

Oliver Germershaus

Martin

Physikalische

Pharmazie

Pharmazeutisch angewandte
physikalisch-chemische Grundlagen

Herausgegeben von Patrick J. Sinko

7. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Oliver Germershaus
Martin
Physikalische Pharmazie

Herausgegeben von Patrick J. Sinko

Oliver Germershaus

Martin Physikalische Pharmazie

Pharmazeutisch angewandte
physikalisch-chemische Grundlagen

Herausgegeben von Patrick J. Sinko
Mit Beiträgen zahlreicher Fachwissenschaftler

Aus dem Englischen übersetzt und bearbeitet von
Oliver Germershaus, Basel

Unter Mitarbeit von
Marc Schneider, Saarbrücken
Udo Bakowsky, Marburg
Gerrit Borchard, Genf

7., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 423 Abbildungen und 142 Tabellen

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Die englische Originalausgabe des Buches ist erschienen unter dem Titel:

Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences. Edited by Patrick J. Sinko (ISBN 978-1-4511-9145-5)

Die Übersetzung des Buches erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch den Verlag Lippincott Williams & Wilkins USA, auf der Grundlage der 7. Auflage 2017. Der Originalverlag Lippincott Williams & Wilkins / Wolters Kluwer Health war an der Übersetzung nicht beteiligt.

© 2017 der englischen Originalausgabe Wolters Kluwer

© 2011, 2006 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, USA

© 2022 der autorisierten deutschen Übersetzung by Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Hinweis

Im Sinne einer besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Formen schließen Personen jeglichen Geschlechts ein.

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Herausgeber, die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Die in diesem Buch enthaltenen genauen Angaben, Nebenwirkungen und Dosierungspläne für Arzneimittel können sich ändern. Der Leser ist aufgefordert, die Packungsangaben der Hersteller der genannten Medikamente zu überprüfen. Die Autoren, Herausgeber, Übersetzer, Verleger oder Vertreiber sind nicht verantwortlich für Fehler oder Auslassungen oder für Konsequenzen aus der Anwendung der Informationen in diesem Werk und geben keine ausdrückliche oder implizite Garantie in Bezug auf den Inhalt der Veröffentlichung. Die Autoren, Herausgeber, Übersetzer, Verleger oder Vertreiber übernehmen keine Haftung für Personen- oder Sachschäden, die durch diese Veröffentlichung entstehen.

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

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

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

7., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2022
ISBN 978-3-8047-3329-9 (Print)

© 2022 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Poland

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: Druckerei Dimograf Sp.z.o.o.,
Bielsko-Biała, Poland
Umschlagabbildung: Lucid Squid/stock-adobe.com
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Anschrift des Übersetzers

Prof. Dr. Oliver Germershaus
Institute for Pharma Technology
University of Applied Sciences and Arts
Northwestern Switzerland
Hofackerstrasse 30
CH-4132 Muttenz

Anschriften der Mitarbeiter

Prof. Dr. Marc Schneider
Biopharmazie und Pharmazeutische
Technologie
Universität des Saarlandes
Campus A4 1
66123 Saarbrücken

Prof. Dr. Udo Bakowsky
Institut für Pharmazeutische
Technologie und Biopharmazie
Philipps Universität Marburg
Robert-Koch-Str. 4
35037 Marburg

Prof. Dr. Gerrit Borchard
Biopharmacie
Section des sciences pharmaceutiques
Université de Genève
Rue Michel-Servet 1
CH-1211 Genève 4

Herausgeber und Autoren der englischen Originalausgabe

Loyd V. Allen, Jr., PhD, RPh
Professor and Chair Emeritus
Department of Pharmaceutics and Medicinal Chemistry
College of Pharmacy, University of Oklahoma
Editor-in-Chief, International Journal of Pharmaceutical
Compounding
Remington – The Science and Practice of Pharmacy
Edmond, Oklahoma, USA

John Crison, PhD
Research Fellow (Retired)
Pharmaceutical Development
Bristol-Myers Squibb
Martinsville, New Jersey, USA

Zeev Elkoshi, PhD
Senior Director, Biopharmaceutics Global R & D
Teva Pharmaceuticals
Jerusalem, Israel
George M. Grass, PharmD, PhD
President
G2 Research Inc.
Tahoe City, California, USA

Arthur H. Kibbe, PhD, RPh
Emeritus Professor
Pharmaceutical Sciences
Nesbitt School of Pharmacy
Wilkes University
Wilkes-Barre, Pennsylvania, USA

Daniel R. Myers, BS
Graduate Assistant
Department of Biomedical Engineering
Ernest Mario School of Pharmacy
Rutgers, The State University of New Jersey
Piscataway, New Jersey, USA

Antoinette G. Nelson, MEng
Graduate Research Fellow
Department of Biomedical Engineering
Ernest Mario School of Pharmacy
Rutgers, The State University of New Jersey
Piscataway, New Jersey, USA

Richard J. Pranker, PhD
Senior Lecturer
Monash Institute of Pharmaceutical Sciences
Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Monash University
Parkville, Victoria, USA

Patrick J. Sinko, PhD, RPh
Distinguished Professor (II) of Pharmaceutics
Parke-Davis Professor in Pharmaceutics and Drug Delivery
Ernest Mario School of Pharmacy
Rutgers, The State University of New Jersey
Piscataway, New Jersey, USA

HaiAn Zheng, PhD
Associate Professor
Department of Pharmaceutical Sciences
Albany College of Pharmacy and Health Sciences
Albany, New York, USA

Vorwort zur 7., deutschen Auflage

Das Buch „Martin's Physical Pharmacy“ hat bereits eine lange Geschichte sowohl in Form der amerikanischen als auch der deutschen Ausgabe hinter sich. Die der vorliegenden Auflage vorangegangene, von Prof. Leuenberger herausgegebene 4. deutsche Auflage aus dem Jahr 2002 gründete einerseits auf der 1987 erschienen und von Prof. Stricker herausgegebenen 3. deutschen Auflage als auch auf der 4. amerikanischen Auflage aus dem Jahr 1993.

Ich erinnere mich sehr gut, dass ich während des Pharmaziestudiums und mehr noch während der Anfertigung meiner Doktorarbeit immer wieder den „Martin“ zu Rate zog, um mir die mathematisch-physikalischen Grundlagen der pharmazeutischen Technologie zu erarbeiten. Auch während meiner Tätigkeit in der pharmazeutischen Entwicklung eines großen Pharmaunternehmens und später in Lehre und Forschung war mir der „Martin“ ein treuer Begleiter. Seit Erscheinen der letzten deutschen Auflage sind nun fast zwei Jahrzehnte vergangen. Die amerikanische Ausgabe des „Martin“ hat sich weiterentwickelt und erschien 2017 in der 7. Auflage. Motiviert von der Hoffnung, dass weiterhin Pharmaziestudierende, Doktoranden und auch im Beruf stehende Pharmazeuten in Offizin, Industrie und Hochschule auf diese Quelle zurückgreifen werden, legen wir die auf Basis der aktuellen amerikanischen Auflage völlig neu überarbeitete 7., deutsche Auflage vor.

Vieles hat sich seit Erscheinen der letzten deutschen Auflage in den pharmazeutischen Wissenschaften verändert und weiterentwickelt, exemplarisch seien die große Anzahl der zugelassenen Biologika, neue Drug-Delivery-Systeme sowie Nukleinsäure-basierte Therapien genannt. Diese Entwicklungen spiegeln sich auch im vorliegenden Buch wider. Die Grundlagen der pharmazeutischen Biotechnologie werden in Kapitel 19 detailliert behandelt, und Kapitel 24 zeigt die neuesten Entwicklungen bei Drug Delivery Systemen und neuen Therapieformen auf. Ganz neu sind auch Kapitel, die sich mit der Rezepturerstellung (Kapitel 21) und mit Hilfsstoffen (Kapitel 22) beschäftigen.

Im Rahmen der Überarbeitung der deutschen Ausgabe fiel die Entscheidung zugunsten einer vollständigen Neufassung auf Basis der amerikanischen Ausgabe. Gemeinsam mit dem amerikanischen Verlag entschied

den wir uns, die Struktur der Originalausgabe weitgehend beizubehalten, die Inhalte jedoch teils zu straffen und den europäischen bzw. deutschen Gegebenheiten anzupassen. Dieses äußerst umfangreiche Vorhaben verlangte nach einem Autorenteam, welches einerseits die diversen wissenschaftlichen Disziplinen abdecken konnte und andererseits bereit war, sich dieser großen Aufgabe einer völligen Neufassung zu widmen. Ich bin überaus dankbar, dass sich die Kollegen Professoren Marc Schneider, Udo Bakowsky und Gerrit Borchard bereit erklärt haben, diese Aufgabe gemeinsam mit mir anzugehen. Es war ein langer Weg mit einigen Stolpersteinen, von denen die im Jahr 2020 beginnende Corona-Pandemie wohl der größte war. Wir sind glücklich, nun das fertige Buch vorlegen zu können, und wünschen uns, bei guter Aufnahme dieser Auflage, dieses in der Zukunft weiter überarbeiten und der jeweils aktuellen amerikanischen Ausgabe sowie den neuesten Entwicklungen in den pharmazeutischen Wissenschaften anpassen zu können.

Wie bei den meisten großen Projekten haben zahlreiche Personen maßgeblich zum Gelingen beigetragen. Großer Dank gebührt Dr. Tim Kersebohm, der uns seitens des Verlags geduldig begleitet hat und uns über Jahre beratend und unterstützend zur Seite stand. Ebenso möchten wir unserer Lektorin Silvia Rädlein herzlich danken. Es ist keine kleine Aufgabe, die sprachliche und stilistische Konsistenz sicherzustellen und gleichzeitig die wissenschaftlichen und mathematischen Ungereimtheiten aufzudecken.

Für Durchsicht und Korrektur der Kapitel 3, 4, 6, 7, 9, 15 und 21 möchten wir dem Team des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Marburg, besonders Dr. Michael Raschpichler, Dr. Eduard Preis und Bernd Gutberlet herzlich danken. Für die intensive Unterstützung bei der Erstellung der Kapitel 5, 10, 16 und 17 bedanken wir uns bei Marcel Pourasghar, Aljoscha Könnike, Alexandra Zander, Karola Lima-Engelmann, Thorben Fischer und im Besonderen bei Dr. Agnes-Valencia Weiß.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie, besonders meiner Frau Nicole für ihre Unterstützung und Geduld.

Muttentz, im Winter 2021/22

Oliver Germershaus

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	VII	4.12 Brechungsindex und Molrefraktion	122
1 Deutungswerkzeuge	1	4.13 Optische Rotation	123
1.1 Einführung	1	4.14 Elektronen- und Neutronenstreuung sowie Emissionsspektroskopie	128
1.2 Fehler und Variabilität	6	5 Nichtelektrolyte	132
1.3 Deskriptive Statistik	7	5.1 Einführung	132
1.4 Datenvisualisierung	11	5.2 Physikalische Stoffeigenschaften	133
1.5 Lineare Regression	12	5.3 Konzentrationsangaben	134
2 Zustandsformen von Materie	18	5.4 Äquivalentgewicht	137
2.1 Bindungskräfte zwischen Molekülen	18	5.5 Ideale und reale Lösungen	138
2.2 Aggregatzustände von Materie	24	5.6 Kolligative Eigenschaften	144
2.3 Phasengleichgewichte und Gibbs'sche Phasenregel	48	5.7 Bestimmung des Molekulargewichts	153
2.4 Kondensierte Systeme	51	6 Elektrolytlösungen	157
3 Thermodynamik	63	6.1 Einführung	157
3.1 Einführung	63	6.2 Eigenschaften elektrolytischer Lösungen	157
3.2 Erster Hauptsatz der Thermodynamik	64	6.3 Theorie der elektrolytischen Dissoziation	164
3.3 Thermochemie	70	6.4 Theorie der starken Elektrolyte	166
3.4 Zweiter Hauptsatz der Thermodynamik	73	6.5 Koeffizienten zum Ausdruck kolligativer Eigenschaften	173
3.5 Dritter Hauptsatz der Thermodynamik	77	7 Ionengleichgewicht	179
3.6 Freie Energie und ihre Anwendung	78	7.1 Säuren und Basen	179
4 Bestimmung physikalischer Stoffeigenschaften	92	7.2 Säure-Base-Gleichgewicht	182
4.1 Molekulare Struktur, Energie und resultierende physikalische Eigenschaften	92	7.3 Sørensen's pH	187
4.2 Additive und konstitutive Eigenschaften	94	7.4 Spezieskonzentration als Funktion des pH-Werts	189
4.3 Dielektrizitätskonstante und induzierte Polarisation	96	7.5 Berechnung des pH-Werts	193
4.4 Permanentes Dipolmoment polarer Moleküle	99	7.6 Säurekonstante	202
4.5 Elektromagnetische Strahlung	101	8 Puffer und isotonische Lösungen	205
4.6 Atomare und molekulare Spektren	102	8.1 Einführung	205
4.7 UV- und Vis-Spektralphotometrie	106	8.2 Puffergleichung	205
4.8 Fluoreszenz und Phosphoreszenz	112	8.3 Pufferkapazität	210
4.9 Infrarotspektroskopie	114	8.4 Puffer in pharmazeutischen und biologischen Systemen	216
4.10 Nahinfrarotspektroskopie	116	8.5 Isotone Pufferlösungen	219
4.11 Elektronenspin- und Kernspinresonanz- spektroskopie	116	8.6 Methoden zur Einstellung des pH-Werts und der Tonizität	222

9 Löslichkeits- und Verteilungsphänomene	231	13 Chemische Kinetik und Stabilität	349
9.1 Einführung	231	13.1 Einführung	349
9.2 Interaktionen zwischen Lösemittel und gelöstem Stoff	233	13.2 Grundlagen und Einfluss der Konzentration	350
9.3 Löslichkeit von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten	234	13.3 Einfluss der Temperatur	365
9.4 Löslichkeit von Feststoffen in Flüssigkeiten	236	13.4 Weitere Faktoren aus molekularer Perspektive	369
9.5 Thermodynamische und „kinetische“ Löslichkeit	240	13.5 Arzneimittelstabilität	381
9.6 Verteilung des gelösten Stoffs zwischen nicht mischbaren Lösemitteln	245	14 Grenzflächenphänomene	400
10 Komplexierung und Proteinbindung	252	14.1 Einführung	400
10.1 Einführung	252	14.2 Flüssige Grenzflächen	401
10.2 Metallkomplexe	252	14.3 Adsorption an flüssige Grenzflächen	410
10.3 Organische Molekülkomplexe	256	14.4 Adsorption an festen Grenzflächen	422
10.4 Einschlussverbindungen	259	14.5 Anwendung oberflächenaktiver Substanzen	431
10.5 Analysemethoden	263	14.6 Elektrische Eigenschaften von Grenzflächen	434
10.6 Proteinbindung	273	15 Rheologie	438
11 Diffusion	284	15.1 Einführung	438
11.1 Einführung	284	15.2 Newtonsche Systeme	439
11.2 Diffusion im Fließgleichgewicht	285	15.3 Nicht-newtonsche Systeme	441
11.3 Diffusion durch Membranen	288	15.4 Thixotropie	443
11.4 Systeme mit mehreren Diffusionskomponenten	289	15.5 Bestimmung rheologischer Eigenschaften ..	448
11.5 Membran- und Diffusionsschichtkontrollierte Prozesse	295	15.6 Viskoelastizität	457
11.6 Apparate und Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffdiffusion	298	15.7 Psychorheologie	461
11.7 Diffusion in biologischen Systemen	300	15.8 Anwendungen für die Pharmazie	461
12 Wirkstoffauflösung und -freisetzung ...	320	16 Kolloidale Dispersionen	466
12.1 Einführung	320	16.1 Einführung	466
12.2 Terminologie	322	16.2 Größe und Form kolloidaler Partikel	466
12.3 Grundlagen	323	16.3 Arten kolloidaler Systeme	468
12.4 Mechanismen der Wirkstoffauflösung und -freisetzung	324	16.4 Optische Eigenschaften von Kolloiden	472
12.5 Auflösung und Freisetzung aus festen Darreichungsformen	338	16.5 Kinetische Eigenschaften von Kolloiden	475
		16.6 Elektrische Eigenschaften von Kolloiden	481
		16.7 Solubilisierung	486
		16.8 Pharmazeutische Anwendung von Kolloiden	489

17 Disperse Systeme	494	20.12 Polymere mit Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften	646
17.1 Einführung	494	20.13 Hydrogele	646
17.2 Suspensionen	494	20.14 Polymere für pharmazeutische Anwendungen	649
17.3 Emulsionen	506	21 Rezepturherstellung	660
17.4 Halbfeste Arzneiformen	518	21.1 Einführung.....	660
17.5 Wirkstoffkinetik in grob-dispersen Systemen	526	21.2 Eigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen ..	661
17.6 Wirkstoffdiffusion in grob-dispersen Systemen	528	21.3 Hydrate und Solvate	662
18 Charakterisierung von Partikeln und Pulvern	534	21.4 Organische Salze	664
18.1 Einführung	534	21.5 Organische Ester	665
18.2 Partikelgröße und Partikelgrößen- verteilung	534	21.6 Anorganische Salze	666
18.3 Analytische Methoden zur Bestimmung der Partikelgröße	543	21.7 Wirkstärkedosierte Inhaltsstoffe	668
18.4 Partikelform und -oberfläche	548	21.8 Komplexe organische Moleküle	669
18.5 Methoden zur Oberflächenbestimmung	549	21.9 Fertigarzneimittel	673
18.6 Porengröße	553	21.10 Aussehen und Geschmack	674
18.7 Abgeleitete Eigenschaften von Pulvern	556	21.11 Konservierungsmittel	675
19 Pharmazeutische Biotechnologie	567	22 Pharmazeutische Hilfsstoffe	677
19.1 Einführung	567	22.1 Einführung	677
19.2 Biotechnologisch hergestellte Produkte	568	22.2 Funktionen von Hilfsstoffen	679
19.3 Charakterisierung	579	22.3 Feste orale Darreichungsformen	680
19.4 Präformulierung	602	22.4 Hilfsstoffe in anderen Arzneiformen	687
19.5 Formulierung	615	22.5 Qualität und Lieferant	689
20 Pharmazeutische Polymere	629	22.6 Physikalische Beschaffenheit	689
20.1 Einführung	629	22.7 „Aktive“ Hilfsstoffe	689
20.2 Historische Aspekte	629	22.8 Unerwünschte Wirkungen von Hilfsstoffen	691
20.3 Allgemeine Informationen über Polymere ..	630	23 Feste Darreichungsformen	693
20.4 Synthesen zur Herstellung von Polymeren ..	631	23.1 Einführung	693
20.5 Polymerisationsmethoden	632	23.2 Gastrointestinale Absorption	694
20.6 Copolymer- und Polymermischung	634	23.3 Biopharmaceutics Classification System	695
20.7 Interpenetrierende Polymernetzwerke	635	23.4 Präformulierung	698
20.8 Topologie und Isomerie von Polymeren	636	23.5 Physikalische Eigenschaften	700
20.9 Thermoplastische und thermodure Polymere	636	23.6 Chemische Eigenschaften	708
20.10 Eigenschaften von Polymeren	637	23.7 Mechanische Eigenschaften	710
20.11 Typen von Polymeren	644	23.8 Viskoelastische Eigenschaften	712
		23.9 Biologische Eigenschaften	712
		23.10 Wirkstofffreigabe aus festen Arzneiformen	713
		23.11 Herstellung	716
		23.12 Prüfung von Arzneiformen	724

24 Drug-Delivery-Systeme und innovative Arzneiformen	730	24.5 Gezielte Arzneistoffapplikation (Drug Targeting)	770
24.1 Einführung	730	24.6 Applikation von Nukleinsäure-Therapeutika	785
24.2 Kontrollierte Wirkstoffabgabe	733	24.7 Zellbasierte Therapie und zukünftige Ansätze	790
24.3 Innovative Drug-Delivery-Systeme für verschiedene Applikationswege	736	Sachregister	795
24.4 Arzneistoffapplikation im zentralen Nervensystem	768	Die Übersetzer und Bearbeiter	809

1 Deutungswerkzeuge

Einführung... 1 | Fehler und Variabilität... 6 | Deskriptive Statistik... 7 |
 Datenvisualisierung... 11 | Lineare Regression... 12

Lernziele

- Verständnis der grundlegenden Werkzeuge für die Analyse und Interpretation von Datensätzen aus Labor, Klinik und der Literatur.
- Anwendung der Dimensionsanalyse.
- Verständnis des Unterschieds zwischen Präzision und Genauigkeit.
- Verständnis und Anwendung des Konzepts der signifikanten Stellen.
- Definition von systematischen und zufälligen Fehlern.
- Berechnung des Mittelwerts, des Medians und des Modalwerts eines Datensatzes.
- Verständnis des Konzepts der Variabilität.
- Berechnung der Standardabweichung und des Variationskoeffizienten sowie Verstehen des geeigneten Einsatzes dieser Parameter.
- Nutzung graphischer Verfahren zur Bestimmung der Steigung von Geraden und ihrer statistischen Signifikanz.
- Interpretation der Steigung von Geraden sowie deren Zusammenhang mit Absorption und Elimination.

1.1 Einführung

Der wissenschaftlichen Arbeit liegt die Beobachtung und genaue Beschreibung von Objekten und Ereignissen zugrunde. In den pharmazeutischen Wissenschaften spielt die Quantifizierung und numerische Beschreibung solcher Objekte und Ereignisse und somit die Berechnung und Nutzung von Daten eine bedeutende Rolle. Im vorliegenden Kapitel werden die Grundlagen für die Fähigkeit zum **quantitativen Denken** gelegt, das für Apotheker und Pharmazeuten von grundlegender Bedeutung ist. Mathematik und Statistik sind unabdingbare Werkzeuge in den pharmazeutischen Wissenschaften. Im Folgenden wird diskutiert, wann und wie diese Werkzeuge sinnvoll eingesetzt und wie deren

Ergebnisse interpretiert – jedoch nicht überinterpretiert – werden können. Oft genug stellt sich die Frage: „Muss man wirklich verstehen, wie diese Gleichungen und Formeln hergeleitet wurden, um sie effizient einzusetzen?“ Analog zu der Erkenntnis, dass man nicht verstanden haben muss, wie ein Computer funktioniert, um eine E-Mail zu versenden, scheint die naheliegende Antwort „Nein“ zu lauten. Andererseits verbirgt sich hinter graphisch dargestellten Daten oftmals eine Dynamik, die mithilfe eines grundlegenden Verständnisses der zugrundeliegenden Gleichungen einfacher zu erfassen ist. Die Gleichungen sind lediglich ein Teil der Hilfsmittel, die uns die Umwandlung eines Zahlenhaufens in ein versteh- und interpretierbares Verhalten ermöglichen.

Die Darstellung der mathematischen und statistischen Werkzeuge in diesem Kapitel orientiert sich vor allem an Verständlichkeit und praktischer Einsetzbarkeit. Aus diesem Grund werden die mathematischen Grundlagen nur im jeweils notwendig erscheinenden Umfang behandelt. Abhängig vom individuellen Wissensstand und von der Interessenlage kann eine Vertiefung der mathematischen und statistischen Grundlagen angebracht oder erwünscht sein. In den Leseempfehlungen am Ende des Kapitels sind geeignete Lehrbücher aufgeführt.

1.1.1 Werkzeuge für die Datenanalyse

Programmierbare Taschenrechner, Tabellenkalkulationsprogramme (z.B. Microsoft Excel, Apple Numbers, OpenOffice Calc) und Programme zur statistischen Datenauswertung (z.B. Minitab, SPSS, SAS) ermöglichen eine relativ einfache und schnelle Verarbeitung von Daten. Vor allem Tabellenkalkulationsprogramme sind von praktischer Bedeutung, da sie 1.) eine effiziente, z. T. automatisierte Datensammlung ermöglichen und somit Eingabefehler verringern und 2.) einfache Datenmanipulation und elementare statistische Berechnungen erlauben. In vielen Fällen können die in Tabellenkalkulationen erfassten Daten auch

direkt an Programme zur statistischen Datenauswertung übergeben werden, sodass umfangreiche statistische Berechnungen ohne großen Aufwand möglich sind. Es bedarf so nur wenig Zeit und Aufwand, um große Datenmengen automatisch zu erfassen und seitenweise statistische Analysen zu generieren. Dennoch darf diese einfache und schnelle Datenauswertung nicht über den Umstand hinwegtäuschen, dass das Verständnis dafür, welche Berechnungen im Einzelfall sinnvoll und angebracht sind und wie die Ergebnisse der Berechnungen korrekt zu interpretieren sind, in der Verantwortung des Anwenders liegt.

Belastbare Daten und zuverlässige Analysemethoden sind die Basis für aussagekräftige Interpretationen und Schlussfolgerungen. Wenn jedoch die wissenschaftliche Basis der Experimente schwach und die analytischen Methoden unzuverlässig sind und infolgedessen die Datenqualität schlecht ist, kann auch mit einer umfangreichen statistischen Auswertung kein aussagekräftiges und belastbares Ergebnis erhalten werden.

1.1.2 Einheitenkonversion mittels Dimensionsanalyse

Die Umrechnung von Einheiten, beispielsweise die Konversion von Kilogramm in Gramm, ist in vielen Fällen einfach und wenig aufwendig. Wenn jedoch mehrere Einheiten, z. B. im Zähler und im Nenner, gleichzeitig umzurechnen sind, stößt man mit der Berechnung im Kopf schnell an Grenzen. In diesen Fällen kann die Einheitenkonversion mittels Dimensionsanalyse (engl. *factor-label method*) als Hilfsmittel dienen. Dieser Methode liegen zwei mathematische Prinzipien zugrunde:

1. Wenn eine Zahl durch sich selbst dividiert wird, ergibt sich Eins:

$$\frac{12}{12} = 1; \quad \frac{0,1}{1/10} = 1$$

Diese Überlegung kann man ohne Weiteres auch auf zwei Maßeinheiten übertragen, wenn diese die gleiche Menge beschreiben.

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} = 1$$

Dabei ist es unerheblich, welche der beiden Maßeinheiten im Zähler und welche im Nenner steht. Die erhaltenen Verhältnisse werden auch als **Umrechnungsfaktoren** bezeichnet.

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} = 1$$

2. Eine Zahl kann mit 1 multipliziert werden, ohne ihren Wert zu verändern:

$$1000 \cdot 1 = 1000$$

Dementsprechend können auch die unter Punkt 1 genannten Umrechnungsfaktoren miteinander

multipliziert werden, ohne dass sich deren Wert ändert:

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 1; \quad \frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} \cdot \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 1$$

Zunächst erscheint dieses Konzept etwas abstrakt und unpraktisch. Die Vorteile zeigen sich aber deutlich bei komplexeren Einheitenkonversionen. Solche komplexeren Umrechnungsprobleme lassen sich mit der Dimensionsanalyse einfach lösen, indem zunächst die eigentlichen Zahlen nicht berücksichtigt und lediglich die Einheiten betrachtet werden. Die Umrechnungsfaktoren werden so kombiniert, dass sich die nicht gewünschten Einheiten eliminieren und nur die gewünschten Einheiten übrigbleiben. Erst dann werden die eigentlichen Zahlen berücksichtigt und die Berechnung vorgenommen.

Beispiel 1.1: Wie viele Sekunden hat ein Jahr?

Hier wird die Dimensionsanalyse genutzt, um eine Einheit in eine andere umzurechnen.

Die folgenden Umrechnungsfaktoren sind bekannt:

$$365 \text{ Tage} = 1 \text{ Jahr}; \quad 24 \text{ Stunden} = 1 \text{ Tag};$$

$$60 \text{ Minuten} = 1 \text{ Stunde}; \quad 60 \text{ Sekunden} = 1 \text{ Minute}$$

Die Umrechnungsfaktoren werden zunächst etwas umarrangiert:

$$\frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} = 1; \quad \frac{24 \text{ Stunden}}{1 \text{ Tag}} = 1; \quad \frac{60 \text{ Minuten}}{1 \text{ Stunde}} = 1; \\ \frac{60 \text{ Sekunden}}{1 \text{ Minute}} = 1$$

Nun können die Einheiten miteinander multipliziert werden, ohne dass sich ihr Wert ändert. Dabei werden die einzelnen Umrechnungsfaktoren so arrangiert, dass sich die nicht erwünschten Einheiten eliminieren und nur die gewünschte Einheit (Sekunden/Jahr) übrig bleibt:

$$\frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} \cdot \frac{24 \text{ Stunden}}{1 \text{ Tag}} \cdot \frac{60 \text{ Minuten}}{1 \text{ Stunde}} \cdot \frac{60 \text{ Sekunden}}{1 \text{ Minute}}$$

Als letzter Schritt schließt sich nun die Berechnung anhand der eigentlichen Zahlen an. Das Ergebnis lautet somit: 31 536 000 Sekunden/Jahr.

Neben einfachen und komplexen Einheitenkonversionen kann die Dimensionsanalyse auch für weiterführende Berechnungen verwendet werden, wie ► Beispiel 1.2 und ► Beispiel 1.3 zeigen.

Beispiel 1.2: Wie viele Kalorien sind in 3,00 Kilojoule enthalten?

Bekannt ist der Umrechnungsfaktor von Kalorien in Joule (1 cal = 4,184 J) sowie der Umrechnungsfaktor von Kilojoule in Joule (1 kJ = 1000 J). Damit ergibt sich entsprechend den bisher angestellten Überlegungen:

$$x = 3,00 \text{ kJ} \cdot \frac{1000 \text{ J}}{1 \text{ kJ}} \cdot \frac{1 \text{ cal}}{4,184 \text{ J}} \\ x = 717 \text{ cal}$$

Beispiel 1.3: Wie viele Wasserstoffatome sind in 45 g Ammoniak enthalten?

Zur Beantwortung dieser Frage werden zunächst einige Informationen bzw. Umrechnungsfaktoren benötigt:

1 Mol Ammoniak hat eine Masse von 17 g und enthält 3 Mol Wasserstoff.

1 Mol enthält $6,02 \cdot 10^{23}$ Teilchen (Avogadro-Konstante N_A).

Um diese Umrechnungsaufgabe zu lösen, wird zunächst festgelegt, dass die Anzahl der Wasserstoffatome mit x bezeichnet wird. Die Gleichung kann damit wie folgt aufgestellt werden:

$$x(\text{Atome H}) = \frac{45 \text{ g NH}_3}{1} \cdot \frac{1 \text{ mol NH}_3}{17 \text{ g NH}_3} \cdot \frac{6,02 \cdot 10^{23} \text{ Teilchen NH}_3}{1 \text{ mol NH}_3} \cdot \frac{3 \text{ Atome H}}{1 \text{ Teilchen NH}_3}$$

$$x(\text{Atome H}) = 4,8 \cdot 10^{24}$$

Die Berechnung der Anzahl von Wasserstoffatomen in ► Beispiel 1.3 würde eigentlich $4,78058823529 \cdot 10^{24}$ ergeben. In ► Kap. 1.1.4 wird unter dem Stichwort „Signifikante Stellen“ erläutert, warum es dennoch korrekt ist, das Ergebnis mit $4,8 \cdot 10^{24}$ Atomen Wasserstoff anzugeben.

1.1.3 Messungen und Daten

Im Rahmen der Auseinandersetzung mit der Interpretation wissenschaftlicher Sachverhalte werden im Folgenden wesentliche Aspekte zu Messungen und Datentypen hervorgehoben.

Richtigkeit und Präzision werden oftmals verwechselt oder nicht genau unterschieden. Diese beiden Begriffe bezeichnen jedoch unterschiedliche Aspekte einer Messung, deren Unterscheidung wichtig ist. Die Richtigkeit gibt an, wie weit ein gemessener Wert vom wahren Wert abweicht. Häufig wird zur Verdeutlichung das Bild einer Zielscheibe verwendet. Die Richtigkeit würde in diesem Bild angeben, wie weit die geworfenen Pfeile von der Mitte der Zielscheibe entfernt getroffen haben. Die Präzision hingegen bezieht sich nicht auf den wahren Wert, sondern gibt an, wie weit die gemessenen Werte untereinander streuen, d. h., wie reproduzierbar eine Messung bzw. ein Messergebnis ist. Die Präzision ist somit völlig unabhängig von der Richtigkeit und umgekehrt. Um bei dem Bild der Zielscheibe zu bleiben: Eine hohe Präzision bei mehrfachem Werfen auf die Zielscheibe würde sich durch eng beieinander steckende Pfeile zeigen, unabhängig davon, ob die Pfeile nahe oder fern von der Mitte der Zielscheibe getroffen haben.

Daten können grob in zwei Kategorien, **deskriptive** und **numerische Daten**, unterteilt werden. Deskriptive Daten werden beispielsweise im Rahmen von Beobachtungen erhoben, bei denen lediglich nichtnumerische,

beschreibende Ergebnisse wie „hoch“ oder „rot“ erhalten werden. Numerische Daten hingegen können diskret oder kontinuierlich sein. Diskrete (oder auch diskontinuierliche) numerische Daten haben einen exakten, oftmals ganzzahligen und positiven Wert und sind in der Regel das Ergebnis von Zählungen. Beispielsweise ist die Anzahl der Kapseln oder Tabletten pro Blister in der Praxis diskret, da ein Blister nur ganze Tabletten bzw. Kapseln enthält. Im Gegensatz dazu sind kontinuierliche Daten dadurch gekennzeichnet, dass verschiedene nichtganzzahlige Werte vorkommen können. Im Prinzip können bei kontinuierlichen Daten beliebig viele Zwischenwerte vorliegen. Bei den meisten Messungen im Labor werden kontinuierliche Daten erhoben, die in vielen Fällen zur weiteren Verarbeitung diskretisiert werden müssen. Als praktisches Beispiel kann die Messung der Temperatur mittels eines Quecksilberthermometers dienen. Die wahre Temperatur ist eine kontinuierliche Größe, die im Prinzip mit unendlicher Genauigkeit angegeben werden könnte. In der Praxis wird diese kontinuierliche Größe durch die Skalierung des Quecksilberthermometers diskretisiert, d. h., die Temperatur kann nur in Schrittweiten, die der Skalierung des Thermometers entsprechen, angegeben werden.

Für die Klassifikation von Datentypen gibt es verschiedene sinnvolle Ansätze. Weitere Details finden sich in Lehrbüchern der Statistik und in den Literaturempfehlungen am Ende dieses Kapitels. [1, 2]

1.1.4 Wesentliche Ziffern

Die Ergebnisse aller Messungen, bei denen kontinuierliche Daten erzeugt werden, sind mit einem gewissen Grad an Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit kann einerseits vom Messgerät selbst oder aber von der die Messung durchführenden Person herrühren. Als Beispiel kann die Volumenbestimmung von 23 mL Wasser dienen. Im einfachsten Fall könnte zur Abmessung dieses Volumens eine Kaffeetasse dienen. Etwas genauer ließen sich 23 mL Wasser bereits in einem Becherglas mit einer Graduierung im Abstand von jeweils 5 mL abmessen. Eine noch deutlich genauere Messung wäre mit einer Bürette mit 0,1-mL-Graduierung möglich.

Ganz offensichtlich ist von den genannten Möglichkeiten die Kaffeetasse am wenigsten als Messmittel geeignet; man kann in diesem Fall aufgrund der fehlenden Graduierung bestenfalls 23 mL abschätzen. Die Genauigkeit dieser Schätzung hängt naturgemäß sehr von der Erfahrung der schätzenden Person ab, bestenfalls ist mit einer Genauigkeit von 5 mL zu rechnen. Im Falle des Becherglases kann aufgrund der Markierung alle 5 mL ein Volumen zwischen 20 und 25 mL eingestellt werden; die Genauigkeit dürfte hier bei ungefähr 1 mL liegen. Zuletzt kann das Volumen mit der Bürette

■ **Tab. 1.1** Angabe und Interpretation von wesentlichen Ziffern

Regel	Beispiel
Alle Ziffern, die nicht Null sind, werden als wesentlich betrachtet.	98,513 hat 5 wesentliche Ziffern: 9, 8, 5, 1 sowie 3
Vorangestellte Nullen sind nicht wesentlich.	0,00361 hat 3 wesentliche Ziffern: 3, 6 und 1
Nachfolgende Nullen in einer Zahl mit Dezimaltrennzeichen sind wesentlich.	998,100 enthält 6 wesentliche Ziffern: 9, 9, 8, 1, 0 und 0
Alle Nullen zwischen anderen wesentlichen Ziffern sind wesentlich.	607,132 enthält 6 wesentliche Ziffern: 6, 0, 7, 1, 3 sowie 2
Die Bedeutung nachfolgender Nullen in Zahlen ohne Dezimaltrennzeichen kann mehrdeutig sein. In vielen Fällen wird die am weitesten rechts stehende Zahl, die nicht Null ist, als letzte wesentliche Ziffer interpretiert. Die Verwendung der wissenschaftlichen Schreibweise hilft, diese Mehrdeutigkeit auszuschließen.	In Zahlen wie 11 000 ist die Zahl der wesentlichen Ziffern nicht eindeutig, da ein Dezimaltrennzeichen fehlt. In diesem Fall müsste die Zahl so interpretiert werden, dass sie 2 wesentliche Ziffern enthält. Wenn die Zahl mit Dezimaltrennzeichen geschrieben wird (also 11 000,) ist eindeutig, dass sie 5 wesentliche Ziffern enthält.

auf 0,1 mL genau bestimmt werden, wobei eventuell eine Volumenabweichung von 0,01 mL erkannt werden kann.

Info 1.1: Konzept der wesentlichen (signifikanten) Ziffern

Das Konzept der wesentlichen bzw. signifikanten Ziffern ist nur im Fall von gemessenen Werten anwendbar. In Fällen, in denen Werte exakt bekannt oder definiert sind, wird das Konzept der wesentlichen Ziffern hingegen nicht angewendet. Diese reinen oder definierten Werte beeinflussen die Genauigkeit einer Berechnung nicht und können als Werte mit unendlicher Genauigkeit, d. h. unendlicher Zahl an wesentlichen Ziffern, betrachtet werden. Beispiele für solche reinen oder definierten Werte sind:

- ganzzahlige Werte (z. B. die Anzahl Tabletten in einer Flasche),
- rechtlich definierte Umrechnungen (z. B. 1 ft = 0,3048 m),
- arbiträr definierte Konstanten (z. B. 1 cm = 0,01 m),
- skalare Operationen wie Verdopplung oder Halbierung,
- mathematische Konstanten wie π oder e .

Im Gegensatz dazu haben physikalische Konstanten wie die Avogadro-Zahl N_A eine begrenzte Zahl an wesentlichen Ziffern, da sie mittels Messungen bestimmt wurden.

In jedem dieser Fälle würde man angeben, dass ein Volumen von 23 mL gemessen werden sollte. Wie kann man aber die durchaus unterschiedliche Genauigkeit der verschiedenen Messungen kommunizieren? Das

Konzept der **wesentlichen Ziffern** (oder auch **signifikanten Stellen**) bietet hierfür eine passende Lösung. Wesentliche Ziffern beinhalten alle verlässlichen Ziffern eines Messergebnisses sowie die letzte Ziffer, die eine gewisse Ungenauigkeit beinhaltet.

Die wichtigsten Regeln zur Angabe und Interpretation von signifikanten Stellen sowie einige Beispiele sind in ■ Tab. 1.1 zusammengefasst. Signifikante Stellen dienen als Instrument zur Vermittlung der Präzision eines Messergebnisses. Zusammenfassend beinhalten die wesentlichen Ziffern bei einer Messung alle Ziffern mit Ausnahme der vorangehenden Nullen sowie der nachfolgenden Nullen, wenn diese lediglich beigefügt werden, um die Kommastelle korrekt zu platzieren.

Aus einer anderen Perspektive betrachtet geben die wesentlichen Ziffern auch Auskunft über die Sicherheit bzw. Genauigkeit einer Messung. In der Regel enthalten die wesentlichen Ziffern bei der Angabe eines Messergebnisses alle sicheren Stellen sowie die erste unsichere Stelle. Dies lässt sich anhand der Bestimmung des Durchmessers einer Tablette verdeutlichen. Wenn der Durchmesser mithilfe eines Messschiebers in Zentimetern bestimmt wird, kann in der Regel die erste Nachkommastelle genau bestimmt werden, während die zweite Nachkommastelle mithilfe des Nonius geschätzt wird. Wenn der Tablettendurchmesser also mit 0,63 cm angegeben wird, ist davon auszugehen, dass die erste Nachkommastelle sicher ist, während die zweite Nachkommastelle mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist. Bei einer Wiederholung der Messung könnte der Tablettendurchmesser mit 0,64 cm oder 0,62 cm bestimmt werden, sodass das Ergebnis der Messungen mit $0,63 \pm 0,01$ cm angegeben werden kann. Wenn in der Literatur Messwerte ohne weitere Aussagen zur Messgenauigkeit gemacht werden, kann man davon ausge-

hen, dass die letzte angegebene Stelle eine Ungenauigkeit von ± 1 aufweist. Wenn andererseits z. B. in einer Arzneibuchmonographie eine Aussage wie „nicht weniger als 99%“ gemacht wird, dann muss dies strikt interpretiert werden, d. h., es ist 99,0% und nicht 98,9% gemeint.

Die Verwendung wesentlicher Ziffern ist insbesondere zur Verdeutlichung der Genauigkeit eines Werts oder Ergebnisses nützlich. Die korrekte Interpretation eines solchen Werts steht insbesondere bei Berechnungen (bei denen z. B. durch übermäßig genaue Berechnungen zusätzliche Stellen eingeführt wurden, die die Genauigkeit der Originaldaten übersteigen) oder bei der Angabe von Messwerten (wenn z. B. Angaben mit höherer Genauigkeit, als dies die verwendeten Messgeräte zulassen, gemacht werden) infrage. Deshalb ist es besonders wichtig, sich in Erinnerung zu rufen, dass das Messinstrument, mit dem eine Messung durchgeführt wird, die Genauigkeit dieser Messung und damit die Genauigkeit des zu berichtenden Messwerts bestimmt. Darüber hinaus darf die absolute Größe eines Werts nicht mit dessen Genauigkeit verwechselt werden. Eine Konzentration von $0,00053 \text{ mol/L}$ mag relativ klein erscheinen und zur Annahme einer hohen Genauigkeit verleiten, da insgesamt 5 Nachkommastellen angegeben werden. Da jedoch alle vorangestellten Nullen nicht wesentlich sind, haben sie hinsichtlich der Genauigkeit des Ergebnisses keine Bedeutung. Wird das Ergebnis jedoch mit $5,3 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$ angegeben, sind sowohl die Genauigkeit als auch die Größe klar ersichtlich.

Beispiel 1.4: Übermäßig genaue Berechnung

Nach dem Öffnen eines Wasserhahns laufen innerhalb von 31,47 Sekunden 100 mL aus dem Auslass. Wie groß ist der durchschnittliche Volumenstrom?

Der Volumenstrom kann durch Division des durchgelaufenen Volumens (100 mL) durch die dafür benötigte Zeit (31,47 s) berechnet werden. Bei Verwendung eines Taschenrechners ergeben sich dabei $3,177629488401652 \text{ mL/s}$. Die einfachste Möglichkeit zur Darstellung der Genauigkeit der Berechnung stellt die direkte Angabe der Unsicherheit dar. Die Angabe der Flussrate mit $3,177 \pm 0,061 \text{ mL/s}$ wäre somit eine Darstellungsmöglichkeit des Ergebnisses, insbesondere dann, wenn die Unsicherheit von Bedeutung ist und die Genauigkeit exakt bekannt ist. Wenn die Genauigkeit von geringerer Bedeutung ist, können die nicht genau bekannten Nachkommastellen mit angegeben werden, also z. B. $3,1776 \text{ mL/s}$. Insbesondere wenn die Genauigkeit des Ergebnisses nicht exakt bekannt ist, ist darauf zu achten, keine übergroße Genauigkeit anzugeben.

1.1.5 Berechnungen mit wesentlichen Ziffern

Beim Umgang mit experimentellen Daten gelten hinsichtlich der in die Berechnungen einfließenden Ziffern die folgenden Regeln:

1. Beim Runden von Werten wird die letzte Stelle um 1 erhöht, wenn die nachfolgende Stelle 5 oder größer ist. Ist die nachfolgende Stelle kleiner als 5, bleibt die Stelle links von dieser unverändert. Wenn der Wert 13,2764 also auf 4 wesentliche Stellen gerundet wird, ergibt sich 13,28. Bei einem Wert von 13,2744 ergäbe sich 13,27.
2. Beim Addieren und Subtrahieren wird die Unsicherheit anhand der absoluten Unsicherheit (nicht anhand der Anzahl wesentlicher Ziffern) der am wenigsten präzisen Messung bestimmt. In aller Regel werden entsprechend nur so viele Nachkommastellen angegeben, wie sich bei der Zahl mit der geringsten Anzahl an Nachkommastellen finden. Entsprechend wird bei einer Addition der Werte 442,78; 58,4 und 2,684 die Summe gebildet und das Ergebnis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben (also 503,9). Zu beachten ist hier, dass bei Berechnungen unter Umständen die Anzahl der wesentlichen Ziffern abnehmen kann. Ein Becherglas zum Abwägen einer Flüssigkeit wiegt beispielsweise leer 47,110 g und nach Zugabe der Flüssigkeit wird eine Masse von 47,987 g ermittelt. Die Masse der zugebenen Flüssigkeit beträgt demnach 0,877 g. Die eigentlichen Messungen der Gewichte des leeren und gefüllten Becherglases hatten fünf wesentliche Ziffern, während die berechnete Masse der Flüssigkeit nur drei wesentliche Ziffern aufweist. Es wäre jedoch nicht korrekt, das Ergebnis mit fünf wesentlichen Ziffern, also mit 0,87700 g, anzugeben, da dies eine 100-fach höhere Genauigkeit vorspiegeln würde als tatsächlich vorhanden ist. Spezielle Regeln hinsichtlich der Genauigkeit und Richtigkeit gelten z. T. bei der rezepturmäßigen Herstellung von Formulierungen. [3]
3. Bei der Multiplikation und Division wird das Ergebnis in aller Regel auf die Anzahl der wesentlichen Ziffern der Zahl mit der geringsten Anzahl an wesentlichen Ziffern gerundet. Bei der Multiplikation von 2,67 und 3,2 würde das Ergebnis entsprechend mit 8,5 angegeben werden (nicht mit 8,544). Noch besser rundet man bei diesen Berechnungen auf die Anzahl von Stellen, bei der der prozentuale Fehler des Ergebnisses dem prozentualen Fehler des Werts mit der geringsten Genauigkeit entspricht. Wenn das Ergebnis der Berechnung für weitere Rechenoperationen verwendet wird, kann vorläufig eine Stelle mehr als soeben beschrieben verwendet werden, wobei am Ende der weiteren Berechnung

das Ergebnis auf die letzte wesentliche Ziffer gerundet wird.

4. Abschließend ist festzuhalten, dass das Konzept der wesentlichen Ziffern keine absolut korrekte Repräsentation der Genauigkeit eines Messergebnisses oder einer Berechnung anstrebt. Vielmehr hilft die Beachtung dieses Konzepts dabei, die Präzision einer Messung oder eines Ergebnisses nicht durch Runden zu verringern. Im gleichen Sinne verhindert die Anwendung dieses Konzepts eine übermäßig genaue Angabe von Ergebnissen, was eine höhere als die tatsächlich erzielte Genauigkeit suggerieren würde.

1.2 Fehler und Variabilität

Im Sinne der genauen Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, der Herstellung von Produkten in einem industriellen Maßstab wie auch bei der Auswertung der Ergebnisse von Labor- oder klinischen Untersuchungen ist der Apotheker oder Naturwissenschaftler immer bemüht, zufällige wie auch systematische Fehler zuverlässig zu erkennen und soweit möglich zu eliminieren. Bei diesen Bemühungen ist es jedoch auch wichtig zu verstehen und anzuerkennen, dass es prinzipiell nicht möglich ist, ein absolut perfektes pharmazeutisches Produkt herzustellen oder eine absolut perfekte Messung durchzuführen. Neben den unausweichlichen Imperfektionen mechanischer Apparate und den ebenfalls unausweichlichen geringfügigen Verunreinigungen chemischer Substanzen führt auch die begrenzte Messgenauigkeit von Messinstrumenten zu Fehlern, die prinzipiell nicht vollständig eliminiert werden können.

Fehler in diesem Sinne können demnach als Abweichung eines Messwerts von einem absoluten Wert oder vom wahren Mittelwert einer sehr großen Anzahl von Ergebnissen definiert werden. Bei der Fehleranalyse werden zwei Fehlerarten unterschieden: systematische Fehler und zufällige Fehler.

1.2.1 Systematische Fehler

Als systematische oder konstante Fehler werden solche Fehler bezeichnet, die entweder grundsätzlich verhindert oder aber korrigiert werden können, sobald sie identifiziert werden. Typischerweise finden sich diese Abweichungen vom absoluten oder wahren Wert in allen Einzelmessungen einer Serie und beeinflussen diese immer in der gleichen Weise. Systematischen Fehlern liegt beispielsweise eine fehlerhafte Kalibration oder Bedienung des Messinstruments, Verunreinigungen von verwendeten Chemikalien oder eine in der Person des Messenden oder des Bedienenden liegende Ursache zugrunde. Typische Beispiele für Fehler des Personals sind das konstant falsche Ablesen eines Flüssigkeitsmeniskus, gleichbleibende Fehler beim Ab- bzw. Eingießen oder Mischen sowie stetige Fehler beim Abwiegen, bei der Bestimmung von Farben und bei Berechnungen. Ein etwas komplexerer systematischer Fehler könnte zum Beispiel in der Veränderung des Volumens einer Flüssigkeit bei sich verändernder Temperatur begründet liegen. Diese Volumenänderung wäre zwar kein konstant auftretender Fehler, ließe sich aber bei Kenntnis des Problems durch Temperaturmessung und Berücksichtigung des thermischen Ausdehnungskoeffizienten der Flüssigkeit eliminieren.

Bei analytischen Arbeiten können systematische Fehler durch die Verwendung kalibrierter Geräte, durch adäquate Kontrollexperimente mittels alternativer Methoden oder Geräte, durch Verwendung ausreichend reiner Chemikalien und durch die Durchführung eines Experiments unter verschiedenen Umgebungsbedingungen aufgedeckt bzw. reduziert werden. In der Pharmaproduktion können systematische Fehler z. B. durch regelmäßige Kalibrierung der Messstellen oder durch das sogenannte Vier-Augen-Prinzip eliminiert werden. Zudem ist es entscheidend, zunächst die systematischen Fehler zu erkennen und abzustellen bzw. zu korrigieren, bevor man sich näher mit der Abschätzung der zufälligen Fehler beschäftigt.

