



Sophie Ehle, B.Sc.

**Untersuchung von Ibuprofen an Oberflächen hinsichtlich seines
enantiomeren morphologischen Verhaltens**

Masterarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieurin

Masterstudium Chemical and Pharmaceutical Engineering

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer

Dipl.-Ing. Dr.techn. Oliver Werzer

Pharmazeutische Technologie

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften an der

Karl-Franzens-Universität Graz

Graz, Juli 2016

Danksagung

Diese Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften im Bereich Pharmazeutische Technologie der Karl-Franzens-Universität Graz verfasst und von Dr. Oliver Werzer betreut. Ich bedanke mich bei Dr. Werzer herzlich für die Zuweisung des Themas, die Unterstützung bei dessen Bearbeitung sowie für die konstruktiven Ratschläge und persönliche Betreuung.

Ich danke allen Mitarbeitern der Pharmazeutischen Technologie für die gute Unterstützung und die freundliche Arbeitsatmosphäre, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders möchte ich mich bei Dipl.-Ing. Christian Röthel sowie Dipl.-Ing. Paul Christian vom Institut für Festkörperphysik der TU Graz für die Einführung in die Röntgenstrukturanalyse sowie die Unterstützung bei den Messungen meiner unzähligen Proben bedanken.

Die Arbeit wurde im Rahmen des FWF-Projektes „Oberflächeninduzierte polymorphe Phasen von Arzneistoffen“ mit der Projektnummer P25541 durchgeführt und mit Hilfe finanzieller Mittel des FWFs ermöglicht.

Meiner Familie danke ich für die Ermöglichung des Studiums, die seelische Unterstützung und den Glauben an mich.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

Datum

Unterschrift

Kurzfassung

Bei der Synthese chiraler Verbindungen entstehen oft zwei Arten von Molekülen mit gleicher chemischer Summenformel, aber unterschiedlicher räumlicher Struktur. Diese Unterschiede in der räumlichen Anordnung haben zur Folge, dass sich die physikalischen und chemischen Eigenschaften der beiden Enantiomere stark unterscheiden können. Ein Beispiel hierfür ist Ibuprofen, welches in der (R)-Modifikation pharmazeutisch unwirksam ist. Hingegen wird das (S)-Ibuprofen für die Schmerztherapie und als Fiebersenker eingesetzt. Im Zuge dieser Arbeit wurde versucht, racemisches Ibuprofen in seine beiden enantiomeren Konformere aufzutrennen. Hierfür wurden zuerst Löslichkeitsversuche durchgeführt. Variationen der Konzentration und der Art des Lösungsmittels hatten einen großen Einfluss auf die Sättigungskonzentration, welcher sich mit dem Konzept des Löslichkeitsverhaltens nach Hansen erklären lässt. Eine enantiomere Aufspaltung, durch gezieltes Fällern einer Spezies war aber nicht möglich. Des Weiteren wurde untersucht, wie sich feste Oberflächen auf das Kristallisationsverhalten des Racemats auswirkten und inwiefern dadurch eine Aufspaltung erzielt werden kann. Es wurden Glasoberflächen bzw. Polymeroberflächen (Mylar) variiert und verschiedene Herstellungsmethoden, Spincoating und Auftropfen, für dünne Ibuprofenfilme untersucht. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Ibuprofen auf der Mylarfolie schneller kristallisierte. Mittels Auftropftechnik wurden sehr dicke Filme erhalten, mit der Schleuderbeschichtung dagegen war nur sehr wenig Material an der Oberfläche zu deponieren. Während alle Filme kurz nach der Herstellung amorph erschienen, hatte sowohl die Konzentration als auch die Wahl des Lösungsmittels einen Einfluss auf die Kristallmorphologien. Die eingesetzten Methoden konnten aber eine Auftrennung nicht erreichen. Beim Vermischen der

racemischen Ibuprofenlösungen mit unterschiedlichen Aminosäuren konnte das Kristallisationsverhalten erneut verändert werden. Bei einer Aminosäure, L-Prolin, war auch eine Komplexbildung mit dem (R)-Ibuprofen evident, was dazu führte, dass Ibuprofen in seiner reinen (S)-Modifikation auskristallisierte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen vielfältig, wie sich Ibuprofen hinsichtlich seiner Morphologien, aber auch enantiomeren Aufspaltung manipulieren lässt. Da die eingesetzten Methoden, mit leichten Modifikationen, auch großtechnisch durchführbar sind, könnten die Erkenntnisse dieser Arbeit auch in industriellen Anwendungen von Nutzen sein.

Abstract

Chemical synthesis of chiral compounds often results in the simultaneous generation of two molecules which are chemically identical in their empirical formula, but differ in their stereochemistry. This difference causes changes in the physical and/or chemical properties. A prominent example is Ibuprofen, which is inactive in its (R)-conformation. The (S)-Ibuprofen is widely used for its analgesic and antipyretic properties. The focus of this work was to understand the crystallization behaviour of Ibuprofen and if it is possible to achieve a separation of the enantiomeric components. Initially the solubility properties of Ibuprofen were studied whereby a strong correlation of the interaction forces between the Ibuprofen and solvent molecules in the context of Hansen–solubility parameter was found. Selective crystallization or precipitation was not observed. In a next step, the film forming properties of Ibuprofen on various surfaces using spin coating or drop casting was investigated. All samples contained amorphous Ibuprofen at first which crystallized over time. On Mylar surfaces this crystallization was faster compared to samples deposited on glass surfaces. Although amorphous after deposition, the initial concentration and the solvating agent had a decisive impact on the final crystal morphologies but an enantiomeric separation was not achieved. After blending amino acids into Ibuprofen solution the crystallization was altered once more. For one amino acid, L-Proline, there was a complexation with (R)-Ibuprofen consequently (S)-Ibuprofen could crystallize in its homochiral form. The applied methods for the manipulation and resolution of Ibuprofen are not limited to the lab scale. Small modifications of the methods used would allow for an up-scaling to take place, whereby the results of this work could provide assistance in such an adjustment.

Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
DCM	Dichlormethan
DSC	Thermischen Differenzkalorimetrie
EtOH	Ethanol
FDA	Food and Drug Administration; u. a. zuständig für die Arzneimittelzulassung in den USA
HSP	Löslichkeitsparameter nach Hansen
Ibu	Ibuprofen
IPA	Isopropanol
N/A	Not available (= nicht verfügbar)
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistikum
p.d.u.	Pozessbedingte Einheit (englisch procedure defined unit)
Rac.	Racemisch
THF	Tetrahydrofuran
TOL	Toluol

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	I
Kurzfassung	III
Abstract.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
1. Einleitung und Motivation	1
2. Theorie	3
2.1. Pharmazeutische Feststoffe	3
2.2. Kristallinität	3
2.3. Löslichkeit	7
2.3.1. Abhängigkeit von der Temperatur	10
2.3.2. Abhängigkeit von den chemischen Eigenschaften	11
2.3.3. Abhängigkeit von der Zustandsform	12
2.3.4. Abhängigkeit von der Partikelgröße	13
2.3.5. Verbesserung der Löslichkeit	14
2.3.6. Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit.....	15
3. Chemikalien	17
3.1. Ibuprofen	17
3.2. Lösungsmittel	19
3.2.1. Aceton (Propan-2-on)	19
3.2.2. Acetonitril	19

3.2.3.	Dichlormethan	20
3.2.4.	Ethanol 96 %	20
3.2.5.	Isopropanol (2-Propanol)	21
3.2.6.	Tetrahydrofuran	21
3.2.7.	Toluol	21
3.2.8.	Wasser	22
3.3.	Hilfssubstanzen	22
3.3.1.	Aminosäuren	23
3.3.1.1.	Glycin	23
3.3.1.2.	L-Lysin	24
3.3.1.3.	L-Serin	24
3.3.1.4.	L-Prolin	25
3.3.2.	5H-Dibenz[b,f]azepin	25
4.	Angewandte Messmethoden und Geräte	26
4.1.	Polarisationsmikroskopie	26
4.2.	Röntgendiffraktometrie	28
4.2.1.	Strahlung	29
4.2.2.	Die Bragg-Gleichung	30
4.3.	Spincoater	33
4.4.	Dynamische Differenzkalorimetrie	34
5.	Durchführung	37
5.1.	Filmherstellung	37
5.1.1.	Löslichkeitsversuche	38

5.1.2.	Ibuprofen-THF-Tropffilme	39
5.1.3.	Enantiomere Filme hergestellt aus (S)-Ibuprofen.....	39
5.1.4.	Tropffilme aus rac. und (S)-Ibuprofen-Gemisch in THF.....	39
5.1.5.	Ibuprofen mit Glycin (Tropffilme)	40
5.1.6.	Rac. Ibuprofentropffilme mit Glycin (vapor annealing).....	41
5.1.7.	Racemische Ibuprofentropffilme mit L-Lysin bzw. L-Serin	42
5.1.8.	Racemische Ibuprofentropffilme mit L-Prolin	42
5.1.9.	Rac. und (S)-Ibuprofentropffilme mit Dibenzazepin in THF ...	43
6.	Ergebnisse	45
6.1.	DSC des verwendeten racemischen und (S)-Ibuprofens	45
6.2.	Löslichkeit von racemischen Ibuprofen	46
6.3.	Tropffilme hergestellt aus verschiedenen Lösungsmitteln.....	48
6.3.1.	Filme aus Aceton-Lösungen	49
6.3.2.	Filme aus Acetonitril-Lösungen	51
6.3.3.	Filme aus Dichlormethan-Lösungen.....	52
6.3.4.	Filme aus Isopropanol-Lösungen.....	54
6.3.5.	Filme aus THF-Lösungen	55
6.3.6.	1 Gew.-% Ibuprofen Tropffilme aus THF	57
6.3.7.	Enantiomere Tropffilme hergestellt aus (S)-Ibuprofen.....	60
6.4.	Tropffilme mit einem Gemisch aus rac. und (S)-Ibuprofen in THF .	63
6.5.	Ibuprofentropffilme mit Glycin aus THF	67
6.5.1.	Racemisches Ibuprofen mit 1 Gew.-% Glycin in THF.....	68
6.5.2.	(S)-Ibuprofen mit 1 Gew.-% Glycin in THF	72

6.6.	Rac. Ibuprofenfilme mit Glycin in Dichlormethan vapor annealing.	75
6.7.	Racemisches Ibuprofen mit L-Lysin bzw. L-Serin in Ethanol.....	80
6.8.	Racemische Ibuprofenfilme mit der Aminosäure L-Prolin in verschiedenen Mischungsverhältnissen in Ethanol	83
6.9.	Ibuprofenfilme mit der Hilfssubstanz Dibenzazepin	87
6.9.1.	Dibenzazepinkonzentration 0,01 Gew.-%	88
6.9.2.	Dibenzazepinkonzentration 0,1 Gew.-%	93
6.9.3.	Dibenzazepinkonzentration 1 Gew.-%	98
7.	Diskussion.....	103
8.	Fazit	123
9.	Anhang.....	125
9.1.	Gewichtsprozent (Gew.-%).....	125
9.2.	Mylarfolie.....	125
9.3.	Spinfilme auf Mylaroberfläche	125
9.3.1.	Spinfilme aus racemischen und (S)-Ibuprofen in THF.....	125
9.3.2.	Spinfilme aus racemischen Ibuprofen in Acetonitril in unterschiedlichen Konzentrationen	127
9.3.3.	Racemisches Ibuprofen in THF mit Glycin.....	128
9.4.	ELETTRA	129
9.4.1.	Racemisches Ibuprofen mit Glycin in Dichlormethan	129
9.5.	BESSY-Daten.....	132
10.	Literaturverzeichnis	134

1. Einleitung und Motivation

Rezeptfreie Schmerzmittel sind in Apotheken die am häufigsten nachgefragten Medikamente. Der am meisten verlangte Wirkstoff war mit 41 % Ibuprofen [1]. In der Arzneimittelherstellung wird Ibuprofen sowohl in racemischer als auch in enantiomerer Form verwendet, wobei die Wirkung auf das (S)-Ibuprofen zurückzuführen ist. (R)-Ibuprofen zeigt nahezu keine pharmakologische Wirkung. Im menschlichen Organismus wird das chirale (R)-Ibuprofen in die isomorphe (S)-Form umgewandelt. Jedoch können sich bei der Inversion auch potentiell toxische Metaboliten bilden. Diese können durch den direkten Einsatz des (S)-Enantiomers umgangen werden [2]. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei einem (S)-Ibuprofen reines Schmerzmittel die halbe Dosierung im Vergleich zur racemischen Variante ausreichend ist [3]. Nichtsdestotrotz werden Ibuprofenpräparate vielfach aus der racemischen Form hergestellt. Dieses hat unter anderem syntheses Technische Gründe, da eine gezielte Herstellung des (S)-Ibuprofens schwierig ist. Des Weiteren ist im Moment eine Auftrennung in Enantiomere technisch anspruchsvoll und auch unwirtschaftlich [4]. Neue Verfahren für die Herstellung von enantiomerenreinen Ibuprofen werden daher benötigt.

Forschungsrelevant ist auch die Entwicklung von verbesserten Darreichungsformen um potentere Arzneimittel zu erhalten. Ein Beispiel wäre die Herstellung oraler Filme. Diese sind für sublinguale bzw. buccale Applikation von festen Wirkstoffen als Darreichungsform geeignet und ermöglichen einen beschleunigten Wirkungseintritt im Vergleich zur klassischen oralen Route. Während Wirkstoffe aus einer Tablette, Pellets oder Suspensionen über die Magen-Darm-Passage ins Blut gelangen, erfolgt die Aufnahme des Arzneistoffs bei einer buccalen bzw. sublingualen Anwendung über die permeable Mundschleimhaut und die obere Hohlvene, das heißt, eine erste Metabolisierung des Arzneistoffes

kann verhindert werden. Die buccale Applikation hat auch den Vorteil, dass der Arzneistoff nicht mit der starken Säure des Magens in Kontakt kommt, was für viele Arzneistoffe von Vorteil ist.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Herstellung von Filmen, in der Erwartung, ein besseres Verständnis für das Kristallisationsverhalten von Ibuprofen an festen Oberflächen zu bekommen. Des Weiteren wurde angenommen, dass man mit unterschiedlichen Auftragungsmethoden bzw. Bearbeitungen der Proben eine selektive Kristallisation herbeiführen kann und im Speziellen eine enantiomere Aufspaltung erzielen kann. Somit wäre es möglich, trotz Verwendung des günstigeren racemischen Wirkstoffs die pharmakologischen Vorteile des (S)-Ibuprofens zu erzielen.

2. Theorie

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen, welche dem Verständnis der experimentellen Resultate dieser Masterarbeit dienen, zusammengefasst. Für ausführlichere Erläuterungen wird auf Standardliteratur verwiesen.

2.1. Pharmazeutische Feststoffe

Die Mehrzahl der in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe liegen in fester Form vor [5]. Die meisten Substanzen haben eine Pulverform sowohl in der Produktion als auch in der Verarbeitung [6]. Für das Prozessverständnis, aber auch für die Galenik ist es wichtig, über die Eigenschaften der Feststoffe Informationen zu haben [7; 8]. Des Weiteren sind die unterschiedlichen Erscheinungsformen eines Feststoffs (z.B. amorphe oder kristalline Formen) für die biopharmazeutischen Eigenschaften eines Arzneistoffs von großer Bedeutung. Beeinflusst werden die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit sowie die Resorption. Es gibt etliche Modelle, die den Einfluss dieser Parameter auf die Wirksamkeit im Körper beschreiben. Im LADME-Modell werden z.B. die Liberation (Wirkstofffreisetzung), Absorption, Distribution, Metabolismus und der Ausscheidungsprozess betrachtet. Die Charakterisierung eines pharmazeutischen Feststoffs ist somit von besonderer Bedeutung, um die pharmakologischen Wechselwirkungen im Organismus abschätzen zu können [9].

2.2. Kristallinität

Nehmen Atome eines Feststoffs feste Plätze mit einem regelmäßigen, symmetrischen und dreidimensional-periodischen Muster ein, wird von einem kristallinen Feststoff gesprochen. Liegt keine langreichweitige Ordnung der Atome vor, ist der Feststoff amorph [10]. Diese amorphen Feststoffe haben den

Aufbau betrachtend bestimmte Ähnlichkeiten zu Flüssigkeiten, jedoch besitzen die einzelnen Bestandteile des amorphen Stoffs keine Translationsenergie. Viele Kunststoffe aber auch Gläser sind amorphe Feststoffe [11]. Ebenso gibt es aber auch zahlreiche Wirkstoffe, welche amorph sein können. Beispiele dafür sind, neben Ibuprofen, Acetylsalicylsäure (Aspirin) oder Dexamethason [12]. Da dieser Zustand meist instabil ist, wird er in Arzneiformen meist nicht eingesetzt.

Kristalline Feststoffe können als Ionenkristalle, Molekülkristalle, Gerüststrukturen, Schichtenstrukturen, Kettenstrukturen und metallische Kristalle vorliegen [10]. Die meisten Substanzen mit pharmazeutischer Anwendung bestehen aus Molekülkristallen. Vereinzelt werden aber auch Ionenkristalle (z.B. NaCl) verwendet.

Um die Eigenschaften eines Kristalls zu beschreiben, genügt es Kenntnis über die Kristallstruktur zu haben. Sie beschreibt die räumliche Anordnung der einzelnen Atome in dem jeweiligen Kristall. Aufgrund der hohen Ordnung über lange Distanzen, genügt es ein kleines, repräsentatives Volumen zu beschreiben, das heißt, die sogenannte Einheitszelle. Drei Basisvektoren a , b und c spannen diese auf. Zwischen ihnen liegen die Winkel α , β und γ . Aus den Basisvektoren und den Winkeln ergeben sich die sechs Gitterkonstanten. Da sich der Kristall aus einer Aneinanderreihung von solchen Einheitszellen ergibt [10], ist es ausreichend, Informationen in der Einheitszelle zu bestimmen, um die meisten Eigenschaften des Festkörpers ableiten zu können. Kristalle besitzen eine Symmetrie. Aus mathematischen Überlegungen folgt, dass diese durch sogenannte Symmetrioptionen beschrieben werden kann. Bekannt als Symmetrioptionen sind die Translation, Drehung, Inversion, Spiegelung und Inversionsdrehung. Durch Kopplung einer Translation mit einer Spiegelung oder einer Drehung sind weitere Symmetrioperationen in Kristallen möglich [10]. Die Symmetrieeigenschaften eines Kristalls entscheiden zu welchem der sieben

2. Theorie

Kristallsysteme (Abbildung 1) ein Kristall gehört. Darüber hinaus gibt es Kristallstrukturtypen, wie die kubisch-innenzentrierte Kugelpackung, die kubisch-dichteste Kugelpackung und die hexagonal-dichteste Kugelpackung [10]. Werden diese Kristallstrukturen mit berücksichtigt, sind es 14 Bravais-Gitter.

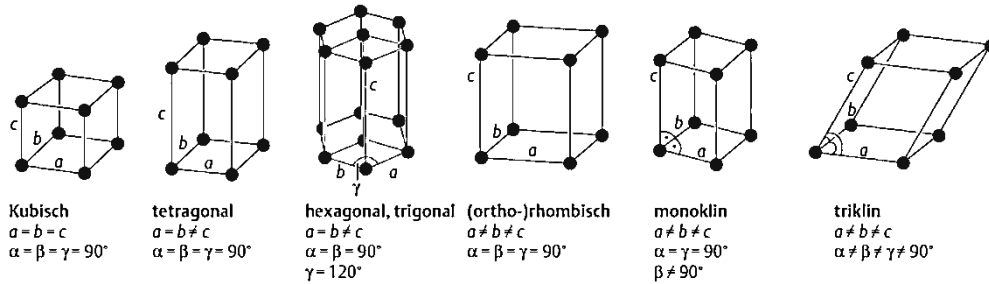


Abbildung 1: Elementarzellen der verschiedenen Kristallsysteme. Abbildung in Anlehnung an [10].

Sehr oft enthalten Kristalle Baufehler, die sich auf ihre Struktur und Eigenschaften auswirken. Diese Gitterstörungen werden bei der Betrachtung von Realkristallen, wenn möglich, berücksichtigt [13]. Bei einem Idealkristall wird davon ausgegangen, dass jeder Gitterpunkt besetzt ist, die Abstände zwischen den Gitterpunkten minimal sind und somit die Kristallenergie minimal ist [13]. Gitterfehler in Kristallen können durch Leerstellen (unbesetzte Gitterpunkte) oder Fremdatome entstehen. Solche punktuellen Fehler (Punktfehler) und die dadurch entstehenden Gitterverzerrungen sind in Abbildung 2 grafisch zusammengefasst.

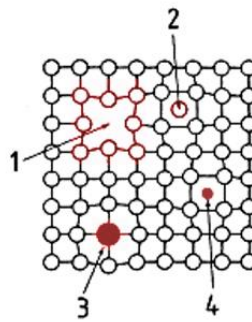


Abbildung 2: Punktförmige Fehler in einem aus Atomen aufgebauten kubisch-einfachen Gitter: 1 Leerstelle; 2 Atom auf Zwischengitterplatz; 3 Austauschatom (größer); 4 Einlagerungsatom (kleiner). Abbildung in Anlehnung an [13].

Linienförmige Fehler treten in Form von Schrauben- oder Stufenversetzungen auf und sind eindimensional. Zweidimensionale Fehler sind flächenförmige Fehler, die die Korngrenzen oder die Stapelfolge der Kristallebenen betreffen. Korngrenzen sind Bereiche, die sich zwischen Kristallkörnern eines vielkristallinen Materials befinden und ungleich gerichtete Kristallachsen aufweisen. Es können in Realkristallen auch dreidimensionale Fehler vorliegen. Das sind kleinste Körper, die eine andere Struktur aufweisen. Des Weiteren wird die Kristallstruktur auch durch Risse und Poren, also makroskopische Defekte, beeinflusst [8]. Im Allgemeinen werden Defekte gezielt in Systeme eingebaut mit dem Ziel einer Eigenschaftsänderung [13]. So machen z.B. Fehler Materialien härter, wie in Versetzungen in kleinen Kristallen oder Zwischengitteratome im Stahl.

Manche Materialien zeigen die Eigenschaft der Polymorphie. Das heißt, bei unterschiedlichen Temperaturen oder Drücken aber auch unterschiedlicher Herstellungsweise können sie verschiedene Kristallstrukturen zeigen. Außerdem ist das Phänomen der Pseudopolymorphie bekannt. Hierbei handelt es sich um lösungsmittelhaltige Kristallformen mit der gleichen Substanz. Diese Kristallsolvate unterscheiden sich von den lösungsmittelfreien durch ihre Kristallstruktur und dadurch meist in ihren Eigenschaften. Einschlussverbin-

dungen sind ebenfalls Pseudopolymorphe. Bei einer Einschlussverbindung werden z.B. kleinere Lösungsmittelmoleküle in Hohlräume von kristallinen Strukturen eingelagert [14].

Kristalle können auf verschiedene Weise entstehen bzw. hergestellt werden. Das Abkühlen von Schmelzen sowie die physikalische und chemische Gasphasenabscheidung (physical und chemical vapor deposition) erlaubt es, definierte Kristalle zu erhalten. Die in der Pharmazie am häufigsten verwendete Methode beinhaltet das Kristallisieren in Gegenwart eines Lösungsmittels. Dies erlaubt es Kristalle in definierten Formen im großtechnischen Maßstab herzustellen. Kurz formuliert, ein Material durchläuft mehrere Prozesse bis ein Kristall entsteht. Grundvoraussetzung zur Kristallisation in Gegenwart eines Lösungsmittels ist die Löslichkeit des Materials im verwendeten Lösungsmittel. Durch Änderungen der Umgebung (Temperatur, Druck, Konzentration) wird die spontane Entstehung von Kristallisationskeimen angeregt. Diese Keime können dann durch weitere Moleküle aus der Lösung zu großen Kristallen heranwachsen. Die genauen Prozesse, welche das Kristallwachstum beschreiben sind komplex und werden oft nur angenähert durch mathematische Formulierungen widergespiegelt. Da das Kristallwachstum nicht in dieser Arbeit untersucht worden ist, sondern nur auf die entstandenen Kristalle eingegangen wird, wird auf eine genauere Beschreibung dieses Prozesses verzichtet.

2.3. Löslichkeit

Lösungen sind homogene Mischungen und bestehen aus mindestens zwei unterschiedlichen Stoffen. Im Allgemeinen liegen Lösungen vor, wenn eine Substanz (Feststoff) sich aufgelöst in einem flüssigen Medium befindet. Ein Beispiel wäre Kochsalz (NaCl) in Wasser. Wissenschaftlich zählen zusätzlich auch Kombinationen von fest-fest und gasförmig-flüssig zu den Lösungen. Ersteres ist von

großer Bedeutung in der Pharmazie als mögliche Pellets- oder Tablettengrundlage. Des Weiteren werden echte und kolloidale Lösungen (Dispersionen) unterschieden. In einer echten Lösung liegt die gelöste Substanz im Lösungsmittel molekulardispers zerteilt vor. Wenn die zerteilten Partikel eine kolloidale Größe haben, wird von einer kolloidalen Lösung gesprochen [15]. Diese kolloidalen Lösungen lassen sich durch den Tyndall-Effekt nachweisen [16].

In dieser Arbeit wurden Lösungen, bestehend aus Arzneistoff und Lösungsmittel, verwendet, um kristalline Schichten herzustellen. Im Allgemeinen hängt die Löslichkeit von vielen Parametern ab. Kurz gesagt, bei der Herstellung einer Lösung wird die Lösungsenthalpie H entweder aufgenommen oder abgegeben. Wobei diese eine Summe der inneren Energie U des Systems und der geleisteten Arbeit, in Form der Volumenarbeit, pV ist (siehe Gleichung (1)). Moleküle werden hierbei vom Lösungsmittel umschlossen und man spricht dann bei der Lösung von einem Solvationsprozess oder im Falle von Wasser von Hydratation [17].

$$H = U + pV \quad (1)$$

mit:

H = Lösungsenthalpie

U = innere Energie

p = Druck

V = Volumen

Die Sättigungskonzentration ist ein Maß für die Löslichkeit eines Stoffs. Sie ist abhängig von dem zu lösenden Stoff und dem verwendeten Lösungsmittel. Polare Substanzen lösen sich bevorzugt in einem polaren Medium, wohingegen unpolare Verbindungen sich in einem unpolaren Lösungsmittel lösen (Ähnliches

2. Theorie

löst sich in Ähnlichem). Oft kann die Löslichkeit durch Temperatur, Druck oder Hilfsstoffe, wie unten beschrieben, verändert werden. In der pharmazeutischen Anwendung ist die Löslichkeit wichtig für die Einstufung in das von der FDA entwickelte biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS). Das BCS berücksichtigt neben der Löslichkeit auch das Permeabilitätsverhalten eines Wirkstoffs und hilft bei der Einschätzung der Bioverfügbarkeit. Des Weiteren ist es mit diesem System möglich abzuschätzen, ob die Löslichkeit oder das Permeabilitätsverhalten die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs stärker beeinflussen [18].

Table 1: Einteilung der BCS-Klassen sowie Beispiele für Wirkstoffe der jeweiligen Klasse [19].

Klasse	Löslichkeit	Permeabilitätsverhalten	Wirkstoff
I	Hoch	Hoch	Diazepam, Theophyllin
II	Niedrig	Hoch	Ibuprofen, Carbamazepin
III	Hoch	Niedrig	Paracetamol, Atenolol
IV	Niedrig	Niedrig	Furosemid, Indinavir

Als problematisch angesehen werden die Substanzen der BCS-Klasse IV. Die Resorption ist hier sowohl durch die Freisetzung als auch durch die Permeabilität limitiert. Die Wirkstoffe besitzen sowohl eine geringe Löslichkeit als auch eine niedrige Permeabilität. In Klasse I sind hingegen keine Probleme bezüglich der Bioverfügbarkeit zu erwarten, da die darin eingestufteten Wirkstoffe eine hohe Permeabilität sowie Löslichkeit besitzen und somit gut vom Körper resorbiert werden. Die Resorption wird lediglich durch die Magenentleerung beeinflusst. In Klasse II ist die Löslichkeit des Arzneistoffs gering. Dem gegenüber steht aber eine hohe Permeabilität. Die Resorption wird durch die Wirkstoffauflösung, also die Löslichkeit sowie die Lösungsgeschwindigkeit beeinflusst. Der Klasse III liegt eine hohe Löslichkeit und eine niedrige Permeabilität zu Grunde. Die

Resorption ist weitestgehend unabhängig von der Freisetzung und den physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs und somit nur von physiologischen Bedingungen abhängig [19]. Die Erhöhung der Löslichkeit ist eine der zentralen Fragestellungen in der Pharmazie und es wird in unzähligen Laboren versucht diese zu verbessern.

2.3.1. Abhängigkeit von der Temperatur

Die Löslichkeit eines Stoffs ist von der Temperatur abhängig. Meist steigt sie mit zunehmender Temperatur, kann aber auch abnehmen oder nahezu gleich bleiben [8]. Sie wird im europäischen Arzneibuch zwischen 15 und 25°C beschrieben, was aber den Labortemperaturen entspricht und nicht der Physiologie im menschlichen Körper. Mit Hilfe des Prinzips „des kleinsten Zwanges“ von Le Chatelier lässt sich die Löslichkeit bei Veränderung von zum Beispiel der Temperatur voraussagen. Wird auf ein System, welches sich im chemischen Gleichgewicht befindet, ein Zwang in Form einer Temperatur-, Druck- oder Konzentrationsänderung ausgeübt, weicht das System diesem bis zur Herstellung eines neuen Gleichgewichtszustands aus. Der Einfluss der Temperatur hängt davon ab, ob die Substanz unter Wärmeaufnahme oder Wärmeabgabe in Lösung geht. Bei einem endothermen Lösungsprozess (Wärmeaufnahme) vergrößert sich die Löslichkeit durch eine Temperaturerhöhung. Findet hingegen eine Temperaturniedrigung statt, verringert sich die Löslichkeit, da das System dem Zwang durch den Vorgang, der Energieabgabe verlangt, ausweicht. Eine Erhöhung der Temperatur verursacht bei einem exothermen Lösungsvorgang (Wärmeabgabe) hingegen eine Abnahme der Löslichkeit. Folglich verursacht eine Temperaturabnahme bei exothermen Lösungsprozessen eine verbesserte Löslichkeit [10]. Die meisten Feststoffe gehen unter Wärmeaufnahme in Lösung und deren Löslichkeit verbessert sich durch eine Erhöhung der Temperatur. Es gibt aber auch Feststoffverbindungen, zum Beispiel Zellulose oder einige Aminosäuren,

die mit zunehmender Temperatur schlechter in Wasser löslich werden. Gase hingegen gehen besser in Lösung, wenn die Temperatur gesenkt wird [10]. Kaltes Wasser bindet mehr Sauerstoff als warmes.

2.3.2. Abhängigkeit von den chemischen Eigenschaften

Löslichkeit ist auch abhängig von der chemischen Struktur und der Orientierung der funktionellen Gruppen einer Substanz. Arzneistoffe sind oft schwache Säuren oder Basen. Somit liegen sie je nach dem pH-Wert der Umgebung in einer nicht protonierten oder protonierten Form vor. Die Wahl des zulässigen pH-Werts ist jedoch nicht frei wählbar, sondern von der physiologischen Verträglichkeit sowie der chemischen Stabilität abhängig. Außerdem muss beachtet werden, dass durch Verdünnung während der Applikation eine Präzipitation auftreten kann. Jedoch ist es möglich, durch Hinzufügen eines geeigneten Puffersystems diesem entgegenzusteuern [8]. Die chemische Struktur und die Orientierung der funktionellen Gruppen beeinflussen außerdem die Hydrophilie beziehungsweise die Lipophilie. Während hydrophile Substanzen wasserlöslich sind, sind lipophile Substanzen fettlöslich. Hydrophile Wirkstoffe besitzen teilweise auch die Fähigkeit Wasser, zum Beispiel aus der Luft, anzuziehen. Dann werden sie hygroskopisch genannt. Des Weiteren gibt es die Amphiphilen, eine Mischform, zu denen neben vielen Arzneistoffen auch Tenside gehören. Diese Moleküle besitzen sowohl ausgeprägte hydrophile als auch lipophile Anteile im Molekül. Dadurch, dass sie sowohl in Wasser als auch Fetten löslich sind, eignen sie sich zum Beispiel als Emulgatoren, Lösungsvermittler oder Antischaummittel in der Arzneimittelherstellung [15]. Das Verhältnis von Lipophilie zu Hydrophilie kann gemessen und als $\log P$ (Gleichung (2)) angegeben werden. Er bezieht sich auf den n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient. Dieser sagt aus, zu welchem Anteil ein Stoff sich in n-Octanol und zu welchem in Wasser löst [20].

$$\log P = \log \frac{c_O}{c_W} \quad (2)$$

mit:

P = Verteilungskoeffizient

c_O = n-Octanol-Konzentration

c_W = Wasser-Konzentration

Ist der Verteilungskoeffizient positiv, ist die Substanz lipophil und besser in fettähnlichen Lösungsmitteln, zum Beispiel n-Octanol, löslich. Ist dieser Wert hingegen negativ handelt es sich um einen hydrophilen Stoff, der besser in Wasser löslich ist. Der n-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient wird in der „Rule of five“ von Lipinski berücksichtigt und wird in der Pharmakologie und Toxikologie für die Berechnung der oralen Bioverfügbarkeit neuer Arzneistoffe genutzt [21]. Kurz gesagt, ein gewisser log P Wert muss gegeben sein, damit ein Arzneistoff die Barriersysteme im Körper, sprich Zellmembranen, überwinden kann.

2.3.3. Abhängigkeit von der Zustandsform

Die Löslichkeit von Feststoffen hängt neben der Temperatur und dem pH-Wert auch von seiner Zustandsform ab. Thermodynamisch stabilere Kristallformen sind schlechter löslich als amorphe oder metastabile Kristallmodifikationen. Polymorphe Formen lösen sich in ein und demselben Lösungsmittel unterschiedlich. Ein Beispiel ist Indometacin, welches eine 2,1x höhere Löslichkeit in der Form III zu Form I hat [22]. Sie haben somit je nach Form eine unterschiedliche Enthalpie. In der Umgebung der Partikel der energiereicheren Form entsteht bei Kontakt der Substanz mit einem Lösungsmittel eine Sättigungskonzentration. Sind im System keine Kristallisationskeime einer stabilen Form

vorhanden, kann sich die Sättigungskonzentration in der Lösung vollständig ausbreiten. Ist dies nicht der Fall und Kristallisationskeime einer stabilen Form sind vorhanden, wird die Sättigungskonzentration überschritten und das Kristallwachstum setzt sich fort. In der Lösung bildet sich ein Konzentrationsgradient aus und die Substanz diffundiert zur stabilen Form bis die Substanz vollständig in der stabilen Form vorliegt. Bei der Untersuchung von Arzneimittelstabilitäten sind solche Vorgänge von tragender Rolle. So kann zum Beispiel die Entstehung der stabilen Modifikation durch das Behindern der Keimbildung unterbunden werden [15].

2.3.4. Abhängigkeit von der Partikelgröße

Die Abhängigkeit der Partikelgröße ist für sehr kleine Partikel von Bedeutung und wird in der Ostwald-Freundlich-Gleichung (Gleichung (3)) beschrieben.

$$\ln \frac{c_{S1}}{c_{S2}} = \frac{2 * M * \gamma}{\rho * R * T} * \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) \quad (3)$$

mit:

c_{S1} = Sättigungskonzentration des Partikels 1

c_{S2} = Sättigungskonzentration des Partikels 2

γ = Grenzflächenenergie

M = Molare Masse

ρ = Dichte

R = Allgemeine Gaskonstante

T = Absolute Temperatur

r_1 = Radius des Partikels 1

r_2 = Radius des Partikels 2

Diese Gleichung beinhaltet viele Komponenten. Anwendung findet sie jedoch erst, wenn die Partikel zwischen 1 und 500 nm groß sind, folglich im kolloidalen Bereich liegen. Kleine Partikel sind schneller löslich als große Partikel [23]. Die Ostwald-Reifung hat jedoch einen Einfluss auf die unterschiedlichen Partikelgrößen. Bedingt durch verschiedene Löslichkeiten von kleinen und größeren Partikeln, ist es möglich, dass sich beim Wachstum größerer Partikel kleinere Partikel an ihnen anlagern und sie so zusammenwachsen. Dieses kann zu Problemen bei der Formulierung von Arzneistoffen führen. Bei Suspensionssalben z.B. kann es durch die Anlagerung von kleinen an größeren Partikeln zu einer Verschiebung der Korngrößenverteilung kommen, die nicht erwünscht ist [24].

2.3.5. Verbesserung der Löslichkeit

Eine bessere Löslichkeit kann durch Veränderung des Arzneistoffmoleküls erzielt werden. Bei der Veränderung von Wirkstoffmolekülen muss jedoch berücksichtigt werden, dass durch eine chemische Modifizierung zwar eine verbesserte Löslichkeit erzielt werden kann, diese aber auch eine erhöhte Toxizität, veränderte pharmakologische Eigenschaften sowie eine Verringerung der Stabilität mit sich bringen kann. In Form eines Salzes sind die meisten Wirkstoffe besser in Wasser löslich, wobei die Wirkung ähnlich bleiben kann [8]. Außerdem ist es möglich die Polarität eines Wirkstoffs durch den Einbau von hydrophilen Gruppen (z.B. Hydroxyd-, Sulfat- oder Aminogruppen) zu steigern. Durch den Einsatz lösungsvermittelnder Hilfsstoffe, wird das Wirkstoffmolekül nicht verändert. Komplexbildner, zum Beispiel Cyclodextrine, schließen Wirkstoffe ein, wodurch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, hydrophobe Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirkstoff- und Hilfsstoffmolekül entstehen. Durch Komplexbildung kann neben einer verbesserten Löslichkeit auch eine kontrollierte Freisetzung (Retardierung) sowie eine Stabilitätsverbesserung erzielt werden [25]. Neben Komplexbildnern können

auch Co-Solventien als Lösungsvermittler eingesetzt werden. Co-Solventien können Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen, besitzen aber auch Kohlenwasserstoffketten. Sie gehören zu den organischen Lösungsmitteln. Wird ihnen Wasser zugemischt, nehmen die Wassermolekülwechselwirkungen untereinander ab. Dadurch kann die Löslichkeit von nicht polaren Substanzen verbessert werden [8]. Solubilisation ist eine weitere Möglichkeit eine Lösungsverbesserung durch lösungsvermittelnde Hilfsstoffe zu erzielen. Dabei werden stark lipophile, also wasserunlösliche, Wirkstoffe in einer Mizelle aufgenommen und dadurch kolloidal gelöst. Mizellen bilden sich durch die Zusammenlagerung von oberflächenaktiven Substanzen oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration. Diese Tenside besitzen sowohl einen hydrophoben als auch einen hydrophilen Teil. Bei der Bildung der Mizellen richten sich die Tenside so aus, dass der hydrophobe Anteil nach innen gerichtet ist und so vom polaren Wasser abgeschirmt ist. Der hydrophile Anteil des Tensids ist nach außen gerichtet und zeigt Wechselwirkungen mit dem Wasser. In einem lipophilen Lösungsmittel kehren sich die Mizellen um und der hydrophile Teil ist nach innen gerichtet, während der hydrophobe Teil nach außen zeigt (Inversmizelle) [15]. Mizell-Wirkstoff-Systeme sind thermodynamisch stabil und werden unter anderem bei Zytostatika, Vitaminen oder Steroiden angewendet. Bei der Arzneimittelherstellung ist besonders zu berücksichtigen, dass Tenside toxische Reaktionen durch ihre physiologische Eigenwirkung auslösen können [8].

