

Pharmazeutische Chemie

Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit
des Dexamethasons durch Lösungsvermittler

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von
Pedro Ros Petrovick
aus Sao Paulo/Brasilien

1982

Vervielfältigt mit Unterstützung des Deutschen
Akademischen Austauschdienstes.

Dekan : Prof. Dr. Stockhausen

1. Referent : Prof. Dr. Dr. h.c. K. E. Schulte

2. Referent : Prof. Dr. G. Blaschke

Tag der mündlichen Prüfung :

Tag der Promotion :

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Zielsetzung.	1
2.	Allgemeiner Teil.	5
2.1.	Angaben zur Methodik.	5
2.2.	Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons.	17
2.3.	Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumchlorid, Phosphatpuffer bzw. die Natriumsalze einiger aromatischer Carbonsäuren.	22
2.4.	Die Beeinflussung durch die Natriumsalze von Pyrazolidindion- bzw. Pyrazolin-5-on-Derivaten und das Salzsäuresalz des Nicopyrons.	58
2.5.	Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von zwei Lösungsgenossen.	74
3.	Experimenteller Teil.	109
3.1.	Angaben zu den verwendeten Geräten und Chemikalien.	109
3.2.	Daten zur HPLC-Analytik des Dexamethasons.	116
3.2.1.	Die Änderung der Peakflächen im HPLC-Chromatogramm mit der Konzentration des Dexamethasons.	116
3.2.2.	Die Wiederfindungsrate für Dexamethason neben einer Substanz.	116
3.2.3.	Die Wiederfindungsrate für Dexamethason in Gegenwart von zwei Substanzen.	122
3.3.	Daten zur Löslichkeit des Dexamethasons.	124

3.3.1.	Daten zur Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart einer Substanz.	126
3.3.2.	Daten zur Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von zwei Substanzen.	149
3.3.2.1.	Daten zur Löslichkeit einiger Pyrazolinon-Derivate in Gegenwart von den Natriumsalzen von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon.	149
3.3.2.1.1.	Daten zur Stabilität der wäßrigen Lösungen von Mofebutazon-Natrium	157
3.3.2.2.	Der Einfluß der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd zusammen mit einigen Pyrazolinon-Derivaten auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons.	159
3.4.	Daten zur Löslichkeit von Prednison und Prednisolon in Gegenwart von einer bzw. zwei Substanzen.	166
3.4.1.	Daten zur Löslichkeit des Prednisons.	166
3.4.2.	Daten zur Löslichkeit des Prednisolons.	167
3.5.	Daten zur Dampfdruckosmometrie.	168
3.5.1.	Die Änderung des Skalenwertes (SKt) mit der Konzentration einer KCl-Eichlösung bei unterschiedlicher Meßverstärkung (MV).	168
3.5.2.	Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen eines Elektrolyten bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Dexamethason.	168

3.5.3.	Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophvd bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Pyrazolinon-Derivaten.	178
3.5.4.	Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen von Pyrazolinon-Derivaten mit den Natriumsalzen von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophvd bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Dexamethason.	184
3.6.	Daten zur UV-Analyse des Dexamethasons in Gegenwart eines Elektrolyten.	190
3.6.1.	Methode nach Y O E und J O N E S .	190
3.6.2.	Methode der kontinuierlichen Veränderung nach J O B .	195
3.7.	Literaturverzeichnis.	200
4.	Zusammenfassung.	205

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.

Dexamethason ist die internationale Kurzbezeichnung ("international nonproprietary name" = INN) für das 9 α -Fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnandien-3,20-dion, das durch Partialsynthese aus Naturstoffen wie dem Sapogenin Diosgenin oder der Desoxycholsäure über mehrere chemische bzw. mikrobiologische Reaktionsstufen hergestellt wird.

Therapeutisch werden das Dexamethason und weitere verwandte Corticoide wie das Prednison und Prednisolon auf Grund ihrer antiphlogistischen Wirkung bei den verschiedensten Erkrankungen des rheumatischen Formkreises verwendet; die Verbindungen zeigen weiterhin antiallergische, antitoxische und antiproliferative Wirkungen und besitzen zum Teil die Fähigkeit, überschüssige mesenchymale Reaktionen zu unterdrücken. Neben ihrer hormonalen Wirkung besitzen diese Steroide auch rein pharmakodynamische; sie haben bei diesen zahlreichen Indikationsgebieten in der Therapie vielfältige Anwendung gefunden.

Wie die meisten Steroide ist auch das Dexamethason durch eine geringe Wasserlöslichkeit ausgezeichnet, es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, besser lösliche Derivate herzustellen; heute stehen verschiedene C-21-Ester des Dexamethasons zur Verfügung, wie der der Phosphorsäure, der Diethanolaminoessigsäure und die Halbestere der Tetrahydrophthalsäure und der Bernsteinsäure. Diese Derivate zeigen als Salze eine bessere Wasserlöslichkeit, aus ihnen

wird das Dexamethason nach der Resorption durch enzymatische Hydrolyse freigesetzt. Unter pharmazeutischem Aspekt haben diese Ester den Nachteil, daß ihre wäßrigen Lösungen nicht stabil sind, sie werden zum Teil hydrolytisch gespalten.

Eine andere Möglichkeit, die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons zu erhöhen, ist der Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen. Schon 1949 hat S J Ö B L O M (1) sich mit dem Problem befaßt, durch Anwendung dieser Substanzen höher konzentrierte wäßrige Lösungen von Steroiden zu erzielen. In der folgenden Zeit ist der Einfluß verschiedenartiger Tenside auf die Löslichkeit von Steroiden untersucht worden. Dexamethason wurde in diesen Untersuchungen mit einbezogen (2, 3, 4, 5, 6, 7). Die oberflächenaktiven Substanzen besitzen aber den Nachteil, daß sie nicht frei von toxischen Wirkungen sind, die ihren Einsatz bei parenteral zu applizierenden Arzneizubereitungen erheblich einschränkten (8).

Eine dritte Möglichkeit, die Löslichkeit des Dexamethasons zu beeinflussen, bietet der Einsatz von hydrotropen Substanzen. Über die Anwendung derartiger Stoffe zur Erhöhung der Löslichkeit von Corticosteroiden liegen bereits einige Untersuchungen vor. So konnten T. H I G U C H I und Mitarbeiter (9, 10) zeigen, daß die Wasserlöslichkeit des Hydrocortisons und Prednisolons durch die Natriumsalze von Benzoesäure, Mono-, Di- und Tetrahydroxybenzoesäuren und Naphtoesäuren erhöht wird. L A T A und Mitarbeiter (11) untersuchten den Einfluß von Harnstoff bzw. dialkylsubstituierten Harnstoffen auf einige Steroide wie Testosteron und 17α -Methyltestosteron. Die hydrotropen Eigenschaften von Harnstoff bzw. von substituierten Harnstoffen sind schon länger bekannt (12),

sie bedingen auch bei den genannten Steroiden eine bessere Wasserlöslichkeit.

Eine andere Stoffklasse, die auf Grund ihrer hydrotropen Wirkung gegenüber schwer löslichen Verbindungen eingesetzt wird, ist die der Pyrazolonderivate, ihre lösungsvermittelnden Eigenschaften sind vornehmlich in Patenten beschrieben; so wird die Löslichkeit von Progesteron, Desoxycorticosteron, Cortison u. a. schwerlöslichen Verbindungen durch Pyrazolon-Derivate wie 1,2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethyl-aminopyrazolon-5 (13), 1,2,4-Trimethyl-3-phenylpyrazolon-5 (14) und 1,2-Dimethyl-3-phenyl-4-aminopyrazolon-5 (15) erhöht. K R O H S und H E N S E L (16) berichten über die vielseitige Anwendung dieser Pyrazolon-Derivate als Lösungsvermittler für verschiedene schwerlösliche Arzneistoffe.

Über die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons von einem bzw. zwei gleichzeitig anwesenden Lösungsgenossen liegen bisher keine Untersuchungen vor.

Derartige Untersuchungen schienen nicht nur unter theoretischem, sondern auch unter praktischem Aspekt interessant, insbesondere, wenn die Erhöhung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Arzneistoffe aus der Gruppe der nichtsteroiden Antiphlogistica, mit denen das Dexamethason - ob begründet oder nicht - gleichzeitig als entzündungshemmendes Arzneimittel bei den verschiedensten rheumatischen Erkrankungen eingesetzt wird, erreicht werden könnte. Unter den nichtsteroiden Antiphlogistica wurden ausgewählt: die Fenaminsäuren, das 4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidin-3,5-dion (INN = Phenylbutazon), die 2-(2,3-Diphenylcarbazoyl)-hexan-

säure (INN = Bumadizon), die als Calciumsalz die gleiche antiphlogistische Wirkung wie das Phenylbutazon besitzt, sowie das 4-Butyl-1-phenylpyrazolidin-3,5-dion (INN = Mofebutazon), die aus diesem Pyrazolidindion-Derivat durch Hydrolyse darstellbare 2-(3-Phenylcarbazoyl)-hexansäure (Arbeitsbezeichnung = Buprophyd), die im Rattenpfotentest die gleiche antiphlogistische Wirkung wie das Mofebutazon besitzt (17).

Außer dem Einfluß eines Lösungsgenossen auf die Löslichkeit des Dexamethasons wurde auch der von zwei Substanzen untersucht, da beobachtet worden ist, daß die Löslichkeit dieses Corticoids besonders stark erhöht wird, wenn z.B. außer dem Phenylbutazon-Natrium noch ein Pyrazolon-Derivat anwesend ist.

Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird nachfolgend berichtet.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Angaben zur Methodik.

Zur Untersuchung der Löslichkeit des Dexamethasons in Wasser in Abwesenheit bzw. in Gegenwart von einer bzw. zwei weiteren Substanzen wurde eine im gleichen Laboratorium entwickelte Apparatur verwendet¹.

In 50 ml fassende Weithalsflaschen mit eingeschliffenen Glasstopfen wird eine so große Menge Dexamethason eingewogen (ca. 50 mg), daß sich über einem Bodenkörper eine gesättigte Lösung bilden kann. Anschließend werden 10 ml bidestilliertes Wasser bzw. 10 ml Lösung der Substanzen, deren Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons ermittelt werden soll, zugefügt. Die verschlossenen Flaschen werden zwischen zwei Kunststoffplatten befestigt, die sich um ihre Längsachse mittels eines Elektromotors gleichmäßig drehen lassen (Abb. 1). Für alle Versuche wurde eine Geschwindigkeit von 60 U.p.min eingestellt.

Für Substanzen, die in ausreichender Menge preisgünstig zur Verfügung stehen, kann der in Lösung gegangene Anteil durch Differenzanalyse gravimetrisch ermittelt werden. Dieses Verfahren ist für Reihenversuche mit Dexamethason ungeeignet, denn einmal lassen sich mit dieser Methode bei der geringen Wasserlöslichkeit dieses Corticoids unter den gewählten Versuchsbedingungen nur ungenaue Werte messen, und weiterhin

¹P. Weinhold, Dissertation, Münster, 1967.



Abb. 1- Schematische Darstellung der Schüttelapparatur.

verboten sich größere Ansätze durch den hohen Preis des Dexamethasons. Deshalb erwies es sich als notwendig, eine andere Methode zu wählen, die das Steroid in der wässrigen Lösung neben ein oder zwei weiteren Substanzen quantitativ zu erfassen gestattet.

Das Dexamethason besitzt, wie eine Anzahl anderer therapeutisch verwendeter Glucocorticosteroide, zwei reaktive Zentren, die für eine analytische Methode zur quantitativen Bestimmung in Frage kommen; und zwar im Ring A die 3-ständige Ketogruppe, die zu zwei Doppelbindungen in Konjugation steht und am Ring D die β -ständige Ketol-Seitenkette.

Die 3-ständige Ketogruppe reagiert u.a. mit Hydraziden, wie z.B. Isonicotinsäurehydrazid; dieses Hydrazon des Dexamethasons zeigt eine Absorption bei 407 nm (18). Diese Reaktion, die auch als Umberger-Reaktion bekannt ist, kann nicht nur zum Nachweis von Dexamethason bzw. von Beta-



Abb. 1- Schematische Darstellung der Schüttelapparatur.

verboten sich größere Ansätze durch den hohen Preis des Dexamethasons. Deshalb erwies es sich als notwendig, eine andere Methode zu wählen, die das Steroid in der wässrigen Lösung neben ein oder zwei weiteren Substanzen quantitativ zu erfassen gestattet.

Das Dexamethason besitzt, wie eine Anzahl anderer therapeutisch verwendeter Glucocorticosteroide, zwei reaktive Zentren, die für eine analytische Methode zur quantitativen Bestimmung in Frage kommen; und zwar im Ring A die 3-ständige Ketogruppe, die zu zwei Doppelbindungen in Konjugation steht und am Ring D die β -ständige Ketol-Seitenkette.

Die 3-ständige Ketogruppe reagiert u.a. mit Hydraziden, wie z.B. Isonicotinsäurehydrazid; dieses Hydrazon des Dexamethasons zeigt eine Absorption bei 407 nm (18). Diese Reaktion, die auch als Umberger-Reaktion bekannt ist, kann nicht nur zum Nachweis von Dexamethason bzw. von Beta-

methason (19), sondern auch zur quantitativen Bestimmung eingesetzt werden (18). Die Reaktion wird aber durch die Anwesenheit anderer Verbindungen gestört (18, 20, 21, 22). Deshalb schien ihre Anwendung zur Analytik von Dexamethason-Lösungen, die noch ein oder zwei Komponenten enthalten, nicht geraten.

Eine andere photometrisch auswertbare Reaktion gibt die 17-ständige Ketol-Seitenkette mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) bzw. Tetrazoliumblau (TB). Beide Reaktionen besitzen eine hohe Nachweisempfindlichkeit und werden in verschiedenen Pharmakopöen, z.B. Ph. Eur., BP 1980 und USP XIX, für den Nachweis und die quantitative Bestimmung von Dexamethason benutzt (23, 24, 25). O C C H I P I N T I und Mitarbeiter (26) stellten Linearität zwischen der Extinktion der Farblösung mit TTC und der Menge des Dexamethasons fest. Beide Reaktionen werden durch Licht- einwirkung, Anwesenheit von Wasser, sowie andere reduzierende Stoffe gestört, ihr Ablauf ist zudem von der Temperatur, dem pH-Wert und sogar von der Reihenfolge, in der die Reagenzien zugesetzt werden, abhängig (15, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Deswegen eignen sie sich für die geplanten Untersuchungen nicht.

Die en-on-en-Struktur des Ringes A des Dexamethasons bedingt eine charakteristische UV-Absorption bei 240 nm; der molare Extinktionskoeffizient beträgt ca. 15000, deshalb lassen z.B. das japanische und das schweizerische Arzneibuch das Dexamethason spektralphotometrisch quantitativ bestimmen (37, 38). Diese Methode zeigt dann geringere Spezifität, wenn gleichzeitig anwesende Substanzen auch in dem für das Dexamethason charakteristischen UV-Bereich absorbieren.

methason (19), sondern auch zur quantitativen Bestimmung eingesetzt werden (18). Die Reaktion wird aber durch die Anwesenheit anderer Verbindungen gestört (18, 20, 21, 22). Deshalb schien ihre Anwendung zur Analytik von Dexamethason-Lösungen, die noch ein oder zwei Komponenten enthalten, nicht geraten.

Eine andere photometrisch auswertbare Reaktion gibt die 17-ständige Ketol-Seitenkette mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) bzw. Tetrazoliumblau (TB). Beide Reaktionen besitzen eine hohe Nachweisempfindlichkeit und werden in verschiedenen Pharmakopöen, z.B. Ph. Eur., BP 1980 und USP XIX, für den Nachweis und die quantitative Bestimmung von Dexamethason benutzt (23, 24, 25). O C C H I P I N T I und Mitarbeiter (26) stellten Linearität zwischen der Extinktion der Farblösung mit TTC und der Menge des Dexamethasons fest. Beide Reaktionen werden durch Licht- einwirkung, Anwesenheit von Wasser, sowie andere reduzierende Stoffe gestört, ihr Ablauf ist zudem von der Temperatur, dem pH-Wert und sogar von der Reihenfolge, in der die Reagenzien zugesetzt werden, abhängig (15, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Deswegen eignen sie sich für die geplanten Untersuchungen nicht.

Die en-on-en-Struktur des Ringes A des Dexamethasons bedingt eine charakteristische UV-Absorption bei 240 nm; der molare Extinktionskoeffizient beträgt ca. 15000, deshalb lassen z.B. das japanische und das schweizerische Arzneibuch das Dexamethason spektralphotometrisch quantitativ bestimmen (37, 38). Diese Methode zeigt dann geringere Spezifität, wenn gleichzeitig anwesende Substanzen auch in dem für das Dexamethason charakteristischen UV-Bereich absorbieren.

Die bisher angeführten analytischen Methoden setzen voraus, daß das Corticoid zunächst quantitativ von gleichzeitig in den wäßrigen Lösungen anwesenden Substanzen abgetrennt wird, da - wie schon angedeutet - entweder die Farbreaktionen gestört werden oder im UV-Maximum des Dexamethasons Fremdabsorption auftritt.

Als Trennmethode bietet sich die Dünnschichtchromatographie an, die sich unter anderem bei der Reinheitsprüfung des Dexamethasons auf Abwesenheit von Fremdsteroiden bewährt hat (23, 24, 39).

Für eine quantitative Bestimmung des Dexamethasons nach der Abtrennung aus einem Stoffgemisch durch DC-Analyse mußte die Substanz entweder quantitativ eluiert und der photometrischen Messung zugeführt oder durch Remissionsmessung direkt bestimmt werden. Beide Methoden sind mit einer relativ großen Fehlerbreite behaftet, wie eigene Untersuchungen bestätigten. Deshalb erschien ihr Einsatz für die anstehende Analytik nicht sinnvoll.

Allein bei der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) treten die Nachteile der vorstehend erwähnten analytischen Methoden nicht auf. So läßt sich Dexamethason nicht nur in biologischen Flüssigkeiten mit höherer Selektivität und Empfindlichkeit mit dieser Methode quantitativ bestimmen (40, 41, 42, 43, 44), sondern auch in Arzneizubereitungen kann der Wirkstoff neben Hilfsstoffen quantitativ abgetrennt und erfaßt werden (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Keine Angaben liegen bisher über die quantitative Bestimmung des Dexamethasons in Arzneizubereitungen neben weiteren Arznei-

Die bisher angeführten analytischen Methoden setzen voraus, daß das Corticoid zunächst quantitativ von gleichzeitig in den wäßrigen Lösungen anwesenden Substanzen abgetrennt wird, da - wie schon angedeutet - entweder die Farbreaktionen gestört werden oder im UV-Maximum des Dexamethasons Fremdabsorption auftritt.

Als Trennmethode bietet sich die Dünnschichtchromatographie an, die sich unter anderem bei der Reinheitsprüfung des Dexamethasons auf Abwesenheit von Fremdsteroiden bewährt hat (23, 24, 39).

Für eine quantitative Bestimmung des Dexamethasons nach der Abtrennung aus einem Stoffgemisch durch DC-Analyse mußte die Substanz entweder quantitativ eluiert und der photometrischen Messung zugeführt oder durch Remissionsmessung direkt bestimmt werden. Beide Methoden sind mit einer relativ großen Fehlerbreite behaftet, wie eigene Untersuchungen bestätigten. Deshalb erschien ihr Einsatz für die anstehende Analytik nicht sinnvoll.

Allein bei der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) treten die Nachteile der vorstehend erwähnten analytischen Methoden nicht auf. So läßt sich Dexamethason nicht nur in biologischen Flüssigkeiten mit höherer Selektivität und Empfindlichkeit mit dieser Methode quantitativ bestimmen (40, 41, 42, 43, 44), sondern auch in Arzneizubereitungen kann der Wirkstoff neben Hilfsstoffen quantitativ abgetrennt und erfaßt werden (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). Keine Angaben liegen bisher über die quantitative Bestimmung des Dexamethasons in Arzneizubereitungen neben weiteren Arznei-

stoffen vor.

Mit der HPLC-Methode läßt sich das Dexamethason auch neben weiteren anwesenden Substanzen quantitativ erfassen, insbesondere wenn eine "reversed phase"-Säule (RP-Säule) eingesetzt wird. Deshalb wurde ein HPLC-Gerät, das mit einem UV-Detektor, der eine variable Wellenlängeneinstellung besitzt und mit einem Rechner-Integrator ausgerüstet ist, verwendet. Als Elutionsmittel eignen sich u.a. Gemische aus Methanol-Wasser in verschiedener Zusammensetzung. Der hohe molare Extinktionskoeffizient des Dexamethasons bedingt eine hohe Nachweisempfindlichkeit dieser Substanz bei 240 nm. Es besteht Linearität zwischen den ausgedruckten Flächen und der Menge des Dexamethasons für Konzentrationen von 0.02 bis 20.0 $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$ bei Verwendung von Methanol-Wasser 1:1 (V/V) und einem Durchfluß von 4.00 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (Abb. 2).

Die Standardabweichung dieser Methode beträgt im Konzentrationsbereich von 0.02 - 0.08 $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$ 1.83%; von 0.08 - 10.0 1.26% und von 10.0 - 20.0 1.15%.

Durch die Anwesenheit von einer bzw. zwei Substanzen wird die Erfassung des Dexamethasons nicht beeinflusst (Abb. 3 - 7). Gleichzeitig lassen sich die anwesenden Substanzen vollständig abtrennen und ebenfalls quantitativ erfassen, obwohl ihre Nachweisgrenze geringer ist. Letzterer Umstand beeinflusst die Aussage der Versuche nicht, da die Konzentrationen der gleichzeitig anwesenden Stoffe vorgegeben wurden. Bei größeren Unterschieden in den Extinktionsmaxima von Dexamethason und gleichzeitig anwesenden Stoffen wurde der UV-Detektor auf zwei bzw. drei verschiedene Wellenlängen eingestellt. Nicht immer ließ sich mit der Zusammensetzung des

Elutionsmittels Methanol-Wasser im Verhältnis 1:1 eine vollständige Abtrennung des Dexamethasons von einer Begleitsubstanz erzielen. Auftretende Überlappungen der Peaks wurden entweder durch geringfügige Änderung der Zusammensetzung des Elutionsmittels oder durch Änderung der Durchflußgeschwindigkeit vermieden. In gleicher Weise wurden sie für den Nachweis und die quantitative Bestimmung von zwei Begleitsubstanzen variiert, wenn "tailing" oder Überlappungen auftraten. In Tabelle 1 sind die Substanzen, deren Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons untersucht wurde, zusammengestellt, gleichzeitig sind die UV-Maxima, die molaren Extinktionskoeffizienten und - soweit bekannt - die pKa-Werte aufgeführt. Tabelle 2 gibt die UV-Maxima und die molaren Extinktionskoeffizienten der Nicht-elektrolyten, deren Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons zusammen mit einigen Natriumsalzen von Pyrazolidindion-Derivaten untersucht wurde, wieder.

Die Versuchsreihen wurden in folgender Weise ausgewertet: aus der gemessenen Sättigungskonzentration des Dexamethasons in Gegenwart bzw. bei Abwesenheit von einem bzw. zwei Lösungsgenossen wurde der Quotient Q berechnet: $Q = S_i/S_o$, darin bedeutet S_i die Sättigungskonzentration in Gegenwart von einem bzw. zwei Lösungspartnern und S_o die Sättigungskonzentration in reinem Lösungsmittel. In gleicher Weise wurden die Versuchsreihen mit Pyrazolinon-Derivaten in Gegenwart der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadison, Mofebutazon und Buprophyd ausgewertet.

Jede Versuchsreihe wurde 5 - 10-mal wiederholt und aus den gemessenen Daten der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient berechnet.

Elutionsmittels Methanol-Wasser im Verhältnis 1:1 eine vollständige Abtrennung des Dexamethasons von einer Begleitsubstanz erzielen. Auftretende Überlappungen der Peaks wurden entweder durch geringfügige Änderung der Zusammensetzung des Elutionsmittels oder durch Änderung der Durchflußgeschwindigkeit vermieden. In gleicher Weise wurden sie für den Nachweis und die quantitative Bestimmung von zwei Begleitsubstanzen variiert, wenn "tailing" oder Überlappungen auftraten. In Tabelle 1 sind die Substanzen, deren Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons untersucht wurde, zusammengestellt, gleichzeitig sind die UV-Maxima, die molaren Extinktionskoeffizienten und - soweit bekannt - die pKa-Werte aufgeführt. Tabelle 2 gibt die UV-Maxima und die molaren Extinktionskoeffizienten der Nicht-elektrolyten, deren Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons zusammen mit einigen Natriumsalzen von Pyrazolidindion-Derivaten untersucht wurde, wieder.

Die Versuchsreihen wurden in folgender Weise ausgewertet: aus der gemessenen Sättigungskonzentration des Dexamethasons in Gegenwart bzw. bei Abwesenheit von einem bzw. zwei Lösungsgenossen wurde der Quotient Q berechnet: $Q = S_i/S_o$, darin bedeutet S_i die Sättigungskonzentration in Gegenwart von einem bzw. zwei Lösungspartnern und S_o die Sättigungskonzentration in reinem Lösungsmittel. In gleicher Weise wurden die Versuchsreihen mit Pyrazolinon-Derivaten in Gegenwart der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Euprophyd ausgewertet.

Jede Versuchsreihe wurde 5 - 10-mal wiederholt und aus den gemessenen Daten der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient berechnet.

Tab. 1- Die UV-Maxima, $\log \epsilon$ und pKa-Werte der Substanzen, deren Einfluß als Natriumsalze auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons untersucht wurde.

Substanz	UVmax nm	$\log \epsilon$	pKa
Benzoessäure	227	4.06	4.19
Cyclohexansäure	227	4.04	4.90
Salicylsäure	236	3.85	2.97
3-Hydroxybenzoessäure	234	3.78	4.08
4-Hydroxybenzoessäure	293	4.18	4.48
Gentisinsäure	320	3.63	2.97
Phthalsäure	225	3.88	2.89
Terephthalsäure	242	4.21	3.51
Nicotinsäure	257	4.18	4.85
Anthranilsäure	247	3.83	6.97
3-Aminobenzoessäure	241	3.85	4.08
4-Aminobenzoessäure	220	3.95	4.48
4-Aminosalicylsäure	237	3.89	3.70
Salicylamid-O-Essigsäure	232	4.83	- -
Phenyllessigsäure	247	2.05	4.31
2-Hydroxyphenyllessigsäure	271	3.30	- -
4-Hydroxyphenyllessigsäure	225	3.90	- -
4-Methoxyphenyllessigsäure	226	3.91	- -
Homoveratrumsäure	279	3.45	- -
Mandelsäure	252	3.10	3.85
Zimtsäure	263	4.00	3.89
Mefenaminsäure	283	3.84	4.20
Flufenaminsäure	288	4.22	6.80
Nifluminsäure	232	3.88	6.10
Caprinsäure			
Caprylsäure			4.89
Capronsäure			4.83
Bernsteinsäure	208	2.00	4.16
Malonsäure	228	2.34	2.83

Tab. 1- Fortsetzung

Substanz	UVmax nm	log ϵ
Noramidopyrinmethan- sulfonsäure	236	5.97
Bumadizon	236	4.27
Buprophyd	234	4.09
Phenylbutazon	239	4.19
Mofebutazon	240	4.06
4-Hydroxymofebutazon	237	4.08

Tab. 2- Die UV-Maxima und log ϵ der Nichtelektrolyte, deren Einfluß zusammen mit einigen Natriumsalzen von Pyrazolidindion-Derivaten auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons untersucht wurde.

Substanz	UVmax nm	log ϵ
Aminophenazon	255	5.06
Isopyrin	259	5.97
Propyphenazon	238	4.02
Nifenazon	264	5.19

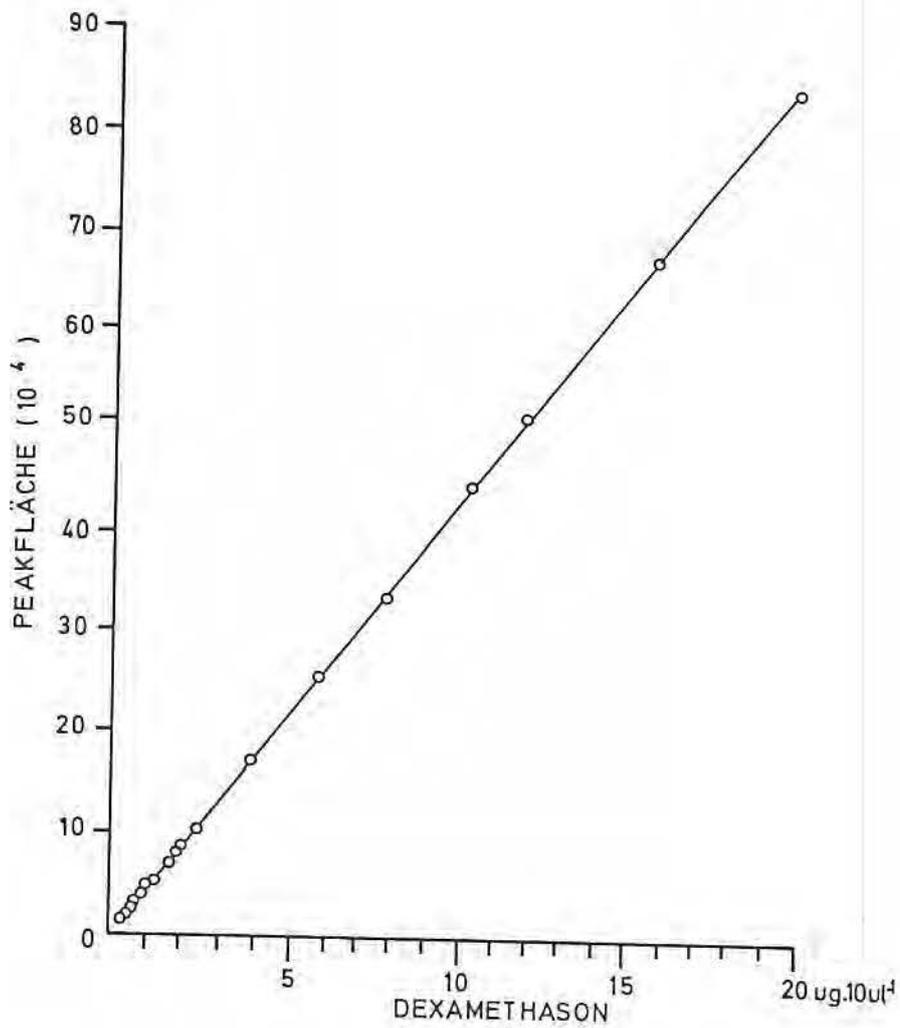


Abb. 2 - Die Änderung der Peakfläche im HPLC-Chromatogramm mit der Konzentration des Dexamethasons; E = 1:1; D = 4.00.

