



Löslichkeitsbestimmung und Kristallisation

Haron Sekkai

Ingenieurbüro Haron Sekkai

Bei chemischen Reaktionen dienen Lösungsmittel dazu, dass z.B. zwei Feststoffe einfacher miteinander reagieren, ohne dass das Lösungsmittel selbst an der Reaktion beteiligt ist. Lösungsmittel sind somit wichtige Bestandteile in der Chemie und fehlen fast in keinem Chemielabor.

In einem Anti-Lösungsmittel dagegen ist eine Verbindung weniger gut löslich. In der Regel dient ein Lösungsmittel / Anti-Lösungsmittel-Gemisch der Gewinnung von Kristallen, insbesondere bei organischen Verbindungen.

Löslichkeitsbestimmung und Konzentrationsbestimmung sind in einigen Laboren ein wichtiger Bestandteil der täglichen Arbeit. Wer sich damit beschäftigt stößt zwangsläufig auf funktionale Zusammenhänge von Konzentrationen und der Temperatur als Variable. In Löslichkeitskennlinien, Konzentrationskennlinien und Sättigungskennlinien wird dieser Zusammenhang grafisch dargestellt. Hierbei können wichtige Informationen für den gesamten chemischen Prozess abgeleitet werden z.B.

- Grundlageninformationen für eine kontrollierte Kristallisation
- Hinweise zur Ausbeuteverbesserung
- Kenntnisse über polymorphe Strukturen und deren Stabilität
- Möglichkeiten zur Stofftrennung und Aufreinigung

Löslichkeitsbestimmung:

Bei einer Löslichkeitsbestimmung liegt der Focus darauf, bereits in einem frühen Stadium des Versuchs geeignete Lösemittel und Anti-Lösemittel zu finden. Mit Hilfe dieser Information lassen sich Reaktions- und Prozessparameter so gestalten, dass mit dem besten

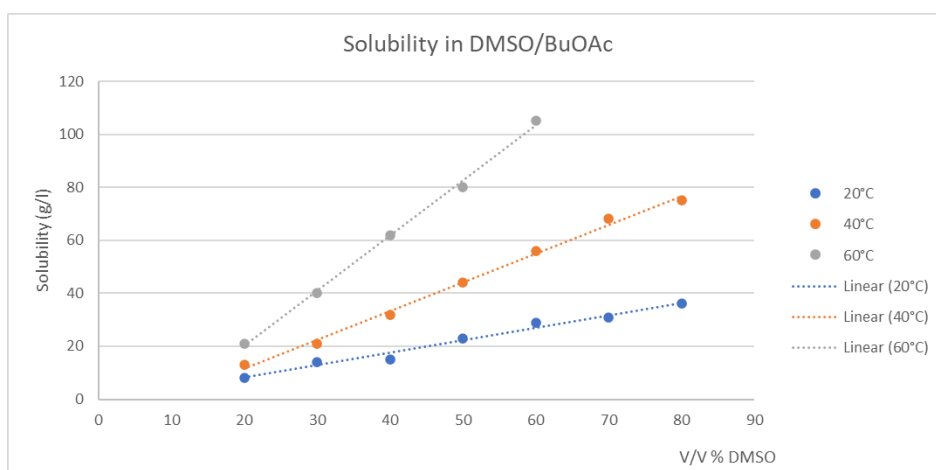


Abb. 1: Löslichkeitskurven eines API (Active Pharmaceutical Ingredient, englische Bezeichnung für einen Arzneistoff) in Lösemittelgemischen als Funktion der Temperatur

Lösungsmittelsystem und der geeigneten Temperaturführung das wirtschaftlichste Ergebnis erreicht werden kann.

Natürlich stellt das Auffinden des optimalen Lösungsmittel-System mitunter hohem Aufwand dar. Gilt es doch, unterschiedliche Löslichkeitskurven als Funktion der Temperatur aufzunehmen, meist mit einer Filtration bei der jeweiligen Temperatur. Wenn dies klassisch „von Hand“ gemacht wird, bedeutet dies umfangreiche Versuchsreihen, da jede Probe filtriert, einzeln vorbereitet und analysiert werden muss. Besonders in der frühen Phase der Versuchs-Entwicklung liegt oft nur wenig der zu analysierenden Substanz vor, so dass auf kleine Maßstäbe (wenige ml) und parallel durchgeführte Experimente gesetzt werden muss.

Abbildung 2 zeigt ein Löslichkeitstestsystem, das parallel mehrere Proben bearbeiten kann. Es können bis zu 10 Löslichkeitskurven automatisch als Funktion der Temperatur aufgenommen werden. Wobei jede einzelne Probe separat temperiert, filtriert und für die weitere

Analyse vorbereitet werden kann. In Verbindung mit einer HPLC kann sogar die automatisierte Analytik mit HPLC/UV-VIS durchgeführt werden.

Am Ende dieser Kette stehen Reaktionsparameter und Bedingungen, die dann im Scale up ein optimales Ergebnis für das Arbeiten mit z.B. 1-5 Liter Reaktorvolumina liefern.

