

## **Bericht für die Max-Buchner Forschungsstiftung**

**Kennziffer:** 2864

**Antragsteller:** Prof. Dr. rer. nat. habil. Sabine Enders

**Einrichtung:** TU Berlin, Fachgebiet: Thermodynamik und thermische Verfahrenstechnik

**Adresse:** TU-Berlin, BH 7-1; Ernst-Reuter Platz 1, 10587 Berlin

**E-Mail:** Sabine.Enders@tu-berlin.de

**Wissenschaftlicher Mitarbeiterin:** Dipl.-Ing. Kai Langenbach

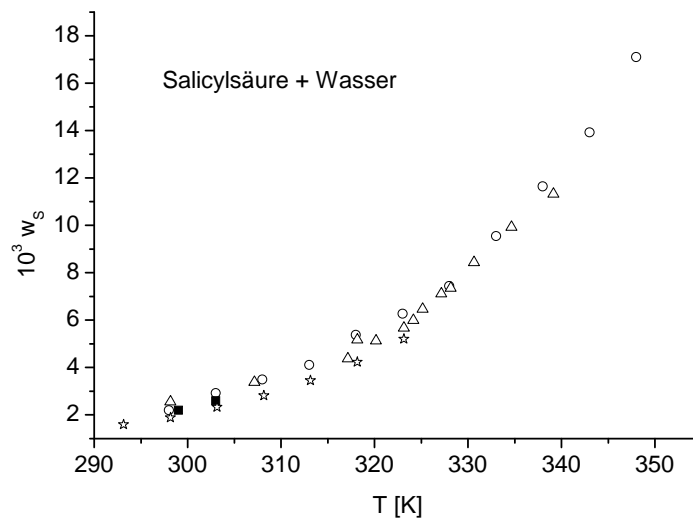
**Stipendiat:** Merten Morales

### **Experimentelle Untersuchung der Solubilisierungskapazität hyperverzweigter Polymere**

Die thermodynamischen Eigenschaften von hyperverzweigte Polymer mit einer baumartigen Struktur können aufgrund der Vielzahl der funktionellen Gruppen gezielt eingestellt werden. Diese Eigenschaft kann in der Pharmazie zur Solubilisierung von in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffen ausgenutzt werden. Hierfür ist jedoch die Kenntnis der entsprechenden thermodynamischen Daten, wie die Löslichkeit der Wirkstoffe in Wasser und die Löslichkeit der Wirkstoffe in der Polymerlösung nötig. Im Rahmen dieses Projektes werden diese Daten experimentell bestimmt. Als exemplarische Wirkstoffe dienen Salicylsäure, Farnesol, Chinin, Ibuprofen und Anethol. Bezüglich der Löslichkeit von Ibuprofen existieren in der Literatur<sup>1,2,3,4,5</sup> Daten für die Stereoisomer und bei unterschiedlichen pH-Werten.

#### Löslichkeit der Wirkstoffe in Wasser

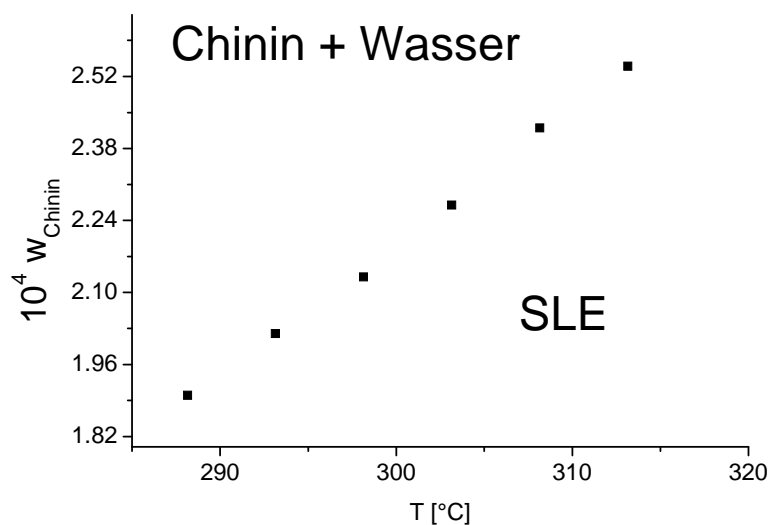
Für die Bestimmung der Löslichkeit der Wirkstoffe in Wasser wurde bei konstanter Temperatur eine übersättigte Lösung hergestellt und die Konzentration des Wirkstoffes in der flüssigen Phase mit Hilfe einer spektroskopischen Methode bestimmt. Für den Wirkstoff Salicylsäure eignet sich die UV-VIS Spektroskopie, die jedoch einer Kalibrierung bedarf. Für die Kalibrierung und die Löslichkeitsbestimmung wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 206\text{ nm}$  ausgewertet.