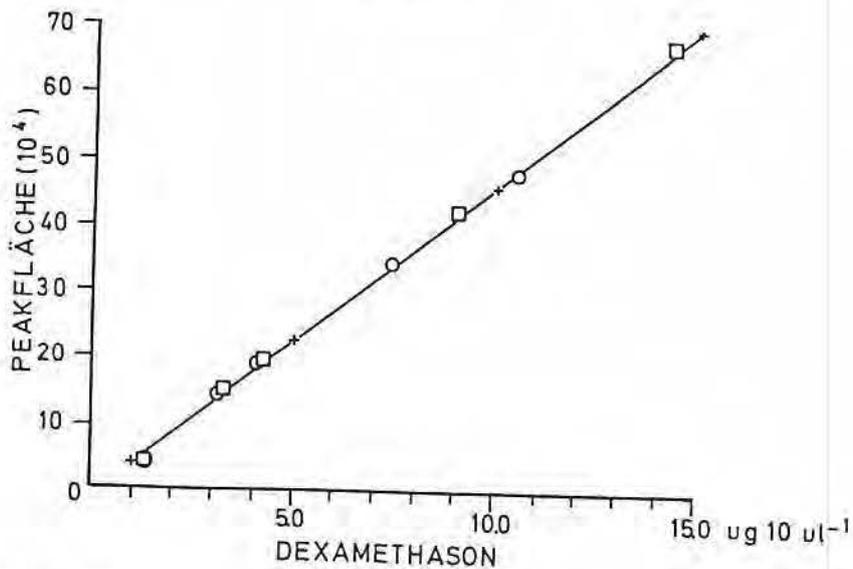


Abb. 3 - Die HPLC-Analyse des Dexamethason in Abwesenheit (+) bzw. in Gegenwart der Natriumsalze der Salicylsäure (\square) und der p-Aminosalicylsäure (O); E = 1:1; D = 4.00.

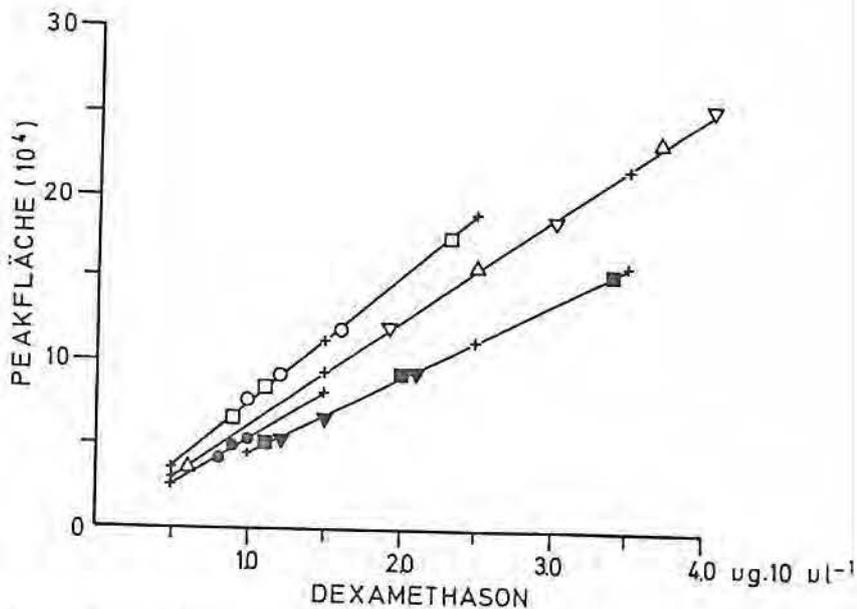


Abb. 4 - Die HPLC-Analyse des Dexamethason in Abwesenheit (+) bzw. in Gegenwart der Natriumsalze der Cyclohexancarbonsäure (\bullet); % = 3:2; D = 4.00; Nicotinsäure (\blacksquare), E = 1:1, D = 4.00; Anthranilsäure (\blacktriangledown), E = 1:1, D = 4.00; Phenyllessigsäure (O), E = 3:2, D = 3.00, Mefenaminsäure (\triangle), E = 11:9, D = 3.00; Nifluminsäure (∇), E = 11:9, D = 3.00; Caprylsäure (\square), E = 3:2, D = 3.00.

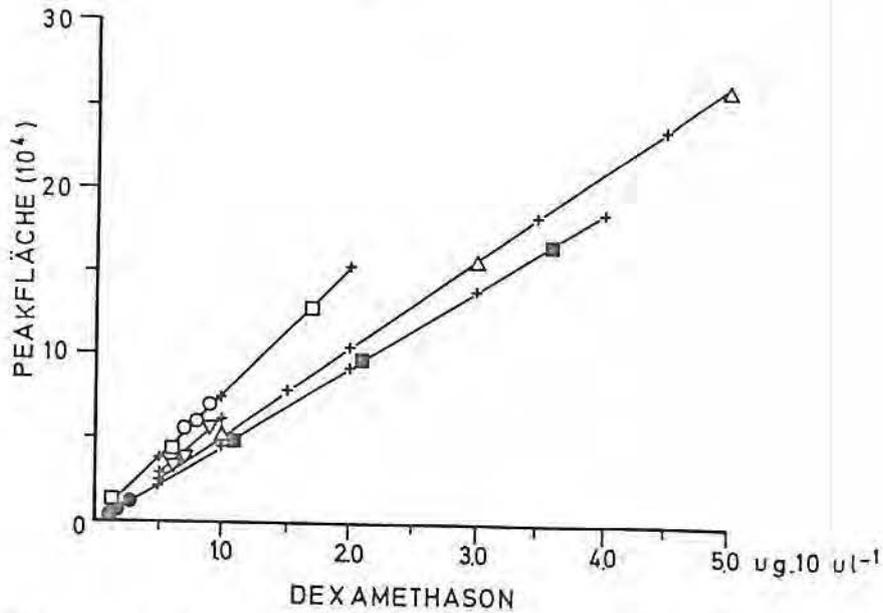


Abb. 5 - Die HPLC-Analyse des Dexamethasons in Abwesenheit (+) bzw. in Gegenwart der Natriumsalze folgender Säuren und Enolate: Benzoessäure (■), E = 1:1; D = 4.00; Phthalsäure (▽), E = 3:2, D = 3.00; Bernsteinsäure (O), E = 13:7, D = 3.00; Flufenaminsäure (Δ), E = 9:11, D = 3.00; Bumadizon (□), E = 3:2, D = 3.00; Mofebutazon (●), E = 1:1, D = 4.00.

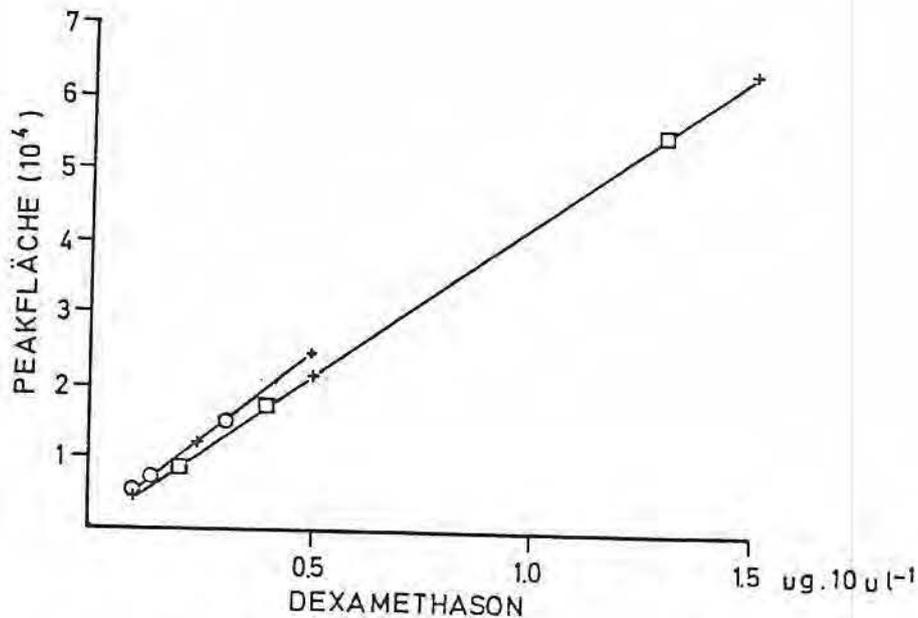


Abb. 6 - Die HPLC-Analyse des Dexamethasons in Abwesenheit (+) bzw. in Gegenwart von Phenylbutazon-Natrium (□), E = 9:11, D = 3.50 und von Buprophyd-Natrium (O), E = 1:1, D = 3.50.

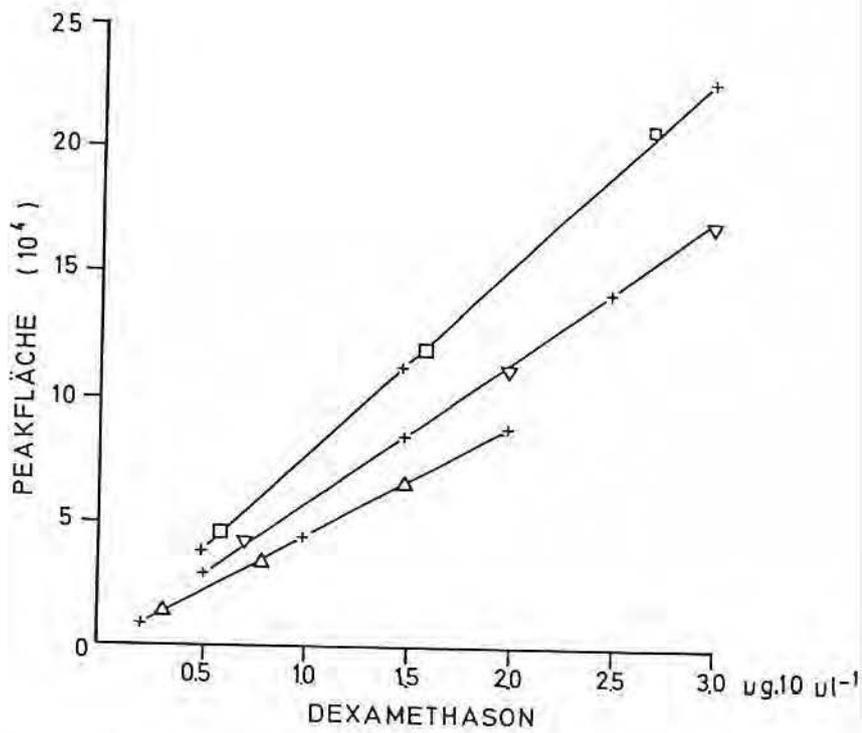


Abb. 7 - Die HPLC-Analyse des Dexamethasons in Abwesenheit (+) bzw. in Gegenwart von Phenylbutazon-Natrium und folgender Pyrazolinon-Derivate : Aminophenazon (□), E = 9:11, D = 3.00; Isopyrin (▽), E = 9:11, D = 2.75; Propyphenazon (△), E = 17:23, D = 3.00.

2.2. Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons.

Corticosteroide und Corticoide besitzen eine geringe Wasserlöslichkeit; für Dexamethason beträgt sie nach T O M I D A und Mitarbeitern (53) bei 25°C $2.58 \cdot 10^{-4} M$ und nach D E M P S K I und Mitarbeiter (54) bei 37°C $2.95 \cdot 10^{-4} M$. Das heißt, bei diesen Temperaturen steht die Konzentration des gelösten Dexamethasons mit dem Bodenkörper im Gleichgewicht.

Auf dieses Gleichgewicht nehmen verschiedene Faktoren Einfluß; so ist das In-Lösung-gehen einer Substanz ein zeitabhängiger Vorgang. Weiterhin nimmt im allgemeinen die Löslichkeit einer Substanz mit steigender Temperatur zu. Auch die Zeitspanne, die zwischen der Einstellung des Gleichgewichts und dem Messen der Konzentration in der Lösung liegt, kann von Bedeutung sein, da nach längeren Schüttelzeiten sich übersättigte Lösungen bilden können. Ein weiterer einflußnehmender Faktor auf die Löslichkeit einiger Corticosteroide bzw. Corticoide ist die Bildung von polymorphen Strukturen (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62). Dexamethason stellt hier eine Ausnahme dar, da keine Polymorphie festgestellt wurde (55, 63, 64).

Zur Abklärung des Einflusses der Schüttelzeit wurde eine Suspension von Dexamethason in Wasser bei $20,0^{\circ}C \pm 0,05^{\circ}C$ und verschiedenen Zeiten in der oben beschriebenen Apparatur geschüttelt und das Dexamethason in der wäßrigen Phase unmittelbar nach Beendigung des Schüttelns gemessen. Das Ergebnis aus 10 Versuchen ist in der Abb. 8 graphisch wiedergegeben. Wie zu erkennen ist, verläuft der Lösungsvorgang

2.2. Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons.

Corticosteroide und Corticoide besitzen eine geringe Wasserlöslichkeit; für Dexamethason beträgt sie nach T O M I D A und Mitarbeitern (53) bei 25°C $2,58 \cdot 10^{-4} M$ und nach D E M P S K I und Mitarbeiter (54) bei 37°C $2,95 \cdot 10^{-4} M$. Das heißt, bei diesen Temperaturen steht die Konzentration des gelösten Dexamethasons mit dem Bodenkörper im Gleichgewicht.

Auf dieses Gleichgewicht nehmen verschiedene Faktoren Einfluß; so ist das In-Lösung-gehen einer Substanz ein zeitabhängiger Vorgang. Weiterhin nimmt im allgemeinen die Löslichkeit einer Substanz mit steigender Temperatur zu. Auch die Zeitspanne, die zwischen der Einstellung des Gleichgewichts und dem Messen der Konzentration in der Lösung liegt, kann von Bedeutung sein, da nach längeren Schüttelzeiten sich übersättigte Lösungen bilden können. Ein weiterer einflußnehmender Faktor auf die Löslichkeit einiger Corticosteroide bzw. Corticoide ist die Bildung von polymorphen Strukturen (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62). Dexamethason stellt hier eine Ausnahme dar, da keine Polymorphie festgestellt wurde (55, 63, 64).

Zur Abklärung des Einflusses der Schüttelzeit wurde eine Suspension von Dexamethason in Wasser bei $20,0^{\circ}C \pm 0,05^{\circ}C$ und verschiedenen Zeiten in der oben beschriebenen Apparatur geschüttelt und das Dexamethason in der wäßrigen Phase unmittelbar nach Beendigung des Schüttelns gemessen. Das Ergebnis aus 10 Versuchen ist in der Abb. 8 graphisch wiedergegeben. Wie zu erkennen ist, verläuft der Lösungsvorgang

relativ langsam; erst nach 16 h Schüttelzeit werden für das Dexamethason maximale Werte erreicht, die sich bei längeren Schüttelzeiten nicht mehr ändern. Deshalb wurde für alle Versuche eine Schüttelzeit von 16 h festgelegt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden gleiche Ansätze von Dexamethason-Wasser 16 h bei 20°C geschüttelt und die Konzentration der Lösungen nach unterschiedlichen Ruhezeiten gemessen. Wie aus dem Kurvenverlauf (Abb. 9) zu erkennen ist, nimmt die Konzentration von Dexamethason bis 12 h nach Beendigung des Schüttelvorgangs ab. Erst nach einer Ruhezeit von 12 h bei 20°C werden konstante Werte gefunden. Für alle Versuche, die nachfolgend beschrieben werden, wurde das Dexamethason nach einer Mindestruhezeit von 12 h quantitativ bestimmt.

Die Lösungskurve des Dexamethasons bei 20°C in Wasser unter Einhaltung dieser Ruhezeit wird in der Abb. 10 wiedergegeben. Sie zeigt einen anderen Verlauf als bei Nichteinhaltung dieser Ruhezeit (Abb. 8). Unter Berücksichtigung der Parameter Schüttelzeit und Ruhezeit beträgt die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C $2.51 \cdot 10^{-4} \text{ M} = 9.85 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$. Nach Auswertung von mehr als 100 Messungen errechnet sich eine Standardabweichung von $3.16 \cdot 10^{-6} \text{ M} = 0.12 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; der Variationskoeffizient beträgt 1.26 %.

Der Einfluß der Temperatur auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons ist schon von B A R R Y und E L - E I N I (65) untersucht worden. Weitere Daten finden sich in der Literatur (66), bei D E M P S K I (54) und K A B A S A - K A L I A N (67) (Abb. 11).

In der Abbildung 11 sind diese Daten zusammen mit der unter den in dieser Arbeit festgelegten Bedingungen gemessenen Löslichkeitskurve für den Temperaturbereich von 10 - 40°C wiedergegeben. Die Unterschiede in den beiden Kurven bzw. Meßdaten dürften dadurch zu erklären sein, daß verschiedene Versuchsbedingungen bzw. Bestimmungsmethoden angewendet wurden. Ähnliche Differenzen in den Löslichkeitsdaten von Corticoiden wurden schon von K A B A S A K A L I A N und Mitarbeitern (67) und B A T R A (68) festgestellt. Zwischen 25 bis 37°C liegen die eigenen Werte mit denen der Literatur in guter Übereinstimmung.

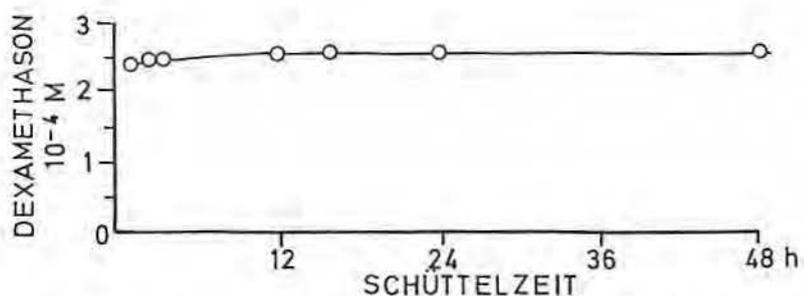


Abb. 8 - Der Einfluß der Schüttelzeit auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C. Die Messung der Konzentration erfolgt unmittelbar nach Beendigung des Schüttelvorgangs.

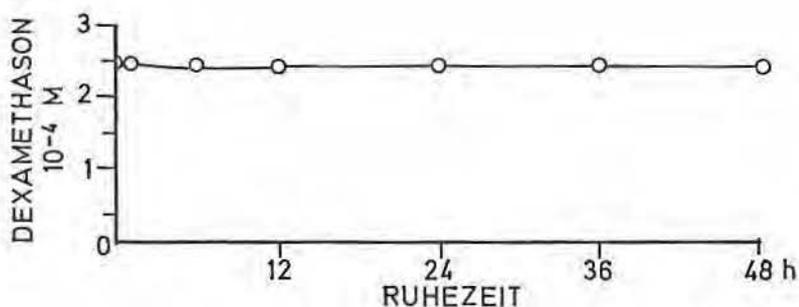


Abb. 9 - Der Einfluß der Ruhezeit auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C. Schüttelzeit 24 h.

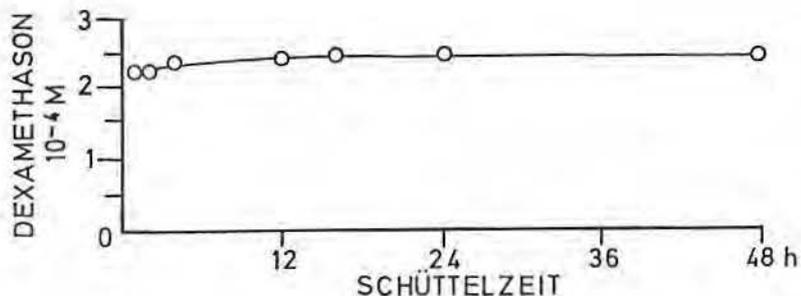


Abb. 10 - Der Einfluß der Schüttelzeit auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C. Die Messung der Konzentration erfolgt 24 h nach Beendigung des Schüttelvorgangs.

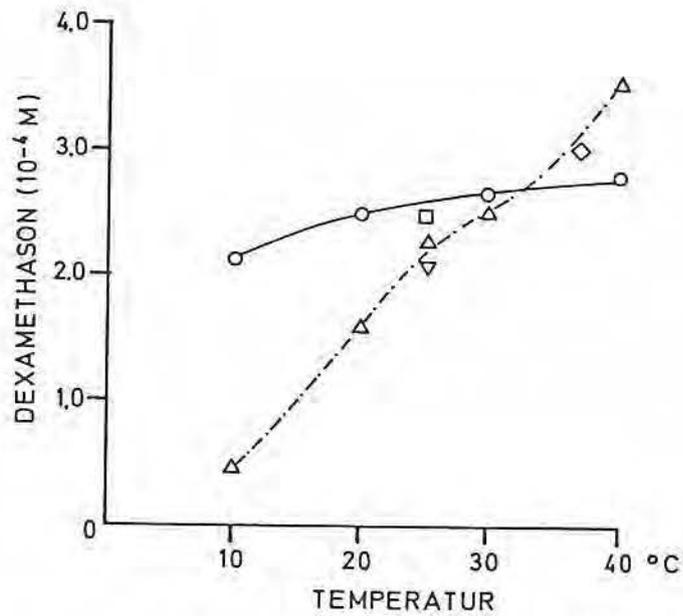


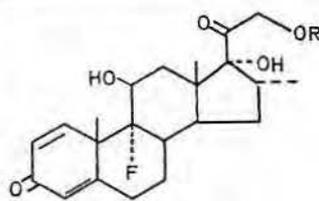
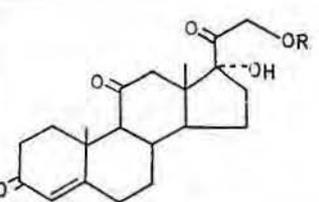
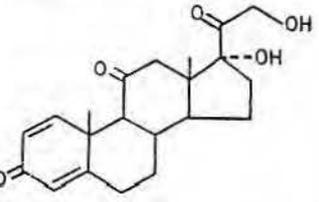
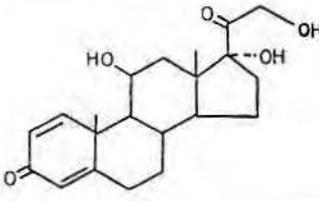
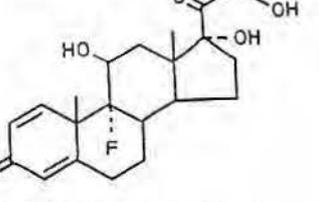
Abb. 11 - Der Einfluß der Temperatur auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons. Eigene Werte (O); nach B A R R Y und E L - E I N I (65) (Δ); nach D E M P S K I (54) (◇); nach K A B A S A K A L I A N (67) (▽) und Index Merck (66) (□).

2.3. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumchlorid, Phosphatpuffer bzw. die Natriumsalze einiger aromatischer Carbonsäuren.

Die dem Dexamethason eigene geringe Wasserlöslichkeit dürfte einmal auf die hydrophilen Teilstrukturen des Moleküls, wie die 11-ständige Hydroxygruppe und die 17-ständige Ketolgruppe und weiterhin auf die lokalisierten starken Dipole der 9α -C-F-Bindung und der en-on-en-Gruppe des A-Rings bzw. die Fähigkeit der Carbonyl-Gruppen, Wasserstoff-Brücken auszubilden, zurückzuführen sein. Diese mit unterschiedlichen Eigenschaften ausgestatteten Teilstrukturen sind in der Lage, mit den H_2O -Molekülen des Lösungsmittels über H-Brücken bzw. durch lokale Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine so hohe Hydratation des Dexamethason-Moleküls zu bewirken, daß trotz des großen hydrophoben Restes des Moleküls eine meßbare Löslichkeit resultiert.

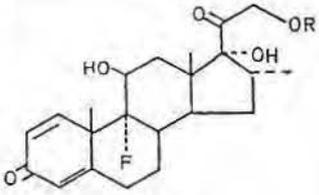
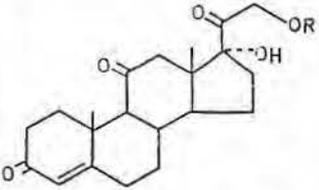
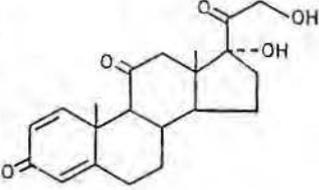
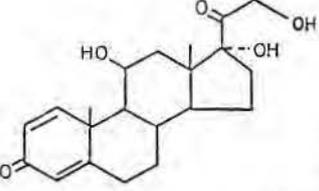
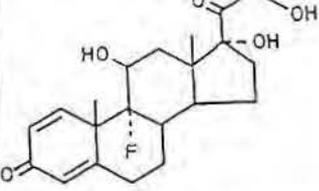
Der Beitrag der C-21-Hydroxygruppe zu der Löslichkeit des Dexamethasons wird deutlicher, wenn die Sättigungskonzentration dieses Steroids mit der seines C-21-Acetatesters verglichen wird; die des letzteren beträgt nur ein Sechstel der des Dexamethasons (Tab. 3). Auch der Vergleich der Löslichkeit des Cortisons und des Cortisonacetats zeigt den großen Einfluß der C-21-ständigen Hydroxygruppe auf die Löslichkeit dieser sonst gleich strukturierten Corticoide; die Löslichkeiten verhalten sich wie 12:1. Der Beitrag der 11-ständigen Hydroxygruppe zur Löslichkeit verdeutlicht die Gegenüberstellung der Löslichkeiten von Prednison und Pred-

Tab. 3- Die Wasserlöslichkeit einiger Corticoide.

Verbindung	INN- Bezeichnung	Löslichkeit $\cdot 10^{-4} \text{M}$	Temp $^{\circ}\text{C}$	Lit.
	R=H:Dexamethason R=Acetat	2.58 2.97 0.30	25 37 25	53 54 67
	R=H:Cortison R=Acetat	6.38 0.47	25 25	67 67
	Prednison	3.21	25	67
	Prednisolon	5.97 9.73	25 37	67 60
	Isoflupredon	27.48	37	60

nisolon, die sich bei 37°C wie 1:2 verhalten. Dagegen bedingt die 16α -ständige Methylgruppe des Dexamethasons eine Erniedrigung der Wasserlöslichkeit, wie ein Vergleich mit der des Isoflupredons verdeutlicht; letztere ist neunmal höher. Diese relativ hohe Wasserlöslichkeit dürfte durch das

Tab. 3- Die Wasserlöslichkeit einiger Corticoide.

Verbindung	INN- Bezeichnung	Löslichkeit $\cdot 10^{-4} M$	Temp $^{\circ}C$	Lit.
	R=H:Dexamethason R=Acetat	2.58 2.97 0.30	25 37 25	53 54 67
	R=H:Cortison R=Acetat	6.38 0.47	25 25	67 67
	Prednison	3.21	25	67
	Prednisolon	5.97 9.73	25 37	67 60
	Isoflupredon	27.48	37	60

nisolon, die sich bei $37^{\circ}C$ wie 1:2 verhalten. Dagegen bedingt die 16α -ständige Methylgruppe des Dexamethasons eine Erniedrigung der Wasserlöslichkeit, wie ein Vergleich mit der des Isoflupredons verdeutlicht; letztere ist neunmal höher. Diese relativ hohe Wasserlöslichkeit dürfte durch das

9 α -ständige F-Atom, dessen Bindung zum Kohlenstoffatom stark polarisiert ist, bedingt sein, wie aus einem Vergleich der Sättigungskonzentration dieses Steroids mit der des Prednisolons hervorgeht, deren Löslichkeiten bei 37°C sich wie 3:1 verhalten. Auch der Einfluß der C-1,2-Doppelbindung im Ring A kann abgeschätzt werden, wenn die Sättigungskonzentrationen des Cortisons und des Prednisons verglichen werden; für das letztere wurde nur die halbe Sättigungskonzentration gemessen.

In Gegenwart eines Elektrolyten wie z.B. NaCl wird die Hydratation des Dexamethasons offenbar durch die Inanspruchnahme von H₂O-Molekülen durch die Ionen gestört. Mit steigender Konzentration von NaCl nimmt die Löslichkeit des Dexamethasons ab (Abb. 12). Einen gleichen aussalzenden Effekt übt auch ein Phosphatpuffer in Abhängigkeit von der Konzentration aus, und zwar ist bei gleicher Molarität der Einfluß des Phosphatpuffers größer als der des NaCl (Abb. 13). Andererseits ist die H-Ionen-Konzentration, die bei gleicher Molarität des Puffers zwischen 10⁻⁵ - 10⁻⁸ M liegt, ohne Einfluß.

Dagegen wird die Konzentration des Dexamethasons in wäßriger Lösung erhöht, wenn das Anion des gleichzeitig anwesenden Elektrolyten eine aromatische Monocarbonsäure ist, wie am Beispiel des Natriumbenzoats gezeigt werden konnte (Abb. 15). Ab einer 0.1 M Konzentration macht sich der hydrotrope Effekt bemerkbar. Er nimmt mit der Konzentration des Natriumsalzes nicht linear zu; steigt die letztere um das Fünffache, dann erhöht sich die Löslichkeit des Steroids um 70 %. Der lösungsvermittelnde Einfluß des Natriumbenzoats wird bei 1.0 M Kon-

zentration noch deutlicher; die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons nimmt um das 15-fache zu (Tab. 4).

Offenbar ist die π -Elektronen-Resonanz des aromatischen Rings für diesen hydrotropen Effekt von Bedeutung, denn das Natriumsalz der Cyclohexancarbonsäure bedingt in 0.1 - 0.3 M Konzentration eine Erniedrigung der Löslichkeit des Dexamethasons; in einer 0.4 - 0.5 M Konzentration übt dieser Lösungsgenosse kaum einen Einfluß aus (Tab. 4 und Abb. 14).

Es dürfte zu einer Wechselwirkung des aromatischen Rings mit der en-on-en-Gruppierung des Rings A des Dexamethasons kommen. Naheliegend ist die Annahme der Ausbildung eines Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexes durch Überlagerung von mesomeren Strukturen, andererseits ist Benzoesäure eine stärkere Säure als die Cyclohexancarbonsäure ($pK_a=4.19$ bzw. 4.90) dadurch, daß der Phenylring eine elektronenanziehende Wirkung auf die Carboxyl-Gruppe ausübt. Sie dürfte damit auch eine stärkere Neigung zur Hydratation besitzen. Damit dürfte auch eine höhere Hydratation des Komplexes und damit eine bessere Wasserlöslichkeit des Dexamethasons gegeben sein. Dieser Effekt ist aber nur dann gegeben, wenn die Assoziate in Beziehung stehen zu dem stark hydratisierten Kation. Die Cyclohexancarbonsäure ist zur Bildung solcher hydratisierten Assoziate offenbar nicht befähigt. Für das Vorliegen derartiger Assoziate sprechen dampfdruckosmotrische Messungen, die eine Abnahme der Teilchenzahl in der Natriumbenzoat-Lösung in Gegenwart des Dexamethasons erkennen lassen (Abb. 24). Bei der Wertung der Abnahme der Skalenteile, die mit der Zahl der Teilchen in der Lösung

korrelieren, ist ins Kalkül einzubeziehen, daß die Konzentration des Steroids niedrig ist und deshalb auch die Konzentration von Assoziaten aus Dexamethason-Natriumbenzoat klein sein muß.

Auf die Bildung von π -Komplexen zwischen Dexamethason und Natriumbenzoat könnte auch die geringfügige Änderung des Elektronenspektrums des Dexamethasons in Gegenwart von Natriumbenzoat schließen lassen. Die Extinktion einer 0.08 M wässrigen Dexamethason-Lösung bei λ_{\max} 242 nm nimmt in Gegenwart von 0.02 mM Natriumbenzoat um 0.077 Einheiten ab, gleichzeitig tritt eine geringfügige Verschiebung des Maximums von 1 - 2 nm in den kürzerwelligen Bereich ein (Abb. 31). Diese Änderung im Maximum der Absorptionskurve liegt außerhalb der Fehlerbreite des Geräts und ist nicht auf die Anwesenheit des Kations bzw. pH-Verschiebung zurückzuführen. In Gegenwart von 0.02 mM Natriumlauge zeigt eine gleichkonzentrierte Dexamethason-Lösung nicht diese Veränderungen im UV-Maximum (Abb. 32).