2.3.6. Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit

Ist die Resorptionsgeschwindigkeit zu gering, ist wahrscheinlich die Lösungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffs zu niedrig und muss erhöht werden. Die Kinetik des Lösungsvorgangs ergibt sich durch mehrere Einzelschritte und folgt den Gesetzmäßigkeiten der Diffusion. Die Lösungsgeschwindigkeit kann nach der Noyes-Whitney-Gleichung (Gleichung (4)) berechnet werden.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D * A * (c_s - c_t)}{h} \quad (4)$$

mit:

$\frac{dc}{dt}$ = Änderung der Konzentration pro Zeiteinheit

A = Feststoffoberfläche

D = Diffusionskoeffizient

c_s = Sättigungskonzentration des zu lösenden Stoffs

c_t = Konzentration des zu lösenden Stoffs zum Zeitpunkt t

h = Dicke der Diffusionsschicht

Die Formel zeigt, dass viele Faktoren die Lösungsgeschwindigkeit beeinflussen. Zuerst ist der Konzentrationsunterschied von großer Bedeutung, das heißt, wird gelöstes Material nicht abgeführt, verlangsamt sich der Prozess. Da es im Magen aber dauernd zu einem Abtransport kommt bzw. das Volumen groß ist, limitiert dies nur bedingt das Auflöseverhalten. Hingegen, wenn die Sättigungskonzentration erhöht wird, kommt es zu einer Beschleunigung.

Die Diffusion kann man nur bedingt im Einsatz am Menschen ändern. Die Oberfläche, aber auch die Dicke der Diffusionsschicht, ändert sich drastisch, wobei eine Zunahme der Geschwindigkeit mit abnehmender Partikelgröße beobachtet wird. Deshalb werden viele Partikel zerkleinert bzw. wird darauf geachtet, dass kleine Kristalle wachsen.

3. Chemikalien

Die in dieser Arbeit verwendeten Materialien wie racemisches und (S)-Ibuprofen, Lösungsmittel und Hilfssubstanzen, zum Beispiel Aminosäuren, werden in diesem Kapitel näher beschrieben.

3.1. Ibuprofen

Als Modellsubstanz wurde das nichtopioid Analgetika Ibuprofen in Form von (RS)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure (racemisches Ibuprofen) und (S)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure (enantiomeres (S)-Ibuprofen) eingesetzt. Chemisch gesehen handelt es sich um Propionsäure-Derivate. Ibuprofen wird in der klassischen Variante aus Isobutylbenzol über eine sechsstufige Synthese hergestellt [26]. Neben diesem langen Syntheseweg ist es auch möglich, Ibuprofen durch eine dreistufige Synthese zu gewinnen [27]. Auch in dieser katalytischen Variante ist der Ausgangsstoff Isobutylbenzol.

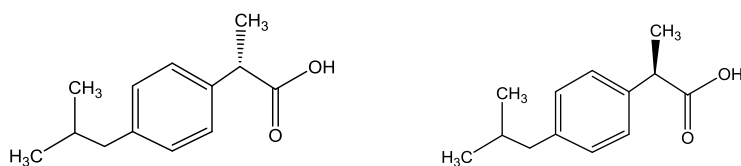


Abbildung 3: Strukturformeln von (S)-Ibuprofen (links) und (R)-Ibuprofen (rechts)

Wie anhand der Strukturformeln in Abbildung 3 ersichtlich, zeigt die Methylgruppe (CH₃), welche sich zwischen dem Benzolring und der Carbonsäuregruppe befindet, stereochemisches Verhalten. Bei planarer Betrachtung des Benzolrings steht die CH₃-Gruppe bei (S)-Ibuprofen nach hinten und bei (R)-Ibuprofen zeigt diese Gruppe nach vorne.

Das nichtsteroidale Antiphlogistikum (NSAIDs) Ibuprofen hemmt relativ schwach und nichtselektiv die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2. NSAIDs besitzen eine analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung. Da

3. Chemikalien

Ibuprofen von den herkömmlichen NSAIDs das geringste Risiko hat, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen auszulösen, wird es in niedriger Dosierung als freiverkäufliches Analgetikum in der antirheumatischen Therapie zunehmend eingesetzt. Die Halbwertszeit ist mit 2 h kurz [28]. Therapeutisch wird überwiegend das racemische Gemisch eingesetzt. Pharmakologisch wirksam ist nur das (S)-Ibuprofen, jedoch wird im Körper das unwirksame (R)-Ibuprofen durch die Isomerase 2-Arylpropionyl-CoA-epimerase in das wirksame (S)-Ibuprofen umgewandelt [29]. Eine Umwandlung von (S)-Ibuprofen in (R)-Ibuprofen findet jedoch nicht statt. Klinisch belegt werden konnte, dass mit der halben Dosis (S)-Ibuprofen (200 mg) die gleiche Wirkung erzielt werden kann, wie mit der doppelten Dosis des racemischen Gemisches (400 mg) [3]. Das racemische Gemisch, welches bei der Ibuprofensynthese entsteht, besteht idealerweise aus 50 % (R)-Ibuprofen und 50 % (S)-Ibuprofen. Racemate kristallisieren heterochiral. Das (R)-Enantiomer lagert sich während der Kristallisation bevorzugt mit einem (S)-Enantiomer zusammen (Abbildung 4, rechts). Enantiomere, also z.B. (S)-Ibuprofen kristallisieren hingegen homochiral (Abbildung 4, links).

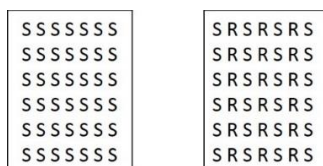


Abbildung 4: Kristallisationsmöglichkeiten enantiomerer (links) und racemischer (rechts) Moleküle. Abbildung in Anlehnung an [30].

Die beiden reinen Enantiomere weisen unterschiedliche physikalische Eigenschaften auf. Diese können darüber hinaus auch von den Eigenschaften des Racemats abweichen. Im Fall von Ibuprofen variieren zum Beispiel die Schmelzpunkte, (S)-Ibuprofen hat einen Schmelzbereich von 49 – 51°C [30] und (R)-Ibuprofen schmilzt ebenfalls bei 50 – 52°C [31]. Im Gegensatz dazu schmilzt das Racemat erst im Bereich von 77 – 78°C [32].

Ibuprofen (< 98 %, GC) und (S)-Ibuprofen ($\geq 99\%$) wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

3.2. Lösungsmittel

Um die in den Experimenten benötigten Lösungen herzustellen, wurde der in Abschnitt 3.1 beschriebene Wirkstoff in Lösungsmitteln mit verschiedenen Eigenschaften gelöst. Bezogen wurden die Lösungsmittel von verschiedenen Herstellern in spektroskopischer Güte. Die Wahl war jedoch ungeachtet der Toxizität, da die Lösungseigenschaften im Vordergrund standen. Für einen Einsatz in einem Medikament muss man diese Toxizität vermeiden.

3.2.1. Aceton (Propan-2-on)

Das polare, aprotische Lösungsmittel Aceton siedet bei 56°C [33]. Die Flüssigkeit ist farblos, aromatisch riechend, leicht entflammbar und flüchtig. Aceton ist mit Wasser, Ethanol, Ether und Chloroform mischbar [34].

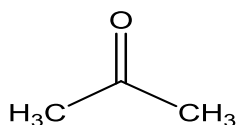


Abbildung 5: Strukturformel von Aceton

3.2.2. Acetonitril

Acetonitril (ACN) ist ein organisches Lösungsmittel das bei $81,6^\circ\text{C}$ [35] siedet und mit fast allen Lösungsmitteln mischbar ist. Es handelt sich bei dem Lösungsmittel um eine etherartig riechende, giftige Flüssigkeit [34].

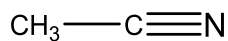


Abbildung 6: Strukturformel von Acetonitril

3.2.3. Dichlormethan

Das Lösungsmittel Dichlormethan (DCM) ist eine farblose, chloroformartig riechende Flüssigkeit, die bereits bei 40°C siedet [36]. In Wasser ist es wenig mischbar, jedoch mischt es sich mit Aceton, Ethanol, Ether sowie fetten Ölen [34].

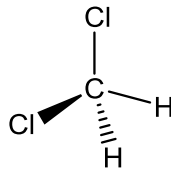


Abbildung 7: Strukturformel von Dichlormethan

3.2.4. Ethanol 96 %

Ethanol 96 % (EtOH) hat einen Gehalt zwischen 96,0 und 97,2 % (V/V). bzw. 93,8 – 95,6 % (m/m) in Wasser [34]. Der Siedepunkt liegt bei 78°C [37]. Die klare, farblose Flüssigkeit ist leicht entzündlich. Mischbar ist das Lösungsmittel unter anderem mit Wasser. Die Vermischung mit Wasser ist eine exotherme Reaktion. Das heißt, bei der Herstellung von EtOH-H₂O-Gemischen findet eine Erwärmung sowie eine Volumenverminderung statt [34].

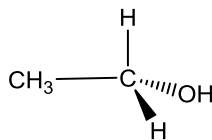


Abbildung 8: Strukturformel von Ethanol

Die Hydroxygruppe bestimmt die Eigenschaften dieses Alkohols, der weitestgehend hydrophil ist. Er besitzt dem Wasser ähnliche Eigenschaften und ist ebenfalls ein Dipol. Die Dipoleigenschaften entstehen durch die asymmetrische Elektronendichte entlang der Hydroxygruppe. Somit ist Ethanol auch gut in unter-

schiedlichen Verhältnissen mit Wasser mischbar. Durch den apolaren Kohlenstoffrest zeigt Ethanol auch in geringem Maße lipophile Eigenschaften [38].

3.2.5. Isopropanol (2-Propanol)

Isopropanol (IPA) ist ein sekundärer Propylalkohol, der einen Siedepunkt von 82°C [39] aufweist. Die Flüssigkeit ist farblos und brennbar. Der Geruch von 2-Propanol ist dem Aceton ähnlich. Das Lösungsmittel ist löslich in Wasser, Ethanol und Ether. Zur innerlichen medizinischen Anwendung darf es nicht verwendet werden [34].

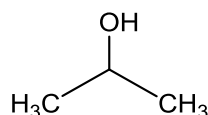


Abbildung 9: Strukturformel von Isopropanol

3.2.6. Tetrahydrofuran

Tetrahydrofuran (THF) ist eine klare, farblose entflammbare Flüssigkeit, die mit fast allen Lösungsmitteln mischbar ist [34]. Der Siedepunkt des Lösungsmittels liegt bei 65,5°C [40].

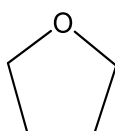


Abbildung 10: Strukturformel von Tetrahydrofuran

3.2.7. Toluol

Toluol (TOL), auch Toluol genannt, ist eine klare, farblose, leicht entzündliche Flüssigkeit. Der aromatische Kohlenwasserstoff ähnelt in seinen Eigenschaften Benzol. Da es keine karzinogene Wirkung auf den Menschen zeigt, wird es bei chemischen Reaktionen auch als Benzolersatz eingesetzt. Das Lösungsmittel ist

3. Chemikalien

unter anderem mit Ethanol 96 % und Aceton mischbar. In Wasser ist es wie Benzol unlöslich [34]. Toluol siedet bei einer Temperatur von 110,6°C [41].

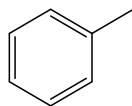


Abbildung 11: Strukturformel von Toluol

3.2.8. Wasser

Wasser ist, obwohl lebensnotwendig und lange bekannt, noch immer nicht vollständig verstanden. Wasser-Moleküle interagieren über Wasserstoffbrückenbindungen. Es bilden sich sogenannte Clusterstrukturen aus. Die Clustergröße und die mittlere Lebensdauer der Wasserstoffbrückenbindungen sind temperaturabhängig und nehmen mit zunehmender Temperatur ab. Der strukturelle Aufbau des Wassers bestimmt seine Lösungsmitelegenschaften. Für viele Substanzen ist die Löslichkeit in Wasser temperaturabhängig, da die Clustergröße und die mittlere Lebensdauer der Wasserstoffbrückenbindungen von der Temperatur abhängig sind [15]. Die Siedetemperatur von Wasser liegt bei 101,325 kPa (1,01 bar) bei 100°C. Die drei Aggregatzustände Dampf, Eis und Wasser liegen gleichzeitig nur im Tripelpunkt vor. Der Tripelpunkt für Wasser liegt bei 0,01°C und 0,611 kPa (6,11 mbar) [10].

3.3. Hilfssubstanzen

Hilfssubstanzen, wie Aminosäuren oder 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepin wurden verwendet, um eine Aufspaltung des racemischen Ibuprofens zu erreichen. So ist es zum Beispiel möglich mit L-Lysin racemisches Ibuprofen in (S)-Ibuprofen-Lysinat und (R)-Ibuprofen-Lysinat aufzutrennen [42].

3.3.1. Aminosäuren

Aminosäuren, auch Aminocarbonsäuren, sind organische Säuren mit mindestens einer Aminogruppe und einer Carboxylgruppe. Der Grundaufbau einer Aminosäure ist in Abbildung 12 gezeigt [34]. Bei Aminosäuren ist auch heute noch die D/L-Nomenklatur nach Fischer gebräuchlich. Wohingegen für Ibuprofen die R/S-Nomenklatur nach Cahn, Ingold und Prelog verwendet wird.

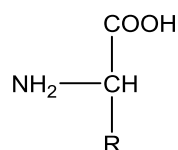


Abbildung 12: Allgemeiner Aufbau von Aminosäuren (R - Seitenkette)

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Aminosäuren wurden, wie auch Ibuprofen, von dem Hersteller Sigma-Aldrich aus Deutschland bezogen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

3.3.1.1. Glycin

Glycin ist die einfachste Aminosäure. Die Seitenkette besteht aus einem Wasserstoffatom (Abbildung 13). Somit fehlt dieser Aminosäure ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Dieses hat zur Folge, dass die Aminosäure Glycin nicht chiral ist und keine optische Aktivität zeigt [34]. Glycin ist unter Beachtung der Polarität der Seitenkette eine polare ungeladene Aminosäure. Sie kann der menschliche Körper selber herstellen, das heißt, sie ist nicht essentiell und muss daher dem Körper nicht zugeführt werden.

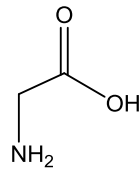


Abbildung 13: Strukturformel von Glycin

3.3.1.2. L-Lysin

L-Lysin zählt zu den positiv geladenen Aminosäuren. Für die Knochenbildung ist diese essentielle Aminosäure wichtig. L-Lysin ist ein weißes kristallines Pulver, das in Ethanol schwerlöslich, jedoch in Wasser löslich ist [34]. Die Aminosäure ist chiral. Die Aminogruppe, die sich am α -Kohlenstoff befindet, zeigt bei L-Lysin in der Draufsicht nach vorne.

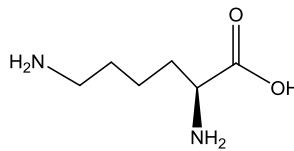


Abbildung 14: Strukturformel von L-Lysin

3.3.1.3. L-Serin

L-Serin ist eine optisch aktive Aminosäure mit einem chiralen Kohlenstoffatom. Als Zwitterion liegt sie vor, wenn der pH-Wert im neutralen Bereich liegt. Sie spielt bei der Biokatalyse eine wichtige Rolle, da sie sich häufig im aktiven Zentrum von Enzymen befindet.

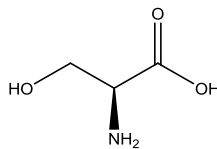


Abbildung 15: Strukturformel von L-Serin

3.3.1.4. L-Prolin

L-Prolin ist eine chirale und optisch aktive heterocyclische Aminosäure. Sie gehört zu den unpolaren Aminosäuren und ist für den menschlichen Körper nicht essentiell [34].

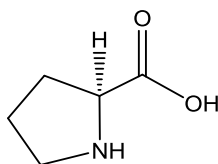


Abbildung 16: Strukturformel von L-Prolin

3.3.2. 5H-Dibenz[b,f]azepin

Neben den unter Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Aminosäuren wurde auch 5H-Dibenz[b,f]azepin als Hilfssubstanz getestet, da es für andere Arzneistoffe als Kristallisationsbeschleuniger erfolgreich eingesetzt wurde.

Das 5H-Dibenz[b,f]azepin, auch Iminostilben genannt, wurde von der Firma Sigma-Aldrich bezogen. Es besteht aus zwei Benzolringen, die an eine Azepin-Gruppe gebunden sind. Dibenzazepin ist ein Zwischenprodukt im Herstellungsprozess von Analgetika und Antidepressiva.

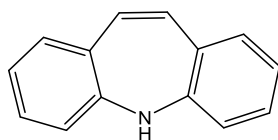


Abbildung 17: Strukturformel von 5H-Dibenz[b,f]azepin

4. Angewandte Messmethoden und Geräte

Dieses Kapitel beschreibt kurz die verwendeten Messmethoden zur Untersuchung der hergestellten Filme und die Eigenschaften, welche diese Ergebnisse beschreiben.

4.1. Polarisationsmikroskopie

Besitzen Objekte doppelbrechende Eigenschaften können sie mit Hilfe eines Polarisationsmikroskops untersucht werden [43]. In solch einer Probe breiten sich der ordentliche und der außerordentliche Strahl unterschiedlich schnell aus, das heißt, es kommt zu einem Phasenverschub des normal und senkrecht polarisierten Lichtes. Typischerweise besitzen Kristalle die Fähigkeit solch eine Aufspaltung herbeizuführen. Nimmt man zirkular polarisiertes Licht, welches annähernd von einer Lampe emittiert, kann man diesen Effekt aber nicht sehen. Daher verwendet man eine Messanordnung, welche das Licht linear polarisiert. Solch ein Polarisator wird vor der Probe eingebaut. Wird das Licht dann in kristallinen Bereichen bzw. in der Probe gedreht, ändert sich die Polarisationsrichtung. Bringt man dann einen zweiten Polarisator nach der Probe ein, kann man die Verdrehung der Probe bestimmen [44].

In einem Standardexperiment werden der Polarisator und der Analysator 90° zueinander angeordnet. Das Bild erscheint schwarz. Gibt man dann eine Probe in den Strahl, werden Teile die den Strahl drehen als helle Bereiche wahrgenommen und nicht drehende dunkel. Man kann also kristalline von nichtkristallinen Teilen unterscheiden. Neben den hellen und dunklen Bereichen gibt es oft Bereiche unterschiedlicher Farben. Diese Farbenunterschiede sind eine Konsequenz des Gangunterschiedes von senkrechten und parallelen Strahlen und hängen von der Art des Materials und Dicke ab. Die Farbskala nach Michel-Levy (Abbildung 18) veranschaulicht diese Zusammenhänge [45]. Des Weiteren kann diese Tabelle

4. Angewandte Messmethoden und Geräte

auch für die Abschätzung von Schichtdicken herangezogen werden, wobei aber Vorsicht geboten ist, da höhere Ordnungen die gleiche Farbe haben könnten und man daher eine Fehlerquelle hat.

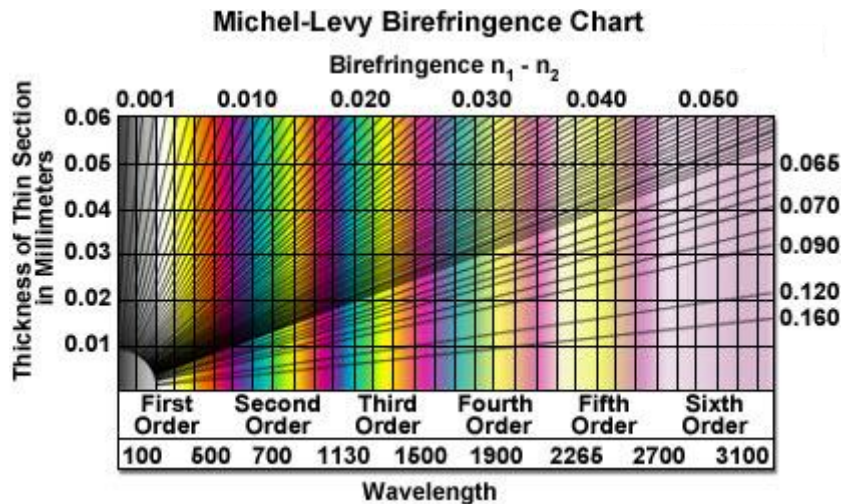


Abbildung 18: Farbskala nach Michel-Levy [45].

Neben Informationen zur Doppelbrechung, ist die Kristallform von großer Bedeutung. Einerseits ist die Größe wichtig für das Auflösungsverhalten, wobei kleinere Partikel in Summe eine große Oberfläche haben. Die Form der Kristalle, ob sie rund oder eckig bzw. stabförmig oder würfelförmig sind, hat einen großen Einfluss auf die Prozessierbarkeit. Kleine, runde Partikel fließen besser als große, stabförmige Partikel. Für die Charakterisierung der unter dem Polarisationsmikroskop sichtbaren Partikelformen wurden weitestgehend die Bezeichnungen aus dem Europäischen Arzneibuch verwendet (Abbildung 19) [46], welche die gängigsten Formen beschreiben.

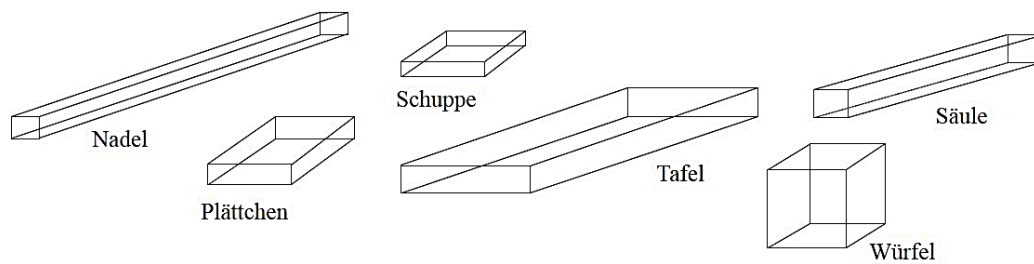


Abbildung 19: Bezeichnungen der Partikelformen. Abbildung in Anlehnung an [46].

In dieser Arbeit wurde ein Axiovert 40 CFL Polarisationsmikroskop der Firma Zeiss verwendet. Dieses Durchlichtmikroskop ist mit Objektiven verschiedener Vergrößerungen (2,5x, 5x, 10x, und 20x) ausgestattet. Alle Proben wurden in Transmission gemessen, das heißt, die Proben mussten transparent sein. Die Information wurde mit einer handelsüblichen Digitalkamera festgehalten. Die tatsächlichen Vergrößerungen bzw. der Maßstab wurden mit einer definierten Skala bestimmt und auf dem jeweiligen Bild aufgetragen.

4.2. Röntgendiffraktometrie

Die kristallinen Eigenschaften haben einen großen Einfluss auf das Verhalten in einer Darreichungsform. Mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie kann sehr gut unterschieden werden, ob eine Probe kristallin oder amorph ist. Es ist aber nur bedingt möglich die Polymorphie oder die innere Struktur zu bestimmen. Die bestgeeignetsten Methoden für die Kristallstrukturbestimmung sind Röntgenstreuexperimente. Diese erlauben es, ein Verständnis für den Aufbau der Materie oder für Lebewesen zu erlangen, wichtige Beispiele sind unter anderem die Entschlüsselung der DNA und der strukturelle Aufbau des HI-Virus neben unzähligen weiteren Anwendungsmöglichkeiten. In dieser Arbeit werden Röntgenexperimente verwendet um zu prüfen, ob es gelungen ist eine enantiomere Aufspaltung zu erhalten.

4.2.1. Strahlung

Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen mit einer Wellenlänge zwischen 10^{-8} und 10^{-12} m. Während im Krankenhaus hohe Energien verwendet werden um Patienten zu durchleuchten, werden in der Materialwissenschaft niedrigere Energien verwendet. Typischerweise werden Wellenlängen um 1 nm (10^{-9} m) für Strukturuntersuchungen gewählt.

Unterschieden werden zwei Prinzipien für die Erzeugung von Strahlung – Bremsstrahlung und charakteristische Strahlung. Die Bremsstrahlung, die ein kontinuierliches Spektrum aufweist, entsteht durch eine starke Beschleunigung von geladenen Teilchen. Dieses geschieht durch die Abbremsung bzw. Ablenkung von Elektronen. Die minimale Wellenlänge λ_{min} entspricht nach Gleichung (5) der vollen kinetischen Energie des Elektrons E_{max} .

$$E_{max} = eU = hv_{max} = \frac{hc}{\lambda_{min}} \quad (5)$$

mit:

E_{max} = maximale kinetischen Energie des Elektrons

e = Ladung des Elektrons

U = Spannung

h = Planck'schen Konstante

c = Lichtgeschwindigkeit

λ_{min} = minimale Wellenlänge

Die charakteristische Strahlung (oder Röntgenfluoreszenz) entsteht, wenn innere Elektronen eines Atoms durch energiereiche Strahlung oder Elektronen herausgeschlagen werden und die so entstandenen Leerstellen durch Elektronen des gleichen Atoms aber eines höheren Energieniveaus besetzt wurden. Dabei wird

die Energiedifferenz in Form von charakteristischer Röntgenstrahlung freigegeben. Das dabei entstehende Linienspektrum ist für jedes Element sehr genau bekannt und charakteristisch. So emittiert hauptsächlich Kupfer Röntgenstrahlen mit $\lambda = 1,54 \text{ nm}$, wenn es mit Elektronen beschossen wird und Chrom strahlt Röntgenstrahlen mit einer Wellenlänge von $\lambda = 2,25 \text{ nm}$ ab. Neben den „Hauptwellenlängen“ emittiert jedes Material mehrere Wellen unterschiedlicher Wellenlängen. Hier wird von Feinstruktur gesprochen, welche aber für diese Arbeit nicht von Relevanz ist.

Ein Großteil der Messungen in dieser Arbeit wurde mit dem Röntgendiffraktometer EMPYREAN der Firma PANalytical vorgenommen, wobei eine Kathodenröhre mit einem Kupfertarget eine Wellenlänge von $1,54 \text{ nm}$ lieferte. Vereinzelt wurden Messungen am Synchrotron gemacht, wobei diese Strahlung ($\sim 1 \text{ nm}$) durch Ablenkung von Elektronen in einem Magnetfeld (Bending Magnet) entstand.

Röntgenstrahlen zeigen Wechselwirkungen mit Gasen und Festkörpern. Diese Wechselwirkungen resultieren dann in elektrischen Impulsen, welche anschließend zur Detektion herangezogen werden. Folgende drei Detektortypen werden in der Röntgendiffraktometrie verwendet: gasgefüllte Proportionalzählrohr, Szintillatoren oder Festkörperdetektoren, wobei Letztere aufgrund ihrer exzellenten Eigenschaften hauptsächlich zur Anwendung kommen sind.

4.2.2. Die Bragg-Gleichung

Bei der Wechselwirkung von Materie mit elektromagnetischer Strahlung liegen verschiedene Streumechanismen vor. Diese sind abhängig von der Energie des Röntgenstrahls bzw. der chemischen Zusammensetzung des beschossenen Materials. Weiterhin kann die Streuung elastisch oder unelastisch erfolgen. Bei der Wechselwirkung der Röntgenstrahlung mit der Materie können Hitze, Sekun-

därelektronen, Transmission, Fluoreszenz und gestreute Röntgenstrahlung auftreten. Als grundlegende Absorptionseffekte wird zwischen Fotoabsorption, Fluoreszenz, Comptonstreuung und Paarbildungseffekten unterschieden [47]. Die in dieser Arbeit durchgeführten Streuexperimente beruhen auf elastischer Streuung (Thomson-Effekt). Hierbei wird jedes Elektron in einem System zur Schwingung angeregt, welche ihrerseits Kugelwellen emittieren. Während dieser Effekt wichtig für das genaue Verständnis des Röntgenexperimentes ist, haben Sir William Henry Bragg und William Lawrence Bragg eine elegante Beschreibung für die Entstehung von Röntgeneffekten erarbeitet, wofür sie 1915 den Nobelpreis in Physik [48] erhielten. In ihrer Beschreibung wird Röntgenstrahlung an verschiedenen Netzebenen im Kristall reflektiert. Aus geometrischer Betrachtung folgt:

$$2d_{hkl} * \sin\theta_{hkl} = n\lambda \quad (6)$$

mit:

d = Abstand zwischen parallelen Gitterebenen

θ = Winkel zwischen Röntgenstrahl und Gitterebene

λ = Wellenlänge der Röntgenstrahlung

n = $n \in \mathbb{N}$ und gibt die Beugungsordnung an

Beträgt der Gangunterschied benachbarter Strahlen $n\lambda$ ($n \in \mathbb{N}$) (Gleichung (6)) liegt eine Verstärkung der Röntgenstrahlung vor, das heißt, es gibt konstruktive Interferenz. Die hier betrachteten Netzebenen folgen in regelmäßig wiederkehrenden Abständen in periodischen Kristallen, müssen aber nicht zwangsweise beobachtbar sein. Genauere Überlegungen, welche von Max von Laue 1912 durchgeführt worden sind, berücksichtigen die Lage der Atome und die Phasenverschiebung des gestreuten Röntgenlichts [49]. Da dies für diese Arbeit nicht von Bedeutung war, wird hier auf eine genauere Beschreibung verzichtet. Es

kann vielleicht gesagt werden, dass sich die Bragg-Bedingungen aus der Theorie von Laue ableiten lassen.

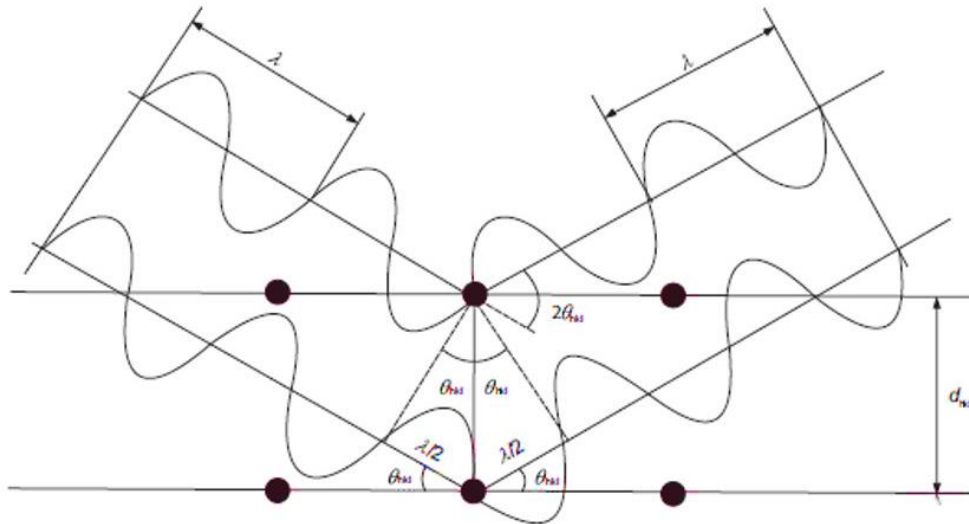


Abbildung 20: Beugung der Röntgenstrahlen an einem Kristall nach der Bragg-Gleichung. Abbildung in Anlehnung an [47].

Bei der Auswertung von Röntgendiffraktogrammen sind vor allem die 2θ -Lagen, die Peakflächen, Peakhöhen sowie die Peakformen von Interesse [46]. Die Röntgenspektren von racemischen und (S)-Ibuprofen sind in der Abbildung 21 dargestellt. Als Datengrundlage für die Erstellung der Spektren diente die Referenz IBRAC (racemisches Ibuprofen) sowie JEKNOC10 ((S)-Ibuprofen) aus WebCSD [50]. Beide Modifikationen des Ibuprofens zeigen eine große Anzahl von Peaks verteilt über das ganze Diffraktogramm. Bei großen Streuwinkeln sind sehr viele Peaks zu beobachten. Vor allem bei den Peaks ab $12,5^\circ$ kann nur noch schwer zwischen den zwei Modifikationen unterschieden werden. Während der hohe 2θ -Bereich auch herangezogen wird für die Betrachtungen dieser Arbeit, werden die meisten Schlussfolgerungen von Peaks der kleineren Streuwinkel gemacht. Dies ist zulässig, da die meisten Proben einen Pulvercharakter hatten. Das heißt, es wird geprüft, ob der einzelne Peak bei $6,1^\circ$ oder die Doppelpeaks

bei $7,0^\circ$ und $7,6^\circ$ in der Probe vorliegen. Bei solchem Vorgehen wird von einer qualitativen Phasenanalyse gesprochen.

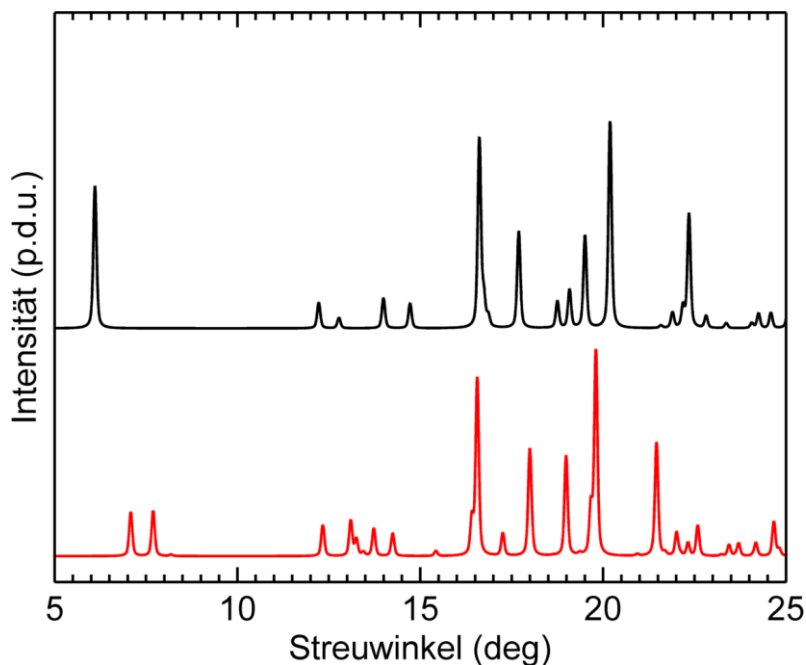


Abbildung 21: Theoretisches Röntgenspektrum des rac. Ibu (schwarz). Referenz: IBRAC [50] und des (S)-Ibu (rot) Referenz: JEKNO C10 [50].

4.3. Spincoater

Im Rahmen der Arbeit wurde ein Teil der dünnen Schichten durch Schleuderbeschichtung hergestellt. Der englische Begriff hierfür ist Spincoating, welcher auch im deutschen Sprachgebrauch häufig genutzt wird. Der verwendete Spincoater gehört zur Serie SCC-200 des Ing. Reinmuth. Das Gerät hat ein Ganzmetallgehäuse mit Edelstahlwanne und PTFE-Haube. Die Substrate können mittels eines vom Hersteller zusätzlich lieferbaren Vakuum-Gerätes fixiert werden. Im Rahmen der Versuche wurde auf die Verwendung von Vakuum verzichtet und stattdessen beidseitiges Klebeband zur Fixierung genutzt, da das Vakuum zum Absaugen von Lösungsmittel bei kleinen Proben führte.



Abbildung 22: Spincoater SCC-200

Beim Spincoating-Prozess wird eine kleine Menge Lösung auf einer Substratoberfläche aufgetragen. Anschließend wird die Probe in Rotation versetzt, was ein Verteilen bzw. Herunterschleudern der Lösung zur Folge hat. Gleichzeitig verdunstet das Lösungsmittel und ein Film entsteht an der Oberfläche. Eigenschaften wie die Dicke hängen dabei stark vom System (gelösten Stoff, Lösungsmittel und Substrat), aber auch von der Umdrehungszahl ab. In dieser Arbeit wird hauptsächlich eine Variation des Systems getestet mit gleichbleibenden Spin-Parametern.

4.4. Dynamische Differenzkalorimetrie

Mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (engl. differential scanning calorimetry, DSC), einem Messverfahren zur thermischen Analyse, wird die aufgenommene oder abgegebene Wärmemenge einer Probe, während verschiedener temperaturabhängiger Prozesse, wie Aufheizen und Abkühlen, oder isothermen Prozessen, gemessen. Die DSC-Analyse kann zur Bestimmung von Glasübergangs- und Schmelztemperaturen bei Kunststoffen, des Kristallisationsgrad, der kinetischen Betrachtung chemischer Reaktionen, der spezifischen Wärmekapazität sowie der verschiedenen Phasenübergänge und der Zersetzungspunkte verwendet werden. Darüber hinaus wird diese Messmethode

4. Angewandte Messmethoden und Geräte

eingesetzt, um zum Beispiel durch Schmelzpunktbestimmung eine Reinheitsbestimmung von Substanzen vorzunehmen.

Für eine Messung werden etwa 5 – 40 mg Probe in einem Tiegel luftdicht eingeschlossen. In der Probenkammer befindet sich zusätzlich zum Probentiegel ein zweiter mit Luft gefüllter Tiegel als Referenzprobe. Die Probe wird gegenüber der Referenz hinsichtlich endothermer bzw. exothermer Prozesse oder Phasenänderungen, die während des vor Messbeginn festgelegten Temperaturprogramms auftreten, analysiert. Als Messgröße wird der Wärmestrom bestimmt, der sich aus der Temperaturdifferenz ergibt. Im Rahmen der Versuche wurde die so genannte heat flux DSC verwendet. Dabei wird der Wärmestrom durch die Integration der $\Delta T-T_{\text{Ref}}$ -Kurve berechnet. Die Probe und die Referenz befinden sich auf einer Scheibe im Ofen. Diese Scheibe weist eine gute Wärmeleitfähigkeit auf. Da die Wärmestromdifferenz bestimmt wird, ist diese gleich null, wenn Probe und Referenz gleich sind. Die Wärmeströme durch die Scheibe sind für beide Tiegel gleich groß. Tritt eine Veränderung der Probe während der Messung auf, zum Beispiel durch Schmelzen, Umwandlung oder Verdampfen, ergibt sich eine Differenz im Wärmestrom, die proportional zur Temperaturdifferenz ist (Gleichung (7)).

$$\Phi_{FP} - \Phi_{FR} \propto \Delta T \quad (7)$$

mit:

Φ_{FP} = Wärmestrom der Probe

Φ_{FR} = Wärmestrom der Referenz

ΔT = Temperaturdifferenz

Eine weitere Messmethode ist die dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (power compensating DSC). Dabei befinden sich die Probe und der Referenztiegel jeweils in einem thermisch isolierten Ofen. In beiden Öfen liegen stets die

gleichen Temperaturen vor. Die je nach Veränderung der Probe benötigte elektrische Leistung wird dabei als Temperaturfunktion aufgezeichnet.

Mittlerweile besteht die Möglichkeit eine Probe gravimetrisch während einer DSC-Messung zu untersuchen. Diese simultane Applikation wird DSC-TG (TG = Thermogravimetrie) oder STA (= Simultane Thermoanalyse) genannt und neben dem DSC-Signal wird auch der Massenverlust mit aufgezeichnet. Des Weiteren können zusätzlich die abgegebenen Gase mittels Massenspektrometrie oder Infrarot-Spektroskopie untersucht werden [51; 52].

Für die Messungen im Rahmen der hier vorliegenden Masterarbeit wurde das dynamische Differenzkalorimeter DSC 204 F1 der Firma Netzsch verwendet. Der Temperaturbereich dieses Messgeräts liegt zwischen -188°C und 700°C . Der Heizratenbereich des nach dem Prinzip der Wärmestromdifferenzkalorimetrie funktionierenden DSC ist zwischen $0,001\text{ K/min}$ und 200 K/min einstellbar [53].

5. Durchführung

Das Kapitel Durchführung beschreibt das Herstellen der für die Experimente benötigten Filme und Lösungen.

5.1. Filmherstellung

Die für die Filmherstellung benötigten Glassubstrate wurden mit einem Glasschneider aus Objektträgern der Firma Roth bzw. mit einer Schere aus Mylarfolie hergestellt. Für die Tropffilme wurden 1,5 x 1,5 cm und für die Spinfilme 2,5 x 2,5 cm große Glas- oder Mylarsubstrate verwendet. Die Glassubstrate wurden zweimal in Lösungsmittel eingelegt und mittels Ultraschall behandelt. Nach dem Abspülen mit vollentsalztem Wasser wurden sie getrocknet. Beim ersten Mal wurde Aceton und beim zweiten Mal Ethanol als Lösungsmittel verwendet. Abschließend wurden die Substrate für mindestens eine Stunde in 1 M NaOH-Lösung gelegt und anschließend mit vollentsalztem Wasser abgespült und erneut getrocknet. Die Mylarsubstrate wurden mit Ethanol gereinigt und anschließend mit vollentsalztem Wasser abgespült und getrocknet.

