

UNGEWÖHNLICHE PHASENDIAGRAMME DER POLYETHYLENGLYKOLE 6000 UND 4000 MIT HARNSTOFF

M. Kuhnert-Brandstätter und U. J. Griesser

Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck, Innrain 52, A-6020 Innsbruck,
Österreich

(Eingegangen am Juli, 10, 1994)

Abstract

The binary systems of urea with polyethylene glycols 6000 and 4000 show inclusion compounds with higher melting points than the two components (*m.p.* 143 and 142.5°C resp.). From the melt unstable forms crystallize beside the stable crystal modifications. These have also been identified by FTIR microscopy and X-ray powder diffractometry. The phase diagrams are uncommon in so far as the inclusion compounds do not form eutectics but monotectics with both components. The inclusion compounds of the two polyethylene glycols with urea are isomorphous and form a series of mixed crystals following the Roozeboom I type of diagram.

Keywords: binary systems, DSC, FTIR microscopy, inclusion compounds, polyethylene glycols, thermomicroscopy, urea

Einleitung

Phasendiagramme von Polyethylenglykolen sind in der Pharmazie im Hinblick auf die Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen durch Herstellung fester Dispersionen von Interesse. Umfassende Literaturangaben zu diesem Thema finden sich in einem Übersichtsartikel von Craig [1]. Harnstoff, eine vielseitig technisch verwendete Substanz, wird sowohl als Dispersionsmittel und Lösungsvermittler in der Pharmazie [2] als auch als Wirkstoff in der Dermatologie [3] und Kosmetik [4] verwendet.

Bei orientierenden Untersuchungen von Phasendiagrammen verschiedener Substanzen mit PEG 6000 und PEG 4000 mittels der Kontaktmethode [5, 6] zeigten die Kombinationen mit Harnstoff interessante Komplexe. In beiden Fällen traten in den Kontaktpräparaten neue Kristallisate auf, die höhere Schmelzpunkte als die beiden Komponenten, aber keine Eutektika aufwiesen. Dieses außergewöhnliche Verhalten war der Grund für das eingehende Studium der beiden Zweistoffsysteme.

Das Fehlen eines Eutektikums zwischen zwei Komponenten – in dem vorliegenden Fall allerdings zwischen einer Additionsverbindung und je einer Komponente – wird (bei Ausschluß von Mischkristallbildung und Mischungslücken der flüssigen Phasen) in der Literatur als "Grenzlage des eutektischen Punktes" [7] oder als "monotectic system" [1] beschrieben. Charakteristisch für die Grenzlage des eutektischen Punktes ist, daß dieser praktisch mit der tieferschmelzenden Komponente zusammenfällt. Das bedeutet, daß nur *eine* Schmelzkurve auftritt, die vom Schmelzpunkt der höher schmelzenden Komponente zu dem der tiefer schmelzenden zieht und daß alle Gemische beim Schmelzpunkt der tiefer schmelzenden Komponente zu schmelzen beginnen. Thermodynamische Berechnungen zeigten jedoch, daß das Zusammenfallen des eutektischen Punktes mit dem Schmelzpunkt einer Komponente kein wirkliches, sondern nur ein scheinbares sein kann [7]. Bei den bisher beschriebenen Beispielen handelt es sich in der Regel um Substanzpaare, die große Schmelzpunktunterschiede aufweisen. So fand Craig [8] bei Polyethylenglykolen mit Schmelzpunkten zwischen 55 und 65°C in Kombination mit Nortriptylinhydrochlorid (*Fp.* 213–215°C) monotektische Systeme. Diese Einschränkung auf Substanzpaare mit außergewöhnlich großen Schmelzpunktunterschieden trifft bei den vorliegenden Systemen nicht zu, insbesondere nicht bezüglich der stabilen Modifikationen der Additionsverbindungen (*Fp.* 143 bzw. 142.5°C) und dem Harnstoff (*Fp.* 134°C).

Vom Harnstoff ist bekannt, daß er mit langkettigen aliphatischen Substanzen Kanal-Einschlußverbindungen bildet [9], wobei der Harnstoff ein Kristallgitter mit durchgehenden, prismatischen Hohlräumen bildet, in die sich die Moleküle der zweiten Komponente in gestreckter Gestalt parallel zueinander einlagern. Das Grundgitter der Harnstoff-Einschlußverbindungen ist hexagonal, während reiner Harnstoff tetragonal kristallisiert. Gegenüber den klassischen Molekülverbindungen unterscheiden sich diese Harnstoff-Einschlußverbindungen u. a. auch dadurch, daß das Molverhältnis zwischen dem Harnstoff und den in den Kanälen eingelagerten Substanzen auch bei weit geringerer Kettenlänge als im vorliegenden Fall, nicht ganzzahlig ist [10]. Unter Berücksichtigung der zahlreichen, bekannten Beispiele kann man davon ausgehen, daß die Verbindungen des Harnstoffs mit PEG 6000 und PEG 4000 Kanal-Einschlußverbindungen vom hexagonalen Typ sind.

Experimenteller Teil

Material

Urea puriss. cryst., Polyethylenglycol 6000 für Molekularbiologie (mittlere Molmasse 5000–7000) und Polyethylenglycol 4000 für die Gaschroma-

tographie (alle drei Merck, Darmstadt, Deutschland). Zur Herstellung der jeweils 18 Mischungen wurden die relativ großkristallinen Komponenten vor der Wägung bereits grob pulverisiert und nach der Wägung in kleinen Reibschalen unter Befeuchten mit wenigen Tropfen Ether zu einem möglichst homogenen Pulver bis zum völligen Verschwinden des Ethers verrieben.

