

# Nanoindentation im Kristall-Engineering: Quantifizierung mechanischer Eigenschaften von Molekülkristallen

Sunil Varughese, M. S. R. N. Kiran, Upadrasta Ramamurty\* und  
Gautam R. Desiraju\*

Elastizitätsmodul · Kristall-Engineering · Kristallographie · Materialwissenschaften · Polymorphie

**N**anoindentation ist ein Verfahren zur Messung von Elastizitätsmodul und Härte kleiner Materialvolumina. Diese Methode, die weithin für die Charakterisierung metallischer und anorganischer Feststoffe verwendet wird, wird heute auch an organischen und metallorganischen Kristallen eingesetzt und ist damit auch für das Gebiet des Kristall-Engineering relevant geworden, z. B. für die Entwicklung molekularer Feststoffe mit gewünschten Eigenschaften und Funktionen. Durch Nanoindentation können Eigenschaften auf der molekularen Ebene, wie z. B. Kristallpackung, Wechselwirkungseigenschaften und inhärente Anisotropie, mit Vorgängen auf der mikro/makroskopischen Ebene, wie z. B. Desolvation, Koexistenz von Domänen, Schichtwanderung, Polymorphie und Festkörper-Reaktivität, in Beziehung gesetzt werden. Unser Kurzaufsatz behandelt aktuelle Entwicklungen und interessante Möglichkeiten auf diesem neuen Gebiet.

## 1. Einleitung

Das mechanische Verhalten molekularer Feststoffe unterscheidet sich von Feststoffen mit ausgedehnten Konnektivitäten, da erstere nur von schwachen Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken und Van-der-Waals-Wechselwirkungen) stabilisiert werden und eine für sie typische Strukturanisotropie aufweisen. Obwohl die mechanischen Eigenschaften bei der Produktion und Handhabung auf industriellem Maßstab sehr wichtig sind, ist ihre Ermittlung bei organischen Materialien nicht immer üblich.<sup>[1]</sup> Seit kurzem nun entwickelt sich die Nanoindentation<sup>[2]</sup> zu einer effektiven Methode für die Untersuchung und Bestimmung der mechanischen Ei-

genschaften von Molekülkristallen. Dieser Kurzaufsatz soll die Eignung dieses Verfahrens für das Kristall-Engineering, also die planvolle Synthese funktioneller molekularer Feststoffe, beschreiben.<sup>[3,4]</sup>

Das mechanische Verhalten eines kristallinen Feststoffs hängt nicht nur vom Typ der enthaltenen Bindungen und der inneren Struktur ab, sondern auch von gegebenenfalls vorhandenen Gitterdefekten. So haben Art und Verteilung von Defekten einen wesentlichen Einfluss auf die plastische Verformung und die Brucheigenschaften von Kristallen und Kristallaggregaten. Williams und Thomas untersuchten 1967 den Einfluss von Gitterfehlern auf das mechanische Verhalten von kristallinem Anthracen und kristalliner Sucrose.<sup>[5,6]</sup> Später untersuchten Hawthorne und Sherwood die Rolle von Defekten bei der Selbstdiffusion und der plastischen Verformung von Pivalinsäure, Hexamethylethan und Cyclohexan.<sup>[7]</sup> Kitaigorodskii leistete bahnbrechende Arbeiten zur Korrelation von Elastizitätstensoren und Kristallstruktur.<sup>[8]</sup> Hollingsworth untersuchte die spannungsinduzierte Reorientierung von Domänen in Harnstoff-Einschlussverbindungen.<sup>[9]</sup> Aufgrund ihrer niedriger Symmetrie kann die mechanische Antwort von Molekülkristallen stark anisotrop sein, mit der Folge, dass Nanoindentationsmessungen schwieriger sind und ihre Interpretation komplexer ist als bei ähnlichen Untersuchungen anorganischer Kristalle. Die Elastizitätskonstanten verschiedener Kristallflächen werden im Allgemeinen rechnerisch abgeschätzt. Der Elastizitätsmodul und die Wärmeausdehnung, die Tensorgrößen sind, bieten eher als Einzelpunkt-

[\*] Dr. S. Varughese, Prof. G. R. Desiraju  
Solid State and Structural Chemistry Unit  
Indian Institute of Science  
Bangalore 560 012 (Indien)  
E-Mail: desiraju@sscu.iisc.ernet.in  
Dr. M. S. R. N. Kiran, Prof. U. Ramamurty  
Department of Materials Engineering  
Indian Institute of Science  
Bangalore 560 012 (Indien)  
E-Mail: ramu@materials.iisc.ernet.in

rechnungen eine Basis für die Bewertung und Optimierung von Modellen hinsichtlich der Ableitungen von berechneten Energien.

Die Härte  $H$  ist der Widerstand von eingedrücktem Material gegen plastische Verformung. Zur Beurteilung des plastischen Verformungs- und Bruchverhaltens von Einkristallen wurden qualitative Ansätze wie Biegen und Scheren verwendet. Hinsichtlich der plastischen Verformung führt die Kristallanisotropie zu ausgeprägten Variationen innerhalb einzelner Strukturklassen. Aus diesem Grund sind Verformungsvorgänge in molekularen Materialien nicht einfach zu beschreiben: Jedes Material muss für sich beurteilt werden, und Vorhersagen auf der Basis breiter Verallgemeinerungen sind im Allgemeinen nicht erfolgreich.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten und des Fehlens eines geeigneten instrumentellen Verfahrens wurde das Feld viele Jahre vernachlässigt. Durch die Entwicklung der Nanoindentation ist nun aber die Gewinnung quantitativer und genauer experimenteller Informationen über das mechanische Verhalten von kleinen Materialvolumen möglich geworden.<sup>[10,11]</sup> Im Zusammenhang des Kristall-Engineering erlaubt die mechanische Charakterisierung Rückschlüsse auf die relativen Stärken intermolekularer Wechselwirkungen. Da Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Energieprofilen zu verschiedenen Elastizitätsmoduln führen, bieten Untersuchungen mechanischer Eigenschaften direkten Einblick in die Beschaffenheit der Wechselwirkungen selbst. Dies wiederum ermöglicht das Manipulieren struktureller Parameter, wie z. B. der Typen und Stärken von Wechselwirkungen und Packungsvorgängen, durch Modifizieren der Moleküleinheiten oder durch die Strategie der Kokristallisation.

### 1.1. Warum sind mechanische Eigenschaften von Molekulkristallen wichtig?

Vor der Diskussion des mechanischen Verhaltens organischer Kristalle ist die Motivation für solche Untersuchungen anzusprechen. Organische Materialien sind nicht allgemein und für alle Anwendungen mit mechanischer Belastung gedacht, viele industrielle Verarbeitungsschritte sind aber mit mechanischen Arbeitsgängen verbunden. Daher ist das Verständnis der mechanischen Eigenschaften von Molekulkristallen im Zusammenhang von Kristallpackung, Gleiten und Defekten nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch von praktischer Bedeutung. Dies gilt insbesondere für Arzneistoffe,<sup>[12–15]</sup> die oft spröde sind. Fragmentierung erleichtert zwar das Kompaktieren, Kompaktkörper aus spröden Materialien können aber leicht verschleifen oder blättern und damit zu ernststen Problemen bei nachfolgenden Verarbeitungsschritten führen. Die Tablettierungseigenschaften eines gegebenen kristallinen Pulvers hängen zu einem hohen Maß von der Fähigkeit der Kristalle zur plastischen Verformung ab. Plastische Verformung führt zu einer Zunahme der interpartikulären Kontaktfläche und damit zu einer besseren Bindung. Im Gegensatz dazu können spröde Kristalle, die nicht fließen, sondern leicht brechen, bei Dekompression zu Rissen in einer Tablette führen. Es folgen nun einige Beispiele für die Rolle von mechanischen Eigenschaften organischer Materialien:

- Weiche Kristalle, wie z. B. Voriconazol, werden bei Reibung pastös und sind daher schwer zu mahlen.<sup>[16]</sup> Harte Kristalle, wie z. B. Sildenafilcitrat, können leichter gehandhabt werden (Tabelle 1).<sup>[17]</sup>
- 4-Hydroxybenzoesäureanhydrid und –monohydrat haben unterschiedliche Kompaktierungseigenschaften. Das im Monohydrat vorhandene Wasser ermöglicht plastische



Sunil Varughese promovierte 2007 am National Chemical Laboratory Pune. Nach einem Postdoktorat am Trinity College, Dublin (2007–2009), wechselte er als DST Young Scientist an das Indian Institute of Science. Seine Forschungen gelten dem Kristall-Engineering funktioneller Feststoffe und Struktur-Eigenschafts-Beziehungen von Molekulkristallen.



Upadrasta Ramamurty arbeitet über das mechanische Verhalten von Materialien mit Schwerpunkt auf der Mechanik und den Mechanismen von Fließen und Bruch amorpher Materialien mit Formgedächtnis sowie von Legierungen und Kompositen. Er arbeitet mit dem Indentationsverfahren als Werkzeug für diese Untersuchungen.



M. S. R. N. Kiran promovierte 2009 an der Universität Hyderabad und wechselte dann als Postdoktorand an das Indian Institute of Science. Seine Forschungsinteressen umfassen dünne Filme und das mechanische Verhalten kleinvolumiger Materialien.



Gautam R. Desiraju arbeitet seit 2009 am Indian Institute of Science. Zuvor war er 30 Jahre an der Universität Hyderabad. Gegenwärtig ist er Präsident der International Union of Crystallography. Er arbeitet seit vielen Jahren über Kristall-Engineering und die strukturellen Aspekte schwacher Wasserstoffbrücken und spielte eine tragende Rolle bei der Entwicklung dieser Gebiete.