Wenn nicht anders angegeben, wurden 100 µl Lösung auf die 1,5 x 1,5 cm großen Substrate getropft und diese dann mit einer Petrischale abgedeckt, um Tropffilme herzustellen. Um Spinfilme zu erzeugen, wurden ebenfalls, wenn nicht anders angegeben, 100 µl auf 2,5 x 2,5 cm große Substrate getropft und anschließend mit dem Spincoater dünne Filme hergestellt. Die verwendeten Drehzahlen für das Spincoaten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

5. Durchführung

Tabelle 2: Drehzahlsequenz des Spincoaters

Stufen	Drehgeschwindigkeit ω_{End} [rps]	Zeit bis $\omega = \omega_{\text{End}}$ [s]	Dauer (nachdem $\omega = \omega_{\text{End}}$) [s]
1	17	3	10
2	25	3	30

5.1.1. Löslichkeitsversuche

Um die Löslichkeit von racemischem Ibuprofen in verschiedenen Lösungsmitteln zu untersuchen, wurde Ibuprofen in den Lösungsmitteln Acetonitril, Aceton, Dichlormethan, Ethanol, Isopropanol Tetrahydrofuran und Wasser gelöst. Aus Tabelle 3 sind die benötigten Mengen von Ibuprofen und Lösungsmittel zur Herstellung der 5 bis 40 Gew.-% Lösungen zu entnehmen. Die benötigte Menge an Wirkstoff wurde mit dem gewählten Lösungsmittel auf insgesamt 1 g eingewogen und anschließend unter Schütteln so vollständig wie möglich gelöst. In Kapitel 6.3 wird das weitere Vorgehen und die jeweils hergestellten Lösungen beschrieben.

Tabelle 3: Ibuprofenkonzentrationen der Lösungen

Ibuprofen [Gew.-%]	Ibuprofen [mg]	Lösungsmittelmenge [mg]
5	50	950
10	100	900
20	200	800
40	400	600

5.1.2. Ibuprofen-THF-Tropffilme

Für einen Teil der Versuche wurden Filme mit einer geringeren Ibuprofenkonzentration in Tetrahydrofuran hergestellt. Standardmäßig betrug die Ibuprofenkonzentration 1 Gew.-%. Das heißt, es wurden 10 mg Ibuprofen in 990 mg Lösungsmittel, in diesem Fall Tetrahydrofuran, gelöst. 100 µl oder 200 µl dieser Lösung wurden anschließend auf Glassubstrate mit einer Kantenlänge von 1,5 x 1,5 cm aufgetropft und mit einer Petrischale abgedeckt.

5.1.3. Enantiomere Filme hergestellt aus (S)-Ibuprofen

Neben Filmen die racemisches Ibuprofen enthielten, wurden in dieser Arbeit auch Filme hergestellt, die enantiomeres (S)-Ibuprofen enthielten. Die Ibuprofenkonzentration der Lösung betrug 1 Gew.-%. Es wurden 10 mg (S)-Ibuprofen in 990 mg Lösungsmittel gelöst. Als Lösungsmittel wurden Aceton, Dichlormethan oder Tetrahydrofuran verwendet. 100 µl dieser Lösungen wurden anschließend auf Glassubstrate mit einer Kantenlänge von 1,5 x 1,5 cm aufgetropft und mit einer Petrischale abgedeckt.

5.1.4. Tropffilme aus rac. und (S)-Ibuprofen-Gemisch in THF

Zur Herstellung der benötigten Lösungen wurde sowohl racemisches als auch (S)-Ibuprofen in ein verschließbares Vial eingewogen und dort in Tetrahydrofuran gelöst (Tabelle 4). Die Lösungen enthielten alle einen Ibuprofenanteil, der in der Summe 1 Gew.-% entsprach. Die Lösungen wurden vor dem Auftropfen auf Glas bzw. Mylar nicht filtriert oder zentrifugiert, da der Feststoff vollständig gelöst war. 100 µl Lösung wurden entnommen und auf die 1,5 x 1,5 cm großen Substrate pipettiert. Die betropften Substrate wurden anschließend mit einer Petrischale abgedeckt.

5. Durchführung

Tabelle 4: Benötigte Einwaagen zur Herstellung von Filmen in denen rac. und (S)-Ibu parallel vorliegen.

Ibuprofen [Gew.-%]	Rac. Ibu [mg]	(S)-Ibu [mg]	THF [mg]	Rac.-Ibu [%]/ S-Ibu [%]
1	2,5	7,5	990	25/75
1	5	5	990	50/50
1	9	1	990	90/10
1	9,9	0,1	990	99/1

5.1.5. Ibuprofen mit Glycin (Tropffilme)

20 mg der Aminosäure Glycin wurden in einer Lösung bestehend aus 990 mg THF und 990 mg Wasser vollständig gelöst. Somit stand eine 1 Gew.-% Stammlösung zur Verfügung. Die Ibuprofenkonzentrationen wurden anschließend wie in Tabelle 5 im Folgenden dann angegeben variiert.

Tabelle 5: Einwaagen von Ibuprofen (rac. und (S)-Ibu), Glycin und Lösungsmittel zur Herstellung der Filme in Abschnitt 5.1.5

Ibuprofen (rac./ (S)-Ibu) [Gew.-%]	Ibuprofen [mg]	Glycin + THF:H ₂ O (1:1) [mg]	THF [mg]
0,4	4	498	498
1	10	495	495
2	20	490	490

Durch die Zugabe von Ibuprofen in die Glycin-Lösung entstand eine trübe Lösung, die sich auch durch Zugabe von weiterem THF nicht auflöste. Dies war jedoch zu erwarten, da Glycin im Gegensatz zu Ibuprofen in THF schlechter löslich ist. Die Lösung wurde mittels 0,22 µm Spritzenfilter filtriert. 100 µl der

filtrierten Lösung wurden zur Herstellung von Tropffilmen auf 1,5 x 1,5 cm große Glassubstrate aufgetropft und mit einer Petrischale abgedeckt.

5.1.6. Rac. Ibuprofentropffilme mit Glycin (vapor annealing)

Die bereits für den Versuch in Abschnitt 5.1.5 benötigte Glycin-Stammlösung wurde 1:10 verdünnt, das heißt, 5 mg der Lösung aus 1 Gew-% Glycin gelöst in einer 1:1 Mischung aus THF und Wasser wurden mit 45 mg Wasser aufgefüllt und geschüttelt. Es entstand eine klare, farblose Lösung. 1 mg dieser Lösung wurde zu einer racemischen Ibuprofen-Dichlormethanolösung gegeben. Zur Herstellung dieser Lösung wurden 200 mg Ibuprofen in 3800 mg Dichlormethan gelöst. Es entstand somit eine Lösung mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,5 Gew.-%. Nach Zugabe des gelösten Glycins trübte sich die Lösung ein. Die Lösung wurde mittels Spritzenfilter (0,22 µm) filtriert. 100 µl des Filtrats wurden jeweils auf ein 1,5 x 1,5 cm großes Glassubstrat aufgetropft.

Nach 15 min war ein amorpher Film entstanden und somit das Lösungsmittel verdampft. Anschließend wurde das vapor annealing durchgeführt. Dazu wurde eine Gasatmosphäre erzeugt. In offenen Vials wurden verschiedene Lösungsmittel abgefüllt. Ein offenes Vial und ein amorpher Film wurden anschließend für 48 Stunden gemeinsam unter einer Petrischale gelagert, so dass eine Gasatmosphäre entstand (Abbildung 23).

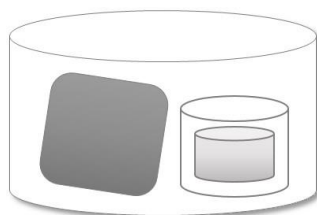


Abbildung 23: Vapor annealing. *Abbildung in Anlehnung an [54].*

5.1.7. Racemische Ibuprofentropffilme mit L-Lysin bzw. L-Serin

Racemisches Ibuprofen und die Aminosäure L-Lysin bzw. L-Serin wurden in diesem Versuch in verschiedenen Molverhältnissen in 96 % Ethanol gelöst. In allen drei Lösungen blieb die Menge an Ibuprofen und Lösungsmitteln gleich. Die Einwaagen sind Tabelle 6 (Lysin) sowie Tabelle 7 (Serin) zu entnehmen.

Tabelle 6: Einwaagen der 1:1, 2:1 und 3:1 Ibu-Lysin-EtOH-Lösungen

Molverhältnis	Rac. Ibu [mg]	L-Lysin [mg]	EtOH [μ l]
1:1	50	36,5	1500
2:1	50	14,3	1500
3:1	50	6,1	1500

Tabelle 7: Einwaagen der 1:1, 2:1 und 3:1 Ibu-Serin-EtOH-Lösungen

Molverhältnis	Rac. Ibu [mg]	L-Serin [mg]	EtOH [μ l]
1:1	50	26,3	1500
2:1	50	10,5	1500
3:1	50	8,8	1500

100 μ l jeder Lösung wurden bei Raumtemperatur auf ein 1,5 x 1,5 cm großes Glassubstrat aufgetropft und anschließend unter einer Petrischale gelagert.

5.1.8. Racemische Ibuprofentropffilme mit L-Prolin

Racemisches Ibuprofen und die Aminosäure L-Prolin wurden ebenfalls in verschiedenen Molverhältnissen in 96% Ethanol gelöst. Die Menge des Ibuprofens sowie des Lösungsmittels blieben konstant. Die L-Prolinmenge variierte je nach Molverhältnis. Diese Einwaagen sind in Tabelle 8 angegeben.

5. Durchführung

Table 8: *Einwaagen der 1:1, 2:1 und 3:1 Ibu-Prolin-EtOH-Lösungen*

Molverhältnis	Rac. Ibu [mg]	L-Prolin [mg]	EtOH [μ l]
1:1	50	28,7	1500
2:1	50	11,5	1500
3:1	50	9,5	1500

100 μ l jeder Lösung wurden bei Raumtemperatur auf ein 1,5 x 1,5 cm großes Glassubstrat aufgetropft und anschließend unter einer Petrischale bei 5°C, Raumtemperatur und 40°C gelagert.

5.1.9. Rac. und (S)-Ibuprofentropffilme mit Dibenzazepin in THF

In einem weiteren Versuch wurde dem Wirkstoff Ibuprofen, der sowohl in racemischer Form als auch in enantiomerer Form verwendet wurde, die Hilfs-substanz Dibenzazepin hinzugefügt. Dibenzazepin, ein oranger Feststoff, wurde zur Herstellung einer Stammlösung mit einer Konzentration von 1 Gew.-% gelöst. Als Lösungsmittel diente THF. Zur Herstellung der Stammlösung wurden 10 mg Dibenzazepin mit 990 mg THF versetzt. Die dabei entstandene Lösung war gelb und klar. Mit Hilfe dieser Stammlösung wurden zwei weitere dibenzazepinhaltige Lösungen hergestellt. Erstens wurden für eine 0,1 Gew.-% Lösung 200 mg der zuvor hergestellten Stammlösung mit 1800 mg THF versetzt und geschüttelt. Zweitens wurde eine 0,01 Gew.-% Dibenzazepinlösung aus der gleichen Stammlösung hergestellt. Hierfür wurden 20 mg Stammlösung mit 1980 mg Lösungsmittel (THF) versetzt und geschüttelt.

5. Durchführung

Tabelle 9: Einwaagen zur Herstellung der Ibu-Dibenzazepin-Lösungen. Je nach Lösung wird entweder rac. Ibu oder (S)-Ibu verwendet. Die Dibenzazepinkonzentration liegt bei entweder 1 Gew.-%, 0,1 Gew.-% oder 0,01 Gew. %.

Rac. Ibu	(S)-Ibu	Dibenzazepin in THF	THF
10 mg	-	495 mg	495 mg
-	10 mg	495 mg	495 mg

Die für die Tropffilmherstellung benötigten Lösungen setzten sich wie in Tabelle 9 dargestellt zusammen. Zur Tropffilmherstellung wurden jeweils 100 µl entnommen und auf ein 1,5 x 1,5 cm großes Glassubstrat (Proben DXGY) bzw. Mylarsubstrat (Proben DXMY) aufgetropft. Die betropften Substrate wurden anschließend mit einer Petrischale abgedeckt.

Die Proben DRG1 und DRM1 entstanden aus einer Lösung die aus 10 mg racemischen Ibuprofen, 495 mg 0,01 Gew.-% Dibenzazepin-THF-Lösung und 495 mg THF bestand. Für die Proben DSG1 und DSM1 wurden 10 mg (S)-Ibuprofen eingewogen und ebenfalls 495 mg 0,01 Gew.-% Dibenzazepin-THF-Lösung sowie 495 mg THF zugegeben. Die Proben DRG2 bzw. DRM2 und DSG2 bzw. DSM2 wurden analog hergestellt jedoch unter Verwendung von 0,1 Gew.-% Dibenzazepin-THF Lösung. Im Falle der Proben DRG3 und DRM3 sowie DSG3 und DSM3 wurde die Stammlösung (1 Gew.-% Dibenzazepin-THF-Lösung) verwendet.

6. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus der mikroskopischen und röntgentechnischen Analyse verschiedener Ibuprofenfilme dargestellt und erklärt. Die Filme wurden sowohl als Tropf- als auch als Spinfilm hergestellt. Des Weiteren werden die DSC-Ergebnisse der beiden eingesetzten Wirkstoffe sowie Löslichkeitsversuche des racemischen Ibuprofens beschrieben.

6.1. DSC des verwendeten racemischen und (S)-Ibuprofens

Mittels einer thermischen Differenzkalorimetrie (DSC) ist es möglich, Phasenübergänge einzelner Stoffe oder Gemische zu bestimmen. Zum Beispiel kann eine experimentelle Ermittlung eines Schmelzpunktes mit ihrer Hilfe durchgeführt werden. Die Messungen von racemischen sowie von (S)-Ibuprofen sind in Abbildung 24 dargestellt. In dem untersuchten Messbereich war nur ein Schmelzpunkt zu beobachten. Das racemische Ibuprofen, das in den Experimenten genutzt wurde, zeigt einen Schmelzpunkt von 80°C. Diese Temperatur liegt leicht oberhalb des im Sicherheitsdatenblatt angegebenen Schmelzbereichs von 77 – 78°C [32]. Die thermische Analyse von (S)-Ibuprofen (Reinheit 99 %) ergab einen Schmelzpunkt von 55,7°C. Dieser liegt ebenfalls oberhalb des im Sicherheitsdatenblatt angegebenen Schmelzbereichs von 49 – 51°C [30]. Die Unterschiede zu den Literaturdaten können vielerlei Gründe haben. Zuerst kann es sein, dass die Kalibrierung des Systems ungenau war, was den Unterschied beim racemischen Ibuprofen erklärt. Es kommt aber auch oft vor, dass keine genauen Angaben zur Messung gemacht werden. Dies bedeutet, dass die Messraten bzw. die Art der Analyse verschieden sind. Ähnlich verhält es sich mit der Auswertung. Wenn man den Anfang des Peaks als Schmelztemperatur angibt, unterscheidet der sich natürlich von dem Maximum. Da die Abweichung aber gering ist, spielt diese Diskrepanz für die Schlussfolgerungen in dieser Arbeit

keine Rolle. Bei der (S)-Ibuprofen Probe ist höchstwahrscheinlich die Verschiebung durch die Verunreinigung mit 1 % (R)-Ibuprofen zu erklären. Das heißt, ein kleiner Teil der Probe wird sich wie racemisches Ibuprofen verhalten. Der gemessene Wärmestrom ist als Funktion der Temperatur in Abbildung 24 für eine steigende Erwärmung dargestellt.

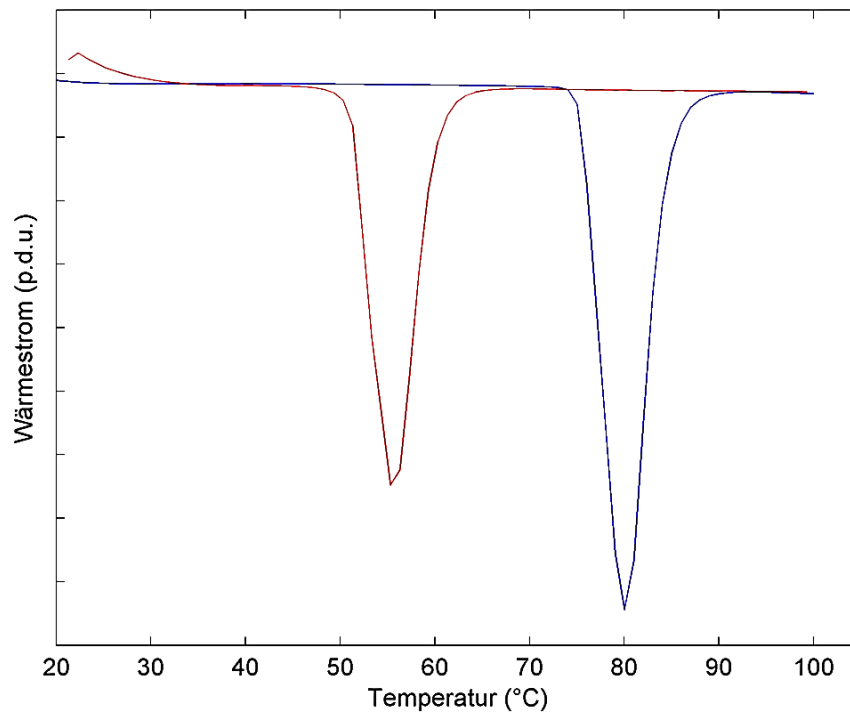


Abbildung 24: Thermische Analyse des rac. Ibu (blau) sowie des (S)-Ibu (rot). Der gemessene Wärmestrom ist als Funktion der Temperatur bei einer steigenden Erwärmung dargestellt.

6.2. Löslichkeit von racemischen Ibuprofen

Um eine Vorstellung zu erhalten, wie reines Ibuprofen in verschiedenen Lösungsmitteln löslich ist, wurden verschiedene Lösungen mit höheren Ibuprofenkonzentrationen (Tabelle 10) hergestellt. Als Lösungsmittel wurden Aceton, Acetonitril (ACN), Dichlormethan (DCM), Ethanol (EtOH), Isopropanol (IPA), Tetrahydrofuran (THF) und Wasser (H₂O) verwendet. Die getesteten Konzentra-

6. Ergebnisse

tionen sind Tabelle 10 zu entnehmen. Der Test der Löslichkeit wurde sehr einfach gehalten, da er lediglich dazu dienen sollte eine Vorstellung zu erhalten, wie Ibuprofen in den einzelnen Lösungsmitteln löslich ist. Die zur Herstellung einer bestimmten Konzentration benötigte Menge an Wirkstoff wurde in ein verschließbares Vial eingewogen. Mit Lösungsmittel wurde dann auf 1 g aufgefüllt. Da ein großer Teil der hergestellten Lösungen sehr gut löslich war, wurde kein Ultraschallbad zur Verbesserung der Löslichkeit eingesetzt. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde auch bei den schlechter löslichen Proben von einem Ultraschalleinsatz abgesehen. Die Löslichkeit wurde im Rahmen des Versuches ausschließlich augenscheinlich untersucht. Dies schließt Ungenauigkeiten nicht aus. Durch die Verwendung von Ultraschall oder Temperaturveränderungen hätte die Löslichkeit verbessert werden können. Jedoch war es nicht von Interesse die Löslichkeit im Rahmen dieser Arbeit exakt zu bestimmen.

Tabelle 10: Lösungsmittel und Konzentrationen für die Löslichkeitsversuche (+: löslich, -: nicht löslich)

Konzentration [Gew.-%]	Aceton	ACN	DCM	EtOH	IPA	THF	H ₂ O
5	+	+	+	+	+	+	-
10	+	+	+	+	-	+	-
20	+	-	+	+	N/A	+	-
40	+	-	+	+	N/A	+	-

Racemisches Ibuprofen war bei einer Konzentration von 5 Gew.-% am schnellsten und mit sehr wenig schütteln zu lösen. Ebenso ließen sich die 10 Gew.-%, 20 Gew.-% und 40 Gew.-% Ibuprofen in Aceton auflösen. Von dieser Beobachtung kann darauf geschlossen werden, dass Aceton ein sehr gutes Lösungsmittel für Ibuprofen ist.

In Acetonitril konnten die Lösungen mit einer Wirkstoffkonzentration von 5 Gew.-% und 10 Gew.-% ebenfalls gelöst werden. Die 20 Gew.-% Lösung enthielt jedoch, wie in Abschnitt 5.1.2 beschrieben, bereits ungelöste Partikel. Die Lösung mit einem Ibuprofenanteil von 40 Gew.-% zeigte sehr viele Partikel, das heißt, die große Menge an Ibuprofen war somit nicht vollständig löslich. Dichlormethan, Ethanol (96 %) und THF sind zum Lösen von Ibuprofen ebenfalls sehr gut geeignet. In allen drei Lösungsmitteln ließen sich die Lösungen aller getesteten Konzentrationen mit wenig schütteln herstellen und augenscheinlich auch vollständig lösen. In Isopropanol wurden nur eine 5 Gew.-% und eine 10 Gew.-% Lösung hergestellt. Während 5 % Ibuprofen mit etwas schütteln in Lösung gebracht werden konnten, gelang dies nur schwer für 10 % Ibuprofenlösung. Aus diesem Grund wurde auf die Herstellung von Lösungen mit höheren Wirkstoffkonzentrationen (20 Gew.-% und 40 Gew.-%) verzichtet. Die praktische Unlöslichkeit von Ibuprofen in Wasser (21 mg/l bei 25°C) [55] zeigte sich auch bei diesem Löslichkeitsversuch, der ausschließlich bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Die Probe wies einen Niederschlag auf, wobei Ibuprofen oben schwamm, was auf Grund der geringeren Dichte des Ibuprofens zu erwarten war.

6.3. Tropffilme hergestellt aus verschiedenen Lösungsmitteln

In diesem Abschnitt werden Ibuprofenfilme aus acetonen, acetonitrilen, dichlormethanen, isopropanolen und tetrahydrofuranen Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen beschrieben, welche durch Auftropfen hergestellt wurden. Filme aus Ethanol und Wasser wurden in diesem Abschnitt nicht hergestellt, da diese schon untersucht worden sind [56].

6.3.1. Filme aus Aceton-Lösungen

Racemisches Ibuprofen war im polaren, aprotischen Lösungsmittel Aceton (siehe auch 3.2.1) sehr gut löslich (Abschnitt 6.2). Aceton verdunstet im Allgemeinen sehr schnell. Trotz Abdeckung der zuvor betroffenen Glassubstrate mit einer Petrischale verdunstete Aceton rasch. Es wurde beobachtet, dass die Verdunstung des Acetons nicht länger als 1 Minute gedauert hatte. Nachdem das Aceton verdunstet war, lag das racemische Ibuprofen in einer strukturlosen, amorphen Form als dünner Film auf dem Glassubstrat vor. (Da diese Filme keinerlei Information beinhalten, ist hiervon kein Bild dargestellt.) Vier Filme wurden aus unterschiedlich konzentrierten acetonen Ibuprofenlösungen (5 – 40 Gew.-%) hergestellt und zeigten alle dasselbe Verhalten, das heißt, nach dem Verdampfen waren alle Filme amorph. Die Tropffilme wurden parallel hergestellt, sodass die vier Filme gleich alt waren. Wird dem amorphen System genügend Zeit gegeben, wandeln sich diese strukturlosen Filme in Filme mit kristallinem Ibuprofen um. Diese Kristallisation des Ibuprofens hatte jedoch mehrere Tage gedauert, wobei die dargestellten Filme in Abbildung 25 nach 14 Tagen untersucht worden sind.

Der Film, hergestellt aus der 5 Gew.-% Lösung, zeigt kristallines Ibuprofen. Die Morphologie zeigt gekrümmte nadelförmige Kristalle von ungefähr 150 – 200 μm Länge, welche wiederum aus kristallinen Säulen herausgewachsen sind. Diese bei weitem längeren Säulen ihrerseits verbinden sich weiter zu anderen ausgeprägten Säulen. Da alle auskristallisierten Nadeln und Säulen in einer bestimmten Umgebung mehr oder weniger in einen Punkt zusammenlaufen, kann davon ausgegangen werden, dass es einem sphärolithischen Kristallwachstum ähnelt. Neben den kristallinen Bereichen, welche sich als helle Stellen im Bild (Probe I, Abbildung 25) darstellen, sind schwarze Flächen im Bild vorhanden. Solche schwarzen Bereiche kommen daher, dass die Probe an diesen Stellen nicht doppelbrechend ist. Somit kann geschlussfolgert werden,

6. Ergebnisse

dass entweder kein Ibuprofen vorhanden ist, das Ibuprofen in der amorphen Form verweilt ist oder die Probe extrem dick ist. Durch Untersuchungen ohne Polarisationsfilter, ist sehr gut zu erkennen, dass sich Ibuprofen stark von der Oberfläche zurückzieht (dewettet), was dafür spricht, dass die schwarzen Flächen einfach von der Abwesenheit des Ibuprofens herrühren.

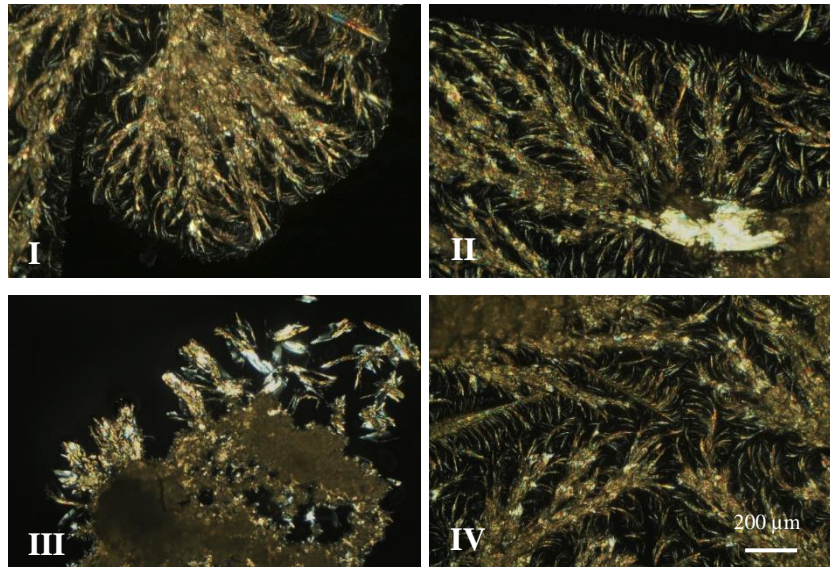


Abbildung 25: Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Filme hergestellt aus rac. Ibu gelöst in Aceton mit 5 Gew.-% (I), 10 Gew.-% (II), 20 Gew.-% (III) und 40 Gew.-% (IV).

Der Film, hergestellt aus einer Lösung mit 10 Gew.-% Wirkstoffanteil (Probe II, Abbildung 25) zeigt, ebenso wie der Film aus einer 40 Gew.-% Lösung (Probe IV, Abbildung 25), die zuvor beschriebenen morphologischen Eigenschaften. Das sphärolithische Wachstum ist in Probe II deutlich erkennbar. Die Säulen dieser Probe wachsen aus dem weißen Plättchen, welches sich rechts unten befindet, heraus. Die schwarzen Bereiche auf der Probe sind im Vergleich zum Film aus der 5 Gew.-% Lösung geringer. Dies lässt sich damit begründen, dass auf Grund der gleichen Lösungsmenge (100 µl) mehr racemisches Ibuprofen in der Probe vorhanden war. Ebenfalls kristallines Wachstum zeigt die Probe III

(Abbildung 25) mit einer Ibuprofenkonzentration von 20 Gew.-%. Die Nadeln sind auch hier ersichtlich. Die Säulen hingegen sind nicht so eindeutig darstellbar, wie in den anderen drei Proben in Abbildung 25. Dies beruht vermutlich auf der sehr dicken Probe, wodurch sich an diesen Stellen mittels Polarisationsmikroskop keine morphologischen Strukturen aussagekräftig untersuchen lassen.

6.3.2. Filme aus Acetonitril-Lösungen

Die Ibuprofenfilme aus Acetonitril in Abbildung 26 wurden ebenfalls zeitgleich hergestellt und jedes betroffene Glassubstrat wurde mittels einer Petrischale abgedeckt. Die Verdunstung des Lösungsmittels erfolgte innerhalb weniger Minuten (1 – 2 min). Nichtsdestotrotz, begann die Kristallisation signifikant schneller als bei der Verwendung des Lösungsmittels Aceton.

In Abbildung 26 ist zu erkennen, dass bei den Filmen hergestellt aus Lösungen, mit einem racemischen Ibuprofenanteil von 5 Gew.-% (V) und 10 Gew.-% (VI), die zuvor in Aceton (Abschnitt 6.3.1) beschriebenen Morphologien entstanden sind. Es sind im Falle dieser beiden ungesättigten Lösungen ebenfalls gekrümmte Nadeln und sphärolithisch zusammenlaufende Säulen entstanden. Der Film aus der 20 Gew.-% Lösung zeigt hingegen eine stark veränderte Morphologie. Langgezogene Plättchen mit einem hohen Seitenverhältnis sind zu beobachten. Diese Kristallform beruht wahrscheinlich auf bereits in der Lösung vorhandene Kristallisationskeime, die in der sich nahe am Sättigungspunkt liegenden Lösung enthalten waren. Diese Keime könnten das in Probe VII gezeigte Kristallwachstum ermöglicht haben. Die Lösung mit 40 Gew.-% Ibuprofenkonzentration war eine übersättigte Lösung mit klar ersichtlichen Ausfall. Auf das Glassubstrat wurde die überstehende Lösung aufgetropft, das heißt, eine mit Ibuprofen gesättigte Lösung. Die Proben sind nach 14 Tagen untersucht worden. Vermutlich auf Grund vieler Kristallisationskeime in der Lösung, entstand kein flächiges Kristallwachstum. 200 bis 400 μm lange, gerade Nadeln bildeten sich aus. Diese

6. Ergebnisse

brechen auf Grund ihrer unterschiedlichen Kristalldicke das Licht verschieden, so dass es zu verschiedenfarbigen Strukturen unter dem Mikroskop kommt.

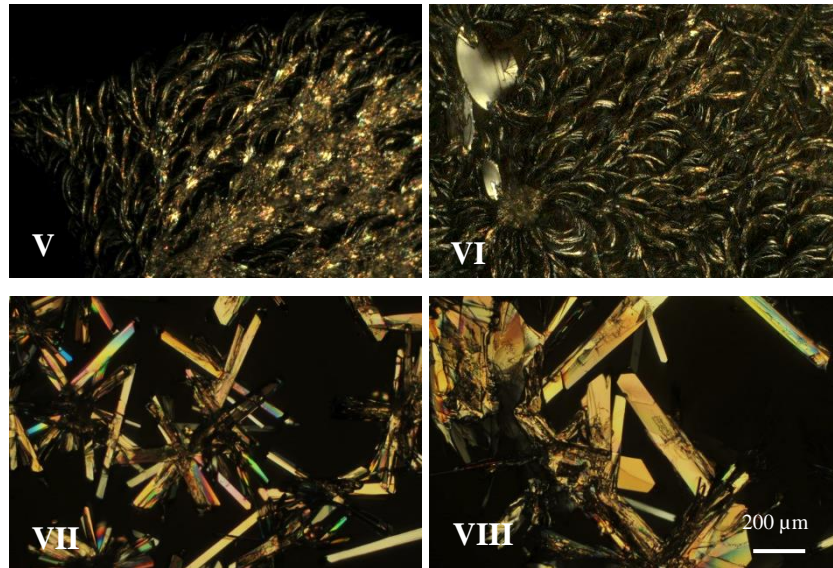


Abbildung 26: Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Filme hergestellt aus *rac. Ibu* gelöst in Acetonitril mit 5 Gew.-% (V), 10 Gew.-% (VI), 20 Gew.-% (VII) und 40 Gew.-% (VIII).

Da von den für die Filmherstellung genutzten Lösungsmitteln (Aceton, DCM, IPA und THF) keine übersättigten Lösungen hergestellt worden sind, sind ähnliche Morphologien, wie in den Proben VII und VIII (Abbildung 26) nicht noch einmal im Rahmen dieser Arbeit beobachtet worden.

6.3.3. Filme aus Dichlormethan-Lösungen

Dichlormethan ist gut geeignet um Ibuprofen zu lösen und zu kristallisieren. Nach dem Auftragen von je 100 µl Lösung auf Glassubstrate verdunstete Dichlormethan trotz der Abdeckung des betroffenen Substrates mit einer Petrischale innerhalb einer Minute. Nach dem Auftragen der Lösung mit einer Ibuprofenkonzentration von 40 Gew.-% erfolgte eine spontane Kristallisation. Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu den anderen Proben der

6. Ergebnisse

Abschnitte 6.3.1 bis 6.3.5 zu ermöglichen, wurden aber auch diese Proben erst nach einem Zeitraum von zwei Wochen mit dem Polarisationsmikroskop untersucht.

Die Filme der Lösungen mit einer racemischen Ibuprofenkonzentration von 5 Gew.-%, 10 Gew.-% und 20 Gew.-% in Dichlormethan (Proben IX, X und XI in Abbildung 27) zeigen eine sehr ähnliche Grundstruktur, wie sie auch schon für die Proben aus dem Lösungsmittel Aceton sowie für die Proben aus den ungesättigten Lösungen des Acetonitrils (siehe Abschnitt 6.3.1 und 6.3.2) beschrieben worden sind. Die 150 – 200 μm langen gekrümmten Nadeln sind an vielfach längere Säulen gewachsen. Die Säulen zeigen ihrerseits ein sphärolithisches Wachstum, da sie mehr oder weniger in einem Punkt zusammentreffen. Die starke kristalline Struktur des Films XII (Abbildung 27) zeigte sich auf Grund des sehr schnell einsetzenden Kristallwachstums der Ibuprofenlösung mit einer Ibuprofenkonzentration von 40 Gew.-% nicht unerwartet. Sowohl die Nadeln als auch die Säulen sind hingegen nicht so eindeutig darstellbar, wie in den anderen dargestellten Proben in der Abbildung 27. Dies beruht vermutlich auf der sehr dicken und sehr schnell kristallisierenden Probe, wodurch sich an diesen Stellen mittels dem Polarisationsmikroskop keine morphologischen Strukturen aussagekräftig aufnehmen ließen.

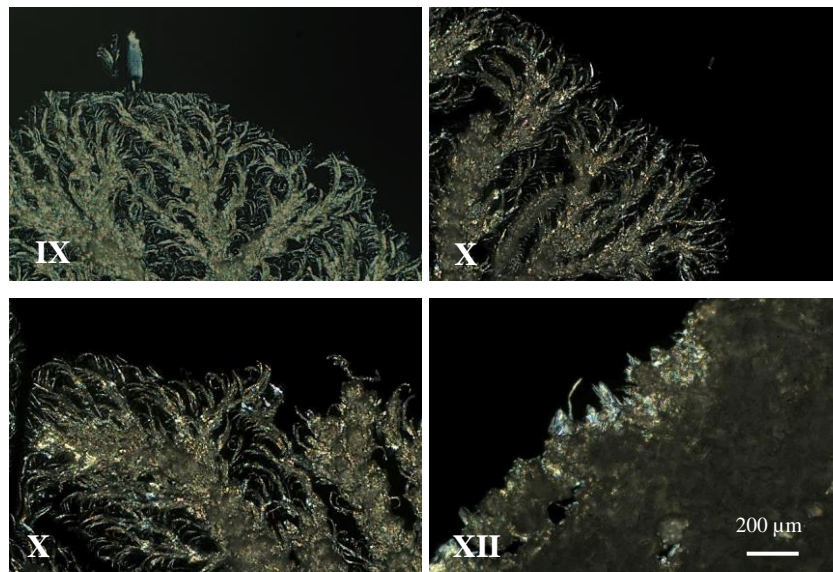


Abbildung 27: Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Filme hergestellt aus *rac. Ibu* gelöst in Dichlormethan mit 5 Gew.-% (IX), 10 Gew.-% (X), 20 Gew.-% (XI) und 40 Gew.-% (XII).

Alle in der Abbildung 27 dargestellten Proben zeigen eine andere Farbe unter dem Polarisationsmikroskop als die Beispiele in Abbildung 25 und Abbildung 26. Somit ist davon auszugehen, dass die Filmdicke bzw. Kristalldimension vom verwendeten Lösungsmittel mit beeinflusst wird.

6.3.4. Filme aus Isopropanol-Lösungen

Im Lösungsmittel Isopropanol ist racemisches Ibuprofen im Vergleich zu Aceton, Acetonitril, Dichlormethan und THF nur in einer geringeren Konzentration löslich. Bei der Ibuprofenlösung mit einer Konzentration von 10 Gew.-% liegt bereits eine nahezu gesättigte Lösung vor. Die in Abbildung 28 gezeigten optischen Mikroskopieaufnahmen, wurden nach 14 Tagen aufgenommen.

Der Ibuprofenfilm, hergestellt aus Isopropanollösung mit einer Konzentration von 5 Gew.-%, zeigt, wie bereits in den Kapiteln zuvor häufig beschrieben, eine Morphologie aus 200 μm langen Nadeln und wesentlich längeren spärolithisch

zusammenlaufenden Säulen. Auffallend ist, dass sich relativ viele weiße Plättchen ausgebildet haben. Diese sind nicht gleichmäßig über die Probe verteilt, sondern in konzentrierter Form in Teilen der kristallisierten Probe vorzufinden. Auch in Probe XIII (Abbildung 28) sind schwarze Bereiche unter dem Mikroskop zu erkennen, an denen sich kein Filmmaterial auf dem Glassubstrat befindet. Obwohl die Lösung mit 10 Gew.-% Ibuprofen nahezu gesättigt war und vermutlich auch bereits Kristallisationskeime in der Lösung enthalten waren, hat ersichtliches Kristallwachstum erst einige Tage nach dem Auftropfen eingesetzt. Der Film XIV in Abbildung 28 zeigt ebenfalls eine Morphologie aus gekrümmten Nadeln und stark kristallinen Säulen. Die Säulen laufen auch zusammen, sodass von einem sphärolithischen Wachstum ausgegangen werden kann. Die große Anzahl von weißen Plättchen ist bis auf ein größeres im linken unteren Probenbereich nicht mehr vorhanden. Dies entspricht dem morphologischen Verhalten der ebenfalls 10 Gew.-% Ibuprofenlösungen aus Aceton (Probe II, Abbildung 25) und Acetonitril (Probe VI, Abbildung 26).

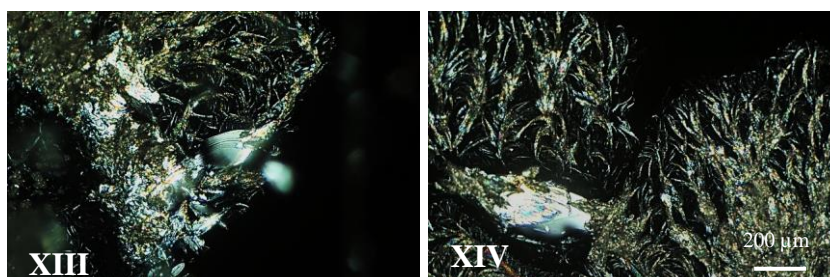


Abbildung 28: Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Filme hergestellt aus *rac. Ibu* gelöst in Isopropanol mit 5 Gew.-% (XIII) und 10 Gew. % (XIV).

6.3.5. Filme aus THF-Lösungen

Racemisches Ibuprofen zeigt im cyclischen Ether Tetrahydrofuran eine sehr gute Löslichkeit. Diese spiegelt sich auch dadurch wieder, dass sich die 40 Gew.-% Ibuprofenlösung sehr schnell und mit nur wenig schütteln herstellen ließ. Die

betropften Glassubstrate sind ebenfalls mit einer Petrischale abgedeckt worden. Das Lösungsmittel war in wenigen Minuten verdunstet. Anschließend kam es zur Ausbildung von amorphen Filmen, die morphologisch keine weiteren Informationen enthalten haben. Diese strukturlosen Filme haben sich anschließend im Verlauf mehrerer Tage in kristalline Filme umgewandelt. Die Proben XV bis XVIII in Abbildung 29 zeigen diese Filme im Alter von 14 Tagen.

