





# UNTERSUCHUNGEN ZUR KRISTALLISATION IM ELEKTRISCHEN FELD



DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT

DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT VON

SVEN HECKENMÜLLER

KIEL 2014

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Pfeifer

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2014

Zum Druck genehmigt: 29.07.2014

gez. Prof. Dr. Wolfgang Duschl, Dekan

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	i
1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Zielsetzung .....	2
2 Theoretischer Hintergrund .....	3
2.1 Allgemeine Zusammenhänge.....	3
2.2 Einfluss eines elektrischen Feldes auf die Kristallisation.....	4
2.3 Kristallisation .....	8
3 Material und Methoden .....	11
3.1 Material.....	11
3.2 Methoden .....	15
3.2.1 Kristallisationsbedingungen.....	16
3.2.1.1 Allgemeine Prozessbeschreibung.....	16
3.2.1.1.1 Wechselstromfeld.....	16
3.2.1.1.2 Gleichstromfeld .....	18
3.2.1.2 Spezifische Prozessparameter .....	21
3.2.1.2.1 Wechselstromfeld.....	21
3.2.1.2.2 Gleichstromfeld .....	25
3.2.2 Analytik der Kristallisate .....	32
3.2.2.1 DSC-Messungen .....	32
3.2.2.2 Thermogravimetrie.....	33
3.2.2.3 Pulver-Röntgendiffraktometrie .....	33
3.2.2.4 Keyence-Mikroskopie.....	35
3.2.2.5 Schmelzmikroskopie .....	35
3.2.2.6 Raman-Messungen .....	35
3.2.2.7 Rasterelektronenmikroskopie .....	36

---

3.2.2.8	DVS-Messungen.....	36
3.2.3	Sonstige Methoden .....	36
3.2.3.1	Qualifizierung der HPLC- Pumpen.....	36
3.2.3.2	Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten .....	37
3.2.3.2.1	Naproxen.....	37
3.2.3.2.2	Flurbiprofen .....	37
3.2.3.2.3	Ranitidinhydrochlorid.....	38
3.2.3.2.4	Ibuprofen .....	38
3.2.3.3	Dichtebestimmung .....	38
4	Ergebnisse.....	39
4.1	Entwicklung der Kristallisationsapparaturen .....	39
4.1.1	Technische Gesichtspunkte für die Entwicklung der Apparaturen und die Wahl der Versuchsbedingungen.....	39
4.1.2	Apparaturen für die Verwendung mit Wechselstrom .....	41
4.1.2.1	Diskontinuierliche Apparatur .....	41
4.1.2.1.1	Genereller Aufbau .....	41
4.1.2.1.2	Durchmischung .....	42
4.1.2.1.3	Bewertung des Versuchsaufbaus.....	42
4.1.2.2	Kontinuierliche Apparatur I.....	44
4.1.2.2.1	Genereller Aufbau .....	44
4.1.2.2.2	Bewertung des Versuchsaufbaus.....	46
4.1.3	Apparatur für die Verwendung mit Gleichstrom.....	47
4.1.3.1	Kontinuierliche Apparatur II.....	47
4.1.3.1.1	Genereller Aufbau .....	47
4.1.3.1.2	Bewertung des Versuchsaufbaus.....	50
4.1.4	Qualifizierung der Pumpen .....	51
4.2	Evaluierung des Feldeinflusses .....	53
4.2.1	Versuchsansätze.....	56

4.2.2	Versuche mit Wechselstrom.....	57
4.2.2.1	Kontinuierlicher Versuchsansatz.....	57
4.2.2.1.1	Naproxen.....	57
4.2.2.1.2	Flurbiprofen.....	68
4.2.2.1.3	Enalaprilmaleat.....	74
4.2.2.1.4	Glycin.....	80
4.2.3	Versuche mit Gleichstrom.....	87
4.2.3.1	Hohe Feldstärken.....	87
4.2.3.1.1	Naproxen.....	87
4.2.3.1.2	Glycin.....	95
4.2.3.2	Niedere Feldstärken.....	100
4.2.3.2.1	Naproxen.....	100
4.2.3.2.2	Co-Kristallisation.....	110
4.2.3.2.3	Gemeinsame Kristallisation von Naproxen und Glycin.....	110
4.2.3.2.4	Gemeinsame Kristallisation von Ibuprofen und Lysin.....	118
4.2.3.2.5	Ranitidinhydrochlorid.....	127
4.2.3.2.6	Ranitidinhydrochlorid DOE.....	136
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	143
5	Zusammenfassung.....	146
6	Abstract (english version).....	148
7	Verzeichnis der verwendeten Symbole und Abkürzungen.....	149
8	Literaturverzeichnis.....	150
9	Anhang.....	157
9.1	Vergleichsspektren Versuche Kapitel 4.2.3.2.4.2.....	157
9.2	Rohdaten Versuche Kapitel 4.2.2.1.1.1.....	159
10	Lebenslauf.....	161
11	Danksagung.....	162
12	Erklärung.....	163





# 1 Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Einleitung

Die Kristallisation ist ein wesentlicher und qualitätsbestimmender Schritt im Herstellungsprozess vieler Arzneistoffe.

Durch die Kristallisation werden Form [1], Reinheit [2], Größe [2–4], Habitus [1,2] und andere Charakteristika, wie zum Beispiel Lösungsgeschwindigkeit, Fließverhalten oder auch Löslichkeit [1,5,6] beeinflusst, die für pharmazeutisch-technologische und biopharmazeutische Eigenschaften bestimmend sind [7].

Es stehen verschiedene klassische Wege zur Beeinflussung dieses Prozesses zur Verfügung. So wird eine Steuerung der gewünschten Kristalleigenschaften durch Lösungsmittelwahl, Zusatz von ionischen oder nicht-ionischen Stoffen sowie durch die Zugabe von Cosolventien erreicht. Auch Abkühlungsrate und Übersättigungsgrad sind hierfür relevant (Kapitel 2.3).

Alternativ wird in der Literatur die Beeinflussung der Kristallisation durch ein elektrisches Feld als Möglichkeit vorgestellt, pharmazeutisch-technologische Parameter von Arzneistoffen zu steuern. Diese Untersuchungen konzentrieren sich vornehmlich auf die Beeinflussung der Kristallisation von Proteinen durch ein elektrisches Feld. Bei diesen Arbeiten wird teilweise mit Zusätzen, Übersättigungsgraden, der Prozesstemperatur und Alterung der Lösungen experimentiert (Kapitel 2.1).

Es werden unterschiedliche Stromarten sowie Feldstärken evaluiert, wobei hohe Feldstärken und Spannungen (vornehmlich Gleichstrom) überwiegen. Eine Untersuchung, eines durch niederen Wechselstrom erzeugten, schwachen elektrischen Feldes wurde bisher nicht beschrieben (Kapitel 2.1).

Die in der Literatur beschriebenen apparativen Aufbauten sind für Untersuchungen im Labormaßstab geeignet. Es werden keine Apparaturen für eine industrielle Verwendung erwähnt.

## 1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Frage, ob und wie pharmazeutisch-technologisch relevante Eigenschaften von Arzneistoffen über die Beeinflussung des Kristallisationsprozesses durch ein elektrisches Feld gesteuert werden können.

Einem „Green Chemistry“ - Ansatz [8] folgend werden zur Reduktion der Umweltbelastung, Entflammbarkeit und Toxizität wässrig-alkoholische Systeme verwendet.

Es soll auf, die Kristallisation beeinflussende, Zusätze oder eine Alterung der Lösungen verzichtet werden. Die Prozesstemperatur soll nach Möglichkeit bei Raumtemperatur (20 – 25 °C [9]) liegen.

Bei der Auswahl der gewählten und zu entwickelnden apparativen Aufbauten werden Gesichtspunkte, welche die Übertragbarkeit in einen industriellen Maßstab (scale up) ermöglichen, mit einbezogen.

Bezüglich der Stromarten und Feldstärken werden drei Versuchsansätze vergleichend untersucht, wobei sowohl bereits bekannte als auch neuartige Kombinationen evaluiert werden sollen.

1. Niederer Wechselstrom mit variierender Frequenz & niederen Feldstärken
2. Hoher Gleichstrom & hohe Feldstärken
3. Niederer Gleichstrom & niedere Feldstärken

Auf Grund der physikalischen Unterschiede zwischen Wechsel- und Gleichstrom sind abweichende Beeinflussungen der Moleküle während der Kristallisation zu erwarten. Insbesondere ist eine Abhängigkeit von der Frequenz der Umpolung denkbar und soll daher auch untersucht werden. Weitere untersuchte Einflussfaktoren sind die Ladung der Modellsubstanzen und die Polarität des elektrischen Feldes.

Erweiternd zu vorliegenden Untersuchungen von Proteinen und Aminosäuren konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Verwendung von Nicht-Proteinarzneistoffen. Ergänzend soll der Einfluss des Versuchsansatzes auf Aminosäuren und Peptidarzneistoffe evaluiert werden. Bei allen untersuchten Testsubstanzen handelt es sich um kleine Moleküle (small molecules).

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Allgemeine Zusammenhänge

Kristallisationsprozesse werden industriell häufig zur Reinigung von Substanzen verwendet [2]. Neben einer Aufreinigung ist die Formgebung [2] der Kristalle, also die Beeinflussung des Habitus [7] eine Anwendungsmöglichkeit. Dieser hat z.B. Auswirkungen auf die Tablettierbarkeit, die Lösungsgeschwindigkeit [10] oder das Fließverhalten [1]. Zusätzlich bestimmt der Kristallisationsprozess die polymorphe Form [1]. Die Möglichkeit des Auftretens unterschiedlicher Kristallmodifikationen ist von entscheidender Bedeutung bei der Herstellung von Arzneistoffen und Arzneiformen [6]. Die unterschiedliche Lage der Moleküle innerhalb des Kristallgitters hat Auswirkungen auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen [1]. Dies sind z.B. Dichte, Schmelzpunkt, Löslichkeit, Lösungsgeschwindigkeit oder auch das mechanische Verhalten [1]. Auch können verschiedene Polymorphe unterschiedliche chemische Stabilitäten aufweisen, so z.B. bei Methylprednisolon [10]. In Arzneiformen kann des Weiteren eine Umwandlung zwischen den Modifikationen stattfinden, was z.B. zur Zunahme eines schlechter löslichen Polymorphen führen kann [10]. Ein Beispiel für die Auswirkung unterschiedlicher Polymorphe auf die Löslichkeit und somit auf die Bioverfügbarkeit [1] ist der HIV-Proteaseinhibitor Ritonavir [6]. Während der Entwicklung von Ritonavir wurde nur eine polymorphe Form (Form I) identifiziert. Nach zwei Jahren Routineproduktion traten diverse Chargen auf, welche die Dissolutionsanforderungen nicht erfüllten [11,12]. Dies war auf eine neue, unbekannte, stabilere Form II, mit einer deutlich geringeren Löslichkeit (< 50 % von Form I), zurückzuführen [11,12]. Diese war aus der, in der Marktformulierung enthaltenen, Lösung von Form I auskristallisiert, was letztendlich eine Neuformulierung notwendig machte [12]. Neben der Beeinflussung pharmazeutisch-technologisch und biopharmazeutisch relevanter Aspekte werden durch polymorphe Substanzen auch patentrechtliche und somit wirtschaftliche Problemstellungen verursacht. Ein Beispiel hierfür ist Ranitidinhydrochlorid, welches in zwei polymorphen Formen (Form I und II) [13] existiert. Diese unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften, wie Filtrierbarkeit und Trocknungseigenschaften [14]. Ranitidinhydrochlorid war, aufgrund unterschiedlicher Auslegungen der vorliegenden Patente, Gegenstand diverser Patentstreitigkeiten [15,16]. Auch die Partikelgröße kann über den Kristallisationsprozess gesteuert werden [2–4], wodurch eine Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit möglich ist [1].

## 2.2 Einfluss eines elektrischen Feldes auf die Kristallisation

Bisherige Arbeiten konzentrieren sich auf die Evaluation des Einflusses eines elektrischen Feldes auf Aminosäuren und Proteine. Zielsubstanz ist hierbei in vielen Untersuchungen Glycin [17–20]. Andere Testsubstanzen sind Lysozym [21–28], Ferritin [25], Apoferritin [25] und die Estradiol-17 $\beta$ -Dehydrogenase [29].

Elektrische Felder können zum Beispiel durch eine Laserlichtquelle oder durch Anlegen eines Gleich- bzw. Wechselstroms erzeugt werden.

In der vorliegenden Arbeit werden sowohl Gleichstrom als auch Wechselstrom für die Untersuchung des Feldeinflusses verwendet. Bei einem Wechselstrom ändern sich periodisch, in Abhängigkeit von der Zeit, Richtung und Stärke [30] des elektrischen Feldes, wohingegen bei einem Gleichstrom keine Veränderung von Stärke und Richtung über die Zeit vorliegt [31], d.h. die Polarität bleibt unverändert [30]. Der Pol mit höherem Potential wird als Pluspol und der mit dem geringeren Potential als Minuspol bezeichnet [30]. Bei Wechselstrom muss zwischen Spitze-Spitze-Wert ( $V_{pp}$ ), Scheitelwert (= Amplitude [30]) und Effektivwert unterscheiden werden. Durch den Effektivwert wird dieselbe Wirkung erzielt wie durch einen Gleichstrom entsprechender Stärke [31]. Dieser wird errechnet indem der Scheitelwert durch den Scheitelfaktor ( $2^{0,5}$ ) dividiert wird [30,31]. Der Raum um eine elektrische Ladung wird als elektrisches Feld bezeichnet [30]. Zur graphischen Darstellung dessen dienen Feldlinien [32]. Das Maß für die Intensität eines elektrischen Feldes ist die elektrische Feldstärke  $\vec{E}$ . Sie kann als Quotient aus der Potentialdifferenz  $U$  und dem Abstand zwischen den Elektroden  $d$  beschrieben werden ( $\vec{E} = \frac{U}{d} = \frac{V}{m}$ ) [30].

In ersten Untersuchungen zur Kristallisationsbeeinflussung durch Lasereinstrahlung berichten Myerson et al. [20] und Garetz et al. [19], über die Beeinflussung der Polymorphie von Glycin. Durch eine Laserlichtexposition von wenigen Minuten kann aus einer neutralen wässrigen Lösung der  $\gamma$ -Polymorph auskristallisiert werden [20]. Dieser wird normalerweise nur aus sauren oder basischen wässrigen Lösungen erhalten. [20,33]. Die Kristallisation aus neutralen wässrigen Lösungen führt hingegen normalerweise zur  $\alpha$ -Form [20,34].

Eine entsprechende Beeinflussung wird für ein starkes externes Gleichspannungsfeld beschrieben [17,18].

Zusätzlich kann in Abhängigkeit von der Polarisierung des Lichtes ein unterschiedlicher Glycinpolymorph erhalten werden. Bei linear polarisiertem Licht wird aus einer wässrigen Lösung  $\gamma$ -Glycin erhalten, wogegen zirkular polarisiertes Licht zu  $\alpha$ -Glycin führt [19,33].

Durch Einstrahlen eines Laserstrahls von 10 - 20 Sekunden kann die Kristallisation einer übersättigten Harnstofflösung innerhalb weniger Sekunden erreicht werden [35]. Entsprechend wird durch ein Gleichstromfeld die Kristallisation einer übersättigten Glycinlösung ausgelöst, wobei ein pH-Wert von 6,4 - 6,5 vorliegt [17].

Des Weiteren wird eine Einflussnahme auf Kristallanzahl sowie Kristallgröße berichtet, wobei sowohl eine Zunahme als auch Abnahme zu beobachten ist [21,22,25,27]. Ebenso wird eine erhöhte Kristallqualität beobachtet [21,23,36].

Nachfolgend aufgeführte Effekte eines elektrischen Feldes können als Ursache der zuvor genannten Effekte herangezogen werden.

Die von Hou und Chang [23] beschriebene Desolvatation der Probenmoleküle ist eine Ursache für die beschleunigte Nukleation. Ohne Desolvatation kann eine Kristallisation nicht stattfinden [23].

Der in Abhängigkeit vom pH-Wert und somit von der Molekülladung durch das elektrische Feld bedingte Konzentrationsgradient [21,24] sowie die damit verbundene Übersättigung [21,24] gelten als Ursache für eine beschleunigte Kristallisation. Nach Nanev und Penkova resultiert dabei aus der Ladung des Moleküls eine Übersättigung an einer Elektrode, welche die Beschleunigung der Nukleation verursacht [26]. Die Beeinflussung der Nukleationsrate schlägt sich in der Kristallanzahl nieder, ebenso wie eine Veränderung der Wachstumsrate die Kristallgröße beeinflusst [26].

Die Induktion eines Dipolmomentes, zum Beispiel durch das oszillierende Feld eines Laserstrahls [20], führt zu einer Ausrichtung der Moleküle entlang des elektrischen Feldes [20,36], gefolgt von einer Konzentrationserhöhung und bevorzugten Nukleation an einer der Elektroden [36]. Zusätzlich können unterschiedliche Anordnungen in einem Cluster zur Ausbildung verschiedener Polymorphe führen [17].

In Abbildung 2.2-1 sind die in der Literatur berichteten Beeinflussungen des Kristallisationsvorganges durch elektrische Felder und Erklärungsansätze für diese zusammenfassend dargestellt.

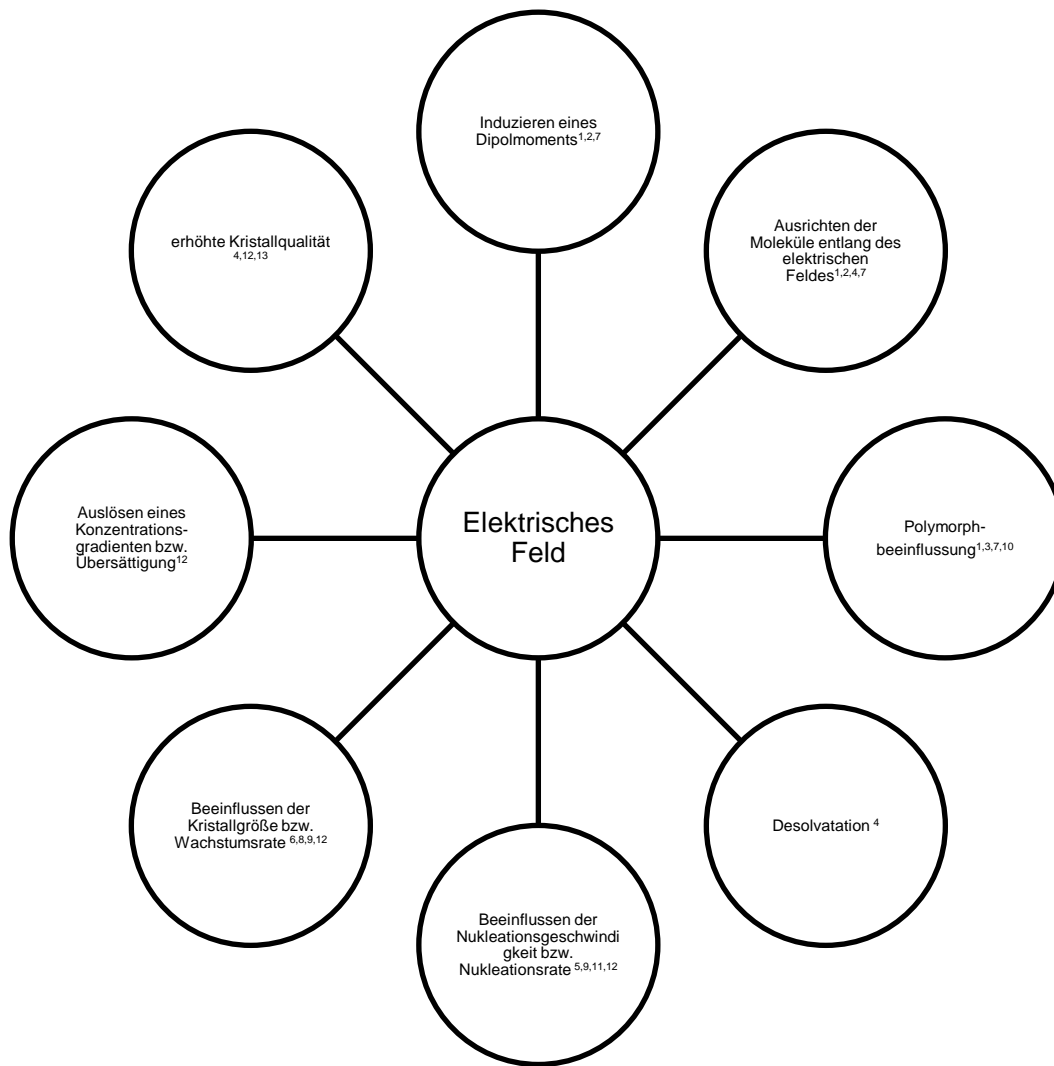


Abbildung 2.2-1: Einflüsse eines elektrischen Feldes auf den Kristallisationsvorgang

1. Aber et al. [17]
2. Garetz et al. [35]
3. Garetz et al. [18]
4. Hou und Chang [23]
5. Mirkin et al. [38]
6. Moreno und Sazaki [27]
7. Myerson und Garetz [20]
8. Nanev und Penkova [26]
9. Nieto-Mendoza et al [22]
10. Oxtoby [37]
11. Penkova et al. [25]
12. Taleb et al. [21]
13. Nanev und Penkova [36]

Die berichteten Beeinflussungen durch Laserlicht beruhen nicht auf einem photochemischen Effekt, sondern werden durch das überlagerte elektrische Feld bedingt [35,39]. Licht lässt sich als elektromagnetische Welle beschreiben. Zur Ausbreitungsrichtung des Lichtes liegt sowohl ein elektrisches als auch ein magnetisches Feld vor. Gleichberechtigt existiert die Vorstellung, dass es sich bei Licht um Teilchen handelt [32]. Einen Hinweis darauf, dass ein elektrisches Feld Ursache für die beobachteten Beeinflussungen ist, stellt der „Optical Kerr Effect“ dar. Dieser beschreibt, dass durch das Einstrahlen eines intensiven linear polarisierten Lichtimpulses ein zuvor optisch isotropes Medium zeitweise Anisotropie zeigt [40]. Das Material verhält sich einem Kristall ähnlich, wobei das elektrische Feld des Lichtstrahls die optische Achse definiert [40]. Optisch anisotrope Kristalle zeigen Doppelbrechung, d.h. ein in dieses Medium eingestrahler Lichtstrahl wird in zwei getrennte Strahlen gebrochen [30]. Ebenso kommt es zu einer Beeinflussung der Drehrichtung des linear polarisierten Lichtes [41]. Optische Anisotropie kann auch durch elektrische Felder verursacht werden [30]. Weitere Untersuchungen ergeben, dass bei identischer Wellenlänge, je nachdem ob linear oder zirkular polarisiertes Licht eingestrahlt wird, unterschiedliche Glycinpolymorphe kristallisieren [17,19]. Dies kann als Beweis für eine Beeinflussung durch das elektrische Feld gewertet werden und dafür, dass kein photochemischer Mechanismus ursächlich ist [17,19].

Die charakteristischen Parameter, welche für die Beeinflussung der Kristallisation durch ein elektrisches Feld berücksichtigt werden sollten, sind nach der Literatur die Elektroden, die Stromart, die Feldstärke, das Probenvolumen, der Übersättigungsgrad der Lösung, die Konzentration an Zusätzen, die Alterung der Probenlösungen, die Versuchstemperatur und die Expositionszeit gegenüber dem elektrischen Feld.

Die Elektroden werden sowohl intern als auch extern positioniert, wobei die Anbringung außerhalb der Probenlösung überwiegt. Dies ist zurückzuführen auf die mehrheitliche Verwendung von Gleichstrom. Lediglich Hou und Chang [23] untersuchen die Kombination von Wechselstrom und internen Elektroden. Auch Anzahl, Position und Polarisierung der Elektroden sind relevant [22]. Die Expositionszeiten gegenüber dem elektrischen Feld variieren zwischen 0,1 Sekunden [20] bis hin zu 12 Wochen [24]. Die Feldstärken liegen im Bereich von 126 mV/m [27] – 800 000 V/m [18], wobei mehrheitlich sehr hohe Feldstärken von mehreren hunderttausend V/m untersucht wurden. Probenvolumina zwischen 5  $\mu$ l [25] und 1,5 ml [29] werden verwendet, wobei ein Bereich zwischen 5  $\mu$ l [25] – 130  $\mu$ l [23] überwiegt. In diesem liegen zusätzlich Volumina von 8  $\mu$ l [21], 10  $\mu$ l [21] und



100 µl [24,25]. Einige Arbeiten untersuchen die Einflussnahme eines elektrischen Feldes auf den Kristallisationsprozess in Kombination mit anderen, die Kristallisation beeinflussenden, Stoffen, wie zum Beispiel Natriumchlorid, Ammoniumsulfat oder Polyethylenglycol [21,42]. Auch werden häufig übersättigte und/oder gealterte Lösungen einem elektrischen Feld oder Laserstrahl ausgesetzt [17,18,35]. In der Literatur werden Temperaturbereiche zwischen 0 und 30 °C getestet [17,18,21–23,36] wobei bei niedrigeren Temperaturen stärker ausgeprägte Feldeinflüsse berichtet werden [22,36].

Sehr hohe Feldstärken werden durch geringe Elektrodenabstände oder durch hohe Spannungen erzeugt ( $\vec{E} = \frac{U}{d} = \frac{V}{m}$ ). Beispiele sind extrem geringe Elektrodenabstände (10 - 20 µm) in Kombination mit niedrigen Spannungen (z.B. 21,4 V<sub>pp</sub>) [23] oder auch größere Elektrodenabständen (5 mm) kombiniert mit sehr hohen Spannungen im kV-Bereich [17].

Tabelle 2.2-1 gibt einen Überblick über die Kombinationen von Stromart und resultierender Feldstärke, welche in vorliegenden Untersuchungen bereits getestet worden sind. Auffällig ist, dass bisher keine Untersuchungen zu durch einen Wechselstrom erzeugten niedrigen Feldstärken bekannt sind.

**Tabelle 2.2-1: Untersuchte Kombinationen von Stromart und Feldstärke Literatur**

Stromart	Feldstärke	In Literatur bereits getestet
Gleichstrom	hoch	ja
Gleichstrom	niedrig	ja
Wechselstrom	hoch	ja
Wechselstrom	niedrig	nein

## 2.3 Kristallisation

Der Kristallisationsvorgang wird in die Teilschritte Keimbildung und Kristallwachstum unterteilt. Kristallwachstum kann ohne vorhergehende Keimbildung nicht stattfinden. Allerdings können Keimbildung und Kristallwachstum parallel nebeneinander ablaufen [2].

Die Auslösung der Keimbildung kann auf vielfältige Weise erfolgen. So wird zwischen Übersättigung, Unterkühlung und Impfkristallzugabe unterschieden [2]. Die Keimbildung wird des Weiteren noch in homogene und heterogene Keimbildung unterteilt [2]. Bei einer homogenen Keimbildung findet keine Beeinflussung durch Fremdstoffe statt. Sie wird ausschließlich durch den zu kristallisierenden Stoff ausgelöst [2], wobei die Grenzfläche fest-flüssig neu gebildet wird [4]. Liegt eine Katalyse durch artfremde Teilchen, an denen

eine Anlagerung stattfinden kann, vor, wird dies als heterogene Keimbildung bezeichnet [2,4]. Ferner wird zwischen primären und sekundären Keimen unterschieden. Primäre Keime entstehen durch Unterkühlung oder Übersättigung, wogegen sekundäre Keime arteigene Teilchen bzw. Absplitterungen von Kristallen (Impfkristalle) sind [2,4]. Die Bildung eines Kristallkeimes erfordert Energie, die Keimbildungsarbeit. Des Weiteren liegt für jedes System unter den gewählten Bedingungen ein kritischer Keim vor. Die entstehenden Kristallkeime müssen zum Wachstum mindestens dessen Größe aufweisen, ansonsten verschwinden diese Unterkeime bzw. Embryos wieder in der Mutterlauge [2].

Zusätzlich unterteilt sich die Bildung eines Kristallkeimes, die Nukleation, in zwei Schritte. So bildet sich initial eine solvatisierte Clusterstruktur, welche sich in der Folge in einer kristallinen Struktur anordnet [17].

Eine Steuerung pharmazeutisch-technologischer Parameter durch Beeinflussung des Kristallisationsvorganges kann auf vielfältige Weise erreicht werden.

Da das Kristallwachstum auf der Ablagerung von Molekülen, Atomen oder Ionen aus einer Lösung oder Schmelze auf der Kristalloberfläche beruht [7], kann eine Beeinflussung dieses Prozesses eine Veränderung der Kristalleigenschaften bedingen.

Durch das verwendete Lösungsmittel kommt es zu einer Beeinflussung des Kristallwachstums [43]. So kann zum einen auf Grund einer verstärkten Wechselwirkung eine Senkung der Grenzflächenspannung erfolgen, was mit einem gesteigerten Kristallwachstum an den betreffenden Flächen einhergeht. Andererseits wird durch eine bevorzugte Adsorption des Lösungsmittels ein Wachstum anderer Kristallflächen unterbunden [43]. Entsprechend kommt es zu einer Beeinflussung des Kristallhabitus [7,43].

Die Wahl des Lösungsmittels kann neben dem Kristallhabitus auch zu einer Veränderung der polymorphen Form führen, wie zum Beispiel bei Glycin [20,33,34,44].

Auch durch ionische oder nicht-ionische Zusätze kann eine Beeinflussung von Polymorphismus und Kristallhabitus erfolgen. Der Zusatz von Natriumchlorid erlaubt zum Beispiel bei Glycin die Beeinflussung des entstehenden Polymorphen [34]. Durch den Zusatz von Harnstoff zu einer wässrigen Natriumchloridlösung wird der Partikelhabitus von Würfeln zu Oktaedern hin verschoben [7,10].

Erweiternd kann durch Übersättigung, eine veränderte Abkühlungsrate oder Zusatz von Cosolventien eine Beeinflussung des Kristallhabitus erreicht werden [10].

Für die Beschreibung von Kristallisationsprozessen kann das Diagramm nach Ostwald und Miers herangezogen werden (Abbildung 2.3-1). In diesem werden drei Bereiche in Abhängigkeit von Konzentration und Temperatur bzw. dem Verhältnis von Arzneistofflösung (LSG) zu Nicht-Lösungsmittel (NLM) beschrieben [2,4,45,46]. Es existiert zum einen der Bereich einer stabilen, ungesättigten Lösung [2]. Desweiteren charakterisieren hohe Arzneistoffkonzentrationen und z.B. niedrigere Temperaturen einen instabilen übersättigten Bereich in dem Kristallkeime vorkommen und es zu einer spontanen Nukleation kommt [46]. Durch die Löslichkeitskurve (LK) (Sättigungslöslichkeit) und die Übersättigungskurve (ÜK) wird ein metastabiler übersättigter Bereich begrenzt, auch als Ostwald-Miersscher Bereich bezeichnet [2,45,46]. In diesem ist keine spontane Kristallisation einer partikelfreien Lösung zu beobachten, obschon Wachstum von zugegebenen Impfkristallen möglich ist [2,45]. Somit führt eine, mit Überschreitung der Übersättigungskurve verbundene, Durchquerung des Ostwald-Miersschen Bereichs zu einer spontanen Bildung sehr vieler kleiner Kristallkeime, an denen sich der gelöste Stoff bis zum Erreichen der Löslichkeitskurve abscheidet (Pfeile 1/2) (Abbildung 2.3-1). Bei einer ausbleibenden Überschreitung der Übersättigungskurve findet Kristallwachstum, ohne die Bildung neuer Kristallkeime statt, was zu einer Konzentrationserniedrigung und somit zu einer Stabilisierung der Lösung führt (Pfeile 3/4) (Abbildung 2.3-1) [45,46]. Die Durchquerung dieses Bereiches kann entweder durch Temperaturerniedrigung oder durch das Verhältnis zwischen Arzneistofflösung (LSG) und Nicht-Lösungsmittel (NLM) erreicht werden.

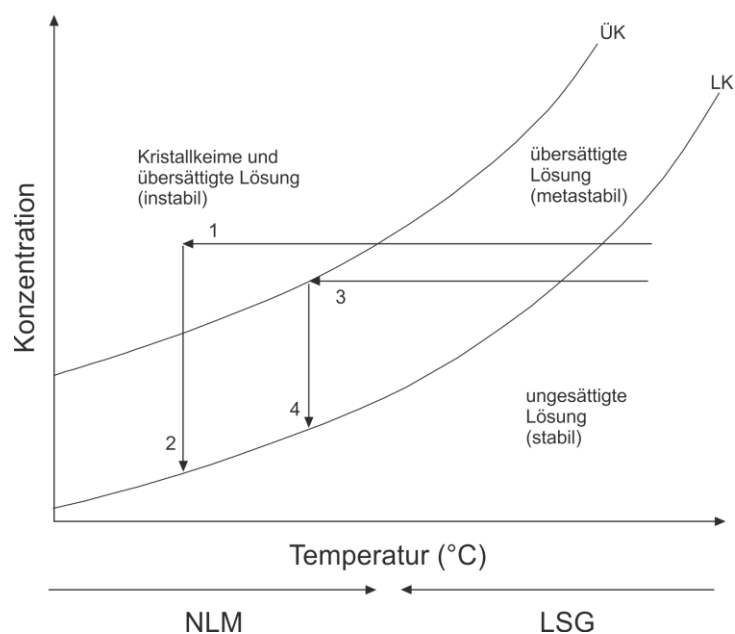


Abbildung 2.3-1: Ostwald-Miers-Diagramm nach [45] und [4]

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Material

In den nachfolgenden Tabellen werden, neben den verwendeten Gerätschaften, die Modellsubstanzen sowie sonstigen Verbrauchsmaterialien aufgeführt. In Kapitel 3.2 sind diese den entsprechenden Versuchen und Analysebedingungen zugeordnet.

Tabelle 3.1-1: Geräte

Gerät	Spezifikation
<b>Biegeschwinger</b>	DMA 48 density meter Anton Paar GmbH; Bundesrepublik Österreich
<b>DSC</b>	Diamond DSC mit Pyris Software 9.0.2.0193 Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika
<b>DVS</b>	DVS 1 Surface Measurement Systems Ltd., Vereinigtes Königreich
<b>Funktionsgenerator</b>	Rigol 3121A RIGOL Technologies Inc., Vereinigte Staaten von Amerika
<b>Heiztisch für die Schmelzmikroskopie</b>	Mettler FP2 (Heiztisch)/FP5 (Steuereinheit) Mettler Waagen GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Hochspannungsnetzteil</b>	HCP 140 – 6500 FuG Elektronik GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>HPLC-Pumpen</b>	Knauer Smartline Pump 1000 mit 50 ml Pumpenkopf Wissenschaftliche Gerätebau Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Kryostaten</b>	1. Compact-Kältemthermostat RC 6 Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland 2. Compact-Kältemthermostat RM 20 Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland 3. Kälte-Umwälzthermostat F 20-MH Julabo Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Mikroskop</b>	Keyence VHX-500K Keyence Deutschland GmbH, Bundesrepublik Deutschland

<b>pH-Meter</b>	pH-Meter pH 540 GLP Wissenschaftlich-Technische-Werkstätten GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Photometer</b>	Helios Omega bzw. Evolution 201 Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika
<b>PXRD</b>	Stadi P Röntgendiffraktometer Stoe & Cie GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Ramanmikroskop</b>	Raman Senterra Mikroskop mit OPUS Spectroscopy Software 7.2 Bruker Corp., Vereinigte Staaten von Amerika
<b>Rasterelektronenmikroskop</b>	Smart SEM Supra 55 VP mit Smart SEM V 05.04.05.00 Software Carl Zeiss AG, Bundesrepublik Deutschland
<b>Rührermotor</b>	IKA RW 20 IKA-Werke GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland
<b>Rührplatte mit Wasserbadtemperierung</b>	Variomag Electronicrührer Telesystem RM H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Schüttelapparatur</b>	Schüttelapparatur Typ B1 Edmund Bühler GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Sputter-Coater</b>	Sputter-Coater SCD 005 BAL-TEC AG, Liechtenstein
<b>Thermogravimetrie</b>	STA 6000 mit Pyris Software 9.0.2.0193 Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika
<b>Tiefemperaturkammer</b>	TTK 450 (Messzelle) TCU 100 (Steuereinheit) Anton Paar GmbH, Bundesrepublik Österreich
<b>Waagen</b>	1. Analysenwaage: A200 S 2. Mikrowaage: MC 5 3. Rezepturwaage: BP 3100 S Satorius AG, Bundesrepublik Deutschland

## Material und Methoden

**Tabelle 3.1-2:Modellsubstanzen**

<b>Substanz</b>	<b>Spezifikation</b>
<b>(R,S)-Ibuprofen</b>	Charge: IB1H125; Knoll AG; Bundesrepublik Deutschland, Charge: 461170; Knoll Pharma Chemicals; Vereinigtes Königreich bzw. Charge: IB1L185; BASF SE, Bundesrepublik Deutschland
<b>(S)-Naproxen</b>	Charge: 11L01-N07,12B14-N18, 12G02-N10, 13F06-N05 & 12G02-N10; FAGRON GmbH & Co. KG.; Bundesrepublik Deutschland
<b>Enalaprilmaelat</b>	Charge: 3011-1203-003 & 3011-1211-104; Zhejiang Pharmaceutical Co., Ltd.; Volksrepublik China
<b>Flurbiprofen</b>	Charge: 5509977; BASF AG; Bundesrepublik Deutschland
<b>Glycin</b>	Charge: 18737; SERVA Electrophoresis GmbH bzw. Charge: 262187094; Carl Roth GmbH & Co. KG Bundesrepublik Deutschland
<b>L-Lysin</b>	Charge: 12845/1 22901; FAGRON GmbH & Co. KG.; Bundesrepublik Deutschland
<b>L-Lysinmonohydrat</b>	Charge 3X007018, AppliChem GmbH; Bundesrepublik Deutschland
<b>Ranitidinhydrochlorid</b>	Charge: RH(I)S0311013 (Form I) bzw. RHS0311093 (Form II); SMS Pharmaceuticals Ltd., Indien

Tabelle 3.1-3: sonstiges Material

Material	Spezifikation
<b>Aluminiumpfännchen und Deckel für die DSC</b>	Pfännchen 40 µl BO 14-3021, Deckel BO 14-3004 Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika Eigene Herstellung
<b>Aqua dem.</b>	Vollentsalzungsanlage, DTS Wasser – Abwassertechnik GmbH bzw. midiCEDI 13-300 EP Umkehrosioseanlage, Veolia Water Solutions Deutschland GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Cellulosenitratfilter</b>	Cellulosenitratfilter 0,45 µm Porengröße Satorius Stedim Biotech GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Ethanol 98 % (m/m)</b>	Vergällt mit Petrolether Merck KGaA, Bundesrepublik Deutschland
<b>Folien für die Pulver-Röntgendiffraktometrie</b>	Mylar®-Folien aus Polyethylenterephthalat (PEPT) Bezogen über Stoe & Cie GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Isopropanol</b>	Charge unbekannt Bezogen über Walter CMP GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland
<b>Klebefolien für die Rasterelektronenmikroskopie</b>	Leit-Tabs 12 mm Leitfähige Haftaufkleber Polycarbonat mit Graphitbeimischung Plano GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Papierfilter</b>	Papier Rundfilter 150 mm Durchmesser Ref. No. 10 311 812 Whatman GmbH, Bundesrepublik Deutschland
<b>Parafilm®</b>	Parafilm "M" Laboratory Film Bemis Inc., Vereinigte Staaten von Amerika
<b>Polyamidmischelement</b>	Durchmesser 9,4 mm Höhe 9,7 mm Bezogen über ESSKA.de GmbH; Bundesrepublik Deutschland
<b>Probeträger für die Rasterelektronenmikroskopie</b>	0,5" Aluminium Specimen Stubs Agar Scientific Ltd., Vereinigtes Königreich
<b>Silikonschliffett</b>	Silikonfett OKS Spezialschmierstoffe GmbH, Bundesrepublik Deutschland

### 3.2 Methoden

Die Darstellung der Methoden ist in die Unterkapitel Kristallisationsbedingungen, Analytik der Kristallisate und sonstige Methoden gegliedert.

Einleitend werden einige Begriffsbestimmungen und Vereinfachungen ausgeführt.

Bei den Versuchen zur Evaluation des Feldeinflusses auf den Kristallisationsprozess wird zwischen feldexponierten Proben und Referenzproben unterschieden. Die feldexponierten Proben werden unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes auskristallisiert. Die Referenzproben hingegen kristallisieren ohne die Beeinflussung durch ein elektrisches Feld. Ansonsten werden diese aber identisch zu den feldexponierten Proben behandelt.

Das Verhältnis zwischen Arzneistofflösung und Nicht-Lösungsmittel wird als Fällungsverhältnis (FV) bezeichnet und ist definiert als Quotient der Pumpraten

$$\left( \frac{\text{Pumprate} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \text{Arzneistofflösung (Pumpe I)}}{\text{Pumprate} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \text{Nicht-Lösungsmittel (Pumpe II)}} \right).$$

Zum Erreichen einer besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit vereinzelt Konzentrationsangaben und Temperaturen gerundet dargestellt. In Tabelle 3.2-1 werden die jeweiligen Werte gegenübergestellt. Nicht in dieser Tabelle aufgeführte Werte sind unverändert.

**Tabelle 3.2-1: Vereinfachungen zu besseren Lesbarkeit**

Originalwert	Angabe in Arbeit	Kategorie
50,01 % (m/m)	50 % (m/m)	Ethanolkonzentration
83,623% (m/m)	84 % (m/m)	Ethanolkonzentration
85,66 % (m/m)	86 % (m/m)	Ethanolkonzentration
98,38 % (m/m)	98 % (m/m)	Ethanolkonzentration
22,9 °C	23 °C	Prozesstemperatur



### 3.2.1 Kristallisationsbedingungen

Die Kristallisationsbedingungen sind in eine allgemeine Beschreibung des jeweiligen Prozesses (Kapitel 3.2.1.1) sowie die Zuordnung spezifischer Prozessparameter (Kapitel 3.2.1.2) in Abhängigkeit von Arzneistoff, Stromart und Versuchsapparatur unterteilt.

#### 3.2.1.1 *Allgemeine Prozessbeschreibung*

Nachfolgend sind die allgemeinen Versuchsparameter nach Wechselstromfeld und Gleichstromfeld sortiert aufgeführt. Ergänzend erfolgt noch eine Aufschlüsselung der verwendeten Versuchsapparatur und Feldstärken.

##### 3.2.1.1.1 Wechselstromfeld

###### *3.2.1.1.1.1 Kontinuierliche Apparatur I*

Zur Evaluation des Wechselstromeinflusses unter Verwendung des kontinuierlichen Versuchsansatzes wurden verschiedene Spannungen und Frequenzen getestet (Tabelle 3.2-3). Zur Kristallisationsauslösung wird ein „solvent change“ - Verfahren angewendet. Der Aufbau der Kontinuierlichen Apparatur I ist in Kapitel 4.1.2.2, Abbildung 4.1-6, beschrieben.

Sowohl Arzneistofflösung (FM 20-MH Kälte Umwälzthermostat; Julabo Labortechnik GmbH; Bundesrepublik Deutschland) als auch Nicht-Lösungsmittel (RC6 bzw. RM 20 Compact Kältethermostat; Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland) wurden in einem Kryostaten auf die Prozesstemperatur von 23 °C temperiert, wobei die Arzneistofflösung bei 200 UpM gerührt wurde (IKA RW 20; IKA-Werke GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland).

Vor der Probennahme wurde die Kristallisationszelle bei eingeschaltetem Feld (Rigol 3121A; RIGOL Technologies Inc., Vereinigte Staaten von Amerika) mit den jeweiligen Pumpraten durchspült (Vorlauf), um eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Arzneistofflösung und Nicht-Lösungsmittel zu ermöglichen.

Im Anschluss erfolgte für einen definierten Zeitraum das Auffangen der Probenmenge in einem Rollrandglas, welches im Anschluss mit Parafilm® (Parafilm “M“ Laboratory Film; Bemis Inc., Vereinigte Staaten von Amerika) verschlossen wurde. Um ein zu starkes Absetzen und Anhaften der Kristalle an dem Probengefäß zu vermeiden erfolgte die Lagerung auf einer Schüttelapparatur (Schüttelapparatur Typ B1; Edmund Bühler GmbH, Bundesrepublik Deutschland) bei Raumtemperatur.

Zur Reinigung zwischen den Probenzügen wurde die Zelle mit Lösungsmittel durchspült (Zwischenspülen).

Die Kristallabtrennung erfolgte über einen Büchnertrichter, unter Anlegen von Vakuum, mit einem 0,45 µm Cellulosenitratfilter (Satorius Stedim Biotech GmbH, Bundesrepublik Deutschland), gefolgt von der Lagerung im Exsiccator über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur.

Je nach Arzneistoff wurde eine unterschiedliche Anzahl an Fällungsverhältnissen getestet. Es wurden Arzneistoffkonzentrationen bei oder knapp unterhalb der Sättigungslöslichkeit verwendet.

Zur Förderung der Arzneistofflösungen und Nicht-Lösungsmittel wurden HPLC-Pumpen (beide Knauer Smartline Pump 1000; Knauer GmbH, Bundesrepublik Deutschland) verwendet. Diese werden nachfolgend als Pumpe I (Arzneistofflösung) und Pumpe II (Nicht-Lösungsmittel) bezeichnet.

Der Abstand der Elektroden war konstruktionsbedingt auf 1,2 mm festgelegt.

Eine Übersicht über die Prozessbedingungen ist in Tabelle 3.2-2 zu finden.

**Tabelle 3.2-2: Kontinuierliche Apparatur I allgemein gültige Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Prozesstemperatur</b>	23 °C
<b>Spannungen</b>	Siehe Tabelle 3.2-3
<b>Frequenzen</b>	Siehe Tabelle 3.2-3
<b>Pumpenzuordnung</b>	Pumpe I: Arzneistofflösung Pumpe II: Nicht-Lösungsmittel
<b>Abstand zwischen den Elektroden</b>	1,2 mm
<b>Probenabtrennung</b>	Über Büchnertrichter durch 0,45 µm Cellulosenitratfilter mit Vakuum
<b>Lagerung</b>	Im Exsiccator über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur

Tabelle 3.2-3: Kontinuierliche Apparatur I Testparameter

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	Frequenz	Feldstärke [V/m]
20	1 µHz	6038
10	1 Hz	3019
5	10 Hz	1510
1	10 MHz	302

### 3.2.1.1.2 Gleichstromfeld

#### 3.2.1.1.2.1 Kontinuierliche Apparatur II

Zur Evaluation des Gleichstromeinflusses wurden, je nach Arzneistoff, verschiedene Spannungen verwendet (Tabelle 3.2-5 & Tabelle 3.2-6). Des Weiteren wurde teilweise zwischen positiver und negativer Polarisierung der inneren Messingelektrode unterschieden und somit ein unterschiedliches Vorzeichen der Potentialdifferenz getestet. Zur Kristallisationsauslösung wird ein „solvent change“ - Verfahren angewendet. Der Aufbau der Kontinuierlichen Apparatur II ist in Kapitel 4.1.3.1, Abbildung 4.1-9, beschrieben.

Sowohl Arzneistofflösung (FM 20-MH Kälte Umwälzthermostat; Julabo Labortechnik GmbH; Bundesrepublik Deutschland) als auch Nicht-Lösungsmittel (RC6 bzw. RM 20 Compact Kältethermostat; Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland) wurden in einem Kryostaten auf die Prozesstemperatur von 23 °C temperiert, wobei die Arzneistofflösung bei 200 UpM gerührt wurde (IKA RW 20; IKA-Werke GmbH & Co. KG, Bundesrepublik Deutschland). Eine Ausnahme ist hierbei Ranitidinhydrochlorid, bei welchem das Nicht-Lösungsmittel auf 1,2 °C temperiert wurde und auf ein Durchmischen der Arzneistofflösung verzichtet wurde.

Vor der Probennahme wurde die Kristallisationszelle bei eingeschaltetem Feld (HCP 140 – 6500 Hochspannungsnetzteil; FuG Elektronik GmbH, Bundesrepublik Deutschland) mit den jeweiligen Pumpraten durchspült (Vorlauf), um eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Arzneistofflösung und Nicht-Lösungsmittel zu ermöglichen.

Sowohl Probennahme, Nachbehandlung der Proben und Zellreinigung erfolgen in Analogie zu den Versuchen mit Wechselstrom in Kapitel 3.2.1.1.1.1.

## Material und Methoden

---

Je nach Arzneistoff wurde eine unterschiedliche Anzahl an Fällungsverhältnissen getestet. Es wurden Arzneistoffkonzentrationen bei oder knapp unterhalb der Sättigungslöslichkeit verwendet.

Zur Förderung der Arzneistofflösungen und Nicht-Lösungsmittel wurden HPLC-Pumpen (beide Knauer Smartline Pump 1000; Knauer GmbH, Bundesrepublik Deutschland) verwendet. Diese werden nachfolgend als Pumpe I (Arzneistofflösung) und Pumpe II (Nicht-Lösungsmittel) bezeichnet.

Der Abstand der Elektroden war konstruktionsbedingt auf 5 mm festgelegt.

Eine Übersicht über die Prozessbedingungen ist in Tabelle 3.2-4 zu finden.

**Tabelle 3.2-4: Kontinuierliche Apparatur II allgemein gültige Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Prozesstemperatur</b>	23 °C
<b>Spannungen</b>	Siehe Tabelle 3.2-5 & Tabelle 3.2-6
<b>Polarisierung</b>	+ oder -
<b>Pumpenzuordnung</b>	Pumpe I: Arzneistofflösung Pumpe II: Nicht-Lösungsmittel
<b>Abstand zwischen den Elektroden</b>	5 mm
<b>Probenabtrennung</b>	Über Büchnertrichter durch 0,45 µm Cellulosenitratfilter mit Vakuum
<b>Lagerung</b>	Im Exsiccator über Phosphorpentoxid bei Raumtemperatur

Tabelle 3.2-5: Kontinuierliche Apparatur II Testparameter hohe Feldstärken

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]	Naproxen	Glycin*
6400	1280000	+	-
3200	640000	+	-
1600	320000	+	-
800	160000	+	+
400	80000	+	+
200	40000	+	+
100	20000	+	+
50	10000	+	+

\*aufgrund eines zu hohen Stromflusses konnte die Spannung bei Glycin auf maximal 800 V gesteigert werden.

Tabelle 3.2-6: Kontinuierliche Apparatur II Testparameter niedere Feldstärken

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]	a) Naproxen		Ranitidinhydrochlorid DOE
		b) Naproxen + Glycin	c) Ibuprofen + Lysin	
		d) Ranitidinhydrochlorid		
40	8000	+		-
35	7000	+		-
30	6000	+		+
25	5000	+		+
20	4000	-		+

Zeichenerklärung:

⊕ Spannung appliziert

— Spannung nicht appliziert

### 3.2.1.2 Spezifische Prozessparameter

Nachfolgend sind die spezifischen Versuchsparameter nach Wechselstromfeld und Gleichstromfeld sortiert aufgeführt. Ergänzend erfolgt noch eine Aufschlüsselung der verwendeten Versuchsapparatur und Feldstärken.

#### 3.2.1.2.1 Wechselstromfeld

##### 3.2.1.2.1.1 Kontinuierliche Apparatur I

###### 3.2.1.2.1.1.1 Naproxenversuche

Der pKs-Wert von Naproxen liegt bei 4,15 [47], sodass bei dem wasserhaltigen 50 % (m/m) Ethanol Naproxen anteilig negativ geladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-7 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-7: Naproxenversuche spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
Probenvolumina	Siehe Tabelle 3.2-8
Prozessdauer	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
Fällungsverhältnis	Siehe Tabelle 3.2-8
Konzentration der Naproxenlösung	0,82 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)
Vorlauf	1 Minute
Zwischenspülen	1 Minute mit 98 % (m/m) Ethanol (30,34 ml/min) (Pumpe II)
Kristallisationsauslösung	Mittels Aqua dem.
Lösungsherstellung	Naproxen (0,82 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert

**Tabelle 3.2-8: Naproxenversuche Fällungsverhältnisse & Probenvolumina**

Fällungsverhältnis	Förderrate Pumpe I [ml/min]	Förderrate Pumpe II [ml/min]	Probenvolumen [ml]
2,5	7,5	3	10,5
2,7	8,1	3	11,1
3	9	3	12
3,5	10,5	3	13,5

Die Versuche wurden für die Fällungsverhältnisse 2,7 und 3 als Dreifachbestimmung (in Wiederholungen werden bestimmte Kombinationen in einer höheren Anzahl untersucht (Tabelle 9.2-1)) durchgeführt. 2,5 und 3,5 sind Ergebnisse aus Einfachbestimmungen.

## 3.2.1.2.1.1.2 Flurbiprofenversuche

Der pKs-Wert von Flurbiprofen liegt bei 4,16 [48], sodass bei dem wasserhaltigen 50 % (m/m) Ethanol Flurbiprofen anteilig negativ geladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-9 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

Tabelle 3.2-9: Flurbiprofenversuche spezifische Prozessparameter

Prozessparameter	
<b>Probenvolumina</b>	Siehe Tabelle 3.2-10
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	Siehe Tabelle 3.2-10
<b>Konzentration der Flurbiprofenlösung</b>	1,85 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)
<b>Vorlauf</b>	1 Minute
<b>Zwischenspülen</b>	1 Minute mit 98 % (m/m) Ethanol (30,34 ml/min) (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Aqua dem.
<b>Lösungsherstellung</b>	Flurbiprofen (1,85 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert

Tabelle 3.2-10: Flurbiprofenversuche Fällungsverhältnisse &amp; Probenvolumina

Fällungsverhältnis	Förderrate Pumpe I [ml/min]	Förderrate Pumpe II [ml/min]	Probenvolumen [ml]
2	10	5	15
2,2	10	4,5	14,5
2,4	10	4,2	14,2
2,5	10	4	14

Die Versuche wurden als Einfachbestimmung durchgeführt.

### 3.2.1.2.1.1.3 Enalaprimaleatversuche

In Tabelle 3.2-11 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-11: Enalaprimaleatversuche spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute + 6 Sekunden Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Probenvolumen</b>	9,9 ml
<b>Fällungsverhältnis</b>	0,5
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 3 ml/min Pumpe II: 6 ml/min
<b>Konzentration der Enalaprimaleatlösung</b>	10,1 g/40 g Ethanol 50 % (m/m)
<b>Vorlauf</b>	1 Minute
<b>Zwischenspülen</b>	1 Minute mit 98 % (m/m) Ethanol (30,34 ml/min) (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Aqua dem.
<b>Lösungsherstellung</b>	Enalaprimaleat (10,1 g /40 g Ethanol 50 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst auf 23 °C temperiert und im Anschluss durch Papierfilter filtriert

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.



## 3.2.1.2.1.1.4 Glycinversuche

Der Isoelektrische Punkt von Glycin liegt bei pH 5,9 [49], sodass bei einem pH-Wert der Lösung von 6,5 Glycin negativ geladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-12 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

Tabelle 3.2-12: Glycinversuche spezifische Prozessparameter

Prozessparameter	
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Probenvolumen</b>	9,84 ml
<b>Fällungsverhältnis</b>	5,56
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 8,34 ml/min Pumpe II: 1,5 ml/min
<b>Konzentration der Glycinlösung</b>	249 g/1000 g Aqua dem. (25 °C) [50]
<b>Vorlauf</b>	2 Minuten und 30 Sekunden
<b>Zwischenspülen</b>	1 Minute mit Aqua. dem. (30,34 ml/min) (auf 50 °C temperiert) (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Ethanol (84% (m/m))
<b>Lösungsherstellung</b>	Glycin (249 g/1000 g Aqua dem.) wird in Aqua dem., 2 h bei 23 °C gerührt und im Anschluss durch Papierfilter filtriert

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

### 3.2.1.2.2 Gleichstromfeld

#### 3.2.1.2.2.1 Kontinuierliche Apparatur II – Hohe Feldstärken (10000 – 1280000 V/m)

##### 3.2.1.2.2.1.1 Naproxenversuche

Der pKs-Wert von Naproxen liegt bei 4,15 [47], sodass bei dem wasserhaltigen 50 % (m/m) Ethanol Naproxen anteilig negativ geladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-13 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-13: Naproxenversuche 50 % (m/m) Ethanol spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	10,25 ml
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	7,2
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 9 ml/min Pumpe II: 1,25 ml/min
<b>Konzentration der Naproxenlösung</b>	0,82 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit EtOH 98 % (m/m) gefüllt; 4 Minuten
<b>Zwischenspülen</b>	4 Minuten (1,25 ml/min), dann 2 Minuten (10,4 ml/min) mit 98 % (m/m) Ethanol (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Aqua dem.
<b>Lösungsherstellung</b>	Naproxen (0,82 g/100 g Ethanol 50 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert
<b>Polarität</b>	+ und -

---

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

3.2.1.2.2.1.2 *Glycinversuche*

Der Isoelektrische Punkt von Glycin liegt bei pH 5,9 [49], sodass bei einem pH-Wert der Lösung von 6,5 Glycin negativ geladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-14 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-14: Glycinversuche spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	9,59 ml
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	6,67
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 8,34 Pumpe II: 1,25
<b>Konzentration der Glycinlösung</b>	249 g/1000 g Aqua dem. (25 °C) [50]
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit Glycinlösung gefüllt; 3 Minuten
<b>Zwischenspülen</b>	2 Minuten (8,34 ml/min), dann 1 Minuten (47,77 ml/min) Aqua dem. (50 °C) (Pumpe I)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Ethanol (84%(m/m))
<b>Lösungsherstellung</b>	Glycin (249 g/1000 g Aqua dem.) wird in Aqua dem., 2 h bei 23 °C gerührt und im Anschluss durch Papierfilter filtriert
<b>Polarität</b>	+ und -

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

### 3.2.1.2.2.2 Kontinuierliche Apparatur II – Niedere Feldstärken (4000 – 8000 V/m)

#### 3.2.1.2.2.2.1 Naproxenversuche

Naproxen wird in 98 % (m/m) Ethanol gelöst. Es findet keine Dissoziation des Arzneistoffs statt. Der Arzneistoff liegt ungeladen vor.