Methoden

Für die Bereitung der Kristallfilme zur thermomikroskopischen Untersuchung wurde soviel von der Mischung verwendet, daß der ganze Raum zwischen Objektträger und Deckglas nach dem Schmelzen ausgefüllt war. Als Wärmequelle zum raschen Durchschmelzen der Gemische diente eine Kofler-Heizbank (Wagner und Munz, München). Entgegen der üblichen Arbeitsweise wurde das Deckglas erst nach dem vollständigen Schmelzen der Kristalle in vorgewärmtem Zustand auf die Schmelze aufgebracht, da die Viskosität von PEG für die Bildung einer möglichst homogenen Mischschmelze hinderlich ist. Sodann wurde das Präparat zur Kristallisation auf einen Aluminiumblock übertragen. Die Untersuchungen wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop Thermovar (Reichert, Wien) und einem FP52 (Mettler, Greifensee, Schweiz) durchgeführt.

Für die Differential Scanning Calorimetrie wurde ein DSC-7 (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., USA) verwendet, das mit reinem Indium (Fp 156.6°C, Schmelzwärme 28.45 J·g⁻¹) und Zinn (Fp 231°C, Schmelzwärme 60.44 J·g⁻¹) kalibriert war. Die Aluminiumpfännchen wurden mit 2–4 mg Substanz beschickt, gut verschlossen und unter Stickstoffstrom (30 ml·min⁻¹) mit 10 deg·min⁻¹ bis zum Schmelzende erhitzt. Nach dem ersten Aufheizen wurden die heißen Pfännchen aus dem DSC entnommen und 20 Minuten bei Raumtemperatur auf einem Aluminiumblock gelagert. Anschließend wurde die wiedererstarrte Schmelze neuderdinge erhitzt. Erst diese Bestimmung ist für die Erstellung des Phasendiagramms und die Kalkulation der Schmelzwärmen geeignet. Die Wägungen erfolgten auf einer Ultramikrowaage UM3 (Mettler, Greifensee, Schweiz) mit einer Präzision von ±0.0005 mg.

Die FTIR-Spektren wurden mit einem Bruker IFS25 FTIR-Spektrometer, verbunden mit einem Bruker FTIR-Mikroskop, aufgenommen (Bruker Analytische Meßtechnik GmbH, Karlsruhe, Deutschland). Die experimentellen Bedingungen und Präparationstechniken wurden bereits beschrieben [11]. Als Träger wurden ZnSe-Einkristallscheiben (13×2 mm) verwendet.

Für die Pulver-Röntgendiffraktogramme bedienten wir uns eines Siemens D-5000 Röntgendiffraktometers (Siemens AG, Karlsruhe, Deutschland) mit θ/θ -Goniometer, CuK α -Strahlung (Beschleunigungsspannung 40 KV, Röhrenstrom 40 mA) und Szintillationszähler. Die Monochromatisierung erfolgte mit einem Ni-Filter. Die Diffraktogramme wurden im Winkelbereich von 2° bis 40°

(2θ) mit einer Schrittweite von 0.01° (2θ) und einer Meßzeit von 2 Sekunden pro Schritt aufgenommen (step-scan mode). Durch feines Vermahlen der Proben und Probenrotation während der Messung wurden Orientierungseffekte weitgehend minimiert. Schmelzfilmkristallite wurden entweder am Thermomikroskop erzeugt und auf Probenträger für die Röntgendiffraktometrie übertragen oder direkt auf einem Silicium-Einkristallprobenträger präpariert.

Ergebnisse und Diskussion

Beschreibung der drei Komponenten

Die beiden Polyethylenglycole (PEG) sind als polymorph bekannt. Sowohl bei PEG 6000 [12] als auch bei PEG 4000 [13, 14] wurden je zwei Modifikationen beschrieben, wobei die Kristalle der niedrigerschmelzenden Form aus gefalteten Ketten und die der höherschmelzenden aus linearen Ketten aufgebaut sind. Die Schmelzpunkte wurden für PEG 6000 mit 57 und $63\text{--}64^\circ\text{C}$ [15] und für PEG 4000 mit 52 und 57°C [14] angegeben. Die niedrigerschmelzenden Modifikationen wurden durch Kristallisation aus unterkühlten Schmelzen hergestellt. Da es sich um Polymere mit nicht genau gleicher Kettenlänge handelt, sind die DSC-Kurven, auf die sich die Polymorphieuntersuchungen hauptsächlich stützen, nicht immer reproduzierbar [16].

Thermomikroskopisch kann an den Kristallfilmen der beiden PEG weder das Schmelzen zweier Phasen noch für polymorphe Umwandlungen signifikante Vorgänge festgestellt werden. PEG 6000 schmilzt bei $60\text{--}62^\circ$, PEG 4000 weist ein längeres Schmelzintervall von $56\text{--}61^\circ\text{C}$ auf. Diese Angaben beziehen sich sowohl auf das Handelsprodukt als auch auf die wiedererstartete Schmelze. Offenbar ist PEG 4000 weniger einheitlich als PEG 6000, was sich auch bei den DSC-Kurven bemerkbar macht. Die DSC-Onset-Temperaturen der Handelsprodukte liegen für PEG 6000 bei 60°C und für PEG 4000 bei knapp 58°C . Für die wiedererstartete Schmelze wurden jeweils um ca. 2°C niedrigere Werte gemessen, ohne ersichtlichen Hinweis auf Polymorphie im Thermogramm. Auch die IR-Spektren und die Röntgendiffraktogramme der ursprünglichen und der aus der Schmelze gewachsenen Kristalle sind identisch und es besteht kein Unterschied zwischen den Spektren und Diffraktogrammen von PEG 6000 und PEG 4000. Nachdem in den hier behandelten Phasendiagrammen eine mögliche Polymorphie der Polyethylenglykole aufgrund der außerordentlichen Dominanz der Einschlußverbindungen keine Rolle spielt, wird im Folgenden nicht mehr darauf eingegangen.

