

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
2 Kristallisation	5
2.1 Bedeutung und Auswahl des Lösungsmittels	7
3 Fest-Flüssig-Phasengleichgewichte	9
3.1 Klassifizierung	9
3.2 Berechnung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten	16
3.2.1 Eutektische Systeme	20
3.2.2 Systeme mit Fest-Fest-Phasenumwandlung	22
3.2.3 Systeme mit Mischkristallbildung	26
3.2.4 Systeme mit Adduktbildung	27
3.2.5 Berechnung eutektischer Systeme mit einer Mischungslücke	29
3.3 Bestimmung von Fest-Flüssig-Phasengleichgewichten	31
3.3.1 Experimentelle Bestimmung mit der statischen Apparatur	35
3.3.1.1 Aufbau der statischen Apparatur	35
3.3.1.1.1 Glasapparatur	36
3.3.1.1.2 Kryostat	36
3.3.1.1.3 Thermometer	36
3.3.1.2 Messungen mit der statischen Apparatur	36
3.3.1.3 Messergebnisse	37
4 Der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient	41
4.1 Berechnung des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten	43
5 Aktivitätskoeffizientenmodelle	45
5.1 Beschreibung des realen Verhaltens thermodynamischer Gemischdaten	45
5.2 Gruppenbeitragsmethoden	47
5.2.1 UNIFAC	50
5.2.2 Modified UNIFAC (Dortmund)	52
5.2.3 KOW UNIFAC	54
5.2.3.1 KOW UNIFAC: Parameterreduzierung	54
5.2.4 Pharma Mod. UNIFAC	56
5.2.4.1 Pharma Mod. UNIFAC: Parameterreduzierung	56

5.3	NRTL-SAC	61
5.4	COSMO-RS (OI)	64
6	Weiterentwicklung der Aktivitätskoeffizientenmodelle	69
6.1	Inkrementierung	70
6.1.1	Inkrementierung KOW UNIFAC	71
6.1.1.1	Einführung neuer Hauptgruppen	72
6.1.2	Inkrementierung Pharma Mod. UNIFAC	73
6.1.3	Cheating Approach	73
6.2	Parameteranpassung	75
6.2.1	Datenbasis	76
6.2.1.1	KOW UNIFAC	77
6.2.1.2	Pharma Mod. UNIFAC	77
6.2.2	Anpassungsprogramm	77
6.2.3	Vorgehensweise bei der Parameteranpassung	78
6.3	Überblick über Revisionen und Erweiterungen	81
6.3.1	KOW UNIFAC	81
6.3.2	Pharma Mod. UNIFAC	82
6.4	COSMO-RS (OI)	83
6.4.1	Erstellung eines Sigma-Profiles	84
6.4.1.1	Moleküldynamiksimulation – HyperChem™ Release 7.5	84
6.4.1.2	Koordinatenumwandlung - GaussView 3.09	86
6.4.1.3	Quantenchemische Berechnung mit Gaussian®03W	87
6.4.2	Überblick über Erweiterungen	88
7	Vergleich der Modelle zur Vorhersage des Octanol/Wasser-Verteilungs- koeffizienten	91
7.1	Verwendete Datenbasis	91
7.2	Ergebnisse und Diskussion der Berechnungen	92
7.3	Fazit	95
8	Vergleich der Modelle zur Vorhersage der Löslichkeit von Wirkstoffen	97
8.1	Verwendete Datenbasis	97
8.2	Ergebnisse und Diskussion der Berechnungen	101
8.2.1	Vergleich der Modelle Pharma Mod. UNIFAC I und II	109
8.2.2	Vergleich der Modelle Pharma Mod. UNIFAC I und II sowie NRTL-SAC	109

8.2.3 Vergleich der Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do) und COSMO-RS (OI)	110
8.2.4 Vergleich der Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS (OI), NRTL-SAC, Pharma Mod. UNIFAC I und II	111
8.2.5 Vergleich der Modelle Ideal, UNIFAC, Mod. UNIFAC (Do), COSMO-RS (OI), Pharma Mod. UNIFAC I und II	112
8.2.5.1 Betrachtung der Abweichungen in der Temperatur	113
8.2.5.2 Betrachtung der Abweichungen in der Zusammensetzung	116
8.2.5.3 Betrachtung der Abweichungen im Aktivitätskoeffizienten	121
8.3 Fazit	123
9 Zusammenfassung	129
10 Summary	133
11 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	137
11.1 Abbildungsverzeichnis	137
11.2 Tabellenverzeichnis	140
12 Literaturverzeichnis	141
13 Anhang	145