Eine weitere Charakterisierung des π -Komplexes Dexamethason/Natriumbenzoat müßte durch die Anwendung der variierten Methode nach Y O E und J O N E S (69) sowie durch die Methode der kontinuierlichen Veränderung der Molverhältnisse beiden Lösungspartnern ("continuous variation") nach J O B (70) möglich sein.

Nach der erstgenannten Methode wurden die Extinktionen bei 242 nm einer Reihe von Lösungen gegen Wasser bestimmt (E_L), in denen die 0.02 mM Konzentration des Dexamethasons konstant blieb, während die des Natriumbenzoats von 0.0022 - 0.046 mM anstieg. Unabhängig davon wurden die Extinktionen des

Dexamethasons in der gleichen Konzentration und die des Natriumbenzoats in den verschiedenen Konzentrationen bei 242 nm getrennt gegen Wasser ermittelt; die Summe der beiden Extinktionen ist E_S . Die Werte für die Differenz $\Delta E = E_S - E_L$ zeigen eine Abnahme der Extinktion des Dexamethasons bei 242 nm an, die Größe der Abnahme ist unterschiedlich und variiert mit der Konzentration des Natriumbenzoats.

Die ΔE -Werte als Funktion des Molenbruchs geben eine Kurve, die zunächst langsam abfällt, bei dem Molenbruch 0.70 ein Minimum zeigt, dann ansteigt, bei dem Molenbruch 0.90 ein Maximum durchläuft und dann wieder abfällt (Abb. 16). Die unterschiedlichen Werte für ΔE in Abhängigkeit von der Konzentration des Natriumbenzoats könnten anzeigen, daß das chromophore System des Rings A des Dexamethasons an der Ausbildung der Komplexe mit dem Benzoat-Anion beteiligt ist, und legen weiterhin den Schluß nahe, daß sich zwischen Dexamethason und Natriumbenzoat unterschiedlich zusammengesetzte Komplexe bilden.

Weitere Einblicke könnte die von J O B (70) zunächst beschriebene Methode der kontinuierlichen Veränderung des Molverhältnisses der beiden Lösungspartner vermitteln. Es wurden Lösungen bereitet mit einer 0,1 mM Gesamtkonzentration, in denen die Konzentration des Dexamethasons stetig ab- und die des Natriumbenzoats in gleichem Maße zunimmt. Für diese Lösungen wurde die Extinktion (E_L) bei 242 nm gegen Wasser ermittelt. Unabhängig davon wurden die Extinktionen der Lösungen des Dexamethasons unterschiedlicher Konzentration und die der Lösungen des Natriumbenzoats unterschiedlicher

Dexamethasons in der gleichen Konzentration und die des Natriumbenzoats in den verschiedenen Konzentrationen bei 242 nm getrennt gegen Wasser ermittelt; die Summe der beiden Extinktionen ist E_S . Die Werte für die Differenz $\Delta E = E_S - E_L$ zeigen eine Abnahme der Extinktion des Dexamethasons bei 242 nm an, die Größe der Abnahme ist unterschiedlich und variiert mit der Konzentration des Natriumbenzoats.

Die ΔE -Werte als Funktion des Molenbruchs geben eine Kurve, die zunächst langsam abfällt, bei dem Molenbruch 0.70 ein Minimum zeigt, dann ansteigt, bei dem Molenbruch 0.90 ein Maximum durchläuft und dann wieder abfällt (Abb. 16). Die unterschiedlichen Werte für ΔE in Abhängigkeit von der Konzentration des Natriumbenzoats könnten anzeigen, daß das chromophore System des Rings A des Dexamethasons an der Ausbildung der Komplexe mit dem Benzoat-Anion beteiligt ist, und legen weiterhin den Schluß nahe, daß sich zwischen Dexamethason und Natriumbenzoat unterschiedlich zusammengesetzte Komplexe bilden.

Weitere Einblicke könnte die von J O B (70) zunächst beschriebene Methode der kontinuierlichen Veränderung des Molverhältnisses der beiden Lösungspartner vermitteln. Es wurden Lösungen bereitet mit einer 0.1 mM Gesamtkonzentration, in denen die Konzentration des Dexamethasons stetig ab- und die des Natriumbenzoats in gleichem Maße zunimmt. Für diese Lösungen wurde die Extinktion (E_L) bei 242 nm gegen Wasser ermittelt. Unabhängig davon wurden die Extinktionen der Lösungen des Dexamethasons unterschiedlicher Konzentration und die der Lösungen des Natriumbenzoats unterschiedlicher

Konzentration bei 242 nm gegen Wasser gemessen und die Summe der beiden Extinktionen gebildet (E_S). Die Differenz $\Delta E = E_S - E_L$ als Funktion der kontinuierlich veränderten Konzentrationen der beiden Lösungspartner ergibt eine Kurve mit mehreren Wendepunkten (Abb. 17). Daraus könnte geschlossen werden, daß Komplexe unterschiedlicher Zusammensetzung vorliegen, eine Interpretation, die schon aus der Änderung der ΔE -Werte bei konstanter Konzentration des Dexamethasons und steigender Konzentration des Natriumbenzoats gegeben wurde.

Diese hydrotrope Wirkung ist nur dem Natriumsalz der aromatischen Carbonsäure eigen, nicht der Säure. Benzoesäure, die ohnehin eine geringe Wasserlöslichkeit besitzt, beeinflußt die Löslichkeit des Dexamethasons nur geringfügig, auch wenn sie in größeren Mengen als Bodenkörper vorliegt. Zeigt die aromatische Carbonsäure eine bessere Wasserlöslichkeit wie z.B. Salicyl- oder Zimtsäure, dann kann sie die Löslichkeit des Corticoids negativ beeinflussen, wie ein Vergleich der Sättigungskonzentrationen für Dexamethason bei Abwesenheit bzw. Anwesenheit dieser Säuren zeigt (Abb. 18).

Auch die Natriumsalze der Monohydroxybenzoesäuren üben einen positiven Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus; er ist größer als der des Natriumbenzoats. Die Lösungskurven sind keine Geraden, zeigen aber unterschiedliche Steigung (Abb. 15). Von Einfluß ist hier die Stellung der OH-Gruppe zur Carboxyl-Gruppe. Die ortho-Stellung begünstigt offenbar den lösungsvermittelnden Effekt stärker als die meta- und para-Stellung, wie der Vergleich der Q-Werte, die für Dexamethason in Gegenwart der Natriumsalze

der Salicylsäure, 3- und 4-Hydroxybenzoesäure gemessen wurden, verdeutlicht. Sie betragen nämlich für eine 1.0 M Konzentration dieser Salze 14.8, 8.0 bzw. 6.6, während in Gegenwart von Natriumbenzoat der α -Wert bei 3.7 liegt (Tab. 4).

Dieser erhebliche Unterschied der hydrotropen Wirkung der Natriumsalze der Hydroxybenzoesäure gegenüber Dexamethason, verglichen unter sich und gegenüber Natriumbenzoat, dürften in engerem Zusammenhang stehen mit den Elektronendichten im aromatischen Ring der Anionen dieser Säuren, die durch sich überlagernde -I- und +M-Effekte bedingt sind. Eine Sonderstellung nimmt das Salicylat-Anion ein, insoweit, als sich zwischen der Carboxylat-Gruppe und der Hydroxygruppe eine intramolekulare H-Brücke ausbilden kann, die zur Stabilisierung der Mesomerie beiträgt.

Aus diesen Messungen könnte auch ein Zusammenhang zwischen hydrotropem Effekt und Azidität interpretiert werden, denn die Salicylsäure ($pK_a=2.97$) ist stärker sauer als das meta- ($pK_a=4.98$) bzw. para-Homologe ($pK_a=4.48$). Die Dissoziationskonstanten der beiden letztgenannten Hydroxybenzoesäuren liegen aber in der gleichen Größenordnung wie die der Benzoesäure, trotzdem ist der lösungsvermittelnde Effekt ihrer Natriumsalze größer. Offenbar wird die Hydratation der gebildeten Komplexe zwischen Dexamethason und den drei Hydroxybenzoesäuren erhöht.

Ist der aromatische Ring mit einer weiteren Hydroxygruppe substituiert, nimmt die hydrotrope Wirkung noch zu, wie die Lösungskurve des Dexamethasons in Gegenwart des Natriumsalzes der Gentisinsäure erkennen läßt (Abb. 15), ihre Steigung ist

höher als die der in Gegenwart der Natriumsalze der drei Hydroxybenzoesäuren gemessenen Kurven. Gentisinsäure besitzt fast den gleichen pKa-Wert wie die Salicylsäure, trotzdem ist ihre hydrotrope Wirkung gegenüber dem Dexamethason größer. Auch dieser Befund verdeutlicht, daß nicht allein die Azidität der organischen Säure für die Hydrotropie entscheidend ist. Die beiden Hydroxygruppen der Gentisinsäure dürften einen höheren Grad an Hydratation des Anions und des Assoziats Nichtelektrolyt/Elektrolyt bedingen.

Da die Löslichkeit des Dexamethasons mit der Temperatur geringfügig zunimmt, wurde ihr Einfluß auch in Gegenwart eines Lösungsgenossen untersucht (Abb. 19). Bei Zunahme der Temperatur um 10°C nimmt der lösungsvermittelnde Einfluß des Natriumgentisats und des Natriumsalicylats überraschenderweise ab, während der des Natriumbenzoats fast in der gleichen Größenordnung liegt. Hieraus könnte geschlossen werden, daß die Stabilität der Komplexe Dexamethason/Natriumgentisat und Dexamethason/Natriumsalicylat geringer ist als die Stabilität des Komplexes Dexamethason/Natriumbenzoat. Wahrscheinlicher ist aber die Annahme, daß die Hydratation der gebildeten Komplexe bei höherer Temperatur eine unterschiedliche Änderung erfährt, und damit die Komplexlöslichkeit, die wiederum ihren Ausdruck findet in der Abnahme bzw. Konstanz des hydrotropen Effekts.

Ist anstelle der Hydroxygruppe eine zweite Carboxylgruppe am aromatischen Ring vorhanden, dann tritt je nach Stellung der beiden Carboxyl-Gruppen zueinander eine Erniedrigung bzw. eine Erhöhung der Löslichkeit des Steroids ein; die Lösungskurve des Dexamethasons in Gegenwart des Natrium-

terephthalats zeigt eine Steigung, während sie in Gegenwart von Natriumphthalat abfällt (Abb. 15). Das Natriumsalz der Terephthalsäure ($pK_a=3.51$) ruft einen ähnlich großen Effekt wie das Natriumbenzoat hervor. Der Q-Wert in Gegenwart einer 0.5 M Konzentration Natriumterephthalat liegt bei 1.4, demgegenüber liegt der Q-Wert bei 0.5 M Konzentration Natriumphthalat unter 1.0, d.h. die Löslichkeit des Dexamethasons wird herabgesetzt (Tab. 4).

Auch diese Meßergebnisse deuten darauf hin, daß die Azidität einer aromatischen Säure allein nicht für den hydrotropen Effekt verantwortlich sein kann, denn der pK_a -Wert der Salicylsäure, die eine hohe hydrotrope Wirkung auf Dexamethason ausübt, liegt in der gleichen Größenordnung wie der der Phthalsäure, die die Löslichkeit des Dexamethasons herabsetzt.

Tab. 4- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze einiger Carbonsäuren bei 20°C.

Natriumsalz	Q für					
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	1.0 M
Benzoessäure	1.1	1.2	---	1.5	1.7	3.7
Cyclohexancarbonsäure	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0	---
Salicylsäure	1.4	---	---	3.4	4.3	14.8
3-OH-Benzoessäure	1.3	---	2.2	---	3.6	8.0
4-OH-Benzoessäure	1.4	---	2.2	---	3.1	6.6
Gentisinsäure	1.6	2.6	4.0	5.6	7.5	---
Phthalsäure	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7	---
Terephthalsäure	1.0	1.1	1.2	1.4	1.4	---

Auch das Natriumsalz der Nicotinsäure ($pK_a=4.85$) übt einen löslichkeitsfördernden Effekt auf das Dexamethason aus, die Lösungskurve zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die in Gegenwart von Natriumbenzoat gemessene (Abb. 20). Bis zur 1.0 M Konzentration liegt der hydrotrope Effekt fast in der gleichen Größenordnung wie der des Natriumbenzoats (Tab. 5). Dieser Befund überrascht insoweit, als die beiden Säuren sich in der Elektronenresonanz der Ringe unterscheiden. Bei dem Pyridinring tritt infolge der Elektronegativität des Stickstoffatoms eine Verschiebung der Elektronendichte, die eine stärkere Polarität des Gesamtmoleküls bedingen sollte, ein. Dieser Unterschied hat keinen erkennbaren Einfluß auf die Assoziatbildung bzw. Hydratation des Assoziats Dexamethason/Nicotinsäure-Anion.

Etwas stärker als das Natriumnicotinat ist der Einfluß der Natriumsalze der Monoaminobenzoesäuren. Die drei Lösungskurven zeigen bei fast gleicher Steigung einen sehr ähnlichen Verlauf (Abb. 20). Hier variiert im Unterschied zu den Monohydroxybenzoesäuren der lösungsvermittelnde Effekt nicht mit der Stellung der Aminogruppe zur Carboxyl-Gruppe. Der hydrotrope Effekt dieser Natriumsalze ist insgesamt geringer als der der Monohydroxybenzoesäuren (Tab. 5), er liegt aber höher als der des Natriumbenzoats. Hier wirkt sich ohne Zweifel der +M-Effekt der Aminogruppen aus, der eine höhere Elektronendichte des aromatischen Rings bedingt.

Enthält die 4-Aminobenzoesäure zusätzlich eine zur Carboxyl-Gruppe o-ständige Hydroxygruppe, dann nimmt die Hydrotropie zu. Der lösungsvermittelnde Einfluß des Natriumsalzes der 4-Aminosalicylsäure ($pK_a=3.70$) liegt zwar höher als der der

Monoaminobenzoessäuren, die zugehörige Lösungskurve zeigt eine größere Steigung als die in Gegenwart des Monoaminobenzoessäure-Anions gemessene (Abb. 20), erreicht aber nicht die Größenordnung des Natriumsalicylats. Der Einfluß des Natriumsalicylats und des Natrium-4-Aminosalicylats ist bis zur 0.5 M Konzentration ungefähr gleich, ein deutlicher Unterschied zeichnet sich für die 1.0 Molarität ab, d.h. der Einfluß des Natriumsalicylats ist größer.

Ein Derivat der Salicylsäure ist die Salicylamid-O-essigsäure, die durch analgetische und antirheumatische Eigenschaften ausgezeichnet ist. Es ist schon länger bekannt, daß das Natriumsalz dieser Säure gegenüber Aminophenazon bzw. 2-Allyloxybenzamid einen lösungsvermittelnden Einfluß ausübt (71, 72, 73). Es lag nahe, sie in diese Versuchsreihe einzubeziehen. Auch gegenüber Dexamethason übt das Natriumsalz dieser Säure einen hydrotropen Effekt aus, der in der Größenordnung des Natriumsalzes der 4-Aminosalicylsäure liegt (Tab. 5). Die beiden Lösungskurven zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf (Abb. 20).

Überraschenderweise erniedrigt sich der hydrotrope Effekt nicht bei Steigerung der Temperatur um 10°C (Abb. 21). Dieser Befund könnte darauf hinweisen, daß die Hydratation der Assoziante Dexamethason/Salicylamid-O-essigsäures-Natrium stabiler ist als die des Komplexes Dexamethason/Natriumsalicylat, wenn von der Annahme ausgegangen wird, daß die Festigkeit der π -Komplexe zwischen Dexamethason und aromatischem Anion gleich ist.

Tab. 5- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze einiger stickstoffhaltiger aromatischer Carbonsäuren bei 20°C.

Natriumsalz	Q für					
	0.1	0.3	0.4	0.5	0.8	1.0 M
Nicotinsäure	1.2	1.6	---	2.0	2.9	3.5
Anthranilsäure	1.2	1.6	---	2.2	3.3	4.5
3-Aminobenzoesäure	1.3	1.7	---	2.2	3.3	4.3
4-Aminobenzoesäure	1.3	1.8	---	2.5	3.8	4.7
4-Aminosalicylsäure	1.4	---	3.3	4.2	7.6	10.8
Salicylamid-O-essigsäure	1.6	2.9	---	4.6	8.1	10.9

Eine Löslichkeitserhöhende Wirkung ist auch dann gegeben, wenn die Carboxyl-Gruppe nicht unmittelbar am aromatischen Ring steht; das Natriumphenylacetat ($pK_a=4.31$) übt den gleichen Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus wie das Natriumbenzoat. Der hydrotrope Effekt ändert sich nicht, wenn in o- und p-Stellung eine Hydroxygruppe steht; die Lösungskurven zeigen den gleichen Verlauf wie die in Gegenwart des Natriumsalzes der Phenyllessigsäure gemessene (Abb. 22). Auch für die Natriumsalze der o- und p-Hydroxyphenyllessigsäuren werden bis zu einer 0.5 M Konzentration annähernd gleiche Q-Werte wie für Natriumphenylacetat und Natriumbenzoat ermittelt (Tab. 6). Eine geringfügige Steigerung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons tritt ein, wenn die p-ständige Hydroxygruppe der Phenyllessigsäure mit einer Methylgruppe verethert ist; die Lösungskurve nimmt in dem gewählten Konzentrationsbereich stetig zu (Abb. 23); der Q-Wert für eine 0.5 M Konzentration beträgt 2.7 (Tab. 6).

Die Einführung einer zweiten Methoxygruppe am Phenylring bedingt eine weitere Steigerung des hydrotropen Einflusses, die zugehörige Lösungskurve in Gegenwart des Natriumhomoveratrats zeigt eine größere Steigung als die in Gegenwart des Natriumsalzes der 4-Methoxyphenylelessigsäure gemessene (Abb. 23). Für die 0.5 M Konzentration des Natriumhomoveratrats wurde ein Q-Wert von 3.7 gefunden (Tab. 6). Diese Befunde dürften die Hypothese stützen, daß für die Bildung von Komplexen zwischen Dexamethason und den aromatischen Lösungsgenossen die Elektronendichte im aromatischen Ring von erheblicher Bedeutung ist.

Steht die Hydroxygruppe nicht am aromatischen Ring, sondern in α -Stellung zur Carboxyl-Gruppe, dann ändert sich der lösungsvermittelnde Effekt kaum, wie die Lösungskurve des Dexamethasons in Gegenwart von Natriummandelat zeigt (Abb. 23). Für dieses Zwei-Komponenten-System wurden die Q-Werte in der gleichen Größenordnung wie die für die Natriumsalze von 2-Hydroxy- bzw. 4-Hydroxyphenylelessigsäure beobachtet (Tab. 6). Dagegen übt das Natrium Salz der Zimtsäure einen stärkeren Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons aus. Die Lösungskurve zeigt ab der 0.4 M Konzentration einen starken Anstieg (Abb. 22). Der hydrotrope Effekt liegt bei der 0.5 M Konzentration in der Größenordnung des Natrium-salicylats (Tab. 6). Dies wird verständlich durch die unterschiedliche Größe der durch Mesomerie stabilisierten Dipole der drei Anionen.

Tab. 6- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze einiger aromatischer Carbonsäuren bei 20°C.

Natriumsalz	Q für				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5 M
Phenyllessigsäure	1.0	1.1	1.2	1.3	1.7
2-OH-Phenyllessigsäure	1.1	1.3	1.4	1.6	1.8
4-OH-Phenyllessigsäure	1.1	1.3	1.5	1.8	1.9
4-Methoxyphenyllessigsäure	1.1	1.4	1.7	2.1	2.7
Homoveratrumsäure	1.3	1.7	2.2	3.0	3.7
Zimtsäure	1.4	1.8	2.2	2.5	4.8
Mandelsäure	1.0	---	1.2	---	1.9

Über die zwischen den Lösungspartnern wirksam werdenden Bindungskräften geben die Elektronenspektren dieser Systeme Hinweise, wie am Beispiel Dexamethason/Natriumsalicylat und Dexamethason/Natriumsalicylamid-O-acetat gezeigt werden konnte. Diese beiden Systeme wurden ausgewählt, da sie sich durch einen höheren hydrotropen Effekt auszeichnen.

Die Extinktion einer 0.08 mM wäßrigen Dexamethason-Lösung bei 242 nm nimmt in Gegenwart von 0.02 mM Natriumsalicylat um 0.127 Einheiten ab, gleichzeitig tritt eine Verschiebung des Maximums in den kurzwelligen Bereich um 2-3 nm ein (Abb. 33).

Die nach Y O E und J O N E S (69) ermittelten ΔE -Werte für eine 0.02 mM Dexamethason-Lösung in Gegenwart von 0.0022 - 0.046 mM Natriumsalicylat ergeben als Funktion des Molenbruchs eine Kurve (Abb.27), die langsam ansteigt, bei dem Molenbruch von 0.6 ein Maximum erreicht und zunächst langsam, dann rasch abfällt. Die Kurve ist ähnlich wie für das System

Dexamethason/Natriumbenzoat zu interpretieren. Sie könnte anzeigen, daß das chromophore System des Dexamethasons an der Ausbildung von Komplexen unterschiedlicher Zusammensetzung mit dem Salicylat-Anion beteiligt sein muß.

Wird die Methode nach J O B (70) angewendet, dann ergibt sich, daß die ΔE -Werte als Funktion des Molverhältnisses der beiden Lösungspartner angenähert auf einer ansteigenden Geraden liegen (Abb. 28). Ausgeprägte Wendepunkte sind nicht zu erkennen, die einen Rückschluß auf die Zusammensetzungen des Komplexes gestatten würden.

Die spektroskopischen Daten für das System Dexamethason/Natriumsalicylamid-O-acetat vermitteln ein ähnliches Bild, wie schon für das System Dexamethason/Natriumsalicylat beschrieben wurde. Für eine 0.08 mM wäßrige Dexamethason-Lösung wurde in Gegenwart von 0,02 mM Natriumsalicylamid-O-acetat bei λ_{\max} 242 nm eine Abnahme der Extinktion um 0.185 Einheiten gemessen; gleichzeitig verschiebt sich das Maximum um 2 - 3 nm in den kürzerwelligen Bereich (Abb. 34).

Für das System Dexamethason/Natriumsalicylamid-o-acetat gibt die Methode nach Y O E und J O N E S (69) die in Abb. 29 wiedergegebene Kurve. Für ein Molverhältnis 3:2, bei dem auch in dem System Dexamethason/Natriumsalicylat ein Wendepunkt gefunden wurde, ist für das System Dexamethason/Natriumsalicylat-O-acetat ein Maximum zu erkennen. Dieser Befund legt die Interpretation nahe, daß sich vornehmlich ein Komplex mit dem Molverhältnis 3:2 bei diesen beiden Lösungspartnern bildet.

Die nach J O B (70) für das System Dexamethason/Natriumsalicylamid-O-acetat ermittelte Kurve (Abb. 30) zeigt drei

ausgeprägte Wendepunkte, die eine Zusammensetzung der Komplexe Dexamethason/Natriumsalicylamid-O-acetat von 2:3, 3:2 und 4:1 wahrscheinlich machen könnte.

Für die Annahme, daß sich unterschiedlich zusammengesetzte Komplexe in den Systemen Dexamethason/Natriumsalicylat und Dexamethason/Natriumsalicylamid-O-acetat bilden, spricht auch der nichtgeradlinige Verlauf der Lösungskurve des Dexamethasons in Gegenwart der beiden Lösungsgenossen.

Dampfdruckosmometrische Messungen der bis hierher beschriebenen Systeme Dexamethason/Elektrolyt zeigen jeweils das gleiche Bild, wie es schon für das System Dexamethason/Natriumbenzoat beschrieben wurde (s.S. 25). Während für die Elektrolyt-Lösung bei Abwesenheit von Dexamethason der gleiche Kurvenverlauf gemessen wurde wie für eine KCl-Lösung, tritt in Gegenwart von Dexamethason eine signifikante Abnahme der Teilchenzahl in den Lösungen unterschiedlicher Konzentration auf (Abb. 24-26). Diese Befunde dürften die schon für das System Dexamethason/Natriumbenzoat gemachte Annahme, daß es zur Bildung von Assoziaten zwischen Dexamethason und den Elektrolyten kommt, weiter stützen.

Während der Einfluß des Natriumsalzes der Anthranilsäure bis zu einer 1.0 M Konzentration auf die Wasserlöslichkeit des Corticoids nur geringfügig größer ist als der des Natriumbenzoats, tritt schon in einem niedrigeren Konzentrationsbereich eine wesentliche Steigerung ein, wenn die o-ständige Aminogruppe durch einen Arvl-Rest substituiert ist. Die Lösungskurve des Dexamethasons in Gegenwart der

Natriumsalze der Flufenaminsäure, Mefenaminsäure und Nifluminsäure zeigen einen anderen Verlauf als die in Anwesenheit von z.B. Natriumanthranilat bzw. -nicotinat (Abb. 35). Bis zu einer Konzentration von ca. 0.06 M ist der Einfluß der Natriumsalze dieser drei Säuren gering und annähernd gleich. In Gegenwart steigender Konzentrationen über 0.06 M von Natriumflufenamat zeigt die Lösungskurve den steilsten Anstieg; für eine 0.2 M Lösung dieses Natriumsalzes liegt die Löslichkeit des Dexamethasons 39-mal höher als die in Gegenwart von 0.2 M Natriumanthranilat (Abb. 35). Etwas weniger steil verläuft die Lösungskurve in Gegenwart von Natriummefenamat. Sie erreicht bei einer 0.3 M Konzentration ein Maximum und fällt dann wieder ab; bei einer 0.3 M Konzentration ist der lösungsbeeinflussende Effekt ca. 31-mal größer als der des Natriumanthranilats (Tab. 7). Die geringste Steigung der Lösungskurve wurde in Gegenwart von Natriumniflumamat gemessen. Sie durchläuft ein Maximum bei einer ca. 0.4 M Konzentration dieses Lösungsgenossen. Für diese Konzentration liegt die Löslichkeit des Dexamethasons ungefähr 19-mal höher als die in Gegenwart von Natriumanthranilat (Tab. 7).

Die Lösungskurven des Dexamethasons in Gegenwart dieser drei Elektrolyten legen die Vermutung nahe, daß die ungewöhnlich hohe Steigung ab einer noch relativ niedrigen Konzentration auf die Bildung von Mizellen dieser Lösungsgenossen zurückzuführen ist.

Hierfür sprechen auch die dampfdruckkosmetrischen Messungen; die für die Natriumflufenamat-, Natriummefenamat- und Natriumniflumamat-Lösungen in Abwesenheit von Dexamethason gemessenen

Kurven weichen erheblich von der der KCl-Lösung ab, ein Hinweis, daß für gleiche molare Konzentrationen eine geringere Anzahl von Teilchen in den Lösungen vorliegen muß (Abb. 37). Diese Reduzierung der Teilchenzahl dürfte auf intermolekulare Assoziation, die schließlich zur Mizellenbildung führt, zurückzuführen sein. Die für Lösungen dieser Elektrolyte in Gegenwart von Dexamethason gemessenen dampfdruckkosmetrischen Werte ergeben Kurven, die sich fast mit denen, die für die reinen Elektrolyt-Lösungen gefunden wurden, decken (Abb. 37). Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, daß das Dexamethason weitgehend in bzw. an den Mizellen absorptiv gebunden ist.

Tab. 7- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze von Flufenaminsäure, Mefenaminsäure und Nifluminsäure bei 20°

Natriumsalz	Q für				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5 M
Flufenaminsäure	10.7	50.5			
Mefenaminsäure	5.8	25.1	49.0	37.5	
Nifluminsäure	3.1	7.1	18.9	40.7	41.0

Durch Mizellbildung dürfte auch die Beeinflussung der Löslichkeit des Dexamethasons in Anwesenheit von Natriumsalzen aliphatischer Carbonsäuren bedingt sein, wie am Beispiel des Natriumcaprats gezeigt werden konnte (Abb. 36). Die Lösungskurve zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die in Gegenwart der Natriumsalze der Fenaminsäure gemessene. Bei

der kritischen Mizellenkonzentration (CMC), die für das Natriumsalz der Caprinsäure bei 0.1 M liegt, nimmt die Löslichkeit des Dexamethasons sehr rasch zu; über einer 0.4 M Konzentration nimmt der lösungsvermittelnde Effekt wieder ab. Dampfdruckosmometrische Messungen an diesem System vermitteln das gleiche Bild, wie es schon für das System Dexamethason/Natriumfenamat beschrieben wurde. In Gegenwart und bei Abwesenheit von Dexamethason wurde die gleiche Kurve gemessen, die sehr erheblich von der der KCl-Lösung abweicht. (Abb. 37).

Kürzerkettige aliphatische Carbonsäuren üben als Natriumsalz in niedrigen Konzentrationen einen Aussalzeffekt auf das Steroid aus; in Gegenwart des Natriumcaprylats steigt die Löslichkeit des Dexamethasons ab einer 0.2 M Konzentration langsam an; sobald die kritische Mizellenkonzentration von 0.4 M überschritten ist, nimmt die Steigung der Lösungskurve rasch zu (Abb. 36). Aus der dampfdruckosmometrischen Messung ist zu erkennen, daß ab einer 0.3 M Konzentration eine Aggregation der Caprylat-Ionen eintritt. In Gegenwart von Dexamethason liegen die dampfdruckosmometrischen Meßdaten unter denen für die reine Caprylat Lösung bzw. die KCl-Lösung gemessenen, ein Hinweis, daß es bei Konzentrationen unter der CMC zur Bildung von Assoziaten zwischen Dexamethason und Natriumcaprylat kommt (Abb. 37).

Der geringe Aussalzeffekt des Natriumcapronats ist bis zu 0.3 M Konzentration feststellbar; bis zu einer 0.5 M Konzentration ist eine Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons nicht zu beobachten (Abb. 36). Offenbar wird

der Aussalzeffekt durch beginnende Mizellenbildung kompensiert. Aus den dampfdruckkosmetrischen Messungen ist zu erkennen, daß die Lösungen des Natriumcapronats bei Abwesenheit und in Gegenwart von Dexamethason bis zu einer 0,3 M Konzentration keine Unterschiede aufweisen (Abb. 37). Bei einer Zunahme der Konzentration des Natriumcapronats tritt in Gegenwart von Dexamethason eine geringfügige Abnahme der Teilchenzahl ein, ein Hinweis, daß bei dieser Konzentration, für die keine Beeinflussung der Löslichkeit des Corticoids gemessen wurde, ein Teil der Natriumcapronat-Teilchen schon zu Mizellen zusammengewachsen sind. Das Dexamethason begünstigt die Mizellenbildung des Natriumcapronats bei einer Konzentration, die niedriger ist als die CMC.

Die Natriumsalze kurzkettiger aliphatischer Dicarbonsäuren üben einen Aussalzeffekt auf die Löslichkeit des Dexamethasons in einem Konzentrationsbereich bis 0,5 M aus, wie am Beispiel des Natriummalonats und des Natriumsuccinats gemessen wurde (Abb. 36). Für die 0,5 M Konzentration des Natriumsuccinats bzw. Natriummalonats beträgt der Q-Wert 0,6 (Tab. 8).

Tab. 8- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart der Natriumsalze aliphatischer Monocarbonsäuren, der Bernsteinsäure und der Malonsäure bei 20°C.

