

# **Evaluation und Erweiterung thermodynamischer Modelle zur Vorhersage von Wirkstofflöslichkeiten**

**Von der Fakultät für Mathematik  
und Naturwissenschaften der**



**zur Erlangung des Grades und Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat. -  
angenommene**

## **Dissertation**

von

Frau

**Dipl.-Chem. Anja Diedrichs**

geb. am 20. Mai 1981

in Stralsund

Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Gmehling

Zweitgutachter: apl. Prof. Dr. Axel Brehm

Tag der Disputation: 30. April 2010

## **Vorwort**

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom Oktober 2005 bis November 2009 während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Reine und Angewandte Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg.

Bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Gmehling möchte ich mich für die interessante Themenstellung, die umfangreiche wissenschaftliche Betreuung sowie für die Bereitstellung der verwendeten Geräte und Mittel bedanken.

Herrn apl. Prof. Dr. Axel Brehm danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit in Form eines Stipendiums.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Technische Chemie, der LTP GmbH und der DDBST GmbH möchte ich für die gute Zusammenarbeit und für ihre stete Hilfsbereitschaft bei den experimentellen und theoretischen Untersuchungen dieser Arbeit danken.

Besonderer Dank geht dabei an Herrn Rainer Bölts, Herrn Dipl.-Chem. Lars Brandt, Herrn Wilfried Cordes, Herrn Dipl.-Chem. Michael Döker, Herrn Dr. Christian Ihmels, Frau Dr. Antje Jakob, Herrn Dr. Jürgen Rarey, Herrn Dipl.-Chem. Bastian Schmid, Frau Christin Warns und Herrn Bernd Werner.

Das größte Dankeschön möchte ich an meine Familie und an meine Freunde vergeben, die mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet und diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Prinzipielle Ansätze für Löslichkeitsmodelle.....</b>	<b>9</b>
2.1	Empirie .....	9
2.2	Phasengleichgewichtsthermodynamik.....	10
2.2.1	Klassifizierung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten.....	12
2.2.2	Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten.....	15
2.2.2.1	Eutektische Systeme.....	19
2.2.2.2	Systeme mit Mischkristallbildung.....	22
2.2.2.3	Systeme mit Verbindungsbildung .....	23
<b>3</b>	<b>Aktivitätskoeffizientenmodelle .....</b>	<b>29</b>
3.1	Gibbssche Exzessenthalpie.....	29
3.2	Konzept der lokalen Zusammensetzung.....	30
3.3	Scatchard-Hildebrand-Modell (Reguläre Lösungstheorie) .....	34
3.4	Hansen-Modell .....	34
3.5	Gruppenbeitragsmethoden.....	36
3.5.1	UNIFAC.....	37
3.5.2	Modified UNIFAC (Dortmund).....	39
3.6	COSMO-RS (Oldenburg).....	40
3.7	NRTL-SAC.....	43
<b>4</b>	<b>Erweiterung von Aktivitätskoeffizientenmodellen.....</b>	<b>51</b>
4.1	Pharma Modified UNIFAC .....	51
4.1.1	Inkrementierung.....	51
4.1.2	Parameterreduzierung .....	52
4.1.3	Parameteranpassung.....	57
4.1.3.1	Anpassungsprogramm.....	57
4.1.3.2	Vorgehensweise .....	59
4.1.4	Überblick über Erweiterungen.....	62

4.2	COSMO-RS (Ol) .....	77
4.2.1	Grundlagen der Moleküldynamik .....	77
4.2.2	Grundlagen der Quantenchemie .....	78
4.2.3	Z-Matrix .....	80
4.2.4	Erstellung des $\sigma$ -Profils .....	81
4.2.5	Überblick über Erweiterungen .....	83
<b>5</b>	<b>Vergleich der Aktivitätskoeffizientenmodelle für Wirkstofflöslichkeiten .....</b>	<b>85</b>
5.1	Verwendete Datenbasis .....	85
5.2	Bewertung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten .....	90
5.3	Berechnungsergebnisse .....	94
5.4	Diskussion der Ergebnisse .....	113
5.4.1	Auswertung für Wirkstoffe .....	113
5.4.2	Auswertung für komplexe Moleküle .....	122
5.4.3	Fazit .....	130
<b>6</b>	<b>Experimentelle Bestimmung kalorischer Größen von Reinstoffen .....</b>	<b>133</b>
6.1	Theoretische Grundlagen der Kalorimetrie .....	133
6.1.1	Wärmetransporterscheinungen .....	134
6.1.1.1	Wärmeleitung .....	134
6.1.1.2	Wärmekonvektion .....	135
6.1.1.3	Wärmestrahlung .....	136
6.1.2	Klassifizierung von Kalorimetern .....	136
6.1.2.1	Bauart .....	137
6.1.2.2	Messart .....	137
6.1.2.3	Betriebsart .....	139
6.1.3	Phasenübergänge .....	141
6.1.4	Wärmekapazitäten .....	142
6.2	Verwendete Messapparatur .....	144
6.2.1	Aufbau .....	144
6.2.2	Kalibrierung .....	147
6.2.3	Messung und Auswertung von Phasenumwandlungen .....	151
6.2.4	Messung und Auswertung von Wärmekapazitäten .....	153
6.2.5	Diskussion der Messergebnisse und Fehlerbetrachtung .....	158

<b>7</b>	<b>Experimentelle Bestimmung von Löslichkeiten .....</b>	<b>165</b>
7.1	Allgemeines zu Löslichkeitsmessungen .....	165
7.2	Verwendete Messapparatur .....	166
7.2.1	Aufbau .....	166
7.2.2	Messung und Auswertung von Löslichkeiten.....	167
7.2.3	Diskussion der Messergebnisse und Fehlerbetrachtung .....	169
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>171</b>
<b>9</b>	<b>Summary .....</b>	<b>175</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>179</b>
<b>11</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>187</b>



# Symbolverzeichnis

## Lateinische Symbole und Einheiten

Symbol	Bezeichnung	Einheit
A	Fläche	m <sup>2</sup>
A	Helmholtzsche Energie	J
a	molare Helmholtzsche Energie	J/mol
a	Aktivität	-
a	Beschleunigung	m/s <sup>2</sup>
a <sub>eff</sub>	effektive Kontaktfläche eines Segmentes bei COSMO	Å <sup>2</sup>
a <sub>nm</sub>	Wechselwirkungsparameter zwischen Gruppen n und m	K
b <sub>nm</sub>	Wechselwirkungsparameter zwischen Gruppen n und m	-
C	spezifische Wärmekapazität	J/(g K)
c	molare Wärmekapazität	J/(mol K)
c <sub>nm</sub>	Wechselwirkungsparameter zwischen Gruppen n und m	K <sup>-1</sup>
E <sub>kin</sub>	kinetische Energie	J
E <sub>pot</sub>	potenzielle Energie	J
F	Kraft	N
F	Zielfunktion	-
f	Fugazität	kPa
F <sub>i</sub>	Oberflächenanteil der Komponente i	-
G	Gibbssche Enthalpie	J
g	molare Gibbssche Enthalpie	J/mol
g	Erdbeschleunigung	9.81 m/s <sup>2</sup>
Gr	Grashof-Zahl	-
H	Enthalpie	J
h	molare Enthalpie	J/mol
I	Stromstärke	A
K <sub>OW</sub>	1-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient	-
k	Boltzmann-Konstante	1.38066·10 <sup>-23</sup> J/K
l	Länge	m
M	molare Masse	g/mol
m	Masse	kg

N	Anzahl an Datenpunkten	-
n	Molmenge	mol
$N_A$	Avogadro-Konstante	$6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
P	Gesamtdruck	kPa
$p(\dots)$	Häufigkeitsverteilung	-
Q	Wärme	J
$q_i$	relative van-der-Waalssche Oberfläche der Komponente i	-
$Q_k$	relative van-der-Waalssche Oberfläche der Gruppe k	-
R	allgemeine Gaskonstante	8.31433 J/(mol K)
R	Wärmeleitwiderstand	$\text{Km}^2/\text{W}$
$R_a$	Parameter-Distanz beim Hansen-Modell	$\text{MPa}^{0.5}$
$r_i$	relatives van-der-Waalssches Volumen der Komponente i	-
$R_k$	relatives van-der-Waalssches Volumen der Gruppe k	-
$R^2$	Bestimmtheitsmaß	-
S	Löslichkeit	g/kg
S	Entropie	J/K
s	molare Entropie	J/(mol·K)
T	absolute Temperatur	K
t	Zeit	s
U	Spannung	V
U	Innere Energie	J
u	molare Innere Energie	J/mol
V	Volumen	$\text{m}^3$
v	molares Volumen	$\text{m}^3/\text{mol}$
v	Geschwindigkeit	m/s
$V_i$	Volumenanteil der Komponente i	-
w	Gewichtungsfaktor	-
X	hydrophobes Segment bei NRTL-SAC	-
x	Molanteil in der flüssigen Phase	-
$X_k$	Gruppenmolanteil der Gruppe k	-
y	Molanteil in der Dampfphase	-
Y-	polar-anziehendes Segment bei NRTL-SAC	-
Y+	polar-abstoßendes Segment bei NRTL-SAC	-
Z	hydrophiles Segment bei NRTL-SAC	-

$z$	tatsächlicher Molenbruch bei Assoziation	-
$z$	Ortkoordinate	-
$z$	Koordinationszahl	-

---

## Griechische Symbole und Einheiten

---

Symbol	Bezeichnung	Einheit
$\Upsilon$	Gesamtsegmentanzahl bei NRTL-SAC	-
$\Delta$	Differenz zwischen Größen	-
$\Delta g_{nm}$	Wechselwirkungsparameter zwischen Segmenten n und m	K
$\Phi$	Volumenanteil	-
$\Gamma$	Gruppenaktivitätskoeffizient	-
$\Theta$	Oberflächenanteil	-
$\Psi$	UNIFAC-Parameter	-
$\alpha$	Non-Randomness-Faktor bei NRTL	-
$\beta$	kubischer Wärmeausdehnungskoeffizient	$K^{-1}$
$\delta$	Löslichkeitsparameter	$MPa^{0.5}$
$\delta_D$	dispersiver Löslichkeitsparameter	$MPa^{0.5}$
$\delta_H$	wasserstoffbrückenbindender Löslichkeitsparameter	$MPa^{0.5}$
$\delta_P$	polarer Löslichkeitsparameter	$MPa^{0.5}$
$\varepsilon$	Abbruchkriterium	-
$\varepsilon$	Dielektrizitätskonstante	$C^2/(J\ m)$
$\varepsilon$	Emissionsgrad	-
$\gamma$	Aktivitätskoeffizient	-
$\eta_{dyn}$	dynamische Viskosität	kg/ms
$\varphi$	Fugazitätskoeffizient	-
$\lambda$	Wärmeleitfähigkeit	W/mK
$\mu$	chemisches Potenzial	J/mol
$\nu_k$	Anzahl an Gruppen k	-
$\rho$	Dichte	$kg/m^3$
$\sigma$	Ladungsdichte	$e/\text{\AA}^2$

$\sigma_B$	Stefan-Boltzmann-Konstante	$5.67 \cdot 10^{-8} \text{ W/m}^2\text{K}^4$
$\tau_{nm}$	Segmentwechselwirkungsparameter bei NRTL-SAC	-
$\nu_k$	Anzahl an Segmenten k	-

---

## Hochgestellte Indices

---

Symbol	Bezeichnung
0	Standardzustand
comb	kombinatorischer Anteil
E	Exzessanteil
L	flüssige Phase
mix	Mischung
rein	reiner Stoff
res	Restanteil
S	feste Phase
s	Sättigungszustand

---

## Tiefgestellte Indices

---

Symbol	Bezeichnung
0	Basis
1, 2	Bezeichnung der Komponente im System
ber	berechnet
exp	experimentell
ges	Gesamtgröße
i, j	Bezeichnung der Komponente im System
lit	Literatur
m	Größe am Schmelzpunkt
M	Messsystem
P	konstanter Druck
r	Referenz
s	Probe

S	Größe am Siedepunkt
sat	Sättigungszustand
tr	Größe am Tripelpunkt
trans	Größe am beliebigen Phasenumwandlungspunkt
u	Größe am Fest-Fest-Umwandlungspunkt
U	Umgebung
V	konstantes Volumen
v	Verdampfung

---

### Sonderzeichen

Symbol	Bezeichnung
–	Mittelwert
–	partielle Größe
$\infty$	Wert bei unendlicher Verdünnung
·	Ströme

---

### Abkürzungen

Symbol	Bezeichnung
ACT	Grenzaktivitätskoeffizient
AZD	Azeotrope Daten
CPE	Exzesswärmekapazitäten
DDB	Dortmunder Datenbank
HE	Exzessenthalpie
LLE	Flüssig-Flüssig-Phasengleichgewicht
SLE	Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht
VLE	Dampf-Flüssig-Phasengleichgewicht

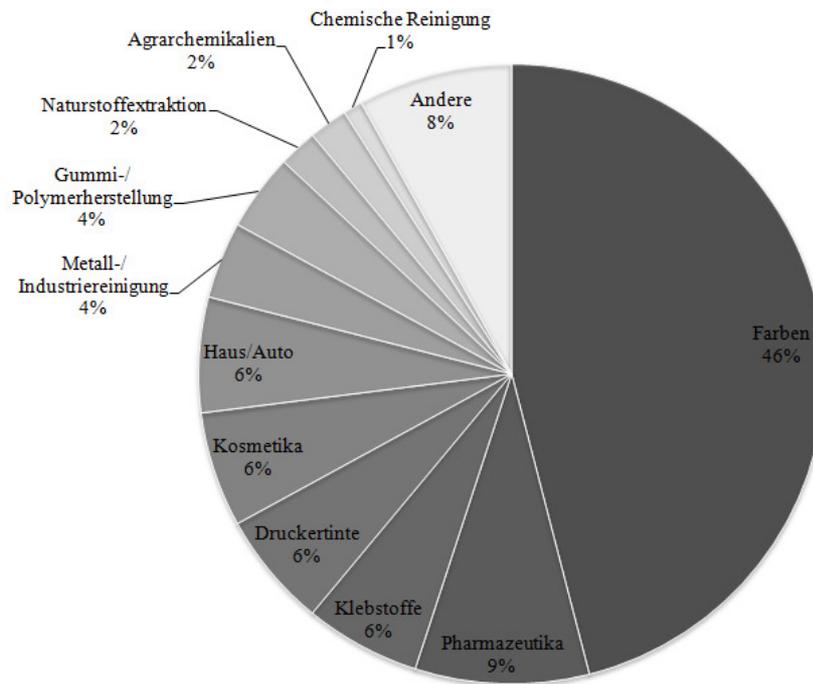
---



# 1 Einleitung

## *Problemstellung*

Was haben ein Autoreifen, der Farbanstrich einer Wand und eine Kopfschmerztablette gemeinsam? Bei vielen Produkten des täglichen Lebens kommen während ihrer Fertigungsprozesse Lösungsmittel zum Einsatz, entweder als temporäres Hilfsmittel oder als Bestandteil der endgültigen Formulierung. So vielfältig die Produkte, so verschieden sind auch die Industriezweige, denen sie zuzuordnen sind.



**Abbildung 1.1** Verteilung des Lösungsmittelverbrauchs in den Industrien [1]

Es sollen nur einige Beispiele [1] aus Abbildung 1.1 kurz erläutert werden. In der Farb- und Lackindustrie werden Materialien wie Pigmente und Harze gelöst oder dispergiert und das Lösungsmittel anschließend verdampft, so dass ein Film auf dem jeweiligen Gegenstand zurückbleibt. Im Bereich der Klebstoffe sorgen Lösungsmittel für eine optimale Trocknungszeit, um Einzelteile langlebig und passgenau miteinander zu verbinden. In der Druckindustrie sind Lösungsmittel zur Kontrolle der Trocknungszeit und der Viskosität der Tinte erforderlich. Im Kosmetiksektor müssen unterschiedliche Komponenten - wie Duftstoffe für eine Seife oder antibakteriell wirkende Substanzen für ein Desinfektionsmittel - gelöst werden. Die Duftstoffe selbst werden zuvor mit Hilfe extraktiver Techniken aus Naturstoffen wie Blüten, Wurzeln oder Rinden gewonnen. In der pharmazeutischen Industrie finden Lösungsmittel als Reaktionsmedium und vor allem zur Trennung und Reinigung der Wirkstoffe für Arzneimittel und Pestizide mittels Kristallisation ihre Anwendung.

### ***Kristallisation als thermisches Trennverfahren***

Während in der chemischen Industrie überwiegend die Rektifikation das Trennverfahren der Wahl ist [2], werden zur Trennung eines Gemisches im Pharmabereich aufgrund der Temperaturempfindlichkeit der beteiligten Komponenten die Kristallisation bzw., wenn Enantiomere getrennt werden sollen, eine Kombination aus der Simulated-Moving-Bed-Technologie und der Kristallisation bevorzugt. Viele Wirkstoffe weisen eine molare Masse von 200 g/mol bis 600 g/mol und einen Schmelzpunkt zwischen 150 °C und 350 °C auf [3]. Für Substanzen mit diesen Charakteristika bietet die Kristallisation als Trennverfahren die höchste Rückgewinnungs- und Energieeffizienz, d.h. die anfallenden Produktionskosten sind am geringsten. Weiterhin ermöglicht die Kristallisation (insbesondere eutektischer Systeme) bei Einhaltung entsprechender Sicherheitsvorkehrungen einen sehr hohen Reinheitsgrad des Wirkstoffes, was eine unabdingbare Voraussetzung speziell für Anwendungen in der Humanmedizin ist.

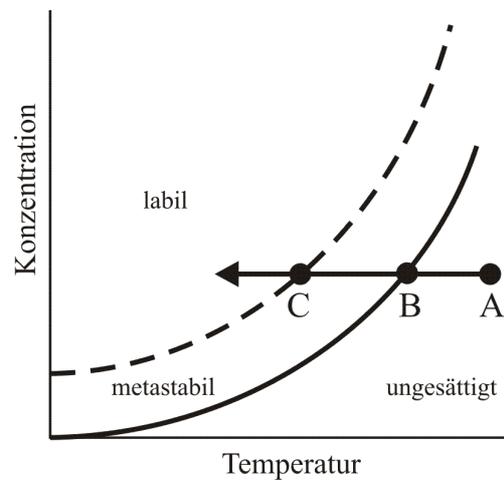
Für die Auslegung eines stabil ablaufenden Kristallisationsprozesses müssen sowohl die Thermodynamik als auch die Kinetik des Kristallisationsvorganges berücksichtigt werden. Die treibende Kraft für eine Phasenumwandlung ist die Minimierung der Gibbsschen Enthalpie.

$$G = H - T \cdot S \quad (1.1)$$

Im Frühstadium der Kristallisation schließen sich einige Moleküle der flüssigen Phase zu einem Cluster zusammen. Einerseits bewirkt dieser Zusammenschluss eine Zunahme der Gibbsschen Enthalpie, weil sich die ‚Ordnung‘ des Systems erhöht und somit seine Entropie erniedrigt. Andererseits nimmt die Enthalpie und somit auch die Gibbssche Enthalpie des Systems aufgrund der entstehenden Bindungen zwischen den Molekülen ab. Zu Beginn ist das Oberflächen/Volumen-Verhältnis des Clusters relativ groß, so dass die Entropiezunahme gegenüber dem Enthalpiegewinn dominiert und sich der Cluster wieder auflöst. Eine feststellbare Keimbildung setzt erst ein, wenn das kritische Oberflächen/Volumen-Verhältnis überschritten wird, d.h. der Cluster eine bestimmte Größe erreicht hat. Das anschließende Kristallwachstum findet bis zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichtes statt.

Solange die Schwelle für die Keimbildung nicht überschritten wird, verbleibt das System in einem metastabilen flüssigen Zustand, obwohl nach der Thermodynamik die Bildung einer festen Phase stabiler wäre. Abbildung 1.2 stellt den Vorgang der Übersättigung bei der Kühlungskristallisation einer Lösung schematisch dar. Am Punkt A befindet sich die Konzentration der gelösten Substanz unterhalb der Löslichkeitskurve, welche das thermodynamische Gleichgewicht zwischen gelöstem Stoff und fester Phase in Abhängigkeit von der Temperatur beschreibt. Bei Abkühlung des Systems wird am Punkt B der Sättigungszustand der Lösung

erreicht. Die Bildung von Kristallen erfolgt nach Überwindung der metastabilen Zone am Punkt C.

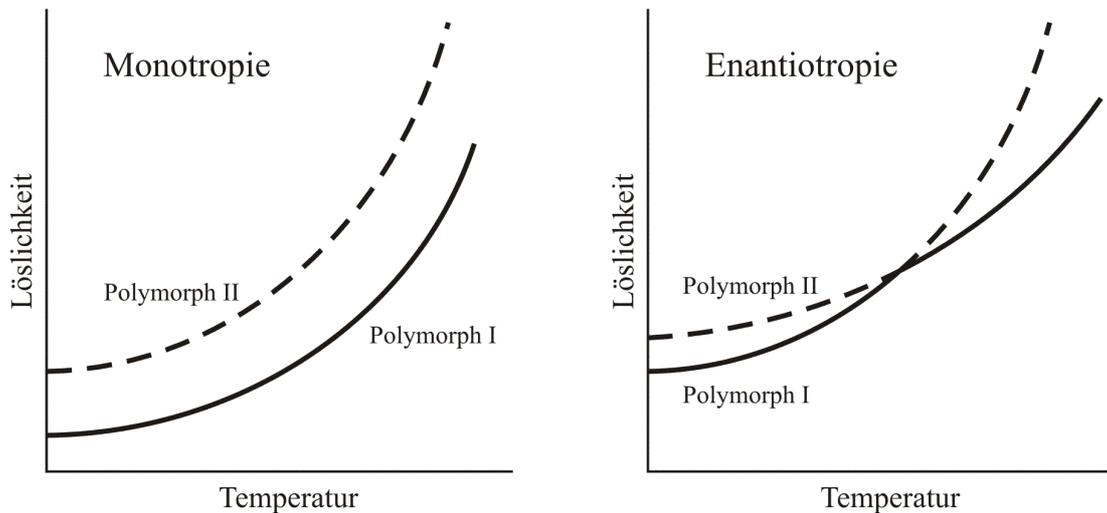


**Abbildung 1.2** Übersättigung einer Lösung bei der Kühlungskristallisation

Die Breite der metastabilen Zone eines Systems ist nicht nur von äußeren Faktoren wie z.B. den Rührerdrehzahlen (Turbulenz) abhängig, sondern wird auch durch die Struktur des gelösten Stoffes und den daraus resultierenden Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel bestimmt. Im Allgemeinen vergrößert sie sich mit zunehmender Komplexität und Flexibilität der gelösten Moleküle, so dass Wirkstoffe breitere metastabile Zonen als z.B. anorganische Salze aufweisen. Die Geschwindigkeit der Keimbildung und damit die Breite der metastabilen Zone sind äußerst störanfällig. Geringste Verschmutzungen können die Keimbildung katalysieren. Vor der Kristallisation werden deshalb die Kristallisationsbehälter sehr penibel gesäubert, um die Stabilität des metastabilen Bereiches zu gewährleisten. Bei einer Temperatur innerhalb des metastabilen Bereiches (vergl. Abbildung 1.4) wird eine geringe Menge an kristallinen Feststoff hinzugegeben, um die Kristallisation einzuleiten [4]. Das Wachstum dieser Impfkristalle ist im Vergleich zur Keimbildung energetisch begünstigt.

Durch die Zugabe von Impfkristallen lässt sich die polymorphe Form des Feststoffes kontrollieren. Die Existenz von mehr als einer kristallinen festen Phase für eine Komponente ist umso wahrscheinlicher, je größer und flexibler die Moleküle sind, so dass verschiedene Packungsanordnungen der Moleküle zur Bildung von stabilen Kristallgittern führen. Polymorphe Formen können sich in ihren physikalischen Eigenschaften erheblich voneinander unterscheiden. Eines der bekanntesten Beispiele dafür ist der Härtegrad von Diamant und Graphit, welche beide ausschließlich aus dem Element Kohlenstoff bestehen. Die Unterschiede in Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit zwischen den polymorphen Formen eines Wirkstoffes beeinflussen letztendlich die biologische Verfügbarkeit und das Freisetzungsprofil der Substanz im Körper. Auch die chemische und physikalische Stabilität der Wirkstoff-

formulierung ist von der polymorphen Form betroffen. Für die relative thermodynamische Stabilität zwischen Polymorphen gibt es zwei Fälle, die in Abbildung 1.3 gezeigt sind. Im monotropen Fall ist über den gesamten Temperaturbereich immer dasselbe Polymorph thermodynamisch stabiler als das andere, wohingegen im enantiotropen Fall sich die Löslichkeitskurven beider polymorpher Formen schneiden und ein Wechsel in der relativen thermodynamischen Stabilität auftritt.



**Abbildung 1.3** Relative thermodynamische Stabilität bei zwei Polymorphen

Vor allem im Pharmabereich ist die Stabilität des formulierten Wirkstoffes außerordentlich wichtig, so dass normalerweise das thermodynamisch stabilste Polymorph erwünscht ist, auch wenn dieses die geringste Löslichkeit aufweist. Im enantiotropen Fall wird dadurch der Temperaturbereich, in dem der Kristallisationsprozess gefahren werden kann, limitiert. Kann der Kristallisationsprozess in dem eingeschränkten Temperaturbereich nicht durchgeführt werden, muss das nicht gewollte Polymorph zuerst kristallisiert und nachträglich in das gewünschte Polymorph konvertiert werden. Die Prozessbedingungen beim Kristallisationsvorgang bestimmen somit nicht nur die Geschwindigkeit und den Ertrag des gesamten Verfahrens, sondern auch die physikalischen Eigenschaften des Feststoffes.

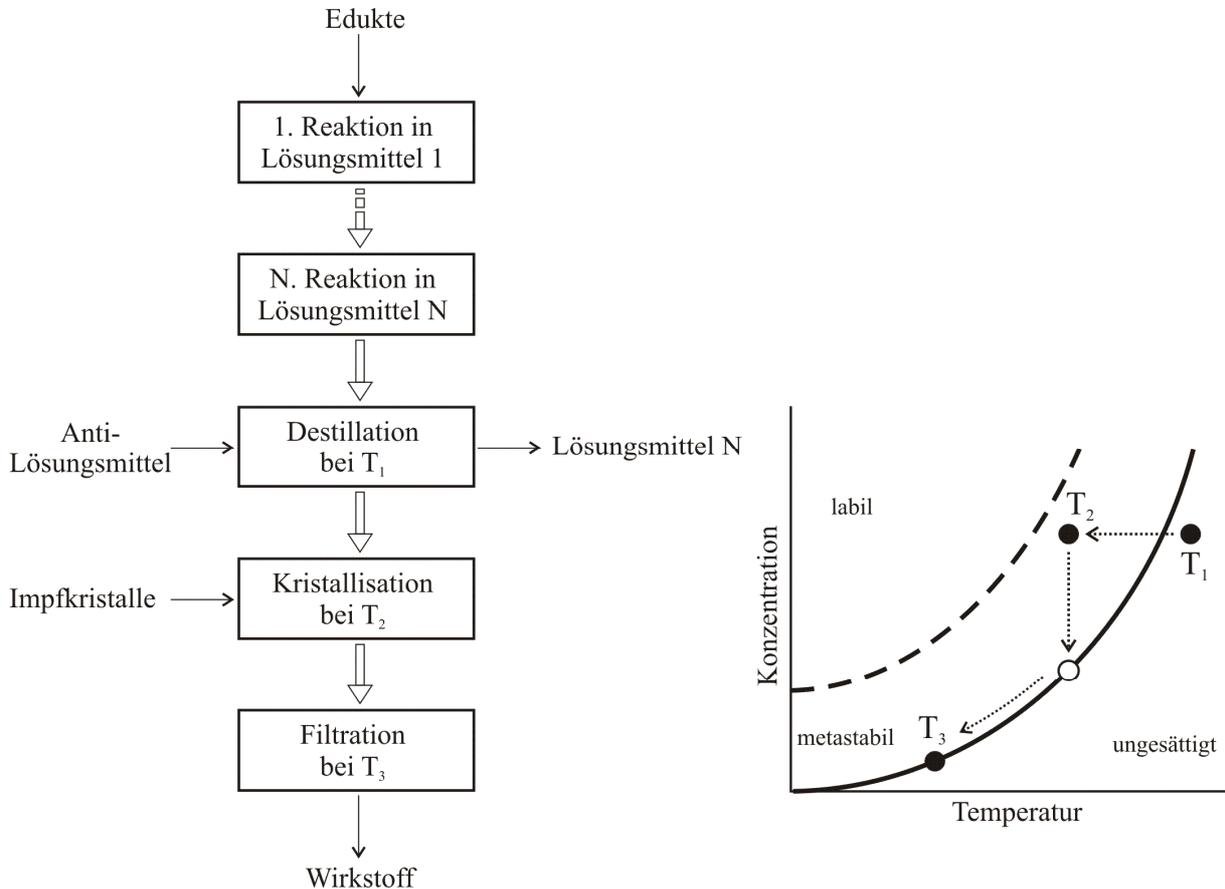
Bei pharmazeutischen Systemen ist es oftmals schwierig, überhaupt eine stabile kristalline Form zu erhalten. In solchen Fällen werden die Wirkstoffe mit Hilfe saurer oder basischer ionischer Additive (Maleate, Fumarate, Natriumsalze, Chloride, ...) in Salze überführt. Ein weiteres Phänomen bei der Kristallisation ist der Einbau von Lösungsmittelmolekülen in das Kristallgitter. Für die endgültige Wirkstoffformulierung ist dies von Nachteil und sollte vermieden werden, da außerhalb der Lösung die Diffusion der Lösungsmittelmoleküle aus dem Kristallgitter in die umgebende Dampfphase bis zum Erreichen des Gleichgewichtes einsetzt. Dadurch besteht die Gefahr, dass das Kristallgitter instabil wird und zerfällt.

### ***Lösungsmittel bei der Kristallisation***

Ob ein Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch für einen Kristallisationsprozess in Frage kommt, wird nach mehreren Kriterien beurteilt. Eine Grundvoraussetzung ist, dass Lösungsmittel und Wirkstoff chemisch kompatibel sein müssen. Dies bedeutet, dass es zu keiner chemischen Reaktion zwischen Lösungsmittel und Wirkstoff kommen darf. Der maximale Temperaturbereich für einen Kristallisationsprozess, der zumeist bei Atmosphärendruck betrieben wird, wird durch den Schmelz- und Siedepunkt des Lösungsmittels festgelegt. Das Löslichkeitsprofil sollte für diesen Temperaturbereich eine deutliche Temperaturabhängigkeit aufweisen, d.h. die Löslichkeit mit sinkender Temperatur merklich abnehmen. Als Faustregel gilt, dass sich die Löslichkeit über einen Temperaturbereich von 80 °C um den Faktor 10 ändern sollte [5]. Bei der höchstmöglichen Betriebstemperatur muss mit einem geeigneten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch die Löslichkeit des Wirkstoffes ausreichend hoch sein, um die gewünschte Produktivität zu erreichen. Allerdings darf die Löslichkeit zu Beginn der Kristallisation nicht zu hoch sein, weil sonst die Suspensionsdichte am Ende der Kristallisation zu groß wird, was zu Problemen beim Pumpen und Rühren führt. Übliche Anfangskonzentrationen bei Kristallisationsprozessen mit Wirkstoffen liegen in einem Bereich von 10 bis 30 Gewichtsprozent [6]. Insgesamt muss eine akzeptable Ausbeute bei der Kristallisation erreicht werden. Nach dem Kristallisationsschritt ist eine einfache Abtrennung des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches vom Wirkstoff durch Trocknung oder Waschen mit einem anderen Lösungsmittel unerlässlich. Neben diesen den Kristallisationsvorgang direkt betreffenden Faktoren gibt es noch ‚weiche‘ Kriterien bei der Wahl eines Lösungsmittels. Zum einen müssen Belastungen des Lösungsmittels auf Gesundheit, Umwelt und Sicherheit so gering wie möglich ausfallen [7]. Des Weiteren sollte das Lösungsmittel kostengünstig und leicht erhältlich sein.

Die einzelnen Schritte bei der Herstellung eines Wirkstoffes sind in Abbildung 1.4 gezeigt [4]. Bei Wirkstoffen handelt es sich üblicherweise um Moleküle komplizierter Struktur, für deren Synthese mehrere Reaktionsstufen erforderlich sind. Nach der letzten Reaktionsstufe wird ein Anti-Lösungsmittel hinzugegeben und das Reaktionslösungsmittel durch Destillation aus dem System entfernt. Die Temperatur, bei der die Destillation stattfindet, liegt nahe an der Löslichkeitskurve des Wirkstoffes im Anti-Lösungsmittel, aber noch im ungesättigten Bereich. Für die anschließende Kristallisation wird die Mischung auf eine Temperatur im metastabilen Bereich des Systems abgekühlt. Dann wird durch Zugabe von Impfkristallen das Ausfallen des Wirkstoffes initialisiert. Die anschließende Kristallisation des Wirkstoffes erfolgt über eine längere Zeitspanne (*engl.* „Ageing“). Für die nach der Kristallisation erforder-

liche Filtration wird die Temperatur noch einmal gesenkt, üblicherweise auf 0 °C bis 20 °C. Die Löslichkeit im Anti-Lösungsmittel sollte bei dieser Temperatur sehr klein sein, um Ausbeuteverluste so gering wie möglich zu halten.



**Abbildung 1.4** Schema der Wirkstoffproduktion [4]

Da die finale Kristallisation die endgültige Form des Wirkstoffes festlegt, wird das für diesen Kristallisationsschritt eingesetzte Lösungsmittel durch experimentelle Löslichkeitsuntersuchungen ermittelt. Dazu werden für den Wirkstoff Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen sowohl in reinen Lösungsmitteln als auch in Lösungsmittelgemischen variierender Zusammensetzung vorbereitet. Mit Hilfe eines aus einer Aufheiz- und einer Abkühlphase bestehenden Temperaturprogramms wird der Klarpunkt sowie der Trübungspunkt beobachtet, d.h. die Löslichkeitskurve und die Breite der metastabilen Zone werden bestimmt. Zudem wird ein Polymorph-Screening betrieben. Der letzte Schritt bei der Wirkstoffproduktion ist von so immenser Bedeutung, dass hier niemals auf Experimente verzichtet (werden) wird, d.h. reine Löslichkeitsvorhersagemodelle finden für diesen Schritt keine Anwendung.

### ***Zielstellung***

Experimentelle Löslichkeitsuntersuchungen sind kostenintensiv (Zeitaufwand, Probenmaterial,...) und werden daher im Normalfall nur für den endgültigen Wirkstoff durchgeführt. Die Wahl des Lösungsmittels für die nach den einzelnen Zwischenstufen stattfindenden Kristallisationen beruht hingegen nicht auf experimentellen Löslichkeitsdaten. In manchen Fällen wären experimentelle Untersuchungen auch gar nicht möglich, weil die betreffende Substanz nicht isoliert werden könnte. Ein Löslichkeitsmodell, das das für diese Kristallisationen am besten geeignete Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch schnell und zuverlässig vorher sagt, könnte zur Optimierung des Gesamtprozesses beitragen und damit die Herstellungskosten spürbar verringern. Daraus ergibt sich die wirtschaftlich-technische Bedeutung für eine Verbesserung der Löslichkeitsvorhersage.

In der Literatur sind sehr viele empirische Löslichkeitsmodelle für Wasser als Lösungsmittel zu finden. Allgemeingültige - auf der Thermodynamik basierende - Modelle zur Vorhersage von Löslichkeiten in mehr als einem einzigen Lösungsmittel sind bekannt, allerdings fehlen systematische Untersuchungen von großen Datenmengen. Darin liegt die wissenschaftliche Fragestellung.

Das Ziel der Arbeit besteht darin,

- Löslichkeiten von Wirkstoffen mit verschiedenen thermodynamischen Modellen zu berechnen und mit verfügbaren experimentellen Daten zu vergleichen
- sowie aus diesem Vergleich abzuleiten, inwieweit die Löslichkeitsvorhersage auf der Basis der verwendeten Löslichkeitsmodelle bestätigt und/oder begrenzt wird.

Im Ganzen soll diese Arbeit einen Beitrag zur Beurteilung des Gültigkeitsbereiches der untersuchten thermodynamischen Löslichkeitsmodelle liefern.



## 2 Prinzipielle Ansätze für Löslichkeitsmodelle

Die Löslichkeit eines Stoffes bei einer bestimmten Temperatur ist definiert als die Menge an Substanz, die unter Gleichgewichtsbedingungen in einer gesättigten Lösung in gelöster Form vorliegt. Sie wird von zwei Faktoren kontrolliert, die in einem Modell zur Löslichkeitsvorhersage berücksichtigt werden müssen. Dabei handelt es sich um die Wechselwirkungen innerhalb des Kristalls sowie die Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel. Je stärker zum Beispiel die Kohäsionskräfte zwischen den Molekülen im Kristall sind - was gleichbedeutend ist mit einer höheren Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie -, desto mehr Energie wird benötigt, um ein Molekül aus dem Kristallgitter herauszulösen. Konsequenz ist eine reduzierte Löslichkeit des Stoffes.

Die in der Literatur zu findenden Löslichkeitsmodelle lassen sich zwei Kategorien zuordnen. Bei empirischen Methoden wird ein direkter Zusammenhang zwischen Löslichkeit und einzelnen Stoff- bzw. Struktureigenschaften der Komponente hergestellt. Diese Vorgehensweise wird als Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung (*engl.* „Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)“) bezeichnet. Die aus thermodynamischen Überlegungen abgeleitete allgemeingültige Gleichung zur Berechnung der Löslichkeit enthält als Korrekturfaktor den Aktivitätskoeffizienten des Stoffes, für dessen Abschätzung verschiedene Modelle unterschiedlicher Qualität zur Verfügung stehen.

### 2.1 Empirie

Viele empirische Löslichkeitsmodelle sind für Wasser als Lösungsmittel entwickelt worden. Während die Löslichkeit eines Wirkstoffes in Wasser bei der Produktion eine untergeordnete Rolle spielt, ist diese Eigenschaft für die Anwendung eines Wirkstoffes von großer Bedeutung. Damit ein Medikament an seinem Zielort im menschlichen Organismus, der zu etwa 60 Gewichtsprozent aus Wasser besteht [8], seine Wirkung entfalten kann, muss es biologische Membranen passieren können. Dies ist nur möglich, wenn sich der Wirkstoff in Wasser löst. Für die Wirkung eines Medikamentes ist jedoch nicht nur entscheidend, ob sich der Wirkstoff in Wasser löst, sondern auch mit welcher Konzentration er in der wässrigen Phase vorliegt, um einerseits die für den therapeutischen Zweck benötigte Dosierung am Zielort zu gewährleisten und um andererseits Vergiftungen zu verhindern [9]. Die Kenntnis über die Wasserlöslichkeit ist aber nicht nur für Wirkstoffe im Arzneimittelbereich wichtig. Im Prinzip ist jeder Stoff betroffen, da durch den Wasserkreislauf auf der Erde Auswirkungen auf alle Umweltkompartimente (Luft, Wasser, Boden) bestehen. Die Angabe der Wasserlöslichkeit von neuen Substanzen ist deshalb nach der Gefahrstoffverordnung des Chemikaliengesetzes Pflicht.

Die empirischen Löslichkeitsmodelle können in drei Rubriken unterteilt werden:

Zur ersten Rubrik gehören Modelle, die die Löslichkeit in Abhängigkeit von experimentell bestimmbareren Stoffeigenschaften beschreiben. Beispielsweise wird in der Gleichung von Yalkowsky [10] die Stärke des Kristallgitters durch die Schmelztemperatur der Verbindung repräsentiert, die Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Stoff und Wasser durch den 1-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Vorteil dieser Gleichung ist die Verwendung von nur zwei Parametern, die beide relativ leicht experimentell ermittelt werden können. Im Gegensatz zur Schmelztemperatur lässt sich der 1-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient auch gut vorhersagen [11].

In die zweite Rubrik fallen Methoden, bei denen Merkmale, die aus der zwei- oder dreidimensionalen chemischen Struktur des Moleküls abgeleitet werden, unter Verwendung verschiedenster statistischer Techniken mit der Löslichkeit korreliert werden. Die Ermittlung der Strukturmerkmale ist bei einigen Modellen durch den Einsatz von Monte-Carlo-Simulationen [12] und quantenchemischen Modellierungen [13] teilweise sehr aufwendig. Für die Korrelation werden neben der linearen und multilinearen Regression auch künstliche neuronale Netzwerke [14] verwendet.

Die dritte Rubrik der empirischen Löslichkeitsmodelle enthält Fragmentmethoden [15]. Hierbei wird die chemische Struktur des Moleküls in Fragmente zerlegt. Die Löslichkeit setzt sich additiv aus den einzelnen Beiträgen der Fragmente zusammen, die aus Löslichkeitsdaten mittels Regressionsanalyse vorher bestimmt worden sind.

Aufgrund ihrer Beschränkung auf Wasser als Lösungsmittel sind die empirischen Löslichkeitsmodelle nicht als Hilfsmittel für die Auslegung und Optimierung von Kristallisationsprozessen geeignet.

## 2.2 Phasengleichgewichtsthermodynamik

Bei der Thermodynamik handelt es sich um den Teil der Wärmelehre, der sich mit der Umwandlung von Wärme in andere Energieformen beschäftigt. In der klassischen Thermodynamik werden stationäre Zustände - Gleichgewichtszustände - makroskopischer Systeme untersucht. Der Zustand eines thermodynamischen Systems wird über thermodynamische Zustandsgrößen (Druck, Temperatur, Volumen, Energie, Enthalpie, Entropie,...) definiert, die durch Zustandsgleichungen miteinander verknüpft sind. Grundlage dafür bilden die drei Hauptsätze der Thermodynamik. Über die Geschwindigkeit, mit der die Gleichgewichtszustände eines thermodynamischen Systems erreicht werden, kann die Thermodynamik jedoch keine Angaben machen.

Damit nach der Thermodynamik zwei Phasen ( $\alpha$  und  $\beta$ ) miteinander im Gleichgewicht stehen, müssen nicht nur mechanische und thermische Gleichheit herrschen, sondern auch die chemischen Potentiale jeder Komponente müssen in beiden Phasen identisch sein.

$$P^\alpha = P^\beta \quad (2.1)$$

$$T^\alpha = T^\beta \quad (2.2)$$

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta \quad (2.3)$$

Das chemische Potenzial beschreibt die Abhängigkeit der thermodynamischen Energiegrößen von der Zusammensetzung des Systems unter Berücksichtigung der anderen Zustandsgrößen.

$$\mu_i = \left( \frac{\partial U}{\partial n_i} \right)_{S,V,n_j} = \left( \frac{\partial H}{\partial n_i} \right)_{S,P,n_j} = \left( \frac{\partial A}{\partial n_i} \right)_{V,T,n_j} = \left( \frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{P,T,n_j} \quad (2.4)$$

Da bei der Gibbsschen Enthalpie die anderen Zustandsvariablen (Druck und Temperatur) experimentell leicht zugänglich sind, erhält die Gibbssche Enthalpie bei der Behandlung von Gleichgewichtszuständen eine besondere Bedeutung. Aus dem totalen Differential der Gibbsschen Enthalpie als Funktion von Druck, Temperatur und Zusammensetzung folgt, dass das chemische Potenzial die partielle molare Größe der Gibbsschen Enthalpie ist.

$$dG = \left( \frac{\partial G}{\partial P} \right)_{T,n_i} dP + \left( \frac{\partial G}{\partial T} \right)_{P,n_i} dT + \sum \left( \frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{P,T,n_j} dn_i \quad (2.5)$$

$$\mu_i = \bar{g}_i \quad (2.6)$$

Somit muss auch die partielle molare Gibbssche Enthalpie in beiden Phasen gleich sein.

$$\bar{g}_i^\alpha = \bar{g}_i^\beta \quad (2.7)$$

Bei konstanter Temperatur gilt für die Druckabhängigkeit der Gibbsschen Enthalpie im Falle des idealen Gases:

$$dg = vdP = RT d \ln P \quad (2.8)$$

Mit Hilfe der von Lewis eingeführten Größe ‚Fugazität‘ können reale Fluide beschrieben werden. Damit ergibt die Integration von Gleichung (2.8) bei konstanter Temperatur:

$$\bar{g}_i(T, P, x_i) = g_i^{\text{rein}}(T, P^0) + RT \ln \left( \frac{f_i}{f_i^0} \right) \quad (2.9)$$

Im Phasengleichgewicht sind die Reinstoffgrößen in beiden Phasen gleich, weil sie nur von Druck und Temperatur abhängen. Die Kombination der Gleichungen (2.7) und (2.9) liefert:

$$f_i^\alpha = f_i^\beta \quad (2.10)$$

Gleichung (2.10) wird Isofugazitätskriterium genannt und stellt den Ausgangspunkt fast aller Gleichgewichtsberechnungen dar.

Die Fugazität ist keine messbare Größe. Anschaulich kann sie als korrigierter Druck oder Partialdruck aufgefasst werden. Nur im Grenzfall des idealen Gases sind Fugazität und Druck identisch. Um die Fugazität mit messbaren Größen wie Druck, Temperatur und Zusammensetzung zu verbinden, wurden Hilfsgrößen wie Aktivitätskoeffizient (Weg A) und Fugazitätskoeffizient (Weg B) eingeführt.

$$\text{Weg A:} \quad f_i = x_i \gamma_i f_i^0 \quad (2.11)$$

$$\text{Weg B:} \quad f_i^L = x_i \phi_i^L P \quad (2.12)$$

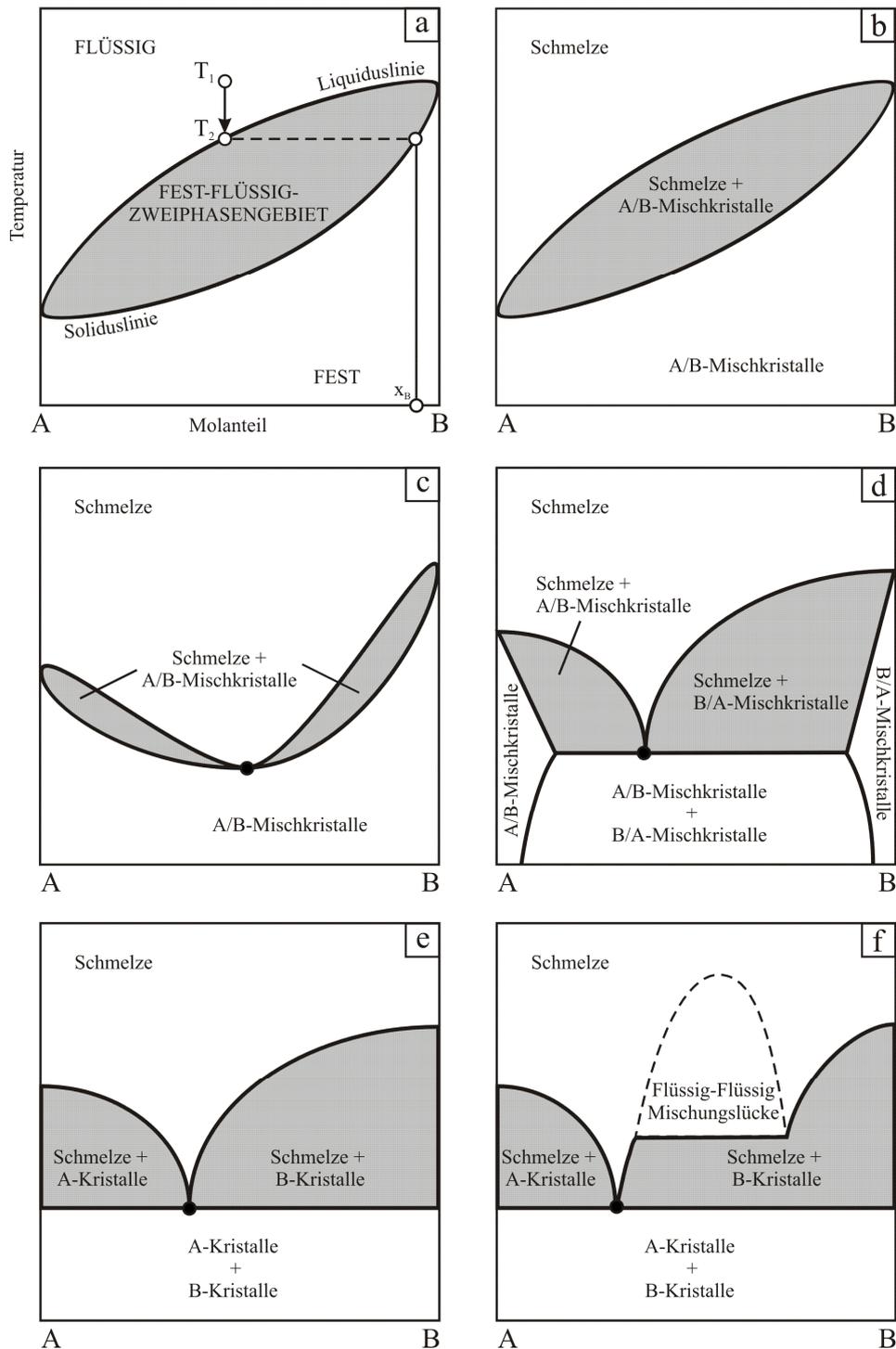
$$f_i^V = y_i \phi_i^V P \quad (2.13)$$

Weg A wird überwiegend zur Beschreibung der Fugazitäten von Flüssigkeiten und Feststoffen verwendet. Neben dem Aktivitätskoeffizienten wird noch einen Ausdruck für die Standardfugazität benötigt. Bei Weg B sind Angaben über das PVT-Verhalten des Systems notwendig, um Werte für den Fugazitätskoeffizienten erhalten zu können.

### 2.2.1 Klassifizierung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten

Phasengleichgewichte werden als Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte bezeichnet, wenn sie bei gegebenem Druck und gegebener Temperatur mindestens eine flüssige und eine feste Phase aufweisen. Das Phasengleichgewichtsverhalten in Abhängigkeit von Druck, Temperatur und Zusammensetzung kann mit Phasendiagrammen graphisch gezeigt werden. Weil in einem moderaten Druckbereich der Druckeinfluss auf kondensierte Phasen gering ist, reichen zur Darstellung binärer Fest-Flüssig-Gleichgewichte zweidimensionale Schmelzdiagramme, bei denen die Temperatur gegen die Zusammensetzung aufgetragen wird.

Die Schmelzdiagramme binärer Fest-Flüssig-Gleichgewichte zeichnen sich durch eine große Vielfalt aus, die darauf beruht, dass neben einer (oder zwei) flüssigen Phasen mehrere feste Phasen auftreten können. Allen Schmelzdiagrammen gemeinsam ist ihr Aufbau aus drei Bereichen: flüssige Phase, feste Phase und ein Übergangsbereich, in dem beide Phasen miteinander im Gleichgewicht stehen (Abbildung 2.1a). Die Liquiduslinie ist die Phasengrenzkurve zwischen dem flüssigen und dem fest-flüssigen Gebiet und beschreibt die bei einer bestimmten Temperatur maximale Konzentration an gelöstem Feststoff in einer Lösung. Die Soliduslinie trennt das Zweiphasengebiet von der festen Phase ab und gibt die Änderung der Zusammensetzung der festen Phase mit der Temperatur an. Bei einem Kristallisationsprozess liegen zu Beginn ( $T_1$  in Abbildung 2.1a) beide Komponenten in flüssiger Form vor. Wird die Lösung abgekühlt, tritt das System bei Erreichen einer bestimmten Temperatur ( $T_2$ ) in das Zweiphasengebiet ein und Kristalle einer definierten Zusammensetzung ( $x_B$ ) fallen aus. Je nach Verlauf des Schmelzdiagramms werden reine Kristalle oder Mischkristalle gebildet.



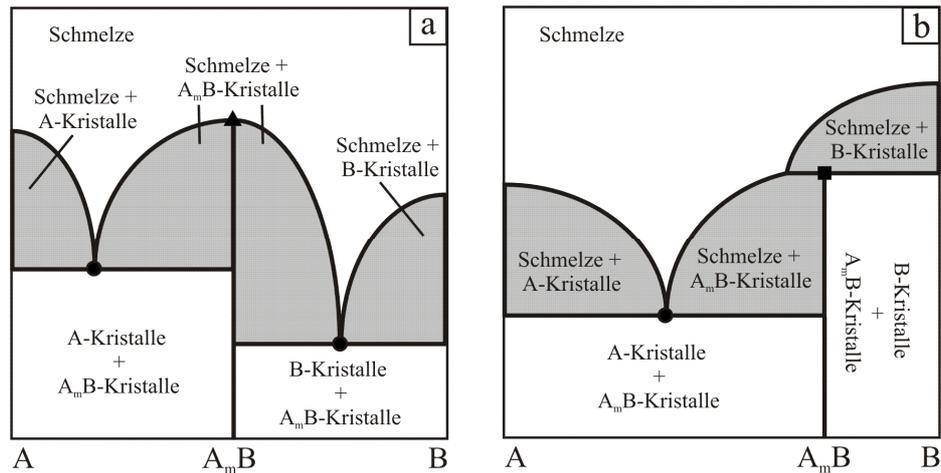
**Abbildung 2.1** Fest-Flüssig-Phasendiagramme ohne Verbindungsbildung

● eutektischer Punkt

- a) Bereiche eines Fest-Flüssig-Phasendiagramms
- b) vollständige Mischbarkeit in fester und flüssiger Phase
- c) stark reales Verhalten bei vollständiger Mischbarkeit in fester und flüssiger Phase
- d) begrenzte Mischbarkeit in fester Phase und vollständige Mischbarkeit in flüssiger Phase
- e) keine Mischbarkeit in fester Phase und vollständige Mischbarkeit in flüssiger Phase
- f) keine Mischbarkeit in fester Phase und begrenzte Mischbarkeit in flüssiger Phase

Die wichtigsten Fest-Flüssig-Phasendiagramme ohne Verbindungsbildung in der festen Phase sind in Abbildung 2.1 gezeigt. Komponenten von ähnlicher Struktur und Größe, die annähernd gleiche Gittertypen und Gitterkonstanten haben, zeigen nahezu ideales Verhalten in beiden Phasen (Abbildung 2.1b). Die feste Phase besteht aus Mischkristallen, da ein Molekül der Komponente A durch eines der Komponente B ersetzt werden kann, ohne das Kristallgitter übermäßig zu stören. Für die Abtrennung einer reinen Komponente aus einem System mit solch einem Schmelzdiagramm ist eine mehrstufige Kristallisation erforderlich. In Abbildung 2.1c sind beide Phasen ebenfalls vollständig mischbar. Jedoch treten deutlich positive Abweichungen vom Raoult'schen Gesetz auf, so dass ein Schmelzpunktminimum (eutektischer Punkt) entsteht. Die Temperatur am eutektischen Punkt stellt somit die niedrigste Erstarrungstemperatur des Systems dar. Wenn die Kristallgitter beider Komponenten nicht hinreichend übereinstimmen, was überwiegend der Fall ist, kommt es zur Ausbildung einer Mischungslücke in der festen Phase. Bei der partiellen Mischbarkeit im festen Zustand sind die Komponenten in der festen Phase bis zu einer gewissen Grenzkonzentration ineinander löslich (Abbildung 2.1d). Weitaus häufiger verläuft die Mischungslücke in der festen Phase über den gesamten Konzentrationsbereich (Abbildung 2.1e). Das bedeutet, dass die Feststoffe rein auskristallisieren und für die Abtrennung einer reinen Komponente theoretisch nur eine Trennstufe benötigt wird. Das in Abbildung 2.1e dargestellte Schmelzdiagramm ist bei organischen Systemen das am meisten beobachtete Fest-Flüssig-Phasendiagramm. Eine zusätzliche Mischungslücke in der flüssigen Phase ergibt sich oftmals bei Wirkstoffen und Wasser als Lösungsmittel (Abbildung 2.1f).

Manchmal sind die Komponenten untereinander chemisch nicht inert, sondern bilden feste stöchiometrische Zusammensetzungen. In Abbildung 2.2 sind die beiden Möglichkeiten für Fest-Flüssig-Phasendiagramme mit Verbindungsbildung in der festen Phase veranschaulicht. Kongruent schmelzende Additionsverbindungen besitzen einen Schmelzpunkt, so dass das beobachtete Fest-Flüssig-Phasendiagramm einer Kombination aus zwei Schmelzdiagrammen mit Eutektika gleicht (Abbildung 2.2a). Das Temperaturmaximum zwischen den eutektischen Punkten wird als dystektischer Punkt bezeichnet und gibt die Schmelztemperatur der Additionsverbindung an. Inkongruent schmelzende stöchiometrische Verbindungen haben eine geringere Stabilität und zersetzen sich, bevor die eigentliche Schmelztemperatur erreicht wird. Die Temperatur, bis zu der die Additionsverbindung stabil ist, heißt peritektischer Punkt. Am peritektischen Punkt wandelt sich die feste stöchiometrische Additionsverbindung in eine feste Phase anderer Zusammensetzung (B-Kristalle in Abbildung 2.2b) und in eine Schmelze um.



**Abbildung 2.2** Fest-Flüssig-Phasendiagramme mit Verbindungsbildung

● eutektischer Punkt   ▲ dystektischer Punkt   ■ peritektischer Punkt

a) stabile Verbindungsbildung      b) instabile Verbindungsbildung

### 2.2.2 Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten

Ausgangspunkt für die Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten ist die Isofugazitätsbeziehung (2.10). Bezogen auf eine flüssige und feste Phase lautet sie,

$$f_i^L = f_i^S \quad (2.14)$$

wobei die Fugazität nach Gleichung (2.11) mit Hilfe von Aktivitätskoeffizient und Standardfugazität beschrieben werden kann.

$$x_i^L \gamma_i^L f_i^{0L} = x_i^S \gamma_i^S f_i^{0S} \quad (2.15)$$

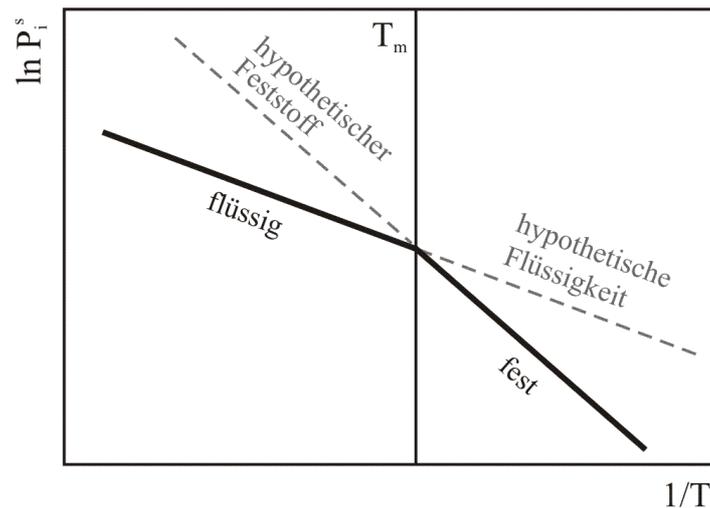
Die Löslichkeit eines Feststoffes in einem Lösungsmittel entspricht der Zusammensetzung der flüssigen Phase.

$$x_i^L = \frac{x_i^S \gamma_i^S f_i^{0S}}{\gamma_i^L f_i^{0L}} \quad (2.16)$$

Der Zustand für die Standardfugazität ist frei wählbar. Üblicherweise wird die Fugazität der reinen Komponente bei Systemtemperatur und Systemdruck als Standardfugazität benutzt. Näherungsweise kann die Standardfugazität durch den Sättigungsdampfdruck ersetzt werden.

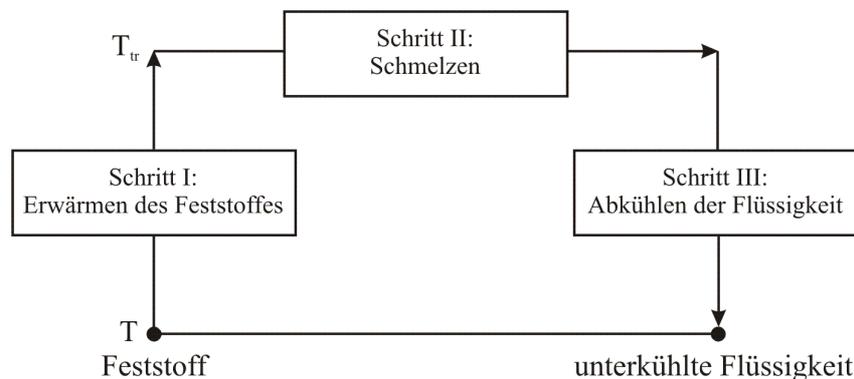
$$\frac{f_i^{0S}}{f_i^{0L}} \approx \frac{P_i^{s,S}}{P_i^{s,L}} \leq 1 \quad (2.17)$$

Bei einem Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht taucht das Problem auf, dass nicht alle benötigten Sättigungsdampfdrücke (und damit Standardfugazitäten) direkt verfügbar sind. Betrachtet man beispielsweise die Löslichkeit eines Wirkstoffes in Wasser bei Raumtemperatur, dann ist sowohl die feste Phase von Wasser ein hypothetischer Zustand, als auch die flüssige Phase des bei Raumtemperatur festen Wirkstoffes.



**Abbildung 2.3** Verlauf der Dampfdruckkurve einer reinen Komponente

Für die Berechnung der Löslichkeit nach Gleichung (2.16) ist die Kenntnis über die Absolutwerte der einzelnen Standardfugazitäten aber nicht zwingend erforderlich, sondern es reicht aus, das Verhältnis der Standardfugazitäten beschreiben zu können [16]. Dies gelingt mit Hilfe eines thermodynamischen Kreisprozesses, der für den Fall des hypothetischen Zustandes einer unterkühlten Flüssigkeit in Abbildung 2.4 gezeigt ist.



**Abbildung 2.4** Kreisprozess zur Berechnung des Verhältnisses der Standardfugazitäten

Nach Gleichung (2.9) ändert sich die Gibbs'sche Enthalpie bei einem Übergang vom reinen Feststoff zur unterkühlten Flüssigkeit folgendermaßen:

$$\Delta g = RT \ln \left( \frac{f_i^{0L}}{f_i^{0S}} \right) \quad (2.18)$$

Die Änderung der Gibbs'schen Enthalpie kann auch mit der Fundamentalgleichung für die Gibbs'sche Enthalpie (1.1) berechnet werden.

$$\Delta g = \Delta h - T \Delta s \quad (2.19)$$

Die Kombination der beiden Gleichungen liefert für den Quotienten der Standardfugazitäten den Ausdruck:

$$\ln\left(\frac{f_i^{0L}}{f_i^{0S}}\right) = \frac{\Delta h}{RT} - \frac{\Delta s}{R} \quad (2.20)$$

Die Enthalpiedifferenz lässt sich aus dem in Abbildung 2.4 dargestellten thermodynamischen Kreisprozess ermitteln. Um bei einer definierten Temperatur vom Feststoff zur unterkühlten Flüssigkeit zu gelangen, kann der Feststoff erst bis zur Tripelpunkttemperatur erwärmt, dann geschmolzen und zum Schluss wieder auf die Ausgangstemperatur abkühlt werden. Die Enthalpiedifferenz ergibt sich aus der Addition der einzelnen Teilschritte.

$$\begin{array}{ccc} \text{I} & \text{II} & \text{III} \\ \Delta h = \int_T^{T_{tr,i}} c_{P,i}^S dT + \Delta h_{m,T_{tr,i}} + \int_{T_{tr,i}}^T c_{P,i}^L dT & & \end{array} \quad (2.21)$$

$$\Delta h = \Delta h_{m,T_{tr,i}} + \int_{T_{tr,i}}^T \Delta c_{P,i} dT \quad (2.22)$$

Die Entropiedifferenz wird aus der Enthalpiedifferenz erhalten, indem durch die Temperatur geteilt wird.

$$\Delta s = \frac{\Delta h_{m,T_{tr,i}}}{T_{tr,i}} + \int_{T_{tr,i}}^T \frac{\Delta c_{P,i}}{T} dT \quad (2.23)$$

Zusammenfassung der Gleichungen (2.20), (2.22) und (2.23) und anschließende Integration, bei der die Differenz der Wärmekapazitäten in dem betrachteten Temperaturbereich als konstant angesehen wird, führen zu:

$$\ln\left(\frac{f_i^{0L}}{f_i^{0S}}\right) = \frac{\Delta h_{m,T_{tr,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{tr,i}}\right) - \frac{\Delta c_{P,i} (T_{tr,i} - T)}{RT} + \frac{\Delta c_{P,i}}{R} \ln\left(\frac{T_{tr,i}}{T}\right) \quad (2.24)$$

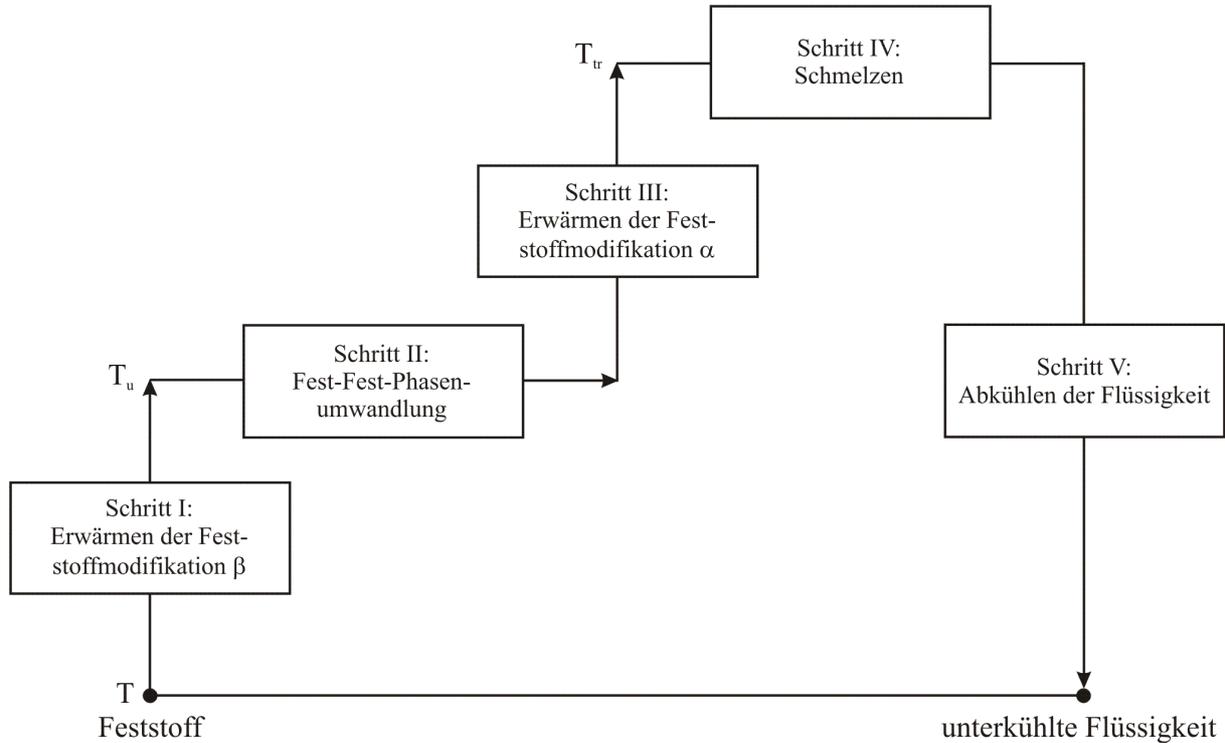
In der Regel weichen die Tripelpunkttemperatur und die Schmelztemperatur nur geringfügig voneinander ab, so dass in Gleichung (2.24) der Tripelpunkt durch den Schmelzpunkt und die Schmelzenthalpie am Tripelpunkt durch die Schmelzenthalpie am Schmelzpunkt ersetzt werden können. Außerdem kürzen sich in der Nähe des Tripelpunktes die beiden Terme, in die die Wärmekapazitätsdifferenz eingeht, aufgrund entgegengesetzter Vorzeichen heraus. Mit diesen Vereinfachungen ergibt sich für das Verhältnis der Standardfugazitäten:

$$\ln\left(\frac{f_i^{0L}}{f_i^{0S}}\right) = \frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}}\right) \quad (2.25)$$

Die Phasengleichgewichtsbeziehung (2.15) kann dadurch wie folgt formuliert werden:

$$\ln\left(\frac{x_i^L \gamma_i^L}{x_i^S \gamma_i^S}\right) = -\frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,i}}\right) \quad (2.26)$$

Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, können für Feststoffe mehrere Modifikationen existieren. Bei solchen Komponenten treten unterhalb des Schmelzpunktes Fest-Fest-Phasenumwandlungen auf. Diese müssen bei der Berechnung berücksichtigt werden, wenn die Systemtemperatur unterhalb der Umwandlungstemperaturen liegt. Der sich bei einer Fest-Fest-Phasenumwandlung ergebene thermodynamische Kreisprozess ist in Abbildung 2.5 zu sehen.



**Abbildung 2.5** Kreisprozess zur Berechnung des Verhältnisses der Standardfugazitäten bei Berücksichtigung einer Fest-Fest-Phasenumwandlung

Mit den aus dem thermodynamischen Kreisprozess resultierenden Enthalpie- und Entropieänderungen und den beschriebenen Vereinfachungen kann Gleichung (2.29) als Phasengleichgewichtsbeziehung bei Auftreten einer Fest-Fest-Phasenumwandlung abgeleitet werden.

$$\Delta h = \int_T^{T_{u,i}} c_{P,i(\beta)}^S dT + \Delta h_{u,T_{u,i}} + \int_{T_{u,i}}^{T_{tr,i}} c_{P,i(\alpha)}^S dT + \Delta h_{m,T_{tr,i}} + \int_{T_{tr,i}}^T c_{P,i}^L dT \quad (2.27)$$

$$\Delta s = \int_T^{T_{u,i}} \frac{c_{P,i(\beta)}^S}{T} dT + \frac{\Delta h_{u,T_{u,i}}}{T_{u,i}} + \int_{T_{u,i}}^{T_{tr,i}} \frac{c_{P,i(\alpha)}^S}{T} dT + \frac{\Delta h_{m,T_{tr,i}}}{T_{tr,i}} + \int_{T_{tr,i}}^T \frac{c_{P,i}^L}{T} dT \quad (2.28)$$

$$\ln \left( \frac{x_i^L \gamma_i^L}{x_i^S \gamma_i^S} \right) = -\frac{\Delta h_{m,T_{m,i}}}{RT} \left( 1 - \frac{T}{T_{m,i}} \right) - \frac{\Delta h_{u,T_{u,i}}}{RT} \left( 1 - \frac{T}{T_{u,i}} \right) \quad (2.29)$$

## 2.2.2.1 Eutektische Systeme

Die meisten Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte gehören zu den in Abbildung 2.1e gezeigten eutektischen Systemen, bei denen der Feststoff rein auskristallisiert, d.h. der Aktivitätskoeffizient und der Molenbruch der Komponente in der festen Phase nehmen den Wert Eins an.

$$\gamma_i^S = 1 \quad (2.30)$$

$$x_i^S = 1 \quad (2.31)$$

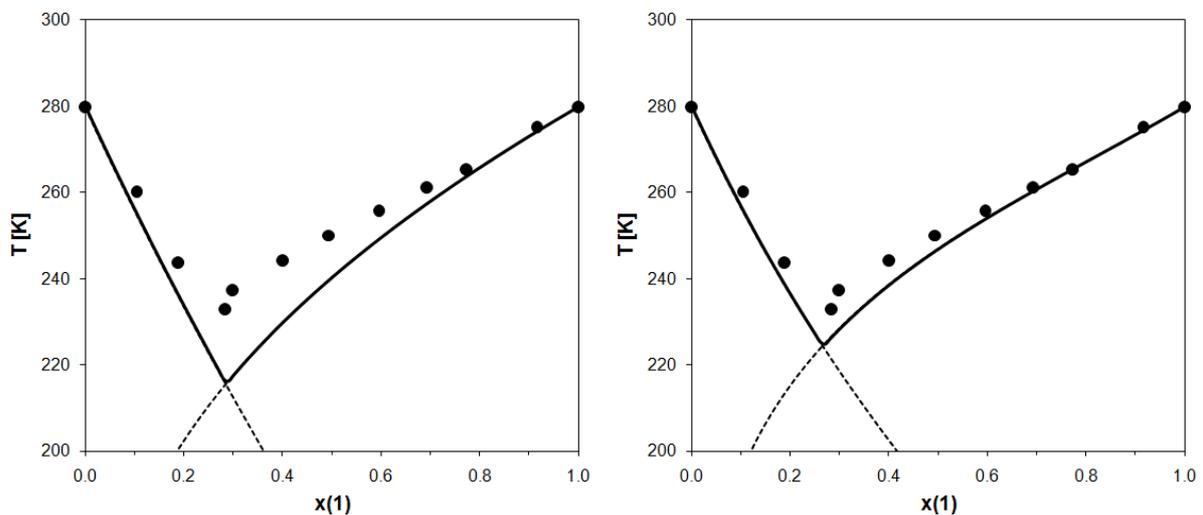
Die Phasengleichgewichtsbedingung (2.26) vereinfacht sich dadurch zu:

$$\ln(x_i^L \gamma_i^L) = -\frac{\Delta h_{m,i}}{RT} \left( 1 - \frac{T}{T_{m,i}} \right) \quad (2.32)$$

Die Löslichkeit des Feststoffes in der flüssigen Phase berechnet sich somit nach:

$$x_i^L = \frac{1}{\gamma_i^L} \cdot \exp \left[ -\frac{\Delta h_{m,i}}{RT} \left( 1 - \frac{T}{T_{m,i}} \right) \right] \quad (2.33)$$

Da der Aktivitätskoeffizient, der mit Hilfe von  $g^E$ -Modellen (vergl. Kapitel 3) berechnet werden kann, gleichzeitig vom Molenbruch und der Temperatur abhängt, muss Gleichung (2.33) iterativ gelöst werden. Zur Erstellung des Phasendiagramms ist das Lösen von Gleichung (2.33) für beide Komponenten notwendig. Die Liquiduslinie stellt die jeweils höhere Temperatur der beiden sich schneidenden Kurven dar (Abbildung 2.6).



**Abbildung 2.6** Berechnung der Liquiduslinie für das System Benzol(1)-Cyclohexan(2)

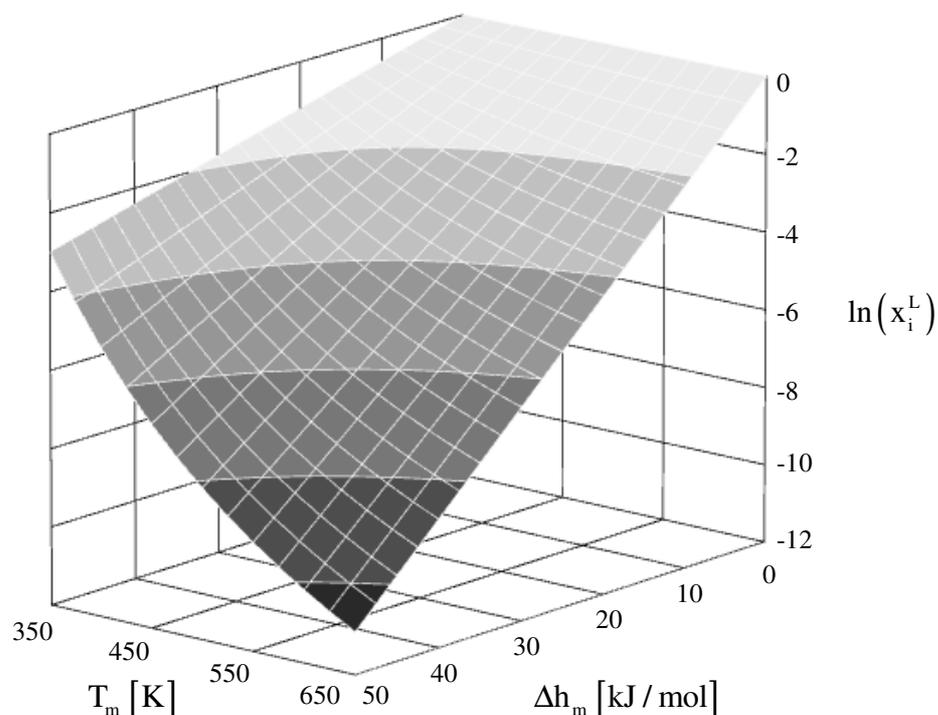
Links: Ideal      Rechts: Wilson ( $\Delta\lambda_{12} = 63.14$  K;  $\Delta\lambda_{21} = 70.56$  K)

Nach Gleichung (2.33) wird die Löslichkeit eines Feststoffes nicht nur von der Systemtemperatur beeinflusst, sondern auch die Schmelztemperatur sowie Schmelzenthalpie der Substanz und der Aktivitätskoeffizient in der flüssigen Phase, der nicht-ideale Wechselwirkungen zwi-

schen dem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel berücksichtigt, wirken sich auf die Löslichkeit aus. Folgende Schlüsse lassen sich ziehen:

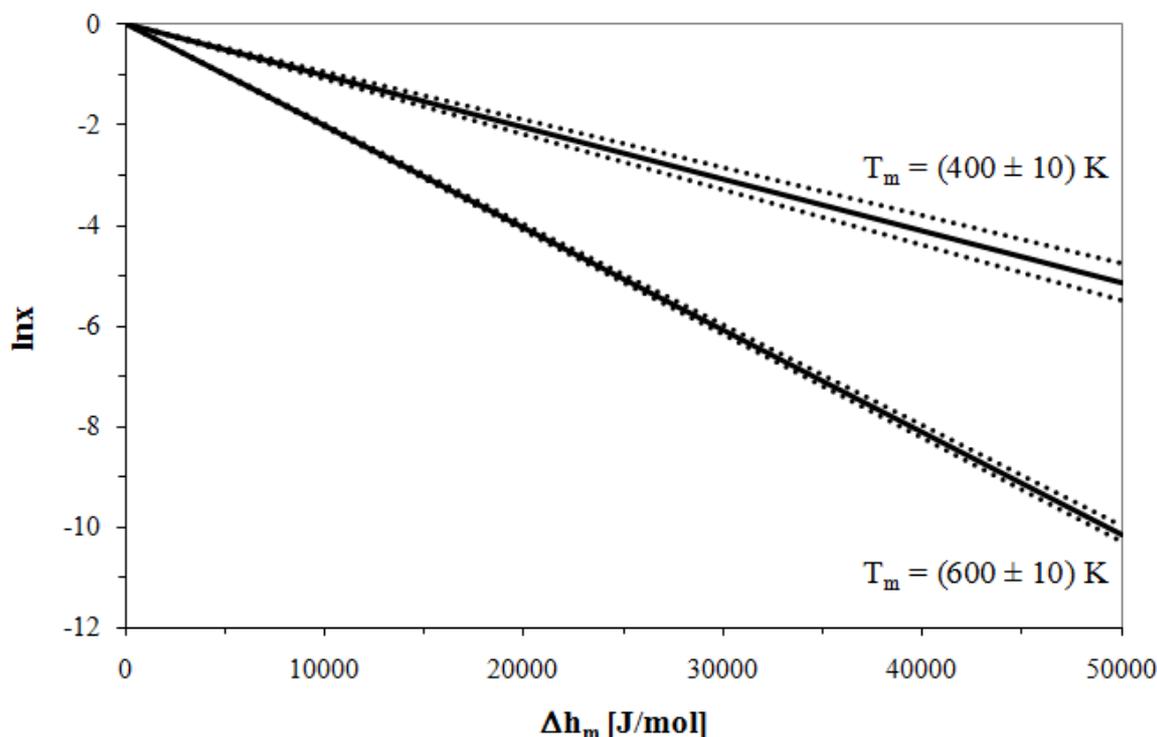
1. Bei konstantem Aktivitätskoeffizient nimmt die Löslichkeit mit steigender Temperatur zu.
2. Bei gleicher Schmelztemperatur (Schmelzenthalpie) und gleichem Aktivitätskoeffizienten besitzt die Komponente mit der niedrigeren Schmelzenthalpie (Schmelztemperatur) die bessere Löslichkeit. Dies erklärt, warum chemisch ähnliche Verbindungen trotzdem sehr unterschiedliche Löslichkeiten aufweisen können, wie das Löslichkeitsverhalten von Anthracen und Phenanthren in Benzol zeigt [17].
3. Die Löslichkeit von Systemen mit stark positiver Abweichung vom Raoult'schen Gesetz ( $\gamma_i^L \gg 1$ ) ist geringer als bei idealem Verhalten.
4. Die Löslichkeit von Systemen mit negativer Abweichung vom Raoult'schen Gesetz ( $\gamma_i^L < 1$ ) ist höher als bei idealem Verhalten.

Die ideale Löslichkeit einer Substanz ( $\gamma_i^L = 1$ ) ist unabhängig vom Lösungsmittel und wird lediglich von der Systemtemperatur und den Reinstoffdaten beeinflusst. Abbildung 2.7 zeigt, wie stark sich bei Raumtemperatur die ideale Löslichkeit mit den Schmelzpunktdaten eines Feststoffes ändert. Es wird deutlich, dass genaue Reinstoffwerte für die Löslichkeitsberechnung erforderlich sind.



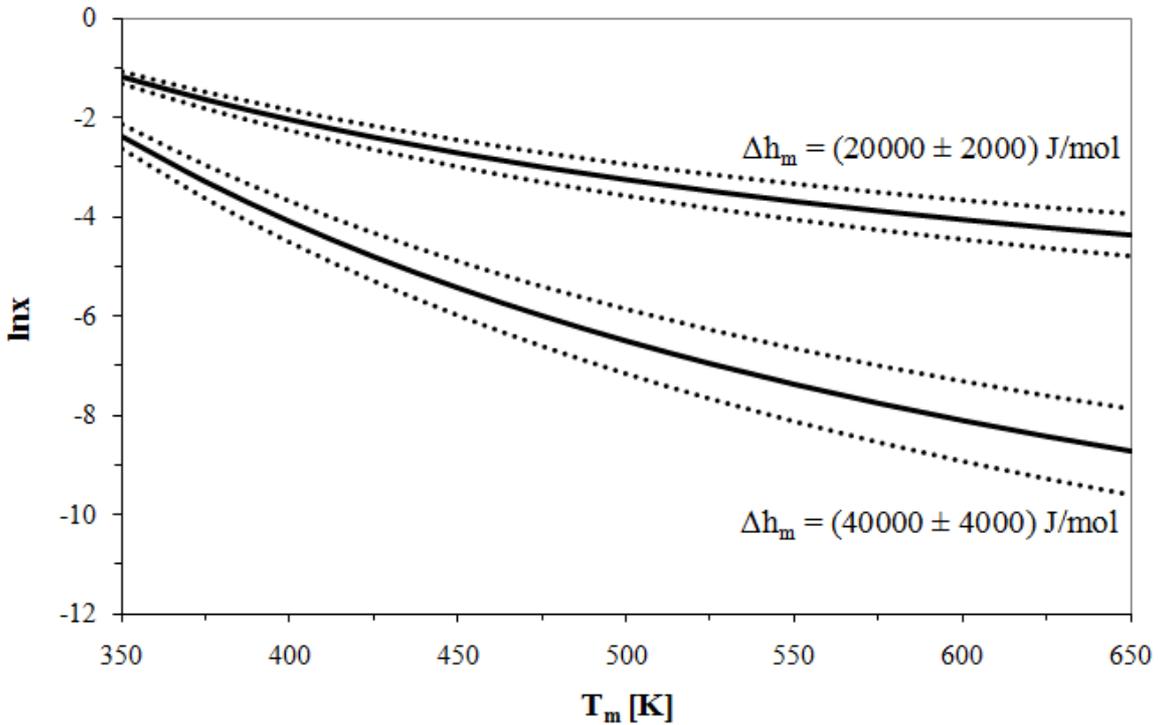
**Abbildung 2.7** Ideale Löslichkeit bei 298.15 K als Funktion der Schmelzpunktdaten

In Abbildung 2.8 ist dargestellt, wie sich experimentelle Fehler in der Schmelztemperatur auf die ideal berechneten Löslichkeiten bei Raumtemperatur auswirken. Für Abbildung 2.8 wurde angenommen, dass die experimentellen Angaben für die Schmelztemperatur des Wirkstoffes um  $\pm 10$  K variieren. Je niedriger die Schmelztemperatur ist, desto mehr macht sich eine Differenz in der Schmelztemperatur von  $\pm 10$  K bemerkbar. Bei einer angenommenen Schmelztemperatur von 400 K ergeben sich für die ideal berechneten Löslichkeiten bei einer Schmelztemperatur von 390 K bzw. 410 K jeweils Abweichungen von  $\pm 7.5$  Prozent in Bezug auf die bei 400 K ideal berechneten Löslichkeiten. Bei einer Schmelztemperatur von 600 K sind es noch  $\pm 1.7$  Prozent.



**Abbildung 2.8** Einfluss von Fehlern in der experimentellen Schmelztemperatur auf die ideale Löslichkeit bei 298.15 K

Abbildung 2.9 zeigt den Einfluss von Fehlern in der experimentellen Schmelzenthalpie auf die ideal berechneten Löslichkeiten bei Raumtemperatur. Für Abbildung 2.9 wurde angenommen, dass die experimentellen Angaben für die Schmelzenthalpie des Wirkstoffes um  $\pm 10$  Prozent variieren. Im Gegensatz zur Schmelztemperatur sind Fehler in der Schmelzenthalpie unabhängig von der Höhe der Schmelzenthalpie des Wirkstoffes. Bei einer angenommenen Schmelzenthalpie von 20000 J/mol (40000 J/mol) ergeben sich für die ideal berechneten Löslichkeiten bei einer Schmelzenthalpie von 18000 J/mol (36000 J/mol) bzw. 22000 J/mol (44000 J/mol) jeweils Abweichungen von  $\pm 10$  Prozent in Bezug auf die bei 20000 J/mol (40000 J/mol) ideal berechneten Löslichkeiten.



**Abbildung 2.9** Einfluss von Fehlern in der experimentellen Schmelzenthalpie auf die ideale Löslichkeit bei 298.15 K

### 2.2.2.2 Systeme mit Mischkristallbildung

Bei Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten mit Mischkristallbildung in der festen Phase muss bei einem binären System die Gleichgewichtsbedingung für beide Komponenten beachtet werden. Die sich aus der Phasengleichgewichtsbedingung (2.26) ergebenden Ausdrücke lauten:

$$\ln\left(\frac{x_1^L \gamma_1^L}{x_1^S \gamma_1^S}\right) = -\frac{\Delta h_{m,1}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,1}}\right) \quad (2.34)$$

$$\ln\left(\frac{x_2^L \gamma_2^L}{x_2^S \gamma_2^S}\right) = \ln\left(\frac{(1-x_1^L) \gamma_2^L}{(1-x_1^S) \gamma_2^S}\right) = -\frac{\Delta h_{m,2}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,2}}\right) \quad (2.35)$$

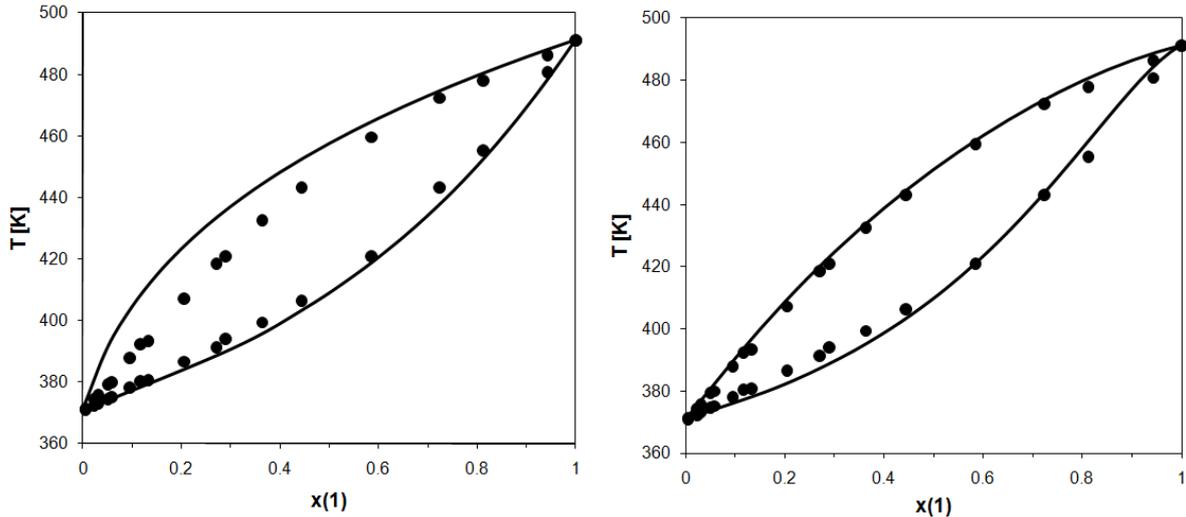
Für die Gleichgewichtskonzentration in der festen Phase ergibt sich nach Umstellen der Gleichungen (2.34) und (2.35):

$$x_1^S = \frac{1 - \frac{\gamma_2^S}{\gamma_2^L} \exp\left(-\frac{\Delta h_{m,2}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,2}}\right)\right)}{\frac{\gamma_1^S}{\gamma_1^L} \exp\left(-\frac{\Delta h_{m,1}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,1}}\right)\right) - \frac{\gamma_2^S}{\gamma_2^L} \exp\left(-\frac{\Delta h_{m,2}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,2}}\right)\right)} \quad (2.36)$$

Um die Gleichgewichtskonzentration in der flüssigen Phase zu erhalten, muss der Ausdruck aus Gleichung (2.36) in folgende Gleichung eingesetzt werden:

$$x_1^L = \frac{\gamma_1^S}{\gamma_1^L} x_1^S \exp\left(-\frac{\Delta h_{m,1}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,1}}\right)\right) \quad (2.37)$$

Wie bereits bei den eutektischen Systemen erwähnt, können für reale Systeme die Abweichungen vom idealen Verhalten mit einem  $g^E$ -Modell berücksichtigt werden.



**Abbildung 2.10** Berechnung des Systems Anthracen(1)-Phenanthren(2)

Links: Ideal

Rechts: Wilson ( $\Delta\lambda_{12}^S = -647.3$  K;  $\Delta\lambda_{21}^S = 417.5$  K;  $\Delta\lambda_{12}^L = -273.6$  K;  $\Delta\lambda_{21}^L = -322.7$  K) [18]

### 2.2.2.3 Systeme mit Verbindungsbildung

Bei Systemen mit Verbindungsbildung sollen nur Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte von stabilen Additionsverbindungen ohne Mischbarkeit in der festen Phase betrachtet werden. Das Fest-Flüssig-Phasendiagramm eines solchen Systems stellt eine Kombination aus zwei Schmelzdiagrammen mit eutektischen Punkten dar (Abbildung 2.2a). Wenn angenommen wird, dass sich die flüssige Phase ideal verhält und dass das Addukt in der flüssigen Phase instabil ist, dann gelten für ein System aus A, B und  $A_mB_n$  folgende drei Gleichungen:

$$\ln(x_A^L) = -\frac{\Delta h_{m,A}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,A}}\right) \quad (2.38)$$

$$\ln(x_B^L) = -\frac{\Delta h_{m,B}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,B}}\right) \quad (2.39)$$

$$\ln\left(\left(x_A^L\right)^m \left(x_B^L\right)^n\right) = -\frac{\Delta h_{m,A_mB_n}}{RT} \left(1 - \frac{T}{T_{m,A_mB_n}}\right) + m \ln(m) + n \ln(n) - (m+n) \ln(m+n) \quad (2.40)^*$$

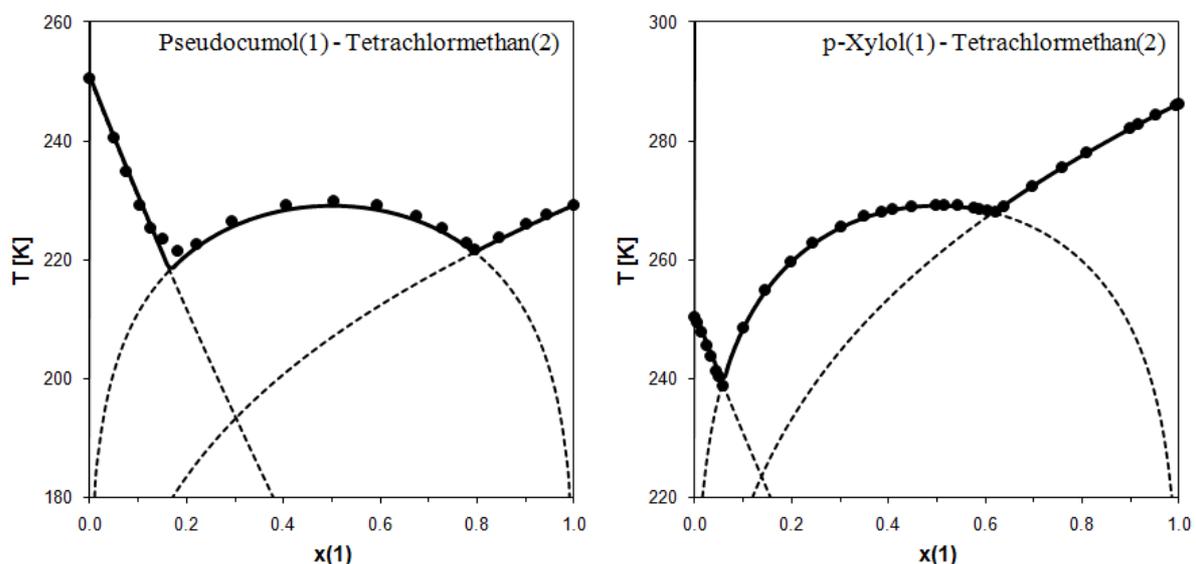
\* Gleichung (2.40) zur Berechnung der Liquiduslinie des Adduktes  $A_mB_n$  wird am Ende des Kapitels hergeleitet.

