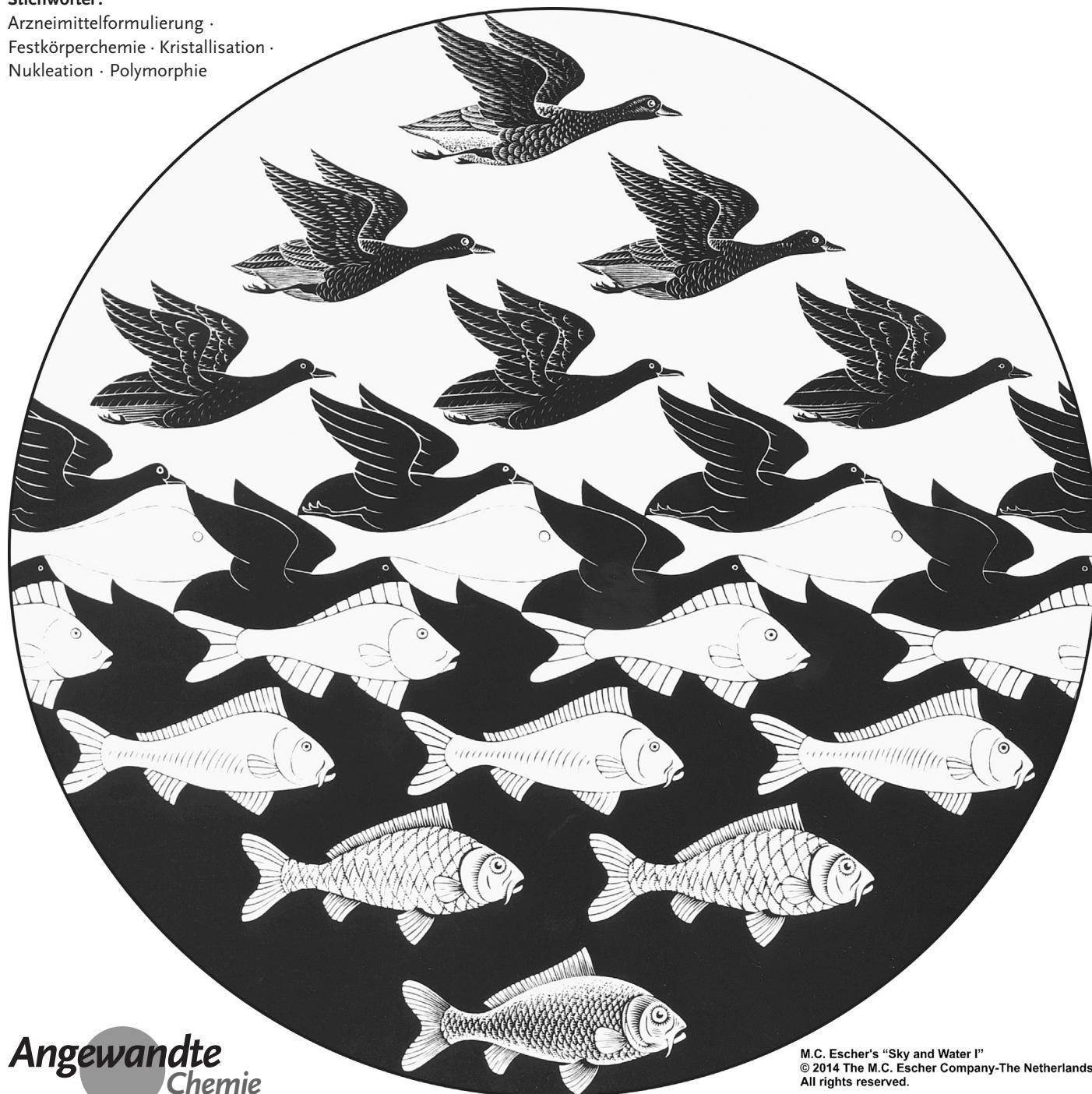


# Verschwundene Polymorphe: eine Neubetrachtung

Dejan-Krešimir Bučar,\* Robert W. Lancaster\* und Joel Bernstein\*

**Stichwörter:**

Arzneimittelformulierung ·  
Festkörperchemie · Kristallisation ·  
Nukleation · Polymorphie



M.C. Escher's "Sky and Water I"  
© 2014 The M.C. Escher Company-The Netherlands.  
All rights reserved.

**V**or knapp zwanzig Jahren beschrieben Dunitz und Bernstein eine Auswahl faszinierender Fälle von „verschwundenen“ Polymorphen. Der Umstand, dass eine früher einmal hergestellte Kristallform nicht mehr erhalten werden kann, ist natürlich frustrierend und kann zu einem ernsten Problem für den Festkörperchemiker werden. In diesem Aufsatz werden aktuelle Fälle und Beispiele von verschwundenen Polymorphen (sowie das Vorkommen schwer auffindbarer Kristallformen) besprochen, um die fortdauernde Bedeutung dieser oft problematischen und zugleich immer wieder faszinierenden Erscheinung in der Festkörperforschung zu demonstrieren. Einige dieser Fälle standen im Zentrum von Patentstreits. Der Aufsatz beleuchtet daher auch die komplexe Beziehung zwischen Kristallchemie und Rechtsfragen.

## 1. Einleitung

In der Forschung gibt es ein ständiges Bestreben nach neuen kristallinen Materialien mit spezifischen und zweckbestimmenden physikalisch-chemischen Eigenschaften.<sup>[1–6]</sup> Das Interesse an Polymorphie, Kristallisation und (in der Industrie) der Entwicklung robuster Verfahren hat in den letzten beiden Jahrzehnten stark zugenommen,<sup>[7,8]</sup> wie an der enormen Zahl von Veröffentlichungen über das Design, die Herstellung und die Charakterisierung kristalliner Materialien zu sehen ist.<sup>[9]</sup> Der Strukturraum (d.h. die strukturelle Vielfalt) potenziell relevanter Verbindungen wird systematisch nach Polymorphen, Solvaten, Hydraten und amorphen Materialien durchsucht,<sup>[8,10]</sup> mit dem Ziel, die für eine mögliche Anwendung optimale Festkörperform zu identifizieren.

Gewöhnlich wird eine Bandbreite an Kristallisierungsverfahren eingesetzt, um in hunderten oder (in manchen Fällen) tausenden Kristallisationsexperimenten nach der stabilsten Kristallform zu suchen.<sup>[11]</sup> Neue Kristallformen können aber auch unerwartet und lange nach dem Abschluss sorgfältig geplanter und ausgeführter Screening-Experimente auftauchen. Besonders in späten Stadien einer Produktentwicklung oder gar nach Markteinführung kann ein plötzliches Auftreten einer neuen Kristallform beunruhigend und problematisch sein, da jene neue Form andere (und möglicherweise unerwünschte) Eigenschaften haben kann. Gleichermaßen problematisch kann das Auftauchen einer thermodynamisch stabileren Kristallform sein – im Einklang mit der Ostwaldschen Stufenregel<sup>[12]</sup> – und das damit einhergehende Verschwinden weniger stabilen, bekannten Formen, was einen Verlust der Kontrolle über das Herstellungsverfahren bedeuten kann. Das Auftreten einer neuen Kristallform kann ein Hindernis für das Entwicklungsverfahren oder gar das bereits vermarktete Produkt sein. Das Auftreten einer neuen Kristallform kann jedoch auch von Vorteil sein, wenn die neue Phase günstigere Eigenschaften vorweist.

Leider reicht unser aktuelles Verständnis der Mechanismen und Vorgänge bei der Keimbildung und dem Wachstum von Kristallen nicht aus, um Kontrolle über das Entstehen zu gewährleisten und das Verschwinden eines Polymorphs (oder jeder anderen Kristallform) zu verhindern.<sup>[13,14]</sup> Vor zwanzig Jahren veröffentlichten Dunitz und Bernstein eine Übersicht

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	7077
<b>2. Verschwundene Polymorphe – Konzept und Missverständnisse</b>	7078
<b>3. Aktuelle Fälle von verschwundenen Polymorphen und schwer auffindbaren Kristallformen</b>	7080
<b>4. Wiederauffinden verschwundener Polymorphe</b>	7091
<b>5. Ausblick</b>	7092

über das Phänomen der „verschwundenen“ Polymorphe,<sup>[15]</sup> ein Phänomen, das Festkörperforscher seither gefesselt und fasziniert hat. In ihrem damaligen Artikel vertraten Dunitz und Bernstein klar die Meinung, dass Kristallformen nicht permanent verschwinden; im Gegenteil – sobald eine feste Form einmal erhalten wurde, kann sie im Prinzip immer wieder hergestellt werden, vorausgesetzt es werden die richtigen experimentellen Bedingungen erfüllt.<sup>[15–18]</sup> Im gleichen Sinne wie diese frühere Übersicht soll der vorliegende Aufsatz ausgewählte aktuelle Fälle von verschwundenen Polymorphen und schwer auffindbaren Kristallformen diskutieren, die nicht nur die Neugierde von Forschern angeregt haben, sondern auch von finanzieller Relevanz für die Pharmaindustrie sind. Die Beispiele zeigen, wie vermeintlich stabile Polymorphe plötzlich verschwunden sind und schwer auffindbare Kristallformen zugänglich wurden, sofern die für ihre Bildung spezifisch erforderlichen Bedingungen identifiziert werden können. Der Verlust einer Kristallform kann ernste Folgen haben. Es besteht ein dringender Bedarf an der

[\*] Dr. D.-K. Bučar, Dr. R. W. Lancaster  
Department of Chemistry, University College London  
20 Gordon Street, London WC1H 0AJ (Großbritannien)  
E-Mail: d.bucar@ucl.ac.uk  
r.lancaster@ucl.ac.uk

Prof. Dr. J. Bernstein  
Faculty of Natural Sciences, New York University Abu Dhabi  
P.O. Box 129188, Abu Dhabi (Vereinigte Arabische Emirate)  
und  
New York University Shanghai, Pudong New Area  
Shanghai 200122 (China)  
und  
Department of Chemistry, Ben-Gurion University of the Negev  
Beer Sheva, 84120 (Israel)  
E-Mail: joel.bernstein@nyu.edu  
yoel@bgu.ac.il

© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dies ist ein frei zugänglicher Artikel gemäß der Creative Commons Attribution License, die Verwendung, Verteilung und Wiedergabe in jedem Medium erlaubt, vorausgesetzt, die Originalarbeit wird korrekt zitiert.

Entwicklung von Verfahren, die eine absolute Kontrolle über die Keimbildung und das Wachstum von Kristallen ermöglichen<sup>[13,14]</sup> – welches auch heute noch oft mehr eine Kunst als Routine ist.<sup>[19]</sup>

Neben Beispielen von verschwundenen Polymorphen aus der Literatur und unseren eigenen Arbeitskreisen befasste sich der Übersichtsartikel von 1995 auch mit einer Reihe von Problemen, die bis heute diskutiert werden. Es gab eine Reihe von Patentstreitigkeiten, bei denen eben diese Probleme eine Rolle spielten und die von den Gerichten unterschiedlich ausgelegt wurden. Wir wollen uns als erstes mit diesen Aspekten der Thematik auseinandersetzen und im Anschluss eine Reihe von aktuellen Fällen verschwundener Polymorphe (und anderer Kristallformen) sowie weitere Einzelheiten zu einigen der bereits früher beschriebenen Fälle betrachten.

## 2. Verschwundene Polymorphe – Konzept und Missverständnisse

Einer von uns (J.B.) berichtete kürzlich über die Entstehung des Übersichtsartikels von 1995,<sup>[20]</sup> der auf Fällen aus den Arbeitskreisen von Bernstein und Dunitz und anderer Beispiele basierte, denen wir im Verlauf unserer Beteiligung an dem Rechtsstreit um Ranitidinhydrochlorid begegnet waren. In den zwanzig Jahren seither sind uns zahlreiche weitere Fälle bekannt geworden, bei denen die hier beschriebenen Phänomene falsch interpretiert oder missverstanden wurden. Einige dieser Fälle wollen wir deshalb hier besprechen.

### 2.1. Das Konzept

Wie im Abschnitt „Vanishing Polymorphs“ des Übersichtsartikels von 1995 beschrieben wurde, versteht man unter einem „verschwundenen Polymorph“ eine Kristallform, die wenigstens einmal hergestellt wurde und deren Existenz durch irgendeine Beobachtung oder Messung experimentell belegt wurde. Nachfolgende Versuche, die gleiche Kristallform mit dem gleichen Verfahren herzustellen, führen zu einer anderen Kristallform, allein oder zusammen mit der alten. Wenn beim ersten Versuch ein Gemisch auftritt, do-

miniert bei nachfolgenden Herstellungen oft die neue Form, und die alte Form wird nicht mehr erhalten.

Die Phasenregel besagt, dass unter spezifischen Bedingungen nur eine stabile Kristallform existieren kann. Die alte, „verschwundene“ Form ist unter diesen spezifischen Bedingungen im Allgemeinen weniger stabil als die neue. Im thermodynamischen Sinn ist sie metastabil, obwohl dies nicht unbedingt bedeutet, dass sie sich spontan in eine stabilere Form umwandelt; es bedeutet nur, dass sie sich in einem höher gelegenen Energieminimum als der stabilste Zustand befindet. Ein bekanntes Beispiel ist Diamant, der metastabil bezüglich Graphit ist; dennoch sind Diamanten „für die Ewigkeit“, womit sie ja auch gerne beworben werden.

Der Umstand, dass eine Kristallform einmal existiert hat, nun aber durch das gleiche Verfahren, das auch zuvor verwendet wurde, schwer herzustellen ist, bedeutet nicht, dass die abermalige Herstellung unmöglich ist. Die alte Form wurde nicht auf dem „Kristallform-Friedhof“ begraben.<sup>[21]</sup> Jede Kristallisation ist ein Wechselspiel von kinetischen und thermodynamischen Faktoren. Wie wir im letzten Satz unserer Übersicht von 1995 festgestellt haben, „ist es immer möglich, die alte Form nochmals zu erhalten; es ist nur eine Frage des Auffindens der richtigen experimentellen Bedingungen“ – thermodynamisch und kinetisch.

Die erneute Herstellung einer verschwundenen Kristallform kann erheblichen Zeit- und Arbeitseinsatz in Verbindung mit innovativer und kreativer Chemie erfordern. Die nachstehenden Beispiele zeigen, welche Strategien zum Wiederlangen verschwundener Kristallformen eingesetzt worden sind.

### 2.2. Impfkristalle und Animpfen

Die Übersicht von 1995 enthält einen Abschnitt über „Seeding“. Beabsichtigtes Animpfen ist ein altbekanntes Verfahren, um Kristallisation zu induzieren, und wird z. B. oft in der pharmazeutischen Industrie verwendet. Unbeabsichtigtes Animpfen erfolgt durch kleine Mengen – im Prinzip genügt ein einziges Partikel – des festen Materials, z. B. als Verunreinigung. Wie wir früher festgestellt haben, „wird unbeabsichtigtes Animpfen oft als Erklärung von Auftreten angeführt, welches anders schwer zu interpretieren ist. Wir können dieser Erklärung zustimmen, obwohl keine Einigkeit



Krešo Bučar erwarb seinen B.Sc. in Chemie bei Dr. Ernest Meštrović an der Universität Zagreb und promovierte bei Prof. Leonard R. MacGillivray an der University of Iowa. Anschließend begann er seine unabhängige Forscherlaufbahn als Royal Society Newton International Fellow an der University of Cambridge bei Prof. William Jones. In Cambridge war er außerdem Bye-Fellow am Sidney Sussex College. Aktuell forscht er am Department of Chemistry des University College London als UCL Excellence Fellow. Seine Forschungsinteressen gelten vorwiegend molekularen Kokristallen.



Robert Lancaster begann 1969 bei Glaxo und absolvierte neben dem Beruf ein Studium mit dem Abschluss Grad RIC. Mitte der 70er Jahre kam er erstmals in Berührung mit dem Phänomen der Polymorphie, und promovierte 1986 an der University of East Anglia. Er arbeitete eng mit Wissenschaftlern aus der Verfahrens- und pharmazeutischen Entwicklung zusammen, insbesondere mit Problemen der Kristallisation und Polymorphie. Bei Glaxo war er in zwei Fällen von Medikamentenentwicklungen in juristische Belange involviert. Nach seiner Pensionierung bei Glaxo schloss er sich in Teilzeit der Gruppe von Prof. Sally Price am University College London an.

*über die Größe und Bandbreite der Effizienz solcher Kristallkeime herrscht, welche bislang noch nie direkt beobachtet wurden.“<sup>[15]</sup>*

Die hier beschriebene Situation hat zu erheblichen Kontroversen geführt, insbesondere im Zusammenhang mit Patentstreitigkeiten betreffend Kristallformen. Diese Kontroverse repräsentiert ein Spannungsfeld zwischen Naturwissenschaft und Rechtswesen. Im Lichte dieser Kontroverse scheint es uns sehr angebracht, in diesem Aufsatz das Phänomen des unbeabsichtigten Animpfens von einem geeigneten wissenschaftlichen Standpunkt zu betrachten.

Wohl jeder Chemiker hat schon einmal versucht, eine Verbindung zu kristallisieren. Kristallisation ist ein klassisches Reinigungsverfahren, das in jedem einführenden Lehrbuch der organischen Chemie erwähnt wird. In der Praxis machen wir oft die Erfahrung, dass ein neu synthetisierter Stoff anfangs schwer zu kristallisieren ist, während folgende Kristallisationen erheblich einfacher sind. Wiberg dokumentierte dieses Phänomen vor über einem halben Jahrhundert in seinem klassischen Lehrbuch „Laboratory Technique in Organic Chemistry“ im Abschnitt „Inducing Crystallization“: „Wenn eine Verbindung zum ersten Mal in einem Labor hergestellt wird, erweist es sich oft als recht schwierig, ihre Kristallisation herbeizuführen. Sobald die Verbindung aber erst einmal im kristallinen Zustand erhalten wurde, gelingen folgende Kristallisationen gewöhnlich einfacher. Als Grund wurde vermutet, dass nach der erstmaligen Kristallisation im Labor nun Kristallkörper vorhanden sind, welche die Kristallisation auslösen.“<sup>[22]</sup> Im Kontext unserer Diskussion handelt es sich bei diesen „Körnern“ um unbeabsichtigte Kristallkeime.

Laien sind zunächst oft skeptisch, wenn ein Phänomen von Partikeln verursacht werden soll, die man nicht sehen kann, obwohl nur wenige von ihnen eine Einladung zu einem – ungeschützten – Besuch der Lungenstation ihres örtlichen Krankenhauses annehmen würden. Die ungefähre Grenze für die visuelle Beobachtung mit dem bloßen Auge ist ein Kristall mit einem Gewicht von etwa  $10^{-6}$  g. Ein Körnchen dieser Größe enthält etwa  $10^{16}$  Moleküle. Für die kritische Größe, ab der ein Kristallit als Keim wirken könnte, belaufen sich die Schätzungen auf eine Größenordnung von einigen Millionen Molekülen,<sup>[23]</sup> was bedeutet, dass ein solches unsichtbares Partikel  $10^{10}$  „unbeabsichtigte“ Kristallkeime enthalten würde.