Natriumsalz	Q für				
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5 M
Capronsäure	0.9	0.9	0.9	1.0	1.1
Caprylsäure	0.9	1.1	1.1	1.3	2.3
Caprinsäure	2.3	31.2	37.9	40.7	39.2
Bernsteinsäure	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6
Malonsäure	1.0	0.8	0.7	0.6	0.6

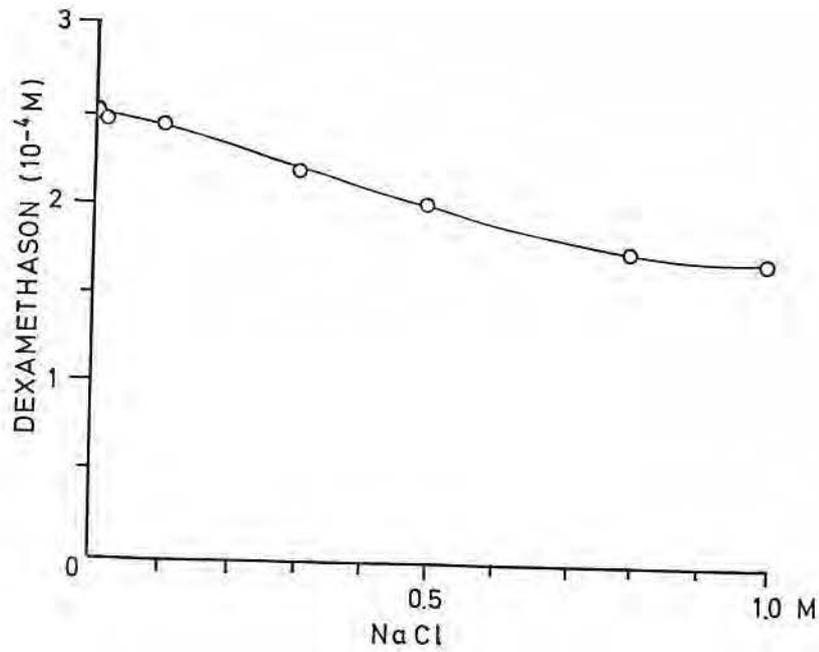


Abb. 12 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumchlorid bei 20°C.

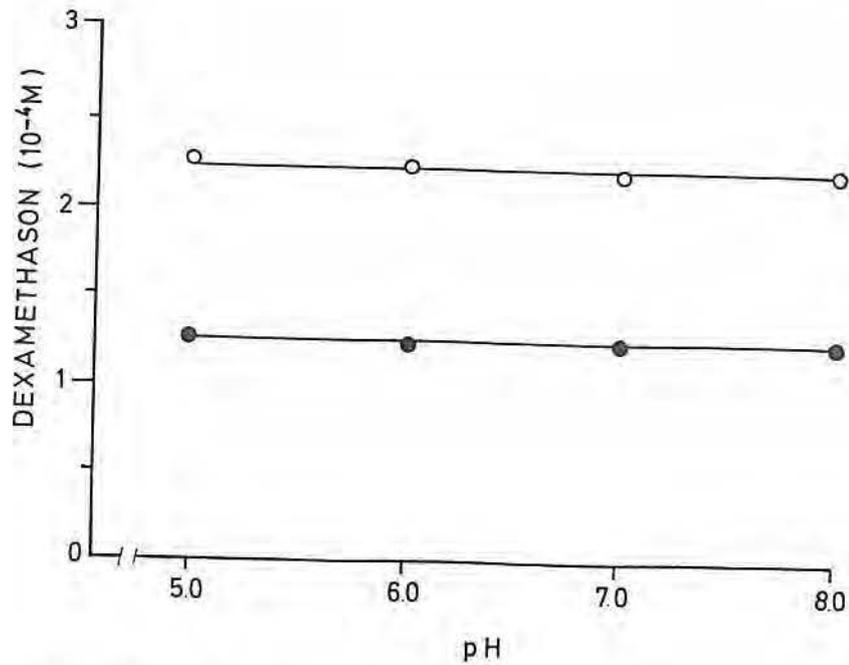


Abb. 13 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch zwei verschiedene Phosphatpuffer-Konzentrationen bei 20°C. 0.067 M (O), 0.67 M (●).

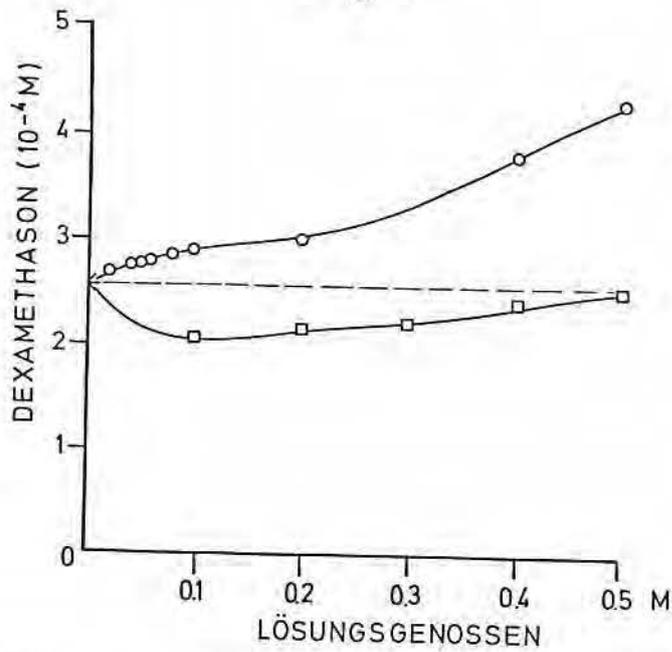


Abb. 14 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze der Benzoesäure (O) und der Cyclohexancarbonsäure (□) bei 20°C .

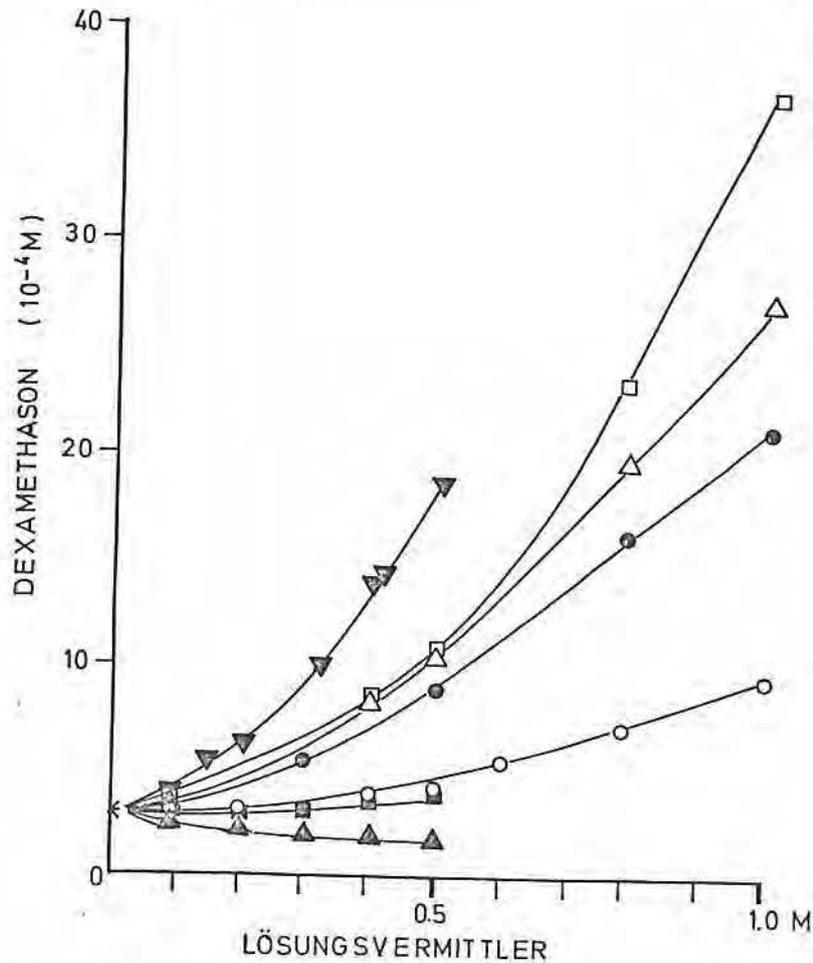


Abb. 15 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C durch die Natriumsalze der Benzoesäure (O), Salicylsäure (□), 3-Hydroxybenzoesäure (Δ), 4-Hydroxybenzoesäure (●), Gentisinsäure (▼), Phthalsäure (▲) und Terephthalsäure (■).

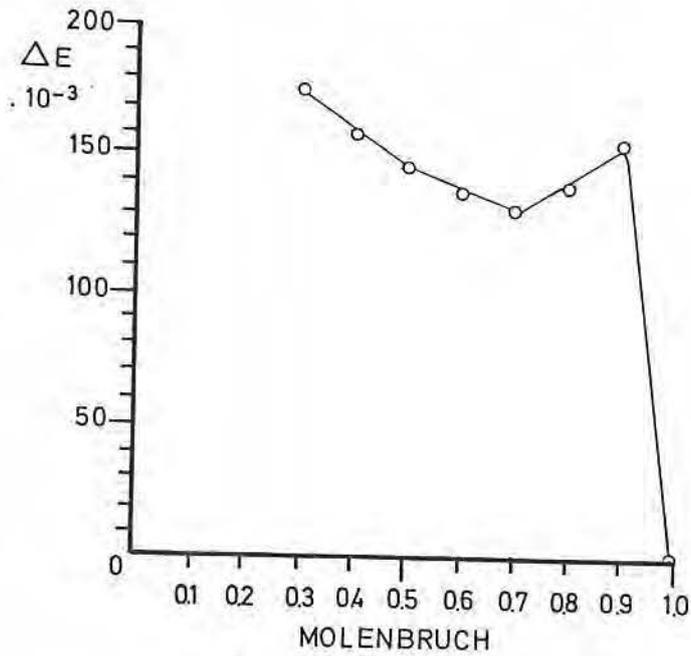


Abb. 16 - ΔE nach Y O E und J O N E S ermittelt als Funktion des Molenbruchs für das System Dexamethason-Natriumbenzoat.

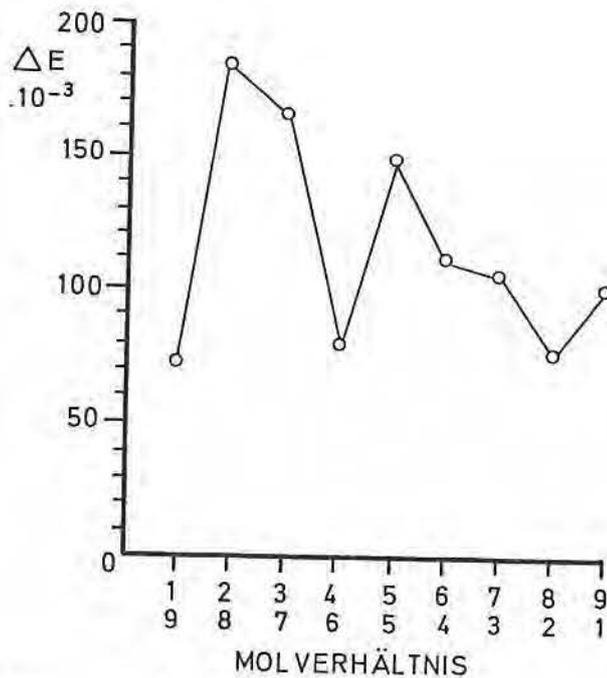


Abb. 17 - ΔE nach J O B als Funktion des kontinuierlich veränderten Molverhältnisses Dexamethason-Natriumbenzoat.

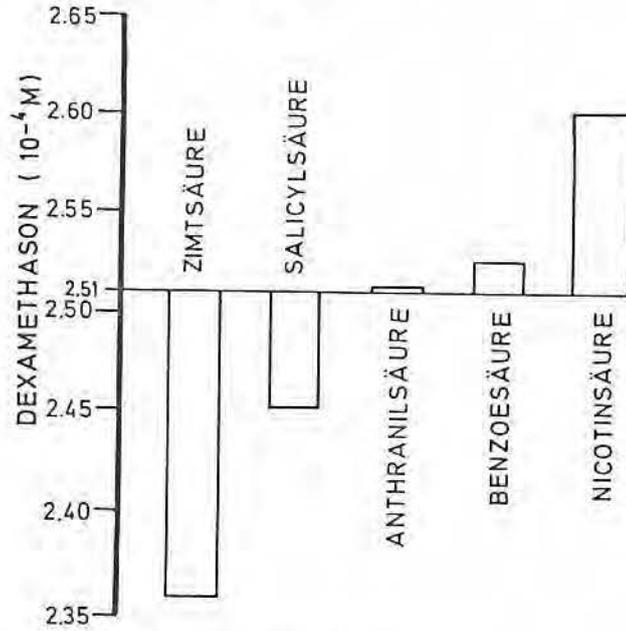


Abb. 18 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch aromatische Carbonsäuren bei 20°C.

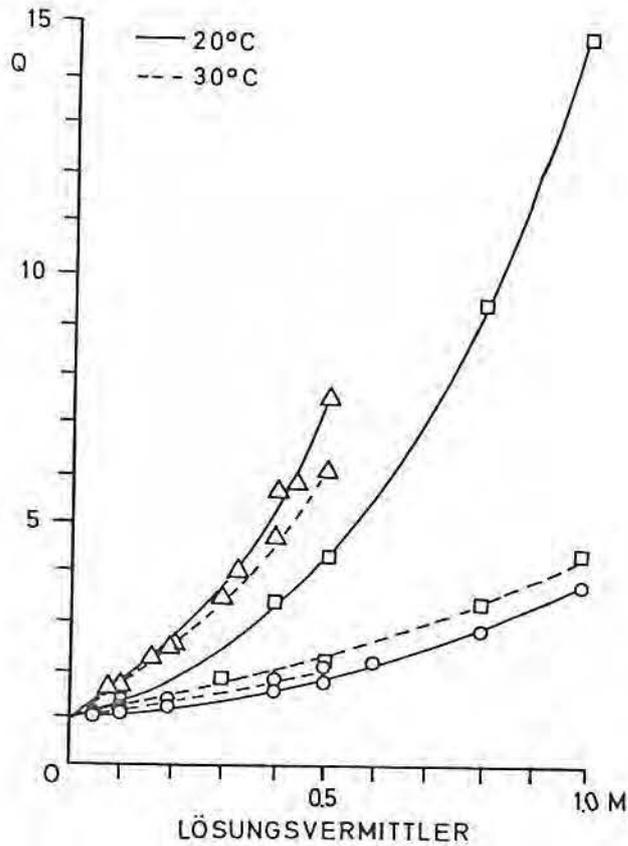


Abb. 19 - Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason mit der Temperatur in Gegenwart der Natriumsalze der Benzoessäure (O), Salicylsäure (□) und Gentisinsäure (Δ).

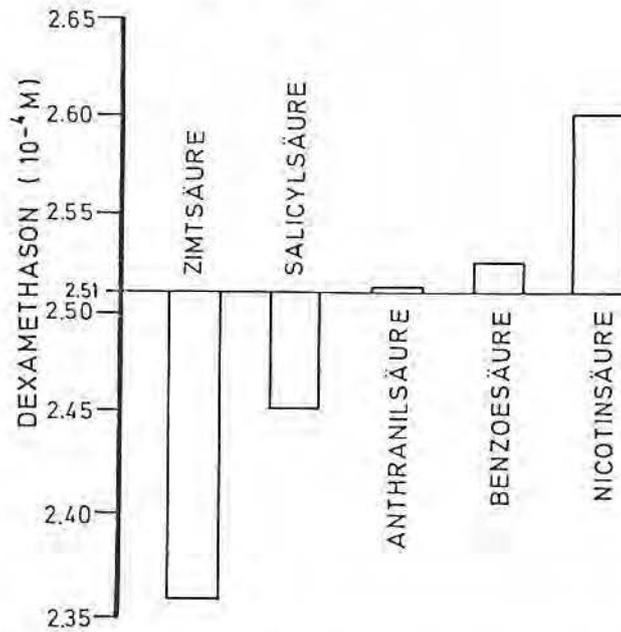


Abb. 18 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch aromatische Carbonsäuren bei 20°C.

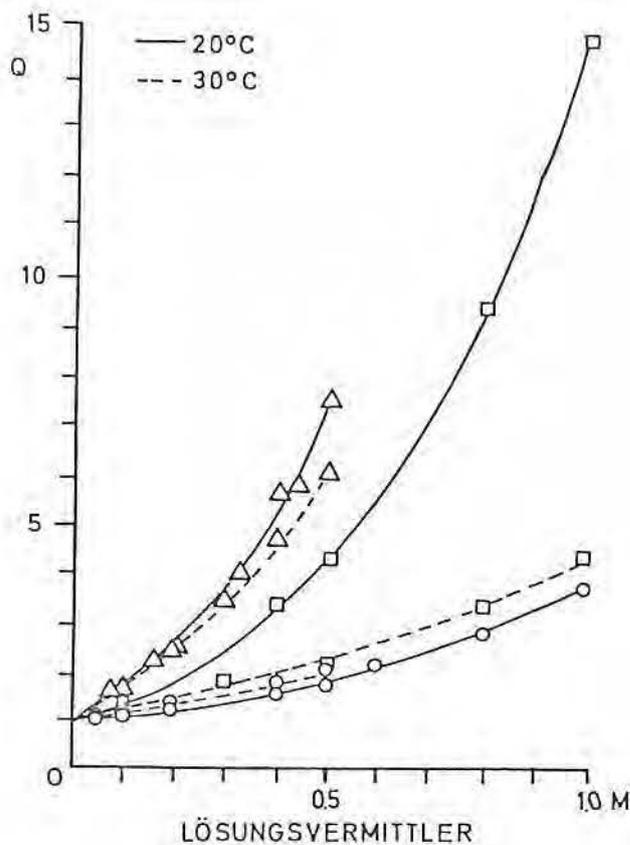


Abb. 19 - Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason mit der Temperatur in Gegenwart der Natriumsalze der Benzoessäure (O), Salicylsäure (□) und Gentisinsäure (Δ).

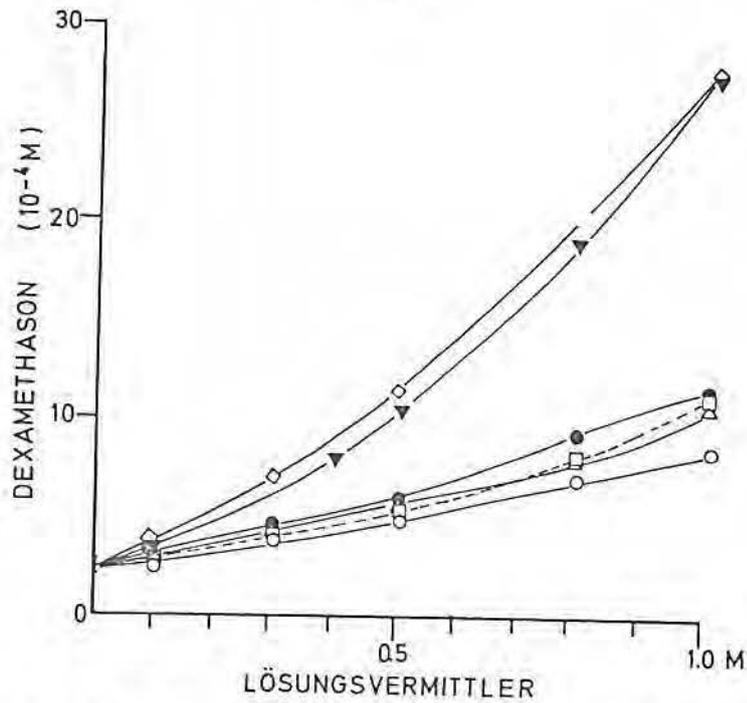


Abb. 20 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethason durch die Natriumsalze der Nicotinsäure (O), Anthranilsäure (□), 3-Aminobenzoesäure (Δ), 4-Aminobenzoesäure (●), 4-Aminosalicylsäure (▼) und Salicylamid-O-essigsäure (◇) bei 20°C.

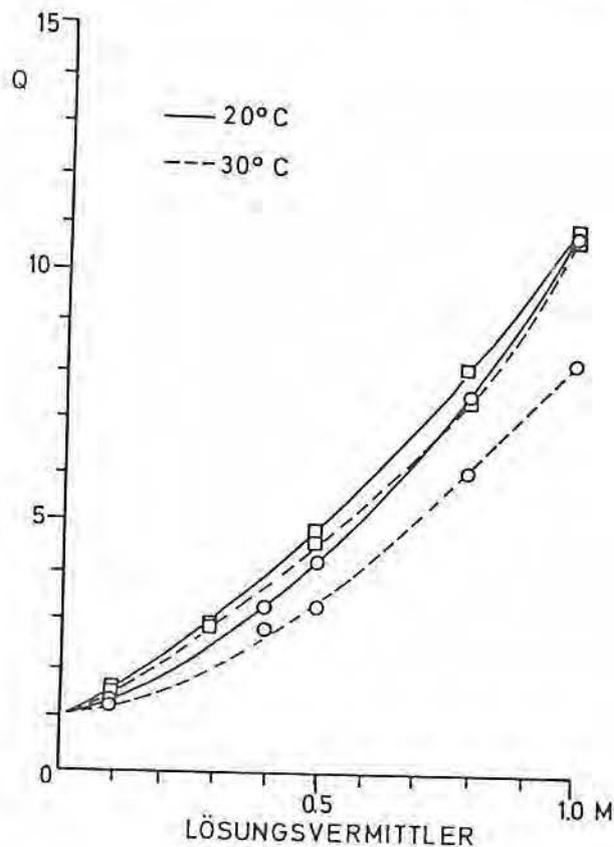


Abb. 21 - Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason mit der Temperatur in Gegenwart der Natriumsalze der 4-Aminosalicylsäure (O) und Salicylamid-O-essigsäure (□).

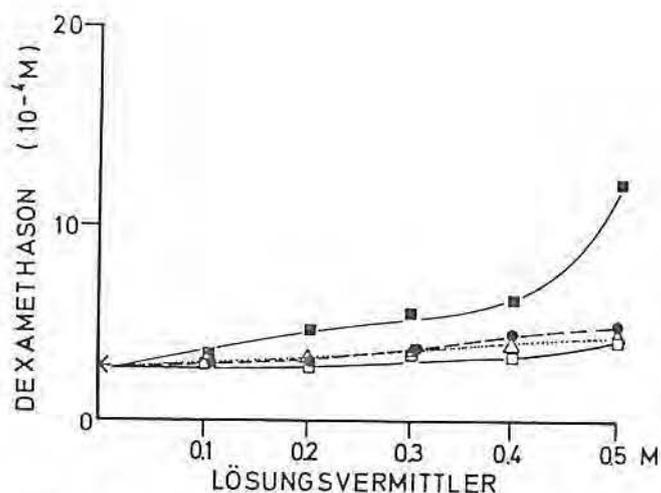


Abb. 22 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze der Phenylacetic acid (□), 2-Hydroxyphenylacetic acid (△), 4-Hydroxyphenylacetic acid (●) und Zimtsäure (■) bei 20°C.

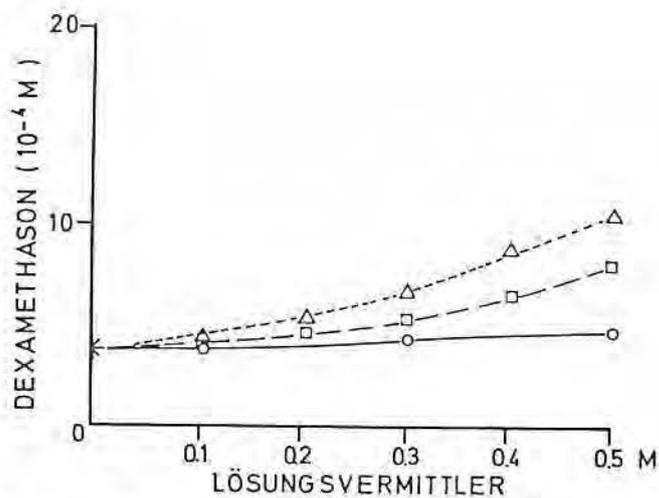


Abb. 23 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze der 4-Methoxyphenylacetic acid (□), Homoveratric acid (△) und Mandelic acid (○) bei 20°C.

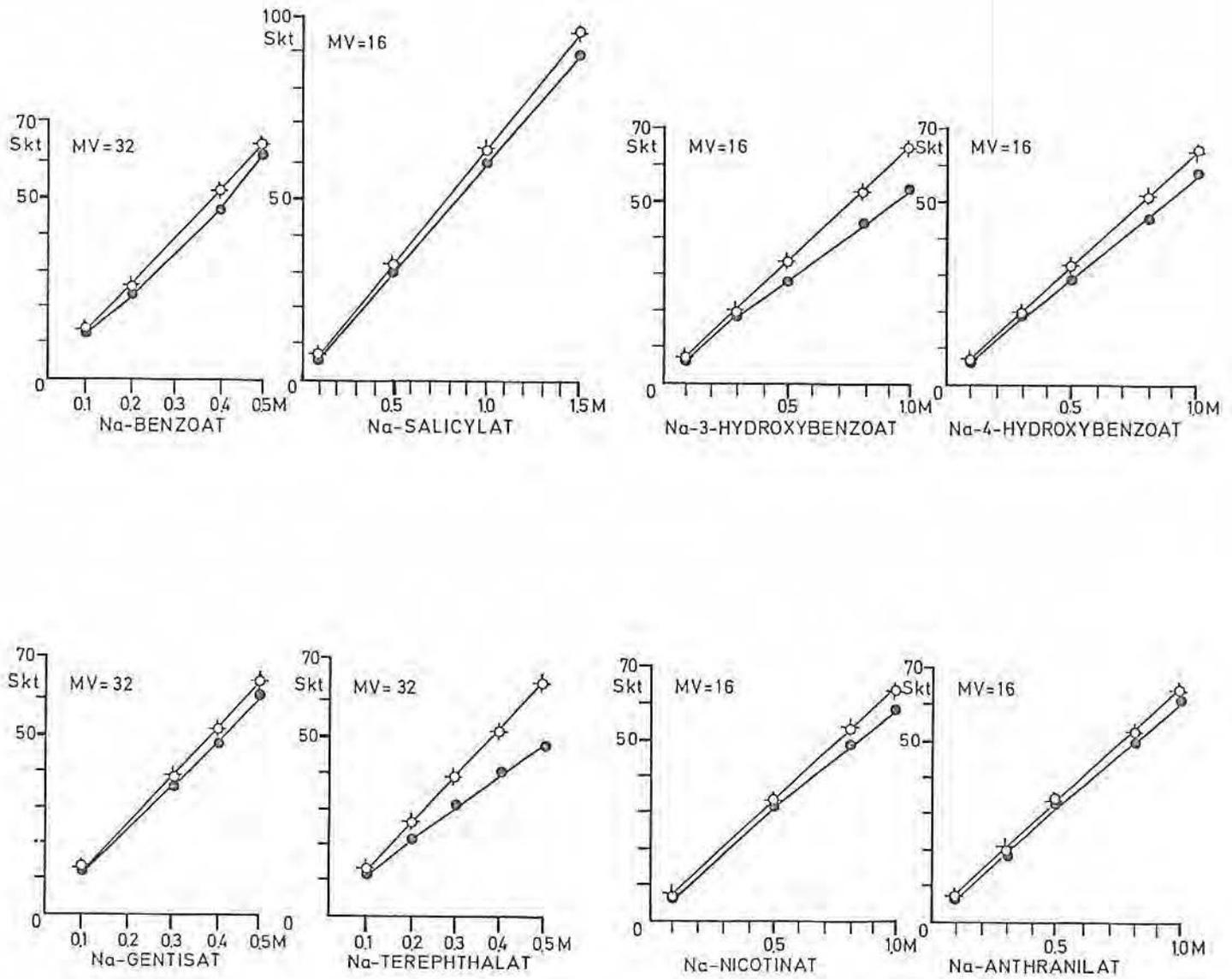


Abb. 24 - Dampfdruckosmometrische Messungen der wäßrigen Lösungen von Lösungsvermittlern bei Abwesenheit (o) und bei Anwesenheit (●) von Dexamethason. KCl-Lösung (+).

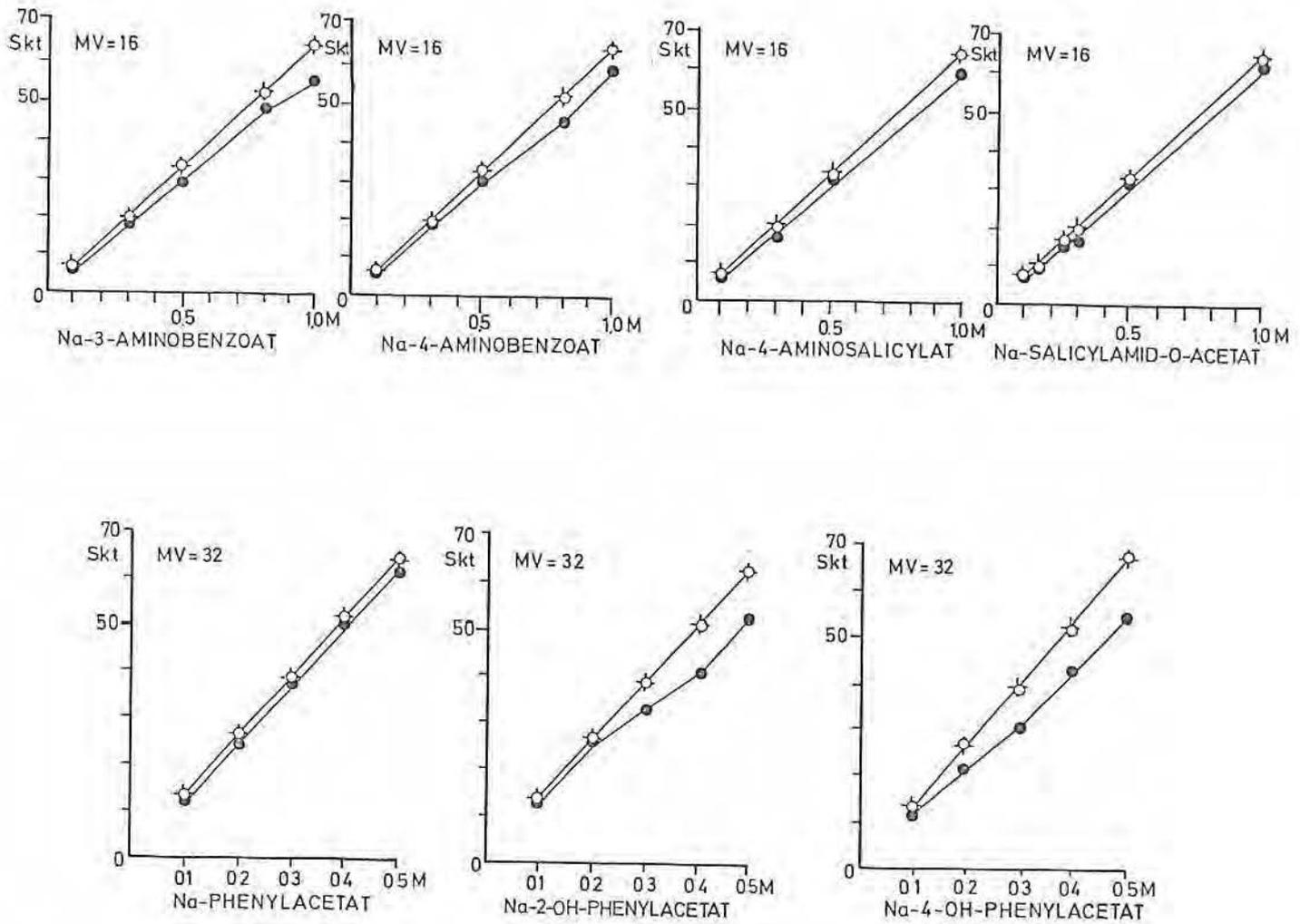


Abb. 25 - Dampfdruckosmometrische Messungen der wäßrigen Lösungen von Lösungsvermittlern bei Abwesenheit (o) und bei Anwesenheit (●) von Dexamethason. KCl-Lösung (+).

