | 7,6·10 ⁻⁹ | 1,6·10 ⁻³ | 3,1·10 ⁻⁴ | 7,9·10 ⁻⁵ | 6,0·10 ⁻³ | 3,6·10 ⁻³ | 0,20 |
| | exp. | 31,9 | 35,8 | 20,5 | 1,0 | 13,3 | 40,5 | 8,4 | 28,1 | 58,8 | |
| PCL 2000 65 °C | FH-HSP | 5,8·10 ⁻⁴ | 0,3 | 1,3·10 ⁻⁴ | 3,0·10 ⁻⁹ | 1,3·10 ⁻⁴ | 7,1·10 ⁻⁵ | 2,5·10 ⁻⁵ | 3,8·10 ⁻³ | 6,1·10 ⁻⁴ | 0,33 |
| | reg. L. | 1,2·10 ⁻⁴ | 0,1 | 4,4·10 ⁻⁵ | 4,9·10 ⁻¹⁰ | 7,2·10 ⁻⁵ | 1,3·10 ⁻⁵ | 4,2·10 ⁻⁶ | 5,5·10 ⁻⁴ | 1,4·10 ⁻⁴ | 0,33 |
| | exp. | 21,6 | 30,2 | 8,9 | 0,6 | 2,6 | 33,2 | 7,5 | 26,2 | 34,3 | |
| EG 25 °C | FH-HSP | 0,1 | 1,0 | 7,0·10 ⁻¹¹ | 9,7·10 ⁻³ | 2,9·10 ⁻²² | 0,8 | 5,2·10 ⁻⁵ | 1,2 | 0,1 | 0,75 |
| | reg. L. | 0,1 | 0,8 | 1,2·10 ⁻¹¹ | 7,6·10 ⁻³ | 2,2·10 ⁻²⁴ | 0,6 | 4,0·10 ⁻⁵ | 1,0 | 0,1 | 0,76 |
| | exp. | 4,6 | 13,4 | 0,5 | 0,6 | 4,7 | 9,7 | 12,7 | 15,4 | 7,0 | |
| DEG 25 °C | FH-HSP | 6,5 | 4,3 | 1,2·10 ⁻⁵ | 3,3·10 ⁻⁴ | 1,5·10 ⁻¹⁰ | 3,2 | 4,8·10 ⁻³ | 2,2 | 5,4 | 0,61 |
| | reg. L. | 6,1 | 4,3 | 6,2·10 ⁻⁶ | 3,3·10 ⁻⁴ | 1,5·10 ⁻¹¹ | 3,2 | 4,8·10 ⁻³ | 2,2 | 4,8 | 0,61 |
| | exp. | 14,6 | 19,0 | 4,3 | 1,3 | 8,7 | 27,6 | 16,6 | 27,1 | 34,3 | |

Die mittels der FH-HSP-Gleichung berechneten Löslichkeiten sind bis zum zehnfachen größer als die Löslichkeiten, die mit der regulären Löslichkeitsgleichung berechnet wurden; sie unterschätzen aber immernoch deutlich die experimentell ermittelten Werte. Die beste Schätzung wurde für die Löslichkeit von Acetylsalicylsäure in DEG bei 25 °C erzielt: dem experimentellen Wert von 14,6 % steht eine Vorhersage von 6,5 % nach der FH-HSP-Gleichung bzw. 6,1 % nach der regulären Löslichkeitsgleichung gegenüber. Der geringe Unterschied der molaren Volumina von Feststoff- und Lösungsmittelmolekülen führt hier zu einem geringen Unterschied zwischen den beiden Vorhersagemodellen, da der Entropieterm der FH-HSP-Gleichung nur einen geringen Wert von 0,056 erreicht.

Vor allem die Löslichkeiten in den Polycaprolactonen wurden viel niedriger berechnet als die im Experiment bestimmten Löslichkeiten. Der Entropieeinfluss kann nicht die Ursache sein, da die Beobachtung auf alle Feststoffe unabhängig vom molaren Volumen zutrifft, und die Polycaprolactone vergleichbare molare Volumina wie die Polyethylenglykole aufweisen: PEG 600 $V = 499 \text{ cm}^3/\text{mol}$, PCL 550 $V = 483 \text{ cm}^3/\text{mol}$, PEG 4000 $V = 3324 \text{ cm}^3/\text{mol}$, PCL 2000 $V = 1676 \text{ cm}^3/\text{mol}$. Stärker als der Einfluss des Entropieterms ist der der Löslichkeitsparameterdifferenz. Werden die Euklidischen Abstände gegen die berechneten Löslichkeiten aufgetragen, zeigt sich, dass mit steigenden Euklidischen Abständen häufig eine niedrigere Löslichkeit berechnet wurde (Abbildung 29). Für Acetylsalicylsäure, Benzoesäure, Methyl- und Propylparaben sowie Salicylsäure ergeben sich Korrelationskoeffizienten zwischen -0,78 (Prop) und -0,84 (Benz). Weniger ausgeprägt ist dieser Zusammenhang für Clotrimazol ($r = -0,43$), Isophthalsäure ($r = -0,66$), Lopinavir ($r = -0,54$) und Phthalsäure ($r = -0,66$), für die im Vergleich zu den übrigen Feststoffen niedrigere Löslichkeiten berechnet wurden. Die Löslichkeitsparameter dieser vier Feststoffe weisen häufig einen größeren Unterschied zu den Löslichkeitsparametern der Lösungsmittel auf als die der anderen Feststoffe. Dies führt zu großen negativen Interaktionstermen und damit zu sehr kleinen berechneten Löslichkeiten.

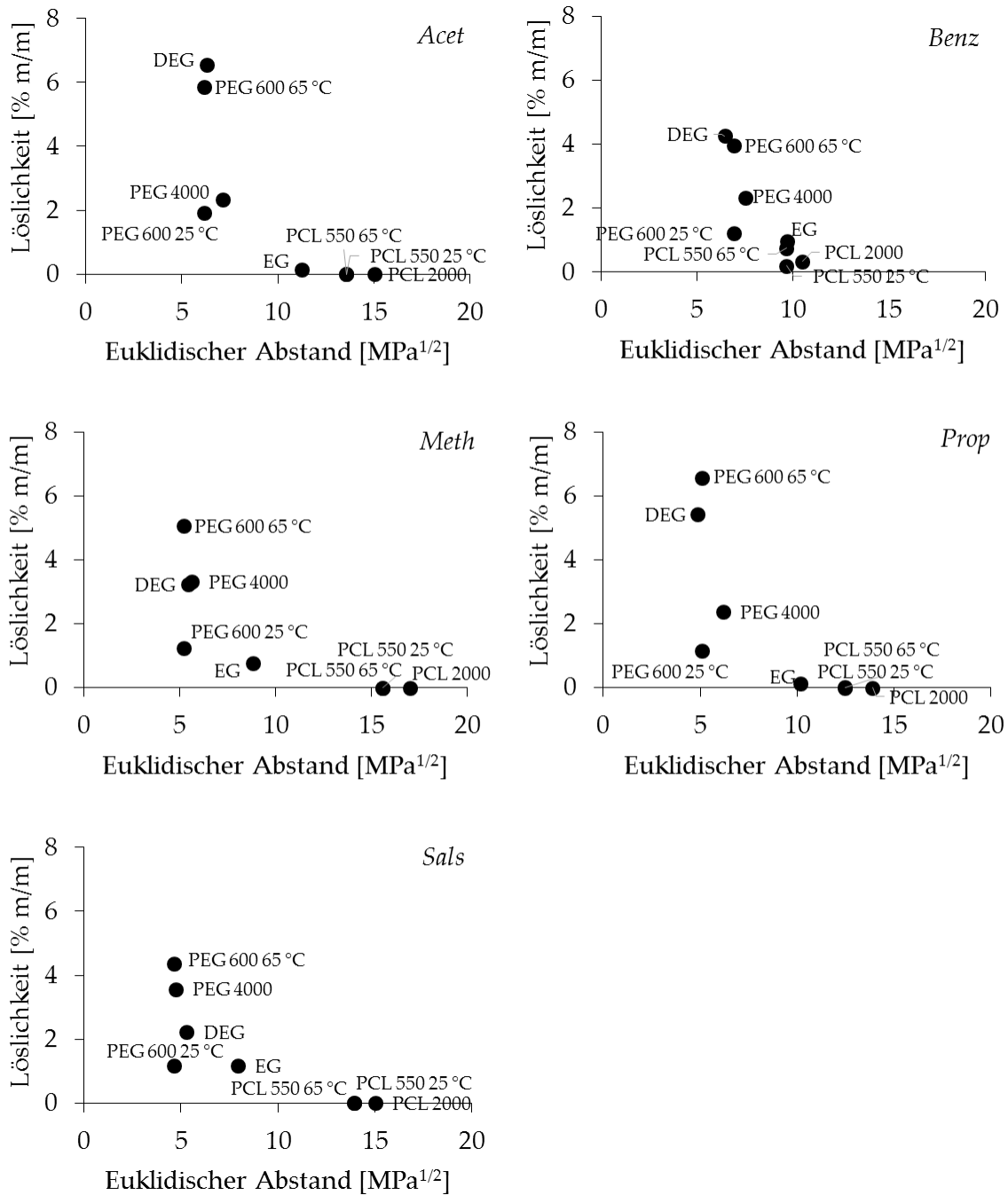
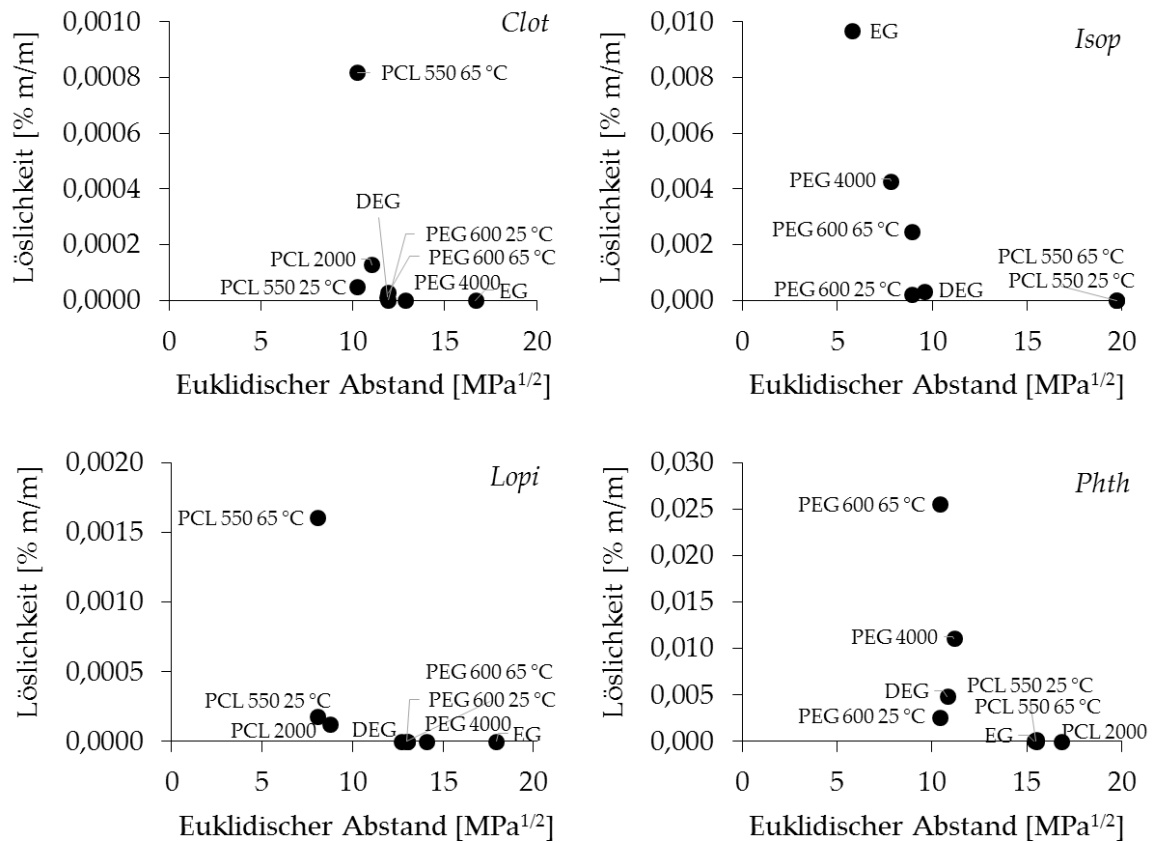


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen den Euklidischen Abständen der Löslichkeitsparameter, die mit dem neuen Parametersatz berechnet wurden, und den nach der FH-HSP-Gleichung berechneten Löslichkeiten



Fortsetzung Abbildung 29: Zusammenhang zwischen den Euklidischen Abständen der Löslichkeitsparameter, die mit dem neuen Parametersatz berechnet wurden, und den nach der FH-HSP-Gleichung berechneten Löslichkeiten

Eine Annäherung der berechneten Löslichkeiten an die experimentell ermittelten lässt sich durch Verwendung der Differenz der totalen Löslichkeitsparameter δ_t anstelle des Euklidischen Abstands erzielen. Dabei wurden zunächst die totalen Löslichkeitsparameter des Feststoffs und des Lösungsmittels aus ihren partiellen Löslichkeitsparametern berechnet (Gl. 4.46) und die Differenz anstelle des quadrierten Euklidischen Abstands in Gl. 4.44 eingesetzt, so dass Gl. 4.47 erhalten wurde.

$$\delta_t = \sqrt{\delta_a^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2} \quad \text{Gl. 4.46}$$

$$\ln x_2 = -\frac{\Delta_{fus}H}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus}} \right) - \ln \frac{\varphi_2}{x_2} - 1 + \frac{\varphi_2}{x_2} - \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} (\delta_{t1} - \delta_{t2})^2 \quad \text{Gl. 4.47}$$

Die daraus erhaltenen Löslichkeiten sind in Tabelle 18 aufgelistet. Die Verwendung der eindimensionalen Differenz der Löslichkeitsparameter erhöhte zwar die vorhergesagten Löslichkeiten, führte aber teilweise zu einer Überschätzung der experimentellen

Tabelle 18: Vergleich der experimentell ermittelten Löslichkeiten mit den berechneten Löslichkeiten aus der FH-HSP-Gleichung unter Verwendung der quadrierten Euklidischen Abstände $((\Delta\delta)^2$; Gl. 4.44) oder der Differenz der totalen Löslichkeitsparameter $\Delta\delta_t$ (Gl. 4.47)

| | w [% m/m] | Acet | Benz | Clot | Isop | Lopi | Meth | Phth | Sals | Prop | r ($n = 9$) |
|-------------------|--------------------|---------------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| PEG 600 25 °C | $(\Delta\delta)^2$ | 1,9 | 1,2 | $1,1 \cdot 10^{-6}$ | $2,1 \cdot 10^{-4}$ | $6,0 \cdot 10^{-13}$ | 1,2 | $2,5 \cdot 10^{-3}$ | 1,2 | 1,2 | 0,58 |
| | $\Delta\delta_t$ | 13,6 | 3,1 | 0,7 | $2,9 \cdot 10^{-3}$ | 0,2 | 3,1 | 0,2 | 2,6 | 5,5 | 0,31 |
| | exp. | 22,6 | 23,1 | 4,6 | 30,8 | 3,7 | 28,6 | 14,4 | 31,5 | 34,7 | |
| PEG 600 65 °C | $(\Delta\delta)^2$ | 5,8 | 4,0 | $2,9 \cdot 10^{-5}$ | $2,5 \cdot 10^{-3}$ | $5,4 \cdot 10^{-11}$ | 5,0 | $2,6 \cdot 10^{-2}$ | 4,4 | 6,5 | 0,91 |
| | $\Delta\delta_t$ | 33,0 | 9,3 | 0,7 | $2,5 \cdot 10^{-2}$ | 0,9 | 11,4 | 1,1 | 8,6 | 24,7 | 0,74 |
| | exp. | 40,4 | 34,1 | 15,7 | 29,6 | 8,2 | 46,0 | 19,0 | 37,4 | 52,8 | |
| PEG 4000 65 °C | $(\Delta\delta)^2$ | 2,3 | 2,3 | $2,4 \cdot 10^{-6}$ | $4,3 \cdot 10^{-3}$ | $1,7 \cdot 10^{-13}$ | 3,3 | $1,1 \cdot 10^{-2}$ | 3,6 | 2,4 | 0,81 |
| | $\Delta\delta_t$ | 28,2 | 4,9 | 1,3 | $2,9 \cdot 10^{-2}$ | $5,3 \cdot 10^{-2}$ | 11,1 | 1,1 | 7,4 | 18,4 | 0,76 |
| | exp. | 35,1 | 28,6 | 11,3 | 19,9 | 4,4 | 34,4 | 12,4 | 32,9 | 50,9 | |
| PCL 550 25 °C | $(\Delta\delta)^2$ | $7,6 \cdot 10^{-4}$ | 0,2 | $5,0 \cdot 10^{-5}$ | $2,6 \cdot 10^{-10}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $4,8 \cdot 10^{-5}$ | $8,1 \cdot 10^{-6}$ | $1,8 \cdot 10^{-3}$ | $5,0 \cdot 10^{-4}$ | 0,26 |
| | $\Delta\delta_t$ | $1,3 \cdot 10^{-3}$ | 1,4 | $6,1 \cdot 10^{-4}$ | $5,0 \cdot 10^{-8}$ | $7,9 \cdot 10^{-3}$ | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $8,2 \cdot 10^{-6}$ | $7,7 \cdot 10^{-3}$ | $1,3 \cdot 10^{-3}$ | 0,26 |
| | exp. | 10,0 | 21,1 | 8,9 | 1,7 | 7,2 | 21,8 | 3,8 | 23,7 | 29,6 | |
| PCL 500 65 °C | $(\Delta\delta)^2$ | $5,1 \cdot 10^{-3}$ | 0,7 | $8,2 \cdot 10^{-4}$ | $1,6 \cdot 10^{-8}$ | $1,6 \cdot 10^{-3}$ | $6,0 \cdot 10^{-4}$ | $1,6 \cdot 10^{-4}$ | $1,4 \cdot 10^{-2}$ | $5,9 \cdot 10^{-3}$ | 0,20 |
| | $\Delta\delta_t$ | $8,0 \cdot 10^{-3}$ | 4,4 | $7,4 \cdot 10^{-3}$ | $1,6 \cdot 10^{-6}$ | $4,5 \cdot 10^{-2}$ | $2,0 \cdot 10^{-3}$ | $1,6 \cdot 10^{-4}$ | $5,0 \cdot 10^{-2}$ | $1,4 \cdot 10^{-2}$ | 0,20 |
| | exp. | 31,9 | 35,8 | 20,5 | 1,0 | 13,3 | 40,5 | 8,4 | 28,1 | 58,8 | |
| PCL 2000 65 °C | $(\Delta\delta)^2$ | $5,8 \cdot 10^{-4}$ | 0,3 | $1,3 \cdot 10^{-4}$ | $3,0 \cdot 10^{-9}$ | $1,3 \cdot 10^{-4}$ | $7,1 \cdot 10^{-5}$ | $2,5 \cdot 10^{-5}$ | $3,8 \cdot 10^{-3}$ | $6,1 \cdot 10^{-4}$ | 0,33 |
| | $\Delta\delta_t$ | $1,1 \cdot 10^{-3}$ | 1,7 | $5,4 \cdot 10^{-4}$ | $2,3 \cdot 10^{-7}$ | $9,2 \cdot 10^{-4}$ | $3,0 \cdot 10^{-4}$ | $2,6 \cdot 10^{-5}$ | $1,3 \cdot 10^{-2}$ | $1,9 \cdot 10^{-3}$ | 0,33 |
| | exp. | 21,6 | 30,2 | 8,9 | 0,6 | 2,6 | 33,2 | 7,5 | 26,2 | 34,3 | |
| EG 25 °C | $(\Delta\delta)^2$ | 0,1 | 1,0 | $7,0 \cdot 10^{-11}$ | $9,7 \cdot 10^{-3}$ | $2,9 \cdot 10^{-22}$ | 0,8 | $5,2 \cdot 10^{-5}$ | 1,2 | 0,1 | 0,75 |
| | $\Delta\delta_t$ | 53,4 | 3,5 | 2,8 | $3,7 \cdot 10^{-2}$ | 0,2 | 22,4 | 1,7 | 9,5 | 27,6 | -0,06 |
| | exp. | 4,6 | 13,4 | 0,5 | 0,6 | 4,7 | 9,7 | 12,7 | 15,4 | 7,0 | |
| DEG 25 °C | $(\Delta\delta)^2$ | 6,5 | 4,3 | $1,2 \cdot 10^{-5}$ | $3,3 \cdot 10^{-4}$ | $1,5 \cdot 10^{-10}$ | 3,2 | $4,8 \cdot 10^{-3}$ | 2,2 | 5,4 | 0,61 |
| | $\Delta\delta_t$ | 32,7 | 11,7 | 9,6 | $4,9 \cdot 10^{-3}$ | 75,7 | 6,7 | 0,3 | 5,6 | 17,6 | -0,18 |
| | exp. | 14,6 | 19,0 | 4,3 | 1,3 | 8,7 | 27,6 | 16,6 | 27,1 | 34,3 | |

Werte wie beispielsweise bei Acetylsalicylsäure in Ethylenglykol und Diethylenglykol. Noch immer liegen wenige Werte im Bereich der experimentellen Löslichkeiten: hellgrau unterlegt sind die berechneten Löslichkeiten, die in einem Bereich von $\pm 75\%$ des experimentellen Wertes liegen, dunkelgraue Werte liegen in einem Bereich von $\pm 50\%$ der experimentellen Löslichkeit. Zudem verschlechterte sich auch die halbquantitative Vorhersage für die Lösungen in den verschiedenen Diolen, was sich in den kleineren Korrelationskoeffizienten im Vergleich zur Berechnung mit den Euklidischen Abständen zeigt (Tabelle 18). Die niedrigeren Interaktionsterme, die sich aus den geringeren Löslichkeitsparameterdifferenzen ergeben, führen zwar zu höheren Löslichkeiten in der Vorhersage; aber der Einfluss der Löslichkeitsparameter nehmen ab und damit scheinbar auch die Qualität der halbquantitativen Vorhersage. Die starke Abhängigkeit der Vorhersage durch das FH-HSP-Modell von den Löslichkeitsparametern wurde auch schon durch Lindvig (2002) beobachtet, der die Gleichung auf Polymerlösungen in organischen Lösungsmitteln anwandte.

