

GEFTA-Fortbildungskurs „Praxis der Untersuchung von Phasenübergängen“
Ansbach, 30./31.10.2001

Polymorphie

Dr. Steffen Neuenfeld, Zentrale Verfahrensentwicklung



Definition

Polymorphie - Fähigkeit einer chemischen Substanz, in verschiedenen Kristallformen aufzutreten, unterschiedliche Anordnung der Moleküle in der festen Phase (**Allotropie** bei chemischen Elementen)

Pseusopolymorphie - Fähigkeit, Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter einzulagern



**unterschiedliche
Eigenschaften**

physikalisch, chemisch, mechanisch, spektroskopisch, ...

Variation von Eigenschaften

physiko-chemisch

- Phasenübergänge, Enthalpien, Wärmekapazität, Dampfdruck, Löslichkeit, Auflösegeschwindigkeit, Dichte, Brechungsindex, Wärmeleitfähigkeit, elektrische Leitfähigkeit, Hygroskopizität, Reaktivität und Stabilität

spektroskopisch

- UV-VIS, IR, NIR, Raman, NMR

mechanisch

- Härte, Kompaktierbarkeit, Partikeleigenschaften

Polymorphietypen

- Strukturell nicht verwandte Gitter

unterschiedliche Bindungstypen

C: Diamant, Graphit, Fullerene

Sn: nichtmetallische und metallische Modifikationen

P: weißer, roter, violetter und schwarzer Phosphor

S: S₈, polymerer Schwefel

- Strukturell verwandte Gitter

unterschiedliche Kristallgittertypen

ZnS: Zinkblende -----> Wurtzit

CsCl, NaNO₃, TiO₂, SiO₂

- Molekülkristalle

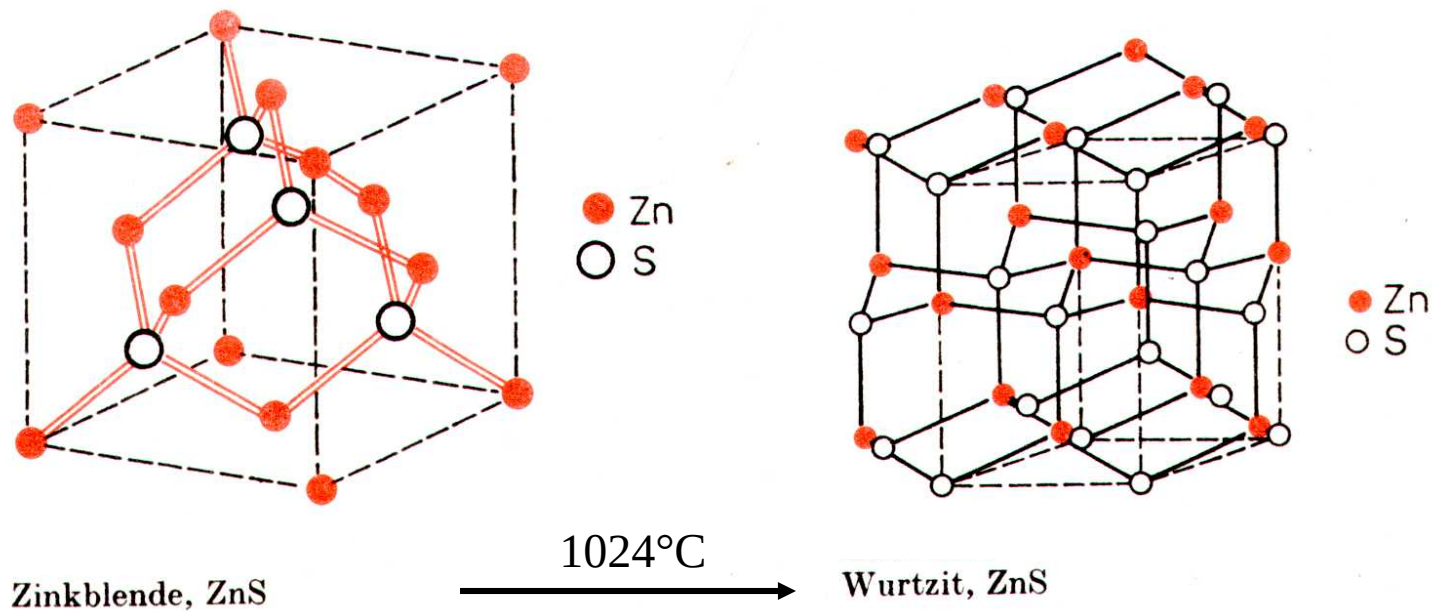
Packung hinsichtlich Konformation ähnlicher Moleküle

Packung hinsichtlich Konformation verschiedener Moleküle

Packung mit verschiedenen Wasserstoffbrücken / Tautomerie

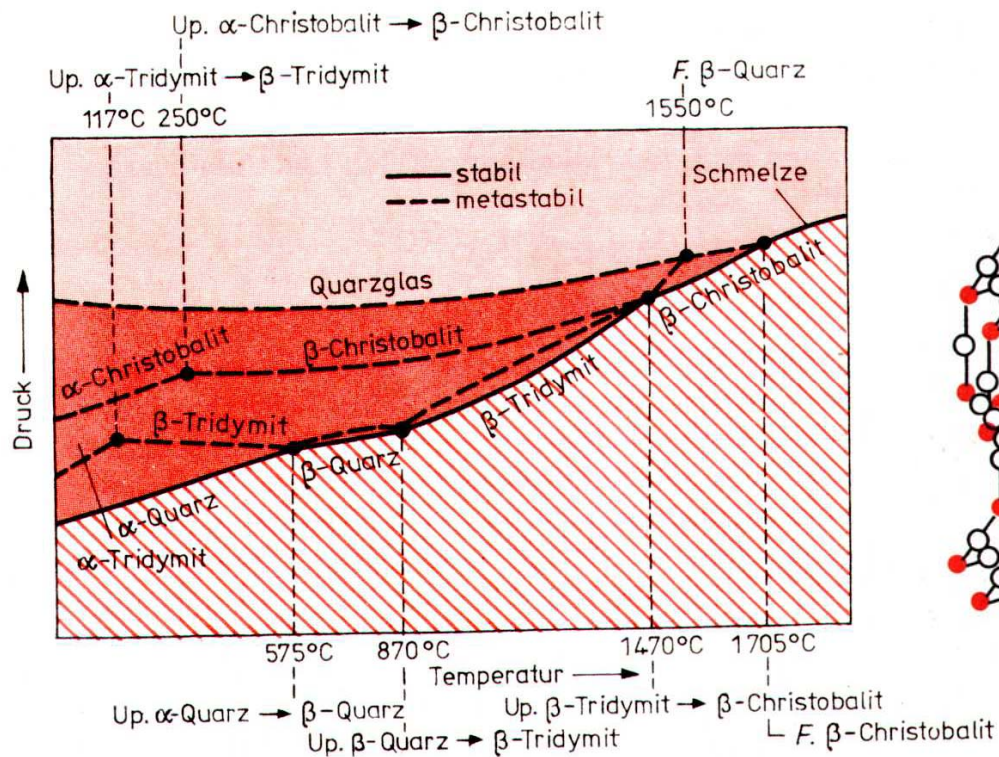
Quelle: Brittain, H.G.; Byrn, S.H.: in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, M Dekker, Inc., New York, Basel 1999

Beispiel: Zinksulfid

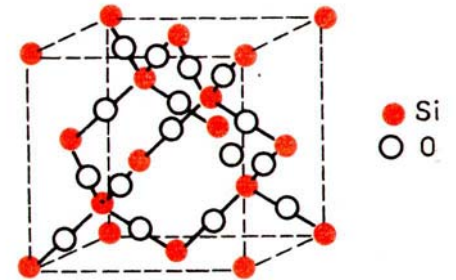
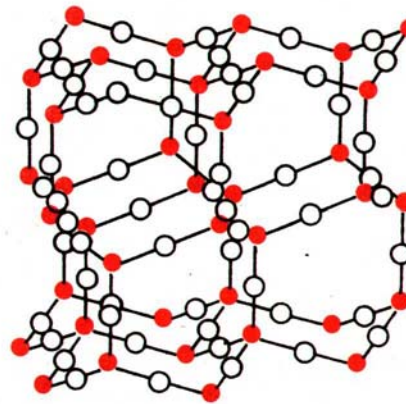


Quelle: Kolditz, L.: *Anorganische Chemie*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1983

Beispiel: Siliziumdioxid

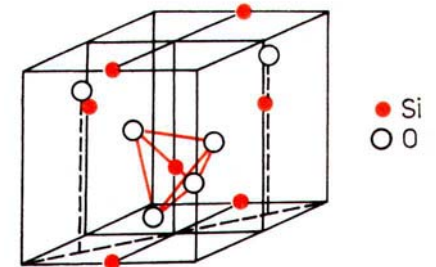


β-Christobalit



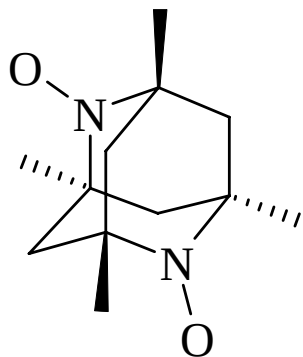
β-Tridymit

β-Quarz



Quelle: Kolditz, L.: Anorganische Chemie, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1983

Beispiel: Azaadamantan-Derivat



Magnetische organische Substanz mit
ferromagnetischen Übergang

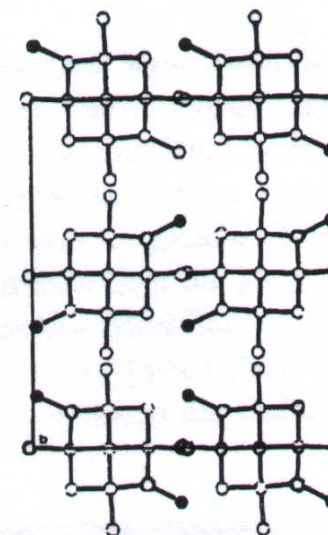
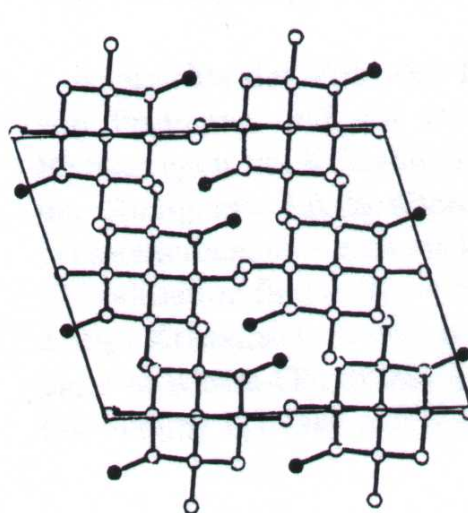
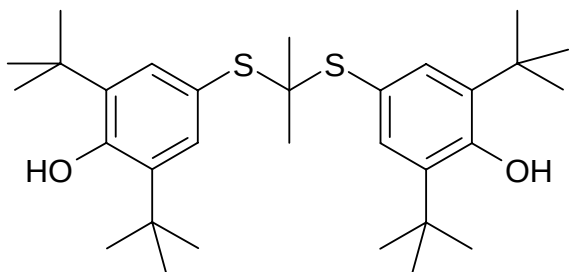


Abbildung 16. Darstellung der Kristallpackung der beiden Modifikationen von 29. Die ausgefüllten Kreise bedeuten Sauerstoffatome. Links: die monokline α -Modifikation; rechts: die orthorhombische β -Modifikation.

Quelle: Dromsee, Y.; Chiarelli, R.; Chambarelli, S.; Rassat, A.: *Acta Crystallogr. C* 52 (1996) 474-477.

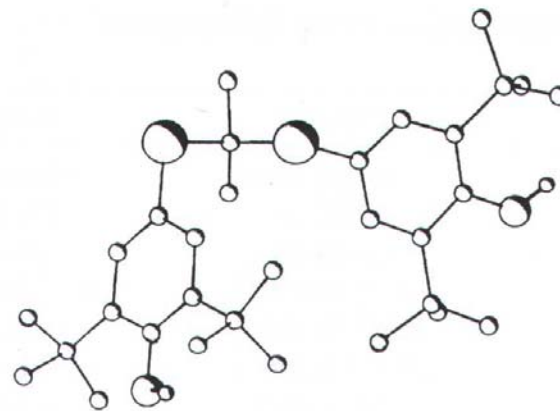
Beispiel: Probucol



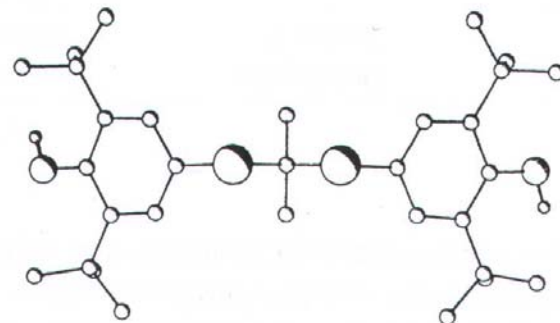
Form I Fp. 125°C-126°C
farblos

Form II Fp. 125.5-126.5°C
gelb

Form I

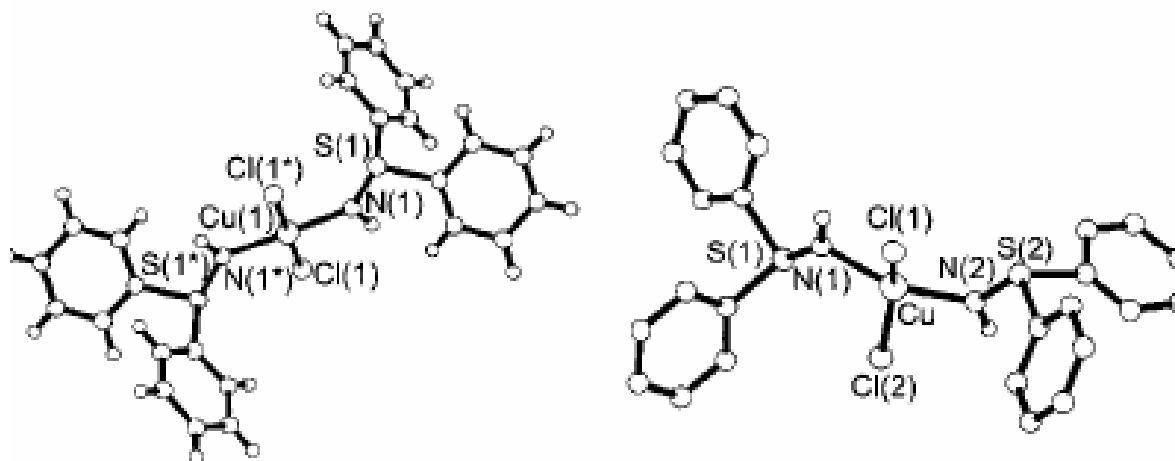
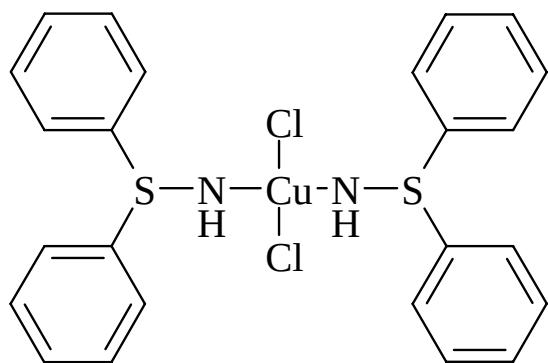


Form II



Quelle: Gerber, J.J.; Caira, M.R.; Lötter, A.P.: *J. Cryst. Spect. Res.* 23 (1993) 863