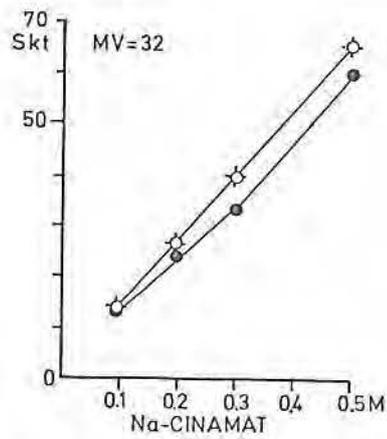
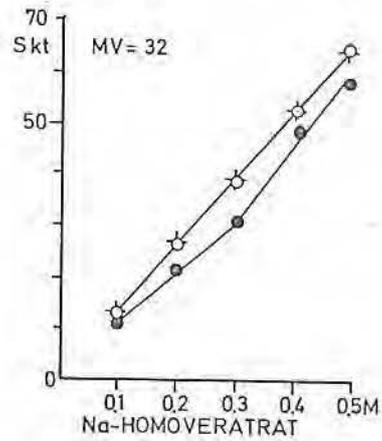
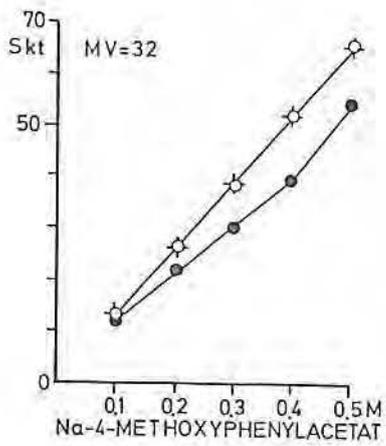


Abb. 26 - Dampfdruckosmometrische Messungen der wäßrigen Lösungen von Lösungsvermittlern bei Abwesenheit (o) und bei Anwesenheit (●) von Dexamethason. KCl-Lösung (+).

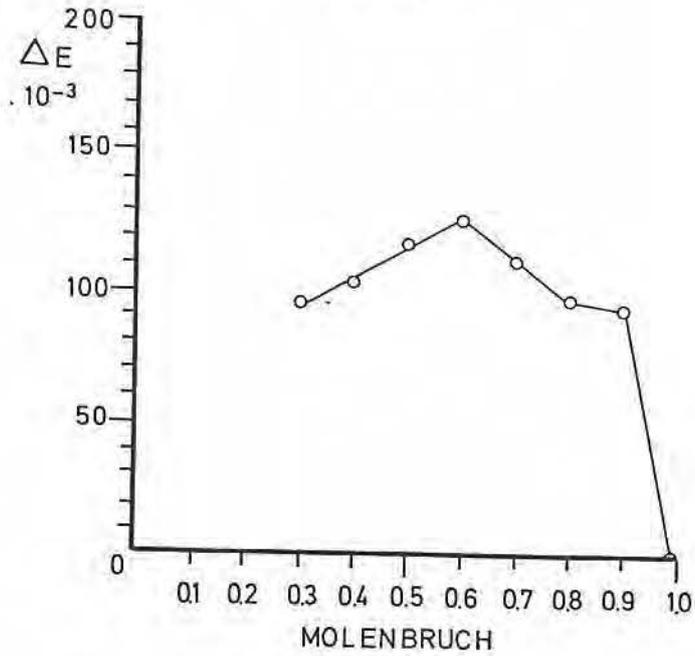


Abb. 27 - ΔE nach Y O E und J O N E S ermittelt als Funktion des Molenbruchs für das System Dexamethason-Natriumsalicylat.

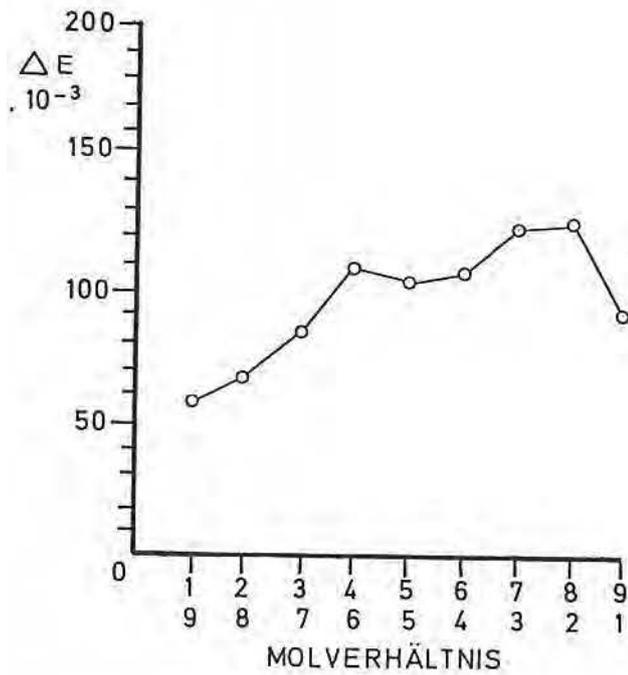


Abb. 28 - ΔE nach J O B als Funktion des kontinuierlich veränderten Molverhältnisses Dexamethason-Natriumsalicylat.

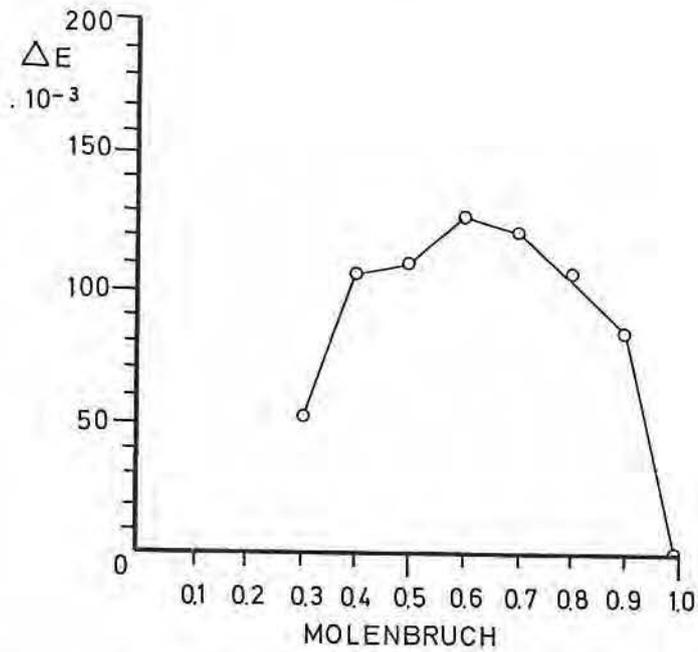


Abb. 29 - ΔE nach Y O E und J O N E S ermittelt als Funktion des Molenbruchs für das System Dexamethason-Natriumsalicylamid-O-acetat.

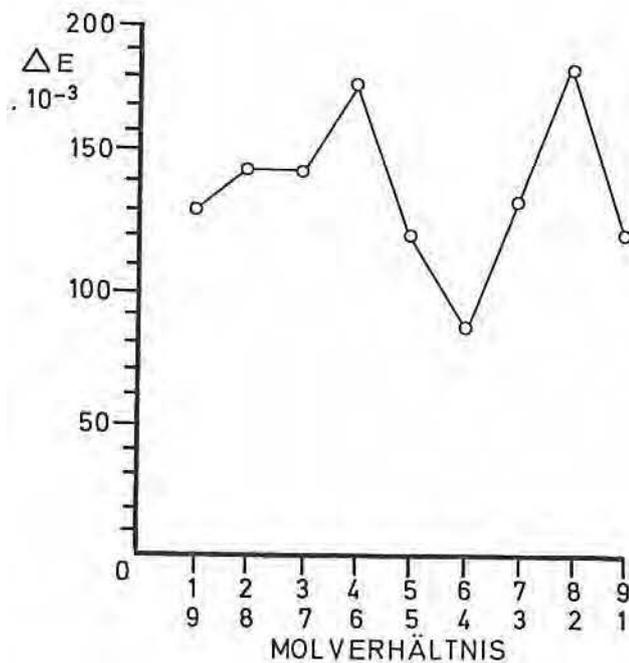


Abb. 30 - ΔE nach J O B als Funktion des kontinuierlich veränderten Molverhältnisses Dexamethason-Natriumsalicylamid-O-acetat.

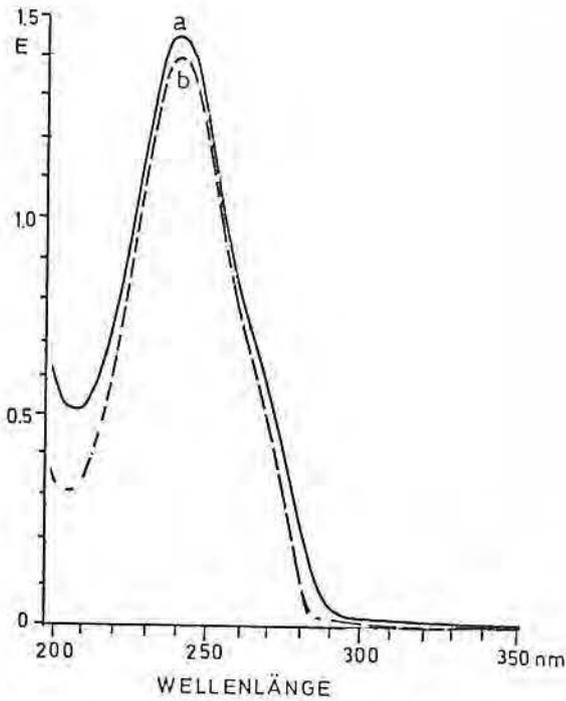


Abb. 31 - Das UV-Spektrum einer 0.08 mM Dexamethason-Lösung in Wasser bei Abwesenheit (a) und bei Anwesenheit (b) von 0.02 mM Natriumbenzoat.

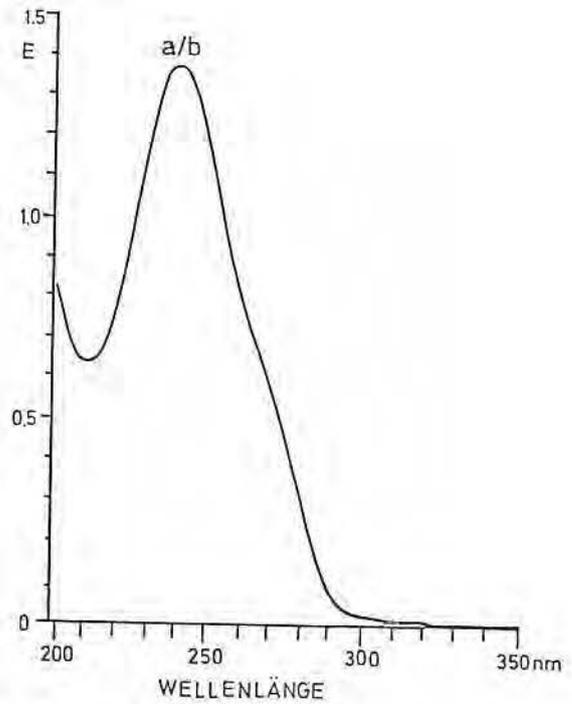


Abb. 32 - Das UV-Spektrum einer 0.08 mM Dexamethason-Lösung in Wasser bei Abwesenheit (a) und bei Anwesenheit (b) von 0.02 mM NaOH.

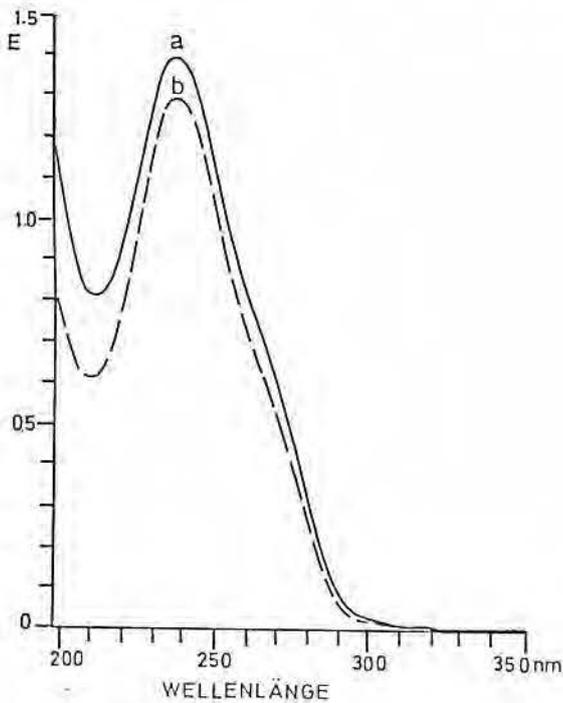


Abb. 33 - Das UV-Spektrum einer 0.08 mM Dexamethason-Lösung in Wasser bei Abwesenheit (a) und bei Anwesenheit (b) von 0.02 mM Natriumsalicylat.

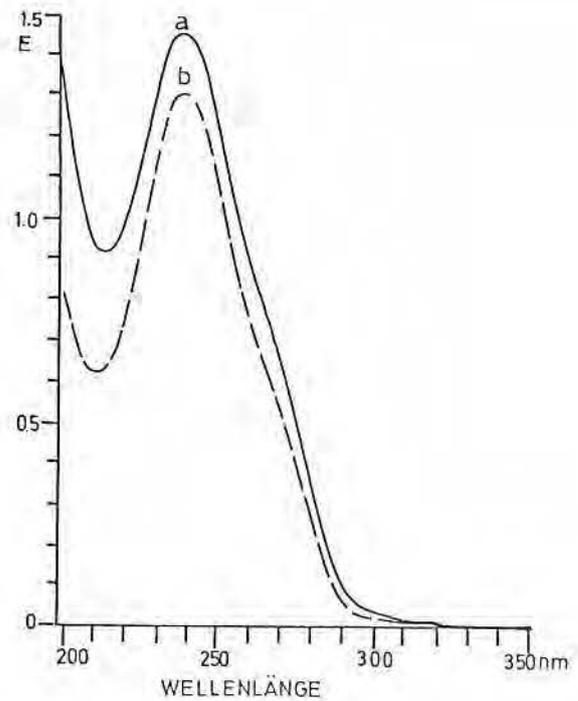


Abb. 34 - Das UV-Spektrum einer 0.08 mM Dexamethason-Lösung in Wasser bei Abwesenheit (a) und bei Anwesenheit (b) von 0.02 mM Natriumsalicylamid-O-acetat.

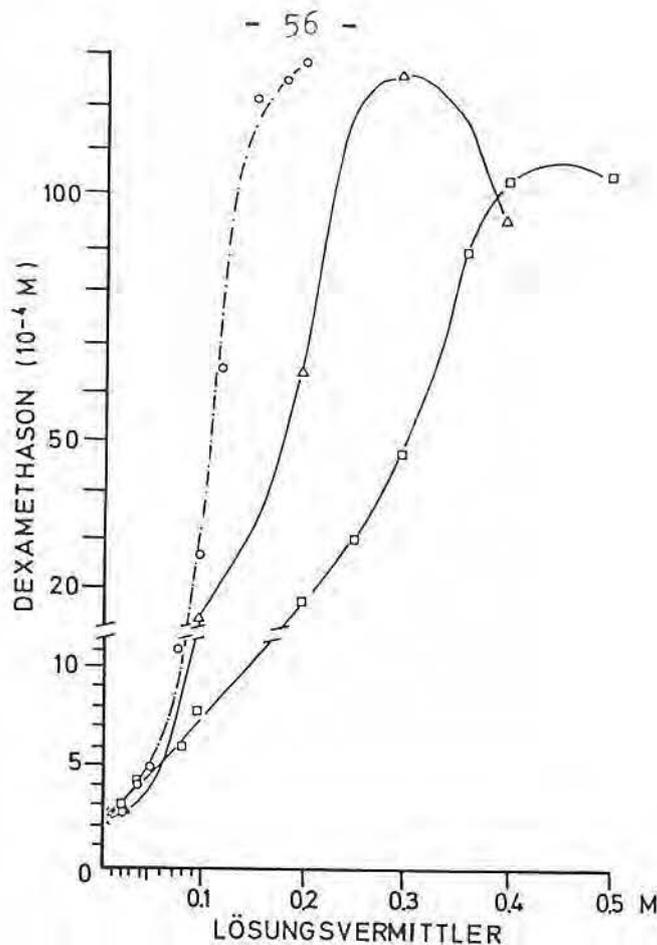


Abb. 35 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze der Flu-fenaminate (O), Mefenaminate (Δ) und Nifluminate (□) bei 20°C.

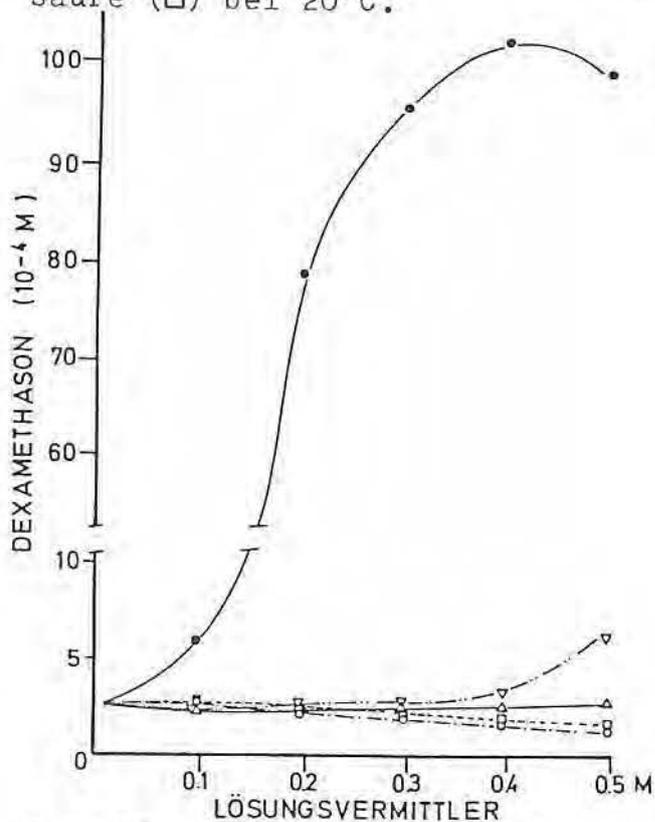


Abb. 36 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze der Caprinsäure (●), Caprylsäure (∇), Capronsäure (Δ), Bernsteinsäure (O) und Malonsäure (□) bei 20°C.

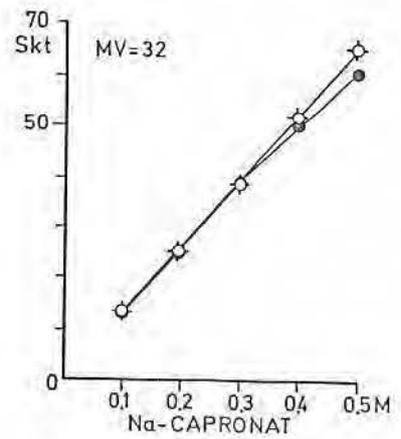
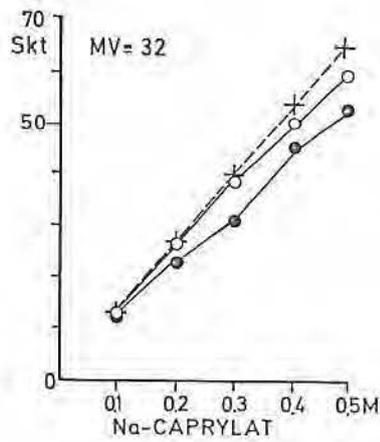
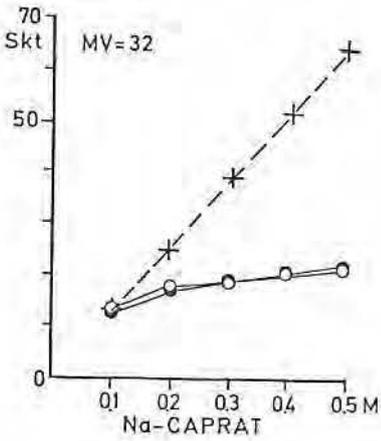
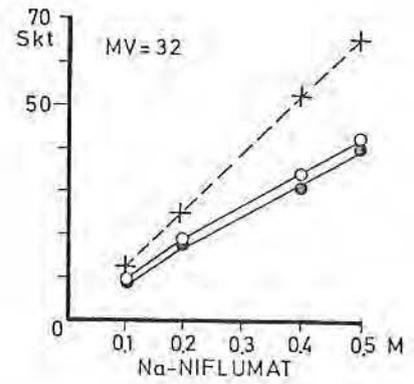
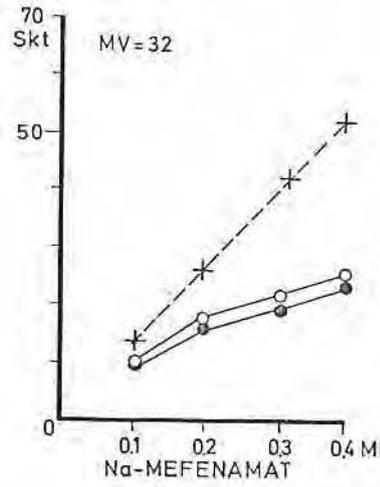
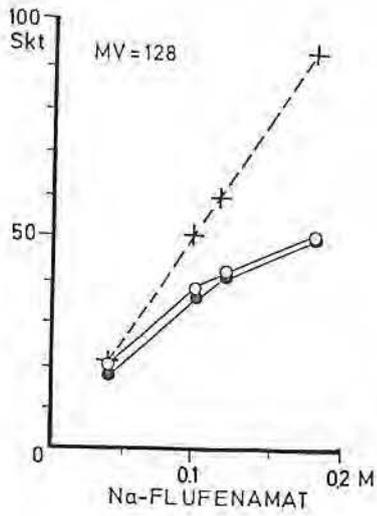


Abb. 37 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen von Lösungsvermittlern bei Abwesenheit (O) und bei Anwesenheit (●) von Dexamethason. KCl-Lösung (+).

2.4. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze von Pyrazolidindion- bzw. Pyrazolin-5-on-Derivaten und das Salzsäuresalz des Nicopyrons⁺.

Ende der 40iger Jahre wurde Phenylbutazon-Natrium als Lösungsvermittler für Aminophenazon erkannt (74, 75, 76) und unter dem Warenzeichen Irgapyrin ein Arzneimittel aus diesen beiden Wirkstoffen, das auch parenteral appliziert werden konnte, in den Handel gebracht. Der Umstand, daß Phenylbutazon auch eine antiphlogistische Wirkung besitzt, hat zu seiner vielfältigen therapeutischen Anwendung allein und zusammen mit Aminophenazon geführt. Es wurde bald erkannt, daß die Hydrotropie des Phenylbutazons nicht strukturspezifisch ist; auch andere 3,5-Pyrazolidindione besitzen lösungsvermittelnde Eigenschaften, und zwar nicht nur gegenüber Aminophenazon, sondern auch gegenüber anderen schwer löslichen Verbindungen wie Chinin, Purinderivate (insbesondere Coffein), Antibiotica (Chloramphenicol), Salicylsäure-Derivate (Acetylsalicylsäure) und Malariamittel, wie Mepacrin oder Pamaquin (77).

Unbekannt ist bisher der Einfluß des Phenylbutazon-Natriums auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons. Mit steigenden Konzentrationen dieses Lösungsvermittlers nimmt die Löslichkeit des Corticoids rasch zu; die nichtgeradlinige Lösungskurve besitzt eine sehr hohe Steigung (Abb. 38); für die

⁺ N-[[[(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-pyrazolin-4-yl) amino]acetyl]-3-pyridincarboxamid

0.4 M Lösung beträgt der Q-Wert für Dexamethason 13.8 (Tab. 9), d.h. die Löslichkeit des Steroids in Gegenwart von diesem Natriumenolat ist wesentlich höher als z.B. in Gegenwart von Natriumbenzoat bzw. Natriumsalicylat.

Bei den pH-Werten der Lösungen des Phenylbutazon-Natriums von 7.6 bis 8.4 ist das Dexamethason stabil, es läßt sich neben diesen Lösungsgenossen durch HPLC-Analyse quantitativ bestimmen (Abb. 39).

Dampfdruckosmometrische Messungen vermitteln auch für dieses System das gleiche Bild wie in Anwesenheit von z.B. Natriumsalicylat; während die Kurve für Phenylbutazon-Natrium sich mit der KCl-Testkurve deckt, d.h. das Phenylbutazon-Natrium liegt weitgehend dissoziiert vor, verläuft die in Gegenwart von Dexamethason, dessen Konzentration sich zu der des Elektrolyten wie $1:10^3$ verhält, gemessene in deutlichem Abstand darunter (Abb. 41); daraus läßt sich schließen, daß die Zahl der Teilchen in der Lösung nicht zu-, sondern in Gegenwart des Corticoids abnimmt. Die Ursache dürfte auf die Bildung von stärker hydratisierten Assoziaten zwischen dem Steroid und dem Lösungsgenossen zurückzuführen sein, die begünstigt wird durch den durch Mesomerie stabilisierten Dipol des Enolat-Anions und die beiden N-ständigen Phenylringe. Es kommt zur Ausbildung von Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexen mit den lokalen Dipolen des Dexamethason-Moleküls bzw. zu einer hydrophoben Wechselwirkung mit den lipophilen Teilstrukturen des Dexamethasons. Der planare Ring des Pyrazolidindion-Anions dürfte die Bildung bzw. Stabilität der Assoziate begünstigen.

Die Extinktion einer 0.08 mM Dexamethason-Lösung bei λ_{\max} 242 nm nimmt in Gegenwart von 0.02 mM Phenylbutazon-Natrium um 0.064 Einheiten ab, eine Verschiebung des Maximums in den kürzerwelligen Bereich konnte nicht an diesem System gemessen werden (Abb. 42).

Die ΔE -Werte, die nach der Methode von Y O E und J O N E S (69) für eine 0.02 mM Dexamethason-Lösung in Gegenwart 0.0022 - 0.046 mM Phenylbutazon-Natrium ermittelt wurden, ergeben als Funktion des Molenbruchs eine Kurve mit zwei ausgeprägten Wendepunkten, die nahelegt, daß sich in dem System Komplexe unterschiedlicher Zusammensetzung bilden (Abb. 43).

Ein ähnliches Bild vermitteln die nach J O B (70) gemessenen ΔE -Werte als Funktion des kontinuierlich veränderten Molverhältnisses beider Lösungspartner (Abb. 44). Auch diese Kurve zeigt drei Wendepunkte, die eine ähnliche Interpretation nahelegt.

Durch alkalische Hydrolyse läßt sich der Pyrazolidindion-Ring des Phenylbutazons öffnen, es entsteht 2-(2,3-Diphenylcarbazovyl)-hexansaures Natrium (INN = Bumadizon-Natrium) (78, 79). Diese Verbindung hat als Calciumsalz eine gleich große antiphlogistische Wirkung wie das Phenylbutazon (80, 81). Es schien deshalb interessant, den Einfluß des Bumadizon-Anions auf die Löslichkeit des Dexamethasons abzuklären. Das therapeutisch verwendete Calciumsalz dieser Säure besitzt eine geringe Wasserlöslichkeit, sie beträgt $9.91 \cdot 10^{-3} M$ bei $20^{\circ}C$ und übt keinen Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus. Dagegen wird die Löslichkeit des Corticoids in Ge-

genwart des Natriumsalzes dieser Säure erheblich erhöht, die Lösungskurve des Dexamethasons zeigt in Gegenwart von Bumadizon-Natrium einen sehr steilen Verlauf und erinnert an die Lösungskurve des Systems Dexamethason/Natriumcapronat bzw. Dexamethason/Natriumflufenamat (Abb. 38). In 0.1 - 0.4 M Lösungen, die einen pH-Wert von 7.4 - 7.7 aufweisen, liegt der Q-Wert für Dexamethason zwischen 1.2 - 17.7 und damit wesentlich höher als die Q-Werte in Anwesenheit von Natriumbenzoat bzw. Natriumsalicylat, aber auch gegenüber Phenylbutazon-Natrium (Q-Werte 1.8 - 13.4 für die gleichen Konzentrationen) (Tab. 9).

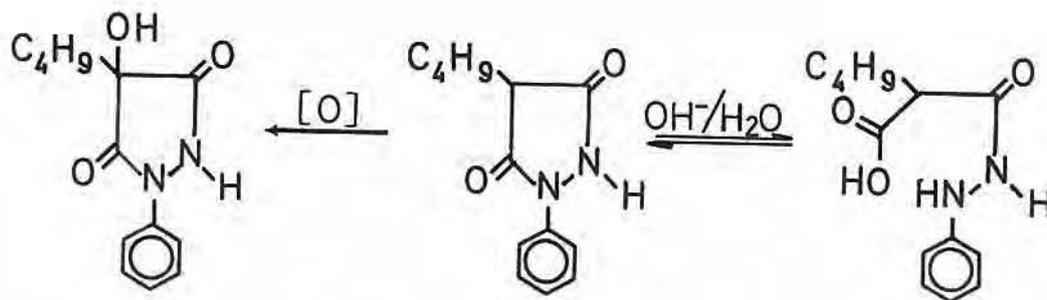
Aus den dampfdruckosmometrischen Messungen ist zu erkennen, daß die Teilchenzahl der Bumadizon-Natrium-Lösung die gleiche ist wie die der KCl-Lösung; der Elektrolyt besitzt offenbar einen ähnlichen Dissoziationsgrad wie die gleich konzentrierte KCl-Lösung. In Gegenwart des Dexamethasons nimmt die Teilchenzahl auch in diesem System ab (Abb. 41). Für die Bildung der Assoziate zwischen Dexamethason und dem Bumadizon-Anion dürften einmal die beiden aromatischen Ringe in ihrer Wechselwirkung mit den lokalen Dipolen verantwortlich sein, darüber hinaus könnte das Säure-Anion in Gegenwart von Dexamethason Di- bzw. Oligomere bilden, die das Steroid absorptiv binden. Der Beitrag dieser promizellaren Strukturen zur Bildung von Dexamethason-Assoziaten könnte das Fehlen des Hetrozyklus ausgleichen.

Die Lösungen Dexamethason/Bumadizon-Natrium sind nach 24-stündigem Schütteln bei 20°C und unter Lichtausschluß stabil. Beide Substanzen lassen sich durch HPLC quantitativ nebeneinander bestimmen (Abb. 40).