Nach Gleichung (2.40) werden die Schmelztemperatur und die Schmelzenthalpie der Additionsverbindung benötigt. Die Schmelztemperatur kann aus dem experimentell ermittelten Fest-Flüssig-Phasendiagramm bei der Zusammensetzung, die der chemischen Formel des Adduktes entspricht, bestimmt werden. Ist die Schmelzenthalpie nicht bekannt, dann kann diese wie folgt abgeschätzt werden [19]:

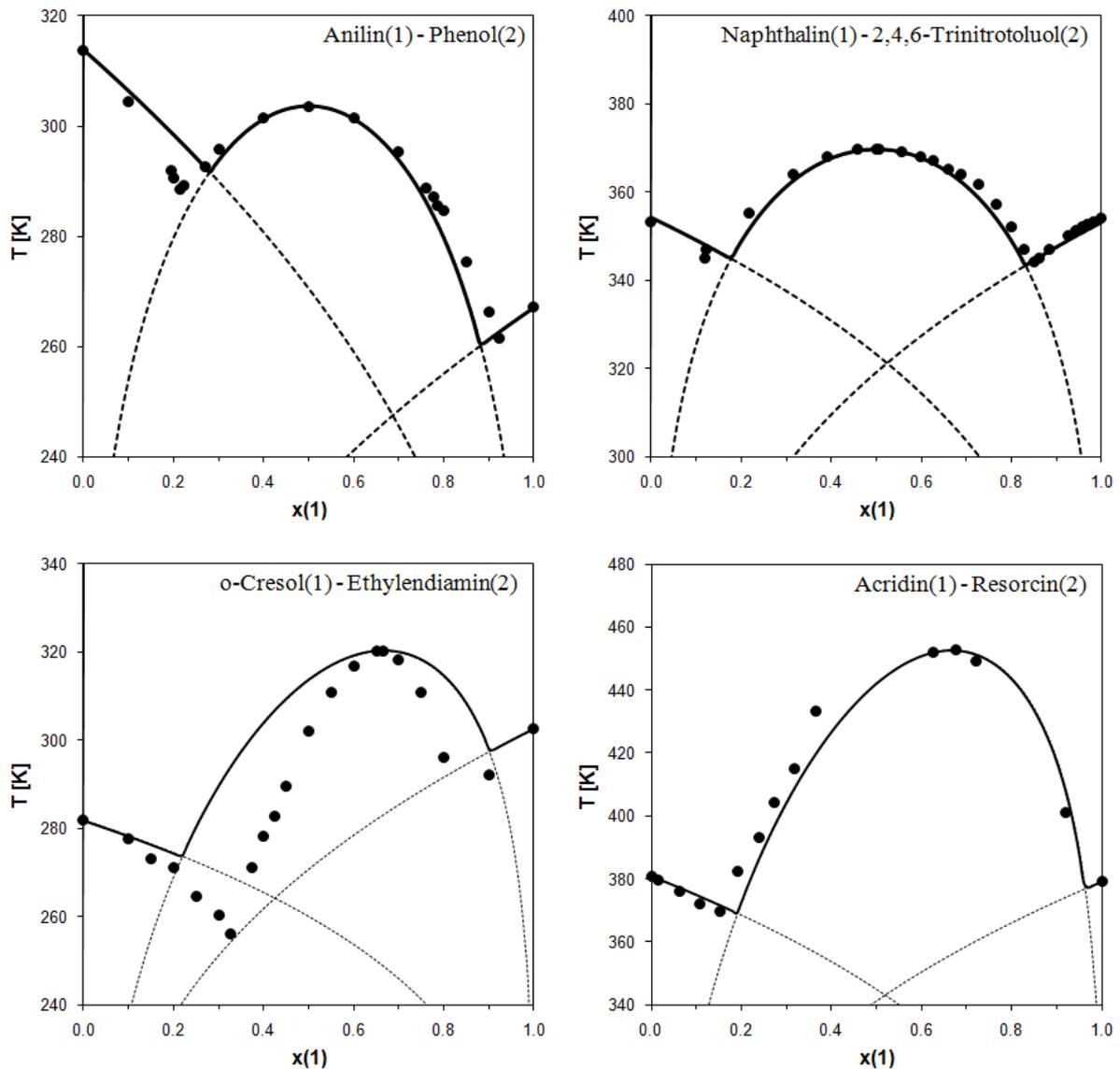
$$\frac{\Delta h_{m,A_mB_n}}{T_{m,A_mB_n}} = \left( \frac{m}{m+n} \right) \frac{\Delta h_{m,A}}{T_{m,A}} + \left( \frac{n}{m+n} \right) \frac{\Delta h_{m,B}}{T_{m,B}} - R \left\{ \left( \frac{m}{m+n} \right) \ln \left( \left( \frac{m}{m+n} \right) \right) + \left( \frac{n}{m+n} \right) \ln \left( \left( \frac{n}{m+n} \right) \right) \right\} \quad (2.41)$$

Sechs Beispiele für die Berechnung der Liquiduslinie von Systemen mit stabiler Adduktbildung nach den Gleichungen (2.38) bis (2.40) sind in den Abbildungen 2.11 und 2.12 dargestellt. Bei den ersten vier Systemen handelt es sich jeweils um Additionsverbindungen der Form AB, d.h. der dystektische Punkt liegt bei einem Molanteil von 0.5. Die beiden letzten gezeigten Beispiele weisen als Addukte die Form A<sub>2</sub>B auf, so dass sich der dystektische Punkt bei einem Molanteil von 0.667 befindet.

Für die Systeme Pseudocumol(1)-Tetrachlormethan(2) und p-Xylol(1)-Tetrachlormethan(2) standen experimentelle Schmelzenthalpien der Addukte zur Verfügung [20]. Für die anderen vier Systeme ist Gleichung (2.41) zur Ermittlung der Schmelzenthalpie der Additionsverbindungen verwendet worden.



**Abbildung 2.11** Berechnung der Liquiduslinie für stabile Verbindungsbildungen  
(Schmelzenthalpie der Addukte aus Experiment)



**Abbildung 2.12** Berechnung der Liquiduslinie für stabile Verbindungen  
(Schmelzenthalpie der Addukte aus Gleichung (2.41))

### Herleitung der Gleichung zur Berechnung der Liquiduslinie für das Addukt $A_mB_n$ :

Eine in der Thermodynamik wichtige Beziehung ist die Gibbs-Duhem-Gleichung, weil sie die Änderung derjenigen intensiven Größen miteinander verbindet, die bei heterogenen Phasengleichgewichten in allen Phasen dieselben Werte aufweisen [21].

$$\sum_{i=1}^N (x_i d\mu_i) - v dP + s dT = 0 \quad (2.42)$$

Bei Haase [21] ist ausführlich gezeigt, wie aus der Gibbs-Duhem-Gleichung allgemeine Differentialgleichungen abgeleitet werden können, um koexistente Phasen beschreiben zu können.

Für ein isobares binäres Fest-Flüssig-Phasensystem ergeben sich zwei Differentialgleichungen, welche die drei Variablen  $(T, x^S, x^L)$  miteinander kombinieren:

$$\frac{dT}{dx_A^S} = \frac{T(x_A^L - x_A^S)}{(1-x_A^S) \left[ x_A^L (\bar{h}_A^S - \bar{h}_A^L) + (1-x_A^L) (\bar{h}_B^S - \bar{h}_B^L) \right]} \cdot \left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^S \quad (2.43)$$

$$\frac{dT}{dx_A^L} = \frac{T(x_A^L - x_A^S)}{(1-x_A^L) \left[ x_A^S (\bar{h}_A^S - \bar{h}_A^L) + (1-x_A^S) (\bar{h}_B^S - \bar{h}_B^L) \right]} \cdot \left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L \quad (2.44)$$

Reiner Feststoff:

Wenn eine reine feste Komponente A mit einer flüssigen Mischung aus den Komponenten A und B koexistiert, ergibt sich aus Gleichung (2.44) mit  $\Delta h_{m,A} = (\bar{h}_A^L - \bar{h}_A^S)$  und  $x_A^S = 1$ :

$$\frac{dT}{dx_A^L} = \frac{T}{\Delta h_{m,A}} \cdot \left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L \quad (2.45)$$

Für eine ideale Lösung gilt,

$$\left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L = \frac{RT}{x_A^L} \quad (2.46)$$

so dass nach Einsetzen von (2.46) in (2.45) folgt:

$$\frac{\Delta h_{m,A}}{RT^2} dT = \frac{1}{x_A^L} dx_A^L \quad (2.47)$$

Integration von der Temperatur T bis zur Schmelztemperatur der Komponente A  $T_{m,A}$  liefert:

$$\left[ -\frac{\Delta h_{m,A}}{RT} \right]_{T_{m,A}}^T = \left[ \ln(x_A^L) \right]_{x_A^L(T_{m,A})=1}^{x_A^L} \quad (2.48)$$

$$-\frac{\Delta h_{m,A}}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{m,A}} \right) = \ln(x_A^L) \quad (2.49)$$

Gleichung (2.49) ist identisch mit Gleichung (2.38), aber auch mit Gleichung (2.33), welche auf eine andere Weise abgeleitet worden ist.

Kongruent schmelzende Verbindung:

Nun soll eine feste Phase betrachtet werden, die aus einer chemischen Verbindung der Komponenten A und B besteht, und mit einer flüssigen Mischung aus den Komponenten A und B im Gleichgewicht steht. D.h. die Komponente A hat in der festen Phase nicht mehr einen Molenbruch von Eins, sondern einen konstanten Wert, der hier mit  $x_{0A}^S$  bezeichnet wird.

Aus Gleichung (2.44) folgt,

$$\frac{dT}{dx_A^L} = \frac{(x_{0A}^S - x_A^L)T}{(1 - x_A^L)\Delta H_{m, \text{Addukt}}} \cdot \left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L \quad (2.50)$$

wobei  $\Delta H_{m, \text{Addukt}}$  die Schmelzenthalpie der Verbindung ist [21].

$$\Delta H_{m, \text{Addukt}} = x_{0A}^S (\bar{h}_1^L - \bar{h}_1^S) + (1 - x_{0A}^S) (\bar{h}_2^L - \bar{h}_2^S) \quad (2.51)$$

Ist ein Mol des Adduktes aus m Molen A und n Molen B zusammengesetzt, dann gilt:

$$x_{0A}^S = \frac{m}{m+n} \quad \text{und} \quad x_{0B}^S = 1 - x_{0A}^S = \frac{n}{m+n} \quad (2.52)$$

Die auf 1 Mol des Adduktes bezogene Schmelzenthalpie lautet dann [21]:

$$\Delta h_{m, A_m B_n} = (m+n) \Delta H_{m, \text{Addukt}} = m(\bar{h}_1^L - \bar{h}_1^S) + n(\bar{h}_2^L - \bar{h}_2^S) \quad (2.53)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen (2.52) und (2.53) in Gleichung (2.50) ergibt sich:

$$\frac{dT}{dx_A^L} = n \left( \frac{m}{n} - \frac{x_A^L}{1 - x_A^L} \right) \cdot \frac{T}{\Delta h_{m, A_m B_n}} \cdot \left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L \quad (2.54)$$

Bei Annahme von vollständiger Dissoziation des Adduktes in der flüssigen Phase (so dass der scheinbare Molenbruch von A in der flüssigen Phase  $x_A^L$  gleich seinem wahren Molenbruch  $z_A^L$  ist)

$$x_A^L = z_A^L \quad (2.55)$$

und bei Annahme von Idealität

$$\left( \frac{\partial \mu_A}{\partial x_A} \right)_{T,P}^L = \frac{RT}{x_A^L} \quad (2.56)$$

erhält man:

$$\frac{\Delta h_{m, A_m B_n}}{RT^2} dT = \left( \frac{m}{x_A^L} - \frac{n}{1 - x_A^L} \right) dx_A^L \quad (2.57)$$

Integration von der Temperatur T bis zur Schmelztemperatur des Adduktes  $T_{m, A_m B_n}$  liefert nach Prigogine und Defay [22]:

$$-\frac{\Delta h_{m, A_m B_n}}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{m, A_m B_n}} \right) = \ln \left( (x_A^L)^m (1 - x_A^L)^n \right) - \ln \left( (x_{0A}^S)^m (1 - x_{0A}^S)^n \right) \quad (2.58)$$

Bei Verwendung von Gleichung (2.52) in Gleichung (2.58) ergibt sich die zur Berechnung der Liquiduslinie eines Adduktes eingesetzte Gleichung (2.40).



### 3 Aktivitätskoeffizientenmodelle

Bei einer Lösung handelt es sich nicht um einen Reinstoff, sondern um eine Mischung aus dem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel.

#### 3.1 Gibbssche Exzessenthalpie

Die Eigenschaften einer Mischung resultieren nicht nur aus dem arithmetischen Mittel der Reinstoffeigenschaften, sondern es treten zusätzlich Mischungsgrößen auf.

$$m = \sum_i (x_i m_i) + \Delta m \quad (3.1)$$

Eine Mischungsgröße setzt sich aus einem Beitrag der idealen Vermischung, der für einige Zustandsgrößen Null ist, und einem realen Mischungseffekt zusammen. Der Realanteil einer Mischungsgröße wird auch als Exzessgröße bezeichnet und gibt die Nicht-Idealität der Mischung wieder.

$$\Delta m = \Delta m^{\text{id}} + \Delta m^{\text{real}} = \Delta m^{\text{id}} + m^{\text{E}} \quad (3.2)$$

Zwischen dem Aktivitätskoeffizienten, der für die Berechnung der Löslichkeit benötigt wird (Kapitel 2.2.2), und der Gibbsschen Exzessenthalpie, die die Differenz zwischen der beobachteten Gibbsschen Mischungsenthalpie und der Gibbsschen Mischungsenthalpie einer idealen Mischung beschreibt, besteht folgender Zusammenhang:

$$\Delta g = \Delta g^{\text{id}} + g^{\text{E}} \quad (3.3)$$

$$\Delta g^{\text{id}} = \sum_i (x_i \bar{g}_i^{\text{id}}) = RT \sum_i (x_i \ln(x_i)) \quad (3.4)$$

$$g^{\text{E}} = \sum_i (x_i \bar{g}_i^{\text{E}}) = RT \sum_i (x_i \ln(\gamma_i)) \quad (3.5)$$

Werte für den Aktivitätskoeffizienten können demnach erhalten werden, wenn ein Ansatz zur Beschreibung der Gibbsschen Exzessenthalpie zur Verfügung steht. Mathematische Formulierungen, die einen analytischen Ausdruck für die Gibbssche Exzessenthalpie liefern, werden  $g^{\text{E}}$ -Modelle genannt.

Bei Verwendung der reinen Komponente bei Systemtemperatur und Systemdruck als Standardzustand ergibt sich als Normierung für den Aktivitätskoeffizienten,

$$\lim_{x_i \rightarrow 1} (\gamma_i) = 1 \quad (3.6)$$

so dass folgende Grenzbedingung bei einem  $g^{\text{E}}$ -Modell erfüllt werden muss:

$$\lim_{x_i \rightarrow 1} (g^{\text{E}}) = 0 \quad (3.7)$$

Ein analytischer Ausdruck, der die Konzentrations-, Druck- und Temperaturabhängigkeit der Gibbsschen Exzessenthalpie bzw. des Aktivitätskoeffizienten perfekt wiedergibt, existiert

nicht. Die erfolgreichsten  $g^E$ -Modelle liegen dem von Wilson [23] entwickelten Konzept der lokalen Zusammensetzung zugrunde.

### 3.2 Konzept der lokalen Zusammensetzung

In der *Ein-Fluid-Theorie* wird eine Mischung als Reinstoff behandelt, indem eine hypothetisch ‚gemischte‘ Komponente angenommen wird [24].

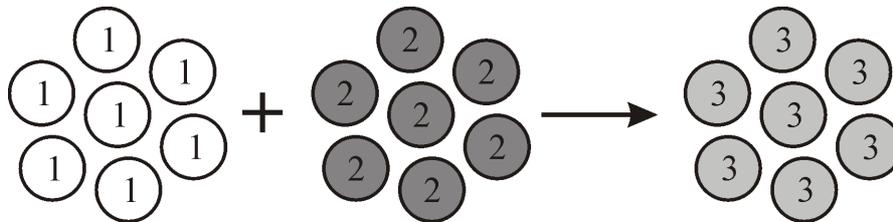


Abbildung 3.1 Ein-Fluid-Theorie

Die Eigenschaften dieser ‚gemischten‘ Komponente ergeben sich aus denen der reinen Komponenten und ändern sich mit der Konzentration der Mischung. Für ihre Berechnung werden sogenannte Mischungsregeln benötigt. Die Ein-Fluid-Theorie wird beispielsweise bei der Berechnung von Mischungen mit Zustandsgleichungen eingesetzt. So wird in der van-der-Waals-Gleichung eine quadratische Mischungsregel für den anziehenden Parameter  $a$  verwendet, eine lineare für den abstoßenden Parameter  $b$ .

$$a = \sum_i \sum_j x_i x_j a_{ij} \quad (3.8)$$

$$b = \sum_i x_i b_i \quad (3.9)$$

Der Vorteil dieser Betrachtungsweise einer Mischung liegt in ihrer einfachen Handhabung.

Bei der *Zwei-Fluid-Theorie* setzt sich eine Mischung aus zwei hypothetischen Flüssigkeiten zusammen, die sich beide ideal miteinander vermischen. In dem einen Fluid verhalten sich alle Moleküle so, als wären sie ein Molekül der Sorte ‚1‘ mit einer bestimmten Zusammensetzung der direkten Nachbarschaft. Analog dazu agieren in dem zweiten Fluid alle Moleküle wie ein Molekül der Sorte ‚2‘, das ebenfalls ein definiertes Umfeld aufweist.

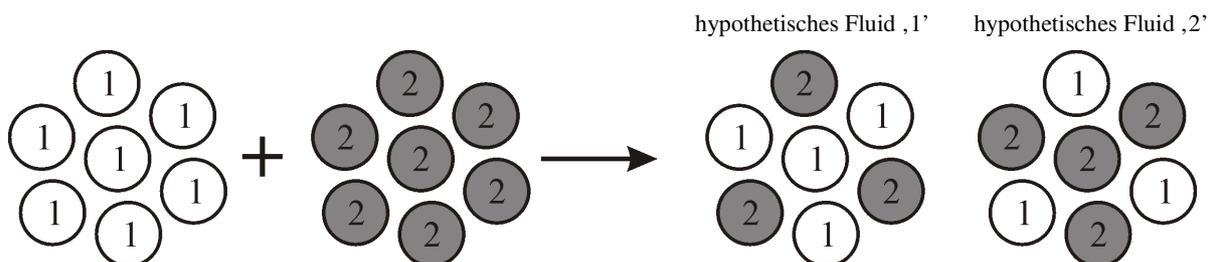


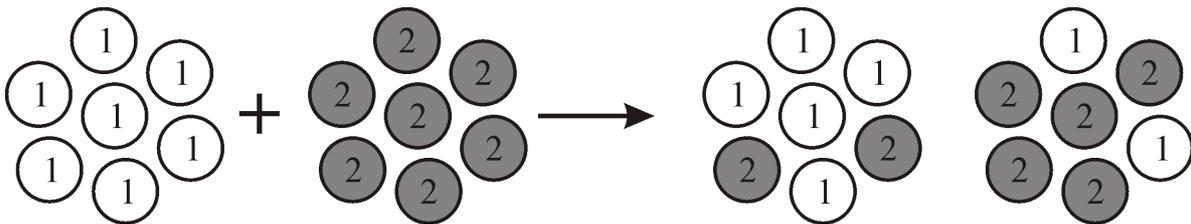
Abbildung 3.2 Zwei-Fluid-Theorie

Die Eigenschaften der Mischung werden durch anteilige Addition der Eigenschaften der hypothetischen Fluide erhalten. Der springende Punkt bei der Zwei-Fluid-Theorie ist also, dass die Eigenschaften der zwei hypothetischen Fluide als unabhängig voneinander aufgefasst werden.

$$M = x_1 M^{(1)} + x_2 M^{(2)} \quad (3.10)$$

Der Beitrag des einzelnen Fluides ist von der chemischen Umgebung seines Zentralknüchels und damit von der Konzentration der Mischung abhängig. Der Vorteil der Zwei-Fluid-Theorie ist, dass sie einen zweckmäßigen Ansatzpunkt darstellt, von dem aus semi-empirische Gleichungen zur Beschreibung thermodynamischer Exzessgrößen nicht-idealer Mischungen abgeleitet werden können [16].

Bei dem *Konzept der lokalen Zusammensetzung* wird angenommen, dass aufgrund von intermolekularen Wechselwirkungskräften die mikroskopische Zusammensetzung einer Mischung ungleich ihrer makroskopischen Zusammensetzung ist. Damit bietet sich eine Betrachtung der Mischung nach der Zwei-Fluid-Theorie an.



**Abbildung 3.3** Konzept der lokalen Zusammensetzung

Die Durchmischung erfolgt nicht mehr wahllos, sondern mit einer gewissen Nichtzufälligkeit (*engl.* „Non-Randomness“). Mit Hilfe eines Gewichtungsfaktors kann die molare lokale Zusammensetzung  $x_{ij}$ , die die lokale Molenbilanz erfüllen muss, in Relation zur Gesamtzusammensetzung der Mischung gesetzt werden [25].

$$\frac{x_{ij}}{x_{jj}} = \frac{x_i}{x_j} \cdot \Omega_{ij} \quad (3.11)$$

$$x_{ij} + x_{ji} = 1 \quad (3.12)$$

Eine ideale Lösung liegt vor, wenn die Gewichtungsfaktoren beider hypothetischen Fluide den Wert Eins annehmen ( $\Omega_{ij} = \Omega_{ji} = 1$ ). Die verschiedenen ‚Lokalen-Zusammensetzungs-Modelle‘ (Wilson [23], NRTL [26], UNIQUAC [27]) unterscheiden sich in den verwendeten mathematischen Funktionen für den Gewichtungsfaktor, also für die Beschreibung der Nicht-Idealität einer Mischung.

Für die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten muss das Konzept der lokalen Zusammensetzung mit der Gibbsschen Exzessenthalpie verknüpft werden. Die Kombination der Gleichungen (3.1) und (3.2) ergibt für die molare Innere Exzessenergie, wobei der Anteil der idealen Vermischung bei der Inneren Energie Null ist:

$$u^E = u - \sum_i (x_i u_i) - \Delta u^{id} = u - \sum_i (x_i u_i) \quad (3.13)$$

Nach der Zwei-Fluid-Theorie (3.10) kann Gleichung (3.13) wie folgt umformuliert werden:

$$u^E = (x_1 u^{(1)} + x_2 u^{(2)}) - \sum_i (x_i u_i) \quad (3.14)$$

Unter Zuhilfenahme der statistischen Thermodynamik lassen sich als Beziehungen für die Inneren Energien eines hypothetischen Fluides und eines Reinstoffes herleiten [25]:

$$u^{(i)} = \frac{1}{2} z N_A (x_{ii} U_{ii} + x_{ji} U_{ji}) \quad (3.15)$$

$$u_i = \frac{1}{2} z N_A U_{ii} \quad (3.16)$$

Damit berechnet sich die molare Innere Exzessenergie nach:

$$u^E = x_1 (u^{(1)} - u_1) + x_2 (u^{(2)} - u_2) \quad (3.17)$$

$$u^E = \frac{1}{2} z N_A x_1 (x_{11} U_{11} + x_{21} U_{21} - U_{11}) + \frac{1}{2} z N_A x_2 (x_{22} U_{22} + x_{12} U_{12} - U_{22}) \quad (3.18)$$

Anschaulicher kann man sich Gleichung (3.18) mit folgendem Gedankenspiel vorstellen [16]: Um ein hypothetisches Fluid ,1' (vergl. Abbildung 3.2) zu erzeugen, muss ein Molekül ,1' isotherm aus seiner reinen Flüssigkeit verdampft und anschließend in das Zentrum einer Zelle mit einer bestimmten Zusammensetzung kondensiert werden. Die dabei benötigte bzw. entstehende Energie hängt von den energetischen Wechselwirkungen zwischen den Molekülen ab. Vereinfachend werden gleiche Koordinationszahlen  $z$  für das Molekül ,1' sowohl in der reinen Flüssigkeit als auch in dem hypothetischen Fluid angenommen. Analog wird mit einem Molekül ,2' verfahren, um zum hypothetischen Fluid ,2' zu gelangen.

Unter Verwendung der lokalen Molenbilanz (3.12) resultiert aus Gleichung (3.18):

$$u^E = \frac{1}{2} z N_A [x_1 x_{21} (U_{21} - U_{11}) + x_2 x_{12} (U_{12} - U_{22})] \quad (3.19)$$

$$\Delta u_{ji} = \frac{1}{2} z N_A (U_{ji} - U_{ii}) \quad (3.20)$$

$$u^E = x_1 x_{21} \Delta u_{21} + x_2 x_{12} \Delta u_{12} \quad (3.21)$$

Die Berücksichtigung der Gleichungen (3.11) und (3.12) liefert:

$$u^E = \frac{x_1 x_2 \Omega_{21}}{x_1 + x_2 \Omega_{21}} \Delta u_{21} + \frac{x_1 x_2 \Omega_{12}}{x_1 \Omega_{12} + x_2} \Delta u_{12} \quad (3.22)$$

Formel (3.22) ist die fundamentale Gleichung beim Konzept der lokalen Zusammensetzung. Der linke Term der Fundamentalgleichung beschreibt den Einfluss des hypothetischen Fluides

,1', der rechte das des hypothetischen Fluides ,2'. Die beiden Größen  $\Delta u_{21}$  und  $\Delta u_{12}$  werden als energetische Wechselwirkungsparameter bezeichnet.

Der Zusammenhang zwischen molarer Innerer Exzessenergie und molarer Helmholtzscher Exzessenergie ist gegeben durch:

$$\int_{\infty}^T d\left(\frac{a^E}{RT}\right) = \frac{a^E}{RT} - \frac{a^E}{RT}\Bigg|_{\infty} = -\int_{\infty}^T \frac{u^E}{RT^2} dT \quad (3.23)$$

$$\frac{a^E}{RT} = -\int_{\infty}^T \frac{u^E}{RT^2} dT + \frac{a^E}{RT}\Bigg|_{\infty} \quad (3.24)$$

Bei niedrigen Drücken, d.h. weit entfernt vom kritischen Punkt, ist der Beitrag des Exzessvolumens gering und kann vernachlässigt werden, so dass die Helmholtzische Energie durch die Gibbssche Enthalpie ersetzt werden kann.

$$\left(\frac{a^E}{RT}\right)_{T,V} \approx \left(\frac{g^E}{RT}\right)_{T,P} \quad (3.25)$$

Bei der Interpretation der Gibbsschen Exzessenthalpie wird üblicherweise von einem energetischen Part, den Restanteil, und von einem von der Molekülgröße bzw. -form abhängigen Part, den kombinatorischen Teil, gesprochen. Der Restanteil verschwindet bei unendlich hohen Temperaturen oder wenn beide energetischen Wechselwirkungsparameter  $\Delta u_{21}$  und  $\Delta u_{12}$  (Gleichung (3.20)) Null sind. Der kombinatorische Teil stellt die Grenzbedingung bei unendlich hohen Temperaturen dar, wo beide Komponenten eine athermische Mischung bilden. Bekannte Ausdrücke für den kombinatorischen Term sind die von Flory-Huggins [28,29] und Staverman-Guggenheim [30,31].

$$\left(\frac{g^E}{RT}\right)_{T,P} = \left(\frac{g^E}{RT}\right)^{\text{res}} + \left(\frac{g^E}{RT}\right)^{\text{comb}} = \left(\frac{g^E}{RT}\right)^{\text{res}} + \frac{g^E}{RT}\Bigg|_{\infty} \quad (3.26)$$

Die energetischen Wechselwirkungsparameter  $\Delta u_{21}$  und  $\Delta u_{12}$  aus Gleichung (3.22) werden durch Anpassung an experimentelle Phasengleichgewichtsdaten der binären Systeme gewonnen. Bei Kenntnis der binären Randsysteme ermöglichen die ‚Lokalen-Zusammensetzungs-Modelle‘ die Vorausberechnung von Multikomponentensystemen, was von großer Bedeutung ist, da oftmals keine Messdaten über das reale Verhalten von Mehrkomponentensystemen vorhanden sind.

Die Beschaffung experimenteller Daten zur Anpassung der binären Parameter ist mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden. Methoden zur Abschätzung des Aktivitätskoeffizienten, die breit anwendbar sind und zuverlässig funktionieren, sind daher wünschenswert.

### 3.3 Scatchard-Hildebrand-Modell (Reguläre Lösungstheorie)

Ein auf der van-der-Waals-Gleichung basierendes Aktivitätskoeffizientenmodell für reguläre Lösungen wurde von van Laar entwickelt, welches von Hildebrand und Scatchard durch Einführung eines Löslichkeitsparameters  $\delta$  wesentlich verbessert werden konnte. Unter einer regulären Lösung wird ein System verstanden, das beim Mischen der Komponenten keine Exzessentropie aufweist. Damit kann die reguläre Lösungstheorie nur für unpolare Mischungen angewendet werden.

Die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten erfolgt nach,

$$\ln \gamma_i = \frac{v_i}{RT} (\delta_i - \bar{\delta})^2 \quad (3.27)$$

wobei der Löslichkeitsparameter aus der Verdampfungsenthalpie abgeleitet wird und somit ein Maß für die energetischen Wechselwirkungen innerhalb einer Komponente ist.

$$\delta_i = \left( \frac{\Delta h_{v,i} - RT}{v_i} \right)^{0.5} \quad (3.28)$$

$$\bar{\delta} = \sum_i (\Phi_i \delta_i) = \frac{\sum_i (x_i v_i \delta_i)}{\sum_j (x_j v_j)} \quad (3.29)$$

Nach Gleichung (3.27) hängt der natürliche Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten vom Quadrat der Löslichkeitsparameterdifferenz der Komponenten ab. Somit können mit der regulären Lösungstheorie nur positive Abweichungen vom Raoult'schen Gesetz berechnet werden. Je größer die Differenz der Löslichkeitsparameter zwischen den Komponenten einer Mischung ist, desto mehr weicht das System vom idealen Verhalten ab. Dies entspricht dem Prinzip ‚Gleiches löst sich in Gleichem‘. Insgesamt erlaubt die reguläre Lösungstheorie nur qualitative und keine quantitativen Vorhersagen für unpolare Systeme, weil in ihre Ableitung mehrere, stark vereinfachende Annahmen eingegangen sind.

### 3.4 Hansen-Modell

Eine der ersten Verbesserungen der regulären Lösungstheorie bestand darin, die ideale Mischungsentropie durch die Flory-Huggins-Gleichung [28,29] zu ersetzen, um beim Mischen von Molekülen unterschiedlicher Größe auftretende Entropieeffekte zu berücksichtigen.

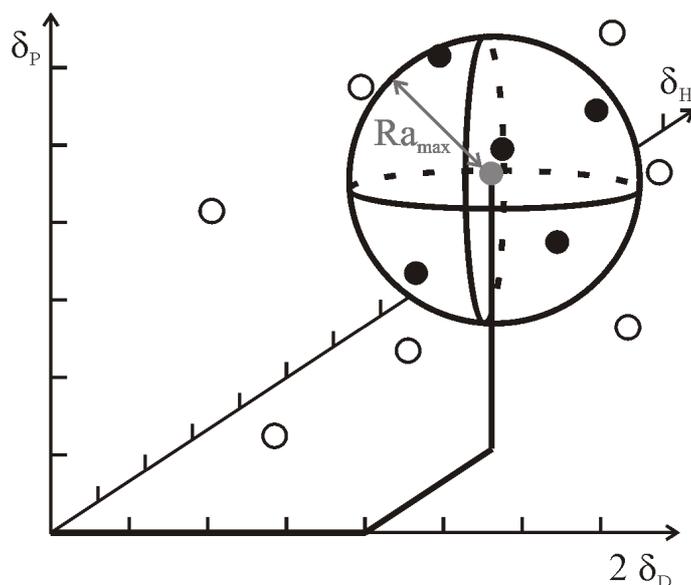
Eine Erweiterung der regulären Lösungstheorie auf polare Systeme gelingt Hansen, indem er den Löslichkeitsparameter in drei partielle Löslichkeitsparameter unterteilt, um zwischen dispersiven, polaren und wasserstoffbrückenbindenden Kräften unterscheiden zu können [32]. Mit der Unterteilung des Gesamtlöslichkeitsparameters in drei Teillöslichkeitsparameter kann erklärt werden, warum zwei Stoffe, die den gleichen Gesamtlöslichkeitsparameter aufweisen,

sich trotzdem in ihrem Verhalten zu einer anderen Komponente stark unterscheiden können. Vor allem Unterschiede im wasserstoffbrückenbindenden Löslichkeitsparameter sind für unterschiedliches Verhalten verantwortlich. Die partiellen Löslichkeitsparameter sind für viele Substanzen bei Raumtemperatur tabelliert.

$$\delta_i^2 = \delta_{D,i}^2 + \delta_{H,i}^2 + \delta_{P,i}^2 \quad (3.30)$$

Für bei Raumtemperatur als Flüssigkeit vorliegende Substanzen werden die drei Parameter mit Hilfe experimenteller Reinstoffdaten bestimmt. Der dispersive Löslichkeitsparameter wird mit der sogenannten ‚homomorphen‘ Methode erhalten. Das Homomorph von einem polaren Molekül ist ein nichtpolares Molekül, das dem polaren Molekül in seiner Größe und Struktur ähnelt. Beispielsweise ist n-Butan das Homomorph von 1-Butanol. Für die Bestimmung des dispersiven Löslichkeitsparameters werden die Siedetemperatur, die kritische Temperatur und das molare Volumen des Homomorpha benötigt. Für die Berechnung des polaren Löslichkeitsparameters existieren verschiedene Möglichkeiten. Bei einer sehr einfachen Variante werden das molare Volumen und das Dipolmoment des Moleküls verwendet. Der wasserstoffbrückenbindende Löslichkeitsparameter ergibt sich, indem vom Gesamtlöslichkeitsparameter, der nach Gleichung (3.28) aus der Verdampfungsenthalpie berechnet wird, der dispersive und polare Löslichkeitsparameter subtrahiert werden.

Für viele bei Raumtemperatur feste Stoffe müssen die partiellen Löslichkeitsparameter anders ermittelt werden, da sie sich schon vor der Siedetemperatur zersetzen. Hansen, der sein Modell für Polymerlöslichkeiten entwickelt hat, hat die Löslichkeitsparameter der Polymere graphisch bestimmt. Dazu werden mit dem Polymer Löslichkeitsexperimente in etwa 40 bis 45 verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Entscheidung, ob ein Lösungsmittel ‚gut‘ oder ‚schlecht‘ ist, muss nicht unbedingt anhand der Löslichkeit entschieden werden, was bei Polymeren ohnehin schwierig wird. Es kann jedes geeignete Unterscheidungsmerkmal herangezogen werden, wie z.B. das Aufquellen des Polymers oder die Klarheit der Lösung. Anschließend werden in einem dreidimensionalen Koordinatensystem die Lösungsmittel mit ihren bekannten Löslichkeitsparameter eingetragen und die Lösungsmittel, die für das Polymer geeignet erscheinen, farblich von denen, die nicht geeignet sind, abgesetzt (Abbildung 3.4). Es stellt sich heraus, dass sich bei Verdoppelung der Achse des dispersiven Parameters annähernd eine ‚Löslichkeitskugel‘ um das Polymer bildet. Der Mittelpunkt dieser Kugel stellt den Gesamtlöslichkeitsparameter des Polymers dar und aus seinen Koordinaten lassen sich die partiellen Löslichkeitsparameter ablesen. Lösungsmittel, in denen sich der Stoff relativ gut löst, liegen mit ihren Löslichkeitsparametern innerhalb dieser Kugel. Dagegen befinden sich weniger gut geeignete Lösungsmittel mit ihren Parametern außerhalb der Kugel.



**Abbildung 3.4** Graphische Ermittlung der Hansen-Löslichkeitsparameter für Feststoffe

- Substanz
- ‚gutes‘ Lösungsmittel
- ‚schlechtes‘ Lösungsmittel

Der Abstand zwischen den Löslichkeitsparametern eines Lösungsmittels und des Polymers berechnet sich nach Gleichung (3.31). Damit überhaupt Löslichkeit oder das jeweilige Unterscheidungskriterium auftritt, muss dieser Abstand kleiner als der Kugelradius sein. Mit abnehmendem Abstand nimmt die Löslichkeit bzw. das Unterscheidungskriterium an Stärke zu.

$$(Ra)^2 = 4(\delta_{D,i} - \bar{\delta}_D)^2 + (\delta_{H,i} - \bar{\delta}_H)^2 + (\delta_{P,i} - \bar{\delta}_P)^2 \quad (3.31)$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung (3.31) und der Flory-Huggins-Gleichung ändert sich Gleichung (3.27) der regulären Lösungstheorie zu:

$$\ln \gamma_i = \frac{V_i}{RT} \left[ (\delta_{D,i} - \bar{\delta}_D)^2 + 0.25(\delta_{H,i} - \bar{\delta}_H)^2 + 0.25(\delta_{P,i} - \bar{\delta}_P)^2 \right] + \ln V_i + 1 - V_i \quad (3.32)$$

$$V_i = \frac{v_i}{\sum_j (x_j v_j)} \quad (3.33)$$

Nach Kokitkar et al. [33] ist das Hansen-Modell ein in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitetes Modell, hat aber für die Vorausberechnung von Wirkstofflöslichkeiten nur einen begrenzten praktischen Nutzen. Es wird zu allgemeinen Screening-Zwecken eingesetzt [7].

### 3.5 Gruppenbeitragsmethoden

Die Attraktivität der regulären Lösungstheorie und ihrer Erweiterungen liegt in ihrer Einfachheit begründet, doch aufgrund der vielen Vereinfachungen weisen diese Modelle deutliche Schwächen auf. Dies führte zur Entwicklung der Gruppenbeitragsmethoden, die auf dem Konzept der lokalen Zusammensetzung beruhen (Kapitel 3.2). In einer Gruppenbeitragsme-

thode wird die flüssige Phase nicht als eine Mischung aus Molekülen, sondern als eine Mischung von charakteristischen Strukturgruppen, aus denen sich die Moleküle zusammensetzen, betrachtet (Abbildung 3.5). Der Vorteil einer Gruppenbeitragsmethode besteht somit darin, dass mit einer relativ geringen Anzahl von Strukturgruppenwechselwirkungsparametern die Beschreibung einer großen Anzahl von Systemen gelingt. Der Nachteil des Gruppenbeitragskonzeptes ist, dass durch die Zerlegung der Moleküle in Strukturgruppen alle Informationen über benachbarte Gruppen verloren gehen. Dadurch können weder Stellungsisomere (wie Xylole) unterschieden, noch durch zwei benachbarte polare Gruppen ausgelöste Nachbargruppen-Effekte (engl. „Proximity Effects“) erfasst werden.

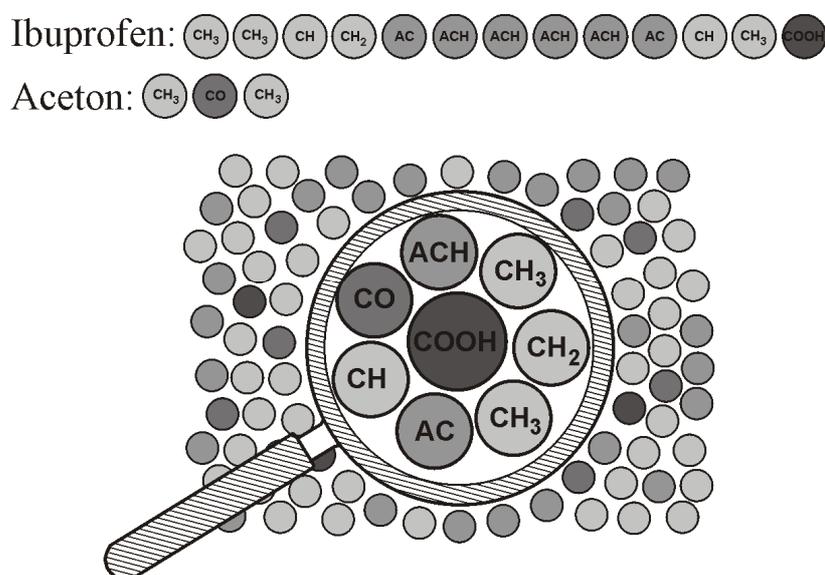


Abbildung 3.5 Prinzip des Gruppenbeitragskonzeptes

### 3.5.1 UNIFAC

Das erfolgreichste und für viele der neueren Gruppenbeitragsmethoden zugrundeliegende Gruppenbeitragsmodell zur Berechnung des Aktivitätskoeffizienten in der flüssigen Phase ist das UNIFAC-Modell [34] (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficient), das auf dem ‚Lokalen Zusammensetzungs-Modell‘ UNIQUAC [27] basiert. Analog zu UNIQUAC setzt sich der Aktivitätskoeffizient aus einem entropischen und einem enthalpischen Beitrag zusammen.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{\text{Entropie}} + \ln \gamma_i^{\text{Enthalpie}} = \ln \gamma_i^{\text{comb}} + \ln \gamma_i^{\text{res}} \quad (3.34)$$

Die entropischen Effekte, die durch die unterschiedliche Größe und Form der Moleküle in einer Mischung hervorgerufen werden, werden mit dem temperaturunabhängigen Staverman-Guggenheim-Term [30,31] berücksichtigt und als kombinatorischer Anteil des Aktivitätskoeffizienten bezeichnet.

$$\ln \gamma_i^{\text{comb}} = 1 - V_i + \ln V_i - 5q_i \left( 1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \frac{V_i}{F_i} \right) \quad (3.35)$$

$$V_i = \frac{r_i}{\sum_j (x_j r_j)} \quad (3.36)$$

$$F_i = \frac{q_i}{\sum_j (x_j q_j)} \quad (3.37)$$

Die Volumen- und Oberflächenparameter des Moleküls werden aus den Gruppenbeiträgen der funktionellen Gruppen, aus denen sich die Komponente aufbaut, bestimmt. Die dafür benötigten relativen van-der-Waalsschen Volumina und Oberflächen der einzelnen Strukturgruppen werden aus Röntgenstrukturdaten sowie einfachen geometrischen Zusammenhängen gewonnen und sind bei Bondi [35,36] tabelliert.

$$r_i = \sum_k (v_k^{(i)} R_k) \quad (3.38)$$

$$q_i = \sum_k (v_k^{(i)} Q_k) \quad (3.39)$$

Die enthalpischen Effekte, die aus den energetischen Wechselwirkungen zwischen den Komponenten einer Mischung resultieren, werden mit dem residuellen Anteil des Aktivitätskoeffizienten berechnet. Dazu müssen bei einer Gruppenbeitragsmethode die Wechselwirkungen zwischen allen in der Mischung vorkommenden Strukturgruppen betrachtet werden. Dies geschieht mit dem Gruppenaktivitätskoeffizienten der Mischung, der alle Wechselwirkungen unabhängig von ihrem Ursprung erfasst. Allerdings interessieren nur die Wechselwirkungen zwischen den Strukturgruppen zweier unterschiedlicher und nicht zweier gleichartiger Moleküle. Mit Hilfe des Gruppenaktivitätskoeffizienten im reinen Stoff wird der Anteil der Wechselwirkungen, die nur in der Mischung auftreten, von dem Anteil der Wechselwirkungen, die auch im Reinstoff vorhanden sind, getrennt.

$$\ln \gamma_i^{\text{res}} = \sum_k (v_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)})) \quad (3.40)$$

Der Ausdruck für die Konzentrationsabhängigkeit des Gruppenaktivitätskoeffizienten (3.41) beinhaltet neben den Oberflächen- und Molanteilen der Strukturgruppen den binären Gruppenwechselwirkungsparameter zwischen den Gruppen, über den die Temperaturabhängigkeit in den residuellen Anteil des Aktivitätskoeffizienten eingeht.

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[ 1 - \ln \left( \sum_m (\Theta_m \Psi_{mk}) \right) - \sum_m \left( \frac{\Theta_m \Psi_{km}}{\sum_n (\Theta_n \Psi_{nm})} \right) \right] \quad (3.41)$$

$$\Theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n (Q_n X_n)} \quad (3.42)$$

$$X_m = \frac{\sum_j (v_m^{(j)} x_j)}{\sum_j \sum_n (v_n^{(j)} x_j)} \quad (3.43)$$

$$\Psi_{nm} = \exp\left(-\frac{a_{nm}}{T}\right) \quad (3.44)$$

Dass für jede Gruppenkombination zwei Wechselwirkungsparameter ( $a_{nm}$  und  $a_{mn}$ ) existieren und die Wechselwirkungsparameter zwischen gleichen Gruppen Null ( $a_{mm} = a_{nn} = 0$ ) sind, folgt aus dem Konzept der lokalen Zusammensetzung (Gleichung (3.22)). Bei UNIFAC werden die Gruppenwechselwirkungsparameter durch Anpassung an experimentelle Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichte und Grenzaktivitätskoeffizienten erhalten. Um die Anzahl an Gruppenwechselwirkungsparameter zu minimieren, werden Strukturgruppen mit ähnlichen energetischen Verhalten als Untergruppen in einer Hauptgruppe zusammengefasst. Ihre Unterschiede beruhen dann lediglich auf verschiedenen Volumen- und Oberflächeneigenschaften. So bilden zum Beispiel die  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ -,  $\text{CH}$ - und  $\text{C}$ -Strukturgruppen die Hauptgruppe ‚Alkane‘.

### 3.5.2 Modified UNIFAC (Dortmund)

Die im UNIFAC-Modell auftretenden Schwächen führten zur Entwicklung von Mod. UNIFAC (Do) [37,38].

Zur besseren Beschreibung des Aktivitätskoeffizienten bei unendlicher Verdünnung von stark asymmetrischen Systemen wurde bei Mod. UNIFAC (Do) der Volumenanteil im kombinatorischen Term teilweise modifiziert. Der Exponent von  $\frac{3}{4}$  ist dabei empirisch gefunden worden.

$$\ln \gamma_i^{\text{comb}} = 1 - V_i' + \ln V_i' - 5q_i \left(1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \frac{V_i}{F_i}\right) \quad (3.45)$$

$$V_i' = \frac{r_i^{3/4}}{\sum_j (x_j r_j^{3/4})} \quad (3.46)$$

Für eine verbesserte Wiedergabe der Temperaturabhängigkeit des Aktivitätskoeffizienten ist ein Polynomansatz in die Temperaturfunktion des Modells eingeführt worden.

$$\Psi_{nm} = \exp\left(-\frac{a_{nm} + b_{nm} T + c_{nm} T^2}{T}\right) \quad (3.47)$$

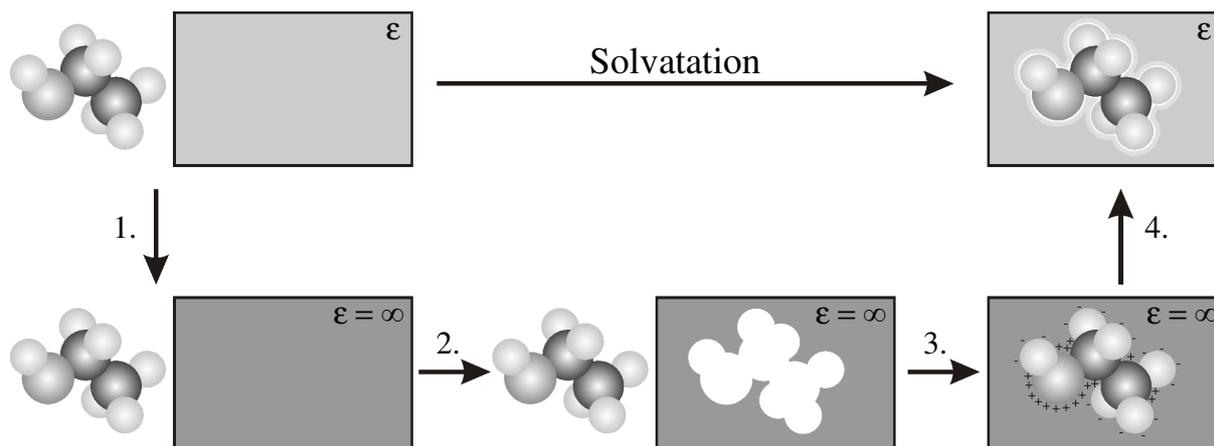
Durch die Verwendung von temperaturabhängigen Wechselwirkungsparametern wird vor allem die Beschreibung von Mischungsenthalpien entscheidend verbessert. Der Einsatz temperaturabhängiger Wechselwirkungsparameter birgt jedoch Gefahren bei der Extrapolation zu hohen und tiefen Temperaturen, wenn keine Stützpunkte aus diesen Temperaturbereichen benutzt werden. Daher gehen nicht nur experimentelle Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichte und Grenzaktivitätskoeffizienten in die Anpassung der Wechselwirkungsparameter ein, sondern zusätzlich zu diesen beiden noch bis zu fünf weitere Typen experimenteller Gemischdaten. Dazu zählen Exzessenthalpien, azeotrope Daten, Exzesswärmekapazitäten, Flüssig-Flüssig-Gleichgewichte und Fest-Flüssig-Gleichgewichte eutektischer Systeme.

Weiterhin wurde bei Mod. UNIFAC (Do) die Definition der Gruppen überarbeitet. Zum einen wurden neue Hauptgruppen eingeführt, so dass nun zum Beispiel zwischen acyclischen und cyclischen Alkanen unterschieden werden kann. Zum anderen wurden innerhalb einer Hauptgruppe neue Untergruppen geschaffen (z.B. primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole). Insgesamt ist die Strukturgruppeneinteilung differenzierter geworden.

### **3.6 COSMO-RS (Oldenburg)**

Das COSMO-RS(OI)-Modell (Conductor-like Screening Model for Real Solvents) verbindet Ergebnisse quantenchemischer Rechnungen von molekularen Strukturen mit der statistischen Thermodynamik [39,40].

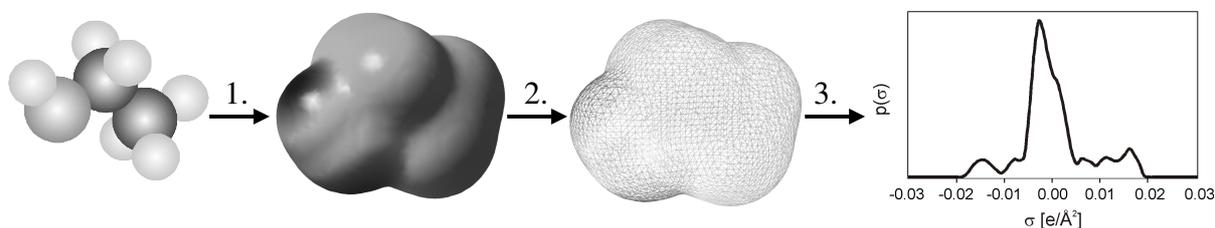
Der dem Modell zugrundeliegende COSMO-Ansatz wurde erstmals von Klamt [41] vorgestellt und gehört zur Gruppe der dielektrischen Kontinuumsolvensmodelle. Bei einem Kontinuumsolvensmodell werden die Lösungsmittelmoleküle durch ein homogenes dielektrisches Kontinuum ersetzt und die Solvation eines Teilchens in diesem Kontinuum berechnet, wobei unter Solvation die Überführung eines Moleküls aus einer festen Position in der idealen Gasphase bei konstantem Druck und konstanter Temperatur in eine feste Position in der flüssigen Phase verstanden wird. Der COSMO-Ansatz von Klamt besteht darin (Abbildung 3.6), dass die Dielektrizität des Reaktionsfeldes so skaliert wird, dass es sich wie ein idealer elektrischer Leiter verhält. Dadurch breiten sich die Abschirmungsladungen, die durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Teilchen und dem umgebenden Leiter gebildet werden, nicht im Dielektrikum aus, sondern sind auf der Kontaktfläche zwischen der Moleküloberfläche und dem idealen elektrischen Leiter lokalisiert. Diese Abschirmungsladungen werden zur Abschätzung der Wechselwirkungsenergie im realen Lösungsmittel, wo Ladungsverteilung und Polarisierbarkeit des gelösten Teilchens die unmittelbare Lösungsumgebung verändern, verwendet.



**Abbildung 3.6** Thermodynamik der Solvation bei COSMO-RS(OI)

1. Betrachtung des Lösungsmittels als idealer Leiter ( $\epsilon = \infty$ )
2. Erzeugung der Molekülkavität im idealen Leiter
3. Berechnung der Molekülabschirmungsladungsdichten im idealen Leiter
4. Entfernung des idealen Leiters

Der COSMO-Ansatz ist in quantenchemische Programmpakete implementiert worden. Mit deren Hilfe wird zuerst eine Molekülgeometrie erzeugt, dann unter Verwendung elementspezifischer Radien die Kavität des Moleküls im idealen Leiter konstruiert und anschließend die Abschirmungsladungsdichten für eine große Oberflächensegmentanzahl berechnet. Da diese einzelnen Oberflächensegmente kleiner als die Kontaktfläche zwischen zwei Molekülen sind, aber die COSMO-Theorie eine konstante Ladungsdichte auf der ‚effektiven‘ Kontaktfläche fordert, ist eine Mittelung der Abschirmungsladungsdichten benachbarter Oberflächensegmente erforderlich. Die Häufigkeitsverteilung der gemittelten Abschirmungsladungsdichten wird  $\sigma$ -Profil (Abbildung 3.7) genannt, welches einzigartig für jedes Molekül ist.



**Abbildung 3.7** Vorgehen beim Erstellen des  $\sigma$ -Profils für COSMO-RS(OI)

1. Quantenchemische Rechnung einer Molekülstruktur
2. Mittelung der Abschirmungsladungsdichten benachbarter Segmente
3. Häufigkeitsverteilung der gemittelten Segmentladungsdichten

Das charakteristische Merkmal von COSMO-Modellen ist also die Reduzierung der molekularen Eigenschaften einer Komponente auf eine Wahrscheinlichkeitsverteilung ihrer Abschirmungsladungsdichten in einem idealen Leiter [42].

Beim Übergang vom idealen Leiter zu einem realen Lösungsmittel treten die Oberflächensegmente des gelösten Teilchens und die der Lösungsmittelmoleküle mit ihren jeweiligen Abschirmungsladungsdichten ( $\sigma$  und  $\sigma'$ ) in Kontakt. Die entstehende Wechselwirkungsenergie eines Paarkontaktes zweier Oberflächensegmente wird als Misfit-Energie bezeichnet (Gleichung (3.48)).

$$E_{\text{Misfit}}(\sigma, \sigma') \propto a_{\text{eff}} (\sigma + \sigma')^2 \quad (3.48)$$

Für Wasserstoffbrücken reicht die mit der Misfit-Energie berechnete Wechselwirkungsenergie nicht aus. Ein Zusatzbeitrag für Wasserstoffbrücken wird aktiviert, wenn bestimmte Schwellenwerte für die Oberflächenladungen unter- bzw. überschritten werden.

$$E_{\text{HB}}(\sigma, \sigma') \propto a_{\text{eff}} \min\{0, \max[0, \max(\sigma, \sigma') - \sigma_{\text{HB}}] \min[0, \min(\sigma, \sigma') + \sigma_{\text{HB}}]\} \quad (3.49)$$

Zur Ermittlung des chemischen Potentials eines Oberflächensegmentes mit der Abschirmungsladungsdichte  $\sigma$  in einem gegebenen Segmentensemble ist von Klamt ein selbstkonsistentes mathematisches Verfahren hergeleitet worden.

$$\mu(\sigma) = -RT \ln \left[ \int p(\sigma') d\sigma' \exp \left( \frac{\mu(\sigma') - \{E_{\text{Misfit}}(\sigma, \sigma') + E_{\text{HB}}(\sigma, \sigma')\}}{RT} \right) \right] \quad (3.50)$$

Das chemische Potential einer Komponente ergibt sich, indem die chemischen Potentiale aller Oberflächensegmente über das  $\sigma$ -Profil des Moleküls integriert und zum idealen Anteil der Solvation sowie einem kombinatorischen Anteil addiert werden.

$$\mu_i = RT \ln x_i + \int p_i(\sigma) \mu(\sigma) d\sigma + \mu_i^{\text{comb}} \quad (3.51)$$

Zur Berechnung des Aktivitätskoeffizienten werden die chemischen Potentiale der Komponente in der Mischung und im Reinstoff benötigt.

$$\ln \gamma_i = \left( \frac{\mu_i^{\text{mix}} - \mu_i^{\text{rein}}}{RT} \right) \quad (3.52)$$

Die grundsätzliche Annahme von Wasserstoffbrückenbindungen bei genügend positiver und negativer Abschirmungsladung führt zu erheblichen Fehlern. Zur besseren Differenzierung wurde deshalb bei COSMO-RS(OI) ein zweites Profil eingeführt, das bestimmte Segmentladungsdichten gesondert erfasst, um den Schwellenwert für Wasserstoffbrücken nicht auszulösen. Zusätzlich wurde bei COSMO-RS(OI) der kombinatorische Term modifiziert [39,40].

### 3.7 NRTL-SAC

NRTL-SAC (Nonrandom Two Liquid Segment Activity Coefficient) wurde von Chen et al. [43,44] speziell für Wirkstofflöslichkeiten entwickelt. Grundlagen des Modells sind das ‚Lokale Zusammensetzungs-Modell‘ NRTL [26] und dessen Weiterentwicklung Polymer-NRTL [45]. Bei Polymer-NRTL wird das Polymer nicht als eine Komponente behandelt, sondern in Polymersegmente zerlegt, während das Lösungsmittelmolekül weiterhin als eine Einheit aufgefasst wird. Dagegen wird bei NRTL-SAC nicht mehr nur der Wirkstoff, sondern auch das Lösungsmittel als aus Segmenten bestehend betrachtet. Insgesamt sind bei NRTL-SAC vier Segmente definiert. Das hydrophobe Segment X repräsentiert den Teil des Moleküls, der keine Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zeigt, während das hydrophile Segment Z die Charakteristik eines Wasserstoffbrückendonors oder Wasserstoffbrückenakzeptors aufweist. Die polaren Segmente simulieren den Molekülanteil, bei denen elektrostatische Wechselwirkungen möglich sind, d.h. die polaren Segmente können als Elektronenpaar-Donor oder Elektronenpaar-Akzeptor fungieren. Das polar-attraktive Segment Y- steht für anziehende Wechselwirkungen mit einem hydrophilen Segment, das polar-abstoßende Segment Y+ für abstoßende Wechselwirkungen mit einem hydrophilen Segment.

Aufgrund des Segmentkonzepts von NRTL-SAC kann dieses Modell als ‚Segmentbeitragsmethode‘ bezeichnet werden. Mit der Variablen  $\nu_k^{(i)}$  wird die Anzahl der Segmentspezies k in der Komponente i festgelegt. Damit ist  $\nu_k^{(i)}$  das Analogon zu dem stöchiometrischen Faktor  $\nu_k^{(i)}$  im Gruppenbeitragsmodell UNIFAC, der die Anzahl an Strukturgruppen in einer Komponente angibt. Die Strukturgruppen bei UNIFAC sind feste Größen sowie klar definiert und können leicht aus der Molekülstruktur abgelesen werden. Zum Beispiel enthält Hexan zweimal die Gruppe ‚CH<sub>3</sub>‘ und viermal die Gruppe ‚CH<sub>2</sub>‘. Die vier Segmente bei NRTL-SAC sind hingegen keine festen Größen, d.h. sie sind nichts ‚Greifbares‘ wie Strukturgruppen. Jede Komponente hat ihre eigenen Werte für die vier Segmentgrößen. Deshalb wird  $\nu_k^{(i)}$  auch als molekularer Parameter bezeichnet.

Der Aktivitätskoeffizient im NRTL-SAC-Modell setzt sich wie bei UNIQUAC und dessen Weiterentwicklungen aus einem kombinatorischen Anteil und einem Restanteil zusammen.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{\text{comb}} + \ln \gamma_i^{\text{res}} \quad (3.53)$$

Der kombinatorische Anteil wird mit dem Flory-Huggins-Term [28,29] berechnet. Für den Volumenanteil muss die Gesamtsegmentanzahl  $\Upsilon$  berechnet werden (Gleichung (3.56)). Vergleicht man Gleichung (3.56) mit Gleichung (3.38) bei UNIFAC, dann handelt es sich bei der Größe  $\Upsilon$  formal um ein Volumen. Das Volumen der einzelnen Teilsegmente beträgt Eins.

$$\ln \gamma_i^{\text{comb}} = \ln \gamma_i^{\text{Flory-Huggins}} = \ln V_i + 1 - V_i \quad (3.54)$$

$$V_i = \frac{\Upsilon_i}{\sum_j (\Upsilon_j x_j)} \quad (3.55)$$

$$\Upsilon_i = \sum_k v_k^{(i)} \quad (3.56)$$

Die Berechnung des Restanteils erfolgt mit der NRTL-Gleichung. Wie bei Gruppenbeitragsmethoden wird als Bezugssystem der Reinstoff verwendet, um in der Mischung die Wechselwirkungen zwischen den Segmenten unterschiedlicher Molekülsorten von denen gleicher Molekülsorten zu trennen.

$$\ln \gamma_i^{\text{res}} = \ln \gamma_i^{\text{NRTL}} = \sum_k \left( v_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}) \right) \quad (3.57)$$

Der Segmentaktivitätskoeffizient ist gegeben durch,

$$\ln \Gamma_k = \frac{\sum_m (\tau_{mk} G_{mk} X_m)}{\sum_l (G_{lk} X_l)} + \sum_n \left[ \frac{G_{kn} X_n}{\sum_l (G_{ln} X_l)} \left( \tau_{kn} - \frac{\sum_m (\tau_{mn} G_{mn} X_m)}{\sum_l (G_{ln} X_l)} \right) \right] \quad (3.58)$$

wobei der segmentbezogene Molanteil wie folgt erhalten wird:

$$X_m = \frac{\sum_j (v_m^{(j)} x_j)}{\sum_j \sum_n (v_n^{(j)} x_j)} \quad (3.59)$$

Die Temperaturfunktion  $G_{nm}$  des NRTL-SAC-Modells enthält neben den Segmentwechselwirkungsparametern noch den Nonrandomness-Parameter  $\alpha$ . Bei einem Nonrandomness-Parameter von Null ist die Mischung vollständig ungeordnet, d.h. sie ist ideal. In diesem Modell wird der Nonrandomness-Parameter - je nach Segment-Segment-Kombination - auf einen Wert von 0.2 oder 0.3 festgesetzt (vergl. Abbildung 3.8).

$$G_{nm} = \exp\left(-\alpha \frac{\Delta g_{nm}}{T}\right) = \exp(-\alpha \tau_{nm}) \quad (3.60)$$

Bei NRTL-SAC werden die Segmentwechselwirkungsparameter bei einer einzigen Temperatur ( $T \sim 298.15$  K) angepasst und als dimensionslose NRTL-Segmentparameter  $\tau_{nm}$ , aufgelistet.

Für die Ermittlung der NRTL-Segmentparameter  $\tau_{ij}$  werden reale Substanzen benutzt, die als Referenzmoleküle für die Segmente dienen. Wasser bietet sich als Referenzmolekül für das hydrophile Segment an, während Hexan als Vertreter für das hydrophobe Segment geeignet ist. Die NRTL-Parameter des Systems Hexan-Wasser ergeben damit die Segmentparameter ‚hydrophob-hydrophil‘ (X-Z). Ein Problem stellt die Wahl des Referenzmoleküls für das polare Segment dar. Deshalb wurden von Chen und Song [43] für verschiedene Lösungsmittel

binäre NRTL-Parameter an Lösungsmittel-Hexan- und Lösungsmittel-Wasser-Systeme angepasst. Dazu wurden experimentelle Dampf-Flüssig- und Flüssig-Flüssig-Phasengleichgewichtsdaten, die bei Raumtemperatur gemessen worden sind, verwendet. Die Temperaturabhängigkeit der Parameter wurde mit Absicht ignoriert, um die erhaltenen binären NRTL-Parameter der verschiedenen Lösungsmittel-Hexan- und Lösungsmittel-Wasser-Systeme besser miteinander vergleichen zu können. Chen und Song messen also den erhaltenen binären NRTL-Parametern eine Bedeutung zu. Nach ihrer Interpretation der NRTL-Parameter legten sie sich auf das Lösungsmittel Acetonitril als Referenzmolekül für das polare Segment fest. Die NRTL-Parameter des Systems Acetonitril-Hexan stellen die Segmentparameter ‚polar-hydrophob‘ (Y-X) dar. Bei der Auswertung der Lösungsmittel-Wasser-Parameter stellten Chen und Song allerdings fest, dass die NRTL-Parameter des Systems Acetonitril-Wasser nicht vollständig für die Segmentparameter ‚polar-hydrophil‘ (Y-Z) geeignet sind. Aus diesem Grund unterteilten sie das polare Segment Y in ein polar-anziehendes Segment Y- und in ein polar-abstoßendes Segment Y+. Der Wechselwirkungsparameter  $\tau_{ZY}$  entspricht dem NRTL-Parameter von Wasser-Acetonitril, wohingegen mit dem Wechselwirkungsparameter  $\tau_{YZ}$  ein Bereich von -2 bis +2 abgedeckt werden soll. Abbildung 3.8 fasst alles noch einmal zusammen.

	X	Y-	Y+	Z		Hexan	Acetonitril	Wasser
X	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.2$ 1.643	$\alpha=0.2$ 1.643	$\alpha=0.2$ 6.547	Hexan	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.2$ 1.643	$\alpha=0.2$ 6.547
Y-	$\alpha=0.2$ 1.834	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.3$ -2.000	Acetonitril	$\alpha=0.2$ 1.834	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.3$ 0.707
Y+	$\alpha=0.2$ 1.834	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.0$ 0.000	$\alpha=0.3$ 2.000				
Z	$\alpha=0.2$ 10.949	$\alpha=0.3$ 1.787	$\alpha=0.3$ 1.787	$\alpha=0.0$ 0.000	Wasser	$\alpha=0.2$ 10.949	$\alpha=0.3$ 1.787	$\alpha=0.0$ 0.000

**Abbildung 3.8** Herkunft der NRTL-Segmentparameter  $\tau_{nm}$  [43]

Die Ermittlung der molekularen Parameter  $v_k^{(i)}$  erfolgt für Lösungsmittel und Wirkstoff unterschiedlich.

Bei Lösungsmitteln wird für die Bestimmung der molekularen Parameter eine Regression der binären experimentellen Phasengleichgewichtsdaten von Lösungsmittel-Referenzmolekül-Systemen durchgeführt. Möchte man beispielsweise die molekularen Parameter von Aceton

bestimmen, werden experimentelle Dampf-Flüssig- und Flüssig-Flüssig-Phasengleichgewichtsdaten der Systeme Aceton-Wasser, Aceton-Hexan und Aceton-Acetonitril einer Regression unterworfen.

Bei Wirkstoffen findet eine Regression an experimentellen Löslichkeitsdaten statt, wobei nur solche Lösungsmittel in Betracht kommen, deren molekulare Parameter schon bekannt sind. Die Auswahl der Lösungsmittel sollte repräsentativ sein, d.h. es sollten Lösungsmittel mit hydrophoben, hydrophilen und polaren Eigenschaft unter den ausgesuchten Lösungsmitteln sein. Die Mindestanzahl an verschiedenen Lösungsmitteln ist vier, wenn die vier Segmentgrößen die anzupassenden Parameter sind. Da oft die Schmelzenthalpie des Wirkstoffs unbekannt ist, wird diese als zusätzlicher anzupassender Parameter behandelt. In diesem Fall sollten mindestens fünf verschiedene Lösungsmittel für die Regression der molekularen Parameter und der Schmelzenthalpie verwendet werden.

Zusammenfassend unterscheidet sich die Vorgehensweise bei NRTL-SAC und UNIFAC dadurch, dass bei UNIFAC die molekulare Parameter mit den relativen van-der-Waalsschen Volumina und Oberflächen der Strukturgruppen feststehen und Gruppenwechselwirkungsparameter angepasst werden, während bei NRTL-SAC die Segmentwechselwirkungsparameter auf oben dargestellte Werte festgesetzt wurden und die molekulare Parameter der Moleküle angepasst werden.

Wenn zuerst die molekulare Parameter der Komponenten einer Mischung bestimmt werden müssen, ist NRTL-SAC ein rein korrelatives Modell. Sind die molekulare Parameter der Komponenten hingegen bekannt, lässt sich NRTL-SAC als Vorhersagemodell einsetzen.

**Beispiel für die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten mit NRTL-SAC:**

Für das System Ethanol(1)-Wasser(2) wird bei einer Konzentration  $x_1 = 0.3$  der Aktivitätskoeffizient berechnet. Die dazu benötigten Segmentunterteilungen für die Systemkomponenten lauten nach Chen und Crafts [44]:

	X	Y-	Y+	Z
Ethanol	0.251	0.030	0.000	0.630
Wasser	0.000	0.000	0.000	1.000

**Lösung:**

Kombinatorischer Anteil

$$\Upsilon_1 = 0.251 + 0.030 + 0.630 = 0.911$$

$$\Upsilon_2 = 1.000$$

$$V_1 = \frac{0.911}{0.911 \cdot 0.3 + 1.000 \cdot 0.7} = 0.9360$$

$$V_2 = \frac{1.000}{0.911 \cdot 0.3 + 1.000 \cdot 0.7} = 1.0274$$

$$\ln \gamma_1^{\text{comb}} = \ln 0.9360 + 1 - 0.9360 = -0.00214$$

$$\ln \gamma_2^{\text{comb}} = \ln 1.0274 + 1 - 1.0274 = -0.00037$$

Restanteil

$$G_{X,X} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$G_{Y-,X} = \exp(-0.2 \cdot 1.834) = 0.69295$$

$$G_{X,Y-} = \exp(-0.2 \cdot 1.643) = 0.71993$$

$$G_{Y-,Y-} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$G_{X,Y+} = \exp(-0.2 \cdot 1.643) = 0.71993$$

$$G_{Y-,Y+} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$G_{X,Z} = \exp(-0.2 \cdot 6.547) = 0.26998$$

$$G_{Y-,Z} = \exp(-0.3 \cdot (-2)) = 1.82212$$

$$G_{Y+,X} = \exp(-0.2 \cdot 1.834) = 0.69295$$

$$G_{Z,X} = \exp(-0.2 \cdot 10.949) = 0.11194$$

$$G_{Y+,Y-} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$G_{Z,Y-} = \exp(-0.3 \cdot 1.787) = 0.58503$$

$$G_{Y+,Y+} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$G_{Z,Y+} = \exp(-0.3 \cdot 1.787) = 0.58503$$

$$G_{Y+,Z} = \exp(-0.3 \cdot 2) = 0.54881$$

$$G_{Z,Z} = \exp(-0 \cdot 0) = 1$$

$$X_X = \frac{0.251 \cdot 0.3}{(0.251 \cdot 0.3 + 0.030 \cdot 0.3 + 0.630 \cdot 0.3) + (1.000 \cdot 0.7)} = 0.07737$$

$$X_{Y-} = \frac{0.030 \cdot 0.3}{(0.251 \cdot 0.3 + 0.030 \cdot 0.3 + 0.630 \cdot 0.3) + (1.000 \cdot 0.7)} = 0.00925$$

$$X_Z = \frac{0.630 \cdot 0.3 + 1.000 \cdot 0.7}{(0.251 \cdot 0.3 + 0.030 \cdot 0.3 + 0.630 \cdot 0.3) + (1.000 \cdot 0.7)} = 0.91339$$

$$\ln \Gamma_x = \frac{1.834 \cdot 0.69295 \cdot 0.00925 + 10.949 \cdot 0.11194 \cdot 0.91339}{1 \cdot 0.07737 + 0.69295 \cdot 0.00925 + 0.11194 \cdot 0.91339}$$

$$+ \left[ \begin{aligned} & \frac{1 \cdot 0.07737}{1 \cdot 0.07737 + 0.69295 \cdot 0.00925 + 0.11194 \cdot 0.91339} \cdot \left( 0 - \frac{1.834 \cdot 0.69295 \cdot 0.00925 + 10.949 \cdot 0.11194 \cdot 0.91339}{1 \cdot 0.07737 + 0.69295 \cdot 0.00925 + 0.11194 \cdot 0.91339} \right) \\ & + \frac{0.71993 \cdot 0.00925}{0.71993 \cdot 0.07737 + 1 \cdot 0.00925 + 0.58503 \cdot 0.91339} \cdot \left( 1.643 - \frac{1.643 \cdot 0.71993 \cdot 0.07737 + 1.787 \cdot 0.58503 \cdot 0.91339}{0.71993 \cdot 0.07737 + 1 \cdot 0.00925 + 0.58503 \cdot 0.91339} \right) \\ & + \frac{0.26998 \cdot 0.91339}{0.26998 \cdot 0.07737 + 1.82212 \cdot 0.00925 + 1 \cdot 0.91339} \cdot \left( 6.547 - \frac{6.547 \cdot 0.26998 \cdot 0.07737 + (-2) \cdot 1.82212 \cdot 0.00925}{0.26998 \cdot 0.07737 + 1.82212 \cdot 0.00925 + 1 \cdot 0.91339} \right) \end{aligned} \right]$$

$$\ln \Gamma_x = 5.22024$$

$$\ln \Gamma_{Y_-} = -3.19420$$

$$\ln \Gamma_z = 0.23129$$

$$X_x^{(1)} = \frac{0.251}{0.251 + 0.030 + 0.630} = 0.27552$$

$$X_{Y_-}^{(1)} = \frac{0.030}{0.251 + 0.030 + 0.630} = 0.03293$$

$$X_z^{(1)} = \frac{0.630}{0.251 + 0.030 + 0.630} = 0.69155$$

$$X_z^{(2)} = \frac{1.000}{1.000} = 1$$

$$\ln \Gamma_x^{(1)} = \frac{1.834 \cdot 0.69295 \cdot 0.03293 + 10.949 \cdot 0.11194 \cdot 0.69155}{1 \cdot 0.27552 + 0.69295 \cdot 0.03293 + 0.11194 \cdot 0.69155}$$

$$+ \left[ \begin{aligned} & \frac{1 \cdot 0.27552}{1 \cdot 0.27552 + 0.69295 \cdot 0.03293 + 0.11194 \cdot 0.69155} \cdot \left( 0 - \frac{1.834 \cdot 0.69295 \cdot 0.03293 + 10.949 \cdot 0.11194 \cdot 0.69155}{1 \cdot 0.27552 + 0.69295 \cdot 0.03293 + 0.11194 \cdot 0.69155} \right) \\ & + \frac{0.71993 \cdot 0.03293}{0.71993 \cdot 0.27552 + 1 \cdot 0.03293 + 0.58503 \cdot 0.69155} \cdot \left( 1.643 - \frac{1.643 \cdot 0.71993 \cdot 0.27552 + 1.787 \cdot 0.58503 \cdot 0.69155}{0.71993 \cdot 0.27552 + 1 \cdot 0.03293 + 0.58503 \cdot 0.69155} \right) \\ & + \frac{0.26998 \cdot 0.69155}{0.26998 \cdot 0.27552 + 1.82212 \cdot 0.03293 + 1 \cdot 0.69155} \cdot \left( 6.547 - \frac{6.547 \cdot 0.26998 \cdot 0.27552 + (-2) \cdot 1.82212 \cdot 0.03293}{0.26998 \cdot 0.27552 + 1.82212 \cdot 0.03293 + 1 \cdot 0.69155} \right) \end{aligned} \right]$$

$$\ln \Gamma_x^{(1)} = 2.01069$$

$$\ln \Gamma_{Y_-}^{(1)} = -2.43593$$

$$\ln \Gamma_z^{(1)} = 0.78087$$

$$\ln \Gamma_z^{(2)} = 0$$

$$\ln \gamma_1^{\text{res}} = 0.251(5.22024 - 2.01069) + 0.030(-3.19420 + 2.43593) + 0.630(0.23129 - 0.78087) = 0.43661$$

$$\ln \gamma_2^{\text{res}} = 1.000(0.23129 - 0) = 0.23129$$

Aktivitätskoeffizient

$$\ln \gamma_1 = -0.00214 + 0.43661 = 0.43447$$

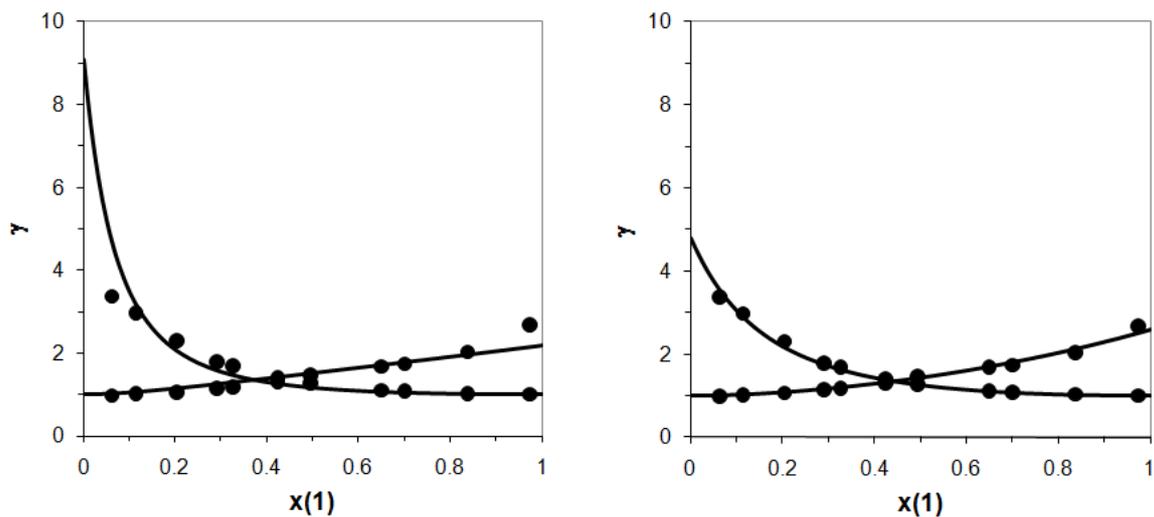
$$\ln \gamma_2 = -0.00037 + 0.23129 = 0.23092$$

$$\gamma_1 = 1.5442$$

$$\gamma_2 = 1.2598$$

Für Abbildung 3.9 sind Werte für mehrere Zusammensetzungen berechnet worden. Bei NRTL-SAC ist der Kurvenverlauf temperaturunabhängig. Die Temperaturfunktion (Gleichung (3.60)) ist durch das Festsetzen der Segmentwechselwirkungsparameter, die bei Raumtemperatur angepasst wurden, keine Temperaturfunktion mehr im eigentlichen Sinne.

Aber auch bei Raumtemperatur weichen die mit NRTL-SAC berechneten Aktivitätskoeffizienten deutlich von den experimentellen Werten ab, wohingegen mit Mod. UNIFAC (Do) der Kurvenverlauf sehr gut wiedergegeben wird.



**Abbildung 3.9** Aktivitätskoeffizienten für das System Ethanol(1)-Wasser(2) bei 298.15 K

Links: NRTL-SAC

Rechts: Mod. UNIFAC (Do)



## 4 Erweiterung von Aktivitätskoeffizientenmodellen

Die Gruppenbeitragsmethode Mod. UNIFAC (Do) und das quantenchemische Modell COSMO-RS(OI) werden für Wirkstofflöslichkeiten erweitert.

### 4.1 Pharma Modified UNIFAC

Die Gruppenbeitragsmethode Mod. UNIFAC (Do) hat sich für die Berechnung von verschiedenen Phasengleichgewichtsdaten bewährt. Jedoch lässt sich Mod. UNIFAC (Do) nur begrenzt auf Wirkstofflöslichkeiten anwenden, weil nicht nur mehrere ‚typische‘ Strukturgruppen für die Beschreibung von Wirkstoffen fehlen, sondern auch viele Wechselwirkungsparameter zwischen bereits vorhandenen Strukturgruppen. Letzteres liegt zum einen an noch nicht gemessenen experimentellen Phasengleichgewichtsdaten, zum anderen an reaktiven Gruppenkombinationen, für die niemals Phasengleichgewichtsdaten gemessen werden können. Das Ziel für Pharma Mod. UNIFAC ist, eine Inkrementierung speziell für Wirkstoffe zu erarbeiten und die Anzahl benötigter Gruppenwechselwirkungsparameter zu verringern.

#### 4.1.1 Inkrementierung

Bei der Definition von Strukturgruppen müssen nach Wu und Sandler [46,47] bestimmte Kriterien beachtet werden, damit die Unabhängigkeit der funktionellen Gruppe vom Molekül sichergestellt ist:

1. Eine Strukturgruppe sollte eine elektroneutrale Einheit bilden, also die Summe der Partialladungen der Atome der Strukturgruppe gegen Null gehen.
2. Die Größe der Partialladungen der Strukturgruppenatome müssen in verschiedenen Molekülen ähnliche Werte besitzen.
3. Die Geometrie (Bindungslängen, Bindungswinkel) der Strukturgruppe sollte sich in unterschiedlichen Molekülen nicht ändern.

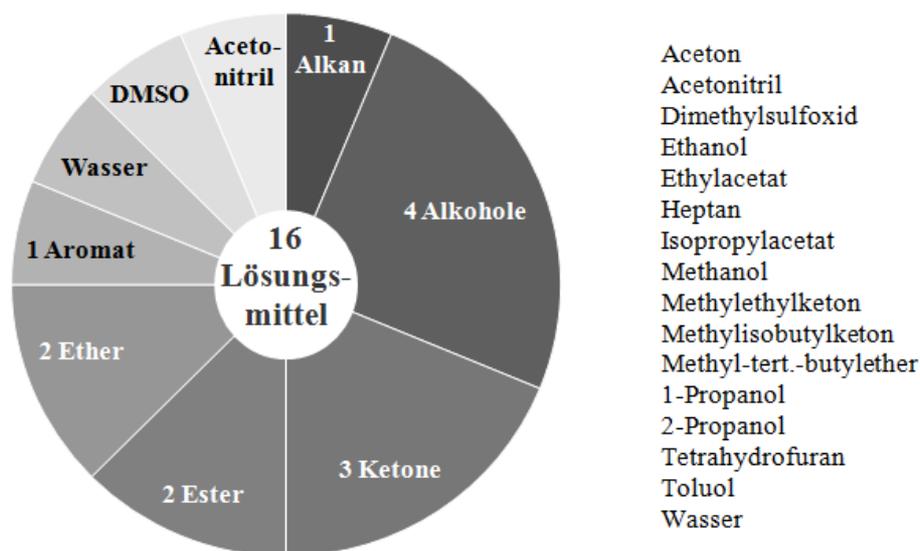
Aus diesen Regeln folgt, dass eine Strukturgruppe so groß wie nötig und so klein wie möglich sein sollte. Je größer eine Strukturgruppe ist, desto besser werden Nachbargruppeneffekte mit berücksichtigt. Aber je kleiner eine Strukturgruppe ist, desto flexibler ist diese Gruppe in ihrer Anwendbarkeit. Dies führt dazu, dass teilweise Kompromisse bei der Definition von Strukturgruppen eingegangen werden müssen. Auch das Vorhandensein bzw. Fehlen experimenteller Phasengleichgewichtsdaten zur Anpassung der Wechselwirkungsparameter wirkt sich auf die Inkrementierung von Molekülen aus.

Die ersten Komponenten einer homologen Reihe verhalten sich oftmals anders als die höheren Homologen. Sie müssen separat behandelt werden.

### 4.1.2 Parameterreduzierung

Bei Kristallisationsprozessen mit Wirkstoffen liegt die Anfangskonzentration und damit die höchste Konzentration des gelösten Stoffes im Bereich von 10 bis 30 Gewichtsprozent (vergl. Kapitel 1), so dass ein Löslichkeitsmodell lediglich Löslichkeiten bis zu diesen Konzentrationen abdecken muss.

Im Pharmabereich werden aus Toxizitätsgründen einige wenige Lösungsmittel [48] bevorzugt. Mit nur 5 Lösungsmittelklassen (weiße Schrift in Abbildung 4.1) können bereits  $\frac{3}{4}$  dieser Lösungsmittel abgedeckt werden.



**Abbildung 4.1** Bevorzugte Lösungsmittel bei Wirkstoffproduktion [48]

Isopropylacetat besitzt mit 102.13 g/mol die größte molare Masse der Lösungsmittel. Ein Wirkstoff mit geringer molarer Masse ist Aspirin mit 180.16 g/mol. Eine mittlere Anfangskonzentration von 20 Gewichtsprozent an Aspirin ergibt einen Aspirinmolanteil von 0.124 in der Mischung. Je höher das Molgewicht des Wirkstoffes und je niedriger das Molgewicht des Lösungsmittels ist, desto kleinere Werte ergeben sich für den Molanteil des Wirkstoffes, d.h. der maximale Molanteil von Wirkstoffen in einer Mischung liegt ungefähr bei 0.1. Bei Wasser als Lösungsmittel sind aufgrund des niedrigen Molgewichtes von Wasser die Wirkstoffmolanteile sehr gering (z.B. 0.025 für 20 Gewichtsprozent an Aspirin).

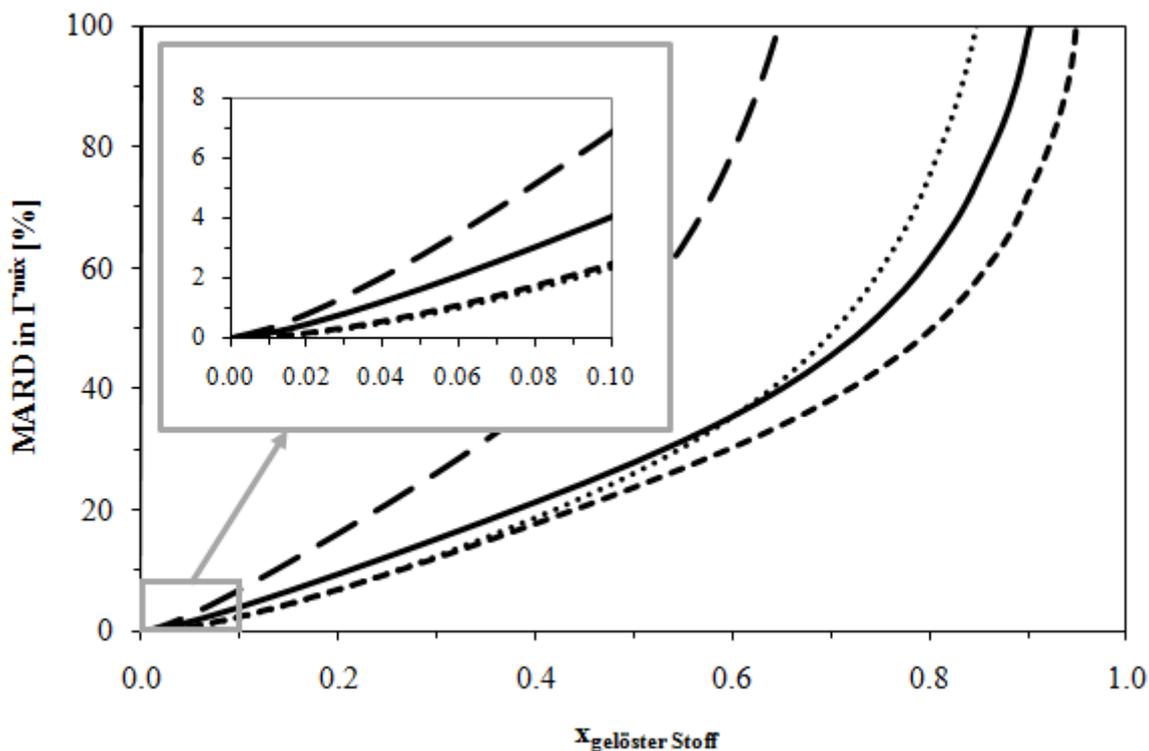
Allgemein kann die Anzahl an Gruppenwechselwirkungsparametern verringert werden, indem entweder die Gruppenanzahl deutlich verkleinert wird oder Gruppenwechselwirkungsparameter vernachlässigt werden ( $a_{nm} = a_{mn} = 0$ ). Ersteres ist kaum möglich, denn für die Beschreibung einer größeren Anzahl von Systemen ist eine gewisse Mindestgruppenanzahl erforderlich. Die Missachtung bestimmter Kombinationen von Wechselwirkungsparametern

kann nur solche Strukturgruppenkombinationen betreffen, deren Einfluss auf das Gesamtergebnis gering ist. Bei Mischungen mit geringen Wirkstoffmolanteilen können damit theoretisch nur die Strukturgruppenkombinationen ignoriert werden, die ausschließlich im Wirkstoff auftreten.

Es stellt sich die Frage, ob diese Näherung bis zum gewünschten maximalen Wirkstoffmolanteil von 0.1 angenommen werden darf. Deshalb wurde mit der Methode Mod. UNIFAC (Do) der ‚Mischungsaktivitätskoeffizient‘  $\Gamma^{\text{mix}}$  in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Mischung zunächst mit allen Wechselwirkungsparametern und dann mit der reduzierten Wechselwirkungsparameteranzahl untersucht. Insgesamt wurden binäre Mischungen aus einer großen Anzahl an Komponenten (nicht nur Wirkstoffe) und vier verschiedenen Lösungsmitteln analysiert.

$$\ln \Gamma^{\text{mix}} = \sum_k (v_k^{\text{mix}} \cdot \ln \Gamma_k) \quad (4.1)$$

$$v_k^{\text{mix}} = \sum_i (v_k^{(i)} \cdot x_i) \quad (4.2)$$



**Abbildung 4.2** Auswirkung der Parameterreduzierung auf den ‚Mischungsaktivitätskoeffizienten‘  $\Gamma^{\text{mix}}$  beim Modell Mod. UNIFAC (Do)

- binäre Mischungen von 10111 Komponenten und Hexan
- - - binäre Mischungen von 9906 Komponenten und Aceton
- ..... binäre Mischungen von 9332 Komponenten und Ethanol
- · - binäre Mischungen von 13397 Komponenten und Wasser

Für Abbildung 4.2 ist die mittlere absolute relative Abweichung (*engl.* „Mean Absolute Relative Deviation“) im ‚Mischungsaktivitätskoeffizienten‘ über alle Systeme mit demselben Lösungsmittel ermittelt worden. Für die Berechnung wurden übrigens nur solche Systeme berücksichtigt, bei denen die Parameterreduzierung überhaupt einen Effekt hat. Dies ist der Fall, wenn die Komponente mindestens über zwei andere Hauptgruppen als das jeweilige Lösungsmittel verfügt.

$$\text{MARD} [\%] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{\Gamma_{i,\text{alle}}^{\text{mix}} - \Gamma_{i,\text{reduziert}}^{\text{mix}}}{\Gamma_{i,\text{alle}}^{\text{mix}}} \right| \quad (4.3)$$

Die Auswertung von Abbildung 4.2 zeigt, dass der mittlere absolute relative Fehler bei einem Molanteil der gelösten Stoffe von 0.1 durchschnittlich 3.95 Prozent (= Mittelwert der vier Lösungsmittel) beträgt. Für die beiden Lösungsmittel mit jeweils nur einer Hauptgruppe (Wasser, Hexan) sind die Abweichungen am größten (6.88 Prozent bzw. 4.06 Prozent). Die zwei anderen Lösungsmittel (Aceton, Ethanol) enthalten jeweils zwei Hauptgruppen, so dass sich die reduzierte Wechselwirkungsparameteranzahl, die von der Hauptgruppenanzahl des Lösungsmittels abhängt, im Vergleich zu den Ein-Hauptgruppen-Lösungsmitteln vergrößert. Dies macht sich auch bei der Beschreibung der gelösten Stoffe bemerkbar und der Fehler fällt mit 2.49 Prozent bzw. 2.36 Prozent geringer aus. Dass bei Wasser als Lösungsmittel der Fehler relativ schnell mit steigender Konzentration der gelösten Stoffe zunimmt, liegt daran, dass die Strukturgruppe ‚H<sub>2</sub>O‘ kein Bestandteil einer Komponente sein kann (es werden keine Hydrate berücksichtigt) und damit durch die Parameterreduzierung absolut keine Wechselwirkungen innerhalb des gelösten Stoffes erfasst werden. Hingegen ist die Strukturgruppe ‚CH<sub>2</sub>‘ des anderen Ein-Hauptgruppen-Lösungsmittels Hexan auch Bestandteil vieler Komponenten. In diesem Fall werden trotz der Parameterreduzierung einige Wechselwirkungen (nämlich alle mit CH<sub>2</sub>) innerhalb der gelösten Stoffe berücksichtigt und der Fehler nimmt mit steigender Konzentration der gelösten Stoffe gegenüber Wasser langsamer zu.

Insgesamt veranschaulicht Abbildung 4.2, dass die beobachteten Abweichungen bis zu maximalen Molanteilen der gelösten Stoffe von 10 Molprozent moderat ausfallen, so dass das Prinzip der Parameterreduzierung auf Wirkstofflöslichkeiten angewendet werden kann.

Durch die Parameterreduzierung ändert sich für Pharma Mod. UNIFAC der Referenzzustand ‚Gruppenaktivitätskoeffizient im reinen Stoff‘, denn es werden für die Berechnung im reinen Stoff nur noch solche Wechselwirkungen berücksichtigt, die auch in der Mischung auftreten können. Das jeweilige Lösungsmittel, das über das Ausmaß der Parameterreduzierung entscheidet, ist von der Parameterreduzierung nicht betroffen. Das veränderte Bezugssystem er-

fordert eine Neuanpassung der benötigten Wechselwirkungsparameter. Pharma Mod. UNIFAC sollte dann nur bis zu maximalen Wirkstoffmolanteilen von 0.1 eingesetzt werden. Die Limitierung des Gültigkeitsbereiches von Pharma Mod. UNIFAC auf einen maximalen Molanteil des Wirkstoffes von 0.1 bedeutet folgendes für die Anpassung der Strukturgruppenwechselwirkungsparameter:

1. Es werden Wechselwirkungsparameter zwischen allen Strukturgruppen des Lösungsmittels benötigt. Da das Lösungsmittel in hohen Konzentrationen vorliegt, bilden experimentelle Phasengleichgewichtsdaten aus dem gesamten Konzentrationsbereich die Grundlage für die Anpassung dieser Wechselwirkungsparameter.
2. Es werden Wechselwirkungsparameter zwischen den Strukturgruppen des Lösungsmittels und denen des Wirkstoffes benötigt. Zur Anpassung dieser Wechselwirkungsparameter dürfen nur experimentelle Phasengleichgewichtsdaten aus dem begrenzten Konzentrationsbereich (maximaler Wirkstoffmolanteil von 0.1) verwendet werden.
3. Es werden keine Wechselwirkungsparameter zwischen den Strukturgruppen des Wirkstoffes benötigt, da wegen der geringen Wirkstoffkonzentration davon ausgegangen wird, dass eine Wirkstoffgruppe in seiner unmittelbaren Umgebung lediglich Lösungsmittelgruppen antrifft. Theoretisch ist diese Annahme nur bei unendlicher Verdünnung des Wirkstoffes korrekt (siehe Abbildung 4.2).
4. Bei Strukturgruppen, die in großer Anzahl in Wirkstoffen vorkommen ist der Molanteil dieser Strukturgruppen in der Mischung auch bei kleinen Konzentrationen des Wirkstoffes nicht mehr gering. Dies trifft eigentlich nur auf die Alkangruppe (CH<sub>2</sub>) und auf die Aromatengruppe (AC) zu, so dass zwischen diesen beiden Gruppen sowie zwischen ihnen und den Lösungsmittelgruppen eine Anpassung der Wechselwirkungsparameter über den gesamten Konzentrationsbereich erfolgt.
5. Unabhängig von der Konzentration resultiert aus der Definition der Wechselwirkungsparameter (Gleichung (3.20)), dass die Wechselwirkungsparameter zwischen gleichen Strukturgruppen (bzw. zwischen Strukturgruppen derselben Hauptgruppe) Null sind.

