

Kristallisationsverhalten von polymorphen Pharmazeutika in
nanoporösen CPG-
Einfluss von Porengröße und Oberflächenmodifikation

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät II
Chemie, Physik und Mathematik

der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Nicole Sonnenberger
geb. am 27. April 1987 in Sangerhausen

Gutachter:

1. Prof. Thomas Hahn (Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg)
2. Prof. Patrik Huber (Technische Universität Hamburg)
3. Prof. Mario Beiner (Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg/ Fraunhofer IMWS)

Halle (Saale), im Juli 2019

Datum der Verteidigung: 14. Juli 2020

-Meiner Familie gewidmet.-

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. Hahn sowie Herrn Prof. Dr. Beiner für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit in seinem Arbeitskreis, sowie die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung.

Ebenso gebührt mein Dank Prof. Dr. Enke und seiner Arbeitsgruppe für die Bereitstellung der CPG-Membranen, ebenso wie für die fachliche Beratung und Unterstützung bei diesem Projekt.

Ich danke Herrn Prof. Steinhart, Frau Anders und Frau Dr. Graubner für die Unterstützung und den fachlichen Austausch in der Projektgruppe.

Frau Bienias und Herrn Herwig danke ich für die Durchführung der Quecksilber-Intrusionsmessungen sowie besonders auch für die jederzeit gewährte fachliche und technische Unterstützung.

Ich danke Herrn Rückriem für die Unterstützung bei der Durchführung der Inversen Gaschromatographie sowie für die Unterstützung durch fachliche Diskussionen und die Möglichkeit zur Nutzung interner Vorarbeiten.

Herrn Björn Geyer vom Reutlingen Research Institute danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen mittels Inverser Gaschromatographie.

Herrn Prof. Saalwächter und Herrn Golytsin danke ich für die Unterstützung und die Durchführung von NMR-Messungen sowie den fachlichen Austausch und die Möglichkeit zur Nutzung interner Vorarbeiten.

Dem SFB TRR 102 danke ich für die Aufnahme und die wertvollen Diskussionen sowie die Möglichkeiten zum Austausch auch über die Fachgebiete hinaus.

Der Arbeitsgruppe Mikro- und Nanostrukturbasierte Polymerverbundwerkstoffe möchte ich für das angenehme Arbeitsklima, sowie für die jederzeit gewährte Unterstützung und Beratung herzlich danken. Neben Prof. Beiner gilt mein Dank insbesondere Dr. Nitin Shingne, Dr. Nasir Mahmood, Dr. Celilia Aguiar da Silva, Dr. Tamur Babur und Xiao Meng sowie den Kolleginnen und Kollegen des Fraunhofer IMWS.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie.

Inhalt

1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Theoretischer Teil	4
2.1 Grundlagen der Kristallisation	4
2.1.1 Thermodynamische Grundlagen	4
2.1.2 Keimbildung und Kristallwachstum	7
2.2 Polymorphismus	10
2.3 Kristallisation in nanoskopischen Hohlräumen- Gibbs- Thomson- Verhalten	13
2.4 Wirtssystem Controlled Pore Glas	14
3 Experimenteller Teil	20
3.1 Gastssysteme	20
3.1.1 Acetaminophen	20
3.1.2 Ibuprofen	21
3.2 Probenpräparation	22
3.3 Oberflächenmodifizierung	26
3.4 Messmethoden	28
3.4.1 Quecksilber- Porosimetrie	28
3.4.2 Inverse Gaschromatographie	30
3.4.3 Leistungskompensierte Differenzkalorimetrie	37
4 Resultate	41
4.1 Charakterisierung der Wirtssysteme	41

4.1.1 Strukturelle Charakterisierung mittels Quecksilberintrusion	42
4.1.2 Oberflächenenergetische Untersuchung der Wirtssysteme	45
4.2 Bestimmung des Füllgrades	49
4.3 Einfluss der Porengröße auf das Kristallisations-/ Schmelzverhalten	52
4.3.1 Modellsystem Acetaminophen	52
4.3.2 Acetaminophen im Porensystem CPG	54
4.3.3 Gastsystem Ibuprofen	59
4.4 Einfluss der Oberflächenenergie auf das Kristallisations-/ Schmelzverhalten	65
5 Diskussion	71
5.1 Einfluss der Oberflächensituation auf die Polymorphengeneration	72
5.2 Einfluss der kritischen Keimgröße auf die Polymorphengeneration	75
5.3 Einfluss der Gleichgewichtsthermodynamik auf die Polymorphengeneration	77
5.4 Einfluss der Oberflächenenergie auf den amorphen Layer	90
6 Zusammenfassung	95
7 Anhang	98
8 Quellen	101
9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	106
Lebenslauf	112
Eidesstattliche Erklärung	113

1 Einleitung und Zielsetzung

Bei der Verwendung von Pharmazeutika treten häufig Nebenwirkungen auf, die für den Anwender schwerwiegende Folgen haben können oder zumindest unerwünschte Begleiterscheinungen mit sich bringen [1]. Pharmazeutika wie Acetaminophen [2] (Handelsname Paracetamol), Ibuprofen [3], Lifibrol [4], Aspirin [5], Piroxam [6] oder eine Vielzahl weiterer Medikamente weisen Polymorphismus auf [2]. Dieser Umstand kann genutzt werden, um gezielt den kristallinen Zustand des Arzneimittels zu nutzen, die für die jeweilige Anwendung optimal ist.

Polymorphismus ist bei einer Vielzahl von Material nachgewiesen. Dazu gehören beispielsweise synthetische Makromoleküle [8, 9], Pigmente [10, 11], Proteine [12- 14] aber auch einige Lebensmittel (z.B. Schokolade) [15]. Polymorphismus wurde zuerst von Mitscherlich beobachtet, der für verschiedene Phosphat- und Arsensalze nachwies, dass diese in verschiedenen Kristallstrukturen vorkommen [2, 16, 17].

Im Anwendungsfall von Pharmazeutika führt der Polymorphismus dazu, dass Eigenschaften wie die Verträglichkeit, Löslichkeit [18] oder Bioverfügbarkeit [1, 16] in bestimmten Polymorphen verbessert werden können. In der Anwendung dieser Medikamente können diese veränderten Eigenschaften dazu führen, dass insgesamt weniger Medikamente eingenommen werden müssen und die Nebenwirkungen reduziert werden können [1].

Da die Applikation aber normalerweise in der Bulkphase stattfindet, ist in der pharmazeutischen Praxis meist nur die stabile Form der Arzneimittel nutzbar. Deutlich besser geeignete polymorphe Modifikationen, die verbesserte Eigenschaften aufweisen, stellen metastabile Zustände dar. Um diese polymorphen Formen zugänglich zu machen, hat sich die Einkapselung von Materialien in nanoporöse Wirtssysteme in den letzten Jahren als eine effiziente Methode des „crystal engineering“ erwiesen [19-31]. Dabei ist es möglich, das Trägersystem selbst, aber auch dessen Oberflächeneigenschaften an den Porenwänden zu variieren.

Als nanoporöse Wirtssysteme können Materialien wie beispielsweise poröses Glas (Controlled Pore Glass, CPG) [20- 25], Polymere [20, 21, 32] oder anodisiertes Aluminiumoxid (AAO) [22, 26, 33, 34] genutzt werden. Diese weisen typischerweise Porengrößen im Bereich von 5-100 nm auf. Anwendung finden poröse Trägersysteme in zahlreichen Anwendungsgebieten. So wurde beispielsweise der Effekt der Einkapselung in poröse Trägersysteme auf Gastssysteme wie beispielsweise Alkane [35- 37] oder auch flüssigkristalline Systeme [38- 41] aber auch Wasser [42- 44] in den letzten Jahren intensiv untersucht. Auf Grund ihrer Anwendungsrelevanz in der Medizin liegt der Fokus dieser Arbeit jedoch auf Pharmazeutika, die Polymorphismus aufweisen.

Auch wenn bereits thermodynamische Modelle bekannt sind, die die Keimbildungs- und Kristallwachstumsprozesse [26, 28] von polymorphen Materialien beschreiben [25], sind die Hintergründe des veränderten Verhaltens von polymorphen Materialien in nanoporösen Systemen bisher nicht vollständig verstanden. Die Rolle der Oberflächenenergie der Wirts- und Gastssysteme wurde in diesem Kontext bisher nicht abschließend geklärt. Um eine gezielte Steuerung des polymorphen Zustands in Trägersystemen zu ermöglichen und damit ein gezieltes „crystal engineering“ zu realisieren ist es notwendig, die Situation zwischen Trägerwand und Gastsystem möglichst genau zu kennen. Dazu ist es von besonderem Interesse, ob die Gastssysteme in direktem Kontakt zum Trägersystem stehen oder einen Übergangphase Träger- und Gastsystem separiert.

Für diese Arbeit wurde poröses Glas (CPG) als Trägermaterial (Wirtssystem) gewählt, da dieses auf Grund seiner Stabilität, Biokompatibilität und der Möglichkeit der gezielten Porengrößeneinstellung die Einkapselung von polymorphen Substanzen ermöglicht. Verwendet wird CPG im Porengrößenbereich von 4 bis 89 nm. Als Gastssysteme wurden Acetaminophen (Handelsname Paracetamol) und Ibuprofen gewählt, die einen gut definierten Polymorphismus aufweisen und in der Praxis häufig Anwendung finden.

Für die Infiltration der Gastssysteme wird ausschließlich die Befüllung aus der Schmelze gewählt, da dies im Vergleich zu anderen Befülltechniken deutlich höhere Beladungsgrade ermöglicht [1].

Ziel dieser Arbeit ist eine systematische Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren, die zur gezielten Beeinflussung des polymorphen Zustands von Arzneimittel in Nanoporen genutzt werden können und die Grundlage für die technische Anwendung im Bereich des „crystal engineering“ bilden. Dazu wird die Polymorphismus-Steuerung an pharmazeutischen Systemen in nanoskopischen Hohlräumen untersucht. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen steht insbesondere der Einfluss der Porengröße des Trägersystems CPG und der Einfluss der Oberflächenenergie der CPG-Porenwand im Fokus. Dazu werden die Eigenschaften der verwendeten Wirtssysteme systematisch variiert. Neben der gezielten Einstellung verschiedener Porendurchmesser in den CPG-Wirtssystemen durch Veränderung der strukturlenkenden und strukturbestimmenden Parameter im Herstellungsprozess soll auch die Oberfläche der Porenwände gezielt modifiziert werden. Dazu sind entsprechende chemische und thermische Verfahren zu identifizieren und deren Einfluss auf die Oberflächensituation zu bestimmen. Der Einfluss der verwendeten Modifizierungstechniken ist nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ nachzuweisen.

Am Wirtssystem CPG und den Gastsystemen Acetaminophen und Ibuprofen soll eine gezielte Herstellung und Stabilisierung verschiedener polymorpher Zustände erfolgen. Die Zuordnung der Polymorphe soll auf Grundlage thermodynamischer Untersuchungen der infiltrierten Wirt-Gastsysteme erfolgen. Dazu sind thermodynamische Parameter der Systeme zu ermitteln.

Neben dem thermodynamischen Verhalten des Gastsystems im Porensystem fokussiert sich diese Arbeit auf der Analyse der Situation an der Grenzfläche Kristall-Porenwand. Dazu wird untersucht, ob die Gastsysteme im Trägersystem CPG vollständig kristallisationsfähig sind oder immobilisierte amorphe Layer des Gastsystems an den Porenwänden existieren. Im Fall der Existenz amorpher Layer ist insbesondere die Layerdicke von Interesse.

Ist ein amorpher Layer nachweisbar, ist der Einfluss der Oberflächenenergie der CPG-Porenwände durch gezielte Modifizierung der Oberflächeneigenschaften auf die Dicke des amorphen Layers zu untersuchen.

2 Theoretischer Teil

2.1 Grundlagen der Kristallisation

In diesem Kapitel werden thermodynamischen Grundlagen der Kristallisation beschrieben [2] sowie wichtige Aspekte des Polymorphismus [45] dargestellt.

2.1.1 Thermodynamische Grundlagen

Materialien können in verschiedenen Modifikationen vorliegen. Im amorphen Zustand weisen die Atome untereinander nur eine Nahordnung, jedoch keine Fernordnung auf, daher verhält sich das Material isotrop. Die Dichte des Materials ist geringer als im kristallinen Zustand.

Als Kristall wird ein Festkörper bezeichnet in dem die Atome dreidimensional periodisch angeordnet sind. Es liegt eine Fernordnung im Material vor, was zumindest lokal zu einer Anisotropie im System führt. Für polykristalline Systeme mit einer Vielzahl von individuellen Keimen mittelt sich diese Anisotropie in einer makroskopischen Probe aus, während dieser Effekt in Einkristallen auch makroskopisch beobachtbar ist. Der amorphe Zustand ist auf Grund seiner höheren Gibbs'schen freien Energie metastabil und geht bei hinreichender Mobilität im System in den stabilen kristallinen Zustand über.

Die freie Energie eines Systems in einem bestimmten Zustand wird durch die Gibbs'sche Freie- Energie- Gleichung (Gl. 2.1) beschrieben.

$$G = H - T \cdot S \quad (2.1)$$

Dabei ist G die Gibbs'sche freie Energie, H die Enthalpie, T die absolute Temperatur und S die Entropie des Systems. Die Temperaturabhängigkeit der einzelnen Komponenten lässt sich mit Hilfe der spezifischen Wärmekapazität bei konstantem Druck c_p

ausdrücken und ist im Folgenden dargestellt (Abbildung 1). Die spezifische Wärmekapazität ist definiert als die Energiemenge, die nötig ist, um ein Gramm eines Stoffes um 1 K zu erwärmen. Sie kann sowohl bei konstantem Druck c_p als auch bei konstantem Volumen c_V experimentell bestimmt werden. Es gilt $c_p = \frac{dH}{dT}$ und $c_V = \frac{dU}{dT}$, mit U der inneren Energie des System.

Die Temperaturabhängigkeit von Enthalpie (Gleichung 2.2) und Entropie (Gleichung 2.3) ist wie folgt definiert und in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

$$H(T) = \int_0^T c_p dT + H_0 \quad (2.2)$$

$$S(T) = \int_0^T \frac{c_p}{T} dT \quad (2.3)$$

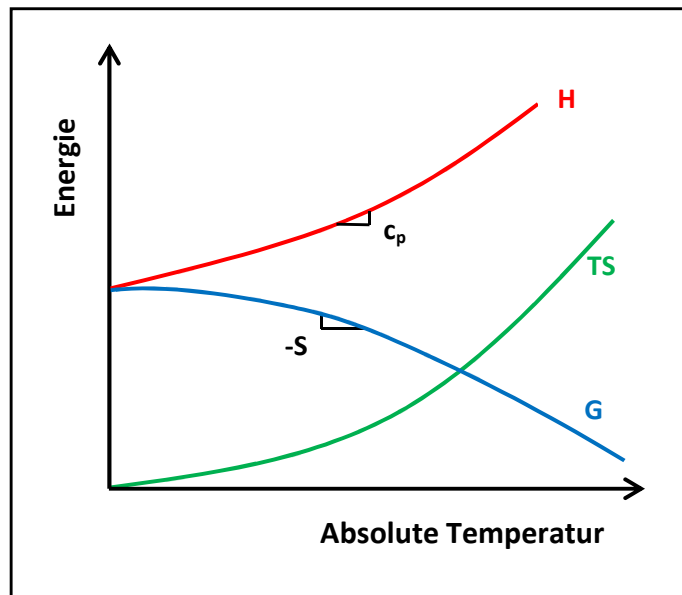


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Gibbs'schen freien Energie, sowie deren Komponenten Enthalpie und Entropie.

Sowohl die Enthalpie als auch die absolute Temperatur sind stets positiv. Somit ergibt sich auch für den Anstieg und damit die spezifische Wärmekapazität stets ein positiver Wert, der mit zunehmender Absoluttemperatur ansteigt. Für die Entropie des Systems gilt nach dem dritten Hauptsatz der Thermodynamik ebenfalls, dass diese stets positiv ist. Damit steigt mit zunehmender Temperatur der Entropieterm der freien Energie an, die Gibbs'sche freie Energie selbst verringert sich.

$$\Delta G_{A \rightarrow B} = \Delta H_{A \rightarrow B} - T \cdot \Delta S_{A \rightarrow B} \quad (2.4)$$

Für den Übergang von einem Zustand A in einen anderen Zustand B, beispielsweise die Kristallisation aus der Schmelze oder einen fest- fest Phasenübergang polymorpher Systeme, ergibt sich die in Gleichung 2.4 dargestellte Form der Gibbs'schen freien Energie. In Abbildung 2 ist die Temperaturabhängigkeit für einen kristallinen Festkörper im Vergleich zur Schmelze skizziert. Mit steigender Temperatur nähern sich die Isobaren an und überschneiden sich schließlich. Der Schnittpunkt, an dem $\Delta G = 0$ gilt, ist als Schmelzpunkt T_m des Systems definiert (Gleichung 2.5).

$$\Delta G = \Delta G_{\text{Kristall}} - \Delta G_{\text{Schmelze}} \equiv 0 \quad (2.5)$$

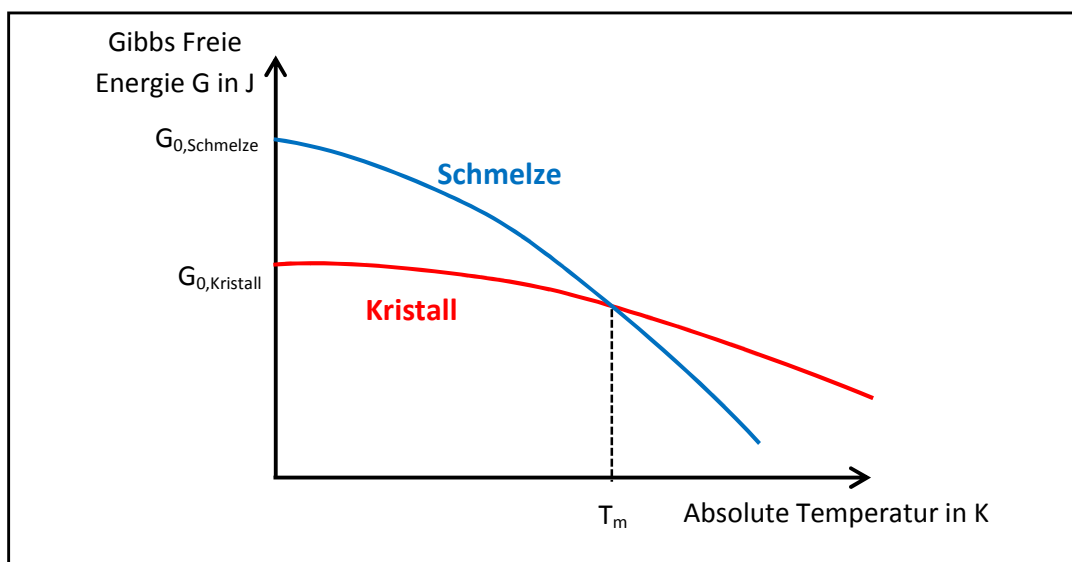


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Gibbs'schen freien Energie für zwei unterschiedliche Zustände- hier Kristall und Schmelze.

Analoges Verhalten zeigen auch die Gibbs'schen freien Energien für verschiedene Kristallmodifikationen im Bereich eines fest-fest Übergangs mit einer entsprechenden Phasenübergangstemperatur ($T_{A \rightarrow B}$) bei der $G_A = G_B$ gilt.

2.1.2 Keimbildung und Kristallwachstum

Das Entstehen eines Kristalls erfordert zwei Vorgänge- die Keimbildung und das Wachstum des entstandenen Kristalls. Der Mechanismus der Keimbildung beruht auf der Reduzierung der Gibbs'schen freien Energie des Systems und kann auf Basis zweier unterschiedlicher Mechanismen erfolgen. Man unterscheidet homogene und heterogene Keimbildung.

Bei der homogenen Keimbildung entstehen die Keime spontan durch Fluktuationsprozesse im flüssigen System. Im Vergleich zur heterogenen Keimbildung findet die homogene Keimbildung eher selten statt. Die homogene Keimbildungsrate, d.h. die Wahrscheinlichkeit der homogenen Keimbildung steigt mit abnehmender Temperatur.

Die heterogene Keimbildung findet an äußeren Oberflächen oder anderen Grenzflächen des Systems statt. Sie kann beispielsweise durch Fremdpartikel im System ausgelöst werden. In makroskopischen Proben dominiert gewöhnlich der Prozess der heterogenen Keimbildung. Dominant homogene Keimbildung wird dagegen häufig in mikroskopischen Tröpfchen oder Emulsionen beobachtet [7].

Wurden Keime im System gebildet, beginnt die primäre Wachstumsphase gefolgt vom sekundären Wachstum, welches sich an der Kristallwachstumsfront abspielt. Neben der Kristallbildung hängt die Geschwindigkeit des Kristallwachstums maßgeblich von der Mobilität und somit der Viskosität des kristallisationsfähigen Systems ab. Bei tiefen Temperaturen ist die Keimbildungsrate hoch, allerdings ist die Mobilität des Systems eingeschränkt, was letztlich zu einem verlangsamten Kristallwachstum führt. Bei höheren Temperaturen ist das System mobiler, allerdings ist dort die Keimbildung weniger wahrscheinlich, wodurch es auch dort zu einer Verlangsamung der

Kristallisationsgeschwindigkeit kommt (Abbildung 3). Unterhalb T_g ist die Wachstumsrate extrem gering, da die Schmelze glasartig erstarrt, was mit einer extremen Reduzierung der Mobilität einhergeht. Konsequenz ist die Ausbildung eines Maximums in der Kristallisationsrate bei Temperaturen zwischen der Schmelztemperatur T_m und der Glasübergangstemperatur T_g .

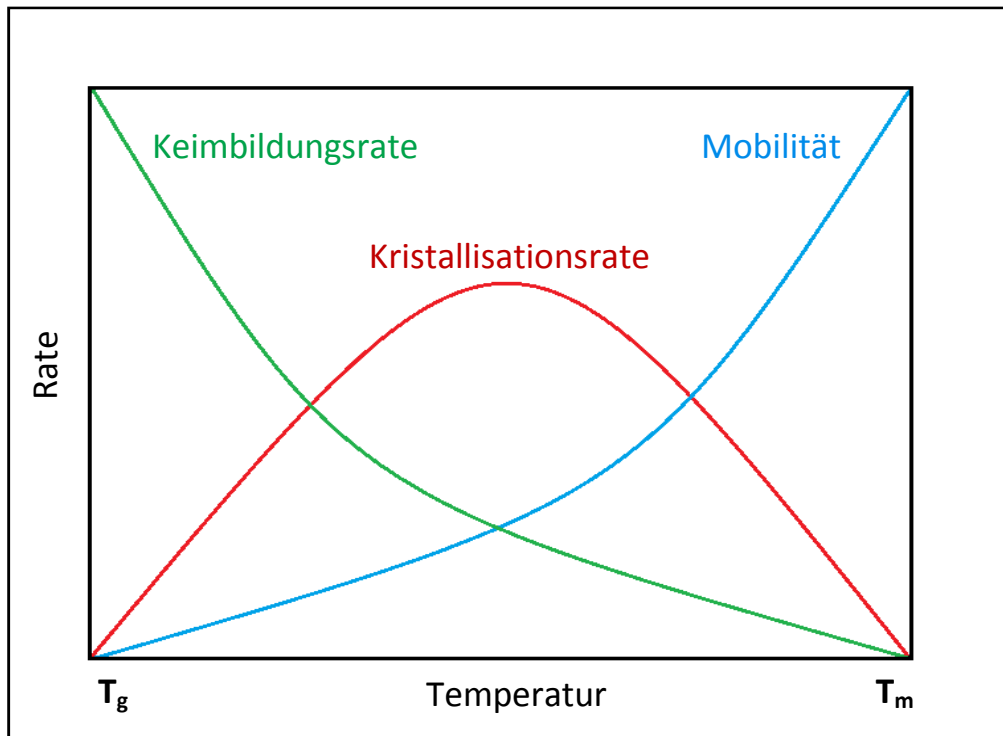


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kristallisationsrate in Abhängigkeit von der Temperatur.

Ein wichtiger Aspekt für die Keimbildung in nanoskopischen Poren ist die kritische Keimgröße. Für die Bildung stabiler Kristalle aus der Schmelze muss zunächst der kritische Keimradius überwunden werden. Der kritische Radius ergibt sich dabei aus dem Vergleich von Volumenbeitrag und Oberflächenbeitrag zur Gibbs'schen freien Energie nanoskopischer Kristallisationskeime (Gleichung 2.6).

Es gilt
$$\Delta G_{total} = \Delta G_{Volumen} + \Delta G_{Oberfläche} = V \cdot \Delta G_{Volumen} + A \cdot \sigma \quad (2.6)$$

mit folgenden Parametern:

V- Volumen des Kristallisationskeims, A- Oberfläche des Kristallisationskeims, ΔG_{total} gesamte Gibbs'sche freie Energie des Kristallisationskeims, $\Delta G_{Volumen}$ Volumenbeitrag zur Gibbs'schen freien Energie, $\Delta G_{Oberfläche}$ Oberflächenbeitrag zur Gibbs'schen freien Energie, σ freie Grenzflächenenergie. Der Volumenterm resultiert dabei aus der Kristallisationstendenz des Systems unterhalb der Gleichgewichtsschmelztemperatur T_m . Der Oberflächenterm beschreibt die Energie, die zu Schaffung der Grenzfläche zwischen Kristall und Schmelze erforderlich ist und wirkt der Kristallisation entgegen.

$$\Delta G_{total} = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3 \cdot \Delta G_{Volumen} + 4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot \sigma \quad (2.7)$$

Gleichung 2.7 beschreibt die Situation für einen ideal kugelförmigen Kristallisationskeim mit dem Radius r. Der Volumenterm zeigt hier eine kubische Abhängigkeit vom Radius des Keims und ist für alle Radien negativ. Der Oberflächenterm zeigt dagegen lediglich eine quadratische Abhängigkeit von r und ist somit stets positiv. Ein schematischer Verlauf der beiden Einzelterme und der Gesamtenthalpie sind in Abbildung 4 dargestellt. Im System liegen während des spontanen Keimbildungsprozesses Keime verschiedener Größen vor. Sind diese Kristallisationskeime kleiner als die kritische Keimgröße r^* , zersetzen sich die Cluster wieder (Gleichung 2.8), da weiteres Wachstum nicht zur Erniedrigung der gesamten Gibbs'schen freien Energie des Keims führt [46].

$$r^* = \frac{2\sigma}{\Delta G^*} \quad (2.8)$$

mit
$$\Delta G^* = \frac{16 \pi \sigma^3}{3 (\Delta G_{vol})^2} \quad (2.9)$$

Erreicht die Größe des Keims die kritische Keimgröße und überschreitet sie, läuft der Prozess des Kristallwachstums getrieben von der Reduktion der Gibbs'schen freien

Energie spontan ab. Kristallisationskeime mit Radien größer r^* sind stabil und wachsen weiter.

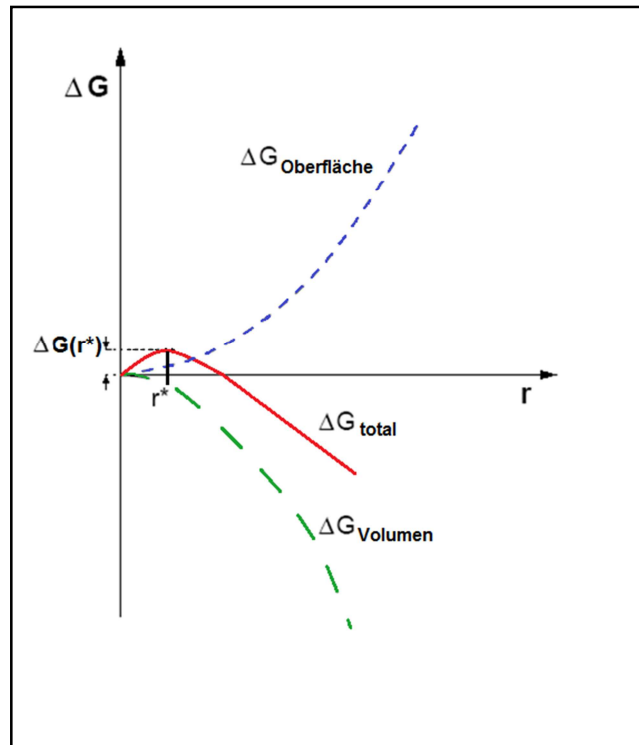


Abbildung 4: Schematische Darstellung des kritischen Keimbildungsradius.

2.2 Polymorphismus

Unter Polymorphismus [45], abgeleitet vom griechischen *polus*= viele und *morph* = Form, versteht man die Fähigkeit eines Materials in zwei oder mehr verschiedenen kristallinen Modifikationen zu existieren, die sich in ihrem Kristallgitter unterscheiden aber die gleiche chemische Zusammensetzung aufweisen. Polymorphe lassen sich durch kristallographische Methoden aber auch durch thermodynamische oder spektroskopische Untersuchungen eindeutig zuordnen.

Thermodynamisch ist jeweils nur ein Polymorph unter bestimmten Bedingungen stabil, es können aber mehrere metastabile Polymorphe existieren. Als stabil gilt der Polymorph, welcher unter konkreten Bedingungen die geringste Gibbs'sche freie Energie aufweist [45].

Sind neben dem eigentlichen Molekül weitere Lösungsmittelmoleküle (z.B. Wasser) im Material enthalten spricht man von Pseudopolymorphen. Sie stellen ein eigenes Gebiet des Polymorphismus dar und werden in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet.

Durch die unterschiedliche Anordnung der Moleküle im Kristallgitter weisen polymorphen Kristallmodifikationen meist unterschiedliche Merkmale auf. Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Gibbs'sche freie Energie, Stabilität oder spektroskopische Eigenschaften unterscheiden sich oft stark voneinander. Auch Eigenschaften die speziell im pharmazeutischen Bereich entscheidend sind, wie Löslichkeit und Verträglichkeit, aber auch mechanische Parameter wie Härte, Reißfestigkeit und Tablettierbarkeit können sich von Polymorph zu Polymorph unterscheiden.

Eine fest- fest- Umwandlung zwischen verschiedenen polymorphen Zuständen ist in praktisch allen Polymorphismus zeigenden Systemen möglich. Generell tendieren metastabile Zustände zum Übergang in den unter den konkreten Bedingungen stabilen Zustand mit niedriger Gibbs'scher freier Energie. Abhängig von der Beweglichkeit der Moleküle können entsprechende thermodynamisch favorisierte fest- fest- Übergänge teilweise sehr langsam ablaufen.

Polymorphe Systeme könne in zwei Kategorien unterteilt werden- enantiotrope und monotrope Systeme.

Unter enantiotropen Systemen versteht man solche, in denen verschiedene Polymorphe jeweils in einem bestimmten Gebiet unterhalb des höchsten Schmelzpunktes stabil sind (Abbildung 5). Keiner der Polymorphe ist über den gesamten Temperaturbereich stabil. Je nach Temperatur und Druckbedingungen können sich die Polymorphe ineinander umwandeln. Der Umwandlungspunkt liegt dabei unterhalb des Schmelzpunktes des Systems und stellt den Kreuzungspunkt der Gibbs'schen freien Energien der Polymorphe dar.

Als monotrope bezeichnet man Systeme bei denen über den gesamten Temperaturbereich nur ein Polymorph stabil ist (Abbildung 6). Alle anderen Polymorphe weisen eine höhere Gibbs'sche freie Energie auf und sind damit metastabil. Eine Kreuzung der Gibbs'schen freien Energiekurven findet erst oberhalb der

Schmelztemperatur am virtuellen Umwandlungspunkt statt. Falls metastabile Formen auftreten, wandeln diese sich in Bulkproben mit der Zeit stets in die thermodynamisch bevorzugten, stabilen Polymorphe um.

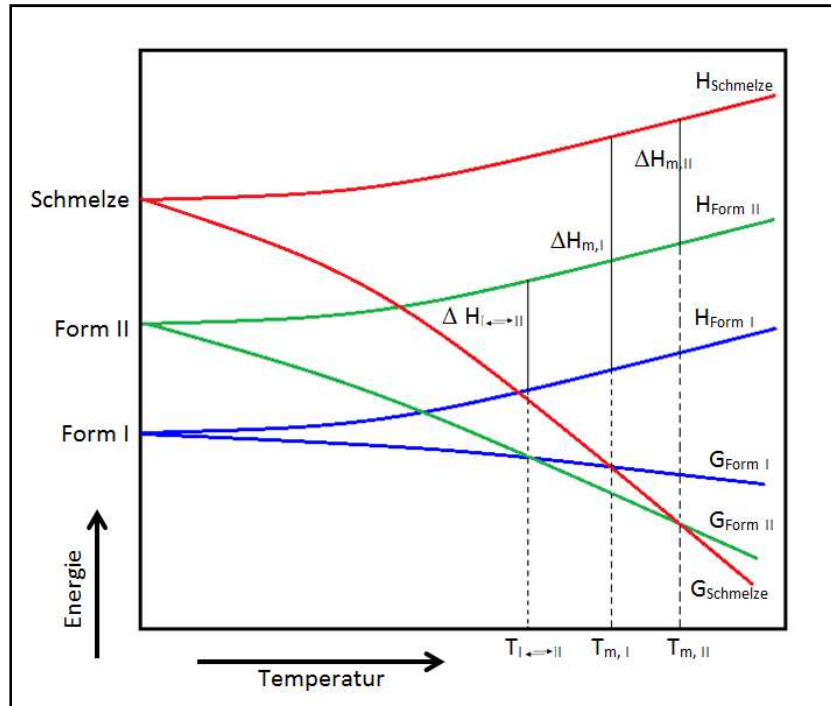


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines enantiotropen Systems [nach 45].