Bei analytischen Arbeiten können systematische Fehler durch die Verwendung kalibrierter Geräte, durch adäquate Kontrollexperimente mittels alternativer Methoden oder Geräte, durch Verwendung ausreichend reiner Chemikalien und durch die Durchführung eines Experiments unter verschiedenen Umgebungsbedingungen aufgedeckt bzw. reduziert werden. In der Pharmaproduktion können systematische Fehler z. B. durch regelmäßige Kalibrierung der Messstellen oder durch das sogenannte Vier-Augen-Prinzip eliminiert werden. Zudem ist es entscheidend, zunächst die systematischen Fehler zu erkennen und abzustellen bzw. zu korrigieren, bevor man sich näher mit der Abschätzung der zufälligen Fehler beschäftigt.

1.2.2 Zufällige Fehler

Zufällige Fehler entstehen zufällig und variieren von einer Messung zur nächsten. Da zufällige Fehler auf natürlichen, zufälligen Fluktuationen beruhen, können sie nicht einfach korrigiert oder herausgerechnet werden. Für eine Messserie ergibt sich aufgrund zufälliger Fehler eine in der Regel zufällige Streuung der Ergebnisse um einen Mittel- oder Zentralwert. Dies lässt sich gut am Beispiel der Abfüllung einer größeren Anzahl von Gelatine kapseln aufzeigen. Selbst wenn die Abfüllung eines Pulvers in die Kapseln mit größtmöglicher Genauigkeit erfolgt, werden die fertigen Kapseln eine gewisse Variation bezüglich des Füllgewichts aufweisen.

Fehler, die aufgrund von Schwankungen der Temperatur bzw. anderer Umgebungsparameter oder aufgrund der Variation im Ablesen eines Messwerts entstehen, werden nicht zu den zufälligen Fehlern gezählt. Stattdessen werden solche Fehler oftmals als pseudozufällige Fehler bezeichnet. Durch genaue Überwachung der Umgebungs- und Prozessbedingungen wie Temperatur, Luftfeuchte und Druck sowie durch genaues und konsistentes Ablesen von Messinstrumenten können solche pseudozufälligen Fehler unter Kontrolle gebracht oder abgestellt werden.

Nur Fehler, die tatsächlich aufgrund zufälliger, natürlicher Variationen entstehen, werden zu den zufälligen Fehlern gezählt. Zufällige Fehler gehorchen den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit, Abweichungen in die

negative wie positive Richtung sind gleich wahrscheinlich, und größere Abweichungen sind weniger wahrscheinlich als kleine Abweichungen.

1.3 Deskriptive Statistik

Steven Ruberg [4] hat einmal das Wechselspiel zwischen Wissenschaft und Statistik wie folgt beschrieben:

„So wie die Mathematik die Sprache der Wissenschaft ist, ist die Statistik die Logik der Wissenschaft. Ich meine damit, dass wir mehr und mehr feststellen, dass die Welt weniger deterministisch und eher probabilistisch ist. Deshalb sammeln wir als Wissenschaftler letztlich Daten, die prinzipiell verschiedene Interpretationen und Schlüsse zulassen. Die Statistik hilft uns, diese verschiedenen möglichen Interpretationen zu bewerten. Statistik ist Logik und bildet das Fundament der wissenschaftlichen Methode – sie ermöglicht es, aus empirischen Ergebnissen logische Schlüsse zu ziehen. Man kann sagen, dass Statistik mehr als eine Wissenschaft ist: Statistik ist das Herz der Wissenschaft, sie bildet die Fäden der Logik, die das Gewebe der Wissenschaft zusammenhalten.“

Bei vielen Studierenden führt die Erwähnung des Worts „Statistik“ zu unguuten Gefühlen bis hin zu Ablehnung. Ziel dieses Abschnitts ist es jedoch nicht, dass der Leser die Vielzahl an Gleichungen, die bei statistischen Berechnungen und Analysen zum Einsatz kommen, auswendig lernt. Vielmehr geht es darum zu verstehen, was berechnet wird, und wann welche statistische Berechnungsmethode angebracht ist.

Um rationale Entscheidungen in Apotheke, Klinik, Labor oder in ähnlichen Bereichen treffen zu können, werden verlässliche, quantitative Informationen benötigt. Statistische Analysen ermöglichen es, Informationen in quantitativer, numerischer Form zu erfassen und somit valide Entscheidungen zu treffen. Daten repräsentieren einzelne Informationen. Nachdem Daten in gut geplanten Experimenten mit adäquaten Methoden gesammelt wurden, nutzt die statistische Analyse diese Daten, um deren Bedeutung und den Gültigkeitsbereich zu ermitteln. Somit sind ein adäquates Studiendesign und eine geeignete statistische Auswertung der Daten wesentliche Elemente der wissenschaftlichen Methodik.

Da die deskriptive Statistik in aller Regel auch an anderer Stelle im Curriculum in größerem Umfang gelehrt wird, werden an dieser Stelle vor allem grundlegende Konzepte besprochen, deren Verständnis in späteren Kapiteln entscheidend ist. Für weitergehende Informationen sei deshalb auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen. [1, 2, 5]

Die **deskriptive Statistik** dient zur Beschreibung der wesentlichen Eigenschaften von Datensätzen, wie

sie z. B. im Rahmen von Laborexperimenten gesammelt werden, und ermöglicht es, zusammenfassende Aussagen zu Stichproben und Messungen zu machen. Im einfachsten Fall handelt es sich um eine sogenannte zusammenfassende Statistik, bei der einzelne Zahlen einen ganzen Datensatz repräsentieren. Bei kontinuierlichen Daten (wie z. B. dem Wirkstoffgehalt jeder einzelnen Tablette in einer Charge von 10 000 Tabletten) wird oftmals mithilfe der **zusammenfassenden Statistik** beschrieben, um welchen Mittelpunkt sich der Datensatz versammelt (Lageparameter) und wie groß die Variabilität innerhalb des Datensatzes ist.

1.3.1 Zentrale Lageparameter: arithmetisches Mittel, Median und Modus

Die Lageparameter sind Einzelwerte, die die zentrale Position oder Lage eines Datensatzes beschreiben. Der wohl bekannteste dieser Lageparameter ist der Durchschnitt oder Mittelwert, genauer eigentlich das arithmetische Mittel. Auch der Median und der Modus dienen zur Beschreibung der Lage eines Datensatzes. Die Berechnung dieser Lageparameter, aber auch das Wissen um die korrekte Anwendung der einzelnen Parameter sind in Hinsicht auf die korrekte Beschreibung von Datensätzen von großer Bedeutung.

Der **arithmetische Mittelwert** kann sowohl zur Beschreibung diskreter wie auch kontinuierlicher Datensätze verwendet werden, wobei allerdings im Bereich der pharmazeutischen Wissenschaften vielfach kontinuierliche Datensätze vorliegen. Die Berechnung erfolgt durch Addition aller Einzelmesswerte und Division dieser Summe durch die Anzahl der Messwerte.

$$\bar{x} = \frac{\sum(x_i)}{n} \quad \text{Gleichung 1.1}$$

Dabei steht \bar{x} (x quer) für das arithmetische Mittel, x_i für den i -ten Einzelwert und n für die Anzahl der Einzelwerte.

Beispiel 1.5

Zum Einüben des genauen und reproduzierbaren Pipettierens erhält ein Student die Aufgabe, mittels einer Luftpipette 1 mL Wasser aus einem Becherglas zu entnehmen und in ein kleines Gefäß auf einer Waage zu pipettieren. Dieser Vorgang wird 10-mal wiederholt und der Mittelwert der Einzelmesswerte (■ Tab. 1.2) bestimmt. Welches durchschnittliche Volumen wurde pipettiert, wenn die Dichte von Wasser 1,00 kg/L beträgt?

■ Tab. 1.2 Einzelmesswerte

Versuchsnummer	Gewicht (g)
1	1,05
2	0,98
3	0,95
4	1,00
5	1,02
6	1,00
7	1,10
8	1,03
9	0,96
10	0,98

Entsprechend der Gleichung 1.1 ergibt sich eine Summe der Einzelwerte von 9,99 g, die Anzahl der Einzelwerte ist 10. Somit ergibt sich rechnerisch ein arithmetisches Mittel von 0,999 g. Unter Anwendung des Konzepts der wesentlichen Ziffern wird ein arithmetisches Mittel von 1,00 g berichtet. Bei einer Dichte von Wasser von 1,00 kg/L entspricht dies 1,00 mL Wasser.

Das arithmetische Mittel zeichnet sich dadurch aus, dass jeder Einzelwert Teil der Berechnung ist, dass der Mittelwert insgesamt die kleinste Abweichung von allen Einzelwerten zeigt und dass die Summe der Abweichungen (die Differenz zwischen Mittelwert und jedem Einzelwert) immer gleich null ist. Nachteilig ist die Empfindlichkeit des arithmetischen Mittelwerts gegenüber Ausreißern. Wenn in ▶ Beispiel 1.5 der zehnte Wert 9,80 g statt 0,98 g gewesen wäre, dann wäre das arithmetische Mittel mit 1,89 g statt 0,98 g berechnet worden! Dies ist ein extremes Beispiel, illustriert den Effekt einzelner Ausreißer auf das arithmetische Mittel aber sehr gut.

Der **Median** ist der mittlere Wert eines Datensatzes, wenn dieser der Rangordnung nach sortiert wird (z. B. vom niedrigsten zum höchsten Wert). Der Median in der Werteliste [1, 2, 3, 4, 5] ist z. B. gleich 3. Hier wäre auch das arithmetische Mittel gleich 3. Es stellt sich nun die Frage, welcher der beiden Lageparameter den Datensatz besser beschreibt. Offensichtlich beschreiben in diesem einfachen Beispiel sowohl das arithmetische Mittel als auch der Median den Datensatz gleich gut. Deutlicher werden die Unterschiede bei einer schiefen Verteilung der Werte eines Datensatzes (wenn z. B. Ausreißer oder Werte deutlich anderer Größe als die Mehrzahl der Werte enthalten sind). Bei dem Datensatz [1, 2, 2, 3, 10] ist das arithmetische Mittel gleich 3,6, während

der Median gleich 2 ist. Hier wäre der Median eher zur Beschreibung der zentralen Lage des Datensatzes geeignet als das arithmetische Mittel. Daraus wird deutlich, dass der Median gegenüber dem arithmetischen Mittel der robustere Lageparameter ist und auch bei Ausreißern noch eine gute Abschätzung der zentralen Lage ermöglicht.

Beispiel 1.6

Bei Datensätzen mit einer ungeraden Anzahl an Einzelwerten ist die Bestimmung des Median, d. h. des mittleren Werts, sehr einfach. Etwas schwieriger wird die Situation, wenn der Datensatz eine gerade Anzahl an Einzelwerten enthält. Beim Datensatz [1, 2, 2, 3, 4, 10] gibt es keinen einzelnen mittleren Wert, sondern zwei: 2 und 3. In diesem Fall wird der Median durch Bestimmung des arithmetischen Mittels der beiden mittleren Werte bestimmt. Demnach ist der Median hier gleich 2,5.

Auch wenn man vielleicht versucht sein mag, Ausreißer einfach aus einem Datensatz zu entfernen, bedarf dies in der Regel einer geplanten und idealerweise zuvor definierten statistischen Analyse der Daten. Da Ausreißer bei der Bestimmung des Medians weniger ins Gewicht fallen, gibt dieser einen besseren Anhaltspunkt für die zentrale Lage der Verteilung bei Verwendung aller Messwerte.

Der **Modus** oder **Modalwert** ist der Wert innerhalb eines Datensatzes, der am häufigsten vorkommt. In den pharmazeutischen Wissenschaften wird dieser Lageparameter eher selten eingesetzt, er hat jedoch eine Bedeutung für Datensätze, die mehr als einen zentralen Wert haben (z. B. bei bimodalen Verteilungen, bei denen zwei verschiedene Werte am häufigsten vorkommen). Im Datensatz [1, 2, 4, 4, 5, 5, 5, 6, 9, 10] ist der Modus gleich 5. Der Datensatz [1, 2, 4, 4, 5, 5, 5, 6, 9, 10, 11, 11, 11, 13, 14] ist bimodal, es existieren also zwei Modi: 5 und 11. Weder das arithmetische Mittel noch der Median würde diese Eigenschaft des Datensatzes beschreiben, da beide definitionsgemäß nur einen Wert als Ergebnis haben können.

1.3.2 Streuungsmaß: Bestimmung der Verteilungsbreite

Für die vollständige Beschreibung eines Datensatzes ist in vielen Fällen die Bestimmung eines Lageparameters allein nicht ausreichend. Auch die Verteilungsbreite der Werte um den zentralen Wert spielt eine große Rolle bei der Bewertung von Datensätzen. In den technischen Wissenschaften sind beispielweise Messungen aufgrund zufälliger Fehler oder aufgrund von Beobachtungsfehlern nicht perfekt reproduzierbar. Auch bei biologischen oder medizinischen Untersuchungen kann es z. B. aufgrund interindividueller Unterschiede

zu einer erheblichen Variabilität der Messergebnisse kommen.

Aufgrund dieser Überlegungen ist die Kenntnis bzw. Beschreibung der Verteilungsbreite der Werte in einem Datensatz oftmals von ebenso großer Bedeutung wie die Bestimmung eines zentralen Lageparameters. Informationen zur Verteilungsbreite ermöglichen es beispielsweise zu beurteilen, inwieweit ein Mittelwert den gesamten Datensatz repräsentiert. Bei kleiner Streuung, d. h. kleiner Abweichung vom Mittelwert, ist die Gesamtheit der Werte eines Datensatzes offensichtlich besser durch den Mittelwert beschrieben, als dies bei einer großen Streuung der Fall wäre. In der Forschung wird oftmals eine kleine Streuung der Daten eines Experiments als positiv bewertet, weil dies zum Ausdruck bringt, dass die einzelnen Messwerte sehr ähnlich sind und das Experiment gut reproduzierbar ist.

Die Streuung eines Datensatzes wird in der Regel durch den Wertebereich (oft auch als „range“ bezeichnet), die mittlere absolute Abweichung, die Standardabweichung oder den Variationskoeffizienten beschrieben. Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte dieser Maßzahlen kurz beschrieben. Auch hier sei für eine detailliertere Darstellung auf die einschlägigen mathematischen Lehrbücher verwiesen.

Der **Wertebereich (range)** bezeichnet die Differenz zwischen dem größten und kleinsten Wert eines Datensatzes und stellt damit die einfachste Möglichkeit zur Angabe der Verteilungsbreite dar. Allerdings ist diese Maßzahl in vielen Fällen wenig geeignet, den Datensatz adäquat zu charakterisieren, insbesondere wenn das Maximum und/oder Minimum deutlich von den anderen Werten des Datensatzes abweicht.

Die **mittlere absolute Abweichung** gibt an, wie stark die Werte eines Datensatzes durchschnittlich vom arithmetischen Mittelwert abweichen. Wie zuvor beschrieben ist die Summe der Abweichungen der Einzelwerte vom arithmetischen Mittelwert definitionsgemäß null. Die Summe der Absolutwerte (d. h. ohne Beachtung negativer Vorzeichen) dieser Abweichungen dividiert durch die Anzahl der Werte n im Datensatz ergibt die mittlere absolute Abweichung d (• Gleichung 1.2).

$$d = \frac{\sum |x_i - \bar{x}|}{n} \quad \text{Gleichung 1.2}$$

Häufiger als die mittlere absolute Abweichung wird heute die **Standardabweichung** σ eingesetzt. Zur Berechnung werden die Abweichungen der Einzelwerte vom arithmetischen Mittelwert quadriert, summiert und durch die Anzahl der Werte n geteilt. Die Quadratwurzel dieses Werts ergibt die Standardabweichung σ (• Gleichung 1.3).

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}} \quad \text{Gleichung 1.3}$$

Bei der Standardabweichung muss wie bei vielen anderen statistischen Fragestellungen zwischen der Grundgesamtheit und einer Stichprobe unterschieden werden. Jeder endliche Datensatz kann als Stichprobe aus der Grundgesamtheit an Werten verstanden werden. In der Regel besteht der Wunsch, die Standardabweichung der Grundgesamtheit zu ermitteln. • Gleichung 1.3 findet Anwendung, wenn 1.) die Grundgesamtheit der Werte erhoben wurde oder 2.) wenn eine Stichprobe der Grundgesamtheit erhoben wurde, jedoch nur diese Stichprobe von Interesse ist und die Schlussfolgerungen nicht auf die Grundgesamtheit extrapoliert werden sollen. Beispielsweise würde die Standardabweichung entsprechend • Gleichung 1.3 berechnet werden, wenn alle Kapseln einer Charge von mehreren Millionen Kapseln bezüglich ihres Gewichts untersucht worden wären und die Streuung dieser Gewichte beschrieben werden soll.

In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch die Grundgesamtheit unbekannt und es wurde lediglich eine mehr oder minder große Stichprobe entnommen und untersucht. In diesem Fall findet die **empirische Standardabweichung** Anwendung (• Gleichung 1.4).

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \text{Gleichung 1.4}$$

Der Term $(n-1)$ in • Gleichung 1.4 bezeichnet die Freiheitsgrade. Dies kann vereinfacht wie folgt erklärt werden: Die Durchführung einer einzelnen Messung ermöglicht bereits eine – wenn auch grobe – Abschätzung des Mittelwerts der Grundgesamtheit. Diese einzelne Messung genügt jedoch offensichtlich nicht, um die Streuung der Grundgesamtheit abzuschätzen. Wird eine zweite Messung hinzugefügt, kann jedoch bereits eine erste – ebenfalls grobe – Abschätzung der Streuung vorgenommen werden. Zwei Beobachtungen liefern einen **Freiheitsgrad** für die Abschätzung der Streuung. Entsprechend liefern drei Messungen zwei Freiheitsgrade, vier Messungen drei Freiheitsgrade und so fort. Es stehen also nicht alle Messungen zur Abschätzung der Streuung zur Verfügung, sondern jeweils nur $(n-1)$.

Im direkten Vergleich hatte die mittlere absolute Abweichung Vorzüge bei der manuellen Berechnung, da keine Quadrierung der Abweichungen durchgeführt werden musste, wie dies bei der Standardabweichung der Fall ist. Im Vergleich zur Standardabweichung ist die mittlere absolute Abweichung zudem weniger empfindlich gegenüber Ausreißern, da nur die absolute Abweichung, nicht jedoch deren Quadrat in die Berechnung einfließt. Dies kann einerseits nachteilig sein, da in solchen Fällen im Vergleich zur Standardabweichung

kleinere Werte für die mittlere absolute Abweichung erhalten werden. Andererseits kann diese Eigenschaft durchaus auch nützlich sein, wenn es darum geht, den Einfluss von Ausreißern zu minimieren (dies ist z. B. bei der mathematischen Modellierung oft wünschenswert).

Beispiel 1.7

In einer Apotheke werden für die Belieferung eines Rezepts 7 Kapseln mit einem Füllgewicht von jeweils 1,00 g hergestellt. Nach dem Vorbereiten der Pulvermischung und dem Befüllen der Kapseln, wird der Inhalt jeder Kapsel entnommen und gewogen. Dabei ergeben sich die in **Tab. 1.3** angegebenen Werte.

Tab. 1.3 Statistische Analyse einer Kapselcharge

	Füllgewicht (g)	Absolute Abweichung (g)	Quadratische absolute Abweichung (g ²)
	1,00	0,02	0,0004
	0,98	0,00	0,0000
	1,00	0,02	0,0004
	1,05	0,07	0,0049
	0,81	0,17	0,0289
	0,98	0,00	0,0000
	1,02	0,04	0,0016
Summe	6,84	0,32	0,0362
Mittelwert	0,98	0,046	

Die absolute Abweichung vom arithmetischen Mittelwert $|x_i - \bar{x}|$ sowie die Abweichungsquadrat $(x_i - \bar{x})^2$ wurden analog **Gleichung 1.2** bzw. **Gleichung 1.3** berechnet. Basierend auf der Berechnung des Mittelwerts und der mittleren absoluten Abweichung kann das Füllgewicht der Kapseln dieser Charge mit $0,98 \pm 0,046$ g angegeben werden.

Die Werte einer Grundgesamtheit können in Form einer Dichtefunktion dargestellt werden (**Abb. 1.1**). Wenn die Grundgesamtheit eine Normalverteilung aufweist, nimmt die Dichtefunktion die Form einer Glockenkurve oder Gauß-Kurve an. In vielen praktischen Fällen kommt es zur Überlagerung vieler kleiner und voneinander unabhängiger Einflüsse auf ein Messergebnis, sodass diese Ergebnisse entweder exakt oder in guter Näherung durch eine Normalverteilung beschrieben werden können. Etwa 68 % der Ereignisse einer Grundgesamtheit (oder auch einer hinreichend großen Stichprobe) fallen bei Vorliegen einer Normalverteilung in den Bereich der Kurve, der jeweils von der

Standardabweichung nach oben und unten begrenzt wird. Etwa 95 % der Ereignisse finden sich im Bereich ± 2 Standardabweichungen und 99,7 % im Bereich von ± 3 Standardabweichungen.

In **Beispiel 1.7** ergibt sich eine Standardabweichung von:

$$s = \sqrt{\frac{0,0362}{7-1}} = 0,078 \text{ g}$$

Die doppelte Standardabweichung beträgt demnach 0,156 g. Aufgrund dieses Experiments wäre also zu erwarten, dass etwa 95 % der Kapseln ein Füllgewicht von $0,98 \pm 0,156$ g aufweisen, während etwa 5 % Füllgewichte außerhalb dieses Bereichs zeigen. Je geringer die Standardabweichung ausfällt, desto präziser ist also der Herstellungsprozess. In dem Beispiel zur manuellen Herstellung von Kapseln kann die Standardabweichung herangezogen werden, um die Fähigkeit des Apothekers zur gleichmäßigen, reproduzierbaren Befüllung der Kapseln zu messen.

Während die Standardabweichung oder die mittlere absolute Abweichung für die Bewertung der Präzision eines Prozesses oder einer Methode herangezogen werden können, ermöglicht die Betrachtung der Differenz zwischen dem arithmetischen Mittelwert und dem wahren oder erwarteten Wert die Bewertung der Richtigkeit eines Prozesses oder einer Methode. Diese Differenz wird als **mittlerer Fehler** bezeichnet.

In **Beispiel 1.7** ist der wahre bzw. erwartete Wert für das Füllgewicht einer Kapsel 1,00 g. Der mittlere Fehler beträgt also:

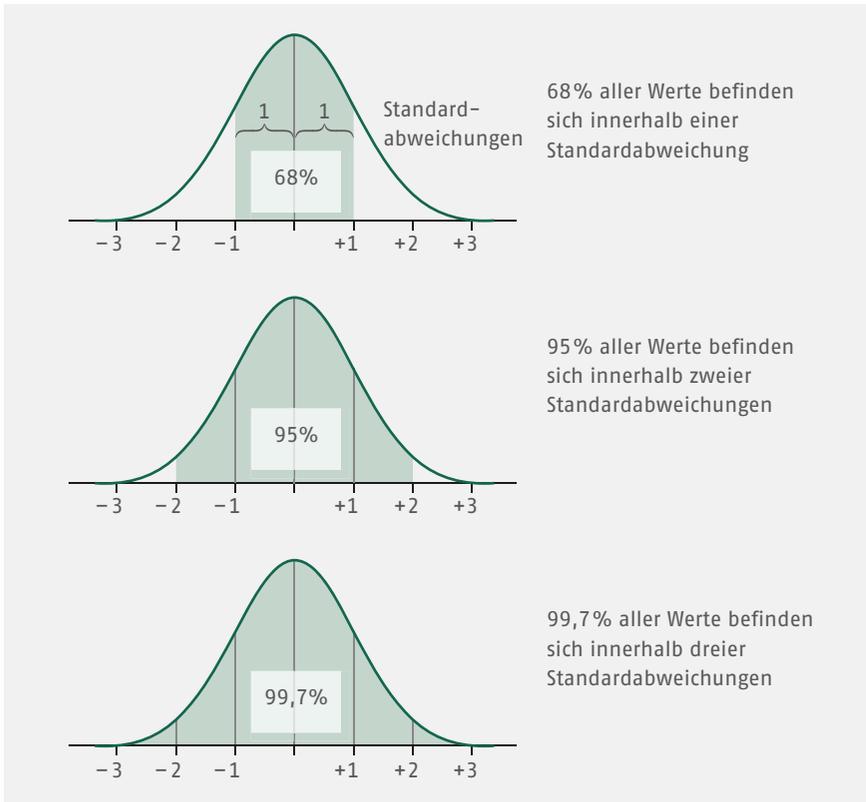
$$E = 1,00 \text{ g} - 0,98 \text{ g} = +0,02 \text{ g}$$

Das positive Vorzeichen des mittleren Fehlers vermittelt dabei, dass der wahre bzw. erwartete Wert größer als das arithmetische Mittel ist.

Den **relativen Fehler** erhält man durch Division des mittleren Fehlers durch den wahren Wert (durch Multiplikation dieses Werts mit 100 kann der relative Fehler in Prozent ausgedrückt werden). Der relative Fehler erleichtert den direkten Vergleich mehrerer Datensätze. Im oben angeführten Beispiel ergibt sich der relative Fehler wie folgt:

$$\frac{0,02 \text{ g}}{1,00 \text{ g}} \cdot 100 = 2 \%$$

Diese Betrachtungen zeigen auf, dass ein Prozess oder eine Methode ein präzises Ergebnis liefern kann, das jedoch nicht richtig ist, d. h. vom wahren oder erwarteten Wert abweicht. Eine hohe Reproduzierbarkeit eines Ergebnisses darf also nicht zu der Annahme verleiten, das Ergebnis sei auch richtig. Diese Situation würde beispielsweise beim Vorliegen systematischer Fehler eintreten. Im Umkehrschluss kann auch eine hohe Richtigkeit mit geringer Präzision einhergehen.



• **Abb. 1.1** Normalverteilung von zufälligen Fehlern

Zusätzlich zur Standardabweichung wird vielfach auch der **empirische Variationskoeffizient** verwendet, um Aussagen über die Variabilität innerhalb einer Messreihe zu machen. Der Variationskoeffizient ν ist ein dimensionsloser Parameter, der das Verhältnis der Standardabweichung zum arithmetischen Mittelwert angibt.

$$\nu = \frac{s}{\bar{x}} \quad \bar{x} > 0 \quad \text{Gleichung 1.5}$$

Allerdings gilt es zu beachten, dass der Variationskoeffizient nur definiert werden kann, wenn der arithmetische Mittelwert größer 0 ist. Oft wird der Variationskoeffizient auch in Prozent angegeben (dazu wird ν mit 100 multipliziert). Besondere Bedeutung hat der Variationskoeffizient beim Vergleich mehrerer Versuchsreihen bzw. Datensätze mit unterschiedlichen Einheiten oder unterschiedlichen Mittelwerten, da die Variabilität der Daten erst im Kontext mit dem Mittelwert sinnvoll bewertet werden kann.

1.4 Datenvisualisierung

Beim wissenschaftlichen Arbeiten ist man bestrebt, die erhaltenen experimentellen Ergebnisse im Kontext bekannter Phänomene und grundlegender Erkennt-

nisse zu interpretieren und abzusichern. In diesem Sinne versucht man z. B. Abhängigkeiten zwischen zwei Größen zu erkennen. Allgemein führt dies zur Betrachtung der Veränderung einer **abhängigen Variablen** y in Abhängigkeit von einer **unabhängigen Variablen** x . Die Variablen x und y können dabei beispielsweise Zeiten, Gewichte, Temperaturen o.Ä. sein. Mathematisch betrachtet variiert die Variable y direkt mit der Variablen x oder, anders ausgedrückt, die Variable y ist direkt proportional zu Variablen x (• Gleichung 1.6).

$$y \propto x \quad \text{Gleichung 1.6}$$

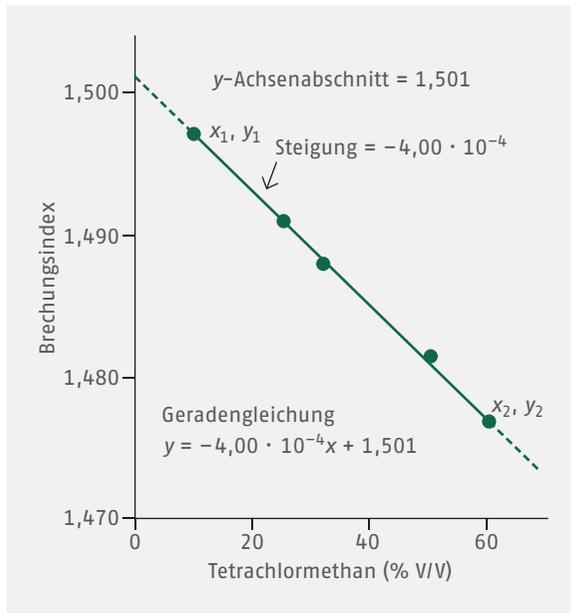
Diese Proportionalitätsbeziehung kann in eine Gleichung umgewandelt werden, da alle Wertepaare (x_1 und y_1 , x_2 und y_2 , usw.) ebenfalls proportional zueinander sind.

$$\frac{y_1}{x_1} = \frac{y_2}{x_2} = \dots \quad \text{Gleichung 1.7}$$

Da die jeweiligen Verhältnisse von x und y für jedes Wertepaar gleich sind, kann eine **Proportionalitätskonstante** k eingeführt werden, die dieses Verhältnis beschreibt:

$$\frac{y}{x} = \text{const.} \quad \text{oder} \quad \frac{y}{x} = k \quad \text{Gleichung 1.8}$$

oder umgestellt $y = k \cdot x$



● **Abb. 1.2** Brechungsindizes von Benzol/Tetrachlormethan-Mischungen bei 20 °C

■ **Tab. 1.4** Brechungsindizes von Mischungen aus Benzol und Tetrachlormethan

Konzentration CCl_4 (x) (% V/V)	Brechungsindex (y)
10,0	1,497
25,0	1,491
33,0	1,488
50,0	1,481
60,0	1,477

Die Abhängigkeit von y und x kann auch visuell dargestellt werden. Die x -Werte werden üblicherweise in einem Diagramm auf der horizontalen Achse (Abszisse), die y -Werte auf der vertikalen Achse (Ordinate) eingetragen.

Allgemeiner spricht man vielfach davon, dass y eine Funktion von x ist (● Gleichung 1.9), d. h., y steht möglicherweise in einem mathematischen Zusammenhang mit x .

$$y = f(x) \quad \text{Gleichung 1.9}$$

Ein solcher Zusammenhang kann beispielsweise durch $y = 2x$, $y = 27x^2$ oder $y = 0,0051 + \log(a/x)$ gegeben sein.

Leider kann man bei der Beschreibung neuer Phänomene in der wissenschaftlichen Forschung nur in den seltensten Fällen auf bereits existierende Gleichungen zurückgreifen. Stattdessen gilt es, die experimentellen

Daten in einer Form darzustellen, die es ermöglicht, Zusammenhänge zwischen den Variablen zu erkennen und idealerweise in Form von mathematischen Gleichungen zu fassen. Der einfachste Zusammenhang zwischen y und x ist eine lineare Abhängigkeit. Dieser Typ findet sich vielfach in den pharmazeutischen Wissenschaften und ergibt bei der Darstellung in einem Diagramm eine Linie (● Gleichung 1.10).

$$y = m \cdot x + b \quad \text{Gleichung 1.10}$$

Neben der unabhängigen Variablen x und der abhängigen Variablen y finden sich in ● Gleichung 1.10 die Steigung m sowie der Achsenabschnitt b . Die Steigung beschreibt die Änderung der y -Werte bei Änderung der x -Werte, $m = \frac{\Delta y}{\Delta x}$ und kann positiv wie auch negativ sein. Bei $m = 1$ bildet die Linie einen Winkel von 45° mit der Abszisse und ● Gleichung 1.10 kann folgendermaßen geschrieben werden:

$$y = x + b \quad \text{Gleichung 1.11}$$

Bei $m = 0$ verläuft die Linie parallel zur Abszisse und ● Gleichung 1.10 vereinfacht sich zu

$$y = b \quad \text{Gleichung 1.12}$$

Der Achsenabschnitt b kann ebenfalls positive und negative Werte annehmen und beschreibt den Punkt, an dem die Linie die Ordinate schneidet.

1.5 Lineare Regression

In ■ Tab. 1.4 sind die Brechungsindizes verschiedener Mischungen aus Benzol und Tetrachlormethan zusammengefasst. ● Abb. 1.2 stellt die Werte graphisch dar.

Für diesen Datensatz zeigt sich bei der graphischen Darstellung ein linearer Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variablen (Konzentration von Tetrachlormethan in Benzol) und der abhängigen Variablen (Brechungsindex). Aufgrund dessen ist es in diesem speziellen Fall möglich, die Funktion anhand zweier Punkte auf der Geraden abzuschätzen.

$$y - y_1 = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} (x - x_1) \quad \text{Gleichung 1.13}$$

Eine gute Abschätzung erhält man, indem zwei möglichst weit voneinander entfernte Punkte auf der Geraden in ● Gleichung 1.13 eingesetzt werden (► Beispiel 1.8).

■ **Tab. 1.5** Emulsionsstabilität in Abhängigkeit von der Emulgatorkonzentration

Emulgatorkonzentration (x) (% m/V)	Volumen der öligen Phase nach Lagerung (y) (mL/Monat)	Logarithmus von y
0,50	5,10	0,708
1,00	3,60	0,556
1,50	2,60	0,415
2,00	2,00	0,301
2,50	1,40	0,146
3,00	1,00	0,000

Beispiel 1.8

Basierend auf dem Datensatz in ■Tab. 1.4 und ●Abb. 1.2 kann mittels der ●Gleichung 1.13 die Geradengleichung berechnet werden. Im vorliegenden Beispiel werden $x_1 = 10,0\%$ mit zugehörigem $y_1 = 1,497$ und $x_2 = 60,0\%$ mit zugehörigem $y_2 = 1,477$ eingesetzt:

$$y - 1,497 = \frac{1,477 - 1,497}{60,0\% - 10,0\%} \cdot (x - 10,0\%)$$

$$y - 1,497 = -4,00 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{1}{\%} \cdot (x - 10,0\%)$$

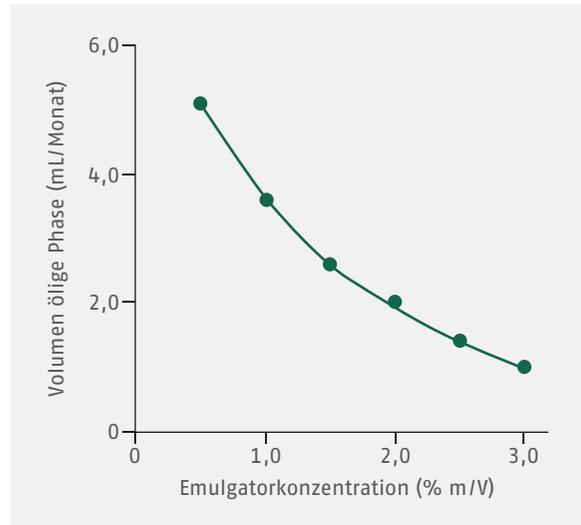
$$y = -4,00 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{1}{\%} \cdot x + 1,501$$

Für die Steigung der Geraden wird bei dieser Berechnung ein Wert von $-4,00 \cdot 10^{-4} \cdot 1/\%$ erhalten. Das negative Vorzeichen zeigt dabei an, dass bei zunehmendem x die Werte für y fallen. Für den Achsenabschnitt ergibt sich ein Wert von 1,501. Dieser kann auch durch Extrapolation der Geraden auf die Ordinate abgeschätzt werden.

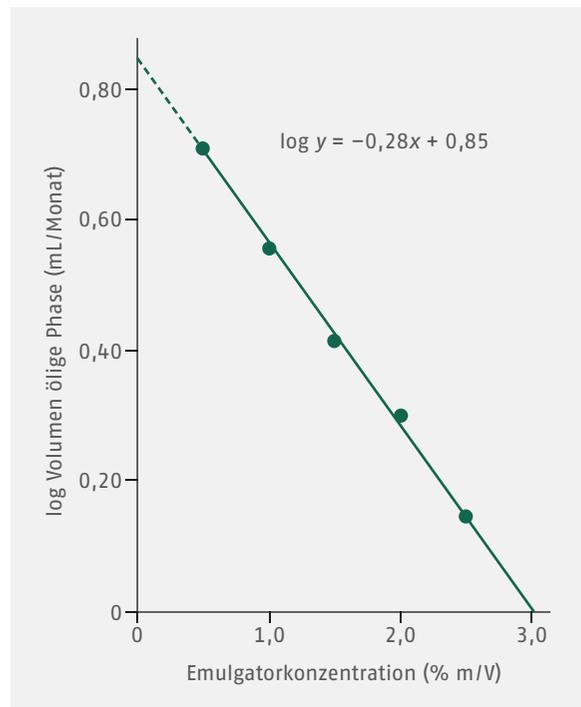
Zu betonen ist, dass in der Praxis nicht alle Datensätze eine lineare Abhängigkeit aufweisen. Oftmals finden sich beispielsweise auch logarithmische Zusammenhänge. Ein praktisches Beispiel ist die Stabilität von Emulsionen in Abhängigkeit von der Emulgatorkonzentration (■Tab. 1.5).

In diesem Fall kann der Datensatz auf verschiedene Weise graphisch dargestellt werden. ●Abb. 1.3 stellt die x - und y -Werte in einem kartesischen, linearen Koordinatensystem dar, in ●Abb. 1.4 ist der Logarithmus von y gegen x in gleicher Form aufgetragen. In ●Abb. 1.5 hingegen wurde eine halblogarithmische Auftragung (auch als einfach-logarithmische Darstellung bezeichnet) gewählt, bei der die Abszisse linear, die Ordinate jedoch logarithmisch unterteilt ist.

Obwohl ●Abb. 1.3 einen guten Eindruck von der Abhängigkeit der Emulsionsstabilität von der Emulgatorkonzentration vermittelt, können die einzelnen

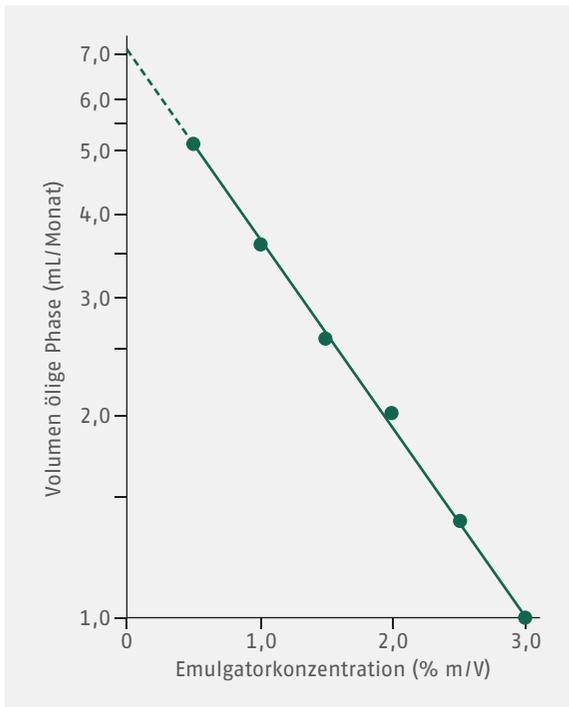


● **Abb. 1.3** Darstellung der Emulsionsstabilität in einem kartesischen, linearen Koordinatensystem

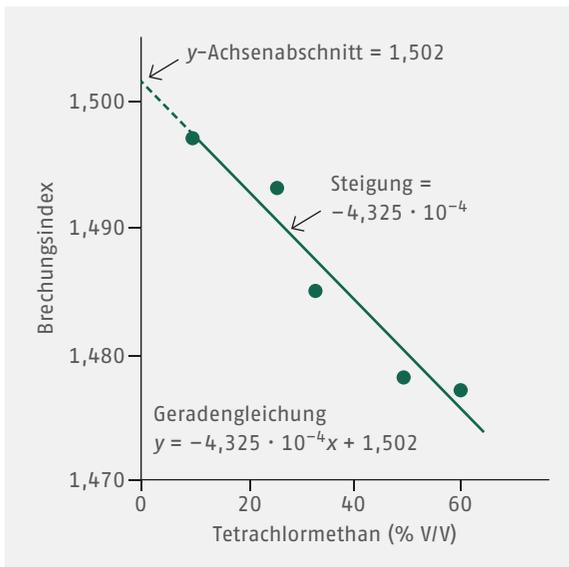


● **Abb. 1.4** Darstellung der Emulsionsstabilität in einem linearen Koordinatensystem nach Logarithmieren der y -Werte

Punkte nicht durch eine Gerade verbunden werden und ●Gleichung 1.13 kann nicht zur Abschätzung der Geradengleichung verwendet werden. Wenn hingegen der Logarithmus der y -Werte (●Abb. 1.4) aufgetragen wird, lassen sich die Punkte durch eine Gerade verbinden. Dies gibt gleichzeitig einen Hinweis darauf, dass zwischen der Emulgatorkonzentration und der Emulsionsstabilität eine logarithmische oder exponentielle Abhängigkeit besteht.



● **Abb. 1.5** Darstellung der Emulsionsstabilität in einem halblogarithmischen Koordinatensystem



● **Abb. 1.6** Darstellung des Datensatzes aus Tab. 1.6 inklusive Steigung, Achsenabschnitt und Geradengleichung nach Regressionsanalyse

Die Steigung und der Achsenabschnitt können mittels Gleichung 1.13 anhand zweier Punkte ermittelt werden. Die Geradengleichung lautet:

$$\log y = 0,85 - 0,28x$$

Die Darstellung wie in Abb. 1.4 erfordert allerdings, dass zuvor der Logarithmus jedes y -Werts berechnet werden muss. Zugleich bedeutet dies, dass die im Graph

verwendeten y -Werte zunächst potenziert werden müssen, um wieder das Volumen der öligen Phase nach Lagerung zu erhalten. In Abb. 1.5 wurden die y -Werte hingegen direkt auf einer logarithmischen Ordinate abgetragen, dies erleichtert das direkte Ablesen der ursprünglichen y -Werte, lässt aber dennoch die logarithmische oder exponentielle Abhängigkeit erkennen. Verwendet werden kann sowohl der dekadische (Basis 10) als auch der natürliche Logarithmus (Basis e). Der natürliche Logarithmus kann durch Multiplikation mit 2,303 in den dekadischen Logarithmus überführt werden.

Neben linearen und logarithmischen Abhängigkeiten findet sich noch eine Vielzahl anderer Funktionen, die zur Beschreibung von Datensätzen verwendet werden. Auch in diesen Fällen kann entweder durch Linearisierung (wie hier für logarithmische Zusammenhänge gezeigt) oder durch andere Verfahren die Funktion aus einem Datensatz abgeleitet oder angenähert werden. Für die weiterführende Betrachtung sei auch an dieser Stelle auf die einschlägigen mathematischen Lehrbücher verwiesen.

Der in Beispiel 1.8 verwendete Datensatz aus Tab. 1.4 zeigt bei einer Darstellung entsprechend Abb. 1.2 deutlich eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Brechungsindex und der Konzentration an Tetrachlormethan. Die Ausgleichsgerade kann in diesem Fall leicht und mit guter Genauigkeit bestimmt werden, da nahezu alle Datenpunkte auf einer Geraden liegen. In vielen anderen Fällen ist dies jedoch nicht in dieser Eindeutigkeit möglich, da aufgrund der Variabilität der Messwerte (z. B. aufgrund zufälliger Fehler) die Datenpunkte oftmals keine perfekte Gerade bilden. In diesen Fällen stellt sich einerseits die Frage, ob überhaupt eine lineare Abhängigkeit besteht und, falls dem so ist, welche Ausgleichsgerade den Datensatz am besten beschreibt.

Unter der Annahme, dass die Person, welche die in Tab. 1.4 genannten Lösungen hergestellt und die Messungen durchgeführt hat, weniger versiert war, mag das Ergebnis dieser Messreihe wie in Tab. 1.6 dargestellt ausfallen. Wird diese Messreihe graphisch aufgetragen, zeigt sich eine erheblich größere Abweichung der Einzelwerte von einer linearen Abhängigkeit (Abb. 1.6). Damit ist eine graphische Ermittlung der Ausgleichsgeraden wie zuvor beschrieben unmöglich.

Stattdessen bietet sich in einem solchen Fall die Regressionsanalyse an. Im ersten Schritt wird mithilfe des **Korrelationskoeffizienten** r bestimmt, ob der Datensatz adäquat durch eine lineare Abhängigkeit beschrieben werden kann.

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad \text{Gleichung 1.14}$$

▣ **Tab. 1.6** Alternative Messwerte für die Brechungsindizes von Mischungen aus Benzol und Tetrachlormethan

Konzentration CCl_4 (x) (%V/V)	Brechungsindex (y)
10,0	1,497
26,0	1,493
33,0	1,485
50,0	1,478
61,0	1,477

Im Fall einer perfekt linearen Abhängigkeit der beiden Variablen ergäbe sich für Gleichung 1.14 $r = 1$. Wenn beide Variablen völlig unabhängig voneinander wären, ergäbe sich hingegen $r = 0$. In Abhängigkeit von den vorhandenen Freiheitsgraden und dem gewählten Signifikanzniveau kann bestimmt werden, ab welchem Wert für r von einer statistisch signifikanten Korrelation ausgegangen werden kann. Wird dieser Wert für den Korrelationskoeffizienten unterschritten, lohnt eine Bestimmung der Ausgleichsgeraden in aller Regel nicht. In solchen Fällen lohnt es sich gegebenenfalls nach alternativen Darstellungsarten zu suchen, die eine lineare Abhängigkeit zeigen (vgl. Abb. 1.4).

Falls eine statistisch signifikante Korrelation gefunden wird, kann die Steigung wie folgt berechnet werden:

$$m = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum(x - \bar{x})^2} \quad \text{Gleichung 1.15}$$

Die in Gleichung 1.15 verwendete Variable m wird als **Regressionskoeffizient** bezeichnet und entspricht der Steigung der Ausgleichsgeraden. Ziel der Analyse ist die Minimierung der quadratischen Abweichung der einzelnen Punkte von der Ausgleichsgeraden. Durch Substitution von m in Gleichung 1.15 kann der y -Achsenabschnitt berechnet werden.

$$\bar{y} = y + m(x - \bar{x}) \quad \text{Gleichung 1.16}$$

Das ▶ Beispiel 1.9 verdeutlicht die Berechnungen während der Regressionsanalyse.

Beispiel 1.9

Unter Verwendung der in Tab. 1.6 dargestellten Daten sind der Korrelationskoeffizient, der Regressionskoeffizient und der y -Achsenabschnitt zu bestimmen. Die Gleichungen 1.14 bis 1.16 erfordern die Berechnung der folgenden Werte:

x	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
10,0	-26,0	676,0
26,0	-10,0	100,0
33,0	-3,0	9,0
50,0	14,0	196,0
61,0	25,0	625,0
$\Sigma = 180,0$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 1606,0$
$\bar{x} = 36,0$		

y	$(y - \bar{y})$	$(y - \bar{y})^2$
1,497	0,011	0,000121
1,493	0,007	0,000049
1,485	-0,001	0,000001
1,478	-0,008	0,000064
1,477	-0,009	0,000081
$\Sigma = 7,430$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 0,00316$
$\bar{y} = 1,486$		

$$(x - \bar{x})(y - \bar{y})$$

$$-0,286$$

$$0,070$$

$$0,003$$

$$-0,112$$

$$-0,225$$

$$\Sigma = -0,690$$

Substitution in Gleichung 1.14 ergibt:

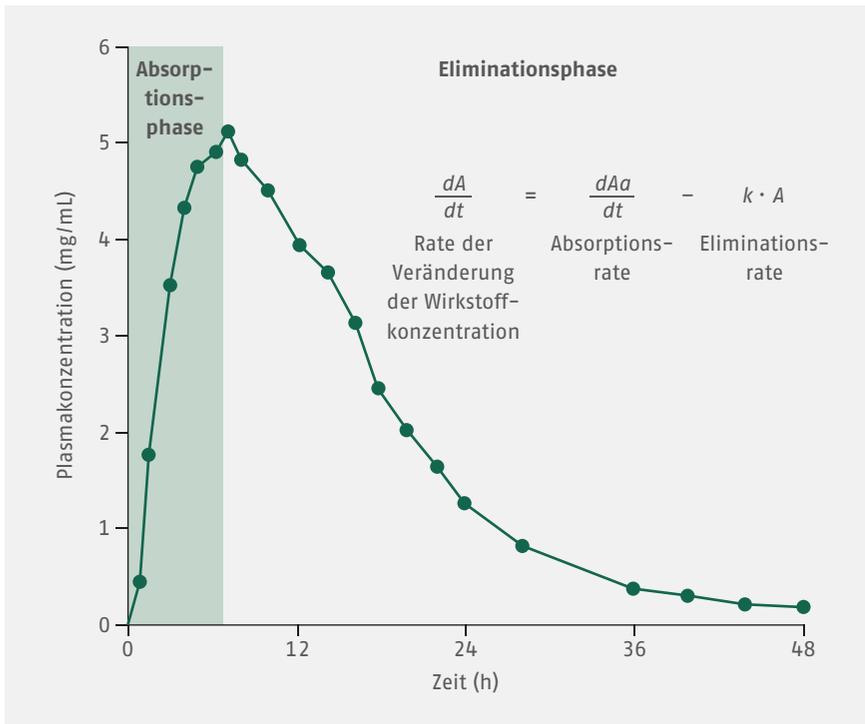
$$r = \frac{-0,690}{\sqrt{1606,0 \cdot 0,00316}} = -0,97$$

Einsetzen der Werte in Gleichung 1.15 ergibt:

$$m = \frac{-0,690}{1606,0} = -4,296 \cdot 10^{-4}$$

Und mittels Gleichung 1.16 erhält man durch Einsetzen der berechneten Werte sowie von $x = 0$ den y -Achsenabschnitt:

$$y = 1,486 - 4,296 \cdot 10^{-4} \cdot (0 - 36) = 1,502$$



● **Abb. 1.7** Darstellung der Absorptions- und Eliminationsphase einer typischen Plasmaspiegel/Zeit-Kurve

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten, des Regressionskoeffizienten und des y-Achsenabschnitts erfolgt heute meist mittels Taschenrechner oder entsprechender Software. Das Verständnis der mathematischen Hintergründe ermöglicht jedoch einerseits eine adäquate Anwendung und korrekte Interpretation der Ergebnisse und ist andererseits auch bei der Interpretation graphisch dargestellter Datensätze von Vorteil.