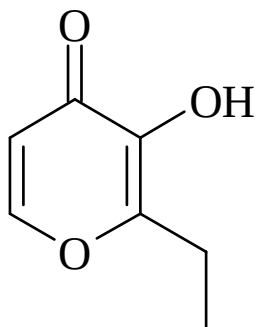
Beispiel: Kupferkomplex



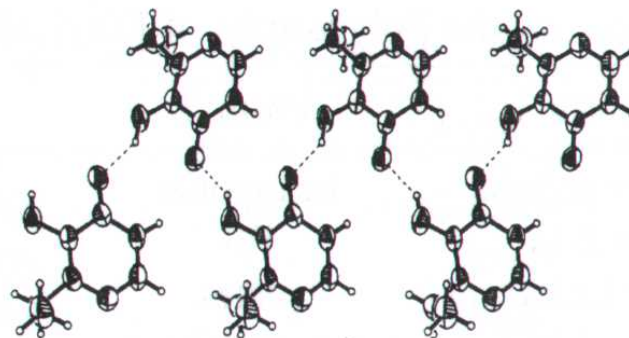
Molekülstruktur der gleichzeitig auftretenden polymorphen Modifikationen von 6. Links: die quadratisch-planare Geometrie der blauen Kristalle; rechts: die pseudotetragonale Geometrie der grünen Kristalle. (

Quelle: Kelly, P.F.; Slawin, A.M.Z.; Waring, K.W.: *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*1007 2853-2854

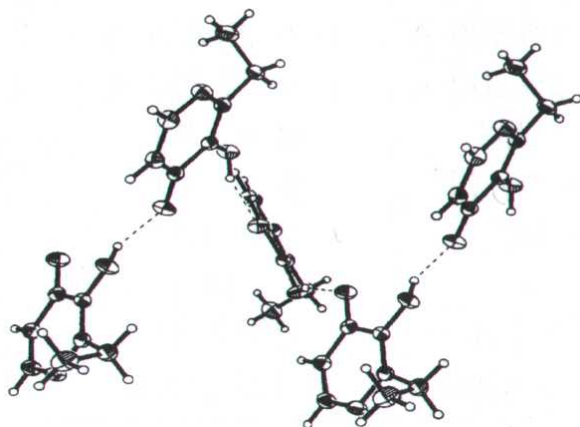
Beispiel: Ethylmaltol



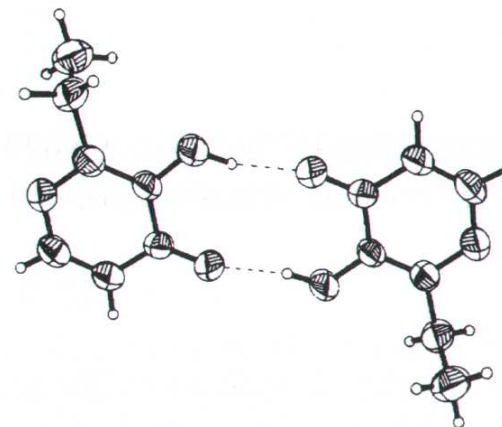
Form 1



Form 2

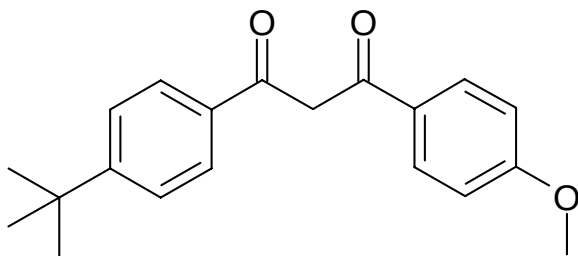


Form 3

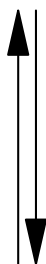


Quelle: Brown, S.D.; Burgess, J.; Fawcett, J.; Parsons, S.A.; Russell, D.R.; Waltham, E.: *Acta Crystallogr. C* 51 (1995) 1335.

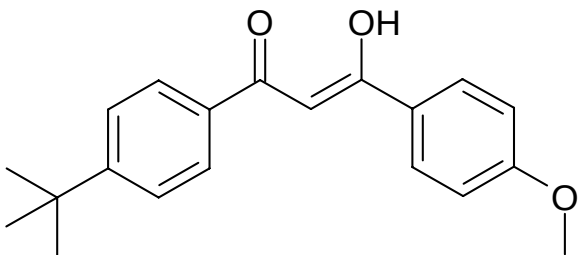
Beispiel: Eusolex 9020



Form A Fp. 82°C
 farblos



Form B Fp. 77°C
 gelb



Thermomikroskopie für polymorphe Substanzen

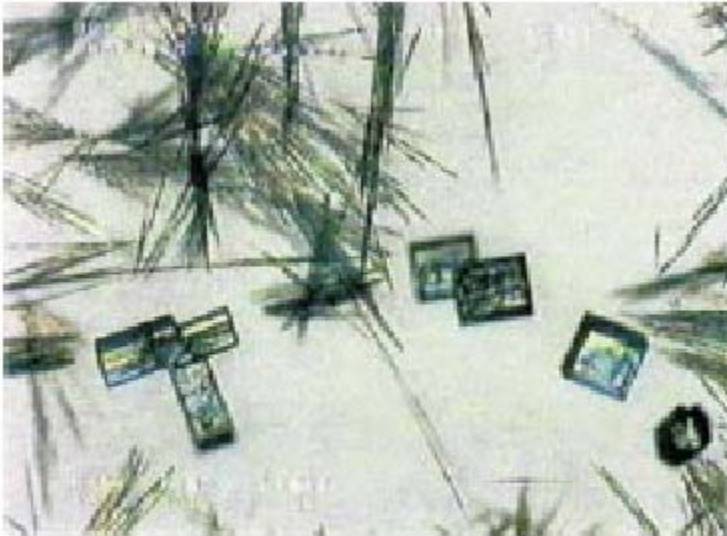


Abbildung 9. Photographie der beiden Modifikationen von Benzamid, die in wäßriger Lösung wachsen. Modifikation I besteht aus blockartigen Kristallen, die auf Kosten der federähnlichen Nadeln der weniger stabilen Modifikation II wachsen.

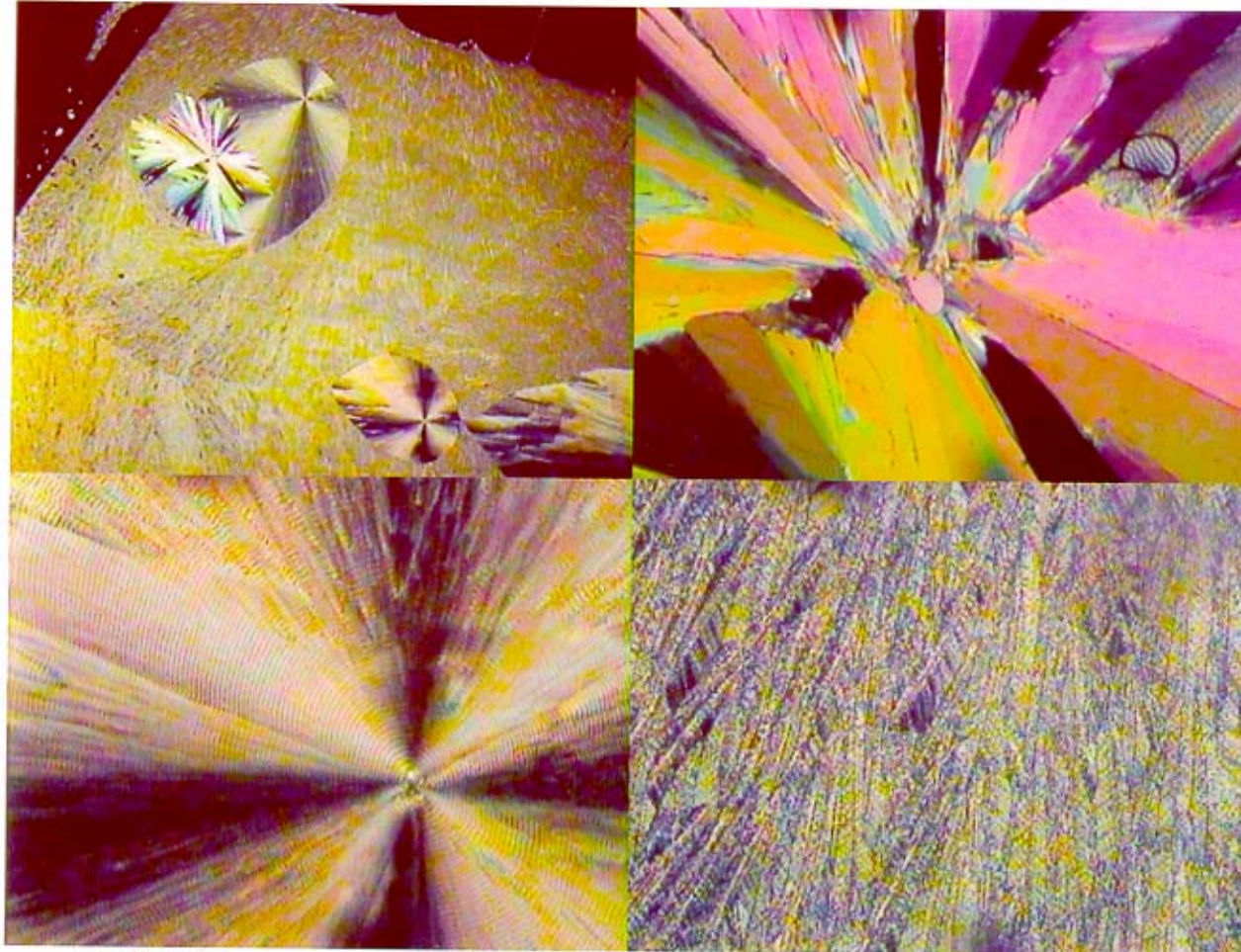


Nicotinamid

Quelle: Bernstein, J.; Davey, J.D.Henck, J.-O.:
Angew. Chem 111 (1999) 3646-3669

Quelle: Kuhnert-Brandstätter.:*Thermomicroscopy
in the Analysis of Pharmaceuticals*, Pergamon 1971