Die Filme XV bis XVIII in Abbildung 29 zeigen die bereits aus den Untersuchungen von racemischen Ibuprofen in anderen Lösungsmitteln bekannten Strukturen. Alle vier Proben (5 Gew.-%, 10 Gew.-%, 20 Gew.-% und 40 Gew.-% Ibuprofenkonzentration) zeigen gekrümmte Nadeln mit einer Länge von 150 – 200 μm und wesentlich längere Säulen, die in einem Punkt mehr oder weniger zusammenlaufen. Sie zeigen somit ebenfalls ein sphärolithisches Wachstum. In den Proben mit einer Konzentration von 5 Gew.-% und 20 Gew.-% haben sich weiße Plättchen ausgebildet. Diese sind auch schon bei vorangegangenen Proben zu beobachten gewesen (siehe auch Abbildung 25 und Abbildung 28). Anhand der verschiedenen Farben der Strukturen in den Mikroskopieaufnahmen zeigt sich, dass die Proben keine einheitliche Filmdicke aufwiesen. Da die Filme nahezu konzentrationsunabhängig die morphologischen Strukturen in Form von Nadeln und Säulen ausgebildet haben, ist ein Rückschluss auf die Konzentration der Lösung anhand der optischen Mikroskopieaufnahmen in diesem Fall nicht ohne weiteres möglich. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Konzentration auch keinen großen Einfluss auf das Kristallwachstum hatte.

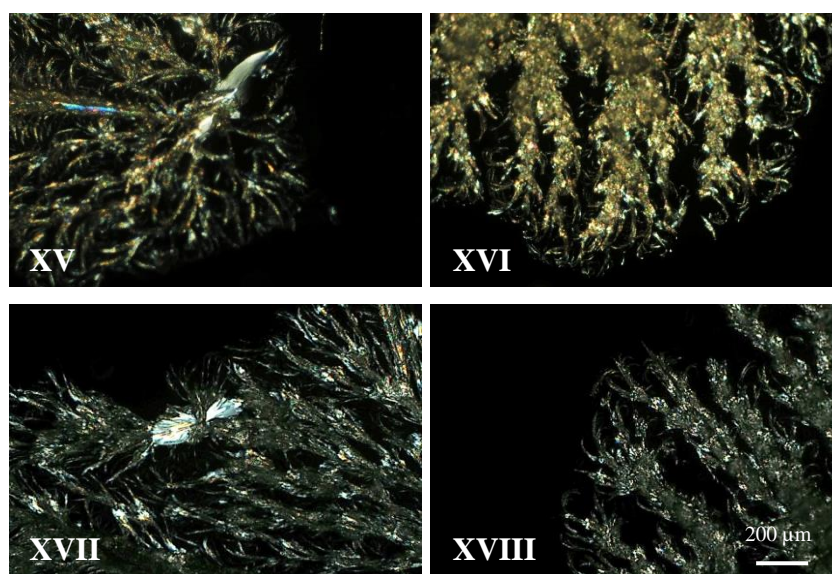


Abbildung 29: Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Filme hergestellt aus *rac. Ibu* gelöst in THF mit 5 Gew.-% (XV), 10 Gew.-% (XVI), 20 Gew.-% (XVII) und 40 Gew.-% (XVIII).

6.3.6. 1 Gew.-% Ibuprofen Tropffilme aus THF

In Vorbereitung auf die weiteren Experimente wurde neben einer Auftropfmenge von 100 µl auch das Auftropfen von 200 µl getestet. Dies bedeutet, dass sich die Ibuprofenmenge nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verdoppelt. Aufgrund dessen unterliegt das System einer anderen Kinetik und dementsprechend werden andere Kristalle entstehen. Außerdem ist die Wirkstoffkonzentration auf 1 Gew.-% Ibuprofen reduziert worden. Als Lösungsmittel ist das bereits in Abschnitt 6.3.5 verwendete THF genutzt worden.

100 µl und 200 µl dieser THF-Lösung wurden auf 1,5 cm x 1,5 cm große Glassubstrate aufgetropft und anschließend mit einer Petrischale abgedeckt. Die Probe XIX in Abbildung 30 zeigt den Ibuprofenfilm zwei Wochen nach dem Auftropfen von 100 µl Lösung. Probe XX (Abbildung 30) stellt einen ebenfalls

6. Ergebnisse

zwei Wochen alten Tropffilm dar, der aus 200 μl Lösung auf einem Glassubstrat, über die Zwischenstufe eines strukturlosen amorphen Films, entstanden ist.

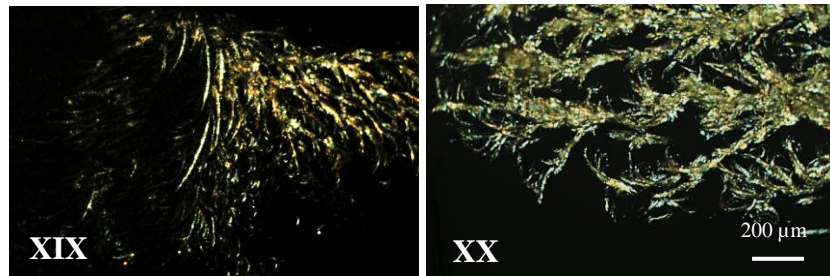


Abbildung 30: Optische Mikroskopieaufnahmen zweier Filme hergestellt aus *rac. Ibu* gelöst in THF mit einer Konzentration von 1 Gew.-%. Auftropfmengen XIX = 100 μl und XX = 200 μl .

In Abbildung 30 ist zu erkennen, dass sowohl aus 100 μl als auch aus 200 μl ein kristalliner Film entstand. In beiden Fällen entstehen gekrümmte Nadeln mit unterschiedlichen Längen. Auffallend ist, dass die Nadeln in Probe XIX bei einer Lösungsmenge von 100 μl länger sind als in Probe XX (200 μl). Außerdem entstehen stärkere Säulen nur, wenn 200 μl Flüssigkeit auf das Glassubstrat aufgetropft wurden. Die Morphologie zeigt darüber hinaus in beiden Fällen ein sphärolithisches Wachstum, da die Nadeln und Säulen auf Punkte zulaufen und sich vereinigen. Daraus folgt, dass bei weniger Ibuprofen größere Kristalle entstehen. Dies beruht höchstwahrscheinlich auf einer geringeren Anzahl von Kristallkeimen, die sich bilden. Das Kristallwachstum verläuft somit „ungestört“. Durch das Zurückziehen des Ibuprofens von der Glasoberfläche bildeten sich auch Flächen ohne Wirkstoff auf dem Glassubstrat. Diese zeigen sich auch in den beiden optischen Mikroskopieaufnahmen in Abbildung 30 als schwarze Flächen.

Die beiden Filme, hergestellt aus 1 Gew.-% THF-Lösung, wurden auch röntgenographisch untersucht, um etwaige Unterschiede in der Polymorphie oder eine Aufspaltung der beiden Enantiomere zu identifizieren.

In den Röntgendiffraktogrammen in Abbildung 31 sind keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Reflexe im niedrigen Streuwinkelbereich für die zwei verschiedenen Filme zu erkennen. Der Peak bei $6,1^\circ$ ist bei beiden Filmen zu erkennen. Ein Vergleich mit den theoretischen Peakpositionen des racemischen Ibuprofens (Abbildung 21) zeigt, dass diese Position dem 100 Bragg-Reflex entspricht. Der Reflex bei einem Streuwinkel von $12,2^\circ$ entspricht der höheren Ordnung des 100 Bragg-Reflex und wird als 200 Reflex bezeichnet. In der roten Kurve, die das Streuvermögen der 200 μl Probe darstellt, sind noch andere Reflexe zu erkennen, die nicht zu einer höheren Ordnung des 100 Reflexes gehören. Bei einem Streuwinkel von $16,5^\circ$ zeigt sich ein Reflex, der der Netzebenenschar mit dem Millerschen Indizes 210 zugeordnet werden kann. Der 012 Peak, bei einem Streuwinkel von $20,1^\circ$, und der 202 Peak, bei einem Streuwinkel von $22,4^\circ$, sind anhand der ausgeprägten Reflexe im Röntgendiffraktogramm ebenfalls ersichtlich und zuordenbar.

In den Proben werden Kristalle vermessen, welche bestimmte Netzebenen parallel zur Oberfläche aufweisen. Dies bedeutet, es gibt Kristalle welche eine 100 Orientierung haben. Des Weiteren gibt es Kristalle mit einer 210 oder 012 Orientierung. Dies ist ein starkes Indiz, dass die Anordnung der Kristalle dem eines Pulvers entspricht. Zusätzliche Röntgenmessungen zeigen unter streifendem Einfall typische Debye-Scherrer-Ringe [57], wie sie sonst nur bei einem Pulver beobachtbar sind.

Die 100 μl Probe zeigt nur den 100 sowie den 200 Peak und darüber hinaus keine weiteren Bragg-Reflexe mehr. Da die Probe aber sehr dünn war, kann davon ausgegangen werden, dass die anderen Peaks zu schwach waren und im Rauschen untergingen.

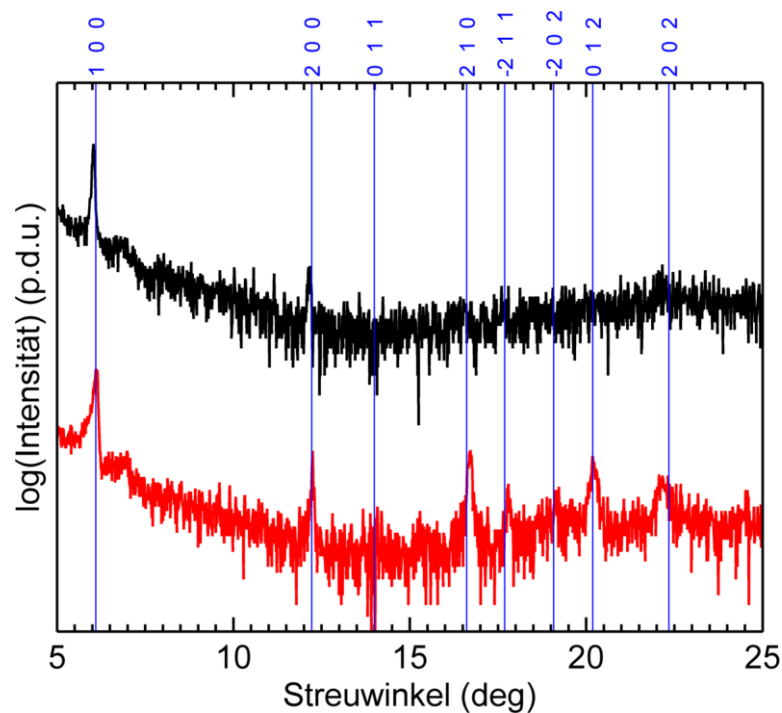


Abbildung 31: Röntgendiffraktogramme der *rac.* Ibu-THF-Tropffilme mit 1 Gew.-% Ibu-anteil. Auftropfmengen waren 100 μ l (schwarz) und 200 μ l (rot). Die Peakpositionen mit den dazugehörigen HKL-Werten des *rac.* Ibuprofens sind blau dargestellt.

6.3.7. Enantiomere Tropffilme hergestellt aus (S)-Ibuprofen

Ibuprofen kann nicht nur heterochiral (racemisch) kristallisieren, sondern auch homochiral. Dann liegt der Wirkstoff in einer enantiomerreinen Form vor. Um das morphologische Wachstum von reinem (S)-Ibuprofen zu untersuchen wurden Lösungen aus 1 Gew.-% (S)-Ibuprofen in verschiedenen Lösungsmitteln (Aceton, DCM und THF) hergestellt und anschließend auf Glassubstrate aufgetropft. Nach der Kristallisation wurden die entstandenen Filme, mittels Polarisationsmikroskop und Röntgendiffraktometer untersucht.

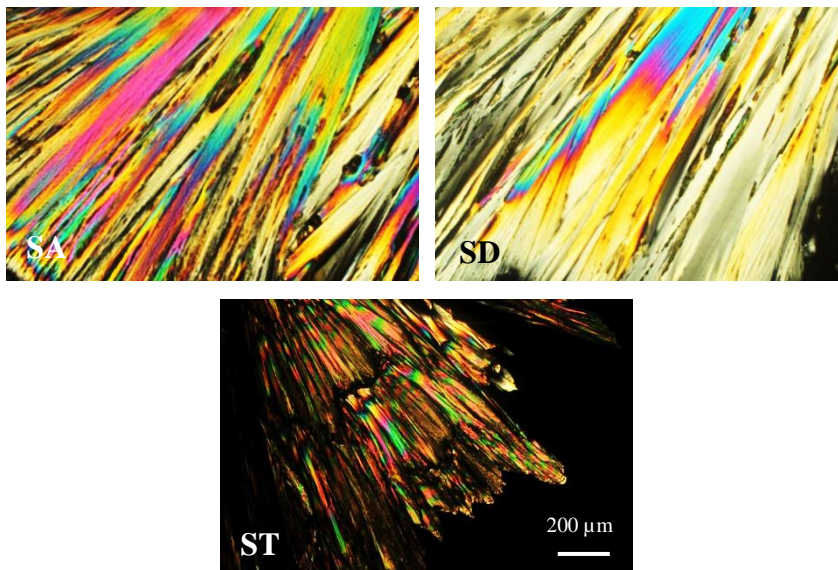


Abbildung 32: Tropffilme hergestellt aus 1 Gew.-% (S)-Ibu gelöst in Aceton (SA), Dichlormethan (SD) und THF (ST).

Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels liegt ein amorpher Film vor. Es dauerte in etwa gleich lang wie bei den racemischen Ibuprofenproben bis es zu Kristallisieren begann. Im Gegensatz zum racemischen Ibuprofen kristallisiert das reine Enantiomer dendritisch und bildet lange Nadeln aus. Die Kristalldicke ist unterschiedlich. Dies ist durch die verschiedenfarbigen Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop ersichtlich. Aus einer acetonehaltigen Lösung entstehen feinere Nadeln (Probe SA, Abbildung 32) als aus Dichlormethan, die darin gelösten Nadeln gleichen eher langgezogenen Plättchen (Probe SD, Abbildung 32). Auch der aus einer THF-Lösung hergestellte Film (Probe ST, Abbildung 32) zeigt ein nadelförmiges Wachstum mit einer unterschiedlichen Kristalldicke. Nichtsdestotrotz zeigt die Probe ST mehr dunkle Bereiche als die Proben SA und SD. Dies lässt vermuten, dass sich die aufgetropfte Lösung stärker von der Oberfläche zurückgezogen hat.

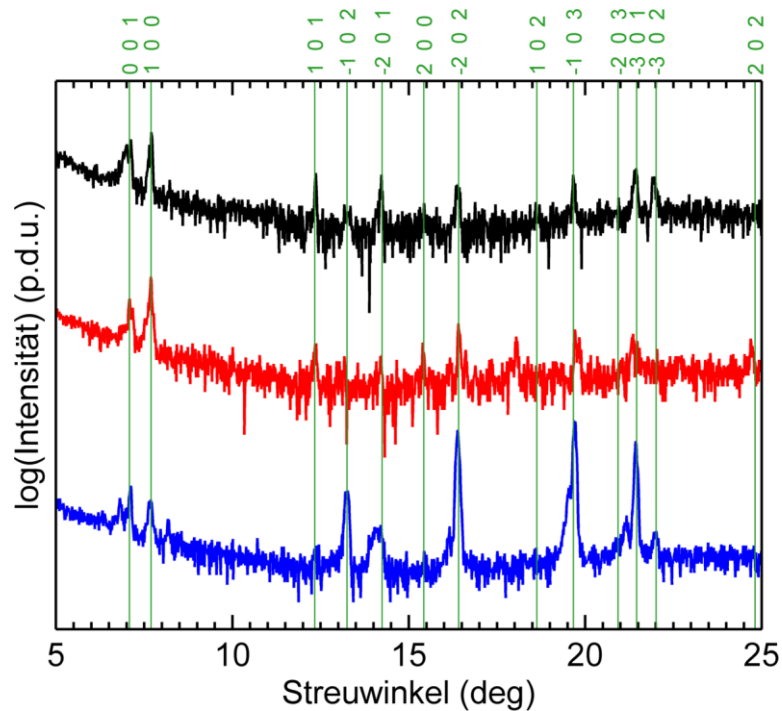


Abbildung 33: Röntgendiffraktogramme von Tropffilmen hergestellt aus 1-Gew.-% (S)-Ibu gelöst in Aceton (schwarz), DCM (rot) und THF (blau). Die Peakpositionen mit dazugehörigen HKL-Werten des (S)-Ibu sind grün dargestellt.

In den Röntgendiffraktogrammen in Abbildung 33 ist zu erkennen, dass die Reflexe mit den theoretischen Peakpositionen des (S)-Ibuprofens in Abbildung 21 übereinstimmen. Daraus lässt sich ableiten, dass die Peaks bei $7,0^\circ$ und $7,6^\circ$ den 001 und 100 Bragg-Reflexen entsprechen. Darüber hinaus gibt es Kristalle mit weiteren Orientierungen (101, -102, -202, -301, -302). Dies weist darauf hin, dass die Kristallanordnung der eines Pulvers entspricht und keine Vorzugsorientierung vorhanden ist. Die Peakintensität ist jedoch vom verwendeten Lösungsmittel abhängig. Filme, die aus einer (S)-Ibuprofen-Dichlormethan bzw. (S)-Ibuprofen-Aceton-Lösung hergestellt wurden, besitzen eine ähnliche Peakintensität zu einander. Wird als Lösungsmittel hingegen THF verwendet, ist die Peakintensität im höheren Streuwinkelbereich größer. Dies bedeutet, dass andere Netzebenen sich häufiger zur Oberfläche ausrichten.

6.4. Tropffilme mit einem Gemisch aus rac. und (S)-Ibuprofen in THF

Das homochirale Kristallwachstum von racemischen Ibuprofen, das heißt, eine Aufspaltung in (S)-Ibuprofen und (R)-Ibuprofen wurde versucht durch die Zugabe enantiomerreines (S)-Ibuprofens anzuregen. In Abbildung 34 sind optische Mikroskopieaufnahmen von etwa zwei Wochen alten Filmen zu sehen. Jede Ibuprofenprobe mit einer Konzentration von 1 Gew.-% setzte sich aus 50 % racemischem Ibuprofen und 50 % (S)-Ibuprofen (RSI), 90 % racemischem Ibuprofen und 10 % (S)-Ibuprofen (RSII) oder 99 % racemischem Ibuprofen und 1 % (S)-Ibuprofen (RSIII) zusammen (Tabelle 4, Kapitel 5.1.4).

Die Probe RSI in Abbildung 34 zeigen einen flächigen Film der aus Nadeln und Säulen besteht. Die Nadeln weisen ihrerseits eine Länge von 150 bis 200 μm auf. Sie wachsen aus ebenfalls kristallinen Säulen heraus. Diese sind um ein vielfaches länger als die Nadeln und verlaufen sphärolithisch mehr oder weniger in einem Punkt zusammen. In der Mikroskopieaufnahme der Probe RSII (Abbildung 34) mit 90 % racemischen Ibuprofenanteil sind Nadeln und Säulen zu erkennen. Diese Strukturen unterschieden sich von jenen der Probe RSI mit mehr (S)-Ibuprofen. Die Nadeln sind etwas kürzer (100 – 150 μm) und auch die Säulen sind nicht mehr über die gesamte Probe verteilt. Dennoch verlaufen diese ebenfalls in einer sphärolithischen Art in einem Punkt zusammen. Auffallend im Vergleich ist, dass im unteren linken Bereich der Probe die Säulen mehrfarbiger sind. Dies zeigt, dass die Säulen unterschiedlich dick sind. Des Weiteren kam es im mittigen, linken Bereich der Probe zur Ausbildung von Plättchen.

Liegt nur noch ein geringer Anteil an enantiomeren (S)-Ibuprofen in der Lösung vor, wie bei der Probe RSIII (Abbildung 34), bei der 0,1 mg/g (S)-Ibuprofen und 9,9 mg/g racemisches Ibuprofen in THF gelöst wurden, ist wieder ein flächiger Film entstanden. Die 100 μm langen Nadeln wachsen an stärker kristallinen

6. Ergebnisse

Säulen, die in einem Punkt zusammenlaufen und somit ein sphärolithisches Wachstum zeigen. Die Säulen sind um ein vielfaches länger als die Nadeln.

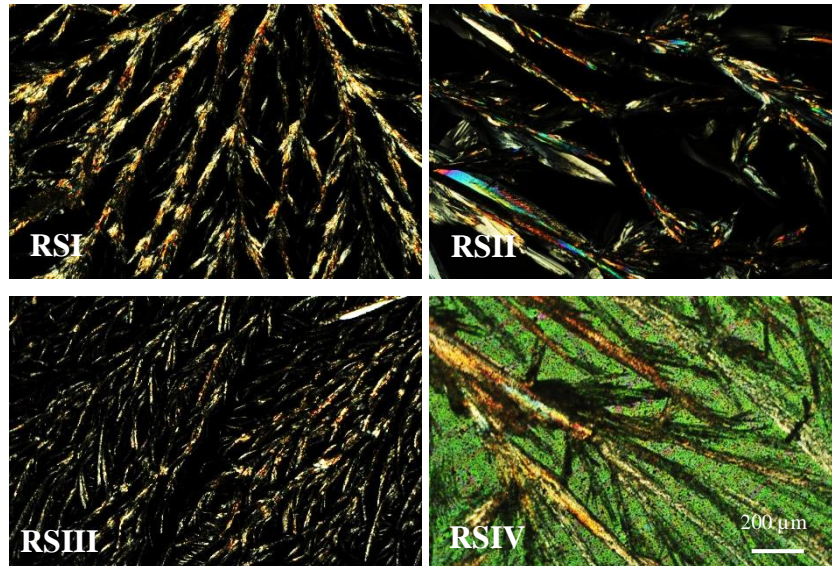


Abbildung 34: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen auf Glas und Mylar hergestellt aus rac. Ibu und (S)-Ibu gelöst in THF mit einer gesamten Wirkstoffkonzentration (rac. Ibu + (S)-Ibu) von 1 Gew.-%. Die Verhältnisse betragen 50 % rac. Ibu und 50 % (S) Ibu (RSI), 90 % rac. Ibu und 10 % (S)-Ibu (RSII), 99 % rac. Ibu, 1 % (S)-Ibu (RSIII) und 25 % rac. Ibu und 75 % (S)-Ibu (RSIV).

Es wurde außerdem untersucht, ob eine Kristallisation auch stattfindet, wenn 7,5 mg/g (S)-Ibuprofen 2,5 mg/g racemischen Ibuprofen gegenüberstehen. Als Lösungsmittel wurde auch hier THF verwendet. Im Gegensatz zu den Proben bei denen der Anteil vom racemischen Ibuprofen an dem 1 Gew.-% Ibuprofen in der Lösung mindestens 50 % ausgemacht hat, kam es im Fall der Probe RSIV (Abbildung 34) nicht zu einer Kristallisation auf Glas. Eine Kristallisation auf Mylarfolie fand jedoch statt. Auch auf Mylarfolie zeigen sich die bekannten morphologischen Strukturen von Säulen und Nadeln. Die Säulen verlaufen sphärolithisch mehr oder weniger in einem Punkt zusammen. Die Nadeln sind länger als 200 µm und somit größer als die, die sich bei anderen Proben auf Glas ausgebildet haben.

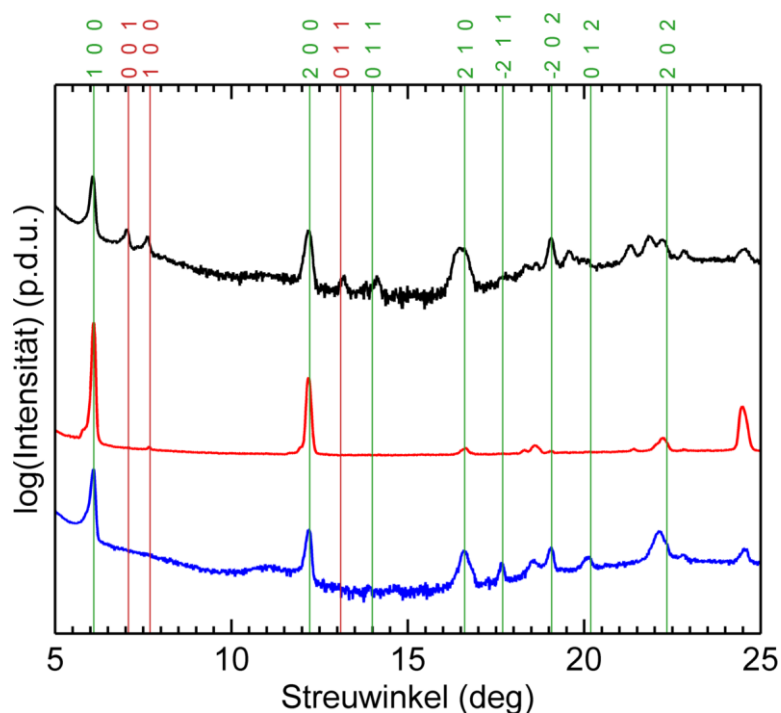


Abbildung 35: Röntgendiffraktogramme von Filmen hergestellt aus rac. Ibu und (S)-Ibu gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration (rac. Ibu + (S)-Ibu) von 1 Gew.-%. Die Verhältnisse betragen 50 % rac Ibu und 50 % (S)-Ibu (schwarz), 90 % rac. Ibuprofen und 10 % (S) Ibu (rot), 99 % rac. Ibu und 1 % (S)-Ibu (blau). Die HKL Werte des rac. Ibu sind grün und die HKL-Werte des (S)-Ibu sind rot dargestellt.

Unter Berücksichtigung, dass die Lösung homogen war, lässt sich schlussfolgern, dass ein Überschuss an (S)-Ibuprofen im Vergleich zum (R)-Ibuprofen vorhanden war. Dementsprechend sollte der Anteil von kristallinem (S)-Ibuprofen im Röntgendiffraktogramm größer sein und die Intensitäten der Peaks der Netzebenenscharren 001 und 100 des (S)-Ibuprofen zunehmen. Das hat sich, wie in Abbildung 35 zu erkennen, nicht bestätigt. Jedoch hat sich anhand des Spektrums gezeigt, dass in der Probe sowohl Kristalle bestehend aus racemischen Ibuprofen als auch (S)-Ibuprofen enthalten sind. Die Reflexe, die den Netzebenenscharren 100, 210 und 202 des racemischen Ibuprofens zuzuordnen sind, sind bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$, $16,5^\circ$ und $22,4^\circ$ zu finden. Des Weiteren sind von der Netzebenenschar 100 auch die höhere Ordnung 200

(Streuwinkel $12,2^\circ$) in der Probe vorhanden. Der 400 Bragg-Reflex lässt sich durch das Spektrum bei $24,5^\circ$ ebenfalls vermuten. Dieser Reflex ist in der Probe RSII an gleicher Position liegend wesentlich ausgeprägter. Der 300 Bragg-Reflex ist im Röntgendiffraktogramm nicht zu erkennen.

Die Peaks in der Probe RSI (Abbildung 35) lassen sich aber nicht nur dem racemischen Ibuprofen zuordnen, sondern auch dem enantiomeren (S)-Ibuprofen. Die Bragg-Reflexe, die der 001 und der 100 Orientierung des (S)-Ibuprofen entsprechen, sind bei einem Streuwinkel von $7,0^\circ$ und $7,6^\circ$ zu finden. Bei einem Streuwinkel von $19,0^\circ$ liegt der Peak, der der Netzebenenscharr 210 zugehörig ist. Höhere Ordnungen sind für (S)-Ibuprofen in Abbildung 35 nicht zu erkennen.

Im Vergleich der drei Röntgendiffraktogramme zeigt der 100 Bragg-Reflex des racemischen Ibuprofens in der 1 Gew.-%-Lösung mit 90 % racemischen Ibuprofen und 10 % (S)-Ibuprofen die stärkste Intensität. Darüber hinaus sind auch die Peaks der zugehörigen höheren Ordnungen durch eine vergleichsweise hohe Intensität bei einem Streuwinkel von $12,2^\circ$ (200) und $24,5^\circ$ (400) im Röntgendiffraktogramm zu erkennen. Es gibt noch weitere Reflexe, die die Probe bei der Röntgenmessung zeigte. Die 210 Orientierung entspricht dem Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von $16,5^\circ$. Der Reflex bei einem Streuwinkel von $22,4^\circ$ entspricht der Netzebenenscharr 202.

Schwieriger zu erkennen sind in dieser Probe die Peaks, die dem (S)-Ibuprofen zuzuordnen sind. Sie weisen eine vergleichsweise schwache Intensität auf. Der 100 Bragg-Reflex ist im Gegensatz zum 001 Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von $7,6^\circ$ ansatzweise zu erkennen. Ebenfalls nur schlecht zu erkennen sind auf Grund geringer Intensität die 210 (Streuwinkel = $19,0^\circ$) und 301 (Streuwinkel = $21,5^\circ$) Bragg-Reflexe.

Probe RSIII (Abbildung 35) enthielt ebenfalls 1 Gew.-% Ibuprofen, welches sich aus 99 % racemischen Ibuprofen und 1 % (S)-Ibuprofen zusammensetzte. Somit lag, vorausgesetzt es handelte sich bei dem verwendeten racemischen Ibuprofen um ein 50:50 Gemisch aus (R)- und (S)-Ibuprofen, nur noch ein geringer Überschuss an (S)-Ibuprofen vor. Dies hatte zur Folge, dass die für (S)-Ibuprofen markanten Reflexe der Netzebenenscharren 001 und 100 (Streuwinkel $7,0^\circ$ und $7,6^\circ$) in der Röntgenmessung nicht mehr detektierbar waren. Bei einem Streuwinkel von $19,0^\circ$ zeigt sich ein Peak der der 210 Orientierung des (S)-Ibuprofens zuzuordnen ist. Besser bestimmen lassen sich mit dem Röntgendiffraktogramm die Bragg-Reflexe des racemischen Ibuprofens. Die Netzebenenschar 100 ist durch den Peak mit einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ ermittelbar. Ebenso ersichtlich sind anhand der Reflexe die Netzebenenscharren 200 (Streuwinkel = $12,2^\circ$) und die Netzebenenschar 400 (Streuwinkel = $24,5^\circ$). Neben der 100 Orientierung und ihren höheren Ordnungen ist auch die 210 sowie 012 Orientierung durch das Röntgendiffraktogramm bestimmbar. Der 210 Bragg-Reflex liegt bei einem Streuwinkel von $16,5^\circ$ und bei einem Streuwinkel von $20,2^\circ$ befindet sich der 012 Bragg-Reflex.

6.5. Ibuprofentropffilme mit Glycin aus THF

Glycin ist als einzige Aminosäure nicht chiral, da die Seitenkette nur aus einem Wasserstoffatom besteht. Dennoch ist es möglich sie als Hilfssubstanz zu verwenden. Oft wird Glycin als Co-Kristallisator verwendet. In dieser Arbeit kam es durch die Verwendung von Glycin zu einem beschleunigten Kristallwachstum. Auffallend war, dass nach Zugabe von Ibuprofen ein Feststoff ausgefallen ist. Die Lösung wurde daraufhin filtriert und das Filtrat aufgetropft. In den folgenden Abschnitten werden diese Filme genauer untersucht.

6.5.1. Racemisches Ibuprofen mit 1 Gew.-% Glycin in THF

Die optischen Mikroskopieaufnahmen in Abbildung 36 zeigen Mischungen von Glycin und Ibuprofen, wobei die Bilder bereits drei Tage nach Betropfen der Glassubstrate aufgenommen werden konnten. Bei Filmen aus reinem Ibuprofen wurden die Aufnahmen erst nach 14 Tagen gemacht, da vorher eine Untersuchung nicht möglich war.

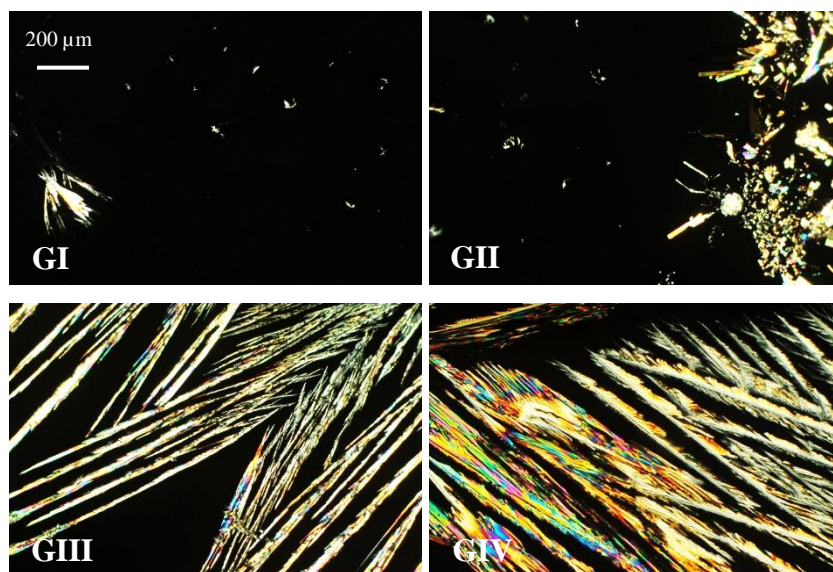


Abbildung 36: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen hergestellt aus rac. Ibu und der Aminosäure Glycin gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,4 Gew.-% (GI), 1 Gew.-% (GII), und 2 Gew.-% (GIII) sowie 1 Gew.-% reines Glycin in THF (GIV).

Die Probe GI (Abbildung 36) entspricht einem aufgetropften Film, der aus einer Tetrahydrofuranlösung hergestellt wurde. Neben einer Glycinkonzentration von 1 Gew.-% war auch 0,4 Gew.-% racemisches Ibuprofen enthalten. Die Probe ist in diesem Fall nicht flächig sondern punktuell kristallisiert. Die kleinen Kristalle im oberen Bereich der Probe haben eine Größe von 50 µm. Im linken unteren Teil der Mikroskopieaufnahme zeigen sich exemplarisch auch nadelförmige Kristalle mit einer Länge von 150 bis 200 µm. Diese längeren Nadeln zeigen ihrerseits ein sphärolithisches Wachstum. Da auch die Nutzung von Glycin als

Hilfssubstanz das Zurückziehen von Ibuprofen von der Oberfläche nicht verhindern konnte, zeigen sich auch in dieser Probe schwarze Bereiche auf denen keine Substanz zum Kristallisieren vorhanden war. Dieses Wachstum unterscheidet sich von jenen in Kapitel 6.3 dargestellten Morphologien. Ein ähnliches morphologisches Wachstum zeigt auch die Probe GII (Abbildung 36). Dieser Tropffilm enthielt mehr Ibuprofen. Durch einen 1 Gew.-% Anteil an Ibuprofen war es möglich mehr Ibuprofen bei gleicher Auftragsmenge (100 μ l) für den Kristallisationsvorgang bereit zu stellen. Das Verhältnis von Ibuprofen zu Glycin betrug 1:1 Gew.-%. Somit ist es nicht verwunderlich, dass sich mehr Kristalle ausgebildet haben im Vergleich zur Probe GI mit nur 1:2,5 Gew.-% Ibuprofenanteil. Das punktuelle Wachstum war auch im Falle des 1:1 Verhältnisses feststellbar. Jedoch sieht man, dass dies auf der rechten Probenseite wesentlich flächiger aufgetreten ist. Außerdem sind 200 μ m lange Nadeln, die sphärolithisch gewachsen sind, zu erkennen. Wie auch für die Probe GI lässt sich keine aus vorherigen Beispielen bekannte morphologische Struktur erkennen.

Ein anderes Kristallwachstum zeigt die Probe GIII in Abbildung 36. Im Gegensatz zu den Proben GI und GII wurden in diesem Fall racemisches Ibuprofen im Verhältnis 2:1 verwendet. Somit waren in der aufgetropften Lösung 2 mg/g Ibuprofen und 1 mg/g Glycin enthalten. Jetzt kam es nicht mehr zur Ausbildung eines punktuellen Wachstums sondern zu langen gerade wachsenden Nadeln. Die Nadeln sind mehrere hundert Mikrometer lang. Seitenarme haben sehr definierte Inklinationwinkel, was typisch für dendritisches Wachstum ist. Dem Verlauf der Nadeln nach lässt sich vermuten, dass diese in verschiedenen Punkten zusammenlaufen und somit ebenfalls einen gemeinsamen sphärolithischen Ursprung haben. Lange gerade Nadeln zeigt auch die Probe GIV (Abbildung 36), die den Film einer reinen 1 Gew.-% Glycin-THF-Lösung zeigt. Glycin ist ebenfalls in Nadeln kristallisiert. Die Nadeln sind ebenfalls mehrere 100 μ m lang und

6. Ergebnisse

verlaufen in mehr oder weniger einem Punkt zusammen, was wieder einem dendritischen Wachstum mit sphärolithischen Ursprung entspricht. Des Weiteren sind die entstandenen Nadeln viel breiter und plättchenartiger, verglichen mit Proben, welche Ibuprofen beinhalten. Die Kenntnis über das Verhalten des reinen Glycin lässt aber keine Rückschlüsse über die Kristallstruktur des Ibuprofen-Glycin-Systems zu. Es kann nur gesagt werden, dass die Morphologie im Beisein des Glycins viel feiner ausgeprägt war.

Die Röntgendiffraktogramme in Abbildung 37 zeigen die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung dreier Tropffilme, welche sich aus Ibuprofen-Glycin in unterschiedlichen Anteilen zusammensetzten. Es ist ersichtlich, dass racemisches Ibuprofen auch in Gegenwart der Aminosäure Glycin heterochiral kristallisiert. Die Reflexe lassen sich den Phasen von racemischen Ibuprofen und von Glycin zuordnen. Die Probe mit einer Wirkstoffkonzentration von nur 0,4 Gew.-% zeigt bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ den 100 Bragg-Reflex des racemischen Ibuprofens, welcher sehr schwach ausgeprägt ist. Da keine weiteren Reflexe im Streuwinkelbereich von $7,1^\circ$ bzw. $7,7^\circ$ zu erkennen sind, ist von einer teilweisen homochiralen Kristallisation, wie sie zum Beispiel reines (S)-Ibuprofen zeigt, in diesem Fall nicht auszugehen. Ein starker Peak ist bei einem Streuwinkel von $18,0^\circ$ zu sehen. Dieser Reflex spiegelt das Vorhandensein von Glycinkristallen in der Probe wieder und entspricht dem 001 Bragg-Reflex des Aminosäurekristalls. Andere Peaks sind nicht nachweisbar bzw. nicht existent. Der sehr stark ausgeprägte 001 Reflex suggeriert eine sehr gute Anordnung der Kristalle mit dem Substrat. Fast alle Kristalle kontaktieren mit ihren 001 Ebenen an der Oberfläche.

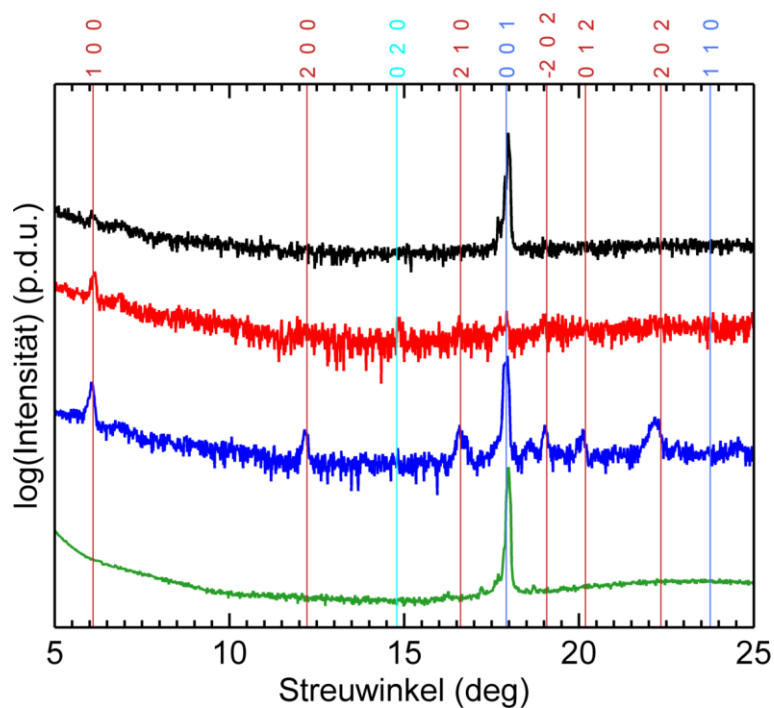


Abbildung 37: Röntgendiffraktogramme racemischer Ibu-Glycin-THF-Tropffilme mit 0,4 (schwarz), 1 (rot) und 2 (blau) Gew.-% Ibu-anteil. Der Referenzfilm bestehend aus 1 Gew.-% Glycin in THF ist grün dargestellt. Die HKL-Werte des rac. Ibu sind rot und die HKL-Werte des Glycin sind blau (GLYCIN [50]; β -Glycin) und türkis (GLYCIN02 [50]; α -Glycin) dargestellt.