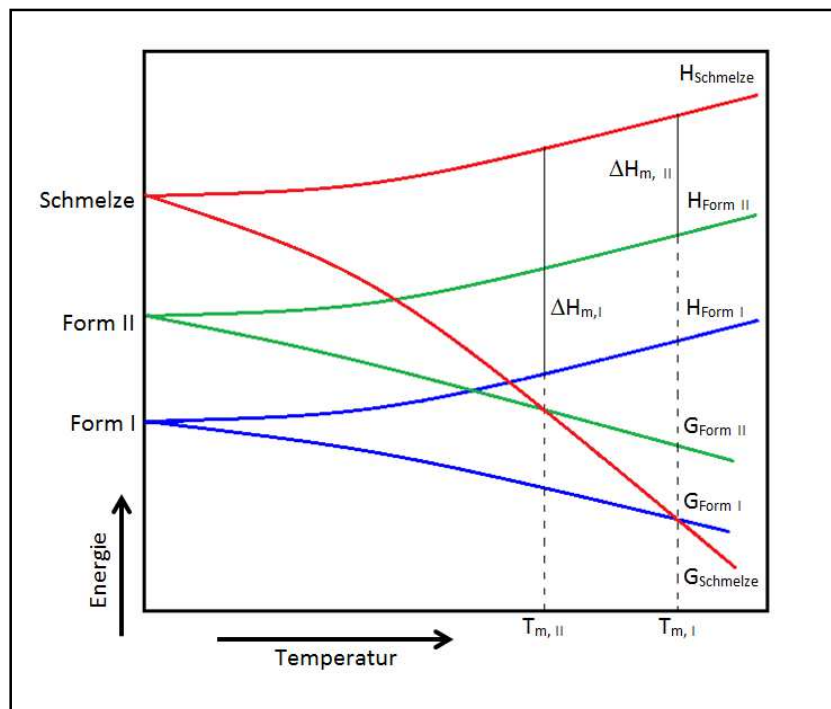


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines monotropen Systems [nach 45].

2.3 Kristallisation in nanoskopischen Hohlräumen- Gibbs-Thomson-Verhalten

Die Einkapselung eines Gastsystems in nanoskalige Hohlräume hat einen entscheidenden Einfluss auf das Kristallisations- und Schmelzverhalten. Die Stabilitätsbereiche der Polymorphe können sich im Vergleich zur Volumenphase verändern. Dabei gilt- je kleiner die Hohlräume desto stärker die Abweichung vom Bulkverhalten (Volumenphase).

Durch die Einkapselung von Materialien in nanometergroße Hohlräume wird auch die Größe möglicher entstehender Kristallite eingeschränkt. Damit vergrößert sich das Oberflächen- Volumen- Verhältnis der Kristalle im Vergleich zum Bulkzustand, was zu einem Anstieg der Oberflächenenergie zur Gibbs'schen freien Energie führt. Dies äußert sich in der Reduktion der Schmelztemperatur nanoskopischer Kristalle im Vergleich zum Bulk. Die Schmelzpunktniedrigung kleiner Kristalle umgeben von der Schmelze wurde bereits durch Gibbs- Thomson vorhergesagt (Gleichung 2.10) [47]:

$$T_m(r) = T_m^\infty - \frac{A}{V} \cdot \frac{T_m^\infty}{\Delta H_m^\infty} \cdot \frac{\sigma}{\rho} \quad (2.10)$$

Dabei beschreibt $T_m(r)$ die kristallgrößenabhängige Schmelztemperatur, T_m^∞ die Schmelztemperatur eines unendlich großen Kristalls, A die Oberfläche des Kristalls, V das Volumen des Kristalls, ΔH_m^∞ die Schmelzenthalpie eines unendlich großen Kristalls, σ die relevante Oberflächenenergie und ρ die Dichte des Kristalls. Es wird hierbei angenommen, dass der Kristall auch bei Einkapselung seine Bulkigenschaften ($\Delta H_m^\infty, \rho$) beibehält.

Aus der Gibbs- Thomson- Gleichung ergibt sich zum einen ein linearer Zusammenhang zwischen dem erniedrigten Schmelzpunkt des Kristalls $T_m(r)$ und dessen reziproker Kristallgröße $\frac{1}{d}$. Zum andern besteht ein direkter Zusammenhang zwischen

Schmelzpunkterniedrigung $T_m(r)$ und Oberflächenenergie σ des Systems Kristall-Umgebung. $\cos \theta$ ist dabei der Kontaktwinkel und wird wie in Gleichung 2.12 dargestellt berechnet. Im Folgenden wird der Fall $90^\circ < \theta < 180^\circ$ betrachtet, welches zu einem positiven ΔT_m und damit zu einer Reduzierung der Schmelztemperatur mit kleiner werdender Kristallgröße führt [2].

In zylindrischen Poren gilt demnach nach Gibbs- Thomson der in Gleichung 2.11 und 2.12 dargestellte Zusammenhang.

$$T_m(r) = T_m^\infty - \frac{4 \cdot T_m^\infty}{d \cdot \Delta H_m^\infty} \cdot \frac{\sigma_{cl}}{\rho_c} \cdot \cos \theta \quad (2.11)$$

mit
$$\cos \theta = \frac{\sigma_{l-subst} - \sigma_{c-subst}}{\sigma_{cl}} \quad (2.12)$$

2.4 Wirtssystem- Controlled Pore Glass

Aufgrund seiner speziellen Eigenschaften wurde Controlled Pore Glass (CPG) als Wirtssystem ausgewählt. Bei Controlled Pore Glass handelt es sich um ein poröses Glasmaterial, welches als Extraktionsprodukt eines phasenseparierten Alkaliborsilikatglases entsteht.

Bereits 1926 entdeckten Turner und Winks, dass sich bortrioxidhaltig Gläser mit Hilfe von Säuren extrahieren lassen, sodass poröse Gläser generiert werden können [48]. Ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt wurde 1938 von Nordberg und Hood [48, 49] gemacht, die zeigten, dass Alkaliborsilikatgläser mit einer bestimmten Zusammensetzung durch Temperaturbehandlung in zwei Phasen separiert werden können. 1960 entwickelte Haller letztlich einen Prozess zur Herstellung von CPG- Glas [48]. Dabei handelt es sich um einen Teilprozess der Herstellung von VYCOR- Glas, bei der der finale Sinterungsschritt zum Quarzglas entfällt. Der genaue Prozessablauf der Herstellung ist in Abbildung 7 schematisch dargestellt.

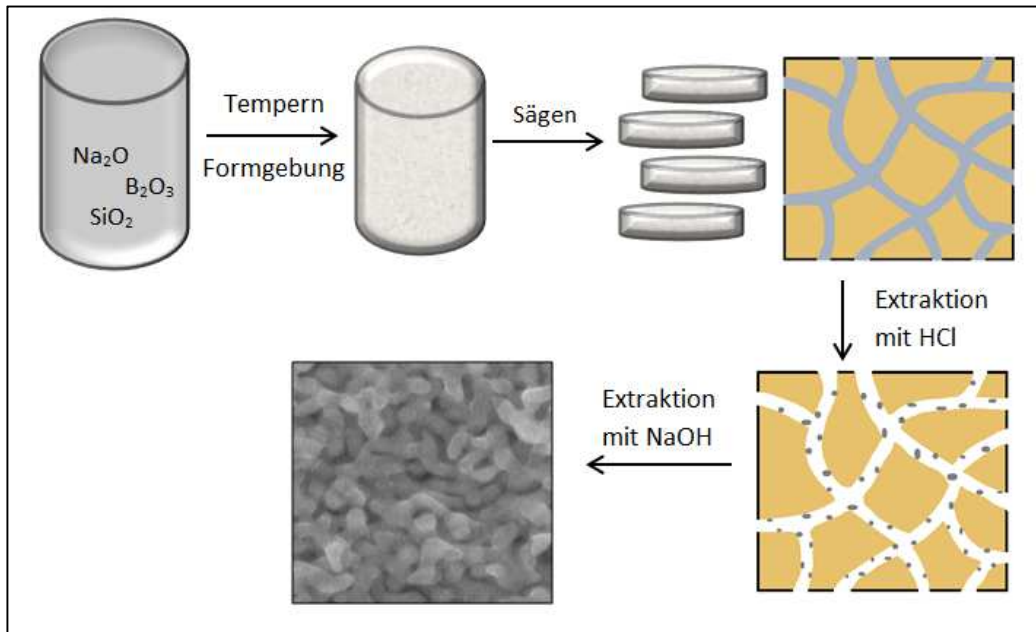


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Herstellungsprozesses für CPG⁽¹⁾.

Es wird ein Gemisch aus Alkalioxid, Boroxid und Siliziumdioxid verwendet, dessen Zusammensetzung im Bereich der Mischungslücke dieses ternären Oxidgemisches liegt (Abbildung 8). Die Ausgangsoxide werden durch mehrfaches Mischen, Aufschmelzen und Aufbrechen homogen vereint und final geschmolzen. Dann erfolgt die Formgebung, beispielsweise als Kugeln, Fasern oder in Form von Monolithen, die im weiteren Verlauf zu Membranen verarbeitet werden können.

(1) Gemäß eigener interner Vorarbeiten. Masterarbeit N. Sonnenberger, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2011.

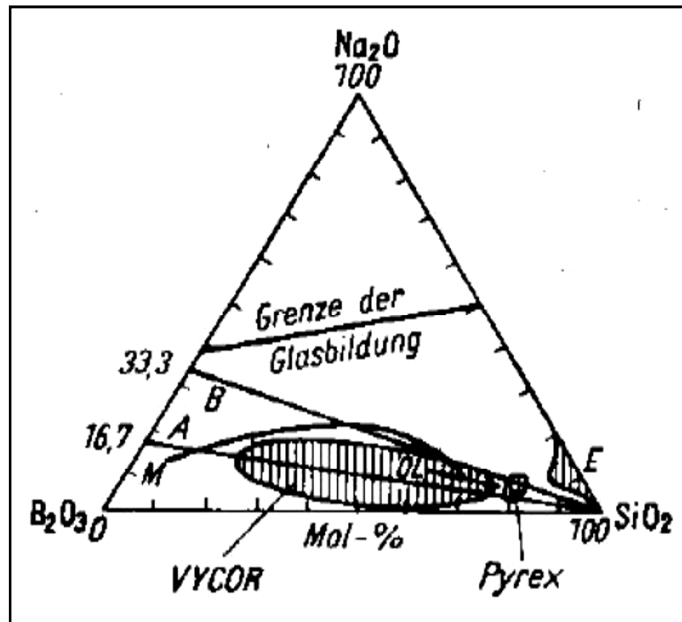


Abbildung 8: Mischungslücke des tertiären Oxidgemisches Na_2O , B_2O_3 und SiO_2 ⁽²⁾[48].

Sind die Oxide verschmolzen, werden die Formkörper zunächst schnell abgekühlt und anschließend einer definierten Annealingtemperatur ausgesetzt. Annealingzeit und Annealingtemperatur haben entscheidenden Einfluss auf die finale Porengröße des resultierenden CPG- Materials. Man spricht hierbei von strukturlenkenden Parametern.

Grundsätzlich können bei der Herstellung von CPG strukturbestimmende und strukturlenkende Parameter unterschieden werden. Zu den strukturbestimmenden Parametern gehört vor allem die Zusammensetzung des Oxidgemisches, das die Basis des Glases bildet, so wie die thermische Behandlung. So haben das $\text{Na}_2\text{O}/\text{B}_2\text{O}_3$ -Verhältnis sowie das $\text{B}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ -Verhältnis einen großen Einfluss auf die Textureigenschaften des finalen Glases. Sie beeinflussen den Anteil der löslichen Phasen und somit letztlich die Porosität, beziehungsweise das Porenvolumen des CPG. Das $\text{Na}_2\text{O}/\text{B}_2\text{O}_3$ -Verhältnis hat außerdem Einfluss auf Anzahl, Größe und Form der Poren, sowie deren Verteilung. Die thermische Geschichte und Behandlung des Oxidgemisches äußert sich in der Porengröße und Porenverteilung des CPG.

Zu den strukturlenkenden Parametern gehören die Parameter während der Annealingphase sowie bei der Extraktion. Während der Phasenseparation können Temperatur und Zeit variiert werden um die finale Porengröße zu beeinflussen. In den

beiden Extraktionsschritten spielen Konzentration der Extraktionslösung, Temperatur und Zeit eine wichtige Rolle.

Die Herstellungsparameter der in der Arbeit verwendeten CPG-Materialien sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Zusammensetzung des Ausgangsglases beträgt 70w% SiO₂, 23w% B₂O₃ und 7w% Na₂O. Für die Herstellung von CPG mit Porendurchmessern <40 nm wird ein Glas mit diesem Oxidgemisch verwendet, das nicht vorentmischt ist. Für Porengrößen >40 nm kommt ein bereits beim Herstellprozess vorentmischt Glas zum Einsatz. Die Vorentmischung ergibt sich durch die Quenchrage nach dem Einschmelzen der Oxidmischung. In Tabelle 1 wird der mittlere Zielporendurchmesser mit d, die Dicke der CPG-Membranen mit h dargestellt.

Tabelle 1: Herstellungsparameter der verwendeten CPG- Materialien.

Ausgangsglas 70w% SiO₂, 23w% B₂O₃, 7w% Na₂O.

d/ nm	h/μm	Ausgangs- Glas	Annealing		Extraktion HCl			Extraktion NaOH		
			T/°C	t/h	T/°C	c/ mol·l ⁻¹	t/ h	T/°C	c/ mol·l ⁻¹	t/ h
4 (CG)	240	A-JsJ	ohne		90	3	1			
8	340	A-JsJ	500	24	90	3	1	RT	0,5	1
9	470	A-JsJ	500	24	90	3	1	RT	0,5	1
10	230	A-JsJ	500	24	90	3	1	RT	0,5	1
14	500	A-JsJ	515	24	90	3	1	RT	0,5	1
22	510	A-JsJ	530	24	90	3	2	RT	0,5	2
37	250	B2	ohne		90	3	2	RT	0,5	2
69	190	B2	610	24	90	3	2	RT	0,5	2
88	350	B2	650	48	90	3	2	RT	0,5	2

Während des Annealings kommt es im Glasgemisch zu einer Entmischung, die dem Mechanismus der spinodalen Entmischung folgt. Dabei kommt es zu Konzentrationsfluktuationen im System. Fluktuationen einer bestimmten Wellenlänge werden verstärkt und damit eine Entmischung initiiert. Bei diesem Prozess diffundieren Atome gegen den Konzentrationsgradienten zum Zentrum des entmischten Zustandes, man spricht daher auch von einer Bergauf- Diffusion [50].

Es entsteht eine lösliche natriumreiche Boratphase sowie eine unlösliche Silikatphase. Beide Phasen sind kontinuierlich und bilden eine dreidimensionale Durchdringungsstruktur.

In einem ersten Extraktionsschritt wird mit Hilfe von Mineralsäuren, oft verdünnter Salzsäure, die lösliche natriumreiche Boratphase aus dem System gelöst. Die Extraktionsbedingungen wie Temperatur und Extraktionszeit richten sich dabei nach der Gestalt der Formkörper. Es entsteht ein poröser Formkörper in dessen Porensystem fein disperses SiO_2 angelagert ist (Abbildung 9). Diese wird durch einen zweiten Extraktionsschritt mit verdünnter Natronlauge entfernt. Als Endprodukt entsteht somit ein dreidimensionales SiO_2 - Netzwerk mit einer definierten Porenstruktur- das „Controlled Pore Glass“ (Abbildung 9).

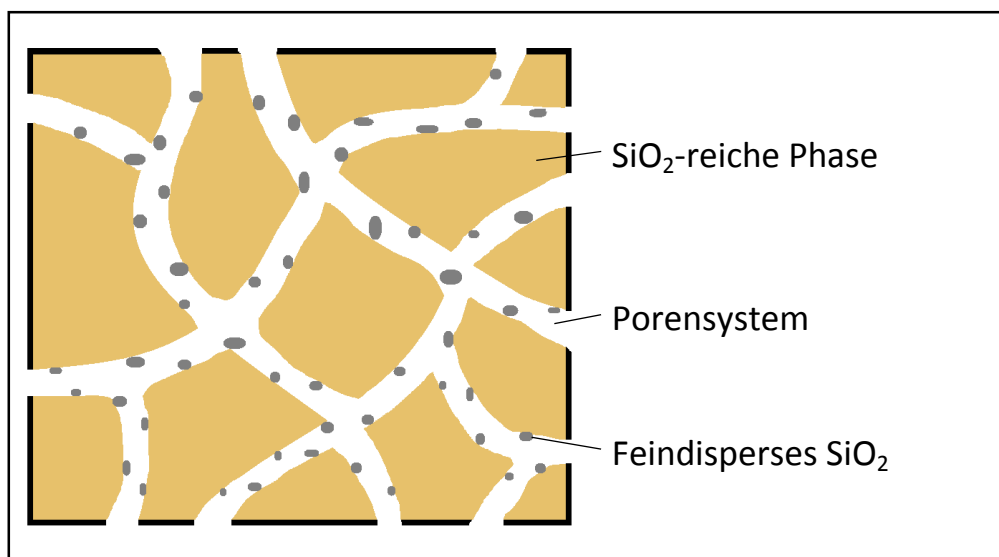


Abbildung 9: Schematische Darstellung des extrahierten CPG.

Controlled Pore Glass kann in einem Porengrößenbereich von 2 bis 200 nm [51] mit variabler äußerer Gestalt hergestellt werden. Dabei kann die Porengröße sehr präzise mit enger Porengrößenverteilung eingestellt werden. CPG weist eine hohe mechanische, chemische und thermische Stabilität auf. Außerdem zeigt es eine hohe optische Transparenz. Ein weiterer Vorteil des Controlled Pore Glass ist die hohe Porosität und damit verbunden die sehr große und modifizierbare innere Oberfläche.

3 Experimenteller Teil

3.1 Gastssysteme

3.1.1 Gastssystem Acetaminophen

Acetaminophen, auch N-Acetyl-p-aminophenol ($C_8H_9NO_2$, CAS 103-90-2) ist kommerziell bekannt unter dem Namen Paracetamol und wird als fiebersenkendes und schmerzstillendes Medikament eingesetzt. Die Struktur ist in Abbildung 10 dargestellt. Acetaminophen hat eine molare Masse von 151,169 g/mol. In der Schmelze wirkt Acetaminophen auf einer Silikaglasoberfläche als benetzende Flüssigkeit [22]. Bei einer Temperatur von 170°C weist es einen Kontaktwinkel von 20° auf und ist daher ideal als Gastssystem für das CPG-Wirtssystem geeignet.

In der Literatur sind drei kristalline Polymorphe bekannt, die sich in Schmelzpunkt, Kristallgitter und Dichte unterscheiden [2, 22, 52]. Die Parameter der verschiedenen Polymorphe sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Durch schnelles Abschrecken einer Acetaminophenschmelze kann außerdem der amorphe Zustand erreicht werden. Dieser ist unter Umgebungsbedingungen für einige Stunden stabil. Die Glasübergangstemperatur im Bulk liegt bei 24°C [22].

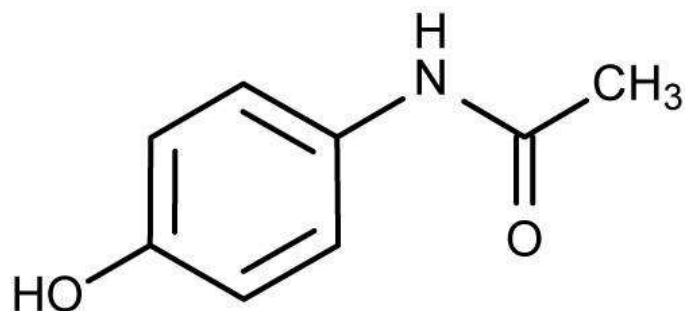


Abbildung 10 : Struktur von Acetaminophen.

Tabelle 2: Parameter von Acetaminophen [2, 22, 52].

Polymorph	Kristallgitter	$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H_m/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	$\rho/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
I	monoklin	168	$186 \pm 0,4$	1,293
II	orthorhombisch	155	$178 \pm 0,3$	1,336
III	orthorhombisch	143	154 ± 15	1,302

3.1.2 Gastsystem Ibuprofen

Ibuprofen, auch 2-(4-isobutylphenyl)propansäure, wird in der Medizin als nichtsteroidales Antirheumatikum eingesetzt und gilt als fiebersenkendes und schmerzstillendes Mittel. Ibuprofen liegt kommerziell (CAS: 15687-27-1) als Racematgemisch aus S(+)-Ibuprofen und R(-)-Ibuprofen vor, wobei es sich bei S(+)-Ibuprofen um die pharmazeutisch aktive Form handelt. Die Struktur ist in Abbildung 11 dargestellt. Ibuprofen hat eine molare Masse von 206,29 g/mol und kann verschiedene polymorphe Formen ausbilden. Die Polymorphe bilden vermutlich ein monotropes System aus, eine finale Klärung konnte aber bisher nicht erzielt werden [3, 53- 55]. Die Eckpunkte der Polymorphe sind in Tabelle 3 dargestellt. Ibuprofen gilt als guter Glasbildner und kann daher bereits bei geringen Kühlraten in den amorphen Zustand überführt werden. Die Glas temperatur liegt bei -45°C .

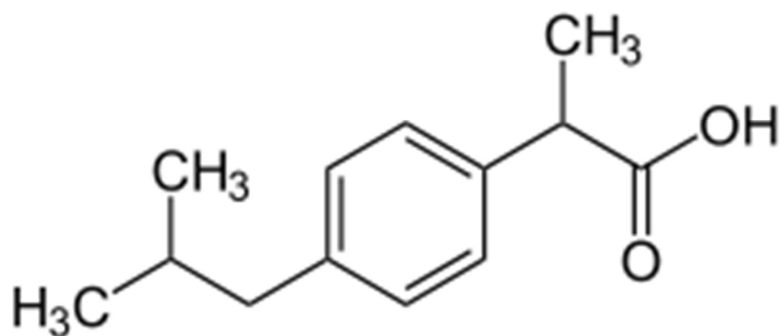


Abbildung 11 : Struktur von Ibuprofen.

Tabelle 3: Parameter von Ibuprofen [3, 53- 55].

Polymorph	Kristallgitter	$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H_m/\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$	$\rho/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
I (S+)/R(-)	monoklin	76	$125 \pm 2,4$	1,063
II (S+)/R(-)	nicht geklärt	17	$34 \pm 2,4$	nicht geklärt

3.2 Probenpräparation

Die Controlled Pore Glass Membranen werden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Um an der Oberfläche adsorbiertes Wasser zu entfernen, werden die Membranen im Vakuum auf 180°C erhitzt, für 2 Stunden bei 180°C gehalten und anschließend langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird die Leermasse der Membran bestimmt und unverzüglich die Befüllung vorgenommen.

Die Befüllung unmodifizierter Membranen erfolgt durch Eintauchen der Membran in das geschmolzene Gastsystem (Abbildungen 12, 13). Eine Schädigung des Gastsystems konnte durch NMR- Untersuchungen ausgeschlossen werden. Da diese für die weiteren Betrachtungen in dieser Arbeit nicht relevant sind, werden Details dazu hier nicht dargestellt. Nach einigen Minuten wird die Membran entnommen und bei Raumtemperatur abgekühlt. Eine externe Kühlung erfolgt nicht. Nach Kristallisation des Gastsystems wird die Probenoberfläche mit einem Skalpell gereinigt. Anschließend erfolgt die Bestimmung der Gesamtmasse des Träger- und Gastsystems.

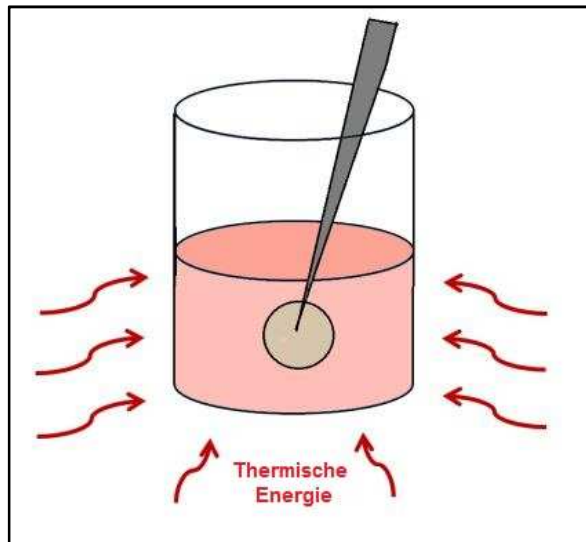


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Infiltration unmodifizierter CPGs.



Abbildung 13: Laborbefüllsystem für unmodifizierte CPGs.

Die Befüllung modifizierter Membranen erfordert das Anlegen von Unterdruck. Eine Befüllung durch einfaches Eintauchen in die Schmelze führt nicht zu einer Füllung des Gastystems. Die Membranen werden deshalb in einer speziell für diesen Zweck selbst entworfenen Vakuumanlage aus der Schmelze befüllt (Abbildungen 14, 15). Die ausgeheizte Membran wird dazu in das System eingespannt, welches zuvor oberhalb des

Schmelzpunktes des Gastsystems erhitzt wurde. Oberhalb der Membran wird das geschmolzene Material eingefüllt und durch die beheizte Vakuumzelle flüssig gehalten. Es wird ein Unterdruck unterhalb der Membran erzeugt, wodurch die Schmelze des Gastmoleküls in die Membran eingesaugt wird. Anschließend wird die modifizierte Membran analog zu unmodifizierten Membranen bei Raumtemperatur gekühlt und nach Kristallisation des Gastsystems mittels Skalpell gereinigt.

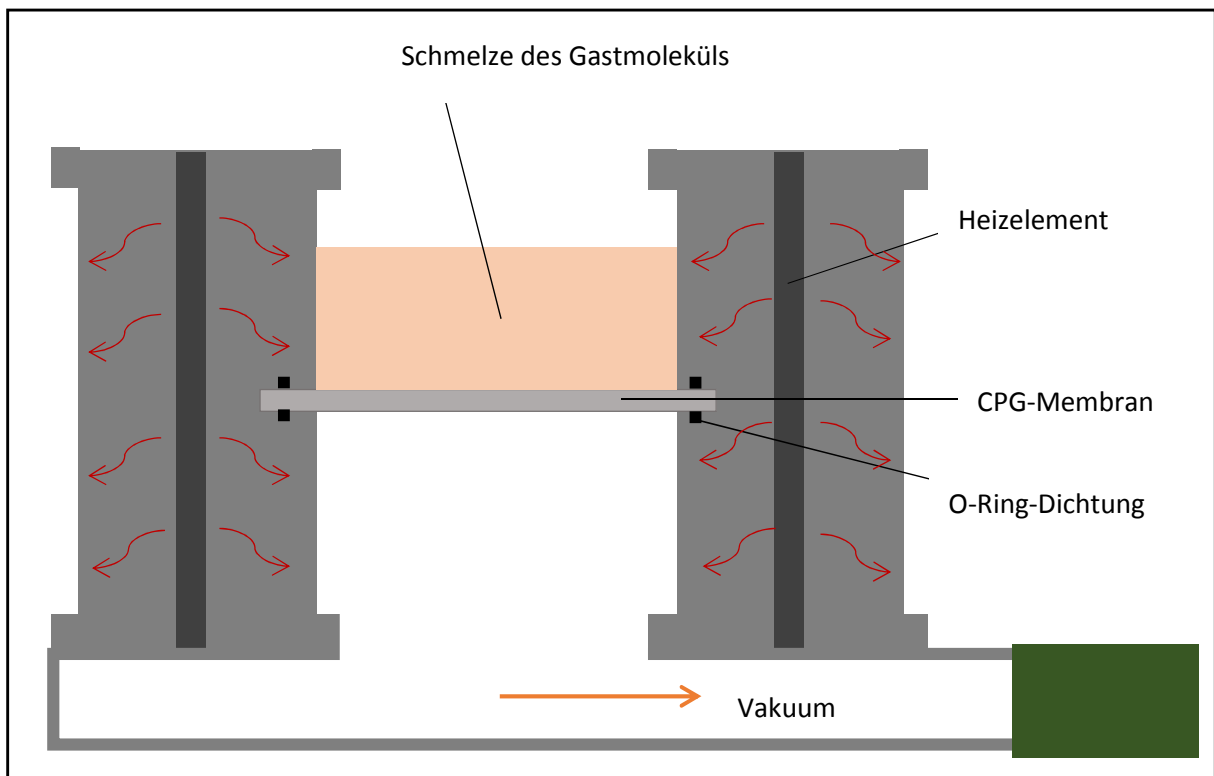


Abbildung 14: Schematische Darstellung des Befüllungssystems für die Infiltration von modifizierten CPG-Membranen.

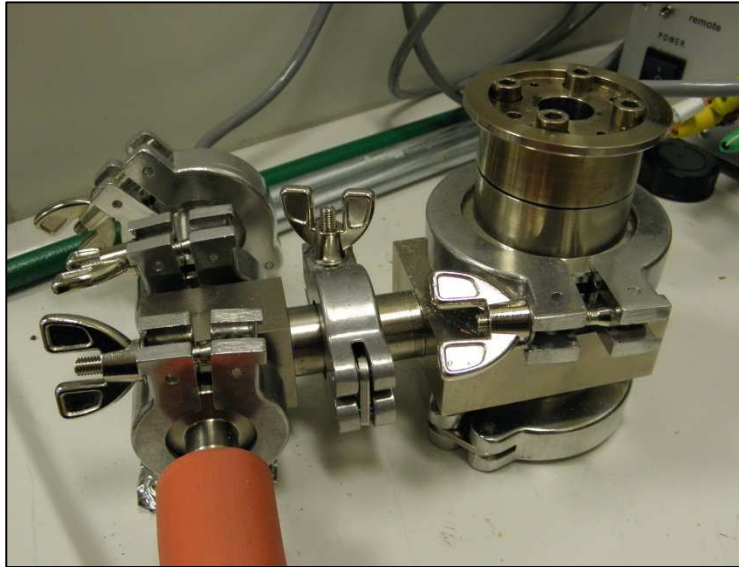


Abbildung 15: Laborbefüllsystem für modifizierte CPGs.

3.3 Oberflächenmodifizierung

Für die Modifizierung der polaren CPG- Oberfläche wurden verschiedene Verfahren verwendet, die chemische Behandlung mit 1,1,1,3,3,3- Hexamethyldisilazan (HMDS) und die thermische Behandlung sowie eine Kombination aus beiden.

Für die **chemische Behandlung** werden die Membranen zunächst mit einer Salpetersäurelösung und anschließend mit einer Wasserstoffperoxidlösung behandelt, um mögliche organische Verunreinigungen zu entfernen. Anschließend werden sie mit Wasser gespült und somit eine frische Oberfläche mit Hydroxylgruppen zu generieren. Die Umsetzung mit HMDS (Abbildung 16) erfolgt in einer *n*- Hexan- Lösung. Die Reaktionsparameter Temperatur, Reaktionszeit und HMDS- Konzentration werden dabei variiert.

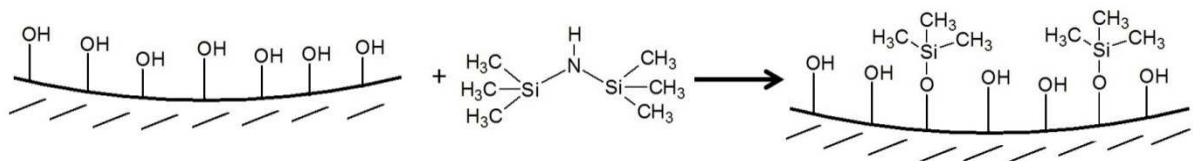


Abbildung 16: Umsetzung der Oberflächenhydroxylgruppen mittels 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.

Die **thermische Behandlung** erfolgt ohne vorgelagerte Reinigung der Membranen. Die CPG- Membranen werden unter Umgebungsbedingungen für 5 Stunden bei 550°C calciniert (Abbildung 17). Die Heizrate beträgt 3 K/min. Anschließend werden die Membranen im Ofen langsam auf ca. 60°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur kondensieren die wasserstoffbrückengebundenen Hydroxylgruppen ohne eine Sinterung des Systems.

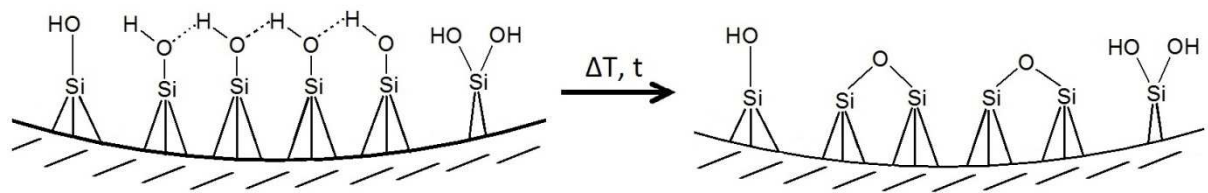


Abbildung 17: Thermische Umsetzung der verschiedenen Typen der Oberflächenhydroxylgruppen.

Bei der **Kombinationsbehandlung** werden die Membranen zunächst nach dem oben beschriebenen Verfahren calciniert und anschließend chemisch mit HMDS nachbehandelt.

Eine quantitative Bestimmung der Oberflächenenergien vor und nach der Behandlung erfolgt mittels Inverser Gaschromatographie.