Thermomikroskopie für polymorphe Substanzen



MERCK KGaA

LC E67B

Flüssigkristall M24

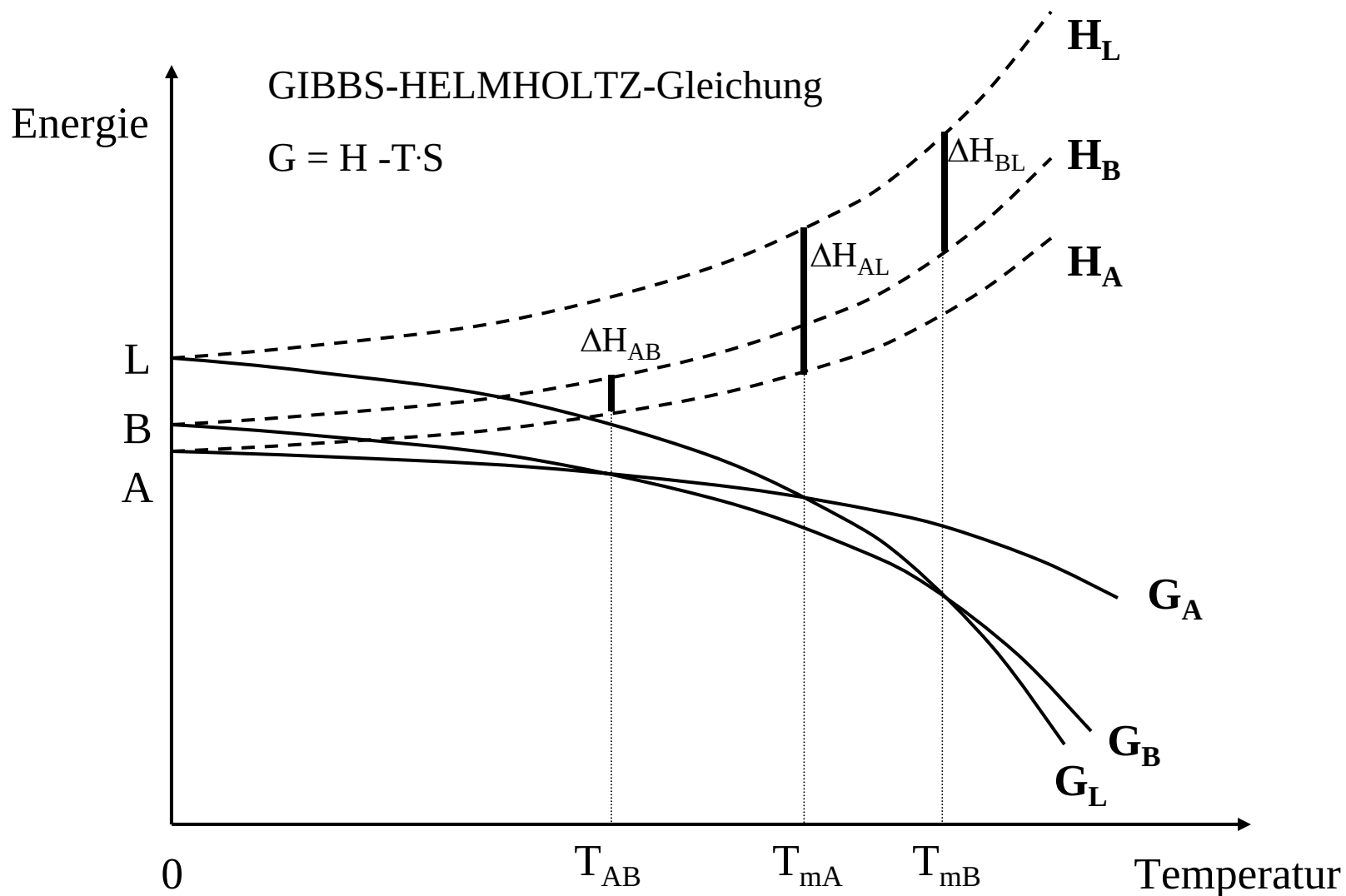
feste Phase
drei polymorphe Formen

Fp. (I) 44.6°C

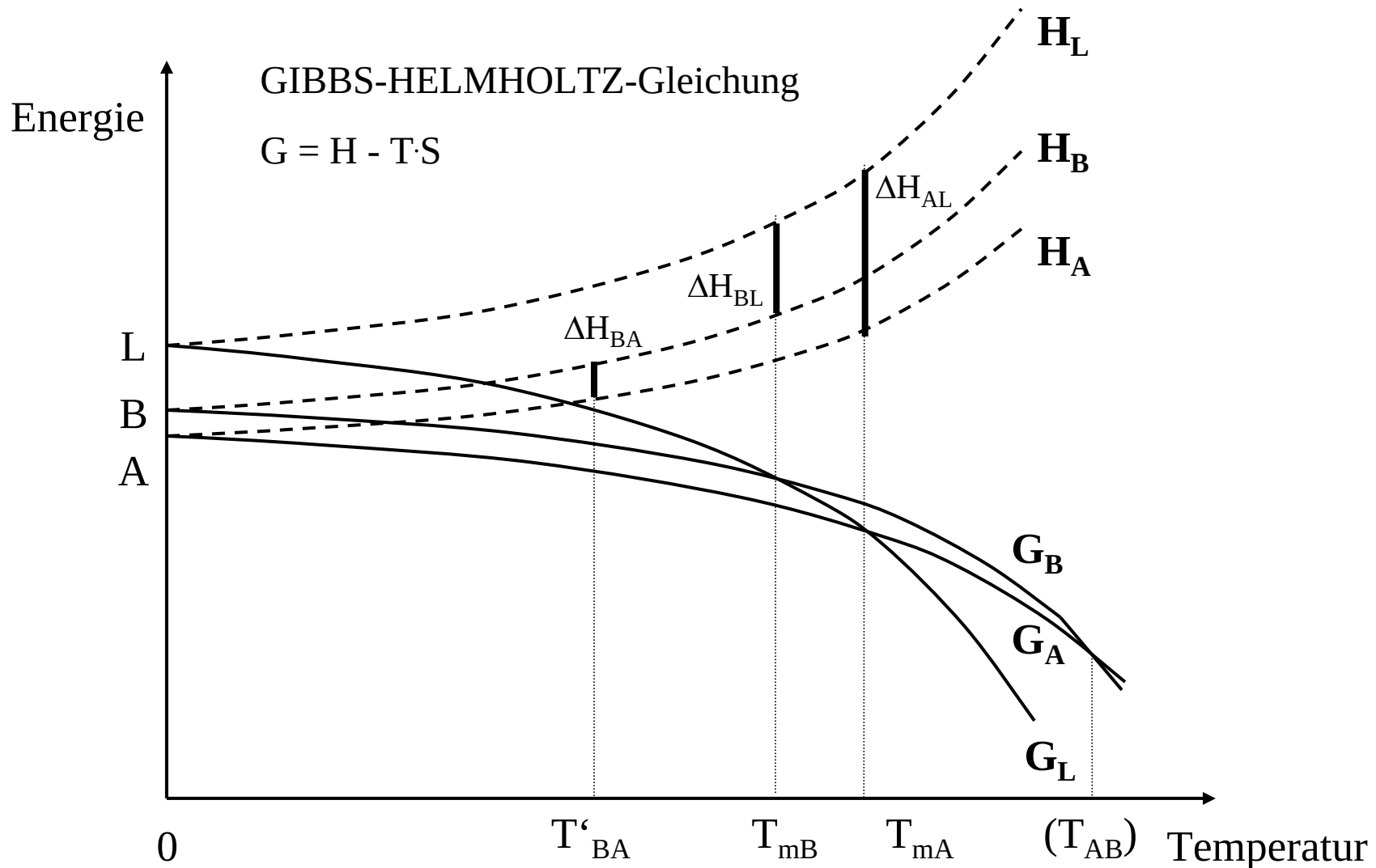
Fp.(II) 51°C

Fp.(III) 54.5°C

Energie/Temperatur-Diagramm - Enantiotropie



Energie/Temperatur-Diagramm - Monotropie



Thermodynamische Stabilität

Polymorphie

Bei festgelegter Temperatur und konstantem Druck ist die Kristallform am stabilsten, die die geringste freie Enthalpie besitzt. Es existiert immer nur eine stabile Form (außer an Phasenumwandlungspunkten), alle anderen beobachteten Formen sind metastabil (Umwandlung ist kinetisch gehemmt).

Pseudopolymorphie

Bei Umwandlungen zwischen Formen unterschiedlicher Stöchiometrie handelt es sich um chemische Reaktionen bzw. chemische Gleichgewichte.

Regeln zur Abschätzung der thermodynamischen Stabilität

1. Umwandlungswärmeregeln

endotherme Umwandlung - enantiotropes System

exotherme Umwandlung - monotropes System

2. Schmelzwärmeregeln

höherer Schmelzpunkt mit niedriger Schmelzenthalpie - enantiotropes System

höherer Schmelzpunkt mit höherer Schmelzenthalpie - monotropes System

3. Umwandlungsentropieregeln

höherer Schmelzpunkt mit niedriger Schmelzentropie - enantiotropes System

höherer Schmelzpunkt mit höherer Schmelzentropie - monotropes System

Regeln zur Abschätzung der thermodynamischen Stabilität

4. Wärmekapazitätsregel

höherer Schmelzpunkt mit höherer Wärmekapazität - enantiotropes System
höherer Schmelzpunkt mit niedriger Wärmekapazität - monotropes System

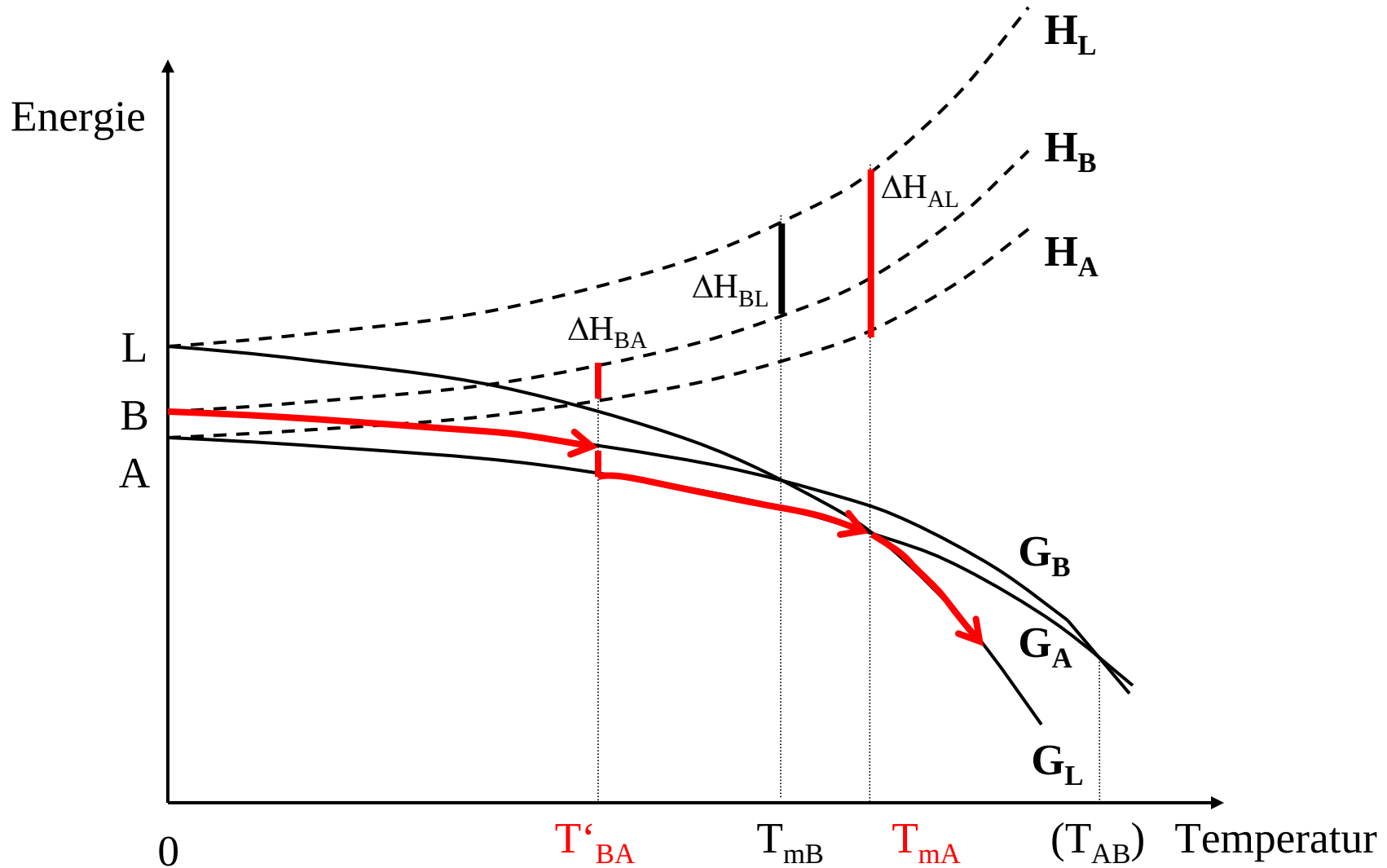
5. Dichteregeln

das Polymorph mit höherer Dichte ist stabiler

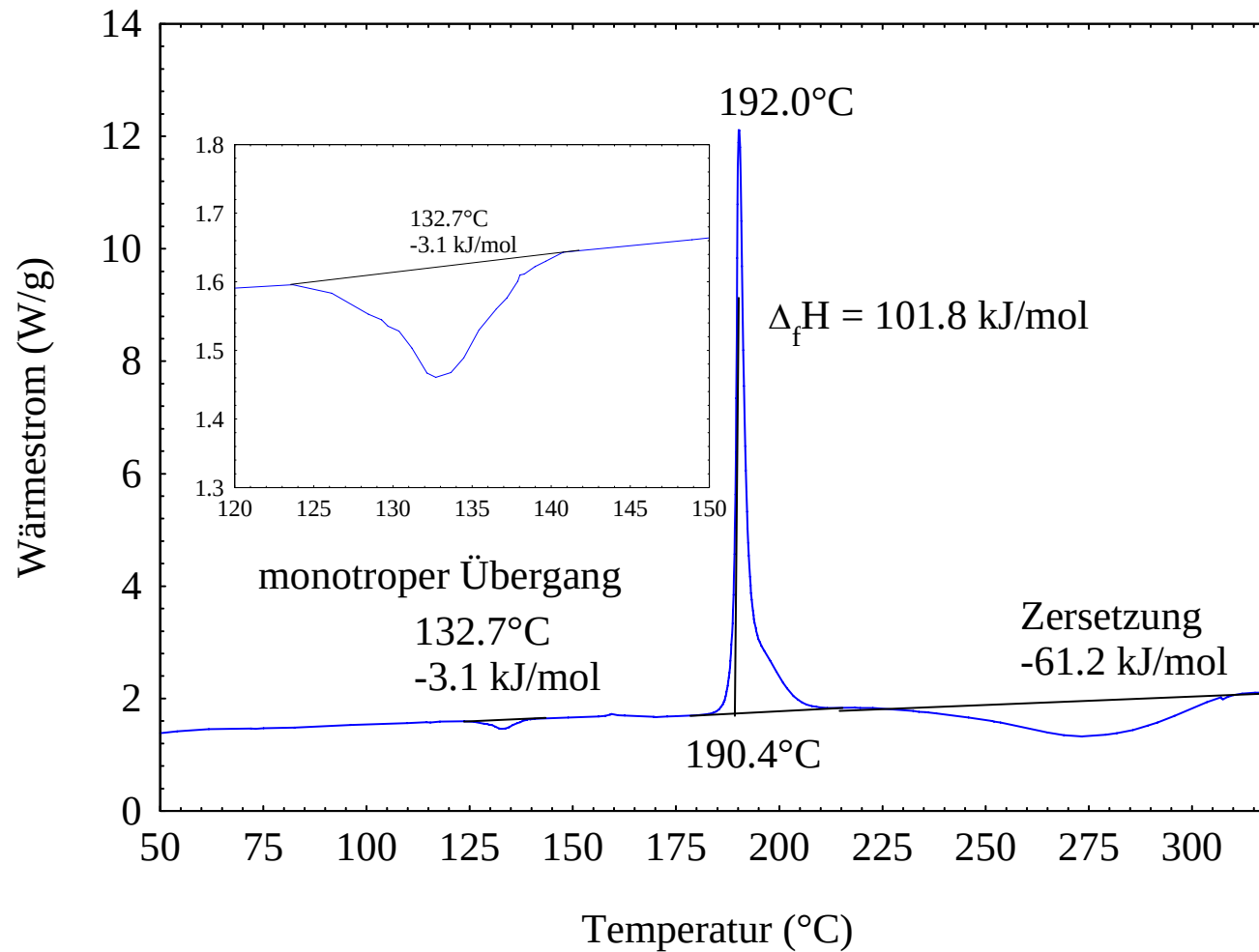
6. Löslichkeitsregel

das Polymorph mit geringerer Löslichkeit bei einer Temperatur ist stabiler

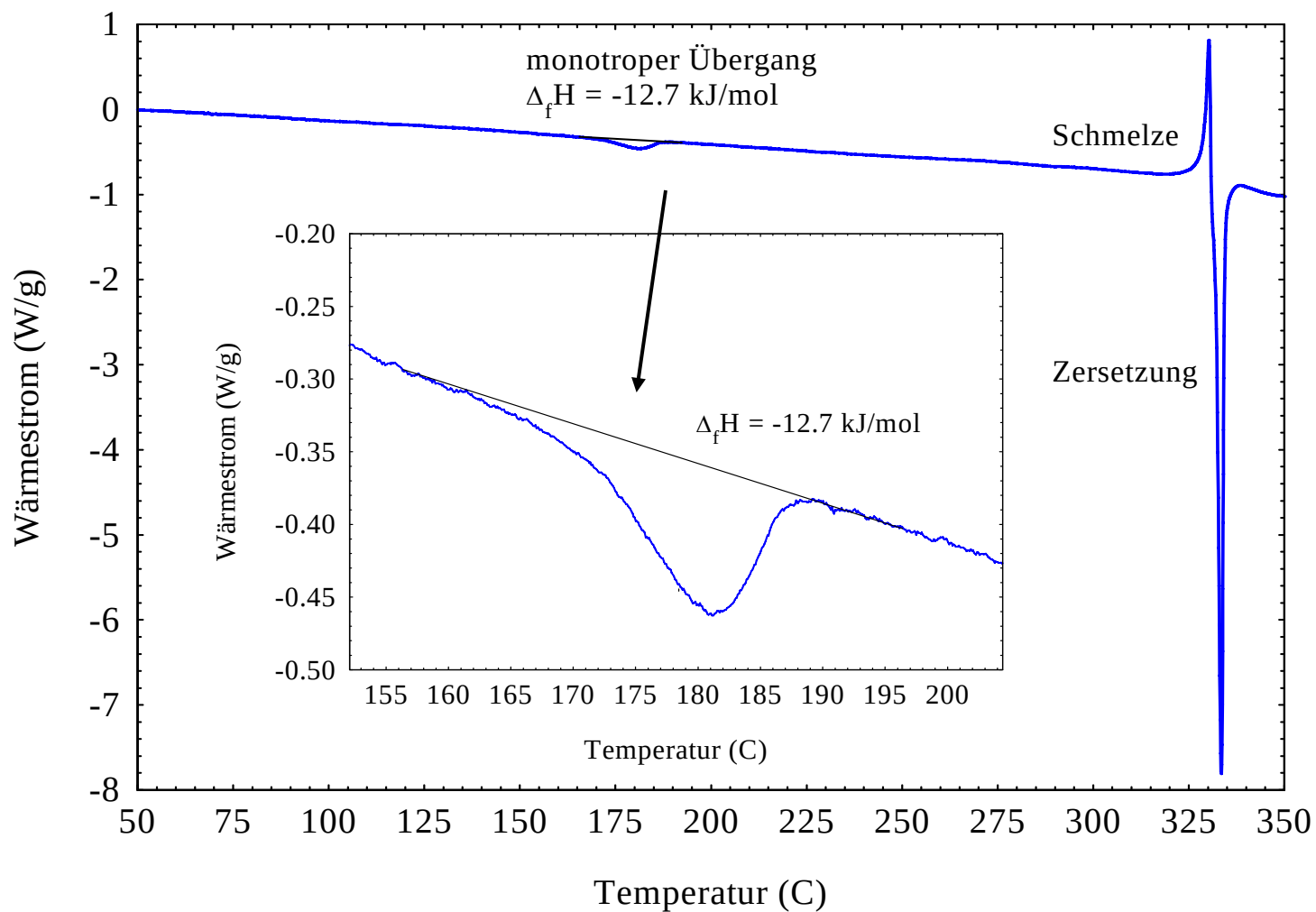
Monotropes System mit exothermer Umwandlung