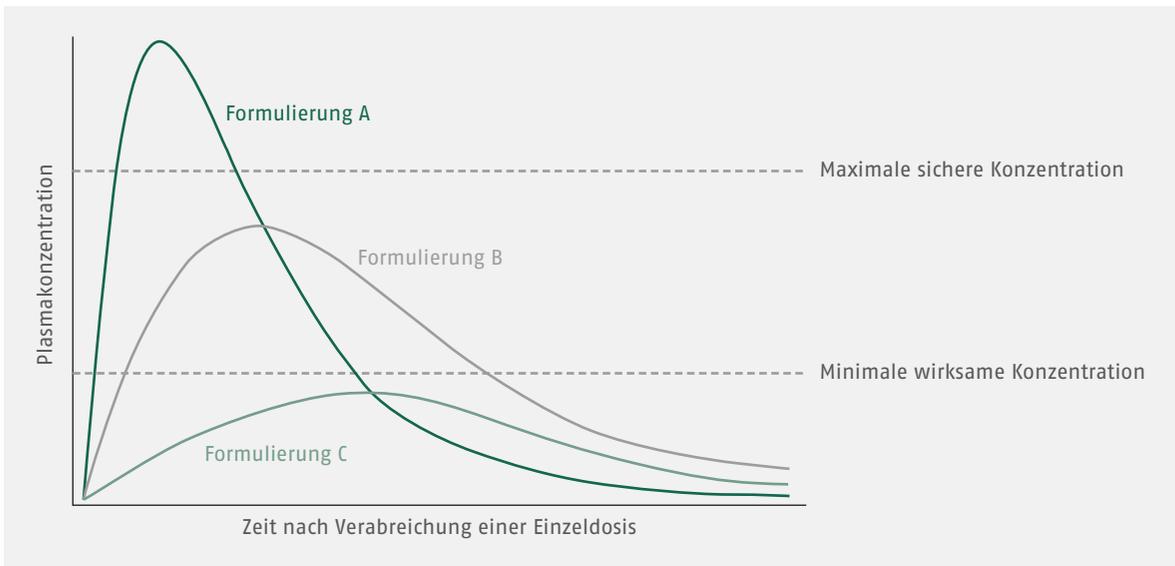
● Abb. 1.7 zeigt eine Plasmaspiegel/Zeit-Kurve nach Verabreichung eines Arzneimittels. Die Steigung dieser Kurve spiegelt das Verhältnis zwischen Absorption (Aufnahme des Wirkstoffs) und Elimination (Ausscheidung des Wirkstoffs) wieder. Zu jedem Zeitpunkt ist die Rate der Veränderung der Wirkstoffkonzentration gleich der Absorptionsrate minus der Eliminationsrate. Wenn beide Raten proportional sind, ist demnach die Veränderung der Wirkstoffkonzentration zu diesem Zeitpunkt gleich null. Dieser Punkt auf der Kurve ist bei der pharmakokinetischen Analyse von besonderer Bedeutung, da zu diesem Zeitpunkt die höchste Wirkstoffkonzentration vorliegt. Diese wird entweder mit c_{\max} , der maximalen Wirkstoffkonzentration oder t_{\max} , dem Zeitpunkt der höchsten Wirkstoffkonzentration beschrieben. Solange die Absorptionsrate größer als die Eliminationsrate ist (Punkte auf der Kurve im grün schattierten Bereich von ● Abb. 1.7) steigt die Plasmakonzentration an, man spricht man von der Absorptionsphase. Bei allen Punkten rechts des grün schattierten Bereichs ist die Eliminationsrate größer als die Absorptionsrate; dies wird als Eliminationsphase bezeichnet.

● Abb. 1.8 zeigt die Plasmaspiegel/Zeit-Kurven dreier hypothetischer Formulierungen des gleichen Wirkstoffs. Formulierung A zeigt die höchste Steigung während der Absorptionsphase und somit eine schnelle Absorption, während Formulierung C im Gegenteil eine deutlich geringere Steigung während der Absorptionsphase aufweist.

Die in ● Abb. 1.7 und ● Abb. 1.8 gezeigten Kurven können einerseits partiell linearisiert und in ähnlicher Weise wie in diesem Kapitel dargestellt mathematisch beschrieben werden, oder die gesamte Kurve kann mittels spezieller Gleichungen beschrieben werden. In beiden Fällen kann damit die Absorptions- und Eliminationsrate bestimmt werden.

Zusammenfassung

- Eine detaillierte Auseinandersetzung mit statistischen Formeln und komplexen Gleichungen war nicht Ziel dieses Kapitels. Vielmehr wurde die Grundlage für die Analyse von Datensätzen und für die Interpretation von Ergebnissen gelegt.
- Es wurden verschiedene Werkzeuge und Methoden für die kritische Evaluation von Daten besprochen.
- Es wurde vermittelt, dass Zahlen allein wenig Einsicht in die den Ergebnissen zugrundeliegenden Phänomene geben. Einige Beispiele zeigten vielmehr, dass solche Einsichten durch die Daten beschreibende Gleichungen oder durch graphische Auftragung gewonnen werden können.



• Abb. 1.8 Plasmaspiegel/Zeit-Kurven dreier unterschiedlicher Formulierungen

Weiterführende Literatur

- Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, 5th ed., Informa Healthcare USA Inc., New York 2010
- De Muth JE. *Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications*, 3rd ed., CRC Press, New York 2014
- Rowe P. *Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences*. John Wiley & Sons, New York 2007

Quellenverzeichnis

- [1] Youden WJ. *Statistical Methods for Chemists*. R. Krieger, Huntington 1977, p. 9
- [2] Rowe P. *Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences*. John Wiley & Sons, New York 2007
- [3] Brecht EA. In: Dittert LW, Barnett J (Hrsg). *Sprowls' American Pharmacy*. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1974, chapt. 2
- [4] Ruberg SJ. Teaching statistics for understanding and practical use. *Biopharmaceutical Report*, ASA, American Statistical Association, 1(2): 14, 1992
- [5] Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*. 5th ed., Informa Healthcare USA Inc., New York 2010

2 Zustandsformen von Materie

Bindungskräfte zwischen Molekülen ... 18 | Aggregatzustände von Materie ... 24 |
Phasengleichgewichte und die Gibbs'sche Phasenregel ... 48 | Kondensierte
Systeme ... 51

Lernziele

- Verständnis der intra- und intermolekularen Kräfte, die für die Stabilisierung von molekularen und physikalischen Strukturen verantwortlich sind.
- Verständnis der Unterschiede zwischen diesen Kräften und ihrer Bedeutung für verschiedene Arten von Molekülen.
- Beschreibung von superkritischen Zuständen. Anwendung von überkritischen Fluiden im Bereich der Kristallisation und der Mikropartikelformulierung.
- Verständnis der verschiedenen intermolekularen Wechselwirkungen und ihres Einflusses auf die Stabilität von Aggregatzuständen.
- Berechnungen zum idealen Gasgesetz, zu Molekulargewicht, Gasdruck und Siedepunkt, zur kinetischen Gastheorie, zu realen Gasen nach van der Waals, zur Clausius-Clapeyron'schen Gleichung, zu Schmelzenergien, Reaktionsenergien und zur Gibbs'schen Phasenregel.
- Kenntnis der Eigenschaften der verschiedenen Aggregatzustände.
- Kenntnis der pharmazeutischen Bedeutung verschiedener Aggregatzustände für Drug-Delivery-Systeme anhand verschiedener Beispiele.
- Kenntnis des festen Zustandes, von Kristalleigenschaften, von gelösten Stoffen und Polymorphismus.
- Kenntnis der für die Charakterisierung von Festkörpern verwendeten Techniken.
- Verständnis der Zusammenhänge zwischen Differenzkalorimetrie (DSC), Thermogravimetrie, Karl-Fischer-Titration und Sorptionsisothermen zur Detektion und Erkennung von polymorphen Formen und Solvaten.
- Verständnis der Phasengleichgewichtszustände zwischen den drei Hauptaggregatzuständen.
- Verständnis der Gibbs'schen Phasenregel und ihrer Anwendung auf verschiedene Multikomponentensysteme.

2.1 Bindungskräfte zwischen Molekülen

Für die Ausbildung der Aggregatzustände fest, flüssig und gasförmig bedarf es spezifischer Interaktionen, die auf zwischenmolekularen Kräften basieren. Das Verständnis dieser **intermolekularen Kräfte** ist von großer Bedeutung für die Diskussion pharmazeutisch relevanter Systeme und folgt aus der detaillierten Betrachtung der intramolekularen Bindungsenergien. Wie bei den intramolekularen Wechselwirkungen basieren auch die intermolekularen Kräfte weitestgehend auf elektronischen Interaktionen zwischen den äußeren Orbitalen der Moleküle. Der Hauptunterschied ist, dass die Ausbildung von kovalenten Bindungen bei intermolekularen Wechselwirkungen keine Rolle spielt. Diese Wechselwirkungen werden – je nach den jeweils beteiligten Interaktionspartnern – als **Kohäsion**¹ oder **Adhäsion**² bezeichnet. Im Gegensatz zu diesen attraktiven Interaktionen, beschreibt die **Abstoßung** eine Wechselwirkung, die dazu führt, dass sich die Moleküle und Teilchen weiter voneinander entfernen. Für die Interaktion zwischen Molekülen bzw. Teilchen müssen die genannten Wechselwirkungen in energetisch günstiger Form aufeinander abgestimmt sein. Dies bedeutet letztlich eine optimale intermolekulare Entfernung bei bestimmter intramolekularer Struktur, die zu einer Optimierung der Wechselwirkung zwischen anziehenden und abstoßenden Kräften führt. Bei der Auslenkung eines Partners aus der Gleichgewichtslage ändern sich demnach die Stabilität und die gegenseitige Wechselwirkung: geringere attraktive Kräfte bei zunehmender Entfernung der beiden Partner voneinander bzw. eine stärkere Abstoßung beim Annähern sind beispielsweise die Folge.

Die Kenntnis der intermolekularen Wechselwirkungen und ihrer Gleichgewichtszustände ist eine grundle-

1 Kohäsion: Wechselwirkung zwischen Molekülen bzw. Teilchen einer Phase oder auch eines Stoffes

2 Adhäsion: Wechselwirkung zwischen Molekülen bzw. Teilchen zweier Phasen oder von verschiedenen Stoffen

gende Voraussetzung für das Verständnis der Eigenschaften von Gasen, Flüssigkeiten und Festkörpern. Darüber hinaus lassen sich damit auch Grenzflächenphänomene, die Flokkulation (Flockung) in Suspensionen, die Stabilität von Emulsionen, die Dispersion von Pulverpartikeln oder Flüssigkeitstropfen als Aerosol sowie die Kompression von Pulvern (in Kapseln) und von Granulaten (zu Tabletten) erklären. Zudem sind diese Wechselwirkungen auch die gleichen, die bei biotechnologisch hergestellten Molekülen (z. B. Proteinen) von Bedeutung sind, um deren intermolekulare Eigenschaften wie Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur zu beschreiben. Diese Eigenschaften sind dann wiederum von großer Bedeutung für pharmazeutisch relevante Prozesse, wie die Stabilität bei der Herstellung, beim Formulieren und bei der Lagerung. Die Beschreibung biomakromolekularer Substanzen wird im Folgenden nicht im Vordergrund stehen; es spielen dabei aber die gleichen Mechanismen eine Rolle, die auch zwischen kleinen Molekülen vorherrschen.

2.1.1 Repulsive und attraktive Kräfte

An der Interaktion von Molekülen sind immer anziehende und abstoßende Kräfte beteiligt. Die Elektronenwolken mit ihrer negativen Ladung sind dabei hauptverantwortlich für das Verhalten und die Lage des Gleichgewichts zwischen zwei Atomen oder Molekülen. Kommen sich die beiden Interaktionspartner so nahe, dass die äußeren Elektronen der Elektronenwolken überlappen, stoßen sich die Partner wie elastische feste Körper ab.

Kohäsionskräfte und -wechselwirkungen sind also direkt mit attraktiven Kräften verknüpft, wohingegen abstoßende, repulsive Kräfte die Moleküle davon abhalten, sich zu durchdringen. An einem Ort kann sich zur selben Zeit immer nur ein Objekt aufhalten und kein zweites.

Wie oben beschrieben, resultieren abstoßende Kräfte (**Repulsion**) u. a. aus der Durchdringung der Elektronenhüllen der Interaktionspartner. Sie nehmen mit der Abnahme des zwischenmolekularen Abstandes exponentiell zu. Bei einem Abstand von ungefähr $(3-4) \cdot 10^{-8} \text{ cm}$ ($\cong 3-4 \text{ \AA}$) sind die Kräfte im Gleichgewicht. Bei diesem Abstand r_e weist das Energiepotenzial zwischen den Interaktionspartnern ein Minimum auf (Abb. 2.1). Das System ist in diesem Zustand, bei diesem Abstand am stabilsten. Dieses **Prinzip der minimalen potenziellen Energie** gilt nicht nur für die Wechselwirkung zwischen Molekülen sondern auch für Atome und Teilchen. Der Effekt der Abstoßung auf die intermolekulare dreidimensionale Struktur eines Moleküls lässt sich gut anhand der Konformation³ der bei-

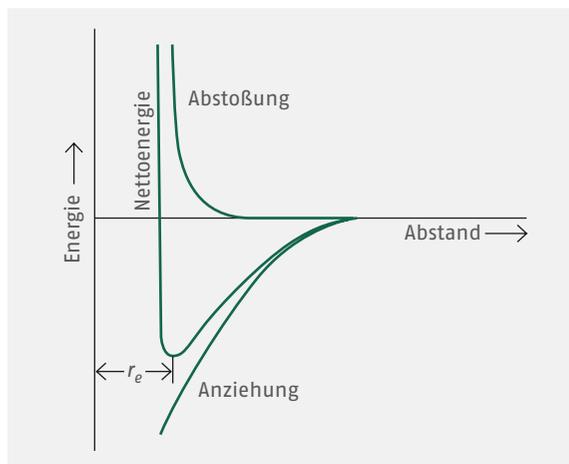


Abb. 2.1 Repulsive und attraktive Wechselwirkungen und die daraus resultierende Wechselwirkungskurve in Abhängigkeit vom Abstand zwischen den Interaktionspartnern. Es existiert ein Minimum in der Wechselwirkungskurve aufgrund der unterschiedlichen Abstandsabhängigkeit von attraktiven und repulsiven Kräften.

den terminalen Methylgruppen des Butans zeigen. Die beiden Gruppen sind in der *trans*-Stellung energetisch am günstigsten angeordnet, da dort die Abstoßung reduziert ist.

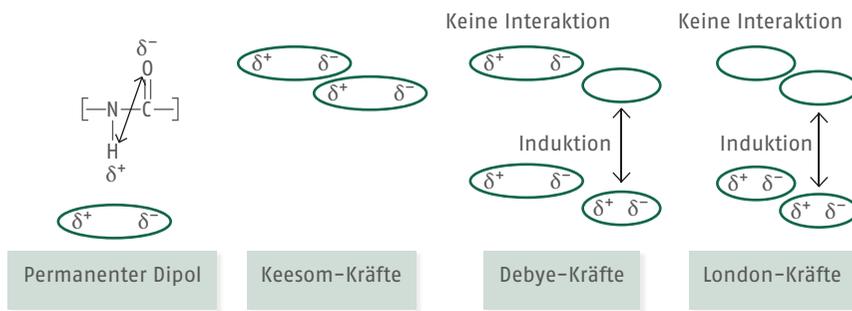
In den folgenden Abschnitten wird näher auf die unterschiedlichen anziehenden Wechselwirkungskräfte eingegangen.

2.1.2 Van-der-Waals-Kräfte

Van-der-Waals-Wechselwirkungen basieren auf der Interaktion von permanenten und induzierten Dipolen (Info 2.1). In der organischen Chemie werden zahlreiche Reaktionen, wie z. B. die nukleophile Substitution, eingesetzt, die das Vorhandensein von partiellen Ladungen nutzen. Ein Reaktionspartner trägt dabei positive Partialladungen und übt attraktive Kräfte auf die nukleophilen Reaktanden mit negativen Partialladungen aus. Diese Partialladungen können permanenter Natur sein oder von Nachbarmolekülen induziert werden und spiegeln die Polarität der Moleküle wider. Ein umgekehrter Effekt kann bei elektrophilen Reaktanden auftreten. Die Gegenwart dieser molekularen Polaritäten lässt sich mit ähnlichen Methoden beschreiben wie das Verhalten von magnetischen Dipolen. Beispielsweise tendieren Moleküle mit elektrischen Dipolen dazu, sich selbst zu organisieren und mit ihren Nachbarn die Partialladungen entsprechend optimal auszurichten (Info 2.1: Van-der-Waals-Kräfte). Demzufolge können große Gruppen von Molekülen über schwache anziehende **Dipol-Dipol-Wechselwirkung (Keesom-Kräfte)** miteinander verbunden sein. Permanente Dipole sind zudem in der Lage, Dipole in neutralen Molekülen zu induzieren und deren Ladungsschwerpunkt aufgrund der eigenen asymmetrischen Ladungsverteilung zu beeinflussen. Die als **Debye-Wechselwirkung** bezeich-

3 Die Anordnung der Atome in einer spezifischen 3D-Form als Stereoisomer wird als **Konfiguration** bezeichnet. Die **Konformation** bezieht sich auf die Anordnung als Folge von Rotationen um Bindungen.

Info 2.1: Van-der-Waals-Kräfte



Van-der-Waals-Wechselwirkungen sind Kräfte, die auf Dipolinteraktionen beruhen. Dies können induzierte oder permanente Dipole sein. In einem permanenten Dipol, wie in der Graphik am Beispiel einer Peptidbindung verdeutlicht, wird der Ladungsschwerpunkt der Bindung bzw. des Moleküls zum elektronegativeren Partner (hier: Sauerstoff) hin verschoben. Die Bindung wird aufgrund des stark anziehenden Charakters des Sauerstoffs auf das Elektronenpaar des Stickstoffs, der zu einer partiellen Doppelbindung führt, polarisiert. Um diesen Effekt zu kompensieren, wird eine positive Partiaalladung des Wasserstoffs erzeugt.

Keesom-Kräfte beschreiben die Wechselwirkungen zwischen solchen permanenten Dipolen. Ein permanenter Dipol führt auch in seiner Umgebung zu einer Ladungsschwerpunktverschiebung und zur Entstehung von induzierten Dipolen. Peter Debye beschrieb diese Kräfte, die daher seinen

Namen tragen. **Debye-Kräfte** beschreiben die Wechselwirkungen zwischen einem permanenten und einem dadurch induzierten Dipol. Auch in Systemen ohne Partiaalladungen kann aufgrund zeitlicher Aufenthaltsfluktuationen ein Dipol entstehen. Diese induzierten Dipole erzeugen wiederum Dipole in benachbarten Molekülen und Atomen. Die Beschreibung dieser Wechselwirkungen geht auf Fritz London zurück. Sie werden auch als London'sche Dispersionswechselwirkungen oder **London-Kräfte** bezeichnet. London-Kräfte treten in benachbarten ungeladenen Molekülen auf, wie sie z. B. in den aliphatischen Kohlenwasserstoffketten von Lipiden vorliegen. Diese Interaktionen sind essenziell für die Eigenschaften von z. B. biologischen Membranen oder Liposomen und erhöhen die Stabilität dieser Systeme. Für alle genannten Wechselwirkungen gilt, dass sich ihre Abstandsabhängigkeit proportional zu r^{-6} verhält. [1]

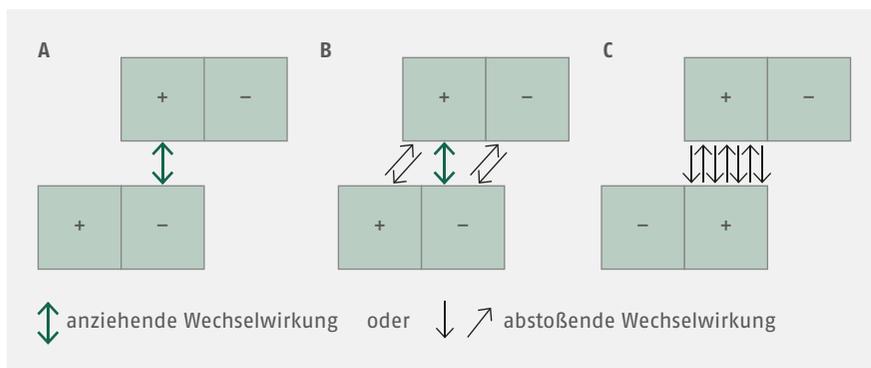
neten Kräfte zwischen **permanenten** und **induzierten Dipolen** werden komplettiert durch die Entstehung von induzierten Dipolen durch Ladungsfluktuationen, die wiederum in benachbarten Molekülen Dipole induzieren. Typischerweise sind die Interaktionen zwischen **induzierten Dipolen**, die sogenannten **London'schen Dispersionskräfte**, dominierend. [1] Auf diese Kräfte wird nachfolgend näher eingegangen.

Die schwachen elektrostatischen Wechselwirkungen, die zur Anziehung zwischen unpolaren Molekülen wie Wasserstoff (H_2), Tetrachlorkohlenstoff und Benzol führen, wurden erstmals 1930 durch Fritz London beschrieben. Diese Dispersions- oder Londonkräfte reichen aus, um ein Gas aus unpolaren Molekülen in den flüssigen oder festen Zustand zu überführen, wenn die Moleküle sich ausreichend nahe kommen. In allen drei Formen der Dipol-Wechselwirkung verändert sich das Wechselwirkungspotenzial $\sim 1/r^6$. Die abstoßenden Wechselwirkungen zeigen im Gegensatz dazu eine andere Abstandsabhängigkeit. Die Balance zwischen diesen anziehenden und abstoßenden Kräften führt dann zu einem Energieminimum beim Abstand r_e (Abb. 2.1).

Eine geeignete Analogie für dieses Verhalten findet sich bei der Interaktion zwischen zwei Magnetpolen

(Abb. 2.2). Positioniert man zwei gleichgroße Magnete so nebeneinander, dass die gegensätzlichen Pole vollständig überlappen, findet die optimale und attraktive Wechselwirkung über die gesamte Länge der Magnetpole statt (Abb. 2.2 A). Verschiebt man die Magnete gegeneinander, sodass gleiche Pole anfangen sich zu überlappen, dann führt das zu zusätzlichen, abstoßenden Kräften. Diese versuchen, die Magnete in die optimale Orientierung zurückzubringen (Koexistenz von abstoßenden Kräften zwischen überlappenden gleichen Magnetpolen und anziehende Kräfte zwischen überlappenden, gegensätzlichen Magnetpolen; Abb. 2.2 B). Verschiebt man die Magnete so gegeneinander, dass gleichsinnige Pole vollständig einander gegenüber positioniert sind, so findet man die größte repulsive Kraft zwischen den Magneten (Abb. 2.2 C).

Die verschiedenen Arten von Van-der-Waals-Wechselwirkungen (Tab. 2.1) sind verantwortlich für verschiedenste Vorgänge wie die Kondensation von Gasen, die Löslichkeit einiger Wirkstoffe, die Bildung von Metallkomplexen sowie für verschiedenste biologische Prozesse und Wechselwirkungen. Zum Vergleich sind in Tab. 2.1 auch typische Energien der Valenzbindung mit angegeben.



● **Abb. 2.2** A attraktive, B teilweise abstoßende und C vollständig abstoßende Interaktionen zwischen zwei Magneten in Abhängigkeit von deren Anordnung

□ **Tab. 2.1** Intermolekulare Kräfte und Valenzbindungen

Bindungstyp	Ungefähre Bindungsenergie (kJ/mol)
Van-der-Waals-Kräfte und andere intermolekulare Anziehungen	
Keesom-Kräfte, Debye-Kräfte, London-Kräfte	4,2–42
Wasserstoffbrückenbindungen	
O–H...O	25
C–H...O	8,4–12,5
O–H...N	16,7–29,3
N–H...O	8,4–12,5
F–H...F	29,3
Valenzbindungen	
Ionenbindung, ionisch, heteropolar	420–837
Kovalent, homopolar	210–628

Molekülorbitale als Dipol-Dipol-Beschreibung

Eine wichtige Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist die Interaktion zwischen den Orbitalen der π -Elektronen, wie man sie beispielsweise zwischen zwei aromatischen Ringsystemen findet (● Abb. 2.3). [2] Aromatische Ringsysteme sind von Natur aus dipolare Systeme, mit einer negativen Partialladung in der π -Elektronenwolke über und unter dem Ringsystem sowie einer positiven Partialladung im Bereich der Äquatorialebene des Ringsystems (● Abb. 2.3 A). Diese Partialladungen ermöglichen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen. Tatsächlich können für bestimmte Geometrien Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen aromatischen Systemen einen wichtigen Beitrag zur Stabilisierung der inter- und/oder intramolekularen Wechselwirkungen leisten (● Abb. 2.3 B, C). Dabei findet sich die stärkste energetische Wechselwirkung, wenn die Ringe nahezu

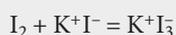
senkrecht zu einander orientiert sind. Dieses Phänomen wurde intensiv für Proteine untersucht, wo das sogenannte „stacking“ von 50–60 % der aromatischen Seitengruppen einen stabilisierenden Einfluss auf die Sekundär- und Tertiärstruktur haben kann. Die Bedeutung solcher Beiträge ist auch für die Stabilisierung von Quartärstrukturen bekannt.

Die Anordnung von aromatischen Gruppen kann auch in Festkörpern vorkommen und wurde bei kleinen organischen Kristallen zuerst beschrieben.

Aufgrund der Art dieser Wechselwirkungen kann eine Änderung der Struktur auch zu einer Destabilisierung führen. Zudem können freie Elektronenpaare, wie bei Sauerstoff, ebenfalls mit den aromatischen π -Elektronensystemen interagieren und zu attraktiven oder repulsiven Wechselwirkungen führen. Alle diese Interaktionen stellen im Prinzip auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen dar, was ihre Bedeutung zusätzlich hervorhebt. Vertiefende Informationen hierzu finden sich in einem Übersichtsartikel von Meyer et al. [3]

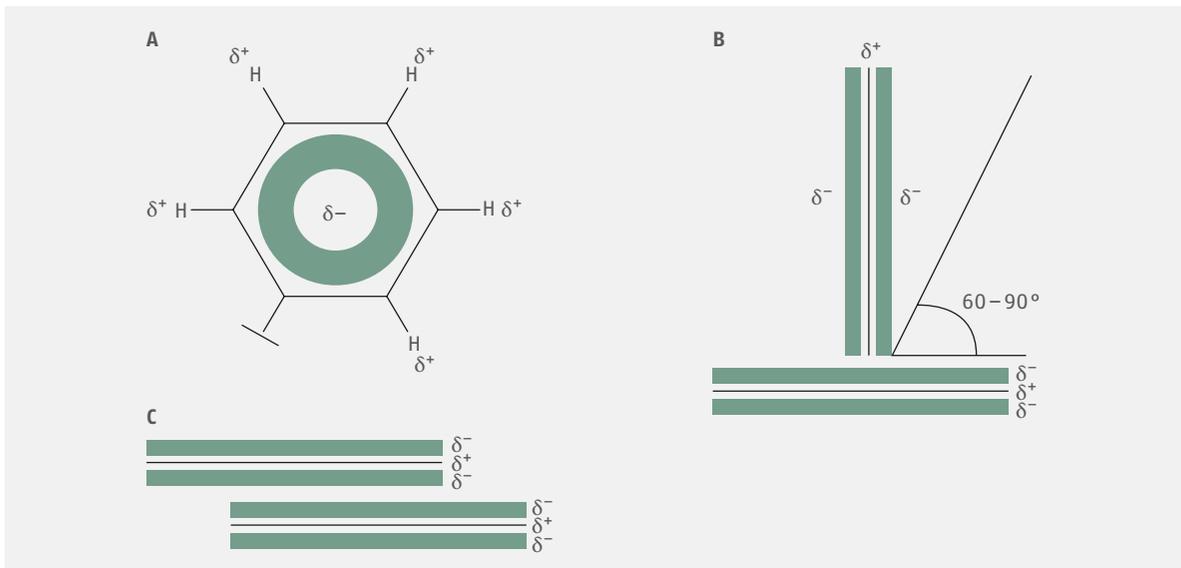
2.1.3 Wechselwirkungen zwischen Ionen und permanenten sowie induzierten Dipolen

Neben den Dipol-Wechselwirkungen, die als Van-der-Waals-Kräfte bezeichnet werden, existieren noch weitere Interaktionen zwischen polaren oder unpolaren Molekülen und Ionen. Diese Wechselwirkungen sind zum Teil für die Löslichkeit von Ionenkristallen in Wasser verantwortlich. Exemplarisch kann dies anhand der Interaktion eines Ionenkristalls mit Wasser verdeutlicht werden: Aufgrund der negativen Partialladung des Sauerstoffatoms des Wassers orientiert sich dieses zum Kation, während sich der partiell positiv geladene Wasserstoff zum Anion orientiert. Ionen-induzierte Dipole sind vermutlich auch verantwortlich für die Bildung des Iodidkomplexes:



Gleichung 2.1

Die Reaktion in ● Gleichung 2.1 beschreibt die Löslichkeit von Iod in einer Kaliumiodidlösung. Dieser Effekt



● **Abb. 2.3** A Schematische Darstellung der dipolaren Natur eines aromatischen Ringsystems, B seiner bevorzugten Anordnung zwischen 60 und 90° für die Wechselwirkung zwischen zwei aromatischen Ringsystemen und C die weniger präferierte planare Anordnung. Typischerweise findet man diese Wechselwirkungen in Proteinen, sie tragen jedoch auch zur Stabilisierung von Aggregatzuständen bei. [3]

kann die Löslichkeit einer Komponente deutlich beeinflussen und kann ebenfalls für den Prozess der Auflösung bedeutsam sein.

2.1.4 Wechselwirkungen zwischen Ionen

Eine weitere wichtige Interaktion zwischen geladenen Teilchen ist die Wechselwirkung zwischen zwei Ionen. Die Ionenbindung zwischen zwei gegensätzlich geladenen Ionen ist die stärkste chemische Bindung und kann eine beträchtliche Reichweite erlangen. Es existieren allerdings auch schwächere ionische Bindungen, z. B. Interaktionen in Salzen, die wichtige Bausteine für pharmazeutische Formulierungen darstellen. Der vorliegende Abschnitt beschäftigt sich mit diesen schwachen ionischen Bindungen. Die ionischen Wechselwirkungen in Salzen werden in den Lehrbüchern der organischen und allgemeinen Chemie intensiv diskutiert und beschrieben. Dennoch wird im Folgenden noch einmal kurz auf diese Wechselwirkungen eingegangen.

Die Ionenbindung beruht auf dem Austausch von Valenzelektronen. Im neutralen Zustand ist die Anzahl der Protonen in einem Atom gleich der der Elektronen. Verschiebungen in diesem Gleichgewicht resultieren in Ladungen, die in Abhängigkeit vom jeweiligen Atom zu einem Kation oder zu einem Anion führen. Bei der Bindung (intermolekular) kommt es zu anziehenden Kräften zwischen entgegengesetzten Ladungen. Im Gegensatz dazu können natürlich auch abstoßende Kräfte vorherrschen (zwischen gleichsinnig geladenen Atomen), die mit geringerem Abstand zwischen den Wechselwirkungspartnern aufgrund der Überlappung der Elektronenwolken zunehmen. Dadurch kommt es zu

einer Zunahme der intermolekularen Distanz, die zu einer energetisch bevorzugten Dispergierung der Moleküle führt. Die Illustration der Wechselwirkungen zwischen den magnetischen Dipolen in ●Abb. 2.2 kann zum besseren Verständnis auf die unterschiedlichen Ionenwechselwirkungen übertragen werden: attraktive kationische (positiver Pol) und anionische (negativer Pol) Wechselwirkungen (●Abb. 2.2 A), die Bedingungen für eine energetisch optimale Anordnung (●Abb. 2.2 A, ●Abb. 2.2 B) sowie repulsive Wechselwirkungen, die zwischen gleichen Ladungen vorherrschen (●Abb. 2.2 B, ●Abb. 2.2 C). Wechselwirkungen zwischen Ionen können intermolekular auftreten (z. B. bei einem HCl-Salz eines Wirkstoffs) oder intramolekular (z. B. bei den ionischen Wechselwirkungen in Proteinen, die auch als Salzbrücken bezeichnet werden).

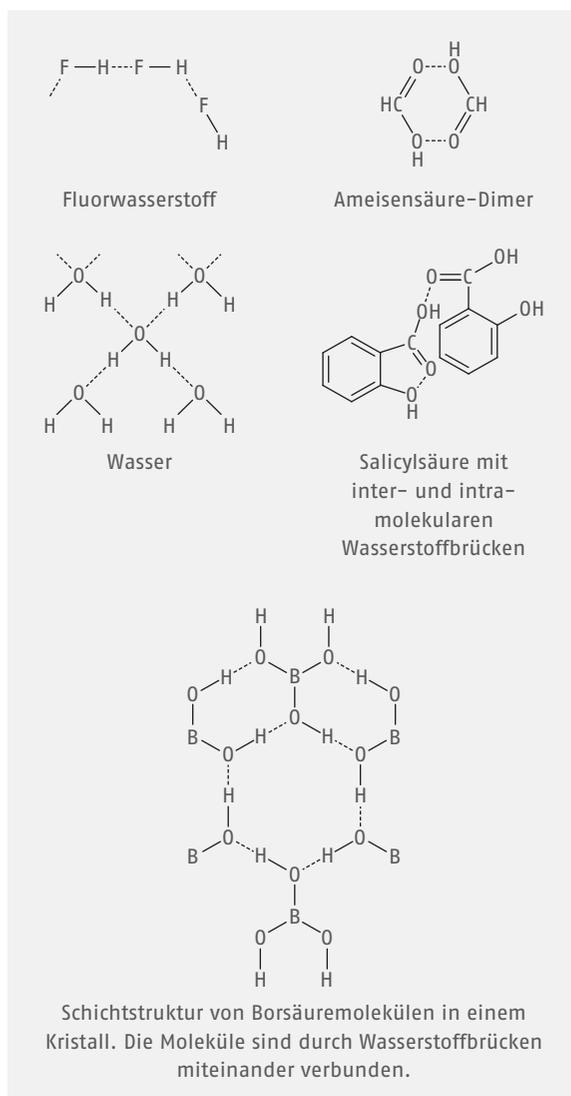
Abschließend ist festzuhalten, dass die Stärke der Wechselwirkung zwischen zwei Ionen von den Interaktionspartnern und deren speziellem ionischem Charakter abhängt, der zu unterschiedlichen attraktiven und repulsiven Anteilen führen kann. Die Wechselwirkung zwischen zwei Ionen ist beträchtlich stärker als die anderen in diesem Kapitel beschriebenen Wechselwirkungen. Ionische Wechselwirkungen können sogar stärker sein als kovalente Bindungen. Die Stärke der Ionenbindung hat einen grundlegenden Einfluss auf verschiedenste physikalische Eigenschaften von pharmazeutisch relevanten Substanzen, z. B. die Art der Salzbildung, die Löslichkeit, das Auflösungsverhalten, die pH- und pK-Bestimmung oder die Stabilität in Lösung.

2.1.5 Wasserstoffbrückenbindung

Die Wechselwirkung zwischen Molekülen, die sowohl ein Wasserstoffatom als auch ein stark elektronegatives Atom wie Fluor, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten, ist aufgrund der Allgegenwart wässriger Systeme von besonderem Interesse. Aufgrund der geringen Größe des Wasserstoffatoms und seines großen elektrostatischen Feldes kann es sich einem elektronegativen Atom stark nähern. Dabei kann es zu elektrostatischen Wechselwirkungen kommen, die man als Wasserstoffbrückenbindung bezeichnet. Solche Bindungen, die im Jahr 1920 von Latimer und Rodebush [4] beschrieben wurden, finden sich in flüssigem Wasser, aber auch in Eis. Die Wasserstoffbrückenbindungen sind für viele der ungewöhnlichen Eigenschaften von Wasser, wie die hohe Oberflächenspannung, die hohe Dielektrizitätskonstante, den hohen Siedepunkt und den damit verbundenen ungewöhnlich niedrigen Dampfdruck verantwortlich. Die Struktur des Eises ist eine offene, aber hoch organisierte dreidimensionale Struktur mit hexagonaler Anordnung. Makroskopisch findet man ein System von regelmäßigen Tetraedern, in dessen Zentrum sich jeweils ein Sauerstoffatom befindet. Jedes Sauerstoffatom ist von vier Wasserstoffatomen umgeben, die sich jeweils zwischen zwei Sauerstoffatomen befinden. Dabei liegen die Wasserstoffatome nicht genau im gleichen Abstand zu jedem Sauerstoffatom, sondern die Bindung ist leicht aus dem Zentrum verschoben (● Abb. 2.4).

Ungefähr $\frac{1}{6}$ der Wasserstoffbrückenbindungen muss aufgebrochen werden, wenn Wasser aus dem festen in den flüssigen Aggregatzustand übergeht. Für den Übergang in den gasförmigen Zustand müssen mehr oder weniger alle Bindungen aufgebrochen werden. Man findet Wasserstoffbrückenbindungen auch zwischen Alkoholen (R—OH), Carbonsäuren (R—COOH), Aldehyden (R—CHO), Estern (R₁—COO—R₂) und Polypeptiden (Peptide, die mindestens 10 durch Peptidbindungen —CONH— verbundene Aminosäuren enthalten).

Die Wasserstoffbrückenbindungen in Ameisensäure und Essigsäure sind so stark, dass sich **Dimere** (Zusammenlagerung von zwei Molekülen zu einem Komplex; ● Abb. 2.4) bilden, die sogar in der Gasphase stabil sind. Fluorwasserstoff bildet im gasförmigen Zustand ringförmige Aggregate (HF)₆, die erst bei höheren Temperaturen eine geringere Assoziation aufweisen. [5] Dieses Verhalten resultiert v. a. aus der großen Elektronegativität des Fluors und der daraus folgenden starken Interaktion mit dem elektropositiven Wasserstoff. Beispielfhaft sind in ● Abb. 2.4 mehrere Strukturen aufgeführt, die u. a. auf Wasserstoffbrückenbindungen beruhen. Die gepunkteten Linien repräsentieren dabei die Wasserstoffbrückenbindungen, die sowohl **intra-** als auch **intermolekular** vorkommen können (vgl. Salicylsäure in ● Abb. 2.4).



● Abb. 2.4 Repräsentative Strukturen mit Wasserstoffbrückenbindungen

2.1.6 Bindungsenergien

Bindungsenergien beschreiben die Stärke der Interaktion zwischen den Bindungspartnern. Wasserstoffbrückenbindungen weisen, je nach Reaktionspartner, einen breiten Bereich an Bindungsenergien auf. Typischerweise wird diese Energie im Mittel aber mit 9–35 kJ/mol angegeben, was deutlich unter den Energien anderen Bindungen, z. B. der kovalenten Bindung (200–450 kJ/mol) oder der Ionenbindung (\gg 450 kJ/mol), liegt. Ein weiterer Bindungstyp ist die Metallbindung, auf die bei der Diskussion kristalliner Festkörper ▶ Kap. 2.2.3 eingegangen wird.

Die Bindungsenergien für verschiedene Verbindungen und deren anteilige Zusammensetzung sind in ■ Tab. 2.2 zusammengefasst. Die Gesamtwechselwirkungsenergie setzt sich aus mehreren Anteilen zusammen: aus Orientierungs-, Induktions- und Dispersionswirkungen. Die genauen Wechselwirkungsbeiträge ergeben

▣ Tab. 2.2 Energiebeiträge einiger Molekül- und Ionenwechselwirkungen

Wechselwirkungsenergien (kJ/mol)				
Substanz	Dipol-Dipol	Induktion	Dispersion	Gesamtenergie
H ₂ O	36,4	1,9	9,0	47,3
HCl	3,3	1,0	16,8	21,1
HI	0,03	0,1	25,9	26,0
NaCl	–	–	12,6	766

sich aus den beteiligten Reaktionspartnern. Für Wasser als eine hoch polare Substanz dominieren Orientierungseffekte, d.h. die Dipol-Dipol-Wechselwirkung über die beiden anderen Kräfte. Daher wird auch die Löslichkeit von Wirkstoffen in Wasser hauptsächlich durch Dipol-Wechselwirkungen bestimmt. Für Wasserstoffchlorid (auch Chlorwasserstoff), das in etwa einen ionischen Charakter von 20 % aufweist, ist die Dipol-Dipol-Wechselwirkung immer noch relevant, jedoch tragen die London'schen-Dispersionskräfte einen sehr großen Teil zu der Gesamtwechselwirkungsenergie zwischen den Molekülen bei. Bei Iodwasserstoff (auch Wasserstoffiodid), das primär einen kovalenten Charakter aufweist, leisten die Dispersionskräfte den vorherrschenden Beitrag zur Gesamtwechselwirkungsenergie.

Der Ionenkristall Natriumchlorid ist als Vergleichssubstanz ebenfalls in ▣ Tab. 2.2 aufgeführt. Man erkennt die große Wechselwirkungsenergie, die mit der Stabilität der Verbindung einhergeht, gerade im Vergleich mit Molekülaggregaten. Dennoch treten auch bei solchen Ionenkristallen noch Dispersionskräfte in nennenswertem Umfang auf.

2.2 Aggregatzustände von Materie

Gase, Flüssigkeiten und kristalline Festkörper sind die drei Hauptformen bzw. Phasen, in denen Materie für uns von Interesse ist (Plasmen, ein ionisierter Zustand von Materie, ist eher im Bereich der Astrophysik von Bedeutung, stellt im Universum aber den Hauptteil der bekannten Materie dar). Die Moleküle, Atome oder Ionen im festen Zustand befinden sich in unmittelbarer räumlicher Nähe und interagieren durch intermolekulare bzw. interatomare Wechselwirkungen oder durch Wechselwirkungen zwischen Ionen. Im festen Zustand sind lediglich Oszillationen der Atome um feste Positionen im Kristallgitter möglich. Erhöht man die Temperatur, sodass sich die Energie der Atome erhöht, kann ein Übergang in den flüssigen Zustand erfolgen bzw. ein Verlassen der vorgegebenen Positionen ermöglicht werden. Das Aufbrechen der Gitterstruktur entspricht dann dem Lösungsvorgang. Bei weiterer Energiezufuhr können die Atome die Wechselwirkung im flüssigen Zustand überwinden und gehen in den gasförmigen

Zustand über. Feststoffe mit hohem Gasdruck (entspricht geringen Wechselwirkungen zwischen den Bausteinen), z. B. Iod und Kampfer, können bei Raumtemperatur direkt vom festen in den gasförmigen Zustand übergehen, ohne vorher schmelzen zu müssen. Diesen Prozess nennt man **Sublimation**. Den umgekehrten Prozess, den Übergang aus der Gasphase direkt in den festen Zustand, bezeichnet man als **Kondensation**; dabei wird im deutschen Sprachgebrauch keine Unterscheidung gemacht, ob die Kondensation in den flüssigen oder den festen Zustand stattfindet. Es ist festzuhalten, dass der pharmazeutisch wichtige Prozess der **Gefriertrocknung** oder **Lyophilisation** auf der Fähigkeit von Wasser basiert, aus dem festen Zustand direkt in die Gasphase überzugehen (► Info 2.2).

In Abhängigkeit von den Moleküleigenschaften findet man noch eine weitere Phase, die sich zwischen der flüssigen und der festen Phase einordnen lässt. Diese Zwischen- oder **Mesophase** (griech. *mesos*, mittel) zeigt Eigenschaften kristalliner Festkörper (wie anisotropes Verhalten), aber auch Eigenschaften von Flüssigkeiten (wie die Fließfähigkeit). Dieser sogenannte **flüssig-kristalline Zustand** wird in ► Kap. 2.2.4 genauer diskutiert. Superkritische Fluide, die bei hohen Drücken und Temperaturen entstehen, stellen ebenfalls eine Mesophase mit Eigenschaften des flüssigen und gasförmigen Aggregatzustands dar. Auf die superkritischen Fluide wird in ► Kap. 2.2.5 näher eingegangen, da sie einen breiten pharmazeutischen Anwendungsbereich haben (z. B. Dosieraerosole und Extraktion).

2.2.1 Der gasförmige Zustand

Gasmoleküle befinden sich in einem Zustand zufälliger und rascher Bewegung, wobei sich die Bewegungsrichtung durch zufällige Stöße abrupt ändern kann. Die Stöße werden allerdings nicht nur untereinander ausgeführt, sondern auch mit den Gefäßwänden. Daraus resultiert ein **Druck** (Kraft pro Fläche), der in Newton pro Quadratmeter oder Pascal (Pa) angegeben wird. Drücke werden außerdem auch in bar ($1 \text{ bar} \triangleq 1 \cdot 10^5 \text{ Pa}$), Atmosphären ($1 \text{ atm} \triangleq 1,0133 \cdot 10^5 \text{ Pa}$, Normaldruck) oder für physiologische Flüssigkeiten in der Medizin auch in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) angegeben, was auf die Verwendung von quecksilbergefüllten Barometern zurückgeht (Torricelli, $1 \text{ mm Hg} \triangleq$

1,3332 · 10² Pa). Neben dem Druck ist das **Volumen** von Gasen von besonderer Relevanz, da jedes Volumen komplett von einem Gas ausgefüllt wird.

Info 2.2: Gefriertrocknung (Lyophilisation) – Schonender Wasserentzug bei niedrigen Temperaturen unter Ausnutzung der Sublimation

Gefriertrocknung ist ein weitverbreiteter Prozess in der pharmazeutischen Industrie bei der Verarbeitung von wärmeempfindlichen Wirkstoffen. Gefriertrocknung ist die am weitesten verbreitete Methode zur Herstellung von sterilen Pulvern, insbesondere für injizierbare Formulierungen. Suspensierte oder gelöste Wirkstoffe sind oft von einem raschen Abbau betroffen, sodass zur Erhöhung der Stabilität häufig trockene Pulver eingesetzt werden. Dieses Konzept findet sich auch bei empfindlichen proteinbasierten Wirkstoffen, die in Lösung unter einem schnellen chemischen und physikalischen Abbau leiden. Wie der Name schon nahelegt, wird beim Gefriertrocknen mit einer wässrigen Ausgangsformulierung gearbeitet, die gefroren wird und der anschließend Wasser durch Sublimation entzogen wird. Die Gefriertrocknung erfolgt typischerweise in den folgenden Schritten:

1. Die wässrige, sterile Formulierung wird in einem Glasvial (Injektionsfläschchen) vorgelegt (dabei ist auf die Glasart zu achten, da diese einen Einfluss auf die Stabilität haben kann).
2. Das Injektionsfläschchen wird mit einem Gummistopfen teilweise verschlossen, sodass Gasaustausch möglich bleibt.
3. Anschließend werden die Einheiten kontrolliert eingefroren, z.B. in einem Gefriertrockner auf temperierbaren Stellflächen.
4. Nach Gefrieren bis unter die eutektische Temperatur des Gemischs wird der Druck abgesenkt. Dabei sublimiert Wasser aus dem eisförmigen Zustand in die Gasphase, wo es abgeführt wird (Primärtrocknung). Man erhält ein Pulver, das noch Restfeuchte und festes gebundenes Wasser enthält.
5. Im Anschluss wird die Temperatur moderat erhöht (das Produkt bleibt dabei im gefrorenen Zustand), sodass festes gebundenes Wasser aufgrund der nun etwas größeren kinetischen Energie der Wassermoleküle entzogen wird (Sekundärtrocknung).
6. Zuletzt werden die Vials durch vollständiges Einpressen der Stopfen dicht verschlossen, sodass die Pulver in einem vakuumversiegelten Gefäß vorliegen. Diese Gefäße werden dann noch mit einer Metallkappe durch sogenanntes „Crimpen“ versiegelt.

Es bleibt festzuhalten, dass auch nach Beendigung des Gefriertrocknens häufig noch Restwasser im Pulver vorhanden ist. Zudem kann u. U. bei nicht dicht verschlossenen Stopfen Feuchtigkeit aus der

Luft aufgenommen werden. Dies hängt von der Hygroskopizität der Komponenten ab und kann zu Instabilitäten führen. Einige gefriergetrocknete Pulver sind so hygroskopisch, dass durch aus der Luft aufgenommenes Wasser eine Lösung entsteht. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass aufgrund des sublimierten Wassers in der Regel keine Kristalline, sondern amorphe Festkörper vorliegen.

Das ideale Gasgesetz

Das Volumen und der Druck einer gegebenen Masse an Gas werden für eine konstante Temperatur durch die Boyle-Mariott'sche Beziehung in Relation gesetzt:

$$p \sim \frac{1}{V} \quad \text{bzw.}$$

$$pV = k \quad \text{Gleichung 2.2}$$

Das Gesetz von Gay-Lussac und Charles beschreibt den Zusammenhang zwischen Gasvolumen und absoluter Temperatur einer bestimmten Menge Gas bei konstantem Druck:

$$V \sim T \quad \text{bzw.}$$

$$V = kT \quad \text{Gleichung 2.3}$$

Diese Gleichungen können zu der bekannten Gleichung \bullet Gleichung 2.4 kombiniert werden:

$$\frac{p_1 V_1}{T_1} = \frac{p_2 V_2}{T_2} \quad \text{Gleichung 2.4}$$

Dabei beschreiben die Größen p , V und T den Druck, das Volumen und die Temperatur im Zustand 1 und nach einer Zustandsänderung im Zustand 2.

Beispiel 2.1: Effekt einer Druckänderung auf das Volumen eines idealen Gases

In einer ethanolischen Lösung von Ethylnitrit wird gasförmiges Stickstoffmonoxid freigesetzt und in einer Gasbürette gesammelt. Es nimmt ein Volumen von 30,0 mL bei einer Temperatur von 20 °C (293 K) und einem Druck von 740 mm Hg ein. Unter der Annahme, es handle sich um ein ideales Gas, kann das Volumen bei $T = 0^\circ\text{C}$ und $p = 760 \text{ mm Hg}$ berechnet werden:

$$\frac{740 \cdot 30,0}{293} = \frac{760 \cdot V_2}{273} \rightarrow V_2 = 27,2 \text{ mL}$$

Das Verhältnis pV/T bleibt also konstant, obwohl sich p , V und T ändern. Dies kann als

$$\frac{pV}{T} = R \quad \text{bzw.}$$

$$pV = RT \quad \text{Gleichung 2.5}$$

beschrieben werden. Die allgemeine Gaskonstante R ist ein konstanter Wert, der das Verhältnis von Druck, Volumen und Temperatur eines idealen Gases beschreibt. • Gleichung 2.5 gilt nur für genau 1 Mol eines Gases; für n Mole lautet die Gleichung wie folgt:

$$pV = nRT \quad \text{Gleichung 2.6}$$

• Gleichung 2.6 gilt für ideale Gase, d.h. unter der Annahme, dass keine intermolekularen Wechselwirkungen existieren und nur ideal elastische Stöße ohne Energiedissipation stattfinden. Die • Gleichung 2.6 wird auch als **ideales Gasgesetz** oder als **ideale Gasgleichung** bezeichnet. Da es den Zustand eines Gases in Abhängigkeit der Stoffmenge, Temperatur, Druck und Volumen beschreibt, wird es auch als Zustandsgleichung eines idealen Gases bezeichnet. Reale Gase können mit dieser Gleichung nur näherungsweise oder unter bestimmten Bedingungen (niedrige Drücke) beschrieben werden, da die intermolekularen Wechselwirkungen zu einem Energieverlust führen.