3.4 Messmethoden

3.4.1 Quecksilber- Porosimetrie

Die Quecksilber- Porosimetrie ist ein Verfahren zur Charakterisierung von Meso- und Makroporen, welches experimentell 1945 von Drake und Ritter [56] entwickelt wurde und auf den Erkenntnissen von Washburn aus dem Jahr 1921 basiert [57]. Sie liefert Informationen über das Porenvolumen und die Porengrößenverteilung von porösen Materialien. Grundlage der Quecksilber- Porosimetrie ist die Oberflächenspannung einer nicht benetzenden Flüssigkeit (Kontaktwinkel $> 90^\circ$) wie Quecksilber, die das Eindringen dieser in kleine Poren verhindert. Dieses Phänomen wird auch als Kapillardepression bezeichnet. Die durch die Oberflächenspannung entstehende Kraft F_σ kann allerdings durch das Anlegen eines äußeren Drucks der daraus resultierende Kraft F_p überwunden werden kann [56, 57].

Für eine Pore mit kreisrundem Porenquerschnitt gilt für die aus der Oberflächenspannung resultierende Kraft $F_\sigma = -2 \cdot \pi \cdot r \cdot \sigma \cdot \cos \theta$, wobei das negative Vorzeichen durch den Benetzungswinkel des Quecksilbers $\theta > 90^\circ$ entsteht. Für die durch den äußeren Druck entstehende Kraft gilt $F_p = \pi \cdot r^2 \cdot p$. Dabei entspricht r dem Porenradius der Zylinderpore, σ der Oberflächenspannung der nicht benetzenden Flüssigkeit, θ dem Benetzungswinkel der Flüssigkeit und p dem von außen angelegten Druck. Setzt man diese beiden entgegengerichteten Kräfte gleich (Gleichung 3.1) so ergibt sich Gleichung 3.3.

$$F_\sigma = F_p \quad (3.1)$$

$$-2 \cdot \pi \cdot r \cdot \sigma \cdot \cos \theta = \pi \cdot r^2 \cdot p \quad (3.2)$$

$$r = -\frac{2 \cdot \sigma}{p} \cdot \cos \theta \quad (3.3)$$

Da Benetzungswinkel und Oberflächenspannung des Quecksilbers als konstant angenommen werden können, kann Gleichung 3.3 mit $\sigma = 480 \frac{mN}{m}$ [56, 58] und $\theta = 141,3^\circ$ vereinfacht wie folgt dargestellt werden (Gleichung 3.4):

$$r = \frac{0,75 \frac{N}{m}}{p} \quad (3.4)$$

Voraussetzung für die Anwendung dieser Messmethode ist die mechanische Stabilität des Probenmaterial auch bei hohen Drücken von bis zu 4000 bar, um eine Verformung oder den Kollaps des porösen Probematerials auszuschließen. Außerdem ist es zwingend notwendig, dass das Probenmaterial gegenüber Quecksilber chemische inert ist, um Reaktionen, wie beispielsweise die Bildung von Amalgam, zwischen Probe und Messflüssigkeit zu vermeiden.

Für die Messung wird die Probe zunächst bei 120°C für 24 Stunden konditioniert und danach in das Messgefäß überführt und evakuiert. Anschließend wird Quecksilber als nicht benetzende Flüssigkeit mit stetig zunehmendem Druck in das Porensystem gepresst. Angelegter Druck und die Größe der dadurch gefüllten Poren verhalten sich wie in Gleichung 3.4 dargestellt indirekt proportional. Ist die Pore nicht zylindrisch geformt, sondern weist eine Verengung am Poreneingang auf, so füllt sich die gesamte Pore erst beim Erreichen des Drucks der dem Radius der Verengung entspricht (Flaschenhalseffekt). Verschlussene Poren werden bei dieser Charakterisierungsmethode nicht erfasst, sie könnten alternativ auch mittels Positronenlebensdauer-spektroskopie nachgewiesen werden.

Zusätzlich zur Intrusionskurve wird auch eine Extrusionskurve ermittelt. Die zu beobachtende Hysterese (Abweichung zwischen Intrusions- und Extrusionskurve) ist in der Kompressibilität des Quecksilbers und der Dehnung des Messgefäßes begründet.

3.4.2 Inverse Gaschromatographie

Die Inverse Gaschromatographie ist eine Methode zur Quantifizierung der Oberflächenenergie. Im Vergleich zu bekannten Methoden wie Sessile Drop hat die IGC den entscheidenden Vorteil, dass sie auch für poröse Systeme verwendet werden kann. Durch den Einsatz verschieden polarer Probegase ist es möglich, Aussagen über den dispersiven und spezifischen Anteil zu treffen und diese Anteile zu quantifizieren.

Die Gesamtoberflächenenergie γ_S setzt sich aus dem dispersiven γ_S^D (unpolaren) und dem spezifischen γ_S^{SP} (polaren) Anteil zusammen. Es gilt [59]:

$$\gamma_S = \gamma_S^D + \gamma_S^{SP} \quad (3.5)$$

Der dispersive Anteil basiert auf den London-Kräften, die zwischen den unpolaren Materialien wirken. Dabei kommt es durch Schwankungen in der Elektronenwolke eines Moleküls zur Induzierung eines Dipols im Nachbarmolekül und somit zu dessen Polarisierung. London-Kräfte sind mit einer Stärke von ca. 2 kJ/mol eher schwach, sie haben etwa 10 % der Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen.

Elektrostatische Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen bilden die Grundlage des spezifischen Anteils. Sie sind deutlich stärker als die unpolaren Kräfte.

Die Annahme der Gesamtoberflächenenergie wird auf die Adhäsionskraft W_A zwischen zwei Phasen übertragen. Es gilt somit:

$$W_A = W_A^D + W_A^{SP} \quad (3.6)$$

Laut Fowkes gilt für den dispersiven Anteil der Adhäsionskraft

$$W_A^D = 2 \cdot \sqrt{\gamma_S^D \cdot \gamma_L^D} \quad (3.7)$$

Einen Zusammenhang zwischen Adhäsionskraft zwischen Analysemolekül und Probenoberfläche und Gibbs'schen freier Energie der Sorption ΔG wurde von Dorris und Gray entwickelt [60].

$$\Delta G = N_A \cdot a \cdot W_A \quad (3.8)$$

Außerdem gilt für den Zusammenhang zwischen Retentionsvolumen und Gibbs'scher freier Energie.

$$\Delta G = R \cdot T \cdot \ln V_N + C \quad (3.9)$$

Setzt man nun die Ausdrücke der Gibbs'schen freien Energie gleich so ergibt sich unter Annahme der Beziehung von Fowkes folgender Ausdruck in der von Schultz und Lavielle vorgeschlagenen Form [61].

$$R \cdot T \cdot \ln V_N = 2 \cdot N_A \cdot (\gamma_S^D)^{1/2} \cdot a \cdot (\gamma_L^D)^{1/2} + C \quad (3.10)$$

Die Auftragung der Gibbs'schen freien Energien $RT \ln V$ der polaren und unpolaren Analyse-gase über dem Produkt aus Querschnittsfläche des Analysemoleküls und dessen Oberflächenspannung ergibt den Surface Energy Plot Abbildung 18. Die Linearisierung der Datenpunkte unpolarer Analyse-gase wird als Alkanlinie bezeichnet. Aus ihrem Anstieg $m = 2 \cdot N_A \cdot (\gamma_S^D)^{1/2}$ kann der dispersive Anteil der Oberflächenenergie bestimmt werden. Der spezifische Anteil der Oberflächenenergie ist nicht direkt zugänglich. Werden polare Analyse-gase eingesetzt, kommt es neben den spezifischen auch zu dispersiven Wechselwirkungen der Moleküle. Somit besteht die detektierte Gibbs'sche freie Energie eines polaren Analyse-gases aus dem dispersiven und dem spezifischen Anteil. Den dispersiven Anteil repräsentiert der vertikale Abstand zwischen Abszisse und Alkanlinie. Aus dem vertikalen Abstand zwischen Messpunkt und Alkanlinie ergibt sich die Gibbs'schen freie Energie des spezifischen Anteils $\Delta G_{SP}^{(2)}$.

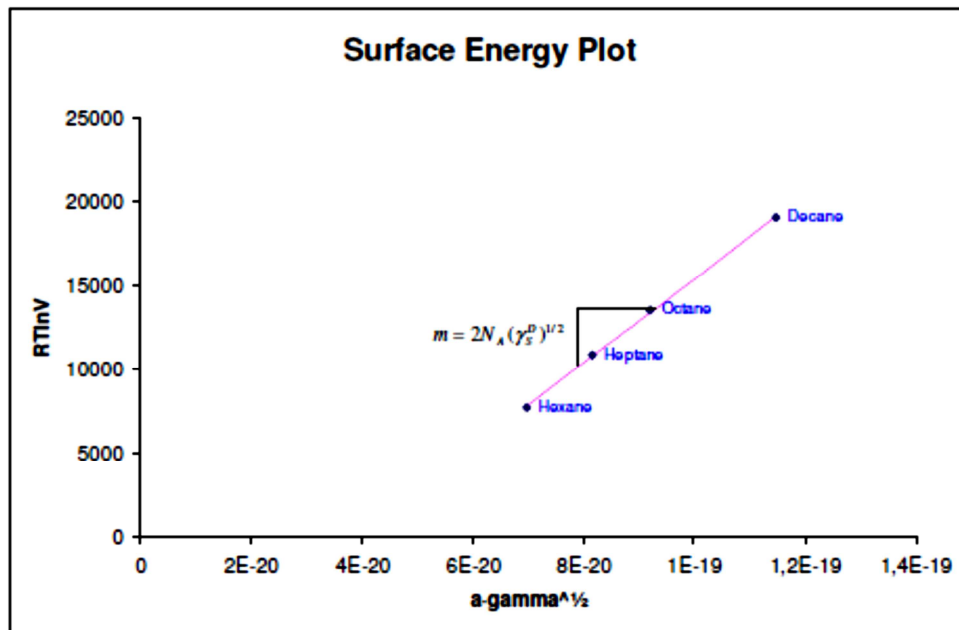


Abbildung 18: Beispielhafte Darstellung eines Surface Energy Plots ⁽²⁾.

Messprinzip

Bei der Inversen Gaschromatographie handelt es sich um eine dynamische Sorptionsmethode. Anders als bei der normalen Chromatographie, bei der ein zu untersuchendes Gasgemisch als mobile Phase mit Hilfe einer stationären Phase in separierbare Fraktionen von Gasmolekülen aufgetrennt wird, stellt bei der IGC das zu untersuchende Probenmaterial die stationäre Phase dar (Abbildung 19). Als mobile Phase dienen Analysemoleküle mit definierten Eigenschaften, die einzeln über die Probe geleitet werden. Dabei wird das Sorptionsverhalten der Gase an der Feststoffprobe analysiert.

(2) Gemäß interner Vorarbeiten. Diplomarbeit M. Rückriem , Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, 2008.

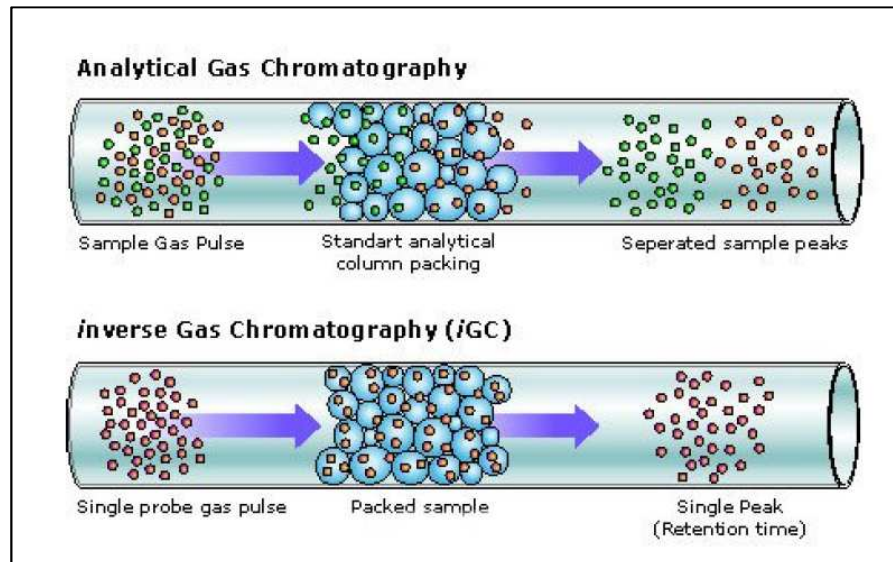


Abbildung 19: Trennprinzip von Gaschromatographie und inverser Gaschromatographie im Vergleich ⁽²⁾ [62, 63].

Als Analysegas werden Alkane wie *n*-Hexan, *n*-Heptan, *n*-Octan und *n*-Nonan für die Detektion des dispersiven Anteils eingesetzt. Aceton, Ethylacetat, 1,3-Dioxan und Chloroform dienen der Bestimmung des spezifischen Anteils. Zusätzlich wird Methan zur Bestimmung der Totzeit des Gerätes eingesetzt. Darunter versteht man die Zeit die ein Molekül ohne Wechselwirkungen an der stationären Phase von der Injektion bis zum Detektor benötigt.

Die Messung kann als Puls- oder Frontal-Experiment durchgeführt werden. In beiden Varianten wird das Analysegas mit Hilfe eines inerten Trägergasstroms, häufig Stickstoff oder Helium, über die stationäre Phase hin zum Detektor geleitet, an dem dann die Retentionszeit ermittelt wird. Diese variiert je nach Stärke der Wechselwirkungen an der stationären Phase. Bei der Frontal- Messung wird dem Trägerstrom kontinuierlich Analysegas zugesetzt. Es entsteht so im Chromatogramm eine Durchbruchskurve. Vorteil dieser Messmethode ist, dass sich das System durch die kontinuierliche Zugabe von Analysemolekülen im Gleichgewichtszustand befindet. Häufiger verwendet wird allerdings die Puls- Methode. Hier wird nur eine definierte Menge Analysegas in den Trägerstrom injiziert. Abbildung 20 zeigt schematisch den Aufbau einer IGC- Anlage.

(2) Gemäß interner Vorarbeiten. Diplomarbeit M. Rückriem , Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, 2008.

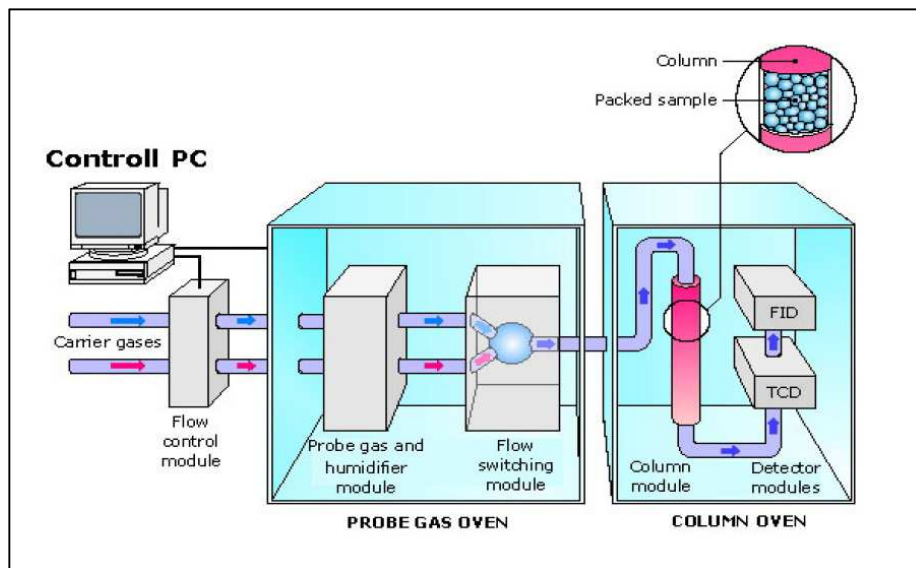


Abbildung 20: Schema einer IGC-Anlage ⁽²⁾ [62, 63].

Als Detektoren werden ein Leitfähigkeitsdetektor (TCD) und ein Flammionisationsdetektor (FID) verwendet. Der TCD weist eine geringere Empfindlichkeit auf und wird daher in der Konditionierungsphase für die Detektion des physisorbierten Wassers genutzt. Die Chromatogramme der Analyse gases werden mittels FID aufgezeichnet der eine geringere Nachweisgrenze besitzt. Der FID ist allerdings nur für organische Substanzen einsetzbar, die leicht ionisierbar sind. Die mittels FID aufgenommenen Chromatogramme (Abbildung 21) liefern Aufschluss über die Retentionszeiten der verschiedenen Analysemoleküle und damit indirekt über deren Wechselwirkungen an der Probenoberfläche.

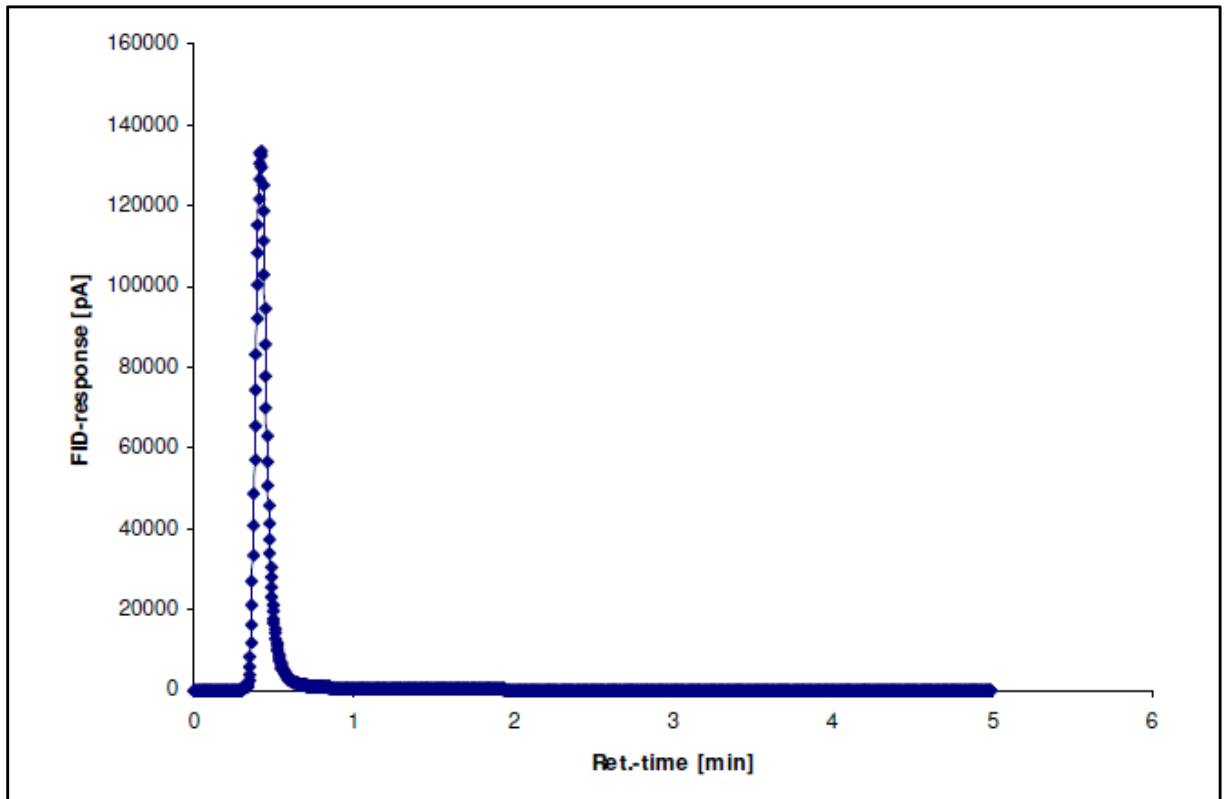


Abbildung 21: Schematische Darstellung eines IGC- Chromatogramms ⁽²⁾.

Aus der ermittelten Retentionszeit kann mit Hilfe der Flussrate nach Gleichung 3.11 das Retentionsvolumen bestimmt werden. Dieses bildet die Basis für alle folgenden Berechnungen wie in 3.12 dargestellt.

$$V_N = \frac{T}{273,15} \cdot (t_r - t_0) \cdot \frac{F \cdot J}{m} \quad (3.11)$$

Dabei ist der James- Martin Korrekturfaktor J definiert als:

$$J = \frac{3}{2} \cdot \left[\frac{\left(\frac{p_i}{p_o}\right)^2 - 1}{\left(\frac{p_i}{p_o}\right)^3 - 1} \right] \quad (3.12)$$

m ... Masse Probenmaterial

T ... Säulentemperatur

(2) Gemäß interner Vorarbeiten. Diplomarbeit M. Rückriem , Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, 2008.

t_0 ... Totzeit [min]

t_r ... Retentionszeit [min]

F ... Flussrate [ml/min]

p_i ... Injektionsdruck der Säule [torr]

p_o ... Ausgangsdruck der Säule [torr]

Die Messung wird mit dem Gerät 6890 N (G1540N) der Firma Surface Measurement Systems durchgeführt. Die Probe wird für die Messung zerkleinert und mit Glaswolle in einer Quarzglassäule fixiert. Es folgt eine mechanische Verdichtung des Probenmaterials. Anschließend erfolgt die Aktivierung des Materials bei 113°C für 2 Stunden bei einer Flussrate von 30 mL/min im Heliumstrom, bei der physisorbiertes Wasser vom Probenmaterial entfernt wird. Die Messung wird bei einer Säulentemperatur von 103°C und einer Flussrate von 10 mL/min durchgeführt. Die Konzentration der verwendeten Probegase liegt bei p/p_0 von 0,02.

3.4.3 Leistungskompensierte Differenzkalorimetrie

Die Kalorimetrie ist eine Methode zur Charakterisierung thermischer und thermodynamischer Eigenschaften von Systemen. Es lassen sich Parameter wie Schmelz- und Kristallisationstemperatur, Glasübergang, Umwandlungsenthalpien, Zersetzungstemperaturen und viele mehr bestimmt werden.

Es werden zwei Arten der dynamischen Differenzkalorimetrie unterscheiden:

- a) die dynamische Wärmestromdifferenzkalorimetrie
- b) die leistungskompensierte dynamische Differenzkalorimetrie.

Im Rahmen dieser Arbeit kam ausschließlich die leistungskompensierte dynamische Differenzkalorimetrie (im Folgenden kurz als DSC bezeichnet) zum Einsatz. Daher wird im Folgenden nur dieser Typ der dynamischen Differenzkalorimetrie näher betrachtet.

Bei der leistungskompensierten DSC werden Probe und Referenz in zwei identischen voneinander getrennten Mikroöfen vermessen. Die Mikroöfen, bestehend aus einer Platin-Iridium-Legierung, sind eingebettet in einen Aluminiumblock, der als Temperatursenke dient (Abbildung 22). Beide Mikroöfen sind mit jeweils einem Heizelement und einem Temperatursensor versehen. Einer der Mikroöfen wird für die Referenzmessung, einer für die Probe verwendet. Bei der Leistungskompensationskalorimetrie werden beide Öfen einem bestimmten Temperaturprogramm unterworfen. Heizen beziehungsweise Kühlen erfolgen in beiden Mikroöfen identisch mit einer Rate β . Einwirkungen der Umgebung betreffen beide Mikroöfen gleichermaßen und heben sich somit auf. Während des Heizens beziehungsweise Kühlens wird der Temperaturunterschied zwischen den Mikroöfen so geregelt, dass stets $\Delta T \rightarrow 0$ gilt. Kommt es im Probeöfchen zu einer thermischen Umwandlung (Schmelzen, Kristallisieren,...) wird die entstehende Temperaturdifferenz umgehend durch eine Anpassung der Heizleistung ausgeglichen. Die Differenz der elektrischen Leistungen, die zur Beheizung der Proben- und Referenzöfchen nötig sind, wird detektiert und stellt die direkte Messgröße dar aus der sich die Wärmeflussdifferenz ergibt.

Die Kalibrierung der absoluten Temperaturskala erfolgt mit verschiedenen Referenzsubstanzen wie Saphir, Indium, Cyclohexan, ect.. Die Wärmeflusskalibrierung erfolgt gewöhnlich basierend auf der Schmelzenthalpie von Referenzmaterialien wie Indium.

Im DSC-Scan können verschiedene Übergänge beobachtet und wie nachfolgend dargestellt ausgewertet werden. [2]

Ein sogenannter „Peak“ entsteht bei Abgabe oder Aufnahme von Wärme durch die Probe im Zusammenhang mit Phasenübergängen (Abbildung 23). Bei einem exothermen Prozess, wie beispielsweise einer Kristallisation, wird Wärme von der Probe freigesetzt.

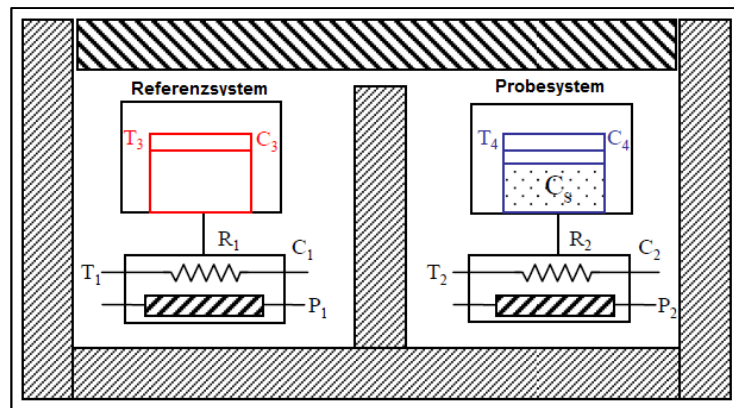


Abbildung 22: Schematische Darstellung eines differentiellen Leistungskalorimeters [nach 2].

Endotherme Prozesse, wie beispielsweise das Schmelzen von Kristallen, benötigen Wärmezufuhr. Kristallisations- und Schmelzpeaks können durch die Heiz- bzw. Kühlrate, thermische Leitfähigkeit, Probenmasse oder gegebenenfalls auch die Position der Probe in der Probekammer beeinflusst werden [64].

Die „Onset“- oder auch extrapolierte Peaktemperatur $T_{m,on}$ (Schmelzen) bzw. $T_{c,on}$ (Kristallisation) wird mit Hilfe einer Hilfslinie durch den linearen Teil der ansteigenden (endothermer Prozess) bzw. abfallenden (exothermer Prozess) Messkurve für den Wärmefluss bzw. c_p bestimmt. Am Schnittpunkt mit der extrapolierten Basislinie der

Messkurve (Insert Abbildung 23) ergibt sich die Onset-Temperatur $T_{m,on}$ (Schmelzen) bzw. $T_{c,on}$ (Kristallisation).

Die Peak-Maximumtemperatur T_m (Schmelzen) bzw. T_c (Kristallisation) entspricht der Temperatur, bei der der maximale Abstand zwischen extrapolierte Basislinie und Messkurve erreicht wird (Abbildung 23). Dies ist nicht zwingend das Maximum der Messkurve.

Die zugehörige Enthalpie des Kristallisation-/ Schmelzvorgangs ΔH_m (Schmelzen) bzw. ΔH_c (Kristallisation) entspricht der Fläche des Schmelz- bzw. Kristallisationspeaks. Die Basislinie wurde durch lineare Interpolation zwischen den Wärmeflüssen (c_p) von Flüssigkeit und Kristall ermittelt (Abbildung 23).

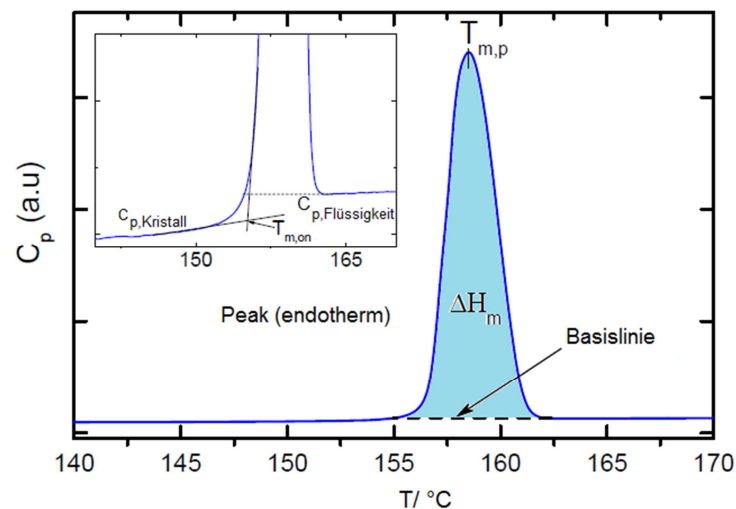


Abbildung 23: Schematische Darstellung zur Bestimmung von Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie (analog auch bei Kristallisation) [nach 2].

Ein Glasübergang ist mit einer stufenartigen Änderung der Wärmekapazität $c_p(T)$ verknüpft. Durch das „Einfrieren“ von Freiheitsgraden ist die Wärmekapazität im festkörperartigen Glaszustand unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g erniedrigt (Abbildung 24) dargestellt verbunden.

Die extrapolierte Onset-Temperatur $T_{g,on}$ wird am Schnittpunkt ermittelt, an dem die Tangente der Messkurve im glasigen Zustand die Tangente der Messkurve im Glasübergangsbereich schneidet.

Bei Verwendung der Halbstufenhöhe wird die Glasübergangstemperatur T_g als die Temperatur definiert, bei der die Änderung der Wärmekapazität des Systems die Hälfte der gesamten Glasübergangsstufenhöhe erreicht hat. Dabei werden Tangenten verwendet, um die Temperaturabhängigkeit der Wärmekapazität im flüssigen und glasartigen Zustand linear zu extrapolieren.

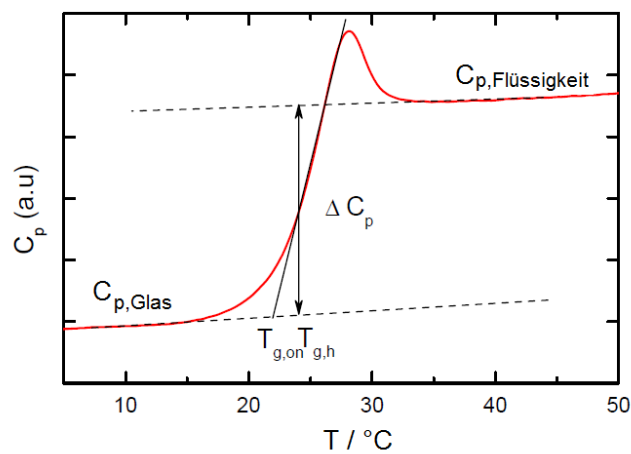


Abbildung 24: Schematische Darstellung zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur [nach 2].

4 Resultate

4.1 Charakterisierung der Wirtssysteme

Als Wirtssystem wird Controlled Pore Glas verschiedener Porengrößen im unmodifizierten und oberflächenmodifizierten Zustand eingesetzt. Abbildung 25 zeigt eine ESEM-Aufnahmen eines unmodifizierten Controlled Pore Glases der Porengröße 89 nm, die die typische CPG- Struktur widerspiegelt. Die hell dargestellten Bereiche repräsentieren die Silikatphase, die eine dreidimensionale kontinuierliche Phase bildet. Die dunklen Bereiche repräsentieren die Hohlräume die eine zylinderartige Porenstruktur ausbilden. Die Hohlräume sind dabei untereinander verbunden und bilden die zweite Phase der Durchdringungsstruktur.

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses der Wirtssystemeigenschaften auf das Kristallisationsverhalten der infiltrierten Gastssysteme. Dazu ist eine detaillierte Charakterisierung der Wirtssysteme entscheidend. Eine Analyse der Textureigenschaften und des energetischen Zustands der Oberflächen für unmodifizierte und modifizierte Systeme ist in Kapitel 3.4.2 dargestellt. Die Charakterisierungsdaten, sowie ihr Einfluss auf verschiedene Gastssysteme sind in diesem Kapitel zusammengestellt.

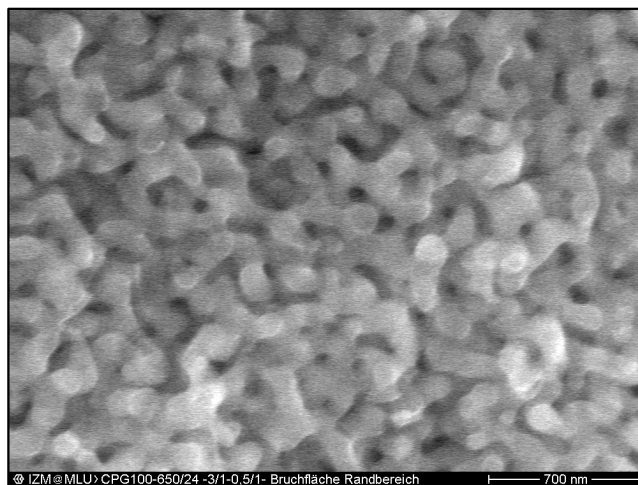


Abbildung 25: ESEM-Aufnahme einer unmodifizierten Controlled Pore Glas-Membran mit einem Porendurchmesser von 89 nm.

4.1.1 Strukturelle Charakterisierung mittels Quecksilberintrusion

Im Folgenden werden die strukturellen Eigenschaften der Controlled Pore Glassysteme dargestellt. Die Charakterisierung der meso- und makroporösen CPG- Systeme erfolgte mittels Quecksilberintrusion. Die Bilder 26, sowie A1-A16 (Anhang) zeigen die Porengrößenverteilungen und die kumulativen Porenvolumina aus der Quecksilberintrusion für die unmodifizierten und modifizierten CPG- Proben. Durch Variation der Prozessparameter konnten Porengrößen zwischen 8 und 89 nm realisiert werden. Die Porengrößenverteilungen der Systeme zeigen jeweils eine enge und monomodale Porenstruktur. Einzig bei 89 nm treten in geringem Maß Mesoporen um 10 nm auf, die auf eine leichte Bimodalität hindeuten. Im Vergleich zum Makroporenanteil zwischen 80 nm und 95 nm ist der Anteil der Mesoporen um 10 nm mit insgesamt etwa 4 Prozent des relativen Volumenanteils gering.