*Joel Bernstein studierte Chemie an der Cornell University (B.A. 1962) und promovierte 1967 an der Yale University. Nach Postdoktoraten bei Ken Trueblood an der UCLA und Gerhardt Schmidt am Weizmann Institute wechselte er 1971 an die Ben-Gurion University of the Negev in Israel, wo er 2010 als Barry and Carol Kaye Professor of Applied Science emeritierte. Gegenwärtig ist er Global Distinguished Professor an der New York University und lehrte außerdem in Abu Dhabi und Shanghai. Seine Forschungsinteressen gelten organischen Festkörpern mit Schwerpunkt auf Polymorphie.*

Woher aber kommen diese mikroskopischen Partikel? Wie anderswo beschrieben wurde, enthält die Luft eine enorme, vom Standort abhängige Zahl an submikroskopischen Partikeln. In städtischer Umgebung sind es typischerweise etwa  $10^6$  Schwebstaubteilchen von  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  Durchmesser oder mehr pro Kubikfuß, in ländlicher Umgebung sind es etwa eine Größenordnung weniger. Eine sitzende Person erzeugt etwa eine Million Staubteilchen (Durchmesser  $\geq 0.3\text{ }\mu\text{m}$ ) pro Minute (ein sichtbares Teilchen ist gewöhnlich  $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$  groß).<sup>[24]</sup> Für Reinräume für verschiedene Zwecke (Chirurgie, biologische oder pharmazeutische Produktion, Halbleiterherstellung) werden sehr ausfeilte Technologien zur Entfernung dieser Teilchen und Vermeidung von Kontaminationen eingesetzt. Deshalb kann das mögliche Vorhandensein von Kristallkeimen eines neu hergestellten Polymorphs in einem Labor oder einer Produktionsanlage nicht beiläufig abgetan werden; tatsächlich ist das Vorhandensein solcher Teilchen nur schwer zu vermeiden. In seiner umfassenden Monographie über Kristallisation schreibt Mullin, dass „atmosphärischer Staub oft Teilchen des kristallinen Produkts selbst enthält, insbesondere in Industrieanlagen oder Laboratorien, in denen mit diesem Material umgegangen wurde... Sobald eine bestimmte Kristallform in einem Laboratorium oder in einer Anlage hergestellt wurde, wird die Atmosphäre unvermeidlich mit Keimen dieses Materials verunreinigt sein.“<sup>[23]</sup>

Soviel zur Atmosphäre. Wie verhält es sich mit dem Kristallisationsmedium, normalerweise einer Lösung? Ob ein Stoff vollständig gelöst ist, überprüfen wir üblicherweise mit dem bloßen Auge. Sobald die Lösung klar erscheint, nehmen wir an, dass sich der gesamte zu lösende Stoff in Lösung befindet. Mullin wies ebenfalls darauf hin, dass „wässrige Lösungen, wie sie im Labor gewöhnlich hergestellt werden,  $>10^6$  feste Teilchen pro  $\text{cm}^3$  enthalten können.“<sup>[23]</sup> Dabei kann es sich um Verunreinigungen handeln, aber auch um Teilchen des zu lösenden Stoffs, die sich nicht vollständig gelöst haben und als Kristallisationskeime wirken können.

Das Vorhandensein und die Auswirkungen mikroskopischer Keime und ihr Einfluss auf die Kristallisation sind also bekannt. Dennoch ist ihre Existenz für viele, denen praktische Laborerfahrung fehlt, schwer zu akzeptieren. In der Geschichte der Chemie gibt es viele Fälle von induktiver Argumentation zum Verständnis chemischer Erscheinungen. Die Existenz von Atomen wurde fast zweihundert Jahre früher vorgeschlagen und akzeptiert, bevor man ein Atom tatsächlich „sehen“ konnte. Dennoch stellt kein Chemiker die Existenz von Atomen oder die Fähigkeit zur Bildung und Spaltung von Bindungen zwischen Atomen in Zweifel.

Das Vorhandensein von Kristallkeimen kann das Verschwinden einer Kristallform zugunsten einer neuen Form erklären. Das unbeabsichtigte Animpfen mit einer neuen Kristallform kann relativ „aggressiv“ sein und die Kristallisation der alten Form verhindern. Das heißt aber nicht, dass jedes System durch ein solches unbeabsichtigtes Animpfen beeinflusst werden muss. Es sind viele Beispiele multikristalliner Materialien bekannt, bei denen verschiedene Kristallformen in Gegenwart anderer Kristallformen/Substanzen hergestellt werden können und existenzfähig sind. Wie bei der Polymorphie generell gilt, dass **jedes System einzigartig**

ist und für sich untersucht und charakterisiert werden muss, um zu verstehen, wie man einzelne Formen herstellen und charakterisieren kann.

### 2.3. Das „angeimpfte Universum“

Die öffentliche Aufmerksamkeit einiger Fälle von unbeabsichtigter Animpfung führte zu Diskussionen, insbesondere in Rechtskreisen, über das vermeintliche Phänomen eines „angeimpften Universums“. Dabei wurde in manchen Fällen von verschwundenen Polymorphen, bei denen eine Kristallform nicht mehr durch das ursprüngliche Verfahren reproduziert werden konnte, geschlossen, dass das gesamte Universum angeimpft sein müsse. Um diese Angelegenheit nicht weiter zu vertiefen, wird auf eine Fußnote des Übersichtsartikels von 1995 verwiesen: „*Die Behauptung eines ‘angeimpften Universums’ ist, wenn man es wörtlich nimmt, offensichtlich absurd. Man schätzt, dass das Universum etwa ein Millimol an Sternen enthält, also würde man rund 100 kg der keimbildenden Substanz ( $M_r \approx 100$ ) benötigen, um einen Keim pro Stern (pro Sonnensystem) zu haben.*“

Einige Fälle von Animpfung haben größere Bekanntheit erlangt und werden nachstehend diskutiert. In Fällen, in denen beträchtlich weit entfernte Standorte in relativ kurzer Zeit mit einer neuen Form „infiziert“ wurden, konnte die Quelle der Animpfung an aufeinanderfolgend betroffenen Standorten zurückverfolgt werden.

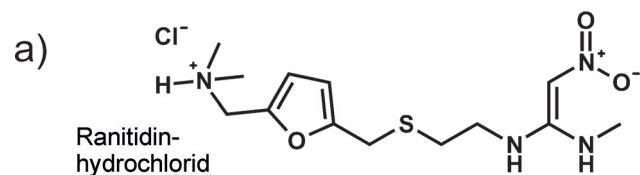
## 3. Aktuelle Fälle von verschwundenen Polymorphen und schwer auffindbaren Kristallformen

In diesem Abschnitt werden einige aufsehenerregende aktuelle Fälle von verschwundenen Polymorphen und anderen Kristallformen vorgestellt. Dabei beschreiben wir neben Fällen mit plötzlichem und unerwartetem Verschwinden einer gut bekannten Kristallform solche, in denen schwer auffindbare, für nichtexistent gehaltene Kristallformen hergestellt wurden.

### 3.1. Ranitidinhydrochlorid

In den frühen 70er Jahren identifizierte James Black bei (ehemals) Smith, Kline & French den Histaminrezeptor Typ 2 ( $H_2$ -Rezeptor) und entwickelte über die Herstellung einer Serie von  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten den ersten Arzneistoff gegen Magengeschwüre, Cimetidin (Tagamet®). 1988 erhielt er dafür den Nobelpreis für Medizin.  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten gehören zur Wundermedizin des 20. Jahrhunderts. Vor ihrer Einführung (und der späteren Erkenntnis der Bedeutung der Protonenpumpen) litten weltweit Millionen Menschen an Magengeschwüren, viele davon mit tödlichem Ausgang; seit der Einführung medikamentöser Behandlungen ist das chirurgische Verfahren zur Entfernung von Magengeschwüren aus der modernen Schulmedizin praktisch verschwunden.

Der enorme Erfolg von Cimetidin führte zur breit angelegten Entwicklung weiterer  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten durch die Industrie. 1977 entwickelte Allen & Hanbury's (damals Teil von Glaxo Group Research, mittlerweile GSK) Ranitidin und dessen Hydrochlorid (Abbildung 1a), wofür ihnen 1978 ein US-Patent erteilt wurde.<sup>[25]</sup> Die Herstellung des Hydrochlorids nach der mehrstufigen Synthese der Ranitidinbase wird in „Example 32“ der Patentschrift beschrieben (Abbildung 1b).

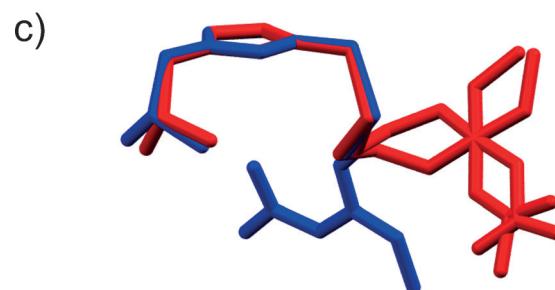


b)

**EXAMPLE 32**

N-[2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thioethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine hydrochloride

N-[2-[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furanyl]methyl]thioethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine (50 g, 0.16 mole) was dissolved in industrial methylated spirit 74° o.p. (200 ml) containing 0.16 of an equivalent of hydrogen chloride. Ethyl acetate (200 ml) was added slowly to the solution. The hydrochloride crystallised and was filtered off, washed with a mixture of industrial methylated spirit 74° o.p. (50 ml) and ethyl acetate (50 ml) and was dried at 50°. The product (50 g) was obtained as an off-white solid m.p. 133°–134°.



**Abbildung 1.** a) Molekülstruktur von Ranitidinhydrochlorid. b) Example 32 aus dem Patent US 4128658 A („Aminoalkyl furan derivatives“) mit dem scheinbar einfachen Verfahren zur Herstellung der Form 1 von Ranitidinhydrochlorid c) Überlagerung der Ranitidin-Kationen der Form 1 (blau) und Form 2 (rot). Form 2 enthält eine fehlgeordnete Nitroethendiamin-Einheit.

Die anschließende Entwicklung des Arzneimittels über einen Zeitraum von beinahe vier Jahren beinhaltete das Upscaling auf Chargen von mehreren Kilogramm, wobei im Wesentlichen das in Example 32 beschriebene Verfahren angewendet wurde.<sup>[10]</sup> Die am 15. April 1980 hergestellte Charge bestand die IR-Analyse der Qualitätskontrolle nicht und zeigte ein bis dahin nicht beobachtetes scharfes Maximum bei  $1045\text{ cm}^{-1}$ . Dies war ein Hinweis auf die Bildung einer neuen, als **Form 2** bezeichneten Kristallform. Die nächsten vier Chargen enthielten ansteigende Mengen an **Form 2**, und das unveränderte Verfahren lieferte die (nun so

bezeichnete) **Form 1** nicht mehr. Beträchtliche Anstrengungen, durch das im Wesentlichen gleiche Verfahren wieder zur Produktion von **Form 1** zurückzukehren, blieben erfolglos. Es handelt sich um einen klaren Fall eines verschwundenen Polymorph. Glücklicherweise zeigte **Form 2** deutlich bessere Filtrations- und Trocknungseigenschaften, welche die Grundlage für ein weiteres Patent bildeten, das 1985 erteilt wurde.<sup>[10]</sup> Die Kristallstrukturen beider Formen wurden bestimmt; beide kristallisieren in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1/n$ , jedoch mit unterschiedlichen Konformationen und Fehlordnungsgraden der Nitroethendiamin-Einheit des Ranitidin-Kations (Abbildung 1c).<sup>[26–28]</sup> Es handelt sich also um ein Beispiel von *Konformationspolymorphie*.<sup>[29]</sup>

Glaxo führte Ranitidinhydrochlorid 1984 unter dem Namen Zantac<sup>TM</sup> in den Markt ein. 1992 war es das weltweit meistverkaufte Arzneimittel mit einem Umsatz von 3.44 Milliarden US-\$ pro Jahr – fast doppelt so viel wie der Umsatz des nächstgrößten Arzneimittels, Bayers Adalat Procardia<sup>TM</sup>.<sup>[30]</sup> Im Einklang mit dem Hatch-Waxman Act von 1984 bereiteten ab 1990 mehrere Generikafirmen in den USA den Markteintritt mit **Form 1** vor, in Erwartung des Patentablaufs im Jahr 1995. Versuche zur Herstellung von **Form 1** basierten auf der Synthesevorschrift des Example 32. Wie sich im Verlauf der späteren Rechtsstreitigkeiten herausstellte, starteten im Wesentlichen alle diese Versuche mit der im Handel erhältlichen **Form 2**; somit waren Proben – und folglich auch Kristallkeime – der **Form 2** in Laborumgebungen vorhanden, in denen Versuche zur Reproduzierbarkeit von Example 32 unternommen wurden.

Nach mehreren Versuchen zur Herstellung der **Form 1** nach Example 32, die fast ausschließlich zu **Form 2** führten, behauptete die kanadische Generikafirma Novopharm, Glaxo habe **Form 1** niemals hergestellt, und beantragte die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) zur Markteinführung der **Form 2**. Glaxo versuchte die Markteinführung der **Form 2** durch Novopharm (und andere) zu verhindern, und klagte gegen Patentverstoß (de facto eine virtuelle Patentverletzung unter dem Hatch-Waxman Act). Novopharm räumte den Patentverstoß für **Form 2** ein, argumentierte aber, dass das Patent für **Form 2** im Patent für **Form 1** inhärent vorweggenommen sei, da ihre Versuche zur Herstellung von **Form 1** nach Example 32 zur **Form 2** führten. Laut Novopharm waren die experimentellen Verfahren, die dem Patent für **Form 1** zugrundelagen, fehlerhaft. Glaxo entgegnete, die Experimente der Gegenpartei wären mit Kristallkeimen kontaminiert gewesen und stellten somit keine originalgetreue Wiederholung von Example 32 dar. [Klar ist, dass es vor dem 15. April 1980 nirgendwo Kristallkeime der **Form 2** gab.]

Der Rechtsbegriff der *Inhärenz* in den Vereinigten Staaten impliziert ein gleichbleibendes Resultat eines Arbeitsgangs, d.h., ein geltend gemachtes Resultat muss unveränderlich oder zwangsläufig sein, um Inhärenz festzustellen. Um ihren Fall gegen den Vorwurf der inhärenten Vorwegnahme zu verteidigen, musste Glaxo im Prinzip beweisen, dass Example 32 nicht zwangsläufig oder unveränderlich **Form 2** liefert, sondern tatsächlich auch **Form 1** ergeben kann.

Zu diesem Zweck wurden im Verlauf des Verfahrens vom August 1993 die Laborbücher von David Collin, der erstmals

Ranitidinhydrochlorid hergestellt hatte, geprüft und mit dem Wortlaut von Example 32 verglichen. Collins' Laborbücher enthalten drei leicht unterschiedliche Beispiele. Wie für ein Laborbuch üblich, sind die Texte weder wortgleich, noch ist einer von ihnen sprachlich identisch mit Example 32, und es gab ausgedehnte Diskussionen über die Unterschiede und was sie für einen Laborchemiker (einen „Fachmann“ in patentrechtlicher Diktion) bedeuten würden.

Des Weiteren ließ einer der Zeugen von Glaxo, Sir Jack Baldwin von der University of Oxford, 1993 zwei seiner Postdoktoranden die Synthese der Ranitidinbase nach dem Patent für **Form 1** durchführen und dann unter Verwendung der so hergestellten Base Example 32 reproduzieren. Sie erhielten ebenfalls dreimal die **Form 1**.

Diese sechs Fälle der Herstellung der **Form 1** nach Example 32 genügten, um das Inhärenzargument auszuräumen. Das Patent für **Form 2** wurde für gültig erklärt, und Novopharm (und anderen) wurde die Vermarktung der **Form 2** vor Patentablauf im Jahr 2002 verwehrt.

**Juristische Anmerkungen.** Eine Reihe von Rechtsstreits schlossen sich an. Es war überraschend, dass Glaxo nicht mehr in der Lage war, **Form 1** in der ursprünglichen Pilotanlage herzustellen, dennoch wurde damals das Konzept der verschwundenen Polymorphe und die Rolle des unbeabsichtigten Animpfen skeptisch gesehen, insbesondere von Personen, die keine persönlichen Erfahrungen mit dem Phänomen gemacht hatten. Zum Beispiel erklärte der Anwalt von Novopharm in seinem Eröffnungsplädoyer vor Gericht:<sup>[31]</sup>

„In diesem Fall gibt es eine Aussage, die unter Vertraulichkeitsschutz einer dritten pharmazeutischen Firma steht, die das gleiche unternommen hat. Sie reproduzierten Example 32 und erhielten **Form 2**. Somit haben wir also sechs verschiedene Standorte oder Vorgänge, mit denen Example 32 reproduziert und **Form 2** erhalten wurde, nicht aber **Form 1**. Was ist Glaxos Antwort darauf? Kristallkeime, die in der Luft sind. Man kann sie nicht sehen. Man kann sie nicht riechen. Man kann sie nicht schmecken. Man kann sie auch nicht nachweisen, aber sie sind da, und diese Kristallkeime fallen vom Himmel, und sie sind sehr intelligent, weil sie wissen, wann man eines dieser Experimente nach Example 32 macht. Sie fallen vom Himmel, und sie fallen in unser Becherglas und bewirken, dass nicht **Form 1** hergestellt wird, sondern **Form 2**, und das ist der Grund, warum wir **Form 2** und nicht **Form 1** als Produkt bekommen, wenn wir heute dieses Experiment durchführen.“

„Nun, ich unterbreite, dass wenn man an den Weihnachtsmann glaubt, man auch an diese Kristallkeime glauben könnte. Wer aber darüber hinweg sieht, wird nicht an diese Kristallkeime glauben können, und selbst wenn Sie es tun, so würden doch die Techniken, die bei diesen Reproduktionen eingesetzt wurden, diese Kristallkeime ohne jeden Zweifel ausschließen, weil sich diese Kristallkeime üblichen chemischen Prinzipien widersetzen müssten, um das Verfahren, das für diese Reproduktionen verwendet wurde, zu überleben.“

Dazu noch einige Auszüge aus dem Kreuzverhör eines der Novopharm-Zeugen zur Thematik des Animpfens:

**Frage** (Anwalt): „Ich denke, das Problem des Animpfens ist eines, von dem ich erwartet hätte, dass es von einem Kristallographen vorgetragen wird. Haben Sie eine Studie zur Thematik des Animpfens durchgeführt?“

**Antwort:** „Ich habe in meinen Experimenten gefunden, dass ich keine Effekte eines Animpfens sehen kann.“

**Frage:** „Sie haben gefunden, dass Sie es nicht sehen können. Meine Frage war, haben Sie eine wissenschaftliche Studie über das Animpfen durchgeführt, welche die unzähligen Arbeiten jener berücksichtigt, die sehen können. Haben Sie eine solche Studie gemacht?“

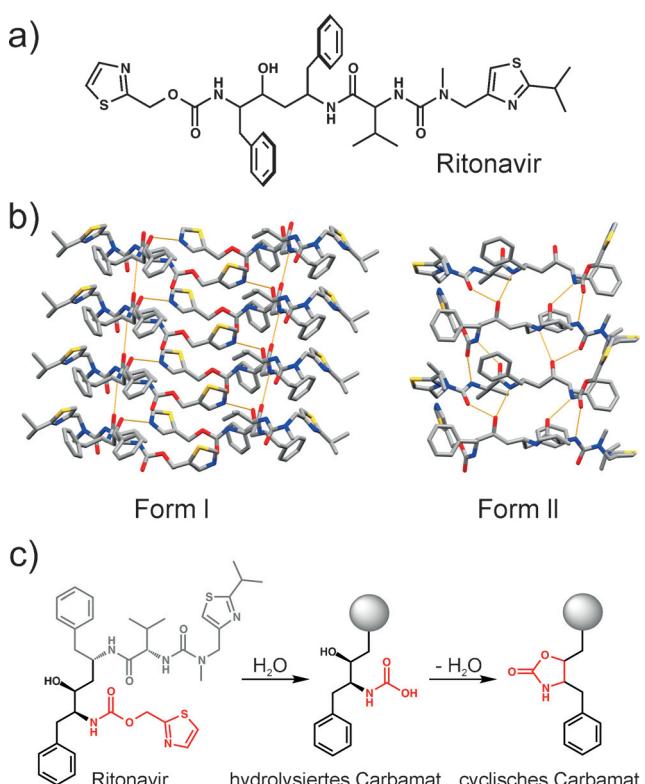
**Antwort:** „Ich habe eine Literatursuche durchgeführt, um zu sehen, ob ein theoretisches Phänomen (sic) wie die hypothetische Theorie eines angeimpften Universums in der chemischen Literatur zu finden ist. Die einzigen Verweise, die ich zu Begriffen wie ‘universal,’ und ‘Animpfen,’ gefunden habe, hatten mit so etwas wie universaler Verhütung von Pilz- oder Unkrautsamen durch den Einsatz bestimmter Fungizide zu tun. Das ist die einzige Art von Verweis, die ich beim Durchsuchen der chemischen Literatur finden konnte.“