In Tabelle 3.2-15 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-15: Naproxenversuche 98 % (m/m) Ethanol spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	26,55 ml
<b>Prozessdauer</b>	2 Minuten und 30 Sekunden Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	0,10
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 1,00 ml/min Pumpe II: 9,62 ml/min
<b>Konzentration der Naproxenlösung</b>	5,33 g/100 g Ethanol 98 % (m/m)
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit Aqua dem. gefüllt; 1 Minute
<b>Zwischenspülen</b>	30 Sekunden (9,62 ml/min), dann 4 Minuten (30,34 ml/min) mit 98 % (m/m) Ethanol (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Aqua dem.
<b>Lösungsherstellung</b>	Naproxen (5,33 g/100 g Ethanol 98 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert
<b>Polarität</b>	+ und -

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

#### 3.2.1.2.2.2.2 Gemeinsame Kristallisation von Naproxen und Glycin

Naproxen liegt in 98 % (m/m) Ethanol ungeladen vor. Es findet keine Dissoziation des Arzneistoffs statt. Der Isoelektrische Punkt von Glycin liegt bei pH 5,9 [49]. Der pH-Wert des Puffers liegt bei 5,9, sodass Glycin als Zwitterion und somit ebenfalls ungeladen vorliegt.

In Tabelle 3.2-16 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

Tabelle 3.2-16: Naproxen und Glycin spezifische Prozessparameter

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	siehe Tabelle 3.2-17
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	siehe Tabelle 3.2-17
<b>Pumpeneinstellungen</b>	siehe Tabelle 3.2-17
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit Glycinlösung gefüllt; 1 Minute
<b>Zwischenspülen</b>	30 Sekunden Aqua dem., 2 Minuten Ethanol 98 % (m/m) und 30 Sekunden Aqua dem.; jeweils 30,34 ml/min (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mischen von Naproxenlösung und Glycinpuffer
<b>Lösungsherstellung</b>	Naproxen (50, 75, 100 % $C_{max}$ in Ethanol 98 % (m/m)) wird in Ethanol bzw. gelöst und auf 23 °C temperiert/100 % $C_{max}$ = 5,33 g/100 g Glycin (249 g/1000 g Aqua dem.) wird in Puffer pH 5,9 gelöst., 2 h bei 23 °C gerührt und im Anschluss durch Papierfilter filtriert
<b>Puffer pH 5,9</b>	Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat: 1,06 g Kaliumdihydrogenphosphat: 8,25 g Auffüllen mit Aqua dem. auf 1000 ml
<b>Polarität</b>	+

Die Versuche wurden als Einfachbestimmung durchgeführt.

Tabelle 3.2-17: Naproxen und Glycin Fällungsverhältnisse &amp; Probenvolumina

Anteil an $C_{max}$ Naproxen [%]	Pumpeneinstellung			
	Fällungsverhältnis	Pumpe I [ml/min]	Pumpe II [ml/min]	Probenvolumen [ml]
50	0,21	2,01	9,62	11,63
	0,26	2,51	9,62	12,13
	0,31	3,01	9,62	12,63
75	0,26	2,51	9,62	12,13
	0,29	2,76	9,62	12,38
	0,31	3,01	9,62	12,63
100	0,13	1,26	9,62	10,88
	0,16	1,51	9,62	11,13
	0,18	1,76	9,62	11,38

3.2.1.2.2.3 *Gemeinsame Kristallisation von Ibuprofen und Lysin*

Ibuprofen liegt in 98 % (m/m) Ethanol ungeladen vor. Es findet keine Dissoziation des Arzneistoffs statt. Lysin liegt bei pH 7 positiv geladen vor, da der Isoelektrische Punkt bei pH 9,74 liegt [51].

In Tabelle 3.2-18 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-18: Ibuprofen und Lysin spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	10,93
<b>Prozessdauer</b>	1 Minute Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	9,93
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 9,93 ml/min Pumpe II: 1,00 ml/min
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit Ibuprofenlösung gefüllt; 2 Minuten 30 Sekunden
<b>Zwischenspülen</b>	30 Sekunden Ethanol 98 % (m/m), 30 Sekunden Aqua dem, 30 Sekunden Ethanol 98 %, 30 Sekunden Aqua dem, 30 Sekunden Ethanol 98 % (m/m) Ethanol: 47,77 ml/min (Pumpe I)/Aqua dem.: 30,34 ml/min (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mischen von Ibuprofenlösung und Lysinlösung
<b>Lösungsherstellung</b>	Ibuprofen (53,42 g/100 g Ethanol 98 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert Lysin (11,14 g/100 ml Puffer pH 7,5) wird in Puffer pH 7,5 gelöst, mit verdünnter Phosphorsäure auf pH 7,0 eingestellt und auf 23 °C temperiert
<b>Puffer pH 7,5</b>	Lösung I: Natriummonohydrogenphosphat: 3,5 g Lösung II: Kaliumdihydrogenphosphat: 1,37 g Jeweils Auffüllen mit Aqua dem. auf 1000 ml Verhältnis Lösung I zu II: 85 T/15 T
<b>Polarität</b>	+ und -

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

## 3.2.1.2.2.4 Ranitidinhydrochloridversuche

In Tabelle 3.2-19 ist eine Übersicht über die spezifischen Versuchsbedingungen gegeben.

**Tabelle 3.2-19: Ranitidinhydrochloridversuche spezifische Prozessparameter**

Prozessparameter	
<b>Probenvolumen</b>	7,5 ml
<b>Prozessdauer</b>	30 Sekunden Probennahme; 24 h Lagerung auf Schüttelapparatur; Stufe 3
<b>Fällungsverhältnis</b>	0,25
<b>Pumpeneinstellungen</b>	Pumpe I: 3 ml/min Pumpe II: 12 ml/min
<b>Vorlauf</b>	Zelle zuvor mit Isopropanol gefüllt; 2 Minuten
<b>Zwischenspülen</b>	30 Sekunden (30,34 ml/min) Aqua dem. (Pumpe II)
<b>Kristallisationsauslösung</b>	Mittels Isopropanol, temperiert auf 1,2 °C
<b>Lösungsherstellung</b>	Ranitidinhydrochlorid (21,71 g/100 g Ethanol 86 % (m/m)) wird in Ethanol gelöst und auf 23 °C temperiert
<b>Polarität</b>	+ und -

Die Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt. Für +25 V, -25 V und die Referenz wurde eine Achtfachbestimmung durchgeführt.

### 3.2.1.2.2.5 Ranitidinhydrochlorid DOE

Die Parameter für den vollfaktoriellen Versuchsplan sind mit denen in Tabelle 3.2-19 identisch. Spannungen und Lagerungsdauer weichen teilweise ab und sind in Tabelle 3.2-20 zusammengefasst. Abweichend wird eine rein positive Polarisation des elektrischen Feldes verwendet.

**Tabelle 3.2-20: Ranitidinhydrochlorid DOE Testparameter**

Versuch	Spannung [V]	Lagerung [h]
1	20	24
2	25	21
3	30	18
4	25	21
5	25	21
6	20	18
7	25	21
8	20	18
9	25	21
10	30	18
11	30	24
12	30	24
13	20	24



### 3.2.2 Analytik der Kristallisate

#### 3.2.2.1 DSC-Messungen

Für die DSC-Messungen wird eine Diamond DSC (Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

Nachfolgend ist in Tabelle 3.2-21 eine Übersicht über die Parameter der DSC-Messungen zu finden. Für alle Bestimmungen gilt, dass der Proberaum mit einem Stickstofffluss von 20 ml/min beaufschlagt wurde. Die Proben wurden auf einer Satorius MC 5 Mikrowaage (Satorius AG, Bundesrepublik Deutschland) in 40 µl Aluminumpfännchen (Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika) eingewogen, mit einem Aluminiumdeckel (Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika) verschlossen und kaltverschweißt. Vor der Messung wurden bestimmte Proben mit einem pin-hole versehen.

Es wurde auf eine Zerkleinerung der Proben verzichtet, um eventuelle Polymorphunterschiede nicht durch Energieeintrag zu zerstören und somit Umwandlungssignale zu überdecken.

Tabelle 3.2-21: DSC Messbedingungen

Arzneistoff	Heizrate [°C/min]	Starttemperatur [°C]	Zieltemperatur [°C]	Einwaage [mg]	Pin-hole	Kapitel
Enalaprilmaleat	2,5	40	180	3 – 4 bzw. 7 - 10	Ja	4.2.2.1.3.1
Flurbiprofen	5	20	150	1 - 2	Ja	4.2.2.1.2.1
Gemeinsame Kristallisation von Ibuprofen und Lysin	10	10	300	1 – 1,3	Ja	4.2.3.2.4.1
Gemeinsame Kristallisation von Naproxen und Glycin	10	50	300	1 - 3	Nein	4.2.3.2.3.1
Glycin	10	110	200	10 - 13	Ja	4.2.2.1.4.1 & 4.2.3.1.2.1
Naproxen	5	30	200	1 - 2	Ja	4.2.2.1.1.1, 4.2.3.1.1.1 & 4.2.3.2.1.1
Ranitidinhydrochlorid	10	100	200	2 - 3	Nein	4.2.3.2.5.1 & 4.2.3.2.6.1

### 3.2.2.2 **Thermogravimetrie**

Zur Untersuchung auf signifikante Anteile von Restlösungsmittel und damit verbundene DSC-Signale wurde eine Probe der Kristallisation von Naproxen in 98 % (m/m) Ethanol (niedere Feldstärken) mittels Thermogravimetrie (STA 6000; Perkin Elmer Corp., Vereinigte Staaten von Amerika) untersucht. Hierzu wurde eine Einwaage von 1,686 mg (Satorius MC 5 Mikrowaage (Satorius AG, Bundesrepublik Deutschland)) vorgenommen. Die Probe wurde unter Stickstoffbegasung (20 ml/min) bei einer Heizrate von 5 °C/min über einen Temperaturbereich von 25 – 200 °C aufgeheizt.

### 3.2.2.3 **Pulver-Röntgendiffraktometrie**

Die Röntgendiffraktometrie (Cu-K $\alpha$ -Strahlung 40 kV, 5 mA) wurde mit einem Stadi P Röntgendiffraktometer (Stoe & Cie. GmbH, Bundesrepublik Deutschland) durchgeführt. In dem vorhandenen Aufbau können sowohl Transmissions- als auch Reflexionsmessungen durchgeführt werden. Für die Transmissionsmessungen wurden die Proben zwischen zwei Mylar®-Folien in den Probenträger eingespannt. Die Bestimmungen für Naproxen in der Tieftemperaturkammer (TTK 450) wurden als Reflexionsmessung durchgeführt. Hierzu wurde die Probe auf dem Probenträger der Tieftemperaturkammer in einer glatten Schicht präpariert und in die Kammer eingesetzt. Es wurden die in Tabelle 3.2-23 aufgeführten Temperaturen eingestellt und für 20 Minuten gehalten. Am Ende dieser Einwirkungszeit erfolgte jeweils eine Messung.

Tabelle 3.2-22 gibt einen Überblick über die verwendeten Messbedingungen der Pulver-Röntgendiffraktometrie.

Tabelle 3.2-22: PXRD Messbedingungen

Arzneistoff	Startwinkel [°2 $\theta$ ]	Zielwinkel [°2 $\theta$ ]	Schrittweite [°2 $\theta$ ]	Schrittzeit [Sekunden]	Kapitel
Enalaprilmaleat	5	51	2	120	4.2.2.1.3.2
Enalaprilmaleat zerkleinerte Probe	5	21	1	200	4.2.2.1.3.2
Flurbiprofen	5	51	2	120	4.2.2.1.2.2
Glycin	14	48	2	100	4.2.2.1.4.2 & 4.2.3.1.2.2
Naproxen	5	31 bzw.51	2	120	4.2.2.1.1.2, 4.2.3.1.1.2 & 4.2.3.2.1.2
Naproxen TTK 450	15	31	2	100	4.2.3.2.1.2
Naproxen verlängerte Messzeit	5	17	1	250	4.2.2.1.1.2 & 4.2.3.1.1.2
Ranitidinhydrochlorid	5	35	2	120	4.2.3.2.5.2

Tabelle 3.2-23: PXRD Naproxen Tieftemperaturkammer Temperaturprogramm

Messpunkt	Temperatur [°C]
1	40
2	55
3	59
4	61
5	62
6	63
7	66

### 3.2.2.4 **Keyence-Mikroskopie**

Die Begutachtung des Partikelhabitus und der Partikelgröße wurde mit einem Keyence VHX 500 K Mikroskop (Keyence Deutschland GmbH, Bundesrepublik Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurde sowohl Auflicht als auch Durchlicht verwendet sowie unterschiedliche Vergrößerungen. Die Vergrößerungen sind bei den jeweiligen Versuchen im Ergebnisteil angegeben.

Zur Untersuchung wurden repräsentative Stichproben auf einem Objektträger aus Glas positioniert. Die Dokumentation erfolgte mit der eingebauten Kamera des Mikroskops.

### 3.2.2.5 **Schmelzmikroskopie**

Für die Schmelzmikroskopie wurde eine Kombination aus Keyence VHX 500 K Mikroskop (Keyence Deutschland GmbH, Bundesrepublik Deutschland) und einem Heiztisch plus Steuereinheit (Mettler FP2/FP5; Mettler Waagen GmbH, Bundesrepublik Deutschland) verwendet. Die Probenpräparation erfolgte auf einem, im Heiztisch fixierten, Glasobjektträger. Im Anschluss wurde von einer Starttemperatur von 25 °C die Probe mit einer Heizrate von 10 °C/min aufgeheizt. Die Dokumentation erfolgte über die Videofunktion des Mikroskops.

### 3.2.2.6 **Raman-Messungen**

Tabelle 3.2-24 gibt einen Überblick über die verwendeten Messbedingungen der Ramanmessungen. Für alle Proben wurde ein Senterra Ramanmikroskop (Bruker Corp., Vereinigte Staaten von Amerika) verwendet.

Die Proben wurden auf einem Spiegel präpariert und unter dem Mikroskop die zu analysierende Struktur ausgewählt. Die Aufzeichnung des Ramanspektrums erfolgte im Dunkelfeld.

Tabelle 3.2-24: Raman Messbedingungen

Arzneistoff	Laserleistung [mW]	Integrationszeit [Sekunden]	Co-Additionen [Anzahl]	Objektiv [Vergrößerung]	Kapitel
Gemeinsame Kristallisation von Ibuprofen und Lysin	50	10	2	20	4.2.3.2.4.2
Gemeinsame Kristallisation von Naproxen und Glycin	100	10	2	20	4.2.3.2.3.3
Ranitidinhydrochlorid	100	30	4	50	4.2.3.2.5.5
Ranitidinhydrochlorid DOE	100	10	2	10	4.2.3.2.6.3

### 3.2.2.7 *Rasterelektronenmikroskopie*

Zur Vorbereitung der Proben wurden die Probenträger mit einer leitfähigen Polycarbonatklebefolie (Leit Tabs; Plano GmbH, Bundesrepublik Deutschland) versehen, auf welcher die Probe aufgebracht wurde. In der Folge wurde die Probe mit einer Goldschicht unter Argon-Atmosphäre besputtert (130 Sekunden; 50 Pa) (Sputter-Caoter SCD 005; BAL-TEC AG Liechtenstein). Für die Messungen wurde ein Rasterelektronenmikroskop der Firma Carl Zeiss AG, Bundesrepublik Deutschland (Smart SEM Supra 55 VP mit Smart SEM V 5.00 Software) verwendet.

### 3.2.2.8 *DVS-Messungen*

Zur gravimetrischen Bestimmung, der durch Sorptions- und Desorptionsvorgänge ausgelösten Massenveränderung, wurde eine Probenmenge von 3 – 5 mg in der DVS 1 (Surface Measurement Systems Ltd., Vereinigtes Königreich) analysiert. Hierzu wurden die Proben einem Feuchtigkeitszyklus von 0 – 90 % rF unterworfen, wobei die Luftfeuchtigkeit in 10 % -Schritten gesteigert bzw. abgesenkt wurde. Die nächste Stufe wurde eingestellt, wenn Massenkonstanz ( $dm/dt < 0,0005 \%$ ) bzw. die maximale Haltezeit von 2 h erreicht war. Der Messzyklus wurde insgesamt zweimal durchlaufen.

## 3.2.3 **Sonstige Methoden**

### 3.2.3.1 *Qualifizierung der HPLC- Pumpen*

Die Überprüfung der verwendeten Pumpen (Knauer Smartline Pump 1000; Knauer GmbH, Bundesrepublik Deutschland) wurde mit Aqua dem. durchgeführt. Hierzu wurde ein 100 ml Becherglas auf einer Analysenwaage tariert (A 200 S; Satorius AG, Bundesrepublik Deutschland) und verschiedene Pumpraten (0,01 – 25 ml/min) eingestellt. Es wurde die innerhalb einer Minute geförderte Menge an Aqua dem. ausgewogen. Für jede untersuchte Förderrate wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

### 3.2.3.2 **Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten**

#### 3.2.3.2.1 Naproxen

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit bei 23 °C wurde als Dreifachbestimmung durchgeführt. Hierzu wurde so viel Naproxen zu 20 ml Ethanol 50 % (m/m) hinzugegeben bis ein Bodensatz zu erkennen war. Nach 2 Stunden Lagerung unter Rühren (Variomag Electronicrührer Telesystem RM; H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland) wurden die Proben filtriert und mit Lösungsmittel in den Absorptionsbereich der Kalibrierung verdünnt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Helios Omega; Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika) bei einer Wellenlänge von 273 nm gegen das reine Lösungsmittel. Für die Kalibrierung wurden sechs Konzentrationen in einem Absorptionsbereich von 0,2 – 0,9 vermessen, wobei Naproxen in 0,1 N NaOH gelöst wurde.

Zusätzlich wurde die Bestimmung für Ethanol 98 % (m/m) durchgeführt. Hierzu wurde so viel Naproxen zu 15 ml Ethanol 98 % (m/m) hinzugegeben bis ein Bodensatz zu erkennen war. Im Anschluss erfolgte eine 2 stündige Lagerung unter Rühren bei 23 °C (Variomag Electronicrührer Telesystem RM; H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland). Die Proben wurden filtriert und mit Lösungsmittel in den Absorptionsbereich der Kalibrierung verdünnt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Helios Omega; Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika) bei einer Wellenlänge von 232 nm gegen das reine Lösungsmittel. Für die Kalibrierung wurden fünf Konzentrationen in einem Absorptionsbereich von 0,1 – 0,6 vermessen, wobei Naproxen in Ethanol 98 % (m/m) gelöst wurde.

#### 3.2.3.2.2 Flurbiprofen

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit bei 23 °C wurde als Vierfachbestimmung durchgeführt. Hierzu wurde jeweils so viel Flurbiprofen zu 20 ml Ethanol 50 % (m/m) hinzugegeben bis ein Bodensatz zu erkennen war. Nach 2 Stunden Lagerung unter Rühren (Variomag Electronicrührer Telesystem RM; H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland) wurden die Proben filtriert und mit Lösungsmittel in den Absorptionsbereich der Kalibrierung verdünnt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Helios Omega; Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika) bei einer Wellenlänge von 247 nm gegen das reine Lösungsmittel. Für die Kalibrierung wurden jeweils sechs Konzentrationen in einem Absorptionsbereich von 0,2 – 0,8 vermessen, wobei der Arzneistoff in 0,1 N NaOH gelöst wurde.

#### 3.2.3.2.3 Ranitidinhydrochlorid

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit bei 23 °C wurde als Dreifachbestimmung durchgeführt. Hierzu wurde jeweils so viel Ranitidinhydrochlorid zu 20 ml Ethanol 86 % (m/m) hinzugegeben bis ein Bodensatz zu erkennen war. Nach 2 Stunden Lagerung unter Rühren (Variomag Electronicrührer Telesystem RM; H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland) wurden die Proben filtriert und mit Lösungsmittel in den Absorptionsbereich der Kalibrierung verdünnt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Helios Omega; Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika) bei einer Wellenlänge von 324 nm gegen das reine Lösungsmittel. Für die Kalibrierung wurden jeweils fünf Konzentrationen in einem Absorptionsbereich von 0,2 – 0,8 vermessen, wobei Ranitidinhydrochlorid in Ethanol 86 % (m/m) gelöst wurde.

#### 3.2.3.2.4 Ibuprofen

Die Ermittlung der Sättigungslöslichkeit bei 23 °C wurde als Dreifachbestimmung durchgeführt. Hierzu wurde jeweils so viel Ibuprofen zu 15 ml Ethanol 98 % (m/m) hinzugegeben bis ein Bodensatz zu erkennen war. Nach 2 Stunden Lagerung unter Rühren (Variomag Electronicrührer Telesystem RM; H + P Labortechnik GmbH, Bundesrepublik Deutschland) wurden die Proben filtriert und mit Lösungsmittel in den Absorptionsbereich der Kalibrierung verdünnt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte photometrisch (Helios Evolution 201; Thermo Fischer Scientific, Vereinigte Staaten von Amerika) bei einer Wellenlänge von 221 nm gegen das reine Lösungsmittel. Für die Kalibrierung wurden jeweils sieben Konzentrationen in einem Absorptionsbereich von 0,1 – 0,5 vermessen, wobei Ibuprofen in Ethanol 98 % (m/m) gelöst wurde.

#### 3.2.3.3 **Dichtebestimmung**

Die Dichtebestimmung des verwendeten Ethanol bzw. der Ethanol-Wassermischungen bei der Prozesstemperatur von 23 °C erfolgte mittels Biegeschwinger (DMA 48, Anton Paar GmbH, Bundesrepublik Österreich). Jeder Dichtewert wurde in einer einfachen Messung bestimmt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Entwicklung der Kristallisationsapparaturen

Für die Untersuchungen zur Beeinflussung des Kristallisationsprozesses durch ein elektrisches Feld werden verschiedene Kristallisationsapparaturen entwickelt. Schwerpunkte sind hierbei die industrielle Übertragbarkeit des Versuchsdesigns, insbesondere die Möglichkeit zum scale up und die Berücksichtigung ansatzspezifischer Vorgaben, wie zum Beispiel Elektrodenlokalisierung, Isolation oder zu erreichende Feldstärken. Die Apparaturen werden für die Kombination von Wechselstrom + niederen Feldstärken und Gleichstrom + hohen bzw. niederen Feldstärken entwickelt. Grundlegend müssen darüber hinaus eine reproduzierbare Kristallisation und kontrollierte Beeinflussung durch das elektrische Feld möglich sein. Es wird zwischen diskontinuierlichen und kontinuierlichen Versuchsaufbauten unterschieden, wobei für die Versuche mit Wechselstrom ein diskontinuierlicher (Eintopfsystem) als auch ein kontinuierlicher (Durchflusszelle) Aufbau getestet werden. Die Evaluation des Gleichstromeinflusses erfolgt ausschließlich mit einem kontinuierlichem Aufbau.

#### 4.1.1 Technische Gesichtspunkte für die Entwicklung der Apparaturen und die Wahl der Versuchsbedingungen

Die meisten in der Literatur beschriebenen Kristallisationsexperimente werden mit Gleichstrom durchgeführt. Allerdings zeigte im Jahr 2008 die Gruppe um Diana Hou von der University of Notre Dame [23], dass auch durch Wechselstrom eine Beeinflussung des Kristallisationsprozesses möglich ist. In dieser Arbeit zeigt sich bei Frequenzen unterhalb von 10 MHz eine deutliche Beeinflussung [23]. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Arbeit, bei den Wechselstromexperimenten, Frequenzen  $\leq 10$  MHz zur Untersuchung verwendet. Als Erweiterung wird dieser Frequenzbereich um niedrigere Frequenzen bis 1  $\mu$ Hz ergänzt. Für den von Hou und Chang [23] untersuchten Spannungsbereich von 5 – 21,4  $V_{pp}$  sind alle getesteten Spannungen für die Kristallisation relevant, wobei auf Grund der Abstände von minimal 10  $\mu$ m hohe Feldstärken vorliegen. Der für die eigenen Untersuchungen gewählte Spannungsbereich wird daher auf 1 - 20  $V_{pp}$  ausgeweitet. Eine zusätzliche Erweiterung besteht in der Untersuchung der Beeinflussung durch niedere Wechselstromfelder. In der Literatur wurde bisher nur der Einfluss von, durch Gleichstrom erzeugten, niederen Feldstärken untersucht [27]. Für die ersten beiden Kristallisationsapparaturen werden Feldstärken von maximal 6038 V/m erreicht. Bei den für Wechselstrom konstruierten Versuchsaufbauten (Kapitel 4.1.2.1 & Kapitel 4.1.2.2) liegt



eine interne Lokalisation der Elektroden vor, d.h. sie befinden sich in direktem Kontakt zu der Arzneistofflösung. Dies ist möglich, da die Verwendung von Wechselstrom Elektrolysereaktionen verringern kann [23].

Im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Wechselspannung, ist bei Gleichstrom keine Frequenz zu berücksichtigen. In diesem Fall wird die Beeinflussung durch die vorliegende Feldstärke bestimmt. Hierzu liegt eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten vor. In diesen werden vornehmlich sehr hohe Feldstärken von bis zu 800 000 V/m [18] verwendet und durch Anlegen eines Gleichstroms erzeugt. Um diesen Gesichtspunkt der Kristallisation zu beleuchten, wird eine Kristallisationsapparatur (Kapitel 4.1.3.1) entwickelt, bei der das Anlegen hoher Gleichspannungen möglich ist. Bei dieser Apparatur ist keine rein interne Elektrodenlokalisation vorhanden. In diesem Fall wäre, zur Verhinderung von Faradayreaktionen = Elektrolysereaktionen z.B. des Wassers, die Gleichspannung auf 1 V zu beschränken [23,52].

## 4.1.2 Apparaturen für die Verwendung mit Wechselstrom

Sowohl die Diskontinuierliche Apparatur (Kapitel 4.1.2.1), als auch die Kontinuierliche Apparatur I (Kapitel 4.1.2.2) werden mit einem Frequenzgenerator (Rigol 3121A, RIGOL Technologies, Inc., Vereinigte Staaten von Amerika) mit Wechselstrom betrieben. Die maximal verfügbare Spannung liegt bei  $20 V_{pp}$ . Dies entspricht einem Effektivwert von 7,1 V.

### 4.1.2.1 *Diskontinuierliche Apparatur*

#### 4.1.2.1.1 Genereller Aufbau

Zur ersten Evaluation des Wechselstromeinflusses wird ein diskontinuierlicher Versuchsaufbau (Abbildung 4.1-1) gewählt. Hierzu wird ein Eintopfsystem mit interner Elektrodenlokalisierung entwickelt. In das Probengefäß aus Borosilikatglas (Innenabmessungen 53,9 mm x 42,1 mm (Höhe x Breite)) werden Kupferelektroden (20,2 mm x 30,6 mm (Höhe x Breite)) eingetaucht. Diese sind an einem Kupferrohr (Innendurchmesser 3,7 mm) befestigt, welches gleichzeitig als Stromanschluss dient. Die Positionierung der Elektroden definiert drei Bereiche (in Anlehnung an Al-haq et al. [42]), in denen sich ein elektrisches Feld ausbildet. Der Abstand zwischen den Elektroden wird auf jeweils 2 mm justiert. Des Weiteren wird ein Rührer (6,9 mm x 23,7 mm (Höhe x Breite)) eingetaucht, welcher die Lösung durchmischt und für einen Transport der Lösung zwischen die Elektroden sorgt.

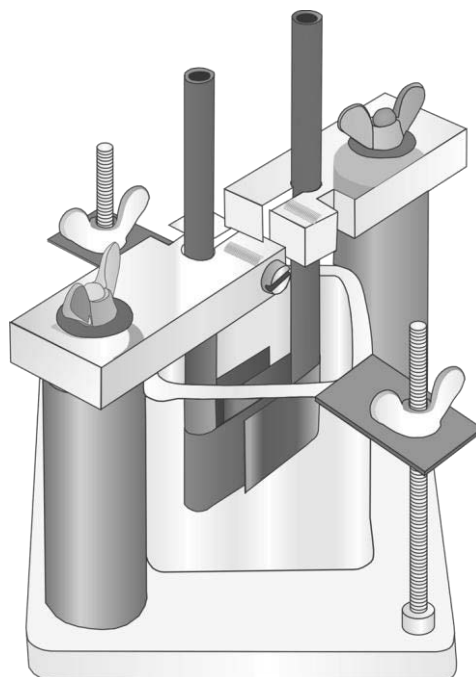


Abbildung 4.1-1: Diskontinuierliche Apparatur

#### 4.1.2.1.2 Durchmischung

Sowohl Durchmischung als auch ein ausreichender Transport der Lösung zwischen die Elektroden werden durch Zugabe einer Methylenblaulösung überprüft. Nach circa 5 Sekunden ist eine homogene Blaufärbung erreicht (Abbildung 4.1-2 bis Abbildung 4.1-5). Zur Veranschaulichung ist die Apparatur vor Zugabe der Prüflösung sowie die Mischungszustände bei 0 Sekunden, 1,5 Sekunden und 4,9 Sekunden nach Zugabe der Lösung abgebildet.

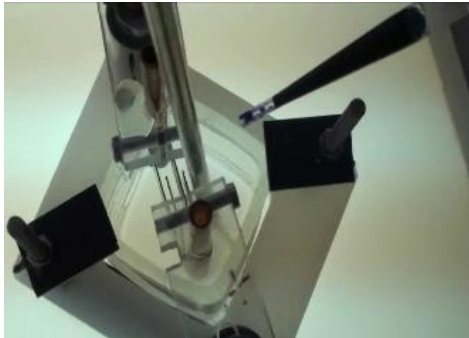


Abbildung 4.1-2: ohne Methylenbau

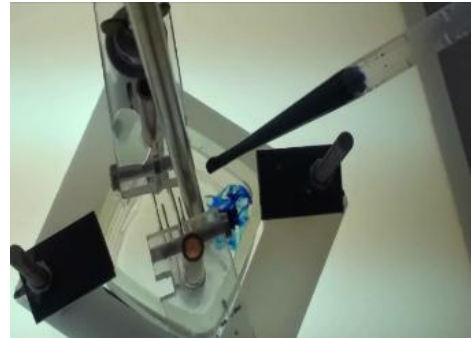


Abbildung 4.1-3: t = 0 Sekunden

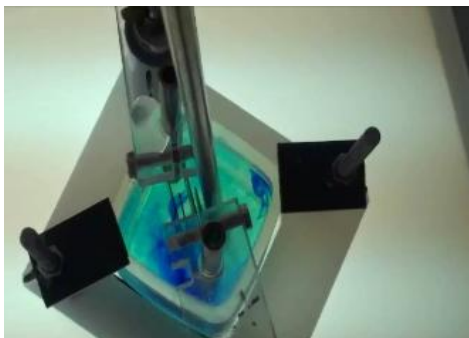


Abbildung 4.1-4: t = 1,5 Sekunden

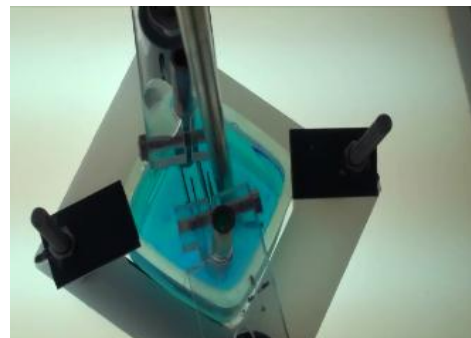


Abbildung 4.1-5: t = 4,9 Sekunden

#### 4.1.2.1.3 Bewertung des Versuchsaufbaus

Vorversuche für die Diskontinuierliche Apparatur mit Laktose und Coffein offenbaren deutlichen Verbesserungsbedarf. Es ist keine reproduzierbare Kristallisation möglich, ebenso wird keine eindeutige Beeinflussung des Kristallisationsprozesses durch das elektrische Feld erhalten. Die Variabilität der Apparatur, bezogen auf Probenvolumina, Probendurchsatz und Kristallisationsauslösung, ist begrenzt. Das Probenvolumen ist durch die Größe des Borosilikatgefäßes definiert. Die Probenanzahl kann nicht beliebig erhöht werden, da für jede Probe eine Demontage, Reinigung und Neujustierung der Apparatur notwendig wird. Die Kristallisationsauslösung muss bei diesem apparativen Aufbau durch Abkühlen der Lösung erfolgen. Eine „solvent change“ - Kristallisation durch Eintropfen eines Nicht-Lösungsmittels erscheint ungeeignet. Zwar sind Durchmischung und

Substanztransport zwischen die Elektroden gewährleistet (Kapitel 4.1.2.1.2), jedoch käme es an der Eintropfstelle zu einer lokalen Übersättigung. Der Abstand der Elektroden ist bei jeder Versuchsdurchführung erneut einzustellen. Abstände kleiner 2 mm sind bauartbedingt nicht reproduzierbar und stabil zu erreichen, was sich auf die erhaltenen Feldstärken auswirkt. Während des Prozesses befindet sich nicht das gesamte Probenvolumen permanent zwischen den Elektroden und somit im Einflussbereich des elektrischen Feldes. Der offene Versuchsaufbau führt des Weiteren zur Verdunstung des Lösungsmittels und dadurch zur Kristallisation der Testsubstanz an Gefäßwand und Elektroden. Dies kann durch Verschließen des Prozessgefäßes mit Parafilm® verringert, jedoch nicht vollständig unterbunden werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse der Vorversuche wird daher in dieser Arbeit verzichtet.

#### 4.1.2.2 *Kontinuierliche Apparatur I*

##### 4.1.2.2.1 Genereller Aufbau

Vorversuche mit einem diskontinuierlichen Versuchsdesign (Kapitel 4.1.2.1) zeigen, dass dieser Aufbau die Untersuchungen zum Einfluss des elektrischen Feldes, gemäß den Zielen dieser Arbeit, nicht möglich macht. Daher wird ein kontinuierlicher Versuchsaufbau (Abbildung 4.1-6) entwickelt. Dieser ist einmal durch eine erhöhte Probenvariabilität, bezogen auf Anzahl und Volumen, gekennzeichnet. Des Weiteren ist das gesamte Probenvolumen dem elektrischen Feld ausgesetzt. Zur Vermeidung von Verdunstungsverlusten ist die Apparatur geschlossen. Der Probenraum wird links und rechts durch die Elektroden begrenzt (in Anlehnung an Taleb et al. [21], Koizumi et al. [28] und Penkova et al. [25]). Eine „solvent-change“ – Kristallisation kann durchgeführt werden und ermöglicht die Untersuchung vielfältigster Fällungsverhältnisse. Eine ausreichende Durchmischung der Probe ist ohne zusätzliches Rühren gewährleistet. Der kritische Parameter Elektrodenabstand ist durch die bauartbedingte Fixierung auf 1,2 mm minimiert und erlaubt eine fast doppelt so hohe Feldstärke, verglichen zum diskontinuierlichen Versuchsaufbau.

Die Durchflusszelle besteht aus zwei Polycarbonatblöcken (Makrolon®) der Maße 136,2 x 58,8 x 9,6 mm (Höhe x Breite x Tiefe). In einen dieser Blöcke ist eine Nut, mit den Maßen 100 x 20 x 2,8 mm (Länge x Breite x Höhe), eingefräßt. In diese ist eine der Kupferelektroden, der Größe 100 x 20 x 0,5 mm (Länge x Breite x Höhe), eingeklebt. Oberhalb der Elektrode ist der Auslass für die Kristallsuspension angebracht. Die zweite Elektrode wird auf dem zweiten Polycarbonatblock befestigt. Beide Elektroden sind mit Kupferrohren (Innendurchmesser 3,7 mm), die als Anschluss für die Stromverbindung dienen, von hinten verlötet. Als Einlass dienen zwei HPLC-Anschlüsse mit einem Innendurchmesser von 3,8 mm. Kurz vor den Elektroden ist eine Mischkammer, der Abmessung 2,9 x 15 x 2,2 mm (Höhe x Breite x Tiefe), in den Kunststoff eingefräßt, in welcher die beiden Flüssigkeiten (Arzneistofflösung und Nicht-Lösungsmittel) aufeinandertreffen. Zur verbesserten Durchmischung ist in der Mischkammer ein Dralleinsatz, der Größe 2,2 x 10,7 x 2,2 mm (Höhe x Breite x Tiefe), eingebracht. Aus der Mischkammer fließt die Flüssigkeit in die Zelle. Das Verschließen erfolgt durch Verschrauben der Zellteile. Zur Abdichtung wird Silikonschliffett auf den plan aufliegenden Flächen aufgebracht. Das Zellvolumen ergibt sich aus dem Produkt von 100 mm (Höhe der Nut) x 20 mm (Breite der Nut) x 1,2 mm (Abstand zwischen den Elektroden) und liegt bei 2400 mm<sup>3</sup>. Über das Zellvolumen können die Zeiten für einen vollständigen Austausch

## Ergebnisse

des Probenvolumens ermittelt werden. Dies ist bei Zellreinigung und Vorlaufzeiten zu berücksichtigen. Der Abstand der Elektroden errechnet sich über die Tiefe der Nut (2,8 mm), abzüglich der lichten Höhe (Elektrodenhöhe + Klebematerial) der auf - (1 mm) bzw. eingeklebten (0,6 mm) Elektroden.

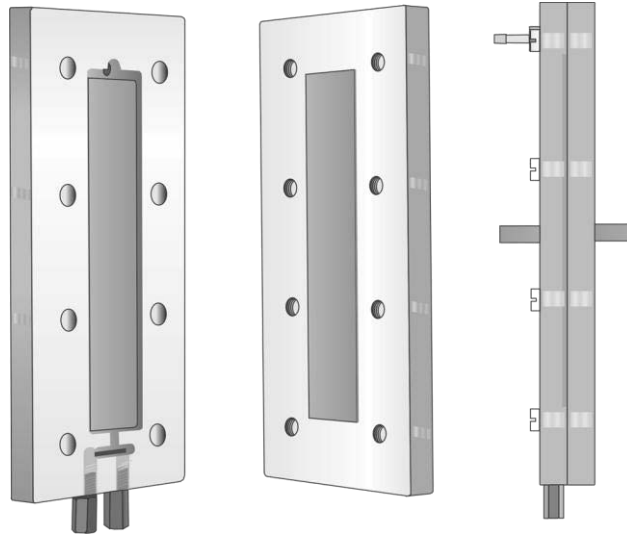


Abbildung 4.1-6: Kontinuierliche Apparatur I Durchflusszelle

Die Durchflusszelle ist in einem Gesamtversuchsaufbau integriert (Abbildung 4.1-7). Dieser besteht aus zwei HPLC-Pumpen, welche die Arzneistofflösung sowie das Nicht-Lösungsmittel in die Durchflusszelle pumpen. Die Lösungen werden in zwei Kryostaten temperiert, um eine gleichbleibende Versuchstemperatur zu gewährleisten. Zusätzlich wird die Arzneistofflösung gerührt, um eine vorzeitige Kristallisation zu vermeiden. Das Netzteil ist ein Funktionsgenerator.

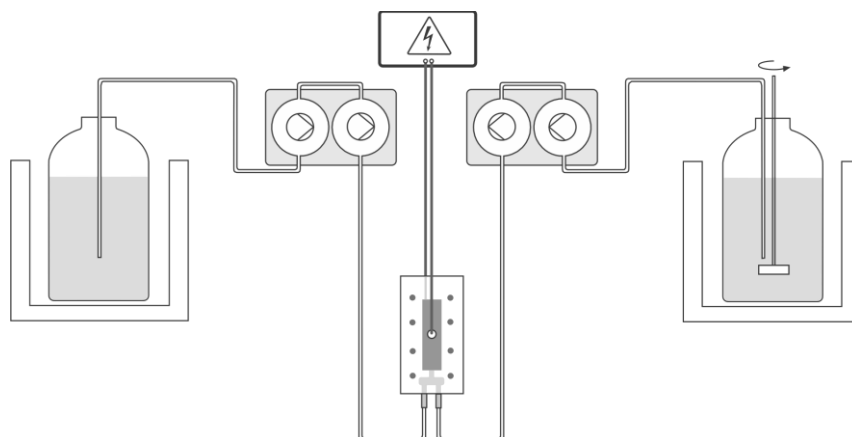


Abbildung 4.1-7: Kontinuierliche Apparatur I Gesamtversuchsaufbau

#### 4.1.2.2.2 Bewertung des Versuchsaufbaus

Die Evaluation der Kontinuierlichen Apparatur I erfolgt mit den Modellsubstanzen Naproxen, Flurbiprofen, Enalaprilmaleat und Glycin (Kapitel 4.2.2.1). Durch den kontinuierlichen Versuchsansatz werden die beim diskontinuierlichen Aufbau (Kapitel 4.1.2.1.3) erkannten Verbesserungsansätze, vor allem eine deutlich verbesserte Handhabung und einfache Erhöhung von Probenanzahl und –volumina, umgesetzt. Auch ist eine stabile Einstellung höherer Feldstärken möglich und es findet keine Verdunstung des Lösungsmittels statt. Die Apparatur ist für eine reproduzierbare Kristallisation und kontrollierte Beeinflussung des Kristallisationsvorganges durch ein Wechselstromfeld geeignet. Auch können durch den kontinuierlichen Aufbau vielfältige Fällungsverhältnisse bei der „solvent-change“ – Kristallisation getestet werden. Die Durchmischung der Modellsubstanzlösungen und des Nicht-Lösungsmittels ist sichergestellt (siehe Durchmischung Methyleneblau- und Titangelblösungen Abbildung 4.1-8). Um eine vollständige Durchmischung auch bei geringerem Elektrodenabstand und Kammervolumen sicherzustellen, wird eine, den Elektroden vorgelagerte, Mischkammer verwendet. Mit dieser Versuchsapparatur ist eine Übertragbarkeit in einen industriellen Maßstab möglich. Es können größere Probenvolumina bei kurzen Prozesszeiten sowie große Probenanzahlen getestet werden.

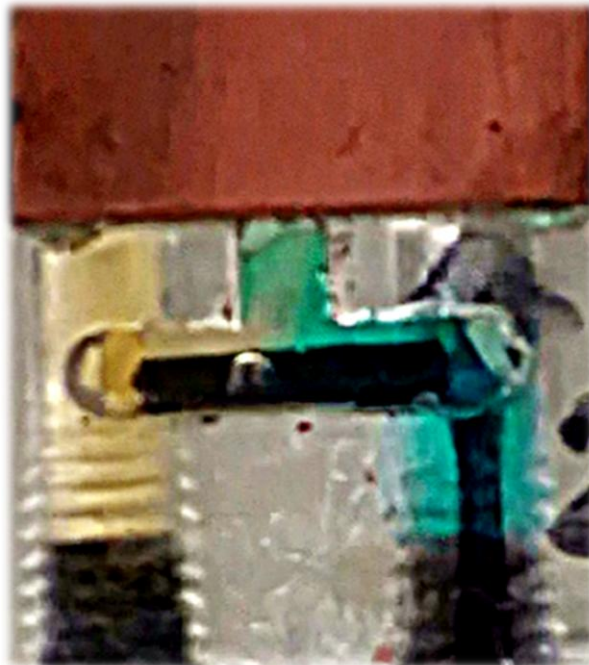


Abbildung 4.1-8: Kontinuierliche Apparatur I Mischkammer, Auslass in die Kristallisationskammer (Teilstrom 1 und 2, gelb und blau eingefärbt)

### **4.1.3 Apparatur für die Verwendung mit Gleichstrom**

Zur Evaluation des Einflusses von Hochspannung auf den Kristallisationsprozess sind apparative Änderungen notwendig. Diese werden mit der Kontinuierlichen Apparatur II umgesetzt. Das Hochspannungsnetzteil (HCP 140 – 6500, FuG Elektronik GmbH; Bundesrepublik Deutschland) liefert eine maximale Spannung von 6500 V. Bei dem verwendeten Versuchsaufbau sind Feldstärken von 1 300 000 V/m zu erreichen.

Diese Apparatur wird auch für die Versuche mit niedrigen Gleichspannungsfeldern genutzt.

#### **4.1.3.1 Kontinuierliche Apparatur II**

##### 4.1.3.1.1 Genereller Aufbau

Die, für die Anwendung von Gleichstrom entwickelte, Kontinuierliche Apparatur II hat eine hybridäre Elektrodenkonfiguration (in Anlehnung an Reijonen [53]). Auf Grund hoher Spannungen und der Gefahr von Faradayreaktionen ist eine ausschließlich interne Lokalisation der Elektroden ungeeignet. Zur Verhinderung von Elektrolysereaktionen einerseits und Realisierung möglichst geringer Elektrodenabstände wird eine Elektrode intern angebracht, wobei die zweite Elektrode außerhalb der Zelle plaziert ist. Hierbei dient die Probenzelle aus Polycarbonat (Makrolon®) gleichzeitig als Isolation zwischen innerer und äußerer Elektrode. Dadurch wird eine deutliche Verringerung des Stromflusses und somit der Elektrolyse erreicht. Durch den halbierten Elektrodenabstand, verglichen zu einer rein externen Lokalisation (bei identischem Zelldurchmesser), wird bei gleicher Spannung eine doppelt so große Feldstärke generiert. Ebenso kann ein größerer Innendurchmesser gewählt werden, wodurch ein höheres Innenvolumen für größere Probenmengen sowie die Durchmischung von Arzneistofflösung und Nicht-Lösungsmittel gewährleistet ist. Die Kristallisationszelle (Abbildung 4.1-9) wird durch ein Polycarbonatrohr (Innendurchmesser 9 mm; Wandstärke 2 mm) gebildet, welches auf einen Sockel aus Polycarbonat aufgesteckt wird (Abbildung 4.1-10). Im Sockel sind Kanäle für die Zuleitung der Lösungen vorhanden, wobei die Auslässe unterhalb eines statischen Mischelements (Durchmesser 9,4 mm Höhe 9,7 mm) aus Polyamid (Abbildung 4.1-12) liegen. Dadurch wird eine vollständige und schnelle Durchmischung der Flüssigkeiten im Wirkungsbereich des Feldes sichergestellt. Im Bereich des Mischelements muss der Innendurchmesser der Zelle auf 9,4 mm aufgeweitet werden, wodurch sich eine Wandstärke zur Isolation von 1,8 mm – 2 mm ergibt. Die innere Messingelektrode, mit einem Durchmesser von 3 mm, ist als Stabelektrode durch das



Mischelement hindurchgeführt (Abbildung 4.1-12). Die innere Elektrode wird über einen SHV-Stecker mit dem Hochspannungsnetzteil verbunden, wogegen die äußere Kupferelektrode als ableitende Elektrode (Erdung) dient. Im Bereich der Isolation zwischen Probenzelle und SHV-Stecker (Abbildung 4.1-11) befindet sich der Auslass für die Kristallsuspension.

Der Abstand zwischen innerer und äußerer Elektrode beträgt 5 mm ( $5 \cdot 10^{-3}$  m). Dieser Wert errechnet sich aus dem Abstand der Innenseite der äußeren Kupferelektrode (Innendurchmesser 13 mm) und der Außenseite der inneren Messingelektrode (Durchmesser 3 mm). Da die Messingelektrode mittig plaziert ist, beträgt der Abstand zum Zellmittelpunkt 6,5 mm. Davon muss noch der Radius der Messingelektrode subtrahiert werden, um den tatsächlichen Abstand zwischen den Elektroden von 5 mm zu erhalten. Somit resultiert bei einer möglichen Spannung von 6500 V eine maximale Feldstärke von

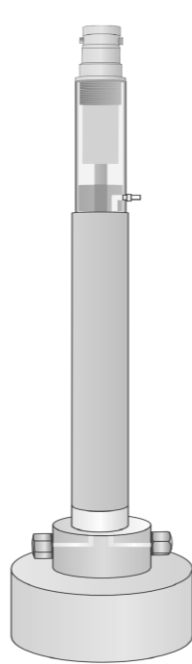
$$\frac{6500 \text{ V}}{5 \cdot 10^{-3} \text{ m}} = 1\,300\,000 \text{ V/m.}$$

**Tabelle 4.1-1: Kontinuierliche Apparatur II Bauteilmaße**

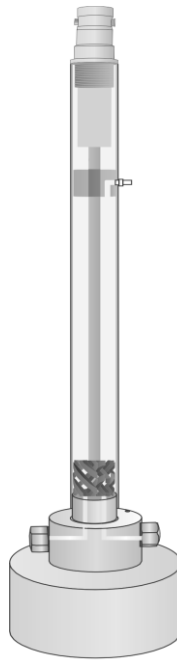
Bauteil	Maße [mm]
Innendurchmesser Kupferrohr	13
Außendurchmesser Kupferrohr	15
Höhe Kupferrohr	100
Innenhöhe Probenzelle (Abstand Zellboden bis Isolation SHV-Stecker)	100
Innendurchmesser Polycarbonatrohr	9
Außendurchmesser Polycarbonatrohr	12
Durchmesser Messingelektrode	3
Durchmesser Polyamidmischelement	9,4
Höhe Polyamidmischelement	10

Aus den in Tabelle 4.1-1 angegebenen Maßen lässt sich das Zellvolumen errechnen und darüber abschätzen welche Flussraten und Durchflusszeiten für einen vollständigen Austausch des Probenvolumens notwendig sind. Dieses ist bei Zellreinigung und Vorlaufzeiten zu berücksichtigen. Die Kristallisationszelle hat eine zylindrische Form, sodass für die Volumenberechnung die Abhängigkeit  $V = \pi \cdot r^2 \cdot h$  [30] gilt. Für das Zellvolumen ergibt sich ein Wert von  $6,4 \text{ cm}^3$  (berechnet

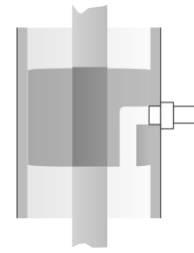
mit 9 mm Innendurchmesser). Davon in Abzug zu bringen ist das Volumen der Messingelektrode ( $0,7 \text{ cm}^3$ ), was ein Zellvolumen von  $5,7 \text{ cm}^3$  ergibt.



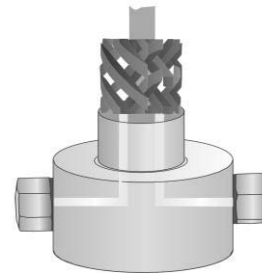
**Abbildung 4.1-9:  
Kontinuierliche  
Apparatur II**



**Abbildung 4.1-10:  
Kontinuierliche  
Apparatur II innerer  
Aufbau**



**Abbildung 4.1-11:  
Kontinuierliche  
Apparatur II Auslass**



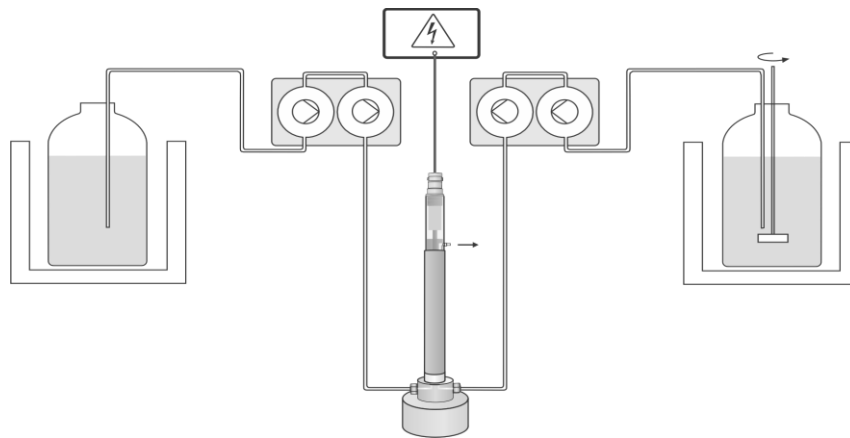
**Abbildung 4.1-12:  
Kontinuierliche  
Apparatur II Einlässe  
und Mischelement**

Anmerkung: Die Apparatur wird innerhalb eines Faradayschen Käfigs betrieben. Zusätzlich ist eine Erdung an äußerer Elektrode und Faradayschen Käfig vorhanden. Sowohl Käfig als auch Erdung sind nicht in den Abbildungen enthalten. Ebenso sind der abführende Produktschlauch, wie auch die zuführenden Edelstahlkapillaren nicht dargestellt.

Die Durchschlagfestigkeit, definiert als  $\frac{\text{Durchschlagsspannung [kV]}}{\text{Dicke der Probe [mm]}}$  [31], für Polycarbonat liegt bei 35 kV/mm [54]. Somit wird bei einer Wandstärke von 1,8 mm – 2 mm und einer maximalen Spannung von 6500 V eine deutliche Reduktion des Stromflusses erreicht. Zusätzlich muss neben der Durchschlagfestigkeit noch die Kriechstromfestigkeit des Kunststoffes berücksichtigt werden. Kriechströme werden durch leitfähige Verunreinigungen verursacht [31]. Die Kriechstromfestigkeit von Kunststoffen wird über den CTI-Wert ( $\text{CTI}_{\text{max}} = 600 \text{ V}$ ) definiert. Dies ist die Spannung in Volt bis zu welcher, bei Aufbringen einer Prüflösung, keine Kriechströme gemessen werden [55] bzw. kein Kurzschluss auftritt [31]. Für Polycarbonat wird die Kriechstromfestigkeit mit 275 V angegeben [56]. Somit ist bei stark dissoziierenden Arzneistoffen die Entstehung von Kriechströmen möglich. Polycarbonat ist ein guter elektrischer Isolator und mit Ausnahme von Methanol gegen alle Alkohole beständig [57]. Bei Temperaturen oberhalb von 60°C kommt es durch Wasser zum Abbau von Polycarbonat [57].

Das ebenfalls getestete Polymethylmethacrylat (Plexiglas®) neigt zu Spannungsrissen und ist isoliert nicht genügend.

Die Durchflusszelle ist in einem Gesamtversuchsaufbau integriert (Abbildung 4.1-13). Dieser besteht aus zwei HPLC-Pumpen, welche die Arzneistofflösung sowie das Nicht-Lösungsmittel in die Durchflusszelle pumpen. Die Lösungen werden in zwei Kryostaten temperiert, um eine gleichbleibende Versuchstemperatur zu gewährleisten. Zusätzlich wird die Arzneistofflösung gerührt, um eine vorzeitige Kristallisation zu vermeiden. Das Netzteil ist ein Hochspannungsnetzteil.



**Abbildung 4.1-13: Kontinuierliche Apparatur II Gesamtversuchsaufbau**

### 4.1.3.1.2 Bewertung des Versuchsaufbaus

Die Evaluation der Kontinuierlichen Apparatur II (Kapitel 4.2.3) wird mit den Modellsubstanzen Naproxen, Glycin und Ranitidinhydrochlorid durchgeführt. Zusätzlich wird die Apparatur für Co-Kristallisationsversuche mit Naproxen + Glycin als auch Ibuprofen + Lysin verwendet. Es werden sowohl hohe und niedere Gleichspannungen sowie positive und negative Polaritäten getestet. Die kontinuierliche Apparatur II erlaubt sowohl eine reproduzierbare Kristallisation der Arzneistoffe, als auch eine kontrollierte Beeinflussung durch das elektrische Feld. Für einen „scale up“ ist die Kontinuierliche Apparatur II besonders geeignet, da durch das Zelldesign eine einfache Maßstabsvergrößerung möglich ist. Auch der hybridäre Elektrodenaufbau ermöglicht höhere Feldstärken bei vergrößertem Zell- und somit Probenvolumen. Ebenso besteht durch den kontinuierlichen Aufbau eine hohe Variabilität bei den Fällungsverhältnissen und Probenvolumina. Sehr hohe Spannungen in Kombination mit Elektrolytlösungen (Lösungen dissoziierender bzw. geladener Arzneistoffe) führen zu einem merklichen Stromfluss. Hier ist eine Begrenzung der angelegten Spannung notwendig und Arzneistoff- und Lösungsmittelauswahl sind deshalb wesentlich.

#### 4.1.4 Qualifizierung der Pumpen

Bei den kontinuierlichen Versuchsansätzen werden die Lösungen durch Pumpen in die Zelle gefördert. Daher wird für die Qualifizierung der Knauer Pumpen der Zusammenhang zwischen eingestellten und resultierenden Förderraten ermittelt. Die erhaltenen Geradengleichungen werden für die Berechnung der tatsächlich vorliegenden Förderraten herangezogen.

Die Pumpen werden in einem Flussratenbereich von 0,01 – 25 ml/min qualifiziert. Die Pumpe 1, zur Förderung der Arzneistofflösungen, ergibt im Bereich von 2,1 – 25 ml/min ein Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) von 0,9996 (siehe Abbildung 4.1-15). Flussraten  $\leq 2,1$  ml/min werden auf Grund einer besseren Korrelation ( $R^2 = 1$ ) gesondert angegeben (Abbildung 4.1-14). Pumpe 2, für die Förderung des Nicht-Lösungsmittels, ergibt im Förderbereich von 0,01 – 10,10 ml/min (Abbildung 4.1-16) ein  $R^2$  von 0,9997 und für den Bereich von 11 – 25 ml/min (Abbildung 4.1-17) ein  $R^2$  von 0,9956. Die Geradengleichungen und dazu gehörigen Bestimmtheitsmaße ( $R^2$ ) sind in Tabelle 4.1-2 aufgeführt.