Die Probe mit einer Wirkstoffkonzentration von 1 Gew.-% racemischen Ibuprofens zeigt ebenfalls einen Peak bei $6,1^\circ$. Dieser ist im Vergleich zu der Probe mit weniger Ibuprofen deutlicher ausgeprägt. Auch in dieser Probe zeigen sich keine Reflexe, die auf eine teilweise homochirale Kristallisation hinweisen. Darüber hinaus zeigt die Probe auch keinen eindeutigen Peak vom β -Glycin bei einem Streuwinkel von 18° . Da aber die Menge im Vergleich zur anderen Proben gleich war, ist davon auszugehen, dass an der Stelle der Messung zu wenig Glycin im bestrahlten Bereich vorhanden war und sich somit kein eindeutiger Reflex bei der Messung gezeigt hat. Ebenso verhält es sich mit dem 020 Bragg-Reflex des α -Glycin bei einem Streuwinkel von $14,8^\circ$.

Die mit Abstand meisten Peaks zeigt die Probe mit einer Wirkstoffkonzentration von 2,0 Gew.-%. Der Peak mit einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ entspricht auch in dieser Probe der Netzebenenscharr 100. Die höhere Ordnung 200 zeigt sich bei einem Streuwinkel von $12,2^\circ$. Weitere Bragg-Reflexe, die dem racemischen Ibuprofen zuzuordnen sind, finden sich bei einem Streuwinkel von $16,5^\circ$ (210), $20,1^\circ$ (012) und $22,4^\circ$ (202). Der Peak, der der 202 Netzebenenscharr zugeordnet wurde, ist im Vergleich zu den anderen Peaks der Probe minimal in einen niedrigeren Streuwinkelbereich verschoben. Die 001 Netzebenenscharr der Aminosäure Glycin lässt sich mit dem Röntgendiffraktogramm ebenfalls belegen. Die 001 Orientierung wird durch einen starken Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von $18,3^\circ$ widergespiegelt. Darüber hinausgehend ist der 100 Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von 19° zu erkennen. Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die größere Menge an Ibuprofen eine Verschlechterung der Glycinordnung zur Folge hat. Des Weiteren verhalten sich beide wie ein Pulver.

6.5.2. (S)-Ibuprofen mit 1 Gew.-% Glycin in THF

Um das Verhalten des Glycins mit dem Enantiomer reinem (S)-Ibuprofen zu untersuchen, wurde eine 1 Gew.-% Glycinlösung mit verschiedenen Anteilen (S)-Ibuprofen gemischt und aufgetropft. Die Morphologie (Abbildung 38) und die Struktur (Abbildung 39) wurden nach 72 Stunden untersucht.

Wie in der optischen Mikroskopieaufnahme des Tropffilms GV (Abbildung 38), welcher 0,4 Gew.-% Ibuprofen enthielt, zu sehen ist, hat sich das Kristallisationsverhalten zum vergleichbaren racemischen Film (Probe GI) verändert. Somit zeigt sich, dass vermutlich das im racemischen Ibuprofen (Probe GI, Abbildung 37) enthaltene (R)-Ibuprofen die Kristallisation stark beeinflusst. Während (S)-Ibuprofen homochiral kristallisiert, zeigen Racemate eine heterochirale Kristallisation [58]. Im Gegensatz zum Film, der neben Glycin race-

6. Ergebnisse

misches Ibuprofen enthält, hat sich bei einer ebenfalls 0,4 Gew.-% (S)-Ibuprofenkonzentration ein flächiger Film ausgebildet. Dieser zeigt geradlinig gewachsene Nadeln, die ihrerseits in verschiedenen Punkten zusammenlaufen. Somit zeigt sich ebenfalls Wachstum dendritischen Ursprungs.

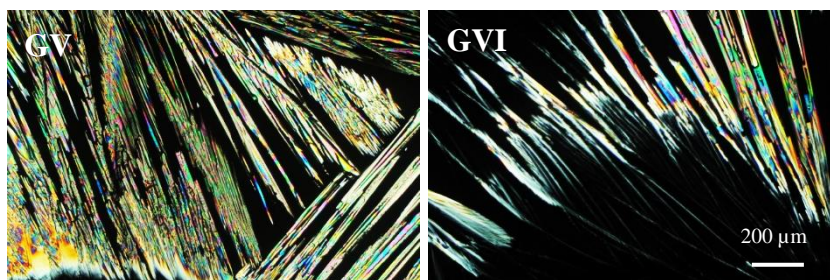


Abbildung 38: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen hergestellt aus (S)-Ibu und Glycin gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,4 Gew. % (GV), 1 Gew.-% (GVI)

Ein Vergleich mit reinem Glycin (Probe GI, Abbildung 36) zeigt die Probe GV ein sehr vergleichbares Wachstum, das heißt, die Morphologien sind fast identisch. Dies spiegelt sich auch bei der Röntgenmessung wieder. Über das ganze Spektrum lässt sich nur ein Peak detektieren (Abbildung 39). Dieser Peak kann dem Glycin in seinem β -Polymorph zugeordnet werden. Die Diffraktion des (S)-Ibuprofens wurde nicht beobachtet, da es entweder noch amorph war, oder wahrscheinlicher in zu geringer Menge beigemischt wurde. Auch aus der Lösung mit 1 Gew.-% (S)-Ibuprofen ist es möglich, nachdem das Lösungsmittel nach einer Minute verdunstet war, einen Film zu erhalten. Unter dem Polarisationsmikroskop sind gerade gewachsene Nadeln unterschiedlicher Farbe zu erkennen. Diese Farbigekeit zeigt, dass die gewachsenen Nadeln, die eine Länge von mehreren hundert Mikrometern haben, unterschiedlich dick sind. Die schwarzen Stellen in diesem Film beruhen in diesem Fall vermutlich weitestgehend auf noch amorphem Material, welches vereinzelt geordnete nadelförmige Strukturen zeigt. Im Vergleich mit reinem Glycin oder mit der 0,4 Gew.-% Ibu-

6. Ergebnisse

profen-Probe zeigt diese Probe im Wesentlichen ein ähnliches Wachstum langer Nadeln. Der Unterschied besteht aber darin, dass die aufgefächerten Äste aus sehr viel dünneren Nadeln herauswachsen. Dies bedeutet im Allgemeinen, dass ein leicht verändertes Wachstum vorhanden ist. Da aber die chemische Zusammensetzung der Strukturen nicht bestimmt werden kann, kann nicht entschieden werden, ob diese aus Ibuprofen, Glycin oder einem Gemisch aus beiden bestehen.

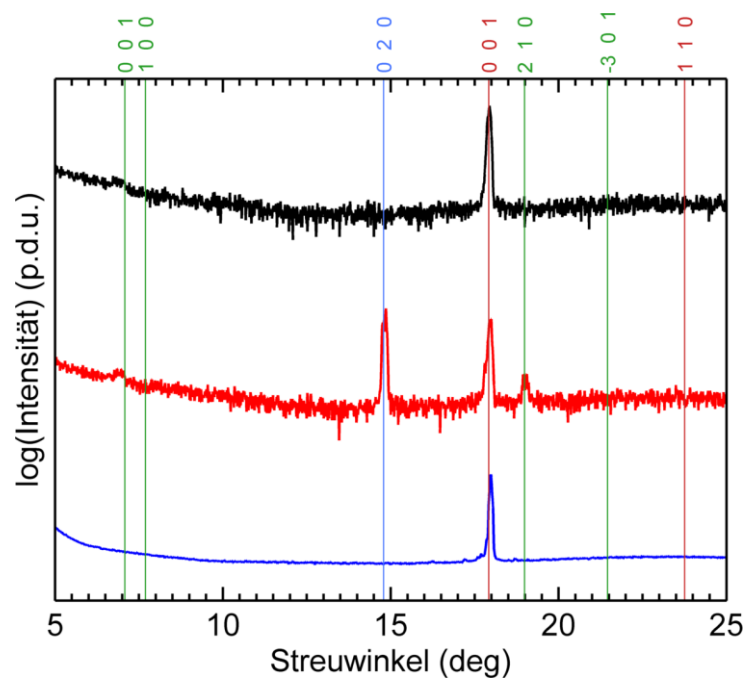


Abbildung 39: Röntgendiffraktogramme von Ibu-Glycin-Tropffilmen hergestellt aus (S)-Ibu gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,4 Gew.-% (schwarz) und 1 Gew.-% (rot). Der Referenzfilm bestehend aus 1 Gew.-% Glycin in THF ist blau dargestellt. Die HKL-Werte des (S)-Ibu sind grün und die HKL-Werte des Glycin sind rot (GLYCIN [50]; β -Glycin) und blau (GLYCIN02 [50]; α -Glycin) dargestellt.

Die Röntgenmessungen zeigen auf der einen Seite, dass (S)-Ibuprofen nahezu unbeeinflusst vom Glycin in einem Pulver kristallisiert. Peaks bei $7,1^\circ$ und 19° können (S)-Ibuprofen zugeordnet werden. Auf der anderen Seite gibt es Glycin im Komposit, welches ähnlich dem reinen Glycin in einer 001 Orientierung wächst. Es zeigt sich aber auch ein zusätzlicher Peak bei $14,8^\circ$. Dieser lässt sich

nur erklären, wenn Glycin seine α -Form annimmt. Dies entspricht dann einer 020 Orientierung der Kristalle.

6.6. Rac. Ibuprofenfilme mit Glycin in Dichlormethan vapor annealing

Nach dem Auftropfen von je 100 μ l einer Lösung auf ein 1,5 x 1,5 cm großes Glassubstrat, wurden die Substrate mit einer Petrischale abgedeckt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels entstand ein amorpher Film. Dieser Film wurde anschließend in einer Lösungsmitteldampfathmosphäre gelagert. Das heißt, es wurde ein sogenanntes „vapor annealing“ durchgeführt. Als Lösungsmittel kamen Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Ethanol, Isopropanol, Wasser, Tetrahydrofuran und Toluol zum Einsatz. Nach ca. einer Woche sind alle Filme auskristallisiert. Die entstandenen Morphologien werden in Abbildung 40 gezeigt.

Die Probe VA1 zeigt einen Film, der aus einem amorphen Film entstanden ist, nach durchgeführtem vapor annealing mit Aceton. Die Kristallisation erfolgte sehr flächig, da das Zurückziehen des Probenmaterials (100 μ l Lösung bestehend aus racemischen Ibuprofen und Glycin) minimal war. Es zeigen sich zahlreiche Säulen und Nadeln in der Aufnahme in Abbildung 40. Die Säulen laufen alle in Richtung eines Punktes zusammen, sodass auch nach dem vapor annealing das sphärolithenartige Wachstum erhalten geblieben ist. Diese Säulen sind ein Vielfaches länger als die an ihnen gewachsenen Nadeln. Die Nadeln haben eine Länge von 100 – 150 μ m. Die Farben, die sich durch die Verwendung eines Polarisationsmikroskops in der Aufnahme zeigen, sind weitestgehend gleich (hellbraun). Somit ist davon auszugehen, dass die Filmdicke über große Teile der Probe gleich war.

Wird als Lösungsmittel für das vapor annealing Acetonitril (Probe VA2 in Abbildung 40) verwendet, entsteht ebenfalls eine Morphologie aus Nadeln und

6. Ergebnisse

Säulen. Dennoch zeigen die mikroskopischen Aufnahmen der Proben VA1 und VA2 Unterschiede. In der Probe VA2 sind mehr schwarze Flächen vorhanden auf denen entweder kein Material vorhanden war, da sich das Probenmaterial weiter zurückgezogen hat oder das Probenmaterial liegt noch als amorpher Film vor und nicht in der darstellbaren kristallinen Form. Es ist erkennbar, dass viele Nadeln dünner und länger sind. Ebenso sind die Säulen weniger stark kristallisiert. Die Nadeln haben in der Probe VA2 eine Länge von 200 – 300 μm . Sie wachsen ihrerseits sehr gerade aus noch längeren, ebenfalls gerade gewachsenen, Säulen heraus. Auf Grund dessen, dass die Säulen mehr oder weniger in einem Punkt zusammenlaufen, ist von einem weitestgehend sphärolithischen Kristallwachstum auszugehen.

Ein anderes Wachstum zeigt die Probe VA3. Das verwendete Lösungsmittel zur Erzeugung der Lösungsmittelatmosphäre war Dichlormethan. Es zeigt sich eine Vielzahl kleiner gekrümmter Nadeln mit einer Länge von 100 – 150 μm . Diese Nadeln wachsen sehr geordnet. Somit ist es möglich, dass es sich eigentlich um Säulen handelt, diese aber an einigen Stellen so wenig kristallisiert sind, dass sie in den oben gezeigten optischen Mikroskopieaufnahmen nicht sichtbar sind und dadurch unterbrochen bzw. als Nadeln erscheinen. Nichtsdestotrotz liegt eine weitaus geringere Anzahl von Kristallen im Vergleich zu anderen Proben der Probenreihe VA1 – VA2 vor.

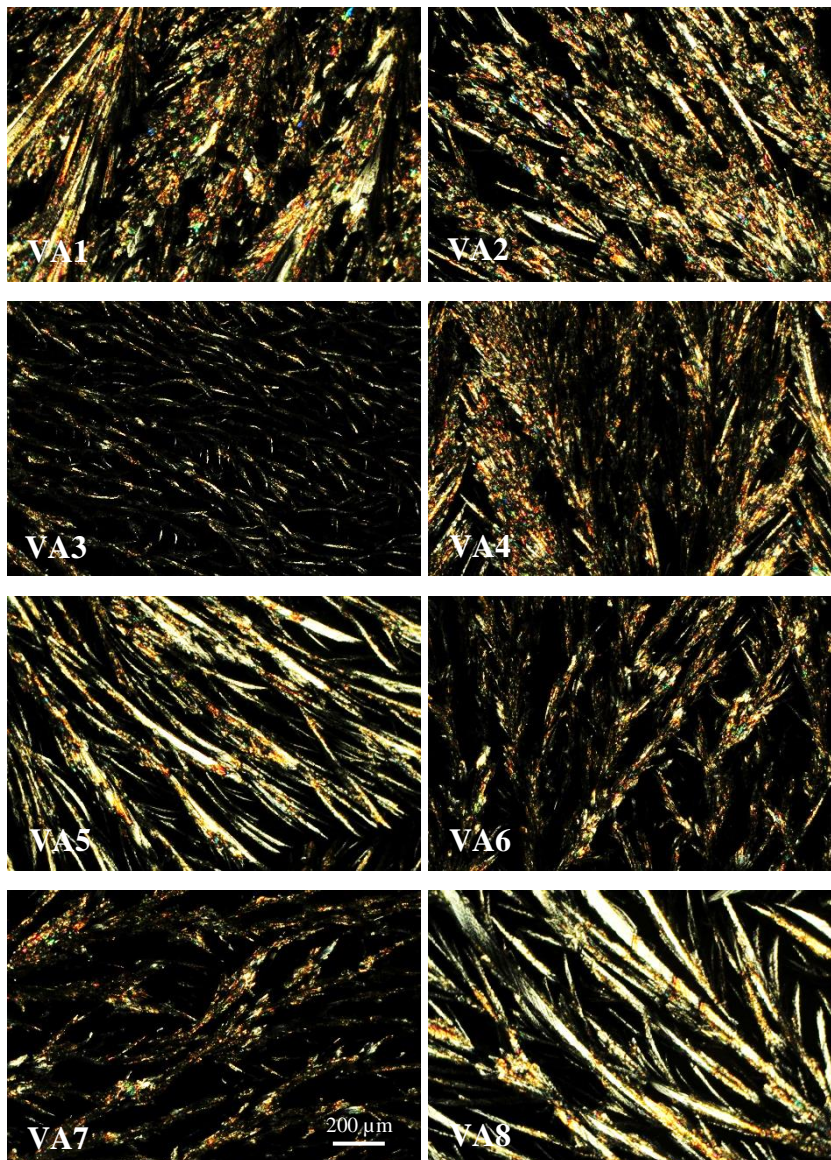


Abbildung 40: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen hergestellt aus 0,5 Gew.-% *rac.* Ibu und der Aminosäure Glycin gelöst in DCM und vapor annealing mit verschiedenen Lösungsmitteln. VA1: Aceton, VA2: ACN, VA3: DCM, VA4: EtOH, VA5: IPA, VA6: H₂O, VA7: THF, VA8: TOL.

Die Probe VA4 entstand unter einer Ethanolatmosphäre. Die gleichbleibende braune Kristallfärbung unter dem Polarisationsmikroskop zeigt, dass die Kristalle gleichmäßig dick gewachsen sind. Die schwarzen Bereiche in der

6. Ergebnisse

mikroskopischen Aufnahme sind auf das Zusammenziehen der aufgetropften Ibuprofen-Dichlormethan-Lösung zurückzuführen. Die kristallinen Bereiche der Probe bestehen aus Nadeln und Säulen. Die kürzeren Nadeln (200 μm) laufen ihrerseits in vielfach längere Säulen, die ebenfalls gerade verlaufen. Vermutlich liegt ein sphärolithisches Kristallwachstum vor, da die Kristalle ihrerseits ineinander laufen.

Wird für das vapor annealing Isopropanol (VA5) verwendet, zeigt sich ein anderes Kristallisationsbild in der optischen Mikroskopieaufnahme. Die Nadeln und Säulen sind länger ($> 300 \mu\text{m}$). Des Weiteren wirken sie flacher als die anderen Nadeln, das heißt, sie sind plättchenartiger. Außerdem fällt auf, dass viele schwarze Bereiche vor allem zwischen Nadeln und Säulen vorhanden sind. Vermutlich sind vielfach amorphe Bereiche vorhanden, die unter dem Polarisationsmikroskop nicht farbig erscheinen und Ibuprofen dewettet.

Wasser in der Gasphase (VA6) zeigt eine im Vergleich zu den anderen Proben V1 – V8 geringer ausgeprägte Fähigkeit für die Kristallisationsmediation. Die Probe ist gekennzeichnet durch viele schwarze Bereiche, die von zurückgezogenem Material oder von amorphen Bereichen stammen. Die kristallisierten Bereiche zeigen eine Morphologie bestehend aus Nadeln und Säulen. Die Nadeln haben eine Länge von 100 – 150 μm . Die Säulen, in die die Nadeln hineinwachsen, sind wesentlich länger. Die Säulen ihrerseits wiederum laufen in mehr oder weniger einem Punkt zusammen, sodass von einem sphärolithischen Wachstum ausgegangen wird.

Die Probe VA7 zeigt einen Film, bei dem das vapor annealing mit dem Lösungsmittel THF durchgeführt worden ist. Die Nadeln verlaufen ihrerseits auch bei der Verwendung dieses Lösungsmittels in Säulen. Diese Säulen und Nadeln sind zwar kristallin, jedoch ähnlich wie bei der Nutzung von Wasser im Vergleich zu anderen vapor annealing Proben unter dem Polarisationsmikroskop

weniger kontrastreich. Sie zeigen einen weitestgehend gleichmäßigen Farbton unter dem Mikroskop, so dass von einem weitestgehend gleichmäßig dicken Film ausgegangen werden kann. Die schwarzen Bereiche der Probe entstanden vermutlich durch das Zurückziehen der aufgetropften Ibuprofen-Dichlormethan-Lösung.

Unter Nutzung des Lösungsmittels Toluol in der Gasatmosphäre kam es zur Ausbildung von Nadeln (200 – 300 μm) und Säulen. Durch das Fehlen von Substanz auf dem Glassubstrat bzw. dem Vorhandensein von amorphen Bereichen sind viele schwarze Bereiche zu erkennen. Diese Bereiche in Kombination mit vermutlich einer höheren Kristalldicke ermöglichen eine kontrastreichere Mikroskopieaufnahme (VA8).

Die verschiedenen Morphologien resultieren auch in unterschiedlichen Röntgenspektren. In Abbildung 41 sind alle Ergebnisse dargestellt. Ersichtlich sind im Diffraktogramm (Abbildung 41) Reflexe bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ (100), $12,2^\circ$ (200), $16,5^\circ$ (210), $19,0^\circ$ (-202) und $22,4^\circ$ (202). Diese fünf Signale beruhen auf heterochiral kristallisiertem racemischem Ibuprofen. Reflexe, die Glycin zeigen, sind in keiner der acht Proben vorhanden. Des Weiteren gibt es kein Indiz für ein enantiomeres Entmischen des Ibuprofens. Während die Peakpositionen für alle Filme identisch sind, unterscheiden sich die relativen Intensitäten. Zum Beispiel zeigt die Probe VA3 im Bereich $15 - 20^\circ$ viel weniger ausgeprägte Peaks verglichen mit den anderen. Dies lässt sich durch die kleinen Kristalle in dieser Probe erklären, welche im Allgemeinen weniger zur Intensität beisteuern als größere Kristalle dies tun würden. Somit kann gefolgert werden, dass vapor annealing im Falle von Ibuprofen-Glycin-Gemischen einen starken Einfluss auf die Morphologie hat, was wieder mit einer leicht unterschiedlichen Textur einhergeht.

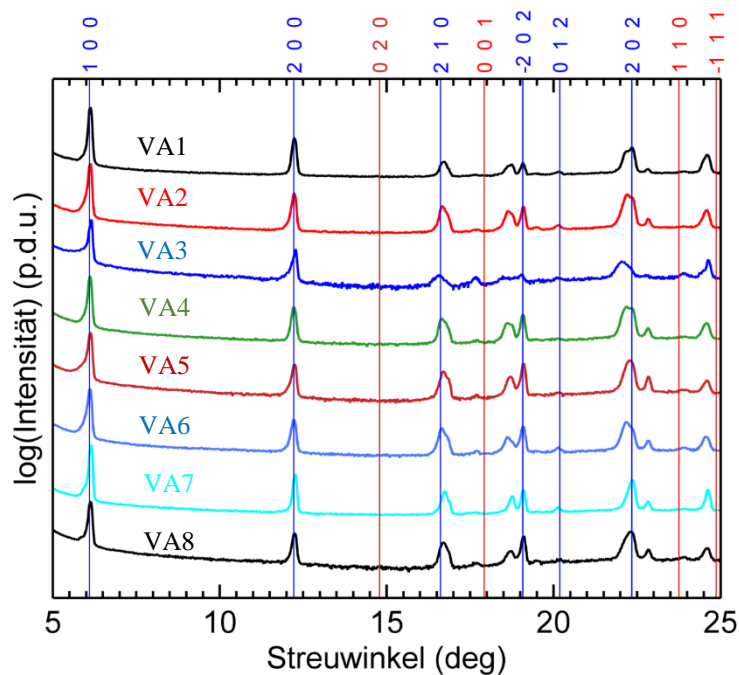


Abbildung 41: Röntgendiffraktogramme von Filmen hergestellt aus 0,5 Gew.-% rac. Ibu und der Aminosäure Glycine gelöst in DCM und vapor annealing mit verschiedenen Lösungsmitteln. VA1: Aceton, VA2: ACN, VA3: DCM, VA4: EtOH, VA5: IPA, VA6: H₂O, VA7: THF, VA8: TOL; HKL-Werte blau: rac. Ibu, rot: β -Glycine, rot: α -Glycine

6.7. Racemisches Ibuprofen mit L-Lysin bzw. L-Serin in Ethanol

In Anlehnung an ein von Bhattacharya [42] genutztes Molverhältnis wurde racemisches Ibuprofen mit einer L-Aminosäure gemischt. Bhattacharya gewann aus der Reaktion von racemischen Ibuprofen und L-Lysin ($< 0,5 \text{ mol}$) (S)-Ibuprofenlysinat. Somit war es ihm möglich racemisches Ibuprofen in (S)-Ibuprofen (in Form von (S)-Ibuprofenlysinat) aufzuspalten. Im Rahmen der Versuche wurden die Molverhältnisse wie in Tabelle 11 genutzt.

6. Ergebnisse

Tabelle 11: Stoffmengen von *rac. Ibuprofen* und *L-Lysin*

Molverhältnis	<i>rac. Ibuprofen</i> (mol)	<i>L-Lysin</i> (mol)
1:1	1	1
2:1	1	0,5
3:1	1	0,33

In Gegenwart von *L-Lysin* blieb der Film sowohl im Verhältnis 1:1, 2:1 als auch 3:1 wochenlang amorph. Die Aufnahmen in Abbildung 42 entstanden nach ca. fünf Wochen. Von der Probe mit einem Verhältnis 3:1 war eine Aufnahme nicht möglich. Die Aufnahmen können nicht direkt mit den anderen Aufnahmen dieser Arbeit verglichen werden, da eine höhere Vergrößerung zur Darstellung des Films gewählt werden musste. Bei Verwendung der Aminosäure *L-Serin*, entstand nach Wochen ein Film ausschließlich für ein Molverhältnis racemisches *Ibuprofen* zu *L-Serin* von 2:1.

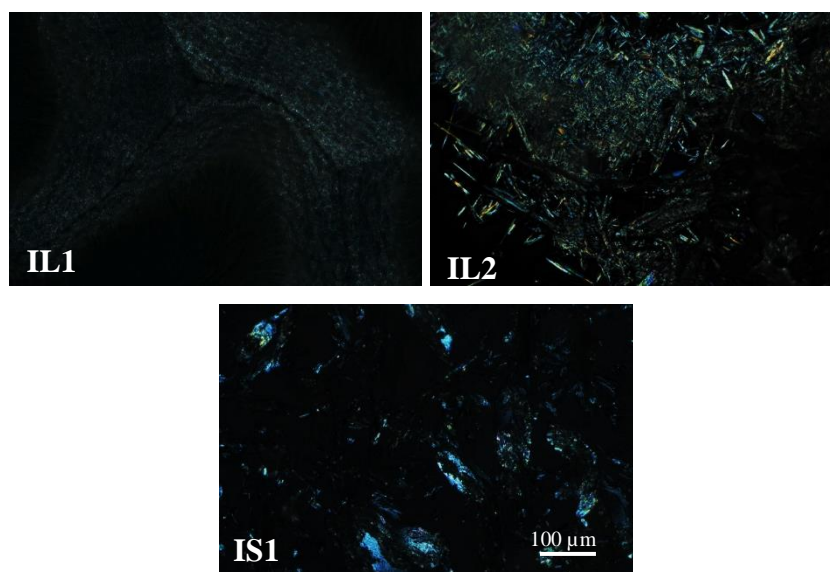


Abbildung 42: Optische Mikroskopieaufnahmen von Tropffilmen aus *rac. Ibu* und *L-Lysin* im Molverhältnis 1:1 (*IL1*) und 2:1 (*IL2*) gelöst in *EtOH*. Die Probe *IS1* wurde ebenfalls in *EtOH* gelöst und aus *rac. Ibu* und *L-Serin* im Molverhältnis 2:1 hergestellt.

Nichtsdestotrotz war es möglich mit der Röntgendiffraktometrie Proben zu untersuchen (Abbildung 43). Es fällt auf, dass der 100 Bragg-Reflex des racemischen Ibuprofens der Ibuprofen-Lysin-Probe im Molverhältnis 1:1 fehlt. Die messbaren Peaks lassen sich dem L-Lysin zuordnen. Die Reflexe waren bei einem Streuwinkel von $9,4^\circ$ (100), $10,1^\circ$ (-101), $15,8^\circ$ (003), $17,3^\circ$ (-103), $19,7^\circ$ (110) und $20,3^\circ$ (-202) messbar. Somit ist davon auszugehen, dass weitestgehend L-Lysin und nicht Ibuprofen auskristallisiert ist. Anders verhält sich die Probe mit einem Molverhältnis von 2:1. Ibuprofen liegt dabei im Überschuss vor. In diesem Fall war sowohl racemisches Ibuprofen als auch L-Lysin im Spektrum vorhanden. Die Reflexe des L-Lysins sind, wie in der 1:1 Probe, ebenfalls messbar, jedoch in einer signifikant geringeren Intensität. Darüber hinaus fällt auf, dass die Peaks des racemischen Ibuprofens eine signifikant größere Intensität im Vergleich zu den Reflexen des L-Lysins in der Probe aufweisen. In der Probe lassen sich die Bragg-Reflexe 100 ($6,1^\circ$), 200 ($12,2^\circ$), 002 ($16,7^\circ$) und 400 ($24,6^\circ$) bestimmen. Da die 100 Orientierung sowie die dazugehörigen höheren Ordnungen jeweils eine relativ hohe Intensität zeigen, ist davon auszugehen, dass die Probe orientiert ist.

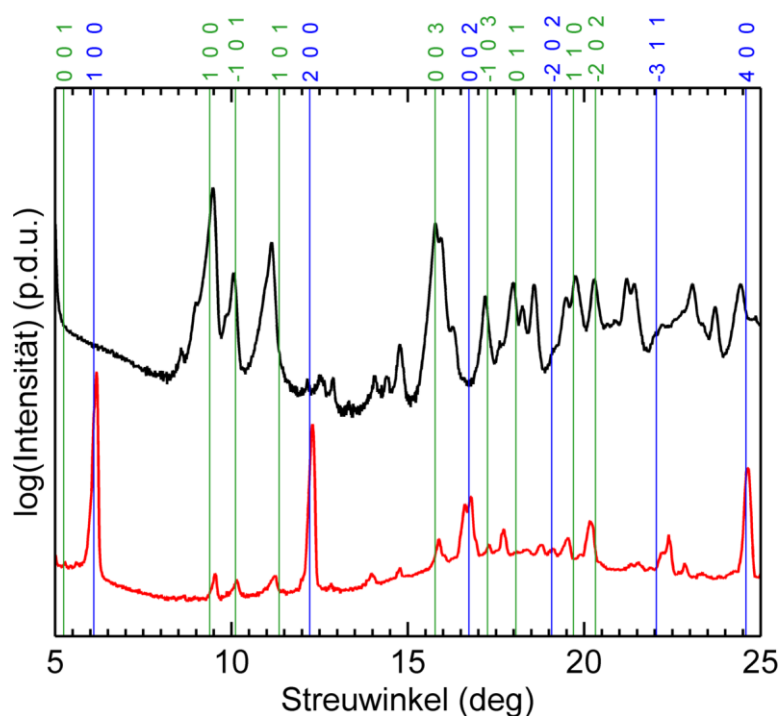


Abbildung 43: Röntgendiffraktogramme von Ibu-Lysin-Tropffilmen hergestellt aus rac. Ibu und L-Lysin gelöst in EtOH mit einem Molverhältnis Ibu:Lysin 1:1 (schwarz) und 2:1 (rot). Die HKL-Werte des rac. Ibu sind blau und die HKL Werte des L-Lysin sind grün dargestellt.

6.8. Racemische Ibuprofenfilme mit der Aminosäure L-Prolin in verschiedenen Mischungsverhältnissen in Ethanol

Wie im Kapitel 6.7 beschrieben, war es nicht möglich eine enantiomere Aufspaltung des Ibuprofens durch Zugabe von L-Lysin zu erzielen. Die Trennung von Ibuprofen mit Hilfe von L-Serin war ebenfalls erfolglos. In diesem Kapitel wurde die einfache Aminosäure L-Prolin in unterschiedlichen Mengen mit Ibuprofen in Lösung gemischt und anschließend auf Glas aufgetropft. Die Molverhältnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt und die dazugehörigen Bilder sind in Abbildung 44 zusammengefasst.

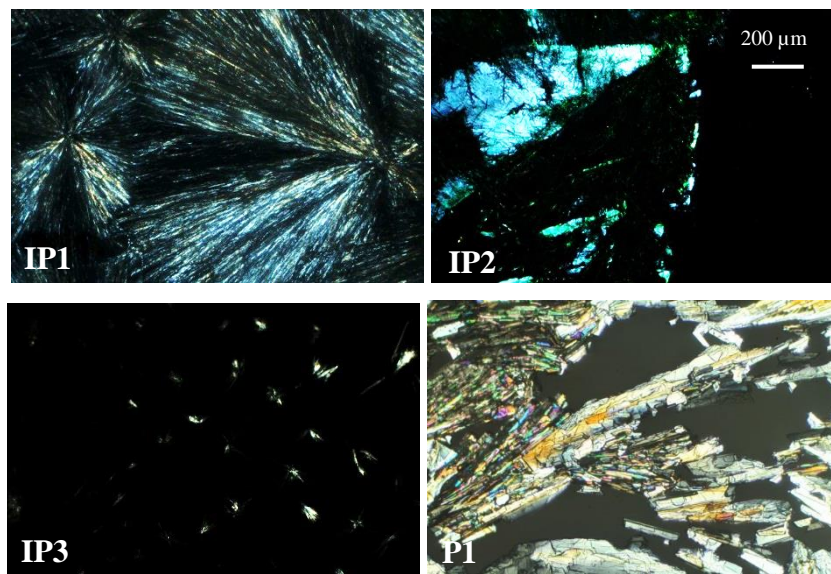


Abbildung 44: Optische Mikroskopieaufnahmen von Tropffilmen aus rac. Ibu und L-Prolin im Molverhältnis 1:1 (IP1), 2:1 (IP2) und 3:1 (IP3) gelöst in EtOH. Die Probe P1 zeigt L-Prolin in EtOH.

Die Mikroskopieaufnahmen zeigen, dass in Abhängigkeit vom verwendeten Molverhältnis eine unterschiedliche Kristallmorphologie entsteht. Die Kristallisation von racemischem Ibuprofen in Gegenwart der chiralen Aminosäure L-Prolin erfolgte im Lösungsmittel Ethanol und vom Molverhältnis unabhängig vergleichsweise schnell. Die Kristallisation setzte innerhalb von zwei Stunden ein. Bei einem Molverhältnis von 1:1 (IP1) zeigt sich ein plättchenförmiges Kristallwachstum. Die Plättchen besitzen eine Länge von 300 – 800 µm, sind aber nur wenige 10 µm breit. Sie laufen in verschiedenen Punkten zusammen und haben somit den gleichen Ursprung. Die rotationssymmetrischen Strukturen sind ein Paradebeispiel für Sphärolithe. In der Gegenwart von L-Prolin kommt es nicht zur Ausbildung von Säulen, wie sie bei den Tropffilmen von racemischen Ibuprofen im Lösungsmittel THF oder Aceton beispielsweise entstehen. Ebenso zeigt sich, dass der Film über große Teile ähnlich dick ist, da sich die Farbe der Strukturen im Bild nur wenig ändert.

Im Molverhältnis 2:1 (IP2), das heißt, bei einem hohen Ibuprofenanteil liegt ein flächiges Wachstum vor. Die Tafeln sind in der kristallisierten Fläche im linken oberen Bereich der Aufnahme IP2 zu Agglomeraten zusammengewachsen. Darüber hinaus haben sich kleine Tafeln (50 µm breit und 150 µm lang) gebildet. Die schwarzen Bereiche, die auf ein Zurückziehen des Probenmaterials von der Glasoberfläche beruhen, haben zugenommen. Somit reicht bei 0,5 mol L-Prolinanteil der Einfluss der Aminosäure nicht aus, um die Benetzbarkeit wesentlich zu erhöhen. Die geringste Benetzbarkeit zeigt die Probe mit einem Molverhältnis für racemisches Ibuprofen und L-Prolin von 3:1. Es kamen auf 1 mol racemisches Ibuprofen nur 0,33 mol L-Prolin. Dieser Anteil an der Aminosäure reichte nicht aus, um das Glassubstrat vollständig zu benetzen. Dennoch entstanden bei der Kristallisation des Tropffilms 50 µm lange Nadeln sphärolithischen Ursprungs. Es mag auch sein, dass die Kristallisation des Ibuprofens zur Zeit der Aufnahme noch nicht abgeschlossen war.

Reines L-Prolin ohne Ibuprofen kristallisiert an einer Glasoberfläche ebenfalls aus (Probe P1, Abbildung 44). Es kommt zu einer Ausbildung von Aggregaten bestehend aus Plättchen und Tafeln. Da es sich unter dem Polarisationsmikroskop um mehrfarbig erscheinende Kristalle handelt, zeigt sich, dass der Film unterschiedlich dick gewachsen ist. Dieses wird durch die Bildung von Aggregaten und Agglomeraten begünstigt, da diese an und übereinander haften. Die Morphologien der bei 5°C und 40°C gelagerten Proben unterschieden sich nicht von den bei Raumtemperatur aufbewahrten Proben. Aus diesem Grund wurde auf die Darstellung der optischen Mikroskopieaufnahmen und der Röntgendiffraktogramme verzichtet.

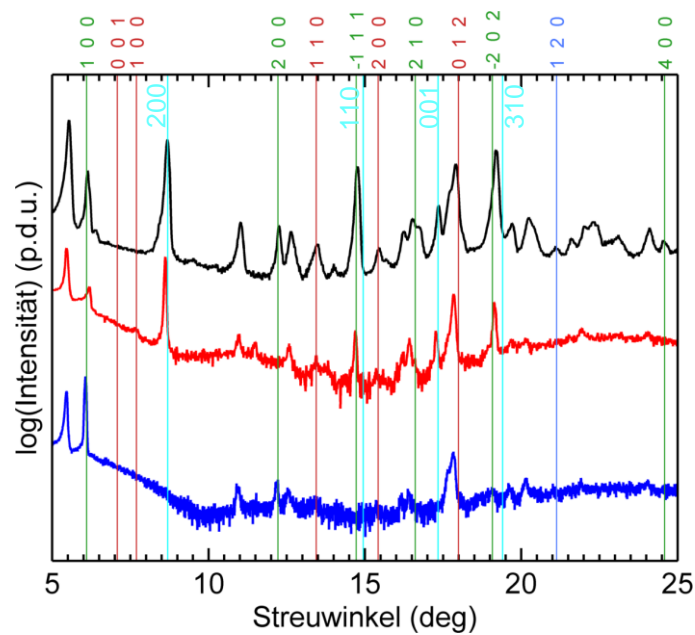


Abbildung 45: Röntgendiffraktogramme von *rac.* Ibu mit L-Prolin im Molverhältnis 1:1 (schwarz), 2:1 (rot) und 3:1 (blau), HKL-Werte: *rac.* Ibu – grün, (*S*)-Ibu rot, L-Prolin – blau, Prolinmonohydrat – türkis

Die Proben zeigen abhängig von der Ibuprofenmenge ein stark unterschiedliches Verhalten. Ähnliches wurde auch schon bei reinem Ibuprofen festgestellt. Um nun zu sehen ob das L-Prolin einen Einfluss auf das Ibuprofenwachstum hat, wurden Röntgenmessungen durchgeführt. Die Spektren sind in Abbildung 45 zusammengefasst. Das reine L-Prolin zeigt vier Peaks über das gesamte Spektrum. Diese liegen bei $8,6^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$ und $19,1^\circ$. Ein Vergleich mit theoretischen Peakpositionen ergibt, dass sich diese Peaks nicht mit jenem des reinen L-Prolin decken (PROLIN [50]). Da aber ein Ethanol-Wassergemisch für die Herstellung verwendet wurde, wurde das gemessene Spektrum mit dem eines L-Prolinmonohydrats (RUWGEV [50]) verglichen und ergab eine gute Übereinstimmung. Das heißt, bei der Verdampfung von Ethanol und Wasser bleibt letzteres teilweise zurück und baut sich in die Kristalle ein.