**Frage:** „... Nun, besuchten Sie eine Tagung von Kristallographen oder nahmen Kontakt mit Kristallographen auf, um zu sehen, ob es Wissen gibt, das Sie nicht gefunden haben?“

**Antwort:** „Ich habe meine erfolglose Suche [den Anwälten] berichtet.“

### 3.2. Ritonavir

Das vielleicht bekannteste Beispiel eines verschwundenen Polymorphs aus jüngerer Zeit ist das von Ritonavir (Abbildung 2a), einer antiviralen Verbindung, die 1996 durch die Firma Abbott Laboratories als halbfeste Gelkapseln unter



**Abbildung 2.** a) Molekülstruktur von Ritonavir. b) Kristallstrukturen der **Form I** (links) und **Form II** (rechts). c) Bildung des mutmaßlichen heterogenen Kristallkeims der **Form II** durch eine basekatalysierte Reaktion.

dem Namen Norvir™ für die Behandlung des erworbenen Immundefizienz-Syndroms (AIDS) kommerzialisiert wurden. Die Kapseln basierten auf der einzigen bekannten Kristallform, der **Form I**, die im Verlauf der Entwicklung entdeckt wurde. 1998 jedoch fiel in den halbfesten Gelkapseln unerwartet ein neues und deutlich weniger lösliches Polymorph von Ritonavir aus, der Lösungstests der Kapseln fehlschlagen ließ.<sup>[32,33]</sup> Anschließende Studien bestätigten, dass die neue Form, bezeichnet als **Form II**, eine bedeutsam geringere Löslichkeit in wässrig/alkoholischen Lösungen als die kommerziisierte **Form I** aufwies.<sup>[33]</sup> Darüber hinaus wurde gefunden, dass in sämtlichen Labors, in denen mit der **Form II** hantiert wurde, die **Form I** nicht mehr hergestellt werden konnte. Es wurde sogar spekuliert, dass die Umwandlung von **Form I** in **Form II** bereits durch die Anwesenheit einer Person begünstigt wird, die mit **Form II** (oder den Verunreinigungen, für die später gezeigt wurde, dass sie die Entstehung der **Form II** verursachen) in Berührung gekommen war. Als Folge dieser Ereignisse musste Ritonavir vorübergehend vom Markt genommen werden.<sup>[34]</sup>

Kristallographische Analysen zeigten, dass in der Kristallstruktur von **Form I** Ritonavir-Stapel vorliegen, ähnlich einer β-Faltblattstruktur (Abbildung 2b).<sup>[32]</sup> Die Struktur wird durch N-H(Amid)···O(Amid)- und O-H(Hydroxy)···N-(Thiazol)-Wasserstoffbrücken stabilisiert (mit Graph-Set erster Ordnung  $\mathbf{N}_1 = C(4)C(11)$ ).<sup>[35]</sup> Die Kristallstruktur der **Form II** besteht hingegen aus eindimensionalen Ritonavir-Stapeln mit zahlreichen Wasserstoffbrücken (Abbildung 2b).<sup>[36]</sup> Jedes Molekül im Stapel ist über insgesamt acht Wasserstoffbrücken der Typen N-H(Amid)···O(Amid), N-H(Amid)···O(Hydroxy) und O-H(Hydroxy)···O(Amid) an zwei andere Moleküle gebunden ( $\mathbf{N}_1 = C(6)C(9)C(11)C(12)$ ).<sup>[32,35]</sup> Die höhere berechnete Kristalldichte von **Form I** weist darauf hin, dass es die stabilere Kristallform ist.<sup>[37]</sup> Ferner zeigte eine Recherche in der Cambridge Structural Database (CSD), dass die **Form I** von Ritonavir eine statistisch bevorzugte Konformation der Carbamat-Einheit aufweist.<sup>[32]</sup> Diese Analyse war im Einklang mit einer NMR-Studie in Lösung, die das Vorliegen von zwei Konformeren in Lösung mit einem Verhältnis von etwa 99:1 ergab. Die Konformere konnten nicht eindeutig **Form I** und **Form II** zugeordnet werden, es wurde aber festgestellt, dass das beobachtete Verhältnis von 99:1 der beiden Konformere mit der ursprünglichen Entdeckung eines einzelnen Polymorphs, d. h. **Form I**, in Einklang ist.<sup>[32]</sup> Die höhere Stabilität von **Form II** wurde letztlich der Entstehung eines Wasserstoffbrückenmusters zugeschrieben, in dem, anders als in **Form I**, „alle starken Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren gesättigt sind.“<sup>[33]</sup> Dieses Argument stimmt mit der Beobachtung überein, dass **Form II** einen höheren Schmelzpunkt und eine höhere Schmelzwärme ( $\approx 125^\circ\text{C}$ ,  $87.8 \text{ J g}^{-1}$ ) als **Form I** ( $\approx 122^\circ\text{C}$ ,  $78.2 \text{ J g}^{-1}$ ) aufweist.<sup>[33]</sup>

Eine neuere statistische Auswertung der Wasserstoffbrücken in den **Formen I** und **II** (mit der CSD als Datenquelle) ergab, dass das Wasserstoffbrückenmuster der kinetisch begünstigten **Form I** statistisch benachteiligt ist. Insbesondere wurde gefunden, dass **Form I** statistisch unwahrscheinliche Hydroxy-Thiazolyl- und Ureido-Ureido-Wechselwirkungen enthält – und das obwohl Wasserstoffbrücken-Donoren und

-Akzeptoren für die Realisierung sehr günstiger Wasserstoffbrücken verfügbar sind.<sup>[38]</sup>

Der Ursprung der **Form II** war anfangs unklar, da festgestellt wurde, dass aus Lösungen von Ritonavir nur dann **Form II** kristallisiert, wenn sie mit **Form II** geimpft wurde (selbst in geringen Mengen von 1 ppm). Heterogene Keimbildung wurde als eine mögliche Ursache für die Bildung von **Form II** identifiziert. Insbesondere wurde gefunden, dass Ritonavir in einer basekatalysierten Reaktion zu einem carbamathaltigen Produkt zerfällt (Abbildung 2c), das mit der Konformation von Ritonavir in **Form II** strukturverwandt ist.<sup>[32]</sup> Ferner zeigte sich, dass das Zerfallsprodukt sehr schnell entsteht und im Einklang mit seiner höheren Stabilität eine geringere Löslichkeit als Ritonavir aufweist. Es wurde rückgeschlossen, dass das Abbauprodukt möglicherweise aus einer Bulklösung von Ritonavir auskristallisierte, die Lösungsmittelverlust ausgesetzt war, und dann als Kristallisationskeim für **Form II** wirkte.

Letztendlich zeigten ausführliche Studien – im Einklang mit der abschließenden Bemerkung des Übersichtsartikels von 1995 –, dass **Form I** unter kontrollierten Bedingungen auch in Labors kristallisiert werden konnte, in denen zuvor mit **Form II** hantiert wurde.<sup>[33]</sup> Schließlich wurde Ritonavir nach einer neuen Vorschrift hergestellt und 1999 erneut zugelassen und in den Markt eingeführt.<sup>[39]</sup> Es wurde geschätzt, dass Abbott Laboratories Umsatzeinbußen von über 250 Millionen US-\$ erlitten hat.<sup>[34]</sup>

In einer späteren Studie wurde ein Hochdurchsatz-Screening zur Auffindung von Ritonavir-Polymerophen durchgeführt. Das Screening umfasste etwa 2000 Kristallisationsexperimente und führte zur Entdeckung von drei neuen Kristallformen zusätzlich zu den **Formen I** und **II**, nämlich einem metastabilen Polymorph, einem Trihydrat und einem Formamid-Solvat.<sup>[40]</sup> Diese Ergebnisse unterstreichen, dass vielfältige Kristallisationsverfahren – in diesem Fall Hochdurchsatz-Screening – in Kombination mit sorgfältig geplanten Kristallisationsexperimenten nötig sind, um die relevanten Strukturen im Strukturraum<sup>[41]</sup> (auch als Packungsraum bezeichnet)<sup>[13]</sup> eines Moleküls aufzufinden.

**Öffentlichkeitsarbeit.** Wie angemerkt, führte das Auftreten der **Form II** und das Unvermögen, die **Form I** weiter herzustellen, zur Rücknahme des Medikaments Norvir® vom Markt. Zehntausende AIDS-Patienten blieben daraufhin ohne Medikation. Für die Firma Abbott führte dies zu einem ernsten Öffentlichkeitsproblem. Um die öffentliche Sorge einzudämmen, gab das Unternehmen zahlreiche Interviews und hielt Pressekonferenzen ab. Die Mitschriften wurden ursprünglich auf der Website<sup>[42]</sup> der International Association of Physicians in AIDS Care veröffentlicht, sind dort aber nicht mehr zu finden. Einige Auszüge spiegeln anschaulich die Situation, die entstehen kann, wenn ein Polymorph verschwindet:

„Es gab keinen allmählichen Trend. Irgendetwas geschah, welches das Erscheinen der neuen Form verursachte... Es gab kein Warnsignal.“

„Ehrlich gesagt waren wir außerstande, die genauen Bedingungen ausfindig zu machen, die zum Erscheinen der neuen Kristallform führten. Was wir jetzt wissen ist, dass die

neue Form stabiler ist als die alte und die Natur diese Form anscheinend wohl bevorzugt... **Form II** ist neu.“

„Wir wussten nicht, wie wir die neue Form nachweisen sollten. Wir wussten nicht, wie darauf zu prüfen war. Wir wussten nicht, was ihre Ursache war. Wir wussten nicht, wie sie zu verhindern war. Und wir stellten uns ständig die Frage: Warum gerade jetzt?... Wir kannten die physikalischen Eigenschaften der neuen Form nicht... Wir wussten nicht, wie sie zu reinigen ist, und wir wussten nicht, wie wir sie loswerden konnten.“

„....unsere anfänglichen Aktivitäten bestanden darin, **Form II** aus unserer Umgebung beseitigen zu wollen. Am Ende mussten wir aber einsehen, dass wir **Form II** nicht mehr loswerden konnten. Also versuchten wir herauszufinden, wie wir in einer Welt mit **Form II** leben könnten.“

„Das ist der Grund, weshalb wir bei Abbott den ganzen Sommer [des Jahres 1998] sehr hart arbeiteten, oft rund um die Uhr, und manches Mal Nachts nicht nach Hause gingen. Wir waren sieben Tage die Woche hier und werden es weiter sein. Wir haben unsere Urlaube abgesagt und unsere Familien um Verständnis und Unterstützung gebeten. Das ist kein Problem, das wir auf die leichte Schulter genommen haben.“

„Es gab mehrere Teams von drei bis 600 Leuten, die Vollzeit auf unterschiedlichen Feldern arbeiteten. Wir haben so viele Ressourcen eingesetzt wie möglich.“

„Wir haben alles versucht. Wir führten unzählige Experimente durch. Wir haben unsere Anlagen ungerüstet. Wir haben Anlagen ungerüstet und neue gebaut. Wir haben uns nach alternativen Standorten umgesehen. Wir haben eine Reihe von [anderen] Organisationen in aller Welt besucht ... um zu sehen, ob wir in einem neuen Umfeld, ohne **Form II**, neu anfangen können.“

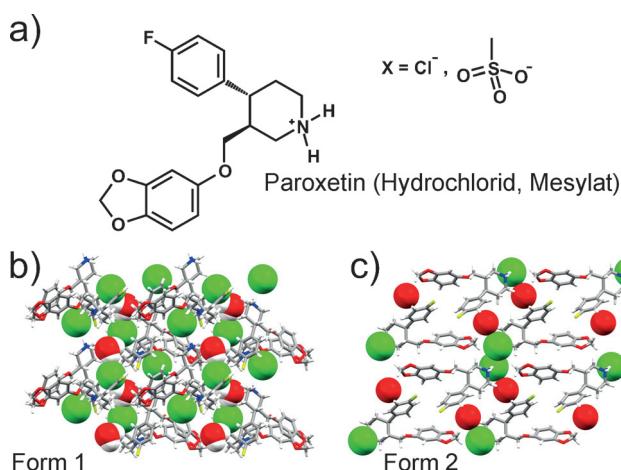
„Innerhalb von Wochen – vielleicht fünf oder sechs Wochen – war jeder Ort, an dem das Produkt war, mit Kris tallen der **Form II** kontaminiert.“

**Frage:** „Sie sind ein großes, multinationales Unternehmen. Ihre Wissenschaftler sind offensichtlich sehr intelligent. Wie konnte das alles geschehen?“

**Antwort:** „Die Größe eines Unternehmens und der IQ seiner Wissenschaftler stehen in keiner Beziehung zu diesem Problem... Es ist offensichtlich nicht mit jedem Medikament geschehen. Aber es ist mit anderen Medikamenten geschehen.“

### 3.3. Paroxetinhydrochlorid

Paroxetinhydrochlorid ist ein Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der zur Behandlung von Depressionen eingesetzt wird. Die chemische Verbindung wurde in den 70er Jahren von dem dänischen Unternehmen Ferrosan entwickelt. Beecham (mittlerweile Teil von GlaxoSmithKline, GSK) erwarb 1980 die Rechte an Paroxetin und entwickelte das Hydrochloridsalz des Paroxetins als Medikament. Das von Beecham entwickelte Verfahren liefert Paroxetinhydrochlorid in einer Kristallform, die später als die Anhydratform bezeichnet wurde. Im Zuge des Upscaling der Pilotanlage tauchte jedoch Ende 1984 an zwei Standorten in Großbritannien im Abstand von wenigen Wochen plötzlich die Hemihydratform auf. Die neue Hemihydratform wurde als



**Abbildung 3.** a) Molekülstruktur des Paroxetin-Kations. b) Kristallstruktur der **Form 1** entlang der kristallographischen *c*-Achse und c) Kristallstruktur der **Form 2** entlang der kristallographischen *b*-Achse. Die Positionen der Wasserstoffatome des Wassermoleküls in **Form 1** wurden nicht bestimmt (grüne Kugeln: Chlorid-Ionen; rote Kugeln: Wassermoleküle).

**Form 1** bezeichnet, das bereits existierende Anhydrat als **Form 2** (Abbildung 3).

Das Hemihydrat war nicht hygroskopisch und erwies sich als besser handhabbar als das Anhydrat. 1986 meldete GSK in den USA ein Patent für das Hemihydrat an, das 1988 erteilt wurde.<sup>[43]</sup> Paroxetinhydrochlorid wurde schließlich 1993 unter dem Namen Paxil® in der Hemihydratform auf den Markt gebracht.<sup>[10,44]</sup>

In den 80er Jahren erforschte Beecham im Zuge der geplanten Markteinführung die Eigenschaften sowohl des Anhydrats als auch des Hemihydrats. Sie fanden, dass sich das Anhydrat bei Vorhandensein von Wasser (oder Feuchtigkeit) in das Hemihydrat umwandelt, ein Vorgang, der durch Temperatur, Druck und Kristallkeime des Hemihydrats beschleunigt wurde.<sup>[45]</sup> Bei Beecham machte man die Erfahrung, dass es schwierig war, in einer mit dem Hemihydrat geimpften Anlage bei Vorhandensein von Wasser oder Feuchtigkeit die Umwandlung des Anhydrats in das Hemihydrat zu verhindern.

1998 reichte die kanadische Firma Apotex bei der FDA eine Abbreviated New Drug Application (ANDA) ein, um ein Generikum der inzwischen patentfreien Anhydratform von Paroxetinhydrochlorid (**Form 2**) auf den Markt zu bringen. Das Patent für das Hemihydrat lief erst 2006 aus. Ebenfalls auf der Grundlage des Hatch-Waxman Act legt GSK Einspruch gegen den Antrag von Apotex ein, mit der Begründung, dass sich die Anhydratform (**Form 2**) in das noch geschützte Hemihydrat (**Form 1**) umwandeln würde. Die Argumentation von GSK basierte zum Teil auf Beweisen, dass Apotex zu Beginn der Anhydrat-Entwicklung das Hemihydrat in die Produktionsanlage einbrachte, also Kristallkeime verwendet hatte, für die gezeigt worden war, dass sie ein Faktor für die Umwandlung sind. Darüber hinaus kam es bei der Produktion des pharmazeutisch aktiven Wirkstoffs (API), der Formulierung und beim wasserbasierten Beschichtungsverfahren zur Tablettenfertigung zum Kontakt

mit Wasser. In diesem letzten Verarbeitungsschritt wurde außerdem Druck angewendet.

Das Gerichtsverfahren fand im Februar 2003 am US Federal Court in Chicago unter dem Vorsitz von Richter Richard Posner statt.<sup>[46]</sup> Richter Posner ist einer der meistzitierten Richter in der Geschichte der US-Bundesgerichte. Von ihm liegen mehr als 2500 veröffentlichte Entscheidungen vor, und als Juraprofessor an der Universität Chicago brachte er fast 40 Bücher heraus.

Die Auffassung von GSK, Apotex verletze das Hemihydrat-Patent, beruhte auf Dokumenten von GSK und Apotex, die besagten, dass viele der Anhydrat-Chargen von Apotex Anzeichen einer Umwandlung zeigten: Es gab Chargen des Anhydrats, die bei Lagerung bei 40°C und 75% Luftfeuchtigkeit innerhalb eines Monats beinahe vollständig in das Hemihydrat umgewandelt waren. Dies wurde durch Tests untermauert, die GSK an dem von Apotex hergestellten API und den formulierten Tabletten durchführte. Des Weiteren basierte die von Apotex verwendete Methode zur Prüfung des Bulkmaterials auf dem visuellen Vergleich von Spektraldaten, womit sich Anteile von unter 5–8% an dem patentverletzenden Hemihydrat im Bulk-API nicht nachweisen lassen.

Zu ihrer Verteidigung argumentierte Apotex, das Animpfen sei Minderwissenschaft („junk science“) und in der Fachwelt nicht allgemein anerkannt, und der Mechanismus der Umwandlung und die Rolle von Kristallkeimen seien nicht verstanden. Apotex machte ferner geltend, der Zulieferer des Bulk-API hätte das Verfahren verbessert, um Kontakt mit Wasser zu vermeiden, und würde das Material in besseren Aufbewahrungsbeuteln lagern, die weniger wasser-durchlässig seien.

Im Gegenzug argumentierte GSK, dass Apotex die Tabletten unter normalen Feuchtigkeitsbedingungen herstelle und die Tabletten mit einer wässrigen Beschichtung auf 88% Wasserbasis besprühe.