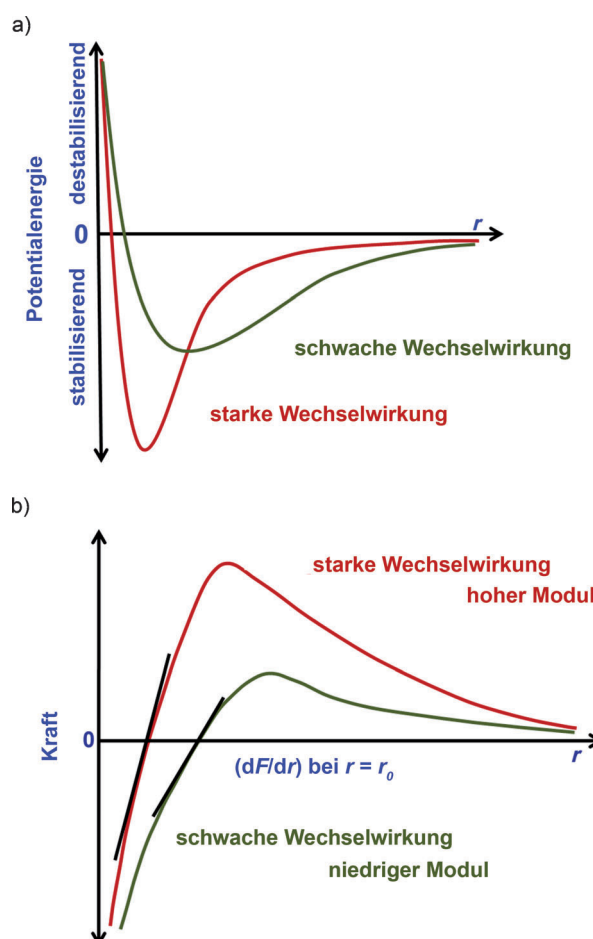
Verformung, sodass Tabletten mit besserer Festigkeit und größerer Volumenverringernng als mit dem Anhydrat erhalten werden. In beiden Formen bewirken zickzackförmige Schichten eine mechanische Verzahnung, die die plastische Verformbarkeit verringert. Im Monohydrat erfüllen aber Wassermoleküle eine raumfüllende Rolle, die die Trennung der Schichten erhöht und Gleiten zwischen den Schichten erleichtert.<sup>[18]</sup>

- Das Identifizieren von Polymorphen mit besseren Tablettierungseigenschaften (beispielsweise Kristallformen mit leicht aktivierbaren Gleitsystemen, wie z.B. Polymorph I des antibakteriellen Mittels Sulfamerazin) kann spätere Verarbeitungsschritte ökonomisch günstiger machen.<sup>[19]</sup>
- Die beiden Formen von Chlorpromazinhydrochlorid haben unterschiedliche Wasseraffinitäten. Tabletten des Polymorphs II nehmen leicht Wasser auf und wandeln sich bei der Lagerung in das Dihydrat um, wobei Risse entstehen. Tabletten des Polymorphs I sind inert gegenüber Wasser/Feuchtigkeit und bilden unter ähnlichen Bedingungen keine Risse.<sup>[20]</sup>
- Spannungsinduzierte Phasenumwandlungen während des Mahlens oder Tablettierens sind für pharmazeutische Inhaltsstoffe höchst unerwünscht, da sie ernste Folgen für die Stabilität und Wirksamkeit des Arzneimittels haben können. Sucrose und  $\gamma$ -Indomethacin erfahren während des Mahlens eine Festkörper-Amorphisierung.<sup>[21]</sup> In Sulfathiazol induziert mechanisches Mahlen eine partielle Umwandlung von Form III in Form I.<sup>[22,23]</sup>
- Bei Kristallen energiereicher (explosionsfähiger) Verbindungen wie RDX und HMX ist das Ermitteln der Verformungs- und Rissanantwort von Kristallen unter verschiedenen Typen mechanischer Belastung entscheidend für die Bestimmung von Bedingungen, die potenziell zu chemischer Zersetzung und Explosion führen können.<sup>[24]</sup>
- Die schlechte Tablettierbarkeit von jeweils einzeln genommenem Koffein und Methylgallat steht im Gegensatz zu dem 1:1-Kokristall, der eine Schichtstruktur mit ausgezeichneter Tablettierbarkeit aufweist.<sup>[25]</sup>

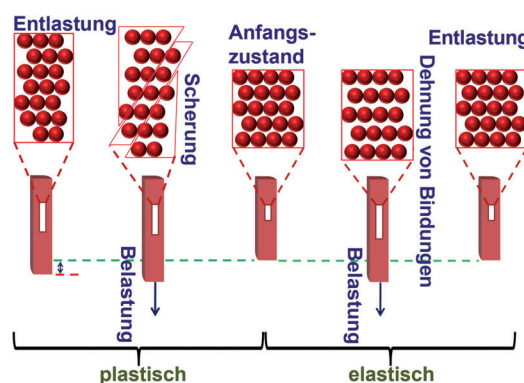
## 2. Grundprinzipien und Definitionen

### 2.1. Elastische und plastische Verformung

Wenn ein Feststoff einer mechanischen Spannung ausgesetzt wird, erfährt er elastische Verformung, gefolgt von plastischer Verformung, sofern es nicht zum Bruch kommt. Der Elastizitätsmodul ( $E$ ) eines Moleküls ist ein Maß des Widerstands gegen die elastische Verformung, bei der der Feststoff nach Wegfallen der mechanischen Spannung wieder seine ursprüngliche Form annimmt.  $E$  ist eine Funktion der Wechselwirkungsenergie zwischen den Molekülen und der Molekülabstände. Abbildung 1a zeigt eine typische Lennard-Jones-Potentialenergiekurve. Wenn ein Molekül in einem Kristall durch eine angelegte Spannung aus seiner Gleichgewichtsposition verschoben wird, tendieren die intermolekularen Kräfte dazu, es bei Entfernen der Spannung wieder zurückzuführen (Abbildung 2). Die rückführende Kraft ist proportional zum Gradienten der Energie-Abstand-Kurve.



**Abbildung 1.** a) Potentialenergiekurven für eine starke und eine schwache Wechselwirkung. b) Kraft-Abstand-Kurve zur Veranschaulichung der Beziehung zwischen Wechselwirkung und  $E$ .



**Abbildung 2.** Plastische und elastische Verformung von kristallinen Materialien.

Beim Gleichgewichtsabstand ist  $E$  etwa proportional zum Anstieg der Kraft-Abstand-Kurve (Abbildung 1b). Damit können Materialien abhängig vom Anstieg der Kurve am Gleichgewichtsabstand ( $r = r_0$ ) als steif oder flexibel eingestuft werden; steil bei steifen und flach bei flexiblen Mate-

rialien. Mit abnehmender Bindungsstärke wird auch das Energieminimum flacher.  $E$  wird aus der zweiten Ableitung der Kraft-Abstand-Kurve am Minimum bestimmt. Diese ist groß für anorganische Materialien, mäßig für metallorganische Hybride und niedrig für Molekulkristalle, eine direkte Folge der verschiedenen Typen der beteiligten Wechselwirkungen.

Im Gegensatz zur elastischen Verformung entsteht plastische Verformung von Kristallen im Allgemeinen durch irreversibles Gleiten, Zwillingsbildung und Knickbewegung von Molekülschichten (Abbildung 2). Gleiten erfolgt entlang spezifischer kristallographischer Ebenen, die oft als Gleitebenen bezeichnet werden. Ein Gleitsystem besteht aus einer gegebenen Gleitebene ( $hkl$ ) zusammen mit der damit verbundenen Gleitrichtung  $\langle h'k'l' \rangle$ . Aus Anlagerungsenergie, Spaltungsebenen und Wasserstoffbrückenmustern kann auf mögliche Gleitebenen geschlossen werden. Die Anlagerungsenergie ist die bei Anlagern einer neuen Schicht an eine Fläche pro Mol freigesetzte Energie. Die Fläche mit der geringsten Anlagerungsenergie bildet die am langsamsten wachsende Fläche (die Hauptfläche des Kristallhabitus) und fällt im Allgemeinen mit der Hauptgleitebene des Kristalls zusammen.<sup>[26]</sup> Wasserstoffbrückenmuster können einen erheblichen Einfluss auf das molekulare Gleiten haben. Gleiten in Schichtverbindungen (wie z.B. Adipinsäure) erfolgt zwischen Netzwerken von Wasserstoffbrücken, während in Verbindungen mit einem komplexen Netzwerk von Wechselwirkungen (wie z.B. Sucrose) Gleiten mit dem Brechen der schwächsten Wasserstoffbrücken verbunden ist (Abbildung 3).<sup>[27]</sup> In Molekulkristallen dürften nichtgerichtete

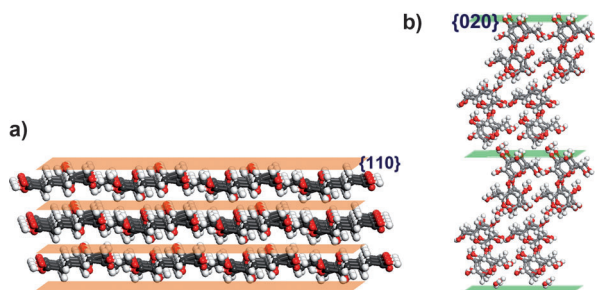


Abbildung 3. Hauptgleitebenen in a) Adipinsäure und b) Sucrose.

Wechselwirkungen mit kurzer Reichweite (wie z.B. Van-der-Waals-Wechselwirkungen) die nichtelastische Antwort (Plastizität) beeinflussen, da sie einen großen Einfluss auf das Brechen von Bindungen haben, während gerichtete Wechselwirkungen (wie z.B. Wasserstoffbrücken), die auch bei großen Abständen wirken, aufgrund ihrer rückführenden Beschaffenheit die Elastizität bestimmen.

### 2.1. Bruch

Bruch ist das spannungsinduzierte Trennen eines Objekts in zwei oder mehrere Teile. Der Bruch von Materialien kann

grob in duktil und spröde eingeteilt werden. Bei duktilem Bruch kommt es vor dem Brechen zu einer ausgedehnten plastischen Verformung. Umgekehrt geht dem spröden Bruch wenig oder gar keine plastische Verformung voraus (Abbildung 4). Die meisten spröden Kristalle brechen also, wenn die

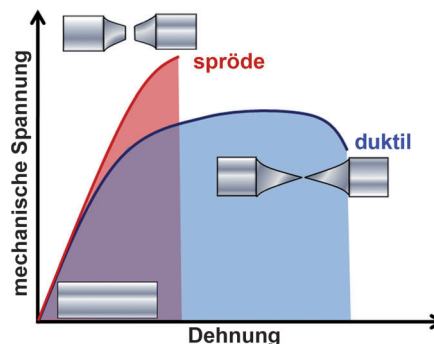


Abbildung 4. Schematische Spannungs-Dehnungs-Kurven für spröde und duktile Materialien.

Verformung noch im elastischen Bereich liegt und bevor plastische Verformung eintritt. Die Bruchzähigkeit  $K_{IC}$  ist ein quantitatives Maß der Widerstandsfähigkeit eines Materials gegen Risse. Ein Material wird als spröde angesehen, wenn es eine geringe Bruchzähigkeit aufweist. Als Beispiele fallen Fensterglas und Keramik in diese Kategorie. Kenntnis über das Bruchverhalten von Kristallen ist wichtig für die Entwicklung optimaler Strategien für die Verfahrensentwicklung und Formulierung.