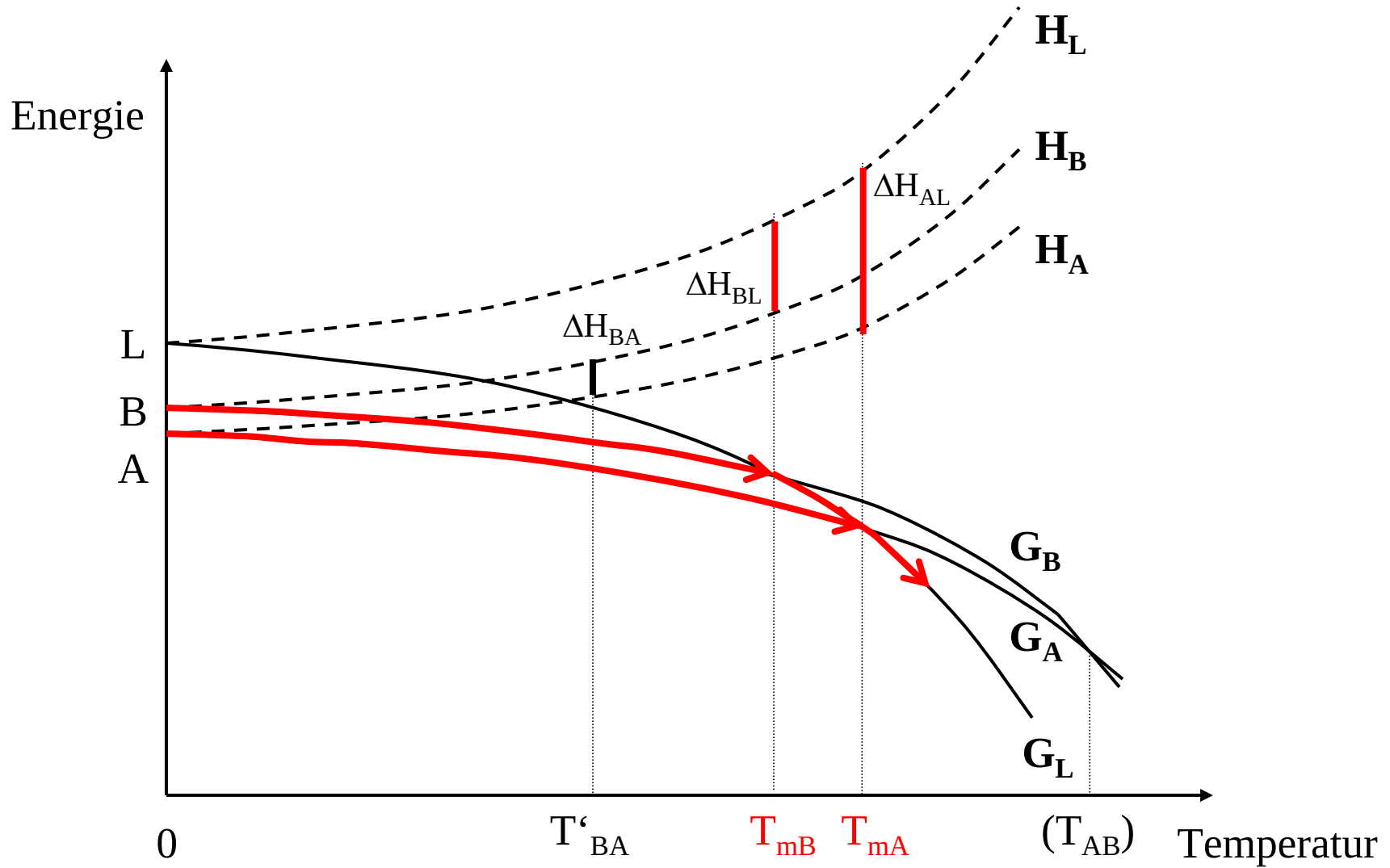
Beispiel - Monotropie - EMD 86006



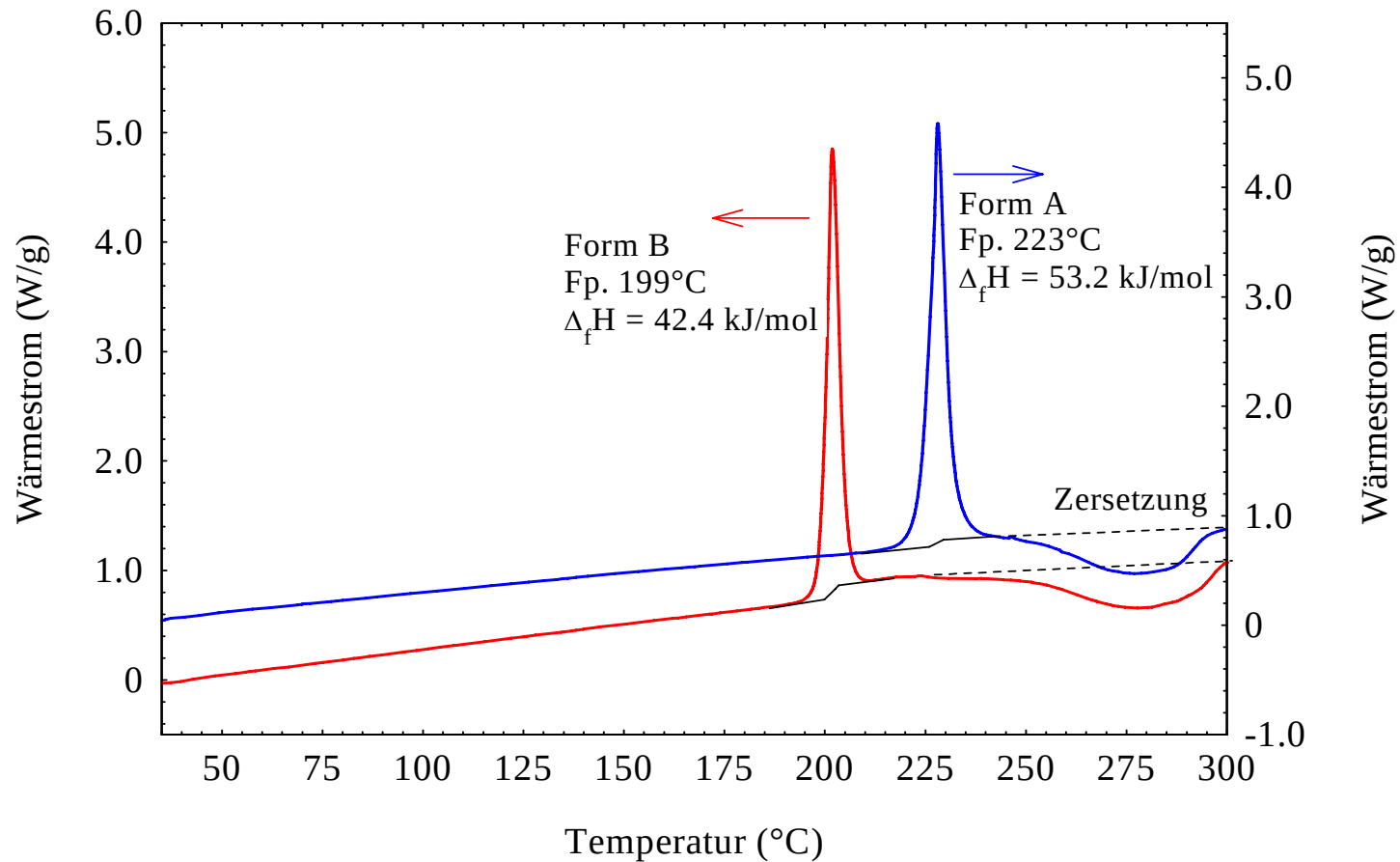
Beispiel - Monotropie - EMD 94246 Form II