Richter Posner wies das Argument von Apotex bezüglich des Animpfens ab und stellte fest, „*dass die Aussage, es gäbe keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, dass ein Animpfen stattfindet ... offensichtlich falsch ist.*“ In seinem Urteilsspruch befand Richter Posner, dass sich das Anhydrat von Apotex in das Hemihydrat umwandelt (im Einklang mit der früheren Veröffentlichung von SmithKline Beecham-Wissenschaftlern) und dass „*die Umwandlung weiterlaufen könnte, bis 100 Prozent erreicht sind.*“ Er erkannte auch darauf, dass Apotex' Nachweisgrenze für das Hemihydrat in einem vermeintlich wasserfreien Material 5–8% betrug, stützte sich aber bezüglich der Frage, ob Apotex das GSK-Patent verletze, nicht auf diese Feststellung.

Gleichwohl entschied Richter Posner letztlich zugunsten von Apotex. Claim 1 des Hemihydrat-Patents von GSK bezog sich auf „kristallines Paroxetinhydrochloridhemihydrat“. Richter Posner entschied, dass dieser Anspruch Gültigkeit hat, das Produkt von Apotex das Patent aber vermutlich nicht verletzt, weil Apotex das Material nicht absichtlich und nicht „*in einer kommerziell signifikanten Menge*“ herstellt. Richter Posner interpretierte Claim 1 als nur auf „*kommerziell signifikante Mengen des Hemihydrats*“ beschränkt und erklärte, dass die Konzentration im „*hohen zweistelligen Be-*

reich liegen müsse, um zu einem kommerziellen Wert beizutragen.“ Ferner stellte er fest, dass Apotex finanziell nicht vom Hemihydrat profitiert und GSK nicht bewiesen hatte, dass Apotex Material mit hohen zweistelligen Konzentrationen des Hemihydrats auf den Markt bringe.

Richter Posner befand das Patent also für rechtskräftig, erkannte aber keine Patentverletzung durch Apotex. Der Fall ging in Berufung an den US Federal Circuit Court, der ebenfalls zugunsten von Apotex entschied, aber mit anderer Begründung als Posner. Der Federal Circuit befand, dass Posners Auslegung des Patentanspruchs unkorrekt war, da der Anspruch jede Menge an Hemihydrat abdeckte. Das Argument war nun aber, dass Claim 1 unter dem Gesichtspunkt des Inhärenzprinzips hinfällig sein müsse, denn wenn sich Anhydrat nun in Hemihydrat umwandle, so musste es sich auch nach vorherigem Stand der Technik, zumindest in kleinen Mengen, in Hemihydrat umgewandelt haben. Der US Supreme Court lehnte die Anhörung des Falles ab.

Viele Aspekte dieser Urteile, und auch die Art der Berichterstattung in der Fachpresse, behandeln wichtige Aspekte im Zusammenhang mit verschwundenen Polymorphen und dem Animpfen. Einzelheiten sind im Anhang dieses Aufsatzes zu finden.

Eine neuere Studie demonstriert, dass es nicht möglich ist zu behaupten, dass alle wahrscheinlichen Kristallformen einer Verbindung gefunden oder gar vollständig charakterisiert worden sind. Pina et al. haben gezeigt, dass **Form 2**, die ursprünglich als ein hygroskopisches Anhydrat beschrieben wurde, tatsächlich ein nichtstöchiometrisches Hydrat ist,<sup>[47]</sup> das trotz fehlender Kanäle im Kristallgitter sehr leicht dehydratisiert und rehydratisiert. Die höhere Stabilität von **Form 1** wurde mit der größeren Zahl von Wasserstoffbrücken begründet, welche die Wassermoleküle im Kristallgitter halten;<sup>[47]</sup> quantitative Berechnungen der relativen Stabilitäten wurden allerdings nicht angestellt.

### 3.4. Paroxetinmethansulfonat (Paroxetinmesylat)

Der Markterfolg von Paroxetinhydrochlorid (2001 ein weltweiter Umsatz von 3.2 Milliarden US-\$) veranlasste viele Pharmafirmen zur Suche nach weiteren Kristallformen. Ein Ansatz zum Auffinden einer alternativen Kristallform ist die Herstellung eines anderen Salzes. Mitte der 90er Jahre stellten SmithKline Beecham (mittlerweile GSK) in Großbritannien und Synthon in den Niederlanden unabhängig voneinander das Paroxetin-Mesylatsalz (Methansulfonsäuresalz) her. Die zu dem Salz führenden Verfahren sind sehr ähnlich, und es wurden zwei Patente erteilt: Ein US-Patent am 23.02.1999 an Synthon und ein weiteres am 16.05.2000 an SmithKline Beecham, also 15 Monate später.

Wie konnten zwei Patente für das gleiche Salz erteilt werden? Eine Möglichkeit ist, dass es zwei unterschiedliche Kristallformen des gleichen Salzes sind, die sich anhand der in den Patentschriften präsentierten Analysedaten unterscheiden lassen. Tabelle 1 enthält einen Vergleich von Daten aus den zwei Patentschriften. Wie man sieht, sind die einzigen Daten, die verglichen werden können, die IR-Spektren. Die IR-Daten der zwei Patentschriften sind in Tabelle 2 gegen-

**Tabelle 1:** Zusammenfassung von Analysedaten in zwei Patenten für Paroxetinmesylat.

	Synthon	SmithKline Beecham
Schmelzpunkt	142–144 °C	143–146 °C
XRPD	–	Liste von Peaks
IR-Spektrum (Liste von Peaks)	KBr-Pellet: 18 spezifizierte Peaks	8 Peaks <sup>[a]</sup> in Claim 1 ( $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ )
NMR	Lösung	–

[a] Nujol: 12, 18 oder 35 Signale; ATR: 32 Signale; KBr: 35 Signale.

**Tabelle 2:** Vergleich der Auflistung von IR-Signalen in den zwei Patenten für Paroxetinmesylat [ $\text{cm}^{-1}$ ].

Synthon	SmithKline Beecham
3023, 2900, 2869, 2577, 1615, 1515, 1500, 1469, 1208, 1169, 1100, 1038, 962, 931, 838, 777, 546, 531	1603, 1194, 1045, 946, 830, 601, 554, 539 ( $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ )

übergestellt. Ein Vergleich der zwei Auflistungen von IR-Peaks weist darauf hin, dass sie nicht die gleiche Kristallform charakterisieren. Im Verlauf eines Streitverfahrens wurde klar, dass jede beschriebene Synthese von Paroxetinmesylat (seit der Erteilung des Patents an Synthon) die Peaks lieferte, die in der Patentschrift von SmithKline Beecham angegeben sind. Für diese Situation gibt es nur zwei Erklärungen: 1) Die von Synthon beschriebene Form ist ein verschwundenes Polymorph, das einmal hergestellt und charakterisiert wurde, während spätere Synthesen und Kristallisationen die von SmithKline Beecham beschriebene Form lieferten, oder 2) die von Synthon angegebenen Daten sind fehlerhaft.

Eine Serie von Gerichtsverhandlungen über die in den zwei Patentschriften (und ihren europäischen Äquivalenten) beschriebenen Aspekte im Zusammenhang mit Paroxetinmesylat führte zu keiner rechtlichen Einigung. Einige der Streitverfahren sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Obwohl nicht in der Literatur beschrieben, ist der Fall von Paroxetinmesylat ein besonders gutes Beispiel, das die Notwendigkeit einer gründlichen Untersuchung, Charakterisierung und Dokumentation von APIs und Spezialchemikalien unterstreicht.

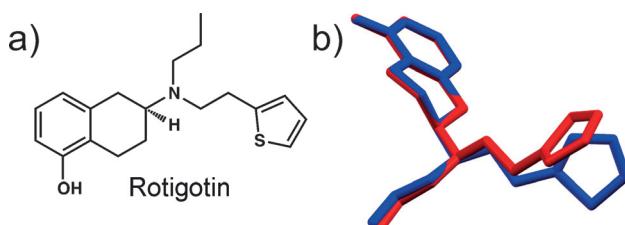
### 3.5. Rotigotin

Rotigotin (Abbildung 4a) ist ein Non-Ergot-Dopaminagonist, der ursprünglich gegen Parkinson verschrieben und später für mäßige bis schwere Fälle von Restless-Legs-Syndrom zugelassen wurde. Es wird von UCB unter dem Namen Neupro® vermarktet. Die Verabreichung erfolgt durch ein transdermales Pflaster, um die unangenehmen Nebenwirkungen des Medikaments zu minimieren.<sup>[48]</sup>

Neupro® wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Verwendung in Europa zugelassen, anschließend 2007 auch von der FDA für den US-Markt. 2008

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der Streitverfahren zwischen SmithKline Beecham Corp. und Synthon Pharmaceuticals Ltd.

Instanz	Fall Nr.	Verfügung	Strittige Patente
Middle District of North Carolina	1:00CV01179	Vergleich, 30. Dez. 2003	<b>U.S. Pat. Nr. 4,721,723</b> , erteilt am 26. Jan. 1988, „Anti-Depressant Crystalline Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate“ <b>U.S. Pat. Nr. 6,063,927</b> , erteilt am 16. Mai 2000, „Paroxetine Derivatives“ <b>U.S. Pat. Nr. 6,113,944</b> , erteilt am 5. Sept. 2000, „Paroxetine Tablets and Process to Prepare Them“
Den Haag	T 0885/02-3.3.1.	Urteil zugunsten von Synthon, europäisches Patent widerrufen	<b>EP0970955</b> , veröffentlicht am 1. Dez. 2000, „Paroxetine Menthanesulfonate“
House of Lords	[2005] UKHL 59	Urteil zugunsten von Synthon, UK-Patent nichtig	<b>UK-Pat. Nr. 2336364</b> , eingereicht am 23. April 1999, veröffentlicht am 10. Mai 2000, „Paroxetine Salt“



**Abbildung 4.** a) Molekülstruktur von Rotigotin und b) Überlagerung von Rotigotinmolekülen aus den Kristallstrukturen der **Formen I** und **II** (in rot bzw. blau gezeigt). Von der fehlgeordneten Thiophen-Einheit ist nur die Hauptlage gezeigt.

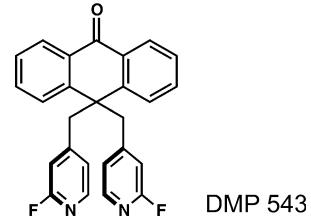
tauchte ein bis dahin unbekanntes und thermodynamisch stabileres Polymorph in Form von „schneeförmigen Kristallen“ in den Neupro®-Pflastern auf. Das neue Polymorph war unvorhergesehen und unerwartet, da das Medikament seit den 80er Jahren bekannt war und weder bei der Wirkstoffentwicklung oder später Polymorphie beobachtet wurde.<sup>[48,49]</sup> Das neue Polymorph (**Form II**) hatte zwar keine reduzierte Wirkung, Ärzten, Händlern, Apothekern und Patienten wurde aber empfohlen, ihre Neupro®-Vorräte zu kühlen, da gekühlte Lagerung die Kristallisation deutlich verlangsamt. UCB lieferte Neupro® in Europa weiterhin aus, spezifische Chargen wurden aber zurückgerufen und durch Chargen ersetzt, die sofort nach der Herstellung gekühlt wurden. Während es also in Europa „nur“ eine geringfügige Unterbrechung der Neupro®-Versorgung gab, war die Situation in den USA wesentlich ernster, weil Neupro® vorläufig unverfügbar wurde. Nach einer Empfehlung der FDA entwickelte UCB eine neue Neupro-Formulierung, die keine Kühlung mehr benötigte und 2012 die Zulassung erhielt.

Der Ursprung der stabileren **Form II** von Rotigotin ist nicht bekannt, man kann aber leicht spekulieren, dass die plötzliche Umwandlung durch ein Ereignis oder eine Verunreinigung im Pflaster oder dem Medikament selbst ausgelöst wurde. Das ursprünglich beobachtete und seit langem bekannte Polymorph (**Form I**) kristallisiert in der tetragonalen Raumgruppe  $P4_3$ ,<sup>[50]</sup> **Form II** dagegen in der orthorhomischen Raumgruppe  $P2_{1}2_{1}2_{1}$ .<sup>[51]</sup> Beide Polymorphe weisen fehlgeordnete Thiophen-Einheiten und ähnliche Wasserstoffbrückenmuster mit eindimensionalen Zickzack-Ketten von O-H···N-Wasserstoffbrücken auf [ $N_1 = C(8)$ ].<sup>[35]</sup> Aller-

dings ist **Form II** dichter (und somit nach der Burger-Ramberger-Dichteregel<sup>[37]</sup> vermutlich stabiler), einhergehend mit einer Konformationsänderung, die durch die Anpassung des Torsionswinkels zwischen der Thiophen- und Alkyleinheit verursacht wird.

### 3.6. DMP543

DuPont begann in den 80er Jahren mit der Entwicklung von Medikamenten gegen Alzheimer. Ausführliche Studien führten letztlich zur Entwicklung von DMP543, einem Acetylcholin-Enhancer mit der gewünschten Wirkstärke, Plasmaverweilzeit und Gehirngängigkeit (Abbildung 5). Schon in



**Abbildung 5.** Molekülstruktur von DMP543.

frühen Entwicklungsstadien wurde klar, dass DMP543 sehr anfällig für Polymorphie ist; 17 Polymorphe wurden hergestellt und durch Röntgenpulverbeugung charakterisiert.<sup>[52]</sup> Die Autoren schrieben die hohe Tendenz zur Polymorphie von DMP543 der konformativen Flexibilität der Pyridylgruppen zu, obwohl kürzlich ermittelt wurde, dass keine statistische Korrelation zwischen Molekülflexibilität und der Neigung zu Polymorphie besteht.<sup>[29]</sup> Es wurde gefunden, dass sich manche Polymorphe beim Erwärmen leicht ineinander umwandeln. Interessanter war jedoch, dass scheinbar gleiche Umkristallisationsbedingungen nicht immer das gleiche Polymorph ergaben. Ein robustes Verfahren für die Kristallisation eines einzelnen Polymorphs wurde schließlich unter Verwendung eines Ethylacetat-Heptan-Lösungsmittelgemischs gefunden. Die erste Prozesscharge lieferte aber ein zuvor unbekanntes Polymorph (#18). Obwohl diese Prozedur anfänglich robust erschien, war man besorgt, dass in zukünft-

## Polymorphie

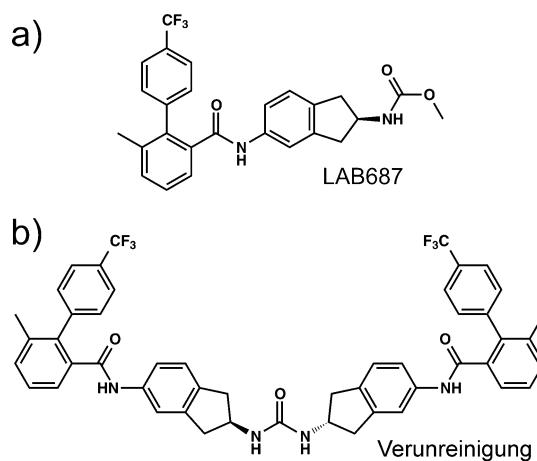
tigen Experimenten die Herstellung des Lösungsmittelgemischs nicht reproduzierbar sein könnte und andere Verdunstungsraten des Lösungsmittels die Entstehung anderer neuer und unerwünschter fester Formen auslösen würde. Deshalb wurde entschieden, ein Kristallisationsprotokoll mit einem einzigen Lösungsmittel zu entwickeln. Dabei zeigte sich, dass Isopropylalkohol zuverlässig einen weiteres neues Polymorph (**#19, Form A**) in hoher Ausbeute lieferte, welches letztlich für die weitere Entwicklung ausgewählt wurde.

Nach Produktion der ersten Charge von **Form A** wurde das Syntheseverfahren für DMP 543 verbessert, und dieses modifizierte Verfahren wurde zur Produktion der zweiten Charge verwendet. Die Synthese der zweiten Charge begann in Deepwater, New Jersey (USA), wurde aber an einem anderen Ort abgeschlossen, nämlich im Merck Frosst Centre in Dorval, Quebec, wo die klinischen Tests durchgeführt werden sollten. Im Verlauf der Synthese musste das Anthron-Alkylierungsmittel dreimal gereinigt werden (zwei Umkristallisationen und eine chromatographische Reinigung), bevor die Verbindung schließlich aus Isopropylalkohol umkristallisiert wurde. Das Produkt wurde in einer Reinheit von 98.5% erhalten, der niedrigsten für klinische Tests akzeptablen Spezifikation. Eine zweite Umkristallisation des Feststoffs lieferte dann zur allseitigen Überraschung ein weiteres neues Polymorph (#20, **Form B**). Diese neue Form wurde drei weiteren Umkristallisationen unterzogen, wobei man Kristallkeime von **Form A** einsetzte, in der Hoffnung eine große Charge von **Form A** zu erhalten. Alle drei Umkristallisationen lieferten **Form B**. Versuche von DuPont, **Form A** in Deepwater herzustellen, ergaben ausschließlich **Form B** – sehr kurz, nachdem **Form B** am Merck-Frosst-Standort in Dorval entdeckt wurde.<sup>[52,53]</sup> DuPont konnte nie mehr **Form A** herstellen. Basierend auf thermoanalytischen Untersuchungen erwies sich **Form B** als das stabilste aller Polymorphen und wurde daher als die für die Produktion bevorzugte kristalline Form von DMP 543 ausgewählt.<sup>[53]</sup> Obwohl in den folgenden fünf Jahren keine weiteren Polymorphe gefunden wurde, wurde DMP 543 nie in den Handel gebracht.

3.7. LAB687

Ein weiterer ungewöhnlicher Bericht zur Unvorhersagbarkeit von Polymorphie kommt von Novartis und betrifft eine intern als LAB687 bezeichnete Verbindung (Abbildung 6a).<sup>[54]</sup> LAB687 ist ein Hemmer des mikrosomalen Triglyceridtransferproteins und wurde zur Kontrolle der Triglycerid- und LDL-Cholesterinspiegel entwickelt.<sup>[55]</sup> Im Verlauf der Wirkstoffentwicklung wurden zwei Polymorphe gefunden: Der ursprüngliche Syntheseweg lieferte **Form B**, während eine Synthese im Gramm-Maßstab über ein anderes Syntheseverfahren **Form A** ergab.

Ein anschließendes Polymorphie-Screening wurde unter Verwendung einer 98.9% reinen Charge von **Form A** durchgeführt und lieferte ein drittes Polymorph (**Form C**) sowie ein Toluolsolvat. Bei der späteren Entwicklung impfbasierter Kristallisationsverfahren zur reproduzierbaren größerskaligen Synthese (100 g) der **Formen A** und **C** wurden außerdem zwei Heptanmethylcyclohexan-Solvate entdeckt. **Form A** und

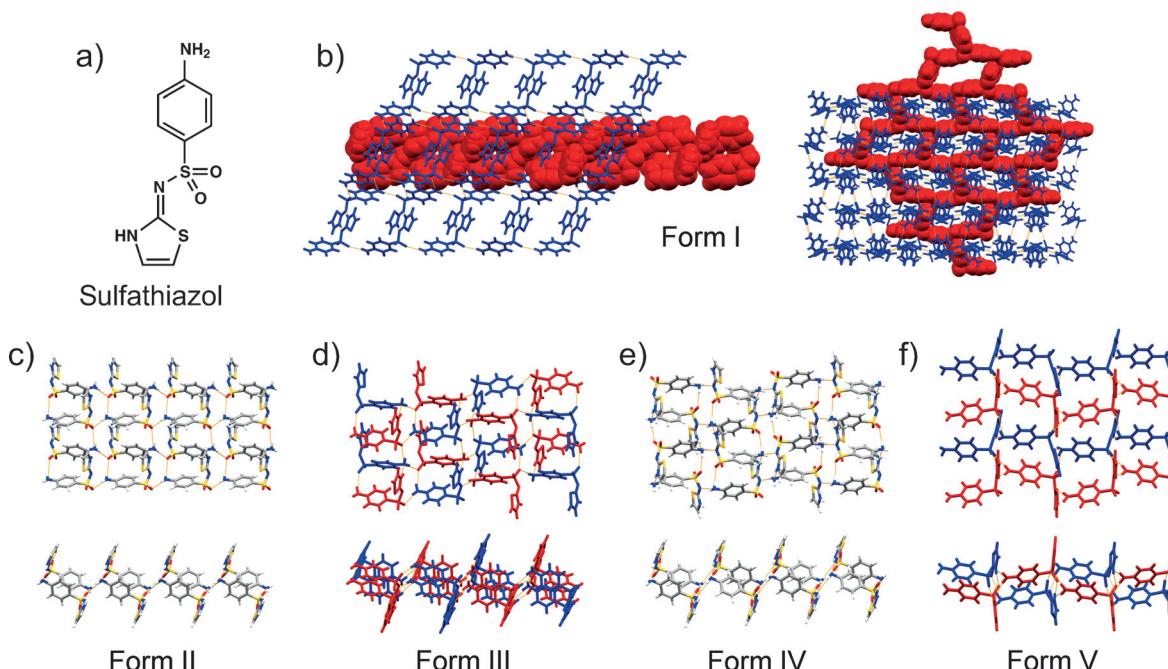


**Abbildung 6.** a) Molekülstruktur von LAB687 und b) die dimere Harnstoff-Verunreinigung, von der angenommen wird, dass sie für die Entstehung der **Form D** von LAB687 verantwortlich ist.