In Molekulkristallen erfolgt der Bruch entweder durch Spalten entlang bestimmter kristallographischer Ebenen (spröde Kristalle) oder wenn die Scherspannung ein Niveau erreicht, bei dem die Anhäufung von Versetzungen eine kritische Dichte erreicht (duktiler oder plastischer Kristall). Die Standardprüfung zur Bestimmung der Bruchfestigkeit eines Materials ist die Zugprüfung an vorgekerbten Proben; wegen der vergleichsweise großen Proben, die erforderlich sind, ist dies aber für organische Kristalle nicht immer durchführbar. Das Indentationsverfahren stellt wegen der experimentellen Einfachheit und Zweckmäßigkeit eine attraktive Alternative zur Bestimmung der Bruchzähigkeit dar. Zudem können mit diesem Verfahren sowohl lokale als auch Bulk-Bruchigenschaften von Materialien charakterisiert werden. Wenn Molekulkristalle mit einem Indenter mit scharfer Spitze belastet werden, führt dies gewöhnlich zum Bruch, wenn die Indenterachse senkrecht auf die Gleitebene ausgerichtet ist. Die Indentations-Bruchzähigkeit wird aus der Länge der Risse abgeschätzt.

Der Sprödigkeitsindex eines Materials ( $H/K_{IC}$ ; Tabelle 1) ist ein relatives Maß der Widerstandsfähigkeit gegen Bruch. Die gute Korrelation von  $H/K_{IC}$  mit Mahldaten weist darauf hin, dass der Sprödigkeitsindex zum Unterscheiden von Materialien, die leicht, mäßig und schwer zu mahlen sind, verwendet werden kann.<sup>[28]</sup> Dies wiederum ermöglicht das Auswählen geeigneter Mahlbedingungen mit einer minimalen Menge an Material.



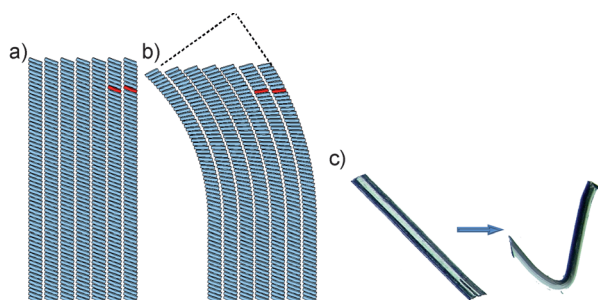
**Tabelle 1:** Bruchzähigkeit und Sprödigkeit verschiedener kristalliner Materialien.

Material	Bruchzähigkeit ( $K_{IC}$ ) [MPa m <sup>1/2</sup> ]	Sprödigkeitsindex (BI) [10 <sup>3</sup> m <sup>-1/2</sup> ]	Beschaffenheit des Materials
Adipinsäure	0.02	6.3	spröde <sup>[35]</sup>
Aspirin	0.004	49.0	spröde <sup>[80]</sup>
Paracetamol	0.05	8.3	spröde <sup>[35]</sup>
Saccharin	0.02	3.0	spröde <sup>[56]</sup>
Sildenafilcitrat	0.05	27.8	spröde <sup>[28]</sup>
Sucrose	0.08	8.3	spröde <sup>[35]</sup>
Voriconazol	nicht messbar	< 1	weich <sup>[28]</sup>
Eis	0.12	2.8	spröde <sup>[35]</sup>
NaCl	0.50	0.4	spröde <sup>[35]</sup>
Eisen	50	0.1	duktil <sup>[35]</sup>

### 3. Mechanische Eigenschaften von Molekulkristallen

#### 3.1. Qualitative Untersuchungen

Molekulkristalle mit ungewöhnlichen und verformten Morphologien sind dem Kristallographen seit Jahren bekannt, und es wurden mehrere qualitative Untersuchungen über Deformationsmechanismen in Molekulkristallen durchgeführt. Desiraju und Mitarbeiter erstellten eine kausale Korrelation zwischen Biegung und Kristallstruktur von etwa 60 Proben mit Achsen von 4 Å und 8 Å. Beide Strukturtypen sind schichtartig (parallele bzw. antiparallele Stapel planarer Moleküle) mit ausgeprägter Wechselwirkungsanisotropie. Ein Modell für die Biegung wurde aus Informationen aus Röntgenbeugung (XRD), Flächenindizierung und Messungen mechanischer Eigenschaften mit Nadel und Pinzette vorgeschlagen (Abbildung 5).<sup>[29,30]</sup> Dabei wurden Mo-



**Abbildung 5.** Modell der Biegung von Molekulkristallen. a) Nichtverformter Kristall. b) Gebogener Kristall.<sup>[30]</sup> Die relative Bewegung der rot gezeichneten Scheibe und die Verzerrung der Grenzflächenwinkel sind zu beachten. c) Plastisches Biegen von Pyrazin-2-carboxamid ( $\alpha$ -Form).<sup>[30]</sup> Die Variation der Grenzflächenwinkel des Kristalls ist zu beachten. Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

lekulkristalle als vom biegsamen, scherenden und spröden Typ eingeteilt. Die ersten beiden Typen werden beobachtet, wenn die Packung auf eine solche Weise anisotrop ist, dass Muster von starken und schwachen Wechselwirkungen in beinahe senkrechter Orientierung zueinander vorliegen.<sup>[31]</sup> Da die Wechselwirkungen dann weder gleichmäßig noch in unterschiedlichen Richtungen ähnlich sind, ist die beliebig

gestaltete mechanische Verformung nicht möglich. Im Gegensatz dazu gibt es Kristalle wie Naphthalin, Benzoesäure und D-Glucose, bei denen die intermolekularen Wechselwirkungen in viele Richtungen beinahe gleich beschaffen sind oder bei denen die Materialien mit Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken hochgradig vernetzt sind. Solche Kristalle brechen bei mechanischer Belastung, anstatt sich zu biegen.<sup>[30]</sup> Metalle, die (hinsichtlich ihrer Bindungscharakteristika) isotrop und nicht vernetzt sind, zeigen dagegen meist eine ausgezeichnete Duktilität.<sup>[32]</sup> Molekulkristalle zeigen praktisch keine Volumenänderung, und die Länge des inneren und des äußeren Bogens und die Probendicke bleiben bei permanenter Biegung unverändert. Konstanz von Volumen und Bogenlängen des Kristalls werden durch Anpassung der Grenzflächenwinkel an den Kristallenden erreicht (Abbildung 5c).

#### 3.2. Quantitative Untersuchungen

Eine quantitative Charakterisierung mechanischer Eigenschaften von Molekulkristallen (oder kompaktierten Pulvern) wurde mittels Drei- oder Vierpunktbiegung (Prüfung mit einseitig gekerbtem Stab), Zweifachtorsion und Konfigurationen mit radialer Randkerbe durchgeführt. Mittlerweile sind instrumentierte Indentationsverfahren gebräuchlich geworden. Dabei werden die aufgebrachte Last  $P$  und die entsprechende Eindringtiefe des Indenters  $h$  kontinuierlich aufgezeichnet. Die erhaltenen  $P$ - $h$ -Kurven werden analysiert, um  $H$  und  $E$  des indentierten Materials zu bestimmen.<sup>[33]</sup> Wenn  $P$  und  $h$  im mN- bzw.  $\mu$ m-Bereich liegen, wird das Verfahren Mikroindentation genannt, liegen sie im  $\mu$ N- bzw. nm-Bereich, spricht man von Nanoindentation.

Mikroindentation wurde auch zur Untersuchung von Molekulkristallen eingesetzt.<sup>[34]</sup> Duncan-Hewitt und Weatherly untersuchten  $H$ , das  $H/E$ -Verhältnis und die Indentations-Bruchzähigkeit von Kristallen pharmazeutisch relevanter Verbindungen und stuften diese in Materialien ein, die stark fragmentieren, und solche, die sich beim Kompaktieren im Wesentlichen duktil verhalten.<sup>[35,36]</sup> Die bei der Mikroindentation beobachtete Sprödigkeit von Acetaminophen-kristallen wurde deren eingeschränktem Gleitsystem zugeschrieben.<sup>[37]</sup> Grant und Mitarbeiter verwendeten Indentation, um die Wirkung von Gegenionen auf die mechanischen Eigenschaften von L-Lysinsalzen zu untersuchen und Kettenlängen und mechanische Eigenschaften innerhalb einer homologen Reihe von Benzoatestern zu korrelieren.<sup>[38–40]</sup>

Trotz dieser Ergebnisse wird Mikroindentation nur selten an Molekulkristallen eingesetzt, da sie oft zum Bruch führt. Zudem ist die Abschätzung von  $K_{IC}$  aus der Mikroindentations-Bruchmechanik nur halbempirisch.<sup>[41]</sup> Eine weitere Beschränkung der Mikroindentation ist, dass oft eigens gezüchtete, große Kristalle erforderlich sind, um auch bei geringer Belastung eine Indentation aufzunehmen. Zusätzlich zur Vorbereitungszeit besteht das Problem, dass die Defektdichten in diesen Kristallen nicht unbedingt jenen in massenproduzierten Kristallen entsprechen, was zu unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften führen kann.<sup>[42,43]</sup> Da Molekulkristalle entweder leicht brechen oder sehr weich

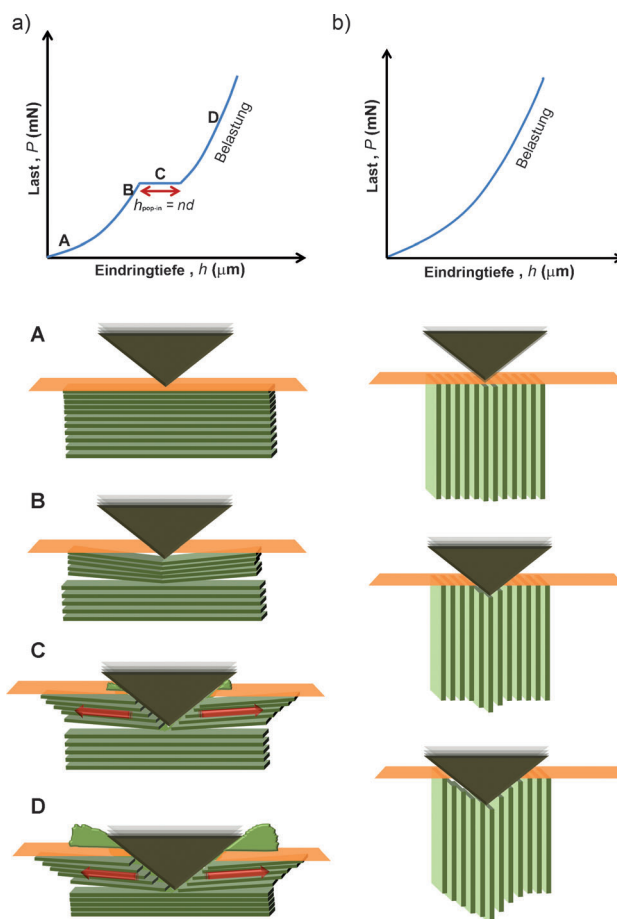
sind, müssen für die Messung ihrer elastischen Eigenschaften die Lasten sehr klein sein. Zur Untersuchung dieser Kristalle ist also Nanoindentation besser geeignet.<sup>[44]</sup>