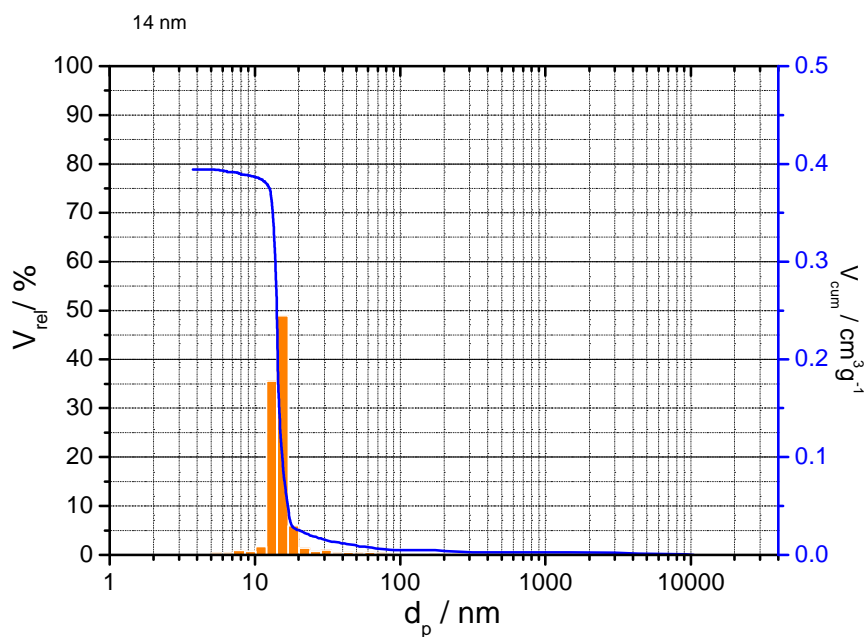


Abbildung 26: Hg- Porenverteilung CPG 14 nm unmodifiziert.

Die Bestimmung des mittleren Porendurchmessers erfolgte mittels Washburn-Gleichung (Gl. 4.1).

$$r_p = \frac{-2\sigma}{p} \cos \theta \quad (4.1)$$

Dabei bezeichnet σ die Oberflächenspannung von Quecksilber, p den angelegten Druck und den θ Benetzungswinkel des Quecksilbers. Basierend auf den Beschreibungen von Preising wird für die Berechnung ein Benetzungswinkel von $141,3^\circ$ für Quecksilber angenommen [65].

Tabelle 4 zeigt die charakteristischen Eigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten CPG- Wirtssysteme. Die verschiedenen Porengrößen und daraus resultierend die spezifischen Oberflächen und kumulative Porenvolumina sowie die Porosität der Materialien wurden durch die Variation der strukturlenkenden Parameter während des Herstellungsprozesses erzielt. Im Vergleich zu anderen porösen Materialien weist das CPG eine sehr hohe Porosität auf, woraus eine sehr große spezifische Oberfläche resultiert. Mit zunehmendem Porendurchmesser nimmt die Oberfläche ab. Die Porosität ist aber für alle verwendeten Porensysteme sehr hoch. Somit ist eine Infiltration des Gastsystems in sehr hohem Maße realisierbar. Dies lässt für die thermische Untersuchung eine gute Signalstärke erwarten.

Tabelle 4: CPG- Parameter resultierend aus Quecksilberintrusionsmessungen.

d_p / nm	O_{sp} / $m^2 \cdot g^{-1}$	V_{cum} / $cm^3 \cdot g^{-1}$	P/ %	Bezeichnung
8,4	163,2	0,34	41	CPG 8
11,1	150,0	0,53	36	CPG 11
14,4	107,2	0,39	48	CPG 14
15,7	114,4	0,45	45	CPG 15
21,7	136,6	0,77	64	CPG 22
38,5	46,5	0,40	40	CPG 39
69,1	37,6	0,49	51	CPG 69
89,0	25,8	0,40	48	CPG 89
10,1	248,8	0,63	58	CPG 15 HMDS
14,54	133,2	0,50	38	CPG 15 calc
12,3	152,2	0,44	49	CPG 15 calc+HMDS
Auf Grund dominierender Makroporen				CPG 22 HMDS
Angabe nicht möglich				
(siehe Quecksilberintrusionsdaten im Anhang Abb. A12)				
13,4	135,8	0,50	40	CPG 22 calc
25,2	129,8	0,68	60	CPG 22 calc+HMDS

4.1.2 Oberflächenenergetische Untersuchungen der Wirtssysteme

Die Oberflächenenergien der Wirtssysteme Controlled Pore Glass der verschiedenen Porendurchmesser und Modifikationen wurde mittels Inverser Gaschromatographie untersucht.

Die unpolaren Probegase *n*-Hexan, *n*-Heptan, *n*-Octan und *n*-Nonan dienen dabei der Detektion des dispersiven Anteils. Der spezifische Anteil wurde mittels der polaren Probegase Chloroform, Aceton, 1,3-Dioxan und Ethylacetat quantifiziert.

Als direktes Messsignal wird die Retentionszeit der Probemoleküle, wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben, detektiert. Die Signale der Probemoleküle sind in Abbildung 27 exemplarisch für die Probe CPG 15 nm unmodifiziert dargestellt. Mit zunehmender Kettenlänge der Alkane erhöht sich die Retentionszeit der Moleküle auf Grund der stärkeren Wechselwirkungen mit der Probenoberfläche.

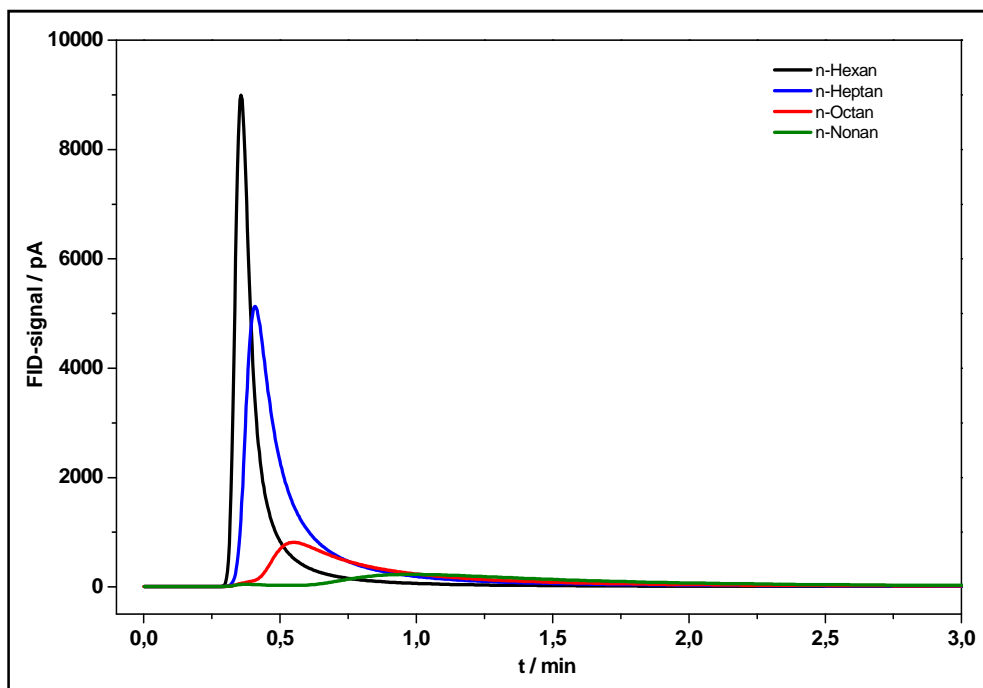


Abbildung 27: FID- Signale der unpolaren Probegase für CPG 15 nm im unmodifizierten Zustand.

Aus der Retentionszeit wird mittels der Gleichungen 3.11 und 3.12 das Retentionsvolumen bestimmt.

Im Surface Energy- Plot (Abbildung 28) wurde das Retentionsvolumen der verschiedenen Probegase aufgetragen. Für die unpolaren Probegase ergibt sich die Alkanlinie. Aus dem Anstieg der Alkanlinie wurde wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben (Gleichung 3.10) nach Schultz und Lavielle [61] der dispersive Anteil der Oberflächenenergie berechnet.

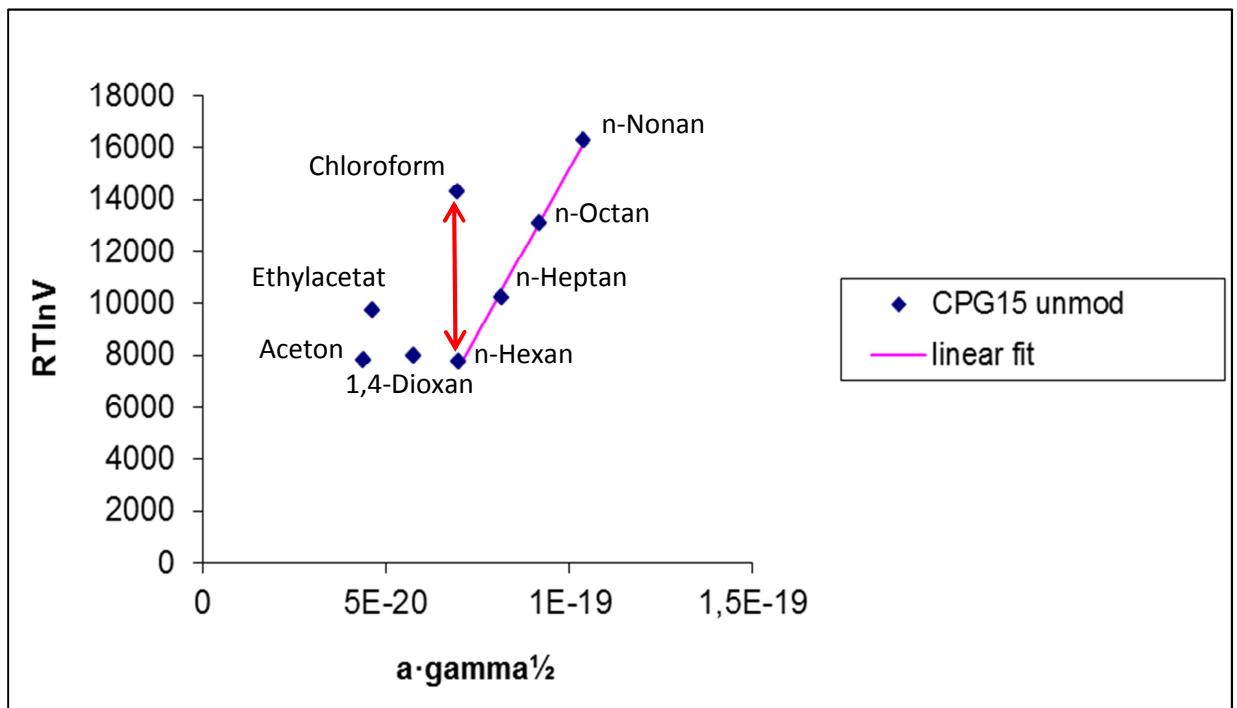


Abbildung 28: Surface Energy Plot von CPG 15 nm unmodifiziert.

Die Oberflächenenergie der polaren Probegase enthält einen dispersiven und einen spezifischen Anteil. Der spezifische Anteil ergibt sich aus dem vertikalen Abstand des Probenmoleküls zur Alkanlinie (Abbildung 28, mit rotem Pfeil beispielhaft für Chloroform dargestellt).

Die Daten der unmodifizierten CPG- Systeme sind in Tabelle 5 zusammengefasst sowie in Abbildung 29 a und b dargestellt. Es wurde für jedes System eine Doppelbestimmung durchgeführt. Für die weiteren Betrachtungen wird die mittlere Oberflächenenergie

genutzt. Um eine möglichst unabhängige Untersuchung des Einflussfaktors Porengröße vornehmen zu können, ist es wünschenswert, eine möglichst identische Oberflächenenergiesituation für alle verwendeten Wirtssysteme zu generieren. Für die verschiedenen Porengrößen werden allerdings deutlich verschiedenen disperse Oberflächenenergien ermittelt. Tendenziell ist ein Anstieg dieses energetischen Anteils mit zunehmender Porengröße zu erkennen. Zwischen Maximal- und Minimalwert besteht eine Abweichung von 27 %. Der spezifische Anteil der Gibbs'schen freien Energie zeigt dagegen für die verschiedenen Probegase unterschiedlich stark ausgeprägte Schwankungen, die sich aber nicht systematisch verhalten. Besonders starke Abweichungen sind bei 1,3-Dioxan zu beobachten. Hier beträgt die Abweichung zwischen Maximal- und Minimalwert nahezu 50 %. Für die anderen Probegase wird eine deutlich geringere durchschnittliche Abweichung von ca. 16 % beobachtet.

Tabelle 5: IGC- Daten der unmodifizierten CPG- Wirtssysteme mit verschiedenen Porengrößen.

Probe	$\gamma_{disp} / \text{mJ}\cdot\text{m}^{-2}$	$\Delta G_{sp} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$			
		Chloroform	Aceton	1,3-Dioxan	Ethylacetat
CPG 8	51,20	-	-	2,12	8,57
CPG 15	45,77	6,91	7,08	3,66	8,37
CPG 25	53,24	7,85	7,81	4,02	8,96
CPG 37	61,96	-	7,72	3,77	9,45
CPG 69	62,90	8,77	7,29	3,12	9,51
CPG 89	57,92	7,39	6,48	2,96	9,54

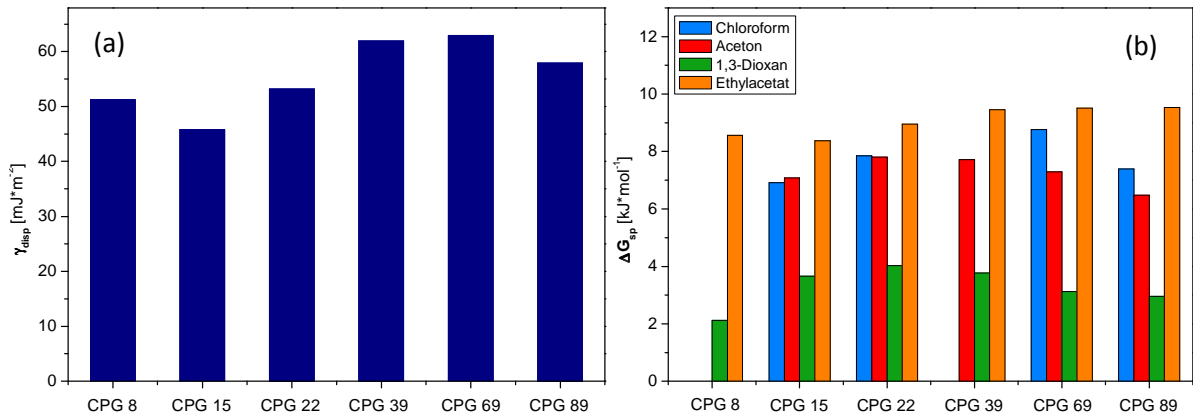


Abbildung 29 : Dispersive (a) und spezifische (b) Anteile der Oberflächenenergie der unmodifizierten CPG-Systeme.

Um den Einfluss der Oberflächenenergie auf das Kristallisationsverhalten des Gastsystems zu untersuchen, wurden CPG- Membranen der Porengröße 15 nm und 22 nm oberflächenmodifiziert. Die chemische Modifizierung erfolgt mittels HMDS. Außerdem wurden eine thermische Modifizierung und ein Kombination aus thermischer und chemischer Modifizierung durchgeführt. Die Oberflächenenergien aus der IGC-Analyse für die verschiedenen Modifizierungen sind in Tabelle 6 und Abbildung 30 a und b dargestellt. Bei der chemischen Modifizierung werden einige der polaren Hydroxylgruppen durch unpolare Trimethylsilylgruppen ersetzt. Damit sollte es eine Steigerung des dispersiven Anteils geben, die experimentell auch bestätigt wurde.

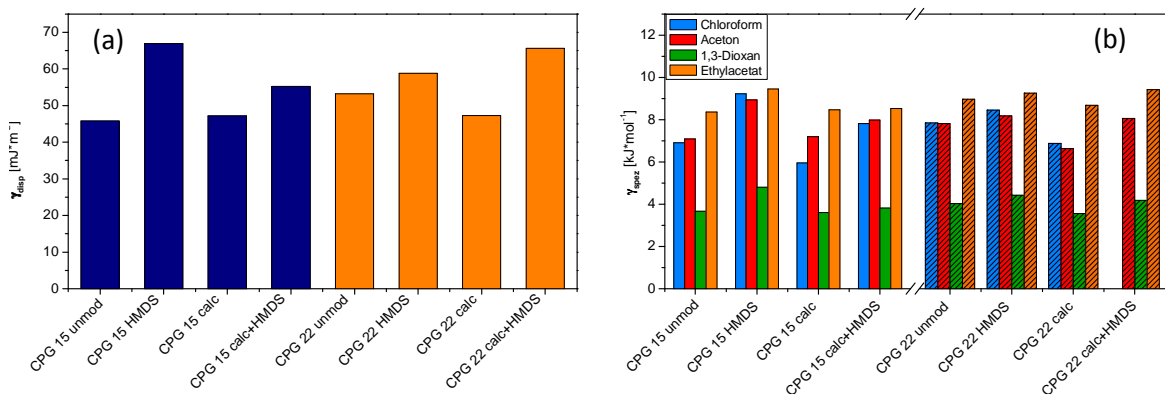


Abbildung 30: Dispersive (a) und spezifische (b) Anteile der Oberflächenenergie der modifizierten CPG- Systeme.

Tabelle 6: IGC- Daten der 15 nm und 22 nm CPG- Wirtssysteme mit verschiedenen Modifizierungen.

Probe	$\gamma_{disp} /$ $\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2}$	$\Delta G_{sp} / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$			
		Chloroform	Aceton	1,3- Dioxan	Ethylacetat
CPG15 unmod	45,77	6,91	7,08	3,66	8,37
CPG15 HMDS	66,95	9,22	8,93	4,80	9,45
CPG15 calc	47,17	5,95	7,20	3,60	8,46
CPG15 calc+HMDS	55,22	7,82	7,98	3,82	8,53
CPG25 unmod	53,24	7,85	7,81	4,02	8,96
CPG25 HMDS	58,83	8,45	8,18	4,42	9,25
CPG25 calc	47,21	6,87	6,64	3,56	8,67
CPG25 calc+HMDS	65,61	-	8,06	4,18	9,42

4.2 Bestimmung des Füllgrades

Aus den strukturellen Eigenschaften der CPG- Systeme kann die maximal mögliche Beladung der Wirtssysteme bestimmt werden. Für die Berechnung wird das kumulative Porenvolumen V_{kum} zugrunde gelegt. Unter Verwendung der bekannten Dichte ρ der Gastssysteme im stabilen Polymorph kann die Masse Δm_{max} bestimmt werden, die maximal im Wirtssystem aufgenommen werden kann (Gleichung 4.5). Die Masse der CPG- Membranen wird vor und nach der Infiltration bestimmt. Aus der realen

Massenzunahme Δm_{real} und der theoretisch berechneten maximalen Beladung Δm_{max} wird der Füllgrad x für die verschiedenen Porendurchmesser bestimmt (Gleichung 4.6). Die Berechnung wird auf Grund der unterschiedlichen Dichten der Gastsysteme für jedes infiltrierte Material individuell durchgeführt.

$$\Delta m_{max} = \rho \cdot V_{kum} \quad (4.5)$$

$$x = \frac{\Delta m_{real}}{\Delta m_{max}} \quad (4.6)$$

Die Beladungsgrade durch Infiltration aus der Schmelze sind im Vergleich zur Beladung aus der Lösung sehr hoch [1]. Während bei in der Literatur [1] dargestellten Beladungsprozeduren (z.B. aus der Lösung) erreichen durchschnittlich einen Beladungsgrad von ca. 35 Gewichtsprozent [1] erreicht werden, können bei Beladung aus der Schmelze typischerweise Füllgrade von über 80 % erreicht werden. Für die weiterführenden Betrachtungen wird meist modellhaft von einer vollständigen Beladung des Systems und damit von vollständig ausgefüllten Poren ausgegangen. Zusätzlich ist in Tabelle 7 und Tabelle 8 jeweils auch der Masseanteil der Gastsysteme Acetaminophen und Ibuprofen nach Infiltration in die CPG- Membran dargestellt. Dieser ergibt sich auch der Masse des infiltrierte Gastsystems bezogen auf die Masse des Trägersystems.

Tabelle 7: Beladungsgrade unmodifizierte CPGs.

d_p / nm	$V_{\text{kum}}/$ cm^3/g	$\frac{m_{ACE}}{m_{CPG}}$	x / % Acetaminophen	$\frac{m_{Ibu}}{m_{CPG}}$	x / % Ibuprofen
8,4	0,34	0,31	100		-
11,1	0,53	0,35	84	0,15	29
14,4	0,39	0,34	98	0,29	90
15,7	0,45	0,32	80	-	-
21,7	0,77	0,39	64	-	-
38,5	0,40	0,31	86	0,28	82
69,1	0,49	0,36	89	0,29	73
89,0	0,40	0,32	91	0,26	76

Tabelle 8: Beladungsgrade modifizierte CPGs.

d_p / nm	Modifizierung	$V_{\text{kum}}/ \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$	$\frac{m_{ACE}}{m_{CPG}}$	x / %
15	HMDS	0,63	0,33	59
15	calciniert	0,50	0,35	81
15	calciniert+ HMDS	0,44	0,26	63
22	HMDS	-		_*
22	calciniert	0,50	0,26	55
22	calciniert+ HMDS	0,68	0,28	44

*Auf Grund des nicht bestimmaren kumulativen Porenvolumens nicht bestimmbar.

4.3 Einfluss der Porengröße auf das Kristallisations- / Schmelzverhalten

In diesem Kapitel wird der Einfluss der Porengröße auf das Kristallisations-/ Schmelzverhalten eines Gastsystems untersucht. Unmodifizierte CPG- Systeme mit verschiedenen Porendurchmessern im Bereich von 8 nm bis 89 nm werden mit verschiedenen Gastsystemen infiltriert und thermodynamisch mittels Differentieller Scanning Kalorimetrie (DSC) untersucht.

Als zentrales Modellsystem wurde Acetaminophen betrachtet, da es die besten Kristallisationseigenschaften aufweist. Des Weiteren wurde die Übertragbarkeit der Resultate auf das Gastsysteme Ibuprofen geprüft.

4.3.1 Modellsystem Acetaminophen

Im Modellsystem Acetaminophen wird der 1. und 2. Heizscan jeweils von -40°C bis 180°C mit einer Heizrate von 10 K/min durchgeführt. Für die isotherme Temperung wird das System aus der Schmelze (180°C) auf -40°C gequench und anschließend bei einer Temperatur von 85°C für zwei Stunden gehalten. Anschließend erfolgt der Heizscan von 85°C bis 180°C . In den folgenden Abbildungen sind zur besseren Veranschaulichung nur die relevanten Abschnitte der Heizkurven dargestellt.

Als Basis der thermodynamischen Untersuchungen wird zunächst die Bulksituation des Gastsystems Acetaminophen betrachtet. Die ermittelten Daten dienen als Referenz zum Schmelzverhalten im Porensystem. Die verwendete Heizrate in allen Scans liegt bei $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$. Acetaminophen wird ohne weitere Aufreinigung wie vom Hersteller geliefert eingesetzt (CAS 103-90-2). Die thermische Historie des Materials ist nicht bekannt, wird aber durch den ersten Heizlauf deutlich. Der erste Heizlauf (Abbildung 31, schwarze Kurve) weist weder Glasübergang noch Kaltkristallisation auf, es ist daher davon auszugehen, dass das eingesetzte Material vollständig kristallin ist. Bei weiterem Aufheizen ist das Schmelzen des Systems zu beobachten. Die Peakschmelztemperatur liegt dabei bei

169°C und ist dem Polymorphen I zuzuordnen. Die Schmelzenthalpie beträgt $190,6 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ und wird als Referenzwert für die Untersuchungen im Porensystem verwendet.

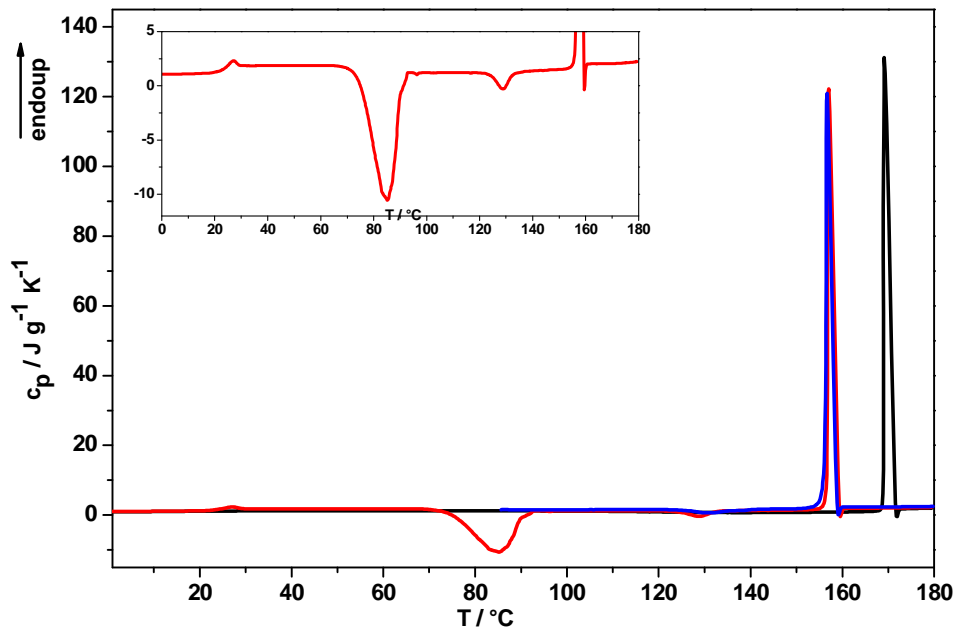


Abbildung 31: DSC Heizscans für Acetaminophen in der Bulkphase. Schwarz 1. Heizlauf, rot 2. Heizlauf und blau Heizlauf nach isothermen Tempern für 10 Stunden bei 85°C.

Insert zeigt den Zoom für den 2. Heizlauf.

Direkt im Anschluss wird der zweite Heizlauf mit identischen Heiz-/ Kühlraten von $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ durchgeführt. Die entsprechende Messkurve ist in Abbildung 31 (rote Kurve) und vergrößert im Insert dargestellt. Bei 23°C ist ein Glasübergang mit einem Wärmekapazitätsänderung von $0,7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ zu beobachten. Dies deutet darauf hin, dass nach dem vorangegangenen Kühllauf noch amorphes Material in der hochreinen Probe vorliegt und somit bei den gegebenen Bedingungen keine vollständige Kristallisation erfolgt ist. Mit steigender Temperatur kommt es zu einer Kaltkristallisation des Probenmaterials, die ihr Maximum bei 85°C erreicht. Dabei wird eine Kristallisationsenthalpie von $-118,2 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ freigesetzt. Bei 129°C ist eine weitere Wärmefreisetzung zu beobachten, die allerdings mit $-7,6 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ deutlich geringer ausfällt. Dabei könnte es sich zum einen um eine weitere Kaltkristallisation handeln, die einem weiteren Polymorph zuzuordnen wäre. Dies würde zu zwei verschiedenen

Schmelzvorgängen führen, die allerdings im weiteren Verlauf nicht beobachtet werden. Eine weitere Möglichkeit ist eine Umkristallisation des bereits gebildeten Polymorphen. Bei einer vollständigen Umkristallisation wäre im Folgenden nur ein einziger Polymorph detektierbar. Die DSC- Kurve zeigt nur einen Schmelzpeak bei 157 °C und damit deutlich unterhalb des Schmelzpeaks des ersten Heizlaufs. Es handelt sich dabei um das Schmelzen von Polymorph II mit einer Schmelzenthalpie von 177,4 J·g⁻¹. Die dritte in Abbildung 40 dargestellte Heizkurve (blaue Kurve) zeigt das Aufheizen des Bulkmaterials nach isothermer Temperung für 10 Stunden bei 85°C. Dazu wird die Probe zunächst bei 180°C geschmolzen und anschließend mit -200 K·min⁻¹ auf -40°C gequenchet um eine Kristallisation während des Kühlvorgangs zu unterdrücken. Anschließend wird mit einer Rate von 200 K·min⁻¹ auf die Annealingtemperatur von 85°C aufgeheizt und für 10 Stunden gehalten. Ziel dieses Prozesses ist die vollständige Kristallisation des Probenmaterials. Der anschließende Heizscan zeigt einen kleinen exothermen Peak bei 131°C mit einer Enthalpie von -6,4 J·g⁻¹, der wie bereits im zweiten Heizscan auf eine Phasenumwandlung zurückzuführen ist, sowie einen Schmelzpeak bei 157°C. Dabei handelt es sich um das Schmelzen von Acetaminophen der polymorphen Form II. Der Schmelzvorgang ist mit einer Schmelzwärme von 171,0 J·g⁻¹ verbunden.

4.3.2 Acetaminophen im Porensystem CPG

Abbildung 32 zeigt repräsentativ das Verhalten von mit Acetaminophen befüllten CPG am Beispiel des Systems mit einem Porendurchmesser von 38,5 nm. Betrachtet man den 1. Heizlauf direkt nach der Befüllung, so reflektiert dieser die Kristallisation des Acetaminophen in Poren beim Abkühlen des schmelzebefüllten CPGs auf Raumtemperatur in Gegenwart einer Acetaminophen- Volumenphase auf der Membranoberfläche. Diese Volumenphase wird vor der DSC- Untersuchung mittels Skalpell so weit wie möglich entfernt. Dennoch gibt es im 1. Heizlauf stets einen kleinen Schmelzpeak bei ca. 171°C, wobei es sich um den Schmelzprozess von Acetaminophen Form I in der Volumenphase handelt. Dies deutet auf einen kleinen Rest von Acetaminophen auf der Membranoberfläche hin. Der dominierende Schmelz- Peak bei geringerer Temperatur entspricht Acetaminophen der Form I in den Poren.

Ein Vergleich der 1. Heizläufe für CPGs mit verschiedenen Porendurchmessern ist in Abbildung 33 dargestellt. Mit sinkender Porengröße kommt es zu einer zunehmenden Verschiebung von $T_{m,pore}$ hin zu niedrigeren Temperaturen. Bei dem kleinsten vermessenen Porendurchmesser (8 nm) beträgt die Verschiebung ca. 40 K. Außerdem ist im Vergleich zum Bulkschmelzverhalten eine deutliche Reduzierung der Schmelzenthalpie in den Poren zu beobachten. Die ermittelten Enthalpiewerte für Bulk- und Porensystem sind in Tabelle 9 zusammengestellt. So reduziert sich die Schmelzenthalpie der Form I von Acetaminophen bei einer Porengröße von 8 nm auf nur 50 % des Bulkwerts. Wie später in der Arbeit diskutiert wird, ist davon ausgehen, dass das verbleibende Acetaminophen in den Poren weitgehend im amorphen Zustand vorliegt.

Der 2. Heizlauf startet aus dem kristallinen Zustand, welcher sich nach dem Kühlen der geschmolzenen Acetaminophen im CPG mit -10 K/min einstellt. Die nichtisotherme Kristallisation erfolgt damit bei einer konstanten Kühlrate und weitestgehend ohne Oberflächenbulkmaterial. Der in Abbildung 32 dargestellte 2. Heizlauf zeigt analog zum 1. Heizlauf einen kleinen Peak zugehörig zum verbliebenen Oberflächenbulkmaterial. Die Schmelztemperatur zeigt, dass sich auf der Oberfläche - analog zur Kristallisation der Schmelze in Bulksystemen - Polymorph II bildet. Der Hauptschmelzpeak, der zum Acetaminophen in Poren gehört, ist im Vergleich zum 1. Heizlauf deutlich zu niedrigeren Temperaturen verschoben. Ein Vergleich mit Bulkschmelztemperaturen belegt, dass es sich in den Poren um Polymorph III handelt. Auch für diesen Polymorph ist eine deutliche Reduktion der Schmelzenthalpie mit abnehmender Porengröße zu verzeichnen. Der 2. Heizlauf zeigt außerdem eine Kaltkristallisation bei etwa 85°C, d.h. das Acetaminophen in Poren erstarrt beim Kühlen mit -10 K/min weitgehend amorph und die Kristallisation erfolgt erst beim Wiederaufheizen.

Vergleicht man die 2. Heizläufe für die verschiedenen Porengrößen (Abbildung 34) erkennt man, dass sich bis zu Porendurchmessern von 22 nm Form III bildet, wobei eine systematische Erniedrigung der Schmelztemperatur beobachtbar ist. Die Kaltkristallisationstemperatur schwankt dabei zwischen 85°C und 90°C. Für noch kleinere Poren (<14 nm) erhält man weder klare Indikationen für eine Kaltkristallisation noch einen Schmelzpeak, d.h. das in den Poren befindliche Acetaminophen bleibt praktisch

vollständig amorph. Die Informationen zu Schmelztemperatur und -enthalpie sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Basierend auf der Kaltkristallisationstemperatur im 2. Heizlauf wurde die isotherme Kristallisationstemperatur vor dem 3. Heizlauf auf 85°C bzw. 90°C festgelegt. Ziel der Temperung war die vollständige Kristallisation des Acetaminophen in Poren, welches unter diesen Bedingungen Form III bildet, wie dies im 3. Heizlauf nach isothermer Temperung für 2h bei 85°C bzw. 2h bei 90°C klar zu erkennen ist (Abbildung 32). Die Temperung der Proben 8 nm, 14 nm, 39 nm, 69 nm und 89 nm erfolgt bei 85°C, die Temperung der 22 nm Probe erfolgt bei 90°C. Ergänzende Untersuchungen mit längeren Temperungszeiten zeigen, dass bereits nach 2h die Kristallisation praktisch vollständig abgeschlossen ist.