**Form C** zeigen ähnliche inhärente Löslichkeiten und physikalische Stabilitäten. Für die weitere Entwicklung wurde aber **Form C** ausgewählt, da es bessere Filtrations- und Fließeigenschaften aufweist. Das Bemerkenswerte: Nachdem **Form A** und **C** erst einmal entdeckt waren, konnte **Form B** nicht mehr hergestellt werden. Beim Upscaling des Kristallisierungsverfahrens für **Form C** in den Kilogramm-Maßstab tauchte dann unerwartet ein neues Polymorph auf, **Form D**. Nach dem Auftauchen von **Form D** konnten nun auch die **Formen A** und **C** nicht mehr hergestellt werden. Es wird angenommen, dass **Form D** aufgrund einer Veränderung im Reinheitsprofil einer der Chargen infolge der Implementierung eines neuen und effizienteren Syntheseverfahrens für eine der LAB687-Zwischenstufen auftauchte. Tatsächlich führte dieses Verfahren zur Bildung eines dimeren Harnstoff-Nebenprodukts (d.h. einer Verunreinigung, Abbildung 6b), das in anderweitig synthetisierten Chargen nicht vorhanden war – eine direkte Korrelation zwischen der Bildung dieser Verunreinigung und dem Auftauchen von **Form D** konnte allerdings nicht hergestellt werden.

### **3.8. Sulfathiazol**

Die unerwartete Bildung von Polymorphen der antimikrobiellen Verbindung Sulfathiazol (Abbildung 7a) wird ebenfalls durch Verunreinigungen oder Nebenprodukte ausgelöst. Bisher wurden fünf Polymorphe von Sulfathiazol (Abbildung 7b–f)<sup>[56–60]</sup> und über hundert Solvate identifiziert.<sup>[61]</sup> Die Festkörperchemie der Sulfathiazol-Polymerophen wurde eingehend analysiert,<sup>[62,63]</sup> und zahlreiche Arbeitsgruppen beschrieben verschiedene Verfahren zur Herstellung der einzelnen Polymorphen.<sup>[62]</sup> Es wurde aber auch festgestellt, dass manche Verfahren nicht zuverlässig für die Herstellung phasenreiner Chargen gewünschter Sulfathiazol-Polymerphe verwendet werden können, da verschiedene Arbeitsgruppen mit gleichen Kristallisationsbedingungen unterschiedliche Ergebnisse erhielten.



**Abbildung 7.** a) Molekülstruktur von Sulfathiazol. b) Kristallstruktur der **Form I**, in der Sulfathiazol ein dreidimensionales Netzwerk von Wasserstoffbrücken bildet (links), das von einem zweidimensionalen Netzwerk von Wasserstoffbrücken (rechts) durchdrungen wird. Die beiden Netzwerke bestehen aus kristallographisch unabhängigen Molekülen (rot und blau gefärbt). c–f) Kristallstrukturen der **Formen II–V** mit zweidimensionalen Netzwerken von Wasserstoffbrücken. Die zweidimensionalen Netzwerke in den **Formen III** und **V** (in (d) bzw. (f) gezeigt) enthalten zwei kristallographisch unabhängige Sulfathiazolmoleküle (rot bzw. blau).

In einer aktuellen Übersicht<sup>[64]</sup> wurde die weitverbreitete Ansicht, dass ein bestimmtes Sulfathiazol-Polymorph *immer wieder* aus einem gegebenen Lösungsmittel kristallisiert werden kann, als Fehleinschätzung aufgedeckt. Der Autor führte über 2000 Kristallisationsexperimente mit Sulfathiazol durch und fand, dass alle fünf bekannten Polymorphe aus beinahe jedem von ihm verwendeten Lösungsmittel erhalten werden können. Weiter wurde festgestellt, dass sich die polymorphen Formen enantiotrop verhalten und dass die Behandlung des Festkörpers nach der Kristallisation am ehesten festlegt, welches Polymorph resultiert. Tatsächlich ist die empfindliche Reaktion des kristallisierten Sulfathiazol-Festkörpers auf Nachbehandlungen im Einklang mit den widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur. Es zeigt sich klar, dass gleiche (oder sehr ähnliche) Kristallisationsbedingungen verschiedene Sulfathiazol-Polymorphe ergeben können.

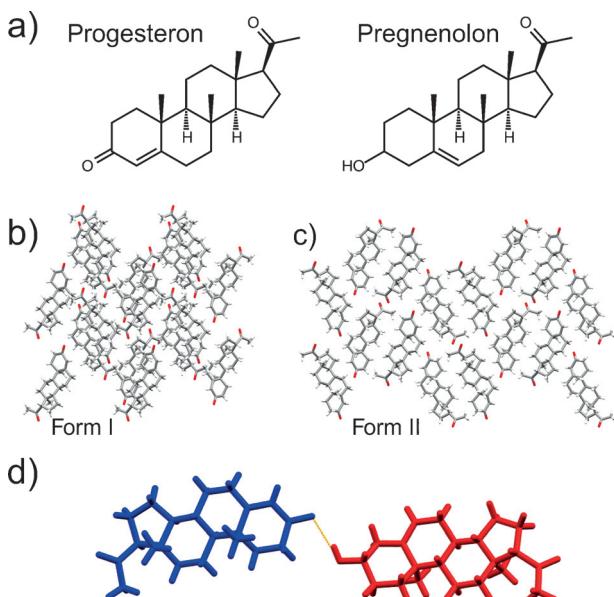
Trotz der Widersprüche in den beschriebenen Kristallisationsergebnissen wurde festgestellt, dass die Kristallisation von Sulfathiazol aus Wasser der Ostwaldschen Stufenregel<sup>[12]</sup> folgt, die besagt, dass das am wenigsten stabile Polymorph (**Form I**) als erstes entsteht und sich in die **Formen II** und **III** umwandelt, bevor die Umwandlung mit der Bildung der thermodynamisch stabilen **Form IV** endet.<sup>[63,65]</sup> Es wurde jedoch gezeigt, dass die Umwandlung (und das Verschwinden) der metastabilen **Form I** durch das Vorhandensein von Verunreinigungen in der Kristallisationslösung unterdrückt werden kann. Zur Klärung dieser Frage wurde eine als Nebenprodukt der Sulfathiazol-Synthese entstehende Verbindung (Ethamidosulfathiazol) in den Kristallisationsexperimenten eingesetzt. In Gegenwart von 10 Mol-% Ethamido-sulfathiazol wurde die metastabile **Form I** stabilisiert, wäh-

rend Mengen von 0.5–1.0 Mol-% ein Gemisch der vier **Formen I–IV** lieferten. Reine Lösungen und solche mit einem Verunreinigungsgehalt von 0.01 Mol-% lieferten **Form IV**.<sup>[65]</sup> Die Tatsache, dass Ethamidosulfathiazol die **Form I** stabilisiert, wurde damit erklärt, dass sich die Moleküle in die wachsenden Kristallflächen der **Form I** einfügen, ohne das Kristallwachstum zu unterbrechen. Andererseits wird das Wachstum der **Formen II, III** und **IV** durch die Anlagerung von Ethamidosulfathiazol an die wachsenden Kristallflächen gehemmt.

Obwohl Sulfathiazol-Polymorphe nicht „für immer“ verschwinden – im Gegensatz also zu einigen in diesem Aufsatz beschriebenen Polymorphen –, ist das Sulfathiazol-System aufgrund seiner Komplexität einzigartig. Wir erkennen daran klar, wie aus der Synthese einer Zielverbindung stammende Nebenprodukte deren Festkörperchemie grundlegend beeinflussen können.

### 3.9. Progesteron

Die Kristallstrukturvorhersage (CSP, crystal structure prediction) ist in den letzten zehn Jahren sehr erfolgreich geworden und wird immer häufiger zur Untersuchung von Molekülen zunehmender Komplexität genutzt.<sup>[66,67]</sup> In einer neueren Arbeit wurde vorgeschlagen, dass Progesteron (Abbildung 8a) als „reales“ System von pharmazeutischem Interesse als nützliche Modellverbindung zur Überprüfung von Kristallstrukturvorhersagen dienen könnte.<sup>[68]</sup> Das Steroid-Grundgerüst von Progesteron kommt in Hormonen und vielen Arzneimitteln vor. Steroide haben eine starre Struktur,



**Abbildung 8.** a) Molekülstrukturen von Progesteron und Pregnenolon. b) Kristallstruktur der **Form I** von Progesteron. c) Kristallstruktur der **Form II** von Progesteron. d) Kristallstruktur des 1:1-Kokrystals Progesteron:Pregnenolon (Progesteron blau, Pregnenolon rot). Die Kristallstrukturen in (b) und (c) sind entlang der kristallographischen *a*-Achse gezeigt.

und Progesteron ist ein vergleichsweise einfaches Beispiel eines Steroids. Darüber hinaus sind Steroide meist einfach zu kristallisieren und zeigen oft Polymorphie. Basierend auf diesen Kriterien wurde Progesteron als Modellverbindung für die Kristallstrukturvorhersage gewählt – ein vermeintlich gut bekanntes polymorphes System, das seit 70 Jahren in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert ist.

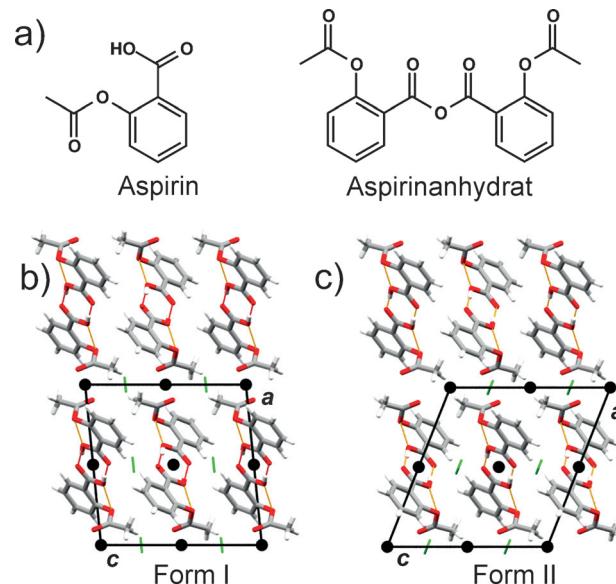
Die Vorhersagen fanden beide bekannten Polymorphe (**Formen I**<sup>[69]</sup> und **II**,<sup>[70]</sup> Abbildung 8b,c) in enantiomorphen Raumgruppen. Jedoch wiesen die Vorhersagen auf mehrere noch stabilere zentrosymmetrische Strukturen, von denen eine das globale Minimum ist. Diese niederenergetischste Struktur wurde letztlich durch Mischen von natürlichem (*nat*) Progesteron mit seinem Enantiomer, *ent*-Progesteron, kristallisiert. Als man mit der CSP-Studie begann, wurden zentrosymmetrische Strukturen zunächst nicht in Betracht gezogen, weil sie in der Natur nicht vorkommen. Die Ergebnisse waren aber so faszinierend, dass in der Folge eine experimentelle Suche nach einer racemischen Struktur unternommen wurde. Dabei zeigte sich, dass die metastabile, tiefschmelzende **Form II** von *nat*-Progesteron ein Beispiel eines verschwindenden Polymorphen ist, da Versuche zu ihrer Synthese bald scheiterten und Versuche zur Kristallisation von Polymorphen erratisch wurden. Daraufhin wurde versucht, das strukturverwandte Steroid Pregnenolon (Abbildung 8a) als Templat für Progesteron einzusetzen, mit dem Ergebnis der erfolgreichen Herstellung von **Form II**, einhergehend mit der Bildung eines 1:1-Progesteron:Pregnenolon-Kokrystals.<sup>[71]</sup> Die so hergestellte metastabile Form war über Zeiträume von Stunden bis zwei oder drei Monaten stabil.

Etwa um diese Zeit wurde bekannt, dass die Universität Innsbruck Proben beider Polymorphen in einem Archiv la-

gerte. Deren metastabiles Polymorph hatte sich in über 50 Jahren nicht umgewandelt! Die chemische Analyse der langlebigen **Form II**-Probe enthielt Verunreinigungen, die in der Probe von **Form I** nicht vorhanden waren, was die mögliche Rolle von Verunreinigungen/Additiven in der Stabilisierung metastabiler Kristallformen unterstreicht. Versuche wurden unternommen, die Verunreinigungsprofile der gelagerten Proben zu analysieren, um Anhaltspunkte für ein mögliches Dotieren von modernem, viel reinerem Kristallisationsmaterial zu gewinnen. Aufgrund der Komplexität der Verunreinigungsprofile der alten Proben blieben diese Versuche jedoch erfolglos.<sup>[72]</sup>

### 3.10. Die schwer auffindbare Form II von Aspirin

Aspirin (Acetylsalicylsäure, Abbildung 9a) ist ein weit verbreitetes Schmerzmittel, das als Thrombozytenaggregationshemmer oft in der Langzeitprävention zur Senkung des Herz- und Schlaganfallrisikos verschrieben wird.<sup>[73]</sup> Obwohl es schon vor über 150 Jahren synthetisiert wurde, war bis 2005 nur ein Polymorph<sup>[74]</sup> (**Form I**) des Aspirins bekannt. Eine mögliche Polymorphie von Aspirin wurde in den 60er und 70er Jahren eingehend untersucht und diskutiert,<sup>[75]</sup> die Existenz eines weiteren Polymorphen konnte aber nicht mit Sicherheit belegt werden.<sup>[76]</sup> In einer Studie aus den frühen 80er Jahren wurde beschrieben, dass Aspirin nach Kristallisation in Gegenwart von Aspirinanhydrid (Abbildung 9a) das charakteristische Diffraktogramm der **Form I** von Aspirin zusammen mit schwachen zusätzlichen Peaks zeigt.<sup>[77]</sup> Es wurde darauf geschlossen, dass diese Peaks vermutlich nicht zu einem neuen Aspirin-Polymorph gehören, sondern zu einer Verunreinigung in Form eines Kokristalls oder einer



**Abbildung 9.** a) Molekülstrukturen von Aspirin und Aspirinanhydrat. Kristallstrukturen von b) **Form I** und c) **Form II**. Die Kristallstrukturen in (b) und (c) sind entlang der kristallographischen *b*-Achse gezeigt. Die Inversionszentren sind durch schwarze Kreise dargestellt, grüne Pfeile markieren die 2-Schraubenachsen.

festen Lösung aus Aspirin und Salicylsäure.<sup>[77,78]</sup> Es vergingen über 30 Jahre, bis schließlich entdeckt wurde, dass diese „Verunreinigungsspeaks“ zu einem weiteren Polymorph gehören, nämlich der **Form II**.

Eine Computerstudie von 2004 ergab, dass die bekannte **Form I** die stabilste Form ist, es wurde aber auch die Existenz eines zweiten Polymorphs mit beinahe der gleichen Kristallgitterenergie vorhergesagt.<sup>[79]</sup> Die Unauffindbarkeit dieses Polymorphs wurde auf seine niedrige elastische Scherkonstante zurückgeführt, die auf eine niedrige Energiebarriere für die Umwandlung zu **Form I** hindeutet. In einer späteren Studie mit Aspirin-Kokristallen wurde dann das neue Polymorph, **Form II**, experimentell entdeckt.<sup>[80]</sup> Beim Versuch der äquimolaren Kokristallisation von Aspirin mit Levetiracetam entstanden Kristalle der **Form II**, und obwohl die kristallographischen Daten von relativ mangelhafter Qualität waren,<sup>[80,81]</sup> stimmte die daraus abgeleitete Struktur gut mit der berechneten Kristallstruktur des schwer auffindbaren niederenergetischen Polymorphs überein. **Form I** und **II** von Aspirin sind strukturell (und energetisch) sehr ähnlich.<sup>[79]</sup> Beide Formen enthalten zentrosymmetrische Aspirin-Dimere, die durch das Carbonsäure-Homosynthon verbunden sind. Die Dimere bilden zweidimensionale Schichten parallel zur kristallographischen *c*-Achse. Die beiden Formen unterscheiden sich in den relativen Positionen der benachbarten Dimerschichten und in den dazwischen befindlichen Symmetrieelementen (Abbildung 9b,c).