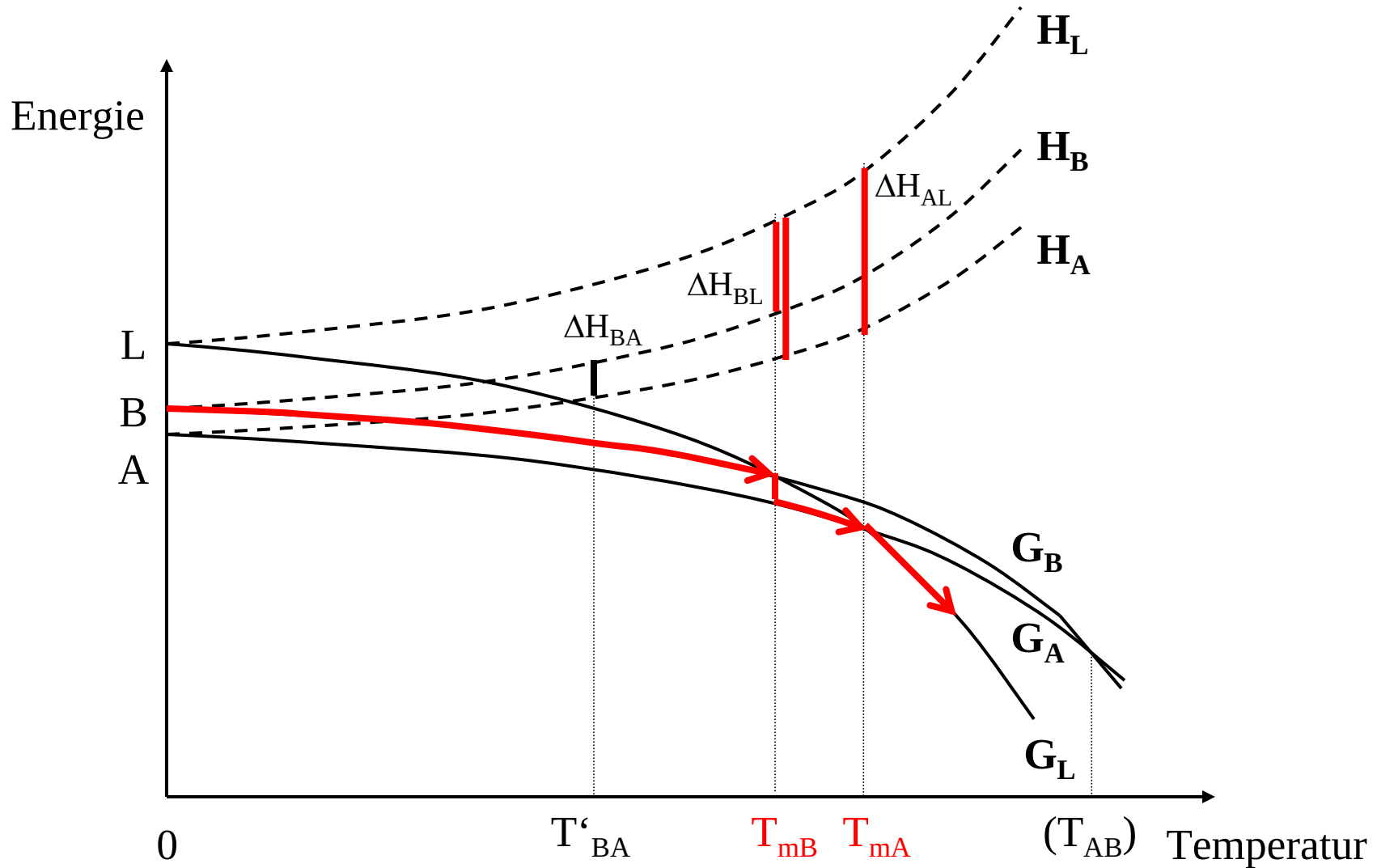
Monotropes System ohne Umwandlung



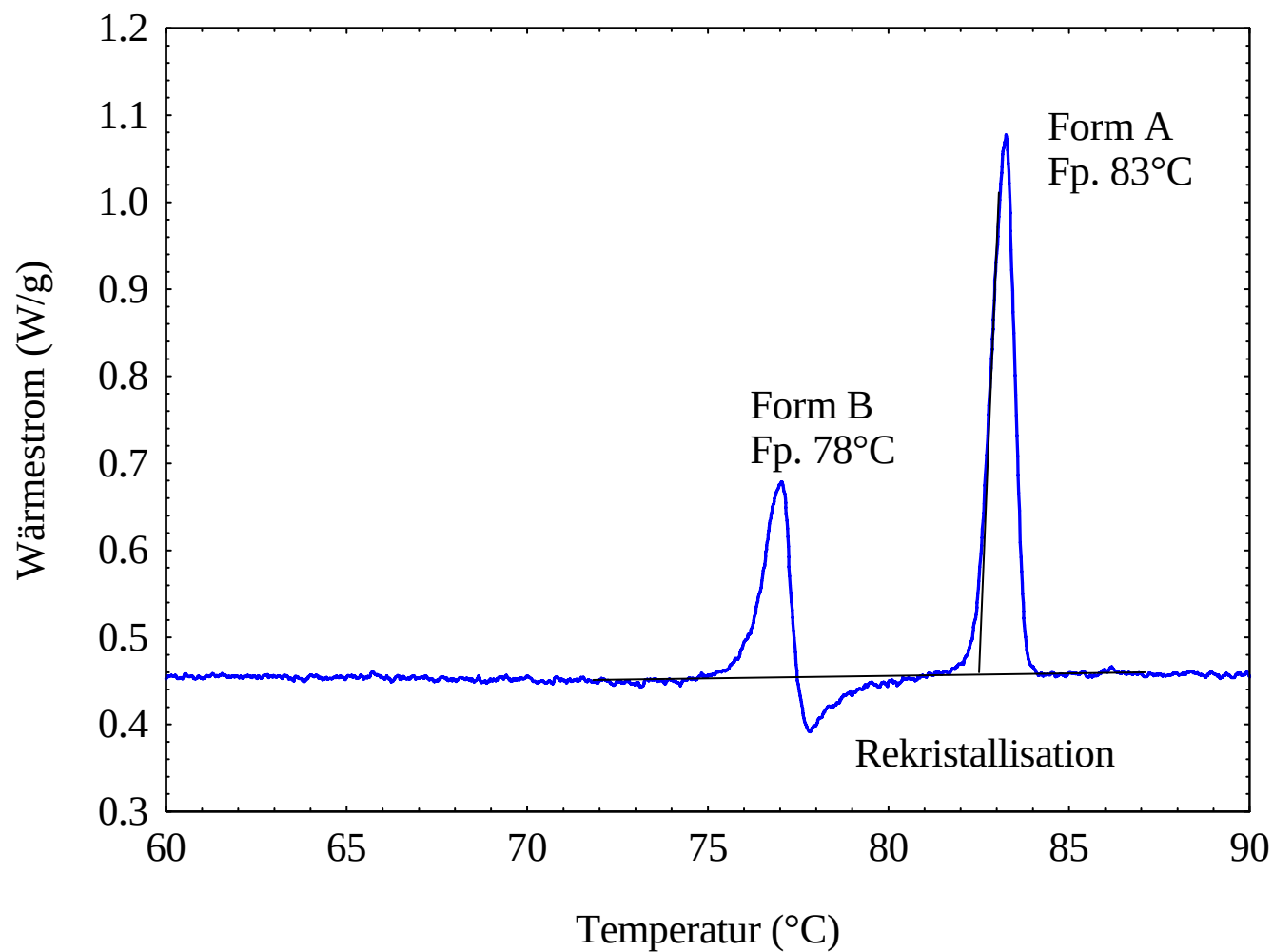
Beispiel - Monotropie - Asimadoline



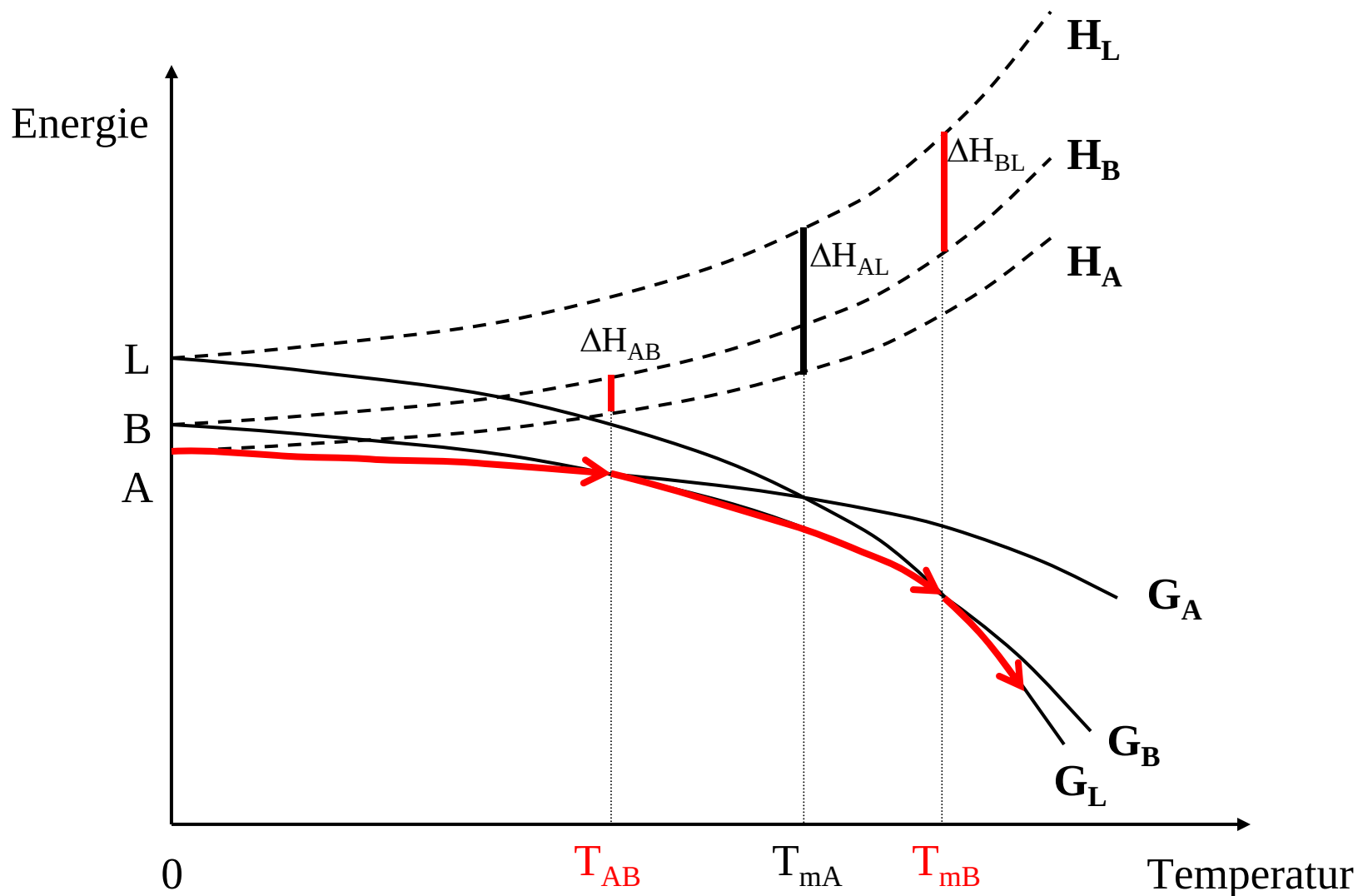
Monotropes System mit Rekristallisation der Schmelze



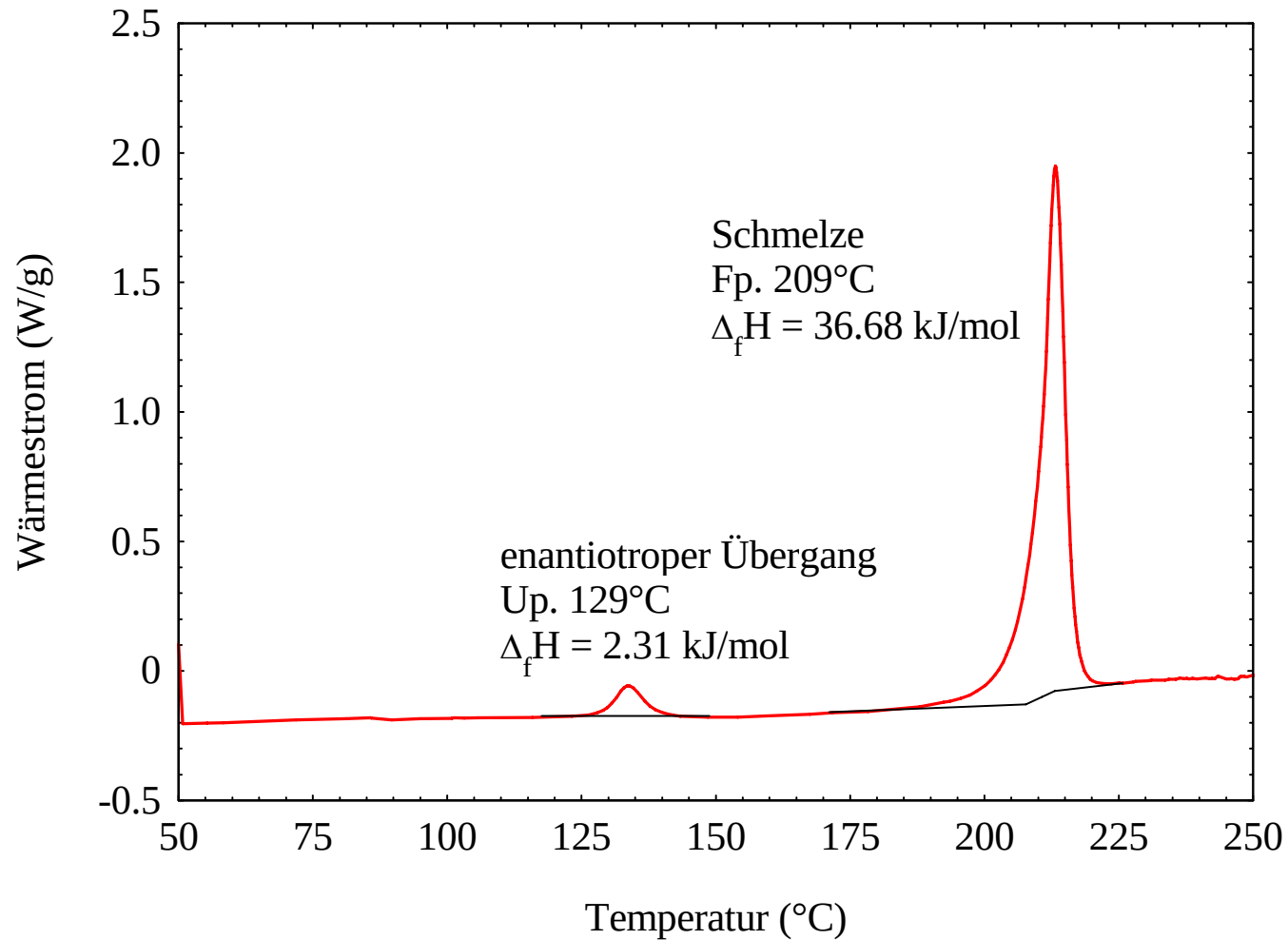
Beispiel - Monotropie - Parsol 1789



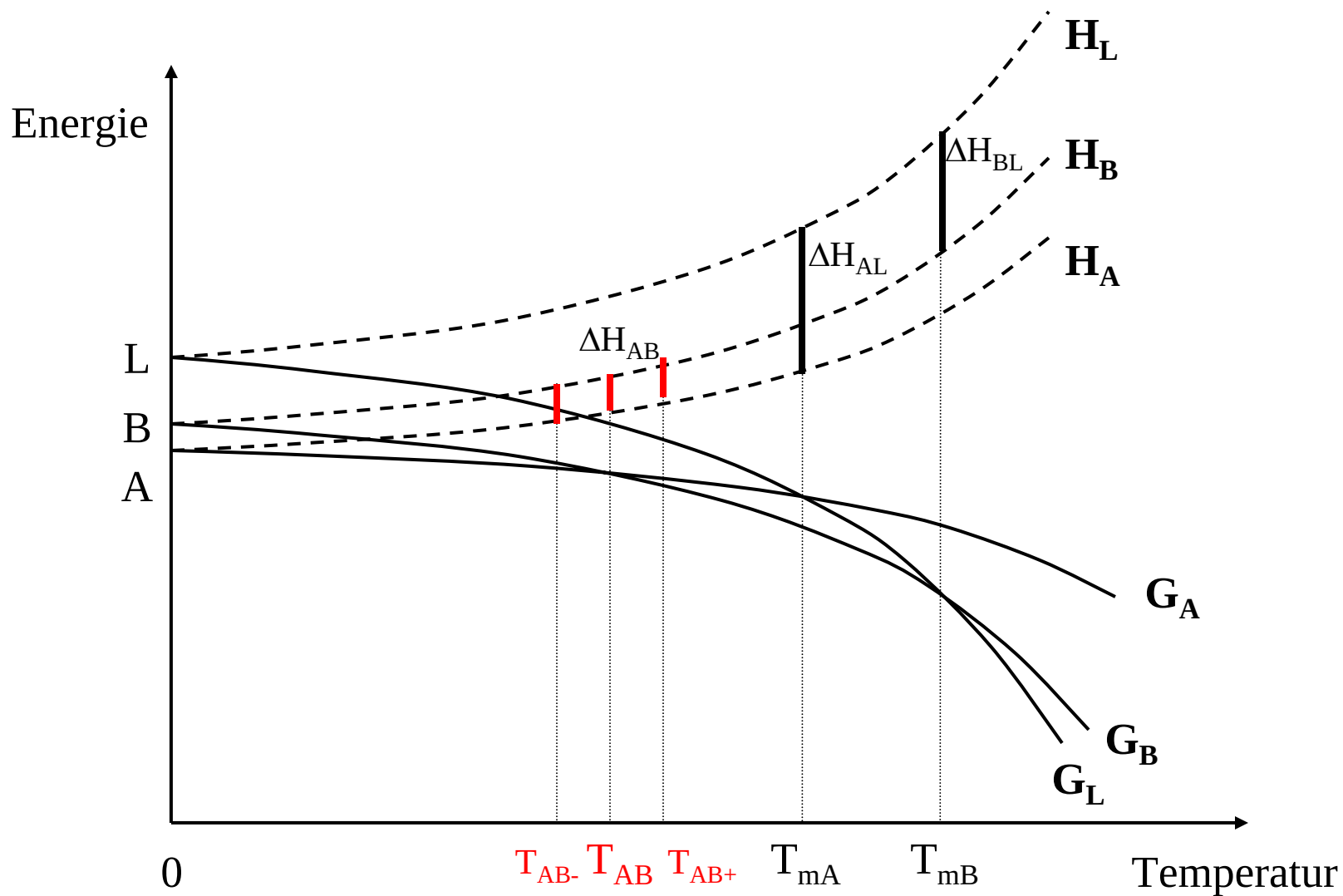
Enantiotropes System mit endothermer Umwandlung