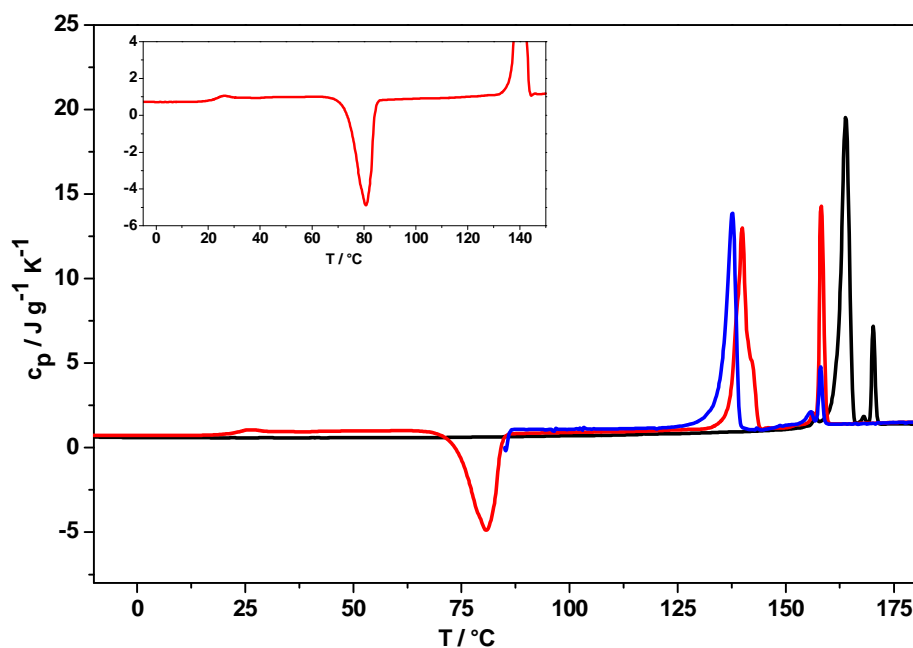


Abbildung 32: Vergleich der Heizscans 1. Heizen (schwarze Kurve), 2. Heizen (rote Kurve sowie Insert) und Heizen nach isothermer Temperung 2h bei 85°C (blaue Kurve) für Acetaminophen in CPG 38,5 nm mit unmodifizierter Oberfläche.

Ein Vergleich der 3. Heizläufe für verschiedene Porendurchmesser ist in Abbildung 35 dargestellt. Analog zu 2. Heizlauf erkennt man die Existenz von Form III des Acetaminophen in Poren sowie eine Erniedrigung des Schmelzpunkts mit abnehmendem

Porendurchmesser (Tabelle 9). Anders als für nichtisotherm kristallisierte Proben, ergibt sich nach 2h bei 85°C in 14 nm Poren ein Schmelzpeak, d.h. eine Kristallisation des Acetaminophen in den Poren. Nur in 8 nm Poren bleibt das Gastsystem weiterhin vollständig amorph. Passend dazu wird ein Glasübergang für Acetaminophen beobachtet.

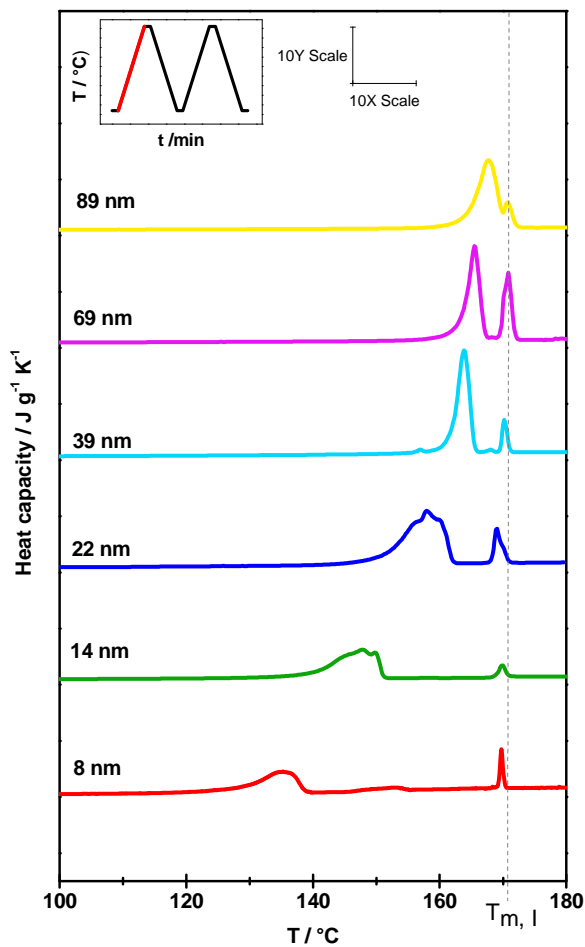


Abbildung 33: Erster Heizscan Acetaminophen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.

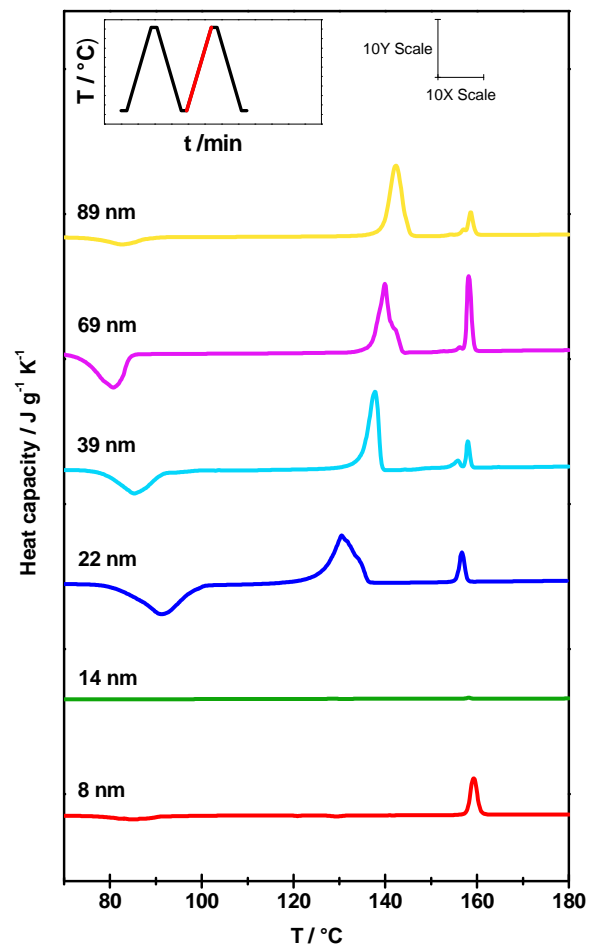


Abbildung 34: Zweiter Heizscan Acetaminophen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.

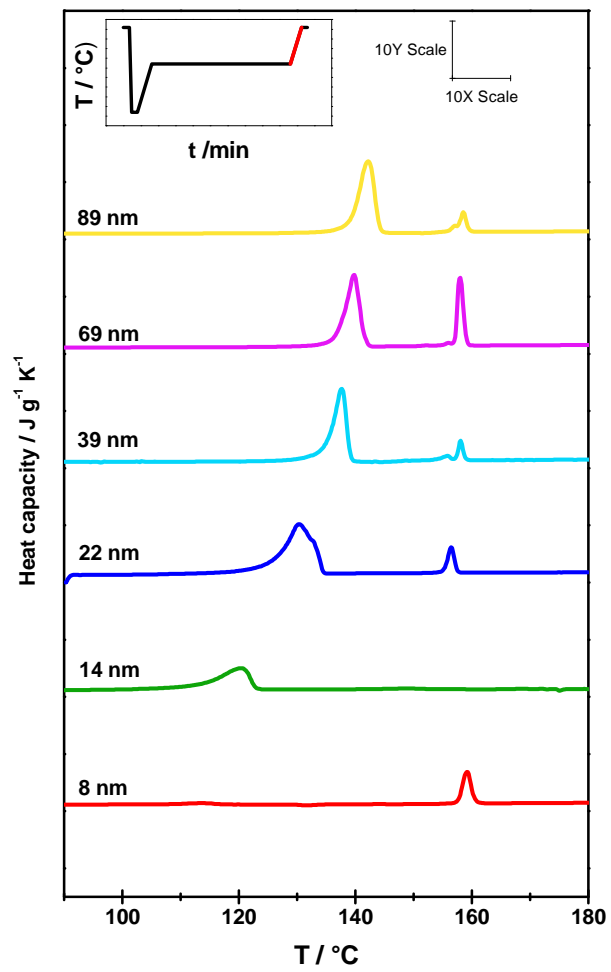


Abbildung 35: Isotherme Temperung für 2h bei 85°C (8 nm, 14 nm, 39 nm, 69 nm, 89 nm) bzw. 2 h bei 90°C (22 nm).

Tabelle 9: Schmelzenthalpien von Acetaminophen im Porensystem. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Acetaminophen in CPG).

d_p [nm]	1. Heizen			2. Heizen			isothermes Tempern		
	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]
89	167,8	168,1	90	142,4	132,5	80	142,2	133,1	81
69	165,5	132,7	71	137,7	110,1	67	139,8	121,9	74
38,5	163,8	147,2	79	137,7	138,3	84	137,7	130,3	79
21,7	157,9	174,2	94	130,5	139,2	84	130,3	140,5	85
14,4	147,9	125,7	68	-	-	0	120,3	80,7	49
8,4	135,2	95,6	51	-	-	0	-	-	0

*1 Schmelzenthalpie hier bezogen auch die Menge Acetaminophen in der Probe dargestellt.

4.3.3 Gastsystem Ibuprofen

Analog zu Acetaminophen wird auch Ibuprofen als Gastsystem in CPG verschiedener Porengrößen infiltriert. Die erste initiale Kristallisation erfolgte dann ebenfalls beim Abkühlen der befüllten CPG- Membranen von 100 °C bis auf Raumtemperatur in Gegenwart eines Ibuprofen- Oberflächenlayers, gefolgt von dem Entfernen des Oberflächenmaterials.

Im Modellsystem Ibuprofen wird der 1. und 2. Heizscan jeweils von -70°C bis 100 °C mit einer Heizrate von 10 K/min durchgeführt. Für die isotherme Temperung wird das System aus der Schmelze (100°C) auf -15°C bzw. im Fall von 89 nm CPG auf -5 °C gequenchet und anschließend bei einer Temperatur von -15°C bzw. -5°C gehalten. Anschließend erfolgt der Heizscan von -15°C (-5°C) bis 100°C. Die Temperzeiten wurden

zwischen 3 Stunden und bis zu 72 Stunden gewählt. In den folgenden Abbildungen sind zur besseren Veranschaulichung nur die relevanten Abschnitte der Heizkurven dargestellt.

Die DSC- Scans des 1. Heizlaufs für verschiedene Porengrößen sind in Abbildung 36 dargestellt. Die Scans zeigen ein analoges Verhalten zu Acetaminophen. Ein kleiner Peak ist bei 80°C zu beobachten, der seine Position mit kleiner werdendem Porendurchmesser praktisch nicht verändert. Dieser Peak repräsentiert Reste des Bulkmaterials auf der CPG- Oberfläche, welches als Form I kristallisiert. Der primäre Schmelzpeak liegt bei niedrigeren Temperaturen und verschiebt sich mit sinkender Porengröße zu niedrigeren Temperaturen. Hierbei handelt es sich um den endothermen Beitrag durch das Schmelzen von kristallinem Ibuprofen in der Form I im Porensystem. Das Schmelzverhalten im 1. Heizlauf, das auch für Ibuprofen eine deutliche Verschiebung des Schmelzpunktes in Abhängigkeit des Porendurchmessers des Wirtssystems nachweisbar ist.

Der 2. Heizlauf erfolgt analog zu Acetaminophen nach Kristallisation der Ibuprofen-gefüllten CPG im DSC mit einer Kühlrate von -10 K/min. Die Heizkurven werden in Abbildung 37 vorgestellt. Diese zeigen, dass während des Abkühlens des geschmolzenen Ibuprofen mit einer Kühlrate von -10 K/min keine bzw. nur minimale Kristallisation im Porensystem stattfindet und somit im 2. Heizlauf keine oder nur sehr kleine Schmelzpeaks zu beobachten sind.

Um Form II von Ibuprofen im Porensystem zu generieren, wurde die Probe nach dem Aufschmelzen bei -15°C temperiert wie von Dudognon [3, 54] beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Kristallisation ca. 30 K oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g entsprechender Bulkproben, die für Ibuprofen bei -45°C liegt. Auf Grund der geringen Kristallisationsgeschwindigkeit wurde der isotherme Tempereschritt zwischen 2 Stunden und 72 Stunden variiert. In Poren ist die Kristallisation zusätzlich behindert, sodass die zur Erreichung signifikanter kristalliner Anteile erforderliche Temperzeit verlängert. Trotz Verlängerung der Temperzeit konnte jedoch nur im Porensystem 69 nm nach 27

Stunden Temperung bei -15°C eine teilweise Kristallisation des Porenmaterials erreicht werden (Abbildung 38). Eine längere Temperzeit wurde auch im System 69 nm getestet, führte jedoch nicht zu einem höheren Kristallisationsgrad. Neben einer geringen Menge Oberflächenmaterial ist hier ein Schmelzpeak der Form I ($73,5^{\circ}\text{C}$) und ein Schmelzpeak der Form II ($14,1^{\circ}\text{C}$) zu beobachten. Oberhalb der Schmelztemperatur von Form II tritt im 2. Heizlauf eine schwache Kristallisation auf, die auf die Bildung zusätzlicher Kristalle der Form I hindeutet. Die Kristallisationsenthalpie beträgt dabei ca. $19,3 \text{ kJ/g}$, d.h. etwa 23 % der Schmelzenthalpie, die anschließend nach isothermer Temperung für Form I beobachtet wird. Im Heizlauf von Ibuprofen im Porensystem CPG 89 nm nach isothermem Tempern für 3 Stunden bei -5°C wird ein sehr kleiner Schmelzpeak beobachtet. Dieser entspricht dem Schmelzen von Kristallen der Form II. Zu besserer Sichtbarkeit ist dieses Schmelzen in Abbildung 39 noch einmal vergrößert dargestellt.

Die Parameter der Schmelzpeaks im 1. und 2. Heizlauf sowie der Heizlauf nach der isothermen Temperung sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

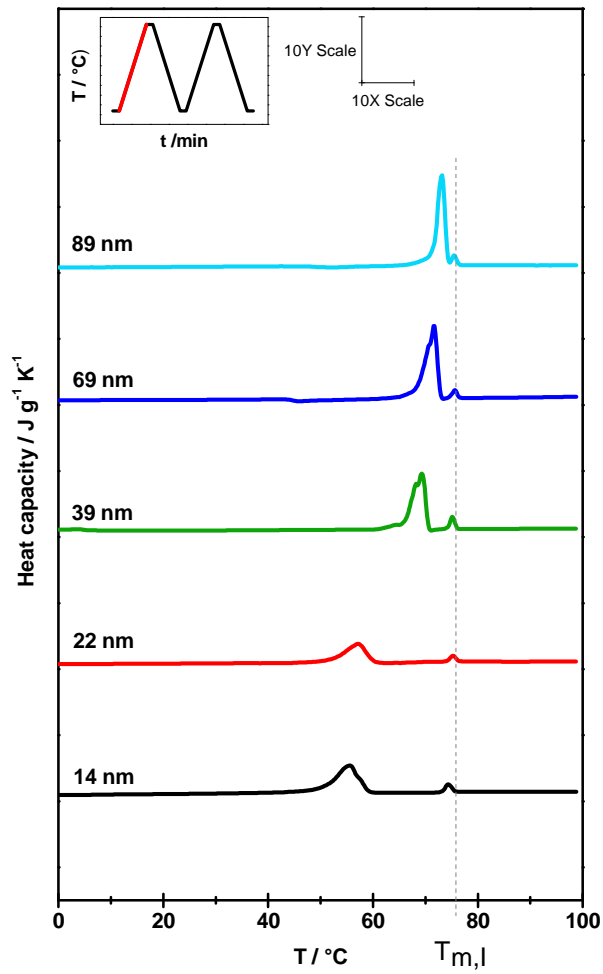


Abbildung 36: Erster Heizscan Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.

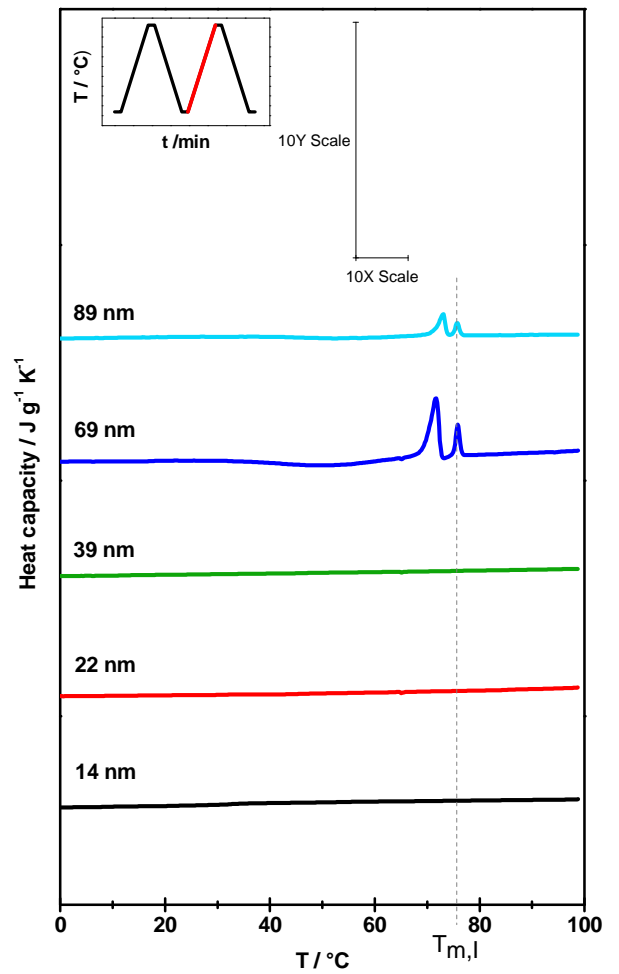


Abbildung 37: Zweiter Heizscan Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.

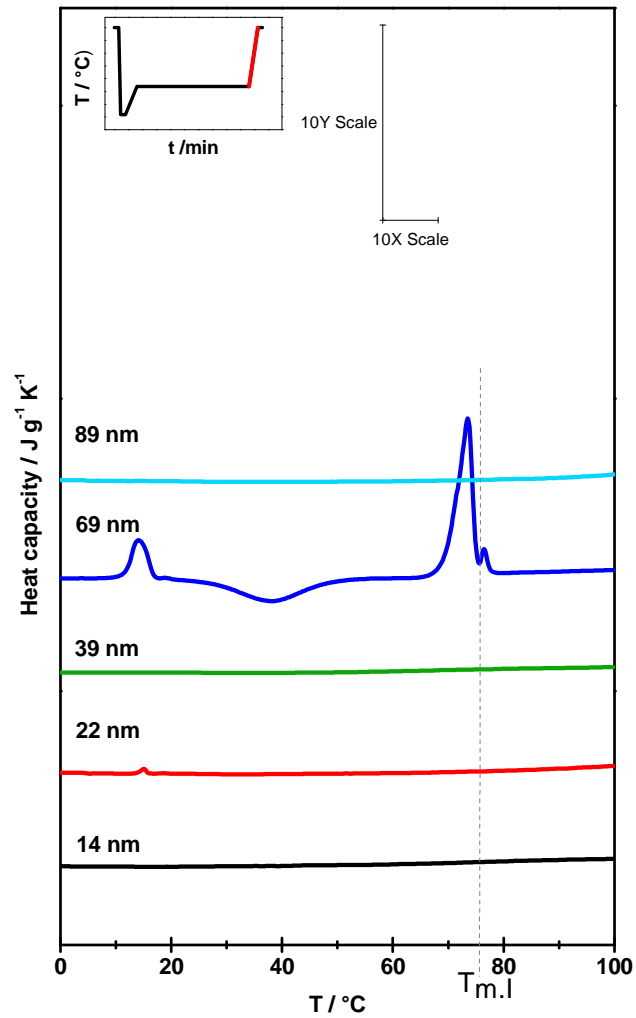


Abbildung 38: Isothermes Tempern von Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser (hier abgebildet: 14 nm-2h, 22 nm- 24h, 37 nm- 72h, 69 nm 27h jeweils bei -15°C ; 89 nm -3h bei -5°C (siehe auch Zoom in Abb. 48). Längere Temperungszeiten wurden getestet, führten jedoch nicht zu einer höheren Kristallinität des Gastsystems Ibuprofen).

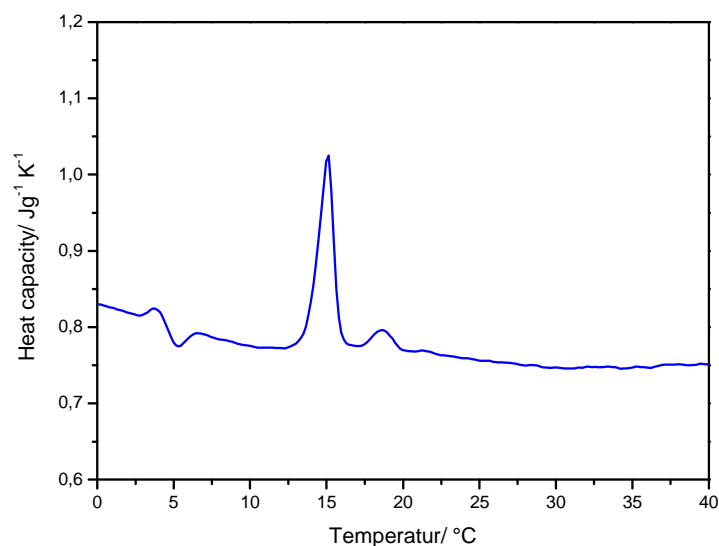


Abbildung 39: Zoom für Ibuprofen in CPG 89 nm nach Temperung 3 Stunden bei -5 °C.

Tabelle 10: Schmelzenthalpien Ibuprofen Bulk- und Porensystem. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Ibuprofen in CPG).

d_p [nm]	1. Heizen			2. Heizen			isothermes Tempern			
	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	
89	73,2	90,4	72	-	-	0	15,13	1,2	1	
69	71,6	105,5	84	71,7	19,3	15	Form I	73,5	81,6	65 ^{*2}
							Form II	14,1	23,5	69 ^{*2}
38,5	69,3	97,7	78	-	-	0	-	-	0	
21,7	57,2	57,9	46	-	-	0	-	-	0	
14,4	55,6	81,9	65	-	-	0	-	-	0	

^{*1} Schmelzenthalpie hier bezogen auch die Menge Ibuprofen in der Probe dargestellt.

^{*2} Die Kristallinitäten sind nicht additiv zu sehen. Nach Schmelzen von Form II-Kristallen findet während des Heizlaufs eine Kaltkristallisation statt, durch die Teile der Form I Kristalle entstehen.

4.4 Einfluss der Oberflächenenergie auf das Kristallisations- / Schmelzverhalten

Neben der Untersuchung des Einflusses der Porengröße auf das Schmelzverhalten des Modellsystems Acetaminophen wurde der Einfluss der Oberflächenenergie bei gleichbleibendem Porendurchmesser untersucht.

Die Modifizierung wurde am CPG mit Porendurchmessern 15 nm sowie 22 nm durchgeführt. Betrachtet wird jeweils das unmodifizierte CPG- System (unmod), das chemisch modifizierte (HMDS), das thermisch behandelte (calc) und das zunächst thermisch behandelte und anschließend chemisch nachbehandelte (calc+ HMDS) System. Die genaue Modifizierungsprozedur ist in Kapitel 3.3 detailliert dargestellt.

Die Befüllung der modifizierten Wirtssysteme wird wie bei unmodifizierten CPGs aus der Schmelze realisiert. Durch einfaches Eintauchen ist die Befüllung allerdings nicht realisierbar, es ist eine äußere Kraft für die komplette Infiltration nötig. Realisiert wird dies durch Anlegen eines Vakuums unterhalb der Membran wie in Kapitel 3.2 dargestellt. Mit dieser Technik ist eine vollständige Füllung der Poren auch im modifizierten Zustand möglich.

Die thermodynamische Untersuchung der modifizierten CPG-Systeme erfolgt analog zu den unmodifizierten Systemen. Die initiale Kristallisation direkt nach der Infiltration erfolgt mit Oberflächenmaterial bei Kühlen von der Infiltrationstemperatur (180°C) auf Raumtemperatur. Anschließend wurde das Bulkmaterial so weit wie möglich entfernt und der erste DSC-Heizscan durchgeführt.

Die 1. Heizläufe für die CPG mit verschiedenen Modifizierungen der Porenoberflächen sind in Abbildung 40 zusammengestellt. Als Referenz dient das unmodifizierte System. Unabhängig von der Modifizierung ist ein kleiner Peak bei 168°C vorhanden, der der volumenartigen Acetaminophen auf der Oberfläche zuzuordnen ist. Der Hauptpeak um 155°C repräsentiert das kristallisierte Material in den Poren, welches als Form I vorliegt.

Mit zunehmendem Modifizierungsgrad von HMDS, calciniert und letztlich calciniert und mit HMDS modifiziert wäre ein immer stärker werdender Effekt im Kristallisations-/Schmelzverhalten zu erwarten. Betrachtet man die die Schmelzpunkte der verschiedenen Modifikationen ist allerdings kaum ein Effekt zu verzeichnen. Eine geringe Verschiebung der Schmelztemperatur ist in den calcinierten Systemen zu beobachten. Dabei handelt es sich allerdings wahrscheinlich nicht um einen realen Effekt der Oberflächenenergie, sondern eher um eine Verringerung des Porendurchmessers durch die Modifizierung der CPG- Oberfläche. Eine effektive Reduzierung des mittleren Porendurchmessers um rund 3 nm durch die Oberflächenmodifikation erscheint realistisch, kann sich aber je nach Modifizierungsverfahren gegebenenfalls stark unterscheiden. Wie bereits in Kapitel 4.3.2 gezeigt, führen im relevanten Porenbereich bereits geringste Veränderungen des Porendurchmessers zu einem deutlichen Effekt in der Schmelztemperatur. Verschiebt man die entsprechenden Datenpunkte der modifizierten Systeme im Gibbs- Thomson- Plot entsprechend von 15 nm zu den korrigierten Porendurchmesser wird deutlich, dass dies bereits die Abweichungen der Schmelztemperatur von denen der Proben mit unmodifizierten Oberflächen erklären kann.

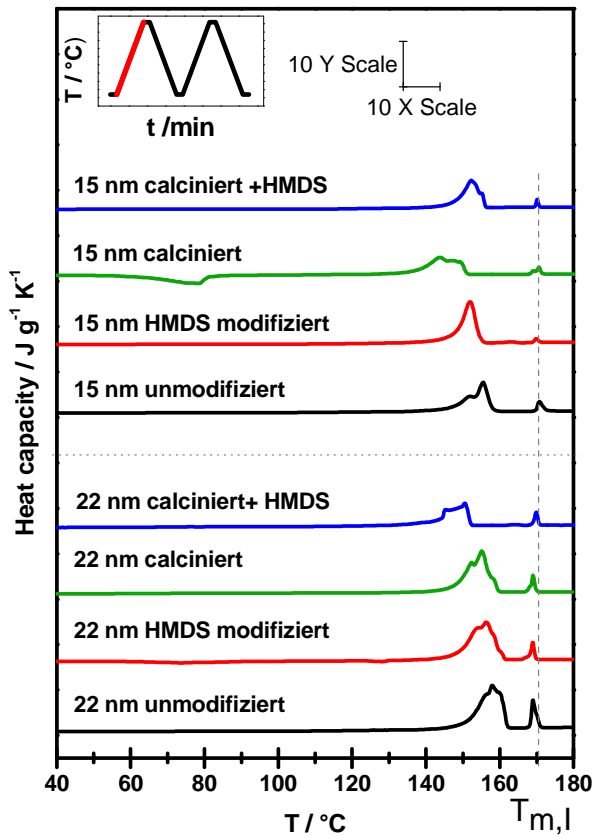


Abbildung 40: Erster Heizscan
Acetaminophen in CPGs mit verschiedener
Modifizierung für die CPG-
Porendurchmesser 15 nm und 22 nm.

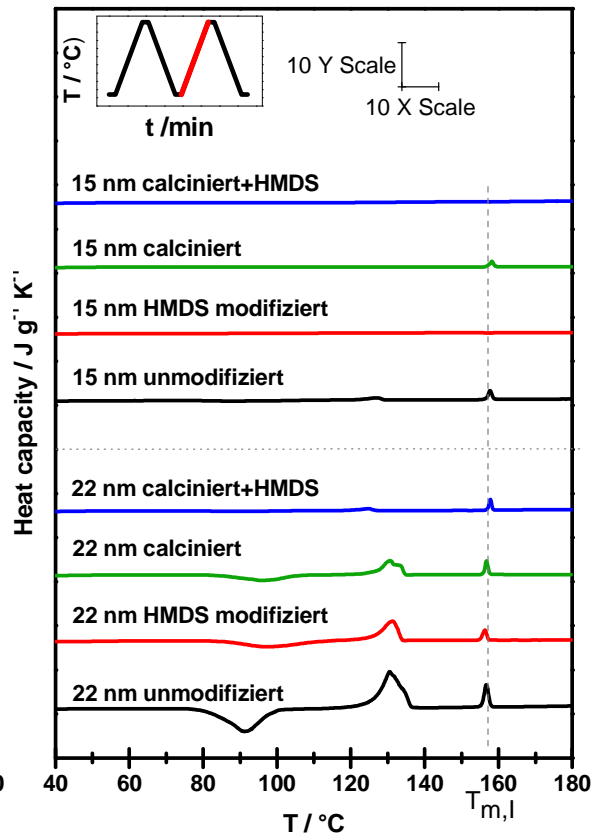


Abbildung 41: Zweiter Heizscan
Acetaminophen in CPGs mit verschiedener
Modifizierung für die CPG-
Porendurchmesser 15 nm und 22 nm.

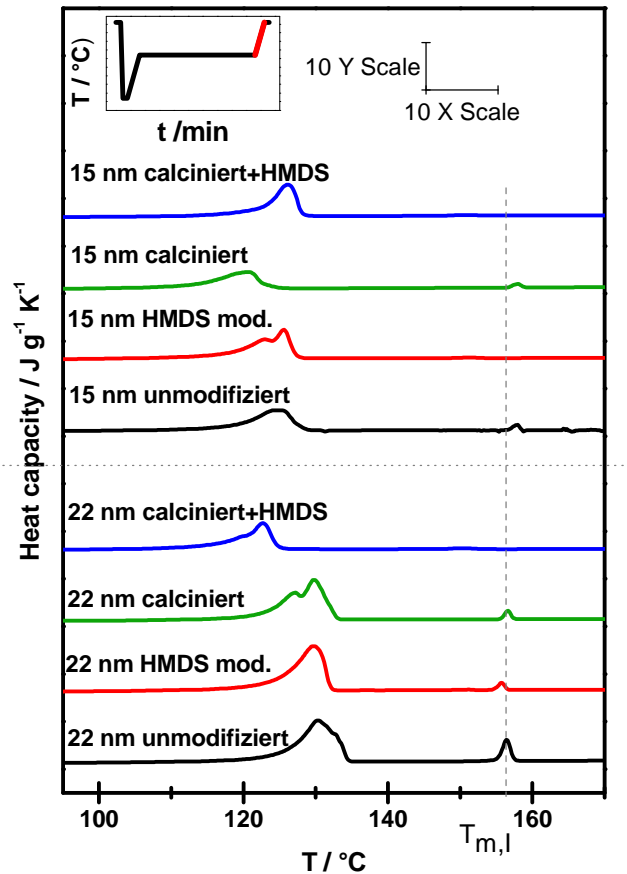


Abbildung 42: Heizscan Acetaminophen in CPGs mit verschiedener Modifizierung für die CPG- Porendurchmesser 15 nm und 22 nm nach isothermer Temperung. (2h@85°C: 15 nm unmod., 15 nm calc, 22 nm calc+HMDS; 2h@ 90°C: 15 nm HMDS, 22 nm unmod., 22 nm HMDS, 22 nm calc; 30h@90°C: 15 nm calc+HMDS).

Ein analoges Verhalten ist auch für Acetaminophen in Form III im 2. Heizlauf (Abbildung 41) sowie im 3. Heizlauf nach isothermer Temperung (Abbildung 42) zu erkennen. Die Proben 15 nm unmod., 15 nm calc, 22 nm calc+HMDS wurden dabei für 2 Stunden bei 85°C getempert. Die Proben 15 nm HMDS, 22 nm unmod., 22 nm HMDS, 22 nm calc für 2 Stunden bei 90°C sowie 15 nm calc+HMDS für 30 Stunden bei 90°C getempert. Die gewählten Temperaturniveaus wurden nach dem jeweiligen Kaltkristallisationsverhalten der Proben gewählt.