Bei einer typischen Nanoindentation mit sphärischer Spitze auf einen Molekulkristall wird gewöhnlich ein elastisch-zu-plastisch-Übergang<sup>[45,46]</sup> als Sprung oder Einbruch der  $P$ - $h$ -Kurve beobachtet. Dabei ist zu beachten, dass auch nominell scharfe Spitzen, wie z. B. vom Vickers-, Berkovich- oder Würfelecken-Typ, einen endlichen Radius haben (mit der Größenordnung von einigen 10 nm bei einer frischen Spitze bis zu 100–200 nm bei einer oft verwendeten Spitze).<sup>[47]</sup> Bei der lastkontrollierten Prüfung ist ein Einbruch eine Folge des plötzlichen Eindringens der Indenterspitze bei konstanter Last. Einbrüche werden bei kristallinen Metallen nur selten beobachtet, da zahlreiche Gleitsysteme und im Allgemeinen auch Versetzungen vorhanden sind. Falls sie auftreten (beispielsweise bei gut getemperten Einkristallen), werden sie homogener oder heterogener Keimbildung von Versetzungsschleifen unter der Indenterspitze zugeschrieben.<sup>[48]</sup> Bei Molekulkristallen mit niedriger Symmetrie ist die Plastizität wegen der geringeren Anzahl von Gleitsystemen tendenziell heterogen, sodass Einbrüche häufiger auftreten. In diesem Fall kann die Indentation auch die Keimbildung von Versetzungen verursachen, sodass gezackte  $P$ - $h$ -Kurven entstehen (Abbildung 6).<sup>[49,50]</sup>

Ramos und Bahr untersuchten die elastischen und plastischen Eigenschaften von Sucrose und RDX als typische Beispiele spröder Kristalle und fanden dabei, dass  $H$  von Sucrosekristallen vergleichsweise unabhängig von der Kontaktorientierung ist.<sup>[51,52]</sup> Das Hauptinteresse lag aber bei der Bestimmung von  $H$ - und  $E$ -Werten, während deren Korrelation mit der zugrundeliegenden Struktur der Kristalle nicht versucht wurde. Das Nanoindentationsverfahren wurde von uns in mehreren Arbeiten angewendet, bei denen wir erste Schritte hin zu einer Korrelation von mechanischen Eigenschaften von Molekulkristallen mit der Kristallpackung unternommen haben. Dabei wurden Aspekte wie die Wechselwirkungsanisotropie, Desolvation, Molekül/Schicht-Fernwanderung und Polymorphie untersucht. In den nächsten Abschnitten besprechen wir einige allgemein ausgewählte Beispiele unserer Forschungsarbeit.

### 3.2.1. Anisotrope Eigenschaften

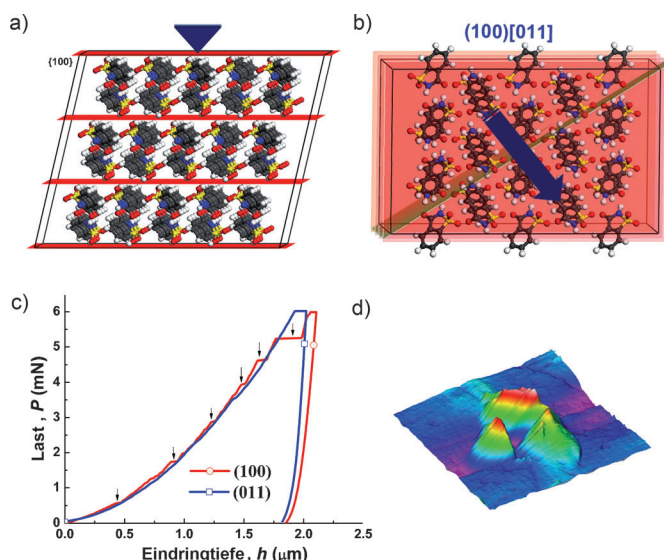
Ein organischer Kristall ist ein periodisches Feld von Molekülen, die mit einer Balance zwischen Anziehung und Abstoßung von viel schwächeren Wechselwirkungen als von intramolekularen kovalenten Bindungen zusammengehalten werden.<sup>[53–55]</sup> Die Moleküle sind auf effizienteste Raumnutzung hin optimal angeordnet, um eine dichte Packung zu ergeben.<sup>[8]</sup> In dreidimensional dicht gepackten Strukturen sind die intermolekularen Wechselwirkungen in den drei Hauptrichtungen oft äquivalent, sodass solche Kristalle spröde sind.<sup>[30]</sup> Ein typisches Beispiel ist Saccharin (freie Säure). Das mechanische Verhalten bei Nanoindentation wurde hinsichtlich Kristallpackung und der Beschaffenheit der relevanten intermolekularen Wechselwirkungen analysiert.<sup>[56]</sup> Die Studie gewinnt durch die Verwendung von Saccharin als Säure-Kobildner in der pharmazeutischen Industrie zusätzli-



**Abbildung 6.** a) Schematische Darstellung des möglichen Mechanismus von Einbrechen („pop-in“) und Aufwerfung in Molekulkristallen. b) Indentation entlang der Gleitrichtung liefert eine glatte  $P$ - $h$ -Kurve.

che Relevanz.<sup>[57,58]</sup> Die Hauptflächen der Saccharinkristalle sind (100) und (011). Die Moleküle bilden zentrosymmetrische  $\text{NH}\cdots\text{O}$ -Dimere, die entlang [100] gestapelt sind und einen schiefen Winkel zu (100) bilden. Innerhalb eines Stapels werden die Moleküle durch Van-der-Waals( $\pi\cdots\pi$ )-Wechselwirkungen stabilisiert, während benachbarte Stapel durch  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken verbunden sind. Bezüglich (100) sind die Molekülstapel in Doppelschichten mit einer Abmessung von 0,9 nm angeordnet, wobei zwischen den Doppelschichten nur schwache Wechselwirkungen auftreten (Abbildung 7 a). In (011) sind die Dimerstapel kreuz und quer verlaufend angeordnet und bilden  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken senkrecht zu der Ebene. Somit besteht eine wesentliche Überlappung zwischen den Wechselwirkungen in beiden Richtungen, obwohl der Vektor zwischen zwei benachbarten Dimeren effektiv die Indentationsrichtung auf (011) darstellt.

Die gemessenen  $P$ - $h$ -Kurven zeigen einen starken Unterschied der möglichen Mechanismen der plastischen Verformung für (100) und (011). Der Belastungsabschnitt der an (011) erhaltenen  $P$ - $h$ -Kurve ist glatt, während an der  $P$ - $h$ -Kurve für (100) mehrere ausgeprägte Sprünge (Einbrüche) zu sehen sind (Abbildung 7 c). Bei Indentation von (100) werden die gestapelten Säulen durch schwache  $\pi\cdots\pi$ -Wechselwir-



**Abbildung 7.** Saccharin. a) Aktive Gleitebenen. Das blaue Dreieck zeigt die Indentionsrichtung. b) Darstellung des Gleitsystems. c) Typische  $P$ - $h$ -Kurven. d) Anisotrope Aufwerfung auf (100).

kungen komprimiert. Die nichtgerichtete Beschaffenheit der Wechselwirkung erlaubt ein Umordnen der Schichten, um etwas von der gespeicherten elastischen Spannungsenergie abzubauen. Ausgedehnte Kompression unterbricht dann die  $\text{CH}\cdots\text{O}$ -Wasserstoffbrücken und bewirkt das Wegbrechen der Säulen.

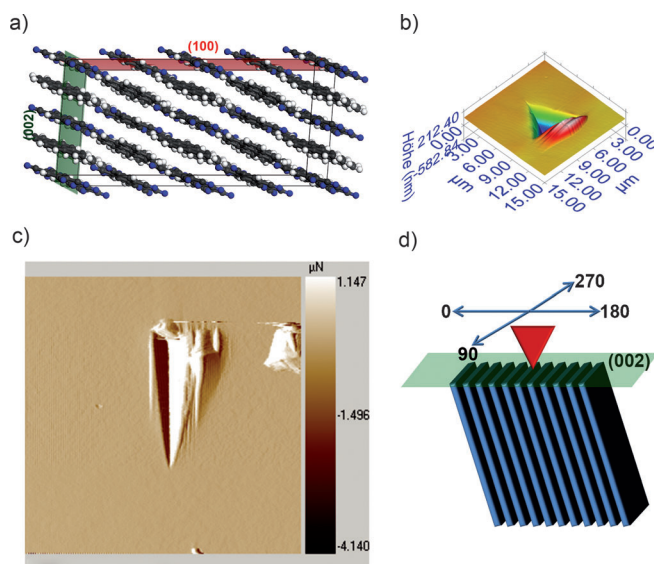
Zusammen mit den berechneten Anlagerungsenergien weisen die Strukturinformationen auf ein mögliches, energetisch günstiges Gleitsystem hin. Die Anlagerungsenergie und der interplanare  $d$ -Abstand für (100) und (011) betragen  $-15.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $9.2 \text{ \AA}$  bzw.  $-27.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $5.9 \text{ \AA}$ . Das erwartete Gleitsystem im Saccharinkristall ist also (100)[011] (Abbildung 7b). Das Brechen des Molekülstapels führt zu einem plötzlichen, tieferen Eindringen des Indenters in die Probe, das sich als Einbruch zeigt. Die diskreten Verschiebungen, die mit den Einbrüchen verbunden sind, sind Vielfache von  $18 \text{ nm}$ , einem ganzzahligen Vielfachen von  $0.9 \text{ nm}$ , dem Abstand der Doppelschichten. Diese Beobachtung untermauert den vorgeschlagenen Mechanismus.

Für [011] verläuft die Indentation entlang des Vektors benachbarter Dimere. Die gestapelten Dimere verlaufen entlang dieser Fläche und bieten daher viele Gleitebenen für eine ungehinderte Schichtbewegung mit der Folge einer homogenen plastischen Verformung. Wegen der kreuz- und quer-Anordnung der Saccharin-Dimere überlappen Wechselwirkungen mit verschiedenen Energien und Richtungsrichtungen und verringern so die Anisotropie von  $E$  bezüglich verschiedener kristallographischer Orientierungen. Die dichte Packung der Struktur ist zusammen mit der geringen Anisotropie von  $E$  der Grund für die Sprödigkeit von Saccharinkristallen. Wegen der pyramidalen Geometrie der Indenterspitze hängen Größe und Profilform der Materialaufwerfung stark von der kristallographischen Orientierung ab und liefern damit Informationen über die Anisotropie innerhalb einer einzelnen Fläche.