Die **allgemeine Gaskonstante R** ist in den physikalisch-chemischen Wissenschaften von großer Bedeutung. Sie taucht in unterschiedlichen Zusammenhängen auf, von der Elektrochemie über Theorien zur Löslichkeit und der Kolloidchemie bis hin zu den Gasgesetzen. Um einen Zahlenwert für diese Konstante zu erhalten, kann man 1 Mol eines idealen Gases bei Standardbedingungen untersuchen (0 °C; 101,325 kPa). Das Volumen dieser Gasmenge kann man experimentell mit 22,414 L bestimmen. Setzt man diese Werte in • Gleichung 2.6 ein, dann ergibt sich:

$$R = \frac{pV}{T} = \frac{101\,325 \frac{\text{N}}{\text{m}^2} \cdot 22,414 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3}{273,16 \text{ K}}$$

$$= 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}}$$

Die SI-Einheit der allgemeinen Gaskonstante ist $[R] = \text{kgm}^2\text{s}^{-2}\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1} \triangleq \text{J/molK}$.

Beispiel 2.2: Berechnung des Volumens mithilfe des idealen Gasgesetzes

Wie groß ist das Volumen von 2 Mol eines idealen Gases bei 25 °C und einem Druck von 103,991 kPa (= 780 mm Hg)? Umformen von $pV = nRT$ und auflösen nach V ergibt:

$$V = \frac{nRT}{p}$$

Einsetzen von n , R , T und p liefert:

$$V = \frac{2 \text{ Mol} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 298 \text{ K}}{101\,991 \frac{\text{kg m}^3}{\text{s}^2}}$$

$$V = 0,04765 \text{ m}^3 = 47,65 \text{ L}$$

Das Molekulargewicht

Auch das Molekulargewicht eines Gases kann mit der Zustandsgleichung idealer Gase abgeschätzt werden. Dazu ersetzt man die Stoffmenge mit g/M (Gewicht in Gramm/molare Masse):

$$pV = \frac{g}{M}RT \quad \text{Gleichung 2.7}$$

oder

$$M = \frac{gRT}{pV} \quad \text{Gleichung 2.8}$$

Um das Molekulargewicht von leicht flüchtigen Substanzen wie Ethanol und Chloroform zu bestimmen, werden typischerweise die Methoden nach Regnault und Victor Meyer angewendet. Bei der letzteren wird die Flüssigkeit in einem Glaskolben gewogen und dann verdampft. Dabei wird das Gasvolumen bei konstanter Temperatur und Druck gemessen. Diese Werte werden dann in • Gleichung 2.8 eingesetzt, um das Molekulargewicht zu berechnen.

Beispiel 2.3: Berechnung des Molekulargewichts mithilfe des idealen Gasgesetzes

0,30 g Ethanol bei $T = 100 \text{ °C}$ und $p = 1 \text{ atm} = 101,325 \text{ kPa}$ nehmen in der Gasphase ein Volumen von 200 mL ein. Welches Molekulargewicht kann man daraus für Ethanol ableiten?

Unter der Annahme, dass sich der Dampf wie ein ideales Gas verhält, können die Werte in • Gleichung 2.8 eingesetzt werden:

$$M = \frac{0,30 \text{ g} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 373 \text{ K}}{101\,325 \frac{\text{N}}{\text{m}^2} \cdot 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3} = 45,91 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Kinetische Gastheorie – molekulare Beschreibung eines Gases

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Beschreibung von Gasen unter der Annahme, dass diese sich angenähert im Idealzustand befinden. Die kinetische Gastheorie liefert die Gleichungen, um das Verhalten von Gasen zu beschreiben und deren Gültigkeit zu untermauern. Ganz allgemein lassen sich mehrere Aussagen aus der kinetischen Gastheorie ableiten:

1. Gase sind aus Atomen oder Molekülen aufgebaut. Ihr Eigenvolumen ist im Vergleich zum Gesamtvolumen, das das Gas einnimmt, vernachlässigbar. Für reale Gase gilt diese Annahme bei geringen Drücken und hohen Temperaturen. In beiden Fällen ist davon auszugehen, dass die Gasbausteine weit voneinander entfernt sind.

- Zwischen den Gasmolekülen/-atomen existiert keine Wechselwirkung. Infolgedessen bewegen sich die Partikel völlig unabhängig voneinander. Das gilt nur bei geringen Drücken.
- Die Partikel weisen eine zufällige und kontinuierliche Bewegung mit einer bestimmten kinetischen Energie auf. Die mittlere kinetische Energie E ist direkt proportional zur absoluten Temperatur T des Gases ($E = \frac{3}{2} RT$).
- Stöße zwischen den Partikeln sind vollkommen elastisch. Es wird weder Energie transferiert noch geht sie nach einem Stoß verloren (egal ob zwischen den Teilchen oder mit den Wänden des Gefäßes). Die mittlere kinetische Energie resultiert in einer mittleren Diffusionsgeschwindigkeit. Die Verteilung der Geschwindigkeiten einzelner Teilchen kann jedoch deutlich davon abweichen.

Aus diesen Aussagen lässt sich folgende grundlegende Gleichung ableiten:

$$pV = \frac{1}{3} nmc^2 \quad \text{Gleichung 2.9}$$

Die Gleichung enthält den Druck p und das Volumen V , das von n Teilchen mit der Masse m und der mittleren Geschwindigkeit c eingenommen wird. Mithilfe dieser fundamentalen Gleichung kann man die mittlere Geschwindigkeit $(\bar{c}^2)^{1/2}$, die häufig auch mit μ bezeichnet wird, für die Moleküle eines idealen Gases ableiten.⁴ Löst man Gleichung 2.9 nach \bar{c}^2 auf und zieht die Wurzel auf beiden Seiten, so erhält man

$$\bar{c} = \mu = \sqrt{\frac{3pV}{nm}} \quad \text{Gleichung 2.10}$$

Für 1 Mol des Stoffes kann man nach Gleichung 2.5 pV durch RT ersetzen. Dabei entspricht die Anzahl der Moleküle n dann der Avogadro-Zahl N_A .

N_A multipliziert mit der Molekülmasse m ergibt das Molekulargewicht M und Gleichung 2.10 lässt sich wie folgt umformulieren:

$$\mu = \sqrt{\frac{3RT}{M}} \quad \text{Gleichung 2.11}$$

⁴ Zwischen der mittleren Geschwindigkeit \bar{c} und $\sqrt{\bar{c}^2}$ existieren deutliche Unterschiede. Betrachtet man c mit den drei Werten 2, 3 und 4, dann ergibt sich für $\bar{c} = (2 + 3 + 4)/3 = 3$, während sich für $\sqrt{\bar{c}^2} = \sqrt{(2^2 + 3^2 + 4^2)/3} = \sqrt{9,67} = 3,11$ ergibt.

Beispiel 2.4: Berechnung des quadratischen Mittels der Geschwindigkeit von Gasmolekülen

Wie hoch ist das quadratische Mittel der Geschwindigkeit von Sauerstoffmolekülen (Molekulargewicht 32,0 g/mol) bei 25 °C (298 K)?

$$\mu = \sqrt{\frac{3 \cdot 8,314 \cdot 298}{0,032}} = 481,95 \text{ m/s}$$

Mit der Masse, die sich aus der Anzahl der Moleküle multipliziert mit der Molekülmasse ergibt, kann man in Gleichung 2.10 den Ausdruck nm/V durch die Dichte ρ ersetzen und erhält:

$$\mu = \sqrt{\frac{3p}{\rho}} \quad \text{Gleichung 2.12}$$

Aus Gleichung 2.12 wird deutlich, dass sich die Diffusionsgeschwindigkeit umgekehrt proportional zur Dichte $\rho^{0,5}$ verhält. Dies deckt sich mit den experimentellen Ergebnissen von Graham, der zeigen konnte, dass ein leichteres Gas schneller durch eine poröse Membran diffundieren kann als ein schwereres (Graham'sches Gesetz).

Reale Gase – die Van-der-Waals-Gleichung

Die Definition eines idealen Gases geht davon aus, dass

- Moleküle Massepunkte ohne eigenes Volumen sind,
- keine Wechselwirkung zwischen den Teilchen existiert und
- die Stöße untereinander elastisch sind.

Es ist offensichtlich, dass diese Annahmen nicht korrekt sind, da die Moleküle ein Eigenvolumen haben, untereinander Wechselwirkungen aufweisen und stattfindende Stöße nicht vollständig elastisch sind. Diese Tatsachen beeinflussen das zur Verfügung stehende Volumen und den Druck in der Gleichung für ideale Gase. Man kann Gleichung 2.5 nutzen, wenn man bei Druck und Volumen entsprechende Korrekturterme einführt, die das reale Verhalten besser beschreiben. Die Van-der-Waals-Gleichung bietet eine Variante, um die experimentellen Gegebenheiten besser zu beschreiben. Dabei wird das zur Verfügung stehende Volumen um einen Term, der mit dem Eigenvolumen der Teilchen korreliert, reduziert. Die Wechselwirkung zwischen den Teilchen führen tendenziell zu einer Abnahme der Stoßhäufigkeit bzw. Energie mit der gestoßen wird; daher ist der Druck also eigentlich höher als die Gleichung nahelegt. Mit diesen beiden Korrekturtermen ergibt sich für 1 Mol des Stoffes:

$$\left(p + \frac{a}{V^2}\right)(V - b) = RT \quad \text{Gleichung 2.13}$$

Für den allgemeineren Fall einer beliebigen Stoffmenge wird \bullet Gleichung 2.13 zu

$$\left(p + \frac{an^2}{V^2}\right)(V - nb) = nRT \quad \text{Gleichung 2.14}$$

Dabei steht der Ausdruck an^2/V^2 für den sogenannten **Binnendruck**, der die Druckkorrektur aufgrund der intermolekularen Wechselwirkung beschreibt, und b entspricht dem Volumen, das den Gasteilchen nicht zum Verteilen zur Verfügung steht. Dieses Volumen entspricht etwa dem 4-fachen des Eigenvolumens. Diese Beziehung gilt für alle Gase; das nichtideale Verhalten tritt jedoch bei komprimierten Gasen stärker zu Tage. Für Gase bei geringem Druck ($V \rightarrow \infty$), geht \bullet Gleichung 2.14 in \bullet Gleichung 2.5 für ideale Gase über. Bei großen Volumina strebt der Binnendruck an^2/V^2 schnell gegen null ($a > 0$ und konstant); zudem wird der Anteil des Eigenvolumens nur noch eine geringe Korrektur des gesamten Volumens bewirken und kann vernachlässigt werden. Die Konstanten a und b sind für eine Reihe von Gasen bestimmt worden (\blacksquare Tab. 2.3). Polare Flüssigkeiten haben hohe Binnendrucke und fungieren als Lösemittel nur für Substanzen, die ähnliche Binnendrucke aufweisen. Apolare Moleküle weisen geringe Binnendrucke auf und sind nicht in der Lage, die Kohäsionskräfte zwischen polaren Molekülen zu überwinden. Aus diesem Grund ist z. B. Mineralöl nicht mit Wasser mischbar.

Beispiel 2.5: Anwendung der Van-der-Waals-Gleichung auf reale Gase

0,193 Mol Ether befinden sich in einem Gefäß mit $V = 7,35$ L bei $T = 295$ K.

Man berechne den Druck unter Verwendung

- der idealen Gasgleichung und
- der Van-der-Waals-Gleichung.

Die Van-der-Waals-Konstanten für Ether sind

$a = 17,61 \text{ L}^2 \text{ bar/mol}^2$ und $b = 0,1344 \text{ L/mol}$.

- Aus $pV = nRT$ ergibt sich der Druck zu $p = \frac{nRT}{V}$

$$p = \frac{0,193 \text{ mol} \cdot 295 \text{ K} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}}}{7,35 \text{ L}} = 64,402 \text{ kPa}$$

- Nach dem Umstellen von $\left(p + \frac{an^2}{V^2}\right)(V - nb) = nRT$ nach p ergibt sich:

$$p = \frac{nRT}{(V - nb)} - \frac{an^2}{V^2}$$

$$p = \frac{0,193 \text{ mol} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 295 \text{ K}}{7,35 \text{ L} - 0,193 \text{ mol} \cdot 0,1344 \frac{\text{L}}{\text{mol}}} -$$

$$\frac{17,61 \frac{\text{L}^2 \text{ bar}}{\text{mol}^2} \cdot (0,193 \text{ mol})^2}{(7,35 \text{ L})^2} = 63,429 \text{ kPa}$$

\blacksquare Tab. 2.3 Van-der-Waals-Konstanten für einige ausgewählte Gase [66]

Gas	a (bar L ² mol ⁻²)	$b \cdot 10^{-2}$ (L mol ⁻¹)
N ₂	1,4270	3,913
O ₂	1,396	3,183
CH ₄	2,313	4,278
H ₂ O	5,609	3,049
Cl ₂	6,666	5,622
NH ₃	4,281	3,707

Beispiel 2.6: Berechnung der Van-der-Waals-Konstanten

Man berechne den Druck von 0,5 Mol CO₂ in einem Feuerlöscher mit einem Volumen von 1 L bei $T = 27$ °C. Die Van-der-Waals-Konstanten können dabei aus der kritischen Temperatur T_k und dem kritischen Druck p_k (\blacktriangleright Kap. 2.2.2, Abschnitt Verflüssigung von Gasen) berechnet werden:

$$a = \frac{27 R^2 T_k^2}{64 p_k} \quad \text{und} \quad b = \frac{R T_k}{8 p_k}$$

Die kritische Temperatur für Kohlendioxid liegt bei $T_k = 31,0$ °C und der kritische Druck hat einen Wert von $p_k = 7,4$ MPa. Unter Verwendung der idealen Gasgleichung ergibt sich:

$$p = \frac{nRT}{V} = \frac{0,5 \text{ mol} \cdot 304,15 \text{ K} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}}}{0,001 \text{ m}^3} = 1,26 \text{ MPa}$$

Verwendet man die Van-der-Waals-Gleichung für reale Gase, erhält man:

$$a = \frac{27 \cdot \left(8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}}\right)^2 \cdot (304,15 \text{ K})^2}{64 \cdot 7,4 \text{ MPa}} = 3,426 \text{ MPa} \frac{\text{L}^2}{\text{mol}^2}$$

$$b = \frac{8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 304,15 \text{ K}}{8 \cdot 7,4 \text{ MPa}} = 0,0427 \frac{\text{L}}{\text{mol}}$$

$$p = \frac{nRT}{(V - nb)} - \frac{an^2}{V^2}$$

$$p = \frac{0,5 \text{ mol} \cdot 8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 304,15 \text{ K}}{1,0 \text{ L} - \left(0,5 \text{ mol} \cdot 0,0427 \frac{\text{L}}{\text{mol}}\right)} -$$

$$\frac{3,426 \frac{\text{L}^2 \text{ MPa}}{\text{mol}^2} \cdot (0,5 \text{ mol})^2}{(1,0 \text{ L})^2} = 1,19 \text{ MPa}$$

Auch wenn eine ausführliche Beschreibung an dieser Stelle zu weit führen würde, bleibt anzumerken, dass die Abweichung vom idealen Verhalten mit der Einführung der Fugazität durch Lewis [6] beschrieben wurde. Analog zur Aktivität bei gelösten Substanzen werden die Wechselwirkungen über einen modifizierten Druck beschrieben, der die tatsächliche Aktivität widerspiegelt.

2.2.2 Der flüssige Aggregatzustand Verflüssigung von Gasen

Die verschiedenen Aggregatzustände sind über die Energie der Teilchen miteinander verbunden. Kühlt ein Gas ab, so wird den Teilchen kinetische Energie entzogen, die Teilchengeschwindigkeit nimmt im Mittel ab und die interpartikulären Wechselwirkungskräfte werden zunehmend relevant. Legt man einen höheren Druck an ein Gas an, so nimmt der zur Verfügung stehende Raum ab, die Teilchenabstände werden geringer und die Wechselwirkungen zwischen den Teilchen dominieren. Dies hat einen Übergang in die flüssige Phase zur Folge. Die Dichte von Flüssigkeiten ist aus diesem Grund deutlich höher als die von Gasen. Zudem nehmen Flüssigkeiten auch ein festes Volumen ein (volumenbeständig). Der Übergang vom gasförmigen Zustand in den flüssigen und weiter in den festen Zustand hängt nicht nur von der Temperatur ab, sondern auch vom Druck – beide Größen spiegeln sich in der Energie der Teilchen wieder.

Erhöht man die Temperatur über die sogenannte **kritische Temperatur** T_k , kann keine Verflüssigung des Gases über eine Druckänderung bewirkt werden. Der kritische Druck p_k ist der Druck, bei dem das Gas bei der entsprechenden kritischen Temperatur noch verflüssigt werden kann. Je weiter die Temperatur unter der kritischen Temperatur T_k liegt, desto geringer ist der für die Verflüssigung nötige Druck. Auf diesem Weg ist es gelungen, alle bekannten Gase zu verflüssigen. Superkritische Flüssigkeiten, die bei extremen Temperaturen und Drücken existieren, stellen eine eigene Phase dar, auf die in ►Kap. 2.2.5 eingegangen wird.

Die kritische Temperatur von Wasser liegt bei $T_k = 374\text{ °C}$ ($\triangleq 647\text{ K}$), der dazugehörige kritische Druck bei $p_k = 22,01\text{ MPa}$. Im Vergleich dazu findet man für Helium $T_k = 5,2\text{ K}$ und $p_k = 229\text{ kPa}$. Die kritische Temperatur kann auch als grober Anhaltspunkt für die Kohäsionswechselwirkungen zwischen den Molekülen verwendet werden. Bei ausreichender Temperatur übersteigt die kinetische Energie die intermolekularen Wechselwirkungen. Auch durch hohen Druck können die Moleküle einander nicht so weit angenähert werden, dass die attraktiven Wechselwirkungen ausreichen würden, um sie zusammenzuhalten. Die hohen kritischen Werte für Wasser resultieren aus den starken polaren Wechselwirkungen der Wasserstoffbrückenbindungen. Im Gegensatz dazu sind die London'schen Dispersionskräfte bei Helium vergleichsweise gering, sodass die kinetische Energie stark herabgesetzt werden muss ($T < 5,2\text{ K}$), bevor die Kohäsion zwischen den Molekülen zu einer Verflüssigung führt. Oberhalb von $5,2\text{ K}$ bleibt Helium ein Gas, ganz unabhängig vom Druck.

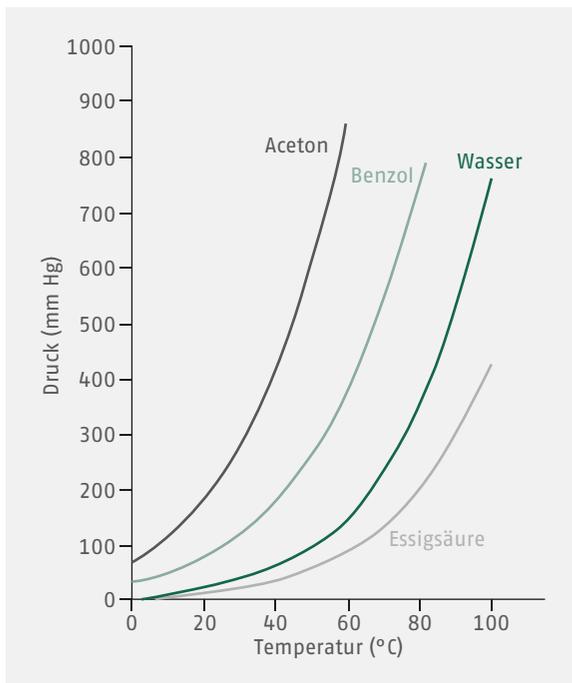
Methoden zur Verflüssigung von Gasen

Ein naheliegender Ansatz zur Verflüssigung von Gasen ist das Absenken der Temperatur. Dies kann beispielsweise mittels eutektischer Mischungen geschehen (z. B. Salz/Eis-Mischung) oder durch Abkühlung von Gasen beim Ausdehnen. Dabei wird ein ideales Gas so schnell expandiert, dass keine Wärme mit der Umgebung ausgetauscht werden kann (adiabatische Bedingungen). Solche beinahe adiabatischen Bedingungen können in einem Dewar oder in einem Vakuumbehälter, die eine effektive Isolierung gegen die Umgebung gewährleisten, realisiert werden. Die Expansionsarbeit muss daher vom Gas selbst geleistet werden, dies führt zur Abkühlung des Gases (**adiabatische Expansion**). Wiederholt man diesen Prozess oft genug (zyklisch, Kältemaschine nach Linde), so ist die kumulierte Temperaturabnahme ausreichend, um eine Verflüssigung zu erreichen. Werden reale Gase verwendet, so kann unter Ausnutzung des Joule-Thompson-Effekts, der auf der Überwindung der Kohäsionskräfte zwischen den Gasteilchen beruht, eine Abkühlung mit entsprechender Verflüssigung erreicht werden. Diese Verfahren werden z. B. für flüssigen Sauerstoff und flüssige Luft eingesetzt.

Aerosole

Gase können unter hohem Druck in einer geschlossenen Kammer verflüssigt werden, solange die Temperatur $T < T_k$ ist. Reduziert man den Druck, so wird der Prozess umgekehrt und es entsteht wieder ein Gas. Dieser reversible Prozess ist das Grundprinzip der Herstellung pharmazeutischer Aerosole. In entsprechenden Produkten (Druckgasinhalatoren) ist der Wirkstoff in einem Treibmittel gelöst oder suspendiert. Das Treibmittel ist unter den Druckbedingungen im Behälter bei Raumtemperatur flüssig und geht unter Normalbedingungen (Normaldruck und Raumtemperatur) in den gasförmigen Zustand über. Der Druckgasbehälter ist so gestaltet, dass beim Öffnen des Verschlusses eine wohldefinierte Menge an Wirkstoff und Treibmittel freigegeben werden. Ist der Wirkstoff nicht flüchtig, formt sich ein feines Aerosol beim Verlassen des Behälters. Gleichzeitig verflüchtigt sich das Treibmittel, da es in den gasförmigen Zustand übergeht.

Anfänglich wurden hierfür Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften eingesetzt. Aufgrund der unter anderem durch FCKW bedingten Zerstörung der Ozonschicht und ihrer Wirkung als Treibhausgase wurde im Rahmen des Kyoto-Protokolls die Verwendung stark reguliert und eingeschränkt. Fluorkohlenwasserstoffe (HFKW) waren die ersten Alternativen; auch sie unterliegen jedoch bereits einer stärkeren Kontrolle (Verordnung EU 517/2014). Alternativ können andere Treibgase wie Stickstoff und Kohlendioxid verwendet werden, die aber beide diverse Nachteile in sich vereinigen.



● **Abb. 2.5** Dampfdrücke einiger Flüssigkeiten in Abhängigkeit von der Temperatur

Zudem gibt es Forschungsaktivitäten zu Fluorkohlenwasserstoffen, die die Atmosphäre und das Klima nicht beeinflussen. [7]

Für die Befüllung der Druckgasbehälter von Aerosolen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Entweder kühlt man das Treibmittel-Wirkstoff-Gemisch im Behälter ab und verschließt diesen dann mit dem Ventil, oder man füllt den Wirkstoff ein, versiegelt das Behältnis und füllt dann unter Druck das Treibmittel über das Ventil ein. In beiden Fällen liegt am Ende gasförmiges Treibmittel vor, das den zum Vernebeln des Aerosols nötigen Druck generiert. Bei Raumtemperatur liegen die typischen Drücke solcher Druckgasaerosole zwischen 1 und 6 bar. Der im Gleichgewicht existierende flüssige Anteil des Treibgases fungiert als Dispersionsmittel für den Wirkstoff.

Die Herstellung von Zubereitungen zur Verneblung nimmt kontinuierlich zu, da die Methode einige Vorteile gegenüber konventionellen Applikationswegen aufweist. Beispiele sind das Versprühen von antiseptischen Formulierungen auf beschädigte, aufgeschürfte Haut sowie die lokale Betäubung mittels Ethylchlorid (Chlormethan), das beim Verdampfen ausreichend abkühlt.

Bedeutsamer ist jedoch die effiziente Verabreichung von Medikamenten in Körperhöhlen. [8] In diesem Kontext untersuchten Byron und Clark sehr ausführlich die Absorption von Aerosolen zur Inhalation. [9] Die gängigen Pharmakopöen beinhalten daher auch Informationen zu den Druckgasaerosolen (engl. *metered*

dose inhaler) und geben Standards und Testprozeduren vor (z. B. Ph. Eur., USP).

Die zunehmende Anzahl biotechnologisch gewonnener Wirkstoffe hat auch ein erhöhtes Interesse an der Verabreichung solcher Formulierungen als Aerosol nach sich gezogen. [10] Proteine, DNA, Oligopeptide und -nukleotide zeigen aufgrund der harschen Bedingungen im Gastrointestinaltrakt, ihrer relativ großen Molekülgröße, der meist großen Polarität und der schnellen Metabolisierung eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Pulmonale und nasale Aerosolformulierungen ermöglichen im Vergleich dazu einen höheren systemischen Wirkstoffspiegel. [11] Die Verpackung und Abfüllungen der Zubereitungen unter hohem Druck können aber negative Einflüsse auf die komplexen Biomoleküle haben (Druck und Temperatur beeinflussen die inter- und intramolekularen Kräfte).

Dampfdruck von Flüssigkeiten

Die kinetische Energie eines Gases ist nicht gleichförmig auf alle Moleküle verteilt. Ein Anteil der Moleküle hat eine höhere Energie und daher auch eine höhere Geschwindigkeit, während ein anderer Teil eine geringere kinetische Energie mit geringen Durchschnittsgeschwindigkeiten aufweist. Die Teilchen mit den hohen Energien können gegebenenfalls die Kohäsionskräfte innerhalb der Flüssigkeit überwinden und in die Gasphase übergehen. Umgekehrt gehen Teilchen mit geringerer Energie aus der Gasphase durch Kondensation in die flüssige Phase über (bei konstanter Temperatur). Wenn die Übergangsraten flüssig → gasförmig gleich der Raten für die Kondensation von gasförmig nach flüssig sind, dann befindet sich das System im dynamischen Gleichgewicht. Der Dampfdruck⁵ dieses im Gleichgewicht befindlichen Systems wird auch als **Sättigungsdampfdruck** bezeichnet. Befindet sich die Flüssigkeit in einem evakuierten Gefäß, kann mit einem Manometer der Dampfdruck der Flüssigkeit für eine bestimmte Temperatur T bestimmt werden. Befindet sich in dem Gefäß noch ein anderes Gas (z. B. Luft), dann ändern sich die Verdampfungsrate und der Gesamtdruck über der Flüssigkeit, aber der Gleichgewichtsdampfdruck der Flüssigkeit selbst bleibt gleich (gleiche Energie und Energieverteilung im System). Erhöht man die Temperatur, so nimmt die Anzahl der Teilchen, die eine ausreichend hohe kinetische Energie für die Überwindung der Kohäsionskräfte aufweisen, zu. Als Folge erhöht sich die Anzahl der Teilchen in der Gasphase und der Dampfdruck steigt (● Abb. 2.5). Jeder Punkt auf den Kurven stellt einen Gleichgewichtszu-

5 Ein Gas wird als Dampf bezeichnet, wenn es sich unterhalb seiner kritischen Temperatur befindet und mit der Ausgangssubstanz (Flüssigkeit oder Festkörper) im Gleichgewicht bzw. mit dieser in Bezug steht.

stand zwischen Flüssigkeit und Gas für die entsprechende Temperatur dar. Man erkennt außerdem, dass bei einer Temperaturerhöhung bei konstantem Druck bzw. bei konstanter Temperatur und reduziertem Druck ein vollständiger Übergang des Systems in den Gaszustand erfolgt.

Clausius-Clapeyron'sche Gleichung: Verdampfungswärme

Die Beziehung zwischen dem Dampfdruck und der absoluten Temperatur einer Flüssigkeit wird durch die Clausius-Clapeyron'sche Gleichung beschrieben (Ableitung ▶ Kap. 3.6.8):

$$\log \frac{p_2}{p_1} = \frac{\Delta H_V(T_2 - T_1)}{2,303 R T_1 T_2} \quad \text{Gleichung 2.15}$$

Mit den Dampfdrücken p_1 und p_2 bei den entsprechenden absoluten Temperaturen T_1 und T_2 . ΔH_V ist die molare Verdampfungsenthalpie (molare Verdampfungswärme), die für das Überführen von einem Mol der Flüssigkeit in den gasförmigen Zustand benötigt wird. Verdampfungsenthalpien hängen, wie bereits erwähnt, von der Temperatur ab. Exemplarisch lässt sich das an folgendem Beispiel erkennen: Die Verdampfungswärme von Wasser beträgt 40,657 kJ/mol bei 100 °C, bei 180 °C findet man nur noch eine Verdampfungswärme von 36,304 kJ/mol. Die Energie, die benötigt wird, um den Übergang in die Gasphase zu ermöglichen, nimmt mit zunehmender Ausgangsenergie ab. Bei der kritischen Temperatur geht diese dann gegen null (2,067 kJ/mol). Daher ist ΔH_V aus ◉ Gleichung 2.15 als ein Mittelwert zu betrachten. Strenggenommen gilt ◉ Gleichung 2.15 nur bei geringen Temperaturunterschieden ($T_2 - T_1$). Außerdem enthält die Gleichung noch weitere Annahmen, z. B. dass sich der Dampf wie ein ideales Gas verhält und dass das molare Volumen der Flüssigkeit gegenüber dem des Gases vernachlässigt werden kann ($V_g - V_{fl} \sim V_g$).

Siedepunkt

Wird eine Flüssigkeit in einem offenen Behältnis aufgeheizt, nimmt der Dampfdruck über der Flüssigkeit so lange zu, bis er dem Umgebungsdruck (Atmosphärendruck) entspricht. Ab diesem Zeitpunkt entstehen auch Gasblasen in der Flüssigkeit, die dann schnell an die Oberfläche aufsteigen und in die Umgebung freigesetzt werden. Die Temperatur bei der dieser Zustand erreicht wird, wird als **Siedetemperatur** bezeichnet. Die aufgenommene Wärmeenergie ermöglicht dabei den Phasenübergang von flüssig nach gasförmig. Daher bleibt die Temperatur während des Phasenübergangs konstant. Erst nachdem die gesamte Flüssigkeit in die Gasphase übergegangen ist, resultiert aus weiterer Energiezufuhr ein Anstieg der Temperatur. Der Atmosphärendruck

nimmt mit zunehmender Höhe über dem Meeresspiegel ab, der Siedepunkt wird damit bei zunehmender Höhe früher erreicht. Wasser siedet bei 1,01325 bar (auf Normalnull) bei einer Temperatur von 100 °C. Reduziert man den Druck auf 0,933 bar, so liegt der Siedepunkt bei $T_S = 97,7^\circ\text{C}$, bei einem Druck von 0,023 bar liegt er bei $T_S = 20^\circ\text{C}$. Die Änderung des Siedepunkts in Abhängigkeit vom Druck kann mittels der Clausius-Clapeyron'schen Gleichung berechnet werden.

Beispiel 2.7: Anwendungsbeispiel der Clausius-Clapeyron'schen Gleichung

Man berechne den Dampfdruck von Wasser bei 120 °C. Der Dampfdruck von Wasser bei 100 °C ist mit 101,325 kPa gegeben. Die Verdampfungsenthalpie ΔH_V wird mit 40,657 kJ/mol für dieses Temperaturintervall angenommen. Es gilt:

$$\log \frac{p_2}{101,325 \text{ kPa}} = \frac{40,657 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \cdot (393 \text{ K} - 373 \text{ K})}{2,303 \cdot 8,314 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \cdot 393 \text{ K} \cdot 373 \text{ K}}$$

$$p_2 = 197,584 \text{ kPa}$$

Die Clausius-Clapeyron'sche Gleichung kann allgemeiner geschrieben werden als

$$\log p = -\frac{\Delta H_V}{2,303 R} \cdot \frac{1}{T} + \text{Konstante} \quad \text{Gleichung 2.16}$$

Oder mit natürlichen Logarithmen:

$$\ln p = -\frac{\Delta H_V}{R} \cdot \frac{1}{T} + \text{Konstante} \quad \text{Gleichung 2.17}$$

◉ Gleichung 2.17 lässt erkennen, dass eine Auftragung des Logarithmus des Dampfdrucks gegen die inverse absolute Temperatur eine Gerade liefert, deren Steigung die Verdampfungswärme ist.

Die Wärmemenge (Verdampfungswärme), die beim Phasenübergang absorbiert wird, beträgt bei $T_S = 100^\circ\text{C}$ 2255 J/g, die molare Verdampfungswärme ergibt sich zu 40657 J/mol. Für Benzol liegt der Wert für die Verdampfungswärme nur bei 382,418 J/g bei $T_{S,\text{Benzol}} = 80,2^\circ\text{C}$. Diese latenten Wärmen werden beim Verdampfen aufgenommen bzw. beim Kondensieren wieder abgegeben.

Der Siedepunkt kann molekular auch als derjenige Punkt betrachtet werden, an dem die kinetische Energie der Teilchen größer ist als die Wechselwirkungsenergien zwischen den Teilchen (Kohäsion). Der Siedepunkt, die Verdampfungswärme wie auch der Dampfdruck können daher als Maß für die attraktiven Wechselwirkungen zwischen den Teilchen betrachtet werden.

Die Siedepunkte normaler Kohlenwasserstoffe, einfacher Alkohole und Carbonsäuren steigen mit zunehmendem Molekulargewicht, da die attraktiven Van-der-

▣ **Tab. 2.4** Siedepunkte und Verdampfungswärmen ausgewählter Substanzen

Substanz	Siedepunkt (°C)	Latente Verdampfungswärme (kJ/g)
Helium	-268,9	0,025
Stickstoff	-195,8	0,199
Propan	-42,2	0,427
Chlormethan (Methylchlorid)	-24,2	0,427
Isobutan	-10,2	0,368
Butan	-0,4	0,385
Ethylether	34,6	0,377
Kohlenstoffdisulfid (Schwefelkohlenstoff)	46,3	0,356
Ethanol	78,3	0,854
Wasser	100,0	2,255
Helium	-268,9	0,025

Waals-Kräfte mit der Anzahl der Atome zunehmen (mehr Dipol-Dipol-Wechselwirkung möglich). Verzweigte Ketten führen zu einer geringeren Dichte des Moleküls mit geringen Wechselwirkungen, die sich auch in einem geringeren Siedepunkt ausdrückt. Allgemein findet man, dass Alkohole bei gleichem Molekulargewicht höhere Siedepunkte aufweisen als gesättigte Kohlenwasserstoffe. Dies ist auf die Fähigkeit der Alkohole zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen. Die Siedepunkte von Carbonsäuren zeigen auf Grund der Tatsache, dass die Bildung von Wasserstoffbrücken bei den Säuren zu Dimeren führt, ein ungewöhnlicheres Verhalten. Diese Dimere können sogar in der Gasphase existieren, sind also vergleichsweise stabil. Die Siedepunkte von linearen primären Alkoholen und von Carbonsäuren nehmen um ca. 18 °C je zusätzlicher CH₂-Gruppe zu. Die Korrelation zwischen den intermolekularen Kräften und den Siedepunkten ist in ▣ Tab. 2.4 dargestellt. Unpolare Moleküle, die hauptsächlich durch London'sche Dispersionskräfte wechselwirken, zeigen niedrige Siedepunkte und niedrige Verdampfungswärmen. Im Gegensatz dazu weisen polare Moleküle und speziell solche, die gut Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können (z.B. Wasser und Ethanol), hohe Siedepunkte und Verdampfungswärmen auf.

2.2.3 Der feste Aggregatzustand Kristalline Feststoffe

Kristalline Feststoffe wie Natriumchlorid und Menthol bestehen aus hochgeordneten Basiseinheiten (Einheits- oder Elementarzellen), deren geometrischer Aufbau bzw. die Anordnung der Atome, Moleküle oder Ionen festgelegt und auf einem Gitter fixiert ist.

Info 2.3: Pharmazeutische Festkörper

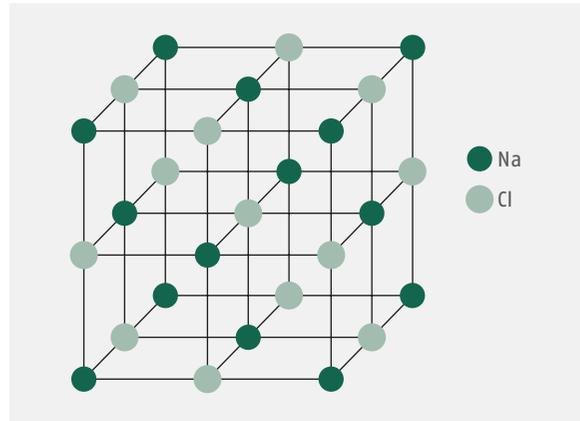
Festkörper stellen einen der vier fundamentalen Aggregatzustände dar und zeichnen sich durch ihre Formstabilität (Form, Größe) aus. Diese Eigenschaft resultiert aus den starken Bindungen und den optimierten Abständen zwischen den Teilchen. Die Anordnung der Teilchen folgt regelmäßigen geometrischen Gittern, die als Kristallgitter bezeichnet werden. Die so aufgebauten Materialien nennt man auch **kristalline Substanzen**. Die zweite Gruppe von Materialien ist **polykristallin** (z. B. Eis). Diese Materialien sind aus vielen kleinen einzelnen Kristallen (Kristalliten) aufgebaut. Die sogenannten **amorphen Festkörper** stellen die dritte Gruppe dar. Diese Substanzen bilden keine Kristallstrukturen aus; ihre Substruktur weist gewissermaßen keine Ordnung auf. Diese Klasse von Materialien ist pharmazeutisch von großer Bedeutung. Zu den Vertretern dieser Gruppe zählen beispielsweise Gele, Polymere und dünne Filme.

Kristalline Strukturen haben, anders als Flüssigkeiten und Gase, wohldefinierte Formen und hochgeordnete Untereinheiten. Im Gegensatz zu den leicht komprimierbaren Gasen sind Festkörper, wie auch Flüssigkeiten, nahezu inkompressibel. Kristalline Körper zeichnen sich durch einen festen Schmelzpunkt aus, an dem sie in einem engen Temperaturbereich vom festen in den flüssigen Zustand übergehen. Die Kristallisation beschreibt den Übergang von einem ungeordneten flüssigen Zustand (höhere kinetische Energie der Teilchen) in den hochgeordneten, kristallinen Zustand. Dabei ist zu beachten, dass dieser Prozess sowie auch die Übergangsrate und die Stabilität der Kristallbildung von unterschiedlichen Faktoren wie dem Lösemittel, der Temperatur, dem Druck, der gebildeten Kristallstruktur, einer eventuellen Salzbildung mit Abscheidung unlöslicher Komponenten usw. abhängt (s. auch unten: Polymorphismus). Es finden sich verschiedene **Kristallstrukturen**, die sich – basierend auf ihrer Symmetrie – in sechs unterschiedliche Kristalltypen bzw. -systeme einteilen lassen: **kubisch** (NaCl), **tetragonal** (Harnstoff, CH₄N₂O), **hexagonal** (Iodoform, CHI₃), **orthorhombisch** (Iod), **monoklin** (Saccharose) und **triklin** (Borsäure).

Kochsalz (NaCl) ist aus einem kubischen Kristallsystem aufgebaut (● Abb. 2.6), bei dem ein Natriumgitter von einem Chlorgitter durchdrungen wird. Die Bindungen resultieren aus den elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Na⁺- und Cl⁻-Ionen. Im Diamant oder bei Graphit basiert die Gitterbildung dagegen auf kovalenten Bindungen zwischen Atomen. Festes Kohlendioxid (Trockeneis), Salzsäure (HCl) und Naphthalin bilden Kristalle aus Molekülen als Bausteine. In organischen Substanzen basieren die Molekülbindungen auf Van-der-Waals-Kräften, elektrostatischen Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen. Die schwachen Bindungen erklären die geringen Schmelzpunkte dieser Kristalle. Wenn aliphatische Kohlenwasserstoffe kristallisieren, richten sich ihre Kohlenwasserstoffketten parallel aus, während die Kristallisation von Fettsäuren in Schichten von Dimeren erfolgt oder unter einem Winkel relativ zur Basisfläche. Ionische und kovalente Kristalle sind typischerweise hart und spröde mit hohen Schmelzpunkten, wohingegen Molekülkristalle weich sind und vergleichsweise niedrige Schmelzpunkte besitzen. Kristalle, die auf Metallbindungen basieren, stellen ein Gerüst aus positiv geladenen Ionen (ortsfest) und frei beweglichen sozialisierten Elektronen dar. Die Elektronen lassen sich in erster Näherung als Elektronengas beschreiben. Aufgrund dieser freien Beweglichkeit der Elektronen im Kristallgitter sind Metalle gute elektrische Leiter. Metalle können weich oder hart sein und niedrige oder hohe Schmelzpunkte aufweisen. Die Härte und Stärke der Metalle hängt zum Teil auch von der Qualität des Kristallgitters und der Art der Störung ab bzw. umgekehrt: Gitterdefekte und Abweichungen vom Gitter spielen eine wichtige Rolle.

Polymorphismus

Polymorphismus in der Chemie und Pharmazie bezeichnet das Vorkommen einer Substanz in verschiedenen Kristallgitterstrukturen. [12] Dabei spricht man von **Allotropen**, wenn es sich um Elemente handelt, und von **Polymorphen**, wenn es um Moleküle geht. Im Bereich der Pharmazie sind polymorphe Substanzen ein recht häufiges Phänomen [13] und man macht sich deren Eigenschaften gezielt zunutze. Polymorphe besitzen unterschiedliche Stabilitäten und können sich spontan von der metastabilen in die stabile Form umwandeln (bei einer festen Temperatur T). Sie weisen zudem verschiedene Schmelzpunkte und Löslichkeiten auf, obwohl sie chemisch identisch sind. Dabei sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen nicht notwendigerweise groß oder groß genug, um sie analytisch zu erfassen; manchmal sind die Unterschiede aber substanziell und interessant für die Anwendung. Löslichkeit und Schmelzpunkt sind wichtige Eigenschaften für die Verwendung in pharmazeutischen Pro-



● Abb. 2.6 Darstellung des Kristallgitters von Natriumchlorid

zessen und spielen u. a. eine Rolle bei der Auflösung und Formulierung von Wirkstoffen. Dies erklärt auch das pharmazeutische Interesse an polymorphen Formen. Die Bildung unterschiedlicher polymorpher Formen hängt von verschiedenen Faktoren ab, die den Kristallisationsprozess beeinflussen: Lösemittelunterschiede⁶; Verunreinigungen⁷; das Ausmaß der Übersättigung, von dem aus die Kristallisation erfolgt⁸; die Temperatur, bei der die Kristallisation durchgeführt wird; die Geometrie der kovalenten Bindung (planar und rigide oder frei und flexibel); Anziehung und Abstoßung zwischen Kationen und Anionen; Passgenauigkeit der Kationen in die Koordinaten des energetisch bevorzugten Gitters; Druck.

Beispiele für polymorphe Systeme sind die Elemente Kohlenstoff und Schwefel (Allotrope, s. o.), die in verschiedenen Kristallstrukturen vorkommen können. Dazu zählen auch der Diamant und Graphit, die beide kristalline Kohlenstoffverbindungen darstellen. Hohe Drücke und hohe Temperaturen führen zur Bildung der Diamantstruktur von Kohlenstoff. Vergleicht man die Eigenschaften des Diamants mit denen einer Bleistiftmine, zeigt sich deutlich, dass die verschiedenen Gitterstrukturen einen gravierenden Einfluss auf die Eigenschaften des Materials haben. Anzumerken ist, dass die Diamantstruktur die metastabile Form ist, also im Vergleich zum Graphit die thermodynamisch weniger stabile Form darstellt. Im Lauf der Zeit treten im Diamant Fehlstellen auf, die die Umwandlung in die thermodynamisch stabilere Graphitform anzeigen; diese läuft allerdings bei Atmosphärenbedingungen (Normaldruck und Umgebungstemperatur) sehr langsam ab.

6 Die Packungsdichte von Kristallen kann von der Verwendung polarer bzw. unpolare Lösemittel beeinflusst werden.

7 Die Bildung metastabiler Zustände kann aufgrund von unterschiedlichem Kristallwachstum bevorzugt sein.

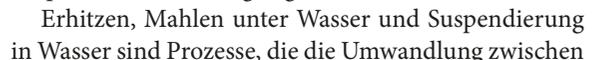
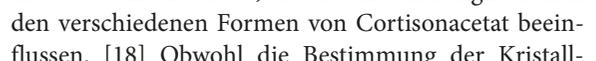
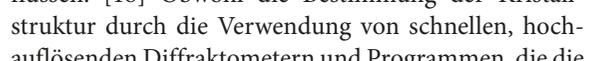
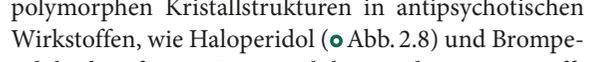
8 Generell gilt: Je höher die Übersättigung ist, desto wahrscheinlicher ist die Ausbildung eines metastabilen Zustands.

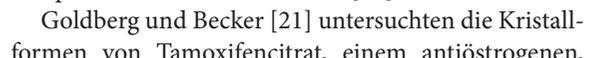
Nahezu alle langkettigen organischen Verbindungen zeigen Polymorphie. Bei Fettsäuren rührt dies von benachbarten Carboxygruppen her. Diese beeinflussen die Ausrichtung bzw. den Neigungswinkel der Alkylketten in der Kristallstruktur. Das Triglycerid Tristearin kann in der niedrig schmelzenden metastabilen α -(α -)Form, in der β -Strich-(β' -)Form und schließlich in der hochschmelzenden, stabilen β -(β -)Form vorliegen. Der Übergang zwischen den verschiedenen Formen ist nur von $\alpha \rightarrow \beta' \rightarrow \beta$ möglich (Monotropie).

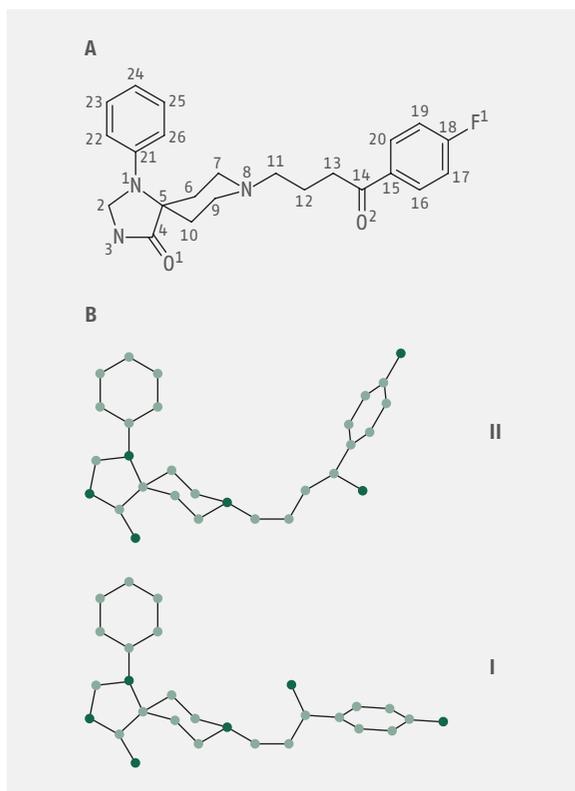
Kakaobutter ist ein natürlich vorkommendes Triglyceridgemisch mit Anteilen von Öl- und Stearinsäure sowie Palmitin- und Linolsäure. Kakaobutter kann in vier verschiedenen polymorphen Formen vorkommen: die instabile γ -Form, die bereits bei 18 °C schmilzt; die α -Form, die bei 22 °C schmilzt; die β' -Form mit einem Schmelzpunkt bei 28 °C; die stabile β -Form, die bei 34,5 °C schmilzt und Verwendung für die Herstellung von Suppositorien gefunden hat. Riegelman [14] hat die Bedeutung der polymorphen Form bei der Herstellung von Kakaobutter-basierten Suppositorien beschrieben. Erwärmt man Kakaobutter bis zu einer Temperatur, bei der sie vollständig flüssig ist ($T > 35$ °C), werden alle **Nukleationskeime** der stabilen β -Form entfernt. Als Folge davon kristallisiert die Schmelze erst bei starker Unterkühlung um 15 °C. Die Kristalle, die sich jetzt bilden, sind die metastabilen α -, γ - und β' -Formen, deren Schmelzbereich im Mittel bei 23–24 °C liegt, also nahe der Raumtemperatur. Eine geeignete Methode zur Herstellung von Suppositorien basiert auf dem Schmelzen der Kakaobutter bei der niedrigst möglichen Temperatur um 33 °C, was zu einer viskosen, aber gießfähigen Schmelze führt (**Cremeschmelze**). In dieser Schmelze befinden sich noch Kristalle der stabilen β -Form. Kühlt die Schmelze ab, so initiieren die vorhandenen Kristalle als Nukleationskeime die Bildung der stabilen β -Form. Suppositorien mit einem Schmelzbereich um 34,5 °C sind das Ergebnis.

Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit verschiedener Polymorphe sind diese Substanzen von großem Interesse. Im Falle von schlecht löslichen Wirkstoffen kann die Auflösungsgeschwindigkeit betroffen sein. Als Konsequenz findet man Polymorphe mit höherer therapeutischer Aktivität als andere Polymorphe des gleichen Wirkstoffs. Aguiar et al. [15] konnten für Chloramphenicolpalmitat den Einfluss der polymorphen Formen auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zeigen. Khalil et al. [16] berichten vom Einfluss der Form II von Sulfamethoxydiazin (Synonyme: Sulfamer, Sulfamethoxin), einer antibakteriell wirksamen Substanz. Diese war nach oraler Gabe effektiver als die Form III, obwohl diese Form primär in den auf dem Markt verfügbaren Produkten enthalten ist. Ein wesentlich bedeutenderer Effekt findet sich bei der antiretro-

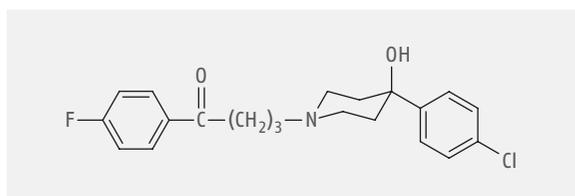
viralen Substanz Ritonavir. Norvir[®] war eine halb feste Kapsel-Formulierung von Ritonavir, die 1996 in den Vereinigten Staaten zugelassen wurde. Bereits 1998 wurde weitverbreitet das Ausfallen des Wirkstoffs aus der Formulierung beobachtet. Der Grund für diesen Prozess war eine bis dahin nicht beobachtete thermodynamisch stabilere polymorphe Form der Substanz mit einer geringeren Löslichkeit. [12, 17] Da diese Transformation mit einer nennenswerten Aggregation und Kuchenbildung einhergeht, müssen alle Kristalle in der Form des stabilen Polymorphs vorliegen, bevor die Suspensionsherstellung beginnt.