Die Messungen an dem 1:1 Gemisch zeigen sehr viele Peaks über das ganze Spektrum beginnend bei $5,25^\circ$ bis 25° (und noch weiter). Dies bedeutet, dass die Proben den Charakter eines Pulvers haben, das heißt, Kristalle wachsen in willkürliche Richtungen. Die Lage der Peaks erlaubt es nun die Probenzusammensetzung zu bestimmen. Neben Peaks bei $8,6^\circ$, $14,7^\circ$, $17,3^\circ$ und $19,1^\circ$, die alle dem L-Prolinmonohydrat zugeordnet werden können, gibt es noch viele andere Peaks. Großteils liegen diese Peaks bei Positionen im Einklang mit Ibuprofen in seiner heterochiralen Form. Der Peak bei $7,2^\circ$ entspricht dem 100 Peak des enantiomerreinen (S)-Ibuprofen. Der Peak bei $5,2^\circ$ kann keinem der bekannten Phasen der Komponente zugeordnet werden. Das heißt, dieser stammt von einer unbekannt Phase. Der (S)-Peak zusammen mit diesem unbekannt Peak lässt vermuten, dass ein Teil des Ibuprofen-Enantiomers in homochiraler Form gewachsen ist. Um dies zu ermöglichen, hat sich (R)-Ibuprofen mit L-Prolin zu einem Co-Kristall zusammengelagert. Das Fehlen des (R)-Ibuprofens im Gemisch erlaubt es dann dem (S)-Ibuprofen „alleine“ zu kristallisieren. Ein ähnliches Verhalten lässt sich auch für die beiden anderen Proben mit unterschiedlichen Prolin-Anteilen beobachten. Nur leichte Variationen in den Peakverhältnissen sind existent, welche aber nicht von signifikanter Relevanz sind. Die Probe IP3 hat einen starken Ibuprofen Überschuss. Dies scheint eine leichte Textur zur Folge zu haben.

6.9. Ibuprofenfilme mit der Hilfssubstanz Dibenzazepin

Die Hilfssubstanz Dibenzazepin wurde in unterschiedlichen Konzentrationen im Rahmen der Experimente verwendet. Dadurch sollte untersucht werden, ob ein Co-Kristall entsteht oder eine Kristallisationsbeschleunigung stattfindet. Racemischem bzw. (S)-Ibuprofen wurde 0,01 Gew.-%, 0,1 Gew.-% und 1 Gew.-% Dibenzazepin gelöst in THF zugesetzt. Die Lösungen wurden jeweils auf Glas-

und Mylarsubstrate aufgetropft und nach der Kristallisation mittels optischer Mikroskopie und Röntgendiffraktometrie untersucht.

6.9.1. Dibenzazepinkonzentration 0,01 Gew.-%

Ein Gemisch aus racemischen Ibuprofen oder (S)-Ibuprofen (1 Gew.-%) und 0,01 Gew.-% Dibenzazepin in THF kristallisiert nach dem Verdunsten des Lösungsmittels (Dauer 1 min) innerhalb weniger Tage. Verglichen mit der reinen Substanz fand diese Kristallisation deutlich schneller statt. Sie erfolgte sowohl auf einem Glassubstrat als auch auf einer Mylaroberfläche.

Die Probe DRG1 in Abbildung 46 zeigt die Morphologie des Films, der aus einem Gemisch aus racemischen Ibuprofen und Dibenzazepin in THF entstanden ist. Die Morphologie besteht auch bei Zusatz der Hilfssubstanz Dibenzazepin aus Säulen und Nadeln. Die kristallinen Nadeln haben eine Länge von 100 μm und sind somit wesentlich kürzer als die ebenfalls kristallinen Säulen an denen sie wachsen. Diese Säulen besitzen eine Länge von mehreren 100 μm und sind vielfach leicht gebogen. Nichtsdestotrotz scheinen sie sphärolithisch gewachsen zu sein, da sie in einem Punkt zusammenlaufen. Da die Farben im polarisierten Licht sehr gleichmäßig sind, kann daraus gefolgert werden, dass die Kristalle eine nahezu identische Dicke besitzen. Die schwarzen Bereiche zeigen Stellen, an denen sich die racemische Ibuprofen-Dibenzazepinlösung von der Oberfläche zurückzog (dewettet) und keine Benetzung stattfand. Die Probe DSG1 zeigt eine andere Morphologie. Dieser Unterschied beruht auf der Verwendung von enantiomerem (S)-Ibuprofen als Wirkstoff an Stelle von racemischem Ibuprofen. Die Hilfssubstanz liegt ebenfalls, wie in der Probe DRG1, mit einer Konzentration von 0,01 Gew.-% vor. Da auch das Lösungsmittel THF identisch ist, ist ersichtlich, dass der morphologische Unterschied der Proben auf dem homochiralen Kristallwachstum des Enantiomers [58] beruht. Die Probe DSG1 zeigt eine Vielzahl langer kristalliner Nadeln, die ihrerseits fächerartig verlaufen und

6. Ergebnisse

scheinbar in einem Punkt zusammenführen. Dies deutet auf dendritisches Wachstum mit sphärolithischen Ursprung. Im Gegensatz zu der Probe mit racemischen Ibuprofen zeigen sich in diesem Fall unter dem Polarisationsmikroskop verschieden farbige Bereiche. Auffallend ist vor allem der untere mittlere Bildbereich. Die unterschiedlichen Farben spiegeln dabei die unterschiedlichen Kristall- bzw. Filmdicken wieder. Da diese Farbigeit je nach Probenposition etwas variiert, kann eine genauere Aussage über die Filmdicke an dieser Stelle nicht gegeben werden.

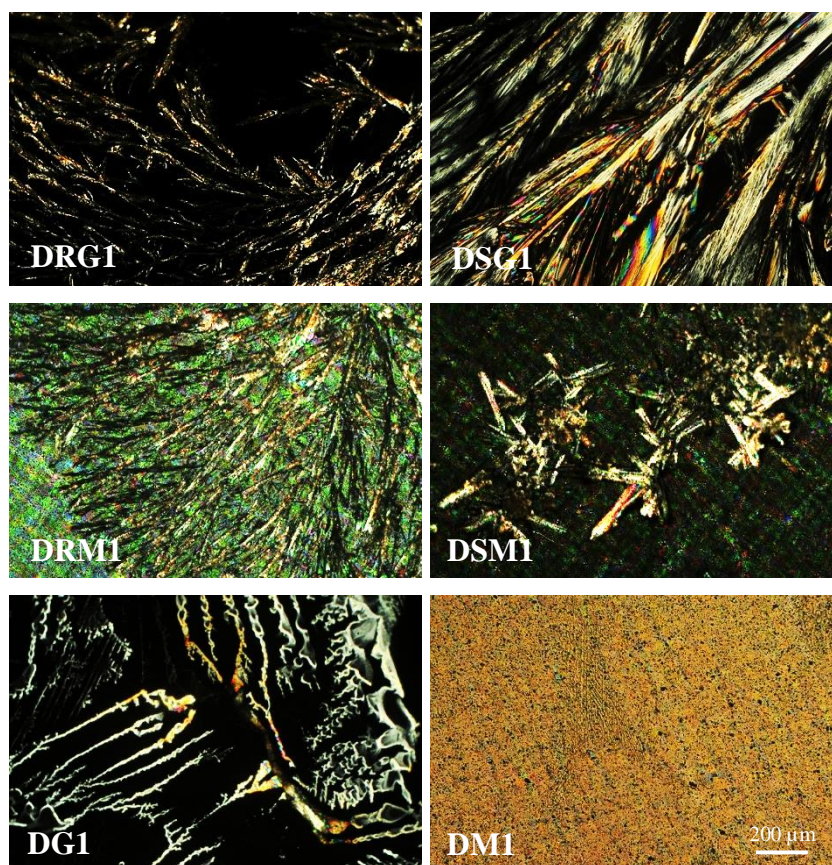


Abbildung 46: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen auf Glas und Mylarfolie hergestellt aus 1 Gew.-% rac. Ibu bzw. (S)-Ibu und der Hilfssubstanz Dibenzazepin (0,01 Gew.-%) in THF. (DRG1 – rac. Ibu auf Glas, DSG1 – (S)-Ibu auf Glas, DRM1 – rac. Ibu auf Mylar, DSM1 – (S) Ibu auf Mylar, DG1 – Dibenzazepin auf Glas, DM1 – Dibenzazepin auf Mylar)

Neben der Kristallisation auf Glas wurde auch Mylarfolie als Substrat verwendet. Die Kristallisation setzt auf Mylar im Vergleich zum Glassubstrat in einer kürzeren Zeit (nach 24 Stunden) ein. Auf Mylarfolie zeigt sich ein sehr flächiges Wachstum. Eine Benetzung der Oberfläche ist gegeben und eine Kristallisation möglich. Somit minimiert sich auf dieser polymeren Oberfläche das zurückziehen des Ibuprofens. Die Morphologie der Probe DRM1 ist jedoch der Morphologie der Probe auf Glas (DRG1) sehr ähnlich. Eine Lösung in THF aus racemischen Ibuprofen (1 Gew.-%) und der Hilfssubstanz Dibenzazepin (0,01 Gew.-%) zeigt nach dem Abdampfen und erfolgter Kristallisation ebenfalls eine Morphologie bestehend aus Nadeln und Säulen. Die kristallinen 100 – 200 µm langen gerade gewachsenen Nadeln sind an wesentlich längeren ebenfalls kristallinen Säulen gewachsen. Anhand der Farben zeigt sich, dass die Nadeln eine andere Kristalldicke haben als die Säulen. Die Säulen laufen in mehr oder weniger einem Punkt zusammen. Somit zeigt sich ein sphärolithisches Kristallisationsverhalten. Der hellgrüne Bereich im linken unteren Teil der Aufnahme zeigt unbenetzte Mylarfolie. Ebenfalls auf Mylarfolie aufgetropft wurde eine Lösung aus 1 Gew.-% (S)-Ibuprofen und 0,01 Gew.-% Dibenzazepin in THF. Dabei entstand ebenfalls ein Film. Wie in Probe DSM1 der Abbildung 46 zu sehen, zeigte sich unter dem optischen Mikroskop ein sphärolithisches Wachstum. Es sind keine Säulen sondern ausschließlich elongierte Strukturen. Diese haben eine Länge von 100 – 200 µm. Auch in dieser Aufnahme sind Bereiche ohne Probenmaterial, an denen sich dieses zurückgezogen hat (dunkelgrüne Flächen), zu erkennen.

Dass es sich bei den Proben DRG1, DSG1, DRM1 und DSM1 weitestgehend um kristallisiertes Ibuprofen in racemischer bzw. (S)-Form handelt, zeigt ein Vergleich mit der optischen Mikroskopieaufnahme von einer Probe aus reinen 0,01 Gew.-% (DG1) Dibenzazepin in THF. Reines Dibenzazepin zeigt eine andere Morphologie als Ibuprofen. Die Strukturen bestehen aus vielen kleinen aneinander gewachsenen Plättchen. Diese augenscheinlichen Strukturen er-

strecken sich mehrere 100 μm auf der Oberfläche des Glases. Die Probe DM1 zeigt Dibenzazepin auf Mylarfolie. Der entstandene Tropffilm ist nur schwer zu erkennen, da er sich optisch kaum von der Mylarfolie abhebt. Kristallmorphologien, die die Anwesenheit von Dibenzazepin in den gemischten Filmen (DRG1 – DSM1) anzeigen, sind in keiner der vier zuvor beschriebenen Proben augenscheinlich zu erkennen. Die geringen Konzentrationen vermochten es nicht dem System große Strukturen aufzuzwingen. Das wenige Dibenzazepin ist dennoch in der Lage Ibuprofen so zu beeinflussen, dass es zu einer schnelleren Kristallisation kommt. Dibenzazepin ist sozusagen ein Defekt an dem die Kristallisation initiiert wird.

Mittels Röntgendiffraktometrie konnten die Tropffilme, die auf Glassubstraten entstanden sind, untersucht werden (Abbildung 47). Der Tropffilm, der aus einer Lösung racemischen Ibuprofens (1 Gew.-%), Dibenzazepin (0,01 Gew.-%) und THF hergestellt wurde, zeigt bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ einen Bragg-Reflex, der dem 100 Peak des racemischen Ibuprofens entspricht. Der Reflex bei einem Streuwinkel von $12,2^\circ$ entspricht der höheren Ordnung (200). Ebenso ist das Vorhandensein der Netzebenenschar 210 des racemischen Ibuprofens durch den Peak bei einem Streuwinkel von $16,6^\circ$ neben vielen anderen zu erkennen. Reflexe, die von kristallisiertem Dibenzazepin sind, sind im Röntgendiffraktogramm nicht zu erkennen. Die feinen Strukturen des Dibenzazepins, welche im Mischfilm sicherlich gestört werden, haben einfach zu wenig Diffraktionskraft um ein Signal zu liefern.

Ein Vergleich mit reinem racemischem Ibuprofen zeigt, dass sehr viel mehr Peaks im Spektrum vorhanden sind. Da fast alle Reflexe zu erkennen sind, ist davon auszugehen, dass sich Ibuprofen wie ein Pulver verhält. Die „Störung“ durch Dibenzazepin resultiert aber in einem viel höherem Grad der Kristallinität.

6. Ergebnisse

Indizien, dass sich Dibenzazepin in die Ibuprofenkristalle einbaut oder auch eine enantiomere Aufspaltung erfolgt, gibt es nicht.

Die optischen Aufnahmen (Abbildung 46) zeigen, dass (S)-Ibuprofen ist auf dem Glassubstrat ebenfalls auskristallisiert. Wie bei dem Film mit racemischen Ibuprofen ist auch in diesem Fall eine Kristallisation von Dibenzazepin nicht eindeutig zu belegen. Die Peaks im Röntgenspektrum (Abbildung 47) lassen sich durch die Reflexe des reinen (S)-Ibuprofen erklären. Da alle theoretischen Peaks des (S)-Ibuprofen zu sehen sind, kann abermals gefolgert werden, dass es keine Vorzugsorientierung der Kristalle gibt. (S)-Ibuprofen kristallisiert also wie ein Pulver ohne bzw. mit wenig Einfluss des Glassubstrates.

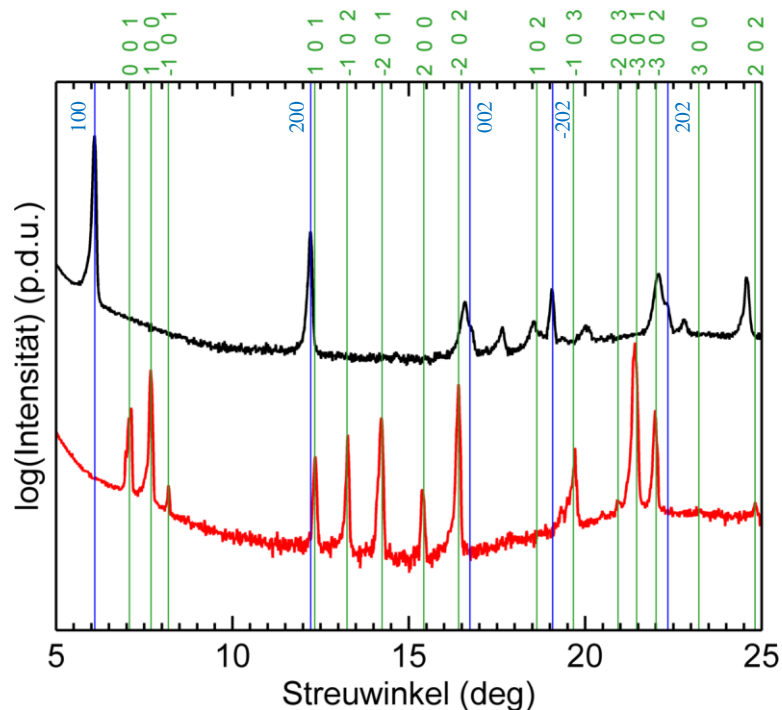


Abbildung 47: Röntgendiffraktogramme zweier Tropffilme hergestellt auf Glas aus Ibu (1 Gew.-%)-Dibenzazepin (0,01 Gew.-%)-Lösungen in THF. Probe DRG1 rac. Ibu (schwarz), Probe DSG1 (S)-Ibu (rot). (blau = HKL-Werte rac. Ibu, grün = HKL-Werte (S)-Ibu)

6.9.2. Dibenzazepinkonzentration 0,1 Gew.-%

Die Dibenzazepinkonzentration in den Kompositen wurde erhöht, um zu untersuchen ob mehr Dibenzazepin dem Ibuprofen ein unterschiedliches Verhalten aufzwingen kann.

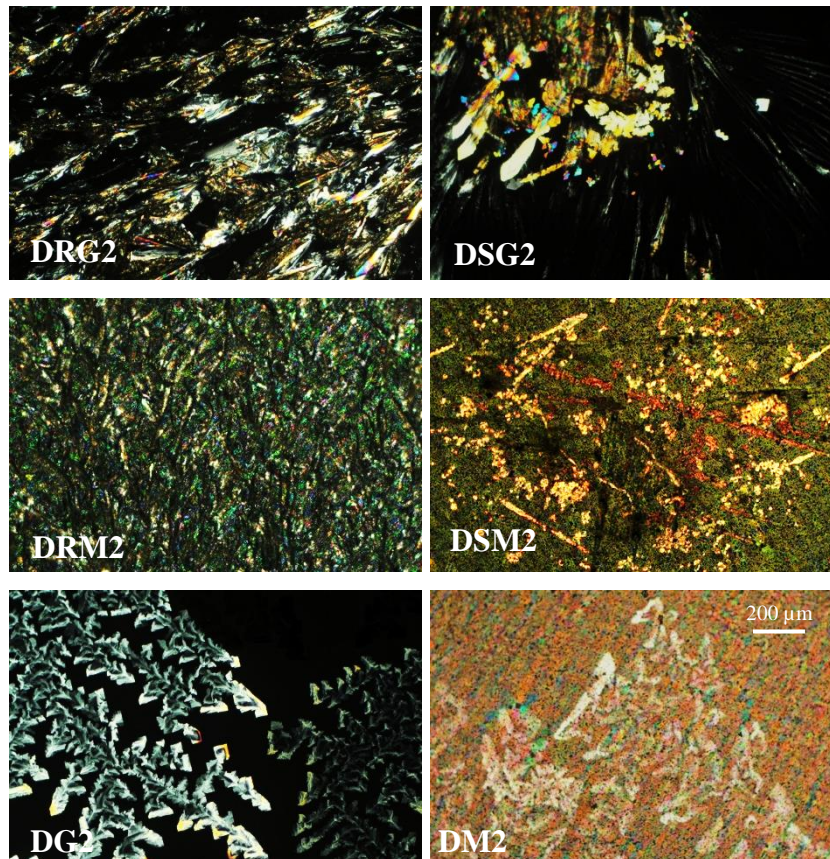


Abbildung 48: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen auf Glas und Mylarfolie hergestellt aus 1 Gew.-% rac. Ibu bzw. (S)-Ibu und der Hilfssubstanz Dibenzazepin (0,1 Gew.-%) in THF (DRG2 – rac. Ibu auf Glas, DSG2 – (S) Ibu auf Glas, DRM2 – rac. Ibu auf Mylar, DSM2 – (S)-Ibu auf Mylar, DG2 – Dibenzazepin auf Glas, DM2 – Dibenzazepin auf Mylar)

Im Vergleich der optischen Mikroskopieaufnahmen der Abbildung 46 und Abbildung 48 zeigt sich, dass sich das Kristallisationsverhalten mit erhöhter

Dibenzazepinkonzentration von jenem mit wenig unterscheidet. Alle Filme kristallisieren innerhalb weniger Tage aus.

Das racemische Ibuprofen kristallisiert in Beisein des Dibenzazepin, wie in Abbildung 48 DRG2 zu sehen, aus. Es bilden sich erneut Nadeln und Säulen aus. Außerdem entstehen während der Kristallisation kleinere Plättchen mit einer Größe von 100 – 200 μm vor allem im unteren Bereich der Probe. Diese haben eine weiß-graue Färbung. Teilweise zeigen sich auch gelbe oder blaue Bereiche. Somit ist erkennbar, dass der Film jeweils eine unterschiedliche Filmdicke aufweist. Nichtsdestotrotz sind die Morphologien des racemischen Ibuprofens erkennbar. Ein reiner Dibenzazepin Tropffilm auf Glas zeigt ähnlich der Mischung eine Vielzahl aggregater dreieckiger Strukturen. Diese scheinen von einer Ecke weg zu wachsen. Die schwarzen Bereiche in der Aufnahme DG2 lassen darauf schließen, dass an diesen Stellen kein Material für die Kristallisation zur Verfügung stand. Der Bereich unten rechts, der auch dreieckige aneinander gereihte Strukturen zeigt, fällt wesentlich schwächer auf als der Bereich links oben. Dieses kann daran liegen, dass die Kristalldicke geringer ist oder dass der amorphe Anteil in diesem Bereich sehr hoch und nicht doppelbrechend ist. Von diesen Beobachtungen kann gefolgert werden, dass die ausgehenden Strukturen des Mischkristalls von Dibenzazepin herrühren.

Größere Unterschiede bei der Morphologie sind bei der Probe DSG2 (Abbildung 48) im Vergleich zur Probe DSG1 (Abbildung 46) zu sehen. Während die Probe DSG1 lange farbige Nadeln ausgebildet hat, zeigen sich jetzt mit höherer Dibenzazepinkonzentration verschieden farbige Plättchen. Diese wachsen scheinbar an bzw. auf den Nadeln entlang. Säulen an denen die Nadeln herauswachsen sind nicht erkennbar. Die Plättchen, mit einer Länge von 100 – 200 μm , und Nadeln, deren Länge mehr als 300 μm beträgt, zeigen gemeinsame Kristallisationsursprünge.

Wie auch die Ibuprofenlösungen mit 0,01 Gew.-% Dibenzazepin wurden die Lösungen mit höherer Dibenzazepinkonzentration auf Mylarfolie aufgetropft. Die entstandenen Filme sind in Abbildung 48 (DRM2 + DSM2) dargestellt.

1 Gew.-% racemisches Ibuprofen mit 0,1 Gew.-% Dibenzazepin in THF bildete nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen kristallinen Film. Das Probenmaterial hat die Mylaroberfläche benetzt und ein Zurückziehen der Lösung, wie sie für Ibuprofenlösungen auf Glasoberflächen mehrfach zu beobachten war, fand nicht oder nur in geringem Maße statt. Es hat sich eine Vielzahl von Nadeln und Säulen ausgebildet. Durch eine unterschiedliche Schichtdicke der einzelnen Kristalle zeigen sich im Polarisationsmikroskop verschiedenfarbige Bereiche. Reines Dibenzazepin bildet auch auf Mylarfolie nach der Verdunstung des Lösungsmittels einen Film. Dieser ist bei 0,1 Gew.-%, im Gegensatz zu der 0,01 Gew.-% Lösung, in der optischen Mikroskopieaufnahme gut sichtbar. Auch auf Mylarfolie zeigen sich dreieckige Strukturen ähnlich denen der Probe DG2. Durch die gleichbleibende weiße Farbe ist erkennbar, dass der Film gleichmäßig dick ist. Die Proben DRM2 bzw. DSM2 zeigen eine unterschiedliche Farbe des Mylar-Hintergrunds. Dieses folgt daraus, dass Mylar ein gezogenes Polymer ist und daher eine uniaxiale Ausrichtung der Ketten existiert. Dies führt zu einer Doppelbrechung. Bei der Probe DRM2 fällt die Ausrichterichtung mit dem Analysator zusammen, wobei in DSM2 die Folie zu diesem in einer 45°-Drehung liegt.

Die homochirale Kristallisation des (S)-Ibuprofen mit Dibenzazepin zeigt auf der unter polarisiertem Licht grün erscheinenden Mylarfolie beige und rote Plättchen und Nadeln. Das Wachstum ist sphärolithisch geprägt. Ein großer Teil der entstandenen Plättchen hat eine Länge von unter 200 μm .

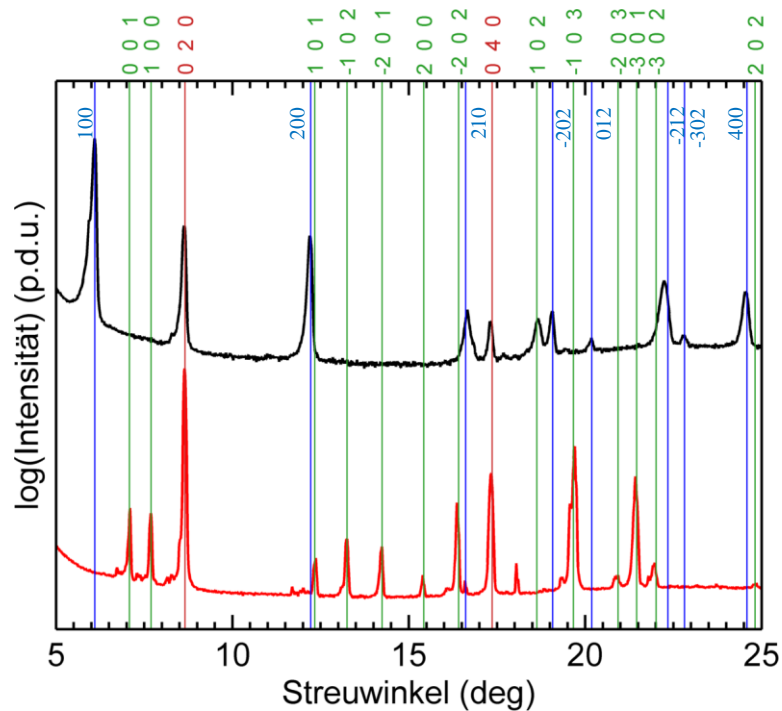


Abbildung 49: Röntgendiffraktogramme zweier Tropffilme hergestellt auf Glas aus Ibu (1 Gew.-%)-Dibenzazepin (0,1 Gew.-%)-Lösungen in THF. Probe DRG2 rac. Ibu (schwarz), Probe DSG2 (S)-Ibu (rot). (blau = HKL-Werte rac. Ibu, grün = HKL-Werte (S)-Ibu, rot = HKL-Werte Dibenzazepin)

Wie in dem Röntgendiffraktogramm in Abbildung 49 zu sehen, zeigen die Kompositproben mit einer Dibenzazepinkonzentration von 0,1 Gew.-% zahlreiche Reflexe. Im Gegensatz zu den Proben mit einer Dibenzazepinkonzentration von 0,01 Gew.-% sind jetzt auch Reflexe des Dibenzazepin mittels Röntgendiffraktometrie nachweisbar. Sowohl in Gegenwart von racemischem als auch enantiomerem (S)-Ibuprofen zeigen sich je ein Dibenzazepin-Reflex bei einem Streuwinkel von $8,6^\circ$ und $17,4^\circ$. Der erste Peak kann dem 020 Bragg-Reflex zugeordnet werden und der zweite entspricht der höheren Ordnung (040). Da andere Peaks fehlen, bedeutet dies, dass Dibenzazepin in einer 010 Textur wächst. Die Probe DRG2 mit racemischen Ibuprofen zeigt ausschließlich Reflexe, die durch die heterochirale Kristallisation racemischen

Ibuprofens entstehen, somit erfolgte keine Aufspaltung bzw. teilweise homo-chirale Kristallisation des (S)-Enantiomers. Die räumliche Orientierung 100 und die zugehörigen höheren Ordnungen 200 und 400 entsprechen den Reflexen bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$, $12,2^\circ$ und $24,5^\circ$. Darüber hinaus finden sich im Röntgendiffraktogramm dieser Probe Reflexe mit einem Streuwinkel von $19,1^\circ$ (-202) und $22,2^\circ$ (-212). Außerdem sind zwei Peaks mit einer deutlich geringeren Intensität, verglichen mit den übrigen Reflexen dieser Probe im Spektrum, zu erkennen. Diese lassen sich anhand der Referenzwerte zuordnen. Bei einem Streuwinkel von $20,2^\circ$ befindet sich der 012 Bragg-Reflex und bei $22,8^\circ$ der -302 Reflex. Da wiederum alle Peaks vorhanden sind, handelt es sich beim racemischen Ibuprofen in Probe DRG2 um ein Pulver.

Die Probe DSG2, in der statt racemischen Ibuprofen (S)-Ibuprofen verwendet wurde, zeigt ebenfalls nur für (S)-Ibuprofen spezifische Reflexe. Dieses ist jedoch auf Grund der hohen Reinheit von 99% nicht verwunderlich, da eine heterochirale Kristallisation durch die Verunreinigung mit (R)-Ibuprofen äußerst unwahrscheinlich ist. Die Entstehung eines Co-Kristalls kann auch ausgeschlossen werden. Die 001 und 100 Orientierungen des (S)-Ibuprofens sind durch die Reflexe bei einem Streuwinkel von $7,0^\circ$ und $7,6^\circ$ im Röntgendiffraktogramm Abbildung 49 bestimmbar. Im Streuwinkelbereich von $12,3^\circ$ bis $16,4^\circ$ befinden sich fünf Bragg-Reflexe. Diese stammen von Kristallen mit 101 ($12,3^\circ$), -102 ($13,2^\circ$), -201 ($14,2^\circ$), 200 ($15,4^\circ$) und -202 ($16,4^\circ$) Orientierungen. Ebenfalls eine vergleichsweise hohe Intensität zeigen die -103 ($19,6^\circ$) und -301 ($21,4^\circ$) Bragg-Reflexe. Der Reflex bei einem Streuwinkel von $20,9^\circ$ besitzt eine wesentlich geringere Intensität. Nichtsdestotrotz stellt er eine Netzebenenscharr, in diesem Fall -203, dar. Aus dieser Vielzahl an Peaks ergibt sich wiederum die Schlussfolgerung, dass es sich beim (S)-Ibuprofen der Probe DSG2 um ein Pulver handelt.

6.9.3. Dibenzazepinkonzentration 1 Gew.-%

Die maximal gewählte Konzentration der Hilfssubstanz Dibenzazepin betrug im Rahmen dieser Arbeit 1 Gew.-%. Somit war in der Lösung das Verhältnis der Ibuprofenkonzentration (jeweils 1 Gew.-%) zur Konzentration der Hilfssubstanz 1:1.

Ibuprofen und Dibenzazepin kann auch miteinander in THF in Lösung gebracht werden, wenn sowohl die Konzentration an Ibuprofen als auch an Dibenzazepin 1 Gew.-% beträgt. Nachdem das Lösungsmittel eine Minute nach dem Auftragen auf das Glassubstrat verdunstete, bildeten sich zunächst strukturlose amorphe Filme. Diese kristallisierten im Verlauf weniger Tage aus. Die optischen Mikroskopieaufnahmen in Abbildung 50 zeigen diese kristallisierten Filme. Die Probe DRG3 mit racemischem Ibuprofen zeigt eine Morphologie, die stark dem reinen kristallisierten Ibuprofen ähnelt (vgl. z.B. Bild V, Abbildung 26). Die 200 µm langen Nadeln wachsen gerade, ebenfalls aus kristallisierten Säulen, heraus. Diese haben eine größere Länge und verlaufen mehr oder weniger in einem Punkt zusammen. Somit kann auch in diesem Fall von einem punktuellen Defekt ausgegangen werden. Da sowohl die Nadeln als auch die Säulen mehrfarbig sind, ist zu erkennen, dass die Dicke nicht gleichmäßig und einheitlich über der Probe ist.

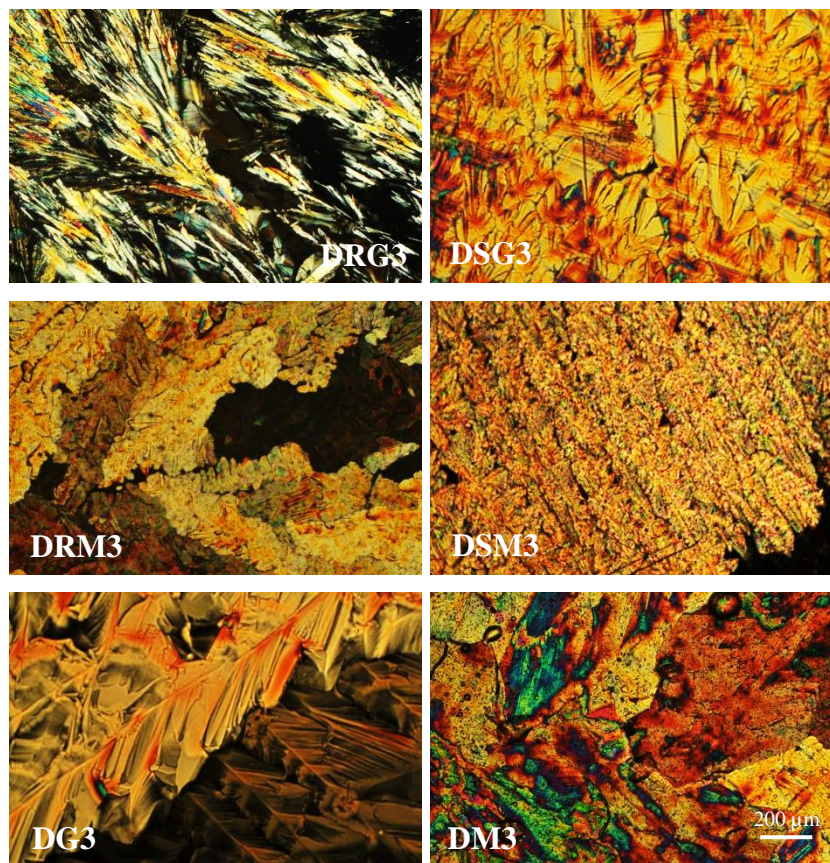


Abbildung 50: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen auf Glas und Mylarfolie hergestellt aus 1 Gew.-% *rac. Ibu* bzw. (*S*)-*Ibu* und der Hilfssubstanz Dibenzazepin (1 Gew.-%) in THF (DRG3 – *rac. Ibu* auf Glas, DSG3 – (*S*) *Ibu* auf Glas, DRM3 – *rac. Ibu* auf Mylar, DSM3 – (*S*)-*Ibu* auf Mylar, DG3 – Dibenzazepin auf Glas, DM3 – Dibenzazepin auf Mylar)

Dass es sich bei einer Tetrahydrofuranlösung mit (*S*)-Ibuprofen und Dibenzazepin (jeweils 1 Gew.-%) um eine gelbgefärbte Lösung gehandelt hat, ist auch anhand der optischen Mikroskopieaufnahme des zugehörigen Tropffilmes ersichtlich. Trotz der Gelbtönung sieht man, dass der Tropffilm verschiedene Schichtdicken aufwies. Die Kristalle kristallisieren in Form von Tafeln [46] mit einer Länge von bis zu 300 µm und einer Breite von 100 µm. Teilweise wachsen mehrere Tafeln aus einem Kristall heraus oder sie sind lamellenartig übereinander gewachsen.

Auf Mylarfolie zeigt die Lösung aus 1 Gew.-% racemischem Ibuprofen, 1 Gew.-% Dibenzazepin und THF eine andere Morphologie als auf Glas. Auf der Mylarfolie kristallisierte der Tropffilm (DRM3) in lamellenartig gewachsenen mehrere 100 μm großen Tafeln aus. An den Rändern kam es zu locker aneinander haftenden Tafeln (Aggregate, [46]), die kleiner sind und eine Länge von 150 μm und eine Breite von 50 μm haben. Da sich am Rand sichtbare Aggregate gebildet haben, ist es auch möglich, dass es sich bei den größeren Tafeln um direkt miteinander verschmolzene Tafeln und somit Agglomerate [46] handelt. Auch die Lösung aus (S)-Ibuprofen (1 Gew.-%), Dibenzazepin (1 Gew.-%) und THF (DSM3) zeigt lamellenartiges Wachstum, hier jedoch als aggregates Wachstum von Dreiecken. Die aneinander gewachsenen Reihen haben eine Breite von 150 μm . Da die Farbe weitestgehend gleich ist, weist der Film eine über größere Bereiche gleichbleibende Filmdicke auf. Ebenfalls aneinander gewachsene dreieckige Strukturen zeigt der Tropffilm, der aus einer reinen Referenzlösung (1 Gew.-% Dibenzazepin in THF) entstanden ist. Die Mikroskopieaufnahme DG3 in Abbildung 50 zeigt sowohl unterschiedliche Dicken als auch, dass er in zwei Domänen (untere dunkle Strukturen rechts unten und obere helle Strukturen links oben) kristallisiert ist.

Die Referenzprobe auf Mylarfolie (Probe DM3, Abbildung 50) lässt ebenfalls ein Lamellenwachstum erkennen. Auf Grund der doppelbrechenden Eigenschaften von Mylar weisen die hergestellten Filme auf Mylar stets eine Farbigeit auf, jedoch kann durch die Vielzahl an Farben (grün, blau, lila, gelb, orange-rot) davon ausgegangen werden, dass der Film verschiedene Dicken aufweist.

Die höhere Konzentration der Hilfssubstanz Dibenzazepin, die in diesem Experiment bei 1 Gew.-% liegt, spiegelt sich auch im Röntgendiffraktogramm wieder. Es zeigen sich zwei dem Dibenzazepin zugehörige Bragg-Reflexe (020 bei $8,6^\circ$ und 040 bei $17,4^\circ$). Das heißt, es gibt wieder eine 010 Orientierung.

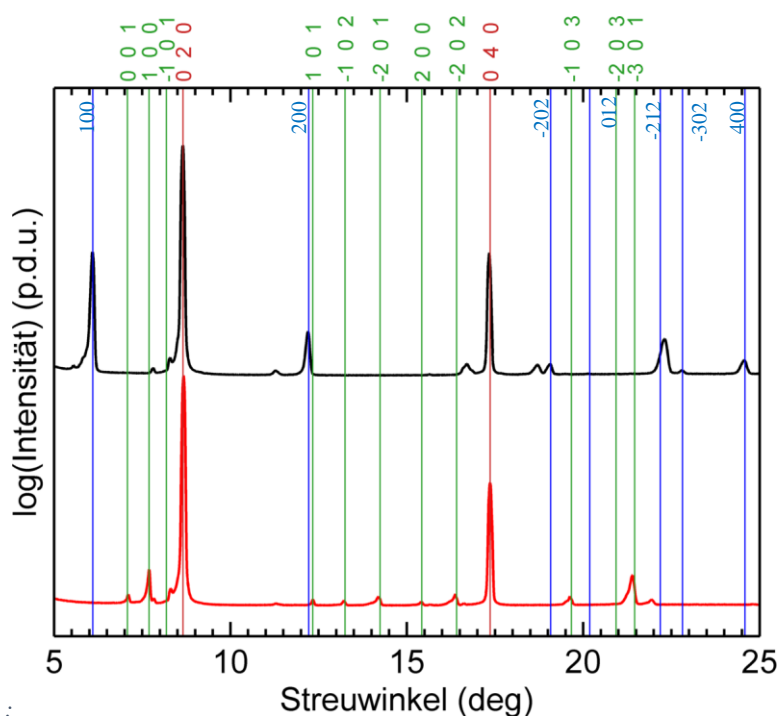


Abbildung 51: Röntgendiffraktogramme zweier Tropffilme hergestellt auf Glas aus Ibu (1 Gew.-%)-Dibenzazepin (1 Gew.-%)-Lösungen in THF. Probe DRG3 rac. Ibu (schwarz), Probe DSG3 (S)-Ibu (rot). (blau = HKL-Werte rac. Ibu, grün = HKL-Werte (S)-Ibu, rot = HKL-Werte Dibenzazepin)

Racemisches Ibuprofen konnte sich auch in Gegenwart von Dibenzazepin, welches in gleicher Konzentration (jeweils 1 Gew.-%) vorlag, nicht im Lösungsmittel THF aufspalten. Somit entstanden keine Bereiche in denen eine homochirale Kristallisation erfolgte. Bei einem Streuwinkel von $6,1^\circ$ befindet sich der 100 Reflex der Probe DRG3 und entspricht dem racemischen Ibuprofen. Ebenso sind in dem Röntgendiffraktogramm (Abbildung 51) Reflexe bei einem Streuwinkel von $12,2^\circ$ und $24,5^\circ$ zu finden. Diese entsprechen den Netzebenencharakteren höherer Ordnung 200 und 400. Darüber hinaus sind noch weitere Peaks auszumachen. Diese entsprechen den Bragg-Reflexen 202 (Streuwinkel $19,1^\circ$), -212 (Streuwinkel $22,2^\circ$) und -302 (Streuwinkel $22,8^\circ$).

6. Ergebnisse

Die Probe DSG3 enthält statt racemischen Ibuprofens (S)-Ibuprofen. Dies zeigt sich auch in dem Röntgendiffraktogramm der Probe. Die für das (S)-Ibuprofen sehr charakteristischen und auffälligen Reflexe bei einem Streuwinkel von $7,0^\circ$ (001) und $7,6^\circ$ (100) sind ebenso, wie die fünf Reflexe im Streuwinkel Bereich von $12,3^\circ$ bis $16,4^\circ$ ($12,3^\circ$: 101; $13,2^\circ$: -102; $14,2^\circ$: -201; $15,4^\circ$: 200; $16,4^\circ$: -202), in der Probe zu erkennen. Darüber hinaus zeigen sich noch zwei weitere Reflexe. Der Reflex, der der Netzebenenscharr -103 zugehörig ist, befindet sich bei einem Streuwinkel von $19,6^\circ$. Die Netzebenenscharr -301 entspricht dem Reflex bei einem Streuwinkel von $21,4^\circ$. Ein Vergleich dieser Proben mit reinem Ibuprofen auf Glas zeigt, dass sich die Peakintensitäten unterscheiden. Dies bedeutet, dass gewisse Netzebenen bevorzugt zur Oberfläche liegen, das heißt, die Proben sind texturiert.