### 3.2.2. Molekül/Schicht-Fernwanderung

Während in der klassischen Topochemie nur kleine atomare oder molekulare Bewegungen in kristallinen Festkörpern betrachtet werden,<sup>[59,60]</sup> können verschiedene Erscheinungen wie die Reaktionsfähigkeit im festen Zustand, die Entstehung von Kokristallen und der Defekttransport durch molekulare Wanderung erklärt werden.<sup>[61–64]</sup> 1968 erklärten Rastogi und Singh die Festkörper-Reaktionsfähigkeit von Picrinsäure mit substituierten Kohlenwasserstoffen auf der Basis von durch Oberflächenwanderung kontrollierter Diffusion.<sup>[65]</sup> 2005 schlug Kaupp Molekül-Fernwanderung als Grund für die Ausbeute von beinahe 100 % vor, die bei vielen topochemisch beherrschten Festkörperreaktionen erzielt wird.<sup>[66]</sup> Anhand von Nanoindentations- und Kratzexperimenten zeigte er, dass eine dreidimensional verzahnte Packung, wie sie in 2-Benzylidencyclopentanon und *cis*-1,2-Dibenzoyl-ethen beobachtet wird, Molekülwanderung verhindert.<sup>[67]</sup> Umgekehrt wird Fernwanderung bei Verbindungen wie Anthracen, Ninhydrin, Tetraphenylethen, Thiohydantoin und Thioharnstoff beobachtet, die Spaltungsebenen oder, in anderen Worten, eine anisotrope Molekülpackung aufweisen.<sup>[68]</sup> Die beobachtete Molekülbewegung ist eine Funktion der Orientierung der Schichtanordnung und der Bewegungsrichtung der Spitze.

Wir untersuchten die Schichtwanderung in den Charge-Transfer-Komplexen von 1,2,4,5-Tetracyanobenzol (TCNB) mit Pyren und mit Phenanthren.<sup>[69]</sup> 1:1 TCNB-Pyren weist eine schichtartige Anordnung mit (100) und (002) als Hauptflächen der Kristalle auf. Die mittlere Ebene der Schichten verläuft parallel zu (100) und steht etwa  $68^\circ$  schief auf (002) (Abbildung 8a). Innerhalb einer einzelnen Schicht werden die Moleküle durch  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrücken stabilisiert; der Bereich zwischen den Schichten ( $\pi\cdots\pi$ ) ist



**Abbildung 8.** TCNB-Pyren-Komplex. a) Kristallpackung. b) Zurückbleibender Indentereindruck auf (002). c) AFM-Rasteraufnahme der Schichtwanderung bei Nanokrätzen. Bildgröße:  $25 \mu\text{m}$ . d) Schematische Darstellung der Indenterbewegung und der Schichtanordnung. Wiedergabe mit Genehmigung von Wiley-VCH.



nichtspezifisch und erlaubt ungehinderte Schichtwanderung. Die hohe Anisotropie der Wechselwirkungscharakteristik und der Schichtanordnung führt zu einem wesentlichen Unterschied von  $H$  (16%) und  $E$  (21%). Bei Indentation auf (002) fluchten die Molekülschichten und der halbe Winkel der Indenterspitze näherungsweise, sodass die Schichten über die Kante der Indenterspitze gleiten können. Wegen der schrägen Anordnung der Schichten werden die Moleküle in den anderen Orientierungen komprimiert, was sich als Materialaufwerfung entlang einer der Indenterflächen zeigt (Abbildung 8b).

Da die Struktur schichtartig ist, sind die Wechselwirkungen innerhalb der Schichten und zwischen den Schichten verschieden, sodass der Kristall entlang der Schichten gespalten werden kann. Kratzexperimente auf (002) mit Analyse der Kratzprofile und die gemessenen Reibungskoeffizienten zeigen ausgeprägte Molekülwanderung in verschiedenen Orientierungen (Abbildung 8d). Bei Krätzen entlang der schrägen Richtung der Schichten ist Molekülwanderung an beiden Seiten sichtbar, zusammen mit einer kleinen Materialaufwerfung am Ende des Kratzers. In umgekehrter Richtung passiert die Spitze gegen die schräge Richtung und erfährt daher eine größere Reibung, die zu erheblicher Materialaufwerfung an beiden Seiten und am Ende des Kratzers führt. In der senkrechten Richtung bewegt sich die Spitze entlang der Spaltungsebene; die schräge Anordnung der Schichten führt zu einer Materialaufwerfung an der rechten Seite oder der linken Seite, abhängig von der Bewegungsrichtung der Spitze (Abbildung 8c).

Im Gegensatz zum TCNB-Pyren-Komplex weist der 1:1 TCNB-Phenanthren-Komplex keine Schichtanordnung auf; stattdessen bilden Trimereinheiten, die aus einem TCNB- und zwei Phenanthrenmolekülen bestehen, eine versetzte Anordnung. Die Kristalle zeigen zwei Hauptflächen, (001) und (020). Die Trimere stapeln entlang [001], und benachbarte Stapel sind mit  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrücken verbunden. Die Molekülstapel sind etwa parallel zu (001) und senkrecht auf (020) angeordnet. Wegen der versetzten Anordnung sind die  $\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wasserstoffbrücken mit einem Winkel zur Molekülschicht gekippt und bilden zusammen mit  $\pi\cdots\pi$ -Wechselwirkungen einen Beitrag zur Stabilisierung des Stapels (Abbildung 9a).

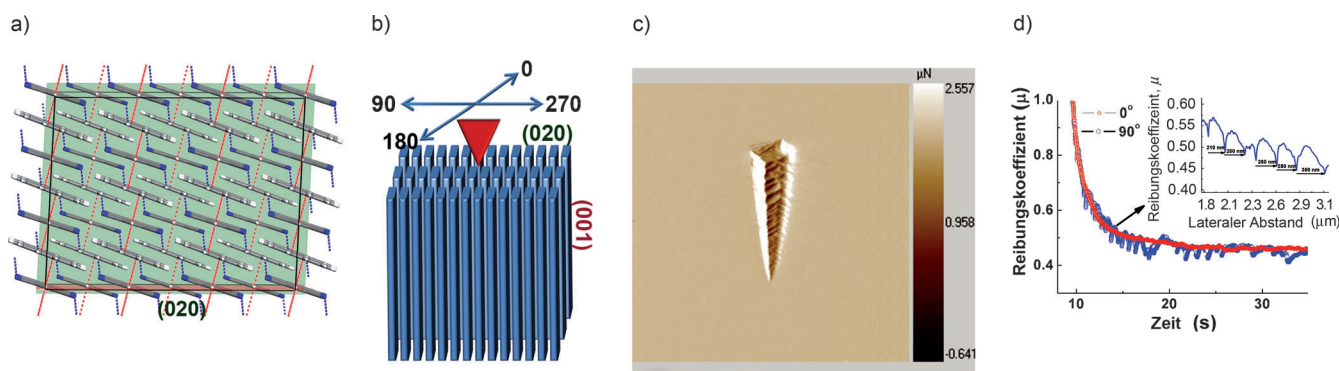
Wegen des Unterschieds von Molekülanordnung, Orientierung der Molekülstapel und Beschaffenheit der intermolekularen Wechselwirkungen liefern Nanokratz-Experimente völlig andere Ergebnisse.

Bei Krätzen entlang der Spaltungsebene geben AFM-Rasterbilder Hinweise auf eine beschränkte Schichtbewegung. Wegen der Wasserstoffbrücken zwischen den Schichten erfährt die Indenterspitze auch in Spaltungsrichtung einen höheren Reibungskoeffizienten als beim Pyrenkomplex. In den senkrechten Richtungen passiert die Spitze durch die Spaltungsebene (Abbildung 9b). Wegen der vertikalen Schichtanordnung erfährt die Spitze Reibung, und es entstehen Materialaufwerfungen am Ende des Kratzers (Abbildung 9c). Der in den orthogonalen Richtungen beobachtete Reibungskoeffizient zeigt mehrere unregelmäßige Ereignisse; der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Minima (210, 260 und 340 nm) steht in enger Beziehung zu Vielfachen von  $d_{(020)}$  (6.517 Å) (Abbildung 9d). Diese Untersuchung veranschaulicht, dass molekulare Merkmale, wie z.B. Schichtbewegung und Wechselwirkungscharakteristika und ihre Anisotropie, mit Nanokratzexperimenten tiefgehend untersucht werden können.

### 3.2.3. Polymorphie, Phasenstabilität, Kristallhomogenität

Polymorphie von Molekülkristallen ist eine gut untersuchte Erscheinung<sup>[70]</sup> mit der praktischen Bedeutung, dass verschiedene kristalline Phasen der gleichen Verbindung unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können.<sup>[71,72]</sup> Besonders wichtig ist dies für die pharmazeutische Industrie, die aus chemischen, regulatorischen und rechtlichen Gründen Polymorphie bei allen Stufen des Herstellungsverfahrens streng überwachen muss. Da Polymorphe gewöhnlich unterschiedliche Molekülanordnungen, Konformationen und Wechselwirkungen aufweisen, können ihre mechanischen Eigenschaften und damit die Tabletierbarkeit variieren.<sup>[19,73]</sup> Aus diesem Grund ist die quantitative mechanische Untersuchung von Polymorphen von grundlegender und auch von praktischer Bedeutung.