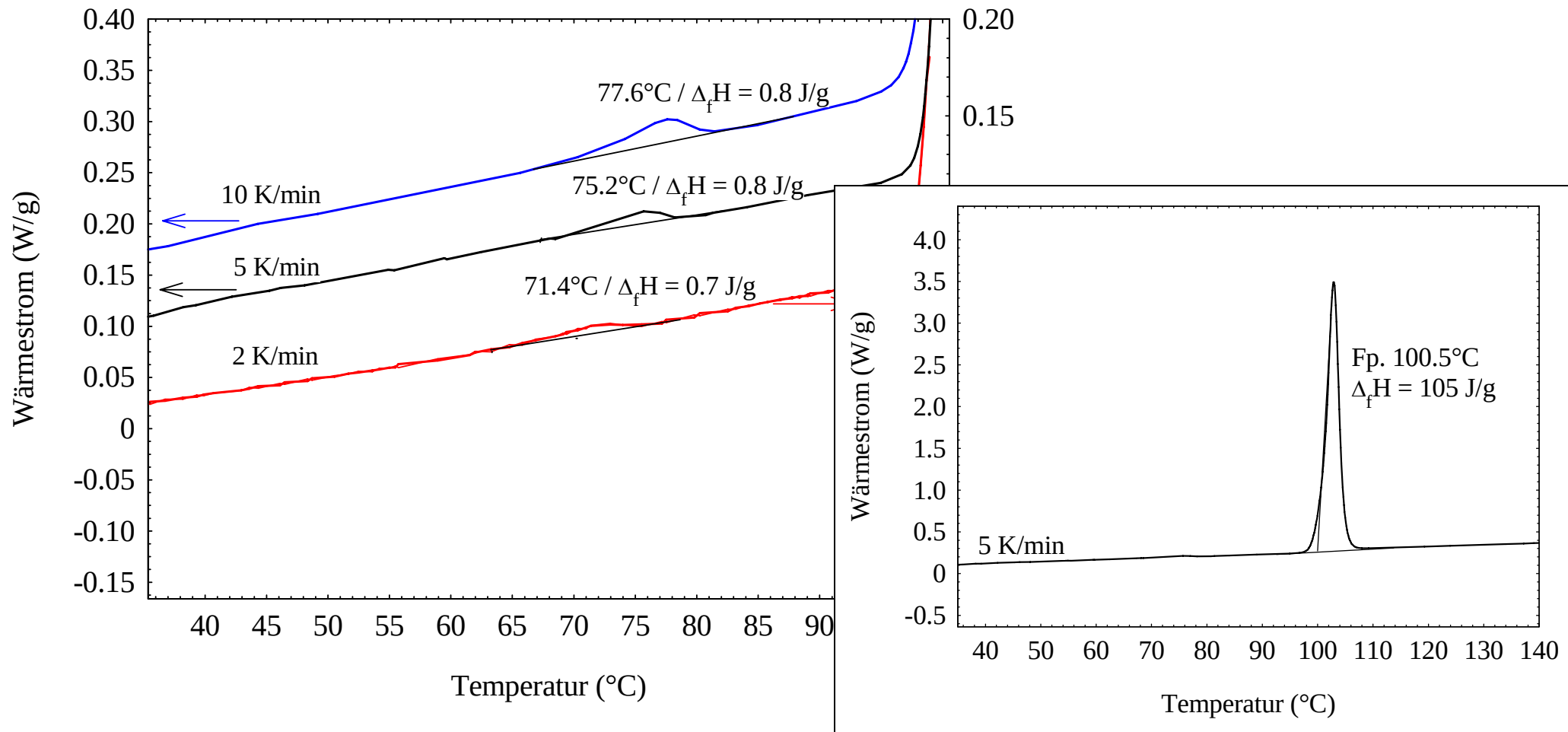
Beispiel - Enantiotropie - EMD 66352



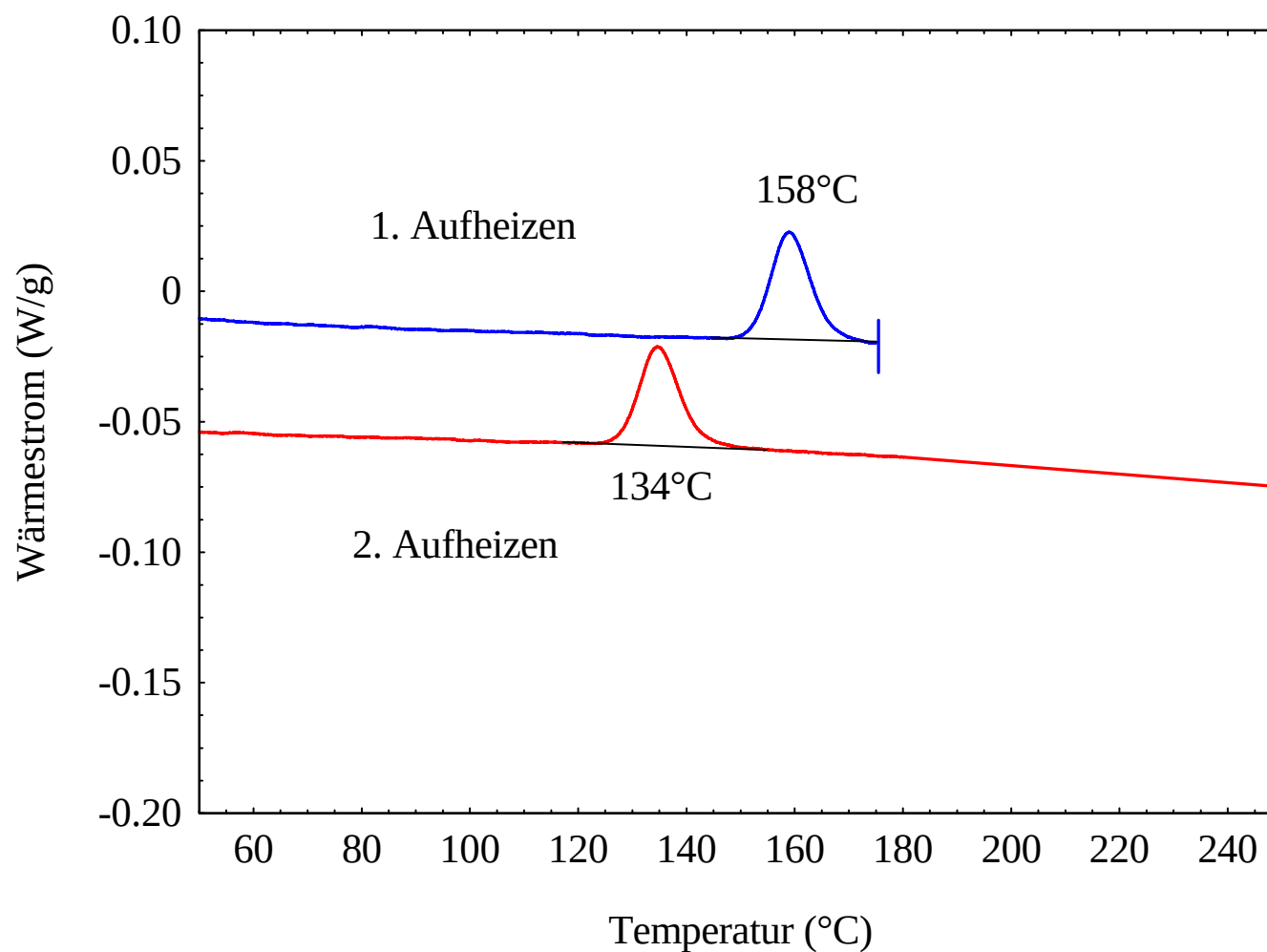
Enantiotropes System mit endothermer Umwandlung



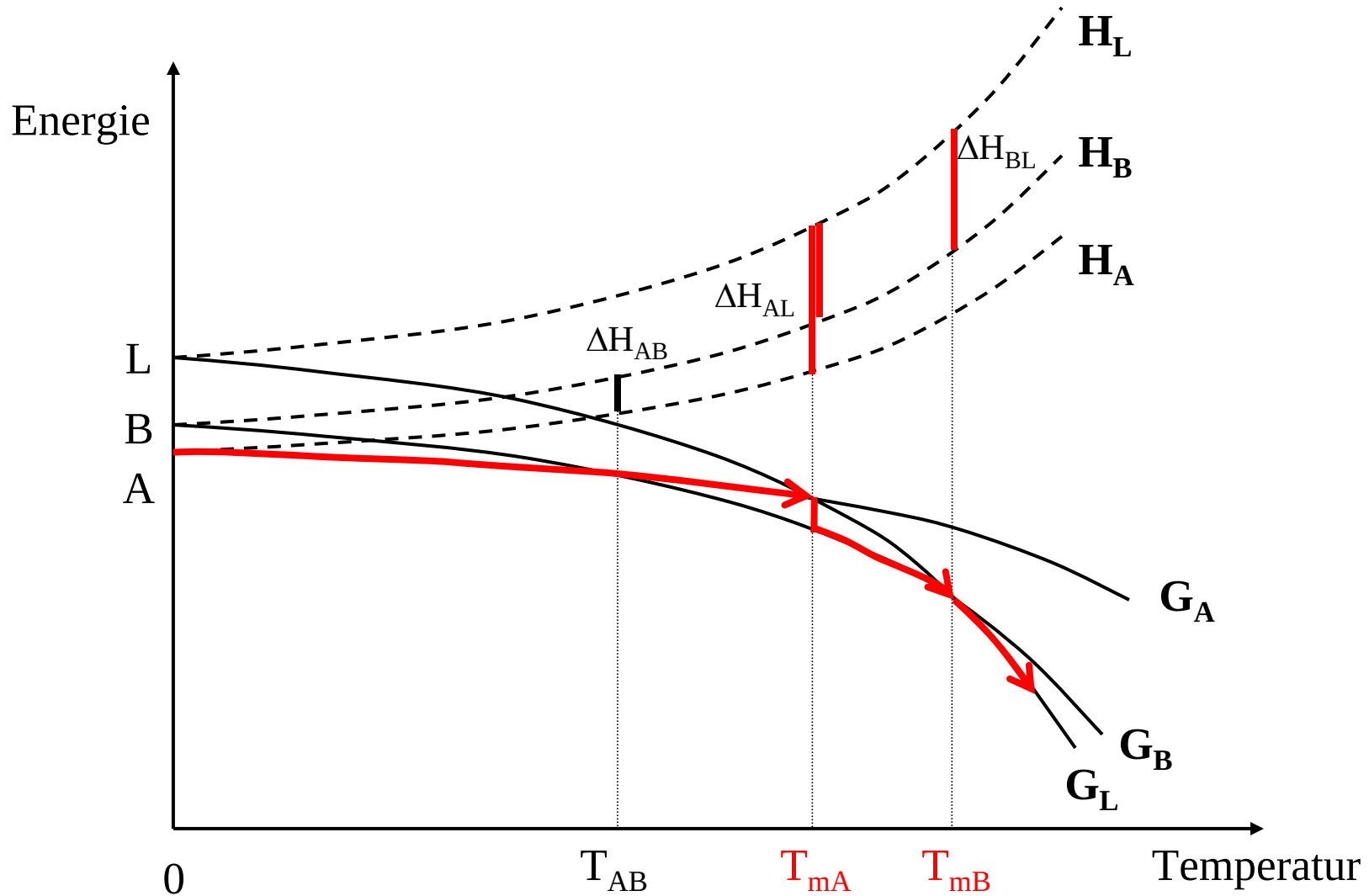
Beispiel - Enantiotropie - Bisoprolol



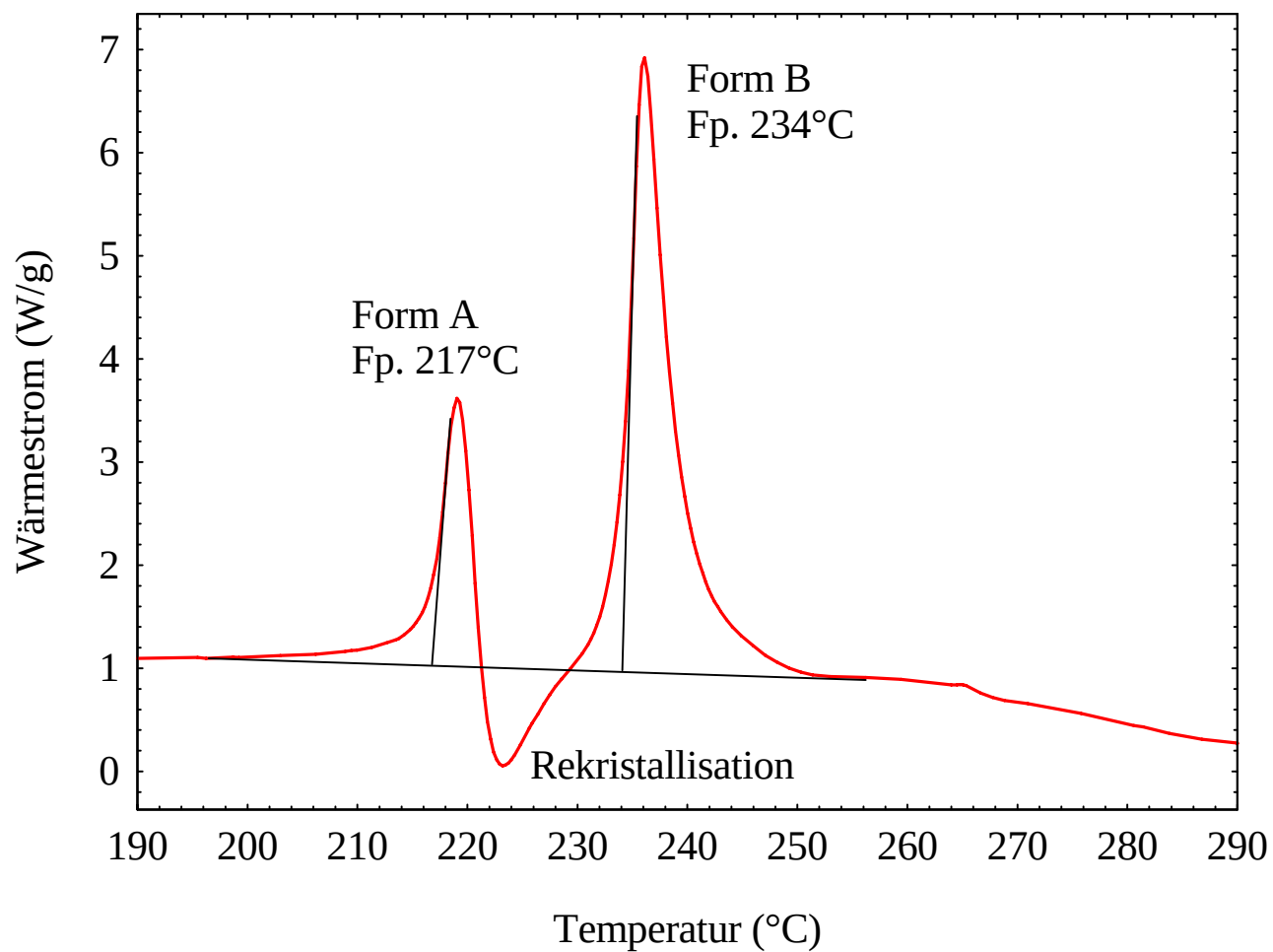
Beispiel - Enantiotropie - EMD 122946



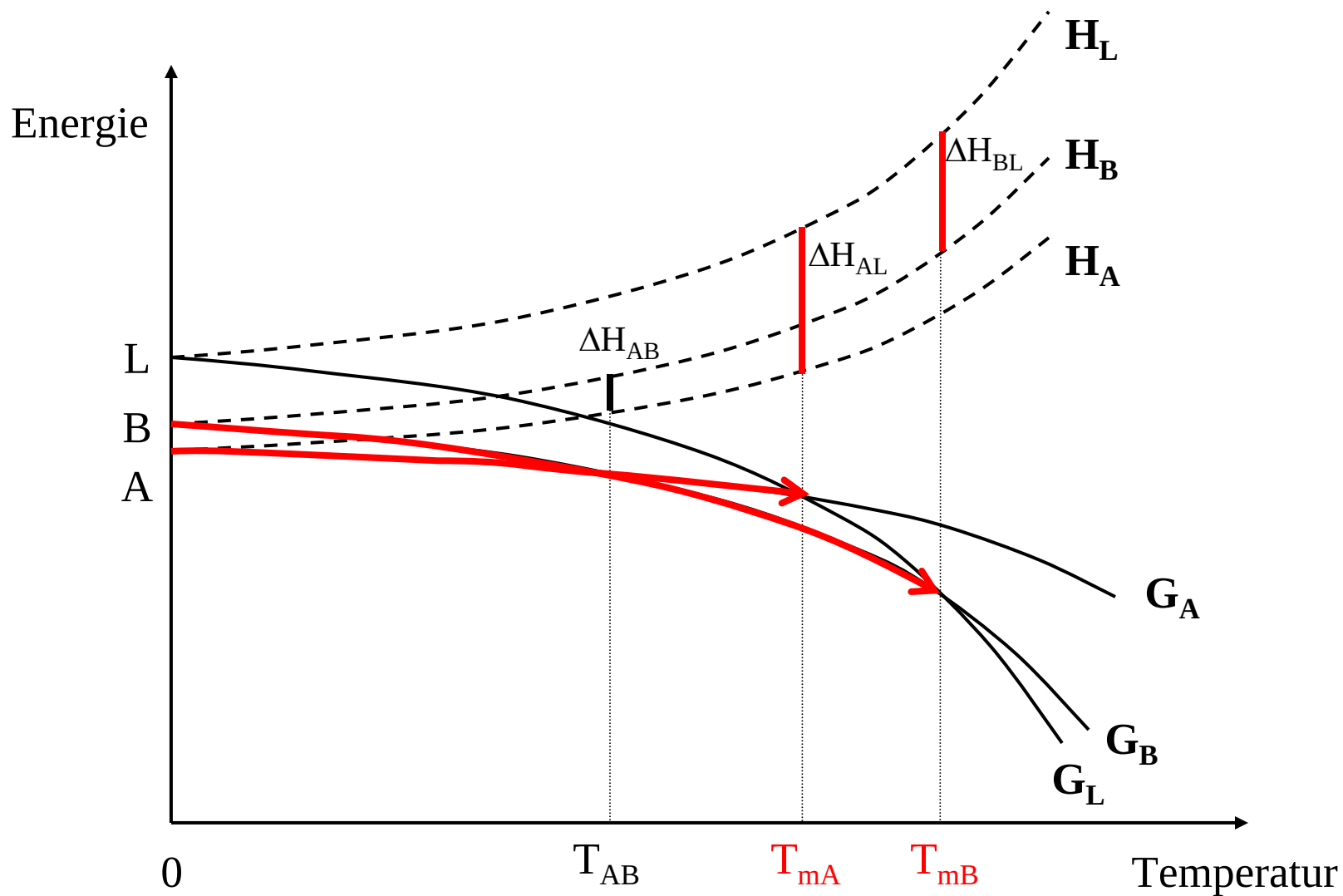
Enantiotropes System mit Rekristallisation aus der Schmelze