Tabelle 4.1-2: Qualifizierung der Pumpen Geradengleichungen und  $R^2$

Pumpe	Förderrate [ml/min]	Geradengleichung	Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ )
1	0,01 – 2,1	$y = 1,0025x + 0,002$	1
1	2,1 – 25	$y = 0,9885x + 0,0431$	0,9996
2	0,01 – 10,10	$y = 0,9584x + 0,0371$	0,9997
2	11 - 25	$Y = 0,6158x + 3,0788$	0,9956

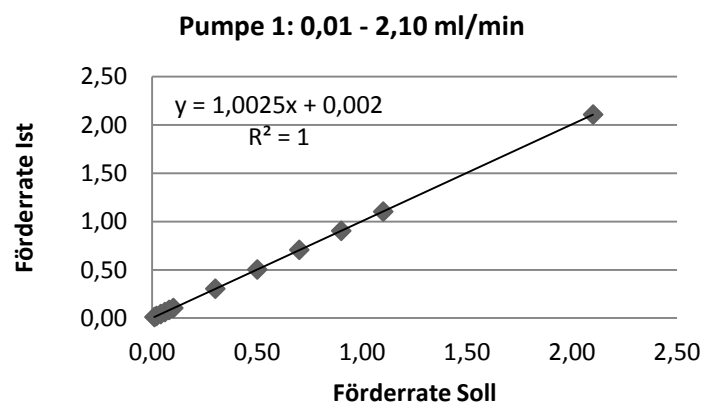


Abbildung 4.1-14: Korrelation Pumpe 1: 0,01 – 2,10 ml/min

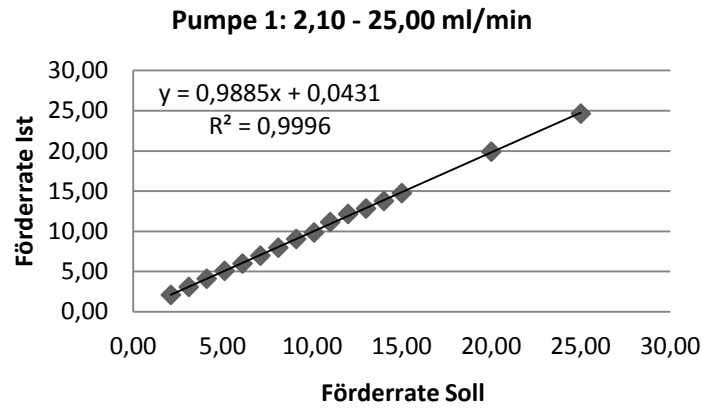


Abbildung 4.1-15: Korrelation Pumpe 1: 2,10 – 25,00 ml/min

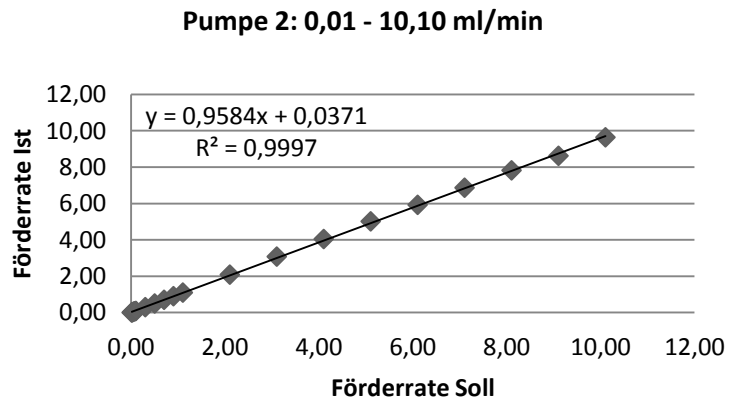


Abbildung 4.1-16: Korrelation Pumpe 2: 0,01 – 10,10 ml/min

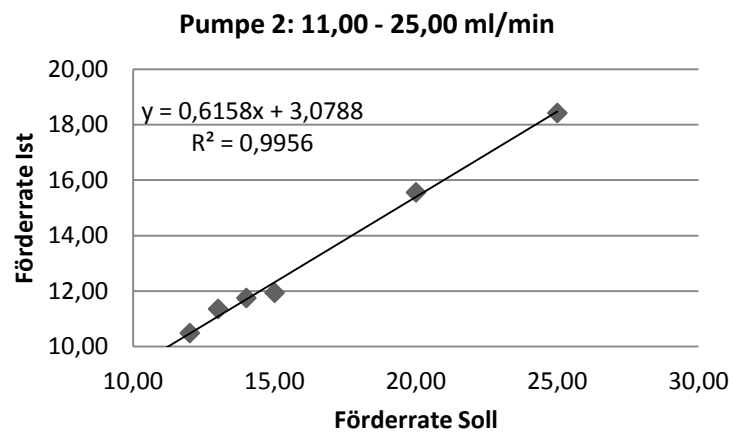


Abbildung 4.1-17: Korrelation Pumpe 2: 11,00 – 25,00 ml/min

## 4.2 Evaluierung des Feldeinflusses

Die Möglichkeit, einen Kristallisationsvorgang über die Beeinflussung durch ein elektrisches Feld zu steuern, wird wesentlich durch die physikochemischen Eigenschaften der Modellsubstanzen bestimmt. Bisherige Untersuchungen wurden mehrheitlich mit Proteinen oder Aminosäuren durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wird die Übertragbarkeit auf nicht-peptid und „small molecule“-APIs untersucht. Ergänzend und vergleichend wird die Aminosäure Glycin in die Untersuchungen mit einbezogen. Enalaprilmaleat mit einer partiellen Peptidstruktur wird als Schnittstelle zwischen Proteinen und den „small molecules“ verwendet (Tabelle 4.2-1).

Tabelle 4.2-1: Modellsubstanzen

Substanz	Struktur	Substanzklasse [58–60]	Anzahl bekannter Polymorphe (inkl. Pseudopolymorphe)
<b>Enalaprilmaleat</b>	Abbildung 4.2-7	ACE-Hemmer	2 [61]
<b>Flurbiprofen</b>	Abbildung 4.2-2	Nicht steroidales Antirheumatikum	3 [62]
<b>Glycin</b>	Abbildung 4.2-3	Nicht-essentielle Aminosäure	3 [63]
<b>Ibuprofen</b>	Abbildung 4.2-5	Nicht steroidales Antirheumatikum	2* [64]
<b>Lysin</b>	Abbildung 4.2-6	Essentielle Aminosäure	keine bekannt
<b>Naproxen</b>	Abbildung 4.2-1	Nicht steroidales Antirheumatikum	4 [65]
<b>Ranitidinhydrochlorid</b>	Abbildung 4.2-4	Ulcustherapeutikum	2 [13]

\* für racemisches Ibuprofen

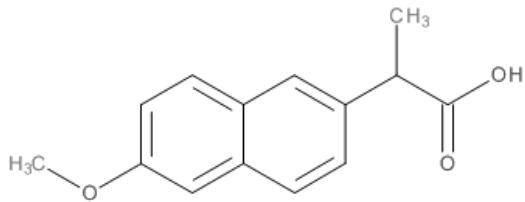


Abbildung 4.2-1: Naproxen

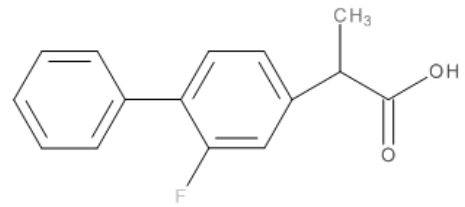


Abbildung 4.2-2: Flurbiprofen

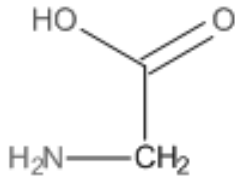


Abbildung 4.2-3: Glycin

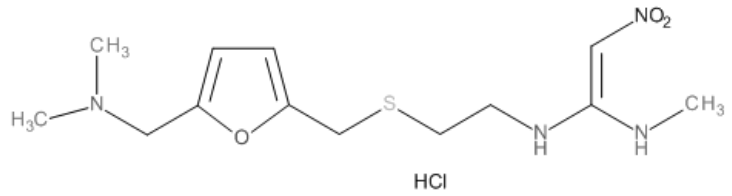


Abbildung 4.2-4: Ranitidinhydrochlorid

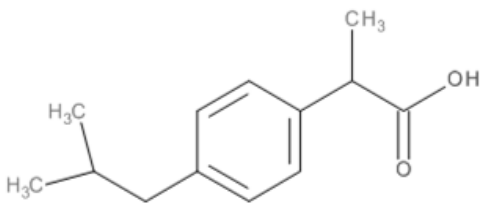


Abbildung 4.2-5: Ibuprofen

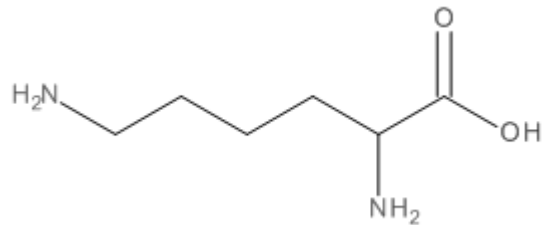


Abbildung 4.2-6: Lysin

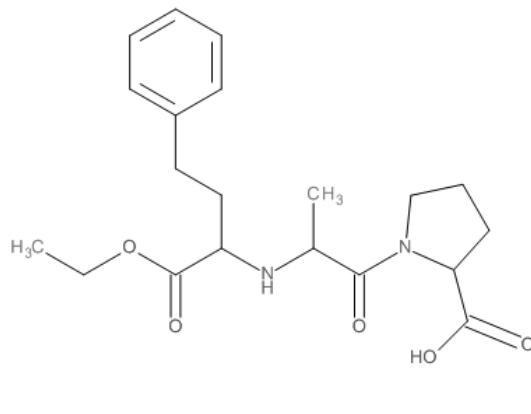
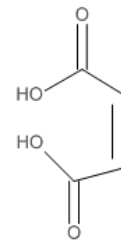


Abbildung 4.2-7: Enalaprilmaleat



## Ergebnisse

Für die in Tabelle 4.2-2 aufgeführten Substanzen wird die Sättigungslöslichkeit gesondert bestimmt (Kapitel 3.2.3.2).

**Tabelle 4.2-2: gesondert bestimmte Sättigungslöslichkeiten**

Substanz	Sättigungslöslichkeit [g/100 ml] ± 1 SD	Sättigungslöslichkeit [g/100 g] ± 1 SD	Lösungsmittel
Naproxen	0,75 ± 0,05	0,82 ± 0,05	50 % (m/m) EtOH
Naproxen	4,23 ± 0,04	5,38 ± 0,05	98 % (m/m) EtOH
Flurbiprofen	1,69 ± 0,26	1,86 ± 0,29	50 % (m/m) EtOH
Ibuprofen	44,35 ± 2,75	56,41 ± 3,50	98 % (m/m) EtOH
Ranitidinhydrochlorid	20,01 ± 0,47	24,34 ± 0,57	86 % (m/m) EtOH

Für die Umrechnung der Konzentrationen von g/100 ml in g/100 g werden die bei 23 °C bestimmten Dichten verwendet (Tabelle 4.2-3).

**Tabelle 4.2-3: Dichten Ethanol 23 °C**

Konzentration Ethanol [% (m/m)]	Dichte [g/ml]
50	0,9100
86	0,8221
98	0,7862

Für die ansonsten verwendeten Probesubstanzen werden übersättigte Lösungen bei der jeweiligen Versuchstemperatur hergestellt und filtriert.



### 4.2.1 Versuchsansätze

Die Einflussnahme eines elektrischen Feldes auf den Kristallisationsprozess wird durch unterschiedliche Versuchsansätze evaluiert (Kapitel 1.2). Hierbei werden die Möglichkeiten der Erzeugung eines elektrischen Feldes durch Gleich- und Wechselstrom, als auch apparative Gesichtspunkte, wie kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren abgebildet (Abbildung 4.2-8).

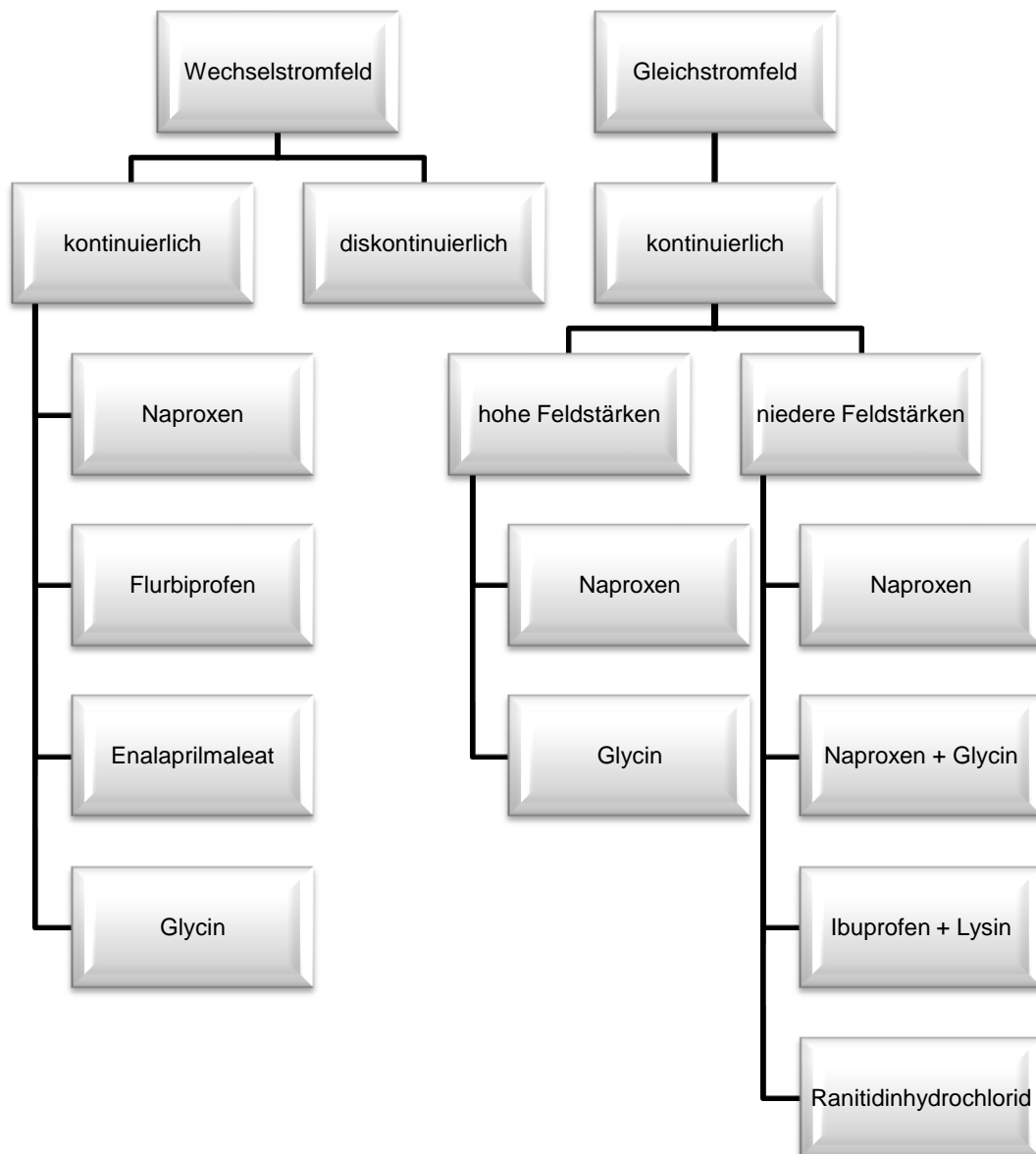


Abbildung 4.2-8: Versuchsansätze

Die Darstellung der Ergebnisse orientiert sich an der Unterteilung in Abbildung 4.2-8. Übergeordnet wird nach der felderzeugenden Stromart, gegebenenfalls nach hoher oder niedriger Feldstärke und nachfolgend nach der untersuchten Modellsubstanz unterschieden.

## 4.2.2 Versuche mit Wechselstrom

Die Beeinflussung durch ein Wechselstromfeld wird in zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen untersucht. Hierzu werden ein kontinuierlicher (Kapitel 4.1.2.2) sowie ein diskontinuierlicher (Kapitel 4.1.2.1) Aufbau verwendet. Die Ergebnisse der Diskontinuierlichen Apparatur werden auf Grund der in Kapitel 4.1.2.1.3 dargelegten Nachteile nicht diskutiert.

### 4.2.2.1 *Kontinuierlicher Versuchsansatz*

Mit der kontinuierlichen Apparatur I (Kapitel 4.1.2.2) werden vier unterschiedliche Modellsubstanzen untersucht. Flurbiprofen und Naproxen als Nicht-Proteinstrukturen, Enalaprilmaleat als Protein-Teilstruktur und Glycin als hydrophobe Aminosäure.

#### 4.2.2.1.1 Naproxen

Für das nicht-steroidale Antirheumatikum Naproxen sind vier Polymorphe bekannt [65]. Nach der Literatur werden diese unter anderem durch Kristallisation aus toxischen (Dimethylsulfoxid und Hexan) [66–68] oder auch umweltschädlichen Lösungsmitteln (Hexan) [69] gewonnen. Ebenso werden sehr geringe Temperaturen (0°C) zur Herstellung benutzt, was wiederum mit sehr hohem Energieverbrauch einhergeht. Ein Gesichtspunkt dieser Arbeit ist die Evaluation eines „Green Chemistry“ - Ansatzes. Durch die Verwendung eines elektrischen Feldes soll unter anderem versucht werden eine Beeinflussung des Kristallisationsprozesses zu erreichen und hierbei ein nicht-toxisches und leicht bioabbaubares Lösungsmittel, in diesem Fall Ethanol, zu verwenden [70]. Ebenso soll bei Temperaturen zwischen 20 und 25 °C (Raumtemperatur [9]) gearbeitet werden (23 °C). Als Beeinflussung des Kristallisationsprozesses ist hierbei insbesondere eine Polymorphieveränderung oder Größensteuerung von Interesse.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen und Frequenzen miteinander kombiniert und zusätzlich vier verschiedene Verhältnisse zwischen der Arzneistofflösung und dem Nicht-Lösungsmittel Wasser eingesetzt (Fällungsverhältnisse) (Tabelle 4.2-4).

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.

Tabelle 4.2-4: Naproxen Testparameter

Spannung [ $V_{pp}$ ]	Frequenz	Fällungsverhältnis	Feldstärke [V/m]
20	1 $\mu$ Hz	2,5	6038
10	1 Hz	2,7	3019
5	10 Hz	3	1510
1	10 MHz	3,5	302

#### 4.2.2.1.1.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der DSC-Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges betrachtet.

Die vier bekannten Polymorphe (Tabelle 4.2-5) von Naproxen können über die DSC unterschieden werden. Form I weist bei einer Heizrate von 5 °C/min in einem Temperaturbereich von 30 – 200 °C ein endothermes Signal bei 156,2 °C auf, welches dem Schmelzvorgang zugeordnet wird. Form II (Rekristallisation aus Dimethylsulfoxid) zeigt ein entsprechendes Signal bei einer niedrigeren Temperatur von 76 °C. Das endotherme Signal für Form III (Rekristallisation aus Wasser bei 0 °C) ist bei 140 °C vorhanden, wogegen Form IV (Rekristallisation aus Hexan) bei 148,2 °C schmilzt. Alle vier Formen sind weder Hydrate noch Solvate [65]. Polymorphe II und IV sind instabil und wandeln sich innerhalb eines Monats in Form I um [65].

Tabelle 4.2-5: DSC Naproxen Literatur nach [65] 5 °C/min

Polymorph	Schmelzen (Peak) [°C]
I	156,2
II	76
III	140
IV	148,2

Im weiteren Verlauf der Untersuchung erweist sich der Feldeinfluss bei den Fällungsverhältnissen 2,5, 2,7 und 3,5 als zu gering bzw. nicht reproduzierbar (Kapitel 4.2.2.1.1.3), sodass die Ergebnisse am Beispiel des Fällungsverhältnisses 3 diskutiert werden. Die Ergebnisse werden ohne Unterteilung nach Spannung und Frequenz dargestellt, da keine Abhängigkeit zu erkennen ist. Es wird zwischen feldexponierten Proben sowie Referenzen unterschieden. Der 2. und 3. Versuchsdurchlauf beschränkt sich jeweils auf die Kombination von 20  $V_{pp}$  und 10  $V_{pp}$  mit den Frequenzen 1  $\mu$ Hz, 1 Hz

## Ergebnisse

und 10 Hz, da diese, wie in der mikroskopischen Untersuchung (Kapitel 4.2.2.1.1.3) zu erkennen ist, die eindeutigste Beeinflussung zeigen. Der Vergleich mit den Literaturdaten [65] erfolgt anhand der Peaktemperaturen des Schmelzvorganges.

Bei der Kristallisation von Naproxen im elektrischen Feld ist Form I erhalten worden. Der Vergleich zur Literatur zeigt, dass das Schmelzsignal mit  $156,14 \pm 1,46$  °C mit dem Literaturwert von 156,2 °C übereinstimmt [65]. Auch die Referenzen liegen mit  $155,60 \pm 1,52$  °C in diesem Bereich. Es ergeben sich somit zwischen den feldexponierten Proben und den Referenzen keine Unterschiede (Tabelle 4.2-6) (Abbildung 4.2-9).

Tabelle 4.2-6: DSC Naproxen Messdaten FV 3 5°C/min

Probe	Schmelzen (Onset) [°C] $\pm$ 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] $\pm$ 1 SD
Feldexponierte Proben	$155,17 \pm 1,41$	$156,14 \pm 1,46$
Referenzen	$154,69 \pm 1,44$	$155,60 \pm 1,52$

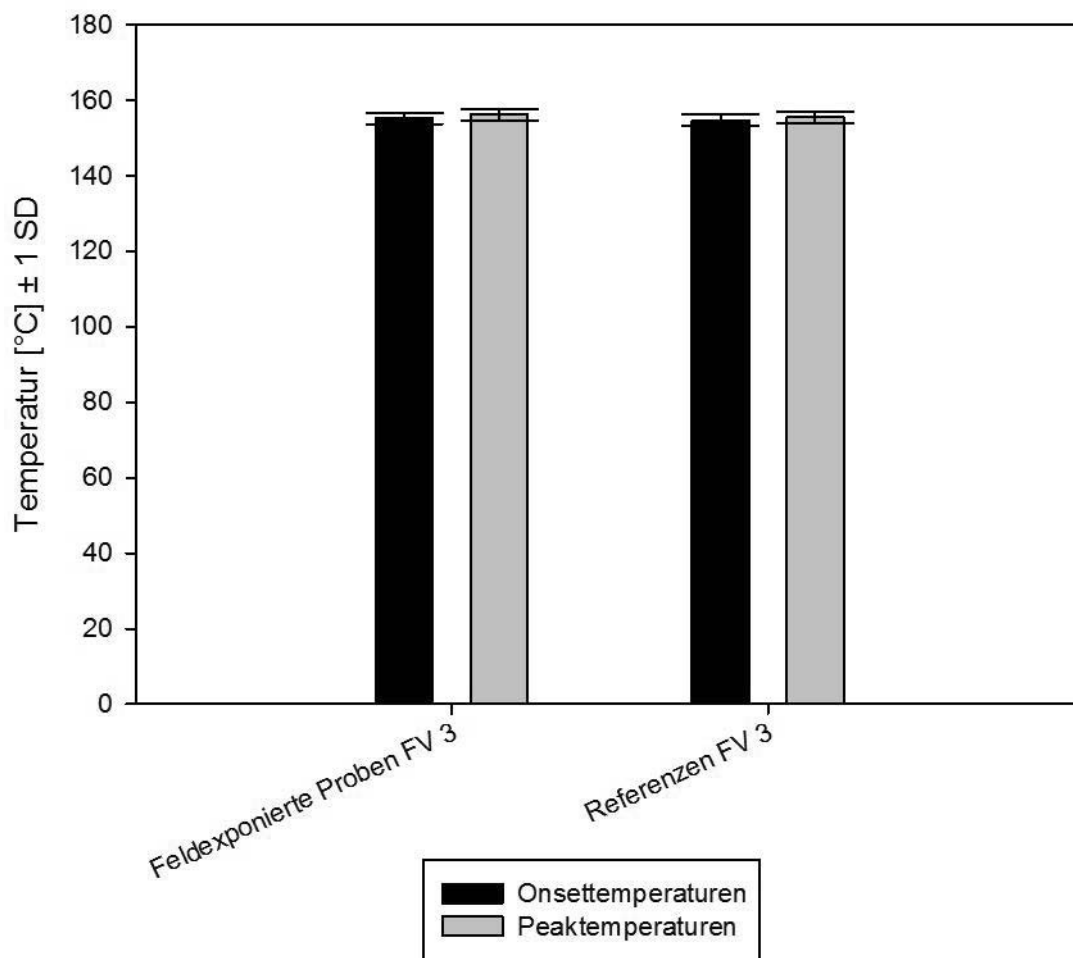


Abbildung 4.2-9: DSC Naproxen Messdaten FV 3 5 °C/min

Nachfolgend sind zwei Beispielmessungen in einem Temperaturbereich von 140 – 165 °C dargestellt. Abbildung 4.2-10 zeigt das Messergebnis einer Probe bei 20 V<sub>pp</sub> und 1 µHz. Der Vergleich zum Ausgangsmaterial bestätigt, dass Form I vorliegt. Dieses besteht aus Polymorph I mit Anteilen von Form IV (Abbildung 4.2-11). Auch die Gegenüberstellung mit den Literaturwerten (Abbildung 4.2-12) untermauert dies.

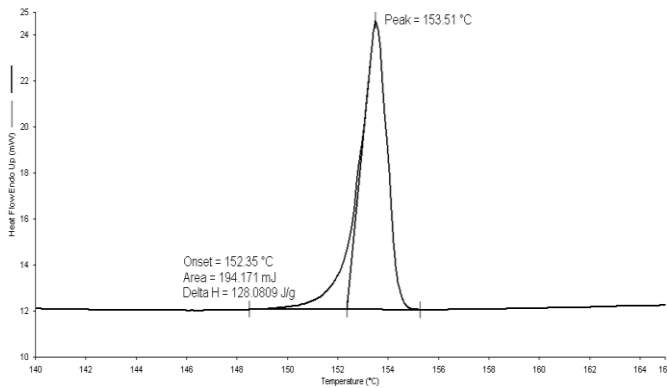


Abbildung 4.2-10: DSC Naproxen 20 V<sub>pp</sub> 1 µHz FV 3 5°C/min

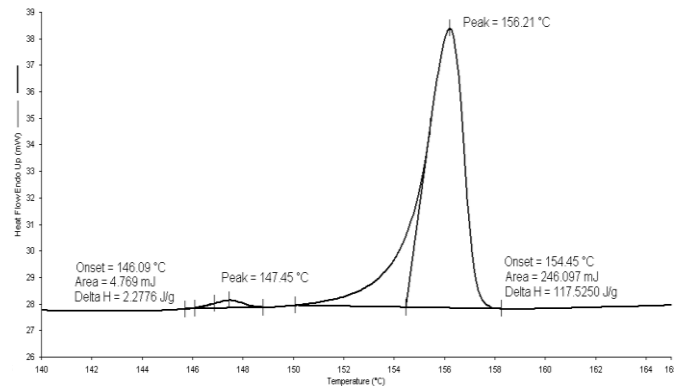


Abbildung 4.2-11: DSC Naproxen Ausgangsmaterial 5°C/min

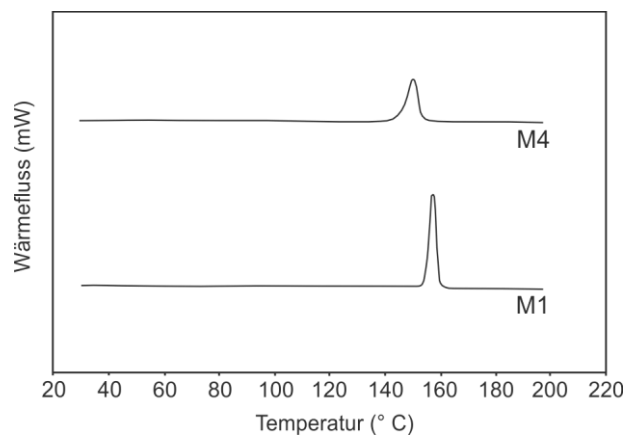


Abbildung 4.2-12: DSC Naproxen Literatur nach [65] 5°C/min; M1 = Form I; M4 = Form IV

Der Vollständigkeit halber werden die einzelnen Messwerte für das Fällungsverhältnis 3 in Abhängigkeit von Spannung und Frequenz im Anhang aufgeführt (Tabelle 9.2-1 bis Tabelle 9.2-2).

### 4.2.2.1.1.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

Zur Überprüfung der Ergebnisse der DSC-Messungen erfolgt eine Analyse in der Pulver-Röntgendiffraktometrie. Um bestimmte charakteristische Signale deutlicher sichtbar zu machen, wird im Bereich niedriger Beugungswinkel mit einer längeren Messzeit und einem engeren Messbereich gearbeitet. Es ist ein Messbereich von  $5 - 30^\circ 2\theta$  bzw.  $5 - 17^\circ 2\theta$  abgebildet.

Für die kristallisierten Proben (Abbildung 4.2-14 & Abbildung 4.2-16) sind charakteristische Peaks für Form I vorhanden (Tabelle 4.2-7) (Abbildung 4.2-13). Die Peaklagen bei  $6,58^\circ 2\theta$ ,  $13,05^\circ 2\theta$  bzw.  $18,04^\circ 2\theta$  können bei den Messungen nicht nachgewiesen werden. Ebenso ist der nicht aufgelöste Doppelpeak bei  $20,09^\circ 2\theta$  bzw.  $20,43^\circ 2\theta$  nicht vorhanden, bzw. nur als einzelner Peak bei  $20,41^\circ 2\theta$  bzw.  $20,40^\circ 2\theta$ . Im Bereich niedrigerer Beugungswinkel ist das Signal bei  $12,71^\circ 2\theta$  charakteristisch für Form I. Diese Signale sind für die kristallisierten Proben in den Messungen über den gesamten Messbereich teilweise nicht eindeutig ausgeprägt und schwierig zu identifizieren. Bei einer Erhöhung der Messzeit und Verkleinerung des Messbereiches ( $5-17^\circ 2\theta$ ) sind diese deutlicher ausgeprägt (Abbildung 4.2-15 & Abbildung 4.2-17). Die Ergebnisse der DSC-Messungen werden bestätigt (Kapitel 4.2.2.1.1.1). Bei der Kristallisation von Naproxen ist unabhängig von der Feldexposition Polymorph I entstanden. Zur Bestätigung dessen kann erneut das Ausgangsmaterial herangezogen werden. Dieses zeigt ebenfalls die für Form I charakteristischen Peaklagen. Zusätzlich ist mit  $11,47^\circ 2\theta$  ein für Form IV typisches Signal vorhanden (Abbildung 4.2-18 & Abbildung 4.2-19).

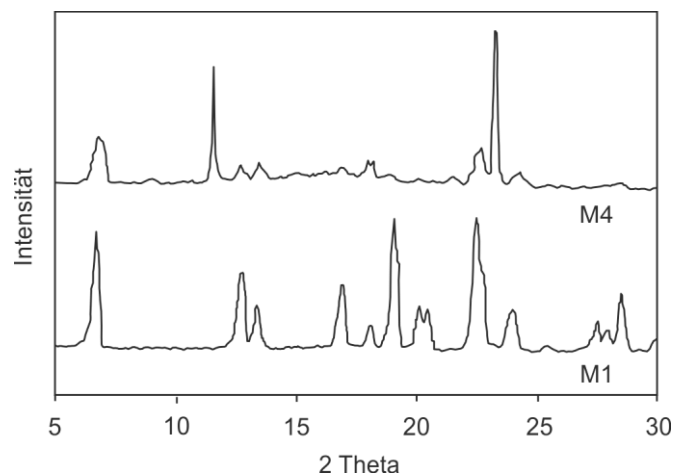


Abbildung 4.2-13: PXRD Naproxen Literatur nach [65]; M1 = Form I, M4 = Form IV

Tabelle 4.2-7: PXRD Naproxen Beugungswinkel

Form I* [°2θ]	Form IV* Zusätzlicher Peak [°2θ]	A Verlängerte		B Verlängerte		C [°2θ]
		A [°2θ]	Messzeit 5-17 °2θ [°2θ]	B [°2θ]	Messzeit 5-17 °2θ [°2θ]	
6,58	/	/	/	/	/	6,68
/	11,34	/	/	/	/	11,47
12,71	/	12,53	12,49	12,57	12,37	12,75
13,05	/	/	/	/	/	13,49
16,91	/	16,65	16,56	16,60	16,47	16,82
18,04	/	/	außerhalb des Messbereiches	/	außerhalb des Messbereiches	18,12
19,06	/	18,98		18,98		19,12
20,09 <sup>+</sup>	/	/		/		/
20,43 <sup>+</sup>	/	20,41		20,40		20,51
22,24	/	22,60		22,58		22,72
23,94	/	24,04		24,01		23,87
27,46	/	27,44		27,39		27,51
27,92	/	27,91		27,91		27,91
28,37	/	28,66		28,64		28,73

\*errechnet nach [65]/ +unaufgelöster Doppelpeak

Legende: A = 20 V<sub>pp</sub>/1 µHz FV 3; B = Referenzprobe; C = Ausgangsmaterial

Für die kristallisierten Proben sind charakteristische Signale bei 6,58 °2θ, 13,05 °2θ sowie 18,04 °2θ nicht nachzuweisen bzw. nicht sauber vom Grundrauschen zu trennen. Der nicht aufgelöste Doppelpeak bei 20,09 °2θ bzw. 20,43 °2θ wird nur als einziges Signal erhalten. Diese Unterschiede können auf die Probenbeschaffenheit zurückgeführt werden. Durch die „preferred orientation“, einer bevorzugten Ausrichtung von Kristallen, kann es bei wiederholter Messung einer identischen Probe zu einer Variation der Signalintensitäten kommen. Dies ist besonders bei tafelförmigen oder nadelförmigen Partikeln der Fall, welche dazu neigen sich zusammen zu lagern [71]. Wie in der Mikroskopie (Kapitel 4.2.2.1.1.3) ersichtlich, liegen bei Naproxen nadelförmige Partikel vor, sodass eine bevorzugte Ausrichtung der Kristalle die Unterschiede zu erklären vermag.

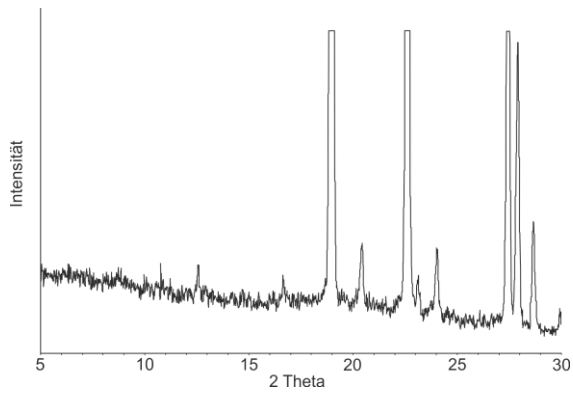


Abbildung 4.2-14: PXRD Naproxen 20 V<sub>pp</sub> 1 μHz FV 3

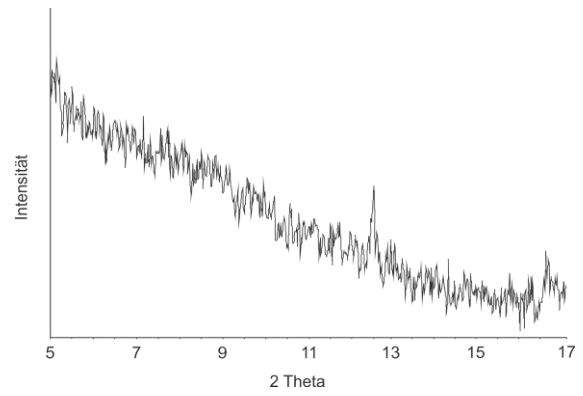


Abbildung 4.2-15: PXRD Naproxen 20 V<sub>pp</sub> 1 μHz FV 3; verlängerte Messzeit

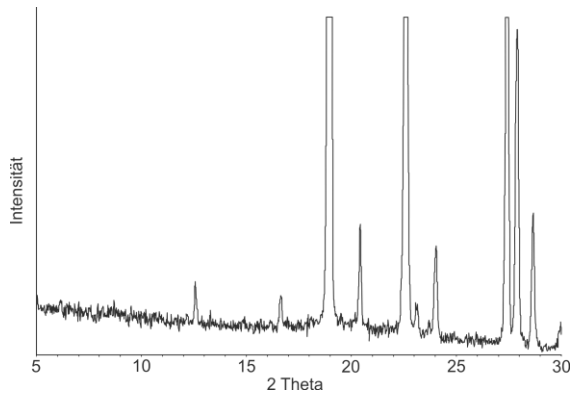


Abbildung 4.2-16: PXRD Naproxen Referenz

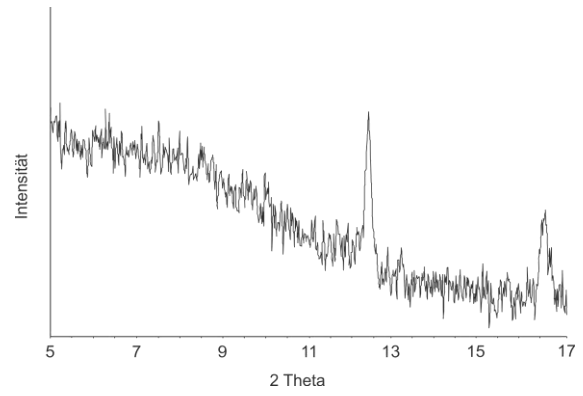


Abbildung 4.2-17: PXRD Naproxen Referenz; verlängerte Messzeit

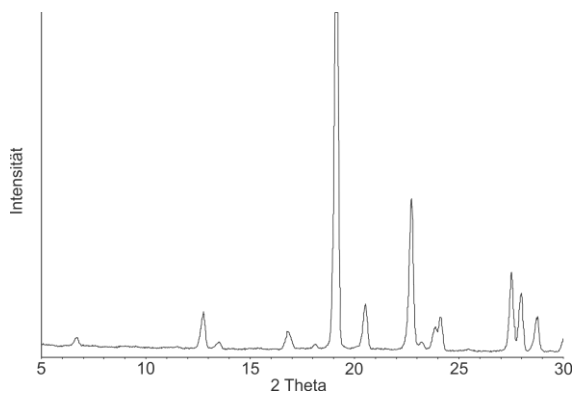


Abbildung 4.2-18: PXRD Naproxen Ausgangsmaterial

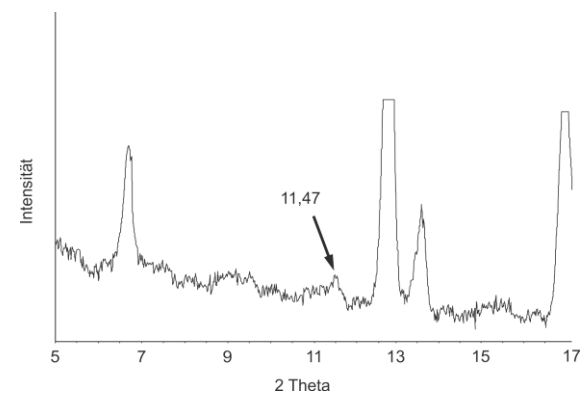


Abbildung 4.2-19: PXRD Naproxen Ausgangsmaterial; Vergrößerung



#### 4.2.2.1.1.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Naproxenproben wird mit 600-facher Vergrößerung durchgeführt.

Die Partikelgröße ist von Spannung, Frequenz und Fällungsverhältnis abhängig. Hohe Feldstärken kombiniert mit niedrigen Frequenzen führen vermehrt zu kleineren Partikeln. Diese Beeinflussung ist bei zwei der vier geprüften Fällungsverhältnisse ausgeprägt und kann bei einem Verhältnis von 3 sowie einer Spannungs/Frequenzkombination von  $20 V_{pp}/1 \mu\text{Hz}$  wiederholt bestätigt werden.

Um die oben genannte Abhängigkeit darzustellen, werden die Ergebnisse des Fällungsverhältnisses 3 abgebildet (Tabelle 4.2-8). Der Vergleich zur Referenz zeigt bei niedrigen Frequenzen und hohen Spannungen eine Partikelgrößenreduktion. Besonders ausgeprägt ist dies bei der Kombination einer Frequenz von  $1 \mu\text{Hz}$  und einer Spannung von  $20 V_{pp}$  (— — —) (Tabelle 4.2-8 & Tabelle 4.2-9). Auch die Partikel in den Proben mit  $10 V_{pp}$  und  $1 \mu\text{Hz}$  bzw.  $1 \text{ Hz}$  sind kleiner als die Partikel in der Referenzprobe, ebenso die Partikel in der Probe mit  $20 V_{pp}$  und  $1 \text{ Hz}$  (.....) (Tabelle 4.2-8). Wiederholungsversuche bestätigen allerdings keinen Grenzbereich für eine deutliche Beeinflussung der Partikelgröße (Tabelle 4.2-9). Bei den restlichen Spannungs/Frequenzkombinationen sind keine Unterschiede zu der Referenzprobe erkennbar.

Eine Beeinflussung der Partikelform wird nicht beobachtet. Es werden nadel- bzw. tafelförmige Partikel erhalten.

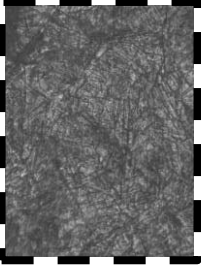
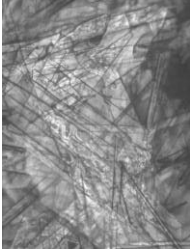
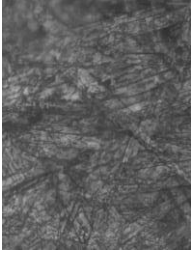
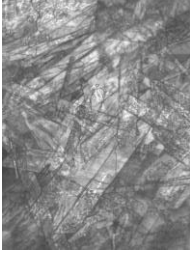
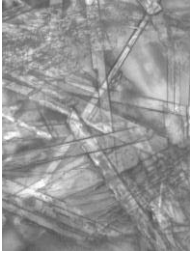


# Ergebnisse

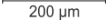
Tabelle 4.2-8: Keyence Naproxen Messdaten FV 3 600x

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	20	10	5	1	Referenz
Frequenz					
1 μHz					
1 Hz					
10 Hz					
10 MHz					

Maßstab:

Tabelle 4.2-9: Keyence Naproxen Messdaten FV 3 Wiederholung 600x

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	20	10	Referenz
Frequenz			
1 $\mu$ Hz			
1 Hz			
10 Hz			

Maßstab:  200  $\mu$ m

### 4.2.2.1.1.4 Abschließende Bewertung

DSC- und PXRD-Analyse der rekristallisierten Proben zeigen, dass die Kristallisation unter dem Einfluss des elektrischen Feldes nicht zu einer Beeinflussung der Polymorphie führt. Alle untersuchten Proben enthalten, wie die Referenzprobe, Polymorph I. Durch das elektrische Feld kann keine bevorzugte Bildung eines nach der Literatur aus toxischen oder umweltschädlichen Lösungsmitteln sowie bei sehr niedrigen Temperaturen hergestellten Polymorphen erzielt werden.

Die mikroskopische Untersuchung der rekristallisierten Proben zeigt eine Beeinflussung der Partikelgröße durch das elektrische Feld, welche wiederum abhängig von dem gewählten Fällungsverhältnis zwischen Naproxenlösung und Aqua dem., der Spannung und der Frequenz ist. Eine Spannung von 20 V<sub>pp</sub> mit einer Frequenz von 1 µHz führt bei einem Fällungsverhältnis von 3 zu einer deutlichen, wiederholbaren Verkleinerung der Partikelgröße. Für die restlichen untersuchten Fällungsverhältnisse und Spannungs/Frequenzkombinationen ist keine oder nicht reproduzierbare Verkleinerung der Partikelgröße, verglichen zur Referenzprobe, nachzuweisen. Die Verringerung der Partikelgröße ist, vor allem für schwer lösliche Arzneistoffe, essentiell für eine ausreichende Arzneistoffabsorption [1]. Durch die „in-situ“-Verkleinerung der Kristalle während des Kristallisationsprozesses kann auf eine nachfolgende Zerkleinerung verzichtet werden. Dies wirkt sich positiv auf die Produkteigenschaften aus, da Zerkleinerungsprozesse Veränderungen der Partikel-/Substanzeigenschaften verursachen können. Mahlprozessen führen zu einer Wärmebelastung des Mahlgutes, wodurch Modifikationsumwandlungen ausgelöst werden können [1]. Durch die starke Zerkleinerung kommt es zur Zunahme elektrostatischer Ladungen auf der Partikeloberfläche, was in erhöhter Kohäsivität und schlechten Fließeigenschaften resultiert [72]. Zusätzlich können hohe Kohäsionskräfte die Mischungshomogenität negativ beeinflussen [1,73]. Bei Zerkleinerungsprozessen können amorphe Anteile entstehen [1,72]. Amorphe Feststoffe sind durch eine erhöhte chemische und physikalische Reaktivität, als auch Hygroskopizität gekennzeichnet [74]. Auch lassen sich durch Mahlprozesse nur bedingt Partikelcharakteristika, wie Größe oder Form, steuern [72]. Ein Einfluss auf die Partikelform kann nicht gezeigt werden. Alle unter dem Feldeinfluss kristallisierten Proben bestehen, wie die Referenzproben, aus nadel- bzw. tafelförmigen Partikeln, wobei der maßgebliche Einfluss des Lösungsmittelgemisches auf den Habitus zu überwiegen scheint [7,43].

#### 4.2.2.1.2 Flurbiprofen

Für das nicht-steroidale Antirheumatikum Flurbiprofen sind drei polymorphe Formen bekannt, Form I – III [62,75]. Modifikation I ist die thermodynamisch stabile Form vom absoluten Nullpunkt bis zu seinem Schmelzpunkt. Form II kann aus einer erwärmten gesättigten Lösung in n-Heptan durch schnelles Abkühlen auf -18 °C erhalten werden [62]. Form II ist bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von sechs Monaten stabil, bevor eine Umwandlung in Form I stattfindet [62]. Form III wandelt sich innerhalb weniger Minuten in Form I um [62]. Da n-Heptan toxisch [68] wie auch umweltschädlich [76] ist, wäre es unter der Berücksichtigung eines „Green Chemistry“ - Ansatzes vorteilhaft ein weniger toxisches Lösungsmittel zu verwenden. Ziel ist es daher eine Beeinflussung des Polymorphismus von Flurbiprofen durch Kristallisation aus einer Ethanol/Wassermischung unter Feldeinfluss zu erreichen. Ebenso wird eine Beeinflussung der Partikelgröße angestrebt.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen und Frequenzen miteinander kombiniert und zusätzlich vier verschiedene Verhältnisse zwischen der Arzneistofflösung und dem Nicht-Lösungsmittel Wasser eingesetzt (Fällungsverhältnisse) (Tabelle 4.2-10).

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.

**Tabelle 4.2-10: Flurbiprofen Testparameter**

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	Frequenz	Fällungsverhältnis	Feldstärke [V/m]
20	1 µHz	2,0	6038
10	1Hz	2,2	3019
5	10 Hz	2,4	1510
1	10 MHz	2,5	302

##### 4.2.2.1.2.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der DSC-Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges betrachtet.

Auf Grund fehlender Beeinflussung wird auf eine Aufschlüsselung der Messwerte nach Spannung und Frequenz verzichtet. Es wird zwischen feldexponierten Proben und Referenzprobe unterschieden. Zusätzlich werden die Ergebnisse nach dem Fällungsverhältnis unterteilt.

Bei den Kristallisationsversuchen unter Einfluss des elektrischen Feldes ist Polymorph I entstanden, wobei die Onset- und Peaksignale sich nicht eindeutig unterscheiden

## Ergebnisse

(Abbildung 4.2-20) (Tabelle 4.2-11). Das Vorliegen von Form I wird auch beim Vergleich mit Literaturdaten (Heizrate 5 °C/min) deutlich. Für Form I und Form II werden Onsettemperaturen von 114,5 °C (Form I) und 91 °C (Form II) berichtet [62]. Für Form I wird der Schmelzpeak mit  $112,8 \pm 0,2$  °C angegeben [75]. Die Schmelzmikroskopie ergibt für Form I einen Schmelzbereich von 113 – 114 °C und für Form II bzw. III jeweils Schmelzpunkte von 92 °C bzw. 87 °C [62].

Tabelle 4.2-11: DSC Flurbiprofen Messdaten 5 °C/min

Probe	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD	Fällungsverhältnis
Feldexponierte Proben	113,27 ± 1,11	114,85 ± 1,28	2,5
Referenz*	114,38 ± 1,76	115,61 ± 1,88	2,5
Feldexponierte Proben	112,65 ± 1,17	114,33 ± 1,16	2,4
Referenz*	113,34 ± 0,45	114,98 ± 0,67	2,4
Feldexponierte Proben	112,95 ± 1,08	114,52 ± 1,21	2,2
Referenz*	112,86 ± 0,47	114,16 ± 0,49	2,2
Feldexponierte Proben	112,68 ± 1,01	114,17 ± 0,93	2,0
Referenz*	113,10 ± 2,78	114,65 ± 2,71	2,0

\*Mittelwerte einer Dreifachmessung

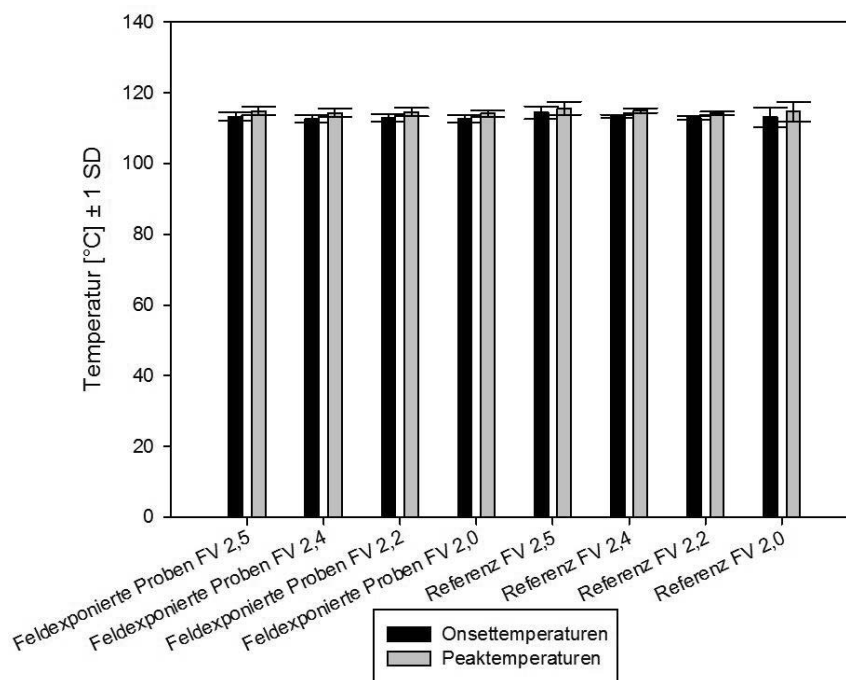


Abbildung 4.2-20: DSC Flurbiprofen Messdaten 5 °C/min

#### 4.2.2.1.2.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie

Zur Überprüfung der Ergebnisse der DSC-Messungen erfolgt eine Analyse in der Pulver-Röntgendiffraktometrie. Es werden ausgewählte Proben der mikroskopischen Untersuchung (Kapitel 4.2.2.1.2.3) und das Ausgangsmaterial analysiert.

Die Pulver-Röntgendiffraktometrie belegt für alle untersuchten Proben Polymorph I als vorliegende Form und bestätigt somit die thermoanalytische Untersuchung (Kapitel 4.2.2.1.2.1). Bis auf zwei Signale bei  $14,67^\circ 2\theta$  [62] bzw.  $14,20^\circ 2\theta$  (Ausgangsmaterial) stimmen die Pattern der kristallisierten Proben ( $5 - 40^\circ 2\theta$ ) mit den Vergleichsdaten überein (Abbildung 4.2-21 - Abbildung 4.2-24). Ansonsten sind alle für Form I charakterisierenden Signale vorhanden.

Die mitunter unterschiedlichen Peakhöhenverhältnisse, vor allem zwischen den kristallisierten Proben und dem Ausgangsmaterial bzw. dem Literaturpattern, können über die „preferred orientation“ erklärt werden. Besonders bei tafel- oder nadelförmigen Partikeln kann es zu einem zusammen lagern der Partikel kommen. Diese bevorzugte Ausrichtung führt zu abweichenden Signalintensitäten [71].

Die für Form I charakteristischen Peaklagen bis ca.  $17^\circ 2\theta$  sind in Tabelle 4.2-12 aufgeführt.

**Tabelle 4.2-12: PXRD Flurbiprofen Beugungswinkel**

Form I* [ $^\circ 2\theta$ ]	$2\theta V_{pp}/1 \mu\text{Hz}$ [ $^\circ 2\theta$ ]	Referenz [ $^\circ 2\theta$ ]	Ausgangsmaterial [ $^\circ 2\theta$ ]
7,33	7,02	7,02	7,29
10,67	10,11	10,14	10,37
11,33	10,71	10,72	10,98
14,67	/	/	14,20
16	15,22 <sup>+</sup>	15,22 <sup>+</sup>	15,49
16,33	15,78	15,81	16,05
17	16,34	16,36	16,61

\*errechnet nach [62]/ + diese Werte sind in den Vergrößerungen von Abbildung 4.2-21 & Abbildung 4.2-22 zu erkennen, welche nicht gesondert dargestellt werden.

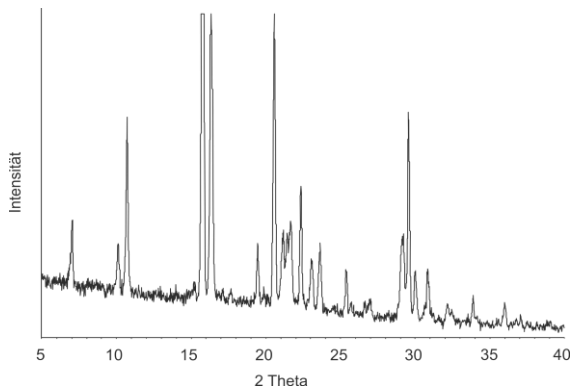


Abbildung 4.2-21: PXRD Flurbiprofen 20 V<sub>pp</sub> 1 μHz FV 2

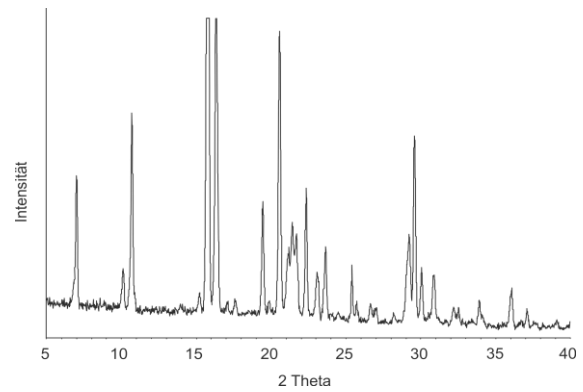


Abbildung 4.2-22: PXRD Flurbiprofen Referenz FV 2

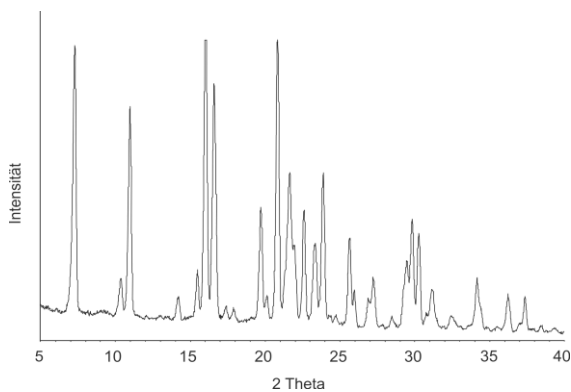


Abbildung 4.2-23: PXRD Flurbiprofen Ausgangsmaterial

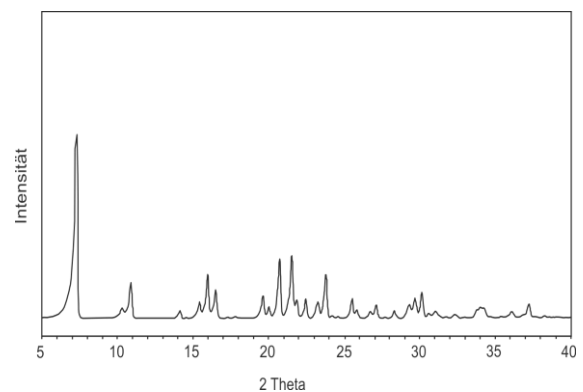


Abbildung 4.2-24: PXRD Flurbiprofen Form I nach [62]

#### 4.2.2.1.2.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Flurbiprofenproben wird mit 100-facher Vergrößerung durchgeführt.

Das elektrische Feld beeinflusst die Partikelgröße bei allen vier Fällungsverhältnissen, wobei keine eindeutige Abhängigkeit vom gewählten Verhältnis vorliegt. Ebenso ist keine klare Abhängigkeit von Feldstärke und Frequenz zu erkennen.

Beispielhaft ist das Ergebnis der Mikroskopie für ein Fällungsverhältnis von 2,5 in Tabelle 4.2-13 dargestellt. Die Ergebnisse der Verhältnisse von 2,0, 2,2 und 2,4 sind nicht aufgeführt.