Neben seiner chemischen und pharmazeutischen Bedeutung ist Aspirin mit seiner faszinierenden Strukturchemie



**Abbildung 9.** TCNB-Phenanthren-Komplex. a) Kristallpackung. b) Schematische Darstellung der Indenterbewegung und der Schichtanordnung. c) AFM-Aufnahme, die den Widerstand der Schichten gegen die Indenterbewegung zeigt. Bildgröße: 25 μm. d) Reibungskoeffizient bei 0° und 90°. Der Einschub zeigt die Analyse des Abstands zwischen zwei aufeinanderfolgenden Minima, bei denen der Reibungskoeffizient steil abfällt. Wiedergabe mit Genehmigung von Wiley-VCH.



auch für das Kristall-Engineering von Interesse. Eine mögliche Polymorphie von Aspirin wurde bereits in den 1960er Jahren diskutiert,<sup>[74]</sup> dann aber nicht weiter verfolgt. Die Vorhersage einer neuen Form durch Ouvrard und Price<sup>[75]</sup> im Jahr 2004 führte zu neuem Interesse an Polymorphiestudien von Aspirin. Vishweshwar et al. beschrieben Einkristall-XRD-Daten, die auf das Vorhandensein der zweiten Form in manchen Proben hinwies.<sup>[76]</sup> Durch Analyse der Bragg-Reflexe erklärten Bond et al., dass diese Aspirinkristalle als Verwachsungen vorliegen, die Domänen beider Strukturtypen enthalten.<sup>[77,78]</sup> Dies wurde durch kristallographische Untersuchungen mit diffuser Röntgenstreuung weiter erhärtet.<sup>[79]</sup> Wir setzten nun Nanoindentation ein, um die mechanischen Eigenschaften der beiden Aspirinpolymorphe auf Unterschiede von makroskopischen Eigenschaften hin zu untersuchen und sie auf der Grundlage von Wechselwirkungen verständlich zu machen.<sup>[80]</sup>

Das Polymorph I von Aspirin bildet gute Kristalle mit (100) und (001) als Hauptflächen, während jene von II klein sind und (100) und (102) als Hauptflächen aufweisen. Sowohl in I als auch in II bilden die Carbonsäuregruppen zentrosymmetrische OH...O-Dimere, die in zweidimensionalen Schichten parallel zu (100) angeordnet sind. Die Strukturen der beiden Polymorphe sind also eng verwandt, die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den erwarteten Gleitebenen sind aber deutlich verschieden, insbesondere an den Positionen der Symmetrieelemente bezogen auf die bei wesentlich stabilisierenden Wechselwirkungen beteiligten Moleküle (Abbildung 10a,b). In I liegen zwei verschiedene stabilisierende CH...O-Wechselwirkungen vor: 1) Kontakte zwischen dem aromatischen Ring und der Acetyl-Carbonylgruppe; und 2) Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe und dem Ester-Carbonyl. Demgegenüber sind in II

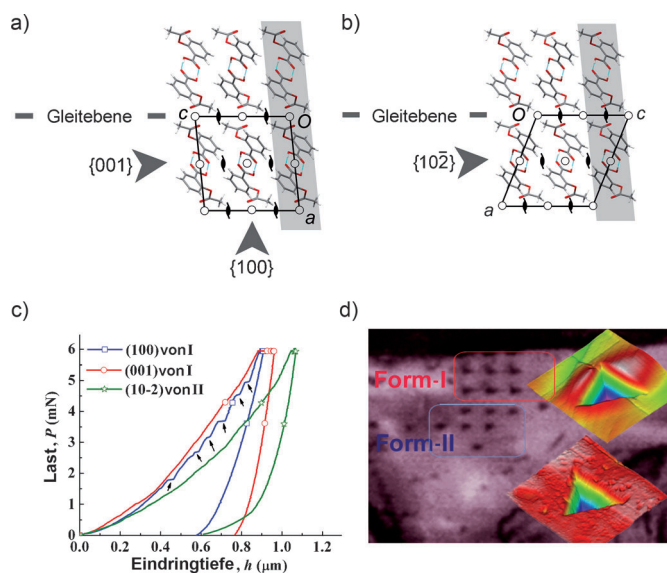
die wesentlichen stabilisierenden Wechselwirkungen über die Gleitebene alle vom gleichen Typ, nämlich CH...O-Kontakte zwischen Acetylsubstituenten von Molekülen, die durch eine kristallographische  $2_1$ -Schraubenachse verwandt sind. Die Struktur von Form I steht mit jener von II durch eine relative Verschiebung benachbarter Schichten parallel zu einer der kristallographischen Achsen (genauer  $\frac{1}{2}c$ ) in Beziehung.<sup>[78]</sup>

Da die beiden Formen entlang der  $c$ -Achse verwandt sind, wurden Indentationsexperimente auf (001) von I und der strukturell äquivalenten Fläche (102) von II durchgeführt. {001} von I zeigte sich als steifer und härter als {102} von II. Die weichere Beschaffenheit von II in den potenziellen Scherrichtungen liefert eine mechanistische Erklärung für die beobachtete Festkörperumwandlung II→I von Aspirin. Die Umwandlung dauert bei Umgebungsbedingungen Monate, mechanische Verformung, wie sie z. B. beim Mahlen auftritt, kann den Prozess aber beschleunigen. Bei Indentation von {100} von I bekam der Kristall Risse; in den  $P$ - $h$ -Kurven wurden ausgeprägte Einbrüche beobachtet, da die mechanische Spannung normal auf die Gleitebenen steht (Abbildung 10c).

Die mechanische Antwort der Aspirinpolymorphe kann mit ihren Kristallstrukturen korreliert werden. Da die Carbonsäuredimere in beiden Formen ähnlich sind, können die beobachteten mechanischen Unterschiede den Wechselwirkungen zwischen den Schichten und den relativen Schichtbewegungen zugeschrieben werden. Das Vorliegen von zwei Typen von Wechselwirkungen über die Gleitebene mit verschiedenen Potentialenergieprofilen und ihre nichtsynchronisierte Dehnung und Kompression erschwert die relative Bewegung von Molekülen in I. In II dagegen machen äquivalente Wechselwirkungen zwischen den Schichten die relative Bewegung von Molekülen einfacher. Bei II kann die beobachtete weiche Beschaffenheit einem Gleiten zugeschrieben werden, das einer möglichen spannungsinduzierten Phasenumwandlung ähnlich ist. Die niedrige Aktivierungsenergiebarriere der Umwandlung II→I macht es zusammen mit der weichen Beschaffenheit der Kristalle schwierig, das Polymorph II von Aspirin herzustellen.

Das Verwachsen kristalliner Domänen ist eine vergleichsweise seltene Erscheinung, wobei diese Kristalle als Momentaufnahmen entlang des Umwandlungswegs der Polymorphe angesehen werden können.<sup>[81]</sup> Ähnliche Strukturarrangements in Polymorphen mit vergleichbaren Energien könnten ein möglicher Grund für Verwachsen sein. In Aspirin enthalten Einkristalle von II Domänen mit einer Nanoindentationssignatur, die jener von I entspricht (Abbildung 10d). Dies wird trotz des Umstands beobachtet, dass Einkristall-XRD auf strukturell reine Kristalle der Form II hinweist. Die Indenter-Eindrücke und die  $P$ - $h$ -Kurven stützen die Koexistenz von kristallinen Domänen.

Verwachsene Kristallphasen könnten ein Problem darstellen, insbesondere für die pharmazeutische Industrie, für die Phasenreinheit von Polymorphen notwendig sein kann, um gewerbliche Schutzrechte auf der Grundlage von Nichtverletzung zu beanspruchen. Kürzlich beschrieb Bond verwachsene Kristalldomänen in Felodipin und schlug eine mögliche, fehlgeordnete Schichtstapelfolge in Amlodipinbesylat vor. Damit wurde das Gebiet der verwachsenen Do-



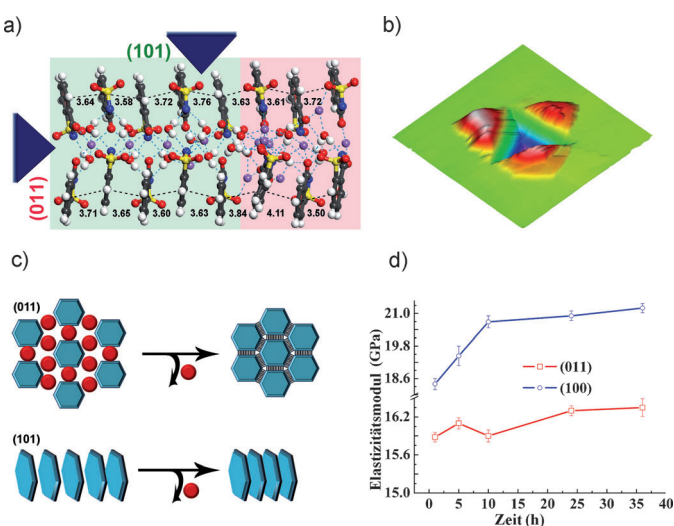
**Abbildung 10.** Aspirin. Kristallpackung mit der Darstellung von Gleitebenen in a) Polymorph I und b) Polymorph II. Der graue Streifen markiert die Moleküle, die an stabilisierenden Wechselwirkungen über die Gleitebene beteiligt sind. c) Typische  $P$ - $h$ -Kurven von Aspirin-Polymorphen. d) Optisch-mikroskopische Aufnahmen und AFM-Aufnahmen zeigen Domänen-Koexistenz in Kristallen von Polymorph II.

mänen über Aspirin hinaus erweitert.<sup>[81]</sup> Üblicherweise wird Phasenreinheit durch Röntgenkristallographie bestätigt. In manchen Fällen mit Verwachsung von Kristalldomänen kann aber eine solche Charakterisierung irreführend sein. Dies liegt daran, dass Kristallstrukturen, wie sie aus Einkristalldiffraktometerdaten bestimmt werden, nur raumgemittelte Strukturen darstellen. Nanoindentation, die eine lokale Sonde ist, erlaubt dagegen die Unterscheidung verschiedener Formen in einer verwachsenen Probe.

### 3.2.4. Desolvatisierungsvorgänge

Viele Arzneistoffe bilden Hydrate oder Solvate,<sup>[82,83]</sup> so dass für die Entwicklung stabiler pharmazeutischer Formulierungen die Kenntnis des Hydratations- und Dehydratationsverhaltens von Arzneistoff und Füllstoff entscheidend wichtig ist. Dies liegt daran, dass die physikalisch-chemischen und mechanischen Eigenschaften von Hydraten und Anhydraten verschieden sein können.<sup>[84–86]</sup> So wandelt sich Berberichloridhydrat in einer Tablettenformulierung in das Tetrahydrat um und bewirkt damit erhebliche Veränderungen von Tabletteneigenschaften wie Härte, Zerfallszeit und Auflösungsverhalten.<sup>[87]</sup> Bei Phenobarbital-Calcium und Calciumpyruvat-Isoniason<sup>[88,89]</sup> unterscheiden sich Zerfallszeit und Aussehen von Tabletten der Hydrate von solchen der Anhydrate. Da Phasenübergänge durch Hydratation oder Dehydratation im Allgemeinen mit Veränderungen von physikalisch-chemischen Eigenschaften verbunden sind, kann das Verständnis der Mechanismen dieser Vorgänge unter verschiedenen Bedingungen hilfreich sein. Im Allgemeinen werden diese Eigenschaften unter Verwendung von kinetischen Gleichungen und physikalischen Modellen zusammen mit thermischer Analyse, Pulverdiffraktion und mechanischer Analyse von Kompaktkörpern untersucht. Die Nanoindentation bietet ein zusätzliches Mittel zur Untersuchung dieser Erscheinung an kleinen Partikeln und Einkristallen.