Tabelle 4.1 zeigt, welche Wechselwirkungsparameter benötigt werden, um eine Mischung aus Morphin und Ethanol mit Pharma Mod. UNIFAC berechnen zu können. Die dazugehörige Parametermatrix für Alkohole als Lösungsmittel ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Die Berechnung von Wirkstofflöslichkeiten mit Alkoholen als Lösungsmittel erfordert demnach nur zwei Spalten der Parametermatrix, was die notwendige Parameteranzahl deutlich reduziert.



### 4.1.3 Parameteranpassung

Die wichtigste Voraussetzung bei der Entwicklung von Gruppenbeitragsmethoden ist das Vorhandensein großer Mengen vertrauenswürdiger experimenteller Daten, die zur Regression der Wechselwirkungsparameter erforderlich sind. Für diese Arbeit stand die DDB (Dortmund Data Bank) zur Verfügung, die die größte Sammlung an thermodynamischen Reinstoff- und Gemischdaten darstellt. Die DDB ist aber keine reine Faktendatenbank, sondern bietet in Verbindung mit dem Softwarepaket DDBSP (Dortmund Data Bank Software Package) eine breite Palette verschiedenster Anwendungsprogramme an, die sich in Präsentations-, Berechnungs- und Anpassungsprogramme einteilen lassen [49].

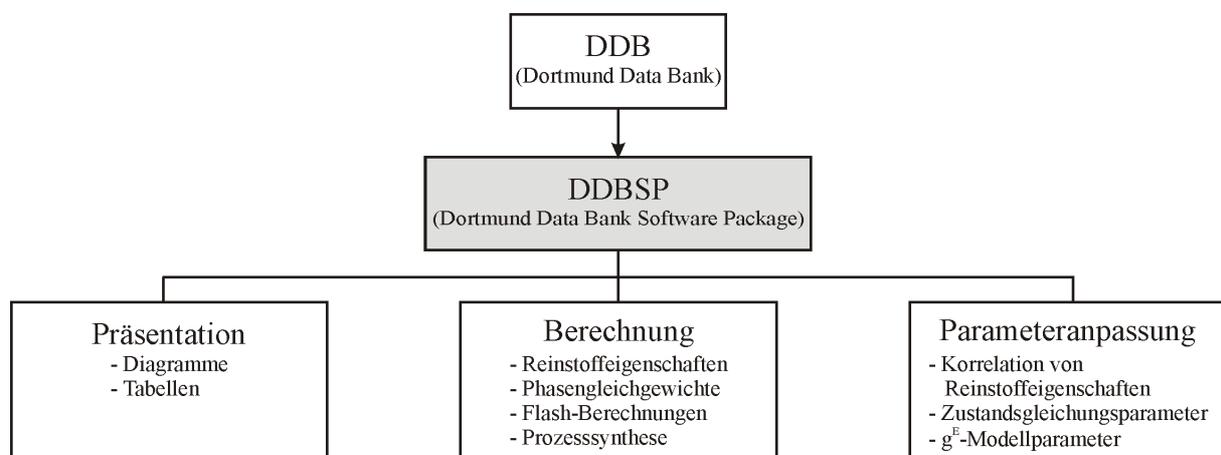
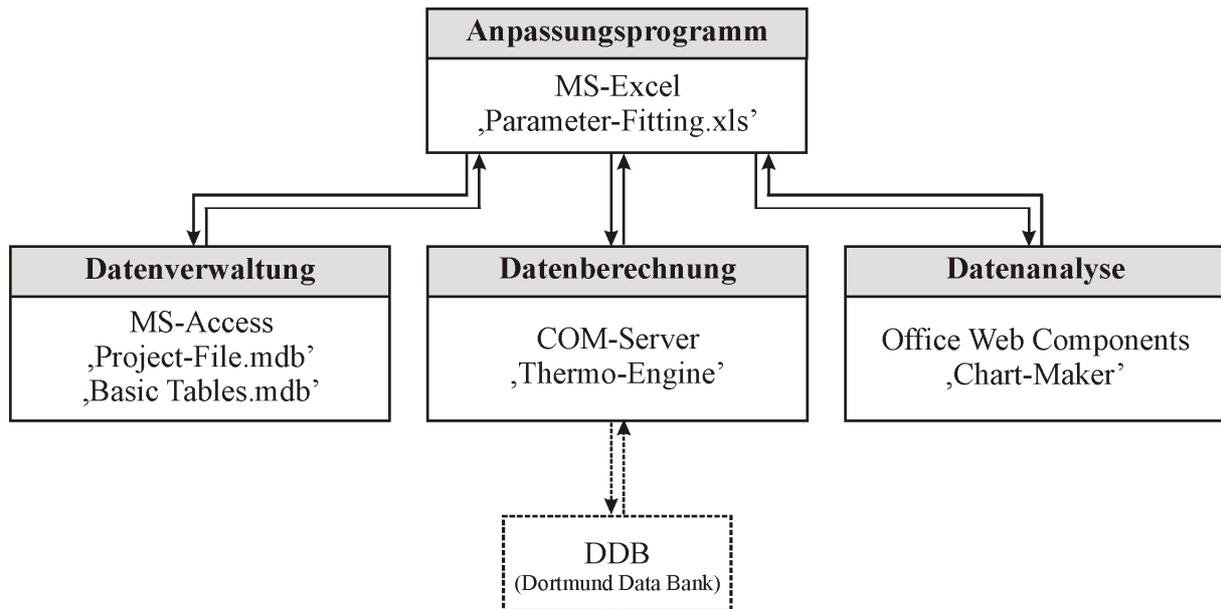


Abbildung 4.4 Softwarepaket DDBSP

Für die Gruppenbeitrags- $g^E$ -Modelle UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) existiert bereits ein Anpassungsprogramm zur Ermittlung der Wechselwirkungsparameter, welches allerdings für das Modell Pharma Mod. UNIFAC aufgrund der neuen Inkrementierungsvorschrift der Strukturgruppen nicht benutzt werden konnte. Dies hat zur Folge, dass ein eigenes Anpassungsprogramm entwickelt werden musste.

#### 4.1.3.1 Anpassungsprogramm

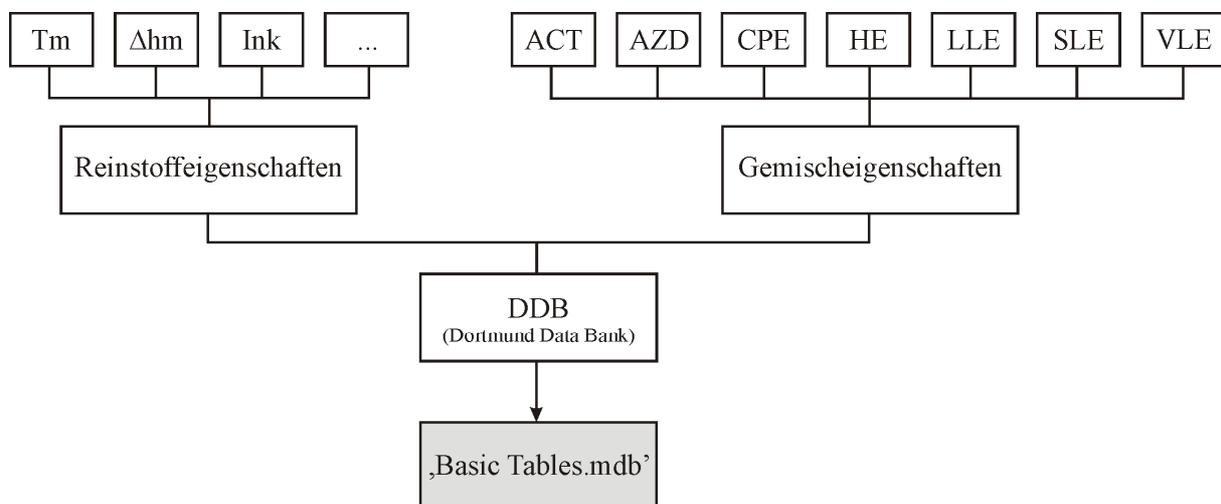
Eine weit verbreitete Programmiersprache ist VBA (Visual Basic for Applications). Ursache dafür ist die Integration von VBA in die Programme von MS-Office, das das weltweit dominierende Bürosoftwarepaket ist. Für das Anpassungsprogramm wird deswegen das Tabellenkalkulationsprogramm MS-Excel als graphische Benutzeroberfläche (*engl.* „User Interface“) verwendet. Allgemein müssen von einem Anpassungsprogramm drei Aufgaben erfüllt werden: Verwaltung, Berechnung und Analyse der Daten.



**Abbildung 4.5** Aufbau des Anpassungsprogramms für Pharma Mod. UNIFAC

Datenverwaltung

Die experimentellen und berechneten Reinstoff- und Gemischdaten bilden einen Datenbestand, der gespeichert und verwaltet werden muss, d.h. ein Datenbanksystem wird benötigt. Ein Datenbanksystem besteht aus den eigentlichen Daten, der Datenbank, und einem Datenbankmanagementsystem, das die Speicherung der Daten organisiert und den Zugriff auf die Datenbank kontrolliert. Mit dem Datenbankmanagementsystem MS-Access, dessen Datenbankkern die MS Jet Database Engine ist, werden die Daten einer Datenbank (Oberflächenelemente und Datenbanktabellen) in einer Datei des ‚.mdb‘-Dateiformates gespeichert und können mit Hilfe der Datenbanksprache SQL (Structured Query Language) abgefragt werden. Für die Daten aus der DDB wurde die Datenbank ‚Basic Tables.mdb‘ (Abbildung 4.6) angelegt.



**Abbildung 4.6** Verwaltung der experimentellen Daten

Damit aus einem VBA-Programm heraus eine Jet-Datenbank angesprochen werden kann, ist eine Schnittstellenbibliothek notwendig. Die Standardbibliothek für den Zugriff auf Daten und Datenbankobjekte einer Jet-Datenbank ist die DAO-Bibliothek (Data Access Objects).

#### Datenberechnung

Die Wechselwirkungsparameter eines  $g^E$ -Modells werden durch eine Anpassung an thermodynamische Gemischdaten erhalten. Für das DDB-Unterprogramm ‚Recval‘ sind viele mathematischen Funktionen zur Berechnung der verschiedenen thermodynamischen Gemischdaten in Compaq Visual Fortran bereits programmiert worden. Alle Rechenroutinen stehen in Form eines COM-Servers zur Verfügung, mit dem aus von VBA kommuniziert werden kann (Client/Server-Anwendung). Da der COM-Server den Zugang zu einigen DDB-Dateien benötigt, läuft das Anpassungsprogramm für Pharma Mod. UNIFAC nur auf Computern, auf denen die DDB installiert ist.

#### Datenanalyse

Für einen Vergleich zwischen experimentellen und den nach der Anpassung berechneten Gemischdaten reicht zwar eine tabellarische Auflistung der Abweichungen aus, allerdings ist eine graphische Gegenüberstellung deutlich benutzerfreundlicher. Die Erstellung von Diagrammen bietet z.B. das Programm ‚Office Web Components‘ an, dessen Funktionen über ein ActiveX-Steuerelement in die MS Excel-Datei eingebunden werden.

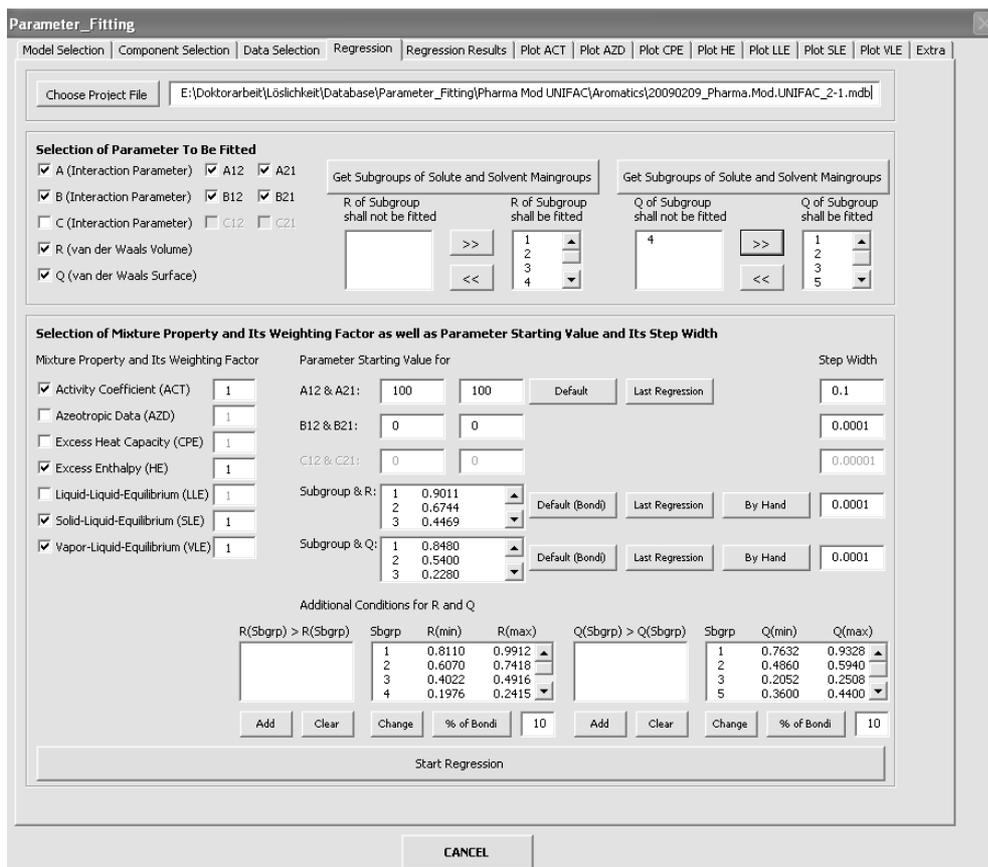
#### 4.1.3.2 Vorgehensweise

Die Vorgehensweise bei der Parameteranpassung des Modells Pharma Mod. UNIFAC gliedert sich in fünf Teilschritte.

1. Zuerst wird die Hauptgruppenkombination, für die die Gruppenwechselwirkungsparameter und eventuell die van-der-Waalsschen Volumina und Oberflächen der Untergruppen ermittelt werden sollen, festgelegt (Registerkarte ‚Model Selection‘ in Abbildung 4.7).
2. Anschließend werden die Komponenten, deren Inkrementierungen für diese Hauptgruppenkombination geeignet sind, identifiziert (Registerkarte ‚Component Selection‘ in Abbildung 4.7).
3. Für diese Komponenten werden alle vorhandenen experimentellen binären Gemischdaten zusammengestellt (Registerkarte ‚Data Selection‘ in Abbildung 4.7), die danach mit Hilfe von Konsistenz- und Plausibilitätstest auf ihre Verwendbarkeit geprüft werden müssen.

Das Modell Pharma Mod. UNIFAC soll als Löslichkeitsmodell für Kristallisationsprozesse Anwendung finden, d.h. Temperaturbereiche von 0 °C bis 80 °C sind typisch. Bei der entstehenden Datenbasis ist darauf zu achten, dass dieser Temperaturbereich von den experimentellen Daten abgedeckt und zudem eine möglichst repräsentative Auswahl der Komponenten gewährleistet wird (x-mal dasselbe Stoffgemisch ist ungünstig).

- Bei der Parameterbestimmung handelt es sich um ein mehrdimensionales Optimierungsproblem, bei dem bis zu sechs Gruppenwechselwirkungsparameter ( $a_{nm}$ ,  $a_{mn}$ ,  $b_{nm}$ ,  $b_{mn}$ ,  $c_{nm}$ ,  $c_{mn}$ ) und die relativen van-der-Waalsschen Volumina und Oberflächen der verwendeten Strukturgruppen angepasst werden können. Für die Regression können Randbedingungen wie Iterationsstartwerte und Iterationsschrittweiten, Gewichtungsfaktoren der einzelnen Gemischeigenschaften und Nebenbedingungen für die Strukturgruppeneigenschaften vorgegeben werden (Abbildung 4.7).



**Abbildung 4.7** Programmoberfläche für Regressionsinformationen

Der Zielfunktionswert  $F$  bei der Regression setzt sich aus der Summe der Abweichungen der verschiedenen Gemischdaten (hier Beschränkung auf ACT, HE, SLE und VLE) zusammen und wird mit dem Simplex-Nelder-Mead-Verfahren minimiert.

$$F(a_{nm}, a_{mn}, b_{nm}, b_{mn}, c_{nm}, c_{mn}, R_k, Q_k) = \text{Minimum} \quad (4.4)$$

$$F = w_{ACT} \cdot \Delta ACT + w_{HE} \cdot \Delta HE + w_{SLE} \cdot \Delta SLE + w_{VLE} \cdot \Delta VLE \quad (4.5)$$

Als Beitrag zum Zielfunktionswert wird die absolute relative Abweichung zwischen experimentellem und berechnetem Wert verwendet.

$$\Delta ACT = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i \left| \frac{\gamma_{i,ber}^{\infty} - \gamma_{i,exp}^{\infty}}{\gamma_{i,exp}^{\infty}} \right| \quad (4.6)$$

$$\Delta HE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i \left| \frac{h_{i,ber}^E - h_{i,exp}^E}{h_{i,exp}^E} \right| \quad (4.7)$$

$$\Delta SLE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i \left| \frac{\gamma_{i,ber} - \gamma_{i,exp}}{\gamma_{i,exp}} \right| \quad (4.8)$$

$$\Delta VLE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N w_i \left| \frac{X_{i,ber} - X_{i,exp}}{X_{i,exp}} \right| \quad \text{mit } X = \gamma, P \text{ oder } T \quad (4.9)$$

5. Im Anschluss an die Regression erfolgt die Auswertung der Regressionsergebnisse (Abbildung 4.8), bei der ‚schlechte‘ Datensätze bzw. Datenpunkte erkannt und von der Regression ausgeschlossen werden können. Regression und Auswertung müssen so lange wiederholt werden, bis das bestmögliche Ergebnis erreicht ist.

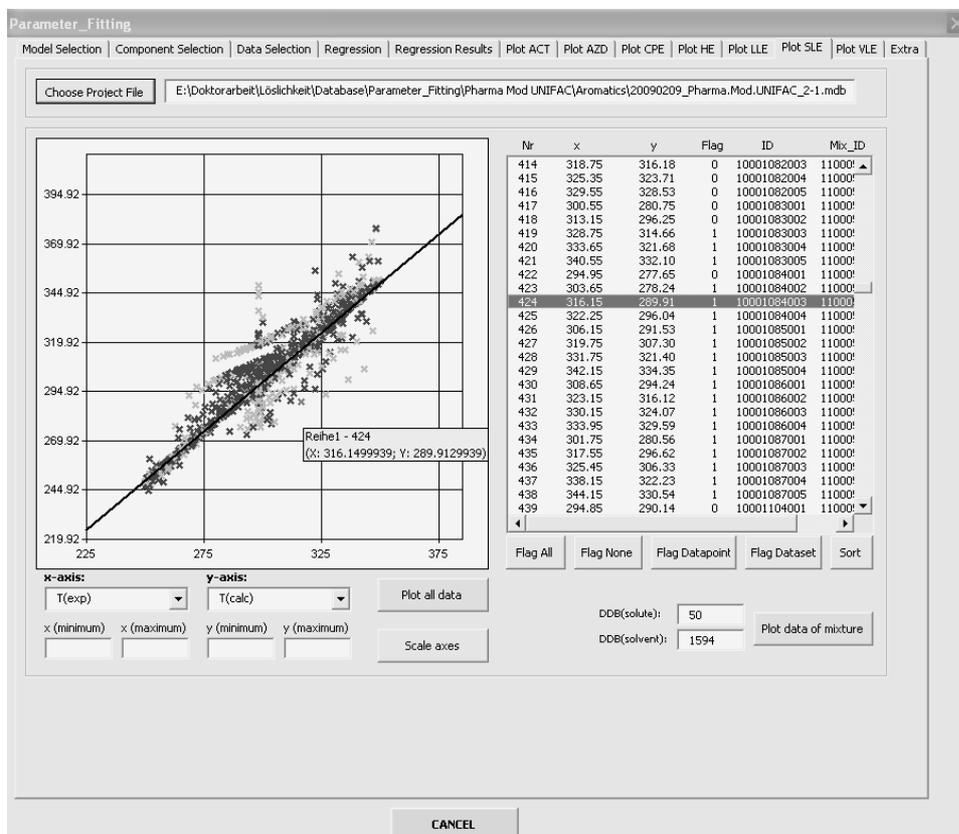


Abbildung 4.8 Programmoberfläche für graphische Auswertung

#### 4.1.4 Überblick über Erweiterungen

Die Erweiterung der Gruppenbeitragsmethode Mod. UNIFAC (Do) auf Wirkstofflöslichkeiten führt wegen der überarbeiteten Inkrementierungsvorschrift und der erforderlichen Neuanpassung der Strukturgruppenwechselwirkungsparameter aufgrund der Parameterreduzierung zu dem ‚Ableger‘ Pharma Mod. UNIFAC. Die Strukturgruppeneinteilung und die Werte für die Wechselwirkungsparameter sind in den Tabellen 4.2 bzw. 4.3 aufgeführt.

**Tabelle 4.2** Strukturgruppeneinteilung für Pharma Mod. UNIFAC

Hauptgruppe	Untergruppe k	Beschreibung	$R_k$	$Q_k$
1 CH <sub>2</sub>	1 CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	0.9000	0.9223
	2 -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> in Kette/Ring	0.7418	0.5940
	3 >CH-	CH in Kette/Ring	0.4332	0.2393
	4 >C<	C in Kette/Ring	0.2403	0.0000
2 AC	5 ACH	CH in aromatischem Ring	0.4782	0.3600
	6 AC	C in aromatischem Ring	0.3719	0.1099
3 C=C	7 CH <sub>2</sub> =CH-	Doppelbindung	1.2648	1.0584
	8 CH <sub>2</sub> =C<	Doppelbindung in Kette/Ring	1.1909	1.0205
	9 -CH=CH-	Doppelbindung in Kette/Ring	1.0207	0.9503
	10 -CH=C<	Doppelbindung in Kette/Ring	0.8978	0.6996
	11 >C=C<	Doppelbindung in Kette/Ring	0.6605	0.4080
4 C≡C	12 CH≡C-	Dreifachbindung	1.2920	1.0880
	13 -C≡C-	Dreifachbindung in Kette/Ring	1.0613	0.7840
5 CH <sub>2</sub> -OH	14 -CH <sub>2</sub> -OH	primärer Alkohol in Kette/Ring	1.3248	1.0126
	15 -CH <sub>2</sub> -SH	primäres Mercaptan in Kette/Ring	1.6506	1.3680
	16 -CH-OH	sekundärer Alkohol in Kette/Ring	0.9488	0.8932
	17 -CH-SH	sekundäres Mercaptan in Kette/Ring	1.4232	1.0560
	18 -C-OH	ternärer Alkohol in Kette/Ring	0.6747	0.6424
	19 -C-SH	ternäres Mercaptan in Kette/Ring	1.1958	0.8280
	20 (=C)-OH	OH an doppelt gebundenem C	0.5300	0.5840
6 AC-OH	21 AC-OH	aromatischer Alkohol	0.9847	0.7744
	22 AC-SH	aromatisches Mercaptan	1.3415	0.9480
7 C-NH <sub>2</sub>	23 CH <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	primäres Amin	1.5959	1.5440
	24 CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	primäres Amin in Kette/Ring	1.3691	1.2360
	25 CH-NH <sub>2</sub>	primäres Amin in Kette/Ring	1.1417	0.9240
	26 C-NH <sub>2</sub>	primäres Amin in Kette/Ring	0.9143	0.6960

	27 (=C)-NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub> an doppelt gebundenem C	0.6948	0.6960
8 C-NH	28 CH <sub>3</sub> -NH-	sekundäres Amin	1.4338	1.2440
	29 CH <sub>2</sub> -NH-	sekundäres Amin in Kette/Ring	1.2070	0.9360
	30 CH-NH-	sekundäres Amin in Kette/Ring	0.9796	0.6240
	31 C-NH-	sekundäres Amin in Kette/Ring	0.7521	0.3960
	32 (=C)-NH	NH an doppelt gebundenem C	0.5326	0.3960
9 C-N	33 CH <sub>3</sub> -N<	ternäres Amin	1.1866	0.9400
	34 CH <sub>2</sub> -N<	ternäres Amin in Kette/Ring	0.9598	0.6320
	35 CH-N<	ternäres Amin in Kette/Ring	0.7324	0.3200
	36 C-N<	ternäres Amin in Kette/Ring	0.5049	0.0920
	37 (=C)-N	N an doppelt gebundenem C	0.2854	0.0920
10 AC-NH <sub>2</sub>	38 AC-NH <sub>2</sub>	aromatisches primäres Amin	0.9542	0.8976
11 AC-NH	39 AC-NH-	aromatisches sekundäres Amin	0.8978	0.5160
12 AC-N	40 AC-N-	aromatisches ternäres Amin	0.6506	0.2120
13 CO	41 -CO-	Keton in Kette/Ring	0.6942	0.7040
	42 -CS-	Thioketon in Kette/Ring	1.1958	0.8280
14 AC-CO	43 AC-CO-	aromatisches Keton	1.0229	0.8360
	44 AC-CS-	aromatisches Thioketon	1.5610	0.9480
15 CHO	45 -CHO	Aldehyd in Kette/Ring		
16 AC-CHO	46 AC-CHO	aromatisches Aldehyd	1.3632	1.0680
17 COOH	47 -COOH	Carbonsäure in Kette/Ring	1.4314	1.2140
18 AC-COOH	48 AC-COOH	aromatische Carbonsäure	1.6664	1.3440
19 COO-	49 -COO-	Carbonsäureester in Kette/Ring	0.9018	0.9680
	50 -COS-	Carbonsäureester in Kette/Ring	1.4832	1.1600
20 HCOO-	51 HCOO-	Ameisensäure	1.2294	1.1880
21 AC-COO-	52 AC-COO-	aromatischer Carbonsäureester	1.4288	0.9000
	53 AC-COS-	aromatischer Carbonsäureester	1.8484	1.2800
22 C-F	54 CH <sub>3</sub> -F	Fluorid in Kette/Ring	1.2966	1.3080
	55 CH <sub>2</sub> -F	Fluorid in Kette/Ring	1.0699	1.0000
	56 CH-F	Fluorid in Kette/Ring	0.8425	0.6880
	57 C-F	Fluorid in Kette/Ring	0.6150	0.4600
23 AC-F	58 AC-F	aromatisches Fluorid	0.7475	0.5600
24 C-Cl	59 CH <sub>3</sub> -Cl	Chlorid in Kette/Ring	1.7080	1.5760
	60 CH <sub>2</sub> -Cl	Chlorid in Kette/Ring	1.4812	1.2680

## Kapitel 4 - Erweiterung von Aktivitätskoeffizientenmodellen

	61 CH-Cl	Chlorid in Kette/Ring	1.2538	0.9560
	62 C-Cl	Chlorid in Kette/Ring	1.0264	0.7280
	63 Cl-(C=)	Cl an doppelt gebundenem C	0.8069	0.7280
25 AC-Cl	64 AC-Cl	aromatisches Chlorid	1.1562	0.8440
26 C-Br	65 CH3-Br	Bromid in Kette/Ring	1.8635	1.6840
	66 CH2-Br	Bromid in Kette/Ring	1.6368	1.3760
	67 CH-Br	Bromid in Kette/Ring	1.4094	1.0640
	68 C-Br	Bromid in Kette/Ring	1.1819	0.8360
27 AC-Br	69 AC-Br	aromatisches Bromid	1.3619	0.9720
28 C-I	70 CH3-I	Iodid in Kette/Ring		
	71 CH2-I	Iodid in Kette/Ring		
	72 CH-I	Iodid in Kette/Ring		
	73 C-I	Iodid in Kette/Ring		
29 AC-I	74 AC-I	aromatisches Iodid	1.6599	1.1240
30 C-F2	75 CH2-F2	Difluormethan		
	76 -CH-F2	Fluorid in Kette/Ring		
	77 >C-F2	Fluorid in Kette/Ring		
31 C-Cl2	78 CH2-Cl2	Dichlormethan	2.2881	1.9960
	79 -CH-Cl2	Chlorid in Kette/Ring	2.0606	1.6840
	80 >C-Cl2	Chlorid in Kette/Ring	1.8332	1.4560
32 C-F3	81 CH-F3	Trifluormethan	1.6335	1.6080
	82 -C-F3	Fluorid in Kette/Ring	1.4061	1.3800
33 C-Cl3	83 CH-Cl3	Chloroform	2.8675	2.4120
	84 -C-Cl3	Chlorid in Kette/Ring	2.6401	2.1840
34 C-O	85 CH3-O-	Ether in Kette/Ring	1.1794	0.9793
	86 CH2-O-	Ether in Kette/Ring	1.0090	0.7395
	87 CH-O-	Ether in Kette/Ring	0.6692	0.5148
	88 C-O-	Ether in Kette/Ring	0.4634	0.2400
	89 CH3-S-	Thioether in Kette/Ring	1.6999	1.3260
	90 CH2-S-	Thioether in Kette/Ring	1.3594	0.9540
	91 CH-S-	Thioether in Kette/Ring	1.1589	0.7480
	92 C-S-	Thioether in Kette/Ring	0.9314	0.5200
35 AC-O	93 AC-O-	aromatischer Ether	0.6091	0.3600
	94 AC-S-	aromatischer Thioether	1.0771	0.6400
36 C=N	95 -CH=N-	Imin in Kette/Ring		
	96 >C=N-	Imin in Kette/Ring		

37	AC-C=N	97 AC-CH=N-	aromatisches Imin	1.3448	0.7440
		98 AC-C=N-	aromatisches Imin	1.1173	0.5160
38	NO <sub>2</sub>	99 NO <sub>2</sub>	Nitrogruppe	1.1074	1.0200
39	AC-NO <sub>2</sub>	100 AC-NO <sub>2</sub>	aromatische Nitrogruppe	1.4726	1.1400
40	CONH <sub>2</sub>	101 CONH <sub>2</sub>	primäres Amid in Kette/Ring	1.4661	1.3360
41	AC-CONH <sub>2</sub>	102 AC-CONH <sub>2</sub>	aromatisches primäres Amid	1.8312	1.4560
42	CONH	103 CONH-	sekundäres Amid in Kette/Ring	1.3039	1.0360
43	AC-CONH	104 AC-CONH-	aromatisches sekundäres Amid		
44	CON	105 CON<	ternäres Amid in Kette/Ring	1.0567	0.7320
45	AC-CON	106 AC-CON<	aromatisches ternäres Amid		
46	C≡N	107 -C≡N	Nitril	0.9690	0.8760
47	AC-C≡N	108 AC-C≡N	aromatisches Nitril	1.3342	0.9960
48	AN	109 ANH	NH in aromatischem 5-Ring	0.5089	0.4920
		110 AN	N in aromatischem 5-Ring	0.3428	0.2120
		111 AN	N in aromatischem 5-oder 6-Ring	0.3428	0.2120
49	AO	112 AO	O in aromatischem 5-Ring	0.2109	0.2160
		113 AS	S in aromatischem 5-Ring	0.7119	0.5200
50	AC-N=N	114 AC-N=N-	aromatisches Azogruppe	1.4305	0.9120
51	CO-N-NH <sub>2</sub>	115 CO-NH-NH <sub>2</sub>	primäres Hydrazid		
		116 CO-N-NH <sub>2</sub>	primäres Hydrazid		
52	CO-N-NH	117 CO-NH-NH	sekundäres Hydrazid		
		118 CO-N-NH	sekundäres Hydrazid		
53	CO-N-N	119 CO-NH-N	ternäres Hydrazid	1.5893	1.1280
		120 CO-N-N	ternäres Hydrazid	1.3421	0.8240
54	SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	121 SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	primäres Sulfonamid	2.0330	1.7360
55	SO <sub>2</sub> -NH	122 SO <sub>2</sub> -NH-	sekundäres Sulfonamid	1.8708	1.4360
56	SO <sub>2</sub> -N	123 SO <sub>2</sub> -N<	ternäres Sulfonamid	1.6236	1.1320
57	PO <sub>4</sub>	124 O=PO <sub>3</sub>	Phosphat	1.7007	1.6000
		125 S=PO <sub>3</sub>	Thiophosphat	2.3639	2.1680
		126 S=PO <sub>2</sub> S	Thiophosphat	2.8319	2.4480
		127 O=PS <sub>3</sub>	Thiophosphat	3.1048	2.4400
58	N-CO-NH <sub>2</sub>	128 NH <sub>2</sub> -CO-NH <sub>2</sub>	Harnstoff	2.1608	2.0320

## Kapitel 4 - Erweiterung von Aktivitätskoeffizientenmodellen

	129 NH-CO-NH <sub>2</sub>	primäres Carbamid	1.9987	1.7320
	130 N-CO-NH <sub>2</sub>	primäres Carbamid	1.7515	1.4280
	131 NH <sub>2</sub> -CS-NH <sub>2</sub>	Thiourea	2.8240	2.6000
	132 NH-CS-NH <sub>2</sub>	primäres Thiocarbamid	2.6618	2.3000
	133 N-CS-NH <sub>2</sub>	primäres Thiocarbamid	2.4146	1.9960
59 N-CO-NH	134 NH-CO-NH	sekundäres Carbamid	1.8365	1.4320
	135 N-CO-NH	sekundäres Carbamid	1.5893	1.1280
	136 NH-CS-NH	sekundäres Thiocarbamid	2.4997	2.0000
	137 N-CS-NH	sekundäres Thiocarbamid	2.2525	1.6960
60 N-CO-N	138 N-CO-N	ternäres Carbamid	1.3421	0.8240
	139 N-CS-N	ternäres Thiocarbamid	2.0053	1.3920
61 O-CO-NH <sub>2</sub>	140 O-CO-NH <sub>2</sub>	primäres Carbamat	1.7100	1.5760
	141 S-CO-NH <sub>2</sub>	primäres Thiocarbamat	2.1780	1.8560
62 O-CO-NH	142 O-CO-NH	sekundäres Carbamat	1.5478	1.2760
	143 S-CO-NH	sekundäres Thiocarbamat	2.0158	1.5560
63 O-CO-N	144 O-CO-N	ternäres Carbamat	1.3006	0.9720
	145 S-CO-N	ternäres Thiocarbamat	1.7686	1.2520
64 O-CO-O	146 O-CO-O	Carbonat		
65 CO-N-CO	147 CO-NH-CO	Imid	2.0751	1.6760
	148 CO-N-CO	Imid	1.8279	1.3720
66 CO-O-CO	149 CO-O-CO	Anhydrid	1.7864	1.5200
67 SO	150 >S=O	Sulfoxid	1.0244	0.7760
68 SO <sub>2</sub>	151 >SO <sub>2</sub>	Sulfon	1.3382	1.0400
69 SO <sub>3</sub>	152 -SO <sub>2</sub> -OH	Sulfonsäure	1.8682	1.6240
	153 -SO <sub>2</sub> -O-	Sulfonsäureester	1.5821	1.2800
70 CON-CON	154 CO-NH-CO-NH	zwei kondensierte Amide	2.6078	2.0720
	155 CO-N-CO-NH	zwei kondensierte Amide	2.3606	1.7680
	156 CO-NH-CO-N	zwei kondensierte Amide	2.3606	1.7680
	157 CO-N-CO-N	zwei kondensierte Amide	2.1134	1.4640
71 CON-CONCO	158 CO-NH-CO-NH-CO	kondensiertes Amid und Imid	3.3790	2.7120
	159 CO-NH-CO-N-CO	kondensiertes Amid und Imid	3.1318	2.4080
	160 CO-N-CO-N-CO	kondensiertes Amid und Imid	2.8846	2.1040
72 O=C=N	161 O=C=N-	Isocyanat		
	162 =C=N-	Isothiocyanat		
73 H <sub>2</sub> O	163 H <sub>2</sub> O	Wasser	0.9200	1.4000

**Tabelle 4.3** Angepasste Hauptgruppenwechselwirkungsparameter für Pharma Mod. UNIFAC  
 (die Parameter  $c_{nm}$  [K<sup>-1</sup>] und  $c_{mn}$  [K<sup>-1</sup>] sind in allen Fällen 0)

n	m	$a_{nm}$ [K]	$a_{mn}$ [K]	$b_{nm}$ [-]	$b_{mn}$ [-]	Anmerkung
1	2	217.4	-30.7	-0.2290	-0.1511	
1	3	43.1	128.4	0	0	
1	4	494.5	-95.7	0	0	
1	5	3420.4	-994.5	-6.5959	3.1227	Alkane
1	5	2272.3	311.0	-3.0278	-0.6621	Alkohole
1	6	1145.5	272.6	0	0	
1	7	526.7	-146.4	0	0	
1	8	451.0	-73.9	0	0	
1	9	283.0	-78.5	0	0	
1	10	669.2	147.9	0	0	
1	11	853.6	237.8	0	0	
1	12	1389.1	-389.1	0	0	
1	13	1331.1	1778.6	-0.9447	-5.5659	Alkane
1	13	2208.5	2937.9	-3.8788	-1.7143	Ketone
1	14	689.6	-0.9	0	0	
1	17	1345.3	-288.3	0	0	
1	18	675.4	-109.5	0	0	
1	19	898.1	284.3	-1.1341	2.9937	Alkane
1	19	714.1	1431.0	-0.4118	-4.3508	Ester
1	20	860.1	75.6	-0.8866	-0.1538	
1	21	1134.0	28.4	0	0	
1	23	82.6	12.9	0	0	
1	24	256.4	31.2	0.7715	-0.8840	
1	25	-30.9	103.1	0	0	
1	26	681.5	-198.3	-1.0147	0.1055	
1	27	48.9	4.7	0	0	
1	31	524.0	-176.3	-0.6749	0.0987	
1	32	-198.6	146.9	0	0	
1	33	136.1	0.4	0.1038	-0.3050	
1	34	414.0	-60.6	0.0801	-0.4904	Alkane
1	34	525.9	11.7	-1.1000	1.1946	Ether
1	35	1158.6	-323.4	0	0	
1	38	1108.4	219.8	0	0	
1	39	397.3	140.6	0	0	
1	40	2004.0	-188.7	0	0	
1	42	2181.4	-173.4	0	0	
1	44	1135.1	69.4	0	0	

1	46	1263.8	284.1	0	0
1	47	574.5	204.2	0	0
1	48	1136.3	907.2	0	0
1	49	245.9	-55.0	0	0
1	54	2113.0	0.0	0	0
1	55	1607.1	-191.2	0	0
1	56	-449.3	-483.6	0	0
1	59	1401.9	342.2	0	0
1	66	796.7	-18.3	0	0
1	70	1503.3	-557.5	0	0
1	73	1306.6	355.7	0	0
2	5	1805.8	53.2	-3.1687	0.2082
2	73	0.5	488.8	0	0
3	5	4260.8	-13.1	-10.2545	0.7283
3	73	578.5	226.2	0	0
4	5	455.8	65.7	0	0
4	73	169.7	-321.3	0	0
5	6	-313.6	-245.0	0	0
5	7	1553.4	-315.2	0	0
5	8	1.0	-415.5	0	0
5	9	1052.4	-272.7	0	0
5	10	-111.6	675.0	0	0
5	11	-345.4	23.6	0	0
5	12	134.7	86.0	0	0
5	13	1155.3	0	-3.0197	0
5	14	2452.6	335.2	-2.1487	-1.7454
5	17	320.9	-234.9	0	0
5	18	342.3	-258.0	0	0
5	19	419.3	1227.6	-1.1193	-2.9452
5	20	660.5	70.0	0	0
5	21	23.0	-21.3	0	0
5	23	155.8	52.7	0	0
5	24	283.7	753.9	0	0
5	25	1014.3	588.6	0	0
5	26	127.2	1152.9	0	0
5	27	176.0	866.4	0	0
5	31	15.7	814.5	0	0
5	33	-81.2	850.8	0	0
5	34	393.3	102.2	0	0
5	35	441.2	166.1	0	0
5	38	544.3	199.3	0	0

5	39	119.5	273.6	0	0
5	40	-69.9	69.2	0	0
5	42	222.9	-234.7	0	0
5	44	300.0	-0.4	0	0
5	46	548.7	95.2	0	0
5	47	324.8	26.3	0	0
5	48	893.4	-595.1	0	0
5	49	278.9	439.8	0	0
5	54	862.4	-336.8	0	0
5	55	472.4	170.0	0	0
5	59	252.0	-351.3	0	0
5	66	656.6	-24.1	0	0
5	70	1345.6	334.8	0	0
5	73	-461.9	-163.7	0	0
6	73	-293.3	-876.4	0	0
7	73	-420.9	-499.5	0	0
8	73	-587.3	206.8	0	0
9	73	-717.9	-293.4	0	0
10	73	-287.5	247.5	0	0
11	73	-773.8	1182.9	0	0
12	73	-789.7	227.6	0	0
13	73	-597.0	-367.8	0	0
14	73	-342.8	137.8	0	0
16	73	23.6	-94.5	0	0
17	73	-0.1	-1090.4	0	0
18	73	-1.4	-321.1	0	0
19	73	-461.0	157.1	0	0
20	73	-607.5	1669.4	0	0
21	73	-264.5	128.9	0	0
22	73	0.0	853.6	0	0
23	73	586.1	225.6	0	0
24	73	590.0	230.2	0	0
25	73	0.1	828.8	0	0
26	73	1146.9	332.0	0	0
27	73	1180.1	402.7	0	0
29	73	209.2	695.3	0	0
31	73	319.7	351.3	0	0
32	73	1.0	797.3	0	0
33	73	1.6	529.6	0	0
34	73	-513.8	-74.6	0	0
35	73	-4.8	2.9	0	0

37	73	-784.7	207.6	0	0
39	73	-2.7	248.0	0	0
40	73	-443.4	835.4	0	0
41	73	24.3	-615.8	0	0
42	73	-257.9	-986.2	0	0
44	73	-792.0	-290.0	0	0
46	73	-15.2	-168.6	0	0
47	73	-340.1	646.4	0	0
48	73	-413.1	149.4	0	0
49	73	271.9	1026.1	0	0
50	73	-534.4	169.2	0	0
53	73	-725.0	886.3	0	0
54	73	76.6	-425.9	0	0
55	73	3.2	-1279.0	0	0
56	73	74.5	-471.5	0	0
57	73	-446.0	824.3	0	0
58	73	-123.3	109.7	0	0
59	73	-657.1	48.5	0	0
60	73	-728.6	-87.3	0	0
61	73	-276.1	149.4	0	0
62	73	-764.9	2664.2	0	0
63	73	-492.2	163.1	0	0
65	73	-192.2	-202.2	0	0
66	73	-358.9	140.2	0	0
67	73	-568.5	-230.1	0	0
68	73	-580.4	328.1	0	0
69	73	-661.6	1569.1	0	0
70	73	-712.4	1612.3	0	0
71	73	-22.7	-920.1	0	0

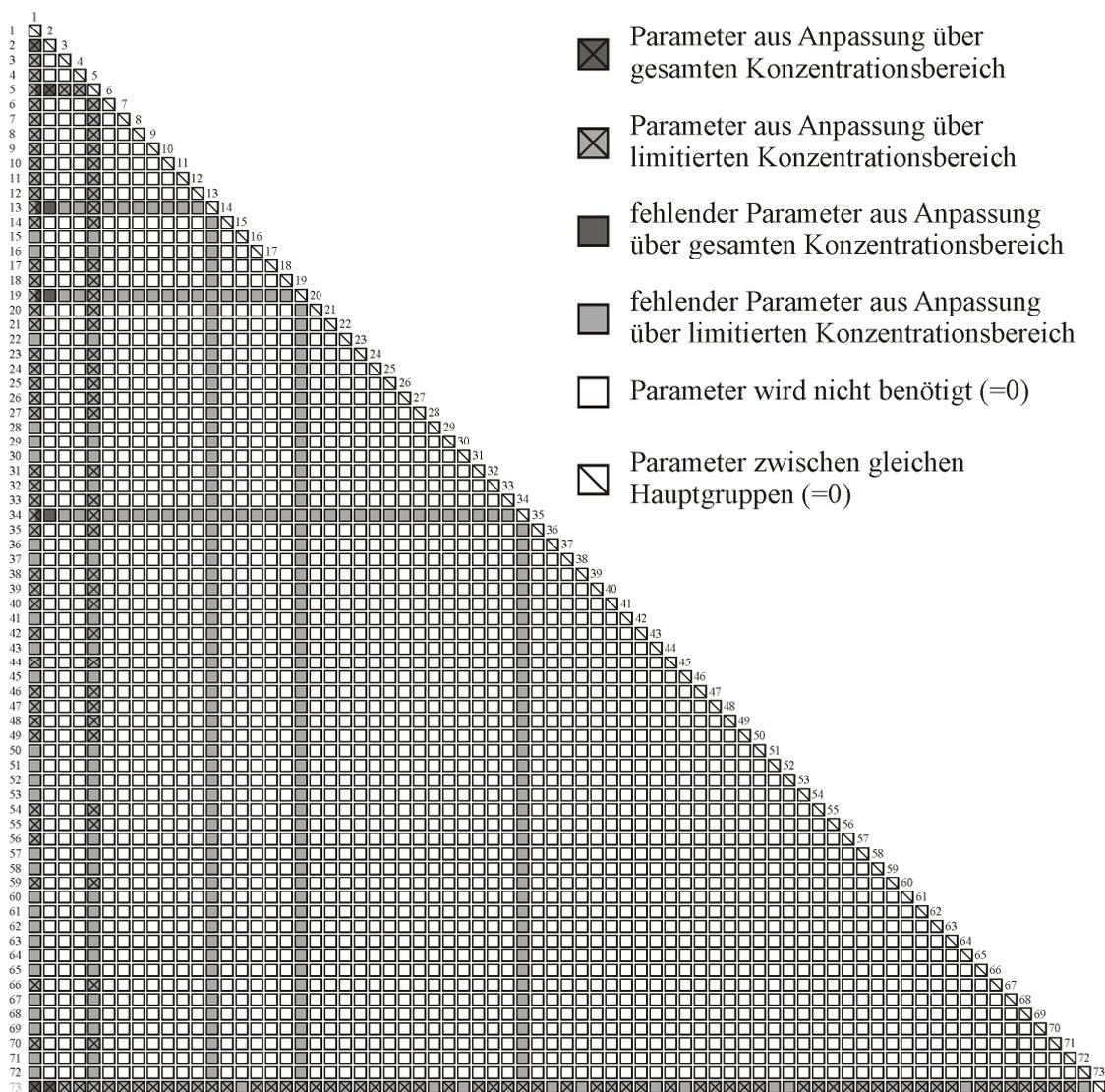
---

Die Inkrementierungsvorschrift von Pharma Mod. UNIFAC enthält momentan 73 Hauptgruppen mit 163 Untergruppen. Zwei Beispiele (Morphin, Ethanol) für die Inkrementierung mit Pharma Mod. UNIFAC sind in Tabelle 4.1 gezeigt.

Die relativen van-der-Waalsschen Volumina und Oberflächen der Untergruppen sind in Tabelle 4.2 aufgelistet. In einigen Fällen sind zur Verbesserung der Berechnungsergebnisse die R- und Q-Werte mit angepasst worden. In solchen Fällen wurde aber darauf geachtet, dass die angepassten R- und Q-Werte nicht mehr als 10 Prozent von ihren Ursprungswerten [35] abweichen, um die physikalische Bedeutung dieser Größen weiterhin zu gewährleisten.

Um Mischungen mit  $\frac{3}{4}$  der bevorzugten Lösungsmittel (vergl. Abbildung 4.1) berechnen zu können, sind lediglich 5 Spalten der Parametermatrix notwendig (Spalte 1, 5, 13, 19, 34). Bei den Lösungsmitteln handelt es sich um einfache Moleküle, die außer ihrer Lösungsmittelklasse ausmachenden funktionellen Gruppe nur die Alkangruppe beinhalten. Damit das Konzept der Parameterreduzierung konsequent überprüft werden kann, gibt es für die Parameter zwischen der Alkangruppe und einer solchen funktionellen Gruppe zwei Parametersätze (vergl. Tabelle 4.3). Ist das Lösungsmittel der Mischung ein Lösungsmittel mit der Lösungsmittelklasse ausmachenden funktionellen Gruppe, dann gilt für die gesamte Mischung die Parameterkombination aus der Anpassung aus dem gesamten Konzentrationsbereich, in allen anderen Fällen gilt die Parameterkombination aus der Anpassung mit der Alkangruppe.

Die meisten Löslichkeitsdaten gibt es für Alkane, Alkohole und in überwältigender Mehrheit für Wasser als Lösungsmittel. Deshalb wurden erst einmal für diese Lösungsmittel(klassen) die Parameter ermittelt. Abbildung 4.9 fasst den aktuellen Stand zusammen.

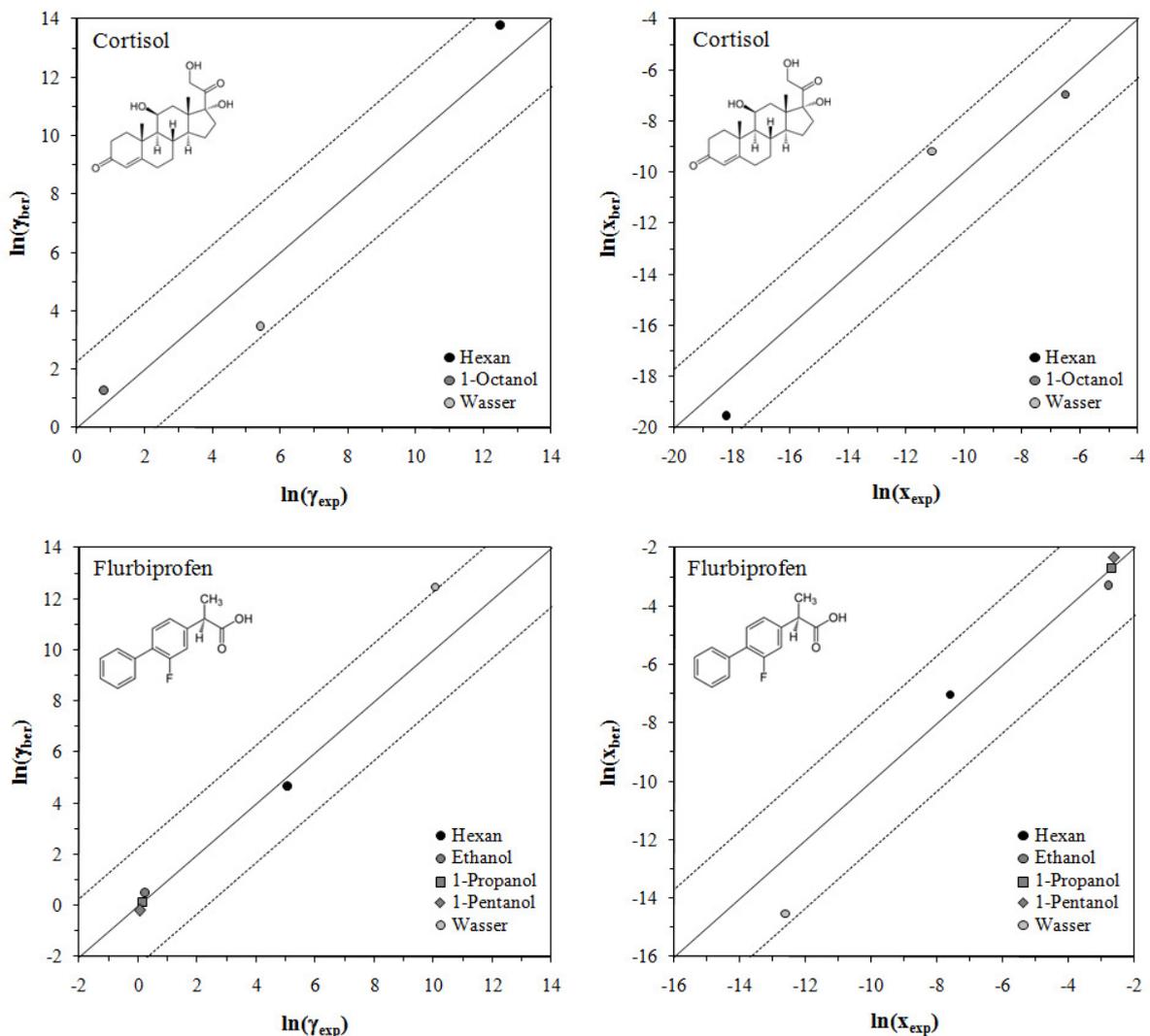


**Abbildung 4.9** Aktuelle Parametermatrix für Pharma Mod. UNIFAC

Einige Ergebnisse für Löslichkeitsberechnungen von Wirkstoffen mit Pharma Mod. UNIFAC zeigt Abbildung 4.10. Anhand der Beispiele ist zu sehen, dass mit dieser Gruppenbeitragsmethode nun auch kompliziertere Moleküle berechnet werden können. Die meisten dieser Substanzen sind mit UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) nicht berechenbar, entweder weil Strukturgruppen für ihre Gruppenzerlegung oder Gruppenwechselwirkungsparameter fehlen.

Die Aktivitätskoeffizienten wurden direkt mit dem  $g^E$ -Modell bei den experimentellen Zusammensetzungen und Temperaturen der jeweiligen Datenpunkte berechnet. Für das Beispielsystem Cortisol-Octanol ist die Berechnung am Ende dieses Kapitels gezeigt. Die berechneten Molanteile bei den experimentellen Temperaturen der Datenpunkte wurden mit Hilfe der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung für eutektische Systeme (Gleichung (2.33)) ermittelt.

Bis auf die Löslichkeit von Haloperidol in Wasser werden allen anderen Löslichkeiten innerhalb eines Abweichungsverhältnisses von  $\pm 10$  berechnet.



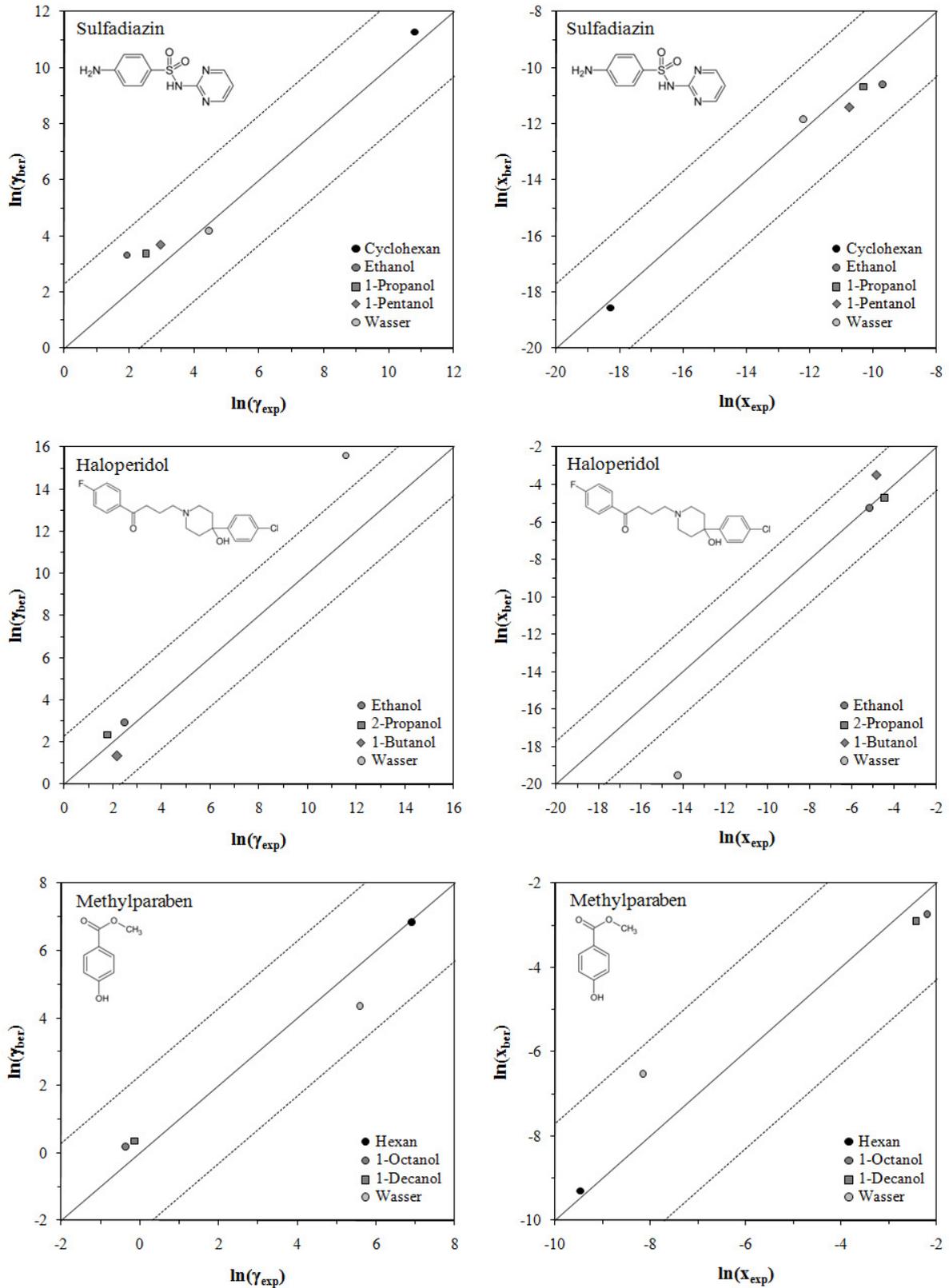


Abbildung 4.10 Beispiele für Ergebnisse mit Pharma Mod. UNIFAC bei Raumtemperatur

--- Abweichung um Faktor  $\pm 10$

**Beispiel für die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten mit Pharma Mod. UNIFAC:**

Für das System Cortisol(1)-Octanol(2) wird bei einer Temperatur von  $T = 298.15 \text{ K}$  und bei einer Konzentration von  $x_1 = 1.49 \cdot 10^{-3}$  der Aktivitätskoeffizient berechnet. Die dazu benötigten Strukturgruppenunterteilungen für die Systemkomponenten lauten nach Tabelle 4.2:

	CH3	CH2	CH	C	CH=C	CH2-OH	CH-OH	C-OH	CO
Cortisol	2	7	3	2	1	1	1	1	2
Octanol	1	6	-	-	-	1	-	-	-

Die notwendigen relativen van-der-Waalschen Größen und Hauptgruppenwechselwirkungsparameter können aus den Tabellen 4.2 und 4.3 entnommen werden.

**Lösung:**

Kombinatorischer Anteil

$$r_1 = 2 \cdot 0.9000 + 7 \cdot 0.7418 + 3 \cdot 0.4332 + 2 \cdot 0.2403 + 0.8978 + 1.3248 + 0.9488 + 0.6747 + 2 \cdot 0.6942 = 14.0073$$

$$r_2 = 6.6756$$

$$q_1 = 2 \cdot 0.9223 + 7 \cdot 0.5940 + 3 \cdot 0.2393 + 0.6996 + 1.0126 + 0.8932 + 0.6424 + 2 \cdot 0.7040 = 11.3763$$

$$q_2 = 5.4989$$

$$V_1 = \frac{14.0073}{14.0073 \cdot 0.00149 + 6.6756 \cdot 0.99851} = 2.0949$$

$$V_2 = 0.9984$$

$$V_1' = \frac{14.0073^{3/4}}{14.0073^{3/4} \cdot 0.00149 + 6.6756^{3/4} \cdot 0.99851} = 1.7415$$

$$V_2' = 0.9989$$

$$F_1 = \frac{11.3763}{11.3763 \cdot 0.00149 + 5.4989 \cdot 0.99851} = 2.0655$$

$$F_2 = 0.9984$$

$$\ln \gamma_1^{\text{comb}} = 1 - 1.7415 + \ln 1.7415 - 5 \cdot 11.3763 \cdot \left( 1 - \frac{2.0949}{2.0655} + \ln \frac{2.0949}{2.0655} \right) = -1.8107 \cdot 10^{-1}$$

$$\ln \gamma_2^{\text{comb}} = -5.8618 \cdot 10^{-7}$$

Restanteil

$$\Psi_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = \exp\left(-\frac{0 + 0 \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 1$$

$$\Psi_{\text{CH}_2, \text{C}=\text{C}} = \exp\left(-\frac{43.1 + 0 \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.8654$$

$$\Psi_{\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{-OH}} = \exp\left(-\frac{2272.3 + (-3.0278) \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.0101$$

$$\Psi_{\text{CH}_2, \text{CO}} = \exp\left(-\frac{1331.1 + (-0.9447) \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.0296$$

$$\Psi_{\text{C}=\text{C}, \text{CH}_2} = 0.6501$$

$$\Psi_{\text{CH}_2\text{-OH}, \text{CH}_2} = 0.6832$$

$$\Psi_{\text{CO}, \text{CH}_2} = 0.6706$$

$$\Psi_{\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{C}} = 1$$

$$\Psi_{\text{CH}_2\text{-OH}, \text{C}=\text{C}} = 0.5044$$

$$\Psi_{\text{CO}, \text{C}=\text{C}} = 1$$

$$\Psi_{\text{C}=\text{C}, \text{CH}_2\text{-OH}} = 0.0177$$

$$\Psi_{\text{CH}_2\text{-OH}, \text{CH}_2\text{-OH}} = 1$$

$$\Psi_{\text{CO}, \text{CH}_2\text{-OH}} = 1$$

$$\Psi_{\text{C}=\text{C}, \text{CO}} = 1$$

$$\Psi_{\text{CH}_2\text{-OH}, \text{CO}} = 0.4252$$

$$\Psi_{\text{CO}, \text{CO}} = 1$$

$$X_{\text{CH}_3} = \frac{2 \cdot 0.00149 + 1 \cdot 0.99851}{0.00149 \cdot (2 + 7 + 3 + 2 + 1 + 1 + 1 + 1 + 2) + 0.99851 \cdot (1 + 6 + 1)} = 0.12491$$

$$\Theta_{\text{CH}_3} = \frac{0.9223 \cdot 0.12491}{\left( \begin{array}{l} 0.9223 \cdot 0.12491 + 0.594 \cdot 0.74851 + 0.2393 \cdot 0.00056 + 0.6996 \cdot 0.00019 + \\ 1.0126 \cdot 0.12472 + 0.8932 \cdot 0.00019 + 0.6424 \cdot 0.00019 + 0.7040 \cdot 0.00037 \end{array} \right)} = 0.16771$$

$$\ln \Gamma_{\text{CH}_3} = 0.9223 \cdot$$

$$\left[ \begin{array}{l} 1 - \ln(0.16771 + 0.64726 + 0.00019 + 0.00019 \cdot 0.6501 + 0.18385 \cdot 0.6832 + 0.00024 \cdot 0.6832 + 0.00017 \cdot 0.6832 + 0.00038 \cdot 0.6706) \\ - \frac{0.16771 + 0.64726 + 0.00019}{0.16771 + 0.64726 + 0.00019 + 0.00019 \cdot 0.6501 + 0.18385 \cdot 0.6832 + 0.00024 \cdot 0.6832 + 0.00017 \cdot 0.6832 + 0.00038 \cdot 0.6706} \\ - \frac{0.00019 \cdot 0.8654}{0.16771 \cdot 0.8654 + 0.64726 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.8654 + 0.00019 + 0.18385 \cdot 0.5044 + 0.00024 \cdot 0.5044 + 0.00017 \cdot 0.5044 + 0.00038} \\ - \frac{0.18385 \cdot 0.0101 + 0.00024 \cdot 0.0101 + 0.00017 \cdot 0.0101}{0.16771 \cdot 0.0101 + 0.64726 \cdot 0.0101 + 0.00019 \cdot 0.0101 + 0.00019 \cdot 0.0177 + 0.18385 + 0.00024 + 0.00017 + 0.00038} \\ - \frac{0.00038 \cdot 0.0296}{0.16771 \cdot 0.0296 + 0.64726 \cdot 0.0296 + 0.00019 \cdot 0.0296 + 0.00019 + 0.18385 \cdot 0.4252 + 0.00024 \cdot 0.4252 + 0.00017 \cdot 0.4252 + 0.00038} \end{array} \right]$$

$$\ln \Gamma_{\text{CH}_3} = 0.17016$$

$$X_{\text{CH}_3}^{(1)} = \frac{2}{(2 + 7 + 3 + 2 + 1 + 1 + 1 + 1 + 2)} = 0.1$$

$$\Theta_{\text{CH}_3}^{(1)} = \frac{0.9223 \cdot 0.1}{\left( \begin{array}{l} 0.9223 \cdot 0.1 + 0.594 \cdot 0.35 + 0.2393 \cdot 0.15 + 0.6996 \cdot 0.05 + \\ 1.0126 \cdot 0.05 + 0.8932 \cdot 0.05 + 0.6424 \cdot 0.05 + 0.7040 \cdot 0.1 \end{array} \right)} = 0.16214$$

$$\ln \Gamma_{\text{CH}_3}^{(1)} = 0.9223 \cdot$$

$$\left[ \frac{1 - \ln(0.16214 + 0.36550 + 0.06310 + 0.06150 \cdot 0.6501 + 0.08901 \cdot 0.6832 + 0.07851 \cdot 0.6832 + 0.05647 \cdot 0.6832 + 0.12377 \cdot 0.6706)}{0.16214 + 0.36550 + 0.06310} \right. \\ \left. - \frac{0.16214 + 0.36550 + 0.06310 + 0.06150 \cdot 0.6501 + 0.08901 \cdot 0.6832 + 0.07851 \cdot 0.6832 + 0.05647 \cdot 0.6832 + 0.12377 \cdot 0.6706}{0.06150 \cdot 0.8654} \right. \\ \left. - \frac{0.16214 \cdot 0.8654 + 0.36550 \cdot 0.8654 + 0.06310 \cdot 0.8654 + 0.06150 \cdot 0.08901 \cdot 0.5044 + 0.07851 \cdot 0.5044 + 0.05647 \cdot 0.5044 + 0.12377}{0.08901 \cdot 0.0101 + 0.07851 \cdot 0.0101 + 0.05647 \cdot 0.0101} \right. \\ \left. - \frac{0.16214 \cdot 0.0101 + 0.36550 \cdot 0.0101 + 0.06310 \cdot 0.0101 + 0.06150 \cdot 0.0177 + 0.08901 + 0.07851 + 0.05647 + 0.12377}{0.12377 \cdot 0.0296} \right. \\ \left. - \frac{0.16214 \cdot 0.0296 + 0.36550 \cdot 0.0296 + 0.06310 \cdot 0.0296 + 0.06150 + 0.08901 \cdot 0.4252 + 0.07851 \cdot 0.4252 + 0.05647 \cdot 0.4252 + 0.12377}{0.12377 \cdot 0.0296} \right]$$

$$\ln \Gamma_{\text{CH}_3}^{(1)} = 0.34772$$

	CH3	CH2	CH	C	CH=C	CH2-OH	CH-OH	C-OH	CO
$X_k$	0.12491	0.74851	0.00056	0.00037	0.00019	0.12472	0.00019	0.00019	0.00037
$\Theta_k$	0.16771	0.64726	0.00019	0	0.00019	0.18385	0.00024	0.00017	0.00038
$\ln \Gamma_k$	0.17016	0.10959	0.04415	0	0.44827	1.11088	0.97989	0.70475	1.21976
$X_k^{(1)}$	0.1	0.35	0.15	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1
$X_k^{(2)}$	0.125	0.75	-	-	-	0.125	-	-	-
$\Theta_k^{(1)}$	0.16214	0.3655	0.0631	0	0.0615	0.08901	0.07851	0.05647	0.12377
$\Theta_k^{(2)}$	0.16772	0.64813	-	-	-	0.18415	-	-	-
$\ln \Gamma_k^{(1)}$	0.34772	0.22394	0.09022	0	0.18599	0.73340	0.64692	0.46527	0.44424
$\ln \Gamma_k^{(2)}$	0.16973	0.10931	-	-	-	1.11299	-	-	-

$$\ln \gamma_1^{\text{res}} = 2(0.17016 - 0.34772) + 7(0.10959 - 0.22394) + 3(0.04415 - 0.09022) + (0.44827 - 0.18599) + (1.11088 - 0.73340) + (0.97989 - 0.64692) \\ + (0.70475 - 0.46527) + 2(1.21976 - 0.44424)$$

$$\ln \gamma_1^{\text{res}} = 1.469460$$

$$\ln \gamma_2^{\text{res}} = 0.000011$$

### Aktivitätskoeffizient

$$\ln \gamma_1 = -0.18107 + 1.469460 = 1.288391$$

$$\ln \gamma_2 = -5.8618 \cdot 10^{-7} + 0.000011 = 0.000011$$

$$\gamma_1 = 3.62695$$

$$\gamma_2 = 1.00001$$

## 4.2 COSMO-RS (OI)

Die Attraktivität von COSMO-RS(OI) besteht darin, dass für jedes Molekül nur ein einziges Mal die Abschirmungsladungen in einem idealen Leiter für eine bestimmte Molekülgeometrie berechnet werden müssen und dann als  $\sigma$ -Profil jederzeit zur Verfügung stehen. Für die meisten Wirkstoffe existieren bisher keine  $\sigma$ -Profile bzw. sind nicht veröffentlicht. Das Ziel ist daher, die fehlenden  $\sigma$ -Profile der Wirkstoffe und Lösungsmittel zu erzeugen, um anschließend mit COSMO-RS(OI) den Aktivitätskoeffizienten und damit die Löslichkeit berechnen zu können.

Allgemein basieren Berechnungen von Molekülgeometrien auf einer Beziehung zwischen der räumlichen Anordnung der Atome im Molekül und der Energie dieser Anordnung. Für diese Berechnungen werden moleküldynamische und quantenchemische Verfahren eingesetzt.

### 4.2.1 Grundlagen der Moleküldynamik

Bei molekülmechanischen Verfahren zur Berechnung der Energie einer bestimmten Molekülgeometrie wird die klassische Mechanik auf ein Vielkörperproblem angewendet. Ein Molekül wird als miteinander verbundene Atome aufgefasst, wobei die Atome als (deformierbare) Kugeln und die chemischen Bindungen als Federkräfte betrachtet werden. Zur Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen den Atomen wird eine analytische, differenzierbare und relativ einfache Funktion für die potentielle Energie benutzt [50]. Dabei setzt sich die potentielle Energie des Moleküls aus einzelnen Energietermen für Bindungslänge, Bindungswinkel, Torsionswinkel und nichtbindende Wechselwirkungen (van-der-Waals, Coulomb und Wasserstoffbrücken) zusammen. Die verschiedenen molekülmechanischen Verfahren unterscheiden sich in den verwendeten Energietermen und deren Parametrisierung, welche zusammen als Kraftfeld bezeichnet werden.

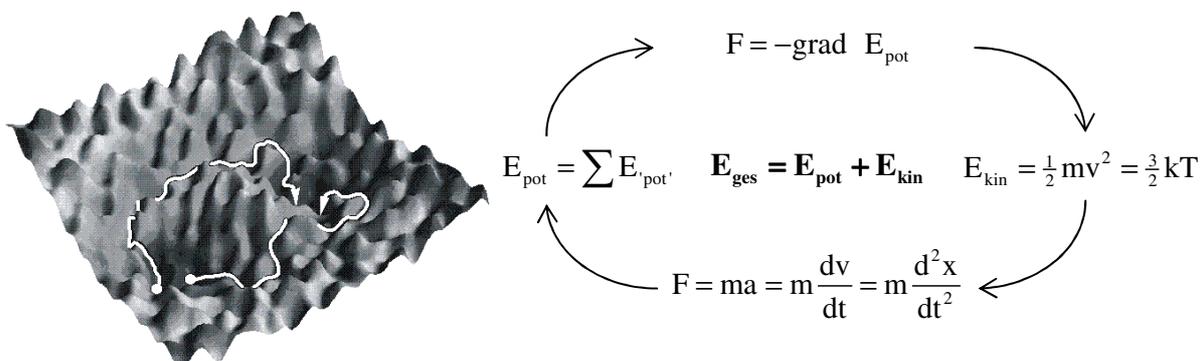
$$E_{\text{pot}} = E_{\text{Bindungslänge}} + E_{\text{Bindungswinkel}} + E_{\text{Diederwinkel}} + E_{\text{nichtbindende WW}} \quad (4.10)$$

Optimierungsalgorithmen verändern die Geometrie des Moleküls so lange, bis ein vorgegebener Gradient der potentiellen Energie unterschritten wird.

$$F = -\text{grad } E_{\text{pot}} = -\left( \frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial x}, \frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial y}, \frac{\partial E_{\text{pot}}}{\partial z} \right) \leq \varepsilon \quad (4.11)$$

Ein Molekül ist aber nicht starr, sondern führt Schwingungen aus. Die Durchführung einer zeitabhängigen Simulation des Molekülverhaltens unter definierten Umgebungsbedingungen wie der Temperatur wird Moleküldynamik genannt. Dies erfordert die Aufstellung und Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen für alle Atome des Systems. Da alle Atome

jederzeit mit allen anderen Atomen interagieren, handelt es sich hierbei um ein System gekoppelter Differentialgleichungen, das nicht mehr analytisch zu lösen ist. Bei Vorgabe der Wechselwirkungskräfte ist allerdings eine numerische Lösung möglich. Bei konstanter Gesamtenergie des Systems können mit moleküldynamischen Verfahren Molekülkonformere gesucht werden, d.h. die Bewegung entlang der Hyperfläche der potentiellen Energie wird simuliert (Abbildung 4.11). Je nach gegebener Temperatur können Energiebarrieren auf der Energiehyperfläche überwunden und so Regionen mit einer niedrigeren potentiellen Energie gefunden werden. Bei zu hohen Temperaturen tritt allerdings das Problem auf, dass viele Funktionen für die potentielle Energie das Verhalten bei diesen hohen Temperaturen nicht richtig simulieren, was unter anderem daran liegt, dass die Energieterme für die Bindungslänge und den Bindungswinkel als harmonische Oszillatoren in einem Kraftfeld modelliert worden sind, welche keinen Bindungsbruch erlauben.



**Abbildung 4.11** Moleküldynamik auf einer Hyperfläche der potentiellen Energie

Der entscheidende Vorteil moleküldynamischer gegenüber quantenchemischer Verfahren ist die wesentlich geringere Rechenzeit, die sich vor allem bei großen Molekülstrukturen deutlich bemerkbar macht. Bei Einsatz eines geeigneten Kraftfeldes können die aus moleküldynamischen Simulationen erhaltenen Molekülgeometrien als Startgeometrien für die aufwendigeren quantenchemischen Verfahren benutzt werden.

## 4.2.2 Grundlagen der Quantenchemie

In der Quantenmechanik wird ein Molekül als Mehrteilchensystem aus Atomkernen und Elektronen aufgefasst, wobei Kerne und Elektronen als Materiewellen betrachtet werden. Grundlage aller quantenchemischer Berechnungsverfahren bildet die nichtrelativistische Form der zeitunabhängigen Schrödinger-Gleichung, deren Lösung die Wellenfunktion und Energie des quantenchemischen Systems ist. Das Quadrat der Wellenfunktion wird als Wahrscheinlichkeit interpretiert, Teilchen in einem differentiellen Volumenelement anzutreffen [51].

Aufgrund des großen Massenunterschiedes zwischen Atomkern und Elektron und der damit verbundenen Trägheit des Kerns kann die Kernbewegung von der Elektronenbewegung abgekoppelt werden. Diese als Born-Oppenheimer-Approximation bekannte Näherung führt zur elektronischen Schrödinger-Gleichung, deren exakte mathematische Lösung nur für Ein-Elektronen-Systeme möglich ist.

Für die Lösung der elektronischen Schrödinger-Gleichung von Mehr-Elektronen-Systemen müssen wegen der nun auftretenden Elektronen-Elektronen-Wechselwirkungen Näherungsverfahren angewendet werden. Verfahren, die für ihre Näherung ausschließlich Naturkonstanten verwenden, werden als *ab-initio-Methoden* bezeichnet. Dazu gehört die Hartree-Fock-Näherung, bei der die Wirkung der anderen Elektronen durch ein statisches elektrisches Feld ersetzt wird. Mit einer genäherten Gesamtwellenfunktion des Mehr-Elektronen-Systems, die das antisymmetrische Produkt (Slater-Determinante) aus den Ein-Elektronen-Wellenfunktionen (Orbitale) ist, wird die Schrödinger-Gleichung zur Bestimmung der Energie des Systems iterativ gelöst. Verfahren, in die auch experimentelle Informationen in die Lösung einfließen, heißen *semiempirische Verfahren*. Bei ihnen werden nur Valenzelektronen in die Berechnung miteinbezogen, während die kernnahen Elektronen durch Einführung empirischer Parameter berücksichtigt werden. Methoden aus der *Dichtefunktionaltheorie* beruhen auf dem Hohenberg-Kohn-Theorem, das die Existenz (aber nicht das Aussehen!) eines Funktionals beweist, welches die Energie und Elektronendichte des Grundzustandes eines Mehr-Elektronen-Systems exakt festlegt. Damit ist bei der Dichtefunktionaltheorie nicht die Wellenfunktion die zentrale Rechengröße, sondern die räumliche Elektronendichte. Es wird also nicht mehr nach einer Gesamtwellenfunktion gesucht, welche die Gesamtenergie minimiert, sondern nach einer Elektronendichte. Der Vorteil der Dichtefunktionaltheorie ist, dass die Elektronendichte eine Funktion im dreidimensionalen Raum ist, die Wellenfunktion von N Elektronen ist dagegen 3N-dimensional. Der Rechenaufwand sinkt dadurch immens und macht Berechnungen größerer Viel-Elektronen-Systeme überhaupt erst möglich. Zur Berechnung der Elektronendichte werden ebenso wie bei Hartree-Fock Ein-Elektronen-Wellenfunktionen eingeführt. Eine theoretische Herleitung für die Elektronenkorrelation gibt es jedoch auch bei der Dichtefunktionaltheorie nicht, so dass das eigentliche Problem eines Mehr-Elektronen-Systems weiterhin besteht. Moderne *Hybrid-Verfahren* verbinden Ergebnisse von Hartree-Fock-Rechnungen mit denen von Dichtefunktionaltheorie-Rechnungen. Das am häufigsten genutzte Hybrid-Funktional ist das B3LYP-Funktional.

Für die approximative Darstellung der in den verschiedenen Modellen verwendeten Atomorbitale - aus denen durch Linearkombination Molekülorbitale gebildet werden können - haben

sich zwei Arten von Basisfunktionen bewährt. Mit den STOs (Slater Type Orbitals) können die exakt berechneten Atomorbitale der Ein-Elektronen-Systeme sehr gut wiedergegeben werden. Gegenüber den Slater-Funktionen sind allerdings die GTOs (Gaussian Type Orbitals) mathematisch deutlich einfacher zu handhaben. Deshalb wird jede Slater-Funktion (Produkt aus einer Exponential- und einer Potenzfunktion) durch eine Kombination von Gauss-Funktionen ersetzt. Für die Annäherung an ein STO sind mindestens drei primitive GTOs nötig (STO-3G). STO-3G ist nur zu Testzwecken, aber nicht für präzise Rechnungen geeignet. Eine vollständige Beschreibung der Atomorbitale ist gerade möglich, wenn pro Atomorbital eine Basisfunktion zur Verfügung steht (minimaler Basissatz). Beispielsweise werden beim Kohlenstoffatom fünf Basisfunktionen gebraucht (für die Orbitale  $1s$ ,  $2s$ ,  $2p_x$ ,  $2p_y$ ,  $2p_z$ ).

### 4.2.3 Z-Matrix

Die Beschreibung der räumlichen Anordnung der Atome eines Moleküls muss nicht unbedingt mit kartesischen Koordinaten erfolgen. Bei der sogenannten Z-Matrix wird die Molekülgeometrie durch innere Koordinaten spezifiziert. Zu diesen inneren Koordinaten gehören Atomnummer, Bindungslänge, Bindungswinkel und Diederwinkel. Die Vorgehensweise zur Darstellung eines Moleküls ABCD zeigt Abbildung 4.12.

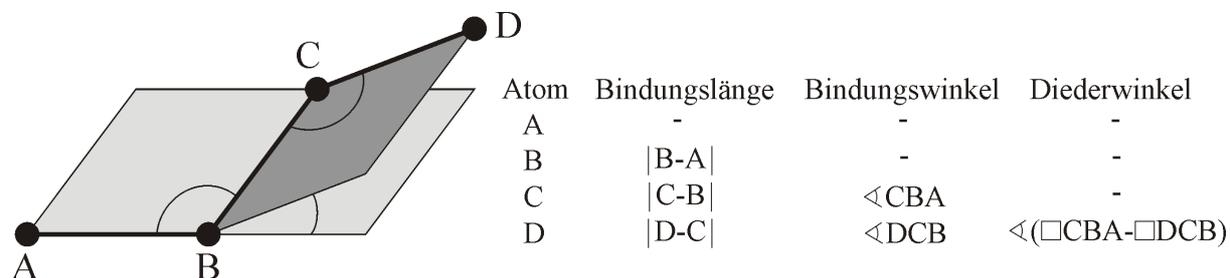


Abbildung 4.12 Darstellung von Molekülen in Z-Matrix

Die Z-Matrix startet mit Atom A als Ausgangspunkt. Die exakte Lage des Atoms B ist durch den Abstand zwischen A und B festgelegt. Für die genaue Position von Atom C wird nicht mehr nur der Abstand zwischen B und C benötigt, sondern auch noch der Bindungswinkel an Atom B. Die genaue Lage von Atom D beinhaltet zusätzlich zum Abstand zwischen C und D sowie dem Bindungswinkel an C noch den Torsionswinkel zwischen den beiden Flächen, die durch die Atome ABC bzw. BCD aufgespannt werden.

Eine Z-Matrix kann immer in kartesische Koordinaten umgewandelt werden und umgekehrt, weil der Informationsinhalt identisch ist.

Die Verwendung einer Z-Matrix zur Beschreibung einer Molekülgeometrie bietet mehrere Vorteile. So beeinflusst die Variation eines Parameters eines Atoms nicht die Parameter der

anderen Atome im Molekül, während dagegen in einem kartesischen Koordinatensystem sich die Positionsänderung eines Atoms dominoartig auf alle anderen Atomkoordinaten auswirkt, um die übrigen Abstände und Winkel beizubehalten. Demnach sollte bei Verwendung der Z-Matrix der Rechenaufwand bei der Optimierung von Molekülstrukturen geringer ausfallen. Weiterhin können mit der Z-Matrix Molekülsymmetrien erzwungen werden, indem bestimmte Bindungslängen und Bindungswinkel durch Konstanten festgelegt werden.

#### 4.2.4 Erstellung des $\sigma$ -Profils

Die Vorgehensweise bei der Erstellung der  $\sigma$ -Profile für Wirkstoffe und Lösungsmittel besteht aus drei Teilschritten. Alle für diese drei Abschnitte benötigten Softwareprogramme lassen eine Stapelverarbeitung zu.

##### Moleküldynamiksimulation mit HyperChem™ Release 7.5

Mit dem DDB-Unterprogramm ‚Artist‘ werden Informationen zu der chemischen Struktur eines Moleküls in einer Datei des ‚.mol‘-Dateiformates gespeichert. Diese Datei wird in das Programm HyperChem geladen und die darin enthaltene Molekülstruktur einer moleküldynamischen Simulation unterzogen. Als Kraftfeld wird MM+ verwendet. Die Moleküldynamik-Trajektorie besteht aus einer Aufheiz-, Simulations- und Abkühlphase. Ihre genauen Parameter sind in Abbildung 4.13 dargestellt. Für eine stabile Konformation werden in der Abkühlphase die Rotationen um alle Bindungen durch behutsame Temperaturniedrigung kontinuierlich eingefroren (*engl.* „Simulated Annealing“) [50]. Die Moleküldynamiksimulation wird viermal pro Molekül durchgeführt. Das Molekülkonformer mit der niedrigsten Gesamtenergie wird als Startgeometrie für die quantenchemische Berechnung eingesetzt.

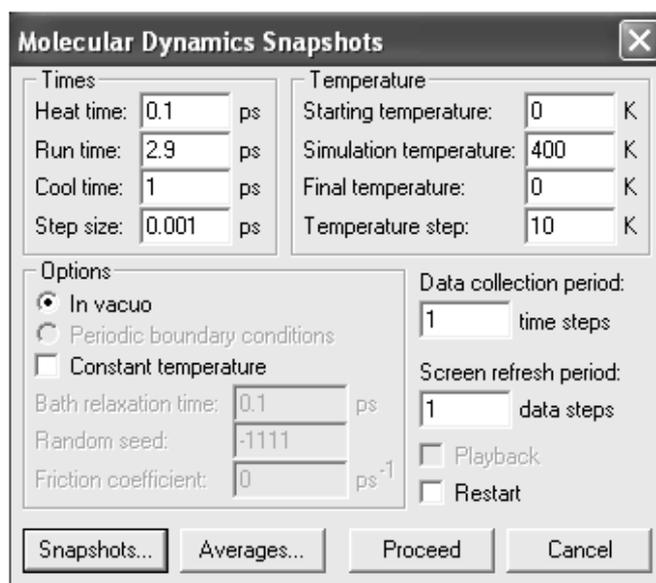


Abbildung 4.13 Einstellungen der verwendeten Moleküldynamiksimulation

Koordinatenumwandlung in Z-Matrix mit GaussView 3.09

Die aus der Moleküldynamiksimulation erhaltene Molekülgeometrie wird mit kartesischen Koordinaten beschrieben. Um die Vorteile der Z-Matrix (Kapitel 4.2.3) zu nutzen, findet vor der quantenchemischen Berechnung mit Hilfe des Programms GaussView eine Konvertierung der kartesischen in interne Koordinaten statt. Die Beschreibung der Molekülstruktur mit der Z-Matrix ist für Formaldehyd in Abbildung 4.14 zu sehen.

Quantenchemische Berechnung mit Gaussian® 03W

Die quantenchemische Berechnung setzt sich eigentlich aus drei Teilen zusammen (Abbildung 4.14). Zuerst wird eine Strukturoptimierung in der Gasphase auf niedrigem Theorieniveau ausgeführt. Dazu wird die ab-initio-Methode Hartree-Fock mit dem Basissatz STO-3G verwendet. Im zweiten Schritt erfolgt die Strukturoptimierung in der Flüssigphase auf hohem Theorieniveau, wobei die Flüssigphase als dielektrisches Kontinuum (*engl.* „Conductor-like Polarizable Continuum Model“) aufgefasst und die aus der Gasphase optimierte Struktur als Startgeometrie verwendet wird. Die Strukturoptimierung in der Flüssigphase wird als Dichtefunktional-theoretische Berechnung mit der B3LYP-Methode in Kombination mit dem Basissatz 6-311G(d, p) durchgeführt. Zum Schluss findet mit der aus der Flüssigphasenoptimierung stammenden Molekülgeometrie eine Einzelpunktberechnung im idealen Leiter auf hohem Theorieniveau statt. Die Abschirmungsladungsdichten des Moleküls werden in einer Datei des ‚cosmo‘-Dateiformates ausgegeben.

```
%chk=C:\FORMALDEHYDE.chk
%nmem=40Mw
%nproc=1
#P HF/STO-3G opt=(MAXCYCLE=999) geom=connectivity

HF/STO-3G OPTIMIZATION GAS PHASE
Structure given in Z-Matrix

O 1
O
C          1          B1
H          2          B2  1          A1
H          2          B3  1          A2  3          D1

B1          1.64441421
B2          1.48778956
B3          1.48772449
A1          122.22545203
A2          122.22134113
D1          -179.97619041

1 2 2.0
2 3 1.0 4 1.0
3
4

--Link1--
%chk=C:\FORMALDEHYDE.chk
%nmem=40Mw
#P B3LYP/6-311G(d,p) opt=(MAXCYCLE=999) geom=checkpoint scf=(tight,novaracc) SCRF=(CPCM,Read)

B3LYP/6-311G(d,p) CPCM OPTIMIZATION WITH COSMO-RADII
0 1

RADII=KLAMT

--Link1--
%chk=C:\FORMALDEHYDE.chk
%nmem=40Mw
#P B3LYP/6-311G(d,p) scf=(tight,novaracc) SCRF=COSMORS guess=read geom=checkpoint

B3LYP/6-311G(d,p) COSMO SINGLE POINT
0 1

C:\FORMALDEHYDE.COSMO
```

**Abbildung 4.14** Einstellungen der verwendeten quantenchemischen Berechnung

### 4.2.5 Überblick über Erweiterungen

Die Erweiterungen für das Modell COSMO-RS(OI) bestanden darin, die für Wirkstoffe und Lösungsmittel fehlenden  $\sigma$ -Profile zu generieren. Dazu wurde die in Kapitel 4.2.4 vorgestellte Vorgehensweise verwendet.

Insgesamt sind für 1057 Substanzen die  $\sigma$ -Profile erstellt worden. Für die zwei Substanzen Morphin und Ethanol (Molekülstrukturen in Tabelle 4.1) sind die  $\sigma$ -Profile in Abbildung 4.15 dargestellt. Für die Darstellung sind nicht normierte Häufigkeitsverteilungen verwendet worden, so dass eine Integration der  $\sigma$ -Profile die Gesamtoberflächen der Komponenten ergeben würde.

Der zur Berechnung der  $\sigma$ -Profile erforderliche Zeitaufwand ist sehr unterschiedlich und hängt von der Molekülgröße sowie Molekülkomplexität ab. Die Zeitspanne reichte von 20 Minuten für 2-Butanol bis zu 3 Tagen für Valsartan mit einem Computer der folgenden Spezifikationen: 64 Bit Vista (Betriebssystem), 4.00 GB RAM (Arbeitsspeicher) und Intel® Core™2 Quad CPU @2.40 GHz 2.40 GHz (Prozessor), was etwa 32 GOPS (Giga Operations Per Second) entspricht.

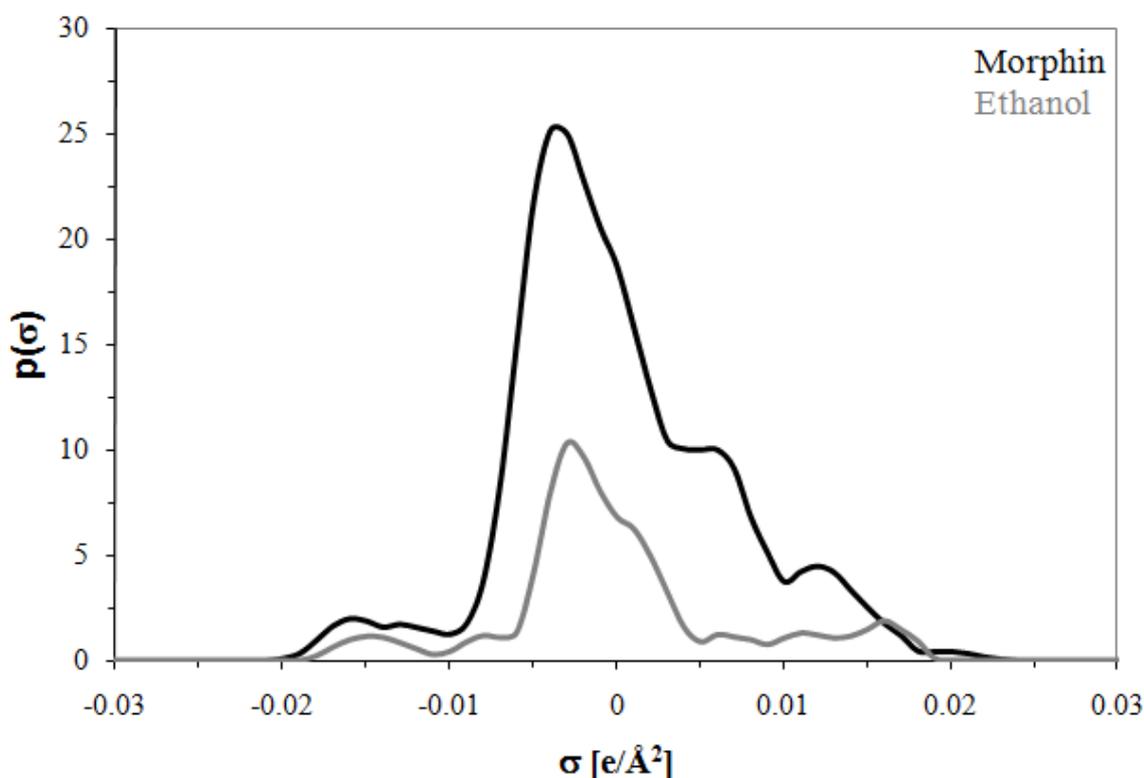


Abbildung 4.15  $\sigma$ -Profile von zwei Beispielen



## 5 Vergleich der Aktivitätskoeffizientenmodelle für Wirkstofflöslichkeiten

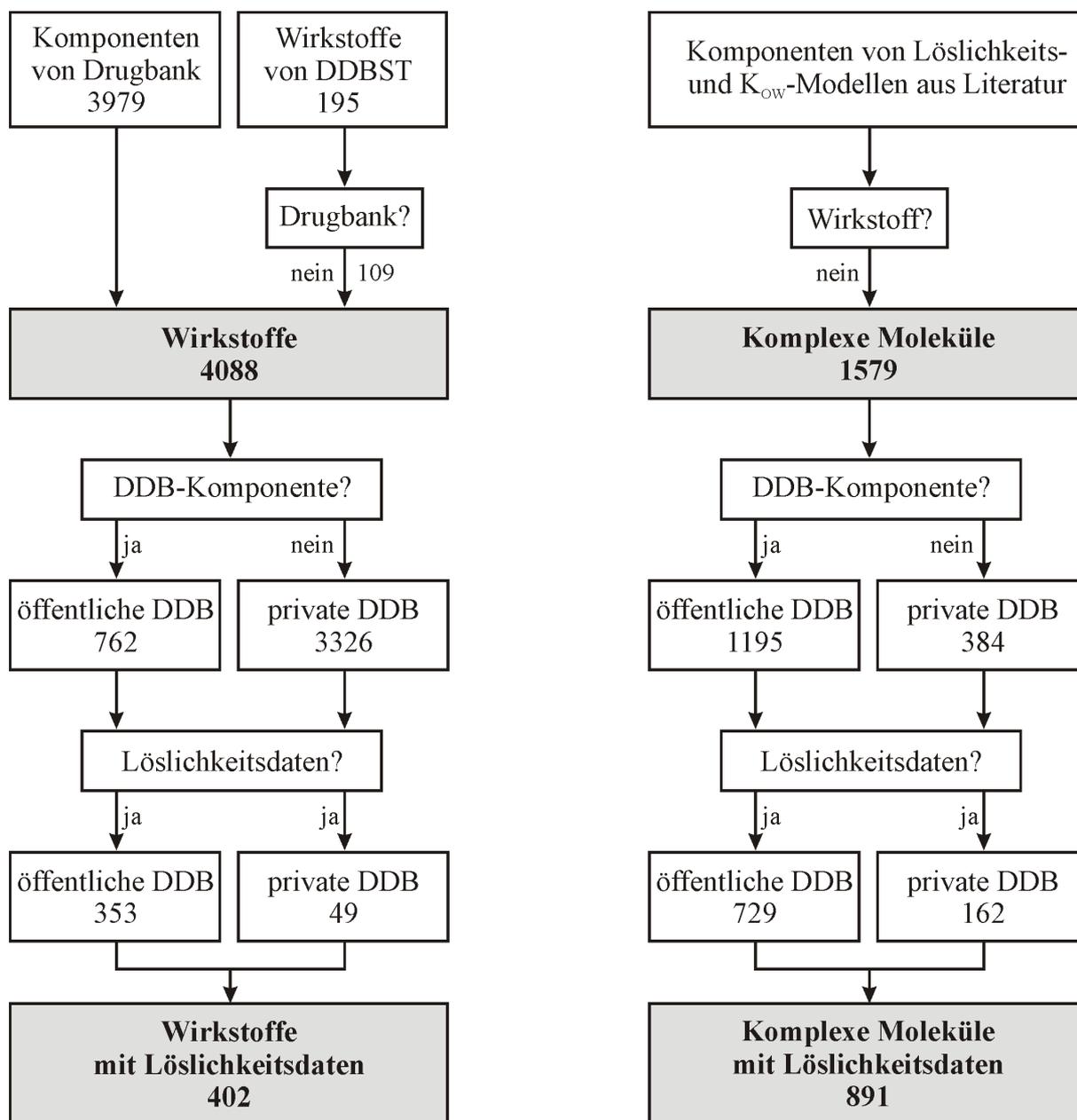
Die in den vorherigen Kapiteln vorgestellten Aktivitätskoeffizientenmodelle werden auf ihr Potenzial zur Vorhersage von Wirkstofflöslichkeiten untersucht.