Vom Harnstoff (H) sind 6 Modifikationen beschrieben, von denen allerdings 5 nur unter großem Druck darstellbar sind [17]. Bei Normaldruck existiert nur die übliche Form, die bei $134\text{--}135^\circ\text{C}$ schmilzt. Da die Schmelze bei Überhitzung zur Zersetzung neigt, tritt in den Kristallfilmen starke Blasen-

bildung und ein wesentlich früherer Schmelzbeginn auf, während das Schmelzende weniger stark betroffen ist. Das DSC-Kurven der wiedererstarteten Schmelze weist gegenüber dem Thermogramm des Handelsproduktes eine Schmelzpunktdepression von ca. 1.5°C auf.

Binäres System PEG 6000 und Harnstoff

Die in diesem System auftretende Einschlußverbindung ist dimorph. Nur aufgrund der Untersuchung des Kontaktpräparates [5, 6] auf dem Heizmikroskop war es möglich, die Besonderheiten des vorliegenden Systems zu erfassen und die in den DSC-Kurven erhaltenen Peaks zu deuten und zuzuordnen.

Das auf einem Aluminiumblock bei Raumtemperatur erstarrte Kontaktpräparat zeigt in der Berührungzone der beiden Komponenten zwei verschiedene Kristallaggregate. An die großen Sphärolithe von PEG 6000 schließen sich kleinere Sphärolithe einer instabilen Modifikation (Mod. II) der Einschlußverbindung an, die einem gedämpftfarbigen Kristallstreifen der Mod. I vorgelagert sind. Auf diesen folgt das grellbunte, plattenartige Kristallinat des Harnstoffs. Beim Erhitzen tritt zwischen PEG 6000 und Mod. II bei 60°C ein eutektischer Streifen auf, dem das vollständige Schmelzen von PEG 6000 folgt. Bei weiterem Erhitzen wachsen aus dem Streifen der Mod. I dendritische Kristalle dieser Phase in die Sphärolithe der Mod. II vor und wandeln sie vollständig um. Von Mod. II kann der Schmelzpunkt nicht bestimmt werden. Zwischen 100 und 115°C wächst Mod. I auch in Richtung Harnstoff. Zwischen Mod. I und Harnstoff tritt kein Eutektikum auf, vielmehr schmelzen die Harnstoffkristalle, die die zarten "Ausläufer" der Einschlußverbindung überlagern, gleichzeitig mit dem Kristallfilm des reinen Harnstoffs. Somit bleibt im Kontaktpräparat ein Kristallstreifen der Mod. I übrig, der beidseitig von Schmelze umgeben ist. Um festzustellen, ob Mod. I der Einschlußverbindung mit PEG 6000 ein Eutektikum bildet, läßt man das Präparat auf dem Heizmikroskop langsam abkühlen, damit Mod. I der Verbindung unter Vermeidung der Kristallisation von Mod. II mit dem Kristallfilm von PEG 6000 in Kontakt kommen kann. Wenn nach entsprechender Unterkühlung auch PEG 6000 erstarrt ist, zeigt sich bei neuerlichem Erwärmen, daß zwischen PEG 6000 und Mod. I kein eutektischer Streifen schmilzt, sondern daß ein Monotektikum auftritt. Mod. I der Einschlußverbindung bildet demnach sowohl mit Harnstoff als auch mit PEG 6000 ein Monotektikum.

Zur Aufnahme des Schmelzdiagrammes wurden 18 Gemische mit einem Harnstoffgehalt zwischen 1 und 99% thermoanalytisch untersucht. Der Verlauf der Schmelzkurve (Abb. 1) machte derartig extreme Mischungsverhältnisse notwendig. So kann z.B. an dem 99% Gemisch die Einschlußverbindung sowohl im thermomikroskopisch untersuchten Kristallfilm als auch im DSC-

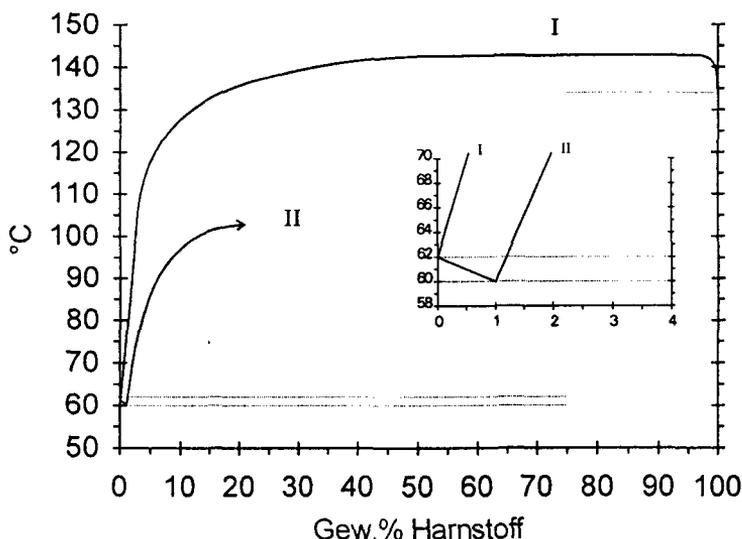


Abb. 1 Phasendiagramm von PEG 6000 und Harnstoff

Kurven an Hand des Schmelzpunktes bzw. eines Schmelzpeaks noch nachgewiesen werden.