Mit zunehmender Volumendifferenz sollte der Einfluss des Entropieterms auf Vorhersage von Arzneistofflöslichkeiten in Polymeren zunehmen, sodass die Vorhersagekraft der FH-HSP-Gleichung auch für die festen Arzneistoff-Polymer-Systemen untersucht wurde. Da sich die festen Dispersionen bei der Löslichkeitbestimmung nicht im Gleichgewicht befanden, wurden die berechneten Löslichkeiten nicht quantitativ verglichen. Es wurde vielmehr überprüft, ob sich die halbquantitative Vorhersage durch Verwendung der FH-HSP-Gleichung verbessert hat im Vergleich zur Vorhersage allein mittels der Löslichkeitsparameter (vgl. Abschnitt 4.2.3). Die Vorhersage mittels der Euklidischen Abstände der Löslichkeitsparameter $\Delta\delta$ sollte dabei einen Korrelationskoeffizienten möglichst nahe -1 aufweisen, wohingegen die Vorhersage durch die berechneten Löslichkeiten x_2 möglichst hohe positive Korrelationskoeffizienten für eine gute Vorhersage erzielen sollte. Tabelle 19 zeigt, dass sich einzig die Korrelation für die Ibuprofenfilme durch Verwendung der FH-HSP-Gleichung verbessert. Wurde die eindimensionale Löslichkeitsparameterdifferenz $\Delta\delta_i$ verwendet, wurde ein mittlerer Korrelationskoeffizient von $r = 0,50$ erhalten. Für alle übrigen Arzneistoff-Polymer-Zubereitungen verschlechtert sich die Vorhersage durch die Verwendung der FH-HSP-Gleichung. Die Vorhersage ist dabei schlechter, wenn die Differenzen der totalen Löslichkeitsparameter anstelle der quadrierten Euklidischen Abstände $(\Delta\delta)^2$ verwendet wurden.

Tabelle 19: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den scheinbaren Löslichkeiten verschiedener Arzneistoffe in Polymerfilmen und Schmelzextrudaten und den Euklidischen Abständen $\Delta\delta$ bzw. der berechneten Löslichkeiten w_2

| | $\Delta\delta$ | Vorhersage durch | |
|-------------------------|----------------|--------------------|------------------|
| | | w_2 | $\Delta\delta_t$ |
| | | $(\Delta\delta)^2$ | |
| Filme | | | |
| Ibuprofen | -0,31 | -0,06 | 0,50 |
| Naproxen | -0,64 | 0,50 | 0,39 |
| Fenofibrat | -0,94 | 0,87 | 0,77 |
| Carbamazepin | -0,91 | 0,43 | 0,23 |
| Itraconazol | -0,86 | 0,20 | -0,49 |
| Schmelzextrudate | | | |
| Carbamazepin | -0,96 | 0,75 | -0,13 |
| Itraconazol | -0,65 | -0,06 | -0,64 |

Für die Lopinavir-Schmelzextrudate wurden die in Tabelle 20 aufgelisteten Löslichkeiten berechnet. Auch unter Verwendung der FH-HSP-Gleichung wurde PVP-PVAc-PEG als Polymer mit der höchsten Solubilisierungskapazität für Lopinavir vorhergesagt, obwohl im Experiment PVP-VAc eine schnellere Vermischung mit dem Arzneistoff unter dem Heitzischmikroskop zeigte (vgl. Abschnitt 4.2.4).

Wurde die Differenz der totalen Löslichkeitsparameter zur Berechnung verwendet, fällt auf, dass für PVP-VAc und PVP-PVAc-PEG unerwartet hohe Lopinavirlöslichkeiten ermittelt wurden (11,8 bzw. 13,0 %). Leider sind in der Literatur aufgrund der Schwierigkeit, die Löslichkeit in festen Polymermatrices experimentell zu ermitteln, keine Vergleichswerte vorhanden.

Tabelle 20: Euklidische Abstände $\Delta\delta$ und berechnete Löslichkeiten w_2 für Lopinavir in verschiedenen Polymer-Schmelzextrudaten

| | $\Delta\delta$ [MPa ^{1/2}] | w_2 [% m/m] | |
|----------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | $(\Delta\delta)^2$ | $\Delta\delta_t$ |
| PVP-VAc | 6,3 | 7,0·10⁻³ | 11,8 |
| PVP-PVAc-PEG | 5,1 | 0,1 | 13,0 |
| PVP 25 | 12,6 | 1,2·10 ⁻¹² | 9,3·10 ⁻⁷ |
| HPMCAS | 13,4 | 2,3·10 ⁻¹⁴ | 3,4·10 ⁻¹¹ |
| PEG-PVA | 15,3 | 3,4·10 ⁻³⁶ | 2,5·10 ⁻¹³ |
| aPMMA | 10,9 | 2,9·10 ⁻⁹ | 3,0·10 ⁻⁷ |

4.3.3. Zusammenfassung

Die reguläre Löslichkeitsgleichung und die FH-HSP-Gleichung berücksichtigen Festphaseneigenschaften des Arzneistoffs, die die Löslichkeit beeinflussen. In Kombination mit Löslichkeitsparametern, die aus den Gruppenbeiträgen des neuen Parametersatzes ermittelt wurden, konnten reguläre Löslichkeiten berechnet werden. In der quantitativen Vorhersage experimenteller Arzneistofflöslichkeiten in flüssigen Polymeren waren sie jedoch nicht erfolgreich, da die berechneten Löslichkeiten die experimentell ermittelten Löslichkeiten häufig weit unterschätzten. Die Erweiterung durch einen entropischen Beitrag in Form der FH-HSP-Gleichung erzielte eine Verbesserung in der quantitativen Vorhersage. Ein akzeptabler Vorhersagefehler wurde damit dennoch nicht erreicht. Damit bleibt die Kompatibilität der auf diesem Weg berechneten Löslichkeitsparameter mit der regulären Löslichkeitsgleichung in Frage gestellt. Vielleicht ist auch die reguläre Löslichkeitsgleichung aufgrund ihrer Annahmen doch ungeeignet für die Anwendung auf Arzneistoff-Polymer-Lösungen. Die ungenaue Beschreibung des Phasenübergangs von fest zu flüssig könnte einen größeren Einfluss auf die Löslichkeitsberechnung haben als bisher angenommen. Zudem ist die Annahme einer idealen Entropie in hochviskosen Polymerlösungen wahrscheinlich nicht gültig.

Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse der FH-HSP-Gleichung für feste Systeme, bei denen nur dann eine hohe Korrelation mit den experimentellen Daten erzielt wurde, wenn die Vorhersage mittels der Euklidischen Abstände bereits gut war.

Sowohl bei den flüssigen Polymerlösungen als auch den meisten festen Arzneistoff-Polymer-Systemen nahm die Vorhersagekraft im halbquantitativen Vergleich ab, wenn sich der Einfluss der Löslichkeitsparameter auf die Berechnung der Löslichkeit verringerte.

Schließlich muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die festen Arzneistoff-Polymer-Dispersionen nicht im thermodynamischen Gleichgewicht beurteilt werden konnten. Die beobachteten scheinbaren Löslichkeiten sind daher vorsichtig zu betrachten: so könnte die höhere Löslichkeit in länger-kettigen Polymeren, wie PVC-PVAc-PEG, auch kinetischen Ursprungs sein.

5. Zusammenfassung

Die Charakterisierung von Interaktionen zwischen Arzneistoffen und Polymeren und deren Phasenverhalten ist eine Herausforderung in der Arzneiformentwicklung. Eine praktikable Vorhersage dieser Interaktionen sollte mit einem geringen rechnerischen sowie experimentellen Aufwand einhergehen. Ohne experimentelle Daten und mit einfachen Rechenoperationen ermöglichen Gruppenbeitragsmethoden die Bestimmung des dreidimensionalen Löslichkeitsparameters für Reinstoffe. Auf Arzneistoff-Polymer-Systeme angewendet, waren die Löslichkeitsvorhersagen aber häufig unbefriedigend.

Erstmals wurde in dieser Arbeit ein Parametersatz allein auf der Basis von pharmazeutischen Hilfs- und Arzneistoffen abgeleitet. Dadurch konnten typische Molekülstrukturen berücksichtigt und relevante funktionelle Gruppen, wie verschiedene Amide und Ester, eingeführt werden. Einige Gruppen wurden noch nicht untersucht und können daher nicht mit dem neuen Parametersatz abgebildet werden. So fehlen zum Beispiel Nitro- und Nitrilgruppen sowie Brom- und Iod-Substituenten. Unberücksichtigt blieben auch ionische Gruppen, die eine Berechnung von Arzneistoffsalzen erlauben würden.

Die Ableitung der Gruppenbeiträge erfolgte durch iterative Anpassung an zwei verschiedene experimentelle Datensätze: 33 Gruppen basieren auf partiellen Löslichkeitsparametern von pharmazeutischen Feststoffen; die anderen drei Gruppen wurden von Feststofflöslichkeiten durch einen Optimierungsalgorithmus abgeleitet, da experimentelle Löslichkeitsparameter nicht verfügbar waren. Zu einem Parametersatz zusammengefügt scheinen die Gruppenbeiträge jedoch nicht mehr kompatibel zu sein. Um dieses Kompatibilitätsproblem weiter zu untersuchen, könnte versucht werden einen Parametersatz ausschließlich von Löslichkeitsdaten abzuleiten und diesen mit dem in dieser Arbeit vorgeschlagenen zu vergleichen. Noch sind dafür nicht genug Löslichkeitsdaten verfügbar, die zudem die große Vielfalt an funktionellen Gruppen in Arzneistoffen abdecken würden.

Die intramolekulare Wechselwirkung funktioneller Gruppen stellt eine Herausforderung für die Anwendung der Gruppenbeitragsmethode dar. Regeln zur konsistenten Zerlegung der Moleküle wurden in der Literatur bisher kaum diskutiert, was die Anwendung der Gruppenbeiträge erschwert. Die Zerlegung der Moleküle, welche zur

Ableitung der Gruppenbeiträge verwendet wurden, wurde daher ausführlich diskutiert. Es wurden zudem konkrete Hinweise zum Vorgehen bei der Zerlegung in funktionelle Gruppen vorgeschlagen, die die Ermittlung der partiellen Löslichkeitsparameter erleichtern soll.

Der neue Parametersatz wurde zur Löslichkeitsvorhersage in flüssigen und festen Polymeren verwendet. Die Vorhersagekraft des neuen Parametersatzes war überlegen für Lösungen im flüssigen Polyethylenglykol, in der Polyethylenglykolschmelze und in Diethylenglykol im Vergleich zu bekannten Gruppenbeitragsmethoden. Die Vorhersagekraft für Lösungen in Ethylenglykol und in Polycaprolactonen nahm für alle Gruppenbeitragsmethoden deutlich ab. Weitere Experimente, besonders mit anderen unpolaren Polymeren, könnten helfen diese Ergebnisse zu erklären.

Für die Vorhersage im festen Zustand sind nur wenige Experimente verfügbar. In der Literatur wurden scheinbare Löslichkeiten von Carbamazepin, Fenofibrat, Itraconazol und Naproxen in verschiedenen pharmazeutischen Polymeren berichtet. Zusätzlich wurden eigene Polymerfilme mit Ibuprofen hergestellt und die Rekristallisation des Arzneistoffs mikroskopisch beurteilt. Als neuer Arzneistoff wurde zusätzlich Lopinavir in physikalischen Mischungen mit hinsichtlich der Phasenlage in der Schmelze ausgewertet. In vielen Fällen wies der neue Parametersatz eine hohe oder sogar die höchste Vorhersagekraft unter den Gruppenbeitragsmethoden auf. Zudem waren seine Vorhersagen weniger variabel und damit zuverlässiger. Dennoch bleibt die Löslichkeitsbestimmung in festen Polymersystemen problematisch. Solange keine prädiktiveren Methoden gefunden und durchgeführt werden, steht die Entwicklung eines Vorhersagemodells für diese Systeme auf keiner festen Basis.

Um die Feststoffeigenschaften Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie zu berücksichtigen, wurden die partiellen Löslichkeitsparameter in die reguläre Löslichkeitsgleichung eingesetzt. Zudem wurde das erweiterte FH-HSP-Modell angewendet, dessen Löslichkeitsgleichung zusätzlich einen Entropieterm enthält. Keines der beiden Löslichkeitsmodelle erzielte eine quantitative Vorhersage der Arzneistofflöslichkeiten in flüssigen Polymeren. Auch in der Vorhersage der scheinbaren Löslichkeiten in Polymerfilmen und Schmelzextrudaten brachte keines der beiden einen Vorteil. Vielmehr sank die Vorhersagekraft, wenn der Einfluss der Löslichkeitsparameter auf das Ergebnis durch Variation der Gleichung vermindert wurden.

Für die Vorhersage der Arzneistofflöslichkeit in Polymeren mittels partieller Löslichkeitsparameter scheint der neue Parametersatz zu diesem Zeitpunkt die zuverlässigste Berechnungsgrundlage zu sein, und bleibt dabei schnell und einfach anzuwenden.

6. Summary

Drug development poses many challenges; among them are the characterisation of the interactions between drug and polymer molecules and their phase behavior. A minimum of experimental and computing effort is desired for the prediction of these interactions. Using simple mathematics and no experimental data, group contribution methods allow the calculation of the three-dimensional solubility parameter for pure compounds. But when applied to drug-polymer systems, their predictive power was often insufficient.

For the first time, a new parameter set was derived on the basis of drugs and pharmaceutical excipients only, thereby considering characteristic molecular structures and relevant functional groups such as different carboxamides and esters. Some functional groups, however, are not yet investigated and therefore cannot be calculated by the new parameter set: for example, nitro and nitrile compounds, bromine and iodine substituents. Parameters are also lacking for ionic groups which are necessary to calculate solubility parameters for drug salts.

The new parameter values were derived by iterative calculations using two different experimental data sets: 33 molecular groups are based on three-dimensional solubility parameters; the other three groups were derived from solubility data using an algorithm designed to maximize the prediction of experimentally determined solubilities, because three-dimensional solubility parameters were not available for them. The two subsets of parameters do not seem to be compatible if combined into one parameter set. To further investigate this compatibility issue, one could try to derive a whole parameter set from solubility data and compare the resulting parameter values to the proposed ones. For now there is not enough solubility data with sufficient diversity of molecular structures to obtain values for all parameters.

Intramolecular interactions of functional groups are a challenge for the application of group contribution methods. Rules for a consistent fragmentation of molecules are rarely discussed in literature which affects the application of the otherwise straightforward group contribution method. The fragmentation of the molecules, which were used to derive the new parameter set, was therefore discussed in detail. In addition, specific advice on how to proceed during fragmentation was suggested.

The new parameter set was used to predict drug solubilities in liquid and solid polymers. Compared to established parameter sets, the new parameter set had a higher predictive power for the liquid polyethylene glycol, the polyethylene glycol melt, and for diethylene glycol. The predictive powers of all group contribution methods decreased considerably for the solutions in ethylene glycol and polycaprolactones. Further experiments, especially with lipophilic polymers, could help to explain these findings.

Only few experimental data on drug solubility in solid polymers is available. In literature, apparent solubilities of carbamazepine, fenofibrate, itraconazole and naproxen in different pharmaceutical polymers have been reported. In addition, own experimental data is collected: polymer films with ibuprofen were produced and the recrystallization of the drug evaluated by light microscopy. Furthermore, physical mixtures of the new drug lopinavir and different polymers used in hot-melt extrusion were analysed by hot-stage microscopy. In many cases, the new parameter set had a high or the highest predictive power. Additionally it showed to be less variant in its predictions and thus more reliable. Nevertheless, the experimental determination of drug solubility in solid polymers is difficult. But as long as more reliable and more accurate methods are lacking, there is no firm foundation for the development of a predictive model.

To take into account the solid state properties melting temperature and enthalpy of fusion, the three-dimensional solubility parameter was combined with the regular solutions theory. Alternatively the extended FH-HSP model was applied; it's solubility equation also included an entropic contribution. However, neither the model using the regular solutions theory nor the extended FH-HSP model achieved a quantitative prediction of drug solubility in liquid polymers; also neither brought any benefit to the prediction of apparent drug solubility in polymer films and melt extrudates. In fact, the predictive power declined if the influence of the solubility parameters on the calculation was reduced in the equation.

For the prediction of drug solubility in polymers by Hansen solubility parameters, the new parameter set seems to be the most reliable tool at this point, being fast and simple to apply at the same time.

7. Experimenteller Teil

7.1. Materialien

Die folgenden Tabellen enthalten Bezugsinformationen zu den in der Arbeit verwendeten Feststoffen, Polymeren und Lösungsmitteln. Die Feststoffe hatten eine Reinheit von mindestens 99 %, alle Substanzen wurden unverändert verarbeitet.

Tabelle 21: Bezugsinformationen der Feststoffe

| Feststoff | Charge | Hersteller/Lieferant |
|--------------------|---------------|---|
| Acetylsalicylsäure | O7K190011 | VWR International, Darmstadt, Deutschland |
| Benzoessäure | 40750 | Riedel-de Haën, Seelze, Deutschland |
| | K41692336148 | Merck Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland |
| Clotrimazol | 2012052192 | FIS, Vicenza, Italien |
| Ibuprofen | C100-0811079E | Biocause Pharmaceutical Company, Jingmen, China |
| Isophthalsäure | S5197607950 | Merck Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland |
| | S6099807109 | |
| Ketoconazol | 1038060003 | Grünenthal, Aachen, Deutschland |
| Lidocain | 091M0290V | Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland |
| Lopinavir | LN0050610 | Hetero Labs, Gaddapotharam, Indien |
| | LN0020511 | |
| Methylparaben | BCBC4082V | Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland |
| | BCBG5148V | |
| Nicotinamid | BCBD0222V | Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland |
| Phthalsäure | S5133498137 | Merck Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland |
| | S5133498041 | |
| Praziquantel | 2660338 | Bayer Health Care, Leverkusen, Deutschland |
| | STBB3709V | |
| Propylparaben | 10152591 | Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland |
| | | Alfa Aesar, Karlsruhe, Deutschland |
| Salicylamid | 1439970 | Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland |
| | 1284232 | |
| Salicylsäure | O105 | Grüssing, Filsum, Deutschland |
| | 1W000959 | AppliChem, Darmstadt, Deutschland |

Tabelle 22: Bezugsinformationen der Polymere

| Polymer | Produkt | Charge | Hersteller/Lieferant |
|--|--------------------|--------------------------|---|
| basisches Butylmethacrylat-Copolymer | Eudragit® E PO | G060431060 | Evonik Industries, Darmstadt, Deutschland |
| Copovidon | Kollidon® VA 64 | 15636856PO | BASF, Ludwigshafen/Rhein, Deutschland |
| Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat | Aqoat® MF | 1123300 | ShinEtsu Chemical Co., Tokio, Japan |
| Polycaprolacton | Capromer® PD4-05 | 2186021312 2186091211 | BASF, Ludwigshafen/Rhein, Deutschland |
| | Capromer® PD1-20 | 2186020212 | |
| | Polyglykol® 600 | DEG4181840 | |
| Macrogol (Polyethylenglykol) | Polyglykol® 1000 | DEGE097858 | Clariant, Wiesbaden, Deutschland |
| | Polyglykol® 4000 S | DEG4136453 | |
| | Polyglykol® 4000 P | DEA4004434 | |
| | Lipoxol® 600 Med | 11/14 | Sasol Germany, Marl, Deutschland |
| | Lipoxol® 4000 Med | 12/1 | |
| Poly(ethylenglykol-vinylalkohol)-Pfropf-copolymer | Kollicoat® IR | 35936156PO | BASF, Ludwigshafen/Rhein, Deutschland |
| Poly(vinylcaprolactam-vinylacetat-ethylenglykol)-Pfropfcopolymer | Soluplus® | 20777268EO | |
| Povidon (Polyvinylpyrrolidon) | Plasdone® K25 | 05800196087 | ISP, Köln, Deutschland |
| | Kollidon® 17 | 94595224UO | BASF, Ludwigshafen/Rhein, Deutschland |

Tabelle 23: Bezugsinformationen der Lösungsmittel

| Lösungsmittel | Reinheit | Charge | Hersteller/Lieferant |
|-----------------|----------------------|-----------------|--|
| Diethylenglykol | ≥ 99 % | BCBH0349V | Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland |
| | | SZBC3170V | Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland |
| Ethylacetat | p.a. | 12L140508 | VWR International, Fonteney-sous-Bois, Frankreich |
| Ethylenglykol | 99,8 % wasserfrei | SHBB6951V | Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland |
| n-Hexan | p.a. | P9I016019N | SDS, Val-de-Reuil, Frankreich |
| Methanol | p.a. | diverse Chargen | Fisher Scientific UK, Loughborough, Großbritannien |
| Tetrahydrofuran | p.a. | 12F070525 | VWR International, Fonteney-sous-Bois, Frankreich |
| | | 13B270502 | |

7.2. Methoden

7.2.1. Erstellung des Parametersatzes

7.2.1.1. Bestimmung der Gleichgewichtslöslichkeit

Der Feststoff und das flüssige Polymer wurden in ein Rollrandschnappdeckelglas eingefüllt. Die Ansatzmenge betrug etwa 5 g, wobei eine exakt definierte Ansatzmenge nicht eingehalten werden musste, da die Löslichkeit davon unabhängig ist. Das Probengefäß wurde mit einem Rührfisch bestückt und in ein temperiertes Ölbad eingetaucht, welches auf einem beheizbaren Magnetrührer (Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland) stand. Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug 500 ± 10 U/min. Bis zur Gleichgewichtseinstellung wurden in Vorversuchen mit Phthalsäure, Salicylamid und Salicylsäure in PEG 4000 bei $65 \pm 1,0$ °C vier Tage benötigt. Daher wurde für jeden nachfolgenden Versuch nach 96 ± 2 Stunden aus jedem Ansatzgefäß eine Probe von 0,2 bis 2 ml (entspricht etwa 0,2 bis 2,5 g) gezogen. Dazu wurden zwei Einzelspritzen mit einem Volumen von 2 ml verwendet, die über einen Polypropylenfilter mit einer Porengröße von $0,45 \mu\text{m}$ und ein kurzes Schlauchstück aus Polyvinylchlorid verbunden wurden. Wurde bei $65 \pm 1,0$ °C gearbeitet, wurde das Probenzugutensil einige Minuten im Trockenschrank (Heraeus® ET6080, Thermo Electron, Langenselbold, Deutschland) vorgewärmt. Der Probenzug vom Aufziehen der Probe bis zur Filtration dauerte ca. 5 bis 15 Sekunden. Die Spritze mit der Probe wurde abgenommen und bis zur Gehaltsbestimmung über Orangegel gelagert.