### 5.1 Verwendete Datenbasis

Wirkstoffe sind Substanzen, die bereits in geringen Mengen charakteristische Reaktionen in Organismen verursachen. Dazu gehören in erster Linie die Arzneistoffe, die zu therapeutischen Zwecken am menschlichen und tierischen Körper eingesetzt werden. Aber auch Kosmetika oder Agrochemikalien zählen zur Kategorie der Wirkstoffe.

Viele synthetische Wirkstoffe sind Moleküle mit 10 bis 50 Nicht-Wasserstoff-Atomen [52]. Es handelt sich demnach um Moleküle von mittlerer Größe, was einer molaren Masse von 100 bis 1000 g/mol entspricht. Laut einem Schweizer Pharmaunternehmen haben etwa 80 Prozent der gehandelten Pharmazeutika eine molare Masse kleiner als 450 g/mol [53]. Substanzen mit niedrigen molaren Massen können nämlich vom Organismus besser aufgenommen werden und damit ihren Wirkungsort leichter erreichen. Aus molekularer Sicht bestehen Wirkstoffe oftmals aus mehrkernigen Aromaten mit zwei oder mehr funktionellen Gruppen, die Heteroatome wie Stickstoff, Phosphor, Sauerstoff, Schwefel und die Halogene enthalten. Als Folgen ihrer Molekülstruktur sind viele Wirkstoffe konformativ flexibel und weisen eine starke Polarisierbarkeit auf. D.h. Polymorphismus und spezielle Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel wie Protonierung, Wasserstoffbrückenbindungen und Solvatisierung können auftreten [52].

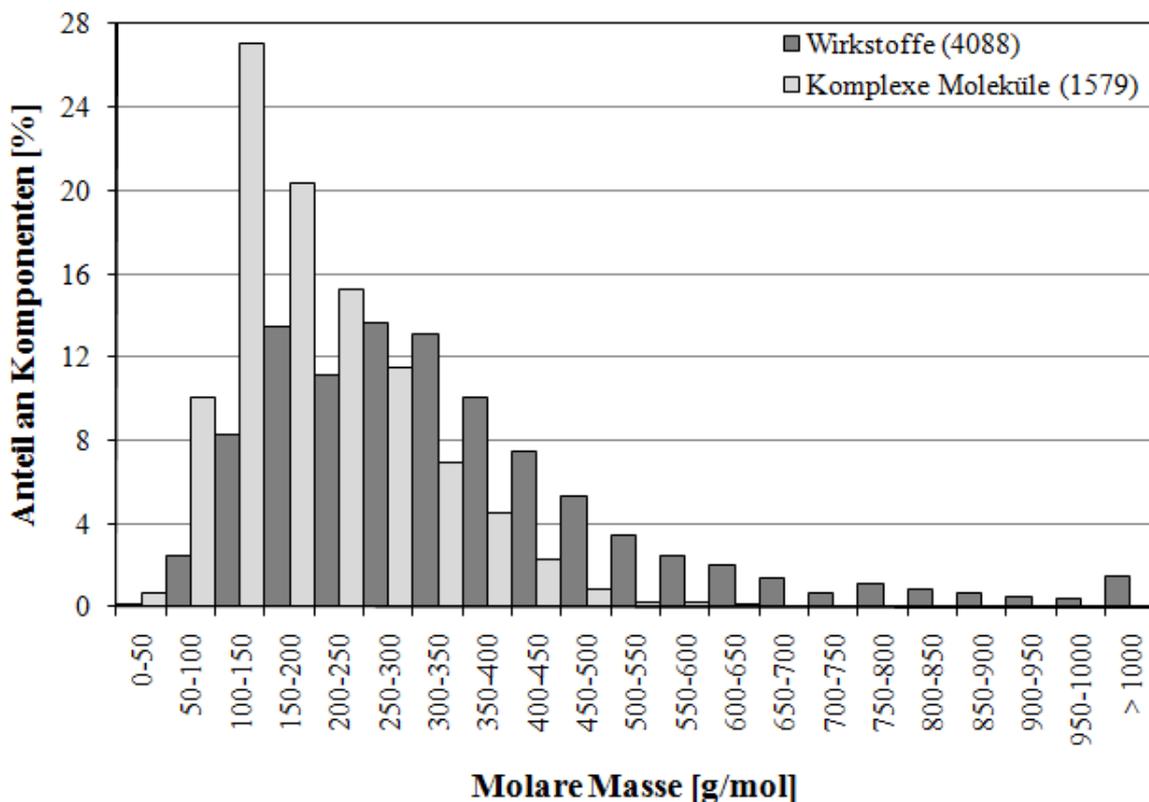
Die obige Definition von Wirkstoffen ist sehr allgemein. Die Entscheidung, ob eine Komponente ein Wirkstoff ist oder nicht, wurde in dieser Arbeit deshalb danach getroffen, ob diese Komponente Bestandteil der ‚Drugbank‘-Datenbank [54,55] ist oder zu den von der DDBST GmbH veröffentlichten Wirkstoffen [56] gehört. Für die Erstellung einer Wirkstoffliste wurden von beiden Quellen allerdings nur solche Substanzen berücksichtigt, für die erstens ihre Molekülstrukturen vorhanden sind, die zweitens keine Ionen oder Hydrate/ Solvate sind, und die mindestens über ein Kohlenstoffatom verfügen (also z.B. kein Lachgas). Substanzen, die für die Entwicklung von 1-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten- sowie Löslichkeitsmodellen in der Literatur [14,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75] benutzt worden sind und nicht den ‚Wirkstoffen‘ zugeordnet werden können, werden als ‚komplexe Moleküle‘ klassifiziert (Abbildung 5.1).



**Abbildung 5.1** Einteilung der Komponenten in ‚Wirkstoffe‘ und ‚komplexe Moleküle‘

Abbildung 5.1 zeigt, dass die Wirkstoffdatenbank für diese Arbeit aus 4088 Komponenten besteht. Weitere 1579 Komponenten bilden den Datenbestand der komplexen Moleküle. Zwar stehen für die meisten Wirkstoffe keine experimentellen Löslichkeitsdaten zur Verfügung, aber zur Identifizierung von wirkstoffspezifischen Strukturgruppen sind sie außerordentlich wichtig. Der Anteil der komplexen Moleküle mit Löslichkeitsdaten ist deutlich höher, was daran liegt, dass diese Komponenten aus Veröffentlichungen mit häufig einem Experimententeil stammen. Allerdings ist für diese Substanzen oft nur ein einziger Löslichkeitswert (für Wasser als Lösungsmittel) angegeben.

In Abbildung 5.2 ist die Verteilung der molaren Masse von Wirkstoffen und komplexen Moleküle veranschaulicht. Der Kurvenverlauf der Wirkstoffe ähnelt dem des bereits erwähnten Schweizer Pharmaunternehmens [53]. Auch in Abbildung 5.2 besitzen etwa 80 Prozent der Wirkstoffe eine molare Masse kleiner als 450 g/mol, wobei diese 80 Prozent sich gleichmäßig auf molare Massen von 100 bis 450 g/mol verteilen. Die Molmassenverteilung der komplexen Moleküle unterscheidet sich deutlich von der der Wirkstoffe. Größere Moleküle mit einer molaren Masse von mehr als 500 g/mol kommen so gut wie nicht vor. Dagegen weisen mehr als ¼ der Substanzen niedrige molare Massen von 100 bis 150 g/mol auf. D.h. bei der Entwicklung der Löslichkeits- und  $K_{OW}$ -Modelle aus der Literatur sind auch viele kleinere Substanzen berücksichtigt worden.



**Abbildung 5.2** Verteilung der molaren Masse von Wirkstoffen und komplexen Molekülen

Nach der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung für eutektische Systeme (Gleichung (2.33)) werden die Schmelzpunktdaten zur Berechnung der Löslichkeit benötigt, die jedoch für viele Substanzen unbekannt sind. Das Modell ‚Ideal‘ in den Tabellen 5.1 und 5.2 repräsentiert die maximal mögliche Komponentenanzahl, die mit der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung berechnet werden kann. Je nach Aktivitätskoeffizientenmodell werden noch weitere Größen benötigt, so dass sich die berechenbare Anzahl an Komponenten für einige Modelle sehr stark einschränkt.

**Tabelle 5.1** Berechenbare Anzahl an Wirkstoffen für verschiedene Modelle

Modell	Gesamtanzahl	öffentliche DDB	private DDB	Prozentualer Anteil
Ideal	225	221	4	100.00
Hansen	83	83	0	36.89
UNIFAC	144	144	0	64.00
Mod. UNIFAC (Do)	160	160	0	71.11
COSMO-RS(OI)	217	213	4	96.44
NRTL-SAC	34	34	0	15.11
Pharma Mod. UNIFAC	213	211	2	94.67

**Tabelle 5.2** Berechenbare Anzahl an komplexen Molekülen für verschiedene Modelle

Modell	Gesamtanzahl	öffentliche DDB	private DDB	Prozentualer Anteil
Ideal	486	471	15	100.00
Hansen	148	148	0	30.45
UNIFAC	354	346	8	72.84
Mod. UNIFAC (Do)	374	366	8	76.95
COSMO-RS(OI)	455	440	15	93.62
NRTL-SAC	27	27	0	5.56
Pharma Mod. UNIFAC	460	445	15	94.65

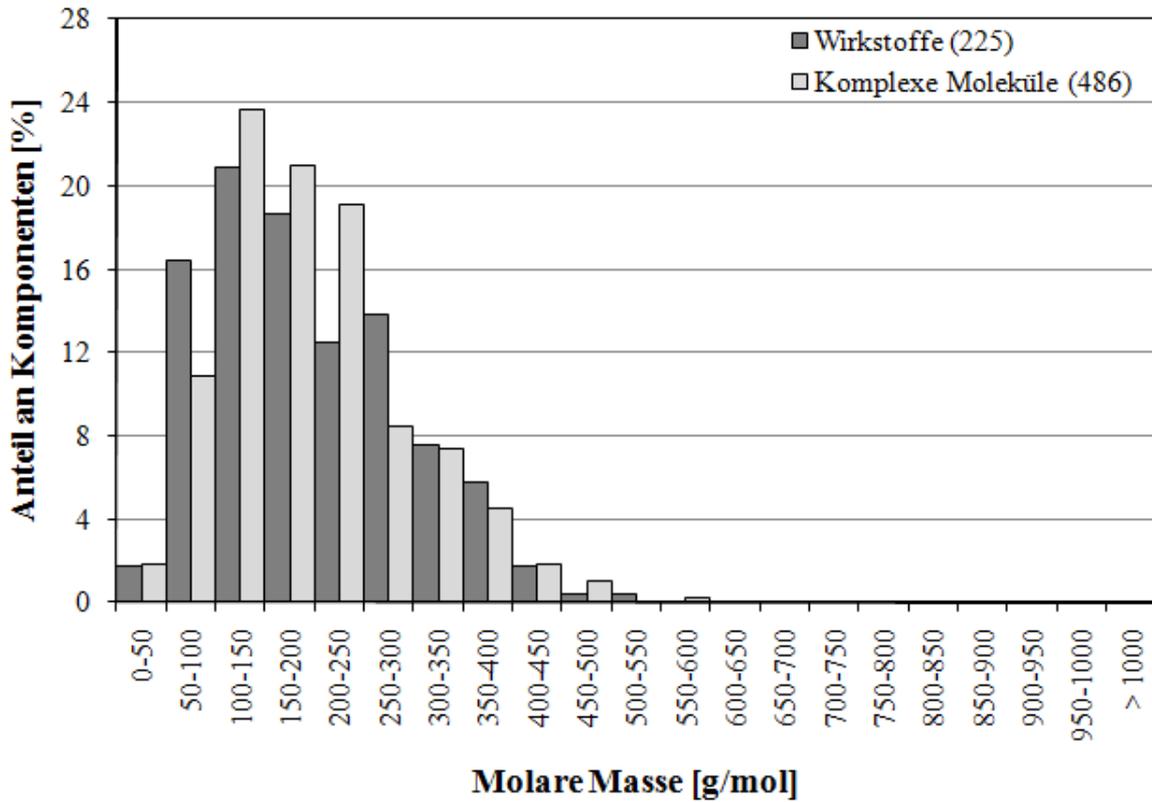
Um Löslichkeiten mit dem Hansen-Modell berechnen zu können, werden die drei Löslichkeitsparameter und die molaren Volumina der Substanzen benötigt. Für einige Wirkstoffe und komplexen Moleküle konnten diese bei Hansen [32] entnommen werden.

Für die Berechnung mit NRTL-SAC müssen die Segmentgrößen der Komponenten bekannt sein. Als Quelle dienen die Veröffentlichungen von Chen et al. [43,44].

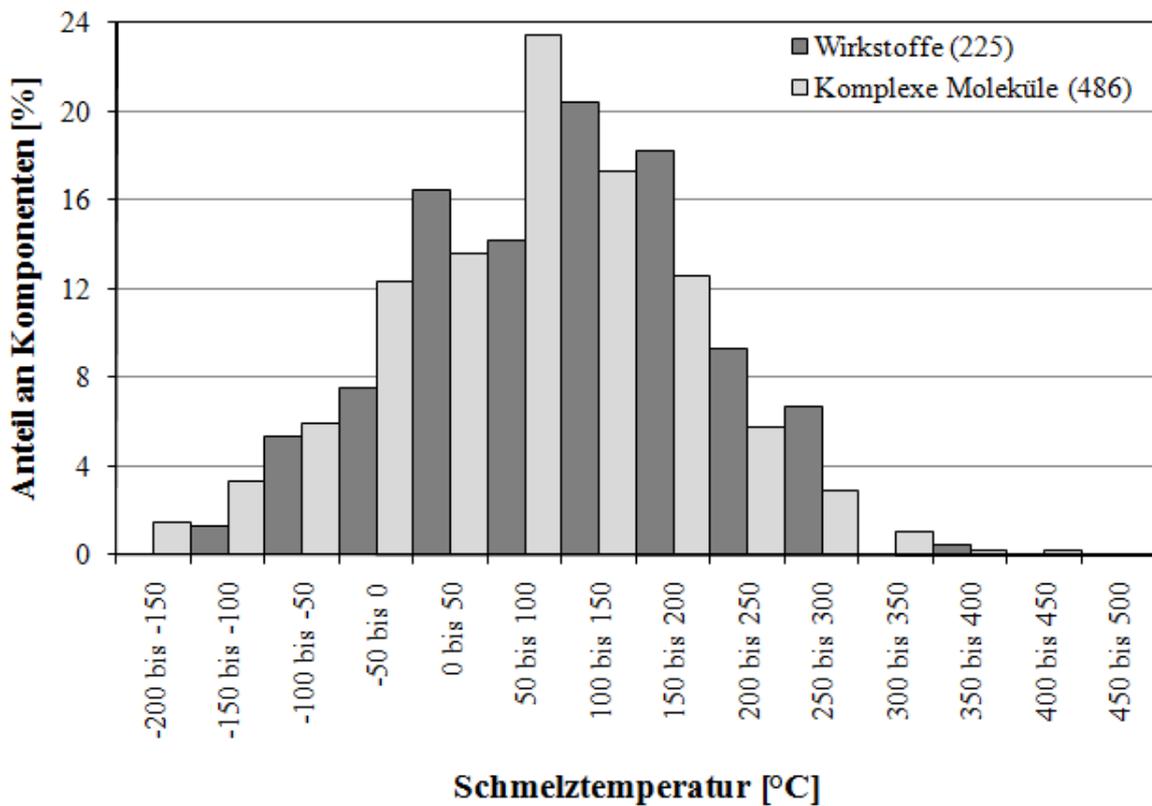
Bei COSMO-RS(OI) werden die  $\sigma$ -Profile der Moleküle benötigt. Diese wurden teilweise von der DDBST GmbH [49], aber hauptsächlich in dieser Arbeit erstellt (vergl. Kapitel 4.2.5).

Die für die Gruppenbeitragsmethoden UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) erforderlichen Inkrementierungsvorschriften sowie die Strukturgruppen- und Gruppenwechselwirkungsparameter gehen auf die Arbeiten des UNIFAC-Konsortiums [76] zurück und durften für diese Arbeit verwendet werden. Für Mod. UNIFAC (Do) wurde die Gruppe ‚AC-COOH‘ durch die zwei Gruppen ‚AC und COOH‘ ersetzt, weil es zurzeit noch keine Wechselwirkungsparameter zwischen AC-COOH und der Alkangruppe ‚CH<sub>2</sub>‘ gibt.

Das Modell Pharma Mod. UNIFAC ist im Rahmen dieser Arbeit entwickelt worden. Die dafür notwendigen Parameter sind in den Tabellen 4.2 und 4.3 aufgelistet.



**Abbildung 5.3** Verteilung der molaren Masse von der maximal berechenbaren Anzahl an Wirkstoffen und komplexen Molekülen



**Abbildung 5.4** Verteilung der Schmelztemperatur von der maximal berechenbaren Anzahl an Wirkstoffen und komplexen Molekülen

Die Verteilung der molaren Masse von der maximal berechenbaren Anzahl an Wirkstoffen und komplexen Molekülen, d.h. für die die Schmelzpunktdaten (Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie) zur Verfügung stehen, ist in Abbildung 5.3 gezeigt. Es wird deutlich, dass die experimentellen Reinstoffeigenschaften vorwiegend für die kleineren Substanzen bekannt sind. In Abbildung 5.4 ist die Verteilung der Schmelztemperatur für die maximal berechenbare Anzahl an Wirkstoffen und komplexen Molekülen zu sehen. Gut 76 Prozent der Wirkstoffe liegen bei Raumtemperatur als Feststoffe vor. Bei den komplexen Molekülen haben etwa 72 Prozent der Komponenten eine Schmelztemperatur höher als 25 °C.

## 5.2 Bewertung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten

Um die verschiedenen Aktivitätskoeffizientenmodelle auf ihre Vorhersagequalität von Wirkstofflöslichkeiten miteinander vergleichen zu können, werden mehrere Bewertungskriterien herangezogen. Für alle Aktivitätskoeffizientenmodelle werden die mittlere absolute relative Abweichung (*engl.* „Mean Absolute Relative Deviation“ in Gleichung (5.1)) und die mittlere absolute Abweichung (*engl.* „Mean Absolute Deviation“ in Gleichung (5.2)) sowohl in der Zusammensetzung, Temperatur als auch im Aktivitätskoeffizienten gebildet. Außerdem wird der quadratische Mittelwert (*engl.* „Root Mean Square“ in Gleichung (5.3)) für den natürlichen Logarithmus der Zusammensetzung und des Aktivitätskoeffizienten berechnet, weil dies ein in der Literatur häufig anzutreffendes Vergleichskriterium ist.

$$\text{MARD} [\%] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{X_{i,\text{exp}} - X_{i,\text{ber}}}{X_{i,\text{exp}}} \right| \quad \text{mit} \quad X = x, T \text{ oder } \gamma \quad (5.1)$$

$$\text{MAD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |X_{i,\text{exp}} - X_{i,\text{ber}}| \quad \text{mit} \quad X = x, T \text{ oder } \gamma \quad (5.2)$$

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\ln X_{i,\text{exp}} - \ln X_{i,\text{ber}})^2} \quad \text{mit} \quad X = x \text{ oder } \gamma \quad (5.3)$$

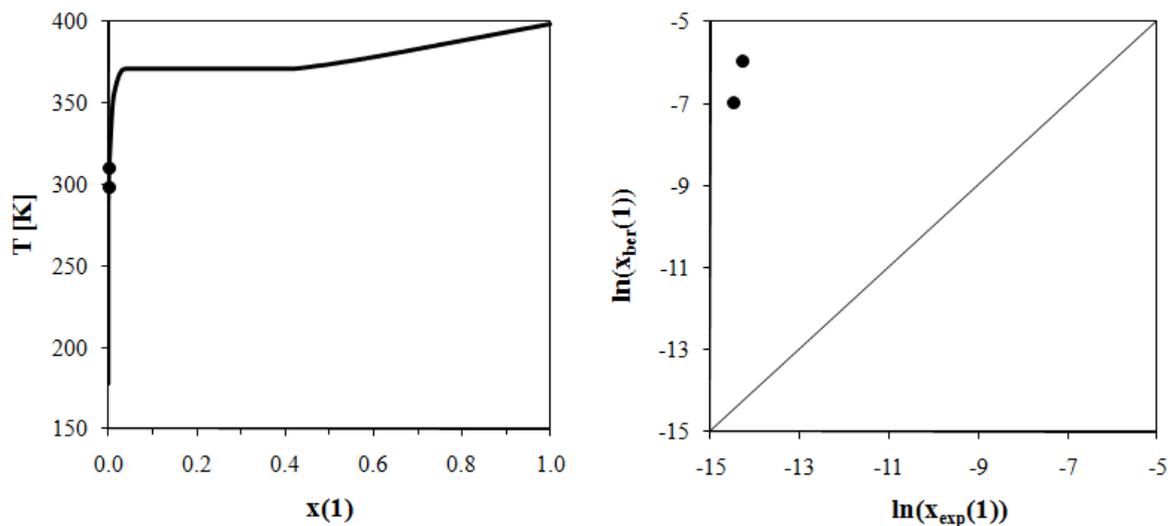
Dabei wird die berechnete Zusammensetzung für einen experimentellen Datenpunkt mit Hilfe der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung für eutektische Systeme (Gleichung (2.33)) bei der experimentellen Temperatur dieses Datenpunktes ermittelt.

Die berechnete Temperatur für einen experimentellen Datenpunkt stammt ebenfalls aus der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung. Als Zusammensetzung wird die experimentelle Zusammensetzung dieses Datenpunktes vorgegeben.

Der berechnete Aktivitätskoeffizient für einen experimentellen Datenpunkt wird direkt mit dem jeweiligen  $g^E$ -Modell bei der experimentellen Zusammensetzung und der experimentellen Temperatur dieses Datenpunktes bestimmt.

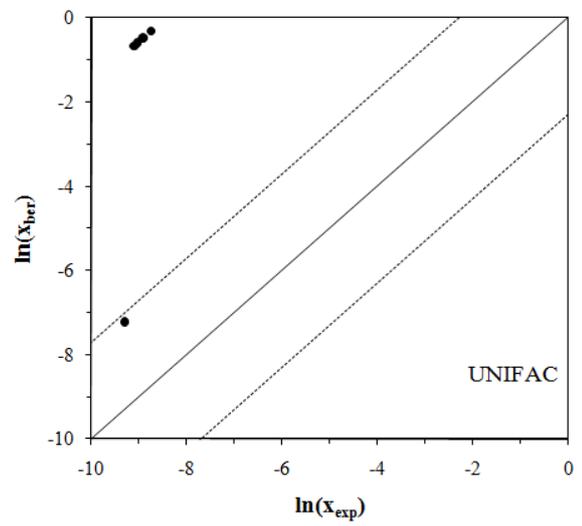
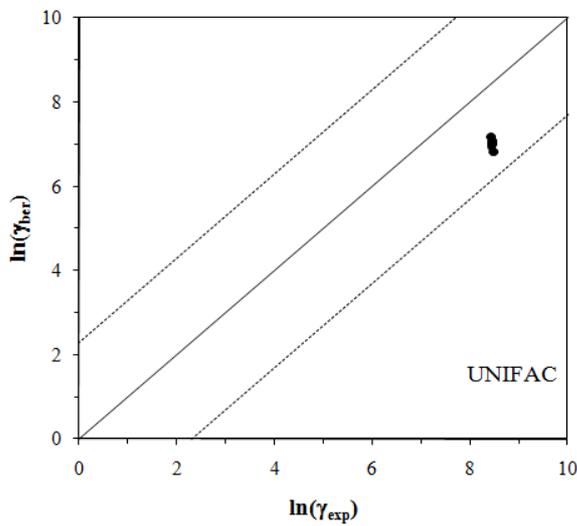
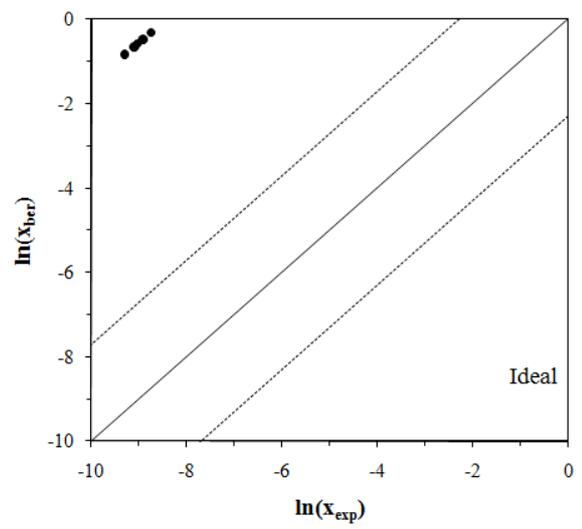
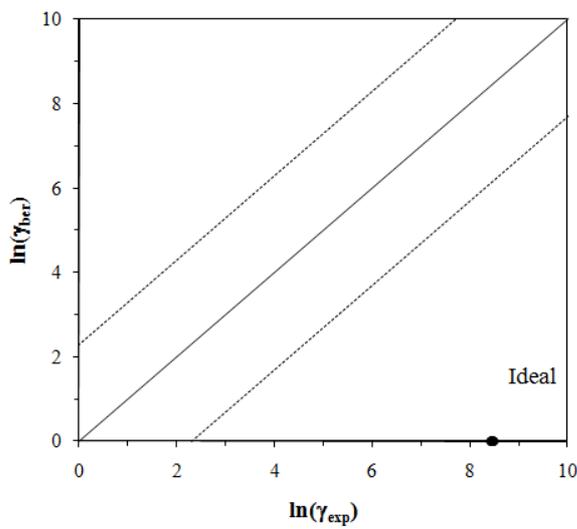
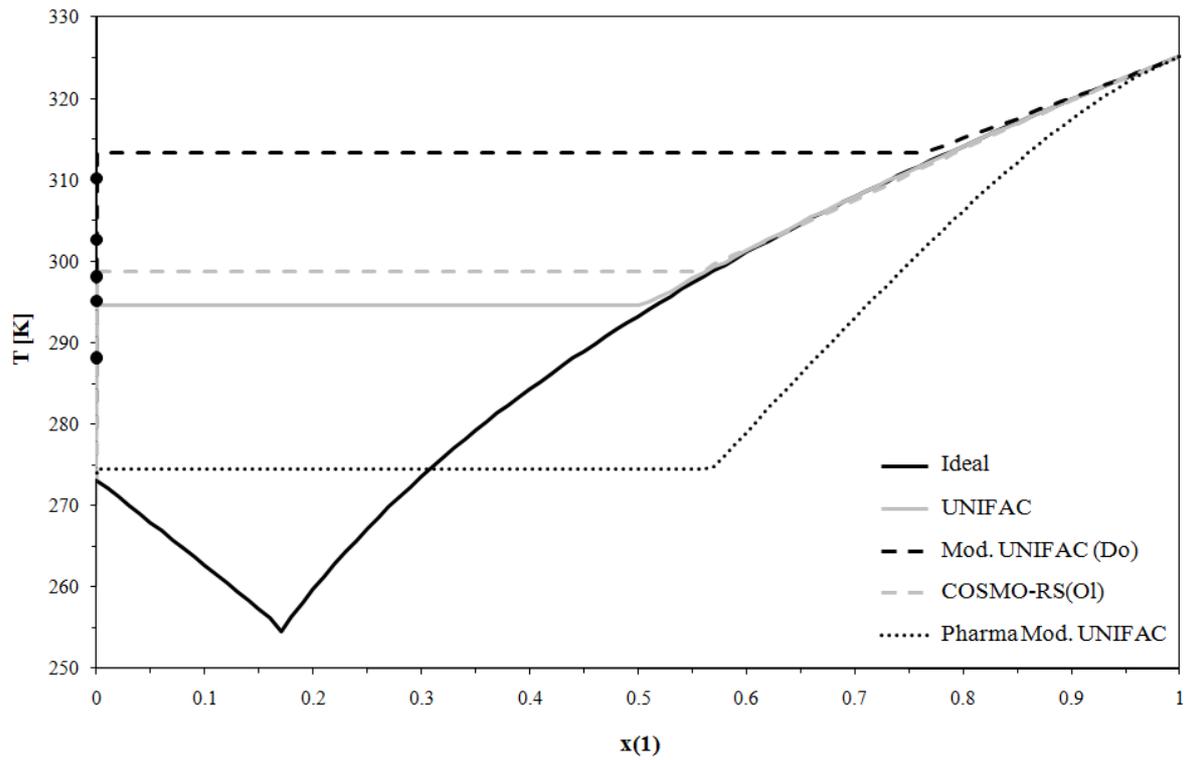
Abbildung 5.5 zeigt die Berechnungsergebnisse für die Löslichkeit von Progesteron in Hexan bei Verwendung des Modells Mod. UNIFAC (Do). Mit Mod. UNIFAC (Do) wird dieses System scheinbar gut beschrieben, doch die Abweichungen zwischen den experimentellen und berechneten Zusammensetzungen sind enorm. Ursache dafür ist der sehr steile Verlauf der Liquiduslinie im Randbereich, d.h. bei kleinen Konzentrationen an Progesteron in der Mischung. Geringste Verschiebungen der berechneten Liquiduslinie haben immense Auswirkungen auf die sich ergebenden Abweichungen.

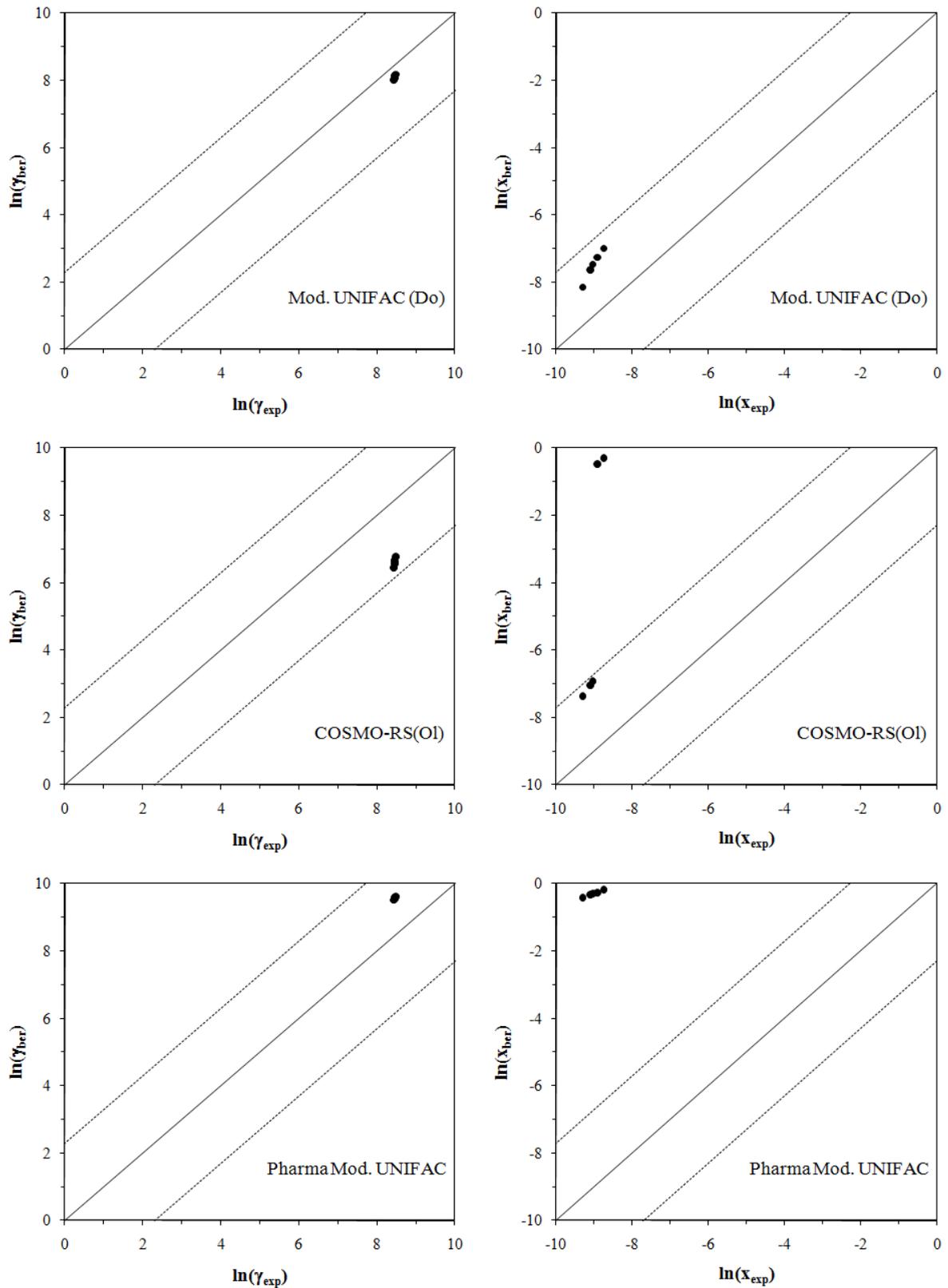
Da die Löslichkeit von Wirkstoffen oftmals nur gering ist und die Schmelztemperaturen von Wirkstoffen meistens signifikant höher als die der Lösungsmittel sind, sind der in Abbildung 5.5 gezeigte steile Verlauf der Liquiduslinie für viele Wirkstoffe typisch. Dadurch kann es zu hohen Abweichungen zwischen experimentellen und berechneten Zusammensetzungen sowie Temperaturen kommen.



**Abbildung 5.5** Mit Mod. UNIFAC (Do) berechnetes System Progesteron(1)-Hexan(2): Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht sowie berechnete vs. experimentelle Zusammensetzungen

In Abbildung 5.6 sind die Berechnungsergebnisse für die Wasserlöslichkeit von Thymol bei Verwendung verschiedener  $g^E$ -Modelle dargestellt. Es ist zu sehen, dass sich die Modelle in der Berechnung der auftretenden Mischungslücke im Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht deutlich voneinander unterscheiden. Bei einigen Modellen liegen manche (oder alle) experimentellen Datenpunkte oberhalb der jeweiligen Mischungslückentemperatur. Das führt zu sehr hohen Abweichungen zwischen experimenteller und berechneter Zusammensetzung. In die Berechnung des Aktivitätskoeffizienten gehen dagegen keine Informationen über eventuelle Mischungslücken im System ein. Damit lassen sich Diskrepanzen in der Qualität zwischen berechneten Zusammensetzungen und berechneten Aktivitätskoeffizienten für ein und dasselbe System (wie z.B. in Abbildung 5.6 bei Pharma Mod. UNIFAC) erklären.





**Abbildung 5.6** Fest-Flüssig-Phasengleichgewicht sowie berechnete vs. experimentelle Aktivitätskoeffizienten und Zusammensetzungen des Systems Thymol(1)-Wasser(2)

--- Abweichung um Faktor  $\pm 10$

### 5.3 Berechnungsergebnisse

Mit den sieben Modellen Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC und Pharma Mod. UNIFAC wurden die Löslichkeiten von vielen Wirkstoffen bzw. komplexen Molekülen in einer großen Anzahl an Lösungsmitteln berechnet. Genaue Informationen über die berechneten Wirkstoffsysteme bzw. die Systeme mit komplexen Molekülen enthalten die Tabellen 11.1 und 11.2 bzw. 11.3. Dabei sind übrigens nur solche Systeme berücksichtigt worden, bei denen der Wirkstoff bzw. das komplexe Molekül einen Schmelzpunkt höher als 20 °C aufweist und bei denen der maximale Molanteil des Wirkstoffes bzw. des komplexen Moleküls in der Mischung ungefähr 0.1 beträgt. Für mehrere Systeme liegen experimentelle Daten aus einer größeren Temperaturspanne vor, die alle in die Berechnungen eingegangen sind.

Vor allem bei Pharma Mod. UNIFAC wurde beobachtet, dass bei Systemen, die als Wirkstoffe Zitronensäure, Erythritol, Glycin, Malonsäure, Saccharose, Vitamin C, Xylitol oder Bernsteinsäure enthalten, und bei Systemen, die als Lösungsmittel Ethylenglycol oder Glycerin beinhalten, sich immens hohe Abweichungen ergeben. Aus diesem Grund wurden für alle Modelle Systeme mit diesen Substanzen (Tabelle 5.3) nicht in der Auswertung berücksichtigt, auch wenn sie nach Tabelle 11.2 berechenbar sind.

**Tabelle 5.3** Für die Auswertung ausgeschlossene berechenbare Moleküle

Ausgeschlossene Wirkstoffe			
Zitronensäure	Erythritol	Glycin	Malonsäure
Saccharose	Vitamin C	Xylitol	Bernsteinsäure
Ausgeschlossene Lösungsmittel			
Ethylenglycol	Glycerin		

Zur Bewertung der Berechnungsergebnisse werden die Gleichungen (5.1) bis (5.3) verwendet. Für die Wirkstoffe sind die verschiedenen Abweichungen bezüglich Temperatur, Zusammensetzung und Aktivitätskoeffizient in den Tabellen 5.4 (Seite 97) bis 5.11 (Seite 104) dargestellt. Die Abweichungen für die komplexen Moleküle sind in den Tabellen 5.12 (Seite 105) bis 5.19 (Seite 112) aufgelistet.

Der Aufbau einer solchen Abweitungstabelle soll anhand Tabelle 5.4 näher erläutert werden. In Tabelle 5.4 werden die berechneten Wirkstoffsysteme in Hinblick auf ihre mittlere absolute relative Abweichung in der Temperatur analysiert. Insgesamt enthält diese Tabelle 15 verschiedene Vergleiche. In den Vergleichen 1 bis 7 wird jedes der sieben Modelle separat ausgewertet, d.h. diese Vergleiche repräsentieren die Ergebnisse für die maximal berechenbaren Systeme eines jeden Modells. Zum Beispiel konnten mit dem Modell Ideal 5504 Datenpunkte von 1301 verschiedenen binären Systemen berechnet werden. Diese binären Systeme setzten sich aus 155 unterschiedlichen Wirkstoffen und 190 verschiedenen Lösungsmitteln zusammen. Als mittlere absolute relative Abweichung in der Temperatur ergab sich ein Wert von 11.10 Prozent. Aus der Auswertung der einzelnen Modelle (also den Vergleichen 1 bis 7) Schlüsse auf die Vorhersagequalität des jeweiligen Modells zu ziehen, ist wenig sinnvoll, weil jedes Modell eine unterschiedliche Anzahl und Art an berechenbaren Systemen aufweist. Beispielsweise gehen in die Auswertung von Pharma Mod. UNIFAC nur Löslichkeitsdaten in den Lösungsmitteln Alkane, Alkohole und Wasser ein. Für viele Wirkstoffe sind die Löslichkeiten in Alkanen und Wasser sehr niedrig, was bei der Vorausberechnung zu höheren Fehlern führt.

Um die Modelle auf ihre Vorhersagequalität miteinander vergleichen zu können, ist eine gemeinsame berechenbare Datenbasis notwendig, d.h. es sollten nur solche Datenpunkte in die Auswertung eingehen, die von allen Modellen berechnet werden können. In den Vergleichen 8 bis 15 in Tabelle 5.4 sind unterschiedlich viele und verschiedene Modelle für ihre jeweilige gemeinsame Datenbasis ausgewertet worden. Zum Beispiel werden im Vergleich 8 die vier Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do) und COSMO-RS(OI) miteinander verglichen. Die gemeinsame Datenbasis für diese vier Modelle bestand aus 2715 Datenpunkten von 611 binären Systemen, die aus 66 Wirkstoffen und 132 Lösungsmitteln gebildet wurden. Als mittlere absolute relative Abweichung in der Temperatur ergaben sich für das Modell Ideal 10.28 Prozent, für UNIFAC 8.34 Prozent, für Mod. UNIFAC (Do) 7.50 Prozent und für COSMO-RS(OI) 7.19 Prozent. Demnach schneidet bei diesem Vergleich COSMO-RS(OI) am besten, Mod. UNIFAC (Do) am zweitbesten, UNIFAC am drittbesten und Ideal am schlechtesten ab.

Das bloße Vorhandensein einer gemeinsamen Datenbasis reicht aber nicht aus, um Aussagen über die Vorhersagegüte der Modelle treffen zu können. Die gemeinsame Datenbasis muss auch über einen gewissen Umfang und Vielfältigkeit der binären Systeme verfügen. Tabelle 5.4 zeigt, dass der Umfang und die Diversität einer gemeinsamen Datenbasis davon abhängen, wie viele und welche Modelle miteinander verglichen werden. Bei Vergleich 15 werden alle sieben Modelle miteinander verglichen. Leider ist die gemeinsame Datenbasis nicht nur äußerst klein bezüglich ihrer Anzahl an Datenpunkten (203), sondern auch sehr abwechslungsarm an Wirkstoffen. Es können lediglich 16 binäre Systeme von 2 Wirkstoffen (Benzoessäure, Aspirin) in 14 verschiedenen Lösungsmitteln von allen Modellen berechnet werden. Diese gemeinsame Datenbasis wird als nicht geeignet betrachtet, um Schlussfolgerungen auf die Vorhersagequalitäten der Modelle zu ziehen.

Gesucht ist eine gemeinsame Datenbasis, die aus einer großen Datenpunktzahl von vielen unterschiedlichen Wirkstoffen besteht und die von so vielen Modellen wie möglich berechnet werden kann. Tabelle 5.4 zeigt, dass diese Anforderungen an eine gemeinsame Datenbasis beim Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC erfüllt werden (Vergleich 11). Mit diesem Vergleich ist es möglich, zumindest fünf der sieben Modelle auf ihre Vorhersagequalität von Wirkstofflöslichkeiten miteinander zu vergleichen. Die gemeinsame Datenbasis dieser fünf Modelle besteht aus 1409 Datenpunkten von 299 unterschiedlichen binären Systemen, die aus 60 verschiedenen Wirkstoffen und 53 Lösungsmitteln gebildet werden. Als mittlere absolute relative Abweichung in der Temperatur ergaben sich für das Modell Ideal 10.80 Prozent, für UNIFAC 8.42 Prozent, für Mod. UNIFAC (Do) 7.36 Prozent, für COSMO-RS(OI) 7.33 Prozent und für Pharma Mod. UNIFAC 8.12 Prozent. Damit schneidet bei diesem Vergleich COSMO-RS(OI) am besten, Mod. UNIFAC (Do) am zweitbesten, Pharma Mod. UNIFAC am drittbesten, UNIFAC am viertbesten und Ideal am schlechtesten ab.

Die Auswertung der Wirkstoffe bzw. komplexen Moleküle bezüglich aller berechneten Vergleichskriterien erfolgt in den Kapiteln 5.4.1 (Seite 113) bzw. 5.4.2 (Seite 122).

**Tabelle 5.4** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MARD in T [%]‘

Vergleich	Verglichene Modell- anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5504	1301	155	190	11.10						
2	1	1901	329	26	97		10.61					
3	1	3040	705	74	148			8.77				
4	1	3130	728	76	149				7.98			
5	1	4936	1179	145	174					7.99		
6	1	1026	216	16	44						6.40	
7	1	2969	595	137	55							11.29
8	4	2715	611	66	132	10.28 (4)		8.34 (3)	7.50 (2)	7.19 (1)		
9	5	1151	190	17	76	10.67 (5)	6.94 (4)	6.81 (2)	5.69 (1)	6.89 (3)		
10	5	481	87	7	35	12.20 (5)		6.78 (2)	7.52 (3)	8.02 (4)	5.23 (1)	
11	5	1409	299	60	53	10.80 (5)		8.42 (4)	7.36 (2)	7.33 (1)		8.12 (3)
12	6	267	35	2	30	13.25 (6)	7.44 (4)	3.61 (1)	5.26 (3)	7.77 (5)	4.12 (2)	
13	6	588	82	15	31	12.46 (6)	6.34 (3)	6.45 (4)	4.67 (1)	7.67 (5)		6.11 (2)
14	6	276	44	7	14	13.66 (6)		5.81 (3)	5.66 (2)	8.89 (5)	4.87 (1)	7.85 (4)
15	7	203	16	2	14	14.87 (7)	8.52 (5)	3.41 (1)	3.95 (2)	8.99 (6)	4.52 (3)	5.67 (4)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.5** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MAD in T [K]‘

Vergleich	Verglichene Modell- anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5504	1301	155	190	34.36						
2	1	1901	329	26	97		31.91					
3	1	3040	705	74	148			26.61				
4	1	3130	728	76	149				24.08			
5	1	4936	1179	145	174					24.49		
6	1	1026	216	16	44						19.16	
7	1	2969	595	137	55							34.70
8	4	2715	611	66	132	31.73 (4)		25.30 (3)	22.85 (2)	21.96 (1)		
9	5	1151	190	17	76	32.99 (5)	20.96 (3)	20.58 (2)	17.13 (1)	21.02 (4)		
10	5	481	87	7	35	38.41 (5)		20.39 (2)	22.58 (3)	25.09 (4)	15.91 (1)	
11	5	1409	299	60	53	34.00 (5)		25.92 (4)	22.74 (1)	22.92 (2)		25.19 (3)
12	6	267	35	2	30	42.82 (6)	22.81 (4)	11.10 (1)	16.05 (3)	25.10 (5)	12.86 (2)	
13	6	588	82	15	31	39.21 (6)	19.24 (3)	19.83 (4)	14.34 (1)	23.99 (5)		19.17 (2)
14	6	276	44	7	14	44.31 (6)		17.76 (3)	17.50 (2)	28.62 (5)	15.15 (1)	24.40 (4)
15	7	203	16	2	14	48.80 (7)	26.32 (5)	10.69 (1)	12.44 (2)	29.41 (6)	14.27 (3)	18.15 (4)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.6** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MARD in x [%]‘

Vergleich	Verglichene Modell- anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5474	1295	155	189	3.22E+06						
2	1	1866	321	26	95		2.42E+05					
3	1	3004	697	74	145			3.40E+05				
4	1	3094	720	75	147				2.80E+05			
5	1	4916	1173	145	173					1.32E+05		
6	1	1023	216	16	44						1.63E+02	
7	1	2952	590	136	55							2.98E+04
8	4	2678	602	66	130	5.45E+06 (3)		1.16E+07 (4)	3.23E+05 (2)	1.86E+05 (1)		
9	5	1123	184	17	74	4.47E+05 (5)	4.01E+05 (2)	4.22E+05 (4)	2.91E+05 (1)	4.11E+05 (3)		
10	5	477	87	7	35	6.06E+04 (5)		2.95E+02 (3)	8.40E+01 (2)	1.42E+03 (4)	6.09E+01 (1)	
11	5	1396	295	60	52	9.19E+06 (4)		2.20E+07 (5)	3.82E+05 (3)	2.42E+04 (1)		2.40E+05 (2)
12	6	266	35	2	30	1.10E+04 (6)	5.22E+02 (4)	4.29E+01 (1)	5.99E+01 (3)	2.05E+03 (5)	4.33E+01 (2)	
13	6	576	79	15	29	6.55E+04 (6)	4.46E+03 (2)	3.16E+04 (5)	1.52E+03 (1)	4.90E+03 (3)		1.41E+04 (4)
14	6	276	44	7	14	1.03E+05 (6)		3.22E+02 (3)	6.54E+01 (2)	2.29E+03 (5)	5.03E+01 (1)	1.21E+03 (4)
15	7	203	16	2	14	1.43E+04 (7)	6.66E+02 (4)	3.98E+01 (2)	3.66E+01 (1)	2.67E+03 (6)	4.81E+01 (3)	1.07E+03 (5)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.7** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MAD in x [-]‘

Vergleich	Verglichene Modell- anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5474	1295	155	189	0.1078						
2	1	1866	321	26	95		0.0467					
3	1	3004	697	74	145			0.0475				
4	1	3094	720	75	147				0.0327			
5	1	4916	1173	145	173					0.0525		
6	1	1023	216	16	44						0.0091	
7	1	2952	590	136	55							0.0470
8	4	2678	602	66	130	0.1151 (4)		0.0545 (2)	0.0387 (1)	0.0640 (3)		
9	5	1123	184	17	74	0.1789 (5)	0.0742 (2)	0.0792 (3)	0.0522 (1)	0.0932 (4)		
10	5	477	87	7	35	0.1374 (5)		0.0185 (2)	0.0185 (3)	0.0536 (4)	0.0116 (1)	
11	5	1396	295	60	52	0.1433 (5)		0.0693 (2)	0.0323 (1)	0.0721 (3)		0.0990 (4)
12	6	266	35	2	30	0.2150 (6)	0.0453 (4)	0.0129 (1)	0.0237 (3)	0.0715 (5)	0.0135 (2)	
13	6	576	79	15	29	0.2369 (6)	0.0630 (2)	0.1096 (3)	0.0418 (1)	0.1151 (4)		0.1534 (5)
14	6	276	44	7	14	0.2102 (6)		0.0214 (3)	0.0114 (2)	0.0815 (5)	0.0113 (1)	0.0642 (4)
15	7	203	16	2	14	0.2581 (7)	0.0542 (4)	0.0108 (1)	0.0127 (2)	0.0870 (6)	0.0131 (3)	0.0696 (5)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.8** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚RMS in ln(x)‘

Vergleich	Verglichene Modell- anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5474	1295	155	189	4.06						
2	1	1866	321	26	95		2.92					
3	1	3004	697	74	145			2.31				
4	1	3094	720	75	147				1.96			
5	1	4916	1173	145	173					2.41		
6	1	1023	216	16	44						1.28	
7	1	2952	590	136	55							2.38
8	4	2678	602	66	130	3.56 (4)		2.32 (3)	2.01 (1)	2.05 (2)		
9	5	1123	184	17	74	3.13 (5)	2.20 (3)	2.27 (4)	1.79 (1)	2.09 (2)		
10	5	477	87	7	35	3.59 (5)		1.67 (3)	1.57 (2)	2.21 (4)	1.04 (1)	
11	5	1396	295	60	52	4.08 (5)		2.54 (3)	2.08 (1)	2.33 (2)		2.71 (4)
12	6	266	35	2	30	3.73 (6)	2.30 (4)	0.72 (2)	0.80 (3)	2.44 (5)	0.66 (1)	
13	6	576	79	15	29	3.82 (6)	2.37 (2)	2.42 (3)	1.44 (1)	2.46 (4)		2.82 (5)
14	6	276	44	7	14	4.39 (6)		1.52 (3)	1.28 (2)	2.64 (5)	0.99 (1)	2.27 (4)
15	7	203	16	2	14	4.23 (7)	2.60 (5)	0.73 (2)	0.74 (3)	2.77 (6)	0.70 (1)	1.78 (4)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.9** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MARD in  $\gamma$  [%]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5504	1301	155	190	2.25E+02						
2	1	1901	329	26	97		1.35E+06					
3	1	3040	705	74	148			3.76E+03				
4	1	3130	728	76	149				6.45E+04			
5	1	4936	1179	145	174					9.24E+04		
6	1	1026	216	16	44						1.65E+04	
7	1	2969	595	137	55							1.47E+07
8	4	2715	611	66	132	2.58E+02 (1)		2.85E+03 (3)	2.97E+04 (4)	1.62E+03 (2)		
9	5	1151	190	17	76	8.43E+01 (1)	8.89E+02 (5)	3.24E+02 (4)	1.69E+02 (3)	1.38E+02 (2)		
10	5	481	87	7	35	7.03E+02 (1)		4.22E+03 (3)	1.25E+05 (5)	9.35E+02 (2)	1.30E+04 (4)	
11	5	1409	299	60	53	1.48E+02 (1)		2.61E+03 (3)	4.40E+04 (4)	3.61E+02 (2)		3.11E+07 (5)
12	6	267	35	2	30	8.57E+01 (4)	1.43E+03 (6)	8.50E+01 (3)	1.23E+02 (5)	6.41E+01 (1)	7.39E+01 (2)	
13	6	588	82	15	31	9.11E+01 (1)	1.30E+03 (6)	2.88E+02 (5)	1.86E+02 (2)	2.10E+02 (3)		2.30E+02 (4)
14	6	276	44	7	14	1.72E+02 (1)		5.33E+03 (3)	2.16E+05 (6)	1.09E+03 (2)	2.19E+04 (5)	7.55E+03 (4)
15	7	203	16	2	14	8.69E+01 (4)	1.84E+03 (7)	9.22E+01 (5)	1.43E+02 (6)	7.08E+01 (2)	8.45E+01 (3)	5.31E+01 (1)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.10** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚MAD in  $\gamma$  [-]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5504	1301	155	190	3.20E+04						
2	1	1901	329	26	97		7.05E+06					
3	1	3040	705	74	148			5.13E+07				
4	1	3130	728	76	149				1.13E+07			
5	1	4936	1179	145	174					5.92E+05		
6	1	1026	216	16	44						1.13E+03	
7	1	2969	595	137	55							3.01E+12
8	4	2715	611	66	132	5.37E+04 (1)		5.74E+07 (4)	1.37E+07 (3)	6.85E+05 (2)		
9	5	1151	190	17	76	4.37E+03 (2)	1.30E+04 (5)	4.91E+03 (4)	4.47E+03 (3)	4.35E+03 (1)		
10	5	481	87	7	35	5.93E+02 (3)		3.93E+04 (5)	3.75E+03 (4)	4.28E+02 (2)	2.77E+02 (1)	
11	5	1409	299	60	53	9.09E+04 (1)		1.09E+08 (4)	2.45E+07 (3)	8.72E+05 (2)		6.34E+12 (5)
12	6	267	35	2	30	1.10E+02 (5)	4.06E+03 (6)	1.93E+01 (1)	8.85E+01 (3)	1.03E+02 (4)	5.08E+01 (2)	
13	6	588	82	15	31	6.41E+02 (2)	1.75E+04 (6)	1.64E+03 (5)	8.31E+02 (4)	6.15E+02 (1)		7.40E+02 (3)
14	6	276	44	7	14	1.02E+03 (3)		6.84E+04 (5)	6.48E+03 (4)	7.30E+02 (2)	4.68E+02 (1)	4.50E+05 (6)
15	7	203	16	2	14	1.44E+02 (6)	5.33E+03 (7)	2.49E+01 (1)	1.16E+02 (4)	1.34E+02 (5)	6.67E+01 (2)	6.84E+01 (3)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.11** Auswertung der Wirkstoffsysteme in ‚RMS in ln( $\gamma$ )‘

Vergleich	Verglichene Modell-anzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	Wirkstoffe	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	5504	1301	155	190	4.09						
2	1	1901	329	26	97		3.03					
3	1	3040	705	74	148			2.21				
4	1	3130	728	76	149				1.95			
5	1	4936	1179	145	174					2.14		
6	1	1026	216	16	44						1.36	
7	1	2969	595	137	55							1.89
8	4	2715	611	66	132	3.59 (4)		2.15 (3)	1.87 (2)	1.76 (1)		
9	5	1151	190	17	76	3.13 (5)	2.04 (4)	1.96 (3)	1.55 (1)	1.69 (2)		
10	5	481	87	7	35	3.62 (5)		1.69 (3)	1.62 (2)	1.77 (4)	1.13 (1)	
11	5	1409	299	60	53	4.09 (5)		2.17 (4)	1.84 (2)	1.78 (1)		1.94 (3)
12	6	267	35	2	30	3.73 (6)	2.28 (5)	0.71 (2)	0.83 (3)	1.77 (4)	0.64 (1)	
13	6	588	82	15	31	3.79 (6)	2.08 (5)	1.84 (4)	1.13 (1)	1.70 (3)		1.51 (2)
14	6	276	44	7	14	4.38 (6)		1.45 (2)	1.48 (3)	1.96 (5)	1.01 (1)	1.77 (4)
15	7	203	16	2	14	4.23 (7)	2.57 (6)	0.74 (3)	0.88 (4)	2.01 (5)	0.69 (2)	0.64 (1)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.12** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MARD in T [%]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4892	1281	350	162	10.51						
2	1	1017	219	35	69		10.20					
3	1	3617	812	180	138			6.26				
4	1	3584	838	177	147				5.83			
5	1	4574	1154	318	142					8.59		
6	1	2451	572	287	26							7.15
7	4	3401	746	161	123	10.09 (4)		6.19 (2)	5.74 (1)	8.18 (3)		
8	5	956	162	30	55	9.42 (5)	7.93 (4)	4.93 (1)	5.03 (2)	6.96 (3)		
9	5	1777	323	139	25	11.03 (5)		6.16 (2)	6.53 (3)	9.40 (4)		6.03 (1)
10	6	544	64	25	17	8.67 (6)	7.38 (4)	5.20 (1)	5.87 (3)	8.01 (5)		5.52 (2)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.13** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MAD in T [K]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4892	1281	350	162	32.99						
2	1	1017	219	35	69		30.30					
3	1	3617	812	180	138			19.23				
4	1	3584	838	177	147				17.79			
5	1	4574	1154	318	142					26.66		
6	1	2451	572	287	26							21.89
7	4	3401	746	161	123	31.49 (4)		19.02 (2)	17.49 (1)	25.41 (3)		
8	5	956	162	30	55	28.64 (5)	23.60 (4)	14.76 (1)	15.06 (2)	21.04 (3)		
9	5	1777	323	139	25	34.62 (5)		18.95 (2)	19.95 (3)	29.43 (4)		18.54 (1)
10	6	544	64	25	17	26.44 (6)	22.13 (4)	15.80 (1)	17.82 (3)	24.50 (5)		17.07 (2)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.14** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MARD in x [%]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4851	1271	350	159	6.62E+09						
2	1	1001	216	34	69		3.46E+03					
3	1	3585	803	180	136			1.59E+10				
4	1	3550	830	176	145				6.37E+05			
5	1	4536	1148	318	140					1.34E+10		
6	1	2441	572	287	26							5.00E+05
7	4	3363	733	159	121	4.45E+09 (3)		8.77E+09 (4)	6.85E+05 (1)	2.87E+06 (2)		
8	5	940	158	29	54	8.20E+08 (5)	6.25E+04 (2)	4.73E+05 (4)	1.93E+05 (3)	3.94E+04 (1)		
9	5	1766	323	139	25	7.91E+09 (4)		1.67E+10 (5)	1.28E+06 (2)	4.99E+06 (3)		8.85E+04 (1)
10	6	537	64	25	17	1.44E+09 (6)	1.09E+05 (3)	8.27E+05 (5)	3.38E+05 (4)	6.88E+04 (2)		6.18E+04 (1)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.15** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MAD in x [-]‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4851	1271	350	159	0.1800						
2	1	1001	216	34	69		0.0479					
3	1	3585	803	180	136			0.0676				
4	1	3550	830	176	145				0.0473			
5	1	4536	1148	318	140					0.0720		
6	1	2441	572	287	26							0.0629
7	4	3363	733	159	121	0.1774 (4)		0.0667 (2)	0.0495 (1)	0.0711 (3)		
8	5	940	158	29	54	0.2202 (5)	0.0626 (2)	0.0932 (4)	0.0603 (1)	0.0797 (3)		
9	5	1766	323	139	25	0.2251 (5)		0.0754 (4)	0.0473 (1)	0.0680 (2)		0.0703 (3)
10	6	537	64	25	17	0.2739 (6)	0.0674 (1)	0.1303 (5)	0.0822 (2)	0.0997 (3)		0.1175 (4)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.16** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚RMS in ln(x)‘

Vergleich	Verglichene Modellanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4851	1271	350	159	7.10						
2	1	1001	216	34	69		2.55					
3	1	3585	803	180	136			3.49				
4	1	3550	830	176	145				2.31			
5	1	4536	1148	318	140					4.63		
6	1	2441	572	287	26							2.44
7	4	3363	733	159	121	6.80 (4)		2.96 (2)	2.37 (1)	4.22 (3)		
8	5	940	158	29	54	6.04 (5)	2.95 (1)	3.44 (4)	2.97 (2)	3.17 (3)		
9	5	1766	323	139	25	8.74 (5)		3.82 (3)	2.95 (2)	5.36 (4)		2.30 (1)
10	6	537	64	25	17	7.77 (6)	3.58 (2)	4.39 (5)	3.75 (3)	4.03 (4)		2.66 (1)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.17** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MARD in  $\gamma$  [%]‘

Vergleich	Verglichene Modelanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4892	1281	350	162	9.78E+01						
2	1	1017	219	35	69		7.42E+05					
3	1	3617	812	180	138			1.42E+03				
4	1	3584	838	177	147				8.84E+05			
5	1	4574	1154	318	142					1.04E+07		
6	1	2451	572	287	26							1.06E+05
7	4	3401	746	161	123	8.34E+01		9.22E+02	8.40E+03	1.50E+03		
8	5	956	162	30	55	8.65E+01 (1)	2.80E+12 (5)	1.69E+03 (2)	2.38E+04 (4)	5.10E+03 (3)		
9	5	1777	323	139	25	9.23E+01 (1)		1.14E+03 (2)	1.37E+04 (4)	2.79E+03 (3)		1.78E+04 (5)
10	6	544	64	25	17	8.59E+01 (1)	4.91E+12 (6)	2.91E+03 (2)	4.15E+04 (4)	8.90E+03 (3)		5.06E+04 (5)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.18** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚MAD in  $\gamma$  [-]‘

Vergleich	Verglichene Modelanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4892	1281	350	162	5.83E+07						
2	1	1017	219	35	69		2.87E+12					
3	1	3617	812	180	138			1.01E+08				
4	1	3584	838	177	147				1.04E+10			
5	1	4574	1154	318	142					6.03E+07		
6	1	2451	572	287	26							9.56E+12
7	4	3401	746	161	123	4.38E+07 (1)		8.06E+07 (3)	8.44E+09 (4)	7.02E+07 (2)		
8	5	956	162	30	55	8.07E+06 (2)	1.43E+20 (5)	5.39E+06 (1)	2.90E+08 (4)	1.03E+08 (3)		
9	5	1777	323	139	25	7.84E+07 (1)		9.18E+07 (2)	1.59E+10 (4)	1.29E+08 (3)		1.11E+12 (5)
10	6	544	64	25	17	1.42E+07 (2)	2.52E+20 (6)	9.46E+06 (1)	5.10E+08 (4)	1.81E+08 (3)		4.28E+11 (5)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

**Tabelle 5.19** Auswertung der Systeme mit komplexen Molekülen in ‚RMS in ln( $\gamma$ )‘

Vergleich	Verglichene Modelanzahl	Datenpunkte	Binäre Systeme	komplexe Moleküle	Lösungsmittel	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
1	1	4892	1281	350	162	7.08						
2	1	1017	219	35	69		2.91					
3	1	3617	812	180	138			3.02				
4	1	3584	838	177	147				1.59			
5	1	4574	1154	318	142					2.98		
6	1	2451	572	287	26							2.40
7	4	3401	746	161	123	6.78 (4)		2.57 (2)	1.59 (1)	2.88 (3)		
8	5	956	162	30	55	6.02 (5)	2.91 (3)	3.02 (4)	1.76 (1)	2.48 (2)		
9	5	1777	323	139	25	8.71 (5)		3.29 (3)	1.81 (1)	3.58 (4)		1.90 (2)
10	6	544	64	25	17	7.75 (6)	3.47 (4)	3.86 (5)	2.10 (2)	3.13 (3)		1.72 (1)

(...) ‚Platzierung‘ des Modells innerhalb eines Vergleichs

## 5.4 Diskussion der Ergebnisse

Der Vergleich der Aktivitätskoeffizientenmodelle wird für Wirkstoffe und komplexe Moleküle getrennt durchgeführt.

### 5.4.1 Auswertung für Wirkstoffe

Wie bereits in Kapitel 5.3 erwähnt und aus den Tabellen 5.4 bis 5.11 (Seite 97 bis 104) ersichtlich, scheitert ein aussagekräftiger Vergleich aller sieben Vorhersagemodelle (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC) an einer zu kleinen gemeinsamen Datenbasis.

Dass nur so wenige Daten für einen Vergleich mit allen Modellen zur Verfügung stehen, liegt an den zwei Modellen Hansen und NRTL-SAC. Die bei NRTL-SAC benötigten Segmentparameter und die für Hansen notwendigen Löslichkeitsparameter sind nur für wenige Wirkstoffe vorhanden. Ein aussagekräftiger Modellvergleich (weil genügend und unterschiedliche Daten) ist erst beim Ausschluss der Modelle von Hansen und NRTL-SAC möglich. D.h. mit Vergleich 11 aus den Tabellen 5.4 bis 5.11 können zumindest die Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC auf ihre Vorhersagequalität miteinander verglichen werden.

Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass nicht alle der in den Tabellen 5.4 bis 5.11 verwendeten Vergleichskriterien sinnvoll sind:

1. Die Bewertungskriterien ‚Mittlere Absolute Relative Abweichung im Aktivitätskoeffizienten‘ und ‚Mittlere Absolute Abweichung im Aktivitätskoeffizienten‘ sind nicht sinnvoll. Bei beiden Vergleichskriterien würde sich das Modell Ideal als das beste Vorhersagemodell herausstellen. Dass dem nicht so ist, beweist Abbildung 5.7.

Der Grund für das Entstehen nicht sinnvoller Werte liegt an den sehr verschiedenen Größenordnungen, die experimentelle und berechnete Aktivitätskoeffizienten haben können. Das nachstehende Rechenbeispiel beweist dies:

$\gamma_{\text{exp}} = 10^5$	$\gamma_{\text{ideal}} = 1$	$\gamma_{\text{Modell}} = 10^6$
MARD in $\gamma$ [%]	99.999 (1)	900 (2)
MAD in $\gamma$ [-]	99999 (1)	900000 (2)
RMS in $\log_{10}(\gamma)$	5 (2)	1 (1)

2. Der ‚Quadratische Mittelwert im Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten‘ gibt das Verhältnis zwischen experimentellem und berechnetem Wert wieder. Für das obige

Beispiel ist der RMS-Wert bei Verwendung des dekadischen Logarithmus gebildet worden. Das Beispiel zeigt, dass mit dem RMS-Wert eine ‚vernünftige‘ Rangordnung der Modelle bezüglich ihrer Vorhersagequalität aufgestellt wird.

3. Die in Punkt 1 und 2 gemachten Bemerkungen gelten genauso für die Auswertung der Abweichungen in der Zusammensetzung.
4. Experimentelle und berechnete Temperaturen haben dieselbe Größenordnung, so dass keine Auswirkungen aufgrund von Größenordnungsunterschieden auf die relativen und absoluten Abweichungsberechnungen in der Temperatur auftreten.
5. Damit ergeben sich letztendlich vier sinnvolle Kriterien zur Bewertung der berechneten Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte: Mittlere Absolute Relative Abweichung in der Temperatur, Mittlere Absolute Abweichung in der Temperatur, Quadratischer Mittelwert im Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten und Quadratischer Mittelwert im Logarithmus der Zusammensetzung. Für den Vergleich der Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC bei gemeinsamer Datenbasis sind die Werte dieser Kriterien noch einmal in Tabelle 5.20 aufgelistet.

Abbildung 5.7 zeigt die Auftragung der berechneten Zusammensetzungen und Aktivitätskoeffizienten gegenüber ihren experimentellen Werten für die Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC bei gemeinsamer Datenbasis. Zusätzlich sind für jedes Modell die Ergebnisse einer Regressionsanalyse erster Ordnung und das Bestimmtheitsmaß (berechnet als Quadrat des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten) angegeben. Aus Abbildung 5.7 lassen sich folgende Schlussfolgerungen über die Vorhersageeigenschaften der unterschiedlichen Modelle ziehen:

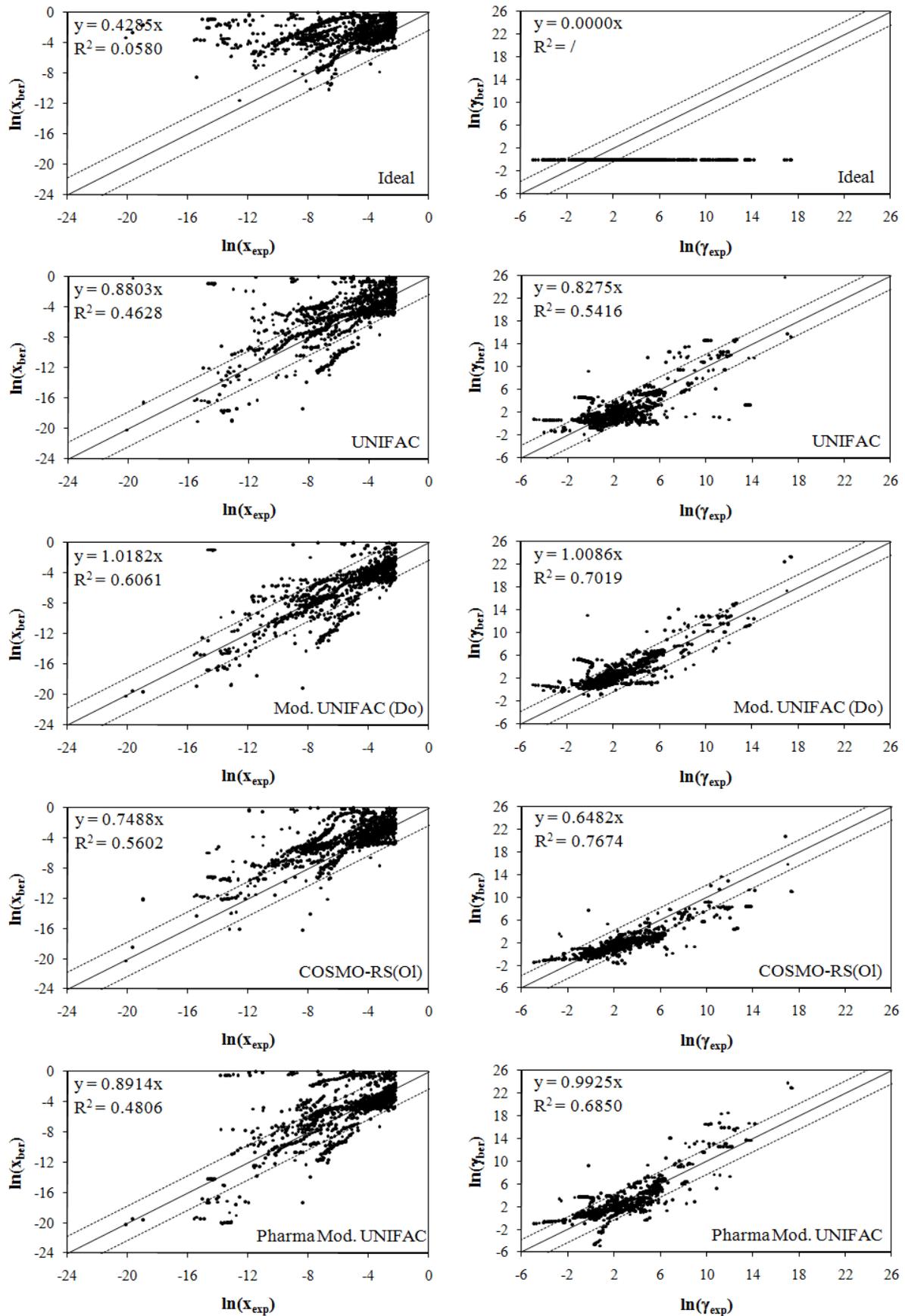
1. Die Wirkstoffe in Mischungen haben meistens Aktivitätskoeffizienten (deutlich) größer als Eins. Deshalb werden bei der Annahme von idealem Verhalten ( $\gamma = 1$ ) vorwiegend (viel) zu hohe Löslichkeiten berechnet.
2. Die Aktivitätskoeffizientenmodelle korrigieren dieses Verhalten. Allerdings fällt bei den drei Gruppenbeitragsmethoden (UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), Pharma Mod. UNIFAC) die Korrektur des Öfteren zu stark aus, so dass vermehrt zu geringe Löslichkeiten berechnet werden.
3. Bei COSMO-RS(OI) gibt es einen Trend im Fehler des Aktivitätskoeffizienten. Die berechneten Aktivitätskoeffizienten sind nicht gleichmäßig zwischen den ‚Faktor  $\pm 10$ ‘-Markierungslinien verteilt. Mit zunehmenden experimentellen Aktivitätskoeffizienten werden zwar auch höhere Aktivitätskoeffizienten berechnet, aber die Steigung

fällt zu flach aus. Die Regressionsanalyse erster Ordnung bestätigt diese Beobachtung. Die Steigung von 0.6482 ist deutlich geringer als bei den Gruppenbeitragsmethoden. Vor allem Mod. UNIFAC (Do) mit einer Steigung von 1.0086 und Pharma Mod. UNIFAC mit 0.9925 erzielen in der Regressionsanalyse des Aktivitätskoeffizienten gute Ergebnisse.

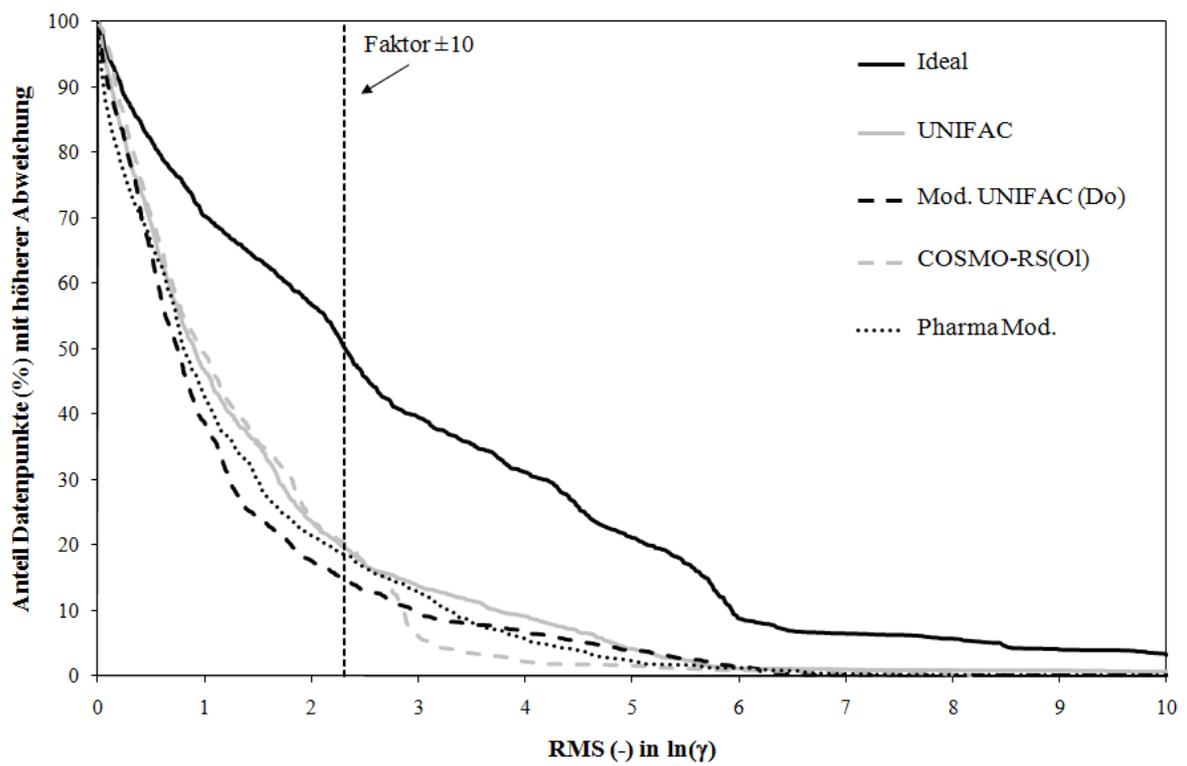
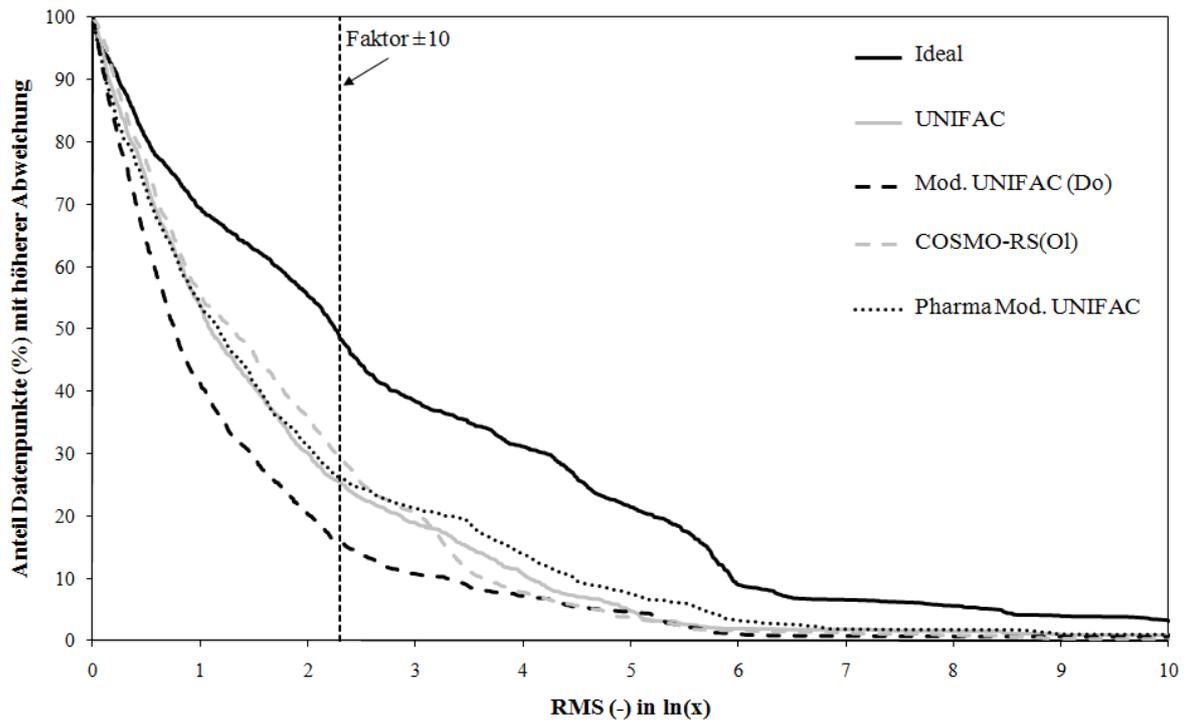
Der Vergleich der Regressionsanalysen in der Zusammensetzung bestätigt im Allgemeinen die bereits beim Aktivitätskoeffizienten gemachten Bemerkungen. Es fällt aber auf, dass das Ergebnis für Pharma Mod. UNIFAC mit einer Steigung von 0.8914 nicht mehr - wie beim Aktivitätskoeffizienten - auf einem Niveau mit Mod. UNIFAC (Do) liegt, das eine Steigung von 1.0182 hat, sondern eher im Bereich von UNIFAC mit einer Steigung von 0.8803. Bei Pharma Mod. UNIFAC gibt es vermehrt Datenpunkte, deren berechneten Löslichkeitswerte deutlich zu groß sind und bei der in Abbildung 5.7 gezeigten logarithmischen Darstellung in Bereichen von -1 bis 0 liegen. In den meisten Fällen liegt dies an ‚ungünstigen‘ Konstellationen von berechneten Mischungslücken. Im Gegensatz zu den anderen Gruppenbeitragsmethoden oder COSMO-RS(OI) zeigt Pharma Mod. UNIFAC den Trend, die Mischungslücken bei erheblich niedrigeren Temperaturen zu berechnen, wie bei der in Abbildung 5.6 (Seite 93) dargestellten Löslichkeit von Thymol in Wasser. Beim Aktivitätskoeffizienten tritt dieses Problem nicht auf.

4. Aus der Auswertung im Bestimmtheitsmaß ergibt sich, dass bei COMSO-RS(OI) die berechneten Aktivitätskoeffizienten am geringsten streuen. Das Bestimmtheitsmaß bei COSMO-RS(OI) hat mit 0.7674 den höchsten Wert aller Modelle. Das bedeutet, dass dieses Modell weniger anfällig für Ausreißer ist als die anderen.
5. In Abbildung 5.7 ist die Grenze markiert worden, bei denen die berechneten Daten um den Faktor  $\pm 10$  abweichen. Um herauszufinden, wie viele Datenpunkte außerhalb dieses Gebietes liegen, wird die ‚Wahrscheinlichkeit für das Versagen der Vorhersage‘ ermittelt (Abbildung 5.8). Mit dem Kriterium ‚Wahrscheinlichkeit für das Versagen der Vorhersage‘ kann die Zuverlässigkeit eines Modells beurteilt werden.

Die exakten Werte für den Anteil der Datenpunkte, die um mehr als den Faktor  $\pm 10$  abweichen, stehen in Tabelle 5.20. Je kleiner der Wert für ein Modell ist, desto sicherer ist dieses Modell in seinen Vorhersagen.



**Abbildung 5.7** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für Wirkstoffe:  
Berechnete vs. experimentelle Zusammensetzungen und Aktivitätskoeffizienten



**Abbildung 5.8** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für Wirkstoffe:  
 Wahrscheinlichkeit für Versagen der Vorhersage in Zusammensetzung  
 bzw. im Aktivitätskoeffizienten

**Tabelle 5.20** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für Wirkstoffe:

Zusammenfassung der Ergebnisse der sinnvollen Bewertungskriterien

Kriterium	Ideal	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	Pharma Mod. UNIFAC
Datenpunkte	1409	1409	1409	1409	1409
Binäre Systeme	299	299	299	299	299
Wirkstoffe	60	60	60	60	60
Lösungsmittel	53	53	53	53	53
MARD in T [%]	10.80 (5)	8.42 (4)	7.36 (2)	7.33 (1)	8.12 (3)
MAD in T [K]	34.00 (5)	25.92 (4)	22.74 (1)	22.92 (2)	25.19 (3)
RMS in $\ln x$	4.08 (5)	2.54 (3)	2.08 (1)	2.33 (2)	2.71 (4)
RMS in $\ln \gamma$	4.09 (5)	2.17 (4)	1.84 (2)	1.78 (1)	1.94 (3)
,Versagen': RMS( $\ln x$ )	48.35 (5)	25.21 (2)	15.62 (1)	29.44 (4)	26.15 (3)
,Versagen': RMS( $\ln \gamma$ )	50.25 (5)	19.73 (3)	14.83 (1)	20.30 (4)	18.59 (2)

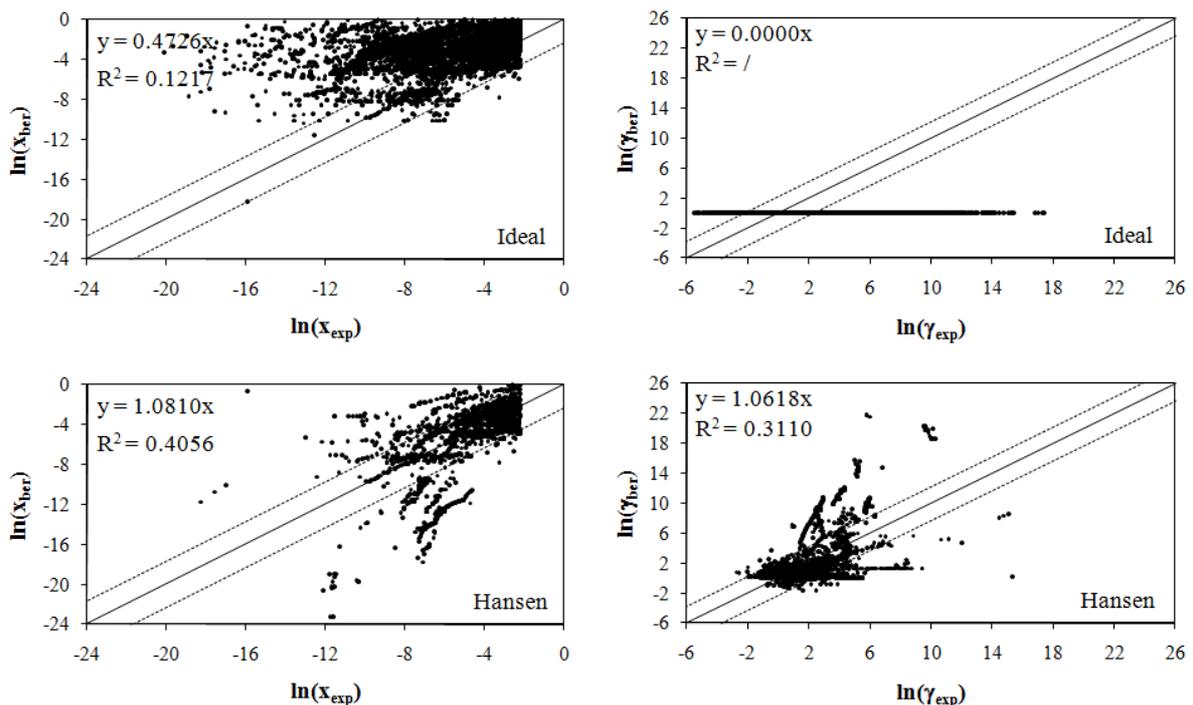
In Tabelle 5.20 sind für den Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC mit gemeinsamer Datenbasis die Ergebnisse für alle sinnvollen Bewertungskriterien zusammengefasst. Auffällig ist, dass sich bei den ersten vier Vergleichskriterien die Modelle Mod. UNIFAC (Do) und COSMO-RS(OI) die Spitzenposition in der Rangordnung der Modelle teilen, aber bei den letzten beiden Kriterien das quantenchemische Modell hinter alle Gruppenbeitragsmethoden zurückgestuft wird. Die Einordnung der Modelle nach den letzten beiden Bewertungskriterien stimmt mit der Auswertung der Regressionsanalysen überein, so dass für diesen Vergleich folgende Bilanz gezogen werden kann:

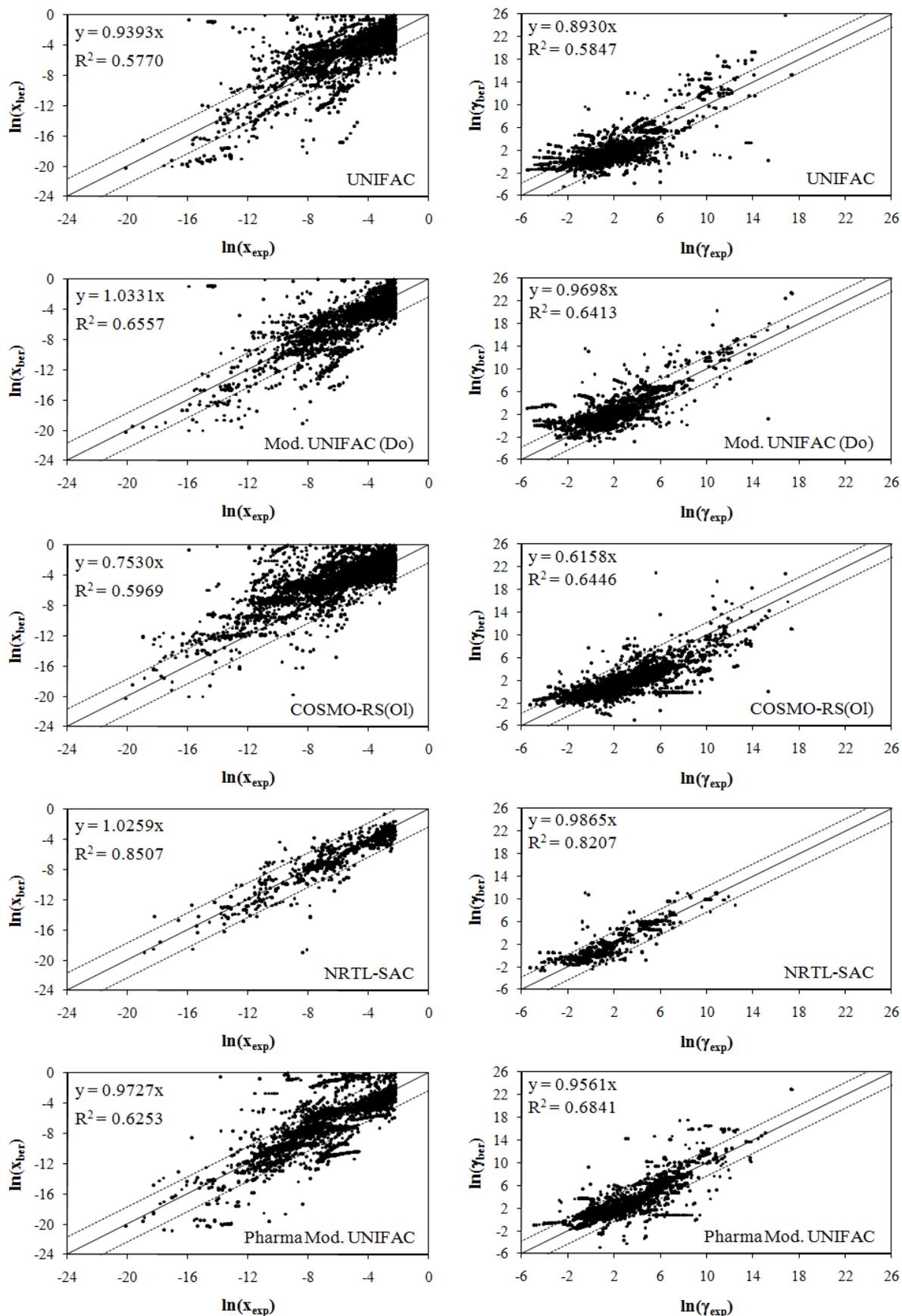
**Beim Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC für eine gemeinsame Datenbasis werden für diese Datenbasis die Wirkstofflöslichkeiten mit Mod. UNIFAC (Do) am besten vorausgesagt. Pharma Mod. UNIFAC und UNIFAC liegen ungefähr gleichauf an zweiter Stelle. COSMO-RS(OI) sagt die Wirkstofflöslichkeiten schlechter voraus als die Gruppenbeitragsmethoden, aber immer noch deutlich besser, als wenn kein Aktivitätskoeffizientenmodell verwendet wird.**

Die Ergebnisse der Löslichkeitsberechnungen für die maximal berechenbaren Datenpunkte eines jeden Modells [Vergleich 1-7 in Tabellen 5.4-5.11 (Seite 97-104)] sind in den Abbildungen 5.9 und 5.10 sowie in Tabelle 5.21 dargestellt. Ohne gemeinsame Datenbasis kann allerdings kein Vergleich zwischen den Modellen (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC) gezogen werden. Trotzdem sollen die Ergebnisse für die einzelnen Modelle gezeigt werden, so dass dann auch Berechnungsergebnisse für die bisher noch nicht auf ihre Vorhersagequalität diskutierten Modelle Hansen und NRTL-SAC veranschaulicht sind.