Dabei kann in keinem der modifizierten 15 nm CPG- Systeme durch einfaches Kühlen eine Kristallisation des Acetaminophen in den Poren erreicht werden. Dies machen die 2. Heizläufe deutlich, in dem kein Schmelzpeak nachweisbar ist. In den modifizierten 22 nm CPG- Systemen kann dagegen eine teilweise Kristallisation des Acetaminophen in den Poren erreicht werden. Die Schmelzenthalpien (Tabelle 11) zeigen jedoch, dass das Porenmaterial wahrscheinlich nicht vollständig kristallisiert. Erst durch die isotherme Temperung wie oben beschrieben kann in allen modifizierten CPG- Systemen (15 nm und 22 nm) eine Kristallisation von Acetaminophen in Form III erreicht werden. Der Heizscan nach isothermer Temperung ist in Abbildung 50 dargestellt. Für Form III zeigt sich ein analoges Verhalten, wie dies bereits oben für Form I beschrieben wurde. Die Verschiebung in den Schmelztemperaturen ist so gering, dass sie bereits mit sehr geringen Änderungen des Porendurchmessers erklärbar ist. Signifikante Veränderungen bezüglich der sich bildenden polymorphen Form von Acetaminophen wurden nicht beobachtet. Dies legt nahe, dass es keine signifikanten Änderungen der für die Kristalle relevanten Oberflächenenergie gibt.

Tabelle 11: DSC Daten von Acetaminophen in modifizierten CPGs. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Acetaminophen in CPG).

d_p [nm]	1. Heizen			2. Heizen			isothermes Tempern		
	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]	T_m [°C]	ΔH_m^{*1} [J·g ⁻¹]	D_c [%]
22 unmodifiziert	157,9	174,2	94	130,5	139,3	84	130,3	140,5	85
22 HMDS	156,3	180,5	97	131,3	66,7	40	129,7	143,6	87
22 calciniert	150,6	229,8	>100 ^{*2}	130,7	71,9	44	129,8	192,3	>100 ^{*2}
22 calciniert +HMDS	150,5	130,9	70	-	-	-	122,7	108,6	66
15 unmodifiziert	155,6	122,5	66	-	-	-	124,4	97,7	59
15 HMDS	151,9	142,2	76	-	-	-	125,6	113,4	69
15 calciniert	143,8	116,0	62	-	-	-	120,6	77,9	47
15 calciniert +HMDS	152,3	132,3	71	-	-	-	126,1	116,5	71

^{*1} Schmelzenthalpie hier bezogen auch die Menge Acetaminophen in der Probe dargestellt.

^{*2} Die Berechnung auf Grundlage der ermittelten Schmelzenthalpie ergibt hier eine theoretische Kristallinität von mehr als 100 %. Dies könnte an einer ungleichmäßigen Verteilung des Gastsystems Acetaminophen in der CPG-Matrix liegen. Die Doppelpeakstruktur in den Heizläufen deutet ebenfalls auf Unregelmäßigkeiten im Porensystem hin.

5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Auswirkungen der Einkapselung von polymorphen Pharmazeutika in Trägersysteme mit nanoskopischen Hohlräumen dargestellt. Der Einfluss des Wirtssystems auf das Kristallisationsverhalten und somit auf anwendungsrelevante Fragen des Crystal Engineerings werden diskutiert.

Die Generierung der Polymorphe im Wirtssystem CPG kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Während der Präparation kommt es zu einer ersten Kristallisation des Porenmaterials in Anwesenheit von bulkartigem Oberflächenmaterial, das erst nach der Kristallisation entfernt wird. Dieses Bulkmaterial beeinflusst das Kristallisationsverhalten auch in den Poren. Zum Zweiten weist jeder der Polymorphe eine individuelle kritische Keimgröße auf, die zur Generierung stabiler Kristalle überwunden werden muss. Ist diese kritische Keimgröße überwunden, stellt sich ein Gleichgewichtszustand im System ein. Je nach Porengröße des Trägersystems ist dieser Zustand verschieden. Die drei Einflussfaktoren (i) Oberflächensituation, (ii) kritische Keimgröße und (iii) Gleichgewichtsthermodynamik werden im Folgenden genauer betrachtet.

Grundsätzlich gilt für das System Acetaminophen- im Bulk und bei Raumtemperatur stellt Polymorph I die stabilste Form dar, Polymorph II ist metastabil. Form III ist im Bulk instabil und kann nur unter speziellen Bedingungen, wie Einkapselung, stabilisiert werden. Durch Einkapselung in das CPG- Trägersystem ist es möglich durch gezielte Prozeduren sowohl den amorphen Zustand zu stabilisieren als auch die Polymorphe I, II und III zu generieren. Der amorphe Zustand kann durch schnelles Kühlen erreicht und in kleinen Poren langzeitstabilisiert werden. Polymorph I wird durch Kristallisation mit Oberflächenmaterial (bulkartig) generiert. Polymorph II ist nur sehr schwer und nicht direkt kristallisierbar. Hier ist es nötig, zunächst Form III- Kristalle herzustellen und durch

eine zyklische Schmelz- und Kristallisationsprozedur Form II- Kristalle auf verbliebene Form III- Kristalle aufzuwachsen. Polymorph III wird durch eine gezielte Temperung des amorphen Materials bei der Kaltkristallisationstemperatur des Systems ($\sim 85 \text{ }^\circ\text{C}$) erhalten.

In dieser Arbeit steht die Kristallisation mit Oberflächenlayer als Polymorph I und die Kristallisation durch isotherme Temperung, ausgehend vom amorphen System, als Polymorph III für das Modellsystem Acetaminophen im Fokus. Betrachtet werden der Einfluss der Wirtssystemparameter Porengröße und Oberflächenenergie auf das Verhalten des infiltrierten Gastsystems Acetaminophen.

5.1 Einfluss der Oberflächensituation auf die Polymorphengeneration

Durch die Befüllung des CPG- Materials aus der Schmelze entsteht immer ein Überzug aus bulkartigem Gastsystem auf der Membranoberfläche. Während des Abkühlens kristallisiert dieses Material analog zum Bulk kurz unterhalb der Schmelztemperatur in der stabilen Form I. Im Oberflächenmaterial befinden sich Partikel, die eine heterogene Keimbildung auslösen. Dieser Prozess ist schematisch in Abbildung 43 dargestellt. Durchschnittlich sind derartige Partikel im Oberflächenlayer deutlich größer als die Kanäle des CPG- Materials. Somit reichern sich die Partikel im Oberflächenlayer an und dringen nicht in das Porensystem vor. Ausgehend vom heterogenen Keim beginnt die Kristallisation des bulkartigen Materials und breitet sich zunächst im Oberflächenmaterial aus. Wird die Grenze zum Porensystem erreicht setzt sich das Wachstum der Kristalle in die durchgängigen Poren fort. Untersuchungen an orientierten Porensystemen (AAOs) zeigen eine bevorzugte Wachstumsrichtung für unter diesen Bedingungen gewachsene Acetaminophen-Kristalle [66]. In AAO-systemen mit Oberflächenlayer ist dies die (020)- Ebene. Somit entstehen in den Poren orientierte Kristalle [66]. Das CPG- Porensystem weist aber im Vergleich zu AAOs zahlreiche

Verzweigungen auf. Es ist davon auszugehen, dass direkt am Übergang von Oberfläche in das Porensystem eine ähnliche Orientierung wie in AAOs zu finden ist. Sobald die Kristallisationsfront allerdings eine Verzweigung erreicht, muss die Wachstumsrichtung des Kristalls verändert werden. Welche Prozesse und Kristallorientierungen an diesen Verzweigungen vorliegen ist bisher nicht geklärt. Eine Sekundärkristallisation oder die Bildung von Tochterkeimen wäre denkbar.

Unabhängig von der Porengröße des Trägersystems entsteht für Porendurchmesser im Bereich 8nm bis 89 nm bei der Kristallisation in Anwesenheit eines Acetaminophen-Oberflächenlayers immer Polymorph I im Porensystem. Offensichtlich dominieren Kristalle, die durch Wachstum aus dem Oberflächenlayer in die Poren hinein entstanden sind. In den Poren nukleierte Kristalle spielen offensichtlich keine nennenswerte Rolle, das heißt die CPG- Porenwände wirken praktisch nicht als Keime für Acetaminophen-Kristalle. Die thermodynamische Untersuchung des Porenmaterials im DSC erfolgt nach Entfernung des Oberflächenmaterials mittels Skalpell. Durch diese Prozedur findet keine Beeinflussung des polymorphen Zustandes im Porensystem statt.

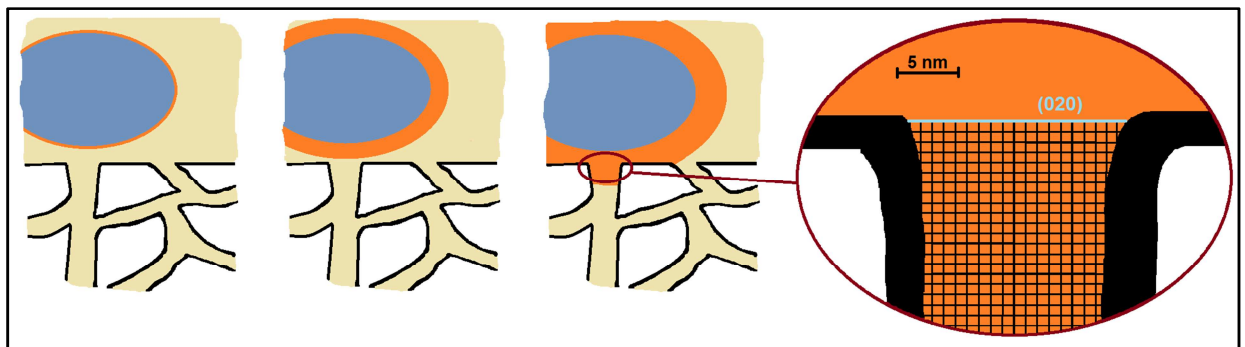


Abbildung 43 : Anfangsstadien der heterogenen Keimbildung bei der Kristallisation mit Oberflächenlayer (gelb- amorphes Material, orange- Kristall, grau- heterogener Keim).

Im Gegensatz dazu verläuft die Kristallisation ohne Oberflächenlayer nach einem anderen Mechanismus. Durch die Entfernung des Bulkmaterials stehen keine heterogenen Keime mehr für die Kristallisation zur Verfügung. Somit verläuft die Kristallisation beispielsweise bei der isothermen Temperung nach dem Mechanismus der

homogenen Keimbildung und erfolgt deshalb auch bei deutlich niedrigeren Temperaturen. Der Prozess ist in Abbildung 44 schematisch dargestellt. Die Kristallisation startet zufällig an einer oder mehreren Stellen im Porensystem. Dabei ist die Keimbildung im homogenen System bei hohen Temperaturen deutlich seltener als im heterogenen Fall. Nur bei sehr niedrigen Temperaturen, ca. 80- 85 K unterhalb der Bulkschmelztemperatur von Form I, bilden sich auf Grund der ansteigenden Keimbildungsrate auch in nanoskopischen Volumina genügend Keime, um eine Kristallisation des Acetaminophen- Gastsystems zu ermöglichen. Anschließend erfolgt das Kristallwachstum, das je nach Material, Temperatur und Polymorph verschiedene Kristallgitter hervorbringt. Während des Wachstums eines Kristalls können an anderen Stellen des Porensystems weitere Keime entstehen und ein weiteres Kristallwachstum auslösen. Über eine bevorzugte Wachstumsrichtung ist in diesem Fall nichts bekannt.

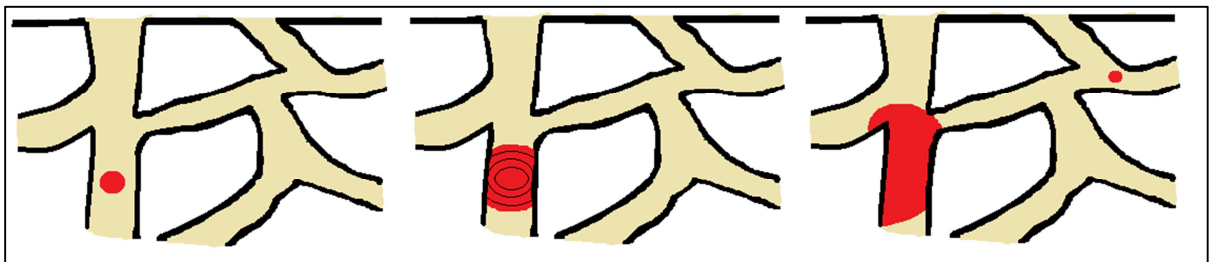


Abbildung 44: Anfangsstadien der homogenen Keimbildung bei der Kristallisation ohne Oberflächenlayer (gelb- amorphes Material, rot- Kristall, schwarze Kreise- Wachstumsfront).

5.2 Einfluss der kritischen Keimgröße auf die Polymorphengeneration

Die thermodynamischen Untersuchungen zeigen, dass sich durch gezieltes Kühlen im Porensystem der amorphe Zustand herstellen lässt (Abbildung 45). Je kleiner die Poren, desto stabiler ist dieser amorphe Zustand. Ab einer Porengröße von 4 nm sind die Poren sogar so klein, dass die Kristallisation vollständig unterdrückt ist. Berechnungen zeigen, dass die kritische Keimbildungsdurchmesser im System Acetaminophen im Fall von Polymorph III bei 3,6 nm liegt [2]. Somit überwiegt bei Porendurchmessern unterhalb von 3,6 nm der Oberflächenanteil der Gibbs'schen freien Energie, der die Auflösung sich bildender Cluster begünstigt gegenüber dem Volumenanteil, der ein Clusterwachstum vorantreibt. Ab 4 nm sollte ein Kristallwachstum theoretisch möglich sein. Da dies aber in 4 nm Poren nicht der Fall ist, deutet sich an, dass nicht das gesamte Porenvolumen für das Kristallwachstum zur Verfügung steht. Dadurch ist der für eine Kristallisation zur Verfügung stehende effektive Porendurchmesser kleiner als die kritische Keimgröße des Acetaminophen, wodurch ein Kristallwachstum nicht möglich ist. Durch die polare Oberfläche des Wirtssystems ist zu vermuten, dass dieser Effekt des verringerten realen kristallisierbaren Volumens auf spezifischen Wechselwirkungen des Acetaminophen (z.B. Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen etc.) an der Grenzfläche zur Porenwand beruht. Betrachtet man Porengrößen oberhalb der kritischen Keimgröße, ist zu beobachten, dass stets eine Kristallisation des Gastsystems Acetaminophen stattfindet.

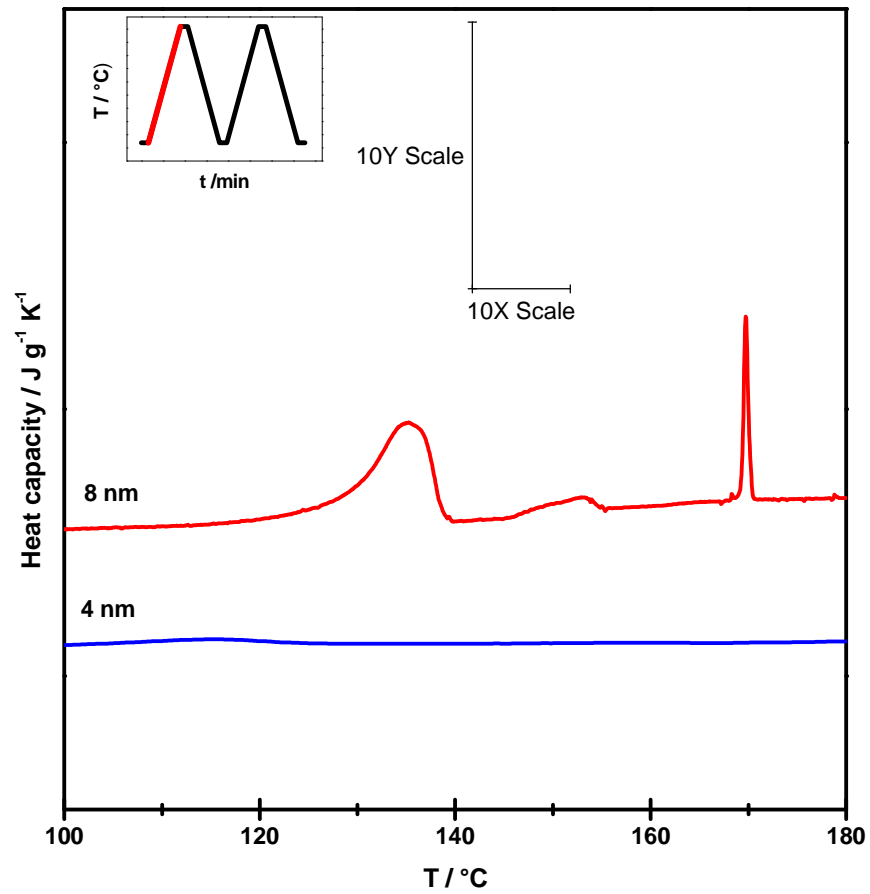


Abbildung 45: Verhalten von Acetaminophen in CPG nahe und oberhalb des kritischen Porendurchmessers ($d_{\text{krit}} = 3,6 \text{ nm}$).

5.3 Einfluss der Gleichgewichtsthermodynamik auf die Polymorphengeneration

Die Stabilitätsbereiche der Acetaminophen- Polymorphe verschieben sich durch die Einkapselung in das nanoporöse CPG- Wirtssystem deutlich. Die Situation in Poren verschiedener Größenordnung wurde bereits durch Rengarajan et. al. beschrieben [2, 25]. Neben der Stabilisierung der Polymorphe II und III im Porensystem im Vergleich zur Bulksituation besteht außerdem eine Abhängigkeit von der Porengröße des Wirtssystems. Während in großen Poren alle Polymorphe über einen bestimmten Temperaturbereich stabil sind, gibt es in kleinen Poren keinen Stabilitätsbereich für Polymorph II. Lediglich Polymorph III kann durch gezielte Kristallisation bei niedrigen Temperaturen ($\sim 85^{\circ}\text{C}$) Temperung erhalten werden.

Die thermische Untersuchung der infiltrierten Gastsysteme zeigt für alle hier verwendeten Gastsysteme, Acetaminophen und Ibuprofen, identische Tendenzen. Mit abnehmendem Porendurchmesser verschiebt sich der Schmelzpunkt des Porenmaterials erwartungsgemäß systematisch zu tieferen Temperaturen. Sowohl im ersten Heizlauf, in dem das Schmelzen von Polymorph I zu beobachten ist, als auch im Heizlauf nach isothermer Temperung, bei der Polymorph III gebildet wird, ist diese Tendenz zu erkennen. Dieses Verhalten folgt den Vorhersagen von Gibbs und Thomson. Die Schmelzpunkte des Oberflächenmaterials $T_{m,I}^{\infty}$ (1. Heizen) und $T_{m,III}^{\infty}$ (Heizlauf nach isothermer Temperung) dagegen bleiben für die verschiedenen Porendurchmesser konstant. Die ermittelten Schmelzpunkte des Porenmaterials in Abhängigkeit vom Porendurchmesser für Acetaminophen sind in Abbildung 46 dargestellt. Dabei repräsentieren die Messungen des ersten Heizlaufes die Form I, die isotherme Temperung Form III von Acetaminophen.

Nach Gibbs- Thomson ergibt die Auftragung über den reziproken Porendurchmesser eine lineare Abhängigkeit. Für Polymorph I ergibt sich ein Anstieg von $-321,4 \text{ K}\cdot\text{nm}$, für Polymorph III ein Anstieg von $-325,1 \text{ K}\cdot\text{nm}$. Aus dem Anstieg der Kurve lässt sich unter Annahme einer konstanten Kristalldichte die Oberflächenenergie des jeweiligen Polymorphen bestimmen. Für Polymorph I wird eine Dichte von $1,293 \text{ g/cm}^3$ und eine

Bulkschmelzenthalpie von 185,9 J/g, für Polymorph III eine Dichte von 1,302 g/cm³ und eine Bulkschmelzenthalpie von 165 J/g angenommen. Somit ergibt sich eine Oberflächenenergie (Gleichung 5.2) von 0,044 J/m² für Polymorph I und 0,042 J/m² für Polymorph III. Die in der Literatur berichteten Werte der Oberflächenenergien sind mit 0,045 J/m² für Form I und 0,053 J/m² für Form III etwas höher als die hier ermittelten [2]. Die ermittelten Oberflächenenergien gelten für den Übergang von Acetaminophen-Kristall zum amorphen Layer. Da kein direkter Kontakt zwischen Acetaminophen-Kristall und CPG-Porenwand besteht, kann die Oberflächenenergie dieser Grenzfläche nicht ermittelt werden.

$$T_m(r) = T_m^\infty - \frac{4 \cdot T_m^\infty \cdot \sigma_c}{d \cdot \Delta H_m^\infty \cdot \rho_c} \quad (5.1)$$

$$\sigma_c = \frac{\Delta H_m^\infty \cdot \rho_c \cdot s_c}{4 \cdot T_m^\infty} \quad (5.2)$$

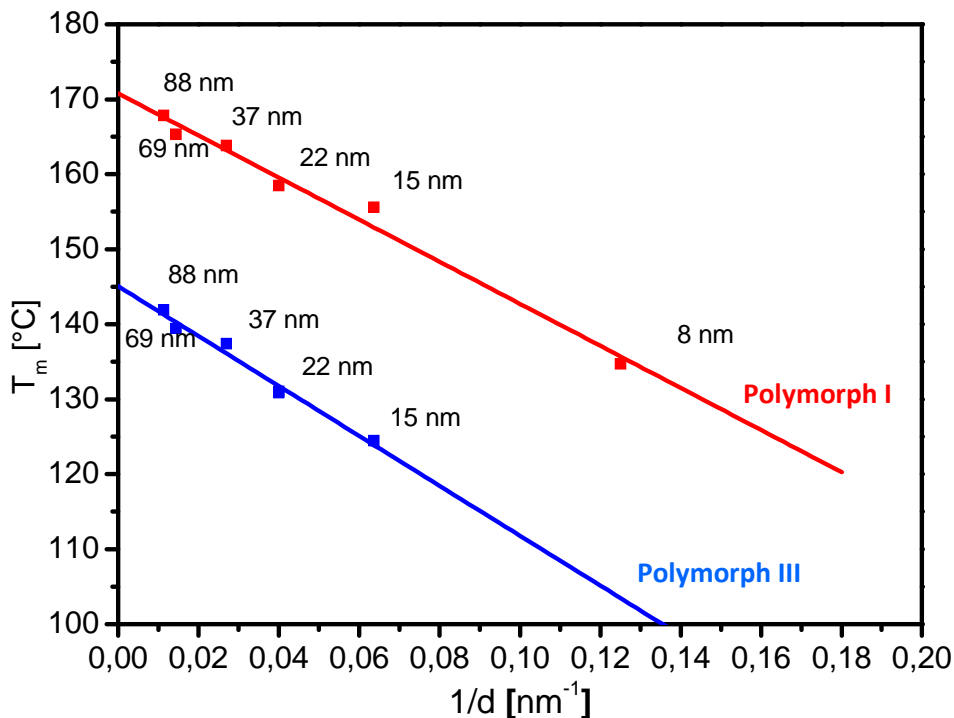


Abbildung 46: Gibbs-Thomson Plot von Acetaminophen (rot- erster Heizlauf, Polymorph I; blau- isotherme Temperung, Polymorph III).

Das Model von Gibbs- Thomson setzt eine vollständige Kristallisation des Materials voraus. Die Bestimmung der Schmelzenthalpien der infiltrierten Systeme zeigt allerdings eine deutliche Reduzierung im Vergleich zum Bulksystem. Der Kristallisationsgrad des Gastsystems, definiert als das Verhältnis der Schmelzenthalpien von Porenmaterial und Bulkphase, variiert zwischen 51 % und 94 %. Somit wird deutlich, dass für alle Porengrößen eine vollständige Kristallisation nicht erreicht werden kann. Es ist stets ein Anteil amorphes Material im System vorhanden.

In der Literatur existieren verschiedene Modelle, welche die Reduzierung der Schmelzenthalpie behandeln. Beide Modelle beziehen sich im Original auf sphärische Partikel und werden daher für den Vergleich mit Acetaminophen in CPGs auf die Situation in zylindrischen Poren übertragen.

Das Modell von Allen beschreibt die Reduzierung der Schmelzenthalpie nanoskopischer Tropfen auf Grund der Ausbildung eines flüssigen Films [67]. Allen geht von einem kristallinen Kern eingebettet in einen flüssigen Überzug einer bestimmten Dicke aus. Unter der Annahme, dass die Schmelzenthalpie des bulkartigen Kerns unabhängig von der Temperatur ist, ergibt sich folgender Zusammenhang für sphärische Partikel (Gleichung 5.3).

$$\Delta H_m(d_p) = \Delta H_m^\infty \left(1 - \frac{t_0}{r}\right)^3 \quad (5.3)$$

ΔH_m^∞ repräsentiert dabei die Schmelzenthalpie des bulkartigen Kristalls, $\Delta H_m(d_p)$ die Schmelzenthalpie im Porensystem, t_0 die Dicke des flüssigen Films und r den Partikelradius.

Übertragen auf die zylindrische Situation in CPG und die Kristallitgröße d_c ergibt sich

$$\Delta H_m(d_p) = \Delta H_m^\infty \left(1 - \frac{2t_0}{d_c}\right)^2 \quad (5.4)$$

Dagegen geht das Modell von Sun und Simon [39] basierend auf Beschreibungen von Prigogine und Defay [40] von einer homogenen Situation im System aus. In diesem Modell ist die Reduktion der Schmelzenthalpie auf den Einfluss der steigenden Oberflächenspannung des Materials zurückzuführen. Basierend auf einem Gleichgewichtsschmelzprozess und der Laplace Formel [68, 69] ergibt sich für dieses Modell folgender Zusammenhang.

$$\Delta H_f(r) = \Delta H_f(\infty) - \frac{2 \cdot \sigma_{sl}}{\rho_c \cdot r} = \Delta H_f(\infty) - \frac{4 \cdot \sigma_{sl}}{\rho_c \cdot d_c} \quad (5.5)$$

Dabei beschreibt $\Delta H_f(r)$ die Schmelzenthalpie eines Partikels mit dem Radius r bzw. der Kristallitgröße d_c . $\Delta H_f(\infty)$ die Schmelzenthalpie des unendlich großen Kristalls, σ_{sl} die Oberflächenenergie zwischen fester und flüssiger Phase und ρ_c die Dichte des Kristalls [70].

Beide Modelle werden auf die vorliegenden Acetaminophendaten angewendet um die Anwendbarkeit der Modelle für das untersuchte Modellsystem zu prüfen. Dabei wird für das Modell nach Allen die Auftragung von $(f_c \cdot d_p^2)^{1/2}$ in Abhängigkeit von d_p gewählt (Abbildung 47 a), um eine Linearisierung von Gleichung 5.4 zu erreichen. (Dabei gilt $f_c = \Delta H_m / \Delta H_m^\infty$). Es ergibt sich somit

$$(f_c \cdot d_c^2)^{1/2} = d_c - 2t_0. \quad (5.6)$$

Im Vergleich dazu wird für die Überprüfung des Modells nach Sun und Simon ΔH_m über den reziproken Porendurchmesser d_p^{-1} aufgetragen (Abbildung 47 b).

Für das Modell nach Allen ergibt sich durch einen linearen Fit der Messdaten eine Layerdicke von 2,14 nm für Polymorph I und 2,70 nm für Polymorph III. Das Modell nach Sun und Simon dagegen zeigt eine deutliche Abweichung der Fits aus den Messdaten nach Gleichung 5.5 im Vergleich mit dem Fit nach Gleichung 5.5, der sich bei Nutzung der Daten aus dem Gibbs- Thomson- Plot, sowie der Bulkschmelzenthalpie 186 J/g

ergibt. Die ermittelte Schmelzenthalpie ist im Vergleich zu den Daten für Acetaminophen in CPG deutlich erhöht. Ebenso sind die Anstiege von Modell- und Datenkurve deutlich verschieden [70].

Daraus ist zu schlussfolgern, dass das Modell nach Allen eine bessere Übereinstimmung zu den vorliegenden Messdaten aufweist als die Beschreibungen von Sun und Simon. Es ist somit von einem nicht kristallisationsfähigen Layer zwischen Kristall und Porenwand im System Acetaminophen- CPG mit unmodifizierter Oberfläche (Porenwände) auszugehen.

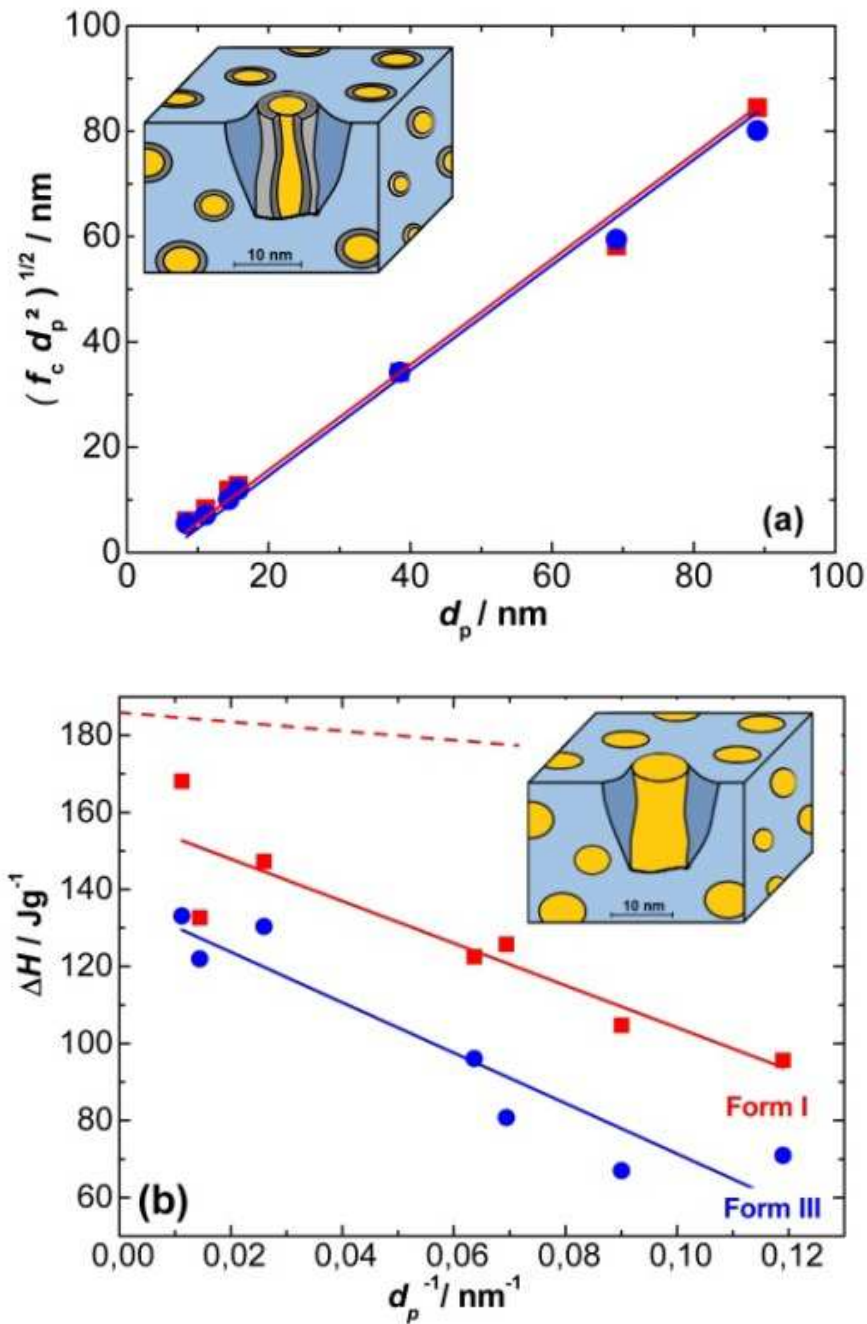


Abbildung 47 : Darstellung der Acetaminophendaten nach den Modellen von Allen (a) [67] und Sun und Simon (b) [68]. Rote Kästchen zeigen Messdaten für Form I, blaue Kreise Messdaten für Form III. In Bild 47 a stellen die Linien den Fit nach der in Gleichung 5.4 beschriebenen Theorie von Allen et. al. dar. In Bild 47 b repräsentieren die durchgezogenen Linien einen freien Fit der Datenpunkte nach Gleichung 5.5 (Form I und III). Für den Fit, der durch die gestrichelte Linie dargestellt wird, wurden die Daten aus dem Gibbs- Thomson- Plot sowie die Bulkschmelzenthalpie $\Delta H_{m,I} = 186 \text{ J/g}$ genutzt [70].

Eine weitere unabhängige Bestätigung zur Existenz des amorphen Layers liefern die NMR-Untersuchungen der infiltrierten CPG- Systeme (Abbildung 48) wie in Sonnenberger et al. dargestellt [70]. Unter Verwendung der von Golitsyn et al. beschriebene Prozedur konnten Mobilitätsunterschiede festgestellt werden, aus denen sich mittels Zwei- Phasenmodell der amorphe (glasartige) Anteil Acetaminophen im System bestimmen lassen ⁽³⁾ [70]. Es ergeben sich für die untersuchten Porengrößen von 11 nm und 39 nm Schichtdicken des amorphen Layers von 0,86 nm und 0,4 nm. Diese sind im Vergleich zu den mittels DSC ermittelten Layerdicken von 1,37 nm und 2,13 nm geringer. Die Existenz des amorphen Layers im System Acetaminophen – Controlled Pore Glas ist aber durch diese unabhängige Methode eindeutig nachgewiesen [70]. Die Layerdicken für Acetaminophen in unmodifizierten CPG- Trägersystemen sind in Tabelle 12 dargestellt.