Zur Veranschaulichung führten wir Nanoindentation an Natriumsaccharindihydrat ( $\text{Na(sac)} \cdot 15/8 \text{H}_2\text{O}$ ) durch, das mit dem im Handel erhältlichen Süßstoff identisch ist<sup>[94]</sup> und ein ausgezeichnetes Beispiel eines hydratisierten Systems darstellt, bei dem frisch gewachsene Kristalle eine große Menge an eingeschlossenem Strukturwasser enthalten.<sup>[90–93]</sup> Die Verbindung kristallisiert mit einer großen Elementarzelle mit mehreren strukturell verschiedenen Einheiten. Die Hauptflächen des Kristalls werden von (011) und (101) gebildet. Die Struktur ist ungewöhnlich mit „regelmäßigen“ und „unregelmäßigen“ Bereichen, die durch eine klare Grenze in der Elementarzelle voneinander getrennt sind (Abbildung 11 a). Der regelmäßige Bereich besteht aus  $\text{sac}^-$ -Anionen, die in einem Stapel von wasserverbrückten, durch Wasserstoffbrücken gebundenen Paaren parallel zur *b*-Achse angeordnet sind. Der Stapel wird durch ein ausgedehntes Netzwerk von  $\text{OH} \cdots \text{N}^-$ -Wasserstoffbrücken und  $\text{Na}^+ \cdots \text{O}$ -Wechselwirkungen stabilisiert. Im unregelmäßigen Bereich sind  $\text{sac}^-$ , Wasser und  $\text{Na}^+$  positions- und orientierungsfehlgeordnet, und es kann eine erhebliche Mobilität des Wassers und der anderen Komponenten angenommen werden, die von der großen Menge an Wasser verursacht wird und zu einer „Fluidität“ führt.



**Abbildung 11.** Natriumsaccharindihydrat. a) Kristallpackung. Grüne und rosa Bereiche stellen den regelmäßigen bzw. den unregelmäßigen Teil der Packung dar. b) Der Indentereindruck zeigt fluidartigen Fluss auf der Kristalloberfläche. c) Schematische Darstellung möglicher Strukturvariationen durch Dehydratation. d) Variation des Elastizitätsmoduls mit der Zeit. Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

Die  $\text{sac}^-$ -Einheiten sind entlang [011] mit Wassersäulen diagonal zu (011) gestapelt. Innerhalb eines Stapels treten schwache  $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen zwischen  $\text{sac}^-$ -Molekülen auf. Die auf (011) erhaltenen *P-h*-Kurven zeigen eine größere Eindringtiefe im Vergleich zu (101), ein Hinweis darauf, dass plastisches Fließen leichter in [011] stattfindet.<sup>[94]</sup> Obwohl die Indentionsrichtung senkrecht auf die Gleitebene steht, wirkt locker gebundenes Wasser als hydraulisches „Kissen“ für die Indentionsspannungen und erleichtert die Schichtbewegung. Im Gegensatz dazu steht die Stapelrichtung der  $\text{sac}^-$ -Anionen etwa senkrecht auf (101). Molekulares Gleiten in dieser Richtung wird durch die schwache und nichtgerichtete Beschaffenheit der Wechselwirkungen innerhalb des Stapels erleichtert. Die Stapelanordnung von  $\text{sac}^-$  und die Wasserkanäle zusammen mit einem komplexen Netzwerk von Wechselwirkungen führen zu mechanischer Anisotropie.

Bei Exposition des Materials gegenüber der Atmosphäre blühen die Kristalle aus, mit möglichen molekularen Umordnungen, die zu einer kompakteren Struktur führen (Abbildung 11 c). Der Gesamtzuwachs von *E* ist für (011) erheblich (14 %), während die Änderung für (101) minimal ist (3 %) (Abbildung 11 d). Nach 35 h Exposition wird *H* für beide Flächen vergleichbar. Durch den Verlust an zwischenliegenden Wassersäulen kommen die  $\text{sac}^-$ -Stapel einander näher und bilden direkte Wechselwirkungen mit den benachbarten Stapeln; dies führt zu einer Zunahme des *E* von (011). Demgegenüber wird *E* von (101) von  $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen dominiert, und die Strukturveränderung innerhalb eines Stapels durch den Wasserverlust ist minimal. Zudem ist die Energie der  $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen viel kleiner als jene der Wasserstoffbrücken, sodass *E* unverändert bleibt. Da sich die Wassersäulen auf (011) öffnen, induziert Indentation dieser Fläche einen fluidartigen Strom (Abbildung 11 b). Dies

kann dem austretenden Strom von Gitterwasser mit gelöstem Natriumsaccharin zugeschrieben werden, der durch die Störung des empfindlichen Gleichgewichts durch die angelegte mechanische Spannung entsteht. Diese Studie zeigt die potenzielle Verwendbarkeit von Nanoindentation zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften von pharmazeutischen Formulierungen in verschiedenen Stufen des Dehydrationsvorgangs.

### 3.2.5. Organisch-anorganische Hybridmaterialien

Aktuell wird eine Fülle von hybriden Gerüstmaterialien mit faszinierenden Eigenschaften synthetisiert und beschrieben.<sup>[95]</sup> Im Vergleich zu den schwachen nichtkovalenten Wechselwirkungen in organischen Kristallen enthalten Hybridsysteme oft eine unbeschränkte anorganische Konnektivität, wie z. B. Metall-Sauerstoff-Metall-Felder (M-O-M-Felder). Die guten mechanischen Eigenschaften von Hybridmaterialien sind wichtig, da sie als Katalysatoren, bei Speichieranwendungen und als Sensoren verwendet werden; bei vielen Anwendungen sind Robustheit und Zuverlässigkeit erforderlich, die ihrerseits von den mechanischen Eigenschaften bestimmt werden. Cheetham und Mitarbeiter untersuchten das anisotrope mechanische Verhalten von  $\text{Ce}(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{HCO}_2)$  und zwei Polymorphen von  $\text{Cu}_{1.5}(\text{H}_2\text{O})(\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CO}_2)$ .<sup>[96,97]</sup> Es wird ein wesentliche höherer Wert von  $E$  entlang Richtungen beschrieben, die von anorganischen Ketten oder Blättern dominiert werden, während ein niedrigerer Wert von  $E$  entlang Richtungen gefunden wird, in denen organische Liganden die Primärverknüpfungen bilden. Diese und andere verwandte Arbeiten werden in einer aktuellen Übersicht von Tan et al. zusammengefasst.<sup>[98]</sup>

Neben der instrumentellen Nanoindentation werden bei Untersuchungen von Kristallen von biologischem Gewebe, Fasern und pharmazeutischen Feststoffen mit Submikrometerabmessungen weithin AFM-Nanoindentationsverfahren eingesetzt.<sup>[99,100]</sup> Messungen mit AFM werden aber wesentlich von Oberflächenkräften beeinflusst, die einen Federausleger vor dem Kontakt verformen können und sie eher zu einer Adhäsionsstudie als zu einer Indentation machen.<sup>[101,102]</sup> Außerdem machen Unsicherheiten hinsichtlich Größe und Geometrie der Spitze zusätzliche Instrumentierung zur fehlerfreien Abschätzung von elasto-plastischen Eigenschaften erforderlich. Neben Oberflächenkräften können auch Anziehungskräfte mit großer Reichweite, wie z. B. Van-der-Waals- und elektrostatische Kräfte, den Beginn des Kontakts zwischen der AFM-Sonde und der Probe maskieren, was zu Unsicherheit bezüglich des Orts des Kontaktpunkts und zu schlechten, üblicherweise überschätzten Werten führen kann.<sup>[103,104]</sup> Somit ist bei der Verwendung von AFM für Nanoindentationsstudien äußerste Sorgfalt erforderlich.

## 4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Kristall-Engineering wurde 1989 als „Verstehen von intermolekularen Wechselwirkungen im Zusammenhang der Kristallpackung und der Einsatz dieses Verstehens beim Entwerfen neuer Feststoffe mit gewünschten physikalischen

und chemischen Eigenschaften“ definiert.<sup>[4]</sup> Das Gebiet, das sich aus der Kristallographie und der Kristallchemie entwickelte, betont die Struktur auf mikroskopischer Ebene, beispielsweise wie durch Einkristall-Röntgenkristallographie bestimmt, und versucht die Korrelation der Strukturen mit Eigenschaften von Interesse. Das Ermitteln von Zusammenhängen zwischen Struktur und makroskopischen Eigenschaften ist ein klassischer Aspekt der Materialwissenschaften. Die Nanoindentation kann eine solche Verknüpfung zwischen der Struktur molekularer Feststoffe auf mikroskopischer Ebene mit mechanischen Eigenschaften erstellen, mit anderen Worten eine Verknüpfung zwischen Chemie und Technologie. Sie kann also potenziell eine wichtige Rolle bei der weiteren Entwicklung des Kristall-Engineering spielen.

Dieser Kurzaufsatz fasst vorläufige Nanoindentations-Experimente zusammen, die von uns und von anderen zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften von Molekülkristallen durchgeführt wurden. Zudem gibt es bisher kaum untersuchte spannungsinduzierte Erscheinungen: Mechanolumineszenz, Mechanochromismus und Tribolumineszenz. Aktuelle Fortschritte bei der Nanoindentation von Molekülkristallen führen zu einem Wandel unserer Vorstellungen von Kristallpackung, Wechselwirkungscharakteristik, Polymorphie und Topochemie.<sup>[105]</sup> Neben dem Öffnen dieser wissenschaftlichen Perspektiven kann die Nanoindentation auch zu einem Werkzeug der Qualitätskontrolle in der pharmazeutischen Industrie entwickelt werden, ähnlich wie die Härte für die Qualitätsbeurteilung eines technischen Werkstoffs verwendet wird.

*S.V. dankt dem Department of Science and Technology für ein Young Scientist Fellowship. M.S.R.N.K. dankt der University Grants Commission für ein Dr. D.S. Kothari Post-doctoral Fellowship. G.R.D. dankt dem Department of Science and Technology für ein J.C. Bose Fellowship.*

Eingegangen am 26. Juni 2012,  
veränderte Fassung am 31. August 2012  
Online veröffentlicht am 11. Januar 2013

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] C. M. Reddy, G. R. Krishna, S. Ghosh, *CrystEngComm* **2010**, 12, 2296–2314.
- [2] M. R. VanLandingham, *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **2003**, 108, 249–265.
- [3] G. R. Desiraju, J. J. Vittal, A. Ramanan, *Crystal Engineering: A Text Book*, World Scientific, Singapore, **2011**.
- [4] G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.
- [5] J. O. Williams, J. M. Thomas, *Trans. Faraday Soc.* **1967**, 63, 1720–1729.
- [6] J. M. Thomas, J. O. Williams, *Trans. Faraday Soc.* **1967**, 63, 1922–1928.
- [7] H. M. Hawthorne, J. N. Sherwood, *Trans. Faraday Soc.* **1969**, 65, 1783–1791.
- [8] A. I. Kitaigorodskii, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, London, **1973**.
- [9] M. E. Brown, M. D. Hollingsworth, *Nature* **1995**, 376, 323–327.
- [10] Y. I. Golovin, *Phys. Solid State* **2008**, 50, 2205–2236.
- [11] P. Kumar, M. S. R. N. Kiran, *Nanoscale Res. Lett.* **2010**, 5, 1085–1092.