Erhitzen, Mahlen unter Wasser und Suspendierung in Wasser sind Prozesse, die die Umwandlung zwischen den verschiedenen Formen von Cortisonacetat beeinflussen. [18] Obwohl die Bestimmung der Kristallstruktur durch die Verwendung von schnellen, hochauflösenden Diffraktometern und Programmen, die die Röntgenstreudaten direkt analysieren, heute zur Routine geworden ist, kann die Kristallstrukturbestimmung von instabilen Formen eine große Herausforderung darstellen. Azibi et al. [19] untersuchten zwei Formen von Spiperon, einem potenten antipsychotischen Wirkstoff, der hauptsächlich bei der Behandlung von Schizophrenie in Japan Anwendung findet. Die chemische Struktur von Spiperon ist in  Abb. 2.7 A dargestellt, die molekularen Konformationen der Formen I und II in  Abb. 2.7 B. Die beiden Formen unterscheiden sich in den Positionen der Atome in den Seitenketten ( Abb. 2.7 B) sowie in der Wechselwirkung jedes Moleküls mit seinem Nachbarmolekül im Kristall. Das Ergebnis der Untersuchung zeigte, dass Form II aus Dimeren aufgebaut ist, während Form I aus einzelnen Molekülen zusammengesetzt ist. In einer Folgestudie haben Azibi et al. [19b] an einer Reihe von Wirkstoffen untersucht, welche Eigenschaften für die Bildung von Polymorphen verantwortlich sind. Dabei wurden unterschiedliche intermolekulare Van-der-Waals Kräfte und Wasserstoffbrückenbindungen für die Bildung von polymorphen Kristallstrukturen in antipsychotischen Wirkstoffen, wie Haloperidol ( Abb. 2.8) und Bromperidol, identifiziert. Die Variabilität in den Wasserstoffbrückenbindungen ist auch ein Grund für den Polymorphismus von Sulfonamiden. [20]

Goldberg und Becker [21] untersuchten die Kristallformen von Tamoxifencitrat, einem antiöstrogenen, antineoplastischen Wirkstoff, der bei der Behandlung von Brustkrebs und postmenopausalen Beschwerden zum Einsatz kommt. Die Strukturformel von Tamoxifen ist in  Abb. 2.9 dargestellt. Von den beiden existenten Formen bezeichnet man das stabile Polymorph als Form B, welches von Wasserstoffbrückenbindungen dominiert wird. Eine der Carbonylgruppen der Citronensäure stellt sein Proton dem Stickstoffatom eines benachbarten Tamoxifenmoleküls zur Verfügung, sodass



● Abb. 2.7 A Struktur und Positionen der C-Atome von Spiperon. B Molekülstrukturen der beiden Polymorphe I und II des Spiperons. Modif. nach [57]

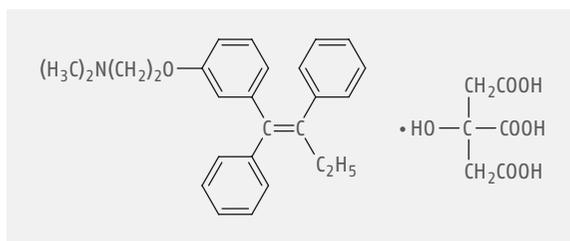


● Abb. 2.8 Haloperidol

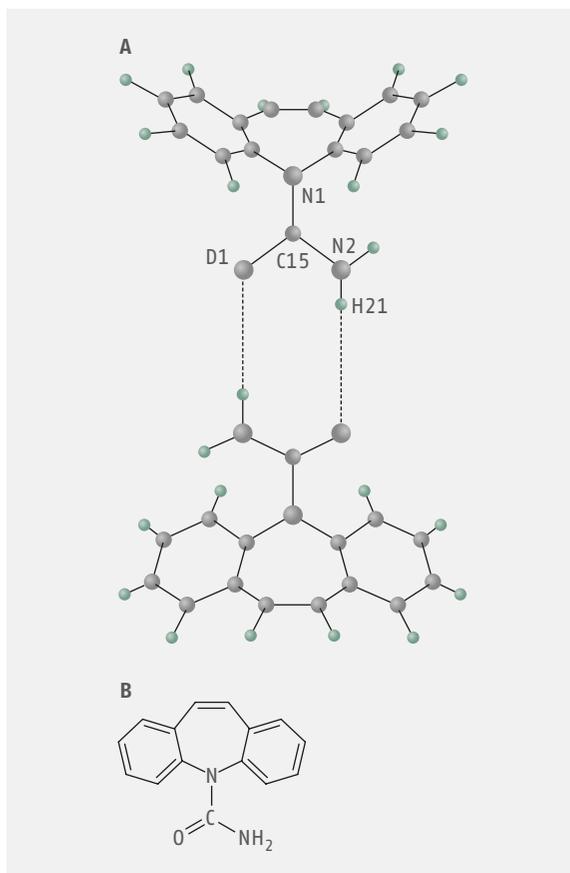
sich ein Netzwerk von Wasserstoffbrücken ausbildet, die die Form B stabilisiert. Der andere Polymorph, Form A, ist ein metastabiler Zustand von Tamoxifen zitat mit einer weniger geordneten Molekülstruktur als in Form B. Eine ethanolische Suspension von Polymorph A geht spontan in die stabilere Form B über.

Carbamazepin ist ein Wirkstoff, der zur Behandlung von Epilepsie und Trigeminusneuralgie⁹ eingesetzt wird. Die β -Form des Wirkstoffs kann durch Kristallisation aus Lösemitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante ϵ (z. B. aliphatische Alkohole) gewonnen werden. Die α -Form kann dagegen durch die Kristallisation aus Lösemitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante wie Cyclohexan und Tetrachlorkohlenstoff erhalten werden. Lowes et al. [22] untersuchten die Carbamazepin-

9 Äußerst schmerzhafte Reizung des 5. Hirnnervs (N. trigeminus) mit starken Schmerzen in Gesicht, Lippen und Zunge.



● Abb. 2.9 Tamoxifen zitat



● Abb. 2.10 A Zwei Moleküle des Polymorphs von α -Carbamazepin, die über Wasserstoffbrückenverbindungen miteinander interagieren. [58] B Carbamazepin

pin-Formen mittels Infrarotspektroskopie, Thermogravimetrie (TGA), mikroskopischer Heizplatten-Analyse, Auflösekinetik und Röntgenpulverdiffraktometrie. Die über Wasserstoffbrückenbindung vermittelte Struktur ist in Abb. 2.10 A, die Strukturformel in Abb. 2.10 B dargestellt.

Östrogene sind essenzielle Hormone für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale. Kristallisiert man das potente, synthetisch hergestellte Östrogen Ethinylestradiol aus Acetonitril, Methanol und Chloroform gesättigt mit Wasser, so findet man vier verschiedene kristalline Solvate. Es war bereits bekannt, dass Ethinylestradiol in verschiedenen Kristallstrukturen vorkommt, Ishida et al. [23] konnten jedoch mittels

thermischer Analyse, Infrarotspektroskopie und Röntgenstreuung zeigen, dass diese Kristalle Lösemittelmoleküle enthalten, also eher Solvate und keine polymorphen Strukturen sind. Solvate werden gelegentlich auch als **Pseudopolymorphe** bezeichnet. Solvate können auch polymorph sein, wenn man die entsprechenden Kristallstrukturen (Solvate) miteinander vergleicht. [24] Andere Estradiolverbindungen können als „echte“ polymorphe Systeme mit polymorphen Formen vorkommen.

Die Übergänge zwischen den verschiedenen polymorphen Formen können reversibel sein; man nennt sie dann **enantiotrop**. Ist der Übergang nur in Richtung von einem metastabilen zu einem stabilen Zustand möglich, bezeichnet man dies als **monotrop**. Enantiotropie und Monotropie sind wichtige Eigenschaften von Polymorphen. [25] Die Übergangstemperaturen zwischen den polymorphen Formen sind wichtige Parameter zur Beschreibung der verschiedenen Systeme und ermöglichen die Identifikation der stabileren Form. Bei den Übergangstemperaturen haben die polymorphen Formen die gleiche freie Energie (da die Formen im Gleichgewicht miteinander sind), identische Löslichkeit im gleichen Lösemittel und gleiche Dampfdrücke. Trägt man die logarithmierte Löslichkeit von zwei polymorphen Formen über $1/T$ auf, so erhält man die Übergangstemperatur aus dem Schnittpunkt der extrapolierten Kurven. Allerdings sind die Graphen häufig nicht linear und können nicht akkurat extrapoliert werden. Für verdünnte Lösungen, für die das Henry'sche Gesetz gilt, kann das logarithmierte Verhältnis der Löslichkeit zweier polymorpher Formen gegen $1/T$ aufgetragen werden und der Schnittpunkt bei einem Verhältnis von eins erlaubt die Bestimmung der Übergangstemperatur. [26] Diese Temperatur kann bei Verwendung der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC, differential scanning calorimetry) auch aus dem Phasendiagramm bei Auftragung des Drucks gegen die Temperatur erhalten werden. [27]

Solvate

Viele pharmazeutische Festkörper (Wirkstoffe) werden durch organische Synthese erhalten, aufgereinigt und dann aus dem entsprechenden Lösemittel kristallisiert. Dabei können auch Lösemittelmoleküle in das Kristallgitter eingebunden werden. Das führt zu Co-Kristallen, die man Solvate nennt (s. auch oben: Polymorphie bzw. Pseudopolymorphie). Die Gegenwart des Lösemittels kann die Kristallstruktur in Abhängigkeit von der intermolekularen Wechselwirkung wesentlich beeinflussen. In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die Solvate sowie die gängigen Methoden für deren Analyse näher betrachtet werden.

Biles [28] sowie Haleblan und McCrone [13b, 29] haben die Bedeutung von Polymorphie und Solvatbil-

dung für die pharmazeutischen Wissenschaften ausführlich diskutiert.

Amorphe Festkörper

Amorphe Substanzen oder amorphe Festkörper können in erster Näherung als unterkühlte Flüssigkeiten bezeichnet werden, in denen die Moleküle mehr oder weniger zufällig angeordnet sind (wie dies in Flüssigkeiten der Fall ist). Flüssigkeiten wie Glas, Polymere und Gele sind amorphe Festkörper. Sie unterscheiden sich von kristallinen Festkörpern durch die Neigung, unter dem Einfluss äußerer Kräfte über einen gewissen Zeitraum zu fließen. Außerdem weisen sie keine definierten Schmelzpunkte auf. Nach ►Kap. 16 ist ein Festkörper dadurch definiert, dass er eine Substanz ist, die erst ab einer definierten Scherkraft zu fließen beginnt oder zerbricht. Die Kraft unterhalb derer ein Körper elastische Eigenschaften zeigt, nennt man Elastizitätsgrenze bzw. Fließgrenze.

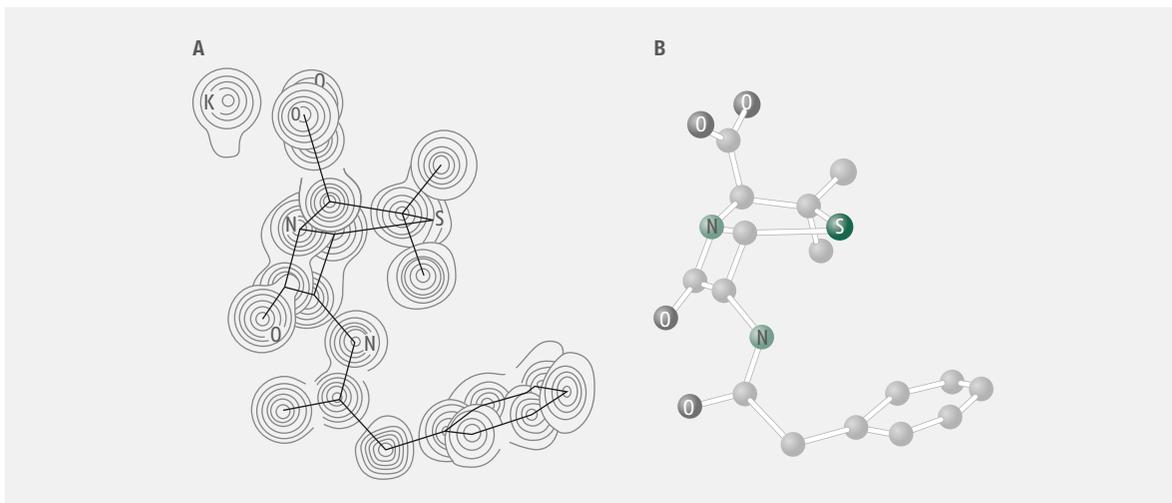
Amorphe Substanzen sind, genau wie kubische Kristalle, typischerweise **isotrop** (d.h., sie weisen keine richtungsabhängigen physikalischen Eigenschaften auf). Kristalle, mit Ausnahme solcher mit kubischer Symmetrie, sind in der Regel **anisotrop**, weisen also richtungsabhängige physikalische Eigenschaften auf (z.B. elektrische Leitfähigkeit, Brechungsindex, Kristallwachstum, Lösegeschwindigkeit).

Ob eine Substanz kristallin oder amorph vorliegt, ist nicht immer ganz einfach festzustellen. Obwohl Bienenwachs und Paraffin den Eindruck vermitteln, amorphe Feststoffe zu sein, nehmen sie tatsächlich beim langsamen Abkühlen nach dem Erhitzen eine kristalline Struktur an. Vaseline enthält sowohl kristalline als auch amorphe Bereiche bzw. Anteile. Manche amorphen Substanzen wie Glas können nach einer langen Zeit kristallisieren.

Ob ein Wirkstoff amorph oder im kristallinen Zustand vorliegt beeinflusst seine therapeutische Aktivität. Die kristalline Form des Antibiotikums Novobiozin zum Beispiel zeigt eine geringe, fast vernachlässigbare Bioverfügbarkeit (Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper) und somit keine therapeutische Aktivität. Im Gegensatz dazu wird die amorphe Form gut absorbiert und ist therapeutisch aktiv. [30] Dieser Unterschied resultiert aus den unterschiedlichen Löslichkeiten der beiden Formen. Ist der Wirkstoff erst einmal gelöst, so hat der vorangegangene Zustand (amorph oder kristallin) keinen Einfluss mehr.

Röntgenstreuung

Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen (►Kap.4) mit Wellenlängen im Bereich der Wechselwirkungsabstände ($\approx 1,54 \text{ \AA}$ für die meisten Laborgereäte bei Verwendung der Kupfer-K α -Strahlung; die C—C-Bindung ist ungefähr $1,5 \text{ \AA}$ lang). Röntgenstrah-



● **Abb. 2.11** A Elektronendichteverteilung des Kaliumsalzes von Benzylpenicillin. Modif. nach [59]. B Aus der Projektion der Elektronendichte abgeleitete Struktur

len werden von den Elektronen um die einzelnen Atome der Moleküle in den Kristallen gestreut. Die regelmäßige Anordnung der Atome im Kristall (Periodizität) führt zu einer konstruktiven Interferenz der gestreuten Strahlung in bestimmte Richtungen – und zu einer destruktiven Interferenz in andere Richtungen – aufgrund der Tatsache, dass die Abstände zwischen den Atomen/Molekülen mit den Wellenlängen gewissermaßen übereinstimmen. Das Röntgenstreusignal wird auf einer ortsempfindlichen Platte hinter dem Kristall detektiert und ist so etwas wie der „Schatten“ des Kristallgitters. Mithilfe von Rechenverfahren können aus diesem Schatten die Positionen der Atome/Moleküle abgeleitet werden. Daraus folgt die vollständige Beschreibung der Struktur unter Einbeziehung der kleinsten Einheiten, der sogenannten Einheitszelle.

Die Elektronendichte und damit verbunden die Position der Atome in komplexen Strukturen, z. B. in Penicillin, kann basierend auf mathematischen Modellen aus dem Streumuster abgeleitet werden. Die Elektronendichteverteilung von kristallinem Benzylpenicillin-Kalium ist in ● Abb. 2.11 dargestellt. Die Aufklärung dieser Struktur mittels Röntgenkristallographie ebnete den Weg für die Synthese des Penicillins durch die organische Chemie. Interessante Aspekte der Röntgenstrukturanalyse für pharmazeutische Zwecke sind in Übersichtsartikeln von Biles [28] sowie Lien und Kennon [31] zusammengefasst.

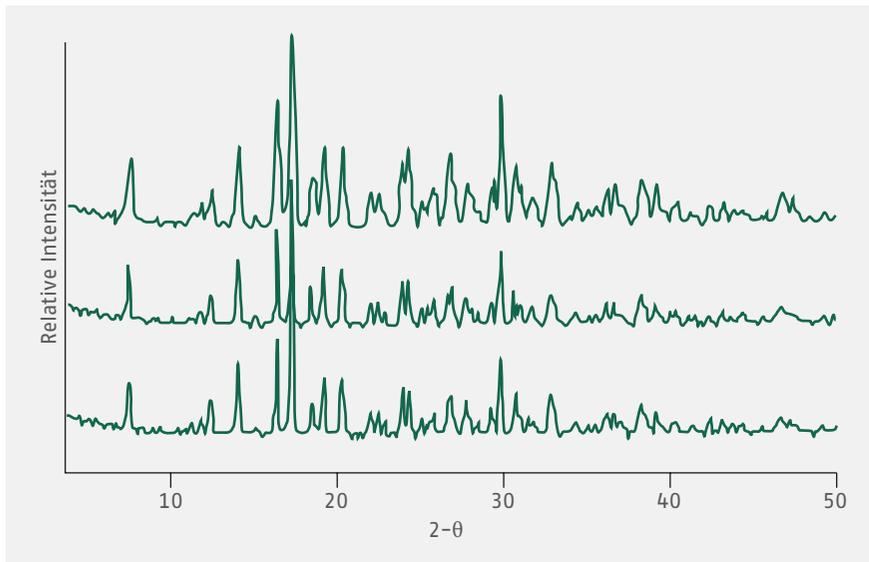
Sind Einzelkristalle nicht verfügbar oder nicht für die Analyse geeignet, kann ein Pulver der Substanz verwendet werden. Die Pulver-Röntgenstreumuster können als Fingerabdruck der Einzelkristallstruktur angesehen werden. Ein Vergleich der Positionen und Intensitäten der Linien (aus der konstruktiven Interferenz) eines solchen Musters mit denen einer bekannten Substanz ermöglicht eine qualitative und quantitative Ana-

lyse. Es ist wichtig festzuhalten, dass zwei polymorphe Formen bei dieser Analyse zu zwei verschiedenen Streumustern führen. Die Gegenwart von Lösemittelmolekülen eines Solvats bedingt ebenfalls eine einzigartige Struktur und damit eine eindeutige Unterscheidbarkeit zu anderen Zuständen der Substanz. Ob zwei polymorphe Formen oder eine veränderte Struktur vorliegen kann z. B. mit Röntgenpulverdiffraktion bei verschiedenen Temperaturen bestimmt werden. Da Lösemittelmoleküle in Abhängigkeit von der Temperatur unterhalb des Schmelzpunkts aus dem Kristallgitter ausgetrieben werden, kann die Messung bei verschiedenen Temperaturen das Lösemittel eliminieren und eine Struktur ohne Solvat ermöglichen. Kann keine Änderung der Struktur bei verschiedenen Temperaturen beobachtet werden, ist das ein starker Hinweis darauf, dass es sich nicht um ein Solvat handelt. Kleine Änderungen können anzeigen, dass die Struktur ihre Symmetrie ohne Lösemittel beibehält (Beispiel in ● Abb. 2.12 für Spirapril). Mittels anderer, komplementärer Methoden (die im Folgenden noch beschrieben werden) kann ein solches Ergebnis verifiziert werden.

Schmelzpunkt und Schmelzenthalpie

Die Temperatur bei der eine Flüssigkeit fest wird, wird als **Gefrierpunkt** bezeichnet. Dieser entspricht auch dem **Schmelzpunkt** einer reinen, kristallinen Substanz. Der Gefrier- bzw. Schmelzpunkt einer reinen Substanz ist als diejenige Temperatur definiert, bei der die flüssige Phase und die feste Phase im Gleichgewicht vorliegen und koexistieren. Im Alltag verwendet man die Temperatur der Mischung im Gleichgewicht bei einem äußeren Druck von 1 atm ($\approx 101,325$ kPa).

Es sei hier noch einmal daran erinnert, dass verschiedene intermolekulare Wechselwirkungen für die Bildung der Kristalle verantwortlich sind. Führt man



● **Abb. 2.12** Röntgenpulverdiffraktionsmuster für Spiraprilhydrochlorid. Das Monohydrat (oberste Kurve) und die bei 75 °C für 106 Stunden (mittlere Kurve) und 228 Stunden (untere Kurve) dehydrierte Probe zeigen deutlich, dass das Muster im „dehydrierten Zustand“ mehr oder weniger unverändert ist. [60]

■ **Tab. 2.5** Schmelzpunkte und molare Schmelzenthalpien ausgewählter Substanzen

Substanz	Schmelzpunkt (K)	Schmelzenthalpie ΔH (kJ/mol)
H ₂ O	273,15	6,008
H ₂ S	187,61	2,377
NH ₃	195,30	5,652
PH ₃	139,40	1,121
CH ₄	90,50	0,941
C ₂ H ₆	90,00	2,86
n-C ₂ H ₈	85,50	3,523
C ₆ H ₆	278,50	10,59
C ₁₀ H ₈	353,20	19,037

dem Kristall Wärme zu, um ihn zu schmelzen, ist dies gleichbedeutend mit der Zufuhr von Energie. Molekülbewegungen in Flüssigkeiten zeichnen sich durch eine höhere Geschwindigkeit aus als im Festkörper, wo die Teilchen gewissermaßen ortsfest sind.

Die beim Schmelzen von 1 g Substanz absorbierte Wärme (Energie) bzw. die Energie, die frei wird, wenn die Substanz gefriert (kristallisiert), wird als **latente Wärme** oder als **Schmelzenthalpie** bezeichnet. Für Wasser bei $T = 0^\circ\text{C}$ sind das ungefähr 334,72 J/g (6,008 kJ/mol). Solange die Phasenumwandlung nicht abgeschlossen ist, führt die während des Schmelzens zugeführte Wärme auch nicht zu einer Temperaturänderung; die Energie wird dafür verwendet, es den Teilchen zu ermöglichen, aus dem Kristallgitter zu entkommen (potenzielle Energie der Flüssigkeit versus poten-

zielle Energie im Festkörper). Die Schmelzpunkte und Schmelzenthalpien einiger Substanzen bei Normaldruck sind in ■ Tab. 2.5 aufgeführt.

Änderungen des Gefrier- oder Schmelzpunkts mit dem Druck kann man unter Verwendung der Clausius-Clapeyron'schen Gleichung berechnen:

$$\frac{\Delta T}{\Delta p} = T \frac{V_l - V_s}{\Delta H_S} \quad \text{Gleichung 2.18}$$

V_l und V_s repräsentieren dabei die molaren Volumina des flüssigen und des festen Zustands. Die molaren Volumina werden berechnet, indem man das Molekulargewicht durch die Dichte der entsprechenden Phase teilt. ΔH_S ist die molare Schmelzenthalpie, die der ausgetauschten Wärmemenge beim Phasenübergang von 1 Mol entspricht ($\Delta H_S \triangleq Q_{\text{Phasenübergang}}$). ΔT ist die Änderung des Schmelzpunkts bei einer Änderung des Drucks um Δp .

Wasser verhält sich insofern ungewöhnlich, als sein molares Volumen am Schmelzpunkt im festen Zustand größer ist als im flüssigen Zustand ($V_s > V_l$). Daher wird $\Delta T / \Delta p$ negativ, was bei einer positiven Druckänderung (Zunahme des Drucks) zu einer Abnahme des Schmelzpunkts führt. Dieses Verhalten kann man auch mit Le Chateliers Prinzip des kleinsten Zwangs erklären: Ein System im Gleichgewicht stellt sich bei einem äußeren Stress so ein, dass dieser Faktor minimiert wird. Erhöht man den Druck auf Eis bei einer Temperatur $T = 0^\circ\text{C}$, dann weicht das System diesem Druck aus, indem es sein Volumen verkleinert und in den flüssigen Zustand übergeht. Dabei reduziert sich auch der Gefrierpunkt (da jetzt bei 0°C die flüssige Phase vorliegt).

Beispiel 2.8: Demonstration von Le Chateliers Prinzip des kleinsten Zwangs

Wie ändert sich der Gefrierpunkt von Wasser (Schmelzpunkt von Eis) bei einer Druckerhöhung von 101,325 kPa?

Bei einer Temperatur von 0 °C, $T = 273,15 \text{ K}$, $\Delta H_5 \cong 6,008 \text{ kJ/mol}$, ist das molare Volumen von Wasser $18,018 \text{ cm}^3/\text{mol}$ und das molare Volumen von Eis $19,651 \text{ cm}^3/\text{mol}$. Daraus folgt mit $V_1 - V_2 = -1,633 \text{ cm}^3/\text{mol}$. Mithilfe von Gleichung 2.18 kann ΔT berechnet werden.

$$\Delta T = T \Delta p \frac{V_1 - V_2}{\Delta H_5}$$

Daraus folgt:

$$\Delta T = 273,15 \text{ K} \cdot 101,325 \text{ kPa} \cdot \frac{-1,633 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3/\text{mol}}{6,008 \text{ kJ/mol}}$$

$$\Delta T = -7,38 \text{ mK}$$

Bei einer Druckerhöhung um 1 bar erniedrigt sich der Gefrierpunkt um $\approx 0,0074 \text{ °C}$, d.h., um den Gefrierpunkt um 1 °C zu erniedrigen, müsste man den Druck um ca. 135 bar erhöhen. Daraus lässt sich ableiten, dass der Druck nur einen geringen Einfluss auf den Gefrierpunkt hat; dies gilt generell für **kondensierte Systeme** (Festkörper und Flüssigkeiten). Das große molare Volumen von Eis bzw. seine geringe Dichte ($\rho = 0,9168 \text{ g/cm}^3$) im Vergleich zur Dichte von Wasser ($\rho = 0,9988 \text{ g/cm}^3$) bei $T = 0 \text{ °C}$ ist auch der Grund, warum Eis auf Wasser schwimmt. Den erniedrigten Schmelzpunkt bei zunehmendem Druck macht man sich auch beim Schlittschuhlaufen zunutze: Der hohe Druck unter den Kufen bringt das Eis zum Schmelzen. Der dadurch entstehende dünne Wasserfilm reduziert den Widerstand zwischen Kufe und Eis und erlaubt das einfache Gleiten auf der festen Oberfläche. Natürlich trägt die Reibung der Kufen auf dem Eis ebenfalls zum Schmelzen bei.

Beispiel 2.9: Druckeffekt auf Gefrierpunkte

Wie aus ▶ Beispiel 2.8 ersichtlich, resultiert die Druckänderung von 1 bar in einer Gefrierpunkterniedrigung von 7 mK. Ganz praktisch nutzt man diesen Effekt beim Schlittschuhlaufen. Ein Kind mit einem Gewicht von 45 kg läuft auf Schlittschuhen mit einer Fläche von $F = 0,085 \text{ cm}^2$. Wie ändert sich der Gefrierpunkt von Wasser (Schmelzpunkt von Eis)?

Zusätzlich zum Atmosphärendruck, der vernachlässigt werden kann, übt das Kind (mit der Masse $m = 45 \text{ kg}$) einen Druck von $m \cdot g/F$ aus ($g = 9,81 \text{ m/s}^2$):

$$p = \frac{45 \text{ kg} \cdot (9,81 \text{ m/s}^2)}{0,085 \text{ cm}^2} = 5,2 \frac{\text{kN}}{\text{cm}^2} = 52 \text{ MPa}$$

Dies entspricht einer Druckerhöhung von 520 bar. Die Änderung des Volumens von Wasser zu Eis beträgt $\Delta V = (0,018 - 0,01963) \text{ L/mol} = -0,00163 \text{ L/mol}$ bzw. $0,00163 \text{ L/mol}$ für den Übergang von Eis zu Wasser.

Wird Gleichung 2.18 in ihrer differentiellen Form

$$\frac{dT}{dp} = T \frac{\Delta V}{\Delta H_5}$$

verwendet, um die Gefrierpunktsänderung von Wasser bei einer Druckänderung von Normaldruck (1 bar) auf 520 bar, verursacht durch das 45 kg schwere Kind auf Schlittschuhen, berechnen zu können, muss die obige Gleichung integriert werden:

$$\int_{273,15 \text{ K}}^T \frac{1}{T} dT = \frac{\Delta V}{\Delta H_5} \int_{1 \text{ bar}}^{520 \text{ bar}} dp$$

$$\ln T - \ln(273,15) = \frac{-0,00163 \frac{\text{L}}{\text{mol}}}{6,008 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}}} \cdot (p_2 - p_1)$$

In dieser Gleichung wurde eine Schmelzenthalpie bei $T = 0 \text{ °C}$ von $6,008 \text{ kJ/mol}$ und ein Konversionsfaktor von $0,0991 \text{ kJ/L bar}$ verwendet. Daraus folgt:

$$\ln T = \left(-\frac{27,1 \cdot 10^{-5}}{\text{MPa}} \right) (52 \text{ MPa} - 0,1 \text{ MPa}) + \ln(273,15)$$

$$T = 269,33 \text{ K}$$

Der Schmelzpunkt wurde von 273,15 auf 269,33 K erniedrigt. Durch den Druck der Schlittschuhe erfolgte also eine Schmelztemperaturänderung von 3,82 K.

Das Ergebnis kann auch einfacher abgeschätzt werden, wenn man sich bewusst macht, dass eine kleine Temperaturänderung (hier: 3,82 K) über einen großen Druckbereich (51,9 MPa) erfolgt. Daher ist es nicht nötig zu integrieren, sondern man kann die Änderung ΔT pro Druckeinheit Δp berechnen und diese mit der Gesamtdruckänderung multiplizieren.

Für eine Druckänderung von 520 MPa ergibt sich mit

$$\frac{\Delta T}{\Delta p} = \frac{T \Delta V}{\Delta H_5} = \frac{273,15 \text{ K} \cdot \frac{(0,0180 - 0,0196) \text{ L}}{\text{mol}}}{6008 \frac{\text{J}}{\text{mol}}}$$

$$\frac{\Delta T}{\Delta p} = -7,27 \cdot 10^{-5} \frac{\text{K}}{\text{Pa}}$$

eine Temperaturerniedrigung von

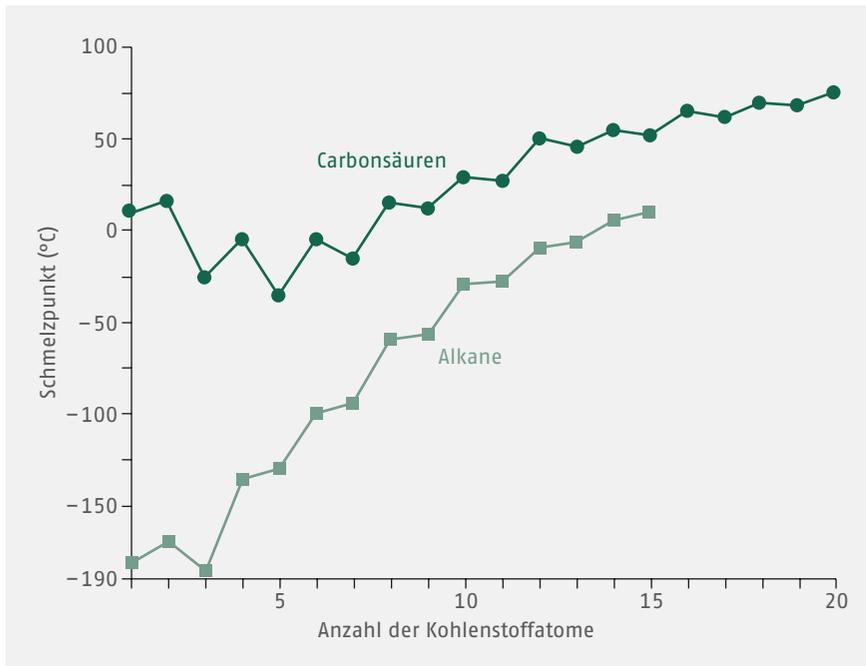
$$\Delta T = -7,27 \cdot 10^{-5} \frac{\text{K}}{\text{Pa}} \cdot 51,9 \cdot 10^6 \text{ Pa} = 3,78 \text{ K}$$

Dieser Wert liegt nur geringfügig unterhalb des korrekten Werts aus der Integration.

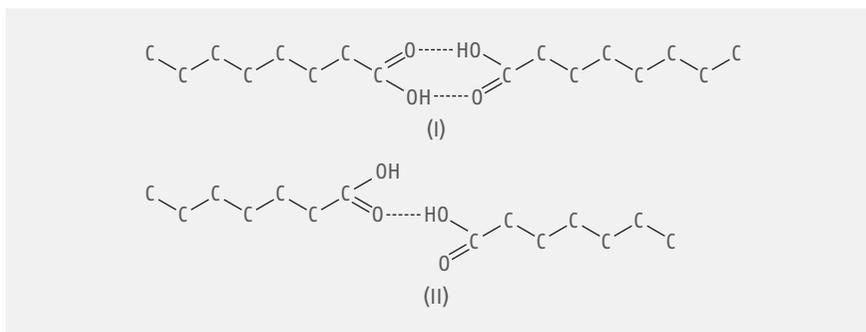
Schmelzpunkt und intermolekulare Kräfte

Die Schmelzenthalpie entspricht der Wärmemenge, die benötigt wird, um die interatomaren bzw. intermolekularen Abstände in Kristallen zu erhöhen und somit das Schmelzen zu ermöglichen (erhöhte molekulare Beweglichkeit). Basiert die Ausbildung eines Kristallgitters auf schwachen Kräften, so findet sich eine niedrige Schmelzenthalpie und niedrige Schmelzpunkte, wohingegen starke Kräfte zwischen den Elementen des Kristallgitters zu hohen Schmelzpunkten und hohen Schmelzenthalpien führen.

Da polymorphe Formen unterschiedliche molekulare Anordnungen mit unterschiedlichen Kristallstruk-



● **Abb. 2.13** Die Schmelzpunkte von Alkanen und Carbonsäuren als Funktion der Kohlenwasserstoffkette. Modif. nach [61]



● **Abb. 2.14** Konfiguration von Fettsäuremolekülen im kristallinen Zustand. Modif. nach [62]

turen repräsentieren, ist es offensichtlich, dass diese unterschiedlichen Formen durch unterschiedliche molekulare Wechselwirkungen verbunden sind. Geht eine polymorphe Form A einer Substanz mit höheren attraktiven Wechselwirkungen einher als die Form B, so ist nachvollziehbar, dass mehr Wärme bzw. Energie benötigt wird, um die Wechselwirkungen in der Form A zu überwinden. Daher ist die Schmelztemperatur von Polymorph A auch höher als die von Polymorph B.

Paraffin kristallisiert in dünnen Blättchen bzw. Flocken, die aus parallel angeordneten zickzackförmigen Kohlenwasserstoffketten aufgebaut sind. Die Schmelzpunkte gewöhnlicher gesättigter Kohlenwasserstoffe nehmen mit dem Molekulargewicht zu, da durch die größere Anzahl molekularer Bausteine die Van-der-Waals-Wechselwirkungen erhöht werden. Die Schmelzpunkte von Alkanen mit einer geraden Anzahl von C-Atomen sind höher als von Alkanen mit ungerader Zahl (●Abb.2.13). Dieses Verhalten resultiert aus einer weniger effizienten Packung der Alkane in einem Kristall mit ungerader Anzahl an C-Atomen.

Die Schmelzpunkte von Carbonsäuren zeigen ebenfalls dieses Verhalten (●Abb.2.13). Dies lässt sich damit erklären, dass Fettsäuren mit einer geraden Anzahl an C-Atomen im Kristall besser gepackt vorliegen und optimal Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Zwei Kontaktpunkte bei Carbonsäuren mit gerader Anzahl von C-Atomen resultieren in höheren Wechselwirkungen mit höheren Schmelzpunkten (●Abb.2.14, Struktur I). Die Fettsäuren mit ungerader Anzahl an C-Atomen können nur versetzt gepackt werden (●Abb.2.14, Struktur II), was in einer geringeren Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen resultiert und demzufolge in geringfügig geringeren Schmelzpunkten.

Die Schmelzpunkte und Löslichkeiten von Xanthinen, einer pharmazeutisch interessanten Stoffgruppe, wurden von Guttman und Higuchi [32] bestimmt und sind ein weiteres Beispiel für die Beziehung zwischen Schmelzpunkt und molekularem Aufbau. Löslichkeiten, genau wie Schmelzpunkte, hängen stark von den intermolekularen Kräften ab. Dies kann auch aus den

■ Tab. 2.6 Schmelzpunkte und Löslichkeit ausgewählter Xanthine [67]

Substanz	Schmelzpunkt (°C)	Löslichkeit in Wasser bei 30 °C (mol/L · 10 ²)
Theophyllin (R=H)	270–274	4,5
Coffein (R=CH ₃)	238	13,3
7-Ethyltheophyllin (R=CH ₂ CH ₃)	156–157	17,6
7-Propyltheophyllin (R=CH ₂ CH ₂ CH ₃)	99–100	104,0

Daten in ■ Tab. 2.6 abgeleitet werden, wo die Methylierung von Theophyllin zu Coffein und die Verlängerung der Seitenkette von einer Methylgruppe (Coffein) zu einer Propylgruppe in der Position 7 zur Erniedrigung des Schmelzpunkts und zu einer Erhöhung der Löslichkeit führt. Diese Effekte sind auf die fortschreitende Schwächung der intermolekularen Kräfte zurückzuführen.

2.2.4 Der flüssig-kristalline Zustand

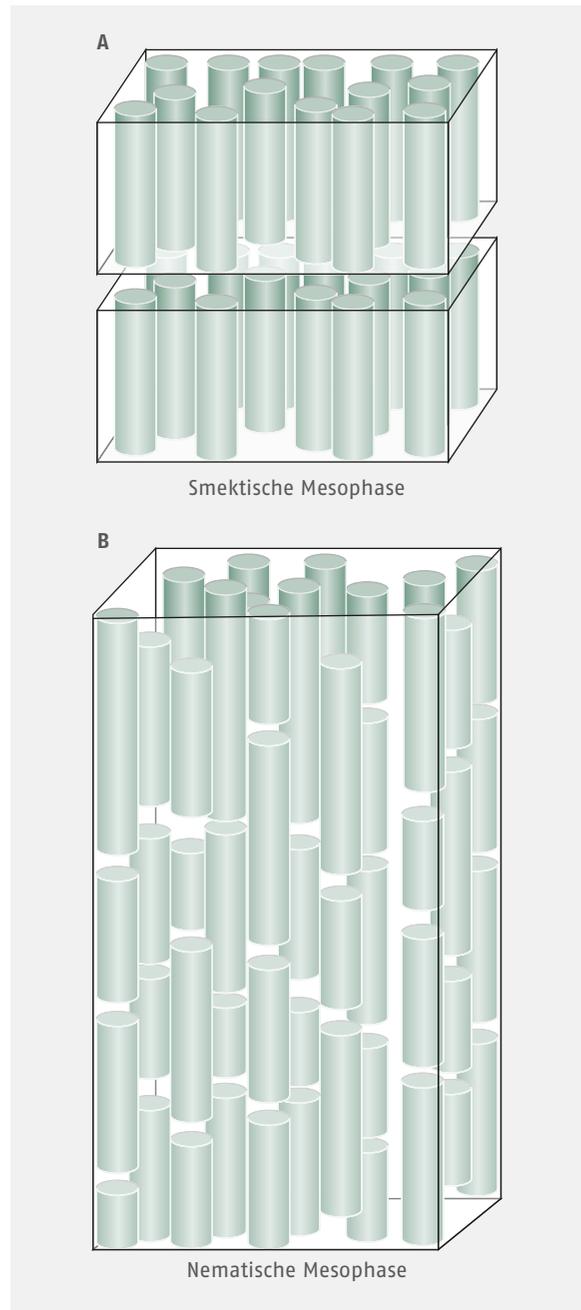
Drei Typen von Aggregatzuständen wurden bisher diskutiert: Gase, Flüssigkeiten und Festkörper. Ein vierter Zustand ist der sogenannte flüssig-kristalline Zustand, der auch als Mesophase bezeichnet wird. Der Ausdruck „flüssig-kristallin“ beinhaltet ganz offensichtlich einen inhärenten Widerspruch, hat sich aber als sehr nützlich für die Beschreibung des Zustands eingebürgert. Diese Zustände sind Zwischenzustände zwischen der flüssigen und der festen Phase und sie weisen typische Eigenschaften beider Systeme auf.

Struktur der Flüssigkristalle

Wie bereits diskutiert (► Kap. 2.2.2), sind Moleküle in der flüssigen Phase in alle Raumrichtungen mobil. Zudem können sie um drei Achsen, die aufeinander senkrecht stehen, rotieren. Im Gegensatz dazu sind die Moleküle im festen Zustand fixiert und immobil, auch Rotationen sind nicht einfach möglich.

Es ist daher auch nicht unvernünftig anzunehmen, dass es Intermediate bzw. Zwischenzustände bezüglich Mobilität und Rotation gibt. Diese Zwischenzustände bilden die flüssig-kristallinen Zustände, die sogenannten **Mesophasen**.

Man unterteilt die flüssig-kristallinen Mesophasen in drei verschiedene Typen: **nematisch**, **smektisch** und **cholesterisch**. Die nematische (griech. für Faden: *nema*) und smektische (griech. für Seife: *smega*) stellen dabei die am häufigsten vorkommenden Systeme dar, wäh-



● Abb. 2.15 Flüssig-kristalline Zustände. A Smeaktische Struktur. B Anordnung der Moleküle in nematischen Systemen

rend die cholesterische Phase eher einem Spezialfall der smektischen Phase entspricht. Die nematische Phase zeichnet sich, bei sonst freier Beweglichkeit im Raum, durch eine Vorzugsrichtung der Moleküle (Rotation um eine Achse) aus (● Abb. 2.15 B). Die smektische Phase schränkt zusätzlich noch die Beweglichkeit in z-Richtung ein (● Abb. 2.15 A), sodass eine Anordnung der ausgerichteten Moleküle in Schichten erhalten wird. Bei der Arteriosklerose findet man zum Beispiel eine Manifestation solcher Zustände nach dem Einbau von

Cholesterol und Lipiden in subendotheliale Makrophagen, was zu unlöslichen flüssig-kristallinen Strukturen [33] führt. Diese Strukturen sind ursächlich an der Plaque-Entstehung beteiligt. Die smektische Mesophase ist vermutlich der pharmazeutisch relevanteste Zustand, da diese Phasen sich vor allem in ternären (oder komplexeren Mehrkomponentensystemen) aus Wasser, Tensid und schwach amphiphilen oder unpolaren Substanzen bilden.

Im Allgemeinen sind Moleküle die Mesophasen ausbilden (a) von organischer Natur, (b) lang, ausgestreckt, (c) starr und (d) weisen Dipolcharakter auf bzw. sind leicht polarisierbar. Der flüssig-kristalline Zustand kann entweder durch Erhitzen von Festkörpern erreicht werden (thermotrope Flüssigkristalle) oder durch die Interaktion mit verschiedenen Lösemitteln (lyotrope Flüssigkristalle). Die ersten Beobachtungen zu diesem Verhalten wurden 1888 von Reinitzer beschrieben, nachdem er Cholesterylbenzoat erhitzt und abgekühlt hatte. Bei 145 °C wurde ein Übergang vom festen Zustand in einen trüben flüssigen Zustand beobachtet. Weiteres Erhitzen führte bei 179 °C zu einem weiteren Übergang, der in einer klaren Lösung resultierte, was dem gewöhnlichen flüssigen Zustand entspricht.

Eigenschaften und Bedeutung des flüssig-kristallinen Zustands

Aufgrund ihrer Position zwischen dem flüssigen und dem festen Zustand besitzen Mesophasen typische Eigenschaften sowohl von Flüssigkeiten als auch von Festkörpern, die man so nicht bei einem System erwarten würde. Zum Beispiel weisen flüssig-kristalline Systeme Fließeigenschaften genau wie Flüssigkeiten auf. Gleichzeitig zeigen sie anisotropes Verhalten (sie sind z. B. doppelbrechend¹⁰), was eine typische Eigenart von Kristallen ist.

Einige dieser Flüssigkristallsysteme (cholesterische Systeme) zeigen eine reversible Farbänderung bei Änderung der Temperatur. Diese Eigenschaft wurde genutzt, um Bereiche erhöhter Temperatur unter der Hautoberfläche und damit assoziierte Erkrankungen zu detektieren. Heute verwendet man eher andere Systeme, z. B. kontaktlose NIR-Systeme (NIR: Nah-Infrarot). Nematisch flüssig-kristalline Systeme können sich u. U. in elektrischen Feldern ausrichten, was vor allem im Bereich der LCD-Technologie (LCD: liquid crystal display) Verwendung findet. Pharmazeutisch am relevantesten sind smektische Flüssigkristalle, die zur Solubilisierung von schlecht löslichen Wirkstoffen eingesetzt werden. Zudem finden sich solche Systeme in

¹⁰ Bei doppelbrechenden Kristallen wird das Licht beim Durchgang durch das Material in zwei Komponenten (den ordentlichen und den außerordentlichen Strahl) aufgespalten, die sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ausbreiten und daher unterschiedliche Brechungsindizes erfahren.

Emulsionen, wo sie vermutlich aufgrund ihrer höheren Viskosität deren physikalische Stabilität erhöhen.

Der flüssig-kristalline Zustand ist in der Natur weit verbreitet und reicht von lipoidalen Formen in Nerven, Gehirngewebe und Blutgefäßen bis hin zu lipidbasierten Ablagerungen an Gefäßwänden im Rahmen der Arteriosklerose. Cholesterin, Gallensalze und Wasser als Bestandteile der Galle bilden bei korrektem Mischungsverhältnis eine smektische Mesophase aus, die vermutlich an der Bildung von Gallensteinen beteiligt ist. Bogardus [34] hat das Konzept der Flüssigkristallbildung auf die Lösung und Auflösung von Cholesterin, dem Hauptbestandteil von Gallensteinen, übertragen. Cholesterin liegt in Gegenwart des Natriumsalzes der Ölsäure und Wasser in einer lamellaren Mesophase vor. Das Cholesterin löst sich schnell von der Oberfläche der Gallensteine, und der Gallenstein löst sich auf. Dieser Vorgang verläuft in Anwesenheit von Na-Oleat deutlich schneller als bei den natürlich vorkommenden Cholaten.

Nichtwässrige flüssig-kristalline Systeme können durch Mischung von Triethanolamin und Ölsäure mit Polyethylenglykolen (PEGs) als polarer Phase bzw. mit verschiedenen organischen Säuren wie Isopropylmyristat, Squalen und naphthenischen Ölen¹¹, die als Lösemittel fungieren und den Wasseranteil der wässrigen Mesomorphe ersetzen, hergestellt werden. Friberg und Kollegen [35] verwendeten Phasendreiecke, um das Verhalten verschiedener Mischungsverhältnisse darzustellen. Auf diese Weise konnten die flüssig-kristallinen Phasen mit polaren (PEGs) bzw. apolaren (Squalen usw.) Lösemitteln dargestellt werden.

Ibrahim et al. [36] untersuchten die Freisetzung aus lyotropen flüssig-kristallinen Systemen über lipidische Barrieren in eine wässrige, gepufferte Phase. Dafür verwendeten sie Salicylsäure als Modellsubstanz.

Lamellare flüssig-kristalline Systeme weisen Eigenschaften auf, die denen von Zellmembranen ähneln. Sie können daher als biophysikalische Modellsysteme dienen, um die Struktur und die Funktionalität von Zellmembranen grundlegend zu untersuchen.

Ein Übersichtsartikel von Stevenson et al. [37] sowie ein Buch über Flüssigkristalle von Friberg [35a] geben sowohl eine gute Einführung als auch einen vertiefenden Blick in die Eigenschaften dieser Systeme.

2.2.5 Der überkritische Zustand und überkritische Fluide

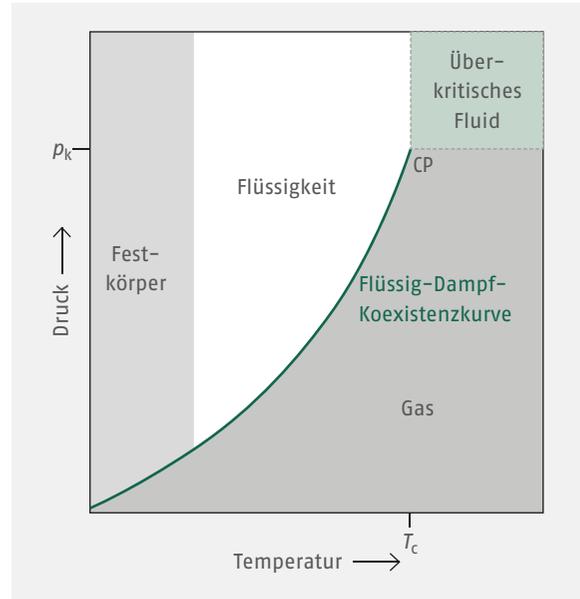
Überkritische Fluide wurden vor mehr als 100 Jahren das erste Mal beschrieben. Viele gewöhnliche Gase, wie z. B. Kohlendioxid, können in diesem Zustand vorlie-

¹¹ Naphthenische Öle sind mineralische Öle auf der Basis von gesättigten ringförmigen Kohlenwasserstoffen, sogenannten Cycloalkanen.