Zur Bewertung des Einflusses werden die Partikel der feldexponierten Proben der Referenzprobe gegenübergestellt. Kleinere Partikelgrößen werden mit einer gepunkteten Umrandung (.....) versehen, und größere Partikel sind mit einer gestrichelten Umrandung (— — —) gekennzeichnet. Ist keine Umrandung vorhanden, liegen keine Größenunterschiede zur Referenzprobe vor.



Die Partikelform wird nicht beeinflusst. Es liegen bei allen untersuchten Proben nadelförmige Partikel vor.

Tabelle 4.2-13: Keyence Flurbiprofen Messdaten FV 2,5 100x

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	20	10	5	1	Referenz
Frequenz					
1 μHz					
1 Hz					
10 Hz					
10 MHz					
Maßstab:					

### *4.2.2.1.2.4 Abschließende Bewertung*

Die Kristallisation von Flurbiprofen unter Feldeinfluss führt zu keiner Polymorphiebeeinflussung. Nach DSC- und PXRD-Analyse liegt der thermodynamisch stabilste Polymorph I für alle untersuchten Proben, inklusive der Referenzproben, vor. Das elektrische Feld führt nicht zur Kristallisation einer sonst aus toxischen oder umweltschädlichen Lösungsmitteln, bzw. bei sehr niedrigen Temperaturen erhaltenen Kristallform. Das elektrische Feld beeinflusst die Partikelgröße. Verglichen zur Referenzprobe entstehen kleinere als auch größere Partikel. Dieser Einfluss wird bei allen untersuchten Fällungsverhältnissen beobachtet. Es ist keine systematische Abhängigkeit von Spannung und Frequenz nachzuweisen. Ein Einfluss auf die Partikelform kann nicht gezeigt werden. Alle unter Feldeinfluss kristallisierten Proben bestehen, wie die Referenzproben, aus nadelförmigen Partikeln, wobei der maßgebliche Einfluss des Lösungsmittelgemisches auf den Habitus zu überwiegen scheint [7,43].

Da keine Ansatzpunkte für eine pharmazeutisch-technologisch relevante, systematische Beeinflussung vorliegen, wird auf eine umfassende Analyse von Flurbiprofen verzichtet.

#### 4.2.2.1.3 Enalaprilmaleat

Die Ursprünge der Kristallisation in einem elektrischen Feld gehen auf die Beeinflussung von Aminosäuren und Proteinen zurück. Enalapril, ein Hemmstoff des Angiotensin Konversions-Enzyms (ACE-Hemmer), wird für die Therapie des arteriellen Hypertonus, der Herzinsuffizienz sowie bei diabetischer Nephropatie angewendet und ist dem Gift der brasilianischen Grubenotter (*Bothrops jararaca*) nachempfunden [58]. In dieser Versuchsreihe wird das Maleinsäuresalz verwendet. Enalapril hat eine peptidische Grundstruktur, welche die Aminosäuren (S)-Prolin und (S)-Alanin [77] beinhaltet. Enalaprilmaleat als partielle Proteinstruktur soll daher auf die Beeinflussbarkeit durch ein elektrisches Feld untersucht werden. Hierbei fungiert Enalaprilmaleat als Schnittstelle zwischen Proteinen und „small molecules“. Für Enalaprilmaleat sind zwei Kristallmodifikationen, Form I und II, bekannt [61,77,78]. Form II ist die kommerziell vermarktete Form [77]. Zusätzlich wird für Enalaprilmaleat berichtet, dass aus einer wasserhaltigen Lösung Form II kristallisiert und aus rein organischen Lösungen, z.B. einer toxischen Ethylacetat/Methanolmischung [79,80], Form I erhalten werden kann [61,78]. Es ist daher auch gemäß des „Green Chemistry“ - Ansatzes zu untersuchen, welcher Polymorph unter Feldeinfluss aus nicht toxischen Ethanol/Wassermischungen kristallisiert. Für die Untersuchungen werden vier Spannungen und Frequenzen miteinander kombiniert (Tabelle 4.2-14). Zusätzlich werden unterschiedliche Verhältnisse (0,14 – 0,5) zwischen der Arzneistofflösung und dem Nicht-Lösungsmittel Wasser getestet, jedoch ist ausschließlich ein Verhältnis von 0,5 für eine reproduzierbare Kristallisation geeignet.

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.

**Tabelle 4.2-14: Enalaprilmaleat Testparameter**

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	Frequenz	Feldstärke [V/m]
20	1 µHz	6038
10	1Hz	3019
5	10 Hz	1510
1	10 MHz	302

##### 4.2.2.1.3.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges herangezogen.

## Ergebnisse

Es ist keine Beeinflussung der Polymorphie durch das elektrische Feld nachzuweisen. Es ist kein Unterschied zwischen feldexponierten Proben und Referenzproben vorhanden. Eine genaue Zuordnung eines Polymorphen ist auf Grund hoher Standardabweichungen schwer möglich. Zwar sind die Onsettemperaturen der Proben größer oder gleich der für Form I berichteten Temperatur von  $144,0 \pm 0,2 \text{ °C}$  (Heizrate  $2,5 \text{ °C/min}$ ) (Tabelle 4.2-15), was auf Polymorph I hindeutet (Form II weist eine Onsettemperatur von  $142,3 \pm 0,3 \text{ °C}$  auf) [61]. Nach der Literatur sind die Polymorphe auf Grund von Messwertüberschneidungen allerdings nicht zu unterscheiden [61]. Dies wird durch die eigenen, schwankenden Messwerte bestätigt (Abbildung 4.2-25). Die sehr ähnlichen thermodynamischen Eigenschaften der Polymorphe sind in einer fast identischen Kristallstruktur begründet. So ist die Konformation der Hauptpeptidkette, welche für die Bindung an das aktive Zentrum der ACE verantwortlich ist, unverändert. [78]. Die Messungen für das Ausgangsmaterial lassen ebenfalls auf Form I schließen (Tabelle 4.2-15).

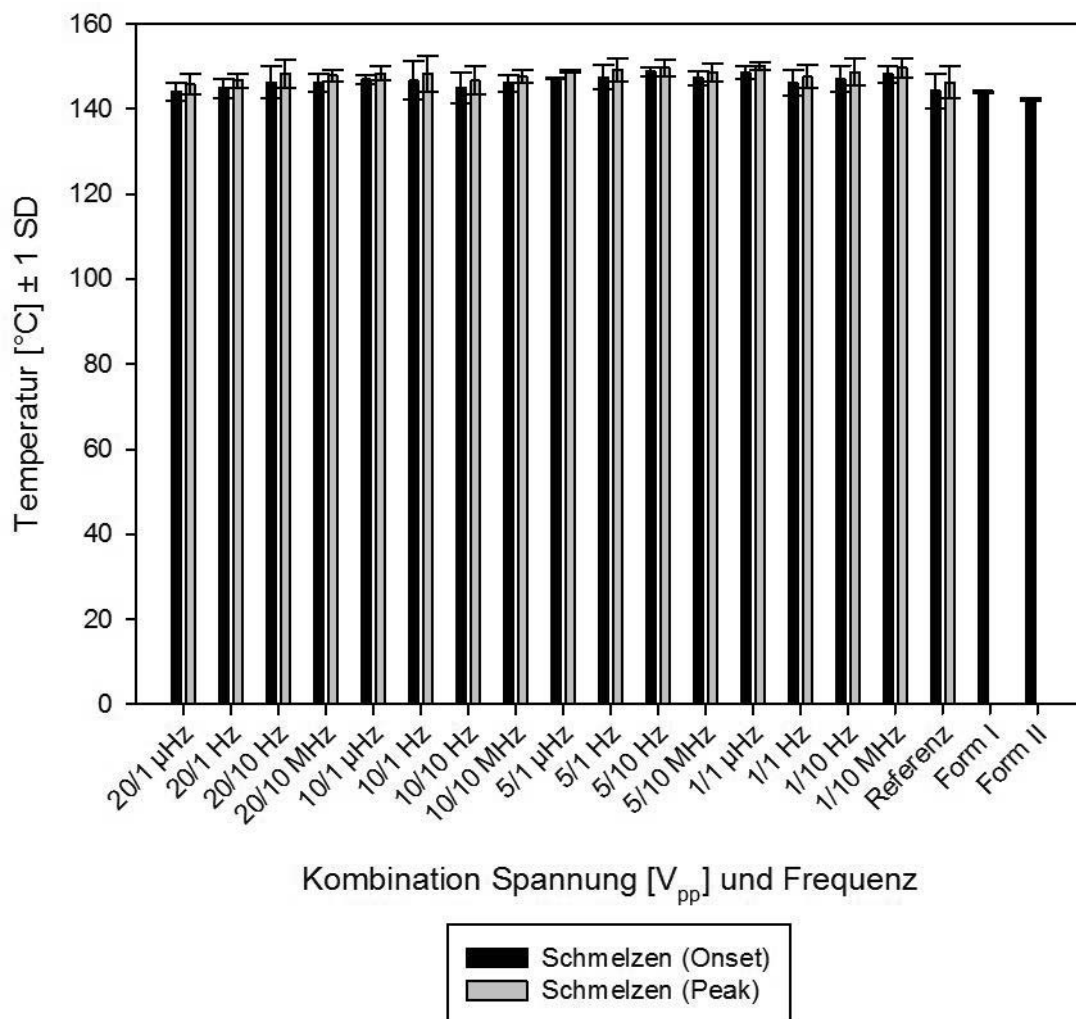


Abbildung 4.2-25: DSC Enalaprilmaleat Messdaten  $2,5 \text{ °C/min}$

Tabelle 4.2-15: DSC Enalaprilmaleat Vergleichswerte 2,5 °C/min

Probe	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD	Quelle
<b>Ausgangsmaterial</b>	145,58 ± 1,48	147,35 ± 1,51	eigene Messung
<b>Form I</b>	144,0 ± 0,2	N/A	[61]
<b>Form II</b>	142,3 ± 0,3	N/A	[61]

#### 4.2.2.1.3.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

In der DSC ist keine eindeutige Zuordnung der vorliegenden Kristallform möglich. Nach der Literatur ist eine Unterscheidung zwischen Form I und Form II in der PXRD anhand charakteristischer Peaks möglich. Form I wird durch ein Signal bei 14,7 °2θ identifiziert, und Form II weist ein charakterisierendes Signal bei 13 °2θ auf [61,78].

Für die untersuchten Proben ist das für Form II charakteristische Signal bei 13 °2θ nachzuweisen (z.B. 12,95 °2θ, 12,94 °2θ & 12,91 °2θ) (Abbildung 4.2-26, Abbildung 4.2-27 & Abbildung 4.2-29). Auch das Ausgangsmaterial zeigt ein Signal bei 12,91 °2θ, sodass auch hier Form II vorliegt (Abbildung 4.2-28). Da die Hauptunterschiede im Bereich kleiner Beugungswinkel vorliegen, wird ein Ausschnitt von 5 – 20 °2θ dargestellt. Auffällig ist die deutliche Aufspaltung mehrerer Signale bei den kristallisierten Proben, obwohl die Peaklagen mit denen des Ausgangsmaterials übereinstimmen. Anhand der Probe mit 20 V<sub>pp</sub>/1μHz (Abbildung 4.2-27) wird durch Zerkleinern und nochmaliges Vermessen deutlich, dass die Unterschiede nicht auf einen abweichenden Polymorphen hinweisen, sondern z.B. durch ein Zusammenlagern der tafelförmigen Probenpartikel bzw. die Ausrichtung derer verursacht wird [71]. Nach Pulverisieren der Probe sind keine Unterschiede zu den Pattern des Ausgangsmaterials (Abbildung 4.2-28), einem sehr feinen Pulver, und den Literaturpattern (Abbildung 4.2-30) zu erkennen. Auch für die Referenzprobe (Abbildung 4.2-29) ist nach Zerkleinern ein identisches Pattern vorzufinden.

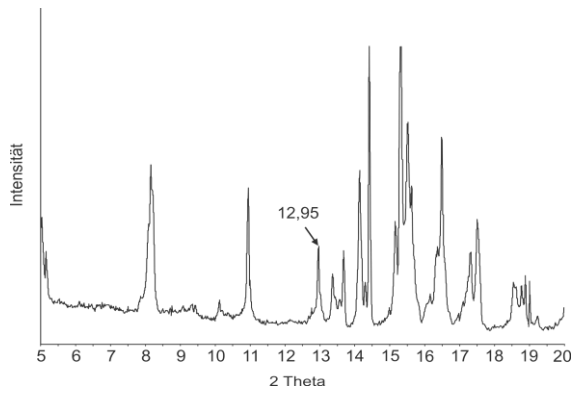


Abbildung 4.2-26: PXRD Enalaprilmaleat 20V<sub>pp</sub>/1μHz

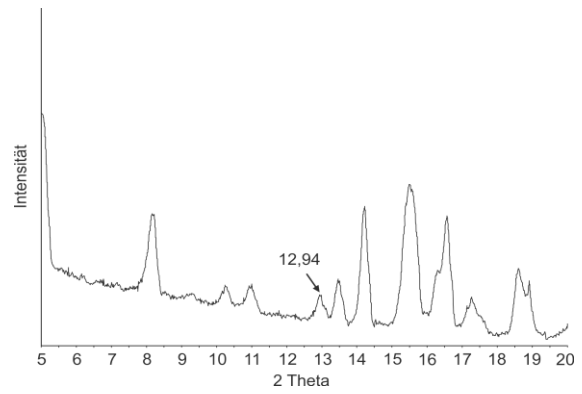


Abbildung 4.2-27: PXRD Enalaprilmaleat 20V<sub>pp</sub>/1μHz; zerkleinert

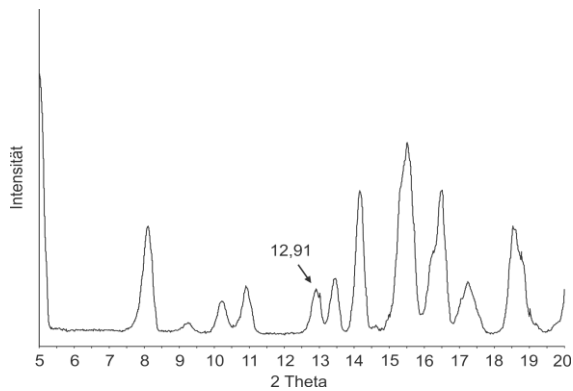


Abbildung 4.2-28: PXRD Enalaprilmaleat Ausgangsmaterial

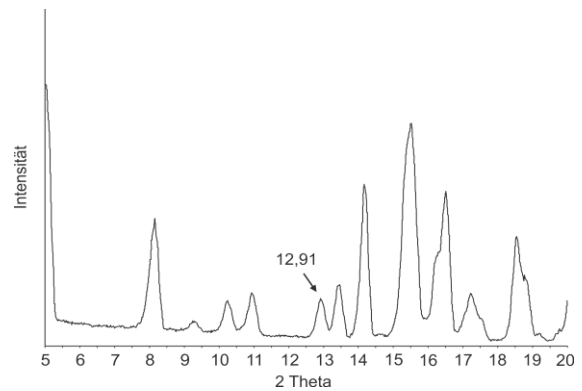


Abbildung 4.2-29: PXRD Enalaprilmaleat Referenz; zerkleinert

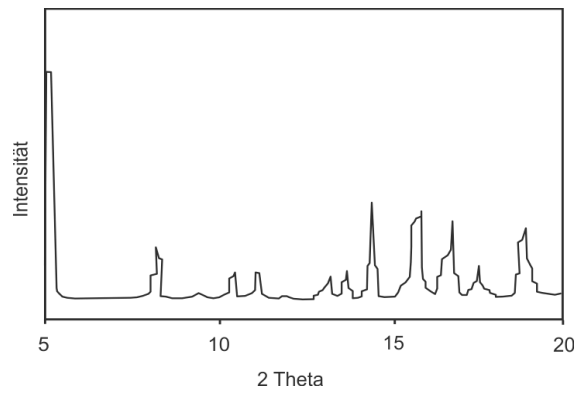


Abbildung 4.2-30: PXRD Enalaprilmaleat Form II nach [78]

4.2.2.1.3.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Enalaprilmaleatproben wird mit 100-facher Vergrößerung durchgeführt.

Tabelle 4.2-16: Keyence Enalaprilmaleat Messdaten 100x

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	20	10	5	1	Referenz
Frequenz					
1 µHz					
1 Hz					
10 Hz					
10 MHz					
Maßstab:					

Das elektrische Feld beeinflusst die Größe nicht eindeutig und reproduzierbar. In Tabelle 4.2-16 vorhandene Größenschwankungen einzelner Proben sind nicht wiederholt darzustellen. Der Partikelhabitus wird durch das elektrische Feld nicht verändert. Alle Proben bestehen aus tafelförmigen Partikeln.

### *4.2.2.1.3.4 Abschließende Bewertung*

Die Untersuchungen für Enalaprilmaleat als Schnittstelle zwischen „small molecules“ und Proteinen zeigen keinen Einfluss des elektrischen Feldes. Es liegt keine Beeinflussung der Polymorphie vor. Aus nicht toxischem Lösungsmittel (Wasser/Ethanolmischung) wird Form II erhalten, was nach der Literatur [61,78] bei wasserhaltigen Systemen zu erwarten ist. Der Einfluss auf die Partikelgröße ist nicht reproduzierbar, und die Partikelform erfährt keine Beeinflussung. In der DSC kann keine eindeutige Zuordnung des Polymorphen erfolgen. Die PXRD hingegen erlaubt eine eindeutige Polymorphidentifikation.



#### 4.2.2.1.4 Glycin

Für die nicht essentielle proteinogene Aminosäure Glycin [60] werden bei Umgebungsbedingungen drei unterschiedliche Kristallmodifikationen beschrieben,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Form [34,81].

Für Glycin wird in der Literatur eine deutliche Beeinflussung der Kristallisation durch ein elektrisches Feld beschrieben. Eine Feldexposition führt zur Bildung des  $\gamma$ -Polymorphen, wogegen ohne Feld  $\alpha$ -Glycin entsteht [17,18]. Der pH-Wert der Lösungen liegt bei 6,4 – 6,5 [17].

Es soll daher untersucht werden, ob in einem elektrischen Feld aus wässriger Lösung (pH 6,5)  $\gamma$ -Glycin kristallisiert werden kann. Da bei Glycin unterschiedliche Polymorphe bzw. Mischungen derer differierende Kristallhabiti aufweisen [34,44,82,83], soll dieser Zusammenhang ebenfalls näher betrachtet werden. Auch die Möglichkeit einer Beeinflussung der Partikelgröße wird als relevant bewertet.

Es wird eine deutliche Abhängigkeit des Kristallpolymorphismus vom Lösungsmittel beschrieben. So erhält man  $\alpha$ -Glycin bei der Kristallisation aus neutralen wässrigen Lösungen [20,33], wogegen  $\beta$ -Glycin eher aus Ethanol/Wassermischungen entsteht [33,34].  $\gamma$ -Glycin kann aus wässrigen Lösungen nur erhalten werden, wenn Inhibitoren der  $\alpha$ -Glycinbildung hinzugesetzt werden, wie zum Beispiel Natriumchlorid [34,84]. Ebenso kann der  $\gamma$ -Polymorph nur bei sauren (pH 3,4) oder basischen (pH 10,10) pH-Werten entstehen [81]. Auch hoher Druck oder sehr langsame Verdunstung ermöglichen die Bildung von  $\gamma$ -Glycin [33]. Geordnet nach ihrer thermodynamischen Stabilität, ergibt sich für Umgebungsbedingungen folgende Rangfolge:  $\gamma > \alpha > \beta$ , wobei  $\alpha$ -Glycin die kinetisch am einfachsten zugängliche Form ist [33]. Dies kann unter anderem durch die „Ostwald step rule“ erklärt werden, nach der bei einer Kristallisation zuerst instabilere Polymorphe gebildet werden [85]. Zwischen den einzelnen Polymorphen bestehen unterschiedliche thermodynamische Zusammenhänge.  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Form verhalten sich enantiotrop zueinander, wobei  $\beta$ -Glycin monotrop zu den anderen Formen ist. Diese Umwandlung erfolgt allerdings ohne ein erkennbares Signal in der DSC [63]. Eine Umwandlung des  $\beta$ -Polymorphs in die  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Form wird durch Zerkleinerung, hohe Luftfeuchtigkeit oder Erwärmen auf Temperaturen unterhalb von 100 °C ausgelöst [86]. So führt die Lagerung an der Luft zur Umwandlung der  $\beta$ -Form in die stabilere  $\alpha$ -Form. Durch die Aufbewahrung in einer trockenen Atmosphäre kann dieser Umwandlungsprozess unterbunden werden [82]. Auch die Umwandlung der  $\gamma$ -Form zur  $\alpha$ -Form kann durch Zerkleinerung oder andere mechanische Beanspruchungen ausgelöst werden [63].

## Ergebnisse

---

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen und Frequenzen miteinander kombiniert (Tabelle 4.2-17).

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.

**Tabelle 4.2-17: Glycin Testparameter**

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	Frequenz	Feldstärke [V/m]
20	1 $\mu$ Hz	6038
10	1Hz	3019
5	10 Hz	1510
1	10 MHz	302

### 4.2.2.1.4.1 DSC-Messungen

Glycin zeigt eine mit dem Schmelzvorgang verbundene Zersetzungsreaktion, welche zu einer starken Verschmutzung der Messzelle führt. Eine Verringerung der Einwaage ist auf Grund sehr großer Kristalle nicht möglich, ohne diese mechanisch zu beanspruchen. Dies ist wiederum auf Grund der Möglichkeit einer Polymorphumwandlung zu vermeiden [63]. Von daher werden die Proben in einem Temperaturbereich von 110 – 200 °C untersucht und nicht in den Temperaturbereich des Schmelzvorganges mit anschließender Zersetzung von 210 – 250 °C [84] aufgeheizt. Beim Aufheizen einer Probe in den erhöhten Temperaturbereich werden entsprechende Schmelz- und Zersetzungssignale erhalten.

Zur Auswertung werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Umwandlungsvorganges herangezogen.

Die DSC-Analyse ergibt Anhaltspunkte für eine Umwandlung von  $\gamma$ - nach  $\alpha$ -Glycin. Einzelne Messungen der kristallisierten Proben deuten auf das Vorliegen von  $\gamma$ -Glycin hin. Es liegen vereinzelt sehr schwache endotherme Signale vor, welche auf eine Polymorphumwandlung schließen lassen. Diese Signale sind nicht reproduzierbar und auch für die Referenzproben nachweisbar. Ein Einfluss des elektrischen Feldes ist daher nicht vorhanden.

Für die Umwandlung der  $\gamma$ -Form in den  $\alpha$ -Polymorph wird in der Literatur ein Temperaturbereich von 157 – 171 °C beschrieben. In einer kalorimetrischen Bestimmung wird ein Umwandlungssignal bei 157 °C erhalten [34]. Für DSC-Messungen (Heizraten 10 °C/min) liegt die Temperatur der  $\gamma/\alpha$ -Umwandlung bei 171 °C [84] bzw. 168,4 °C [63]. Ergänzend wird berichtet, dass durch Erwärmen eine  $\gamma/\alpha$ -Umwandlung bei 165 °C

verursacht wird [86]. Durch eine fünfstündige Lagerung bei 159 °C wird eine Verschiebung des Umwandlungssignales von 168,4 °C auf 181,7 °C verursacht [63]. Da die untersuchten Proben nicht bei erhöhten Temperaturen getrocknet werden, ist ein Umwandlungssignal um 181,7 °C unwahrscheinlich, wird jedoch bei der Auswertung mit berücksichtigt. Abbildung 4.2-31 zeigt das Ergebnis einer DSC-Analyse bipyramidaler Kristalle ( $\gamma$ -Glycin) und nadelförmiger Kristalle ( $\alpha$ -Glycin) mit einer Heizrate von 10 °C/min [34].

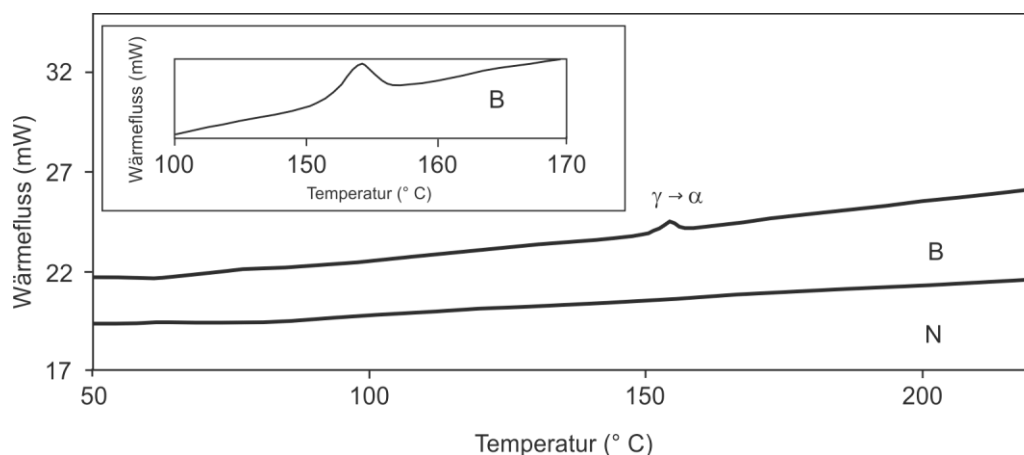


Abbildung 4.2-31: DSC Glycin Literatur nach [34] 10°C/min; B = bipyramidal, N = nadelförmig

Die Ergebnisse werden in einem Temperaturbereich von 140 – 180 °C dargestellt (Seite 83). Für die feldexponierten Proben werden Signale für eine  $\gamma$  -  $\alpha$  – Umwandlung erhalten. Diese sind jedoch nicht eindeutig und reproduzierbar. Dies wird am Beispiel der Spannungs/Frequenzkombination 20 V<sub>pp</sub>/10 MHz gezeigt. Eine Probe ergibt in der DSC ein endothermes Signal bei 156,60 °C (Peakmaximum) (Abbildung 4.2-32). Der Wiederholungsversuch führt hingegen zu drei endothermen Signalen bei 151,53 °C, 161,03 °C und 172,22 °C (jeweils Peakmaximum) (Abbildung 4.2-33). Auch die Referenzprobe liefert in der DSC ein entsprechendes Signal. bei 151,97 °C (Abbildung 4.2-34), sodass eine Einflussnahme des elektrischen Feldes nicht nachgewiesen werden kann. Auch die Auswertung höherer Temperaturbereiche nach [63] zeigt keine eindeutige Einflussnahme. Das Fehlen eines spezifischen Umwandlungssignals bedeutet, dass  $\alpha$ -Glycin bei den Kristallisationsexperimenten entstanden ist.

## Ergebnisse

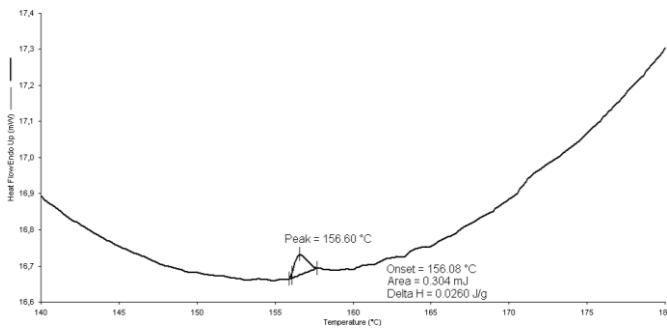


Abbildung 4.2-32: DSC Glycin 20 V<sub>pp</sub>/10 MHz 10 °C/min

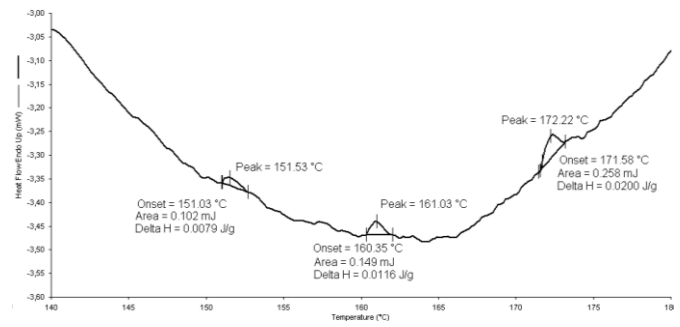


Abbildung 4.2-33: DSC Glycin 20 V<sub>pp</sub>/10 MHz 10 °C/min

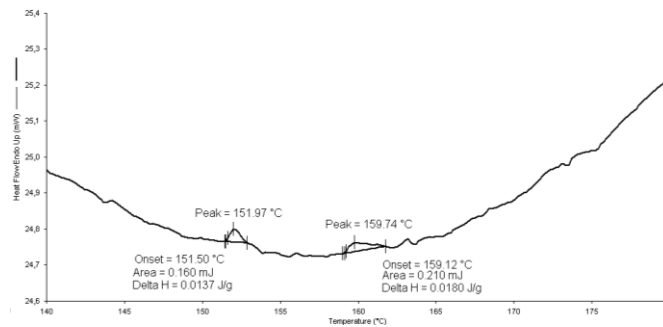


Abbildung 4.2-34: DSC Glycin Referenz 10 °C/min

### 4.2.2.1.4.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie

Die DSC-Messungen zeigen keinen reproduzierbaren Einfluss des elektrischen Feldes auf die Kristallisation von Glycin. Für die PXRD werden Spannungs/Frequenzkombinationen ausgewählt, welche in der DSC-Analyse Hinweise auf Anteile von  $\gamma$ -Glycin liefern. Die Ergebnisse werden am Beispiel einer Probe der Spannungs/Frequenzkombination 20 V<sub>pp</sub>/10 MHz (Abbildung 4.2-35), einer Referenzprobe (Abbildung 4.2-36) und dem Ausgangsmaterial (Abbildung 4.2-37) erläutert. Es wird ein Messbereich von 14 – 48 °2 $\theta$  dargestellt. Die Schlussfolgerung aus der DSC-Analyse (Kapitel 4.2.2.1.4.1) bestätigt sich. Es ist kein Einfluss auf die Bildung polymorpher Formen nachweisbar. Die Messungen zeigen eine deutliche Übereinstimmung mit dem Literaturdiffraktogramm von  $\alpha$ -Glycin (Abbildung 4.2-38). Es liegen Unterschiede in den Peakhöhenverhältnissen vor, und bestimmte Signale sind schwach ausgeprägt oder gar nicht vorhanden. Die Unterschiede lassen sich durch die Probenbeschaffenheit erklären. Je nach Positionierung der großen, zusammenhängenden Glycinkristalle (Tabelle 4.2-19) im Probenträger variierte die Signalintensität deutlich. Dies bedeutet, dass Unterschiede in den Beugungsmustern nicht zwingend auf unterschiedliche Polymorphe schließen lassen, sondern durch die Probenpräparation verursacht werden. Die Beeinflussung von PXRD-Messungen durch die Ausrichtung der Kristalle wird auch in der Literatur beschrieben [71]. Dieser Effekt kann

für Glycin nicht durch Zerkleinern der Kristalle im Achatmörser kuriert werden. Wie in der Literatur beschrieben, birgt dies die Gefahr eines hohen Energieeintrages und somit einer Umwandlung von  $\gamma$ -Glycin zu  $\alpha$ -Glycin [63].

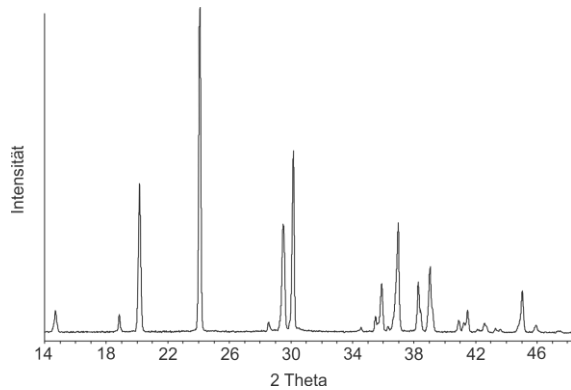


Abbildung 4.2-35: PXRD Glycin 20 V<sub>pp</sub>/10 MHz

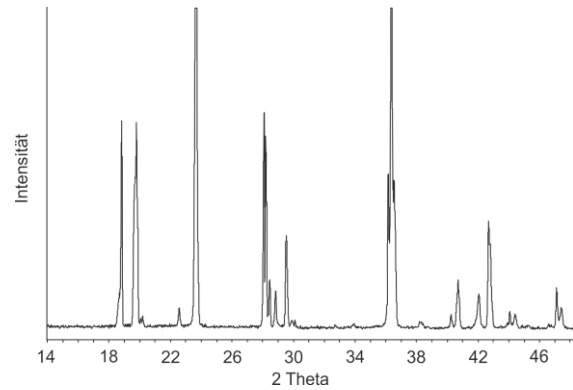


Abbildung 4.2-36: PXRD Referenz

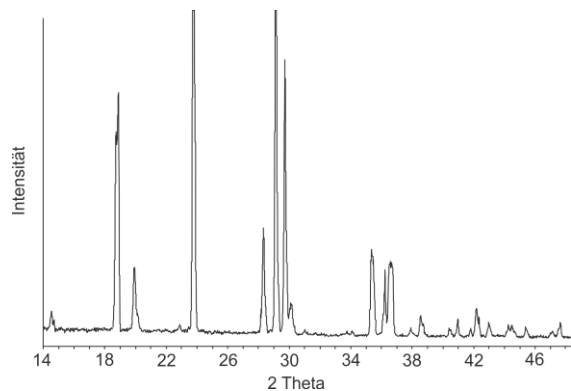


Abbildung 4.2-37: PXRD Glycin Ausgangsmaterial

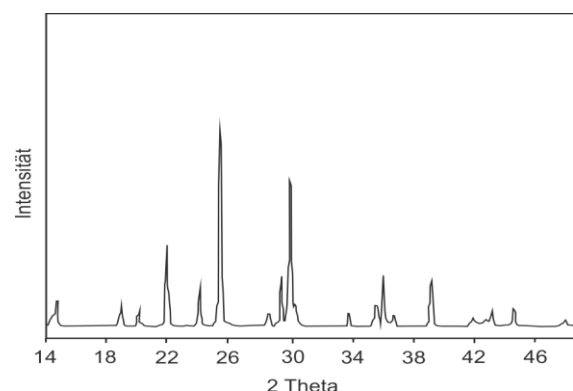


Abbildung 4.2-38: PXRD  $\alpha$ -Glycin nach [44]

#### 4.2.2.1.4.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Glycinkristalle wird mit 50-facher Vergrößerung durchgeführt.

Es ist eine Abhängigkeit der Partikelgröße von Spannung und Frequenz vorhanden (Tabelle 4.2-19). Eine Frequenz von 1  $\mu$ Hz kombiniert mit allen getesteten Spannungen führt zu einer Verkleinerung der Partikelgröße. Ebenso führen die Kombinationen von 1 Hz bzw. 10 Hz mit jeweils 20 V<sub>pp</sub>, 10 V<sub>pp</sub> sowie 5 V<sub>pp</sub> zu kleineren Kristallen. Bei einer Frequenz von 10 MHz sowie den Kombinationen von 1 V<sub>pp</sub> mit jeweils 1 Hz, 10 Hz und 10 MHz liegen größere Partikel (— — —) vor, ebenso bei den Referenzproben (Tabelle 4.2-18).

# Ergebnisse

**Tabelle 4.2-18: Keyence Glycin Kristallgrößeneinordnung**

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	Frequenz mit kleineren Kristallen	Frequenz mit größeren Kristallen
20	1 µHz – 10 Hz	10 MHz
10	1 µHz – 10 Hz	10 MHz
5	1 µHz – 10 Hz	10 MHz
1	1 µHz	1 Hz - 10 MHz

**Tabelle 4.2-19: Keyence Glycin Messdaten 50x**

Spannung [V <sub>pp</sub> ]	20	10	5	1	Referenz
Frequenz					
1 µHz					
1 Hz					
10 Hz					
10 MHz					

Maßstab:

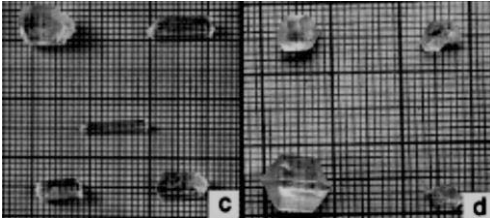


Abbildung 4.2-39: Photographien Glycin Literatur nach [44]; c=  $\alpha$ -Glycin, d =  $\gamma$ -Glycin

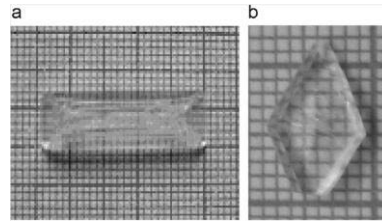


Abbildung 4.2-40: Photographien Glycin Literatur nach [83]; a=  $\alpha$ -Glycin, b =  $\gamma$ -Glycin

In der Literatur wird wiederkehrend berichtet, dass anhand des Habitus eine Unterscheidung der Glycinpolymorphe möglich ist (Abbildung 4.2-39 & Abbildung 4.2-40) [34,44,83]. So liegen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycin als nadelförmige Kristalle vor [34,82], wogegen  $\gamma$ -Glycin [44,83] bzw. Mischungen aus  $\gamma$ -Glycin und  $\alpha$ -Glycin [34] eine bipyramidale Kristallform haben.

Eine entsprechende Beeinflussung des Partikelhabitus in Richtung bipyramidaler Kristalle oder deutliche Unterschiede zwischen den Proben werden in diesen Untersuchungen nicht erhalten.

#### 4.2.2.1.4.4 Abschließende Bewertung:

Abhängig von Spannung und Frequenz ist für Glycin eine Verkleinerung der Partikelgröße nachweisbar. Auch für Glycin liegen somit, die bei Naproxen (Kapitel 4.2.2.1.1.4) diskutierten, Vorteile einer „in-situ“-Verkleinerung der Kristalle während der Kristallisation vor. DSC und PXRD liefern keine Hinweise auf eine reproduzierbare Beeinflussung der Polymorphie durch das elektrische Feld. Die Kristallisation aus einer wässrigen Lösung (pH 6,5) führt zu  $\alpha$ -Glycin. Der Partikelhabitus wird in Abhängigkeit von einem elektrischen Feld nicht verändert.

### 4.2.3 Versuche mit Gleichstrom

Untersuchungen zum Einfluss eines durch Gleichstrom erzeugten elektrischen Feldes werden einheitlich mit einem kontinuierlichem Versuchsaufbau (Abbildung 4.1-9) (Kapitel 4.1.3.1) durchgeführt. Es erfolgt eine Unterteilung nach hohen und niederen Feldstärken.

#### 4.2.3.1 *Hohe Feldstärken*

Es wird der Einfluss hoher Feldstärken auf die Kristallisation der Modellsubstanzen Naproxen und Glycin untersucht. Naproxen wird auf Grund vierer Polymorphe und deutlicher Größenbeeinflussungen im Wechselstromfeld ausgewählt. Glycin ist ebenfalls wegen einer deutlichen Größenbeeinflussung im Wechselstromfeld und seiner Bedeutung für die Kristallisation im elektrischen Feld interessant. Es werden Spannungen bis zu 6400 V angelegt. Bei der kontinuierlichen Apparatur II (Kapitel 4.1.3.1) ergeben sich dadurch Feldstärken von maximal 1 280 000 V/m.

##### 4.2.3.1.1 Naproxen

Die Kristallisation der vier [65] polymorphen Formen des nicht-steroidalen Antirheumatikums Naproxen erfolgt teilweise aus toxischen und umweltschädlichen Lösungsmitteln, sowie bei sehr geringen Temperaturen (Kapitel 4.2.2.1.1). Wie bereits in Kapitel 4.2.2.1.1 beschrieben, soll daher die Kristallisation von Naproxen im elektrischen Feld unter Verwendung des nicht toxischen und umweltverträglichen Lösungsmittels Ethanol sowie bei Raumtemperatur (23 °C) erfolgen. Niedrige Feldstärken, erzeugt durch Wechselstrom, führen zu einer Verkleinerung der Partikelgröße bei niedrigen Frequenzen und hohen Spannungen (20 V<sub>pp</sub>). Eine Polymorphiebeeinflussung ist nicht nachweisbar. Daher soll überprüft werden, ob hohe Feldstärken, erzeugt durch Gleichstrom, zu einer Beeinflussung der polymorphen Form sowie einer Größensteuerung führen.

Für die Untersuchungen werden acht Spannungen von 50 – 6400 V mit negativer und positiver Polarität getestet (Tabelle 4.2-20).

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.



Tabelle 4.2-20: Naproxen Testparameter

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
6400	1280000
3200	640000
1600	320000
800	160000
400	80000
200	40000
100	20000
50	10000

#### 4.2.3.1.1.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der DSC-Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges betrachtet.

Die DSC-Messungen (Tabelle 4.2-22 & Tabelle 4.2-23) (Abbildung 4.2-41) belegen keine Polymorphiebeeinflussung durch das elektrische Feld, weder bei positiver noch negativer Polarisierung. Die Kristallisation von Naproxen unter Hochspannungseinfluss führt, wie bei den Referenzproben, zur polymorphen Form I. Dies bestätigt der Literaturvergleich (Tabelle 4.2-21) (Abbildung 4.2-45), wie auch der Abgleich mit den Messungen des Ausgangsmaterials (Form I mit Anteilen von Form IV) (Abbildung 4.2-44), welche für Form I Temperaturen im Bereich von 156 °C (Peak) ergeben. Als Beispiele sind in Abbildung 4.2-42 und Abbildung 4.2-43 die Messungen für die Kristallisation bei +6400 V und einer Feldstärke von 1 280 000 V/m sowie einer Referenzprobe abgebildet. Für die Messergebnisse ist ein Ausschnitt von 140 – 165 °C dargestellt. Die Messergebnisse sind auf Seite 90 tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle 4.2-21: DSC Naproxen Literatur nach [65] 5 °C/min

Polymorph	Schmelzen (Peak) [°C]
I	156,2
II	76
III	140
IV	148,2

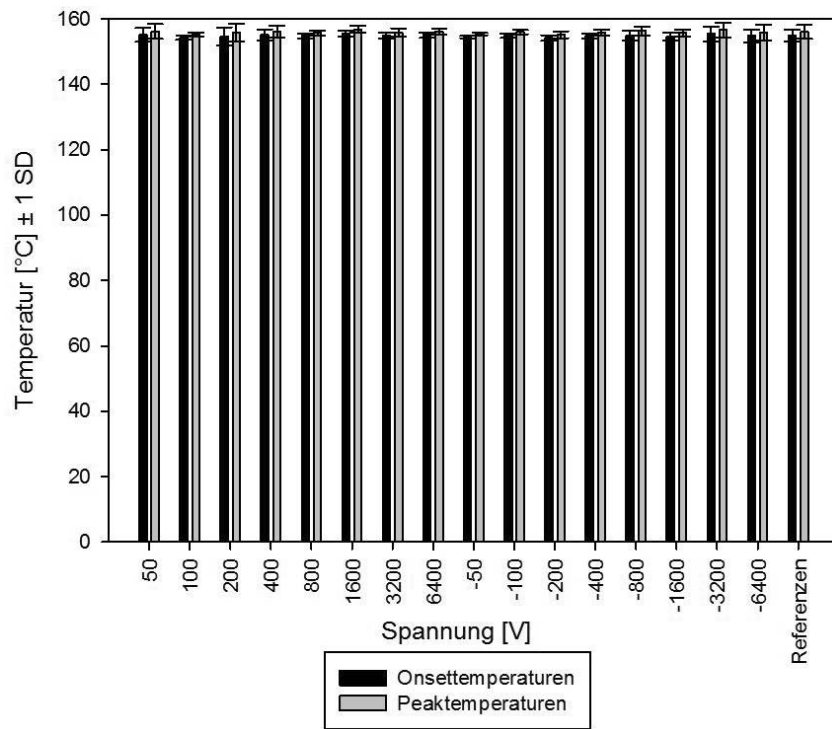


Abbildung 4.2-41: DSC Naproxen Messdaten 5°C/min

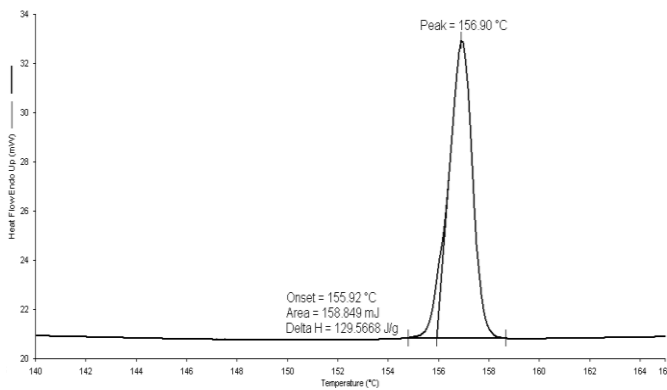


Abbildung 4.2-42: DSC Naproxen +6400 V 5 °C/min

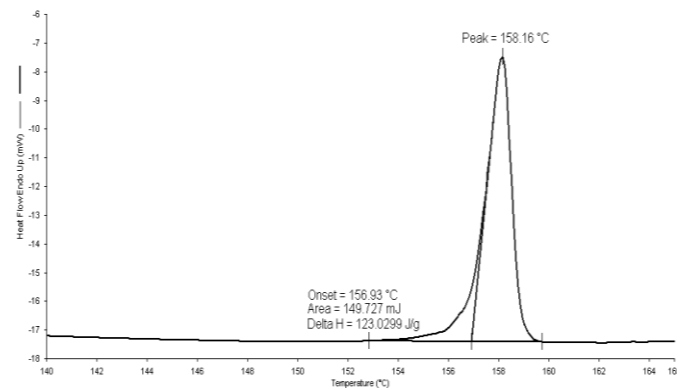


Abbildung 4.2-43: DSC Naproxen Referenz 5 °C/min

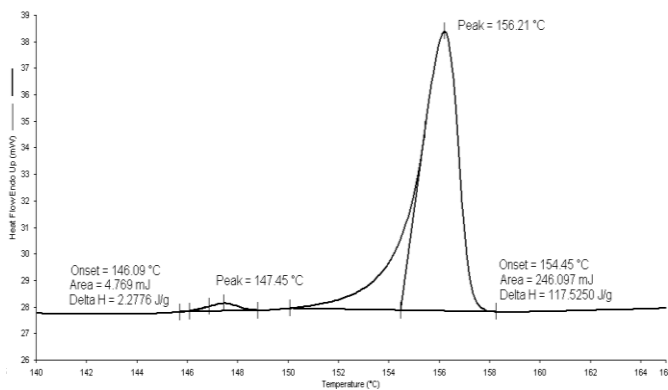


Abbildung 4.2-44: DSC Naproxen Ausgangsmaterial 5 °C/min

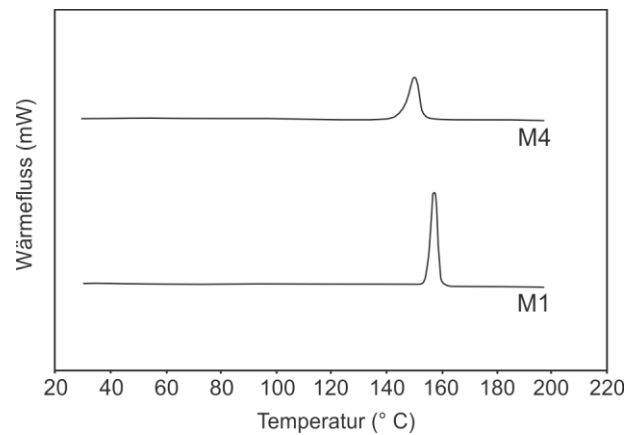


Abbildung 4.2-45: DSC Naproxen Literatur nach [65] 5°C/min; M1 = Form I, M4 = Form IV

Tabelle 4.2-22: DSC Naproxen Messdaten positiv 5 °C/min

Spannung [V]	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD
+50	155,09 ± 2,12	156,15 ± 2,29
+100	154,25 ± 0,62	155,23 ± 0,51
+200	154,68 ± 2,75	155,93 ± 2,73
+400	155,10 ± 1,78	156,13 ± 1,72
+800	154,79 ± 0,67	155,72 ± 0,68
+1600	155,60 ± 0,87	156,87 ± 1,08
+3200	154,91 ± 0,86	155,95 ± 1,22
+6400	155,08 ± 0,88	156,18 ± 0,88

Tabelle 4.2-23: DSC Naproxen Messdaten negativ 5 °C/min

Spannung [V]	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD
-50	154,54 ± 0,38	155,43 ± 0,39
-100	154,92 ± 0,65	155,99 ± 0,70
-200	154,20 ± 0,85	155,21 ± 1,06
-400	154,83 ± 0,70	155,87 ± 0,81
-800	155,00 ± 1,43	156,32 ± 1,46
-1600	154,66 ± 1,09	155,67 ± 1,04
-3200	155,50 ± 2,28	156,65 ± 2,27
-6400	154,84 ± 2,03	155,90 ± 2,34

Tabelle 4.2-24: DSC Naproxen Messdaten Ausgangsmaterial/Referenzen 5 °C/min

Probe	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD
Ausgangsmaterial*	153,33 ± 0,96	154,82 ± 1,2
Referenzen	154,93 ± 1,91	156,01 ± 2,14

\* Signal für Form I

### 4.2.3.1.1.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

Zur Überprüfung der DSC-Messungen werden ausgewählte Proben mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie untersucht. Um im Bereich niedriger Beugungswinkel eine höhere Signalintensität zu erreichen und somit schwach ausgeprägte Signale besser sichtbar zu machen, wird ergänzend mit einer längeren Messzeit und in einem engeren Messbereich gemessen. Es ist ein Bereich von  $5 - 30^\circ 2\theta$  bzw.  $5 - 17^\circ 2\theta$  abgebildet.

Die Ergebnisse der Pulver-Röntgendiffraktometrie werden am Beispiel einer mit +6400 V kristallisierten Probe (Abbildung 4.2-46 & Abbildung 4.2-47) sowie einer Referenzprobe (Abbildung 4.2-48) erläutert. Es sind charakteristische Peaks für Form I vorhanden (Tabelle 4.2-25) (Abbildung 4.2-49). Lediglich die Peaklage bei  $18,04^\circ 2\theta$  (Feldexposition) kann in den Messungen nicht belegt werden. Zusätzlich ist der unaufgelöste Doppelpeak bei  $20,09^\circ 2\theta$  bzw.  $20,43^\circ 2\theta$  nicht vorhanden, bzw. nur als einzelner Peak bei  $20,13^\circ 2\theta$  und  $20,22^\circ 2\theta$  vorzufinden. Anteile von Form IV, wie im Ausgangsmaterial (Abbildung 4.2-50 & Abbildung 4.2-51), sind nicht nachzuweisen.

Das Fehlen charakteristischer Signale für Form I kann über die „preferred orientation“ der Kristalle während der PXRD-Messung erklärt werden. So können durch eine bevorzugte Ausrichtung nadel- und tafelförmiger Kristalle Intensitätsunterschiede verursacht werden [71]. Dies trifft auf Naproxen zu, da hier nadelförmige Kristalle vorliegen (Kapitel 4.2.3.1.1.3).

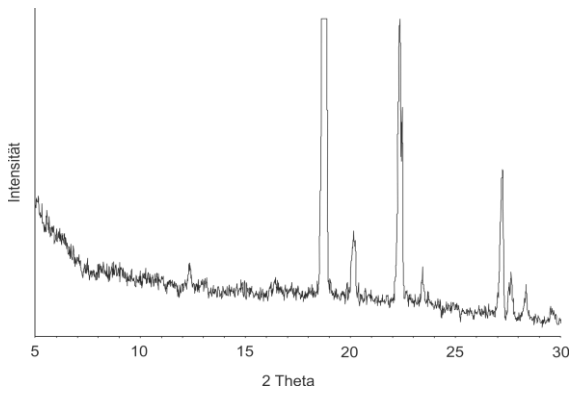


Abbildung 4.2-46: PXRD Naproxen +6400 V

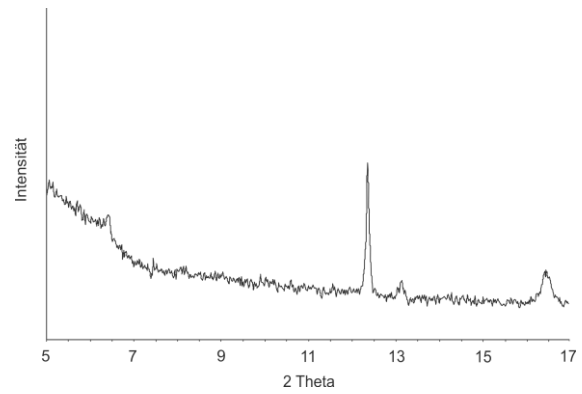


Abbildung 4.2-47: PXRD Naproxen +6400 V; verlängerte Messzeit

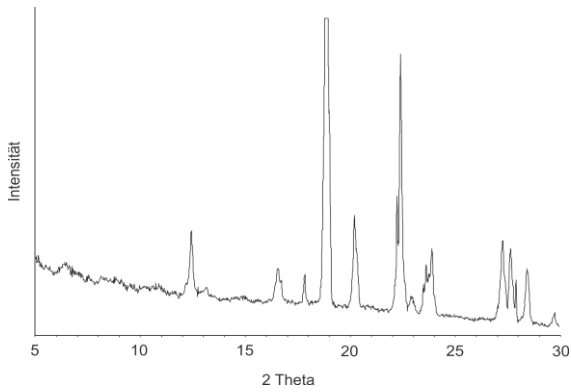


Abbildung 4.2-48: PXRD Naproxen Referenz

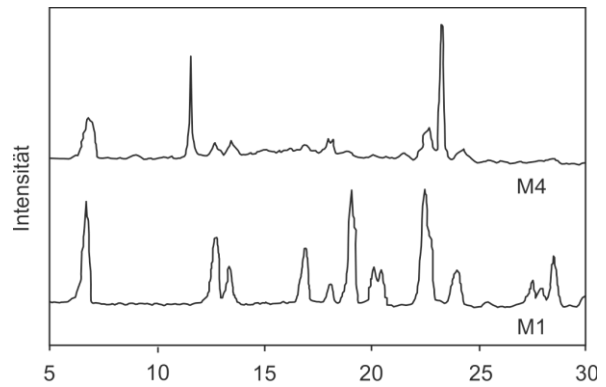


Abbildung 4.2-49: PXRD Naproxen Literatur nach [65]; M1 = Form I, M4 = Form IV

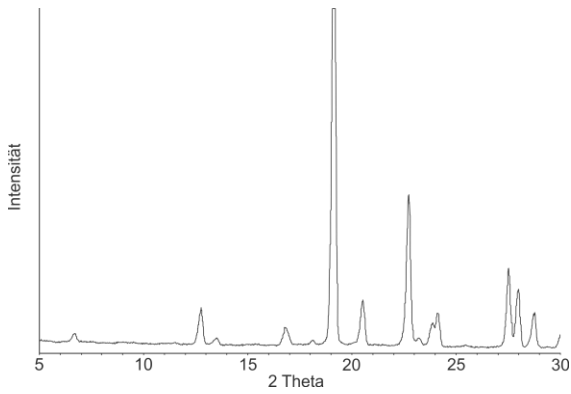


Abbildung 4.2-50: PXRD Naproxen Ausgangsmaterial

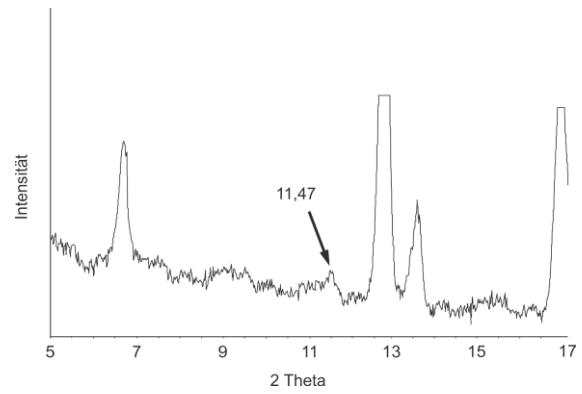


Abbildung 4.2-51: PXRD Naproxen Ausgangsmaterial; Vergrößerung

## Ergebnisse

Tabelle 4.2-25: PXRD Naproxen Messdaten

Form I* [°2θ]	Form IV*	A [°2θ]	A Verlängerte Messzeit	B [°2θ]	C [°2θ]
	Zusätzlicher Peak [°2θ]		5-17 °2θ [°2θ]		
6,58	/	/	6,34	6,42	6,68
/	11,34	/	/	/	11,47
12,71	/	12,32	12,36	12,45	12,75
13,05	/	/	13,12	13,20	13,49
16,91	/	/	16,46	16,58	16,82
18,04	/	/	außerhalb des Messbereiches	17,84	18,12
19,06	/	18,69		18,88	19,12
20,09 <sup>+</sup>	/	20,13		/	/
20,43 <sup>+</sup>	/	/		20,22	20,51
22,24	/	22,32		22,41	22,72
23,94	/	23,40		23,51	23,87
27,46	/	27,19		27,27	27,51
27,92	/	27,62		27,69	27,91
28,37	/	28,33		28,45	28,73

\*errechnet nach [65]/ + unaufgelöster Doppelpeak

Legende: A = +6400 V; B = Referenzprobe; C = Ausgangsmaterial

### 4.2.3.1.1.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Naproxenproben wird mit 100-facher Vergrößerung durchgeführt.

Es ist eine sehr schwache Beeinflussung durch das elektrische Feld nachzuweisen. Diese wird am Beispiel der Proben mit positiver Polarität erläutert (Tabelle 4.2-26 & Tabelle 4.2-27). Unterschiede zwischen positiver und negativer Polarisierung sind nicht belegt. Gegenüber der Referenz ist bei +6400 V eine minimale Verschiebung zu größeren Partikeln zu erkennen. Für die restlichen Potentialdifferenzen ist keine Abweichung vorhanden. Eine Beeinflussung der Partikelform wird nicht beobachtet. Es werden nadelförmige Partikel erhalten.