In Abb. 2 ist eine Auswahl von Thermogrammen wiedergegeben. Im Kurven A (10% H) markiert die Schulter von P1 das Eutektikum, das Mod. II mit PEG 6000 bildet, die Peakspitze das Schmelzen des unverbrauchten PEG und P2 das Schmelzen von Mod. II, das unter Bildung einer geringen Menge von Mod. I vor sich geht, die bei P3 schmilzt. Da nur wenig Mod. I entsteht, wird bei P2 nur ein endothermer Peak registriert. Im Gegensatz dazu tritt im 20% Gemisch (Kurve B) das inhomogene Schmelzen von Mod. II in Form eines endothermen Schmelzpeaks P2 und eines exothermen Kristallisationspeaks (zu Mod. I) auf (P3). P1 und P4 entsprechen P1 und P3 im Kurven A. Im Kurven C (40% H) wird das Schmelzen des Eutektikums (mit Mod. II) und des Monotektikums (mit Mod. I) in dem Doppelpeak P1 registriert. P2 steht für die Umwandlung der Mod. II zu Mod. I und P3 für das Schmelzen von Mod. I. Kurve D (75% H) weist im Bereich von 60°C keinen Peak mehr auf, dafür aber bei P2 ein Signal für das Schmelzen von Harnstoff, der ja mit der Mod. I ein Monotektikum bildet. P1 ist wohl wieder der Umwandlung von Mod. II zuzuschreiben, P3 dem Schmelzen von Mod. I. Bei 90% Harnstoff (Kurve E) scheint Mod. II nicht mehr auf. Der exotherme Peak P1 registriert die Bildung der Mod. I der Einschlußverbindung, die größtenteils erst bei neuerlichem Aufheizen aus den primär getrennt kristallisierten Komponenten erfolgt. Diese Bildungsreaktion konnte auch mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie bewiesen werden. P2 markiert das Schmelzen des Harnstoffs als Monotektikum und P3

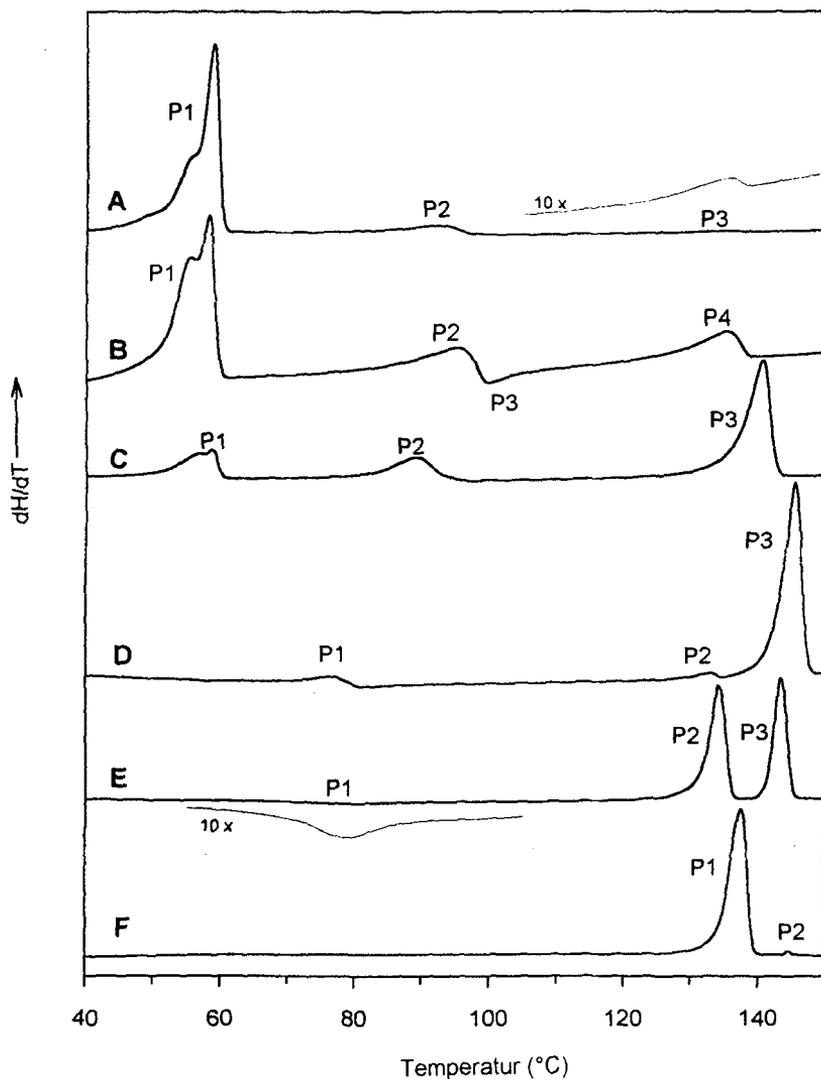


Abb. 2 DSC-Kurven von PEG 6000 und Harnstoff (H): 10% H (A), 20% H (B), 40% H (C), 75% H (D), 90% H (E), 99% H (F)

das Schmelzen der Mod. I der Einschlußverbindung. Kurve F beweist, daß 1% PEG ausreicht, um hinter dem Schmelzpunkt des Harnstoffs (P1) noch ein Signal für die Einschlußverbindung zu erhalten (P2).