Zur Gehaltsbestimmung wurde die Probe aus der Spritze in ein Becherglas eingewogen, im Lösungsmittel gelöst und in einen Maßkolben überführt. Nach ausreichender Verdünnung mit demselben Lösungsmittel wurde die UV-Absorption des Analyten mittels UV-Spektroskopie (Spekol® 1500, Analytik Jena, Deutschland) ermittelt. Die Kalibriergeraden aller Analyten in den verschiedenen Lösungsmitteln sind in Tabelle 23 aufgeführt. Der Gehalt wurde durch Gl. 7.46 und Gl. 7.47 berechnet.

Tabelle 24: Kalibriergeraden, auf denen die Löslichkeitsbestimmungen basieren

| Lösungsmittel | Geradengleichung | R ² | Konzentration [mg/l] | λ [nm] |
|------------------------|------------------------|----------------|-------------------------|--------|
| Wasser | | | | |
| Acetylsalicylsäure | $y = 0,0437x + 0,0366$ | 0,9988 | 7,0-18,0 | 226 |
| Benzoessäure | $y = 0,0755x + 0,0462$ | 0,9985 | 2,5-8,75 | 226 |
| Isophthalsäure | $y = 0,0049x + 0,0030$ | 0,9982 | 40-120 | 279 |
| Methylparaben | $y = 0,1036x + 0,0108$ | 0,9983 | 2-10 | 256 |
| Phthalsäure | $y = 0,0065x + 0,0139$ | 0,9976 | 20-120 | 279 |
| Propylparaben | $y = 0,0844x + 0,0154$ | 0,9985 | 2,5-10 | 256 |
| Salicylamid | $y = 0,0545x + 0,0286$ | 0,9905 | 4-16 | 234 |
| Salicylsäure | $y = 0,0558x - 0,0455$ | 0,9973 | 5-15 | 230 |
| Methanol | | | | |
| Acetylsalicylsäure | $y = 0,0437x + 0,0366$ | 0,9988 | 7-18 | 226 |
| Benzoessäure | $y = 0,0897x - 0,0556$ | 0,9981 | 2,5-9 | 226 |
| Clotrimazol | $y = 0,0018x + 0,0241$ | 0,9999 | 100-500 | 260 |
| Isophthalsäure | $y = 0,0049x + 0,0030$ | 0,9982 | 40-120 | 279 |
| Ketoconazol | $y = 0,0291x - 0,0285$ | 0,9991 | 8-28 | 243 |
| Lidocain | $y = 0,0014x + 0,0090$ | 0,9997 | 100-500 | 260 |
| Lopinavir | $y = 0,0009x + 0,0237$ | 1,0000 | 200-1000 | 259 |
| Methylparaben | $y = 0,1036x + 0,0108$ | 0,9983 | 2-10 | 256 |
| Nicotinamid | $y = 0,0215x + 0,0117$ | 0,9909 | 10-30 | 261 |
| Phthalsäure | $y = 0,0065x + 0,0139$ | 0,9978 | 20-120 | 274 |
| Praziquantel | $y = 0,0010x - 0,0033$ | 1,0000 | 100-800 | 263 |
| Propylparaben | $y = 0,0844x + 0,0154$ | 0,9985 | 2,5-10 | 256 |
| Salicylamid | $y = 0,0464x + 0,0084$ | 0,9984 | 4-16 | 235 |
| Salicylsäure | $y = 0,0518x - 0,0290$ | 0,9996 | 5-15 | 234 |
| Tetrahydrofuran | | | | |
| Isophthalsäure | $y = 0,0043x - 0,0059$ | 0,9991 | 40-200 | 281 |
| Ketoconazol | $y = 0,0302x + 0,0876$ | 0,9956 | 10,4-34,8 | 249 |
| Nicotinamid | $y = 0,0224x - 0,0182$ | 0,9950 | 8,4-41,8 | 256 |
| Phthalsäure | $y = 0,0050x + 0,0344$ | 0,9941 | 40-200 | 267 |
| Ethylacetat | | | | |
| Acetylsalicylsäure | $y = 0,0070x + 0,0176$ | 0,9993 | 30,7-153,5 | 275 |
| Benzoessäure | $y = 0,0066x + 0,0244$ | 0,9996 | 30,7-153,5 | 271 |
| Clotrimazol | $y = 0,0002x + 0,0594$ | 0,9996 | 105,4-527 | 260 |
| Lidocain | $y = 0,0020x + 0,0154$ | 0,9996 | 124-496 | 253 |
| Lopinavir | $y = 0,0009x + 0,0453$ | 0,9994 | 200-800 | 259 |
| Methylparaben | $y = 0,0927x + 0,0360$ | 0,9956 | 3,2-12,6 | 255 |
| Praziquantel | $y = 0,0012x + 0,0331$ | 0,9992 | 172-859 | 263 |
| Propylparaben | $y = 0,0805x + 0,0376$ | 0,9994 | 3,0-12,2 | 256 |
| Salicylamid | $y = 0,0309x + 0,0183$ | 0,9997 | 8,4-29,5 | 305 |
| Salicylsäure | $y = 0,0292x + 0,0145$ | 0,9998 | 9,3-32,5 | 306 |

$$c \left[\frac{g}{l} \right] = \frac{c \left[\frac{mg}{l} \right] \cdot \text{Verdünnungsfaktor}}{1000} \quad \text{Gl. 7. 46}$$

$$c [\%] = \frac{c \left[\frac{g}{l} \right]}{c_{\text{Einwaage}} \left[\frac{g}{l} \right]} \cdot 100 \quad \text{Gl. 7. 47}$$

Die Validierungsversuche wurden wie oben dargestellt durchgeführt mit Ausnahme der Wiederhol- und Zentrifugationsversuche. Für die Wiederholversuche wurden zusätzlich vier Proben aus einem Ansatzgefäß gezogen, diese wurden dann wie oben angegeben weiterverarbeitet. Für die Zentrifugationsversuche wurde der gesamte Ansatz nach vier Tagen in ein Zentrifugenröhrchen überführt und bei 4000 U/min für 15 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in eine 2 ml-Einmalspritze aufgezogen und wie oben beschrieben analysiert.

7.2.1.2. Automatisierte Ableitung von Gruppenbeiträgen mit der Programmiersprache C

Der Programmcode (siehe Anhang) wurde in der Sprache C geschrieben unter Verwendung der Open Source-Software Code::Blocks in der Version 12.11 (www.codeblocks.org). Das Programm beginnt mit der Berechnung aller für die Anpassung benötigten Variablen, wofür fünf Felder in unterschiedlicher Größe gebraucht wurden (Zeile 5): je ein Feld für die partiellen Löslichkeitsparameter (*delta*), für die Gruppenbeiträge (*gb*), für die Anzahl der verschiedenen funktionellen Gruppen (*la*), für die Löslichkeiten (*ls*) sowie ein Feld für die Summe der Korrelationskoeffizienten (*sum_r*). Die für die Berechnung benötigten Variablen wurden in den Zeilen 8 bis 18 definiert. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter (Zeile 21 bis 48) und der sich daraus ergebenden Euklidischen Abstände (Zeile 51 bis 59). Da Löslichkeiten in vier Lösungsmitteln, PEG 600, PCL 550, Diethylenglykol und Ethylenglykol, zur Anpassung verwendet wurden, wurden zunächst die Korrelationskoeffizienten für jede Versuchsreihe eines Lösungsmittels berechnet (Zeile 62 bis 91). In Zeile 92 wurden die vier Korrelationskoeffizienten summiert und ergaben die Variable *sum_r*, welche als Zielgröße der Anpassung maximiert werden sollte. Im Anschluss wurden die für die Berechnung und Anpassung benötigten Zahlenwerte vorgegeben: die Startwerte der Gruppenbeiträge

(Zeilen 99 bis 101), die Anzahl der verschiedenen funktionellen Gruppen für jeden Stoff (Zeilen 104 bis 111), die experimentell bestimmten Löslichkeiten (Zeilen 114 bis 117) und die Spannen, in denen die Gruppenbeiträge verändert werden sollten (Zeilen 128 bis 134). Ab Zeile 138 folgt die Anpassungsschleife, für die in Zeile 136 noch vier Schleifen- bzw. Hilfsvariablen definiert wurden. In Zeile 140 wurde der Zielwert für *sum_r* eingegeben. Der optimale Wert von -4 wurde nie erreicht, so dass der in 450 Durchläufen erhaltene maximale Wert eingesetzt wurde. Pro Durchgang ergaben sich 178.591 Iterationsschritte aus den Grenzen der Gruppenbeiträge und der Schrittweite, die in Zeile 148 mit "n+=1" definiert wurde. Für die Anpassung wurden also alle möglichen Kombinationen der Gruppenbeiträge berechnet und nur dann ein Wert für *sum_r* gespeichert, wenn dieser kleiner als der zuvor gespeicherte Wert war. Unter derselben Bedingung wurden dann die Werte der Gruppenbeiträge gespeichert, in dem sie von Feld *n* zu *m* übertragen wurden (Zeilen 150 bis 156). Die *printf*-Funktionen geben verschiedene Werte in einem Fenster aus: der Startwert von *sum_r* (Zeile 140), der aktuelle *sum_r*-Wert, der nach jedem Durchlauf der Schleife neu berechnet wurde (Zeile 161) und schließlich die Werte, der Gruppenbeiträge, die den niedrigsten *sum_r*-Wert erzielten (Zeilen 164 bis 170).

7.2.1.3. Karl-Fischer-Titration

PEG 600 und eine Lösung von Salicylamid in PEG 600 (vgl. 7.2.1.1) wurden bei 20 °C und 97 % r.F. für 24 Stunden gelagert. Desweiteren wurden Proben derselben PEG 600-Charge und der Salicylamid-Lösung gezogen, um den Wassergehalt nach sechsmonatiger Lagerung bzw. nach vier Tagen Löslichkeitsmessung zu überprüfen. Die Reinsubstanzen wurden in verschlossenen Gefäßen bei Raumtemperatur gelagert, die Raumfeuchte wurde nicht kontrolliert.

Von diesen Proben wurden jeweils etwa 600 mg in einer Mischung aus gleichen Volumina Formamid (Hydranal® Formamid Dry, Riedel-de Haën, Seelze, Deutschland) und Methanol (Hydranal® Methanol Dry, Riedel-de Haën, Seelze, Deutschland) dispergiert. Unter Zusatz von Hydranal® Composit 5 (Riedel-de-Haën, Seelze, Deutschland) wurden die Proben jeweils dreimal mit einem Karl-Fischer-Titrator V20 (Mettler Toledo, Gießen, Deutschland) titriert.

7.2.1.4. Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie

Physikalische Mischungen von Arznei- bzw. Hilfsstoff und Polyethylenglykol (PEG 600, PEG 1000 oder PEG 4000) wurden in einem Rollrandschnappdeckelglas bis auf 5 °C über den Schmelzpunkt der Substanz für 30 Minuten im Trockenschrank (Heraeus® ET6080, Thermo Electron LED, Langenselbold, Deutschland) aufgeheizt. Nach Abkühlung wurde die erkaltete Schmelze mit Reibschale und Pistill vorsichtig zerkleinert. Die Proben wurden direkt auf der ATR-Einheit des FT-IR-Spektrometers (PerkinElmer Spectrum One, Waltham, USA) vermessen. Dabei wurde in der Software Spectrum ES (Version 5.2.1, Perkin Elmer, Waltham, USA) für jede Probe manuell ein Anpressdruck von 80 bis 90 Einheiten eingestellt.

7.2.1.5. Dünnschichtchromatografie (DC)

Die Reinstoffe und Stabilitätsproben wurden in Methanol gelöst und mittels einer Kapillare in gleichen Mengen bandenförmig auf eine Kieselgel-Platte 60 F₂₅₄ mit einer Länge von etwa 10 cm (Merck, Darmstadt, Deutschland, Charge OB328340) aufgetragen. Als Fließmittel wurde für alle Substanzen eine Mischung aus Ethylacetat, Hexan und Methanol im Verhältnis 3:1:1 verwendet. Die Auswertung erfolgte in einer UV-Kammer (Camag, Berlin, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 254 nm.

7.2.1.6. Gelpermeationschromatografie

Die Molekulargewichtsverteilungen von PEG 600 (Charge DEG4181840) und PEG 4000 (Charge: DEA4004434) wurden mit dem Viscotek GPCmax VE2001 vermessen. Es wurden eine Vorsäule (Viscotek TSK H_{HR}-H 5.0mm(ID)x8cm(L)) und zwei Trennsäulen (Viscotek TSK GMH_{HR}-M 7.8mm(ID)x30cm(L)) eingesetzt. Die Säulentemperatur betrug 60°C. N,N-Dimethylformamid (0.1 M LiCl) wurde als Fließmittel bei einer Flussrate von 1 ml/min verwendet. Der Viscotek VE 3500 RI-Detektor wurde auf 40 °C temperiert. Das System wurde mit Polystyren-Standards mit einer Molekulargewichtsverteilung von 575 bis 3.114.000 g/mol kalibriert. Der Polydispersitätsindex Q wurde aus dem Verhältnis des gewichtsgemittelten und des anzahlgemittelten Molekulargewichts berechnet.

7.2.2. Validierung des Parametersatzes

7.2.2.1. Heiztischmikroskopie

Für die mikroskopische Bewertung der Ibuprofen-Filme und die Untersuchung des temperaturabhängigen Verhaltens der Lopinavir-Polymer-Mischungen wurde ein Polarisationsmikroskop (Leica DM LB, Leica, Cambridge, Großbritannien) verwendet. Die Lopinavir-Polymer-Mischungen wurden auf ein rundes Deckglas aufgestreut und auf den Heiztisch gelegt (THMS 600, Linkam Scientific Instruments, Surrey, Großbritannien), welcher durch das TMS 94 (Linkam Scientific Instruments, Surrey, Großbritannien) über die Software HeatPro Applications gesteuert wurde. Die Temperaturprofile sind in Tabelle 25 aufgeführt. Nach der zweiten und dritten Heizphase wurde die Temperatur für jeweils eine Minute gehalten, um den Temperatúrausgleich zwischen Heizplatte und Probe zu gewährleisten. Nach der kontrollierten Abkühlphase wurden die Proben vom Heiztisch entfernt und eine Stunde bei Raumtemperatur gelagert bevor sie zum letzten Mal mikroskopisch begutachtet wurden.

Tabelle 25: Temperaturprofile für die Untersuchung der physikalischen Mischungen aus Lopinavir und Extrusionspolymer untersucht wurden (RT = Raumtemperatur)

| 30 % Lopinavir mit je 70 % Polymer | 1. Heizphase | 2. Heizphase | 3. Heizphase | Abkühlphase |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| aPMMA | RT - 80 °C 20 K/min | 80 - 120 °C 10 K/min | 120 - 140 °C 1,5 K/min | 140 - 80 °C 5 K/min |
| HPMCAS | RT - 100 °C 20 K/min | 100 - 120 °C 10 K/min | 120 - 150 °C 2 K/min | 150 - 100 °C 5 K/min |
| PEG-PVA | RT - 80 °C 20 K/min | 80 - 120 °C 10 K/min | 120 - 200 °C 5 K/min | 200 - 80 °C 5 K/min |
| PVC-PVAc-PEG | RT - 80 °C 20 K/min | 80 - 120 °C 10 K/min | 120 - 150 °C 2 K/min | 150 - 80 °C 5 K/min |
| PVP 25 | RT - 90 °C 20 K/min | 90 - 120 °C 10 K/min | 120 - 180 °C 4 K/min | 180 - 90 °C 5 K/min |
| PVP-VAc | RT - 90 °C 20 K/min | 90 - 120 °C 10 K/min | 120 - 170 °C 2,5 K/min | 170 - 90 °C 5 K/min |

Die Fotografien wurden mit einer Digitalkamera Nikon D300 (Nikon, Tokio, Japan) unter Verwendung der Software Camera Control Pro (Nikon, Tokio, Japan) aufgenommen.

7.2.2.2. Herstellung der Ibuprofen- und Lopinavir-Filme

Es wurden Lösungen von Ibuprofen bzw. Lopinavir und verschiedenen Polymeren sowie deren Mischungen in Methanol hergestellt. Der Feststoffanteil betrug jeweils 25 % (m/m). Die Mischungen enthielten 10, 20, 30, 40 oder 50 % Arzneistoff bezogen auf den Feststoffanteil. Zwei bis drei Tropfen einer Lösung wurden mittels einer 2 ml-Einmalspritze mit Kanüle auf einen Objektträger aufgetragen und möglichst gleichmäßig verteilt. Für 60 Minuten wurden die Lösungen bei Raumtemperatur unter dem Abzug getrocknet, und anschließend zur weiteren Entfernung des Lösungsmittels für 30 Minuten in einem Vakuumtrockenschrank (Heraeus® Vacutherm VT 6025, Thermo Electron, Langenselbold, Deutschland) bei 10 mbar und 40 °C nachgetrocknet. Die Filme wurden nach einem Tag, nach einem, drei und sechs Monaten unter dem Polarisationsmikroskop (vgl. Methode 7.2.2.1) bewertet. Zwischen den Untersuchungen wurden die Filme bei 25 °C im Trockenschrank (ET6080, Thermo Electron, Langenselbold, Deutschland) über Orangegel gelagert.

7.2.2.3. Herstellung der Lopinavir-Extrudate

Da in Vorversuchen einige Polymere, aber vor allem Lopinavir, schlechte Fließfähigkeit zeigten, wurde eine schlechte Mischungsgüte erwartet. Daher wurde ein Teil der Pulvermischungen durch geometrische Abstufung hergestellt: die physikalische Mischung mit 20 und 30 % (m/m) Lopinavir wurde in zwei Stufen, die mit 10 % in drei Stufen hergestellt. Der Gesamtansatz betrug jeweils 200 g. Es wurde ein Turbulamischer (Turbula T10B, Willy A. Bachofen, Basel, Schweiz) bei einem Drehmoment von 12,7 Nm (Einstellung am Gerät „50 %“) verwendet. Die Pulvermischung wurde in einen volumetrischen Pulverdosiierer überführt, der mit einer Einfeldschnecke ausgestattet war. Die Maximaltemperatur, Schneckendrehzahl und Dosierrate wurden an das Verhalten des jeweiligen Polymers bzw. des Lopinavir-Anteils angepasst (Tabelle 25). Die Pulverdosierrate entsprach für gut fließende Pulver (PVC-PVAc-PEG, PEG-PVA, PVP-VAc) 0,3 kg/h bis 0,5 kg/h und für schlecht fließende Pulver (HPMCAS, PVP 25, aPMMA) etwa 0,1 kg/h. Der Zweischneckenextruder EuroLab 16 (Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland) wurde mit der in Abbildung 30 schematisch dargestellten Schneckenkonfiguration und einer Düsenplatte mit 2 mm Düsendurchmesser betrieben. Die Schnecke bestand aus vier Förderzonen (FS) sowie drei Knetzonen (ME) mit Knetelementen unterschiedlicher Steigungen (A).