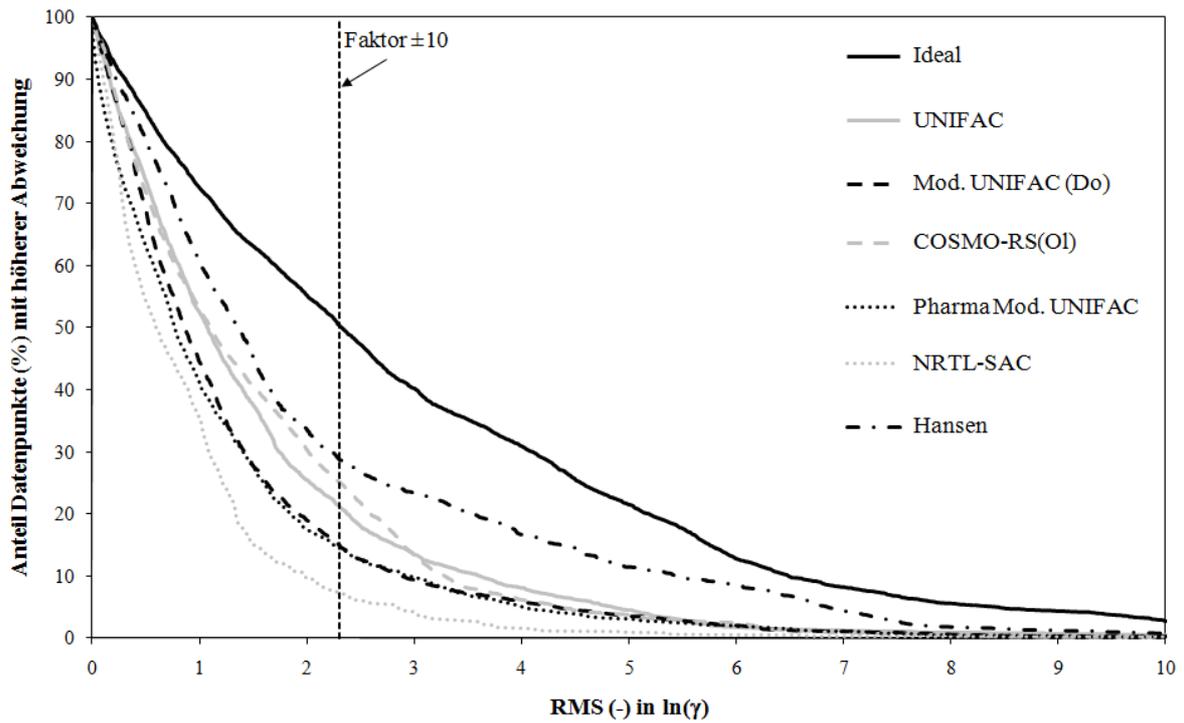
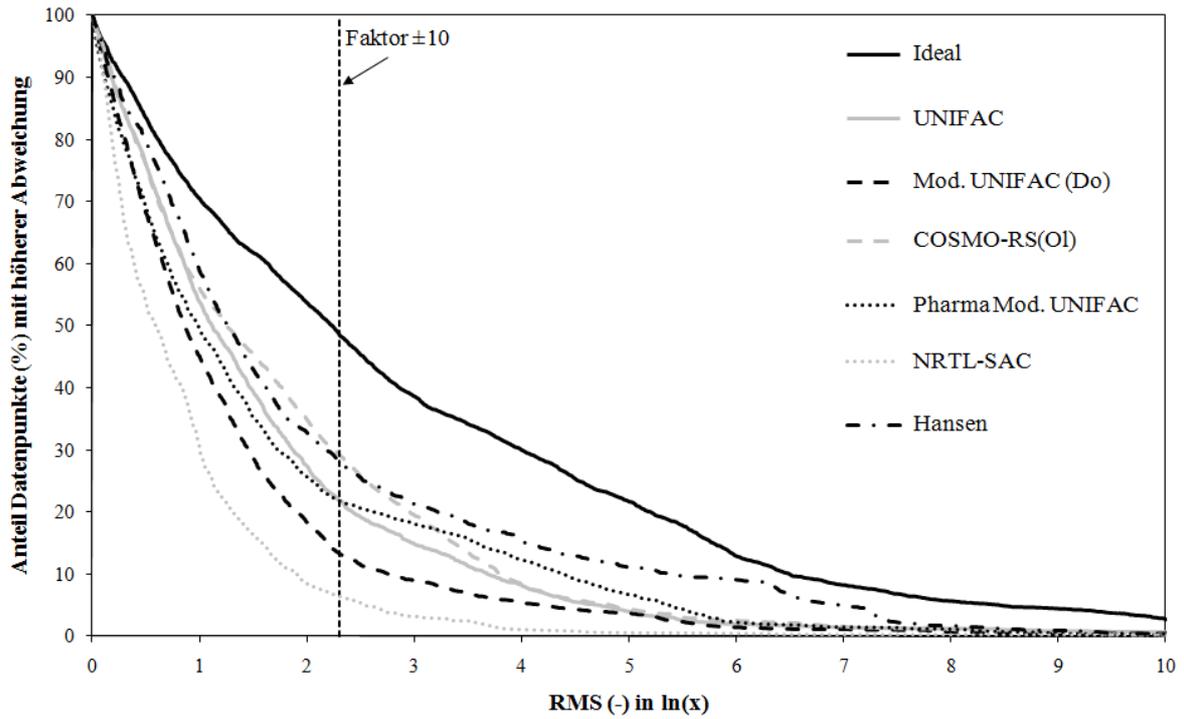
Auch wenn in den Abbildungen 5.9 und 5.10 sowie Tabelle 5.21 jedes Modell auf seiner eigenen Datenbasis beruht, lässt sich die beim vorherigen Vergleich von fünf Modellen (Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC mit gemeinsamer Datenbasis) gefundene Modellrangordnung für die Bewertungskriterien des Aktivitätskoeffizienten und der Zusammensetzung ebenfalls in dieser Gegenüberstellung wiederfinden. Wird diese Feststellung genauso auf die bisher nicht berücksichtigten Modelle Hansen und NRTL-SAC übertragen, ergeben sich - unter Vorbehalt - folgende Schlüsse:

**NRTL-SAC sagt von allen Modellen die Wirkstofflöslichkeiten anscheinend am besten voraus. Das Hansen-Modell liegt offenbar zwischen COSMO-RS(OI) und dem idealen Modell an vorletzter Position in der Modellrangordnung.**





**Abbildung 5.9** Modellvergleich mit separater Datenbasis für Wirkstoffe:  
Berechnete vs. experimentelle Zusammensetzungen und Aktivitätskoeffizienten



**Abbildung 5.10** Modellvergleich mit separater Datenbasis für Wirkstoffe:  
 Wahrscheinlichkeit für Versagen der Vorhersage in Zusammensetzung  
 bzw. im Aktivitätskoeffizienten

**Tabelle 5.21** Modellvergleich mit separater Datenbasis für Wirkstoffe:

Zusammenfassung der Ergebnisse der sinnvollen Bewertungskriterien

Kriterium	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	NRTL-SAC	Pharma Mod. UNIFAC
Datenpunkte	5504	1901	3040	3130	4936	1026	2969
Binäre Systeme	1301	329	705	728	1179	216	595
Wirkstoffe	155	26	74	76	145	16	137
Lösungsmittel	190	97	148	149	174	44	55
MARD in T [%]	11.10	10.61	8.77	7.98	7.99	6.40	11.29
MAD in T [K]	34.36	31.91	26.61	24.08	24.49	19.16	34.70
RMS in $\ln x$	4.06	2.92	2.31	1.96	2.41	1.28	2.38
RMS in $\ln \gamma$	4.09	3.03	2.21	1.95	2.14	1.36	1.89
‚Versagen‘: RMS( $\ln x$ )	48.47	28.35	21.80	13.22	29.15	6.35	21.75
‚Versagen‘: RMS( $\ln \gamma$ )	50.45	28.67	21.09	14.92	25.10	7.31	14.52

#### 5.4.2 Auswertung für komplexe Moleküle

Bei den komplexen Molekülen können maximal sechs Modelle miteinander verglichen werden [Tabellen 5.12-5.19 (Seite 105-112)]. Für keines der komplexen Moleküle existieren die beim Modell NRTL-SAC benötigten Segmentparameter, so dass mit NRTL-SAC keine Berechnungen von Systemen mit komplexen Molekülen möglich waren.

Ein Vergleich der sechs verbliebenen Modelle (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), Pharma Mod. UNIFAC) scheitert an einer zu kleinen gemeinsamen Datenbasis. Diese ist - wie bei den Wirkstoffen - erst bei Ausschluss des Hansen-Modells groß genug. Der Vergleich der Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC für eine gemeinsame Datenbasis führt zu den Abbildungen 5.11 und 5.12 sowie zur Tabelle 5.22.

Aus Abbildung 5.11 lässt sich folgendes ablesen:

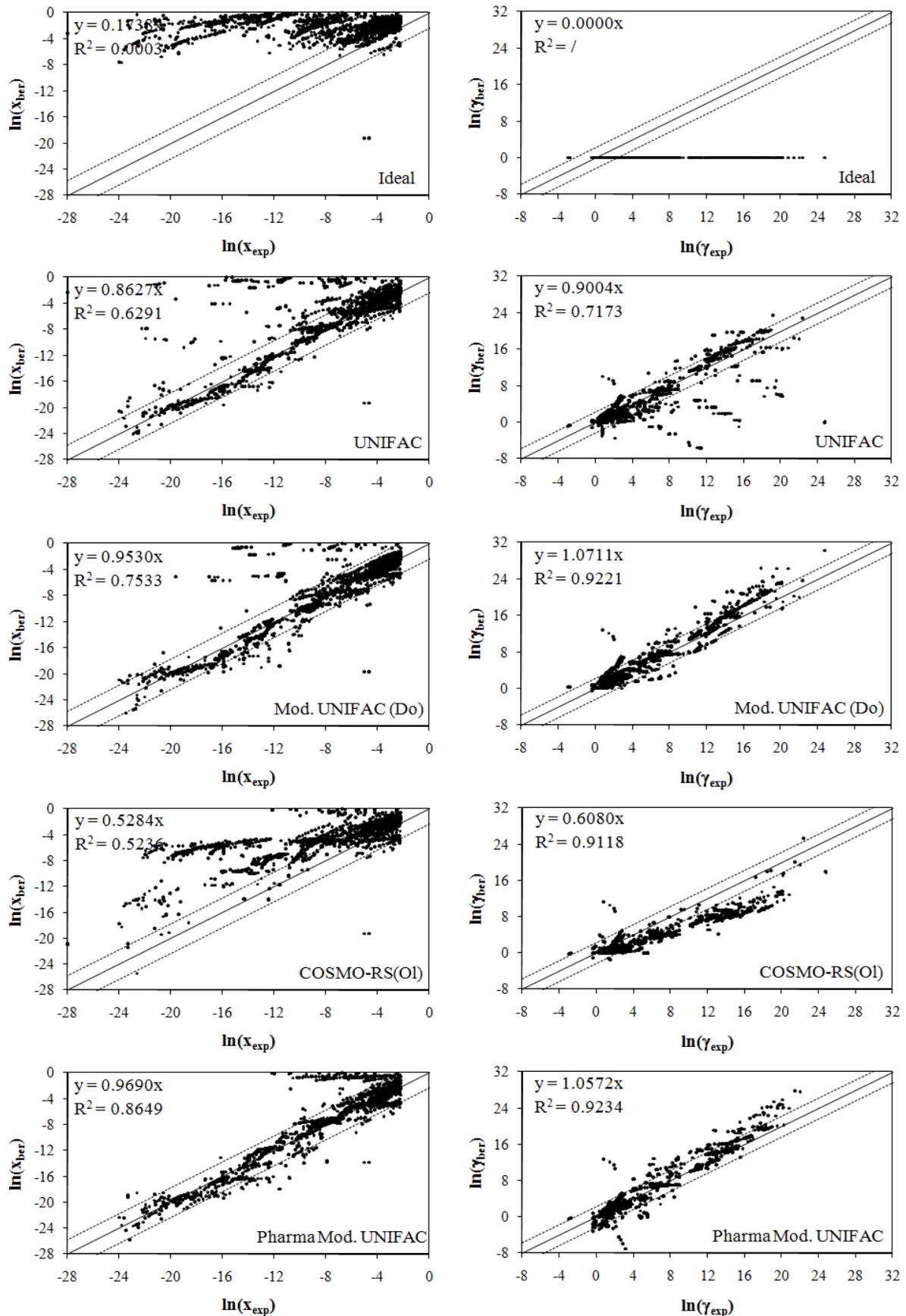
1. Mit den Modellen Mod. UNIFAC (Do) und Pharma Mod. UNIFAC werden die Löslichkeiten von komplexen Molekülen am besten vorhergesagt, was die Regressionsanalysen und Bestimmtheitsmaße bestätigen.
2. Das Modell UNIFAC ist nach optischen Eindrücken eigentlich nicht wesentlich schlechter als die zwei anderen Gruppenbeitragsmethoden. Allerdings sind einige Datenpunkte zu sehen, für die die Aktivitätskoeffizienten deutlich zu niedrig berechnet

werden. Hierbei handelt es sich zum größten Teil um Wasserlöslichkeiten von polychlorierten aromatischen Kohlenwasserstoffen. Durch diese Ausreißer ergeben sich für UNIFAC schlechtere Werte bei der Regressionsanalyse und dem Bestimmtheitsmaß als bei Mod. UNIFAC (Do) und Pharma Mod. UNIFAC.

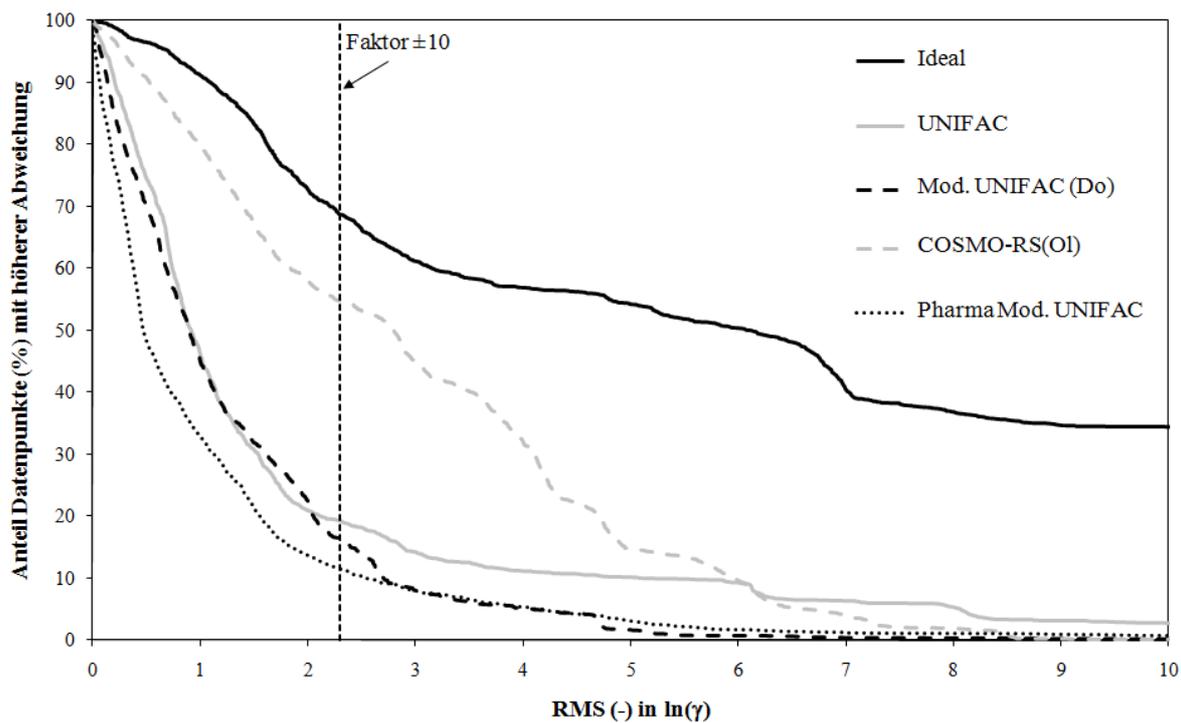
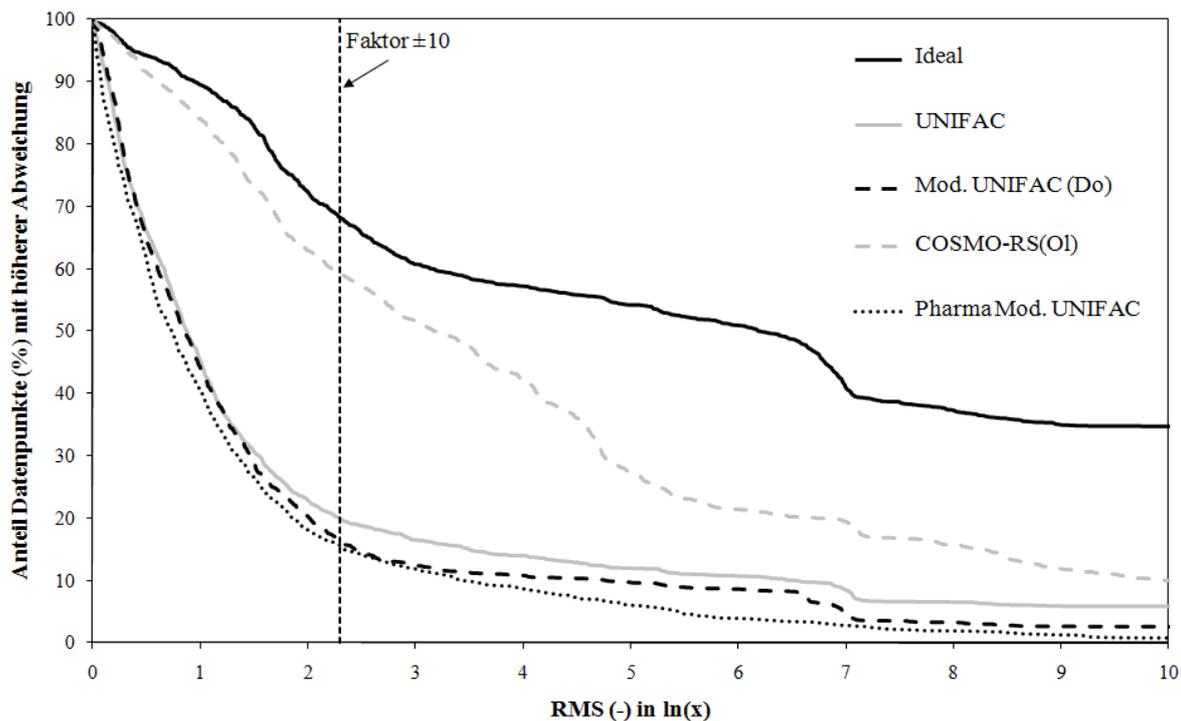
3. Die Berechnungen der komplexen Moleküle mit COSMO-RS(OI) zeigen denselben Trend wie bei den Wirkstoffen: die Steigung der Punktwolke im Aktivitätskoeffizienten ist deutlich zu flach. Nach der Regressionsanalyse ergibt sich eine Steigung von 0.6080. Damit ist bei den komplexen Molekülen dieser Trend noch stärker ausgeprägt als bei den Wirkstoffen.
4. Im Vergleich zu den Wirkstoffen weisen bei den komplexen Molekülen die Bestimmtheitsmaße bei der Auswertung im Aktivitätskoeffizienten generell deutlich bessere Werte auf (natürlich nicht bei idealem Verhalten). Die untersuchten gemeinsamen Datenbasen der fünf Modelle sind bei komplexen Molekülen und Wirkstoffen in etwa gleich groß (1777 Datenpunkte zu 1409 Datenpunkte). Die Datenbasis der komplexen Molekülen wird sogar aus einer deutlich höheren Anzahl an verschiedenen gelösten Komponenten gebildet als die der Wirkstoffe (139 komplexe Moleküle zu 60 Wirkstoffe). Zudem ist der Wertebereich der Datenpunkte für Zusammensetzung und Aktivitätskoeffizient bei den komplexen Molekülen größer.

Damit müssen die Modelle gegenüber den komplexen Molekülen weniger sensitiv als bei den Wirkstoffen sein. Ursache dafür ist, dass es sich bei den komplexen Molekülen im Großen und Ganzen um kleinere (vergl. Abbildung 5.3 auf Seite 89) und vom chemischen Aufbau her einfachere Moleküle handelt als bei den Wirkstoffen. Vor allem bei Gruppenbeitragsmethoden werden Fehler in der Löslichkeitsberechnung mit zunehmender Anzahl an unterschiedlichen funktionellen Strukturgruppen größer, weil das Gruppenadditivitätsprinzip dann wohl an Gültigkeit verliert.

5. Wie bereits bei den Wirkstoffen erwähnt, tritt vor allem bei Pharma Mod. UNIFAC öfters eine Diskrepanz in der Qualität zwischen den berechneten Zusammensetzungen und den berechneten Aktivitätskoeffizienten einiger Systeme auf. Während für ein System die mit dem  $g^E$ -Modell direkt berechneten Aktivitätskoeffizienten gut mit den experimentellen Aktivitätskoeffizienten übereinstimmen, können für dasselbe System hohe Abweichungen zwischen den experimentellen Zusammensetzungen und den aus der thermodynamischen Löslichkeitsgleichung berechneten Zusammensetzungen beobachtet werden (vergl. Abbildung 5.6 auf Seite 93). In Abbildung 5.11 betrifft dies zum Beispiel die Löslichkeiten von Adipinsäure oder von Chinol in Wasser.



**Abbildung 5.11** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für komplexe Moleküle:  
Berechnete vs. experimentelle Zusammensetzungen und Aktivitätskoeffizienten



**Abbildung 5.12** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für komplexe Moleküle:  
 Wahrscheinlichkeit für Versagen der Vorhersage in Zusammensetzung  
 bzw. im Aktivitätskoeffizienten

**Tabelle 5.22** Modellvergleich mit gemeinsamer Datenbasis für komplexe Moleküle:  
Zusammenfassung der Ergebnisse der sinnvollen Bewertungskriterien

Kriterium	Ideal	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	Pharma Mod. UNIFAC
Datenpunkte	1777	1777	1777	1777	1777
Binäre Systeme	323	323	323	323	323
komplexe Moleküle	139	139	139	139	139
Lösungsmittel	25	25	25	25	25
MARD in T [%]	11.03 (5)	6.16 (2)	6.53 (3)	9.40 (4)	6.03 (1)
MAD in T [K]	34.62 (5)	18.95 (2)	19.95 (3)	29.43 (4)	18.54 (1)
RMS in ln $x$	8.74 (5)	3.82 (3)	2.95 (2)	5.36 (4)	2.30 (1)
RMS in ln $\gamma$	8.71 (5)	3.29 (3)	1.81 (1)	3.58 (4)	1.90 (2)
,Versagen': RMS(ln $x$ )	68.23 (5)	19.76 (3)	16.31 (2)	59.29 (4)	15.40 (1)
,Versagen': RMS(ln $\gamma$ )	68.71 (5)	19.19 (3)	16.26 (2)	54.81 (4)	11.42 (1)

In Tabelle 5.22 sind für den Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC mit gemeinsamer Datenbasis die Ergebnisse für alle sinnvollen Bewertungskriterien zusammengefasst. Die Rangordnung der Modelle zur Löslichkeitsvorhersage von komplexen Molekülen ist für alle Vergleichskriterien eindeutig, was zu folgender Bilanz führt:

**Beim Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC für eine gemeinsame Datenbasis werden für diese Datenbasis die Löslichkeiten der komplexen Moleküle mit Pharma Mod. UNIFAC am besten vorausgesagt. An zweiter Stelle folgt Mod. UNIFAC (Do), an dritter Position mit UNIFAC ebenfalls eine Gruppenbeitragsmethode. Deutlich abgeschlagen liegt COSMO-RS(OI) auf dem vierten Rang vor dem idealen Modell.**

Ebenso wie für die Wirkstoffe werden auch für die komplexen Moleküle die Ergebnisse für die einzelnen Modelle ohne gemeinsame Datenbasis dargestellt, so dass man einen Eindruck über die Leistungsfähigkeit der Modelle für ihre jeweils maximal berechenbare Datenbasis erhält. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5.13 und 5.14 sowie in Tabelle 5.23 aufgeführt.

Die aus dem vorherigen Vergleich von fünf Modellen (Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC mit gemeinsamer Datenbasis) gefundene Modellrangordnung für die Bewertungskriterien des Aktivitätskoeffizienten und der Zusammensetzung lässt sich in dieser Gegenüberstellung nicht ganz wiederfinden. Die Modelle Mod. UNIFAC (Do) und Pharma Mod. UNIFAC tauschen ihre Plätze, so dass dieselbe Modellrangordnung wie bei den Wirkstoffen erhalten wird.

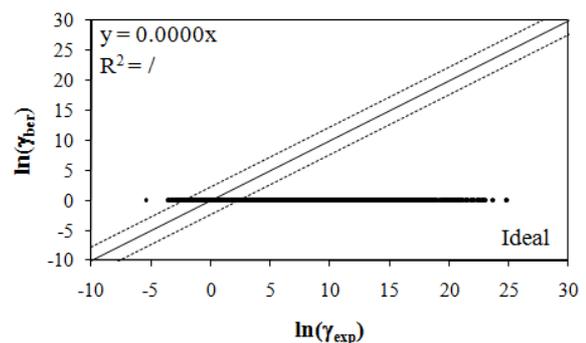
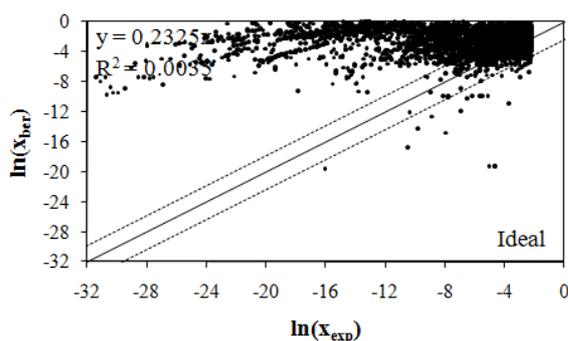
Würde die aus dem Vergleich bei gemeinsamer Datenbasis gefundene Modellrangordnung in etwa auch für die Modelle ohne gemeinsame Datenbasis gelten, ergäbe sich für das bei den komplexen Molekülen bisher nicht berücksichtigte Modell von Hansen:

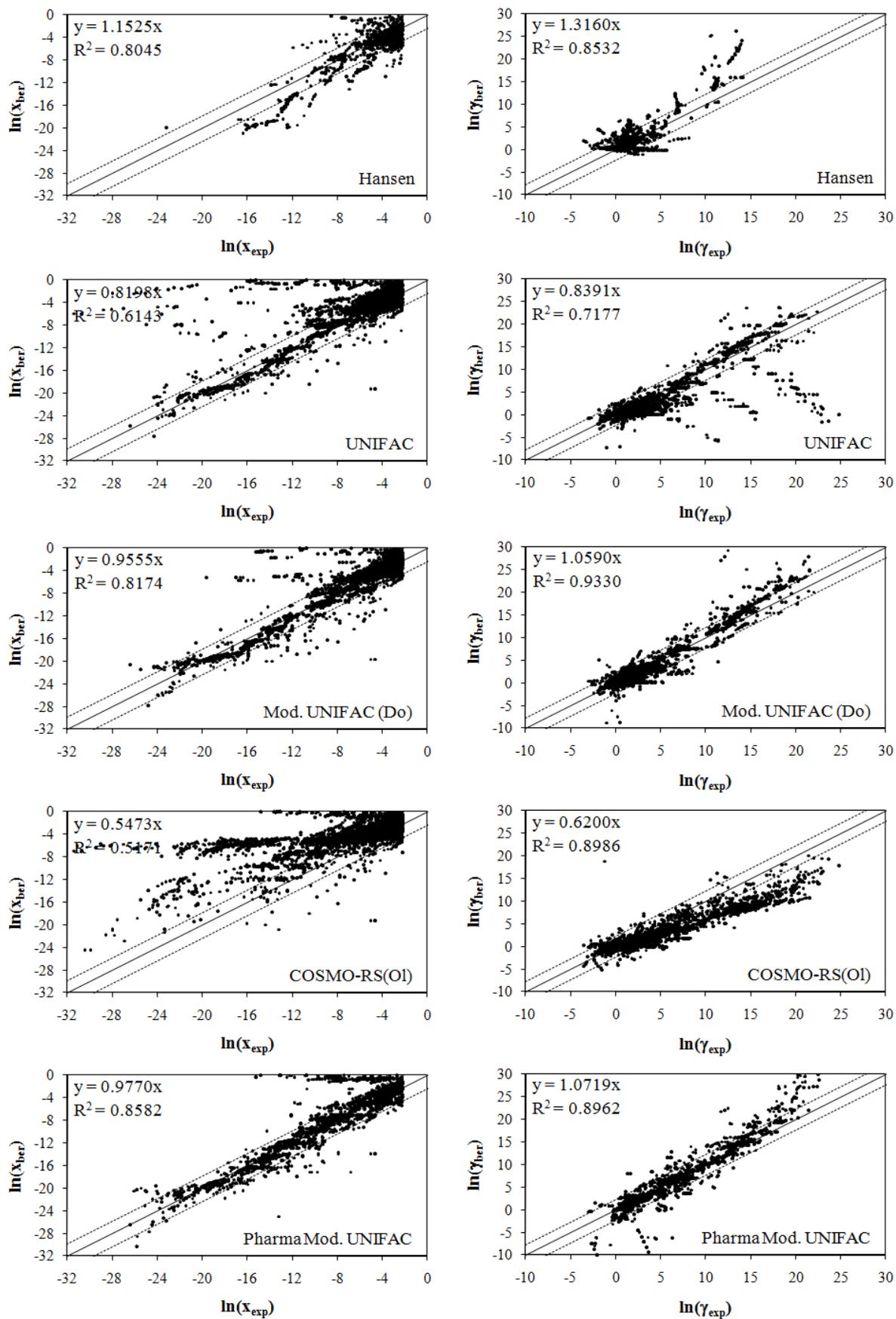
**Bei der Löslichkeitsvorhersage der komplexen Moleküle befindet sich das Hansen-Modell allen Anschein nach am unteren Ende in der Modellrangordnung auf dem vorletzten Platz vor dem idealen Modell.**

**Tabelle 5.23** Modellvergleich mit separater Datenbasis für komplexe Moleküle:

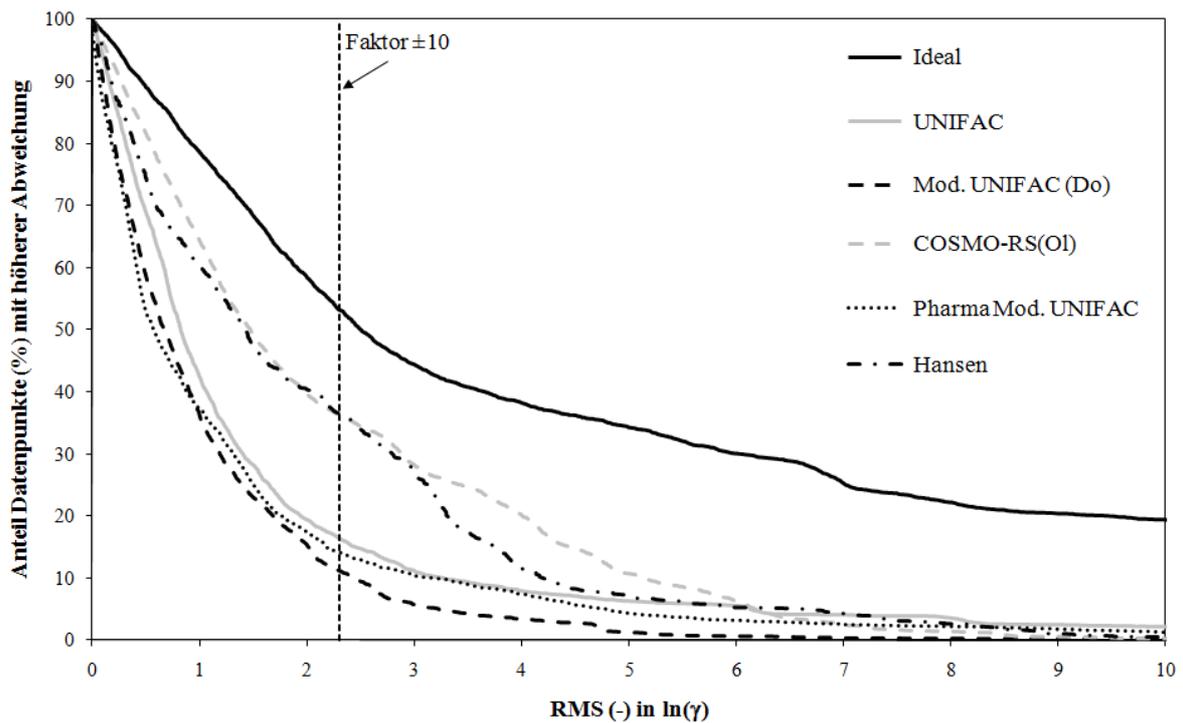
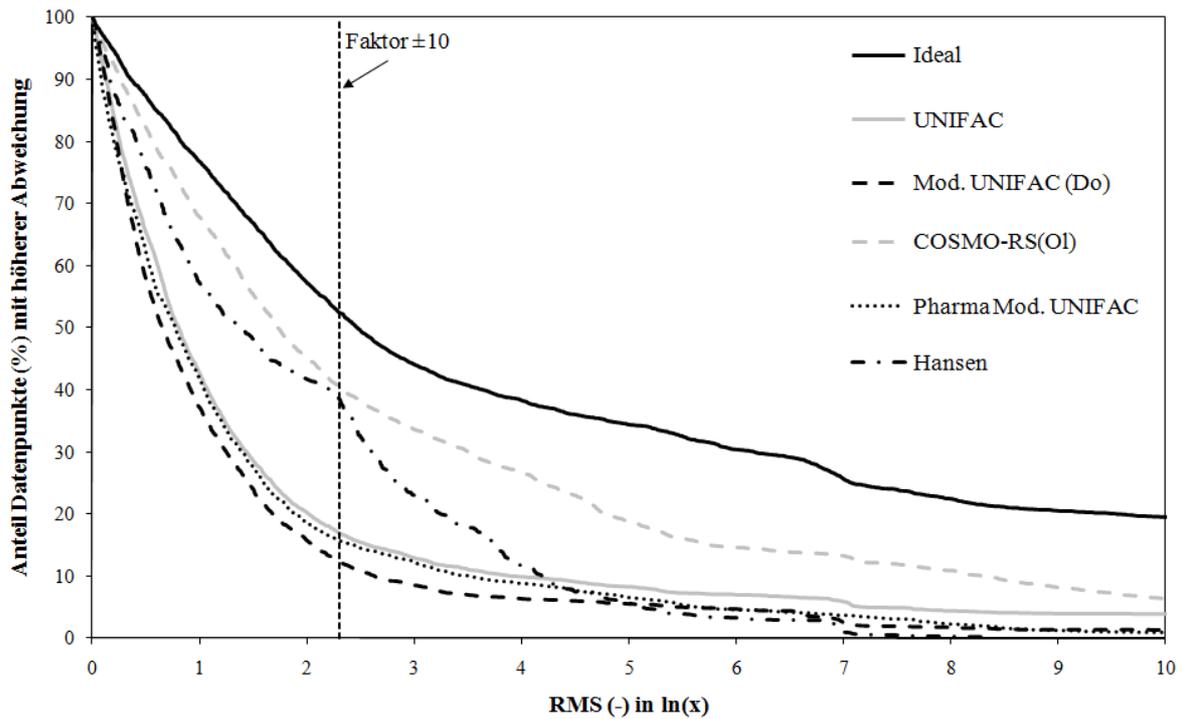
Zusammenfassung der Ergebnisse der sinnvollen Bewertungskriterien

Kriterium	Ideal	Hansen	UNIFAC	Mod. UNIFAC (Do)	COSMO-RS(OI)	Pharma Mod. UNIFAC
Datenpunkte	4892	1017	3617	3584	4574	2451
Binäre Systeme	1281	219	812	838	1154	572
komplexe Moleküle	350	35	180	177	318	287
Lösungsmittel	162	69	138	147	142	26
MARD in T [%]	10.51	10.20	6.26	5.83	8.59	7.15
MAD in T [K]	32.99	30.30	19.23	17.79	26.66	21.89
RMS in $\ln x$	7.10	2.55	3.49	2.31	4.63	2.44
RMS in $\ln \gamma$	7.08	2.91	3.02	1.59	2.98	2.40
„Versagen“: RMS( $\ln x$ )	52.40	38.46	16.79	12.31	40.43	15.77
„Versagen“: RMS( $\ln \gamma$ )	53.15	36.48	16.28	11.10	36.31	14.08





**Abbildung 5.13** Modellvergleich mit separater Datenbasis für komplexe Moleküle:  
Berechnete vs. experimentelle Zusammensetzungen und Aktivitätskoeffizienten



**Abbildung 5.14** Modellvergleich mit separater Datenbasis für komplexe Moleküle:  
Wahrscheinlichkeit für Versagen der Vorhersage in Zusammensetzung  
bzw. im Aktivitätskoeffizienten

### 5.4.3 Fazit

Die zum Vergleich der sieben untersuchten Aktivitätskoeffizientenmodelle (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC) verwendeten experimentellen Löslichkeitsdaten beruhen nur zu einem geringen Teil auf eigene bzw. in dieser Arbeitsgruppe durchgeführte Messungen, d.h. die meisten der benutzten experimentellen Löslichkeitsdaten stammen aus der Dortmundener Datenbank und Publikationen. Damit ist für den größten Teil der experimentellen Löslichkeiten unklar, mit welchem experimentellen Fehler sie behaftet sind. Liegen für ein System viele Daten von unterschiedlichen Autoren vor, ist dies kein Problem, denn dann können die experimentellen Daten minderer Qualität erkannt und für die Untersuchung der Modelle ausgeschlossen werden. Sehr viel häufiger ist jedoch die Situation, dass für ein System nur ein oder einige wenige Messpunkte existieren, was eine Qualitätsbeurteilung dieser Daten ausschließt. Zum Beispiel existieren für die Löslichkeit von Coffein in Hexan bei Raumtemperatur zwei experimentelle Werte, die sich bereits in einer Größenordnung voneinander unterscheiden. Daher darf nicht die Möglichkeit vergessen werden, dass die Ursache für schlecht vorhergesagte Datenpunkte nicht bloß im Modell, sondern auch in der Güte des experimentellen Datenpunktes liegen kann!

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die sieben Aktivitätskoeffizientenmodelle auf ihre Fähigkeit zur Löslichkeitsvorhersage von Wirkstoffen zu beurteilen. Als Grundlage dafür sollte eine möglichst große Datenbasis an experimentellen Löslichkeiten dienen. Es haben sich folgende Resultate ergeben:

Die Aktivitätskoeffizientenmodelle können in zwei Kategorien eingeteilt werden. In die erste Kategorie fallen die Modelle, die zuerst auf die Korrelation experimenteller Löslichkeitsdaten zur Ermittlung modellspezifischer Parameter angewiesen sind und erst dann zu prädiktiven Löslichkeitsberechnungen eingesetzt werden können. Zu dieser Kategorie gehören die zwei Modelle Hansen und NRTL-SAC. Dabei ist NRTL-SAC wesentlich leistungsfähiger als das Hansen-Modell, so dass das Hansen-Modell als Löslichkeitsmodell heute eigentlich keine Verwendung mehr finden sollte. Im korrelativen Modus kann NRTL-SAC als Konsistenztest verwendet werden, um experimentelle Löslichkeitsdaten von schlechter Qualität zu erkennen. Zur zweiten Kategorie zählen die Modelle, die ohne experimentelle Löslichkeitsdaten des Wirkstoffes bzw. komplexen Moleküls auskommen, d.h. es sind reine Vorhersagemodelle. Dies ist bei den Gruppenbeitragsmethoden UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do) und Pharma Mod. UNIFAC, dem quantenchemischen Modell COSMO-RS(OI) sowie beim idealen Modell der Fall. Von diesen Modellen sagt Mod. UNIFAC (Do) die Löslichkeiten am besten voraus, ge-

folgt von Pharma Mod. UNIFAC, UNIFAC und COSMO-RS(OI). Die Annahme von idealem Verhalten verursacht die größten Abweichungen zu den experimentellen Daten.

Dass das Modell Pharma Mod. UNIFAC keine (wesentlich) besseren Resultate als Mod. UNIFAC und UNIFAC liefert, ist erwähnenswert. Denn schließlich sind die Parameter von Pharma Mod. UNIFAC speziell auf Wirkstofflöslichkeiten in einem eingeschränkten Konzentrationsbereich und für Aktivitätskoeffizienten bei unendlicher Verdünnung zugeschnitten worden. Die Parameter für UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) sind dagegen über den gesamten Konzentrationsbereich gültig. Zudem sind sie nicht einmal speziell zur Beschreibung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten entwickelt worden, sondern das Hauptaugenmerk lag auf der Beschreibung von Dampf-Flüssig-Phasengleichgewichten. Dass die Vorhersagequalität von Pharma Mod. UNIFAC trotzdem nicht (deutlich) besser als für UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) ist, muss dann daran liegen, dass die Vernachlässigung bestimmter Strukturgruppenkombinationen doch stärkere Folgen hat. Dies zeigt sich vor allem bei Molekülen wie in Tabelle 5.3, die viele funktionelle Gruppen mit Heteroatomen enthalten, was bei den Wirkstoffen häufiger auftritt als bei den komplexen Molekülen. In diesen Fällen versagt Pharma Mod. UNIFAC schneller und heftiger als UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do), so dass insgesamt Pharma Mod. UNIFAC auf demselben Vorhersageniveau arbeitet wie die anderen Gruppenbeitragsmethoden. Außerdem wurde bereits bei der Parameteranpassung für Pharma Mod. UNIFAC bemerkt, dass die Aktivitätskoeffizienten von Molekülen mit der Möglichkeit zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen häufig zu niedrig berechnet werden. Das Gruppenadditivitätsprinzip ist für diese Moleküle so, wie sie momentan in ihre Strukturgruppen zerlegt werden, offenbar nicht mehr gültig, weil Nachbargruppen-Effekte nicht erfasst werden können. Für eine bessere Beschreibung sollten spezielle Strukturgruppen in die Inkrementierungsvorschrift implementiert werden.

Der Einsatzbereich der Aktivitätskoeffizientenmodelle ist sehr unterschiedlich. Für die auf der Korrelation experimenteller Löslichkeitsdaten beruhenden Modelle NRTL-SAC und Hansen sind die modellspezifischen Parameter nur für wenige Wirkstoffe bzw. komplexen Moleküle veröffentlicht (vergl. Tabelle 5.1 und 5.2). Daher können mit diesen zwei Modellen nur relativ wenige Systeme berechnet werden. COSMO-RS(OI) ist dagegen für sehr viele Systeme anwendbar, da für viele Substanzen die  $\sigma$ -Profile in dieser Arbeit erstellt wurden. Durch die neu erarbeitete Inkrementierungsvorschrift bei Pharma Mod. UNIFAC hat dieses Modell gegenüber den zwei anderen Gruppenbeitragsmethoden UNIFAC und Mod. UNIFAC (Do) den Vorteil, dass wesentlich mehr Wirkstoffe bzw. komplexe Moleküle in ihre Strukturgruppen

zerlegt werden können. Aber nicht nur die modifizierte Strukturgruppeneinteilung, sondern auch das bei Pharma Mod. UNIFAC eingesetzte Prinzip der Parameterreduzierung (vergl. Kapitel 4.1.2) trägt zu einer höheren Anzahl an berechenbaren Systemen bei. Im Moment können jedoch nur die Löslichkeiten in Alkanen, Alkoholen und Wasser berechnet werden (vergl. Abbildung 4.9). Für eine noch breitere Anwendung von Pharma Mod. UNIFAC werden die Wechselwirkungsparameter mit der Keton-, Ester- und Ethergruppe benötigt (vergl. Abbildung 4.1).

## 6 Experimentelle Bestimmung kalorischer Größen von Reinstoffen

Zur Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten werden nach Gleichung (2.26) die Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien der Systemkomponenten benötigt. Die Qualität dieser Daten wirkt sich erheblich auf die Güte der Berechnung aus (vergl. Abbildung 2.7 Ideale Löslichkeit bei 298.15 K als Funktion der Schmelzpunktdaten). Oftmals sind für Wirkstoffe keine Schmelzpunktdaten veröffentlicht oder die Angaben sind unvollständig, weil zwar die Schmelztemperatur, aber nicht die Schmelzenthalpie tabelliert ist. Bis heute gibt es keine zuverlässige Vorhersagemethode für Schmelzpunktdaten einer Substanz, so dass Messungen erforderlich sind. Für die experimentelle Bestimmung der Temperatur und Enthalpie einer Phasenumwandlung sowie der Wärmekapazität eines Stoffes ist die Kalorimetrie die Standardmethode.

### 6.1 Theoretische Grundlagen der Kalorimetrie

Der Begriff Kalorimetrie umfasst alle experimentellen Methoden zur quantitativen Messung eines Wärmeaustausches, der mit einer beliebigen Zustandsänderung eines thermodynamischen Systems verbunden ist. Die meisten biologischen, chemischen und physikalischen Prozesse werden von einem Wärmetransfer begleitet, dessen Art und Ausmaß vom jeweiligen Prozess abhängt. Die Geschwindigkeit des ablaufenden Vorgangs ist jederzeit proportional zum Wärmefluss, so dass die Kalorimetrie sowohl die Ermittlung thermodynamischer als auch kinetischer Daten ermöglicht. Jedes Kalorimeter besitzt grundsätzlich zwei Bereiche, das Messsystem und die Umgebung (Abbildung 6.1). Zum Probenbereich zählt nicht nur das vermessende System, sondern auch das Messgefäß. Unter der Umgebung wird nur das direkte Umfeld des Probenbereiches, also das äußere Wärmebad (Ofen), verstanden und nicht die allgemeinen Laborbedingungen.

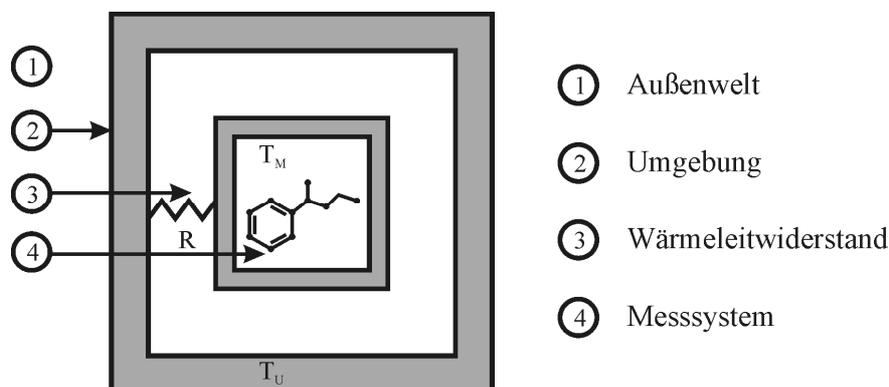


Abbildung 6.1 Schematische Darstellung eines Kalorimeters

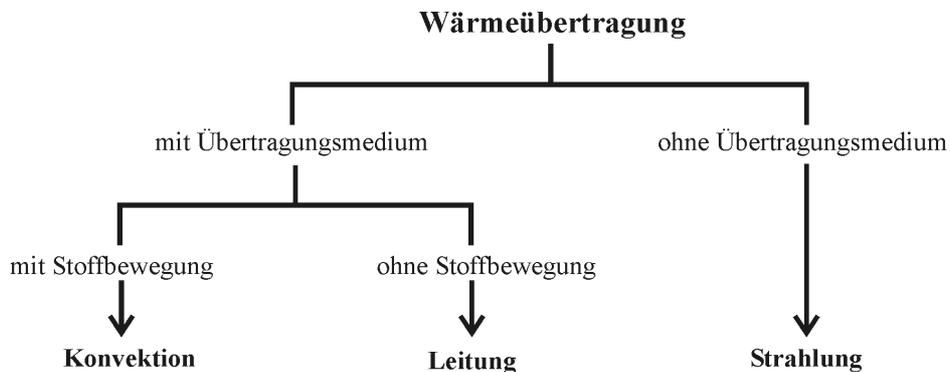
Wärme ist die Energiemenge, die aufgrund eines Temperaturunterschiedes zwischen einem System und seiner Umgebung ausgetauscht wird. Sie hängt von der Temperaturdifferenz und der Wärmekapazität des Kalorimeters ab.

$$dQ = C \cdot dT \quad (6.1)$$

Endotherme Prozesse benötigen Energie. Bei adiabatischen Kalorimetern, die keinen Wärmeaustausch zwischen Probe und Umgebung gestatten, kommt es zu einer Temperaturniedrigung im Messsystem. Ist ein Wärmeaustausch möglich, wird der Umgebung Wärme entzogen und von der Probe aufgenommen, d.h. endotherme Prozesse rufen einen negativen Wärmefluss hervor. Bei exothermen Prozessen wird hingegen Energie freigesetzt. In einem adiabatischen Kalorimeter erhöht sich damit die Temperatur der Probe, während sich bei einem diathermischen Behälter ein positiver Wärmefluss ergibt, indem Wärme von der Probe zur Umgebung strömt.

### 6.1.1 Wärmetransporterscheinungen

Kalorimetrie bedeutet die Messung von Wärme. Wärme kann durch Leitung, Konvektion und Strahlung übertragen werden. Da in einem Kalorimeter das Messsystem und der Temperaturfühler örtlich voneinander getrennt sind, sind Kenntnisse über die verschiedenen Wärmeübertragungsmechanismen von großer Bedeutung. Abbildung 6.2 fasst die unterschiedlichen Wärmetransporterscheinungen zusammen.



**Abbildung 6.2** Übersicht über Wärmetransporterscheinungen

#### 6.1.1.1 Wärmeleitung

Bei der Wärmeleitung findet kein Materialtransport statt, sondern kinetische Energie wird durch Stöße der Moleküle oder Atome untereinander übertragen. Wärmeübertragung ausschließlich in Form von Wärmeleitung kann daher nur in Festkörpern auftreten. Voraussetzung für Wärmeleitung sind örtliche Unterschiede in der Molekülenergie, was einem Temperaturgefälle entspricht. Ohne Wärmequellen oder Wärmesenken im System führt die Wärme-

leitung zum Ausgleich des Temperaturgefälles. Bei Vorhandensein von Wärmequellen oder Wärmesenken stellt sich mit der Zeit eine stationäre Temperaturverteilung ein.

Für die Temperaturdifferenz und den daraus resultierenden Wärmestrom bei der Wärmeleitung gilt:

$$\operatorname{div} \operatorname{grad} T = \frac{\rho \cdot c_p}{\lambda} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} \quad (6.2)$$

$$\dot{Q} = -\lambda \cdot A \cdot \operatorname{grad} T \quad (6.3)$$

Oftmals reicht es aus, die eindimensionale Wärmeleitung in Richtung des Wärmestroms zu betrachten.

$$\frac{\partial^2 T}{\partial z^2} = \frac{\rho \cdot c_p}{\lambda} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} \quad (6.4)$$

$$\dot{Q} = -\lambda \cdot A \cdot \frac{dT}{dz} \quad (6.5)$$

Mit Hilfe der Lösung  $T(z, t)$  der ersten Differentialgleichung (6.4) kann die Lösung  $\dot{Q}(z, t)$  der zweiten Differentialgleichung (6.5) berechnet werden.

### 6.1.1.2 Wärmekonvektion

Bei der Wärmekonvektion ist Wärme in Form von Innerer Energie oder Enthalpie in einem gasförmigen oder flüssigen Medium gespeichert und wird durch die Strömung des Fluids transportiert. Wärmekonvektion wird deshalb auch als Wärmemitführung bezeichnet. Wird die Strömung durch Dichteunterschiede aufgrund eines Temperaturgradienten im Medium verursacht, handelt es sich um freie Konvektion. Erzwungene Konvektion liegt vor, wenn die Strömung durch Röhren, Pumpen, Begasen, etc. hervorgerufen wird. In einem Kalorimeter ist die freie Konvektion jedoch nicht erwünscht, weil sie durch abrupte Turbulenzen mathematisch nicht genau kontrollierbar ist und somit nicht reproduzierbare Störungen erzeugt [77]. Während die erzwungene Konvektion mit Hilfe der Reynolds-Zahl beschrieben wird, wird zur Abschätzung der freien Konvektion die Grashof-Zahl verwendet.

$$\operatorname{Gr} = \frac{\beta \cdot \rho^2 \cdot g}{\eta_{\text{dyn}}^2} \cdot l^3 \cdot (T_1 - T_2) \quad (6.6)$$

Unter normalen Umständen überlagert in einem strömenden Fluid die Wärmekonvektion die ebenfalls vorhandene Wärmeleitung. Dies ändert sich aber, je niedriger die Werte für die Grashof-Zahl werden. Bei Bedingungen, die Grashof-Zahlen kleiner 1000 liefern, ist die freie Konvektion gegenüber der Wärmeleitung vernachlässigbar.

### 6.1.1.3 Wärmestrahlung

Im Gegensatz zu den anderen Wärmeübertragungsarten, findet Wärmestrahlung als Wärmetransportmechanismus auch im Vakuum statt. Jeder Körper gibt Wärme in Form von elektromagnetischer Strahlung ab. Gleichzeitig absorbiert jeder Körper Wärmestrahlung aus der Umgebung. Das Stefan-Boltzmann-Gesetz beschreibt die Wärmebilanz von aufgenommener und abgestrahlter Energie für einen Körper bei einer Temperatur  $T_1$  in einer Umgebung der Temperatur  $T_2$ :

$$\dot{Q} = \varepsilon \cdot \sigma_B \cdot A \cdot (T_1^4 - T_2^4) \quad (6.7)$$

Die Nettowärmestrahlung eines Körpers hängt von Temperatur, Wellenlänge und physikalischen Eigenschaften (z.B. Geometrie, Material, Oberflächenbeschaffenheit) ab. Körper, die Strahlung aus dem gesamten Spektralbereich vollständig absorbieren, werden schwarze Körper genannt. Ihr Emissionsgrad  $\varepsilon$  beträgt Eins. Technisch realisierbar sind jedoch nur graue Körper, die eine um den Emissionsgrad  $\varepsilon$  ( $0 < \varepsilon < 1$ ) verminderte Strahlungsleistung besitzen.

### 6.1.2 Klassifizierung von Kalorimetern

Kalorimeter existieren in verschiedenen Variationen. Sie werden nach Bauart, Messprinzip und Betriebsmodus charakterisiert. Abbildung 6.3 liefert darüber einen Überblick.

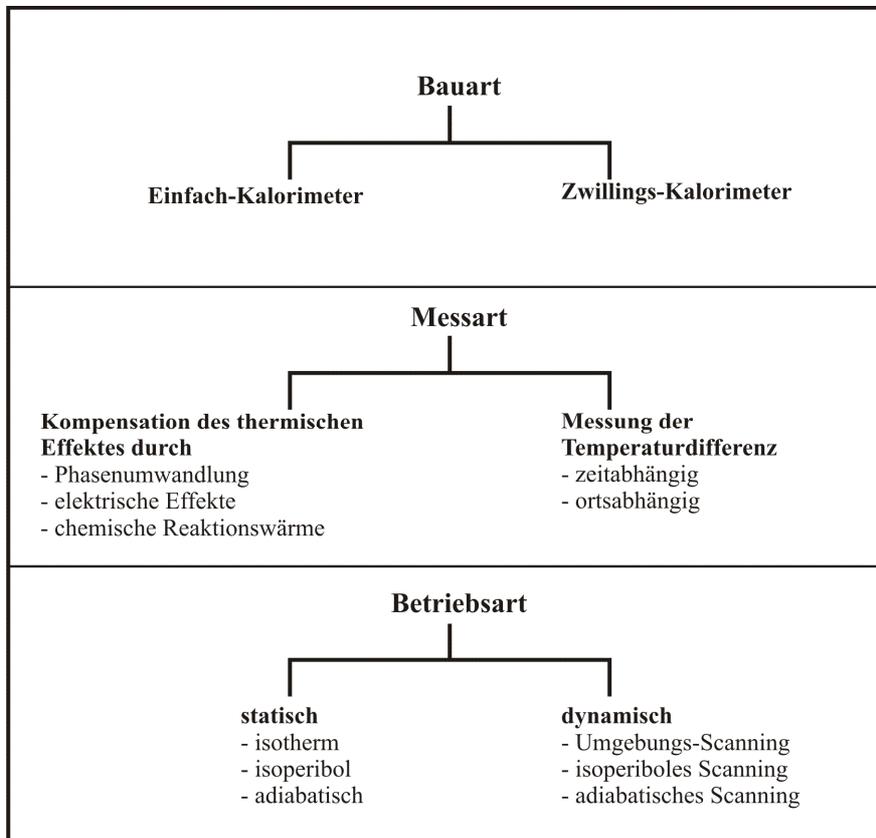


Abbildung 6.3 Klassifizierungsmerkmale von Kalorimetern nach [77]

### 6.1.2.1 Bauart

#### Einfachkalorimeter

Kalorimeter mit einer Messzelle werden als Einfachkalorimeter bezeichnet. In einem Einfachkalorimeter wird die Proben­temperatur gegen die Umgebungstemperatur gemessen bzw. kompensiert.

#### Zwillingskalorimeter

Zwillingskalorimeter besitzen zwei möglichst identische Messzellen in symmetrischer Anordnung in einer gemeinsamen Umgebung. Da sowohl die Proben- als auch die Referenzzelle denselben Bedingungen unterliegen, sollten von außen kommende thermische Störungen beide Messzellen in gleichem Ausmaß treffen und bei der Bildung des Differenzsignals eliminiert werden. Somit können mit Hilfe des Zwillingsprinzips örtliche homogene Temperaturschwankungen ausgeschaltet werden. Zwillingskalorimeter bieten sich daher für länger dauernde Versuche an. Aufgrund der Temperaturdifferenzbildung weisen Zwillingskalorimeter gegenüber Einfachkalorimetern zudem eine höhere Empfindlichkeit auf, so dass wesentlich geringere Probenmengen verwendet werden können, was sich nicht nur in einer kürzeren Versuchszeit niederschlägt, sondern auch in einem kleineren Temperaturgradienten innerhalb der Probe.

### 6.1.2.2 Messart

Nach der kalorischen Grundgleichung (6.1) gibt es zwei grundsätzliche Möglichkeiten zur Messung von Wärme. Entweder wird die Temperatur der Probe konstant gehalten, indem auftretende Wärmeänderungen kompensiert werden, oder aber die Wärmeentwicklung wird durch Temperaturmessungen bestimmt.

#### Kompensation des thermischen Effektes

Bereits im 18. Jahrhundert erkannte man, dass die Temperatur eines Eis-Wasser-Gemisches bei Zufuhr von Wärme so lange konstant bleibt, bis die *Phasenumwandlung* von festem Eis in flüssiges Wasser beendet ist. Die Kenntnis, dass die zugeführte Energiemenge für die Fest-Flüssig-Phasenumwandlung benötigt wird, führte zum Bau des Eiskalorimeters. Vereinfacht besteht dieses Phasenumwandlungskalorimeter aus einem hohlen Eisblock, in den die Probe eingebracht und der anschließend mit einem Eisdeckel verschlossen wird. Die umgesetzte Wärmemenge kann aus der Menge des gebildeten Schmelzwassers erhalten werden. Der Nachteil eines Phasenumwandlungskalorimeters besteht darin, dass die Versuchstemperatur durch die Umwandlungstemperatur der Kalorimetersubstanz festgelegt ist. Verschiedene Versuchstemperaturen lassen sich demnach nur mit verschiedenen Kalorimetersubstanzen errei-

chen. Die Vorteile eines Phasenumwandlungskalorimeters liegen in seinem einfachen Aufbau und seiner hohen Messgenauigkeit.

Im 19. Jahrhundert wurden erstmals Kalorimeter gebaut, bei denen die entstehende Wärme durch *chemische Reaktionswärme* kompensiert wird. Hierbei werden die Edukte der chemischen Reaktion so dosiert, dass die Reaktionswärme die zu messende Wärme gerade kompensiert. Da die Methode keine Vorteile gegenüber anderen - sehr viel anwenderfreundlicheren - Kalorimetern besitzt, ist sie heutzutage ohne Bedeutung.

*Elektrische Effekte* zur Kompensation von Wärmeänderungen bieten sich als dritte Option an und sind bei heutigen Kompensationskalorimetern das Verfahren der Wahl. Endotherme Effekte werden ausgeglichen, indem über einen Heizwiderstand Wärme zugeführt wird. Exotherme Effekte lassen sich durch elektrische Kühlung mit Hilfe des Peltier-Effektes egalisieren. Die elektrisch erzeugte Kompensationswärme kann mit Hilfe von Spannung und Stromstärke nach Gleichung (6.8) berechnet werden. Vorteil ist die hohe Genauigkeit, mit der elektrische Größen gemessen werden können. Dem gegenüber steht der relativ hohe Aufwand an Regeltechnik, der für solch ein Kalorimeter geleistet werden muss.

$$Q = \int U(t) \cdot I(t) dt \quad (6.8)$$

#### Messung der Temperaturdifferenz

Voraussetzung für Kalorimeter, die auf Temperaturmessungen beruhen, war die Entwicklung reproduzierbarer Thermometer.

Bei der Messung einer *zeitlichen Temperaturdifferenz* wird die Probe in eine flüssige Kalorimetersubstanz eingebracht und deren Temperaturänderung in Abhängigkeit von der Zeit gemessen. Voraussetzung für solche Mischungskalorimeter ist, dass die Wärme möglichst schnell und vollständig von der Probe an die Kalorimetersubstanz abgegeben wird, um eine große Temperaturänderung zu erreichen. Allerdings basiert dieser Ansatz auf der Annahme, dass eine gewisse Wärmemenge die Temperatur der Kalorimetersubstanz immer um denselben Betrag ändert. Die Wärmekapazität der Kalorimetersubstanz darf demnach nicht temperaturabhängig sein. Da dies nicht zutrifft, können Mischungskalorimeter nur in einem eingeschränkten Temperaturbereich eingesetzt werden. Von Vorteil ist jedoch ihr sehr einfacher Aufbau.

Auf der Messung einer *örtlichen Temperaturdifferenz* beruhen Wärmeleitungskalorimeter. Ein örtlicher Temperaturgradient zwischen Probe und Umgebung führt immer zu einem Wärmeaustausch bis isotherme oder stationäre Verhältnisse vorliegen. Damit der ausgleichende Wärmestrom registriert werden kann, verbindet ein wärmeleitender Festkörper mit einem definierten Wärmewiderstand Probe und Umgebung, deren Temperaturen simultan

gemessen werden. Der Festkörper, durch den der ausgleichende Wärmestrom fließt, ist entweder selbst ein Temperatur-Differenz-Messfühler (Thermoelement) oder an ihm sind Fühler mit bekanntem Wärmeübergang befestigt. Nur im Idealfall strömt die gesamte Wärme durch den leitenden Festkörper und die ausgetauschte Wärmemenge kann aus dem zeitlichen Integral der Temperaturdifferenz und der Geometrie sowie Wärmeleitfähigkeit der Wärmebrücke berechnet werden. Unter Versuchsbedingungen sorgen Wärmestrahlung, Wärmekonvektion und Wärmelecks für einen bestimmten Wärmeverlust, so dass durch Kalibrierung ein gerätespezifischer Proportionalitätsfaktor ermittelt werden muss.

$$Q = K(T) \cdot \int \Delta T(t) dt \quad (6.9)$$

### 6.1.2.3 Betriebsart

Die Betriebsart eines Kalorimeters wird durch die Umgebungsbedingungen und den thermischen Wechselwirkungen zwischen Probe und Umgebung festgelegt. Ein statischer Betrieb liegt vor, wenn die Temperaturbedingungen nur von der Probe selbst bestimmt werden. Bei einem dynamischen Betrieb wird die Probe oder die Umgebung einer kontrollierten zeitlichen Temperaturänderung unterworfen.

#### Statischer Betrieb

Bei *isothermer Betriebsart* ist die Temperatur der Probe gleich der Umgebungstemperatur, die konstant gehalten wird ( $T_M = T_U = \text{const.}$  in Abbildung 6.1). Streng isotherme Bedingungen sind nur realisierbar, wenn Wärme sofort und vollständig durch die Umgebung ausgeglichen wird, ohne dass sich die Umgebungstemperatur ändert. Die Umgebung muss also eine unendlich hohe Wärmekapazität haben. Außerdem muss der Wärmeleitwiderstand des Kalorimeters unendlich klein sein ( $R = 0$ ). Ideale isotherme Verhältnisse sind in der Praxis unmöglich. Kleine Temperaturdifferenzen zwischen Probe und Umgebung ermöglichen erst einen Wärmefluss, der dann durch eine Phasenumwandlung oder thermoelektrische Effekte kompensiert und registriert werden kann. Im realen Fall ist der Wärmeleitwiderstand zwar nicht Null, aber so verschwindend gering, dass die zu messende Wärme in kurzer Zeit nahezu komplett zwischen Probe und Umgebung strömt und Wärmelecks vernachlässigt werden können.

Unter *isoperiboler Betriebsart* wird der Betrieb des Kalorimeters bei konstanter Umgebungstemperatur ( $T_U = \text{const.}$ ) und veränderlicher Temperatur des Messsystems ( $T_M = T_M(t)$ ) verstanden. Damit muss der Wärmeleitwiderstand des Kalorimeters eine endliche Größe ( $0 < R < \infty$ ) besitzen. Bei einer konstanten Wärmeerzeugung der Probe (z.B. langlebiger radioaktiver Zerfall) stellt sich eine konstante Proben­temperatur ein, während bei einer einmaligen Wärmeänderung die Proben­temperatur mit der Zeit sich der Umgebungstemperatur an-

gleich. Beispiele für isoperibole Kalorimeter sind Mischungs- oder Wärmeleitungskalorimeter. Die Anteile der bei Wärmeleitungskalorimetern auftretenden Wärmeverluste durch Wärmestrahlung und Wärmekonvektion hängen von der Temperaturdifferenz zwischen Probe und Umgebung ab. Während der Wärmestrom des leitenden Festkörpers, über den der gewünschte Wärmeaustausch stattfinden soll, linear mit der Temperaturdifferenz ansteigt, nimmt der Wärmestrom durch Strahlung stärker als linear zu (Gleichung (6.7)). Damit die Wärmeleitung über die Wärmebrücke dominiert, darf der Wärmeleitwiderstand zwischen Probe und Umgebung einen Maximalwert nicht überschreiten.

Bei *adiabatischer Betriebsart* findet im Idealfall kein Wärmeaustausch der Probe mit der Umgebung statt. Dazu muss der Wärmeleitwiderstand des Kalorimeters unendlich groß sein ( $R = \infty$ ). Theoretisch könnte dies durch eine perfekte thermische Isolierung der Systeme gelingen. In der Praxis wird dagegen die Temperatur der Umgebung so geregelt, dass sie der Temperatur der Probe entspricht ( $T_U = T_M$ ). Dabei wird die Temperaturdifferenz durch Thermoelemente gemessen und durch elektrische Regelung automatisch nivelliert. Bei einem Wärmeaustausch von langsamer oder mittlerer Geschwindigkeit erfolgt die Temperaturanpassung problemlos. Schnell ablaufende Wärmeänderungen stellen wegen der zeitlichen Verzögerung des Temperatúrausgleiches bei dieser Betriebsart ein Problem dar.

#### Dynamischer Betrieb

Beim Scanning wird die Temperatur der Probe oder die der Umgebung (meistens linear) mit der Zeit variiert.

Beim *Umgebungs-Scanning* wird die Umgebungstemperatur geändert ( $T_U = T_U(t)$ ). Der Wärmeaustausch erfolgt durch einen Wärmeleitwiderstand definierter Größe, so dass die Probe der Temperaturänderung mit einer zeitlichen Verzögerung folgt. Das Umgebungs-Scanning ist die übliche Vorgehensweise bei Wärmeleitungskalorimetern.

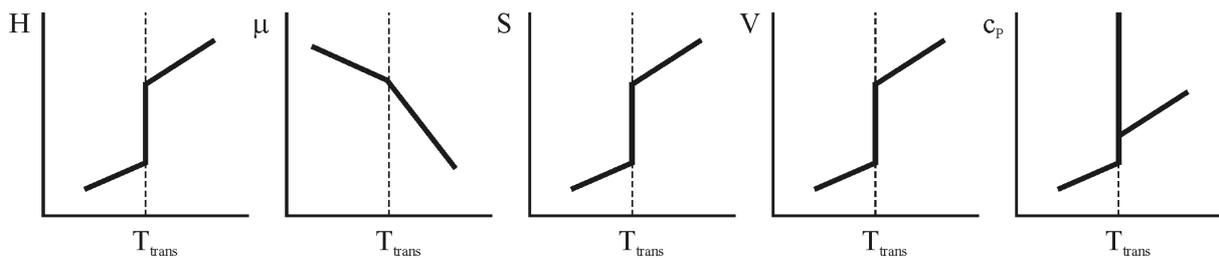
Im *isoperibolen Scanning*-Betrieb bleibt die Umgebungstemperatur konstant ( $T_U = \text{const.}$ ), während die Temperatur der Probe zeitlich geändert wird ( $T_M = T_M(t)$ ).

Beim *adiabatischen Scanning* wird wie beim Umgebungs-Scanning die Umgebungstemperatur geändert. Jedoch ist das Messsystem mit einer eigenen Heizung ausgestattet, um sich der Umgebungstemperatur so schnell wie möglich anzupassen ( $T_U(t) = T_M(t)$ ). Das bekannteste, nach diesem Prinzip arbeitende Kalorimeter ist das Dynamische Leistungsdifferenzkalorimeter (engl. „Differential Power Scanning Calorimeter“).

### 6.1.3 Phasenübergänge

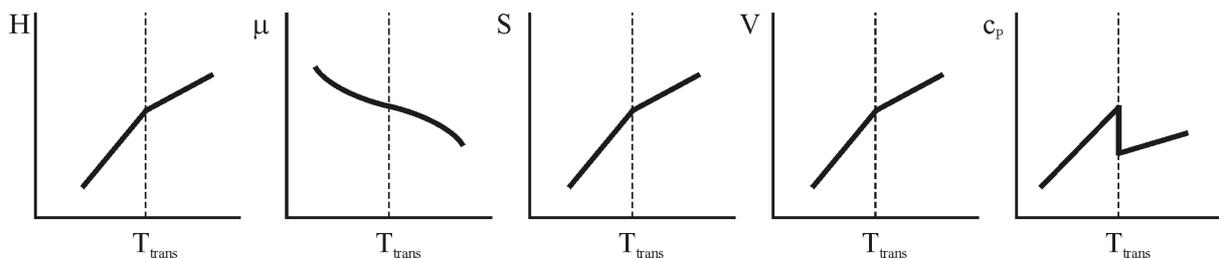
Eine Phase ist nach der Thermodynamik eine chemisch und physikalisch homogene Zustandsform von Materie. Von einer Phasenumwandlung wird gesprochen, wenn eine Variation der äußeren Bedingungen (Temperatur, Druck, Magnetfeld, ...) qualitative Zustandsänderungen eines Stoffes verursacht. An einem Phasenübergang gehen damit zwei Phasen eines Stoffes ineinander über.

Phasenübergänge lassen sich in zwei Klassen einteilen. Phasenübergänge der ersten Ordnung beinhalten das Auftreten von latenter Wärme. Latente Wärme bedeutet, dass die Zufuhr oder Abgabe von Wärme nicht mit einer Temperaturänderung verbunden ist. Die Enthalpiekurve zeigt dadurch einen Sprung bei der Phasenumwandlungstemperatur. Nach Gleichung (6.1) ist dies mit einer unendlich hohen Wärmekapazität an der Übergangstemperatur verbunden (Abbildung 6.4). Beispiele für Phasenübergänge erster Ordnung sind das Schmelzen und Verdampfen.



**Abbildung 6.4** Änderung einiger thermodynamischer Eigenschaften bei Phasenübergängen erster Ordnung

Phasenübergänge der zweiten Ordnung werden auch als kontinuierliche Phasenübergänge bezeichnet, weil bei ihnen keine latente Wärme auftritt (Abbildung 6.5). Beispiele dafür sind der Übergang vom Ferromagnetismus zum Paramagnetismus, die Supraleitfähigkeit und Glasübergänge.



**Abbildung 6.5** Änderung einiger thermodynamischer Eigenschaften bei Phasenübergängen zweiter Ordnung

### 6.1.4 Wärmekapazitäten

Die Kenntnis über die Wärmekapazität eines Stoffes ist erforderlich, wenn Informationen über die Änderung des Energieinhaltes eines Stoffstroms mit der Temperatur gebraucht werden [17]. Dies ist zum Beispiel bei der Auslegung von Wärmeaustauschern der Fall.

Die Wärmekapazität ist eine differentielle Größe. Sie ist definiert als die Wärmemenge, die zwischen einem System und seiner Umgebung pro Grad Temperaturunterschied ausgetauscht wird (Gleichung (6.1)). Anschaulich bezeichnet die Wärmekapazität also das Vermögen eines Stoffes, Wärme zu speichern. Da die Wärmemenge keine Zustandsgröße ist, ist die Wärmekapazität davon abhängig, unter welchen Bedingungen der Wärmeaustausch erfolgt. Findet der Wärmeaustausch bei konstantem Volumen statt, wird von der isochoren Wärmekapazität gesprochen. Die ausgetauschte Wärmemenge kann mit der Änderung der Inneren Energie gleichgesetzt werden. Erfolgt der Wärmeaustausch bei konstantem Druck, handelt es um die isobare Wärmekapazität. In diesem Fall ist die ausgetauschte Wärmemenge mit der Änderung der Enthalpie identisch. Als drittes gibt es die Sättigungswärmekapazität. Hier findet der Wärmeaustausch beim Sättigungsdampfdruck der jeweiligen Temperatur statt. Unterhalb des Normalsiedepunktes einer Substanz unterscheiden sich isobare Wärmekapazität und Sättigungswärmekapazität kaum.

$$c_v = \left( \frac{\partial Q}{\partial T} \right)_v = \left( \frac{\partial U}{\partial T} \right)_v \quad (6.10)$$

$$c_p = \left( \frac{\partial Q}{\partial T} \right)_p = \left( \frac{\partial H}{\partial T} \right)_p \quad (6.11)$$

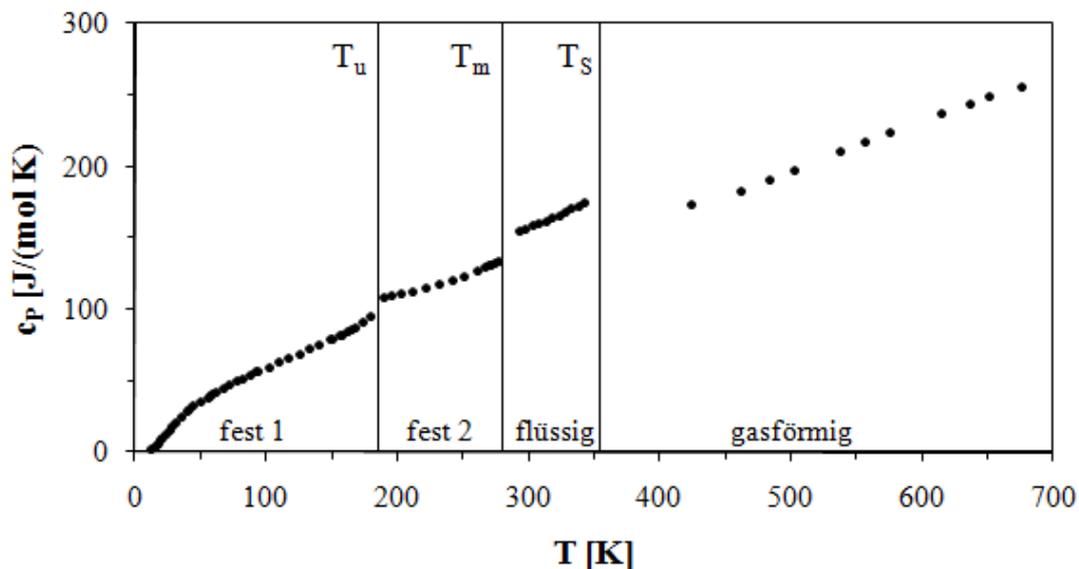
$$c_{\text{sat}} = \left( \frac{\partial Q}{\partial T} \right)_{\text{sat}} \approx c_p \quad (6.12)$$

Aus molekularer Sicht beruht die Wärmekapazität auf molekularen Bewegungen in einer Substanz: je höher die molekulare Beweglichkeit, desto größer die Wärmekapazität.

Näherungswerte für die Wärmekapazität idealer Gase können mit Hilfe der kinetischen Gastheorie erhalten werden. Danach kann ein Molekül Translations-, Rotations- und Schwingungsbewegungen ausführen. Nach dem Gleichverteilungssatz der Energie wird im thermischen Gleichgewicht die Gesamtenergie gleichmäßig über die zur Verfügung stehenden Freiheitsgrade aufgeteilt [78]. Für die Translation existieren aufgrund der drei Raumrichtungen drei Freiheitsgrade. Dementsprechend gibt es drei Raumachsen, um die ein Molekül rotieren kann. Einem gewinkelten Molekül werden deswegen drei Rotationsfreiheitsgrade zugeordnet, einem linearen aber nur zwei, weil das Trägheitsmoment um eine Rotationsachse, nämlich der Molekülachse, verschwindend gering ist. Ein Molekül kann in alle drei Raumrichtungen

schwingen. Die Schwingungsarten werden in Valenzschwingungen, bei denen sich der Bindungsabstand ändert, und in Deformationsschwingungen, bei denen sich der Bindungswinkel ändert, unterteilt. Wegen der Überlagerung von kinetischer und potentieller Energie kommen der Schwingung pro Raumrichtung zwei Freiheitsgrade zu. Die Anzahl an Schwingungen in einem Molekül ist abhängig von der Atomzahl, aus der sich das Molekül aufbaut: je mehr Atome, desto mehr Schwingungsfreiheitsgrade, und dementsprechend auch mehr Gesamtfreiheitsgrade. Nach der kinetischen Gastheorie entfällt auf jeden Freiheitsgrad eine isochore Wärmekapazität von  $\frac{1}{2}R$  [79]. Bei fast allen Gasen werden isochore Wärmekapazitäten gemessen, die kleiner als die mit der kinetischen Gastheorie berechneten Werte ausfallen oder die diese erst bei sehr hohen Temperaturen erreichen. Ursache ist eine nicht gleichmäßige Anregung der Freiheitsgrade, d.h. der Gleichverteilungssatz der Energie ist für niedrige und mittlere Temperaturen nicht anwendbar. Nach der Quantenmechanik sind bei tiefen Temperaturen nur die Translation und zum Teil die Rotation angeregt ist, während für Schwingungen höhere Energien, also höhere Temperaturen, erforderlich sind. Die Wärmekapazität eines idealen Gases ist damit temperaturabhängig. Sie nimmt bis zu dem Punkt, an dem alle Freiheitsgrade angeregt sind, kontinuierlich zu. Die Temperaturabhängigkeit wird meistens mit einem Polynom dargestellt.

Die Wärmekapazitätskurve einer Substanz, die während der Temperaturänderung verschiedene Aggregatzustände durchläuft, verläuft hingegen nicht stetig.



**Abbildung 6.6** Abhängigkeit der isobaren Wärmekapazität von Cyclohexan vom Aggregatzustand [80,81,82]

Der Sprung der Wärmekapazität am Siedepunkt beruht darauf, dass in der flüssigen Phase die zwischenmolekularen Wechselwirkungen wesentlich stärker sind als in der Gasphase. Von

der zugeführten Energiemenge wird ein Großteil zur Überwindung dieser Kräfte benötigt und steht nicht für eine Temperaturerhöhung zur Verfügung. Wird dieselbe Energiemenge dem Gas zugeführt, erhöht sich die Temperatur des Gases um einen größeren Betrag als die der Flüssigkeit. Daher ist nach Gleichung (6.1) die Wärmekapazität für die Flüssigkeit aufgrund der - trotz gleicher Wärmemenge - kleineren Temperaturdifferenz größer als die für das Gas. Die Ursache für den Sprung der Wärmekapazität am Schmelzpunkt liegt darin, dass ein Festkörper einen höheren Ordnungszustand als eine Flüssigkeit aufweist. Die Entropie nimmt bei einer Temperaturerhöhung geringer zu als bei einer Flüssigkeit, so dass nach Gleichung (6.13) auch die Wärmekapazität niedriger ist.

$$c_p = T \left( \frac{\partial S}{\partial T} \right)_p \quad (6.13)$$

Abbildung 6.6 erweckt den Eindruck, dass am Fest-Fest-Phasenumwandlungspunkt zwischen den beiden Kristallmodifikationen ebenfalls ein Sprung in der Wärmekapazität auftritt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Phasenumwandlungsenthalpie zu Beginn noch auf die Wärmekapazität des zweiten Kristalls auswirkt [83]. Es handelt sich also nur um einen scheinbaren Sprung.

In Tabellenwerken bzw. Datenbanken ist die Wärmekapazität als intensive Größe aufgeführt. Wird die Wärmekapazität auf die Masse bezogen, handelt es sich um die spezifische Wärmekapazität [J/(g·K)]. Ist die Molmasse der Bezugspunkt, wird von der molaren Wärmekapazität [J/(mol·K)] gesprochen.

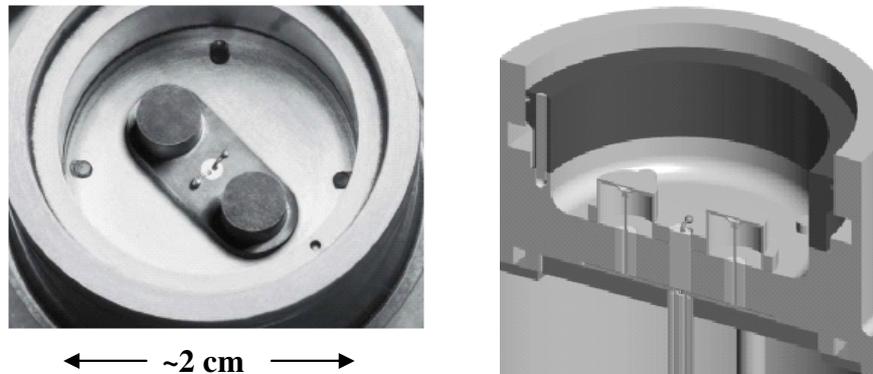
## 6.2 Verwendete Messapparatur

Die Messungen der kalorischen Größen von Reinstoffen werden mit einem Dynamischen Differenzkalorimeter (*engl.* „Differential Scanning Calorimeter“) der Firma TA Instruments durchgeführt (Modell: DSC-Q100). Nach den Klassifizierungsmerkmalen in Abbildung 6.3 handelt es sich um ein Gerät in Zwillingsbauweise, das auf der Messung einer örtlichen Temperaturdifferenz beruht und im Umgebungs-Scanning-Modus betrieben wird.

### 6.2.1 Aufbau

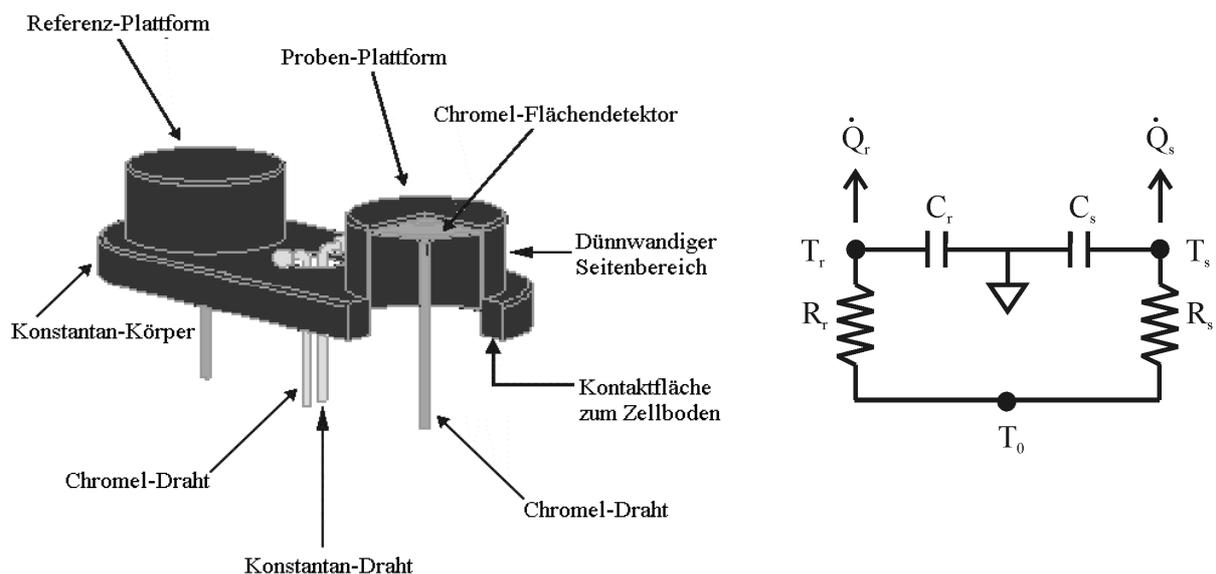
Die Messzelle des Dynamischen Differenzkalorimeters besitzt einen Durchmesser von etwa zwei Zentimetern. Das Zellenvolumen beträgt 3.4 Milliliter. Der von einem - aus Silber bestehenden - Heizblock umgebene Sensor der Zelle ist ein symmetrischer Konstantan-Körper (Konstantan: Legierung aus 55 Prozent Kupfer und 45 Prozent Nickel) mit erhöhten Plattfor-

men für Proben- und Referenztiegel. Die beiden Plattformen sind mit der Basis des Heizblocks über dünnwandige Rohre, die thermischen Widerstand zwischen den Plattformen und der Basis verursachen, verbunden. Der Wärmetransport erfolgt vom Ofen durch den Konstantan-Sensor zur Probe und Referenz.



**Abbildung 6.7** Messzelle des Dynamischen Differenzkalorimeters [84]

Die Temperaturen von Probe und Referenz werden durch Konstantan/Chromel-Flächenthermoelemente gemessen (Chromel: Legierung aus 90 Prozent Nickel und 10 Prozent Chrom). Dafür sind Chromel-Scheiben an die Unterseiten der Konstantan-Plattformen angeschweißt worden. Ein drittes Konstantan/Chromel-Thermo-element, das zwischen der Proben- und Referenzplattform angeordnet und auf die Oberfläche der Sensorbasis geschweißt worden ist, erfasst die Basistemperatur des Sensors. Aufgrund dieses dritten Thermoelements, des sogenannten Tzero™-Thermoelements, können die Wärmeströme auf Proben- und Referenzseite getrennt voneinander betrachtet werden.



**Abbildung 6.8** Schematischer Aufbau und Schaltbild des Sensors [84]

Der von der eingewogenen Substanz verursachte Wärmestrom ergibt sich aus der Differenz zwischen den Wärmeströmen auf Proben- und Referenzseite.

$$\dot{Q}_s = \frac{T_0 - T_s}{R_s} - C_s \frac{dT_s}{dt} \quad (6.14)$$

$$\dot{Q}_r = \frac{T_0 - T_r}{R_r} - C_r \frac{dT_r}{dt} \quad (6.15)$$

$$\Delta \dot{Q} = \dot{Q}_s - \dot{Q}_r = \underbrace{-\frac{T_s - T_r}{R_r}}_{\text{I}} + \underbrace{(T_0 - T_s)}_{\text{II}} \left( \underbrace{\frac{1}{R_s}}_{\text{III}} - \underbrace{\frac{1}{R_r}}_{\text{IV}} \right) + (C_r - C_s) \frac{dT_s}{dt} - C_r \frac{d(T_s - T_r)}{dt} \quad (6.16)$$

Da der Konstantan-Körper nicht absolut symmetrisch - trotz präzisester Frästechnik - hergestellt werden kann, gibt es Unterschiede in der Wärmeleitfähigkeit und der Wärmekapazität zwischen Proben- und Referenzsensor. Term 2 in Gleichung (6.16) berücksichtigt die Asymmetrie des thermischen Widerstandes des Sensors, Term 3 die Asymmetrie der Wärmekapazität. Durch eine nicht einheitliche Ofentemperatur unterscheiden sich Temperatur und Heizrate an Proben- und Referenzseite. Mit Hilfe von Term 4 wird die Differenz der Heizrate an Proben- und Referenzsensor korrigiert.

Das Dynamische Differenzkalorimeter ist mit einem Flüssigstickstoff-Kühlsystem (*engl.* „Liquid Nitrogen Cooling System“) ausgestattet und kann in einem Temperaturbereich von  $-180^\circ\text{C}$  bis  $+550^\circ\text{C}$  betrieben werden. Das Kühlsystem besteht aus einem 50 L-Isolierbehälter, einer elektronischen Steuereinheit und einem Kühlkopf (Wärmeaustauscher), der über einen Zufuhr-/Ablassschlauch an die Elektronik-Steuereinheit angeschlossen ist. Der Kühlkopf selbst sitzt auf einem Kühlring. Dieser Kühl-Flansch ist über 54 symmetrisch angeordnete Nickel-Kühlstäbe mit dem Silberofen verbunden und sorgt so für die Kühlung der Messzelle.

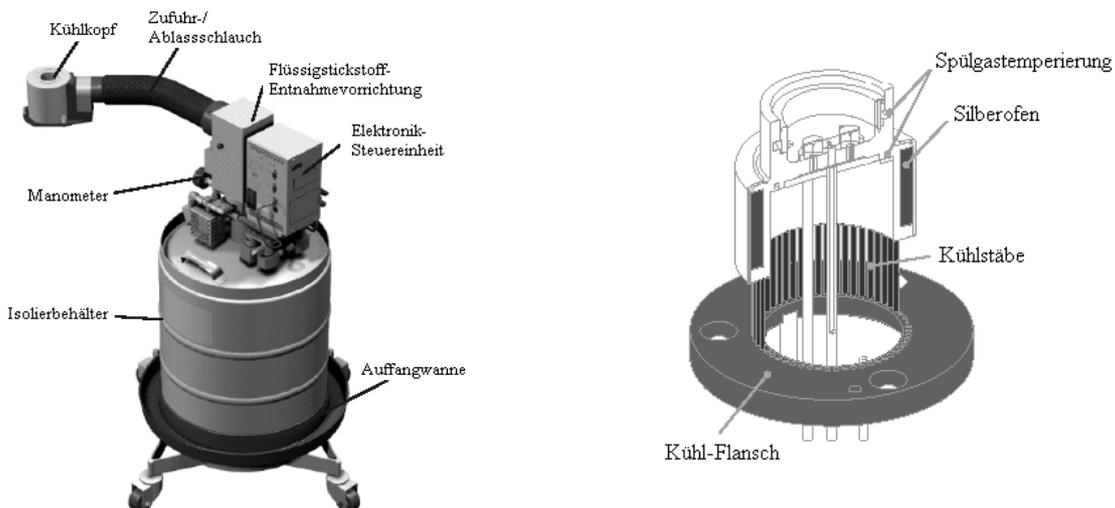


Abbildung 6.9 Flüssigstickstoff-Kühlsystem bei der Messzelle [84]

Während der Versuche wird ein Spülgas mit hoher Wärmeleitfähigkeit durch die Messzelle geleitet, um einen einheitlichen Wärmeübergang in der Zelle zu erreichen. Dazu wird Helium mit einer Durchflussrate von 25 mL/min verwendet. Bevor das Helium den Probenraum erreicht, wird es durch Zirkulation durch den Silberofen vorgeheizt. Zusätzlich zu dieser Standardspülleitung sind für das Flüssigstickstoff-Kühlsystem noch zwei weitere Spülleitungen notwendig. Bei der unteren Kühlkopfspülung (Zellenbasisspülung) wird der Raum unterhalb der Zelle kontinuierlich mit trockenem Stickstoff gespült, um zu verhindern, dass beim Kühlen Feuchtigkeit auskondensiert. Ebenfalls mit trockenem Stickstoff werden die Innenseiten des Kühlkopfes gespült. Diese obere Kühlkopfspülung findet allerdings nur bei geöffneter Zelle statt, also wenn die Zelle be- oder entladen wird. Trockener Stickstoff wird außerdem zum Druckaufbau im 50 L-Isolierbehälter gebraucht. Die Menge an flüssigen Stickstoff, die zum Kühlkopf gelangt, wird automatisch gesteuert, um eine optimale Kühlleistung zu erreichen. Ein Sensor im Ablassschlauch misst, ob flüssiger Stickstoff den Kühlkopf verlässt. Wird kein Flüssigstickstoff vom Sensor detektiert, wird der Druck im 50 L-Isolierbehälter erhöht. Eine Druckerniedrigung findet statt, wenn Flüssigstickstoff am Sensor ankommt.

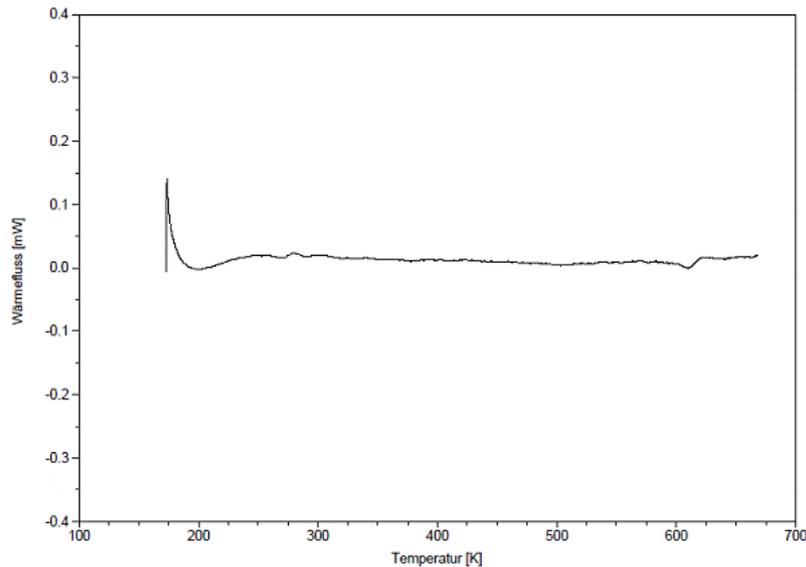
## 6.2.2 Kalibrierung

Zu Beginn muss die Messzelle des Dynamischen Differenzkalorimeters kalibriert werden, um zuverlässige Ergebnisse bei den anschließenden Messungen zu erhalten. Die Kalibrierung beinhaltet eine Kalibrierung des Proben- und Referenzsensors, der Zellkonstante und der Temperatur.

### Kalibrierung der Sensoren

Die Kalibrierung der Sensoren besteht aus zwei Schritten. Zuerst wird die leere Messzelle mit einer Heizrate von 20 °C/min durch den Temperaturbereich, der für die nachfolgenden Versuche verwendet werden soll, aufgeheizt. Die untere Temperaturgrenze liegt bei -150 °C. Für niedrigere Temperaturen reicht bei dieser Heizrate die Kühlkapazität des Kühlsystems nicht mehr aus. Eine Kalibrierung bei Temperaturen unter -150 °C gelingt nur mit einer geringeren Heizrate. Dafür muss allerdings eine instabilere Basislinie in Kauf genommen werden. Als obere Temperaturgrenze sind 400 °C gewählt worden. Der Grund dafür ist, dass laut Herstellerangaben keine isothermen Messungen bei Temperaturen höher als 400 °C durchgeführt werden sollten, da sonst Schäden am Flüssigstickstoff-Kühlsystem auftreten könnten. Im zweiten Schritt der Kalibrierung der Sensoren werden zwei Saphirscheiben bekannter Masse direkt auf die Plattformen des Sensors gelegt. Die schwerere der beiden Saphirscheiben ist die für die Referenzplattform und zur besseren Unterscheidung von der zweiten Saphirscheibe rot

eingefärbt. Mit diesen zwei Saphirscheiben wird mit derselben Heizrate der gleiche Temperaturbereich durchfahren wie zuvor für die leere Zelle. Aufgrund dieser beiden Kalibrierläufe werden die Wärmeleitwiderstände und die Wärmekapazitäten vom Proben- bzw. Referenzsensor unabhängig voneinander erfasst und können so zur Korrektur des Probenwärmestroms in Gleichung (6.16) eingehen. Nach der Kalibrierung der Sensoren ist es sinnvoll, die Basislinie der Messzelle zu bestimmen. Bei einer korrekten Kalibrierung der Sensoren sollte diese möglichst flach sein, d.h. über den gesamten Temperaturbereich horizontal verlaufen.