Bald nach der Erstentdeckung der **Form II** lieferten zwei Studien Hinweise darauf, dass es sich bei dieser zunächst beschriebenen **Form II** tatsächlich um eine verwachsene Phase handelt,<sup>[82]</sup> deren Domänen Strukturmerkmale der beiden **Formen I** und **II** enthalten.<sup>[83,84]</sup> Es sollte angemerkt werden, dass bis zu diesem Zeitpunkt kein Feststoff isoliert wurde, der ausschließlich Strukturmerkmale der **Form II** gezeigt hatte. Ferner wurde beschrieben, dass die verwachsene Phase nur gelegentlich durch Umkristallisation von frisch synthetisiertem Aspirin aus Acetonitril oder Tetrahydrofuran hergestellt werden konnte. Interessanterweise lieferten kommerziell erhältliche Proben, die unter den gleichen Bedingungen kristallisierten, nur Kristalle der **Form I**. Danach wurde entdeckt, dass die Diffraktogramme der verwachsenen Kristalle schwache Peaks aufweisen, die zu Aspirinanhydrat gehörten, was bedeutet, dass das Anhydrat eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der verwachsenen Phase gespielt haben musste.<sup>[78]</sup> Weitere Untersuchungen zeigten, dass die verwachsenen Kristalle mit Aspirinanhydrat als Impfsubstanz regelmäßig hergestellt werden konnten. Mit bis zu 10 Gew.-% Impfsubstanz wurden verwachsene Kristalle mit erheblichem Anteil an **Form-II**-Domänen erhalten, während schließlich durch Impfen von Aspirinlösungen mit 15 Gew.-% des Anhydrats phasenreine Chargen der schwer auffindbaren **Form II** zuverlässig hergestellt werden konnten.<sup>[78]</sup>

### 3.11. Der schwer auffindbare (Coffein)-(Benzoesäure)-Kokristall

Molekulare Kokristalle sind von großem Interesse in der Pharmazie und den Materialwissenschaften, insbesondere wegen ihres potentiellen Vermögens, die physikalisch-chemi-

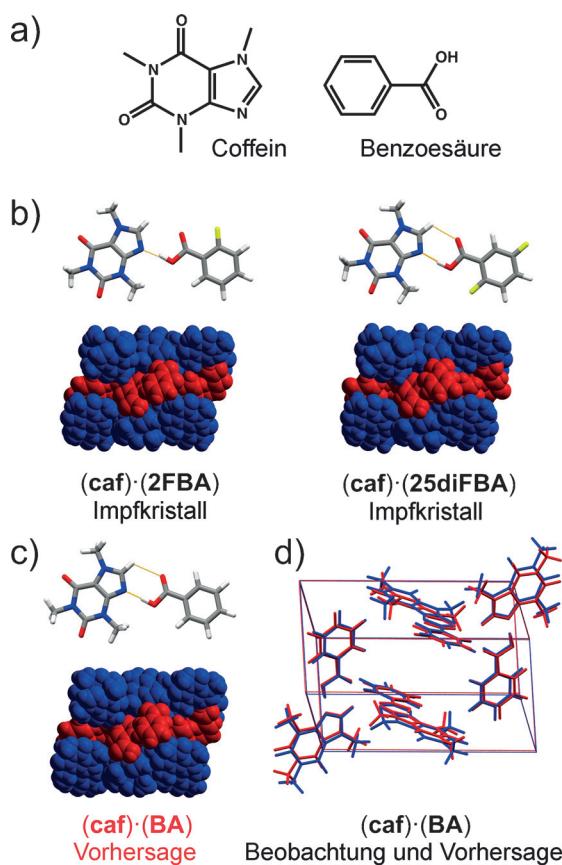
schen Eigenschaften zu modifizieren<sup>[85–97]</sup> und dabei die pharmazeutische Aktivität des Wirkstoffs aufrechtzuerhalten. Dieses enorme Interesse an Kokristallen führte zu der Entwicklung immer ausgefeilterer Kristallisierungsverfahren,<sup>[98,99]</sup> die für gewöhnlich in das Screening von Kokristallformen eines Wirkstoffkandidaten integriert werden. Wenn Versuche einer Kokristallisation erfolglos bleiben, kann nur schwer gesagt werden, ob der fehlende Erfolg an unglücklich gewählten experimentellen Bedingungen liegt oder ob sich aus thermodynamischen Gründen ein Kokristall gar nicht bilden kann, dass also die Energie des Kokristallgitters höher ist als die Gitterenergie der Einzelkomponenten.

Coffein ist eine bei der Untersuchung von pharmazeutischen Kokristallen häufig verwendete Modellverbindung, die Kokristalle mit Carbonsäuren bildet;<sup>[100,101]</sup> zugleich gibt es zahlreiche Berichte in der Literatur, dass Coffein keine Kokristalle mit Benzoesäure bildet.<sup>[102,103]</sup> Zum Beispiel wurden in einer jüngsten Studie die Bemühungen von vier Laboratorien geschildert, diesen schwer fassbaren Kokristall durch Trockenmahlen, flüssigkeitsunterstütztes Mahlen und lösungsvermittelte Phasenumwandlung herzustellen.<sup>[104]</sup> Nachdem alle Versuche erfolglos blieben, wurden CSP-Verfahren eingesetzt,<sup>[105,106]</sup> um die mögliche Existenz eines 1:1-Kokristalls von Coffein und Benzoesäure zu bewerten, mit dem Ergebnis, dass die Bildung dieses Kokristalls thermodynamisch günstig sein sollte.

Die CSP-Arbeit zielte auch auf die Identifizierung geeigneter heteronuklearer Keime für die Kokristallisation von Coffein und Benzoesäure. Es wurde vermutet, dass eine hohe kinetische Barriere die Entstehung des Kokristalls verhindert, und dass diese Barriere durch Einführung eines heteronukleären Keims, der mit dem anvisierten Kokristall strukturell oder epitaktisch übereinstimmt, überwunden werden könnte. Demzufolge wurden fluorierte Benzoesäuren als Keime verwendet, da deren molekulare Aggregate dem Coffein-Benzoesäure-Kokristall in Form und Größe ähnlich sind.

Die Überlegung hinter der Verwendung von fluorierten Benzoesäuren war der vergleichsweise geringe Größenunterschied zwischen den Van-der-Waals-Radien von Wasserstoff und Fluor.<sup>[107]</sup> Diese heteronukleäre Impfprozedur lieferte den anvisierten Kokristall in allen vier Laboratorien, in denen zuvor „impffreie“ Kristallisierungsversuche erfolglos geblieben waren (Abbildung 10). Sobald die heteronukleären Keime erst einmal in ein Laboratorium gebracht waren, wirkten sie – oder Keime des Produkt-Kokristalls – fortan als langlebige Laborverunreinigung und verursachten auch in unmessbar geringen Mengen Kokristallisation – ein Befund, der mit Wibergs<sup>[22]</sup> ursprünglicher Beobachtung im Einklang ist.

Die Suche nach dem Coffein-Benzoesäure-Kokristall zeigt, wie nützlich Kristallstrukturvorhersagen für eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Kokristallbildungen sind. Zugleich zeigt die Studie, dass die aktuellen Screeningverfahren für Kokristalle verbessert werden müssen, um das Auftreten von falsch negativen Ergebnissen zu verhindern, die die Entwicklung von funktionellen kristallinen Multikomponentenmaterialien hindern könnten. Die Studie zeigt auch Lücken in unserem aktuellen Verständnis der Keimbil-



**Abbildung 10.** a) Molekülstruktur von Coffein (caf) und Benzoësäure (BA). b) Kokristalle als heteronukleäre Keime: Kokristalle mit Coffein (caf), 2-Fluorbenzoësäure (2FBA) und 2,5-Difluorbenzoësäure (25diFBA). c) Vorhergesagte Kristallstruktur von (caf)·(BA) mit der niedrigsten Energie. d) Überlagerung der isomorphen Strukturen des vorhergesagten Kokristalls mit der niedrigsten Energie und des erhaltenen Kokristalls von (caf)·(BA) (rot: vorhergesagt, blau: beobachtet).

dungsvorgänge von Kokristallen auf und demonstriert, wie Laborverunreinigungen die Ergebnisse von Kristallisationsexperimenten beeinflussen können.

Bei einer verwandten Studie wurde kürzlich bewiesen, dass Impfen tatsächlich ein praktikables Verfahren zum Kristallisieren gewünschter Festkörper ist, die unter Umgebungsbedingungen nicht erhalten werden können. Insbesondere wurde ein Monohydrat des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure bei hohem Druck hergestellt und anschließend bei Umgebungsbedingungen, bei denen die Kristallisation in zahlreichen Versuchen erfolglos geblieben war, wiedergefunden. Die Hochdruckphase konnte dann immer wieder verwendet werden, um das schwer greifbare Hydrat bei Umgebungsbedingungen herzustellen.<sup>[108]</sup>

#### 4. Wiederauffinden verschwundener Polymorphe

Die Gibbsche Phasenregel besagt, dass bei einem gegebenen Wertepaar von Temperatur und Druck nur ein thermodynamisch stabiles Polymorph einer Substanz existiert. Dennoch ist die Koexistenz mehrerer Kristallformen möglich, wenn eine kinetische Stabilisierung vorliegt. Es kann also im

Prinzip gelingen, bei Umgebungsbedingungen mehrere Kristallformen herzustellen und existent zu halten.

Bei vielen der vorstehend beschriebenen Fälle von verschwundenen Polymorphen war die verschwundene Form die einzige bekannte, bis eine neue Form erschien – oft als Ergebnis des gleichen Verfahrens, das bis dahin die nun verschwundene Form lieferte hat. In den meisten Fällen bedeutet dies, dass von den bekannten Formen die neue Form die thermodynamisch bevorzugte ist, nicht notwendigerweise aber die unter diesen Bedingungen *stabilste Form*. Da die verschwundene Form hergestellt und charakterisiert worden ist (oft mehrmals und über lange Zeiträume), muss sie ihren eigenen festen Bereich im Phasenraum einnehmen, auch wenn es schwierig sein mag, sie wieder herzustellen. Der beinahe zwingende Schluss aus dieser Situation ist, dass die zweckmäßigste Strategie zum Wiedererlangen eines verschwundenen Polymorphen die Anwendung von kinetischen anstelle thermodynamischer Kristallisationsverfahren ist. Die Dominanz einer neuen Form ist oft auch das Ergebnis eines aggressiven Impfens mit dieser Form, was wiederum bedeutet, dass diese Keime bei der versuchten Herstellung der verschwundenen Form sorgfältig vermieden werden müssen. Die folgenden Beispiele sollen diese Grundgedanken veranschaulichen.

Eine der ersten detaillierten Studien von Konformationspolymorphie befasste sich mit dimorphem *p,p'*-Dichlorbenzylidenanilin.<sup>[109,110]</sup> Beide Formen wurden aus Ethanolösungen erhalten. Die metastabile trikline Form kristallisierte anfangs als transparente Nadeln mit einer ca. 4 Å langen Achse parallel zur Nadelachse. Spalten der Kristalle senkrecht zur Nadelachse induzierte eine Umwandlung zur orthorhombischen Form, die durch eine zunehmende Trübung des Kristalls und damit einhergehend dem Verlust an Einkristallinität zu erkennen war. Über einen vergleichsweise kurzen Zeitraum (d.h. einige Wochen) wurde es mit zunehmender Menge an im Labor vorhandener orthorhombischer Form immer schwerer, die trikline Form zu erhalten. Das Verfahren, mit dem schließlich die trikline Form recht zuverlässig (aber nicht immer!) hergestellt werden konnte, war die Herstellung einer maximal gesättigten Lösung in siedendem Ethanol (ein Becherglas schien besser zu sein als ein Erlenmeyer-Kolben) und sofortiges Überführen der Lösung in einen geschlossenen, frisch mit  $\text{CaCl}_2$  gefüllten Exsikkator unter Minimieren des Kontakts der Lösung mit der Laboratmosphäre, die zweifellos Keime der orthorhombischen Form enthielt. Diese Prozedur bestehend aus hoher Übersättigung, schnellem Abkühlen und starkem Trocknen durch  $\text{CaCl}_2$  bewirkte eine kinetisch kontrollierte Kristallisation. Auf diese Weise konnte die trikline Form recht zuverlässig erhalten werden, die daran anschließende Festkörperumwandlung in die orthorhombische Form ließ sich aber dennoch nicht verhindern.

Wir haben oben die Auffassung vertreten, dass ein Labor mit einer stabilen Form „angeimpft“ werden kann und es dann außerordentlich schwierig oder sogar unmöglich wird, die metastabile Form in dieser Laborumgebung wieder herzustellen. Im Wesentlichen sind zwei Auswege aus dieser Situation möglich – wenn auch nicht immer erfolgreich: 1) Ausweichen auf ein anderes Labor (es kann ein geogra-

phisch entfernter Standort notwendig sein) oder 2) gründliche Reinigung des Labors. Wir beschreiben ein Beispiel für jede dieser zwei Lösungen.

Im Jahr 1972 stellte einer von uns (J.B.) das Dimethyl-Analogon des oben beschriebenen Dichlorbenzylidenanilins her und fand, dass die Zellkonstanten mit den von Bürgi et al. vor vier Jahren beschriebenen identisch sind.<sup>[111]</sup> Als wir einige Monate später zum Durchführen der Kristallstrukturanalyse bereitstanden, waren die Kristalle nicht geeignet, und die Verbindung wurde unter Verwendung des gleichen Ethanol-Lösungsmittels wie für die vorherige Charge umkristallisiert. Die Prozedur lieferte einen neuen Polymorph. Während der nächsten zwei Jahre blieben zahlreiche Synthesen und Umkristallisationen zur Herstellung der ursprünglichen Kristallform erfolglos – stattdessen tauchte ein drittes Polymorph auf.

Zu diesem Zeitpunkt zogen wir in ein neues Labor um, das einige Kilometer von dem alten entfernt lag, in welchem die ersten Experimente durchgeführt wurden. Wir warben eine neue Studentin an (über Telefon) und wiesen sie an, neu erworbene Reagenzien und unbenutzte Glasgeräte in dem neuen Labor zu verwenden. Bereits ihr erster Versuch lieferte das ursprüngliche Polymorph.

Die andere Möglichkeit ist das Säubern des Labors von der unerwünschten Kristallform. Diese Strategie wurde von Nielsen und Borka für Benzocain:Pikrinsäure eingesetzt.<sup>[112]</sup> Das Material wurde in den 60er Jahren als Arzneibuchstandard verwendet. Es gibt eine höherschmelzende Form (162–163 °C), die aus der tieferschmelzenden (132 °C) durch wenigstens eine Stunde Trocknen bei 105 °C oder Vakuumtrocknen/Sublimation erhalten wurde. Sobald die höherschmelzende Form erhalten wurde, konnte die tieferschmelzende Form nicht mehr hergestellt werden. Die Autoren schreiben dazu: „Als Kuriosum sei erwähnt, dass nach dem Erhalt der stabilen Modifikation die metastabile Modifikation nicht mehr isoliert werden konnte... Es zeigte sich, dass nach dem Verwerfen aller Proben, Waschen der Ausrüstung und Labortische und 8–12 Tage warten die tieferschmelzende Modifikation wieder isoliert werden konnte. Dies wiederholte sich mehrmals in unseren Labors.“<sup>[112]</sup>

1999 begannen wir eine gründliche Neuuntersuchung dieses Systems mit Heiztisch-Mikroskopie,<sup>[16]</sup> wobei wir zusätzlich zu den beiden 1:1-Komplexen einen früher beschriebenen 2:1-Komplex und ein Hydrat eines 1:1-Komplexes bestätigen konnten.<sup>[113,114]</sup> In einer Reihe von sorgfältig geplanten Experimenten stellten wir zuerst die tieferschmelzende 1:1-Form aus einer gesättigten wässrigen Lösung bei 80 °C her, da Heiztisch-Experimente Hinweise lieferten, dass die tieferschmelzende Form oberhalb dieser Temperatur die stabile Form ist. So vermieden wir das Vorhandensein von Keimen der hochschmelzenden Form, die anschließend durch nichtwässrige Gelfusionskristallisation aus einer Lösung beider Komponenten in einem CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH-Lösungsmittelgemisch (3:1) hergestellt wurde. Der 2:1-Komplex wurde während eines Zeitraums von vier Wochen aus einem 1:1-Gemisch in Isopropylalkohol erhalten. Das 1:1-Hydrat wurde nach 48 h aus einer gesättigten wässrigen Lösung in einem verschlossenen, bis dahin unbenutzten Kolben bei 20 °C erhalten.

Der Übersichtsartikel von 1995 beschrieb unsere gemeinsame Erfahrung (in Zürich und Beer Sheva) mit p'-Methylchalcon. In den 1920er Jahren wurde die Verbindung von Weygand beinahe zehn Jahre lang mit Thermomikroskopie untersucht und in einer Übersicht von 1929 zusammenfassend beschrieben.<sup>[115]</sup> Viele Jahre lang war sie mit 13 Formen ein Kandidat für den „Weltrekord“ der Zahl beschriebener Polymorphe einer Verbindung (wenn auch ohne Strukturbestimmungen). Weygand unterschied sieben Modifikationen (die er „Hauptformen“ nannte), welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine monotrope Beziehung aufweisen. In unseren Händen, und im Einklang mit den Beobachtungen von Weygand, war es beinahe unmöglich eine der anderen Formen durch Standardverfahren der Lösungskristallisation zu erhalten, sobald die Keime der stabilsten höherschmelzenden Form (Schmp. 75 °C) im Labor vorhanden waren.

Es ist bekannt, dass in Abhängigkeit der Kristallisationsbedingungen unterschiedliche polymorphe Formen erhalten werden können.<sup>[17,116]</sup> p'-Methylchalcon<sup>[17]</sup> wird durch eine einfache Kondensationsreaktion hergestellt, sodass manche Synthesebedingungen – zumindest das Lösungsmittel und die Temperatur – problemlos variiert werden können. Wir führten die basekatalysierte Kondensationsreaktion mit dem geeigneten Keton und Aldehyd unter neun verschiedenen Bedingungen durch (drei Lösungsmittel: Methanol, Ethanol und 2-Propanol; drei Temperaturen: 20 °C, 4 °C und –13 °C) und erhielten fünf thermodynamisch instabile Formen direkt aus der Synthese.<sup>[17]</sup> Aufgrund ihrer Instabilität waren sie nur schwer zu charakterisieren, die Daten reichten aber aus, um die Formen klar identifizieren und unterscheiden zu können.

In vielen dieser Fälle von verschwundenen Polymorphen wandelt sich die alte Form, sofern sie erhalten werden kann, in die neue und vermutlich thermodynamisch stabilere Form um. Diese Situation ist aber keinesfalls universell. Im Fall von Ranitidinhydrochlorid können die beiden Formen im Wesentlichen unbeschränkt nebeneinander existieren, da es keinen einfachen Mechanismus für die Umwandlung zwischen den beiden gibt. Die Herstellung von **Form 1** in Gegenwart von Keimen der **Form 2** ist aber sehr schwierig.

In aktuellen Studien wurde die Verwendung manipulierter Oberflächen<sup>[117,118]</sup> und heteronukleärer Keime<sup>[119,120]</sup> zur Kristallisation spezifischer Polymorphe und das Auffinden neuer Formen beschrieben. Möglicherweise können derartige Ansätze auch zum Wiedererlangen von Polymorphen genutzt werden, die scheinbar „verschwunden“ sind.

Die Vielfalt an Möglichkeiten und Bedingungen in diesen Beispielen demonstriert, dass jedes Molekül und jede Kristallform einzigartig ist. Um das Phänomen der verschwundenen Polymorphe zu erkennen, und zu lernen, es zu überwinden und zu meistern, braucht es Geschick und Verständnis der Kristallchemie der betreffenden Verbindung.

## 5. Ausblick

Auf der Basis dieses Aufsatzes kann man eindeutig schlussfolgern, dass die Bildung von Polymorphen sowie deren Umwandlungen praktisch unvorhersagbar sind, und dass solche Umwandlungen die Entwicklung molekularer

Materialien für potentielle Wirkstoffe und Spezialchemikalien stark beeinträchtigen können. In Anbetracht des mittlerweile besseren Verständnisses der Festkörperchemie, ist es dennoch schwer begreiflich, wie und warum immer wieder neue Polymorphe auftauchen (und andere verschwinden), lange nachdem ein Kristallform-Screening vermeintlich abgeschlossen wurde. Der Punkt ist, dass niemals mit Gewissheit gesagt werden kann, dass die stabilste Form gefunden wurde; bestenfalls lässt sich ermitteln, welche der bekannten Formen die stabilste ist. Wie die oben diskutierten Fälle zeigen, kann eine neue (und meist stabilere) Form in jeder Entwicklungsstufe einer Verbindung (oder des Lebenszyklus eines Wirkstoffs) plötzlich auftauchen.

Wir verfügen heute über hochempfindliche Analyseinstrumente und automatisierte Plattformen zum Screening von Polymorphen. Vor 30–40 Jahren waren Hochdurchsatz-Screenings von Salzen und Polymorphen „nicht auf dem Radar“, und in der Wirkstoffentwicklung herrschte eine völlig andere Einstellung als heute. Nach der Erfahrung eines der Autoren (R.W.L.) hat man in der Vergangenheit zwar sehr wohl standardmäßig nach Polymorphen gesucht, dies aber nicht explizit als Screening durchgeführt. Im Verlauf der Erforschung und Entwicklung eines Medikaments arbeiteten früher große Teams qualifizierter Chemiker mit großem Einsatz an der Feinabstimmung eines Prozesses – von der ersten Synthese im Milligramm-Maßstab über die Pilotierung bis zur Produktion. Zeit und Ressourcen waren, in gewissem Maße, nicht das Problem. Viele derzeit auf dem Markt befindliche und immer noch hochprofitable Medikamente wurden auf diese „klassische“ Weise entwickelt und hergestellt.