Auf der Seite von PEG erwies sich die thermomikroskopische Methode der DSC-Methode überlegen. Während thermomikroskopisch das Schmelzende von Mod. II im 2.5%-Harnstoff-Gemisch bei 76°C noch gut bestimmbar ist,

wird im DSC-Kurven erst bei 10% ein entsprechender Peak registriert. Ähnliches gilt für Mod. I. nachdem die Umwandlungstendenz von Mod. II der Einschlußverbindung mit steigender Konzentration des Harnstoffs zunimmt, konnte ihr Schmelzende thermomikroskopisch nur bis zu 20% Harnstoff erfaßt werden. Bei höheren Konzentrationen findet vor dem Schmelzen die Umwandlung zu Mod. I statt. In Tabelle 1 sind die thermomikroskopisch ermittelten Schmelzpunkte zusammengestellt, die dem Phasendiagramm zugrunde liegen. Da die Schmelzkurve der Einschlußverbindung (Mod. I) kein deutliches Maximum aufweist, sondern über eine weite Strecke scheinbar linear verläuft (Abb. 1), kann aus dem Diagramm die Zusammensetzung der Verbindung nicht festgestellt werden. Hingegen war es möglich, die Zusammensetzung der Einschlußverbindung aus den Schmelzwärmen graphisch zu ermitteln (Abb. 3). Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden (30–70 und 75–97.5 Gew.% H) ergibt eine Zusammensetzung von 74 Gew.% Harnstoff und 26 Gew.% PEG 6000 für die reine Einschlußverbindung.

Tabelle 1 Schmelzpunkte des Systems PEG 6000 und Harnstoff (H)

Harnstoff Gew. %	Schmelzpunkt / °C		Harnstoff Gew. %	Schmelzpunkt / °C
	EV I	EV II		
0	62 (PEG 6000)		65	143
1	60 (Eutekt EV II)		70	143
			75	143
2.5	101	76	80	143
5	117	86	85	143
10	129	98	90	143
20	136	103	95	142.5
30	139	–	97.5	142
40	141	–	99	142
50	142	–	100	134 (H)
60	143	–		

EV = Einschlußverbindung

Zur Klärung der Frage, welche der zwei Modifikationen die thermodynamisch stabile ist, kann der mikroskopische Lösungsmitteltest [6, p. 429] durchgeführt werden. Dazu wird von einem Kristallfilm des 70% Gemisches, der sowohl bunte, feinfaserige Sphärolithe der Mod. II als auch graue, großflächige Aggregate der Mod. I enthält, das Deckglas gelockert und am Deckglasrand ein kleiner Tropfen Wasser zugefügt, der unter das Deckglas einfließt. Mod. I wächst auf Kosten von Mod. II, ein Zeichen dafür, daß Mod. I bei 20°C die thermodynamisch stabile Form ist, Mod. II die instabile, da sie

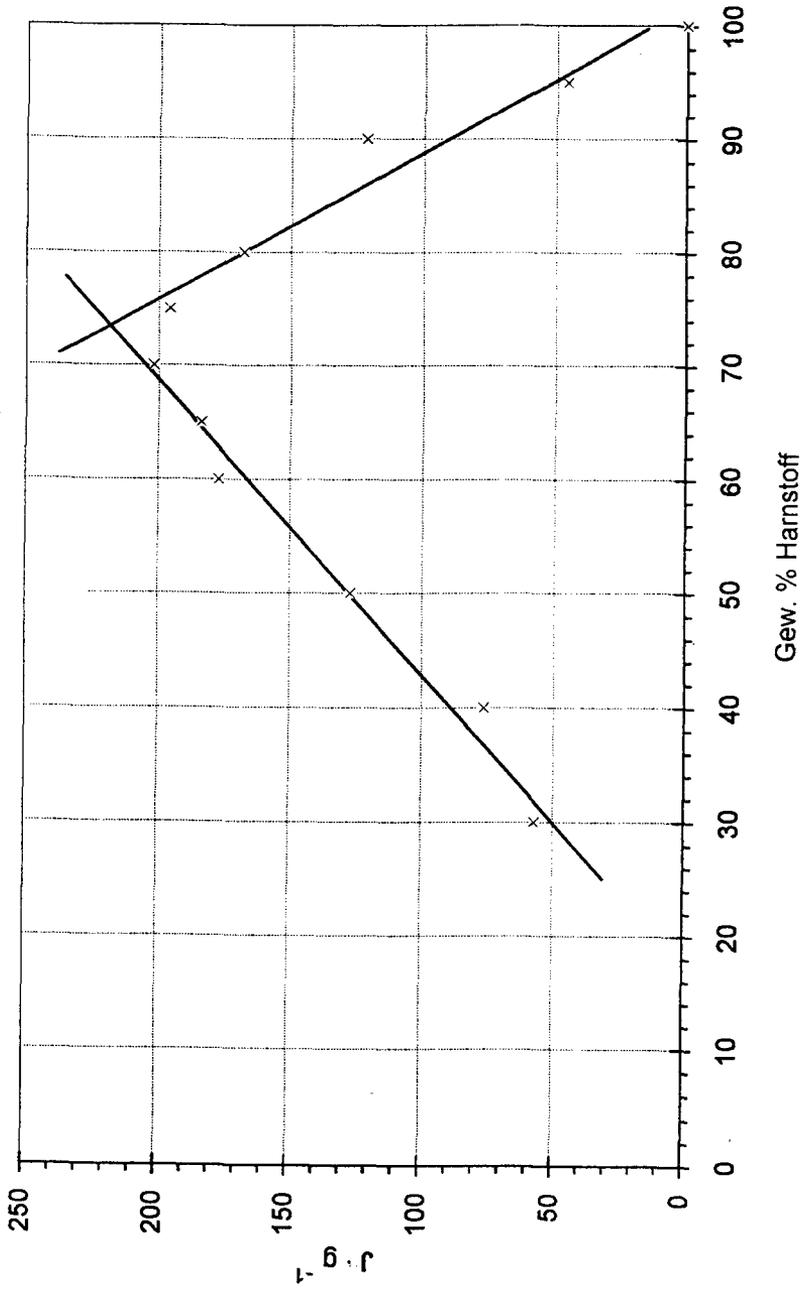


Abb. 3 Graphische Ermittlung der Zusammensetzung der Einschlufverbindung PEG 6000 /Harnstoff mit Hilfe der Schmelzwärmen