Tabelle 26: Kennzahlen der Extrusionsprozesse der verschiedenen Lopinavir-Polymer-Mischungen (n.e. = nicht extrudierbar)

| | Maximaltemperatur [°C] | Schneckendrehzahl [U/min] | Dosierate [%] |
|-----------------|---------------------------|------------------------------|------------------|
| aPMMA | 160 | 100 | 5 |
| +10 % Lopinavir | 155 | 100 | 8 |
| +20 % Lopinavir | 150 | 100 | 7 |
| +30 % Lopinavir | 150 | 100 | 6 |
| +40 % Lopinavir | 140 | 100 | 6 |
| +50 % Lopinavir | 140 | 100 | 6 |
| HPMCAS | n. e. | | |
| +10 % Lopinavir | 180 | 130 | 6 |
| +20 % Lopinavir | 180 | 150 | 20 |
| +30 % Lopinavir | 165 | 150 | 20 |
| +40 % Lopinavir | 150 | 150 | 15 |
| +50 % Lopinavir | 150 | 150 | 10 |
| PEG-PVA | n. e. | | |
| +10 % Lopinavir | 200 | 100 | 1 |
| +20 % Lopinavir | 220 | 120 | 1 |
| +30 % Lopinavir | 220 | 150 | 2 |
| +40 % Lopinavir | 220 | 90 | 5 |
| +50 % Lopinavir | 220 | 90 | 5 |
| PVC-PVAc-PEG | 140 | 75 | 10 |
| +10 % Lopinavir | 160 | 50 | 1 |
| +20 % Lopinavir | 160 | 50 | 2 |
| +30 % Lopinavir | 160 | 60 | 5 |
| +40 % Lopinavir | 160 | 65 | 5 |
| +50 % Lopinavir | 150 | 60 | 5 |
| PVP 25 | n. e. | | |
| +10 % Lopinavir | n. e. | | |
| +20 % Lopinavir | 200 | 70 | 2 |
| +30 % Lopinavir | 180 | 60 | 3 |
| +40 % Lopinavir | 180 | 60 | 3 |
| +50 % Lopinavir | 180 | 100 | 5 |
| PVP-VAc | 180 | 100 | 2 |
| +10 % Lopinavir | 170 | 80 | 5 |
| +20 % Lopinavir | 170 | 85 | 6 |
| +30 % Lopinavir | 170 | 80 | 5 |
| +40 % Lopinavir | 170 | 110 | 5 |
| +50 % Lopinavir | 170 | 120 | 5 |

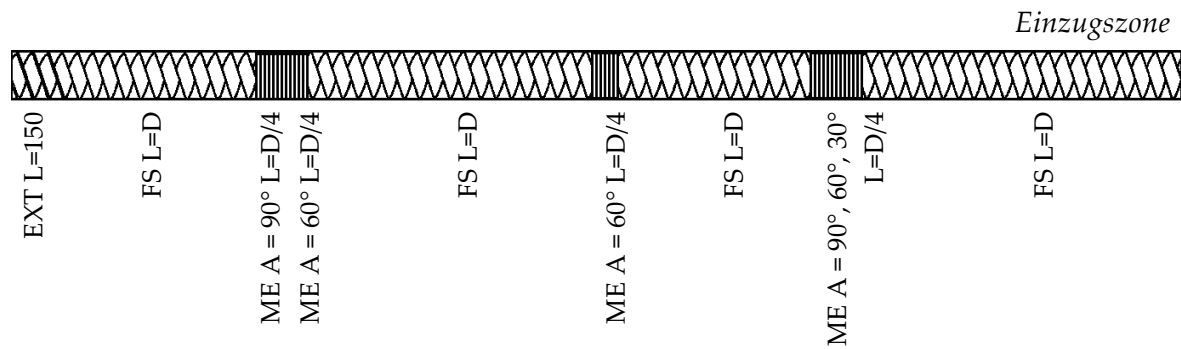


Abbildung 30: Schneckenkonfiguration mit L = Länge, D = Durchmesser und A = Winkel (FS = zweigängiges Fördererelement, ME = Knetelement, EXT = Schubkantenelement)

Ein Teil der Extrudate wurde in einer Zentrifugalmühle (Retsch ZM200, Haan, Deutschland) gemahlen. Es wurde ein Sieb mit der Lochweite 1,0 mm und ein 12-Zahn-Rotor verwendet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug 6000 U/min. Ein Teil der gemahlene sowie die unbehandelten Extrudate wurden bei 25 °C und 75 % r.F. gelagert; der andere Teil, auf den sich der Ergebnisteil bezieht, wurde über Orangegel gelagert.

7.2.2.4. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Das Verhalten der physikalischen Mischungen aus Lopinavir und Polymer in Abhängigkeit von der Temperatur wurde mit der DDK untersucht (DSC 821e, Mettler Toledo, Gießen, Deutschland). Zwischen 2 und 5 mg jeder Probe wurde in einen gelochten 40 µl-Aluminiumtiegel eingewogen und vermessen. Die Proben wurden zunächst auf -20 °C abgekühlt. Dann wurden sie bis auf 10 °C oberhalb des höchsten Glasübergangs bzw. Schmelzpunkts aufgeheizt, mindestens auf 140 °C. Es erfolgte wieder eine Abkühlung auf -20 °C bevor die Proben bis zur maximalen Extrusionstemperatur (vgl. Methode 7.2.2.3) erneut aufgeheizt wurden. Die Aufheizrate betrug 10 K/min, die Abkühlrate 20 K/min. Die Mischung aus Lopinavir und PVC-PVAc-PEG wurde zusätzlich mit einer abgewandelten Methode untersucht: nach der ersten Aufheizphase wurde der Tiegel aus dem Halter entnommen und zum schnellen Abkühlen auf eine Metallplatte gestellt bevor die zweite Aufheizphase gestartet wurde. Die Kalibrierung der Temperatur und des Wärmestroms wurde mit Cyclohexan (31,25 J/g und 6,6 °C), Indium (28,45 J/g und 156,6 °C) und Zink (107,5 J/g und 419,6 °C) durchgeführt. Für die Auswertung der Thermogramme wurde der Wärmestrom auf die Probenmasse bezogen.

7.2.2.5. Röntgenpulverdiffraktometrie

Diffraktogramme der gemahlten Lopinavirextrudate wurden mit einem Röntgenpulverdiffraktometer (Panalytical X'Pert ProMPD, Panalytical, Almelo, Niederlande) aufgenommen, welches mit einer Cu-K α -Strahlenquelle ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) ausgerüstet war. In Vorproben wurde die Vergleichbarkeit der Röntgeneigenschaften der gemahlten und ungemahlten Extrudate festgestellt, indem Diffraktogramme derselben Probe im Transmissions- und Reflexionsmodus verglichen wurden. Die Pulver wurden in den 16 mm-Probenhalter überführt und manuell verdichtet. Der Probenhalter rotierte mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 60 U/min. Bei einer Spannung von 40 kV und einer Stromstärke von 40 mA wurden die Proben über den Einstrahlwinkelbereich von 2θ zwischen 5° und 60° vermessen, was einer Schrittweite von $0,0167^\circ$ entspricht.

8. Anhang

8.1. Erstellung des Parametersatzes

Tabelle A: Partielle Löslichkeitsparameter und molare Volumina der Feststoffe im Entwicklungssatz: Vergleich der vorhergesagten mit den experimentell bestimmten Löslichkeitsparametern durch die Parameterdifferenzen ($\Delta\delta_d$, $\Delta\delta_p$, $\Delta\delta_h$) und den Euklidischen Abstand $\Delta\delta$

| | vorhergesagt | | | | experimentell bestimmt | | | | $\Delta\delta_d$ | $\Delta\delta_p$ | $\Delta\delta_h$ | $\Delta\delta$ | Quelle |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | δ_d | δ_p | δ_h | V | | | | | |
| | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [cm ³ /mol] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [cm ³ /mol] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | |
| Citronensäure | 15,3 | 11,9 | 17,3 | 111,5 | 16,2 | 13,5 | 17,3 | 111,5 | -1,0 | -1,7 | -0,0 | 1,9 | Barra 1997 |
| Coffein | 15,1 | 9,4 | 12,3 | 106,7 | 17,3 | 13,7 | 13,4 | 144,0 | -2,2 | -4,3 | -1,1 | 3,1 | Rey-Mermet 1991 |
| Diazepam | 14,2 | 10,3 | 8,4 | 184,0 | 15,9 | 13,3 | 8,6 | 186,2 | -1,7 | -3,0 | -0,2 | 2,8 | Verheyen 2001 |
| Diclofenac | 16,2 | 14,5 | 10,0 | 182,9 | 18,2 | 12,9 | 10,6 | 186,9 | -2,0 | 1,7 | -0,6 | 2,6 | Barra 2000 |
| Haloperidol | 16,4 | 5,1 | 7,9 | 268,1 | 17,2 | 9,0 | 10,8 | 252,1 | -0,8 | -4,0 | -2,9 | 5,0 | Subrahmanyam 1999 |
| Ibuprofen | 15,6 | 2,9 | 7,5 | 195,5 | 16,4 | 6,4 | 8,9 | 195,5 | -0,8 | -3,5 | -1,4 | 3,8 | Bustamante 2000 |
| Lactose | 16,6 | 39,7 | 17,5 | 156,5 | 17,6 | 28,7 | 19,0 | 158,1 | -1,0 | 11,0 | -1,5 | 11,2 | Peña 2000 |
| Lorazepam | 15,8 | 18,0 | 12,2 | 165,6 | 15,9 | 15,6 | 13,8 | 192,7 | -0,1 | 2,4 | -1,6 | 2,9 | Verheyen 2001 |
| Mannitol | 14,8 | 31,6 | 13,9 | 106,2 | 16,2 | 24,5 | 14,6 | 106,2 | -1,4 | 7,1 | -0,7 | 7,3 | Peña 2000 |
| Meloxicam | 18,6 | 19,4 | 5,1 | 217,8 | 19,2 | 13,2 | 5,0 | 210,3 | -0,6 | 6,2 | 0,1 | 6,2 | Sathesh Babu 2007 |
| Naphthalin | 20,3 | 0,0 | 0,0 | 118,0 | 20,6 | 4,0 | 1,9 | 123,0 | -0,3 | -4,0 | -1,9 | 4,4 | Martin 1981 |
| Naproxen | 16,4 | 7,6 | 8,1 | 178,3 | 17,4 | 12,1 | 9,9 | 165,1 | -1,0 | -4,5 | -1,8 | 5,0 | Bustamante 1998a |
| Nifluminsäure | 15,7 | 9,7 | 12,2 | 164,1 | 16,8 | 12,1 | 11,7 | 176,1 | -1,0 | -2,4 | 0,5 | 2,7 | Bustamante 1998b |
| Oxazepam | 13,0 | 13,0 | 11,5 | 160,6 | 15,6 | 16,2 | 13,6 | 188,2 | -2,7 | -3,2 | -2,1 | 4,7 | Verheyen 2001 |

Fortsetzung Tabelle A

| | vorhergesagt | | | | experimentell bestimmt | | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|------------|------------------------|-------|------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------|------------------|------------------|----------------|-------------------|
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | δ_d | δ_p | δ_h | V | $\Delta\delta_d$ | $\Delta\delta_p$ | $\Delta\delta_h$ | $\Delta\delta$ | Quelle |
| | [MPa ^{1/2}] | | [cm ³ /mol] | | [MPa ^{1/2}] | | [cm ³ /mol] | | [MPa ^{1/2}] | | | | |
| p-Aminobenzoesäure | 16,6 | 12,7 | 11,6 | 100,1 | 17,3 | 14,3 | 14,4 | 100,1 | -0,6 | -1,6 | -2,8 | 3,3 | Barra 2000 |
| Paracetamol | 15,5 | 12,9 | 16,0 | 108,4 | 16,6 | 13,8 | 17,5 | 105,4 | -1,2 | -0,9 | -1,5 | 2,1 | Barra 1997 |
| p-Hydroxybenzoesäure | 15,9 | 15,5 | 12,1 | 93,9 | 17,0 | 14,5 | 13,8 | 94,3 | -1,1 | 1,0 | -1,7 | 2,2 | Martin 1984 |
| Phenylbutazon | 15,9 | 6,8 | 9,2 | 224,2 | 17,5 | 12,5 | 10,7 | 274,0 | -1,6 | -5,7 | -1,5 | 3,6 | Rey-Mermet 1991 |
| Pimozide | 18,4 | 2,8 | 8,9 | 323,7 | 19,3 | 5,4 | 11,6 | 328,7 | -0,9 | -2,6 | -2,8 | 3,4 | Thimmasetty 2008 |
| Piroxicam | 15,4 | 19,2 | 5,0 | 216,1 | 16,8 | 21,4 | 6,6 | 171,2 | -1,4 | -2,1 | -1,6 | 3,0 | Bustamante 1998b |
| Prazepam | 14,1 | 8,8 | 7,8 | 215,8 | 15,7 | 12,6 | 6,8 | 239,8 | -1,6 | -3,8 | 1,0 | 3,7 | Verheyen 2001 |
| Rofecoxib | 9,9 | 17,2 | 8,8 | 245,2 | 12,0 | 20,2 | 10,4 | 246,5 | -2,1 | -3,1 | -1,7 | 4,1 | Sathesh Babu 2008 |
| Saccharose | 15,8 | 20,1 | 13,9 | 155,6 | 17,1 | 18,5 | 13,1 | 168,5 | -1,3 | 1,5 | 0,9 | 2,2 | Peña 2000 |
| Temazepam | 14,8 | 10,9 | 9,0 | 176,9 | 15,7 | 15,9 | 11,2 | 192,6 | -0,9 | -5,0 | -2,2 | 4,8 | Verheyen 2001 |
| Theophyllin | 17,0 | 11,5 | 13,3 | 86,7 | 16,8 | 11,3 | 13,7 | 124,0 | 0,2 | 0,2 | -0,4 | 3,2 | Rey-Mermet 1991 |
| Trimethoprim | 11,7 | 14,8 | 13,5 | 199,3 | 14,3 | 12,7 | 11,7 | 187,8 | -2,6 | 2,1 | 1,8 | 3,8 | Subrahmanyam 1996 |

Tabelle B: Zerlegung der Feststoffe im Entwicklungssatz, Nr.: Nummer des Arznei- bzw. Hilfsstoffs in Abbildung 10, „L“: Feststoff wurde für die Parameterableitung aus Löslichkeitsexperimenten verwendet

| Feststoff | Nr. | funktionelle Gruppen |
|---------------|-----|---|
| Citronensäure | 1 | 2 >CH ₂ , 1 >C<, 3 -COOH ben., 1 -OH ben. |
| Coffein | 2 | 3 -CH ₃ , 1 =CH-, 2 =C<, 1 >C=O, 1 -CO-NR ₂ arom., 3 -N<, 2 Ring 5+, 2 Db. |
| Diazepam | 3 | 1 -CH ₃ , 1 >CH ₂ , 3 =CH-, 4 =C<, 1 Phenyl, 1 -CO-NR ₂ arom., 1 -N=, 1 -Clarom., 2 Ring 5+, 4 Db. |
| Diclofenac | 4 | 1 >CH ₂ , 3 =CH-, 3 =C<, 1 Phenylen, 1 -COOH aliph., 1 -NH-, 2 -Clarom., 1 Ring 5+, 3 Db. |
| Haloperidol | 5 | 7 >CH ₂ , 1 >C<, 2 Phenylen, 1 >C=O, 1 -OH, 1 -N<, 1 -F, 1 -Clarom., 1 Ring 5+ |
| Ibuprofen | 6 | 3 -CH ₃ , 1 >CH ₂ -, 2 >CH-, 1 Phenylen, 1 -COOH aliph. |
| Ketoconazol | L | 1 -CH ₃ , 7 >CH ₂ , 1 >CH-, 1 >C<, 6 =CH-, 3 =C<, 1 Phenylen, 1 -CONR ₂ aliph., 2 -O-, 1 -O- ben., 2 >N-, 1 =N-, 2 -Cl, 4 Ring 5+, 5 Db. |
| Lactose | 7 | 2 >CH ₂ , 9 >CH-, 1 -CHO, 2 -O- ben., 6-OH, 2 -OH ben., 1 Ring 5+ |
| Lorazepam | 8 | 1 >CH-, 3 =CH-, 4 =C<, 1 Phenylen, 1 -OH, 1 -NH-CO-, 1 -N=, 2 -Clarom., 2 Ring 5+, 4 Db. |
| Mannitol | 9 | 2 >CH ₂ , 4 >CH-, 6 -OH ben. |
| Meloxicam | 10 | 2 -CH ₃ , 1 =CH-, 4 =C<, 1 Phenylen, 1 -OH ben., 1 -CO-NH-, 1 -N<, 1 -N=, 1 -S-, 1 -SO ₂ , 2 Ring 5+, 3 Db. |
| Naphthalin | 11 | 4 =CH-, 1 Phenylen, 1 Ring 5+, 2 Db. |
| Naproxen | 12 | 2 -CH ₃ , 1 >CH-, 6 =CH-, 4 =C<, 1 -COOH, 1 -O-, 2 Ring 5+, 5 Db. |
| Nicotinamid | L | 4 =CH-, 1 =C<, 1 -CONH ₂ , 1 -N=, 1 Ring 5+, 3 Db. |

Fortsetzung Tabelle B

| Feststoff | Nr. | funktionelle Gruppen |
|----------------------|-----|---|
| Nifluminsäure | 13 | 1 >C<, 3 =CH-, 2 =C<, 1 Phenylen, 1 -COOH arom., 1 -NH-, 1 -N=, 3 -F, 1 Ring 5+, 3 Db. |
| Oxazepam | 14 | 1 >CH-, 3 =CH-, 4 =C<, 1 Phenyl, 1 -OH, 1 -NH-CO-, 1 -N=, 1 -Cl arom., 2 Ring 5+, 4 Db. |
| p-Aminobenzoesäure | 15 | 1 Phenylen, 1 -COOH arom., 1 -NH ₂ |
| Paracetamol | 16 | 1 -CH ₃ , 1 Phenylen, 1 -OH phenylog, 1 -NH-CO- |
| p-Hydroxybenzoesäure | 17 | 1 Phenylen, 1 -COOH arom., 1 -OH phenylog |
| Phenylbutazon | 18 | 1 -CH ₃ , 3 >CH ₂ , 1 >CH-, 2 Phenyl, 2 -CO-NR ₂ arom., 1 Ring 5+ |
| Pimozid | 19 | 7 >CH ₂ , 2 >CH-, 3 Phenylen, 1 -CO-NR ₂ arom., 1 -NH-, 1 -N<, 2 -F, 2 Ring 5+ |
| Piroxicam | 20 | 1 -CH ₃ , 4 =CH-, 3 =C<, 1 Phenylen, 1 -OH ben., 1 -CO-NH-, 1 -N<, 1 -N=, 1 -SO ₂ , 2 Ring 5+, 4 Db. |
| Prazepam | 21 | 4 >CH ₂ , 1 >CH-, 3 =CH-, 4 =C<, 1 Phenyl, 1 -CO-NR ₂ arom., 1 -N=, 1 -Cl arom., 1 Ring 3-4, 2 Ring 5+, 4 Db. |
| Praziquantel | L | 9 >CH ₂ , 1 >CH-, 1 Phenylen, 2 -CONR ₂ aliph., 3 Ring 5+ |
| Rofecoxib | 22 | 1 -CH ₃ , 1 >CH ₂ , 2 =C<, 1 Phenyl, 1 Phenylen, 1 -COOR arom., 1 -SO ₂ , 1 Ring 5+, 1 Db. |
| Saccharose | 23 | 3 >CH ₂ , 8 >CH-, 1 >C<, 3 -O- ben., 5 -OH, 3 -OH ben., 2 Ring 5+ |
| Salicylamid | L | 1 Phenylen, 1 -CONH ₂ , 1 -OH ben. |
| Temazepam | 24 | 1 -CH ₃ , 1 >CH-, 3 =CH-, 4 =C<, 1 Phenyl, 1 -OH, 1 -CO-NR ₂ arom., 1 -N=, 1 -Cl arom., 2 Ring 5+, 4 Db. |
| Theophyllin | 25 | 2 -CH ₃ , 1 =CH-, 2 =C<, 1 -C=O, 1 -CO-NR ₂ arom., 1 -NH-, 2 -N<, 2 Ring 5+, 2 Db. |
| Trimethoprim | 26 | 3 -CH ₃ , 1 >CH ₂ , 3 =CH-, 7 =C<, 3 -O- ben., 2 -NH ₂ , 2 -N=, 2 Ring 5+, 6 Db. |

C-Programmcode für die Ableitung der Gruppenbeiträge -COOR aliph., -CO-NR₂ aliph. und -CONH₂ aus Löslichkeitsexperimenten

```
1 #include <stdio.h>
2 #include <stdlib.h>
3 #include <math.h>
4
5 void calculate(double delta[3][8], double gb[3][19], double la[8][20], double ls[4][4], double sum_r[2])
6 {
7     //Variablen
8     int i,j;
9     double avg_ls[4]={0,0,0,0};
10    double avg_ed[4]={0,0,0,0};
11    double r[4];
12    double num[4]={0,0,0,0};
13    double den_a[4]={0,0,0,0};
14    double den_b[4]={0,0,0,0};
15    double ed[4][4]={0,0,0,0,
16                    0,0,0,0,
17                    0,0,0,0,
18                    0,0,0,0};
19
20    //DELTA D
21    for(j=0;j<8;j++)
22    {
23        for(i=0;i<19;i++)
24        {
25            delta[0][j]+=gb[0][i]*la[j][i];
26        }
27        delta[0][j]=delta[0][j]/la[j][19];
28    }
29
30    //DELTA P
31    for(j=0;j<8;j++)
32    {
33        for(i=0;i<19;i++)
34        {
35            delta[1][j]+=gb[1][i]*gb[1][i]*la[j][i]*la[j][i];
36        }
37    }
```

```

37     delta[1][j]=sqrt(delta[1][j])/la[j][19]
38 }
39
40 //DELTA H
41 for(j=0;j<8;j++)
42 {
43     for(i=0;i<19;i++)
44     {
45         delta[2][j]+=gb[2][i]*la[j][i];}
46         delta[2][j]=sqrt(delta[2][j]/la[j][19]);
47     }
48 }
49
50 //Berechnung des Euklidischen Abstands
51 for(j=0;j<4;j++)
52 {
53     for(i=0;i<4;i++)
54     {
55         ed[j][i]=sqrt( (delta[0][j]-delta[0][i+4])*(delta[0][j]-delta[0][i+4])+
56                        (delta[1][j]-delta[1][i+4])*(delta[1][j]-delta[1][i+4])+
57                        (delta[2][j]-delta[2][i+4])*(delta[2][j]-delta[2][i+4]) );
58     }
59 }
60
61 //Durchschnitt der Löslichkeiten (für r)
62 for(j=0;j<4;j++)
63 {
64     for(i=0;i<4;i++)
65     {
66         avg_ls[j]+=ls[j][i];
67     }
68     avg_ls[j]=avg_ls[j]/4;
69 }
70
71 //Durchschnitt der Euklidischen Abstände (für r)
72 for(j=0;j<4;j++)
73 {