Was hat sich verändert? Die hauptsächlichen Unterschiede der heutigen Produktentwicklung im Vergleich zu früher sind die verkürzten Zeitskalen für die Wirkstoffentwicklung (gewiss nicht im Einklang mit Begriffen von Kinetik und Kristallisation) und der Umstand, dass weit weniger qualifizierte Verfahrenschemiker beteiligt sind. Heute geht es um Effizienz und darum, von den technischen Entwicklungen der letzten zehn Jahre zu profitieren. Derartige Fortschritte wurden vor allem in der Entwicklung automatisierter Plattformen zum Polymorph-Screening gemacht, ebenso bei der Empfindlichkeit und Genauigkeit von automatisierten Analyseinstrumenten, der In-situ-Analyse und der Entwicklung von Algorithmen zur Mustererkennung (z.B. durch Vergleiche von Röntgen-Pulverdiffraktogrammen oder Raman-Spektren).

Es gibt keine Standardstrategie oder „narrensicheres“ Rezept für die Suche nach Kristallformen. Die Kombination von sorgfältig entworfenen, manuell durchgeführten Kristallisationsexperimenten mit einem automatisierten Hochdurchsatz-Screening kann die Wahrscheinlichkeit von unerwarteten polymorphen Umwandlungen verringern, aber nicht völlig ausschließen, ganz gleich ob nun hochreine oder unreinigte Materialien eingesetzt werden. Alle leicht verfügbaren „signifikanten“ Nebenprodukte, die bei der Synthese einer Zielverbindung entstehen, sollten zur Verwendung als Keime und Additive in Betracht gezogen werden. Es besteht ein Bedarf, Kristallisationsansätze auf mögliche Phasenumwandlungen unter Stressbedingungen zu untersu-

chen (z.B. extreme Feuchtigkeit, Temperatur und Druck), um ein stärkeres Vertrauen in die Stabilität eines Produkts zu bekommen, nachdem es den kontrollierten Laborbereich verlassen hat. Ferner sollten Screening- und Festkörperstudien während der gesamten Lebensdauer eines Medikaments oder einer Spezialchemikalie in Betracht gezogen werden, um das mögliche Auftauchen fester Phasen festzustellen, die beträchtliche Zeiten für die Nukleation benötigen können.

CSP-Verfahren<sup>[67, 105, 106]</sup> erweisen sich als zunehmend geeigneter Leitlinien für die Suche nach neuen Kristallformen vorzugeben,<sup>[66, 121–127]</sup> und sollten wann immer möglich bei Festkörper-Screenings herangezogen werden, am besten in Kombination mit wissensbasierten Berechnungen von Wasserstoffbrückeneigenschaften.<sup>[128–131]</sup> CSP-Methoden wurden jüngst erfolgreich verwendet, um die Kristallstruktur eines submikrometergroßen Kristallits in der Matrix eines anderen Polymorphs zu bestimmen (in Pikogramm-Mengen vorliegend).<sup>[132]</sup> Es ist vorstellbar, dass CSP-Methoden die strukturelle Charakterisierung kleiner molekularer Verunreinigungen ermöglichen könnten, die als Kristallkeime für die Entstehung unerwarteter Kristallformen wirken könnten.

Die mit der Entwicklung von Medikamenten und Spezialchemikalien einhergehenden Prozesse haben sich in den letzten ein bis zwei Jahrzehnten radikal geändert. Die Vorgehensweise beim Partikel-Engineering, beim Wirkstoffdesign, aber auch bei vergleichsweise „unmodernen“ Labortätigkeiten wie Filtrations- und Trocknungsprozessen haben sich dramatisch fortentwickelt. Alle diese Verfahrensmodifikationen führen potenzielle Interferenzen ein, die zu neuen festen Phasen führen könnten.

Während der technologische Fortschritt beim Morphologie-Screening, bei Analyseinstrumenten und bei In-silico-Ansätzen weit vorangeschritten ist, sind wir doch oftmals noch gezwungen, zu der Frage eines besseren Verständnisses der Grundlagen von Kristallkeimbildung und Kristallwachstum zurückzukehren. Werden uns die Launen der Polymorphie und Kristallisation in 20 Jahren immer noch überraschen – oder wird sich bis dann alles geklärt haben?

## Anhang

Im folgenden Anhang dokumentieren wir Auszüge aus Gerichtsverhandlungen zum Fall des Paroxetinhydrochlorids, mit denen wir die komplexe Beziehung zwischen Wissenschaft und Gesetzgebung illustrieren wollen. Obwohl hier keine formal wissenschaftlichen Aspekte der Polymorphie diskutiert werden, veranschaulichen diese Schilderungen einige wichtige Aspekte des Phänomens verschwundener Polymorphe.

Wie bereits beschrieben, zog sich der Rechtsstreit um Paxil® (Paroxetinhydrochlorid) (SmithKline Beecham gegen Apotex) über beinahe acht Jahre, bevor der US Supreme Court letztlich die Anhörung des Falls ablehnte. Eine zentrale Rolle in dem Fall spielten die Sachverhalte des Animpfens und der Inhärenz, die beide eng mit dem Phänomen der verschwundenen Polymorphe zusammenhängen. In einer Reihe von Fällen wurden Aussagen der Zeugen (wie in den Prozessaussagen protokolliert) und Stellungnahmen des

Richters (aus seiner Urteilsbegründung in erster Instanz) in Sekundärpublikationen nicht präzise zitiert oder falsch interpretiert. Der Vollständigkeit halber sei vermerkt, dass einer von uns (J.B.) als Zeuge vor Gericht im Namen von SmithKline Beecham auftrat.

Wir oben erwähnt, hatte Richter Posner den Patentanspruch für „kristallines Paroxetinhydrochloridhemihydrat“ für gültig befunden. Er befand aber auch, dass Apotex das Patent nicht verletzte, da das vermarktete Anhydrat-API keinen „hohen zweistelligen“ Prozentsatz an Hemihydrat aufwies und Apotex keinen Gewinn aus den vorhandenen Mengen an Hemihydrat zog. Nachstehend beschreiben wir die Ereignisse nach dem Urteilsspruch, und wie der Spruch sowie die Entscheidung des Federal Circuit von der Fachpresse interpretiert wurden.

Hinsichtlich des Animpfvorgangs gab es unwidersprochene Belege, dass Branford Chemicals (die Apotex-Tochtergesellschaft, die den API herstellte) ihre Forschung an der Verbindung mit dem Hemihydrat begonnen hatte, sodass die genutzte Produktionsanlage mit der **Form 1** geimpft war. Richter Posner befand, dass dort eine Umwandlung des Anhydrats in das Hemihydrat stattfand:

*„Es ist wahrscheinlich, dass in einer geimpften Anlage etwas von dem Anhydrat in Hemihydrat umgewandelt wird, wenn das Anhydrat der Luft ausgesetzt wird; die Produktionsanlage von BCI ist geimpft; und das dort hergestellte Anhydrat ist nicht-entfeuchteter Luft ausgesetzt, bevor es die Anlage verlässt. Die Beweise reichen aus, um den Schluss zu stützen, dass BCI zumindest kleine Mengen des Hemihydrats erzeugen wird, wenn dem Unternehmen die Herstellung des Anhydrats erlaubt ist.“*

Richter Posner nahm dann Bezug auf die Menge an Hemihydrat und die Möglichkeiten, dieses nachzuweisen:

*„In der Summe bin ich nicht davon überzeugt, dass Apotex ein Anhydrat produzieren wird, das ausreichende Mengen Hemihydrat enthalten wird, um mit den 1985 verwendeten Verfahren nachweisbar zu sein.“*

1985 war das Jahr der Patentanmeldung des Hemihydrats, es bleibt aber unklar, weshalb sich Richter Posner in seiner Begründung auf das Jahr 1985 beschränkte. Das Patentrecht schränkt Nachweismethoden nicht auf die zum Zeitpunkt der Erfindung verfügbaren Verfahren ein, insbesondere in diesem Fall, in dem der Patentanspruch einfach „kristallinem Paroxetinhydrochloridhemihydrat“ galt. Wie oben dargelegt, widersprach der Federal Circuit Richter Posner Feststellung der Nichtverletzung, stufte aber den Patentanspruch als inhärent vorweggenommen und damit ungültig ein.

Im Verlauf des Verfahrens befragte Richter Posner den Anwalt von SmithKline Beecham, ob ein einziger Kristall des Hemihydrats im Anhydrat-API das Patent verletzen würde. Die Antwort war, dass dies im Prinzip so sei (nach formaler Auslegung des Patentrechts), dass aber der Fall auf beträchtlichen Beweismitteln gründete, denen zufolge viele von Apotex' Chargen eine Umwandlung erfahren hatten und es daher sehr wahrscheinlich war, dass sich spätere Chargen ebenfalls umwandeln – und zwar in wesentlich größeren Mengen als ein einziger Kristall.

Im Berufungsverfahren stimmte der Federal Circuit der Auslegung des Patentsanspruchs von SmithKline Beecham zu:

*„Nichts in dem Patent '723 beschränkt diese Strukturverbindung auf ihre gewerblichen Ausführungsformen,“*

und kippte damit Richter Posners Spruch bezüglich dieser Frage. Obendrein befand der Federal Circuit, dass Apotex das Patent für **Form 1** verletzte:

*„Beim Lesen von Claim 1 im Kontext der intrinsischen Beweise kann man sich der Tatsache nicht entziehen, dass der Patentanspruch, ohne Einschränkung, das Paroxetinhydrochlorid(PHC)-Hemihydrat in sich begreift – eine Kristallform des Paroxetinhydrochlorids, die ein Molekül gebundenen Wassers auf zwei Moleküle Paroxetinhydrochlorid in der Kristallstruktur enthält.“*

In anderen Worten würde also im Prinzip sogar ein einziger Kristall das Patent verletzen. Damit hatte der Federal Circuit bestätigt, dass Apotex das Patent verletzte.

Im Berufungsverfahren am Federal Circuit waren zwei von Apotex' Argumenten in diesem Kontext relevant. Ersstens griff Apotex die getroffene Feststellung einer Umwandlung als eindeutig falsch an; zweitens argumentierte Apotex hinsichtlich des Impfens:

*„In der Summe hat die offenkundige Faszinertheit des Gerichts von der Impftheorie zu einer Feststellung geführt, die nach Alchemie schmeckt, nicht nach Chemie.“*

Zum Zeitpunkt des Verfahrens existierten immer noch falsche Vorstellungen darüber, was ein „verschwundener Polymorph“ sei, wie die folgende Debatte im Gerichtssaal belegt:

**Frage:** „Okay. Nach Ihrer Theorie, Dr. Bernstein, dass also sobald das Hemihydrat hergestellt wurde, Keime des Hemihydrats jedes weitere produzierte Paroxetinhydrochlorid kontaminieren, würde jeder, der Ferrosans Patent '196 in den Vereinigten Staaten anwendet, das Hemihydrat produzieren, nachdem die HP23- und HP24-Chargen [die ersten Chargen von SmithKline Beechams **Form 1**] in die Vereinigten Staaten geschickt wurden, richtig?“

**Antwort:** „Nein, das ist nicht richtig. Das ist nicht meine Sicht der Dinge. Wie Sie bereits früher herausgestellt haben, besagt der letzte Satz in meiner Veröffentlichung, dass man, wenn man etwas einmal hergestellt hat, in der Lage sein sollte, es wieder herzustellen. Ich sage also nicht, dass das Anhydrat nicht mehr hergestellt werden kann. Was ich gesagt habe ist, dass nachdem das Anhydrat hergestellt wurde und es Keime und Wasser ringsherum gibt, eine Umwandlung sehr wahrscheinlich ist, und ich glaube, dass Sie eine klare Unterscheidung zwischen der Herstellung und dem Umwandlungsvorgang machen müssen. Dies sind zwei verschiedene Vorgänge. Ich habe nie gesagt, es könnte nicht hergestellt werden.“

Im April 2004 hob der Federal Circuit Richter Posners Urteil auf und stellte fest, dass „jegliche Menge an kristallinem Paroxetinhydrochloridhemihydrat ohne weitere Einschränkung ... Claim 1 verletzt.“ Dennoch befand der Federal Circuit Claim 1 für ungültig, und zwar auf dem Rechtsgrund, dass die von SmithKline Beecham durchgeföhrten klinischen Versuche eine „öffentliche Nutzung“ darstellten.

Einer der Berufungsrichter äußerte zudem die Auffassung, Claim 1 sei deshalb ungültig, weil sich eine Kristallform

ohne menschliches Eingreifen in eine stabilere Form umwandle und dies einen „natürlich stattfindenden Prozess“ darstelle. Die beiden anderen Richter verwiesen aber diese Sichtweise, da die Kristallverbindung eine synthetische, künstlich hergestellte Verbindung und damit eine durch ein Patent schützbare „Stoffzusammensetzung“ sei.

Gegen diese Entscheidung wurde im Juni 2004 vor dem Full Court (fünfzehn Richter) Berufung eingelegt. Der Full Court hob das Argument der „öffentlichen Nutzung“ auf und verwies den Fall an den vorige Ausschuss zurück. Im April 2005 befand der Ausschuss den Patentanspruch erneut für ungültig, diesmal aber mit der Begründung der inhärenten Vorwegnahme.

*„Da die Aufzeichnungen klare und überzeugende Beweise enthalten, dass die Herstellung des PHC-Anhydrats nach Patent '196 [Ferrosans ursprüngliches Anhydrat] zwingend zu wenigstens Spurenmengen von PHC-Hemihydrat führt, urteilt dieses Gericht, dass Patent '196 inhärent den Anspruch von Patent '723 vorwegnimmt...“*

Wie oben erwähnt, bedeutet der Begriff *Inhärenz* in der US-amerikanischen Gesetzgebung *unveränderlich* oder *unvermeidbar*. Um zu einem solchen Schluss zu gelangen, müsste der Federal Circuit überzeugt werden, dass die **Form 1** existierte, bevor SmithKline Beecham Ende 1984 deren Entdeckung bekanntgab. Um die Beweislage für das Vorhandensein von „wenigstens Spurenmengen des PHC-Hemihydrats“ zu beleuchten, müssen wir zum Verhandlungsprotokoll und Richter Posners Befragung von Sachverständigen beider Seiten zurückkehren.

Es folgt der betreffende Auszug aus dem Protokoll des Dialogs zwischen Richter Posner und dem Sachverständigen von SmithKline Beecham:

**Frage:** „Dr. Bernstein, ich habe einige Fragen. Am Freitag sagten Sie, dass es vor dem Dezember 1984 kein Hemihydrat gab. Tatsächlich sagten Sie heute, Sie seien absolut überzeugt, dass es keines gab. Ich verstehe das nicht. Ich nehme an, Sie meinen, es gab kein nachweisbares Hemihydrat, nicht wahr?“

**Antwort:** „Nun, Euer Ehren, was die Geschichte nach dem Dezember '84 anbelangt: Wenn es Standorte gab, an denen eindeutig Hemihydrat vorhanden war und dort Wasser verfügbar war, dann gab es eine hohe, sehr hohe Wahrscheinlichkeit der Umwandlung. Die Tatsache, dass es vor 1984 niemals irgendeinen Hinweis auf das Hemihydrat gegeben hatte und keine Hinweise auf eine Umwandlung vor dem Dezember 1984, bedeutet für mich, dass es nicht existierte – und das ist eine Situation ähnlich wie ich sie für mein eigenes Labor beschrieben habe (im Übersichtsartikel von 1995).“

Tatsächlich hatten unbestrittene Daten aus beschleunigten Stabilitätstests des Anhydrats bei 40 °C und 75 % relativer Feuchtigkeit über einen Zeitraum von mehreren Monaten im Jahr 1982 keine Hinweise auf eine Umwandlung zum Hemihydrat erbracht. Sogar Richter Posner fasste in seinem Urteilsspruch zusammen:

*„Erstens, eine 1980 bei Ferrosan hergestellte Charge des Anhydrats hatte sich trotz Aufbewahrung an einem heißen und feuchten Ort (je größer die Hitze – knapp unter dem Schmelzpunkt natürlich – und die Feuchtigkeit, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit der Umwandlung von der wasserfreien Form in das Hemihydrat) nach drei Jahren immer noch nicht*

*in die Hemihydratform umgewandelt, was nahelegt, dass die Charge nicht angeimpft war und dass daher bis 1980 keine Keime vorhanden waren. Und die Charge HP22 [aus der Pilotanlage], die nur Wochen vor HP23 hergestellt wurde, enthielt kein nachweisbares Hemihydrat, während HP23 vollständig das Hemihydrat war.“*

Und Richter Posner fasste die Aussage von Terry Threlfall, Apotex' Zeuge in diesem Sachverhalt, zusammen:

*„Dr. Terence Threlfall, Apotex' Sachverständiger zur Polymorphie, sagte im Widerspruch zu Bernstein aus, dass die wasserfreie und die Hemihydratform von Paroxetin fröhlich nebeneinander existieren können. Anhaltspunkte für diese Auffassung gibt es in dem von SmithKline Beecham selbst vorgetragenen Beweismaterial – mehr dazu später –, dass nämlich einiges von Apotex' wasserfreiem Produkt kleine Mengen an Hemihydrat enthält, ohne dass der Rest sich umwandelt. Mit anderen Worten kann ein Gemisch von Anhydrat und Hemihydrat, wie von Threlfall ausgesagt, in einem Gleichgewicht vorliegen, und in diesem Fall können die ersten von Ferrosan hergestellten Paroxatin-Chargen nicht-nachweisbare Mengen des Hemihydrets enthalten haben. Im Lichte dieser Beweislage ist Dr. Bernsteins absolute Gewissheit, dass das Halbhydrat vor dem Dezember 1984 nicht existierte, nicht haltbar. Niemand weiß, wann die Hemihydratform des Paroxetins zu existieren begann, obwohl es eine vernünftige Schlussfolgerung sein kann, dass sie bis dahin nicht in einer nachweisbaren Menge existierte.“*

Die Meinung, dass das Hemihydrat vor Dezember 1984 nicht existierte, mag in Richter Posners Sicht unhaltbar gewesen sein, es gab aber absolut keine Daten oder wissenschaftlichen Belege, die für eine Existenz sprachen. Erhärtert wurde diese Ansicht durch spätere Beobachtungen, wonach das Anhydrat zur Umwandlung neigte, sowie durch das Fehlen jeglichen Hemihydrets in der 1980 produzierten Charge. Bezüglich der Existenz oder Nichtexistenz von Kristallformen scheint es unstrittig und entgegen den Normen wissenschaftlicher Argumentation, dass man nicht behaupten kann, eine Kristallform zu haben, für die es absolut keine physikalischen oder chemischen Beweise für ihre Existenz gibt – und bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nie gegeben hat. Insbesondere mit Blick auf die Ergebnisse der beschleunigten Stabilitätstests kann die Tatsache, dass sich nach dem Zeitpunkt des Auftauchens manche Chargen nicht wandelten, nicht als Beweis dafür dienen, dass das Hemihydrat vor seiner eigentlichen positiven Entdeckung Ende 1984 existierte.

Weiterhin diskutierte Richter Posner die Situation nach dem Dezember 1984, als es wahrscheinlich war, dass an Produktionsstandorten des Hemihydrets Keime existierten. Das Nichtstattfinden einer Umwandlung, auch in Gegenwart von Keimen, ist kein Beweis seiner Argumentation für die Zeit vor dem Dezember 1984. Ob Umwandlung stattfand oder nicht, hing von der Menge an Wasser (oder Feuchtigkeit), der Temperatur und dem Druck ab. Wenn die Kombination dieser Faktoren nicht ausreichte, würde keine Umwandlung stattfinden. In den beschleunigten Stabilitätstests von 1980 an einer Reihe von Proben waren sie fast sicher ausreichend gewesen.