umgewandelt wird. Verwendet man für den Test dagegen ein Lösungsmittel, in dem die Einschlußverbindung relativ gut löslich ist, so sieht man, daß die Sphärolithe der Mod. II, die in Mod. I eingebettet sind, zuerst aus dem Verband herausgelöst werden, bevor auch Mod. I in Lösung geht. Daraus, daß Mod. II besser löslich ist als Mod. I ist ebenfalls zu schließen, daß Mod. I die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabile Form ist. Im intakten Kristallfilm, d.h. ohne Lösungsmittelzugabe, ist Mod. II neben Mod. I bei Raumtemperatur mehrere Tage haltbar.

Zur Herstellung der Einschlußverbindung aus Lösungsmitteln wurde ein Gemisch der kalt gesättigten Methanolösungen der beiden Komponenten (1:1)

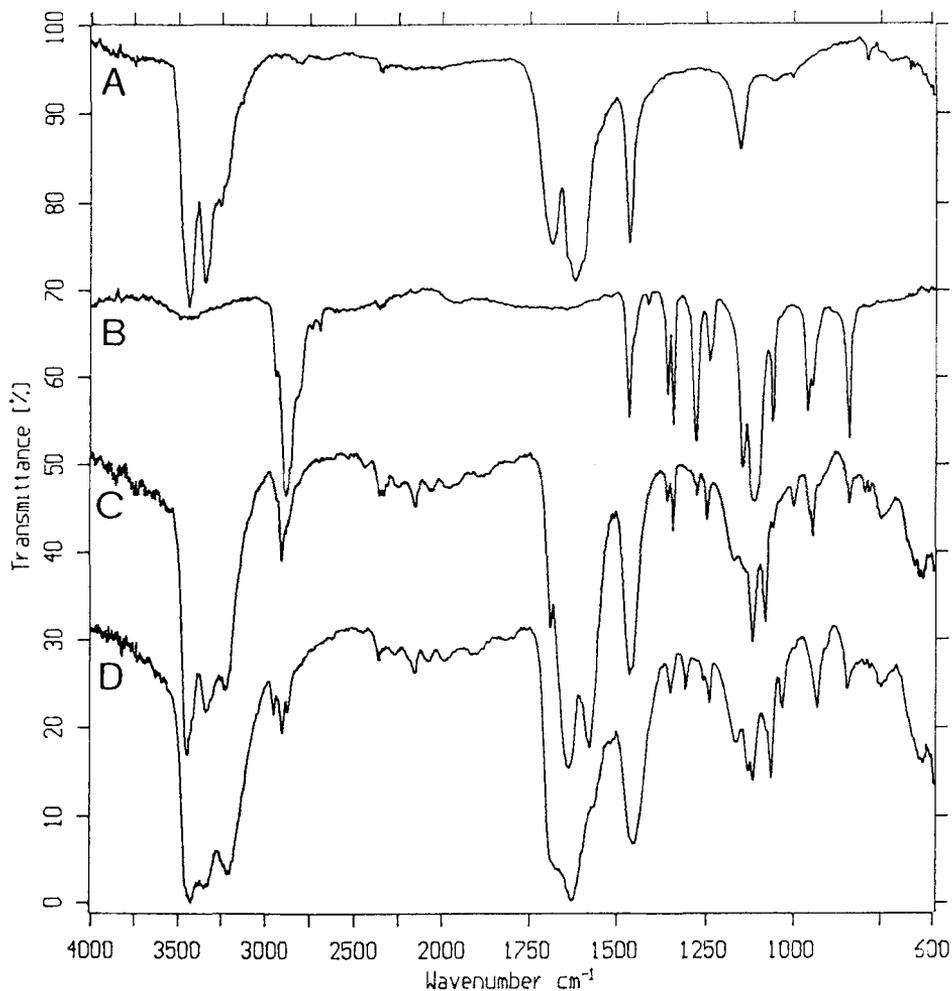


Abb. 4 FTIR-Spektren von Harnstoff (A), PEG 6000 (B), Mod. I (C) und Mod. II (D) der Einschlußverbindung

ca. 24 Stunden bei 20°C gerührt. Dabei fällt reproduzierbar reine Mod. I aus, die bei dieser Temperatur thermodynamisch stabil ist.

Als Ergänzung der thermoanalytischen Ergebnisse wurden beide Modifikationen der Einschlussverbindung auch FTIR-mikroskopisch und röntgendiffraktometrisch untersucht. Dafür wurden von Mod. I sowohl die aus Methanol erhaltenen als auch die in Schmelzfilmen erzeugten Kristalle ausgewählter Gemische verwendet, von Mod. II dagegen nur die aus der Schmelze kristal-