```



```

74     for(i=0;i<4;i++)
75     {
76         avg_ed[j]+=ed[j][i];
77     }
78     avg_ed[j]=avg_ed[j]/4;
79 }
80
81 //Berechnung Korrelationskoeffizient
82 for(j=0;j<4;j++)
83 {
84     for(i=0;i<4;i++)
85     {
86         num[j]+=(ed[j][i]-avg_ed[j])*(ls[j][i]-avg_ls[j]);
87         den_a[j]+=(ed[j][i]-avg_ed[j])*(ed[j][i]-avg_ed[j]);
88         den_b[j]+=(ls[j][i]-avg_ls[j])*(ls[j][i]-avg_ls[j]);
89     }
90     r[j]=num[j]/( sqrt(den_a[j]) * sqrt(den_b[j]) );
91 }
92 sum_r[0]=r[0]+r[1]+r[2]+r[3];
93
94 int main()
95 {
96
97 //INITIAL VALUE INPUT
98 //Gruppenbeiträge
99 double gb[3][19]={255,175,110,-290,250,-245,1160, 220,540, 105, 65, 120, 230, 320, -65,395, 280,160,40,
100                0, 0, 0, 0, 0, 270, 0, 1200,580, 570, 400, 560, 600, 1150, 70,555,1230, 0, 0,
101                0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 10550,600,4500,1300,3400, 5885, 1550,1000,105,3500, 0, 0};
102
103 //Lösungsmittel & Feststoffe
104 double la[8][20]={0,26,0,0,0,0,0,0,0,12,0,2,0,0,0,0,0,0,0,498.6, //PEG 600
105                 0,24,0,0,0,0,0,0,4,0, 1,2,0,0,0,0,0,0,0,0,482.9, //PCL 550
106                 0, 4,0,0,0,0,0,0,0, 1,0,2,0,0,0,0,0,0,0,0,94.9, //DEG
107                 0, 2,0,0,0,0,0,0,0, 0,0,2,0,0,0,0,0,0,0,0,58.2, //EG
108                 0, 0,0,0,0,0,1,0,0, 0,0,1,1,0,0,0,0,0,0,0,82.9, //Salicylamid
109                 0, 0,0,0,4,1,0,0,0, 0,0,0,1,0,0,1,0,1,3, 80.4, //Nicotinamid
110                 0, 9,2,0,0,0,1,0,0, 0,0,0,0,2,0,0,0,3,0,227.9, //Praziquantel

```

```

111         1, 7,1,1,6,3,1,0,2, 1,0,0,0,1,2,1,2,4,5,334.6}; //Ketoconazol
112
113 //Löslichkeiten
114 double ls[4][4]={24.9,13.0,3.9,1.5,
115                14.4, 7.4,9.2,3.8,
116                16.4,19.0,4.0,3.2,
117                7.0,11.4,1.4,0.6};
118
119 //Delta Startwerte
120 double delta[3][8]={0,0,0,0,0,0,0,0,
121                   0,0,0,0,0,0,0,0,
122                   0,0,0,0,0,0,0,0};
123
124 //Summe der Korrelationskoeffizienten
125 double sum_r[2];
126
127 //Spanne der Gruppenbeiträge
128 double minrange[3][19]={255,175,110,-290,250,-245,1160,-400,540, 105, 65, 120,-100,0, -65,395,280,160,40,
129                        0, 0, 0, 0, 0, 270, 0, 0,580, 570, 400, 560,-100,0, 70,555,1230, 0,0,
130                        0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,600,4500,1300,3400, 0,0,1000,105,3500, 0,0};
131
132 double maxrange[3][19]={256,176,111,-289,251,-244,1161,1000,541, 106, 66,121,1000,1000,-64,396, 281,161,41,
133                        1, 1, 1, 1, 1, 271, 1,10000,581, 571,401,561,10000,10000,71,556,1231, 1, 1,
134                        1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,65000,601,4501,1301,3401,40000,40000,1001,106,3501,1,1};
135
136 //weitere Variablen
137 int k,l,n,m;
138
139 calculate(delta,gb,la,ls,sum_r);
140 printf("The initial value for the sum of R is %f \n",sum_r[0]);while(sum_r[0]>-3.843)
141 {
142     for(k=0;k<3;k++)
143     {
144         for(l=0;l<19;l++)
145         {
146             m=(int)minrange[k][l];
147             sum_r[1]=sum_r[0];

```

```

148         for(n=(int)minrange[k][l];n<(int)maxrange[k][l];n+=1)
149         {
150             calculate(delta,gb,la,ls,sum_r);
151             if(sum_r[0]<sum_r[1])
152             {
153                 m=n;
154                 sum_r[1]=sum_r[0];
155             }
156         }
157         gb[k][l]=(double)m;
158     }
159 }
160 calculate(delta,gb,la,ls,sum_r);
161 printf("current optimized sumR: %f \n",sum_r[0]);
162 }
163 printf("\n The final GB values are: \n\n");
164 for(l=0;l<19;l++)
165 {
166     for(k=0;k<3;k++)
167     {
168         printf("\t%.0f\t",gb[k][l])
169         printf("\n\n");
170     }
171     return 0;
172 }

```

Tabelle C: Zerlegung der Lösungsmittel, die in den Löslichkeitsexperimenten verwendet wurden

| Lösungsmittel | funktionelle Gruppen |
|------------------------|--|
| Diethylenglykol | 4 >CH ₂ , 1 -O- ben., 2 -OH ben. |
| Ethylenglykol | 2 >CH ₂ , 2 -OH ben. |
| Polycaprolacton 550 | 24 >CH ₂ , 4 -COOR aliph., 1 -O- ben., 2 -OH |
| Polycaprolacton 2000 | 2 -CH ₃ , 82 >CH ₂ , 1 >C<, 16 -COOR aliph., 2 -OH |
| Polyethylenglykol 600 | 26 >CH ₂ , 12 -O- ben., 2 -OH ben. |
| Polyethylenglykol 4000 | 180 >CH ₂ , 89 -O- ben., 2 -OH ben. |

8.2. Validierung des Parametersatzes

Tabelle D: Zerlegung der Feststoffe, die für die Validierung verwendet wurden

| Feststoff | funktionelle Gruppen |
|--------------------|---|
| Acetylsalicylsäure | 1 -CH ₃ , 1 Phenylen, 1 -COOH ben., 1 -COOR arom. |
| Benzoessäure | 1 Phenyl, 1 -COOH arom. |
| Carbamazepin | 2 =CH-, 2 Phenylen, 1 -CO-NH ₂ , 1 >N-, 1 Ring 5+, 1 Db. |
| Clotrimazol | 1 >C<, 3 =CH-, 2 Phenyl, 1 Phenylen, 1 >N-, 1 =N-, 1 -Cl arom., 1 Ring 5+, 2 Db. |
| Fenofibrat | 4 -CH ₃ , 1 -CH-, 1 >C<, 2 Phenylen, 1 -O-, 1 >C=O, 1 -COOR aliph., 1 -Cl arom. |
| Ibuprofen | 3 -CH ₃ , 1 >CH ₂ , 2 >CH-, 1 Phenylen, 1 -COOH aliph. |
| Isophthalsäure | 1 Phenylen, 2 -COOH arom. |
| Itraconazol | 2 -CH ₃ , 8 >CH ₂ , 2 -CH-, 1 >C<, 6 =CH-, 3 =C<, 2 Phenylen, 2 -O-, 1 -O- ben., 1 -CO-NR ₂ arom., 4 >N-, 3 -N=, 2 -Cl arom., 5 Ring 5+, 6 Db. |
| Lidocain | 4 -CH ₃ , 1 >CH ₂ , 3 =CH-, 3 =C<, 1 -NH-CO-, 1 >N-, 1 Ring 5+, 3 Db. |
| Lopinavir | 4 -CH ₃ , 7 >CH ₂ , 5 >CH-, 3 =CH-, 3 =C<, 2 Phenyl, 1 -O-, 1 -OH, 2 -CO-NH-, 1 -CO-NR ₂ aliph., 1 -NH-, 2 Ring 5+, 3 Db. |
| Methylparaben | 1 -CH ₃ , 1 Phenylen, 1 -OH phenylog, 1 -COOR arom. |
| Naproxen | 2 -CH ₃ , 1 -CH-, 6 =CH-, 4 =C<, 1 -O-, 1 -COOH aliph., 2 Ring 5+, 5 Db. |
| Phthalsäure | 1 Phenylen, 2 -COOH ben. |
| Propylparaben | 1 -CH ₃ , 2 >CH ₂ , 1 Phenylen, 1 -OH phenylog, 1 -COOR arom. |
| Salicylsäure | 1 Phenylen, 1 -OH ben., 1 -COOH arom. |

Tabelle E: Partielle Löslichkeitsparameter der Feststoffe und Lösungsmittel, die für die Validierung mittels flüssiger Polymerlösungen verwendet wurden (Abschnitt 4.2.2)

| eigene | Beerbower | | | | | | | |
|-------------|-----------------------|------------|------------|------------------------|-----------------------|------------|------------|------------------------|
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | δ_d | δ_p | δ_h | V |
| | [MPa ^{1/2}] | | | [cm ³ /mol] | [MPa ^{1/2}] | | | [cm ³ /mol] |
| Acet | 14,7 | 9,6 | 14,6 | 132,4 | 13,2 | 2,3 | 7,8 | 139,0 |
| Benz | 10,6 | 11,7 | 4,7 | 99,9 | 21,6 | 3,1 | 6,9 | 99,9 |
| Clot | 17,2 | 5,4 | 4,3 | 248,1 | 19,0 | 1,3 | 5,1 | 260,1 |
| Isop | 13,4 | 21,4 | 6,3 | 109,4 | 17,7 | 3,7 | 9,9 | 116,0 |
| Lido | 8,6 | 6,3 | 8,9 | 216,2 | 12,9 | 0,4 | 5,3 | 242,1 |
| Lopi | 15,4 | 3,3 | 4,3 | 463,5 | 20,0 | 0,5 | 6,9 | 504,7 |
| Meth | 13,1 | 12,6 | 16,0 | 116,9 | 12,2 | 1,7 | 10,5 | 120,5 |
| Phth | 19,8 | 7,3 | 13,5 | 109,4 | 17,7 | 3,7 | 9,9 | 116,0 |
| Prop | 12,6 | 9,9 | 14,2 | 149,1 | 13,2 | 1,3 | 9,4 | 152,7 |
| Sals | 15,4 | 13,8 | 7,7 | 93,9 | 17,2 | 3,7 | 12,9 | 97,5 |
| DEG | 11,2 | 13,2 | 10,9 | 94,9 | 9,4 | 4,8 | 17,7 | 120,2 |
| EG | 10,5 | 19,2 | 10,8 | 58,2 | 6,7 | 6,8 | 20,9 | 84,2 |
| PCL 550 | 7,4 | 2,6 | 5,5 | 482,9 | 14,5 | 0,2 | 5,1 | 98,5 |
| PCL 2000 | 6,8 | 1,9 | 4,4 | 1676,0 | 14,5 | 0,2 | 5,1 | 98,5 |
| PEG 600 | 12,2 | 13,9 | 11,0 | 498,6 | 15,7 | 2,5 | 5,1 | 36,0 |
| PEG 4000 | 12,4 | 15,3 | 11,1 | 3324,5 | 15,7 | 2,5 | 5,1 | 36,0 |
| Breitkreutz | Hoy | | | | | | | |
| Acet | 19,7 | 4,9 | 11,3 | 132,4 | 15,9 | 12,2 | 10,6 | 139,9 |
| Benz | 19,6 | 4,4 | 10,0 | 99,9 | 17,1 | 11,1 | 9,1 | 100,6 |
| Clot | 21,9 | 5,1 | 6,5 | 248,1 | 16,6 | 9,4 | 0,0 | 306,1 |
| Isop | 21,3 | 5,5 | 13,5 | 109,4 | 16,3 | 12,6 | 10,5 | 120,7 |
| Lido | 18,5 | 5,1 | 6,8 | 216,2 | 16,3 | 9,6 | 8,7 | 236,3 |
| Lopi | 20,3 | 3,6 | 9,7 | 463,5 | 17,9 | 13,3 | 0,0 | 570,8 |
| Meth | 20,1 | 6,4 | 16,0 | 113,9 | 16,4 | 12,3 | 12,3 | 126,2 |
| Phth | 21,3 | 5,5 | 13,5 | 109,4 | 16,3 | 12,7 | 10,5 | 120,7 |
| Prop | 19,4 | 5,0 | 14,1 | 146,1 | 16,3 | 10,9 | 11,3 | 157,3 |
| Sals | 21,4 | 6,7 | 17,9 | 93,9 | 14,7 | 12,3 | 17,2 | 105,3 |
| DEG | 17,1 | 8,7 | 21,4 | 94,9 | 12,6 | 10,7 | 23,1 | 90,0 |
| EG | 16,5 | 10,9 | 26,2 | 58,2 | 12,5 | 11,8 | 29,4 | 52,4 |
| PCL 550 | 17,7 | 5,0 | 8,4 | 98,5 | 19,0 | 8,3 | 10,2 | 495,8 |
| PCL 2000 | 17,7 | 5,0 | 8,4 | 98,5 | 19,0 | 8,3 | 10,2 | 1722,3 |
| PEG 600 | 18,0 | 14,4 | 9,8 | 36,7 | 23,5 | 11,8 | 11,8 | 503,0 |
| PEG 4000 | 18,0 | 14,4 | 9,8 | 36,7 | 23,5 | 11,8 | 11,8 | 3394,4 |

Fortsetzung Tabelle E

| | Stefanis | | | van Krevelen | | | |
|----------|-----------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|------------------------|
| | δ_d | δ_p | δ_h | δ_d | δ_p | δ_h | V |
| | [MPa ^{1/2}] | | | [MPa ^{1/2}] | | | [cm ³ /mol] |
| Acet | 17,8 | 9,0 | 9,2 | 19,7 | 4,9 | 11,3 | 132,4 |
| Benz | 18,2 | 7,5 | 8,8 | 19,6 | 4,4 | 10,0 | 99,9 |
| Clot | 25,3 | 6,4 | 2,3 | 22,4 | 5,3 | 6,6 | 238,5 |
| Isop | 18,2 | 6,8 | 13,9 | 21,3 | 2,8 | 13,5 | 109,4 |
| Lido | 16,4 | 4,4 | 5,7 | 17,3 | 4,9 | 6,7 | 228,6 |
| Lopi | 26,0 | 15,8 | 12,9 | 19,8 | 3,5 | 9,4 | 491,2 |
| Meth | 18,7 | 10,6 | 13,2 | 20,1 | 6,2 | 15,4 | 113,9 |
| Phth | 18,2 | 6,8 | 13,9 | 21,3 | 2,8 | 13,5 | 109,4 |
| Prop | 18,7 | 10,3 | 12,4 | 19,4 | 4,9 | 13,6 | 146,1 |
| Sals | 19,0 | 8,0 | 15,9 | 22,1 | 7,3 | 18,2 | 90,9 |
| DEG | 16,7 | 9,6 | 21,1 | 18,1 | 9,2 | 22,1 | 88,2 |
| EG | 16,6 | 9,1 | 21,7 | 18,4 | 13,6 | 27,7 | 52,2 |
| PCL 550 | 17,1 | 9,4 | 8,2 | 17,7 | 5,0 | 8,4 | 98,5 |
| PCL 2000 | 17,6 | 13,3 | 8,4 | 17,7 | 5,0 | 8,4 | 98,5 |
| PEG 600 | 17,1 | 8,2 | 8,3 | 17,8 | 11,1 | 9,1 | 36,0 |
| PEG 4000 | 17,1 | 8,1 | 7,3 | 17,8 | 11,1 | 9,1 | 36,0 |

Tabelle F: Partielle Löslichkeitsparameter der Feststoffe, die für die Validierung mittels Polymerfilmen und Schmelzextrudaten verwendet wurden (Abschnitt 4.2.2)

| eigene | Beerbower | | | | δ_d | δ_p | δ_h | V |
|--------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | | | | |
| | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [cm ³ /mol] | [cm ³ /mol] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [MPa ^{1/2}] | [cm ³ /mol] |
| Carbamazepin | 18,9 | 0,5 | 9,6 | 154,1 | 12,8 | 1,3 | 7,5 | 195,5 |
| Fenofibrat | 15,6 | 5,1 | 5,9 | 275,2 | 12,3 | 1,4 | 6,0 | 292,4 |
| Ibuprofen | 15,6 | 2,9 | 7,5 | 195,5 | 13,5 | 1,3 | 6,2 | 202,1 |
| Itraconazol | 20,4 | 8,0 | 7,7 | 442,1 | 14,8 | 1,0 | 6,8 | 551,3 |
| Naproxen | 16,4 | 7,6 | 8,1 | 178,3 | 12,8 | 1,5 | 7,9 | 189,3 |
| Breitkreutz | Hoy | | | | δ_d | δ_p | δ_h | V |
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | | | | |
| Carbamazepin | 23,0 | 7,3 | 9,7 | 164,9 | 17,4 | 12,6 | 9,8 | 210,3 |
| Fenofibrat | 19,8 | 4,2 | 6,7 | 257,2 | 16,7 | 10,3 | 7,6 | 303,3 |
| Ibuprofen | 17,9 | 2,2 | 7,2 | 195,5 | 10,3 | 4,8 | 16,1 | 193,9 |
| Itraconazol | 22,1 | 5,8 | 10,8 | 451,6 | 15,5 | 10,4 | 0,0 | 606,5 |
| Naproxen | 20,5 | 3,3 | 8,5 | 178,3 | 13,0 | 7,8 | 15,2 | 195,4 |
| Stefanis | van Krevelen | | | | δ_d | δ_p | δ_h | V |
| | δ_d | δ_p | δ_h | V | | | | |
| Carbamazepin | 22,9 | 11,4 | 10,2 | | 22,0 | 6,6 | 9,6 | 168,8 |
| Fenofibrat | 20,2 | 10,3 | 3,9 | | 19,8 | 4,2 | 6,7 | 275,2 |
| Ibuprofen | 19,3 | 3,3 | 6,1 | | 17,3 | 2,0 | 6,9 | 212,6 |
| Itraconazol | 28,9 | 15,3 | 7,9 | | 22,8 | 6,2 | 11,1 | 422,1 |
| Naproxen | 19,6 | 8,1 | 8,6 | | 18,0 | 3,1 | 8,3 | 189,3 |

Tabelle G: Zerlegung der für die Validierung verwendeten Polymere in Schmelzextrudaten und Filmen

| Polymer/ mittleres M _w | Monomere/ Substituenten | Anteil % m/m | M _w g/mol | Anzahl Monomere | -CH ₃ | >CH ₂ | >CH- | >C< | -O- ben. | -O- n.b. | -OH- ben. | -OH- n.b. | -COOH aliph. | -COOR aliph. | >N- | -CONR ₂ aliph. | Ring 5+ |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------|------------------|------|------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----|------------------------------|------------|
| aPMMA | Butylmethacrylat | 25 | 142 | 83 | 166 | 332 | | 83 | | | | | | 83 | | | |
| 47.000 g/mol | Aminoethylmethacrylat | 50 | 157 | 150 | 450 | 450 | | 150 | | | | | | 150 | 150 | | |
| | Methylmethacrylat | 25 | 100 | 117 | 234 | 117 | | 117 | | | | | | 117 | | | |
| | | | | <i>Summe</i> | 850 | 899 | | 350 | | | | | | 350 | 150 | | |
| MA-MMA 1:1 | Methacrylsäure | 50 | 86 | 672 | 672 | 672 | | 672 | | | | | 672 | | | | |
| 125.000 g/mol | Methylmethacrylat | 50 | 100 | 672 | 1344 | 672 | | 672 | | | | | | 672 | | | |
| | | | | <i>Summe</i> | 2016 | 1344 | | 1344 | | | | | 672 | 672 | | | |
| MA-MMA 1:2 | Methacrylsäure | 33,3 | 86 | 448 | 896 | 448 | | 448 | | | | | 448 | | | | |
| 125.000 g/mol | Methylmethacrylat | 66,6 | 100 | 896 | 896 | 886 | | 886 | | | | | | 896 | | | |
| | | | | <i>Summe</i> | 1792 | 1344 | | 1344 | | | | | 448 | 896 | | | |
| HPMCAS-MF | Acetyl | 9 | 43 | 21 | 21 | | | | | | | | | 21 | | | |
| 18.000 g/mol | Methyl | 23 | 15 | 53 | 53 | | | | | | | | | | | | |
| | Succinoyl | 12 | 106 | 28 | | 56 | | | | | | | 28 | 28 | | | |
| | Hydroxypropyl | 7 | 59 | 16 | 16 | 16 | 16 | | | | | 16 | | | | | |
| | Hydroxyl | 49 | 1 | 113 | | | | | | | | 113 | | | | | |
| | Grundgerüst | | 159 | 77 | | 77 | 385 | | 206 | 2 | | | | | | | 77 |
| | | | | <i>Summe</i> | 90 | 149 | 401 | | 206 | 131 | 28 | 49 | | | | | 77 |
| PEG-PVA | Ethylenglykol | 25 | 91 | 124 | | 372 | 124 | 248 | | | | | | | | | |
| 45.000 g/mol | Vinylalkohol | 75 | 88 | 384 | | 768 | 768 | | | | | 1536 | | | | | |
| | | | | <i>Summe</i> | | 1279 | 892 | 248 | | | | 1536 | | | | | |

Fortsetzung Tabelle G

| Polymer/ typisches M _w | Monomere/ Substituenten | Anteil % m/m | M _w g/mol | Anzahl Monomere | -CH ₃ | >CH ₂ | >CH- | >C< | -O- ben. | -O- n.b. | -OH ben. | -OH n.b. | -COOH aliph. | -COOR aliph. | >N- | -CONR ₂ aliph. | Ring |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------|------------------|------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-----|------------------------------|------|
| PVP-VAc 55.000 g/mol | Vinylpyrrolidon | 60,0 | 111,1 | 297 | 1188 | 297 | | | | | | | | | | 297 | 297 |
| | Vinylacetat | 40,0 | 86,1 | 256 | 256 | 256 | 256 | | | | | | 256 | | | | |
| | <i>Summe</i> | | | | 256 | 1444 | 553 | | | | | | 256 | | | 297 | 297 |
| Poloxamer 12.220 g/mol | Ethylenoxid | 74,8 | 95,0 | 112 | 336 | 112 | | | 224 | | | | | | | | |
| | Propylenoxid | 25,2 | 44,0 | 37 | 37 | 37 | 37 | | 37 | | | | | | | | |
| | <i>Summe</i> | | | | 37 | 373 | 149 | | 261 | | | | | | | | |
| PVP 12 2500 g/mol | Vinylpyrrolidon | 100,0 | 111,1 | 23 | 91 | 23 | | | | | | | | | | 23 | 23 |
| PVP 17 9000 g/mol | Vinylpyrrolidon | 100,0 | 111,1 | 81 | 324 | 81 | | | | | | | | | | 81 | 81 |
| PVP 25 31.000 g/mol | Vinylpyrrolidon | 100,0 | 111,1 | 279 | 1116 | 279 | | | | | | | | | | 279 | 279 |
| PVC-PVAc-PEG 118.000 g/mol | Ethylenglykol | 13,0 | 44,0 | 349 | 703 | 1 | | 351 | | | | | | | | | |
| | Vinylcaprolactam | 57,0 | 139,0 | 484 | 2904 | 484 | | | | | | | | | | 484 | 484 |
| | Vinylacetat | 30,0 | 86,0 | 412 | 412 | 412 | 412 | | | | | | 412 | | | | |
| | <i>Summe</i> | | | | 412 | 4019 | 897 | | 351 | | | | 412 | | | 484 | 484 |