Tabelle 4.2-26: Keyence Naproxen Messdaten +50 bis +400 V 100x

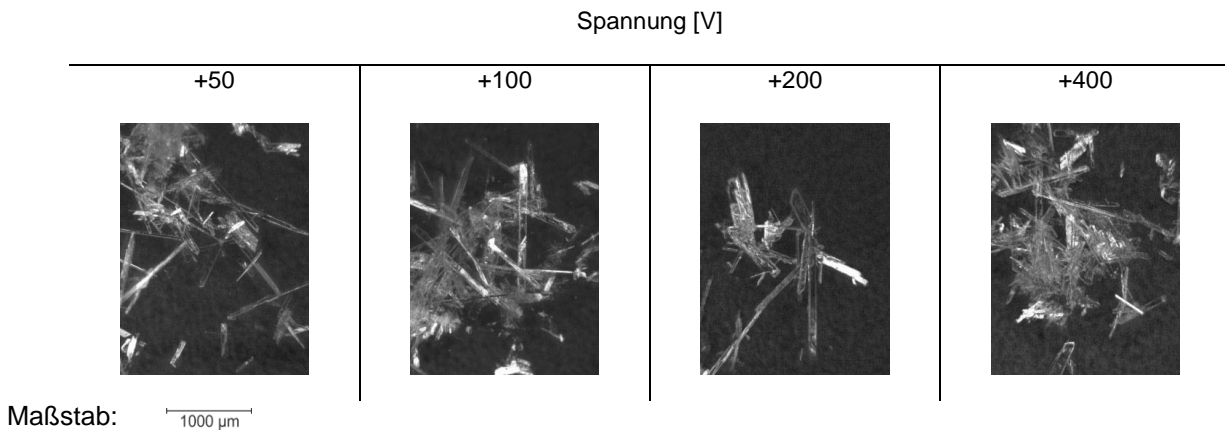
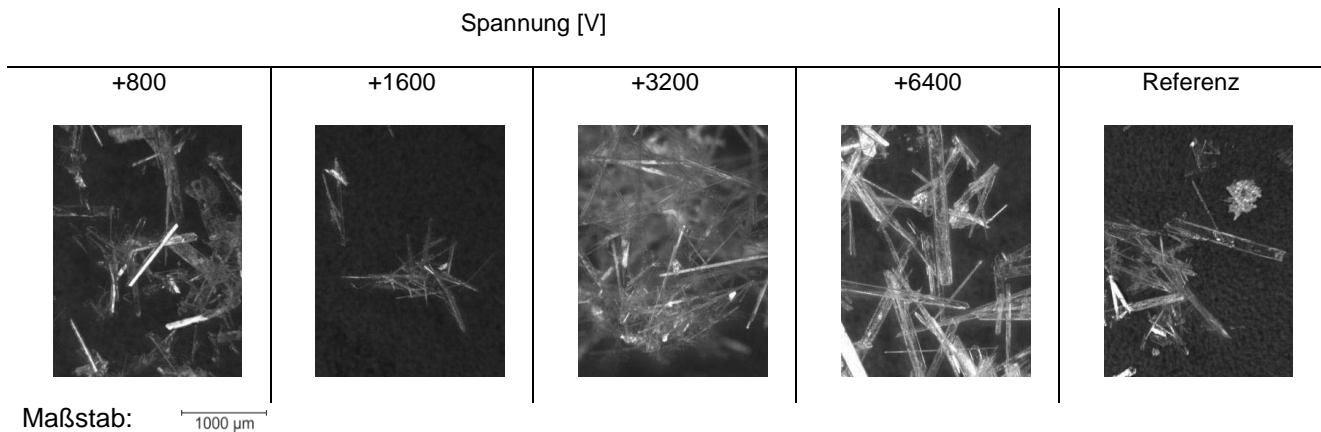


Tabelle 4.2-27: Keyence Naproxen Messdaten +800 – +6400 V &amp; Referenz 100x



#### 4.2.3.1.1.4 Abschließende Bewertung:

Ein starkes elektrisches Feld mit hohen Feldstärken hat, unabhängig von der Polarisierung der Potentialdifferenz, nur einen sehr geringen Einfluss auf die Kristallisation von Naproxen. Die Entstehung eines ansonsten aus toxischen und umweltschädlichen Lösungsmitteln sowie bei niedrigen Temperaturen erhaltenen Polymorphen wird nicht erreicht. Bestätigt durch DSC und PXRD enthalten feldexponierte Proben, wie auch Referenzen, Polymorph I. Die Mikroskopie macht eine minimale Größenbeeinflussung durch die höchste getestete Spannung sichtbar. Der Partikelhabitus wird durch das Feld nicht verändert. Die Kombination von „Green Chemistry“ - Ansatz und kontinuierlicher Kristallisation ermöglicht die polymorphreine Kristallisation von Form I, wogegen das industriell hergestellte Ausgangsmaterial Anteile von Form IV enthält. Es scheint somit eine erhöhte Reinheit der Polymorphe möglich.

### 4.2.3.1.2 Glycin

Für die nicht essentielle proteinogene Aminosäure Glycin [60] werden bei Umgebungsbedingungen drei unterschiedliche Kristallmodifikationen beschrieben,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Form [34,81].

Durch Wechselstrom wird eine spannungs- und frequenzabhängige Beeinflussung der Partikelgröße erreicht (Kapitel 4.2.2.1.4). Eine Einflussnahme auf die Polymorphie kann nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die in der Literatur für Glycin berichteten Beeinflussungen werden unter anderem durch hohe Gleichströme und hohe Feldstärken erzeugt. Dies führt zur Kristallisation des  $\gamma$ -Polymorphen, wogegen ohne Feld  $\alpha$ -Glycin entsteht [17,18]. Der pH-Wert der Lösungen liegt bei 6,4 – 6,5 [17]. Daher soll zur Überprüfung der Literaturergebnisse, unter den in dieser Arbeit gewählten Bedingungen, untersucht werden, ob aus wässriger Lösung (pH 6,5)  $\gamma$ -Glycin durch ein, von hohen Gleichströmen erzeugtes, elektrisches Feld kristallisiert wird. Zusätzlich sind Einflüsse auf den Partikelhabitus und die Kristallgröße interessant. Bei Glycin weisen unterschiedliche Polymorphe bzw. Mischungen derer differierende Kristallhabiti auf [34,44,82,83].

Für die Untersuchungen werden fünf Spannungen von 50 – 800 V mit negativer und positiver Polarität getestet (Tabelle 4.2-28). Spannungen oberhalb von 800 V werden auf Grund eines hohen Stromflusses nicht appliziert.

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie und Mikroskopie ausgewertet.

**Tabelle 4.2-28: Glycin Testparameter**

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
800	160000
400	80000
200	40000
100	20000
50	10000

#### 4.2.3.1.2.1 DSC-Messungen

Wie bereits für die Versuche mit Wechselstrom (Kapitel 4.2.2.1.4.1) beschrieben, existiert gemäß der Literatur ein Temperaturbereich von 157 – 171 °C für die Umwandlung von  $\gamma$ - nach  $\alpha$ -Glycin. Auch in diesem Fall werden die Proben in einem Temperaturbereich von 110 – 200 °C vermessen. Da die vereinzelt erhaltenen Messsignale sehr gering und



zudem nicht reproduzierbar sind, wird auf die Darstellung einzelner Messungen verzichtet. Zudem liegen diese sowohl für Feldexposition als auch Referenzproben vor. Somit ist kein Feldeinfluss vorhanden, und eine eindeutige Bildung von  $\gamma$ -Glycin kann nicht nachgewiesen werden.

#### 4.2.3.1.2.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

Die Überprüfung der DSC-Messungen erfolgt mit der Pulver-Röntgendiffraktometrie. In der DSC sind keine reproduzierbaren Hinweise auf  $\gamma$ -Glycin vorhanden, sodass die  $\alpha$ -Form als Polymorph vorliegt. Dies wird über die Messungen zweier Proben mit + 800 (Abbildung 4.2-52) und – 800 V überprüft. Zusätzlich wird eine Referenzprobe (Abbildung 4.2-53) gemessen. Es ist ein Messbereich von 15 – 48 °2 $\theta$  abgebildet. Die Messungen bestätigen die DSC. Sowohl feldexponierte Proben als auch Referenzprobe bestehen aus  $\alpha$ -Glycin. Der Literaturvergleich [44] (Abbildung 4.2-55) und Abgleich mit dem Ausgangsmaterial ( $\alpha$ -Glycin) (Abbildung 4.2-54) bestätigen dies.

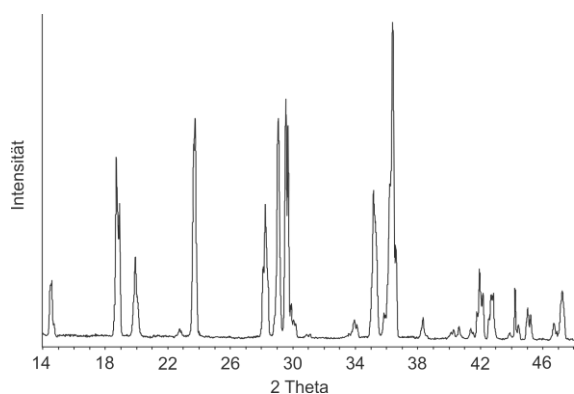


Abbildung 4.2-52: PXRD Glycin +800 V

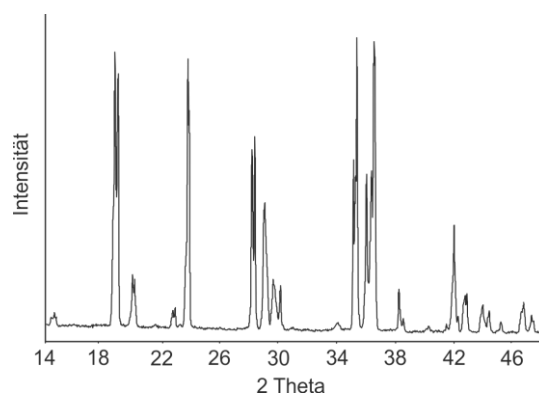


Abbildung 4.2-53: PXRD Glycin Referenz

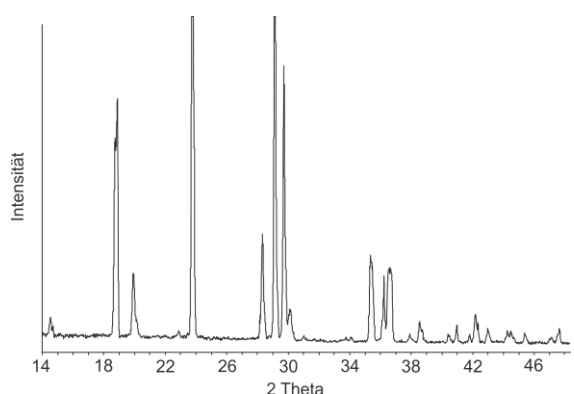


Abbildung 4.2-54: PXRD Glycin Ausgangsmaterial

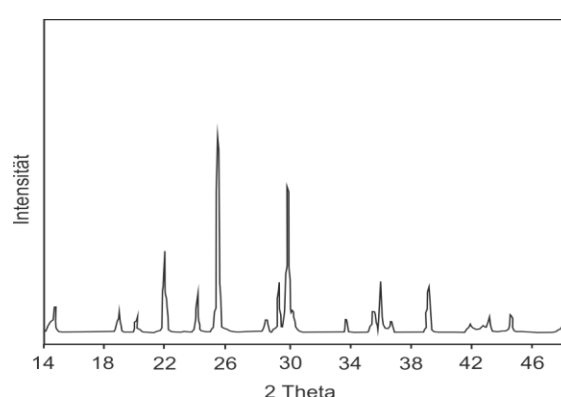


Abbildung 4.2-55: PXRD  $\alpha$ -Glycin nach [44]

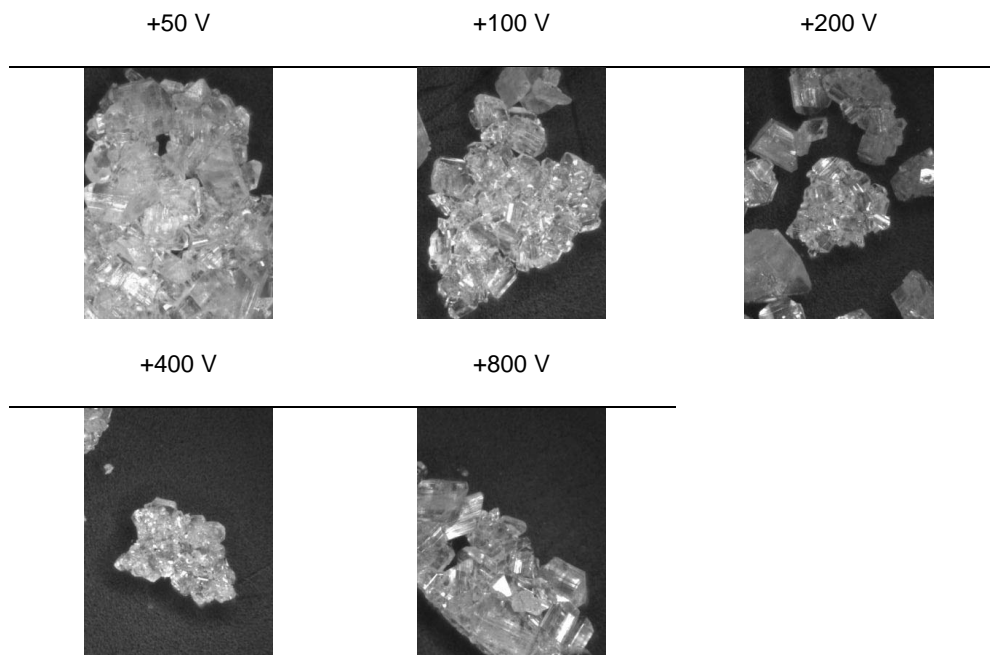
## Ergebnisse

### 4.2.3.1.2.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung der Glycinkristalle wird mit 50-facher Vergrößerung durchgeführt.

Als Beispiel werden die Abbildungen eines Versuchsdurchlaufes dargestellt (Tabelle 4.2-29 bis Tabelle 4.2-31). Das elektrische Feld verursacht keine überwiegende Verschiebung zu einem bestimmten Habitus. In einzelnen Proben sind bipyramidale Kristalle enthalten, z.B. +800, -100, -400 und -800 V. Dieser Habitus wird reinem  $\gamma$ -Glycin [44,83] bzw. Mischungen aus  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Form [34] zugeordnet. Dahingegen liegen reines  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycin nadelförmig vor [34,82] (Abbildung 4.2-56 & Abbildung 4.2-57). Auch die Referenzproben zeigen entsprechende Strukturen (Tabelle 4.2-31). Des Weiteren sind die Literaturfotographien und die darin vorhandenen Unterschiede nicht eindeutig genug, um einen Rückschluss von der Partikelform auf den Polymorphen zu ermöglichen. Eine Größenbeeinflussung durch das elektrische Feld liegt nicht vor.

**Tabelle 4.2-29: Keyence Glycin Messdaten +50 bis +800 V 50x**




Maßstab: 

Tabelle 4.2-30: Keyence Glycin Messdaten -50 bis -800 V 50x

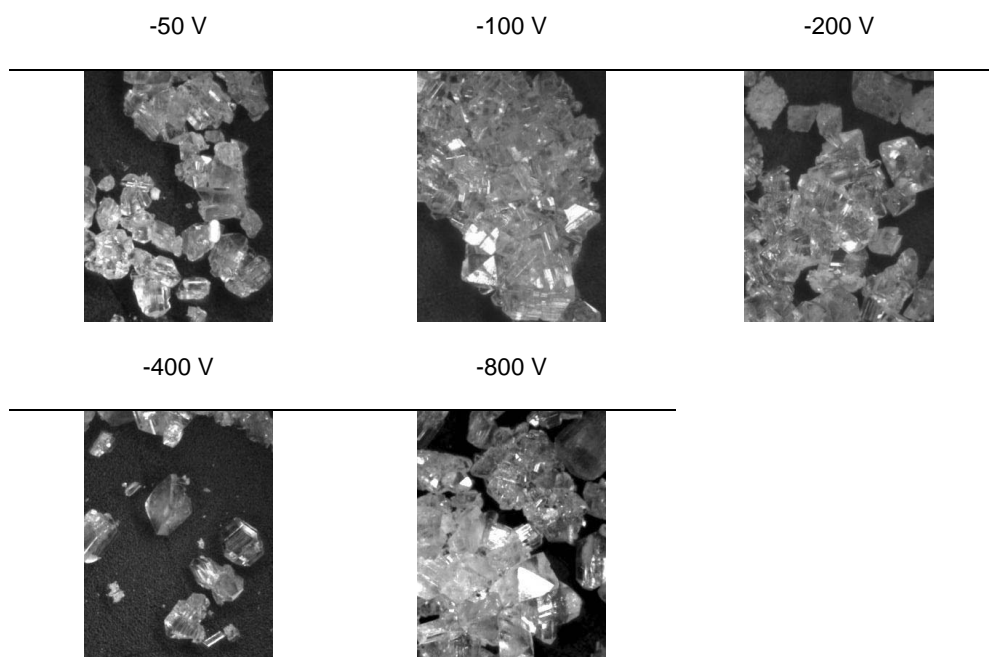

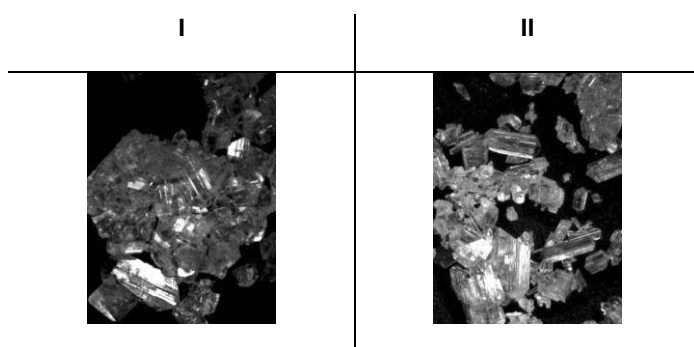

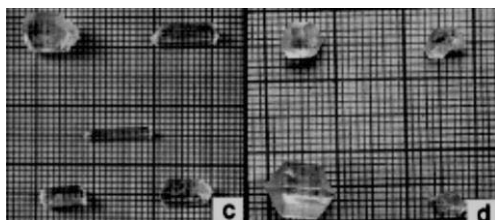
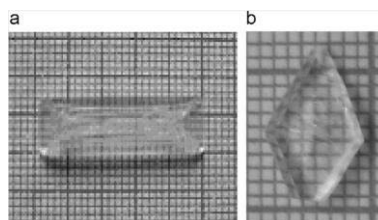
Maßstab:  2000 µm

Tabelle 4.2-31: Keyence Glycin Messdaten Referenzen 50x

Maßstab:  2000 µmAbbildung 4.2-56: Photographien Glycin Literatur nach [44]; c =  $\alpha$ -Glycin, d =  $\gamma$ -GlycinAbbildung 4.2-57: Photographien Glycin Literatur nach [83]; a =  $\alpha$ -Glycin, b =  $\gamma$ -Glycin

### *4.2.3.1.2.4 Abschließende Beurteilung:*

Die Kristallisation von Glycin in hohen Gleichstromfeldern führt zu keiner Polymorphiebeeinflussung. DSC und PXRD ergeben  $\alpha$ -Glycin als vorliegenden Polymorphen, sowohl bei Feldexposition als auch den Referenzen. Eine systematische Verschiebung des Partikelhabitus ist nicht vorhanden. Sowohl für feldexponierte Proben als auch Referenzen sind in den Proben bipyramidale Kristalle enthalten. Ebenso wird keine Abhängigkeit der Partikelgröße vom Feldeinfluss nachgewiesen.

#### 4.2.3.2 **Niedere Feldstärken**

Hohe Feldstärken haben keinen eindeutigen Einfluss auf die Kristallisation der Modellsubstanzen Naproxen und Glycin. Dahingegen ist mit einem, durch Wechselstrom erzeugtem, elektrischem Feld (max. 6038 V/m) eine Partikelverkleinerung von Naproxen und Glycin möglich. Dieser Effekt ist sowohl spannungs- als auch frequenzabhängig (Kapitel 4.2.2). In Anlehnung an die Wechselstromversuche soll der Effekt von niederen Feldstärken (5000 – 8000 V/m) untersucht werden, wobei diese durch geringe Gleichspannungen erzeugt werden.

Als Modellsubstanzen werden Naproxen und Ranitidinhydrochlorid verwendet. Zusätzlich werden zwei Ansätze zur Co-Kristallisation mit Naproxen + Glycin und Ibuprofen + Lysin untersucht.

##### 4.2.3.2.1 Naproxen

Für das nicht-steroidale Antirheumatikum Naproxen kann durch Applikation eines Wechselstroms mit Spannungen von 20 V<sub>pp</sub> und einer Frequenz von 1 µHz wiederholt eine Verkleinerung der Partikelgröße erreicht werden. Hohe Feldstärken (Gleichstrom) hingegen ergeben nur eine sehr geringe Größenbeeinflussung. Ein Einfluss auf die Polymorphie ist in beiden Fällen nicht vorhanden. Als erweiternder Versuchsansatz soll der Einfluss niederer Gleichspannungen untersucht werden, wobei mit den Wechselstromversuchen (Kapitel 4.2.2.1.1) vergleichbare Feldstärken (6038 vs. 5000 – 8000 V/m) vorliegen. Es soll untersucht werden, ob das elektrische Feld die Kristallisation eines ansonsten aus toxischen oder umweltschädlichen Lösungsmitteln bzw. bei niederen Temperaturen erhaltenen (vgl. Kapitel 4.2.2.1.1) Polymorphen ermöglicht. Diese erfolgt aus reinem Ethanol und bei 23 °C. Ebenso sind Größeneinfluss und Habitusveränderung von Interesse. Zusätzlich wird für Naproxen die Ladung des Moleküls, gesteuert über das Lösungsmittel, gegenüber bisherigen Versuchen (Kapitel 4.2.2.1.1 & Kapitel 4.2.3.1.1) hin zu ungeladenem Naproxen verschoben.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen von 25 – 40 V mit negativer und positiver Polarität getestet (Tabelle 4.2-32).

Die Versuche werden durch DSC, TGA, Pulver-Röntgendiffraktometrie und mikroskopische Verfahren ausgewertet.

Tabelle 4.2-32: Naproxen Testparameter

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
40	8000
35	7000
30	6000
25	5000

4.2.3.2.1.1 DSC-Messungen und Thermogravimetrie

Zur Auswertung der DSC-Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Messsignals betrachtet.

Es ist kein Einfluss des elektrischen Feldes auf die Polymorphie nachzuweisen. Die Messergebnisse sind in Abbildung 4.2-63, Abbildung 4.2-64 und Tabelle 4.2-34 dargestellt. Für den Literaturvergleich dienen Abbildung 4.2-58 und Tabelle 4.2-33. Feldexposition (positiv und negativ polarisiert) führt zu einem endothermen Signal bei rund 156 °C (Peak), was im Literaturvergleich als Form I identifiziert wird, ebenso die Referenzen. Neben dem für Form I charakteristischen Signal sind im niedrigen Temperaturbereich ein endothermes sowie eine exothermes Messsignal vorhanden, welche dem Schmelzvorgang von Naproxen Form II und der nachfolgenden Rekristallisation als Form I zugeordnet werden.

Tabelle 4.2-33: DSC Naproxen Literatur nach [65] 5 °C/min

Polymorph	Schmelzen (Peak) [°C]
I	156,2
II	76
III	140
IV	148,2

Als Beispiele sind eine Probe mit -25 V (Abbildung 4.2-59 & Abbildung 4.2-60) als auch eine Referenz (Abbildung 4.2-61 & Abbildung 4.2-62) in einem Temperaturbereich von 55 - 66 °C bzw. 140 – 165 °C dargestellt. Die beiden ersten Signale für die feldexponierte Probe liegen bei 60,36 °C bzw. 64,51 °C (Peak) (Abbildung 4.2-59), für die

Referenz bei 59,93 °C bzw. 64,00 °C (Peak) (Abbildung 4.2-61). Die Abweichungen vom Literaturwert (76 °C) können durch einen Lösungsmittelleffekt erklärt werden, da nach der Literatur die Entstehung von Form II aus Dimethylsulfoxid [65] erfolgt. Zusätzlich führen Lösungsmittelreste, als Verunreinigungen, zu breiteren Peaks bei niedrigeren Temperaturen [71]. Des Weiteren werden in der Vergleichsarbeit reine Polymorphproben und keine Mischungen analysiert [65]. Darüber hinaus besteht ein Unterschied bei den eingesetzten Probenmengen, was ebenfalls zu einer deutlichen Verschiebung eines Schmelzsignals führen kann. Mit Zunahme der Probenmenge verändert sich der

Temperaturgradient innerhalb der Probe, was zu einer verzögerten Wärmeleitung führt und somit zu einem späteren Schmelzen der Probe [87,88]. Die für Form I typischen Signale (Signal 3) liegen bei 156,75 °C (Peak) (Feldexposition) und 156,49 °C (Peak) (Referenz). Die Anteile an Form II sind auf das Lösungsmittel Ethanol zurückzuführen. Bei vorhergehenden Naproxenversuchen wurden Ethanol/Wassermischungen eingesetzt, wogegen in diesem Versuch absoluter Ethanol eingesetzt wird. Zusätzlich ist die gelöste Menge an Naproxen deutlich erhöht. Form II ist instabil und wandelt sich in Form I um [65]. Nach mehreren Tagen waren keine zusätzlichen Signale mehr in der DSC detektierbar.

Tabelle 4.2-34: DSC Naproxen Messdaten 5°C/min

Spannung	1. endothermes Signal		1. exothermes Signal		2. endothermes Signal	
	Onset (°C) ± SD	Peak (°C) ± SD	Onset (°C) ± SD	Peak (°C) ± SD	Onset (°C) ± SD	Peak (°C) ± SD
<b>+25</b>	58,60 ± 0,48	59,69 ± 0,63	63,02 ± 0,88	63,47 ± 0,75	155,47 ± 0,68	156,26 ± 0,69
<b>+30</b>	58,38 ± 0,84	59,37 ± 0,97	62,45 ± 1,3	63,09 ± 0,97	155,36 ± 1,06	156,28 ± 1,33
<b>+35</b>	58,55 ± 0,88	59,57 ± 1,16	62,89 ± 1,63	63,34 ± 1,44	155,58 ± 0,28	156,54 ± 0,42
<b>+40</b>	58,79 ± 0,31	59,92 ± 0,43	63,24 ± 0,66	63,77 ± 0,59	156,71 ± 1,15	157,64 ± 1,32
<b>-25</b>	59,25 ± 0,42	60,58 ± 0,27	64,06 ± 0,09	64,44 ± 0,06	156,51 ± 0,95	157,30 ± 1,01
<b>-30</b>	58,81 ± 0,46	59,98 ± 0,45	63,61 ± 0,29	63,93 ± 0,33	155,52 ± 0,30	156,29 ± 0,33
<b>-35</b>	58,12 ± 0,15	59,02 ± 0,38	62,60 ± 0,48	62,91 ± 0,48	155,01 ± 0,36	156,00 ± 0,32
<b>-40</b>	58,19 ± 0,35	59,54 ± 0,35	63,31 ± 0,25	63,63 ± 0,30	154,99 ± 0,31	155,79 ± 0,19
<b>Referenz</b>	58,45 ± 0,64	59,59 ± 0,83	63,12 ± 1,09	63,48 ± 0,96	156,04 ± 1,67	157,05 ± 1,82

# Ergebnisse

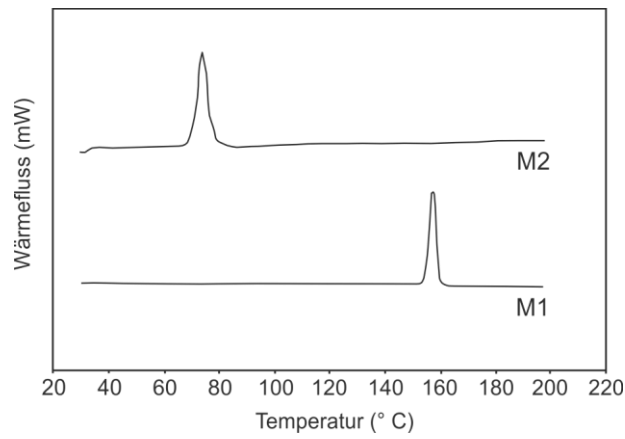


Abbildung 4.2-58: DSC Naproxen Literatur nach [65]; M1 = Form I, M2 = Form II

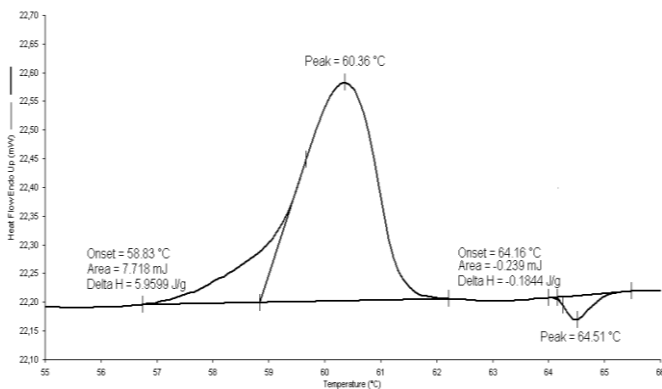


Abbildung 4.2-59: DSC Naproxen -25 V Signale 1+2 5°C/min

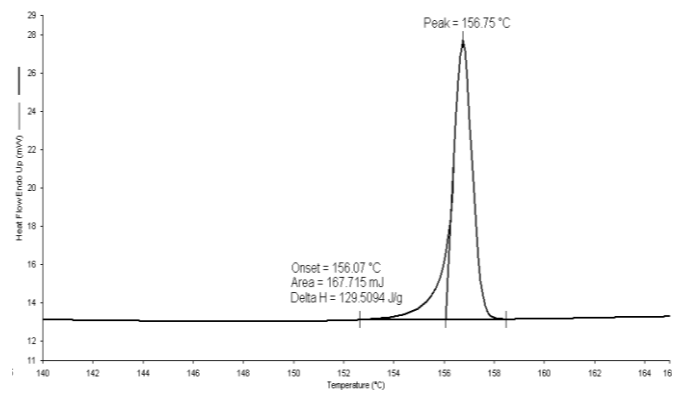


Abbildung 4.2-60: DSC Naproxen -25 V Signal 3 5°C/min

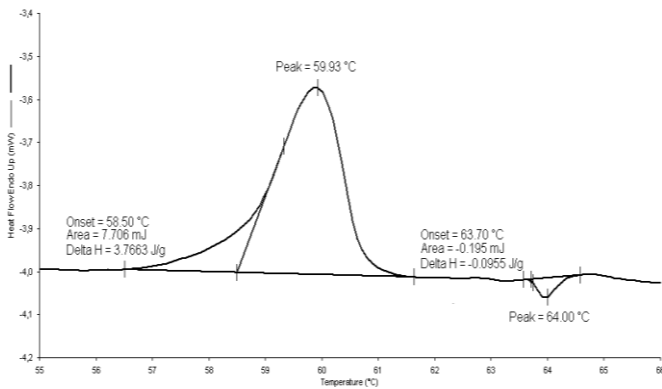


Abbildung 4.2-61: DSC Naproxen Referenz Signale 1+2 5°C/min

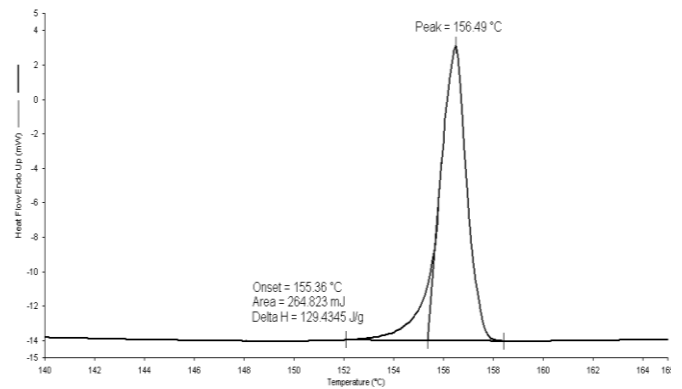


Abbildung 4.2-62: DSC Naproxen Referenz Signal 3 5°C/min



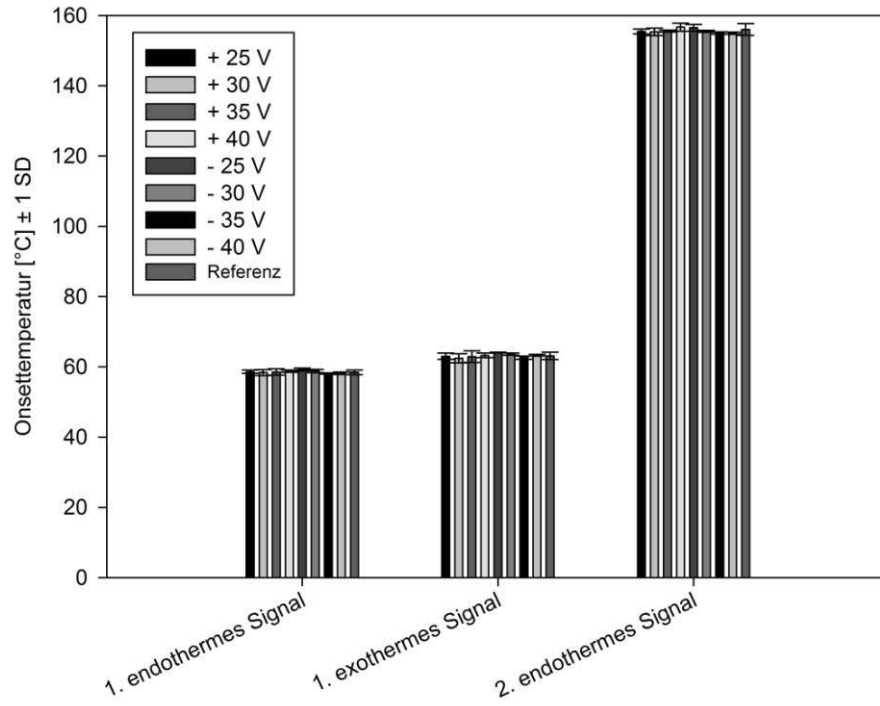


Abbildung 4.2-63: DSC Naproxen Messdaten Onset 5°C/min

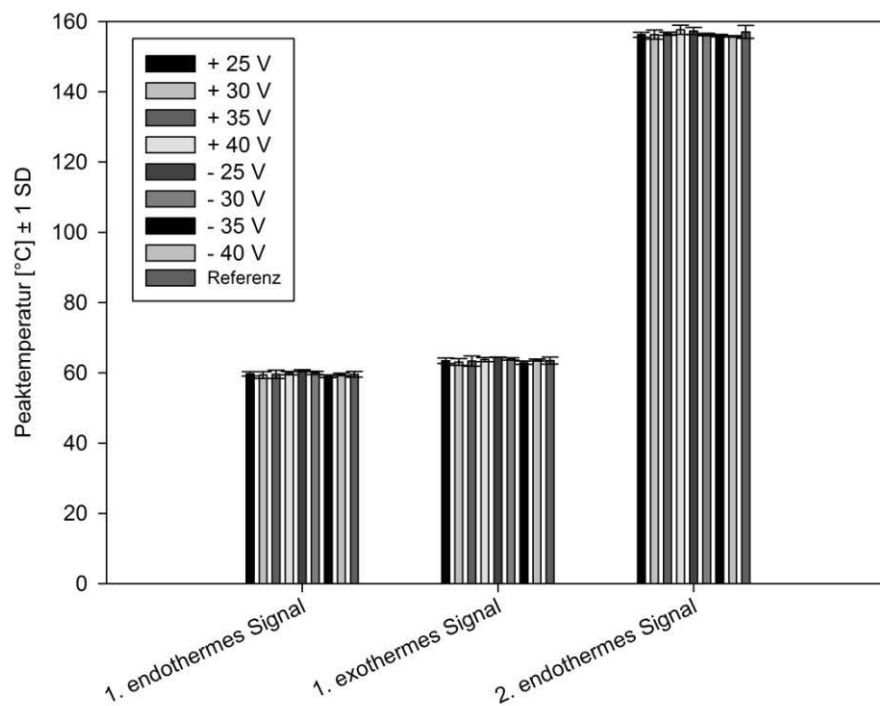


Abbildung 4.2-64: DSC Naproxen Messdaten Peak 5°C/min

Ergänzend zur DSC-Analyse wird eine Probe (+40 V) exemplarisch in der TGA (Abbildung

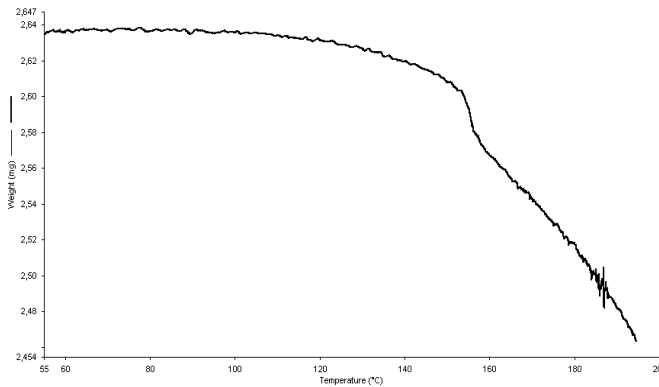


Abbildung 4.2-65: TGA Naproxen +40 V 5°C/min

4.2-65) analysiert, um eine Desolvation als Ursache für die zusätzlichen Messsignale auszuschließen. Im relevanten Bereich von 55 – 66 °C wird keine Massenabnahme detektiert. Erst in einem Temperaturbereich von 140 – 160 °C findet eine deutliche Massenabnahme statt. Somit sind die

erhaltenen DSC-Signale keiner Desolvation zuzuordnen. Es ist ein Temperaturbereich von 55 – 200 °C abgebildet.

#### 4.2.3.2.1.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

Die Bestätigung der DSC-Messungen erfolgt durch eine Messung in der Tieftemperaturkammer des Pulver-Röntgendiffraktometers. Als Beispiel wird eine mit +40 V kristallisierte Probe verwendet. Zur Messung der temperaturabhängigen Beugungsmuster werden sieben Messpunkte (Tabelle 4.2-35) untersucht, welche sich an den Übergangstemperaturen der DSC-Messungen orientieren (Kapitel 4.2.3.2.1.1).

Tabelle 4.2-35: PXRD Naproxen Messpunkte Tieftemperaturkammer

Messpunkt	Temperatur [°C]	
1	40	Die Gegenüberstellung der Messpunkte 1, 3 und 7 bestätigt den in der DSC beobachteten Übergang (Abbildung 4.2-66). Es sind hierbei zwei zusätzliche Signale vorhanden. Bei 18,98 °2θ wird ein für Form II typisches Signal gemessen. Des Weiteren kann mit 26,77 °2θ ein zusätzlicher Beugungswinkel für Form II gemessen werden, welcher auf Grund deutlicher Positionsüberschneidungen nicht eindeutig Form I oder Form II zuzuordnen ist (Abbildung 4.2-69). Es wird jedoch eine deutliche Verringerung der Signalintensität beobachtet, was in
2	55	
3	59	
4	61	
5	62	
6	63	
7	66	

Kombination mit dem eindeutigen Messwert bei 18,98 °2θ für eine Umwandlung von Form II nach I spricht. Die zusätzlichen Messsignale sind bei späteren Transmissionsmessungen (Abbildung 4.2-67 & Abbildung 4.2-68) oder auch Wiederholungsmessungen auf der Reflexionsseite nicht nachweisbar. Dies kann ebenfalls über die Instabilität von Form II erklärt werden [65]. Die Gegenüberstellung der Beugungswinkel in Tabelle 4.2-36 zeigt, dass die Signale im Gesamtkontext den

verschiedenen Formen zugeordnet werden können. Auf Grund der geringen Signalintensität sind lösungsmittelbedingte Anteile von Form II entstanden.

Tabelle 4.2-36: PXRD Naproxen Messdaten Tieftemperaturkammer Reflexion & Transmission +40 V

Form I* [°2θ]	Form II* [°2θ]	Messpunkt 1 40 °C	Messpunkt 3 59 °C	Messpunkt 7 66 °C	[°2θ] Transmission
		[°2θ] Reflexion	[°2θ] Reflexion	[°2θ] Reflexion	
16,91	/	16,39	16,39	16,39	16,59
18,04	/	17,58	17,58	17,54	17,96
19,06	/	18,56	18,56	18,52	18,87
/	19,29	18,98	18,98	/	/
20,09	/	19,62	19,67	19,67	20,29
22,24 <sup>+</sup>	/	21,88	21,88	21,88	22,46
23,94	/	23,28	23,28	23,24	23,84
27,46	/	26,43	26,47	26,47	27,27
/	27,58	26,77	26,77	/	/
27,92	/	27,32	27,32	27,24	27,72
28,37	/	27,92	27,96	27,88	28,46
<b>Polymorphzuordnung</b>		I mit Anteilen von II	I mit Anteilen von II	I	I

\*errechnet nach [65]/ + unauflöster Doppelpeak, daher Angabe des ersten Peaks

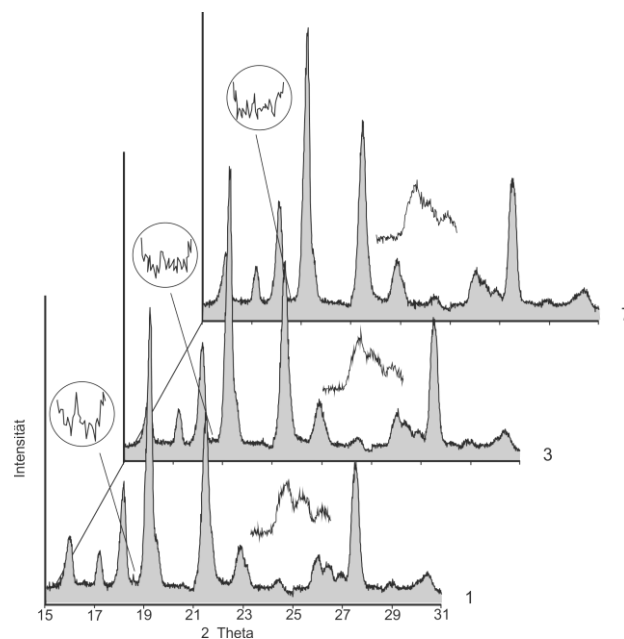


Abbildung 4.2-66: PXRD Naproxen Messdaten Tieftemperaturkammer Reflexion +40 V

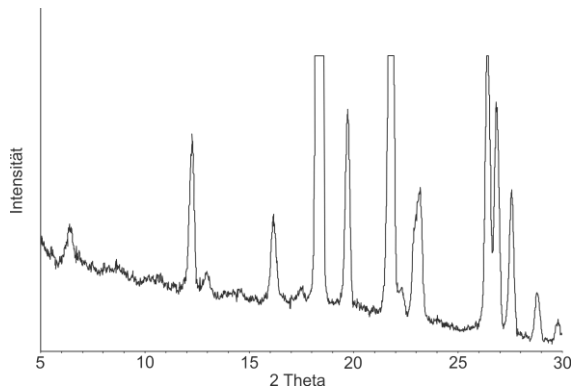


Abbildung 4.2-67: PXRD Naproxen +40 V Transmission 5 – 30 °2θ

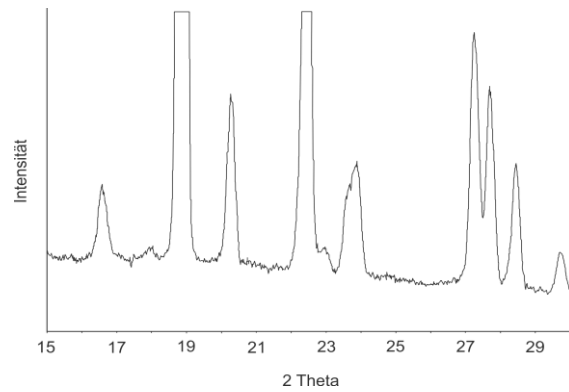


Abbildung 4.2-68: PXRD Naproxen +40 V Transmission 15 – 30 °2θ

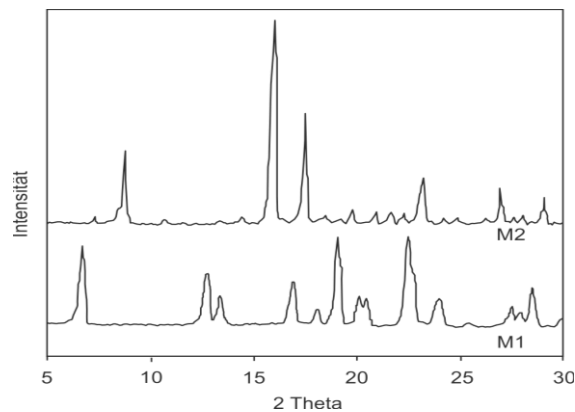


Abbildung 4.2-69: PXRD Naproxen Literatur nach [65]; M1: Form I, M2: Form II

#### 4.2.3.2.1.3 Schmelzmikroskopie

Zum optischen Nachweis des Überganges der Anteile von Form II nach Form I wird die Probe bei +40 V mittels Schmelzmikroskopie bei 300-facher Vergrößerung untersucht. Abweichend von der DSC-Analyse (Kapitel 4.2.3.2.1.1) liegt die Heizrate bei 10 °C/min. Die Umwandlung von Form II nach Form I ist optisch nicht erkennbar. Im Bereich niedriger Temperaturen sind keine optischen Veränderungen über den Temperaturgradient vorhanden (25 °C, 40 °C und 70 °C). Erst ab 100 °C kann ein beginnendes Schmelzen festgestellt werden, dessen Fortschreiten bei 118,8 °C deutlich zu erkennen und bei 140,53 °C abgeschlossen ist (Abbildung 4.2-70 bis Abbildung 4.2-75). Dieses Verhalten kann durch einen geringen Anteil an Form II, bzw. dessen Instabilität bedingt sein.

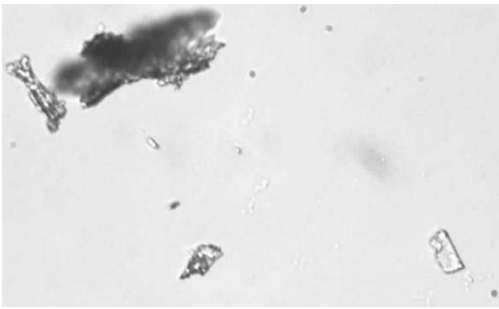


Abbildung 4.2-70: Heiztisch Naproxen +40 V 25 °C

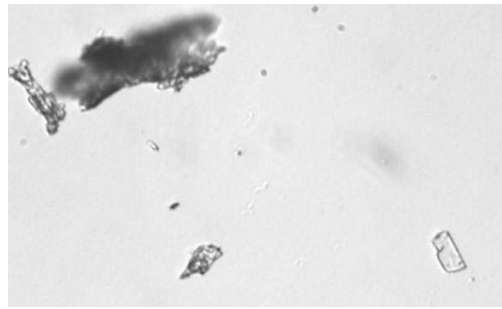


Abbildung 4.2-71: Heiztisch Naproxen +40 V 40 °C

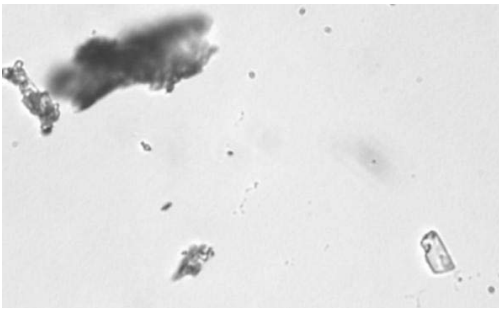


Abbildung 4.2-72: Heiztisch Naproxen +40 V 70 °C

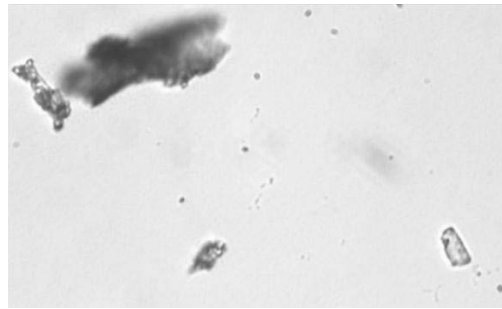


Abbildung 4.2-73: Heiztisch Naproxen +40 V 100 °C

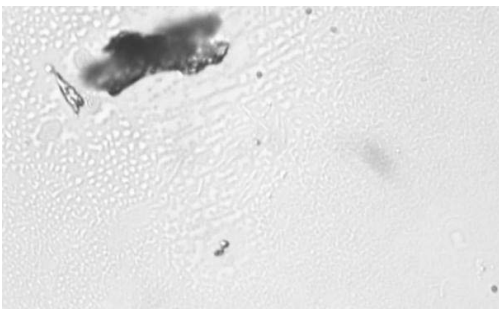


Abbildung 4.2-74: Heiztisch Naproxen +40 V 118,8 °C

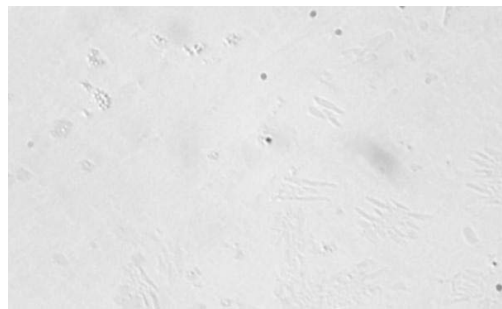
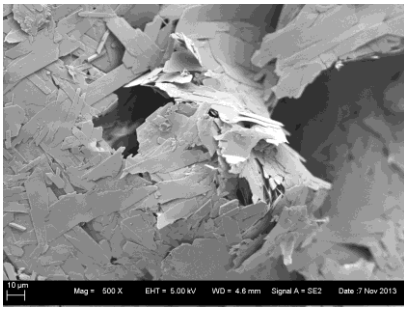


Abbildung 4.2-75: Heiztisch Naproxen +40 V 140,53 °C

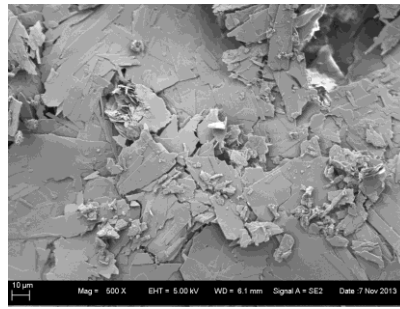
#### 4.2.3.2.1.4 Rasterelektronenmikroskopie

Die mikroskopische Untersuchung im Rasterelektronenmikroskop wird bei einer 500-fachen Vergrößerung durchgeführt (Abbildung 4.2-76 bis Abbildung 4.2-84).

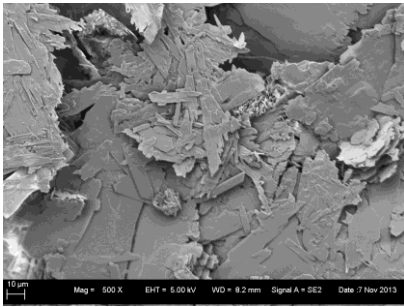
Das elektrische Feld verursacht keine Veränderung des Partikelhabitus oder der Partikelgröße. Alle untersuchten Proben weisen plättchenförmige Partikel auf oder bestehen aus unterschiedlich großen Bruchstücken der Primärpartikel. Die Oberfläche der Partikel wird ebenfalls nicht verändert. Optische Unterschiede werden durch die Belegung der Oberfläche mit kleinen Partikeln bzw. Partikelbruchstücken verursacht.



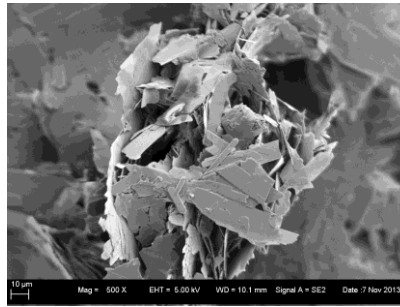
**Abbildung 4.2-76: +25 V 500x**



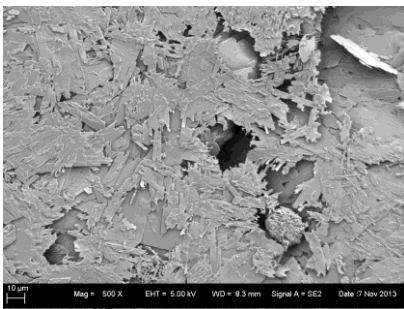
**Abbildung 4.2-77: +30 V 500x**



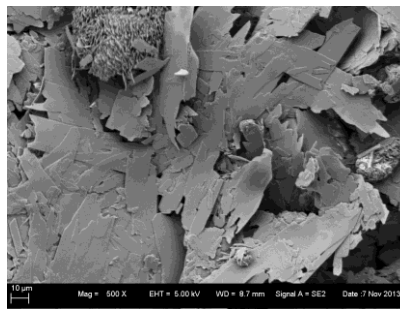
**Abbildung 4.2-79: +35 V 500x**



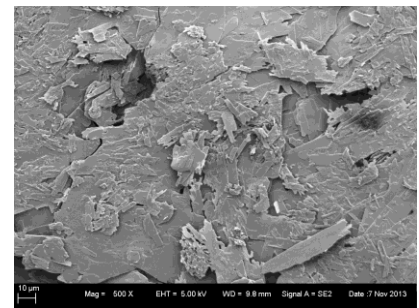
**Abbildung 4.2-80: +40 V 500x**



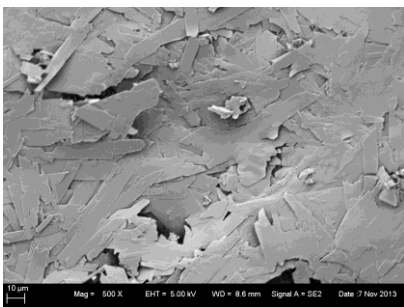
**Abbildung 4.2-81: -25 V 500x**



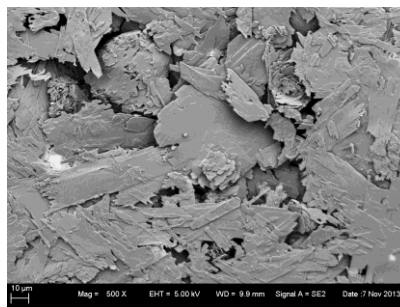
**Abbildung 4.2-82: -30 V 500x**



**Abbildung 4.2-78: Referenz 500x**



**Abbildung 4.2-83: -35 V 500x**



**Abbildung 4.2-84: -40 V 500x**

### 4.2.3.2.1.5 Abschließende Beurteilung

Das elektrische Feld hat keinen Einfluss auf die Kristallisation von Naproxen aus reinem Ethanol. Eine Beeinflussung von Polymorphie, Partikelform und Partikelhabitus ist nicht vorhanden. Unabhängig vom Feldeinfluss führt die Kristallisation aus reinem Ethanol zur anteiligen Entstehung von Naproxen Form II. Dieser Polymorph wird normalerweise bei

der Kristallisation aus Dimethylsulfoxid erhalten [65], einem toxischen Lösungsmittel [66]. Die Beeinflussung des Polymorphismus ist höchstwahrscheinlich auf das Lösungsmittel bzw. die Arzneistoffkonzentration zurückzuführen. Naproxen Form II ist instabil und wandelt sich innerhalb eines Monats in Form I um [65]. Instabile Kristallmodifikationen können, verglichen zu den stabilen Formen, eine höhere Löslichkeit und dadurch eine verbesserte Resorption zeigen [7]. Dies wird z.B. für die Sulfonamide Sulfathiazol und Sulfamoxol beschrieben [7]. Allerdings berichten Song und Sohn [65], dass sowohl stabile als auch instabile Polymorphe von Naproxen identische Löslichkeiten bei pH 6,8 und 37 °C aufweisen. Somit ist eine verbesserte Dissolution durch die erhaltenen Anteile von Form II weniger wahrscheinlich. Durch die abweichende Molekülladung scheinen keine deutlichen Beeinflussungen verursacht zu werden.

### 4.2.3.2.2 Co-Kristallisation

In der Literatur werden hauptsächlich drei Wege zur Herstellung eines Co-Kristalles beschrieben. Eine Möglichkeit liegt im Verdampfen des Lösungsmittels. Hierbei werden beide Substanzen in Lösung gebracht, das Lösungsmittel entfernt was zur Kristallisation und somit zur Bildung eines Co-Kristalles führen kann [89]. Alternative Ansätze zur Co-Kristallherstellung sind Co-Vermahlungen, wobei diese trocken oder feucht erfolgen können [90]. Liegen unterschiedliche Löslichkeiten der Komponenten vor, so kann eine Co-Kristallisation über die „reaction crystallization“ erreicht werden. Hierbei wird zu einer gesättigten bzw. nahezu gesättigten Lösung der einen Komponente die zweite Komponente hinzugegeben, wodurch eine Übersättigung für den Co-Kristall eintreten kann [90]. Klassischerweise liegen bei der Bildung von Co-Kristallen äquimolare Mengen der beiden Substanzen vor [90,91]. Die „reaction crystallization“ ist jedoch wesentlich effektiver, wenn keine äquimolaren Mengen verwendet werden [90]. Häufig sind die Moleküle zur Co-Kristallbildung ungeladen [92], jedoch werden auch Co-Kristalle aus ionischen Substanzen berichtet [93,94]. Die Co-Kristallisation wird als Alternative zur Löslichkeitsverbesserung neutraler Moleküle beschrieben [89]. Häufige intermolekulare Kräfte für die Co-Kristallbildung sind u.a. Wasserstoffbrückenbindungen und van der Waals-Kräfte [90,92]. Geeignete Moleküle für die Co-Kristallisation sind zum Beispiel Aminosäuren, Amide, Alkohole oder Carbonsäuren [90].