**Abbildung 6.10** Basislinie nach Kalibrierung des Sensors der Messzelle

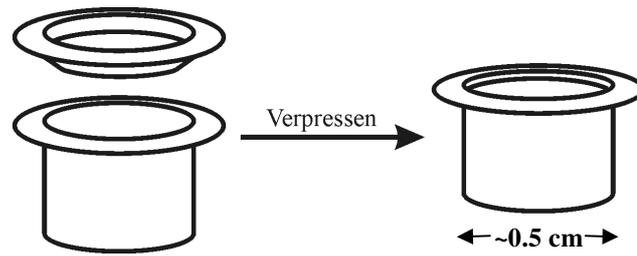
### Kalibrierung der Zellkonstante

Die Zellkonstante wird kalibriert, indem eine Kalibriersubstanz geschmolzen wird. Das Verhältnis zwischen dem theoretischen Wert der Schmelzenthalpie und dem experimentell bestimmten Wert wird als Zellkonstante bezeichnet. Die Zellkonstante ist unabhängig von der Heizrate und der Kalibriersubstanz, d.h. bei welcher Temperatur der Schmelzvorgang stattfindet. Zur Bestimmung der Zellkonstante wurde Indium als Kalibriermaterial [85] verwendet und mit 10 °C/min aufgeheizt.

$$\text{Zellkonstante} = \frac{\Delta h_{m,\text{lit}}}{\Delta h_{m,\text{exp}}} = \frac{28.71 \text{ J/g}}{27.49 \text{ J/g}} = 1.044 \quad (6.17)$$

Die Kalibriersubstanz wird nicht direkt auf die Probenplattform gelegt, sondern in einen Tiegel gegeben, der dann auf der Probenplattform möglichst zentral positioniert wird. Auf die Referenzplattform wird ein leerer Tiegel gestellt. Idealerweise sollten die beiden Tiegel im Leerzustand dasselbe Gewicht aufweisen oder sich nur minimal voneinander unterscheiden. Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Tiegel sind Einmalbehälter. Sie bestehen aus Alumi-

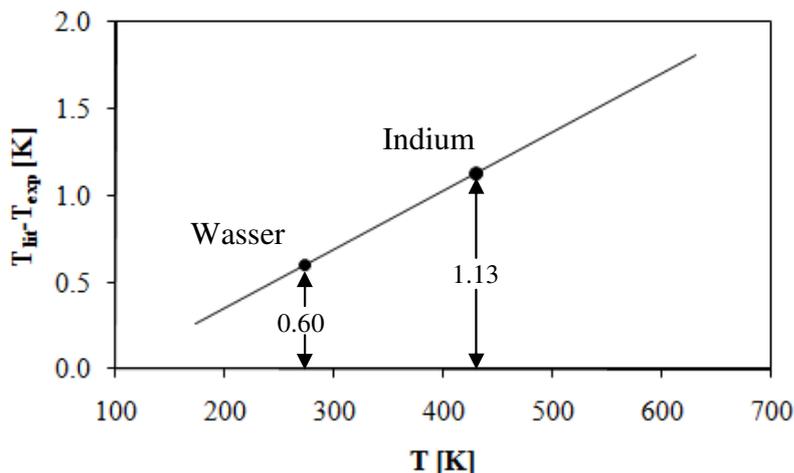
nium und besitzen ein Volumen von 40  $\mu\text{L}$ . Bei korrekter Verpressung sollen sie einen Innendruck bis zu 3 atm aushalten.



**Abbildung 6.11** Einwegprobenbehälter des Kalorimeters vor und nach dem Verpressen

### Kalibrierung der Temperatur

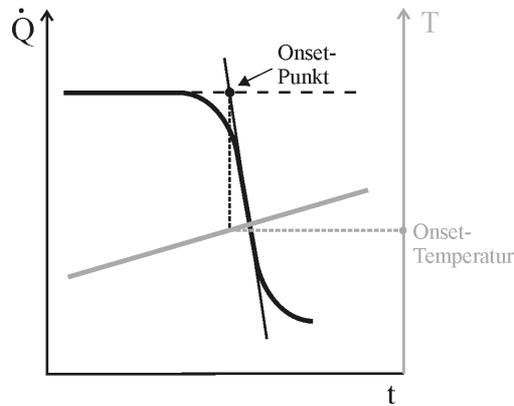
Die Temperaturkalibrierung erfolgt ebenfalls durch das Schmelzen einer Kalibriersubstanz. Die Differenz zwischen der experimentellen Schmelztemperatur und dem Literaturwert ergibt den Korrekturfaktor. Im Gegensatz zur Zellkonstanten existiert eine eindeutige Abhängigkeit vom Kalibriermaterial, also der Temperatur des Schmelzvorganges (Abbildung 6.12). Die Temperaturkalibrierung sollte mit mindestens zwei Substanzen, deren Schmelztemperaturen in deutlich anderen Temperaturbereichen liegen, durchgeführt werden. Bei einer Mehrfachtemperaturkalibrierung wird der gemessene Temperaturwert nach der Methode des kleinsten Fehlerquadrates korrigiert. Für die Temperaturkalibrierung wurden die Schmelztemperaturen von Indium und Wasser ermittelt.



**Abbildung 6.12** Abhängigkeit der Temperaturkalibrierung vom Material

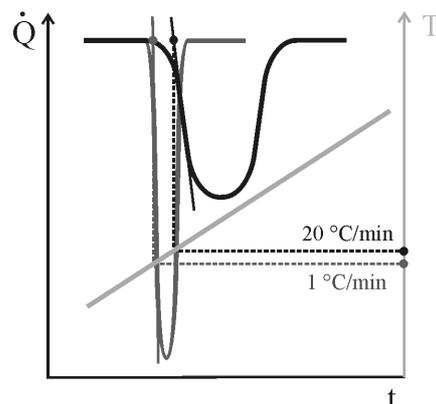
Ebenso im Unterschied zur Zellkonstanten ist die Temperaturkalibrierung abhängig von der verwendeten Heizrate. Je größer die Heizrate ist, desto höhere Schmelztemperaturen werden für einen Stoff gemessen. Die Schmelztemperatur wird über den sogenannten Onset-Punkt bestimmt (Abbildung 6.13). Der Onset-Punkt ist der Schnittpunkt zwischen der Wendetan-

genten des Schmelzpeaks und der extrapolierten Basislinie vor Einsetzen des Schmelzvorganges. Die Onset-Temperatur ergibt sich, indem vom Onset-Punkt aus eine Vertikale bis zur Temperaturkurve gezogen wird. Die Onset-Temperatur wird als experimentelle Schmelztemperatur der Substanz angesehen. Aus der Konstruktion der Onset-Temperatur folgt, dass die Schmelztemperatur die Temperatur ist, bei der die Probe beginnt zu schmelzen [86].



**Abbildung 6.13** Konstruktion des Onset-Punkts und der Onset-Temperatur

Die Abnahme der gemessenen Schmelztemperatur mit sinkender Heizrate hat ihre Ursache in der von der Heizrate abhängigen Form des Schmelzpeaks. Je geringer die Heizrate ist, desto schärfer bildet sich der Schmelzpeak aus, d.h. die Halbwertsbreite des Schmelzpeaks nimmt ab (Abbildung 6.14). Konsequenz ist ein steilerer Verlauf der Wendetangente und eine kürzere Zeit, bei der der Onset-Punkt liegt. Folglich trifft das vom Onset-Punkt gefällte Lot die Temperaturkurve bei einer tieferen Temperatur. Da die Schmelzenthalpien identisch sein müssen (,die Flächen unter den Kurven müssen gleich groß sein'), nehmen die Peaks mit sinkender Heizrate in ihrer Länge zu.



**Abbildung 6.14** Abhängigkeit der Temperaturkalibrierung von der Heizrate

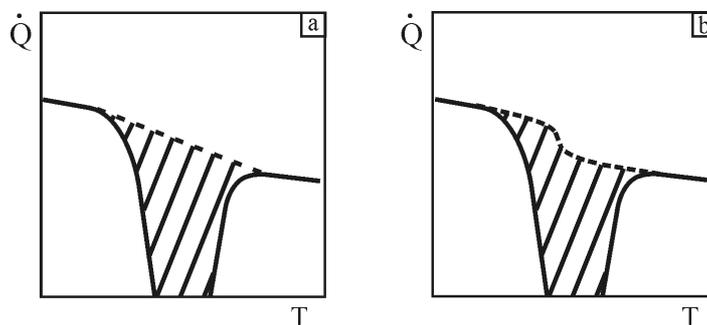
Die Temperaturkalibrierung wurde mit  $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$  durchgeführt, weil dies die verwendete Heizrate für alle kommenden Versuche ist.

### 6.2.3 Messung und Auswertung von Phasenumwandlungen

Aus dem Volumen der Probenbehälter von 40  $\mu\text{L}$  ergibt sich, dass die Probenmengen - je nach ihrer Dichte - in einem Bereich von 5 bis 30 mg liegen. Die Einwaage erfolgte mit einer Waage der Firma Sartorius AG (Modell: CP225D), die eine Genauigkeit von  $\pm 0.01$  mg besitzt.

Bei der Messung von Phasenumwandlungen wird eine Probe definierter Masse auf eine Temperatur, die etwa 50  $^{\circ}\text{C}$  unterhalb des Phasenumwandlungsereignisses liegt, abgekühlt. Nachdem diese Starttemperatur für 10 Minuten konstant gehalten worden ist, wird die Probe mit einer Heizrate von 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  auf eine Temperatur, die etwa 30  $^{\circ}\text{C}$  oberhalb des Phasenumwandlungsereignisses liegt, aufgeheizt. Zur Kontrolle wird die Probe anschließend wieder abgekühlt, so dass sie kristallisiert und dann erneut erwärmt.

Die Temperatur und Enthalpie des Phasenumwandlungsereignisses werden aus der Konstruktion der Onset-Temperatur (Abbildung 6.13) und aus der Integration des erhaltenen Wärmeflusspeaks gewonnen. Die von der Firma TA Instruments zur Verfügung gestellte Auswertungssoftware ‚Universal Analysis 2000‘ bietet neben der linearen Integration auch die sigmoidale Integration des Wärmeflusspeaks an (Abbildung 6.15). Hierbei wird die Änderung der Wärmekapazität proportional zur umgewandelten Probenmenge berücksichtigt [83]. Die Sigmoidal-Linie wird mit Hilfe eines Rechenalgorithmus so konstruiert, dass sie sich tangential den Basislinien vor und nach dem Umwandlungspeak annähert [87]. Unterschiedliche Ergebnisse in der Enthalpie zwischen linearer und sigmoidaler Integration zu Gunsten letzterer werden beobachtet, wenn sich die Wärmekapazitäten der Substanz vor und nach dem Phasenumwandlungsereignis deutlich voneinander unterscheiden, d.h. die Basislinien vor und nach der Phasenumwandlung nicht auf dem gleichen Niveau liegen.



**Abbildung 6.15** Lineare (a) und sigmoidale (b) Integration eines Wärmeflusspeaks

Die Messergebnisse für mehrere Wirkstoffe und Lösungsmittel sind in Tabelle 6.1 aufgelistet. Nähere Angaben bezüglich der Anwendung, Reinheit und den Herstellern der vermessenen Komponenten findet man in Tabelle 11.4 (Seite 243).

Der relative Fehler (*engl.* „Relative Deviation“) in Prozent zwischen Messwert und Literaturwert in Tabelle 6.1 wird wie folgt berechnet:

$$\text{RD} [\%] = \frac{X_{\text{exp}} - X_{\text{lit}}}{X_{\text{exp}}} \quad \text{mit} \quad X = T_m \text{ oder } \Delta h_m \quad (6.18)$$

**Tabelle 6.1** Experimentelle Schmelzpunktdaten von einigen Wirkstoffen und Lösungsmitteln

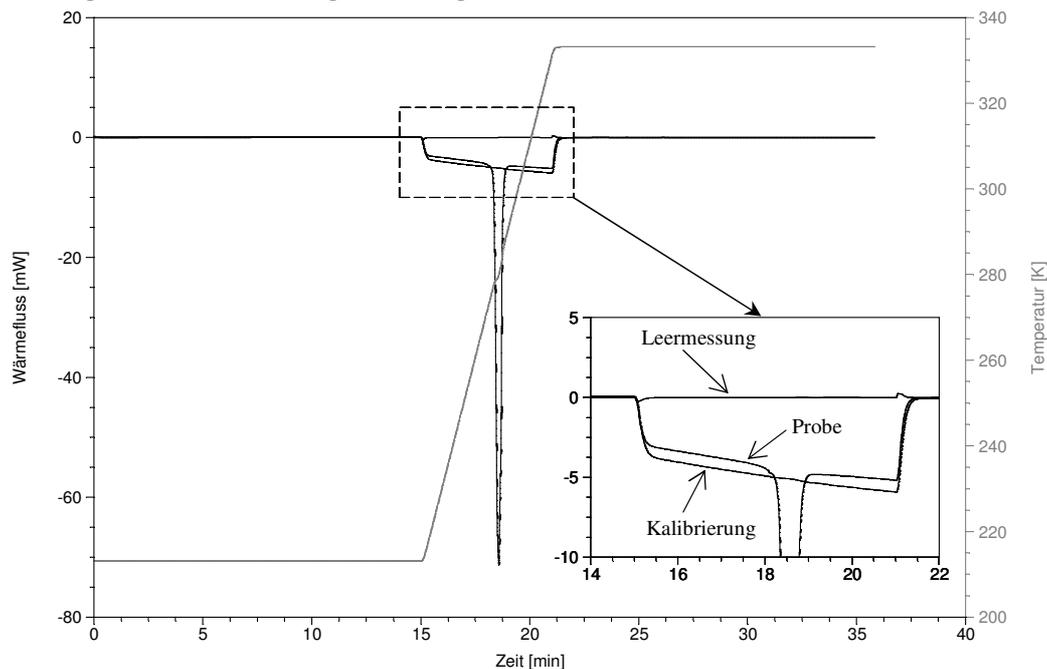
Substanz	$T_{m,\text{exp}}$ [K]	$T_{m,\text{lit}}$ [K]	$\Delta$ [K]	RD [%]	$\Delta h_{m,\text{exp}}$ [J/mol]	$\Delta h_{m,\text{lit}}$ [J/mol]	$\Delta$ [J/mol]	RD [%]
17- $\alpha$ - Ethinyltestosteron	548.39	544.65 [88]	3.74	0.68	50274	-	-	-
17- $\beta$ -Estradiol-3- benzoat	467.47	465.55 [89]	1.92	0.41	33109	35900 [89]	-2791	-8.43
7-(2-Hydroxyethyl)- theophyllin	437.24	435.65 [90]	1.59	0.36	32624	-	-	-
Aceton	176.93	178.32 [91]	-1.39	-0.79	5648	5612 [91]	36	0.64
Aspirin	414.22	414.00 [92]	0.22	0.05	31006	29800 [92]	1206	3.89
Benzol	278.29	278.33 [93]	-0.04	-0.01	9780	9818 [93]	-38	-0.39
$\beta$ -Estradiol	451.21	439.15 [94]	12.06	2.67	27402	21954 [94]	5448	19.88
Chinin	449.93	450.15 [95]	-0.22	-0.05	33546	-	-	-
Zitronensäure	427.72	426.15 [96]	1.57	0.37	44727	36120 [96]	8607	19.24
Cumarin	342.16	342.14 [97]	0.02	0.01	18297	19140 [97]	-843	-4.61
Cyclohexan*	279.54	279.69 [98]	-0.15	-0.05	2619	2685 [98]	-66	-2.52
	<i>186.83</i>	<i>186.09 [98]</i>	<i>0.74</i>	<i>0.40</i>	<i>6583</i>	<i>6736 [98]</i>	<i>-153</i>	<i>-2.32</i>
Cyclohexen	169.76	169.66 [99]	0.1	0.06	3250	3284 [99]	-34	-1.05
D(-)-Mandelsäure	405.98	404.65 [100]	1.33	0.33	26900	25731 [100]	1169	4.35
Diflunisal	485.51	485.95 [101]	-0.44	-0.09	36079	35900 [101]	179	0.50
Estriol	556.38	555.15 [57]	1.23	0.22	47757	-	-	-
Estron	531.75	532.15 [102]	-0.4	-0.08	34959	-	-	-
Ethylacetat	189.60	189.30 [103]	0.3	0.16	10308	10480 [103]	-172	-1.67
Flurbiprofen	388.21	387.85 [104]	0.36	0.09	28530	28000 [104]	530	1.86
Hexan	176.11	176.35 [105]	-0.24	-0.14	12151	12920 [105]	-769	-6.33
Ibuprofen	348.92	347.15 [106]	1.77	0.51	25992	25500 [106]	492	1.89
Methyltestosteron	432.72	434.65 [107]	-1.93	-0.45	26991	-	-	-
Naproxen	429.13	429.25 [108]	-0.12	-0.03	32029	31730 [108]	299	0.93
Paracetamol	442.30	443.60 [109]	-1.3	-0.29	27739	27100 [109]	639	2.30
Tricosansäure	352.27	352.00 [110]	0.27	0.08	82874	75000 [110]	7874	9.50
Wasser	273.23	273.20 [111]	0.03	0.01	5992	6021 [111]	-29	-0.48

\* *kursiv*: Fest-Fest-Phasenumwandlung

## 6.2.4 Messung und Auswertung von Wärmekapazitäten

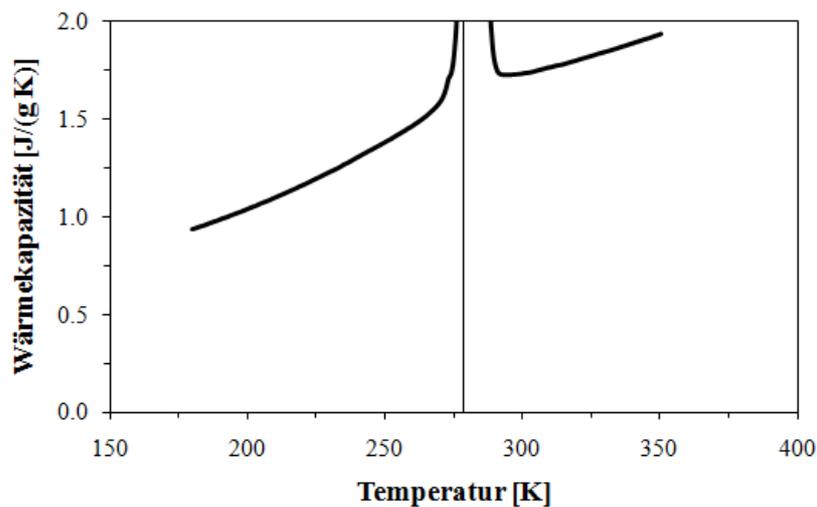
Bei den mit diesem Kalorimeter ermittelten Wärmekapazitäten handelt es sich eigentlich um Sättigungswärmekapazitäten (Gleichung (6.12) auf Seite 142), weil der hermetische Probenbehälter nicht komplett mit einer Substanz gefüllt ist, d.h. es sich eine Dampfphase über der Substanz befindet. Da alle Versuche unterhalb der Normalsiedetemperatur der Komponenten durchgeführt werden und deshalb der Beitrag der Verdampfungsenthalpie aufgrund des geringen Dampfdruckes der Komponenten vernachlässigt werden kann, wird im folgenden zwischen Sättigungswärmekapazität und isobarer Wärmekapazität nicht unterschieden.

Die Messung der Wärmekapazität erfolgt nach der Dreischrittmethode (Abbildung 6.16). Hierbei wird dasselbe Temperaturprogramm auf einen leeren Probenbehälter, eine Referenzsubstanz (Saphirscheibe) und auf die zu vermessende Komponente angewendet. Das Temperaturprogramm besteht aus einer isothermen Phase von 15 Minuten bei der Starttemperatur, einer Aufheizphase mit einer Heizrate von  $10\text{ °C/min}$  bis zum Erreichen der Endtemperatur und einer erneuten isothermen Phase von 15 Minuten bei der Endtemperatur. Die isothermen Phasen werden aus Gründen der Reproduzierbarkeit benötigt. Theoretisch sollte der Wärmefluss in den isothermen Abschnitten Null sein. In der Praxis werden hingegen geringe Verschiebungen beobachtet, so dass eine Korrektur der gesamten Messkurve erforderlich wird [84]. Für gute Ergebnisse bei Wärmekapazitätsmessungen ist darauf zu achten, dass die Massendifferenz der Tiegel für Proben- und Referenzplattform im Leerzustand bei maximal  $\pm 0.05\text{ mg}$  liegt. Damit werden für eine Wärmekapazitätsmessung nach der Dreischrittmethode insgesamt vier gleich schwere Tiegel benötigt.



**Abbildung 6.16** Dreischrittmethode am Beispiel von Benzol

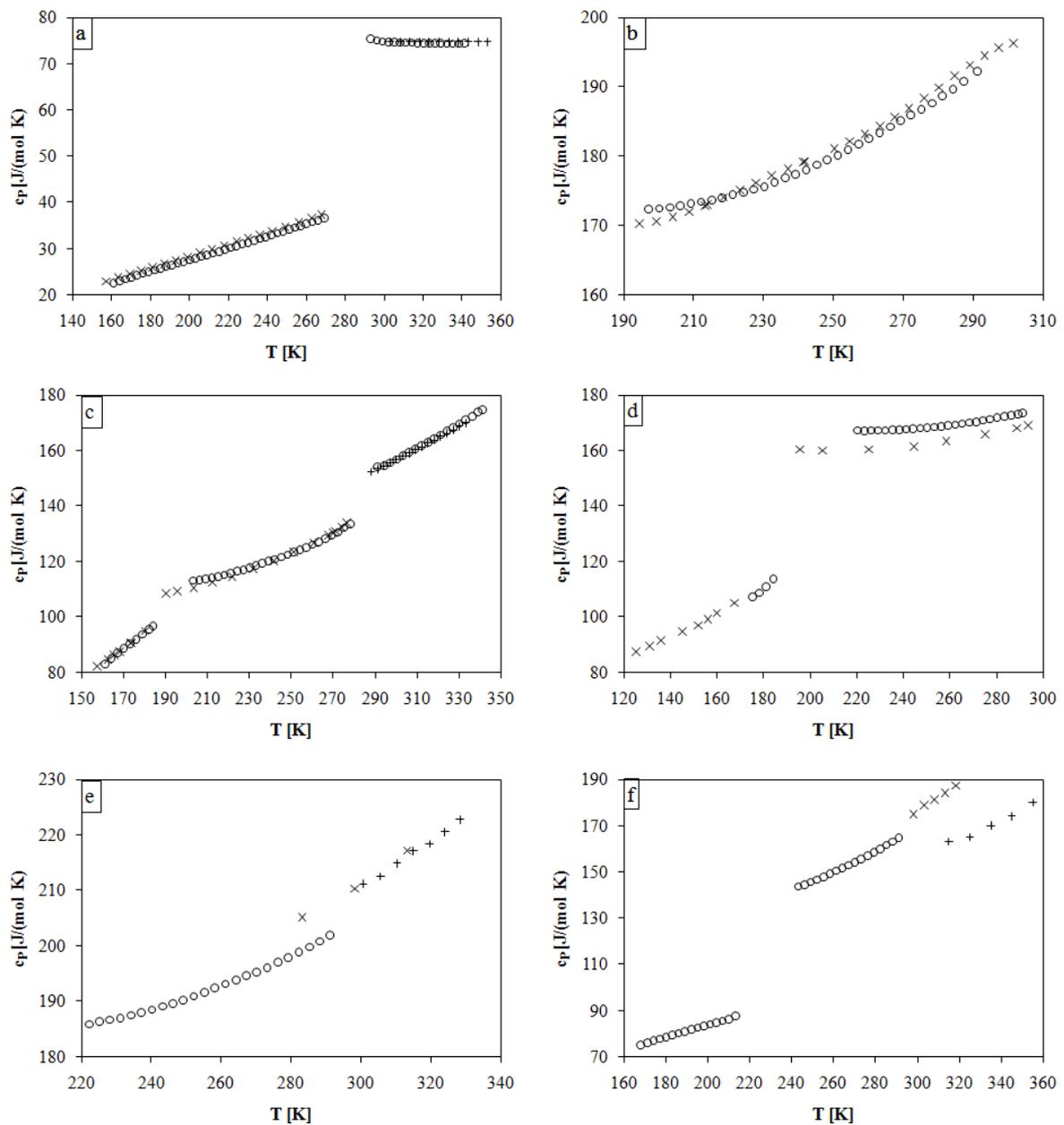
Die Daten der Leermessung werden gebraucht, um sie von den Daten der Kalibrier- bzw. der Probenmessung zu subtrahieren. Schließlich interessieren nur die vom Saphir bzw. von der Probe stammenden Effekte, nicht die vom Tiegel. Die Saphirmessung wird zur Bestimmung eines Kalibrierfaktors durchgeführt, mit dessen Hilfe von den bekannten Werten des Saphirs auf die unbekanntenen Werte der Probe geschlossen wird. Für die Auswertung steht das Analysenprogramm ‚TA Specialty Library‘ zur Verfügung, das die leichten Verschiebungen der Messkurven auf die Nulllinie sowie die anschließende Verrechnung der drei Einzelläufe automatisch vornimmt. Ein für Benzol vom Analysenprogramm erstelltes Auswertungsdiagramm für die Bestimmung der spezifischen Wärmekapazität zeigt Abbildung 6.17.



**Abbildung 6.17** Wärmekapazität für Benzol

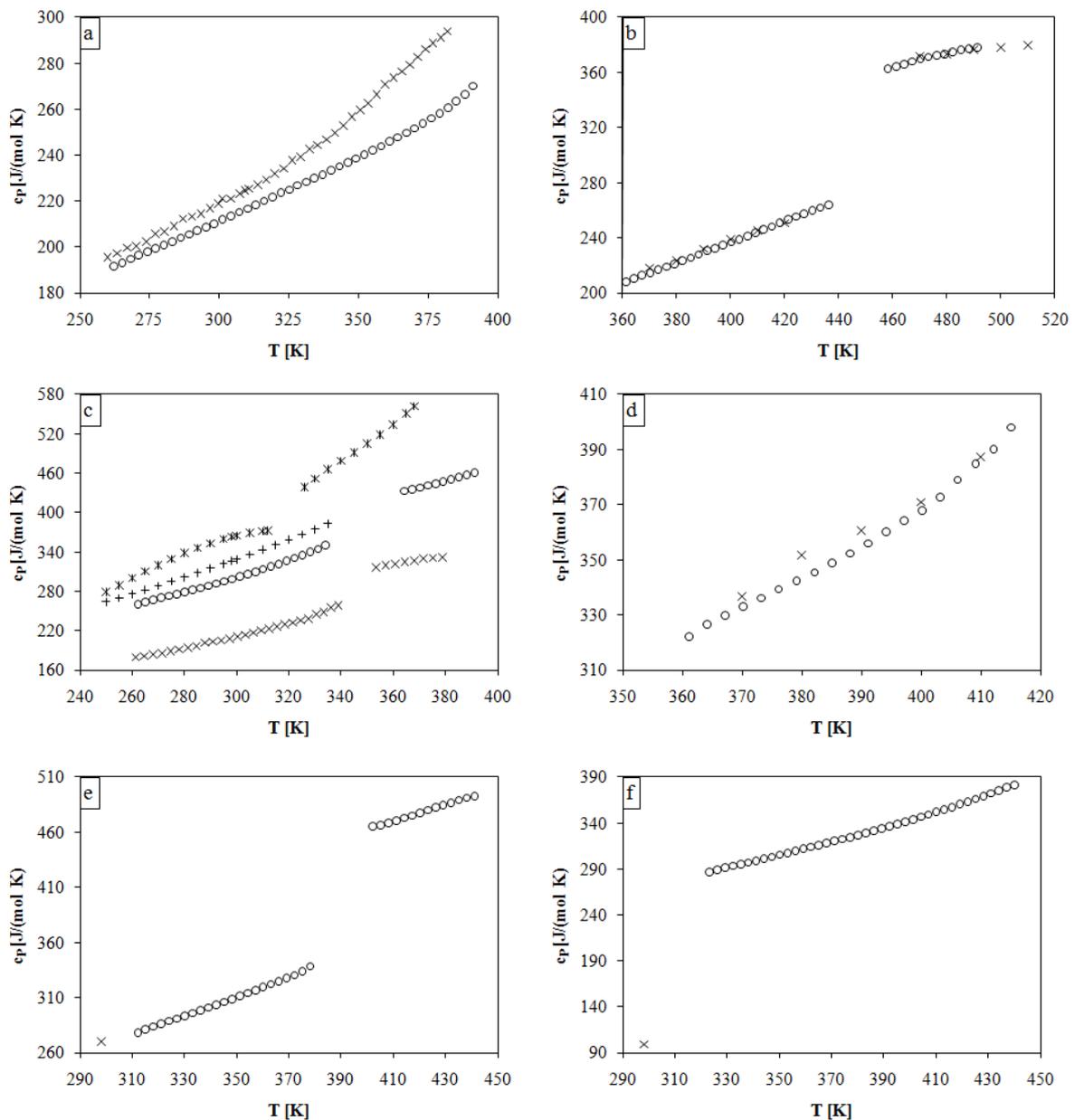
Wenn während der Messung eine Phasenumwandlung der Substanz auftritt, können für Temperaturen in der Nähe des Phasenumwandlungsereignisses keine Wärmekapazitäten ermittelt werden. Dies liegt daran, dass der durch die Phasenumwandlung entstehende Wärmeflusspeak eine endliche Breite aufweist. Je höher die Heizrate ist, desto breitere Peaks werden beobachtet. Meistens setzt die Phasenumwandlung relativ abrupt ein, so dass Wärmekapazitäten bis kurz vor der Phasenumwandlungstemperatur gemessen werden können. Nach der Phasenumwandlungstemperatur flacht die Kurve deutlich ab (*engl.* „Curve Tail“) und Wärmekapazitätsdaten werden erst wieder nach einer gewissen Verzögerung zugänglich. Abbildung 6.17 zeigt, dass der Schmelzpunkt von Benzol bei etwa 278 K liegt und Wärmekapazitäten für festes Benzol bis ca. 272 K, aber für flüssiges Benzol frühestens ab ca. 292 K gemessen werden können.

Die Wärmekapazitäten einiger Lösungsmittel und Wirkstoffe in fester und (größtenteils auch) flüssiger Phase sind in den Abbildungen 6.18 bis 6.21 dargestellt. Die genauen Werte werden in den Tabellen 11.5 bis 11.24 aufgelistet.



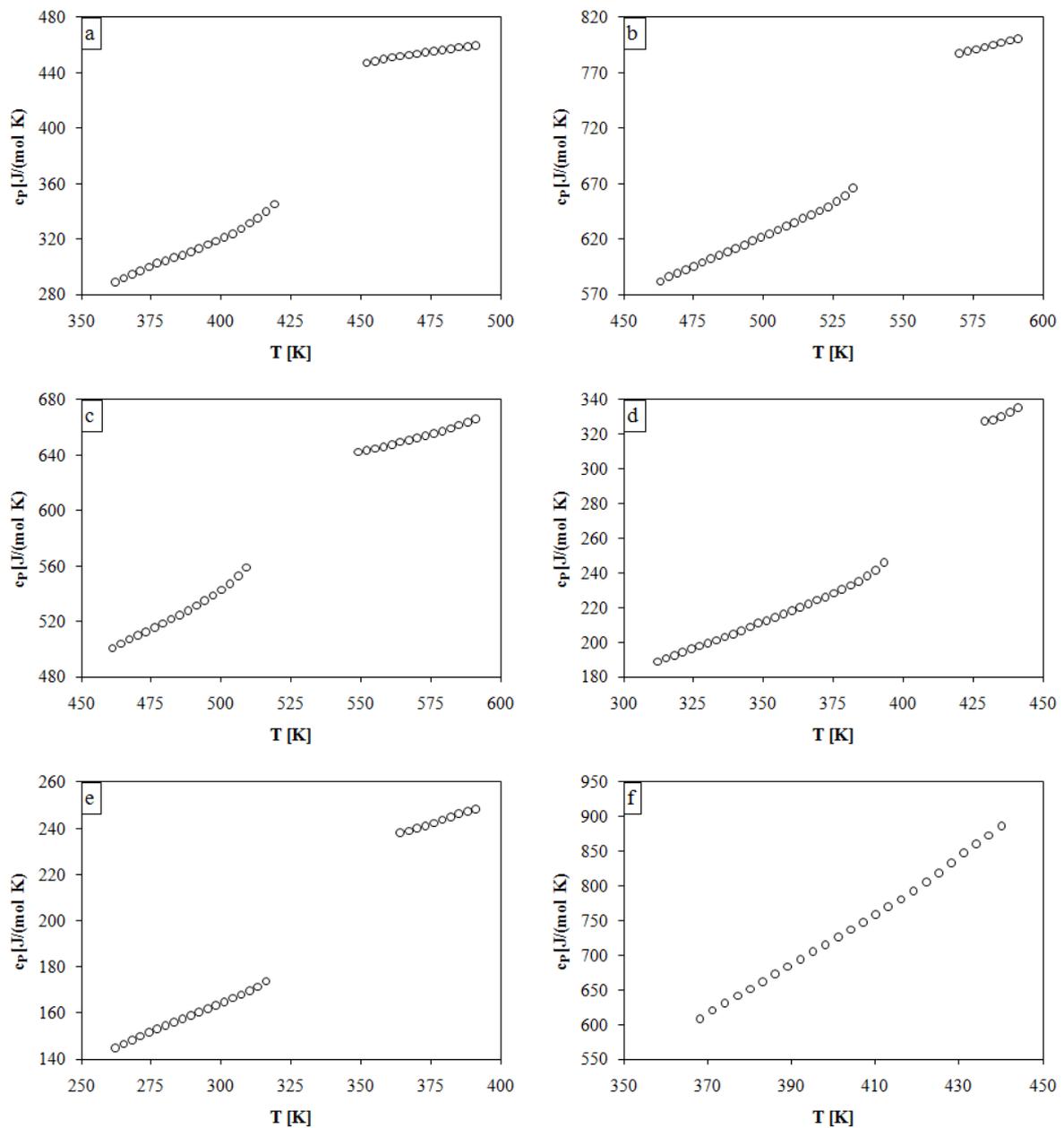
**Abbildung 6.18** Experimentelle Wärmekapazitäten verschiedener Lösungsmittel

- a) festes und flüssiges Wasser:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [112],  $+$  [113]
- b) flüssiges Hexan:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [114]
- c) festes (zwei feste Phasen) und flüssiges Cyclohexan:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [80],  $+$  [115]
- d) festes und flüssiges Ethylacetat:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [103]
- e) flüssiges 2-Ethoxyethanol:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [116],  $+$  [117]
- f) festes und flüssiges 2,2,2-Trifluorethanol:  $\circ$  eigene Daten,  $\times$  [118],  $+$  [119]



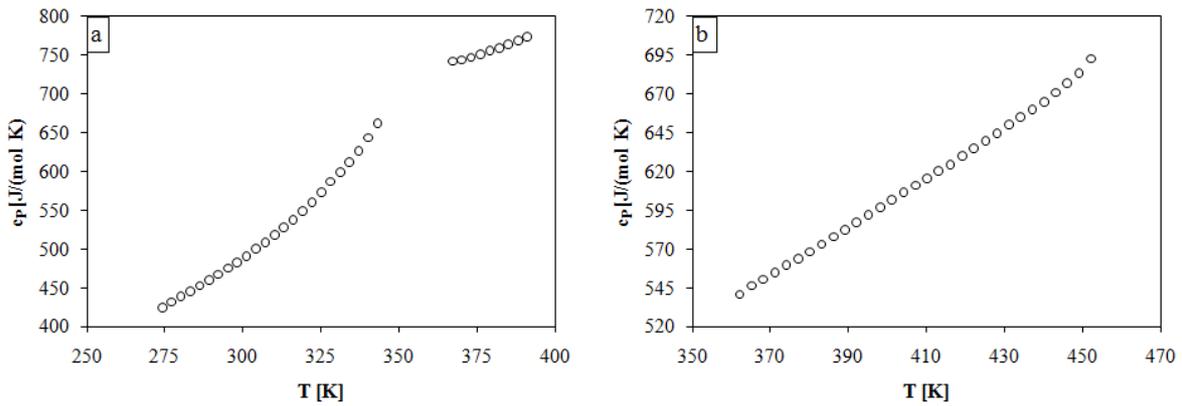
**Abbildung 6.19** Experimentelle Wärmekapazitäten verschiedener Wirkstoffe

- a) festes Aspirin: ○ eigene Daten, × [120]
- b) festes und flüssiges Paracetamol: ○ eigene Daten, × [121]
- c) festes und flüssiges rac-Ibuprofen: ○ eigene Daten,  
× [122] rac-Ibuprofen, + [123] Ibuprofen, \* [124] S-Ibuprofen
- d) festes Naproxen: ○ eigene Daten, × [121]
- e) festes Flurbiprofen: ○ eigene Daten, × [125]
- f) festes Diflunisal: ○ eigene Daten, × [125]



**Abbildung 6.20** Experimentelle Wärmekapazitäten verschiedener Wirkstoffe

- a) festes und flüssiges 7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin
- b) festes und flüssiges Estriol
- c) festes und flüssiges Estron
- d) feste und flüssige D-Mandelsäure
- e) festes und flüssiges Cumarin
- f) festes Chinin



**Abbildung 6.21** Experimentelle Wärmekapazitäten verschiedener Wirkstoffe

a) feste und flüssige Tricosansäure

b) festes 17- $\beta$ -Estradiol-3-benzoat

### 6.2.5 Diskussion der Messergebnisse und Fehlerbetrachtung

Von der Firma TA Instruments werden zum Dynamischen Differenzkalorimeter (Modell: DSC-Q100) folgende Gerätespezifikationen gemacht [126]: die Temperaturgenauigkeit liegt bei  $\pm 0.1$  °C, die Temperaturpräzision bei  $\pm 0.01$  °C, die kalorimetrische Präzision für Metallstandards bei  $\pm 0.1$  Prozent. Der Fehler für Wärmekapazitäten wird mit  $\pm 3$  bis  $\pm 5$  Prozent angegeben. Diese Fehlerangaben lassen sich jedoch nicht auf jede Probe übertragen, da die Qualität einer Messung von mehreren Parametern abhängt, die bei verschiedenen Proben unterschiedlich ausfallen können. Zu diesen Parametern gehören der allgemeine Gerätezustand (Sauberkeit, Kalibrierung, ...), das Probenmaterial (Homogenität, Verteilung, ...) und die Probenpräparation (Einwaage, thermischer Kontakt, Lufteinschlüsse, ...). Weitere Fehlerquellen sind geringe Gewichtsunterschiede der Einwegprobenbehälter sowie die manuelle Positionierung der Probenbehälter auf dem Probensensor (Abbildung 6.7).

Zur Bewertung der gemessenen Reinstoffeigenschaften werden die mittlere absolute relative Abweichung (*engl.* „Mean Absolute Relative Deviation“) und die mittlere absolute Abweichung (*engl.* „Mean Absolute Deviation“) herangezogen.

$$\text{MARD} [\%] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{X_{i,\text{exp}} - X_{i,\text{lit}}}{X_{i,\text{exp}}} \right| \quad \text{mit} \quad X = T_m, \Delta h_m \text{ oder } c_p \quad (6.19)$$

$$\text{MAD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |X_{i,\text{exp}} - X_{i,\text{lit}}| \quad \text{mit} \quad X = T_m, \Delta h_m \text{ oder } c_p \quad (6.20)$$

Bei den gemessenen Schmelztemperaturen aus Tabelle 6.1 beträgt die mittlere absolute relative Abweichung 0.32 Prozent und die mittlere absolute Abweichung 1.29 K. Ohne  $\beta$ -Estradiol verringern sich die Abweichungen auf 0.23 Prozent und 0.86 K. Für die Schmelzenthalpien

aus Tabelle 6.1 ergeben sich Abweichungen von 4.64 Prozent bzw. 1568.70 J/mol. Ohne die sehr hohen Abweichungen von Zitronensäure, Tricosansäure und  $\beta$ -Estradiol ergibt sich eine Abweichung von 2.60 Prozent bzw. 555.59 J/mol. In Tabelle 6.2 sind alle Werte noch einmal zusammengefasst.

**Tabelle 6.2** Experimenteller Fehler bei Messung der Schmelzpunktdaten

Eigenschaft	$\Delta$ [K bzw. J/mol]	MAD [K bzw. J/mol]	RD [%]	MARD [%]
Schmelztemperatur	-1.93 bis 12.06	1.29	-0.79 bis 2.67	0.32
Schmelztemperatur*	-1.93 bis 3.74	0.86	-0.79 bis 0.68	0.23
Schmelzenthalpie	-2791 bis 8607	1568.70	-8.43 bis 19.88	4.64
Schmelzenthalpie**	-2791 bis 1206	555.59	-8.43 bis 4.39	2.60

\* ohne  $\beta$ -Estradiol

\*\* ohne Zitronensäure, Tricosansäure und  $\beta$ -Estradiol

Bei der Messung von  $\beta$ -Estradiol stellt sich heraus, dass Wasser freigesetzt wird, d.h. bei dem  $\beta$ -Estradiol muss es sich um ein Hydrat handeln. Die Literaturrecherche ergibt, dass  $\beta$ -Estradiol als Hemi-Hydrat stabil ist. Der Deckel des normalerweise geschlossenen Probenbehälters muss für die Dynamische Differenzkalorimetermessung (Abbildung 6.22) perforiert werden, damit der Abtransport des Wassers gewährleistet wird. Nach Latsch [94] finde beim Erwärmen des  $\beta$ -Estradiols die Wasserabgabe nicht einstufig statt, so dass der Schmelzpeak im ersten Aufwärmzyklus (450.15 K und 29152 J/mol) nicht dem wasserfreien  $\beta$ -Estradiol entspräche, sondern erst der Schmelzpeak im zweiten Aufwärmzyklus (439.15 K und 21954 J/mol) sei dem wasserfreien  $\beta$ -Estradiol zuzuordnen. Die in dieser Arbeit durchgeführte Differenzthermoanalyse (DTA), bei der die Masseänderung in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen wird, zeigt bei etwa 120 °C einen Massenverlust von 3.2 Prozent (Abbildung 6.23). Dies kommt exakt einem  $\frac{1}{2}$  mol Kristallwasser gleich. Ein weiterer Gewichtsverlust setzt beim Schmelzen von etwa 180 °C ein und nimmt bis zum Ende der Aufheizphase auf 250 °C kontinuierlich zu. Gewichtskonstanz wird erst wieder erreicht, wenn beim Abkühlen eine Temperatur von 180 °C, also die Schmelztemperatur, unterschritten wird. Dieses Verhalten spricht gegen einen Schmelzvorgang mit überlagerter Desolvation. Im zweiten Aufheizzyklus ist der Massenverlust nach dem Schmelzen deutlich geringer. Viele Wirkstoffe haben die Eigenschaft, dass sie unterhalb ihres Schmelzpunktes nicht kristallisieren, sondern eine amorphe unterkühlte Flüssigkeit bilden. Wenn  $\beta$ -Estradiol erneut erwärmt wird, wird deshalb ein

Glasübergang beobachtet, bevor  $\beta$ -Estradiol rekristallisiert. Bei der Kristallisation scheint nicht nur die thermodynamisch stabilste Form gebildet zu werden, so dass zwischen 165 °C und 180 °C zwei Schmelzpeaks detektiert werden. Wegen der geringeren Heizrate bei der DTA-Messung (5 °C/min) ist der Anteil des thermodynamisch stabileren Polymorphs höher als bei der DSC-Messung.

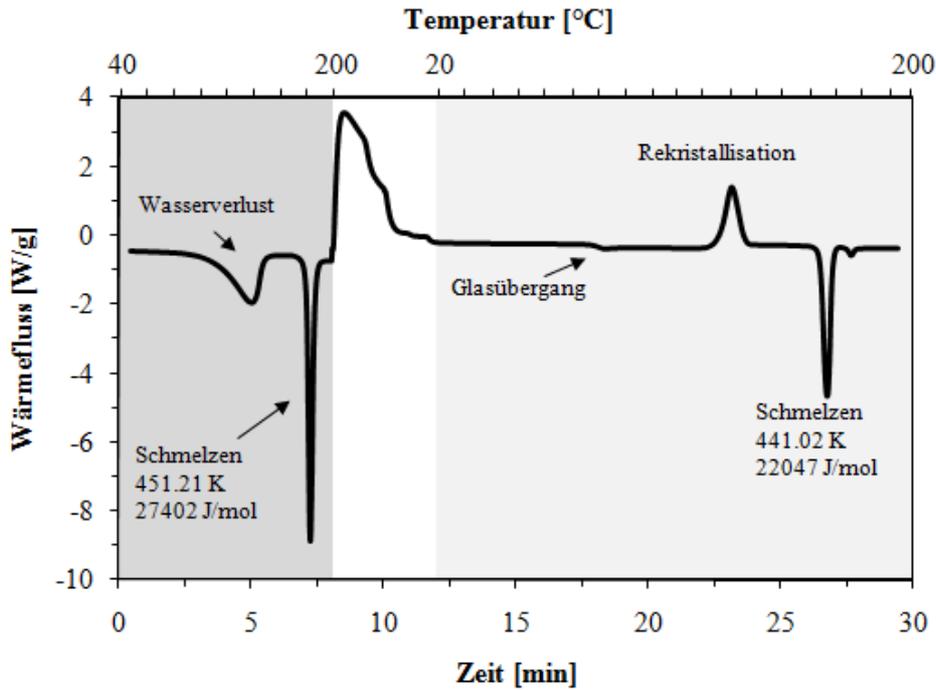


Abbildung 6.22 Dynamische Differenzkalorimetermessung von  $\beta$ -Estradiol

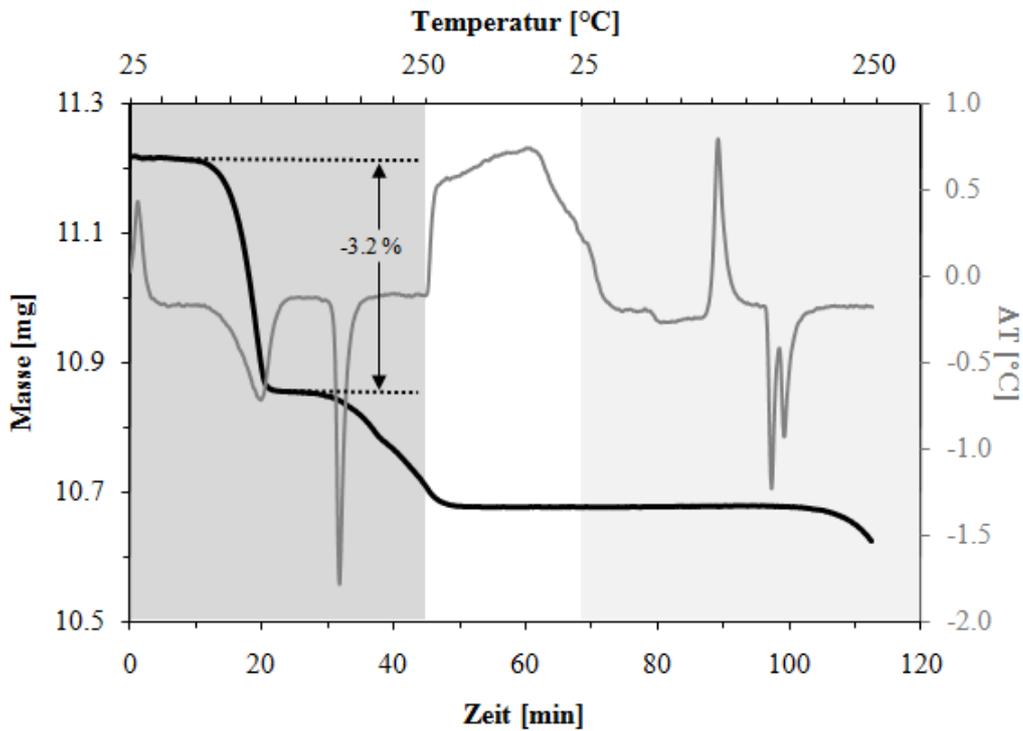


Abbildung 6.23 Differenzthermoanalyse von  $\beta$ -Estradiol [127]

Der Referenzwert für Zitronensäure stammt aus einer Messung von Zitronensäure-Monohydrat nach Freisetzung des Kristallwassers, während in dieser Arbeit eine vom Hersteller gelieferte wasserfreie Zitronensäure vermessen wurde. Möglicherweise war bei der Literaturmessung die Dehydratation unvollständig, so dass nicht komplett wasserfreie Zitronensäure vorlag. Da keine weiteren Literaturwerte bezüglich der Schmelzenthalpie von Zitronensäure gefunden wurden, bleibt die Qualität des Referenzwertes unklar. Für die Schmelzenthalpie für Tricosansäure konnte ebenfalls nur ein Literaturwert ermittelt werden. Laut dieser Quelle wird der Schmelzvorgang von einer Fest-Fest-Phasenumwandlung überlagert. Bei der in dieser Arbeit verwendeten Heizrate von 10 °C/min wurde diese Beobachtung nicht gemacht. Eine kurz vom eigentlichen Schmelzvorgang auftretende Fest-Fest-Phasenumwandlung könnte aber eine Erklärung für eine zu hohe Schmelzenthalpie sein.

Geringe Fehler bei der Auswertung von Phasenumwandlungsenthalpien ergeben sich außerdem dadurch, dass die Integrationsgrenzen nach eigenem Ermessen gesetzt werden. Bemerkbare Fehler bei der Auswertung von Phasenumwandlungstemperaturen können auftreten, wenn der Peak nicht gleichmäßig verläuft, sondern ‚Zacken‘ und ‚Schultern‘ aufweist. In solchen Fällen gibt es mehrere Wendepunkte beim Phasenumwandlungspeak (Abbildung 6.13 Konstruktion des Onset-Punkts und der Onset-Temperatur), was zu unterschiedlichen Phasenumwandlungstemperaturen führt.

Zum Vergleich der gemessenen Wärmekapazitäten aus den Abbildungen 6.18 und 6.19 mit den Literaturdaten werden die experimentellen Messreihen durch ein Polynom dargestellt. Die verwendeten Parameter für das Polynom sind in Tabelle 6.3 aufgeführt. Die sich ergebenden mittleren absolute relativen Abweichungen und mittleren absoluten Abweichungen zu den Literaturdaten sind in Tabelle 6.4 gezeigt. Auf eine Datenextrapolation der Substanzen, für die im gemessenen Temperaturbereich keine Literaturdaten vorliegen (2,2,2-Trifluorethanol, Flurbiprofen, Diflunisal), wird verzichtet, so dass für diese Stoffe nur qualitative Aussagen über die Abweichungen gemacht werden.

**Tabelle 6.3** An experimentelle Wärmekapazitäten angepasste Polynomparameter

$$c_p \left[ \text{J}/(\text{mol} \cdot \text{K}) \right] = a_0 + a_1 \cdot T + a_2 \cdot T^2 + a_3 \cdot T^3 \quad (6.21)$$

Substanz	T-Bereich [K]	$a_0$ [J/(mol·K)]	$a_1$ [J/(mol·K <sup>2</sup> )]	$a_2$ [J/(mol·K <sup>3</sup> )]	$a_3$ [J/(mol·K <sup>4</sup> )]
Wasser	161.15 – 269.15	-10.445	0.32125	-9.8378E-04	1.6349E-06
	293.15 – 341.15	847.639	-7.09562	2.1710E-02	-2.2149E-05
Hexan	197.15 – 291.15	299.886	-1.51895	5.4271E-03	-5.0876E-06

Cyclohexan	161.15 – 184.15	-1739.640	30.39982	-1.7123E-01	3.2743E-04
	203.15 – 278.15	56.136	0.74263	-3.9332E-03	8.1235E-06
	291.15 – 341.15	1234.874	-10.61366	3.3598E-02	-3.3990E-05
Ethylacetat	220.15 – 291.15	266.162	-0.98565	2.8779E-03	-2.0070E-06
2-Ethoxyethanol	222.15 – 291.15	252.956	-0.77176	2.3294E-03	-9.6970E-07
Aspirin	262.15 – 391.15	-351.058	4.55781	-1.3349E-02	1.4693E-05
Paracetamol	361.15 – 436.15	354.698	-2.26824	7.2367E-03	-5.7573E-06
	458.15 – 491.15	-5861.768	36.09779	-7.0063E-02	4.5677E-05
Ibuprofen	262.15 – 334.15	-980.876	12.01837	-4.1364E-02	5.1819E-05
	364.15 – 391.15	6213.789	-45.76768	1.1830E-01	-9.9435E-05
Naproxen	361.15 – 415.15	-17442.502	139.41431	-3.6701E-01	3.2447E-04

**Tabelle 6.4** Experimenteller Fehler bei Messung der Wärmekapazität

Substanz	N <sub>Daten</sub>	$\Delta c_p$ [J/(mol K)]	MAD [J/(mol K)]	RD [%]	MARD [%]
Wasser	28	-0.96 bis -0.06	0.64	-3.34 bis -0.07	2.00
Hexan	24	-1.75 bis 2.11	1.16	-0.92 bis 1.22	0.64
Cyclohexan	35	-2.15 bis 2.34	0.65	-2.69 bis 2.07	0.53
Ethylacetat	6	4.85 bis 6.87	5.67	2.79 bis 4.11	3.33
2-Ethoxyethanol	1	-6.03 bis -6.03	6.03	-3.03 bis -3.03	3.03
Aspirin	42	-32.80 bis -4.63	14.47	-12.56 bis -2.34	6.15
Paracetamol	10	-3.67 bis 2.60	2.01	-1.71 bis 0.68	0.76
Ibuprofen*	30	80.27 bis 115.22	94.18	25.06 bis 31.21	29.21
Ibuprofen**	17	-31.69 bis -17.56	26.22	-9.54 bis -6.80	8.66
Naproxen	5	-8.29 bis -0.95	4.42	-2.41 bis -0.25	1.27

\* rac-Ibuprofen [122]

\*\* Ibuprofen [123]: Name ‚S-Ibuprofen‘, aber CAS-Nummer von ‚rac-Ibuprofen‘

Aus Tabelle 6.4 ist ersichtlich, dass für racemisches Ibuprofen die mit Abstand größten Abweichungen erhalten werden (Abbildung 6.19c). Die Referenzwerte für racemisches Ibuprofen von Xu et al. [122] liegen im Schnitt etwa 30 Prozent unter den in dieser Arbeit ermittelten Werten. Dieselben Autoren haben auch Daten für S-Ibuprofen [124] und Aspirin [120] veröffentlicht, deren Steigungsverlauf zumindest teilweise fragwürdig erscheint, so dass auch die Qualität der Daten für racemisches Ibuprofen angezweifelt werden darf. Für festes Ibuprofen stehen weitere Literaturwerte von Di et al. [123] zur Verfügung. Allerdings bleibt unklar, was genau von den Autoren vermessen wurde, da sie zwar von S-Ibuprofen sprechen, aber die CAS-Nummer von racemischen Ibuprofen angeben. Ihre gemessenen Werte für die

festen Phase reichen auf alle Fälle bis an den Schmelzpunkt von racemischen Ibuprofen heran. Die Abweichungen zu den in dieser Arbeit gemessenen Werten sind mit 8 bis 9 Prozent immer noch ziemlich hoch, aber doch deutlich geringer als bei Xu et al.

Allgemein lässt sich sagen, dass für Wärmekapazitäten vieler Stoffe nur sehr wenige Referenzwerte vorhanden sind und eine Beurteilung ihrer Qualität oftmals unmöglich ist, vor allem, wenn nur eine einzelne Literaturquelle ausfindig gemacht werden kann. So stimmt z.B. für Flurbiprofen eine Extrapolation der gemessenen Wärmekapazitäten auf 298 K sehr gut mit dem Literaturwert von Kurkov und Perlovich überein (Abbildung 6.19e), während das für Diflunisal leider nicht der Fall ist (Abbildung 6.19f).

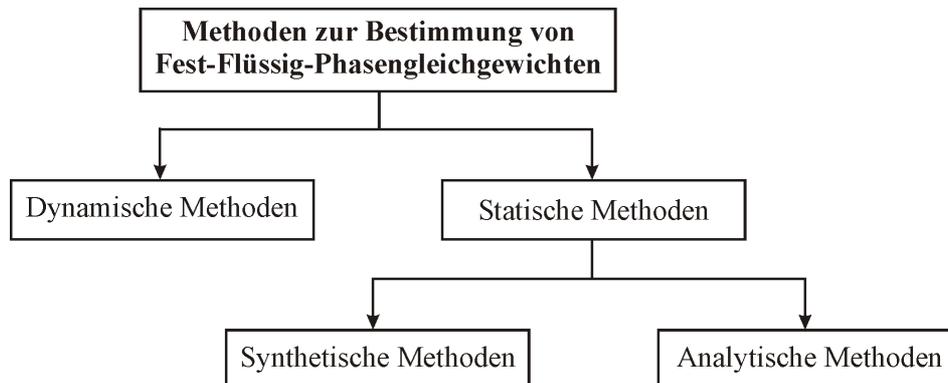


## 7 Experimentelle Bestimmung von Löslichkeiten

Prädiktive Modelle sind bei der Auslegung einer chemischen oder pharmazeutischen Anlage außerordentlich wichtig. Deren Vorhersagen werden aber zur Absicherung durch experimentelle Untersuchungen belegt bzw. ergänzt. Löslichkeitsmessungen bilden die Grundlage der für Kristallisationsprozesse benötigten Fest-Flüssig-Phasendiagramme.

### 7.1 Allgemeines zu Löslichkeitsmessungen

Für die experimentelle Bestimmung der Löslichkeit von Feststoffen in Lösungsmitteln existieren verschiedene Verfahren (Abbildung 7.1). Nicht jedes Verfahren ist für jedes Stoffsystem anwendbar. Genauigkeit, Messdauer, Temperatur- und Konzentrationsbereich, verfügbare Analytik, Systemeigenschaften sowie die Menge an Probenmaterial entscheiden über die Wahl der Messmethode.



**Abbildung 7.1** Schematische Einteilung der Messmethoden für Löslichkeiten

Bei *dynamischen* Methoden wird ein Systemparameter, aus dessen Verhalten auf das Phasengleichgewicht geschlossen werden kann, zeitabhängig untersucht. Beispielsweise können mit einem Dynamischen Differenzkalorimeter Lösungsenthalpie-Effekte detektiert und die Löslichkeitstemperaturen durch Extrapolation auf eine Heizrate von Null ermittelt werden.

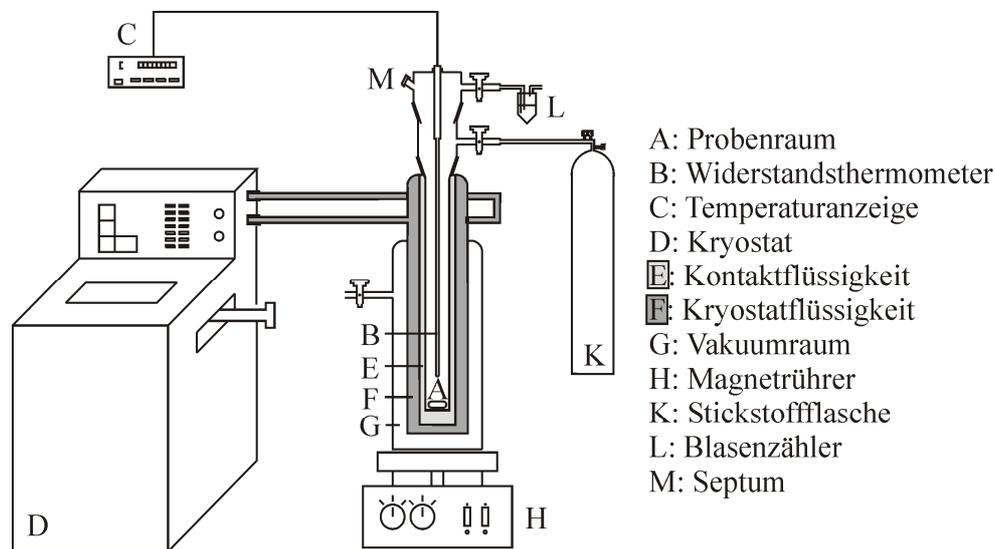
Bei *statischen* Methoden werden Gleichgewichtszustände betrachtet. Synthetische Methoden erzeugen einen Gleichgewichtszustand. Die Fest-Flüssig-Phasengrenze bei einem Feststoff-Lösungsmittel-Gemisch wird eingestellt, indem entweder die Temperatur sehr langsam geändert wird oder indem durch weitere Feststoffzugabe die Gemischzusammensetzung variiert wird. Bei analytischen Methoden erfolgt die Untersuchung nach Einstellung des Phasengleichgewichtes. Üblicherweise wird bei konstanter Temperatur eine übersättigte Lösung hergestellt und nach Filtration die flüssige Phase auf ihre Zusammensetzung analysiert (gravimetrisch, refraktometrisch, ...).

## 7.2 Verwendete Messapparatur

Die für diese Arbeit verwendete Messmethode ist die visuelle Methode, die nach Abbildung 7.1 bei den statischen, synthetischen Messverfahren eingeordnet wird. Bei der visuellen Methode wird eine flüssige Mischung bekannter Zusammensetzung so weit abgekühlt, dass sich das System unterhalb der Liquiduslinie im Zweiphasengebiet befindet und anschließend bis zum Erreichen der homogenen flüssigen Phase langsam erwärmt. Die Festlegung der Temperatur, bei der der letzte Kristall in den flüssigen Zustand übergeht, erfolgt visuell.

### 7.2.1 Aufbau

Der schematische Aufbau der Anlage zur visuellen Bestimmung der Liquiduslinie ist in Abbildung 7.2 dargestellt.



**Abbildung 7.2** Apparatur zur visuellen Messung der Liquiduslinie [128]

Die verwendete Glasapparatur besteht aus einer dreiwandigen Thermoisozelle aus Duranglas und der eigentlichen Messzelle (A), die ein Probenvolumen von 160 cm<sup>3</sup> besitzt und in die Thermoisozelle eingesetzt wird. Der äußere Mantel der Thermoisozelle (G) ist evakuiert, damit bei Temperaturen unterhalb von 0 °C keine Kondensation der Luftfeuchtigkeit auftritt und so die visuelle Beobachtung erschweren würde. Zusätzlich werden die Messungen bei tiefen Temperaturen unter Stickstoffatmosphäre (K) durchgeführt. Zur Temperierung des Probenraums fließt im inneren Mantel der Thermoisozelle (F) die Kryostatflüssigkeit, welche die Wärme über die Kontaktflüssigkeit im Innenraum der Thermoisozelle (E) an die Gleichgewichtszelle mittels Wärmeleitung überträgt. In der Regel wird Ethanol verwendet, das jedoch bei Temperaturen oberhalb von 60 °C aus Sicherheitsaspekten durch Wasser ausgetauscht werden muss. Die Temperatur wird über ein Platin-

widerstandsthermometer (B) der Firma Rosemount (Modell: 162CE) abgelesen, dessen Genauigkeit für den genutzten Temperaturbereich mit  $\pm 0.005$  °C angegeben wird. Die Umrechnung und Anzeige des gemessenen Widerstandes übernimmt das Gerät (C) Metrology Thermometer der Firma Hart Scientific (Modell: 1506). Für eine stetige und gute Vermischung der Komponenten, die über ein Septum (M) in den Probenraum eingebracht werden, sorgt ein Magnetrührer (H).

### 7.2.2 Messung und Auswertung von Löslichkeiten

Die Komponenten des zu vermessenden Systems werden entsprechend der gewünschten Zusammensetzung in die Messzelle eingewogen. Üblicherweise liegt das Gesamtvolumen der Mischung bei 25 bis 40 cm<sup>3</sup>. Anschließend muss die Mischung homogenisiert werden. Liegt keine feste Phase vor, reicht der Einsatz des Magnetrührers aus, sonst wird die Mischung zusätzlich bis zum Schmelzen der festen Phase erwärmt. Im nächsten Schritt wird die Mischung mit Hilfe des Kryostaten etwas unterhalb der zu erwartenden Temperatur des Phasenüberganges abgekühlt, wobei jedoch die Bildung einer festen Phase durch Unterkühlung vermieden werden sollte, da sich hierbei oftmals sehr große Kristalle bilden. Hat die Messzelle diese Temperatur erreicht, wird sie aus der Thermostatisierzelle entfernt und für kurze Zeit in flüssigen Stickstoff getaucht. Nach der Reinstallation der Messzelle fallen bei gleichzeitigem Rühren feine Feststoffpartikel in der unterkühlten Flüssigkeit aus. Mit diesem Vorgehen wird sichergestellt, dass möglichst kleine Kristalle erzeugt werden, denn die Kristallgröße hat großen Einfluss auf die Auflösungs geschwindigkeit. Nachdem die Probe wieder die Temperatur der Kryostatflüssigkeit angenommen hat, wird deren Temperatur langsam erhöht. Dazu darf eine Heizrate von maximal 0.3 °C pro Stunde nicht überschritten werden, um jederzeit die Einstellung des Phasengleichgewichtes in der Probe zu gewährleisten. Dies entspricht einem Temperaturunterschied von 0.2 °C zwischen Kryostatflüssigkeit und Probe. Die Phasengleichgewichtstemperatur ist dann diejenige Temperatur, bei der sich der letzte Kristall in der Mischung gerade auflöst. Zwecks Fehlerminimierung wird jede Messung dreimal durchgeführt. Die vollständige Liquiduslinie ergibt sich durch das Vermessen verschiedener Zusammensetzungen der Mischung.

Um die Qualität der visuellen Methode zu demonstrieren, wurde als Testmischung das System Cyclohexan-Benzol vermessen (Abbildung 7.3). In Abbildung 7.4 sind die Ergebnisse der Löslichkeitsmessungen für den Wirkstoff 7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin in verschiedenen Lösungsmitteln dargestellt. Die genauen Datenwerte finden sich im Anhang in den Tabellen 11.25 bis 11.29.

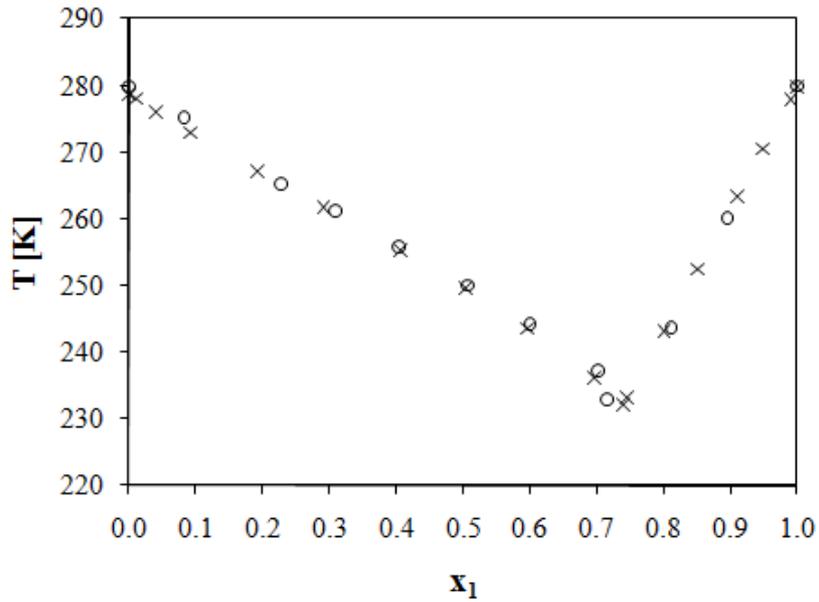


Abbildung 7.3 Experimentelle Löslichkeitsdaten von Cyclohexan(1)-Benzol(2)

$\circ$  eigene Daten,  $\times$  [129]

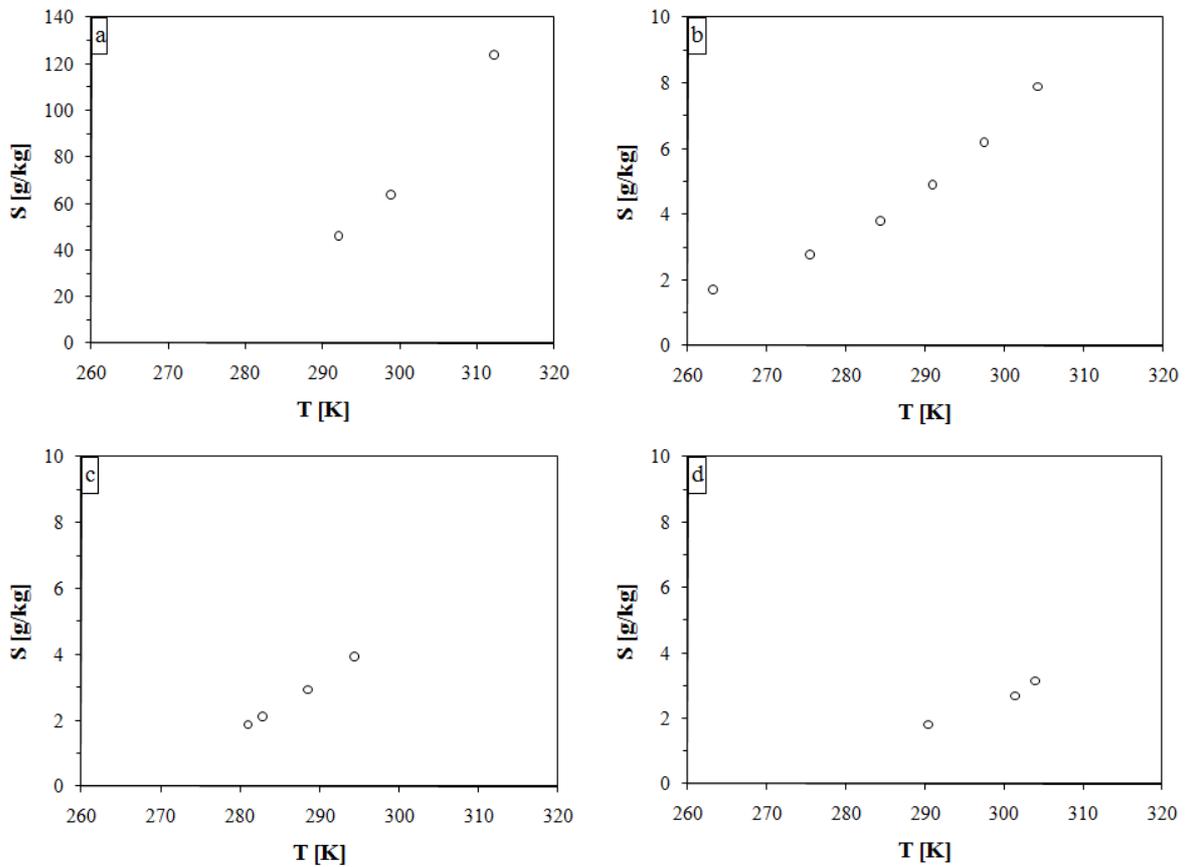


Abbildung 7.4 Experimentelle Löslichkeitsdaten für 7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin in

a) Wasser      b) Aceton      c) 1-Propanol      d) Ethylacetat

### 7.2.3 Diskussion der Messergebnisse und Fehlerbetrachtung

Dass die visuelle Methode ein zuverlässiges und genaues Verfahren für die Bestimmung der Liquiduslinie von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten ist, zeigt die Messung der Mischung aus Cyclohexan und Benzol. Die mittlere absolute relative Abweichung in der Temperatur (Gleichung (6.19)) zu den 18 Referenzdatenpunkten beträgt 0.39 Prozent und die mittlere absolute Abweichung in der Temperatur (Gleichung (6.20)) 0.98 K.

Für 7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin wurden die Löslichkeiten in vier verschiedenen Lösungsmitteln (Wasser, Aceton, 1-Propanol, Ethylacetat) ermittelt. Allen Lösungsmitteln gemeinsam ist, dass die Löslichkeit mit zunehmender Temperatur stark ansteigt. Bei Wasser als Lösungsmittel verdreifacht sie sich fast innerhalb eines Temperaturbereiches von 20 °C. Die Löslichkeit sinkt mit abnehmender Polarität des Lösungsmittels. Für Wasser als Lösungsmittel ist die Löslichkeit etwa eine Größenordnung höher als die Löslichkeiten in Aceton und 1-Propanol. Im Vergleich zu Ethylacetat ist die Löslichkeit in Wasser bereits um das 20fache besser. Messungen in noch unpolareneren Lösungsmitteln wie Hexan und Cyclohexan waren mit der Apparatur zur visuellen Bestimmung der Liquiduslinie eines Fest-Flüssig-Phasengleichgewichtes nicht erfolgreich, da die Maximaltemperatur dieser Anlage bei 60 °C liegt und solch geringe Probenmengen, wie sie für Messungen bis zu dieser Maximaltemperatur benötigt werden, mit der verwendeten Waage (vergl. Seite 151) nicht realisiert werden können.

Bei geringen Konzentrationen einer der Komponenten - eine typische Situation bei Wirkstofflöslichkeiten - stellen Einwaagefehler sicherlich die größte Fehlerquelle dar. Temperatur- und Konzentrationsgradienten in der Probe treten bei mangelnder Durchmischung des Systems auf und können das Messergebnis verfälschen. Dies ist oftmals bei Mischungen mit hoher Viskosität ein Problem. Ein weiterer Messfehler kann durch Feststoffabscheidungen am Thermometer oder der Innenwand der Messzelle entstehen, weil dieser Teil des Feststoffes dann keinen Einfluss mehr auf die Einstellung des Phasengleichgewichtes nimmt. Bei Gemischen, die leichtflüchtige oder sublimierende Komponenten enthalten, reichern sich diese in der Dampfphase an und kondensieren am oberen Rand der Messzelle, was ebenfalls zu Fehlern in der Messung führt. Zwei grundsätzliche Schwierigkeiten bei einem optischen Messverfahren sind außerdem, dass erstens Mikrokristalle in der Lösung nicht vom menschlichen Auge wahrgenommen werden können und dass zweitens die visuelle Detektion der Kristallauflösung subjektiv ist. Vorteil der eingesetzten Apparatur ist der geringe apparative Aufwand und die leichte Handhabbarkeit.



## 8 Zusammenfassung

### *Problemeinordnung*

Die Frage der Löslichkeit von Feststoffen in reinen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen ist in vielen Industriebranchen wie z.B. der Pharmaindustrie von großer wirtschaftlicher Bedeutung. Viele Wirkstoffe liegen aufgrund ihrer chemischen Struktur bei Raumtemperatur als Feststoffe vor und schmelzen erst zwischen 150 °C bis 350 °C bzw. zersetzen sich bereits vor dem eigentlichen Schmelzpunkt. Deshalb erfolgt die Gewinnung von Wirkstoffen aus Naturstoffen mit extraktiven Techniken, d.h. der Wirkstoff wird mit Hilfe eines Lösungsmittels aus dem Naturstoff entfernt. Bei der synthetischen Herstellung von Wirkstoffen über mehrere Wirkstoffvorstufen dienen Lösungsmittel als Reaktionsmedium. Sowohl die natürlich gewonnenen als auch die synthetisch erzeugten Wirkstoffe müssen für ihre Anwendung in sehr reiner Form vorliegen. Für die Aufarbeitung wird deswegen die Lösungskristallisation eingesetzt. An praktisch allen Vorgängen mit Wirkstoffen sind also in irgendeiner Form Lösungsmittel beteiligt. Umsatz, Ausbeute, Selektivität und damit die Kosten der jeweiligen Verfahrensschritte werden durch die Löslichkeit der Wirkstoffe im Lösungsmittel entscheidend mitbestimmt. Damit sind Kenntnisse über die Löslichkeit der Wirkstoffe von erheblicher Bedeutung. Weil aus Kostengründen nicht jeder Wirkstoff in jedem Lösungsmittel experimentell vermessen werden kann, sind Vorausberechnungsmethoden wünschenswert. Außerdem steht für experimentelle Untersuchungen nicht immer (genügend) Wirkstoffmaterial zur Verfügung.

Die Zielstellungen der vorliegenden Arbeit im vorgenannten Kontext sind:

- Berechnung der Löslichkeiten von Wirkstoffen mit verschiedenen thermodynamischen Modellen und Vergleich mit verfügbaren experimentellen Daten,
- Ableitung der Möglichkeiten und Grenzen von Löslichkeitsvorhersagen auf Basis der verwendeten Löslichkeitsmodelle.

### *Modellbasierte Löslichkeitsberechnung*

Vorhersagemodelle, die die Ermittlung des am besten geeigneten Lösungsmittels aus einer großen Lösungsmittelauswahl erleichtern, erfordern einen universellen Modellansatz, welchen die Mischphasenthermodynamik liefert. Die vereinfachte thermodynamische Löslichkeitsgleichung für eutektische Systeme erfordert Schmelzpunktdaten und Aktivitätskoeffizienten in der flüssigen Phase der beteiligten Komponenten.

Der Aktivitätskoeffizient in der flüssigen Phase ist eine Hilfsgröße zur Beschreibung der nicht-idealen Wechselwirkungen zwischen einem gelösten Stoff und dem Lösungsmittel. Verschiedene Aktivitätskoeffizientenmodelle aus der Literatur werden in dieser Arbeit eingesetzt. Dazu gehören die Modelle Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und NRTL-SAC.

Die Gruppenbeitragsmethoden haben sich für viele Anwendungen als wirkungsvolle und leicht handhabbare Modelle herausgestellt. Allerdings ist der Anwendungsbereich für Wirkstoffe bei den Gruppenbeitragsmethoden begrenzt, was an fehlenden Strukturgruppen und Wechselwirkungsparametern liegt. Um eine Gruppenbeitragsmethode besser auf Wirkstofflöslichkeiten anwenden zu können, ist in dieser Arbeit das Modell Pharma Mod. UNIFAC entwickelt worden. Pharma Mod. UNIFAC basiert auf der Idee von  $K_{OW}$ -UNIFAC. Es ist die Inkrementierungsvorschrift der Strukturgruppen überarbeitet und die Anzahl an notwendigen Gruppenwechselwirkungsparametern durch Vernachlässigung bestimmter Kombinationen von Wechselwirkungsparametern verringert worden. Letzteres hat zur Folge, dass der Gültigkeitsbereich von Pharma Mod. UNIFAC auf einen maximalen Wirkstoffmolekülanteil in der Mischung von etwa 0.1 einschränkt wird, was aber für die Behandlung von Lösungskristallisationsprozessen von Wirkstoffen meistens ausreichend sein sollte. Zur Anpassung der Gruppenwechselwirkungsparameter ist ein Parameteranpassungsprogramm erarbeitet worden.

Für die Berechnung mit dem quantenchemischen Modell COSMO-RS(OI) werden die  $\sigma$ -Profile der Wirkstoffe und Lösungsmittel benötigt. Die Vorgehensweise bei der Erzeugung der  $\sigma$ -Profile ist überarbeitet worden, um den Anteil an erfolgreich abgeschlossenen quantenchemischen Strukturberechnungen zu erhöhen.

Um die verschiedenen Aktivitätskoeffizientenmodelle auf Wirkstofflöslichkeiten untersuchen zu können, wurde eine Wirkstoffdatenbank erstellt. Dies umfasste die Zusammenstellung aller benötigten stoffspezifischen Größen (Schmelzpunktdaten, Hansen-Parameter, NRTL-Parameter,...), der Molekülstrukturen und der Löslichkeitsdaten. Der Großteil der experimentellen Löslichkeitsdaten wurde der Dortmunder Datenbank entnommen.

Wegen einer zu kleinen gemeinsamen Datenbasis konnten nicht alle sieben Aktivitätskoeffizientenmodelle (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC) in einem einzigen Vergleich ausgewertet werden.

- Eine direkte Modellklassifizierung aufgrund einer ausreichend großen gemeinsamen Datenbasis gelang beim Vergleich der fünf Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) und Pharma Mod. UNIFAC. Für die Modellrangordnung in aufsteigender Reihenfolge hinsichtlich der Löslichkeitsberechenbarkeit ergab sich: Mod. UNIFAC (Do), Pharma Mod. UNIFAC, UNIFAC, COSMO-RS(OI), Ideal.
- Die Einordnung der im vorherigen Stichpunkt nicht berücksichtigten Modelle NRTL-SAC und Hansen konnte wegen einer zu geringen Datenbasis dieser zwei Modelle nur abgeschätzt werden. Dabei wird NRTL-SAC die beste Löslichkeitsberechenbarkeit noch vor Mod. UNIFAC (Do) zugeordnet. Jedoch sind für NRTL-SAC bereits Löslichkeitsdaten des Wirkstoffes erforderlich, d.h. im Gegensatz zu Mod. UNIFAC (Do) handelt es sich bei NRTL-SAC nicht um eine („reine“) Vorausberechnungsmethode. Das Hansen-Modell - welches für Wirkstoffe ebenfalls bereits Löslichkeitsdaten benötigt - liefert Resultate, die zwischen COSMO-RS(OI) und dem Modell Ideal einzustufen sind.

### ***Experimentelle Bestimmung erforderlicher Stoffdaten***

Die thermodynamische Löslichkeitsgleichung ist auf die Schmelzpunktdaten der Substanzen angewiesen, welche oftmals nicht bekannt sind und für die es auch keine zuverlässigen Vorausberechnungsmethoden gibt. Sie lassen sich aber mit begrenztem Aufwand mit der dynamischen Differenzkalorimetrie bestimmen. Für 25 Komponenten sind die Schmelztemperaturen und Schmelzenthalpien, für 20 Komponenten die Wärmekapazitäten kalorimetrisch gemessen worden.

Für die Anpassung der Wechselwirkungsparameter bei Pharma Mod. UNIFAC werden experimentelle Löslichkeitsdaten benötigt. Diese sind wie z.B. für die Gruppe ‚CON-CON (70)‘ nur teilweise vorhanden. Aus diesem Grund ist für einen Repräsentanten dieser Gruppe (7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin) die Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln bei mehreren Temperaturen gemessen worden.

### ***Gesamtbewertung***

Aus den vorgenannten Teilaspekten ergeben sich in Bezug auf die grundsätzlichen obengenannten Zielstellungen folgende Schlussfolgerungen:

- Die Berechnung der Löslichkeiten von Wirkstoffen war auf der Basis verschiedener Aktivitätskoeffizientenmodelle möglich, allerdings mit unterschiedlicher Übereinstimmung zu den experimentellen Befunden. Insbesondere die Modelle NRTL-SAC und Pharma Mod. UNIFAC scheinen gegenüber anderen Methoden Vorteile zu besitzen.
- Löslichkeitsvorhersagen im statistischen Sinne (bezüglich des Erwartungswertes) sind begrenzt vor allem mit dem Modell NRTL-SAC möglich, vermutlich weil Informationen aus experimentellen Löslichkeitsdaten bereits in das Modell einfließen. Demgegenüber scheinen Löslichkeitsvorhersagen mit dem empiriefreien Vorhersagemodell Pharma Mod. UNIFAC dann begrenzt möglich, wenn die im Wirkstoff enthaltenen funktionellen Gruppen dem Gruppenadditivitätsprinzip gehorchen.

## 9 Summary

### *Object of research*

The aspect of solubility of solid substances in pure solvents and solvent mixtures is of great economic importance in many industrial sectors such as the pharmaceutical industry. Because of their chemical structure, many APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) are solid at room temperature and melt at temperatures between 150 °C and 350 °C. Often, the APIs already decompose before the actual melting point. That is why the extraction of APIs from natural products is made with extractive techniques, i.e. the API is extracted from the natural product with the help of a solvent. Synthetic APIs are produced in chemical reactions over several intermediates where solvents are used as reaction media. Both the naturally and synthetically produced APIs are needed in a very pure form for their application. That is why the solution crystallization is used for the processing. Solvents are involved in practically all transactions with APIs. Turnover, yield, selectivity and thus the cost of the respective process steps are strongly influenced by the API solubility in the solvent. That means the knowledge of the API solubility is important. Because of cost issues, it is not possible to determine the solubility of each API in each solvent by experiment. Besides, (sufficient) API material is not always available for experiments.

In the context mentioned above, the objectives of this thesis are:

- solubility calculations of APIs with different thermodynamic models and comparison with available experimental data,
- deducing of possibilities and limits of solubility predictions on the basis of the models used.

### *Model-based calculation of solubility*

Predictive models, which make it easier to determine the most suitable solvent from a selected list of solvents, require a universal model approach which is provided by phase equilibrium thermodynamics. The simplified thermodynamic solubility equation for eutectic systems requires the melting point data and the activity coefficient in the liquid phase of the compounds considered.

The activity coefficient in the liquid phase is an auxiliary quantity to describe the non-ideal interactions between the solute and the solvent. Different activity coefficient models from

literature were used in this thesis, including the models Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) and NRTL-SAC.

For many applications the group contribution methods turned out to be effective and easy-to-handle models. However, the group contribution models have a limited range of application for APIs because of missing structural groups and group interaction parameters. In order to extend the range of application of a group contribution method, the model Pharma Mod. UNIFAC was developed in this work. Pharma Mod. UNIFAC is based on the concept of  $K_{OW}$ -UNIFAC. The fragmentation rules of the structural groups were revised and the number of required group interaction parameters was reduced by disregarding certain combinations of group interactions. As a consequence of this last aspect, Pharma Mod. UNIFAC is only valid to a maximum API mole fraction in the mixture of about 0.1 which should be sufficient for the treatment of solution crystallization processes of APIs. In order to fit the group interaction parameters a fitting program was developed.

For calculations with the quantum-chemical model COSMO-RS(OI) the  $\sigma$ -profiles of the APIs and solvents are required. The generating procedure of the  $\sigma$ -profiles was revised to increase the number of successfully calculated molecular structures.

In order to test the activity coefficient models for API solubility, an API database was created. This included the compilation of all material-specific parameters (melting point data, Hansen parameters, NRTL-SAC parameters,...), the molecular structures and the solubility data. Most of the experimental solubility data was taken from the Dortmund Data Bank.

The seven activity coefficient models (Ideal, Hansen, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC) could not be compared in a single step because of a limited pool of shared data.

- When comparing only the five models Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS(OI) and Pharma Mod. UNIFAC, a classification of these models was successful because their pool of shared data was large enough. The models can be ranked in the following ascending order in regard to calculability of solubility: Mod. UNIFAC (Do), Pharma Mod. UNIFAC, UNIFAC, COSMO-RS(OI), Ideal.
- The classification of the two models NRTL-SAC and Hansen not considered previously could only be estimated due to an insufficient database of these two models. The calculability of solubility of NRTL-SAC is apparently even better than that of Mod. UNIFAC (Do). However, solubility data of the APIs are already required for NRTL-

SAC, i.e. in contrast to Mod. UNIFAC (Do) NRTL-SAC is not a pure predictive method. The model of Hansen - which also requires some solubility data of the APIs - provides results which can be placed between those of COSMO-RS(OI) and the ideal model.

### ***Experimental determination of necessary component property data***

The melting point data of the substances are needed for the thermodynamic solubility equation. These data are often unknown and cannot be calculated reliably because there are no good predictive methods for these properties. However, they can be determined fairly unproblematically by differential scanning calorimetry. For 25 components the melting temperatures and heat of fusions were measured by calorimetry as well as the heat capacities of 20 components.

In order to fit the group interaction parameters for Pharma Mod. UNIFAC, experimental solubility data are required. These data are only partially available, as for the group ,CON-CON (70)' for example. That is why the solubility in different solvents at various temperatures was measured for a representative (7-(2-hydroxyethyl)theophylline) of this group.

### ***Overall assessment***

From the aspects mentioned above, the following conclusions are obtained with respect to the fundamental objectives of this thesis as pointed out in the object of research previously:

- Solubility calculations of APIs based on different activity coefficient models were possible, but vary in their agreement with the available experimental data. In particular the models NRTL-SAC and Pharma Mod. UNIFAC seem to have advantages over the other methods.
- Particularly with the model NRTL-SAC, limited solubility predictions in terms of statistics (with regard to the expected value) are possible, probably because this model already contains information of experimental solubility data.

Limited solubility predictions are possible with the model Pharma Mod. UNIFAC - which does not depend on experimental solubility data - if the functional groups contained in the API do obey the principle of group additivity.



## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Karunanithi, A. T.; Achenie, L. E. K., *Computer-Aided Chemical Engineering* **2007**, 23 (*Chemical Product Design*), 115-147.
- [2] Baerns, M.; Behr, A.; Brehm, A.; Gmehling, J.; Hofmann, H.; Onken, U.; Renken, A., *Technische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [3] Crafts, P., *Computer-Aided Chemical Engineering* **2007**, 23 (*Chemical Product Design*), 23-85.
- [4] Hartwig, T.; *Persönliche Kommunikation*, GlaxoSmithKline, **2009**.
- [5] Sapoundjiev, D., *Dissertation*, Magdeburg, **2007**.
- [6] Onken, U.; *Persönliche Kommunikation*, Novartis AG, **2007**.
- [7] Frank, T. C.; Downey, J. R.; Gupta, S. K., *Chemical Engineering Progress* **1999**, 95 (12), 41-61.
- [8] Delaney, J. S., *Drug Discovery Today* **2005**, 10 (4), 289-295.
- [9] Cheng, A.; Merz, K. M., Jr., *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 46 (17), 3572-3580.
- [10] Yang, G.; Ran, Y.; Yalkowsky, S. H., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, 91 (2), 517-533.
- [11] Wienke, G.; Gmehling, J., *Toxicological and Environmental Chemistry* **1998**, 65 (1-4), 57-86.
- [12] Jorgensen, W. L.; Duffy, E. M., *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, 54 (3), 355-366.
- [13] Klamt, A.; Eckert, F.; Hornig, M.; Beck, M. E.; Burger, T., *Journal of Computational Chemistry* **2002**, 23 (2), 275-281.
- [14] Huuskonen, J., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2000**, 40 (3), 773-777.
- [15] Klopman, G.; Zhu, H., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2001**, 41 (2), 439-445.
- [16] Prausnitz, J. M.; Lichtenthaler, R. N.; Gomes de Azevedo, E., *Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria*, 3. Edition, Prentice Hall PTR, New Jersey, **1999**.
- [17] Gmehling, J.; Kolbe, B.; *Thermodynamik*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1992**.
- [18] Gmehling, J.; Kolbe, B.; Kleiber, M.; Rarey, J.; *Chemical Thermodynamics for Process Simulation*, Wiley-VCH, **in Vorbereitung**.
- [19] Stoicos, T.; Eckert, C. A., *Chemical Engineering Science* **1987**, 42 (5), 1137-1143.

- [20] Egan, C.J.; Luthy, R.V., *Industrial and Engineering Chemistry* **1955**, 47(2), 250-253.
- [21] Haase, R., *Thermodynamik der Mischphasen*, Springer Verlag, Berlin, **1956**.
- [22] Prigogine, I.; Defay, R., *Chemical Thermodynamics*, Longmans, Green & Co., London, **1954**.
- [23] Wilson, G. M., *Journal of the American Chemical Society* **1964**, 86 (2), 127-130.
- [24] Pfennig, A.; *Thermodynamik der Gemische*, Springer Verlag, Berlin, **2004**.
- [25] Elliot, J. R., Lira, C. T.; *Introductory Chemical Engineering Thermodynamics*, Prentice Hall International Series in the Physical and Chemical Engineering Sciences, Prentice Hall, **1999**.
- [26] Renon, H.; Prausnitz, J. M., *AIChE Journal* **1968**, 14 (1), 135-144.
- [27] Abrams, D. S.; Prausnitz, J. M., *AIChE Journal* **1975**, 21 (1), 116-128.
- [28] Flory, P. J., *Journal of Chemical Physics* **1942**, 10 (1), 51-61.
- [29] Huggins, M. L., *Annals of the New York Academy of Sciences* **1942**, 43 (Art.1), 1-32.
- [30] Staverman, A. J., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique* **1950**, 69, 163-174.
- [31] Guggenheim, E. A., *Proceedings of the Royal Society of London, Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 1944, 183, 203-212.
- [32] Hansen, C. M., *Hansen Solubility Parameters - A User's Handbook*, 2. Auflage, CRC Press Inc., Boca Raton, **2007**.
- [33] Kokitkar, P. B.; Plocharczyk, E.; Chen, C.-C., *Organic Process Research & Development* **2008**, 12 (2), 249-256.
- [34] Fredenslund, Aa.; Jones, R. L.; Prausnitz, J. M., *AIChE Journal* **1975**, 21 (6), 1086-1099.
- [35] Bondi, A., *Physical Properties of Molecular Crystals, Liquids and Glasses*, John Wiley and Sons Inc., New York, **1968**.
- [36] Bondi, A., *Journal of Physical Chemistry* **1964**, 68 (3), 441-451.
- [37] Weidlich, U.; Gmehling, J., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1987**, 26 (7), 1372-1381.
- [38] Gmehling, J.; Li, J.; Schiller, M., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1993**, 32 (1), 178-193.
- [39] Grensemann, H., *Dissertation*, Oldenburg, **2005**.
- [40] Grensemann, H.; Gmehling, J., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2005**, 44 (5), 1610-1624.

- [41] Klamt, A., *COSMO-RS - From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design*, Elsevier, Amsterdam, **2005**.
- [42] Tung, H.-H.; Tabora, J.; Variankaval, N.; Bakken, D.; Chen, C.-C., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *97* (5), 1813-1820.
- [43] Chen, C.-C.; Song, Y., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2004**, *43* (26), 8354-8362.
- [44] Chen, C.-C.; Crafts, P. A., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2006**, *45* (13), 4816-4824.
- [45] Chen, C. C., *Fluid Phase Equilibria* **1993**, *83*, 301-312.
- [46] Wu, H. S.; Sandler, S. I., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1991**, *30* (5), 881-889.
- [47] Wu, H. S.; Sandler, S. I., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **1991**, *30* (5), 889-897.
- [48] Gracin, S., *Persönliche Kommunikation*, GlaxoSmithKline PLC, **2007**.
- [49] DDBST GmbH, <http://www.ddbst.de>.
- [50] Schönberger, H., *Diplomarbeit*, Erlangen, **1996**.
- [51] Spuhl, O., *Dissertation*, Erlangen, **2006**.
- [52] Kolar, P.; Shen, J.-W.; Tsuboi, A.; Ishikawa, T., *Fluid Phase Equilibria* **2002**, *194-197*, 771-782.
- [53] Actelion Pharmaceuticals Ltd, <http://www.rdchemicals.com/property-explorer-tutorial.html>, **16. Juli 2009**.
- [54] DrugBank, <http://www.drugbank.ca>, **1. Februar 2008**.
- [55] Wishart, D. S.; Knox, C.; Guo, A. C.; Shrivastava, S.; Hassanali, M.; Stothard, P.; Chang, Z.; Woolsey, J., *Nucleic Acids Research* **2006**, *34* (Database), D668-D672.
- [56] DDBST GmbH; <http://www.ddbst.de/new/InfoMat/Pharmaceuticals%20in%20the%20Dortmund%20Data%20Bank.pdf>, **9. März 2007**.
- [57] Marrero, J.; Abildskov, J., *Solubility and Related Properties of Large Complex Chemicals, Part 1: Organic Solutes ranging from C<sub>4</sub> to C<sub>40</sub>*, DECHEMA Chemistry Data Series, Volume 15, Germany, **2003**.
- [58] Abildskov, J., *Solubility and Related Properties of Large Complex Chemicals, Part 2: Organic Solutes ranging from C<sub>2</sub> to C<sub>41</sub>*, DECHEMA Chemistry Data Series, Volume 15, Germany, **2005**.