7. Diskussion

Bei der Standardsynthese entstehen zu gleichen Teilen (S)- und (R)-Ibuprofen. Nach Entfernen des Lösungsmittel bildet sich dann ein heterochiraler Kristall mit je 50% Enantiomeranteil [59]. Aus den durchgeführten DSC-Messungen (Kapitel 6.1) geht hervor, dass das enantiomerreine Ibuprofen verglichen mit dem racemischen Gemisch ($T_m = 80^\circ\text{C}$) bei signifikant geringer Temperatur schmilzt ($T_m = 55,7^\circ\text{C}$). Diese deutet darauf hin, dass der racemische Kristall, bestehend aus beiden Enantiomeren, viel stabiler ist oder anders ausgedrückt, ein tieferes energetisches Minimum hat. Dies macht es sehr viel schwieriger die Enantiomere durch gezieltes Kristallisieren zu entmischen. Darüber hinaus haben beide Enantiomere eine nahezu identische Schmelztemperatur [60], was dieses Unterfangen für Ibuprofen nahezu unmöglich macht. Aus diesem Grund müssen für eine etwaige Auftrennung von Ibuprofen andere Prozesse angewandt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde racemisches sowie enantiomeres Ibuprofen hinsichtlich ihrer Filmformierung/ Dünnschichtbildung untersucht. Des Weiteren wurde analysiert, ob es durch den Filmbildungs-Prozess möglich ist, die zwei Komponenten zu trennen. Als enantiomerreines Material wurde die pharmakologisch wirksame Form ((S)-Ibuprofen) verwendet [61]. Es wurden die Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst (Kapitel 6.2). Eine exakte Bestimmung der Löslichkeit wurde nicht durchgeführt. Jedoch wurde in groben Schritten das Verhältnis von Ibuprofen zum Lösungsmittel variiert. Dies erlaubt es, eine Einschätzung der Löslichkeit in einem bestimmten Lösungsmittel zu bekommen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine hohe Löslichkeit des racemischen Ibuprofens in Aceton, Dichlormethan, EtOH und THF besteht. Moderatere Lösungsmittel sind Acetonitril und Isopropanol. Sehr schlecht löst sich das Ibuprofen in Wasser. Um eine Möglichkeit zu bekommen, den Mechanismus zu beschreiben, wird hier das Konzept der Löslichkeitsparameter nach Hansen verwendet. Hansen postulierte,

dass jedes Material drei Parameter besitzt, die sich auf die Löslichkeit auswirken [62]. Der erste Parameter beschreibt die Van-der-Waals-Interaktionen und wird als dispersive Komponenten bezeichnet (δ_d). Der zweite Parameter beschreibt den polaren Charakter (δ_p) und der dritte spiegelt die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen (δ_h) wieder. Diese Theorie ist eine Erweiterung der Betrachtungen von Hildebrand, welche die Gesamtenergie berücksichtigt, die zugeführt werden muss, um eine Molekül aus dem Feststoffverband zu lösen [63]. Diese Theorie geht aber nicht auf die Interaktionen, die beteiligt sind, ein. Bei der Hansen-Theorie ist ein Stoff dann gut in einem Anderem löslich, wenn sich ihre Parameter wenig voneinander unterscheiden. In der Chemie wird oft vereinfacht gesagt, Ähnliches löst sich in Ähnlichem [10]. Die Formel, die dies beschreibt, lautet:

$$Ra = \sqrt{4(\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2} \quad (8)$$

Wobei der Index sich auf das Lösungsmittel bzw. das zu lösende Material bezieht. Diese Werte sind für sehr viele Materialien unterschiedlicher Struktur in der Fachliteratur tabelliert [64]. In Tabelle 12 sind die in dieser Arbeit verwendeten Arzneistoff, Lösungsmittel und Glassubstrate angeführt. Wie in der Tabelle ersichtlich, hat Ibuprofen einen relativ starken dispersiven Anteil, einen moderaten polaren Anteil und einen etwas höheren Wasserstoffbrückenanteil. Für das Beispiel Aceton als Lösungsmittel ergibt sich ein Ra-Wert, also die Hansen-Löslichkeits-Parameter-(HSP)-Distanz zwischen zwei Molekülen, von fünf. Demgegenüber errechnet sich bei Wasser ein Ra-Wert von 34. Wie bereits erwähnt, löst sich Ibuprofen in Aceton in sehr hohem Maße und in Wasser sehr schlecht. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass sich der dispersive Anteil von Wasser und Ibuprofen ähneln, sich aber der polare und in besonders stark ausgeprägter Form die Wasserstoffbrückenbindungen voneinander unterscheiden.

Tabelle 12: Löslichkeitsparameter nach Hansen (HSP) für die verwendeten Materialien

Material	HSP			P_v [torr]	$ RA_{Ibu} $	$ RA_{Glas} $	$ RA_{Glycin} $
	δ_d	δ_p	δ_h				
H ₂ O	15,5	16,0	42,3	24	34	28	25
Isopropanol	15,8	6,1	16,4	44	7	13	7
Ethanol	15,8	8,8	19,4	59	10	11	5
Acetonitril	15,3	18,0	6,1	91	33	10	13
Aceton	15,2	7,4	4,8	230	6	16	14
THF	16,8	5,7	8,0	162	2	15	12
Toluol	18,0	1,4	2,0	28	10	22	19
Dichlormethan	18,2	6,2	6,1	-	5	16	13
Ibuprofen	16,6	6,9	10,0	-	-	13	9
SiO _x	17,0	19,0	15,0	-	13	-	7
Glycin	17,4	12,6	17,4	-	9	7	-

Mittels Auftropfen (Dropcasting) und Schleuderbeschichtung (Spincoating) war es möglich, ibuprofenhaltige Filme auf festen Glas- oder Mylaroberflächen zu erzeugen. Während durch Spincoating dünne Filme im sub-Nanometerbereich bis mehrere hundert Nanometer entstehen, ist es durch Auftropfen möglich auch dickere Filme mit mehreren hundert Mikrometern zu erzeugen. Beim Spincoating wird die Lösung, welche den Wirkstoff beinhaltet, aufgebracht und danach das Substrat bei hoher Geschwindigkeit gedreht. Dies verursacht eine Ausbreitung der Lösung über das ganze Substrat, wobei ein Teil heruntergeschleudert wird. Das Lösungsmittel im verweilenden Flüssigkeitsfilm verdunstet nach und nach und der Wirkstoff fällt aus. Dieser Prozess ist sehr komplex. Vereinfacht kann man sagen, dass auf der einen Seite die Menge an gelöstem Material die Viskosität der Lösung stark beeinflusst, wobei eine höhere Viskosität eine größere Schichtdicke (Menge an Arzneistoff) zur Folge hat [65]. Dieser Effekt ist besonders stark bei Polymerlösungen zu beobachten [66]. Auch Ibuprofen,

beispielsweise gelöst in Ethanol, zeigt eine Vervierfachung der Viskosität bei 40 Gew.-% Ibuprofenanteil. In dieser Arbeit wurde aus nahezu jeder Ibuprofenlösung ein spingecoateter Film hergestellt. Exemplarisch sind einige Resultate im Anhang angeführt. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass sich nach dem Spincoaten unabhängig vom Lösungsmittel ein amorpher Film gebildet hat. Dies war einerseits auf Glas andererseits auf der Mylarfolie zu erkennen. Bei Konzentrationen unter 10 Gew.-% konnten mit den verwendeten Messmethoden nur sehr schwer aussagekräftige Messergebnisse erhalten werden. Es musste Ibuprofen mindestens im Anteil von 10 Gew.-% oder mehr gelöst werden, um eine im Mikroskop gut sichtbare Schicht zu erhalten (Abbildung 53). Bei dieser hohen Konzentration erhielt man dann ein sehr dichtes nadeliges Wachstum, wobei die Nadeln einen sehr stark gekrümmten Charakter aufwiesen. Die Röntgenmessungen zeigten im Wesentlichen auch das heterochirale Wachstum, welches charakteristisch für racemisches Ibuprofen war [58]. Es wären andere Messmethoden von Nöten gewesen, um Eigenschaften dieser sehr dünnen Schichten zu bestimmen. Zum Beispiel wären ein Atomkraftmikroskop oder ein Rasterelektronenmikroskop in der Lage gewesen die Morphologien in diesen dünnen Schichten zu erforschen.

Spincoating ist eine sehr schnelle Methode, welche es erlaubt, das Lösungsmittel in wenigen Sekunden von der Oberfläche zu entfernen [67]. Dies verursacht oft die Formierung von metastabilen kristallinen Phasen oder, wie hier zu sehen ist, amorphen Zuständen. Eine Methode, bei der das Abdampfen sehr viel länger dauert, ist einfaches Auftropfen. Je nach Dampfdruck des Lösungsmittels, Temperatur und einer etwaigen Schutzhülle können Abdampfraten von unter einer Minute, aber auch bis zu mehreren Stunden, erzielt werden [68]. Bei der zur Verfügung stehenden experimentellen Ausstattung war es nur bedingt möglich, genauere Einstellungen für das Verdampfen zu wählen. Durch Abdecken mittels einer Petrischale konnte aber das Abdampfen signifikant reduziert werden. Dies

reichte aber nicht aus, um Kristalle direkt nach der Präparation zu erhalten und jeglicher Film war nach dem Entzug des Lösungsmittels amorph. Ibuprofen mit und ohne Hilfsstoffe braucht für die Kristallisation eine lange Zeit [69]. Wahrscheinlich ist die chemische Struktur des Wirkstoffs (Abbildung 3), mit ihrer asymmetrischen Form und unterschiedlichen Polaritäten, für diese langsame Kristallisation verantwortlich. Die Moleküle müssen sich nicht nur translatorisch richtig anordnen, sondern müssen auch richtig rotiert zum Nachbarmolekül stehen, um in den Kristallverband zu gelangen. Dies benötigt Zeit und Energie. Der amorphe Zustand, wie er nach dem Auftropfen bestand, behindert molekulare Diffusion [70] und die Kristallisation dauert lange. Eine Beschleunigung kann aber mit Hilfe von Temperaturerhöhung [71] oder Solvent-vapor-annealing erzielt werden, was aber an reinen Wirkstoffen nicht durchgeführt wurde.

Die beiden Methoden erlauben es sehr viele Proben in kurzer Zeit herzustellen. Dies verspricht, dass man diese Methoden im großen Stil in der Produktion einsetzen könnte (up-scaling). Zum Beispiel wird versucht, Darreichungsformen mittels Tintenstrahldruckverfahren zu erhalten [72], was im Großen und Ganzen dem Dropcasting entspricht. Ein Nachteil der beiden Methoden ist jedoch, dass inhomogene Ibuprofenfilm entstehen. Diese Inhomogenität zeigt sich vor allem durch eine ungleiche Benetzung und somit einer ungleichen Wirkstoffverteilung auf dem Trägermaterial. Je nach Filmdicke und Art des Substrats kann dies bereits optisch, also mit bloßem Auge, beobachtet werden. Eine unterschiedliche Konzentration des Wirkstoffs über den Film kann auch bei einer Applikation am Menschen toleriert werden, wenn die gesamte Wirkstoffmenge zur Verfügung steht. Jedoch würden sich Einschränkungen bezüglich der möglichen Teilbarkeit der Arzneiform (z.B. zerschneiden eines essbaren Papiers) ergeben. Des Weiteren beeinträchtigen große Agglomerate das Freisetzungsverhalten, was zu einer starken Retardierung führen kann [15].

Für das prinzipielle Anwenden von Dropcasting und Spincoating, sollte der Arzneistoff vollständig gelöst sein. Dies erlaubt es eine höhere Reproduzierbarkeit der Filme, das heißt, der Wirkstoffmenge an der Oberfläche, zu erhalten. Im Allgemeinen können für die Herstellung von Filmen übersättigte Lösungen oder Suspensionen verwendet werden. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die Eigenschaften der verwendeten Lösungen in jedem Volumen gleich sind. Oft sedimentieren größere Partikel und kleinere Partikel verweilen länger in der Lösung. Dies würde unterschiedliche Resultate bei verschiedenen Zeitpunkten nach sich ziehen. Ein Beispiel hierfür wäre Ibuprofen aufgetropft aus einer Acetonitrillösung (Kapitel 6.3.2).

Ungelöste Partikel beeinflussen nicht nur die Homogenität eines Films, sondern auch die Morphologie der Kristalle. An Partikeln in hochkonzentrierten und gesättigten Lösungen können sich Moleküle aus der Lösung entweder anlagern oder diese Partikel dienen als Störung, welche als Keim für die Entstehung eines neuen Kristalls fungiert [13]. Im Allgemeinen ist die Entstehungszeit von Keimen von großer Bedeutung. Je eher ein Kristallkeim entsteht, desto länger ist seine Wachstumszeit. Außerdem besagt die Theorie der Ostwald-Reifung, dass kleinere Kristalle sich an größere Kristalle anlagern können. Dadurch ist es möglich, größere Kristalle zu züchten, aber auf Grund der geringen Keimzahl und Reifung entstehen nur wenige Kristalle. Solch ein Verhalten wird auch in dieser Arbeit beobachtet, das heißt, für die dicken Bereiche in einem Film gibt es viel Ibuprofen zur Kristallisation, wobei aber wenige Kristallisationskeime vorhanden sind.

Ibuprofen benötigt abhängig vom verwendeten Lösungsmittel und Substrat, mehrere Stunden oder mehrere Wochen um vollständig auszukristallisieren [69]. Auf der polymeren Substratoberfläche einer Mylarfolie, kristallisieren sowohl das racemische als auch das enantiomerreine Ibuprofen innerhalb weniger

Stunden vollständig aus. Diese Filme sind darüber hinaus noch weitestgehend zusammenhängend. Dem gegenüber ist ein Ibuprofenfilm auf einem Glassubstrat normalerweise nicht zusammenhängend, das heißt, dewetting setzt auf Glas ein. Dieses dewetting-artige Verhalten lässt sich wiederum mit den Interaktionskräften verstehen, wobei man im Falle zweier Festkörper von Adhäsion spricht. Ibuprofen und Glas sind vor allem auf Grund ihrer polaren Eigenschaften und Wasserstoffbrückenbindungen schlecht kompatibel, sodass ein zurückgezogener Film entsteht. Eine andere Theorie, welche das Verhalten des Dewettings beschreibt, geht von Unterschieden in den Oberflächenenergien der beteiligten Substanzen aus; wird aber nicht weiter für die Betrachtungen in dieser Arbeit benötigt. Die Ergebnisse in dieser Arbeit erwecken auch den Anschein, dass Ibuprofen viel rascher auf einer Mylaroberfläche auskristallisiert. Dies mag auf der einen Seite auf eine bessere chemische Kompatibilität, die auch durch ähnliche Hansen-Parameter bedingt ist, zurückzuführen sein [54]. Die Moleküle in der Nähe der Oberfläche würden lieber eine gewisse Anordnung gegenüber dem Substrat einnehmen. Dies würde aber auch bedeuten, dass in den Röntgenexperimenten eine entsprechende Textur hätte feststellbar sein müssen. Dies war aber nicht der Fall. Auf der anderen Seite ist die Mylaroberfläche, welche großtechnisch hergestellt wird, sehr rau [73]. Solche Rauigkeiten sind bekannt Störungen in ein System einzubringen und dadurch Keimbildung zu induzieren.

Im Zuge der Arbeit wurden diverse Filme durch Dropcasting auf Glas hergestellt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden bei allen Lösungsmitteln dieselben Konzentrationen in Gewichtsprozent hergestellt. Aufgetropft wurde für alle Proben das gleiche Volumen (100 μ l) an Lösung. Daraus resultiert neben Pipettierfehlern auch eine leicht unterschiedliche Menge an Ibuprofen, welches nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibt. Da bei dieser Arbeit die Konzentration des gelösten Materials großzügig geändert wurde, sollten die

Ergebnisse für einen „Konzentrationsbereich“ als identisch anzusehen sein, das heißt, kleine Variationen haben keinen großen Einfluss. Bei aus Lösungen hergestellten Proben, das heißt, ohne Partikel im Lösungsmittel, war unabhängig vom Lösungsmittel ein nahezu gleiches Verhalten zu beobachten. Bei allen Proben verdampften die 100 µl Auftragungsmenge relativ rasch (es dauerte maximal zehn Minuten bei EtOH). Dies hatte zur Folge, dass ein amorpher Film an der Oberfläche entstand. Dieser amorphe Film ist dann, je nach Substrat, schneller oder langsamer in einen kristallinen Film übergegangen. Bei einer geringen Arzneimittelmenge in der Lösung entwickelten sich nach mehreren Tagen kleine kristalline Strukturen. Ist die Wirkstoffkonzentration höher, sieht man eine größere Menge an kristallinen Strukturen. Teilweise verhinderte das Übereinanderliegen dieser Bereiche die Transmission des Lichtes im Mikroskop, wodurch Aussagen über die Morphologie nur noch sehr schwer getätigt werden können (z.B. Abbildung 27). Zusätzlich entstanden bei den höheren Konzentrationen auch plattenartige Strukturen von bis zu 200 µm Länge (Abbildung 28). Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die Wahl des Lösungsmittels für die endgültige Entstehung nur von geringer Bedeutung ist. Dies ist von großem Interesse, da bestimmte Lösungsmittel in der Verarbeitung von Arzneistoffen nicht oder nur im geringen Umfang eingesetzt werden dürfen. Lösungsmittel werden hierbei in drei Klassen eingeteilt, wobei man solche in Klasse 1 limitieren soll [74].

Während Ibuprofenlösungen alle das gleiche Resultat durch den Umweg des amorphen Films liefern, zeigen Suspensionen, bestehend aus gesättigter Lösung und ungelösten Ibuprofenpartikeln, ein davon abweichendes Verhalten. Es entstehen lange einkristalline Plättchen. Diese Morphologie kommt höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass bei dem Verdampfen des Lösungsmittels (z.B. ACN) gelöstes Ibuprofen an bereits bestehende Kristalle anlagern. Die Mor-

phologie erscheint daher sehr ähnlich jener, welche durch Bulk-Lösungsexperimente erzielt werden können.

Eine enantiomere Aufspaltung des Ibuprofens wird in der Literatur (vgl. [42]) beschrieben. Hierbei wird die Aminosäure L-Lysin zu Hilfe genommen. Hierzu werden die Komponenten in Lösung gemischt und es kommt zur Bildung von zwei verschiedenen Ibuprofen-L-Lysinat-Komplexen. Diese zwei Komplexe haben eine sehr unterschiedliche Löslichkeit. Diese wurde dazu benutzt, einmal das (S)-Ibuprofen-L-Lysinat bei 0°C und das (R)-Ibuprofen-L-Lysinat bei 24°C selektiv auszukristallisieren [42]. Hierbei ist darauf zu achten, dass Lysin nur maximal 50 % des Ibuprofenanteils haben darf, um eine Auftrennung zu erlangen. Der Grund für diese Vorgehensweise ist nicht bekannt, es kann aber davon ausgegangen werden, dass bei zu geringer Menge an L-Lysin sich wieder racemisches Ibuprofen ausbildet. Bei einer zu hohen Konzentration reagieren auch die Moleküle des zweiten Enantiomers mit L-Lysin, was eine Auftrennung erschwert. Des Weiteren kann eine erhöhte Menge an L-Lysin auch eine Veränderung der Lösungseigenschaften des Ibuprofens zur Folge haben. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aminosäuren mit Ibuprofen in Lösung gemischt. Diese Lösungen wurden dann auf ihre Löslichkeit augenscheinlich untersucht und danach wieder auf einen Träger aufgetragen.

Mengt man die einfachste aller Aminosäuren, Glycin, zu einer THF-H₂O-Lösung (Kapitel 6.5) bekommt man einen Niederschlag. Da sich aber sowohl das reine Ibuprofen als auch das reine Glycin in dieser Lösung auflösen lassen, muss der Niederschlag eine Folge der Mischung dieser Komponenten sein. Wasser ist ein sehr gutes Lösungsmittel für Glycin [75] und in THF kann sehr viel Ibuprofen gelöst werden. Bei der Mischung, kann es vorkommen, dass sich die Lösungsmittelmoleküle der einen Spezies in dem anderen Lösungsmittel „lösen“. Dies kann dann dazu führen, dass die Lösungskraft eines oder beider für das jeweilige

Material geringer wird und bei der gewählten Konzentration zu einer Übersättigung führt, in Folge dessen ein weißer Niederschlag entsteht. Nach dem Abfiltrieren dieser Bereiche bekommt man eine klare Lösung, welche noch genügend Ibuprofen für eine Kristallisation enthält. Wie in Kapitel 6.5 gezeigt wurde, entstanden kristalline Filme, in welchen beide Komponenten nachgewiesen werden konnten.

Im Rahmen der Arbeit wurden noch andere Aminosäuren getestet. Hierbei wurden als Lösungsmittel ein Gemisch aus Ethanol und Wasser verwendet, da dies einen Einsatz in einem großtechnischen Industrieprozess erlauben würde. L-Lysin, L-Serin und L-Prolin wurden in unterschiedlichen Konzentrationen bzw. Molverhältnissen mit Ibuprofen in EtOH-H₂O-Gemischen vermischt (Kapitel 6.7 und 6.8). Für all diese Kombinationen war eine sehr gute Löslichkeit gegeben, das heißt, ein Niederschlag, wie er bei Glycin-Ibuprofen-Lösungen zu sehen war, wurde nicht beobachtet. Dies deutet auf eine bessere Löslichkeit bzw. Vermischung der einzelnen Komponenten im System hin. Das heißt, die jeweils vier Komponenten beeinflussen sich nicht gegenseitig in einer Lösung. Die Eigenschaften der Lösungen könnten durch eine Variation der Lösungsmittel, Konzentrationen, Temperatur oder einer Beimengung noch weiter verändert werden. Dies war aber nicht im Interesse der Arbeit und wurde nicht durchgeführt. Die Wahl der Aminosäuren beschränkte sich in dieser Arbeit auf die vier oben genannten. Etwaige andere chemische Zusammensetzungen, Molekulargewichte oder auch Chiralität von anderen Aminosäuren (z.B. Isoleucin) könnten dem System zusätzliche Eigenschaften aufzwingen. Diese Kombinationen werden aber erst zu einem späteren Zeitpunkt untersucht.

Beim Auftropfen von Ibuprofen-Glycin-Lösungen ist so, wie auch schon für das reine Ibuprofen beschrieben, ein strukturloser Film entstanden. Die Kristallisation dieses Gemisches dauerte auch ca. zwei Wochen. Dies bedeutet, dass sich

die Beimengung von Glycin nicht auf die Kristallisationsgeschwindigkeit ausgewirkt hat. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass auch die Kristallisation von Glycin nur sehr langsam vonstattenging. Die Untersuchungen mit dem Polarisationsmikroskop zeigt unterschiedlichste Morphologien, die abhängig von den Konzentrationen und dem verwendeten Ibuprofen sind. (S)-Ibuprofen kristallisiert dendritisch mit langen Nadeln (Abbildung 38). Glycinfilme zeigen eine ähnliche Morphologie, wobei das reine Glycin eine viel ausgeprägtere Verästelung aufweist. Verglichen mit reinen racemischen Ibuprofen zeigen aber beide Materialien eine eindeutig andere Kristallmorphologie. Bei der Mischung von (S)-Ibuprofen und Glycin sieht man, bei gleichem Ibuprofenanteil, eine von der reinen Substanz abweichende Morphologie. Das Gemisch wächst bedeutend weniger dicht als das reine Ibuprofen. Die Morphologie ähnelt aber sehr stark der des reinen Glycins. Da in der Röntgenmessung Peaks des (S)-Ibuprofen erkennbar sind (Abbildung 39), deutet dies darauf hin, dass sich Ibuprofen gut an die Kristalle des Glycins anlagert. Wird (S)-Ibuprofen gegen racemisches Ibuprofen getauscht, ergibt sich bei geringen Konzentrationen eine Morphologie, die sich von jener der reinen Substanzen unterscheidet (Abbildung 36). Es ist kein flächiges Wachstum mehr vorhanden und nur einige Kristalle an gewissen Punkten sind auszumachen. An einigen Stellen ist das Wachstum flächiger. Bei einer Erhöhung des Ibuprofenanteils ändert sich die Morphologie drastisch. Sehr lange Nadeln erstrecken sich mehrere hundert Mikrometer entlang der Oberfläche und verbinden sich mit anderen. Auf der einen Seite ähnelt die Länge der Nadeln jener des reinen Glycins. Auf der anderen Seite sind die Nadeln aber auch gekrümmt, was, wenn auch in viel ausgeprägterer Form, im reinen Racemat sichtbar war. Die Röntgenmessungen (Abbildung 37) zeigen ebenfalls Peaks, welche den reinen Substanzen zugeordnet werden, das heißt, die zwei Komponenten entmischen sich. Es scheint aber so zu sein, dass das Vorhandensein der einen Kristallart einen Einfluss auf die andere hat. Mit anderen Wor-

ten, das Wachstum wird wechselseitig beeinflusst. Zusätzlich regt das Vorhandensein des Ibuprofens auch die Ausbildung einer anderen polymorphen Phase des Glycins an und es können Peaks des β -Glycins im Röntgenspektrum identifiziert werden. Die Änderung bzw. Entstehung einer zweiten Phase kann Unterschiede in den Lösungseigenschaften des Systems verursachen. Diese Änderung der thermodynamischen Verhältnisse erlaubt es im Allgemeinen andere polymorphe Kristalle wachsen zu lassen. Das definierte Kristallisieren des α -Glycins und des racemischen Ibuprofens könnte aber auch zur Folge haben, dass sich das noch in Lösung verbliebene Glycin an diese Kristalle anhaftet. Bei passenden Verhältnissen kann ein epitaktisches Wachstum entstehen. Um dies zu überprüfen, wären aber lokalaufgelöste Messmethoden wie Rasterkraftmikroskopie (AFM) oder Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) von Nöten.

Ibuprofen kristallisiert im Beisein von Glycin relativ rasch zu ausgedehnten Flächen (Kapitel 6.5). Um zu untersuchen, ob andere Strukturen induzierbar sind, wurden sogenannte vapor annealing Versuche durchgeführt. Hierzu wurden Dichlormethanolösungen aufgetropft und unmittelbar danach einer bestimmten Gasatmosphäre ausgesetzt, wobei diese aus Lösungsmitteldampf bestand. Während die Wahl des ursprünglichen Lösungsmittels (hier DCM) keinen Einfluss zeigte, beeinflusst die chemische Zusammensetzung des Dampfes sehr stark das Kristallwachstum (Abbildung 40). Wasser, EtOH und THF verursachen nadelartiges Wachstum, welches in Säulen und später in Punkten zusammenläuft. Bei der Verwendung von Aceton- und Acetonitrildampf sind diese Nadeln flächiger und der Film zieht sich nicht so stark von der Oberfläche zurück. Dämpfe von Isopropanol und Toluol resultieren in den breitesten Nadeln. Dichlormethandampf verursacht Nadeln, die anders als die anderen Proben, aber isoliert an der Oberfläche entstanden. Es gibt also keinen sphärolithischen Ursprung. Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie (Abbildung 41) zei-

gen durchweg Peaks, welche Kristallen von racemischem Ibuprofen zugeordnet werden können. Somit sind die Kristallstruktur oder Mischkristalle nicht entstanden. Peaks des reinen Glycins sind Aufgrund des geringen Anteils nicht ersichtlich. Während die Peakpositionen identisch für alle Messungen sind, gibt es leichte Variationen in den Intensitäten. Dies deutet darauf hin, dass sich bei der Kristallisation unterschiedliche Facetten des Kristalls parallel zu Oberfläche ausgerichtet haben. Die Proben haben somit leicht unterschiedliche Texturen.

Bei Betrachtung der Hansen-Löslichkeits-Parameter (Tabelle 12) der einzelnen Lösungsmittel ist ersichtlich, dass Wasser die schlechtesten Lösungseigenschaften für Ibuprofen besitzt. Im Gegensatz dazu ist THF ein sehr gutes Lösungsmittel für Ibuprofen. Beide Lösungsmittel resultieren aber in ähnlichen Morphologien und auch Röntgenspektren. So dass davon ausgegangen werden kann, dass der Löslichkeitsparameter in Bezug auf das Ibuprofen nur einen untergeordneten Einfluss hat. Ähnlich erlauben es die Hansen-Parameter bezogen auf Glycin nicht, Aussagen über das strukturelle Verhalten zu tätigen. Während die Lösungseigenschaften sicherlich mit eine Rolle spielen, muss ein anderer Effekt für diese Unterschiede verantwortlich sein. Es ist bekannt, dass sich die Benetzbarkeit der einzelnen Lösungsmittel hinsichtlich des amorphen Films, aber auch hinsichtlich des Glassubstrats, unterscheiden. Wasser und Ethanol zum Beispiel zeigen einen Kontaktwinkel, da die kohäsiven Kräfte stark genug sind. Isopropanol oder Toluol bilden keinen Kontaktwinkel, da sie auf der Oberfläche zerlaufen, das heißt, es entsteht eher ein Flüssigkeitsfilm anstatt eines Tropfens. Auch dies kann die beobachteten Morphologien erklären. Folglich kann man sagen, dass mittels Lösungsmitteldampf ein großer Einfluss auf das Kristallwachstum des Ibuprofen-Glycin-Systems genommen werden kann.

Die chemische Zusammensetzung von L-Lysin (Abbildung 14) und L-Serin (Abbildung 15) weist, im Gegensatz zum L-Prolin (Abbildung 16), auf den ersten

Blick Ähnlichkeiten auf. Beide Molekülarten besitzen auf der einen Seite eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe auf der anderen Seite. Sowie eine mehr oder weniger lange Seitenkette. Bei L-Lysin handelt es sich jedoch um eine 2,6-Diaminohexansäure, wohingegen es sich bei L-Serin um eine 2-Amino-3-hydroxy-propansäure handelt. Bei der Herstellung der Lösungen war es ohne weiteres möglich, L-Lysin und racemisches Ibuprofen in EtOH-haltigen Lösungen zu vermengen sowie auch L-Serin mit racemischen Ibuprofen in verschiedensten Verhältnissen zu mischen. Beim Auftropfen war, wie auch schon bei den reinen Ibuprofenfilmen, ein klarer strukturloser Film entstanden. Dies bedeutet, dass beide Komponenten amorph vorlagen. Anders als bei den reinen Filmen, aber auch mit der Beimengung von Glycin, hat die Kristallisation sehr viel mehr Zeit in Anspruch genommen unabhängig vom Lysin- oder Serinanteil. Es dauerte fünf Wochen bis die ersten Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop (Abbildung 42) identifizierbar waren. Es waren kleine Nadeln zu erkennen, welche aber noch immer von amorphen Teilen umgeben waren, das heißt, auch nach fünf Wochen war die Kristallisation bei weitem nicht abgeschlossen. Nach dieser teilweisen Kristallisation, zeigten die Röntgenmessungen (Abbildung 43) Peaks, welche dem racemischen Ibuprofen und dem L-Lysin zugeordnet werden konnten. L-Serin-Proben zeigten zum Zeitpunkt der Messungen noch keine Peaks, das heißt, die Anzahl der Kristalle war noch zu gering. Solch eine langsame Kristallisation ist für einen Einsatz im großtechnischen Stil nur bedingt geeignet, da enorme Kosten bei der Lagerung entstehen würden. Auf der anderen Seite zeigen diese Beispiele, wie Ibuprofen abgehalten werden kann zu kristallisieren. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass sich ein amorpher Zustand viel schneller auflöst als ein korrespondierender kristalliner. Es muss aber erwähnt werden, dass fünf Wochen noch immer eine zu geringe Zeitspanne für ein marktreifes Produkt darstellen, da man mit Lagerzeiten von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren rechnen muss. Für den Einsatz in personalisierten

Darreichungsformen, wie sie in naher Zukunft angedacht sind, wäre diese aber durchaus realistisch. Der Patient würde in der Apotheke einfach sein Medikament „ausgedruckt bekommen“ (ink-jet printing) und würde es binnen einer Woche konsumieren.

Aus der Literatur war bekannt, dass L-Lysin in der Lage ist racemisches Ibuprofen in seine enantiomeren Bestandteile aufzuspalten (vgl. [42]). Hierfür müssen Proben entweder bei ca. 0°C oder bei 24°C gelagert werden. Ein ähnlicher Test an aufgetropften Filmen zeigte jedoch keine Unterschiede für Proben, die bei diesen Temperaturen gelagert wurden. Es scheint so zu sein, dass für diese Art der Auftrennung das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle spielt. Nach dem Auftropfen dauert das Abdampfen der Lösungsmittel EtOH und Wasser einige Minuten länger verglichen mit vielen anderen organischen Lösungsmitteln, aber der Film war trotzdem amorph. Dies bedeutet, dass etwaige Kristallisationen, im speziellen Fall eine Co-Kristallisation von L-Lysin und enantiomeren Ibuprofen in der amorphen Matrix stattfinden müssen. Da diese Matrix ein Festkörper ist, sind Diffusion bzw. Ausgleichsbewegungen der Moleküle stark behindert. Dies ergibt auf der einen Seite eine sehr langsame Kristallisation, welche auch beobachtet wurde. Auf der anderen Seite wird aber damit auch die Co-Kristallisation sehr unwahrscheinlich. Um vielleicht eine Aufspaltung zu erhalten, wäre es möglich, die Kristallisation schon in der Lösung zu initiieren, welches in Folge zu co-kristallinen Filmen führen könnte. „Vapor annealing“ wäre eine andere Art der Behandlung, welche Lösungsmittel für die Kristallisation der amorphen Filme zur Verfügung stellen kann.

L-Prolin unterscheidet sich in der chemischen Struktur sehr stark von L-Lysin und L-Serin. Anstatt einer linearen Kette, hat das L-Prolin die Aminogruppe in Form eines heterocyclischen Rings (Pyrrolidin) inkooperiert (IUPAC: (2*S*)-1,3,4,5-Tetrahydro-2*H*-pyrrol-2-carbonsäure). Dies suggeriert eine gewisse

geometrische Kompatibilität mit dem cyclischen Ring des Ibuprofens. Reines L-Prolin kristallisiert sehr rasch in flächige Plättchen oder Tafeln, wenn es aus EtOH-Wasser-Lösungen aufgetropft wird. Des Weiteren war in den Experimenten eine sehr gute Mischbarkeit von L-Prolin mit racemischen Ibuprofen in der Lösung ersichtlich. Die Molverhältnisse konnten hierbei in großen Bereichen variiert werden und es war zu keiner Zeit ein Ausfall eines der Komponenten zu beobachten. Nach dem Auftropfen entstand abermals ein amorpher Film. Im Gegensatz zu Lysin oder Serin setzte die Kristallisation sehr viel schneller ein. Dieses Verhalten ähnelte eher dem System bestehend aus Glycin und racemischen Ibuprofen, welches auch schon innerhalb weniger Tage vollständig kristallisiert war. Die Kombination von L-Prolin und racemischen Ibuprofen zeigte eine signifikant unterschiedliche Morphologie (Abbildung 44), verglichen mit reinem Ibuprofen aber auch anderen Kompositen. Sehr klar definierte große Sphärolithe erhält man bei hohem L-Prolinanteil. Verringert man den Aminosäureanteil im Komposit, reduziert sich die Kristallisationszeit. Und es entstehen flächigere Kristalle. Bei einem starken Ibuprofenüberschuss sind nur noch kleine Inseln zu erkennen. Ein großer Teil der Probe war aber noch amorph, das heißt, es hätte noch längere Zeit gebraucht, um eine vollständige Kristallisation zu erhalten.

Die „neuen“ Morphologien dieser L-Prolin-Ibuprofen-Filme suggerieren, dass es sich bei dem Komposit um eine neu entstandene Art von Kristallen handelt. Auf der einen Seite zeigen die Röntgendiffraktionsspektren Peaks, welche der reinen heterochiralen Anordnung von racemischen Ibuprofen zugeordnet werden können. Auf der anderen Seite gibt es Peaks, die von reinem L-Prolin in einer Monohydrat-Form stammen. Dies bedeutet, dass sich ein Teil der Probe entmischte und für sich auskristallisierte, wobei in letzterer Wassermoleküle mit in den Kristallverband eingebaut werden. Neben diesen Peaks, gibt es im Falle der 2:1 Probe (2 mol Ibuprofen zu 1 mol L-Prolin) auch einen Peak bei einem

Streuwinkel von 7.2° (Abbildung 45). Dies deutet darauf hin, dass das Ibuprofen in enantiomerreinen (S)-Form auskristallisiert ist. Zusätzlich sieht man in den Spektren der verschiedenen Proben einen Peak bei 5.2° . Dieser Peak lässt sich weder durch racemischen Ibuprofen, (S)-Ibuprofen oder irgendeiner Form des L-Prolin erklären. Das Vorhandensein von enantiomerreinen (S)-Ibuprofen und dieser zusätzliche Peak suggerieren, dass es zu einer enantiomeren Aufspaltung des Ibuprofens gekommen ist. Wahrscheinlich hat sich ein Teil des L-Prolin mit (R)-Ibuprofen zu einem Co-Kristall entwickelt. Nach dieser Komplexbildung ist reines (S)-Ibuprofen im Überschuss vorhanden gewesen. Da sich unterschiedliche Enantiomere des Ibuprofens aber nur im 50:50 Verhältnis mischen, muss dieses (S)-Ibuprofen für sich alleine bleiben und (S)-Kristalle bilden. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen aus Kapitel 6.4, wo reines (S)-Ibuprofen und racemisches Ibuprofen zu zwei unterschiedlichen Arten von Kristallen gewachsen sind. Für eine genauere Analyse der Strukturen der entstandenen Kristalle wäre es notwendig Einkristalldiffraktometrie anzuwenden. Diese war aber leider im Zuge dieser Arbeit nicht zugänglich.

Des Weiteren wurde versucht, diese Aufspaltung noch zu verstärken, indem die Kristallisationstemperatur geändert wurde. Bei Temperaturen von ca. 5°C oder 40°C war kein Unterschied zu dem Verhalten bei Raumtemperatur zu beobachten. Dies heißt, diese Aufspaltung ist in einem großen Temperaturbereich stabil. Das ist hinsichtlich einer Anwendung von hohem Interesse, da Parameter großzügig geändert werden können, wenn es prozesstechnisch erforderlich ist. Zum Beispiel könnte auf eine Kühlung im Sommer verzichtet werden und man bekommt noch immer dasselbe Ergebnis. Vergleicht man diese Resultate mit jenem von L-Lysin in der Literatur [42], kann man zu dem Schluss kommen, dass die Entmischung aufgrund kinetischer Effekte erfolgt. Thermodynamische Effekte (z.B. Temperatur oder Druck) sind von untergeordneter Bedeutung.

Neben Aminosäuren ist es auch möglich andere chemische Verbindungen als „Kristallisationsbeschleuniger“ einzusetzen. 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepin, oder kurz Dibenzazepin, ist zum Beispiel eine solche Möglichkeit. Die Verbindung besitzt kein chirales Zentrum, jedoch ein kondensiertes Ringsystem bestehend aus zwei Benzolringe und einem siebengliedrigen stickstoffhaltigen Ring (Abbildung 17). Somit haben Dibenzazepin und Aminosäuren, vom Stickstoffatom einmal abgesehen, keine strukturellen Ähnlichkeiten.