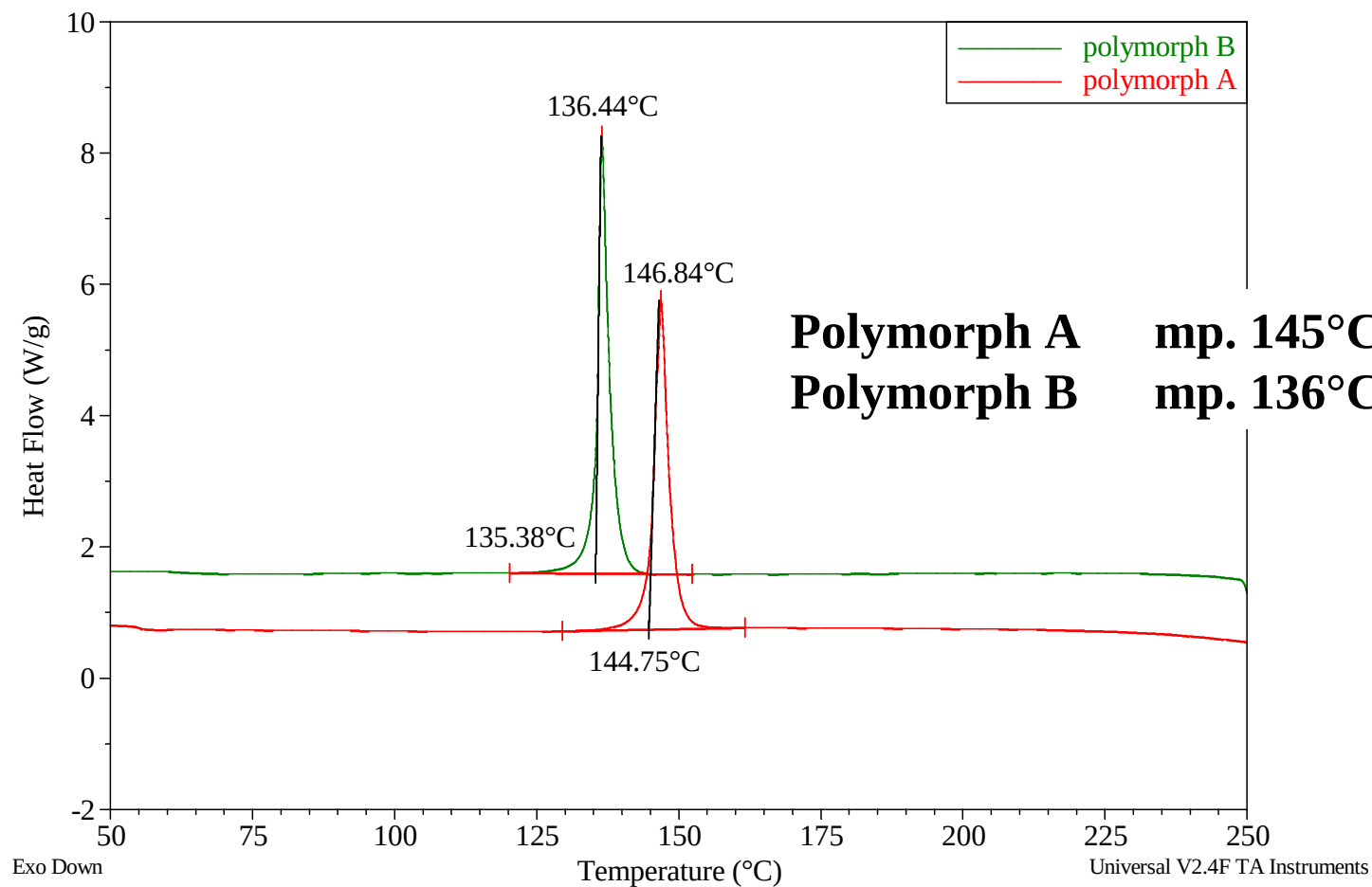
Beispiel - Enantiotropie - Dexamethasonacetat



Enantiotropes System ohne Umwandlung



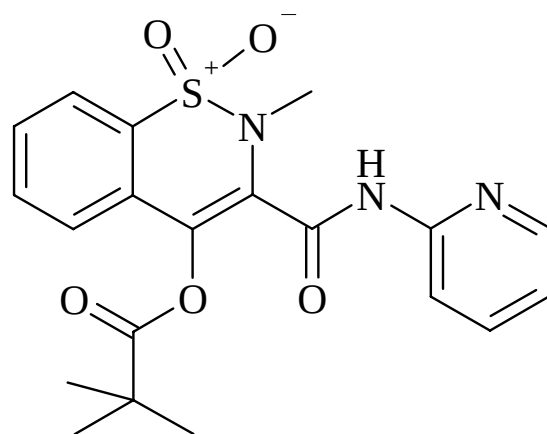
Enantiotropes System ohne Umwandlung



Enantiotropes System ohne Umwandlung

Piroxicam Pivalat	Polymorph I	Fp. 154°C, $\Delta_f H = 78.8$ J/g
	Polymorph II	Fp. 136°C, $\Delta_f H = 81.4$ J/g

Giordano, F.; Gazzaniga, A.; Moyano, J.R.; Ventura, P.; Zanol, M.; Peveri, T.; Carima, L.:
J. Pharm. Sci. 87 (1998) 333-337



Enantiotropes System ohne Umwandlung

RG 12525

Rhone-Poulenc Rorer

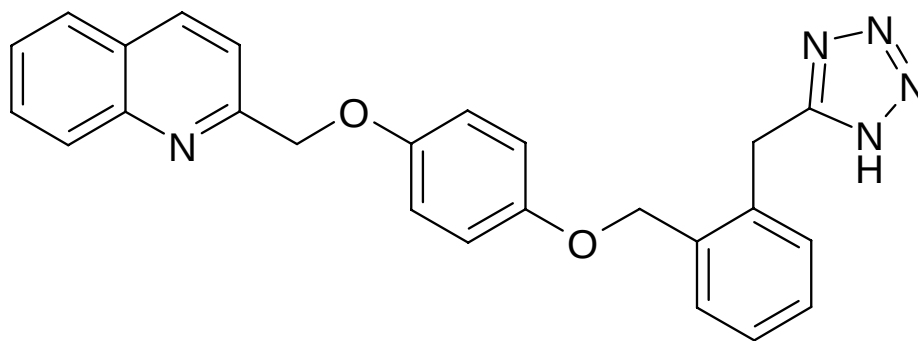
Polymorph I Fp. 154.9°C, $\Delta_f H = 46.9$ kJ/mol

$\Delta_f H^s = 110.8$ J/g

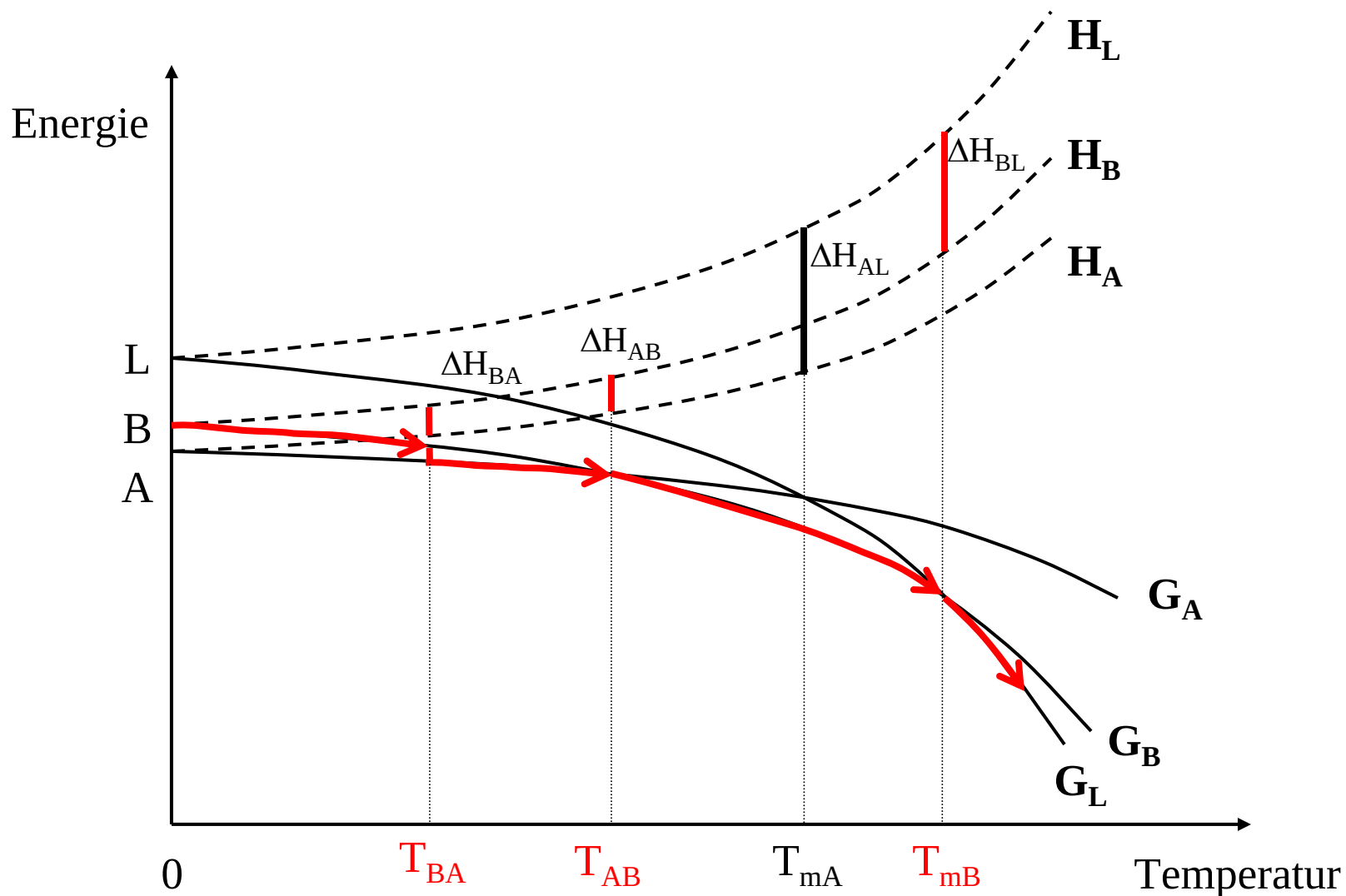
Polymorph II Fp. 158.1°C, $\Delta_f H = 43.1$ kJ/mol

$\Delta_f H^s = 101.8$ J/g

Carlton, R.A.; Difeo, T.J.; Powner, T.H.; Santos, I.; Thompson, M.D.:
J. Pharm. Sci. 85 (1996) 461-467



Enantiotropes System mit exothermer und endothermer Umwandlung



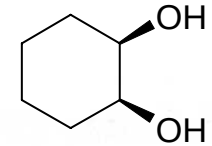
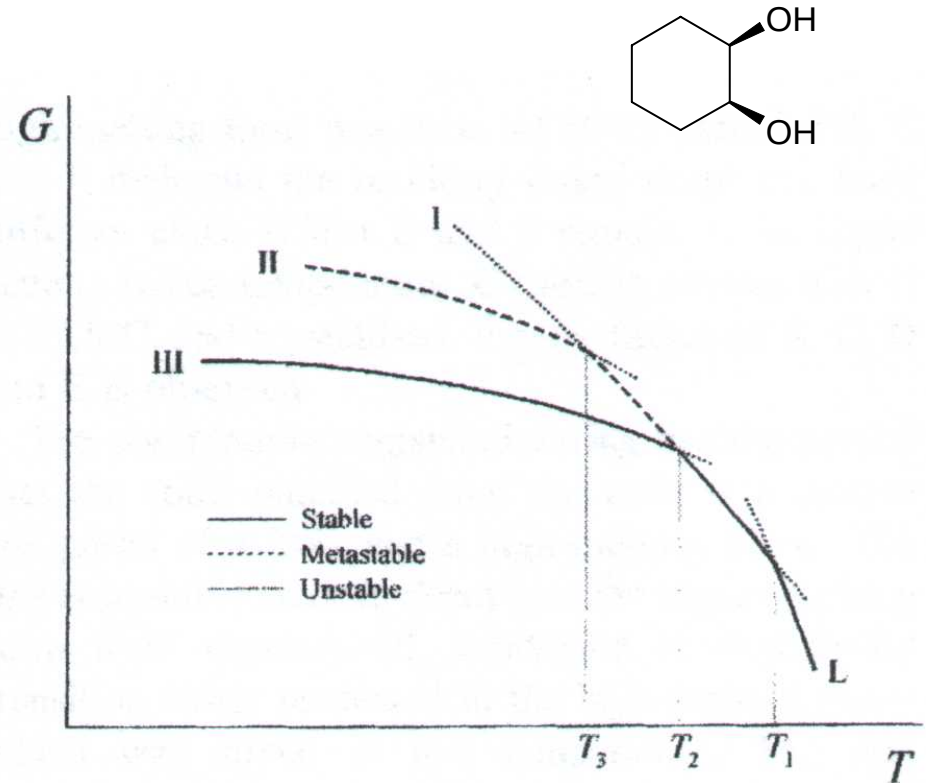
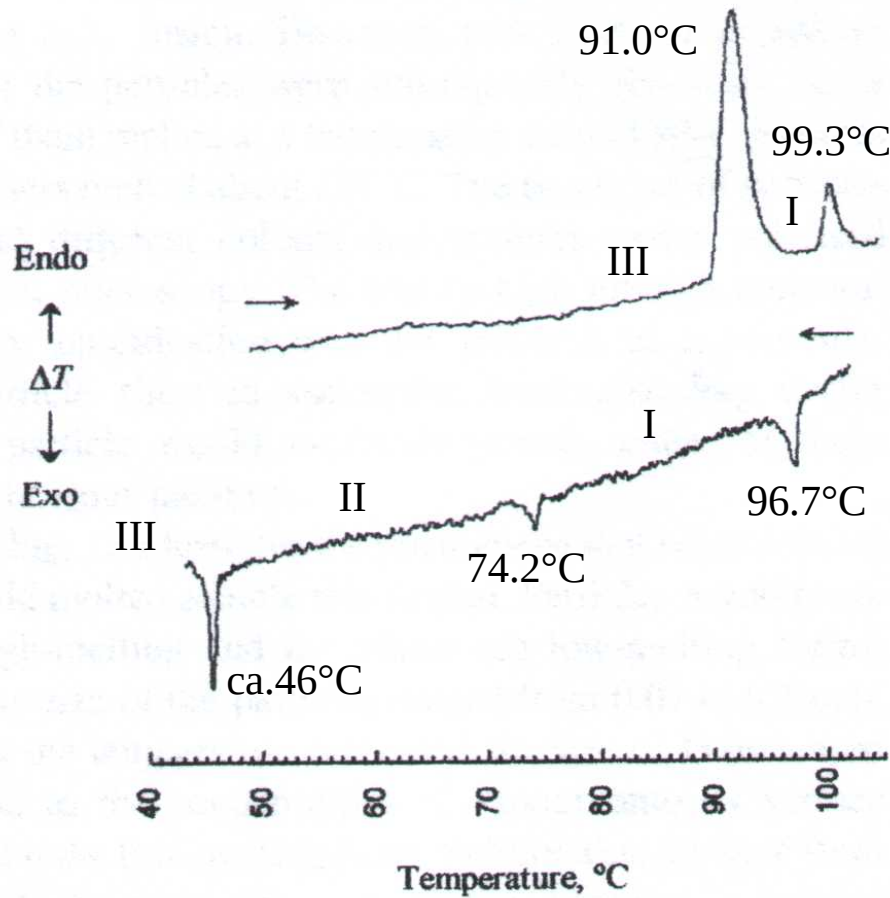
Interpretation von thermoanalytischen Messungen



Experimentelle Absicherung und Bestätigung von Stabilitätszuordnungen

- ▶ Heiz-Kühl-Zyklen (reversible/irreversible Prozesse)
- ▶ Heizratenvariation (kinetische Effekte)
- ▶ Wartephases (kinetische Effekte)
- ▶ Untersuchung von Mischungen von Kristallformen
- ▶ Kombination thermoanalytischer Methoden (DSC, TGA, Thermomikroskopie, HT-XRD)
- ▶ Zusatzexperimente (Langzeitlagerung, Lösungsgleichgewichte)