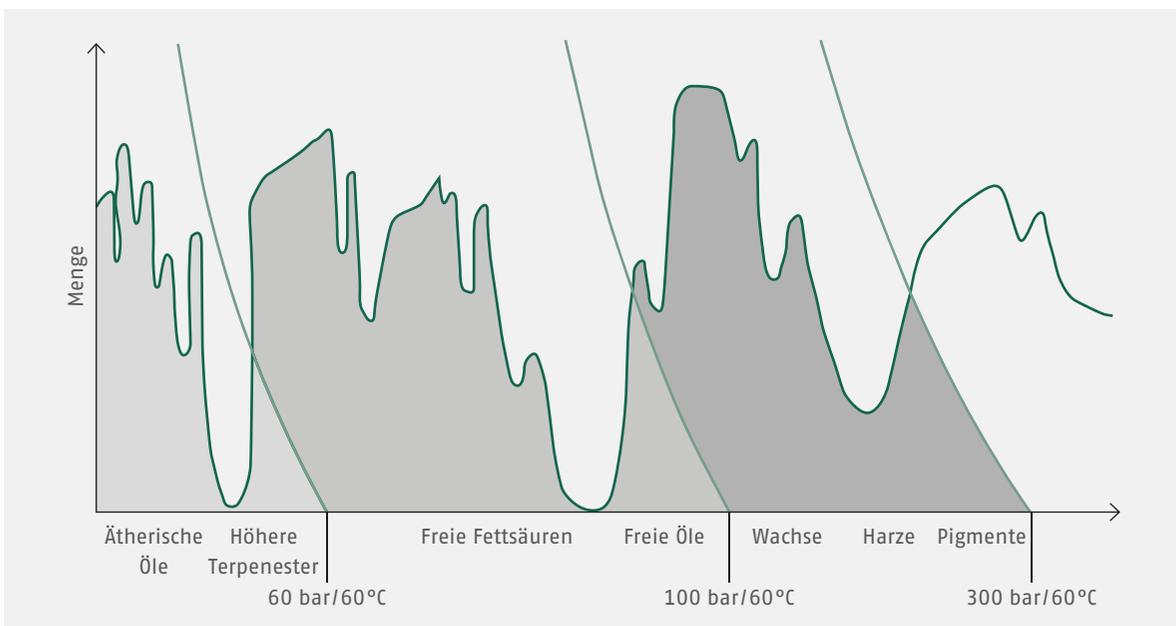
gen. Überkritische Fluide haben Eigenschaften, die zwischen denen von Flüssigkeiten und denen von Gasen liegen. Sie weisen – wie Gase – eine gute Permeabilität in/durch Festkörper auf und – wie Flüssigkeiten – relativ hohe Dichten, die vom Druck abhängen. Ein überkritisches Fluid ist ein Zwischenzustand, der vom gasförmigen Zustand aus bei bestimmten Temperaturen und Drücken, die oberhalb des kritischen Punktes der Substanz liegen, erreicht wird (● Abb. 2.16). Erhitzt man ein Gas über die **kritische Temperatur** T_k hinaus auf, so verhält es sich wie ein Gas, unabhängig vom angewandten Druck. Der **kritische Druck** p_k ist der Minimaldruck, der benötigt wird, um ein Gas bei einer bestimmten Temperatur zu verflüssigen. Wird der Druck weiter erhöht ($p > p_k$), kann sich die Dichte des Gases ohne eine signifikante Zunahme der Viskosität erhöhen. Gleichzeitig nimmt das Lösevermögen des überkritischen Fluids für Substanzen zu. Ein Gas, das unter Normalbedingungen keine oder nur eine geringe Lösefähigkeit für eine Substanz zeigt, kann diese unter hohem Druck im Bereich des überkritischen Zustands vollständig lösen. In ● Abb. 2.17 ist dieses Phänomen in Form der spezifischen Extraktion mittels CO_2 in Abhängigkeit vom Druck dargestellt. Bei konstanter Temperatur kann CO_2 bei Variation des Drucks verschiedene Substanzen aus einem Naturprodukt lösen. [38] Es ist wichtig festzuhalten, dass verschiedene Gase oder auch der Zusatz eines zusätzlichen Lösemittels (Kosolvens) wie Wasser und/oder Ethanol ausgeprägte Effekte auf die Lösefähigkeit des überkritischen Fluides haben kann.

Eine schöne Übersicht über die Verwendung von überkritischen Fluiden in den pharmazeutischen Wissenschaften wurde von Kaiser et al. [39] vorgelegt. Es

gibt einige typische Anwendungsgebiete von überkritischen Fluiden wie Extraktion [40], Kristallisation [41], Herstellung von Formulierungen im Bereich von polymeren Mischungen [42] sowie Mikro- und Nanopartikeln [43]. Der Einsatz überkritischer Fluide bringt einige Vorteile mit sich: Extraktion und Aufreinigung von Substanzen bei niedrigen Temperaturen, Reduktion des Verlusts von flüchtigen Lösemitteln bei Normalbedingungen, Selektivität für zu extrahierende Substanzen (● Abb. 2.17) sowie ein geringeres Maß an Energieaufwand und eine geringere Viskosität als Löse-



● Abb. 2.16 Phasendiagramm mit dem Bereich der überkritischen Fluide eines komprimierten Gases. CP: kritischer Punkt. Modif. nach [63]



● Abb. 2.17 Der Einfluss des Drucks auf die Fähigkeit von überkritischen Gasen, selektiv verschiedene Substanzen extrahieren zu können. Modif. nach [63]

mittel unter Normalbedingungen. [38] Von besonderer Bedeutung ist die geringere Toxizität der Gase und die Vermeidung gefährlicher Lösemittel, die aufwendig entfernt und entsorgt werden müssen. Als Beispiel sei die Entfernung von überkritischem CO_2 genannt, das einfach durch Öffnen eines Ventils gefahrlos in die Atmosphäre entweichen kann.

Ein typisches Beispiel für die Verwendung überkritischer Fluide ist das Entkoffeinieren von Kaffee. [39, 44] Ursprünglich wurden Lösemittel wie Methylenchlorid (Dichlormethan) verwendet, was zu hohen Kosten sowohl für die Anschaffung als auch für die Entfernung der Substanzen führte, da mit der Verwendung dieser Lösemittel ein höheres toxisches Potenzial verbunden ist. Der Einsatz von überkritischem CO_2 zum Entkoffeinieren von Kaffee und Tee ist heute Standard und toxikologisch unkritisch. Die ersten Versuche der Aufbereitung mit überkritischem CO_2 führten auch zur Extraktion von Geschmacksstoffen, sodass der entkoffeinerte Kaffee auch ein geringeres Geschmackserlebnis bot. Die Verwendung von Wasser als Zusatzstoff ermöglichte es, den Verlust an Geschmacksstoffen deutlich zu reduzieren. Bei diesem Prozess wird ein Extraktionslauf mit Kaffeebohnen durchgeführt, um das Kosolvens Wasser mit den Geschmacksstoffen zu sättigen. Das überkritische CO_2 wird dann über die Extraktionssäule geleitet, das verbleibende Coffein wird auf der Säule gesammelt. Im Anschluss daran werden die Kaffeebohnen entsorgt. Die „echte“ Ware wird nun eingefüllt und das mit Geschmacksstoffen gesättigte Wasser wird über die Ware rezirkuliert. Mehrere Chargen von Kaffeebohnen werden auf diese Weise behandelt, bevor das Wasser erneuert wird. Auf diese Weise können in etwa 97 % des Coffeins aus den Bohnen extrahiert werden. Diese Vorgehensweise ist ein exzellentes Beispiel für den Einsatz von Kosolvenzen zur Verbesserung des Extraktionsprozesses mit überkritischem CO_2 .

2.2.6 Thermische Analyse

Die Änderung der Temperatur resultiert in diversen physikalischen und chemischen Effekten, die jeweils spezifisch für die untersuchten Materialien sind. Methoden zur Untersuchung dieser Effekte mittels Aufheizen oder Abkühlen der Proben werden als thermische Analyseverfahren bezeichnet. Die am häufigsten verwendeten thermischen Analyseverfahren sind:

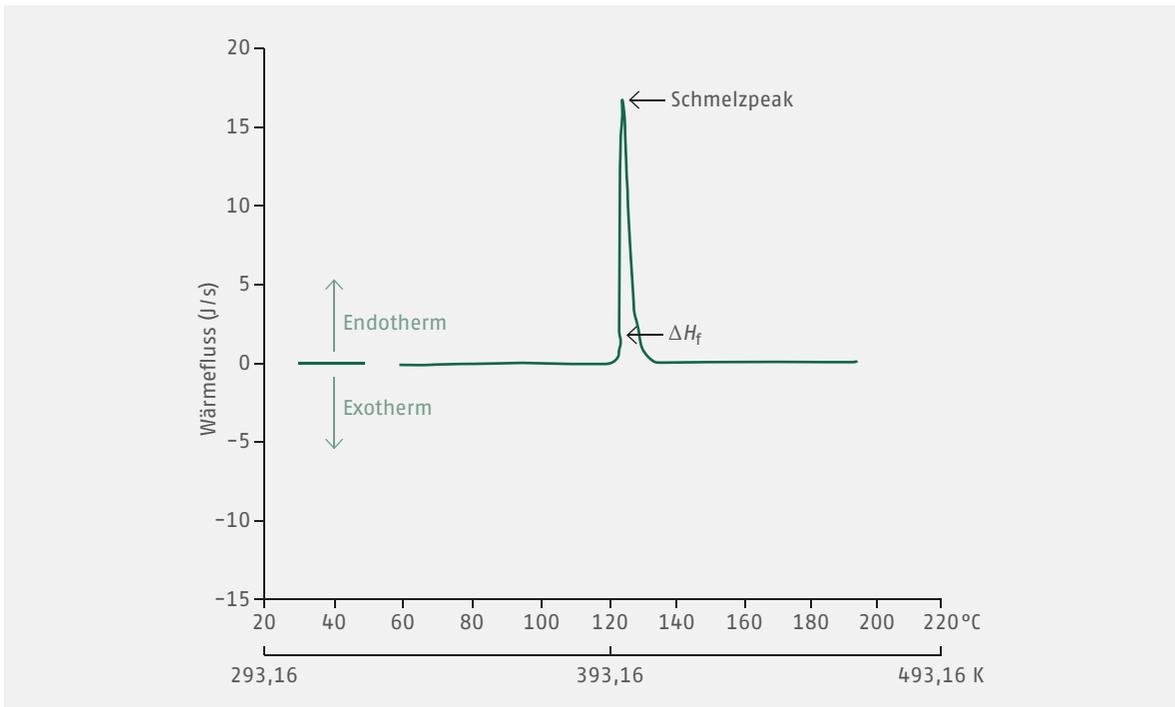
- Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC; engl. *differential scanning calorimetry*),
- Differenz-Thermoanalyse (DTA; engl. *differential thermal analysis*),
- Thermogravimetrie (TGA; engl. *thermogravimetric analysis*),
- Thermomechanische Analyse (TMA; engl. *thermo-mechanical analysis*).

Diese Methoden haben sich in der pharmazeutischen Forschung für die Charakterisierung und die Qualitätskontrolle im Rahmen der Identitätsprüfung von Substanzen, der Bestimmung von Verunreinigungen, Polymorphismen [21, 22], Gehalt von Lösemitteln und Feuchtigkeit, amorphen Zuständen sowie Stabilität und Kompatibilität mit Hilfsstoffen als hilfreich erwiesen.

Ganz allgemein kann man sagen, dass sich thermische Analysemethoden mit den Effekten von Materialien/Substanzen bei einer Änderung der Temperatur unter kontrollierten Bedingungen beschäftigen. Diese Methoden messen dabei verschiedene Parameter wie den Schmelzpunkt, die Wärmekapazität, Reaktionswärmen, Abbaukinetiken und Änderungen in den Fließeigenschaften (Rheologie) von biochemischen, pharmazeutischen und landwirtschaftlichen Produkten sowie Nahrungsmitteln. In den nächsten Abschnitten wird kurz auf die verschiedenen Methoden, auch anhand von Beispielen, eingegangen. Die Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) wird von den oben aufgeführten Methoden am häufigsten verwendet, da ihre Messergebnisse direkter mit den thermodynamischen Eigenschaften verknüpft werden können. Jedes Ergebnis, das mit einer Differenz-Thermoanalyse (DTA) erhalten wurde, kann im Prinzip auch durch DSC-Messungen gewonnen werden; dies unterstreicht die große Bandbreite dieser Methode.

Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Im Rahmen der DSC werden Wärmeflüsse und Temperaturen gemessen und mit thermischen Übergängen der Materialien korreliert. Im Allgemeinen vergleicht man die Probe, die sich in einer Messzelle befindet, mit einer leeren Messzelle, die als Referenz dient und gleichzeitig vermessen wird. Die Unterschiede zwischen den Messergebnissen beider Zellen resultieren somit nur aus der Präsenz der Probe, da die Umgebungsbedingungen und die Änderungen der Temperatur für beide Messzellen gleich sind. Erreicht die Probe, z. B. Benzoesäure, ihren Schmelzpunkt ($T_{S, \text{Benzoesäure}} = 122,4^\circ\text{C}$), so kann bis zum Abschluss der Phasenumwandlung von fest nach flüssig eine konstante Temperatur beobachtet werden. Dieses Verhalten lässt sich durch den endothermen Charakter der Umwandlung von fest nach flüssig erklären. Heizt man Benzoesäure in der Probenzelle sowie die Referenzmesszelle aus Indium ($T_{S, \text{Indium}} = 156,6^\circ\text{C}$) langsam auf, so beobachtet man eine Temperaturdifferenz zwischen der Probe in der Messzelle und der Referenzmesszelle (z. B. über den Bereich von 122–123 °C). Praktisch wird während der Messung über separate Heizelemente Wärme in solcher Art und Weise in das System eingebracht, dass die Temperaturen in der Messzelle und der Referenzzelle gleich sind. Man misst somit nicht direkt den Effekt auf die Probe, sondern den Wärmefluss der nötig ist, um



• **Abb. 2.18** Thermogramm für Benzoesäure. Endotherme Übergänge (Wärmeaufnahme) werden nach oben angezeigt, exotherme Übergänge (Wärmefreisetzung) werden nach unten aufgetragen. Das Schmelzen ist ein endothermer Vorgang, während die Kristallisation oder das Gefrieren exotherm verlaufen. Die Fläche unter der Kurve ist proportional zur aufgenommenen oder abgegebenen Wärmemenge ΔH_f (Schmelzwärme).

Probe und Referenz auf gleicher Temperatur zu halten. Der Wärmefluss $dQ/dt = dH/dt$ wird dann über der mittleren Temperatur von Probe bzw. Referenz aufgetragen. In • Abb. 2.18 ist ein solches Diagramm für Benzoesäure dargestellt. Der Wärmefluss pro Zeiteinheit wird mit einer Empfindlichkeit von $\pm 0,2 \mu\text{W}$ aufgenommen, die zugängliche Temperaturspanne reicht von -180°C bis 725°C .

Die DSC misst den Wärmefluss in oder aus einem System. Endotherme Prozesse (Aufnahme von Energie) werden beim Entfernen von Lösemittel (Desolvation), beim Schmelzen, beim Glasübergang und seltener bei der Zerstörung von Material beobachtet. Beobachtet man exotherme Prozesse, kann dies häufig auf Zerfall (Auflösen von Bindungen und das Freiwerden von Energie) oder molekulare Reorganisation (z. B. Kristallisation) zurückgeführt werden. Die DSC findet zudem häufig Anwendung im Bereich der Standardisierung von Lyophilisationsvorgängen (Gefriertrocknung). [34, 45] Änderungen von Kristallstrukturen und eutektischen Systemen im gefrorenen Zustand, aber auch amorphe Zustände können mit der DSC (und DTA) untersucht und detektiert werden. Dafür müssen die Geräte bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur betrieben werden.

Die DSC ist im Bereich der pharmazeutischen Forschung eine Standardmethode zur Bestimmung der Identität und der Reinheit von Substanzen. Außerdem

wird sie ebenso regelmäßig zur Bestimmung von Wärmekapazitäten und Schmelzwärmen eingesetzt. Darüber hinaus lässt sich die DSC für die Erstellung von Phasendiagrammen zur Untersuchung von polymorphen Substanzen (wie bereits besprochen) und auch zur Untersuchung der Abbaukinetiken von Festkörpern einsetzen.

DSC und andere thermische Analyseverfahren haben eine Reihe von Anwendungen im Bereich der biologischen und medizinischen Forschung und bei nahrungsmitteltechnologischen Fragen. In diesem Zusammenhang haben Guillory und Kollegen [20, 46] die Anwendung von DSC und DTA in Kombination mit Infrarotspektroskopie und Röntgenstreuung untersucht. Mithilfe dieser Technologie analysierten sie verschiedene feste Formen von Wirkstoffen, wie z. B. Sulfonamide. Sie konnten eine Reihe von physikalischen Eigenschaften der kristallinen Materialien mit den Wechselwirkungen zwischen festen Formen, den Auflöseraten und der Stabilität von kristallinen und amorphen Zuständen korrelieren.

Differenz-Thermoanalyse (DTA)

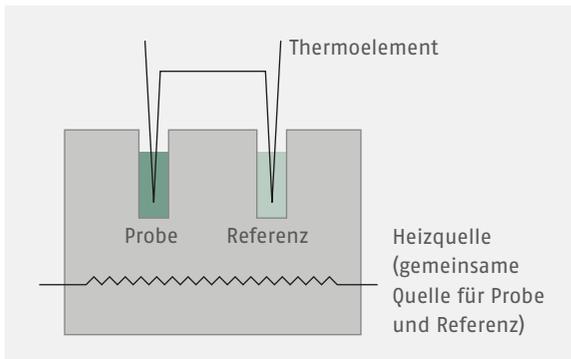
Bei der DTA werden die Probe und die Referenz mit einer gewöhnlichen Wärmequelle geheizt (• Abb. 2.19), im Gegensatz zur Vorgehensweise bei der DSC, wo Probe und Referenz individuell geheizt werden (• Abb. 2.20). Die DTA verwendet Thermolemente,

die in Kontakt mit der Probe und der Referenzzelle gebracht werden, um die Temperaturunterschiede zwischen Probe und Referenz bei konstanter Heizrate zu bestimmen. Diese Temperaturdifferenz trägt man dann gegen die Zeit auf, und die exothermen (bei einigen Zerfallsprozessen) beziehungsweise endothermen Prozesse (Schmelzen) werden durch entsprechende Peaks deutlich.

Obwohl die DTA ein nützliches Analysewerkzeug ist, gibt es einige Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen. Der Temperaturunterschied ΔT hängt unter anderem vom Widerstand des Wärmeflusses R ab. Der Widerstand R wiederum hängt von der Temperatur, der Art der Probe und der Packung der Probe in der Messkammer (Pfännchen) ab. Daher ist es nicht möglich, direkt die Schmelz-, Sublimations- und Dekompositionsenergien zu berechnen. Die DTA wird daher bevorzugt zur qualitativen oder semiquantitativen kalorimetrischen Analyse eingesetzt. Im Gegensatz dazu erlaubt die DSC die Bestimmung akkurater und präziser Ergebnisse, was jedoch mit höheren Investitionskosten verbunden ist.

Eine verwandte Technik ist die dielektrische Analyse, die in ►Kap.4 näher besprochen wird. Dabei macht man sich zunutze, dass sich Moleküle in einem angelegten elektrischen Feld in Abhängigkeit von der

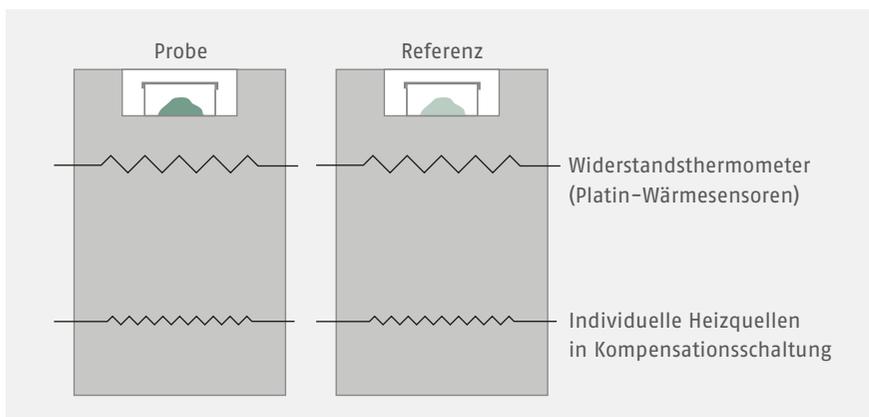
Größe, dem Dipolmoment und den Umgebungsparametern (temperaturabhängig) bewegen. Dabei dient die Probe als Dielektrikum in einem Kondensator. Das Anlegen einer Wechselspannung führt zu einer Oszillation, die durch die Bewegung permanenter Dipole in einer Phasenverschiebung zur Anregung resultiert. Jede Probe weist eine charakteristische Antwort oder Dielektrizitätskonstante für eine feste Temperatur und Anregungsfrequenz auf. Wird die Probe aufgeheizt oder abgekühlt, ändert sich die Antwort des Systems, da sich die Mobilität der molekularen Dipole ändert. Findet bei der Temperaturänderung ein Phasenübergang 1. Ordnung statt (z. B. Schmelzen), so äußert sich das in einer frequenzunabhängigen Änderung der Mobilität der Dipole. Daraus resultiert eine Reihe von Kurven unterschiedlicher Intensität, aber mit einem gemeinsamen Maximum bei der Phasenübergangstemperatur. Für Glasübergänge (pseudo-zweite Ordnung), die einen Übergang über einen breiten Temperaturbereich aufweisen, wird eine bestimmte Änderung in der Intensität und der Temperatur beobachtet, die eine sehr empfindliche Detektion dieser Ereignisse erlaubt. Die dielektrische Analyse bestimmt somit die mikroskopische „Viskosität“ des Systems und kann Informationen über Aktivierungsenergien von Zustandsänderungen, aber auch Informationen über die Homogenität der Probe liefern. Der Ansatz beinhaltet jedoch einen deutlich höheren Aufwand bei der Datenanalyse als andere thermische Verfahren.



● **Abb. 2.19** Gemeinsame Wärmequelle eines Differenz-Thermoanalysegeräts mit Thermoelementen in Kontakt mit der Probe und der Referenzzelle

Thermogravimetrische Analyse (TGA) und Thermo-mechanische Analyse (TMA)

Weitere Parameter, wie die Änderung des Gewichts mit der Temperatur (TGA) bzw. die Änderung der mechanischen Eigenschaften mit der Temperatur (TMA), sind ebenfalls interessante Aspekte für die Formulierungsentwicklung und die industrielle Qualitätskontrolle. Bei der TGA wird eine Vakuumwaage mit einer Genauigkeit von $0,1 \mu\text{g}$ verwendet, um die Gewichtsänderung in Abhängigkeit von der Temperaturänderung unter konstantem Druck ($0,01\text{--}101\,325 \text{ Pa}$) zu bestimmen.



● **Abb. 2.20** Schematischer Aufbau der Wärmequellen bei der DSC. Es kommen getrennte Wärmequellen für die Probenzelle und die Referenzzelle zum Einsatz.

TGA-Geräte werden aktuell außerdem mit Infrarot- und Massenspektrometern kombiniert, um die chemische Natur der aus der Probe entweichenden Gase zu analysieren. Darüber hinaus kann auch die Karl-Fischer-Titration (►Kap. 2.2.7) verwendet werden, um zu bestimmen, ob Wasserdampf oder andere Lösemittel aus der Herstellung an der Desolvation beteiligt sind. Die Änderungen von hydratisierten Salzen wie Calciumoxalat ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) mit der Temperatur können ebenfalls mittels TGA analysiert werden. [47] Zudem wurde die TGA auch verwendet, um Knochengewebe in Verbindung mit Dentalstrukturen zu untersuchen. [48] Nicht zuletzt kann die TGA auch zur Analyse der Wirkstoffstabilität und der Abbaukinetik eingesetzt werden.

Im Gegensatz zur TGA-Messung, die sich auf die Gewichtsänderung fokussiert, untersucht die TMA die Änderung der mechanischen Eigenschaften, die Ausdehnung oder Schrumpfung einer Probe oder Änderungen in den viskoelastischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Temperatur. Unter Verwendung eines Aufbaus, der jede Bewegung der Probe aufgrund von Ausdehnung, Schmelzen oder anderen physikalischen Eigenschaften in ein elektrisches Signal umwandelt, kann dieses Verhalten gemessen werden. Dabei werden die Messzellen in einen Ofen gebracht, der einen Temperaturbereich von -150°C bis 700°C abdeckt. Das Gerät wird im Wesentlichen wie ein Penetrometer, Dilatometer oder eine Zugprüfmaschine über einen großen Temperaturbereich eingesetzt. Mit der TMA wurden zum Beispiel die viskoelastischen Eigenschaften von Haaren und dem Stratum corneum der Haut untersucht. [49] Ein anderes wichtiges Einsatzgebiet der TMA sind Polymerfilme und Beschichtungen, die in pharmazeutischen Prozessen zur Anwendung kommen.

2.2.7 Karl-Fischer-Methode

Die Karl-Fischer-Methode wird üblicherweise als potenziometrische Titration zur Untersuchung des Wassergehalts von festen Materialien eingesetzt. Die Methode basiert auf der Reaktion von Iod, das elektrolytisch an der Anode erzeugt wird, und Schwefel mit Wasser. Ein Mol Iod reagiert dabei mit einem Mol Wasser, die Wassermenge ist damit direkt proportional zum erzeugten Strom.

Bei einer DSC-Messung beobachtet man eine endotherme Reaktion bei 120°C . Diese endotherme Reaktion kann aufgrund des Schmelzens des kristallinen Materials, aufgrund einer Desolvation oder einer polymorphen Umwandlung erfolgen. Misst man die gleiche Probe mit TGA und beobachtet einen Gewichtsverlust von ungefähr 4% bei der gleichen Temperatur, bei der auch der endotherme Peak beobachtet wird, so kann man schlussfolgern, dass der Energieeintrag mit

einer Desolvation verknüpft ist. Wird die Karl-Fischer-Analyse verwendet, kann man das feste Material einer Titration unterziehen und die Menge an Wasser bestimmen. Mit der Karl-Fischer Methode kann ermittelt werden, ob die Desolvation nur auf Wasserverlust beruht (Wassergehalt gleich Gewichtsverlust in der TGA = 4%) oder ob noch eine weitere im Kristallgitter eingeschlossene Komponente beteiligt ist. Diese Methode wird routinemäßig in der pharmazeutischen Charakterisierung verwendet, u. a. zur Bestimmung der Feuchte sowie von Feuchteeffekten in festen Zubereitungen aufgrund von Wassersorption aus der Luft. Außerdem greift die Qualitätskontrolle zum Vergleich verschiedener Chargen von festen Zubereitungen auf solche Parameter zurück.

Info 2.4: Praktische Anwendung der thermischen Analyse

Die Verwendung von TGA in Kombination mit DSC oder DTA erlaubt eine Klassifizierung endothermer und exothermer Reaktionen. Findet man zum Beispiel in einem DSC-Thermogramm eine endotherme Reaktion bei 120°C , einen weiteren endothermen Peak bei 190°C und einen exothermen Prozess bei 260°C muss der Grund für alle drei Prozesse identifiziert werden. Beim Einsatz eines TGA-Geräts erhält man Informationen über die Gewichtsänderung als Funktion der Temperatur. Die Übergänge der Probe können mittels TGA hinsichtlich der Gewichtsänderung eingeteilt werden: z. B. wird ein Gewichtsverlust von 4% bei 120°C beobachtet, keine Gewichtsänderung bei 190°C und ein kompletter Verlust des Gewichts bei 260°C , sodass bestimmte Annahmen getroffen werden können. Der endotherme Gewichtsverlust von 4% kann mit einer Desolvation erklärt werden. Die Tatsache, dass beim endothermen Peak bei 190°C keine Gewichtsänderung beobachtet wird, legt das Schmelzen nahe, während der exotherme Prozess mit dem Verlust der verbleibenden Masse auf eine vollständige Zersetzung der Probe schließen lässt. Die Verwendung der Karl-Fischer-Methode erlaubt nun zu bestimmen, welcher Art die Desolvation bei 120°C ist und ob Wasser oder eine andere Substanz abgegeben wird.

2.2.8 Analyse der Dampfsorption/-desorption

Die Technik ähnelt der thermogravimetrischen Analyse (TGA) insofern, als sie Gewichtsänderungen von Festkörpern misst, die verschiedenen Lösemitteldämpfen oder Feuchtegraden von Dämpfen und/oder Temperaturen (typischerweise isotherm) ausgesetzt werden. Um die relative Feuchte zu kontrollieren, können verschie-

dene gesättigte Salzlösungen verwendet werden. [50] Dieser Ansatz wird zur Untersuchung verschiedener physikochemischer Eigenschaften von Wirkstoffen und Zubereitungen verwendet. Bringt man in einen geschlossenen Behälter einerseits eine gesättigte Salzlösung, die eine hohe relative Feuchte im Gasraum erzeugt, und andererseits einen Wirkstoff ein, so kann man die Hygroskopizität der Substanz mittels Gewichtsänderung als Folge der Wasseraufnahme aus der Luft für diese Luftfeuchte bestimmen. Eine positive Gewichtsänderung spricht für eine Aufnahme (Sorption) des Lösemittels (in diesem Fall Wasser). Die Fähigkeit kontinuierlich Lösemittel (Wasser) aufzunehmen resultiert in einer Verklumpung oder dem Zerfließen der Substanz. Bei geringen relativen Feuchten im Gasraum könnte eine Gewichtsabnahme der Probe beobachtet werden. In diesem Fall spricht man von Desorption, d. h., das Lösemittel/Wasser wird aus der Probe an die Umgebung abgegeben. Die Untersuchung der Wasserdampfsorption oder -desorption erlaubt die Charakterisierung eines kristallinen Materials in Bezug auf seinen Ordnungszustand in Abhängigkeit von der Lösemittelmenge. [51] Abgesehen von Wasser kann dieser Effekt mit entsprechenden Geräten auch mit anderen Lösemitteln untersucht werden. Der Grad der Solvation einer kristallinen Form kann nachteilige Effekte auf seine chemische Stabilität [52] und/oder seine Verarbeitbarkeit haben.

Ganz allgemein ist festzustellen, dass je weniger sensitiv ein festes Material oder eine feste Zubereitung auf Änderungen der relativen Feuchte reagiert, desto höher wird die pharmazeutische Lagerstabilität (shelf life) und damit die Leistung des Produkts sein. Da pharmazeutische Produkte in allen Klimazonen vertrieben und angewendet werden, ist die Bestimmung der Feuchte-sorptions/-desorptionsraten ein sehr wichtiger Parameter für die Vorhersage der Stabilität von Wirkstoffen und Formulierungen.

2.3 Phasengleichgewichte und Gibbs'sche Phasenregel

Die drei Hauptzustände bzw. Phasen von Materie (fest, flüssig, gasförmig) werden in der Regel unter bestimmten Bedingungen individuell definiert; in vielen Systemen koexistieren verschiedene Phasen jedoch nebeneinander. Als Beispiel sei ein Glas Wasser mit Eis an einem heißen Sommertag angeführt. Hier finden sich drei koexistierende Phasen: Eis (fest), Wasser (flüssig) und Wasserdampf (gasförmig). Die Menge an Eis im Getränk hängt stark von verschiedenen Parametern ab, wie der vorgelegten Menge, der Temperatur des Wassers und natürlich der Umgebungstemperatur. Je länger das Getränk der wärmeren Umgebung ausgesetzt ist,

desto weniger Eis wird vorliegen und desto mehr Wasser wird durch das Schmelzen des Eises entstanden sein. Zudem wird das Flüssigkeitsvolumen durch den Übergang des Wassers in die Dampfphase reduziert werden. Für dieses System wird sich kein Gleichgewicht zwischen den drei Phasen einstellen, da das für die Verteilung des Wasserdampfs zur Verfügung stehende Gasvolumen im Gegensatz zu den Volumina der festen und flüssigen Phase potenziell unendlich ist.

Wird das Getränk in einer Flasche verschlossen, ist die Verdampfung durch das verfügbare Gasvolumen begrenzt. Das Eis schmilzt und wird zu Wasser und die Verdunstung wird zeit- und temperaturabhängig. Wird das System in den Gefrierschrank gelegt, wird nach langer Lagerzeit nur eine feste Phase vorliegen. Bei ausreichender Erwärmung wird am Ende nur noch eine gasförmige Phase existieren. Ein Öffnen und Schließen des Gefäßes verändert die Zusammensetzung der Dampfphase und beeinflusst daher das Gleichgewicht. Dieses Beispiel mit nur einer Komponente (H_2O) kann auch auf Zwei- oder Mehrkomponentensysteme erweitert werden. Ein Beispiel für ein Mehrkomponentensystem ist eine Wirkstoffsuspension mit festem Wirkstoff in einem flüssigen Dispersionsmittel und einer Dampfphase, die sich über der Flüssigkeit im zur Verfügung stehenden Volumen (bis zum Deckel) ausbildet. Bis der Deckel geöffnet wird befindet sich das beschriebene System im Gleichgewicht. Dann entweicht die Gasphase und die Formulierung wird teilweise entnommen. Danach bildet sich ein neues Gleichgewicht bzw. ein Nichtgleichgewichtszustand unter den geänderten Bedingungen aus. Dies bedeutet, dass nach jedem Öffnen und Wiederverschließen ein neues System entsteht. Diese Situation wird später in diesem Kapitel noch ausführlich diskutiert.

Im Folgenden wird erklärt, wie die unterschiedlichen Phasen miteinander koexistieren und wie viele Variablen nötig sind, um den Zustand des Systems (die Zustände der Materie) vollständig festzulegen und zu beschreiben.

2.3.1 Die Gibbs'sche Phasenregel

In den oben beschriebenen Beispielen kann jede Phase durch einen Satz unabhängiger Variablen (z. B. Temperatur) definiert werden; die Koexistenz von Phasen kommt nur über einen limitierten Bereich der Variablen vor (Eis existiert weniger lang in kochendem Wasser als in kaltem Wasser). Um den Zustand jeder Phase festzulegen und vollständig zu beschreiben, bedarf es der Kenntnis mehrerer Variablen. J. Willard Gibbs erkannte, dass mit der **Phasenregel** eine Beziehung existiert, die die Beschreibung des Systems mit einer minimalen Anzahl an intensiven Variablen (Variablen, die unabhängig von der Größe des Systems sind, wie z. B. Temperatur, Druck, Dichte, Stoffmengenverhältnis) erlaubt;

diese Variablen können geändert werden, ohne dass sich das Gleichgewicht ändert. Anders ausgedrückt erlaubt es die Phasenregel, die geringste Anzahl an intensiven Variablen anzugeben, die benötigt werden, um das System vollständig festzulegen. Diese kritische Zahl von Variablen/Parametern wird mit F , der Anzahl der **Freiheitsgrade** des Systems, bezeichnet. Die Phasenregel lautet:

$$F = C - P + 2$$

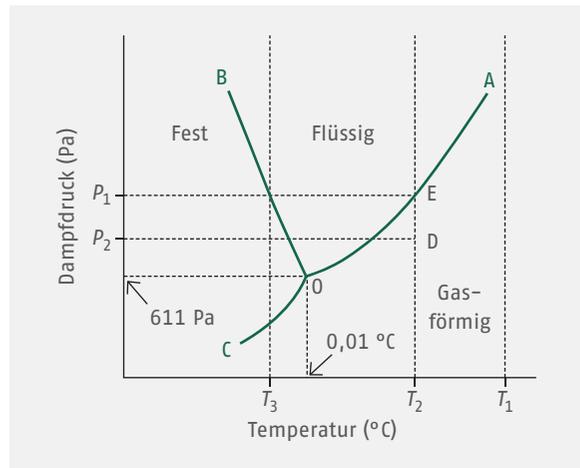
Gleichung 2.19

Dabei beschreibt C die Anzahl der Komponenten und P die Anzahl der Phasen des betrachteten Zustands.

Eine **Phase** bezeichnet dabei einen homogenen Bereich mit gleichen physikalischen Eigenschaften in jedem Volumenelement. Eine Phase wird von einer anderen durch eine Phasengrenze separiert, an der sich eine physikalische Größe sprunghaft ändert. Ein System aus Wasser und Wasserdampf ist demnach ein Zwei-Phasen-System. Ein Gleichgewichtssystem von Eis, Wasser und Wasserdampf ist ein Drei-Phasen-System.

Die **Anzahl der Komponenten** C ist die kleinste Zahl an Konstituenten, über die sich die Zusammensetzung der Phase im Gleichgewicht in Form einer chemischen Formel ausdrücken lässt. Die Anzahl der Komponenten im System Eis, Wasser und Wasserdampf ist eins, da sich die Zusammensetzung aller drei Phasen durch die chemische Formel für Wasser H_2O ausdrücken lässt. Im Drei-Phasen-System $\text{CaCO}_3 = \text{CaO} + \text{CO}_2$ lässt sich die Zusammensetzung jeder Phase durch eine Kombination von jeweils zwei der chemischen Stoffe ausdrücken. Wird beispielsweise CaCO_3 und CO_2 gewählt, so kann CaO als $(\text{CaCO}_3 - \text{CO}_2)$ ausgedrückt werden. Folgerichtig ist die Anzahl der Komponenten in diesem System zwei.

Die **Anzahl der Freiheitsgrade** F entspricht der kleinsten Zahl an intensiven Variablen, die bekannt sein muss, um das System vollständig zu beschreiben. Darauf begründet sich auch die Nützlichkeit der Phasenregel. Obwohl eine große Zahl intensiver Eigenschaften existiert, die mit dem System verknüpft sind, ist es nicht nötig, alle diese Eigenschaften zu kennen, um den Zustand des Systems eindeutig festzulegen. Zur Verdeutlichung wird eine bestimmte Masse Gas, z. B. Wasserdampf, das in einem festen Volumen verteilt ist, betrachtet. Aufgrund der Phasenregel kann man das System mit nur zwei unabhängigen Variablen beschreiben. $F = 1 - 1 + 2 = 2$. Da zur vollständigen Beschreibung zwei Variablen benötigt werden, kann man sagen, dass das System zwei Freiheitsgrade hat. Obwohl das Volumen, in dem sich das Gas verteilt, bekannt ist, ist es nicht wahrscheinlich, dass man den Zustand exakt dupliziert (außer durch sehr großen Zufall), da es beliebig viele Optionen für die Einstellung der Temperatur oder des Drucks oder einer anderen vom Volumen



• Abb. 2.21 Phasendiagramm von Wasser für moderate Drücke p

unabhängigen Größe gibt. Genauso verhält es sich, wenn die Temperatur des Gases bekannt ist. Dann benötigt man noch das Volumen oder den Druck oder eine andere Variable, um das System vollständig festzulegen.

Ein weiteres anschauliches Beispiel ist ein System, bei dem sich Wasser und Wasserdampf im Gleichgewicht miteinander befinden. Kennt man die Temperatur, so ist das System vollständig beschrieben, da für eine bestimmte Temperatur, bei der Wasser und Wasserdampf koexistieren können, der Druck festgelegt ist. Wird bei einem bestimmten Druck gearbeitet, so ist die Arbeitstemperatur damit vorgegeben. Dies lässt sich auch einfach anhand der Phasenregel (• Gleichung 2.19) erkennen: $F = 1 - 2 + 2 = 1$.

Ein drittes Beispiel zur Erläuterung des Sachverhalts ergibt sich, wenn man das System aus Wasser und Wasserdampf abkühlt, bis sich eine feste Eisphase abscheidet. Unter diesen Bedingungen, bei denen ein Drei-Phasen-System aus Eis, Wasser und Wasserdampf im Gleichgewicht vorliegt, sagt die Phasenregel $F = 1 - 3 + 2 = 0$ voraus. Das System ist für diesen Zustand vollständig festgelegt (es existiert nur unter diesen Bedingungen!). Jeder Veränderung einer intensiven Variablen führt zu einem Verlust des Gleichgewichts und einem Verlust des stabilen Drei-Phasen-Zustands, sodass sich ein Zwei-Phasen-System ergibt. Wird an diesem speziellen Punkt im Drei-Phasen-System gearbeitet, sind Druck und Temperatur vorgegeben und nicht flexibel. Dieser Zustand ist auch als **non-varianter Zustand** bekannt.

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Phasen und der Anzahl der Freiheitsgrade für ein Ein-Komponenten-System ist in ■ Tab. 2.7 zusammengefasst. Diese Daten können mit • Abb. 2.21, die das Phasendiagramm (Phasengleichgewichte) von Wasser bei moderaten Drücken zeigt, abgeglichen werden.

■ **Tab. 2.7** Anwendung der Gibbs'schen Phasenregel auf ein Ein-Komponenten-System^a

System	Anzahl Phasen	Freiheitsgrade	Kommentar
Gasförmig, flüssig, oder fest	1	$F = C - P + 2$ $= 1 - 1 - 2 = 2$	Bivariate Systeme ($F = 2$) befinden sich auf den Flächen im Phasendiagramm (●Abb. 2.21). Zwei Variablen müssen festgelegt werden, z. B. p_2 und T_2 , um D zu definieren.
Gasförmig-flüssig, flüssig-fest oder gasförmig-fest	2	$F = C - P + 2$ $= 2 - 1 - 2 = 1$	Univariate Systeme ($F = 1$) befinden sich auf den Linien zwischen den beiden Phasen (Koexistenz der beiden Phasen bei A0, B0, C0 in ●Abb. 2.21). Eine Variable muss festgelegt werden, z. B. p_1 oder T_1 um E zu definieren.
Gasförmig-flüssig-fest	3	$F = C - P + 2$ $= 3 - 1 - 2 = 0$	Ein non-variantes System ($F = 0$) findet sich nur auf dem Schnittpunkt der Phasengrenzlinien im Punkt 0 (●Abb. 2.21).

^a C: Anzahl der Komponenten, P: Anzahl der Phasen

Es ist wichtig festzuhalten, dass bei einer größeren Anzahl von Komponenten mehr Variablen festgelegt werden müssen, sich die Anzahl der Freiheitsgrade also ebenfalls erhöht. Wird das System komplexer, dann müssen mehr Variablen vorgegeben werden bzw. bekannt sein. Umgekehrt verhält es sich mit der Anzahl der Phasen im Gleichgewicht; je größer diese ist, desto geringer ist die Anzahl der Freiheitsgrade:

- flüssiges Wasser + Wasserdampf,
- flüssiger Ethylalkohol + Dampf,
- flüssiges Wasser + flüssiger Ethylalkohol + Dampf-mischung (Anmerkung: Ethylalkohol ist mit Wasser vollständig mischbar als Dampf und als Flüssigkeit.),
- flüssiges Wasser + flüssiger Benzylalkohol + Dampf-mischung (Anmerkung: Benzylalkohol und Wasser bilden zwei getrennte flüssige Phasen und eine Gasphase aus. Die Gase sind vollständig mischbar; Wasser und Benzylalkohol sind partiell mischbar. Daher ist es wichtig, die Konzentrationen beider Komponenten für das einphasige System zu kennen, während im zweiphasigen Mischungsbereich nur eine Konzentration benötigt wird.).

2.3.2 Ein-Komponenten-Systeme

●Abb. 2.21 zeigt ein Ein-Komponenten-System, bestehend aus Wasser mit seinen verschiedenen Phasen. Die Kurve OA in diesem Phasendiagramm wird als **Dampfdruckkurve** bezeichnet. Das obere Ende der Kurve ist der kritische Punkt bzw. die kritische Temperatur bei $T_{K, H_2O} = 374^\circ\text{C}$, das untere Ende ist der sogenannte **Tripelpunkt** bei einer Temperatur von $0,0098^\circ\text{C}$. Bewegt man sich entlang dieser Kurve, so befindet sich das System im Gleichgewicht mit einer Koexistenz von Wasser und Wasserdampf. Die Kurve ist analog zur Kurve in ●Abb. 2.5. Die Kurve OC entspricht der Sublimationskurve; sie beschreibt den Bereich des Gleichgewichts zwischen der festen und der gasförmigen Phase,

also die Koexistenz von einem Feststoff und seinem Dampf (endlicher, aber typischerweise geringer Wert). Der Kurventeil OB ist die Schmelzkurve, bei der die feste und die flüssige Phase im Gleichgewicht koexistieren. Die negative Steigung der Kurve ist eine Folge der Abnahme der Schmelztemperatur bei höheren Drücken (vgl. auch ►Beispiel 2.8).

Die Zustandsänderungen als Folge der Druckänderung (bei konstanter Temperatur) oder der Temperaturänderung (bei konstantem Druck) ist sehr deutlich in ●Abb. 2.21 zu erkennen. Hält man die Temperatur bei T_1 konstant, dann befindet sich das System Wasser unabhängig vom Druck ausschließlich in der Gasphase (Änderung entlang der gestrichelten Linie). Bei einer Temperatur T_2 , die unterhalb der kritischen Temperatur liegt, findet man einen Phasenübergang von flüssig nach gasförmig; geht man entlang der gestrichelten Linie bei T_2 nach oben, so wird mit zunehmendem Druck das System in die flüssige Phase überführt (aufgrund der Abstandsänderung zwischen den Molekülen, die dann attraktive zwischenmolekulare Kräfte erfahren). Bei einer Temperatur unterhalb des Tripelpunkts T_3 beobachtet man interessanterweise den Übergang vom gasförmigen Zustand in den festen Zustand (Gas → Eis) und erst bei weiter steigendem Druck einen Übergang in den flüssigen Zustand. Diese Reihenfolge ist Ausdruck der Tatsache, dass Eis ein größeres Volumen beansprucht als flüssiges Wasser (Anomalie des Wassers). Am Tripelpunkt selbst liegen alle drei Phasen von Wasser im Gleichgewicht nebeneinander vor. Diese Situation findet man nur bei reduziertem Druck (≈ 6 mbar) und einer Temperatur von $0,0098^\circ\text{C}$ ($F = 0$).

Wie bereits in ■Tab. 2.7 dargelegt, ergibt sich in jedem Bereich, in dem nur eine Phase (fest, flüssig oder gasförmig) im Gleichgewicht existiert ($P = 1$) die Anzahl der Freiheitsgrade zu

$$F = 1 - 1 + 2 = 2$$

Dies bedeutet, dass zwei Variablen (Temperatur und Druck) festgelegt sein müssen, um das System vollständig zu beschreiben. Für ein Experiment, das bei einer Wassertemperatur von 76 °C durchgeführt wird, bedeutet dies beispielsweise, dass zusätzlich zur Temperatur auch der Druck angegeben und aufgenommen werden muss, da nur dann das System vollständig beschrieben ist. Bei einem offenen System würde der Druck dem Atmosphärendruck zum Zeitpunkt des Experiments entsprechen. Umgekehrt wäre es nicht ausreichend festzuhalten, dass flüssiges Wasser bei einem bestimmten Druck vorliegt; die Angabe der Temperatur wäre zwingend nötig. Außerdem zeigt die Gibbs'sche Phasenregel auch, dass der Experimentator zwei Variablen ändern darf, ohne dass die flüssige Phase verschwindet (oder erscheint). Das System hat also zwei Freiheitsgrade.

Entlang der drei Kurven, bei denen sich zwei Phasen miteinander im Gleichgewicht befinden, ergibt sich für F der Wert $F = 1$ (■ Tab. 2.7). Dementsprechend braucht man nur einen Wert anzugeben, um das System vollständig festzulegen. Ist zum Beispiel angegeben, dass das System im Gleichgewicht zwischen Wasser und Wasserdampf bei 100 °C vorliegt, dann braucht man den Druck nicht weiter zu spezifizieren, da der Dampfdruck nur 1013 mbar bzw. 101,3 kPa sein kann. Dasselbe gilt für die Kurven OB oder OC . Am Tripelpunkt bei der Koexistenz von Eis, Wasser und Wasserdampf gilt $F = 0$.

Der Tripelpunkt findet sich bei einer Temperatur von 0,0098 °C, der Gefrierpunkt (d.h. der Punkt, an dem mit Luft gesättigtes Wasser bei einem Druck von 1 atm im Gleichgewicht mit Eis vorliegt) liegt bei $T = 0$ °C. Erhöht man den Druck von 6 mbar auf 1013 mbar (≈ 1 atm), so reduziert sich der Gefrierpunkt um 0,0075 °C (vgl. ▶ Beispiel 2.8). Der Gefrierpunkt wird zudem durch die bei einem Druck von 1013 mbar im Wasser gelösten Gase um 0,0023 °C reduziert. Das bedeutet, dass der Gefrierpunkt von Wasser 0,0075 °C + 0,0023 °C = 0,0098 °C unterhalb des Tripelpunkts liegt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Temperatur, bei der ein festes Material schmilzt (schwach) vom Druck abhängt. Der Druck und die Temperatur, bei denen Wasser, Eis und Wasserdampf im Gleichgewicht vorliegen, entsprechen dem Tripelpunkt. Bei einem Druck von 1 atm, wird die Temperatur, bei der Wasser und Eis im Gleichgewicht vorliegen, als Gefrierpunkt bezeichnet.

2.4 Kondensierte Systeme

Anhand der Gibbs'schen Phasenregel wurde deutlich, dass für ein Ein-Komponenten-System die maximale Anzahl an Freiheitsgraden $F = 1 - 1 + 2 = 2$ ist. Im Folgenden wird deutlich werden, dass die Anzahl der Frei-

heitsgrade in einem Zwei-Komponenten-System maximal $F = 3$ werden kann (z. B. Temperatur, Druck und Konzentration). Um die Effekte all dieser Einflüsse darstellen zu können, wäre ein dreidimensionales Modell nötig, anstelle des planaren zweidimensionalen Modells, wie es im Fall vom Wasser zum Einsatz kam. In der Praxis ist es jedoch häufig so, dass feste oder flüssige Systeme bei normalen Bedingungen, z. B. bei einem festen, konstanten Druck von 1 atm, beschrieben werden. Durch diese Vorgehensweise (Festhalten einer Variablen) reduziert sich die Anzahl der Freiheitsgrade um eins. In einem Zwei-Komponenten-System bleiben damit nur zwei unabhängige Variablen übrig (Temperatur und Zusammensetzung), die gut mit einem planaren, zweidimensionalen Phasendiagramm dargestellt werden können. Systeme, bei denen die Gasphase vernachlässigbar ist und nur die feste und die flüssige Phase betrachtet werden, bezeichnet man als **kondensierte Systeme**. Bei der Diskussion von Drei-Komponenten-Systemen wird sich zeigen, dass es bequemer ist, mit kondensierten Systemen zu arbeiten.

Es ist wichtig festzuhalten, dass der Dampfdruck in Gasen und Aerosolen nicht vernachlässigt werden kann. Kondensierte Systeme sind allerdings zur Beschreibung von festen und flüssigen Darreichungsformen geeignet. Auch feste Arzneiformen können flüssige Phasen enthalten und umgekehrt. Das heißt, in einer offensichtlich festen Arzneiform wie einer Tablette können geringe Mengen an „Lösung“ vorhanden sein. Im Zusammenhang mit der Stabilität von Arzneiformen wird deshalb auch auf die Solvolyse, einen primären Mechanismus für den Abbau fester Wirkstoffe, einzugehen sein.