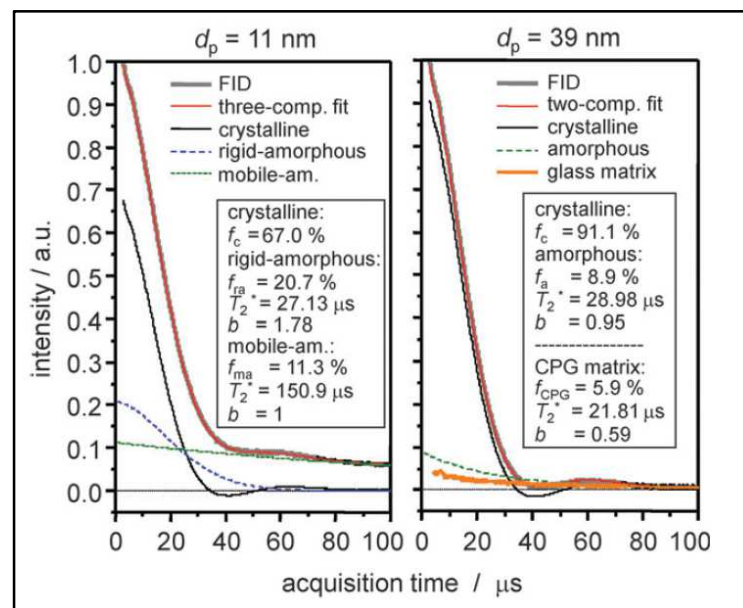


Abbildung 48 : NMR-Ergebnisse zum Nachweis der Existenz einer amorphen Phase zwischen Kristall und CPG-Porenwand [70].

(3) Gemäß interner Vorarbeiten. Masterarbeit Y. Golitsyn , Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, 2015.

Tabelle 12: Layerdicken aus DSC-Messungen von Acetaminophen in CPG verschiedener Porengröße [70].

d _p [nm]	1. Heizen			isothermes Tempern		
	T _m [°C]	D _c [%]	Layer- dicke/n m	T _m [°C]	D _c [%]	Layer- dicke/n m
89	167,8	90	2,20	142,2	81	4,54
69	165,5	71	5,36	139,8	74	4,85
38,5	163,8	79	2,13	137,7	79	2,14
21,7	157,9	94	0,40	130,3	85	0,96
14,4	147,9	68	1,28	120,3	49	2,16
11,1	137,8	56	1,37	-	-	-
8,4	135,2	51	1,19	-	-	-

Bei dem in der Grenzfläche Kristall- Porenwand lokalisierten Material handelt es sich um nicht kristallisierbares amorphes Material, welches sich trotz isothermer Temperung nicht kristallisierbar ist. Auf Grund der Wechselwirkungen zwischen Porenwand, sowohl im unmodifizierten als auch modifizierten Zustand ist, die Packung der Moleküle in der Grenzschicht im Vergleich zum Kern verändert.

Die Regelmäßigkeit der Packung im Kern wird durch die Wasserstoffbrücken zu den polaren CPG- Hydroxylgruppen und weitere Wechselwirkungen im Übergangsbereich unterbrochen (Abbildung 49). Somit werden Eigenschaften wie Dichte und Kristallisationsvermögen in diesem Bereich im Vergleich zum bulkartigen Kern verändert.

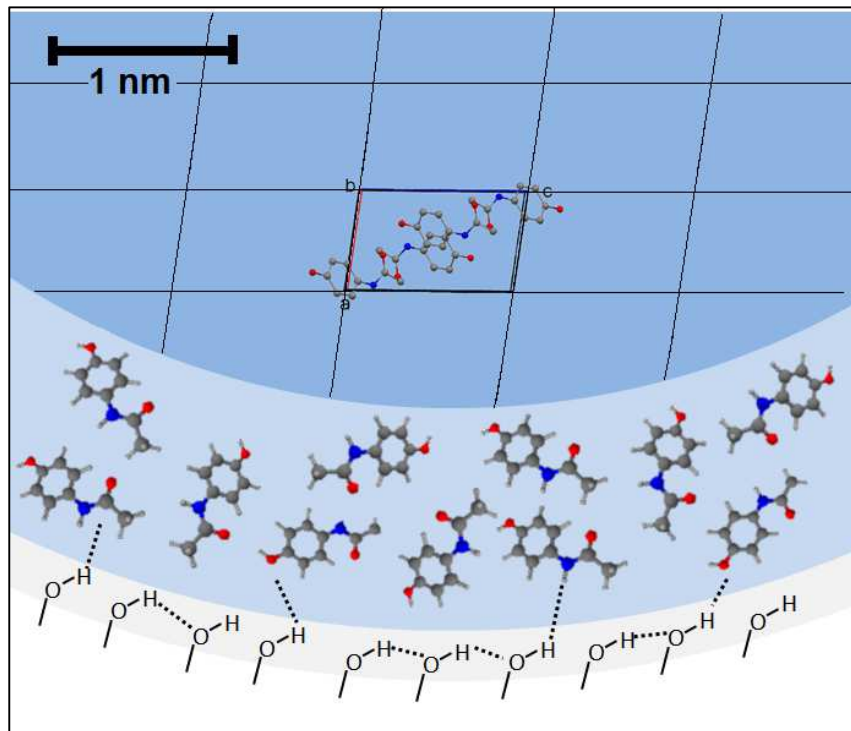


Abbildung 49: Schematische Darstellung des amorphen Layers in unmodifizierten CPG-Systemen (hellblau- amorpher Layer, blau- Acetaminophenkristall).

Der amorphe, nicht kristallisationsfähige Anteil ist offensichtlich sowohl im ersten Heizlauf als auch nach langwieriger isothermer Temperung bei ca. 85 °C vorhanden. Aus der Schmelzenthalpie des im Porensystem enthaltenen Materials im Vergleich mit der Bulksituation lässt sich der Anteil des amorphen Materials im System bestimmen. Geht man davon aus, dass sich der gesamte amorphe Anteil gleichmäßig als Schicht zwischen Porenwand und Kristall befindet kann die Dicke des amorphen Layers berechnet werden. Für jeden Porendurchmesser und Polymorph kann die Dicke des Layers individuell bestimmt werden. Es ergibt sich eine mittlere Stärke von 1,99 nm für Polymorph I und 2,93 nm für Polymorph III. Derartige Schichtdicken erklären den Befund, dass auch für Porendurchmesser kurz oberhalb der kritischen Keimgröße keine Kristallisation zu beobachten ist.

Durch den vorhandenen amorphen Layer ergeben sich Kristallitdurchmesser, die sich vom Porendurchmesser der unmodifizierten CPG- Wirtssysteme selbst unterscheiden. Somit entsteht die Notwendigkeit, den Gibbs- Thomson- Plot um die individuellen

Layerdicken zu korrigieren (Abbildung 50). Es wird daher nicht die reziproke Porengröße, sondern der reziproke Kristallitdurchmesser aufgetragen, wodurch sich eine Änderung im Anstieg und somit in der Oberflächenenergie ergibt. Für die Anstiege ergeben sich für Polymorph I -248,7 K·nm und für Polymorph III -231,7 K·nm. Damit beträgt die Oberflächenenergie an der Grenzfläche Kristall-amorpher Layer folgende Werte - $\sigma_{I,korr} = 0,034 \text{ J/m}^2$ und $\sigma_{III,korr} = 0,030 \text{ J/m}^2$.

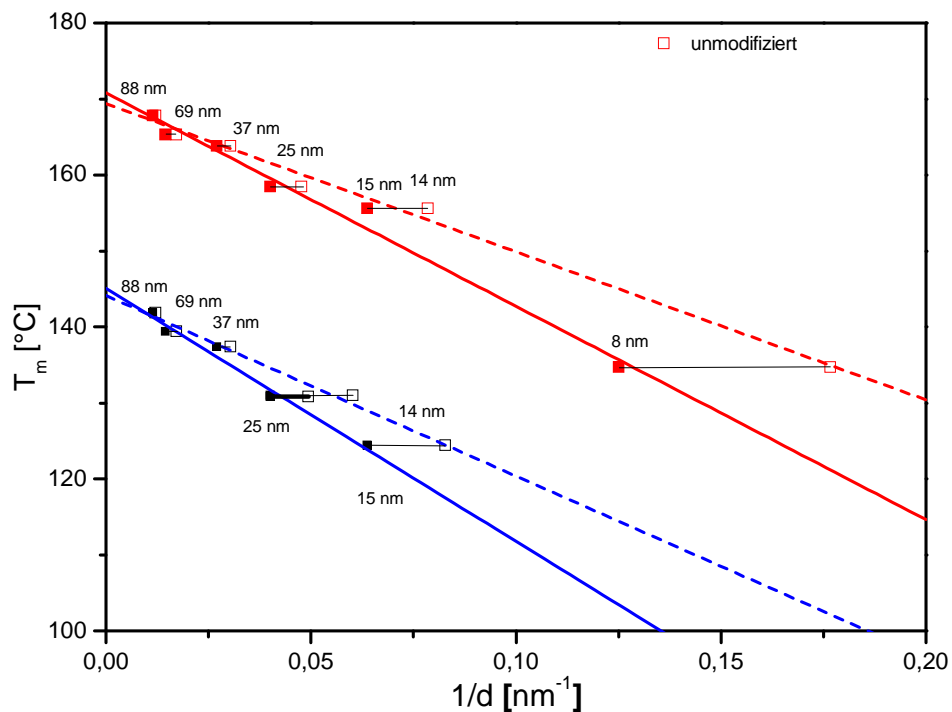


Abbildung 50: Korrigierter Gibbs- Thomson Plot Acetaminophen. Gepunktete Linien zeigen die Verschiebung durch Verwendung der Kristallitgrößen anstelle der CPG Porendurchmesser.

Auch für Ibuprofen lässt sich aus den Messdaten der Gibbs- Thomson- Plot ableiten. Dieser ist in Abbildung 51 dargestellt. Dabei ist der Fit der Messdaten für Form II (blaue Linie) nur als Orientierung anzusehen, da die wenigen Messdaten keine ausreichend gute Grundlage für eine fundierte Aussage liefern. Für Form I lassen sich analog zu Acetaminophen die Layerdicken für die infiltrierten Systeme Ibuprofen- CPG ermitteln. Die Layerdicken sind in Tabelle 13 dargestellt. Die mittlere Layerdicke für Ibuprofen Form I, ermittelt aus den 1. Heizläufen beträgt 3,6 nm. Damit zeigt sich für das System Ibuprofen- CPG ein dickerer Layer zwischen Kristall und Porenoberfläche als im System Acetaminophen- CPG. Für Form II ist die Ermittlung einer mittleren Layerdicke nicht möglich. Aus dem Gibbs- Thomson- Plot ergibt sich für Form I ein Anstieg s_c von $-328,1 \cdot 10^{-9} \text{Knm}$ und Schnittpunkt mit der Ordinatenachse $T_{m,I}$ von $76 \text{ }^\circ\text{C}$. Der ermittelte Schmelzpunkt für die Volumenphase stimmt mit der Literaturdarstellung überein. Daraus ergibt sich eine Oberflächenenergie von $0,139 \text{ J/m}^2$. Die ermittelten Oberflächenenergien gelten für den Übergang von Ibuprofen- Kristall zum amorphen Layer.

Die Daten des Systems Ibuprofen- CPG untermauern die Befunde des Systems Acetaminophen- CPG. Eine vollständige Kristallisation des Gastsystems kann im CPG-Porensystem nicht erreicht werden. Sowohl für das Gastsystem Acetaminophen als auch für Ibuprofen ist ein amorpher Layer zwischen Kristall und Porenwand vorhanden.

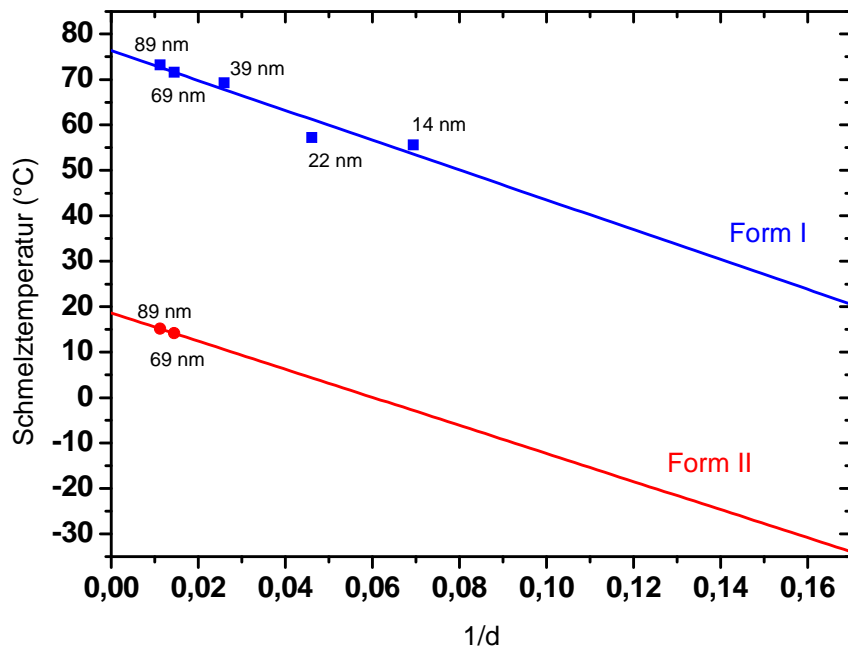


Abbildung 51: Gibbs- Thomson- Plot von Ibuprofen in CPG mit verschiedenen Porengrößen. Symbole repräsentieren hier die Messdaten, die Linien die linearen Fits. Der Fit für Form II dient dabei nur als Orientierung, da dieser auf Grund der wenigen Datenpunkte nicht belastbar genug ist.

Tabelle 13: Layerdicken aus DSC-Messungen für Ibuprofen in unmodifizierten CPG.

d _p [nm]	1. Heizen			isothermes Tempern		
	T _m [°C]	D _c [%]	Layer- dicke/ nm	T _m [°C]	D _c [%]	Layer- dicke/ nm
89	73,2	72	6,59	15,,1	1	-*
69	71,6	84	2,82	73,5 (I)	65	6,63 (I)
				14,1 (II)	69	5,82 (II)
38,5	69,3	78	2,15			
21,7	57,2	46	3,99			
14,4	55,6	65	2,67			

* Berechnung der Layerdicke bei diesem geringen Kristallisationsgrad nicht sachgerecht.

5.4 Einfluss der Oberflächenenergie auf den amorphen Layer

Die Untersuchungen der unmodifizierten CPG- Systeme zeigen die Existenz eines amorphen Layers zwischen Porenwand und Kristallit im Kern der Pore. Es besteht kein direkter Kontakt zwischen Acetaminophenkristall und den Hydroxylgruppen an der CPG- Oberfläche. Durch Modifizierung der CPG- Oberfläche soll der Einfluss auf den Layer und dessen Schichtdicke untersucht werden. Dabei ist zu beachten, dass durch zunehmende Modifizierung eine Befüllung aus der Schmelze behindert wird. Es wurde deshalb keine vollständige Hydrophobisierung der CPG- Oberfläche vorgenommen um eine Befüllung aus der Schmelze zu ermöglichen.

Um den Grad der Oberflächenmodifizierung zu bestimmen, wurden energetische Untersuchungen des Trägermaterials Controlled Pore Glass mit Hilfe von Inverser Gaschromatographie sowohl für die unmodifizierten Systeme als auch für die modifizierten Systeme mit 15 nm und 22 nm Porendurchmesser durchgeführt.

Die oberflächenenergetischen Untersuchungen zeigen sowohl für die 15 nm als auch die 22 nm Systeme einen Einfluss der Modifizierung auf die Oberflächensituation. Durch Modifizierung mittels HMDS ist im dispersiven Anteil eine Steigerung der Energie zu beobachten. Dies gilt sowohl für die chemische Modifizierung des unbehandelten, als auch des zuvor thermisch behandelten CPG- Systems. Im spezifischen Anteil der Gibbs'schen freien Energie ist ebenfalls ein Anstieg für HMDS- behandelte Systeme nachweisbar. Die thermische Modifizierung dagegen zeigt einen deutlich geringeren Effekt auf die Oberflächeneigenschaften der CPG- Wirtssysteme.

In der Literatur wird für eine HMDS- Modifizierung ein Anstieg des dispersiven Anteils und eine Reduzierung der Gibbs'schen freien Energie des spezifischen Anteils berichtet. Im Fall der thermisch behandelten CPGs ist neben der Reduzierung der Oberflächenhydroxylgruppen auch die Wanderung von Borspezies an die Probenoberfläche zu betrachten. Diese Spezies beeinflussen neben den Hydroxylgruppen die Polarität der CPG- Oberfläche, wobei der Einfluss der Hydroxylgruppen als entscheidender einzuschätzen ist.

Die Stärke der Oberflächenmodifizierung ist tendenziell wie folgt einzuschätzen unmodifiziert < calciniert < calciniert+HMDS < HMDS. Somit wird deutlich dass die chemische Modifizierung einen größeren Einfluss auf die Oberflächeneigenschaften hat als die thermische Modifizierung.

Die thermodynamischen Untersuchungen mittels DSC zeigen für die modifizierten Systeme ein ähnliches Verhalten wie die entsprechenden unmodifizierten CPGs. Sowohl Schmelzpunkt als auch Enthalpie zeigen für die verschiedenen modifizierten Systeme kaum eine Abweichung im Vergleich zum unmodifizierten CPG- System.

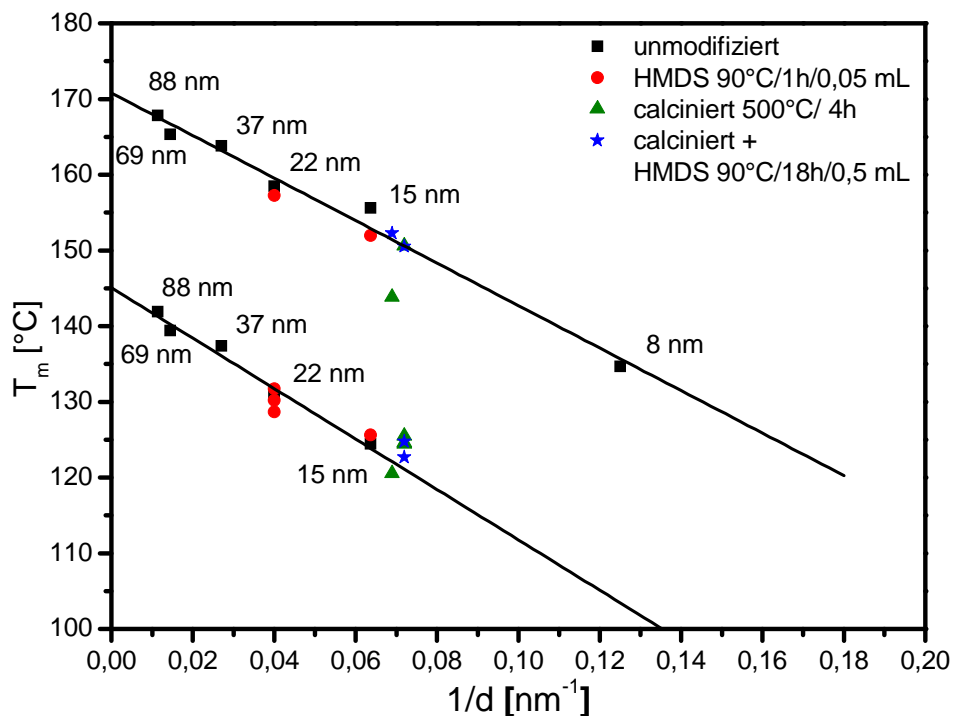


Abbildung 52: Gibbs-Thomson-Plot der oberflächenmodifizierten Systeme integriert in den Plot der unmodifizierten CPG-Systeme.

Im Gibbs-Thomson-Plot (Abbildung 52) ergibt sich somit keine signifikante Änderung des Anstiegs und daraus resultierend der Oberflächenenergie zwischen Kristall und amorpher Schicht. Auch durch die untersuchten Oberflächenmodifizierungen, die im

Rahmen der verwendeten Befüllprozedur umsetzbar sind, lässt sich der amorphe Layer nicht beseitigen. Es ist nicht möglich, ein Wachstum des Kristalls bis direkt an die Porenwand heran zu erreichen.

In Abbildung 53 ist die Verschiebung der Datenpunkte zu den korrigierten Durchmessern dargestellt, die der Kristallitgröße entsprechen. Die horizontalen Linien deuten dabei die Verschiebung an. Nach Korrektur ergibt sich der in Abbildung 54 dargestellte Gibbs-Thomson- Plot.

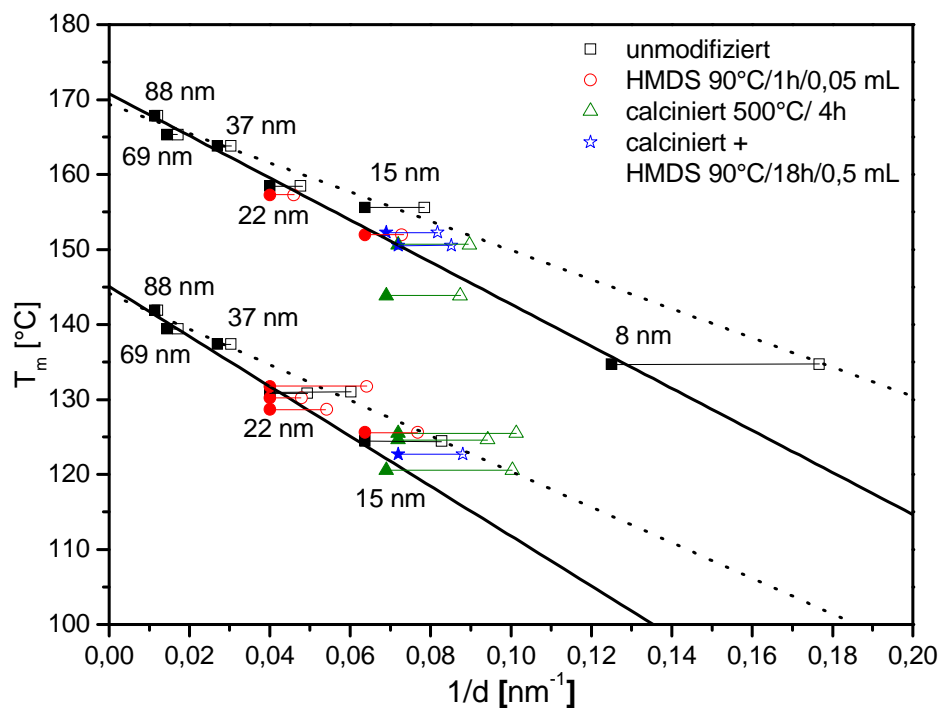


Abbildung 53: Gibbs- Thomson- Plot mit korrigierten Kristallitdurchmessern für modifizierte CPG- Systeme. Die horizontalen Linien verdeutlichen die Korrektur der Kristallitdurchmesser, die sich aus der unvollständigen Kristallisation im Porensystem ergeben. Geschlossene Symbole sind dabei der Porendurchmesser, offene Symbole repräsentieren den korrigierten Kristallitdurchmesser.

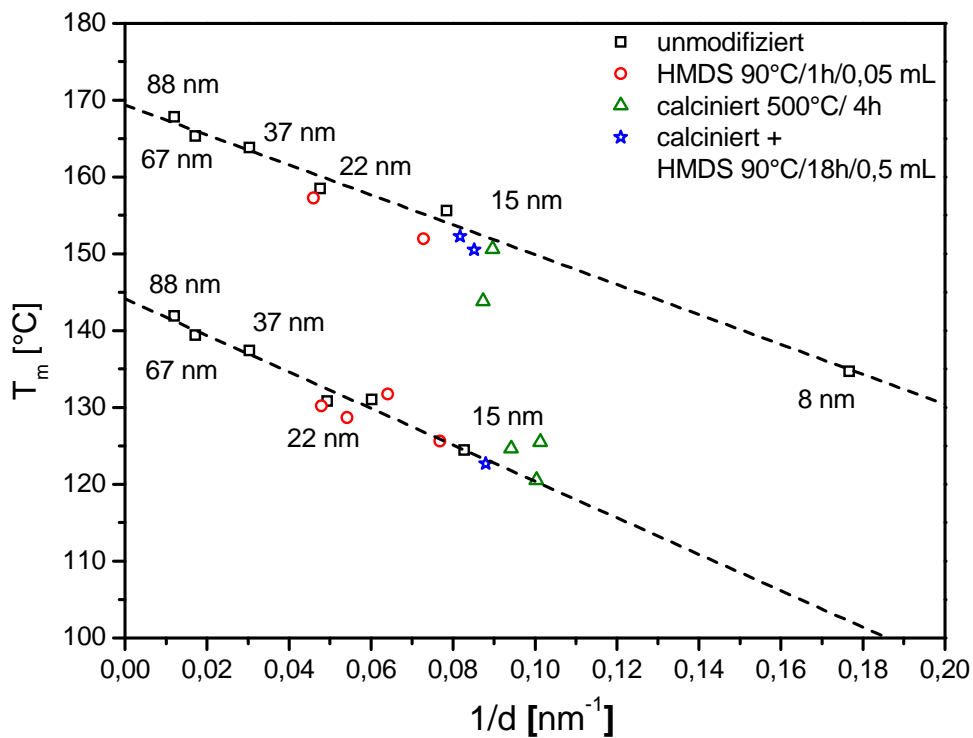


Abbildung 54: Gibbs- Thomson- Plot mit korrigierten Kristallitdurchmessern und angepasstem Fit (gestrichelte Linie) für die Polymorphe I und III.

Abbildung 55 stellt schematisch die Situation zwischen Kristall und Porenwand dar. Durch die Modifizierung der Porenwand unterscheidet sich die Situation an der Porenwand vom Fall der unmodifizierten CPG- Systeme. Im Fall der chemischen Modifizierung befinden sich Trimethylsilylgruppen auf der Oberfläche der CPGs. Da jedoch auch im Fall der modifizierten CPG- Trägersysteme ein Wachstum des Kristalls bis an die Porenwand heran nicht möglich ist, tritt auch in diesem Fall ein amorpher Layer auf, der sich zwischen Kristall und modifizierter Porenwand befindet. Auch im Fall von modifizierten CPG- Trägersystemen werden Eigenschaften wie Dichte und Kristallisationsvermögen im Bereich des amorphen Layers im Vergleich zum bulkartigen Kern verändert.

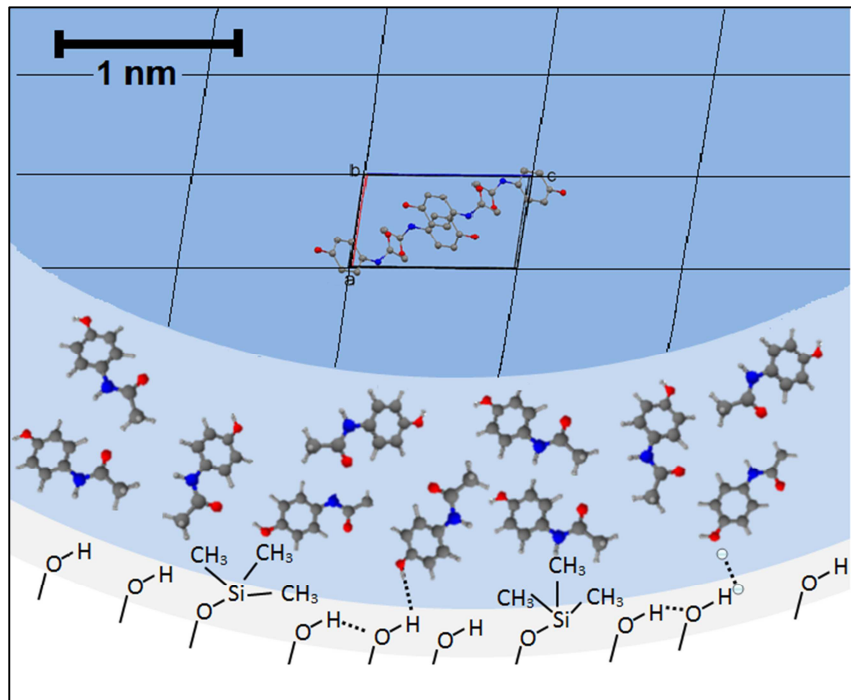


Abbildung 55: Schematische Darstellung des amorphen Layers in oberflächenmodifizierten CPG- Systemen. (hellblau- amorpher Layer, blau- Acetaminophenkristall).

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Einflussfaktoren zur Generation und Stabilisierung verschiedener Polymorphe des Modellsystems Acetaminophen im Trägersystem Controlled Pore Glass und deren Übertragbarkeit auf andere polymorphe Arzneimittelsysteme untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Trägersystemparameter Porengröße und Oberflächenenergie variiert und deren Einfluss auf die thermodynamischen Eigenschaften des Gastsystems mittels differentieller Scanningkalorimetrie analysiert.

Im ersten Schritt wurden verschiedene polymorphe Formen von Acetaminophen im Porensystem hergestellt. Die Infiltration des Gastsystems erfolgte dazu aus der Schmelze. Die auch im Bulk stabile Form I wird durch Kristallisation in Gegenwart von Oberflächenmaterial (bulkartig) generiert. Die Kristallisation erfolgt in diesem Fall nach dem Mechanismus der heterogenen Keimbildung. Anders als in der Bulkphase sind im Porensystem auch die metastabilen Formen II und III, sowie der amorphe Zustand zugänglich und über längere Zeiträume stabilisierbar. Der amorphe Zustand ist durch Kühlen der Acetaminophenschmelze ohne Oberflächenmaterial zugänglich. Dazu sind moderate Kühlraten von -10 K/min ausreichend. Dabei erhöht sich die zeitliche Stabilität des amorphen Zustands mit kleiner werdender Porengröße. Aus dem amorphen Zustand lässt sich durch isotherme Temperung bei der Kaltkristallisationstemperatur des Systems ($85\text{-}90^\circ\text{C}$) für Porengrößen ab 14 nm reproduzierbar Form III herstellen. Dies verläuft nach dem Mechanismus der homogenen Keimbildung. Die Kristalle der Form III sind im Porensystem langzeitstabil. Somit eröffnet die Infiltration in nanoporöse Systeme eine Möglichkeit, genauere Informationen über Polymorph III zu erhalten. Weiterhin erscheint es sinnvoll, die pharmazeutische Anwendung normalerweise instabiler Kristallformen weitergehend zu betrachten.

Die verschiedenen Polymorphe zeigen im Porensystem eine typische Abhängigkeit vom inversen Porendurchmesser gemäß den Vorhersagen der Gibbs- Thomson- Gleichung. Mit sinkender Porengröße verschiebt sich der Schmelzpunkt systematisch um bis zu 32 K

zu niedrigeren Temperaturen bei einer Porengröße von 8 nm. Es ist eine deutliche Reduzierung der Schmelzenthalpie im Porensystem zu beobachten. Eine vollständige Kristallisation des Porenmaterials ist offensichtlich nicht möglich. Trotz Langzeittemperung kann keine 100%ige Kristallisation erreicht werden. Die systematische Verschiebung des Schmelzpunktes in Abhängigkeit des Porendurchmessers des CPG- Trägersystems konnte sowohl für das Gastsystem Acetaminophen als auch Ibuprofen nachgewiesen werden. Für beide Gastsysteme konnte keine vollständige Kristallisation des gesamten Porenmaterials erreicht werden.

Verschiedene Modelle, die die Enthalpiederuzierung beschrieben, wurden auf das System Acetaminophen- CPG angewendet. Das Model nach Sun und Simon, welches auf einer Erhöhung der Oberflächenenergie in Nanokristallen beruht, zeigt dabei keine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. Das Model nach Allen, welches die Reduzierung der Schmelzenthalpie durch die Existenz eines nichtkristallinen amorphen Layers um den kristallinen Kern erklärt, weist dagegen eine sehr gute Übereinstimmung auf.

Eine unabhängige Bestätigung der Existenz eines amorphen Layers in der Grenzschicht Kristallkern- Porenwand liefert die Festkörper NMR- Analyse der Mobilität des Gastsystems nach Golytsin [70]. Es ist ein deutlicher Unterschied in der Mobilität des Porenmaterials zu beobachten, das durch ein 2- Phasenmodel beschrieben werden kann. So ist es möglich den Anteil des kristallinen und amorphen Materials und daraus resultierend die Schichtdicke der beiden Phasen bestimmbar. Die ermittelte Schichtdicke nach NMR ist geringer als die mittels DSC ermittelte Layerdicke, jedoch wird die Existenz einer amorphen Grenzschicht zwischen Kristall und Porenwand damit zweifelsfrei bestätigt.

Die thermodynamische Untersuchung mittels DSC in Kombination mit den strukturellen Untersuchungen via Quecksilberporosimetrie ermöglicht die Berechnung der Schichtdicke des amorphen Layers. Aus der Schmelzenthalpie des Porenmaterials im Vergleich zur Bulkschmelzenthalpie ergeben sich Layerdicken von durchschnittlich 1,99 nm für Polymorph I und 2,93 nm für Polymorph III. Daraus wird geschlussfolgert, dass

zwischen Acetaminophenkristall im Kern und unmodifizierter CPG- Porenwand kein direkter Kontakt besteht. Die der Porenwand am nächsten befindlichen Acetaminophenmoleküle sind durch Wasserstoffbrückenbindungen an die Hydroxylgruppen der Porenwand gebunden. Dadurch wird die regelmäßige Packung der Moleküle verhindert. Es bildet sich ein Übergangsbereich, der dem amorphen Zustand ähnelt. Erst in einem gewissen Abstand zur Porenwand kann die Fernordnung der Moleküle entstehen und somit ein stabiler Kristall ausgebildet werden. Dieser Abstand wird als amorpher Layer bezeichnet.