**Abbildung 1: Löslichkeit von Salicylsäure in Wasser (Quadrate diese Arbeit, Kreise<sup>6</sup>, Sterne<sup>7</sup>, Dreiecke<sup>9</sup>).**

Für die Löslichkeit von Salicylsäure existieren experimentelle Daten in der Literatur<sup>6,7,8,9</sup>, wobei Kayan et al.<sup>8</sup> die Löslichkeit bei einem Druck von 5MPa untersuchten. In der Abbildung 1 sind die eigenen Messdaten im Vergleich mit den Daten aus der Literatur<sup>6,7,9</sup> dargestellt. Anhand dieser Abbildung kann festgestellt werden, dass die eigenen Messdaten gut mit den Daten aus der Literatur übereinstimmen.

In der Abbildung 2 ist die Löslichkeit von Chinin in Wasser als Funktion der Temperatur dargestellt. Aufgrund des polareren Charakters von Salicylsäure in Vergleich zu Chinin, ist die Wasserlöslichkeit von Chinin etwa eine Größenordnung geringer als die Wasserlöslichkeit von Salicylsäure.



**Abbildung 2: Die Löslichkeit von Chinin in Wasser.**

Im Gegensatz zu Chinin oder Salicylsäure bilden die Systeme Farnesol + Wasser (Abbildung 3) und Anethol + Wasser (Abbildung 3) im interessierenden Temperaturbereich ein Flüssig-Flüssig-Gleichgewicht. Die Wirkstoffkonzentration in der wasserreichen Phase wurde jeweils mit der HPLC bestimmt.

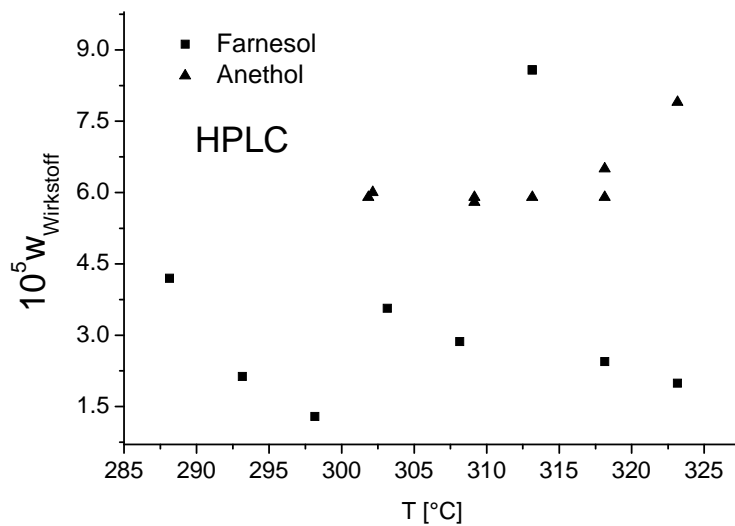
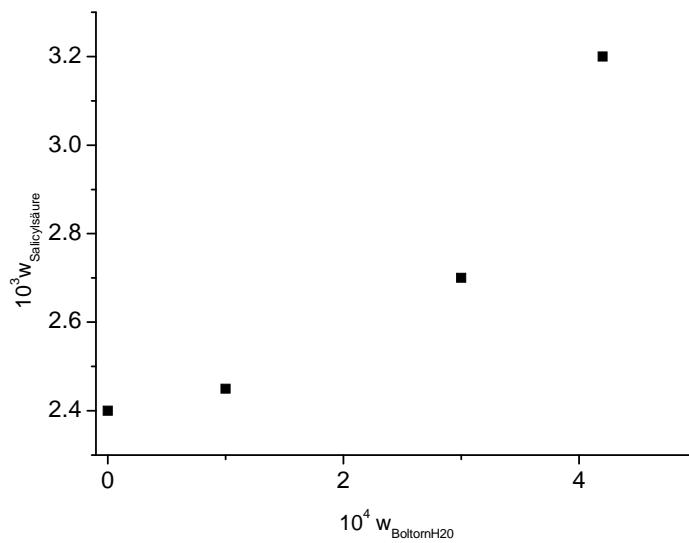


Abbildung 3: Löslichkeit von Farnesol und Anethol in Wasser.