Sowohl (*S*)-Ibuprofen als auch racemisches Ibuprofen kristallisiert in Gegenwart von Dibenzazepin innerhalb weniger Tage und somit relativ schnell aus. Es ist davon auszugehen, dass bereits eine geringe Dibenzazepinkonzentration ausreicht, um eine Störung in das System einzubringen und die Keimbildung (und folglich die Kristallisation) zu initiieren. Dennoch tritt auch in Gegenwart der Hilfssubstanz ein zurückziehen der Lösung von der Oberfläche auf. Auf Glas ist eine flächige Kristallisation für racemisches Ibuprofen nicht erfolgt. Mit steigender Dibenzazepinkonzentration werden die Filme jedoch flächiger und das Zurückziehen der Lösung vom Substrat weniger ausgeprägt. Da den Probelösungen immer die gleiche Menge einer in der Konzentration variierenden Dibenzazepinlösung hinzugefügt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Konzentration dieser Hilfssubstanz einen Einfluss auf das Oberflächenverhalten gegenüber Glas hat. Die Morphologie des Films zeigt aber unabhängig von der Konzentration mehr oder weniger stark gebogene Nadeln (Abbildung 46, Abbildung 48, Abbildung 50). Während die Morphologie des racemischen Ibuprofen-Dibenzazepin-Gemisches in THF weitest gehend ähnlich ist, zeigen sich unter dem Polarisationsmikroskop bei Verwendung von enantiomerreinem Ibuprofen Unterschiede. Ist die Dibenzazepinkonzentration gering (0,01 Gew.-%), entstehen bei der Kristallisation ebenfalls mehrere 100 µm lange Nadeln. Bei einer Konzentration von 0,1 Gew.-% entstanden hingegen Plättchen. Da diese auf ebenfalls kristallinen Nadeln gewachsen sind, ist von einem epitaktischen

Wachstum auszugehen, wie es auch in Gegenwart von Glycin auftreten kann. Wird eine höherkonzentrierte Dibenzazepinlösung (1 Gew.-%) dem System zugeführt, kommt es zur Ausbildung von an- und übereinander wachsenden Tafeln. Außerdem entsteht ein sehr flächiger Film. Dieser ist im Falle einer Applizierung von Vorteil, da der Wirkstoff gleichmäßig auf dem Substrat verteilt vorliegt. Des Weiteren wäre dann auch eine Teilung der Arzneiform möglich.

Auf einer polymeren Oberfläche kristallisiert auch racemisches Ibuprofen weitestgehend flächig aus. Die Lösung benetzte die Mylaroberfläche im Vergleich zum Glas besser. Während im (Dibenzazepin-) Konzentrationsbereich von 0,01 Gew.-% und 0,1 Gew.-% Nadeln auskristallisierten, entstehen bei einer höheren Konzentration (1 Gew.-%) Tafeln. Ebenso zeigte auch (S)-Ibuprofen morphologische Unterschiede abhängig von der Dibenzazepinkonzentration. Sphärolithische Strukturen mit elongierten Strukturen entstehen bei einem starken Überschuss an (S)-Ibuprofen. Diese Morphologie weicht von den auf Glas erhaltenen Kristallen (nadelförmig) ab. Bei 0,1 Gew.-% Hilfssubstanz entstehen, wie auch auf Glas, Plättchen. Ebenso entstanden auch bei 1,0 Gew.-% auf Mylar, wie bereits auf Glas, Tafeln in lamellenartiger Anordnung. Es ist zu vermuten, dass bei dem Zusatz von einer geringen Konzentration an Dibenzazepin die Kristallisation nicht nur zeitlich, sondern auch morphologisch stärker von dem gewählten Substrat abhängen würde. Dies zeigt sich auch anhand der Morphologien der Filme, die aus reinen Dibenzazepin-Lösungen entstanden sind. Die 0,1 und 1,0 Gew.-% Dibenzazepin-Lösungen bilden sowohl auf einer polymeren als auch einer Glasoberfläche sehr ähnliche Strukturen aus. Im Gegensatz dazu entstehen bei niedrigkonzentrierten (0,01 Gew.-%) Dibenzazepinlösungen keine gleichen bzw. ähnlichen Morphologien. Kristallisiert Dibenzazepin in niedriger Konzentration, gelöst in THF, auf einer Glasoberfläche, bilden sich viele kleine aneinander gereihte Plättchen. Nichtsdestotrotz tritt ein starkes Zusammenziehen der Lösung an der Oberfläche auf. Auf Mylarfolie hingegen

scheint die Dibenzazepinkonzentration im entstandenen Tropffilm zu gering zu sein. Da Mylar bereits doppelbrechende Eigenschaften aufweist, sind die doppelbrechenden Eigenschaften der Dibenzazepinlösung nicht ausreichend um die Morphologie des entstandenen Films beschreiben zu können. Ebenfalls ist es möglich, dass sich die Lösung weitestgehend zusammengezogen hat, die Benetzbarkeit auf dem Substrat somit nicht ausgereicht hat und folglich nur ein geringer Teil des Substrates mit Lösungsmittel bedeckt war, auf dem dann eine Kristallisation des Films einsetzen konnte.

Röntgendiffraktometrische Untersuchungen (Abbildung 47, Abbildung 49, Abbildung 51) zeigen, dass die Konzentration von 0,01 Gew.-% Dibenzazepin zu gering ist, um diese Substanz nachzuweisen. Sowohl die untersuchten Tropffilme mit einer 0,1 Gew.-% als auch mit einer 1,0 Gew.-% Dibenzazepinkonzentration zeigen zwei relativ intensitätsstarke Peaks im Spektrum, die dem Dibenzazepin eindeutig zugeordnet werden können. Die Peaks können außerdem eindeutig dem racemischen bzw. (S)-Ibuprofen zugeordnet werden. Eine vergleichsweise geringe Intensität zeigen die Peaks mit einem hohen Dibenzazepinanteil (1 Gew.-%). Es trat unabhängig von der Dibenzazepinkonzentration keine Aufspaltung des racemischen Ibuprofens auf und auch keine Bildung von Co-Kristallen. Proben auf Mylarfolie wurden nicht vermessen bzw. ausgewertet, da der „Mylarbucket“ mit seiner sehr hohen Intensität, das Spektrum dahingehend beeinflusst, dass die restlichen Peaks nicht mehr erkennbar sind.

8. Fazit

In vielen Fällen ist es synthesesetechnisch nicht möglich oder unwirtschaftlich, enantiomerreine Arzneistoffe herzustellen. Deshalb wurde in dieser Arbeit versucht großtechnisch hergestellte Gemische aufzutrennen. Im Falle von Ibuprofen, hätte die Aufspaltung, vor allem in das pharmakologisch wirksame (S)-Ibuprofen, den Vorteil, dass das unwirksame (R)-Ibuprofen nicht dem Patienten verabreicht werden würde. Dies bedeutet, dass die Gesamtmenge an verabreichtem Ibuprofen bei gleichbleibender therapeutischer Wirkung stark reduziert werden könnte. Außerdem sind die Nebenwirkungen durch geringere verabreichte Ibuprofendosen in minimierter Form zu erwarten. Durch die Applikation in Form dünner Filme über die Mundschleimhaut wird der Wirkungseintritt im Vergleich zur oralen Einnahme, z.B. in Form von Tabletten, beschleunigt. Folglich ist somit eine weitere Verringerung der Wirkstoffkonzentration möglich.

Eine Möglichkeit die Aufspaltung bereits bei der Herstellung und nicht erst im Körper des Patienten zu erzielen, ist die Verwendung der Aminosäure L-Prolin. Bereits bei Raumtemperatur zeigten sich im Röntgendiffraktogramm, neben den Signalen des für die Synthese eingesetzten racemischen Ibuprofens, Reflexe, die dem (S)-Ibuprofen zuzuordnen sind. Daraus lässt sich schließen, dass eine Auftrennung des Ibuprofens erfolgte und in der Probe neben heterochiral-kristallisiertem Ibuprofen auch homochiral-kristallisierter Wirkstoff vorlag. Andere Aminosäuren (L-Lysin und L-Serin) sowie Dibenzazepin ermöglichten bei den durchgeführten Experimenten hingegen keine Auftrennung. Dies muss nicht bedeuten, dass es mit diesen Materialien nicht möglich ist, wenn noch weitere Parameter während der Präparation verändert werden. Es ist durchaus denkbar, dass bei Verwendung anderer Mischungsverhältnisse, Lösungsmittel

8. Fazit

oder Temperaturen eine Auftrennung von racemischen Ibuprofen in (S)-Ibuprofen auch mit diesen Hilfssubstanzen erfolgt.

9. Anhang

9.1. Gewichtsprozent (Gew.-%)

Die Konzentrationsangaben in dieser Arbeit wurden auf die Masse bezogen. Somit lassen sich Volumenveränderungen vermeiden. Diese werden durch temperaturbedingte Dichteschwankungen verursacht. Die gewählte Einheit Gewichtsprozent (Gew.-%) entspricht dem Massenprozent und lässt sich auch in die Einheit mg/g umrechnen (9).

$$1 \text{ Gew.-%} = 10 \text{ mg/g} \quad (9)$$

9.2. Mylarfolie

Unter Mylar versteht man einen Handelsnamen von DuPont für mit zunehmender Dicke milchig trüb werdenden Polyesterfolien. Sie zeichnen sich durch eine Kombination von elektrischen, chemischen, thermischen und physikalischen Eigenschaften aus. Des Weiteren sind sie beständig gegenüber Lösemittel und einsetzbar bei Temperaturen von -70°C bis 150°C . Sie finden Anwendung bei der Isolation in Transformatoren, Elektromotoren und anderen elektrischen und elektronischen Geräten [73].

9.3. Spinfilme auf Mylaroberfläche

9.3.1. Spinfilme aus racemischen und (S)-Ibuprofen in THF

Spinfilme auf einer Mylaroberfläche wurden neben den zuvor beschriebenen Tropffilmen ebenfalls hergestellt. Die $2,5 \times 2,5$ cm großen Substrate wurden mittels eines Spincoater befilmt. Die benötigten Lösungen wurden, wie in Abschnitt 5.1.4 beschrieben, hergestellt. $100 \mu\text{l}$ Lösung wurde auf dem zuvor auf dem Spincoater fixierten Mylarsubstrat aufgetropft und anschließend durch

Rotationsbeschichtung befilmt. Dabei entstehen in kürzester Zeit (< 1 min) dünne Filme. Diese Filme lassen sich jedoch kaum aussagekräftig mittels Polarisationsmikroskop darstellen. Mylar zeigt unter dem Polarisationsmikroskop bereits eine starke Eigenfärbung, da es doppelbrechende Eigenschaften besitzt.

Die Probe S1 zeigt den Spinfilm einer Lösung aus 1 Gew-% Ibuprofen (zusammengesetzt aus 1 % (S)-Ibuprofen und 99 % racemischen Ibuprofen) gelöst in THF. Der Film ist auf der optischen Mikroskopieaufnahme (Abbildung 52) einen Tag alt. Der obere Teil der Probe ist reine Mylarfolie, auf der bei der Rotationsbeschichtung keine Lösung gelangt ist. Somit konnte in diesem Bereich auch keine Kristallisation bzw. Filmbildung einsetzen. Der kristallisierte Film ist auf der optischen Mikroskopieaufnahme dadurch zu erkennen, dass die Aufnahme in den Bereichen, wo ein Film vorhanden ist, dunkler ist. Der Film zeigt eine Struktur aus gebogenen schwarzen Nadeln. Eine ähnliche Struktur zeigt auch die Probe S2. Die Ibuprofenkonzentration betrug ebenfalls 1 Gew.-%, die sich jedoch aus 10 % (S)-Ibuprofen und 90 % racemisches Ibuprofen zusammensetzt. Am deutlichsten ist die Struktur des Films in Probe S3 zu sehen. Der Film zeigt eine Struktur aus gebogenen Nadeln.

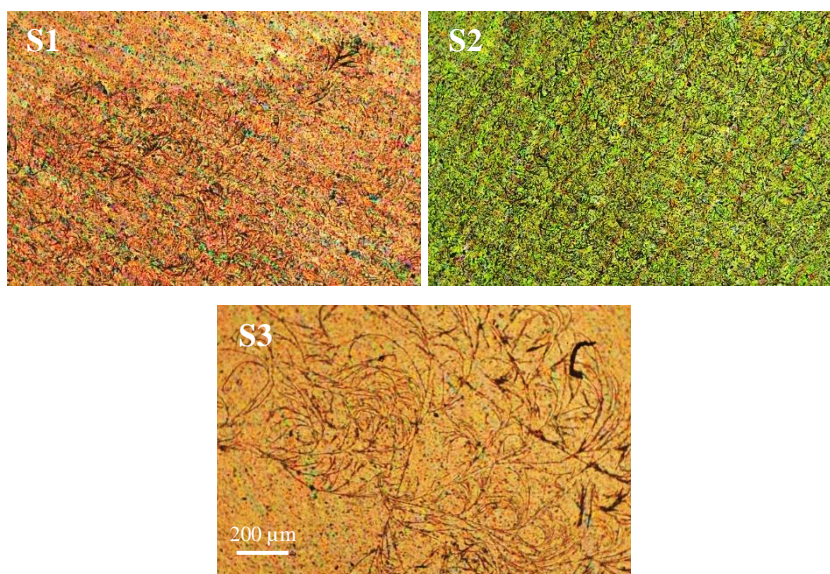


Abbildung 52: Optische Mikroskopieaufnahmen von Filmen auf Mylar hergestellt aus *rac. Ibu* und *(S)-Ibu* gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration (*rac. Ibu* + *(S)-Ibu*) von 1 Gew.-%. Die Verhältnisse betragen 99 % *rac. Ibu* und 1 % *(S)-Ibu* (S1), 90 % *rac. Ibu* und 10 % *(S)-Ibu* (S2), 50 % *rac. Ibu* und 50 % *(S) Ibu* (S3).

9.3.2. Spinfilme aus racemischen Ibuprofen in Acetonitril in unterschiedlichen Konzentrationen

Deutlich leichter sind die Spinfilme auf den optischen Mikroskopieaufnahmen in Abbildung 53 zu erkennen. Die Proben S4 bis S7 haben eine deutlich höhere Ibuprofenkonzentration (S4: 10 Gew.-%, S5: 20 Gew.-%, S6: 25 Gew.-%, S7: 40 Gew.-%). Alle vier Proben zeigen eine sehr ähnliche Morphologie aus gekrümmten Nadeln, die aus Säulen herauswachsen. Diese wiederum zeigen ein sphärolithisches Wachstum, da sie in einem Punkt zusammenlaufen (siehe zum Beispiel Probe S5 unten mittig). Die Nadeln sind 200 µm lang und die Säulen um ein vielfaches länger. Die abweichende grüne Farbe (Probe S6) hängt mit der Probenlage und einer damit verbundenen anderen Lichtbrechung während der Aufnahme zusammen.

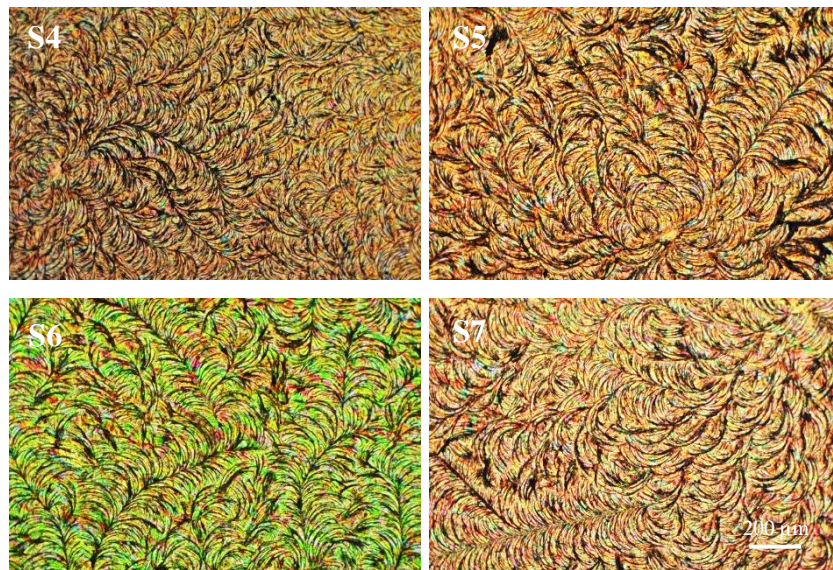


Abbildung 53: *Optische Mikroskopieaufnahmen verschiedener Spinfilme hergestellt aus rac. Ibu gelöst in Acetonitril mit einer Wirkstoffkonzentration von 10 Gew.-% (S4), 20 Gew.-% (S5), 25 Gew.-% (S6) und 40 Gew.-% (S7).*

9.3.3. Racemisches Ibuprofen in THF mit Glycin

In Verbindung mit der Aminosäure Glycin ist es auch möglich einen optisch sichtbaren Film zu zeigen (Abbildung 54), der nur eine Ibuprofenkonzentration von 1 Gew.-% (S8) bzw. 2 Gew.-% (S9). Der Glycinanteil entsprach 1 Gew.-%. Die aufgetropften Lösungen sind die Lösungen, die auch zur Herstellung der Proben GII und GIII (Abschnitt 6.5.1) verwendet wurden. Dennoch unterscheidet sich die Morphologie der Filme durch die unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften und Auftropfungsarten erheblich. Auf Mylar entstehen bei der Kristallisation nach dem Spincoating bei Verwendung von 1 Gew.-% racemischen Ibuprofens in der Lösung (S8) gekrümmte Nadeln. Verwendet man hingegen 2 Gew.-% Ibuprofen zur Herstellung der Lösung bilden sich in der Probe S9 zusätzlich Sphärolithe aus.

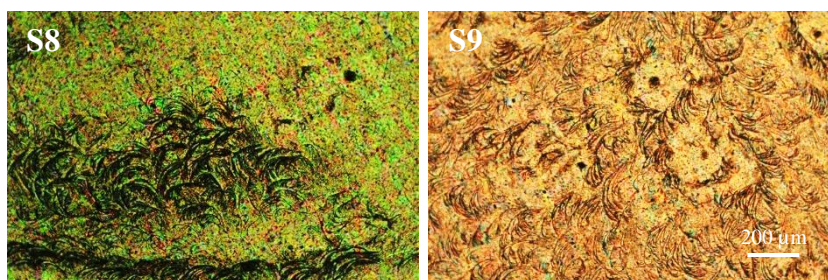


Abbildung 54: Optische Mikroskopieaufnahmen von Spinfilmern hergestellt aus rac. Ibu und der Aminosäure Glycin gelöst in THF mit einer Wirkstoffkonzentration von 1 Gew. % (S8), und 2 Gew.-% (S9).

9.4. ELETTRA

Die Messungen am Elettra Synchrotrone Trieste ergaben, dass die vermessenen Proben pulverförmig waren. Somit war es möglich Röntgendiffraktogramme zu erstellen.

9.4.1. Racemisches Ibuprofen mit Glycin in Dichlormethan

Die Messungen am ELETTRA zeigen, dass es sich bei dem Tropffilm, der aus Ibuprofen und Glycin (jeweils 1 Gew.-%) gelöst in Dichlormethan um ein Pulver handelt. Ebenso zeigte sich, dass im Vergleich der Probe, bei der ein vapor annealing mit Wasser durchgeführt wurde, mit der Probe, in der das vapor annealing im verwendeten Lösungsmittel (DCM) stattfand, dass dies die Peaklage nicht verändert (Abbildung 55). Es lassen sich wie bereits bei der Röntgendiffraktometrie im Labor die Bragg-Reflexe 100 ($6,1^\circ$), 200 ($12,2^\circ$), 210 ($16,6^\circ$), 012 ($20,2^\circ$) und 202 ($22,4^\circ$) für racemisches Ibuprofen bestimmen. Es ist ebenfalls nachweisbar, dass Glycin in zwei Phasen vorliegt. α -Glycin ist durch einen Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von $14,8^\circ$ (020) und β -Glycin durch den 001 Bragg-Reflex bei einem Streuwinkel von 18° darstellbar. Es fällt bei den Reflexen auf, dass sie leicht verschoben sind. Ein Nullpunktsfehler oder ein Höhenfehler sind mögliche Ursachen dafür.

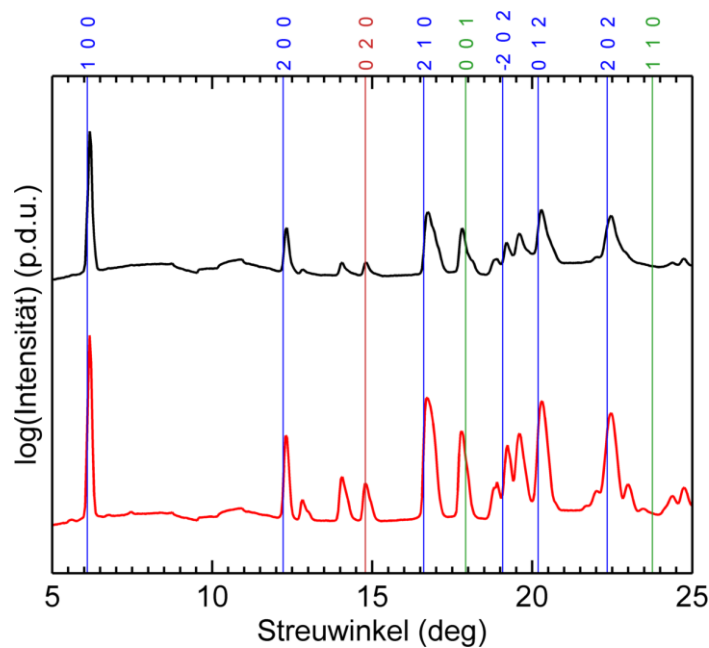


Abbildung 55: Synchrotronmessungen *rac. Ibu* mit Glycin in DCM vapor annealing mit DCM (schwarz) und H₂O (rot), HKL: *rac. Ibu*: blau, α -Glycin (rot), β -Glycin (grün).

Auch ein Vergleich der Messungen am Synchrotron mit Röntgendiffraktometriemessungen im Labor (Abbildung 56) zeigt sich, dass mit beiden Messmethoden eine qualitative Aussage über das Kristallisationsverhalten des Ibuprofens möglich ist. Als Beispiele wurden Filme gewählt, die durch das Auftropfen einer Ibu-profen-Glycin-Dichlormethan-Lösung entstanden sind. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde für eine Probe ein vapor annealing mit Wasser und für eine zweite Probe mit Dichlormethan durchgeführt. Die Probenauswahl erfolgte willkürlich.

Der Bragg-Reflex 100 und die höhere Ordnung 200 sind bei den Proben gemessen worden. Durch die Nutzung einer Beamline können mehr Peaks bestimmt werden, sodass es möglich ist, genauere Aussagen über das Vorliegen eines Pulvers zu treffen. Jedoch war durch Röntgendiffraktometrie nicht das Vorliegen

von α -Glycin in den Proben zu belegen. Ebenso waren die Reflexe des β -Glycins (001) verschoben und somit nicht eindeutig nachweisbar.

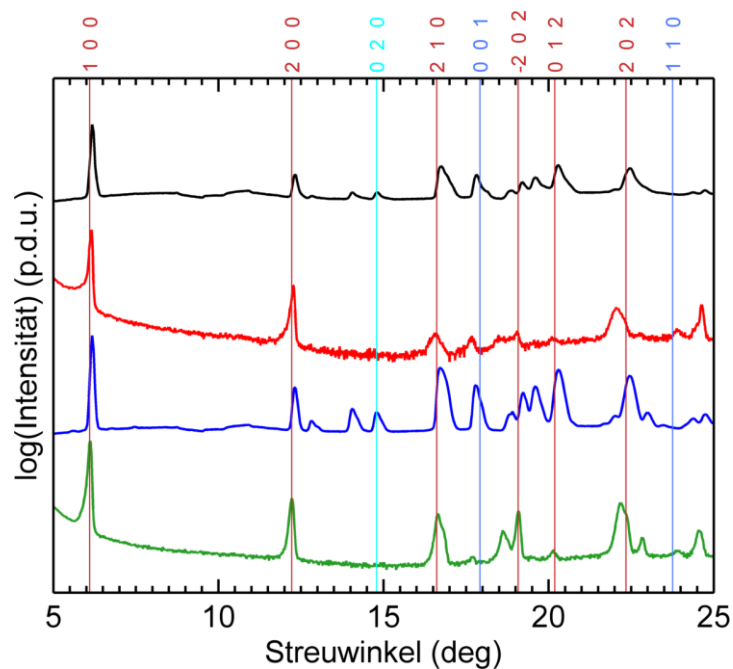


Abbildung 56: Vergleich Röntgendiffraktometrie- und Synchrotronmessung. *Rac. Ibu* mit Glycin in DCM vapor annealing mit DCM (Synchrotron, schwarz; Röntgendiffraktometrie, rot) und H₂O (Synchrotron, blau; Röntgendiffraktometrie, grün), HKL: *rac. Ibu*: rot, α -Glycin: türkis, β -Glycin: blau

9.5. BESSY-Daten

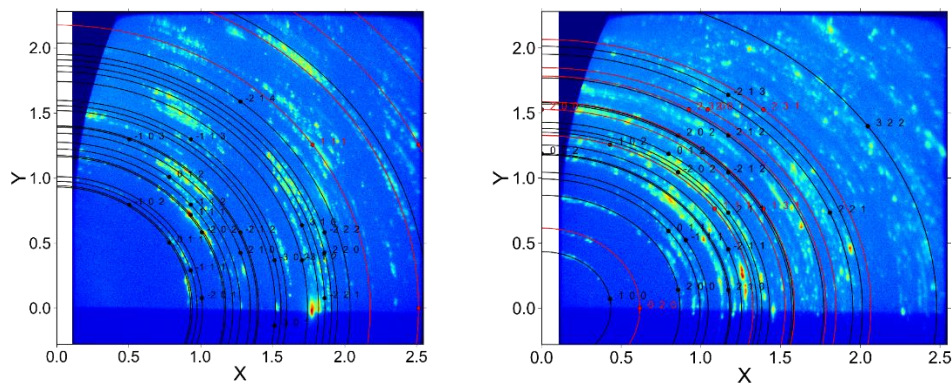


Abbildung 57: 1 Gew.-% (S)-Ibuprofen mit 1 Gew.-% Dibenzazepin in THF (links) und 1 Gew.-% rac. Ibu mit 1 Gew.-% Dibenzazepin in THF (rechts); Ibuprofen: schwarz, Dibenzazepin: rot)

Die im Kapitel 6.9.3 bereits beschriebenen Tropffilme auf Glas, welche aus Ibuprofen und Dibenzazepin im Lösungsmittel THF hergestellt wurden, konnten am BESSY ebenfalls untersucht und mit Hilfe der Software PYGID ausgewertet werden. Es zeigte sich, dass die Proben kein orientiertes Kristallwachstum aufwiesen (Abbildung 57). Während ein orientiertes Kristallwachstum im Diagramm durch punktuelle Spots, die in senkrechten Linien verlaufen, gekennzeichnet ist, zeigen die gemessenen Proben einen ringförmigen Signalverlauf mit wenigen spekularen Peaks. Dieses spricht für bedingtes vorzugsorientiertes Kristallwachstum sowohl in Gegenwart von (S)-Ibuprofen als auch von racemischen Ibuprofen. Es ist auffallend, dass im aus enantiomerem (S)-Ibuprofen hergestellten Film weniger (rote) Ringe der Hilfssubstanz vorhanden sind. Somit liegt in der enantiomeren Probe kristallines Dibenzazepin mit nur wenigen Bragg-Reflexen vor. Im Vergleich zu der röntgen-diffraktometrischen Analyse zeigen sich jedoch sowohl bei racemischem, als auch bei enantiomerem Ibuprofen, mehr Reflexe. Darüber hinaus ist erkennbar, dass der Bragg-Reflex 020 nur in der aus racemischen Ibuprofen hergestellten

Probe, jedoch nicht in der Probe in der (S)-Ibuprofen als Wirkstoff vorliegt. Racemisches Ibuprofen erzeugt in der Messung am Synchrotron ebenfalls mehr Signale als während der Messung am Pulverröntgendiffraktometer. Die Bragg-Reflexe 100, 200, -202 und -212 sind mit beiden Messungen nachweisbar. Auch in der Probe aus Dibenzazepin und (S)-Ibuprofen sind in der Messung am BESSY nicht alle Reflexe aus der Röntgendiffraktometrie zu finden. Die Bragg-Reflexe 001, 100, -101 und 101 sind nicht mehr nachweisbar. Nichtsdestotrotz gibt es Signale die mit beiden Messverfahren nachweisbar sind (Bragg-Reflexe: -102, -201, -202, -103, -301). Darüber hinaus lassen sich mit der SAXS-Messung (Small-angle X-ray scattering / Röntgenkleinwinkelstreuung) weitere Bragg-Reflexe bestimmen (z. B. 210 oder 220).

10. Literaturverzeichnis

- [1] Tebroke, Ev. *Rezeptfreie Schmerzmittel: Ibuprofen am umsatzstärksten*.
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54387> (04.12.2015).
- [2] Mayer, Joachim M.; Testa, Bernard. *Pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers*. *Drug of the Future*, 22 (12):1347–1366, 1997.
- [3] Schmuck, Carsten. *Chemie für Mediziner*. Pearson Studium. München, 2008.
- [4] Alcántara, A. R.; Sánchez-Montero, J. M.; Sinisterra, J. V. *Chemoenzymatic preparation of enantiomerically pure S(+)-2-arylpropionic acids with anti-inflammatory activity*. In: Patel, Ramesh N. "Stereoselective biocatalysis". Dekker. New York, NY. 2000.
- [5] Byrn, Stephen R. *Solid-state Chemistry of drugs*. Acad. Pr. New York, 1983.
- [6] Lachman, Leon; Lieberman, Herbert A.; Kanig, Joseph L. *The Theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.
- [7] Monkhouse, Donald C.; van Campen, Lynn. *Solid State Reactions - Theoretical and Experimental Aspects*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 10 (8-9):1175–1276, 1984.
- [8] Voigt, Rudolf; Fahr, Alfred. *Pharmazeutische Technologie*. Dt. Apotheker-Verl. Stuttgart, 2006.

- [9] Haleblian, John K. *Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64 (8):1269–1288, 1975.
- [10] Mortimer, Charles E.; Müller, Ulrich; Beck, Johannes. *Chemie*. Thieme. Stuttgart, 2014.
- [11] Hoinkis, Jan. *Chemie für Ingenieure*. Wiley-VCH. Weinheim, 2015.
- [12] Nürnberg, Eberhard; Surmann, Peter. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*.
- [13] Weißbach, Wolfgang. *Werkstoffkunde*. Vieweg + Teubner. Wiesbaden, 2012.
- [14] Herzfeldt, Claus-Dieter; Kreuter, Jörg. *Grundlagen der Arzneiformenlehre: Galenik 2 (German Edition)*. Springer. Berlin, 1999.
- [15] Bauer, Kurt H.; Frömming, Karl-Heinz; Führer, Claus. *Pharmazeutische Technologie*. Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, 2012.
- [16] Daoud, Mohamed; Williams, Claudine E., et al. *Soft Matter Physics*. Springer. Berlin, Heidelberg, 1999.
- [17] Trautwein, Alfred X.; Kreibitz, Uwe; Hüttermann, Jürgen; Trautwein-Kreibitz-Hüttermann. *Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten*. de Gruyter. Berlin, 2008.
- [18] Shah, Vinod P.; Amidon, Gordon L.; Lennernas, Hans; Crison, John R. *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical research*, 12(3) (5):413–420, 1995.

- [19] Frick, Annke; Möller, Helga; Wirbitzki, Ehrenfried. *Biopharmaceutical characterization of oral controlled/modified-release drug products. In vitro/in vivo correlation of roxatidine. European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 46 (3):313–319, 1998.
- [20] Sangster, J. *Octanol-water partition coefficients*. Wiley. Chichester, 1997.
- [21] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews*, 46 (1-3):3–26, 2001.
- [22] Tung, Hsien-Hsin. *Crystallization of organic compounds*. Wiley. Hoboken, N.J., 2009.
- [23] Kindermann, Christoph. *Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung*. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, August 2011.
- [24] Ostwald, W. *Über die vermeintliche Isomerie des roten und gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung fester Körper*,. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, Bd. 34, 1900.
- [25] Bibby, D. C.; Davies, N. M.; Tucker, I. G. *Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. International Journal of Pharmaceutics*, 197 (1-2):1–11, 2000.
- [26] Sanders, Adams Stewart; Stuart, Nicholson John. *Phenyl propionic acids* (US3385886 A. 28. Mai 1968.

[27] Elango, V.; Murhpy, M. A.; Smith, B. L.; Davenport, K. G.; Mott, G. N.; Moss, G. L. *Method for producing ibuprofen* (US4981995 A. 1. Jan. 1991).

[28] Mutschler, Ernst. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. WVG Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, 2013.

[29] Roth, Hermann Josef; Müller, Christa E.; Folkers, Gerd. *Stereochemie & Arzneistoffe*. Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart, 1998.

[30] Toronto Research Chemicals. *Sicherheitsdatenblatt: (S)-Ibuprofen*.
<http://trc-canada.com/product-detail/?I140012> (05.12.2015).

[31] Toronto Research Chemicals. *Sicherheitsdatenblatt: (R)-Ibuprofen*.
<http://trc-canada.com/product-detail/?I140007> (05.12.2015).

[32] Sigma-Aldrich. *Sicherheitsdatenblatt: racemisches Ibuprofen*.
<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=AT&language=de&productNumber=I4883&brand=SIGMA&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsigma%2Fi4883%3Flang%3Dde> (05.01.2016).

[33] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Aceton*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/9/SDB_9558_DE_DE.pdf
(05.12.2015).

[34] Hunnius, Curt; Ammon, Hermann P. T.; Bihlmayer, Andrea. *Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch*. de Gruyter. Berlin, 2010.

[35] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Acetonitril*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/8/SDB_8824_DE_DE.pdf
(05.12.2015).

10. Literaturverzeichnis

- [36] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Dichlormethan*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/4/SDB_4433_DE_DE.pdf
(05.12.2015).
- [37] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Ethanol*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/P/SDB_P075_BE_DE.pdf
(05.12.2015).
- [38] Ulrike Viegner. *Multitalent Ethanol*. *Pharmazeutische Zeitung* (08, 2012).
- [39] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Isopropanol*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/C/SDB_CN09_DE_DE.pdf
(05.12.2015).
- [40] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Tetrahydrofuran*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/6/SDB_6788_DE_DE.pdf
(05.12.2015).
- [41] Carl Roth GmbH + Co KG. *Sicherheitsdatenblatt: Toluol*.
https://www.carlroth.com/downloads/sdb/de/9/SDB_9558_DE_DE.pdf
(05.12.2015).
- [42] Bhattacharya, Apurba; Murphy, David. *Temperature Selective Diastereo-Recognition (TSD)*. *Organic Process Research & Development*, 7 (5):717–722, 2003.
- [43] Lichtscheidl, Irene K.
https://www.univie.ac.at/mikroskopie/2_kontraste/polarisation/1_einleitung.htm
(02.12.2015).

[44] Lichtscheidl, Irene K.

https://www.univie.ac.at/mikroskopie/2_kontraste/polarisation/3_prinzip.htm

(02.12.2015).

[45] Michel-Lévy. *Farbtafel nach Michel-Lévy*.

<https://www.microscopyu.com/articles/polarized/polarizedintro.html>

(08.02.2016).

[46] Ph. Eur. *Europäisches Arzneibuch*. 8. Ausgabe. Deutscher Apotheker

Verlag. Stuttgart, 2014.

[47] Spieß, Lothar. *Moderne Röntgenbeugung*. Vieweg & Teubner. Wiesbaden,

2012.

[48] Nobelprize.org. "*The Nobel Prize in Physics 1915*".

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1915/ (01.02.2016).

[49] Eckert, M. *Max von Laue and the discovery of X-ray diffraction in 1912*.

Annalen der Physik, 524 (5):A83-A85, 2012.

[50] Thomas, Ian R.; Bruno, Ian J.; Cole, Jason C.; Macrae, Clare F.; Pidcock,

Elna; Wood, Peter A. *WebCSD: the online portal to the Cambridge Structural*

Database. Journal of applied crystallography, 43 (Pt 2):362–366, 2010.

[51] Hemminger, Wolfgang F.; Cammenga, Heiko Karl. *Methoden der*

thermischen Analyse. Springer. Berlin, 1989.

[52] Müller-Blecking, Andreas. *Untersuchungen von Phasengleichgewichten*

binärer Systeme. Univ., Diss.--Duisburg, 1998. Mainz. Aachen, 1998.

- [53] Netzsch. *DSC 204 F1*. <http://www.netzsch-thermal-analysis.com/de/produkte-loesungen/dynamische-differenzkalorimetrie-differenz-thermoanalyse/dsc-204-f1-phoenix.html> (05.01.2016).
- [54] Ehmman, Heike M. A.; Baumgartner, Ramona; Kunert, Birgit; Zimmer, Andreas; Roblegg, Eva; Werzer, Oliver. *Morphologies of Phenytoin Crystals at Silica Model Surfaces: Vapor Annealing versus Drop Casting*. *The journal of physical chemistry. C, Nanomaterials and interfaces*, 118 (24):12855–12861, 2014.
- [55] ChemIDplus-Datenbank der U.S. National Library of Medicine. *Ibuprofen*. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/15687-27-1> (02.11.2015).
- [56] Kellner, Thomas. *Struktur und Morphologie von Wirkstoffen in Laminaten und deren Einfluss auf das Freisetzungverhalten*. Masterarbeit, Technische Universität Graz, 2014.
- [57] Kasten, Peter. *Strukturaufklärung von Kristallpulver*. *Physik in unserer Zeit*, 46 (4):174–179, 2015.
- [58] Datta, Sharmistha; Grant, David J. W. *Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering*. *Nature reviews. Drug discovery*, 3 (1):42–57, 2004.
- [59] K. D. Rainsford (Hg.). *Ibuprofen*. John Wiley and Sons Inc. Chichester, West Sussex, 2015.
- [60] Barber, Jill; Rostron, Chris. *Pharmaceutical chemistry*. Oxford University Press. Oxford, 2013.

- [61] Sarker, Satyajit D.; Nahar, Lutfun. *Chemistry for Pharmacy Students*. John Wiley & Sons, Ltd. West Sussex, England, 2007.
- [62] Hansen, Charles M. *The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient: Their importance in surface coating formulation*. Dissertation, Danish Technical Press, Kopenhagen, 1967.
- [63] Hildebrand, Joel Henry. *Solubility of Non-electrolytes*. Reinhold Publishing Corporation. New York, 1936.
- [64] Hansen, Charles M. *Hansen solubility parameters*. Crc Press Inc, 2007.
- [65] Norrman, K.; Ghanbari-Siahkali, A.; Larsen, N. B. *6 Studies of spin-coated polymer films. Annual Reports Section "C" (Physical Chemistry)*, 101):174, 2005.
- [66] Flack, Warren W.; Soong, David S.; Bell, Alexis T.; Hess, Dennis W. *A mathematical model for spin coating of polymer resists. Journal of Applied Physics*, 56 (4):1199, 1984.
- [67] Sahu, Niranjana; Parija, B.; Panigrahi, S. *Fundamental understanding and modeling of spin coating process. Indian Journal of Physics*, 83 (4):493–502, 2009.
- [68] Kurfiß, Malte A. *Präparation und Charakterisierung von Ni₂MnIn-Filmen*. Univ., Diss.--Hamburg, 2005. Cuvillier. Göttingen, 2005.
- [69] Kellner, Thomas; Ehmman, Heike M. A.; Schrank, Simone; Kunert, Birgit; Zimmer, Andreas; Roblegg, Eva; Werzer, Oliver. *Crystallographic textures and morphologies of solution cast Ibuprofen composite films at solid surfaces. Molecular pharmaceutics*, 11 (11):4084–4091, 2014.

10. Literaturverzeichnis

- [70] Petra Schaaff. *Diffusion im unterkühlten flüssigen und amorphen Zustand von $Zr_{65}Cu_{17,5}Ni_{10}Al_{7,5}$* . Univ.-Diss., Stuttgart, 2001.
- [71] Heumann, Theodor; Mehrer, Helmut. *Diffusion in Metallen*. Springer. Berlin, Heidelberg, 1992.
- [72] Aprecia Pharmaceuticals Company. *3D Printing*.
<https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php> (04.02.2016).
- [73]. *Mylar® Polyesterfolien*. <http://www.cmc.de/cmc-produkte/isolationsfolien-elektrot/mylarr-polyesterfolien.html> (19.10.2015).
- [74] Sticher, Otto; Steinegger, Ernst. *Pharmakognosie - Phytopharmazie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg, 2010.
- [75] Needham, T. E.; Paruta, A. N.; Gerraughty, R. J. *Solubility of amino acids in pure solvent systems*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60 (4):258–260, 1971.