### 4.2.3.2.3 Gemeinsame Kristallisation von Naproxen und Glycin

Naproxen ist als BSC-Klasse II Arzneistoff [95,96] zwar gut permeabel durch die Darmschleimhaut, jedoch in seiner Löslichkeit beschränkt [96,97]. Eine Möglichkeit zur

## Ergebnisse

Löslichkeitsverbesserung ist die Bildung eines Co-Kristalles [96] mit z.B. Nicotinamid [96,98]. Hierbei wird (S)-Naproxen verwendet [96].

Für (S)-Naproxen soll der Einfluss des elektrischen Feldes auf die Bildung eines Co-Kristalles zusammen mit Glycin untersucht werden, wobei sich am Ansatz der „reaction crystallization“ orientiert wird. Die Kristallisationsauslösung erfolgt durch „solvent change“, wobei Glycin durch Ethanol und Naproxen durch den wässrigen Phosphatpuffer des Glycins ausgefällt werden. Aufgrund der Lösungsmittel liegen beide Reaktionspartner ungeladen vor.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen (Tabelle 4.2-37) mit positiver Polarität getestet und pro Naproxenkonzentration je drei verschiedene Verhältnisse zwischen der Arzneistofflösung und der Glycinlösung eingesetzt (Fällungsverhältnisse) (Tabelle 4.2-38).

Die Versuche werden durch DSC, Raman-Messungen und mikroskopische Verfahren ausgewertet.

**Tabelle 4.2-37: Naproxen + Glycin Testparameter 1**

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
40	8000
35	7000
30	6000
25	5000

**Tabelle 4.2-38: Naproxen + Glycin Testparameter 2**

Konzentration [% C <sub>max</sub> ]	Fällungsverhältnisse
100	0,18/ 0,16/ 0,13
75	0,31/ 0,29/ 0,26
50	0,31/ 0,26/ 0,21

### 4.2.3.2.3.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der DSC-Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur der Messsignale betrachtet.

Das elektrische Feld hat keinen Einfluss auf die Co-Kristallisation von Naproxen und Glycin. Sowohl Feldexposition als auch Referenzen führen in den DSC-Messungen zu den jeweiligen Einzelsignalen. Für Co-Kristalle wird ein neuer Schmelzpunkt zwischen oder auch unterhalb der Schmelzpunkte der Einzelsubstanzen erwartet [89]. Unabhängig von der Arzneistoffkonzentration kristallisiert Naproxen als Form I. Bei 100 % C<sub>max</sub> wird zusätzlich noch das Schmelzsignal für Form II erhalten (vgl. Kapitel 4.2.3.2.1.1). Die Umwandlungssignale von Form II nach I sind sehr schwach und uneinheitlich ausgeprägt, sodass auf eine Darstellung verzichtet wird. Für Glycin wird die  $\alpha$ -Form als polymorphe Form identifiziert. Für  $\alpha$ -Glycin wird in der DSC ein Schmelzpunkt von 250 °C [63] bzw. ein Bereich von 210 – 250 °C mit einhergehender Zersetzung in der TGA [84] berichtet



(Heizrate 10 °C/min). Die erhaltenen Signale (Peak) für  $\alpha$ -Glycin liegen bei rund 260 °C und damit höher, was auf den sehr weiten Schmelz/Zersetzungsbereich mit breiten Peaks zurückzuführen ist. Des Weiteren decken sich diese Werte mit dem Messergebnis für das Ausgangsmaterial (=  $\alpha$ -Glycin; Kapitel 4.2.2.1.4.2), welches ebenfalls einen Schmelzpunkt (Peak) bei rund 260 °C aufweist. Als Beispiel werden die Onsettemperaturen der Versuche mit 100 %  $C_{max}$  in Abbildung 4.2-85 dargestellt.

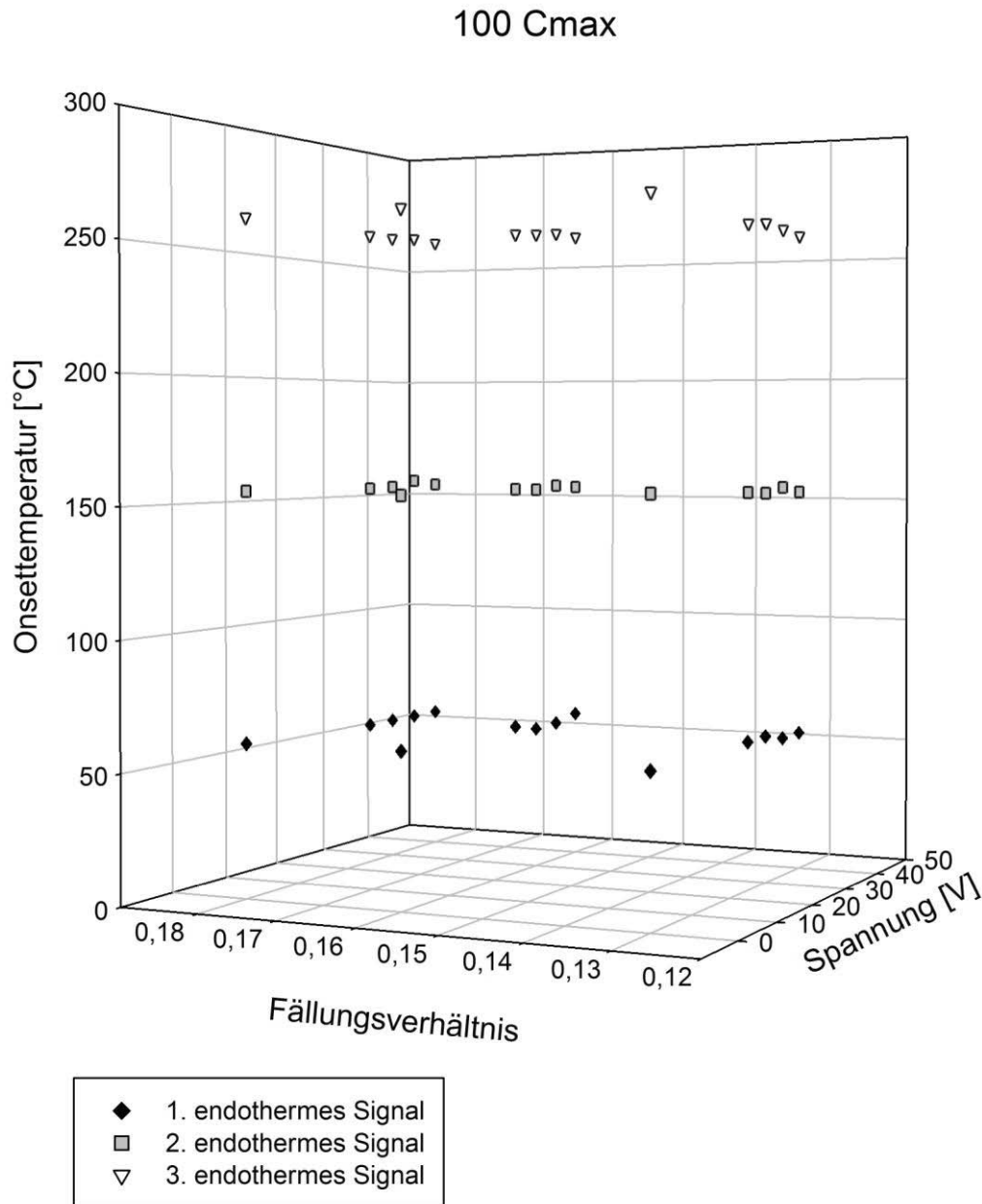


Abbildung 4.2-85: DSC Naproxen + Glycin 10 °C/min; 0 V = Referenzprobe

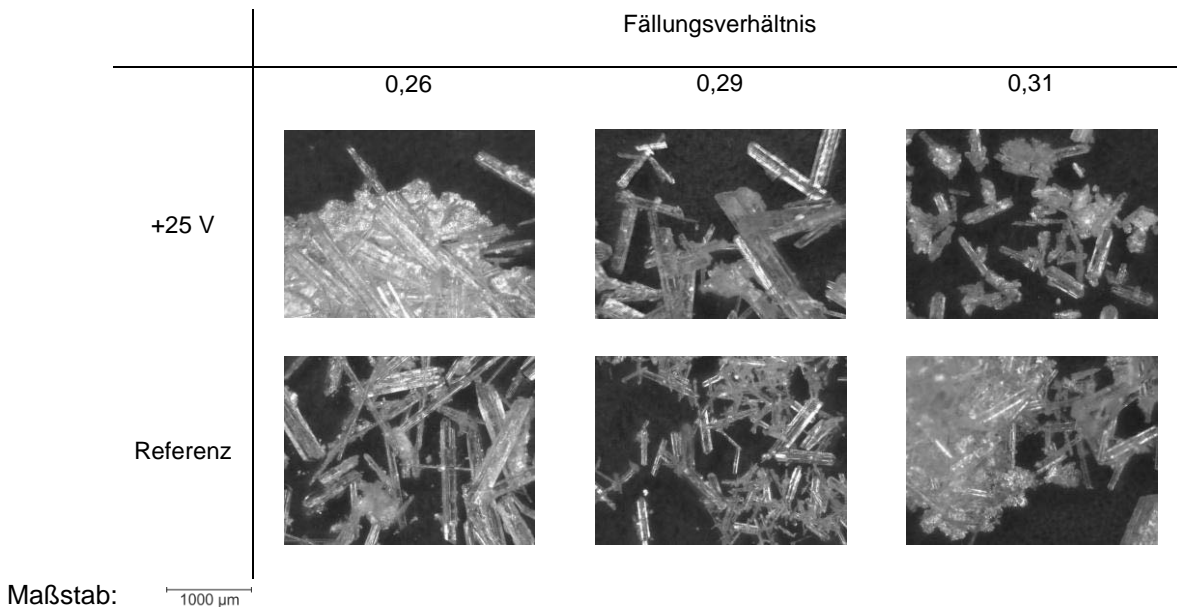
#### 4.2.3.2.3.2 Mikroskopische Untersuchung

Die Proben der gemeinsamen Kristallisation von Naproxen und Glycin werden unter dem Keyence Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung untersucht.

## Ergebnisse

Als Beispiel wird eine Probe mit +25 V und einer Naproxenkonzentration von 75 %  $C_{\max}$  abgebildet (Tabelle 4.2-39). Die Proben zeigen sowohl nadelförmige Kristalle als auch sehr feine Kristallstrukturen. Dies bestätigt die getrennte Kristallisation von Naproxen und Glycin. Signifikante Größenunterschiede und Habitusveränderungen sind nicht messbar.

**Tabelle 4.2-39: Keyence Naproxen + Glycin Messdaten 75 %  $C_{\max}$  100x**



### 4.2.3.2.3 Raman-Messungen

Zur Überprüfung von DSC-Messungen und Mikroskopie wird eine Probe mit +25 V, 50 %  $C_{\max}$  und einem Fällungsverhältnis von 0,21 im Ramanmikroskop analysiert (Darstellungsbereich  $2000 - 300 \text{ cm}^{-1}$ ). Die Ramanspektren sind auf den Seiten 116 & 117 abgebildet.

Die feine Kristallstruktur (Abbildung 4.2-88) entspricht dem Ramanspektrum von Naproxen (Abbildung 4.2-90). Dies bestätigt, dass Naproxen und Glycin getrennt auskristallisieren. Im Spektrum der nadelförmigen Kristalle (Abbildung 4.2-89) sind sowohl Signale für Naproxen als auch Glycin (Abbildung 4.2-91) vorhanden. So zum Beispiel  $1568,08 \text{ cm}^{-1}$  und  $1175,09 \text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 4.2-89). Naproxen und Glycin zeigen des Weiteren diverse Banden mit fast identischen  $\text{cm}^{-1}$ -Lagen, sodass eine Zuordnung zur jeweiligen Substanz nicht genau möglich ist. Zudem sind drei teils deutlich verschobene Signale vorhanden. So könnte es sich bei den Signalen  $1139,90$ ,  $1108,09$  und  $1034,68 \text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 4.2-89) um die Signale  $1121,53$ ,  $1091,21$  und  $1029,74 \text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 4.2-90) von Naproxen handeln. Diese Verschiebung könnte durch die Wechselwirkung zwischen Naproxen und Glycin hervorgerufen werden, da auch Molekülaggregationen zu Veränderungen im

Ramanspektrum führen können [71]. Verschiebungen im Ramanshift können auch durch unterschiedliche Polymorphe verursacht werden [71]. Jedoch ergibt die DSC (Kapitel 4.2.3.2.3.1) keine Hinweise auf Polymorphiebeeinflussungen. Auch die Bildung eines Co-Kristalles ist in der DSC nicht nachzuweisen und somit als Ursache für die Verschiebungen im Ramanspektrum nicht heranzuziehen. Eine Möglichkeit besteht in der Belegung der Nadeln mit feinen Naproxenkristallen und dass dadurch bei der Ramanmessung neben Glycin auch Naproxen mit erfasst wird.

#### 4.2.3.2.3.4 Rasterelektronenmikroskopie

Zur Überprüfung, ob die nadelförmigen Kristalle mit feinen Naproxenkristallen belegt sind und dadurch bei den Ramanmessungen Glycin und Naproxen zusammen erfasst werden, erfolgt eine Analyse bei 500-facher Vergrößerung im Rasterelektronenmikroskop.

Die Analyse der Referenz und der Probe mit +25 V, 50 %  $C_{\max}$  und FV 0,21 zeigt, dass die Glycinnadeln tatsächlich mit feinen Kristallen bedeckt sind (Abbildung 4.2-86 & Abbildung 4.2-87). Dies bestätigt erneut die getrennte Kristallisation von Naproxen und Glycin.

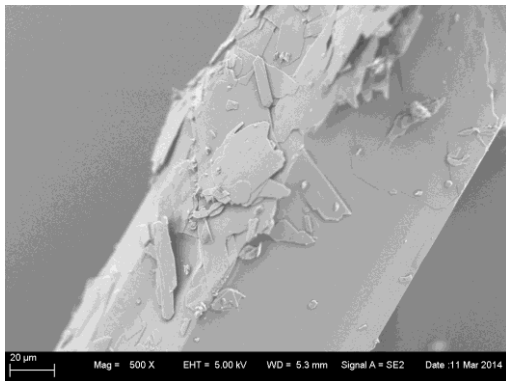


Abbildung 4.2-86: REM Naproxen + Glycin +25 V 500x

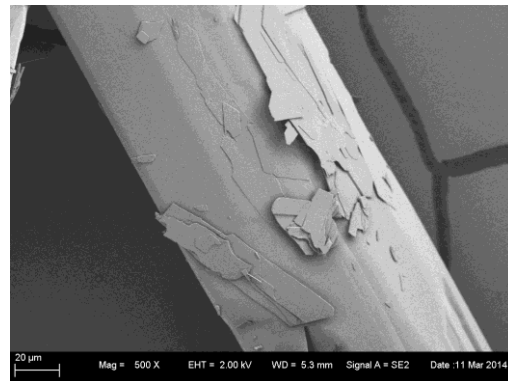


Abbildung 4.2-87: REM Naproxen + Glycin Referenz 500x

### *4.2.3.2.3.5 Abschließende Bewertung*

Das elektrische Feld hat keinen Einfluss auf die Bildung eines Co-Kristalles zwischen Naproxen und Glycin. Sowohl Feldexposition als auch Referenzen führen zu einer getrennten Kristallisation der Modellsubstanzen. Ebenso ist keine Beeinflussung von Polymorphie, Partikelgröße oder Habitus nachzuweisen. Des Weiteren ist eine feine Belegung der Naproxenkristalle mit Glycin vorhanden. In der Literatur werden unterschiedlichste Kombinationen von schwer löslichen Substanzen mit Aminosäuren u.a. Glycin [99] berichtet, wodurch eine Löslichkeitsverbesserung erreicht wird. Hierbei werden Prodrugs [100,101], Chelatkomplexe [99], Salzbildung [102] oder eine Co-Amorphisierung [103,104] mit Aminosäuren beschrieben. Ein gebräuchlicher Weg zur Erhöhung der Benetzbarkeit, in der Tablettentechnologie, ist der Einsatz von Hydrophilisierungsmitteln, zumeist oberflächenaktiven Substanzen [1]. Ein vergleichbarer Effekt könnte durch das, im Vergleich zu Naproxen, hydrophilere Glycin erreicht werden. In Anlehnung an die oben beschriebenen Mechanismen ist für die Kombination von Naproxen und Glycin eine Verbesserung der Löslichkeit denkbar.

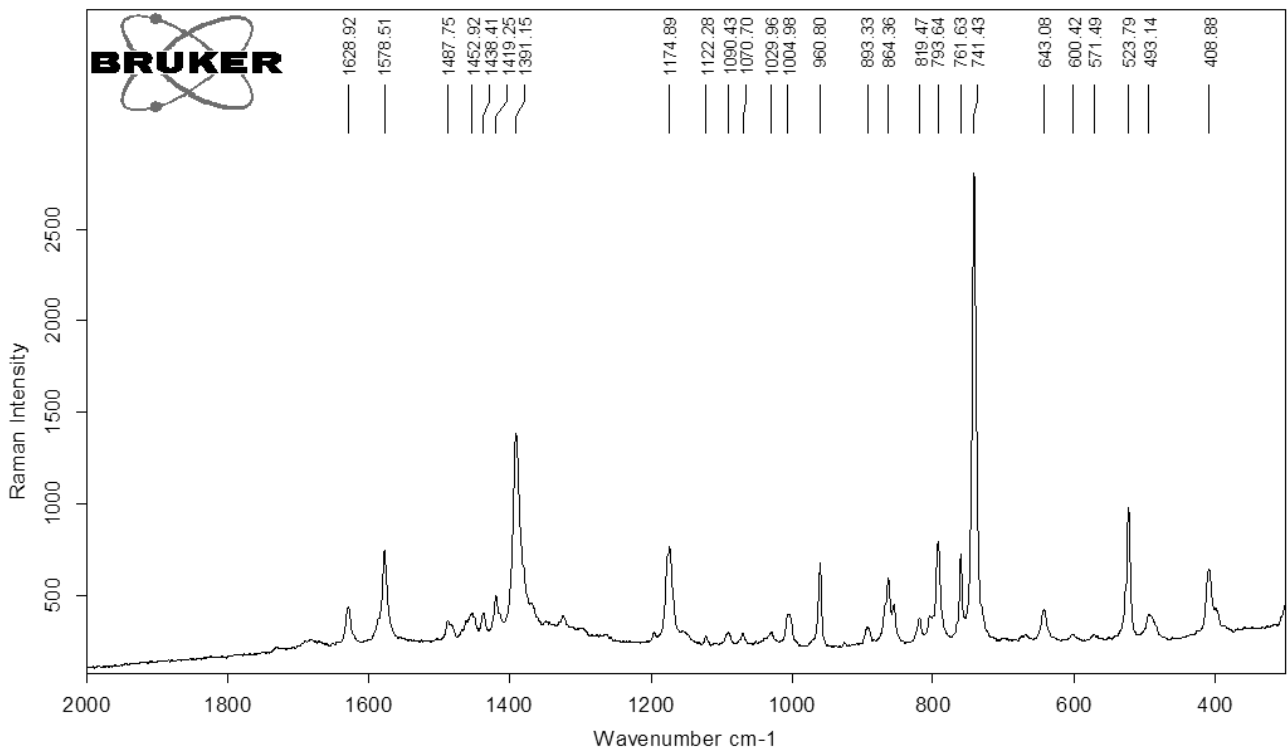


Abbildung 4.2-88: Raman Naproxen + Glycin Feldexposition feine Struktur

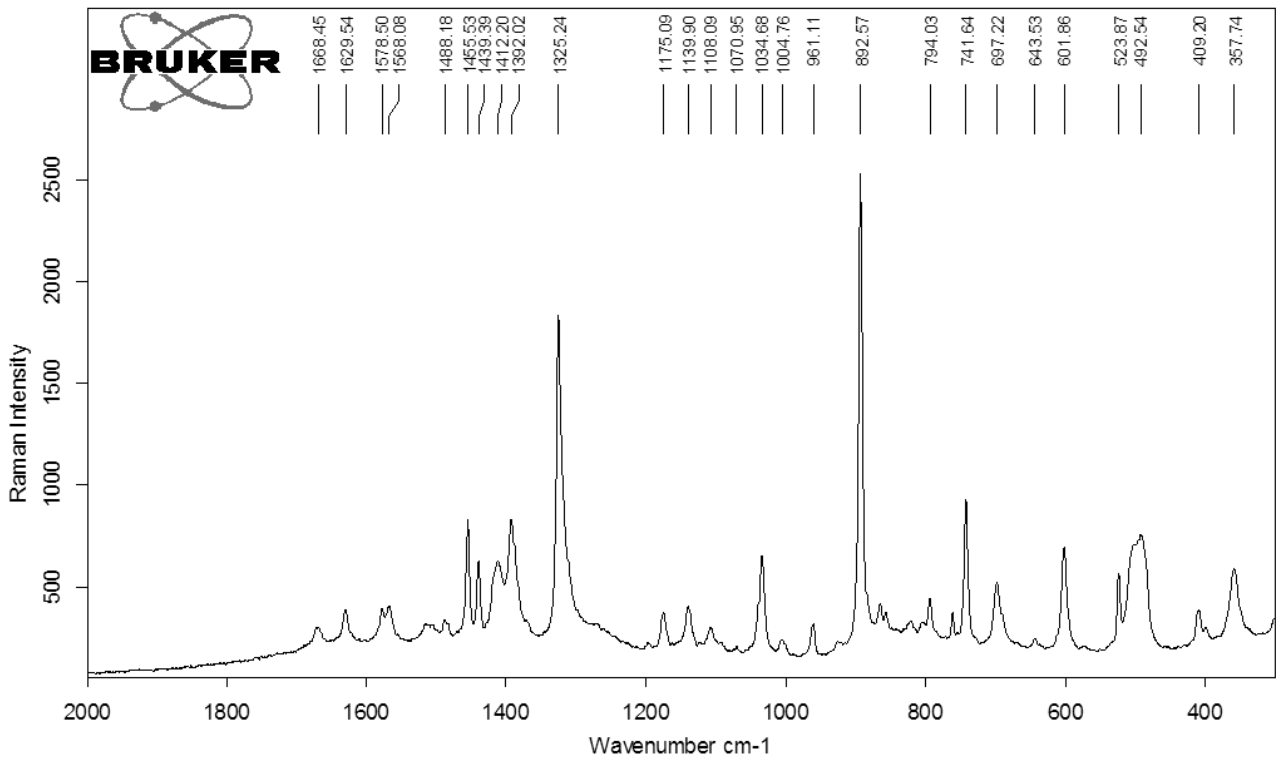


Abbildung 4.2-89: Raman Naproxen + Glycin Feldexposition Nadeln

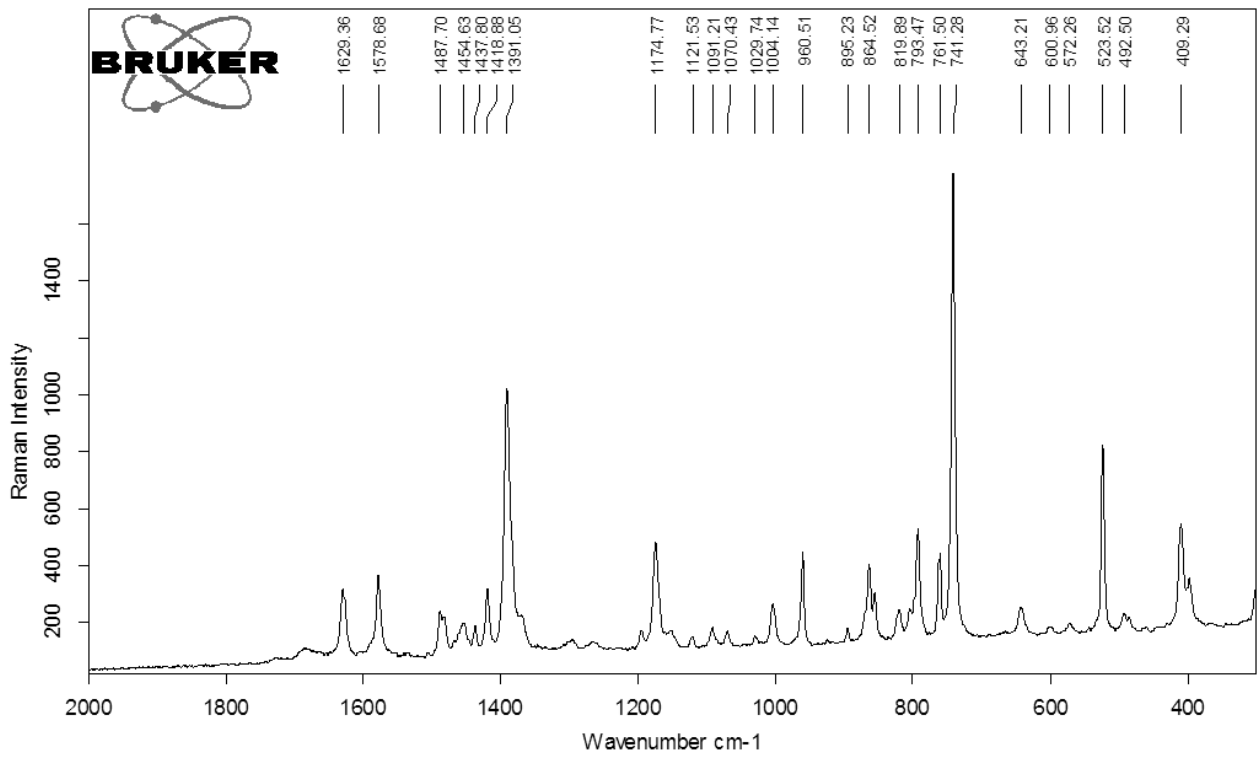


Abbildung 4.2-90: Raman Naproxen

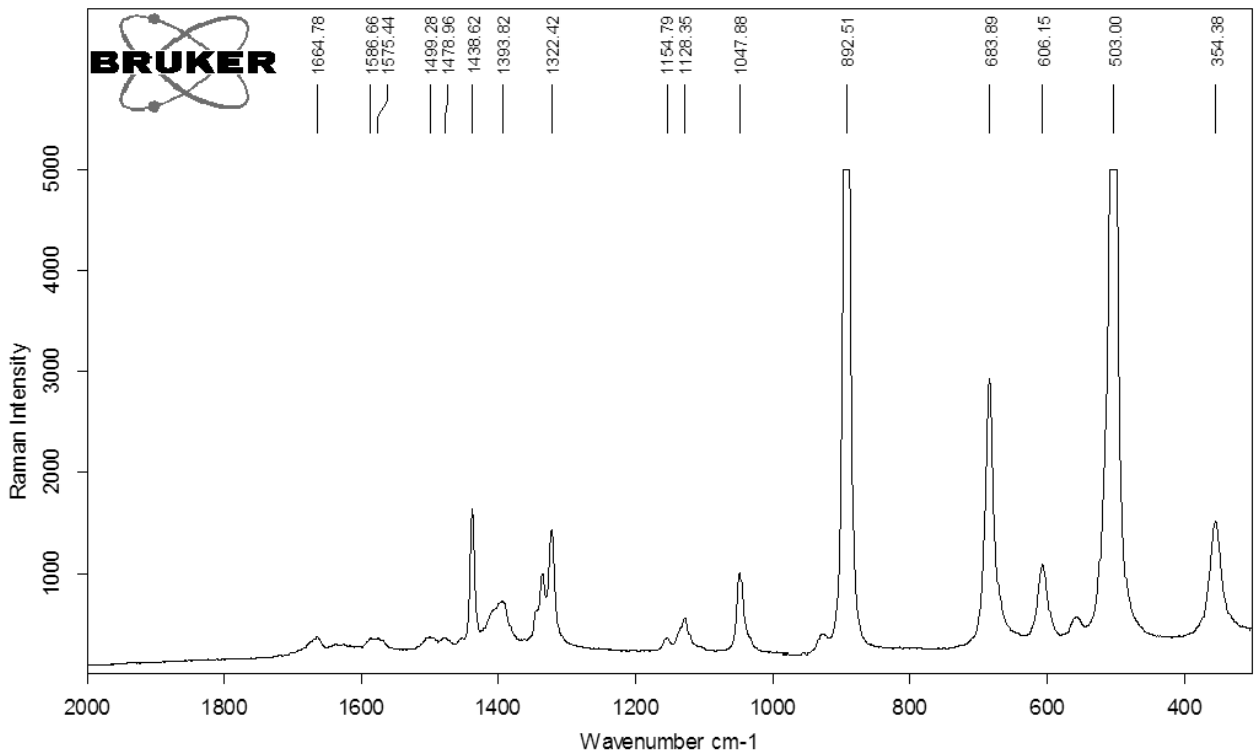


Abbildung 4.2-91: Raman Glycin

## 4.2.3.2.4 Gemeinsame Kristallisation von Ibuprofen und Lysin

Die Kombination von Ibuprofen und Lysin in Salzform ist ein schon heute in Dolormin® [102,105] umgesetzter Ansatz zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit [102] des BCS-Klasse II Arzneistoffs Ibuprofen [89]. Wie für Naproxen wird für Ibuprofen ein Co-Kristall mit Nicotinamid beschrieben [89] und eine damit verbundene verbesserte Wasserlöslichkeit. Zusätzlich wird für den Co-Kristall aus Ibuprofen und Nicotinamid eine verbesserte Tablettierbarkeit sowie eine geringere Wasserdampfsorption berichtet [89]. Daher wird eine Co-Kristallisation von Ibuprofen und Lysin unter Einfluss eines elektrischen Feldes untersucht.

Die Ausgangsstoffe (R,S)-Ibuprofen und L-Lysinmonohydrat liegen auf Grund der Lösungsmittel ungeladen bzw. positiv geladen vor und werden in Anlehnung an eine „reaction crystallization“ auskristallisiert. Die Kristallisationsauslösung erfolgt durch „solvent change“. Lysin wird durch Ethanol und Ibuprofen durch den wässrigen Phosphatpuffer des Lysins auskristallisiert.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen (Tabelle 4.2-40) mit positiver und negativer Polarität getestet. Es wird ein Fällungsverhältnis von 9,93 verwendet, wodurch ein molares Verhältnis zwischen Ibuprofen und Lysin von 0,02 zu  $6,79 \cdot 10^{-4}$  mol und somit ca. 30 zu 1 vorliegt. Ein in Vorversuchen ebenfalls geeignetes Verhältnis von 0,21 erweist sich im weiteren Verlauf als für eine reproduzierbare Kristallisation nicht geeignet.

Die Versuche werden durch DSC, Raman-Messungen und mikroskopische Verfahren ausgewertet.

Tabelle 4.2-40: Ibuprofen + Lysin Testparameter

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
40	8000
35	7000
30	6000
25	5000

## Ergebnisse

### 4.2.3.2.4.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperaturen der Messsignale herangezogen.

Das elektrische Feld nimmt keinen Einfluss auf die Co-Kristallbildung zwischen Ibuprofen und Lysin. Es ist ein neuer Schmelzpunkt vorhanden, sowohl bei Feldexposition als auch den Referenzen. Es ist daher feldunabhängig ein Co-Kristall zwischen den beiden Modellsubstanzen entstanden. Die DSC-Messungen ergeben zwei endotherme Signale. Das erste Event zwischen 71 – 74 °C (Onset) ist (R,S)-Ibuprofen zuzuordnen [106] (Abbildung 4.2-92). Das zweite Signal zwischen 201 und 205 °C (Onset) (Mittelwert  $\pm$  1 SD: 203,11  $\pm$  2,56 °C) deutet auf den Co-Kristall hin (Abbildung 4.2-93). Das zusätzliche Auftreten eines einzelnen Signals für Ibuprofen ist durch den 30-fachen Überschuss an Wirkstoff zu erklären. Zum Nachweis der Wechselwirkung zwischen Lysin und Ibuprofen wird Lysin mit reinem Ethanol in der Kristallisationsapparatur ausgefällt. Die DSC-Analyse ergibt eine deutlich abweichende Schmelztemperatur von 233,25  $\pm$  1,47 °C (Onset) und bestätigt die Entstehung eines Co-Kristalls. Der Abgleich mit Literaturdaten und Messungen anderer bekannter Kristallformen ergibt keine Übereinstimmung, was zusätzlich für die Entstehung eines Co-Kristalles spricht (Tabelle 4.2-41).

Tabelle 4.2-41: DSC Ibuprofen + Lysin Messdaten 10 °C/min

Form	Schmelzen [°C] (Onset)	Dehydratation [°C] (Onset)	Umwandlung [°C] (Onset)	Quelle
Mittelwert Kristallisate	203,11 $\pm$ 2,56	/	/	Eigene Messungen
Lysin mit EtOH ausgefällt	233,25 $\pm$ 1,47	/	/	Eigene Messungen
L-Lysin	223,26 $\pm$ 3,15	/	/	Eigene Messungen
D-Lysin	224*	/	/	[107]
D,L-Lysin	170*	/	/	[108]
L-Lysindihydrochlorid	193*	/	/	[51]
L-Lysinmonohydrat	227,36 $\pm$ 4,71	62,28 $\pm$ 0,84	96,21 $\pm$ 1,35	Eigene Messungen

\* die Literaturwerte sind als Schmelzpunkt definiert; es wird keine Aussage über Peak oder Onset getroffen, ebenso ist keine Heizrate bekannt



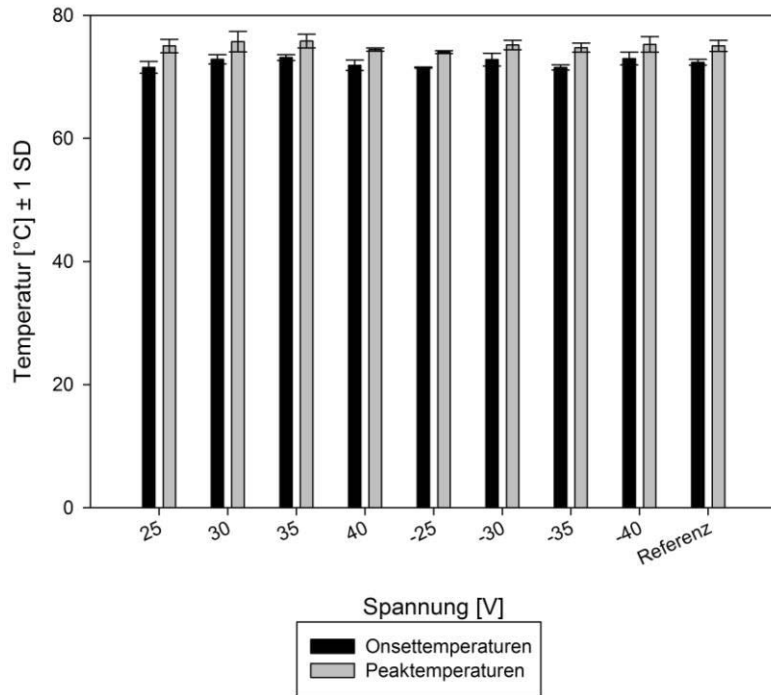


Abbildung 4.2-92: DSC Ibuprofen + Lysin Messdaten 1. endothermes Signal FV 0,1 10 °C/min

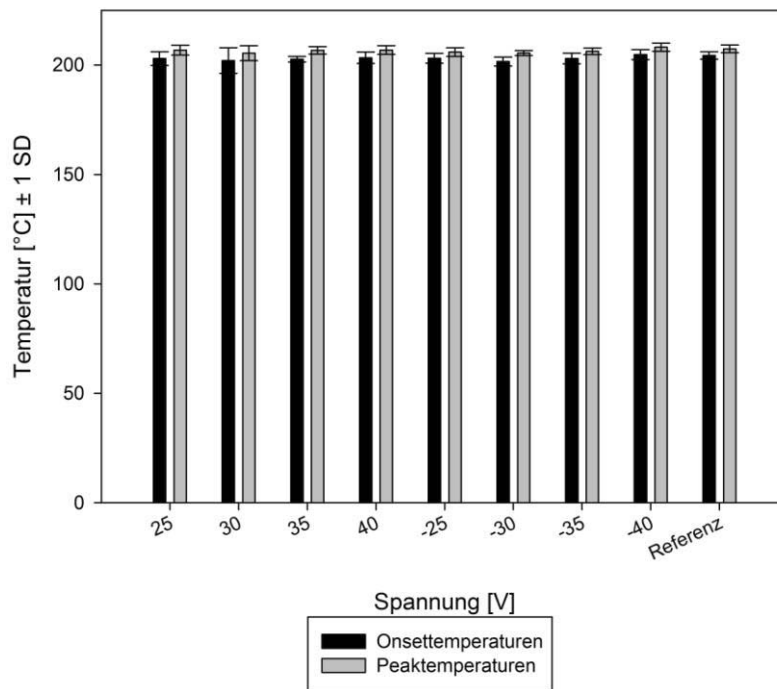


Abbildung 4.2-93: DSC Ibuprofen + Lysin Messdaten 2. endothermes Signal FV 0,1 10 °C/min

### 4.2.3.2.4.2 Raman-Messungen

Zur Bestätigung der DSC-Messungen und der Schlussfolgerung, dass ein Co-Kristall zwischen Ibuprofen und Lysin entstanden ist, erfolgt eine ergänzende Analyse mit dem Ramanmikroskop. Zum Vergleich werden die Ausgangsmaterialien (L-Lysinmonohydrat und Ibuprofen), L-Lysin und die in der Kristallisationsapparatur mit Ethanol ausgefällte Lysinprobe vermessen. Die Ergebnisse werden am Beispiel einer Referenzprobe (Abbildung 4.2-94) erläutert, wobei ein Messbereich von  $1900 - 300 \text{ cm}^{-1}$  dargestellt wird. Die Probe weist typische Signale für L-Lysin, Ibuprofen und L-Lysinmonohydrat auf. Zusätzlich liegen fünf völlig unbekannte Signale vor, welche keiner Vergleichssubstanz zugeordnet werden können. Insbesondere die fehlende Übereinstimmung zur mit Ethanol ausgefällten Probe (Abbildung 4.2-95) bestätigt die DSC-Messungen. Die unterschiedlichen Schmelzpunkte gehen mit unterschiedlichen Ramanspektren einher.

Die fünf nicht zuzuordnenden Signale sind in Abbildung 4.2-94 markiert. Das vollständig ausgewertete Spektrum sowie die restlichen Vergleichsspektren sind im Anhang (Kapitel 9.1) angefügt.

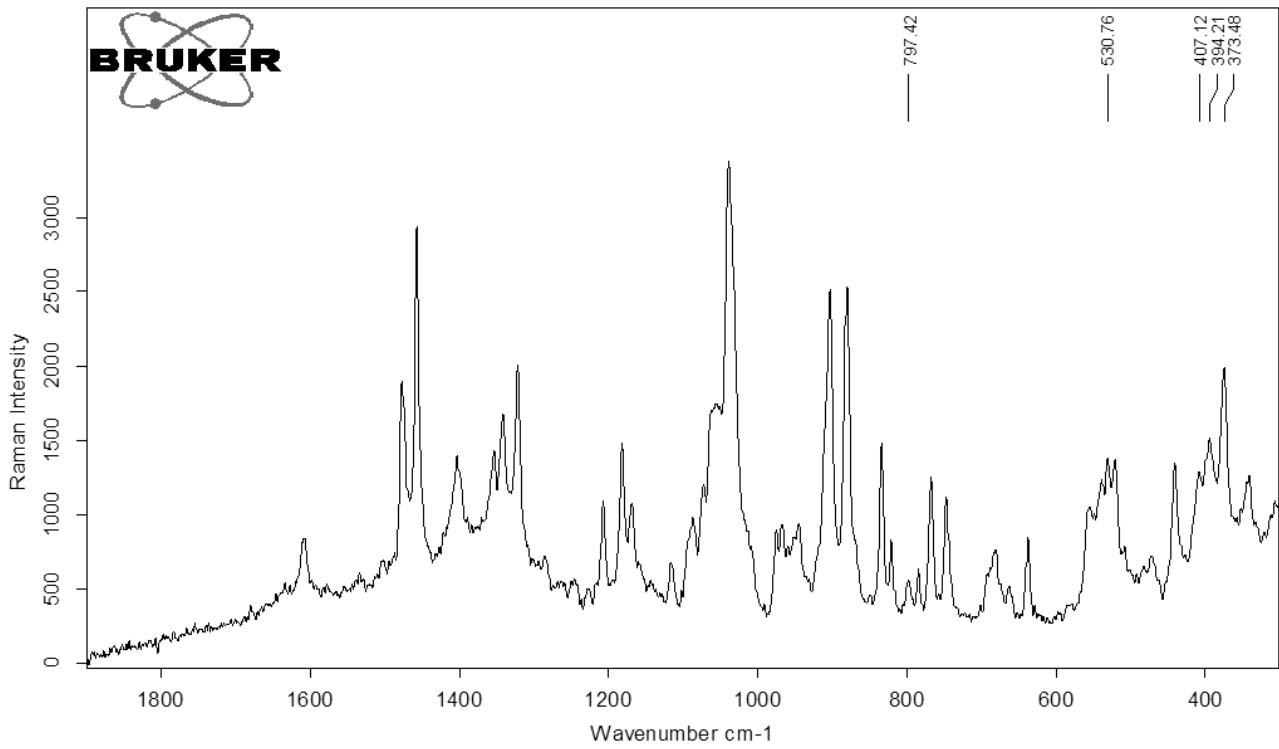


Abbildung 4.2-94: Raman Ibuprofen + Lysin Referenz neue Signale

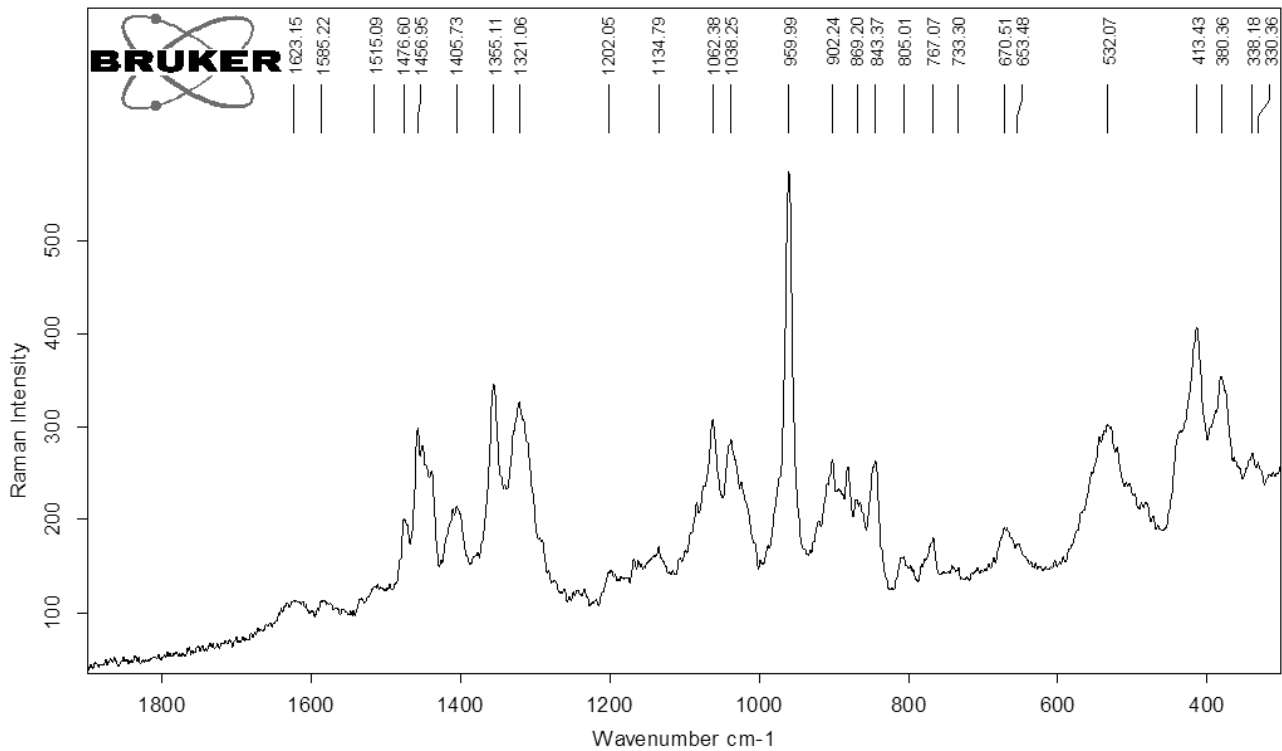
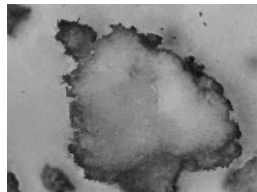


Abbildung 4.2-95: Raman Ibuprofen + Lysin Lysin mit Ethanol in Kristallisationsapparatur ausgefällt

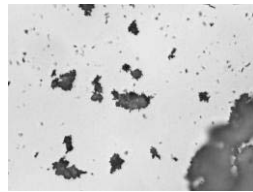
### 4.2.3.2.4.3 Mikroskopische Untersuchung

Die Proben der gemeinsamen Kristallisation von Ibuprofen und Lysin werden unter dem Keyence Mikroskop bei 600-facher Vergrößerung untersucht.

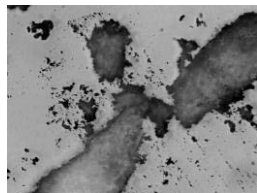
Die mikroskopische Untersuchung ergibt keine eindeutigen Unterschiede zwischen den einzelnen Proben. Die Abbildungen lassen erkennen, dass die Primärpartikel nadelförmig sind und keine deutlichen Größenunterschiede vorliegen. Da die sehr feinen Kristallstrukturen mit lichtmikroskopischen Verfahren nicht weiter aufgelöst werden können, erfolgt eine rasterelektronenmikroskopische Analyse. Zur Veranschaulichung werden vier Proben mit +25 V, +30 V, +35 V, +40 V und eine Referenzprobe abgebildet (Abbildung 4.2-96 - Abbildung 4.2-100).



**Abbildung 4.2-96: Keyence Ibuprofen + Lysin +25 V 600x**



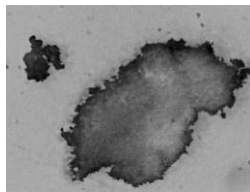
**Abbildung 4.2-97: Keyence Ibuprofen + Lysin +30 V 600x**



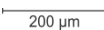
**Abbildung 4.2-98: Keyence Ibuprofen + Lysin +35 V 600x**



**Abbildung 4.2-99: Keyence Ibuprofen + Lysin +40 V 600x**



**Abbildung 4.2-100: Keyence Ibuprofen + Lysin Referenz 600x**

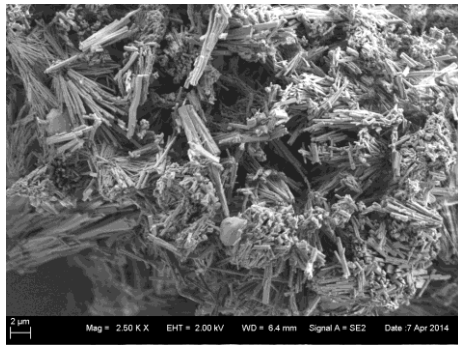
Maßstab:  200 µm

### 4.2.3.2.4.4 Rasterelektronenmikroskopie

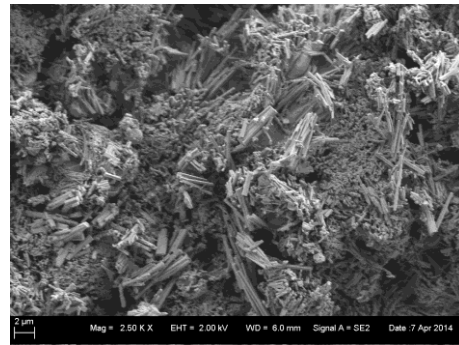
Die Proben der gemeinsamen Kristallisation von Ibuprofen und Lysin werden unter dem Rasterelektronenmikroskop bei 2500-facher Vergrößerung untersucht.

Die Rasterelektronenmikroskopie bestätigt die fehlende Beeinflussung des elektrischen Feldes auf den Prozess. Weder Größenbeeinflussung noch Habitusveränderung sind

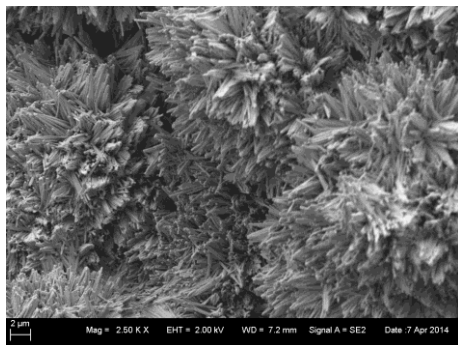
nachvollziehbar. Die Proben weisen einheitlich einen nadelförmigen Habitus auf. Zusätzlich sind in den Proben noch unterschiedlich große Nadelfragmente vorhanden. Neben den Nadeln finden sich einzelne runde Partikel (z.B. Abbildung 4.2-101). Hierbei könnte es sich um reines Ibuprofen handeln, welches im Versuchsansatz im Überschuss vorhanden ist und daher nicht vollständig für die Co-Kristallisation verbraucht wird. Als Beispiel werden vier Proben mit +25 V, +30 V, +35 V, +40 V sowie eine Referenzprobe abgebildet (Abbildung 4.2-101 - Abbildung 4.2-105).



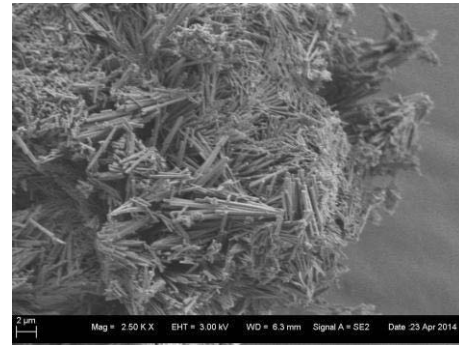
**Abbildung 4.2-101: REM Ibuprofen + Lysin +25 V 2500x**



**Abbildung 4.2-102: REM Ibuprofen + Lysin +30 V 2500x**



**Abbildung 4.2-103: REM Ibuprofen + Lysin +35 V 2500x**



**Abbildung 4.2-104: REM Ibuprofen + Lysin +40 V 2500x**



**Abbildung 4.2-105: REM Ibuprofen + Lysin Referenz 2500x**

### 4.2.3.2.4.5 Schmelzmikroskopie

Zur optischen Nachverfolgung der DSC-Messungen wird eine Probe mit +25 V bei 600-facher Vergrößerung mittels Schmelzmikroskopie untersucht. Die Heizrate liegt bei 10 °C/min.

Die Schmelzmikroskopie bestätigt die Ergebnisse der thermoanalytischen Untersuchung in der DSC. Bei 75 °C kommt es zum Schmelzen der überschüssigen Ibuprofenkristalle (Abbildung 4.2-106), bei 95 °C sind deutlich die Tropfen des geschmolzenen und aus dem Pulver ausgetretenen Ibuprofens erkennbar (Abbildung 4.2-107). Weiteres Aufheizen führt zum Schmelzen des Ibuprofen-Lysin-Co-Kristalles. Bei 208,52 °C ist eine deutliche Verkleinerung der verbliebenen Kristalle zu erkennen (Abbildung 4.2-108), welche bei 210,20 °C vollständig durchgeschmolzen sind (Abbildung 4.2-109).

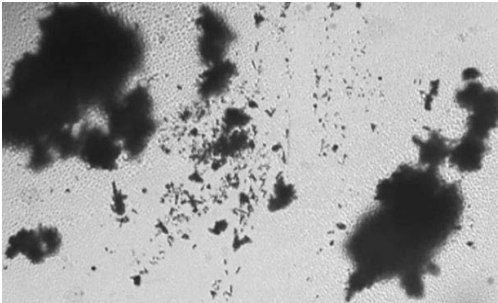


Abbildung 4.2-106: Heitztisch Ibuprofen + Lysin +25 V 75 °C

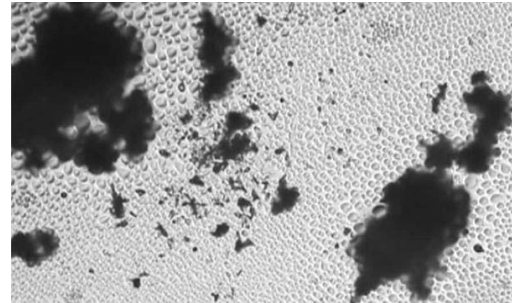


Abbildung 4.2-107: Heitztisch Ibuprofen + Lysin +25 V 95 °C

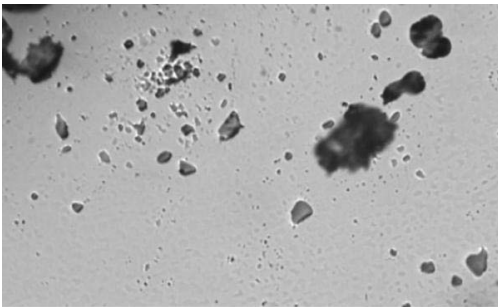


Abbildung 4.2-108: Heitztisch Ibuprofen + Lysin +25 V 208,52 °C

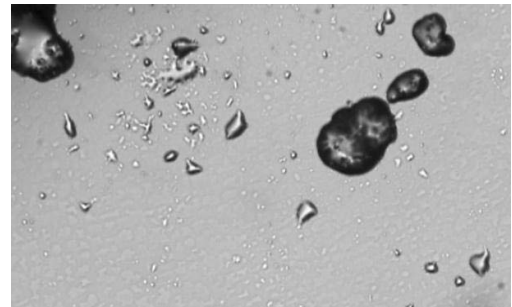


Abbildung 4.2-109: Heitztisch Ibuprofen + Lysin +25 V 210,20 °C

### 4.2.3.2.4.6 DVS-Messungen

Für Co-Kristalle von Ibuprofen mit Nicotinamid wird eine geringere Wasserdampfsorption berichtet [89]. Somit können Unterschiede im Sorptionsverhalten auf die Bildung eines Co-Kristalles hinweisen.

Die Messungen werden für eine Referenz, Ibuprofen und das in der Kristallisationsapparatur mit Ethanol ausgefällte Lysin durchgeführt. Es zeigt sich mit rund

14 % eine um circa 29 % niedrigere Wasserdampfsorption für die Referenzprobe (Abbildung 4.2-110). Das ausgefällte Lysin führt zu einer rund 43 %igen Massenzunahme (Abbildung 4.2-111). Reines Ibuprofen zeigt eine ausgeprägte Hydrophobizität und nimmt kaum Wasser auf. Dieses Ergebnis unterstützt die Literaturangaben und ist daher als ein weiterer Hinweis für die Entstehung eines Co-Kristalles zu werten.