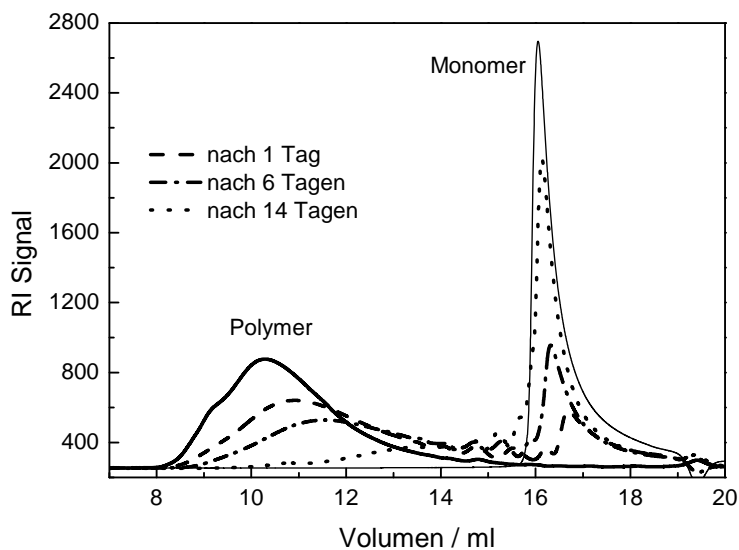
### Solubilisierung mit Boltorn H20

Die Abbildung 4 zeigt die Erhöhung der Löslichkeit von Salicylsäure bei der Zugabe geringer Mengen von hyperverzweigten Polymer (Boltorn H20). Boltorn H20 zeigt in wässriger Lösung ein Entmischungsgleichgewicht und eine Löslichkeitsgrenze<sup>10</sup>. Bei der Verwendung von Boltorn U3000 und Boltorn W3000 trat keine signifikante Erhöhung der Sättigungskonzentration auf.



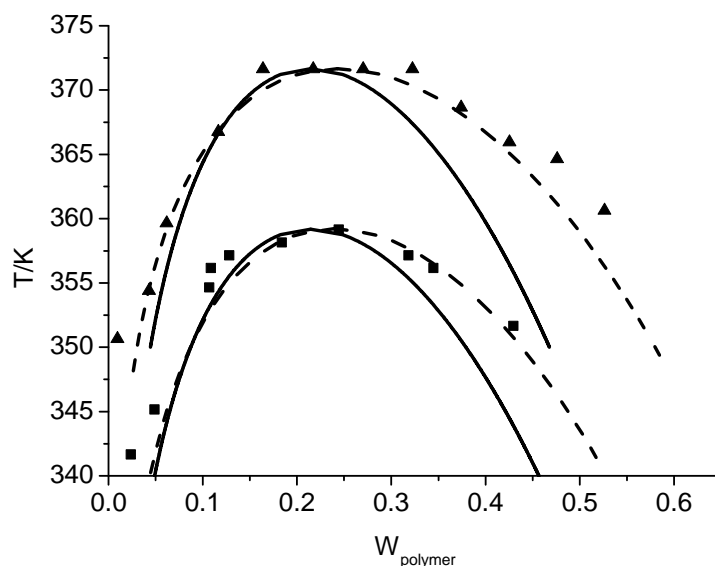
**Abbildung 4: Solubilisierung von Salicylsäure mittel Boltorn H20.**

Die Messung der Solubilisierung von Farnesol, Ibuprofen und Chinin durch die Anwesenheit von hyperverzweigten Polymeren gestaltete sich aufgrund der analytischen Probleme als sehr schwierig. Die charakteristischen Wellenlängen von Farnesol, Ibuprofen und Chinin im UV-VIS Spektrum werden von dem Spektrum des hyperverzweigten Polymers überlagert. Eine Analyse mit der FT-IR Spektroskopie ist aufgrund der Überlagerung mit dem Spektrum für Wasser ebenfalls nicht möglich. Chromatographische Methoden (GC, HPLC) waren aufgrund der in der Probe vorhandenen Polymere ebenfalls nicht erfolgreich.



**Abbildung 5: Gelpermeationsanalyse des hyperverzweigten Polymers Boltorn H40.**

Eine weitere Analysenmöglichkeit stellt die Gelpermeationschromatographie (GPC) dar. Ein typisches Chromatogramm ist in der Abbildung 5 dargestellt. Bei der experimentellen Untersuchung des Entmischungsgleichgewichtes von wässrigen Lösungen hyperverzweigter Polymere wurde eine große experimentelle Ungenauigkeit festgestellt, die auf den Abbau des Polymers bei höheren Temperaturen zurückzuführen ist<sup>11</sup>. Der Abbau des Polymers zum Monomer erfolgt schon nach einem Tag bei etwa 400 K. Bei Raumtemperatur ist jedoch nur ein Abbau von etwa 0.1 % zu beobachten. Problematisch gestaltet sich jedoch die geringe Wasserlöslichkeit von Boltorn H40 bei Raumtemperatur, die unterhalb der Nachweisgrenze liegt<sup>11</sup>. Weiterhin hängt die Polymerlöslichkeit stark von der jeweiligen Produktionscharge (H20a und H20b) ab<sup>12</sup>, wie in der Abbildung 6 deutlich dargestellt ist.