- [59] Rytting, E.; Lentz, K. A.; Chen, X.-Q.; Qian, F.; Venkatesh, S., *AAPS Journal* **2005**, *7* (1), E78-E105.
- [60] Ran, Y.; Yalkowsky, S. H., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **2001**, *41* (2), 354-357.
- [61] Jain, N.; Yalkowsky, S. H., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2001**, *90* (2), 234-252.
- [62] Abraham, M. H.; Le, J., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, *88* (9), 868-880.
- [63] Isnard, P.; Lambert, S., *Chemosphere* **1989**, *18* (9-10), 1837-1853.
- [64] Huibers, P. D. T.; Katritzky, A. R., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1998**, *38* (2), 283-292.
- [65] Pinal, R.; Yalkowsky, S. H., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, *76* (1), 75-85.
- [66] Mitchell, B. E.; Jurs, P. C., *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **1998**, *38* (3), 489-496.
- [67] Ruelle, P.; Kesselring, U. W., *Chemosphere* **1997**, *34* (2), 275-298.
- [68] Getzen, F. W.; Ward, T. M., *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* **1971**, *10* (2), 122-132.
- [69] Cai, X.; Grant, D. J. W.; Wiedmann, T. S., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1997**, *86* (3), 372-377.
- [70] Perlovich, G. L.; Volkova, T. V.; Bauer-Brandl, A., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2006**, *95* (7), 1448-1458.
- [71] Roy, S. D.; Flynn, G. L., *Pharmaceutical Research* **1988**, *5* (9), 580-586.
- [72] Regosz, A.; Pelplinska, T.; Kowalski, P.; Thiel, Z., *International Journal of Pharmaceutics* **1992**, *88* (1-3), 437-442.
- [73] Regosz, A.; Chmielewska, A.; Pelplinska, T.; Kowalski, P., *Pharmazie* **1994**, *49* (5), 371-373.
- [74] Sunwoo, C.; Eisen, H., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1971**, *60* (2), 238-244.
- [75] Hagen, T. A.; Flynn, G. L., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1983**, *72* (4), 409-414.
- [76] The UNIFAC Consortium, <http://unifac.ddbst.de>.
- [77] Hemminger, W.; Höhne, G., *Calorimetry*, Verlag Chemie, Weinheim, **1984**.
- [78] Atkins, P. W.; *Physikalische Chemie*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1996**.
- [79] Wedler, G.; *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*, 4. Auflage, WILEY-VCH, Weinheim, **1997**.

- [80] Ruehrwein R. A.; Huffman H. M., *Journal of the American Chemical Society* **1943**, 65 (Aug.), 1620-1625.
- [81] Klesper I.; *Zeitschrift für Physikalische Chemie (München)* **1966**, 51 (8), 1-12.
- [82] Safir L. I., Grigorev B. A.; *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Neft i Gaz* **1976**, 28-46.
- [83] Becker, L.; *Dissertation*, Oldenburg, **2002**.
- [84] Diedrichs, A., *Diplomarbeit*, Oldenburg, **2005**.
- [85] Grønvold, F., *Journal of Chemical Thermodynamics* **1993**, 25 (9), 1133-1144.
- [86] Richardson, M.J., *Thermochimica Acta* **1997**, 300, 15-28.
- [87] Wilken, M., *Dissertation*, Oldenburg, **2004**.
- [88] Cruz, P. J. D.; Mason, N. S.; Danzo, B. J.; Smith, H. E., *Steroids* **1992**, 57 (11), 569-576.
- [89] Sangster, J., *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **1999**, 28 (4), 889-930.
- [90] Eckert, T.; Ollenschlaeger, G. *Increasing the solubility and solution rate of digoxin* **1977**, Patent DE 2627533 (1977-12-29) Pr.: DE 1976-2627533 1976-06-19.
- [91] Ibberson, R. M.; David, W. I. F.; Yamamuro, O.; Miyoshi, Y.; Matsuo, T.; Suga, H., *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99 (38), 14167-14173.
- [92] Kirklin, D. R., *Journal of Chemical Thermodynamics* **2000**, 32 (6), 701-709.
- [93] Nan, Z.-D.; Tan, Z.-C., *Chinese Journal of Chemistry* **2004**, 22 (1), 4-8.
- [94] Latsch, S., *Dissertation*, Frankfurt/Main, **2003**.
- [95] Smith, A. C.; Williams, R. M., *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, 47 (9), 1736-1740.
- [96] Utschick, H.; Treffurth, A.; Heide, K., *Wissenschaftliche Beiträge der FSU Jena, Sonderheft: Thermische Analysenverfahren in Industrie und Forschung* **1985**, 107-113.
- [97] Sabbah, R.; El Watik, L., *Journal of Thermal Analysis* **1992**, 38 (4), 803-809.
- [98] Kabo, G. J.; Kozyro, A. A.; Frenkel, M.; Blokhin, A. V., *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A: Molecular Crystals and Liquid Crystals* **1999**, 326, 333-355.
- [99] Haida, O.; Suga, H.; Seki, S., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1977**, 50 (4), 802-809.
- [100] Li, Z. J.; Zell, M. T.; Munson, E. J.; Grant, D. J. W., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, 88 (3), 337-346.

- [101] Perlovich, G. L.; Hansen, L. K.; Bauer-Brandl, A., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, *91* (4), 1036-1045.
- [102] Meyers, A. I.; Elworthy, T. R., *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57* (17), 4732-4740.
- [103] Parks, G. S.; Huffman, H. M.; Barmore, M., *Journal of the American Chemical Society* **1933**, *55*, 2733-2740.
- [104] Vippagunta Sudha, R.; Wang, Z.; Hornung, S.; Krill Steven, L., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2007**, *96* (2), 294-304.
- [105] Brun, M.; Quinson, J. F.; Claudy, P.; Letoffe, J. M., *Thermochimica Acta* **1981**, *44* (3), 289-302.
- [106] Gracin, S.; Rasmuson, A. C., *Journal of Chemical and Engineering Data* **2002**, *47* (6), 1379-1383.
- [107] Ginotra, S. K.; Chhikara, B. S.; Singh, M.; Chandra, R.; Tandon, V., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2004**, *52* (8), 989-991.
- [108] Bustamante, P.; Pena, A.; Barra, J., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1998**, *50* (9), 975-982.
- [109] Granberg, R. A.; Rasmuson, A. C., *Journal of Chemical and Engineering Data* **1999**, *44* (6), 1391-1395.
- [110] Gbabode, G.; Negrier, P.; Mondieig, D.; Moreno Calvo, E.; Calvet, T.; Cuevas-Diarte Miquel, A., *Chemistry - A European Journal* **2007**, *13* (11), 3150-3159.
- [111] Handa, Y. P.; Hawkins, R. E.; Murray, J. J., *Journal of Chemical Thermodynamics* **1984**, *16* (7), 623-632.
- [112] Giauque, W. F.; Stout, J. W., *Journal of the American Chemical Society* **1936**, *58*, 1144-1150.
- [113] Chiu, L.-F.; Liu, H.-F.; Li, M.-H., *Journal of Chemical and Engineering Data* **1999**, *44* (3), 631-636.
- [114] Kalinowska, B.; Jedlinska, J.; Woycicki, W.; Stecki, J., *Journal of Chemical Thermodynamics* **1980**, *12* (9), 891-896.
- [115] Cerdeirina, C. A.; Tovar, C. A.; Gonzalez-Salgado, D.; Carballo, E.; Romani, L., *Physical Chemistry Chemical Physics* **2001**, *3* (23), 5230-5236.
- [116] Roux, G.; Perron, G.; Desnoyers, J. E., *Journal of Solution Chemistry* **1978**, *7* (9), 639-654.

- [117] Svoboda, V.; Zabransky, M.; Barta, M., *Journal of Chemical Thermodynamics* **1991**, 23 (7), 711-712.
- [118] Kim, K.-S.; Lee, J.-W.; Kim, J.-S.; Lee, H., *Korean Journal of Chemical Engineering* **2003**, 20 (4), 762-767.
- [119] Jadot, R.; Fraiha, M., *International Journal of Refrigeration* **1989**, 12 (4), 198-203.
- [120] Xu, F.; Sun, L. X.; Tan, Z. C.; Liang, J. G.; Di, Y. Y.; Tian, Q. F.; Zhang, T., *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2004**, 76 (2), 481-489.
- [121] Neau, S. H.; Bhandarkar, S. V.; Hellmuth, E. W., *Pharmaceutical Research* **1997**, 14 (5), 601-605.
- [122] Xu, F.; Sun, L.-X.; Tan, Z.-C.; Liang, J.-G.; Li, R.-L., *Thermochimica Acta* **2004**, 412 (1-2), 33-37.
- [123] Di, Y.-Y.; Ye, C.-T.; Tan, Z.-C.; Zhang, G.-D., *Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Bio-inorganic, Physical, Theoretical & Analytical Chemistry* **2007**, 46A (6), 947-951.
- [124] Xu, F.; Sun, L.-X.; Tan, Z.-C.; Li, R.-L.; Tian, Q.-F.; Zhang, T., *Wuli Huaxue Xuebao* **2005**, 21 (1), 1-5.
- [125] Kurkov, S. V.; Perlovich, G. L., *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, 357 (1-2), 100-107.
- [126] Schennen, M., *Persönliche Kommunikation*, TA Instruments, **2009**.
- [127] Ahlers, M., *Durchführung der Messung*, Arbeitskreis Prof. Dr. Wickleder, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2009**.
- [128] Jakob, A.; Joh, R.; Rose, C.; Gmehling, J., *Fluid Phase Equilibria* **1995**, 113, 117-126.
- [129] Ott, J. B.; Goates, J. R., *Journal of Chemical Thermodynamics* **1983**, 15 (3), 267-278.



# 11 Anhang

**Tabelle 11.1** Für Berechnung verwendete Moleküle

ID	CAS-Nr	Name	Kategorie
1	50-02-2	Dexamethason	Wirkstoff
2	50-03-3	Hydrocortisonacetat	Wirkstoff
3	50-04-4	Cortisonacetat	Wirkstoff
4	50-06-6	Phenobarbital	Wirkstoff
5	50-22-6	Corticosteron	Wirkstoff
6	50-23-7	Cortisol	Wirkstoff
7	50-24-8	Prednisolon	Wirkstoff
8	50-27-1	Estriol	Wirkstoff
9	50-28-2	$\beta$ -Estradiol	Wirkstoff
10	50-29-3	p,p'-DDT	komplexes Molekül
11	50-32-8	3,4-Benzopyren	komplexes Molekül
12	50-33-9	Phenylbutazon	Wirkstoff/Lösungsmittel
13	50-50-0	17- $\beta$ -Estradiol-3-benzoat	Wirkstoff
14	50-78-2	o-Acetylsalicylsäure	Wirkstoff
15	50-81-7	Vitamin C	Wirkstoff
16	51-17-2	Benzimidazol	Wirkstoff
17	51-28-5	2,4-Dinitrophenol	Wirkstoff
18	51-66-1	N-(4-Methoxyphenyl)-acetamid	komplexes Molekül
19	51-79-6	Urethan	Wirkstoff/Lösungsmittel
20	51-98-9	Norethisteronacetat	Wirkstoff
21	52-21-1	Prednisolonacetat	komplexes Molekül
22	52-43-7	Allobarbital	komplexes Molekül
23	52-68-6	Trichlorphon	komplexes Molekül
24	52-86-8	Haloperidol	Wirkstoff
25	53-06-5	Cortison	Wirkstoff
26	53-16-7	Estron	Wirkstoff
27	53-19-0	Mitotan	Wirkstoff
28	53-70-3	1,2:5,6-Dibenzanthracen	komplexes Molekül
29	55-21-0	Benzamid	komplexes Molekül
30	56-23-5	Tetrachlorkohlenstoff	Lösungsmittel
31	56-40-6	Glycin	Wirkstoff
32	56-47-3	Ceoxycorticosteronacetat	komplexes Molekül
33	56-53-1	Diethylstilbestrol	Wirkstoff
34	56-55-3	1,2-Benzanthren	komplexes Molekül/Lösungsmittel
35	56-75-7	Chloramphenicol	Wirkstoff
36	56-81-5	Glycerin	Lösungsmittel
37	57-10-3	Palmitinsäure	Wirkstoff/Lösungsmittel
38	57-11-4	Stearinsäure	Wirkstoff/Lösungsmittel
39	57-13-6	Harnstoff	Wirkstoff
40	57-27-2	Morphium	Wirkstoff
41	57-42-1	Meperidin	Wirkstoff
42	57-43-2	Amobarbital	Wirkstoff
43	57-44-3	Barbital	Wirkstoff
44	57-48-7	Fructose	komplexes Molekül
45	57-50-1	Saccharose	Wirkstoff
46	57-53-4	Meprobamat	Wirkstoff
47	57-55-6	1,2-Propandiol	Lösungsmittel
48	57-68-1	Sulfamethazin	Wirkstoff
49	57-83-0	Progesteron	Wirkstoff
50	57-85-2	Testosteronpropionat	Wirkstoff
51	57-88-5	Cholesterol	Wirkstoff
52	58-08-2	Koffein	Wirkstoff
53	58-15-1	Aminopyrin	Wirkstoff/Lösungsmittel
54	58-18-4	Methyltestosteron	Wirkstoff

55	58-22-0	Testosteron	Wirkstoff
56	58-55-9	Theophyllin	Wirkstoff
57	58-89-9	$\gamma$ -Lindan	Wirkstoff
58	59-67-6	Nicotinsäure	Wirkstoff
59	60-29-7	Diethylether	Lösungsmittel
60	60-35-5	Acetamid	Wirkstoff
61	60-51-5	Dimethoat	komplexes Molekül
62	60-57-1	Diieldrin	komplexes Molekül
63	60-80-0	Antipyrin	Wirkstoff/Lösungsmittel
64	61-68-7	Mefenaminsäure	Wirkstoff
65	61-82-5	Amitrol	komplexes Molekül
66	62-23-7	p-Nitrobenzoesäure	komplexes Molekül
67	62-44-2	Phenacetin	Wirkstoff
68	62-53-3	Anilin	Lösungsmittel
69	62-56-6	Thioharnstoff	komplexes Molekül
70	63-25-2	Carbaryl	komplexes Molekül
71	63-74-1	Sulfanilamid	Wirkstoff
72	64-17-5	Ethanol	Lösungsmittel
73	64-18-6	Ameisensäure	Lösungsmittel
74	64-19-7	Essigsäure	Lösungsmittel
75	64-77-7	Tolbutamid	Wirkstoff
76	64-85-7	Deoxycorticosteron	komplexes Molekül
77	65-45-2	o-Hydroxybenzamid	komplexes Molekül
78	65-85-0	Benzoessäure	Wirkstoff/Lösungsmittel
79	67-56-1	Methanol	Lösungsmittel
80	67-63-0	Isopropanol	Lösungsmittel
81	67-64-1	Aceton	Lösungsmittel
82	67-66-3	Chloroform	Lösungsmittel
83	67-68-5	Dimethylsulfoxid	Lösungsmittel
84	67-72-1	Hexachlorethan	komplexes Molekül
85	67-78-7	Triamcinolondiacetat	komplexes Molekül
86	68-12-2	N,N-Dimethylformamid	Lösungsmittel
87	68-22-4	19-Norethisteron	Wirkstoff
88	68-35-9	Sulfadiazin	Wirkstoff
89	69-65-8	D-Mannitol	Wirkstoff
90	69-72-7	o-Salicylsäure	Wirkstoff
91	70-30-4	Hexachlorophen	Wirkstoff
92	71-23-8	1-Propanol	Lösungsmittel
93	71-36-3	1-Butanol	Lösungsmittel
94	71-41-0	1-Pentanol	Lösungsmittel
95	71-43-2	Benzol	Lösungsmittel
96	71-55-6	1,1,1-Trichlorethan	Lösungsmittel
97	72-14-0	Sulfathiazol	Wirkstoff
98	72-43-5	Methoxychlor	komplexes Molekül
99	72-54-8	Rhothane	komplexes Molekül
100	72-55-9	p,p'-DDE	komplexes Molekül
101	72-56-0	Perthane	komplexes Molekül
102	74-11-3	p-Chlorbenzoesäure	Wirkstoff
103	75-05-8	Acetonitril	Lösungsmittel
104	75-09-2	Dichlormethan	Lösungsmittel
105	75-11-6	Diiodmethan	Lösungsmittel
106	75-12-7	Formamid	Lösungsmittel
107	75-15-0	Schwefelkohlenstoff	Lösungsmittel
108	75-34-3	1,1-Dichlorethan	Lösungsmittel
109	75-52-5	Nitromethan	Lösungsmittel
110	75-65-0	tert-Butanol	Wirkstoff/Lösungsmittel
111	75-83-2	2,2-Dimethylbutan	Lösungsmittel
112	75-84-3	2,2-Dimethyl-1-propanol	komplexes Molekül
113	75-85-4	tert-Pentanol	Lösungsmittel
114	76-03-9	Trichloressigsäure	komplexes Molekül
115	76-12-0	1,1,2,2-Tetrachlor-1,2-difluorethan	komplexes Molekül/Lösungsmittel
116	76-13-1	1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan	Lösungsmittel

117	76-22-2	Campher	Wirkstoff
118	76-25-5	Triamcinolonacetonid	komplexes Molekül
119	76-44-8	Heptachlor	komplexes Molekül
120	76-57-3	Codein	Wirkstoff
121	76-73-3	Secobarbital	Wirkstoff
122	76-74-4	Pentobarbital	Wirkstoff
123	77-02-1	Aprobarbital	komplexes Molekül
124	77-26-9	Butalbital	Wirkstoff
125	77-28-1	Butobarbital	Wirkstoff
126	77-92-9	Zitronensäure	Wirkstoff
127	78-78-4	Isopentan	Lösungsmittel
128	78-83-1	Isobutanol	Lösungsmittel
129	78-92-2	2-Butanol	Lösungsmittel
130	78-93-3	Methylethylketon	Lösungsmittel
131	79-01-6	Trichloroethen	Lösungsmittel
132	79-09-4	Propionsäure	Lösungsmittel
133	79-11-8	Monochloressigsäure	komplexes Molekül/Lösungsmittel
134	79-16-3	N-Methylacetamid	Lösungsmittel
135	79-20-9	Essigsäuremethylester	Lösungsmittel
136	79-24-3	Nitroethan	Lösungsmittel
137	79-29-8	2,3-Dimethylbutan	Lösungsmittel
138	79-43-6	Dichloressigsäure	Lösungsmittel
139	80-05-7	Bisphenol A	komplexes Molekül
140	80-35-3	Sulfamethoxyipyridazin	Wirkstoff
141	80-75-1	11 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron	Wirkstoff
142	82-02-0	Khellin	Wirkstoff
143	82-68-8	Pentachlornitrobenzol	komplexes Molekül
144	83-07-8	4-Aminophenazon	komplexes Molekül
145	83-32-9	Acenaphthen	komplexes Molekül/Lösungsmittel
146	83-67-0	Theobromin	Wirkstoff
147	84-15-1	1,2-Diphenylbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
148	84-65-1	Anthrachinon	komplexes Molekül
149	85-01-8	Phenanthren	komplexes Molekül/Lösungsmittel
150	85-34-7	2,3,6-Trichlorbenzoesigsäure	komplexes Molekül
151	85-43-8	cis-4-Cyclohexen-1,2-dicarbon säureanhydrid	komplexes Molekül
152	85-44-9	Phthalsäureanhydrid	komplexes Molekül/Lösungsmittel
153	86-57-7	1-Nitronaphthalin	komplexes Molekül
154	86-73-7	Fluoren	komplexes Molekül
155	86-74-8	Carbazol	komplexes Molekül
156	86-87-3	1-Naphthyllessigsäure	komplexes Molekül
157	87-61-6	1,2,3-Trichlorbenzol	komplexes Molekül
158	87-65-0	2,6-Dichlorphenol	komplexes Molekül
159	87-66-1	Pyrogallol	Lösungsmittel
160	87-82-1	Hexabrombenzol	komplexes Molekül
161	87-85-4	Hexamethylbenzol	komplexes Molekül
162	87-86-5	Pentachlorphenol	komplexes Molekül
163	87-99-0	Xylitol	Wirkstoff
164	88-13-1	2-Thiophensäure	komplexes Molekül
165	88-65-3	24-Brombenzoesäure	komplexes Molekül
166	88-67-5	2-Iodbenzoesäure	komplexes Molekül
167	88-72-2	o-Nitrotoluol	Lösungsmittel
168	88-73-3	o-Nitrochlorbenzol	komplexes Molekül
169	88-74-4	2-Nitroanilin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
170	88-75-5	o-Nitrophenol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
171	88-85-7	Dinoseb	komplexes Molekül
172	88-89-1	Pikrinsäure	Wirkstoff
173	88-99-3	Phthalsäure	Wirkstoff
174	89-83-8	Thymol	Wirkstoff/Lösungsmittel
175	90-05-1	2-Methoxyphenol	komplexes Molekül
176	90-12-0	$\alpha$ -Methylnaphthalin	Lösungsmittel
177	90-15-3	1-Naphthol	komplexes Molekül/Lösungsmittel

178	90-43-7	2-Biphenylol	komplexes Molekül
179	91-01-0	Diphenylmethanol	komplexes Molekül
180	91-15-6	Phthalsäuredinitril	komplexes Molekül
181	91-20-3	Naphthalin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
182	91-22-5	Chinolin	Lösungsmittel
183	91-57-6	$\beta$ -Methylnaphthalin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
184	91-58-7	2-Naphthylchlorid	komplexes Molekül
185	91-59-8	2-Naphthylamin	Lösungsmittel
186	91-64-5	Cumarin	Wirkstoff
187	92-06-8	m-Terphenyl	komplexes Molekül/Lösungsmittel
188	92-24-0	Naphthacen	komplexes Molekül
189	92-51-3	Bicyclohexyl	Lösungsmittel
190	92-52-4	Biphenyl	komplexes Molekül/Lösungsmittel
191	92-69-3	p-Phenylphenol	komplexes Molekül
192	92-83-1	Xanthen	komplexes Molekül
193	92-87-5	Benzidin	komplexes Molekül
194	92-94-4	1,4-Diphenylbenzol	komplexes Molekül
195	93-58-3	Benzoessäuremethylester	Lösungsmittel
196	93-60-7	Methylnicotinat	komplexes Molekül
197	93-65-2	Mecoprop	komplexes Molekül
198	93-72-1	Fenoprop	komplexes Molekül
199	93-76-5	Trichlorphenoxyessigsäure	komplexes Molekül
200	94-09-7	4-Aminobenzoessäureethylester	Wirkstoff
201	94-12-2	4-Aminobenzoessäurepropylester	Wirkstoff
202	94-13-3	Propylparaben	Wirkstoff
203	94-25-7	4-Aminobenzoessäurebutylester	Wirkstoff
204	94-26-8	Butylparaben	Wirkstoff
205	94-74-6	2-Methyl-4-chlorphenoxyessigsäure	komplexes Molekül
206	94-75-7	Dichlorphenoxyessigsäure	komplexes Molekül
207	94-82-6	4-(2,4-Dichlorphenoxy)buttersäure	komplexes Molekül
208	95-14-7	1H-Benzotriazol	komplexes Molekül
209	95-15-8	Benzothiophen	Lösungsmittel
210	95-47-6	o-Xylol	Lösungsmittel
211	95-48-7	o-Cresol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
212	95-49-8	o-Chlortoluol	Lösungsmittel
213	95-50-1	o-Dichlorbenzol	Lösungsmittel
214	95-54-5	1,2-Diaminobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
215	95-55-6	2-Aminophenol	Wirkstoff
216	95-65-8	3,4-Dimethylphenol	Wirkstoff
217	95-77-2	3,4-Dichlorphenol	komplexes Molekül
218	95-87-4	2,5-Dimethylphenol	komplexes Molekül
219	95-93-2	1,2,4,5-Tetramethylbenzol	komplexes Molekül
220	95-94-3	1,2,4,5-Tetrachlorbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
221	95-95-4	2,4,5-Trichlorphenol	komplexes Molekül
222	96-37-7	Methylcyclopentan	Lösungsmittel
223	96-41-3	Cyclopentanol	Lösungsmittel
224	96-48-0	$\gamma$ -Butyrolacton	Lösungsmittel
225	98-01-1	Furfural	Lösungsmittel
226	98-54-4	4-(1,1-Dimethylethyl)phenol	komplexes Molekül
227	98-82-8	Isopropylbenzol	Lösungsmittel
228	98-86-2	Acetophenon	Lösungsmittel
229	98-92-0	Nicotinamid	Wirkstoff/Lösungsmittel
230	98-95-3	Nitrobenzol	Lösungsmittel
231	98-96-4	Pyrazincarboxamid	Wirkstoff
232	98-98-6	Picolinsäure	komplexes Molekül
233	99-04-7	3-Methylbenzoessäure	komplexes Molekül
234	99-05-8	3-Aminobenzoessäure	komplexes Molekül
235	99-06-9	m-Salicylsäure	komplexes Molekül
236	99-09-2	3-Nitroanilin	komplexes Molekül
237	99-35-4	1,3,5-Trinitrobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
238	99-65-0	m-Dinitrobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel

239	99-76-3	Methylparaben	Wirkstoff
240	99-92-3	p-Acetylanilin	komplexes Molekül
241	99-93-4	p-Hydroxyacetophenon	komplexes Molekül
242	99-94-5	4-Methylbenzoesäure	komplexes Molekül
243	99-96-7	p-Salicylsäure	Wirkstoff
244	99-99-0	p-Nitrotoluol	komplexes Molekül
245	100-00-5	p-Nitrochlorbenzol	komplexes Molekül
246	100-01-6	4-Nitroanilin	komplexes Molekül
247	100-02-7	p-Nitrophenol	Wirkstoff
248	100-09-4	p-Anissäure	Wirkstoff
249	100-17-4	4-Nitroanisol	komplexes Molekül
250	100-25-4	p-Dinitrobenzol	komplexes Molekül
251	100-47-0	Benzonitril	Lösungsmittel
252	100-51-6	Benzylalkohol	Lösungsmittel
253	101-21-3	Chlorpropham	komplexes Molekül
254	101-42-8	Fenuron	komplexes Molekül
255	101-77-9	Bis(p-aminophenyl)methan	komplexes Molekül
256	101-81-5	Benzylbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
257	101-84-8	Diphenylether	komplexes Molekül/Lösungsmittel
258	101-99-5	N-Phenylurethan	Lösungsmittel
259	102-07-8	N,N'-Diphenylharnstoff	komplexes Molekül
260	102-76-1	Triacetin	Lösungsmittel
261	103-29-7	Dibenzyl	komplexes Molekül/Lösungsmittel
262	103-30-0	trans-Stilben	komplexes Molekül
263	103-32-2	n-Benzylanilin	Lösungsmittel
264	103-33-3	Azobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
265	103-70-8	Formanilid	komplexes Molekül
266	103-82-2	Phenyllessigsäure	komplexes Molekül
267	103-84-4	Acetanilid	Wirkstoff
268	103-90-2	Paracetamol	Wirkstoff
269	104-04-1	4-Nitroacetanilid	komplexes Molekül
270	104-76-7	2-Ethyl-1-hexanol	Lösungsmittel
271	105-37-3	Propionsäureethylester	Lösungsmittel
272	105-54-4	Butansäureethylester	Lösungsmittel
273	105-55-5	N,N'-Diethylthioharnstoff	komplexes Molekül
274	105-58-8	Diethylcarbonat	Lösungsmittel
275	105-60-2	ε-Caprolactam	Lösungsmittel
276	105-67-9	2,4-Dimethylphenol	komplexes Molekül
277	106-33-2	Laurinsäureethylester	Lösungsmittel
278	106-35-4	Ethylbutylketon	Lösungsmittel
279	106-37-6	1,4-Dibrombenzol	komplexes Molekül
280	106-38-7	4-Bromtoluol	komplexes Molekül
281	106-39-8	p-Chlorbrombenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
282	106-41-2	p-Bromphenol	komplexes Molekül
283	106-42-3	p-Xylol	Lösungsmittel
284	106-43-4	p-Chlortoluol	Lösungsmittel
285	106-44-5	p-Cresol	Wirkstoff/Lösungsmittel
286	106-46-7	p-Dichlorbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
287	106-47-8	p-Chloranilin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
288	106-48-9	p-Chlorphenol	komplexes Molekül
289	106-49-0	p-Methylanilin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
290	106-50-3	1,4-Diaminobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
291	106-51-4	1,4-Benzochinon	komplexes Molekül
292	107-06-2	1,2-Dichlorethan	Lösungsmittel
293	107-12-0	Propionitril	Lösungsmittel
294	107-15-3	Ethylendiamin	Lösungsmittel
295	107-18-6	Allylalkohol	Lösungsmittel
296	107-21-1	1,2-Ethandiol	Lösungsmittel
297	107-83-5	2-Methylpentan	Lösungsmittel
298	107-87-9	2-Pentanon	Lösungsmittel
299	107-88-0	1,3-Butandiol	Lösungsmittel
300	108-10-1	Methylisobutylketon	Lösungsmittel

301	108-20-3	Diisopropylether	Lösungsmittel
302	108-21-4	Essigsäureisopropylester	Lösungsmittel
303	108-31-6	Maleinsäureanhydrid	komplexes Molekül
304	108-32-7	Propylencarbonat	Lösungsmittel
305	108-36-1	m-Dibrombenzol	Lösungsmittel
306	108-38-3	m-Xylol	Lösungsmittel
307	108-39-4	m-Cresol	Lösungsmittel
308	108-43-0	m-Chlorphenol	Wirkstoff
309	108-45-2	m-Phenylendiamin	Lösungsmittel
310	108-46-3	Resorcin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
311	108-47-4	2,4-Dimethylpyridin	Lösungsmittel
312	108-48-5	2,6-Dimethylpyridin	Lösungsmittel
313	108-67-8	1,3,5-Trimethylbenzol	Lösungsmittel
314	108-68-9	3,5-Dimethylphenol	komplexes Molekül
315	108-70-3	1,3,5-Trichlorbenzol	Wirkstoff
316	108-75-8	2,4,6-Trimethylpyridin	Lösungsmittel
317	108-86-1	Brombenzol	Lösungsmittel
318	108-87-2	Methylcyclohexan	Lösungsmittel
319	108-88-3	Toluol	Lösungsmittel
320	108-89-4	4-Picolin	Lösungsmittel
321	108-90-7	Chlorbenzol	Lösungsmittel
322	108-93-0	Cyclohexanol	Wirkstoff/Lösungsmittel
323	108-94-1	Cyclohexanon	Lösungsmittel
324	108-95-2	Phenol	Wirkstoff/Lösungsmittel
325	108-99-6	3-Picolin	Lösungsmittel
326	109-06-8	2-Picolin	Lösungsmittel
327	109-21-7	Butansäurebutylester	Lösungsmittel
328	109-66-0	Pentan	Lösungsmittel
329	109-74-0	Butyronitril	Lösungsmittel
330	109-86-4	2-Methoxyethanol	Lösungsmittel
331	109-94-4	Ameisensäureethylester	Lösungsmittel
332	109-99-9	Tetrahydrofuran	Lösungsmittel
333	110-02-1	Thiophen	Lösungsmittel
334	110-15-6	Bernsteinsäure	Wirkstoff
335	110-17-8	Fumarsäure	Wirkstoff
336	110-43-0	Methylamylketon	Lösungsmittel
337	110-54-3	Hexan	Lösungsmittel
338	110-63-4	1,4-Butandiol	Lösungsmittel
339	110-71-4	1,2-Dimethoxyethan	Lösungsmittel
340	110-82-7	Cyclohexan	Lösungsmittel
341	110-83-8	Cyclohexen	Lösungsmittel
342	110-85-0	Piperazin	Wirkstoff
343	110-86-1	Pyridin	Lösungsmittel
344	110-94-1	Glutarsäure	Wirkstoff
345	111-15-9	Ethylenglycolmonoethyletheracetat	Lösungsmittel
346	111-16-0	Pimelinsäure	Wirkstoff
347	111-27-3	1-Hexanol	Lösungsmittel
348	111-42-2	Diethanolamin	Lösungsmittel
349	111-43-3	Dipropylether	Lösungsmittel
350	111-44-4	Bis(2-chlorethyl)ether	Lösungsmittel
351	111-46-6	Diethylenglycol	Lösungsmittel
352	111-61-5	Ethylstearat	Lösungsmittel
353	111-65-9	Octan	Lösungsmittel
354	111-69-3	1,4-Dicyanobutan	Lösungsmittel
355	111-70-6	1-Heptanol	Lösungsmittel
356	111-76-2	2-Butoxyethanol	Lösungsmittel
357	111-77-3	Diethylenglycolmonomethylether	Lösungsmittel
358	111-84-2	Nonan	Lösungsmittel
359	111-87-5	1-Octanol	Lösungsmittel
360	111-90-0	Diethylenglycolethylether	Lösungsmittel
361	111-96-6	Diethylenglycoldimethylether	Lösungsmittel
362	112-15-2	Diethylenglycolmonoethyletheracetat	Lösungsmittel

363	112-30-1	1-Decanol	Lösungsmittel
364	112-34-5	Diethylenglycolbutylether	Lösungsmittel
365	112-37-8	Undecansäure	komplexes Molekül
366	112-40-3	Dodecan	Lösungsmittel
367	112-49-2	Triethylenglycoldimethylether	Lösungsmittel
368	112-53-8	1-Dodecanol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
369	112-72-1	1-Tetradecanol	komplexes Molekül
370	112-80-1	Ölsäure	Lösungsmittel
371	112-92-5	1-Octadecanol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
372	114-26-1	Propoxur	komplexes Molekül
373	115-77-5	Pentaerythritol	komplexes Molekül
374	116-06-3	Aldicarb	komplexes Molekül
375	117-18-0	2,3,5,6-Tetrachlornitrobenzol	komplexes Molekül
376	117-34-0	Diphenyllessigsäure	Wirkstoff
377	118-55-8	Phenylsalicylat	komplexes Molekül/Lösungsmittel
378	118-74-1	Perchlorbenzol	komplexes Molekül
379	118-90-1	2-Methylbenzoesäure	komplexes Molekül
380	118-91-2	o-Chlorbenzoesäure	komplexes Molekül/Lösungsmittel
381	118-92-3	2-Aminobenzoesäure	Wirkstoff
382	118-96-7	2,4,6-Trinitrotoluol	Wirkstoff/Lösungsmittel
383	119-61-9	Benzophenon	Wirkstoff/Lösungsmittel
384	119-64-2	1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin	Lösungsmittel
385	119-65-3	Isochinolin	Wirkstoff
386	120-12-7	Anthracen	komplexes Molekül
387	120-36-5	Dichlorprop	komplexes Molekül
388	120-47-8	Ethylparaben	Wirkstoff
389	120-61-6	Terephthalsäuredimethylester	komplexes Molekül
390	120-72-9	Indol	Wirkstoff
391	120-80-9	o-Hydroxyphenol	Wirkstoff
392	120-83-2	2,4-Dichlorphenol	komplexes Molekül
393	121-14-2	2,4-Dinitrotoluol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
394	121-32-4	Ethylvanillin	komplexes Molekül
395	121-33-5	p-Vanillin	komplexes Molekül
396	121-73-3	m-Nitrochlorbenzol	komplexes Molekül
397	121-92-6	3-Nitrobenzoesäure	komplexes Molekül
398	122-34-9	Simazin	komplexes Molekül
399	122-39-4	Diphenylamin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
400	122-66-7	Hydrazobenzol	komplexes Molekül
401	122-88-3	4-Chlorphenoxyessigsäure	komplexes Molekül
402	123-08-0	4-Hydroxybenzaldehyd	Wirkstoff
403	123-19-3	4-Heptanon	Lösungsmittel
404	123-30-8	4-Aminophenol	komplexes Molekül
405	123-31-9	4-Hydroxyphenol	komplexes Molekül
406	123-39-7	N-Methylformamid	Lösungsmittel
407	123-51-3	Isopentanol	Lösungsmittel
408	123-56-8	Succinimid	komplexes Molekül
409	123-86-4	Essigsäurebutylester	Lösungsmittel
410	123-91-1	1,4-Dioxan	Lösungsmittel
411	123-99-9	Azelainsäure	Wirkstoff
412	124-04-9	Adipinsäure	komplexes Molekül
413	124-06-1	Tetradecansäureethylester	Lösungsmittel
414	124-18-5	Decan	Lösungsmittel
415	124-38-9	Kohlenstoffdioxid	Lösungsmittel
416	124-73-2	1,2-Dibromtetrafluorethan	Lösungsmittel
417	124-94-7	Triamcinolon	Wirkstoff
418	125-40-6	Butabarbital	Wirkstoff
419	125-42-8	Vinbarbital	komplexes Molekül
420	126-30-7	2,2-Dimethyl-1,3-Propandiol	Lösungsmittel
421	126-33-0	Sulfolan	Lösungsmittel
422	127-18-4	Tetrachlorethen	Lösungsmittel
423	127-19-5	N,N-Dimethylacetamid	Lösungsmittel
424	127-31-1	Fludrocortison	Wirkstoff

425	127-69-5	Sulfisoxazol	Wirkstoff
426	127-79-7	Sulfamerazin	Wirkstoff
427	129-00-0	Pyren	komplexes Molekül
428	130-95-0	Chinin	Wirkstoff
429	132-64-9	Diphenylenoxid	komplexes Molekül/Lösungsmittel
430	132-65-0	Diphenylsulfid	komplexes Molekül/Lösungsmittel
431	133-90-4	3-Amino-2,5-dichlorbenzoesäure	komplexes Molekül
432	134-32-7	1-Naphthylamin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
433	134-81-6	Benzil	komplexes Molekül
434	135-19-3	$\beta$ -Naphthol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
435	136-77-6	4-Hexylresorcinol	komplexes Molekül
436	137-58-6	Lidocain	Wirkstoff
437	139-40-2	Propazin	komplexes Molekül
438	141-78-6	Ethylacetat	Lösungsmittel
439	141-82-2	Malonsäure	Wirkstoff
440	142-82-5	Heptan	Lösungsmittel
441	142-96-1	Dibutylether	Lösungsmittel
442	143-07-7	Laurinsäure	Wirkstoff
443	143-08-8	1-Nonanol	Lösungsmittel
444	144-80-9	Sulfanylacetamid	Wirkstoff
445	144-83-2	Sulfapyridin	Wirkstoff
446	148-24-3	8-Hydroxychinolin	komplexes Molekül
447	149-32-6	Erythritol	Wirkstoff
448	150-13-0	4-Aminobenzoesäure	Wirkstoff
449	150-68-5	Monuron	komplexes Molekül
450	152-58-9	Cortexolon	komplexes Molekül
451	156-38-7	p-Hydroxyphenylessigsäure	komplexes Molekül
452	191-07-1	Coronen	komplexes Molekül
453	191-24-2	1,12-Benzoperylen	komplexes Molekül
454	192-97-2	Benzo[e]pyren	komplexes Molekül
455	198-55-0	Perylen	komplexes Molekül
456	206-44-0	Fluoranthen	komplexes Molekül
457	208-96-8	Acenaphthylen	komplexes Molekül
458	213-46-7	Picen	komplexes Molekül
459	217-59-4	9,10-Benzophenanthren	komplexes Molekül
460	218-01-9	Chrysen	komplexes Molekül
461	229-87-8	Phenanthridin	komplexes Molekül
462	238-84-6	1,2-Benzofluoren	komplexes Molekül
463	243-17-4	2,3-Benzofluoren	komplexes Molekül
464	260-94-6	Acridin	komplexes Molekül/Lösungsmittel
465	261-31-4	Thioxanthen	komplexes Molekül
466	262-12-4	Dibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
467	273-53-0	Benzoxazol	komplexes Molekül
468	281-23-2	Adamantan	Wirkstoff
469	288-32-4	1H-Imidazol	Wirkstoff
470	288-88-0	1H-1,2,4-Triazol	Wirkstoff
471	292-64-8	Cyclooctan	Lösungsmittel
472	298-00-0	Parathionmethyl	komplexes Molekül
473	299-42-3	Ephedrin	Wirkstoff
474	299-84-3	Fenchlorphos	komplexes Molekül
475	302-17-0	2,2,2-Trichlor-1,1-ethandiol	Wirkstoff
476	309-00-2	Aldrin	komplexes Molekül
477	319-84-6	$\alpha$ -Lindan	komplexes Molekül
478	319-86-8	$\delta$ -Lindan	komplexes Molekül
479	330-54-1	Diuron	komplexes Molekül
480	330-55-2	Linuron	komplexes Molekül
481	334-48-5	Caprinsäure	Wirkstoff/Lösungsmittel
482	354-58-5	1,1,1-Trichlor-2,2,2-trifluoethan	Lösungsmittel
483	378-44-9	Betamethason	Wirkstoff
484	389-08-2	Nalidixinsäure	Wirkstoff
485	434-03-7	17- $\alpha$ -Ethinyltestosteron	Wirkstoff

486	437-38-7	Fentanyl	Wirkstoff
487	461-58-5	Dicyandiamid	komplexes Molekül
488	466-99-9	Hydromorphon	Wirkstoff
489	492-22-8	Thioxanthon	komplexes Molekül
490	493-01-6	cis-Decalin	Lösungsmittel
491	493-02-7	trans-Decalin	Lösungsmittel
492	501-52-0	3-Phenylpropionsäure	Wirkstoff
493	504-24-5	4-Aminopyridin	komplexes Molekül
494	504-29-0	2-Aminopyridin	komplexes Molekül
495	504-63-2	1,3-Propandiol	Lösungsmittel
496	505-48-6	Suberinsäure	komplexes Molekül
497	506-12-7	Heptadecansäure	Lösungsmittel
498	509-86-4	Heptabarbital	Wirkstoff
499	513-85-9	2,3-Butandiol	Lösungsmittel
500	515-64-0	Sulfisomidin	komplexes Molekül
501	519-73-3	Triphenylmethan	Lösungsmittel
502	521-18-6	Androstanolon	Wirkstoff
503	526-75-0	2,3-Dimethylphenol	komplexes Molekül
504	527-53-7	1,2,3,5-Tetramethylbenzol	Lösungsmittel
505	528-29-0	o-Dinitrobenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
506	533-17-5	2-Chloracetanilid	komplexes Molekül
507	535-80-8	m-Chlorbenzoesäure	komplexes Molekül
508	538-51-2	Benzalanilin	Lösungsmittel
509	539-03-7	4-Chloracetanilid	komplexes Molekül
510	540-84-1	2,2,4-Trimethylpentan	Lösungsmittel
511	544-63-8	Myristinsäure	komplexes Molekül
512	544-76-3	Hexadecan	Lösungsmittel
513	544-85-4	Dotriacontan	Lösungsmittel
514	552-16-9	o-Nitrobenzoesäure	komplexes Molekül
515	552-32-9	2-Nitroacetanilid	komplexes Molekül
516	552-79-4	(-)-N-Methylephedrin	Lösungsmittel
517	554-84-7	m-Nitrophenol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
518	555-37-3	N-Butyl-N'-(3,4-dichlorphenyl)-N-methylharnstoff	komplexes Molekül
519	556-88-7	Nitroguanidin	komplexes Molekül
520	558-13-4	Tetrabromkohlenstoff	komplexes Molekül
521	569-41-5	1,8-Dimethylnaphthalin	Lösungsmittel
522	571-58-4	1,4-Dimethylnaphthalin	Lösungsmittel
523	571-61-9	1,5-Dimethylnaphthalin	komplexes Molekül
524	574-19-6	1-Acetyl-2-naphthol	komplexes Molekül
525	574-39-0	N-Acetylcarbazol	Lösungsmittel
526	575-43-9	1,6-Dimethylnaphthalin	Lösungsmittel
527	576-24-9	2,3-Dichlorphenol	komplexes Molekül
528	576-26-1	2,6-Dimethylphenol	komplexes Molekül
529	580-13-2	2-Bromnaphthalin	komplexes Molekül
530	581-40-8	2,3-Dimethylnaphthalin	komplexes Molekül
531	581-42-0	2,6-Dimethylnaphthalin	komplexes Molekül
532	585-76-2	3-Brombenzoesäure	komplexes Molekül
533	586-76-5	4-Brombenzoesäure	komplexes Molekül
534	589-87-7	4-Bromiodbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
535	589-93-5	2,5-Dimethylpyridin	Lösungsmittel
536	591-22-0	3,5-Dimethylpyridin	Lösungsmittel
537	591-27-5	m-Aminophenol	Lösungsmittel
538	591-35-5	3,5-Dichlorphenol	komplexes Molekül
539	591-78-6	2-Hexanon	Lösungsmittel
540	592-41-6	1-Hexen	Lösungsmittel
541	593-45-3	n-Octadecan	komplexes Molekül/Lösungsmittel
542	593-60-2	Vinylbromid	Lösungsmittel
543	597-35-3	Diethylsulfon	komplexes Molekül
544	600-14-6	2,3-Pentandion	Lösungsmittel
545	600-57-7	11 $\beta$ -Hydroxyprogesteron	komplexes Molekül
546	604-75-1	Oxazepam	Wirkstoff

547	606-20-2	2,6-Dinitrotoluol	komplexes Molekül
548	608-93-5	Pentachlorbenzol	komplexes Molekül
549	611-71-2	D-Mandelsäure	Wirkstoff
550	615-54-3	1,2,4-Tribrombenzol	komplexes Molekül
551	616-38-6	Dimethylcarbonat	Lösungsmittel
552	618-51-9	3-Iodbenzoesäure	komplexes Molekül
553	619-45-4	4-Aminobenzoessäuremethylester	Wirkstoff
554	619-58-9	4-Iodbenzoesäure	komplexes Molekül
555	621-82-9	Zimtsäure	komplexes Molekül
556	623-42-7	Butansäuremethylester	Lösungsmittel
557	624-38-4	1,4-Diiodbenzol	komplexes Molekül
558	626-00-6	1,3-Diiodbenzol	komplexes Molekül
559	626-39-1	1,3,5-Tribrombenzol	komplexes Molekül
560	627-90-7	Undecansäureethylester	Lösungsmittel
561	628-63-7	Essigsäurepentylester	Lösungsmittel
562	628-97-7	Hexadecansäureethylester	Lösungsmittel
563	629-50-5	Tridecan	Lösungsmittel
564	629-59-4	Tetradecan	Lösungsmittel
565	629-62-9	Pentadecan	Lösungsmittel
566	629-76-5	1-Pentadecanol	komplexes Molekül
567	629-78-7	Heptadecan	Lösungsmittel
568	630-06-8	Hexatriacontan	Lösungsmittel
569	632-22-4	Tetramethylurea	Lösungsmittel
570	634-66-2	1,2,3,4-Tetrachlorbenzol	komplexes Molekül
571	634-90-2	1,2,3,5-Tetrachlorbenzol	komplexes Molekül
572	636-28-2	1,2,4,5-Tetrabrombenzol	komplexes Molekül
573	637-87-6	4-Chloriodbenzol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
574	638-53-9	Tridecansäure	Wirkstoff
575	641-77-0	21-Desoxycortisol	komplexes Molekül
576	673-04-1	N,N'-Diethyl-6-methoxy-1,3,5-triazin-2,4-diamin	komplexes Molekül
577	693-65-2	Dipentylether	Lösungsmittel
578	696-29-7	Isopropylcyclohexan	Lösungsmittel
579	700-12-9	Pentamethylbenzol	komplexes Molekül
580	711-79-5	2-Acetyl-1-naphthol	komplexes Molekül
581	723-46-6	Sulfamethoxazol	Wirkstoff
582	738-70-5	Trimethoprim	Wirkstoff
583	789-02-6	o,p'-DDT	komplexes Molekül
584	834-12-8	Ametryn	komplexes Molekül
585	872-50-4	N-Methyl-2-pyrrolidon	Lösungsmittel
586	886-50-0	Terbutryn	komplexes Molekül
587	957-51-7	Diphenamid	komplexes Molekül
588	959-98-8	$\alpha$ -Endosulfan	komplexes Molekül
589	1002-84-2	Pentadecansäure	komplexes Molekül/Lösungsmittel
590	1024-57-3	Heptachlorepoxid	komplexes Molekül
591	1045-69-8	Testosteronacetat	Wirkstoff
592	1120-21-4	n-Undecan	Lösungsmittel
593	1177-87-3	Dexamethason 21-acetat	komplexes Molekül
594	1194-65-6	Dichlobenil	komplexes Molekül
595	1197-55-3	4-Aminophenyllessigsäure	komplexes Molekül
596	1454-85-9	1-Heptadecanol	Lösungsmittel
597	1484-09-9	N-Isopropylcarbazol	Lösungsmittel
598	1490-04-6	Menthol	komplexes Molekül/Lösungsmittel
599	1563-66-2	Carbofuran	komplexes Molekül
600	1582-09-8	Trifluralin	komplexes Molekül
601	1610-17-9	Atraton	komplexes Molekül
602	1610-18-0	Prometon	komplexes Molekül
603	1634-04-4	tert-Butylmethylether	Lösungsmittel
604	1640-89-7	Ethylcyclopentan	Lösungsmittel
605	1656-48-0	2,2'-Dicyanodiethylether	Lösungsmittel
606	1678-91-7	Ethylcyclohexan	Lösungsmittel
607	1678-92-8	n-Propylcyclohexan	Lösungsmittel
608	1678-93-9	1-Cyclohexylbutan	Lösungsmittel

609	1689-83-4	Ioxynil	komplexes Molekül
610	1689-84-5	3,5-Dibrom-4-hydroxybenzonnitril	komplexes Molekül
611	1732-13-4	1,2,3,6,7,8-Hexahydropyren	komplexes Molekül
612	1746-01-6	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
613	1746-81-2	Monolinuron	komplexes Molekül
614	1836-75-5	2,4-Dichlorphenyl-4-nitrophenylether	komplexes Molekül
615	1912-24-9	Atrazin	komplexes Molekül
616	1912-25-0	6-Chlor-N,N-diethyl-N'-(1-methylethyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin	komplexes Molekül
617	1912-26-1	Trietazin	komplexes Molekül
618	1918-00-9	Dicamba	komplexes Molekül
619	1918-16-7	2-Chlor-n-isopropylacetanilid	komplexes Molekül
620	1929-82-4	2-Chlor-6-trichlormethylpyridin	komplexes Molekül
621	1982-47-4	Chloroxuron	komplexes Molekül
622	2051-24-3	2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-Decachlorbiphenyl	komplexes Molekül
623	2051-60-7	2-Chlorbiphenyl	komplexes Molekül
624	2051-62-9	4-Chlorbiphenyl	komplexes Molekül
625	2104-96-3	Bromophos	komplexes Molekül
626	2136-99-4	2,2',3,3',5,5',6,6'-Octachlorbiphenyl	komplexes Molekül
627	2152-44-5	Betamethason-17-valerat	komplexes Molekül
628	2164-17-2	Fluometuron	komplexes Molekül
629	2303-17-5	Triallat	komplexes Molekül
630	2310-17-0	Phosalon	komplexes Molekül
631	2425-06-1	Captafol	komplexes Molekül
632	2675-77-6	1,4-Dichlor-2,5-dimethoxybenzol	komplexes Molekül
633	2765-18-6	1-Propylnaphthalin	Lösungsmittel
634	2807-30-9	Ethylenglycolmonopropylether	Lösungsmittel
635	2921-88-2	Chlorpyrifos	komplexes Molekül
636	2973-78-6	3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd	komplexes Molekül
637	3004-70-4	N,N-Diethyl-6-methoxy-N'-(1-methylethyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin	komplexes Molekül
638	3129-42-8	Testosteroneformat	Wirkstoff
639	3129-43-9	Testosteronvalerat	Wirkstoff
640	3268-87-9	Octachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
641	3410-54-6	Testosteronbutyrat	Wirkstoff
642	3424-82-6	o,p'-DDE	komplexes Molekül
643	3836-23-5	Norethisteronenanthat	Wirkstoff
644	4147-55-1	N,N-Diethyl-N'-(1-methylethyl)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2,4-diamin	komplexes Molekül
645	4394-00-7	Nifluminsäure	Wirkstoff
646	4551-51-3	cis-Hexahydroindan	Lösungsmittel
647	5076-82-4	1,4-Dimethylpiperazin-2,5-dion	Wirkstoff
648	5104-49-4	Flurbiprofen	Wirkstoff
649	5210-74-2	N,N,N'-Triethyl-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2,4-diamin	komplexes Molekül
650	5234-68-4	Carboxin	Wirkstoff
651	5409-83-6	2,8-Dichlordibenzofuran	komplexes Molekül
652	5598-13-0	Chlorpyrifosmethyl	komplexes Molekül
653	6032-29-7	2-Pentanol	Lösungsmittel
654	6164-98-3	Chlordimeform	komplexes Molekül
655	7235-40-7	$\beta$ -Carotin	Wirkstoff
656	7286-84-2	3-Amino-2,5-dichlorbenzoesäuremethylester	komplexes Molekül
657	7287-19-6	Prometryn	komplexes Molekül
658	7732-18-5	Wasser	Lösungsmittel
659	10311-84-9	Dialifos	komplexes Molekül
660	13110-37-7	4-Aminobenzoessäurepentylester	komplexes Molekül
661	13684-56-5	Desmedipham	komplexes Molekül
662	13684-63-4	Phenmedipham	komplexes Molekül
663	15457-05-3	Fluorodiphen	komplexes Molekül
664	15687-27-1	Ibuprofen	Wirkstoff
665	15862-07-4	2,4,5-Trichlorbiphenyl	komplexes Molekül
666	15972-60-8	Alachlor	komplexes Molekül

667	18259-05-7	2,3,4,5,6-Pentachlorbiphenyl	komplexes Molekül
668	19463-48-0	5-Chlorvanillin	komplexes Molekül
669	19937-59-8	Metoxuron	komplexes Molekül
670	20020-02-4	1,2,3,4-Tetrachlornaphthalin	komplexes Molekül
671	21368-68-3	DL-Campher	Lösungsmittel
672	21609-90-5	Leptophos	komplexes Molekül
673	22071-15-4	Ketoprofen	Wirkstoff
674	22204-53-1	Naproxen	Wirkstoff
675	22494-42-4	Diflunisal	Wirkstoff
676	25057-89-0	Bentazon	komplexes Molekül
677	25265-71-8	Dipropylenglycol	Lösungsmittel
678	26225-79-6	Ethofumesat	komplexes Molekül
679	29446-15-9	2,3-Dichlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
680	30746-58-8	1,2,3,4-Tetrachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
681	33146-45-1	2,6-Dichlorbiphenyl	komplexes Molekül
682	33284-53-6	2,3,4,5-Tetrachlorbiphenyl	komplexes Molekül
683	33423-92-6	1,3,6,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
684	33857-26-0	2,7-Dichlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
685	33979-03-2	2,2',4,4',6,6'-Hexachlorbiphenyl	komplexes Molekül
686	34123-59-6	Isoproturon	komplexes Molekül
687	35367-38-5	Diflubenzuron	komplexes Molekül
688	35693-92-6	2,4,6-Trichlorbiphenyl	komplexes Molekül
689	35822-46-9	1,2,3,4,6,7,8-Heptachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
690	36322-90-4	Piroxicam	Wirkstoff
691	36653-82-4	1-Hexadecanol	komplexes Molekül
692	37680-73-2	2,2',4,5,5'-Pentachlorbiphenyl	komplexes Molekül
693	38380-07-3	2,2',3,3',4,4'-Hexachlorbiphenyl	komplexes Molekül
694	38411-22-2	2,2',3,3',6,6'-Hexachlorbiphenyl	komplexes Molekül
695	38964-22-6	2,8-Dichlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
696	39001-02-0	Octachlordibenzofuran	komplexes Molekül
697	39227-28-6	1,2,3,4,7,8-Hexachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
698	39227-53-7	1-Chlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
699	39227-54-8	2-Chlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
700	39227-58-2	1,2,4-Trichlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
701	39227-61-7	1,2,3,4,7-Pentachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
702	41464-40-8	2,2',4',5-Tetrachlorbiphenyl	komplexes Molekül
703	42151-56-4	(+)-N-Methylephedrin	Wirkstoff
704	42576-02-3	Bifenox	komplexes Molekül
705	43121-43-3	Triadimephon	komplexes Molekül
706	50679-08-8	Terfenadin	Wirkstoff
707	51207-31-9	2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran	komplexes Molekül
708	51338-27-3	Diclofopmethyl	komplexes Molekül
709	51940-44-4	Pipemidinsäure	komplexes Molekül
710	52663-71-5	2,2',3,3',4,4',6-Heptachlorbiphenyl	komplexes Molekül
711	52663-77-1	2,2',3,3',4,5,5',6,6'-Nonachlorbiphenyl	komplexes Molekül
712	53555-64-9	1,3,5,7-Tetrachlornaphthalin	komplexes Molekül
713	56030-54-7	Sufentanil	Wirkstoff
714	57117-31-4	2,3,4,7,8-Pentachlordibenzofuran	komplexes Molekül
715	57117-44-9	1,2,3,6,7,8-Hexachlordibenzofuran	komplexes Molekül
716	57837-19-1	Metalaxyl	komplexes Molekül
717	59277-89-3	Acyclovir	Wirkstoff
718	65847-85-0	Morniflumet	komplexes Molekül
719	67028-18-6	1,2,3,7-Tetrachlordibenzo-p-dioxin	komplexes Molekül
720	67562-39-4	1,2,3,4,6,7,8-Heptachlordibenzofuran	komplexes Molekül
721	70648-26-9	1,2,3,4,7,8-Hexachlordibenzofuran	komplexes Molekül
722	82410-32-0	Ganciclovir	Wirkstoff

Dass ein Molekül wie Phenylbutazon sowohl Wirkstoff als auch Lösungsmittel sein kann, liegt an Systemen wie Phenylbutazon-Wasser (Wirkstoff-Lösungsmittel) und Sulfanilamid-Phenylbutazon (Wirkstoff-Lösungsmittel).

**Tabelle 11.2** Für Berechnung verwendete ‚Wirkstoff-Lösungsmittel‘-Systeme

Modelle: 1 (Ideal), 2 (Hansen), 3 (UNIFAC), 4 (Mod. UNIFAC (Do)),  
5 (COSMO-RS(OI)), 6 (NRTL-SAC), 7 (Pharma Mod. UNIFAC)

Solute (ID)	Solvent (ID)	N	T <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	Berechenbar mit Modell							
					1	2	3	4	5	6	7	
1	658	11	295.65	323.15	x					x		x
2	410	1	303.15	303.15	x					x		
2	658	5	295.65	303.15	x					x		x
3	658	4	295.65	298.15	x					x		x
4	72	1	298.15	298.15	x					x		
4	359	1	303.15	303.15	x					x		
4	658	26	288.15	318.15	x					x		x
5	658	4	298.15	310.15	x					x		x
6	30	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	47	1	298.15	298.15	x					x		x
6	82	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	95	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	135	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	302	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	319	1	298.15	298.15	x						x	
6	337	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	340	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	359	1	298.15	298.15	x					x	x	x
6	409	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	438	1	298.15	298.15	x					x	x	
6	658	14	295.65	323.15	x					x	x	x
7	359	1	303.15	303.15	x					x		x
7	658	11	295.65	323.15	x					x		x
8	59	9	273.15	303.15	x		x				x	
8	72	11	273.15	313.15	x		x	x		x	x	x
8	79	13	273.15	313.15	x		x	x		x	x	
8	81	13	273.15	313.15	x		x	x		x	x	
8	82	12	273.15	313.15	x		x			x	x	
8	93	2	283.15	303.15	x		x	x		x	x	x
8	95	5	288.15	313.15	x		x	x		x	x	
8	104	8	273.15	303.15	x			x		x	x	
8	319	8	273.15	313.15	x						x	
8	332	11	273.15	313.15	x		x	x			x	
8	337	2	303.15	310.15	x		x	x			x	
8	340	1	303.15	303.15	x		x	x		x	x	x
8	343	2	283.15	303.15	x		x	x		x	x	
8	410	11	283.15	313.15	x		x	x		x	x	
8	441	1	303.15	303.15	x		x	x				
8	658	1	298.15	298.15	x		x	x		x	x	x
9	658	4	298.15	303.15	x		x	x		x		x
12	658	3	295.65	298.15	x					x		
13	658	1	298.15	298.15	x					x		
14	47	7	295.70	323.70	x	x	x	x		x		x
14	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	
14	72	10	269.25	313.58	x	x	x	x		x	x	x
14	79	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	
14	80	6	281.60	316.10	x	x	x	x		x	x	x
14	81	9	246.44	304.40	x	x	x	x		x	x	
14	92	2	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	x
14	93	2	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	x
14	94	2	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	x
14	95	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	
14	103	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x	
14	110	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x		x

## Kapitel 11 - Anhang

14	113	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	128	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	x
14	129	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	x
14	135	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	270	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	301	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
14	304	1	298.15	298.15	x	x			x		
14	319	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	347	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	355	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	359	3	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x	x
14	363	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	407	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	x
14	409	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	410	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	438	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	441	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
14	556	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
14	561	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
14	603	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
14	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
14	658	6	355.55	366.15	x		x		x	x	x
15	72	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		x
15	79	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		
15	80	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		x
15	81	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		
15	103	7	293.00	323.00	x	x			x		
15	332	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		
15	438	7	293.00	323.00	x	x	x	x	x		
15	658	50	278.15	353.15	x	x	x	x	x		x
16	92	1	287.56	287.56	x	x			x		x
16	93	5	286.60	297.96	x	x			x		x
16	104	34	306.08	357.38	x	x			x		
16	110	4	286.60	295.61	x	x			x		x
16	129	4	284.37	297.98	x	x			x		x
16	167	15	316.65	367.45	x				x		
16	319	25	297.97	365.23	x	x			x		
16	347	3	273.59	288.15	x	x			x		x
16	359	2	273.00	289.23	x	x			x		x
16	658	11	274.27	363.34	x	x			x		x
17	63	2	374.15	379.65	x				x		
17	95	1	324.15	324.15	x		x	x	x		
17	432	2	315.15	317.15	x		x	x	x		
17	658	12	288.25	376.25	x		x		x		x
19	95	3	280.65	287.15	x	x			x		
19	319	1	273.15	273.15	x	x			x		
19	658	13	271.21	284.25	x	x			x		x
20	510	1	298.15	298.15	x		x		x		
20	658	3	295.65	298.15	x		x		x		
24	36	1	298.15	298.15	x				x		x
24	47	1	298.15	298.15	x		x		x		x
24	72	1	298.15	298.15	x		x		x	x	x
24	79	1	298.15	298.15	x		x		x	x	
24	80	1	298.15	298.15	x		x		x	x	x
24	81	1	298.15	298.15	x		x		x	x	
24	83	1	298.15	298.15	x				x	x	
24	86	1	298.15	298.15	x		x		x	x	
24	92	1	298.15	298.15	x		x		x	x	x
24	93	1	298.15	298.15	x		x		x	x	x
24	95	1	298.15	298.15	x		x		x	x	
24	319	1	298.15	298.15	x		x		x	x	
24	409	1	298.15	298.15	x		x		x	x	

## Kapitel 11 - Anhang

24	410	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
24	438	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
24	658	3	295.65	298.15	x			x	x	x
25	359	1	303.15	303.15	x			x		x
25	658	8	295.65	303.15	x			x		x
26	59	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
26	72	5	273.15	313.15	x		x	x	x	x
26	79	8	273.15	313.15	x		x	x	x	
26	81	7	273.15	313.15	x		x	x	x	
26	82	7	273.15	313.15	x		x	x	x	
26	93	2	283.15	303.15	x		x	x	x	x
26	95	7	283.15	313.15	x		x	x	x	
26	104	5	273.15	303.15	x		x	x	x	
26	319	7	273.15	313.15	x		x	x	x	
26	332	6	273.15	313.15	x		x	x	x	
26	337	2	303.15	303.15	x		x	x		x
26	340	4	288.15	313.15	x		x	x	x	x
26	410	6	283.15	313.15	x		x	x	x	
26	441	2	283.15	303.15	x		x	x		
26	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
27	252	2	298.15	298.15	x		x	x		
27	260	1	298.15	298.15	x		x	x		
27	658	3	295.65	298.15	x		x	x		x
31	72	9	288.00	333.15	x				x	x
31	79	4	288.00	298.00	x				x	
31	80	2	298.00	298.15	x				x	x
31	92	2	298.00	298.15	x				x	x
31	93	1	298.00	298.00	x				x	x
31	110	1	298.00	298.00	x				x	x
31	182	1	298.15	298.15	x				x	
31	296	1	298.15	298.15	x				x	x
31	343	1	295.65	295.65	x				x	
31	658	124	270.47	343.15	x				x	x
33	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
35	658	3	295.65	298.15	x				x	x
37	30	7	273.15	303.15	x		x	x	x	
37	59	4	243.15	273.15	x		x	x	x	
37	74	3	293.15	313.15	x		x	x	x	
37	79	20	253.15	313.75	x		x	x	x	
37	80	4	273.15	303.15	x		x	x	x	x
37	81	23	243.15	311.55	x		x	x	x	
37	82	3	273.15	293.15	x		x	x	x	
37	86	1	259.45	259.45	x		x	x	x	
37	93	4	273.15	303.15	x		x	x	x	x
37	95	3	283.15	303.15	x		x	x	x	
37	103	5	283.15	323.15	x		x	x	x	
37	106	2	328.85	329.05	x					
37	109	5	293.15	333.15	x				x	
37	130	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
37	131	2	283.85	293.15	x		x	x	x	
37	136	3	303.15	323.15	x				x	
37	210	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
37	225	2	313.15	323.15	x		x	x	x	
37	230	3	293.15	313.15	x				x	
37	292	2	293.15	303.15	x		x	x	x	
37	301	11	259.55	305.25	x		x	x	x	
37	319	19	253.15	303.65	x		x	x	x	
37	321	3	283.15	303.15	x		x	x	x	
37	337	5	283.15	303.15	x		x	x	x	x
37	340	3	283.15	303.15	x		x	x	x	x
37	409	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
37	410	2	293.15	303.15	x		x	x	x	

## Kapitel 11 - Anhang

37	438	8	243.15	303.15	x		x	x	x	
37	440	4	253.15	283.15	x		x	x	x	x
37	658	6	273.15	333.15	x			x	x	
38	30	7	283.15	308.15	x	x	x	x	x	
38	59	6	243.15	298.15	x	x	x	x	x	
38	72	20	291.45	319.95	x	x	x	x	x	x
38	74	3	293.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	79	23	253.15	323.15	x	x	x	x	x	
38	80	20	283.15	315.45	x	x	x	x	x	x
38	81	40	253.15	320.35	x	x	x	x	x	
38	82	12	273.15	308.90	x	x	x	x	x	
38	86	12	257.15	307.15	x	x	x	x	x	
38	93	4	283.15	313.15	x	x	x	x	x	x
38	95	6	283.15	303.15	x	x	x	x	x	
38	96	3	298.15	308.15	x	x	x		x	
38	103	4	303.15	333.15	x	x	x	x	x	
38	104	3	298.15	308.15	x	x	x	x	x	
38	107	1	298.15	298.15	x	x			x	
38	109	5	293.15	333.15	x	x			x	
38	111	3	263.15	283.15	x		x	x	x	x
38	115	3	303.15	313.15	x				x	
38	116	5	298.15	318.15	x	x			x	
38	127	3	263.15	283.15	x	x	x	x	x	
38	130	5	273.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	131	17	281.65	309.15	x	x	x	x	x	
38	136	3	313.15	333.15	x	x			x	
38	137	3	263.15	283.15	x		x	x	x	x
38	210	2	293.15	303.15	x	x	x	x	x	
38	225	2	323.15	333.15	x	x	x	x	x	
38	230	3	298.15	323.15	x	x			x	
38	292	3	303.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	297	4	253.15	283.15	x		x	x	x	x
38	300	8	287.75	317.00	x	x	x	x	x	
38	301	3	270.35	295.55	x	x	x	x	x	
38	318	6	223.15	283.15	x	x	x	x	x	x
38	319	20	253.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	321	2	293.15	303.15	x	x	x	x	x	
38	323	6	294.85	313.15	x	x	x	x	x	
38	328	3	263.15	283.15	x	x	x	x	x	x
38	332	7	289.30	300.65	x	x	x	x	x	
38	337	13	293.15	316.75	x	x	x	x	x	x
38	340	10	283.15	311.15	x	x	x	x	x	x
38	352	1	309.00	309.00	x		x	x		
38	370	2	293.00	303.00	x	x	x	x	x	
38	371	1	332.55	332.55	x		x	x	x	x
38	383	1	323.20	323.20	x	x			x	
38	384	9	294.15	313.35	x	x	x	x	x	
38	407	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
38	409	4	283.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	410	10	293.15	313.75	x	x	x	x	x	
38	414	2	291.05	291.75	x	x	x	x	x	x
38	416	3	298.15	308.15	x				x	
38	422	8	289.05	309.15	x	x	x	x	x	
38	423	7	277.35	303.95	x	x	x	x	x	
38	438	8	253.15	313.15	x	x	x	x	x	
38	440	21	263.15	317.55	x	x	x	x	x	x
38	481	2	301.72	305.78	x		x	x	x	
38	482	3	303.15	313.15	x				x	
38	497	1	332.45	332.45	x		x	x		
38	510	4	253.15	283.15	x	x	x	x	x	x
38	561	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
38	562	2	301.70	306.20	x		x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

38	658	7	273.15	333.15	x		x	x	x		
39	53	1	380.65	380.65	x				x		
39	72	10	273.15	328.65	x	x			x		
39	74	5	283.15	295.15	x	x			x		
39	79	5	273.15	294.85	x	x			x		
39	92	3	293.15	333.15	x	x			x		
39	138	2	284.15	293.65	x	x			x		
39	170	2	366.65	397.15	x				x		
39	174	1	316.15	316.15	x	x			x		
39	182	1	298.15	298.15	x	x			x		
39	211	1	300.55	300.55	x				x		
39	230	1	403.75	403.75	x	x			x		
39	237	1	403.25	403.25	x				x		
39	238	2	402.15	403.05	x				x		
39	324	6	309.15	311.15	x	x			x		
39	343	1	295.65	295.65	x	x			x		
39	393	1	401.15	401.15	x	x			x		
39	399	3	331.15	385.15	x	x			x		
39	505	1	402.65	402.65	x	x			x		
39	658	49	264.18	273.15	x	x			x		x
40	30	2	308.15	308.15	x				x	x	
40	47	1	308.15	308.15	x				x		x
40	72	1	308.15	308.15	x				x	x	x
40	95	1	308.15	308.15	x				x	x	
40	299	1	308.15	308.15	x				x		x
40	319	1	308.15	308.15	x					x	
40	337	1	308.15	308.15	x					x	x
40	340	1	308.15	308.15	x				x	x	x
40	343	1	295.65	295.65	x				x	x	
40	658	7	295.65	308.15	x				x	x	x
41	658	4	295.65	298.15	x		x		x		x
42	72	1	298.15	298.15	x				x		
42	658	25	293.15	318.15	x				x		x
43	72	1	298.15	298.15	x				x		
43	258	1	340.15	340.15	x						
43	359	1	303.15	303.15	x				x		
43	658	30	278.15	318.15	x				x		x
45	79	1	292.15	292.15	x				x		
45	343	1	295.65	295.65	x				x		
45	658	90	254.15	303.15	x				x		x
46	658	4	295.65	298.15	x				x		x
48	72	2	298.15	298.15	x				x		x
48	340	3	293.15	313.15	x				x		x
48	359	4	298.15	313.15	x				x		x
48	410	1	298.15	298.15	x				x		
48	438	1	298.15	298.15	x				x		
48	658	27	293.15	348.15	x				x		x
49	59	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	72	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
49	79	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	80	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
49	81	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	82	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	83	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	86	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	95	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	103	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	104	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	319	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	323	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	332	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
49	337	2	298.15	310.15	x		x	x	x		x

## Kapitel 11 - Anhang

49	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
49	359	1	303.15	303.15	x	x	x	x	x
49	438	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
49	603	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
49	658	6	295.65	310.15	x	x	x	x	
50	72	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	189	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	222	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
50	318	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	353	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	358	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	366	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	414	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	440	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	471	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	490	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	512	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	578	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	592	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	604	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	606	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	607	1	298.15	298.15	x	x	x		x
50	608	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
50	646	1	298.15	298.15	x	x	x		x
50	658	4	295.65	298.15	x	x	x	x	
51	30	9	287.40	303.15	x	x	x	x	
51	47	4	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	72	12	283.15	314.00	x	x	x	x	x
51	79	23	280.15	318.15	x	x	x	x	
51	80	2	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	81	10	284.15	318.15	x	x	x	x	
51	82	19	286.40	326.80	x	x	x	x	
51	86	1	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	92	12	280.15	310.15	x	x	x	x	x
51	93	32	279.85	340.15	x	x	x	x	x
51	94	28	277.20	329.00	x	x	x	x	x
51	95	15	278.90	314.60	x	x	x	x	
51	103	10	299.15	320.65	x	x	x	x	
51	106	1	310.15	310.15	x			x	
51	110	2	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	128	2	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	129	2	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	195	1	310.15	310.15	x		x	x	
51	260	1	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	271	2	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	272	2	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	277	1	310.15	310.15	x	x	x		
51	292	16	295.60	337.80	x	x	x	x	
51	296	2	310.15	310.15	x	x		x	x
51	299	4	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	304	1	310.15	310.15	x	x		x	
51	319	10	286.30	310.10	x	x	x	x	
51	330	2	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	338	1	310.15	310.15	x	x	x	x	x
51	340	19	280.00	326.60	x	x	x	x	x
51	345	1	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	347	27	276.00	325.00	x	x	x	x	x
51	355	13	280.15	310.15	x	x	x	x	x
51	359	12	280.15	310.15	x	x	x	x	x
51	360	2	310.15	310.15	x	x	x	x	
51	362	2	310.15	310.15	x	x	x	x	

## Kapitel 11 - Anhang

51	363	12	280.15	310.15	x		x	x	x	x
51	364	2	310.15	310.15	x		x	x	x	
51	368	1	310.15	310.15	x		x	x	x	x
51	370	1	310.15	310.15	x		x	x	x	
51	406	2	310.15	310.15	x		x	x	x	
51	413	1	310.15	310.15	x		x	x		
51	438	2	303.15	310.15	x		x	x	x	
51	443	11	280.15	310.15	x		x	x	x	x
51	499	3	310.15	310.15	x		x	x	x	x
51	560	1	310.15	310.15	x		x	x		
51	562	1	310.15	310.15	x		x	x		
51	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
51	677	2	310.15	310.15	x		x	x	x	
52	30	2	298.15	298.15	x	x			x	
52	47	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	72	4	298.15	298.15	x	x			x	x
52	79	3	298.15	298.15	x	x			x	
52	80	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	82	3	298.15	298.15	x	x			x	
52	83	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	86	3	298.15	298.15	x	x			x	
52	92	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	93	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	94	2	298.15	298.15	x	x			x	x
52	106	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	109	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	182	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	296	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	337	2	298.15	298.15	x	x			x	x
52	340	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	347	1	298.15	298.15	x	x			x	x
52	359	2	298.15	303.15	x	x			x	x
52	406	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	410	6	298.15	298.15	x	x			x	
52	423	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	438	1	298.15	298.15	x	x			x	
52	658	119	274.15	368.15	x	x			x	x
53	72	1	298.15	298.15	x				x	
53	410	2	298.15	298.15	x				x	
53	658	22	274.15	345.65	x				x	x
54	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	337	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	340	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	353	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	359	2	298.15	303.15	x		x	x	x	x
54	363	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	366	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	414	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	443	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
54	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	592	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
54	658	9	295.65	303.15	x		x	x	x	
55	47	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
55	79	7	273.15	303.15	x		x	x	x	x
55	92	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
55	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
55	95	5	273.15	303.15	x		x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

55	104	4	273.15	288.15	x		x	x	x	x	
55	224	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
55	260	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
55	332	7	273.15	303.15	x		x	x	x	x	
55	337	7	273.15	303.15	x		x	x	x	x	
55	339	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	
55	340	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
55	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	353	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
55	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	359	2	298.15	303.15	x		x	x	x	x	x
55	363	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	366	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	414	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	438	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	
55	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
55	443	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	495	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	592	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
55	658	8	295.65	298.15	x		x	x	x	x	x
56	30	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	36	1	298.15	298.15	x				x		x
56	47	2	298.15	298.15	x				x		x
56	72	3	298.15	298.15	x				x	x	x
56	79	4	298.15	298.15	x				x	x	
56	80	1	298.15	298.15	x				x	x	x
56	82	3	298.15	298.15	x				x	x	
56	83	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	86	2	298.15	298.15	x				x	x	
56	92	2	298.15	298.15	x				x	x	x
56	93	1	298.15	298.15	x				x	x	x
56	94	1	298.15	298.15	x				x	x	x
56	103	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	106	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	109	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	224	1	298.15	298.15	x				x		
56	229	4	407.15	419.65	x				x		
56	260	1	298.15	298.15	x				x		
56	296	2	298.15	298.15	x				x	x	x
56	332	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	337	3	298.15	298.15	x				x	x	x
56	339	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	340	1	298.15	298.15	x				x	x	x
56	347	1	298.15	298.15	x				x		
56	359	2	298.15	303.15	x				x	x	
56	367	1	298.15	298.15	x				x		
56	406	1	298.15	298.15	x				x		
56	410	4	298.15	298.15	x				x	x	
56	423	1	298.15	298.15	x				x	x	
56	438	2	298.15	298.15	x				x	x	
56	495	1	298.15	298.15	x				x		x
56	658	12	298.15	303.15	x				x	x	x
57	30	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
57	59	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
57	72	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	79	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
57	80	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	81	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
57	92	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	93	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	95	3	293.15	298.35	x	x	x	x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

57	129	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	319	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
57	321	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
57	322	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	328	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	340	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	341	1	293.15	293.15	x	x	x		x		
57	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x		x
57	658	4	298.15	318.15	x		x	x	x		x
58	325	5	293.65	313.15	x		x	x	x		
58	658	17	288.15	373.15	x		x	x	x		x
60	95	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		
60	337	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
60	340	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
60	366	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x		x
60	415	1	298.15	298.15	x	x			x		
63	324	3	297.15	310.65	x				x		
63	359	1	303.15	303.15	x				x		
63	410	2	298.15	298.15	x				x		
63	434	2	379.65	379.65	x				x		
63	658	11	287.65	354.15	x				x		x
64	72	1	298.15	298.15	x				x		x
64	438	1	298.15	298.15	x				x		
64	658	3	295.65	298.15	x				x		x
67	72	12	282.65	333.70	x						x
67	79	11	283.74	333.45	x						
67	82	4	298.15	313.15	x						
67	92	11	282.65	333.70	x						x
67	93	10	283.37	328.15	x						x
67	94	11	282.95	333.27	x						x
67	95	11	283.10	333.15	x						
67	182	1	298.15	298.15	x						
67	332	10	283.03	328.33	x						
67	340	8	288.15	323.15	x						x
67	343	1	295.65	295.65	x						
67	359	5	298.15	313.15	x						x
67	377	1	340.65	340.65	x						
67	410	5	293.00	313.00	x						
67	438	11	282.65	333.15	x						
67	598	2	325.15	343.65	x						x
67	658	21	288.15	323.15	x						x
71	12	2	380.15	395.15	x				x		
71	72	1	298.15	298.15	x	x			x		x
71	80	1	298.15	298.15	x	x			x		x
71	81	1	298.15	298.15	x	x			x		
71	93	1	298.15	298.15	x	x			x		x
71	340	3	293.15	313.15	x	x			x		x
71	359	4	298.15	313.15	x	x			x		x
71	410	1	298.15	298.15	x	x			x		
71	438	1	298.15	298.15	x	x			x		
71	658	42	293.15	372.15	x	x			x		x
75	72	1	298.15	298.15	x				x		
75	337	1	298.15	298.15	x				x		
75	658	1	295.65	295.65	x				x		
78	30	5	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x	
78	36	2	288.45	298.15	x	x			x		x
78	68	2	272.65	275.15	x	x	x	x	x		
78	74	1	298.30	298.30	x	x	x	x	x	x	
78	93	2	273.15	290.15	x	x	x	x	x	x	x
78	95	20	277.45	307.05	x	x	x	x	x	x	
78	103	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
78	107	1	298.15	298.15	x	x			x		

## Kapitel 11 - Anhang

78	138	2	288.45	298.65	x	x	x	x	x		
78	212	3	273.15	305.05	x		x	x	x		
78	227	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
78	230	2	298.15	298.15	x	x			x		
78	284	2	285.65	305.15	x	x	x	x	x		
78	292	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	
78	296	1	298.15	298.15	x	x			x	x	x
78	319	11	273.15	304.15	x	x	x	x	x	x	
78	321	4	273.15	304.95	x	x	x	x	x	x	
78	328	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x	x
78	337	35	298.15	350.30	x	x	x	x	x	x	x
78	340	21	293.95	341.35	x	x	x	x	x	x	x
78	353	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x	x
78	358	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
78	414	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
78	440	3	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x	x
78	658	107	278.15	373.15	x	x	x	x	x	x	x
87	337	1	310.15	310.15	x		x				
87	510	1	298.15	298.15	x		x				
87	658	5	295.65	298.15	x		x		x		x
88	72	1	298.15	298.15	x				x	x	x
88	79	1	298.15	298.15	x				x	x	
88	80	1	298.15	298.15	x				x	x	x
88	86	6	293.15	313.15	x				x	x	
88	92	1	298.15	298.15	x				x	x	x
88	93	1	298.15	298.15	x				x	x	x
88	94	1	298.15	298.15	x				x	x	x
88	340	3	293.15	313.15	x				x	x	x
88	359	4	298.15	313.15	x				x	x	x
88	363	1	298.15	298.15	x				x		x
88	410	1	298.15	298.15	x				x	x	
88	423	2	293.15	298.15	x				x	x	
88	658	26	293.15	348.15	x				x	x	x
89	72	9	326.75	365.65	x		x	x			x
89	79	9	320.15	353.65	x		x	x			
89	80	6	328.35	354.65	x		x	x			x
89	92	8	331.95	370.85	x		x	x			x
89	93	7	331.65	368.35	x		x	x			x
89	110	7	316.25	363.45	x		x	x			x
89	128	8	330.65	374.95	x		x	x			x
89	129	7	326.65	373.95	x		x	x			x
89	295	7	329.05	357.85	x		x	x			
89	658	17	272.21	314.95	x		x	x			
90	30	13	298.00	348.00	x	x	x	x	x		
90	36	1	303.75	303.75	x	x			x		x
90	47	1	303.75	303.75	x	x	x	x	x		x
90	74	7	293.15	323.15	x	x	x	x	x		
90	79	3	283.15	303.75	x	x	x	x	x		
90	82	3	298.15	303.75	x	x	x	x	x		
90	95	5	298.15	338.15	x	x	x	x	x		
90	103	9	283.15	323.15	x	x			x		
90	106	1	296.15	296.15	x	x			x		
90	107	1	298.15	298.15	x	x					
90	149	1	367.00	367.00	x		x	x	x		
90	174	5	319.35	353.15	x	x	x	x	x		
90	181	1	351.15	351.15	x	x	x	x	x		
90	227	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
90	230	1	298.15	298.15	x	x			x		
90	296	1	303.75	303.75	x	x			x		x
90	319	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
90	324	3	310.15	335.95	x	x	x	x	x		
90	337	6	293.15	315.15	x	x	x	x	x		x

## Kapitel 11 - Anhang

90	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
90	366	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
90	370	1	296.15	296.15	x	x	x	x	x	
90	410	1	303.75	303.75	x	x	x	x	x	
90	414	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
90	432	1	311.15	311.15	x		x	x	x	
90	438	2	283.15	303.75	x	x	x	x	x	
90	440	4	298.15	397.85	x	x	x	x	x	x
90	441	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
90	510	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
90	512	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
90	562	1	310.15	310.15	x		x	x		
90	658	84	283.15	380.35	x	x	x	x	x	x
91	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
97	12	2	385.15	401.15	x				x	
97	80	1	298.15	298.15	x				x	x
97	81	1	298.15	298.15	x				x	
97	340	3	293.15	313.15	x				x	x
97	359	4	298.15	313.15	x				x	x
97	658	20	288.15	372.15	x				x	x
102	72	3	293.15	298.15	x		x	x	x	x
102	79	5	283.15	303.15	x		x	x	x	
102	80	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	81	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
102	92	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	93	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	95	5	293.15	410.55	x		x	x	x	
102	110	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	129	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	135	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	301	2	293.15	298.15	x		x	x	x	
102	304	1	298.15	298.15	x				x	
102	319	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
102	332	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	340	2	293.15	303.15	x		x	x	x	x
102	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	359	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	363	1	298.15	298.15	x		x		x	x
102	380	1	408.55	408.55	x		x	x	x	
102	407	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	409	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	410	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	438	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	440	4	293.15	454.05	x		x	x	x	x
102	441	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
102	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
102	658	11	293.15	460.15	x		x	x	x	x
110	658	9	263.55	298.15	x			x		
117	47	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
117	495	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
117	658	5	295.65	298.15	x		x	x	x	x
120	337	3	308.15	308.15	x		x		x	
120	658	5	295.65	298.15	x				x	x
121	658	8	297.85	318.15	x				x	x
122	72	1	298.15	298.15	x				x	
122	658	20	293.15	318.15	x				x	x
124	658	3	298.15	318.15	x				x	x
125	658	19	293.15	318.15	x				x	x
126	36	1	298.15	298.15	x				x	x

## Kapitel 11 - Anhang

126	47	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
126	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
126	73	1	293.15	293.15	x	x		x	
126	74	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
126	94	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
126	438	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
126	561	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
126	658	26	260.52	338.15	x	x	x	x	x
140	36	1	298.15	298.15	x			x	x
140	47	1	298.15	298.15	x			x	x
140	68	1	298.15	298.15	x			x	
140	72	7	293.15	313.15	x			x	x
140	79	1	298.15	298.15	x			x	
140	80	1	298.15	298.15	x			x	x
140	81	1	298.15	298.15	x			x	
140	82	1	298.15	298.15	x			x	
140	86	1	298.15	298.15	x			x	
140	92	1	298.15	298.15	x			x	x
140	93	1	298.15	298.15	x			x	x
140	94	1	298.15	298.15	x			x	x
140	95	1	298.15	298.15	x			x	
140	128	1	298.15	298.15	x			x	x
140	252	1	298.15	298.15	x			x	
140	296	1	298.15	298.15	x			x	x
140	299	1	298.15	298.15	x			x	x
140	319	1	298.15	298.15	x			x	
140	322	1	298.15	298.15	x			x	x
140	337	1	298.15	298.15	x			x	x
140	338	1	298.15	298.15	x			x	x
140	343	1	298.15	298.15	x			x	
140	351	1	298.15	298.15	x			x	
140	359	1	298.15	298.15	x			x	x
140	406	1	298.15	298.15	x			x	
140	409	1	298.15	298.15	x			x	
140	410	2	298.15	298.15	x			x	
140	423	1	298.15	298.15	x			x	
140	438	7	293.15	313.15	x			x	
140	658	22	293.15	348.15	x			x	x
141	658	3	298.15	310.15	x	x	x	x	x
142	658	2	295.65	298.15	x			x	x
146	30	1	298.15	298.15	x			x	
146	47	1	298.15	298.15	x			x	x
146	72	1	298.15	298.15	x			x	x
146	79	2	298.15	298.15	x			x	
146	80	1	298.15	298.15	x			x	x
146	82	3	298.15	298.15	x			x	
146	83	1	298.15	298.15	x			x	
146	86	2	298.15	298.15	x			x	
146	92	1	298.15	298.15	x			x	x
146	93	1	298.15	298.15	x			x	x
146	94	1	298.15	298.15	x			x	x
146	106	1	298.15	298.15	x			x	
146	109	1	298.15	298.15	x			x	
146	296	1	298.15	298.15	x			x	x
146	337	2	298.15	298.15	x			x	x
146	340	1	298.15	298.15	x			x	x
146	347	1	298.15	298.15	x			x	x
146	359	1	298.15	298.15	x			x	x
146	406	1	298.15	298.15	x			x	
146	410	4	298.15	298.15	x			x	
146	423	1	298.15	298.15	x			x	
146	438	1	298.15	298.15	x			x	

## Kapitel 11 - Anhang

146	658	8	298.15	298.15	x			x	x
163	72	9	293.23	333.22	x		x	x	x
163	80	11	293.28	343.23	x		x	x	x
163	81	7	293.29	323.20	x		x	x	x
163	86	6	293.21	318.32	x		x	x	x
163	93	11	293.16	343.76	x		x	x	x
163	94	11	293.20	343.24	x		x	x	x
163	319	11	293.26	343.19	x		x	x	x
163	658	10	272.20	273.06	x		x	x	x
172	59	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x
172	72	6	273.15	323.15	x	x	x	x	x
172	73	1	291.95	291.95	x	x			x
172	74	1	298.15	298.15	x	x			x
172	79	3	273.15	298.15	x	x	x	x	x
172	80	4	273.15	323.15	x	x	x	x	x
172	82	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x
172	92	3	273.15	323.15	x	x	x	x	
172	95	6	283.15	313.55	x	x	x	x	x
172	145	1	376.15	376.15	x			x	x
172	181	6	352.15	382.65	x	x		x	x
172	228	1	293.75	293.75	x	x	x		x
172	256	2	295.45	295.65	x	x	x	x	x
172	324	9	309.25	328.15	x	x	x	x	x
172	337	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
172	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
172	366	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
172	382	1	354.65	354.65	x	x	x	x	x
172	414	1	298.15	298.15	x	x	x		x
172	432	3	343.15	393.15	x		x	x	x
172	434	2	389.15	390.15	x		x	x	x
172	440	1	298.15	298.15	x	x		x	x
172	501	1	365.15	365.15	x			x	
172	510	1	298.15	298.15	x	x		x	x
172	512	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
172	521	1	348.00	348.00	x			x	
172	633	2	303.15	308.15	x		x	x	
172	658	31	280.25	373.25	x	x	x		x
173	72	12	290.92	342.68	x		x	x	x
173	74	8	298.30	367.90	x		x	x	x
173	78	2	385.45	403.45	x		x	x	x
173	79	12	302.67	332.25	x		x	x	x
173	152	9	403.15	419.55	x		x	x	x
173	409	13	304.89	359.75	x		x	x	x
173	658	73	283.65	404.75	x		x	x	x
174	658	9	286.15	313.15	x		x	x	x
186	72	1	298.15	298.15	x	x			x
186	182	1	298.15	298.15	x	x			x
186	658	3	295.65	298.15	x			x	x
200	30	1	298.15	298.15	x			x	
200	47	2	298.15	300.15	x			x	x
200	72	1	298.15	298.15	x			x	x
200	79	1	298.15	298.15	x			x	
200	92	2	298.15	306.15	x			x	x
200	95	1	298.15	298.15	x			x	
200	319	1	298.15	298.15	x			x	
200	337	1	298.15	298.15	x			x	x
200	340	9	288.15	323.15	x			x	x
200	359	4	298.15	308.15	x			x	x
200	366	1	298.15	298.15	x			x	x
200	440	1	298.15	298.15	x			x	x
200	658	14	288.15	323.15	x			x	x
201	30	1	298.15	298.15	x			x	

## Kapitel 11 - Anhang

201	47	2	298.15	300.15	x				x		x
201	337	1	298.15	298.15	x				x		x
201	340	5	288.15	323.15	x				x		x
201	366	1	298.15	298.15	x				x		x
201	440	1	298.15	298.15	x				x		x
201	658	10	288.15	323.15	x				x		x
202	47	2	298.15	300.15	x			x			x
202	340	4	288.15	323.15	x			x			x
202	658	17	288.15	323.15	x						x
203	47	2	298.15	300.15	x				x		x
203	337	1	298.15	298.15	x				x		x
203	340	1	298.15	298.15	x				x		x
203	366	1	298.15	298.15	x				x		x
203	440	1	298.15	298.15	x				x		x
203	658	7	298.15	310.15	x				x		
204	658	12	295.65	313.15	x				x		
215	95	2	388.05	405.35	x		x	x	x		
215	658	11	295.65	399.35	x		x		x		x
216	340	8	287.85	313.25	x	x	x	x	x		x
216	585	4	247.66	260.91	x	x	x	x	x		
216	658	3	293.15	298.15	x	x	x	x	x		x
229	658	2	295.65	303.15	x		x	x	x		x
231	658	2	295.65	298.15	x			x	x		x
239	36	1	298.15	298.15	x				x		x
239	47	4	298.15	300.15	x			x	x		x
239	59	1	298.15	298.15	x			x	x	x	
239	74	1	298.15	298.15	x				x	x	
239	106	1	298.15	298.15	x				x	x	
239	132	1	298.15	298.15	x				x		
239	296	1	298.15	298.15	x				x	x	x
239	328	1	298.15	298.15	x			x		x	x
239	337	2	298.15	298.15	x			x	x	x	x
239	340	4	288.15	323.15	x			x	x	x	x
239	349	1	298.15	298.15	x			x	x		
239	358	1	298.15	298.15	x			x	x		x
239	359	1	303.15	303.15	x			x	x	x	x
239	363	2	298.15	303.15	x			x	x		x
239	414	1	298.15	298.15	x			x	x		x
239	440	1	298.15	298.15	x			x	x	x	x
239	441	1	298.15	298.15	x			x	x		
239	495	2	298.15	298.15	x			x	x		x
239	658	22	288.15	323.15	x				x	x	x
243	36	1	298.15	298.15	x				x		x
243	59	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	74	8	293.15	323.15	x		x	x	x		
243	79	3	283.15	293.15	x		x	x	x		
243	81	3	283.15	293.15	x		x	x	x		
243	82	1	298.15	298.15	x			x	x		
243	92	1	298.15	298.15	x			x	x		x
243	95	6	298.15	451.15	x		x	x	x		
243	103	9	283.15	323.15	x				x		
243	106	1	298.15	298.15	x				x		
243	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
243	132	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	228	1	298.15	298.15	x		x		x		
243	252	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	292	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	300	2	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	319	3	298.15	298.15	x		x	x			
243	337	6	293.15	315.15	x		x	x	x		x
243	340	1	303.15	303.15	x		x	x	x		x
243	343	1	298.15	298.15	x		x	x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