Als weiteres Pyrazolidindion-Derivat mit einer entzündungshemmenden und analgetischen Wirkung wurde das Natriumsalz des 4-Butyl-1-phenylpyrazolidin-3,5-dions (INN = Mofebutazon) in diese Versuchsreihe eingesetzt, um seinen Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons abzuklären. In 0.1 bis 0.4 M Konzentration liegt der pH-Wert der Lösungen zwischen 7.1 - 7.5. Die Lösungskurve für Dexamethason in Gegenwart dieses Lösungspartners zeigt eine wesentlich geringere Steigung als die beiden vorstehend diskutierten Lösungskurven (Abb. 38). Aus dem Verlauf der Kurve ist zu erkennen, daß der hydrotrope Einfluß des Mofebutazon-Natriums wesentlich geringer ist als der des Phenylbutazon-Natriums bzw. Bumadizon-Natriums. In einer 0.1 M Konzentration übt das Natriumsalz des Mofebutazons auf die Löslichkeit des Corticoids keinen Einfluß aus, erst bei einer 0.2 M Konzentration macht sich der Einfluß dieses Lösungsgenossen bemerkbar; bei einer 0.4 M Lösung beträgt der Q-Wert 2.9 (Tab. 9). Der hydrotrope Effekt ist demnach größer als der des Natriumbenzoats. Eine Ursache für diese geringere Einflußnahme des Mofebutazon-Anions könnte in dem Fehlen des zweiten aromatischen Rings gesehen werden, da der heterozyklische Ring unter den gegebenen Bedingungen die gleiche Ladungsverteilung aufweisen dürfte wie der des Phenylbutazon-Anions. Diese Aussage wird nicht dadurch relativiert, daß das Mofebutazon-Natrium in wäßriger Lösung nicht stabil ist.

Schon länger bekannt ist, daß diese Substanz in wäßriger Lösung autoxidabel ist (82, 83, 84), es entsteht das 4-Hydroxymofebutazon, und außerdem tritt Hydrolyse des Pyrazolidindion-Rings ein (17); es bildet sich das

2-(3-Phenylcarbazoyl)-hexansäure-Natrium. Auch in den hier verwendeten Lösungen ließen sich durch HPLC-Analyse diese beiden Folgeprodukte des Mofebutazons nachweisen (Abb. 45); ihre Konzentration ändert sich bei gleichem pH mit der Zeit (Abb. 46). Schon kurz nach der Bereitung der Lösung des Mofebutazon-Natriums treten beide Zersetzungsprodukte auf; nach 24 h beträgt der Anteil des 4-Hydroxymofebutazons 13 % und des Hydrolyseprodukts 21 %; nach 21 Tagen ist allein noch das 4-Hydroxymofebutazon in der Lösung enthalten. Diese Befunde legen die Annahme nahe, daß das Hydrolyse-Gleichgewicht zwischen dem Mofebutazon und seiner offenen Form sich laufend nach links verschiebt (s. Formelschema unten), bis das Mofebutazon ausschließlich als 4-Hydroxymofebutazon vorliegt und die Lösung kein Mofebutazon und keine offene Form mehr enthält .



In diesem Zusammenhang schien es interessant, den Einfluß des Natriumsalzes der 2-(3-Phenylcarbazoyl)-hexansäure und des 4-Hydroxymofebutazons auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons abzuklären. Beide Substanzen sind als Natrium-salz in wäßriger Lösung stabil. In 0.1 - 0.4 M Konzentration

übt das Natriumsalz der 2-(3-Phenylcarbazoyle)-hexansäure (Arbeitsbezeichnung = Buprophyd), dessen Lösungen pH-Werte von 7,00 bis 7,13 besitzen, ungefähr den gleichen Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons aus wie das Mofebutazon-Natrium. Die zugehörigen Lösungskurven zeigen den gleichen Verlauf (Abb. 38).

Auch der lösungsvermittelnde Einfluß des 4-Hydroxymofebutazon-Natriums liegt in der gleichen Größenordnung; die Lösungskurve zeigt den gleichen Verlauf wie die in Gegenwart von Mofebutazon-Natrium und Buprophyd-Natrium gemessenen (Abb. 38). Es ist offenbar für die Beeinflussung der Löslichkeit des Dexamethasons ohne Bedeutung, ob das Mofebutazon-Natrium allein oder in einer gleichmolaren Mischung aus Mofebutazon-Natrium, 4-Hydroxymofebutazon-Natrium und Buprophyd-Natrium vorliegt. Der hydrotrope Effekt dieser drei Substanzen gegenüber Dexamethason ist gleichsinnig groß und addiert sich. Bei einem Vergleich der Strukturen drängt sich der Eindruck auf, daß der geringere hydrotrope Effekt von Mofebutazon-Natrium, 4-Hydroxymofebutazon-Natrium und Buprophyd-Natrium, verglichen mit dem des Phenylbutazon-Natriums und Bumadizon-Natriums, vornehmlich durch das Fehlen des zweiten aromatischen Rings bedingt sein muß. Andererseits wurde für Mofebutazon-Natrium, 4-Hydroxymofebutazon-Natrium und Buprophyd-Natrium der fast gleiche hydrotrope Effekt gemessen, damit wird nahegelegt, daß der Heterozyklus ohne Einfluß sein muß, es sei denn, es wird angenommen, daß die undissoziierte Säure (Buprophyd) eine dem geschlossenen Ring ähnliche Anordnung in der Lösung einnimmt bzw. mit dem Pyrazolidindion-Ring im Gleichgewicht

steht. Gegen letztere Annahme sprechen allerdings die Daten der HPLC-Analyse.

Tab. 9- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon bei 20°C.

Lösungsvermittler	Q für			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Phenylbutazon-Natrium	1.8	4.2	8.6	13.8
Bumadizon-Natrium	1.2	5.8	11.2	17.7
Mofebutazon-Natrium	1.0	1.5	1.7	2.9
Buprophyd-Natrium	1.1	1.4	1.9	3.2
4-Hydroxymofebutazon-Natrium	1.0	1.1	---	---

Um die Autoxidation des Mofebutazons zu unterdrücken bzw. zu hemmen, schien es sinnvoll, Antioxidantien den Lösungen zuzusetzen; in Frage kamen Natriumascorbat und Natriumpyrosulfit.

Einer 0.2 M Lösung von Mofebutazon-Natrium, die einen pH-Wert von 7.2 aufwies, wurde 0.05 % Natriumascorbat zugesetzt. Auch in dieser Lösung sind unmittelbar nach ihrer Bereitung das 4-Hydroxymofebutazon und das Hydrolyseprodukt nachweisbar (Abb. 45). Der Anteil des 4-Hydroxymofebutazons bleibt in den ersten 14 Tagen konstant, während der der offenen Form in diesem Zeitraum langsam zunimmt und offenbar im Gleichgewicht mit der geschlossenen Form steht. (Abb. 47). Nach einer Inkubationszeit von 14 Tagen nimmt der Anteil des Oxidationsprodukts rasch zu und die Konzentration der offenen Form und die der Ausgangssubstanz ab. Nach 28 Tagen liegt in

einer mit Natriumascorbat versetzten Mofebutazon-Natrium-Lösung ausschließlich das 4-Hydroxymofebutazon vor.

Wird eine 0,2 M Mofebutazon-Natrium-Lösung bei 20°C und unter Lichtausschluß mit einem Zusatz von 0,05 % Natriumpyrosulfit bereitet, dann lassen sich auch nach kurzer Zeit in dieser Lösung das 4-Hydroxymofebutazon und das Hydrolyseprodukt nachweisen (Abb. 45). Der Anteil des Oxidationsprodukts nimmt langsam, aber stetig innerhalb von 28 Tagen zu; im gleichen Zeitraum nimmt die Konzentration des Mofebutazons in gleichem Umfang langsam ab. Die Konzentration der offenen Form nimmt in den ersten Tagen zu, um dann innerhalb der Versuchszeit praktisch konstant zu bleiben (Abb. 48).

Als Ergebnis dieser Versuchsreihen läßt sich zusammenfassend feststellen, daß durch Zusatz der beiden Antioxidantien die Bildung des Oxidationsprodukts in der wäßrigen Lösung des Mofebutazon-Natriums nicht verhindert werden kann.

Das Oxidationsprodukt des Mofebutazons liegt nicht in dem Ausgangsmaterial vor; es entsteht erst nach der Herstellung der Lösung. Zu diesem Ergebnis führten HPLC-Analysen von methanolischen Mofebutazon-Lösungen, in denen sich erst nach einiger Zeit das Oxidationsprodukt nachweisen ließ. Die Instabilität des Mofebutazons in nichtwäßrigen Lösungsmitteln wie Ethanol und Chloroform ist schon länger bekannt (82, 83).

Aus der Stoffklasse der Pyrazolin-5-on-Derivate wurden in diesen Versuchen auch das gut wasserlösliche Metamizol-Natrium⁺ (INN = Noramidopyrinmethansulfonsaures-Natrium) und das gut

⁺ Handelsname = Novalgin.

wasserlösliche Salzsäuresalz des N-[[[(1,5-Dimethyl-3-oxo-1-phenylpyrazolin-4-yl)amino]acetyl]-3-pyridincarboxamid (INN = Nicopyron pro injectione) einbezogen. Beide Substanzen üben auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons einen Einfluß aus (Abb. 49), der für vergleichbare Konzentrationsbereiche größer ist als der des Natriumbenzoats und gleich dem des Mofebutazon-Natriums bzw. des Buprophyd-Natriums (Tab. 10).

Tab. 10- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason in Gegenwart einiger Pyrazolinon-Derivate bei 20°C.

Lösungsvermittler	Q für			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Noramidopyrinmethansulfonsaures-Natrium	1.1	1.3	1.8	2.4
Nicopyron pro injectione	1.4	1.9	2.4	3.5

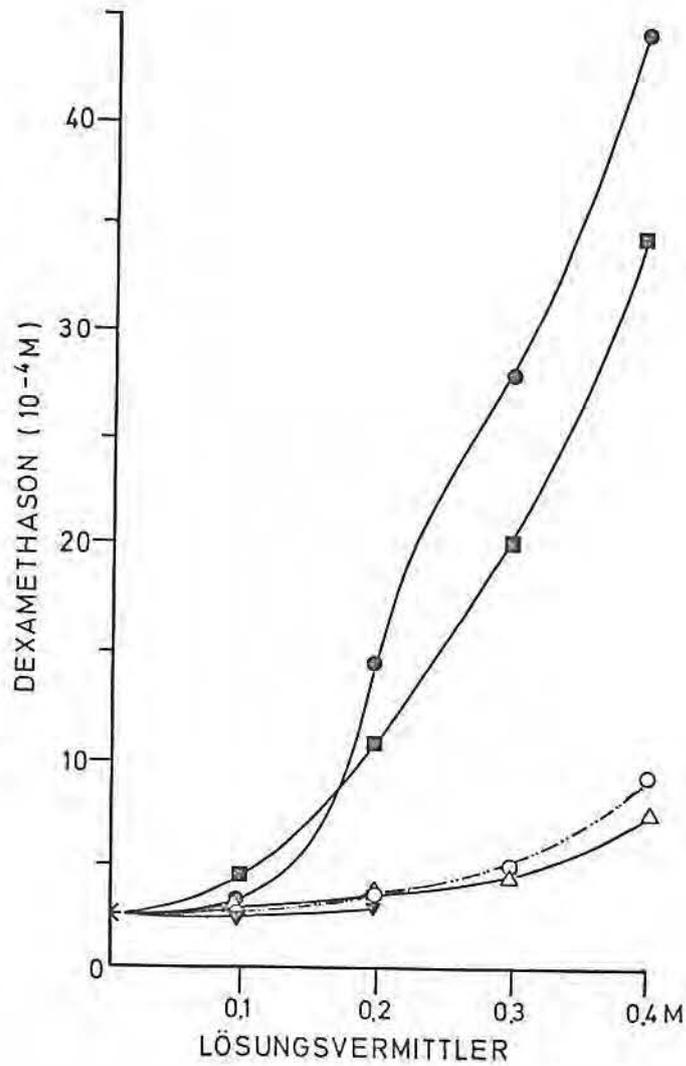


Abb. 38 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch die Natriumsalze von Phenylbutazon (■), Bumadizon (●), Mofebutazon (△), Buprophyd (○) und 4-Hydroxymofebutazon (▼) bei 20°C.

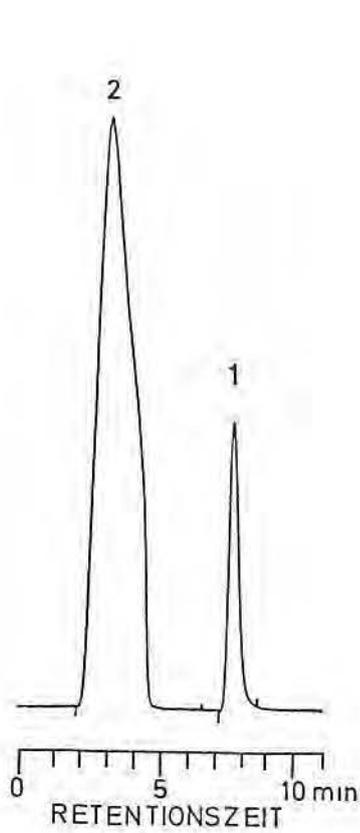


Abb. 39 - Die HPLC-Analyse der wässrigen Lösung von Dexamethason (1) in Gegenwart von Phenylbutazon-Natrium (2); E = 9:11, D = 5.50.

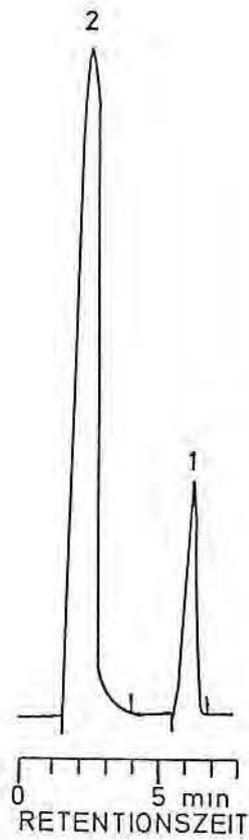


Abb. 40 - Die HPLC-Analyse der wässrigen Lösung von Dexamethason (1) in Gegenwart von Bumadizon-Natrium (2); E = 3:2, D = 3.00.

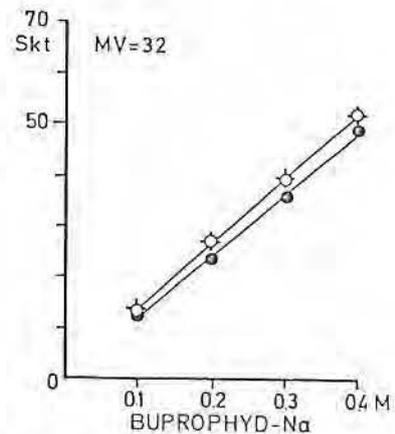
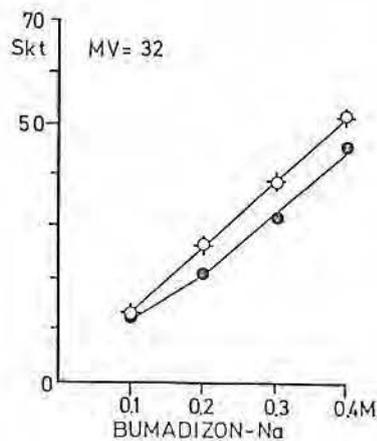
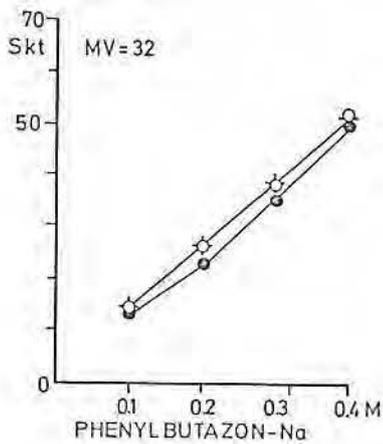


Abb. 41 - Dampfdruckkosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Lösungsvermittlern bei Abwesenheit (O) und bei Anwesenheit (●) von Dexamethason. KCl-Lösung (+).

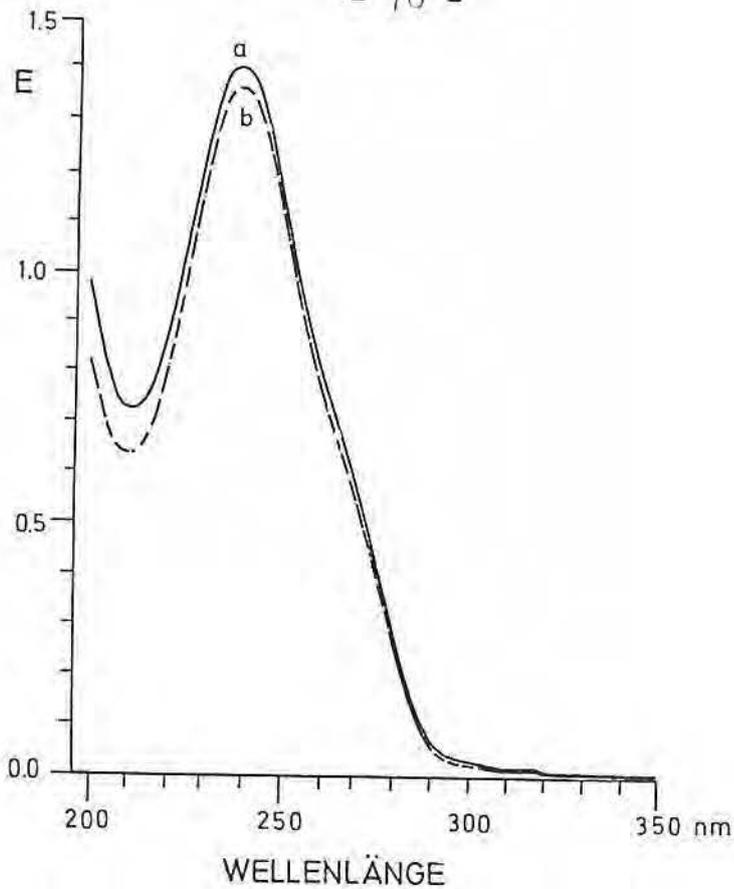


Abb. 42 - Das UV-Spektrum einer 0.08 mM Dexamethasonlösung in Wasser bei Abwesenheit (a) und bei Anwesenheit (b) von 0.02 mM Phenylbutazon-Natrium.

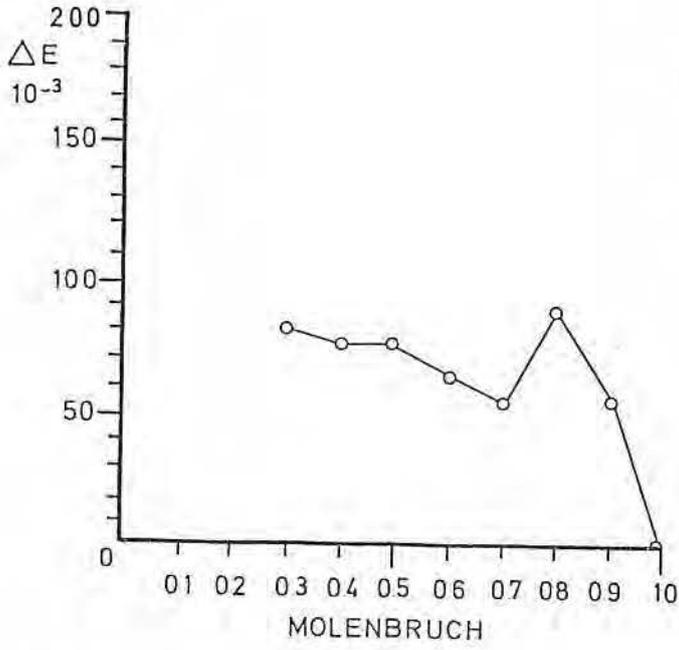


Abb. 43 - ΔE nach Y O E und J O N E S ermittelt als Funktion des Molenbruchs für das System Dexamethason-Phenylbutazon-Natrium.

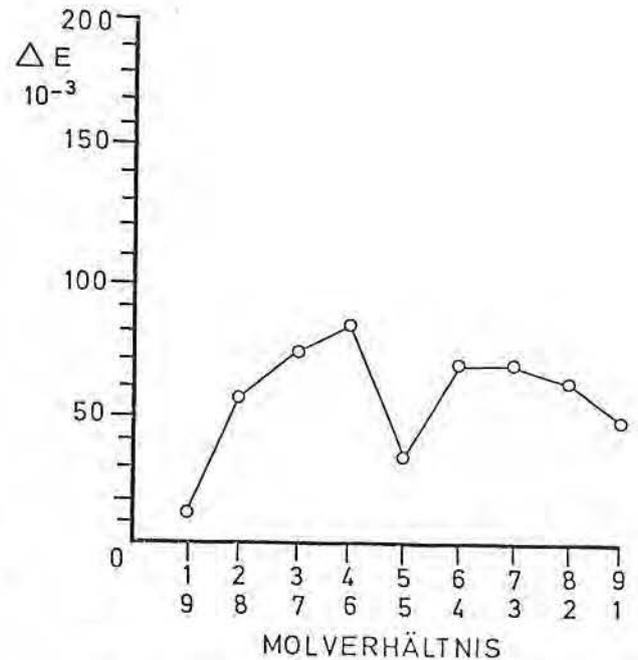


Abb. 44 - ΔE nach J O B als Funktion des kontinuierlich veränderten Molverhältnisses Dexamethason-Phenylbutazon-Natrium.

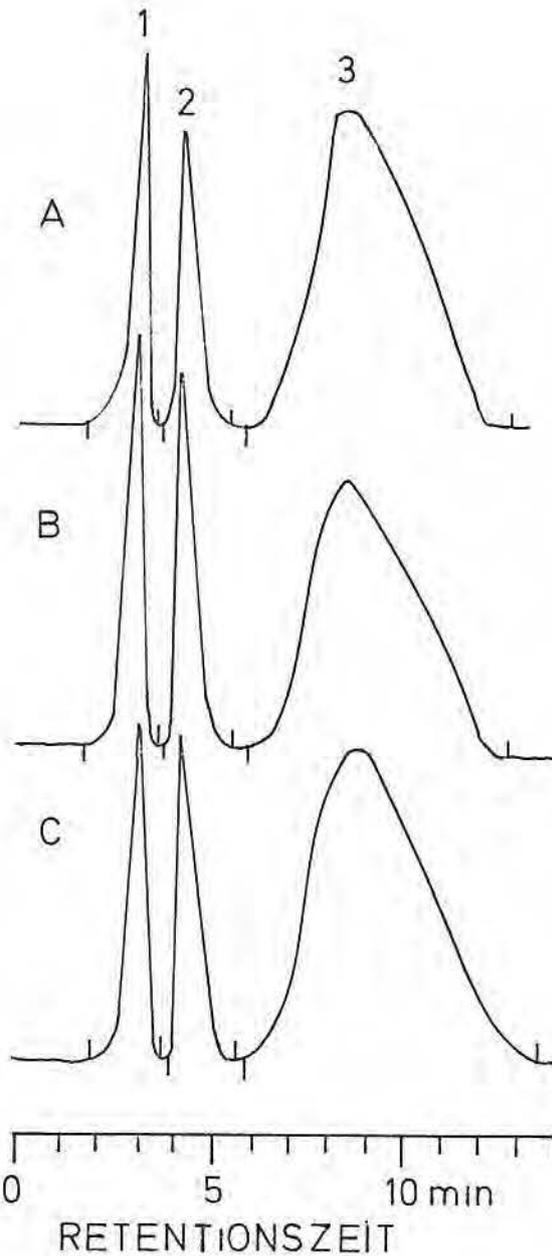


Abb. 45 - Die HPLC-Analyse der wässrigen Lösungen von Mofebutazon-Natrium, gemessen sofort nach der Bereitung. A: ohne Zusatz von Antioxidantien; B: mit 0.05 % Natriumascorbat; C: mit 0.05 % Natriumpyrosulfit; E = 3:7; D = 2.00; Detektion: UV, 240 nm; 1 : 2-(3-Phenyl-carbazoyl)-hexansaures Natrium; 2 : 4-Hydroxymofebutazon-Natrium; 3: Mofebutazon-Natrium.

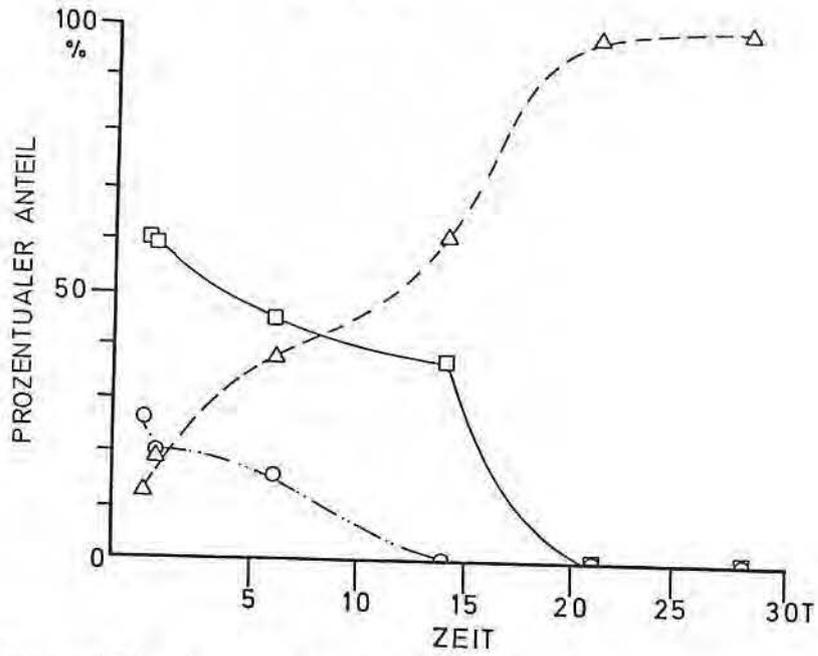


Abb. 46 - Die Stabilität der wäßrigen Lösung von Mofebutazon-Natrium bei 20°C in Abhängigkeit von der Zeit ohne Zusatz von Antioxidantien. Mofebutazon (□), Buprophid (○) und 4-Hydroxymofebutazon (△).

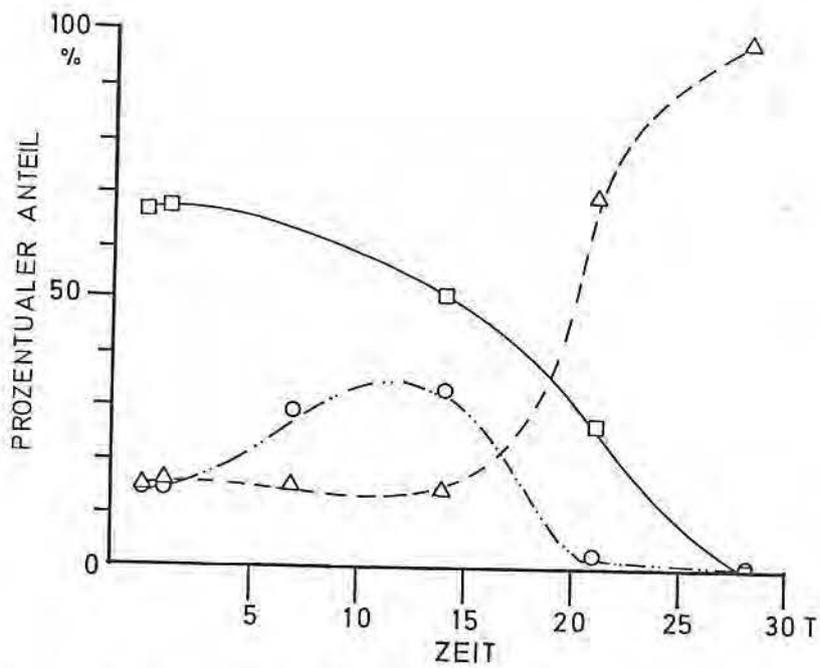


Abb. 47 - Die Stabilität der wäßrigen Lösung von Mofebutazon-Natrium in Anwesenheit von Natriumascorbat bei 20°C in Abhängigkeit von der Zeit. Mofebutazon (□), Buprophid (○) und 4-Hydroxymofebutazon (△).

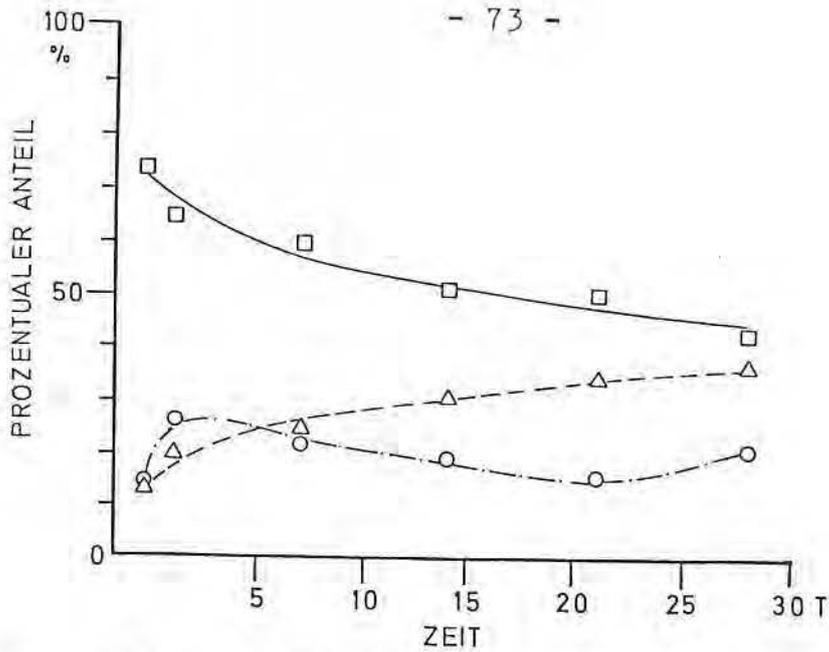


Abb. 48 - Die Stabilität der wäßrigen Lösung von Mofebutazon-Natrium bei Anwesenheit von Natriumpyrosulfid bei 20°C in Abhängigkeit von der Zeit. Mofebutazon (□), Buprophyd (O) und 4-Hydroxymofebutazon (Δ).

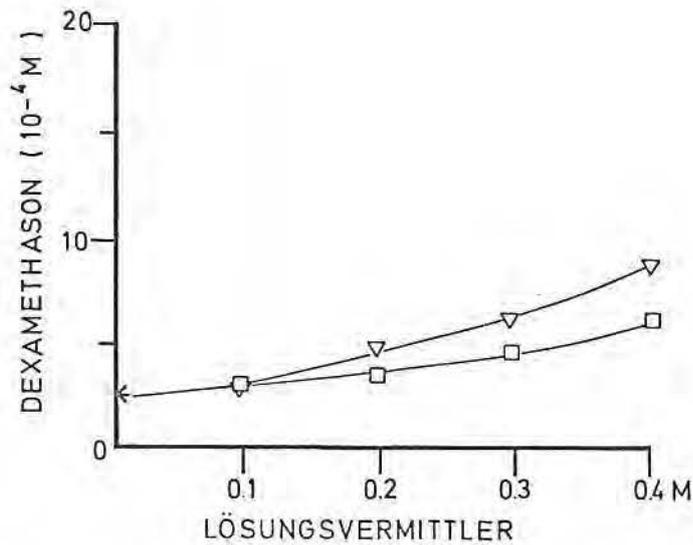


Abb. 49 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch das Natriumsalz der Noramidopyrimethansulfonsäure (□) und das Hydrochlorid des Nicopyron pro injectione (▽) bei 20°C.