Um den Effekt der Variation der Porenoberfläche auf diesen Layer zu untersuchen, wurde eine Modifizierung der polaren Oberfläche durchgeführt. Durch chemische und thermische Verfahren wurde die CPG- Oberfläche teilweise hydrophobisiert. Um die Befüllung aus der Schmelze sicher zu stellen kann jedoch keine vollständige Hydrophobisierung erfolgen. Die Quantifizierung der Oberflächenenergie erfolgte mittels inverser Gaschromatographie. Die thermodynamischen Untersuchungen der modifizierten Wirt- Gast- Systeme zeigen keine signifikante Abweichung vom Verhalten der unmodifizierten Systeme. Die Verschiebung des Schmelzpunktes folgt den Vorhersagen von Gibbs und Thomson in analoger Weise wie die unmodifizierten Systeme. Der amorphe Layer ist trotz Modifizierung nach wie vor in unveränderter Dicke im System vorhanden. Eine Veränderung bezüglich der nach verschiedener thermischer Vorbehandlung bildenden Polymorphe wird für Acetaminophen nicht beobachtet.

7 Anhang

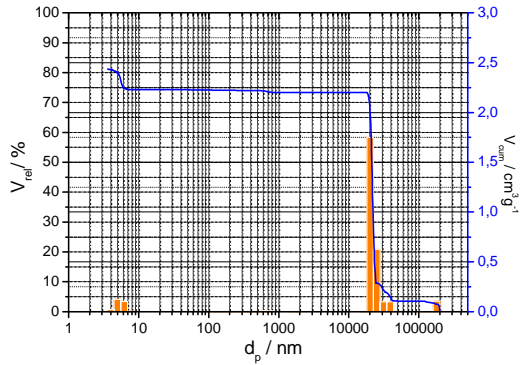


Abbildung A1: Hg- Porenverteilung Corning Glas 4 nm unmodifiziert.

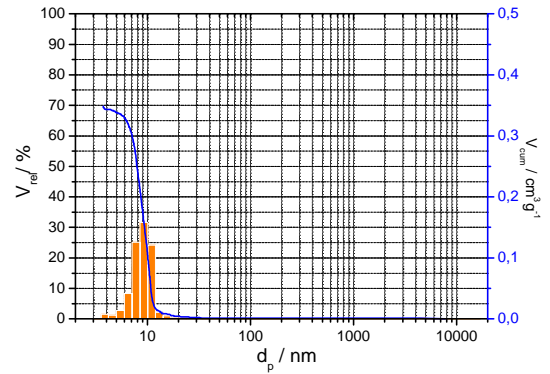


Abbildung A2: Hg- Porenverteilung CPG 8 nm unmodifiziert.

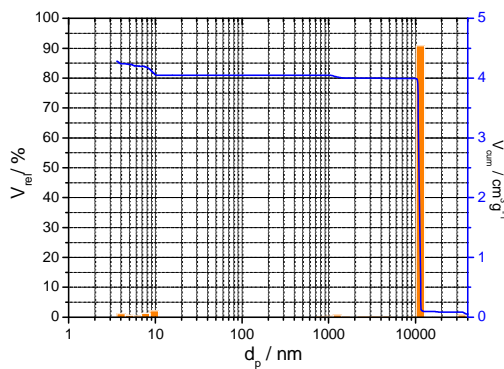


Abbildung A3: Hg- Porenverteilung CPG 10 nm unmodifiziert.

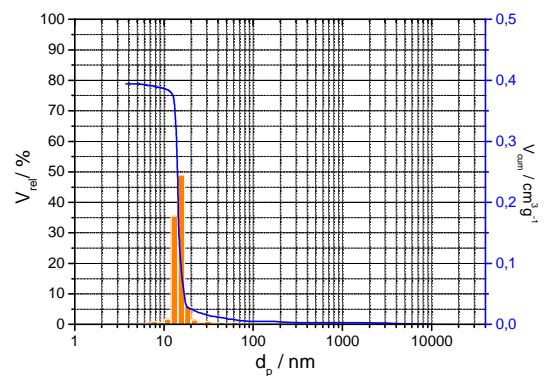


Abbildung A4: Hg- Porenverteilung CPG 14 nm unmodifiziert.

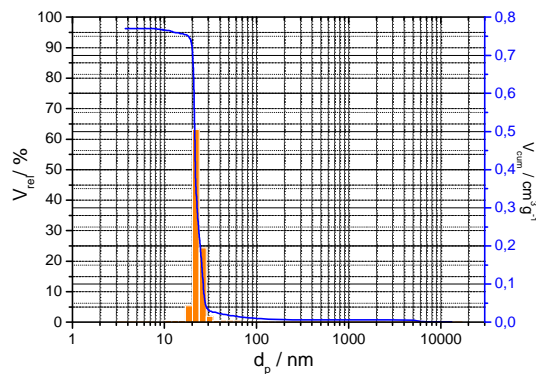


Abbildung A5: Hg- Porenverteilung CPG 22 nm unmodifiziert.

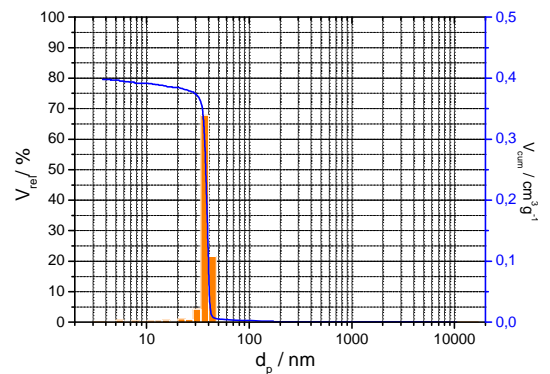


Abbildung A6: Hg- Porenverteilung CPG 37 nm unmodifiziert.

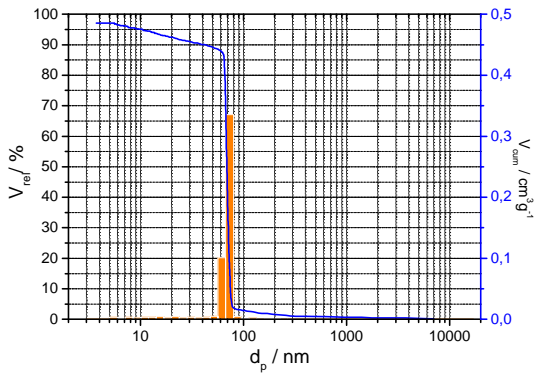


Abbildung A7: Hg- Porenverteilung CPG 69 nm unmodifiziert.

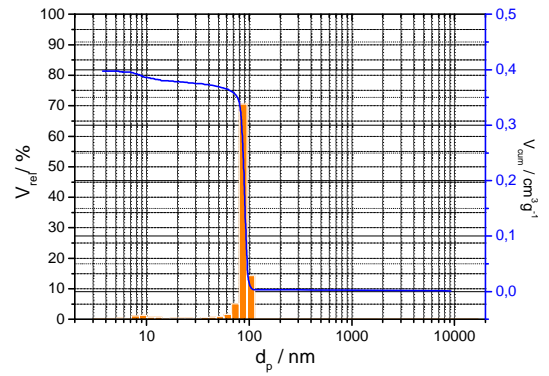


Abbildung A8: Hg- Porenverteilung CPG 89 nm unmodifiziert.

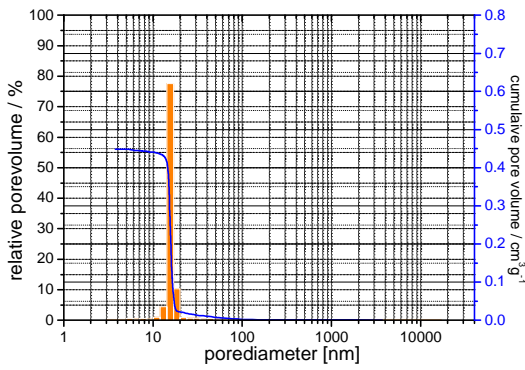


Abbildung A9: Hg- Porenverteilung CPG 15 nm unmodifiziert.

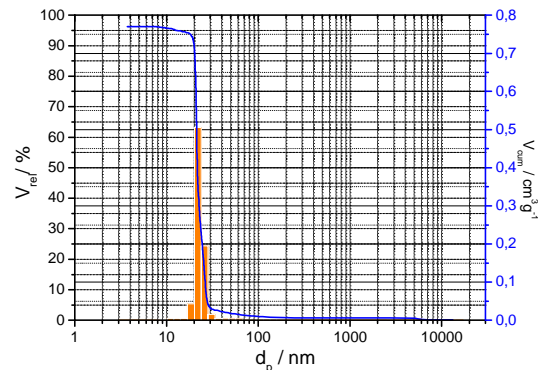


Abbildung A10: Hg- Porenverteilung CPG 22 nm unmodifiziert.

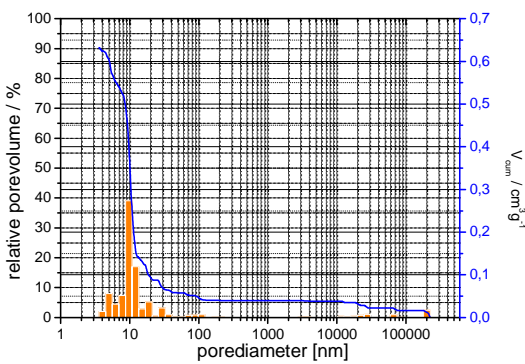


Abbildung A11: Hg- Porenverteilung CPG 15 nm HMDS-modifiziert.

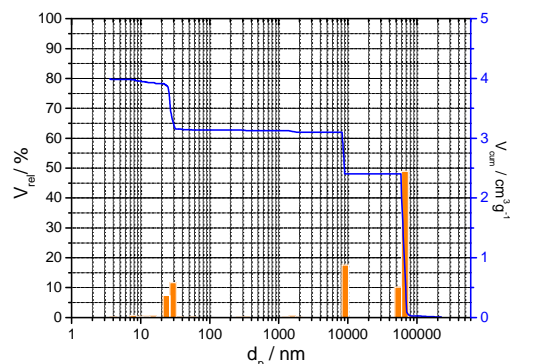


Abbildung A12: Hg- Porenverteilung CPG 22 nm HMDS-modifiziert.

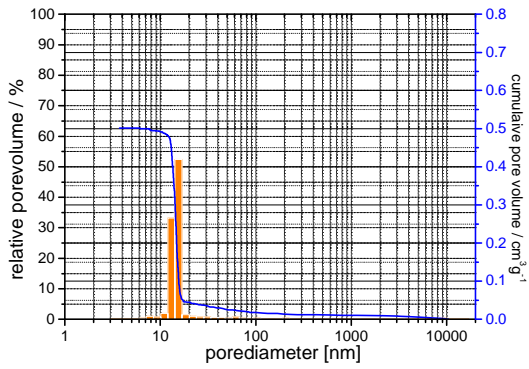


Abbildung A13: Hg- Porenverteilung CPG 15 nm calciniert.

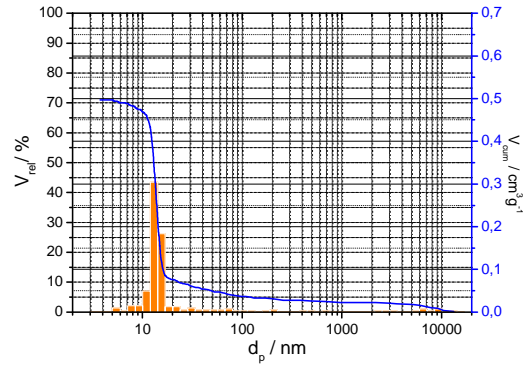


Abbildung A14: Hg- Porenverteilung CPG 22 nm calciniert.

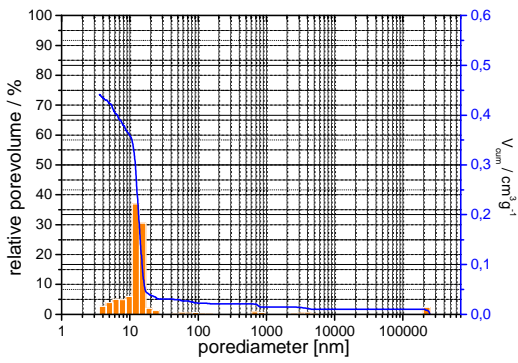


Abbildung A15: Hg- Porenverteilung CPG 15 nm calciniert und HMDS- modifiziert.

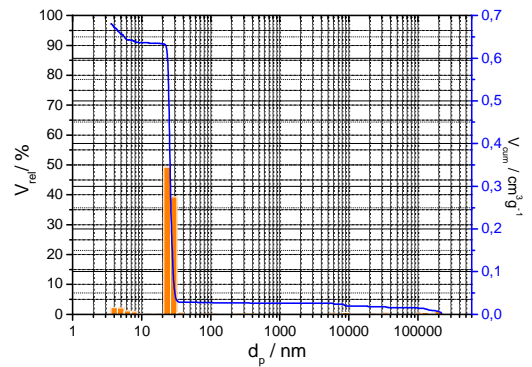


Abbildung A16: Hg- Porenverteilung CPG 22 nm calciniert und HMDS- modifiziert.

Quellen

- 1 V. Mamaeva, C. Sahlgren, M. Lindén, *Adv Drug Deliv Rev.*, **2013**; 65(5), 689-702.
- 2 G. T. Rengarajan, Dissertation, *Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*, **2009**.
- 3 E. Dudognon, F. Danède, M. Descamps, N.T. Correia, *Pharmaceutical Research*, **2008**, 25, 12, 2853- 2859.
- 4 A. Burger, A. Lettenbichler, *European Journal of Pharmaceutics an Biopharmaceutics*, **2000**, 49, 65-72.
- 5 A. D. Boud, R. Boese, G.R. Desiraju, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2007**, 416, 618- 622.
- 6 A. R. Sheth, S. Bates, F. X. Mueller, D. J. W. Grant, *Crystal Growth and Design*, **2004**, 4, 6, 1091- 1098.
- 7 Rolf Hilfiker, *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- 8 C. P. Buckley and A. J. Kovacs, *Colloid and Polymer Science*, **1976**, 254,695–715.
- 9 S. Z. D. Cheng. A. Keller. *Polymer*, **1998**, 19, 4461–4487.
- 10 A. J. Lovinger, S. R. Forrest, M. L. Kaplan, P. H. Schmidt, T. Venkatesan, *Journal of Applied Physics*, **1984**, 263, 476–482.
- 11 T. Ogawa, K. Kuwamoto, S. Isoda, T. Kobayshi, N. Karl., *Acta Crystallographica Section B*, **1999**, 55,123–130.
- 12 M. V. King, B. S. Magdoff, M. B. Adelman, D. Harker, *Acta Crystallographica*, **1956**, 9, 460–465.
- 13 F. Cramer, R. Sprinzl, N. Furgac, W. Freist, P. Manor, L. Sprinzll, and H. Sternback. *Biophysica Acta*, 349:351–365, 1974.
- 14 S. H. Kim, G. J. Quigley, F. L. Suddath, A. McPherson, D. Sneden, J. J. Kin, J. Weinzirl, A. Rich, *Journal of Molecular Biology*, **1973**, 75, 421–428.

- 15 C. Loisel, G. Keller, G. Lecq, M. Ollivon, *Journal of the American Oil Chemists Society*, **1998**, 75, 425–439.
- 16 J. Bernstein, *Polymorphism in molecular crystals*, Oxford Science Publications, **2007**.
- 17 E. Mitscherlich. *Annales des Chimie et des Physique*, **1822**, 19, 350–419.
- 18 L. M. Dwyer, S. Kulkarni, L. T. Ruelas, A. Myerson, *Crystals*, **2017**, 7, 5, 131.
- 19 F. Artusio, R. Pisano, *International Journal of Pharmaceutics*, **2018**, 547 1-2.
- 20 J.-M. Ha, J. H. Wolf, M. A. Hillmyer and M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3382-3383.
- 21 J.-M. Ha, M. A. Hillmyer, M. D. Ward, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, 109, 1392-1399.
- 22 M. Beiner, G. T. Rengarajan, S. Pankaj, D. Enke, M. Steinhart, *Nano Lett.*, **2007**, 7, 1381-1385.
- 23 J.-M. Ha, B. D. Hamilton, M. A. Hillmyer, M. D. Ward, *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9, 4766-4777.
- 24 B. D. Hamilton, J.-M. Ha, M. A. Hillmyer, M. D. Ward, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 414–423.
- 25 G. T. Rengarajan, D. Enke, M. Steinhart, M. Beiner, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 21367-21374.
- 26 G. Graubner, G. T. Rengarajan, N. Anders, N. Sonnenberger, D. Enke, M. Beiner, M. Steinhart, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, 14, 78–86.
- 27 P. Huber, *Journal of Physics Condensed Matter*, **2015**, 27, 10, 103102.
- 28 G. Rengarajan, D. Enke, M. Beiner, *The Open Physical Chemistry Journal*, **2007**, 1, 18-24.
- 29 K. E. Fischer, G. Nagaraja, R.H. Daniels, E. Li, V.E. Cowles, J.L. Miller, M.D. Bunger, T.A. Descai, *Biomaterials*, **2011**, 32, 3499- 3506.

- 30 J. M. Rosenholm, M. Lindèn, *Journal of Controlled Release*, **2008**, 128, 157- 164.
- 31 Q. Jiang, M. D. Ward, *Chemical Society Reviews*, **2014**, 7.
- 32 M. Steinhart, S. Zimmermann, P. Göring, A. K. Schaper, U. Gösele, C. Weder, J. H. Wendorff, *Nanoletters*, **2005**, 5, 3, 429- 434.
- 33 M. Steinhart, P. Göring, H. Dernaika, M. Prabhakaran, U. Gösele, E. Hempel, T. Thurn-Albrecht, *Phys. Rev. Lett.*, **2006**, 97, 027801.
- 34 M. R. Pallaka, D. Unruh, S. Simon, *Thermochimica Acta.*, **2018**, 663, 157-164.
- 35 S. Gruener, P. Huber, *Physical review letters*, **2009**, 103, 17, 174501.
- 36 A. Henschel, P. Kumar, T. Hoffmann, K. Knorr, P. Huber, *Physical Review- Section E- Statistical Nonlinear and Soft Matter Physics*, **2009**, 79.
- 37 P. Huber, V.P. Soprunyuk, K. Knorr, *Physical Review E*, **2006**, 74, 3, 031610.
- 38 A. Yildirim, K. Sentker, G. J. Smaes, B.R. Pauw, P. Huber, A. Schoenhals, *Nanoscale Advances*, **2019**.
- 39 A. V. Kityk, P. Huber, K. Senkter, A. Andrushchak, P. Kula, W. Piecek, *arXiv preprint arVix: 1806.05630*, **2018**.
- 40 M. Busch, A.V. Kityk, W.Piecek, T. Hofmann, D. Wallcher, S. Calus, P. Kula, P. Huber, *Nanoscale*, **2017**, 9, 48, 19086- 19099.
- 41 A. V Kityk, P. Huber, *Applied Physics Letters*, **2010**, 97, 15, 153124.
- 42 V. Soprunyuk, W. Schranz, P. Huber, *EPL (Europhysics Letters)*, **2016**, 115, 4, 46001.
- 43 R. Bergmann, J. Swenson, *Nature*, **2000**, 403, 283- 286.
- 44 G. H. Findenegg, S. Jähnert, D. Akcakayiran, A. Schreiber, *Chem. Phys. Chem.*, **2008**, 9, 2651- 2659.
- 45 Rahul Purohit and P Venugopalan, *Resonance*, **2009**, 882-893.

- 46 https://www.dlr.de/mp/en/Portaldata/22/Resources//13_Keimbildung.pdf,
Stand 21.07.2019.
- 47 M. Alcoutlabi, G. B. McKenna, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2005**, 17 R461–R524.
- 48 F. Janowski, W. Heyer, Poröse Gläser- Herstellung, Eigenschaften und Anwendungen,
VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie: Leipzig, **1982**.
- 49 H. P. Hood, M. E. Nordberg, US-Patent 2,215,039 (**1940**), US-Patent 2, 221, 709
(**1940**).
- 50 <http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/70/3/Seite001-046.pdf>, Stand 21.07.2019.
- 51 F. Janowski and D. Enke, Porous Glasses, in: F. Schüth, K. S. W. Sing, J. Weitkamp
(Eds.), Handbook of Porous Solids, Vol. 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, p. 1432–
1542.
- 52 A. Burger and R. Ramberger, *Mikrochem. Acta.*, **1979**, II, 273-316.
- 53 N. Rasenack, B. W. Müller, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2002**, 28, 9,
1077- 1089.
- 54 E. Dudognon, N. T. Correia, F. Danède, M. Descamps, *Pharm. Res.*, **2013**, 30, 81–89.
- 55 V. Labhasetwar, S.V. Deshmuck, A. K. Dorle, *Drug Development and Industrial
Pharmacy*, **1993**, 19, 6, 631- 641.
- 56 H. Preising, Dissertation, Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg, **2006**.
- 57 E. W. Washburn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1921**, 7, 115- 116.
- 58 S. Thränert, Dissertation, Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg, **2008**.
- 59 M. Rückriem, A. Inayat, D. Enke, R. Gläser, W.-D. Einicke, R. Rockmann, *Colloids and
Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2010**, 357, 21- 26.
- 60 G. M. Dorris, D. G. Gray, *J. Coll. Interf. Sci.*, **1980**, 77, 353.
- 61 J. Schulz, L. Lavielle, C.J. Martin, *Adhesion*, **1987**, 23, 45.

- 62 F. Thielmann, C. Levogener, *Surface measurement systems*, **2001**, Application Note 301.
- 63 N. A. Katsanos, *Journal of Chromatography*, **2002**, 969, 3-8.
- 64 G. Höhne, W. Hemminger, *Thermocimica Acta.*, **1989**, 151, 295-304.
- 65 H. Preising, Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, **2006**.
- 66 G. Graubner, Dissertation, Universität Osnabrück, **2014**.
- 67 S. L. Lai, J. Y. Guo, V. Petrova, G. Ramanath, L. H. Allen, *Physical Review Letters*, **1996**, 77, 1.
- 68 J. Sun and S. L. Simon, *Thermochim. Acta*, **2007**, 463, 32-40.
- 69 R. Defay and I. Prigogine, *Surface Tension and Adsorption*, John Wiley and Sons Inc., New York, **1967**.
- 70 N. Sonnenberger, N. Anders, Y. Golitsyn, M. Steinhart, D. Enke, K. Saalwächter, M. Beiner, Mario, *Chemical Communications*, **2016**, 52, 24

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Gibbs'schen freien Energie, sowie deren Komponenten Enthalpie und Entropie.
- Abbildung 2: Schematische Darstellung der Temperaturabhängigkeit der Gibbs'schen freien Energie für zwei unterschiedliche Zustände- hier Kristall und Schmelze.
- Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kristallisationsrate in Abhängigkeit von der Temperatur.
- Abbildung 4: Schematische Darstellung des kritischen Keimbildungsradius
- Abbildung 5: Schematische Darstellung eines enantiotropen Systems [nach 45].
- Abbildung 6: Schematische Darstellung eines monotropen Systems [nach 45]
- Abbildung 7: Schematische Darstellung des Herstellungsprozesses für CPG⁽¹⁾.
- Abbildung 8: Mischungslücke des tertiären Oxidgemischs NaO₂, B₂O₃ und SiO₂⁽²⁾[48].
- Abbildung 9: Schematische Darstellung des extrahierten CPG.
- Abbildung 10 : Struktur von Acetaminophen
- Abbildung 11 : Struktur von Ibuprofen.
- Abbildung 12: Schematische Darstellung der Infiltration unmodifizierter CPGs.
- Abbildung 13: Laborbefüllsystem für unmodifizierte CPGs.
- Abbildung 14: Schematische Darstellung des Befüllungssystems für die Infiltration von modifizierten CPG- Membranen.
- Abbildung 15: Laborbefüllsystem für modifizierte CPGs.
- Abbildung 16: Umsetzung der Oberflächenhydroxylgruppen mittels 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan.
- Abbildung 17: Thermische Umsetzung der verschiedenen Typen der Oberflächenhydroxylgruppen.
- Abbildung 18: Beispielhafte Darstellung eines Surface Energy Plots⁽²⁾.
- Abbildung 19: Trennprinzip von Gaschromatographie und inverser Gaschromatographie im Vergleich⁽²⁾ [62, 63].
- Abbildung 20: Schema einer IGC- Anlage⁽²⁾ [62, 63].
- Abbildung 21: Schematische Darstellung eines IGC- Chromatogramms⁽²⁾.

- Abbildung 22: Schematische Darstellung eines differentiellen Leistungskalorimeters [nach 2].
- Abbildung 23: Schematische Darstellung zur Bestimmung von Schmelztemperatur und Schmelzenthalpie (analog auch bei Kristallisation) [nach 2].
- Abbildung 24: Schematische Darstellung zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur [nach 2].
- Abbildung 25: ESEM- Aufnahme einer unmodifizierten Controlled Pore Glas-Membran mit einem Porendurchmesser von 89 nm.
- Abbildung 26: Hg- Porenverteilung CPG 14 nm unmodifiziert.
- Abbildung 27: FID Signale der unpolaren Probegase für CPG 15 nm im unmodifizierten Zustand.
- Abbildung 28: Surface Energy Plot von CPG 15 nm unmodifiziert.
- Abbildung 29 : Dispersive (a) und spezifische (b) Anteile der Oberflächenenergie der unmodifizierten CPG-Systeme.
- Abbildung 30: Dispersive (a) und spezifische (b) Anteile der Oberflächenenergie der modifizierten CPG-Systeme.
- Abbildung 31: DSC- Heizscans für Acetaminophen in der Bulkphase. Schwarz 1. Heizlauf, rot 2.Heizlauf und blau Heizlauf nach isothermen Tempern für 10 Stunden bei 85°C. Insert zeigt den Zoom für den 2. Heizlauf.
- Abbildung 32: Vergleich der Heizscans 1. Heizen (schwarze Kurve), 2. Heizen (rote Kurve sowie Insert) und Heizen nach isothermer Temperung 2h bei 85°C (blaue Kurve) für Acetaminophen in CPG 38,5 nm mit unmodifizierter Oberfläche.
- Abbildung 33: Erster Heizscan Acetaminophen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.
- Abbildung 34: Zweiter Heizscan Acetaminophen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.
- Abbildung 35: Isotherme Temperung für 2h bei 85°C (8 nm, 14 nm, 39 nm, 69 nm, 89 nm) bzw. 2 h bei 90°C (22 nm).
- Abbildung 36: Erster Heizscan Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser.

- Abbildung 37: Zweiter Heizscan Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser
- Abbildung 38: Isothermes Tempern von Ibuprofen in unmodifizierten CPGs verschiedener Porendurchmesser (hier abgebildet: 14 nm-2h, 22 nm-24h, 37 nm-72h, 69 nm 27h jeweils bei -15°C; 89 nm -3h bei -5°C (siehe auch Zoom in Abb. 48). Längere Temperungszeiten wurden getestet, führten jedoch nicht zu einer höheren Kristallinität des Gastsystems Ibuprofen).
- Abbildung 39: Zoom für Ibuprofen in CPG 89 nm nach Temperung 3 Stunden bei -5 °C.
- Abbildung 40: Erster Heizscan Acetaminophen in CPGs mit verschiedener Modifizierung für die CPG- Porendurchmesser 15 nm und 22 nm
- Abbildung 41: Zweiter Heizscan Acetaminophen in CPGs mit verschiedener Modifizierung für die CPG- Porendurchmesser 15 nm und 22 nm.
- Abbildung 42: Heizscan Acetaminophen in CPGs mit verschiedener Modifizierung für die CPG- Porendurchmesser 15 nm und 22 nm nach isothermer Temperung. (2h@85°C: 15 nm unmod., 15 nm calc, 22 nm calc+HMDS; 2h@90°C: 15 nm HMDS, 22 nm unmod., 22 nm HMDS, 22 nm calc; 30h@90°C: 15 nm calc+HMDS).
- Abbildung 43 : Anfangsstadien der heterogenen Keimbildung bei der Kristallisation mit Oberflächenlayer (gelb- amorphes Material, orange- Kristall, grau- heterogener Keim).
- Abbildung 44: Anfangsstadien der homogenen Keimbildung bei der Kristallisation ohne Oberflächenlayer (gelb- amorphes Material, rot- Kristall, schwarze Kreise- Wachstumsfront).
- Abbildung 45: Verhalten von Acetaminophen in CPG nahe und oberhalb des kritischen Porendurchmessers ($d_{krit} = 3,6 \text{ nm}$).
- Abbildung 46: Gibbs- Thomson- Plot von Acetaminophen (rot- erster Heizlauf, Polymorph I; blau- isotherme Temperung, Polymorph III)
- Abbildung 47 : Darstellung der Acetaminophendaten nach den Modellen von Allen (a) [67] und Sun und Simon (b)[68]. Rote Kästchen zeigen Messdaten für Form I, blaue Kreise Messdaten für Form III. In Bild 47 a stellen die Linien den Fit nach der in Gleichung 5.4 beschriebenen Theorie von

Allen et. al. dar. In Bild 47 b repräsentieren die durchgezogenen Linien einen freien Fit der Datenpunkte nach Gleichung 5.5 (Form I und III). Für den Fit, der durch die gestrichelte Linie dargestellt wird, wurden die Daten aus dem Gibbs-Thomson Plot sowie die Bulkschmelzenthalpie $\Delta H_{m,I} = 186 \text{ J/g}$ genutzt [70].

- Abbildung 48 : NMR- Ergebnisse zum Nachweis der Existenz einer amorphen Phase zwischen Kristall und CPG-Porenwand [70].
- Abbildung 49: Schematische Darstellung des amorphen Layers in unmodifizierten CPG systemen (hellblau- amorpher Layer, blau- Acetaminophenkristall).
- Abbildung 50: Korrigierter Gibbs- Thomson- Plot Acetaminophen. Gepunktete Linien zeigen die Verschiebung durch Verwendung der Kristallitgrößen anstelle der CPG Porendurchmesser.
- Abbildung 51: Gibbs- Thomson- Plot von Ibuprofen in CPG mit verschiedenen Porengrößen. Symbole repräsentieren hier die Messdaten, die Linien die linearen Fits. Der Fit für Form II dient dabei nur als Orientierung, da dieser auf Grund der wenigen Datenpunkte nicht belastbar genug ist.
- Abbildung 52: Gibbs- Thomson- Plot der oberflächenmodifizierten Systeme integriert in den Plot der unmodifizierten CPG- Systeme.
- Abbildung 53: Gibbs-Thomson-Plot mit korrigierten Kristallitdurchmessern für modifizierte CPG-Systeme. Die horizontalen Linien verdeutlichen die Korrektur der Kristallitdurchmesser, die sich aus der unvollständigen Kristallisation im Porensystem ergeben. Geschlossene Symbole sind dabei der Porendurchmesser, offene Symbole repräsentieren den korrigierten Kristallitdurchmesser.
- Abbildung 54: Gibbs-Thomson Plot mit korrigierten Kristallitdurchmessern und angepasstem Fit (gestrichelte Linie) für die Polymorphe I und III.
- Abbildung 55: Schematische Darstellung des amorphen Layers in oberflächenmodifizierten CPG-Systemen. (hellblau- amorpher Layer, blau- Acetaminophenkristall).

- Tabelle 1: Herstellungsparameter der verwendeten CPG- Materialien.
Ausgangsglas 70w% SiO₂, 23w% B₂O₃, 7w% Na₂O.
- Tabelle 2: Parameter von Acetaminophen [2, 22, 52].
- Tabelle 3: Parameter von Ibuprofen [3, 53- 55].
- Tabelle 4: CPG- Parameter resultierend aus Quecksilberintrusionsmessungen.
- Tabelle 5: IGC- Daten der unmodifizierten CPG- Wirtssysteme mit verschiedenen Porengrößen.
- Tabelle 6: IGC- Daten der 15 nm und 22 nm CPG- Wirtssysteme mit verschiedenen Modifizierungen.
- Tabelle 7: Beladungsgrade unmodifizierte CPGs.
- Tabelle 8: Beladungsgrade modifizierte CPGs.
- Tabelle 9: Schmelzenthalpien von Acetaminophen im Porensystem. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Acetaminophen in CPG).
- Tabelle 10: Schmelzenthalpien Ibuprofen Bulk- und Porensystem. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Ibuprofen in CPG).
- Tabelle 11: DSC Daten von Acetaminophen in modifizierten CPGs. (D_c entspricht dem Kristallisationsgrad von Acetaminophen in CPG).
- Tabelle 12: Layerdicken aus DSC- Messungen von Acetaminophen in CPG verschiedener Porengröße [70].
- Tabelle 13: Layerdicken aus DSC- Messungen für Ibuprofen.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Nicole Sonnenberger

Geburtsdatum: 27. April 1987

Geburtsort: Sangerhausen

Nationalität: Deutsch

SCHULISCHE AUSBILDUNG

09/1999- 07/2006 Goethegymnasium Kelbra

STUDIUM

10/2006- 09/2009 **Bachelor of Science Chemie, Vertiefung Physikalische Chemie**
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

10/2009- 09/2011 **Master of Science Chemie, Vertiefung Technische Chemie**
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Assoziiertes Mitglied des SFB-Transregio 102- Polymere unter Zwangsbedingungen

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 09/2016 Referentin im Referat IG I 6 des Bundesministeriums für
Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit
„Technik der Luftreinhaltung im Verkehr und bei Brenn- und
Treibstoffen; Biokraftstoffe“

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stoffen als solche kenntlich gemacht habe.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Nicole Sonnenberger

Halle (Saale), im Juli 2019