243	359	4	297.65	301.45	x		x	x	x		x
243	406	1	298.15	298.15	x				x		
243	409	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	410	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	438	12	283.15	323.15	x		x	x	x		
243	440	2	470.15	481.65	x		x	x	x		x
243	603	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
243	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
243	658	63	278.15	382.65	x		x	x	x		x
247	68	1	255.65	255.65	x	x	x	x	x		
247	73	1	291.75	291.75	x	x			x		
247	95	7	281.15	346.65	x	x	x	x	x		
247	256	1	334.15	334.15	x	x	x	x	x		
247	319	4	335.55	350.25	x	x	x	x	x		
247	508	1	324.15	324.15	x						
247	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
247	658	45	283.15	314.20	x	x	x		x		x
248	72	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
248	74	13	296.25	342.45	x		x	x	x		
248	82	16	291.55	331.95	x		x	x	x		
248	95	1	303.15	303.15	x		x	x	x		
248	340	1	303.15	303.15	x		x	x	x		x
248	585	4	295.65	308.55	x		x	x	x		
248	658	48	276.15	418.75	x		x	x	x		x
267	59	1	303.15	303.15	x	x			x		
267	72	6	273.15	298.15	x	x		x	x		x
267	79	4	273.15	293.15	x	x		x	x		
267	82	2	273.15	283.75	x	x			x		
267	95	3	280.15	328.35	x	x		x	x		
267	182	1	298.15	298.15	x	x		x	x		
267	230	1	321.65	321.65	x	x			x		
267	340	5	298.15	313.15	x	x		x	x		x
267	359	2	298.15	303.15	x	x		x	x		x
267	366	1	298.15	298.15	x	x		x	x		x
267	377	1	319.65	319.65	x				x		
267	414	1	298.15	298.15	x	x		x	x		x
267	440	1	298.15	298.15	x	x		x	x		x
267	510	1	298.15	298.15	x	x		x			x
267	512	1	298.15	298.15	x	x		x	x		x
267	658	26	288.15	333.15	x	x		x	x		x
268	30	2	303.15	303.15	x	x			x	x	
268	36	1	298.15	298.15	x	x			x		x
268	47	5	293.15	313.15	x	x		x	x		x
268	72	35	258.97	321.03	x	x		x	x	x	x
268	74	2	303.15	303.15	x	x		x	x	x	
268	79	17	268.15	303.15	x	x		x	x	x	
268	80	28	268.15	310.15	x	x		x	x	x	x
268	81	29	268.15	318.84	x	x		x	x	x	
268	82	7	298.15	313.15	x	x			x	x	
268	92	17	268.15	303.15	x	x		x	x	x	x
268	93	17	268.15	303.15	x	x		x	x	x	x
268	94	3	298.15	303.15	x	x		x	x	x	x
268	95	1	298.15	298.15	x	x		x	x	x	
268	103	15	268.15	303.15	x	x			x	x	
268	104	2	303.15	303.15	x	x			x	x	
268	130	2	303.15	303.15	x	x		x	x	x	
268	132	1	298.15	298.15	x	x		x	x		
268	296	2	303.15	303.15	x	x		x	x	x	x
268	300	1	303.15	303.15	x	x		x	x	x	
268	319	21	273.15	303.15	x	x		x		x	
268	332	2	303.15	303.15	x	x			x	x	
268	340	5	298.15	313.15	x	x		x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

268	347	2	303.15	303.15	x	x		x	x		x
268	355	2	303.15	303.15	x	x		x	x		x
268	359	6	298.15	313.15	x	x		x	x	x	x
268	410	6	298.15	303.15	x	x			x	x	
268	438	19	268.15	303.15	x	x		x	x	x	
268	658	44	273.15	323.15	x	x		x	x	x	x
285	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x		
308	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x		x
315	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x		x
315	658	7	295.65	298.15	x		x	x	x		x
322	95	5	277.09	278.26	x	x	x	x	x		
322	283	5	285.09	286.01	x	x	x	x	x		
322	323	4	247.10	249.20	x	x	x	x	x		
322	340	5	279.73	280.23	x	x	x	x	x		x
322	658	3	295.65	298.15	x			x			
324	68	3	261.45	267.95	x	x	x	x	x		
324	95	5	277.29	278.34	x	x	x	x	x		
324	127	6	287.25	304.45	x	x	x	x			x
324	297	7	290.45	303.65	x		x	x			x
324	307	6	280.75	288.35	x	x	x	x	x		
324	318	1	282.95	282.95	x	x	x	x	x		x
324	328	6	273.95	302.85	x	x	x	x	x		x
324	337	5	292.35	305.05	x	x	x	x	x		x
324	340	11	279.93	293.67	x	x	x	x	x		x
324	414	3	291.93	306.28	x	x	x	x	x		x
324	415	1	298.15	298.15	x	x			x		
324	440	5	290.65	305.35	x	x	x	x	x		x
324	585	3	248.58	254.54	x	x	x		x		
324	658	46	270.36	298.15	x	x	x	x	x		x
334	37	5	332.20	412.60	x		x	x	x		
334	38	5	338.80	411.50	x		x	x	x		
334	72	6	293.15	312.37	x		x	x	x		x
334	74	14	295.07	354.60	x		x	x	x		
334	79	7	275.60	337.65	x		x	x	x		
334	81	1	313.15	313.15	x		x	x	x		
334	95	4	308.15	338.15	x		x	x	x		
334	228	1	298.15	298.15	x		x		x		
334	278	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
334	300	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
334	322	11	299.10	355.10	x		x	x	x		x
334	323	15	293.40	357.00	x		x	x	x		
334	336	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
334	352	4	386.50	450.00	x		x	x			
334	359	2	303.15	348.15	x		x	x	x		x
334	371	3	340.70	358.50	x		x	x	x		x
334	403	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
334	410	6	292.65	331.65	x		x	x	x		
334	432	3	343.15	358.15	x		x	x	x		
334	497	3	332.10	392.70	x		x	x			
334	562	3	401.00	445.20	x		x	x			
334	589	4	324.90	404.20	x		x	x	x		
334	658	52	278.15	352.60	x		x	x	x		x
335	228	1	298.15	298.15	x		x		x		
335	278	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
335	300	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
335	323	2	298.15	318.15	x		x	x	x		
335	336	1	298.15	298.15	x		x		x		
335	359	1	303.15	303.15	x		x	x	x		x
335	403	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
335	658	1	303.15	303.15	x		x	x	x		x
342	285	1	294.84	294.84	x				x		
342	441	6	290.38	326.91	x	x	x	x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

342	658	3	294.00	298.15	x	x	x	x	x	x
344	79	4	229.65	251.55	x		x	x	x	
344	352	4	330.50	366.50	x		x	x		
344	562	4	331.30	367.50	x		x	x		
344	658	8	276.55	286.15	x		x	x	x	
346	352	5	305.00	365.10	x		x	x		
346	562	3	327.40	360.40	x		x	x		
346	658	18	279.15	323.15	x		x	x	x	x
376	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x	x
381	72	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
381	79	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
381	82	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
381	95	2	298.15	348.85	x		x	x	x	
381	658	8	295.65	377.55	x		x	x	x	x
382	30	46	273.15	343.15	x	x	x	x	x	
382	59	22	273.15	306.15	x	x	x	x	x	
382	68	19	265.15	323.15	x	x	x	x	x	
382	82	8	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
382	107	35	273.15	319.45	x	x	x		x	
382	319	2	273.15	274.65	x	x	x	x	x	
382	658	49	273.45	353.15	x	x	x		x	x
383	337	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	353	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	358	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	366	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	414	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	440	1	298.15	298.15	x	x			x	x
383	658	2	295.65	298.15	x				x	x
385	658	1	295.65	295.65	x		x	x		
388	47	2	298.15	300.15	x			x	x	x
388	658	15	295.65	313.15	x				x	x
390	176	2	236.00	237.78	x	x		x	x	
390	182	2	253.51	263.88	x	x		x	x	
390	440	3	298.15	313.15	x	x		x	x	x
390	658	3	295.65	298.15	x			x	x	x
391	30	3	298.15	361.65	x	x		x	x	
391	82	3	298.15	338.95	x	x	x	x	x	
391	95	2	298.15	332.75	x	x	x	x	x	
391	110	1	282.65	282.65	x	x	x	x	x	x
391	256	2	313.45	329.15	x	x	x	x		
391	658	4	295.65	298.15	x	x	x	x	x	x
402	82	8	283.15	323.15	x	x	x		x	
402	95	2	338.15	354.55	x	x	x	x	x	
402	658	6	295.65	335.05	x	x	x	x	x	x
411	73	1	292.55	292.55	x		x	x	x	
411	352	3	329.50	358.10	x			x		
411	562	3	332.60	361.10	x		x	x		
411	658	20	280.15	357.65	x		x	x	x	x
417	658	6	295.65	310.15	x				x	x
418	72	1	298.15	298.15	x				x	
418	658	15	293.15	318.15	x				x	x
424	658	3	295.65	310.15	x				x	x
425	72	1	298.15	298.15	x				x	x
425	79	1	298.15	298.15	x				x	
425	92	1	298.15	298.15	x				x	x
425	93	1	298.15	298.15	x				x	x
425	94	1	298.15	298.15	x				x	x
425	359	1	298.15	298.15	x				x	x
425	363	1	298.15	298.15	x				x	x
425	658	14	293.15	348.15	x				x	x
426	80	1	298.15	298.15	x				x	x
426	340	3	293.15	313.15	x				x	x

Kapitel 11 - Anhang

426	359	4	298.15	313.15	x				x		x
426	658	20	293.15	372.15	x				x		x
428	36	1	288.45	288.45	x	x					x
428	182	1	298.15	298.15	x	x					
428	598	1	303.65	303.65	x						x
428	658	3	295.65	298.15	x	x					
436	337	1	298.15	298.15	x				x	x	x
436	658	4	295.65	298.15	x					x	
439	73	1	292.65	292.65	x		x	x	x		
439	658	15	273.29	338.15	x		x	x	x		x
442	30	1	273.15	273.15	x		x	x	x		
442	79	2	273.15	283.15	x		x	x	x		
442	80	1	273.15	273.15	x		x	x	x		x
442	81	8	230.25	283.15	x		x	x	x		
442	86	1	250.95	250.95	x		x	x	x		
442	93	1	273.15	273.15	x		x	x	x		x
442	103	4	273.15	303.15	x		x	x	x		
442	109	3	293.15	313.15	x				x		
442	130	2	273.15	283.15	x		x	x	x		
442	136	4	273.15	303.15	x				x		
442	210	2	263.15	273.15	x		x	x	x		
442	225	3	283.15	303.15	x		x	x	x		
442	230	2	283.15	293.15	x				x		
442	292	2	273.15	283.15	x		x	x	x		
442	319	2	263.15	273.15	x		x	x	x		
442	321	2	263.15	273.15	x		x	x	x		
442	337	4	253.15	283.15	x		x	x	x		x
442	340	1	283.15	283.15	x		x	x	x		x
442	409	1	273.15	273.15	x		x	x	x		
442	438	2	273.15	283.15	x		x	x	x		
442	658	5	273.15	303.15	x		x	x	x		
444	340	3	293.15	313.15	x				x		
444	359	4	298.15	313.15	x				x		
444	658	8	293.15	313.15	x				x		
445	80	1	298.15	298.15	x				x		x
445	81	1	298.15	298.15	x				x		
445	340	3	293.15	313.15	x				x		x
445	359	4	298.15	313.15	x				x		x
445	410	1	298.15	298.15	x				x		
445	658	17	293.15	348.15	x				x		x
447	19	2	342.15	357.15	x				x		
447	37	2	331.15	391.15	x		x	x	x		
447	72	12	287.55	339.15	x		x	x	x		x
447	79	12	287.35	327.35	x		x	x	x		
447	81	11	286.35	328.35	x		x	x	x		
447	324	1	342.15	342.15	x		x	x	x		
447	343	1	295.65	295.65	x		x	x	x		
447	658	24	271.91	308.05	x		x	x	x		x
448	47	1	298.15	298.15	x		x	x	x		x
448	72	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	79	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x	
448	80	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	82	2	298.15	409.85	x		x	x	x	x	
448	92	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	93	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	95	4	298.15	413.05	x		x	x	x	x	
448	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	129	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x
448	169	6	344.15	362.45	x				x		
448	260	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
448	337	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

448	340	1	303.15	303.15	x	x	x	x	x	x
448	347	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
448	355	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
448	359	2	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x
448	363	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
448	407	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
448	410	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
448	438	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
448	495	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
448	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
448	658	11	295.65	385.35	x	x	x	x	x	x
468	30	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	95	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	210	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	283	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	306	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	319	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	328	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	332	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
468	337	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	353	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	414	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	440	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	563	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	564	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	565	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
468	592	1	298.15	298.15	x	x	x	x		x
469	104	4	298.15	313.15	x			x		
469	167	3	298.15	313.15	x			x		
469	298	1	278.70	278.70	x			x		
469	300	5	282.19	293.95	x			x		
469	301	1	290.36	290.36	x			x		
469	319	3	298.15	313.15	x			x		
469	441	6	322.65	346.15	x			x		
469	539	3	280.67	288.45	x			x		
469	577	9	341.95	350.52	x			x		
469	603	2	316.25	318.72	x			x		
470	135	2	283.27	288.21	x			x		
470	210	6	283.15	333.15	x			x		
470	306	5	293.15	333.15	x			x		
470	331	9	283.21	323.31	x			x		
470	409	13	283.20	343.23	x			x		
470	438	11	283.15	333.27	x			x		
473	658	4	295.65	303.15	x	x	x	x	x	x
475	82	2	273.15	285.65	x			x		
475	182	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
475	319	2	273.15	283.15	x	x		x		
475	415	1	298.15	298.15	x			x		
475	658	1	298.15	298.15	x			x		
481	81	6	218.65	265.95	x	x	x	x		
481	86	4	224.75	248.55	x	x	x	x		
481	103	2	273.15	283.15	x	x	x	x		
481	109	2	293.15	303.15	x			x		
481	136	2	273.15	283.15	x			x		
481	225	2	273.15	283.15	x	x	x	x		
481	321	1	263.15	263.15	x	x	x	x		
481	337	3	253.15	273.15	x	x	x	x		x
481	605	4	294.15	300.15	x	x	x	x		
481	658	6	273.15	303.15	x	x	x	x		
483	658	7	295.65	310.15	x			x		x
484	658	2	295.65	298.15	x			x		x



## Kapitel 11 - Anhang

641	72	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
641	340	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
641	658	1	298.15	298.15	x		x	x	
643	510	1	298.15	298.15	x	x		x	x
645	36	1	298.15	298.15	x			x	
645	47	1	298.15	298.15	x			x	
645	59	3	296.00	298.15	x			x	
645	72	3	296.00	298.15	x			x	
645	74	1	298.15	298.15	x			x	
645	79	3	296.00	298.15	x			x	
645	81	1	298.15	298.15	x			x	
645	82	3	296.00	298.15	x			x	
645	94	1	298.15	298.15	x			x	
645	95	1	298.15	298.15	x			x	
645	106	1	298.15	298.15	x			x	
645	132	1	298.15	298.15	x			x	
645	228	1	298.15	298.15	x			x	
645	292	1	298.15	298.15	x			x	
645	296	1	298.15	298.15	x			x	
645	321	1	298.15	298.15	x			x	
645	340	1	298.15	298.15	x			x	x
645	359	1	298.15	298.15	x			x	
645	410	1	298.15	298.15	x			x	
645	438	1	298.15	298.15	x			x	
645	440	1	298.15	298.15	x				x
645	658	1	295.65	295.65	x			x	x
647	19	1	325.65	325.65	x			x	
647	258	1	352.15	352.15	x				
647	598	1	339.15	339.15	x		x	x	x
648	72	1	298.15	298.15	x			x	x
648	79	1	298.15	298.15	x			x	
648	92	1	298.15	298.15	x			x	x
648	93	1	298.15	298.15	x			x	x
648	94	1	298.15	298.15	x			x	x
648	95	1	298.15	298.15	x			x	
648	103	1	298.15	298.15	x			x	
648	319	1	298.15	298.15	x			x	
648	328	1	298.15	298.15	x			x	x
648	337	1	298.15	298.15	x				x
648	347	1	298.15	298.15	x			x	x
648	353	1	298.15	298.15	x			x	x
648	355	1	298.15	298.15	x			x	x
648	359	2	298.15	303.15	x			x	x
648	440	1	298.15	298.15	x			x	x
648	658	3	295.65	303.15	x			x	x
650	658	2	295.65	298.15	x			x	x
655	59	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	72	1	298.15	298.15	x	x	x		x
655	79	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	80	1	298.15	298.15	x	x	x		x
655	81	3	293.15	298.15	x	x	x		
655	82	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	83	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	86	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	95	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	103	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	104	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	130	1	293.15	293.15	x	x	x		
655	319	5	293.15	298.15	x	x	x		
655	323	2	293.15	298.15	x	x	x		
655	332	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	337	4	293.15	298.15	x	x	x		x

Kapitel 11 - Anhang

655	339	1	293.15	293.15	x	x	x		
655	340	5	293.15	298.15	x	x	x		x
655	359	1	293.15	293.15	x	x	x		x
655	361	1	293.15	293.15	x	x	x		
655	438	1	298.15	298.15	x	x	x		
655	441	1	293.15	293.15	x	x	x		
655	540	1	293.15	293.15	x	x	x		
655	603	1	298.15	298.15	x	x	x		
664	36	1	298.15	298.15	x			x	x
664	47	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
664	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
664	72	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
664	79	4	283.15	298.15	x	x	x	x	
664	95	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
664	106	1	298.15	298.15	x			x	
664	228	1	298.15	298.15	x	x		x	
664	292	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
664	296	1	298.15	298.15	x			x	
664	319	2	283.15	283.15	x	x	x	x	
664	321	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
664	410	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
664	440	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
664	658	9	295.65	313.15	x	x	x	x	x
673	72	2	298.15	298.15	x			x	x
673	79	2	298.15	298.15	x			x	
673	92	2	298.15	298.15	x			x	x
673	93	1	298.15	298.15	x			x	x
673	94	2	298.15	298.15	x			x	x
673	128	1	298.15	298.15	x			x	x
673	347	1	298.15	298.15	x			x	x
673	355	1	298.15	298.15	x			x	x
673	359	1	298.15	298.15	x			x	x
673	363	1	298.15	298.15	x			x	x
673	658	7	282.95	303.15	x			x	x
674	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	72	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	79	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	80	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	82	5	293.15	313.15	x	x	x	x	
674	92	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	93	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	94	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	95	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	128	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	129	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	135	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	301	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	337	1	298.15	298.15	x	x	x		x
674	340	5	293.15	313.15	x	x	x	x	x
674	347	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	355	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	359	7	293.15	313.15	x	x	x	x	x
674	363	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	407	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	409	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	410	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	441	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
674	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
674	658	4	295.65	298.15	x	x	x	x	x
675	72	1	298.15	298.15	x			x	x
675	79	1	298.15	298.15	x			x	
675	92	1	298.15	298.15	x			x	x

## Kapitel 11 - Anhang

675	93	1	298.15	298.15	x			x		x
675	94	1	298.15	298.15	x			x		x
675	95	1	298.15	298.15	x			x		
675	103	1	298.15	298.15	x			x		
675	319	1	298.15	298.15	x					
675	347	1	298.15	298.15	x			x		x
675	355	1	298.15	298.15	x			x		x
675	359	1	298.15	298.15	x			x		x
675	658	1	298.15	298.15	x			x		x
690	36	1	298.15	298.15	x			x		
690	47	1	298.15	298.15	x			x		
690	59	1	298.15	298.15	x			x		x
690	72	1	298.15	298.15	x			x		x
690	74	1	298.15	298.15	x			x		x
690	79	1	298.15	298.15	x			x		x
690	81	1	298.15	298.15	x			x		x
690	82	1	298.15	298.15	x			x		x
690	86	1	298.15	298.15	x			x		x
690	94	1	298.15	298.15	x			x		x
690	95	1	298.15	298.15	x			x		x
690	106	1	298.15	298.15	x			x		x
690	132	1	298.15	298.15	x			x		
690	228	1	298.15	298.15	x			x		
690	292	1	298.15	298.15	x			x		x
690	296	1	298.15	298.15	x			x		x
690	321	1	298.15	298.15	x			x		x
690	340	1	298.15	298.15	x			x		x
690	359	1	298.15	298.15	x			x		x
690	410	1	298.15	298.15	x			x		x
690	438	1	298.15	298.15	x			x		x
690	440	1	298.15	298.15	x			x		x
690	658	1	295.65	295.65	x			x		x
703	516	1	354.25	354.25	x		x	x		
706	658	1	298.15	298.15	x					
713	337	3	308.15	308.15	x			x		x
713	658	4	295.65	298.15	x			x		
717	359	1	298.15	298.15	x			x		
717	658	4	295.65	318.15	x			x		
722	359	1	298.15	298.15	x			x		
722	658	3	298.15	318.15	x			x		

**Tabelle 11.3** Für Berechnung verwendete ‚komplexes Molekül-Lösungsmittel‘-Systeme

Modelle: 1 (Ideal), 2 (Hansen), 3 (UNIFAC), 4 (Mod. UNIFAC (Do)),

5 (COSMO-RS(OI)), 6 (NRTL-SAC), 7 (Pharma Mod. UNIFAC)

Solute (ID)	Solvent (ID)	N	T <sub>min</sub>	T <sub>max</sub>	Berechenbar mit Modell						
					1	2	3	4	5	6	7
10	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x		x
10	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		x
11	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x		x
11	658	6	283.15	303.15	x		x	x	x		
18	658	5	288.15	323.15	x				x		x
21	658	3	295.65	298.15	x				x		x
22	658	12	293.15	318.15	x				x		x
23	658	1	295.65	295.65	x						
28	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x		
29	182	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
29	658	7	295.65	313.15	x	x	x	x	x		x
32	658	4	295.65	298.15	x				x		
34	658	12	280.05	302.85	x		x	x	x		x
44	79	2	298.15	313.15	x				x		
44	343	1	295.65	295.65	x				x		
44	658	18	260.85	295.65	x				x		x
61	658	1	298.15	298.15	x				x		x
62	359	3	277.15	293.15	x				x		x
62	658	5	295.65	318.15	x				x		
65	658	1	298.15	298.15	x				x		x
66	30	3	302.55	471.35	x				x		
66	59	3	283.15	460.75	x				x		
66	79	1	298.15	298.15	x				x		
66	81	3	283.15	378.65	x				x		
66	94	1	298.15	298.15	x				x		x
66	95	6	297.65	451.05	x				x		
66	113	1	298.15	298.15	x				x		x
66	128	1	298.15	298.15	x				x		x
66	135	1	298.15	298.15	x				x		
66	301	1	298.15	298.15	x				x		
66	304	1	298.15	298.15	x				x		
66	332	1	298.15	298.15	x				x		
66	347	1	298.15	298.15	x				x		x
66	355	1	298.15	298.15	x				x		x
66	359	1	298.15	298.15	x				x		x
66	363	1	298.15	298.15	x				x		x
66	409	1	298.15	298.15	x				x		
66	438	1	298.15	298.15	x				x		
66	440	1	452.15	452.15	x				x		x
66	441	1	298.15	298.15	x				x		
66	561	1	298.15	298.15	x				x		
66	653	1	298.15	298.15	x				x		x
66	658	12	295.65	437.35	x				x		x
69	79	5	298.66	328.18	x	x			x		
69	94	4	305.65	334.64	x	x			x		
69	347	4	310.55	332.62	x	x			x		
69	658	26	273.15	323.15	x	x			x		x
70	30	4	313.15	343.15	x				x		
70	79	4	273.15	303.15	x				x		
70	82	3	293.15	313.15	x				x		
70	95	7	283.15	343.15	x				x		
70	108	6	273.15	323.15	x				x		
70	658	4	295.65	298.15	x				x		x
76	359	1	303.15	303.15	x				x		x

Kapitel 11 - Anhang

76	658	7	295.65	310.15	x			x	
77	79	9	283.15	323.15	x		x	x	x
77	81	2	283.15	288.15	x		x	x	x
77	103	9	283.15	323.15	x				x
77	438	7	283.15	313.15	x		x	x	x
77	658	14	283.15	323.15	x		x	x	x
84	95	2	272.25	277.15	x	x	x	x	x
84	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x
84	658	4	295.65	298.15	x	x	x	x	x
85	658	2	295.65	298.15	x				x
98	658	5	295.65	318.15	x		x	x	x
99	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x
100	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x
100	658	2	295.65	298.15	x				x
101	658	1	298.15	298.15	x				x
112	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x
114	658	1	298.15	298.15	x				x
115	658	1	298.15	298.15	x			x	
118	658	2	295.65	298.15	x				x
119	359	3	277.15	293.15	x		x		x
119	658	3	295.65	298.15	x				x
123	658	10	293.15	318.15	x				x
133	415	1	298.15	298.15	x	x			x
139	658	5	295.65	313.15	x	x	x	x	x
143	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x
143	658	2	295.65	298.15	x		x		x
144	658	1	295.65	295.65	x				x
145	59	1	298.15	298.15	x		x	x	
145	79	6	273.15	335.45	x		x	x	
145	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	103	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	113	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	135	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	293	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	301	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	318	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	329	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	359	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	406	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	422	1	288.15	288.15	x		x	x	x
145	438	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	471	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	603	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x
145	658	43	295.35	347.85	x		x	x	x
147	658	1	298.15	298.15	x				x
148	59	1	298.15	298.15	x	x			x
148	82	9	273.15	333.15	x	x			x
148	95	9	283.15	353.15	x	x			x
148	103	5	298.00	318.00	x	x			x
148	130	5	298.00	318.00	x	x			x
148	327	1	298.15	298.15	x	x			x
148	510	1	298.15	298.15	x	x			x
148	658	2	295.65	298.15	x	x			x

## Kapitel 11 - Anhang

149	30	5	263.15	283.15	x		x	x	x	
149	59	5	263.15	283.15	x		x	x	x	
149	79	13	268.15	303.15	x		x	x	x	
149	81	7	263.15	298.15	x		x	x	x	
149	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	103	2	298.15	298.15	x		x	x	x	
149	107	2	263.15	268.15	x		x	x	x	
149	113	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	130	2	301.15	302.15	x		x	x	x	
149	223	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	225	1	281.75	281.75	x		x	x	x	
149	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	318	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	351	8	302.15	352.15	x		x	x	x	
149	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	359	4	277.15	298.15	x		x	x	x	x
149	423	1	245.90	245.90	x		x	x	x	
149	440	5	293.00	323.00	x		x	x	x	x
149	441	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
149	471	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	510	4	293.00	313.00	x		x	x	x	x
149	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
149	658	59	277.15	346.55	x		x	x	x	x
150	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
151	30	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
151	59	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
151	95	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
151	104	1	298.15	298.15	x				x	
151	107	1	298.15	298.15	x		x		x	
151	109	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
151	438	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
152	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
152	81	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
152	82	1	298.15	298.15	x	x			x	
152	332	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
152	349	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
152	440	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
152	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
152	512	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
152	658	2	295.65	295.65	x	x			x	x
153	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	223	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	301	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
153	318	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	359	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	363	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	415	1	298.15	298.15	x				x	
153	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	441	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
153	471	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	592	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x

Kapitel 11 - Anhang

153	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
153	658	2	295.65	298.15	x		x		x	x
154	30	2	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
154	79	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
154	81	3	273.15	313.15	x	x	x	x	x	
154	94	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	95	5	275.25	290.65	x	x	x	x	x	
154	103	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
154	113	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	128	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	183	1	310.65	310.65	x		x	x	x	
154	270	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	306	3	224.55	280.25	x		x	x	x	
154	347	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	355	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	359	2	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x
154	363	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	423	3	254.00	285.70	x	x	x	x	x	
154	429	1	355.90	355.90	x		x	x	x	
154	430	1	370.10	370.10	x			x	x	
154	585	2	249.10	262.00	x	x	x	x	x	
154	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
154	658	45	279.75	383.20	x	x		x	x	x
155	30	2	293.15	333.15	x	x		x	x	
155	59	3	293.15	298.15	x	x		x	x	
155	68	2	293.15	363.15	x	x		x	x	
155	79	1	293.15	293.15	x	x		x	x	
155	81	2	293.15	298.15	x	x		x	x	
155	82	3	293.15	298.15	x	x		x	x	
155	95	8	293.15	340.30	x	x		x	x	
155	107	1	293.15	293.15	x	x			x	
155	130	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
155	149	2	394.85	401.35	x			x	x	
155	159	2	414.35	437.75	x	x		x	x	
155	170	2	339.65	370.55	x			x	x	
155	177	2	363.15	372.95	x	x		x	x	
155	211	1	333.15	333.15	x				x	
155	230	1	333.15	333.15	x	x		x	x	
155	237	2	399.15	409.15	x			x	x	
155	306	4	293.15	393.15	x			x	x	
155	310	1	413.15	413.15	x	x		x	x	
155	312	1	293.15	293.15	x			x	x	
155	313	3	293.15	393.15	x	x		x	x	
155	318	1	298.15	298.15	x	x		x	x	x
155	326	1	293.15	293.15	x			x	x	
155	327	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
155	332	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
155	333	4	313.70	349.50	x	x		x	x	
155	343	2	293.15	301.50	x	x		x	x	
155	359	1	298.15	298.15	x	x		x	x	x
155	384	2	344.70	374.80	x	x		x	x	
155	423	2	256.20	269.10	x	x			x	
155	438	1	298.15	298.15	x	x		x	x	
155	440	2	298.15	298.15	x	x		x	x	x
155	441	2	298.15	298.15	x	x		x	x	
155	471	1	298.15	298.15	x			x	x	x
155	505	1	391.65	391.65	x	x		x	x	
155	510	3	298.15	298.15	x	x		x	x	x
155	512	2	298.15	298.15	x	x		x	x	x
155	517	1	372.15	372.15	x			x	x	
155	525	5	345.20	362.70	x					
155	536	1	293.15	293.15	x			x	x	

Kapitel 11 - Anhang

155	569	2	268.70	275.60	x	x		x	
155	577	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
155	585	6	252.70	299.60	x	x		x	
155	597	1	385.70	385.70	x				
155	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	x
156	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x
157	359	1	277.15	277.15	x		x	x	x
157	658	8	295.65	298.15	x		x	x	x
158	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x
160	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x
160	658	4	283.00	308.00	x		x	x	x
161	30	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
161	95	8	278.86	321.91	x	x	x	x	
161	658	1	298.15	298.15	x	x		x	
162	359	1	293.15	293.15	x	x	x	x	x
162	658	7	295.65	319.95	x	x	x	x	x
164	658	1	295.65	295.65	x			x	x
165	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x
166	658	1	295.65	295.65	x				x
168	415	4	241.15	280.15	x			x	
168	658	4	283.15	303.15	x		x	x	x
169	30	1	314.45	314.45	x			x	
169	82	1	273.15	273.15	x		x	x	
169	95	2	283.65	298.15	x		x	x	
169	658	5	295.65	313.25	x		x	x	x
170	415	5	221.15	287.15	x			x	
170	658	32	283.15	313.50	x		x	x	x
171	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x
175	658	3	295.65	298.15	x	x	x	x	x
177	30	6	273.15	323.15	x	x	x	x	
177	82	3	273.15	293.15	x	x	x	x	
177	108	3	273.15	293.15	x	x	x	x	
177	658	19	283.15	318.15	x	x	x	x	x
178	658	2	295.65	298.15	x		x	x	
179	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x
180	658	2	295.65	298.15	x			x	x
181	68	6	273.75	286.05	x	x	x	x	
181	79	50	273.15	331.55	x	x	x	x	
181	94	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
181	95	22	271.54	278.41	x	x	x	x	
181	103	2	298.15	298.15	x	x	x	x	
181	105	2	281.75	286.55	x	x	x	x	
181	107	3	164.65	191.15	x	x	x	x	
181	109	3	288.55	302.45	x	x	x	x	
181	128	7	292.65	314.05	x	x	x	x	x
181	134	3	299.72	299.76	x		x	x	
181	182	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
181	209	1	303.03	303.03	x		x	x	
181	263	1	308.30	308.30	x		x	x	
181	343	1	239.95	239.95	x	x	x	x	
181	347	5	282.30	299.95	x	x	x	x	x
181	351	4	292.65	327.95	x	x	x	x	
181	359	9	277.15	294.15	x	x	x	x	x
181	384	1	259.15	259.15	x	x	x	x	
181	415	14	252.15	307.36	x	x		x	
181	440	1	273.15	273.15	x	x	x	x	x
181	490	4	226.69	272.67	x	x	x	x	x
181	491	4	242.00	269.03	x	x	x	x	x
181	658	137	275.05	346.55	x	x	x	x	x
183	351	2	288.15	291.15	x		x	x	
183	658	6	295.65	298.15	x		x	x	x
184	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

187	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
188	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
190	79	4	292.65	298.15	x		x	x	x	
190	94	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	113	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
190	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
190	270	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	347	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	351	4	301.65	329.15	x		x	x	x	
190	355	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	359	2	298.15	303.15	x	x	x	x	x	x
190	415	1	298.15	298.15	x	x			x	
190	510	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
190	658	50	295.65	337.65	x		x	x	x	x
191	82	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
191	287	1	331.65	331.65	x		x	x	x	
191	327	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
191	441	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
191	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
191	577	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
191	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
192	59	1	298.15	298.15	x				x	
192	79	1	298.15	298.15	x				x	
192	94	1	298.15	298.15	x				x	x
192	103	1	298.15	298.15	x				x	
192	113	1	298.15	298.15	x				x	x
192	128	1	298.15	298.15	x				x	x
192	223	1	298.15	298.15	x				x	x
192	301	1	298.15	298.15	x				x	
192	318	1	298.15	298.15	x				x	x
192	347	1	298.15	298.15	x				x	x
192	355	1	298.15	298.15	x				x	x
192	358	1	298.15	298.15	x				x	x
192	359	1	298.15	298.15	x				x	x
192	363	1	298.15	298.15	x				x	x
192	440	1	298.15	298.15	x				x	x
192	441	1	298.15	298.15	x				x	
192	471	1	298.15	298.15	x				x	x
192	510	1	298.15	298.15	x				x	x
192	512	1	298.15	298.15	x				x	x
192	592	1	298.15	298.15	x				x	x
192	603	1	298.15	298.15	x				x	
192	653	1	298.15	298.15	x				x	x
193	537	1	389.65	389.65	x		x	x	x	
193	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x	x
194	95	5	311.15	350.75	x		x	x	x	
194	130	5	300.95	378.25	x		x	x	x	
194	147	7	333.15	393.15	x		x	x	x	
194	187	3	363.15	383.15	x		x	x	x	
194	190	5	343.15	383.15	x		x	x	x	
194	225	4	317.65	369.65	x		x	x	x	
194	351	5	345.15	374.65	x		x	x	x	
194	440	3	361.15	389.15	x		x	x	x	x
194	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
196	658	2	295.65	303.15	x				x	
197	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x	x
198	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x
199	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
205	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x	x
206	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x	x
207	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

208	658	1	295.65	295.65	x			x	x
211	343	1	224.25	224.25	x		x	x	x
211	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x
214	95	3	295.35	331.55	x		x	x	x
214	658	8	295.65	337.35	x		x	x	x
217	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x
218	585	1	246.49	246.49	x		x	x	x
218	658	2	293.15	295.65	x		x	x	x
219	79	1	298.15	298.15	x		x	x	
219	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	103	1	298.15	298.15	x		x	x	
219	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	293	1	298.15	298.15	x		x	x	
219	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	504	2	251.69	262.35	x		x	x	
219	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x
219	658	3	298.15	298.15	x		x	x	x
220	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x
220	658	4	298.15	298.15	x	x	x	x	x
221	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x
226	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x
232	658	1	303.15	303.15	x		x		x
233	95	1	303.15	303.15	x		x	x	x
233	212	2	273.15	287.15	x		x	x	x
233	284	1	287.25	287.25	x		x	x	x
233	304	1	298.15	298.15	x				x
233	306	1	287.15	287.15	x		x	x	x
233	321	2	273.15	287.25	x		x	x	x
233	658	34	278.15	369.75	x		x	x	x
234	79	2	298.15	359.35	x		x	x	x
234	82	3	298.15	406.05	x		x	x	x
234	95	5	298.15	416.85	x		x	x	x
234	438	1	298.15	298.15	x		x		x
234	658	6	298.15	389.65	x		x	x	x
235	95	5	303.15	435.15	x		x	x	x
235	149	1	426.00	426.00	x		x	x	x
235	359	3	293.15	303.15	x		x	x	x
235	440	2	449.15	470.15	x		x	x	x
235	658	11	298.15	376.35	x		x	x	x
236	30	1	360.45	360.45	x			x	x
236	59	2	307.85	325.15	x	x	x	x	x
236	82	4	273.15	317.75	x	x	x	x	x
236	95	4	298.15	334.05	x	x	x	x	x
236	658	7	295.65	356.55	x	x	x		x
237	68	3	289.15	344.15	x		x	x	x
237	79	1	289.15	289.15	x		x	x	x
237	95	2	313.55	329.85	x		x	x	x
237	145	3	360.15	369.65	x		x	x	x
237	149	1	365.15	365.15	x			x	x
237	181	1	363.15	363.15	x			x	x
237	185	1	376.15	376.15	x		x	x	x
237	230	5	292.15	316.15	x		x	x	x
237	432	1	378.15	378.15	x		x	x	x
237	658	1	298.15	298.15	x		x		x
238	68	2	265.15	271.15	x		x	x	x
238	79	8	273.15	333.15	x		x	x	x
238	95	3	272.15	274.15	x		x	x	x
238	230	1	281.65	281.65	x		x	x	x
238	658	12	283.15	363.15	x		x		x
240	658	2	295.65	303.15	x		x		x

## Kapitel 11 - Anhang

241	104	1	303.00	303.00	x		x		x	
241	658	4	303.00	323.00	x		x	x	x	x
242	82	17	291.55	331.95	x		x	x	x	
242	95	1	303.15	303.15	x		x	x	x	
242	133	1	329.95	329.95	x		x	x	x	
242	138	1	296.25	296.25	x		x	x	x	
242	212	1	305.15	305.15	x		x	x	x	
242	284	2	287.25	305.15	x		x	x	x	
242	306	1	287.15	287.15	x		x	x	x	
242	321	1	304.95	304.95	x		x	x	x	
242	359	15	297.35	322.15	x		x	x	x	x
242	585	4	295.65	308.55	x		x	x	x	
242	658	95	278.15	418.75	x		x	x	x	x
244	658	7	283.15	313.15	x		x		x	x
245	658	5	283.15	313.15	x	x	x		x	x
246	59	3	339.75	377.75	x		x	x	x	
246	79	8	273.15	333.15	x		x	x	x	
246	82	4	273.15	351.65	x		x	x	x	
246	95	6	298.15	374.85	x		x	x	x	
246	103	1	298.15	298.15	x				x	
246	658	16	283.15	373.15	x		x		x	x
249	658	3	295.65	303.15	x		x		x	x
250	68	1	288.15	288.15	x		x	x	x	
250	79	1	293.65	293.65	x		x	x	x	
250	95	6	301.15	352.05	x		x	x	x	
250	238	1	357.95	357.95	x		x	x	x	
250	289	1	309.65	309.65	x		x	x	x	
250	432	1	314.65	314.65	x		x	x	x	
250	658	1	298.15	298.15	x		x		x	x
253	658	2	295.65	298.15	x					x
254	321	6	293.15	343.15	x					x
254	658	3	295.65	298.15	x			x		x
255	213	11	283.15	321.75	x		x	x	x	
255	321	10	285.35	329.65	x		x	x	x	
255	658	8	293.15	353.15	x		x	x	x	x
256	658	5	295.65	298.15	x				x	x
257	658	4	295.65	298.15	x				x	x
259	182	1	298.15	298.15	x				x	
259	343	1	295.65	295.65	x				x	
259	658	2	295.65	295.65	x				x	x
261	263	1	308.50	308.50	x		x	x		
261	415	1	298.15	298.15	x				x	
261	658	2	295.65	298.15	x				x	x
262	30	5	298.15	318.15	x		x	x	x	
262	79	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	94	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	95	4	298.15	313.15	x		x	x	x	
262	103	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	113	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	128	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	223	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	261	4	327.15	337.15	x		x	x	x	
262	263	2	305.15	308.54	x		x	x		
262	264	1	349.65	349.65	x					
262	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	306	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	318	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	321	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	332	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	347	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	355	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	358	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

262	359	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	441	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	471	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	603	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
262	653	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
262	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
264	261	9	321.88	324.98	x					
264	263	1	308.50	308.50	x					
264	658	3	295.65	298.15	x					x
265	658	1	295.65	295.65	x					
266	440	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
266	510	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
266	658	5	293.15	298.15	x				x	x
269	95	2	423.75	445.75	x				x	
269	658	4	295.65	429.65	x				x	x
273	658	1	295.65	295.65	x				x	x
276	658	1	295.65	295.65	x			x		
279	107	1	269.15	269.15	x			x	x	
279	128	1	303.65	303.65	x		x	x	x	x
279	281	7	338.16	339.47	x		x	x	x	
279	286	12	326.05	326.87	x		x	x	x	
279	305	1	260.90	260.90	x		x	x	x	
279	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x	x
279	658	6	283.00	308.00	x		x	x	x	x
280	658	2	295.65	298.15	x				x	x
281	286	13	326.11	326.63	x		x	x	x	
281	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x	x
282	658	2	295.65	298.15	x		x		x	
286	415	5	240.15	278.15	x	x			x	
286	658	52	293.15	323.25	x		x	x	x	x
287	30	3	293.15	303.15	x		x	x	x	
287	95	1	281.65	281.65	x		x	x	x	
287	321	1	283.15	283.15	x		x	x	x	
287	658	5	295.65	328.15	x		x	x	x	x
288	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x	x
289	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x	
290	95	3	332.25	371.65	x		x	x	x	
290	256	2	305.95	347.35	x		x	x	x	
290	501	1	364.15	364.15	x		x	x		
290	658	8	276.75	342.35	x		x	x	x	x
291	658	3	295.65	298.15	x				x	x
303	30	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x	
303	59	3	277.45	288.55	x	x	x		x	
303	107	1	298.15	298.15	x	x	x		x	
303	510	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x	x
310	30	3	298.15	373.85	x	x		x	x	
310	82	3	298.15	363.15	x	x	x	x	x	
310	95	12	293.15	366.55	x	x	x	x	x	
310	256	5	300.95	358.15	x	x	x	x	x	
310	306	6	293.15	313.15	x		x	x	x	
310	377	1	311.15	311.15	x			x	x	
310	399	1	328.65	328.65	x	x			x	
310	415	1	298.15	298.15	x	x			x	
310	658	4	272.48	298.15	x	x	x	x	x	x
314	415	1	298.15	298.15	x				x	
314	658	3	293.15	298.15	x		x	x	x	
365	103	2	273.15	283.15	x		x	x	x	
365	136	2	273.15	283.15	x				x	
365	658	3	273.15	295.65	x		x	x	x	

Kapitel 11 - Anhang

368	30	1	253.15	253.15	x	x	x	x	x	
368	59	2	233.15	253.15	x	x	x	x	x	
368	79	2	233.15	253.15	x	x	x	x	x	
368	81	11	204.15	273.95	x	x	x	x	x	
368	82	2	233.15	253.15	x	x	x	x	x	
368	103	3	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
368	130	2	253.15	273.15	x	x	x	x	x	
368	136	3	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
368	406	2	280.11	281.60	x		x	x	x	
368	409	1	253.15	253.15	x	x	x	x	x	
368	438	2	253.15	273.15	x	x	x	x	x	
368	658	2	289.15	295.65	x		x	x	x	
369	30	8	253.15	283.65	x		x	x	x	
369	59	3	233.15	273.15	x		x	x	x	
369	79	2	253.15	273.15	x		x	x	x	
369	81	11	226.65	293.15	x		x	x	x	
369	82	2	253.15	273.15	x		x	x	x	
369	95	11	279.30	288.30	x		x	x	x	
369	103	2	293.15	303.15	x		x	x	x	
369	130	3	253.15	283.15	x		x	x	x	
369	136	2	293.15	303.15	x		x	x	x	
369	274	10	274.36	295.81	x		x	x		
369	347	2	278.25	279.45	x		x	x	x	x
369	349	6	272.75	285.95	x		x	x	x	
369	358	8	275.55	291.65	x		x	x	x	x
369	359	1	276.85	276.85	x		x	x	x	x
369	409	3	253.15	283.15	x		x	x	x	
369	421	5	308.63	310.65	x		x	x	x	
369	438	3	253.15	283.15	x		x	x	x	
369	440	2	286.40	289.60	x		x	x	x	x
369	441	7	274.55	287.90	x		x	x	x	
369	512	3	292.45	295.25	x		x	x	x	x
369	551	8	281.58	301.43	x		x	x	x	
369	563	8	280.65	293.75	x		x	x	x	x
369	585	3	270.93	279.27	x		x	x	x	
369	592	5	282.25	292.05	x		x	x	x	x
369	658	5	277.15	305.15	x		x	x	x	
371	30	6	283.15	304.90	x		x	x	x	
371	59	3	273.15	303.15	x		x	x	x	
371	79	2	293.15	303.15	x		x	x	x	
371	81	9	257.15	313.15	x		x	x	x	
371	82	2	273.15	293.15	x		x	x	x	
371	95	7	283.00	303.15	x		x	x	x	
371	103	3	303.15	323.15	x		x	x	x	
371	130	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
371	136	2	313.15	323.15	x		x	x	x	
371	274	13	295.79	315.89	x		x	x		
371	347	10	281.35	305.15	x		x	x	x	x
371	349	16	275.05	307.55	x		x	x	x	
371	352	2	305.70	307.60	x		x	x		
371	358	11	286.95	312.75	x		x	x	x	x
371	359	9	281.05	303.55	x		x	x	x	x
371	363	15	278.55	303.55	x		x	x	x	x
371	409	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
371	438	4	273.15	303.15	x		x	x	x	
371	440	9	291.35	312.10	x		x	x	x	x
371	441	15	275.35	308.40	x		x	x	x	
371	512	7	298.45	315.25	x		x	x	x	x
371	544	6	304.90	310.57	x		x	x		
371	551	7	304.31	319.23	x		x	x	x	
371	563	12	293.55	315.05	x		x	x	x	x
371	592	11	291.35	313.85	x		x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

371	596	1	327.03	327.03	x	x	x		x
371	658	2	298.15	307.15	x	x	x	x	
372	658	3	295.65	298.15	x			x	
373	420	3	403.15	413.15	x	x	x	x	x
373	658	16	298.15	373.15	x	x	x	x	x
374	658	2	298.15	298.15	x			x	
375	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x
375	658	1	298.15	298.15	x	x		x	x
377	658	3	295.65	298.15	x			x	
378	79	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	94	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	95	11	280.85	336.02	x	x	x	x	
378	113	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	128	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	135	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	223	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	270	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	318	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	332	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	347	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	355	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	358	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	359	4	277.15	298.15	x	x	x	x	x
378	363	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	409	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	438	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	440	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	441	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	510	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	512	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	603	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
378	653	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
378	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
379	30	2	296.20	305.85	x	x	x	x	
379	95	2	294.25	301.85	x	x	x	x	
379	105	13	294.45	340.45	x	x	x		
379	212	2	273.15	287.65	x	x	x	x	
379	213	1	296.05	296.05	x	x	x	x	
379	230	2	298.35	299.95	x			x	
379	284	1	287.25	287.25	x	x	x	x	
379	304	1	298.15	298.15	x			x	
379	306	3	287.15	300.70	x	x	x	x	
379	317	1	298.35	298.35	x		x	x	
379	321	2	273.15	287.25	x	x	x	x	
379	440	10	292.15	334.85	x	x	x	x	x
379	441	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
379	658	12	278.15	367.75	x	x	x	x	x
380	79	2	283.15	293.15	x	x	x	x	
380	95	4	293.15	330.85	x	x	x	x	
380	212	2	291.55	305.15	x	x	x	x	
380	284	2	292.55	305.35	x	x	x	x	
380	301	1	293.15	293.15	x	x	x	x	
380	321	2	287.15	305.35	x	x	x	x	
380	440	5	293.15	385.95	x	x	x	x	x
380	658	8	293.15	377.55	x	x	x	x	x
386	30	15	293.15	368.15	x	x	x	x	
386	59	1	293.15	293.15	x	x	x	x	
386	68	4	293.15	393.15	x	x	x	x	
386	79	6	292.65	298.15	x	x	x	x	
386	81	16	293.15	373.15	x	x	x	x	
386	82	13	293.15	373.15	x	x	x	x	
386	94	2	298.15	298.15	x	x	x	x	x

## Kapitel 11 - Anhang

386	95	53	283.15	378.15	x		x	x	x	
386	103	8	298.00	318.00	x		x	x	x	
386	107	10	293.15	353.15	x		x	x	x	
386	128	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	130	11	287.15	398.95	x		x	x	x	
386	135	2	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	149	8	371.45	387.95	x		x	x	x	
386	170	3	317.15	345.15	x		x	x	x	
386	181	6	349.69	358.95	x		x	x	x	
386	182	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	211	1	333.15	333.15	x		x	x	x	
386	225	3	329.55	368.15	x		x	x	x	
386	230	2	293.15	333.15	x		x	x	x	
386	237	2	389.65	395.15	x		x	x	x	
386	270	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	301	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	306	4	293.15	363.15	x		x	x	x	
386	311	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	312	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	313	3	293.15	363.15	x		x	x	x	
386	316	2	293.15	333.15	x			x	x	
386	318	4	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	320	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	326	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	333	6	297.40	358.10	x		x	x	x	
386	341	7	300.00	330.00	x		x	x	x	
386	343	8	293.15	359.00	x		x	x	x	
386	351	8	337.15	412.15	x		x	x	x	
386	356	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	357	1	298.15	298.15	x		x	x		
386	359	2	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	384	6	299.60	346.20	x		x	x	x	
386	409	2	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	423	52	293.15	378.90	x		x	x	x	
386	438	2	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	440	15	293.00	351.65	x		x	x	x	x
386	441	4	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	464	1	382.65	382.65	x			x	x	
386	471	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	510	5	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	512	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	513	2	342.90	343.03	x		x	x		x
386	517	1	397.15	397.15	x		x	x	x	
386	535	1	293.15	293.15	x		x	x	x	
386	563	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	568	1	386.45	386.45	x		x	x		
386	577	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	585	20	272.90	361.20	x		x	x	x	
386	603	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	634	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
386	653	3	298.15	298.15	x		x	x	x	x
386	658	59	273.45	473.15	x		x	x	x	x
387	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
389	79	5	334.35	366.35	x			x		
389	658	1	298.15	298.15	x					x
392	658	40	288.45	300.20	x	x	x	x	x	x
393	95	1	272.65	272.65	x	x	x	x	x	
393	658	5	277.15	313.15	x	x	x		x	x
394	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
395	182	1	298.15	298.15	x	x			x	
395	658	8	293.15	318.15	x		x	x	x	x
396	415	1	272.15	272.15	x				x	

## Kapitel 11 - Anhang

396	658	1	298.15	298.15	x		x		x		x
397	30	3	302.55	380.35	x				x		
397	82	2	298.15	320.85	x				x		
397	95	10	283.15	353.45	x				x		
397	301	1	298.20	298.20	x				x		
397	304	1	298.20	298.20	x				x		
397	409	1	298.20	298.20	x				x		
397	440	2	376.15	396.55	x				x		x
397	441	1	298.20	298.20	x				x		
397	658	36	278.15	350.75	x				x		x
398	658	12	283.15	373.00	x				x		x
399	79	2	292.65	292.75	x				x		
399	107	1	184.65	184.65	x	x			x		
399	182	3	245.15	273.35	x	x			x		
399	415	1	298.15	298.15	x	x			x		
399	658	5	295.65	303.15	x				x		x
400	658	1	295.65	295.65	x				x		
401	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x		x
404	95	3	376.15	403.15	x		x	x	x		
404	289	3	314.15	327.15	x		x	x	x		
404	658	20	286.15	376.85	x		x	x	x		x
405	30	5	298.15	427.15	x	x			x	x	
405	68	5	327.65	349.65	x	x	x	x	x		
405	79	1	281.65	281.65	x	x	x	x	x		
405	95	3	298.15	416.35	x	x	x	x	x		
405	149	2	394.65	407.45	x		x	x	x		
405	185	2	393.65	405.65	x		x	x	x		
405	214	1	366.95	366.95	x		x	x	x		
405	256	5	335.55	399.95	x	x	x	x	x		
405	275	3	341.15	369.65	x	x			x		
405	290	1	413.15	413.15	x		x	x	x		
405	301	2	319.15	323.15	x	x	x	x	x		
405	309	1	339.15	339.15	x		x	x	x		
405	409	3	279.55	290.85	x	x	x	x	x		
405	438	3	278.70	298.80	x	x	x	x	x		
405	501	1	401.15	401.15	x		x	x			
405	658	19	280.50	348.45	x	x	x	x	x		x
405	671	2	438.65	441.75	x		x	x	x		
408	658	5	273.15	306.45	x				x		x
412	59	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	79	20	265.35	333.15	x	x	x	x	x		
412	81	7	273.15	313.15	x	x	x	x	x		
412	94	8	273.15	333.15	x	x	x	x	x		x
412	95	5	298.15	338.15	x	x	x	x	x		
412	103	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	109	1	298.15	298.15	x	x			x		
412	131	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	278	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	321	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	336	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	347	7	273.15	333.15	x	x	x	x	x		x
412	350	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	352	5	365.50	417.30	x		x	x			
412	354	1	298.15	298.15	x		x	x	x		
412	371	3	330.60	364.80	x		x	x	x		x
412	403	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x		
412	497	1	342.70	342.70	x		x	x			
412	562	4	360.10	414.90	x		x	x			
412	589	1	347.70	347.70	x		x	x	x		
412	658	76	273.75	362.90	x	x	x	x	x		x
419	658	14	298.15	318.15	x				x		x
427	30	2	299.15	314.15	x		x	x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

427	59	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	68	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	79	3	298.15	299.15	x	x	x	x	
427	81	3	298.15	299.15	x	x	x	x	
427	94	2	299.15	299.20	x	x	x	x	x
427	95	1	305.55	305.55	x	x	x	x	
427	103	2	298.15	299.15	x	x	x	x	
427	113	1	299.20	299.20	x	x	x	x	x
427	128	3	299.15	299.20	x	x	x	x	x
427	130	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	135	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	223	1	299.15	299.15	x	x	x	x	x
427	251	1	298.15	298.15	x	x	x	x	
427	293	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	301	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	304	1	299.15	299.15	x	x		x	
427	306	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	318	1	299.15	299.15	x	x	x	x	x
427	329	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	354	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	356	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	358	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
427	359	9	277.15	318.00	x	x	x	x	x
427	406	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	409	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	438	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	440	5	293.00	323.00	x	x	x	x	x
427	441	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	510	12	293.00	323.00	x	x	x	x	x
427	512	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
427	541	3	300.00	322.15	x	x	x	x	
427	634	1	299.15	299.15	x	x	x	x	
427	653	2	299.15	299.20	x	x	x	x	x
427	658	36	277.85	413.15	x	x	x	x	x
429	423	2	249.60	256.70	x			x	
429	658	7	277.15	312.95	x			x	x
430	95	5	275.95	290.45	x		x	x	
430	103	3	303.70	332.00	x			x	
430	423	3	250.90	269.00	x			x	
430	512	8	290.60	315.00	x		x	x	x
430	658	2	295.65	298.15	x			x	x
431	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	x
432	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	
433	30	3	298.15	298.15	x				
433	59	1	298.15	298.15	x				
433	79	1	298.15	298.15	x				
433	94	1	298.15	298.15	x				x
433	95	1	277.65	277.65	x				
433	103	1	298.15	298.15	x				
433	113	1	298.15	298.15	x				x
433	128	1	298.15	298.15	x				x
433	223	1	298.15	298.15	x				x
433	270	1	298.15	298.15	x				x
433	301	1	298.15	298.15	x				
433	304	1	298.15	298.15	x				
433	318	1	298.15	298.15	x				x
433	347	1	298.15	298.15	x				x
433	355	1	298.15	298.15	x				x
433	359	1	298.15	298.15	x				x
433	363	1	298.15	298.15	x				x
433	440	4	298.15	298.15	x				x
433	471	1	298.15	298.15	x				x

## Kapitel 11 - Anhang

433	510	2	298.15	298.15	x					x
433	512	1	298.15	298.15	x					x
433	603	1	298.15	298.15	x					
433	653	1	298.15	298.15	x					x
434	95	2	285.15	305.65	x	x	x	x		
434	181	2	357.15	357.75	x	x	x	x		
434	256	1	298.65	298.65	x	x	x	x		
434	309	1	345.25	345.25	x	x	x	x		
434	432	1	323.15	323.15	x	x	x	x		
434	658	12	284.15	353.15	x	x	x	x		x
435	658	1	295.65	295.65	x	x	x	x		x
437	658	5	294.15	323.15	x			x		x
446	658	1	295.65	295.65	x	x	x	x		x
449	30	2	298.00	298.00	x					
449	79	2	298.00	298.00	x					
449	82	2	298.00	298.00	x					
449	94	1	298.00	298.00	x					x
449	95	2	298.00	298.00	x					
449	104	1	298.15	298.15	x					
449	113	1	298.15	298.15	x					x
449	128	1	298.15	298.15	x					x
449	223	1	298.15	298.15	x					x
449	270	1	298.15	298.15	x					x
449	318	1	298.15	298.15	x					
449	321	10	293.15	363.15	x					
449	332	1	298.15	298.15	x					
449	347	2	298.00	298.00	x					x
449	355	2	298.00	298.00	x					x
449	358	2	298.00	298.00	x					x
449	359	1	298.00	298.00	x					x
449	363	2	298.00	298.00	x					x
449	409	1	298.15	298.15	x					
449	438	3	298.00	298.15	x					
449	440	2	298.00	298.00	x					x
449	441	1	298.15	298.15	x					
449	510	2	298.00	298.00	x					x
449	512	2	298.00	298.00	x					x
449	653	1	298.15	298.15	x					x
449	658	2	295.65	298.15	x					x
450	658	1	310.15	310.15	x			x		x
451	82	4	283.15	288.15	x	x	x	x		
451	300	6	283.15	293.15	x	x	x	x		
451	438	8	283.15	298.15	x	x	x	x		
451	658	8	283.15	298.15	x	x	x	x		x
452	658	1	298.15	298.15	x		x	x		
453	658	2	295.65	298.15	x		x	x		
454	658	12	281.75	304.85	x	x	x	x		
455	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x		
456	30	2	298.15	304.95	x	x	x	x		
456	103	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
456	658	16	281.25	378.20	x	x	x	x		x
457	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x		x
458	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
459	95	5	312.55	355.95	x	x	x	x		
459	658	8	281.15	301.35	x	x	x	x		x
460	34	1	448.15	448.15	x	x	x	x		
460	79	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
460	81	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
460	95	4	308.75	345.35	x	x	x	x		
460	130	7	291.15	383.15	x	x	x	x		
460	225	9	262.15	399.15	x	x	x	x		
460	351	7	352.15	436.15	x	x	x	x		

## Kapitel 11 - Anhang

460	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x	x
460	440	7	326.65	426.15	x		x	x	x	x
460	658	9	279.65	302.15	x		x	x	x	x
461	658	1	295.65	295.65	x			x	x	x
462	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
463	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
464	95	1	296.30	296.30	x	x		x	x	
464	658	2	295.65	298.15	x	x		x	x	x
465	95	1	319.10	319.10	x				x	
465	333	1	309.20	309.20	x				x	
465	343	2	305.60	311.90	x				x	
465	384	1	309.20	309.20	x				x	
466	658	5	277.25	313.15	x				x	x
467	658	1	295.65	295.65	x				x	
472	658	1	295.65	295.65	x				x	x
474	658	2	295.65	298.15	x				x	
476	658	5	295.65	318.15	x				x	
477	79	1	303.15	303.15	x		x	x	x	
477	81	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
477	95	1	298.15	298.15	x		x	x	x	
477	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x	x
477	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
478	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
479	30	2	298.00	298.15	x				x	
479	79	4	298.00	298.15	x				x	
479	81	2	298.15	298.15	x				x	
479	82	2	298.00	298.15	x				x	
479	94	1	298.15	298.15	x				x	x
479	95	2	298.00	298.15	x				x	
479	103	2	298.00	298.15	x				x	
479	104	2	298.00	298.15	x				x	
479	113	1	298.15	298.15	x				x	x
479	128	1	298.15	298.15	x				x	x
479	223	1	298.15	298.15	x				x	x
479	270	1	298.15	298.15	x				x	x
479	318	1	298.15	298.15	x				x	
479	321	10	293.15	363.15	x				x	
479	332	1	298.15	298.15	x				x	
479	347	1	298.15	298.15	x				x	x
479	355	1	298.15	298.15	x				x	x
479	358	2	298.00	298.15	x				x	x
479	359	2	298.00	298.15	x				x	x
479	363	1	298.15	298.15	x				x	x
479	409	1	298.15	298.15	x				x	
479	438	1	298.15	298.15	x				x	
479	440	2	298.00	298.15	x				x	x
479	441	1	298.15	298.15	x				x	
479	471	1	298.15	298.15	x				x	x
479	510	2	298.00	298.15	x				x	x
479	512	2	298.00	298.15	x				x	x
479	542	1	298.15	298.15	x					
479	653	1	298.15	298.15	x				x	x
479	658	4	298.15	298.15	x				x	x
480	658	4	295.65	298.15	x					
487	59	4	273.15	308.18	x				x	
487	658	2	295.65	298.15	x				x	
489	79	1	298.15	298.15	x				x	
489	94	1	298.15	298.15	x				x	x
489	95	1	298.15	298.15	x				x	
489	113	1	298.15	298.15	x				x	x
489	128	1	298.15	298.15	x				x	x
489	223	1	298.15	298.15	x				x	x

## Kapitel 11 - Anhang

489	270	1	298.15	298.15	x			x	x
489	306	1	298.15	298.15	x			x	
489	318	1	298.15	298.15	x			x	x
489	347	1	298.15	298.15	x			x	x
489	355	1	298.15	298.15	x			x	x
489	359	1	298.15	298.15	x			x	x
489	409	1	298.15	298.15	x			x	
489	438	1	298.15	298.15	x			x	
489	440	1	298.15	298.15	x			x	x
489	441	1	298.15	298.15	x			x	
489	471	1	298.15	298.15	x			x	x
489	510	1	298.15	298.15	x			x	x
489	603	1	298.15	298.15	x			x	
489	653	1	298.15	298.15	x			x	x
493	658	1	303.15	303.15	x	x		x	x
494	658	1	303.15	303.15	x			x	x
496	79	6	273.15	323.15	x		x	x	
496	94	7	273.15	333.15	x		x	x	x
496	95	4	308.15	338.15	x		x	x	
496	347	7	273.15	333.15	x		x	x	x
496	352	3	357.40	396.80	x		x	x	
496	371	4	330.50	359.10	x		x	x	x
496	562	5	352.70	391.20	x		x	x	
496	658	20	280.15	349.65	x		x	x	x
500	658	2	295.65	298.15	x				x
503	658	2	293.15	295.65	x		x	x	x
505	68	4	264.65	285.15	x	x	x	x	
505	79	1	293.65	293.65	x	x	x	x	
505	95	4	296.15	320.15	x	x	x	x	
505	238	2	356.90	360.35	x		x	x	
505	658	1	298.15	298.15	x	x	x		x
506	95	2	283.15	293.35	x				x
506	658	3	288.15	338.15	x				x
507	95	4	303.15	338.65	x		x	x	
507	212	1	305.65	305.65	x		x	x	
507	284	2	292.55	305.65	x		x	x	
507	321	1	305.35	305.35	x		x	x	
507	440	3	345.35	378.95	x		x	x	x
507	658	7	295.65	397.05	x		x	x	x
509	95	4	369.65	398.35	x				x
509	658	8	295.65	413.15	x				x
511	30	3	273.15	293.15	x		x	x	
511	79	4	273.15	303.15	x		x	x	
511	81	10	247.85	303.15	x		x	x	
511	82	2	273.15	283.15	x		x	x	
511	95	2	283.15	293.15	x		x	x	
511	103	5	273.15	313.15	x		x	x	
511	109	4	293.15	323.15	x				x
511	130	3	273.15	293.15	x		x	x	
511	136	5	273.15	313.15	x				x
511	225	2	303.15	313.15	x		x	x	
511	230	3	283.15	303.15	x				x
511	321	4	263.15	293.15	x		x	x	
511	409	3	273.15	293.15	x		x	x	
511	423	3	260.25	282.55	x		x	x	
511	438	3	273.15	293.15	x		x	x	
511	658	5	273.15	318.15	x		x	x	
514	82	3	298.15	357.35	x				x
514	95	7	283.15	372.35	x				x
514	359	8	297.15	308.35	x				x
514	440	1	408.15	408.15	x				x
514	658	31	292.27	352.15	x				x

## Kapitel 11 - Anhang

515	95	2	312.15	319.95	x			x	
515	658	1	295.65	295.65	x			x	x
517	95	5	279.15	330.65	x		x	x	
517	658	13	283.15	314.05	x		x	x	x
518	658	2	295.65	298.15	x			x	x
519	658	1	295.65	295.65	x			x	
520	312	2	263.85	266.45	x		x	x	
520	658	2	295.65	298.15	x		x	x	
523	176	4	244.75	270.05	x		x	x	
523	658	6	295.65	298.15	x			x	x
524	294	2	314.15	317.05	x			x	
524	440	9	288.75	322.05	x			x	
527	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x
528	585	1	243.95	243.95	x	x	x	x	x
528	658	3	293.15	298.15	x		x	x	x
529	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x
530	658	5	295.65	298.15	x			x	x
531	79	8	251.15	310.15	x		x	x	x
531	94	9	252.65	311.55	x		x	x	x
531	176	5	255.85	296.95	x		x	x	x
531	183	3	305.25	307.35	x		x	x	x
531	257	1	299.95	299.95	x			x	
531	347	9	246.15	313.25	x		x	x	x
531	355	9	246.35	311.85	x		x	x	x
531	522	3	276.35	285.15	x		x	x	x
531	526	4	263.15	288.35	x		x	x	x
531	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x
532	95	1	303.15	303.15	x			x	x
532	658	2	298.15	303.15	x			x	x
533	95	1	303.15	303.15	x			x	x
533	658	8	298.15	471.35	x			x	x
534	658	1	298.15	298.15	x				x
538	658	2	298.15	298.15	x		x	x	x
541	96	3	264.70	277.45	x	x	x	x	x
541	131	5	262.90	275.40	x	x	x	x	x
541	274	1	293.21	293.21	x	x	x	x	
541	300	8	265.10	287.65	x	x	x	x	x
541	349	2	274.95	276.75	x	x	x	x	x
541	384	4	264.20	277.60	x	x	x	x	x
541	409	6	266.95	286.50	x	x	x	x	x
541	423	5	276.15	279.45	x		x	x	x
541	440	1	273.15	273.15	x	x	x	x	x
541	441	2	274.55	276.75	x	x	x	x	x
541	512	2	289.22	289.27	x	x	x	x	x
541	551	6	293.73	298.69	x	x	x	x	x
541	567	2	295.11	295.31	x		x	x	x
541	603	4	276.20	279.45	x	x	x	x	x
541	658	5	278.00	298.15	x		x		
543	658	1	295.65	295.65	x		x	x	x
545	658	1	310.15	310.15	x		x	x	x
547	95	1	273.25	273.25	x		x	x	x
547	658	1	298.15	298.15	x		x		x
548	359	1	293.15	293.15	x		x	x	x
548	658	4	295.65	298.15	x		x	x	x
550	359	3	277.15	293.15	x		x	x	x
550	658	6	283.00	308.00	x		x		x
552	658	1	295.65	295.65	x				x
554	658	8	303.15	487.15	x				x
555	138	3	297.85	315.95	x		x	x	x
555	289	1	314.15	314.15	x		x	x	x
555	399	1	322.65	322.65	x			x	
555	658	3	293.15	298.15	x		x	x	x

Kapitel 11 - Anhang

557	534	2	364.15	365.65	x		x			
557	573	1	331.65	331.65	x					
557	658	2	298.15	298.15	x					x
558	658	1	298.15	298.15	x					x
559	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x		x
559	658	2	298.15	298.15	x	x	x	x		x
566	109	12	311.65	311.65	x	x				
566	348	10	303.65	308.65	x	x				
566	349	8	273.15	290.85	x	x	x	x		
566	441	9	274.65	293.45	x	x	x	x		
566	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x		
570	658	6	295.65	298.15	x	x	x	x		x
571	658	8	295.65	298.15	x	x	x	x		x
572	220	2	413.40	413.60	x		x	x		
572	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x		x
572	658	4	283.00	308.00	x	x	x	x		x
573	658	2	298.15	298.15	x					x
575	658	1	310.15	310.15	x	x	x	x		x
576	658	3	294.15	323.15	x			x		x
579	658	3	295.65	298.15	x		x			
580	440	11	290.65	344.35	x	x	x	x		x
583	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x		x
583	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x		x
584	658	3	295.65	323.15	x			x		x
586	658	1	295.65	295.65	x			x		x
587	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x		x
588	658	1	298.15	298.15	x			x		
589	30	2	273.15	283.15	x	x	x	x		
589	79	4	273.15	303.15	x	x	x	x		
589	81	4	273.15	303.15	x	x	x	x		
589	82	2	273.15	283.15	x	x	x	x		
589	95	2	283.15	293.15	x	x	x	x		
589	103	5	273.15	313.15	x	x	x	x		
589	130	3	273.15	293.15	x	x	x	x		
589	136	5	273.15	313.15	x			x		
589	409	3	273.15	293.15	x	x	x	x		
589	438	3	273.15	293.15	x	x	x	x		
589	658	5	273.15	318.15	x	x	x	x		
590	658	2	295.65	298.15	x			x		
593	658	4	295.65	298.15	x			x		x
594	658	1	295.65	295.65	x			x		x
595	79	6	289.15	298.15	x	x	x	x		
595	81	7	289.15	303.15	x	x	x	x		
595	82	6	289.15	303.15	x	x	x	x		
595	300	6	289.15	298.15	x	x	x	x		
595	438	6	289.15	298.15	x	x		x		
598	230	2	277.80	281.40	x	x	x	x		
598	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x		
599	658	4	298.15	298.15	x			x		x
600	658	2	295.65	298.15	x			x		
601	658	3	294.15	323.15	x			x		
602	658	3	294.15	323.15	x			x		x
609	658	2	295.65	298.15	x					x
610	658	1	295.65	295.65	x			x		x
611	658	2	295.65	298.15	x		x	x		x
612	658	1	298.15	298.15	x			x		x
613	658	2	295.65	298.15	x					
614	658	2	295.65	298.15	x			x		x
615	79	2	298.15	298.15	x			x		
615	81	2	298.15	298.15	x			x		
615	658	13	273.15	373.00	x			x		x
616	658	2	294.15	299.15	x			x		x

Kapitel 11 - Anhang

617	658	3	294.15	299.15	x			x	x
618	658	3	295.65	298.15	x	x	x	x	x
619	658	1	295.65	295.65	x			x	x
620	658	1	295.65	295.65	x			x	x
621	658	2	295.65	298.15	x				x
622	658	6	295.65	353.15	x	x		x	x
623	658	5	295.65	298.15	x	x		x	x
624	658	9	277.15	305.15	x	x	x	x	x
625	658	1	295.65	295.65	x			x	x
626	658	5	293.15	323.15	x	x		x	x
627	658	2	295.65	298.15	x				
628	658	4	295.65	298.15	x			x	x
629	658	2	295.65	298.15	x			x	x
630	658	1	298.15	298.15	x			x	x
631	658	1	295.65	295.65	x			x	
632	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
635	79	6	298.15	308.15	x			x	
635	658	3	298.15	308.15	x			x	
636	82	8	283.15	323.15	x			x	
636	658	1	298.15	298.15	x			x	x
637	658	1	299.15	299.15	x			x	x
640	658	5	298.15	353.15	x			x	x
642	658	2	295.65	298.15	x			x	x
644	658	1	299.15	299.15	x			x	x
649	658	1	299.15	299.15	x			x	x
651	658	3	277.65	312.65	x			x	x
652	658	2	295.65	298.15	x			x	
654	658	1	295.65	295.65	x				
656	658	1	295.65	295.65	x			x	x
657	658	4	294.15	323.15	x			x	x
659	658	2	295.65	298.15	x			x	x
660	440	1	298.15	298.15	x			x	x
660	658	4	295.65	310.15	x			x	
661	658	1	298.15	298.15	x				
662	658	1	298.15	298.15	x				
663	658	1	298.15	298.15	x			x	x
665	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	x
666	658	2	295.65	298.15	x			x	x
667	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	x
668	658	15	280.65	359.05	x	x		x	x
669	321	5	293.15	333.15	x			x	
669	658	1	298.15	298.15	x			x	x
670	359	3	277.15	293.15	x	x	x	x	x
670	658	1	298.15	298.15	x	x	x	x	x
672	658	1	298.15	298.15	x			x	
676	658	1	295.65	295.65	x			x	
678	658	1	295.65	295.65	x				x
679	658	1	298.15	298.15	x			x	x
680	658	3	277.15	313.15	x			x	x
681	658	4	295.65	298.15	x	x		x	
682	658	2	295.65	298.15	x	x	x	x	x
683	658	1	298.15	298.15	x			x	x
684	658	1	298.15	298.15	x			x	x
685	658	2	295.65	298.15	x	x		x	x
686	658	3	295.65	298.15	x		x	x	x
687	658	1	295.65	295.65	x			x	x
688	658	6	277.15	313.15	x	x	x	x	x
689	658	1	298.15	298.15	x			x	x
691	30	6	273.15	293.15	x	x	x	x	
691	59	3	253.15	293.15	x	x	x	x	
691	79	2	273.15	293.15	x	x	x	x	
691	81	13	260.95	303.15	x	x	x	x	

## Kapitel 11 - Anhang

691	82	2	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
691	95	8	279.65	297.15	x	x	x	x	x	
691	103	2	303.15	313.15	x	x	x	x	x	
691	130	3	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
691	136	2	303.15	313.15	x	x	x	x	x	
691	274	7	286.21	307.97	x	x	x	x		
691	347	5	277.35	291.95	x	x	x	x	x	x
691	349	11	273.75	296.85	x	x	x	x	x	
691	358	9	286.35	303.65	x	x	x	x	x	x
691	359	4	280.95	291.25	x	x	x	x	x	x
691	363	3	278.55	287.15	x	x	x	x	x	x
691	409	4	253.15	293.15	x	x	x	x	x	
691	438	3	273.15	293.15	x	x	x	x	x	
691	440	8	290.35	300.68	x	x	x	x	x	x
691	441	12	274.25	298.85	x	x	x	x	x	
691	512	17	291.50	306.25	x	x	x	x	x	x
691	544	3	293.40	299.13	x		x	x		
691	551	7	298.31	311.11	x	x	x	x	x	
691	563	8	287.15	305.45	x		x	x	x	x
691	592	10	288.65	304.85	x	x	x	x	x	x
691	658	4	295.65	316.15	x		x	x	x	
692	658	5	277.15	305.15	x		x	x	x	x
693	658	3	293.15	298.15	x		x		x	x
694	658	5	277.15	305.15	x		x		x	x
695	658	1	298.15	298.15	x				x	x
696	658	4	298.15	353.15	x				x	x
697	658	1	298.15	298.15	x				x	x
698	658	1	298.15	298.15	x				x	x
699	658	4	277.05	312.15	x				x	x
700	658	1	298.15	298.15	x				x	x
701	658	1	298.15	298.15	x				x	x
702	658	3	293.15	298.15	x		x			x
704	658	1	298.15	298.15	x				x	
705	658	1	295.65	295.65	x				x	x
707	658	1	298.15	298.15	x				x	x
708	658	1	298.15	298.15	x				x	
709	658	1	295.65	295.65	x				x	x
710	658	3	293.15	298.15	x		x		x	x
711	658	2	295.65	298.15	x		x	x	x	x
712	658	1	298.15	298.15	x		x	x	x	x
714	658	1	298.15	298.15	x				x	x
715	658	1	298.15	298.15	x				x	x
716	658	1	295.65	295.65	x				x	x
718	59	2	296.00	296.00	x				x	
718	79	2	296.00	296.00	x				x	
718	81	2	296.00	296.00	x				x	
719	658	1	298.15	298.15	x				x	x
720	658	1	298.15	298.15	x				x	x
721	658	1	298.15	298.15	x				x	x

**Tabelle 11.4** Für Experimente verwendete Wirkstoffe und Lösungsmittel

Name	CAS-Nr	Hersteller	Reinheit [%]	Verwendung
17- $\alpha$ -Ethinyltestosteron	434-03-7	Riedel-de Haën	>99	gestagenes Steroid
17- $\beta$ -Estradiol-3-benzoat	50-50-0	Sigma	>98	östrogenes Steroid
1-Propanol	71-23-8	AnalaR Normapur	99.2	Lösungsmittel
2,2,2-Trifluorethanol	75-89-8	Aldrich	>99	Lösungsmittel
2-Ethoxyethanol	110-80-5	Aldrich	>99	Lösungsmittel
7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin	519-37-9	Sigma	-	Antiasthmatikum
Aceton	67-64-1	Roth	99.7	Lösungsmittel
Aspirin	50-78-2	Fluka	>99	Analgetikum
Chinin	130-95-0	Fluka	>98	Antimalarikum
Benzol	71-43-2	Roth	99.8	Basischemikalie
$\beta$ -Estradiol	50-28-2	Sigma-Aldrich	>98	östrogenes Hormon
Zitronensäure	77-92-9	Fluka	99.5	Konservierungsmittel
Cumarin	91-64-5	Sigma	-	Antikoagulat
Cyclohexan	110-82-7	Riedel-de Haën	99.8	Basischemikalie
Cyclohexen	110-83-8	Acros Organics	99.7	Lösungsmittel
D(-)-Mandelsäure	611-71-2	Sigma	-	Antibakterikum
Diflunisal	22494-42-4	Sigma	-	Antiphlogistikum
Estriol	50-27-1	Aldrich	>98	östrogenes Steroid
Estron	53-16-7	Sigma	>99	östrogenes Steroid
Ethylacetat	141-78-6	Scharlau	99.8	Lösungsmittel
Flurbiprofen	5104-49-4	Sigma	-	Antiphlogistikum
Hexan	110-54-3	Fisher Scientific	99.6	Lösungsmittel
Ibuprofen	15687-27-1	TCI	>98	Analgetikum
Methyltestosteron	58-18-4	Fluka	>99	anabolisches Steroid
Naproxen	22204-53-1	Riedel-de Haën	>99	Analgetikum
Paracetamol	103-90-2	TCI	>98	Analgetikum
Tricosansäure	2433-96-7	Sigma	>99	Fettsäure
Wasser	7732-18-5	-	bidestilliert	Lösungsmittel

Die Reinheit der Lösungsmittel wurde mittels Gaschromatographie ermittelt. Die Reinheitsangabe der Wirkstoffe basiert auf Herstellerinformationen.

**Tabelle 11.5** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Wasser

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
161.15	22.6	215.15	29.4	269.15	36.6
164.15	23.0	218.15	29.8	293.15	75.4
167.15	23.4	221.15	30.2	296.15	75.0
170.15	23.8	224.15	30.6	299.15	74.8
173.15	24.2	227.15	30.9	302.15	74.7
176.15	24.6	230.15	31.3	305.15	74.7
179.15	25.0	233.15	31.7	308.15	74.6
182.15	25.3	236.15	32.1	311.15	74.5
185.15	25.7	239.15	32.5	314.15	74.5
188.15	26.1	242.15	32.9	317.15	74.5
191.15	26.4	245.15	33.3	320.15	74.4
194.15	26.8	248.15	33.7	323.15	74.4
197.15	27.2	251.15	34.1	326.15	74.4
200.15	27.5	254.15	34.5	329.15	74.3
203.15	27.9	257.15	34.9	332.15	74.3
206.15	28.3	260.15	35.3	335.15	74.3
209.15	28.6	263.15	35.7	338.15	74.3
212.15	29.0	266.15	36.2	341.15	74.3

**Tabelle 11.6** Experimentelle Wärmekapazitäten von *flüssigem* Hexan

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
197.15	172.4	230.15	175.6	263.15	183.4
200.15	172.4	233.15	176.2	266.15	184.2
203.15	172.6	236.15	176.8	269.15	185.1
206.15	172.9	239.15	177.4	272.15	185.9
209.15	173.1	242.15	178.0	275.15	186.7
212.15	173.4	245.15	178.7	278.15	187.6
215.15	173.6	248.15	179.4	281.15	188.6
218.15	174.0	251.15	180.1	284.15	189.7
221.15	174.4	254.15	180.9	287.15	190.8
224.15	174.8	257.15	181.7	291.15	192.3
227.15	175.2	260.15	182.5		

**Tabelle 11.7** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Cyclohexan

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
161.15	82.9	230.15	117.8	294.15	154.6
164.15	85.1	233.15	118.5	297.15	155.6
167.15	86.9	236.15	119.3	300.15	156.8
170.15	88.6	239.15	120.1	303.15	158.1
173.15	90.3	242.15	120.8	306.15	159.3
176.15	92.0	245.15	121.6	309.15	160.5
179.15	93.8	248.15	122.5	312.15	161.8
182.15	95.5	251.15	123.3	315.15	163.1
184.15	96.7	254.15	124.2	318.15	164.4
203.15	113.1	257.15	125.1	321.15	165.7
206.15	113.3	260.15	126.1	324.15	167.0
209.15	113.6	263.15	127.1	327.15	168.3
212.15	114.0	266.15	128.2	330.15	169.7
215.15	114.5	269.15	129.3	333.15	171.0
218.15	115.1	272.15	130.5	336.15	172.4
221.15	115.8	275.15	132.0	339.15	173.9
224.15	116.5	278.15	133.5	341.15	174.8
227.15	117.1	291.15	154.2		

**Tabelle 11.8** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Ethylacetat

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
175.15	107.3	238.15	167.6	268.15	170.0
178.15	108.7	241.15	167.7	271.15	170.4
181.15	110.9	244.15	167.8	274.15	170.9
184.15	113.7	247.15	168.1	277.15	171.4
220.15	167.3	250.15	168.3	280.15	171.8
223.15	167.1	253.15	168.5	283.15	172.3
226.15	167.2	256.15	168.8	286.15	172.8
229.15	167.2	259.15	169.1	289.15	173.2
232.15	167.3	262.15	169.3	291.15	173.6
235.15	167.5	265.15	169.7	268.15	170.0

**Tabelle 11.9** Experimentelle Wärmekapazitäten von *flüssigem* 2-Ethoxyethanol

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
222.15	185.8	246.15	189.6	270.15	195.3
225.15	186.3	249.15	190.2	273.15	196.1
228.15	186.6	252.15	190.9	276.15	197.0
231.15	187.0	255.15	191.6	279.15	197.8
234.15	187.5	258.15	192.4	282.15	198.8
237.15	188.0	261.15	193.1	285.15	199.8
240.15	188.4	264.15	193.9	288.15	200.8
243.15	189.1	267.15	194.6	291.15	201.9

**Tabelle 11.10** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* 2,2,2-Trifluor-ethanol

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
168.15	75.2	201.15	84.1	261.15	150.5
171.15	76.1	204.15	84.8	264.15	151.7
174.15	76.9	207.15	85.5	267.15	153.0
177.15	77.8	210.15	86.3	270.15	154.3
180.15	78.6	213.15	87.6	273.15	155.7
183.15	79.4	243.15	143.8	276.15	157.2
186.15	80.2	246.15	144.6	279.15	158.6
189.15	81.0	249.15	145.6	282.15	160.1
192.15	81.8	252.15	146.7	285.15	161.6
195.15	82.6	255.15	147.9	288.15	163.2
198.15	83.3	258.15	149.2	291.15	164.8

**Tabelle 11.11** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem Aspirin

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
262.15	191.5	307.15	215.3	352.15	240.3
265.15	193.1	310.15	216.7	355.15	242.1
268.15	194.8	313.15	218.4	358.15	243.9
271.15	196.4	316.15	220.2	361.15	245.9
274.15	198.0	319.15	221.8	364.15	247.7
277.15	199.4	322.15	223.6	367.15	249.7
280.15	200.9	325.15	225.0	370.15	251.7

283.15	202.5	328.15	226.8	373.15	253.8
286.15	204.1	331.15	228.3	376.15	256.0
289.15	205.6	334.15	229.9	379.15	258.3
292.15	207.2	337.15	231.5	382.15	260.7
295.15	208.8	340.15	233.3	385.15	263.6
298.15	210.2	343.15	235.1	388.15	266.6
301.15	212.0	346.15	236.7	391.15	270.1
304.15	213.7	349.15	238.5		

**Tabelle 11.12** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Paracetamol

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
361.15	207.9	400.15	236.7	458.15	362.9
364.15	210.6	403.15	239.0	461.15	364.3
367.15	212.7	406.15	241.3	464.15	366.1
370.15	214.7	409.15	243.7	467.15	368.1
373.15	216.8	412.15	245.9	470.15	370.2
376.15	219.0	415.15	248.2	473.15	371.3
379.15	221.2	418.15	250.8	476.15	372.5
382.15	223.3	421.15	253.2	479.15	373.4
385.15	225.5	424.15	255.5	482.15	375.0
388.15	227.8	427.15	257.6	485.15	376.3
391.15	230.7	430.15	259.7	488.15	377.3
394.15	232.5	433.15	262.0	491.15	378.2
397.15	234.6	436.15	264.2		

**Tabelle 11.13** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Ibuprofen

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
262.15	260.3	298.15	298.7	334.15	350.1
265.15	263.8	301.15	302.4	364.15	433.0
268.15	266.7	304.15	306.1	367.15	435.3
271.15	270.0	307.15	309.8	370.15	438.1
274.15	272.9	310.15	313.8	373.15	441.2
277.15	276.0	313.15	317.7	376.15	444.1
280.15	279.1	316.15	321.8	379.15	447.2
283.15	282.2	319.15	326.1	382.15	450.3
286.15	285.1	322.15	330.7	385.15	453.6

289.15	288.2	325.15	335.0	388.15	457.1
292.15	291.9	328.15	339.8	391.15	460.4
295.15	295.4	331.15	344.5		

**Tabelle 11.14** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem Naproxen

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
361.15	322.1	382.15	345.4	403.15	372.8
364.15	326.5	385.15	348.8	406.15	379.0
367.15	330.0	388.15	352.3	409.15	385.0
370.15	333.2	391.15	356.0	412.15	390.3
373.15	336.2	394.15	360.1	415.15	398.1
376.15	339.4	397.15	364.3		
379.15	342.4	400.15	368.0		

**Tabelle 11.15** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Flurbiprofen

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
312.15	278.2	351.15	311.4	411.15	470.7
315.15	281.1	354.15	314.1	414.15	472.9
318.15	283.8	357.15	316.8	417.15	475.1
321.15	286.3	360.15	319.5	420.15	477.8
324.15	288.7	363.15	322.2	423.15	480.0
327.15	290.9	366.15	324.9	426.15	482.4
330.15	293.4	369.15	327.6	429.15	484.6
333.15	295.8	372.15	330.5	432.15	486.8
336.15	298.2	375.15	334.2	435.15	489.3
339.15	300.9	378.15	338.3	438.15	491.2
342.15	303.4	402.15	465.6	441.15	492.9
345.15	306.1	405.15	466.3		
348.15	308.8	408.15	468.5		

**Tabelle 11.16** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem Diflunisal

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
323.15	286.7	365.15	316.3	407.15	349.3

326.15	289.2	368.15	318.3	410.15	352.0
329.15	291.5	371.15	320.5	413.15	354.8
332.15	293.5	374.15	322.5	416.15	357.5
335.15	295.2	377.15	324.5	419.15	360.5
338.15	297.2	380.15	326.8	422.15	363.5
341.15	299.2	383.15	329.0	425.15	366.3
344.15	301.2	386.15	331.5	428.15	369.5
347.15	303.2	389.15	334.0	431.15	372.6
350.15	305.5	392.15	336.5	434.15	375.8
353.15	307.5	395.15	339.0	437.15	379.1
356.15	309.8	398.15	341.5	440.15	381.6
359.15	312.0	401.15	344.0		
362.15	314.0	404.15	346.8		

**Tabelle 11.17** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* 7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
362.15	289.0	398.15	318.4	464.15	452.0
365.15	291.7	401.15	321.1	467.15	452.9
368.15	294.4	404.15	323.8	470.15	453.6
371.15	297.1	407.15	327.4	473.15	454.7
374.15	299.8	410.15	331.4	476.15	455.6
377.15	302.5	413.15	335.2	479.15	456.3
380.15	304.5	416.15	339.7	482.15	457.4
383.15	306.5	419.15	345.3	485.15	458.5
386.15	308.5	452.15	447.3	488.15	459.2
389.15	311.0	455.15	448.7	491.15	459.6
392.15	313.5	458.15	449.8		
395.15	315.9	461.15	451.1		

**Tabelle 11.18** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Estriol

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
463.15	581.7	496.15	618.3	529.15	659.3
466.15	586.0	499.15	621.5	532.15	665.9
469.15	589.2	502.15	624.6	570.15	787.9
472.15	592.1	505.15	628.1	573.15	789.3

475.15	595.2	508.15	631.9	576.15	791.0
478.15	598.7	511.15	635.0	579.15	793.1
481.15	602.2	514.15	638.8	582.15	795.1
484.15	605.3	517.15	641.9	585.15	797.1
487.15	608.5	520.15	645.4	588.15	799.1
490.15	611.7	523.15	648.9	591.15	800.9
493.15	614.8	526.15	653.8		

**Tabelle 11.19** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Estron

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
461.15	500.7	494.15	535.1	564.15	649.7
464.15	504.0	497.15	538.6	567.15	651.1
467.15	507.2	500.15	542.6	570.15	652.7
470.15	509.9	503.15	547.2	573.15	654.0
473.15	512.6	506.15	552.6	576.15	655.7
476.15	515.6	509.15	558.9	579.15	657.5
479.15	518.6	512.15	564.4	582.15	659.4
482.15	521.8	515.15	570.9	585.15	661.9
485.15	524.8	518.15	577.4	588.15	664.0
488.15	528.0	521.15	584.0	591.15	666.2
491.15	531.5	524.15	590.7		

**Tabelle 11.20** Experimentelle Wärmekapazitäten von fester und *flüssiger* D(-)-Mandelsäure

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
312.15	188.8	345.15	208.9	378.15	230.4
315.15	190.6	348.15	210.9	381.15	232.8
318.15	192.5	351.15	212.6	384.15	235.2
321.15	194.3	354.15	214.2	387.15	238.1
324.15	196.1	357.15	216.2	390.15	241.5
327.15	197.8	360.15	218.2	393.15	245.9
330.15	199.5	363.15	220.3	396.15	250.3
333.15	201.1	366.15	222.3	399.15	254.7
336.15	203.0	369.15	224.3	402.15	259.1
339.15	204.8	372.15	226.1	405.15	263.5
342.15	206.8	375.15	228.2	408.15	267.9

**Tabelle 11.21** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem und *flüssigem* Cumarin

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
262.15	144.9	292.15	160.3	367.15	238.8
265.15	146.6	295.15	161.8	370.15	240.0
268.15	148.3	298.15	163.2	373.15	241.1
271.15	149.9	301.15	164.9	376.15	242.3
274.15	151.6	304.15	166.5	379.15	243.8
277.15	153.0	307.15	167.9	382.15	244.9
280.15	154.5	310.15	169.5	385.15	246.3
283.15	156.1	313.15	171.3	388.15	247.3
286.15	157.4	316.15	173.8	391.15	248.3
289.15	158.9	364.15	238.1		

**Tabelle 11.22** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem Chinin

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
368.15	608.6	395.15	705.3	422.15	805.6
371.15	620.6	398.15	715.7	425.15	818.9
374.15	631.3	401.15	726.4	428.15	833.1
377.15	641.4	404.15	737.1	431.15	848.1
380.15	651.5	407.15	747.5	434.15	861.0
383.15	661.8	410.15	758.5	437.15	873.0
386.15	672.5	413.15	770.2	440.15	886.3
389.15	683.6	416.15	780.9		
392.15	694.3	419.15	792.9		

**Tabelle 11.23** Experimentelle Wärmekapazitäten von fester und *flüssiger* Tricosansäure

T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]	T [K]	c <sub>p</sub> [J/(mol K)]
274.15	424.1	307.15	508.9	340.15	644.0
277.15	431.6	310.15	517.7	343.15	662.8
280.15	438.7	313.15	527.7	367.15	742.6
283.15	445.4	316.15	538.0	370.15	744.3
286.15	452.8	319.15	548.9	373.15	747.5
289.15	459.6	322.15	560.6	376.15	751.8
292.15	467.0	325.15	573.4	379.15	756.0
295.15	475.2	328.15	586.9	382.15	759.9

298.15	483.0	331.15	599.7	385.15	764.2
301.15	491.1	334.15	612.4	388.15	769.2
304.15	500.0	337.15	627.0	391.15	774.1

**Tabelle 11.24** Experimentelle Wärmekapazitäten von festem 17- $\beta$ -Estradiol-3-benzoat

T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]	T [K]	$c_p$ [J/(mol K)]
362.15	540.6	395.15	592.2	428.15	644.9
365.15	546.3	398.15	597.1	431.15	650.2
368.15	550.4	401.15	602.0	434.15	655.1
371.15	555.0	404.15	606.5	437.15	660.0
374.15	559.5	407.15	611.1	440.15	664.9
377.15	563.6	410.15	615.6	443.15	670.9
380.15	568.1	413.15	620.5	446.15	676.9
383.15	573.0	416.15	624.6	449.15	683.3
386.15	577.9	419.15	630.3	452.15	692.8
389.15	582.4	422.15	635.1		
392.15	587.3	425.15	640.0		

**Tabelle 11.25** Experimentelle Löslichkeiten von Cyclohexan(1)-Benzol(2)

$x_1$ [mol/mol]	T [K]	$x_1$ [mol/mol]	T [K]
0.000	279.83	0.600	244.21
0.083	275.13	0.702	237.29
0.227	265.32	0.716	232.98
0.308	261.23	0.812	243.67
0.404	255.73	0.895	260.14
0.507	250.03	1.000	279.86

**Tabelle 11.26** Experimentelle Löslichkeiten von  
7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin(1)-Wasser(2)

$S_1$ [g <sub>1</sub> /kg <sub>2</sub> ]	T [K]
46.1	292.01
63.9	298.83
123.8	312.22

**Tabelle 11.27** Experimentelle Löslichkeiten von  
7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin (1)-Aceton (2)

$S_1$ [g <sub>1</sub> /kg <sub>2</sub> ]	T [K]
1.7	263.14
2.8	275.40
3.8	284.28
4.9	290.86
6.2	297.41
7.9	304.17

**Tabelle 11.28** Experimentelle Löslichkeiten von  
7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin(1)-1-Propanol(2)

$S_1$ [g <sub>1</sub> /kg <sub>2</sub> ]	T [K]
1.9	280.98
2.1	282.80
2.9	288.54
3.9	294.32

**Tabelle 11.29** Experimentelle Löslichkeiten von  
7-(2-Hydroxyethyl)theophyllin (1)-Ethylacetat (2)

$S_1$ [g <sub>1</sub> /kg <sub>2</sub> ]	T [K]
1.8	290.41
2.7	301.34
3.2	303.98



# Lebenslauf

## ***ANGABEN ZUR PERSON***

---

Name	Anja Diedrichs
Geboren	20. Mai 1981 in Stralsund
Staatsangehörigkeit	Deutsch

## ***BERUFLICHE TÄTIGKEITEN***

---

10/05 - 11/09	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Reine und Angewandte Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
---------------	--

## ***HOCHSCHULBILDUNG***

---

10/05 - 11/09	Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Gmehling, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
06/06 - 05/08	Stipendiatin des Fonds der Chemischen Industrie
10/00 - 09/05	Studium der Chemie an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg Abschluss: Diplom-Chemikerin

## ***SCHULBILDUNG***

---

09/93 - 06/00	Gymnasium an der Max-Planck-Straße, Delmenhorst Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
---------------	---



Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet habe. Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass die Dissertation weder in ihrer Gesamtheit noch in Teilen einer anderen wissenschaftlichen Hochschule zur Begutachtung in einem Promotionsverfahren vorliegt oder vorgelegen hat.

Oldenburg, der 3. Mai 2010

Anja Diedrichs