2.4.1 Flüssige Zwei-Komponenten-Systeme

Die Erfahrung lehrt, dass Ethanol und Wasser in allen Verhältnissen vollständig mischbar sind. Im Gegensatz dazu sind Wasser und Quecksilber für alle praktischen Anwendungen vollständig nichtmischbar, unabhängig von den relativen Mengen. Zwischen diesen beiden Extremen existiert eine ganze Bandbreite von Systemen, die partielle Mischbarkeit aufweisen. Ein derartiges System bilden z. B. Phenol und Wasser, deren Phasendiagramm bei konstantem Druck in ● Abb. 2.22 dargestellt ist. Die Kurve zeigt die Grenzen von Temperatur und Konzentration, innerhalb derer zwei flüssige Phasen nebeneinander im Gleichgewicht existieren. Der Bereich außerhalb dieser Kurve ist der Einphasenbereich, bei dem eine homogene flüssige Mischung vorliegt. Man betrachte die Zusammensetzung beginnend mit Punkt a , der einer 100%igen wässrigen Phase (kein Phenol) bei $T = 50$ °C entspricht. Wird eine kleine bekannte Menge Phenol zu dieser festen Menge an Wasser gegeben, so findet man am Anfang eine flüssige

Lineal messen, oft wird aber der Wert in Gewichtsprozent auf der x-Achse verwendet (hier: Gewichtsanteil von Phenol; ● Abb. 2.22). Für das vorliegende Beispiel bedeutet dies, dass bei Punkt *b* 11 % Phenol, bei Punkt *c* 63 % und bei Punkt *d* 24 % Phenol vorliegen. Das Verhältnis dc/bd ergibt sich zu $dc/bd = (63 - 24)/(24 - 11) = 39/13 = 3/1$. Mit anderen Worten, für jede 10 g des flüssigen Systems im Gleichgewicht bei Punkt *d* findet man 7,5 g von Phase A und 2,5 g von Phase B. Wird ein System mit 50 Gewichtsprozent Phenol hergestellt (Punkt *f*), ergibt sich das Verhältnis von Phase A zu Phase B aus den Längen der Strecke fc/bf mit $fc/bf = (63 - 50)/(50 - 11) = 13/39 = 1/3$. Für 10 g der flüssigen Phase im Gleichgewicht im Punkt *f* findet man also entsprechend 2,5 g von Phase A und 7,5 g von Phase B. Es ist offensichtlich, dass ein System bei $T = 50^\circ\text{C}$ und einem Anteil von 37 % Phenol im Gleichgewicht gleiche Anteile von Phase A und B aufweist.

Auf solch einer Grenzlinie (Konode) zu arbeiten, erlaubt es, zusätzlich zur Angabe der Gewichtsprocente auch die Zusammensetzung der beiden Phasen in jedem Punkt des Phasendiagramms zu berechnen. Exemplarisch wird eine Mischung von 24 g Phenol mit 76 g Wasser bei einer Temperatur von $T = 50^\circ\text{C}$ betrachtet, zu einem Zeitpunkt, an dem sich ein Gleichgewicht eingestellt hat. Es finden sich zwei separate Phasen, von denen Phase A 75 g (mit einer Zusammensetzung von 11 % Phenol) ausmacht und Phase B 25 g (mit einem Anteil von 63 % Phenol). Damit kann leicht die Menge an Phenol in Phase A mit $(11 \cdot 75)/100 = 8,25$ g berechnet werden. Phase B enthält $(63 \cdot 25)/100 = 15,75$ g Phenol, sodass sich eine Gesamtmenge von 24 g Phenol ergibt (wie ursprünglich eingesetzt). Es ist nun ein Leichtes zu berechnen, dass Phase A 66,75 g Wasser enthält und Phase B 9,25 g Wasser. Das Beispiel ist in ● Abb. 2.22 illustriert (Punkte *b* und *c*).

Wird die Phasenregel auf das Beispiel in ● Abb. 2.22 angewendet, so zeigt sich, dass für ein kondensiertes Zwei-Komponenten-System und einen einphasigen flüssigen Zustand $F = 3$ gilt. Da der Druck konstant ist, reduziert sich die Anzahl der Freiheitsgrade auf 2, und es müssen sowohl die Temperatur als auch die Konzentration angegeben werden, um das System vollständig zu definieren. Sind zwei flüssige Phasen im Gleichgewicht vorhanden, dann gilt $F = 2$. Da der Druck weiterhin konstant ist, reicht die Angabe der Temperatur zur Festlegung des Systems, da sich F auf $F = 1$ reduziert.¹² Anhand von ● Abb. 2.22 wird deutlich, dass bei einer

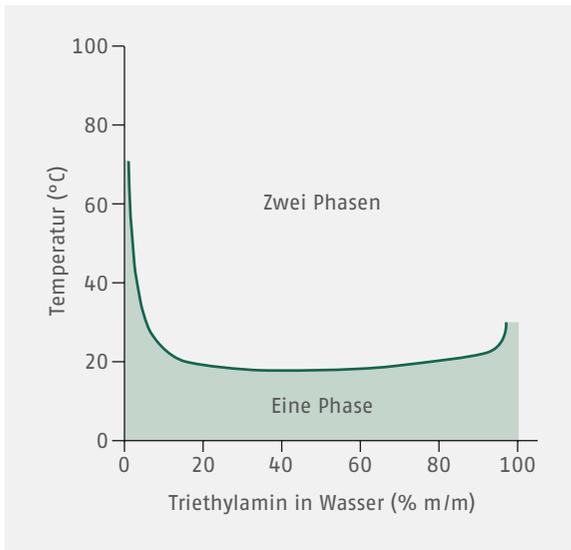
gegebenen Temperatur die Zusammensetzung im Zwei-Phasen-Bereich durch die Schnittpunkte der Konode mit der Gleichgewichtskurve zwischen dem ein- und zweiphasigen Bereich (Punkte *b* und *c* bei $T = 50^\circ\text{C}$) gegeben ist. Die Zusammensetzung (relative Menge von Phenol und Wasser) der beiden flüssigen Phasen wird dann analog zu dem vorangegangenen Beispiel berechnet.

Das Phasendiagramm zeigt seinen praktischen Nutzen dann, wenn bei einem Mehrkomponentensystem die Bedingungen so gewählt werden sollen, dass z. B. ein Ein-Phasen-System entsteht. Beispielsweise kann die Handhabung von festem Phenol, das als solches nekrotische Eigenschaften aufweist, durch die Verwendung einer wässrigen Lösung sicherer gestaltet werden. Mehrere Formulierungen mit unterschiedlicher Menge an Phenol finden sich auch in den verschiedenen Pharmakopöen. Ist der Gefrierpunkt der Phenol-Wasser-Mischungen nicht ausreichend niedrig, kann bei niedrigen Umgebungsbedingungen durchaus mit der Bildung von Festkörperbestandteilen gerechnet werden. Dies führt unweigerlich zu Ungenauigkeiten bei der Dispergierung (geringere Homogenität) und zu einer reduzierten Genauigkeit bei der Zubereitung. Nach Mulley [53] liegt die am besten geeignete einphasige Zubereitung bei einer Phenolkonzentration von 76 % vor. Diese Mischung weist einen Gefrierpunkt von $3,5^\circ\text{C}$ auf. Verflüssigtes Phenol mit einem Anteil von circa 90 % Phenol (Phenolum liquefactum DAC) weist dagegen einen Gefrierpunkt von 17°C auf.¹³ Die 76%ige Zubereitung, die Mulley vorgeschlagen hat, ist also auch bei Temperaturen unter der typischen Raumtemperatur noch gut verwendbar. Eine Reihe anderer binärer flüssiger Systeme sind untersucht worden, weisen aber keine pharmazeutische Bedeutung auf.

In ● Abb. 2.23 ist eine flüssige Mischung dargestellt, die keine obere Lösungstemperatur, aber eine untere Lösungstemperatur aufweist. Unterhalb dieser Temperatur sind die beiden Komponenten in allen Verhältnissen mischbar. Betrachtet man das Phasendiagramm für eine Nicotin-Wasser-Mischung (● Abb. 2.24), so findet man eine untere und eine obere Lösungstemperatur. Die untere Lösungstemperatur ist vermutlich auf Komplexe zurückzuführen, die ein stabiles einphasiges System bilden. Bei höherer Temperatur zerfallen diese und ein partiell-mischbares System entsteht. Ist die Temperatur hoch genug, reicht die kinetische Energie der Komponenten aus, um wieder eine homogene Mischung (einphasig) zu erzeugen.

12 Die Anzahl der Freiheitsgrade, die man aus der Gibbs'schen Phasenregel für ein nichtkondensiertes System erhält, bleibt unverändert. Wenn also eine flüssige Phase und ihr Dampf vorliegen, ergibt sich $F = 2 - 2 + 2 = 2$; Temperatur und Zusammensetzung müssen festgelegt werden. Bei zwei flüssigen und einer Gasphase gilt $F = 2 - 3 + 2 = 1$, sodass die Angabe der Temperatur ausreicht.

13 Verflüssigtes Phenol wird z. T. noch bei erwachsenen Fußnägeln angewandt, ist sonst aber ein bedenklicher Stoff, der nicht mehr verwendet wird.



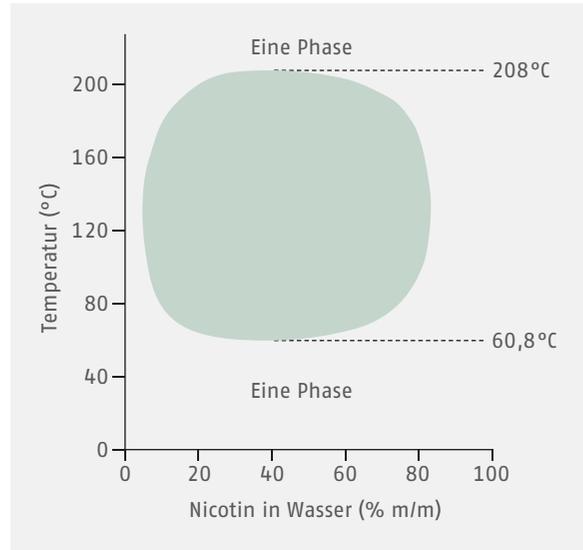
• **Abb. 2.23** Phasendiagramm des Systems Triethylamin-Wasser, bei dem eine untere Entmischungstemperatur zu beobachten ist

2.4.2 Zwei-Komponenten-Systeme aus festen und flüssigen Phasen: eutektische Mischungen

Im Folgenden werden hauptsächlich solche Systeme betrachtet, die in der flüssigen Phase vollständig miteinander mischbar sind, in der festen Phase jedoch vollständig nichtmischbar. Die festen Phasen liegen dabei komplett als kristalline Formen vor. Beispiele für solche Systeme sind u. a. Thymol-Salol, Salol-Campher, Paracetamol-Propyphenazon und Lidocain-Prilocain.

Das Phasendiagramm für das System Thymol-Salol ist in • Abb. 2.25 abgebildet. Es sind deutlich vier unterschiedliche Bereiche zu beobachten: (i) ein flüssiger Zustand bei höheren Temperaturen (Schmelze), (ii) ein Bereich der kristallines Salol in einer flüssigen Phase der beiden Komponenten enthält, (iii) ein Bereich mit festem Thymol in einer flüssigen Phase beider Komponenten und (iv) ein Bereich in dem beide Komponenten als getrennte feste Phasen vorliegen. Die Bereiche, bei denen zwei Phasen vorliegen (ii–iv) sind vergleichbar mit dem Zwei-Phasen-Bereich des Phenol-Wasser-Systems aus • Abb. 2.22. Daher ist es möglich, die Zusammensetzung und den Anteil beider Komponenten aus der Kenntnis der Grenzlinien und der Phasengrenzen zu berechnen.

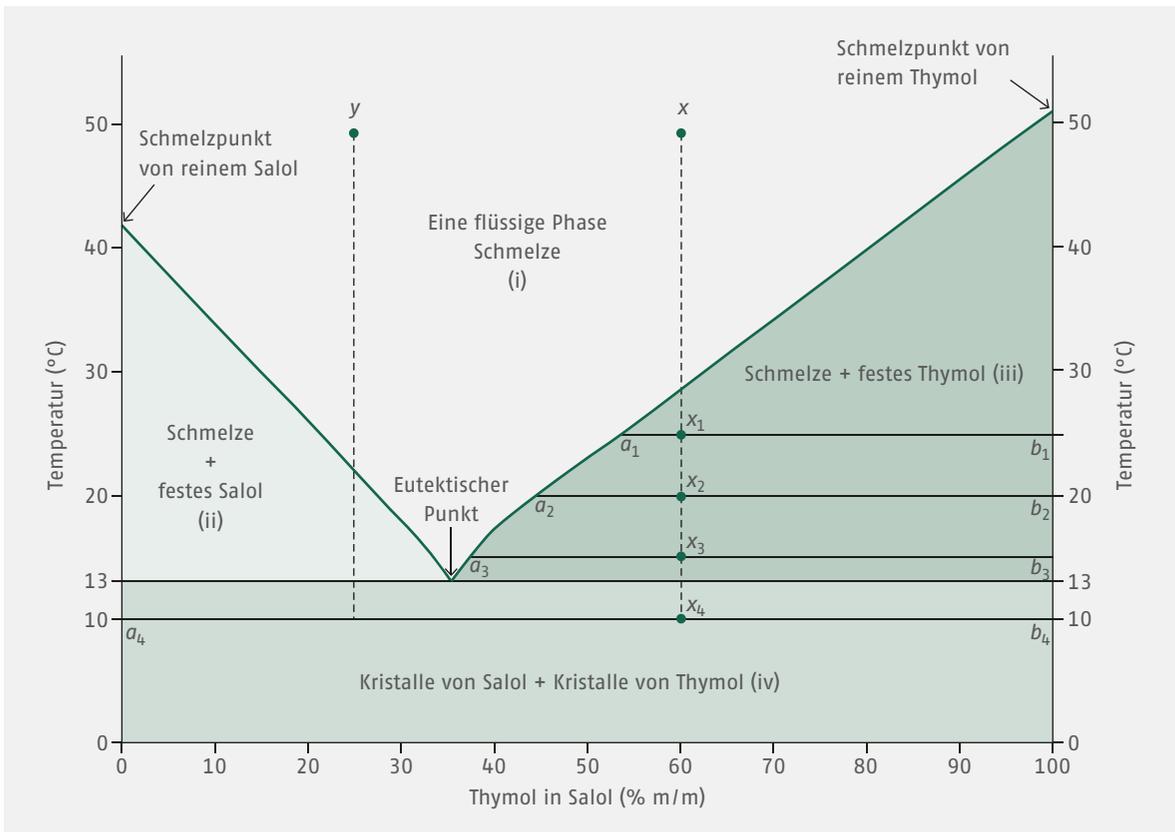
Angenommen, es wird eine Mischung aus 60 Massenprozent Thymol in Salol hergestellt und die Temperatur auf $T = 50^\circ\text{C}$ erhöht (Punkt x in • Abb. 2.25). Kühlt man das System nun kontrolliert ab, so bewegt man sich auf der gestrichelten Linie nach unten. Dabei beobachtet man eine Abfolge von Phasenänderungen. Die Mischung bleibt zunächst flüssig (einphasig) bis die Temperatur unter 29°C fällt. Hier fällt eine winzige Menge Thymol aus; ein Zwei-Phasen-System (fest-flüs-



• **Abb. 2.24** Phasendiagramm der Mischung von Nicotin und Wasser mit einer unteren und einer oberen Lösungstemperatur (kritische Entmischungstemperatur)

sig) entsteht. Bei 25°C (\approx Raumtemperatur) liegt das System am Punkt x_1 als festes Thymol (b_1) und einer Mischung aus 53% Thymol in Salol (a_1) vor. Das Gewichtsverhältnis von a_1 zu b_1 ist $(100 - 60)/(60 - 53) = 40/7$, also $a_1:b_1$ wie 5,71:1. Wird die Temperatur weiter auf 20°C reduziert (Punkt x_2), liegt eine Zusammensetzung der flüssigen Phase (Schmelze) von 45% Thymol in Salol (a_2) vor; die feste Phase ist immer noch reines kristallines Thymol (b_2). Das Verhältnis beträgt $a_2:b_2 = (100 - 60)/(60 - 45) = 40/15 = 2,67:1$. Bei 15°C (Punkt x_3) ist die Zusammensetzung der flüssigen Phase nun 37% Thymol in Salol (a_3) und das Massenverhältnis der flüssigen zur festen Phase ($a_3:b_3$) ist $(100 - 60)/(60 - 37) = 40/23 = 1,74/1$. Fällt die Temperatur unter 13°C , dann liegt keine flüssige Phase mehr vor und das System besteht aus zwei festen Phasen aus kristallinem reinem Salol und Thymol. Am Punkt x_4 bei $T = 10^\circ\text{C}$ ist das System im Gleichgewicht eine Mischung von reinem Salol (a_4) und reinem Thymol (b_4) im Verhältnis von $(100 - 60)/(60 - 0) = 40/60 = 0,67/1$, was der anfänglichen Zusammensetzung entspricht. Beim Abkühlen der Schmelze von Salol und Thymol kondensiert mehr und mehr Thymol. Analog verhält sich das System am Punkt y , wo nun aber festes Salol bei $T = 22^\circ\text{C}$ entsteht.

Die niedrigste Temperatur, bei der eine flüssige Phase im System Thymol-Salol vorliegt, ist 13°C , und die Zusammensetzung der flüssigen Phase entspricht 34% Thymol in Salol. Diesen Punkt im Phasendiagramm nennt man den **eutektischen Punkt**. Am eutektischen Punkt koexistieren drei Phasen (flüssiges und festes Salol sowie festes Thymol). Die Gibbs'sche Phasenregel für den eutektischen Punkt ergibt $F = 2 - 3 + 2 = 1$, bei konstantem Druck liefert $F = 0$, also einen



• **Abb. 2.25** Phasendiagramm der Mischung von Thymol und Salol mit den entsprechenden Phasengrenzlinien und dem eutektischen Punkt. Daten aus [65]

non-varianten Punkt. Die Zusammensetzung von fester und flüssiger Phase ist zudem am eutektischen Punkt gleich (die eutektische Zusammensetzung). Die beiden festen Phasen liegen fein verteilt nebeneinander vor. Diese Nähe der Komponenten in der Mischung führt zum sogenannten **Kontaktschmelzen** bei der niedrigsten möglichen Temperatur der Mischung. Mischungen von Salol und Campher zeigen ein ähnliches Verhalten. In diesem System findet man den eutektischen Punkt bei einer Zusammensetzung von 56 Gewichtsprozent Salol in Campher bei einer Temperatur von 6°C. Die zwei Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain weisen bei einer 1:1-Mischung eine eutektische Temperatur von 18°C auf. Bei Raumtemperatur ist die Mischung also flüssig und kann für die topische Anwendung verwendet werden. Das flüssige eutektische Gemisch kann in Wasser emulgiert werden und erlaubt eine einfache topische Resorption der beiden Wirkstoffe. [54]

In ▶ Kap. 2.2.6 zur Thermischen Analyse wurde dargestellt, dass Phasenübergänge mittels Kalorimetrie untersucht werden können. Eutektische Punkte werden oft durch die Messung der Erstarrungspunktdepression (Abnahme des Erstarrungspunkts der Reinstoffe) bestimmt.

2.4.3 Feste Dispersionen

Eutektische Gemische sind Beispiele für feste Dispersionen. Die beiden festen Phasen des Eutektikums sind jeweils aus nur einer Komponente zusammengesetzt und befinden sich in engem Kontakt miteinander. Die beiden Kristalle sind miteinander gemischt und bilden ein Kristallgemenge. Eine weitere wichtige Gruppe fester Dispersionen sind die **festen Lösungen**, bei der jede feste Phase beide Komponenten enthält. Eine feste Komponente ist in einem festen Lösemittel (2. Komponente) gelöst und bildet einen Mischkristall. Feste Lösungen sind typischerweise nicht stöchiometrisch und die Komponente mit geringerer Menge (die Gastkomponente) baut sich aufgrund der molekularen Ähnlichkeit in das Kristallgitter des Gastgebers ein oder nutzt Fehlstellen im Kristallgitter. Feste Lösungen können in Abhängigkeit von der Interaktion der Moleküle miteinander niedrigere, höhere oder unveränderte Schmelzpunkte aufweisen. Eine dritte Variante ist die molekulare Dispersion einer Substanz in einer anderen, wobei das Gesamtsystem amorph ist. Solche **glasartigen festen Lösungen** weisen eine intermediäre Glasübergangstemperatur auf, die zwischen denen der amorphen Substanzen liegt. Die Dispersion von Partikeln in halbfesten oder festen Matrices (feste Suspension) ist ein oft verwendeter Ansatz, um Wirkstoffe bes-

ser applizieren zu können (z. B. Monistat-1, Thiaconazol zur vaginalen Pilzbekämpfung).

Es besteht großes Interesse an solchen festen Dispersionen, da sie die Auflösung und Freisetzung schlecht löslicher (d. h. insbesondere schlecht wasserlöslicher) Wirkstoffe in Kombination mit gut löslichen Substanzen wie Harnstoff und Polyethylenglykol begünstigen. Die Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit beruht auf mehreren Aspekten, wovon die Reduktion der „Partikelgröße“ der wichtigste ist. Andere Faktoren sind eine verbesserte Benetzung des Materials, eine reduzierte Aggregation und Agglomeration sowie eine verbesserte Löslichkeit aufgrund der Präsenz wasserlöslicher Hilfsstoffe. Für detailliertere Ausführungen sei auf die Übersichtsartikel von Chiou und Riemann [55] sowie Goldberg [56] verwiesen.

2.4.4 Phasengleichgewichte in Drei-Komponenten-Systemen

In nichtkondensierten Systemen aus drei Komponenten, die aber nur eine Phase aufweisen, gilt für die Anzahl der Freiheitsgrade $F = 3 - 1 + 2 = 4$. Die vier Variablen sind Druck, Temperatur und die Konzentrationen von zwei der drei Komponenten. Die Menge der dritten Komponenten ergibt sich aus den beiden anderen. Geht man davon aus, dass das System kondensiert und bei konstanter Temperatur vorliegt, dann reduziert sich die Zahl der Freiheitsgrade auf $F = 2$. Dies ermöglicht es wieder, planare zweidimensionale Darstellungen der Phasengleichgewichte zu nutzen. Da hier mit einem Drei-Komponenten-System gearbeitet wird, ist es naheliegend, ein dreieckbasiertes Koordinatensystem zu verwenden, obwohl auch ein rechtwinkliges möglich wäre.

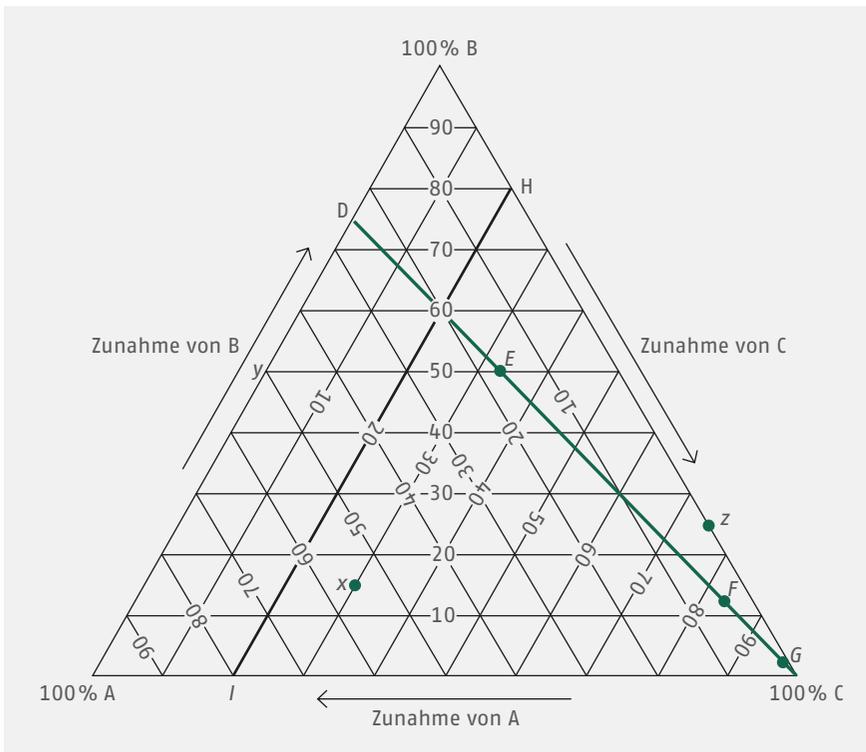
Die vielen verschiedenen Phasengleichgewichte in Drei-Komponenten-Systemen mit flüssigen und/oder festen Phasen sind oft komplex und würden den Rahmen der Diskussion an dieser Stelle sprengen. Bestimmte Drei-Komponenten-Systeme werden im Folgenden dennoch näher betrachtet, da sie von pharmazeutischer Bedeutung sind. Einige Themengebiete der pharmazeutischen Herstellung, wie Kristallisation, Auswahl geeigneter Salze und chromatographische Analysen, basieren auf der Verwendung ternärer Systeme.

2.4.5 Aufbau von Phasendreiecken

Zunächst ist es wichtig, sich mit dem Aufbau und den grundlegenden Konstruktionsregeln ternärer Systeme auseinanderzusetzen. Aus der Diskussion der binären Systeme ist bereits bekannt, dass es sinnvoll ist, die Konzentration auf der Basis der Zusammensetzung von Massen (Gewichtsprozent, % m/m) zu diskutieren. Dies ermöglicht auch eine einfache Angabe in Form der Molarität oder Molalität. Aus diesem Grund werden hier auch Stoffmengenverhältnisse oder Massenanteile

verwendet. Die nachfolgend aufgeführten Gesichtspunkte zu Phasendreiecken sind zusätzlich in **Abb. 2.26** graphisch dargestellt:

- Jede Ecke des Phasendiagramms steht für eine reine Komponente, die in diesem Punkt 100 % des Systems ausmacht (A, B oder C). Demzufolge, sind dann die anderen Komponenten mit 0 % vorhanden. Beispielsweise liegt in **Abb. 2.26** an der Spitze des Dreiecks 100 % B vor.
- Die drei Basislinien des gleichseitigen Dreiecks stellen jeweils eine binäre Mischung dar. Die Linien AB, BC und CA entsprechen den Zwei-Komponenten-Systemen von A und B, B und C sowie C und A. Die Position auf der Linie erlaubt direkt den Stoffmengenanteil bzw. den Mengenanteil der Komponente an der Mischung anzugeben. Punkt y z. B. liegt mittig zwischen A und B und zeigt an, dass dort A einen Anteil von 50 % am System hat. Punkt z liegt bei $\frac{3}{4}$ der Strecke BC und bedeutet, dass das System dort zu 75 % aus C und zu 25 % B besteht.
- Es ist dabei nicht wichtig, in welcher Richtung man sich bewegt, solange das System konsistent bleibt. Typischerweise geht man im Uhrzeigersinn vor, sodass man sich entlang der Strecke AB auf B zubewegt und dessen Anteil kontinuierlich zunimmt. Auf der Strecke BC bewegt man sich mit zunehmendem Anteil von C und auf der Strecke CA mit zunehmendem Anteil von A.
- Die Fläche des gleichseitigen Dreiecks stellt alle möglichen Kombinationen der Komponenten A, B und C dar und entspricht der Zusammensetzung des ternären Systems. Um die Zusammensetzung des Punktes x zu beschreiben, geht man folgendermaßen vor:
Die Strecke AC gegenüber von Punkt B beschreibt ein binäres System von A und B, das 0 % B enthält. Die horizontalen Linien, parallel zu AC, die sich näher an der Ecke B befinden, bezeichnen nun Linien mit steigendem Anteil an B (von B = 0 auf der Linie AC bis zu B = 100 % in der oberen Ecke des Dreiecks). Die Horizontale, die den Punkt x schneidet, liegt bei 15 % Anteil von B am System. Daher liegen im Punkt x 15 % B und 85 % von A und C zusammen vor. Ein analoges Vorgehen für die beiden anderen Ecken ermöglicht den Anteil jeder Komponente im Punkt x zu ermitteln. Auf AB liegt kein C vor, mit zunehmendem Abstand von AB nimmt die Menge an C zu (bis zum Maximum, das in der Ecke C erreicht wird). Für C ergibt sich aus **Abb. 2.26** einen Anteil von 30 % im Punkt x. Kennt man den Anteil von B und C, so kann man A analog über die Position der Horizontalen bestimmen oder den prozentualen Anteil berechnen aus $A = 100 - (B + C) = 100 - (15 + 30) = 55 \%$.



● **Abb. 2.26** Phasendreieck für ein Drei-Komponenten-System

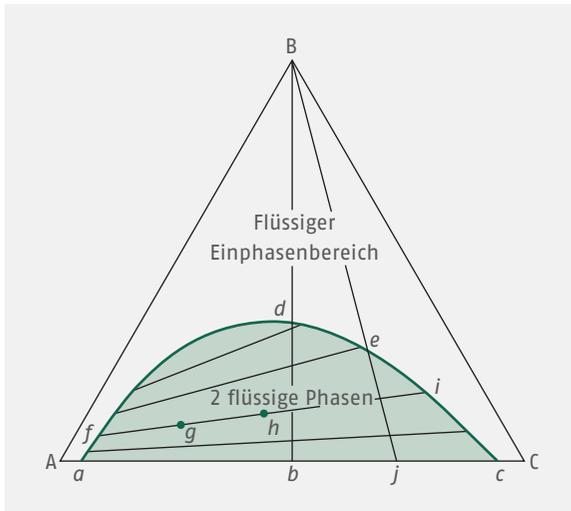
■ **Tab. 2.8** Effekt der Zugabe einer dritten Komponente C zu einem binären System A (5,0 g) und B (15,0 g)

Gewicht der 3. Komponente (g)	Finale Mischung			Verhältnis A:B	Punkt in ● Abb. 2.26
	Komponente	Gewicht (g)	Gewicht (%)		
10	A	5	16,67	3:1	Punkt E
	B	15	50,00		
	C	10	33,33		
100	A	5	4,17	3:1	Punkt F
	B	15	12,50		
	C	100	83,33		
1000	A	5	0,49	3:1	Punkt G
	B	15	1,47		
	C	1000	98,04		

■ Eine Linie, von einem binären System kommend, die in einen der Eckpunkte geht (z.B. Linie DC in ● Abb. 2.26), weist in jedem Punkt auf der Linie ein konstantes Verhältnis von zwei der Komponenten auf, in diesem Fall von A und B. Die kontinuierliche Zugabe von C erhöht deren Anteil und führt auf der Kurve zum Punkt C. Dieser Aspekt wird in ■ Tab. 2.8 verdeutlicht, wo C zu einem festen Mischungsverhältnis aus A und B gegeben wird. In allen drei

gezeigten Systemen ist das Verhältnis von A zu B gleich und entspricht dem der Ausgangsmischung.

■ Jede Parallele zu einer Basisseite des gleichseitigen Dreiecks (z.B. die Linie HI in ● Abb. 2.26) repräsentiert ternäre Systeme mit einer konstanten Menge (Stoffmenge oder Gewichtsprozent) einer Komponente. Für alle Systeme, die auf HI liegen bedeutet das einen Anteil von 20% C bei verschiedenen Anteilen von A und B.



● **Abb. 2.27** Ein System aus drei Flüssigkeiten, zwei davon sind nur partiell mischbar, die dritte Komponente ist mit beiden Systemen vollständig mischbar

2.4.6 Ternäre Systeme mit zwei partiell mischbaren Flüssigkeiten

Wasser und Benzol sind nur wenig miteinander mischbar und die Mischung beider bildet normalerweise ein zweiphasiges System. Die schwerere der beiden Phasen besteht aus mit Benzol gesättigtem Wasser, während die leichtere Phase aus mit Wasser gesättigtem Benzol besteht. Im Gegensatz dazu ist Ethanol mit beiden Komponenten, Benzol und Wasser, vollständig mischbar. Gibt man nun ausreichend Ethanol hinzu, so erwartet man ein einphasiges System in dem alle drei Komponenten miteinander mischbar sind. ● Abb. 2.27 zeigt ein solches ternäres System. Es kann hilfreich sein, wenn man das Verhalten von Alkohol mit dem der Temperatur im System Phenol-Wasser vergleicht (► Kap. 2.4.1). Erhöht man im Phenol-Wasser-System die Temperatur, so erhält man oberhalb der kritischen Entmischungstemperatur eine komplette Mischbarkeit der beiden Komponenten und somit eine flüssige Phase. Die Zugabe von Ethanol zum System Benzol-Wasser führt zum gleichen Endpunkt, aber aus Gründen eines Lösemittleffekts und nicht eines Energieeffekts (kin. Energie). Es existiert durchaus eine große Ähnlichkeit zwischen den Temperatur- und Lösemittleffekten, um Kohäsionswechselwirkungen zu verändern. Der Effekt von Ethanol lässt sich besser verstehen, wenn man die Dielektrizitätskonstanten von Lösemitteln und deren Polarität betrachtet, was erst in späteren Kapiteln behandelt wird. Ethanol fungiert dabei als ein Lösemittel mit mittlerer Polarität, das das elektrische Gleichgewicht des hoch polaren Wassers und des nicht polaren Benzols deutlich verschiebt und so Mischbarkeit vermittelt.

In ● Abb. 2.27 kann das Phasendreieck mit den Komponenten Ethanol (B), Benzol (C) und Wasser (A) assoziiert werden.

Die Grundlinie AC stellt das binäre System aus A (Wasser) und C (Benzol) dar und die Punkte *a* und *c* sind die Löslichkeitsgrenzen von C in A und A in C bei einer bestimmten Temperatur (für jede Temperatur existiert ein eigenes Phasendiagramm). Die Kurve *a-f-d-e-i-c*, die auch als **Binodale** oder **Koexistenzkurve** bezeichnet wird, hebt den Zwei-Phasen-Bereich hervor. Der restliche Bereich des Phasendreiecks beschreibt den flüssigen, einphasigen Bereich. Die Konoden im Zwei-Phasen-Bereich sind nicht notwendigerweise Horizontalen zur Basislinie AC, wie das aus der Zwei-Phasen-Region von binären Mischungen bereits bekannt ist. Tatsächlich ist die Form der Grenzlinie mit der Form der Binodalen verknüpft, die von der relativen Löslichkeit der 3. Komponente (Ethanol) in den beiden anderen Komponenten abhängt. Nur wenn die 3. Komponente gleichförmig auf beide Komponenten einwirkt und sie in Lösung bringt, beobachtet man einen symmetrischen Verlauf der Koexistenzkurve (dann beobachtet man auch Grenzlinien, die parallel zur Basislinie verlaufen).

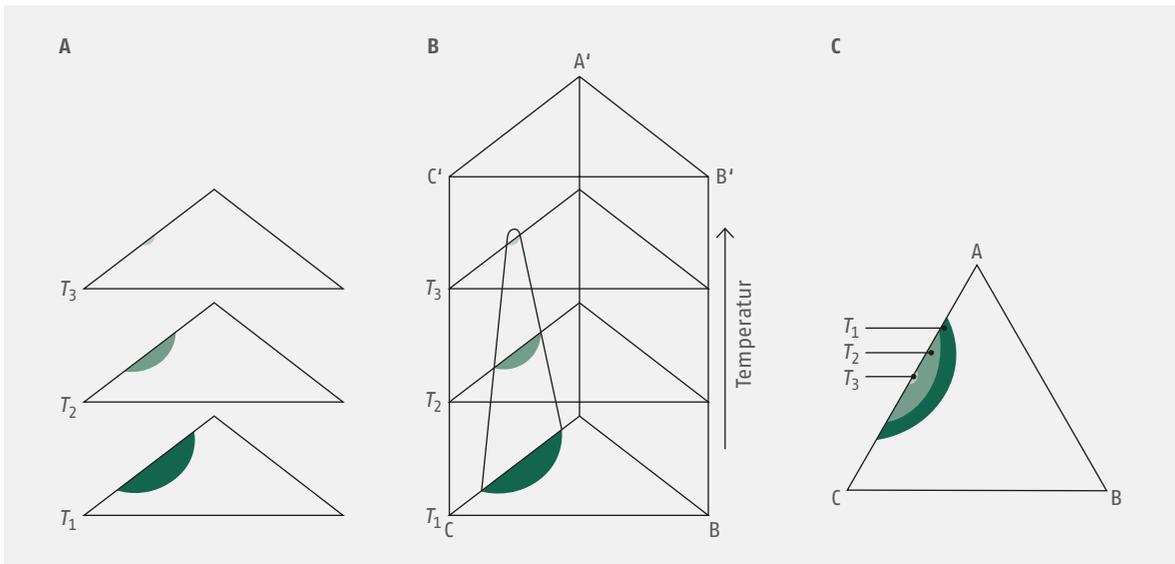
Die Eigenschaften der Grenzlinien sind die gleichen wie bereits besprochen und die Systeme *g* und *h* auf der Konode *fi* weisen Zusammensetzungen auf wie aus den Punkten *f* und *i* abgelesen werden kann. Die relativen Mengen der beiden konjugierten Phasen hängen von der Position auf der Grenzlinie ab. System *g* liegt im Gleichgewicht zweiphasig vor; die Zusammensetzung der beiden Phasen kann aus den Punkten *f* und *i* abgelesen werden und das Mengenverhältnis ergibt sich aus dem Hebelgesetz zu $gi:fg$. Die Mischung im Punkt *h* in der Mitte der Grenzlinie *fi* enthält im Gleichgewicht gleiche Mengen von beiden Phasen (A in C und C in A).

Das Phasendiagramm in ● Abb. 2.27 zeigt, dass bei Zugabe von B zu einer 50:50-Mischung von A und C ein Phasenübergang von einem Zwei-Phasen-System zu einem einphasigen flüssigen System im Punkt *d* stattfindet. Bei einer Mischung von 25:75 findet man den Phasenübergang bei Zugabe einer geringeren Menge von B am Punkt *e*. Alle Mischungen entlang der Mischungsverhältnisse (Strecken *dB*, *eB*) repräsentieren einphasige Systeme.

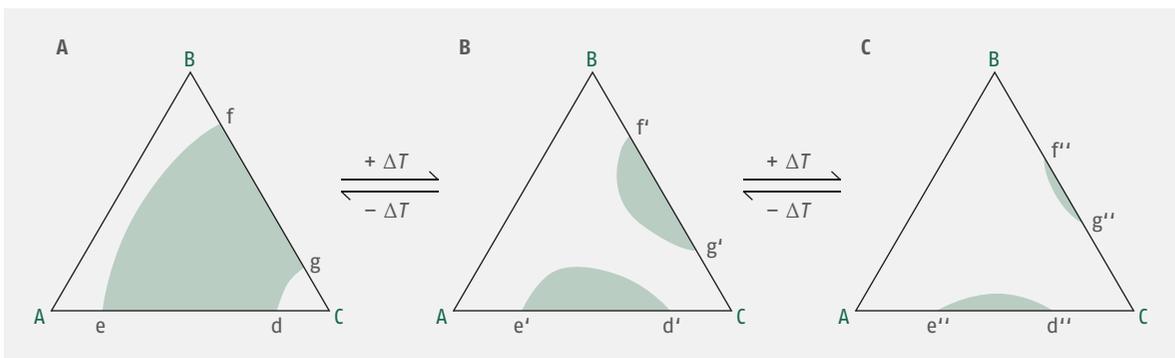
Wie bereits diskutiert, ist die Anzahl der Freiheitsgrade $F = 2$ in der Ein-Phasen-Region, d. h., es müssen zwei Größen festgelegt werden, um das System vollständig zu beschreiben. Entlang der binodalen Kurve *a-f-d-e-i-c* findet man erwartungsgemäß $F = 1$. Daher muss nur eine Konzentration bekannt sein, um die Zusammensetzung der Phase zu bestimmen, die durch die Binodale gegeben ist (die Zusammensetzung der konjugierten Phase ergibt sich automatisch).

2.4.7 Einfluss der Temperatur

In ● Abb. 2.27 sind die Phasengleichgewichte eines Drei-Komponenten-Systems unter isothermen Bedingungen beschrieben. Temperaturänderungen verän-



● **Abb. 2.28** Veränderungen der Binodalen bzw. des Zwei-Phasen-Bereichs mit der Temperatur. A Drei separate Phasendiagramme für drei verschiedene Temperaturen T_1 , T_2 und T_3 . B Die drei Phasendiagramme können auch in einer dreidimensionalen Darstellung kombiniert werden. C Projektion der einzelnen Phasendreiecke, senkrecht zur Ebene des Dreiecks betrachtet

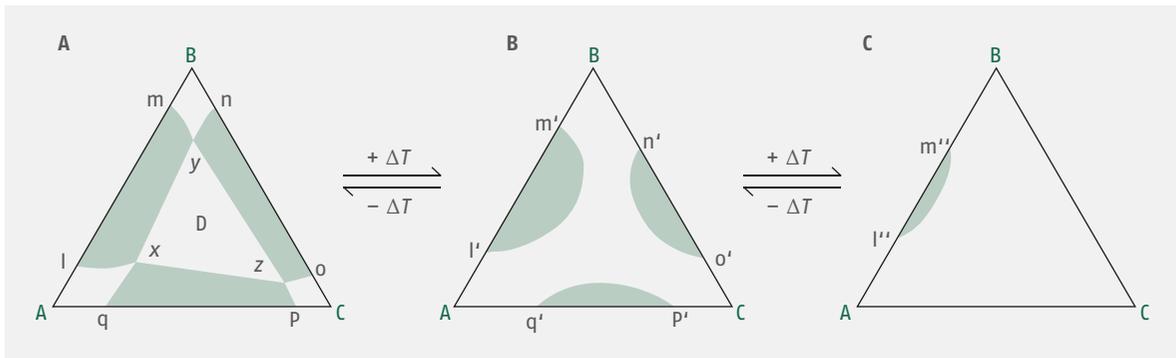


● **Abb. 2.29** Einfluss der Temperatur auf das Phasendiagramm eines ternären Systems mit zwei Paaren partiell mischbarer Flüssigkeiten

dern die Mischbarkeiten, was in einer Änderung der Lage der Binodalen resultiert. Ganz allgemein kann man sagen, dass die Fläche des Zwei-Phasen-Bereichs mit steigender Temperatur abnimmt, da die Mischbarkeit erhöht wird. Irgendwann erreicht man eine Temperatur, bei der vollständige Mischbarkeit vorliegt und die Binodale verschwindet. ●Abb.2.28 illustriert das Verhalten im Drei-Komponenten-System mit zwei partiell mischbaren Komponenten (A und C). Die verschiedenen Temperaturen werden in eigenen Phasendreiecken dargestellt und man erkennt, dass bei Zunahme der Temperatur, der Zwei-Phasen-Bereich kleiner wird. Die einzelnen Phasendreiecke kann man in einem 3D-Diagramm kombinieren (●Abb.2.28B). Alternativ kann man auch die verschiedenen Binodalen in ein Phasendiagramm einzeichnen, was aber nur für wenige Temperaturen übersichtlich bleibt (●Abb.2.28C).

2.4.8 Ternäre Systeme mit zwei oder drei Paaren partiell mischbarer Flüssigkeiten

Alle Betrachtungen, die bisher zu ternären Systemen mit einem Paar partiell mischbarer Flüssigkeiten gemacht wurden, sind immer noch zutreffend. Liegen aber **zwei Paare** von partiell mischbaren Flüssigkeiten vor, so findet man noch einen zweiten Zwei-Phasen-Bereich. In ●Abb.2.29B sind A und C ebenso partiell mischbar miteinander wie B und C. A und B hingegen sind bei der festgelegten Temperatur vollständig mischbar. Erhöht man die Temperatur, so reduziert sich typischerweise auch die Fläche der Zwei-Phasen-Bereiche (►Kap.2.4.7); dies ist in ●Abb.2.29C dargestellt. Erniedrigt man hingegen die Temperatur, so dehnen sich die Zwei-Phasen-Regionen aus und bei ausreichend niedriger Temperatur können sich diese treffen und verschmelzen und somit nur noch einen großen Zwei-Phasen-Bereich bilden (●Abb.2.29A). Konoden



● **Abb. 2.30** Einfluss der Temperatur auf das Phasendiagramm eines ternären Systems mit drei Paaren partiell mischbarer Flüssigkeiten

existieren auch in diesen Bereichen und können mittels des Hebelgesetzes zur Bestimmung der Zusammensetzung der einzelnen Phasen benutzt werden. Auch die Anzahl der Freiheitsgrade bleibt gleich: bei einer Phase ($P = 1$) gilt $F = 2$, bei $P = 2$ verringern sich die Freiheitsgrade auf $F = 1$.

Systeme mit **drei Paaren** partiell mischbarer Flüssigkeiten sind ebenfalls von Interesse. Berühren sich die drei Zwei-Phasen-Bereiche (● Abb. 2.30 A), entsteht ein Bereich, in dem drei konjugierte flüssige Phasen im Gleichgewicht koexistieren können. In einem solchen dreieckigen Bereich (*D*) ergibt sich die Anzahl der Freiheitsgrade zu $F = 0$ für kondensierte Systeme bei konstanter Temperatur. Alle Systeme aus diesem zentralen Bereich werden aus Systemen mit der Zusammensetzung x , y und z dargestellt. Die einzigen Größen, die variieren, sind die relativen Mengen der drei konjugierten Phasen. Erhöht man die Temperatur, verändern sich die Größen und Formen der Zwei-Phasen-Bereiche (● Abb. 2.30 B und C).

Die Anwendung dieser Phänomene für bestimmte pharmazeutische Systeme wird in späteren Kapiteln behandelt.

Zusammenfassung

- In diesem Kapitel wurden viele grundlegende Themen angesprochen, angefangen beim Einfluss der Bindungskräfte zwischen den Molekülen bis hin zu den verschiedenen Aggregatzuständen von Materie.
- Diese Aspekte bilden das Fundament für das physikalische Verständnis von Arzneiformen sowie deren Anwendungsmöglichkeiten.
- Zusätzlich liefert das Kapitel auch weiterführende Informationen für ein tiefergehendes Verständnis der pharmazeutischen Wissenschaften.