2.5. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von zwei Lösungsgenossen.

Während in den vorhergehenden Abschnitten die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart eines Lösungsgenossen untersucht wurde, ist es von pharmazeutischem Interesse, auch Daten über die Löslichkeit dieses Corticoids bei Anwesenheit von zwei Lösungspartnern zur Verfügung zu haben. Diese Frage bietet sich an, nachdem steroidale und nicht-steroidale Antiphlogistica gleichzeitig für die parenterale Applikation eingesetzt werden. Deshalb wurden Arzneistoffe mit ähnlicher therapeutischer Wirkung für diese Untersuchungen ausgewählt, vornehmlich kamen Pyrazolin-5-on bzw. Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate in Frage.

Für die Annahme, daß die Wasserlöslichkeit eines schwer löslichen Arzneistoffes durch zwei Lösungsgenossen stärker beeinflußt werden könnte als durch eine hydrotrope Verbindung, finden sich u.a. schon in der Patentschrift DRP 243069 (85) aus dem Jahre 1910 einige Beispiele; und zwar zeigen das schwer lösliche Coffein und das wenig lösliche Aminophenazon dann eine bessere Löslichkeit, wenn sie zusammen mit aromatischen Säuren wie z.B. Benzoesäure oder auch deren Homologe gelöst werden. Eine Patentschrift aus dem Jahre 1950 (DBP 1052064) (77) gründet ihren Anspruch auf die Beobachtung, daß sich schwer wasserlösliche Arzneistoffe wie Chinin, Coffein, Chloramphenicol, Salicylsäureester und Antimalariamittel wie Mepacrin und Pamaquin in Gegenwart von Aminophenazon und 1,4-Diphenyl-3,5-dioxypyrazolidin-2-carbonsäure-

dimethylamid in höheren Konzentrationen in Lösung bringen lassen.

Da in einem Drei-Stoff-System die Sättigungslöslichkeit des Dexamethasons interessiert, andererseits Daten über die Beeinflussung der Löslichkeit von Pyrazolin-5-onen durch die Natriumsalze von Pyrazolidindionen nur zum Teil bekannt sind, wurde zunächst die Sättigungslöslichkeit für einige Pyrazolin-5-on-Derivate in Gegenwart steigender Konzentration der Natriumsalze einiger Pyrazolidindion-Derivate bestimmt. Die gewonnenen Daten dienen für die anschließende Abklärung der Drei-Komponenten-Systeme, in denen die Löslichkeit des Dexamethasons als unbekanntes Variable zu ermitteln war.

Die Löslichkeit des Aminophenazons wird durch die Natriumsalze des Phenylbutazons, Bumadizons, Mofebutazons und Buprophys in unterschiedlicher Weise in Abhängigkeit von der Konzentration dieser Lösungsgenossen erhöht (Abb. 50). Mofebutazon-Natrium übt den größten Effekt von diesen vier Verbindungen aus, bei 0.4 M Konzentration liegt der Q-Wert für Aminophenazon bei 3.2 (Tab. 11). Es ist einschränkend festzustellen, daß bei diesen Mofebutazonenthaltenden Lösungen, die einen pH von 7.1 bis 7.4 aufweisen, neben dem Mofebutazon in geringer Menge (0.01-0.04 M) durch Autoxidation bzw. Hydrolyse 4-Hydroxymofebutazon-Natrium und das Buprophys-Natrium (offene Form) vorliegen. Das Natrium Salz der offenen Form des Mofebutazons und ebenso des 4-Hydroxymofebutazons üben in den für Mofebutazon-Natrium gewählten Konzentrationen, wie aus der gleichen Tabelle hervorgeht, keinen bzw. nur einen sehr geringen hydrotropen Effekt auf das Aminophenazon aus, so daß die

Beiträge der beiden Mofebutazon-Derivate zu der Lösungsbeeinflussung des Aminophenazons vernachlässigt werden können.

Überraschenderweise erhöht das Phenylbutazon-Natrium die Löslichkeit des Aminophenazons weniger als das Mofebutazon-Natrium (Abb. 50); für die 0,4 M Lösung liegt der Q-Wert für Aminophenazon bei 2,7 (Tab. 12).

Das Natriumsalz des Bumadizons beeinflusst die Löslichkeit des Aminophenazons weniger als Phenylbutazon-Natrium (Abb. 50); für die 0,4 M Lösung des Lösungsgenossen beträgt der Q-Wert für Aminophenazon 1,9 (Tab. 11).

Noch geringer ist die hydrotrope Wirkung des Buprophvds-Natriums (Abb. 50), für die 0,4 M Konzentration des Lösungsgenossen beträgt der Q-Wert 1,4 (Tab. 11).

Die hydrotrope Wirkung der Natriumsalze des Phenylbutazons, Bumadizons, Mofebutazons und Buprophvds gegenüber Aminophenazon dürfte durch gleiche intramolekulare Kräfte bedingt sein, deren exaktere Beschreibung sich nur auf Vermutung bzw. Analogieschlüsse stützen kann. Zu denken wäre an π -Komplexe zwischen dem heterozyklischen Ring des Enolat-Anions, das einen stark polaren Charakter besitzen dürfte, und dem Phenylring des Nichtelektrolyten einerseits und zwischen dem Heterozyklus des Nichtelektrolyten und den Phenylringen des Enolats andererseits. Dafür sprechen die erheblichen Unterschiede des hydrotropen Effekts des Mofebutazons und der zugehörigen offenen Form (2-(3-Phenylcarbazoyl)-hexansäure). Dieser Unterschied ist bei dem Phenylbutazon-Anion und dem zugehörigen Bumadizon ebenfalls gegeben. Der Umstand, daß Bumadizon-Natrium und

Buprophyd-Natrium einen lösungsvermittelnden Effekt auf Aminophenazon ausüben, läßt darauf schließen, daß die Phenylringe ebenfalls an der Bildung von Assoziaten beteiligt sind.

Daß es zur Assoziatbildung kommt, läßt sich aus dampfdruckkosmometrischen Messungen erkennen. Während die Meßdaten für die reinen Elektrolyt-Lösungen auf einer Kurve liegen, die mit der einer KCl-Lösung gleicher Molarität zusammenfällt, wurde in Gegenwart von Aminophenazon eine Kurve gemessen, die zwar oberhalb der der reinen Elektrolyt-Lösung liegt, Ihre Meßdaten sind aber kleiner als die theoretischen Werte für die Teilchenzahl, die sich aus der Konzentration des Elektrolyten und der jeweils zugehörigen Sättigungskonzentration des Aminophenazons errechnen lassen (Abb. 51).

Tab. 11- Die Änderung des Q -wertes für Aminophenazon in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon bei 20°C.

Natriumsalz	Q für Aminophenazon			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Phenylbutazon	1.5	1.8	2.2	2.7
Bumadizon	1.3	1.6	1.6	1.9
Mofebutazon	2.3	2.5	2.8	3.2
Buprophyd	1.0	1.1	1.3	1.4
4-Hydroxymofebutazon	1.0	1.0	---	---

Die Löslichkeit des Isopyrins, das sich durch den Alkylrest der 4-ständigen Aminogruppe vom Aminophenazon unterscheidet, wird durch die Natriumsalze der beiden Pyrazolidindion-Derivate bzw. die ihrer offenen Formen nicht unerheblich beeinflusst; die zugehörigen Lösungskurven zeigen einen ähnlichen Verlauf wie die für Aminophenazon in Gegenwart der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd gemessene (Abb. 51). Auch gegenüber Isopyrin übt von diesen vier Natriumsalzen Mofebutazon-Natrium den größten Effekt aus. Der lösungsvermittelnde Einfluß des sich gleichzeitig in dem System in niedrigen Konzentrationen bildenden 4-Hydroxymofebutazon-Natriums und Buprophyd-Natriums ist sehr gering und kann vernachlässigt werden (Tab. 12). Nach dem Mofebutazon-Natrium folgt das Phenylbutazon-Natrium, das Bumadizon-Natrium und schließlich das Buprophyd-Natrium. Die Q-Werte bei 0.4 M Konzentration verhalten sich 4.3:3.0:1.9:2.1 (Tab. 12).

Die dampfdruckkosmetrischen Messungen an diesen Systemen vermitteln das gleiche Bild, wie es schon für Lösungen, die Aminophenazon in Gegenwart dieser Lösungspartner enthalten, diskutiert wurde. Es tritt offenbar Komplexbildung zwischen dem Isopyrin und den Elektrolyten ein (Abb. 53).

Gegenüber dem Propyphenazon, bei dem die isostere Isopropylgruppe anstelle der Dimethylaminogruppe am C4 des heterozyklischen Rings steht, kehrt sich der lösungsvermittelnde Einfluß der Natriumsalze der Pyrazolidindion-Derivate bzw. der ihrer offenen Formen um (Abb. 54). In diesem System übt das Phenylbutazon-Natrium den größten lösungsvermittelnden Einfluß aus, dann folgen das Bumadizon-

Die Löslichkeit des Isopyrins, das sich durch den Alkyl-Rest der 4-ständigen Aminogruppe vom Aminophenazon unterscheidet, wird durch die Natriumsalze der beiden Pyrazolidindion-Derivate bzw. die ihrer offenen Formen nicht unerheblich beeinflusst; die zugehörigen Lösungskurven zeigen einen ähnlichen Verlauf wie die für Aminophenazon in Gegenwart der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophhyd gemessene (Abb. 51). Auch gegenüber Isopyrin übt von diesen vier Natriumsalzen Mofebutazon-Natrium den größten Effekt aus. Der lösungsvermittelnde Einfluß des sich gleichzeitig in dem System in niedrigen Konzentrationen bildenden 4-Hydroxymofebutazon-Natriums und Buprophhyd-Natriums ist sehr gering und kann vernachlässigt werden (Tab. 12). Nach dem Mofebutazon-Natrium folgt das Phenylbutazon-Natrium, das Bumadizon-Natrium und schließlich das Buprophhyd-Natrium. Die Q-Werte bei 0.4 M Konzentration verhalten sich 4.3:3.0:1.9:2.1 (Tab. 12).

Die dampfdruckkosmetrischen Messungen an diesen Systemen vermitteln das gleiche Bild, wie es schon für Lösungen, die Aminophenazon in Gegenwart dieser Lösungspartner enthalten, diskutiert wurde. Es tritt offenbar Komplexbildung zwischen dem Isopyrin und den Elektrolyten ein (Abb. 53).

Gegenüber dem Propyphenazon, bei dem die isostere Isopropylgruppe anstelle der Dimethylaminogruppe am C4 des heterozyklischen Rings steht, kehrt sich der lösungsvermittelnde Einfluß der Natriumsalze der Pyrazolidindion-Derivate bzw. der ihrer offenen Formen um (Abb. 54). In diesem System übt das Phenylbutazon-Natrium den größten lösungsvermittelnden Einfluß aus, dann folgen das Bumadizon-

Tab. 12- Die Änderung des Q-Wertes für Isopyrin in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon bei 20°C.

Natriumsalz	Q für Isopyrin			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Phenylbutazon	1.8	2.2	2.6	3.0
Bumadizon	1.3	1.7	2.0	2.1
Mofebutazon	3.3	3.5	3.9	4.3
Buprophyd	1.0	1.2	1.3	1.9
4-Hydroxymofebutazon	1.5	1.7	---	---

Natrium, das Mofebutazon-Natrium und schließlich das Natriumsalz des Buprophyds. Der Einfluß der beiden letztgenannten Substanzen ist, verglichen mit den beiden erstgenannten Verbindungen, sehr gering. Die Q-Werte für Propyphenazon betragen in Gegenwart von 0.4 M Phenylbutazon-Natrium bzw. Bumadizon-Natrium 7.9 bzw. 6.9, während die entsprechenden Werte bei Anwesenheit von Mofebutazon-Natrium und Buprophyd-Natrium bei 1.6 bzw. 1.5 liegen (Tab. 13).

Tab. 13- Die Änderung des Q-Wertes für Propyphenazon in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon bei 20°C.

Natriumsalz	Q für Propyphenazon			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Phenylbutazon	1.8	3.2	5.5	7.9
Bumadizon	1.4	2.9	5.0	6.9
Mofebutazon	1.1	1.2	1.4	1.6
Buprophyd	1.0	1.1	1.2	1.5
4-Hydroxymofebutazon	1.0	1.1	---	---

Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Nifenazons wurde nur in Gegenwart der Natriumsalze des Phenylbutazons und des Mofebutazons untersucht (Abb. 55). Dem ersten kommt der größere lösungsvermittelnde Effekt zu. Die Q-Werte für Nifenazon in Gegenwart steigender Konzentration von Phenylbutazon-Natrium nehmen stetig zu; für eine 0,4 M Lösung liegt er bei 6,4 (Tab. 14). Dagegen übt das Mofebutazon-Natrium in diesem Konzentrationsbereich kaum einen Einfluß aus; die zugehörige Lösungskurve läuft fast parallel zur Abzisse; die Q-Werte bleiben praktisch gleich (1,1.) (Tab. 14).

Trotz der geringen Wasserlöslichkeit des Propyphenazons und des Nifenazons geben die dampfdruckosmometrischen Messungen an den Systemen Nichtelektrolyt/Elektrolyt den Hinweis, daß mit steigender Konzentration der beiden Lösungspartner die Teilchenzahlen in den Lösungen gleichmäßig abnehmen und für die jeweiligen Konzentrationen niedriger liegen als die, unter der Annahme, daß keine Wechselwirkung auftritt, berechneten (Abb. 56 und 57).

Tab. 14- Die Änderung des Q-Wertes für Nifenazon in Gegenwart steigender Konzentrationen der Natriumsalze von Phenylbutazon und Mofebutazon bei 20°C.

Natriumsalz	Q für Nifenazon			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Phenylbutazon	1.7	3.0	4.6	6.4
Mofebutazon	1.0	1.1	1.1	1.1

Nachdem vorstehend gezeigt werden konnte, daß die Löslichkeit von vier Pyrazolinon-Derivaten, die sich allein durch die Substituenten am C-4 unterscheiden, durch die Natriumsalze der zwei Pyrazolidindion-Derivate und die ihrer offenen Formen in unterschiedlicher Weise beeinflusst wird, sollte in den folgenden Versuchsreihen die Löslichkeit des Dexamethasons in diesen Systemen abgeklärt werden.

In dem System Aminophenazon/Phenylbutazon-Natrium nimmt die Löslichkeit des Dexamethasons mit steigender Konzentration der beiden Lösungsgenossen zu. Sie liegt in dem gesamten Konzentrationsbereich höher als bei Anwesenheit allein des Phenylbutazon-Natriums (Abb. 58). Liegen beide Lösungsgenossen in einer 0.4 M Konzentration vor, dann ist die Löslichkeit des Dexamethasons 20-mal höher als bei Abwesenheit der beiden Lösungspartner. Nimmt die Konzentration des Aminophenazons um 0.1 Mol zu, bei gleichbleibender Konzentration des Phenylbutazon-Natriums, steigt die Löslichkeit des Corticoids um das 27-fache der bei Abwesenheit der Lösungsgenossen gemessenen Löslichkeit (Tab. 15).

In Gegenwart der Lösungsgenossen Isopyrin/Phenylbutazon-Natrium wird die Löslichkeit des Dexamethasons noch stärker erhöht als in Gegenwart des Systems Aminophenazon/Phenylbutazon-Natrium (Abb. 59). Bei 0.4 M Konzentration beider Lösungsgenossen ist die Löslichkeit des Dexamethasons 30-mal höher als bei Abwesenheit dieser Lösungspartner (Tab. 16).

Tab. 15- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Phenylbutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Aminophenazon (Q_L) bei 20°C.

Phenylbutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.4	0.5 mol-Konz. Aminophenazon
0.1	1.8	2.9	----	----
0.2	4.2	7.6	----	----
0.3	8.6	9.9	16.3	----
0.4	13.8	15.5	21.6	27.0

Tab. 16- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Phenylbutazon-Natrium allein (Q_0) und mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Phenylbutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.4	0.5 mol-Konz. Isopyrin
0.1	1.8	3.7	----	----
0.2	4.2	7.6	----	----
0.3	8.6	10.7	22.0	----
0.4	13.8	17.5	30.1	30.2

Offenbar ist der 4-ständige Alkylamino-Rest von Bedeutung für die wesentliche Erhöhung der Löslichkeit des Dexamethasons in den Systemen 4-Alkylamino-Pyrazolinon/Phenylbutazon-Natrium/Dexamethason, wie ein Vergleich der entsprechenden Meßdaten für das System 4-Isopropyl-pyrazolinon/Phenylbuta-

zon-Natrium/Dexamethason zeigt (Abb. 60). Ein Grund hierfür könnte darin gesehen werden, daß ohnehin die Löslichkeit des Propyphenazons in Gegenwart des Phenylbutazon-Natriums nur gering ist. Dieser Umstand wirkt sich offenbar auch auf die Löslichkeit des Corticoids in Gegenwart der beiden Lösungsgenossen aus. Auch ein Überschuß an Propyphenazon (als Bodenkörper) in dem System Propyphenazon/Phenylbutazon-Natrium/Dexamethason führte zu keiner höheren Löslichkeit weder des Corticoids noch des Propyphenazons. In einer 0,4 M Lösung von Phenylbutazon-Natrium zeigt das Dexamethason die gleiche Löslichkeit, unabhängig davon, ob die Lösung Propyphenazon in verschiedenen Konzentrationen enthält (Tab. 17).

Tab. 17- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Phenylbutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Propyphenazon (Q_L) bei 20°C.

Phenyl- butazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.02	0.03	0.04 mol-Konz. Propyphena- zon
0.1	1.8	1.8	-----	-----
0.2	4.2	2.9	-----	-----
0.3	8.6	6.3	8.0	-----
0.4	13.8	12.8	13.0	15.0

Ähnlich verhält sich das Nifenazon in dem System Nifenazon/Phenylbutazon-Natrium/Dexamethason (Abb. 61); die Löslichkeit des Corticoids wird durch das gleichzeitig anwesende Prazolinon-Derivat kaum beeinflusst (Tab. 18).

Tab. 18- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Phenylbutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Nifenazon (Q_L) bei 20°C.

Phenyl- butazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.01	0.02	0.03 mol-Konz. Nifenazon
0.1	1.8	1.8	-----	-----
0.2	4.2	4.7	-----	-----
0.3	8.6	9.1	9.6	-----
0.4	13.8	12.9	13.7	13.7

Nach den dampfdruckosmometrischen Messungen der vier beschriebenen Drei-Komponenten-Systeme enthalten diese eine geringere Teilchenzahl als bei Abwesenheit des Corticoids, d.h. des Zwei-Komponenten-Systems Pyrazolinon/Phenylbutazon-Natrium (Abb. 62-65). Dieser Befund kann nur dahingegen interpretiert werden, daß in Gegenwart von Dexamethason es zum Teil zur Bildung neuer Assoziate kommt, an denen die drei Lösungspartner beteiligt sein müssen. Über die Zusammensetzung dieser Assoziate, die die drei Komponenten in unterschiedlichem Verhältnis enthalten können, läßt sich keine Aussage machen. Auch Messungen der Elektronenspektren des Dexamethasons in Gegenwart dieser zwei Lösungspartner gaben keine Anhaltspunkte für die an der Bildung der Assoziate beteiligten intramolekularen Kräfte bzw. Zusammensetzung der Assoziate.

Im System Aminophenazon/Mofebutazon-Natrium ist die Löslichkeit des Dexamethasons auch höher als bei Abwesenheit des

Pyrazolinon-Derivats (Abb. 66). Die Löslichkeit des Corticoids erreicht unter dem Einfluß dieser beiden Lösungsgenossen im Konzentrationsbereich 0.4 - 0.6 M nicht die Werte, die in Gegenwart des Systems Aminophenazon/Phenylbutazon-Natrium gemessen wurde; sie liegt in Gegenwart von 0.6 M Aminophenazon und 0.4 M Mofebutazon-Natrium ca. 24-mal höher als bei Abwesenheit dieser Lösungsgenossen (Tab. 19). Daß die Anwesenheit des Pyrazolinon-Derivats für die Zunahme der Löslichkeit des Dexamethasons in diesem System verantwortlich ist, zeigt ein Vergleich der Versuchsreihen, deren Ergebnisse in Tab. 20 wiedergegeben sind. In ihnen liegt die Konzentration des Aminophenazons um ca. eine Zehner-Potenz niedriger. Die Löslichkeit des Corticoids wird dann nicht stärker beeinflusst, als wenn nur Mofebutazon-Natrium allein anwesend ist.

Tab. 19- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Aminophenazon (Q_L) bei 20°C.

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.4	0.6 mol-Konz. Aminophenazon
0.1	1.0	3.1	---	---
0.2	1.5	5.9	---	---
0.3	1.7	7.0	8.4	---
0.4	2.9	12.5	16.0	23.9

Tab. 20- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit Aminophenazon in niedrigen Konzentrationen (Q_L) bei 20°C.

Mofe- butazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.03	0.04	0.06 mol-Konz. Amino- phenazon
0.1	1.0	1.1	----	----
0.2	1.5	1.4	----	----
0.3	1.7	2.3	2.4	----
0.4	2.9	2.8	2.9	3.2

Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von Isopyrin/Mofebutazon-Natrium, durch Isopyrin wird die Löslichkeit des Dexamethasons erheblich gesteigert (Abb. 67); bei 0.6 bzw. 0.4 M Konzentration liegt der Q-Wert für Dexamethason bei 22.3. Bei einer Zunahme der Konzentration des Pyrazolinon-Derivats nimmt der Q-Wert für das Corticoid weiter zu (Tab. 21). Offenbar korreliert die bessere Löslichkeit des Isopyrins in Gegenwart von Phenylbutazon-Natrium mit seinem Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons in dem Drei-Komponenten-System.

Der hohe hydrotrope Effekt, den die Lösungspartner Isopyrin/Mofebutazon-Natrium auf das Dexamethason ausüben, steht in Übereinstimmung mit den Daten der dampfdruckkosmometrischen Messungen (Abb. 70). In Gegenwart von Dexamethason wird in diesen Drei-Komponenten-Systemen die niedrigste Teilchenzahl gefunden; sie ist geringer als die des Zwei-Komponenten-

Systems Isopyrin/Mofebutazon-Natrium. Für beide Systeme wurden für unterschiedliche Konzentrationen stets niedrigere Teilchenzahlen gemessen, als sie sich durch Berechnung aus den Konzentrationen der Einzelkomponenten ergeben würden.

Tab. 21- Die Änderung der Konzentration des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.6	0.7	0.8 mol-Konz. Isopyrin
0.1	1.0	13.5	----	----
0.2	1.5	17.7	----	----
0.3	1.7	18.5	22.3	----
0.4	2.9	22.3	24.8	36.9

In diesem Zusammenhang erschien nicht uninteressant, den Einfluß des Substanzpaares Isopyrin/Mofebutazon-Natrium auf die Löslichkeit der dem Dexamethason nahe verwandten Steroide Prednison und Prednisolon zu messen. Die beiden letztgenannten Steroide unterscheiden sich von dem Dexamethason u.a. durch das Fehlen des 9α -F-Atoms und der 16α -Methylgruppe. Auf den Beitrag dieser beiden Substituenten zu der Löslichkeit des Dexamethasons wurde schon im Abschnitt 2.3. (s.S.22 -24) hingewiesen. Mofebutazon-Natrium allein beeinflusst die Löslichkeit dieser beiden Steroide wenig (Tab. 22). Bei gleichzeitiger Anwesenheit

Systems Isopyrin/Mofebutazon-Natrium. Für beide Systeme wurden für unterschiedliche Konzentrationen stets niedrigere Teilchenzahlen gemessen, als sie sich durch Berechnung aus den Konzentrationen der Einzelkomponenten ergeben würden.

Tab. 21- Die Änderung der Konzentration des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L			mol-Konz. Isopyrin
		0.6	0.7	0.8	
0.1	1.0	13.5	----	----	
0.2	1.5	17.7	----	----	
0.3	1.7	18.5	22.3	----	
0.4	2.9	22.3	24.8	36.9	

In diesem Zusammenhang erschien nicht uninteressant, den Einfluß des Substanzpaares Isopyrin/Mofebutazon-Natrium auf die Löslichkeit der dem Dexamethason nahe verwandten Steroide Prednison und Prednisolon zu messen. Die beiden letztgenannten Steroide unterscheiden sich von dem Dexamethason u.a. durch das Fehlen des 9α -F-Atoms und der 16α -Methylgruppe. Auf den Beitrag dieser beiden Substituenten zu der Löslichkeit des Dexamethasons wurde schon im Abschnitt 2.3. (s.S.22 -24) hingewiesen. Mofebutazon-Natrium allein beeinflusst die Löslichkeit dieser beiden Steroide wenig (Tab. 22). Bei gleichzeitiger Anwesenheit

des Isopyrins ändert sich die Sättigungslöslichkeit erheblich; sowohl die Löslichkeit des Prednisons als auch die des Prednisolons nehmen zu (Abb. 71); sie liegen nicht so hoch wie die des Dexamethasons bei Anwesenheit von diesen Lösungspartnern. Der hydrotrope Effekt des Substanzpaares Isopyrin/Mofebutazon-Natrium ist am geringsten beim Prednison und am höchsten bei Dexamethason (Tab. 23). Hier wird offenbar ein Einfluß der polaren 9α -CF-Bindung erkennbar.

Vergleicht man nicht die Q-Werte der drei Steroide, sondern die in den Lösungen vorhandenen Mengen dieser Substanzen, dann beträgt für die Konzentrationen 0,8 M Isopyrin/0,4 M Mofebutazon-Natrium die Sättigungskonzentration in 100 ml Wasser bei 20°C für Prednisolon 86,5 mg, Dexamethason 92,6 mg und Prednison 132,8 mg.

Tab. 22- Die Änderung des Q-Wertes für Dexamethason, Prednison und Prednisolon in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium bei 20°C.

Corticoid	Q für			
	0.1	0.2	0.3	0.4 M
Dexamethason	1.0	1.5	1.7	2.9
Prednison	1.2	2.3	2.8	3.8
Prednisolon	1.2	1.5	2.0	2.2

Tab. 23- Die Änderung der Löslichkeit von Dexamethason, Prednison und Prednisolon in Gegenwart einer 0.4 M Konzentration von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden molaren Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Corticoid	Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L			mol-Konz. Isopyrin
			0.6	0.7	0.8	
Dexamethason	0.4	2.9	22.3	24.8	36.9	
Prednison	0.4	3.8	6.2	12.3	13.0	
Prednisolon	0.4	2.2	11.1	15.4	16.2	

In dem System Pyrazolinon-Derivat/Mofebutazon-Natrium üben die mit einer 4-ständigen Alkylaminogruppe versehenen Pyrazolinone einen größeren Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus als das Propyphenazon. Dieses Pyrazolinon-Derivat zeigt in Gegenwart von Mofebutazon-Natrium eine sehr geringe Löslichkeit (s.S.79 , Tab. 13). Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons erfährt in diesem Dreikomponenten-System nur eine geringfügige Steigerung (Abb. 68). In einer 0.4 M Mofebutazon-Natrium-Lösung liegt der Q-Wert für Dexamethason bei 2.9. Enthält die Lösung gleichzeitig 0.01 M Propyphenazon, dann sinkt der Q-Wert auf 1.4; bei zunehmender Konzentration des Propyphenazons steigt der Q-Wert an; für eine 0.015 M Konzentration beträgt er 3.9 (Tab. 24). Die geringe Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in diesem System ist vergleichbar mit der Löslichkeit, die in Gegenwart des Substanzpaares Aminophenazon/Mofebutazon-Natrium gemessen wurde, wenn das Aminophenazon in diesem System nur in 0.03 bis 0.06 M Konzentration vorliegt. Offenbar

Tab. 23- Die Änderung der Löslichkeit von Dexamethason, Prednison und Prednisolon in Gegenwart einer 0.4 M Konzentration von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden molaren Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Corticoid	Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
			0.6	0.7	0.8 mol-Konz. Isopyrin
Dexamethason	0.4	2.9	22.3	24.8	36.9
Prednison	0.4	3.8	6.2	12.3	13.0
Prednisolon	0.4	2.2	11.1	15.4	16.2

In dem System Pyrazolinon-Derivat/Mofebutazon-Natrium üben die mit einer 4-ständigen Alkylaminogruppe versehenen Pyrazolinone einen größeren Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus als das Propyphenazon. Dieses Pyrazolinon-Derivat zeigt in Gegenwart von Mofebutazon-Natrium eine sehr geringe Löslichkeit (s.S.79 , Tab. 13). Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons erfährt in diesem Dreikomponenten-System nur eine geringfügige Steigerung (Abb. 68). In einer 0.4 M Mofebutazon-Natrium-Lösung liegt der Q-Wert für Dexamethason bei 2.9. Enthält die Lösung gleichzeitig 0.01 M Propyphenazon, dann sinkt der Q-Wert auf 1.4; bei zunehmender Konzentration des Propyphenazons steigt der Q-Wert an; für eine 0.015 M Konzentration beträgt er 3.9 (Tab. 24). Die geringe Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in diesem System ist vergleichbar mit der Löslichkeit, die in Gegenwart des Substanzpaares Aminophenazon/Mofebutazon-Natrium gemessen wurde, wenn das Aminophenazon in diesem System nur in 0.03 bis 0.06 M Konzentration vorliegt. Offenbar

ist die Löslichkeit des Pyrazolinon-Derivats, das als dritte Komponente in dem System vorliegt, nicht ohne Einfluß auf den hydrotropen Effekt, den die beiden Lösungspartner Pyrazolinon-Derivat/Mofebutazon-Natrium auf Dexamethason auszuüben vermögen.

Tab. 24 -Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Propyphenazon (Q_L) bei 20°C .

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.01	0.013	0.015 mol-Konz. Propyphenazon
0.1	1.0	1.1	-----	-----
0.2	1.5	1.2	-----	-----
0.3	1.7	1.2	1.8	-----
0.4	2.9	1.4	2.8	3.9

Ein ähnliches Bild wie für das System Propyphenazon/Mofebutazon-Natrium/Dexamethason bieten die Lösungskurven für das System Nifenazon/Mofebutazon-Natrium/Dexamethason (Abb. 69). Die Löslichkeit des Steroids erfährt durch das gleichzeitig anwesende Nifenazon kaum eine Änderung. Die Q-Werte für Dexamethason bleiben fast unverändert (Tab. 25).

Es war schon gezeigt worden, daß Bumadizon-Natrium die Löslichkeit des Dexamethasons erheblich erhöht. Wird zu diesem System als dritte Komponente Aminophenazon in 0.2 bis 0.4 M Konzentration gegeben, dann tritt eine weitere

ist die Löslichkeit des Pyrazolinon-Derivats, das als dritte Komponente in dem System vorliegt, nicht ohne Einfluß auf den hydrotropen Effekt, den die beiden Lösungspartner Pyrazolinon-Derivat/Mofebutazon-Natrium auf Dexamethason auszuüben vermögen.

Tab. 24 -Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Propyphenazon (Q_L) bei 20°C .

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.01	0.013	0.015 mol-Konz. Propyphenazon
0.1	1.0	1.1	-----	-----
0.2	1.5	1.2	-----	-----
0.3	1.7	1.2	1.8	-----
0.4	2.9	1.4	2.8	3.9

Ein ähnliches Bild wie für das System Propyphenazon/Mofebutazon-Natrium/Dexamethason bieten die Lösungskurven für das System Nifenazon/Mofebutazon-Natrium/Dexamethason (Abb. 69). Die Löslichkeit des Steroids erfährt durch das gleichzeitig anwesende Nifenazon kaum eine Änderung. Die Q-Werte für Dexamethason bleiben fast unverändert (Tab. 25).