Tabelle H: Zusammensetzung der Monomere, die für die Berechnung mit den Parametersätzen von Beerbower, Breitzkreutz und van Krevelen/Hoftyzer verwendet wurden

| Polymer | -CH ₃ | >CH ₂ | >CH- | >C< | -O- ben. | -O- n.b. | -OH ben. | -OH n.b. | -COOH aliph. | -COOR aliph. | >N- | -CONR ₂ aliph. | Ring 5+ |
|----------------|------------------|------------------|------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-----|------------------------------|------------|
| aPMMA | 10 | 11 | | 4 | | | | | | 4 | 2 | | |
| MA-MMA 1:1 | 3 | 2 | | 2 | | | | | 1 | 1 | | | |
| MA-MMA 1:2 | 5 | 3 | | 3 | | | | | 1 | 2 | | | |
| HPMCAS-MF | 3 | 5 | 10 | | | 3 | | 2 | 1 | 2 | | | 2 |
| PEG-PVA | | 6 | 4 | | 2 | | 3 | | | | | | |
| Poloxamer | 1 | 10 | 4 | | 7 | | | | | | | | |
| PVP 12, 17, 25 | | 4 | 1 | | | | | | | | | 1 | 1 |
| PVP-VAc | 2 | 14 | 5 | | | | | | | 2 | | 3 | 3 |
| PVC-PVAc-PEG | 2 | 28 | 6 | | 1 | | | | | 2 | | 4 | 4 |

Tabelle I: Partielle Löslichkeitsparameter der Polymere, die für die Validierung mittels Polymerfilmen und Schmelzextrudaten verwendet wurden (Kapitel 4.2.2)

| eigene | Beerbower (Monomere) | | | | | | | |
|------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|------|------|------|----------|
| | δ_d | δ_p [MPa ^{1/2}] | δ_h | V [cm ³ /mol] | | | | |
| aPMMA | 4,6 | 1,7 | 4,4 | 41178,9 | | | | |
| HPMCAS-MF | 23,5 | 13,2 | 8,3 | 10017,7 | | | | |
| MA-MMA 1:1 | 7,5 | 4,3 | 9,6 | 94617,6 | | | | |
| MA-MMA 1:2 | 5,2 | 3,7 | 8,8 | 84761,6 | | | | |
| PEG-PVA | 12,4 | 17,4 | 9,3 | 36175,9 | | | | |
| Ploxamer | 14,3 | 18,0 | 11,9 | 8270,3 | | | | |
| PVP-VAc | 12,9 | 8,1 | 7,4 | 38344,5 | | | | |
| PVP 12 | 19,4 | 14,5 | 8,8 | 1633,0 | | | | |
| PVP 17 | 19,3 | 14,4 | 8,8 | 5807,7 | | | | |
| PVP 25 | 19,3 | 14,4 | 8,8 | 20004,3 | | | | |
| PVC-PVAc-PEG | 12,5 | 6,0 | 7,4 | 90623,6 | | | | |
| Breitkreutz (Monomere) | | | | Hoy | | | | |
| aPMMA | 17,4 | 3,1 | 8,8 | 489,3 | 14,1 | 8,1 | 7,6 | 43728,0 |
| HPMCAS-MF | 19,5 | 4,3 | 16,1 | 298,9 | 15,4 | 12,6 | 9,2 | 12706,0 |
| MA-MMA 1:1 | 18,3 | 4,6 | 11,0 | 140,8 | 14,4 | 9,0 | 10,7 | 102594,2 |
| MA-MMA 1:2 | 18,0 | 3,6 | 10,4 | 222,7 | 13,8 | 9,0 | 10,4 | 98304,6 |
| PEG-PVA | 20,0 | 7,7 | 21,8 | 140,6 | 17,1 | 13,8 | 13,3 | 46374,0 |
| Ploxamer | 19,3 | 6,3 | 10,5 | 222,0 | 17,0 | 10,0 | 8,7 | 9705,4 |
| PVP-VAc | 19,4 | 5,4 | 9,6 | 376,8 | 16,6 | 11,9 | 6,8 | 49957,5 |
| PVP 12 | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 | 19,6 | 12,3 | 7,0 | 2458,3 |
| PVP 17 | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 | 19,6 | 12,3 | 7,0 | 8712,4 |
| PVP 25 | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 | 19,6 | 12,3 | 7,0 | 32913,4 |
| PVC-PVAc-PEG | 18,9 | 3,8 | 8,5 | 623,5 | 17,1 | 10,3 | 6,7 | 109304,9 |
| Stefanis | | | | van Krevelen (Monomere) | | | | |
| aPMMA | 18,1 | 13,6 | 3,5 | | 17,4 | 3,1 | 8,8 | 489,3 |
| HPMCAS-MF | 20,1 | 11,3 | 23,3 | | 19,5 | 4,3 | 15,6 | 298,9 |
| MA-MMA 1:1 | 16,9 | 10,2 | 9,7 | | 18,3 | 4,6 | 11,0 | 140,8 |
| MA-MMA 1:2 | 16,7 | 11,9 | 9,0 | | 18,0 | 3,6 | 10,4 | 222,7 |
| PEG-PVA | 19,2 | 14,3 | 26,4 | | 21,3 | 7,9 | 22,5 | 130,2 |
| Ploxamer | 17,6 | 10,3 | 4,0 | | 19,1 | 4,9 | 9,8 | 217,1 |
| PVP-VAc | 21,3 | 14,1 | 10,0 | | 19,4 | 5,4 | 9,6 | 376,8 |
| PVP 12 | 18,6 | 8,5 | 8,6 | | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 |
| PVP 17 | 18,6 | 8,5 | 8,6 | | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 |
| PVP 25 | 18,6 | 8,5 | 8,6 | | 20,4 | 13,7 | 9,3 | 81,2 |
| PVC-PVAc-PEG | 22,6 | 13,0 | 7,2 | | 18,9 | 3,8 | 8,5 | 622,8 |

Tabelle J: Partielle Löslichkeitsparameter der Feststoffe aus den Gruppenbeiträgen, die mittels des *Ra*-Werts abgeleitet wurden

| Feststoff | δ_d [MPa ^{1/2}] | δ_p [MPa ^{1/2}] | δ_h [MPa ^{1/2}] |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Acet | 14,3 | 9,6 | 14,6 |
| Benz | 10,6 | 11,1 | 4,7 |
| Clot | 17,2 | 5,5 | 4,3 |
| Isop | 13,4 | 21,4 | 6,3 |
| Lido | 8,6 | 6,3 | 8,9 |
| Lopi | 14,8 | 3,5 | 3,0 |
| Meth | 13,3 | 12,6 | 16,0 |
| Phth | 19,8 | 7,3 | 13,5 |
| Prop | 12,6 | 9,9 | 14,2 |
| Sals | 15,4 | 13,1 | 7,7 |
| Diethylenglykol | 11,2 | 13,2 | 10,9 |
| Ethylenglykol | 10,5 | 19,2 | 10,8 |
| PEG 600 | 12,2 | 13,9 | 11,0 |
| PEG 4000 | 12,4 | 15,3 | 11,1 |
| PCL 550 | 6,5 | 2,2 | 10,2 |
| PCL 2000 | 5,7 | 1,1 | 10,2 |
| Carbamazepin | 18,4 | 5,9 | 8,2 |
| Fenofibrat | 15,2 | 5,1 | 8,2 |
| Ibuprofen | 15,6 | 2,9 | 7,5 |
| Itraconazol | 20,4 | 8,0 | 7,7 |
| Naproxen | 16,4 | 7,6 | 8,1 |
| aPMMA | 3,6 | 0,9 | 9,7 |
| HPMCAS | 22,9 | 13,1 | 10,6 |
| MA-MMA 1:1 | 6,7 | 4,1 | 12,4 |
| MA-MMA 1:2 | 4,0 | 3,2 | 13,1 |
| PEG-PVA | 12,3 | 16,3 | 9,0 |
| Poloxamer | 14,3 | 18,0 | 11,9 |
| PVP 12 | 15,7 | 16,6 | 3,9 |
| PVP 17 | 15,7 | 16,5 | 3,9 |
| PVP 25 | 15,7 | 16,4 | 4,0 |
| PVP-VAc | 10,1 | 9,1 | 8,9 |
| PVC-PVAc-PEG | 10,6 | 6,7 | 8,5 |

Tabelle K: Für die Berechnung des Festphasenterms ermittelten und in der Literatur gefundenen Schmelztemperaturen und -wärmern (keine erschöpfende Liste), verwendete Werte sind hervorgehoben

| | ϑ_{fus} [K] | $\Delta_{\text{fus}}H$ [J/mol] | Methode | Quelle |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Acetyl- salicyl- säure | 382,4 | 15565,8 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 414,0 | 29800,0 | Bombenkalorimeter | Kirklin 2000 |
| | 414,6 | 15988,0 | DSC, 5 K/min | Avula 2010 |
| | 408,7 | 33167,5 | DSC, 10 K/min | Campanella et al. |
| Benzoe- säure | 395,5 | 17641,5 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 395,5 | 18112,1 | DSC | Beerbower 1984 |
| | 395,7 | 17982,3 | DSC, 20 K/min, Onset | Lin und Nash 1993 |
| Clotri- mazol | 417,6 | 35042,6 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 416,1 | 32518,4 | DSC, 5 K/min | Marciniec et al. 2004 |
| Isoph- thalsäure | 611,5 | 159692,5 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 617,4 | 43200,0 | DSC, 0,2 K/min | Sabbah und Perez 1999 |
| Lopinavir | 371,4 | 59265,3 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 365,5 | 15644,8 | DSC, 10 K/min, Onset | GenPlus intern |
| Methyl- paraben | 398,7 | 27371,8 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 398,9 | 25602,3 | DSC, 20 K/min, Onset | Lin und Nash 1993 |
| | 399,7 | 18221,0 | Waldensche Regel | Restaino und Martin 1964 |
| | 398,4 | 24325,3 | DSC | Manzo und Ahumada 1990 |
| Phthal- säure | 485,0 | 106060,7 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 463,5 | 36500,0 | DSC, 0,2 K/min | Sabbah und Perez 1999 |
| Propyl- paraben | 369,8 | 28677,0 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 369,2 | 28009,7 | DSC | Manzo und Ahumada 1990 |
| Salicyl- säure | 431,9 | 24307,7 | DSC, 10 K/min, Onset | eigene |
| | 431,8 | 26100,0 | DSC, 1 K/min, Onset | Pinto et al. 2003 |
| | 431,4 | 27090,0 | DSC, 5 K/min, Onset | Nordström und Rasmuson 2006 |

Tabelle L: Zusammenstellung der experimentell ermittelten scheinbaren Arzneistofflöslichkeiten in Polymerfilmen und Schmelzextrudaten und der vorhergesagten regulären Löslichkeiten, welche mittels der verschiedenen Gruppenbeitragsätze berechnet wurden

| Fenofibrat | Film/ Extrudat | vorhergesagte reguläre Löslichkeit (m/m %) | | | | | |
|---------------------|-------------------|--|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | scheinbare Löslichkeit (m/m %) | eigene | Beer- bower | Breit- kreutz | Hoy | Stefanis |
| Poloxamer | 5 | $9,5 \cdot 10^{-11}$ | 0,19 | 0,02 | 0,37 | 0,18 | $3,3 \cdot 10^{-5}$ |
| PVC-PVAc-PEG | 35 | $9,7 \cdot 10^{-3}$ | $1,3 \cdot 10^{-3}$ | $4,1 \cdot 10^{-3}$ | 0,04 | $2,7 \cdot 10^{-3}$ | 0,01 |
| PVP-VAc | 25 | 0,01 | $1,9 \cdot 10^{-3}$ | 0,01 | 0,06 | $2,3 \cdot 10^{-4}$ | $3,4 \cdot 10^{-3}$ |
| PVP 12 | 20 | $8,0 \cdot 10^{-6}$ | 1,08 | 0,52 | 0,39 | 0,08 | $3,6 \cdot 10^{-5}$ |
| PVP 17 | 15 | $3,0 \cdot 10^{-6}$ | 0,30 | 0,10 | 0,11 | 0,02 | $1,0 \cdot 10^{-5}$ |
| Carbamazepin | | | | | | | |
| Poloxamer | 5/10 | $2,7 \cdot 10^{-13}$ | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $3,2 \cdot 10^{-6}$ | $1,3 \cdot 10^{-4}$ | $5,0 \cdot 10^{-6}$ | $9,0 \cdot 10^{-6}$ |
| PVC-PVAc-PEG | 30/30 | $3,1 \cdot 10^{-7}$ | $3,5 \cdot 10^{-6}$ | $3,6 \cdot 10^{-7}$ | $9,9 \cdot 10^{-6}$ | $1,7 \cdot 10^{-5}$ | $1,5 \cdot 10^{-5}$ |
| PVP-VAc | 40/30 | $1,6 \cdot 10^{-7}$ | $6,2 \cdot 10^{-5}$ | $8,9 \cdot 10^{-7}$ | $4,5 \cdot 10^{-9}$ | $1,0 \cdot 10^{-8}$ | $9,9 \cdot 10^{-9}$ |
| PVP 12 | 20/15 | $7,6 \cdot 10^{-9}$ | $9,2 \cdot 10^{-4}$ | $2,9 \cdot 10^{-4}$ | $5,6 \cdot 10^{-4}$ | $2,7 \cdot 10^{-4}$ | $1,7 \cdot 10^{-5}$ |
| PVP 17 | 25/15 | $2,6 \cdot 10^{-9}$ | $2,6 \cdot 10^{-4}$ | $3,1 \cdot 10^{-5}$ | $1,6 \cdot 10^{-4}$ | $7,4 \cdot 10^{-5}$ | $4,8 \cdot 10^{-6}$ |
| Itraconazol | | | | | | | |
| Poloxamer | 5/15 | $3,6 \cdot 10^{-16}$ | $1,8 \cdot 10^{-3}$ | $1,3 \cdot 10^{-6}$ | $1,4 \cdot 10^{-10}$ | $3,8 \cdot 10^{-16}$ | $5,7 \cdot 10^{-6}$ |
| PVC-PVAc-PEG | 50/50 | $3,7 \cdot 10^{-9}$ | $3,5 \cdot 10^{-5}$ | $8,9 \cdot 10^{-8}$ | $3,6 \cdot 10^{-9}$ | $1,2 \cdot 10^{-7}$ | $1,2 \cdot 10^{-12}$ |
| PVP-VAc | 50/40 | $4,6 \cdot 10^{-8}$ | $6,2 \cdot 10^{-5}$ | $8,9 \cdot 10^{-7}$ | $4,5 \cdot 10^{-9}$ | $1,0 \cdot 10^{-8}$ | $9,9 \cdot 10^{-9}$ |
| PVP 12 | 35/25 | $6,4 \cdot 10^{-6}$ | 0,01 | $2,1 \cdot 10^{-3}$ | $7,9 \cdot 10^{-10}$ | $2,7 \cdot 10^{-14}$ | $6,7 \cdot 10^{-4}$ |
| PVP 17 | 45/40 | $2,2 \cdot 10^{-6}$ | $2,8 \cdot 10^{-3}$ | $7,8 \cdot 10^{-5}$ | $2,2 \cdot 10^{-10}$ | $7,6 \cdot 10^{-15}$ | $1,9 \cdot 10^{-4}$ |
| Ibuprofen | | | | | | | |
| HPMCAS | 30 | $5,1 \cdot 10^{-7}$ | $3,0 \cdot 10^{-6}$ | $1,4 \cdot 10^{-6}$ | $2,8 \cdot 10^{-6}$ | $1,3 \cdot 10^{-13}$ | $1,4 \cdot 10^{-7}$ |
| PVC-PVAc-PEG | 20 | 0,01 | 0,01 | 0,03 | $3,2 \cdot 10^{-8}$ | $1,0 \cdot 10^{-5}$ | $1,5 \cdot 10^{-3}$ |
| PVP-VAc | 40 | $6,5 \cdot 10^{-3}$ | 0,02 | 0,04 | $2,5 \cdot 10^{-8}$ | $2,1 \cdot 10^{-6}$ | $9,3 \cdot 10^{-8}$ |
| PVP 17 | 10 | $5,2 \cdot 10^{-6}$ | 0,65 | 0,25 | $2, \cdot 10^{-9}$ | 0,04 | $5,7 \cdot 10^{-7}$ |
| Naproxen | | | | | | | |
| MA-MMA 1:1 | 5 | $4,3 \cdot 10^{-6}$ | $2,7 \cdot 10^{-3}$ | $7,9 \cdot 10^{-4}$ | $5,4 \cdot 10^{-4}$ | $1,4 \cdot 10^{-3}$ | $1,7 \cdot 10^{-3}$ |
| MA-MMA 1:2 | 5 | $1,3 \cdot 10^{-7}$ | $3,3 \cdot 10^{-3}$ | $8,5 \cdot 10^{-4}$ | $4,8 \cdot 10^{-4}$ | $6,7 \cdot 10^{-4}$ | $1,0 \cdot 10^{-3}$ |
| PVC-PVAc-PEG | 35 | $1,0 \cdot 10^{-3}$ | $3,6 \cdot 10^{-4}$ | $1,5 \cdot 10^{-3}$ | $2,0 \cdot 10^{-6}$ | $3,0 \cdot 10^{-4}$ | $1,7 \cdot 10^{-3}$ |
| PVP-VAc | 10 | $3,2 \cdot 10^{-3}$ | $7,1 \cdot 10^{-4}$ | $3,6 \cdot 10^{-3}$ | $2,9 \cdot 10^{-6}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $6,1 \cdot 10^{-4}$ |
| PVP 25 | 15 | $2,7 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-3}$ | $2,4 \cdot 10^{-3}$ | $8,8 \cdot 10^{-5}$ | $1,4 \cdot 10^{-4}$ | $6,6 \cdot 10^{-3}$ |