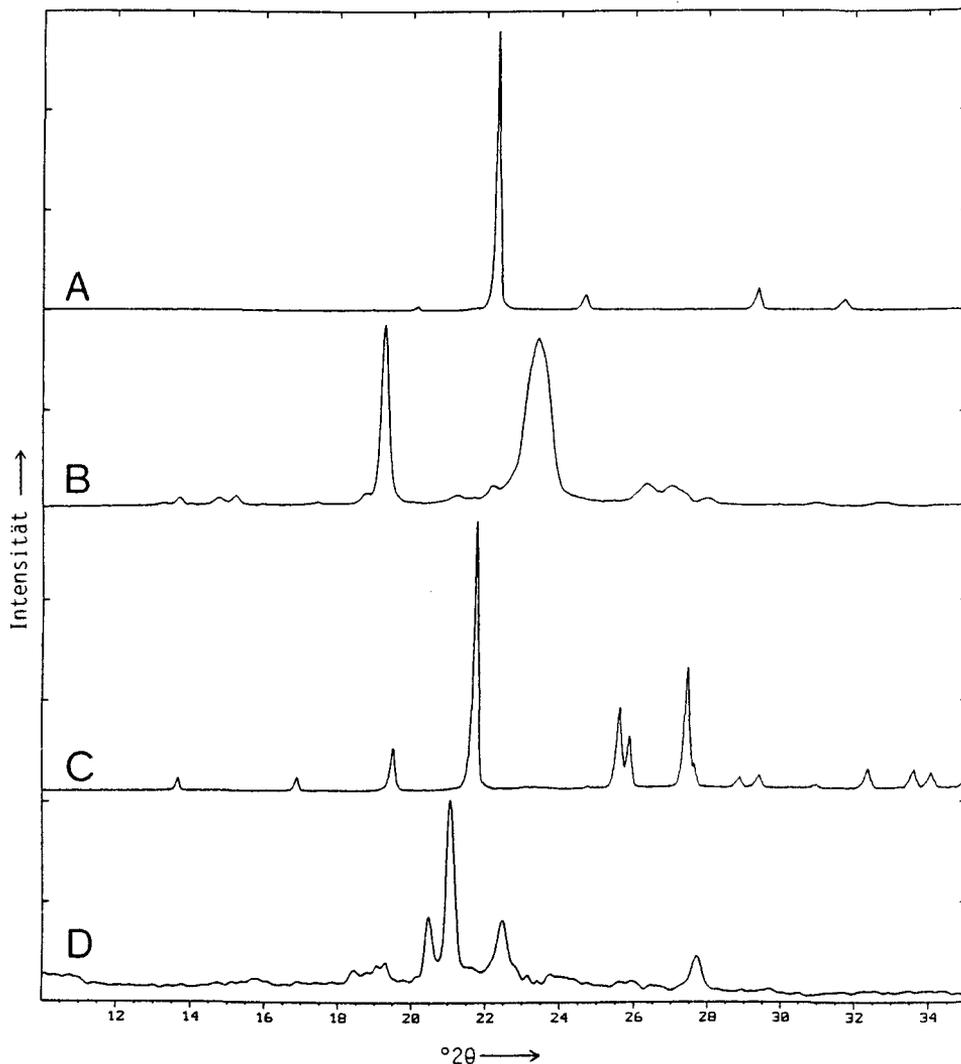


Abb. 5 Röntgendiffraktogramme von Harnstoff (A), PEG 6000 (B), Mod. I (C) und Mod. II (D) der Einschlussverbindung

lisierten Aggregate. Von Mod. I erwiesen sich beide Kristallproben als identisch. Auf Grund des oben beschriebenen Baues der Einschlußverbindungen sind die Beziehungen der FTIR-Spektren zu denen der Komponenten enger als es bei echten Molekelkomplexen üblich ist, da geringere Wechselwirkungen zu erwarten sind. Trotzdem lassen sich Mod. I und Mod. II deutlich unterscheiden, insbesondere zwischen 2800–3000 cm^{-1} und im gesamten Fingerprintbereich (Abb. 4). Eklatante Unterschiede weisen die Röntgendiffraktogramme der beiden Modifikationen auf (Abb. 5). Nachdem von Mod. II der Schmelzpunkt infolge Umwandlung zu Mod. I nicht bestimmbar ist, sehen wir in den FTIR-Spektren und den Röntgendiffraktogrammen eine Möglichkeit zur Differenzierung und Identifizierung der beiden Modifikationen.

Binäres System PEG 4000 und Harnstoff

Es überrascht nicht, daß sich PEG 6000 und PEG 4000 gegenüber Harnstoff nahezu gleich verhalten. Auch mit PEG 4000 wird eine polymorphe Einschlußverbindung gebildet, deren stabile Modifikation sowohl mit PEG als mit Harnstoff ein Monotektikum aufweist (Abb. 6). Da die Schmelz- und Kristallisationsvorgänge im Kontaktpräparat analog sind wie mit PEG 6000, erübrigt sich eine nochmalige Beschreibung. Auch die DSC-Kurven der 18 Gemische weisen analoge Muster auf, so daß auf eine Wiedergabe verzichtet werden kann. Bei der thermomikroskopischen Analyse der Gemische konnten geringe Differenzen festgestellt werden. Beispielsweise war es möglich, das Schmelzen der Mod. II der Einschlußverbindung bis zu 30% Harnstoff zu verfolgen. Der

Tabelle 2 Schmelzpunkte des Systems PEG 4000 und Harnstoff (H)

Harnstoff Gew. %	Schmelzpunkt / °C		Harnstoff Gew. %	Schmelzpunkt / °C
	EV I	EV II		
0	61 (PEG 4000)		65	142.5
1	60 (Eutekt EV II)		70	142.5
			75	142.5
2.5	–	74	80	142.5
5	115	85	85	142.5
10	128	97	90	142.5
20	136	103	95	142
30	139	104	97.5	142
40	141	–	99	141
50	142	–	100	134 (H)
60	142.5	–		