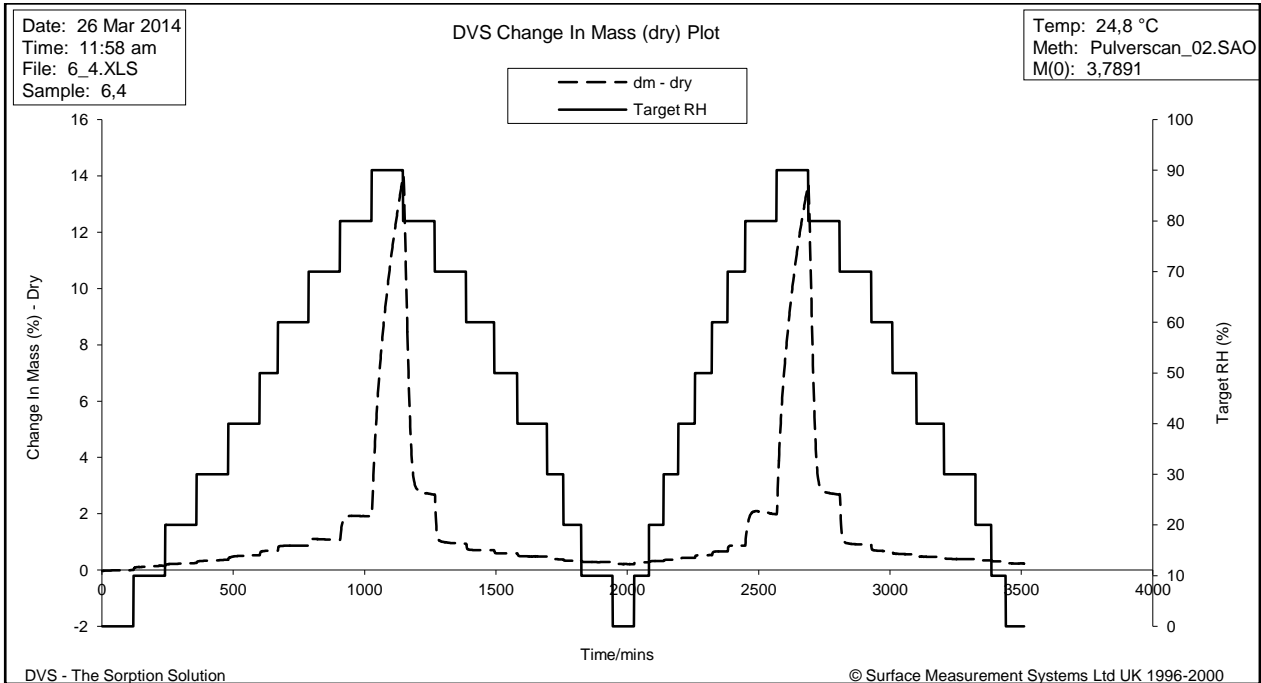


Abbildung 4.2-110: DVS Ibuprofen + Lysin Referenz

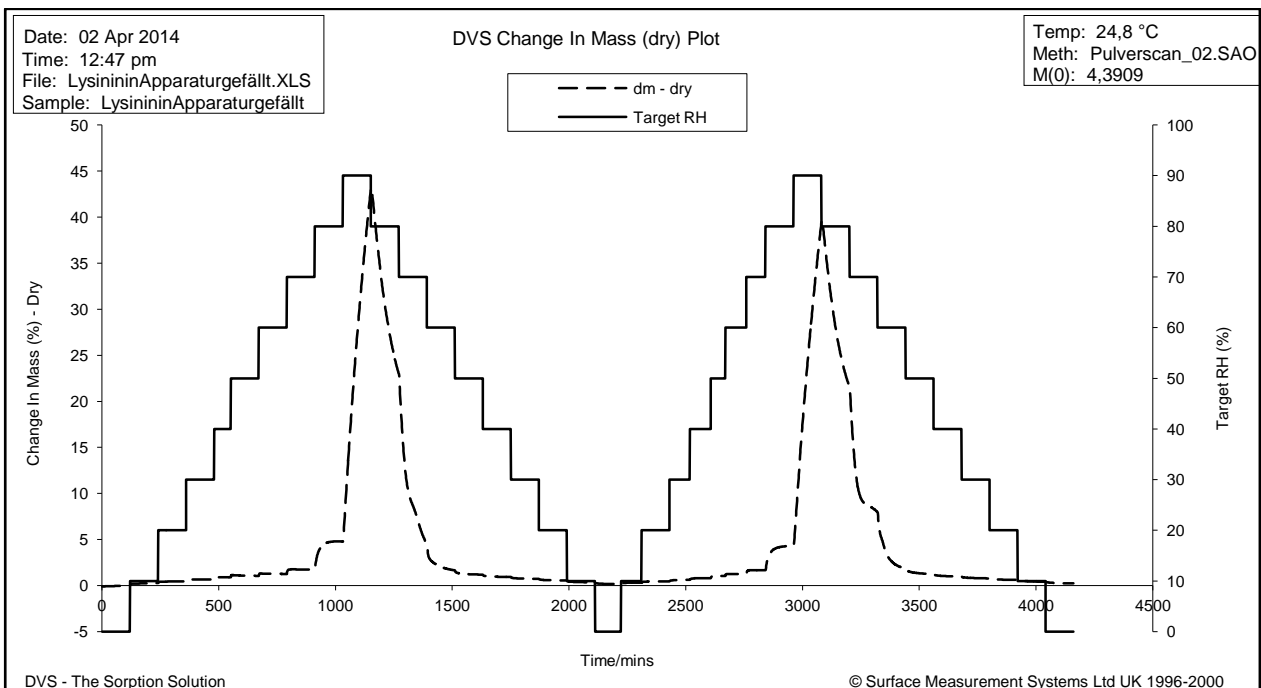


Abbildung 4.2-111: DVS Ibuprofen + Lysin Lysin mit Ethanol in Kristallisationsapparatur ausgefällt

### 4.2.3.2.4.7 Abschließende Bewertung

Der kontinuierliche Versuchsaufbau ist geeignet, um nach dem Prinzip der „reaction crystallization“, einen Co-Kristall aus Ibuprofen und Lysin herzustellen. Eine Beeinflussung durch das elektrische Feld hingegen kann nicht belegt werden. Sowohl die feldexponierten Proben, als auch die Referenzproben führen zu einem Co-Kristall. Größen- oder Habitusbeeinflussungen liegen nicht vor.

### 4.2.3.2.5 Ranitidinhydrochlorid

Das Ulcustherapeutikum Ranitidinhydrochlorid existiert in zwei polymorphen Formen (Form I und II) [13], welche sich in ihren physikochemischen Eigenschaften, wie Filtrierbarkeit und Trocknungseigenschaften unterscheiden [14]. Hierbei werden Form II günstigere Eigenschaften zugeschrieben. Zudem liegt mit Ranitidinhydrochlorid eine Substanz vor, an deren Beispiel die Relevanz von Polymorphismus und dessen korrekter Patentierung für die pharmazeutische Industrie eindrucksvoll beschrieben werden kann [15,16]. Von daher sind bei Ranitidinhydrochlorid Kristallpolymorphismus und die Herstellung der verschiedenen Formen von besonderer Bedeutung. Es soll näher untersucht werden, inwiefern ein elektrisches Feld Einfluss auf diesen Prozess nimmt, mit besonderem Schwerpunkt auf der entstehenden polymorphen Form.

Für die Untersuchungen werden vier Spannungen und Frequenzen mit negativer und positiver Polarität getestet (Tabelle 4.2-42).

Die Versuche werden durch DSC, Pulver-Röntgendiffraktometrie, Raman-Messungen und mikroskopische Verfahren ausgewertet.

**Tabelle 4.2-42: Ranitidinhydrochlorid Testparameter**

Spannung [V]	Feldstärke [V/m]
40	8000
35	7000
30	6000
25	5000

### 4.2.3.2.5.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges herangezogen.

Die Polymorphe von Ranitidinhydrochlorid schmelzen bei 138 °C (Form I) bzw. 140 °C (Form II) [13]. Wu et al. [13] berichten, dass die Literatur Bereiche von 134 – 140 °C (Form I)



I) und 140 – 144 °C (Form II) für den Schmelzvorgang angibt. Es ist somit eine Überschneidung der Schmelzsignale möglich. Eigene Messungen der Ausgangsmaterialien bestätigen mit  $136,94 \pm 0,17$  °C (Onset) bzw.  $140,12 \pm 0,17$  °C (Peak) niedrigere Signale für Form I. Polymorph II schmilzt mit  $139,15 \pm 0,13$  °C (Onset) und  $143,80 \pm 0,25$  °C (Peak) bei höheren Temperaturen.

Tabelle 4.2-43. DSC Ranitidinhydrochlorid Messdaten 10 °C/min

Spannung [V]	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD
+ 25	137,64 ± 2,16	142,35 ± 1,79
+ 30	139,47 ± 0,97	144,86 ± 1,36
+ 35	140,27 ± 1,60	145,79 ± 1,64
+ 40	138,88 ± 0,80	144,13 ± 1,14
-25	136,95 ± 1,28	142,16 ± 1,60
-30	139,33 ± 0,43	144,64 ± 0,75
-35	139,35 ± 0,93	144,80 ± 0,18
-40	139,10 ± 0,76	143,91 ± 1,14
0/Referenz	138,52 ± 1,74	143,44 ± 1,92

Es ist keine eindeutige Beeinflussung der Polymorphie durch das elektrische Feld vorhanden (Abbildung 4.2-112) (Tabelle 4.2-43). Allerdings sind leichte Verschiebungen zu niedrigeren Temperaturen bei Proben mit +25 V, -25 V als auch den Referenzen vorhanden. Primär weisen alle Ergebnisse auf Polymorph II hin. Es könnte

jedoch eine Verschiebung des Polymorphverhältnisses zu Form I bei niedrigen Spannungen (polaritätsunabhängig) bzw. den Referenzen vorliegen.

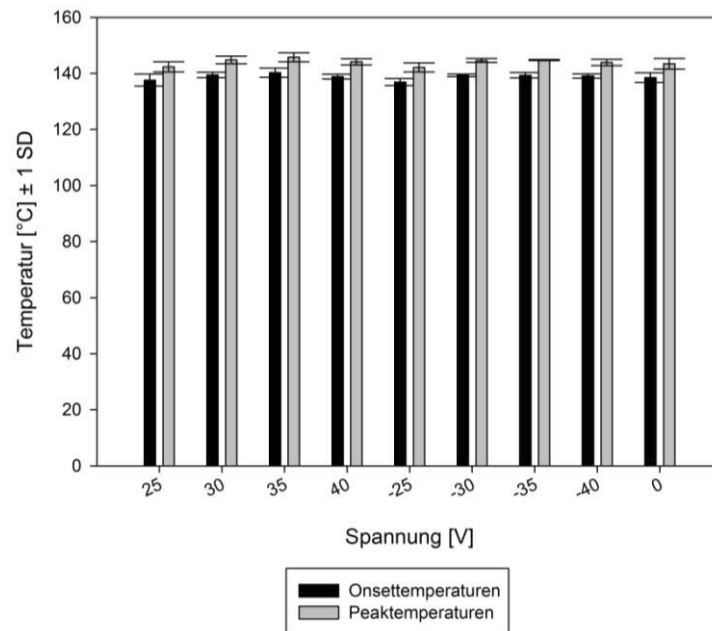


Abbildung 4.2-112: DSC Ranitidinhydrochlorid Messdaten 10 °C/min; 0 V = Referenz

## Ergebnisse

### 4.2.3.2.5.2 Pulver-Röntgendiffraktometrie (PXRD)

Zur Bestätigung der DSC-Messungen und der Annahme, dass eine Verschiebung in den Polymorphverhältnissen vorliegt, erfolgt die Analyse in der Pulver-Röntgendiffraktometrie. Die Ergebnisse der Pulver-Röntgendiffraktometrie werden beispielhaft an fünf Messungen erläutert (Tabelle 4.2-44). Es liegen vornehmlich Mischungen aus Form I und II vor. Für eine Probe mit +25 V sind jedoch nur Signale für Form I vorhanden, was auf keine bzw. sehr geringe Anteile an Form II hinweist. Wiederholungen ergeben jedoch eine Mischung zwischen Form I und II. Die Annahme, dass durch das elektrische Feld die Verhältnisse zwischen den Polymorphen beeinflusst werden, kann bestätigt werden. Es sind die Beugungswinkel in einem Messbereich von 7 – 20 °2 $\theta$  dargestellt.

Tabelle 4.2-44: PXRD Ranitidinhydrochlorid Beugungswinkel

Form I [°2 $\theta$ ]	Form II [°2 $\theta$ ]	+ 25 V a	Referenz a	+ 25 V b	Referenz b	+ 35 V
7,78	/	7,76	/	7,75	7,75	7,78
/	8,09	/	8,17	/	/	8,15
8,33	/	8,31	/	8,31	8,30	/
/	11,43	/	/	/	/	/
/	14,98	/	15,08	14,98	14,97	14,99
/	16,20	/	16,20	/	16,23	16,23
16,83	/	16,74	16,80	16,81	16,79	16,85
/	20,00	/	19,98	/	20,01	19,89
Polymorph		Form I	Form I/Form II	Form I/Form II	Form I/Form II	Form I/Form II

### 4.2.3.2.5.3 Mikroskopische Untersuchung

Die Analyse unter dem Keyence Mikroskop erfolgt bei 50-facher Vergrößerung.

Als Beispiel werden die Ergebnisse eines Versuchsdurchlaufes sowie die Referenzproben abgebildet (Tabelle 4.2-45 bis Tabelle 4.2-47). Unabhängig von der Feldpolarität liegen die Partikel in den Proben in zwei Habiti vor. Nadelförmige Kristalle und runde Kristallagglomerate sind in unterschiedlichen Verhältnissen in den Proben enthalten. Unter der Voraussetzung, dass unterschiedliche Polymorphe ebenfalls differierende Habiti aufweisen, werden die DSC-Messungen und die Pulver-Röntgendiffraktometrie bestätigt. Eine feldabhängige Beeinflussung der Partikelgröße kann nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4.2-45: Keyence Ranitidinhydrochlorid Messdaten +25 bis +40 V 50x

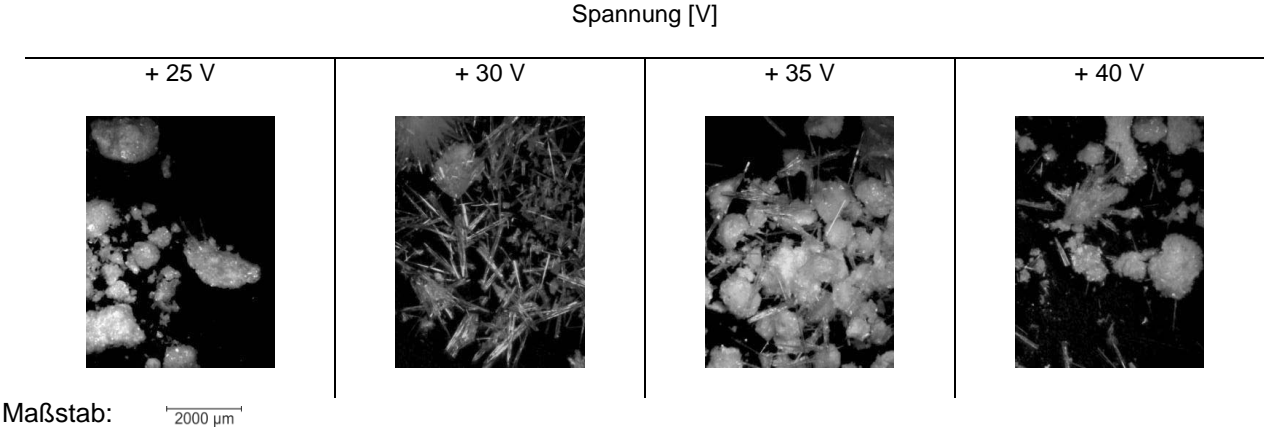


Tabelle 4.2-46: Keyence Ranitidinhydrochlorid Messdaten -25 bis -40 V 50x

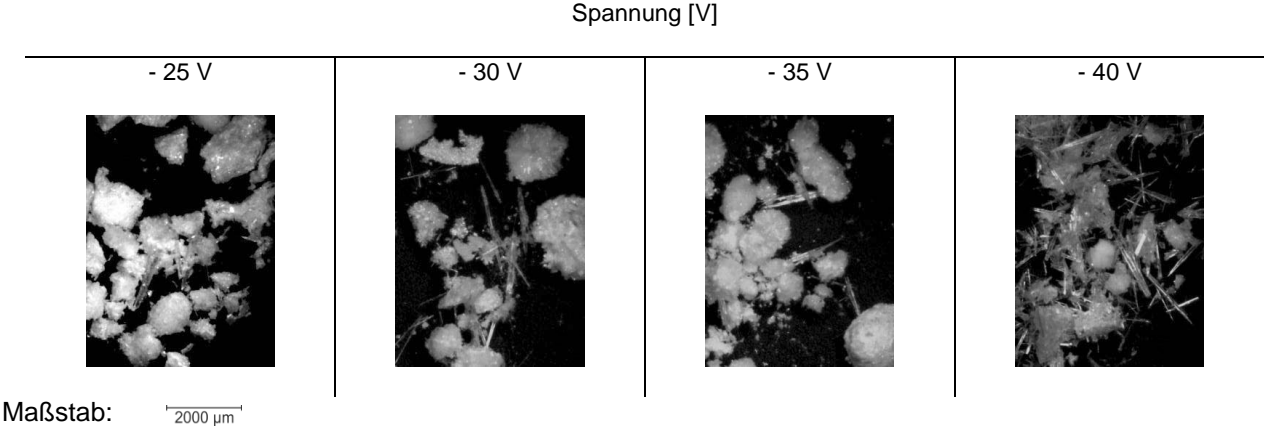
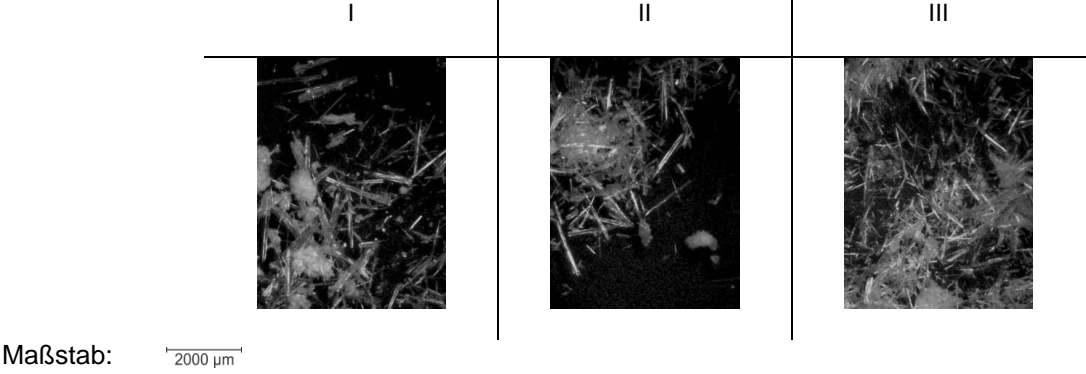


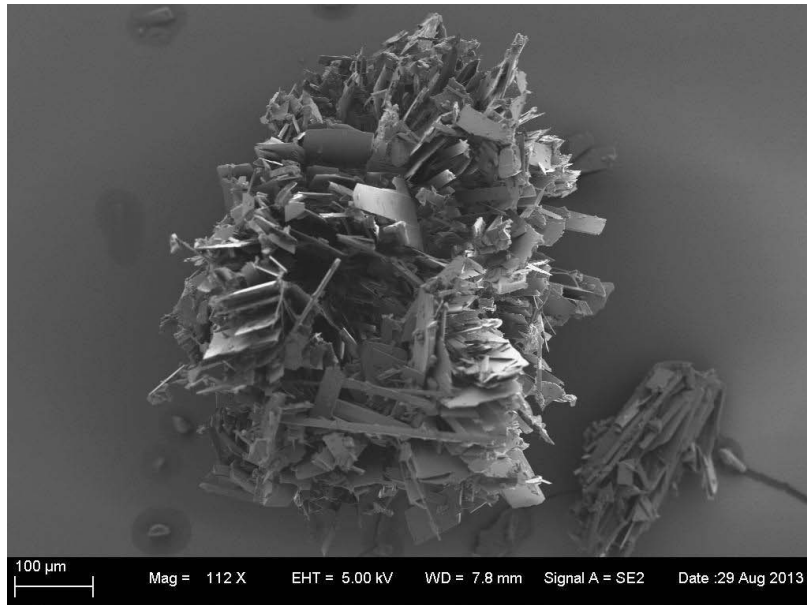
Tabelle 4.2-47: Keyence Ranitidinhydrochlorid Messdaten Referenzen 50x



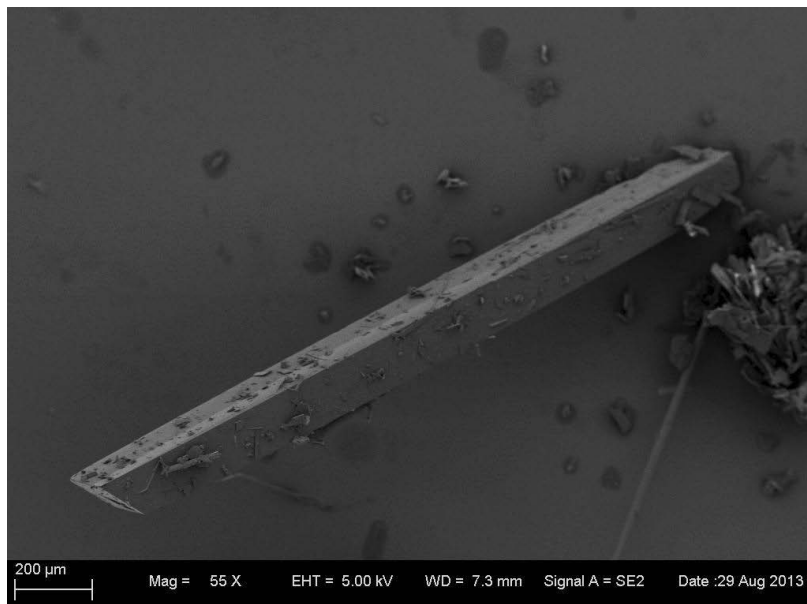
### 4.2.3.2.5.4 Rasterelektronenmikroskopie

Im Rasterelektronenmikroskop wird für die Probe mit +25 V untersucht, ob neben runden Kristallagglomeraten auch nadelförmige Partikel enthalten sind.

Es sind beide Kristallhabiti (Abbildung 4.2-113 & Abbildung 4.2-114) enthalten, auch wenn diese in der mikroskopischen Untersuchung kaum zu erkennen sind (Tabelle 4.2-45).



**Abbildung 4.2-113: REM Ranitidinhydrochlorid +25 V 112x**



**Abbildung 4.2-114: REM Ranitidinhydrochlorid +25 V 55x**

#### 4.2.3.2.5.5 Raman-Messungen

Um die Ergebnisse der mikroskopischen Verfahren, der PXRD und der DSC zusammenzuführen und den jeweiligen Kristallhabiti einen Polymorphen zuzuordnen, werden die Proben mit dem Ramanmikroskop analysiert.

Nachfolgend wird der zur Unterscheidung relevante Ausschnitt von  $1000\text{ cm}^{-1}$  –  $1800\text{ cm}^{-1}$  dargestellt. Der Vergleich erfolgt gegen die Spektren der reinen polymorphen Formen, welche über zwei typische Signale bei  $1209,24\text{ cm}^{-1}$  (Form I) (Abbildung 4.2-115) bzw.  $1186,37\text{ cm}^{-1}$  (Form II) (Abbildung 4.2-116) unterschieden werden können. Auch in der Literatur werden  $1208\text{ cm}^{-1}$  sowie  $1185\text{ cm}^{-1}$  als charakteristische Signale für Form I bzw. Form II berichtet [109].

Unterschiedlichen Kristallhabiti sind abweichenden Kristallformen zuzuordnen. Nadelförmige Kristalle enthalten Form II, wogegen die kugelförmigen Kristallagglomerate aus Polymorph I aufgebaut sind. So sind bei den nadelförmigen Partikeln (Abbildung 4.2-118 & Abbildung 4.2-120) Signale bei  $1186,06\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1186,14\text{ cm}^{-1}$  vorhanden. Bei den Agglomeraten werden typische Signale bei  $1209,69\text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 4.2-117) bzw.  $1208,74\text{ cm}^{-1}$  (Abbildung 4.2-119) erhalten. Neben den genannten typischen Ramanshifts sind zudem deutliche Übereinstimmungen mit den jeweiligen Vergleichsspektren vorhanden. In Tabelle 4.2-48 sind die charakterisierenden Banden der jeweiligen Probe und dem resultierenden Polymorph zugeordnet. Die Ramanspektren sind auf den Seiten 133 bis 135 dargestellt.

**Tabelle 4.2-48: Raman Ranitidinhydrochlorid Bandenzuordnung**

Probe	Bande [cm-1]	Polymorph
+25 V „Agglomerat“	1209,69	Form I
+25 V „Nadel“	1186,06	Form II
Referenz „Agglomerat“	1208,74	Form I
Referenz „Nadel“	1186,14	Form II

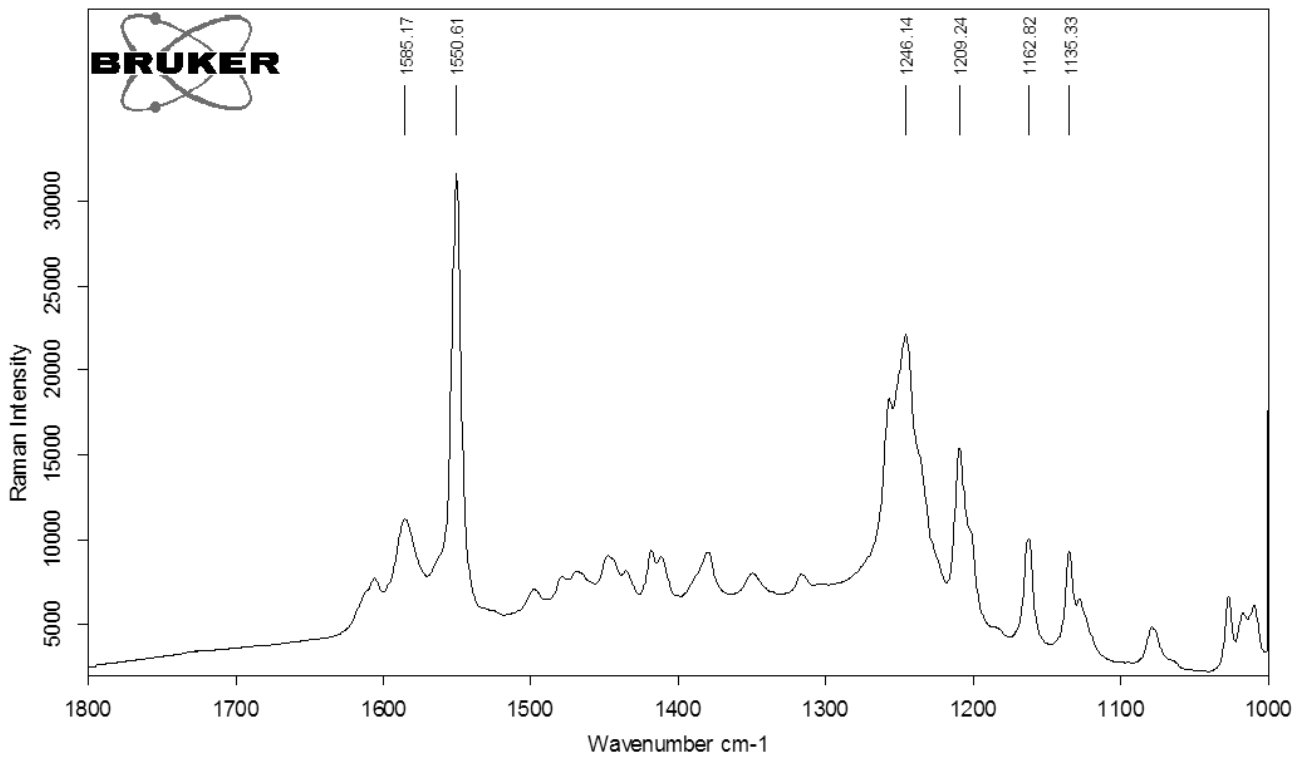


Abbildung 4.2-115: Raman Ranitidinhydrochlorid Form I

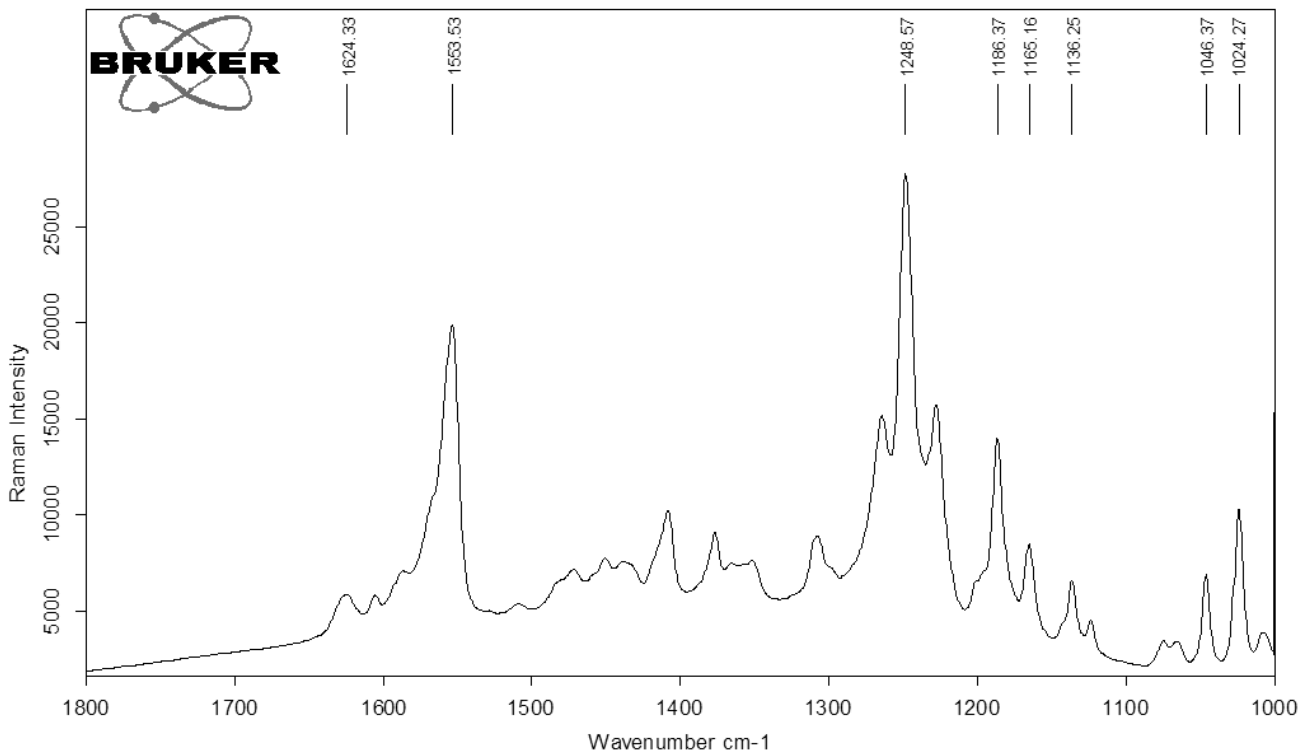


Abbildung 4.2-116: Raman Ranitidinhydrochlorid Form II

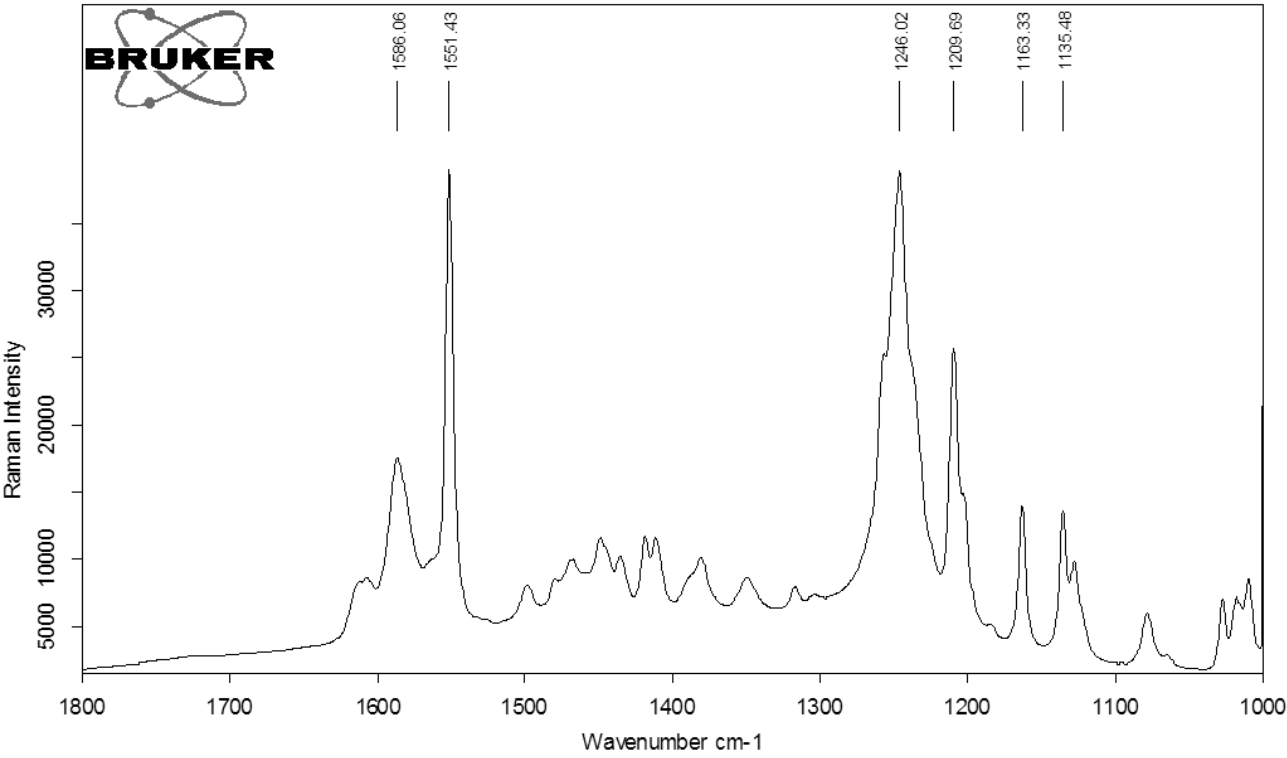


Abbildung 4.2-117: Raman Ranitidinhydrochlorid +25 V Agglomerat

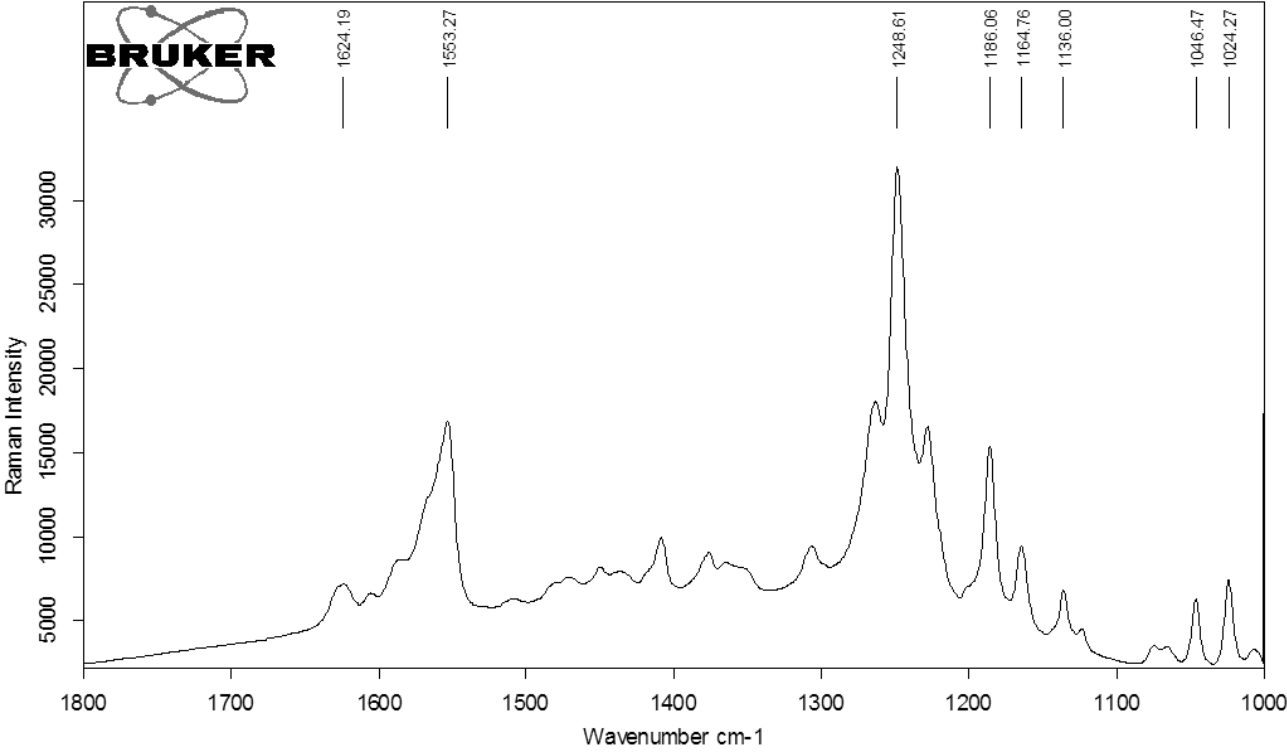


Abbildung 4.2-118: Raman Ranitidinhydrochlorid +25 V Nadel

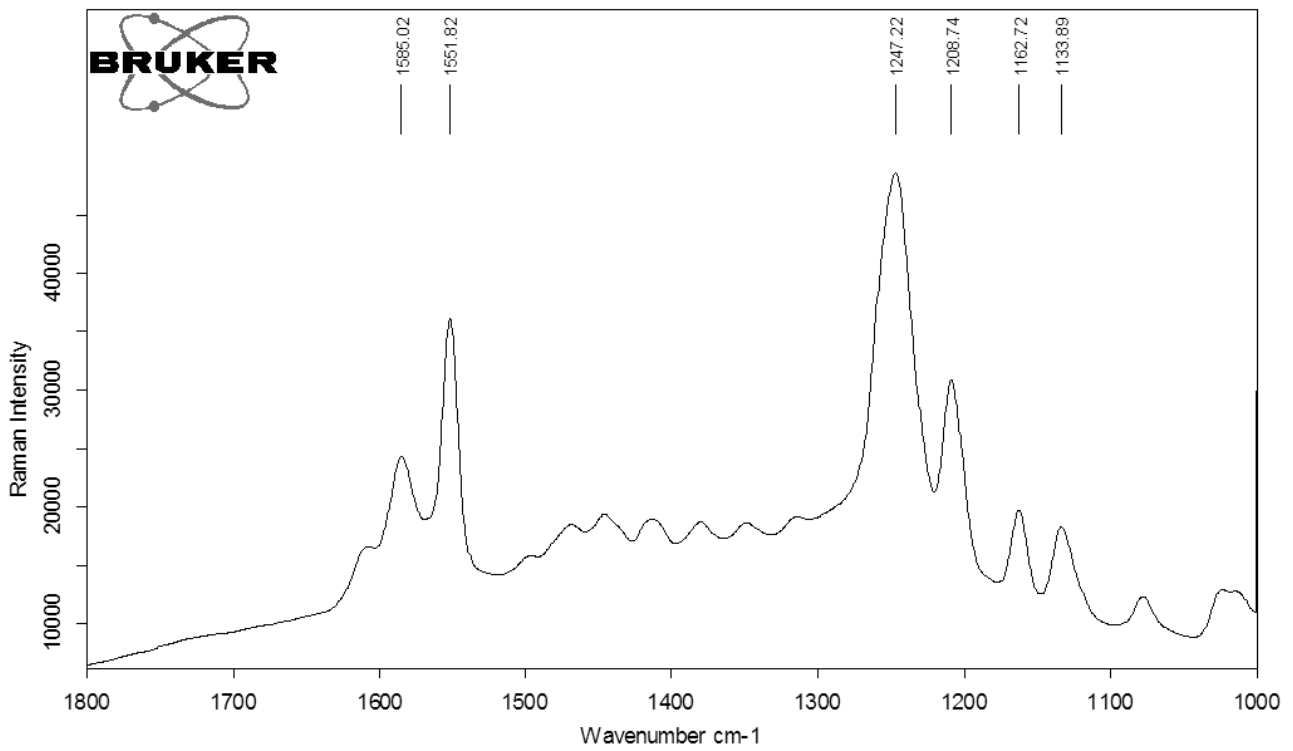


Abbildung 4.2-119: Raman Ranitidinhydrochlorid Referenz Agglomerat

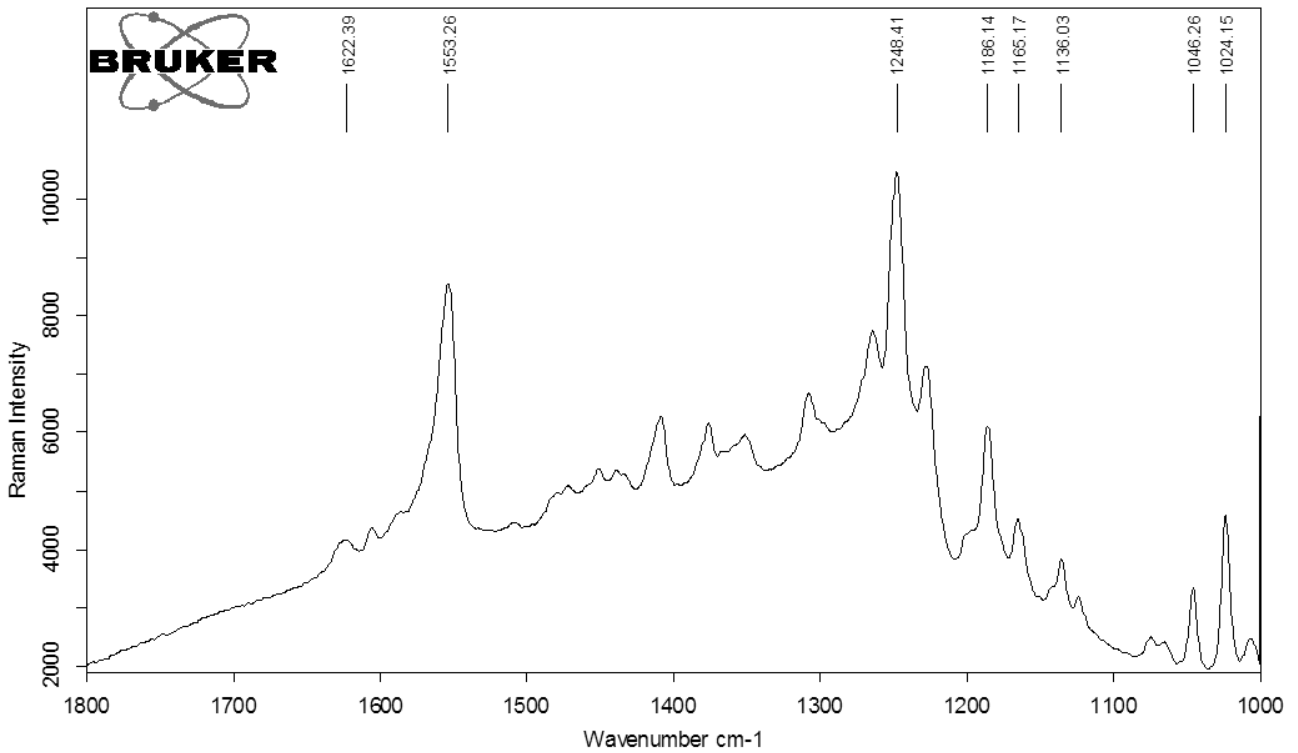


Abbildung 4.2-120: Raman Ranitidinhydrochlorid Referenz Nadel



#### 4.2.3.2.5.6 Abschließende Bewertung:

Das elektrische Feld hat einen Einfluss auf die Polymorphie bzw. das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Kristallformen des Ranitidinhydrochlorids. So sind Proben mit geringen Spannungen (25 V) oder auch die Referenzen zu Form I verschoben. Dagegen liegt bei Proben mit Spannungen  $\geq 30$  V eine leichte Verschiebung zur Form II vor. Ungeachtet dessen sind bei allen Proben beide Polymorphe nachzuweisen. Den beiden Polymorphen kann jeweils ein anderer Habitus zugeordnet werden. Eine reine Größenbeeinflussung oder Abhängigkeit von der Feldpolarisierung ist nicht nachzuweisen.

#### 4.2.3.2.6 Ranitidinhydrochlorid DOE

Für Ranitidinhydrochlorid ist abhängig vom elektrischen Feld (polarisationsunabhängig) eine Verschiebung im Polymorphenverhältnis vorhanden. Bei Spannungen  $\leq 25$  V wird eine leichte Verschiebung zu Form I und bei Spannungen  $\geq 30$  V zu Form II beobachtet.

**Tabelle 4.2-49: Ranitidinhydrochlorid DOE Übersicht Einzelversuche**

Einzelversuch-Nr.	Spannung [V]	Lagerung [h]
1	20	24
2	25	21
3	30	18
4	25	21
5	25	21
6	20	18
7	25	21
8	20	18
9	25	21
10	30	18
11	30	24
12	30	24
13	20	24

Zur Überprüfung dieser Beobachtung wird ein vollfaktorieller Versuchsplan (Design Expert ®) durchgeführt, mit positiven Spannungen und Lagerungsdauer als Einflussparameter (Tabelle 4.2-49). Die Lagerungsdauer ist in der Untersuchung mit aufgenommen, um den Einfluss des Kristallwachstums auf die Kristalleigenschaften abzubilden. Durch den statistischen Versuchsplan ist eine statistisch abgesicherte Bewertung der Messergebnisse zu erhalten. Ebenso erlaubt der vollfaktorielle Versuchsplan die Aussage, ob signifikante Beeinflussungen der Zielgrößen durch die ausgewählten

Faktoren vorliegen [110].

Die Versuche werden durch DSC, Raman-Messungen und Mikroskopie ausgewertet. Die statistische Bewertung der Messergebnisse erfolgt mit Design-Expert®.

4.2.3.2.6.1 DSC-Messungen

Zur Auswertung der Messungen werden sowohl die Onset- als auch die Peaktemperatur des Schmelzvorganges herangezogen.

In den DSC-Messungen (Tabelle 4.2-50) ist kein Unterschied zwischen den Probenkombinationen vorhanden. Die Messwerte stimmen mit den Vergleichswerten für Form II überein. Dies ist insbesondere für die Onsettemperaturen ersichtlich, aber auch die Peaktemperaturen weisen auf Form II hin.

Tabelle 4.2-50: DSC Ranitidinhydrochlorid DOE Messdaten 10 °C/min

Versuch	Spannung [V]	Lagerung [h]	Schmelzen (Onset) [°C] ± 1 SD	Schmelzen (Peak) [°C] ± 1 SD
1	20	24	140,73	146,54
2	25	21	140,49	145,51
3	30	18	140,98	146,20
4	25	21	139,70	145,99
5	25	21	141,37	147,13
6	20	18	140,00	146,57
7	25	21	138,37	144,54
8	20	18	140,88	147,00
9	25	21	139,25	144,86
10	30	18	139,18	144,61
11	30	24	140,72	146,69
12	30	24	138,40	144,42
13	20	24	141,50	147,00
Form I*	/	/	136,94 ± 0,17	140,12 ± 0,17
Form II*	/	/	139,15 ± 0,13	143,80 ± 0,25

\* eigene Messungen (Kapitel 4.2.3.2.5.1)

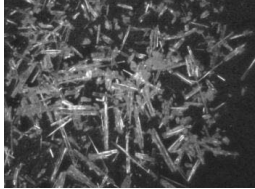
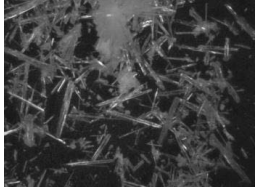
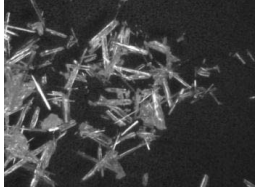
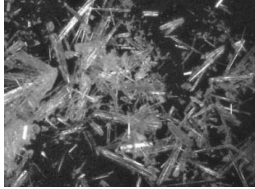
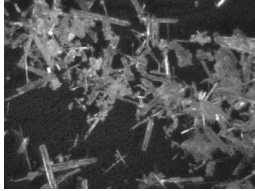
4.2.3.2.6.2 Mikroskopische Untersuchung


Die Bewertung der Partikelform in den Proben des vollfaktoriellen Versuchsplans wird mit dem Keyence Mikroskop bei 50-facher Vergrößerung durchgeführt. In Tabelle 4.2-51 ist jeweils eine Probe jeder Probenkombination abgebildet.

Es sind keine Abweichungen im Kristallhabitus zwischen den unterschiedlichen Probenkombinationen ersichtlich. Einheitlich liegen nadelförmige Partikel vor, welche

bezogen auf den Zusammenhang zwischen Habitus und Polymorph (Kapitel 4.2.3.2.5.5) Form II bestätigen und dadurch die DSC-Messungen. Es ist keine signifikante Partikelgrößenbeeinflussung vorhanden. Vereinzelt feinere Strukturen sind Kristallabrieb von Form II. Dies ergeben die Raman-Messungen (Kapitel 4.2.3.2.6.3).

**Tabelle 4.2-51: Keyence Ranitidinhydrochlorid DOE Messdaten 50x**

Probe	Spannung [V]	Lagerungsdauer [h]	
2	25	21	
8	20	18	
10	30	18	
11	30	24	
13	20	24	

Maßstab: 

#### 4.2.3.2.6.3 Raman-Messungen

Die Raman-Messungen bestätigen sowohl DSC als auch die mikroskopische Analyse. Die Proben enthalten einheitlich Form II. Es sind keine Anteile an Form I nachzuweisen, auch nicht für die feinen Kristallstrukturen. Als Beispiel sind zwei Ausschnitte des Ramanspektrums von Probe 11 (30 V & 24 h) in einem Bereich von  $1800 - 1000 \text{ cm}^{-1}$  dargestellt (Abbildung 4.2-121 & Abbildung 4.2-122).

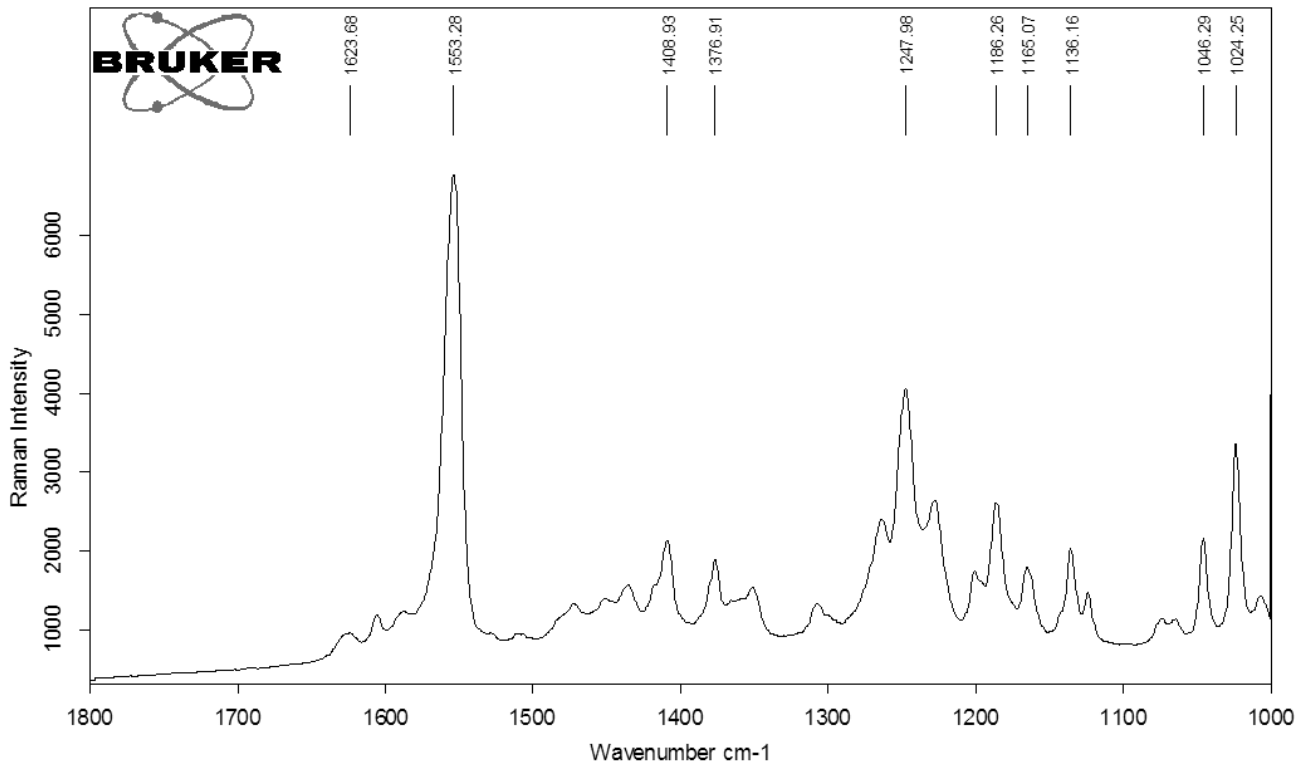


Abbildung 4.2-121: Raman Ranitidinhydrochlorid DOE Probe 11 nadelförmige Partikel

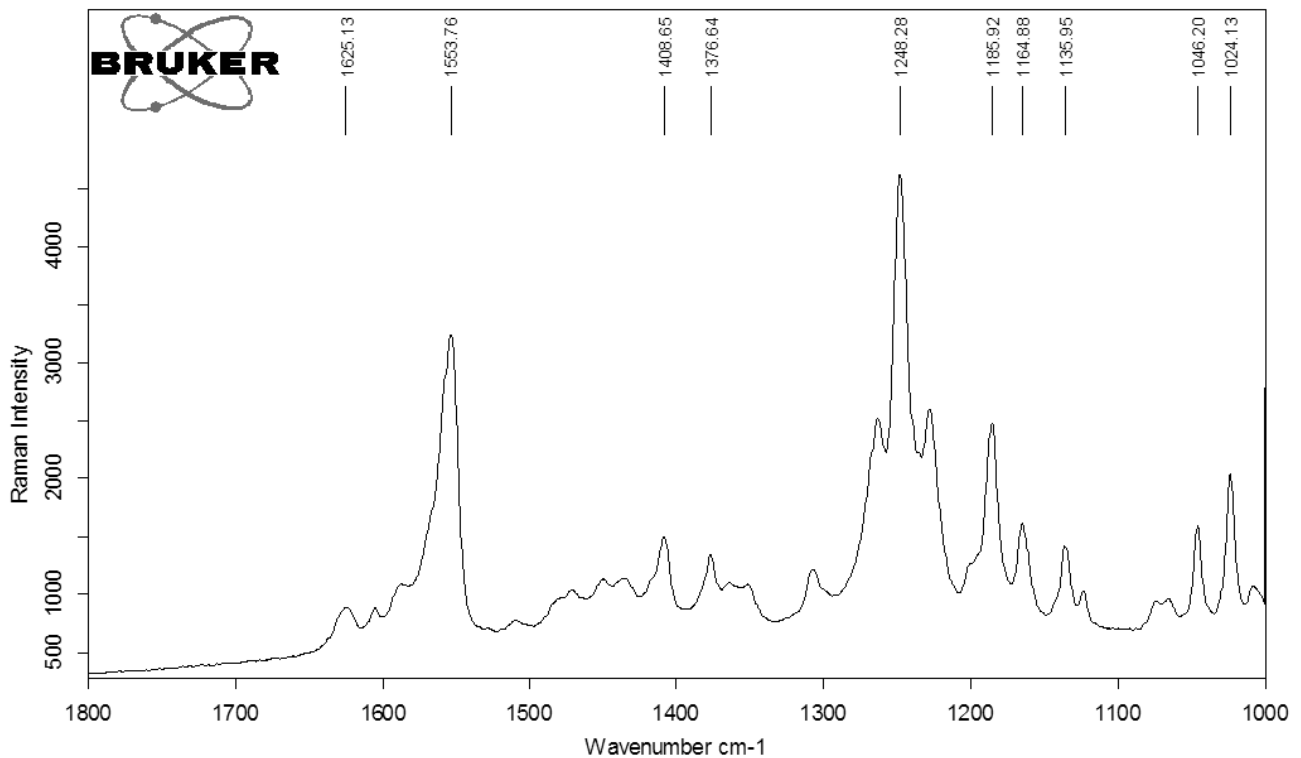
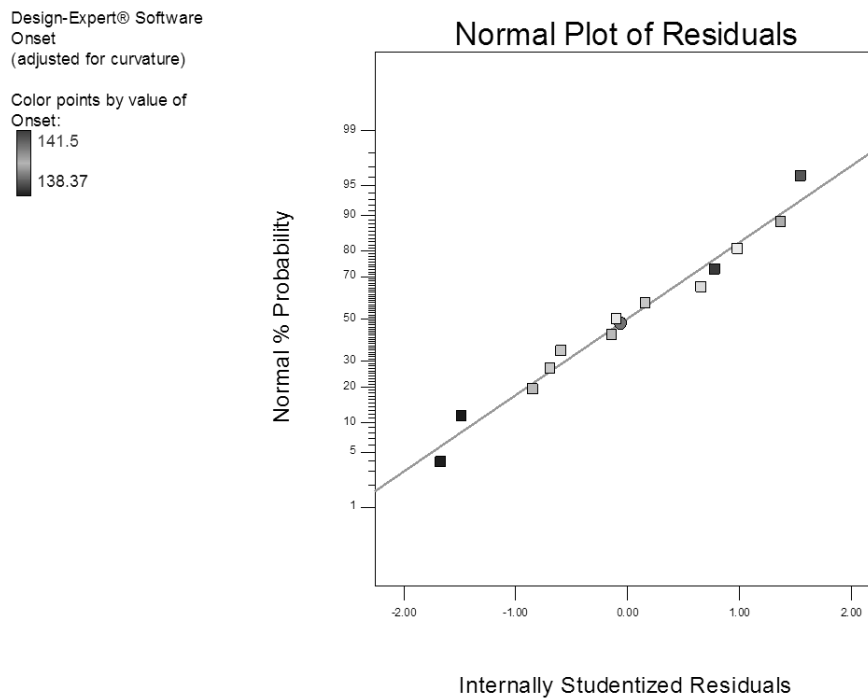


Abbildung 4.2-122: Raman Ranitidinhydrochlorid DOE Probe 11 feine Kristallstruktur

#### 4.2.3.2.6.4 Auswertung mit Design-Expert®

Die statistische Auswertung mit Design-Expert® zeigt keine signifikanten Unterschiede innerhalb der untersuchten Faktoren. Nachfolgend werden zur Verdeutlichung dieser Schlussfolgerung für die Zielgröße der Onsettemperatur drei Darstellungen aufgeführt, anhand derer beurteilt werden kann, ob eine signifikante Beeinflussung vorliegt, die Messwerte einen Trend zeigen oder Ausreißer vorliegen.



**Abbildung 4.2-123: Normal Plot of Residuals Onsettemperatur Ranitidinhydrochlorid DOE**

Bei dem in Abbildung 4.2-123 dargestellten Normal Plot (Wahrscheinlichkeitsnetz [111]) wird die Summenhäufigkeit auf der Abszisse aufgetragen [112]. In diesem Fall wird die der Residuen dargestellt. Diese Darstellung erlaubt eine Aussage über die erhaltenen Abweichungen der Messwerte und inwiefern diese durch die Zufallsstreuung zu erklären sind [111]. Nur bei einer deutlichen Abweichung von der Geraden sind die Werte Ausreißer und als wahre Effekte anzunehmen [110,111].

Im Wahrscheinlichkeitsnetz sind keine eindeutigen Abweichungen von der Geraden vorhanden, sodass die Messwertschwankungen durch die Zufallsstreuung erklärt werden. Es liegt keine Verschiebung zu Form I vor und somit ist Form II polymorphrein entstanden.