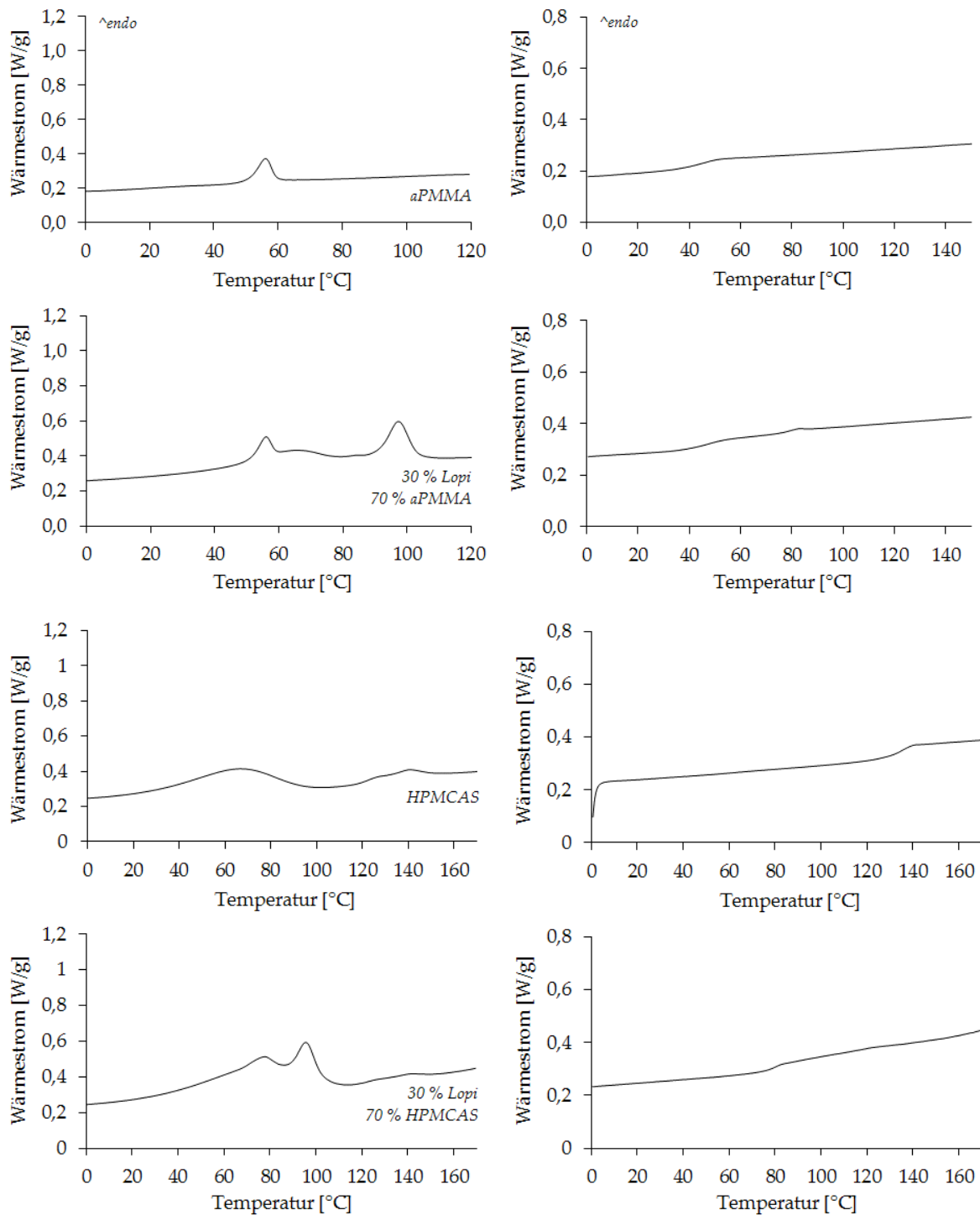
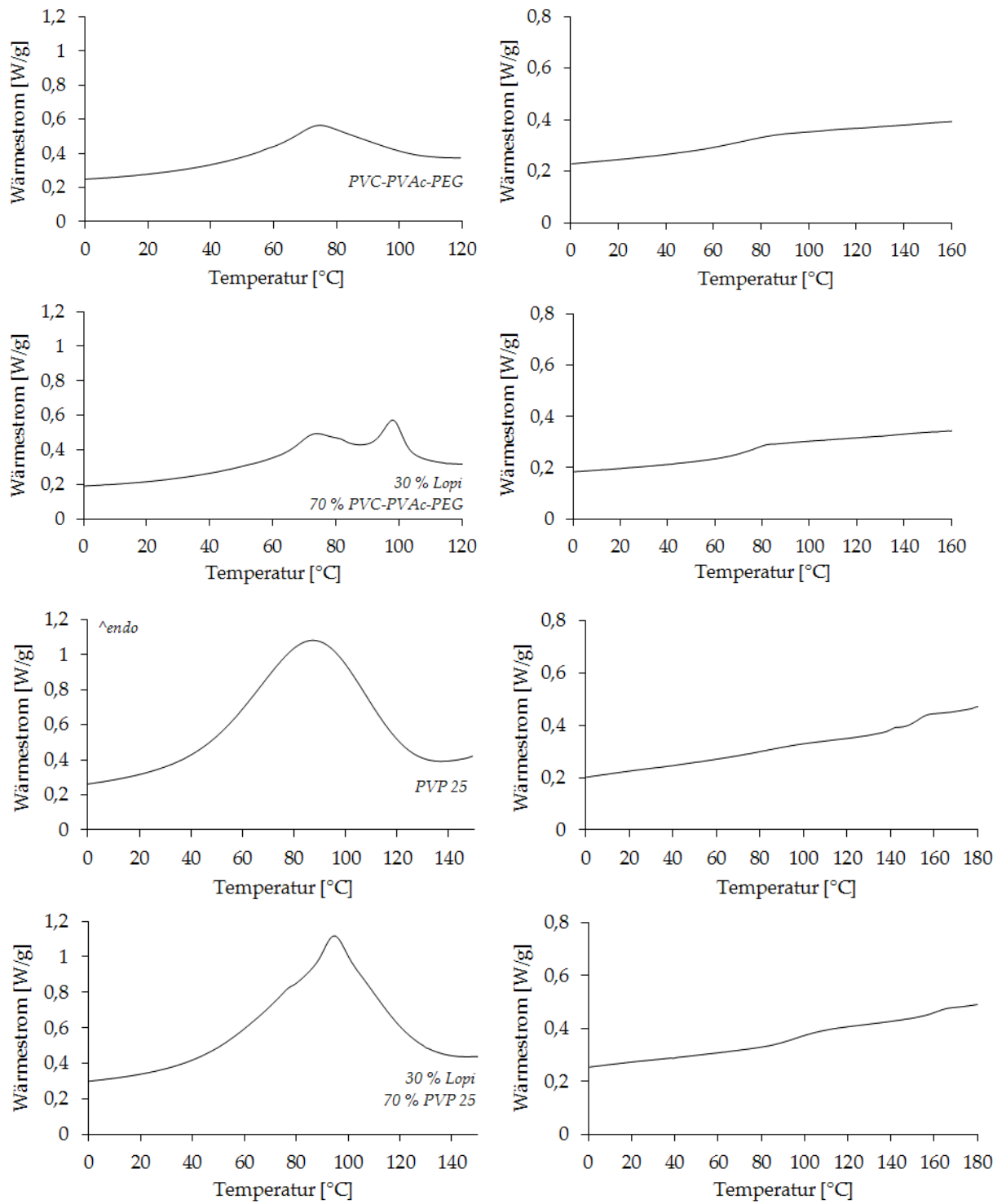
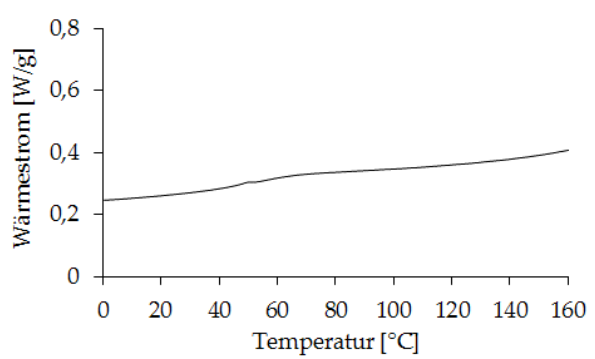
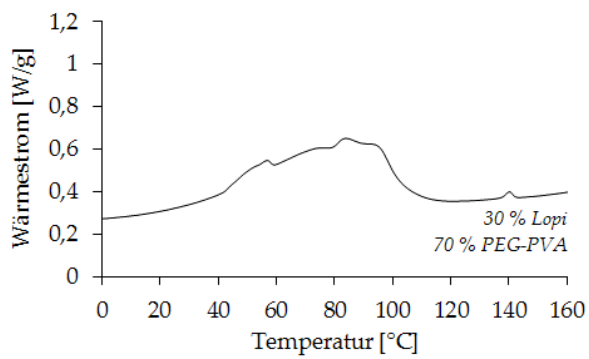
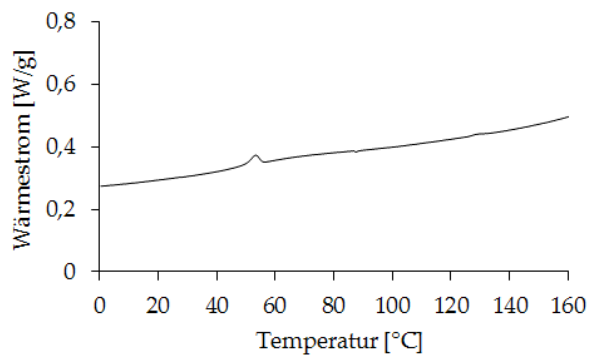
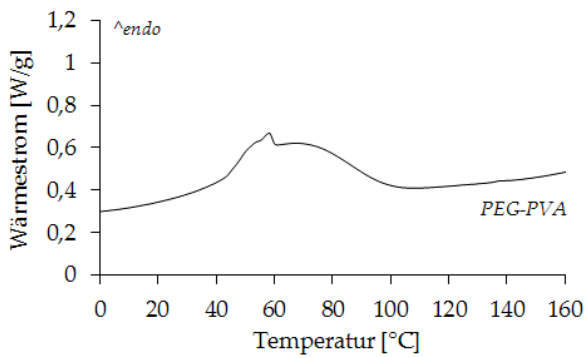
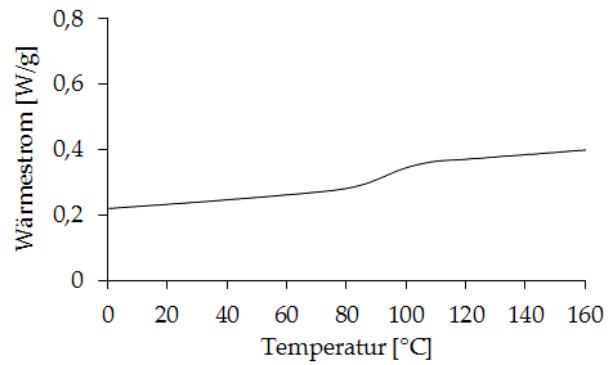
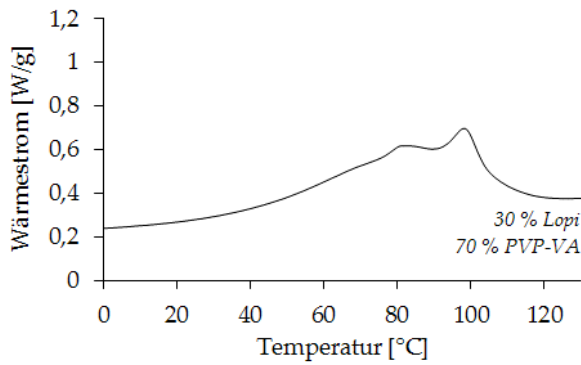
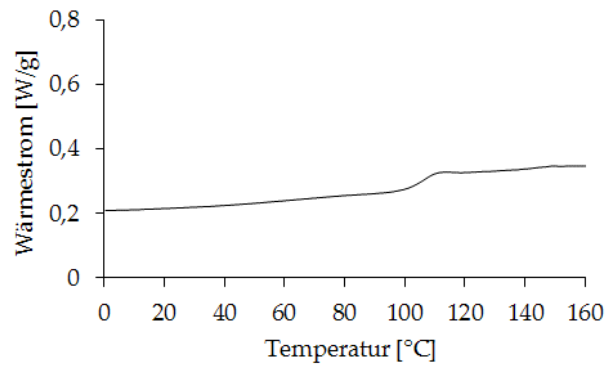
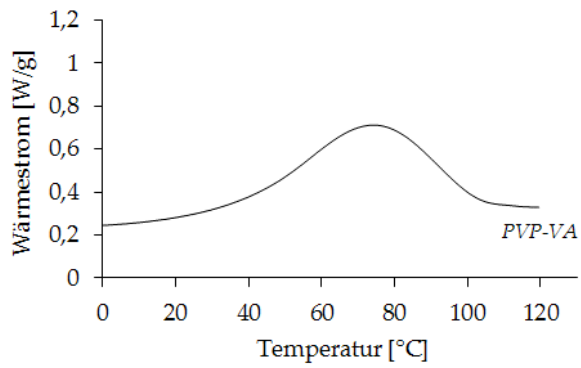


Abbildung A: Thermogramme der reinen Polymere und Lopinavir-Polymermischungen, links: erste Aufheizkurve, rechts: zweite Aufheizkurve (Abschnitt 4.2.4)



Fortsetzung Abbildung A



Fortsetzung Abbildung A

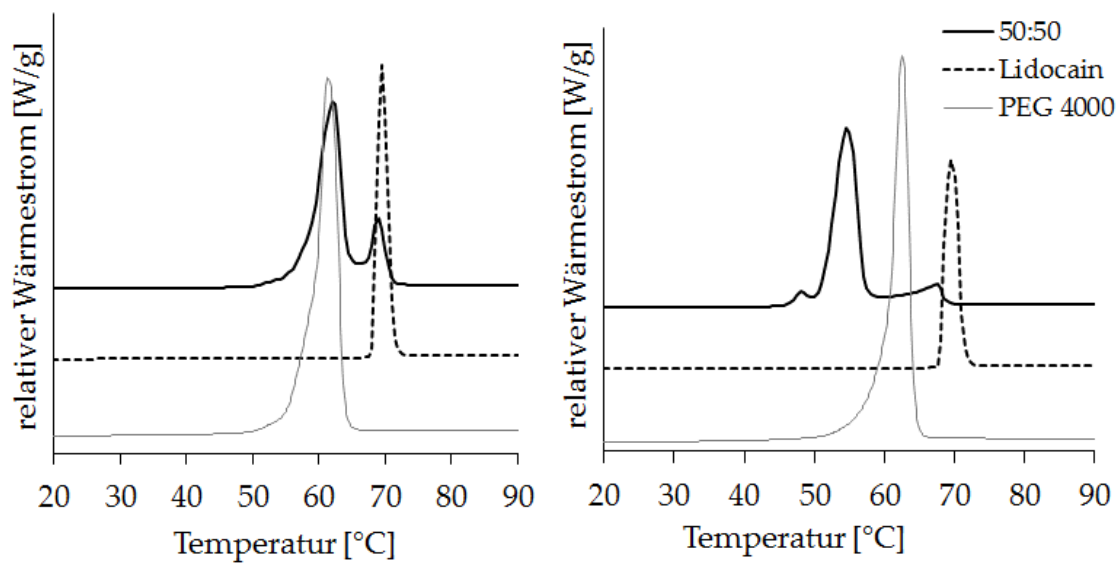


Abbildung B: DSC-Thermogramme von Lidocain, PEG 4000 und einer physikalischen Mischung aus 50 % Lidocain und 50 % PEG 4000, links: 1. Aufheizkurve, rechts: 2. Aufheizkurve

9. Literatur

Alcala, R. und Martinez-Carrera, S. (1972). The crystal structure of isophthalic acid, *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 28: 1671-1677.

Alonzo, D. E., Gao, Y., Zhou, D., Mo, H., Zhang, G. G., Taylor, L. S. (2011). Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100: 3316-3331.

Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical Research* 12: 413-420.

Asgarzadeh, F. (2011). A predictive approach for formulation development of poorly soluble drugs: introduction into MEMFIS, Workshop: New delivery technologies for bioavailability enhancement (San Francisco, CA, USA).

Avula, S. G., Alexander, K., Riga, A. (2010). Predicting eutectic behavior of drugs and excipients by unique calculations, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 99: 655-658.

Bagley, E. B., Nelson, T. P., Barlow, J. W., Chen, S. A. (1970). Internal pressure measurements and liquid-state energies, *Industrial and Engineering Chemistry Fundamentals* 9: 93-97.

Bahr, U., Deppe, A., Karas, M., Hillenkamp, F., Giessmann, U. (1992). Mass spectrometry of synthetic polymers by UV-matrix-assisted laser desorption/ionization, *Analytical Chemistry* 64: 2866-2869.

Barra, J., Lescure, F., Doelker, E., Bustamante, P. (1997). The expanded Hansen approach to solubility parameters. Paracetamol and citric acid in individual solvents, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 49: 644-651.

Barra, J., Peña, M. A., Bustamante, P. (2000). Proposition of group molar constants for sodium to calculate the partial solubility parameters of sodium salts using the van Krevelen group contribution method, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 10: 153-161.

Barton, A. F. M. (1975). Solubility parameters, *Chemical Reviews* 75: 731-753.

Barton, A. F. M. (1983). Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters, Boca Raton (FL): CRC Press, Inc.

Barzegar-Jalali, M., Valizadeh, H., Shadbad, M. R. S., Adibkia, K., Mohammadi, G., Farahani, A., Arash, Z., Nokhodchi, A. (2010). Cogrinding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide), Powder Technology 197: 150-158.

Beerbower, A. (1973). Environmental capability of liquid lubricants, Interdisciplinary Approach to Liquid Lubricant Technology, NASA Publication SP-318: 365-431.

Beerbower, A., Wu, P. L., Martin, A. (1984). Expanded solubility parameter approach I: Naphthalene and benzoic acid in individual solvents, Journal of Pharmaceutical Sciences 73: 179-188.

Beevers, C., Hansen, H. (1971). The structure of lactose monohydrate, Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry 27: 1323-1325.

Berman, H., Jeffrey, G. T., Rosenstein, R. (1968). The crystal structures of the a' and b forms of D-mannitol, Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry 24: 442-449.

Best, B. M., Capparelli, E. V., Diep, H., Rossi, S. S., Farrell, M. J., Williams, E., Lee, G., van den Anker, J. N., Rakhmanina, N. (2011). Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 58: 385–391.

Bordes, C., Fréville, V., Ruffin, E., Marote, P., Gauvrit, J. Y., Briançon, S., Lantéri, P. (2010). Determination of poly(ϵ -caprolactone) solubility parameters: application to solvent substitution in a microencapsulation process, International Journal of Pharmaceutics 383: 236-243.

Bracher, F., Heisig, P., Langguth P., Mutschler, E., Rücker, G., Scriba, G., Stahl-Biskup, E., Troschütz, R. (2010). Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 7.0, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Braun, F.-J. (1992). Berechnung partieller Löslichkeitsparameter von Arznei- und Hilfsstoffen zur Charakterisierung der Wirkstoffpermeation durch Membranen, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

- Breitkreutz, J. (1996). Molekularer Aufbau der Polyethylenglykole, in: Molecular Modeling - Studien und experimentelle Untersuchungen zur molekularen Struktur von Polyethylenglykolen und zu deren Wechselwirkungen mit Wasser und Phenol, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.
- Breitkreutz, J. (1998). Prediction of intestinal drug absorption properties by three-dimensional solubility parameters, *Pharmaceutical Research* 15: 1370-1375.
- Breitkreutz, J., Beckmann, J., Gröning, R. (1998). Visual-Basic-Programm SPWin 2.1: Calculation of Hansen's 3D-solubility parameter, Hilfedatei.
- Brown, G. M., Levy, H. A. (1973). Further refinement of the structure of sucrose based on neutron-diffraction data, *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 29: 790-797.
- Brunner, E. (1904). Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeitschrift für physikalische Chemie* 47: 46-102.
- Burrell, H. (1955). Solubility parameters for film formers, *Official Digest of Federation of Paint and Varnish Production Clubs* 369: 726-758.
- Burrell, H. (1968). The challenge of the solubility parameter concept, *Journal of Paint Technology* 40: 197-208.
- Burrell, H. (1971). Trends in solvent science and technology (Kapitel 1), *Aus: Solvents Theory and Practice*, American Chemical Society, Division of Organic Coating and Plastic Chemistry 31: 1-10.
- Bustamante, P., Hinkley, D. V., Martin, A., Shi, S. (1991). Statistical analysis of the extended Hansen method using the bootstrap technique, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 80: 971-977.
- Bustamante, P., Martin, A., Gonzalez-Guisandez, M. A. (1993). Partial solubility parameters and solvatochromic parameters for predicting the solubility of single and multiple drugs in individual solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82: 635-640.
- Bustamante, P., Peña, M. A., Barra, J. (1998). Partial-solubility parameters of naproxen and sodium diclo-fenac, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 50: 975-982.
- Bustamante, P., Peña, M. A., Barra, J. (1998). Partial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid, *International Journal of Pharmaceutics* 174: 141-150.

Bustamante, P., Peña, M. A., Barra, J. (2000). The modified extended Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing a single hydrogen bonding group and their sodium derivatives: Benzoic acid/Na and ibuprofen/Na, *International Journal of Pharmaceutics* 194: 117-124.

Byrn, S. R., Xu, W., Newman, A. W. (2001). Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: Formulation implications, *Advanced Drug Delivery Reviews* 48: 115-136.

Campanella, L., Micieli, V., Tomassetti, M., Vecchio, S. (2010). Quantitative determination of acetylsalicylic acid in commercial drugs using DSC: Comparison with titration and UV spectrophotometric methods, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 102: 249-259.

Caron, V., Hu, Y., Tajber, L., Erxleben, A., Corrigan, O. I., McArdle, P., Healy, A. M. (2013). Amorphous solid dispersions of sulfonamide/Soluplus® and sulfonamide/PVP prepared by ball milling, *AAPS PharmSciTech* 14: 1-11.

Cheng, L., Lei, L., Guo, S. (2010). In vitro and in vivo evaluation of praziquantel loaded implants based on PEG/PCL blends, *International Journal of Pharmaceutics* 387: 129-138.

Chiou, W. L., Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60: 1281-1302.

Cohen, E. R., Cvitas, T., Frey, J. G., Holmström, B., Kuchitsu, K., Marquardt, R., Mills, I., Pavese, F., Quack, M., Stohner, J., Strauss, H. L., Takami, M., Thor, A. J. (2008). Quantities, units and symbols in physical chemistry, IUPAC Green Book, 3. Ausgabe, IUPAC & RSC Publishing, Cambridge.

Corrigan, O. I., Murphy, C. A., Timoney, R. F. (1979). Dissolution properties of polyethylene glycols and polyethylene glycol-drug systems, *International Journal of Pharmaceutics* 4: 67-74.

Craig, D. Q. M. (1990). Polyethylene glycols and drug release, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16: 2501-2526.

Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W., Martin, C. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33: 909-926.

- Davies, R., Jones, G. (1953). Thermodynamic and kinetic properties of glasses, *Advances in Physics* 2: 370-410.
- De Zordi, N., Moneghini, M., Kikic, I., Grassi, M., Del Rio Castillo, A. E., Solinas, D., Bolger, M. B. (2012). Applications of supercritical fluids to enhance the dissolution behaviors of Furosemide by generation of microparticles and solid dispersions, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81: 131-141.
- Dickman, D. A., Chemburkar, S., Fort, J. J., Henry, R. F., Lechuga-Ballesteros, D., Niu, Y., Porter, W. (2001). Crystalline Pharmaceutical, Patent US 2001/0051721 A1.
- Dierickx, L., Saerens, L., Almeida, A., De Beer, T., Remon, J. P., Vervaet, C. (2012). Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-matrices, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81: 683-689.
- Dunitz, J. D. (1995). Win some, lose some: enthalpy-entropy compensation in weak intermolecular interactions, *Chemistry & Biology* 2: 709-712.
- Etter, M. C. (1990). Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds, *Accounts of Chemical Research* 23: 120-126.
- Fedors, R. F. (1974). A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids, *Polymer Engineering and Science* 14: 147-154.
- Fisher, R. A. (1921). On the "probable error" of a coefficient of correlation deduced from a small sample, *Metron International Journal of Statistics* 1: 3-32.
- Flory, P. J. (1942). Thermodynamics of high polymer solutions, *The Journal of Chemical Physics* 10: 51-61.
- Flory, P. J. (1970). Fifteenth Spiers Memorial Lecture: Thermodynamics of polymer solutions, *Discussions of the Faraday Society* 49: 7-29.
- Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I., Rades, T. (2001). Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis, *International Journal of Pharmaceutics* 226: 147-161.
- Frank, T. C., Downey, J. R., Gupta, S. K. (1999). Quickly screen solvents for organic solids, *Chemical Engineering Progress* 95: 41-61.
- Galdecki, Z., Glowka, M. (1980). The structure of a psychoactive agent: 7-chloro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (temazepam),

Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry 36: 3044-3048.

Gardon, J. L. (1966). The influence of polarity upon the solubility parameter concept, Journal of Paint Technology 38: 43-57.

Gilli, G., Bertolasi, V., Sacerdoti, M., Borea, P. (1978). The crystal and molecular structure of 7-chloro-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one (oxazepam), Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry 34: 2826-2829.

Greenhalgh, D. J., Williams, A. C., Timmins, P. (1999). Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions, Journal of Pharmaceutical Sciences 88: 1182-1190.

Gröning, R., Braun, F.-J. (1996). Threedimensional solubility parameter and their use in characterising the permeation of drugs through the skin, Pharmazie 51: 337-341.