**Abbildung 6:** Experimentelle (Dreiecke Boltorn H20a<sup>10</sup>; Quadrate Boltorn H20b<sup>12</sup>) und mit der Lattice Cluster Theorie berechnete<sup>10,12</sup> Flüssig-Flüssiggleichgewichte in Wasser.

Für die Analyse der Solubilisierung von Wirkstoffen mit Hilfe der GPC reicht die vorhandene Zeit leider nicht aus.

### Zusammenfassung

Prinzipiell kann die Löslichkeit von schwerlöslichen pharmazeutischen Wirkstoffen durch die Zugabe von hyperverzweigten Polymeren mit einer großen Anzahl von funktionellen Gruppen erhöht werden. Der limitierende Faktor ist jedoch die Ausbildung einer

Mischungslücke der wässrigen Lösung von hypervverzweigten Polymeren. Am Beispiel der Salizylsäure konnte bis zur Löslichkeitsgrenze des Polymers eine Steigerung um 30% experimentell mit Hilfe der UV-VIS Spektroskopie nachgewiesen werden. Für die anderen Wirkstoffe konnten aufgrund der Bandenüberlagerung keine quantitativen Ergebnisse erzielt werden.

## Literatur

<sup>1</sup> S. Gracin, A.C. Rasmuson, Solubility of Phenylacetic Acid, p-Hydroxyphenylacetic Acid, p-Aminophenylacetic Acid, p-Hydroxy Benzoic Acid, and Ibuprofen in Pure Solvents. *J. Chem. Eng. Data* **47** (2002) 1379-1383.

<sup>2</sup> S.K. Dwivedi, S. Sattari, F. Jamali, A.G. Mitchell, Ibuprofen racemate and enantiomers: Phase diagram solubility and thermodynamic studies. *Int. J. Pharm.* **87** (1992) 95-104.

<sup>3</sup> A. Fini, M. Laus, I. Orienti, V. Zecchi, Dissolution and partition thermodynamic functions of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharm. Sci.* **75** (1986) 23-25.

<sup>4</sup> A. Avdeef, C.M. Berger, C. Brownell, *pH*-metric solubility. 2. Correlation between the acid-base titration and the saturation shake-flask solubility-*pH* methods, *Pharm. Res.* **17** (2000) 85-89.

<sup>5</sup> A.J. Romero, C.T. Rhodes, Approaches to stereospecific preformulation of ibuprofen. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **17** (1991) 779-92.

<sup>6</sup> A. Shalmashi, A. Eliassi, Solubility of Salicylic Acid in Water, Ethanol, Carbon Tetrachloride, Ethylacetate, and Xylene. *J. Chem. Eng. Data* **53** (2008) 199-200.

<sup>7</sup> F.L. Nordström, A.C. Rasmusen, Solubility and melting properties of salicylic acid. *J. Chem. Eng. Data* **51** (2006) 1668-71.

<sup>8</sup> B. Kayan, Y. Yang, E.J. Lindquist, A.M. Gizir, Solubility of Benzoic and Salicylic Acids in Subcritical Water at Temperatures Ranging from (298 to 473) K. *J. Chem. Eng. Data* **55** (2010) 2229-32.

<sup>9</sup> A. Apelblat, E. Manzurola, Solubility of Ascorbic, 2-Furancarboxylic, Glutaric, Pimelic, Salicylic, and o-Phthalic Acids in Water from 279.15 to 342.15 K, and Apparent Molar Volumes of Ascorbic, Glutaric, and Pimelic Acids in Water at 298.15 K. *J. Chem. Thermodynamics* **21** (1989) 1005-8.

<sup>10</sup> T. Zeiner, P. Schrader, S. Enders, D. Browarzik, Phase- and Interfacial Behavior of Hyperbranched Polymer Solutions. *Fluid Phase Equilibria* **302** (2011) 321-330.

<sup>11</sup> C. Browarzik, D. Browarzik, S. Enders, Liquid-liquid phase equilibria of hyperbranched polymers - experimental study and modelling. *Fluid Phase Equilibria* **328** (2012) 49-60.

<sup>12</sup> S. Enders, K. Langenbach, P. Schrader, T. Zeiner, Phase Diagrams for Systems Containing Hyperbranched Polymers. *Polymers* **4** (2012) 72-115.