Design-Expert® Software  
Onset

- ▲ Error estimates
- A: Spannung
- B: Lagerungsdauer
- Positive Effects
- Negative Effects

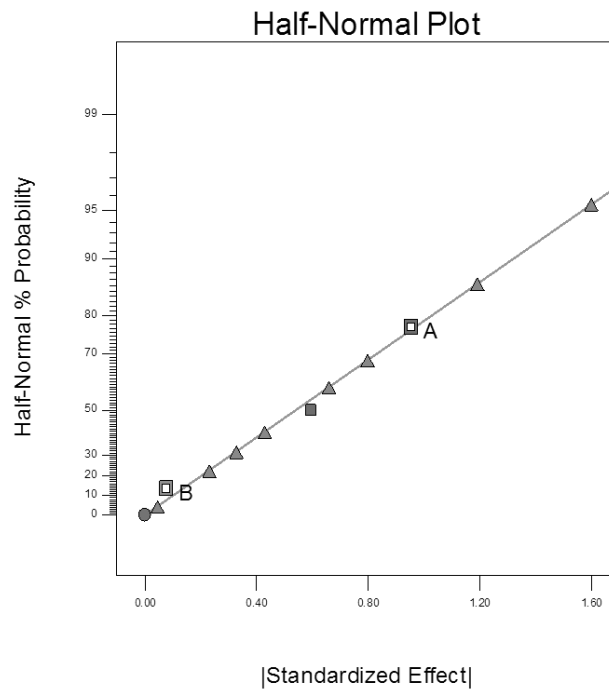


Abbildung 4.2-124: Half-Normal Plot Onsettemperatur Ranitidinhydrochlorid DOE

In Abbildung 4.2-124 ist der Half-Normal Plot (halbes Wahrscheinlichkeitsnetz [111]) abgebildet. Auch diese Darstellung ist zur Beurteilung von Messwertschwankungen geeignet. Hierbei werden nur positive Vorzeichen dargestellt [110], sodass Ausreißer und somit signifikante Beeinflussungen am oberen Ende der Geraden liegen. Dadurch sind diese leichter zu erkennen [111]. Hierbei gilt, dass alle Werte, welche deutlich rechts von der erhaltenen Geraden auftreten, als „wichtige“ Werte zu deuten sind [110].

Auch diese Darstellung ergibt keine eindeutige Abweichung von der Geraden, sodass sich die vorherige Schlussfolgerung, dass polymorphrein Form II entstanden ist, bestätigt.

Design-Expert® Software  
Onset  
(adjusted for curvature)

Color points by value of  
Onset:  
141.5  
138.37

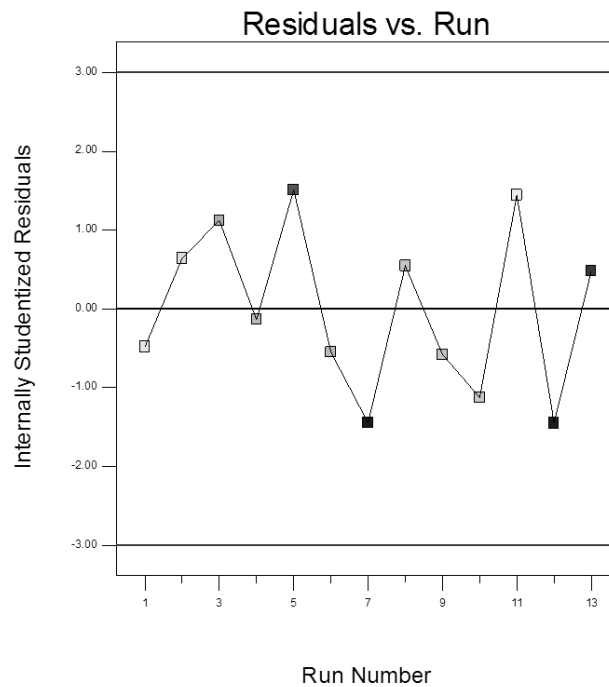


Abbildung 4.2-125: Residuals vs. Run Onsettemperatur Ranitidinhydrochlorid DOE

Zur Beurteilung, ob sich während der Versuchsdurchführung ein Trend ausgebildet hat, werden die Residuen gegen die Versuchsnummer aufgetragen (Abbildung 4.2-125). Für den durchgeführten vollfaktoriellen Versuchsplan ist kein Trend zu erkennen, da die einzelnen Messwerte zufällig verteilt sind [110].

#### 4.2.3.2.6.5 Abschließende Bewertung:

Die systematische Untersuchung des Kristallisationsprozesses zeigt, dass auch bei niedrigen Spannungen Form II entsteht und keine Verschiebung zu Form I vorhanden ist. Auch ein Einfluss der Lagerzeit nach Feldexposition auf die Bildung bestimmter Polymorphe ist nicht belegbar. Eine Steuerung des Polymorphen über bestimmte Spannungen kann nicht nachgewiesen werden.

### 4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Beeinflussung eines Kristallisationsprozesses durch ein elektrisches Feld ist vornehmlich für Proteine geeignet. Die Untersuchungen mit einem für den industriellen Maßstab entwickelbaren Versuchsaufbau und kurzen Expositionszeiten zeigen keinen umfassenden Einfluss auf pharmazeutisch-technologisch relevante Parameter der untersuchten kleinen Arzneistoffmoleküle. Die Kombination des elektrischen Feldes mit dem „Green Chemistry“ – Ansatz unter Verzicht auf toxische und umweltschädliche Lösungsmittel sowie niedere Temperaturen erweist sich bei den untersuchten Modellsubstanzen als weniger geeignet. Hervorzuheben ist die deutliche Größenbeeinflussung durch die neuartige Kombination von Wechselströmen und niederen Feldstärken.

Nachfolgend soll die Entscheidung für die angewendeten Versuchsbedingungen erläutert und mögliche Ursachen sowie Zusammenhänge für die geringe Einflussnahme des elektrischen Feldes diskutiert werden. Auch werden Möglichkeiten für weiterführende Experimente dargelegt.

Um den Einfluss des elektrischen Feldes klar herauszuarbeiten, wurde auf kristallisationsbestimmende Einflussfaktoren wie Alterung der Lösungen, Zusätze und Variation der Lösungsmittelzusammensetzung verzichtet. Toxische und umweltschädliche Lösungsmittel sowie extreme Temperaturen wurden unter Beachtung des „Green Chemistry“ – Ansatzes nach Möglichkeit nicht verwendet. Auch sollte auf extrem lange Einwirkzeiten verzichtet werden.

Bei einer vorherigen Alterung der Lösungen [17,18,35] bilden sich feldunabhängig erste Kristallkeime. Zusätze wie Natriumchlorid, Ammoniumsulfat oder Polyethylenglycol [21,42] führen ebenso zu einer feldunabhängigen Einflussnahme. So ist zum Beispiel Natriumchlorid ein Inhibitor der  $\alpha$ -Glycinbildung [34,84]. Die Lösungsmittelzusammensetzung wird innerhalb einer Versuchsreihe nicht variiert, da Abhängigkeiten des Polymorphismus [20,33,34,44] und des Kristallhabitus [7,43] vom eingesetzten Lösungsmittel vorliegen. In der Literatur werden Temperaturbereiche von 0 – 30 °C [17,18,21–23,36] getestet, wobei für niedrigere Temperaturen deutlichere Feldeffekte berichtet werden [22,36]. Auf Grund meines „Green Chemistry“ – Ansatzes erfolgt die Kristallisation nach Möglichkeit bei Raumtemperatur. In der Literatur liegen die Einwirkzeiten des elektrischen Feldes zwischen 0,1 Sekunden [20] und 12 Wochen [24].



Unter dem Gesichtspunkt einer möglichst einfachen industriellen Umsetzbarkeit werden Einwirkzeiten von wenigen Minuten angestrebt.

Zusätzlich zu den Versuchsbedingungen wurden von der Literatur abweichende Modellsubstanzen getestet. Bis auf Glycin werden in der Literatur nur Proteine und somit Makromoleküle untersucht. In der vorliegenden Arbeit sollte die Übertragbarkeit auf kleine Moleküle getestet werden. Die Modellsubstanz Naproxen hat z.B. mit 230,26 g/mol [113] eine rund 62-fach erniedrigte Molmasse verglichen zu Lysozym mit 14388 g/mol [114]. Chemisch unterscheiden sich Proteine von den in dieser Arbeit getesteten Substanzen zum einen in den vorhandenen funktionellen Gruppen und Bindungstypen, aber auch in ihrer räumlichen Struktur. Proteine weisen überwiegend Peptidbindungen auf, wogegen die Modellsubstanzen, bis auf Enalaprilmaleat, keine Peptidbindungen im Molekül enthalten. Zusätzlich ordnen sich Proteine noch in Sekundär-, Tertiär-, und Quartärstrukturen an, welche einen strukturellen Unterschied zu kleinen Probemolekülen darstellen.

Weitere Abhängigkeiten sind in den Elektroden begründet. So wird die Kristallisation durch das Elektrodenmaterial [38], die Anzahl und Anordnung der Elektroden [22] sowie deren Materialdicke [115] beeinflusst. Auch der vorliegende Übersättigungsgrad einer Lösung ist relevant für die Beeinflussung durch das elektrische Feld [17].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die in der Literatur beschriebenen Abhängigkeiten ergeben für weiterführende Experimente nachfolgend dargestellte Möglichkeiten.

Zum einen sollte die Kombination von Wechselstrom und niederen Feldstärken weiter verfolgt werden und auf die Kristallisation von Proteinen angewendet werden. Ebenso sollten weitere „small molecules“ für diese Versuchsausrichtung getestet werden. Neben der direkten Versuchsübertragung auf neue Modellsubstanzen bieten sich Abwandlungen des entwickelten Prozesses an. So ist in Abkehr von dem „Green Chemistry“ – Ansatz die Verwendung weiterer Lösungsmittel oder tieferer Prozesstemperaturen möglich. Auch eine deutliche Verlängerung der Expositionszeit gegenüber dem elektrischen Feld ist eine Option. Diese wäre über einen diskontinuierlichen Versuchsaufbau zu erreichen, wodurch sich jedoch das Ziel einer industriellen Anwendbarkeit nur noch schwer umsetzen ließe. Neben umfassenden Änderungen am Versuchsprinzip oder den Prozessbedingungen könnten Weiterentwicklungen der bestehenden kontinuierlichen Apparaturen erfolgen. Zum Einen wäre durch eine Vergrößerung der Zellhöhe und damit der Elektrodenlänge eine Erhöhung der Expositionszeit zu erreichen. Auch Änderungen an den Elektroden,

besonders Material oder Dicke, könnten in einen Änderungsansatz einfließen. Da für die bestehenden Prozesse eine Abhängigkeit vom Fällungsverhältnis beobachtet wurde, ist auch dieser Parameter für weitere Untersuchungen interessant.

Dahingegen nicht relevant erscheint die Polarisierung des elektrischen Feldes. In der vorliegenden Arbeit wird keine Abhängigkeit von diesem Parameter ermittelt.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit adressiert zwei Hauptgesichtspunkte. Zum einen die Entwicklung von, für die Kristallisation im elektrischen Feld geeigneter, Versuchsaufbauten und in einem zweiten Schritt die Evaluation sowohl neuartiger als auch bekannter Versuchsansätze zur Kristallisation im elektrischen Feld am Beispiel von „small molecule“ Modellsubstanzen.

Es wurden drei für die Kristallisation von Arzneistoffen geeignete Versuchsaufbauten entwickelt. Hierbei sind die kontinuierlichen Apparaturen (Kapitel 4.1.2.2 & Kapitel 4.1.3.1) für eine reproduzierbare Kristallisation und kontrollierte Feldbeeinflussung geeignet. Ebenso ist durch den kontinuierlichen Aufbau die industrielle Umsetzbarkeit, vor allem der „scale up“, möglich. Für eine industrielle Nutzung dieses Verfahrens ist dies entscheidend, da bisher in der Literatur beschriebene Versuchsdesigns sehr geringe Volumina beinhalteten und die Möglichkeiten zur Maßstabsvergrößerung nicht adressiert werden. Mit den kontinuierlichen Versuchsaufbauten wird zudem eine hohe Variabilität der Probenvolumina, der Probenanzahl und der Fällungsverhältnisse

$\left( \frac{\text{Pumprate} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \text{Arzneistofflösung}}{\text{Pumprate} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] \text{Nicht-Lösungsmittel}} \right)$  erreicht.

Die Untersuchungen mit dem zum industriellen Maßstab entwickelbaren Versuchsdesign bestätigten die in der Literatur berichteten Einflüsse auf pharmazeutisch-technologisch relevante Parameter nur teilweise. Der innovative Ansatz die Kristallisation von kleinen Arzneistoffmolekülen („small molecules“) durch ein elektrisches Feld zu beeinflussen und dabei, nach dem „Green Chemistry“ – Ansatz, auf toxische und umweltschädliche Lösungsmittel, niedrige Temperaturen sowie weitere Zusätze zu verzichten, ist nur in Ansätzen erfolgreich. Es können nur geringe Beeinflussungen des Kristallisationsprozesses belegt werden. Die Verwendung einer kontinuierlichen Kristallisationsapparatur zeigt jedoch in einigen Fällen Vorteile gegenüber den durch konventionelle Apparaturen kristallisierten Vergleichsmaterialien.

Bei der Untersuchung der Beeinflussung durch Wechselstrom und niedere Feldstärken (Kapitel 4.2.2) zeigen Naproxen und Glycin sowohl frequenz- als auch spannungsabhängige Größenbeeinflussungen. Für die restlichen Modellsubstanzen (Flurbiprofen und Enalaprilmaleat) ist keine systematische oder reproduzierbare

Einflussnahme nachweisbar. Eine Polymorphiebeeinflussung oder Habitusänderung ist für diesen Versuchsteil nicht messbar.

Für die literaturnahen Experimente mit hohen (maximal 1 280 000 V/m) als auch niedrigen (maximal 8000 V/m) Gleichstromfeldern (Kapitel 4.2.3) ist keine signifikante Größenbeeinflussung oder Habitusänderung zu belegen. Auch eine deutliche Polymorphiebeeinflussung zeigt sich nicht. Für Ranitidinhydrochlorid wird im DOE-Experiment (Kapitel 4.2.3.2.6), verglichen zu den Vorversuchen, eine polymorphreine Kristallisation und damit verbundene Habitusveränderung erhalten.

Die ergänzend untersuchte Beeinflussung des Co-Kristallisationsprozesses nach dem Prinzip einer „reaction crystallization“ (Kapitel 4.2.3.2.2) durch niedrige Gleichstromfelder ergibt keine Beeinflussung. Die Kombination von Ibuprofen und Lysin (Kapitel 4.2.3.2.4) führt zu einem Co-Kristall, jedoch ohne nachweisbare Einflussnahme durch das Feld. Für den Ansatz Naproxen + Glycin (Kapitel 4.2.3.2.3) ist keine Co-Kristallisation vorhanden.

Die Untersuchungen zeigen Abhängigkeiten vom Fällungsverhältnis, wogegen keine Beeinflussung durch die Feldpolarisation nachzuweisen ist.

## 6 Abstract (english version)

This work addresses two main objectives. One objective was to develop crystallization setups suitable for a reproducible crystallization under the influence of an electrical field. Secondly the influence of several, innovative and already known, experimental approaches for the crystallization in the electric field was evaluated. Experiments were carried out using small API molecules, instead of proteins (macromolecules), which are mainly used for literature-reported experiments. One exception is Glycine, which is used in this thesis as well as in literature.

For this thesis three setups were developed, and a continuous apparatus (chapter 4.1.2.2 & chapter 4.1.3.1) was found to be suitable for a reproducible crystallization and controlled field exposure. The continuous setups enable scale up and development of an industrial application. In literature experimental setups, containing very small volumes, were tested. The scalability aspect was not addressed. Additionally the continuous approaches are flexible in volume, number of samples and solvent/anti-solvent ratio.

The investigations applying the industrial applicable setup comprising short exposure times combined with a green chemistry approach do not exhibit a profound influence on pharmaceutical-technological relevant properties of small API molecules. However, the use of a continuous crystallization approach was found to result in advantageous product properties in some cases. The innovative approach of combining alternating current and low electrical fields results in a decreased particle size for Naproxene and Glycine. For other investigated molecules (Flurbiprofene and Enalaprilmaleate) no reproducible or systematic influence was found. No changes in polymorphism or crystal habit are measurable.

The literature related experiments, direct current combined with high (maximum 1 280 000 V/m) and low (maximum 8000 V/m) field strength do not exhibit any changes in crystal habit or particle size. In comparison to preliminary results DOE-experiments for Ranitidine hydrochloride (chapter 4.2.3.2.6) lead to a pure crystallization of one particular polymorph. For Ranitidine hydrochloride different polymorphs exhibit different crystal habits.

The complementary examined influence of an electrical field on the co-crystallization process does not exhibit any changes caused by the field. The experiments within this thesis exhibit a dependency of the solvent/anti-solvent ratio. No influence is observed for the field polarization.

## 7 Verzeichnis der verwendeten Symbole und Abkürzungen

Abkürzung/Symbol	Bedeutung
%	Prozent
µl	Mikroliter
API	Active Pharmaceutical Ingredient = Arzneilich wirksamer Bestandteil
Aqua dem.	Demineralisiertes Wasser
Bzw.	beziehungsweise
C <sub>max</sub>	Eingesetzte maximale Konzentration
C <sub>s</sub>	Sättigungskonzentration
d	Tage
d.h.	Das heißt
DOE	Design of Experiments = statistische Versuchsplanung
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FV	Fällungsverhältnis
h	Stunde(n)
mg	Milligramm
Min	Minute
ml	Milliliter
N/A	nicht verfügbar
PXRD	Powder X-ray Diffraction = Pulver-Röntgendiffraktometrie
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	Relative Luftfeuchte in Prozent
SD	Standardabweichung
TGA	Thermogravimetrie
u.a.	Unter anderem
UpM	Umdrehungen pro Minute
V/m	Volt pro Meter
V <sub>pp</sub>	Volt peak to peak = Spitze-Spitze-Wert
z.B.	Zum Beispiel

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Voigt R und Fahr A. Pharmazeutische Technologie. 10. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2006.
- [2] Matz G. Kristallisation. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer-Verlag; 1969.
- [3] Nii S und Takayanagi S. Growth and size control in anti-solvent crystallization of glycine with high frequency ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry* 2014;21:1182–1186.
- [4] Rasenack N. Optimierung physikochemischer Arzneistoffeigenschaften durch Verfahren zur kontrollierten Kristallisation. Dissertation. Kiel; 2003.
- [5] Bauer KH, Lippold BC und Egermann H. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 8. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006.
- [6] Florence AJ. Polymorph screening in pharmaceutical development. *Polymorphism Screening*;2010:28–33.
- [7] Martin AN und Leuenberger H. Physikalische Pharmazie. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2002.
- [8] Anastas P und Eghbali N. Green chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Reviews* 2010;39:301–312.
- [9] Europäisches Arzneibuch amtliche deutsche Ausgabe. Grundwerk 2011. 7. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag [u.a.]; 2011.
- [10] Halebian JK. Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975;64:1269–88.
- [11] Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W und Morris J. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharmaceutical Research* 2001;18:859–866.
- [12] Morissette SL, Soukasene S, Levinson D, Cima MJ und Almarsson Ö. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003;100:2180–2184.
- [13] Wu V, Rades T und Saville DJ. Stability of polymorphic forms of ranitidine hydrochloride. *Pharmazie* 2000;55:508–512.
- [14] Crookes DL. Form 2 von Ranitidin Hydrochlorid und dessen Verwendung(DD 298 099 A5); 1990.
- [15] Ranitidin (Sostril,Zantic u.a.) nicht gleich Ranitidin. *arznei-telegramm*;1995:82–83.
- [16] The Pharma Letter. Glaxo/novopharm trial over zantac patent. [01.04.2014]; Verfügbar unter: <http://www.thepharmaletter.com/article/glaxo-novopharm-trial-over-zantac-patent>.
- [17] Aber JE, Arnold S, Garetz BA und Myerson AS. Strong DC electric field applied to supersaturated aqueous glycine solution induces nucleation of the  $\gamma$  polymorph. *Physical Review Letters* 2005;94:145503/1–145503/4.
- [18] Garetz BA, Myerson AS, Arnold S und Aber JE. Method for using a static electric field to induce crystallization and to control crystal form(US 2005/0256300 A1): Intellectual Ventures Holding 19; 2005.
- [19] Garetz BA, Matic J und Myerson AS. Polarization switching of crystal structure in the nonphotochemical light-induced nucleation of supersaturated aqueous glycine solutions. *Physical Review Letters* 2002;89:175501/1-175501/4.

- [20]Myerson AS und Garetz BA. Method for using laser light to control crystal form(US 64 26 406 B1); 2000.
- [21]Taleb M, Didierjean C, Jelsch C, Mangeot JP, Capelle B und Aubry A. Crystallization of proteins under an external electric field. *Journal of Crystal Growth* 1999;200:575–582.
- [22]Niето-Mendoza E, Frontana-Uribe BA, Sazaki G und Moreno A. Investigations on electromigration phenomena for protein crystallization using crystal growth cells with multiple electrodes: effect of the potential control: Proceedings of the 14th International Conference on Crystal Growth and the 12th International Conference on Vapor Growth and Epitaxy. *Journal of Crystal Growth* 2005;275:1437–1446.
- [23]Hou D und Chang H. AC field enhanced protein crystallization. *Applied Physics Letters* 2008;92:223902/1–223902/3.
- [24]Taleb M, Didierjean C, Jelsch C, Mangeot JP und Aubry A. Equilibrium kinetics of lysozyme crystallization under an external electric field. *Journal of Crystal Growth* 2001;232:250–255.
- [25]Penkova A, Gliko O, Dimitrov IL, Hodjaoglu FV, Nanev C und Vekilov PG. Enhancement and suppression of protein crystal nucleation due to electrically driven convection. *Journal of Crystal Growth* 2005;275:e1527–e1532.
- [26]Nanev CN und Penkova A. Nucleation and growth of lysozyme crystals under external electric field. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2002;209:139–145.
- [27]Moreno A und Sazaki G. The use of a new ad hoc growth cell with parallel electrodes for the nucleation control of lysozyme. *Journal of Crystal Growth* 2004;264:438–444.
- [28]Koizumi H, Uda S, Fujiwara K und Nozawa J. Effect of various precipitants on the nucleation rate of tetragonal hen egg-white lysozyme crystals in an AC external electric field. *Journal of Crystal Growth* 2010;312:3503–3508.
- [29]Chin CC, Dence JB und Warren JC. Crystallization of human placental estradiol 17beta-dehydrogenase. A new method for crystallizing labile enzymes. *Journal of Biological Chemistry* 1976;251:3700–3705.
- [30]Haas U. Physik für Pharmazeuten und Mediziner. 6. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2002.
- [31]Senner A (Hrsg.). Fachkunde Elektrotechnik: Europa- Fachbuchreihe. 8. Aufl. Haan-Gruiten: Europa-Lehrmittel Nourney, Vollmer & Co., OHG; 1970.
- [32]Barth A. Physik. 8. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2005.
- [33]Yuyama K, Rungsimanon T, Sugiyama T und Masuhara H. Selective fabrication of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -polymorphs of glycine by intense polarized continuous wave laser beams. *Crystal Growth & Design* 2012;12:2427–2434.
- [34]Rabesiaka M, Sghaier M, Fraise B, Porte C, Havet J-L und Dichi E. Preparation of glycine polymorphs crystallized in water and physicochemical characterizations. *Journal of Crystal Growth* 2010;312:1860–1865.
- [35]Garetz B, Aber J, Goddard N, Young R und Myerson A. Nonphotochemical, polarization-dependent, laser-induced nucleation in supersaturated aqueous urea solutions. *Physical Review Letters* 1996;77:3475–3476.
- [36]Nanev CN und Penkova A. Nucleation of lysozyme crystals under external electric and ultrasonic fields. *Journal of Crystal Growth* 2001;232:285–293.
- [37]Oxtoby DW. Materials chemistry: Crystals in a flash. *Nature* 2002;420:277–278.



- [38]Mirkin N, Frontana-Urbe BA, Rodriguez-Romero A, Hernandez-Santoyo A und Moreno A. The influence of an internal electric field upon protein crystallization using the gel-acupuncture method. *Acta Crystallographica, Section D: Biological Crystallography* 2003;D59:1533–1538.
- [39]Voss D. The 110% Solution. *Science* 1996;274:1325.
- [40]Ho PP und Alfano RR. Optical Kerr effect in liquids. *Physical Review A* 1979;20:2170–2187.
- [41]Hunnius C und Ammon H. *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*. 9. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2004.
- [42]Al-haq MI, Lebrasseur E, Tsuchiya H und Torii T. Protein crystallization under an electric field. *Crystallography Reviews* 2007;13:29–64.
- [43]Lahav M und Leiserowitz L. The effect of solvent on crystal growth and morphology. *Industrial Crystallisation* 2001;56:2245–2253.
- [44]Sankar S, Manikandan MR, Gopal Ram SD, Mahalingam T und Ravi G. Gel growth of  $\alpha$  and  $\gamma$  glycine and their characterization. *Journal of Crystal Growth* 2010;312:2729–2733.
- [45]Bauer KH und Breitreutz J. *Pharmazeutische Technologie*. 9. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2012.
- [46]List PH. *Arzneiformenlehre*. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1985.
- [47]Drugbank: Naproxen (DB00788). Open Data & Drug Target Database. [23.01.2013]; Verfügbar unter: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00788>.
- [48]Wunderlich JC, Lukas H, Schuster O und Schick U. Rapid-release flurbiprofen nanosol(DE 41 40 184 C2).
- [49]Tanaka Y, Saito H, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N, Imai H und Hanawa T. Effect of pH on the interaction between zwitterions and titanium oxide. *Journal of Colloid and Interface Science* 2009;330:138–143.
- [50]DrugBank: Glycine (DB00145). Open Data & Drug Target Database: Open Data Drug & Drug Target Database. [06.06.2012]; Verfügbar unter: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00145>.
- [51]Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Eschborn/Taunus. *Pharmazeutische Stoffliste*. 19. Aufl. Eschborn-Taunus: ABDATA Pharma-Daten-Service; 2014.
- [52]Hammadi Z, Astier J, Morin R und Veesler S. Protein Crystallization Induced by a Localized Voltage. *Crystal Growth & Design* 2007;7:1472–1475.
- [53]Reijonen MT. Method of using an electric field in the sythesis of materials(WO 002 009 127 773 A1); 2009.
- [54]HUG Industrie Technik und Arbeitstechnik GmbH. *Technik Tabellen: Beständigkeits-Tabelle Kunststoff. Durchschlagsfestigkeit nach DIN 53481*. [22.02.2014]; Verfügbar unter: <http://www.hug-technik.com/inhalt/ta/bestaendigkeiten.htm>.
- [55]Kern GmbH, Technische Kunststoffteile. *Kriechstromfestigkeit CTI (IEC 112)*. [22.02.2014]; Verfügbar unter: <http://www.kern.de/index.html?/kunststoff/service/glossar/kriechstromfestigkeit.htm>.
- [56]Kern GmbH, Technische Kunststoffteile. *Produktdatenblatt Polycarbonat*. [22.02.2014]; Verfügbar unter: <http://www.kern.de/cgi-bin/riweta.cgi?nr=2301&lng=1>.
- [57]Hellerich W, Haenle S und Harsch G. *Werkstoff-Führer Kunststoffe*. 9. Aufl. München [u.a.]: Hanser; 2004.
- [58]Steinhilber D, Roth HJ und Schubert-Zsilavec M. *Medizinische Chemie*. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2005.

- [59] Römpp H, Falbe J und Regitz M (Hrsg.). Römpp Lexikon Chemie. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997.
- [60] Römpp H, Falbe J und Amelingmeier E (Hrsg.). Römpp-Lexikon Chemie. 10. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997.
- [61] Ip DP, Brenner GS, Stevenson JM, Lindenbaum S, Douglas AW, Klein SD und McCauley JA. High resolution spectroscopic evidence and solution calorimetry studies on the polymorphs of enalapril maleate. *International Journal of Pharmaceutics* 1986;28:183–191.
- [62] Henck JO und Kuhnert-Brandstatter M. Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999;88:103–108.
- [63] Perlovich GL, Hansen LK und Bauer-Brandl A. The polymorphism of glycine. Thermochemical and structural aspects. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2001;66:699–715.
- [64] Dudognon E, Danede F, Descamps M und Correia NT. Evidence for a new crystalline phase of racemic Ibuprofen. *Pharmaceutical Research* 2008;25:2853–8.
- [65] Song J und Sohn Y. Crystal forms of naproxen. *Archives of Pharmacal Research* 2011;34:87–90.
- [66] Da Violante G, Zerrouk N, Richard I, Provot G, Chaumeil JC und Arnaud P. Evaluation of the cytotoxicity effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on Caco2/TC7 colon tumor cell cultures. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2002;25:1600–1603.
- [67] Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS Geschäftsführung. n-Hexan. [31.03.2014]; Verfügbar unter: [http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-n-hexan.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/905/905-n-hexan.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
- [68] Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1317 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische. [31.03.2014]; Verfügbar unter: [www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Thema-Soziale-Sicherung/merkblatt-1317.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/Thema-Soziale-Sicherung/merkblatt-1317.pdf?__blob=publicationFile).
- [69] Merck KGaA. n-Hexan Sicherheitsdatenblatt. [01.04.2014]; Verfügbar unter: [http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/n-hexan/MDA\\_CHEM-109687/p\\_E5yb.s1L2UoAAA EWvuAfVhTI?MSDSSearch=109687&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/n-hexan/MDA_CHEM-109687/p_E5yb.s1L2UoAAA EWvuAfVhTI?MSDSSearch=109687&attachments=MSDS).
- [70] Merck KGaA. Ethanol absolut Sicherheitsdatenblatt. [01.04.2014]; Verfügbar unter: [http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/ethanol-absolut/MDA\\_CHEM-102428/p\\_xrOb.s1LJOMAAAEWveAfVhTI?MSDSSearch=102428&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/ethanol-absolut/MDA_CHEM-102428/p_xrOb.s1LJOMAAAEWveAfVhTI?MSDSSearch=102428&attachments=MSDS).
- [71] Storey RA und Ymen I. Solid state characterization of pharmaceuticals. 1. Aufl. Chichester: John Wiley & Sons; 2011.
- [72] Malcolmson RJ und Embleton JK. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *Pharmaceutical Science & Technology Today* 1998;1:394–398.
- [73] Portillo PM, Ierapetritou MG und Muzzio FJ. Effects of rotation rate, mixing angle, and cohesion in two continuous powder mixers—A statistical approach. *Powder Technology* 2009;194:217–227.
- [74] Giron D, Remy P, Thomas S und Vilette E. Quantitation of amorphicity by microcalorimetry. *Journal of Thermal Analysis* 1997;48:465-472.
- [75] Lacoulonche F, Chauvet A und Masse J. An investigation of flurbiprofen polymorphism by thermoanalytical and spectroscopic methods and a study of its interactions with poly-(ethylene glycol)

- 6000 by differential scanning calorimetry and modelling. *International Journal of Pharmaceutics* 1997;153:167–179.
- [76]Merck KGaA. n-Heptan Sicherheitsdatenblatt. [02.04.2014]; Verfügbar unter: [http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/n-heptan/MDA\\_CHEM-109686/p\\_E5yb.s1L2UoAAAEWvuAfVhTI?MSDSSearch=109686&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/n-heptan/MDA_CHEM-109686/p_E5yb.s1L2UoAAAEWvuAfVhTI?MSDSSearch=109686&attachments=MSDS).
- [77]Kumar L, Amin A und Bansal AK. Preparation and characterization of salt forms of enalapril. *Pharmaceutical Development and Technology* 2008;13:345–357.
- [78]Kiang Y, Huq A, Stephens PW und Xu W. Structure determination of enalapril maleate form II from high-resolution X-ray powder diffraction data. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003;92:1844-1853.
- [79]Merck KGaA. Methanol Sicherheitsdatenblatt. [04.04.2014]; Verfügbar unter: [http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/methanol/MDA\\_CHEM-106018/p\\_uuid?MSDSSearch=106018&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/methanol/MDA_CHEM-106018/p_uuid?MSDSSearch=106018&attachments=MSDS).
- [80]Merck KGaA. Ethylacetat Sicherheitsdatenblatt. [05.04.2014]; Verfügbar unter: [http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/ethylacetat/MDA\\_CHEM-100868/p\\_HJCb.s1Ld8gAAAEWp.AfVhTI?MSDSSearch=100868&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/chemicals/ethylacetat/MDA_CHEM-100868/p_HJCb.s1Ld8gAAAEWp.AfVhTI?MSDSSearch=100868&attachments=MSDS).
- [81]Peter ME und Ramasamy P. Growth of gamma glycine crystal and its characterisation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2010;75:1417–1421.
- [82]Iitaka Y. The crystal structure of  $\beta$ -glycine. *Acta Crystallographica* 1960;13:35–45.
- [83]Srinivasan TP, Indirajith R und Gopalakrishnan R. Growth and characterization of  $\alpha$  and  $\gamma$ -glycine single crystals. *Journal of Crystal Growth* 2011;318:762–767.
- [84]Yang X, Lu J, Wang X und Ching C. Effect of sodium chloride on the nucleation and polymorphic transformation of glycine. *Journal of Crystal Growth* 2008;310:604–611.
- [85]van Santen RA. The Ostwald step rule. *The Journal of Physical Chemistry* 1984;88:5768–5769.
- [86]Iitaka Y. The crystal structure of  $\gamma$ -glycine. *Acta Crystallographica* 1961;14:1–10.
- [87]Frick A und Stern C. DSC-Prüfung in der Anwendung. 2. Aufl. München [u.a.]: Hanser; 2006.
- [88]Schubnell M, Riesen R, Widmann J, Schawe J, Darribère C und Jörimann U. UserCom: Informationen für Anwender von Mettler Toledo Thermoanalysen. [30.10.2013]; Verfügbar unter: [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fde.mt.com%2Ffmt\\_ext\\_files%2FEditorial%2FGeneric%2F3%2FTA\\_UserCom12\\_0160929710242401\\_files%2Ftausc12d.pdf&ei=IRhxUv\\_qEoSJtQbxmoCoDA&usg=AFQjCNF5\\_4\\_1IiyT3hmk823Vf1zfdbPRYg&bvm=bv.55617003,d.Yms](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fde.mt.com%2Ffmt_ext_files%2FEditorial%2FGeneric%2F3%2FTA_UserCom12_0160929710242401_files%2Ftausc12d.pdf&ei=IRhxUv_qEoSJtQbxmoCoDA&usg=AFQjCNF5_4_1IiyT3hmk823Vf1zfdbPRYg&bvm=bv.55617003,d.Yms).
- [89]Chow S, Chen M, Shi L, Chow A und Sun C. Simultaneously improving the mechanical properties, dissolution performance, and hygroscopicity of ibuprofen and flurbiprofen by cocrystallization with nicotinamide. *Pharmaceutical Research* 2012;29:1854–1865.
- [90]Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A und Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;419:1–11.
- [91]Berry DJ, Seaton CC, Clegg W, Harrington RW, Coles SJ, Horton PN, Hursthouse MB, Storey R, Jones W, Friščić T und Blagden N. Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: A study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients. *Crystal Growth & Design* 2008;8:1697–1712.
- [92]Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L und Rodríguez-Hornedo N. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *Poorly Soluble Drugs* 2013;453:101–125.

- [93] Kelley SP, Narita A, Holbrey JD, Green KD, Reichert WM und Rogers RD. Understanding the Effects of Ionicity in Salts, Solvates, Co-Crystals, Ionic Co-Crystals, and Ionic Liquids, Rather than Nomenclature, Is Critical to Understanding Their Behavior. *Crystal Growth & Design* 2013;13:965–975.
- [94] Steed JW. The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34:185–193.
- [95] Arita T, Manabe N und Nakahara K. Instant and supersaturated dissolution of naproxen and sesamin (poorly water-soluble drugs and supplements) nanoparticles prepared by continuous expansion of liquid carbon dioxide solution through long dielectric nozzle. *Journal of Nanoparticle Research* 2012;14:1–10.
- [96] Castro, RAE, Ribeiro JDB, Maria TMR, Ramos Silva M, Yuste-Vivas C, Canotilho J und Eusébio MES. Naproxen Cocrystals with Pyridinecarboxamide Isomers. *Crystal Growth & Design* 2011;11:5396–5404.
- [97] Amidon G, Lennernäs H, Shah V und Crison J. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research* 1995;12:413–420.
- [98] Ando S, Kikuchi J, Fujimura Y, Ida Y, Higashi K, Moribe K und Yamamoto K. Physicochemical characterization and structural evaluation of a specific 2:1 cocrystal of naproxen-nicotinamide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;101:3214–3221.
- [99] Thompson C, Ericson C, Ashmead S und Bortz J. Mixed amino acid/mineral compounds having improved solubility(US 2007/0172551 A1); 2007.
- [100] Bendale AR, Narkhede SB, Jadhav AG und Vidyasagar G. Synthesis and evaluation of some amino acid conjugates of NSAIDs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2010;2:225–233.
- [101] Vig BS, Huttunen KM, Laine K und Rautio J. Amino acids as promoieties in prodrug design and development. *Editor's Collection* 2013 2013;65:1370–1385.
- [102] Reiner A. Lysin-[2-(4-Isobutylphenyl)-propionat], Verfahren zu seiner Herstellung und dieses enthaltene Arzneimittel(DE 24 19 317 B2); 1974.
- [103] Löbmann K, Grohgan H, Laitinen R, Strachan C und Rades T. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs – Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013;85:873–881.
- [104] Löbmann K, Laitinen R, Strachan C, Rades T und Grohgan H. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs – Part 2: Molecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013;85:882–888.
- [105] McNeil GmbH & Co. OHG. Fachinformation Dolormin Schmerztabletten. [01.04.2014]; Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011555>.
- [106] Dwivedi SK, Sattari S, Jamali F und Mitchell AG. Ibuprofen racemate and enantiomers: Phase diagram, solubility and thermodynamic studies. *International Journal of Pharmaceutics* 1992;87:95–104.
- [107] Matthews ME, Atkinson I, Presswala L, Najjar O, Gerhardstein N, Wei R, Rye E und Riga AT. Dielectric classification of D- and L-amino acids by thermal and analytical methods. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2008;93:281–287.
- [108] Sigma-Aldrich Co. LLC. Sicherheitsdatenblatt DL-Lysin; 2012.
- [109] Chieng N, Rehder S, Saville D, Rades T und Aaltonen J. Quantitative solid-state analysis of three solid forms of ranitidine hydrochloride in ternary mixtures using Raman spectroscopy and X-ray powder diffraction. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2009;49:18–25.
- [110] Denss A. *Design Expert*. Kiel; 2013.

- [111] Kleppmann W. Taschenbuch Versuchsplanung. 7. Aufl. München: Hanser; 2011.
- [112] Anderson MJ und Whitcomb PJ. DOE simplified. 2. Aufl. Boca Raton: CRC Press; 2007.
- [113] Sigma-Aldrich GmbH. Naproxen Sicherheitsdatenblatt. [26.04.2014]; Verfügbar unter:  
<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=DE&language=de&productNumber=N8280&brand=SIAL&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Finterface%3DProduct%2520Name%26term%3DNaproxen%26N%3D0%2B%26mode%3Dmode%2520matchpartialmax%26focus%3Dproduct%26lang%3Dde%26region%3DDE>.
- [114] Merck KGaA. Lysozym Sicherheitsdatenblatt. [26.04.2014]; Verfügbar unter:  
[http://www.merckmillipore.com/germany/life-science-research/lysozyme-chicken-egg-white/EMD\\_BIO-4403/p\\_3r6b.s1LwvoAAAEWTGIfVhTm?MSDSSearch=4403&attachments=MSDS](http://www.merckmillipore.com/germany/life-science-research/lysozyme-chicken-egg-white/EMD_BIO-4403/p_3r6b.s1LwvoAAAEWTGIfVhTm?MSDSSearch=4403&attachments=MSDS).
- [115] Hammadi Z, Astier J, Morin R und Veessler S. Spatial and Temporal Control of Nucleation by Localized DC Electric Field. *Crystal Growth & Design* 2009;9:3346–3347.

## 9 Anhang

### 9.1 Vergleichsspektren Versuche Kapitel 4.2.3.2.4.2

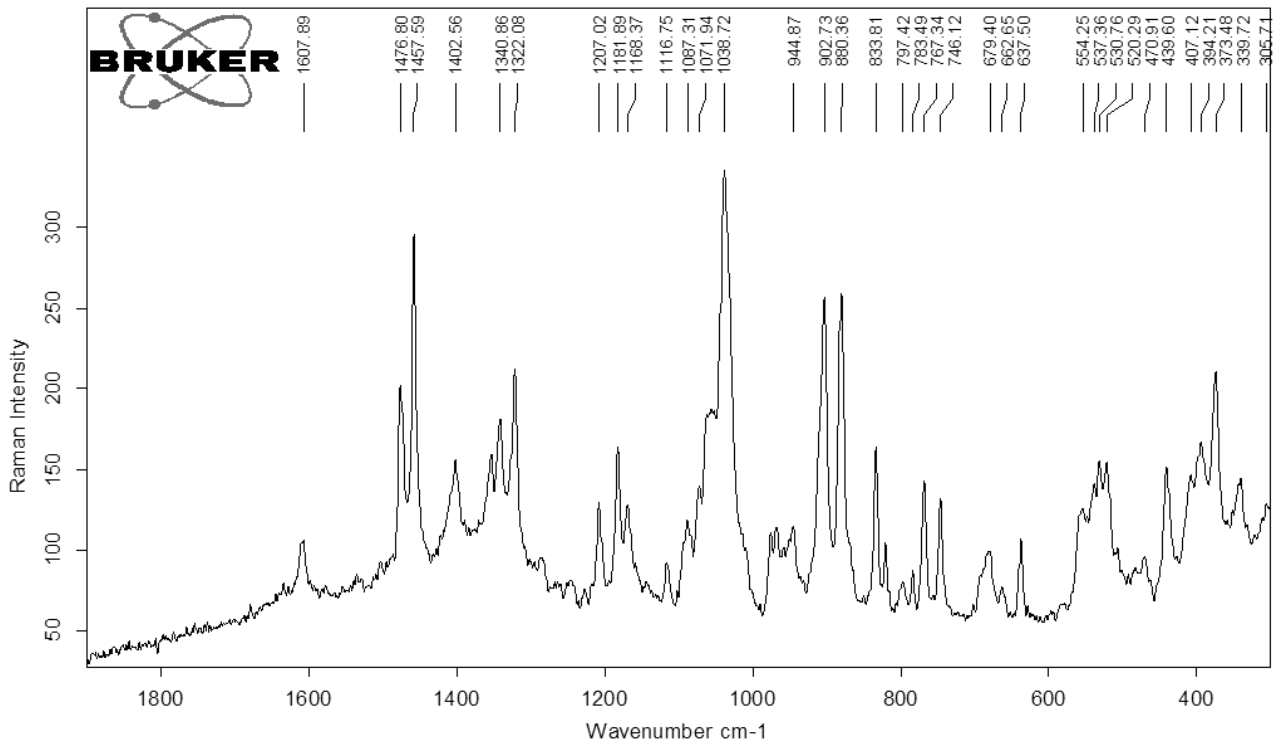


Abbildung 9.1-1: Raman Kristallisation von Ibuprofen + Lysin Referenz vollständige Auswertung

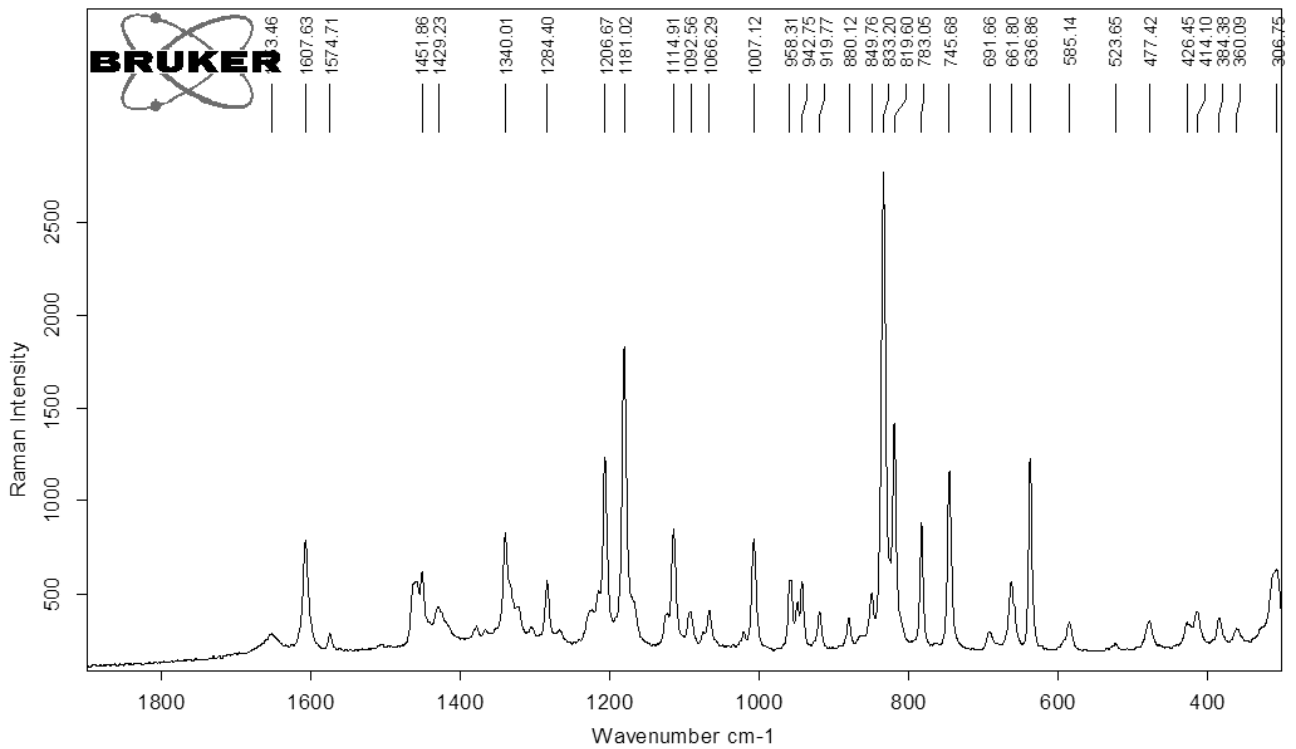


Abbildung 9.1-2: Raman Ibuprofen + Lysin Ibuprofen

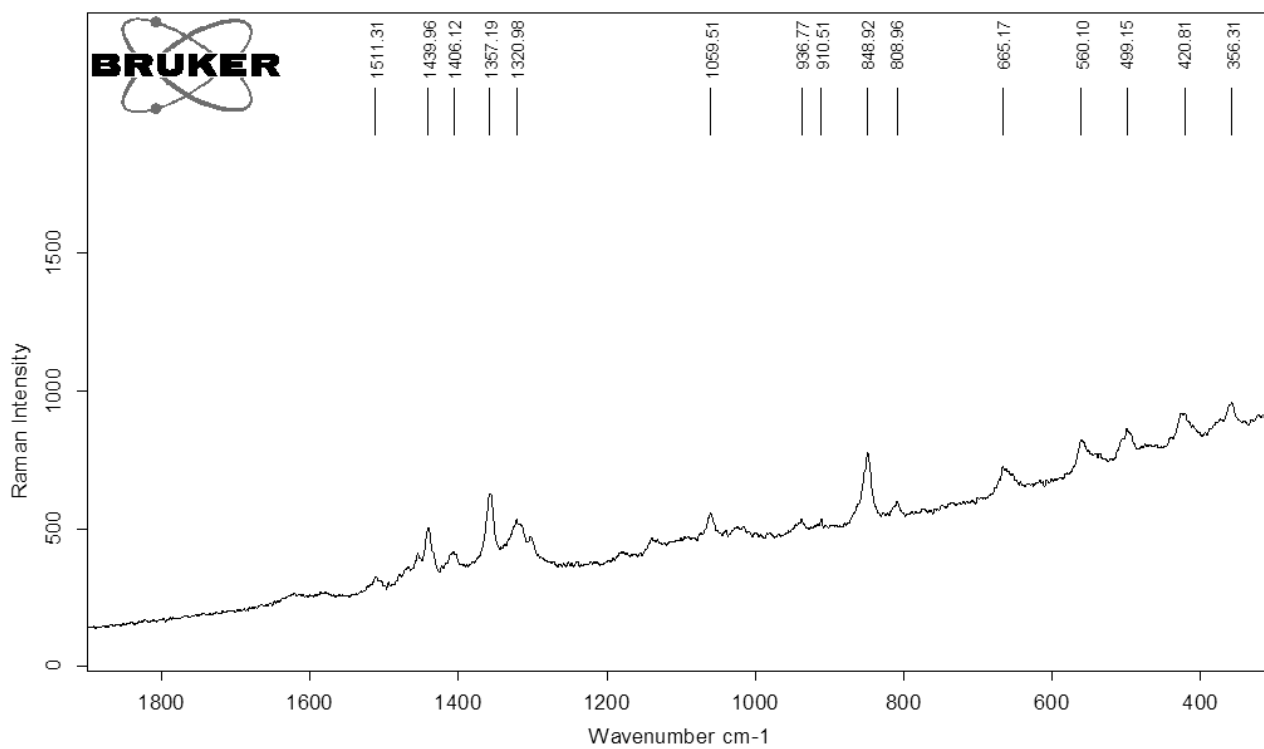


Abbildung 9.1-3: Raman Ibuprofen + Lysin L-Lysin

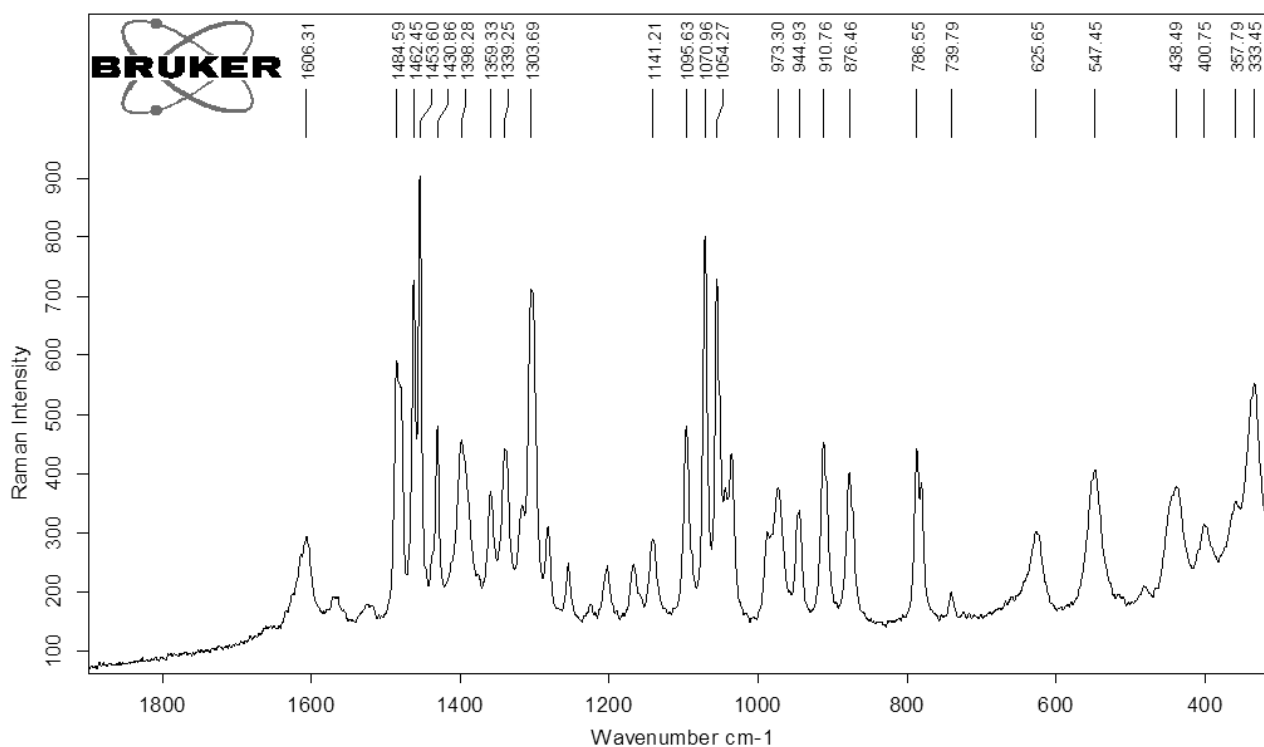


Abbildung 9.1-4: Raman Ibuprofen + Lysin L-Lysinmonohydrat

## 9.2 Rohdaten Versuche Kapitel 4.2.2.1.1.1

Tabelle 9.2-1:DSC Naproxen Rohdaten feldexponierte Proben Fällungsverhältnis 3

Spannung [Vpp]	Frequenz	Onset [°C]	Schmelzpeak [°C]
1. Versuchsdurchlauf			
20,00	1 µHz	152,35	153,51
20,00	1 Hz	153,48	154,43
20,00	10 Hz	153,68	154,73
20,00	10 MHz	153,90	154,74
10,00	1 µHz	154,00	154,97
10,00	1 Hz	157,14	158,24
10,00	10 Hz	154,50	155,91
10,00	10 MHz	154,59	155,21
5,00	1 µHz	154,12	155,09
5,00	1 Hz	155,07	156,38
5,00	10 Hz	155,15	155,80
5,00	10 MHz	157,33	158,33
1,00	1 µHz	156,92	157,77
1,00	1 Hz	154,32	155,54
1,00	10 Hz	158,18	159,07
1,00	10 MHz	155,23	156,20
2. Versuchsdurchlauf			
20,00	1 µHz	152,45	153,33
20,00	1 µHz	155,99	156,70
20,00	1 µHz	155,24	156,39
20,00	1 µHz	155,99	156,82
20,00	1 Hz	154,54	155,61
20,00	1 Hz	157,59	158,77
20,00	10 Hz	154,55	155,58
20,00	10 Hz	155,51	156,21
10,00	1 µHz	158,41	159,53
10,00	1 µHz	155,24	156,22
10,00	1 µHz	154,48	155,16
10,00	1 Hz	155,94	156,95
10,00	1 Hz	154,14	154,91
10,00	10 Hz	156,47	157,03
10,00	10 Hz	154,95	155,85
3. Versuchsdurchlauf			
20,00	1 µHz	156,47	157,40
20,00	1 µHz	154,46	155,50
20,00	1 Hz	154,35	155,20
20,00	1 Hz	154,27	155,63
20,00	10 Hz	154,64	155,52
20,00	10 Hz	154,59	155,49
10,00	1 µHz	157,68	158,95
10,00	1 µHz	154,07	154,70



10,00	1 Hz	153,90	154,88
10,00	1 Hz	153,85	154,46
10,00	1 Hz	155,49	156,74
10,00	10 Hz	154,65	155,58
10,00	10 Hz	156,33	157,58
10,00	10 Hz	156,39	157,62
Mittelwert		155,17	156,14
Standardabweichung		1,41	1,46

Tabelle 9.2-2: DSC Naproxen Rohdaten Referenzen FV 3

	Onset [°C]	Schmelzpeak [°C]
1. Versuchsdurchlauf		
1. Messung	154,20	155,28
2. Messung	152,34	153,14
3. Messung	154,37	155,75
2. Versuchsdurchlauf		
1. Messung	153,86	154,74
2. Messung	157,50	158,63
3. Messung	156,04	156,98
3. Versuchsdurchlauf		
1. Messung	154,19	155,00
2. Messung	154,99	155,62
3. Messung	154,70	155,30
Mittelwert	154,69	155,60
Standardabweichung	1,44	1,52

## 10 Lebenslauf

### Persönliches

Name Sven Alexander Harald Heckenmüller  
Geburtstag 20. Mai 1984  
Geburtsort Frankfurt am Main

### Ausbildung

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Kiel	01.09.2010 – 31.08.2014	<i>Promotionsarbeit unter Betreuung von Prof. Dr. Hartwig Steckel</i>
Landesamt für Soziale Dienste Schleswig Holstein, Kiel	07.07.2010	<i>Approbation als Apotheker</i>
Landesamt für Soziale Dienste Schleswig Holstein, Kiel	06.07.2010	<i>Dritter Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung</i>
Klövensteen Apotheke, Hamburg	12/2009 – 05/2010	<i>Praktisches Jahr</i>
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	06/2009 – 11/2009	<i>Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Hartwig Steckel Praktisches Jahr</i>
Landesamt für Soziale Dienste Schleswig Holstein, Kiel	20.05.2009	<i>Zweiter Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung</i>
Landesamt für Soziale Dienste Schleswig Holstein, Kiel	16.03.2007	<i>Erster Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung</i>
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	04/2005 – 05/2009	<i>Studium der Pharmazie</i>
Arbeiter-Samariter Bund, Hamburg	07/2004 – 03./2005	<i>Zivildienst</i>
Gymnasium Rissen, Hamburg	08/1995 – 06/2004	<i>Abitur</i>

## 11 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. Hartwig Steckel am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater

Herr Professor Dr. Hartwig Steckel

danke ich für die Auswahl des Themas, die wissenschaftliche Anleitung und die zahlreichen Anregungen und Unterstützungen.

Für die anregende Diskussion auf dem Gebiet der „E-crystallization“ danke ich Herrn Mika Reijonen.

Für die Unterstützung bei der baulichen Umsetzung der Kristallisationsapparaturen möchte ich Herrn Dirk Böhme danken.

Herrn Rüdiger Smal möchte ich für die Unterstützung bei der Pulver-Röntgendiffraktometrie und den DSC-Messungen danken.

## **12 Erklärung**

Hiermit bestätige ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät und der Technischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bisher bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Sven Heckenmüller