- [12] T. Beyer, G. M. Day, S. L. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5086–5094.
- [13] S. Finnie, K. V. R. Prasad, D. B. Sheen, J. N. Sherwood, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 674–681.
- [14] S. Karki, T. Friščić, L. Fabian, P. R. Laity, G. M. Day, W. Jones, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 3905–3909.
- [15] C. C. Sun, *J. Adhes. Sci. Technol.* **2011**, *25*, 483–499.
- [16] M. Butters, J. Ebbs, S. P. Green, J. MacRae, M. C. Morland, C. W. Murtiashaw, A. J. Pettman, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 28–36.
- [17] D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward, A. S. Wood, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 17–22.
- [18] C. C. Sun, D. J. W. Grant, *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 382–386.
- [19] C. Sun, D. J. W. Grant, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 274–280.
- [20] M. W. Y. Wong, A. G. Mitchell, *Int. J. Pharm.* **1992**, *88*, 261–273.
- [21] J. F. Willart, M. Descamps, *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 905–920.
- [22] T. P. Shakhshneider, V. V. Boldyrev, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1993**, *19*, 2055–2067.
- [23] T. P. Shakhshneider, V. V. Boldyrev, *Reactivity of Molecular Solids* (Hrsg.: E. V. Boldyreva, V. V. Boldyrev), Wiley, New York, **1999**, S. 271–311.
- [24] R. W. Armstrong, W. L. Elban, *Mater. Sci. Technol.* **2006**, *22*, 381–395.
- [25] C. C. Sun, H. Hou, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1575–1579.
- [26] C. C. Sun, Y.-H. Kiang, *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 3456–3461.
- [27] R. J. Roberts, R. C. Rowe, P. York, *J. Mater. Sci.* **1994**, *29*, 2289–2296.
- [28] L. J. Taylor, D. G. Papadopoulos, P. J. Dunn, A. C. Bentham, N. J. Dawson, J. C. Mitchell, M. J. Snowden, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 674–679.
- [29] C. M. Reddy, R. C. Gundakaram, S. Basavoju, M. T. Kirchner, K. A. Padmanabhan, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **2005**, 3945–3947.
- [30] C. M. Reddy, K. A. Padmanabhan, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2720–2731.
- [31] C. M. Reddy, M. T. Kirchner, R. C. Gundakaram, K. A. Padmanabhan, G. R. Desiraju, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2222–2234.
- [32] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *The Feynman Lectures on Physics*, Addison-Wesley, Boston, **1964**.
- [33] W. C. Oliver, G. M. Pharr, *J. Mater. Res.* **1992**, *7*, 1564–1583.
- [34] J. Stephens, T. Gebre, A. K. Batra, M. D. Aggarwal, R. B. Lal, *J. Mater. Sci. Lett.* **2003**, *22*, 179–180.
- [35] W. C. Duncan-Hewitt, G. C. Weatherly, *J. Mater. Sci. Lett.* **1989**, *8*, 1350–1352.
- [36] W. C. Duncan-Hewitt, G. C. Weatherly, *Pharm. Res.* **1989**, *6*, 1060–1066.
- [37] K. V. R. Prasad, D. B. Sheen, J. N. Sherwood, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 867–872.
- [38] C. Sun, D. J. W. Grant, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 281–286.
- [39] R. Bandyopadhyay, D. J. W. Grant, *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 491–496.
- [40] Y. Feng, D. J. W. Grant, *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 1608–1616.
- [41] W. C. Duncan-Hewitt, G. C. Weatherly, *Pharm. Res.* **1989**, *6*, 373–378.
- [42] L. J. Taylor, D. G. Papadopoulos, P. J. Dunn, A. C. Bentham, J. C. Mitchell, M. J. Snowden, *Powder Technol.* **2004**, *143*, 179–185.
- [43] R. C. Rowe, R. J. Roberts, *Adv. Pharm. Sci.* **1995**, *7*, 1–62.
- [44] N. K. Mukhopadhyay, P. Paufler, *Int. Mater. Rev.* **2006**, *51*, 209–245.
- [45] M. Fujikane, M. Leszczynski, S. Nagao, T. Nakayama, S. Yamanaka, K. Niihara, R. Nowak, *J. Alloys Compd.* **2008**, *450*, 405–411.
- [46] C. A. Schuh, T. C. Hufnagel, U. Ramamurty, *Acta Mater.* **2007**, *55*, 4067–4109.
- [47] K. W. McElhaney, J. J. Vlassak, W. D. Nix, *J. Mater. Res.* **1998**, *13*, 1300–1306.
- [48] R. Navamathavan, S. J. Park, J. H. Hahn, C. K. Choi, *Mater. Charact.* **2008**, *59*, 359–364.
- [49] D. Lorenz, A. Zeckzer, U. Hilpert, P. Grau, H. Johansen, H. S. Leipner, *Phys. Rev. B* **2003**, *67*, 172101.
- [50] C. Tromas, J. Colin, C. Coupeau, J. C. Girard, J. Woïrgard, J. Grilhé, *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **1999**, *8*, 123–128.
- [51] K. J. Ramos, D. F. Bahr, *J. Mater. Res.* **2007**, *22*, 2037–2045.
- [52] K. J. Ramos, D. E. Hookes, D. F. Bahr, *Philos. Mag.* **2009**, *89*, 2381–2402.
- [53] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 677–684.
- [54] R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788–1805.
- [55] P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386–395.
- [56] M. S. R. N. Kiran, S. Varughese, U. Ramamurty, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 4650–4655.
- [57] R. Banerjee, P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 2299–2309.
- [58] P. M. Bhatt, N. V. Ravindra, R. Banerjee, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.* **2005**, 1073–1075.
- [59] G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2014–2021.
- [60] G. M. J. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647–678.
- [61] K. Chadwick, R. Davey, W. Cross, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 732–734.
- [62] R. Kuroda, K. Higashiguchi, S. Hasebe, Y. Imai, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 463–468.
- [63] G. Kaupp, J. Schmeyers, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1656–1658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1587–1589.
- [64] R. B. Godiksen, Z. T. Trautt, M. Upmanyu, J. Schiotz, D. J. Jensen, S. Schmidt, *Acta Mater.* **2007**, *55*, 6383–6391.
- [65] R. P. Rastogi, R. N. B. Singh, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 4446–4449.
- [66] G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 402–410.
- [67] G. Kaupp, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *254*, 95–183.
- [68] G. Kaupp, J. Schmeyers, U. D. Hangen, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 307–313.
- [69] S. Varughese, M. S. R. N. Kiran, U. Ramamurty, G. R. Desiraju, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2118–2125.
- [70] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, New York, **2002**.
- [71] H. G. Brittain, S. R. Byrn, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Vol. 95 (Hrsg.: H. G. Brittain), Marcel Dekker, New York **1999**, S. 73–124.
- [72] *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: R. Hilefiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [73] P. P. Bag, M. Chen, C. C. Sun, C. M. Reddy, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3865–3867.
- [74] R. Tawashi, *Science* **1968**, *160*, 76–76.
- [75] C. Ouvrard, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1119–1127.
- [76] P. Vishweshwar, J. A. McMohan, M. Oliveira, M. L. Peterson, M. J. Zaworotko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16802–16803.
- [77] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 621–624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 615–617.
- [78] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 625–630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 618–622.
- [79] E. J. Chan, T. R. Welberry, A. P. Heerdegen, D. J. Goossens, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2010**, *66*, 696–707.
- [80] S. Varughese, M. S. R. N. Kiran, K. A. Solanko, A. D. Bond, U. Ramamurty, G. R. Desiraju, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2236–2242.
- [81] A. D. Bond, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2363–2366.
- [82] S. R. Vippagunta, H. G. Brittain, D. J. W. Grant, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *48*, 3–26.
- [83] J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1269–1288.
- [84] P. R. Perrier, S. R. Byrn, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4671–4676.

- [85] Y. Sakata, S. Shiraishi, K. Takayama, M. Otsuka, *Colloids Surf. B* **2006**, *51*, 149–156.
- [86] E. Joiris, P. D. Martino, L. Malaj, R. Censi, C. Barthélémy, P. Odou, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *70*, 345–356.
- [87] H. H. Tong, A. S. Chow, H. M. Chan, A. H. Chow, Y. K. Wan, I. D. Williams, F. L. Shek, C. K. Chan, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1942–1954.
- [88] I. Utsumi, N. Tanaka, S. Nagao, *Yakugaku Zasshi* **1961**, *81*, 1554–1559.
- [89] I. Utsumi, N. Tanaka, S. Nagao, *Yakugaku Zasshi* **1962**, *82*, 32–36.
- [90] R. Banerjee, P. M. Bhatt, M. T. Kirchner, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2571–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2515–2520.
- [91] P. Naumov, G. Jovanovski, O. Grupce, B. Kaitner, A. D. Rae, S. W. Ng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1277–1280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1251–1254.
- [92] S. G. Fleischman, S. S. Kuduva, J. A. McMohan, B. Moulton, R. D. B. Walsh, N. Rodriguez-Hornedo, M. J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 909–919.
- [93] S. Velaga, S. Basavoju, D. Boström, *J. Mol. Struct.* **2008**, *889*, 150–153.
- [94] M. S. R. N. Kiran, S. Varughese, U. Ramamurty, G. R. Desiraju, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 2489–2493.
- [95] Themenausgabe über Hybridmaterialien: *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 453–1150 (38 Artikel und zit. Lit.).
- [96] J. C. Tan, J. D. Furman, A. K. Cheetham, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14252–14254.
- [97] J. C. Tan, C. A. Merrill, J. B. Orton, A. K. Cheetham, *Acta Mater.* **2009**, *57*, 3481–3496.
- [98] J. C. Tan, A. K. Cheetham, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1059–1080.
- [99] V. M. Masterson, X. Cao, *Int. J. Pharm.* **2008**, *362*, 163–171.
- [100] C. Karunatilaka, D. K. Bucar, L. R. Ditzler, T. Frišić, D. C. Swenson, L. R. MacGillivray, A. V. Tivanski, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8801–8805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8642–8646.
- [101] C. Picart, B. Senger, K. Sengupta, F. Dubreuil, A. Fery, *Colloids Surf. A* **2007**, *303*, 30–36.
- [102] J. Notbohm, B. Poon, G. Ravichandran, *J. Mater. Res.* **2012**, *27*, 229–237.
- [103] E. H. H. Chow, D. K. Bučar, W. Jones, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9210–9226.
- [104] B. P. Chandra, M. Elyas, K. K. Shrivastava, R. D. Verma, *Solid State Commun.* **1980**, *36*, 931–933.
- [105] S. Ghosh, C. M. Reddy, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10465–10469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10319–10323.