Dieser Anhang und einige der im Text zitierten Beispiele sind Beleg für die komplexe Beziehung zwischen Wissenschaft und Gesetz – ein „merkwürdiges Gespann“, wie es genannt wurde –, insbesondere zwischen der wissenschaftlichen Methode und wissenschaftlicher Argumentation auf der einen Seite und juristischer Argumentation auf der anderen. Diese dynamische Beziehung wurde in einer Reihe von Monographien erörtert<sup>[133–138]</sup> und wird sicher auch in Zukunft zu Diskussionen zwischen Juristen und Wissenschaftlern führen.

Auf Seiten der wissenschaftlichen Fachwelt brachte Peter Huber die Standards auf den Punkt:

„Der beste Test auf Gewissheit ist gute Wissenschaft – die Wissenschaft der Veröffentlichung, des Reproduzierens und des Verifizierens, die Wissenschaft des Konsens und der Begutachtung; die Wissenschaft der Newton, Galileo, Gauß, Einstein, Feynman, Pasteur und Sabin; die Wissenschaft, welche die Pocken, Polio und Tuberkulose ausrottete; die Wissenschaft, die Antibiotika und Impfstoffe erschuf. Oder sie ist zumindest der beste Test auf Gewissheit, die sich der menschliche Verstand bisher erdacht hat.“<sup>[133]</sup>

## Danksagung

D.K.B. dankt dem University College London für finanzielle Förderung und Unterstützung. J.B. dankt Howard Levine für juristische Beratung und Akteneinsicht. R.W.L. dankt dem kürzlich verstorbenen Betreuer seiner Diplomarbeit und Dissertation Professor Norman Sheppard FRS für viele inspirierende Unterhaltungen und Unterstützung. Ebenfalls danken wir Dr. Doris Braun und Dr. Christoph G. Salzmann für Hilfe mit der deutschen Übersetzung sowie Dr. Terry L. Threlfall, dass er uns auf den DMP543-Fall aufmerksam machte.

**Zitierweise:** Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 6972–6993  
Angew. Chem. **2015**, *127*, 7076–7098

- [1] D. Yan, D. G. Evans, *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 46–57.
- [2] M. Gsänger, J. H. Oh, M. Könemann, H. W. Höffken, A.-M. Krause, Z. Bao, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 740–743; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 752–755.
- [3] N. Schultheiss, A. Newman, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2950–2967.
- [4] Z. Hao, A. Iqbal, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 203–213.
- [5] P. Erk, H. Hengelsberg, M. F. Haddow, R. van Gelder, *Cryst. EngComm* **2004**, *6*, 474–483.
- [6] D.-K. Bučar, J. A. Elliott, M. D. Eddleston, W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 249–253; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 251–255.
- [7] *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: Rolf Hilfiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [8] J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, New York, **2002**.
- [9] *Solid State Characterization of Pharmaceuticals* (Hrsg.: R. A. Storey, I. Ymén), Wiley-Blackwell, Chichester, **2011**.
- [10] J. Bernstein in *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: Rolf Hilfiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 365–384.
- [11] Ö. Almarsson, M. L. Peterson, M. Zaworotko, *Pharm. Pat. Anal.* **2012**, *1*, 313–327.
- [12] W. F. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1897**, *22*, 289–330.
- [13] N. Blagden, R. J. Davey, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 873–885.
- [14] R. J. Davey, S. L. M. Schroeder, J. H. ter Horst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2166–2179; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2220–2234.
- [15] J. D. Dunitz, J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 193–200.
- [16] J.-O. Henck, J. Bernstein, A. Ellern, R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1834–1841.
- [17] J. Bernstein, J. O. Henck, *Cryst. Eng.* **1998**, *1*, 119–128.
- [18] I. Barsky, J. Bernstein, P. W. Stephens, K. H. Stone, E. Cheung, M. B. Hickey, J.-O. Henck, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *8*, 63–70.
- [19] J. Bernstein, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 632–650.
- [20] J. Bernstein, *Trans. Am. Crystallogr. Assoc.* **2013**, *43*, 87–96.
- [21] J. D. Dunitz, V. Schomaker, K. N. Trueblood, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 856–867.
- [22] K. B. Wiberg, *Laboratory Technique in Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, **1960**.
- [23] J. W. Mullin, *Crystallization*, 3. Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford, **1993**.
- [24] Lit. [8], S. 91, Fußnote 5.
- [25] B. J. Price, J. W. Clitherow, J. Bradshaw, US 4128658A, **1978**.
- [26] T. Ishida, Y. In, M. Inoue, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1990**, *46*, 1893–1896.
- [27] M. Mirmehrabi, S. Rohani, K. S. K. Murthy, B. Radatus, *J. Cryst. Growth* **2004**, *260*, 517–526.
- [28] A. Hempel, N. Camerman, D. Mastropaoletto, A. Camerman, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2000**, *56*, 1048–1049.
- [29] A. J. Cruz-Cabeza, J. Bernstein, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2170–2191.
- [30] E. R. Berndt, L. T. Bui, D. H. Lucking-Reiley, G. L. Urban in *The Economics of New Goods (National Bureau of Economic Research Studies in Income and Wealth)*, Bd. 58 (Hrsg.: T. F. Bresnahan, R. J. Gordon), University of Chicago Press, Chicago, **1996**, S. 277–328.
- [31] Glaxo, Inc. gegen Novopharm Ltd., verhandelt am U.S. District Court for the Eastern District of North Carolina, Raleigh Division Nr. 91-759-CIV-5-BO.
- [32] J. Bauer, S. Spanton, R. Henry, J. Quick, W. Dziki, W. Porter, J. Morris, *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 859–866.
- [33] S. R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauer, B. A. Narayanan, M. Soldani, D. Riley, K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 413–417.
- [34] Abbott Laboratories, PR Newswire, **1998**.
- [35] J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1555–1573; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1689–1708.
- [36] D. C. Grove, G. L. Keenan, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 97–99.
- [37] A. Burger, R. Ramberger, *Microchim. Acta* **1979**, *72*, 259–271.
- [38] P. T. A. Galek, F. H. Allen, L. Fábián, N. Feeder, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 2634–2639.
- [39] Abbott Laboratories, PR Newswire, **1999**.
- [40] S. L. Morissette, S. Soukasene, D. Levinson, M. J. Cima, Ö. Almarsson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 2180–2184.
- [41] A. Mukherjee, P. Grobelny, T. S. Thakur, G. R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2637–2653.
- [42] AIDS Physicians Website: <http://www.iapac.org>.
- [43] R. D. Barnes, M. W. Wood-Kaczmar, A. D. Curzons, I. R. Lynch, J. E. Richardson, P. C. Buxton, US 4721723A, **1988**.
- [44] W. A. Rakoczy, D. M. Mazzochi, *J. Generic Med.* **2006**, *3*, 131–139.
- [45] P. C. Buxton, I. R. Lynch, J. M. Roe, *Int. J. Pharm.* **1988**, *42*, 135–143.
- [46] SmithKline Beecham Corp. und Beecham Group, P.L.C. gegen Apotex Corp., Apotex, Inc. und Torpharm, Inc., United States District Court, N.D. Illinois, Eastern Division Nr. 98 C 3952; 193 F.R.D. 530 (N.D. Ill. 2003).
- [47] M. F. Pina, J. F. Pinto, J. J. Sousa, L. Fábián, M. Zhao, D. Q. M. Craig, *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 3515–3525.

- [48] A. Breitenbach, EP 1490052 B1, **2003**.
- [49] H. H.-M. Wolff, L. Quere, J. Riedner, EP 2215072A2, **2010**.
- [50] CCDC-Nr. RALMOG.
- [51] CCDC-Nr. RALMOG01.
- [52] J. A. Pesti, R. J. Chorvat, G. F. Huhn, *Chem. Innovation* **2000**, 30, 28–37.
- [53] J. A. Pesti, G. F. Huhn, J. Yin, Y. Xing, J. M. Fortunak, R. A. Earl, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7718–7722.
- [54] M. Prashad, P. Sutton, R. Wu, B. Hu, J. Vivelio, J. Carosi, P. Kapa, J. Liang, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 878–882.
- [55] C. A. Fink, G. M. Ksander, P. J. Kukkola, E. M. Wallace, M. Prashad, US 6197798 B1, **2001**.
- [56] G. J. Kruger, G. Gafner, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1971**, 27, 326–333.
- [57] G. J. Kruger, G. Gafner, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1972**, 28, 272–283.
- [58] F. V. Babilev, V. K. Belsky, Y. A. Simonov, A. P. Arzamastsev, *Khim. Farm. Zh.* **1987**, 21, 1275–1280.
- [59] F. C. Chan, J. Anwar, R. Cernik, P. Barnes, R. M. Wilson, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 436–441.
- [60] D. S. Hughes, M. B. Hursthouse, T. Threlfall, S. Tavener, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1999**, 55, 1831–1833.
- [61] A. L. Bingham, D. S. Hughes, M. B. Hursthouse, R. W. Lancaster, S. Tavener, T. L. Threlfall, *Chem. Commun.* **2001**, 603–604.
- [62] M. R. Abu Bakar, Z. K. Nagy, C. D. Rielly, S. E. Dann, *Int. J. Pharm.* **2011**, 414, 86–103.
- [63] N. Blagden, R. J. Davey, H. F. Lieberman, L. Williams, R. Payne, R. Roberts, R. Rowe, R. Docherty, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 94, 1035–1044.
- [64] T. L. Threlfall, *Eur. Pharm. Rev.* **2014**, 19, 24–29.
- [65] N. Blagden, R. J. Davey, R. Rowe, R. Roberts, *Int. J. Pharm.* **1998**, 172, 169–177.
- [66] S. L. Price, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2013**, 69, 313–328.
- [67] S. L. Price, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2098–2111.
- [68] R. W. Lancaster, P. G. Karamertzanis, A. T. Hulme, D. A. Tocher, D. F. Covey, S. L. Price, *Chem. Commun.* **2006**, 4921–4923.
- [69] H. Campsteyn, L. Dupont, O. Dideberg, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1972**, 28, 3032–3042.
- [70] E. Foresti Serantoni, A. Krajewski, R. Mongiorgi, L. Riva de Sanverino, R. Cameroni, *Cryst. Struct. Commun.* **1975**, 4, 189–192.
- [71] R. W. Lancaster, P. G. Karamertzanis, A. T. Hulme, D. A. Tocher, T. C. Lewis, S. L. Price, *J. Pharm. Sci.* **2007**, 96, 3419–3431.
- [72] R. W. Lancaster, L. D. Harris, D. Pearson, *CrystEngComm* **2011**, 13, 1775–1777.
- [73] D. Pawar, S. Shahani, S. Maroli, *Hong Kong Med. J.* **1998**, 4, 415–418.
- [74] P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc.* **1964**, 6036–6048.
- [75] L. Borka, J. K. Halebian, *Acta Pharm. Jugosl.* **1990**, 40, 71–94.
- [76] H. Bundgaard, *J. Pharm. Pharmacol.* **1974**, 26, 535–540.
- [77] B. Jerslev, U. Lund, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.* **1981**, 9, 61.
- [78] A. D. Bond, K. A. Solanko, S. Parsons, S. Redder, R. Boese, *CrystEngComm* **2011**, 13, 399–401.
- [79] C. Ouvrard, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **2004**, 4, 1119–1127.
- [80] P. Vishweshwar, J. A. McMahon, M. Oliveira, M. L. Peterson, M. J. Zawortko, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16802–16803.
- [81] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 615–617; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 621–624.
- [82] Für eine Beschreibung von verwachsenen Kristallen, siehe: P. Coppens, K. Maly, P. Vaclav, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Inc. Non-linear Opt.* **1990**, 181, 81–90.
- [83] A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 618–622; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 625–630.
- [84] E. J. Chan, T. R. Welberry, A. P. Heerdegen, D. J. Goossens, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2010**, 66, 696–707.
- [85] J. W. Steed, *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, 34, 185–193.
- [86] O. Bolton, A. J. Matzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8960–8963; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9122–9125.
- [87] D.-K. Bučar, S. Filip, M. Arhangelskis, G. O. Lloyd, W. Jones, *CrystEngComm* **2013**, 15, 6289–6291.
- [88] J. Ferraris, D. O. Cowan, V. Walatka, J. H. Perlstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 948–949.
- [89] K. B. Landenberger, O. Bolton, A. J. Matzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6468–6471; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6596–6599.
- [90] L. R. MacGillivray, G. S. Papaefstathiou, T. Friščić, T. D. Hamilton, D.-K. Bučar, Q. Chu, D. B. Varshney, I. G. Georgiev, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 280–291.
- [91] M. Morimoto, M. Irie, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14172–14178.
- [92] S. K. Park, S. Varghese, J. H. Kim, S.-J. Yoon, O. K. Kwon, B.-K. An, J. Gierschner, S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4757–4764.
- [93] D. Yan, A. Delori, G. O. Lloyd, T. Friščić, G. M. Day, W. Jones, J. Lu, M. Wei, D. G. Evans, X. Duan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12483–12486; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12691–12694.
- [94] H. T. Black, D. F. Perepichka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2138–2142; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 2170–2174.
- [95] D. Yan, A. Delori, G. O. Lloyd, B. Patel, T. Friščić, G. M. Day, D.-K. Bučar, W. Jones, J. Lu, M. Wei, D. G. Evans, X. Duan, *CrystEngComm* **2012**, 14, 5121–5123.
- [96] M. Žegarac, E. Lekšić, P. Šket, J. Plavec, M. Devčić Bogdanić, D.-K. Bučar, M. Dumić, E. Meštrović, *CrystEngComm* **2014**, 16, 32–35.
- [97] W. Jones, W. D. S. Motherwell, A. V. Trask, *MRS Bull.* **2006**, 31, 875–879.
- [98] T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1621–1637.
- [99] G. G. Z. Zhang, R. F. Henry, T. B. Borchardt, X. Lou, *J. Pharm. Sci.* **2007**, 96, 990–995.
- [100] D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, T. B. Borchardt, L. R. MacGillivray, G. G. Z. Zhang, *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 339–346.
- [101] D.-K. Bučar, R. F. Henry, X. Lou, R. W. Duerst, L. R. MacGillivray, G. G. Z. Zhang, *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1932–1943.
- [102] K. Sekiguchi, *Yakugaku Zasshi* **1961**, 81, 669–674.
- [103] S. Heiden, L. Trobs, K.-J. Wenzel, F. Emmerling, *CrystEngComm* **2012**, 14, 5128–5129.
- [104] D.-K. Bučar, G. M. Day, I. Halasz, G. G. Z. Zhang, J. R. G. Sander, D. G. Reid, L. R. MacGillivray, M. J. Duer, W. Jones, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4417–4425.
- [105] G. M. Day, *Crystallogr. Rev.* **2011**, 17, 3–52.
- [106] S. L. Price, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 42, 117–126.
- [107] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441–451.
- [108] F. P. A. Fabbiani, G. Buth, D. C. Levendis, A. J. Cruz-Cabeza, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1817–1819.
- [109] J. Bernstein, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 951–955.
- [110] J. Bernstein, I. Izak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 429–434.
- [111] I. Bar, J. Bernstein, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, 38, 121–125.
- [112] T. K. Nielsen, L. Borka, *Acta Pharm. Suecica* **1972**, 9, 503–505.
- [113] L. Borka, M. Kuhnert-Brandstätter, *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 377–384.
- [114] A. Togashi, Y. Matsunaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1171–1173.
- [115] C. Weygand, H. Baumgärtel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 469, 251.
- [116] S. A. Stratford, M. Arhangelskis, D.-K. Bučar, W. Jones, *CrystEngComm* **2014**, 16, 10830–10836.

- [117] A. Y. Lee, I. S. Lee, S. S. Dette, J. Boerner, A. S. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14982–14983.
- [118] X. Yang, B. Sarma, A. S. Myerson, *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5521–5528.
- [119] V. López-Mejías, J. W. Kampf, A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9872–9875.
- [120] V. López-Mejías, J. W. Kampf, A. J. Matzger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4554–4555.
- [121] M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2427–2430; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2461–2464.
- [122] J. P. M. Lommersse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, *56*, 697–714.
- [123] W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommersse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 647–661.
- [124] G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, P. Verwer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2005**, *61*, 511–527.
- [125] G. M. Day, T. G. Cooper, A. J. Cruz-Cabeza, K. E. Hejczyk, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, J. S. Tan, R. G. Della Valle, E. Venuti, J. Jose, S. R. Gadre, G. R. Desiraju, T. S. Thakur, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, M. A. Neumann, F. J. J. Leusen, J. Kendrick, S. L. Price, A. J. Misquitta, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, J. van de Streek, A. K. Wolf, B. Schweizer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2009**, *65*, 107–125.
- [126] D. A. Bardwell, C. S. Adjiman, Y. A. Arnautova, E. Bartashevich, S. X. M. Boerrigter, D. E. Braun, A. J. Cruz-Cabeza, G. M. Day, R. G. Della Valle, G. R. Desiraju, B. P. van Eijck, J. C. Facelli, M. B. Ferraro, D. Grillo, M. Habgood, D. W. M. Hofmann, F. Hofmann, K. V. J. Jose, P. G. Karamertzanis, A. V. Kazantsev, J. Kendrick, L. N. Kuleshova, F. J. J. Leusen, A. V. Maleev, A. J. Misquitta, S. Mohamed, R. J. Needs, M. A. Neumann, D. Nikylov, A. M. Orendt, R. Pal, C. C. Pantelides, C. J. Pickard, L. S. Price, S. L. Price, H. A. Scheraga, J. van de Streek, T. S. Thakur, S. Tiwari, E. Venuti, I. K. Zhitkov, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2011**, *67*, 535–551.
- [127] A. V. Kazantsev, P. G. Karamertzanis, C. S. Adjiman, C. C. Pantelides, S. L. Price, P. T. A. Galek, G. M. Day, A. J. Cruz-Cabeza, *Int. J. Pharm.* **2011**, *418*, 168–178.
- [128] P. T. A. Galek, L. Fábián, W. D. S. Motherwell, F. H. Allen, N. Feeder, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2007**, *63*, 768–782.
- [129] M. Majumder, G. Buckton, C. F. Rawlinson-Malone, A. C. Williams, M. J. Spillman, E. Pidcock, K. Shankland, *CrystEngComm* **2013**, *15*, 4041–4044.
- [130] P. A. Wood, N. Feeder, M. Furlow, P. T. A. Galek, C. R. Groom, E. Pidcock, *CrystEngComm* **2014**, *0*, 0.
- [131] A. Delori, P. T. A. Galek, E. Pidcock, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6835–6846.
- [132] M. D. Eddleston, K. E. Hejczyk, E. G. Bithell, G. M. Day, W. Jones, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7883–7888.
- [133] P. W. Huber, *Galileo's Revenge. Junk Science in the Courtroom*, Basic Books, New York, **1991**.
- [134] K. R. Foster, P. W. Huber, *Judging Science. Scientific Knowledge and the Federal Courts*, MIT, Cambridge, **1999**.
- [135] T. Golan, *Laws of Men and Laws of Nature*, Harvard University Press, Cambridge, **2004**.
- [136] D. L. Faigman, *Legal Alchemy. The Use and Misuse of Science in the Law*, W. H. Freeman, New York, **1999**.
- [137] D. L. Faigman, *Laboratory of Justice. The Supreme Court's 200-Year Struggle to Integrate Science and the Law*, Times Books, New York, **2004**.
- [138] R. Park, *Voodoo Science. The Road from Foolishness to Fraud*, Oxford University Press, New York, **2000**.

Eingegangen am 22. Oktober 2014  
Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm