

Bildung und Analyse pharmazeutischer Salze schwer löslicher, schwach basischer
Wirkstoffe

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Johann Wolfgang Goethe –Universität
in Frankfurt am Main

von
Steffen Paulekuhn
aus Hanau

Frankfurt 2011

(D30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der

Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. D. Steinhilber

Gutachter: Prof. Dr. J. B. Dressman

Prof. Dr. M. U. Schmidt

Datum der Disputation: 18.08.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
---------------------------------	----------

Kapitel 1: Einführung	1
------------------------------------	----------

1.1 Einleitung.....	1
1.1.1 Polymorphie	4
1.1.2 Co-Kristalle.....	5
1.1.3 Mikronisierung/Nanosuspensionen	6
1.1.4 Feste Lösungen / feste Dispersionen.....	7
1.1.5 Komplexbildung mit Cyclodextrinen	7
1.1.6 Self (micro)emulsifying systems.....	8
1.2 Salzbildung	8
1.3 Physikochemische Charakterisierung.....	16
1.4 Bioverfügbarkeit und Wirkstoffresorption	29
1.5 Biopharmaceutics Classification System	30
1.6 Auflösung.....	32
1.7 Albendazole.....	33
1.8 Dipyridamole.....	35

Kapitel 2: Zielsetzung	38
-------------------------------------	-----------

Kapitel 3: Analyse des Vorkommens verschiedener Gegenionen im Orange Book.....	40
---	-----------

3.1 Einleitung.....	40
3.1.1 Ergebnisse	42
3.1.1.1 Anionische Gegenionen	44
3.1.1.2 Kationische Gegenionen	47
3.1.1.3 Wirkstoffe in oralen Formulierungen.....	49
3.1.1.3.1 Anionen in oralen Formulierungen.....	50
3.1.1.3.2 Kationen in oralen Formulierungen.....	51
3.1.1.4 Wirkstoffe in injizierbaren Darreichungsformen	52
3.1.1.4.1 Anionen in injizierbaren Darreichungsformen	52
3.1.1.4.2 Kationen in injizierbaren Darreichungsformen	53
3.1.2 Vergleich mit Daten aus der Cambridge Structural Database	54
3.1.3 Vergleich mit Daten aus dem Martindale	56

Kapitel 4: Materialien und Methoden.....	59
---	-----------

4.1 Materialien	59
4.2 Salzsynthese	61
4.3 Methoden.....	64
4.3.1 pH-Löslichkeitsprofil	64
4.3.2 Ionenchromatographie (IC)	65
4.3.3 Magnetische Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)	66
4.3.4 Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD).....	67

4.3.5 Rasterelektronenmikroskopie (REM)	68
4.3.6 Partikelgrößenverteilung (PSD).....	69
4.3.7 Messung der spezifischen Oberfläche	69
4.3.8 Thermogravimetrische Analyse (TGA).....	69
4.3.9 Differentiell scannende Kalorimetrie (DSC).....	70
4.3.10 Dynamische Feuchtesorption (DVS).....	70
4.3.11 Karl-Fischer Titration (KFT).....	71
4.3.12 Fouriertransformierte Infrarotspektroskopie (FT-IR).....	71
4.3.13 Raman Spektroskopie.....	72
4.3.14 Auflösung	72
Kapitel 5: Salzbildung Albendazole.....	75
5.1 pH-Löslichkeitsprofil der freien Base	75
5.2 Identität der Salzformen.....	76
5.2.1 NMR.....	77
5.2.2 FT-IR/Raman	80
5.2.3 DSC	83
5.2.4 XRPD	84
5.3 Freie Base	85
5.4 Albendazole Hydrochlorid.....	90
5.5 Albendazole Mesylat.....	94
5.6 Albendazole Sulfat.....	98
5.7 Albendazole Tosylat	103
5.8 Dissolution	107
5.9 Vergleich der Dissolutionsergebnisse von Albendazole mit der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche.....	111
Kapitel 6: Salzbildung Dipyridamole.....	115
6.1 pH-Löslichkeitsprofil Dipyridamole freie Base.....	115
6.2 Identität der Salzformen.....	116
6.2.1 NMR.....	117
6.2.2 FT-IR und Raman-Spektroskopie.....	120
6.2.3 DSC	122
6.2.4 XRPD	123
6.3 Dipyridamole freie Base.....	125
6.4 Dipyridamole Hydrobromid	130
6.5 Dipyridamole Hydrochlorid.....	134
6.6 Dipyridamole Mesylat	139
6.7 Dipyridamole Tosylat	143
6.8 Dissolution	147
6.9 Vergleich der Dissolutionsergebnisse von Dipyridamole mit der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche.....	152
Kapitel 7: Diskussion	155
Kapitel 8: Zusammenfassung	175
Danksagungen	178

Literaturverzeichnis.....	180
Abkürzungsverzeichnis	187
Abbildungsverzeichnis	189
Tabellenverzeichnis.....	194
Anhänge	196
Publikationsliste	247
Lebenslauf	248

Kapitel 1: Einführung

1.1 Einleitung

Durch Fortschritte in der kombinatorischen Chemie und der Automation hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten die pharmazeutische Forschung deutlich gewandelt. Forschende Pharmaunternehmen verfügen über große Bibliotheken an Molekülen, welche üblicherweise zwischen 100.000 und 1.000.000 Substanzen umfassen können. Die Moleküle in diesen Bibliotheken werden hauptsächlich durch kombinatorische Chemie entworfen und synthetisiert. In einem Hochdurchsatzscreening, high throughput screening (HTS), werden diese Substanzen auf ihre Interaktion mit sogenannten Targets getestet. Bei den Targets handelt es sich um Moleküle, die in dieser oder sehr ähnlicher Form im Körper vorliegen, z.B. in der Form von Rezeptoren. Eine Interaktion mit den Targets im Körper sollte zu einer pharmazeutischen Wirkung führen. Für gewöhnlich ist eine Interaktion mit den Targets leichter mit lipophilen Molekülen höherer Molmasse zu erzielen. Eine solche Interaktion wird als Hit bezeichnet. Ziel des Hochdurchsatzscreenings ist es, aus einer Vielzahl an Molekülen alle herauszufiltern, welche zu einem Hit mit dem Target führen. Lipophile Moleküle hoher Molmasse sind allerdings oft sehr schwer zu applizieren, da sie in den Medien des Körpers tendenziell schlecht löslich sind und von daher ihren zugeordneten Wirkungsort im Körper nur schwer erreichen können.

Um die Moleküle aus den Hits zu selektieren, welche über wirkstofftypische Eigenschaften verfügen, haben Lipinski et al. [Lipinski et al., 1997] die „Rules of Five“ aufgestellt. Diese besagen, dass die Wahrscheinlichkeit für schlechte Permeation und Absorption deutlich ansteigen sollte, wenn ein Wirkstoffkandidat mehr als 5 Wasserstoffbrückendonatoren enthält. Mehr als 10 Wasserstoffbrückenakzeptoren wirken sich ebenso negativ aus. Weiterhin wirkt sich eine molare Masse von mehr als 500 u negativ auf die Permeation und Absorption aus, ebenso wie ein logP größer als 5. Ausnahmen von der Regel bilden Molekülklassen, die Substrate für biologische Transporter darstellen. Die Regeln wurden aus den Stoffeigenschaften von Wirkstoffkandidaten abgeleitet, welche mindestens den Start der klinischen Phase II erreicht hatten. An dieser Stelle der Entwicklung kann man davon ausgehen, dass der Kandidat grundlegend geeignete physikochemische und pharmakokinetische Eigenschaften eines Wirkstoffes besitzt.

Trotz dieser Regeln zeigt sich ein anhaltender Trend in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung zu lipophileren Molekülen und Molekülen mit höheren molaren Massen [Leeson & Springthorpe, 2007; Lipinski, 2000]. Diese Moleküle besitzen eine tendenziell niedrige Löslichkeit in wässrigen Medien, wie sie im menschlichen Körper vorwiegend vorliegen. Eine weitere grundlegende Eigenschaft, welche die Bioverfügbarkeit beeinflusst, ist der logarithmisch aufgetragene Distributionskoeffizient zwischen Wasser und Oktanol, der sogenannte logD. Er gibt an, welcher Anteil eines Wirkstoff in einem zweiphasigen System aus Oktanol und Wasser im Oktanol und im Wasser gelöst vorliegt. Oft wird auch der logarithmisch aufgetragene Partitionskoeffizient zwischen Wasser und Oktanol, der sogenannte logP, angeführt. Beim logP wird lediglich der Anteil an nicht ionisiert vorliegender

Spezies, welche im Wasser gelöst vorliegt, mit dem im Oktanol gelöst vorliegenden Wirkstoff ins Verhältnis gesetzt. Für die Berechnung des logD werden sowohl die nicht ionisierten als auch die ionisierten Spezies des Wirkstoffs, welche in Wasser gelöst vorliegen, mit dem im Oktanol gelösten Anteil ins Verhältnis gebracht. Die folgenden Aussagen beziehen sich zwar auf den logP, sind aber auf den logD direkt übertragbar. Der logP ist ein Maß für die Lipophilie, je höher der logP, desto lipophiler ist der Stoff. Ein höherer logP führt zunächst zu einer besseren Permeation, ein zu hoher logP verhindert hingegen gute Löslichkeit sowie auch Permeation. Die Entwicklung schwer löslicher und stark lipophiler Wirkstoffkandidaten zu funktionierenden Darreichungsformen erfordert besondere Techniken.

Die wichtigsten Techniken sind in dem folgenden Schema zusammengestellt und im nachfolgenden Text kurz beschrieben:

Änderung der Festkörperform

- Salzbildung

- Änderung der polymorphen Form/Solvate

- Co-Kristalle

Partikelverkleinerung

- Mikronisierung/Nanosuspensionen

Formulierung

- Feste Lösungen / feste Dispersionen

- Komplexierung mit Cyclodextrinen

- Self-(micro)emulsifying systems

1.1.1 Polymorphie

Polymorphie ist die Eigenschaft eines Stoffes, in unterschiedlichen Kristallformen zu kristallisieren. Unterschiedliche Kristallformen führen zu Unterschieden in der Gitterenergie des Kristalls. Gitterenergien sind negativ, d.h. je niedriger die Gitterenergie, desto ausgeprägter sind die Bindungskräfte im Kristall. Da bei der Auflösung eines kristallinen Festkörpers zunächst die Gitterenergie überwunden werden muss, ergibt sich, dass Polymorphe mit höherer Gitterenergie tendenziell besser löslich sind. Die stabilste Kristallform ist allerdings die, welche sich auf dem niedrigsten Energieniveau befindet, d.h. die mit der minimalen Gitterenergie. Von daher sind besser lösliche Polymorphe in der Regel nicht stabil oder metastabil. Allerdings ist es eine Frage der Konversionskinetik, ob eine polymorphe Umwandlung zur stabilen Form schnell oder unendlich langsam von statten geht. Polymorphie hat nicht nur Einfluß auf die Löslichkeit, sondern vor allem auch auf die Auflösungsgeschwindigkeit. Von daher besitzen unterschiedliche polymorphe Formen derselben Substanz oft deutlich voneinander verschiedene Bioverfügbarkeiten. Von daher ist eine genaue Kenntnis möglichst aller polymorphen Formen, ihrer jeweiligen Auflösungskinetik sowie der Kinetik der polymorphen Umwandlungen entscheidend für die Entwicklung eines neuen Arzneistoffes. Wenn ein falsches Polymorph in einer Darreichungsform vorliegt, kann dies für die Bioverfügbarkeit fatale Konsequenzen haben. Bei Vorliegen eines schlechter oder langsamer löslichen Polymorphs kann es zu Unterdosierung und damit verminderter Wirksamkeit kommen. Das Vorliegen eines besser oder schneller löslichen Polymorphs kann zu Überdosierungen führen.

Kristalline Formen von Substanzen, bei denen zusätzlich noch Lösungsmittelmoleküle mit in die Kristalle eingebaut werden, werden als Solvate bezeichnet. Solvate bezeichnet man auch als Pseudopolymorphe, da sich zwar die Kristallform wie bei einem Polymorph verändert hat, allerdings nicht mehr die reine Substanz vorliegt, sondern noch zusätzliches Lösungsmittel. Wie bei gewöhnlichen Polymorphen ändert sich die Gitterenergie bei einem Solvat, was zu veränderten Löslichkeiten führt. Allerdings gilt es zu beachten, dass Solvate unter thermischer Belastung das Lösungsmittel abspalten können und in eine unsolvatisierte polymorphe Form umwandeln können. Eine besondere Klasse der Solvate sind Hydrate, bei denen das im Kristallgitter eingebaute Lösungsmittel Wasser ist. Zu einer Umwandlung in ein Hydrat kann es bereits durch Luftfeuchte kommen, von daher sollte das Wassersorptionsverhalten eines Wirkstoffkandidaten genau überprüft werden.

1.1.2 Co-Kristalle

Die Definition eines Co-Kristalls nach Aakeröy lautet: Co-Kristalle sind Kristalle aus mehreren (meist zwei) Substanzen, die (jeweils) bei Raumtemperatur in fester Form vorliegen. [Aakeröy & Salmon, 2005] Somit sind Solvate ausgeschlossen, wobei natürlich ausgeprägte Ähnlichkeiten bestehen. Co-Kristalle sind ein Forschungsgebiet, welches in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen hat, auch in der Pharmazie. Die Nutzung eines in Form von Co-Kristallen vorliegenden Wirkstoffs kann ähnlich wie das Nutzen eines Polymorphs zu einer erniedrigten Gitterenergie und damit zu einer besseren Löslichkeit führen. Weiterhin kann ein Co-Kristall, der aus einer Carbonsäure und einem schwach basischen

Wirkstoff besteht, eine verbesserte Auflösung durch Erniedrigung des pH-Wertes der Mikroumgebung (englisch: microenvironmental pH) aufweisen. Die Unterscheidung zu einem Salz ergibt sich durch die Bindungskräfte im Kristall, die bei einem Co-Kristall hauptsächlich durch Wasserstoffbrücken gegeben sind, bei einem Salz durch ionische Wechselwirkungen. Eine umfangreiche Betrachtung pharmazeutischer Co-Kristalle findet sich in Vishweshwar et al. [Vishweshwar et al., 2006]

1.1.3 Mikronisierung/Nanosuspensionen

Aus der Noyes-Whitney [Noyes & Whitney, 1897] Gleichung (siehe Kapitel 1.6 Auflösung) ergibt sich, dass eine Vergrößerung der Oberfläche des Feststoffs zu einer erhöhten Auflösungsrate führen sollte. In der Regel wird die Partikelgröße durch Mahlen reduziert. Hierfür werden meist Kugelmühlen oder Jet-Mühlen eingesetzt. Nanosuspensionen stellen eine noch versiertere Technik zur Verkleinerung der Partikel dar. Diese können durch intensiviertes Mahlen hergestellt werden. Bei einer anderen Herstellungsmethode werden dispergierte Mikropartikel der Substanz mit Hilfe sehr hohen Drucks durch feine Kanäle gedrückt und dabei weiter zerkleinert. Diese Partikel weisen neben einer erhöhten Auflösungsrate auch oft eine verbesserte Löslichkeit auf. Dies wird auf Defekte im Kristallgitter durch den hohen Druck und auf partielle Aktivierung der Oberfläche zurückgeführt. Allerdings kann Verkleinerung der Partikel des Wirkstoffs auch zu verschlechterter Benetzbarkeit und zu verringerter Stabilität führen. (Aus [Rasenack & Mueller, 2005]).

1.1.4 Feste Lösungen / feste Dispersionen

Man spricht von einer festen Lösung eines Wirkstoffs, wenn der Wirkstoff molekular dispergiert in einem amorphen Trägermaterial vorliegt. Wenn der Wirkstoff in Form von sehr feinen Partikeln im Trägermaterial vorliegt spricht man von einer festen Dispersion. Es gibt viele unterschiedliche Trägermaterialien für feste Lösungen und Dispersionen, hierzu gehören Polyethylenglycol (PEG) und abgeleitete Ester, Öle, Fettsäuren, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyvinyl Alkohol (PVA), Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) und Mannitol. Bei festen Lösungen und festen Dispersionen ergibt sich die verbesserte Löslichkeit aus der erhöhten Löslichkeit im Trägermaterial und ggf. durch das Vorliegen amorpher Wirkstoffe im Trägermaterial. (Aus [Rasenack & Mueller, 2005]).

1.1.5 Komplexbildung mit Cyclodextrinen

Cyclodextrine sind zyklische Oligosaccharide, welche erstmals von Villiers 1891 [Villiers, 1891] isoliert wurden. Sie sind konisch geformt, auf ihrer Innenseite sind sie unpolar, was sie zum Einschluss von lipophilen Wirkstoffmolekülen prädestiniert. Auf ihrer Außenseite befinden sich hingegen polare Hydroxylgruppen, welche für eine gute Wasserlöslichkeit sorgen. Diese verbesserte Wasserlöslichkeit überträgt sich auch auf die mit Wirkstoffen geformten Einschlusskomplexe. Die auf dem Markt befindlichen Cyclodextrine unterscheiden sich zum einen durch die Anzahl der Monosaccharide, aus denen sie aufgebaut sind. Dabei bestehen α -Cyclodextrine aus 6 Monosacchariden, β -Cyclodextrine aus 7 Monosacchariden und γ -Cyclodextrine aus 8 Monosacchariden. Insbesondere der Konus der β -Cyclodextrine hat ein

Volumen, welches die Komplexbildung mit verschiedenen Wirkstoffen erlaubt. Darüber hinaus gibt es verschiedene Cyclodextrinderivate, welche optimierte Eigenschaften besitzen.

1.1.6 Self (micro)emulsifying systems

Bei dieser galenischen Technik wird der Wirkstoff in einem Gemisch aus lipophilen Lösungsmittel, z.B. Triglyceride, und Tensiden gelöst. Kommt diese Mischung in Kontakt mit wässrigen Medien bilden sich kleine Öltropfen, in diesen liegt der Wirkstoff gelöst vor und kann direkt aus diesen resorbiert werden. Eine Darreichung eines Wirkstoffs in Form von Mikroemulsionen macht den Wirkstoff oft einfacher resorbierbar und führt zu verbesserter Bioverfügbarkeit. (Aus [Rasenack & Mueller, 2005]).

1.2 Salzbildung

In der vorliegenden Arbeit werden die Möglichkeiten von Salzbildung zur Auflösungs- und Löslichkeitsverbesserung von Wirkstoffen untersucht. Salzbildung stellt dabei keine galenische Technik dar, sondern es handelt sich um eine Änderung der Festkörperform des Wirkstoffs.

Als Löslichkeit wird die Fähigkeit einer Substanz bezeichnet, sich mit einer oder mehreren anderen Substanzen homogen zu vermischen. Die Löslichkeit einer Substanz in einem Lösungsmittel ist die gesättigte Konzentration dieser Substanz.

Der Wert der Löslichkeit ist hierbei temperaturabhängig. Es handelt sich hierbei um einen Gleichgewichtszustand.

Zur Bildung von pharmazeutischen Salzen muss der zugrunde liegende Wirkstoff bzw. Wirkstoffkandidat ionisierbar sein, d.h. das Wirkstoffmolekül muss entweder selbst ein Proton abspalten können oder die Möglichkeit haben, ein freies Proton zu binden. Im ersten Fall spricht man von einer Säure, im zweiten Fall von einer Base.

Ein erheblicher Anteil aller Arzneistoffe liegt als schwache Base oder schwache Säure vor. Die Löslichkeit dieser Substanzen in wässrigen Medien ist stark abhängig vom pH-Wert des Mediums. Dieses ist begründet durch den Ladungszustand der Substanz. Im geladenen Zustand, also bei schwachen Säuren nach Abspaltung eines Protons bzw. bei schwachen Basen nach der Protonierung, ist die Substanz ionisch. Dies führt zu deutlich erhöhter Wechselwirkung mit dem polaren Lösungsmittel Wasser. Der Anteil an geladenen Substanzmolekülen wird hierbei durch den pH-Wert des Mediums und durch den pK_s -Wert der Substanz bestimmt. Für eine schwache Base ergibt sich folgender Zusammenhang (Herleitung der Gleichungen analog zu [Glomme, 2004]):

$$C_{\text{gesamt}} = C(B) + C(BH^+) \quad (1)$$

Hierbei ist C_{gesamt} die Gesamtkonzentration an gelöstem Wirkstoff, $C(B)$ die Konzentration der gelösten unprotonierten Base und $C(BH^+)$ die Konzentration der gelösten protonierten Base. Im Gleichgewichtszustand, also bei einer gesättigten

Lösung, ist $C(B)$ gleich der intrinsischen Löslichkeit S_0 . C_{gesamt} kann in diesem Fall mit der Löslichkeit S gleichgesetzt werden.

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung [Henderson, 1908; Hasselbalch, 1917] liefert einen Zusammenhang für den Anteil an protonierter Base abhängig von pK_s -Wert der Base und pH-Wert:

$$\text{pH} = pK_s + \log(C(B)/C(BH^+))$$

aufgelöst nach $C(BH^+)$ ergibt sich:

$$C(BH^+) = C(B) \cdot 10^{(pK_s - \text{pH})} \quad (2)$$

Gleichung (2) gibt an, wie groß der Anteil an protoniert vorliegender Base und unprotonierter Base einer Substanz mit bekanntem pK_s -Wert in einem wässrigem Medium eines bestimmten pH-Werts ist. Ist der pH-Wert gleich dem pK_s -Wert, so ist der Anteil an protoniert vorliegender Base und unprotonierter Base gleich groß. Liegt der pH-Wert um eine Einheit unter dem pK_s -Wert, so liegt 90% der Substanz protoniert vor, der Rest unprotoniert. Ein zwei Einheiten kleinerer pH-Wert führt dazu, dass bereits 99% der Substanz protoniert vorliegen, und lediglich 1% der Substanz noch unprotoniert sind. Umgekehrt führt ein pH-Wert, welcher eine Einheit über dem pK_s -Wert liegt, bereits dazu, dass 90% der Substanz unprotoniert vorliegen, und nur 10% protoniert sind. Ein zwei Einheiten größerer pH-Wert führt zu 99% ungeladener Substanz, nur 1% liegt dann protoniert vor.

Einsetzen von Gleichung (2) in Gleichung (1) unter Gleichgewichtsbedingungen ergibt:

$$S(\text{pH})=S_0 \cdot (1+10^{(\text{pK}_s-\text{pH})}) \quad (3)$$

Anhand dieser Gleichung kann man erkennen, dass die Löslichkeit eines schwach basischen Wirkstoffs mit kleiner werdendem pH-Wert stark ansteigt. Bei diesem Modell wird allerdings davon ausgegangen, dass protoniert vorliegender Wirkstoff immer löslich ist, da dieser deutlich erhöhte Wechselwirkungspotentiale mit dem wässrigen Medium besitzt. Natürlich gibt es aber auch hier eine maximale Löslichkeit S_{max} , ist diese erreicht, steigt bei weiter sinkendem pH-Wert die Löslichkeit nicht weiter. Der zu dieser Löslichkeit gehörende pH-Wert wird dementsprechend mit pH_{max} bezeichnet. Gleichung 3 ist also bei sinkendem pH-Wert nur bis zum Erreichen von pH_{max} gültig.

Die obigen Erklärungen zu Gleichung (2) wirken sich natürlich direkt auch auf Gleichung (3) aus. Dies hat zur Folge, dass sich in einem pH-Bereich, dessen Grenzen sich jeweils 2 Einheiten über und unter dem pK_s -Wert befinden, die Löslichkeit einer Substanz fast um den Faktor 100 erhöht. Dies zeigt, wie stark die Löslichkeit einer Substanz vom Ladungszustand derselben abhängt. Durch Salzbildung liegt eine Substanz nun immer ionisiert vor. Das bedeutet, dass sie unabhängig vom pH-Wert des Mediums die erhöhte Löslichkeit aufweist. Leider gibt es hier aber wiederum eine Limitierung. Wenn eine Salzform in ein Medium mit einem pH-Wert eingebracht wird, in welchem die Substanz normalerweise nicht ionisiert vorliegen würde, wird sich die ionisierte Substanz in die unionisierte

Substanz umwandeln, und ihre Löslichkeit wird sich dementsprechend stark reduzieren. Dies ist ebenso wie die Auflösung selbst ein kinetischer Prozess, während die Löslichkeit eine Gleichgewichtsgröße darstellt. Dieser Zusammenhang zeigt gleichzeitig Möglichkeiten wie auch Limitierungen der Bildung eines pharmazeutischen Salzes zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit: Die Gleichgewichtsgröße Löslichkeit der ungeladenen Form wird nicht verändert, jedoch wird die Auflösung modifiziert. Weiterhin spielt die Konversionskinetik von der ionischen in die ungeladene Form eine wesentliche Rolle. Zuletzt ist im Fall peroraler Gabe gewöhnlich die Aufnahme rate im Körper ein wichtiger Faktor.

Ziel für schlecht lösliche Arzneistoffe muss es sein, eine Festkörperform mit passender Formulierung zu finden, so dass vom Arzneistoff möglichst viel ausreichend lange gelöst am Resorptionsort im Körper vorliegt. Eine schnelle Auflösung allein bringt nichts, wenn aufgrund ebenfalls schneller Konversion zur freien Base/Säure umgehend der Arzneistoff in ungeladener Form ausfällt. Eine Salzform kann, aber muss nicht, eine deutlich verbesserte Startposition für die Entwicklung der Formulierung darstellen.

Für die Herstellung eines pharmazeutischen Salzes benötigt man geeignete Gegenionen. Diese müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllen. Allgemein spricht man von der Möglichkeit zur Salzbildung, wenn der pK_s -Wert der Säure zwei Einheiten unter dem pK_s -Wert der Base liegt [Brittain, 2007]. Allerdings handelt es sich hier nur um eine grobe Abschätzung, da weitere Parameter die Möglichkeit zur Salzbildung beeinflussen. Auf diese soll in der Diskussion in Kapitel 7 noch einmal vertieft eingegangen werden. Außer dem pK_s -Wert ist die Löslichkeit des Gegenions

selbst ein wichtiger Faktor. Zum einen muss eine gewisse Löslichkeit im für die Salzbildung ausgewählten Lösungsmittel vorhanden sein, zum anderen braucht man auch eine gute Löslichkeit in wässrigen Medien, da sonst die Löslichkeit des Salzes durch das Gegenion reduziert wird. Weiterhin sollte das Gegenion nicht toxisch sein, und am besten selbst keine pharmakologische Wirkung besitzen. Für basische Wirkstoffe haben sich insbesondere anorganische Gegenionen (Chlorid, Phosphat, Sulfat), die im Körper sowieso vorhanden sind, sowie einfache organische Säuren (Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure), die physiologisch ebenso unbedenklich sind, bewährt. In der vorliegenden Arbeit werden Salze anorganischer Gegenionen mit den früher nicht so häufig eingesetzten Mesylat- und Tosylatsalzformen verglichen. Salze einfacher organischer Säuren wurden nicht untersucht, da die Herstellung dieser aufgrund von ungünstigen pK_s -Werten und dem Fehlen eines geeigneten Lösungsmittels für die Salzsynthese nicht möglich war. Dies zeigt bereits einen ersten wesentlichen Schwachpunkt der einfachen organischen Säuren zur Salzbildung mit schwach basischen, schlecht löslichen Arzneistoffen. Sie besitzen eine zu geringe Säurestärke und haben zwar eine hohe Wasserlöslichkeit, sind jedoch in für die Salzsynthese normalerweise eingesetzten organischen Lösungsmitteln nur sehr schlecht löslich.

Ein pharmazeutisches Salz stellt eine neue Festkörperform des Arzneistoffs dar. Die Wechselwirkung, welche zur Bildung des Kristalls führt, ist nicht mehr die Bildung von Wasserstoffbrücken, sondern die ionische Coulomb-Wechselwirkung zwischen den Anionen der Säure und den Kationen der Base. Die ionische Bindung ist hierbei um Größenordnungen stärker als die Bindung über Wechselwirkung durch Wasserstoffbrücken. Diese grundsätzliche Änderung der Festkörperform hat weit

reichende Auswirkungen auf die physikochemischen Eigenschaften. Die Gitterenergie des Kristalls verändert sich, dies wirkt sich auf das thermische Verhalten der Substanz ebenso aus, wie auf ihre Löslichkeit und ihr Auflösungsverhalten. Die neue Kristallstruktur und die daraus folgende andere Morphologie kann die Wechselwirkung mit Lösungsmitteln beeinflussen. Da im Kristall nun Ionen vorliegen, verbessert sich tendentiell die Wechselwirkungsmöglichkeit über Coulombkräfte mit polaren Lösungsmitteln. Dies kann wiederum die Benetzbarkeit in wässrigen Systemen positiv beeinflussen. Auf der anderen Seite kann dies auch zu verschlechterter Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln führen. Die Bildung von Solvaten ist natürlich auch mit Salzen möglich. Aufgrund der ionischen Kristalle besitzen Salzformen tendentiell eine erhöhte Neigung zur Bildung von Hydraten, da polare Wassermoleküle besser mit den im Kristall vorhandenen Ionen wechselwirken können. Auch die Bildung von Polymorphen ist mit Salzen möglich. Daher sollten Salzformen mit potentiell günstigen Eigenschaften auf Entstehung von polymorphen Modifikationen geprüft werden. Die Löslichkeit einer Salzform kann ebenso wie die Löslichkeit der freien Base, bzw. freien Säure, pH-Wert abhängig sein. Allerdings können die im Salzkristall vorhandenen Gegenionen eine Modifizierung des pH-Wertes der Mikroumgebung verursachen. Dies kann wiederum zu einer verbesserten Auflösung des Arzneistoffsalzes auch bei ungünstigen pH-Wert Bedingungen führen.

Die Bildung pharmazeutischer Salze ist keine neue Technologie, von daher gibt es verschiedene Literatur zu dem Thema. Eine umfangreiche Betrachtung vieler Aspekte pharmazeutischer Salze findet sich in [Stahl & Wermuth (Herausgeber), 2002]. Es gibt verschiedene Arten von Publikationen zu Salzformen, ein Teil

vergleicht verschiedene Salzformen eines Wirkstoffs, andere beziehen sich auf einzelne Facetten der Salzbildung bzw. der Wirkstoffsalze. Die Durchführung von Salzauswahlstudien wird in [Gould, 1986] und [Bastin et al., 2000] beschrieben. Die Autoren von [Engel et al., 2000] beschreiben die Durchführung einer Salzformauswahl anhand eines konkreten basischen Entwicklungskandidaten, die Autoren von [Morris et al., 1994] hingegen an einem konkreten sauren Entwicklungskandidaten. In [Agharkar et al., 1976] wird demonstriert, dass organische Gegenionen bei Salzen eines basischen Wirkstoffs bessere Löslichkeitseigenschaften des Salzes zur Folge haben können. Die Löslichkeit und das Auflösungsverhalten von Salzformen und der zugehörigen freien Base sind laut [Li et al., 2005] stark pH-Wert abhängig; Salzformen von Basen zeigen insbesondere bei höheren pH-Werten bessere Auflösungsseigenschaften. Die Autoren von [Lin et al., 1972] und [Gwak et al., 2005] zeigen auf, dass sich das verbesserte Auflösungsverhalten von Salzformen eines Wirkstoffs auch direkt in erhöhter Bioverfügbarkeit niederschlagen kann. Fini et al. beleuchten in [Fini et al., 1996] und [Fini et al., 2001] verschiedene Eigenschaften von unterschiedlichen Salzformen der schwachen Säure Diclofenac, ähnliche Untersuchungen führten auch O'Connor und Corrigan in [O'Connor & Corrigan, 2001] durch. In [Badawy, 2001] wird gezeigt, dass sich die Bildung eines pharmazeutischen Salzes positiv auf die Stabilität eines Wirkstoffs in fester Formulierung auswirken kann. Eine Einreihung der Salzauswahl in die Prozesskette der pharmazeutischen Entwicklung findet man in [Balbach & Korn, 2004].

1.3 Physikochemische Charakterisierung

Aufgrund der bereits beschriebenen deutlichen Änderungen der physikochemischen Eigenschaften durch die Bildung einer Salzform sind umfangreiche Charakterisierungen notwendig, um das Verhalten der Substanz zu verstehen.

Nach der Synthese ist es zunächst von Bedeutung zu überprüfen, ob die Bildung des Salzes funktioniert hat. Hierzu werden schwingungsspektroskopische Methoden, Kernresonanzspektroskopie und chromatographische Methoden eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden als schwingungsspektroskopische Methoden Infrarotspektroskopie (FT-IR) und Raman-Spektroskopie eingesetzt.

Bei der Infrarotspektroskopie mittels eines FT-IR-Spektrometers wird die zu untersuchende Probe mit der Strahlung eines Glühstabes bestrahlt, die dem Spektrum und der Intensitätsverteilung eines schwarzen Körpers relativ nahe kommt. Die Infrarotstrahlung liegt energetisch in einem Bereich, in welchem auch typischerweise Schwingungen von Bindungen organischer Moleküle liegen. Diese Bindungen absorbieren einen Teil der eingestrahlten Energie in spezifischen Energiebereichen. Die Bindungen innerhalb des Moleküls werden hierdurch zu Schwingungen verschiedener Form, zusätzlich zur immer vorhandenen Nullpunktschwingung, angeregt. Hierzu zählen Drehschwingungen, Wippschwingungen, symmetrische und asymmetrische Streckschwingungen, Schaukelschwingungen und Scherschwingungen. Nachdem die Strahlung die Probe passiert hat wird sie in ein Interferometer eingestrahlt, in welchem eine der optischen Weglängen variabel ist, und ein bestimmter Weglängenbereich abgefahren werden

kann. Nachdem die Strahlung beider Strahlwege des Interferometers wieder überlagert wurde, wird die Strahlung auf den Detektor geleitet. Dieser zeichnet ein Interferogramm auf. Das Interferogramm wird in der Spektrometersoftware fouriertransformiert, und man erhält ein Spektrum. Nach Abzug des vor der Messung aufgenommenen Hintergrundspektrums erhält man das Absorptionsspektrum der Probe.

Bei der Raman-Spektroskopie wird monochromatisches Licht hoher Intensität auf die Probe eingestrahlt. Die eingestrahlten Photonen werden nun an den Molekülen der Probe gestreut. Mit sehr niedriger Wahrscheinlichkeit ändert sich während eines solchen Streuprozesses die Energie des Schwingungszustands einer Bindung des beteiligten Moleküls, daher benötigt man eine hohe Ausgangsintensität. Hier gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder nimmt die Bindung einen Teil der Energie eines Photons auf (Stokes), oder die Bindung gibt Energie an das Photon ab (Anti-Stokes). In beiden Fällen verändert sich die Energie und damit die Wellenlänge des Photons. Die von der Probe gestreute Strahlung wird nun ähnlich einem FT-IR-Spektrometers über ein Interferometer auf einen Detektor geleitet. Es wird ein Interferogramm aufgenommen, welches wiederum durch Software in ein Spektrum umgerechnet wird. Hier spricht man dann analog von FT-Raman-Spektroskopie. Das erhaltene Spektrum zeigt nun, bei welcher Wellenlänge Ramanstreuung mit welcher Intensität aufgetreten ist. Da die Wahrscheinlichkeiten für Ramanübergänge molekülspezifisch sind, erhält man ein charakteristisches Spektrum. Weiterhin ist über die Wellenzahl der Ramanstreuung zu erkennen, welcher Energiebetrag ausgetauscht worden ist. Es ist nun wiederum möglich, die Energiebeträge bestimmten Bindungen und hierdurch bestimmten Molekülgruppen zuzuordnen.

Durch die Bildung eines Salzes erhält man sowohl veränderte Infrarot- als auch Ramanspektren, die sowohl zusätzliche Schwingungen durch die Gegenionen zeigen, als auch neue und verschobene Schwingungsbanden durch die Ionisierung der Moleküle und durch veränderte intermolekulare Wechselwirkungen im Kristall.

Eine in dieser Arbeit nicht zur Charakterisierung eingesetzte schwingungsspektroskopische Technik soll der Vollständigkeit halber hier auch kurz erwähnt werden. Es handelt sich um die gepulste Terahertzspektroskopie. Diese relativ neue Technologie liefert vor allem Informationen über intermolekulare Wechselwirkungen. Dies macht sie insbesondere bei der Unterscheidung von polymorphen Formen sehr leistungsfähig. Entsprechende Experimente werden z.B. in [Zeitler et al., 2005] beschrieben.

Die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) ist ein mächtiges Werkzeug, um die Position verschiedener Atome im Molekül zu bestimmen. Für diese Methode werden Atome mit Kernen benötigt, welche entweder eine ungerade Anzahl an Neutronen oder Protonen aufweisen müssen, da nur diese einen Kernspin ungleich 0 besitzen. Mit einem Kernspin ungleich 0 geht ein magnetisches Dipolmoment einher. Atome, welche sowohl eine gerade Anzahl an Protonen sowie Neutronen aufweisen, besitzen einen Kernspin von 0 und damit kein magnetisches Dipolmoment. Daher können sie nicht detektiert werden. Beispiele für in der NMR organischer Moleküle häufig benutzte Atome sind ^1H und ^{13}C . Für die Messung wird die Probe in ein starkes, homogenes Magnetfeld eingebracht. Dieses Magnetfeld sorgt dafür, dass sich möglichst viele der untersuchten Probenatome in einem niederenergetischen Kernspinzustand befinden. Um die Probe herum befindet sich eine Induktionsspule.

Diese sendet Radiowellenimpulse in die Probe. Die Breite des angeregten Frequenzbands ist hierbei umgekehrt proportional zur Länge des eingestrahlten Pulses. Im eingestrahlten Frequenzbereich werden alle Kernspinübergänge angeregt und drehen sich in einer Präzessionsbewegung senkrecht zur Ebene des äußeren Magnetfelds. Nach dem Ende des Pulses präzessieren die angeregten Kernspins kurzfristig mit ihrer Resonanzfrequenz (der sogenannten Larmor-Frequenz) senkrecht zum äußeren Magnetfeld weiter. Diese magnetischen Schwingungen induzieren einen Strom in derselben Spule, durch welche der Radiowellenpuls gesendet wurde. Dieses Stromsignal wird detektiert und über eine Software fouriertransformiert. Dies ergibt ein Spektrum der Resonanzfrequenzen der in der Probe vorhandenen Moleküle. Der entscheidende Faktor ist nun, dass die Resonanzfrequenz der Kernspins von der sie jeweilig umgebenden elektronischen Umgebung abhängt. Das äußere Magnetfeld erzeugt in der elektronischen Umgebung der Kerne einen Ringstrom, welcher wiederum ein Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld ist dem äußeren Magnetfeld entgegengerichtet und schwächt die Stärke des äußeren Magnetfelds am jeweiligen Kern ab. Diese durch die elektronische Umgebung bewirkte Abschirmung sorgt dafür, dass man Atomkerne mit unterschiedlichen elektronischen Umgebungen unterscheiden kann, hierdurch wird eine Zuordnung zu verschiedenen Molekülpositionen möglich. Im Rahmen der Salzcharakterisierung wurde ^1H -NMR und teilweise ^{13}C -NMR in DMSO-Lösungen und ^{13}C -NMR des Festkörpers eingesetzt. Bei der Salzbildung werden Protonen ausgetauscht, dieses ist in der ^1H -NMR detektierbar. Wenn der Salzbildungspartner zusätzliche Protonen enthält werden diese natürlich ebenso detektiert, genauso wie zusätzliche Kohlenstoffatome bei einer ^{13}C -NMR. Auch ändert sich durch Salzbildung die elektronische Umgebung verschiedener Atome, was in einer Verschiebung der

Resonanzfrequenz sichtbar wird. Die Fläche der Resonanzpeaks ist bei einer NMR von gelösten Proben proportional zur Anzahl der an der Resonanz beteiligten Atomkerne im Molekül, bei einer Festkörper-NMR ist dies nicht mehr der Fall, da aufgrund der Partikelform des Pulvers immer eine räumliche Anisotropie vorherrscht. Durch Nutzung der „Magic Angle Spinning“ (MAS) Technik werden verschiedene Effekte, die bei einer Festkörpermessung zur einer Linienverbreiterung führen, effektiv herausgemittelt. Hierfür wird die Probe mit einer Frequenz im Kilohertzbereich um eine Achse rotiert, welche im Magic Angle (ca. $54,74^\circ$) relativ zum Vektor des äußeren Magnetfelds steht. Zusätzlich zur Identitätsprüfung erlaubt die ^{13}C -NMR des Festkörpers eine Beurteilung des kristallinen Zustands.

Aus der Vielzahl an chromatographischen Methoden eignet sich insbesondere die Ionenaustauschchromatographie. Mit ihr kann man den Gehalt des Gegenions einer Salzform bestimmen, ebenso werden Verunreinigungen durch andere Ionen festgestellt. Die Probe wird in gelöster Form mit einem Schleifeninjektor aufgegeben, der Eluent transportiert die Probe zur Trennsäule. Auf der Trennsäule werden die Kationen von den Anionen des Salzes getrennt, indem sie unterschiedlich lange durch die stationäre Phase der Trennsäule zurückgehalten werden. Die Zeit des Zurückhaltens nennt sich Retentionszeit. Nachdem die mobile Phase die Säule verlassen hat, passiert sie den Suppressor. Im Suppressor werden Ionen des Eluenten ausgetauscht, um die Leitfähigkeit des Eluenten deutlich zu reduzieren. Hierdurch wird bei der anschließenden Leitfähigkeitsdetektion erreicht, dass nur ein schwaches Hintergrundsignal durch den Eluenten erzeugt wird, während der Großteil des Signals durch die detektierten Probenionen erzeugt wird. Als Resultat erhält man die Leitfähigkeit in Abhängigkeit von der Retentionszeit. Die Retentionszeit für

bestimmte Ionen hängt vom Trennsäulenmaterial ab und ist bekannt. Damit hat man als Ergebnis die Leitfähigkeit in Abhängigkeit des detektierten Ions. Um von der Leitfähigkeit auf eine Ionenkonzentration schließen zu können, wird das System mit vorher hergestellten Standardlösungen der jeweiligen Ionen kalibriert.

Mikroskopische und makroskopische Eigenschaften der Festkörperform der Wirkstoffsalze wurden durch Pulver-Röntgenbeugung, Rasterelektronenmikroskopie, Laserbeugung und Stickstoffadsorptionsmessungen nach BET bestimmt.

Bei der Pulver-Röntgendiffraktometrie werden die Proben pulverförmig zwischen amorphen Folien präpariert. Anschließend werden sie von der $K\alpha_1$ -Strahlung einer Röntgenröhre bestrahlt. Die Röntgenstrahlung wird am Kristallgitter des Probenpulvers gebeugt. Das Beugungsmuster wird durch einen Detektor auf der anderen Seite der Probe abgescannt, somit werden die Beugungsmuster in Transmissionsgeometrie gemessen. Aus der Form der Diffraktogramme, d.h. Beugungsmuster, kann man Rückschlüsse auf die Kristallinität der Substanz ziehen. Weiterhin kann man durch Vergleich mit vorhandenen Diffraktogrammen bestimmen, ob bestimmte andere Festkörperformen wie Polymorphe oder auch freie Base bzw. freie Säure vorhanden sind.

Mit der Rasterelektronenmikroskopie kann man die Partikelform des Pulvers analysieren. Die Partikelform hat direkte Auswirkungen auf Auflösungsverhalten und Prozessierbarkeit, und ist daher ein wichtiges Kriterium. Nadelförmige Kristalle zeigen zum Beispiel ein sehr schlechtes Fließverhalten, dies ist in der Herstellung der Arzneiform oft problematisch und daher unerwünscht. Zur Vorbereitung wird die

Probe auf einen selbstklebenden Probenhalter aufgestreut. Anschließend wird die Probe mit einer leitenden Schicht besputtert. Beim Sputtern werden sehr dünne Schichten eines Metalls (z.B. Gold oder Platin) aufgetragen, indem durch Beschuss mit energiereichen Ionen aus einem Festkörper Atome abgetragen werden und auf der Probe angelagert werden. Die leitende Schicht bei der Elektronenmikroskopie ist notwendig, damit sich durch den Beschuss mit Elektronen keine hohen Potenziale aufbauen können. Für die Messung wird die Probe zunächst durch eine Luftschleuse in den evakuierten Probenraum eingebracht. In diesem wird die Probe mittels eines fokussierten Elektronenstrahls abgefahren (gerastert). Die bei diesem Prozess entstehenden Sekundärelektronen werden detektiert. Je nach Neigung zwischen Probe und Detektor ergeben sich verschiedene Signalintensitäten, welche beim Abrastern des entsprechenden Probenausschnitts das Bild ergeben. Da das Volumen, in welchem vom fokussierten Elektronenstrahl Sekundärelektronen erzeugt werden, nur wenige Nanometer groß ist, ergibt sich ein sehr hohes Auflösungsvermögen und somit eine sehr hohe maximale Vergrößerung. Durch diese hohe Vergrößerung ist es möglich, einzelne Partikel des Pulvers detailliert abzubilden.

Die Laserbeugung dient dazu, die Partikelgrößenverteilung des Pulvers zu bestimmen. Dies erlaubt Aussagen über die Homogenität des Pulvers, welches durch den Synthesierungsvorgang entsteht. Die Partikelgrößenverteilung ist somit keine intrinsische Stoffeigenschaft, sondern stark von den vorherigen Prozessen abhängig. Evtl. weitere Verarbeitungsschritte auf dem Weg zu einer Arzneiform wie Mahlen und Sieben können anhand dieser Partikelgrößenverteilungen beschlossen werden. Die Partikelgrößenverteilung erlaubt Rückschlüsse auf die Größe der

Oberfläche der Substanz, die Oberfläche wiederum hat direkten Einfluss auf die Auflösungseigenschaften der Substanz. In der vorliegenden Arbeit werden aufgrund der sehr unterschiedlichen Partikelformen der verschiedenen Salzformen keine Oberflächenberechnungen durchgeführt, es werden direkt die Partikelgrößenverteilungen miteinander verglichen. Zur Messung der Partikelgrößenverteilung wird eine abgewogene Probenmenge pulverförmig in die Zufuhrschale eingebracht. Die Zufuhrschale vibriert während der Probenzuführung mit einer festgelegten Frequenz, anschließend wird das Probenpulver mit einem festgelegten Luftdruck trocken dispergiert. Der Druck wird so gewählt, dass lediglich lockere Agglomerate und aneinander haftende Partikel getrennt werden, feste Agglomerate und Primärpartikel sollen nicht zerkleinert werden. Das dispergierte Pulver wird zwischen einem Laserstrahl und einem Detektor durchgeleitet. Der Laserstrahl wird an den Probenpartikeln gebeugt, das Beugungsmuster wird detektiert. Die zugehörige Software berechnet aus dem Beugungsmuster die volumengewichtete Partikelgrößenverteilung. Die volumengewichtete Verteilung hat zur Folge, dass große und damit voluminösere Partikel einen größeren Einfluss auf die Form der Verteilung haben.

Im Gegensatz zur indirekten Bestimmung der Oberfläche über die Partikelgrößenverteilung kann man die Oberfläche der Substanz aber auch direkt vermessen. Hierzu wird die Stickstoffadsorption nach Brunauer, Emmett und Teller (BET) [Brunauer et al., 1938] eingesetzt. Diese direkte Messung der Oberfläche hat den großen Vorteil gegenüber der Berechnung der Oberfläche aus der Partikelgrößenverteilung, dass unterschiedliche Partikelformen nicht zu deutlichen Berechnungsfehlern führen können. Bei dieser Methode macht man sich zu nutze,

dass die Menge des an der Pulveroberfläche adsorbierten Stickstoffs proportional zur Pulveroberfläche ist. Zur Messung der Stickstoffadsorption eines Probenpulvers wird eine durch Einwiegen bekannte Probenmenge in einen Gasstrom bestehend aus Messgas, in diesem Fall Stickstoff, und Trägergas, in diesem Fall Helium, eingebracht. Die Probe im Probenrohr wird mit Hilfe flüssigen Stickstoffs abgekühlt, der gasförmige Stickstoff aus dem Gasstrom wird adsorbiert. Der Stickstoffanteil des Gasstromes sinkt, dies wird am Detektor gemessen. Der Detektor ist eine Wärmebrücke, welche die Änderung der Zusammensetzung des Messgases detektiert, da Stickstoff und Helium eine deutlich voneinander verschiedene Wärmeleitfähigkeit besitzen und sich durch Änderung der Zusammensetzung die Wärmeleitfähigkeit des Gasstromes ändert. Nach einer Weile ist die Oberfläche des Probenpulvers gesättigt, es wird kein weiterer Stickstoff adsorbiert, die Zusammensetzung des Gasstromes geht auf ihren Ursprung zurück und das Messsignal ebenso. Das Probenrohr fährt aus dem flüssigen Stickstoff heraus, und wird anschließend von außen mittels Heißluft erwärmt. Der auf dem Probenpulver adsorbierte Stickstoff wird desorbiert, die Zusammensetzung des Gasstromes ändert sich. Dies wird am Detektor registriert und das Messsignal integriert. Wurde der gesamte adsorbierte Stickstoff desorbiert geht das Messsignal wieder auf den Ursprungswert, die Messung ist abgeschlossen. Die gemessene Oberfläche kann nun am Gerät abgelesen werden, die spezifische Oberfläche erhält man, indem man diesen Messwert durch die Probeneinwaage teilt. Die Verknüpfung zwischen adsorbierter Stickstoffmenge und Pulveroberfläche stellt das von Brunauer, Emmett und Teller aufgestellte Modell dar, diese Verknüpfung wird durch die ins Gerät integrierte Berechnung hergestellt. Bei der spezifischen Oberfläche handelt es sich

nicht um eine intrinsische Stoffeigenschaft, sondern um eine Größe, die stark von den vorherigen Verarbeitungsschritten abhängt.

Kenntnisse des thermischen Verhaltens und des Verhaltens bzgl. Feuchtigkeit eines Wirkstoffsalzes sind sehr bedeutend. Diese Charakteristiken beeinflussen maßgeblich die Prozessierbarkeit und Stabilität einer Substanz. Vermessen werden diese Eigenschaften mit Hilfe differentiell scannender Kalorimetrie (DSC), thermogravimetrischer Analyse, dynamischer Feuchtesorption (DVS), Wasserbestimmung durch Titration nach Karl Fischer und Röntgenpulverdiffraktometrie bei verschiedenen Temperaturen.

Die DSC zeigt die Energieaufnahme und Abgabe einer Substanz abhängig von der Temperatur. Energieaufnahme erfolgt z.B. beim Verdampfen von Wasser und Lösungsmittel, beim Schmelzen und bei Umformung in eine energetisch höher liegende polymorphe Form. Energieabgabe hingegen sieht man bei exothermen chemischen Reaktionen oder bei Kristallisationen in energetisch günstigere Formen. Zur Messung der Energieaufnahme wird die Probe in eine kleine metallische Probenpfanne eingewogen und mit einem Deckel verschlossen. In den Deckel wird ein kleines Loch gebohrt, um das Entweichen von Gasen zu ermöglichen, da sonst das Probengefäß aufplatzen könnte. Das Probengefäß wird in ein Kalorimeter eingebracht, in einem zweiten identischen Kalorimeter befindet sich ein identisches, aber leeres Probengefäß. Dieses dient dazu, die Energieaufnahme des Probengefäßes zu bestimmen und das Messsignal entsprechend zu korrigieren. Die Kalorimeter werden nun erwärmt, und es wird bestimmt, welche Energiemenge zur Erwärmung benötigt wird. Ist die Energiemenge, welche zum Erwärmen des

Messkalorimeters benötigt wird, größer als die, welche beim Referenzkalorimeter benötigt wird, handelt es sich um ein endothermes Ereignis. Ist die Energiemenge, welche zum Erwärmen des Messkalorimeters benötigt wird, hingegen kleiner als die für das Referenzkalorimeter benötigte Energiemenge, handelt es sich um ein exothermes Ereignis.

Die thermogravimetrische Analyse zeigt Masseverluste einer Substanz in Abhängigkeit der Temperatur. Masseverluste können den Verlust von Lösemitteln und Wasser anzeigen, ebenso sind Masseverluste durch Zersetzung möglich. Hierfür wird eine kleine Probenmenge in ein Gefäß eingewogen. Die Masse des Gefäßes wird durchgehend gemessen. Die Probe wird von einem kontinuierlichen Stickstoffstrom überströmt, um evtl. entstehende gasförmig entweichende Stoffe abzutransportieren. Nun wird das Gefäß erwärmt. Temperaturinduzierte Masseänderungen werden detektiert, man erhält als Ergebnis die Masseänderung in Abhängigkeit von der Temperatur.

Mit der dynamischen Feuchtesorption kann man feststellen, wie groß die Masseänderung bei definierten Umgebungsfeuchten ist. Zur Messung der Feuchtesorption wird die Probe in ein offenes Gefäß eingewogen. Die Masse dieses Gefäßes wird innerhalb des DVS-Geräts kontinuierlich überwacht. Im Probenraum wird durch Stickstoff mit definierter Feuchte die Luftfeuchtigkeit auf einen Sollwert eingestellt. Die Probe kann nun Wasser absorbieren, adsorbieren, desorbieren oder unverändert bleiben. In den ersten drei Fällen ändert sich die Masse der Probe, im vierten Fall bleibt die Masse konstant. Wenn die Masseänderung innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls unter einer vorher festgelegten Schwelle bleibt, geht man

davon aus, dass der Zustand der Probe für die jeweilige Feuchtigkeitsstufe im Gleichgewicht ist. Nun wird die nächste Feuchtigkeitsstufe eingestellt, und erneut auf Equilibrierung gewartet. So wird die Probe zunächst durch Erniedrigung der Umgebungsfeuchte getrocknet, anschließend befeuchtet und abschließend wieder getrocknet. Da die Masseänderung rein durch Wasseradsorption, Absorption und Desorption ausgelöst wird, erlaubt diese Methode die Bestimmung des Wassergehalts bei unterschiedlichen Umgebungsfeuchten. Dabei unterscheidet man zwischen Physisorption und Chemosorption. Physisorption ist die Adsorption von Wasser auf der Oberfläche der Substanz. Chemosorption ist die Absorption von Wasser, also die Bildung einer Hydratform. Physisorption ist durch meist gute Reversibilität und kontinuierliche Veränderungen des Wassergehalts gekennzeichnet. Chemosorption hingegen zeichnet sich meist durch eine Hysterese zwischen Sorptions- und Desorptionsvorgang aus. Weiterhin sind die Hydratformen meist gut definiert in ihrem Feuchtegehalt.

Die Wasserbestimmung durch Titration nach Karl Fischer [Fischer, 1935] erlaubt die sehr genaue Bestimmung des Wassergehalts einer Probe. Aus dem bestimmten Wassergehalt kann man auf evtl. vorhandene Hydratformen schließen. Bei der Karl Fischer Titration reagiert Wasser in Anwesenheit einiger anderer Reagenzien mit Iod, dabei entsteht Iodid. Iod ist gelbbraun, Iodid hingegen farblos. Bei der optischen Endpunkterkennung wird Iod zudosiert, der Endpunkt ist erreicht, wenn das zugegebene Iod nicht mehr entfärbt wird, also nicht mehr mit Wasser zu Iodid reagiert. Bei der genaueren coulometrischen Messung wird an einer Elektrode Iod erzeugt, an einer zweiten Elektrode wird gemessen, ob das erzeugte Iod zu Iodid reduziert wurde. Die jeweils verbrauchte Menge an Iod steht je nach verwendetem

Reagenz in fester Stöchiometrie zum Anfangs vorhandenen Wasser. Durch genaue Probeneinwaage kann somit der Wassergehalt einer Probe sehr genau bestimmt werden.

Die Röntgenpulverdiffraktometrie bei verschiedenen Temperaturen zeigt thermisch induzierte Änderungen im Kristallgitter an. Diese können sowohl durch verdampfendes Lösungsmittel in einem Solvat, wie auch durch polymorphe Umordnungen, ausgelöst werden. Hierzu wird die Probe im Gegensatz zur einfachen Pulverröntgendiffraktometrie bei Umgebungstemperatur in einem Glasröhrchen präpariert, welches sich in einem beheizbaren Ofen befindet. Der Ofen hat dabei Fenster zur Bestrahlung der Probe mit Röntgenstrahlung. Der bei diesen Messungen eingesetzte Detektor scannt das Beugungsmuster nicht mehr ab, sondern es handelt sich um einen räumlich entsprechend großen Detektor, so dass das gesamte Diffraktogramm auf einmal auf dem Detektor abgebildet und detektiert wird. Der Einsatz eines scannenden Detektors wäre zwar auch möglich, dieser muss allerdings eine hohe Scangeschwindigkeit besitzen, damit sich das Diffraktogramm während des Scanvorgangs nicht verändert. Eine andere Möglichkeit besteht im Heruntersetzen der Heizrate und Aufnehmen von Diffraktogrammen vollständig equilibrierter Proben. Die Probe wird nun auf verschiedene Temperaturen geheizt und jeweils ein Diffraktogramm bei den verschiedenen Zieltemperaturen gemessen. Die Diffraktogramme kann man nun in Abhängigkeit der Temperatur auftragen, und entsprechende Änderungen zwischen den Diffraktogrammen bei verschiedenen Temperaturen feststellen. Die Änderungen in den Diffraktogrammen wiederum sind durch Änderungen der kristallinen Form ausgelöst.

1.4 Bioverfügbarkeit und Wirkstoffresorption

Die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs gibt an, welcher Anteil eines Wirkstoffs im Körper unverändert am Wirkort zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation hängt von mehreren Faktoren ab. Dazu sollte zunächst der Weg der Darreichungsform, bzw. des freigesetzten Wirkstoffs, betrachtet werden. Nach peroraler Gabe wird die Darreichungsform den Wirkstoff im Regelfall bereits im Magen freisetzen. Ausnahmen sind Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung, z.B. magensaftresistent überzogene Präparate oder Retardpräparate. Der Arzneistoff muss sich nach der Freisetzung lösen, da nur gelöster Arzneistoff resorbiert werden kann. Für gewöhnlich ist der Hauptort der Resorption der Dünndarm. Im Dünndarm muss der Arzneistoff die Darmwand passieren, damit er die Blutbahn erreicht und systemisch wirken kann, bzw. über die Blutbahn zum gewünschten Wirkort transportiert wird.

Zunächst muss also der Wirkstoff aus der Darreichungsform freigesetzt und danach gelöst werden. Entscheidend für das Ausmaß der Freisetzung ist die Verweilzeit in Magen und Darm. Diese hängt davon ab, ob die orale Arzneiform präprandial oder postprandial eingenommen wurde. Präprandial liegen die pH-Werte im Magen hauptsächlich zwischen 1,4 und 2,1 [Dressman et al., 1998]. Im Dünndarm variiert der pH-Wert im nüchternen Zustand zwischen 4,4 und 8,0 [Dressman et al., 1998].

Die postprandiale Verweilzeit einer Arzneiform im Magen ist abhängig vom Kaloriengehalt der Mahlzeit und davon, ob sich die Arzneiform bereits im Magen auflöst. Die Kontraktionen des Magens nach der Nahrungsaufnahme sind schwächer

und fördern eine Vermischung des Nahrungsbreis mit dem Magensaft. Feiner Nahrungsbrei wird, ebenso wie bereits freigesetzter Wirkstoff, quasi kontinuierlich vom Magen in den Darm entleert, wobei die Entleerungsgeschwindigkeit kalorienabhängig ist und ca. 2 kcal pro Minute beträgt. Größere Partikel, wie z.B. eine nicht aufgelöste Arzneiform, werden anschließend an die Entleerung des Nahrungsbreis in den Dünndarm weitergeleitet. Der postprandiale pH-Wert im Magen variiert zwischen 3 und 7, im Dünndarm liegt er zwischen 5,1 und 8,0 [Dressman et al., 1998].

Nach der Entleerung aus dem Magen erreicht der Arzneistoff nun den Dünndarm. Hier sind abhängig von der Nahrungsaufnahme und der Natur des Wirkstoffs die Bedingungen für die Auflösung, und damit die Grundbedingung für Resorption, besser oder schlechter geeignet. Der gelöste Wirkstoff muss anschließend vom Dünndarm in die Blutbahn gelangen, hierfür ist die Permeabilität die entscheidende Wirkstoffeigenschaft. Somit sind die Auflösung bzw. Löslichkeit im Magen und Dünndarm und die Permeabilität durch die Darmwand Schlüsseleigenschaften von Wirkstoffen, welche die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation wesentlich bestimmen.

1.5 Biopharmaceutics Classification System

Die entscheidende Bedeutung von Löslichkeit und Permeabilität auf die Bioverfügbarkeit von oralen Arzneiformen hat zur Entwicklung des „Biopharmaceutics Classification System“ (BCS) [Amidon et al., 1995] zur Beurteilung der potentiellen Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen bei oraler Applikation

geführt. Im BCS wird der Arzneistoff gemäß seiner Löslichkeit und seiner Permeabilität einer von vier Kategorien zugeteilt. Dabei werden die Löslichkeit und Permeabilität schlicht als hoch oder nicht hoch eingestuft.

<p><u>BCS Kategorie 1</u></p> <p>Hohe Löslichkeit</p> <p>Hohe Permeabilität</p>	<p><u>BCS Kategorie 2</u></p> <p>Nicht hohe Löslichkeit</p> <p>Hohe Permeabilität</p>
<p><u>BCS Kategorie 3</u></p> <p>Hohe Löslichkeit</p> <p>Nicht hohe Permeabilität</p>	<p><u>BCS Kategorie 4</u></p> <p>Nicht hohe Löslichkeit</p> <p>Nicht hohe Permeabilität</p>

Eine hohe Löslichkeit liegt vor, wenn sich die Höchstdosierung des Wirkstoffs über den gesamten physiologisch relevanten pH-Bereich in einer Flüssigkeitsmenge von 250 ml auflösen lässt. Falls dies nicht der Fall ist, gilt die Löslichkeit des Wirkstoffs als nicht hoch. Als physiologisch relevant wird der pH-Bereich von 1-7.5 angesehen, die Löslichkeit in diesem pH-Bereich kann durch unterschiedliche Puffermedien überprüft werden. Die Flüssigkeitsmenge entspricht ungefähr einem Glas Wasser, dies ist die übliche Menge, die bei Bioäquivalenzstudien gereicht wird.

Eine hohe Permeabilität liegt vor, wenn die Absorption im Dünndarm mindestens 90% beträgt. Die Überprüfung der Permeabilität kann entweder direkt über pharmakokinetische Studien erfolgen, oder auch durch Messung der Transferrate in geeigneten Tiermodellen oder Zellkulturen. Falls die Permeabilität unter 90% liegt wird diese als nicht hoch bezeichnet.

Die Substanzen, welche im HTS einen Hit erzeugen, sind oft BCS-Kategorie 2 oder 4 Substanzen. Die Modifikationen während der Entwicklung vom Kandidaten zum Wirkstoff und die anschließende galenische Entwicklung dienen oft der Verbesserung der Löslichkeitseigenschaften, um aus einer BCS-Kategorie 2/4 Substanz ein BCS-Kategorie 1/3 Produkt zu entwickeln. Um solche Aspekte besser berücksichtigen zu können wurde von Butler und Dressman [Butler & Dressman, 2010] ein auf dem BCS basierendes Klassifizierungssystem entwickelt, welches insbesondere die Möglichkeiten der galenischen Entwicklung einer Substanz in den Fokus stellt. Hierbei wird besonderes Augenmerk darauf gerichtet, besser das spätere in vivo Verhalten durch die Klassifizierung der Substanz vorauszusagen. Dieses neue Klassifizierungssystem nennt sich Developability Classification System (DCS).

1.6 Auflösung

Eine Theorie zur Auflösung von festen Stoffen wurde durch Noyes und Whitney [Noyes & Whitney, 1897] bereits 1897 formuliert und durch Nernst 1904 [Nernst, 1904] erweitert. Die Auflösungsrate eines festen Stoffes in einem Lösungsmittel wird demnach durch folgende Gleichung beschrieben:

$$dW/dt=DA(C_s-C_d)/R$$

Hierbei ist

dW/dT die Auflösungsrate des festen Stoffes

D der Diffusionskoeffizient des festen Stoffes

A die Oberfläche des festen Stoffes

C_s die Löslichkeit des Stoffes im gewählten Lösungsmittel

C_d die Gesamtkonzentration des gelösten Stoffes im gesamten Lösungsmittel

R die Dicke der Diffusionsschicht

Parameter wie der Diffusionskoeffizient und die Dicke der Diffusionsschicht können bei der physikochemischen Optimierung eines Wirkstoffkandidaten nicht beeinflusst werden. Optimierungen der Löslichkeit und Vergrößerung der Oberfläche sind hingegen durchaus möglich. Die Gesamtkonzentration des Stoffes im Lösungsmittel sollte für schnelle Auflösung möglichst niedrig sein. Hierfür ist eine hohe Permeationsrate im Dünndarm hilfreich, um den Wirkstoff schnell aus dem Auflösungsmedium abzuführen und die Konzentration somit niedrig zu halten. Weiterhin kann man die Lösungsmittelmenge erhöhen, indem man bei oraler Applikation den Wirkstoff nach einer Mahlzeit einnimmt. Allerdings führt Nahrungsaufnahme zu Veränderungen des pH-Werts im Magen, diese können sich wiederum negativ auf die Auflösung auswirken.

1.7 Albendazole

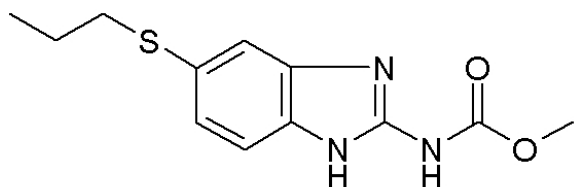


Abbildung 1: Struktur von Albendazole

Albendazole, Methyl[(5-propylsulfanyl-3H-benzimidazol-2-yl)amino]formate (Abb. 1), ist einer von zwei Wirkstoffen, mit welchem im Rahmen dieser Arbeit Salze gebildet wurden. Albendazole ist ein schwach basisches Benzimidazol-Derivat, welches in der Humanmedizin zur Behandlung verschiedener Nematodeninfektionen verwendet wird. Es kam im Jahr 1979 auf den Markt. Im BCS wird Albendazole als Klasse zwei Substanz klassifiziert [Lindenberg et al, 2004; Kasim et al., 2004]. Es besitzt eine niedrige Bioverfügbarkeit bei oraler Darreichung, diese wird hauptsächlich durch schlechte Löslichkeit und niedrige Auflösungsrate in wässrigen Medien, aber auch durch den First Pass Effect verursacht. Die Bioverfügbarkeit von Albendazole wird weiterhin stark von persönlichen Faktoren des Patienten beeinflusst, wie z.B. die Schwankung des pH-Wertes im Magen oder die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit zur oralen Einnahme des Wirkstoffs [Lange et al., 1988; Nagy et al., 2002]. Da die Absorption von Albendazole hauptsächlich durch die Auflösung limitiert wird, führt die Verbesserung des Auflösungsverhaltens von Albendazole in sauren Medien zu besserer Bioverfügbarkeit [Daniel-Mwambete et al., 2004]. Albendazole ist nur in Form der freien Base als feste orale Darreichungsform auf dem Markt. Weder auf dem deutschen [Rote Liste] noch auf dem amerikanischen Markt [US Food and Drug Administration Orange Book] sind Salzformen von Albendazole erhältlich. Albendazole Produkte von verschiedenen Herstellern in unterschiedlichen Ländern zeigen teils starke Unterschiede in ihren Auflösungsprofilen. Da die Auflösungsrate und hiermit auch die Bioverfügbarkeit von Albendazole stark formulierungsabhängig sind [Galia et al., 1999] [Jung et al., 1998], kann davon ausgegangen werden, dass diese Produkte auch unterschiedliche Bioverfügbarkeiten aufweisen. Es wurde gezeigt, dass die orale Bioverfügbarkeit durch Tenside verbessert wird [Redondo et al., 1998], wobei dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sich die

Freisetzungsprofile schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe meist durch die Zugabe von Tensiden verbessern [Shah et al., 1989]. Auch eine Flüssigformulierung von Albendazole wurde in der Literatur beschrieben [Torrado et al., 1996]. Die Protonierung bei der Salzbildung findet am Stickstoff des Benzoimidazol-Systems, welcher mit einer Einfach- und einer Doppelbindung gebunden ist, statt. Die Kristallstruktur von Albendazole konnte in der Literatur nicht gefunden werden, ebenso wie keine Veröffentlichungen über Salzbildung mit Albendazole gefunden wurden.

1.8 Dipyridamole

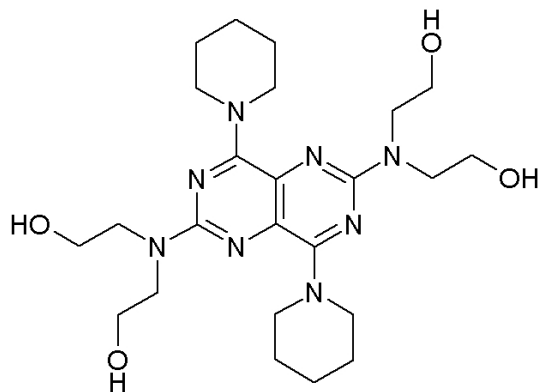


Abbildung 2: Struktur von Dipyridamole

Dipyridamole, 2-[[2-(Bis(2-hydroxyethyl)amino)-4,8-di(piperidin-1-yl)pyrimido[6,5-e]pyrimidin-6-yl]-(2-hydroxyethyl)amino]ethanol (Abb. 2), ist der zweite Wirkstoff, mit welchem im Rahmen dieser Arbeit Salzbildung untersucht wurde. Dipyridamole ist ein schwach basischer Wirkstoff. Es wurde ursprünglich zur Behandlung koronarer Krankheiten auf den Markt gebracht, da es vasodilatativ wirkt. Heute wird es

hauptsächlich als Antithromboticum zur Vermeidung von Schlaganfällen eingesetzt, insbesondere in Kombination mit Acetylsalicylsäure [Diener et al., 1996]. Dipyridamole ist im BCS als Klasse 2 Substanz klassifiziert [Amidon et al., 1995]. Es besitzt gute Permeabilität, aber schlechte Löslichkeit. Eine Literatursuche bzgl. Dipyridamole Salzformen hat gezeigt, dass wiederholt das Hydrochloridsalz erwähnt wird [Fregnan & Bertè, 1990; Issa et al., 1997; Krahnfeld et al., 1976; Krahnfeld et al., 1986]. Eine Darreichungsform, welche das Hydrochloridsalz enthält, ist auf dem spanischen Markt erhältlich. Das Diphosphoglycerinsäuresalz [Matsaumura et al., 1976; Nippon Shinyaku Co. Ltd., 1980] von Dipyridamole ist patentgeschützt, aber nach Kenntnis des Autors ist kein Produkt mit dieser Salzform zugelassen. Weder auf dem deutschen [Rote Liste] noch auf dem amerikanischen [US Food and Drug Administration Orange Book] Markt ist eine Salzform von Dipyridamole erhältlich. Die Hydrochlorid- [Krahnfeld et al., 1976; Krahnfeld et al., 1986], Sulfit- [Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd. Japan, 1982] und Tosylatsalze [Sakoh et al., 1973] wurden für Aufreinigungsprozesse der freien Base von Dipyridamole patentiert. Ein Tetrachlorplatinsalz von Dipyridamole wurde in Form von Bis(dipyridamole)-tetrachloroplatinate(II)-dipyridamole-dihydrate als Antikrebsmittel hergestellt [López et al., 1994]. Allerdings ist in diesem Fall nicht Dipyridamole der eigentliche Wirkstoff, sondern es dient lediglich als kationisches Gegenion für eine Salzbildung. Informationen über weitere Salzformen von Dipyridamole wurden in der Literatur nicht gefunden. In [Patterson et al., 2008] wird gezeigt, dass sich sowohl durch Schmelzextrusion, als auch durch Sprühtrocknung, die Auflösungseigenschaften von Dipyridamole positiv beeinflussen lassen, wobei sich die Parameterwahl bei diesen Prozessen stark auf das Ergebnis auswirkt. Die verbesserten Auflösungseigenschaften sind darauf zurückzuführen, dass Dipyridamole durch die

angewendeten Prozesse und Hilfsstoffe (Polyvinylpyrrolidone/Vinyl Acetat) amorph vorlag. Die Protonierung im Rahmen der Salzbildung findet an den Stickstoffatomen des zentralen Ringsystems statt. Die Kristallstruktur von Dipyridamole lautet [Luger und Roch, 1983]: monoklin, $a=20,746$ (7) Å, $b=11,280$ (6) Å, $c=11,441$ (5) Å, $V=2585,3$ Å³, $Z=4$.

Kapitel 2: Zielsetzung

Salzbildung ist ein klassisches Werkzeug zur Optimierung der Festkörperform eines Wirkstoffs während der präklinischen Entwicklung. Allerdings muss die Salzbildung an die geänderten Anforderungen, welche die heutigen Entwicklungskandidaten stellen, angepasst werden. Die vorliegende Arbeit hat zwei wesentliche Ziele. Zum einen soll sie die Veränderungen bei der Auswahl von Gegenionen zur Bildung von pharmazeutischen Salzen durch eine Analyse des Orange Books der FDA aufzeigen und quantifizieren. Insbesondere soll der Trend weg vom Hydrochloridsalz als Standardlösung hin zu einer breiteren Auswahl an genutzten Gegenionen untersucht und Ursachen aufgezeigt werden. Hierbei steht die zu überprüfende Hypothese im Raum, dass der genannte Trend maßgeblich durch schlecht lösliche, schwach basische Wirkstoffe getrieben wird, welche typisch für Entwicklungskandidaten sind, welche aus den heute üblichen Hochdurchsatzscreenings stammen. Hierfür wurden mit Albendazole und Dipyridamole zwei Wirkstoffe ausgewählt, deren Eigenschaften vielen heutigen Entwicklungskandidaten sehr ähnlich sind. Es handelt sich um schwach basische Substanzen mit schlechter Löslichkeit.

Die sichtbaren Trends in der Auswahl von Gegenionen werden durch eigene, praktisch durchgeführte Salzauswahlstudien mit Albendazole und Dipyridamole als Modellsubstanzen untermauert. Durch umfangreiche Analytik wurde die Salzformen zunächst identifiziert (NMR, FT-IR, Ramanspektroskopie, IC) und anschließend charakterisiert (DSC, TGA, DVS, XRPD, KFT, PSD, spezifische Oberfläche,

Dissolution). Hier schließt sich das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit an. Durch das Bilden von Salzen mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen werden die Möglichkeiten der Optimierung der Festkörperform durch Salzauswahl aufgezeigt und Verbesserungen sowie auch Verschlechterungen der physikochemischen Eigenschaften unterschiedlicher Salzformen gegenüber den jeweiligen freien Basen dargestellt. Dabei werden neben den oft genutzten anionischen Gegenionen auch Salze mit organischen Sulfonsäuren untersucht. Diese wurden früher sehr wenig genutzt und erleben in jüngerer Zeit eine zunehmende Popularität. Ein Vergleich der verschiedenen Salzformen soll dies erklären und die Möglichkeiten einer fundierten Salzauswahlstudie aufzeigen. Weiterhin stellt sich durch die Nutzung von zwei lange etablierten Wirkstoffen natürlich die Frage, ob Salzauswahl ein probates Werkzeug zur Verbesserung des Auflösungsverhaltens von bereits etablierten Wirkstoffen darstellt, auch diese Frage soll anhand der Ergebnisse der Salzstudien in der abschließenden Diskussion beantwortet werden.

Kapitel 3: Analyse des Vorkommens verschiedener Gegenionen im Orange Book

3.1 Einleitung

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Nutzung verschiedener Gegenionen zur Bildung pharmazeutischer Salze zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bildet die Grundlage für die Auswahl der verschiedenen Gegenionen. Hierzu wurde das Orange Book der US Food and Drug Administration [US Food and Drug Administration Orange Book] auf dem Stand Ende 2006 analysiert. Das Orange Book umfasst alle in den USA zugelassenen pharmazeutischen Produkte. Zu dem genannten Zeitpunkt waren 21187 pharmazeutische Produkte im Orange Book gelistet. Geordnet nach Wirkstoffen ergaben sich 1356 chemisch klar definierte Wirkstoffe. Klar definiert im Rahmen dieser Analyse heißt, dass es sich um vergleichsweise kleine chemische Spezies mit niedriger molarer Masse (\leq ca. 1000u) handelt und die Struktur der Wirkstoffe bekannt sein muss. Darreichungsformen, welche mehrere Wirkstoffe enthalten, wurden ebenso ausgeschlossen wie Peptidhormone, Metallkomplexe, polymere Salzformen, anorganische Wirkstoffe, Marker und biologische Wirkstoffe wie Antikörper, Enzyme, Extrakte und Proteine.

Die Wirkstoffe wurden im Rahmen dieser Analyse drei Kategorien zugeordnet. Die erste Kategorie umfasst Wirkstoffsalze, die einen basischen Wirkstoff enthalten. Die zweite Kategorie umfasst hingegen Wirkstoffsalze, welche einen sauren Wirkstoff enthalten. Die dritte Kategorie umfasst Wirkstoffe, die nicht als Salz vorliegen. Die in

den Salzformen vorhandenen Gegenionen werden entsprechend ihrer Ladung als Kationen oder Anionen bezeichnet. Die Gegenionen selbst besitzen keine pharmakologische Wirkung. Das Vorkommen der verschiedenen Gegenionen wurde analysiert, wobei die Stöchiometrie der Wirkstoffsalze keine Rolle spielt.

Um Trends erkennen zu können, wurden die Wirkstoffe weiterhin nach dem Datum der Erstzulassung sortiert. Erst bei Produkten, die ab 1982 zugelassen wurden, ist ein genaues Zulassungsdatum angegeben. Von daher wurden alle Wirkstoffe, die vor 1982 zugelassen wurden unter „pre-1982“ zusammengefaßt. Die Zeitspanne 1982 bis 2006 wurde in fünf Fünfjahresintervalle unterteilt. Der relative Anteil der drei genannten Kategorien in den verschiedenen Zeitintervallen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Nach der allgemeinen Analyse, die alle Darreichungsformen umfasst, wurden Analysen mit zwei Untermengen durchgeführt. Die analysierten Untermengen umfassten zum einen orale Darreichungsformen, zum anderen injizierbare Arzneiformen. Diese zusätzliche Analyse soll Hinweise darauf geben, wie die Form der Applizierung die Salzwahl beeinflusst.

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Kategorie I: Wirkstoffsalze mit basischen APIs	38.6	38.4	42.0	40.2	38.0	40.3	32.7
Kategorie II: Wirkstoffsalze mit sauren APIs	12.8	13.6	10.1	11.1	13.3	11.1	14.6
Kategorie III: APIs, die nicht als Salzform vorliegen	48.6	48.0	47.9	48.7	48.7	48.6	52.7
Anzahl	1356	708	119	117	158	144	110

Tabelle 1: Relativer Anteil der drei Kategorien an den Neuzulassungen im Orange Book in den verschiedenen Zeitintervallen.

3.1.1 Ergebnisse

Von den 1356 chemisch klar definierten Wirkstoffen liegen 659 (48,6%) nicht-ionisiert vor. Insgesamt liegen 523 (38,6%) Wirkstoffe als Salze basischer Wirkstoffe vor, 174

(12,8%) als Salze saurer Wirkstoffe. 38 unterschiedliche Anionen wurden eingesetzt, davon 16 lediglich einmal. Die Zahl der eingesetzten Kationen ist geringer, lediglich 15 verschiedene Kationen wurden insgesamt eingesetzt, davon 8 lediglich einmal. Im Zeitraum von 1982 bis 2006 wurden 25 verschiedenen Anionen und 7 Kationen zur Bildung pharmazeutischer Salze eingesetzt. Das Verhältnis zwischen nicht-ionisierten Molekülen, Salzen basischer Wirkstoffe und Salzen saurer Wirkstoffe blieb im Untersuchungszeitraum weitestgehend konstant. Die beschriebenen Zusammenhänge sind in Abb. 3 grafisch dargestellt.

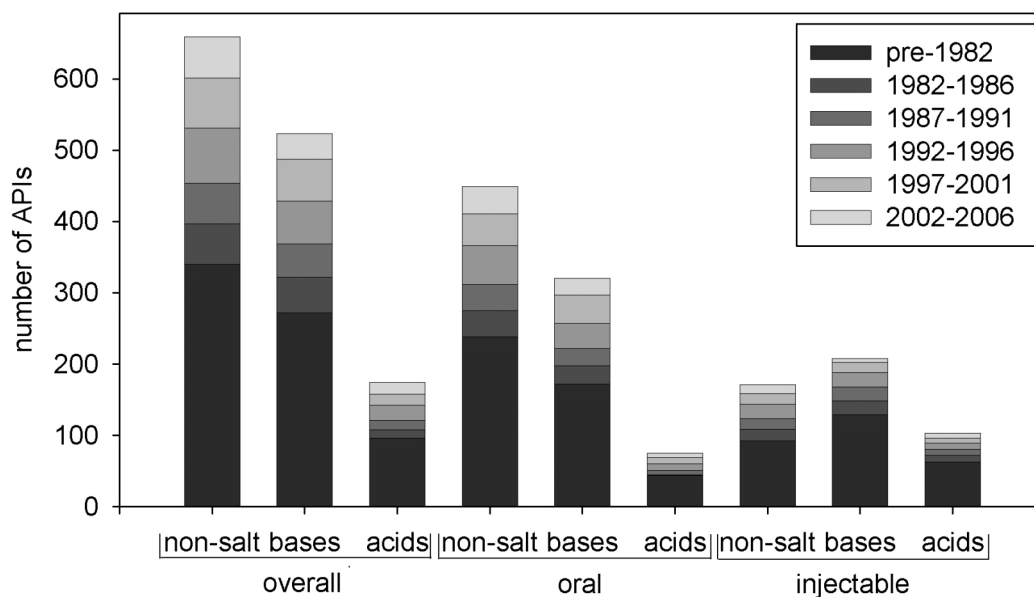


Abbildung 3: Verteilung zwischen nicht ionisiert vorliegenden Wirkstoffen und Salzen von basischen bzw. sauren Wirkstoffen. Untergliederung in alle, orale und injizierbare Darreichungsformen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

3.1.1.1 Anionische Gegenionen

Das für die Bildung von im Orange Book gelisteten pharmazeutischen Salzen am häufigsten eingesetzte Anion ist das Chlorid-Ion. Der Anteil der Chloride an Salzen basischer Wirkstoffe stieg von 53,1% (pre-1982) auf 63,8% (1987-1991). Der Anteil blieb hoch bei 63,3% (1992-1996), sank dann aber kontinuierlich über 46,6% (1997-2001) auf 38,9% (2002-2006) ab. Das zweithäufigste eingesetzte Anion ist das Sulfat-Ion. Es hat einen Anteil von 7,5% an allen Salzen basischer Wirkstoffe. Einen besonders hohen Anteil hatten die Sulfate 1982-1986 mit einem Anteil von 12%. Weitere wichtige Anionen sind das Bromid mit einem Anteil von 4,6% an allen Salzen basischer Wirkstoffe, und die Maleat- und Mesylat-Ionen, die jeweils einen Anteil von 4,2% für sich verbuchen. Die Häufigkeitsverteilung der zur Salzbildung eingesetzten Anionen für den gesamten Betrachtungszeitraum findet sich in Abb. 4, für die Jahre 2002 bis 2006 ist die Verteilung in Abb. 5 gezeigt.

Auffällig ist die gehäufte Nutzung bestimmter Anionen für kurze Zeitabschnitte. So hat das Nitrat-Ion einen durchschnittlichen Anteil von 1,7%, aber zwischen 1982 und 1986 sind 8,0% aller Salze basischer Wirkstoffe Nitrate. Vergleichbares findet sich für das Acetat-Ion. Durchschnittlich sind nur 3,3% aller Salze basischer Wirkstoffe Acetat-Salze, aber zwischen 1987 und 1991 sind es 12,7%. Zwischen 1992 und 1996 sind 6,7% aller Salze basischer Wirkstoffe Tartrate, wobei der Durchschnittswert lediglich 3,8% beträgt. Besonders augenfällig sind das Fumarat- und das Mesylat-Ion zwischen 1997 und 2001. Der Durchschnittswert des Fumarats beträgt lediglich 1,7%, im genannten Zeitraum liegt er allerdings bei 8,6%. Der

Durchschnittswert des Mesylats liegt bei 4,2%, im genannten Zeitraum liegt er jedoch bei 13,8%.

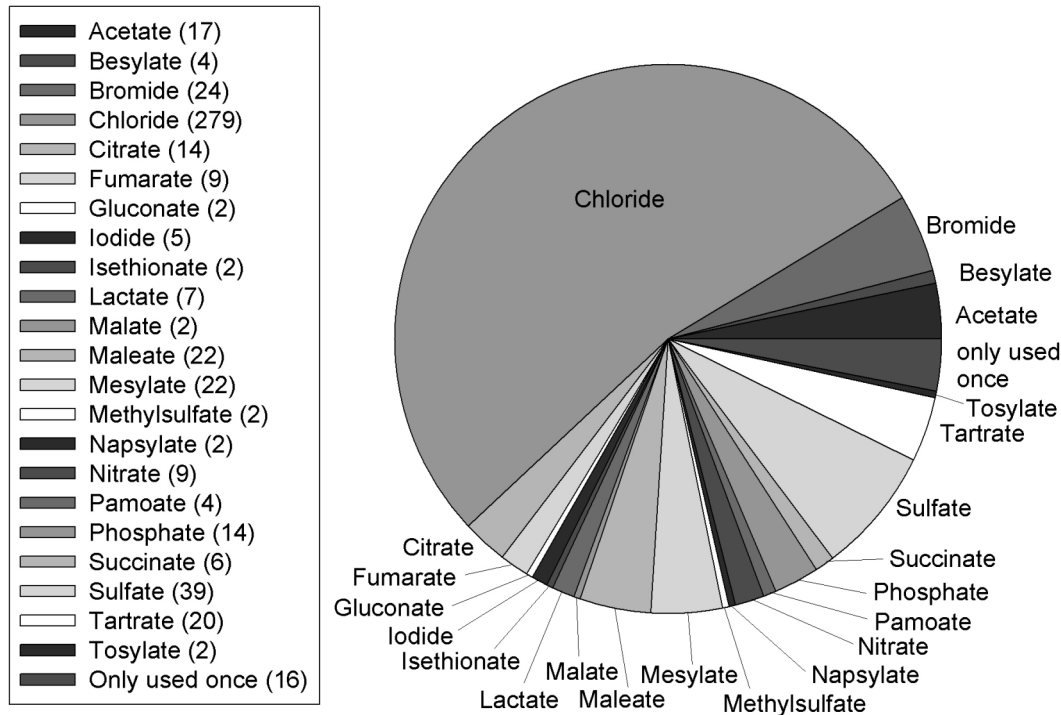


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von basischen Wirkstoffen genutzten Anionen über den gesamten Zeitraum. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

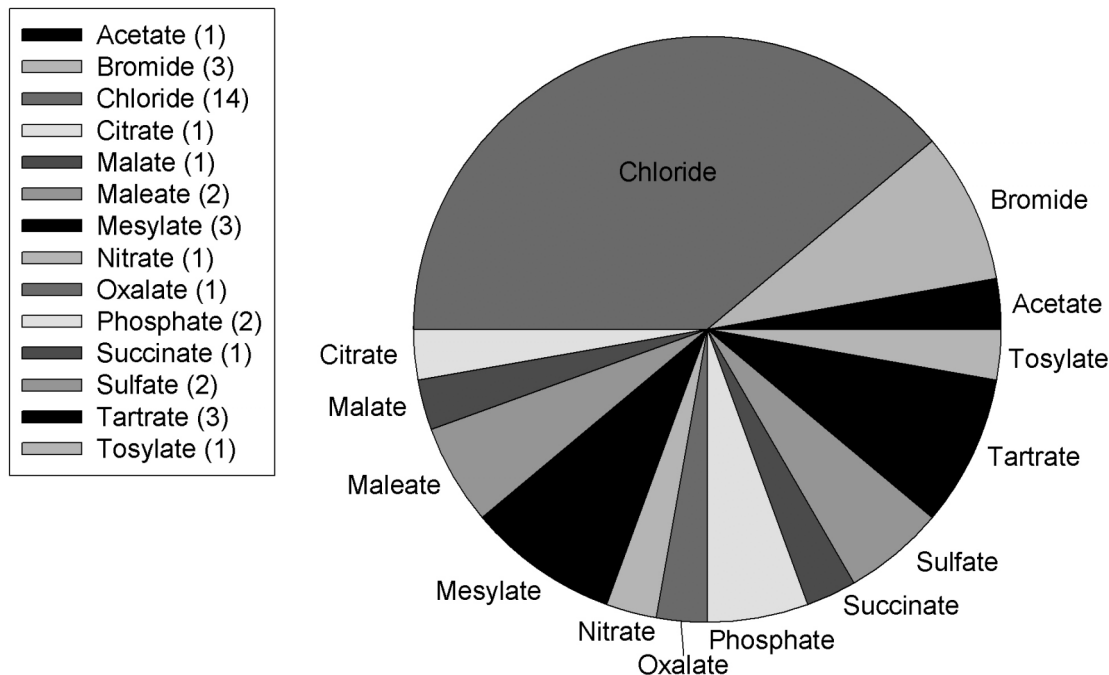


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von basischen Wirkstoffen genutzten Anionen zwischen 2002 und 2006. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Die Zahl der genutzten Anionen pro Fünfjahresintervall variiert zwischen 11 und 15. Mit dem Chlorid und dem Sulfat erreichen lediglich zwei Anionen Durchschnittswerte von mehr als 5% über den gesamten Zeitraum. Während der einzelnen Fünfjahresintervalle ergibt sich jedoch ein anderes Bild. Zwischen 1982 und 1986 erreichen 4 Anionen einen Anteil von mehr als 5%. Zwischen 1987 und 1991 und zwischen 1992 und 1996 sind es jeweils nur zwei Anionen, die einen Anteil von mehr als 5% erreichen, eines davon ist immer das Chlorid-Ion. Zwischen 1997 und 2001 sind es jedoch bereits 5 Anionen, die einen Anteil von mehr als 5% erreichen. Dieser Trend setzt sich 2002 bis 2006 fort, ganze 7 Anionen erreichen einen Anteil von

mehr als 5%. Diese Zahlen zeigen einen eindeutigen Trend zu einer größeren Vielzahl eingesetzter Anionen zur Bildung von Salzen basischer Wirkstoffe an.

3.1.1.2 Kationische Gegenionen

Bei den Kationen, welche zur Bildung von Salzen saurer Wirkstoffe eingesetzt wurden, ergibt sich ein sehr eindeutiges Bild. Das Natrium-Ion hat einen durchschnittlichen Anteil von 75,3%. Dieser Anteil lag zwischen 1982 und 1986 bei 91,7% und zwischen 1987 und 1991 sogar bei 92,3%. Zwischen 1992 und 1996 sank der Anteil der Natrium-Salze deutlich auf 66,7%, stieg zwischen 1997 und 2001 jedoch wieder auf 87,5% an. Im Fünfjahresintervall zwischen 2002 und 2006 sank er erneut deutlich auf 62,5%. Das Kation, welches am zweithäufigsten für die Bildung von Salzen saurer Wirkstoffe eingesetzt wird, ist das Kalzium-Ion. Es hat einen Durchschnittsanteil von 6,9%, bei einem Spitzenwert von 18,8% zwischen 2002 und 2006. Das dritthäufigste Kation ist das Kalium-Ion. Es hat einen durchschnittlichen Anteil von 6,3%. Kalium-Salze hatten einen besonders hohen Anteil zwischen 1992 und 1996 mit 14,3%. Acht Kationen wurden einmalig und zuletzt vor 1982 zur Salzbildung eingesetzt, diese sind das Benzathin, Cholinat, Diethanolamin, Diethylamin, Meglumin, Piperazin, Procain und Silber. Dies zeigt einen Trend weg von pharmakologisch aktiven Gegenionen. Das Magnesium-Ion wurde erstmalig zwischen 1997 und 2001 zur Bildung eines pharmazeutischen Salzes eingesetzt, das Lysin-Ion erstmalig zwischen 2002 und 2006. Aufgrund der geringen Anzahl an Salzen saurer Wirkstoffe sind lediglich die Aussagen für das Natrium-Ion für die einzelnen Fünfjahresintervalle statistisch signifikant. Eine grafische Darstellung der

Verteilung kationischer Gegenionen über den gesamten Betrachtungszeitraum und für die Jahre 2002 bis 2006 findet sich in Abb. 6 bzw. Abb. 7.

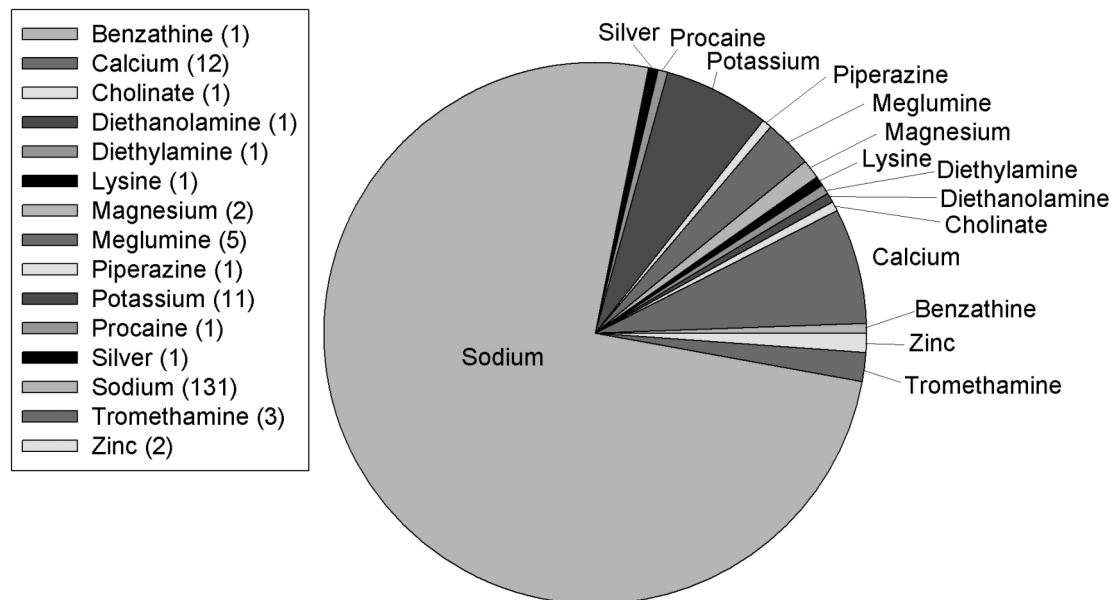


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von sauren Wirkstoffen genutzten Kationen über den gesamten Zeitraum. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

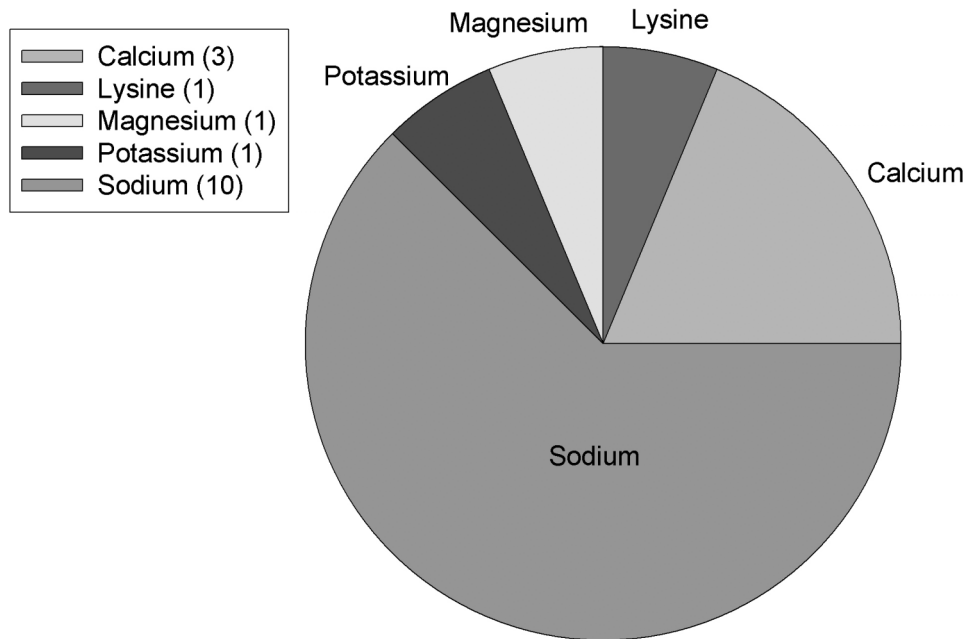


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von sauren Wirkstoffen genutzten Kationen zwischen 2002 und 2006. Aus [Paulekuhn et al., 2007]. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

3.1.1.3 Wirkstoffe in oralen Formulierungen

Von den 1356 chemisch klar definierten Wirkstoffen werden 844 auch oder nur in oralen Darreichungsformen eingesetzt. Mehr als die Hälfte, 449 Wirkstoffe bzw. 53,2%, liegen dabei nicht ionisiert vor. Etwas mehr als ein Drittel, 320 Wirkstoffe bzw. 37,9%, liegen als Salz basischer Wirkstoffe vor. Lediglich 75 Wirkstoffe bzw. 8,9% liegen als Salz eines sauren Wirkstoffs vor. Dreißig verschiedene Anionen wurden zur Bildung der Salze basischer Wirkstoffe eingesetzt, davon 17 Anionen seit 1982. Die Zahl der verwendeten Kationen ist entsprechend der geringen Anzahl entsprechender Salze auch relativ klein, 8 Kationen wurden zur Bildung von Salzen

saurer Wirkstoffe eingesetzt, lediglich 5 davon in der Zeit seit 1982. Knapp die Hälfte aller Gegenionen, 15 Anionen und 3 Kationen, wurden nur ein einziges Mal eingesetzt.

3.1.1.3.1 Anionen in oralen Formulierungen

Auch in der Untermenge der Wirkstoffe, welche für orale Darreichung genutzt werden, ist das Chlorid das am häufigsten genutzte anionische Gegenion. Der Anteil der Chloride schwankt in den unterschiedlichen Zeitintervallen jedoch sehr stark. Vor 1982 lag der Anteil bei 55,8%. Zwischen 1982 und 1986 stieg er auf 65,4% und erreichte den Höhepunkt zwischen 1987 und 1991 mit 79,2%. Von 1992 bis 1996 sank der Anteil auf 65,7%. In den darauf folgenden fünf Jahren von 1997 bis 2001 sank er weiter auf 45,0% und erreichte sein bisheriges Minimum von 34,8% zwischen 2002 und 2006. Weitere wichtige Anionen sind das Sulfat, welches bei 7,5% aller Salze basischer Wirkstoffe in oralen Darreichungsformen Verwendung fand, das Maleat mit einem Anteil von 6,9% und das Mesylat mit 4,4%. Von 1997 bis 2001 wurden besonders häufig Mesylate eingesetzt, ihr Anteil betrug zu dieser Zeit 15%. Das Bromid ist das am fünfthäufigsten eingesetzte Anion in oralen Formulierungen und hat einen durchschnittlichen Anteil von 4,1%, mit einem Spitzenwert im letzten betrachteten Zeitintervall von 2002 bis 2006 von 8,7%.

In den beiden Fünfjahresintervallen von 1982 bis 1986 und von 1987 bis 1991 wurden jeweils fünf unterschiedliche Anionen in neu zugelassenen Salzen basischer Wirkstoffe zur Verwendung in oralen Formulierungen eingesetzt. Diese Zahl stieg von 1992 bis 1996 auf 10, und blieb in den letzten beiden Zeitintervallen von 1997

bis 2001 und 2002 bis 2006 konstant bei 11. Man sieht also auch bei den Salzen basischer Wirkstoffe, welche oral appliziert werden, eine deutliche Erhöhung der Zahl der pro Zeitintervall genutzten Gegenionen über den gesamten Betrachtungszeitraum.

3.1.1.3.2 Kationen in oralen Formulierungen

Das Natrium-Ion ist das am häufigsten eingesetzte Kation in oralen Darreichungsformen. Es hat einen durchschnittlichen Anteil von 65,3% über den gesamten Betrachtungszeitraum. Dieser Anteil fluktuiert stark, er liegt jedoch bis einschließlich des Intervalls von 1987 bis 1991 immer bei mindestens 68,2%. Im Intervall von 1992 bis 1996 sinkt der Anteil auf 44,4% ab, steigt von 1997 bis 2001 wieder stark auf 88,9% an und bricht daraufhin von 2002 bis 2006 auf lediglich 16,7% ein. Diese starken Fluktuationen werden natürlich auch durch die vergleichsweise geringe Zahl an neu zugelassenen Salzen dieser Kategorie ausgelöst, in den verschiedenen Fünfjahresintervallen schwankt diese Zahl zwischen eins und neun. Von daher ist keine statistische Signifikanz gegeben. Das am zweithäufigsten eingesetzte Kation in oralen Formulierungen ist das Kalium-Ion. Es hat einen durchschnittlichen Anteil von 13,3% und einen Spitzenwert von 33,3% zwischen 1992 und 1996. Das am dritthäufigsten eingesetzte Kation in Darreichungsformen für orale Applikation ist das Kalzium-Ion, es hat einen durchschnittlichen Anteil von 12% und einen Spitzenwert von 50% im letzten Fünfjahresintervall von 2002 bis 2006.

3.1.1.4 Wirkstoffe in injizierbaren Darreichungsformen

In der Untermenge der injizierbaren Wirkstoffe befinden sich 482 chemisch klar definierte Substanzen. Diese setzen sich aus 171 bzw. 35,5% nicht ionisiert vorliegenden Wirkstoffen, 208 bzw. 43,2% Salzen basischer Wirkstoffe und 103 bzw. 21,4% Salzen saurer Wirkstoffe zusammen. Als Gegenionen kamen 28 verschiedene Anionen und 10 verschiedene Kationen zum Einsatz, hiervon wurden seit 1982 17 verschiedene Anionen und 3 Kationen in neu zugelassenen Produkten eingesetzt. Auffällig ist im Vergleich zu oralen Darreichungsformen, dass der Anteil von nicht ionisiert vorliegenden Wirkstoffen von etwas mehr als der Hälfte auf etwas mehr als ein Drittel gesunken ist. Dies ist dadurch begründet, dass für die Herstellung einer injizierbaren Darreichungsform eine hohe Löslichkeit Grundvoraussetzung ist. Für eine Injektion liegt das Volumen meist unter 10 ml. Reicht die Löslichkeit des Wirkstoffs hierfür nicht aus, muss eine Infusion hergestellt werden. Aber auch das Volumen einer Infusion ist begrenzt und erfordert eine Löslichkeit des Wirkstoffs, die nach dem BCS-System als hoch einzustufen ist. Der größere Anteil an Salzformen für injizierbare Darreichungsformen zeigt, dass Salzbildung das Potential hat, die Löslichkeit zu verbessern.

3.1.1.4.1 Anionen in injizierbaren Darreichungsformen

Auch bei injizierbaren Darreichungsformen ist das Chlorid das bedeutendste Anion. Es hat einen durchschnittlichen Anteil von 53,6%, dieser schwankt relativ schwach mit einem Minimalwert von 41,1% und einem Maximalwert von 60%. Das Sulfat ist das am zweithäufigsten eingesetzte Anion, es hat einen durchschnittlichen Anteil von

8,2%, wobei seit 1992 keine neuen Sulfat-Salze für injizierbare Darreichungsformen zugelassen wurden. Das am dritthäufigsten eingesetzte Anion bei injizierbaren Formulierungen ist das Acetat, es hat einen durchschnittlichen Anteil von 5,8% und einen Maximalwert von 26,3% zwischen 1987 und 1991. In der darauf folgenden Periode von 1992 bis 1996 wurden keine Acetatsalze für injizierbare Darreichungsformen zugelassen, in den beiden darauf folgenden Fünfjahresintervallen lag der Anteil der Acetate zwischen 14,3 und 16,7%. Das Mesylat hat zwar nur einen durchschnittlichen Anteil von 3,9%, in den beiden letzten Fünfjahresintervallen des Untersuchungszeitraums liegt ihr Anteil mit 21,4% zwischen 1997 und 2001 und 16,7% zwischen 2002 und 2006 jedoch deutlich höher. Ein Trend zu einer größeren Vielfalt an verwendeten Gegenionen ist für Salze basischer Wirkstoffe für injizierbare Darreichungsformen nicht erkennbar, die Anzahl an verwendeten Anion ist seit 1996 sogar deutlich, von 10 auf 4 verwendete Anionen, gesunken.

3.1.1.4.2 Kationen in injizierbaren Darreichungsformen

Seit 1982 wurden 40 Salze saurer Wirkstoffe in injizierbaren Produkten zugelassen. Davon war das Kation bei 38 Salzen das Natrium-Ion. Im Jahr 1989 wurde ein Tromethamin-Salz, und 2006 ein Lysin-Salz zugelassen. Vor dem Jahr 1982 wurden neben dem Natrium-Ion noch sieben andere Kationen eingesetzt, wobei lediglich das Kalzium-Ion und das Meglumin-Ion mehrfach in Salzen saurer Wirkstoffe in injizierbaren Darreichungsformen mit Erstzulassung vor 1982 eingesetzt wurden.

3.1.2 Vergleich mit Daten aus der Cambridge Structural Database

Die Autoren Haynes, Jones und Motherwell haben in einem Artikel [Haynes et al., 2005] das Vorkommen von Salzen mit pharmazeutisch akzeptablen Anionen in der Cambridge Structural Database (CSD) untersucht. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei der CSD um eine Datenbank handelt, die nicht auf pharmazeutische Wirkstoffe beschränkt ist, sondern Daten aller Kristallstrukturen von organischen und metallorganischen Verbindungen enthält. Die Analyse von Haynes et al. wurde 2005 publiziert und deckt eine Zeitspanne von mehr als acht Jahren ab. Haynes et al. zählten 6021 Treffer für Anionen und 587 Treffer für Kationen. Ein Treffer steht für eine in der CSD gefundene Struktur einer Salzform einer organischen Substanz, es muss sich hierbei nicht zwingend um einen Wirkstoff handeln.

Haynes et al. [Haynes et al., 2005] durchsuchten die CSD nach pharmazeutisch akzeptablen Gegenionen, hierfür nutzen sie 69 verschiedene Anionen und 21 unterschiedliche Kationen. Die genannten Autoren konnten allerdings nur schlecht die elektrischen Ladungen und Bindungstypen von Metallen bewerten und damit nicht exakt zwischen kovalenter und ionischer Bindung unterscheiden. Dies führte dazu, dass die Autoren Metalle aus der Bewertung herausgelassen haben. Da metallische Kationen allerdings die am häufigsten eingesetzten kationischen Gegenionen im Orange Book sind, ist ein Vergleich der Daten aus dem Orange Book und dem CSD für Kationen nicht sinnvoll.

Als Folge wurden nur die Daten betreffend Anionen zwischen der Studie von Haynes et al. und den Orange Book Daten verglichen. Der relative Vergleich der Häufigkeit

der Anionen zeigt große Unterschiede zwischen CSD und Orange Book Datenanalyse. Zum Beispiel ist der Anteil der Bromide an allen Salzen mit sauren Gegenionen im CSD mit 23,3% viel höher als im Orange Book mit 4,6%. Im Gegensatz dazu stimmen die Werte für die Chloride recht gut überein. Im CSD sind 47,7% der Salze mit sauren Gegenionen Chloride, im Orange Book sind es 53,5%. Für Maleate, Mesylate und Sulfate ist die relative Häufigkeit im CSD deutlich niedriger als im Orange Book. Maleate haben einen Anteil von 1,3% im CSD zu 4,2% im Orange Book, Mesylate haben im CSD einen Anteil von 1,1% und im Orange Book liegt der ihr Anteil bei 4,2% und für Sulfate ist der Anteil im CSD 2,7% im Gegensatz zu 7,5% im Orange Book.

Das Verhältnis von Salzen, welche mit anionischen Gegenionen geformt wurden, zu Salzen, welche mit kationischen Gegenionen geformt wurden, liegt im CSD ungefähr bei 10 zu 1. Das entsprechende Verhältnis im Orange Book liegt bei 3 zu 1. Dies zeigt den großen Anteil an nicht betrachteten Verbindungen, der durch das Vernachlässigen von Salzen mit metallischen Kationen in der CSD-Analyse vorhanden ist. Wirkstoffe, welche nicht als Salz vorliegen, wurden in der CSD-Analyse nicht betrachtet.

Die CSD-Analyse für kationische Gegenionen hat die pharmazeutische Relevanz zum einen durch das Vernachlässigen von Salzen mit metallischen Gegenionen verloren, zum anderen ist die Ausgangssituation mit einer Datenbank, welche sich zu einem erheblichen Anteil nicht aus Wirkstoffen zusammensetzt, von vornherein ungünstig. Umso erstaunlicher ist es, dass die CSD-Analyse zumindest für die meisten anionischen Gegenionen die richtige Größenordnung liefert. Allerdings zeigt

das Beispiel des Bromides auch, dass die so gewonnenen Daten eher unzuverlässig sind. Als Fazit muss man feststellen, dass eine Analyse einer Datenbank, welche verschiedenste Substanzen enthält, nur schwer zu pharmazeutisch relevanten Ergebnissen führen kann.

3.1.3 Vergleich mit Daten aus dem Martindale

Berge, Bighley und Monkhouse haben im Jahre 1977 einen Review-Artikel über pharmazeutische Salze publiziert [Berge et al., 1977]. In diesem Artikel befindet sich eine Liste, welche die Verteilung von Gegenionen bei pharmazeutischen Salzen zeigt. Diese Liste basiert auf Martindale, „The Extra Pharmacopoeia“, 26th ed. von 1974. Diese Liste enthält 80 verschiedene Anionen und 21 unterschiedliche Kationen, welche zur Salzbildung bei pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt wurden. Davon wurden zu diesem Zeitpunkt 53 Anionen und 14 Kationen als FDA-freigegeben bezeichnet. Die Verteilung an Gegenionen, welche aufgrund dieser Analyse entstand, ist vergleichbar mit den Ergebnissen, welche 30 Jahre später durch die Analyse des Orange Books erzielt wurden. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da der Trend zu einer breiteren Auswahl an Gegenionen erst ab Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts deutlich wurde. Die große Anzahl an vor dieser Zeit zugelassenen Wirkstoffen sorgt dafür, dass die durchschnittliche Verteilung noch deutlich von Produkten dominiert wird, die vor dem genannten Trend auf den Markt kamen.

Es existiert eine weitere Publikation derselben Autoren zu diesem Thema [Bighley et al., 1996]. Diese Analyse basiert auf Martindale, „The Extra Pharmacopoeia“, 30th

ed. aus dem Jahre 1993. Diese Liste enthält 112 Anionen und 38 Kationen. Manche dieser Gegenionen sind keine seit der letzten Publikation neu für die Bildung von pharmazeutischen Salzen hinzugekommenen Gegenionen, sondern lediglich mit ihren Trivialnamen gelistete Gegenionen. Dies führt entsprechend dazu, dass manche Gegenionen mehrfach gelistet sind. Ein Beispiel sind die sogenannten Ethylbromide und Butylbromide. Hierbei handelt es sich lediglich um Bromidsalze von Ethylammonium- und Butylammonium-Strukturen. Ein weiterer Punkt, der zu einer so großen Anzahl an unterschiedlichen Gegenionen führt, ist die große Anzahl lediglich einmal eingesetzter Gegenionen. Die Datenbasis der beiden Martindale Analysen hat sich natürlich in der Zwischenzeit merklich geändert. Nichts desto trotz sind beide Analysen in guter Übereinstimmung für die wichtigsten Gegenionen, ebenso sind sie in guter Übereinstimmung mit den Daten der Orange Book Analyse. Dies ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Gegenion	Martindale 1974	Martindale 1993	Orange Book 2006
	(%)	(%)	(%)
Bromid	7.6	5.7	4.6
Chlorid	47.7	48.9	53.5
Maleat	3.0	3.1	4.2
Mesylat	2.0	3.2	4.2
Sulfat	7.8	6.1	7.5
Kalzium	10.5	12.2	6.9
Kalium	10.8	9.8	6.3
Natrium	62.0	57.7	75.3

Tabelle 2: Vergleich der Daten zweier Analysen des Martindale zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit den Daten der Analyse des Orange Book 2006.

Man muss bei den Vergleichen zwischen den Daten aus den Martindale-Analysen und den Daten aus dem Orange Book bedenken, dass das Orange Book lediglich in den USA zugelassene Produkte enthält. Im Unterschied hierzu enthält Martindale, „The Extra Pharmacopoeia“, pharmazeutische Produkte aus aller Welt. Ein weiterer Unterschied in den Analysen ergibt sich daraus, wie bei der Datenanalyse selbst vorgegangen wird, z.B. ob Salzformen aus Multiwirkstoffprodukten als separater Einsatz des entsprechenden Gegenions gezählt werden.

Kapitel 4: Materialien und Methoden

4.1 Materialien

Die genutzten Substanzen sind unter Angabe von Reinheit und Bezugsquelle in Tabelle 3 zusammengefasst. Albendazole und Dipyridamole in Form freier Basen wurden kommerziell bezogen und dienten sowohl als Ausgangsmaterial für die Salzbildung, als auch für die Charakterisierung der physikochemischen Eigenschaften der freien Basen.

Substanz	Reinheit und ggf. Charge	Bezugsquelle
Acetonitril	Für die Spektroskopie, I230016, I284216	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Albendazole	99%+, 62H0663	Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Deutschland
Dipyridamole	99%, 077K1235	Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Deutschland
Essigsäure	1M, HC606645	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Ethanol	Für die Spektroskopie	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Substanz	Reinheit und ggf. Charge	Bezugsquelle
Bromwasserstoffsäure	47% reinst	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Kaliumchlorid	ACS, ISO, Reag. Ph Eur, B210933	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Kaliumdihydrogen- phosphat	Zur Analyse, A531473	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Methansulfonsäure	Zur Synthese, S4648522	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumacetat Trihydrat	ACS, ISO, Reag. Ph Eur, K36772967	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid	Zur Analyse, K35855004, K36100804	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natriumdihydrogen- phosphat Dihydrat	Zur Analyse	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natronlauge	0,1M, HC608336, HC691016	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natronlauge	0,2M, OC553753	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Natronlauge	1M, HC608291	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Paratoluolsulfonsäure Monohydrat	ACS, 98,5%+, H30R0258	Alfa Aesar GmbH & Co KG, Karlsruhe, Deutschland

Substanz	Reinheit und ggf. Charge	Bezugsquelle
Salzsäure	0,1M, OC676303, HC612315	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Salzsäure	1M, HC607110	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Schwefelsäure	0,5M, HC737830	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Tetrahydrofuran	Zur Analyse, K36769631, K37046731, K37560331, K38363731, K38826031	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Zitronensäure Monohydrat	Zur Analyse, K91338844	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 3: Genutzte Stoffe unter Angabe von Reinheit und Bezugsquelle

4.2 Salzsäure

Albendazole Hydrochlorid: 5,02 g (18,9 mmol) Albendazole wurden in 500 ml Tetrahydrofuran (THF) aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 18,9 ml (18,9 mmol) einmolare Salzsäure zugegeben. Anschließend wurden die Lösemittel unter Umgebungsbedingungen vollständig abgedampft. Das Resultat war ein leicht braunes, teilweise amorphes Material. Dieses wurde in 500 ml Ethanol erneut aufgelöst, welches wiederum unter Umgebungsbedingungen abgedampft wurde. Das nun erhaltene Produkt wurde durch Deagglomeration zu einem weißen, leicht gräulichen Pulver.

Albendazole Mesylat: 5,56 g (21 mmol) Albendazole wurden in 500 ml THF aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,36 ml (20,9 mmol) Methansulfonsäure zugegeben. Das THF wurde unter Umgebungsbedingungen abgedampft und das erhaltene Material war nach der Deagglomeration ein gebrochen weißes Pulver.

Albendazole Sulfat: 5,39 g (20,3 mmol) Albendazole wurden in 500 ml THF aufgelöst. Anschließend wurden 20,3 ml (10,2 mmol) 0,5 molare Schwefelsäure zugegeben. Die Lösemittel wurden unter Umgebungsbedingungen abgedampft und das erhaltene Material wurde deagglomert. Das Resultat war ein cremeweißes, feines Pulver.

Albendazole Tosylat: 5,00 g (18,9 mmol) Albendazole wurden in 500 ml THF gelöst. 4,96 g Para-Toluolsulfonsäure Monohydrat wurden in 200 ml THF gelöst. Die Albendazole Lösung wurde mit 145 ml (18,9 mmol) der Para-Toluolsulfonsäure-Lösung gemischt. Anschließend wurden die Lösemittel unter Umgebungsbedingungen abgedampft. Das erhaltene Material wurde deagglomert, das Produkt war ein cremeweißes, feines Pulver.

Dipyridamole Hydrobromid: 10,2 g (20,2 mmol) Dipyridamole wurden in 1000 ml THF gelöst. Weiterhin wurden 2,5 ml (22 mmol) Bromwasserstoffsäure 47% mit THF auf ein Gesamtvolumen von 25 ml verdünnt. Zu der Dipyridamole Lösung wurden nun 23,4 ml (20,3 mmol) dieser Bromwasserstoffsäure-Lösung zugegeben. Anschließend wurden die Lösemittel unter Umgebungsbedingungen komplett abgedampft. Das anschließend deagglomerierte Produkt war ein gelbes Pulver.

Dipyridamole Hydrochlorid: 10,7g (21,3 mmol) Dipyridamole wurden in 1000 ml THF aufgelöst. Zu der erhaltenen Lösung wurden 21,3 ml (21,3 mmol) 1 molare Salzsäure zugegeben. Die Lösemittel wurden unter Umgebungsbedingungen komplett abgedampft. Zwei optisch deutlich unterscheidbare Klassen an festem Material waren das Ergebnis. Die eine Klasse bestand aus Clustern kleiner Partikel, die andere Klasse aus größeren, nadelförmigen Partikeln. Die kleinen Partikel sind direkt anschließend an die Zugabe der Salzsäure ausgefallen. Die großen, nadelförmigen Partikel hingegen sind während des Abdampfens der Lösemittel entstanden. Beide Klassen an festem Material sind bezüglich chemischer Zusammensetzung und Kristallform identisch. Dies wurde durch entsprechende Untersuchungen mittels Infrarotspektroskopie, Ramanspektroskopie, DSC, TGA, ¹³C Festkörper-NMR und Röntgenpulverdiffraktometrie bewiesen. Das erhaltene Material nach der Deagglomeration war ein gelbes Pulver.

Dipyridamole Mesylat: 10,1 g (19,9 mmol) Dipyridamole wurden in 1000 ml THF gelöst. Anschließend wurden dieser Lösung 1,3 ml (20,0 mmol) Methansulfonsäure zugegeben. Die Lösemittel wurden unter Umgebungsbedingungen abgedampft, und das Produkt wurde deagglomert. Das Resultat war ein gelbes Pulver.

Dipyridamole Tosylat: 10,1 g (20,1 mmol) Dipyridamole wurden in 1000 ml THF aufgelöst. Weiterhin wurden 3,80 g (20,0 mmol) Para-Toluolsulfonsäure Monohydrat in 200 ml THF aufgelöst. Als Nächstes wurde die komplette Menge Para-Toluolsulfonsäure Lösung mit der Dipyridamole Lösung gemischt. Die Lösemittel wurden unter Umgebungsbedingungen abgedampft, und das resultierende Material

wurde deagglomeriert. Das Endprodukt war ein gelbes Pulver mit einem leichten Stich ins Grünliche.

4.3 Methoden

4.3.1 pH-Löslichkeitsprofil

Zur Bestimmung der Löslichkeit kam eine standard Shake-Flask Methode [Glomme et al., 2004] zum Einsatz. Bei dieser Methode wird der Feststoff, für welchen die Löslichkeit bestimmt werden soll, zusammen mit einer festgelegten Menge Medium in einem verschlossenen Kolben bei einer festgelegten Temperatur geschüttelt. Da bei diesem Versuch die thermodynamische Löslichkeit bestimmt und damit ein thermodynamischer Gleichgewichtszustand erreicht werden soll, hat man in der Regel eine recht lange Versuchsdauer, in diesem Fall wurden die Versuche über 24 Stunden durchgeführt. Da die Löslichkeit einer schwachen Base stark pH-Wert abhängig ist, wurden die Versuche für die freien Basen von Albendazole und Dipyridamole bei jeweils fünf verschiedenen pH-Werten durchgeführt. Da Albendazole und Dipyridamole deutlich unterschiedliche pK_s -Werte besitzen, empfiehlt sich die Wahl unterschiedlicher Medien, um den interessanten pH-Wertebereich sinnvoll abzudecken. Für Albendazole wurden Salzsäure basierende Medien bei pH 1,2 und pH 2,2, Acetatpuffer bei pH 4,1 und Phosphatpuffer bei pH 5,8 und pH 7,0 eingesetzt. Die Puffer wurden entsprechend den Rezepturen aus der USP [U.S. Pharmacopeia] zusammengesetzt. Für Dipyridamole wurde Zitronensäurepuffer mit pH 3,0, Acetatpuffer bei pH 4,1 und Phosphatpuffer mit pH 5,8, pH 7,0 und pH 8,0 eingesetzt. Die Rezeptur des Zitronensäurepuffers entspricht

dem 0,044 molaren Zitronensäurepuffer aus der EP [The European Pharmacopoeia 6th Edition], der Acetatpuffer und die Phosphatpuffer wurden nach USP-Rezepturen zusammengesetzt. Die eingewogene Stoffmenge an Albendazole bzw. Dipyridamole wurde so gewählt, dass sichergestellt wurde, dass bei Einstellung des Lösungsgleichgewichts stets ein Teil ungelöster Feststoff im Kolben verbleibt. Pro Kolben wurden 200 ml Puffer eingefüllt und der Anfangs-pH-Wert überprüft. Anschließend wurden die Proben für 24 Stunden bei 37°C mit 90 Umdrehungen pro Minute in einem Wasserbad (SWB 25, Thermo Haake, Karlsruhe, Deutschland) geschüttelt. Nach 24 Stunden wurde der pH-Wert überprüft, dieser sollte sich kaum verändern, da sonst die Pufferkapazität zu gering gewesen wäre. Es wurden Proben gezogen und mit Whatman (Florham Park, NJ, USA) 25 mm GD/X Spritzenfiltern mit 0,45 µm PTFE-Membranen filtriert. Die ersten 2-3 ml Filtrat wurden verworfen, anschließend wurden 8 ml des Filtrats mit 2 ml Acetonitril und ggf. etwas frischem Medium auf 10 ml Probenvolumen ergänzt. Bei den Versuchen handelte es sich jeweils um Dreifachbestimmungen mit jedem der ausgewählten Medien. Die Proben wurden mit einem Cary 50 UV/Vis Spektrometer von Varian (Palo Alto, CA, USA) mit Hilfe einer faseroptisch gekoppelten Transflexionssonde mit auswechselbarem Schichtdickeneinsatz von Hellma (Müllheim/Baden, Deutschland) vermessen und die Konzentration anhand von hergestellten Standardlösungen und dem Lambert-Beer-Gesetz berechnet.

4.3.2 Ionenchromatographie (IC)

Die Ionenchromatographie wurde mit einem DX-600 System der Firma Dionex (Sunnyvale, CA, USA) durchgeführt. Das System war mit einer Pumpe IP25 und

einem Leitfähigkeitsdetektor ED50a ausgestattet. Weiterhin gehörte eine Flüssigchromatographieeinheit LC25, ein Autosampler AS40 und ein 4 mm Suppressor ASRS Ultra II zum System. Die Albendazole-Salze wurden in einer 50:50 Mischung aus gereinigtem Wasser und Ethanol gelöst. Eine Dionex AG4aSC wurde als Vorsäule eingesetzt, und eine AS4aSC als Trennsäule. Die Flussrate für alle Albendazole-Salze war 2 ml/min. Für Albendazole Hydrochlorid und Mesylat wurde eine 2 mM Natriumtetraboratlösung als Eluent eingesetzt. Für Albendazole Sulfat und Tosylat war der Eluent hingegen eine Lösung, welche 1,3 mM Natriumhydrogencarbonat und 1,4 mM Natriumcarbonat enthielt. Die Dipyridamole-Salze wurden in gereinigtem Wasser gelöst. Für Dipyridamole Hydrochlorid wurde eine Dionex AG4 als Vorsäule und eine Dionex AS14 als Trennsäule eingesetzt. Die Flussrate war 1,5 ml/min. Für Dipyridamole Hydrobromid, Mesylat und Tosylat wurde eine Dionex AG4aSC als Vorsäule und eine AS4aSC als Trennsäule genutzt. Die Flussrate für diese Säulen war 2 ml/min. Der Eluent für Dipyridamole Hydrobromid, Hydrochlorid und Tosylat war eine Lösung, welche 1,3 mM Natriumhydrogencarbonat und 1,4 mM Natriumcarbonat enthielt. Für Dipyridamole Mesylat wurde hingegen ein Eluent eingesetzt, welcher 2mM Natriumtetraborat enthielt.

4.3.3 Magnetische Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die ^1H NMR Spektren von Albendazole und den zugehörigen Salzformen wurden auf einem AV400 Spektrometer von Bruker (Rheinstetten, Deutschland) gemessen. Hierbei handelt es sich um ein FT-NMR. Für die freie Base, das Mesylat, Sulfat und Tosylat wurde ein 5 mm PA-BBO Probenkopf eingesetzt. Für Albendazole

Hydrochlorid wurde ein 5 mm PA-TXO Probenkopf eingesetzt. Alle Proben wurden in DMSO-d₆ gelöst. Die Probentemperatur lag zwischen 300 und 303 K. Die Spektren wurden mit 32 Scans gemessen. Die ¹H NMR Spektren von Dipyridamole wurden auch auf einem AV400 Spektrometer gemessen, die der Dipyridamole-Salzformen auf einem AV300. Für alle Dipyridamole-Proben wurde ein 5 mm PA-TXO Probenkopf eingesetzt. Auch die Dipyridamole-Proben wurden in vollständig deuteriertem DMSO-d₆ gemessen. Die Probentemperatur für Dipyridamole und die Dipyridamole-Salze lag zwischen 302,2 und 303,2 K. Die Spektren der freien Base, des Hydrochlorids und des Tosylats wurden mit 32 Scans gemessen, die des Hydrobromids mit 128 Scans und die des Mesylats mit 96 Scans. Als Referenz wurde der DMSO-Peak benutzt.

Die ¹³C Festkörper-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 gemessen. Dieses war mit einem 4 mm MAS 1H/BB Probenkopf und 4 mm Zirkoniumoxid Rotoren ausgestattet. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Gemessen wurde unter Nutzung der Cross Polarisation Technik mit tppm15 Entkopplung. Die Spektren wurden mit jeweils 1000 Scans und 2188 Datenpunkten aufgenommen. Für die Festkörpermessungen wurde keine Referenz benutzt.

4.3.4 Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD)

Für die Messung der Röntgendiffraktogramme der Festkörperpulver wurde ein STOE StaDi-P 611 Röntgendiffraktometer der Firma STOE & Cie GmbH (Darmstadt, Deutschland) eingesetzt. Die Diffraktogramme wurden in Transmissionsgeometrie aufgenommen. Zum Einsatz kam hierfür ein Ge[111]-Monochromator und Cu-K_{α1} Strahlung. Zur Messung wurden die Proben in Pulverform zwischen zwei Folien

eingebraucht, das Folienmaterial ist selbst amorph und beugt dementsprechend keine Röntgenstrahlung. Für Albendazole freie Base, Hydrochlorid, Mesylat und Tosylat wurde eine Detektorschrittweite von $0,05^\circ$ zusammen mit einer Integrationszeit von 15 sec/Schritt eingesetzt. Das Diffraktogramm des Sulfats zeigt mit diesen Parametern ein sehr schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, von daher wurde die Integrationszeit für das Sulfat deutlich auf 200 sec/Schritt erhöht. Zum Einsatz kam ein linearer ortsempfindlicher Detektor (PSD). Dipyridamole freie Base, Mesylat und Tosylat wurde ebenfalls mit einer Schrittweite von $0,05^\circ$ bei einer Integrationszeit von 15 sec/Schritt gemessen. Das Hydrobromid und Hydrochlorid wurden zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses mit einer Schrittweite von $0,02^\circ$ und einer Integrationszeit von 200 sec/Schritt gemessen. Auch für die Dipyridamole Proben wurde ein PSD eingesetzt. Alle Röntgenpulverdiffraktometrie-Messungen mit variabler Temperatur wurden hingegen mit einem Imaging Plate PSD durchgeführt, dieser hat einen Detektionswinkel von 80° . Für diese Messungen wurden die Proben in Glaskapillaren präpariert.

4.3.5 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Für die Elektronenmikroskopie benötigt man leitende Probenoberflächen. Von daher wurden die Proben zunächst auf einem leitfähigen, leicht klebenden Kohlenstofffilm präpariert und anschließend in einem K575 Sputtercoater von Emitech (Kent, UK) mit einer 5 nm dicken Platinschicht überzogen. Zur Aufnahme der Mikrogramme wurden zwei unterschiedliche Rasterelektronenmikroskope eingesetzt, zum einen ein Supra 35, zum anderen ein Leo 1530. Beide wurden von Carl Zeiss NTS (Oberkochen, Germany) hergestellt.

4.3.6 Partikelgrößenverteilung (PSD)

Die Messung der Partikelgrößenverteilung der pulverförmigen Proben wurde mittels Laserbeugung durchgeführt. Als Messgerät kam ein Mastersizer 2000 des Herstellers Malvern (Malvern, UK) zum Einsatz. Die Proben wurden mittels eines Trockendispergierungsmoduls Scirocco 2000 dispergiert. Bei den so gemessenen Partikelgrößenverteilungen ist zu beachten, dass die Verteilungen volumengewichtet sind, d.h. dass größere Partikel einen größeren Einfluß auf die Verteilung haben als kleinere.

4.3.7 Messung der spezifischen Oberfläche

Die spezifische Oberfläche der pulverförmigen Salze wurde mittels Gasadsorption nach einer Einpunkt BET-Methode [Brunauer et al., 1938] bestimmt. Hierfür wurde ein Monosorb des Herstellers Quantachrome Instruments (Boynton Beach, Florida, USA) eingesetzt. Das Analysegas zur Adsorption bestand aus einer Mischung von 30% Stickstoff und 70% Helium.

4.3.8 Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Zur Messung der Thermogramme wurden eine TGA 851 von Mettler Toledo (Gießen, Deutschland) und eine Pyris 1 TGA von Perkin Elmer (Waltham Massachusetts, USA) eingesetzt. Die Heizrate lag bei beiden Geräten bei 5°C/min. Weiterhin wurden die Proben in beiden Geräten von einem Stickstoffstrom mit einer Flussrate von 50 ml/min überströmt.

4.3.9 Differentiell scannende Kalorimetrie (DSC)

Die kalorimetrischen Messungen wurden in einer DSC 821 von Mettler Toledo und in einer Diamond DSC von Perkin Elmer durchgeführt. Eine Heizrate von 5°C/min wurde eingestellt, ebenso wie ein Stickstoffstrom von 50 ml/min zur Überströmung der Probenpfannen. Für die Messungen in der DSC 821 wurden die Proben in 40 µl Aluminium Probenpfannen eingewogen, zur Messung in der Diamond DSC hingegen in 50 µl Aluminium Probenpfannen. Die Probenpfannen wurden versiegelt, jedoch wurde ein Pinhole in den Deckel gebohrt, um das Entweichen von Gasen zu ermöglichen.

4.3.10 Dynamische Feuchtesorption (DVS)

Zur Messung der dynamischen Feuchtesorption wurden drei verschiedene Geräte des Herstellers Surface Measurement Systems (London, UK) eingesetzt: Eine mit einer Cahn Ultramikrowaage D200 von Thermo (Beverly, MA, USA) ausgestattete DVS1, eine DVS Intrinsic und eine DVS Advantage. Alle Messungen wurden mit identischen Messparametern auf allen Systemen durchgeführt. Die relative Feuchtigkeit (engl. relative Humidity, abgekürzt rH) wurde in Stufen von 10% rH variiert. Vor den Messungen wurde eine Desorption von 40% rH auf 0% rH durchgeführt, um mit einer vollständig getrockneten Probe zu beginnen. Im anschließenden Sorptionszyklus wurde die relative Feuchtigkeit von 0% auf 90% in den genannten 10% rH Stufen erhöht, und anschließend in einem letzten Schritt auf 98% rH. Der anschließende Desorptionszyklus wurde in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen. Die Bewertung eines eingestellten Gleichgewichts wurde anhand des

Kriteriums $dm/dt < 0,0005$ Gewichts-%/min bewertet. Die minimale Zeit pro Feuchtestufe lag bei 15 min, die maximale Zeit pro Feuchtestufe lag bei 360 min. Nur für Dipyridamole Hydrochlorid wurde eine längere maximale Equilibrierzeit von 720 min benutzt, da die Equilibrierung bei diesem Salz deutlich länger als bei allen anderen getesteten Stoffen dauerte. Die dynamische Befeuchtung der Proben wurde mittels eines Stickstoffträrgases mit einer Flussrate von 200 ml/min realisiert.

4.3.11 Karl-Fischer Titration (KFT)

Zur Messung des Wassergehalts der Proben wurden coulometrische Karl-Fischer Titrationsen durchgeführt. Hierfür wurde ein 756 KF Coulometer zusammen mit einer Doppelplatin draht Indikationselektrode und einer Generierelektrode mit Diaphragma eingesetzt. Alle genannten Geräte stammen von der Metrohm AG (Zofingen, Schweiz). Als Reagenz kam Combicoulomat Frit von der Merck KGaA zum Einsatz. Die Proben wurden vor der Messung bei normalen Umgebungstemperaturen gelagert.

4.3.12 Fouriertransformierte Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Zur Messung von fouriertransformierten Infrarotspektren wurden zwei verschiedene Geräte eingesetzt. Zum einen ein Vector 22, zum anderen ein Equinox 55. Beide Geräte stammen von Bruker Optics (Ettlingen, Deutschland). Beide Spektrometer waren mit DTGS Detektoren ausgestattet. Die Proben wurden in Form von Kaliumbromid Presslingen vorbereitet. Die Infrarotspektren wurden mit 32 Scans bei einer Auflösung von zwei Wellenzahlen aufgenommen.

4.3.13 Raman Spektroskopie

Die Raman Spektren wurden auf einem RFS 100 von Bruker Optics gemessen. Das Gerät war mit einem Nd-YAG Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm zur Anregung ausgestattet. Die Ramanstreuung wurde mittels eines mit flüssigem Stickstoff gekühlten Germaniumdetektors gemessen. Die Ramanspektren wurden mit einer Laserleistung von einem Watt zur Anregung mit 500 Scans bei einer Auflösung von einer Wellenzahl gemessen.

4.3.14 Auflösung

Die Auflösungsversuche mit den Probenpulvern wurden auf einem DT80 USP Dissolution Apparatus 2 [U.S. Pharmacopeia] des Herstellers Erweka (Heusenstamm, Deutschland) durchgeführt. Die Vessel wurden für die Tests mit 500 ml Auflösungsmedium gefüllt. Das Auflösungsmedium wurde zuvor mittels eines DissoPrep X8 der Firma RiggTek (München, Deutschland) vorgewärmt und entgast. Die Tests wurden bei einer Temperatur von 37°C und einer Drehzahl der Paddle von 75 UpM durchgeführt. Für Albendazole und die zugehörigen Salze wurden drei verschiedene Auflösungsmedien eingesetzt. Das erste Medium war eine auf Salzsäure basierende Lösung mit einem pH-Wert von 1,2. Für dieses Medium wurden zwei Gramm NaCl in 800 ml deionisiertem Wasser gelöst. Anschließend wurde der pH-Wert mit einmolarer Salzsäure auf 1,2 eingestellt. Diese Lösung wurde mit Wasser auf ein Volumen von einem Liter verdünnt und der pH-Wert erneut mit einmolarer Salzsäure auf 1,2 eingestellt. Dieses Medium simuliert normale Bedingungen im Magen mit niedrigem pH-Wert. Das zweite eingesetzte

Auflösungsmedium war ein 0,002 molarer Acetatpuffer mit einem pH-Wert von 4,5. Zur Herstellung dieses Mediums wurde zu 10 ml einer 0,2 molaren Natriumacetatlösung ein Milliliter einmolare Salzsäure zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde mit deionisiertem Wasser auf ein Volumen von einem Liter verdünnt. Anschließend wurde der pH-Wert mit 0,1 molarer Salzsäure oder 0,1 molarer Natronlauge auf 4,5 eingestellt. Dieses Medium mit der bewusst gewählten sehr niedrigen Pufferkapazität dient dazu, die Bedingungen im Magen von Patienten zu simulieren, welche unter gestörter Säuresekretion und damit einem erhöhtem pH-Wert im Magen leiden. Für Albendazole ist bekannt, dass die Bioverfügbarkeit stark pH-Wert abhängig ist [Kohri et al., 1998], was sich in den Versuchen mit diesem Medium zeigen sollte. Das dritte Auflösungsmedium war Reinstwasser. Dieses wurde mit einer Reinstwasseranlage Milli-Q Gradient A10 der Firma Millipore (Billerica, MA, USA) hergestellt. Für Dipyridamole wurden die drei oben genannten Medien eingesetzt, zusätzlich kam als viertes Auflösungsmedium ein 0,05 molarer Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 4,5 hinzu. Für diesen wurden 7,80 g Natriumdihydrogenphosphat in 900 ml deionisiertem Wasser gelöst. Der pH-Wert wurde anschließend mittels einmolarer Salzsäure oder einmolarer Natronlauge auf 4,5 eingestellt. Abschließend wurde die Lösung mit deionisiertem Wasser auf ein Volumen von einem Liter verdünnt und der pH-Wert mittels 0,1 molarer Salzsäure oder 0,1 molarer Natronlauge wieder auf einen Wert von 4,5 nachgestellt. Für die Auflösungsversuche wurden sowohl bei Albendazole als auch bei Dipyridamole 200 mg freie Base oder eine äquimolare Menge Salz in Pulverform dem Auflösungsmedium zugegeben. Proben wurden nach 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min gezogen und unmittelbar mittels Whatman 25 mm GD/X Spritzenfiltern mit einer PTFE Membran mit einer Porengröße von 0,45 μm gefiltert. Die ersten 2ml des

Filtrats wurden verworfen. Die Absorption des Filtrats wurde mittels des bereits unter dem Absatz pH-Löslichkeitsprofil beschriebenen Cary 50 UV/Vis-Spektrometer gemessen. Anschließend wurden die Konzentrationen mit Hilfe des Lambert-Beer-Gesetzes und entsprechender Standardlösungen bestimmt. Jeder Auflösungsversuch wurde dreifach durchgeführt und die Mittelwerte wurden in der Auflösungsgrafik aufgetragen.

Kapitel 5: Salzbildung Albendazole

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der physikochemischen Charakterisierung von Albendazole und den damit hergestellten Salzformen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse von den mit diesen Stoffen durchgeführten Auflösungsstests beschrieben.

5.1 pH-Löslichkeitsprofil der freien Base

Abbildung 8 zeigt das pH-Löslichkeitsprofil der freien Base von Albendazole. Ein auf der Henderson-Hasselbalch-Gleichung, $S(\text{pH})=S_0 \cdot (1+10^{(\text{pK}_s-\text{pH})})$ [aus Stahl & Wermuth (Herausgeber), 2002], beruhender Fit wurde an die Kurve angepasst. $S(\text{pH})$ ist die Löslichkeit an einem bestimmten pH-Wert und S_0 die intrinsische Löslichkeit. Der Fit wurde mittels Origin Pro 8 von Originlab (Northhampton, MA, USA) erstellt. Aus dem Fit ergibt sich eine intrinsische Löslichkeit $S_0=1,5 \mu\text{g/ml}$ und $\text{pK}_s=3,6$. Der angepasste R^2 -Wert des Fits liegt bei 0,991. Das Ergebnis für die intrinsische Löslichkeit S_0 ist in Übereinstimmung mit Messungen von Glomme et al. [Glomme et al., 2004]. Der pK_s ist leicht höher im Vergleich zu den von Jung et al. [Jung et al., 1998] angestellten Berechnungen mittels der Hammett-Gleichung. Diese ergaben einen pK_s -Wert von 2,8.

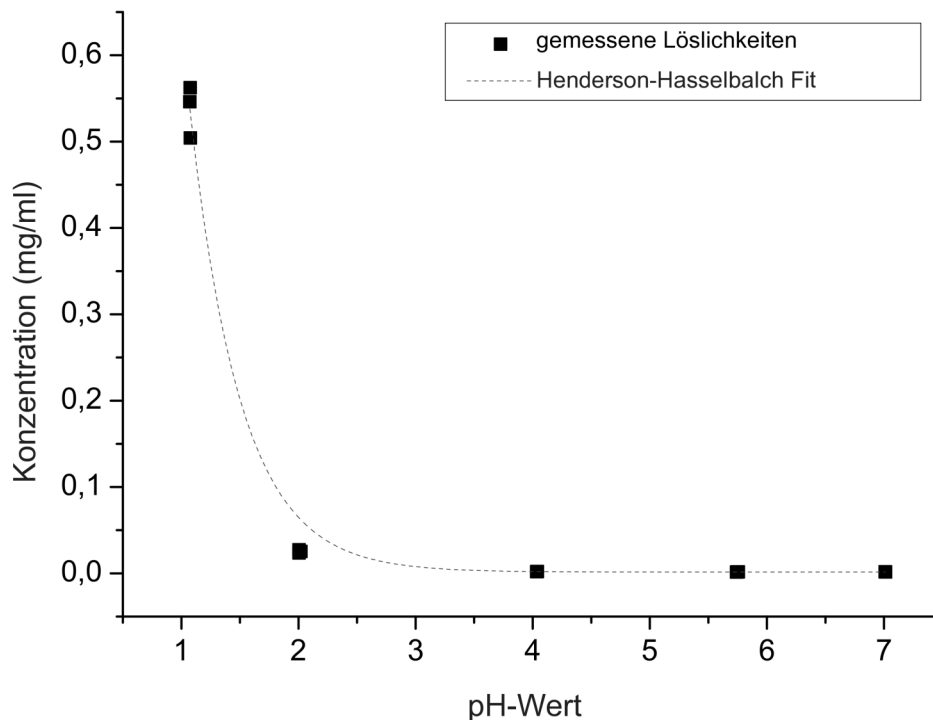


Abbildung 8: pH-Löslichkeitsprofil von Albendazole

5.2 Identität der Salzformen

Die Identität der Salze wurde mittels verschiedener Techniken vergleichend geprüft. Die eingesetzten Techniken hierfür waren ^1H NMR, ^{13}C Festkörper-NMR, XRPD, IR- und Ramanspektroskopie sowie DSC. Die Bildung unterschiedlicher Salze zeigt sich im NMR durch leichte Verschiebung vorhandener Peaks, sowie durch evtl. neu hinzugekommene Protonen bei der ^1H -NMR, diese müssen zusätzlich die korrekten stöchiometrischen Verhältnisse aufweisen. Bei der ^{13}C Festkörper-NMR sieht man zusätzlich noch Veränderungen im Kristallgitter durch Peakverschiebungen, sowie evtl. durch die Gegenionen hinzugekommene Kohlenstoffatome. Bei den schwingungsspektroskopischen Methoden erkennt man die Salzbildung durch

charakteristische Peakverschiebung, sowie durch neu hinzugekommene Schwingungen durch neu hinzugekommene Gruppen. Bei der DSC ist eine neue Festkörperform durch geänderten Schmelzpunkt zu erkennen. Die Röntgenpulverdiffraktometrie zeigt eine neue Festkörperform durch ein geändertes Diffraktogramm. Bei allen Methoden wären Reste der freien Base durch entsprechende Signale erkennbar, diese waren jedoch nicht zu erkennen.

5.2.1 NMR

Mit der freien Base von Albendazole und den zugehörigen Salzformen durchgeführte ^1H -NMR Messungen, bei welchen die Proben in komplett deuteriertem DMSO gelöst vorlagen, sowie ^{13}C -NMR Messungen des Festkörpers, haben die Identität der Salzformen bestätigt.

Die Peaklisten der ^1H -NMR von Albendazole und den zugehörigen Salzformen finden sich in den Anhängen, die Spektren selbst sind in Abb. 9 dargestellt. Alle an Kohlenstoff-Atome gebundenen Protonen wurden gefunden. Nur bei der freien Base wurden die beiden an Stickstoffatome gebundenen Protonen gefunden, bei allen Salzformen sind diese, ebenso wie das durch die Salzbildung hinzugekommene Proton, in den Spektren nicht sichtbar. Die beiden stickstoffgebundenen Protonen finden sich im Spektrum der Base bei einer Verschiebung von 11,63 ppm. Die drei Protonen, welche zum aromatischen System des Moleküls gehören, liegen bei einer Verschiebung zwischen 7,44 bis 7,11 ppm. Die Protonen der Methylgruppe liegen bei 3,77 ppm. Die sieben zur Propylsulfanylgruppe gehörenden Protonen befinden sich bei Verschiebungen von 2,86 ppm, 1,55 ppm und 0,96 ppm. Bei den Salzformen sind

die genannten Protonen, abgesehen von den stickstoffgebundenen Protonen, auch vorhanden, wobei sich die Verschiebungen aufgrund des anderen Molekülaufbaus mitunter leicht verschoben haben. Generell sind die Protonenpeaks in den Spektren der Salzformen etwas breiter. Die während der Salzbildungsreaktion ausgetauschten Protonen sind ebenso wie die beiden anderen stickstoffgebundenen Protonen nicht sichtbar. Die Peaks von an Kohlenstoff gebundenen Protonen der Salzformen sind hingegen alle deutlich sichtbar. Natürlich auch die Protonen des Mesylat-Ions, diese liegen bei einer Verschiebung von 2,43 ppm. Die Protonen des aromatischen Systems des Tosylat-Ions liegen bei Verschiebungen zwischen 7,55 bis 7,50 ppm, die der Methylgruppe bei 2,30 ppm.

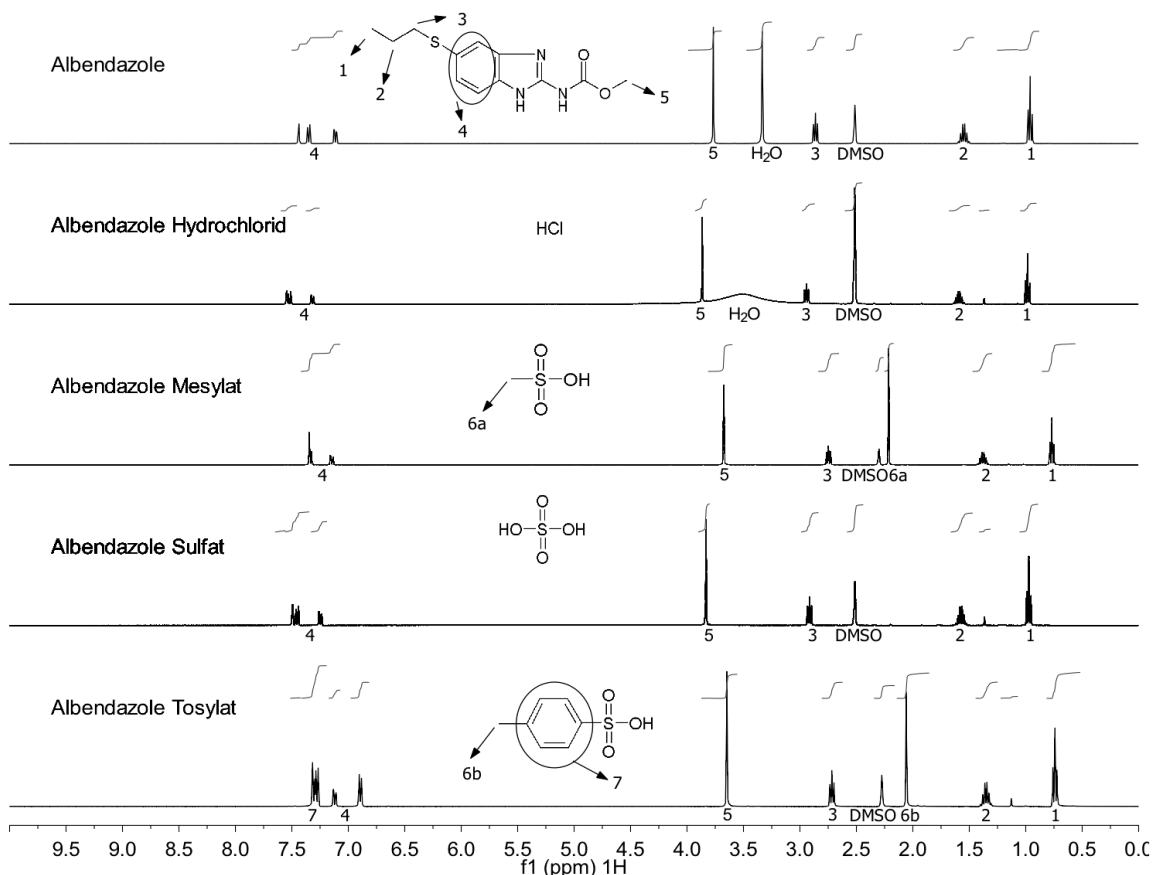


Abbildung 9: ^1H NMR-Spektren von Albendazole und den zugehörigen Salzformen. Die Skalenkalibrierung für die Einzelspektren mittels des DMSO-Peaks wurde für diese Grafik nicht durchgeführt, lediglich für die in den Anhängen gegebenen Peaklisten.

In den ^{13}C -NMR Festkörpermessungen sind deutlich alle Kohlenstoffatome von Albendazole, sowie beim Mesylat- und Tosylat-Salz auch von den Gegenionen zu erkennen. In Abbildung 10 sind die Spektren unter Angabe der zugehörigen Molekülgruppe zu jedem Peak dargestellt.

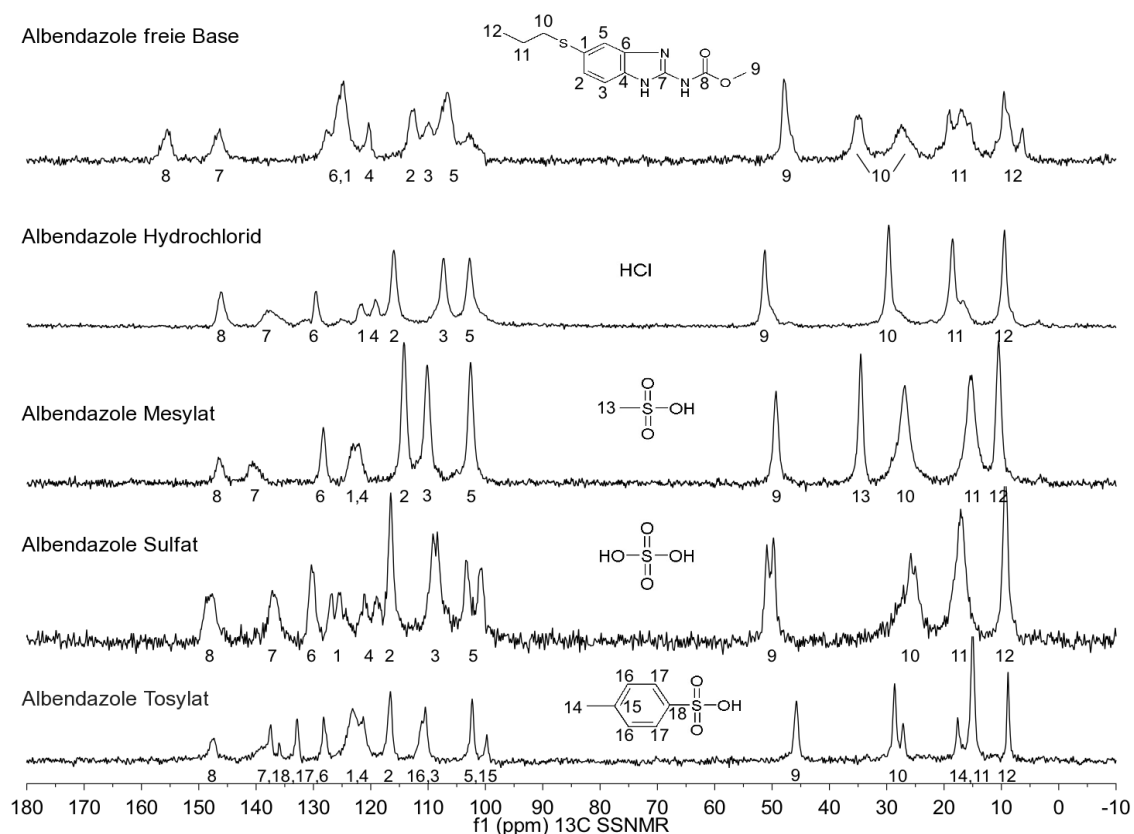


Abbildung 10: ^{13}C Festkörper-NMR Spektren von Albendazole und den zugehörigen Salzformen

5.2.2 FT-IR/Raman

Die fouriertransformierten Infrarotspektren zeigen die erwarteten Absorptionspeaks. Besonders hervorzuheben ist die Amid-Vibrationsschwingung, welche in allen FT-IR-Spektren zwischen 1630 und 1680 cm^{-1} deutlich zu sehen ist. Bei der Bildung der Albendazole-Salze wird die Benzimidazole-Gruppe protoniert. Dies zeigt sich in einer auffälligen Verschiebung des zugehörigen Absorptionspeaks von $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$ auf $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ mit zugehöriger Intensitätssteigerung. Die Bildung eines Ammoniumsalzes wird deutlich durch eine Gruppe breiter, überlappender Peaks

zwischen 3000 und 3400 cm^{-1} , welche im FT-IR-Spektrum der freien Base nicht vorhanden sind. Die entscheidenden Ausschnitte der Spektren sind in Abbildung 11 gezeigt.

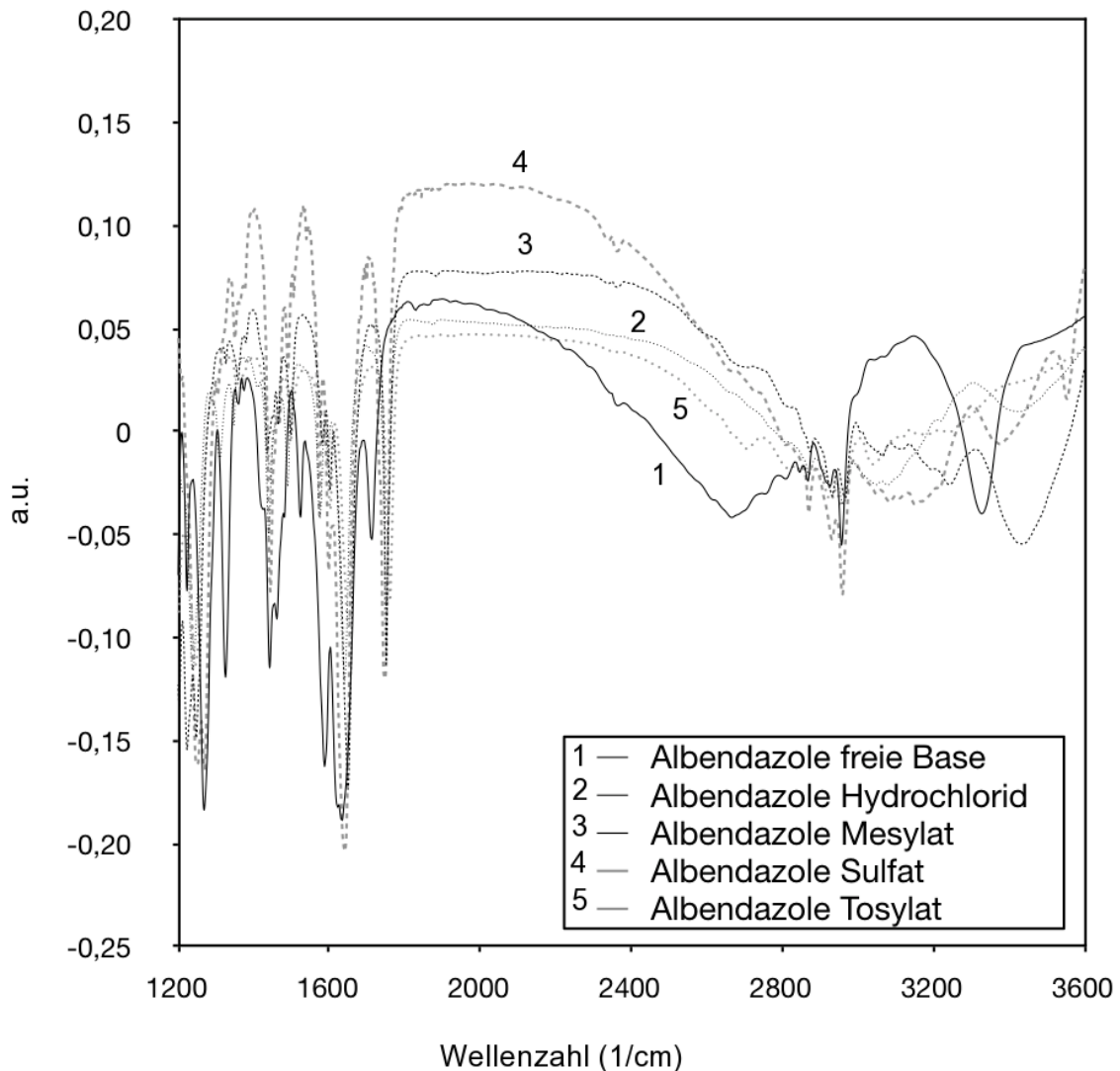


Abbildung 11: Ausschnitte der FT-IR-Spektren von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen. Die Kurve der freien Base ist durchgezogen in schwarz dargestellt, die des Hydrochlorids fein gepunktet ebenso in schwarz. Die Kurve des Mesylats ist fein gestrichelt in schwarz dargestellt, die des Sulfats grob gestrichelt in grau. Das Tosylat ist grob gepunktet in grau dargestellt.

Die Ramanspektren zeigen ebenso die Amidschwingungsbanden, diese liegen auch hier zwischen 1630 and 1680 cm^{-1} . Ebenso wie bei den Infrarotspektren ist auch hier eine Verschiebung des Benzimidazole-Peaks von 1710 auf 1750 cm^{-1} sichtbar. Diese Verschiebung und die dazugehörigen Intensitätsunterschiede sind durch die Protonierung der Benzimidazole-Gruppe ausgelöst. Die Ramanspektren sind in Abbildung 12 dargestellt.

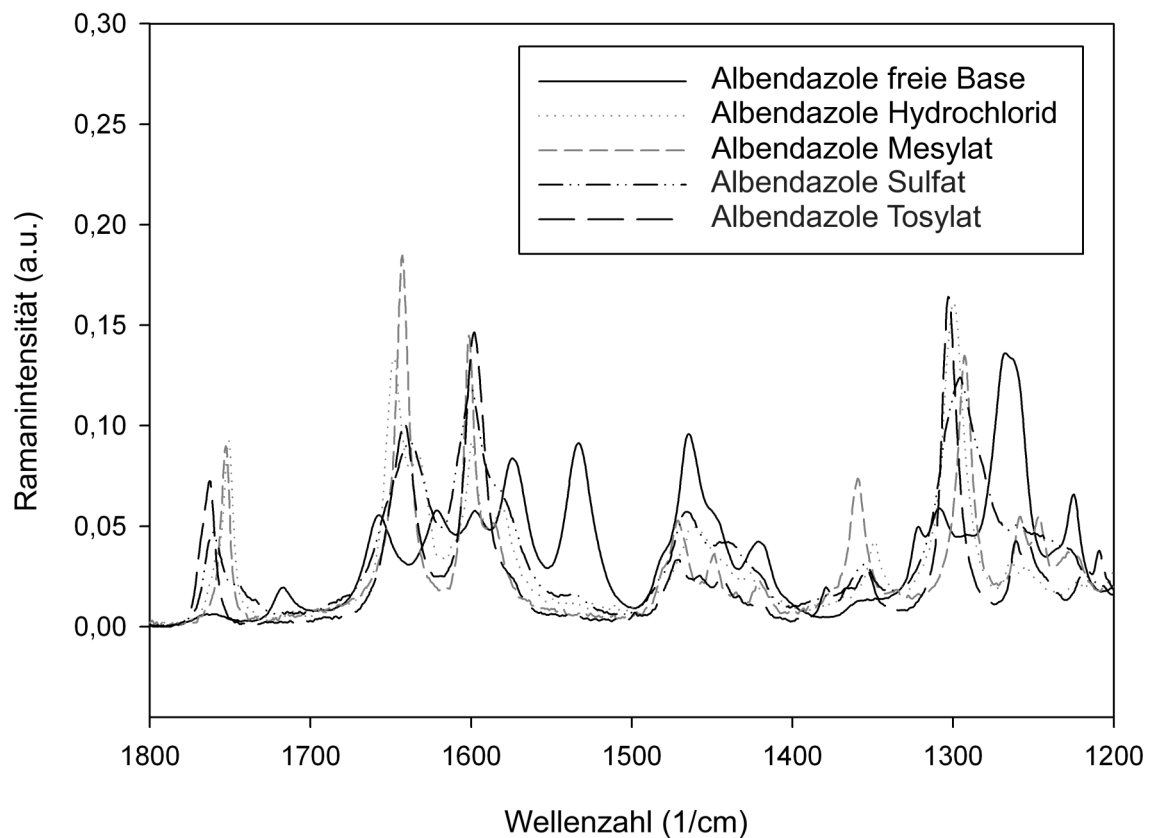


Abbildung 12: Ramanspektren von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen

5.2.3 DSC

In Abbildung 13 ist deutlich zu sehen, dass die verschiedenen Salzformen einen deutlich von der freien Base unterscheidbaren Schmelzpunkt besitzen. Der Schmelzpunkt des Sulfats ist in dieser Darstellung nur schwer zu erkennen, er konnte während der Charakterisierung der Substanz auch nicht eindeutig bestimmt werden, da bereits ab einer Temperatur von 127 °C deutliche Zersetzung einsetzt.

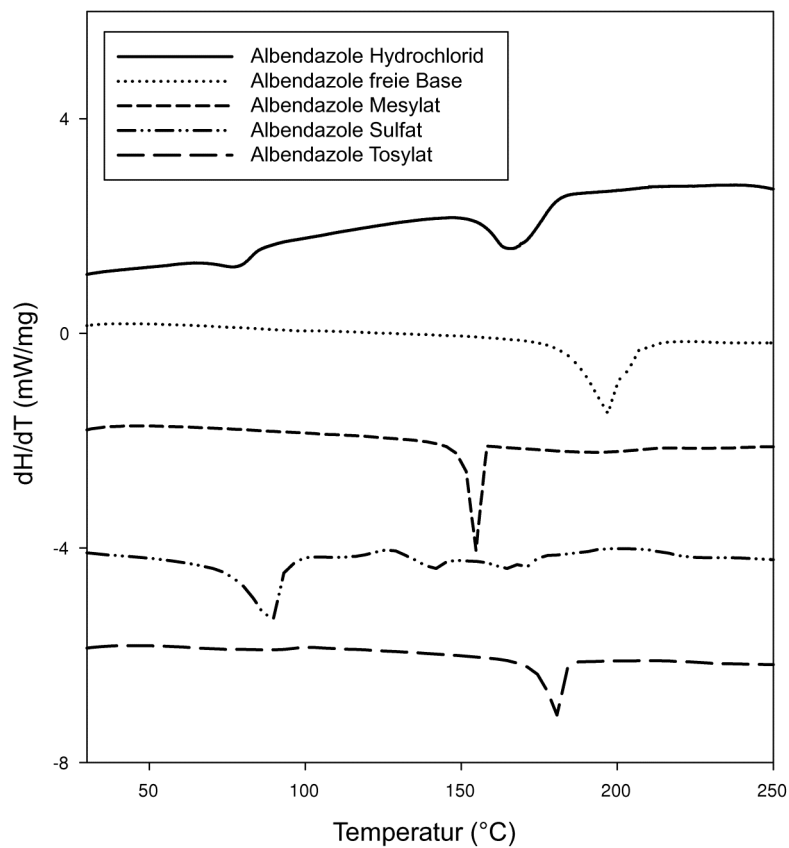


Abbildung 13: Grafische Darstellung der DSC-Kurven für Albendazole und die zugehörigen Salzformen

5.2.4 XRPD

Die in Abbildung 14 dargestellten Diffraktogramme zeigen komplett unterschiedliche Festkörperformen, Reste der vermessenen Kristallform der freien Base sind in keinem Diffraktogramm der Salzformen zu erkennen.

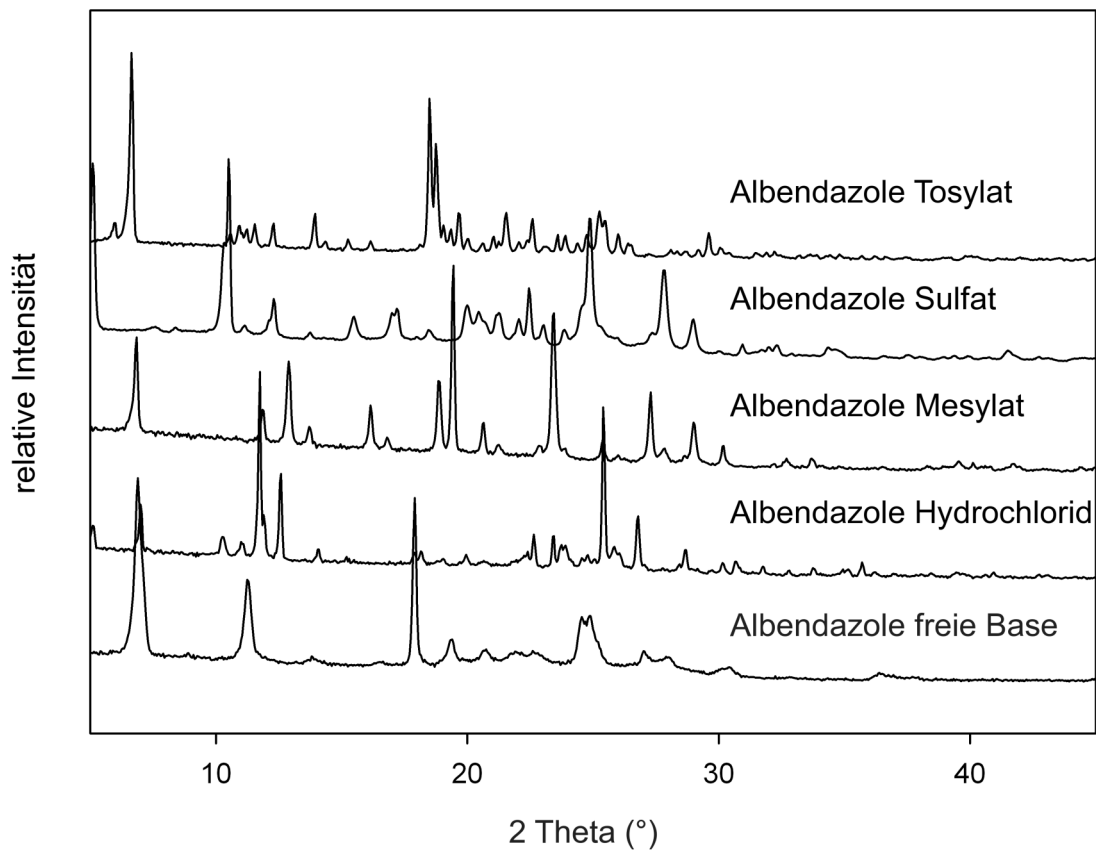


Abbildung 14: Diffraktogramme von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen

5.3 Freie Base

Das Röntgendiffraktogramm der freien Base zeigt nur wenige, breite Peaks. Dies ist auf das sehr feine Material zurückzuführen. Die ^{13}C Festkörper-NMR zeigt auch eher schwache Kristallinität. Die Peaks sind auch hier verbreitert und haben zum Teil eine Doppelpeakstruktur, was auf verschiedene kristallografische Positionen im Kristallgitter oder auf Fehlernordnungen hindeutet. In den Aufnahmen des Rasterelektronenmikroskops sind Partikelagglomerate (Abb. 15) mit einer Größe zwischen 10 und 100 μm zu sehen, die Primärpartikel (Abb. 16) haben eine Größe zwischen 0,2 und 10 μm . In der über Laserbeugung bestimmten Partikelgrößenverteilung sieht man zwei sich überlagernde Maxima bei 1,5 und 5 μm . Die spezifische Oberfläche wurde durch Stickstoffsorption nach BET zu 7,97 m^2/g bestimmt.

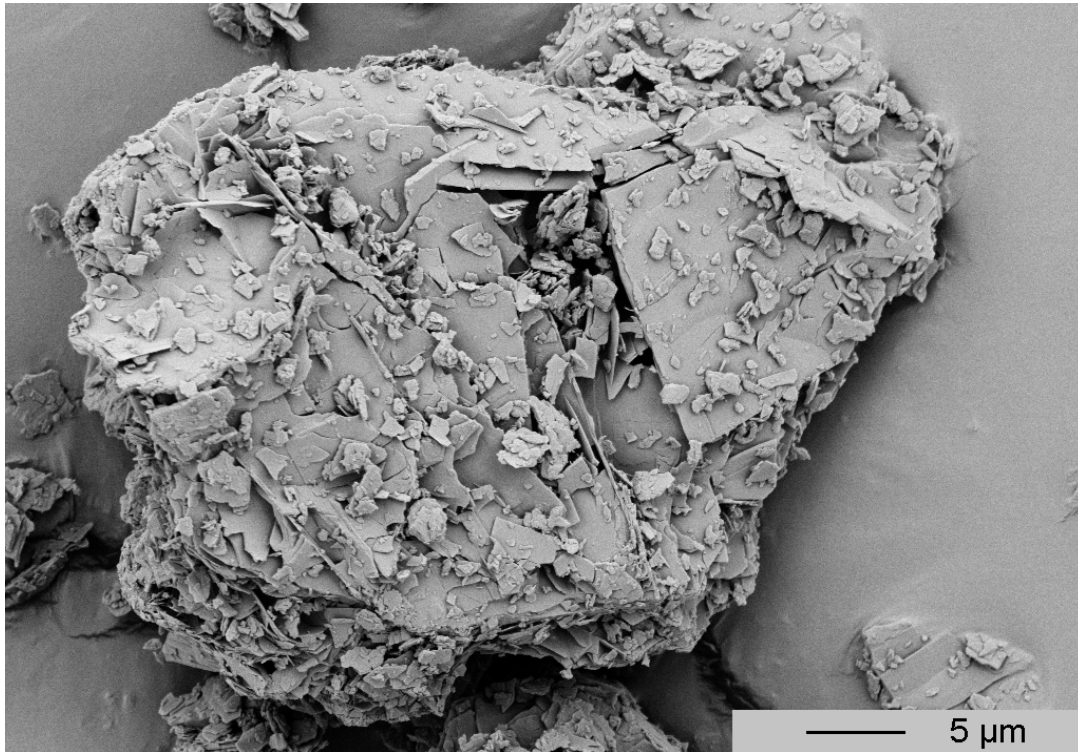


Abbildung 15: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base

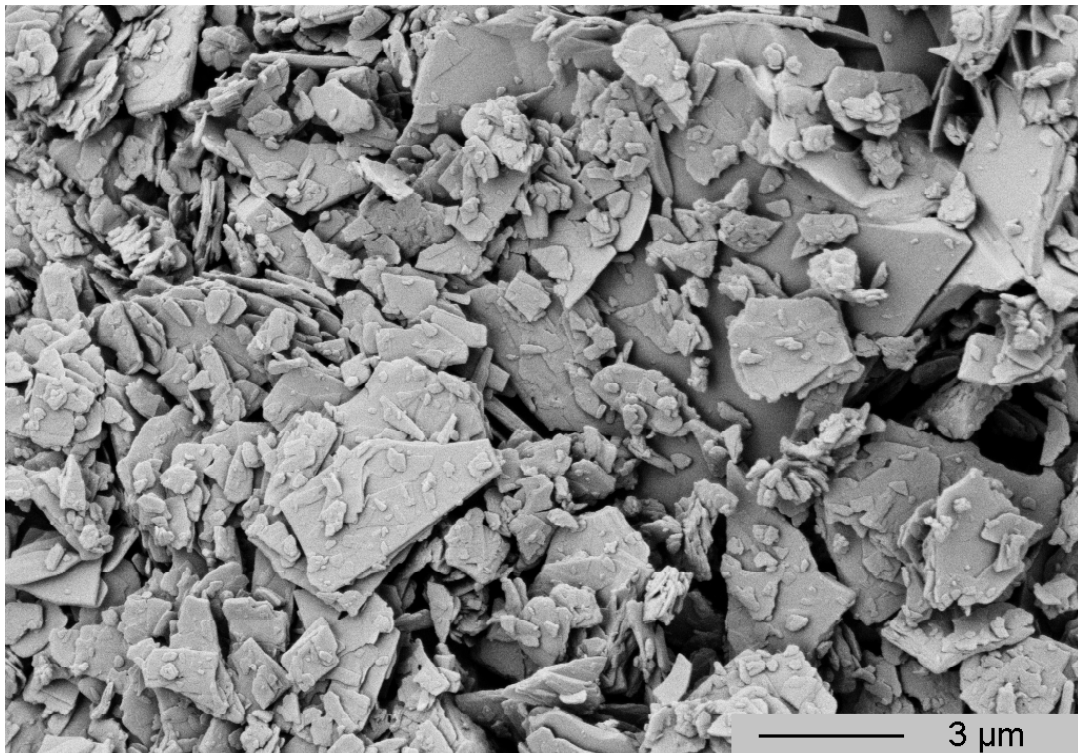


Abbildung 16: REM-Aufnahme der feinen Primärpartikel von Albendazole freier Base

Der einzige Peak im DSC Diagramm (Abb. 17) ist der Schmelzpeak bei 185°C. Durch thermogravimetrische Analyse (Abb. 17) wurde ein Masseverlust von ungefähr 14% bei Beginn des Schmelzprozesses festgestellt, welcher durch gleichzeitiges Schmelzen und Zersetzen des Materials ausgelöst wird. Die DVS der freien Base (Abb. 18) zeigt eine kontinuierliche Feuchtigkeitsaufnahme bei Erhöhung der Umgebungsfeuchte, allerdings auf sehr niedrigem Niveau. Es wurde keine Hysterese festgestellt, womit eindeutig Physisorption vorliegt. Die adsorbierte Feuchtigkeit bei 80% relativer Feuchte (rH) liegt nur bei 0,1%. Auch eine Wasserbestimmung nach Karl-Fischer lieferte nur einen sehr niedrigen Wassergehalt von 0,1%. Die DVS Daten von Albendazole und den Salzformen Albendazoles sind für repräsentative Feuchtestufen in Tabelle 4 zusammengefasst.

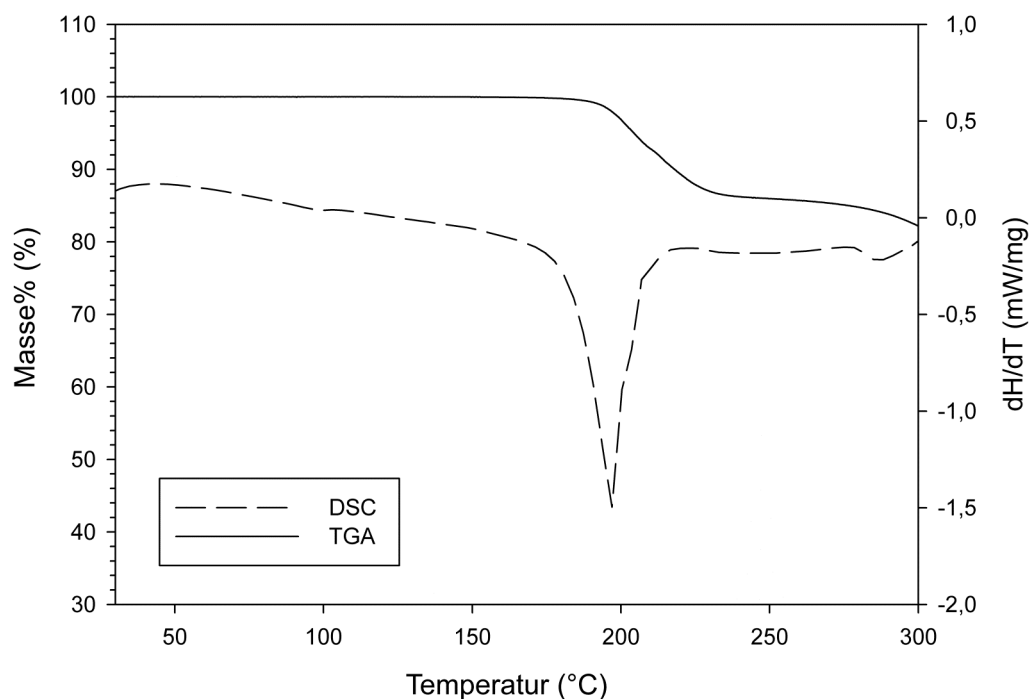


Abbildung 17: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole freier Base

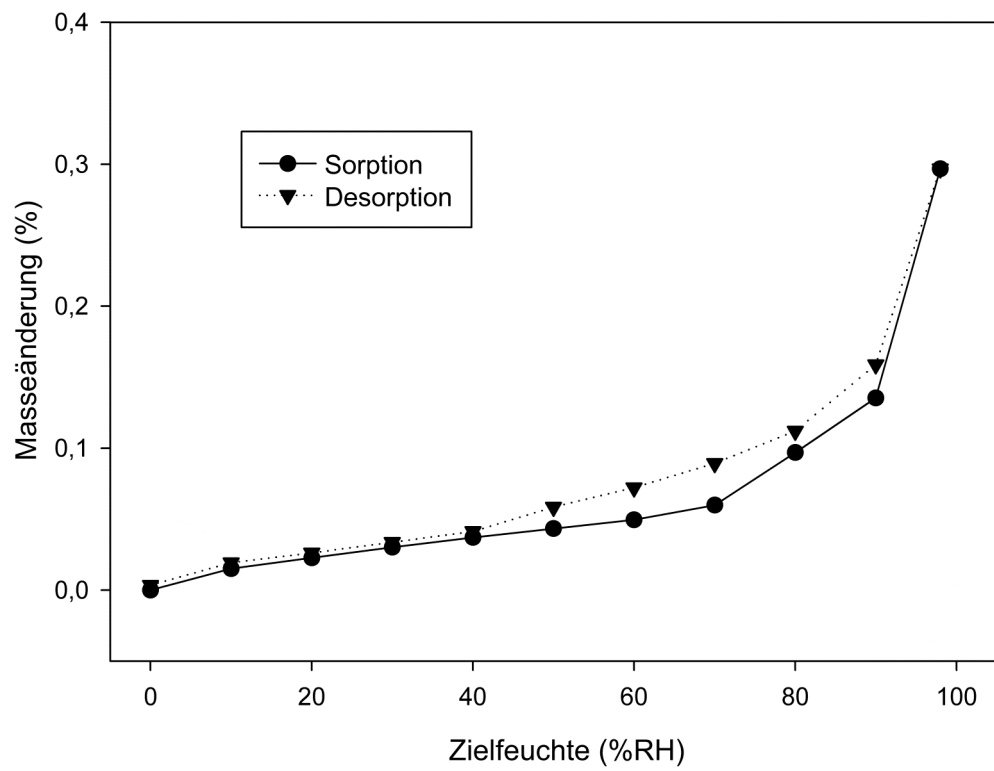


Abbildung 18: DVS-Diagramm von Albendazole

Substanz		20% rH (Änderung Masse%)	50% rH (Änderung Masse%)	80% rH (Änderung Masse%)
Albendazole	Sorption	0,02	0,04	0,10
freie Base	Desorption	0,03	0,06	0,11
Albendazole	Sorption	1,00	1,43	2,20
Hydrochlorid	Desorption	1,79	2,16	2,78
Albendazole	Sorption	0,13	0,38	1,22
Mesylat	Desorption	0,11	0,45	1,38
Albendazole	Sorption	1,04	2,26	3,55
Sulfat	Desorption	3,63	3,83	4,15
Albendazole	Sorption	1,06	1,15	1,27
Tosylat	Desorption	1,03	1,12	1,27

Tabelle 4: Vergleich der relativen Masseänderungen von Albendazole sowie den zugehörigen Salzen bei drei verschiedenen Umgebungsfeuchten während der Sorption und der Desorption

5.4 Albendazole Hydrochlorid

In der Ionenchromatografie wurde ein Chloridgehalt von 10,9% gemessen. Dieser Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem berechneten Gehalt von 11,4% der Hemihydratform von Albendazole Hydrochlorid, welche laut den folgenden Ergebnissen bei Umgebungsbedingungen vorliegt. Die ^1H -NMR zeigt alle erwarteten Peaks. Das Röntgendiffraktogramm zeigt scharfe Reflexe, ebenso sind die Peaks im ^{13}C -Festkörper-NMR Spektrum sehr scharf. Aufgrund dieser Resultate kann man auf deutlich höhere Kristallinität beim Hydrochlorid Hemihydrat im Vergleich zur Base schließen. Die durch die ^{13}C -Festkörper-NMR gemessenen aliphatischen Resonanzen bei niedrigen chemischen Verschiebungen zeigen kleine Sekundärpeaks. Dies deutet auf das Vorhandensein eines geringen amorphen Anteils hin. Die Rasterelektronenaufnahmen zeigen größere kristalline Partikel mit einer Größe von über 1 μm , diese sind mit sehr kleinen, möglicherweise amorphen Partikeln (Abb. 19) mit Größen unter 0,5 μm bedeckt. Partikel mit einer Größe zwischen 5 und 10 μm sind teilweise kleine Agglomerate und teilweise größere Primärpartikel, wobei der Hauptanteil der Primärpartikel kleiner als 5 μm ist. Der größte Teil der Agglomerate (Abb. 20) hat eine Größe zwischen 10 und 200 μm und besteht hauptsächlich aus kleineren Partikeln, die durch sehr feines Material verbunden werden. Die Partikelgrößenverteilung zeigt drei Maxima, eines bei 2 μm , eines bei 10 μm und eines bei 220 μm . Diese drei Maxima kann man kleinen Primärpartikeln, großen Primärpartikeln und kleinen Agglomeraten und großen Agglomeraten zuordnen. Die spezifische Oberfläche des Materials beträgt 0,67 m^2/g , dies ist die niedrigste Oberfläche aller Albendazole-Salze.

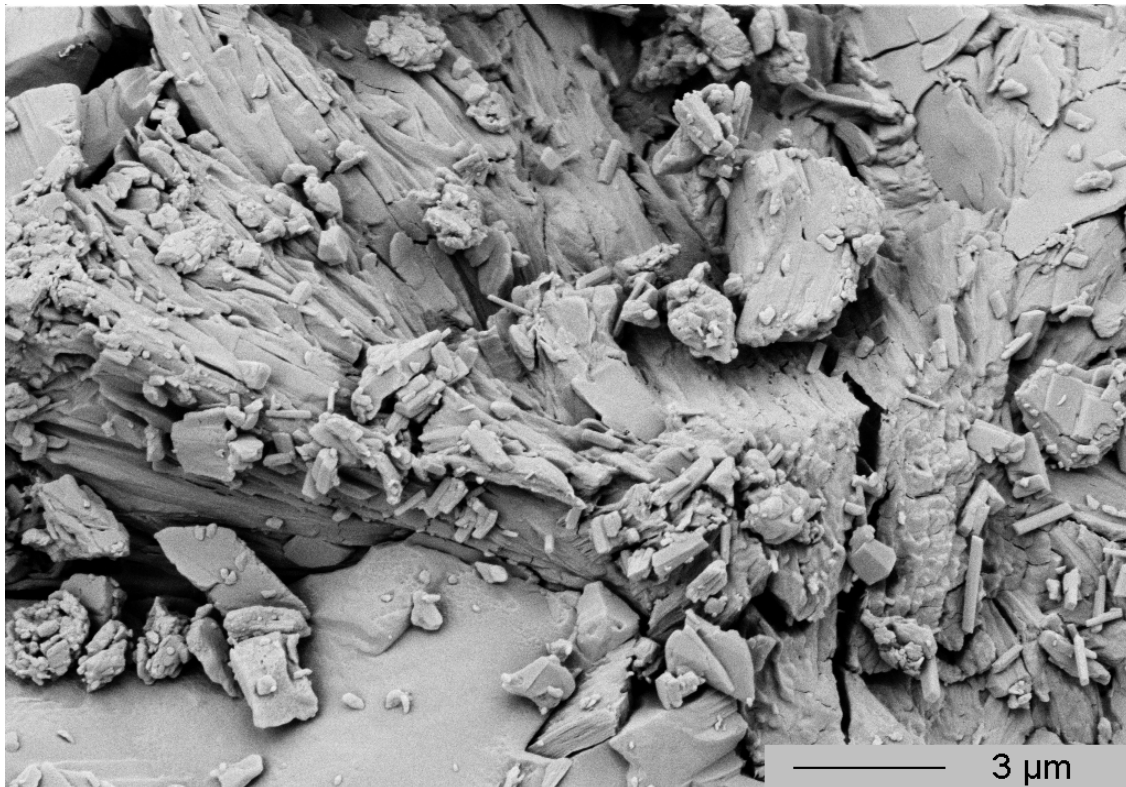


Abbildung 19: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Hydrochlorid, welche sich auf der Oberfläche eines Agglomerats befinden

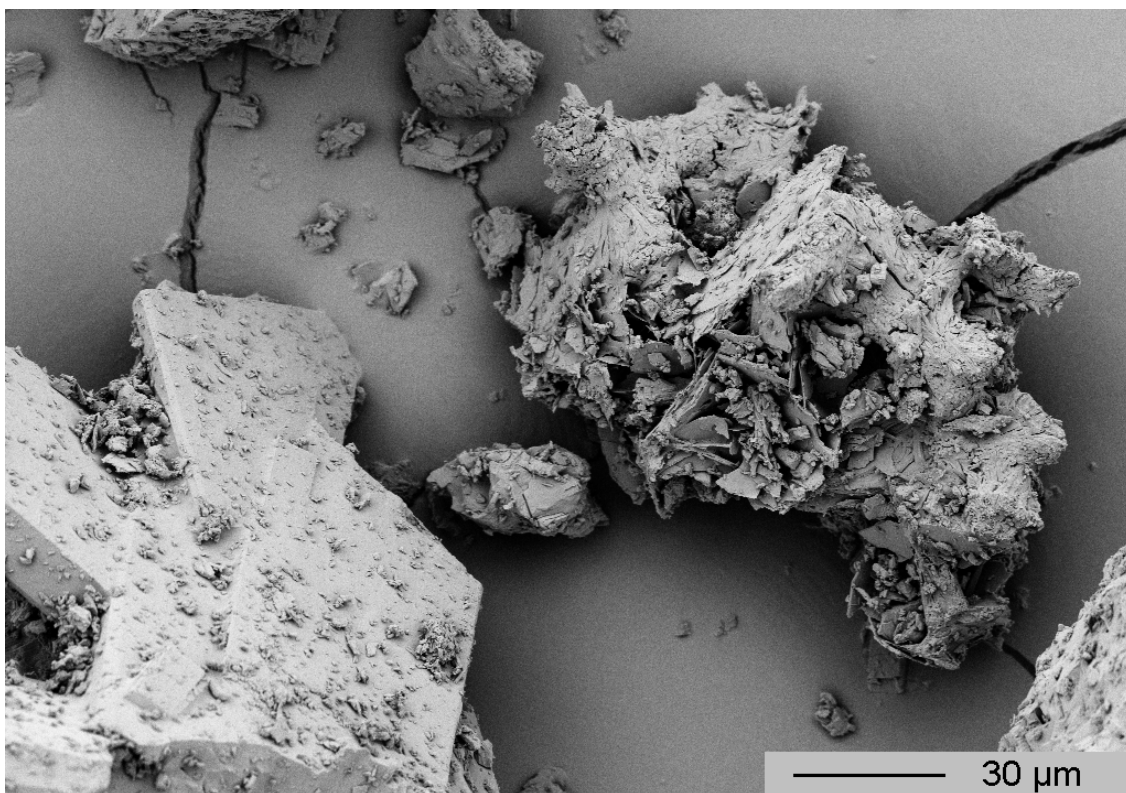


Abbildung 20: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid

Im DSC Diagramm (Abb. 21) liegt ein endothermer Peak bei 79°C, ein hierzu korrespondierender Masseverlust von 3,0% wurde durch die TGA gemessen. Dieser Masseverlust wird aller Wahrscheinlichkeit nach durch das Verdampfen von Kristallwasser ausgelöst. Bei 167°C zeigt die DSC einen ausgeprägten endothermen Peak. Die TGA (Abb. 21) zeigt einen korrespondierenden Masseverlust von ungefähr 22,3% im gleichen Temperaturbereich. Dies wird durch gleichzeitiges Schmelzen und Einsetzen von Zersetzung ausgelöst. Die DVS (Abb. 22) zeigt eine Wassersorption von 1,0% bei 20% rH, diese steigt auf 2,2% bei 80% rH. Zwischen dem Sorptions- und Desorptions-Ast der DVS-Kurve zeigt sich eine Hysterese von ca. 0,7%. Da dieser Wert deutlich kleiner als der Wassergehalt des Hemihydrats ist, scheint es, dass die Bildung des Anhydrats nicht durch Trocknen bei Raumtemperatur erreicht werden kann. Eine Wasserbestimmung nach Karl-Fischer lieferte einen Wassergehalt von 2,7%. Damit zeigen alle Methoden zur Wasserbestimmung einen sehr ähnlichen Wassergehalt, welcher klar für das Hemihydrat mit einem berechneten Wassergehalt von 2,9% spricht. Eine XRPD-Messung mit variabler Temperatur zeigte nur leichte Veränderungen des Beugungsmusters bei 80°C, dies deutet darauf hin, dass das Wasser den Kristall ohne kompletten Umbau der Kristallstruktur verlässt.

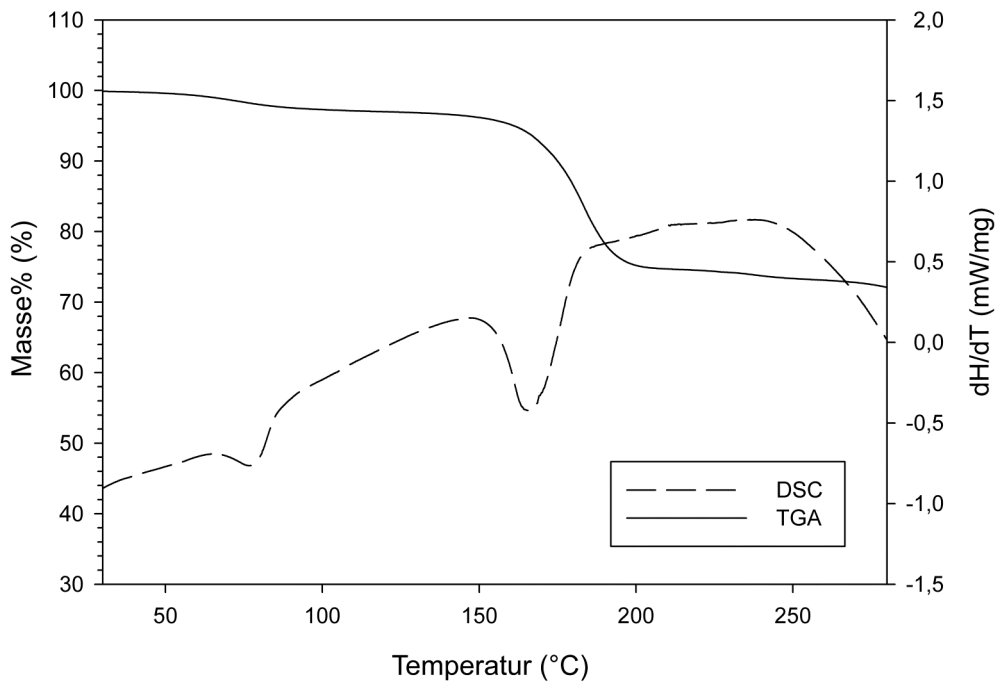


Abbildung 21: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole Hydrochlorid

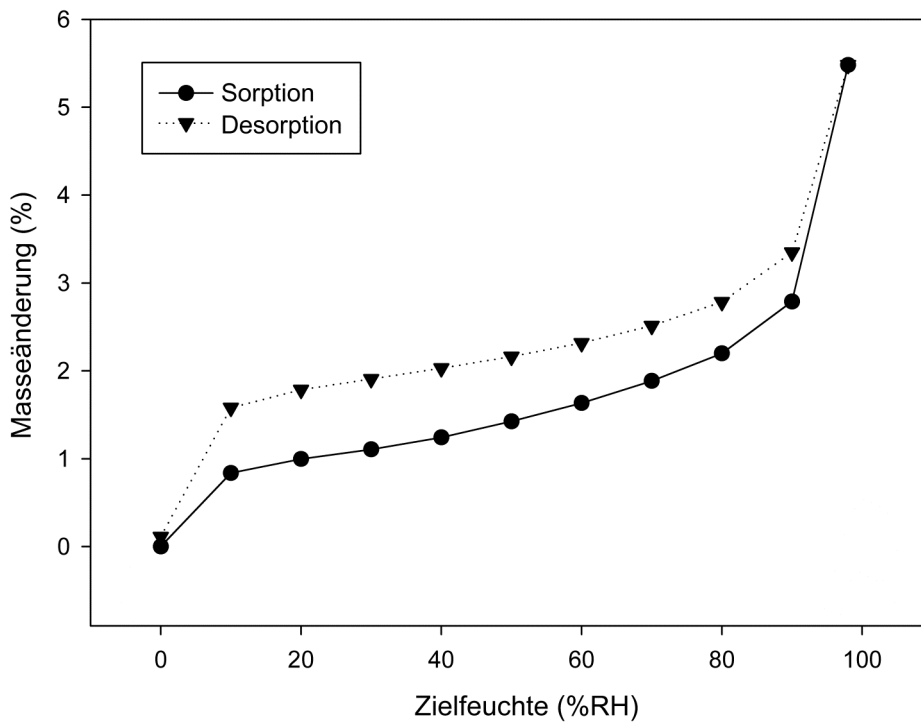


Abbildung 22: DVS-Diagramm von Albendazole Hydrochlorid

5.5 Albendazole Mesylat

Mit Hilfe der Ionenchromatographie wurde ein Mesylatgehalt von 26,4% bestimmt, dies liegt sehr nahe am berechneten Wert von 26,8%. In der XRPD wurden scharfe Beugungsmuster gemessen, dies ist ein Indiz für gute Kristallinität. Auch in der ^{13}C Festkörper-NMR wurden schmale, eindeutig zuzuordnende Peaks gemessen, dies bestätigt die gute Kristallinität, die beste aller Albendazole-Salze. Die REM-Aufnahmen zeigen säulenförmige Kristalle (Abb. 23) mit einer Länge von 1 bis 10 μm . Diese Kristalle agglomerieren zu größeren Partikeln (Abb. 24) mit einer Größe von 20 bis 100 μm . Die per Laserbeugung gemessene Partikelgrößenverteilung zeigt drei Maxima. Die ersten beiden Maxima korrespondieren zum Durchmesser und der Länge der Primärpartikel von durchschnittlich 1,5 und 6,5 μm . Das dritte Maximum korrespondiert zu großen Agglomeraten und liegt bei 300 μm . Die spezifische Oberfläche des Mesylat-Salzes ist 7,18 m^2/g , und ist somit die höchste Oberfläche aller betrachteten Albendazole-Salze. Im Zusammenhang mit den sehr großen Sekundärpartikeln verwundert die große Oberfläche etwas, sie kann aber eindeutig auf die in den REM-Aufnahmen sichtbare ausgeprägte Porosität der Agglomerate zurückgeführt werden.



Abbildung 23: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Mesylat

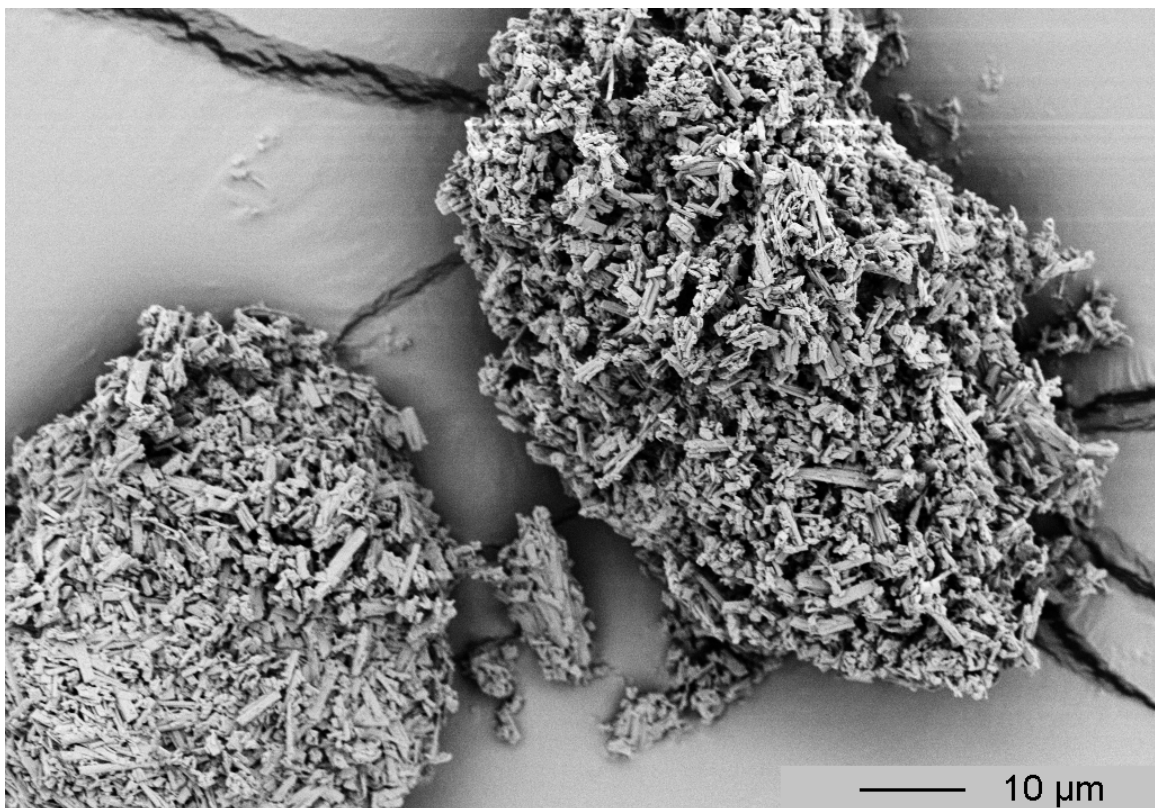


Abbildung 24: REM-Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Mesylat

In der TGA (Abb. 25) ist kein Massenverlust bis zum Schmelzpunkt bei 146°C detektierbar. In der DSC (Abb. 25) wurde die zugehörige Schmelzenthalpie zu 80 J/g gemessen. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur ist ein langsamer, aber kontinuierlicher Massenverlust in der TGA sichtbar, dieser ist durch Zersetzung verursacht und erreicht bei 220°C 18,5%. In der DVS (Abb. 26) wird eine kontinuierliche Wasseraufnahme zwischen 20 und 80% rH gemessen, der Feuchtegehalt steigt von 0,13 auf 1,22%. Im Sorptions-Desorptions-Zyklus ist keine nennenswerte Hysterese erkennbar, ein klares Zeichen dafür, dass die Wasseraufnahme auf Physisorption zurückgeht. Eine Wasserbestimmung nach Karl Fischer liefert einen Wassergehalt von 0,4%. Zusammengenommen ergeben die Ergebnisse von TGA, DVS, IC und und KFT ein deutliches Bild, Albendazole Mesylat liegt bei Umgebungsbedingungen als Anhydrat vor.

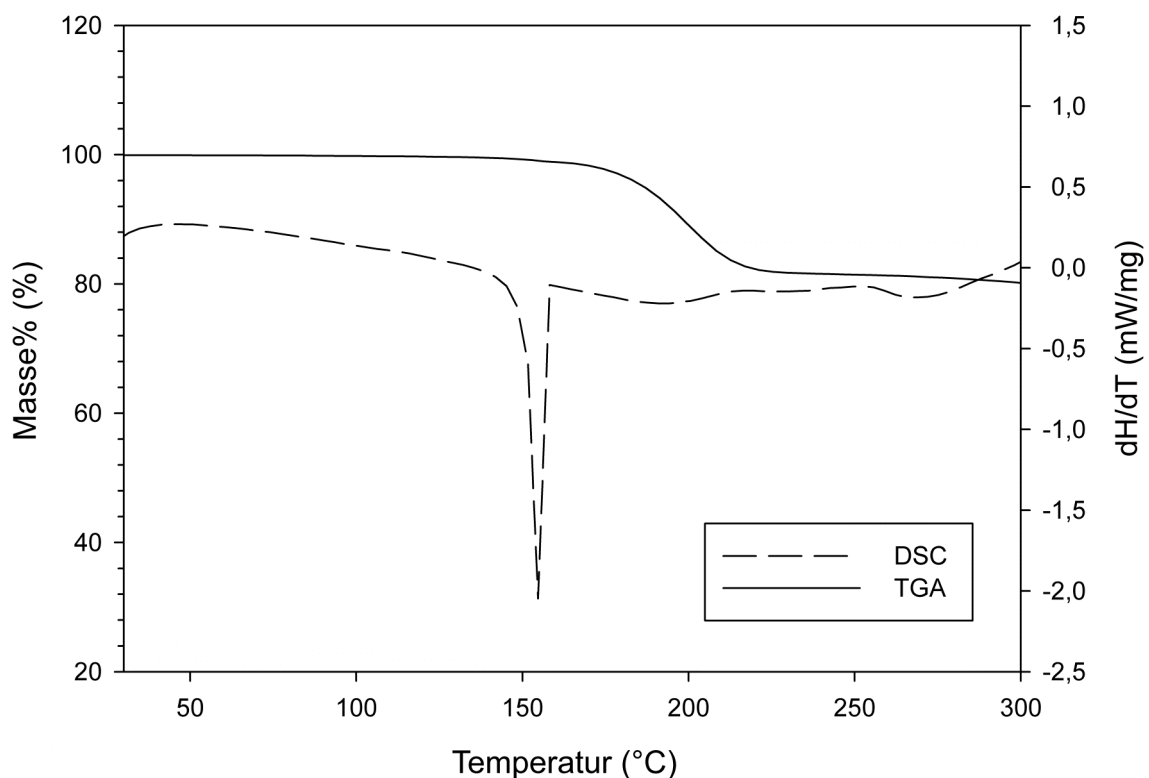


Abbildung 25: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole Mesylat

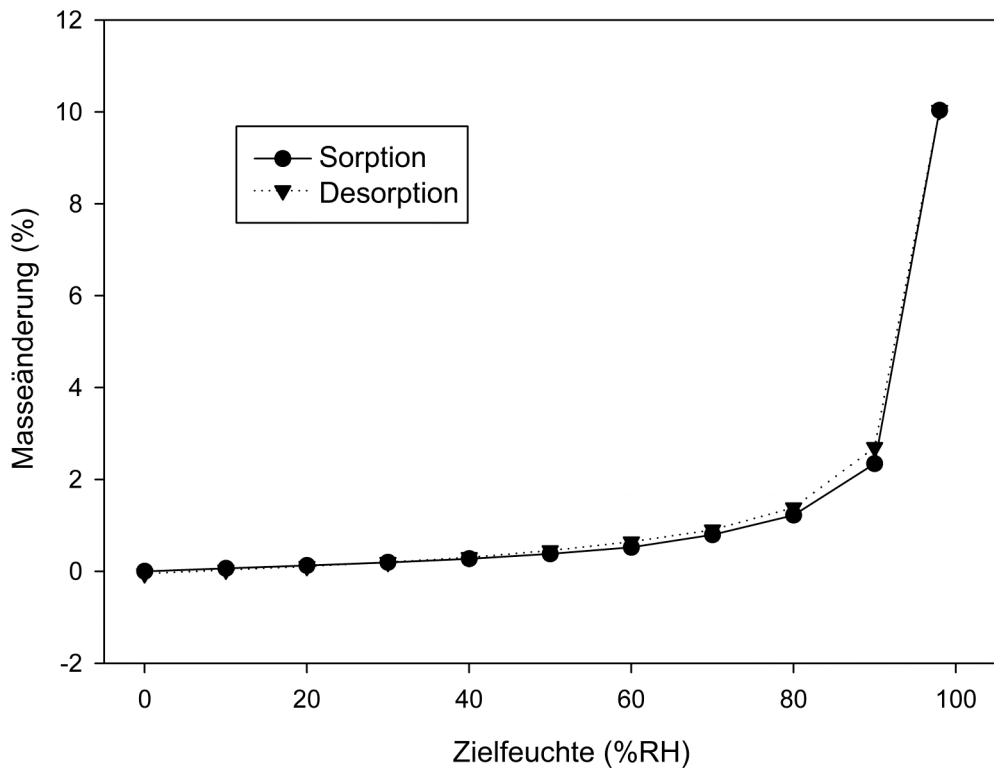


Abbildung 26: DVS-Diagramm von Albendazole Mesylat

5.6 Albendazole Sulfat

Durch Ionenchromatographie konnte der Sulfatgehalt des Materials zu 14,0% bestimmt werden. Der berechnete Wert für den Sulfatgehalt der Anhydratform von Albendazole Sulfat ist 15,3%, für das Trihydrat sinkt dieser auf 14,1%. Die XRPD des Sulfats zeigt deutlich breitere Peaks im Vergleich zu den anderen Albendazole Salzen, dies deutet auf schlechtere Kristallinität hin. Auch im ^{13}C NMR-Festkörperspektrum sind vergleichsweise breite Peaks zu sehen. Zusätzlich haben die den aliphatischen Molekülgruppen zugeordneten Peaks, welche bei niedrigeren chemischen Verschiebungen zu finden sind, teilweise eine Doppelpeakstruktur. Dies deutet auf Verunreinigungen, schlechtere Kristallinität, Fehlordnung, Polymorphie oder amorphen Anteil hin. Die REM-Aufnahmen zeigen, dass das Sulfat aus plättchenförmigen Primärpartikeln (Abb. 27) besteht. Diese haben einen Durchmesser zwischen 1 und 10 μm . Diese Plättchen sind zu Sekundärpartikeln (Abb. 28) mit Größen zwischen 20 und 100 μm agglomeriert. Die durch Laserbeugung bestimmte Partikelgrößenverteilung zeigt zwei Maxima, eines bei 6 und eines bei 50 μm . Die Maxima können den mittleren Größen von Primärpartikeln und Sekundärpartikeln zugeordnet werden. Durch Stickstoffadsorption nach BET wurde die spezifische Oberfläche des Sulfats zu 4,54 m^2/g bestimmt.

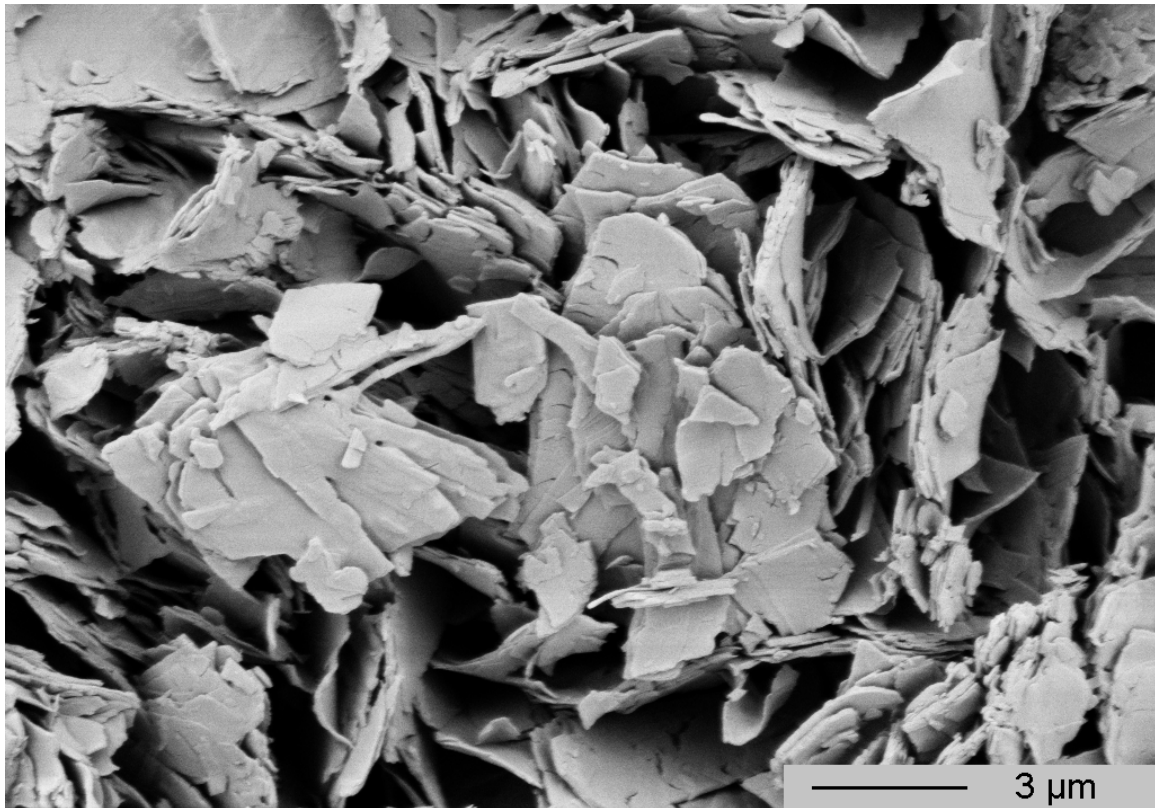


Abbildung 27: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Sulfat

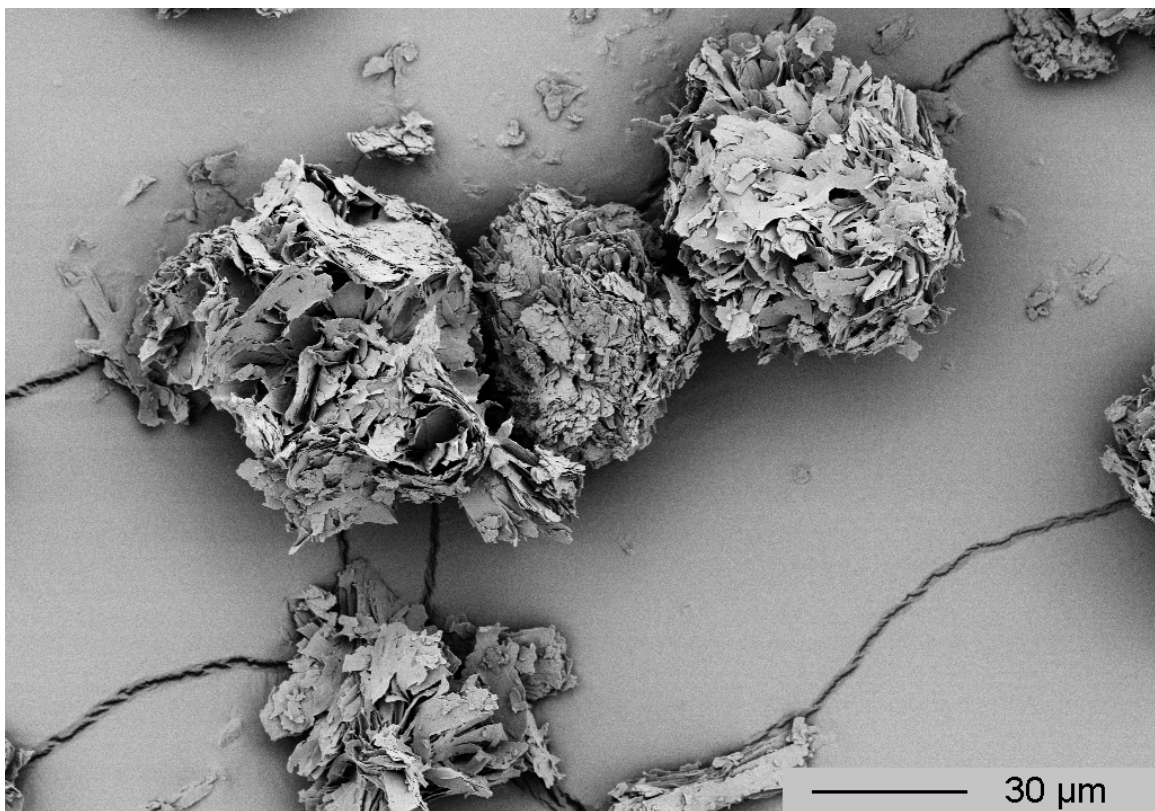


Abbildung 28: REM-Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Sulfat

Die DSC (Abb. 29) zeigt endotherme Ereignisse bei 90°C (173 J/g), 141°C (12 J/g), 164°C (7 J/g) und 170°C (3 J/g). und ein exothermes Ereignis bei 127°C (25 J/g). Die TGA (Abb. 29) zeigt einen Masseverlust von 6,4% bis 90°C. Dieser kann mit dem ausgeprägten endothermen Ereignis in der DSC zu einem Dehydrationsereignis kombiniert werden. Ab 120°C zeigt die TGA einen kleinen, aber kontinuierlichen Verlust an Masse an, dieser erreicht bei 140°C immerhin 1,5%. Bei Temperaturen über 140°C verstärkt sich dieser Massenverlust weiter. Der Beginn des Massenverlustes korrespondiert zu dem exothermen Ereignis in der DSC.

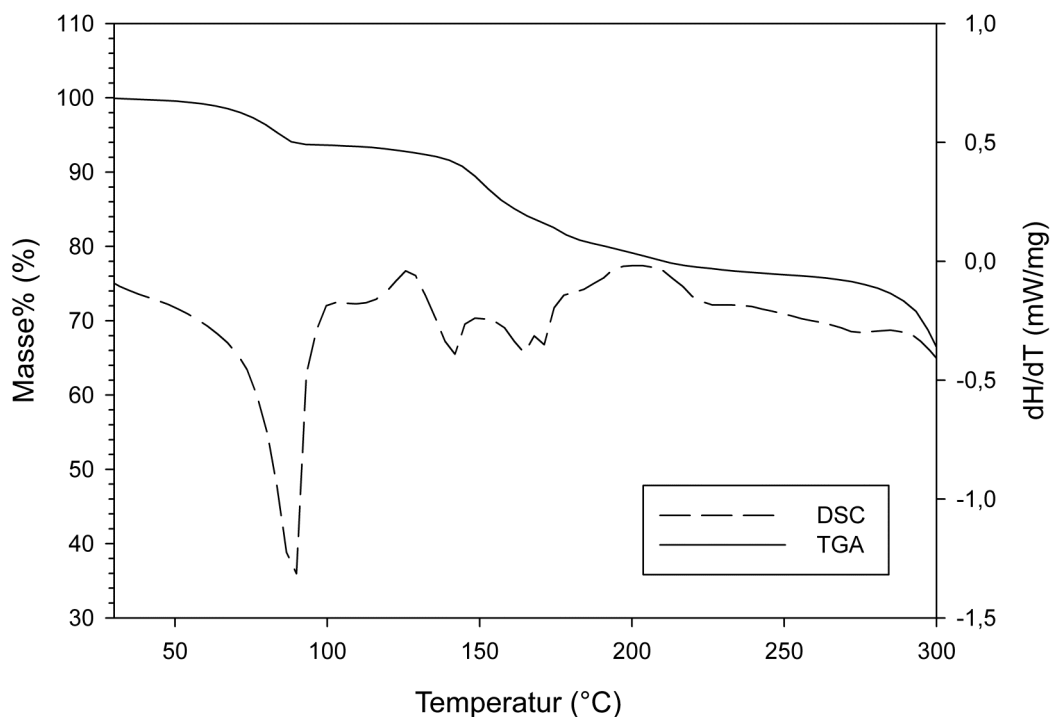


Abbildung 29: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole-Sulfat

Für das Sulfat wurde zum besseren Verständnis des Temperatur-Feuchte-Festkörperverhaltens eine XRPD bei variabler Temperatur durchgeführt. Bei dieser

Messung zeigten sich drei verschiedene kristalline Phasen. Die erste Phase existierte von Raumtemperatur bis 95°C, die zweite Phase von 95°C bis 125°C. Die dritte Phase lag von 125°C bis 145°C vor. Bei Temperaturen oberhalb von 145°C wurden keine Beugungsreflexe mehr gemessen, die Substanz war nicht mehr kristallin, sondern geschmolzen. Die Festkörperform unterhalb 95°C ist ein Hydrat, dies wird durch den Masseverlust in der TGA bei 90°C bestätigt. Zwischen 95°C und 125°C ist das Material kristallin, die Feuchtigkeit ist verdampft, der Stoff liegt als Anhydrat vor. Das Röntgenbeugungsmuster zeigt zwischen 125°C und 145°C nur einen starken und zwei schwache Reflexe, dies sind für einen organischen Kristall auffallend wenige Reflexe. Daher wurde ein ¹H NMR Spektrum einer auf 135°C erhitzten Probe aufgenommen. Im Spektrum waren deutlich Zersetzungsprodukte zu sehen. Das ¹H NMR Spektrum einer auf 160°C erhitzten Probe zeigte nur noch eine Mischung aus Ursprungssubstanz und Zersetzungsprodukten. Das exotherme Ereignis bei 127°C zusammen mit dem einsetzenden Masseverlust und den gemessenen Zersetzungsprodukten deuten auf eine chemische Zersetzungsreaktion hin. Diese könnte auch die Änderung der Festkörperform auslösen. Möglicherweise ist die Ursprungssubstanz bereits geschmolzen und die gemessenen Reflexe gehen auf die Zersetzungsprodukte zurück.

In der DVS (Abb. 30) wurde deutliche Feuchtesorption zwischen 20% rH und 80% rH festgestellt, der Wassergehalt stieg von 1,0% auf 3,6%. Der Sorptions-Desorptions-Zyklus zeigte eine ausgeprägte Hysterese. Während der Desorption lag der Wassergehalt bei 20% rH bei 3,6%. Diese Ergebnisse untermauern das Resultat der mit variabler Temperatur durchgeführten XRPD-Messung, dass die bei Umgebungsbedingungen vorliegende Form ein Hydrat ist. Eine Wasserbestimmung

nach Karl Fischer lieferte einen Wassergehalt von 7,1%. Somit haben verschiedene Methoden unterschiedliche Werte für den Wassergehalt geliefert. Die Ergebnisse von TGA und KFT liegen noch vergleichsweise dicht zusammen, der per DVS bestimmte Wassergehalt ist aber deutlich niedriger. Dies kann dadurch ausgelöst sein, dass das Wasser stark im Kristall gebunden ist, und ein vollständiges Trocknen in der DVS bei 25°C nicht möglich ist. Für die Monohydrat Form von Albendazole Sulfat wurde ein Wassergehalt von 2,8% berechnet, für das Dihydrat 5,4% und für das Trihydrat 7,9%. Das relativ komplexe Temperatur-Feuchte-Verhalten des Sulfat Salzes von Albendazole würde weitere Untersuchungen benötigen, um alle Zusammenhänge vollständig zu erklären und zu charakterisieren. Die vorliegenden Ergebnisse legen das Vorhandensein des Di- oder Trihydrats bei Umgebungsbedingungen nahe.

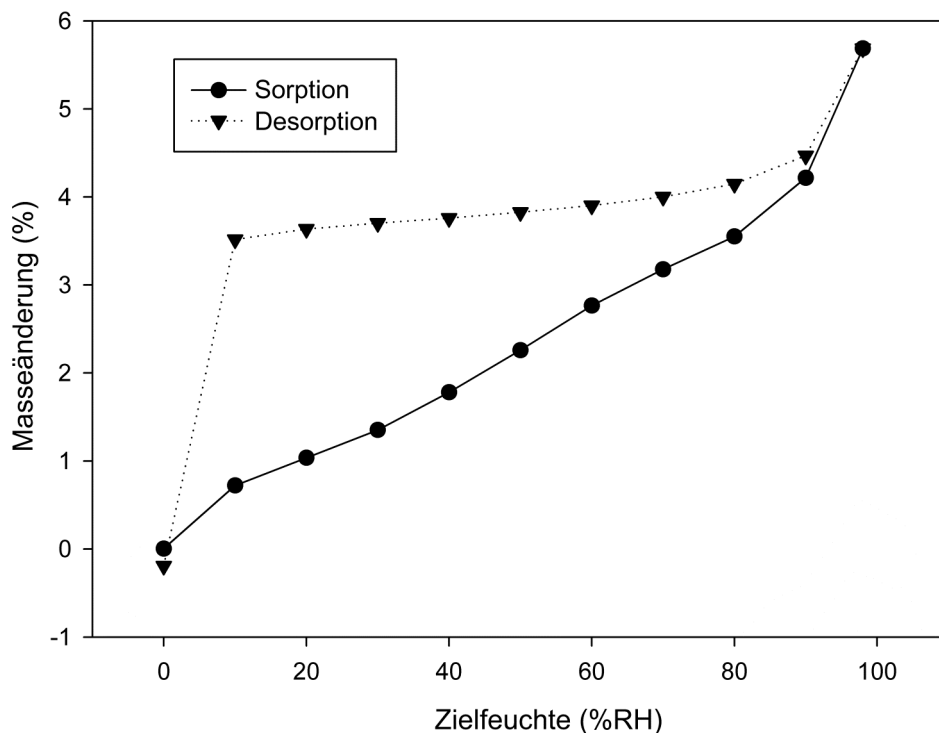


Abbildung 30: DVS-Diagramm von Albendazole Sulfat

5.7 Albendazole Tosylat

Der durch Ionenchromatographie festgestellte Tosylatgehalt ist mit 36,6% etwas niedriger als der kalkulierte Wert von 39,6%. Die XRPD zeigt scharfe Reflexe, dieser Hinweis auf gute Kristallinität wird durch die auf den REM-Aufnahmen gezeigten plättchenförmigen Partikel gestützt. Auch das ^{13}C Festkörper-NMR Spektrum zeigt schmale und scharfe Peaks und damit gute Kristallinität. Auf den REM-Aufnahmen (Abb. 31) sind zwei Kategorien von Primärpartikeln sichtbar. Zum einen Plättchen mit einer Dicke zwischen 1 und 10 μm und einem Durchmesser von 5 bis 200 μm . Die zweite Kategorie von Primärpartikeln besteht aus sehr feinen Partikeln mit einer Größe von ungefähr 1 μm . Zusammen formen diese beiden Kategorien von Primärpartikeln Agglomerate (Abb. 32) mit Größen zwischen 30 und 200 μm . Die Partikelgrößenverteilung zeigt zwei schwach ausgeprägte und ein stärker ausgeprägtes Maximum. Die schwächeren Maxima liegen bei 1 und 200 μm , das stärkere Maximum bei 11 μm . Das Tosylat weist eine niedrige spezifische Oberfläche von lediglich 0,91 m^2/g auf.

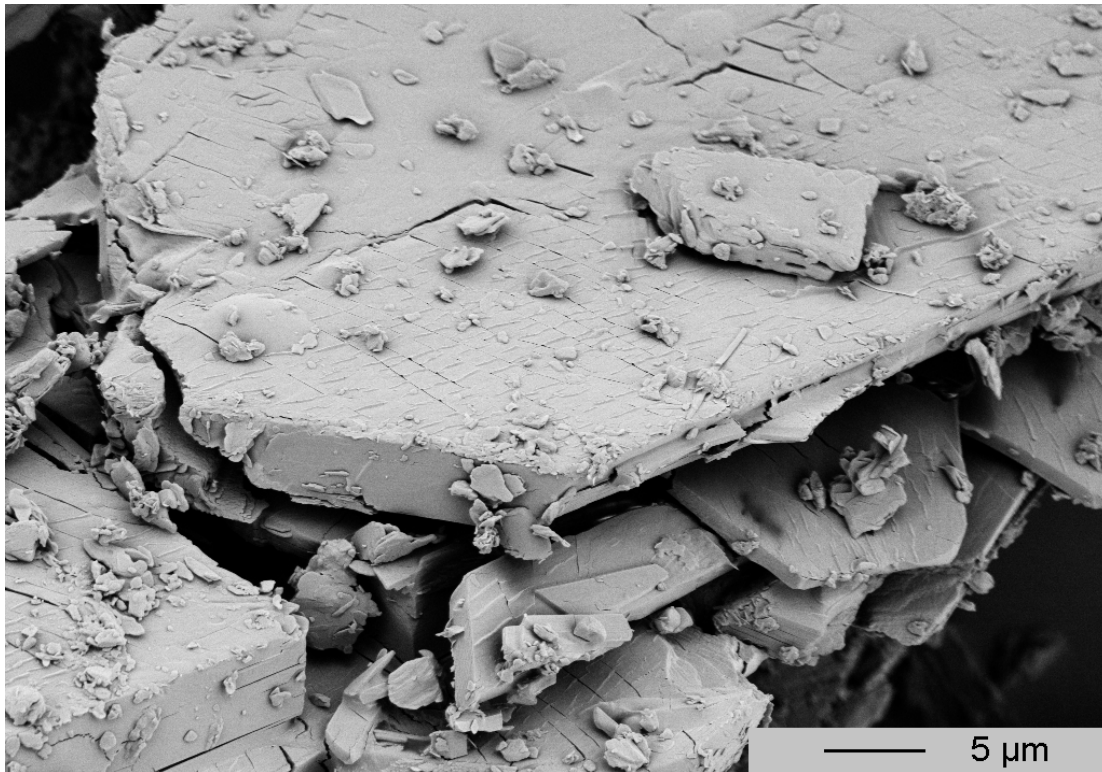


Abbildung 31: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat

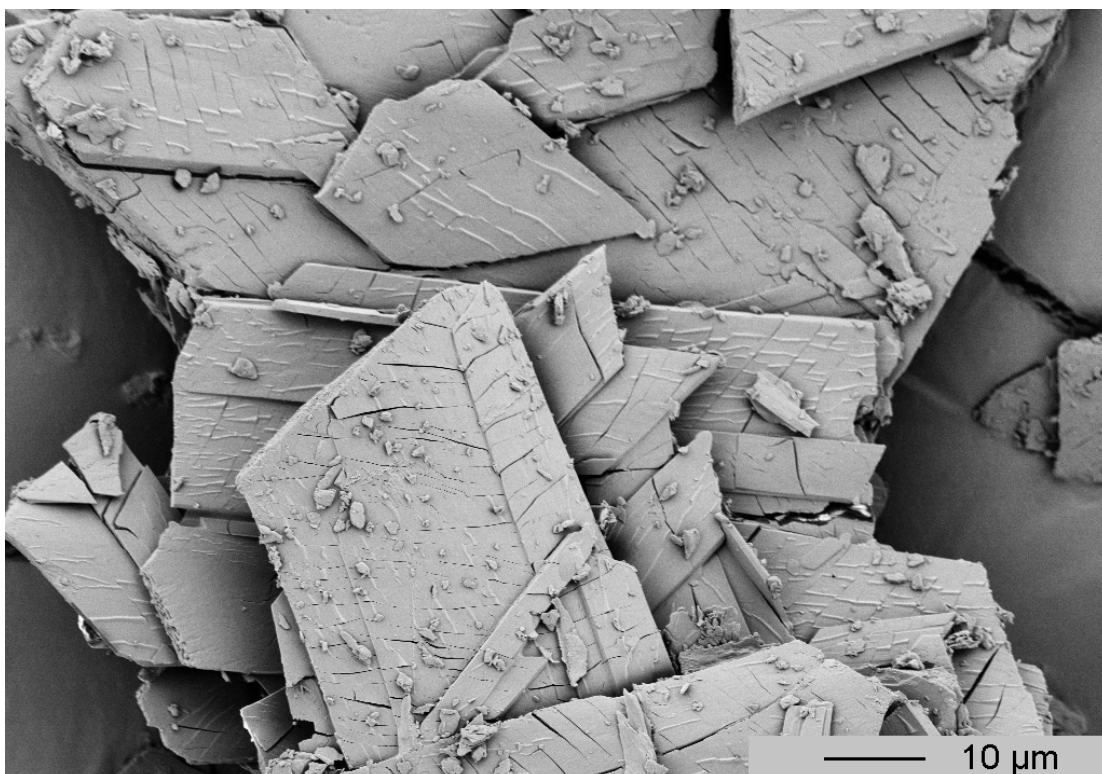


Abbildung 32: REM-Aufnahme von agglomerierten Partikeln von Albendazole Tosylat

In der TGA (Abb. 33) ist ein Masseverlust von 2,8% bis 110°C sichtbar, dabei handelt es sich höchstwahrscheinlich um Wasser. In der DSC (Abb. 33) ist bei 180°C der Schmelzpunkt zu sehen, die TGA zeigt einen zugehörigen Masseverlust von 14,8%, ausgelöst durch Zersetzung. In der DVS (Abb. 34) wird eine Feuchteadsorption von 1,1% bei 20% rH gemessen, diese steigt lediglich leicht an und beträgt 1,3% bei 80% rH. Im Adsorptions-Desorptions-Zyklus ist keine Hysterese erkennbar. Eine Wasserbestimmung nach Karl Fischer lieferte einen Wassergehalt von 1,6%. In einer mit variabler Temperatur durchgeführten XRPD Messung wurden zwei unterschiedliche kristalline Phasen detektiert. Die erste Phase existierte bei Temperaturen unterhalb 75°C, die zweite von 75°C bis zum Schmelzpunkt. Die Diffraktogramme der beiden Phasen unterscheiden sich jedoch lediglich durch einen starken Reflex, der Rest der Diffraktogramme bleibt bis auf kleine thermische Verschiebungen identisch. Vermutlich handelt es sich bei Albendazole Tosylat um ein isomorphes Hydrat. Die Verdampfung von Wasser aus dem Kristallgitter führt nicht zu einer kompletten Umordnung des Kristalls, sondern lediglich zu kleinen Änderungen.

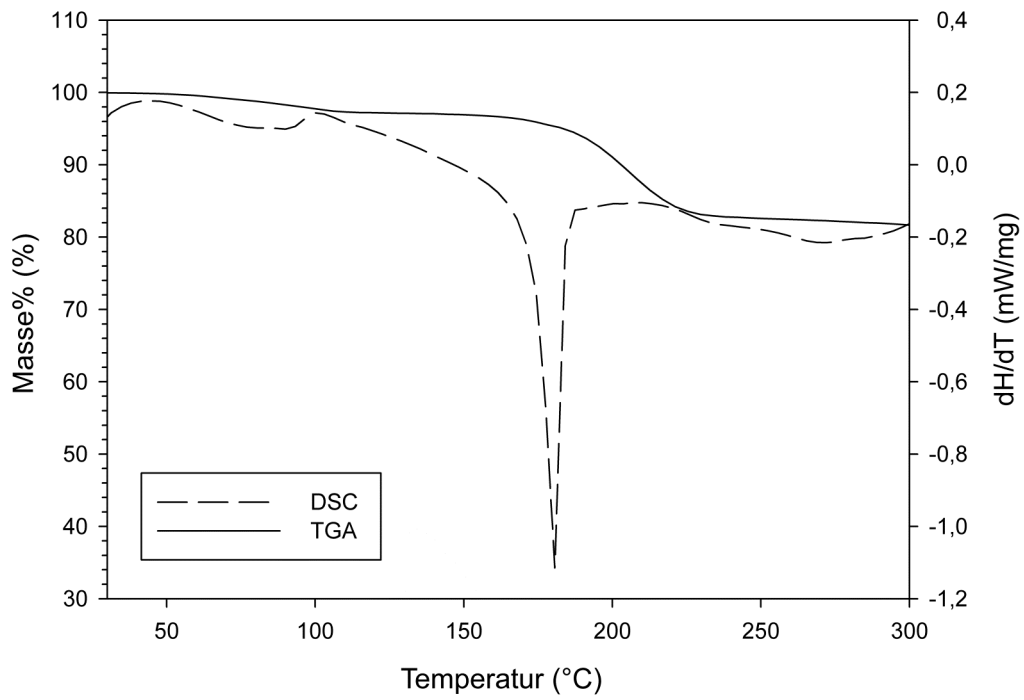


Abbildung 33: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole-Tosylat

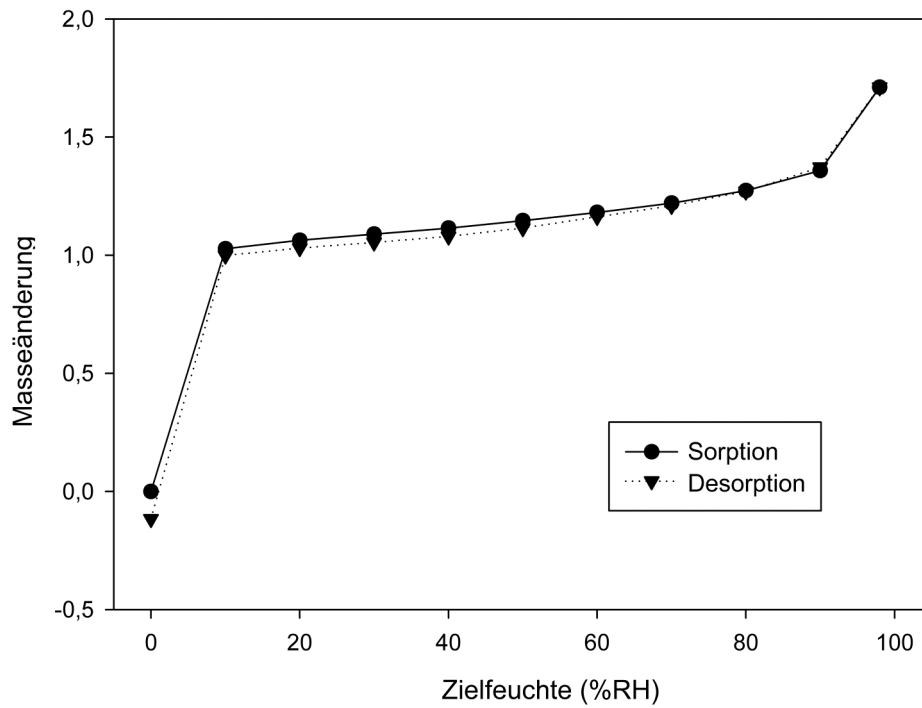


Abbildung 34: DVS-Diagramm von Albendazole Tosylat

5.8 Dissolution

Dissolutionversuche mit der freien Base und vier Salzformen wurden in drei verschiedenen Medien durchgeführt. Die eingebrachte Menge entsprach immer 200 mg Wirkstoffgehalt auf 500 ml Medium.

Wasser: Bei in Reinstwasser durchgeführten Auflösungsexperimenten (Abb. 35) lösten sich alle getesteten Formen von Albendazole nur zu einem geringen Anteil auf. Die schlechtesten Auflösungseigenschaften zeigte die freie Base, sie löste sich nur zu 0,5% auf. Am Ende des Auflösungsperiments nach 2 Stunden lag der pH-Wert bei 7,0. Auch Albendazole Tosylat löst sich nur zu einem geringen Anteil auf, nach zwei Stunden sind lediglich 2,2% gelöst. Der pH-Wert lag deutlich saurer bei 3,3. Albendazole Mesylat und Sulfat zeigen sehr ähnliche Auflösungsprofile, der gelöste Anteil nach zwei Stunden lag bei 3,0% für das Mesylat bzw. 2,7% für das Sulfat und damit geringfügig höher als beim Tosylat. Der pH-Wert nach zwei Stunden Auflösung lag beim Mesylat bei 3,3, beim Sulfat minimal niedriger bei 3,2. Das Hydrochlorid zeigt klar die besten Auflösungseigenschaften in Reinstwasser. Der gelöste Anteil lag nach zwei Stunden bei 6,1%, der zugehörige pH-Wert lag bei 3,1.

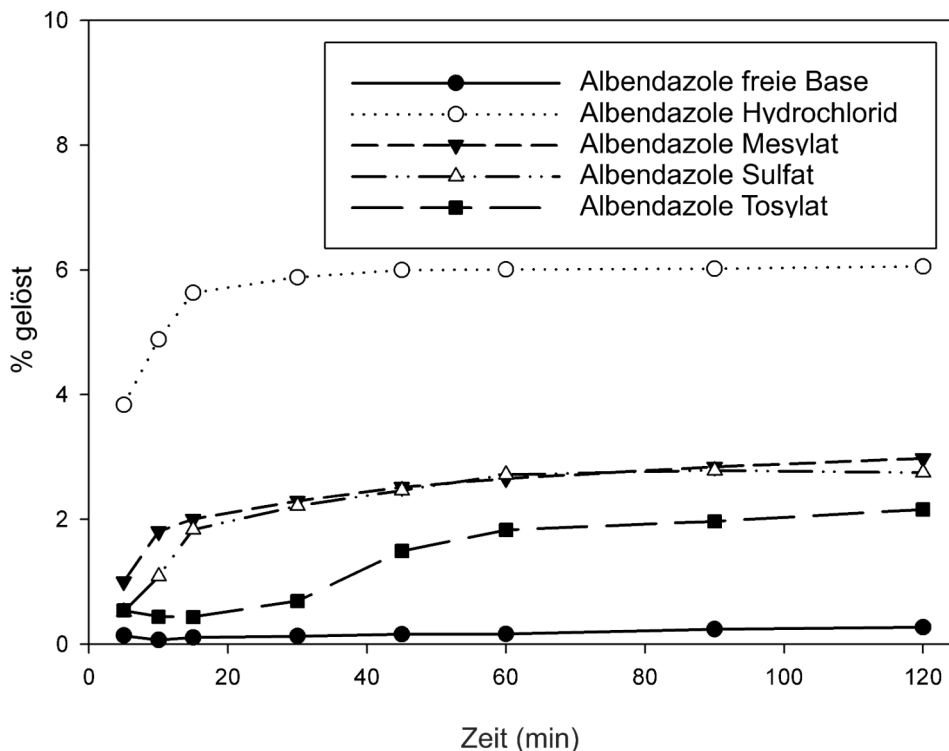


Abbildung 35: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in Reinstwasser

Acetatspuffer pH 4,5: In Acetatspuffer bei pH 4,5 lösen sich die verschiedenen Albendazole Formen innerhalb von zwei Stunden nur zu einem geringen Anteil auf (Abb. 36). Auch in diesem Medium zeigt die freie Base die schlechtesten Auflösungseigenschaften. Nach zwei Stunden hat sich weniger als 0,2% gelöst, der pH-Wert ist erwartungsgemäß konstant geblieben. Die Salzformen haben zwar alle einen größeren freigesetzten Anteil, dieser ist aber immer noch recht gering. Das Tosylat Salz zeigt die langsamste Auflösung, der gelöste Anteil nach zwei Stunden liegt bei 2,5%. Das Hydrochlorid hat denselben gelösten Anteil nach zwei Stunden, allerdings löste es sich deutlich schneller auf. Nach fünf Minuten waren bereits 2,3%

des Hydrochlorids in Lösung, während es zum selben Zeitpunkt beim Tosylat lediglich 0,5% waren. Albendazole Sulfat hat einen leicht höheren gelösten Anteil mit 3,0% nach zwei Stunden. Das Mesylat hat mit 2,9% einen sehr ähnlichen gelösten Anteil nach zwei Stunden, allerdings löste sich das Mesylat sehr schnell auf, und hatte beim ersten Messzeitpunkt von fünf Minuten eine leichte Übersättigung mit 3,4% gelöstem Anteil. Die Konzentration an gelöstem Albendazole Mesylat sank in den folgenden zwei Stunden langsam auf den genannten Endwert. Der pH-Wert für das Hydrochlorid lag nach zwei Stunden bei 3,6, die Lösungen aller anderen Salze hatten einen pH-Wert von 3,2.

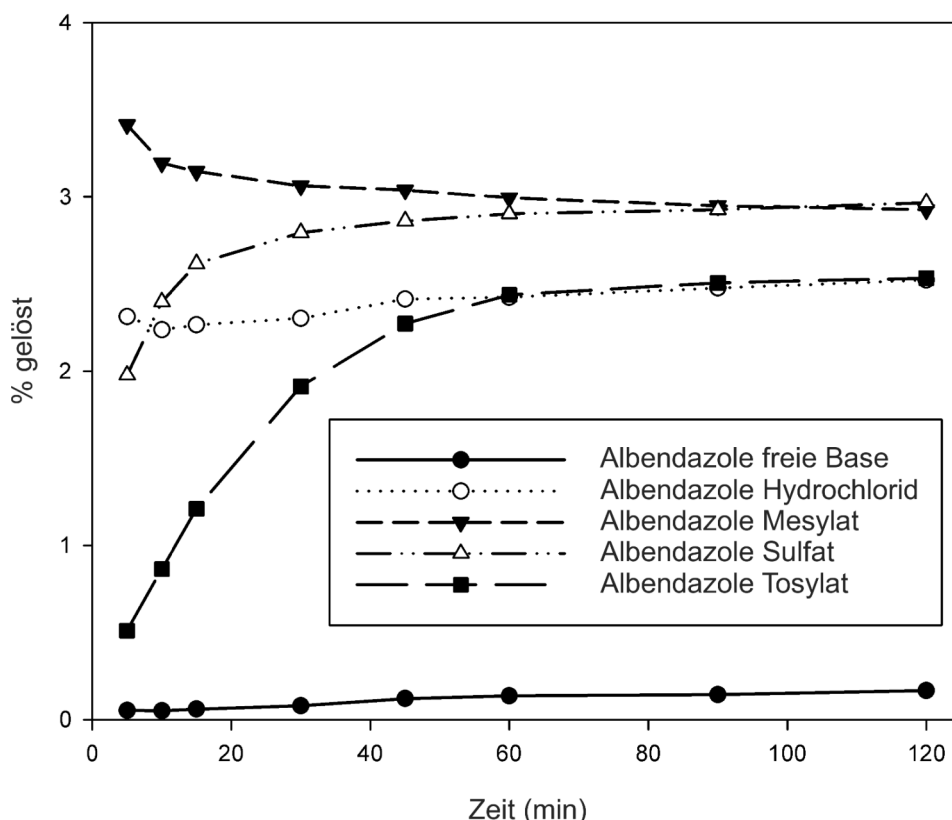


Abbildung 36: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in 0,002 molaren Acetatpuffer mit einem pH-Wert von 4,5

Salzsäuremedium pH 1,2: Wie erwartet zeigen alle Albendazole Formen die besten Auflösungsergebnisse (Abb. 37) im Salzsäuremedium bei pH 1,2. Wie in den anderen Medien zeigt auch im Salzsäuremedium die freie Base den niedrigsten gelösten Anteil nach zwei Stunden. Mit 14,1% ist er aber deutlich höher als in den anderen beiden Medien. Das Hydrochlorid Salz, welches in den anderen beiden Medien mit die besten Eigenschaften zeigte, hat im Salzsäuremedium im Vergleich mit den anderen Salzen einen niedrigen gelösten Anteil von 60%. Dieser kann dem im Salzsäuremedium vorhandenen Eigenioneneffekt des Chlorid-Ions zugeschrieben werden. Das Tosylat Salz zeigt deutlich bessere Eigenschaften, auch wenn es sich zunächst langsamer auflöst erreicht der gelöste Anteil nach zwei Stunden 91%. Das Sulfat Salz zeigt schnelle Auflösung, bereits nach fünf Minuten sind 66% gelöst. Nach zwei Stunden war es mit 96% quasi komplett gelöst. Das Mesylat Salz zeigt nahezu sofortige Auflösung. Nach fünf Minuten waren bereits 93% gelöst, nach zwei Stunden lag es komplett gelöst vor.

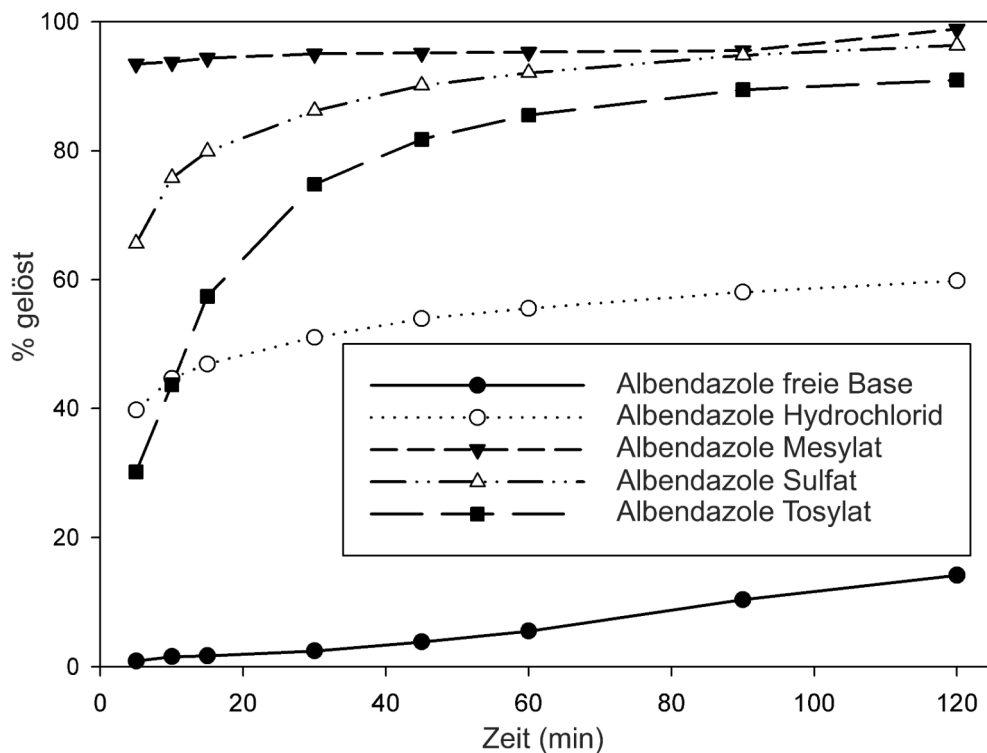


Abbildung 37: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in Salzsäuremedium mit einem pH-Wert von 1,2

5.9 Vergleich der Dissolutionsergebnisse von Albendazole mit der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche

Zum Vergleich der Partikelgrößenverteilung (Abb. 38) ist die maximale Korngröße der feinsten 10% ($d(0,1)$), der feinsten 50% ($d(0,5)$) und der feinsten 90% ($d(0,9)$) in Tabelle 5 zusammengestellt. Es zeigt sich, dass der Anteil des Feinkorns für die freie Base und alle Salzformen ($d(0,1)$) in einem engen Bereich von 0,7 bis 1,8 μm liegt. Zusammengefasst liegt die freie Base als das feinste Pulver vor, danach kommen das Sulfat und das Tosylat. Die durchschnittliche Partikelgröße des Mesylats ist deutlich größer, und das Hydrochlorid hat die größte durchschnittliche Partikelgröße. Die spezifische Oberfläche ist mit der Ausnahme des Mesylats in derselben Reihenfolge

anzuordnen. Aufgrund der sehr offenen Agglomerate des Mesylats ist die Oberfläche sehr groß, die zweithöchste nach der freien Base. Danach kommen das Sulfat, dann mit größerem Abstand das Tosylat und zuletzt das Hydrochlorid. Das schlechte Auflösungsverhalten der freien Base ist also nicht auf eine zu kleine Oberfläche, bzw. ein zu grobes Pulver, zurückzuführen. Bei den Auflösungsversuchen war eine schlechte Benetzbarkeit des Pulvers sichtbar. Auch die spezifische Oberfläche der Salze lässt sich kaum mit dem Auflösungsverhalten der jeweiligen Salzform in Verbindung bringen. So hat das Tosylat zum Beispiel eine niedrige spezifische Oberfläche und zeigt auch im Vergleich mit den anderen Salzformen eine verlangsamte Auflösung, allerdings hat das Hydrochlorid eine noch kleinere Oberfläche und zeigt sowohl in Wasser als auch im Acetatpuffer eine mit dem Sulfat und dem Mesylat vergleichbar schnelle Auflösung. Die Partikelgröße und die spezifische Oberfläche können damit höchstens als die Auflösung beeinflussende Faktoren beschrieben werden, die Salzform an sich scheint jedoch einen weitaus größeren Einfluss auf das Auflösungsverhalten zu haben.

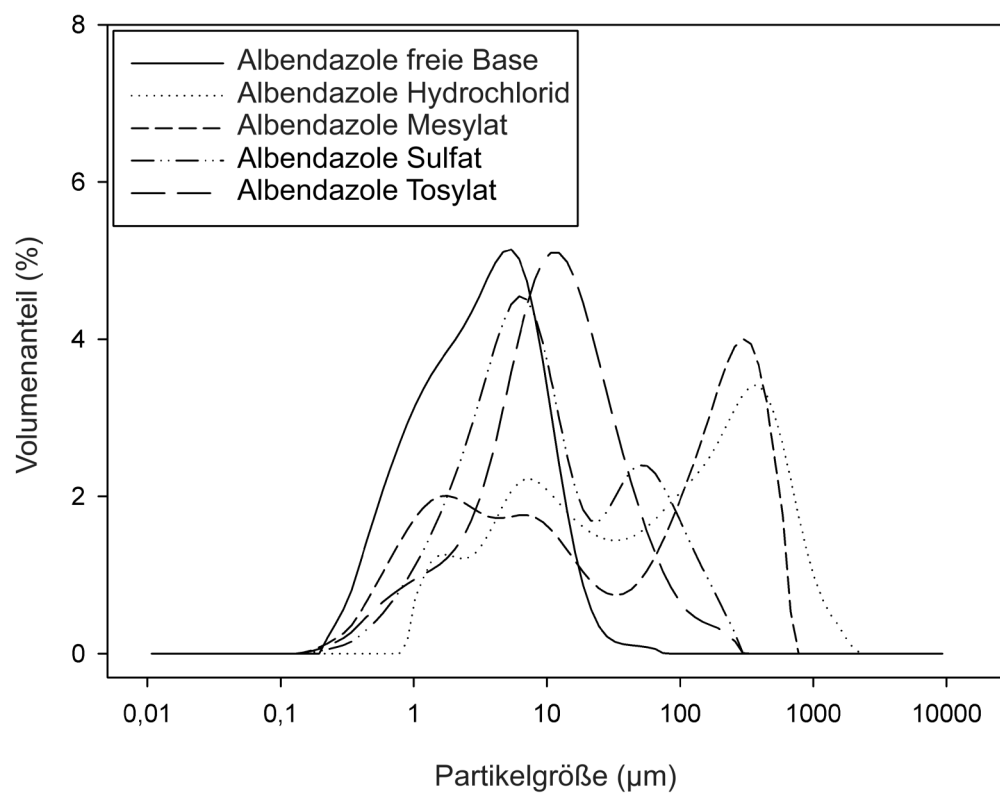


Abbildung 38: Partikelgrößenverteilung von Albendazole und den zugehörigen Salzformen

	d(0.1) (µm)	d(0.5) (µm)	d(0.9) (µm)	spez. Oberfläche (m ² /g)
Albendazole freie Base	0,7	3,2	10,5	7,97
Albendazole Hydrochlorid	3,1	74,2	568,0	0,67
Albendazole Mesylat	1,1	40,3	385,8	7,18
Albendazole Sulfat	1,7	8,1	78,6	4,54
Albendazole Tosylat	1,8	10,8	45,1	0,91

Tabelle 5: Vergleich der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche für Albendazole und die zugehörigen Salzformen

Kapitel 6: Salzbildung Dipyridamole

In diesem Kapitel finden sich die Ergebnisse der physikochemischen Charakterisierung von Dipyridamole und den mit Dipyridamole hergestellten Salzformen, sowie die Ergebnisse von mit diesen Stoffen durchgeführten Auflösungsversuchen.

6.1 pH-Löslichkeitsprofil Dipyridamole freie Base

Die Ergebnisse der pH-Löslichkeitsbestimmung der freien Base von Dipyridamole sind in Abbildung 39 dargestellt. Wie auch bei Albendazole wurde ein auf der Henderson-Hasselbalch-Gleichung beruhender Fit, $S(\text{pH})=S_0 \cdot (1+10^{(\text{pK}_s-\text{pH})})$, [aus Stahl & Wermuth (Herausgeber), 2002] mittels Origin Pro 8 durchgeführt. Die intrinsische Löslichkeit wurde zu $S_0=2,7\mu\text{g/ml}$ und der pK_s -Wert zu 6,5 berechnet. Der angepasste R^2 -Wert des Fits ist 0,997. Glomme et al. haben die intrinsische Löslichkeit von Dipyridamole mit einer miniaturisierten Shake-Flask-Methode zu $4,9\mu\text{g/ml}$ bestimmt [Glomme et al., 2004]. In der Literatur wird der pK_s -Wert mit 6,0 angegeben [Gu et al., 2005].

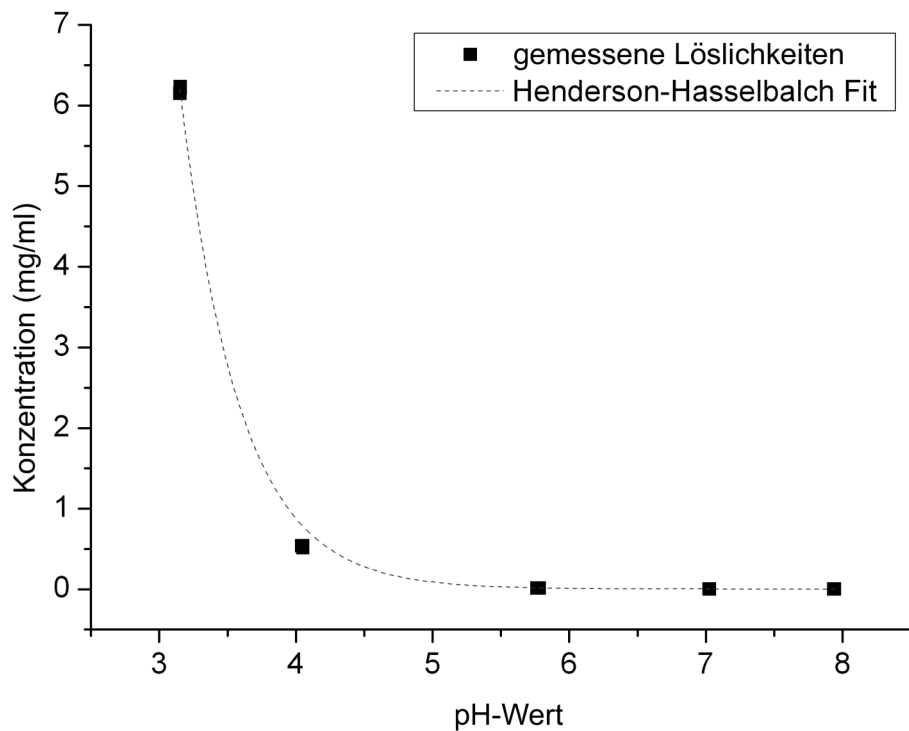


Abbildung 39: pH-Löslichkeit der freien Base von Dipyridamole

6.2 Identität der Salzformen

Auch für die Dipyridamole-Salzformen wurde die Identität anhand zahlreicher Techniken vergleichend geprüft. Die eingesetzten Techniken entsprechen den bereits unter der Charakterisierung der Albendazole-Salzformen beschriebenen Techniken.

6.2.1 NMR

In komplett deuterierter DMSO-Lösung durchgeführte ^1H -NMR und mit Feststoff durchgeführte ^{13}C -NMR Messungen von Dipyridamole und zugehörigen Salzformen haben die Identität der Salzformen bestätigt.

Die Peaklisten der ^1H -NMR von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen sowie das ^1H -NMR Spektrum der freien Base von Dipyridamole sind in den Anhängen zu finden. Das Spektrum der freien Base zeigt die vier zu den Hydroxylgruppen gehörenden Protonen bei einer Verschiebung von 4,67 ppm. Die acht bei einer Verschiebung von 4,06 ppm detektierten Protonen gehören zu den in Abbildung 40 mit 4 bezeichneten Atomen. Bei einer Verschiebung von 3,59 ppm wurden 16 Protonen detektiert, diese gehören zu den Kohlenstoffatomen 5 und 6. Man erkennt, dass es sich bei diesen beiden Peaks nicht um ein Singulett-Signal handelt, allerdings ist die Struktur zu schwach ausgeprägt, um die Peakstruktur zu erkennen und die Kopplungskonstanten zu berechnen. Die an die Hydroxylgruppen gebundenen Protonen sowie die an die Kohlenstoffatome 4, 5 und 6 gebundenen Protonen wurden bei den Salzformen in einem breiten, überlappendem Peak detektiert. Beim Hydrobromid-Salz wurde dieser Peak auch noch von einem Wasserpeak überlagert. Dies macht eine eindeutige Bestimmung der Peak- und Integrationsgrenzen schwierig. Die 12 Protonen, welche eine Verschiebung zwischen 1,74 und 1,51 ppm aufweisen, sind an die Kohlenstoffatome 7 und 8 gebunden. Das Spektrum des Mesylat-Salzes zeigt bei 2,31 ppm die drei Protonen der Methylgruppe des Mesylations als Singulett. Das Spektrum des Tosylats zeigt die vier Protonen der

Phenylgruppe bei 7,47 und 7,10 ppm. Die Protonen der Methylgruppe des Tosylations sind hingegen bei einer Verschiebung von 2,28 ppm zu finden.

Im Vergleich zur ^1H -NMR stellt sich die ^{13}C -NMR als mächtigeres Werkzeug zur Strukturbestimmung bei Dipyridamole und den damit gebildeten Salzformen heraus, da insbesondere für die Salzformen keine solch stark überlappenden Peaks die Auswertung erschweren. Alle Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren zeigen alle für Dipyridamole erwarteten Peaks. Besonders herausstechend ist der in Abbildung 40 mit 3 bezeichnete Peak. Dieser ist für alle Salzformen deutlich auseinander geschoben. Dies ist durch die im Vergleich zur ungeladenen Base reduzierte Symmetrie des protonierten Dipyridamole Kations ausgelöst. Das Spektrum des Hydrobromides zeigt weiterhin durch schwache Verunreinigungen ausgelöste Peaks zwischen 30 und 25 ppm. Die zu den Mesylat- und Tosylationen gehörenden Kohlenstoffatome sind ebenso in den entsprechenden Festkörperspektren erkennbar.

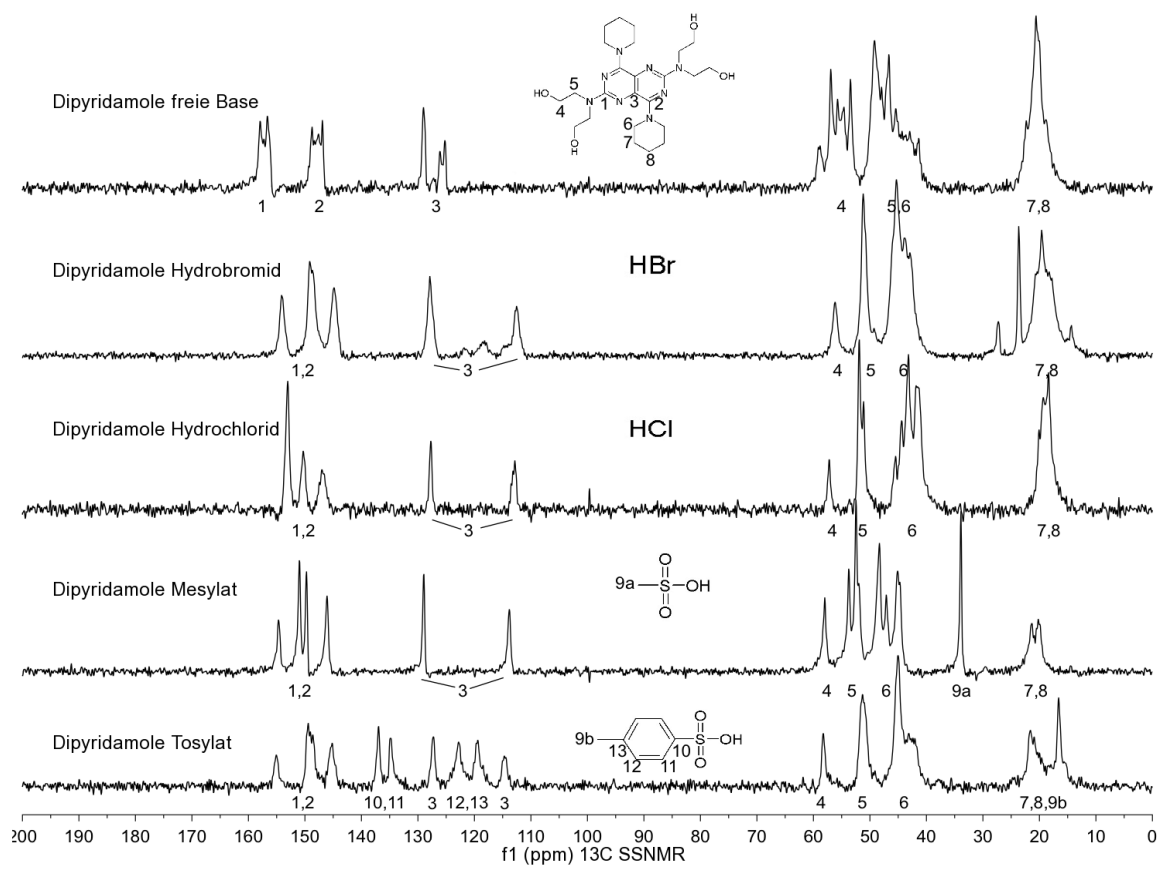


Abbildung 40: ¹³C-NMR Festkörperspektrum von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen

6.2.2 FT-IR und Raman-Spektroskopie

Die fouriertransformierten Infrarotspektren von Dipyridamole zeigen die für die entsprechenden funktionellen Gruppen zu erwartenden Peaks. Das Spektrum der freien Base zeigt einen Absorptionspeak mit Maximum bei 1534 cm^{-1} , dieser ist dem heteroaromatischen System zuzuordnen. Bei den Salzformen zeigt dieser Peak eine Verschiebung in Richtung höheren Wellenzahlen, für die verschiedenen Salzformen ist das Maximum zwischen 1542 und 1555 cm^{-1} zu finden. Das ungeladene Dipyridamole Molekül weist eine sehr hohe Symmetrie auf. Diese Symmetrie wird durch die im Zuge der Salzbildung stattfindende Protonierung reduziert. Dies führt zu zusätzlichen Absorptionsbanden in den Spektren der Salzformen. Zum Beispiel ist für alle Salzformen ein Peak zwischen 1625 und 1640 cm^{-1} sichtbar, das Spektrum der freien Base zeigt in diesem Bereich jedoch keinen Peak. Zwischen 2800 und 3400 cm^{-1} zeigen alle Spektren breite Peaks mit niedriger Intensität. Diese sind durch symmetrische und asymmetrische CH-Streckschwingungen der Piperidin-Ringe und der Methylen-Gruppen, sowie durch Vibrationen der OH-Gruppen, ausgelöst. In Abbildung 41 sind die entscheidenden Ausschnitte der Spektren dargestellt.

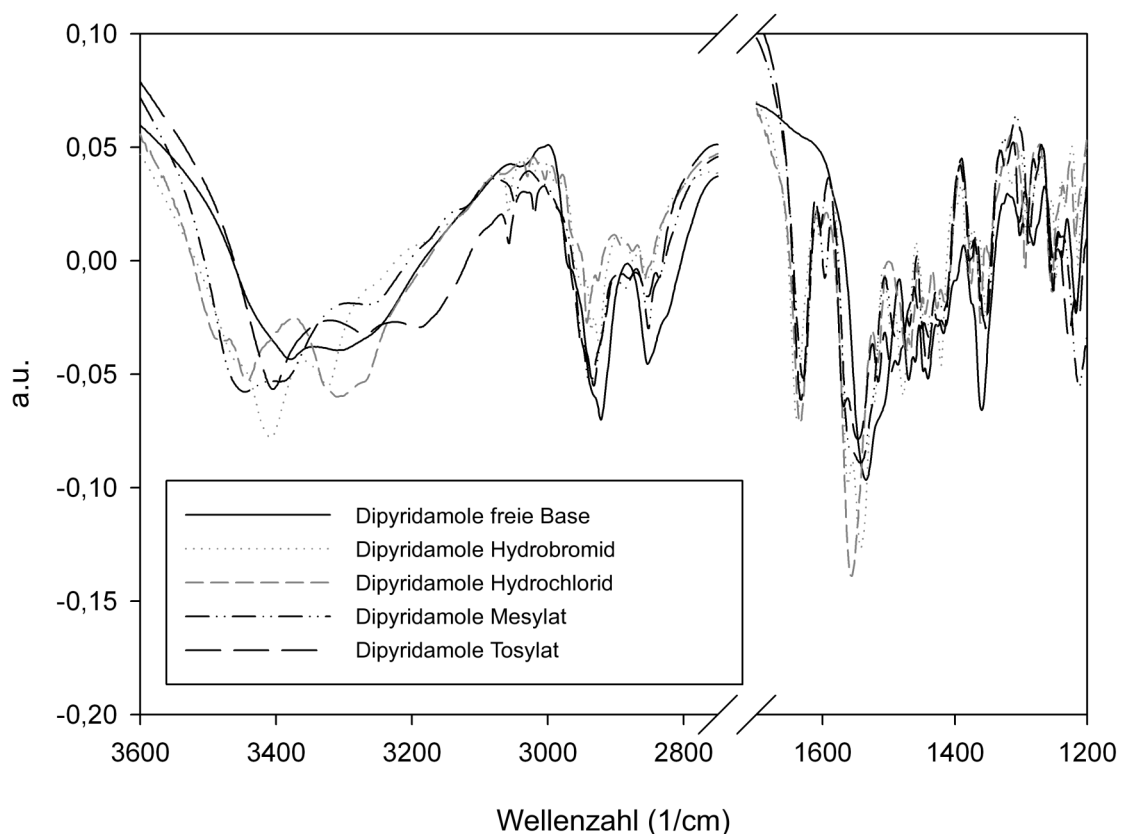


Abbildung 41: Ausschnitte der FT-IR Spektren von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen

Die Ramanspektren (Abb. 42) zeigen eine Verschiebung der Peakposition der Schwingungen des heteroaromatischen Systems von 1581 cm^{-1} für die freie Base zu ca. 1600 cm^{-1} für die Salzformen. Da die Symmetrie des Dipyridamole Moleküls durch die Salzbildung reduziert wurde, zeigen die Ramanspektren der Salzformen neue Peaks, die zu Schwingungsübergängen gehören, welche vorher nicht möglich waren. Dies zeigt sich zum Beispiel in den zwischen 1626 und 1641 cm^{-1} liegenden Peaks, die bei der freien Base nicht vorhanden sind.

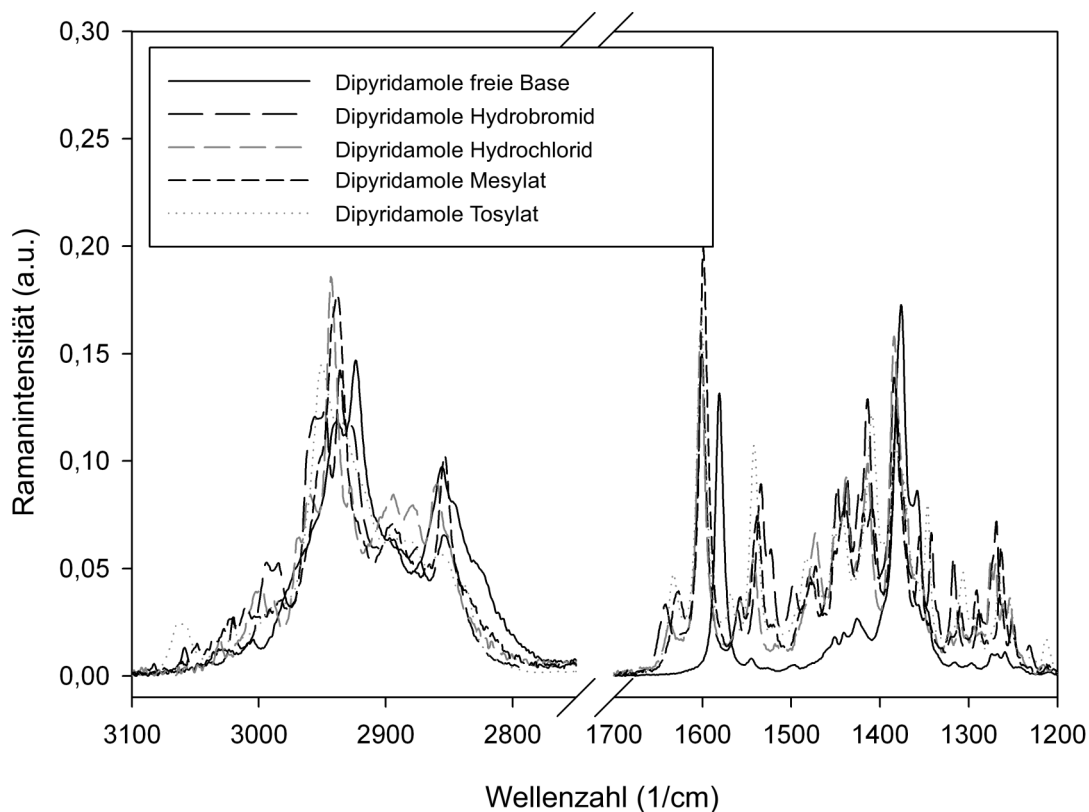


Abbildung 42: Ausschnitte aus den Raman-Spektren von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen

6.2.3 DSC

In Abbildung 43 sind die DSC-Kurven für Dipyridamole bzw. die Dipyridamole-Salze dargestellt. Die Schmelzpunkte der verschiedenen Substanzen liegen zwischen 145-168°C. Die Schmelzpunkte für freie Base und Hydrobromid Salz liegen beide bei 168°C, alle anderen Schmelzpunkte liegen bei deutlich unterscheidbaren Temperaturen. Der recht schwach ausgeprägte Schmelzpeak des Hydrochlorid Salzes bei 145°C ist in der Grafik etwas schwerer zu erkennen, beim stark ausgeprägten Peak bei ca. 190°C handelt es sich hingegen nicht um den Schmelzpeak, sondern um ein durch Zersetzung ausgelöstes Ereignis.

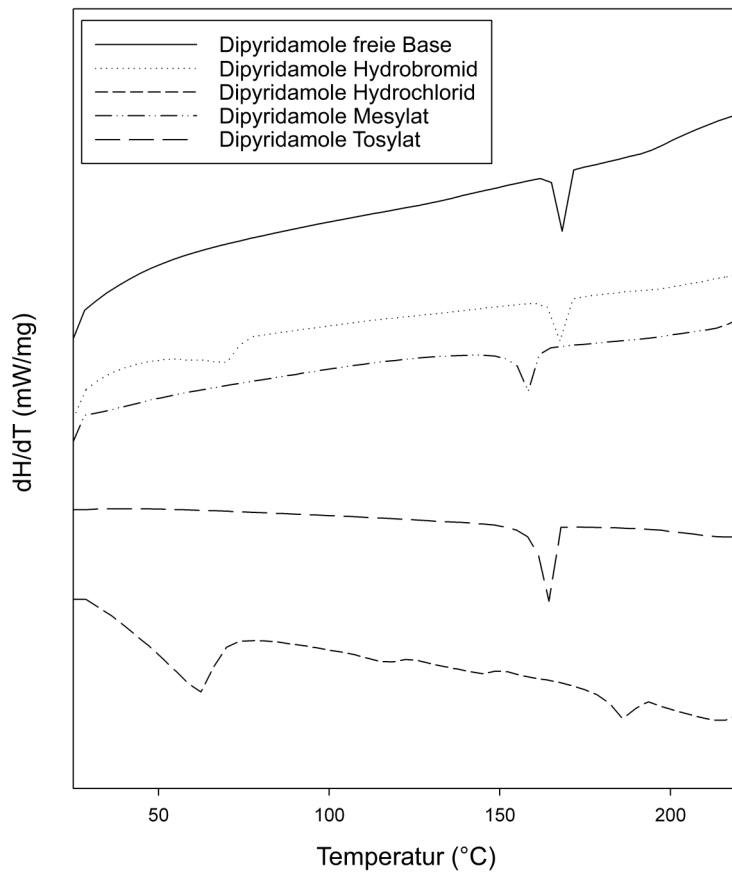


Abbildung 43: Grafische Darstellung der DSC-Kurven für Dipyridamole und die zugehörigen Salzformen

6.2.4 XRPD

Auch die in Abbildung 44 gezeigten Diffraktogramme zeigen deutlich von der freien Base unterscheidbare Beugungsmuster und somit andere Festkörperformen. Nennenswerte Reste der freien Base sind in keinem der Diffraktogrammen erkennbar.

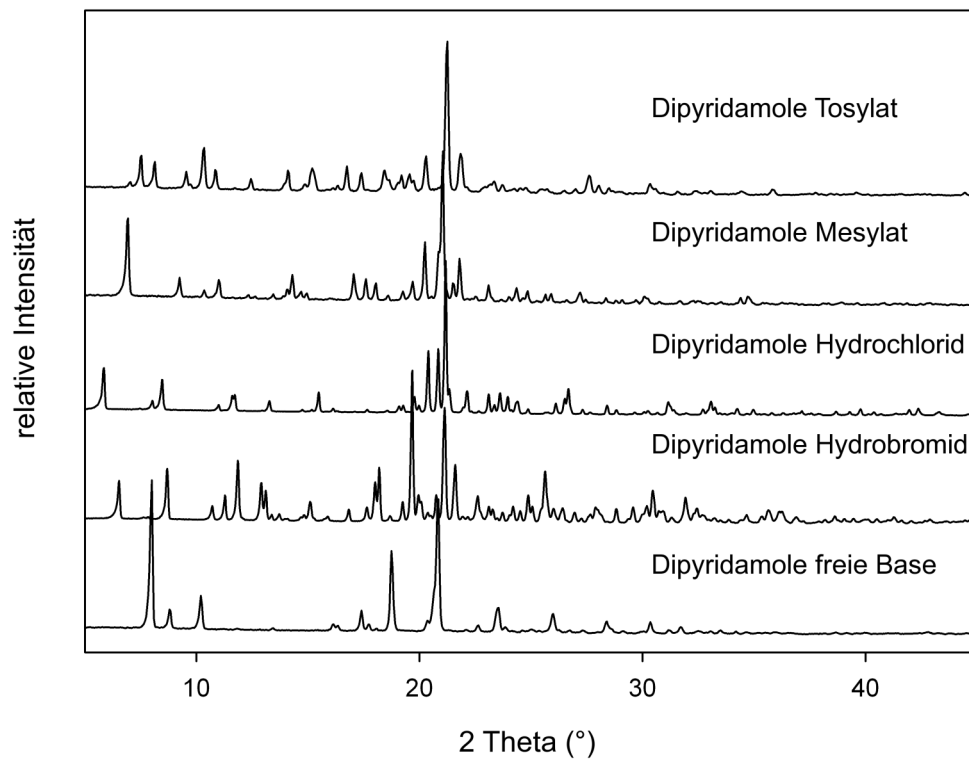


Abbildung 44: Diffraktogramme von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen

6.3 Dipyridamole freie Base

Das Pulver-Röntgendiffraktogramm der freien Base von Dipyridamole gibt ebenso wie das ^{13}C Festkörper-NMR Spektrum deutliche Hinweise auf gute Kristallinität. Auf den REM-Bildern zeigen sich Partikel mit einer Größe zwischen 0,5 und 100 μm . Bei Partikeln mit einer Größe von unter 5 μm (Abb. 45) handelt es sich um Primärpartikel, während es sich bei den Partikeln mit einer Größe zwischen 5 und 30 μm (Abb. 46) sowohl um größere Primärpartikel als auch um kleinere Agglomerate handelt. Die Partikel mit einer Größe von mehr als 30 μm liegen in der Form von gebrochenen Säulen vor, es handelt sich also auch bei diesen Partikeln um Primärpartikel und nicht um Agglomerate. Die gebrochenen Säulen bzw. Nadeln sind höchstwahrscheinlich dadurch verursacht, dass das kommerziell erworbene Material mikronisiert ist und die nadel- bzw. säulenförmigen Kristalle so bereits zerkleinert wurden. Die mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie gemachten Beobachtungen decken sich gut mit der über Laserbeugung gemessenen Partikelgrößenverteilung. Bei dieser wurden Partikel mit einer Größe zwischen 0,2 und 100 μm gemessen, wobei die Verteilung ein ausgeprägtes Maximum bei 10 μm zeigt. Mit Hilfe von Stickstoffadsorption nach BET wurde die spezifische Oberfläche des Pulvers zu 0,87 m^2/g bestimmt.

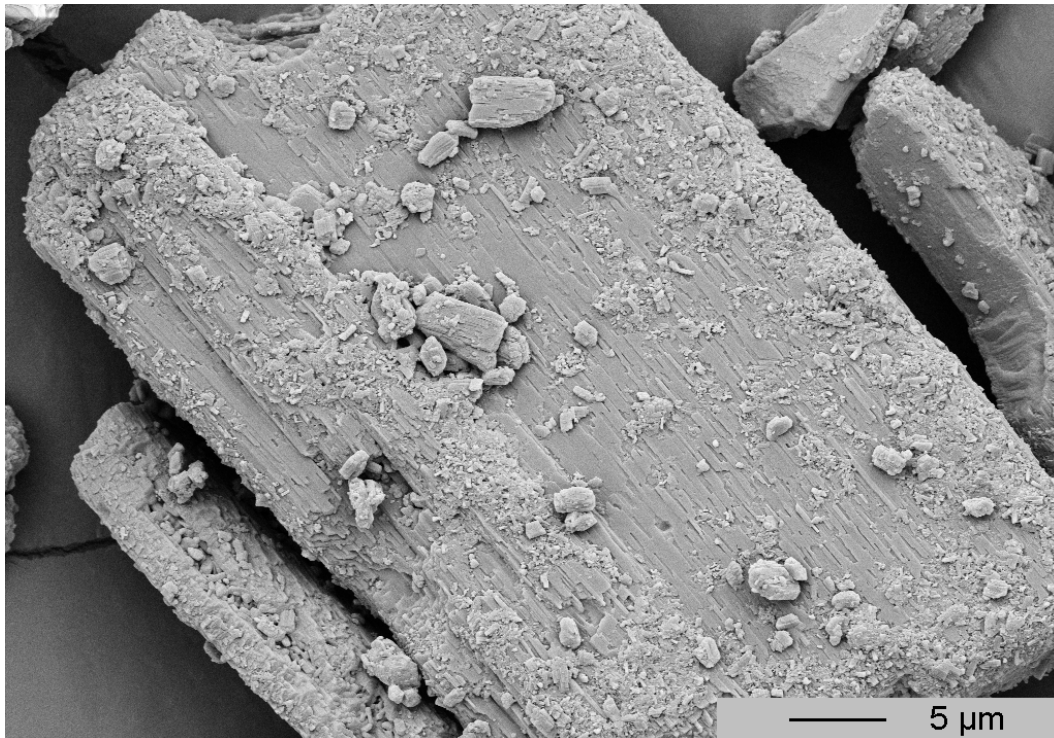


Abbildung 45: REM-Aufnahme eines großen Dipyridamole Primärpartikels mit kleineren Primärpartikeln auf der Oberfläche

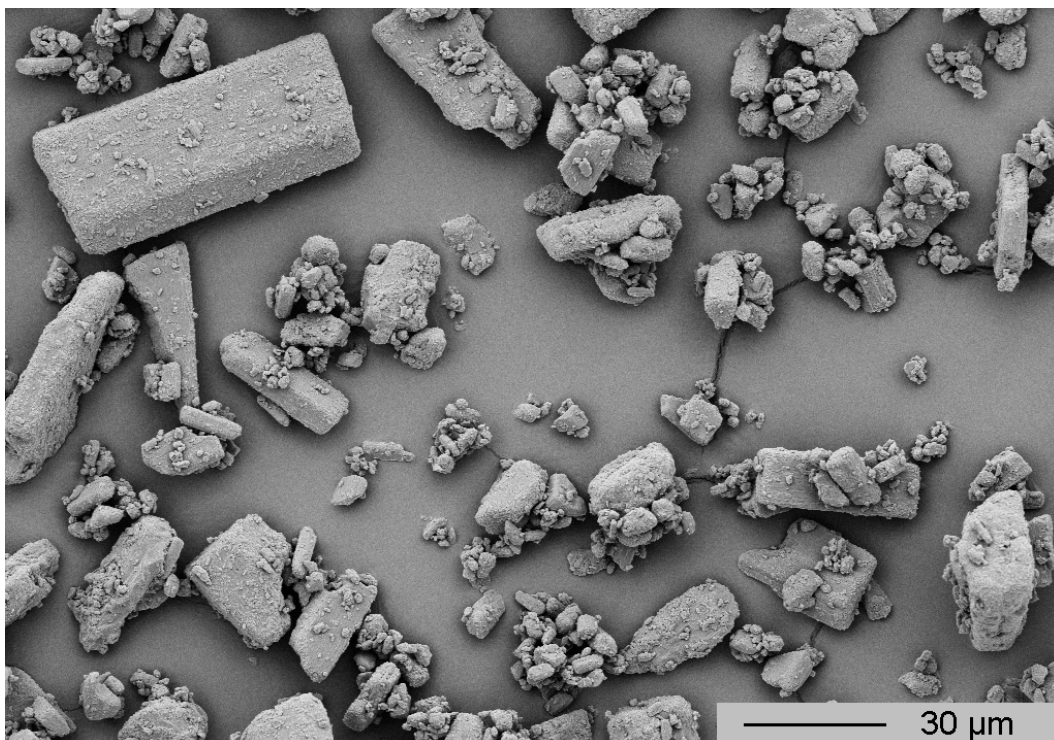


Abbildung 46: REM-Aufnahme von großen Dipyridamole Primärpartikeln sowie von Agglomeraten

Im DSC Diagramm (Abb. 47) ist lediglich ein Event zu sehen, dabei handelt es sich um den Schmelzpunkt bei 168°C, die zugehörige Schmelzenthalpie beträgt 39 J/g. In der TGA (Abb. 47) zeigt sich kein entsprechendes Ereignis, von daher ist davon auszugehen, dass der Schmelzprozess nicht von Zersetzung begleitet ist. Erst ab einer Temperatur von 200°C zeigt sich ein langsam zunehmender Massenverlust, der klar auf Zersetzung hindeutet. In der DVS (Abb. 48) wurde keine nennenswerte Wasseradsorption festgestellt. Nur sehr schwache Physiosorption war messbar, diese führte zu einem Massengewinn von lediglich 0,1% bei 80% rH während des Desorptionsprozesses. Von daher ist die freie Base nicht hygroskopisch. Durch eine Wasserbestimmung nach Karl Fischer wurde ebenso nur ein sehr geringer Wasseranteil von 0,07% gemessen. In Tabelle 6 sind für repräsentative Feuchtestufen DVS-Daten für Dipyridamole und die vier Salzformen zusammengefasst.

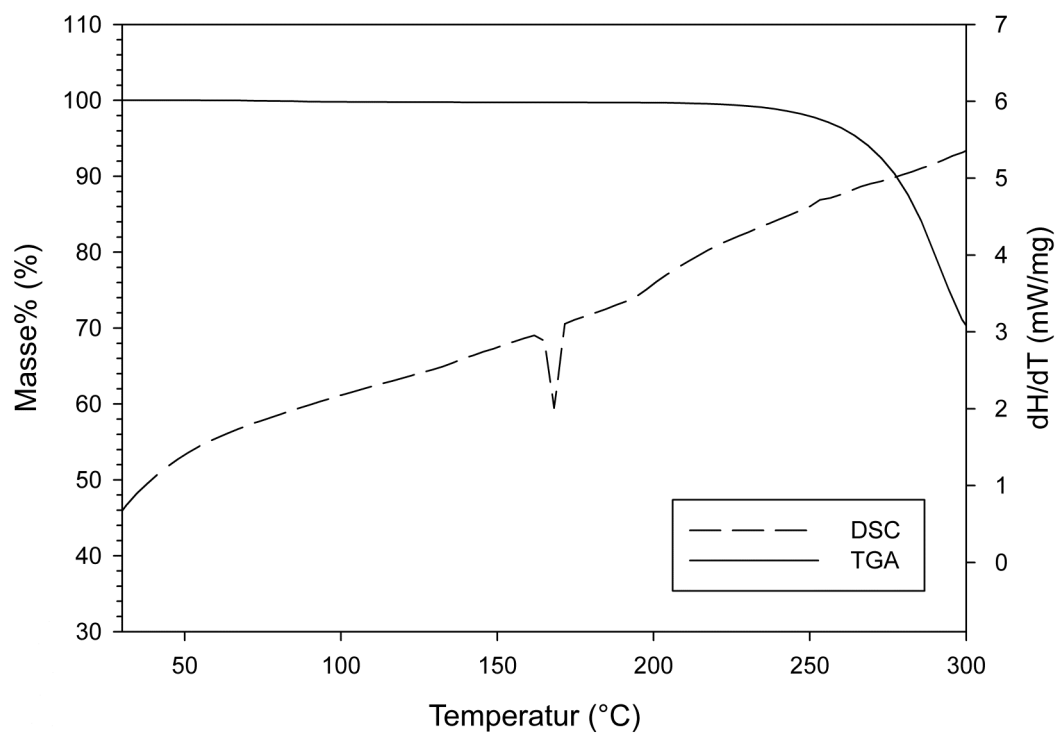


Abbildung 47: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole

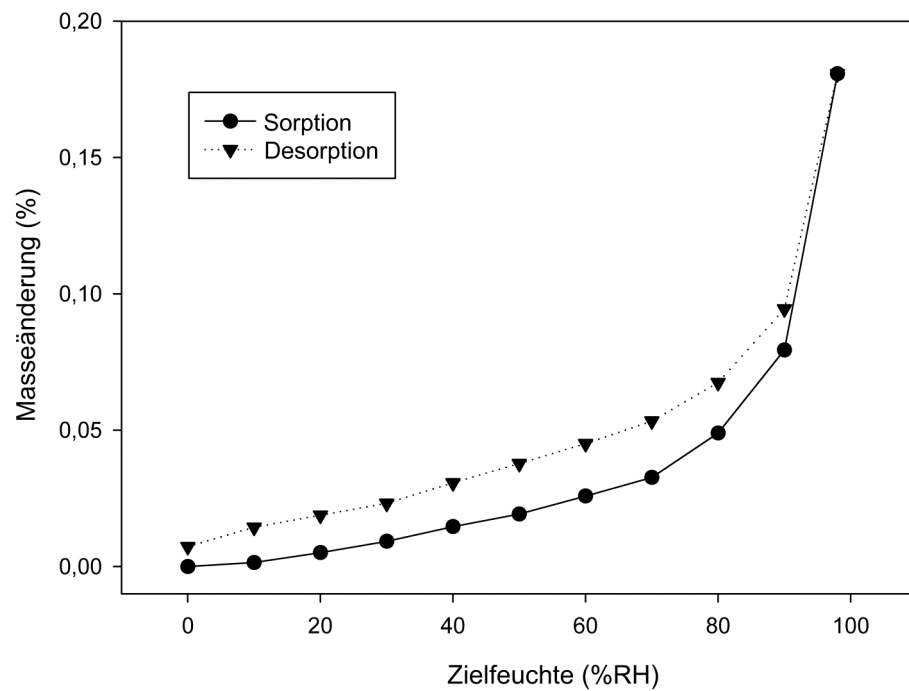


Abbildung 48: DVS-Diagramm von Dipyridamole

Substanz		20% rH (Änderung Masse%)	50% rH (Änderung Masse%)	80% rH (Änderung Masse%)
Dipyridamole	Sorption	0,01	0,02	0,05
freie Base	Desorption	0,02	0,04	0,07
Dipyridamole	Sorption	2,63	2,96	3,10
Hydrobromid	Desorption	2,76	2,88	3,11
Dipyridamole	Sorption	2,51	2,32	8,52
Hydrochlorid	Desorption	9,34	9,61	10,00
Dipyridamole	Sorption	0,18	0,67	2,39
Mesylat	Desorption	5,63	8,79	17,52
Dipyridamole	Sorption	0,02	0,07	0,17
Tosylat	Desorption	0,07	0,13	0,26

Tabelle 6: Vergleich der relativen Masseänderungen von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzen bei drei verschiedenen Umgebungsfeuchten während der Sorption und der Desorption

6.4 Dipyridamole Hydrobromid

Durch Ionenchromatographie wurde ein Bromid-Gehalt von 13,3% festgestellt, was sehr gut mit dem berechneten Bromidgehalt für die anhand der sonstigen Messergebnisse eindeutig vorliegende Monohydratform übereinstimmt. Dieser liegt bei 13,2%. Das Röntgendiffraktogramm des Hydrobromides deutet auf gute Kristallinität hin, es zeigt scharfe Reflexe. Dies wird durch die schmalen Peaks, welche im ^{13}C Festkörper-NMR Spektrum zu sehen sind, bestätigt. Die während der REM Untersuchungen beobachteten Partikel zeigten eine große Variation in Größe und Habitus. Die Partikelgröße variierte zwischen 0,5 und 300 μm . Dabei handelte es sich sowohl um plättchen- als auch säulenförmige Partikel (Abb. 49), ebenso wurden irregulär geformte Partikel beobachtet. Einige Agglomerate mit einer Größe von unter 30 μm wurden gesichtet, diese bestanden aus Primärpartikeln mit einer Größe unterhalb von 3 μm . Bei den meisten größeren Partikeln handelte es sich um Primärpartikel (Abb. 50), mit an ihrer Oberfläche haftenden kleineren Partikeln. Die Partikelgrößenverteilung zeigt Partikel mit Größen von 0,2 bis 600 μm , mit Maxima bei 10 und 110 μm . Mit einer spezifischen Oberfläche von lediglich 0,29 m^2/g weist das Hydrobromid die niedrigste spezifische Oberfläche aller untersuchten Dipyridamole-Formen auf.

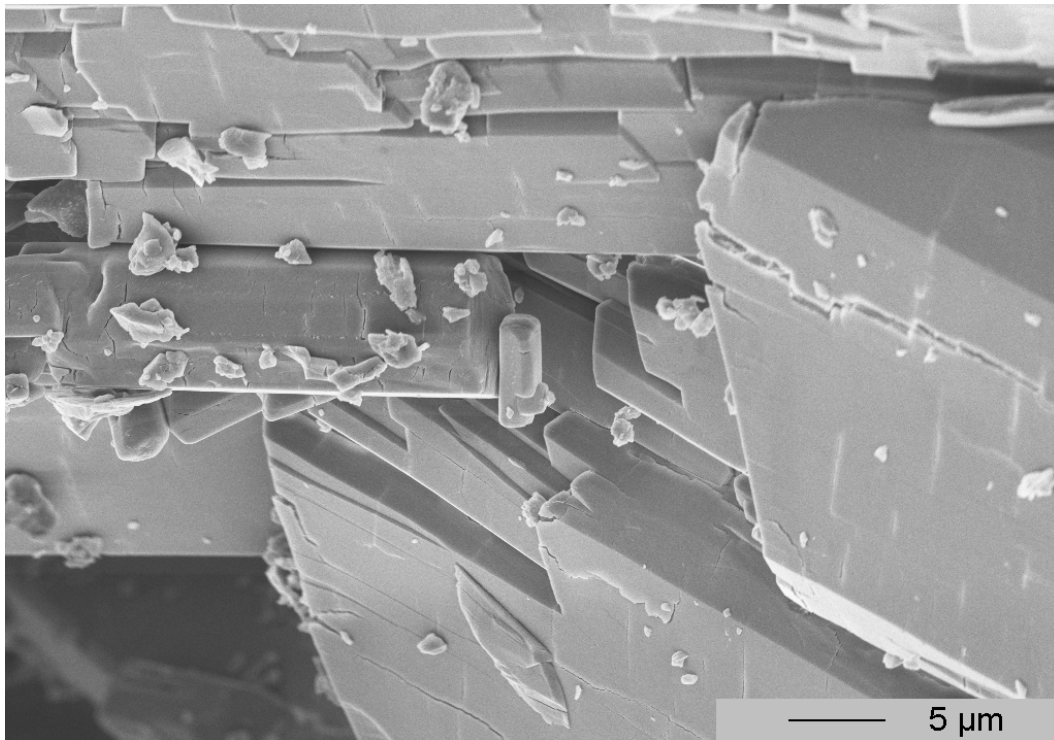


Abbildung 49: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid mit weiteren auf der Oberfläche haftenden kleineren Primärpartikeln

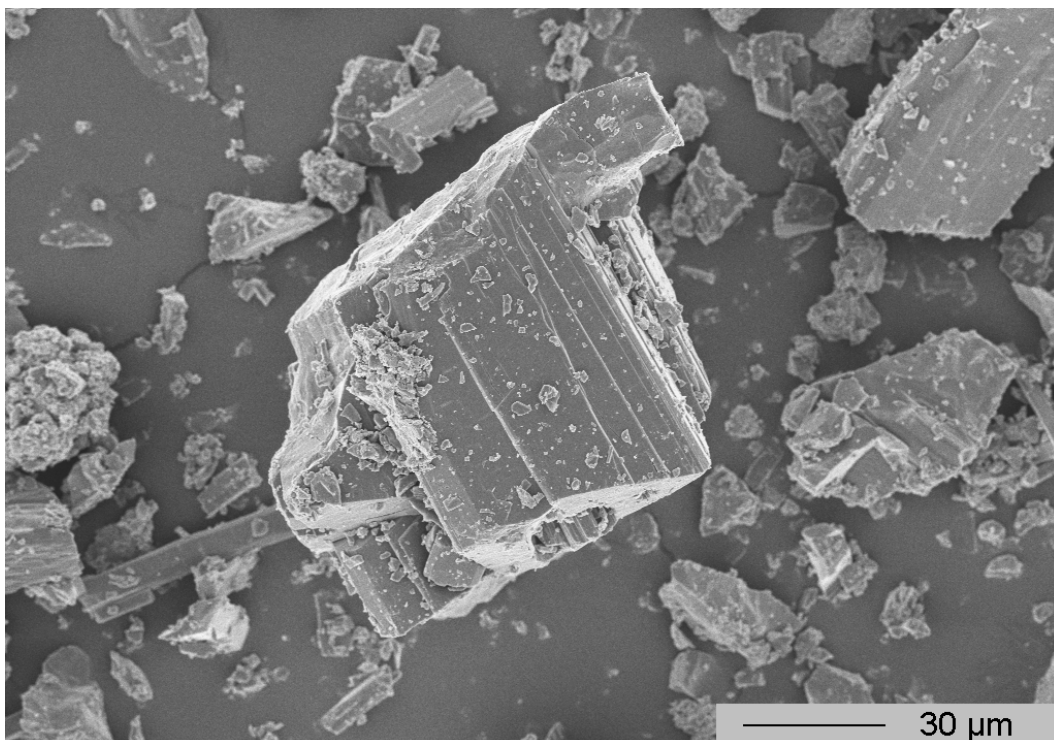


Abbildung 50: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid, im Hintergrund sind weitere Primärpartikel sowie auch Agglomerate zu erkennen

In der DSC (Abb. 51) wurden endotherme Events bei 71°C (30 J/g) und 168°C (38 J/g) detektiert. Das erste Ereignis bei 71°C kann der Dehydratation des Monohydrats zugeordnet werden. Das zweite Ereignis bei 168°C repräsentiert den Schmelzpunkt des Hydrobromid Salzes. In der TGA (Abb. 51) wurde ein Massenverlust von 3,9% bis 100°C gemessen. Keine weiteren Ereignisse wurden durch TGA im relevanten Temperaturintervall festgestellt. Der berechnete Wassergehalt des Hydrobromid Monohydrats liegt bei 3,0%. Die DVS Messungen (Abb. 52) zeigen eine steigende Wassersorption zwischen 20% rH und 80% rH von 2,6% auf 3,1%. Während der Desorption wurde derselbe Verlauf gemessen. Bei niedrigerer Feuchte wurde eine Hysterese beobachtet, ein Beweis für Chemisorption. Die Ergebnisse der DVS Messungen, welche eine Wasseraufnahme von ca. 3,1% zeigen, stimmen gut mit dem erwarteten Wassergehalt des Hydrobromid Monohydrates überein. Sie zeigen, dass das Monohydrat bei Feuchten über 20% rH relativ stabil ist. Erst unterhalb von 20% rH kann sich bei Raumtemperatur das Anhydrat ausbilden. Auch der nach Karl Fischer bestimmte Wassergehalt von 3,02% ist in guter Übereinstimmung mit dem postulierten Monohydrat. Eine weitere Bestätigung findet sich in den ¹H-NMR Ergebnissen. Das NMR Spektrum zeigt 42 Protonen. Davon gehören 40 zum Dipyridamole Molekül. Die beiden weiteren Protonen und der überlappende Wasserpeak im Spektrum sind durch die Bildung des Monohydrats zu erklären. Zusammenfassend kann man sagen, dass die unterschiedlichen Methoden ein klares Bild ergeben und das Hydrobromid Salz als Monohydrat vorliegt.

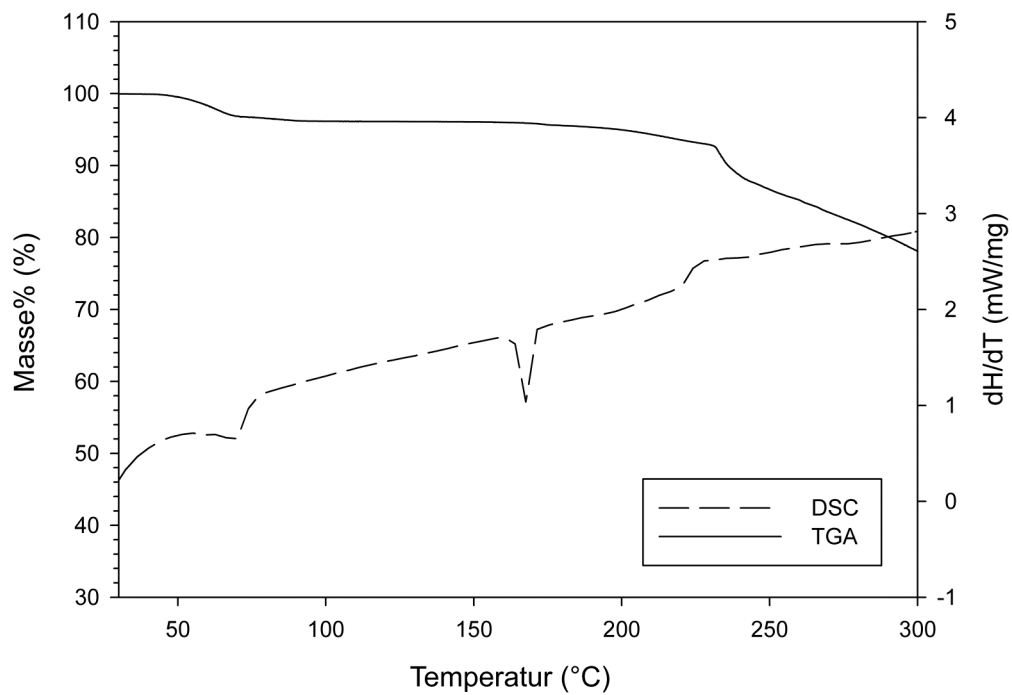


Abbildung 51: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole Hydrobromid

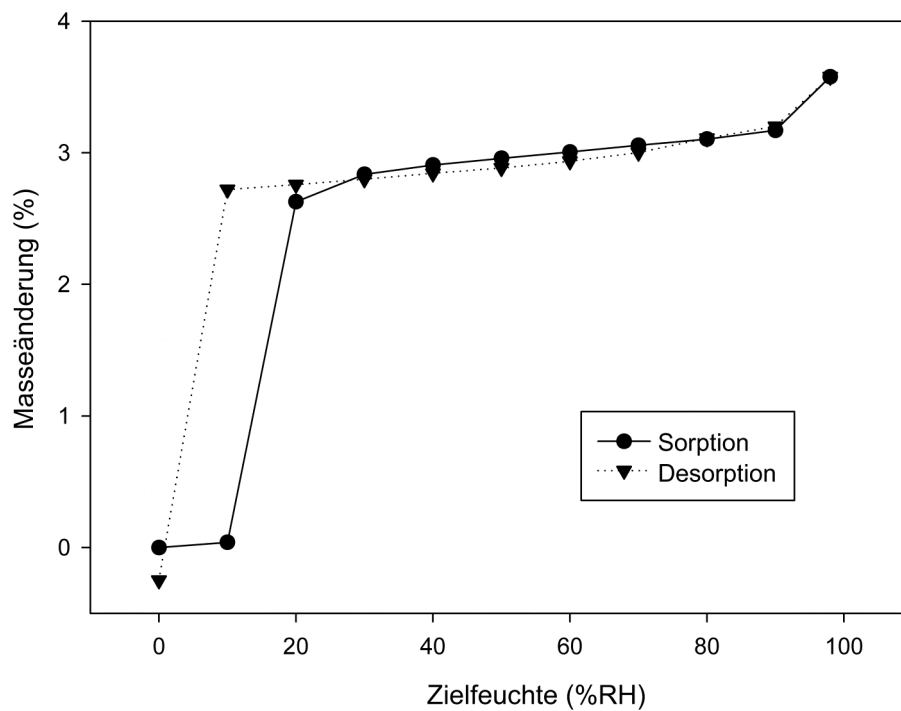


Abbildung 52: DVS-Diagramm von Dipyridamole Hydrobromid

6.5 Dipyridamole Hydrochlorid

In der Ionenchromatographie wurde ein Chloridgehalt von 5,7% gemessen. Wie in diesem Absatz gezeigt wird, liegt das Hydrochlorid bei Umgebungsbedingungen als Trihydrat vor. Der berechnete Chloridgehalt des Trihydrats liegt bei 6,1%. Der berechnete Wassergehalt des Hydrochlorid Trihydrates liegt bei 9,1%. Das Pulver-Röntgendiffraktogramm zeigt scharfe Reflexe, das ^{13}C Festkörper-NMR Spektrum zeigt schmale Peaks, beides deutet auf gute Kristallinität hin. Auch während der REM-Untersuchungen wurden vorwiegend Partikel beobachtet, denen anhand ihres Habitus gute Kristallinität bescheinigt werden konnte. Diese hatten die Form langer Säulen. Partikel in der Form von Nadeln oder sehr langen Säulen besitzen oft eine schlechtere Prozessierbarkeit im Vergleich zu anderen Kristallformen, was auf die schlechteren Fließeigenschaften eines aus nadelförmigen Partikeln bestehenden Pulvers zurückzuführen ist. Die kleinsten gesichteten Partikel (Abb. 53) hatten eine Größe von ungefähr $1\ \mu\text{m}$, die größten Partikel lagen bei über $100\ \mu\text{m}$. Im genannten Intervall wurden sowohl Agglomerate als auch Primärpartikel (Abb. 54) beobachtet. Die Partikelgrößenverteilung zeigt eine sehr breite Verteilung mit Partikelgrößen zwischen $0,2\ \mu\text{m}$ und $700\ \mu\text{m}$, die zwei ausgeprägte Maxima bei $10\ \mu\text{m}$ und bei $450\ \mu\text{m}$ aufweist. Diese Maxima können der durchschnittlichen Größe der kleinen und sehr großen Partikel zugeordnet werden. Die durch Stickstoffadsorption nach BET bestimmte spezifische Oberfläche liegt bei $0,64\ \text{m}^2/\text{g}$.

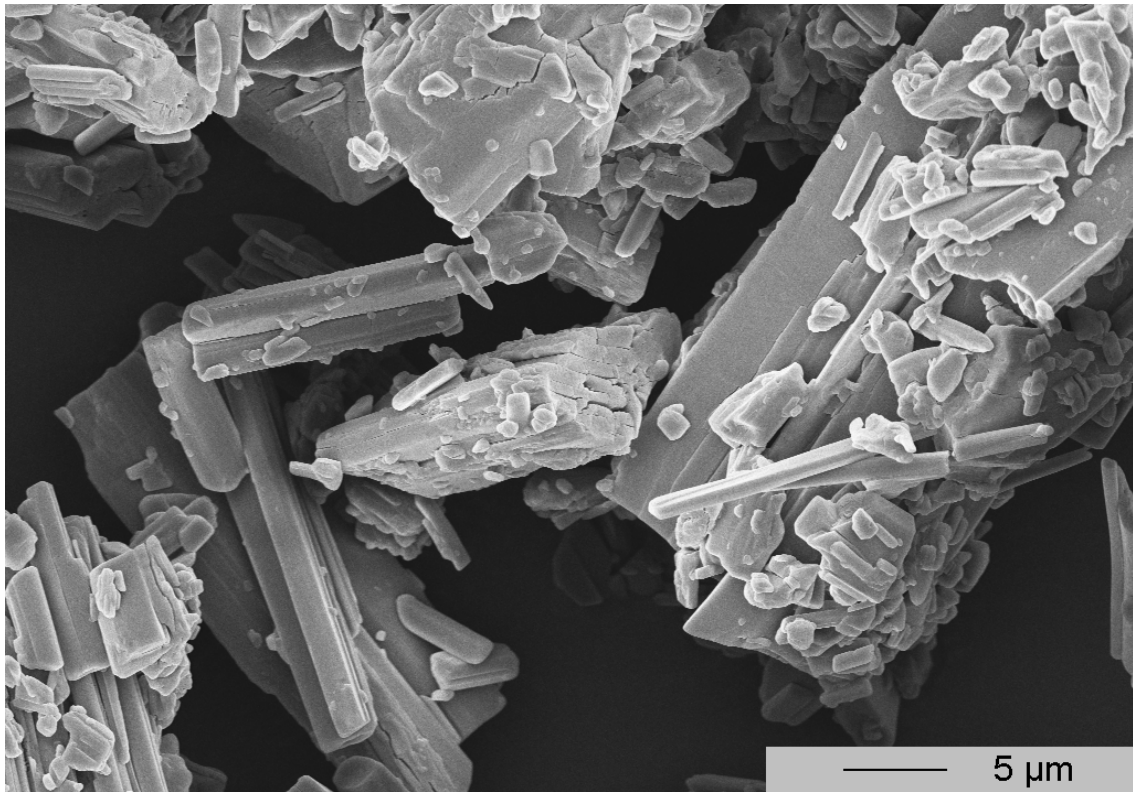


Abbildung 53: REM-Aufnahme von kleinen Primärpartikeln und kleinen Agglomeraten von Dipyridamole Hydrochlorid

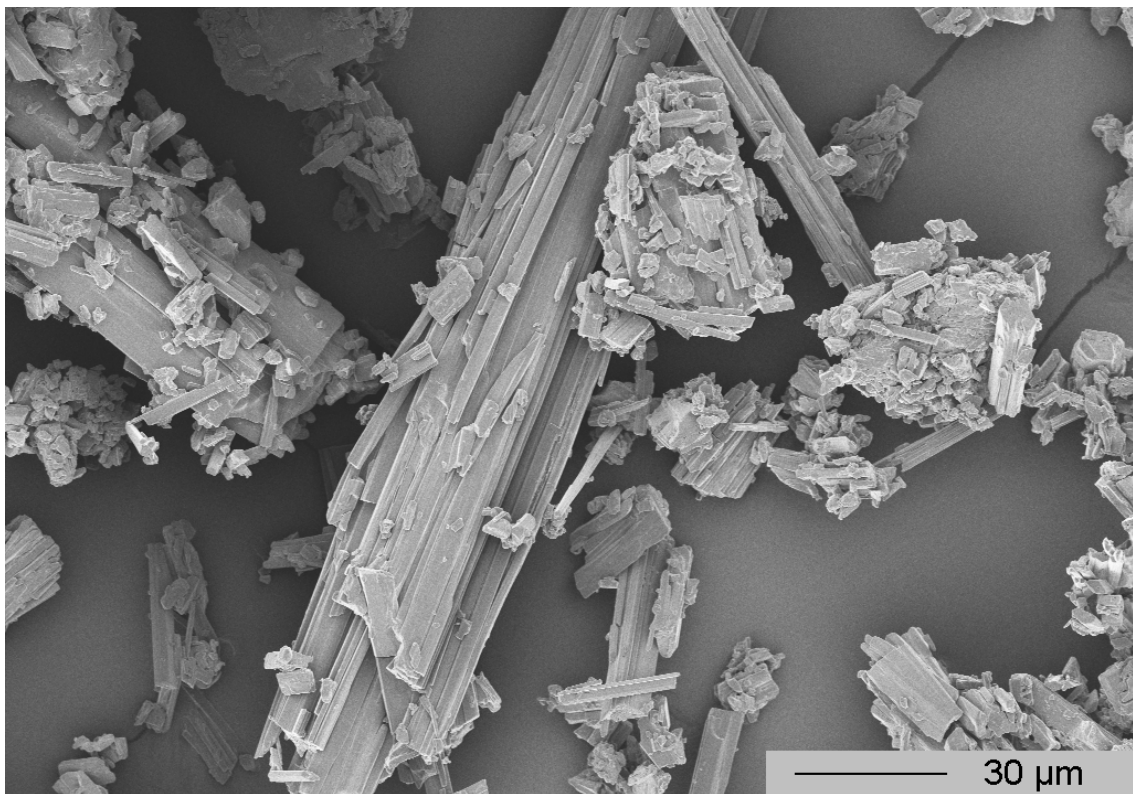


Abbildung 54: REM-Aufnahme von größeren Primärpartikeln und Agglomeraten von Dipyridamole Hydrochlorid

Die DSC (Abb. 55) zeigt vier endotherme Ereignisse. Das erste Ereignis hat sein Maximum bei 60°C, das zweite Ereignis bei 117°C (6 J/g), das dritte bei 145°C (10 J/g) und das vierte bei 188°C (32 J/g). Das erste Ereignis korrespondiert mit dem in der TGA (Abb. 55) gemessenen Massenverlust von 8,6% bis 70°C, dieser wird durch Dehydration ausgelöst. Das zweite Ereignis ist sehr schwach ausgeprägt, es wurde auch kein zugehöriges Ereignis in der TGA gemessen. Das dritte Ereignis wird vermutlich durch Schmelzen ausgelöst. Das vierte Ereignis ist mit der Zersetzung des Materials verknüpft, was durch einen in der TGA gemessenen Masseverlust bestätigt wird, welcher bei 180°C beginnt und sich bei weiterer Temperaturerhöhung verstärkt.

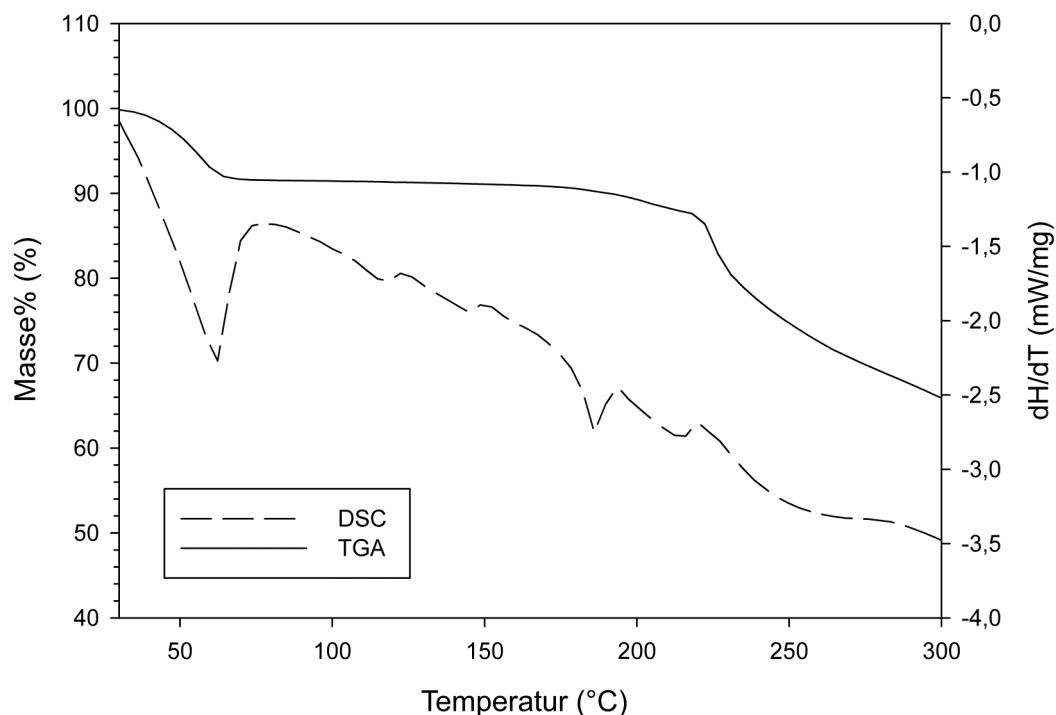


Abbildung 55: DSC- und TGA-Kurven von Dipyrindamole Hydrochlorid

Eine bei variabler Temperatur durchgeführte Pulver-Röntgendiffraktometrie-Messung bestätigt, dass sich der Festkörperzustand der Substanz mit steigender Temperatur

ändert. Vier unterschiedliche Festkörperformen wurden während dieser Messung detektiert. Die erste Festkörperform lag von Raumtemperatur ausgehend bis zu einer Temperatur von 55°C vor. Die zweite Festkörperform wurde bei 60°C detektiert und lag nur in einem schmalen Temperaturintervall vor, welches einem Temperaturmessschritt entspricht. Die dritte Festkörperform lag zwischen 65°C und 80°C vor. Die vierte Festkörperform wurde von 80°C bis zum Einsetzen des Schmelzens bei 145°C detektiert. Die vierte Form stellt dabei vermutlich das Anhydrat dar. Bei den drei bei Temperaturen unterhalb von 80°C vorliegenden Festkörperformen handelt es sich wahrscheinlich um Hydrate mit unterschiedlichen Wassergehalten. Diese Hydratformen sind thermisch äußerst instabil. Die Änderungen in der Festkörperstruktur bei 60°C und 65°C zeigen dabei zugehörige Ereignisse in den DSC und TGA Messungen. Die Änderung der Festkörperstruktur bei 80°C zeigt kein zugehöriges Ereignis in der TGA und DSC. Dies ist wahrscheinlich durch unterschiedliche Heizraten verursacht, die höhere Heizrate während der DSC und TGA Experimente hat vermutlich zu einem Überlappen dieses Ereignisses mit den Ereignissen bei 60°C geführt. Beim Schmelzpunkt der Substanz stimmen die Ergebnisse von der mit variabler Temperatur durchgeführten Röntgenbeugungsmessung und der DSC sehr gut überein, beide messen den Schmelzpunkt bei 145°C. Die mit variabler Temperatur durchgeführte Röntgenbeugungsmessung zeigt sehr deutlich, dass der Festkörperzustand des Hydrochlorid Salzes stark temperaturabhängig ist.

Die mit dem Hydrochlorid durchgeführten DVS Experimente (Abb. 56) zeigen, dass das Hydrochlorid stark hygroskopisch ist. Während des Teils des Sorptions-Desorptions-Zyklus, in welchem die Umgebungsfeuchte erhöht wird, stieg der

Wassergehalt der Probe zwischen 20% rH und 80% rH von 2,5% auf 8,5% an. Eine deutlich ausgeprägte Hysterese wurde beobachtet. Während der Desorption betrug der Wassergehalt bei 20% rH noch 9,3%. Erst bei weiterer Reduzierung der Umgebungsfeuchte auf 10% rH fiel der Wassergehalt auf 0,5%. Die breite Hysterese mit einem Plateau bei einem Wassergehalt von ca. 9,3% bestätigt das Vorliegen des Trihydrats bei Umgebungsbedingungen. Erst bei sehr niedriger relativer Feuchte findet die Konversion in das Anhydrat statt. Die Wasserbestimmung nach Karl Fischer lieferte einen Wassergehalt von 9,36%. Die Ergebnisse von TGA, DVS und KFT ergeben übereinstimmend, dass das Trihydrat die bei Umgebungsbedingungen vorliegende Form ist.

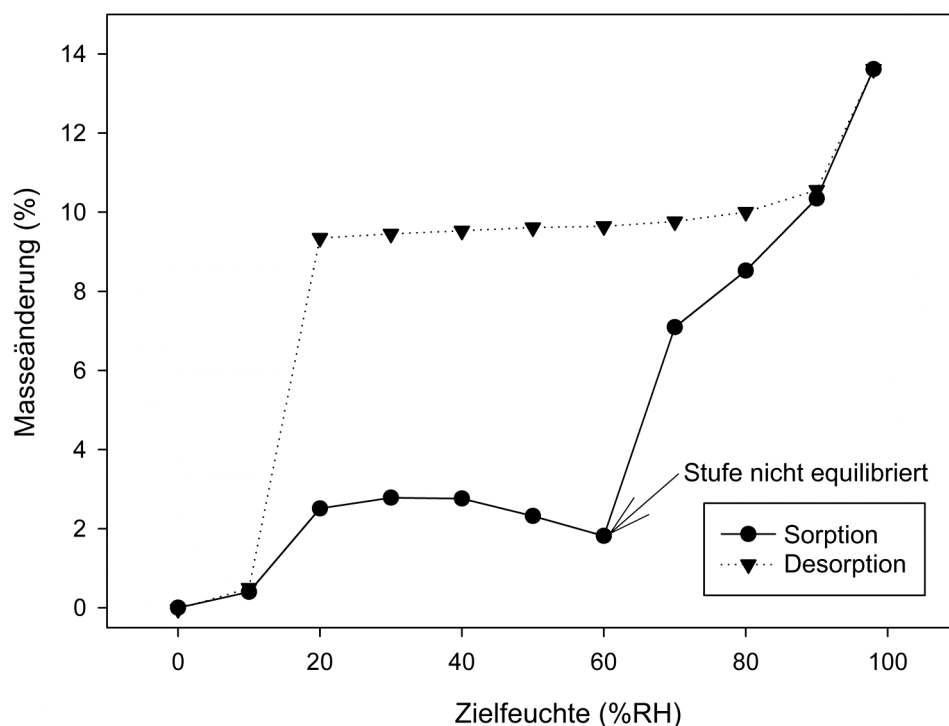


Abbildung 56: DVS-Diagramm von Dipyridamole Hydrochlorid

6.6 Dipyridamole Mesylat

Der durch Ionenchromatographie bestimmte Mesylatgehalt ist mit 16,4% etwas höher als der berechnete Wert von 15,8%. Sowohl die Pulver-Röntgendiffraktogramme als auch die ^{13}C Festkörper-NMR Spektren zeigen schmale und scharfe Peaks, ein klarer Hinweis auf gute Kristallinität. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen sowohl Agglomerate als auch kleine Primärpartikel. Die Primärpartikel (Abb. 57) haben hierbei eine Größe zwischen 0,5 und 5 μm . Die Agglomerate setzen sich aus sehr vielen Primärpartikeln zusammen und sind dadurch deutlich größer (Abb. 58). Die kleinsten gefundenen Agglomerate hatten eine Größe von ca. 10 μm , wobei auch Agglomerate mit einer Größe zwischen 100 μm und 1 mm nicht selten waren. Die Primärpartikel sind irregulär geformt. Die Partikelgrößenverteilung, welche durch Laserbeugung bestimmt wurde, zeigt Partikel mit einer Größe zwischen 1,5 μm und 2 mm. Die Verteilung hat drei ausgeprägte Maxima. Das erste Maximum bei 5 μm gehört zu den Primärpartikeln, während das zweite und das dritte Maximum den Agglomeraten zugeordnet werden kann. Die spezifische Oberfläche des Mesylats ist 1,05 m^2/g , dieser Wert ist vergleichsweise groß, insbesondere wenn man die teils sehr großen Partikel in der Partikelgrößenverteilung bedenkt. Die große Oberfläche ist durch die poröse Natur der Agglomerate erklärbar, durch diese verkleinert sich die Oberfläche der Agglomerate im Vergleich zu den Primärpartikeln nur leicht.

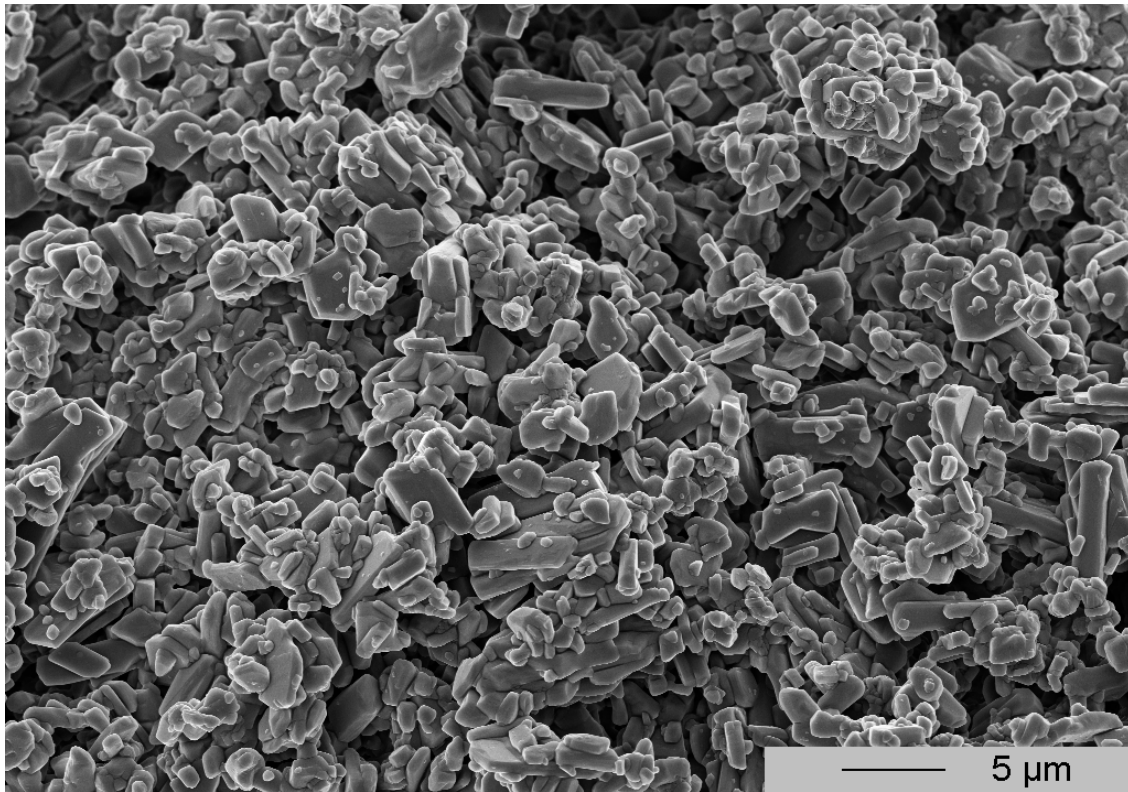


Abbildung 57: REM-Aufnahme der Oberfläche eines Agglomerats der feinen Primärpartikel von Dipyridamole Mesylat

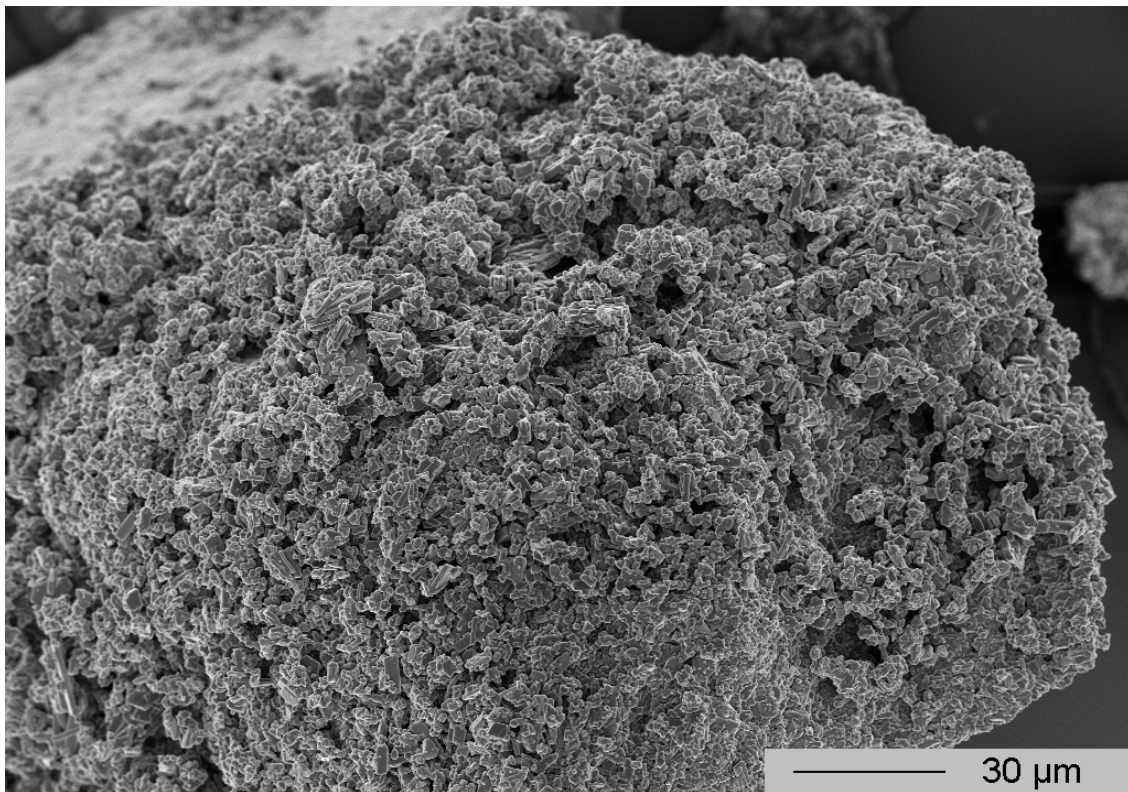


Abbildung 58: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Dipyridamole Mesylat

Die TGA (Abb. 59) zeigt einen leichten kontinuierlichen Masseverlust von 0,5% bis 150°C, dieser verstärkt sich zu 1,5% bis 200°C. Die DSC (Abb. 59) hingegen zeigt nur ein Ereignis, dabei handelt es sich um den Schmelzpunkt bei 159°C mit einer Schmelzenthalpie von 50 J/g. In der DVS (Abb. 60) zeigt das Mesylat nur eine sehr geringe Wasseradsorption bei niedriger relativer Feuchte. Bei 50% rH erhöhte sich der Wassergehalt der Probe auf 0,7%. Bei 80% rH erhöhte sich der Wassergehalt weiter auf 2,4%. Bei weiterer Erhöhung der relativen Feuchte stieg der Wassergehalt der Probe sehr stark, so dass er bei 90% rH bereits 14,4% betrug. Während der Desorption wurde dieses adsorbierte Wasser nicht vollständig entfernt, so dass eine sehr ausgeprägte Hysterese entstand. So betrug der Wassergehalt der Probe bei 50% rH während der Desorption noch 8,8%. Auch bei 0% rH war die Probe nicht vollständig zu trocknen, der Wassergehalt lag noch bei 2,6%. Da kein stabiler Wassergehalt während des Sorptions-Desorptions-Zyklus vorlag, handelt es sich vermutlich um starke Physiosorption in der feinen Porenstruktur des Materials. Der Wassergehalt bestimmt nach Karl Fischer lag bei 0,52%, dies ist in guter Übereinstimmung mit dem in der TGA detektierten Masseverlust bis 150°C. TGA, DVS und KFT zeigen übereinstimmend, dass die Festkörperform bei Umgebungsbedingungen das Anhydrat ist. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse der DVS, dass bei hoher relativer Feuchte eine sehr starke Wasseradsorption stattfindet, und dass das adsorbierte Wasser bei Raumtemperatur nicht vollständig entfernbar ist.

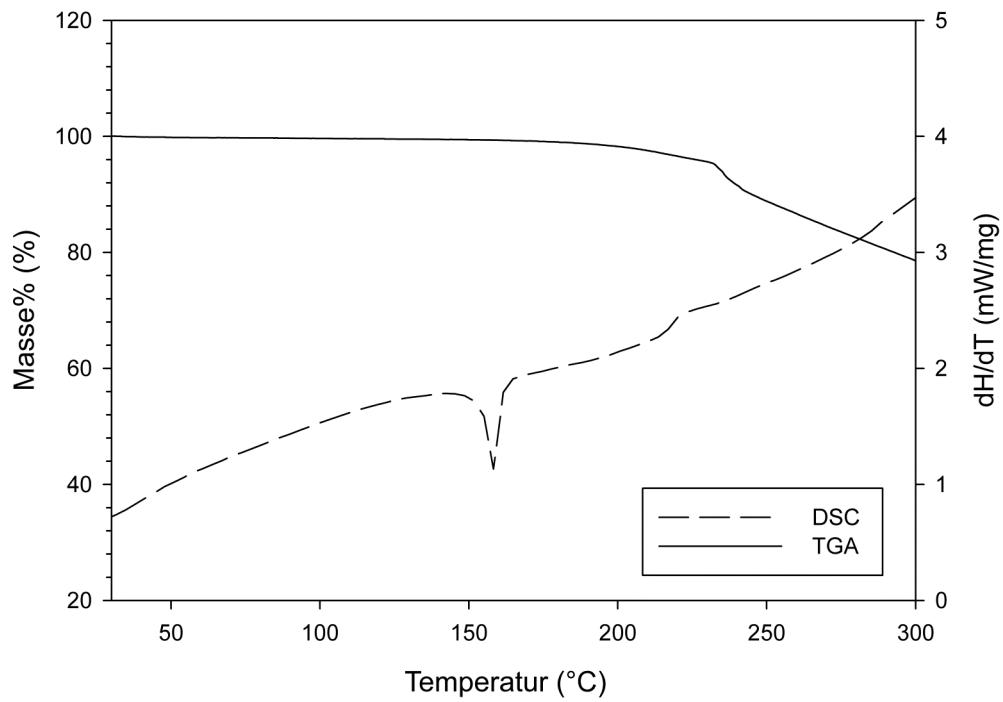


Abbildung 59: DSC- und TGA-Kurven von Dipyrnidamole Mesylat

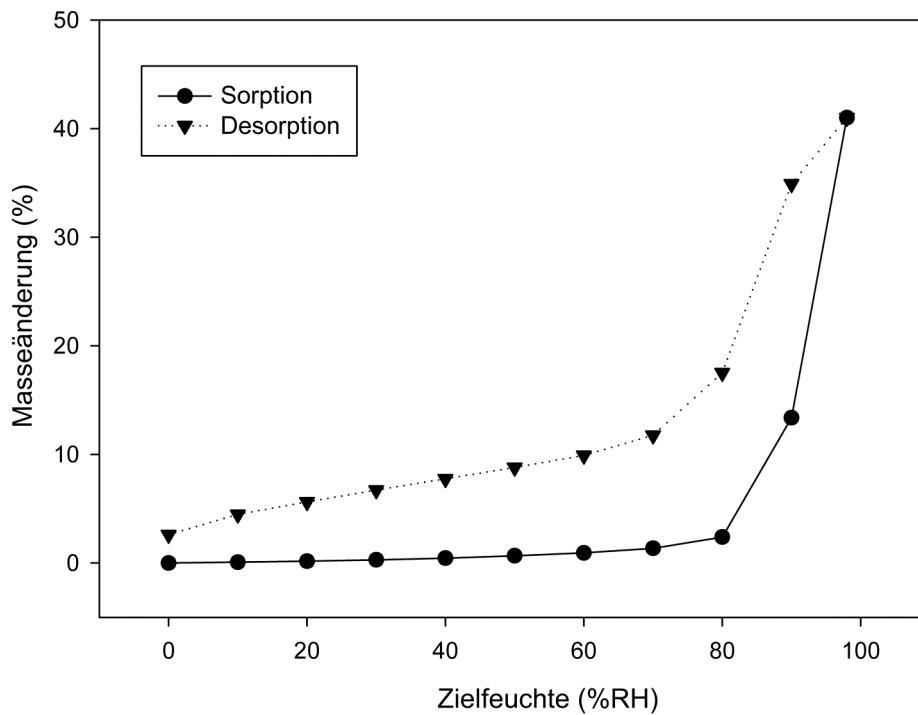


Abbildung 60: DVS-Diagramm von Dipyrnidamole Mesylat

6.7 Dipyridamole Tosylat

Der Tosylatgehalt wurde mit Hilfe der Ionenchromatographie zu 25,9% bestimmt, dies liegt nah am berechneten Wert von 25,4%. Die Peaks im Pulver-Röntgendiffraktogramm sind im Vergleich zu den anderen Salzformen leicht breiter. Dies wird durch die ^{13}C Festkörper-NMR Spektren bestätigt, auch hier zeigt das Tosylat im Vergleich zu den anderen Salzformen leicht breitere Peaks. Dementsprechend liegt beim Tosylat schlechtere Kristallinität vor. Untersuchungen mit dem Rasterelektronenmikroskop zeigen sehr kompakte und verdichtete Kristalle (Abb. 61) mit einer schuppenförmigen Struktur auf ihrer Oberfläche. Kleine Partikel mit einer Größe von ein bis zwei μm sind zu größeren Partikeln mit einer Größe von 10 μm und mehr verwachsen (Abb. 62). Die Partikelgrößenverteilung zeigt Partikelgrößen von 1,5 μm bis 2 mm. Das Maximum bei 4 μm korrespondiert hierbei mit den kleinen Primärpartikeln, das Maximum bei 1 mm zu den großen, verwachsenen Partikeln. Mit Hilfe der Stickstoffadsorption nach BET wurde die spezifische Oberfläche des Tosylats zu 0,44 m^2/g bestimmt.

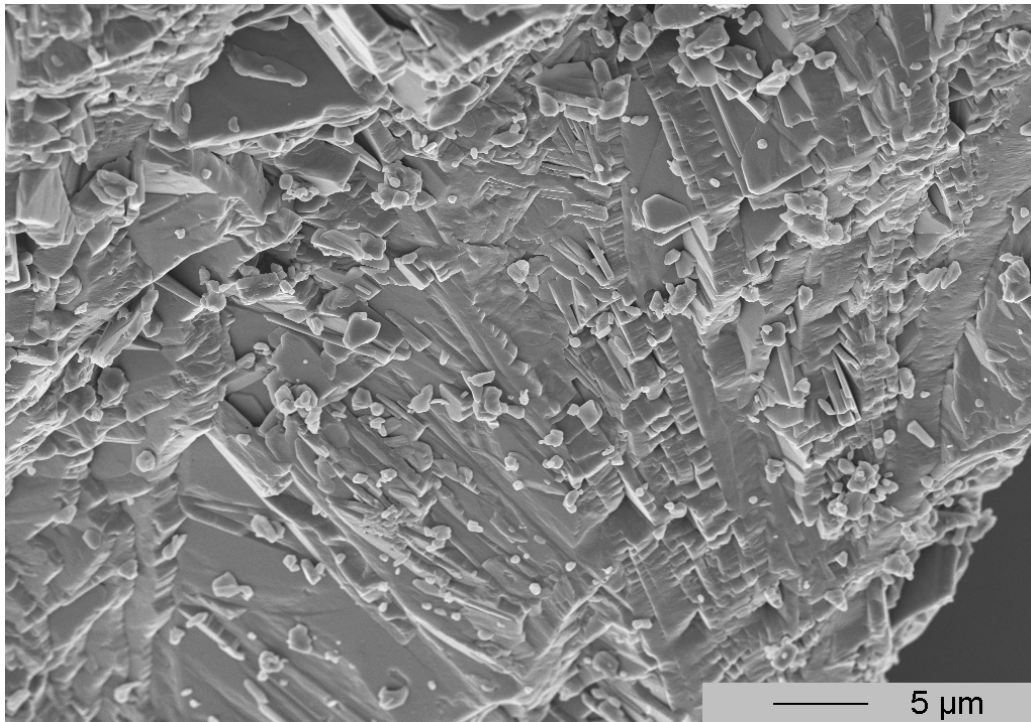


Abbildung 61: REM-Aufnahme der Oberfläche eines Primärpartikels von Dipyridamole Tosylat

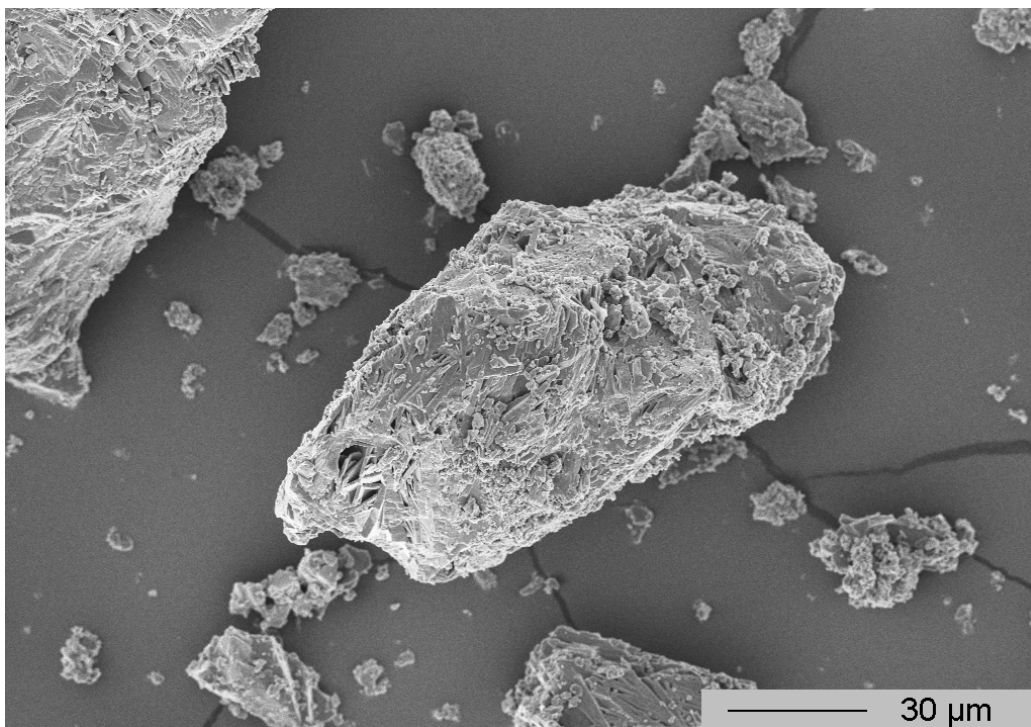


Abbildung 62: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Tosylat. Im Hintergrund und auf der Oberfläche sind Agglomerate sehr feiner Primärpartikel zu erkennen.

Wie auch das Mesylat zeigt das Tosylat einen schwachen kontinuierlichen Masseverlust in der TGA (Abb. 63), dieser beträgt 0,8% bei 164°C. Bei Temperaturen oberhalb 200°C steigt der Masseverlust aufgrund Zersetzung stark an. In der DSC (Abb. 63) zeigt sich lediglich ein Ereignis, der Schmelzpeak bei 164°C mit einer Schmelzenthalpie von 75 J/g. In der DVS (Abb. 64) zeigt das Tosylat nur sehr geringe Tendenzen zur Wasseradsorption. Zwischen 0% rH und 80% rH steigt der Wassergehalt der Probe lediglich marginal von 0,0% auf 0,2%. Während der Desorption zeigt sich keine nennenswerte Hysterese. Eine Wassergehaltsbestimmung nach Karl Fischer lieferte mit 0,15% einen ebenfalls sehr niedrigen Wassergehalt. TGA, DVS und KFT zeigen, dass das Tosylat bei Umgebungsbedingungen als Anhydrat vorliegt. Weiterhin zeigt die DVS, dass das Tosylat nicht hygroskopisch ist und stabil als Anhydrat in einem großen Bereich relativer Feuchte vorliegt.

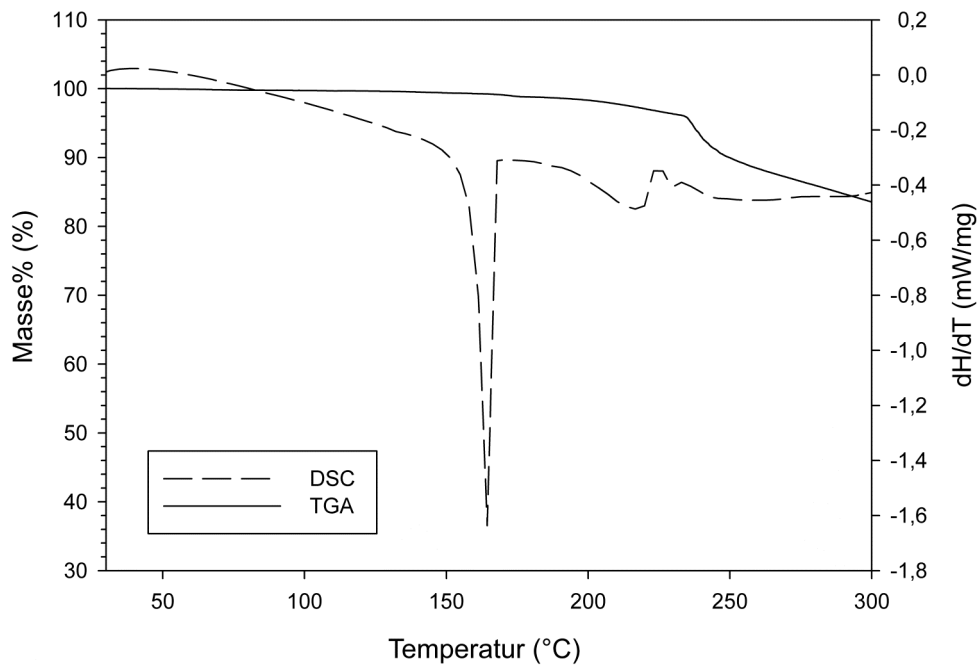


Abbildung 63: DSC- und TGA-Kurven von Dipyrnidamole Tosylat

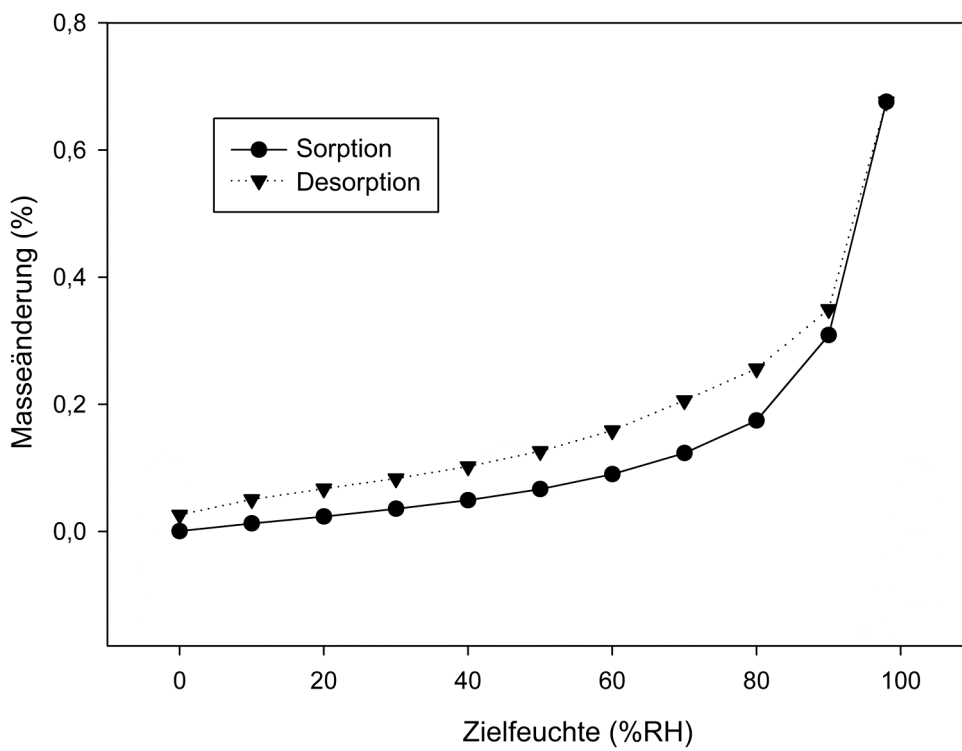


Abbildung 64: DVS-Diagramm von Dipyrnidamole Tosylat

6.8 Dissolution

Dissolutionversuche mit der freien Base und vier Salzformen wurden in vier verschiedenen Medien durchgeführt. Die eingebrachte Menge entsprach immer 200 mg Wirkstoffgehalt auf 500 ml Medium.

Wasser: Die freie Base zeigt das schlechteste Auflösungsverhalten in Reinstwasser. Nach 120 min haben sich lediglich 2,6% der eingebrachten Menge gelöst, der pH-Wert nach der Auflösung lag bei 6,7. Das Tosylat-Salz zeigte eine langsamere Auflösung als die anderen Salzformen. Nach 120 min hatten sich 92,8% gelöst. Das Hydrobromid, Hydrochlorid und das Mesylat weisen sehr ähnliche Auflösungsprofile auf. Alle drei lösen sich zum größten Teil auf, mit einem gelösten Anteil von mehr als 94% innerhalb weniger als 15 min. Der pH-Wert der Lösungen der Salzformen nach der Auflösung lag bei 4,5. Die Auflösungskurven sind in Abbildung 65 dargestellt.

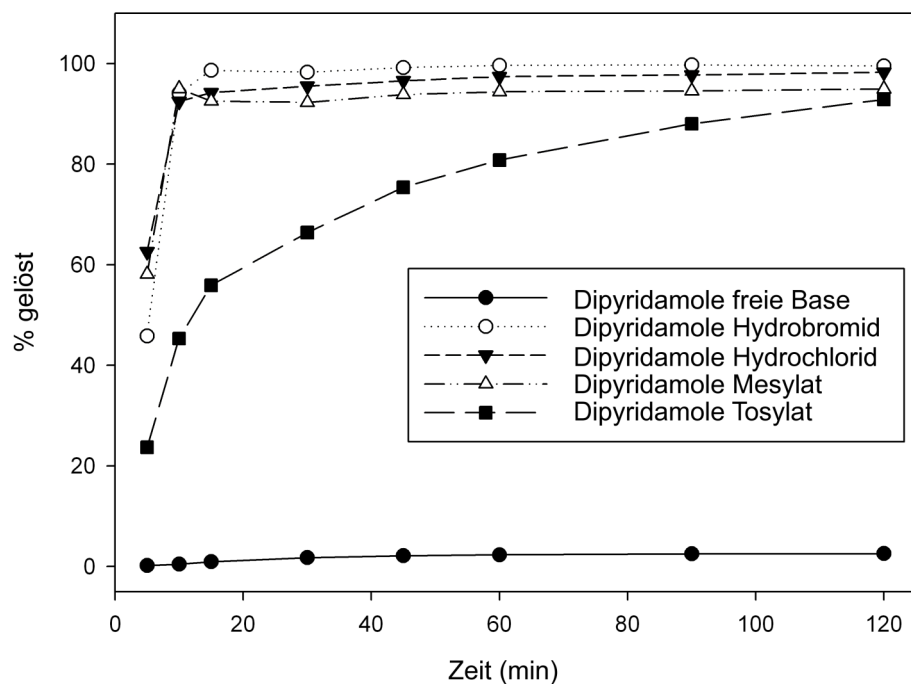


Abbildung 65: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Reinstwasser

Acetatpuffer pH 4,5: Der eingesetzte Acetatpuffer hat mit 2 mmol/l eine sehr niedrige Konzentration und damit Pufferkapazität. Die freie Base zeigt in diesem Medium im Vergleich zu Reinstwasser ein verbessertes Auflösungsverhalten. Der Auflösungsvorgang war deutlich schneller und der gelöste Anteil höher. Nach zwei Stunden betrug der gelöste Anteil 30,1%, der pH-Wert der zugehörigen Lösung lag bei 4,7. Vergleichbar mit der Auflösung in Wasser zeigte das Tosylat auch im Acetatpuffer eine langsamere Auflösung als die anderen Salzformen. Der gelöste Anteil nach zwei Stunden lag bei 86,8%, der zugehörige pH-Wert lag bei 4,4. Die drei verbliebenen Salzformen, Hydrobromid, Hydrochlorid und Mesylat, lösten sich alle innerhalb der ersten fünf Minuten der Auflösungsexperimente komplett auf. Der pH-Wert der Lösungen dieser Salze lag unverändert bei 4,5. Die Auflösungskurven sind in Abbildung 66 dargestellt.

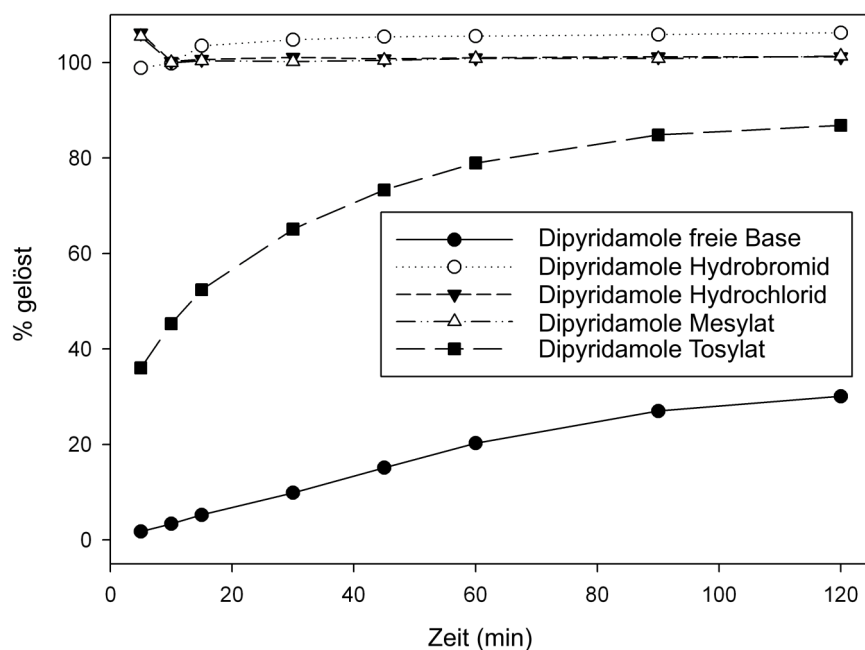


Abbildung 66: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Acetatpuffer 0,002M mit einem pH-Wert von 4,5

Phosphatpuffer pH 4,5: Die in 50 mmol/l Phosphatpuffer gemessenen Auflösungsprofile sind denen in 2 mmol/l Acetatpuffer sehr ähnlich. Dies ist verursacht durch die niedrigen Wirkstoffkonzentrationen. Eine Menge von 200 mg freier Base oder eine äquimolare Menge Wirkstoffsalt wurde eingebracht, dies entspricht 0,8 mmol/l. Die Konzentration des Acetatpuffers ist immer noch 2,5 mal so hoch wie die Wirkstoffkonzentration bei vollständiger Auflösung. Dementsprechend wurde weder die Pufferkapazität des Acetatpuffers noch die des deutlich höher konzentrierten Phosphatpuffers erreicht, selbst bei kompletter Auflösung. Hierdurch blieb der pH-Wert bei beiden Puffersystemen weitestgehend konstant, dementsprechend ähnlich sind die Auflösungsprofile. Im Phosphatpuffer lag der gelöste Anteil der freien Base nach zwei Stunden bei 23,8%. Da die freie Base

Benetzungsprobleme in Reinstwasser, Acetatpuffer und Phosphatpuffer zeigte, kann der Unterschied im gelösten Anteil auf Benetzungsunterschiede zwischen Acetatpuffer und Phosphatpuffer zurückgeführt werden. Der pH-Wert der Lösung der freien Base nach zwei Stunden lag bei 4,7. Das Tosylat zeigte erneut langsamere Auflösung und einen niedrigeren gelösten Anteil als die anderen Salze. Nach zwei Stunden waren 87,0% gelöst, der zugehörige pH-Wert lag bei 4,4. Diese Ergebnisse sind quasi identisch mit den Ergebnissen im Acetatpuffer. Wie auch im Acetatpuffer lösten sich das Hydrobromid, Hydrochlorid und das Mesylat innerhalb der ersten fünf Minuten vollständig auf. Auch im Phosphatpuffer lag der pH-Wert der Lösungen nach zwei Stunden unverändert bei 4,5. Die Auflösungskurven sind in Abbildung 67 dargestellt.

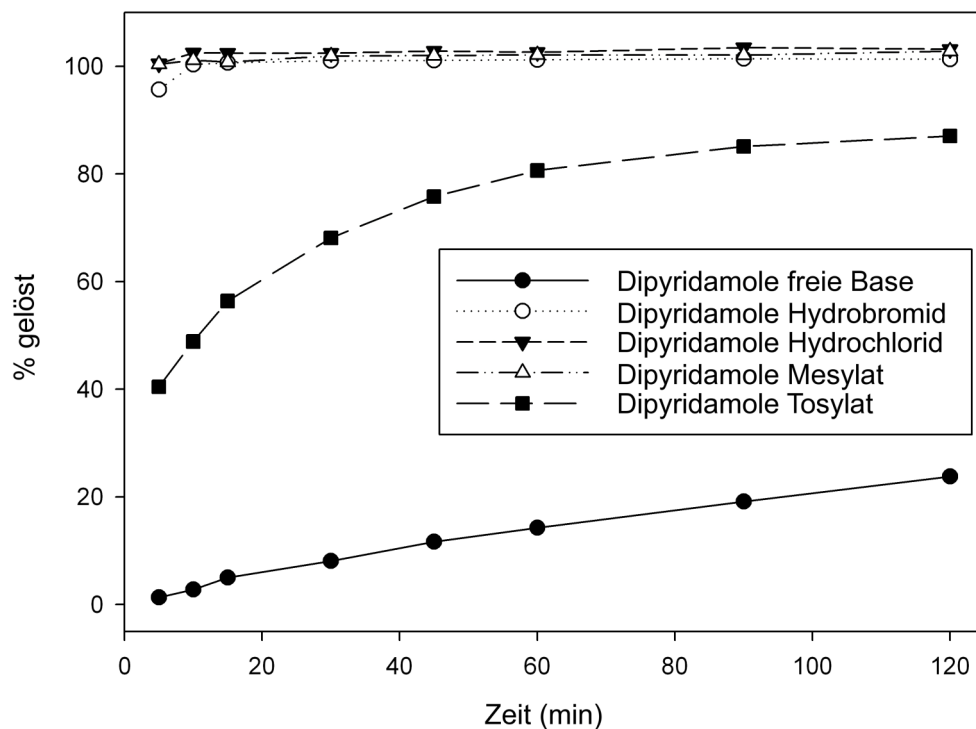


Abbildung 67: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Phosphatpuffer 0,05M mit einem pH-Wert von 4,5

Salzsäuremedium pH 1,2: Im Salzsäuremedium zeigte lediglich das Tosylat eine langsamere Auflösung als die anderen Salzformen, und erstaunlicherweise auch als die freie Base. Erst nach 45 min erreichte der gelöste Anteil des Tosylats 90%, und vollständige Auflösung war nach etwa 90 min erreicht. Die freie Base, Hydrobromid, Hydrochlorid und Mesylat lösten sich zu mehr als 95% innerhalb der ersten zehn Minuten der Auflösungsexperimente auf. Die freie Base zeigte im Salzsäuremedium keinerlei Benetzungsprobleme und löste sich vergleichbar schnell wie Hydrobromid, Hydrochlorid und Mesylat auf. Die Auflösungskurven sind in Abbildung 68 dargestellt.

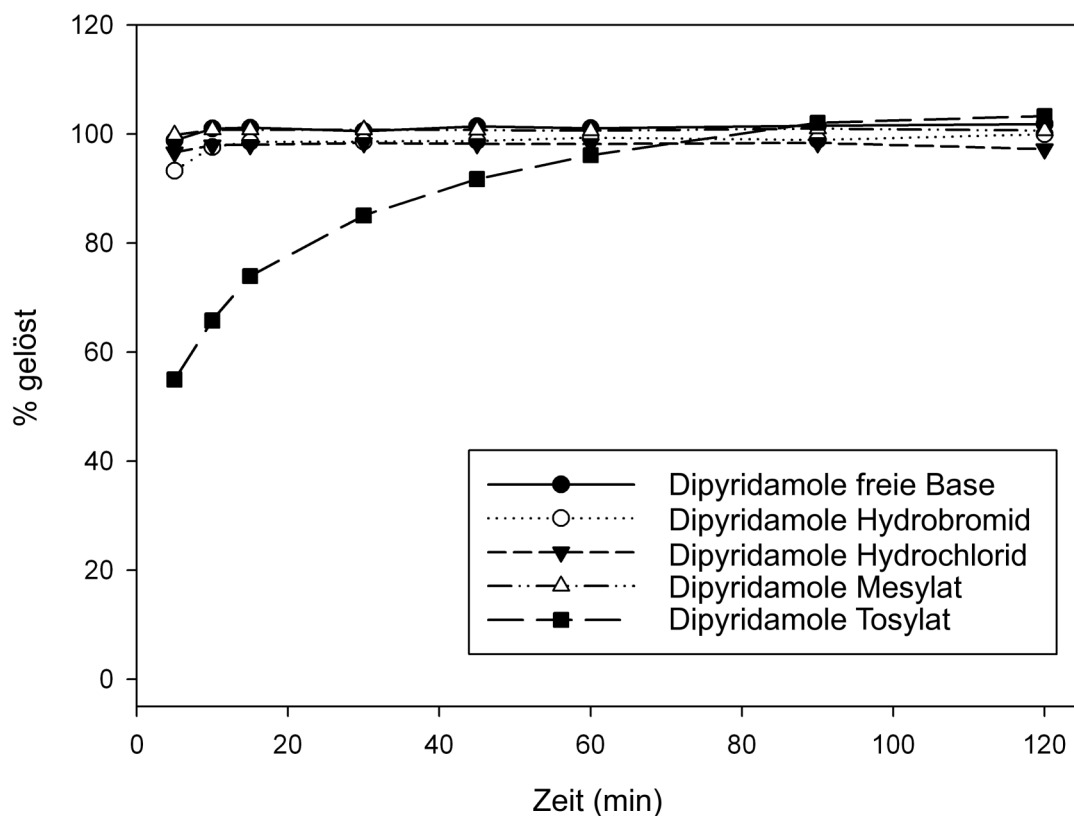


Abbildung 68: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Salzsäuremedium mit einem pH-Wert von 1,2

6.9 Vergleich der Dissolutionsergebnisse von Dipyridamole mit der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche

Zum Vergleich der Partikelgrößenverteilung (Abb. 69) von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen ist die maximale Korngröße der feinsten 10% ($d(0,1)$), der feinsten 50% ($d(0,5)$) und der feinsten 90% ($d(0,9)$) in Tabelle 7 zusammengestellt. Das feinste Material ist die freie Base, gefolgt vom Hydrobromid- und dem Hydrochlorid-Salz. Das Tosylat-Salz und vor allem das Mesylat-Salz sind deutlich gröber. Wie auch bei Albendazole und den entsprechenden Salzen lässt sich auch bei Dipyridamole die Korngröße und die spezifische Oberfläche nicht direkt miteinander verbinden. Dies liegt in der unterschiedlichen Natur der Agglomerate begründet. Sehr kompakte Agglomerate führen zu einer niedrigen spezifischen Oberfläche, während lockere Agglomerate zwar zu einer groben Partikelgrößenverteilung führen können, jedoch das Pulver trotzdem eine hohe spezifische Oberfläche haben kann. Dies zeigt sich insbesondere bei Dipyridamole Mesylat, welches trotz gröbster Partikelgrößenverteilung die größte spezifische Oberfläche der Dipyridamole Produkte aufweist. An zweiter Stelle folgt die freie Base, an dritter das Hydrochlorid. Dipyridamole Tosylat weist die zweitniedrigste spezifische Oberfläche auf, das Hydrobromid hat trotz zweitfeinster Partikelgrößenverteilung aufgrund seiner sehr kompakten Partikel die niedrigste spezifische Oberfläche. Wie im Fall Albendazole ist das schlechte Auflösungsverhalten der freien Base nicht auf die Partikelgröße und spezifische Oberfläche zurückzuführen. Auch die Unterschiede im Auflösungsverhalten zwischen den Salzen sind so nicht zu erklären. Das sich am langsamsten auflösende Tosylat ist nicht das Salz mit den größten Partikeln und der kleinsten Oberfläche. Wie bei

Albendazole zeigt sich, dass die Salzform einen deutlich größeren Einfluss auf die Auflösungseigenschaften hat als die Partikelgröße und die spezifische Oberfläche.

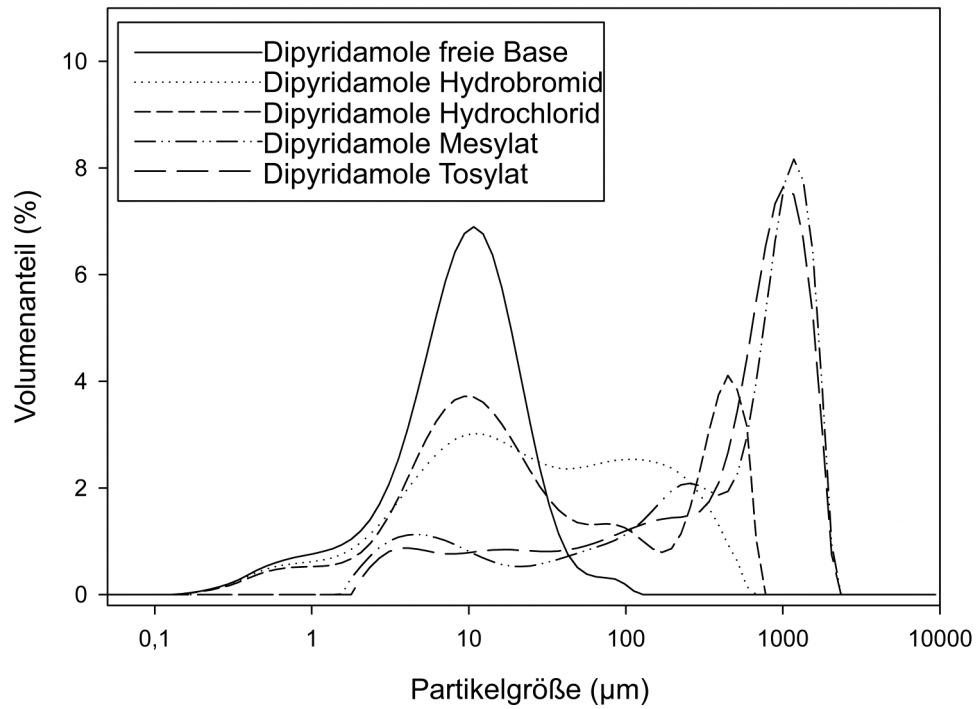


Abbildung 69: Partikelgrößenverteilung von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen

	d(0.1) (µm)	d(0.5) (µm)	d(0.9) (µm)	Spez. Oberfläche (m ² /g)
Dipyridamole freie Base	2,1	9,2	24,1	0,87
Dipyridamole Hydrobromid	2,5	23,1	220,2	0,29
Dipyridamole Hydrochlorid	3,0	18,5	448,3	0,64
Dipyridamole Mesylat	7,6	650,2	1480,2	1,05
Dipyridamole Tosylat	12,3	636,3	1415,7	0,44

Tabelle 7: Vergleich der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche für Dipyridamole und die zugehörigen Salzformen

Kapitel 7: Diskussion

Das Orange Book der FDA [US Food and Drug Administration Orange Book] enthält alle in den USA zugelassenen pharmazeutischen Produkte. Die mit dieser Datenbasis durchgeführte Untersuchung in Hinblick auf die Nutzung verschiedener Gegenionen bei Wirkstoffsalzen zeigt eindeutig einen Trend weg von der Nutzung einer sehr limitierten Anzahl hin zu einer breiteren Auswahl an Gegenionen. Dieser Trend begann zunächst langsam in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts, und beschleunigte sich deutlich in den letzten Jahren. Erklären lässt sich dies durch die geänderten Forschungsmethoden in der pharmazeutischen Industrie. Die Nutzung von Methoden wie kombinatorischer Chemie und High Throughput Screening hat nicht nur zu einer deutlich größeren Anzahl an Wirkstoffkandidaten geführt, sie hat auch zu einer Verschiebung der typischen physikochemischen Eigenschaften der Kandidaten geführt. Insbesondere der miteinander stark verwobene Eigenschaftenkomplex der Löslichkeit, der Auflösung und der Lipophilie hat sich in den letzten 20 Jahren aufgrund der oben genannten Forschungsmethoden deutlich hin zu schlechter wasserlöslichen, lipophileren Wirkstoffkandidaten verschoben. Von den vielen Möglichkeiten, welche die Bildung von pharmazeutischen Wirkstoffsalzen bietet, trat eine Möglichkeit immer mehr in den Vordergrund, nämlich die Verbesserung der Löslichkeits- und Auflösungseigenschaften in wässrigen Medien. Die Untersuchungen der Salzbildungsmöglichkeiten eines Wirkstoffkandidaten wurden zu einem unabdingbaren Schritt am Ende der Zielstruktur-Optimierung oder während der explorativen Entwicklung.

Das Chlorid-Ion war und ist das am häufigsten eingesetzte Gegenion zur Bildung von Wirkstoffsalzen mit basischen Wirkstoffen. Der Anteil an Chloriden ist aber in den letzten zehn Jahren des Analysezeitraums deutlich zurückgegangen. Das Sulfat-Ion ist ein weiteres klassisches Gegenion bei der Bildung von basischen Wirkstoffsalzen. Der Anteil an Sulfatsalzen ist jedoch leicht zurückgegangen. Bromid- und Mesylatsalze hingegen haben an Bedeutung gewonnen. Auf Seiten der Kationen für Salzbildung saurer Wirkstoffspezies ist der Trend zu einer größeren Auswahl an Gegenionen nur schwach ausgeprägt. Das Natrium-Ion war und ist bei weitem das gängigste Gegenion. Dies führt direkt zu einem anderen wichtigen Punkt, den die Untersuchungen des Orange Books zeigten. Die Anzahl an Gegenionen, die mehr als einmal zur Bildung eines Wirkstoffsalzes eingesetzt wurden, ist sehr limitiert. Lediglich sieben Kationen und 22 Anionen wurden mehrfach eingesetzt. Die getrennte Analyse für unterschiedliche Applikationswege zeigt weiterhin, dass die Wahl des Gegenions von der Applikation abhängt. Dies erklärt sich aus den unterschiedlichen Anforderungen, die an die Löslichkeit und andere physikochemische Eigenschaften je nach Applikationsform gestellt werden müssen. Die Tatsache, dass bestimmte Gegenionen in bestimmten Zeiträumen eine größere Bedeutung haben lässt sich darüber erklären, dass unterschiedliche Produkte einer Wirkstoffklasse (z.B. COX-Inhibitoren) oft innerhalb einiger aufeinander folgender Jahre auf den Markt kommen, und sich ein bestimmtes Gegenion für diese Wirkstoffklasse besonders eignet.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse sollte man sich stets darüber bewusst sein, dass hier lediglich die Situation des US-Marktes abgebildet wird. Sowohl die Betrachtung anderer Märkte als auch die Einbeziehung von derzeitigen Wirkstoffkandidaten oder

Wirkstoffen in der klinischen Entwicklung kann zu abweichenden Ergebnissen führen, wobei aufgrund der Bedeutung des US-Marktes eher von leichten Abweichungen ausgegangen werden kann. Ein Vergleich mit den Ergebnissen einer Datenanalyse [Bighley et al., 1996] basierend auf Martindale, „The Extra Pharmacopoeia“, 30th ed., welche die globale Situation widerspiegelt, zeigt dennoch gute Übereinstimmung.

Der Trend weg von der Standardlösung Hydrochloridsalz hin zu einer breiteren Auswahl an oft genutzten Gegenionen ist nicht zu übersehen. Um die These zu überprüfen, dass alternative Gegenionen insbesondere für schlecht lösliche und schwach basische Wirkstoffmoleküle Vorteile gegenüber dem Chloridion aufweisen, wurden zwei Salzbildungsstudien durchgeführt. Für diese Studien wurden Wirkstoffe ausgewählt, die Eigenschaften besitzen, wie sie typisch für derzeitige Entwicklungskandidaten sind. Albendazole ist eine sehr schwache Base mit sehr niedriger Löslichkeit. Dipyridamole ist eine schwache Base mit schlechter Löslichkeit und vergleichsweise hohem Molekulargewicht.

Im Kontext von Bildung pharmazeutischer Wirkstoffsalze wird häufig als Voraussetzung von einer Differenz der pK_s -Werte von Säure und Base von 2 Einheiten gesprochen [Brittain, 2007]. Da die erfolgreiche Synthese eines Wirkstoffsalzes aber von einigen Faktoren abhängt, kann eine solche einfache Regel lediglich als grobe Orientierung dienen, und sollte nicht als endgültiges Ausschlusskriterium betrachtet werden. Zum einen sind pK_s -Werte auf ein wässriges System bezogen, Salzbildung wird aus praktischen Gesichtspunkten aber meist in organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Insbesondere Salzbildung mit schwer

wasserlöslichen Arzneistoffen erfordert den Einsatz geeigneter organischer Lösungsmittel, da sonst eine Salzsynthese nicht mit vertretbarem Lösungsmittelleinsatz durchgeführt werden kann. Man müsste also die pK_s -Werte von Säure und Base im zur Synthese eingesetzten Lösungsmittel betrachten, wie dies z.B. Black et al. [Black et al., 2007] zeigen. Die pK_s -Differenz gibt an, welcher Anteil von Säure und Base ionisiert im Lösungsmittel vorliegt. Ein hoher Anteil ionisierter Moleküle führt demnach zu einer hohen Ausbeute an Salz. Aber auch hier muss der Gedanke weitergeführt werden. Wenn die ionisierte Säure und Base eine deutlich niedrige Löslichkeit im eingesetzten Lösungsmittel besitzen, wird selbst bei niedrigem ionisiertem Anteil in Lösung festes Salz ausfallen. Da es sich bei der Ionisierung um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, führt der Ausfall von festem Salz zu einer Verschiebung des Gleichgewichts, und damit zu einer deutlich erhöhten Ausbeute an festem Salz. Die Bildung von Salzen ist somit nicht nur abhängig vom Grad der Ionisierung, sondern auch von der Löslichkeit von Edukten (Säure, Base) und Produkt im zur Salzsynthese eingesetzten Lösungsmittel. Wenn der Ausfall der Salzform durch ihre niedrige Löslichkeit im genutzten Lösungsmittel die treibende Kraft der Synthese ist, dann ist sogar die Bildung von Salzen mit negativer pK_s Differenz denkbar. In diesem Fall läge nur ein sehr geringer Anteil von Säure und Base ionisiert im Lösungsmittel vor, dieser Anteil würde dann aufgrund der Löslichkeit als feste Salzform ausfallen. Aufgrund des Ionisationsgleichgewichts, welches durch den pK_s -Wert beschrieben wird, würden nun weitere Moleküle von Säure und Base ionisiert und wiederum ausfallen. Als Resultat wäre eine akzeptable Ausbeute an Salz trotz ungünstiger pK_s -Werte denkbar.

Man sollte allerdings bedenken, dass die pK_s -Differenz auch als Maß der Stabilität gegenüber hydrolytischer Spaltung angesehen werden kann. Dies kann dazu führen, dass Salze mit nur kleiner pK_s -Differenz wieder in die Edukte zerfallen, wenn sie in Kontakt mit Feuchtigkeit kommen. Typische Situationen hierfür sind Feuchtgranulation, Mischung mit Zusatzstoffen, welche Restfeuchte enthalten oder Stabilitätstest. Durch entsprechende Untersuchungen ist sicherzustellen, dass ein Wirkstoffsalz mit nur kleiner pK_s -Differenz auch unter schwierigen Bedingungen stabil bleibt.

Salze schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe werden meist in organischen Lösungsmitteln synthetisiert, um mit möglichst konzentrierten Lösungen arbeiten zu können und damit das für die Synthese benötigte Volumen zu minimieren. Dies ist wichtig, da bei einer späteren großtechnischen Herstellung der finanzielle Aufwand ganz erheblich von den für die Synthese benötigten Lösungsmittelmengen und der Größe der benötigten Apparaturen abhängt. Das passende Lösungsmittel für einen Wirkstoff zu finden ist ein kritischer Schritt, da es mehrere Kriterien erfüllen muss. Sowohl Wirkstoff als auch das Gegenion, welches meist als freie Säure oder Base zugegeben wird, sollen eine hohe Löslichkeit in dem Lösungsmittel besitzen. Die Löslichkeit der Salzform hingegen liegt optimalerweise unter der Löslichkeit von Wirkstoff und Gegenion, da dies die Synthese stark vereinfachen kann. Auch eine Mischung verschiedener Lösungsmittel ist ein möglicher Weg. Allerdings reicht es nicht, jeweils den Wirkstoff und das Gegenion in einem jeweils nur für dieses Molekül geeignetem Lösungsmittel zu lösen, da dann bei der Mischung der beiden Lösungen spontaner Niederschlag von einem oder beider Edukte eine Salzbildungsreaktion verhindert. Diese Problematik zeigte sich insbesondere bei vielen Carboxyl-Säuren.

Diese haben meist eine niedrige Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln und sind daher nur schlecht für die Bildung von Salzen schlecht löslicher Wirkstoffe geeignet. Dies führte dazu, dass in der vorliegenden Arbeit meist flüssige Säuren benutzt wurden, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure und Hydrobromsäure. Die Ausnahme hiervon ist Para-Toluolsulfonsäure, dieser Stoff ist bei Normalbedingungen kristallin. Er weist aber sehr gute Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln und in Wasser auf, und ist daher sehr gut für die Bildung von Salzen schlecht löslicher Wirkstoffe geeignet.

Die mit Albendazole und Dipyridamole hergestellten Salze wurden durch NMR, FT-IR, Raman und IC Messungen charakterisiert und auf ihre Identität geprüft. Weiterhin wurde die Kristallinität, das thermische Verhalten, der Feuchtegehalt, die Feuchtaufnahme, die Partikelgrößenverteilung und die spezifische Oberfläche charakterisiert. Alle untersuchten Stoffe waren kristallin, wobei die Albendazole-Salze im Vergleich zur freien Base über eine höhere Kristallinität verfügten.

Eigenschaft	Optimal
Festkörperform	Kristallin
Schmelzpunkt	>120°C
Hygroskopizität	Keine, Material liegt nicht als Hydrat vor
Auflösung	Vollständig, unabhängig vom pH-Wert

Tabelle 8: Zieleigenschaften einer Festkörperform eines Wirkstoffs

In Tabelle 8 sind die Optimaleigenschaften einer Festkörperform eines Wirkstoffs zusammengefasst. Ein hoher Schmelzpunkt von mehr als 120°C ist ein wichtiges Kriterium für einen Wirkstoff bzw. ein Wirkstoffsalz. In vielen pharmazeutischen Prozessen wie Mahlen, Feuchtgranulation oder Tablettierung wird der Stoff erhöhten Temperaturen ausgesetzt oder es entsteht eine Temperaturerhöhung durch Druckerhöhung. Schmelzen des Wirkstoffes bzw. Wirkstoffsalzes könnte bei solchen Prozessen zu Problemen führen oder den Einsatz entsprechender Verfahren ganz verhindern. Die Schmelzpunkte der Salzformen liegen bis auf Dipyridamole Hydrobromid unter den Schmelzpunkten der jeweiligen freien Basen, bei Dipyridamole Hydrobromid ist er interessanterweise unverändert zur freien Basen. Der niedrigste gemessene Schmelzpunkt gehört zu Albendazole Sulfat, dieser liegt bei lediglich 127°C. Alle anderen Schmelzpunkte liegen zwischen 145 und 185°C. Damit sind sowohl die Schmelzpunkte der freien Basen als auch aller Salzformen in einem günstigen Bereich. Sie sind in Tabelle 9 zusammengestellt. In [Stahl & Wermuth (Herausgeber), 2002] wird gezeigt, dass das jeweils verwendete Gegenion einen großen Einfluss auf den Schmelzpunkt hat. Die dort getroffene Aussage, dass das Chloridion aufgrund seiner hohen Ladungsdichte und vergleichsweise geringen Größe eine Erhöhung des Schmelzpunktes bewirkt kann allerdings nicht bestätigt werden. Bei den Albendazole-Salzen ist das Tosylat das Salz mit dem höchsten Schmelzpunkt, erst danach kommt das Hydrochlorid. Bei den Dipyridamole-Salzen hat das Hydrochlorid sogar den niedrigsten Schmelzpunkt. Weiterhin ist bei den Schmelzpunkten zu sehen, dass das Tosylat jeweils einen nur leicht niedrigeren Schmelzpunkt als die freie Base besitzt. Das Mesylat-Salz hat jeweils einen niedrigeren Schmelzpunkt als das Tosylat-Salz, bei Dipyridamole ist der Unterschied mit 5°C recht klein, bei Albendazole mit 34°C deutlich größer.

Substanz	Schmelzpunkt
Albendazole freie Base	185°C
Albendazole Hydrochlorid	167°C
Albendazole Mesylat	146°C
Albendazole Sulfat	Vermutlich 127°C
Albendazole Tosylat	180°C
Dipyridamole freie Base	168°C
Dipyridamole Hydrobromid	168°C
Dipyridamole Hydrochlorid	145°C
Dipyridamole Mesylat	159°C
Dipyridamole Tosylat	164°C

Tabelle 9: Schmelzpunkte von Albendazole und den zugehörigen Salzformen sowie von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen

Die freie Base von Albendazole zeigt bis auf den Schmelzpunkt keine Ereignisse in der DSC, auch die TGA zeigt erst am Schmelzpunkt einen Masseverlust durch eine mit dem Schmelzen einhergehende Zersetzung. Dipyridamole zeigt ebenso in der DSC nur den Schmelzpunkt, in der TGA ist kein Masseverlust bis 200°C erkennbar. Albendazole Hydrochlorid zeigt in der DSC neben dem Schmelzpunkt auch noch den Verlust von Kristallwasser bei 79°C, in der TGA ist sowohl der Wasserverlust als auch eine mit der Schmelze einhergehende Zersetzung zu erkennen. Dipyridamole Hydrochlorid zeigt vier Ereignisse in der DSC, zuerst den Kristallwasserverlust, anschließend eine leichte Kristallgitterumordnung, gefolgt von Schmelze und anschließender Zersetzung. In der TGA sind nur der Kristallwasserverlust und die Zersetzung sichtbar. Albendazole Mesylat zeigt in der DSC nur den Schmelzpunkt, in

der TGA ist Zersetzung der Schmelze sichtbar. Dipyridamole Mesylat zeigt in der DSC ebenso nur den Schmelzpunkt, in der TGA hingegen ist ein sehr leichter, kontinuierlicher Masseverlust sichtbar, der nach der Schmelze deutlich zunimmt. Albendazole Tosylat zeigt in der DSC deutlich den Schmelzpunkt, in der TGA sind der Kristallwasserverlust und eine mit der Schmelze korrespondierende Zersetzung sichtbar. Das Tosylat-Salz von Dipyridamole zeigt in der DSC auch nur den Schmelzpunkt, in der TGA ist wie bei Dipyridamole-Mesylat auch ein leichter kontinuierlicher Masseverlust sichtbar. Sowohl DSC als auch TGA des Sulfat-Salzes von Albendazole zeigen viele Ereignisse, die auf Dehydratationen und Kristallumordnungen zurückzuführen sind, weiterhin scheint es Zersetzungsreaktionen zu geben. Dipyridamole Hydrobromid zeigt in der DSC den Kristallwasserverlust und den Schmelzpunkt, in der TGA ist lediglich der Wasserverlust sichtbar. Bei diesen Ergebnissen ist interessant, dass es gewisse Ähnlichkeiten in den Ergebnissen für die Festkörperformen mit gleichen Gegenionen gibt, bzw. für die freien Basen.

Niedrige Hygroskopizität oder zumindest eine stabile, gut definierte Hydratform über einen großen Umgebungfeuchtebereich sind für einen pharmazeutischen Wirkstoff wichtig. Feuchtaufnahme oder auch Abgabe kann während der Lagerung oder der Handhabung des Wirkstoffes bzw. des Wirkstoffsalzes oder auch der Darreichungsform zu vielfältigen Problemen führen. Sehr häufig sind Salzformen hygroskopischer als die zugehörigen nicht-ionisierten Wirkstoffe. Dies erklärt sich aus der ionischen Natur der Salzkristalle, die hierdurch deutlich besser mit den hochpolaren Wassermolekülen wechselwirken können als die eher lipophilen Kristalle einer nicht-Salzform. Dies zeigt sich auch für Albendazole und Dipyridamole.

Die freien Basen beider Stoffe zeigen ein sehr vorteilhaftes Feuchtesorptionsverhalten, sie zeigen beide nur minimale Physiosorption, Hydratformen werden nicht gebildet. Albendazole Hydrochlorid formt bei steigender Umgebungsfeuchte eine Hydratform, diese ist allerdings nicht stabil, der genaue Feuchtegehalt hängt von der Umgebungsfeuchte ab. Die bei normalen Umgebungsbedingungen vorliegende Form ist das Hemihydrat. Auch die Hydrochlorid Salzform von Dipyridamole zeigt ein unvorteilhaftes Feuchteverhalten. Der Festkörperzustand dieses Salzes hängt sehr stark von Umgebungsfeuchte und Temperatur ab, bei normalen Umgebungsbedingungen liegt die Trihydratform vor. Albendazole Mesylat zeigt ein sehr vorteilhaftes Feuchtesorptionsverhalten. Erst bei sehr hoher Umgebungsfeuchte zeigt sich eine Tendenz zur Sorption, nichts deutet auf das Vorliegen von Hydratformen hin. Auch Dipyridamole Mesylat zeigt eine sehr niedrige Hygroskopizität. Erst bei sehr hoher Umgebungsfeuchte sieht man stärkere Adsorption. Allerdings lässt sich diese Feuchte nur sehr schwer durch Trocknen bei Raumtemperatur entfernen. Dies hängt vermutlich mit dem porösen Aufbau der Agglomerate zusammen, der zu einer sehr großen spezifischen Oberfläche führt. Albendazole Tosylat liegt vermutlich als isomorphes Hydrat vor. Der Feuchtegehalt bei unterschiedlichen Umgebungsfeuchten ist relativ stabil, und auch der Verlust des Kristallwassers bei erhöhten Temperaturen führt nur zu minimalen Änderungen am Kristallgitter. Dipyridamole Tosylat zeigt ein sehr vorteilhaftes Feuchtesorptionsverhalten. Es liegt als Anhydrat vor und nimmt bei Erhöhung der Umgebungsfeuchte quasi keine Feuchtigkeit auf. Albendazole Sulfat ist das Albendazole Salz mit dem schlechtesten Feuchtesorptionsverhalten. Bereits bei sehr niedriger Umgebungsfeuchte nimmt es Feuchtigkeit auf, der Feuchtegehalt steigt bei weiterer Erhöhung der Umgebungsfeuchte stark an. In der DVS ist eine Hysterese

sichtbar, ein klares Zeichen für eine Hydratbildung. Allerdings ist keine feste Stöchiometrie erkennbar, es handelt sich höchstwahrscheinlich um eine Hydratform mit variablem Feuchtegehalt. Da die Herstellung einer kristallinen Sulfat-Salzform von Dipyridamole nicht gelang, wurde stattdessen mit dem Hydrobromid ein Salz mit einem anderen anorganischen Anion gebildet. Dipyridamole Hydrobromid formt bereits bei niedriger Umgebungsfeuchte eine Monohydrat Salzform. Diese Festkörperform bleibt bei einer Erhöhung der Umgebungsfeuchte relativ stabil, ein wichtiges Kriterium, falls eine Hydratform vorliegt. Damit haben sowohl die freie Base von Albendazole als auch Albendazole-Mesylat günstige Eigenschaften, sie zeigen eine sehr niedrige Hygroskopizität. Dies gilt ebenso für die freie Base von Dipyridamole sowie Dipyridamole Tosylat. Albendazole Tosylat ist als isomorphes Hydrat noch akzeptabel, alle weiteren Salze besitzen eine ungünstige Hygroskopizität. Die untersuchten Salzformen mit organischen Gegenionen zeigen somit tendentiell eine günstigere Hygroskopie als die Salzformen mit anorganischen Gegenionen. Der deutliche Einfluss der Salzform auf die Hygroskopizität ist nicht ungewöhnlich, sondern eher die Regel [Stahl & Wermuth (Herausgeber), 2002; Morris, 1994]. Von daher ist eine Untersuchung der Hygroskopizität auch so bedeutend.

Die freien Basen von Albendazole und Dipyridamole sind jeweils die feinsten untersuchten Materialien, dies ist darauf zurückzuführen, dass das kommerziell erworbene Material höchstwahrscheinlich bereits gemahlen wurde. Die freie Base von Albendazole besitzt auch die höchste Oberfläche der Albendazole Pulver. Dipyridamole als freie Base hat lediglich die zweithöchste Oberfläche der Dipyridamole basierenden Feststoffe. Albendazole Hydrochlorid ist der größte

Albendazole basierende Feststoff, und hat auch die niedrigste spezifische Oberfläche. Dipyridamole Hydrochlorid ist das drittgrößte Dipyridamole Pulver, und hat auch die dritthöchste Oberfläche. Beide Mesylat-Salze sind vergleichsweise grobkörnig, das Albendazole-Salz ist das zweitgrößte Albendazole-Pulver, das Dipyridamole-Salz das größte. Trotzdem haben beide Pulver eine große Oberfläche, das Albendazole-Salz die zweithöchste und das Dipyridamole-Salz sogar die höchste. Dies ist darin begründet, dass beide Mesylat-Salze zu sehr porösen Agglomeraten neigen. Das Tosylat-Salz von Albendazole ist das zweitfeinste Material, das Dipyridamole-Salz das zweitgrößte. Beide verfügen aber über die jeweils zweitkleinste Oberfläche. Albendazole Sulfat liegt hinsichtlich Feinheit und Oberfläche jeweils in der Mitte. Dipyridamole Hydrobromid ist das zweitfeinste Pulver, hat aber trotzdem die niedrigste Oberfläche, da die Agglomerate sehr massiv und nicht porös sind. Diese Untersuchungen zeigen, dass die Oberfläche und die Partikelgrößenverteilungen nicht zwangsläufig korrelieren. Einen wesentlichen Einfluss auf die Oberfläche hat die Porosität der Agglomerate, diese geht aus der Partikelgrößenverteilung nicht hervor. Wie bereits in den jeweiligen Kapiteln zu Albendazole und Dipyridamole besprochen, zeigt sich auch kein direkter Zusammenhang zwischen Oberfläche und Auflösungsverhalten. Dies ist eine sehr wichtige Erkenntnis, da damit das unterschiedliche Auflösungsverhalten der untersuchten Substanzen maßgeblich auf die Salzform zurückgeführt werden kann.

In den Auflösungsexperimenten zeigen sowohl die freie Base von Albendazole als auch von Dipyridamole Benetzungsschwierigkeiten, und das trotz der sehr hohen spezifischen Oberflächen. Dies ist mitverantwortlich für die vergleichsweise niedrigen aufgelösten Anteile. Alle Salze zeigten deutlich bessere Benetzbarkeit, was sich

wiederum durch die hydrophile, ionische Natur der zugrunde liegenden Kristalle erklärt, im Gegensatz zu den eher lipophilen Kristallen der freien Basen. Die gute Benetzbarkeit führt weiterhin dazu, dass der Auflösungsprozess direkt nach Zugabe des Pulvers startet, und damit einhergehende Änderungen des pH-Wertes im unmittelbaren Bereich der Salzkristalle (sogenannter Microenvironmental pH) zu einer Art Selbstverstärkung des Auflösungsprozesses führen können. Die freien Basen zeigen abgesehen von einer Ausnahme (Dipyridamole im Salzsäuremedium) die schlechtesten Auflösungseigenschaften in den verschiedenen Medien. Die Hydrochlorid-Salze zeigen abgesehen von Albendazole Hydrochlorid im Salzsäuremedium gute Auflösungseigenschaften. Diese Ausnahme ist auf den Eigenioneneffekt zurückzuführen [Miyazaki et al., 1980]. Die Mesylat-Salze zeigen ausnahmslos gute Auflösungseigenschaften, ebenso wie Albendazole Sulfat und Dipyridamole Hydrobromid. Beide Tosylat-Salze zeigen ein langsames Auflösungsverhalten als die anderen Salzformen. Albendazole Tosylat erreicht über die gesamte Testdauer meist einen zu den anderen Salzen vergleichbaren gelösten Anteil. Der gelöste Anteil von Dipyridamole Tosylat ist in Wasser und Salzsäuremedium vergleichbar mit den anderen Salzen, in den beiden Puffern mit pH=4,5 etwas geringer. Ein Grund für die langsamere Auflösung der Tosylate kann deren vergleichsweise recht geringe spezifische Oberfläche sein, allerdings sollte nicht unerwähnt bleiben, dass mit Albendazole Hydrochlorid und Dipyridamole Hydrobromid jeweils ein Stoff mit noch niedrigerer Oberfläche deutlich schnellere Auflösung zeigt. Die freie Base von Albendazole zeigt nur im Salzsäuremedium einen nennenswerten gelösten Anteil von 14%, in den anderen Medien ist der gelöste Anteil vernachlässigbar. Die freie Base von Dipyridamole zeigt in Wasser nur einen sehr geringen gelösten Anteil, in den Puffern bei pH=4,5 liegt er zwischen 20

und 30%, im Salzsäuremedium löst sich die Base vollständig. Das erklärt auch, wieso bei Albendazole Hydrochlorid der Eigenioneneffekt für eine reduzierte Löslichkeit im Salzsäuremedium sorgt, und nicht bei Dipyridamole Hydrochlorid. Die Löslichkeit von Albendazole im Salzsäuremedium ist im Vergleich zu der Löslichkeit von Dipyridamole in diesem Medium deutlich geringer, was dazu führt, dass der Eigenioneneffekt die Löslichkeit von Albendazole Hydrochlorid unter die Löslichkeit der anderen Salzformen drücken kann. Im Gegensatz dazu ist die Löslichkeit von Dipyridamole im Salzsäuremedium so groß, dass der Eigeneffekt beim Hydrochlorid-Salz nicht für eine unvollständige Auflösung bei der vorgegebenen Stoffmenge sorgen kann.

Zusammengefaßt verbessern alle Salzformen das Auflösungsverhalten, bei Albendazole erreichen allerdings auch die Salzformen nur im Salzsäuremedium vollständige Auflösung, bei höheren pH-Werten ist die Auflösung verglichen mit der freien Base zwar besser, aber immer noch unzureichend. Bei Dipyridamole hingegen zeigen die Salzformen unabhängig vom benutzten Auflösungsmedium relativ vollständige Auflösung, wohingegen die freie Base nur im Salzsäuremedium vollständig aufgelöst wird. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Li et al. [Li et al., 2005]. Li et al. beobachteten für Salze von basischen Wirkstoffen ebenso, dass sich die Salzformen insbesondere bei höheren pH-Werten positiv auf die Auflösung auswirken.

Bemerkenswert an den bisherigen Ergebnissen ist, dass nicht nur die beiden freien Basen ein recht ähnliches Verhalten in den bisher diskutierten Experimenten zeigen, sondern auch jeweils die Salze mit denselben Gegenionen. Hier kann man weiterhin

zwischen den anorganischen und organischen Gegenionen differenzieren. Die Salze mit anorganischen Gegenionen zeigen tendentiell eine höhere Hygroskopizität, alle diese Substanzen liegen bei Umgebungsbedingungen als Hydrate vor. Sie zeigen, trotz Eigenioneneffekt bei den Hydrochloriden im Salzsäuremedium, deutlich verbesserte Auflösungseigenschaften zu den freien Basen. Die organischen Gegenionen Mesylat und Tosylat zeigen tendentiell eine geringere Hygroskopizität, mit Albendazole Tosylat ist nur ein Hydrat darunter, und hierbei handelt es sich um ein isomorphes Hydrat. Die Mesylate zeigen sehr gute Auflösungseigenschaften, wohingegen die Tosylate durchweg eine langsamere Auflösung aufweisen. Die Eigenschaften der Salze hängen also deutlich sichtbar mit den Gegenionen zusammen. Das Hydrochlorid-, Hydrobromid- und Sulfat-Ion besitzen eine hohe negative Ladungsdichte über ihre gesamte Oberfläche. Das Mesylat-Ion hat zwar eine hohe negative Ladungsdichte an der Schwefelsäuregruppe, die lipophile Methylgruppe hingegen weist keine Partialladung auf. Ähnlich ist es beim Tosylat, auch hier befindet sich die negative Partialladung ausschließlich an der Schwefelsäuregruppe, die große lipophile Toluylgruppe bleibt neutral. Sowohl das Mesylat- als auch das Tosylat-Ion weisen damit Dipolcharakteristiken auf, und sind keine „reinen“ Ionen. Die Wasserstoffatome eines Wassermoleküls weisen eine sehr niedrige Elektronendichte auf, sie wechselwirken daher bevorzugt mit negativen Ionen, aber auch mit den negativen Enden von Dipolen. Da damit die anorganischen Ionen im Ganzen passende Wechselwirkungspartner sind, können diese effektiver mit den Wassermolekülen wechselwirken als die organischen Ionen, von denen jeweils nur ein Teil des Moleküls für Wechselwirkungen zur Verfügung steht. Dies führt zur tendentiell höheren Hygroskopizität der anorganischen Gegenionen.

Auch das im Vergleich zu den anderen Salzformen langsamere Auflösungsverhalten der Tosylat-Salze lässt sich qualitativ über die Wechselwirkungseigenschaften erklären, ebenso wie die sehr schnelle Auflösung der Mesylat-Salze. Der ionische Teil der Dipole, welche die Mesylat- und Tosylat-Ionen bilden, kann über die vergleichsweise starken Coulombkräfte mit den Wassermolekülen wechselwirken. Der lipophile Teil der Dipole, also die Methyl- bzw. Toluylgruppe, kann hingegen nur über die sehr schwachen Van-der-Waals-Wechselwirkungen interagieren. Die Methylgruppe des Mesylat-Ions ist im Vergleich zur Toluylgruppe des Tosylat-Ions sehr klein, und hindert damit die Auflösung nur unwesentlich. Die große Toluylgruppe interagiert auf der einen Seite nur sehr schwach mit Wassermolekülen, auf der anderen Seite verhindert sie schlicht durch ihre Größe die effektive Wechselwirkung mit der vergleichsweise kleinen Schwefelsäuregruppe. Das Mesylat-Ion kann zusätzlich nicht nur als Wasserstoffbrückenakzeptor, sondern auch durch sein Dipolmoment gut mit Wassermolekülen wechselwirken. Dieses Dipolmoment fehlt den anorganischen Gegenionen, diese können nur aufgrund ihrer negativen Ladung mit Wasser wechselwirken. Die Wechselwirkungseigenschaften der Albendazole- und Dipyridamole-Ionen sind hingegen für alle Salzformen gleich, sie können im Gegensatz zu den freien Basen sowohl über Coulomb- als auch über Van-der-Waals-Kräfte mit Wasser interagieren. Die freien Basen können während der Auflösung nur durch die relativ schwachen Van-der-Waals-Kräfte mit den Wassermolekülen wechselwirken, was ihre deutlich schlechtere Löslichkeit erklärt.

Eine zusammenfassende Bewertung der verschiedenen Eigenschaften für die unterschiedlichen Salzformen von Albendazole findet sich in Tabelle 10, für die Dipyridamole Salzformen in Tabelle 11. Die erläuterte höhere Hygroskopizität der

anorganischen Gegenionen führt nun dazu, dass sowohl für Albendazole als auch für Dipyridamole eine Salzform mit einem organischen Gegenion die insgesamt vorteilhafteste gefundene Festkörperform darstellt. Bei Albendazole handelt es sich um das Mesylat-Salz. Dieses weist neben einer stabilen und nicht hygroskopischen Festkörperform deutlich verbesserte Auflösungseigenschaften im Vergleich mit der freien Base auf. Albendazole-Tosylat stellt die zweite Wahl dar, da es als stabiles, zudem isomorphes Hydrat vorliegt. Die vorteilhafteste gefundene Festkörperform von Dipyridamole ist das Tosylat-Salz. Es weist im Vergleich zu freien Base deutlich verbesserte Auflösungseigenschaften bei höheren pH-Werten auf, weiterhin zeigt es keine nennenswerte Hygroskopizität. Dipyridamole-Mesylat weist zwar auch ausgezeichnete Auflösungseigenschaften auf, die bei hohen Umgebungsfeuchten auftretende starke Physiosorption ist jedoch kritisch. Von daher stellt die freie Base für Dipyridamole die zweite Wahl dar. Die Hydrochlorid-Salze sowohl von Albendazole als auch von Dipyridamole liegen als Hydratformen vor, welche nicht stabil gegenüber Änderungen der Umgebungsfeuchte sind. Dasselbe gilt für Albendazole-Sulfat. Dipyridamole Hydrobromid liegt als Monohydrat vor, dies ist nicht erste Wahl. Da es gegenüber Änderungen der Umgebungsfeuchte jedoch relativ stabil ist, wäre es akzeptabel. Allerdings wird Dipyridamole relativ hoch dosiert, die nach der Roten Liste [Rote Liste] in Deutschland übliche Dosis liegt bei 200 mg. Das Bromid-Ion selbst ist jedoch auch pharmakologisch aktiv, und könnte daher zu unerwünschten Nebenwirkungen oder gar Vergiftungen führen, insbesondere, wenn der Wirkstoff bei chronischen Indikationen eingesetzt wird. Aufgrund der toxikologischen Risiken ist das Hydrobromid-Salz der freien Base nicht vorzuziehen.

Albendazole	Schmelzpunkt	Hygroskopizität	Erste Beurteilung der Festkörperform	Dissolution
freie Base	vorteilhaft	vorteilhaft	vorteilhaft	schlecht
Hydrochlorid	vorteilhaft	schlecht	schlecht	akzeptabel
Mesylat	vorteilhaft	vorteilhaft	vorteilhaft	vorteilhaft
Sulfat	vorteilhaft	schlecht	schlecht	vorteilhaft
Tosylat	vorteilhaft	akzeptabel	akzeptabel	vorteilhaft

Tabelle 10: Beurteilung der Eigenschaften von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen

Dipyridamole	Schmelzpunkt	Hygroskopizität	Erste Beurteilung der Festkörperform	Dissolution
freie Base	vorteilhaft	vorteilhaft	vorteilhaft	schlecht
Hydrobromid	vorteilhaft	schlecht	akzeptabel	vorteilhaft
Hydrochlorid	vorteilhaft	schlecht	schlecht	vorteilhaft
Mesylat	vorteilhaft	schlecht	akzeptabel	vorteilhaft
Tosylat	vorteilhaft	vorteilhaft	vorteilhaft	akzeptabel

Tabelle 11: Beurteilung der Eigenschaften von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen

Auch gegenüber organischen Sulfonsäuren gibt es bzgl. toxikologischer Risiken Vorbehalte, eine durch Snodin [Snodin, 2006] durchgeführte Analyse relativiert allerdings die Risiken. Trotz allem sollte bei entsprechenden Salzen eine genaue

Analyse bzgl. toxischer Residuen durchgeführt werden, insbesondere bei in alkoholischer Umgebung durchgeführten Synthetisierungsschritten.

Die durchgeführten Salzstudien zeigen, dass auch für bereits lange etablierte Wirkstoffe eine Salzform zu deutlicher Verbesserung der physikochemischen Eigenschaften führen kann. Ob die Verbesserungen in diesem Bereich allerdings die Neuentwicklung entsprechender Darreichungsformen mit dazugehörigen toxikologischen und klinischen Studien rechtfertigen, ist eine rein wirtschaftliche Frage. Nicht unerwähnt bleiben sollte an dieser Stelle, dass sich durch neue Festkörperformen, wie sie eine Salzform darstellt, neue patentrechtliche Möglichkeiten ergeben. Dies kann zum einen die Umgehung von existierenden Patenten auf eine Festkörperform sein, zum anderen ergeben sich neue Patentierungsmöglichkeiten durch eine Salzform.

Die beiden durchgeführten Salzstudien unterstützen die These, dass das Hydrochlorid als Standardlösung nicht den Ansprüchen gewachsen ist, welche die heute häufig aus Entwicklungsprojekten hervorkommenden schlecht löslichen, schwach basischen Wirkstoffkandidaten stellen. Verschiedene Gegenionen bieten unterschiedliche Vor- und Nachteile, der für das Hydrochlorid sprechende Aspekt der physiologischen Unbedenklichkeit muss gegen viele andere Aspekte wie Hygroskopizität, Stabilität und Auflösungsverhalten abgewogen werden. Dies führte, wie die Analyse des Orange Book ergeben hat, bereits zu einer Verlagerung auf eine größere Auswahl Gegenionen. Dieser Trend wird voraussichtlich weiter anhalten, da insbesondere organische Gegenionen, wie die verwendeten organischen Sulfonsäuren, Vorteile bringen können, die sie bei der Salzbildung mit schlecht

löslichen Basen interessant machen. Hierzu zählt neben oft positiven Charakteristiken der Salze auch die Verträglichkeit mit vielen organischen Lösungsmitteln für die Salzsynthese. Das Hydrochlorid ist und bleibt ein potentes Gegenion, für eine optimale Salzform, wie sie die heutigen Entwicklungskandidaten benötigen, bedarf es jedoch eines umfassenden Bildes, und nicht nur einer Standardlösung. Von daher sollte eine wirklich umfassende Salzstudie, am besten nicht nur mit physikochemischer Charakterisierung, sondern auch mit umfassenden Auflösungsexperimenten, fest in den Prozessen der pharmazeutischen Entwicklung verankert werden.

Kapitel 8: Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte pharmazeutischer Salze untersucht. Zunächst wurde mit einer umfangreichen Datenanalyse des Orange Books der FDA untersucht, welchen Anteil verschiedene Salzformen an der Gesamtheit aller zugelassenen Arzneistoffe besitzen. Hierbei stellten sich einige Fakten heraus, welche näher untersucht wurden. Das mit deutlichem Abstand am häufigsten zur Salzbildung mit basischen Wirkstoffen eingesetzte Gegenion ist das Chlorid-Ion. Allerdings zeigt sich in den letzten ca. 15 Jahren des Untersuchungszeitraums sowohl eine Abschwächung in der relativen Häufigkeit der Neuzulassung von Salzformen basischer Wirkstoffe als Chlorid-Salze, als auch ein genereller Trend zu einer größeren Anzahl an verwendeten Gegenionen zur Salzbildung mit basischen Wirkstoffen. Die Hypothese, dass dieser Trend durch die häufig schlecht löslichen, schwach basischen Entwicklungskandidaten ausgelöst ist, welche typisch für das heutzutage übliche Hochdurchsatzscreening sind, kann als bestätigt angesehen werden. In zwei praktisch durchgeführten Salzauswahlstudien mit Albendazole und Dipyridamole als Modellsubstanzen hat sich gezeigt, dass das Hydrochlorid-Salz jeweils keine gut geeignete Salzform ist. Dabei wurden mit jedem Wirkstoff jeweils vier verschiedene Salzformen gebildet und zusammen mit der freien Base einer umfangreichen physikochemischen Charakterisierung unterzogen. Anschließend wurden Auflösungsexperimente mit den Substanzen durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Salzformen im Bereich Dissolution deutliche Vorteile gegenüber den jeweiligen freien Basen besitzen. Im Bereich Hygroskopizität und Eignung der Festkörperform zeigten jedoch insbesondere die mit anionischen Gegenionen geformeten Salze deutliche Schwächen. Dies waren für Albendazole das

Hydrochlorid und das Sulfat, für Dipyridamole das Hydrobromid und das Hydrochlorid. Der jeweilige Wirkstoff in Form der freien Base zeigte jeweils günstigere Eigenschaften. Weiterhin wurden Mesylat- und Tosylat-Salzformen der beiden Wirkstoffe hergestellt, diese zeigten tendenziell bessere Eigenschaften bzgl. der Festkörperform und der Hygroskopizität. Im Bereich Dissolution zeigte sich weiterhin, dass sich beide Tosylat-Salzformen im Vergleich mit den anderen Salzformen langsamer auflösten. Alle Eigenschaften zusammengenommen ist Albendazole Mesylat die beste gefundene Festkörperform von Albendazole, die zweitbeste Form ist das Tosylat-Salz. Für Dipyridamole ist das Tosylat-Salz die beste gefundene Festkörperform, hier ist die freie Base die zweitbeste Form. Der Trend zu einer größeren Auswahl an verwendeten Gegenionen wird dadurch untermauert, dass sich jeweils unterschiedliche Salzformen als beste Festkörperform herausstellen. Weiterhin zeigt sich, dass organische Sulfonsäuren für schwach basische, schlecht lösliche Wirkstoffe eine sehr gute Wahl sein können.

Die umfangreiche physikochemische Untersuchung zeigt ganz klar, wie wichtig möglichst großes Wissen über die unterschiedlichen Festkörperformen ist. Insbesondere die Hygroskopizität stellt sich als kritische Eigenschaft heraus, deren genaue Kenntnis über die Tauglichkeit einer Festkörperform für die weitere Entwicklung entscheidet. Ein Bereich, der in vielen Salzscreenings nicht beachtet wird, ist die Auflösung. Da in der vorliegenden Arbeit Wirkstoffmenge kein limitierender Faktor war, wie dies in herkömmlichen Salzscreenings während der Entwicklung meist der Fall ist, konnten umfangreiche Auflösungsexperimente durchgeführt werden. Diese zeigen für die Salzformen von Albendazole in allen drei verwendeten Medien deutliche Verbesserungen, jedoch sind diese Unterschiede nur

im Salzsäuremedium absolut gesehen relevant. Bei den Salzformen von Dipyridamole zeigt sich hingegen eine deutliche Verbesserung der Auflösungseigenschaften in allen Medien. Da dies häufig eines der wesentlichen Ziele der Salzbildung darstellt, sollte es in jedem Salzscreening, wenn natürlich auch bzgl. der Wirkstoffmengen optimiert, betrachtet werden.

Bei etablierten Wirkstoffen, welche Bioverfügbarkeitsprobleme aufgrund zu schlechter Auflösung aufweisen, kann eine Salzform durchaus zur Lösung dieser Probleme beitragen. Allerdings zeigt sich an den beiden Modellsubstanzen, dass der Anteil an der Problemlösung sehr unterschiedlich ausfallen kann.

Danksagungen

Ich möchte mich zuerst bei Frau Prof. Dr. Jennifer Dressman für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit bedanken. Sie stand mir als Ansprechpartnerin immer zur Verfügung, und Ihre Anregungen sowie die gemeinsamen Diskussionen haben diese Arbeit wesentlich bereichert. Auch bei Ihrer Arbeitsgruppe möchte ich mich an dieser Stelle für die freundliche Aufnahme bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Christoph Saal bedanken. Er hat die Möglichkeit der Arbeit an einem solch interessanten Thema eröffnet. Durch viele fachliche Diskussionen und Hilfestellungen habe ich einen tiefen Einblick in die Arbeit der pharmazeutischen Analytik gewonnen.

Bei Frau Schmidt, Frau Rudolph und Herrn Becker möchte ich mich für die DVS-, TGA- und DSC-Messungen bedanken. Bei Herrn Knoth bedanke ich mich für die Messung der NMR-Spektren. Bei Herrn Dr. Kühn, Herrn Dr. Untenecker und Herrn Swoboda bedanke ich mich für die Messung der Diffraktogramme. Bei Herrn Schlüter und Herrn Waide bedanke ich mich für die Einarbeitung in die FT-IR- und Raman-Messungen. Für die Erstellung der REM-Aufnahmen bedanke ich mich bei Herrn Köhl und Herrn Opfermann. Bei Herrn Dr. Feige, Frau Jonas und Frau Wetzel bedanke ich mich für die Gehaltsbestimmungen mittels Ionenchromatographie. Bei Frau Schwehn bedanke ich mich für die Wasserbestimmungen nach Karl Fischer. Weiterhin möchte ich mich bei den vielen netten Kollegen und Vorgesetzten bei Merck für die stets gute Zusammenarbeit bedanken: Herrn Dr. Franz, Herrn Dr. Dasenbrock, Herrn Dr. Bartels, Herrn Dr. Maiwald, Herrn Wetzel, Herrn Dr. Schiwon,

Herrn Kohlbacher, Herrn Dr. Wandschneider, Frau Scheufens, Herrn Benker, Herrn Remacle, Herrn Dr. Fichtner, Herrn Simon, Herrn Hugo, Frau Donath und Herrn Ohl.

Bei der Firma Merck möchte ich mich für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie für die finanzielle und materielle Unterstützung bedanken.

Zum Schluß möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und meiner Frau Julia Paulekuhn bedanken. Ihr alle habt mir immer wieder den Rücken gestärkt, wenn ich es gebraucht habe.

Literaturverzeichnis

Aakerøy CB, Salmon DJ 2005. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. *Cryst Eng Comm* 7:439-448.

Agharkar S, Lindenbaum S, Higuchi T 1976. Enhancement of Solubility of Drug Salts by Hydrophilic Counterions: Properties of Organic Salts of an Antimalarial Drug. *J Pharm Sci* 65:747-749.

Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 12:413-420.

Badawy SIF 2001. Effect of salt form on chemical stability of an ester prodrug of a glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in solid dosage forms. *Int J Pharm* 223:81-87.

Balbach S, Korn C 2004. Pharmaceutical evaluation of early development candidates "the 100mg-approach". *Int J Pharm* 275:1-12.

Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ 2000. Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. *Org Proc Res Dev* 4:427-435.

Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC 1977. Pharmaceutical Salts. *J Pharm Sci* 66:1-19.

Bighley LD, Berge SM, Monkhouse DC. 1996. Salt Forms of Drugs and Absorption. In Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopaedia of pharmaceutical technology*, Vol. 13, New York: Marcel Dekker, Inc pp 453-499.

Black SN, Collier EA, Davey RJ, Roberts RJ 2007. Structure, Solubility, Screening, and Synthesis of Molecular salts. *J Pharm Sci* 96:1053-1068.

Brittain HG 2007. Strategy for the Prediction and Selection of Drug Substance Salt Forms. *Pharm Tech* October:78-88.

Brunauer S, Emmett PH, Teller E 1938. Adsorption of Gases on Multimolecular Layers. *J Am Chem Soc* 60:309-319.

Butler J, Dressman JB 2010. The developability classification system: Application of biopharmaceutics concepts to formulation development. *J Pharm Sci* 99:4940-4954.

Daniel-Mwambete K, Torrado S, Cuesta-Bandera C, Ponce-Gordo F, Torrado JJ 2004. The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs. *Int J Pharm* 272:29-36.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A 1996. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurolog Sci* 143:1-13.

Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP 1998. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm Res* 15:11-22.

Engel GL, Farid NA, Faul MM, Richardson LA, Winneroski LL 2000. Salt form selection and characterization of LY333531 mesylate monohydrate. *Int J Pharm* 198:239-247.

Fini A, Fazio G, Hervás M-JF, Holgado MA, Rabasco AM 1996. Factors governing the dissolution of diclofenac salts. *Eur J Pharm Sci* 4:231-238.

Fini A, Garutti m, Fazio G, Alvarez-Fuentes J, Holgado MA 2001. Diclofenac Salts. I. Fractal and Thermal Analysis of Sodium and Potassium Diclofenac Salts. *J Pharm Sci* 90:2049-2057.

Fischer K 1935. Neues Verfahren zur maßanalytischen Bestimmung des Wassergehalts von Flüssigkeiten und festen Körpern. *Ang Chem* 48:394-396.

Fregnan GB, Bertè F 1990. Enhancement of Specific Biological Activity of Dipyridamole by Complexation with β -Cyclodextrin. *Pharmacology* 40:96-102.

Galia E, Horton J, Dressman JB 1999. Albendazole Generics – A Comparative In Vitro Study. *Pharm Res* 16:1871-1875.

Glomme A 2004. Biorelevante Löslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe. Dissertation Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main.

Glomme A, Maerz J, Dressman JB 2004. Comparison of a Miniaturized Shake-Flask Solubility Method with Automated Potentiometric Acid/Base Titrations and Calculated Solubilities. *J Pharm Sci* 94:1-16.

Gould PL 1986. Salt selection for basic drugs. *Int J Pharm* 33:201-217.

Gu CH, Rao D, Gandhi, RB, Hilden J, Raghavan K 2005. Using a Novel Multicompartment Dissolution System to Predict the Effect of Gastric pH on the Oral Absorption of Weak Bases with Poor Intrinsic Solubility. *J Pharm Sci* 94:199-208.

Gwak HS, Choi JS, Choi HK 2005. Enhanced bioavailability of piroxicam via salt formation with ethanolamides. *Int J Pharm* 297:156-161.

Hasselbalch KA 1917. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 78:112-144.

Haynes DA, Jones W, Motherwell WDS 2005. Occurrence of Pharmaceutically Acceptable Anions and Cations in the Cambridge Structural Database. *J Pharm Sci* 94:2111-2120.

Henderson LJ 1908. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Am J Physiol* 21:173-179.

Issa YM, Rizk MS, Shoukry AF, El-Nashar RM 1997. Dipyridamole Plastic Membrane Electrodes Based on Individual and Mixed Ion-Exchangers of Dipyridamolium Phosphotungstate and Tetraphenylborate. *Electroanal* 9:74-78.

Jung H, Medina L, García L, Fuentes I, Moreno-Esparza R 1998. Absorption Studies of albendazole and Some Physicochemical Properties of the Drug and Its Metabolite Albendazole Sulphoxide. *J Pharm Pharmacol* 50:43-48.

Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennerns H, Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky A, Midha KK, Shah VP, Amidon GL 2004. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics* 1:85-96.

Kohri N, Yamayoshi Y, Iseki K, Sato N, Todo S, Miyazaki K 1998. Effect of Gastric pH on the Bioavailability of Albendazole in Rabbits. *Pharm Pharmacol Commun* 4:267-270.

Krahnefeld H, Goldner H, Sauer W, Trobisch S, Richter E, Mayer W, VEB Arzneimittelwerk 1976. Separation of 2,6-bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidine from its by-products. Patent No. DD 117966.

Krahnefeld H, Seifert M, Stutzriemer S, Wolf J, Rumler E, Weise D 1986. Preparation of pure dipyrindamole monohydrochloride. Patent No. DD 238975.

Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd Japan 1982. Purification of dipyrindamole. Patent No. JP 57209291.

Lange H, Eggers R, Bircher J 1988. Increased Systemic Availability of albendazole when Taken with a Fatty Meal. *Eur J Clin Pharmacol* 34:315-317.

Leeson PD, Springthorpe B 2007. The influence of drug-like concepts on the decision making in medicinal chemistry. *Nature Rev Drug Disc* 6:881-890.

Li S, Wong SM, Sethia S, Almoazen H, Joshi YM, Serajuddin ATM 2005. Investigation of Solubility and Dissolution of a Free Base and Two Different Salt Forms as a Function of pH. *Pharm Res* 22:628-635.

Lin SL, Swartz CJ, Huebner CF 1972. Preformulation Investigation I: Relation of Salt Forms and Biological Activity of an Experimental Antihypertensive. *J Pharm Sci* 61:1418-1422.

Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB 2004. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm* 58:265-278.

Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Del Rev* 23:3-25.

Lipinski CA 2000. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J Pharm Tox Meth* 44:235-249.

López-Solera I, Pérez JM, Monge MA, Alvarez-Valdés A, Masaguer JR, Alonso C, Navarro-Ranninger C 1994. Synthesis, Crystal Structure, and Biological Activity of a Pt-Dipyridamole Salt. *J Inorgan Biochem* 56:233-242.

Luger P, Roch J 1983. Structure and Superstructure of Dipyridamole, 2, 2', 2'', 2'''-(4,8-Dipiperidinopyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diylidinitrilo)tetraethanol, $C_{24}H_{40}N_8O_4$. *Acta Cryst.* C39:1454-1458.

Matsumura S, Enomoto H, Nippon Shinyaku Co. Ltd. Japan 1976. 2,3-Diphosphoglyceric acid organic amine salts. Patent No. JP 51108020, JP 55049598.

Miyazaki S, Oshiba M, Nadai T 1980. Unusual solubility and dissolution behaviour of pharmaceutical hydrochloride salts in chloride-containing media. *Int J Pharm* 6:77-85.

Morris KR, Fakes MG, Thakur AB, Newman AW, Singh AK, Venit JJ, Spagnuolo CJ, Serajuddin ATM 1994. An integrated approach to the selection of optimal salt form for a new drug candidate. *Int J Pharm* 105:209-217.

Nagy J, Schipper HG, Koopmans RP, Butter JJ, van Boxtel CJ, Kager PA 2002. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole Bioavailability. *Am J Trop Med Hyg* 66:260-263.

Nernst W 1904. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Z Phys Chem* 47:52-55.

Nippon Shinyaku Co. Ltd. 1980. Diphosphoglyceric acid salts. Patent No. JP 55147295, JP 58026916.

Noyes AA, Whitney WR 1897. Über die Auflösungsgeschwindigkeit von festen Stoffen in ihren Lösungen. *Z Phys Chem* 689-692.

O'Connor KM, Corrigan OI 2001. Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac. *Int J Pharm* 222:281-293.

Patterson J, James MB, Forster AH, Rades T 2008. Melt Extrusion and Spray Drying of Carbamazepine and Dipyridamole with Polyvinylpyrrolidone/Vinyl Acetate Copolymers. *Drug Dev Ind Pharm* 34:95-106.

Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. *J Med Chem* 50:6665-6672.

Rasenack N, Mueller BW 2005. Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery - A challenge for Pharmaceutical Development Part II. *Pharm Ind* 67:447-451.

Rasenack N, Mueller BW 2005. Poorly Water-soluble Drugs for Oral Delivery - A challenge for Pharmaceutical Development Part III. *Pharm Ind* 67:583-591.

Redondo PA, Alvarez AI, García JL, Villaverde C, Prieto JG 1998. Influence of Surfactants on Oral Bioavailability of Albendazole Based on the Formation of the Sulphoxide Metabolites in Rats. *Biopharm Drug Dispos* 19:65-70.

Rote Liste. <http://www.rote-liste.de>

Sakoh I, Yonemure Y, Tawarayama M, Norimatsu I, Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd. 1973. Purification of Dipyridamole. Patent No. DE 2304982, JP 48081895.

Shah VP, Konecny JJ, Everett RL, McCullough B, Noorizadeh AC, Skelly JP 1989. In Vitro Dissolution Profile of Water-Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants. *Pharm Res* 6:612-618.

Snodin DJ 2006. Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems? *Reg Tox Pharmacol* 45:79-90.

Stahl PH, Wermuth CG 2002. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. Zuerich: VHCA/Weinheim: Wiley-VCH.

The European Pharmacopoeia 6th Edition. www.edqm.eu

Torrado Su, Torrado Sa, Cadorniga R, Torrado JJ 1996. Formulation parameters of Albendazole solution. *Int J Pharm* 140:45-50.

US Food and Drug Administration Orange Book. <http://www.fda.gov/cder/ob/>

U.S. Pharmacopeia. <http://www.uspnf.com>

Villiers A 1891. Sur la transformation de la féculé en dextrine par le ferment butyrique. *Compt Rend Fr Acad Sci* 435-438.

Vishweshwar P, McMahon JA, Bis JA, Zaworotko MJ 2006. Pharmaceutical Co-Crystals. *J Pharm Sci* 95:499-516.

Zeitler JA, Newnham DA, Taday PF, Strachan CJ, Pepper M, Gordon KC, Rades T 2005. Temperature dependant terahertz pulsed spectroscopy of carbamazepine. *Thermochimica acta* 436:71-77.

Abkürzungsverzeichnis

BCS	Biopharmaceutics Classification System
BET	Messung der spezifischen Oberfläche nach Brunauer, Emmett, Teller
CSD	Cambridge Structural Database
DMSO	Dimethylsulfoxid
DCS	Developability Classification System
DSC	differentiell scannende Kalorimetrie
DVS	dynamische Feuchtesorption
EP	European Pharmacopoeia
FDA	US Food and Drug Administration
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose
HTS	Hochdurchsatzscreening
IR	Infrarotspektroskopie
FT	Fouriertransformation, fouriertransformierte
IC	Ionenchromatographie
KFT	Titration nach Karl Fischer
MAS	magic angle spinning
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
PEG	Polyethylenglycol
PSD	Partikelgrößenverteilung
PVA	Polyvinyl Alkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskopie

rH	relative Feuchte
TGA	thermogravimetrische Analyse
THF	Tetrahydrofuran
USP	United States Pharmacopeia
XRPD	Röntgenpulverdiffraktometrie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Albendazole	33
Abbildung 2: Struktur von Dipyridamole	35
Abbildung 3: Verteilung zwischen nicht ionisiert vorliegenden Wirkstoffen und Salzen von basischen bzw. sauren Wirkstoffen. Untergliederung in alle, orale und injizierbare Darreichungsformen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.....	43
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von basischen Wirkstoffen genutzten Anionen über den gesamten Zeitrahmen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	45
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von basischen Wirkstoffen genutzten Anionen zwischen 2002 und 2006. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	46
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von sauren Wirkstoffen genutzten Kationen über den gesamten Zeitrahmen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	48
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen zur Salzbildung von sauren Wirkstoffen genutzten Kationen zwischen 2002 und 2006. Aus [Paulekuhn et al., 2007]. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	49
Abbildung 8: pH-Löslichkeitsprofil von Albendazole	76
Abbildung 9: ¹ H NMR-Spektren von Albendazole und den zugehörigen Salzformen. Die Skalenkalibrierung für die Einzelspektren mittels des DMSO-Peaks wurde für diese Grafik nicht durchgeführt, lediglich für die in den Anhängen gegebenen Peaklisten.	79
Abbildung 10: ¹³ C Festkörper-NMR Spektren von Albendazole und den zugehörigen Salzformen.....	80
Abbildung 11: Ausschnitte der FT-IR-Spektren von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen. Die Kurve der freien Base ist durchgezogen in schwarz dargestellt, die des Hydrochlorids fein gepunktet ebenso in schwarz. Die Kurve des Mesylats ist fein gestrichelt in schwarz dargestellt, die des Sulfats grob gestrichelt in grau. Das Tosylat ist grob gepunktet in grau dargestellt.	81

Abbildung 12: Ramanspektren von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen	82
Abbildung 13: Grafische Darstellung der DSC-Kurven für Albendazole und die zugehörigen Salzformen	83
Abbildung 14: Diffraktogramme von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen	84
Abbildung 15: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base.....	86
Abbildung 16: REM-Aufnahme der feinen Primärpartikel von Albendazole freier Base	86
Abbildung 17: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole freier Base	87
Abbildung 18: DVS-Diagramm von Albendazole	88
Abbildung 19: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Hydrochlorid, welche sich auf der Oberfläche eines Agglomerats befinden.....	91
Abbildung 20: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid ...	91
Abbildung 21: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole Hydrochlorid	93
Abbildung 22: DVS-Diagramm von Albendazole Hydrochlorid.....	93
Abbildung 23: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Mesylat	95
Abbildung 24: REM-Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Mesylat	95
Abbildung 25: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole Mesylat.....	96
Abbildung 26: DVS-Diagramm von Albendazole Mesylat.....	97
Abbildung 27: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Sulfat.....	99
Abbildung 28: REM-Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Sulfat	99
Abbildung 29: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole-Sulfat.....	100
Abbildung 30: DVS-Diagramm von Albendazole Sulfat.....	102
Abbildung 31: REM-Aufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat	104
Abbildung 32: REM-Aufnahme von agglomerierten Partikeln von Albendazole Tosylat	104
Abbildung 33: DSC- und TGA-Kurve von Albendazole-Tosylat.....	106
Abbildung 34: DVS-Diagramm von Albendazole Tosylat	106
Abbildung 35: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in Reinstwasser.....	108
Abbildung 36: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in 0,002 molaren Acetatpuffer mit einem pH-Wert von 4,5.....	109
Abbildung 37: Auflösungskurven von Albendazole und den zugehörigen Salzformen in Salzsäuremedium mit einem pH-Wert von 1,2.....	111
Abbildung 38: Partikelgrößenverteilung von Albendazole und den zugehörigen Salzformen.....	113
Abbildung 39: pH-Löslichkeit der freien Base von Dipyridamole	116
Abbildung 40: ¹³ C-NMR Festkörperspektrum von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen	119
Abbildung 41: Ausschnitte der FT-IR Spektren von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen	121
Abbildung 42: Ausschnitte aus den Raman-Spektren von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen	122
Abbildung 43: Grafische Darstellung der DSC-Kurven für Dipyridamole und die zugehörigen Salzformen	123
Abbildung 44: Diffraktogramme von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen	124

Abbildung 45: REM-Aufnahme eines großen Dipyridamole Primärpartikels mit kleineren Primärpartikeln auf der Oberfläche.....	126
Abbildung 46: REM-Aufnahme von großen Dipyridamole Primärpartikeln sowie von Agglomeraten.....	126
Abbildung 47: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole.....	128
Abbildung 48: DVS-Diagramm von Dipyridamole.....	128
Abbildung 49: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid mit weiteren auf der Oberfläche haftenden kleineren Primärpartikeln.....	131
Abbildung 50: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid, im Hintergrund sind weitere Primärpartikel sowie auch Agglomerate zu erkennen.....	131
Abbildung 51: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole Hydrobromid.....	133
Abbildung 52: DVS-Diagramm von Dipyridamole Hydrobromid.....	133
Abbildung 53: REM-Aufnahme von kleinen Primärpartikeln und kleinen Agglomeraten von Dipyridamole Hydrochlorid.....	135
Abbildung 54: REM-Aufnahme von größeren Primärpartikeln und Agglomeraten von Dipyridamole Hydrochlorid.....	135
Abbildung 55: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole Hydrochlorid.....	136
Abbildung 56: DVS-Diagramm von Dipyridamole Hydrochlorid.....	138
Abbildung 57: REM-Aufnahme der Oberfläche eines Agglomerats der feinen Primärpartikel von Dipyridamole Mesylat.....	140
Abbildung 58: REM-Aufnahme eines Agglomerats von Dipyridamole Mesylat.....	140
Abbildung 59: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole Mesylat.....	142
Abbildung 60: DVS-Diagramm von Dipyridamole Mesylat.....	142
Abbildung 61: REM-Aufnahme der Oberfläche eines Primärpartikels von Dipyridamole Tosylat.....	144
Abbildung 62: REM-Aufnahme eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Tosylat. Im Hintergrund und auf der Oberfläche sind Agglomerate sehr feiner Primärpartikel zu erkennen.....	144
Abbildung 63: DSC- und TGA-Kurven von Dipyridamole Tosylat.....	146
Abbildung 64: DVS-Diagramm von Dipyridamole Tosylat.....	146
Abbildung 65: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Reinstwasser.....	148
Abbildung 66: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Acetatpuffer 0,002M mit einem pH-Wert von 4,5.....	149
Abbildung 67: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Phosphatpuffer 0,05M mit einem pH-Wert von 4,5.....	150
Abbildung 68: Auflösungsergebnisse von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen in Salzsäuremedium mit einem pH-Wert von 1,2.....	151
Abbildung 69: Partikelgrößenverteilung von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen.....	153
Abbildung 70: ¹ H-NMR-Spektrum der freien Base von Dipyridamole.....	200
Abbildung 71: FT-IR-Spektrum von Albendazole freier Base.....	210
Abbildung 72: Ramanspektrum von Albendazole freier Base.....	210
Abbildung 73: Detailaufnahme von Primärpartikeln von Albendazole freier Base...	211
Abbildung 74: Detailaufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base....	211
Abbildung 75: Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base.....	212
Abbildung 76: Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base.....	212

Abbildung 77: Aufnahme mit mehreren Agglomeraten von Albendazole freier Base im Größenvergleich	213
Abbildung 78: Übersichtsaufnahme über eine Vielzahl von Agglomeraten von Albendazole freier Base	213
Abbildung 79: FT-IR-Spektrum von Albendazole Hydrochlorid	214
Abbildung 80: Ramanspektrum von Albendazole Hydrochlorid.....	214
Abbildung 81: Detailansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid.....	215
Abbildung 82: Übersicht über Primärpartikel von Albendazole Hydrochlorid.....	215
Abbildung 83: Oberflächenansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid	216
Abbildung 84: Gesamtansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid ..	216
Abbildung 85: Gesamtansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid ..	217
Abbildung 86: Übersicht über verschiedene Partikel von Albendazole Hydrochlorid	217
Abbildung 87: FT-IR-Spektrum von Albendazole Mesylat.....	218
Abbildung 88: Ramanspektrum von Albendazole Mesylat	218
Abbildung 89: Detailaufnahme der feinen Primärpartikel von Albendazole Mesylat	219
Abbildung 90: Detailansicht der porösen Struktur eines Agglomerats von Albendazole Mesylat.....	219
Abbildung 91: Übersichtsaufnahme der porösen Struktur eines Agglomerats von Albendazole Mesylat	220
Abbildung 92: Übersicht über die feinen Primärpartikel von Albendazole Mesylat..	220
Abbildung 93: Übersicht über mehrere Agglomerate von Albendazole Mesylat.....	221
Abbildung 94: Übersicht über die deutlichen Größenunterschiede zwischen verschiedenen Agglomeraten von Albendazole Mesylat.....	221
Abbildung 95: FT-IR-Spektrum von Albendazole Sulfat	222
Abbildung 96: Ramanspektrum von Albendazole Sulfat.....	222
Abbildung 97: Detailaufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Sulfat.....	223
Abbildung 98: Detailansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat.....	223
Abbildung 99: Komplettansicht eines kleinen Agglomerats von Albendazole Sulfat	224
Abbildung 100: Komplettansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat.....	224
Abbildung 101: Komplettansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat.....	225
Abbildung 102: Übersicht über verschiedene Agglomerate von Albendazole Sulfat	225
Abbildung 103: FT-IR-Spektrum von Albendazole Tosylat.....	226
Abbildung 104: Ramanspektrum von Albendazole Tosylat	226
Abbildung 105: Detailansicht von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat	227
Abbildung 106: Detailansicht von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat	227
Abbildung 107: Detailansicht eines Partikels von Albendazole Tosylat.....	228
Abbildung 108: Aufnahme von großen Primärpartikeln von Albendazole Tosylat...	228
Abbildung 109: Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Tosylat	229
Abbildung 110: Übersicht über eine Vielzahl an Agglomeraten von Albendazole Tosylat	229
Abbildung 111: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole freier Base.....	230
Abbildung 112: Ramanspektrum von Dipyridamole freier Base	230
Abbildung 113: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole freie Base.....	231
Abbildung 114: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole freie Base.....	231
Abbildung 115: Aufnahme mehrerer Primärpartikel von Dipyridamole freie Base...	232

Abbildung 116: Aufnahme mehrerer Primärpartikel und kleinerer Agglomerate von Dipyridamole freie Base	232
Abbildung 117: Aufnahme einiger größerer Primärpartikel von Dipyridamole freie Base	233
Abbildung 118: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole freie Base	233
Abbildung 119: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Hydrobromid.....	234
Abbildung 120: Ramanspektrum von Dipyridamole Hydrobromid	234
Abbildung 121: Detailansicht der feinen Primärpartikel von Dipyridamole Hydrobromid	235
Abbildung 122: Detailansicht einer Kante eines Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid	235
Abbildung 123: Detailansicht eines Agglomerats aus feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Hydrobromid.....	236
Abbildung 124: Oberfläche eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid	236
Abbildung 125: Übersicht über eine Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole Hydrobromid	237
Abbildung 126: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Hydrochlorid.....	238
Abbildung 127: Ramanspektrum von Dipyridamole Hydrochlorid	238
Abbildung 128: Detailansicht von Primärpartikeln von Dipyridamole Hydrochlorid	239
Abbildung 129: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole Hydrochlorid	239
Abbildung 130: Aufnahme einer Vielzahl kleiner Primärpartikel von Dipyridamole Hydrochlorid.....	240
Abbildung 131: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole Hydrochlorid	240
Abbildung 132: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Mesylat.....	241
Abbildung 133: Ramanspektrum von Dipyridamole Mesylat	241
Abbildung 134: Detailansicht von feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Mesylat	242
Abbildung 135: Aufnahme von agglomerierten feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Mesylat.....	242
Abbildung 136: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole Mesylat	243
Abbildung 137: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Tosylat.....	244
Abbildung 138: Ramanspektrum von Dipyridamole Tosylat.....	244
Abbildung 139: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole Tosylat	245
Abbildung 140: Detailansicht eines Agglomerats von Dipyridamole Tosylat	245
Abbildung 141: Übersichtsaufnahme einer Vielzahl an Partikeln von Dipyridamole Tosylat	246

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relativer Anteil der drei Kategorien an den Neuzulassungen im Orange Book in den verschiedenen Zeitintervallen.....	42
Tabelle 2: Vergleich der Daten zweier Analysen des Martindale zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit den Daten der Analyse des Orange Book 2006.	58
Tabelle 3: Genutzte Stoffe unter Angabe von Reinheit und Bezugsquelle.....	61
Tabelle 4: Vergleich der relativen Masseänderungen von Albendazole sowie den zugehörigen Salzen bei drei verschiedenen Umgebungsfeuchten während der Sorption und der Desorption	89
Tabelle 5: Vergleich der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche für Albendazole und die zugehörigen Salzformen.....	114
Tabelle 6: Vergleich der relativen Masseänderungen von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzen bei drei verschiedenen Umgebungsfeuchten während der Sorption und der Desorption	129
Tabelle 7: Vergleich der Partikelgrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche für Dipyridamole und die zugehörigen Salzformen.....	154
Tabelle 8: Zieleigenschaften einer Festkörperform eines Wirkstoffs	160
Tabelle 9: Schmelzpunkte von Albendazole und den zugehörigen Salzformen sowie von Dipyridamole und den zugehörigen Salzformen.....	162
Tabelle 10: Beurteilung der Eigenschaften von Albendazole sowie den zugehörigen Salzformen.....	172
Tabelle 11: Beurteilung der Eigenschaften von Dipyridamole sowie den zugehörigen Salzformen.....	172
Tabelle 12: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Tätigkeiten	197
Tabelle 13: Verteilung der Anionen bei Salzen basischer Wirkstoffe. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	202
Tabelle 14: Verteilung der Kationen bei Salzen saurer Wirkstoffe. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	203
Tabelle 15: Verteilung der Anionen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.....	205
Tabelle 16: Verteilung der Kationen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.....	206
Tabelle 17: Verteilung der Anionen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active	

Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	208
Tabelle 18: Verteilung der Kationen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.	209

Anhänge

Durchführung

Die experimentellen Arbeiten wurden bei der Merck KGaA durchgeführt. Manche der Arbeiten bzw. Messungen wurden aus organisatorischen Gründen von Mitarbeitern der Merck KGaA ausgeführt. Eine Zusammenstellung, welche Messungen selbst durchgeführt wurden findet sich in untenstehender Tabelle. Bei den nicht selbst durchgeführten Messungen wurden die Ergebnisse durch eigene Auswertung oder Interpretation in den Gesamtzusammenhang eingeordnet.

Salzsynthese	Wurde komplett selbst durchgeführt.
NMR	Messungen wurden nicht selbst durchgeführt.
DVS	Messungen wurden nicht selbst durchgeführt.
DSC/TGA	Präparation und Bedienung bekannt, Messungen wurden jedoch nicht selbst durchgeführt.
IR	Wurde komplett selbst durchgeführt.
Raman	Wurde komplett selbst durchgeführt.
Dissolution	Wurde komplett selbst durchgeführt.
Wasserbestimmung nach Karl Fischer	Messungen wurden nicht selbst durchgeführt.
Oberflächenbestimmung nach BET	Wurde komplett selbst durchgeführt.

REM	Wurde nicht selbst durchgeführt, aber ca. die Hälfte der Aufnahmen wurden in Anwesenheit (inkl. Präparation) aufgenommen.
PSD	Wurde komplett selbst durchgeführt.
pH-Löslichkeitsprofil	Wurde komplett selbst durchgeführt.
XRPD	Präparation bekannt, Messungen und Präparation wurden jedoch nicht selbst durchgeführt.
IC	Messungen wurden nicht selbst durchgeführt.

Tabelle 12: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Tätigkeiten

NMR Albendazole Peaklisten

Albendazole freie Base: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 ppm (s, 2H), 7.44 ppm (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.35 ppm (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 ppm (dd, $J = 1.7$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.77 ppm (s, 3H), 2.86 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.55 ppm (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.96 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Albendazole Hydrochlorid: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 ppm (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.52 ppm (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 ppm (dd, $J = 1.7$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.86 ppm (s, 3H), 2.96 – 2.92 ppm (m, 2H), 1.59 ppm (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Albendazole Mesylat: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.54 ppm (m, 2H), 7.36 ppm (dd, $J = 1.7$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 3.89 ppm (s, 3H), 2.96 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 ppm (s, 3H), 1.59 ppm (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.97 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Albendazole Sulfat: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 ppm (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.45 ppm (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 ppm (dd, $J = 1.7$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.83 ppm (s, 3H), 2.91 ppm (t, 2H), 1.57 ppm (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.97 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Albendazole Tosylat: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 – 7.50 ppm (m, 4H), 7.36 ppm (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.13 ppm (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.88 ppm (s, 3H), 2.95 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 ppm (s, 3H), 1.59 ppm (sextet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

NMR Dipyridamole Peaklisten

Dipyridamole ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.67 ppm (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 4.06 ppm (m, 8H), 3.59 ppm (m, 16H), 1.66 – 1.60 ppm (m, 12H).

Dipyridamole Hydrobromid ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.65 – 3.24 ppm (m, 30H), 2.11 – 1.36 ppm (m, 12H).

Dipyridamole Hydrochlorid ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.32 – 3.39 ppm (m, 28H), 1.68 ppm (s, 12H).

Dipyridamole Mesylat ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.07 – 3.48 ppm (m, 28H), 2.31 ppm (s, 3H), 1.67 ppm (s, 12H).

Dipyridamole Tosylat ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.47 ppm (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 ppm (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.02 – 3.40 ppm (m, 28H), 2.28 ppm (s, 3H), 1.67 ppm (s, 12H).

¹H-NMR Spektrum Dipyridamole freie Base

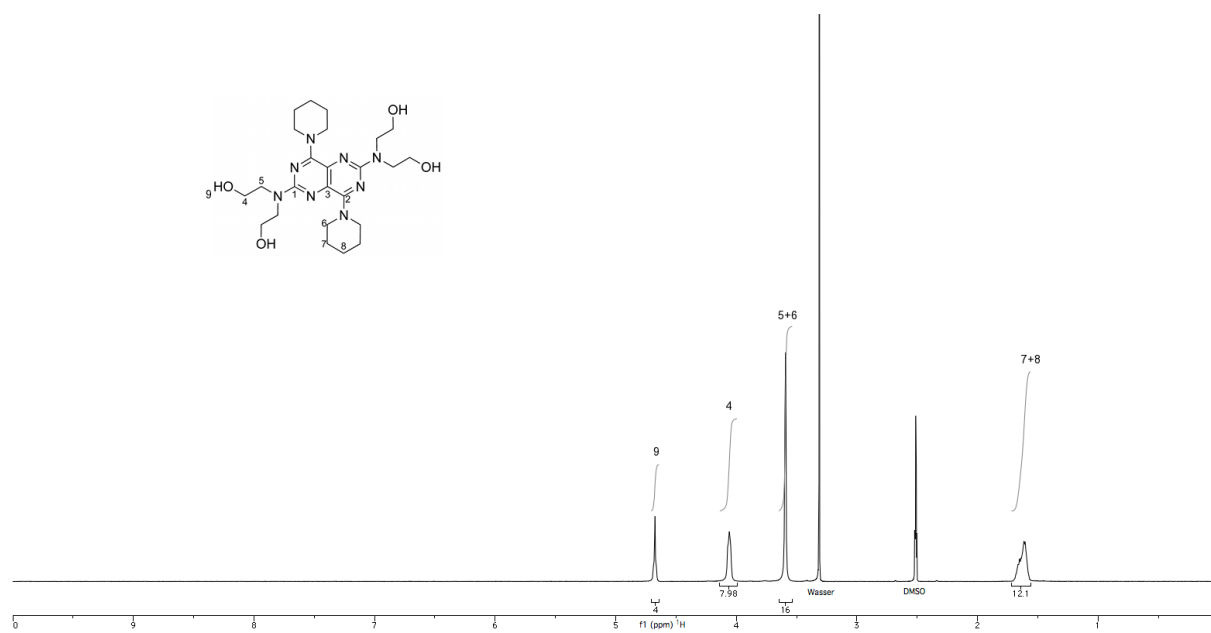


Abbildung 70: ¹H-NMR-Spektrum der freien Base von Dipyridamole

Verteilung der Anionen bei Salzen basischer Wirkstoffe

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Acetate	3.3	1.5	8.0	12.7	-	3.5	2.8
Benzoate	0.2	-	-	-	-	1.7	-
Besylate	0.8	0.4	2.0	-	3.3	-	-
Bromide	4.6	5.2	4.0	2.1	1.7	5.2	8.3
Chloride	53.4	52.9	52.0	63.8	63.3	46.6	38.9
Chlortheophyllinate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Citrate	2.7	2.6	2.0	-	3.3	5.2	2.8
Ethandisulfonate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Fumarate	1.7	0.4	-	2.1	3.3	8.6	-
Gluceptate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Gluconate	0.4	0.7	-	-	-	-	-
Glucuronate	0.2	-	-	-	1.7	-	-
Hippurate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Iodide	1.0	1.5	2.0	-	-	-	-
Isethionate	0.4	0.4	2.0	-	-	-	-
Camphorsulfonate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Lactate	1.3	1.5	4.0	2.1	-	-	-
Lactobionate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Laurylsulfate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Malate	0.4	0.4	-	-	-	-	2.8

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Maleate	4.2	5.5	2.0	-	3.3	3.5	5.6
Mesylate	4.2	2.6	2.0	4.3	1.7	13.8	8.3
Methylsulfate	0.4	0.7	-	-	-	-	-
Naphthoate	0.2	-	-	-	1.7	-	-
Napsylate	0.4	0.7	-	-	-	-	-
Nitrate	1.7	0.7	8.0	2.1	1.7	-	2.8
Octadecanoate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Oleate	0.2	-	-	2.1	-	-	-
Oxalate	0.2	-	-	-	-	-	2.8
Pamoate	0.8	1.1	-	-	-	1.7	-
Phosphate	2.7	3.3	-	2.1	1.7	1.7	5.6
Polygalacturonate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Succinate	1.2	0.7	-	-	3.3	1.7	2.8
Sulfate	7.5	9.6	12.0	4.3	1.7	3.5	5.6
Sulfosalicylate	0.2	0.4	-	-	-	-	-
Tartrate	3.8	3.7	-	2.1	6.7	3.5	8.3
Tosylate	0.4	0.4	-	-	-	-	2.8
Trifluoroacetate	0.2	-	-	-	1.7	-	-
Number of salts	523	272	50	47	60	58	36

Tabelle 13: Verteilung der Anionen bei Salzen basischer Wirkstoffe. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Verteilung der Kationen bei Salzen saurer Wirkstoffe

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Benzathine	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Calcium	6.9	7.3	-	-	9.5	-	18.8
Choline	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Diethanolamine	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Diethylamine	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Lysine	0.6	-	-	-	-	-	6.3
Magnesium	1.2	-	-	-	-	6.3	6.3
Meglumine	2.9	5.2	-	-	-	-	-
Piperazine	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Potassium	6.3	6.3	-	-	14.3	6.3	6.3
Procaine	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Silver	0.6	1.0	-	-	-	-	-
Sodium	75.3	72.9	91.7	92.3	66.7	87.5	62.5
Tromethamine	1.7	-	-	7.7	9.5	-	-
Zinc	1.2	1.0	8.3	-	-	-	-
Number of salts	174	96	12	13	21	16	16

Tabelle 14: Verteilung der Kationen bei Salzen saurer Wirkstoffe. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Verteilung der Anionen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2001-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Acetate	0.9	0.6	7.7	-	-	-	-
Benzoate	0.3	-	-	-	-	2.5	-
Besylate	0.6	0.6	-	-	2.9	-	-
Bromide	4.1	5.2	-	-	-	5.0	8.7
Chloride	56.6	55.8	65.4	79.2	65.7	45.0	34.8
Chlorthephyllinate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Citrate	3.4	4.1	-	-	2.9	7.5	-
Ethandisulfonate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Fumarate	1.6	0.6	-	4.2	2.9	5.0	-
Gluconate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Hippurate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Iodide	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Lactate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Laurylsulfate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Malate	0.3	-	-	-	-	-	4.4
Maleate	6.9	8.7	3.9	-	5.7	5.0	8.7
Mesylate	4.4	1.7	-	8.3	2.9	15.0	8.7
Methylsulfate	0.6	1.2	-	-	-	-	-
Napsylate	0.6	1.2	-	-	-	-	-

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2001-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Nitrate	0.6	-	3.9	-	2.9	-	-
Octadecanoate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Oxalate	0.3	-	-	-	-	-	4.4
Pamoate	0.9	1.7	-	-	-	-	-
Phosphate	2.5	2.9	-	-	-	2.5	8.7
Polygalacturonate	0.3	0.6	-	-	-	-	-
Succinate	1.9	1.2	-	-	5.7	2.5	4.4
Sulfate	7.5	7.6	19.2	4.2	2.9	5.0	8.7
Tartrate	2.8	1.7	-	4.2	5.7	5.0	4.4
Tosylate	0.3	-	-	-	-	-	4.4
Number of salts	320	172	26	24	35	40	23

Tabelle 15: Verteilung der Anionen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Verteilung der Kationen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Benzathine	1.3	2.3	-	-	-	-	-
Calcium	12.0	11.4	-	-	11.1	-	50.0
Choline	1.3	2.3	-	-	-	-	-
Magnesium	2.7	-	-	-	-	11.1	16.7
Piperazine	1.3	2.3	-	-	-	-	-
Potassium	13.3	13.6	-	-	33.3	-	16.7
Sodium	65.3	68.2	100.0	83.3	44.4	88.9	16.7
Tromethamine	2.7	-	-	16.7	11.1	-	-
Number of salts	75	44	1	6	9	9	6

Tabelle 16: Verteilung der Kationen bei Salzen von in oralen Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. *J Med Chem* 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Verteilung der Anionen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Acetate	5.8	2.3	5.0	26.3	-	14.3	16.7
Besylate	1.4	0.8	5.0	-	5.0	-	-
Bromide	4.3	3.9	5.0	5.3	5.0	7.1	-
Chloride	53.4	54.3	60.0	42.1	55.0	50.0	50.0
Chlorthephyllinate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Citrate	2.4	1.6	5.0	-	5.0	-	16.7
Ethandisulfonate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Fumarate	0.5	-	-	-	5.0	-	-
Gluceptate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Gluconate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Glucuronate	0.5	-	-	-	5.0	-	-
Iodide	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Isethionate	1.0	0.8	5.0	-	-	-	-
Camphorsulfonate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Lactate	2.9	3.1	5.0	5.3	-	-	-
Lactobionate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Malate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Maleate	1.4	2.3	-	-	-	-	-
Mesylate	3.9	3.1	-	-	-	21.4	16.7

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Nitrate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Oleate	0.5	-	-	5.3	-	-	-
Pamoate	0.5	-	-	-	-	7.1	-
Phosphate	3.4	3.9	-	5.3	5.0	-	-
Succinate	0.5	-	-	-	5.0	-	-
Sulfate	8.2	10.9	10.0	5.3	-	-	-
Tartrate	3.9	4.7	-	5.3	5.0	-	-
Tosylate	0.5	0.8	-	-	-	-	-
Trifluoroacetate	0.5	-	-	-	5.0	-	-
Number of salts	208	129	20	19	20	14	6

Tabelle 17: Verteilung der Anionen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten basischen Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

Verteilung der Kationen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen

	Overall	pre-1982	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Benzathine	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Calcium	2.9	4.8	-	-	-	-	-
Diethanolamin	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Diethylamin	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Lysine	1.0	-	-	-	-	-	14.3
Meglumine	4.9	7.9	-	-	-	-	-
Potassium	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Procaine	1.0	1.6	-	-	-	-	-
Sodium	85.4	79.4	100.0	88.9	100.0	100.0	85.7
Tromethamine	1.0	-	-	11.1	-	-	-
Number of salts	103	63	9	9	8	7	7

Tabelle 18: Verteilung der Kationen bei Salzen von in injizierbaren Darreichungsformen genutzten sauren Wirkstoffen. Reproduced in part with permission from Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672. Copyright 2007 American Chemical Society.

IR- und Ramanspektrum Albendazole freie Base

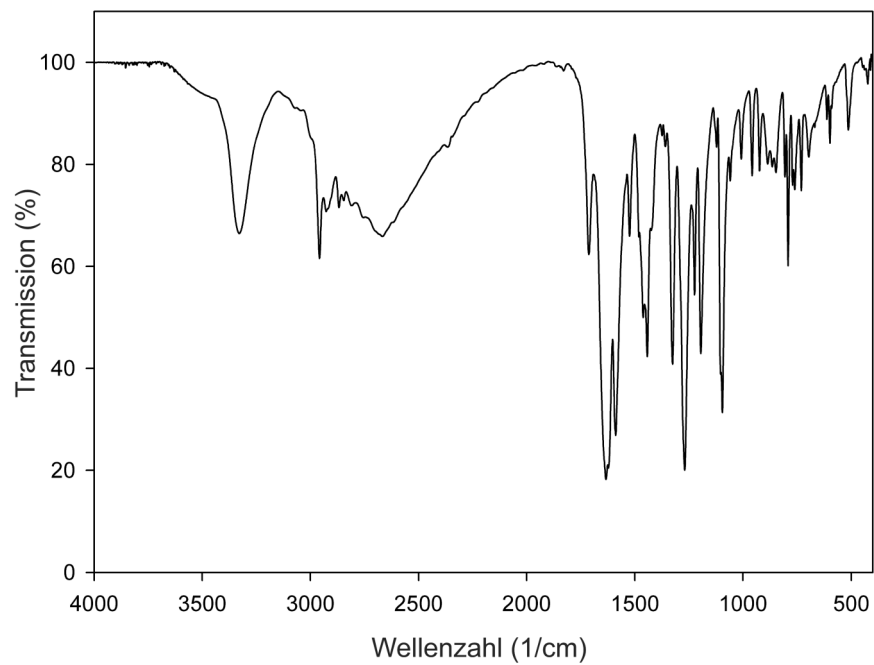


Abbildung 71: FT-IR-Spektrum von Albendazole freier Base

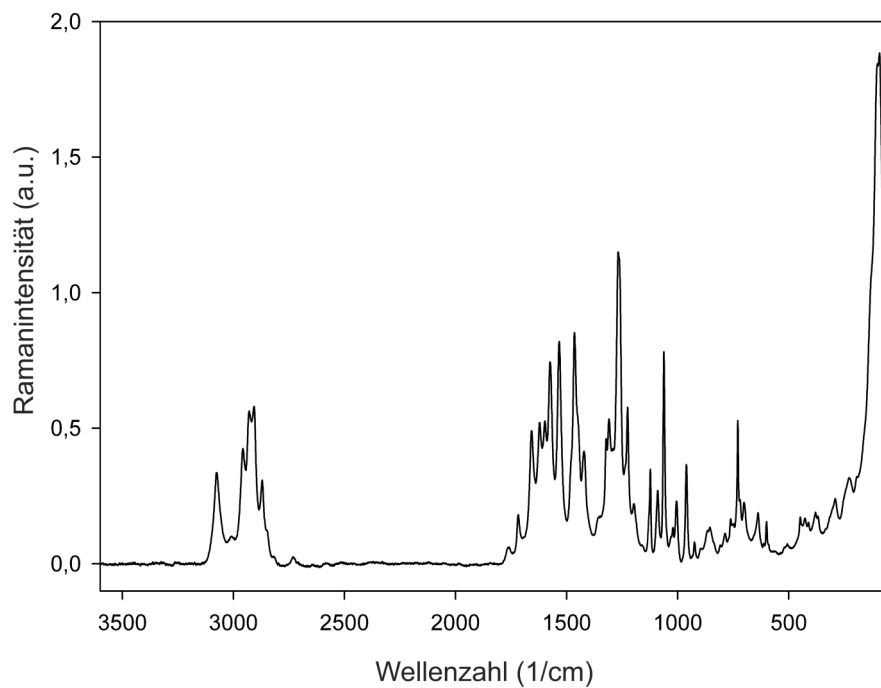


Abbildung 72: Ramanspektrum von Albendazole freier Base

Zusätzliche REM-Aufnahmen Albendazole freie Base

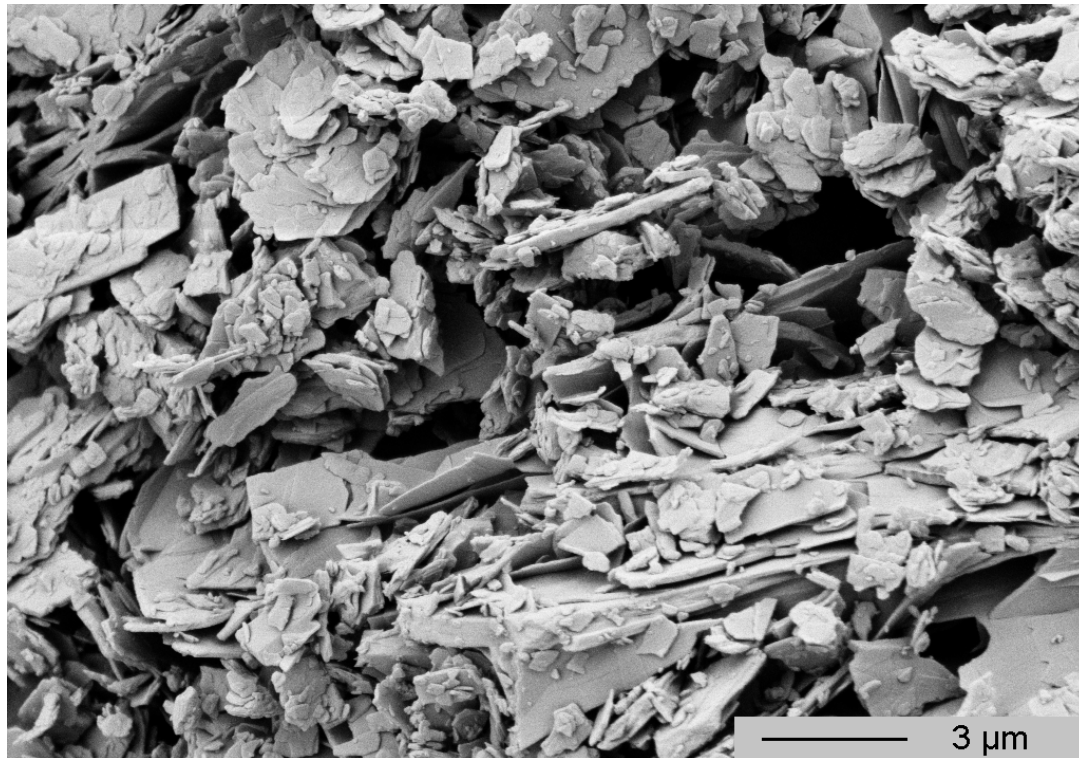


Abbildung 73: Detailaufnahme von Primärpartikeln von Albendazole freier Base

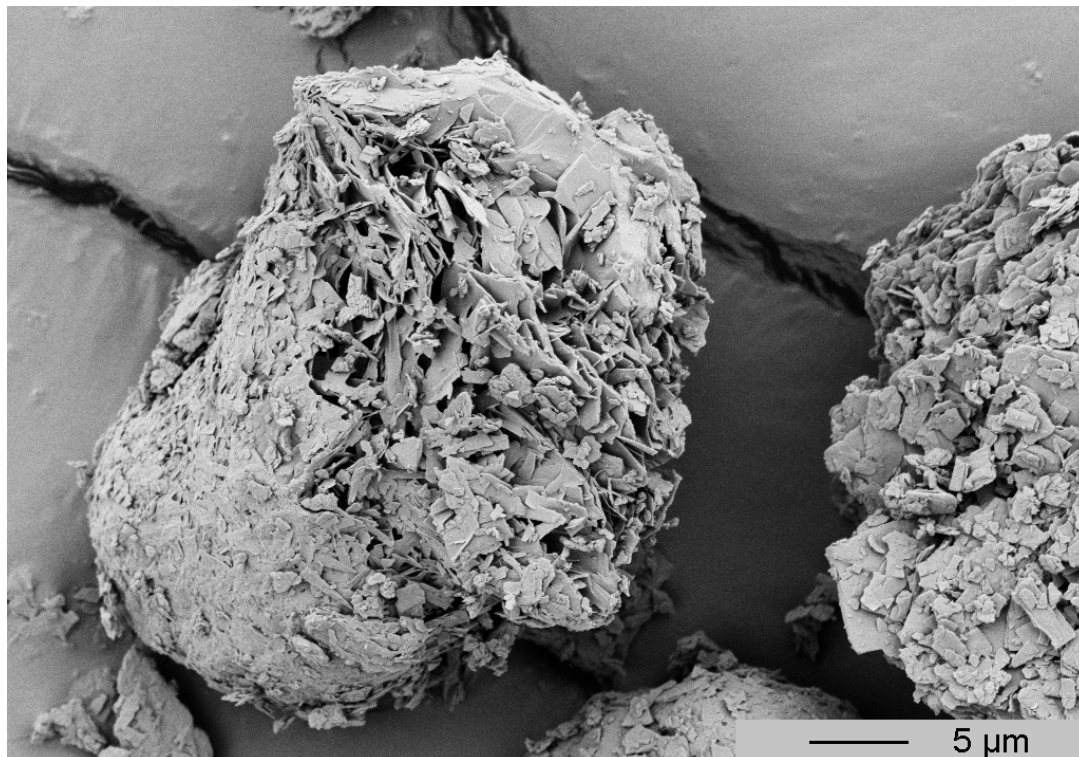


Abbildung 74: Detailaufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base

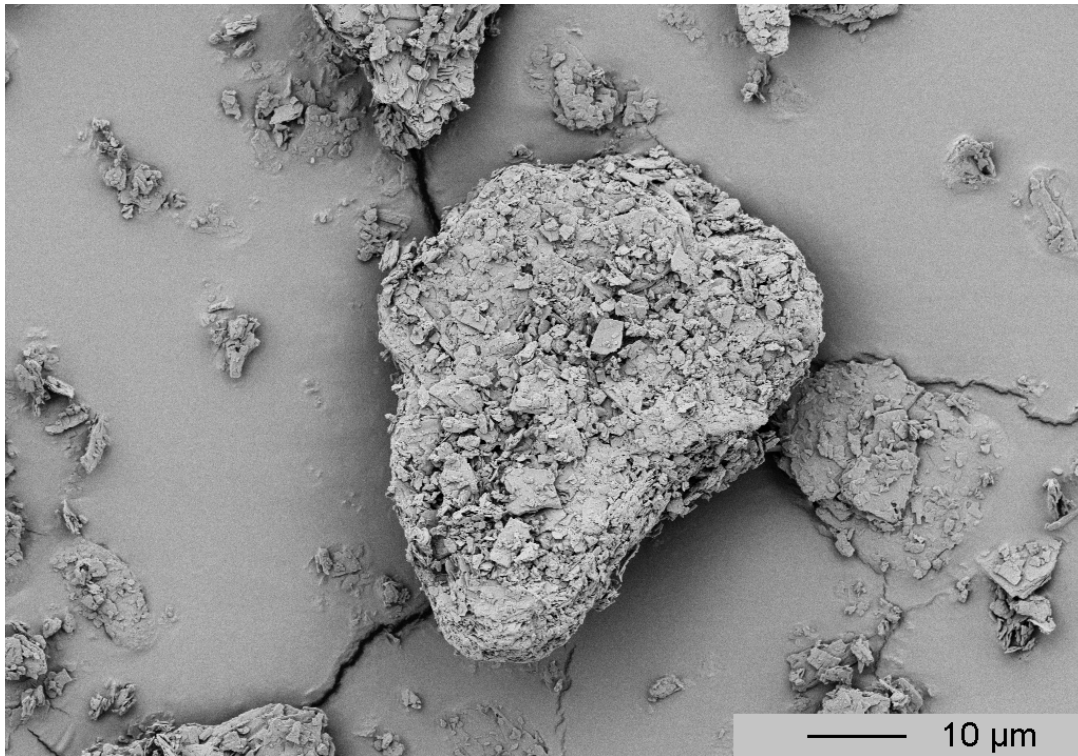


Abbildung 75: Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base

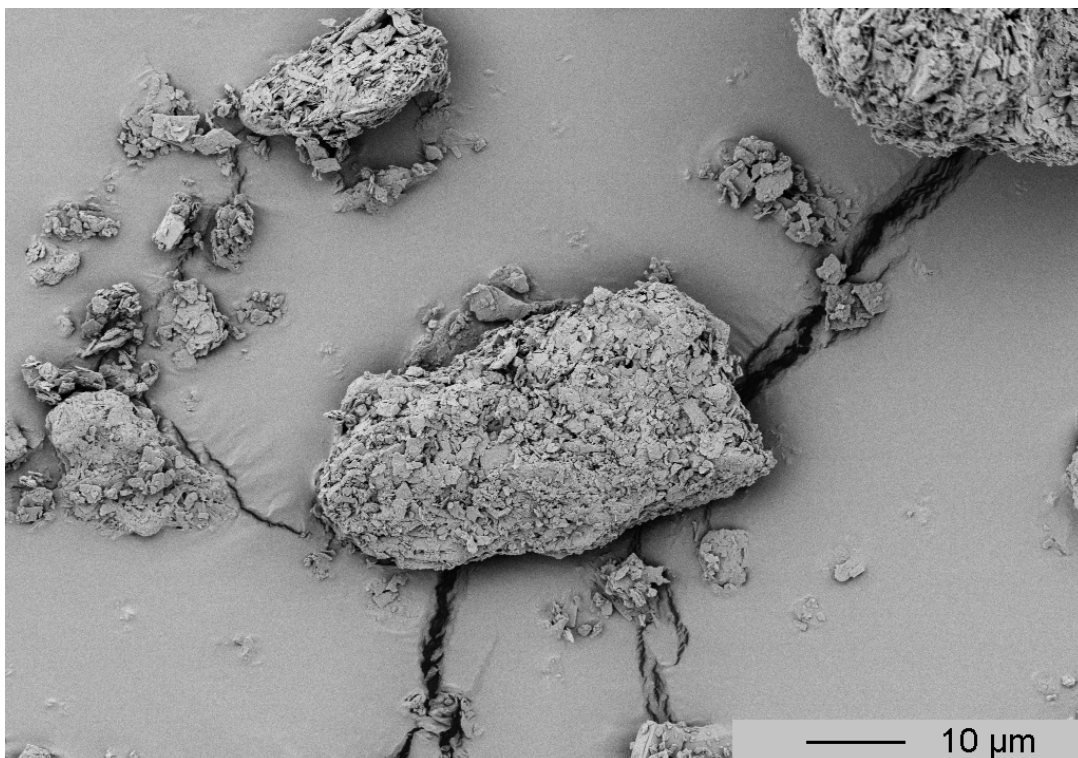


Abbildung 76: Aufnahme eines Agglomerats von Albendazole freier Base

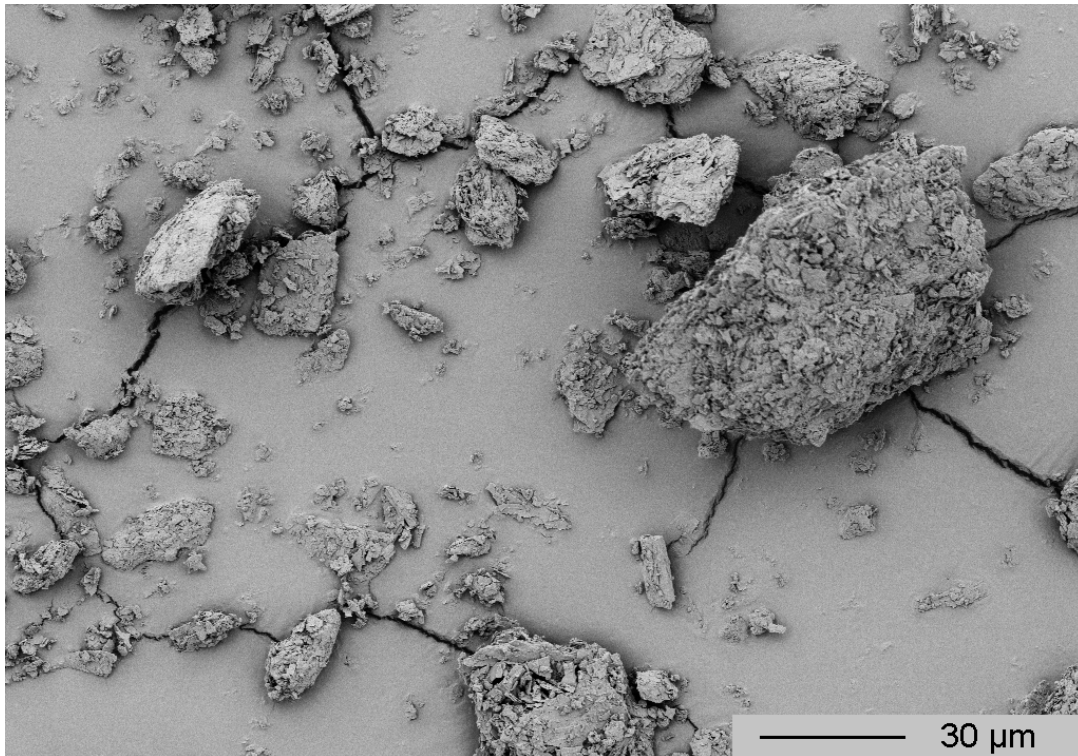


Abbildung 77: Aufnahme mit mehreren Agglomeraten von Albendazole freier Base im Größenvergleich

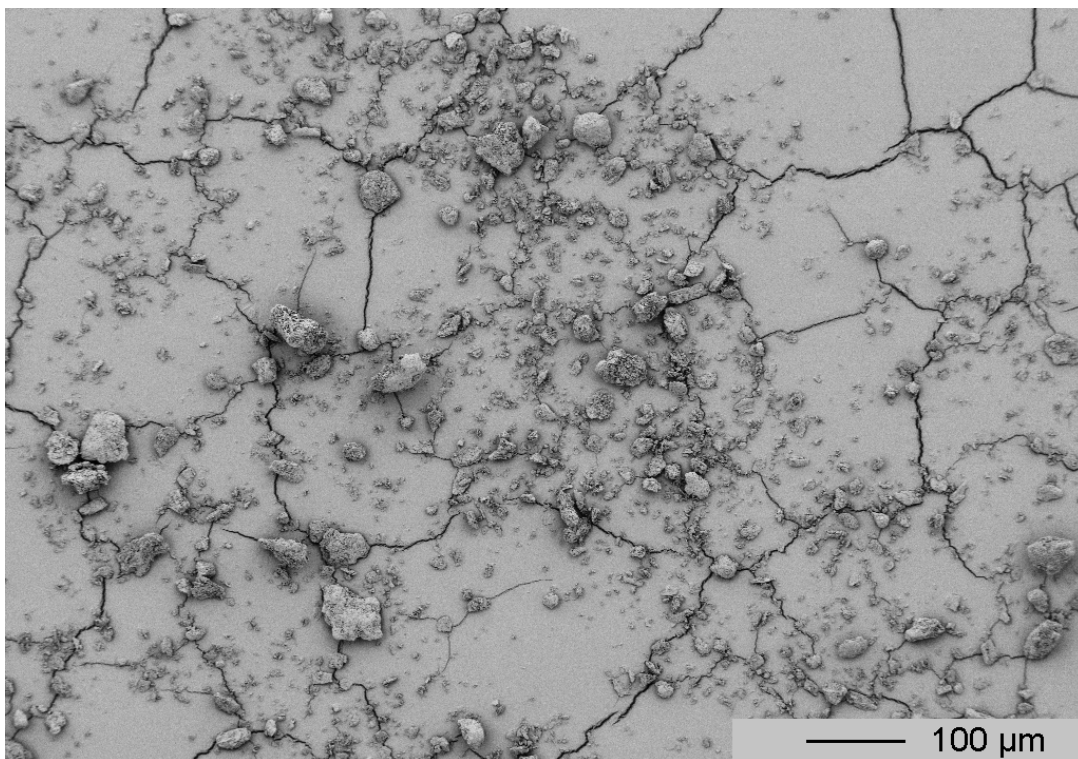


Abbildung 78: Übersichtsaufnahme über eine Vielzahl von Agglomeraten von Albendazole freier Base

IR- und Ramanspektrum Albendazole Hydrochlorid

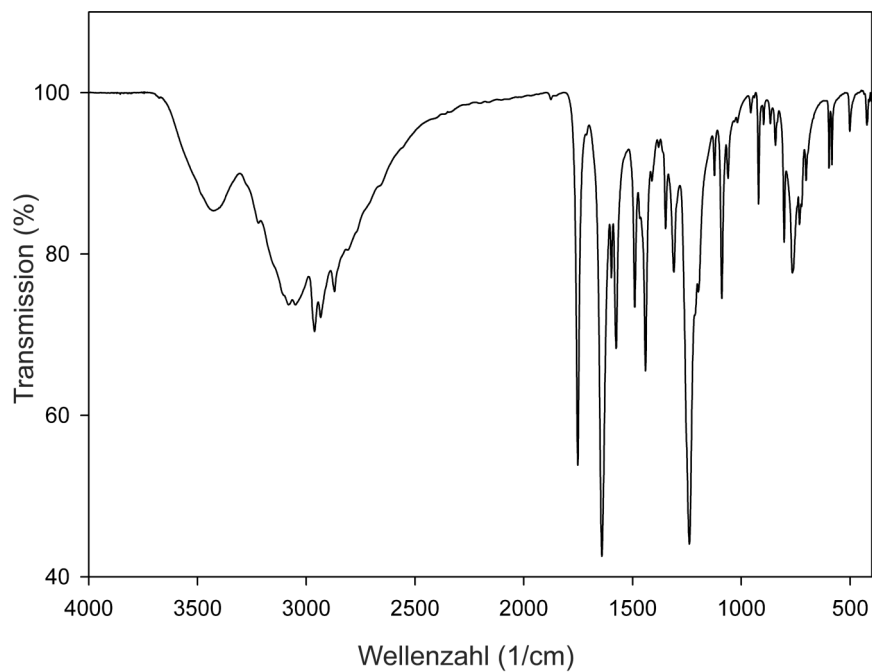


Abbildung 79: FT-IR-Spektrum von Albendazole Hydrochlorid

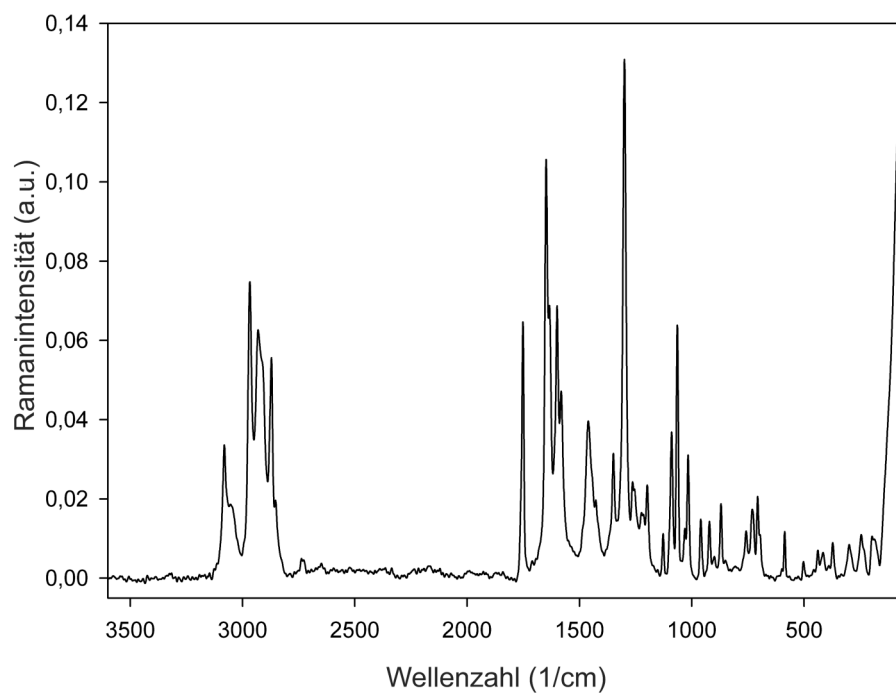


Abbildung 80: Ramanspektrum von Albendazole Hydrochlorid

Zusätzliche REM-Aufnahmen Albendazole Hydrochlorid

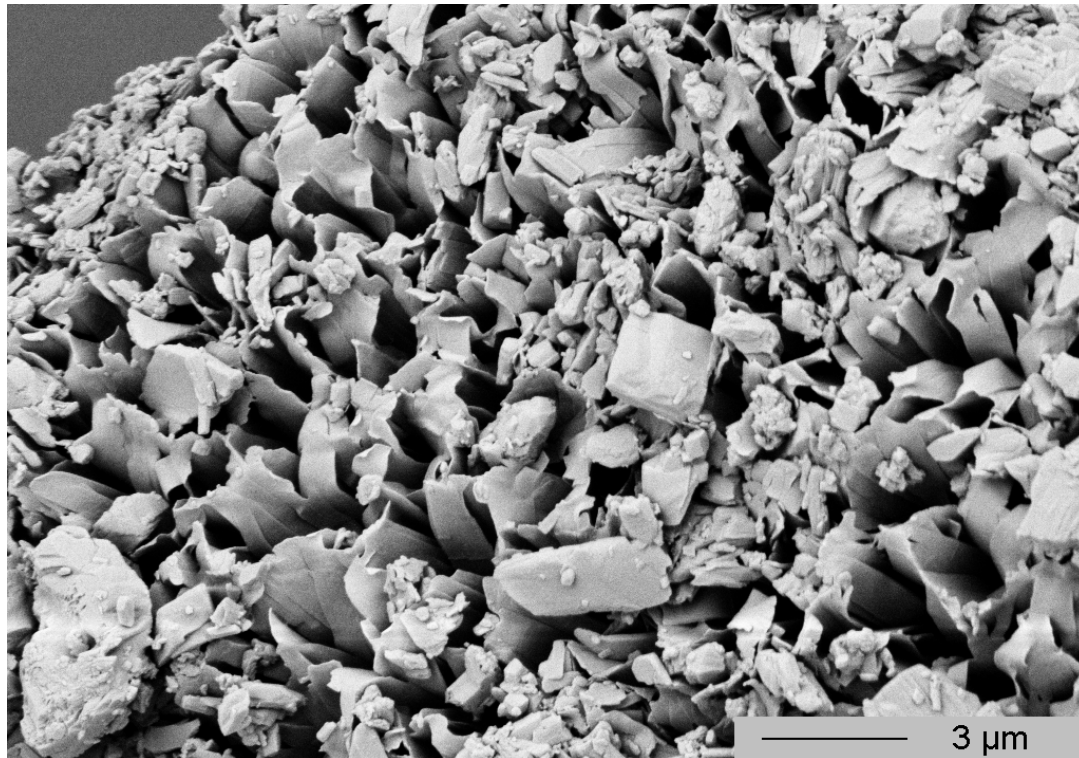


Abbildung 81: Detailansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid

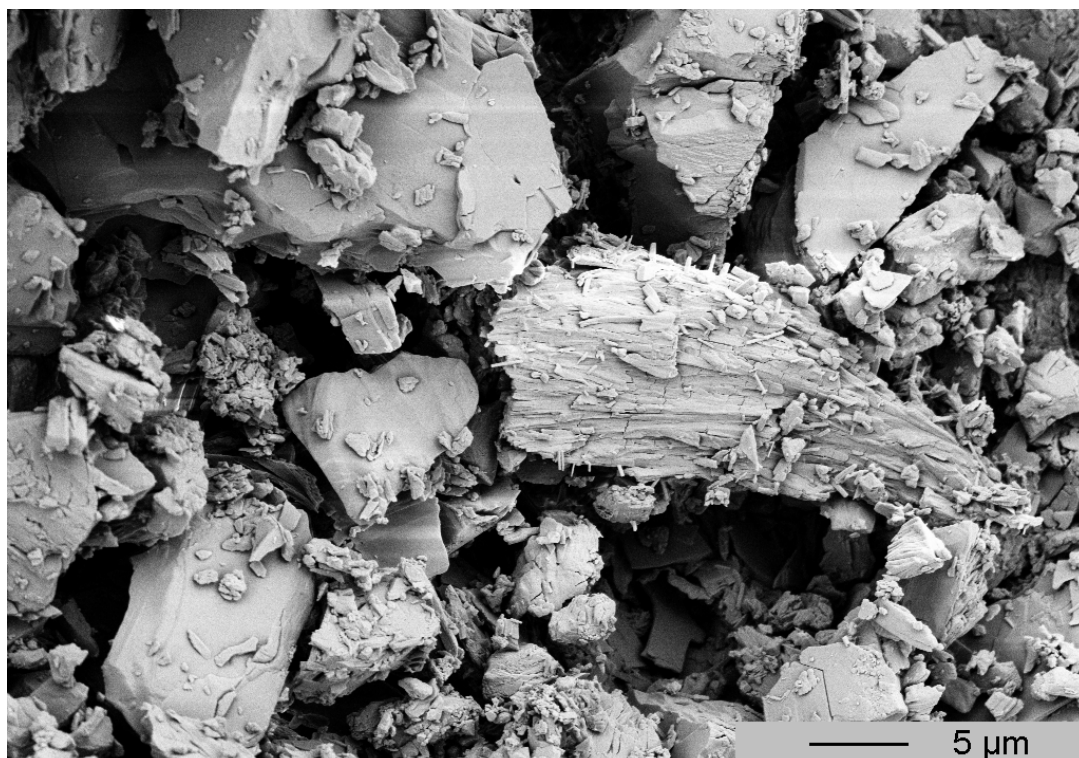


Abbildung 82: Übersicht über Primärpartikel von Albendazole Hydrochlorid

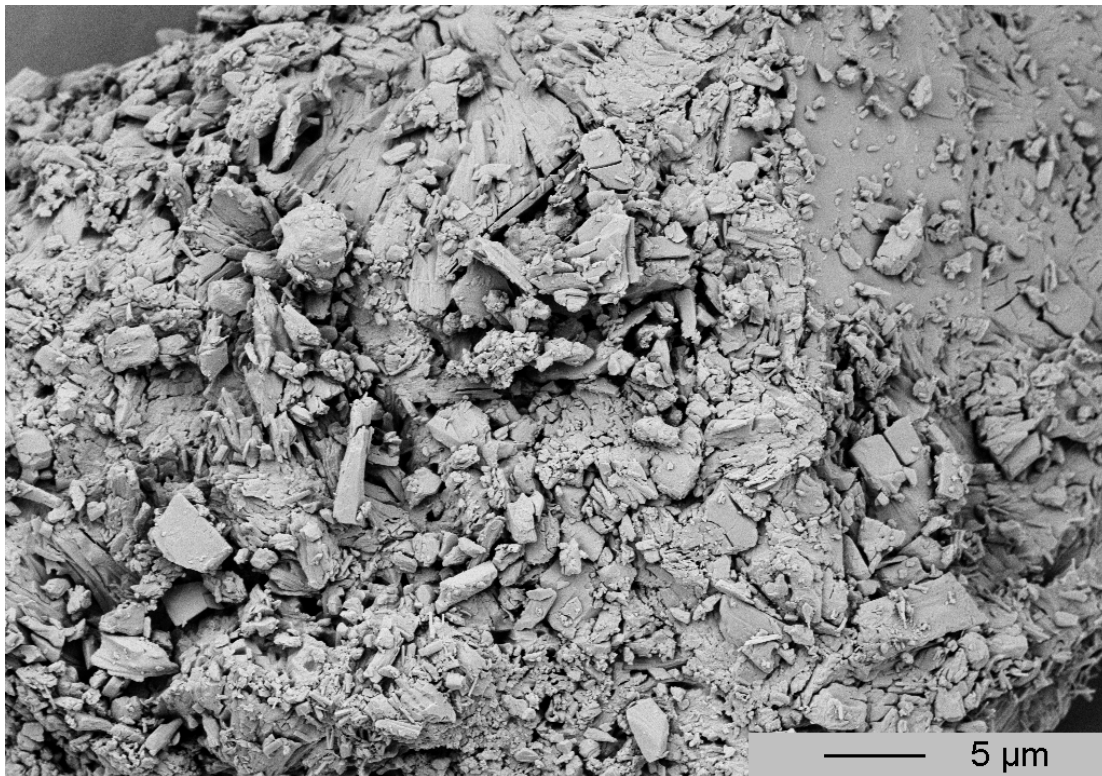


Abbildung 83: Oberflächenansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid

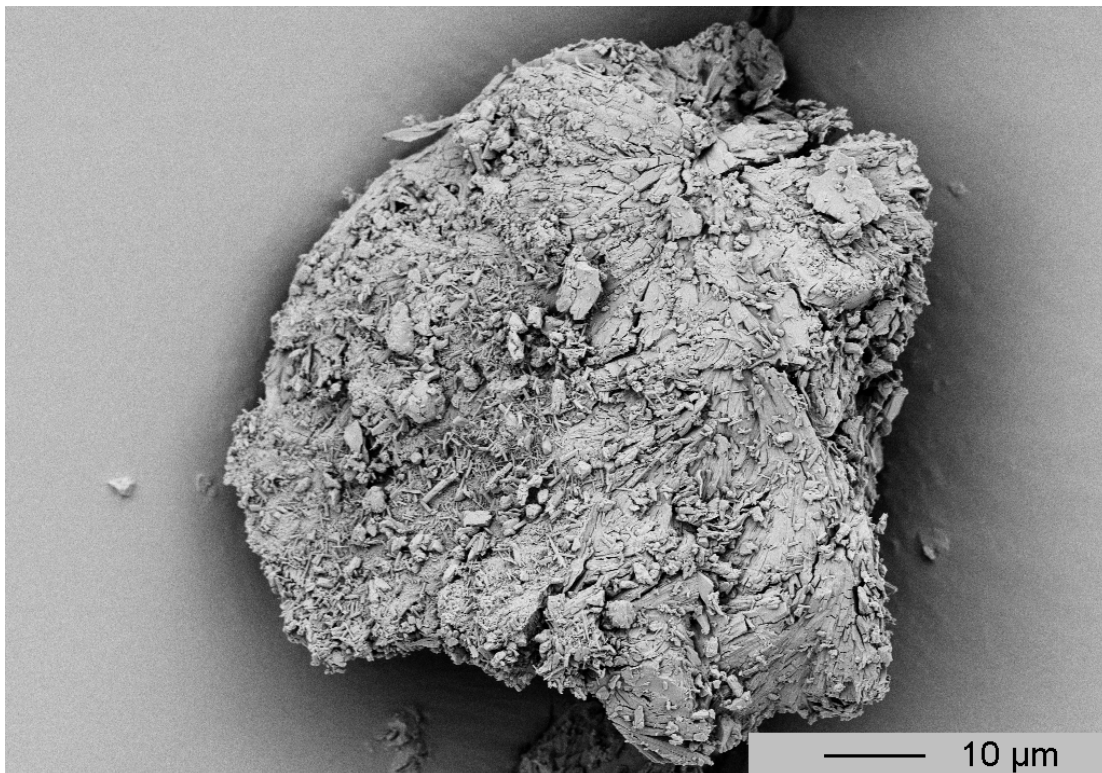


Abbildung 84: Gesamtansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid

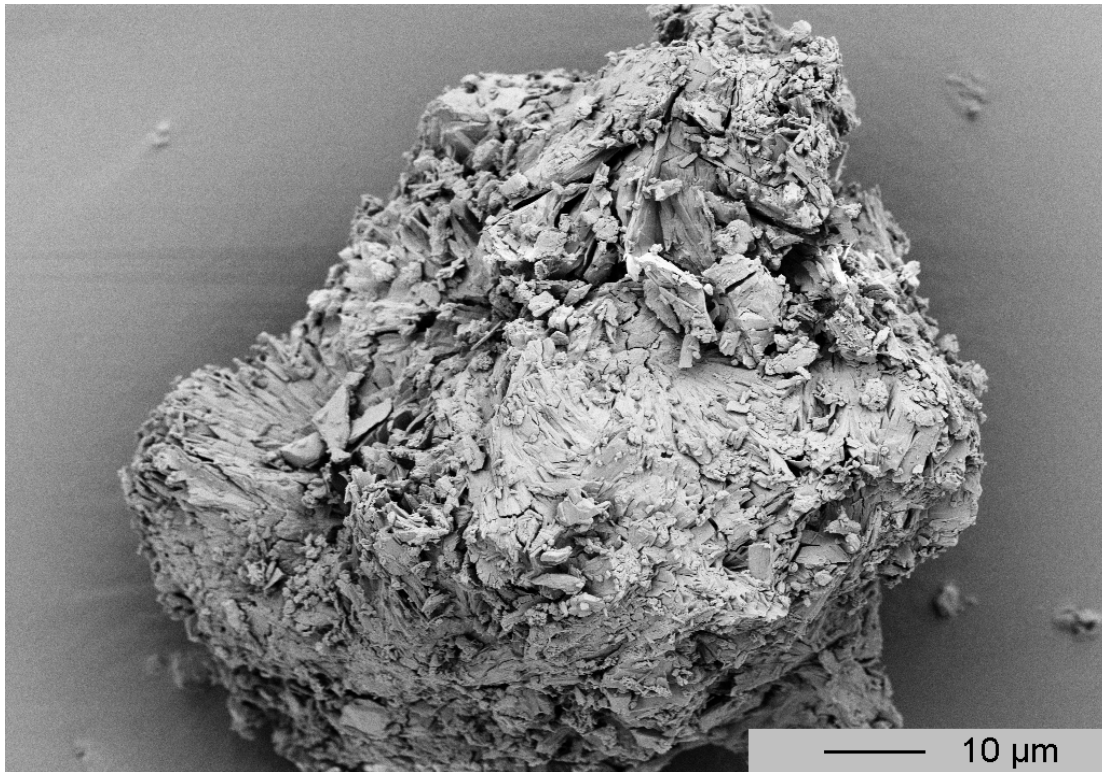


Abbildung 85: Gesamtansicht eines Agglomerats von Albendazole Hydrochlorid

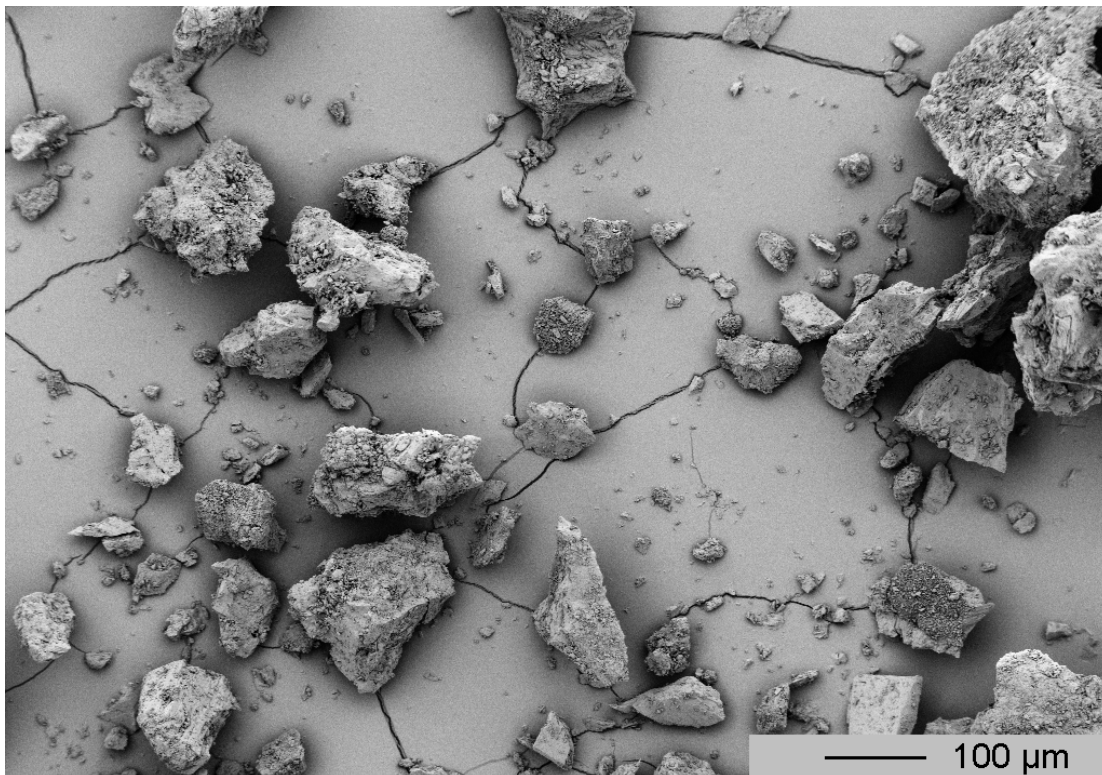


Abbildung 86: Übersicht über verschiedene Partikel von Albendazole Hydrochlorid

IR- und Ramanspektrum Albendazole Mesylat

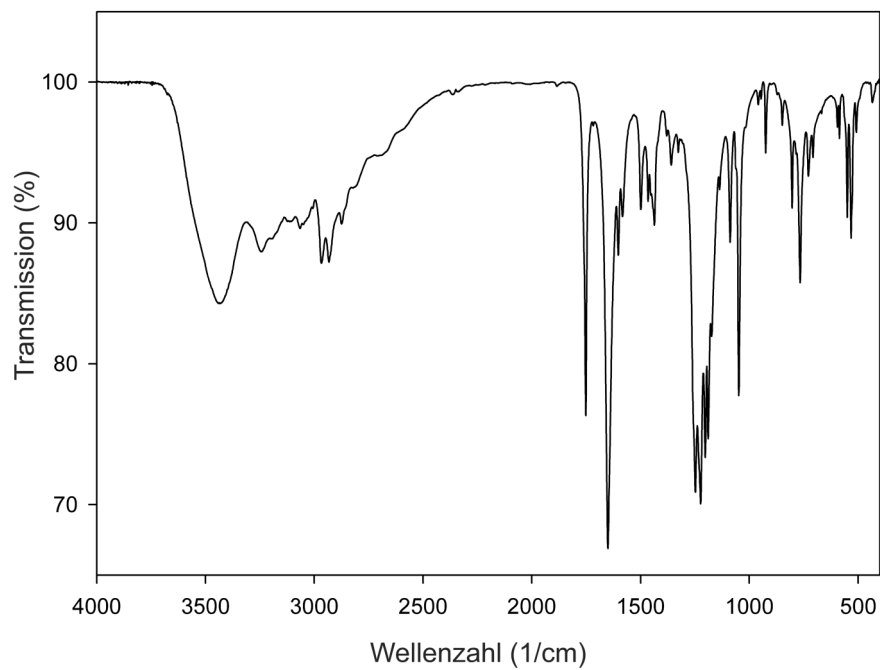


Abbildung 87: FT-IR-Spektrum von Albendazole Mesylat

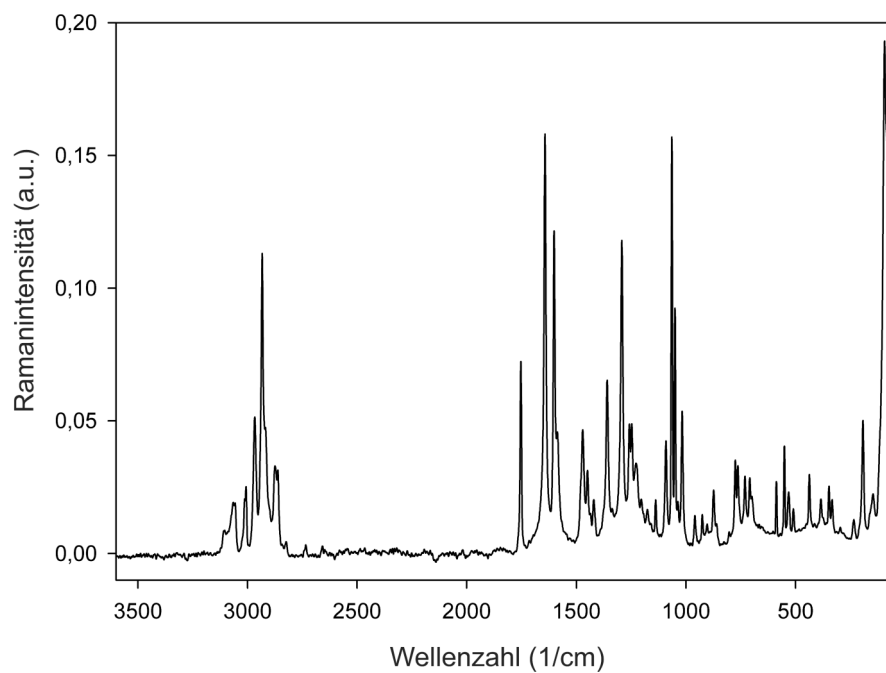


Abbildung 88: Ramanspektrum von Albendazole Mesylat

Zusätzliche REM-Aufnahmen Albendazole Mesylat



Abbildung 89: Detailaufnahme der feinen Primärpartikel von Albendazole Mesylat

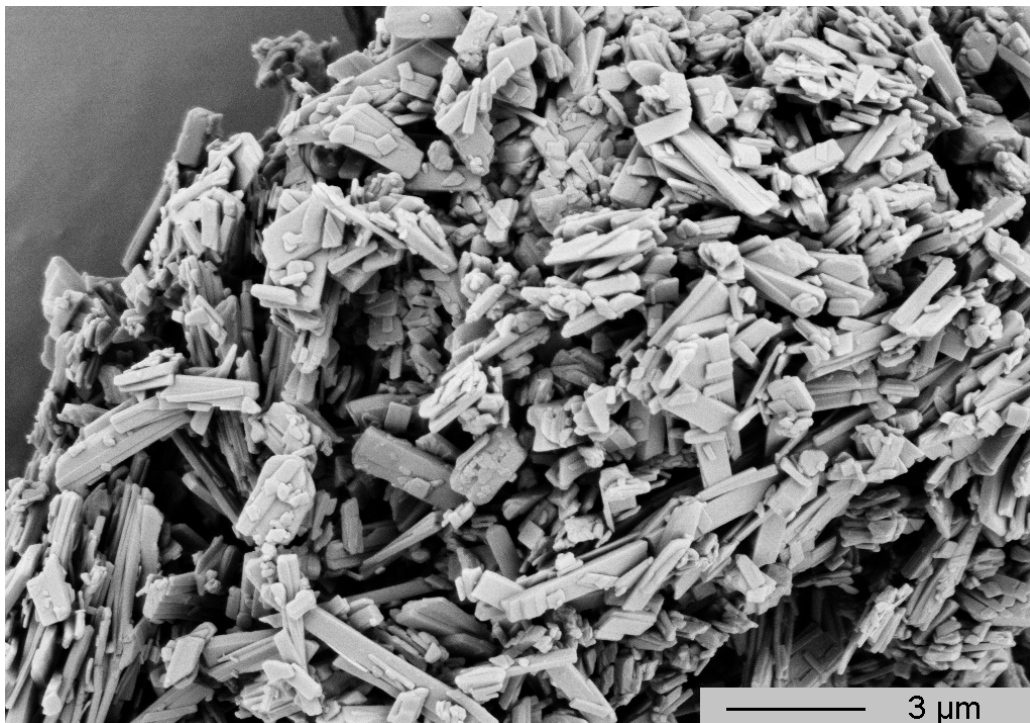


Abbildung 90: Detailansicht der porösen Struktur eines Agglomerats von Albendazole Mesylat



Abbildung 91: Übersichtaufnahme der porösen Struktur eines Agglomerats von Albendazole Mesylat



Abbildung 92: Übersicht über die feinen Primärpartikel von Albendazole Mesylat

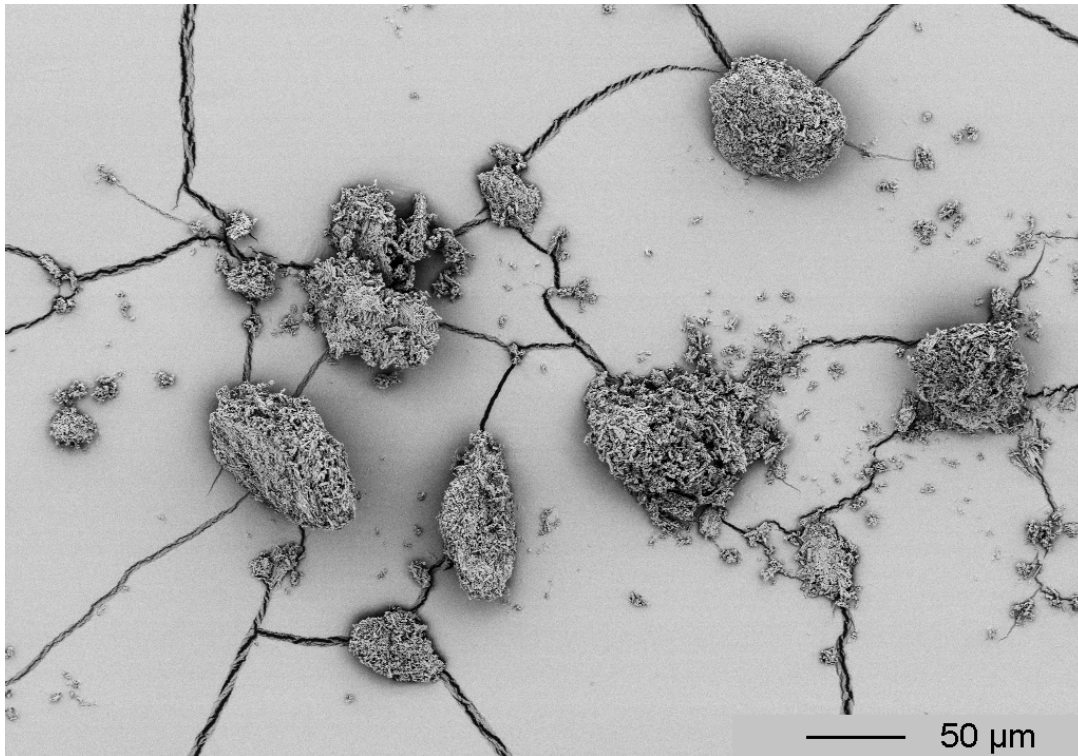


Abbildung 93: Übersicht über mehrere Agglomerate von Albendazole Mesylat

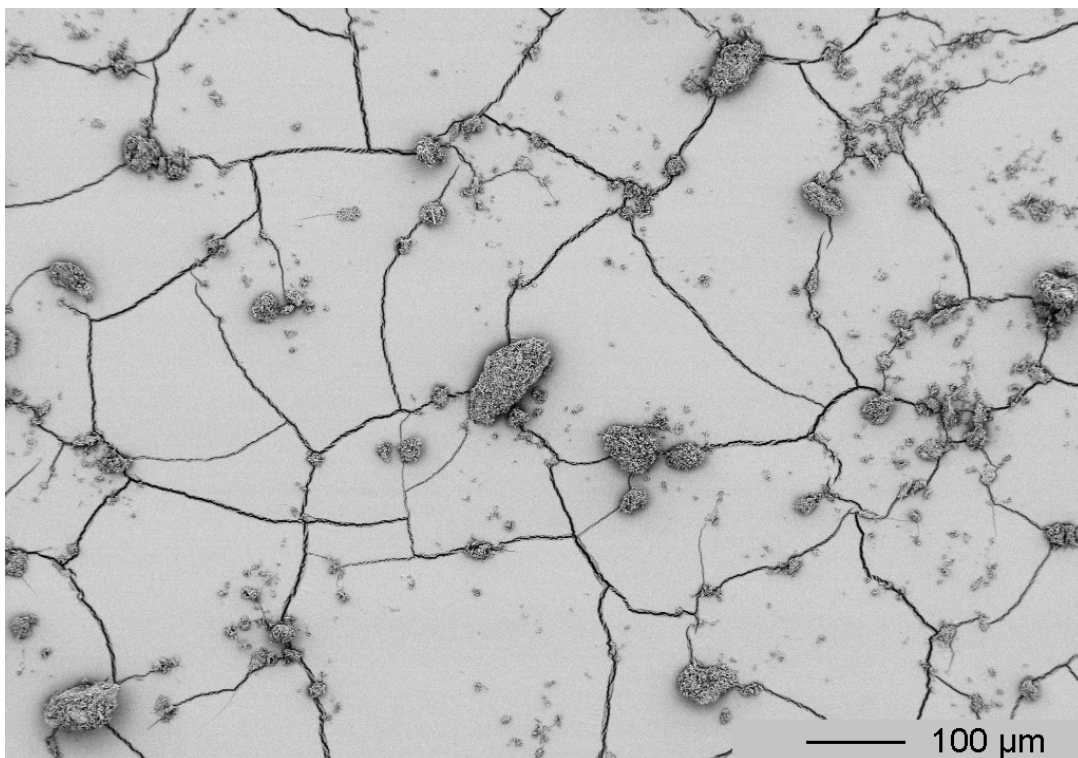


Abbildung 94: Übersicht über die deutlichen Größenunterschiede zwischen verschiedenen Agglomeraten von Albendazole Mesylat

IR- und Ramanspektrum Albendazole Sulfat

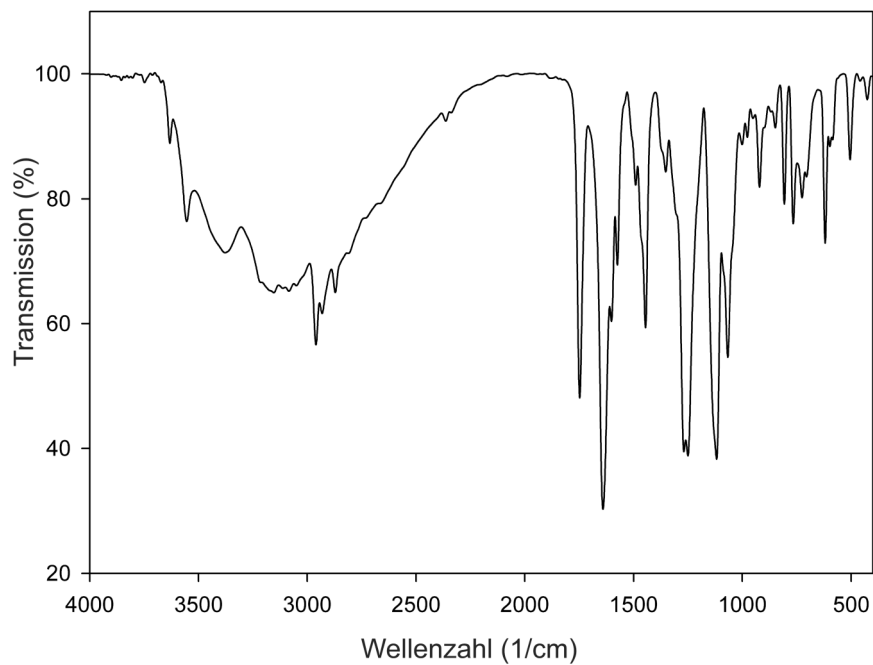


Abbildung 95: FT-IR-Spektrum von Albendazole Sulfat

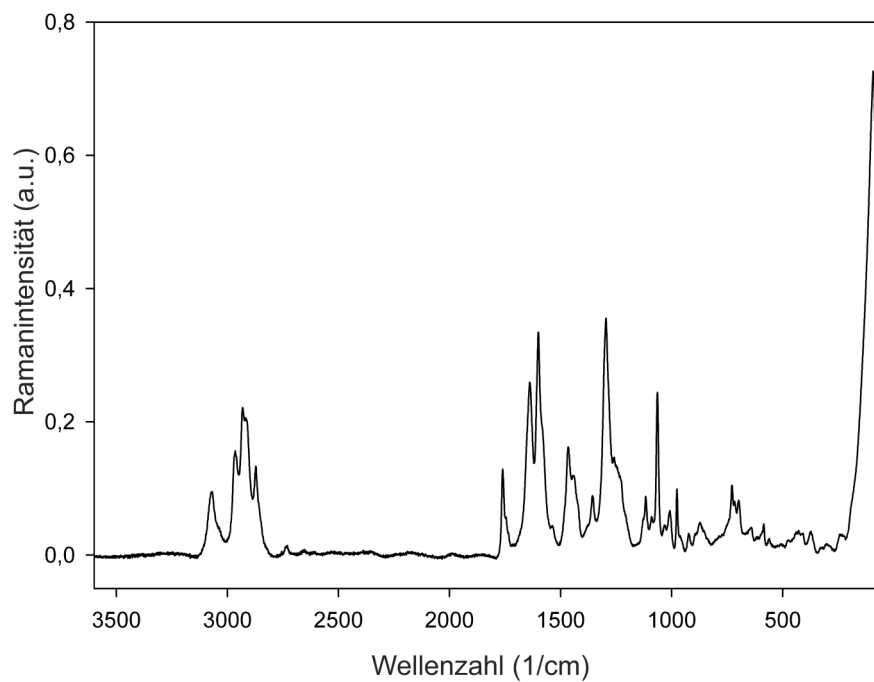


Abbildung 96: Ramanspektrum von Albendazole Sulfat

Zusätzliche REM-Aufnahmen Albendazole Sulfat

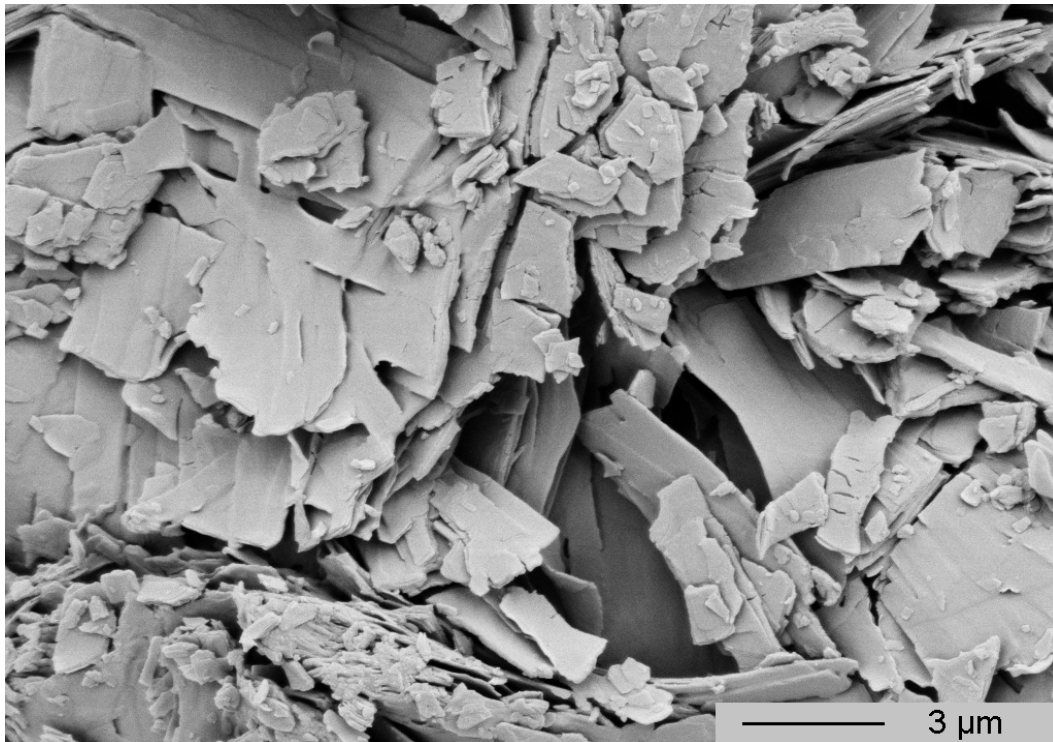


Abbildung 97: Detailaufnahme von Primärpartikeln von Albendazole Sulfat

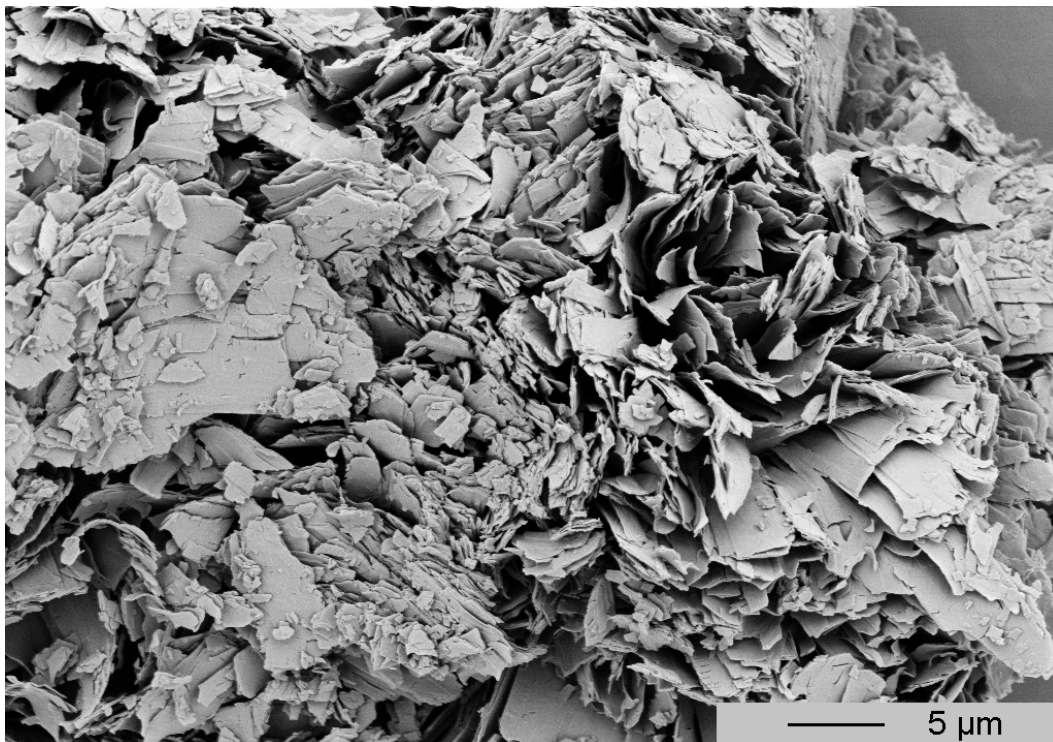


Abbildung 98: Detailansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat

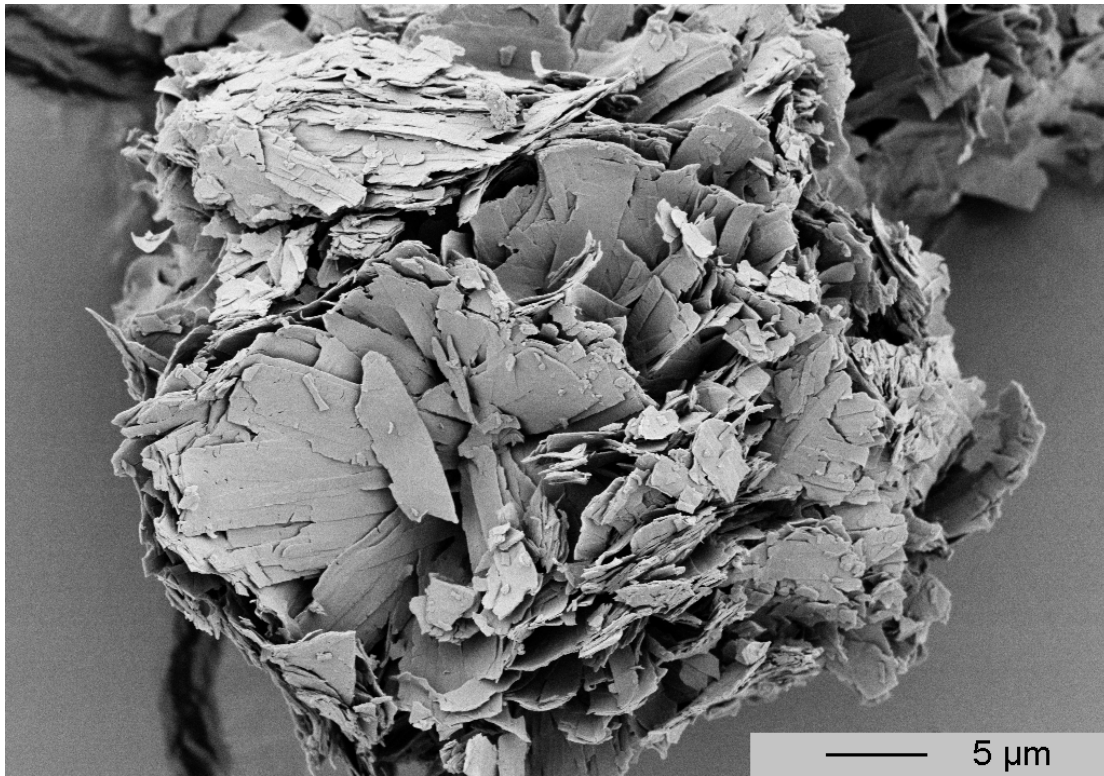


Abbildung 99: Komplettansicht eines kleinen Agglomerats von Albendazole Sulfat

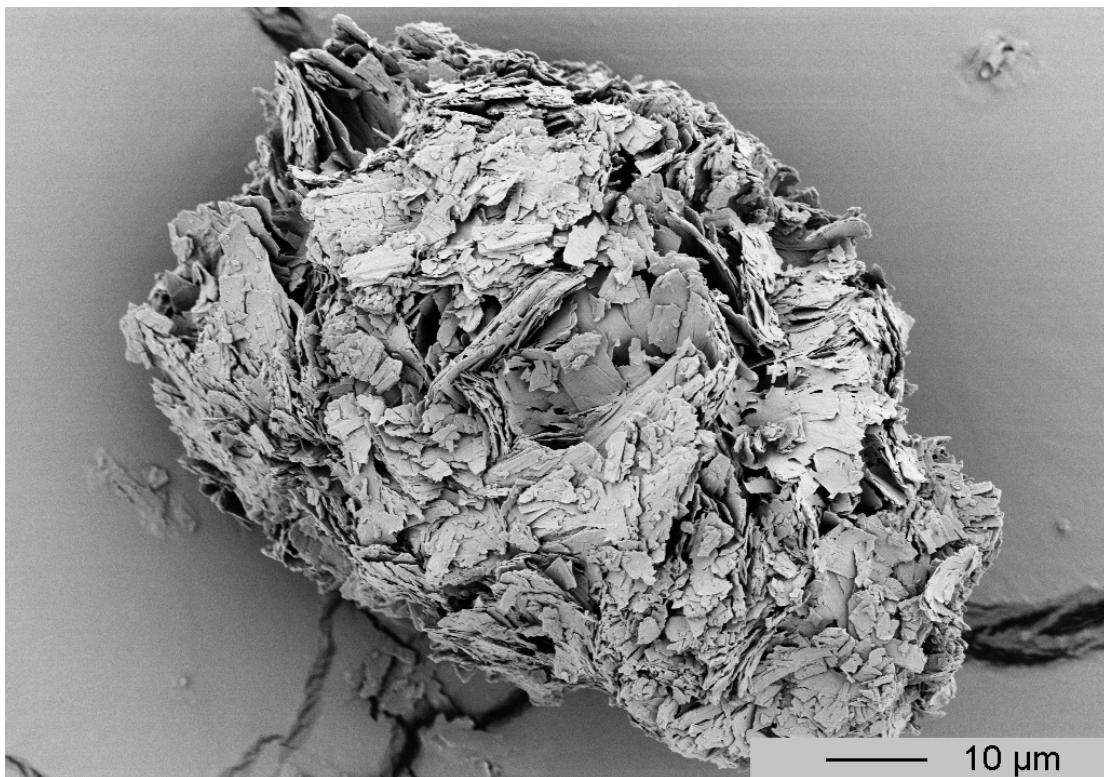


Abbildung 100: Komplettansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat

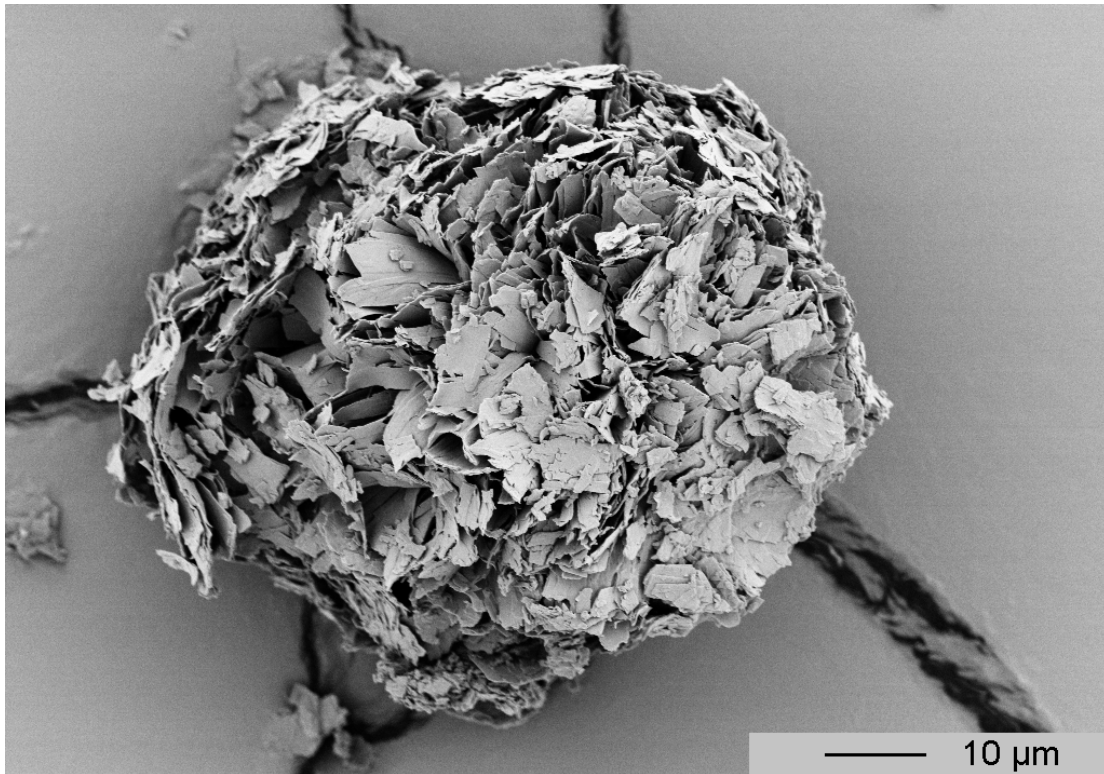


Abbildung 101: Komplettansicht eines Agglomerats von Albendazole Sulfat

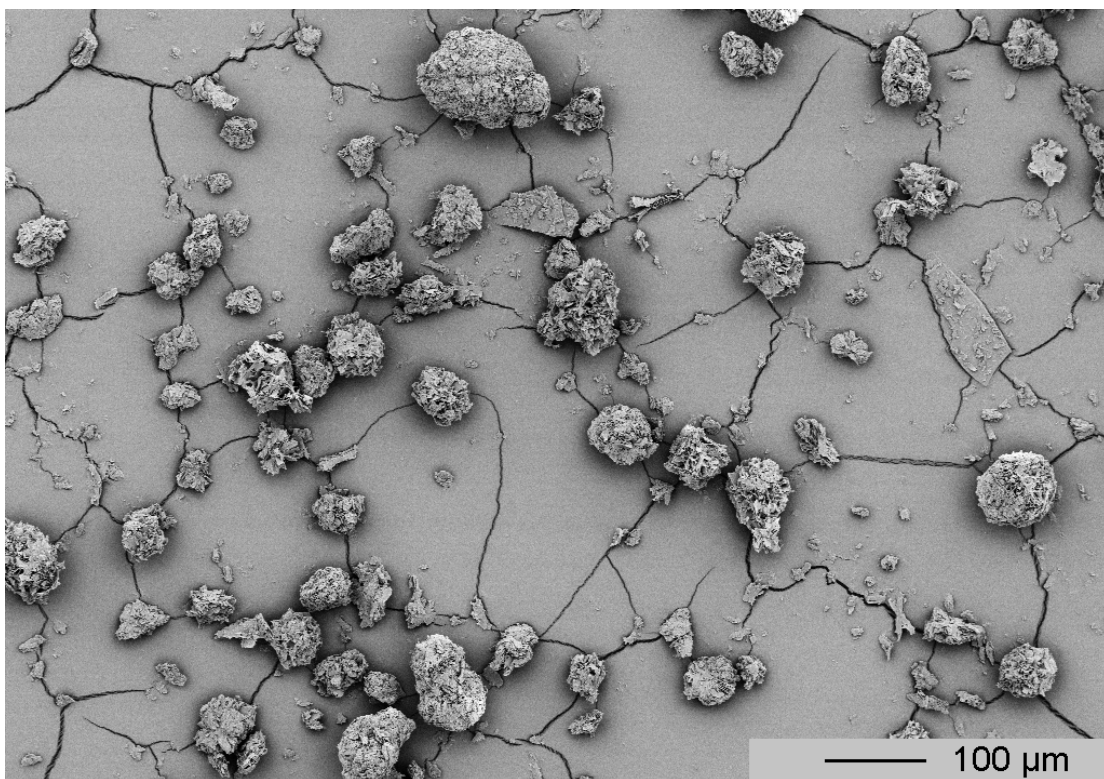


Abbildung 102: Übersicht über verschiedene Agglomerate von Albendazole Sulfat

IR- und Ramanspektrum Albendazole Tosylat

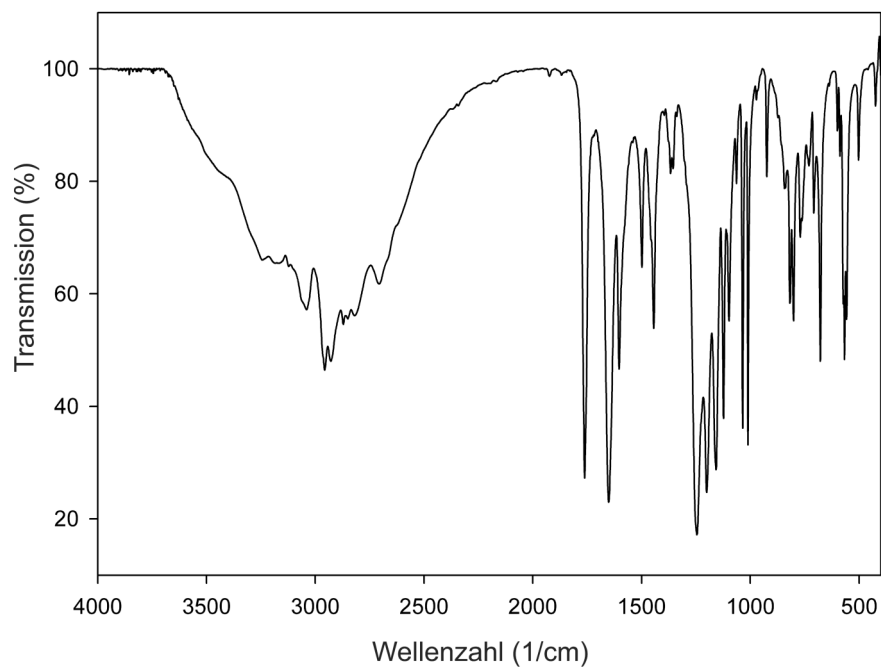


Abbildung 103: FT-IR-Spektrum von Albendazole Tosylat

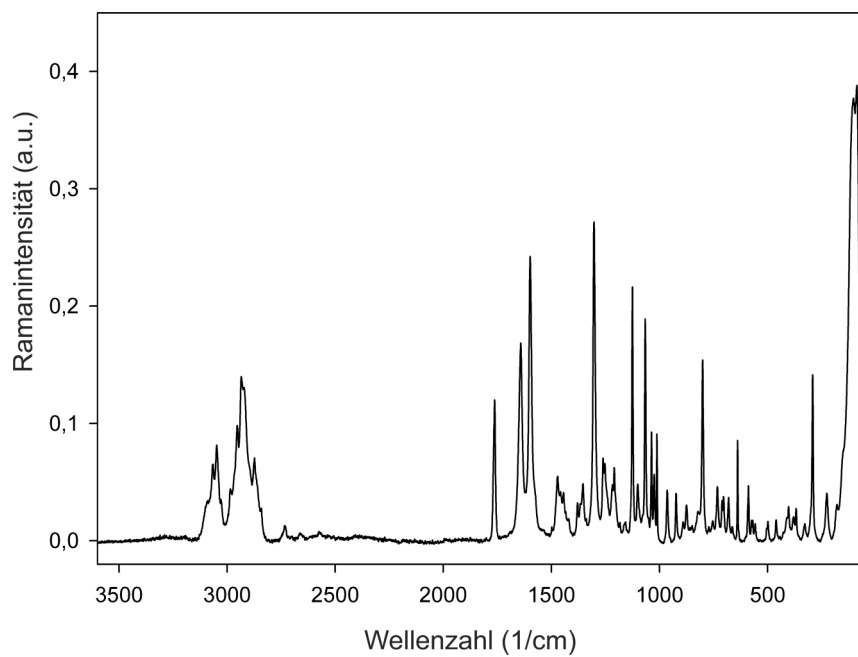


Abbildung 104: Ramanspektrum von Albendazole Tosylat

Zusätzliche REM-Aufnahmen Albendazole Tosylat

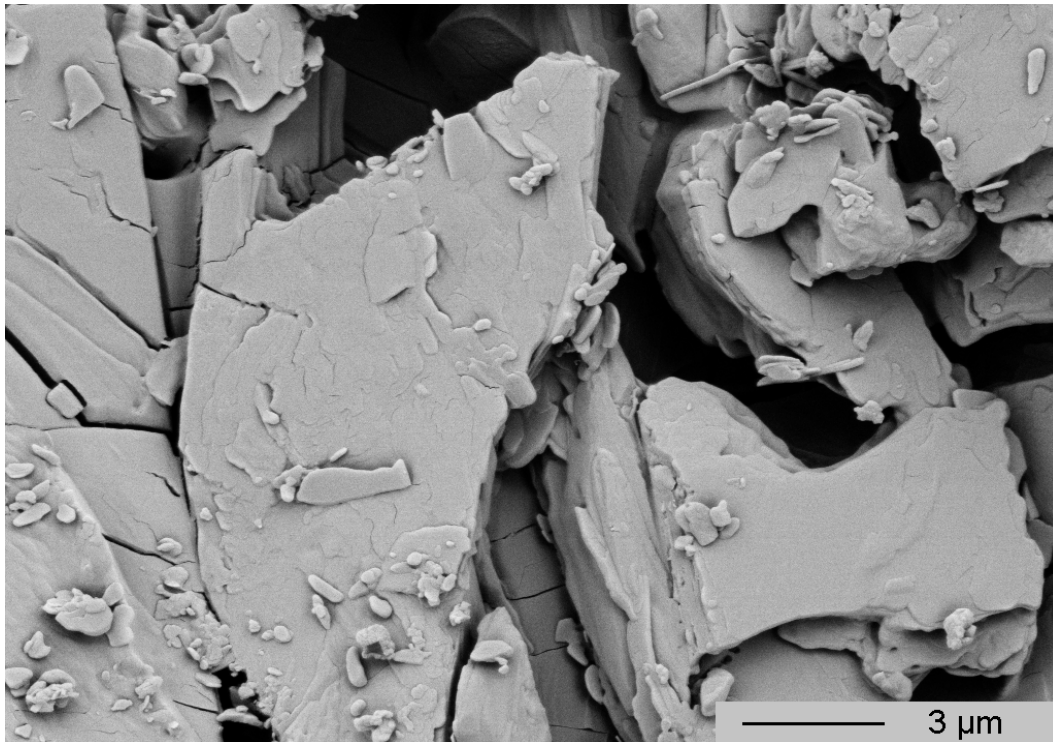


Abbildung 105: Detailansicht von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat

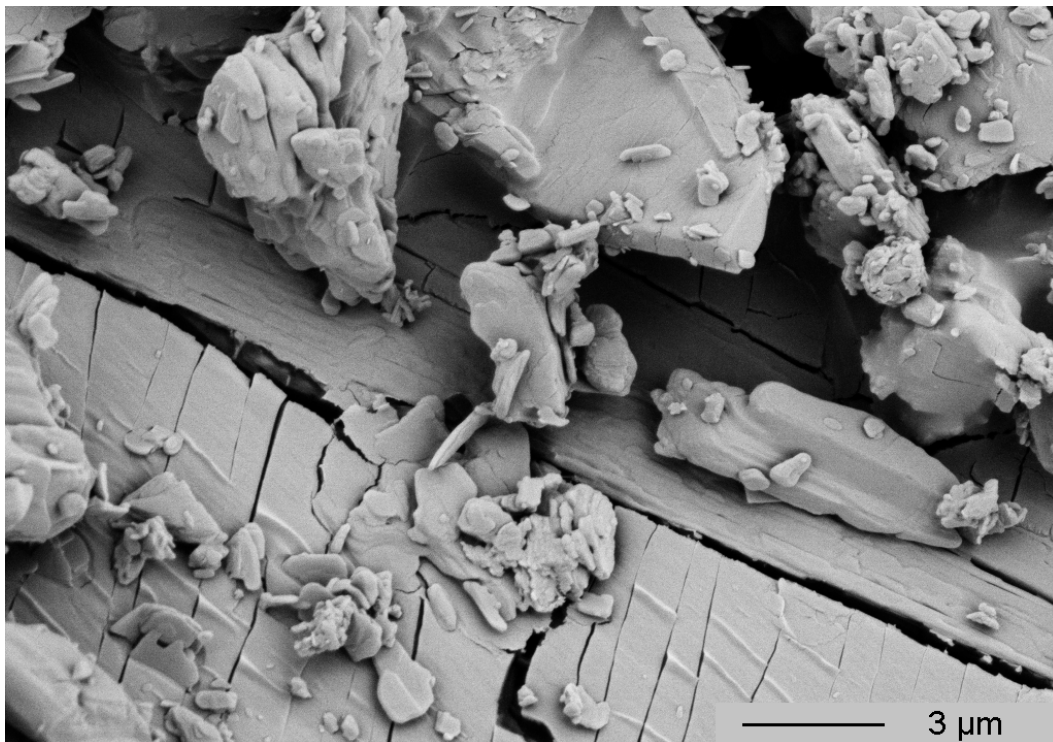


Abbildung 106: Detailansicht von Primärpartikeln von Albendazole Tosylat



Abbildung 107: Detailansicht eines Partikels von Albendazole Tosylat

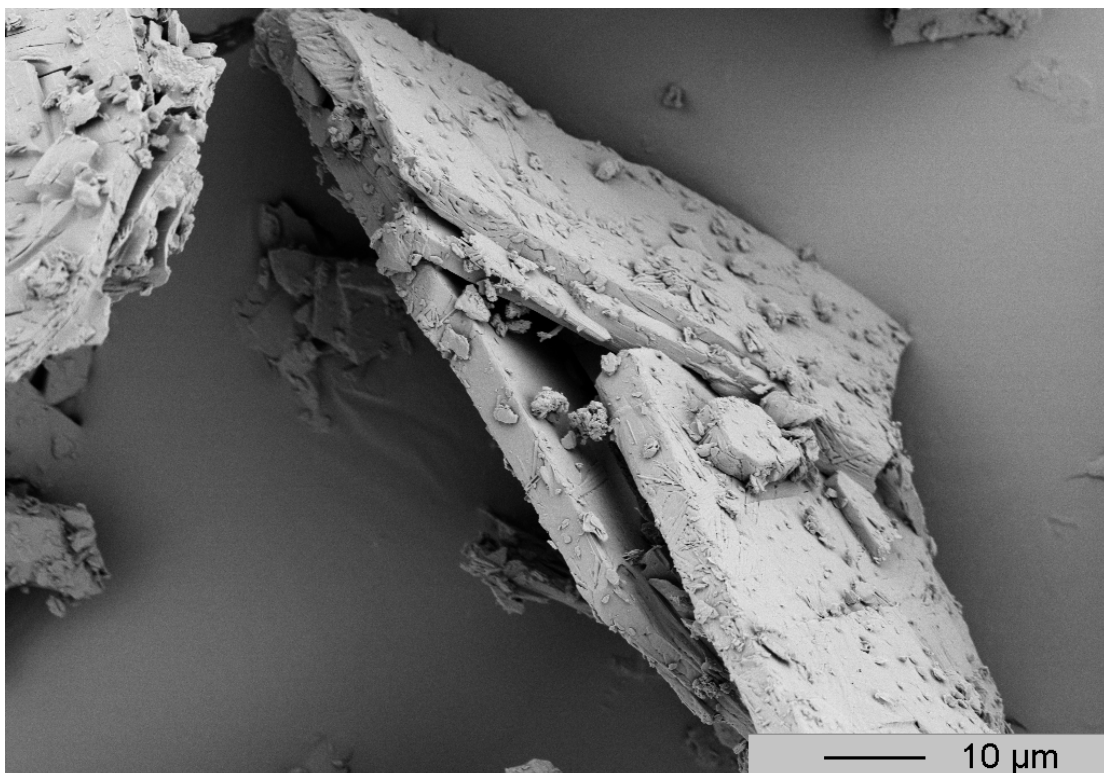


Abbildung 108: Aufnahme von großen Primärpartikeln von Albendazole Tosylat

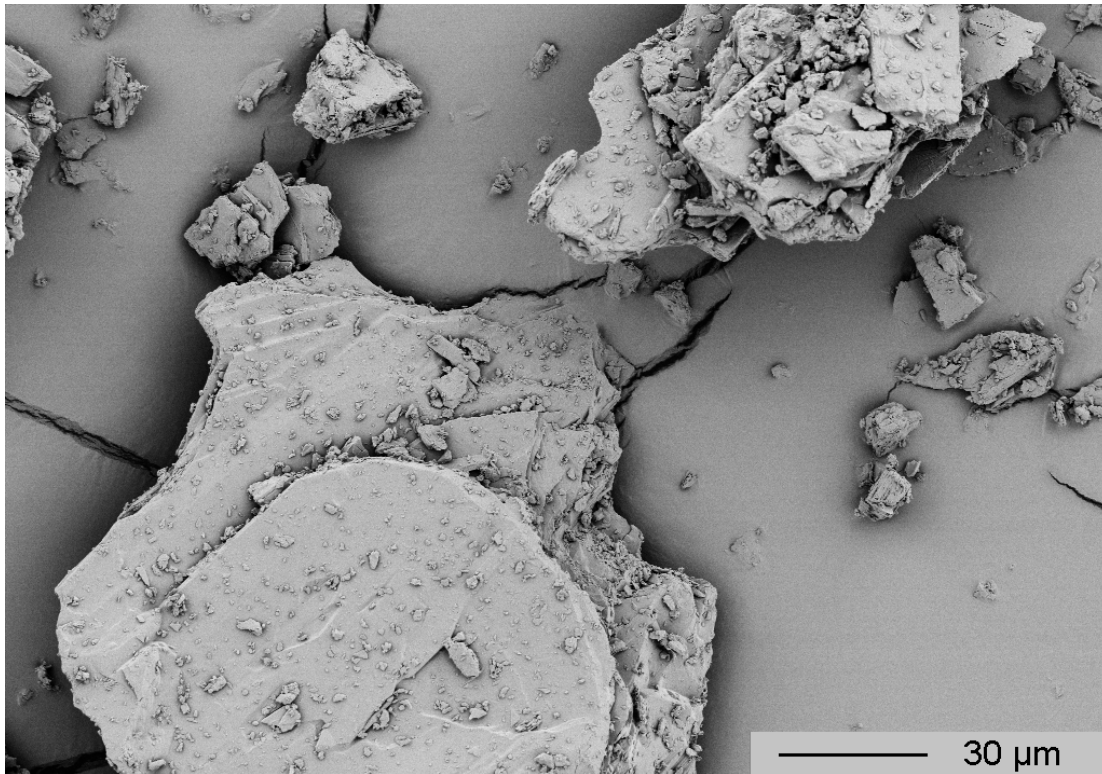


Abbildung 109: Aufnahme von Agglomeraten von Albendazole Tosylat

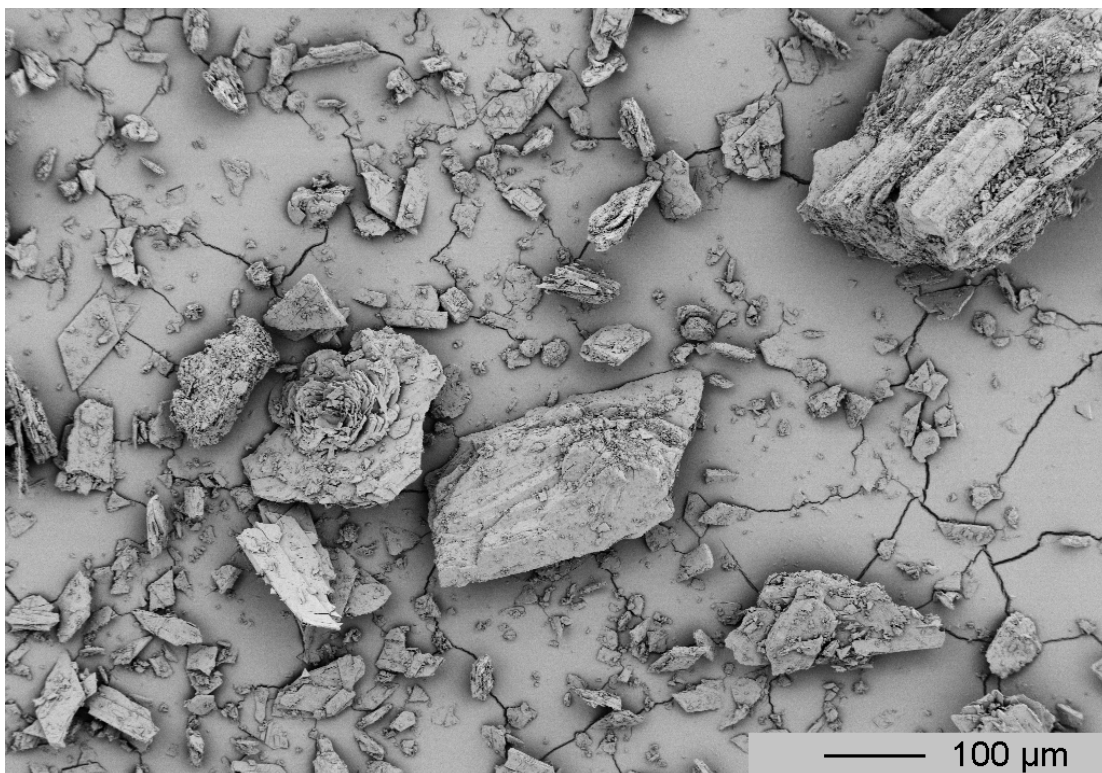


Abbildung 110: Übersicht über eine Vielzahl an Agglomeraten von Albendazole Tosylat