EV = Einschlußverbindung

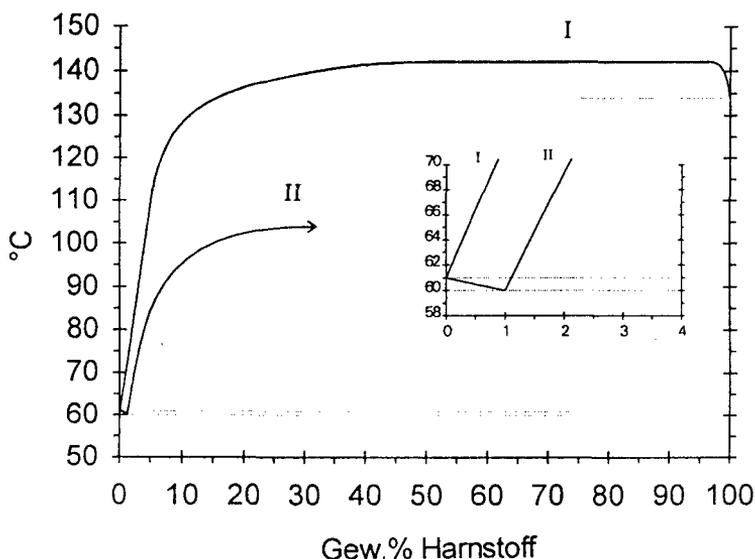


Abb. 6 Phasendiagramm von PEG 4000 und Harnstoff

Schmelzpunkt der Mod. I liegt für PEG 4000 um ca. 0.5°C niedriger als der von PEG 6000/Harnstoff (Tabelle 2).

So wie die Einschlußverbindung PEG 6000/Harnstoff wurde auch die Verbindung PEG 4000/Harnstoff (Mod. I) aus gesättigten Methanollösungen rein dargestellt. Im Kontaktpräparat der beiden Verbindungen kann das isomorphe Fortwachsen der Kristalle von PEG 6000/Harnstoff in der Schmelze von PEG 4000/Harnstoff beobachtet werden [5, 6]. Die stabilen Modifikationen der beiden Einschlußverbindungen bilden isomorphe Mischkristalle nach Typus I Roozeboom.

Die FTIR-Spektren und die Röntgendiffraktogramme der Mod I und II von PEG 4000/Harnstoff sind mit den entsprechenden Spektren von PEG 6000/Harnstoff identisch. Demnach gelten Abb. 4 und 5 auch für das System PEG 4000 und Harnstoff. Auch bei diesem System konnte aus den Schmelzwärmen die Zusammensetzung der Einschlußverbindung annähernd ermittelt werden. Demnach besteht sie aus ca. 73 Gew.% Harnstoff und 27 Gew.% PEG 4000.

Literatur

- 1 D. Q. M. Craig, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 16 (1990) 2501.
- 2 H. M. El-Banna, Z. A. El-Gholmy und Y. Hammouda, *Pharm. Acta Helv.*, 55 (1980) 244.
- 3 Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Aufl., Bd. 8, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1993, p. 412.
- 4 Deutsche Apotheker Zeitung, 134 (1994) 969.

- 5 L. Kofler und A. Kofler, Thermomikromethoden, Universitätsverlag Wagner, Innsbruck 1954.
- 6 M. Kuhnert-Brandstätter, Thermomicroscopy of Organic Compounds in: Wilson and Wilson's Comprehensive Analytical Chemistry, Vol. XVI (Gy. Svehla, ed.) Elsevier, Amsterdam 1982, p. 329.
- 7 R. Vogel, Die heterogenen Gleichgewichte in: Handbuch der Metallphysik, Bd. II (G. Masching Hrg.), Akad. Verlagsges., Leipzig 1937, p. 215.
- 8 D. Q. M. Craig, Characterisation of the Solid and Solution State Properties of Drug Dispersions in Polyethylene Glycols, Ph. D. Thesis, School of Pharmacy, University of London 1989.
- 9 F. Bengen und W. Schlenk jr., *Experientia*, 5 (1949) 200.
- 10 W. Schlenk jr., Organische Einschlußverbindungen in: Fortschritte der Chemischen Forschung, Bd. 2, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951, p. 92.
- 11 U. J. Griesser und A. Burger, *Sci. Pharm.*, 61 (1993) 133.
- 12 D. R. Beech, C. Booth, D. V. Dodgson, R. R. Sharpe und J. R. S. Waring, *Polymer*, 13 (1972) 73.
- 13 Y. Kambe, *Polymer*, 21 (1980) 352.
- 14 S. M. Chatam, J. M. Newton and S. E. Walker, Proceedings of 4th International Conference on Pharmaceutical Technology, A.P.G.I., Paris, 2, 1986, p. 213.
- 15 J. L. Ford, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13 (1987) 1741.
- 16 O. I. Corrigan, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 12 (1986) 1777.
- 17 L. Deffet, *Repertoire des Composés organiques polymorphes*, Editions Desoer, Liège 1942, p. 95.

Zusammenfassung — Die binären Systeme von Harnstoff mit den Polyethylenglykolen 6000 und 4000 weisen Kanal-Einschlußverbindungen auf, deren Schmelzpunkte höher liegen als die der beiden Komponenten (*Fp.* 143 bzw. 142.5°C). Neben den stabilen Modifikationen kristallisiert aus der Schmelze in beiden Systemen je eine instabile Kristallform aus. Diese wurden auch mittels FTIR-Mikroskopie und Röntgendiffraktometrie identifiziert. Die Phasendiagramme sind insofern ungewöhnlich, als die stabilen Einschlußverbindungen mit beiden Komponenten keine Eutektika sondern Monotektika aufweisen. Die Einschlußverbindungen der beiden Polyethylenglykole mit Harnstoff sind isomorph und bilden miteinander Mischkristalle nach Typ I Roozeboom.