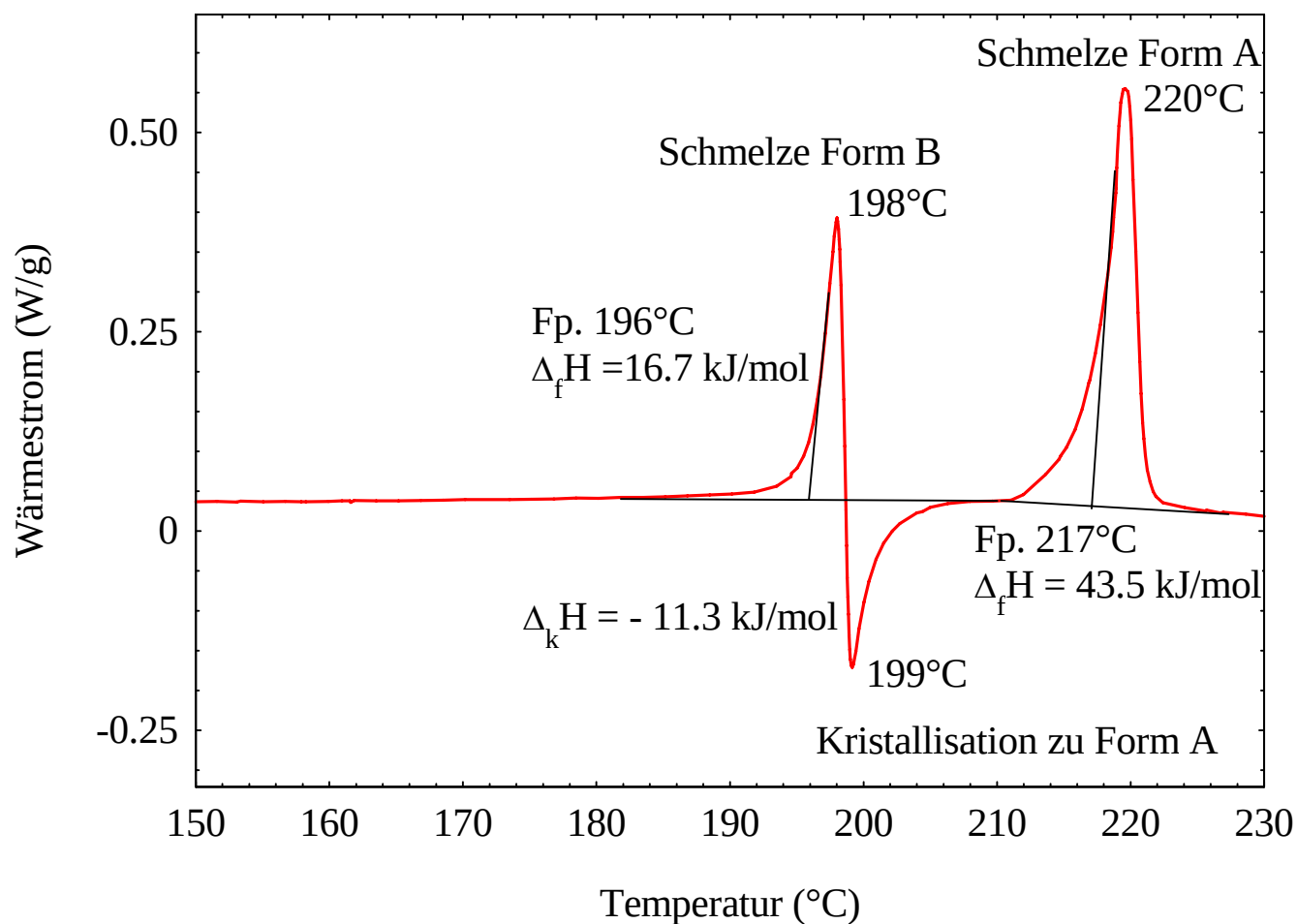
Heiz-Kühl-Experimente - Beispiel cis-1,2-Cyclohexandiol



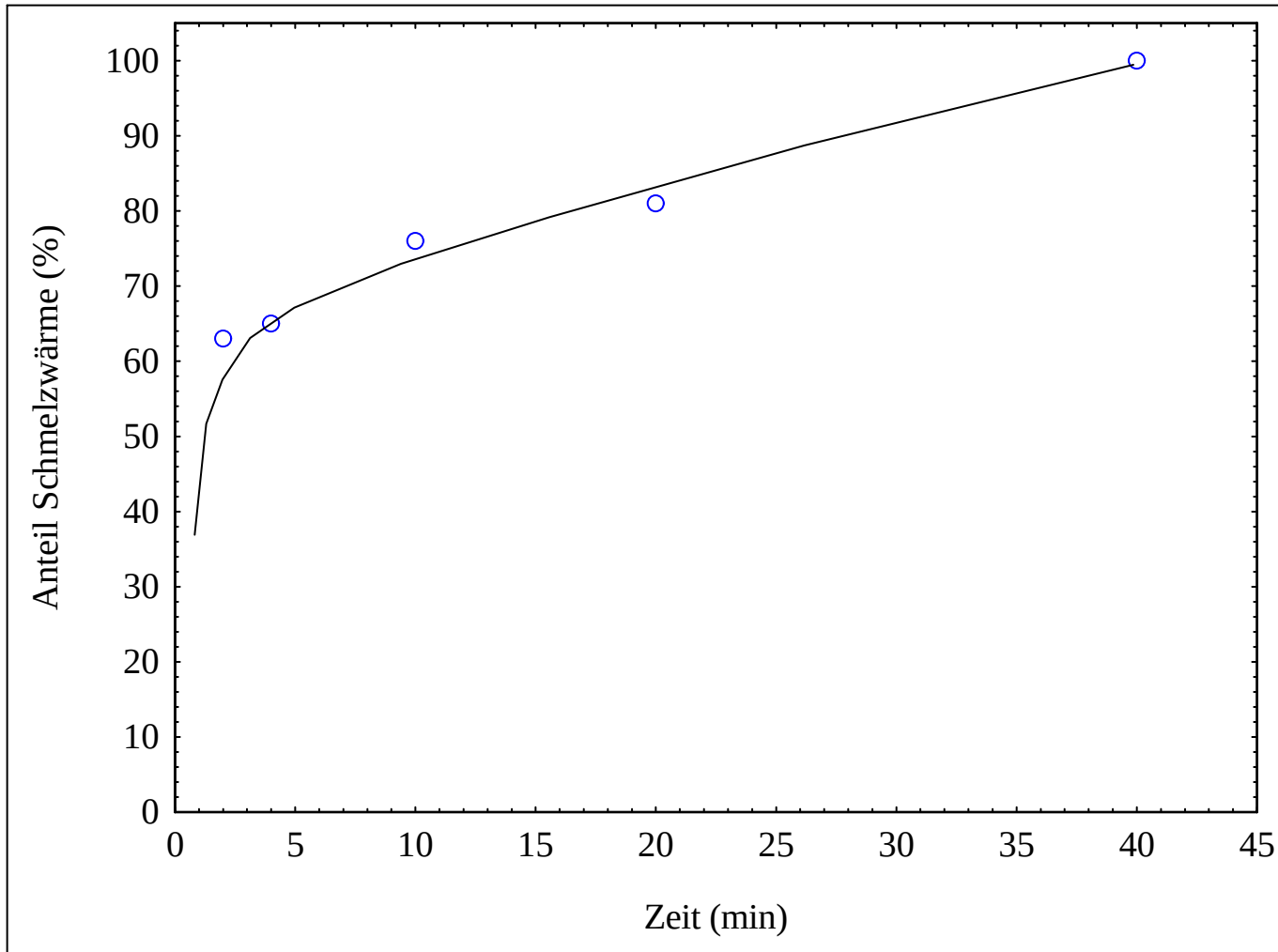
Quelle: Leitao, M.L.P.; Castro, R.A.E.; Costa, F.S.; Redinha, J.S.: *Thermochim. Acta* 378 (2001) 117-124

Schmelze/Rekristallisation - Heizratenabhängigkeit

1 : 1 Gemisch aus Form A und B von Asimadoline



Schmelze/Rekristallisation - Heizratenabhängigkeit



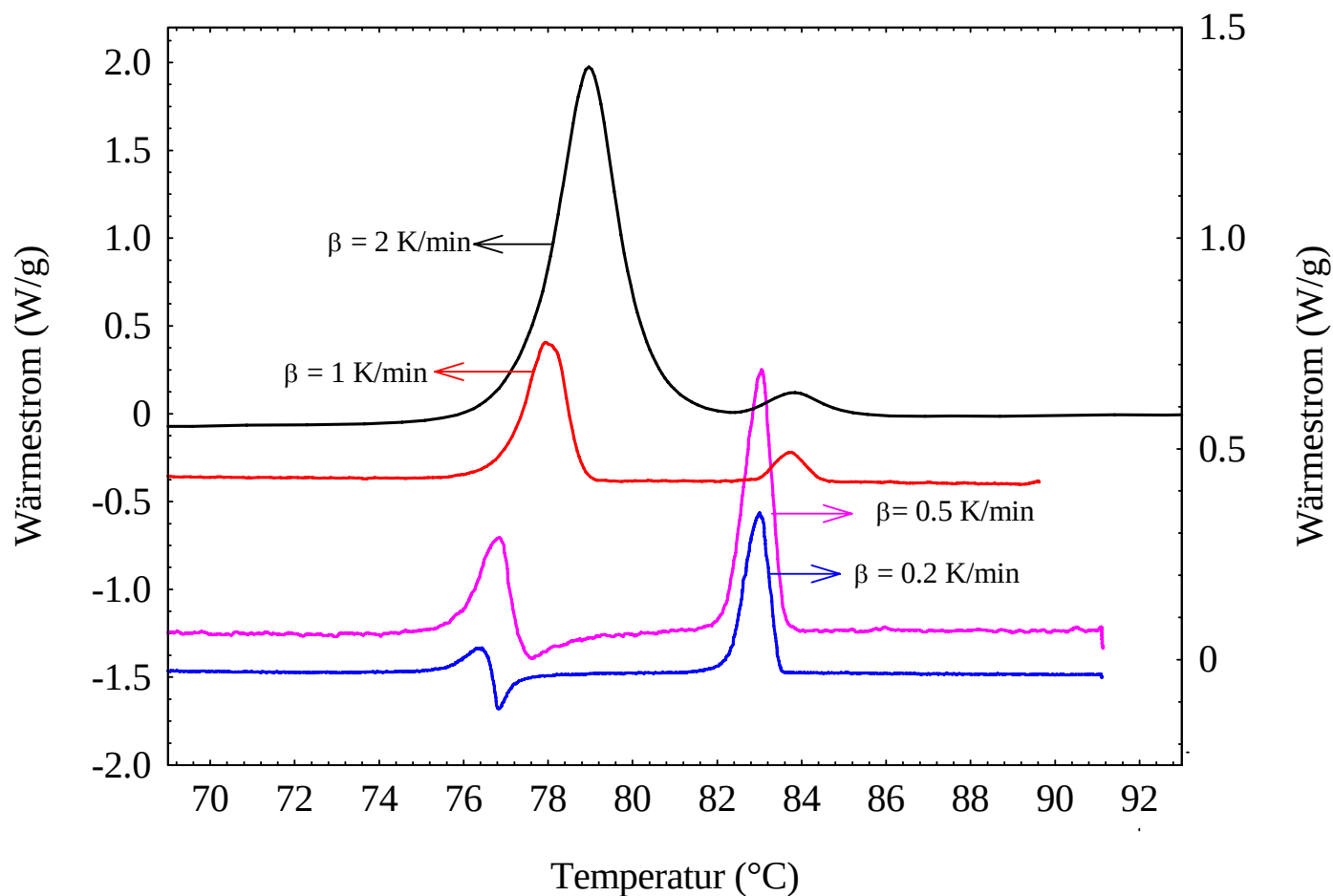
Zeitdifferenz zwischen dem Durchlaufen der Schmelzpunkte

$$t_{\text{diff}} = \frac{\Delta T}{\beta}$$

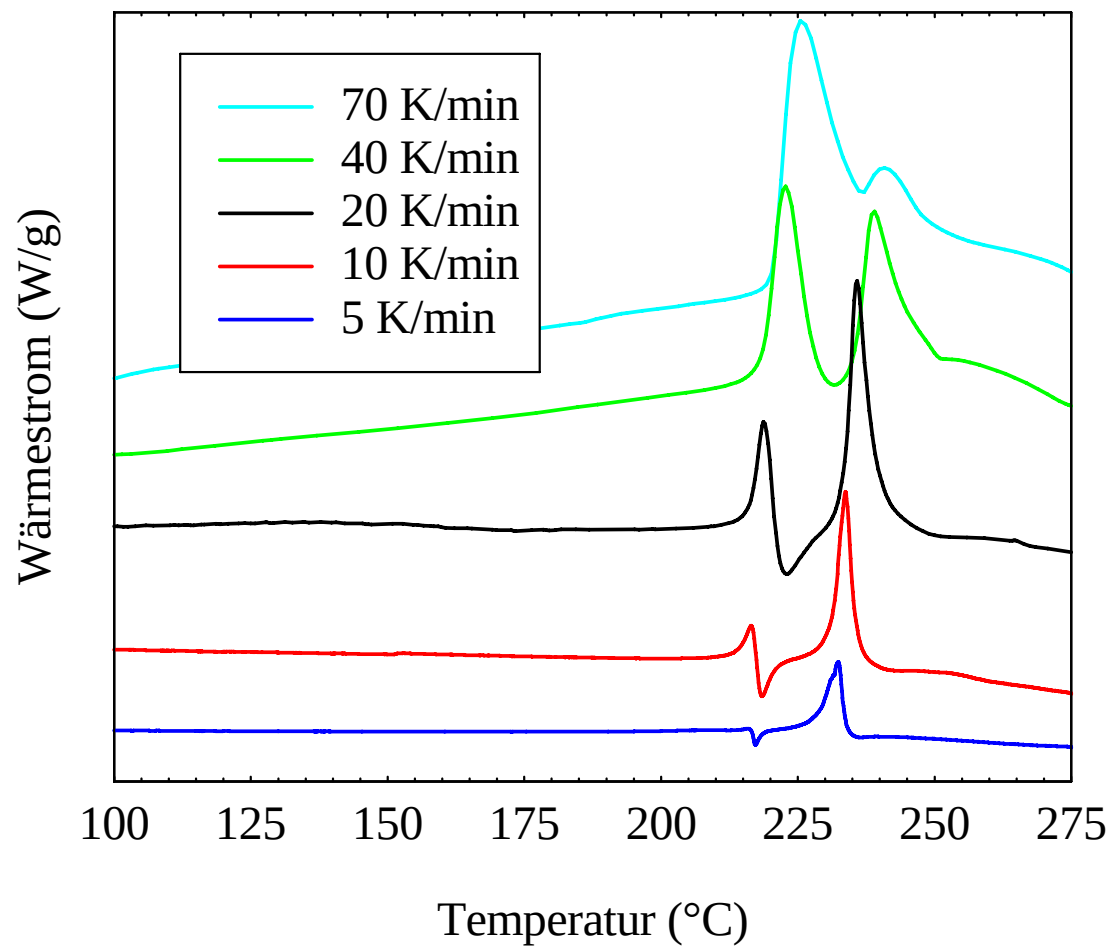
$$x_{\text{krist}} = \frac{\Delta_f H_{\text{real}}}{\Delta_f H_{\text{theo}}}$$

gemessene Schmelzwärme in Relation zur bei vollständiger Umwandlung möglichen Schmelzwärme

Schmelze/Rekristallisation - Heizratenabhängigkeit Parsol 1789



Schmelze/Rekristallisation - Heizratenabhängigkeit Dexamethasonacetat



Form A Fp. 217°C
Form B Fp. 230°C