XELSIUS STS

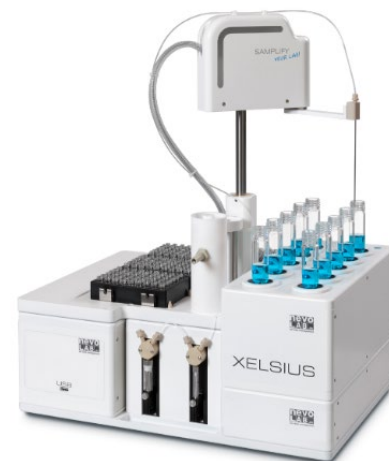


Abb. 2: Löslichkeits-Testsystem Typ Xelsius

Abbildung 3 zeigt hierzu stellvertretend einen Aufbau mit Temperiergerät und Doppelmantelgefäß, wie er im klassischen Chemielabor zu finden ist. Edukte können zusammen mit dem Lösungsmittel direkt oder auch via Dosierpumpen in den Doppelmantel gebracht werden.

Kristallisation:

Bei einer Kristallisation sollen Kristalle z.B. aus einer Lösung kontrolliert, das heißt Kristalle mit gewünschten Eigenschaften wie bestimmten physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie Größe und Aussehen, gezüchtet werden. Ausgangsbedingung ist eine übersättigte Lösung. Die Kristallisation kann z.B. durch eine definierte Abkühlung und Temperaturführung via Temperiergerät gesteuert werden und somit eine Übersättigung weiter aufrecht gehalten werden. Ziel ist es, sich innerhalb der Metastabilen Zone (MSZW), also dem Bereich zwischen Löslichkeit und Eintrübung der Lösung, zu bewegen. Abbildung 4 zeigt dies schematisch. Durch Temperaturänderung (Abkühlung) können die gewünschten Prozessparameter eingehalten werden.

Wie bei der Löslichkeitsbestimmung ergibt es auch hier Sinn, vorab im kleineren Maßstab und mit unterschiedlichen Konzentrationen die Bedingungen zu finden, die nachher z.B. im Produktionsmaßstab ein wirtschaftliches Arbeiten gewährleisten. Auch hier können mit einem Parallelsystem wie dem Xelsius-STS System mehrere Proben gleichzeitig analysiert werden. Am Ende können die Erkenntnisse wieder in den Scale-up Betrieb einfließen. Durch die Möglichkeit mehrere Proben bei unterschiedlichen Temperaturen zu betreiben lassen sich schnell die Bedingungen finden, die einen höheren Erfolg und Ertrag liefern.

Fazit

Sowohl bei Lösemittelscreening wie auch bei der Prozessoptimierung können Parallelsysteme mit kleinen Prozessansätzen schnelle und gute Ergebnisse für die spätere Prozessführung in der Kristallisation liefern. Mittels automatisierter Probenahme und Filtration sowie einer integrierter Auswertesoftware können die nötigen Daten effizient und verlässlich ermittelt werden.



Abb. 3: Temperiergerät mit Doppelmantelgefäß

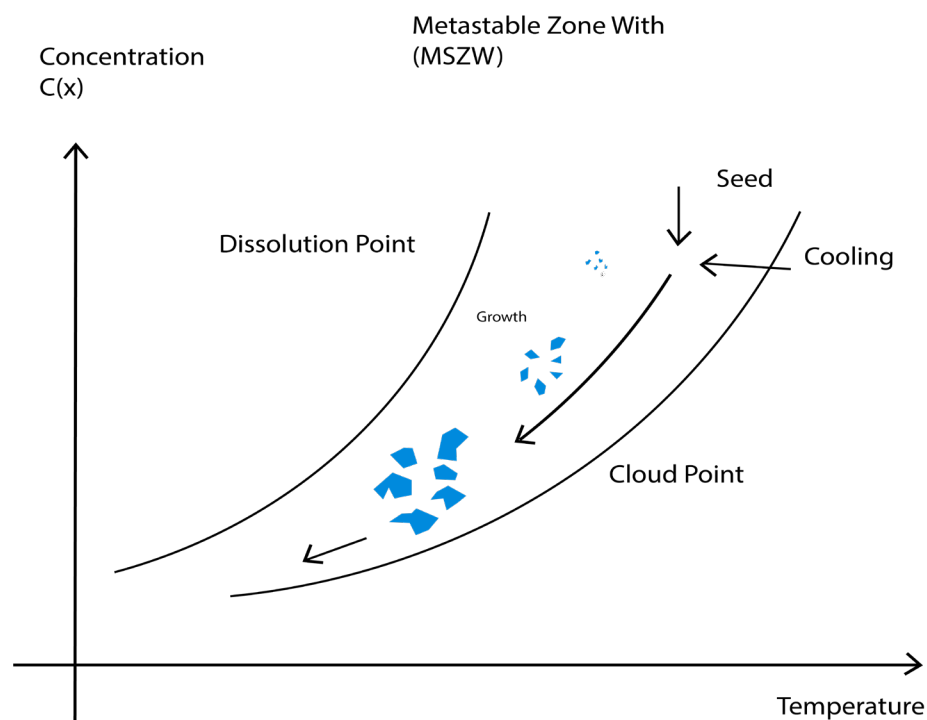


Abb. 4: Kristallbildung innerhalb einer Metastabilen Zone