IR- und Ramanspektrum Dipyridamole freie Base

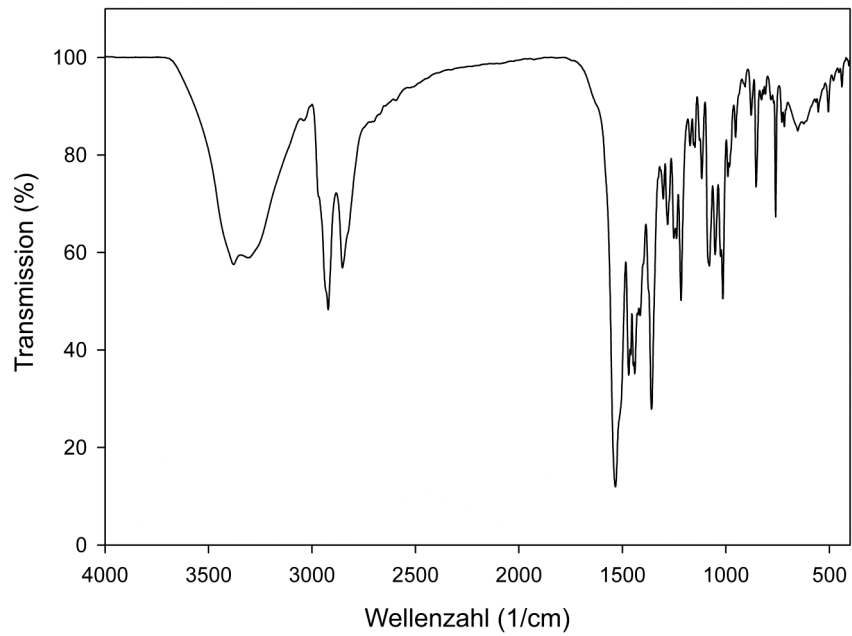


Abbildung 111: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole freier Base

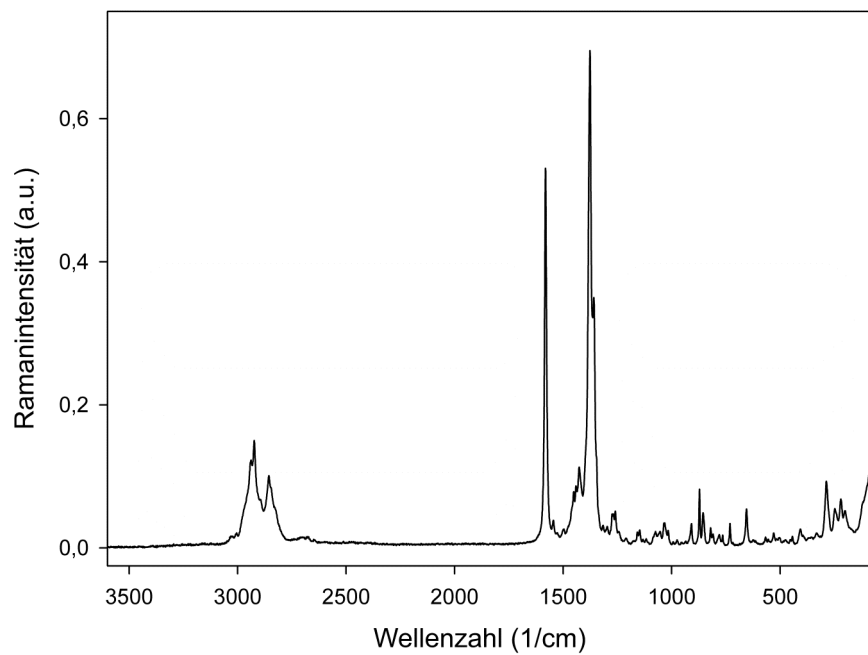


Abbildung 112: Ramanspektrum von Dipyridamole freier Base

Zusätzliche REM-Aufnahmen Dipyridamole freie Base

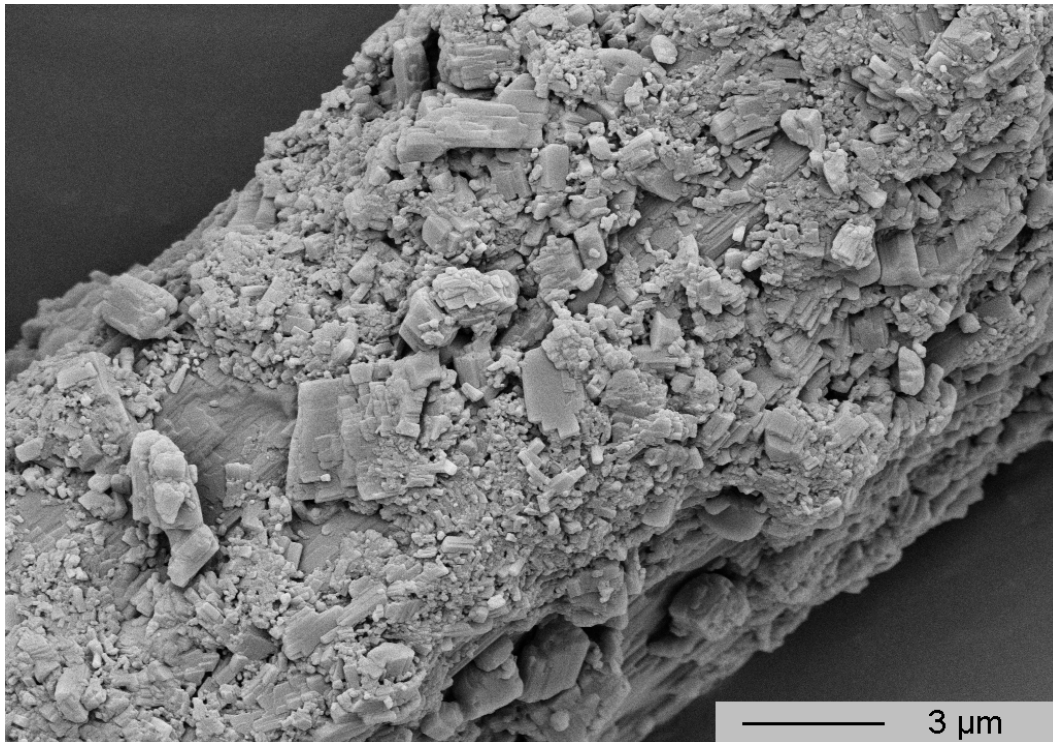


Abbildung 113: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole freie Base

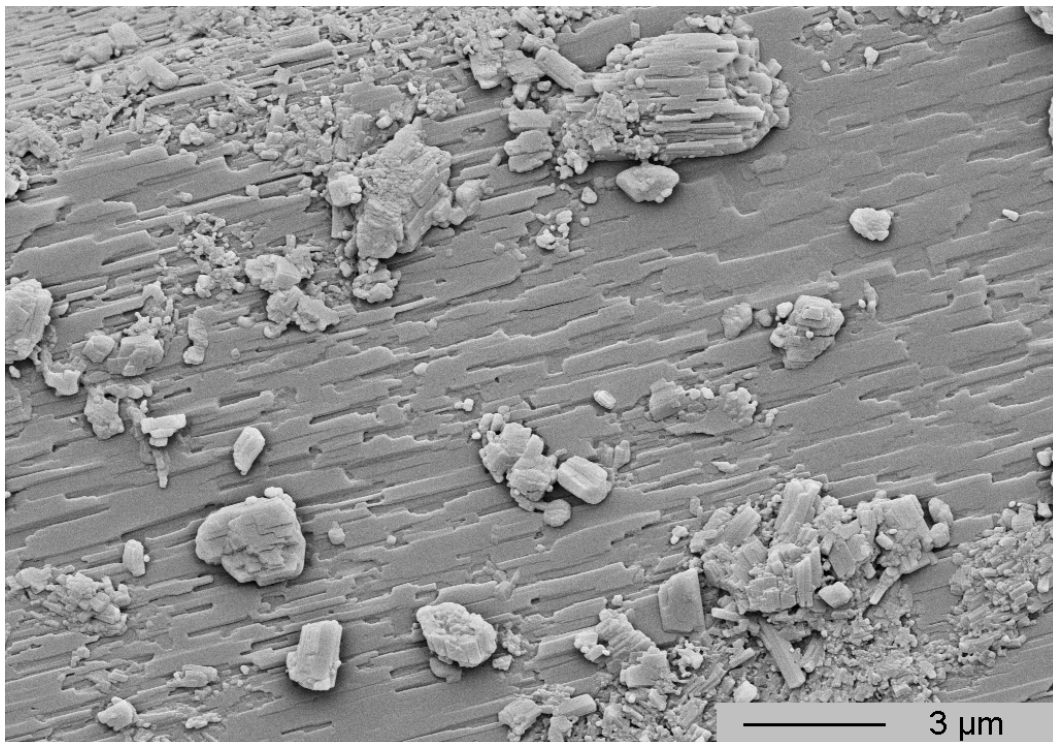


Abbildung 114: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole freie Base

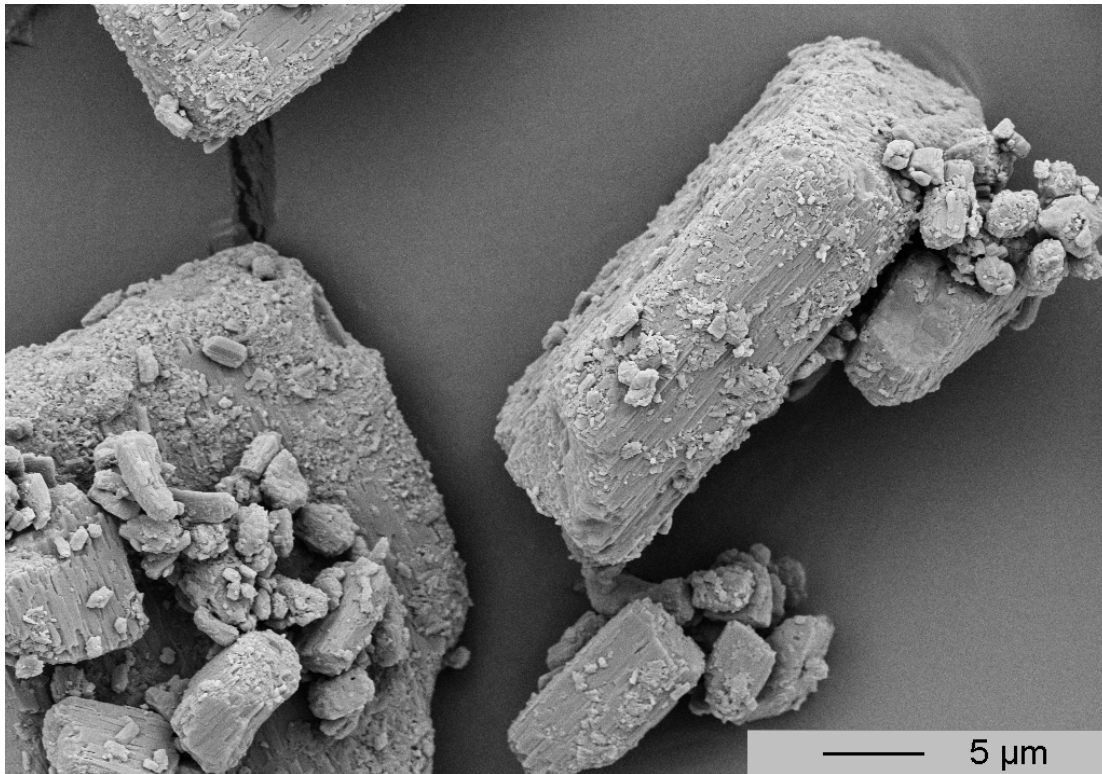


Abbildung 115: Aufnahme mehrerer Primärpartikel von Dipyrindamole freie Base

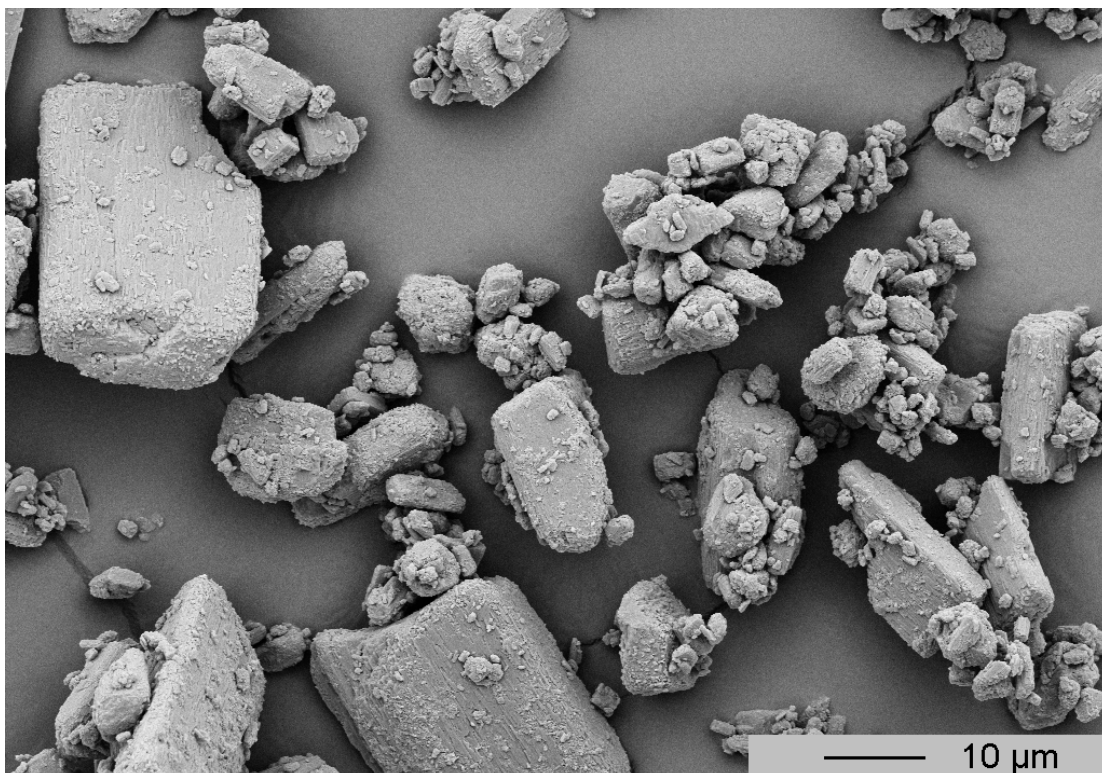


Abbildung 116: Aufnahme mehrerer Primärpartikel und kleinerer Agglomerate von Dipyrindamole freie Base

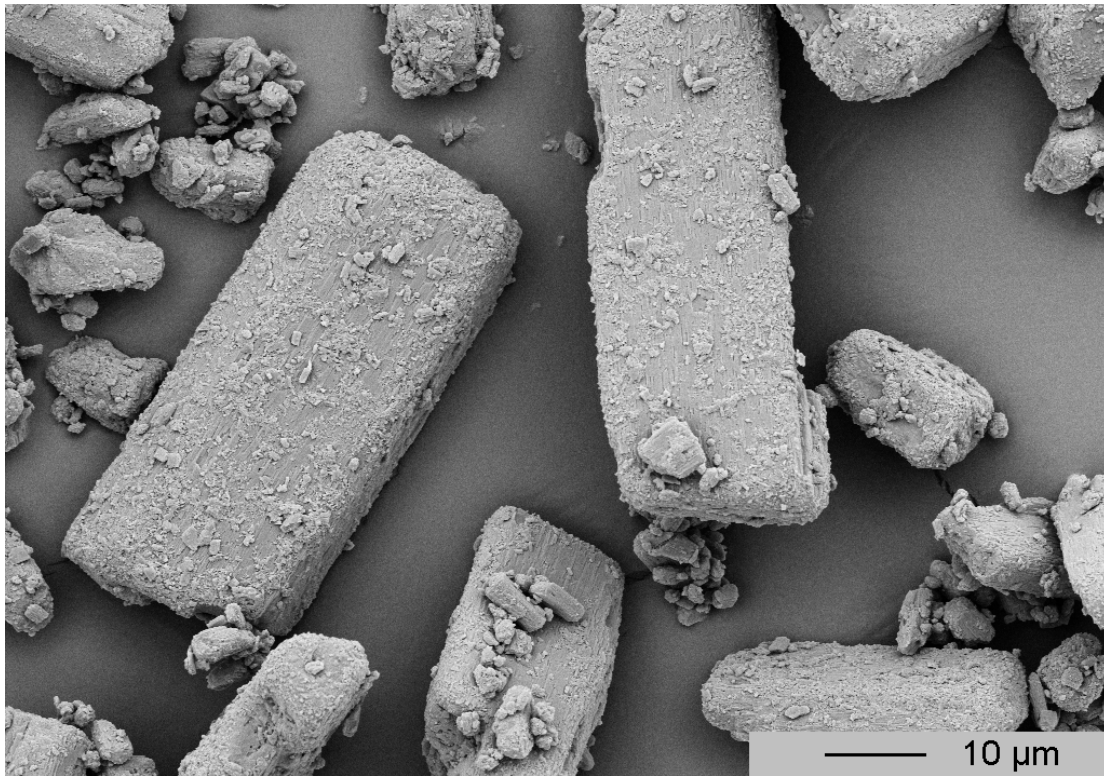


Abbildung 117: Aufnahme einiger größerer Primärpartikel von Dipyridamole freie Base

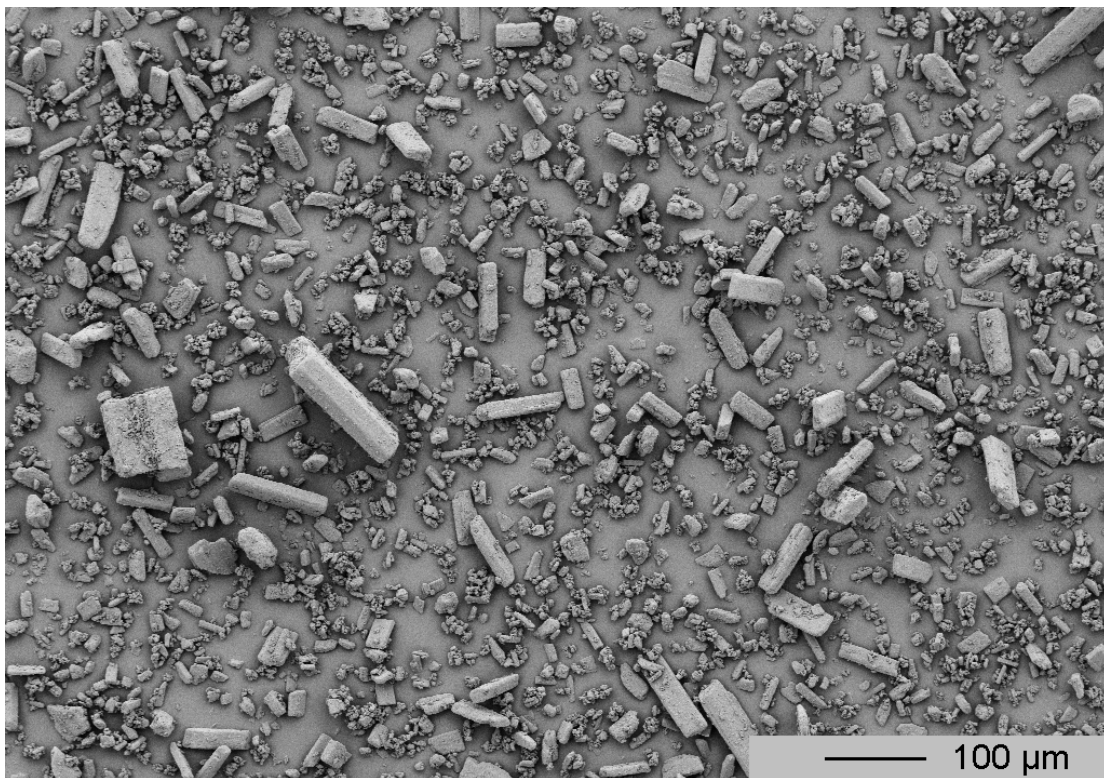


Abbildung 118: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole freie Base

IR- und Ramanspektrum Dipyridamole Hydrobromid

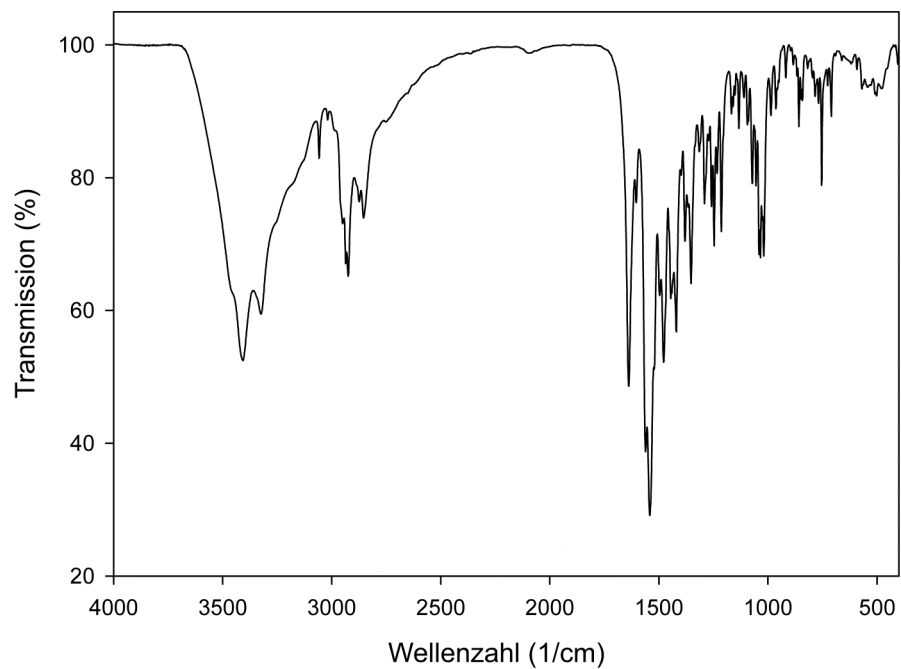


Abbildung 119: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Hydrobromid

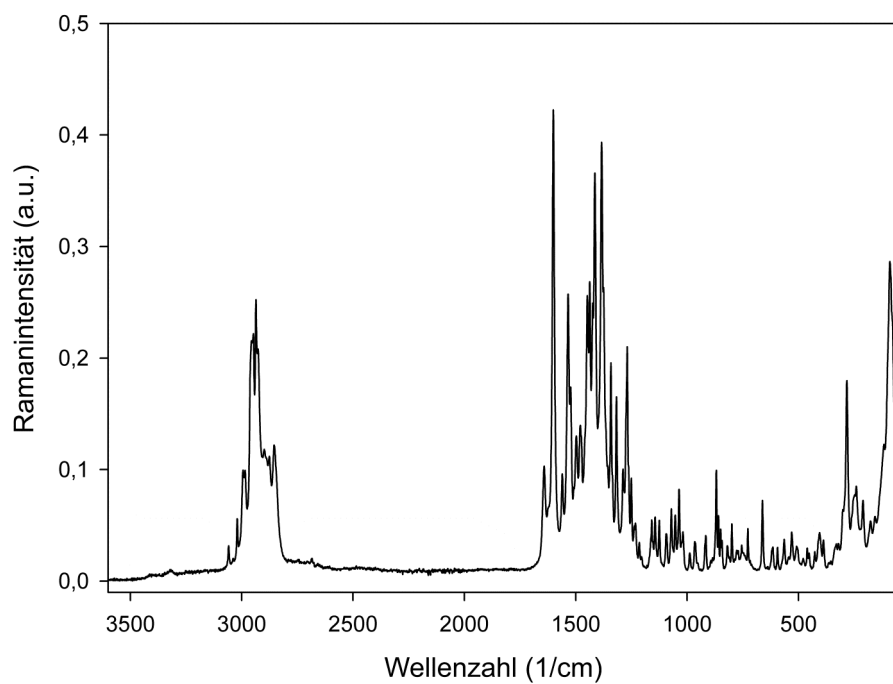


Abbildung 120: Ramanspektrum von Dipyridamole Hydrobromid

Zusätzliche REM-Aufnahmen Dipyridamole Hydrobromid

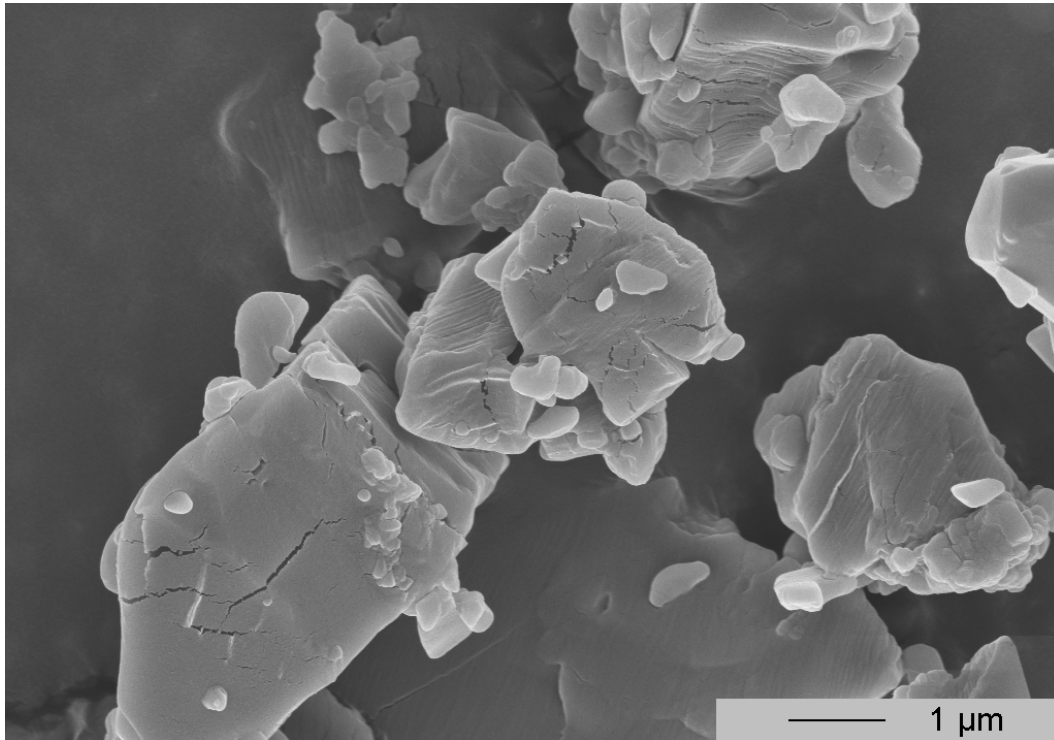


Abbildung 121: Detailansicht der feinen Primärpartikel von Dipyridamole Hydrobromid

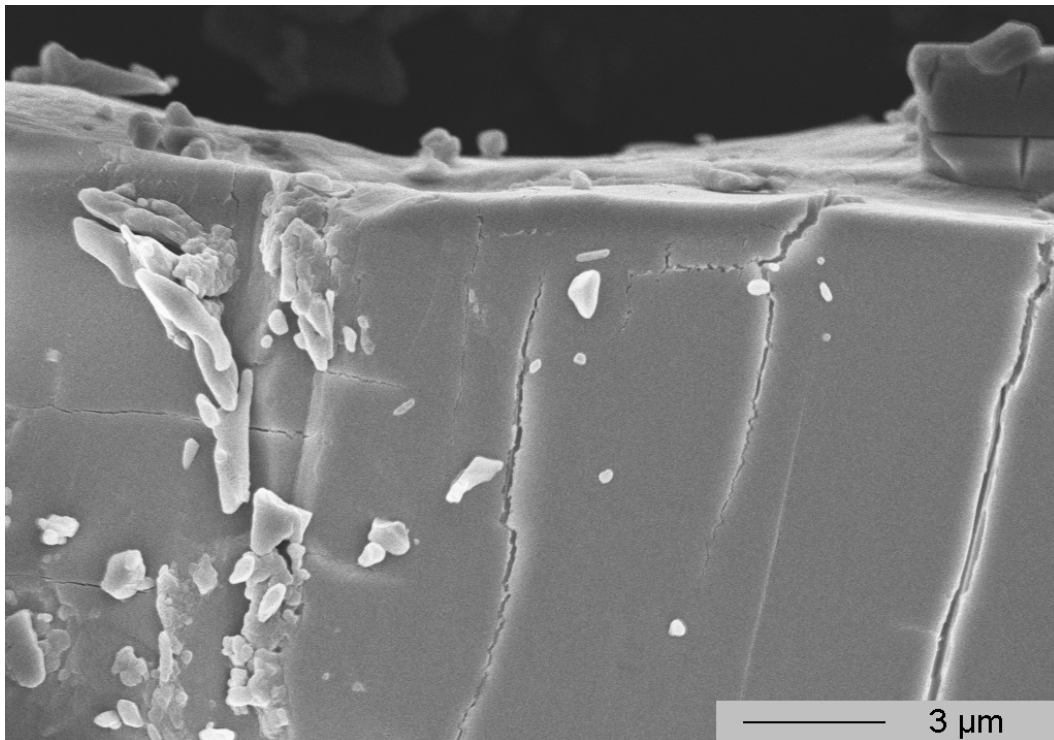


Abbildung 122: Detailansicht einer Kante eines Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid

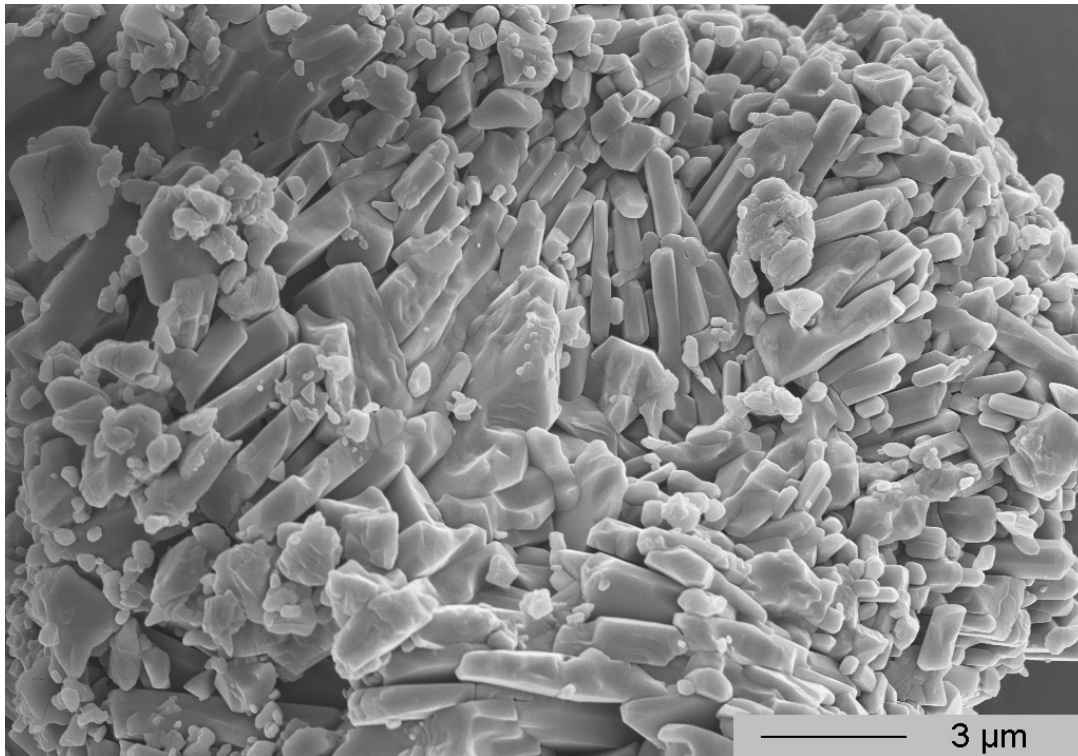


Abbildung 123: Detailansicht eines Agglomerats aus feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Hydrobromid

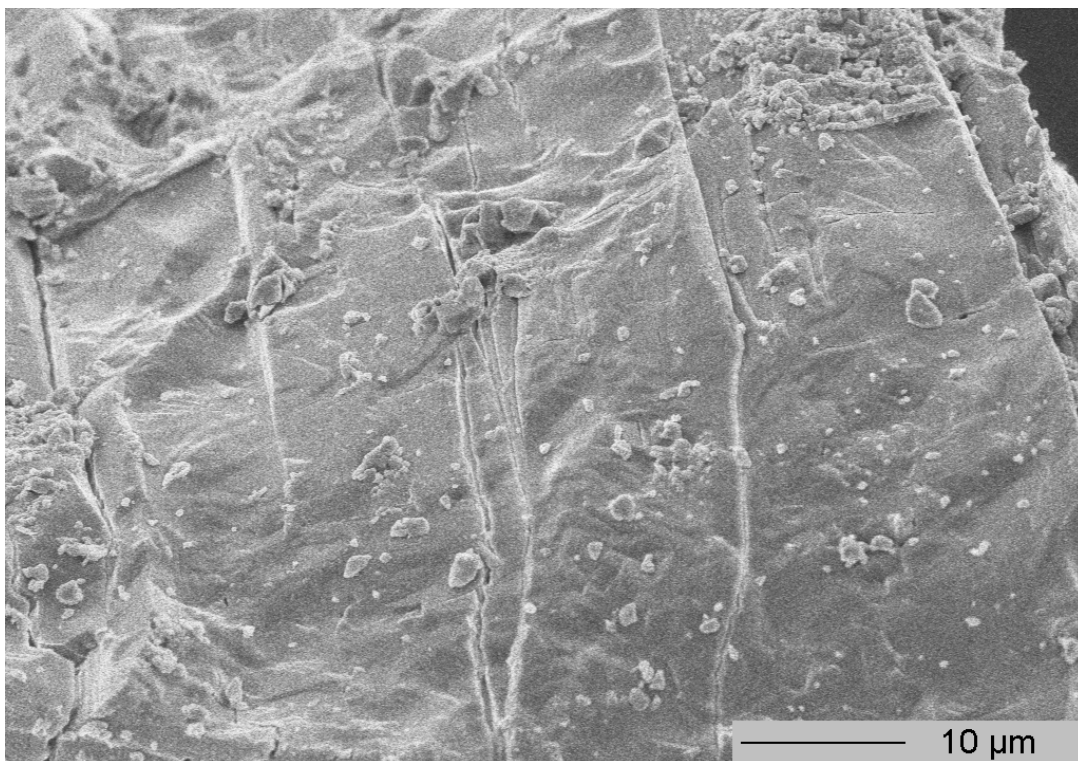


Abbildung 124: Oberfläche eines großen Primärpartikels von Dipyridamole Hydrobromid

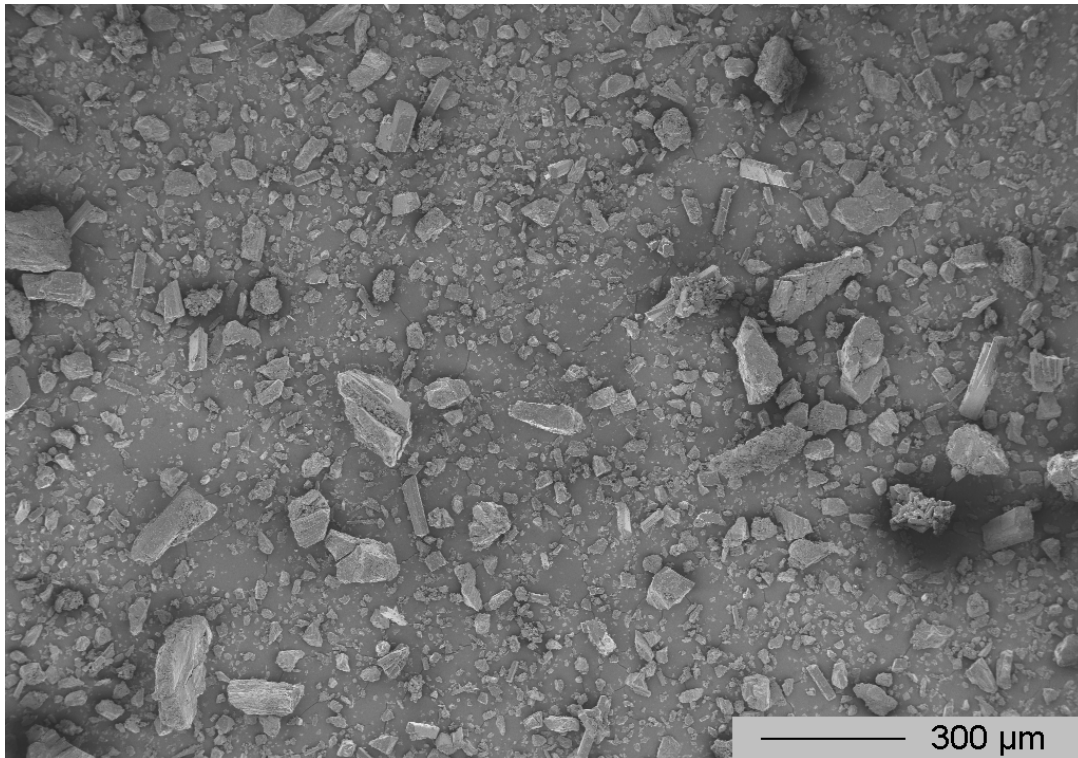


Abbildung 125: Übersicht über eine Vielzahl von Partikeln von Dipyrindamole Hydrobromid

IR- und Ramanspektrum Dipyridamole Hydrochlorid

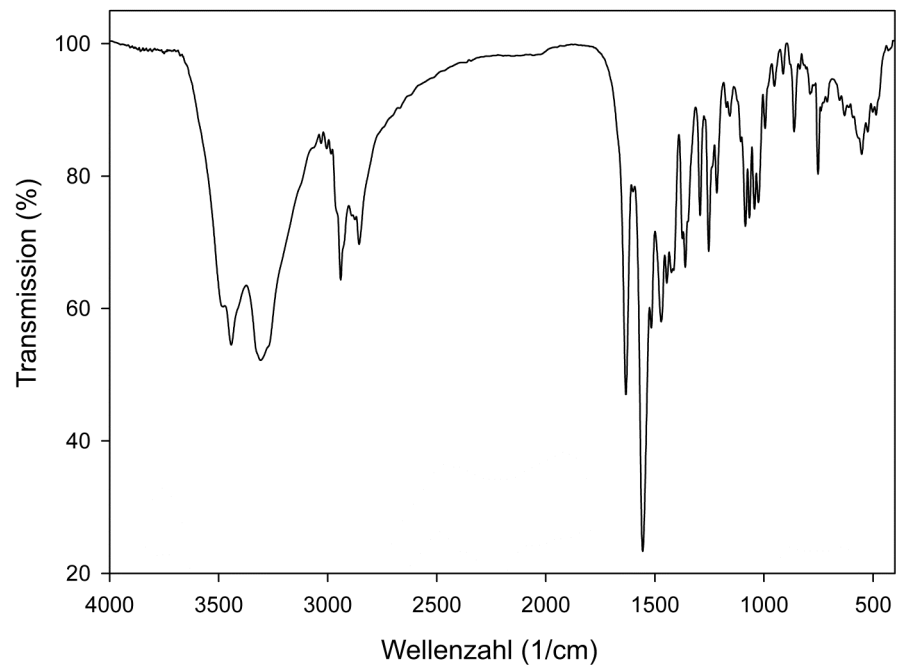


Abbildung 126: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Hydrochlorid

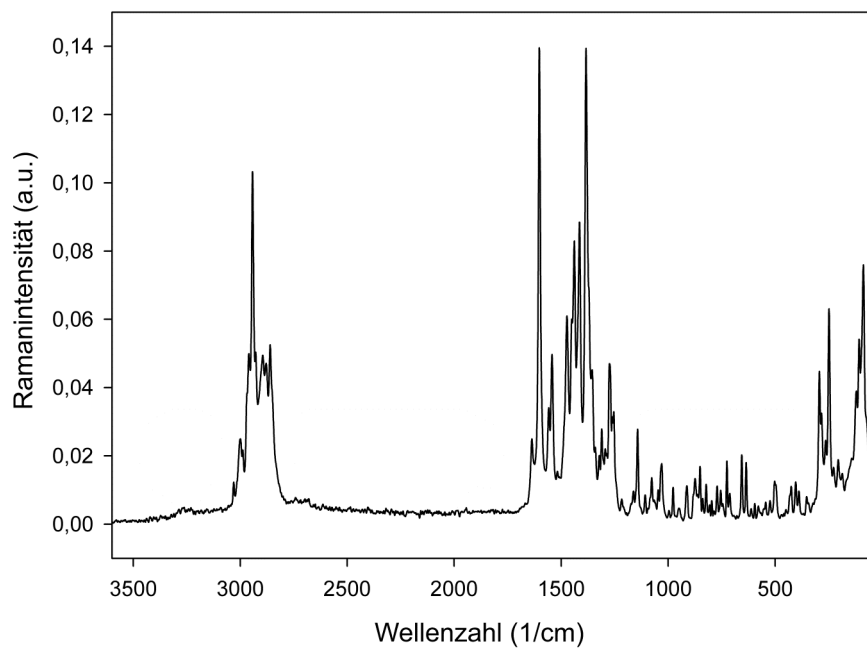


Abbildung 127: Ramanspektrum von Dipyridamole Hydrochlorid

Zusätzliche REM-Aufnahmen Dipyridamole Hydrochlorid

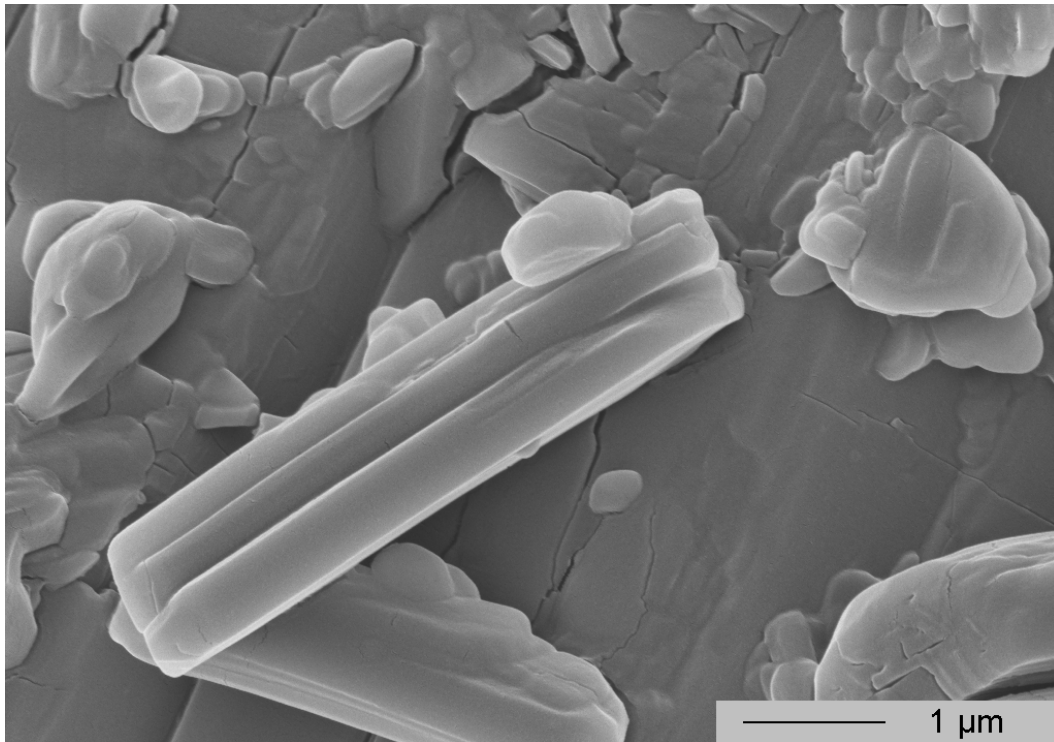


Abbildung 128: Detailansicht von Primärpartikeln von Dipyridamole Hydrochlorid

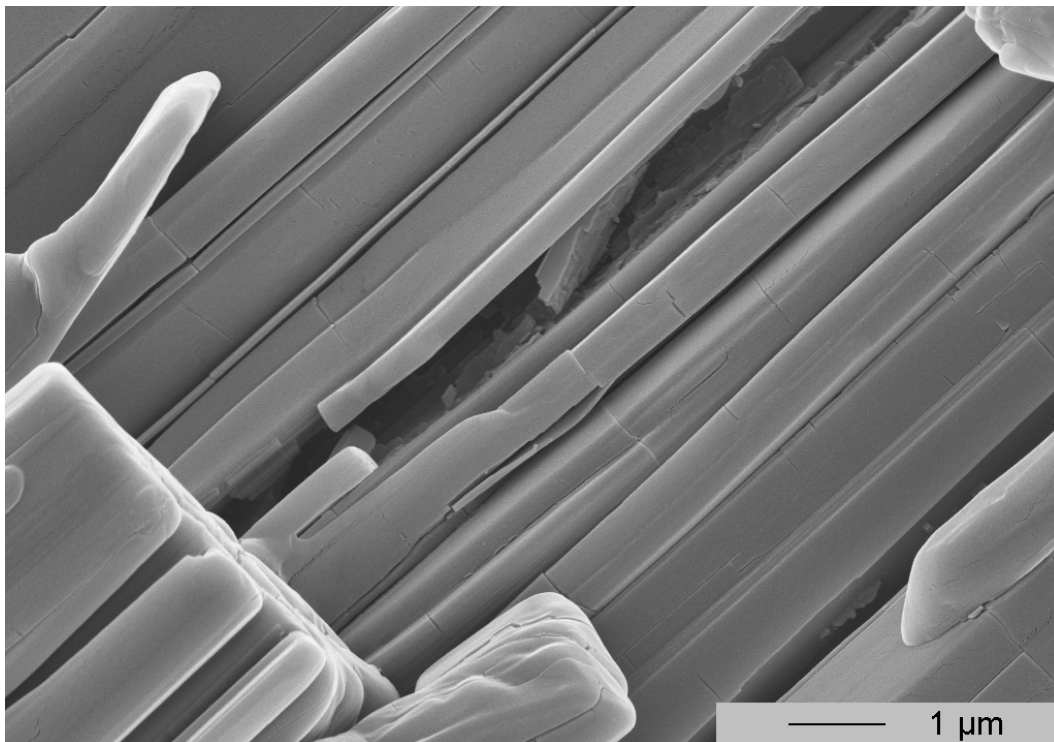


Abbildung 129: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole Hydrochlorid

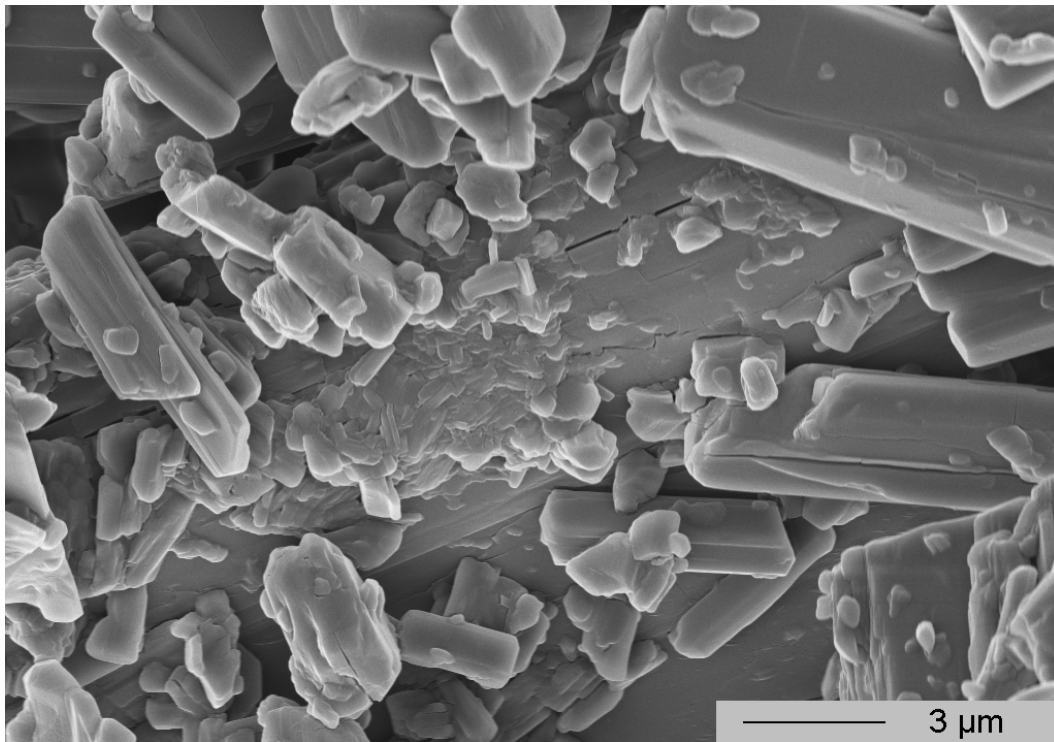


Abbildung 130: Aufnahme einer Vielzahl kleiner Primärpartikel von Dipyridamole Hydrochlorid

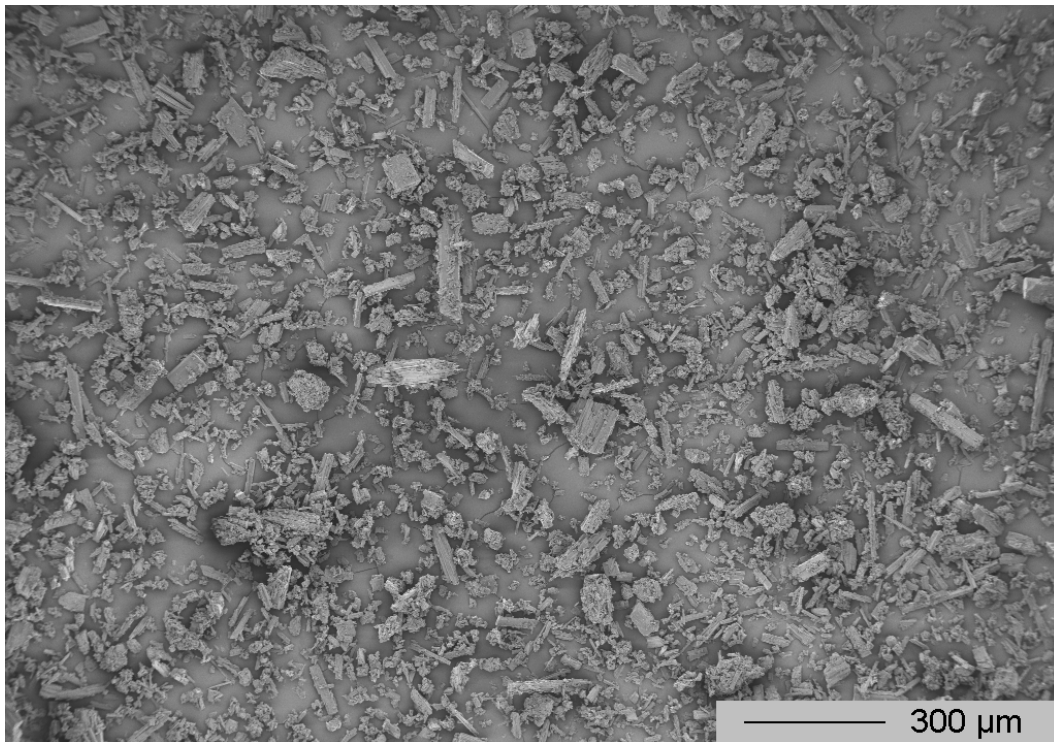


Abbildung 131: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole Hydrochlorid

IR- und Ramanspektrum Dipyridamole Mesylat

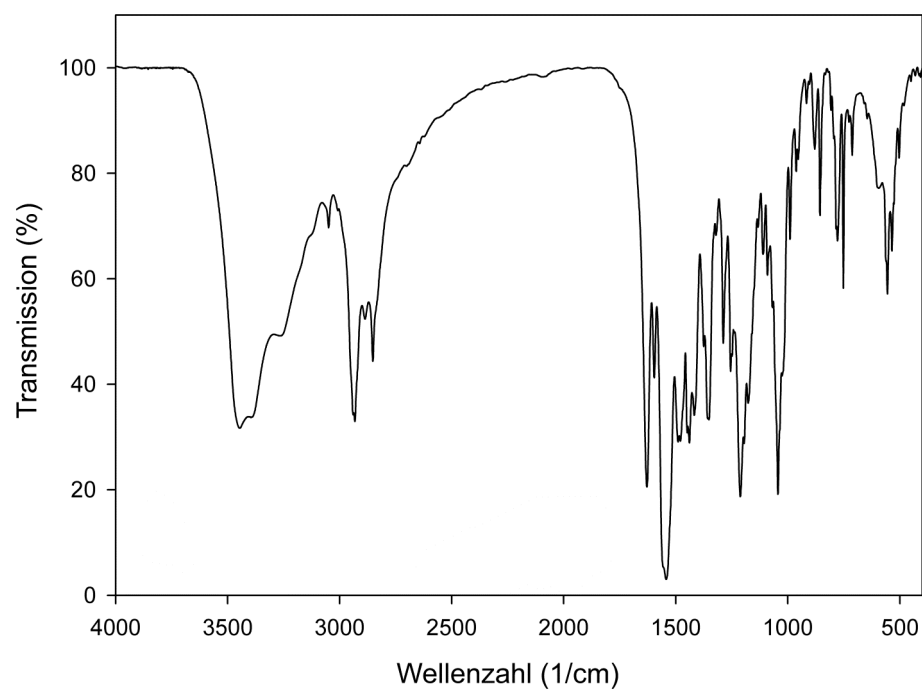


Abbildung 132: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Mesylat

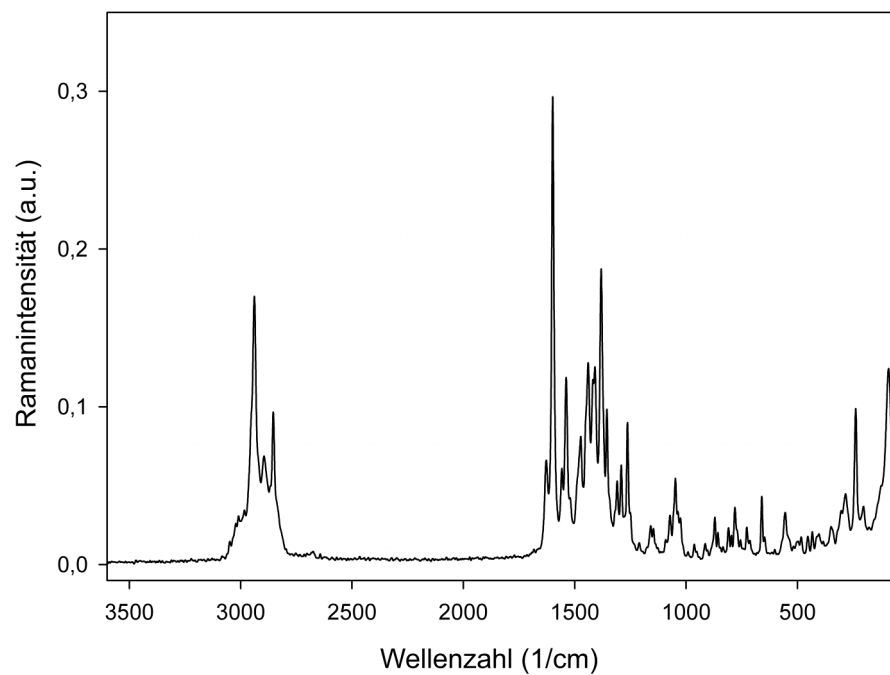


Abbildung 133: Ramanspektrum von Dipyridamole Mesylat

Zusätzliche REM-Aufnahmen Dipyridamole Mesylat

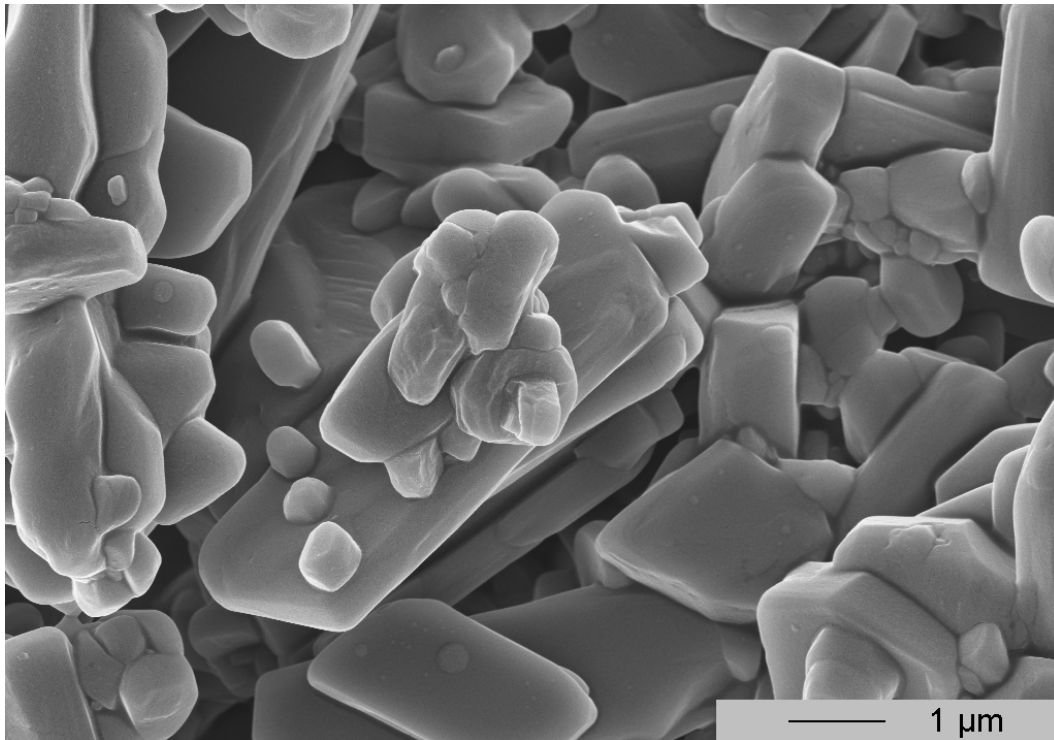


Abbildung 134: Detailansicht von feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Mesylat

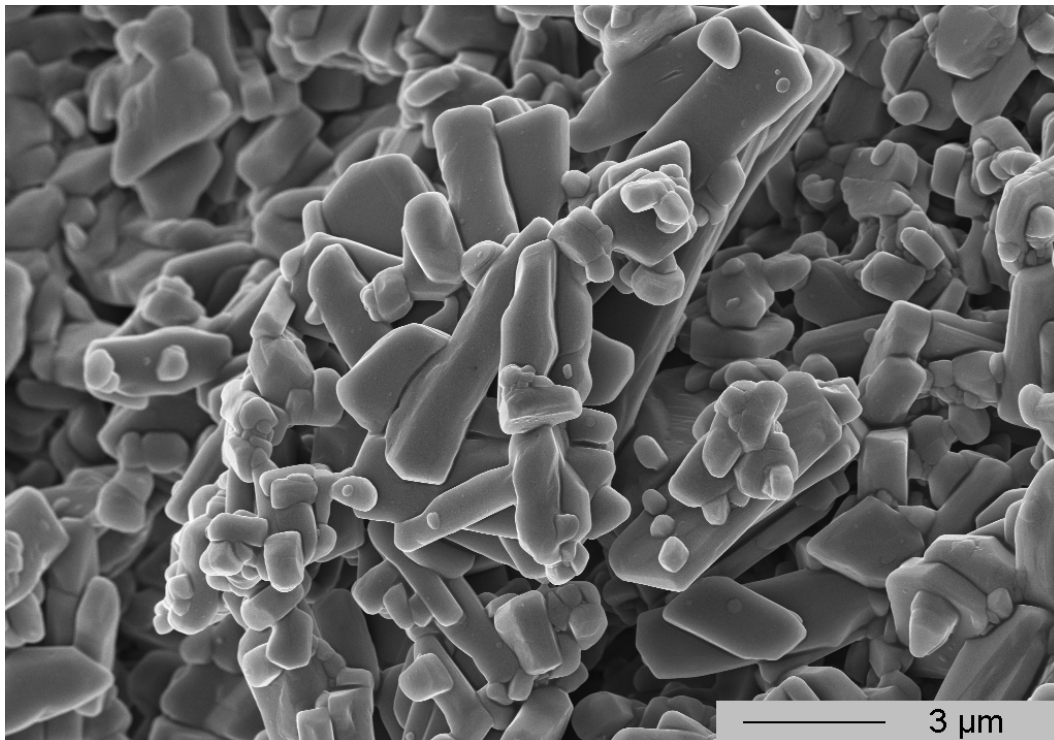


Abbildung 135: Aufnahme von agglomerierten feinen Primärpartikeln von Dipyridamole Mesylat

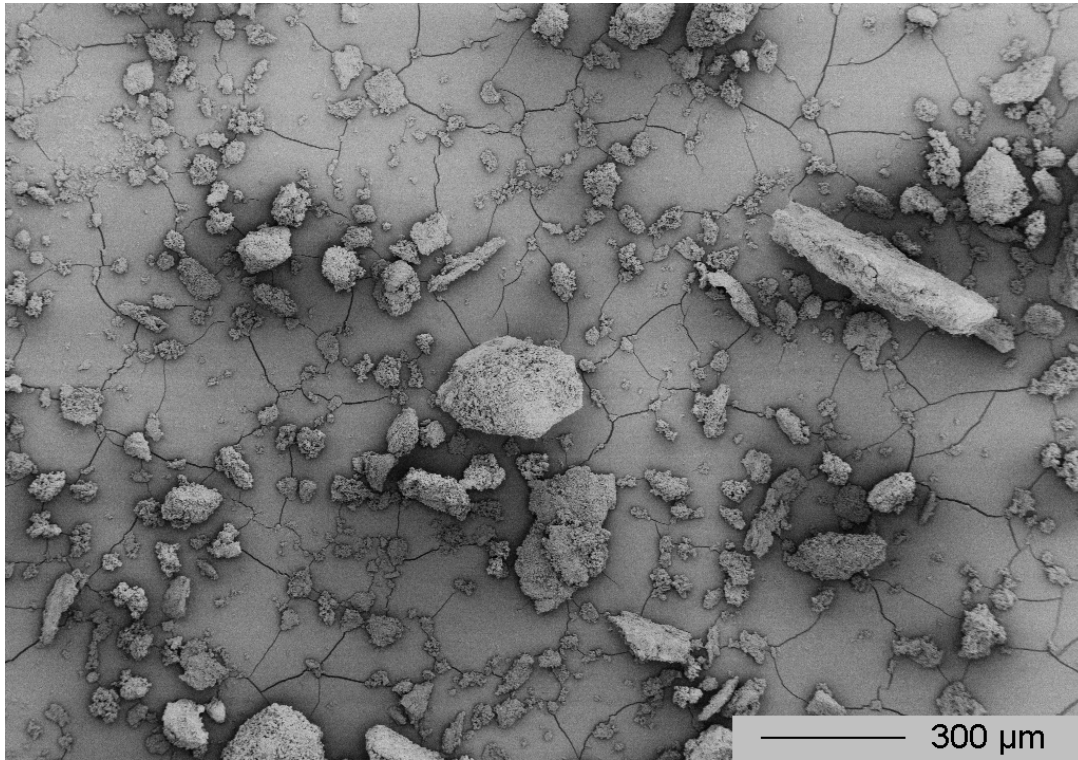


Abbildung 136: Aufnahme einer Vielzahl von Partikeln von Dipyridamole Mesylat

IR- und Ramanspektrum Dipyridamole Tosylat

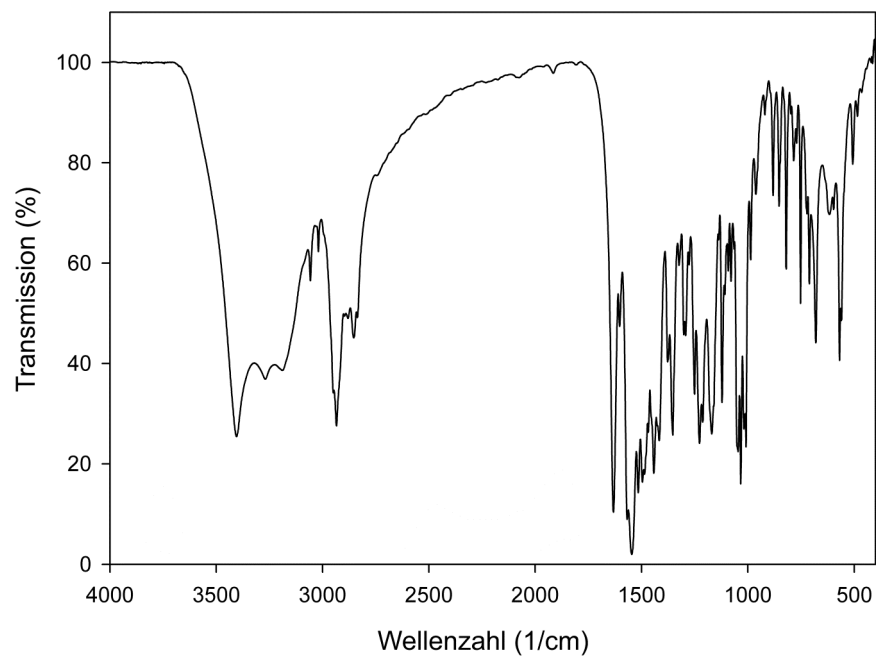


Abbildung 137: FT-IR-Spektrum von Dipyridamole Tosylat

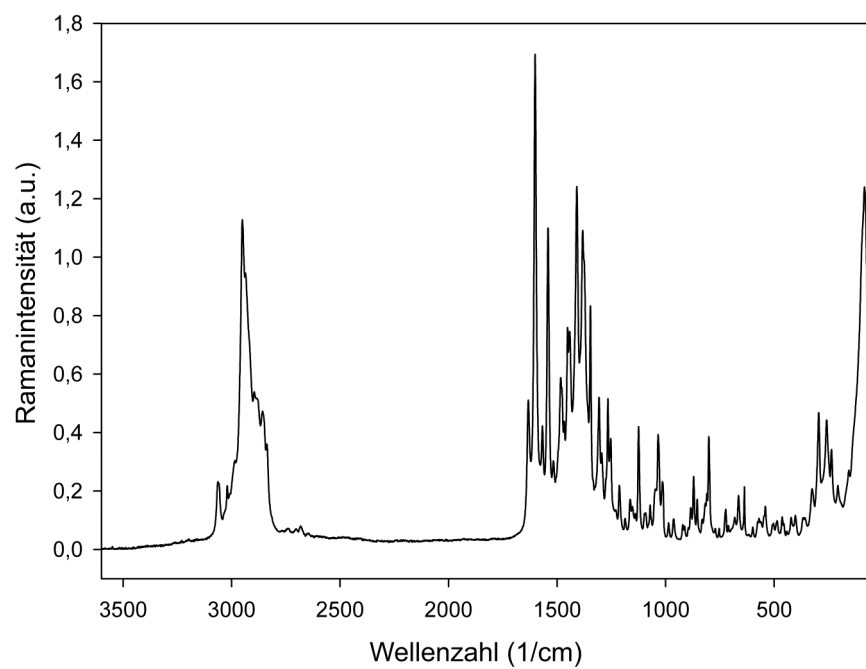


Abbildung 138: Ramanspektrum von Dipyridamole Tosylat

Zusätzliche REM-Aufnahmen Dipyridamole Tosylat

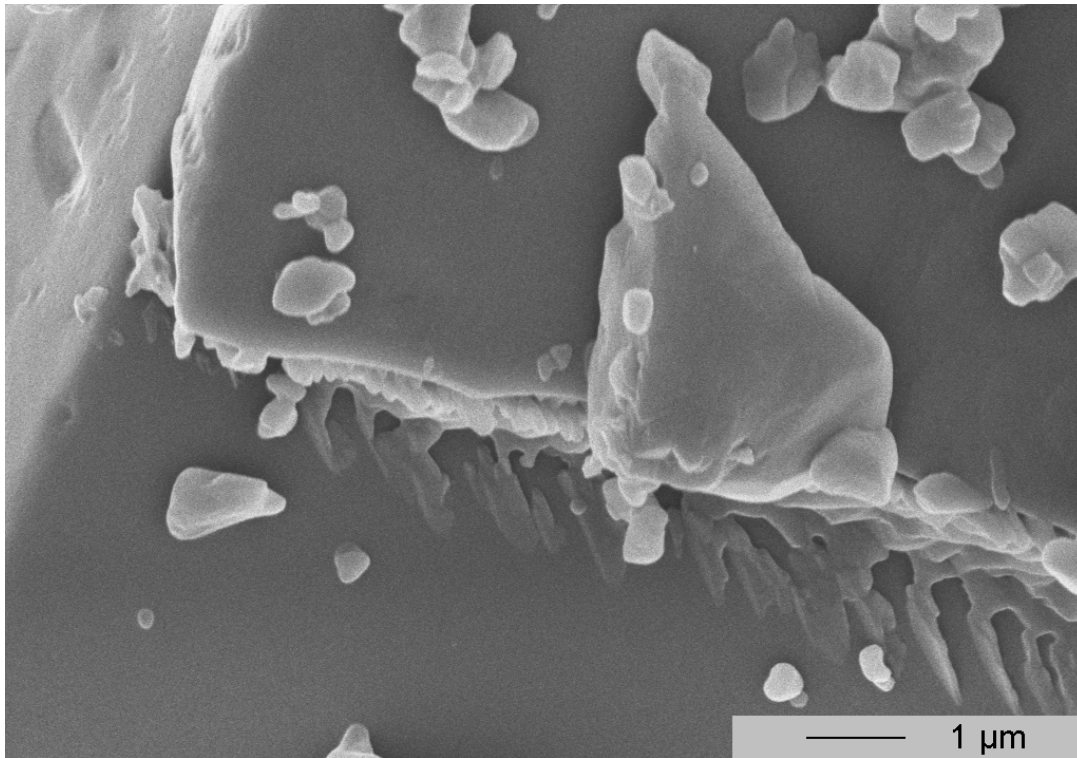


Abbildung 139: Detailansicht eines Partikels von Dipyridamole Tosylat

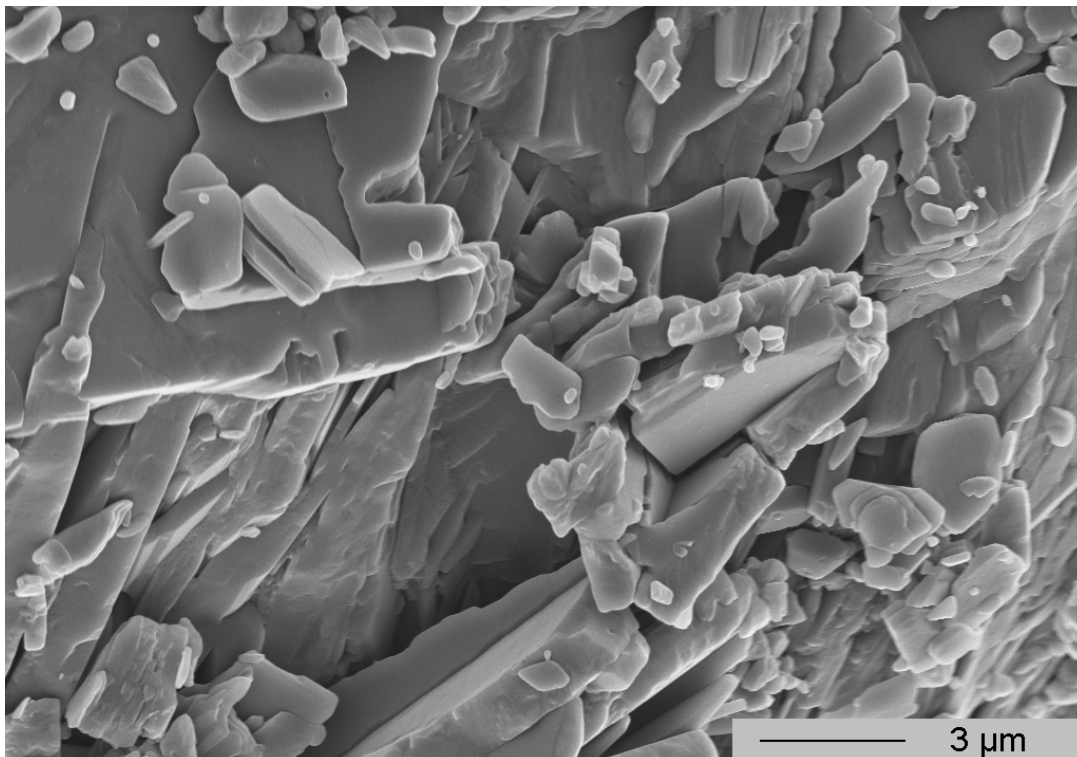


Abbildung 140: Detailansicht eines Agglomerats von Dipyridamole Tosylat

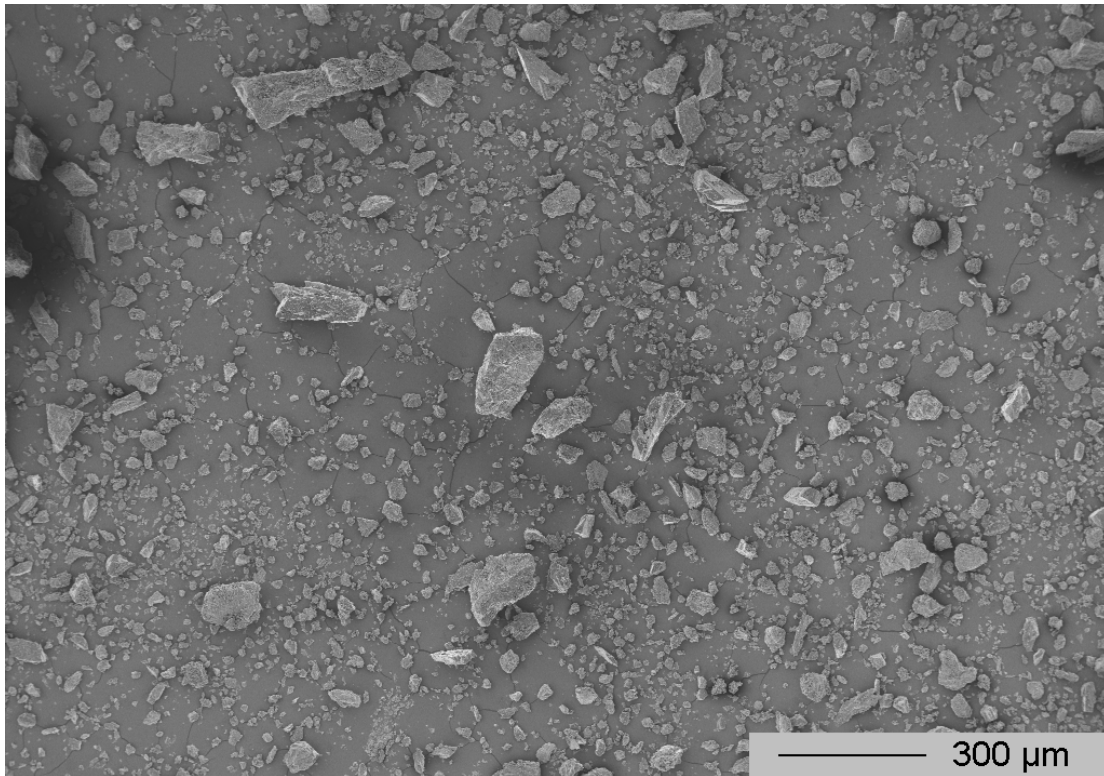


Abbildung 141: Übersichtsaufnahme einer Vielzahl an Partikeln von Dipyrindamole Tosylat

Publikationsliste

Peer-reviewed Paper als Erstautor:

Die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse wurden publiziert in:

Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C 2007. Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. J Med Chem 50:6665-6672.

Sonstiges:

Diplomarbeit

Entwicklung eines Phasenmodulators zur Phasencodierung in einem holographischen Disk-Laufwerk. Institut für Angewandte Physik der Technischen Universität Darmstadt 2005

Vortrag im Rahmen der 106. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für angewandte Optik (DGaO) 2005. Thema: Fast switching Phase-Modulator for Data-Storage in a Holographic Disc-Drive.

Lebenslauf

Name	Gunter Steffen Paulekuhn	
Geburtsdatum	7. September 1977	
Geburtsort	Hanau	
Familienstand	verheiratet mit Julia Nadine Paulekuhn, geb. Kluge	
Wohnsitz	Wolfstr. 1, 63457 Hanau	
Ausbildung	1984-1988	Pestalozzi Grundschule in Hanau
	1988-1997	Hohe Landesschule in Hanau, Abschluss Abitur
	1998-2005	Studium der Physik an der Technischen Universität Darmstadt Grundstudium 1998-2001 Hauptstudium 2001-2004 Diplomarbeit 2004-2005 in der Arbeitsgruppe Licht- und Teilchenoptik/ Fachgebiet Mikrooptik von Prof. T. Tschudi,

Thema: Entwicklung eines
Phasenmodulators zur Phasencodierung in
einem holographischen Disk-Laufwerk
Abschlussprüfung 25.10.2005
Abschluss Diplom-Physiker

Seit 2006 Doktorand bei Prof. J.B. Dressman am
Institut für pharmazeutische Technologie des
Fachbereichs Biochemie, Chemie und
Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe
Universität in Frankfurt.

2006-2009 Durchführung der experimentellen Arbeiten
der Dissertation in der Gruppe von Dr. C.
Saal bei der Merck KGaA in Darmstadt.

Berufstätigkeit 1997-1998 Grundwehrdienst

Seit 2009 Angestellter im Applikationslabor der
ERWEKA GmbH in Heusenstamm, seit Juni
2010 Leiter des Applikationslabors