Gross, J., Sadowski, G. (2001). Perturbed-chain SAFT: An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Industrial and Engineering Chemistry Research 40: 1244-1260.

Hahnenkamp, I., Graubner, G., Gmehling, J. (2010). Measurement and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients, International Journal of Pharmaceutics 388: 73-81.

Hancock, B. C., Shamblin, S. L., Zografi, G. (1995). Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures, Pharmaceutical Research 6: 799-806.

Hancock, B. C., York, P., Rowe, R. C. (1997). The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design, International Journal of Pharmaceutics 148: 1-21.

Hancock, B. C., Parks, M. (2000). What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?, Pharmaceutical Research 17: 397-404.

Hansen, C., Beerbower, A. (1971). Solubility parameters, in: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.

Hansen, C. M. (1967a). The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient - their importance in surface coating formulation, dissertation, Copenhagen: Technical University of Denmark.

- Hansen, C. M. (1967b). The three dimensional solubility parameter - key to paint component affinities: II. Dyes, emulsifiers, mutual solubility and compatibility, and pigments, *Journal of Paint Technology* 39: 505-510.
- Hansen, C. M. (2000a). Solubility parameters - An introduction (Kapitel 1), in: Hansen solubility parameters: a user's handbook, Boca Raton, Florida: CRC Press LLC.
- Hansen, C. M. (2000b). Hansen solubility parameters: a user's handbook, Boca Raton, Florida: CRC Press LLC.
- Hansen, C. M. (2000c). Theory - The Prigogine corresponding states theory, the χ_{12} Interaction Parameter, and the Hansen Solubility Parameters (Kapitel 2), in: Hansen solubility parameters: a user's handbook, Boca Raton, Florida: CRC Press LLC.
- Hansen, C. M. (2004). 50 years with solubility parameters - past and future, *Progress in Organic Coatings* 51: 77-84.
- Heller, W., Thompson, A. C. (1951). The volume requirements of polymer molecules. I. The apparent specific volume of polystyrene in solution, *Journal of Colloid Science* 6: 57-74.
- Heun, G. und Breitzkreutz, J. (1994). Structures and molecular attributes of polyethylene glycols, *Pharmazie* 49: 562-566.
- Hiemenz, P. C., Lodge, T. (2007). Thermodynamics of polymer solutions (Kapitel 7), in: *Polymer Chemistry*, Boca Raton (USA): CRC Press Taylor & Francis Group.
- Hildebrand, J. H. (1916). Solubility, *Journal of the American Chemical Society* 38: 1452-1473.
- Hildebrand, J. H. (1929). Solubility. XII. Regular solutions, *The Journal of the American Chemical Society* 51: 66-80.
- Hildebrand, J. H. (1935). Solubility. XIV. Experimental tests of a general equation for solubility, *Journal of the American Chemical Society* 57: 866-871.
- Hildebrand, J. H. (1939). Several solutions of non-polar substances, *Journal of Physical Chemistry* 43: 109-117.
- Hildebrand, J. H. (1949). A critique of the theory of solubility of non-electrolytes, *Chemical Reviews* 44: 37-45.

Hildebrand, J. H., Scott, R. L. (1950). The ideal solution (Kapitel 2), in: The solubility of nonelectrolytes, New York (USA): Reinhold Publishing Corporation.

Hoy, K. L. (1970). New values of the solubility parameters from vapor pressure data, *Journal of Paint Technology* 42: 76-118.

Hoy, K. L. (1989). Solubility parameter as a design parameter for water-borne polymers and coatings, *Journal of Coated Fabrics* 19: 53-67.

Huggins, M. L. (1942). Theory of solutions of high polymers, *Journal of the American Chemical Society* 64: 1712-1719.

Janssens, S., van den Mooter, G. (2009). Review: Physical chemistry of solid dispersions, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 61: 1571-1586.

Johansson, P., Grondin, J., Lassègues, J.-C. (2010). Structural and vibrational properties of diglyme and longer glymes, *Journal of Physical Chemistry* 114: 10700-10705.

Jouyban, A. (2010). Introduction: shake-flask method, in: *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*, Boca Raton (FL), USA: CRC Press.

Jun, S. W., Kim, M. S., Jo, G. H., Lee, S., Woo, J. S., Park, J. S., Hwang, S. J. (2005). Cefuroxime axetil solid dispersions prepared using solution enhanced dispersion by supercritical fluids, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 57: 1529-1537.

Karger, B. L., Snyder, L. R., Eon, C. (1976). An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents: parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions, *Journal of Chromatography A* 125: 71-88.

Karger, B. L., Snyder, L. R., Eon, C. (1978). Expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents, *Analytical Chemistry* 50: 2126-2136.

Khankaro, R. K., Grant, D. J. W. (1995). Pharmaceutical hydrates, *Thermochimica Acta* 248: 61-79.

Kim, H., Jeffrey, G., Rosenstein, R. (1968). The crystal structure of the K form of D-mannitol, *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 24: 1449-1455.

- Kindermann, C., Matthée, K., Strohmeyer, J., Sievert, F., Breitzkreutz, J. (2011). Tailor-made release triggering from hot-melt extruded complexes of basic polyelectrolyte and poorly water-soluble drugs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 79: 372-381.
- Kirklin, D. R. (2000). Enthalpy of combustion of acetylsalicylic acid, *Journal of Chemical Thermodynamics* 32: 701-709.
- Klein, C. E., Chiu, Y.-L., Awni, W., Zhu, T., Heuser, R. S., Doan, T., Breitenbach, J., Morris, J. B., Brun, S. C., Hanna, G. J. (2007). The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syn-dromes* 44: 401-410.
- Koenhen, D. M., Smolders, C. A. (1975). The determination of solubility parameters of solvents and polymers by means of correlations with other physical quantities, *Journal of Applied Polymer Science* 19: 1163-1179.
- Kojima, Y., Ohta, T., Shiraki, K., Takano, R., Maeda, H., Ogawa, Y. (2013). Effects of spray drying process parameters on the solubility behavior and physical stability of solid dispersions prepared using a laboratory-scale spray dryer, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39: 1484-1493.
- Kolter, K., Karl, M., Gryczke, A. (2012). Hot-melt extrusion with BASF pharma polymers - Extrusion Compendium, BASF, Ludwigshafen/Rhein.
- Konstam, A. H., Fairheller, W. R. (1970). Calculation of solubility parameters of polar compounds, *American Institute of Chemical Engineers Journal* 16: 837-840.
- Ku, M. S., Dulin, W. (2012). A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept, *Pharmaceutical Development and Technology* 17: 285-302.
- Lemmouchi, Y., Schacht, E., Kageruka, P., De Deken, R., Diarra, B., Dially, O., Geerts, S. (1998). Biodegradable polyesters for controlled release of trypanocidal drugs: In vitro and in vivo studies, *Biomaterials* 19: 1827-1837.

Lin, H. M., Nash, R. A. (1993). An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic nonelectrolytes, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82: 1018-1026.

Lindvig, T., Michelsen, M. L., Kontogeorgis, G. M. (2002). A Flory-Huggins model based on the Hansen solubility parameters, *Fluid Phase Equilibria* 203: 247-260.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews* 23: 3-25.

Lydersen, A., Greenkorn, R. A., Hougen, O. A. (1955). Estimation of critical properties of organic compounds by the method of group contributions, University of Wisconsin.

Manzo, R. H., Ahumada, A. A. (1990). Effects of solvent medium on solubility. V: enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of di-substituted benzene derivatives in ethanol:water and ethanol:cyclohexane mixtures, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 79: 1109.

Marciniec, B., Kozak, M., Dettlaff, K. (2004). Thermal analysis in evaluation of the radiochemical stability of some fungicidal drugs, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 77: 305-317.

Marsac, P. J., Shamblin, S. L., Taylor, L. S. (2006). Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility, *Pharmaceutical Research* 23: 2417-2426.

Marsac, P. J., Li, T., Taylor, L. S. (2009). Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters, *Pharmaceutical Research* 26: 139-151.

Martin, A., Wu, P. L., Adjei, A. (1981). Extended Hansen solubility approach: Naphthalene in individual solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70: 1260-1264.

Martin, A., Wu, P. L., Beerbower, A. (1984). Expanded solubility parameter approach II: p-Hydroxybenzoic acid and methyl p-hydroxybenzoate in individual solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73: 188-194.

Martin, A., Wu, P. L., Liron, Z., Cohen, S. (1985). Dependence of solute solubility parameters on solvent polarity, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74: 638-642.

- Matsumoto, T., Zografi, G. (1999). Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetate) in relation to indomethacin crystallization, *Pharmaceutical Research* 16: 1722-1728.
- Matsuzaki, K., Ito, H. (1974). Conformational analysis of poly (ethylene oxide) and model compounds by nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition* 12: 2507-2520.
- Miller-Chou, B. A., Koenig, J. L. (2003). A review of polymer dissolution, *Progress in Polymer Science (Oxford)* 28: 1223-1270.
- Modarresi, H., Conte, E., Abildskov, J., Gani, R., Crafts, P. (2008). Model-based calculation of solid solubility for solvent selection - A review, *Industrial and Engineering Chemistry Research* 47: 5234-5242.
- Montaudo, G., Montaudo, M. S., Puglisi, C., Samperi, F. (1995). Characterization of polymers by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. End group determination and molecular weight estimates in poly (ethylene glycols), *Macromolecules* 28: 4562-4569.
- Neau, S. H., Flynn, G. L., Yalkowsky, S. H. (1989). The influence of heat capacity assumptions on the estimation of solubility parameters from solubility data, *International Journal of Pharmaceutics* 49: 223-229.
- Neau, S. H. (2008). *Solubility Theories. Aus: Water-insoluble drug formulation.* Herausgeber: Liu, R., CRC Press, Boca Raton (FL).
- Nernst, W. (1904). Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeitschrift für physikalische Chemie* 47: 52-55.
- Nishi, T., Wang, T. T., Kwei, T. K. (1975). Thermally induced phase separation behavior of compatible polymer mixtures, *Macromolecules* 8: 227-234.
- Nordström, F. L., Rasmuson, Å. C. (2006). Solubility and melting properties of salicylic acid, *Journal of Chemical and Engineering Data* 51: 1668-1671.
- Nordström, F. (2008). Solid-liquid phase equilibria and crystallization of disubstituted benzene derivatives, *Dissertation, Royal Institute of Technology, Stockholm.*
- Ostrenga, J. A. (1969). On the additivity of molar attraction constants, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58: 1281-1282.

Ostwald, W. (1900). Über die vermeintliche Isomerie des roten und gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung fester Körper, *Zeitschrift für physikalische Chemie* 34: 495-503.

Paudel, A., van Humbeeck, J., van Den Mooter, G. (2010). Theoretical and experimental investigation on the solid solubility and miscibility of naproxen in poly(vinylpyrrolidone), *Molecular Pharmaceutics* 7: 1133-1148.

Peña, M. A., Daali, Y., Barra, J., Bustamante, P. (2000). Partial solubility parameters of lactose, mannitol and saccharose using the modified extended Hansen method and evaporation light scattering detection, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 48: 179-183.

Phuoc, N. H., Nam-Tran, H., Buchmann, M., Kesselring, U. W. (1987). Experimentally optimized determination of the partial and total cohesion parameters of an insoluble polymer (microcrystalline cellulose) by gas-solid chromatography, *International Journal of Pharmaceutics* 34: 217-223.

Phuoc, N. H., Luu, R. P. T., Munafo, A., Ruelle, P., Nam-Tran, H., Buchmann, M., Kesselring, U. W. (1986). Determination of partial solubility parameters of lactose by gas-solid chromatography, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75: 68-72.

Pimentel, G. C., McClellan, A. L. (1960). Thermodynamic properties of hydrogen bonds, In: *The Hydrogen Bond*, New York (USA): Reinhold Publishing Corporation.

Pinto, S. S., Diogo, H. P., Minas da Piedade, M. E. (2003). Enthalpy of formation of monoclinic 2-hydroxybenzoic acid, *The Journal of Chemical Thermodynamics* 35: 177-188.

Qian, F., Huang, J., Hussain, M. A. (2010). Drug-polymer solubility and miscibility: Stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99: 2941-2947.

Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C., McGinity, J. W. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33: 1043-1057.

Restaino, F. A., Martin, A. N. (1964). Solubility of benzoic acid and related compounds in a series of n-alkanols, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 53: 636-639.

- Reuteler-Faoro, D., Ruelle, P., Ho, N. T., De Reyff, C., Buchmann, M., Negre, J., Kesselring, U. (1988). A new equation for calculating partial cohesion parameters of solid substances from solubilities, *The Journal of Physical Chemistry* 92: 6144-6148.
- Rey-Mermet, C., Ruelle, P., Nam-Tran, H., Buchmann, M., Kesselring, U. W. (1991). Significance of partial and total cohesion parameters of pharmaceutical solids determined from dissolution calorimetric measurements, *Pharmaceutical Research* 8: 636-642.
- Rosenberg, J., Reinhold, U., Liepold, B., Berndl, G., Breitenbach, J., Alani, L., Ghosh, S. (2006). A solid pharmaceutical dosage formulation, Patent WO 2006/091529 A2.
- Rossi, C. und Magnasco, V. (1962). Poly(ethylene oxide) in solution, *Journal of Polymer Science* 58: 977-989.
- Sabbah, R., Perez, L. (1999). Étude thermodynamique des acides phtalique, isophtalique et téréphthalique, *Canadian Journal of Chemistry* 77: 1508-1513.
- Sarkar, A. und Ghosh, K. (1969). Molecular association in polyethylene glycol, *Kolloid-zeitschrift und Zeitschrift für Polymere* 236: 140-142.
- Sathesh Babu, P. R., Subrahmanyam, C. V., Thimmasetty, J., Manavalan, R., Valliappan, K. (2007). Extended Hansen's solubility approach: meloxicam in individual solvents, *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 20: 311-316.
- Sathesh Babu, P. R., Subrahmanyam, C. V. S., Manavalan, R., Valliappan, K. (2008). Solubility behaviour of rofecoxib in individual solvents using the concept of partial solubility parameters, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 42: 161-169.
- Scatchard, G. (1931). Equilibria in Non-electrolyte Solutions in Relation to the Vapor Pressures and Densities of the Components, *Chemical Reviews* 8: 321-333.
- Small, P. A. (1953). Some factors affecting the solubility of polymers, *Journal of Applied Chemistry* 3: 71-80.
- Stefanis, E., Panayiotou, C. (2008). Prediction of Hansen solubility parameters with a new group-contribution method, *International Journal of Thermophysics* 29: 568-585.
- Stefanis, E., Panayiotou, C. (2012). A new expanded solubility parameter approach, *International Journal of Pharmaceutics* 426: 29-43.

Subrahmanyam, C. V. S., Prakash, K. R., Rao, P. G. (1996). Estimation of the solubility parameter of trimethoprim by current methods, *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 71: 175-183.

Subrahmanyam, C. V. S., Suresh, S. (1999). Solubility behaviour of haloperidol in individual solvents determination of partial solubility parameters, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 47: 289-294.

Thimmasetty, J., Subrahmanyam, C. V. S., Sathesh Babu, P. R., Maulik, M. A., Viswanath, B. A. (2008). Solubility behavior of pimozide in polar and nonpolar solvents: Partial solubility parameters approach, *Journal of Solution Chemistry* 37: 1365-1378.

Thommes, M., Ely, D. R., Carvajal, M. T., Pinal, R. (2011). Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions, *Molecular Pharmaceutics* 8: 727-735.

Urbanetz, N. A., Lippold, B. C. (2005). Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: Dissolution properties and physico-chemical characterisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59: 107-118.

van Duin, M., Baas, J. M., van de Graaf, B. (1986). Empirical force field calculations. 27. A study on the conformations of the simple vicinal diols, *The Journal of Organic Chemistry* 51: 1298-1302.

van Krevelen, D. W. (1976). Prediction of solubility-parameter components, In: *Properties of Polymers*, Amsterdam: Elsevier.

Vasanthavada, M., Tong, W.-Q., Serajuddin, A. T. M. (2008). Development of solid dispersion for poorly water-soluble drugs, In: *Water-Insoluble Drug Formulation*, Boca Raton, Florida (USA): CRC Press.

Verheyen, S., Augustijns, P., Kinget, R., Van den Mooter, G. (2001). Determination of partial solubility parameters of five benzodiazepines in individual solvents, *International Journal of Pharmaceutics* 228: 199-207.

Verreck, G., Chun, I., Li, Y., Kataria, R., Zhang, Q., Rosenblatt, J., Decorte, A., Heymans, K., Adriaensen, J., Bruining, M., Van Remoortere, M., Borghys, H., Meert, T., Peeters, J., Brewster, M. E. (2005). Preparation and physicochemical characterization of biode-

gradable nerve guides containing the nerve growth agent sabeluzole, *Biomaterials* 26: 1307-1315.

Wolfe, S. (1972). Gauche effect. Stereochemical consequences of adjacent electron pairs and polar bonds, *Accounts of Chemical Research* 5: 102-111.

Wu, C. Y., Benet, L. Z. (2005). Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system, *Pharmaceutical Research* 22: 11-23.

Yu, L. (2001). Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization, *Advanced Drug Delivery Reviews* 48: 27-42.

Zerrouk, N., Chemtob, C., Arnaud, P., Toscani, S., Dugue, J. (2001). In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions, *International Journal of Pharmaceutics* 225: 49-62.

Danksagung

Diese Arbeit entstand während meiner Zeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Zusammenarbeit mit der Firma GenPlus in München.

Meinem Doktorvater Prof. Jörg Breitzkreutz danke ich herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Vergabe des vielseitigen, interessanten Promotionsthemas. Nicht selbstverständlich war auch die Teilnahme an vielen verschiedenen Kongressen und Fortbildungen – für diese Möglichkeiten, sich fachlich und persönlich weiterzuentwickeln, möchte ich mich bedanken.

Prof. Peter Kleinebudde danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats sowie für seine Vorschläge und Denkanstöße während der Fokusgruppen und Doktorandenvorträge.

Bei meinem Fokusgruppenleiter Dr. Markus Thommes möchte ich mich für sein Interesse an meinem Thema und die oft kritischen, aber richtungsweisenden Diskussionen bedanken. Er wusste in schwierigen Zeiten die richtigen Worte zu finden – herzlichen Dank dafür.

Frank Sievert danke ich für die Betreuung von Seiten der Firma ratiopharm. Wann immer materielle oder organisatorische Unterstützung nötig war, konnte ich mich an ihn wenden.

Allen Mitarbeitern der Firma GenPlus danke ich für ihre herzliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft während meiner praktischen Versuche in München. Im Speziellen danke ich Dr. Dirk Leutner, der für alle praktischen Fragen stets ansprechbar war, Ralph Stefan für die Starthilfe bei der Schmelzextrusion, Sabine Prohl für die Hilfe bei der Erstellung einer HPLC-Methode für die Quantifizierung von Lopinavir sowie Jutta Strohmeyer für die Einweisung in die FT-IR-Spektroskopie.

Karin Matthée vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie danke ich für die Durchführung der Karl-Fischer-Titrationen sowie der nicht geringen Anzahl an DSC-Versuchen.

Den studentischen Hilfskräften Nam Michael Tran-Cong und Annegret Kück danke ich für die Durchführung der Dünnschichtchromatografien und die Erstellung eines Teils der Kalibriergeraden für die UV-Spektrometrie.

Anton Polowaikin, Student des Maschinenbaus an der Universität Duisburg-Essen, danke ich für die Zusammenarbeit bei der Erstellung des C-Programmcodes – ohne sein Grundlagenwissen und seine Ausdauer hätte dieses Kapitel der Arbeit nicht entstehen können.

Anke Prudic vom Lehrstuhl für Thermodynamik der Technischen Universität Dortmund danke ich sehr für alle Diskussionen rund um die theoretischen Grundlagen der Löslichkeitsberechnungen. Unsere Diskussionen haben viel Licht aufgehen lassen.

Bei Arkadius Maciollek vom Institut für Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bedanke ich mich für die Erstellung der Gelpermeationschromatogramme der Polyethylenglykole.

Bei allen Kollegen des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsstimmung bedanken. Ihre Motivationsleistung ist für die Entstehung dieser Arbeit nicht zu unterschätzen. Einen besonderen Anteil daran hatte Dr. Christian Mühlenfeld, wofür ich ihm sehr danke.

Ein besonderer Dank gilt den beiden ausdauernden und konstruktiven Korrekturlesern Dr. Miriam Pein und Julian Quodbach. Die chemielastigen Kapitel dieser Arbeit wurden vor allem durch Dr. Pein geprüft. Zu allen Fragen rund um die Arzneistoffchemie und -analytik stand sie mir stets beratend zur Seite. Bei Julian möchte ich mich bedanken, dass er während unserer gemeinsamen Bürozeit ein geduldiger Zuhörer und kritischer Berater war.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund Jan Czarnomski, dass er mir, wann immer es nötig schien, meine Unwissenheit und Unsicherheit offenbarte. Die daraus erwachsenen Zweifel führten schließlich zu einem besseren Verständnis meiner Arbeit. Ich danke ihm für seine Anteilnahme und seine Beharrlichkeit.

Veröffentlichungen

Just, S., Sievert, F., Thommes, M., Breitzkreutz, J. (2013). Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85: 1191-1199.

Just, S., Breitzkreutz, J. (2012). Towards the calculation of Hansen solubility parameters of crystalline solids for hot-melt extrusion processes, Vortrag, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul

Just, S., Breitzkreutz, J. (2012). Development of new group contribution parameters for estimating solubility in melt extrusion, Vortrag, 6th Annual PSSRC Symposium, Lissabon

Just, S., Breitzkreutz, J. (2011). Challenges in solubility prediction for solid drugs in polyethylene glycols, ePoster-Vortrag, 5th Annual PSSRC Symposium, Helsinki

Just, S., Breitzkreutz, J. (2012). Validation of improved group contribution parameters for the application of solubility parameters to melt extrusion, AAPS Annual Meeting and Exposition, Chicago

Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß §3 Absatz 2 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe und diese in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht habe.

Düsseldorf, 15.04.2015

Susann Just