Quellenverzeichnis

- [1] Israelachvili JN. *Intermolecular & Surface Forces*. Academic Press: London 1992
- [2] Serrano L, Bycroft M, Fersht AR. Aromatic-aromatic interactions and protein stability. Investigation by double-mutant cycles. *J Mol Biol* 218(2): 465–475, 1991
- [3] Meyer EA, Castellano RK, Diederich F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angew Chem Int Ed Engl* 42(11): 1210–1250, 2003
- [4] Latimer WM, Rodebush WH. Polarity and Ionization from the standpoint of the Lewis Theory of Valence. *J Am Chem Soc* 42(7): 1419–1433, 1920
- [5] Müller U, Mortimer CE. *Chemie. Das Basiswissen der Chemie*. 12. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 2015
- [6] Lewis GN. In: Pitzer KS (Hrsg). *Thermodynamics*. McGraw-Hill Series in Advanced Chemistry. New York 1961
- [7] (a) Byron PR. Prediction of Drug Residence Times in Regions of the Human Respiratory Tract Following Aerosol Inhalation. *J Pharm Sci* 75(5): 433–438, 1986; (b) Dalby RN, Byron PR, Shepherd HR, Popadopoulos E. CFC propellant substitution: P-134a as a potential replacement for P-12 in MDIs. *Pharm Technol* 14(3): 26–33, 1990
- [8] (a) Pickthall J, Herzka A. *Pressurized Packaging (aerosols)*. Elsevier, Amsterdam 1964; (b) Sciarra JJ. *Pharmaceutical and cosmetic aerosols*. *J Pharm Sci* 63(12): 1815–1837, 1974
- [9] Byron PR, Clark AR. Drug absorption from inhalation aerosols administered by positive-pressure ventilation I: Administration of a characterized, solid disodium fluorescein aerosol under a controlled respiratory regime to the beagle dog. *J Pharm Sci* 74(9): 934–938, 1985
- [10] Henry CM. *Special Delivery*. *Chemical & Engineering News Archive* 78(38): 49–65, 2000
- [11] DeFelippis MR. Overcoming the challenges of noninvasive protein and peptide delivery. *Am Pharm Rev* 6(4): 21–30, 2003
- [12] Bauer J, Spanton S, Henry R et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res* 18(6): 859–866, 2001

- [13] (a) Dunitz JD, Bernstein J Disappearing Polymorphs. *Acc Chem Res* 28(4): 193–200, 1995; (b) Haleblan J, McCrone W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *J Pharm Sci* 58(8): 911–929, 1969; (c) Hassan MA, Salem MS, Sueliman MS, Najib NM. Characterization of famotidine polymorphic forms. *Int J Pharm* 149(2): 227–232, 1997; (d) Li R, Mayer PT, Trivedi JS, Fort JJ Polymorphism and crystallization behavior of Abbott-79175, a second-generation 5-lipoxygenase inhibitor. *J Pharm Sci* 85(7): 773–780, 1996; (e) Phadnis NV, Suryanarayanan R. Polymorphism in anhydrous theophylline – implications on the dissolution rate of theophylline tablets. *J Pharm Sci* 86(11): 1256–1263, 1997
- [14] Riegelman S. *Suppositories*. American Pharmacy. Textbook of pharmaceutical principles, processes and preparations. 4th ed., Lyman RA, Sprowls JB (eds). Lippincott, Philadelphia 1955
- [15] Aguiar AJ, Krc J, Kinkel AW, Samyn JC. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *J Pharm Sci* 56(7): 847–853, 1967
- [16] Khalil SA, Moustafa MA, Ebian AR, Motawi MM. GI absorption of two crystal forms of sulfameter in man. *J Pharm Sci* 61(10): 1615–1617, 1972
- [17] Chemburkar SR, Bauer J, Deming K, Spiwek H, Patel K, Morris J, Henry R, Spanton S, Dziki W, Porter W, Quick J, Bauer P, Donaubaue J, Narayanan BA, Soldani M, Riley D, McFarland K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Org Proc Res Dev* 4(5): 413–417, 2000
- [18] Carless JE, Moustafa MA, Rapson HD. Cortisone acetate crystal forms. *J Pharm Pharmacol* 18(S1): 190S–197S, 1966
- [19] (a) Azibi M, Draguet-Brughmans M, Bouche R et al. Conformational study of two polymorphs of spiperone: Possible consequences on the interpretation of pharmacological activity. *J Pharm Sci* 72(3): 232–235, 1983; (b) Azibi M, Draguet-Brughmans M, Bouche R. Polymorphism of Butyrophenones Related to Haloperidol. *J Pharm Sci* 73(4): 512–515, 1984
- [20] Yang SS, Guillory JK. Polymorphism in sulfonamides. *J Pharm Sci* 61(1): 26–40, 1972
- [21] Goldberg I, Becker Y. Polymorphs of Tamoxifen Citrate: Detailed Structural Characterization of the Stable Form. *J Pharm Sci* 76(3): 259–264, 1987
- [22] Lowes MM, Cairn MR, Lotter AP, Van der Watt JG. Physicochemical properties and x-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine. *J Pharm Sci* 76(9): 744–752, 1987
- [23] Ishida T, Doi M, Shimamoto M et al. Physicochemical Properties of Crystalline Forms of Ethynylestradiol Solvates: Comparison of Thermal Behavior with X-ray Crystal Structure. *J Pharm Sci* 78(4): 274–280, 1989
- [24] Stoltz M, Löiter AP, Van der Watt JG. Physical characterization of two oxyphenbutazone pseudopolymorphs. *J Pharm Sci* 77(12): 1047–1049, 1988
- [25] Behme RJ, Brooke D, Farney RF, Kensler TT. Characterization of Polymorphism of Gepirone Hydrochloride. *J Pharm Sci* 74(10): 1041–1046, 1985
- [26] Higuchi WI, Lau PK, Higuchi T, Shell JW. Polymorphism and Drug Availability: Solubility Relationships in the Methylprednisolone System. *J Pharm Sci* 52(2): 150–153, 1963
- [27] Guillory JK. Heats of transition of methylprednisolone and sulfathiazole by a differential thermal analysis method. *J Pharm Sci* 56(1): 72–76, 1967
- [28] Biles JA. Crystallography. Part II. *J Pharm Sci* 51(7): 601–617, 1962
- [29] Haleblan JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J Pharm Sci* 64(8): 1269–1288, 1975
- [30] Mullins JD, Macek TJ Some pharmaceutical properties of novobiocin. *J Am Pharm Assoc* 49(4): 245–248, 1960
- [31] Lien EJ, Kennon L. Remington's pharmaceutical sciences. In: Osol A, Hoover JE (eds). 15th ed., Mack, pp. 176–178, Easton (PA, USA) 1975
- [32] Guttman D, Higuchi T. Reversible association of caffeine and of some caffeine homologs in aqueous solution. *J Am Pharm Assoc* 46(1): 4–10, 1957
- [33] Lundberg B. Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 56(1): 93–110, 1985
- [34] Bogardus JB. Phase equilibria of nafcillin sodium-water. *J Pharm Sci* 71(1): 105–109, 1982
- [35] (a) Friberg S. Lyotropic Liquid Crystals. *Am Chem Soc* 152, 1976; (b) Friberg SE, Wahn CS, Lockwood FE. The Influence of Solvent on Nonaqueous Lyotropic Liquid Crystalline Phase Formed by Triethanolammonium Oleate. *J Pharm Sci* 74(7): 771–773, 1985
- [36] Ibrahim HG. Release Studies from Lyotropic Liquid Crystal Systems. *J Pharm Sci* 78(8): 683–687, 1989
- [37] Stevenson CL, Bennett DB, Lechuga-Ballesteros D. Pharmaceutical Liquid Crystals: The Relevance of Partially Ordered Systems. *J Pharm Sci* 94(9): 1861–1880, 2005
- [38] Milton Roy Co. *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Applications*. Milton Roy Co., Ivyland, PA, Bulletin 37.020
- [39] Kaiser CS, Römpp H, Schmidt PC. Pharmaceutical applications of supercritical carbon dioxide. *Pharmazie* 56(12): 907–926, 2001
- [40] (a) LaCroix DE, Wolf WR. Determination of total fat in milk- and soy-based infant formula powder by supercritical fluid extraction. *J AOAC Int* 86(1): 86–95, 2003; (b) Chen CC, Ho CT. Gas chromatographic analysis of volatile components of ginger oil (*Zingiber officinale* Roscoe) extracted with liquid carbon dioxide. *J Agric Food Chem* 36(2): 322–328, 1988

- [41] Tong HH, Shekunov BY, York P, Chow AH. Characterization of Two Polymorphs of Salmeterol Xinafoate Crystallized From Supercritical Fluids. *Pharm Res* 18(6): 852–858, 2001
- [42] (a) Breitenbach A, Mohr D, Kissel T. Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES). *J Control Release* 63(1): 53–68, 2000; (b) Krukonis VJ Processing of Polymers with Supercritical Fluids. *Polymer News* 11: 7–16, 1985; (c) Moneghini M, Kikic I, Voinovich D et al. Processing of carbamazepine-EG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterisation, and in vitro dissolution. *Int J Pharm* 222(1): 129–138, 2001
- [43] (a) Kirchner A. Nanoskalige biokompatible und bioabbaubare polymere Arzneistoffträgersysteme zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit von Peptiden und Proteinen. Saarland University 2015; (b) Kirchner A, Lizio R, Rossmeißl MR et al. Process for preparing poly(glycolide-co-lactide) copolymer microparticles. 12. Jan 2017, 2017; (c) Reverchon E. Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles. *J Supercritical Fluids* 15(1): 1–21, 1999
- [44] Peker H, Srinivasan MP, Smith JM, McCoy BJ Caffeine extraction rates from coffee beans with supercritical carbon dioxide. *AIChE Journal* 38(5): 761–770, 1992
- [45] Gatlin L, Deluca PP. A study of the phase transitions in frozen antibiotic solutions by differential scanning calorimetry. *J Parenter Drug Assoc* 34(5): 398–408, 1980
- [46] (a) Guillory JK, Hwang SC, Lach JL. Interactions Between Pharmaceutical Compounds by Thermal Methods. *J Pharm Sci* 58(3): 301–308, 1969; (b) Stagner WC, Guillory JK. Physical characterization of solid iopanoic acid forms. *J Pharm Sci* 68(8): 1005–1009, 1979
- [47] Simons EL, Newkirk AE. New studies on calcium oxalate monohydrate: A guide to the interpretation of thermogravimetric measurements. *Talanta* 11(3): 549–571, 1964
- [48] Civjan S, Selting WJ, De Simon LB et al. Characterization of osseous tissues by thermogravimetric and physical techniques. *J Dent Res* 51(2): 539–542, 1972
- [49] (a) Humphries WT, Miller DL, Wildnauer RH. The Thermomechanical Analysis of Natural and Chemically Modified Human Hair. *J Soc Cosmetic Chem* 23(6): 359–370, 1972; (b) Miller DL, Wildnauer RH. Thermoanalytical probes for the analysis of physical properties of stratum corneum. *J Invest Dermatol* 69(3): 287–289, 1977
- [50] Greenspan L. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. *J Res Natl Bur Stand* 81A(1): 89, 1977
- [51] (a) Manek RV, Kolling WM. Influence of moisture on the crystal forms of niclosamide obtained from acetone and ethyl acetate. *AAPS PharmSciTech* 5(1): E14, 2004; (b) Morris KR, Brittain HG. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, New York 1999
- [52] Ahlneck C, Zografi G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int J Pharm* 62(2): 87–95, 1990
- [53] Mulley BA. Phase equilibria of phenol-water mixtures and the formulation of liquefied phenol. *Drug Stand* 27: 108–109, 1959
- [54] (a) Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T et al. Phase Diagram and Aqueous Solubility of the Lidocaine-Prilocaine Binary System. *J Pharm Sci* 73(4): 481–484, 1984; (b) Nyqvist-Mayer AA, Brodin AF, Frank SG. Phase Distribution Studies on an Oil – Water Emulsion Based on a Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine as the Dispersed Phase. *J Pharm Sci* 74(11): 1192–1195, 1985
- [55] Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci* 60(9): 1281–1302, 1971
- [56] Goldberg AH. Methods of increasing dissolution rates. *Dissolution Technology*, Leeson, LJ, Carstensen JT (eds). Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C. 1974

Abbildungsnachweis

- [57] Moncrief JW, Jones WH. *Elements of Physical Chemistry*, Addison-Wesley, Reading, Mass. 1977, p. 93; Chang R. *Physical Chemistry with Applications to Biological Systems*, 2nd ed., Macmillan, New York 1977, p. 162; Azibi M, Dragnet-Brughmans M, Bouche R et al. *J Pharm Sci* 72: 232, 1983
- [58] Lowes MMJ, Caira MR, Lotter AP, Van der Watt JG. *J Pharm Sci* 76: 744, 1987
- [59] Pitt GL. *Acta Crystallogr* 5: 770, 1952
- [60] Xu W. *Investigation of Solid State Stability of Selected Bioactive Compounds*. Unpublished dissertation, Purdue University, Purdue, Ind., 1997
- [61] Noller C.R. *Chemistry of Organic Compounds*. 2nd ed., Saunders, Philadelphia 1957, pp. 40, 149
- [62] Bailey AE. *Melting and Solidification of Fats*. Interscience, New York 1950, p. 120
- [63] Milton Roy Co. *Supercritical Fluid Extraction: Principles and Applications* (Bulletin 37.020), Milton Roy Co., Ivydale, Pa
- [64] Campbell AN, Campbell AJR. *J Am Chem Soc* 59: 2481, 1937
- [65] Seidell A. *Solubilities of Organic Compounds*. 3rd ed., Vol. 2, Van Nostrand, New York 1941, p. 723

Tabellennachweis

- [66] Atkins. *Phys. Chemie*, 2. Aufl.
- [67] Guttman D, Higuchi T. *J Am Pharm Assoc Sci ed* 46: 4, 1957

3 Thermodynamik

Einführung... 63 | Erster Hauptsatz der Thermodynamik... 64 | Thermochemie... 70 | Zweiter Hauptsatz der Thermodynamik... 73 | Dritter Hauptsatz der Thermodynamik... 77 | Freie Energie und ihre Anwendung... 78

Lernziele

- Verständnis der Thermodynamik und ihrer Bedeutung zur Beschreibung energetischer Veränderungen in Reaktionen.
- Verständnis des Ersten Hauptsatzes der Thermodynamik und seiner Anwendung.
- Verständnis des Zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik und seiner Anwendung.
- Verständnis des Dritten Hauptsatzes der Thermodynamik und seiner Anwendung.
- Definition und Berechnung der freien Energie und Übertragung auf pharmazeutisch relevante Bereiche.
- Verständnis der allgemeinen Grundsätze der Thermodynamik und ihrer Auswirkung auf pharmazeutisch relevante Bereiche.
- Definition des chemischen Potenzials und thermodynamischer Gleichgewichtsprozesse.

3.1 Einführung

Die Thermodynamik beschreibt die gegenseitige Umwandlung unterschiedlicher **Energieformen**, einschließlich mechanischer, chemischer, elektrischer und Strahlungsenergie. Obwohl die Thermodynamik ursprünglich eine Forschungsdomäne von Physikern und Ingenieuren bei der Entwicklung effizienter Dampfmaschinen war, lassen sich ihre Grundsätze auch auf die Chemie und damit verwandte Bereiche wie die Pharmazie übertragen. Im Verlauf dieses Kapitels wird ersichtlich werden, dass der Begriff „Energie“ breite Anwendung findet. Dabei beschreibt er sowohl das Schicksal einfacher chemischer Prozesse als auch das komplexe Verhalten biologischer Zellen.

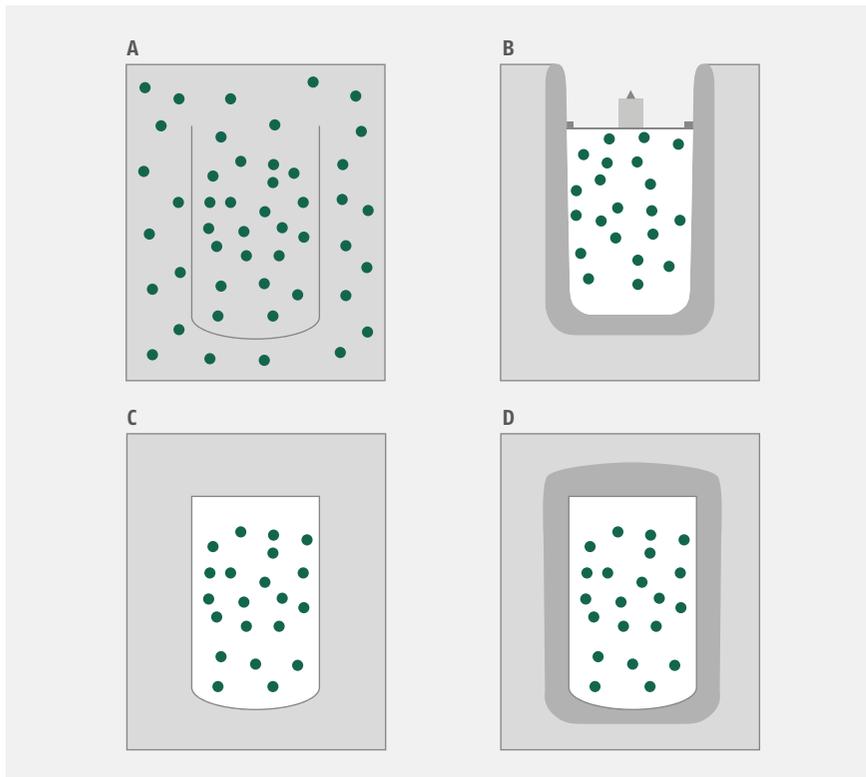
Die Thermodynamik basiert im Allgemeinen auf drei „Gesetzen“, die bis heute aufgrund der idealen Bedingungen, aus denen sie abgeleitet wurden, noch nie auf direktem Wege bewiesen wurden. Verschiedene Schlussfolgerungen, in der Regel dargestellt als mathe-

matische Formeln, lassen sich von diesen drei Grundpfeilern ableiten – die daraus resultierenden Ergebnisse stimmen ausnahmslos mit den empirischen Beobachtungen überein. Folglich werden die Gesetze der Thermodynamik, auf deren Basis die Formeln erarbeitet wurden, als gültig für Systeme mit einer großen Anzahl an Molekülen angesehen.

An dieser Stelle ist es sinnvoll, zwischen den Kennzeichen der drei Systemtypen zu unterscheiden, die häufig herangezogen werden, um thermodynamische Größen zu beschreiben:

- **Abb. 3.1 A** zeigt ein **offenes System**, bei dem es zu einem Austausch von Energie und Materie mit der Umgebung kommen kann.
- In **Abb. 3.1 B** und **C** sind **geschlossene Systeme** dargestellt, bei denen es zu keinem Austausch von Materie mit der Umgebung kommt, sondern die Masse des Systems konstant bleibt. Dennoch kann Energie durch **Arbeit** (**Abb. 3.1 B**) oder durch **Wärme** (**Abb. 3.1 C**) die Grenzen des **geschlossenen Systems** überwinden.
- **Abb. 3.1 D** illustriert ein **isoliertes System**, bei dem es weder zu einem Austausch von Materie noch zu einem Austausch von Energie mit der Umgebung kommen kann.

Liegen beispielsweise zwei nicht miteinander mischbare Lösemittel – Wasser und Tetrachlormethan – in einem geschlossenen Behälter vor und verteilt sich Iod zwischen den beiden Phasen, so handelt es sich einerseits bei den einzelnen Phasen um offene Systeme, während andererseits beide Phasen in dem Behälter als Ganzes betrachtet ein geschlossenes System darstellen, da es zu keinem Austausch von Materie mit der Umgebung kommt.



● **Abb. 3.1** Beispiele thermodynamischer Systeme. A Offenes System, bei dem ein Austausch von Materie mit der Umgebung stattfinden kann. B Geschlossenes System, in dem ein Austausch von Arbeit mit der Umgebung stattfindet. C Geschlossenes System, bei dem Wärme zwischen System und Umgebung übertragen wird. D Isoliertes System, bei dem weder Arbeit noch Wärme über die Systemgrenzen übertragen werden können

Info 3.1: Begriffsbestimmungen in der Thermodynamik

Bevor näher auf den Ursprung und das Konzept der drei Hauptsätze eingegangen wird, sind häufig verwendete Begrifflichkeiten mit einer präzisen wissenschaftlichen Bedeutung zu definieren.

Ein **thermodynamisches System** ist ein eng definierter, räumlich eingegrenzter Bereich des Universums, dessen Zustand man betrachtet. Das System ist von seiner Umgebung, dem restlichen Universum und dem Punkt, von dem aus dieses System betrachtet wird, durch physikalische (oder virtuelle) Grenzen – sogenannte **Systemgrenzen** – getrennt.

Arbeit (W) und **Wärme (Q)** haben ebenfalls eine präzise thermodynamische Bedeutung. „Arbeit“ stellt hierbei die Übertragung von Energie dar, die beispielsweise dazu genutzt werden kann, die Höhe eines Gewichts in Relation zu seiner räumlichen Umgebung zu verändern. Dementsprechend ist „Wärme“ eine Übertragung von Energie, die aus einer Temperaturdifferenz zwischen System und Umgebung resultiert. Wichtig für den Betrachter ist, dass sowohl Arbeit als auch Wärme nur an den Systemgrenzen, an denen eine Energieübertragung stattfindet, auftreten.

3.2 Erster Hauptsatz der Thermodynamik

Der Erste Hauptsatz beinhaltet eine Erklärung zur Energieerhaltung: Obwohl Energie von einer Form in eine andere umgewandelt werden kann, ist es weder möglich, diese Energie zu erschaffen noch sie zu zerstören. Dies bedeutet, dass die Gesamtenergie eines Systems und seiner direkten Umgebung bei allen Vorgängen konstant bleibt. Diese Aussage beruht auf der Tatsache, dass jegliche Formen von Energie einander äquivalent ist. Entsteht eine spezifische Form von Energie, muss dementsprechend eine andere verschwinden. Anhand der speziellen Relativitätstheorie, die Albert Einstein durch die Gleichung

$$\text{Energie} = (\text{Massenänderung}) \cdot (\text{Lichtgeschwindigkeit})^2$$

darstellte, kann selbst Materie als eine Energieform (1 g entspricht dabei $9 \cdot 10^{13}$ J) aufgefasst werden. Diese enorme Menge an Energie ist grundsätzlich bei einer Kernumwandlung einzubeziehen, jedoch erscheint sie bei allgemeinen, chemischen Reaktionen weniger wichtig.

Dem Ersten Hauptsatz der Thermodynamik zufolge stehen, bei einem Übergang von einem thermodynamischen Ausgangszustand in einen Finalzustand, Q und W in einer Beziehung zu einer spezifischen Größe des Systems, der sogenannten **inneren Energie**, die in der folgenden Gleichung definiert ist:

$$\Delta E = E_2 - E_1 = Q + W$$

Gleichung 3.1

Während E_2 die innere Energie im Finalzustand darstellt, steht E_1 für die innere Energie im Ausgangszustand. Q repräsentiert die Wärme, W steht für die Arbeit. Die Differenz der inneren Energie ΔE ist proportional zur Summe aus Q und W , die zwischen System und Umgebung übertragen werden. Durch \bullet Gleichung 3.1 wird deutlich, dass **Arbeit** und **Wärme** gleichwertige Wege sind, die innere Energie eines Systems zu verändern.

Die innere Energie steht mit der mikroskopischen Bewegung von Atomen, Ionen und Molekülen, aus denen das System zusammengesetzt ist, in Relation. Die Kenntnis des absoluten Werts der inneren Energie würde Aufschluss über die Schwingungs-, Rotations- und Translationsenergie geben. Zusätzlich würde dieser Wert Aussagen über die kinetische und potenzielle Energie der Elektronen und Nukleonen erlauben, die aus praktischer Sicht sehr schwer zu ermitteln sind. Aus diesem Grund befasst sich die Thermodynamik mit der Änderung der inneren Energie und nicht mit der Änderung der absoluten Energie.

Beispiel 3.1: Thermodynamischer Zustand

Man stelle sich vor, dass eine Kiste mit Ausrüstungsgegenständen von einem Zeltlager im Tal zu einem Lager auf der Spitze eines Berges transportiert werden muss. Der Einfachheit halber betrachtet man hierbei die potenzielle Energie und nicht die innere Energie des Systems, jedoch ist dies prinzipiell vergleichbar. Eine Kiste kann mithilfe eines Flaschenzugs am Rande einer Klippe nach oben gezogen werden, wobei wenig Wärme erzeugt wird, während eine andere Kiste einen vorgegebenen Pfad hinaufgezogen wird und dabei mehr Arbeit verrichtet und mehr Wärme aufgrund des Reibungswiderstands erzeugt wird. Die Kiste kann auch zu einem nahegelegenen Flughafen transportiert, mit einem Flugzeug zu einem vorgegebenen Punkt geflogen und an diesem Punkt mit einem Fallschirm abgeworfen werden. Offensichtlich beinhalten die genannten Methoden unterschiedliche Mengen an Arbeit und Wärme, jedoch hängt die potenzielle Energie nur von der Änderung der Höhe zwischen den Zeltlagern im Tal und auf dem Berg ab. Dementsprechend ist sie unabhängig von der Methode, mit der die Kiste transportiert wird.

Mithilfe der \bullet Gleichung 3.1 zum Ersten Hauptsatz lässt sich die Änderung der inneren Energie durch Messung von Q und W bei der Zustandsänderung ermitteln. Allerdings ist es sinnvoll, die Änderung der inneren Energie auf die **messbaren Zustandsgrößen** Druck (p), Volumen (V) und Temperatur (T) zu beziehen. Mindestens zwei der Variablen müssen festgelegt sein, um die innere Energie zu bestimmen. Bei infinitesimalen Änderungen der Energie dE zieht man die Gleichung

$$dE = \delta q + \delta w \quad \text{Gleichung 3.2}$$

heran, in der δq die absorbierte Wärme und δw die verrichtete Arbeit während der infinitesimalen Änderung des thermodynamischen Systems darstellen. Die Großbuchstaben Q und W werden in \bullet Gleichung 3.1 für Wärme und Arbeit verwendet, um endliche Änderungen zu beschreiben. Das Symbol δ in der \bullet Gleichung 3.2 symbolisiert infinitesimale Änderungen von Größen, die von der Methode bzw. dem Prozess abhängig sind – auch unvollständiges Differenzial genannt. Daher zählen δq und δw unter diesen Umständen nicht zu den thermodynamischen Größen.

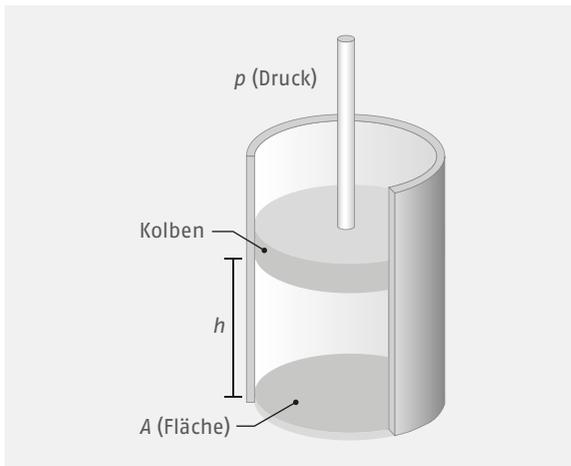
Info 3.2: Thermodynamischer Zustand

Der thermodynamische Zustand beschreibt die Umstände, bei denen die messbaren Größen des Systems einen definierten Wert aufweisen. Der Zustand von 1 g Wasser bei E_1 könnte beispielsweise durch einen Druck von 101,325 kPa und einer Temperatur von 10 °C beschrieben werden, während E_2 durch 506,625 kPa und 150 °C näher definiert wird. Daher sind für einen Naturwissenschaftler diejenigen Zustände am interessantesten, bei denen zwei der drei Variablen – Temperatur (T), Druck (p) und Volumen (V) – eindeutig festgelegt sind. Allerdings bedarf es in manchen Fällen weiterer, unabhängiger Variablen, um den thermodynamischen Zustand zu beschreiben. Gleichungen, die die benötigten Größen zueinander in Abhängigkeit – beispielsweise $V = f(T, p)$ – setzen, werden als **Zustandsgleichungen** bezeichnet. Das ideale Gasgesetz und die Van-der-Waals-Gleichung, die in \blacktriangleright Kap. 2 beschrieben wurden, stellen Zustandsgleichungen dar. Daher werden auch die Variablen V , p und T , die einen gewissen Zustand beschreiben, als **Zustandsgrößen** bezeichnet. Diese Variablen eines thermodynamischen Zustands sind vollkommen unabhängig davon, auf welche Weise der Zustand erreicht wurde.

Die infinitesimale Änderung von Zustandsgrößen wie z. B. dE , auch als vollständiges Differenzial bezeichnet, kann generell als eine Funktion von T und V definiert werden. Näheres verdeutlicht die folgende Gleichung eines geschlossenen Systems (bezogen auf konstante Masse):

$$dE = \left(\frac{\delta E}{\delta T} \right)_V dT + \left(\frac{\delta E}{\delta V} \right)_T dV \quad \text{Gleichung 3.3}$$

Die partiellen Ableitungen der Energie in \bullet Gleichung 3.3 sind wichtige Größen des Systems und stellen die Änderungsrate der Energie mit der Änderung von T bei gleichbleibendem Volumen bzw. die Änderung von V bei gleichbleibender Temperatur dar. Deswegen ist es sinnvoll, diese anhand von messbaren Größen auszu-



• **Abb. 3.2** Ein Zylinder mit einem gewichtslosen, reibungslosen Kolben

drücken. Durch eine Kombination von • Gleichung 3.2 und • Gleichung 3.3 ergibt sich:

$$\delta q + \delta w = \left(\frac{\delta E}{\delta T} \right)_V dT + \left(\frac{\delta E}{\delta V} \right)_T dV \quad \text{Gleichung 3.4}$$

• Gleichung 3.4 wird im späteren Verlauf des Kapitels herangezogen, um die Größe E als Funktion von T und V zu beschreiben.

3.2.1 Isotherme und adiabatische Prozesse

Bleibt während eines Prozesses die Temperatur gleich, so verläuft die betrachtete Reaktion **isotherm**. Es ist möglich, isotherme Reaktionen auszuführen, indem das System in ein großes, konstant temperiertes Wasserbad platziert wird, sodass entstehende oder benötigte Wärme an das Wasserbad abgegeben bzw. von diesem aufgenommen werden kann. Wird Wärme während eines Prozesses weder abgegeben noch aufgenommen, spricht man von einer **adiabatischen** Reaktion. Prozesse, die in einem verschlossenen Dewargefäß oder einem vakuumisolierten Gefäß ausgeführt werden, stellen adiabatische Reaktionen dar, da eine thermische Abschottung zur Umgebung vorliegt. Thermodynamisch ausgedrückt bedeutet diese Aussage, dass gilt $\delta q = 0$ und dass der Erste Hauptsatz der Thermodynamik demzufolge reduziert wird auf:

$$\delta w = dE \quad \text{Gleichung 3.5}$$

Entsprechend der • Gleichung 3.5 verursacht verrichtete Arbeit eine Abnahme der inneren Energie und eine damit zusammenhängende Reduktion der Temperatur, da Wärme bei einem adiabatischen Prozess nicht aufgenommen werden kann. Arbeit erscheint hierbei als thermodynamische Größe, die nur abhängig von dem ersten und letzten Zustand des Systems ist.

3.2.2 Volumenarbeit gegen einen konstanten Druck – isochore Arbeit

Zunächst soll der Begriff „Arbeit“ näher betrachtet werden. Arbeit, die für ein variierendes Volumen eines Systems (Kompression und Expansion) bei gleichbleibendem, von außen angelegtem Druck p_{ex} verrichtet werden muss, besitzt in der Thermodynamik einen hohen Stellenwert. Man stelle sich Dampf vor, der in einem hypothetischen Zylinder mit einem gewichtslosen, reibungslosen Kolben der Fläche A eingeschlossen ist (• Abb. 3.2). Liegt ein konstanter, externer Druck p_{ex} am Kolben an, so entspricht die Kraft $p_{\text{ex}} \cdot A$, da $p = \text{Kraft/Fläche}$. Durch Erhitzen des Dampfes kommt es zu einer Ausdehnung, sodass der Kolben eine Strecke h zurücklegt. Für die Arbeit, die dem angelegten Druck entgegen wirkt, gilt:

$$W = -p_{\text{ex}} \cdot A \cdot h \quad \text{Gleichung 3.6}$$

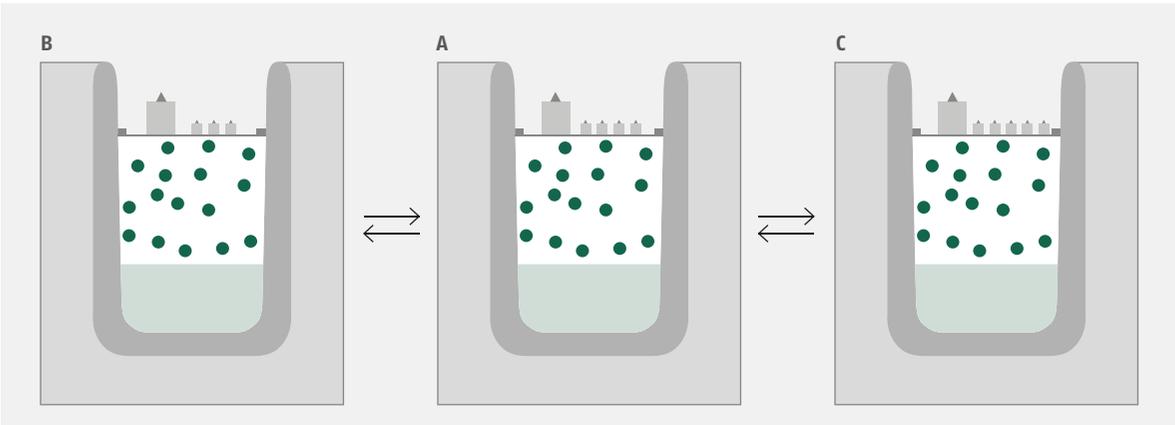
Wird $A \cdot h$ durch die Volumenzunahme $\Delta V = V_2 - V_1$ ersetzt, erhält man bei konstantem Druck:

$$W = -p_{\text{ex}} \Delta V = -p_{\text{ex}} (V_2 - V_1) \quad \text{Gleichung 3.7}$$

3.2.3 Umkehrbare Prozesse

In einem hypothetischen Fall befindet sich siedendes Wasser in einem Zylinder mit einem gewichtslosen, reibungslosen Kolben (• Abb. 3.3A). Der Apparat wird in einem Wasserbad konstant – entsprechend der Temperatur innerhalb des Zylinders – temperiert. Per Definition ist der Dampfdruck von Wasser an seinem Siedepunkt gleich dem Atmosphärendruck, was in • Abb. 3.3 durch verschiedene Gewichte – entsprechend 101,325 kPa – dargestellt wird; die Temperatur beträgt demnach 100 °C. Da die Durchführung bei konstanter Temperatur erfolgt, spricht man von einem isothermen Prozess. Wird nun der von außen anliegende Druck durch Entfernung eines infinitesimal schweren Gewichts reduziert (• Abb. 3.3 B), nimmt das Volumen des Systems infinitesimal zu und der Dampfdruck sinkt entsprechend. Daraufhin siedet Wasser, um den Dampfdruck auf dem ursprünglichen Niveau zu halten; Wärme wird vom Wasserbad aufgenommen, damit die Temperatur konstant bleibt und die Verdampfung erfolgen kann. Während dieses Prozesses wird ein Wärmeaustausch zwischen dem System und dem Wasserbad stattfinden.

Wenn auf der anderen Seite der äußere Druck geringfügig durch ein infinitesimal schweres Gewicht erhöht wird (• Abb. 3.3 C), erfolgt eine Kompression und der Dampfdruck wird infinitesimal erhöht. Teile des Wasserdampfes kondensieren, um das Gleichgewicht des Dampfdrucks aufrechtzuerhalten, und frei gewordene Wärme wird durch das konstant temperierte Wasserbad aufgenommen. Könnte der Prozess auf eine infi-



• **Abb. 3.3** Ein reversibler Prozess: Verdampfung und Kondensation von Wasser bei 101,325 kPa in einem geschlossenen System. A System im Gleichgewicht bei $p = 101,325 \text{ kPa}$; B Ausdehnung ist infinitesimal; C Kompression ist infinitesimal

nitesimal langsame Weise durchgeführt werden, sodass keine Arbeit aufgewendet wird, um den ruhenden Kolben in Bewegung zu versetzen, und betrachtet man den Kolben als reibungslos, sodass keine Arbeit entgegen der Reibung aufgewendet wird, entspricht die Arbeit prinzipiell der Kompression oder der Ausdehnung. Da sich dieser Prozess – durch infinitesimale Änderungen des Drucks umkehrbar – immer in einem potenziellen thermodynamischen Gleichgewicht befindet, wird er als **reversibel** bezeichnet. Wird jedoch der Druck schnell erhöht oder gesenkt oder kann die Temperatur des Wasserbads die Änderungen des Systems nicht sofort anpassen, ist das System nicht in jedem Moment im gleichen thermodynamischen Zustand und der Prozess ist irreversibel.

Obwohl streng genommen kein reelles System reversibel ist, können manche Systeme als annähernd reversibel betrachtet werden. Eines der besten Beispiele für die Reversibilität ist die Messung des Potenzials einer elektrochemischen Zelle mithilfe potenziometrischer Methoden.

3.2.4 Maximale Arbeit

Die Arbeit eines Systems bei einem isothermen Ausdehnungsprozess ist maximal, wenn sie reversibel verrichtet wird. Diese Vorstellung kann anhand der folgenden Aussagen bewiesen werden. Bei der Ausdehnung eines idealen Gases innerhalb eines Vakuums, wobei $p = 0$ gilt, wird keine Arbeit verrichtet, da diese in Abhängigkeit vom äußeren Druck betrachtet werden muss. Steigt der Außendruck an, muss mehr Arbeit durch das System verrichtet werden. Dabei erreicht die Arbeit ein Maximum, wenn der äußere Druck nur infinitesimal kleiner als der Druck des Gases ist, und ein reversibler Prozess vorliegt. Erhöht sich der äußere Druck stetig, kommt es ab einem gewissen Punkt natürlich eher zu einer Kompression als zu einer Ausdehnung, und Arbeit wird eher **am** System als **durch** das

System in einem isothermen, reversiblen Prozess verrichtet.

Folglich gilt für die maximale Arbeit eines Systems, das sich in einem reversiblen Prozess ausdehnt:

$$W = \int_1^2 \delta w = - \int_{V_1}^{V_2} p \delta V \quad \text{Gleichung 3.8}$$

Dabei wird p_{ex} durch p ersetzt, da der äußere Druck nur infinitesimal kleiner als der Druck des Systems ist.

Auf die gleiche Weise kann daraus abgeleitet werden, dass auch für die minimale Arbeit bei der reversiblen Kompression des Systems die • Gleichung 3.8 zutrifft, da hierbei p_{ex} nur infinitesimal größer ist als p . Der rechte Teil von • Gleichung 3.8 wird repräsentiert durch den grün schattierten Bereich in • Abb. 3.4, welche die maximale Ausdehnungsarbeit bzw. die minimale Kompressionsarbeit in einem reversiblen Prozess darstellt.

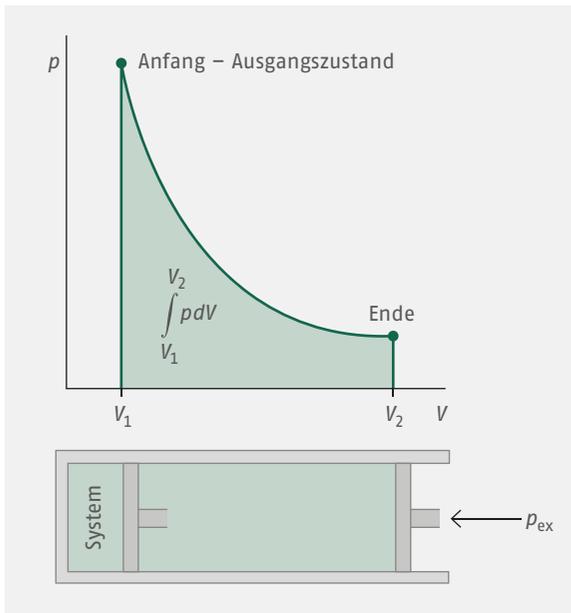
Beispiel 3.2

Ein Gas dehnt sich um 0,5 L gegen einen konstanten Druck von 50,7 kPa (0,5 atm) bei 25 °C aus. Wie groß ist die Arbeit in Joule, die von dem System verrichtet wird?

$$\begin{aligned} W &= p \Delta V \\ 50,7 \text{ kPa} &= 5,07 \frac{\text{N}}{\text{cm}^2} \\ W &= 5,07 \frac{\text{N}}{\text{cm}^2} \cdot 500 \text{ cm}^3 = 25,35 \text{ J} \end{aligned}$$

Das folgende ▶ Beispiel 3.3 verdeutlicht eine Problemstellung, die durch die Anwendung des Ersten Gesetzes der Thermodynamik gelöst werden kann.

Wird der Außendruck in • Gleichung 3.8 durch den Druck eines idealen Gases ($p = nRT/V$) ersetzt und bleibt die Temperatur während einer Zustandsänderung konstant (isothermer Prozess), so lässt sich nRT außerhalb des Integrals beschreiben und es gilt:



● **Abb. 3.4** Reversible Ausdehnung eines Gases

$$W_{\text{max}} = \int \delta w_{\text{max}} = -nRT \int_{V_1}^{V_2} \frac{dV}{V} \quad \text{Gleichung 3.9}$$

$$W_{\text{max}} = -nRT \ln \frac{V_2}{V_1} \quad \text{Gleichung 3.10}$$

Zu berücksichtigen ist, dass im Falle einer Ausdehnung $V_2 > V_1$ ist und dadurch $\ln(V_2/V_1)$ immer einen positiven Wert hat. Demnach wird die Arbeit durch das System verrichtet, sodass dessen Energie abnimmt (negatives Vorzeichen). Auf der anderen Seite führen $V_2 < V_1$ und $\ln(V_2/V_1)$ als negativer Wert aufgrund der Gascompression zu einem Anstieg der Energie, da Arbeit am System verrichtet wird (positives Vorzeichen). Der Prozess selbst bestimmt das Vorzeichen von W und ΔE .

● Gleichung 3.10 gibt sowohl die maximale Arbeit, die bei der Ausdehnung verrichtet wird, als auch die absorbierte Wärme wieder, da $Q = \Delta E - W$. Darüber hinaus ist bei idealen Gasen in einem isothermen Prozess $\Delta E = 0$, worauf im weiteren Verlauf noch näher eingegangen wird. Die maximale Arbeit bei einer isothermen, reversiblen Ausdehnung kann auch in Bezug zum Druck formuliert werden, da nach dem Gesetz von Boyle-Mariotte bei konstanter Temperatur $V_2/V_1 = p_1/p_2$ gilt. Dementsprechend lässt sich ● Gleichung 3.10 umformulieren zu

$$W_{\text{max}} = -nRT \ln \frac{p_1}{p_2} \quad \text{Gleichung 3.11}$$

Beispiel 3.3

Ein Mol Wasser, das im Gleichgewicht mit seinem Dampf steht, wird bei 100°C und $101,325\text{ kPa}$ in Wasserdampf umgewandelt. Die Wärme, die bei diesem Prozess absorbiert wird (Verdunstungswärme von Wasser bei 100°C), entspricht etwa $40,6957\text{ kJ/mol}$.

Zu bestimmen sind die Werte Q , W und ΔE des Ersten Hauptsatzes der Thermodynamik.

Die Menge an absorbierte Wärme entspricht der Verdunstungswärme von $40,6957\text{ kJ/mol}$ und damit

$$Q = 40,6957\text{ kJ/mol}$$

Die entgegen dem Atmosphärendruck verrichtete Arbeit wird durch die ● Gleichung 3.10 bestimmt:

$$W = -nRT \ln(V_2/V_1)$$

Dabei ist V_1 das Volumen von 1 mol flüssigem Wasser bei 100°C und damit näherungsweise $0,018\text{ L}$. Das Volumen V_2 von 1 mol Wasserdampf bei 100°C und $101,325\text{ kPa}$ wird durch das Gasgesetz bestimmt, wenn man davon ausgeht, dass sich der Dampf ideal verhält:

$$V_2 = \frac{RT}{p} = \frac{8,314 \cdot 373,15}{101,325} = 30,6\text{ L}$$

Damit kann nun auch die Arbeit ermittelt werden:

$$W = -(1\text{ mol}) \left(8,314 \frac{\text{J}}{\text{K mol}} \right) (373,15\text{ K}) \ln \left(\frac{30,6}{0,018} \right)$$

$$W = -23,0766\text{ kJ}$$

Die Änderung der inneren Energie entspricht laut Erstem Hauptsatz:

$$\Delta E = 40,6957\text{ kJ} - 23,0766\text{ kJ} = 17,6191\text{ kJ}$$

Dementsprechend werden von den $40,6957\text{ kJ}$ aufgenommener Wärme $23,0766\text{ kJ}$ für die Expansionsarbeit entgegen einem Atmosphärendruck von $101,325\text{ kPa}$ verwendet. Die übrigbleibenden $17,6191\text{ kJ}$ erhöhen die innere Energie des Systems. Die Menge an Wärme liefert potenzielle Energie an die Wassermoleküle im Dampf und stellt die Arbeit dar, die entgegen der nicht-kovalenten Anziehungskräfte verrichtet wurde.

Beispiel 3.4

Was ist die maximale Arbeit, die bei einer isothermen, reversiblen Ausdehnung von 1 mol idealem Gas von 1 auf $1,5\text{ L}$ bei 25°C verrichtet wird?

Die Umstände dieses Problems ähneln dem ► Beispiel 3.2, obwohl hier die ● Gleichung 3.10 verwendet werden kann, um die (maximale) Arbeit, die eine reversible Ausdehnung eines Gases um $0,5\text{ L}$ verrichtet, zu ermitteln.

$$W = -(1\text{ mol}) \left(8,314 \frac{\text{J}}{\text{K mol}} \right) (298,15\text{ K}) \ln \left(\frac{1,5}{1,0} \right)$$

$$W = -1005,1\text{ J}$$

Wird die Lösung zu ► Beispiel 3.4 (auf reversible Weise verrichtete Arbeit) in Kontrast zu den Ergebnissen aus ► Beispiel 3.3 (in einem Schritt entgegen eines konstanten Drucks verrichtete Arbeit) betrachtet, so ist offensichtlich, dass die für eine Ausdehnung benötigte Arbeit zwischen beiden Wegen deutlich voneinander abweichen kann.

3.2.5 Zustandsänderungen bei konstantem Volumen

Wird das Volumen bei Zustandsänderungen konstant gehalten ($dV = 0$), kann der Erste Hauptsatz der Thermodynamik als

$$dE = \delta Q_V \quad \text{Gleichung 3.12}$$

formuliert werden, wobei der Index V bedeutet, dass das Volumen konstant ist. Unter diesen Bedingungen kann die ◉ Gleichung 3.4 reduziert werden zu

$$\delta q_V = \left(\frac{\delta E}{\delta T} \right)_V dT \quad \text{Gleichung 3.13}$$

Diese Gleichung setzt die Wärme, die bei gleichbleibendem Volumen (δQ_V) während dieses Prozesses übertragen wird, in Zusammenhang mit der Änderung der Temperatur dT . Das Verhältnis dieser beiden Größen zueinander definiert die molare Wärmekapazität bei konstantem Volumen:

$$\bar{c}_V = \frac{\delta q_V}{\delta T} = \left(\frac{\delta E}{\delta T} \right)_V \quad \text{Gleichung 3.14}$$

3.2.6 Ideale Gase und der Erste Hauptsatz

Ein ideales Gas hat keinen Binnendruck und dementsprechend bedarf es, wenn es zu einer Ausdehnung kommt, keiner Arbeit, um Moleküle entgegen der Kohäsionskräfte voneinander zu trennen. Deshalb gilt $\delta w = 0$ und der Erste Hauptsatz wird zu

$$dE = \delta q \quad \text{Gleichung 3.15}$$

Auf diese Weise ist die Arbeit, die bei der isothermen Ausdehnung durch das System verrichtet wird, gleichzusetzen mit der Wärme, die vom Gas aufgenommen wird. Da der Prozess isotherm abläuft, ergibt sich keine Temperaturänderung der Umgebung ($dT = 0$) und es gilt $q = 0$. Die ◉ Gleichung 3.5 wird reduziert zu

$$dE = \left(\frac{\delta E}{\delta V} \right)_T dV = 0 \quad \text{Gleichung 3.16}$$

In dieser Gleichung ist $dV \neq 0$, weil es zu einer Ausdehnung kam, sodass wie folgt umformuliert werden kann:

$$\left(\frac{\delta E}{\delta V} \right)_T = 0 \quad \text{Gleichung 3.17}$$

◉ Gleichung 3.17 suggeriert, dass die innere Energie eines idealen Gases nur eine Funktion der **Temperatur** ist. Dies stellt eine der Bedingungen dar, die benötigt wird, um ein ideales Gas thermodynamisch zu definieren.

3.2.7 Zustandsänderungen bei konstantem Druck

Wird die Volumenarbeit bei konstantem Druck ($W = -p\Delta V = -p(V_2 - V_1)$) entsprechend der ◉ Gleichung 3.7 unter diesen Bedingungen durchgeführt, kann der Erste Hauptsatz zu

$$\Delta E = Q_p - p(V_2 - V_1) \quad \text{Gleichung 3.18}$$

umformuliert werden, wobei Q_p die bei konstantem Druck absorbierte Wärme darstellt. Eine Umstrukturierung der Gleichung ergibt:

$$Q_p = E_2 - E_1 + p(V_2 - V_1) = (E_2 + pV_2) - (E_1 + pV_1) \quad \text{Gleichung 3.19}$$

Der Ausdruck $E + pV$ wird als **Enthalpie (H)** bezeichnet. Die Enthalpiezunahme (ΔH) entspricht der Wärme, die bei konstantem Druck vom System aufgenommen wird. Es handelt sich dabei um die Wärme, die für die Erhöhung der inneren Energie und für die zu verrichtende Volumenarbeit benötigt wird. Dies wird durch Einsetzen von H in ◉ Gleichung 3.19

$$Q_p = H_2 - H_1 = \Delta H \quad \text{Gleichung 3.20}$$

und durch Umformulierung von ◉ Gleichung 3.18 deutlich:

$$\Delta H = \Delta E + p\Delta V \quad \text{Gleichung 3.21}$$

Für infinitesimale Änderungen verwendet man

$$\delta q_p = dH \quad \text{Gleichung 3.22}$$

Die Wärme in einer Reaktion, die bei Atmosphärendruck durchgeführt wird, ist unabhängig von der Stufenanzahl und dem Mechanismus der Reaktion. Sie ist nur von den Anfangs- und Endbedingungen abhängig. Dieser Fakt findet im Abschnitt zur Thermochemie Anwendung.

■ **Tab. 3.1** Gleichung des Ersten Hauptsatzes der Thermodynamik (angepasst an unterschiedliche Bedingungen)

Spezifische Bedingung	Prozess	Allgemeine Methode zur Herstellung der Bedingung	Anpassung des Ersten Hauptsatzes ($dE = \delta q + \delta w$) an die spezifische Bedingung
Konstante Wärme	$\delta q = 0$	Adiabatisch	Isoliertes Gefäß (z. B. Dewargefäß)
Reversibler Prozess bei konstanter Temperatur	$dT = 0$	Isotherm	Konstant temperiertes Wasserbad
Ideales Gas bei konstanter Temperatur	$(\delta E / \delta V)_T = 0$	Isotherm	Konstant temperiertes Wasserbad
Konstantes Volumen	$dV = 0$	Isochor	Verschlussenes Gefäß mit konstantem Volumen (z. B. Bombenkalorimeter)
Konstanter Druck	$dp = 0$	Isobar	Reaktion in einem offenen Gefäß bei konstantem (atmosphärischem) Druck

Dabei ist jedoch zu betonen, dass $\Delta H = Q_p$ nur gilt, wenn nichtatmosphärische Arbeit (d. h. andere Arbeit, die nicht entgegen dem Atmosphärendruck ausgerichtet ist) ausgeschlossen ist. Wenn elektrische Arbeit oder Arbeit gegen Oberflächen- bzw. Zentrifugalkräfte zu berücksichtigen sind, ist folgende Beziehung anzuwenden:

$$\Delta H = Q_p - W_{\text{nonatm}} \quad \text{Gleichung 3.23}$$

Die Funktion H ist eine Zusammensetzung aus Zustandsgrößen und kann deshalb auch selbst als eine Zustandsgröße angesehen werden, die als vollständiges Differenzial definiert wird. Werden T und p als Variablen ausgewählt, kann dH definiert werden als

$$dH = \left(\frac{\delta H}{\delta T} \right)_p dT + \left(\frac{\delta H}{\delta p} \right)_T dp \quad \text{Gleichung 3.24}$$

Wenn der Druck, wie z. B. bei einer Reaktion innerhalb eines offenen Behälters in einem Labor bei im Prinzip konstantem Atmosphärendruck, gleich bleibt, wird **o** Gleichung 3.24 zu

$$dH = \left(\frac{\delta H}{\delta T} \right)_p dT \quad \text{Gleichung 3.25}$$

Da entsprechend der **o** Gleichung 3.22 bei konstanter Temperatur $\delta q_p = dH$ ist, wird die molare Wärmekapazität C_p definiert als

$$\overline{C}_p = \frac{\delta q_p}{\delta T} = \left(\frac{\delta H}{\delta T} \right)_p \quad \text{Gleichung 3.26}$$

Und für die Enthalpieänderung zwischen Produkten und Edukten

$$\Delta H = H_{\text{Produkte}} - H_{\text{Edukte}}$$

kann die **o** Gleichung 3.26 umformuliert werden zu

$$\left[\frac{\delta(\Delta H)}{\delta T} \right]_p = \Delta \overline{C}_p \quad \text{Gleichung 3.27}$$

Dabei gilt: $\Delta C_p = (C_p)_{\text{Produkte}} - (C_p)_{\text{Edukte}}$.

o Gleichung 3.27 wird auch als **Kirchhoff'sches Gesetz** bezeichnet.

Zusammenfassung

- Einige der besonderen Einschränkungen, die dem Ersten Hauptsatz der Thermodynamik bis zu diesem Punkt des Kapitels auferlegt wurden, sind zusammen mit den daraus resultierenden Anpassungen in **o** Tab. 3.1 zusammengefasst.
- Ein Vergleich von **o** Tab. 3.1 mit den Inhalten aus **o** Kap. 3.2 kann für das Verständnis des Ersten Hauptsatzes nützlich sein.

3.3 Thermochemie

Viele chemische und physikalische Prozesse laufen unter Atmosphärendruck (welcher im Wesentlichen konstant ist) ab. Unter diesen Bedingungen ist der Wärmeaustausch während des Prozesses gleich der Enthalpieänderung, entsprechend der **o** Gleichung 3.20: $Q_p = \Delta H$. Dementsprechend bleibt die Enthalpieände-