Es war schon gezeigt worden, daß Bumadizon-Natrium die Löslichkeit des Dexamethasons erheblich erhöht. Wird zu diesem System als dritte Komponente Aminophenazon in 0.2 bis 0.4 M Konzentration gegeben, dann tritt eine weitere

Tab. 25 -Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Mofebutazon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Nifenazon (Q_L) bei 20°C .

Mofebutazon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.007	0.008	0.009 mol-Konz. Nifenazon
0.1	1.0	1.4	-----	-----
0.2	1.5	2.0	-----	-----
0.3	1.7	2.6	3.0	-----
0.4	2.9	3.6	3.8	3.7

Steigerung der Löslichkeit des Corticoids ein (Abb. 72). Der Q-Wert für Dexamethason liegt bei 0.4 M Aminophenazon/ 0.4 M Bumadizon-Natrium bei 27.5, während er bei Abwesenheit des Aminophenazons nur 17.7 beträgt (Tab. 26).

Tab. 26 - Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Bumadizon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Aminophenazon (Q_L) bei 20°C .

Bumadizon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.3	0.4 mol-Konz. Ami- nophenazon
0.1	1.2	6.8	----	----
0.2	5.8	11.0	----	----
0.3	11.2	17.9	19.7	----
0.4	17.7	22.2	26.6	27.5

Eine etwas höhere Löslichkeit des Dexamethasons ergibt sich für das System Isopyrin/Bumadizon-Natrium (Abb. 73); für eine 0.4 M Konzentration der beiden Lösungsgenossen liegt der Q-Wert des Steroids bei 28.1 (Tab. 27). Der stärkere Einfluß des Isopyrins in diesem System, verglichen mit dem

des Aminophenazons, zeigt sich schon bei niedrigeren Konzentrationen; in einer 0.1 M Bumadizon-Natrium-Lösung bedingt eine 0.2 M Konzentration Isopyrin einen Q -Wert von 14, während er in Gegenwart von Aminophenazon gleicher Konzentration bei 6.8 liegt.

Tab. 27- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Bumadizon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Bumadizon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.4	0.5 mol-Konz. Isopyrin
0.1	1.2	14.0	----	----
0.2	5.8	15.7	----	----
0.3	11.2	19.6	22.1	----
0.4	17.7	22.4	28.1	28.7

Die Löslichkeit des Dexamethasons ändert sich kaum, wenn neben Bumadizon-Natrium gleichzeitig Propyphenazon in 0.01 - 0.06 M Konzentration anwesend ist (Abb. 74, Tab. 28). Die Löslichkeit des Dexamethasons ändert sich nicht, wenn Propyphenazon als Bodenkörper vorliegt, d.h. sein geringer lösungsvermittelnder Einfluß auf das Corticoid in Gegenwart von Bumadizon-Natrium korreliert mit seiner geringen Wasserlöslichkeit.

Schon weiter oben (s.S. 61) war berichtet worden, daß dampfdruckkosmetrische Messungen an Bumadizon-Natrium-Lösungen ergeben haben, daß sie die gleichen Teilchenzahlen wie KCl-

des Aminophenazons, zeigt sich schon bei niedrigeren Konzentrationen; in einer 0.1 M Bumadizon-Natrium-Lösung bedingt eine 0.2 M Konzentration Isopyrin einen Q-Wert von 14, während er in Gegenwart von Aminophenazon gleicher Konzentration bei 6.8 liegt.

Tab. 27- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Bumadizon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Bumadizon-Na M	Q_0	Q_L		
		0.2	0.4	0.5 mol-Konz. Isopyrin
0.1	1.2	14.0	----	----
0.2	5.8	15.7	----	----
0.3	11.2	19.6	22.1	----
0.4	17.7	22.4	28.1	28.7

Die Löslichkeit des Dexamethasons ändert sich kaum, wenn neben Bumadizon-Natrium gleichzeitig Propyphenazon in 0.01 - 0.06 M Konzentration anwesend ist (Abb. 74, Tab. 28). Die Löslichkeit des Dexamethasons ändert sich nicht, wenn Propyphenazon als Bodenkörper vorliegt, d.h. sein geringer lösungsvermittelnder Einfluß auf das Corticoid in Gegenwart von Bumadizon-Natrium korreliert mit seiner geringen Wasserlöslichkeit.

Schon weiter oben (s.S. 61) war berichtet worden, daß dampfdruckosmometrische Messungen an Bumadizon-Natrium-Lösungen ergeben haben, daß sie die gleichen Teilchenzahlen wie KCl-

Tab. 28- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Bumadizon-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Propyphenazon (Q_L) bei 20°C.

Bumadizon-Na M	Q_0	Q_L		
		0,01	0,03	0,06 mol-Konz. Propyphenazon
0,1	1,2	2,0	-----	-----
0,2	5,8	6,3	-----	-----
0,3	11,2	11,4	11,8	-----
0,4	17,7	17,5	17,6	20,8

Lösungen bei gleicher molarer Konzentration enthalten. Es treten offenbar keine Di- bzw. Oligomere des Anions in den gewählten Konzentrationen auf. In Gegenwart eines Pyrazolinon-Derivats tritt keine Abnahme der Teilchenzahl, sondern eine Zunahme auf, insgesamt liegt aber die Zahl der Teilchen in diesen Zwei-Komponenten-Systemen niedriger als die berechneten. Aus diesem Befund wurde geschlossen, daß es auch in den Systemen Bumadizon-Natrium/Pyrazolinon-Derivate zu einer Assoziatbildung kommt (s.S.77). Ist gleichzeitig Dexamethason in diesen Systemen anwesend, dann nimmt die Teilchenzahl geringfügig ab, sie ist geringer als die der Systeme Bumadizon-Natrium/Pyrazolinon-Derivate (Abb. 75 - 77). Dabei ist ins Kalkül zu ziehen, daß die Konzentration des Dexamethasons in diesen Systemen, verglichen mit der der Lösungspartner, sehr niedrig ist. Die Abnahme der Teilchenzahl in den Dreikomponenten-Systemen ist nur deutbar durch die Annahme, daß in Gegenwart von Dexamethason aus den vorhandenen Assoziaten Bumadizon-Natrium/Pyrazolinon-Derivate neue Assoziate in geringer Teilchenzahl entstehen, die sich wahrscheinlich in

der Zusammensetzung, über die Aussagen auf Grund der vorliegenden Messungen nicht möglich sind, unterscheiden.

Das Buprophyd-Natrium übt auf die Löslichkeit des Dexamethasons nur einen geringen Einfluß aus (s.S. 64). Ist Aminophenazon in 0.2 bis 0.3 M Konzentration gleichzeitig anwesend, nimmt die Löslichkeit des Corticoids in diesem System zu (Abb. 78), ist aber wesentlich geringer als die in dem System Aminophenazon/Bumadizon-Natrium; der Q-Wert für Dexamethason beträgt in einer 0.3 M Aminophenazon/0.4 Buprophyd-Natrium-Lösung 9.3 (Tab. 29). Für Aminophenazon/Bumadizon-Natrium gleicher Konzentration liegt er bei 26.6.

Tab. 29- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Buprophyd-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Aminophenazon (Q_L) bei 20°C.

Bupro- phyd-Na M	Q_0	Q_L		
		0.22	0.25	0.30 mol-Konz. Amino- phenazon
0.1	1.1	1.0	----	----
0.2	1.4	4.2	----	----
0.3	1.9	5.1	6.1	----
0.4	3.2	6.5	7.5	9.3

Im System Isopyrin/Buprophyd-Natrium ist die Löslichkeit des Dexamethasons auch größer als bei Abwesenheit des Pyrazolinon-Derivats (Abb. 79). Der Einfluß des Isopyrins ist im gleichen Konzentrationsbereich größer als der des Amino-

phenazons. Für 0,3 M Isopyrin/0,4 M Buprophyd-Natrium liegt der Q-Wert für Dexamethason bei 15,3 (Tab. 30).

Tab. 30- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Buprophyd-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Isopyrin (Q_L) bei 20°C.

Bupro- phyd-Na M	Q_0	Q_L		
		0.20	0.24	0.32 mol-Konz. Isopyrin
0.1	1.1	2.1	----	----
0.2	1.4	3.3	----	----
0.3	1.9	6.0	5.8	----
0.4	3.2	9.0	12.0	15.3

Ist anstelle des Isopyrins Propyphenazon in dem System Dexamethason/Buprophyd-Natrium anwesend, dann wird die Löslichkeit des Dexamethasons nicht erhöht sondern erniedrigt; es ist ein geringer Aussalzeffekt für die niedrigen Konzentrationen des Propyphenazons zu beobachten (Abb. 80, Tab. 31). Die Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart der beiden Lösungspartner liegt aber höher als die Sättigungskonzentration des Steroids bei deren Abwesenheit.

Dampfdruckosmetrische Messungen an den Systemen:

Aminophenazon/Buprophyd-Natrium/Dexamethason,

Isopyrin/Buprophyd-Natrium/Dexamethason und

Propyphenazon/Buprophyd-Natrium/Dexamethason

vermitteln ein ähnliches Bild, wie es schon für die Systeme

Pyrazolinon-Derivate/Bumadizon-Natrium/Dexamethason be-

Tab. 31- Die Änderung der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart steigender Konzentrationen von Buprophvd-Natrium allein (Q_0) und zusammen mit steigenden Konzentrationen von Propyphenazon (Q_L) bei 20°C.

Bupro- phvd-Na M	Q_0	Q_L		
		0.008	0.011	0.013 mol-Konz. Pro- pyphenazon
0.1	1.1	2.3	-----	-----
0.2	1.4	1.0	-----	-----
0.3	1.9	1.6	1.5	-----
0.4	3.2	2.3	2.9	2.8

schrieben wurde (Abb. 81 - 83). Auch für die erstgenannten Systeme kann postuliert werden, daß es zur Ausbildung von Assoziaten kommt, an denen die drei Komponenten beteiligt sind. Obwohl die Messungen nicht unmittelbar darauf hinweisen, wäre denkbar, daß das Buprophvd-Anion Di- bzw. Oligomere ausbildet, die das Pyrazolinon-Derivat und das Dexamethason absorptiv binden.

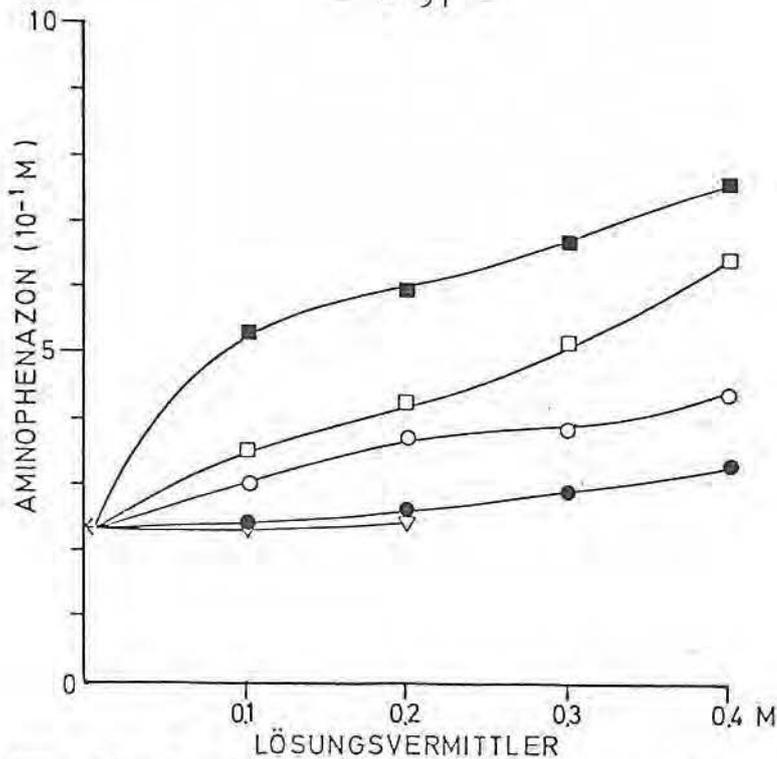


Abb. 50 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons durch die Natriumsalze von Phenylbutazon(□), Bumadizon(O), Mofebutazon(■), Buprophyd(●) und 4-Hydroxymofebutazon(▽) bei 20°C .

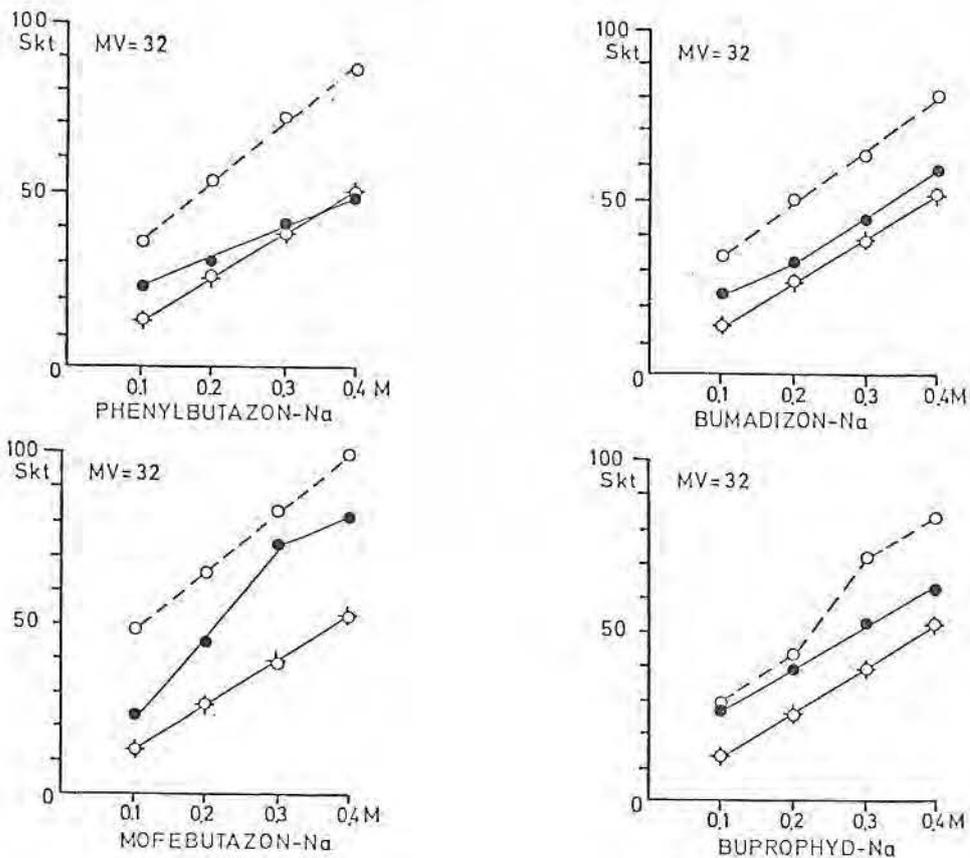


Abb. 51 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Aminophenazon. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte .

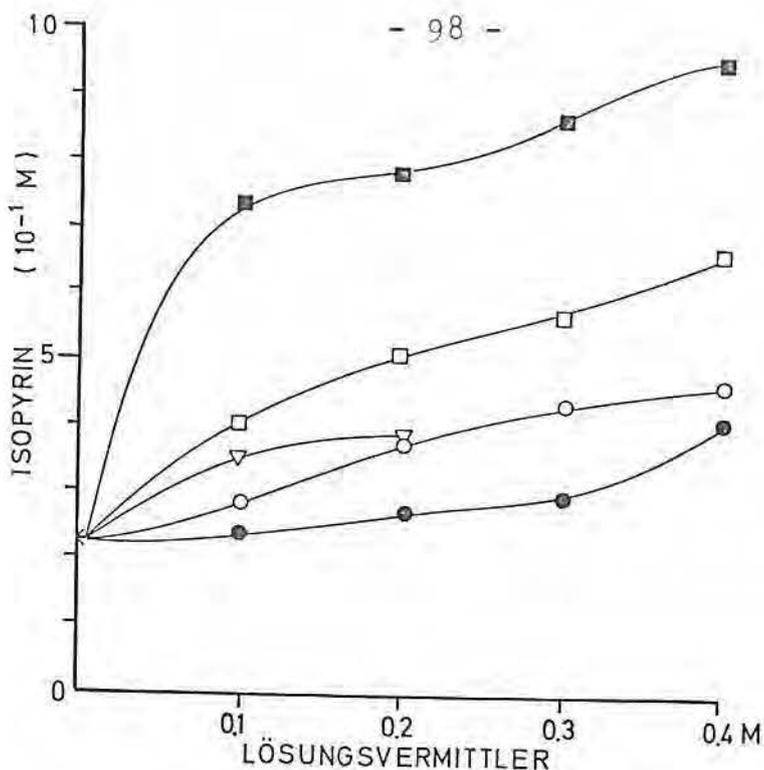


Abb. 52 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch die Natriumsalze von Phenylbutazon (□), Bumadizon (○), Mofebutazon (■), Buprophid (●) und 4-Hydroxymofebutazon (▽) bei 20°C.

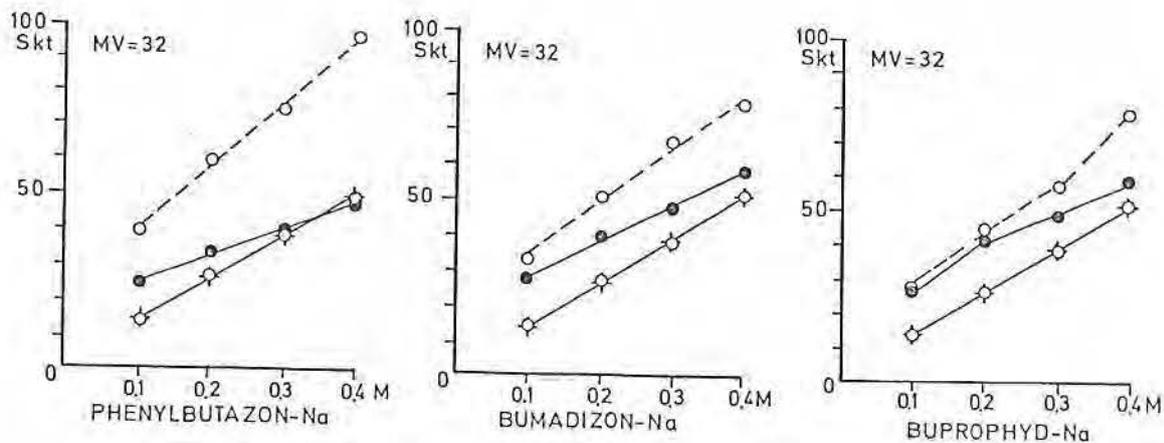


Abb. 53 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon und Buprophid bei Abwesenheit (O) bzw. Anwesenheit (●) von Isopyrin. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte. KCl-Lösung (+).

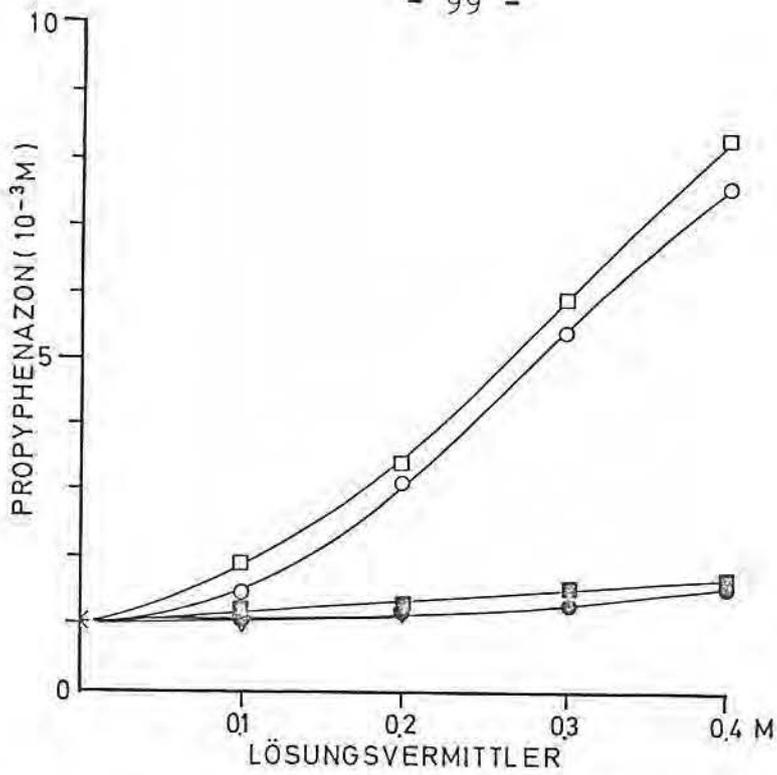


Abb. 54 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch die Natriumsalze von Phenylbutazon (□), Bumadizon (○), Mofebutazon (■), Buprophyd (●) und 4-Hydroxymofebutazon (▽) bei 20°C.

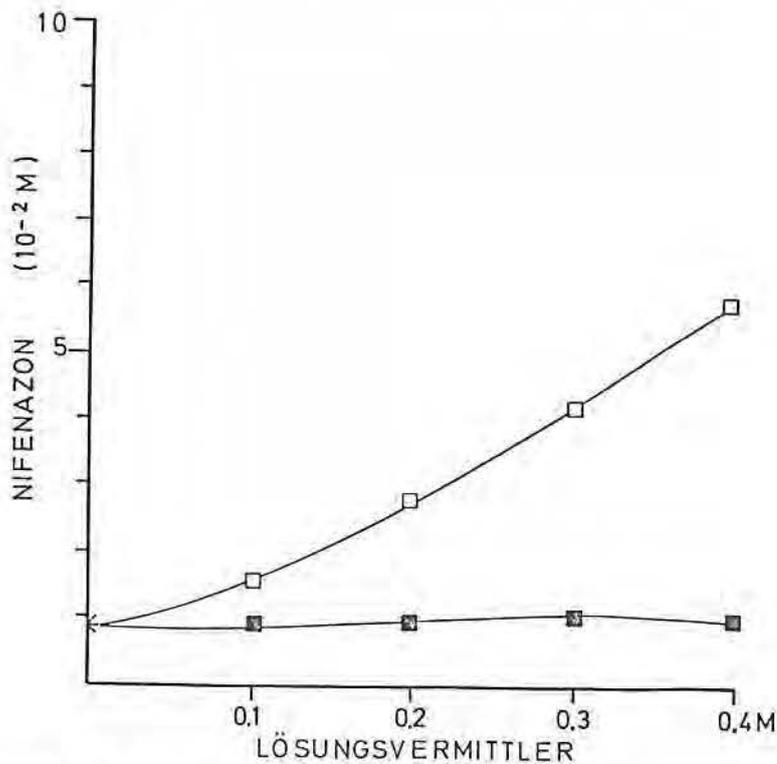


Abb. 55 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Nifenazons durch die Natriumsalze von Phenylbutazon (□), und Mofebutazon (■) bei 20°C.

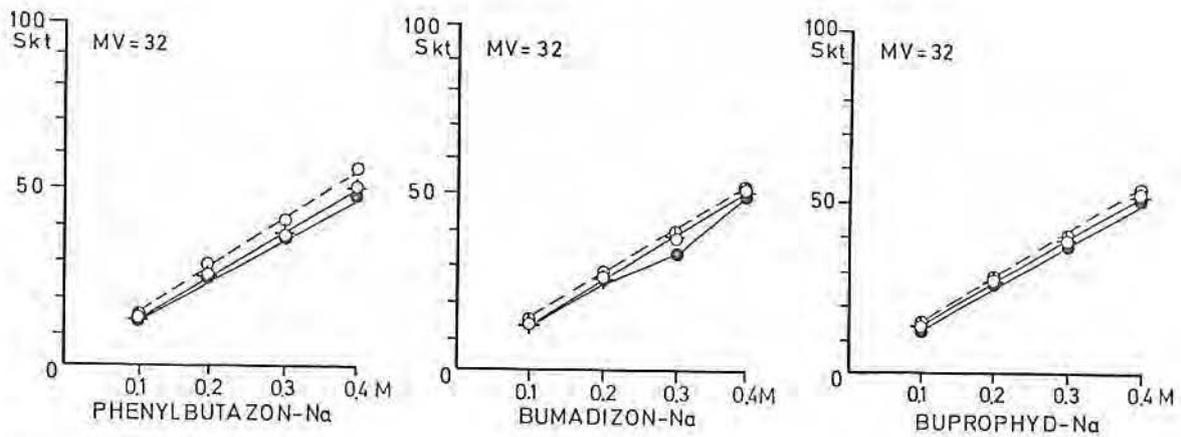


Abb. 56 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, und Buprophyd bei Abwesenheit (O) bzw. in Gegenwart (●) von Propyphenazon. Gefundene (---) und berechnete (—) Werte. KCl-Lösung (+).

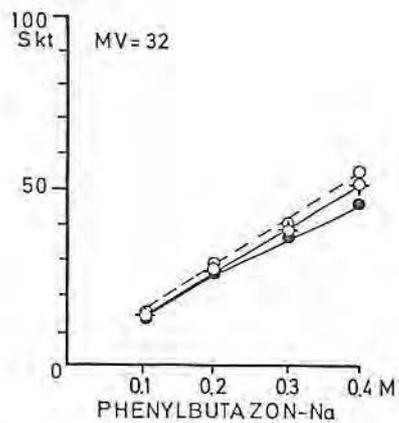


Abb. 57 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen des Phenylbutazon-Natriums bei Abwesenheit (O) bzw. in Gegenwart (●) von Nifenazon. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte. KCl-Lösung (+).

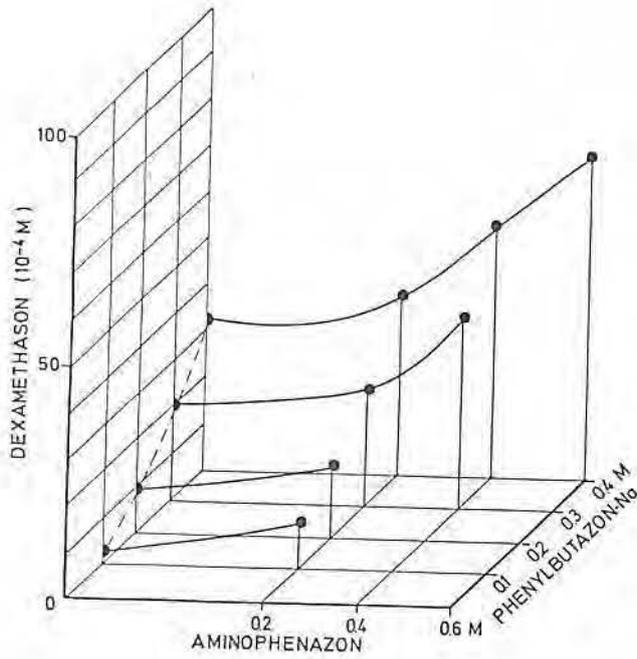


Abb. 58 - Der Einfluß von Aminophenazon und Phenylbutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

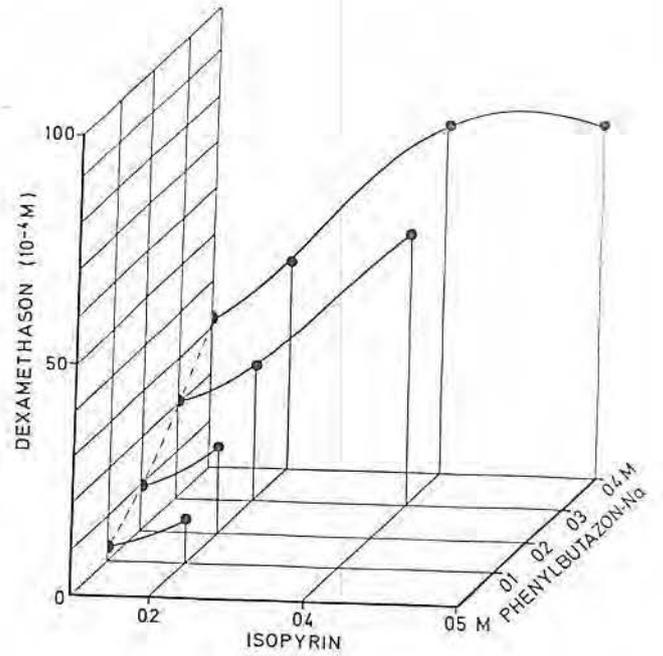


Abb. 59 - Der Einfluß von Isopyrin und Phenylbutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

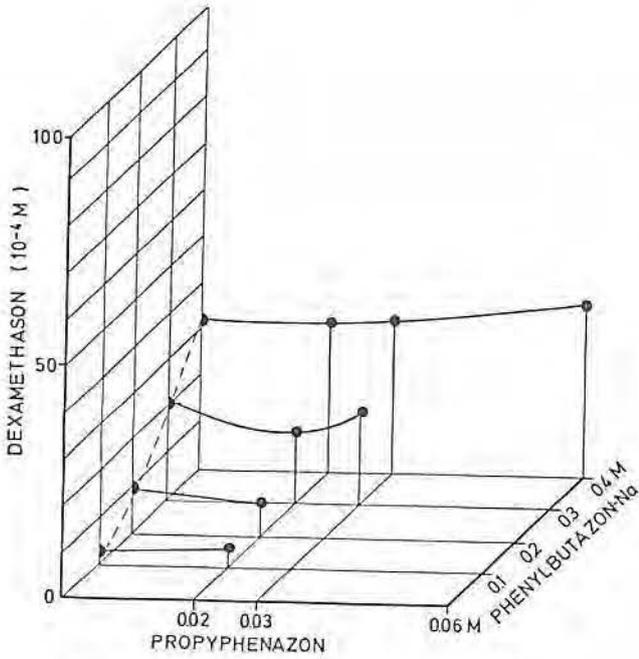


Abb. 60 - Der Einfluß von Propyphenazon und Phenylbutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

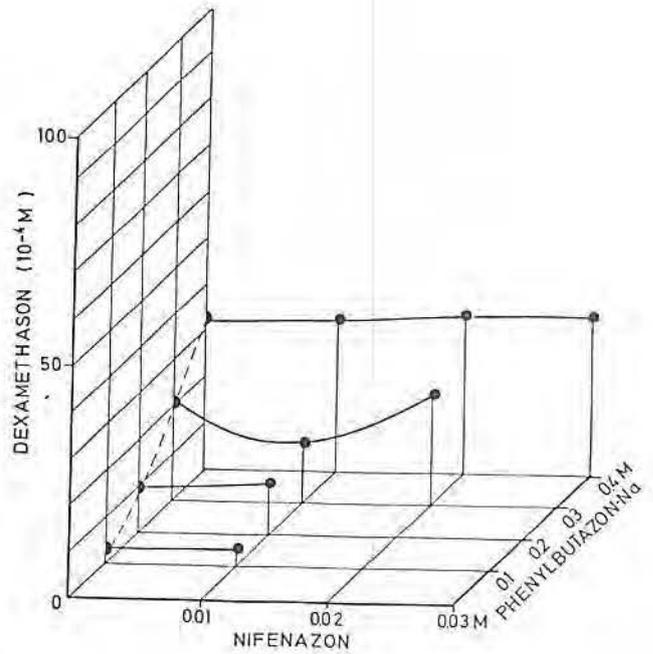


Abb. 61 - Der Einfluß von Nifenazon und Phenylbutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

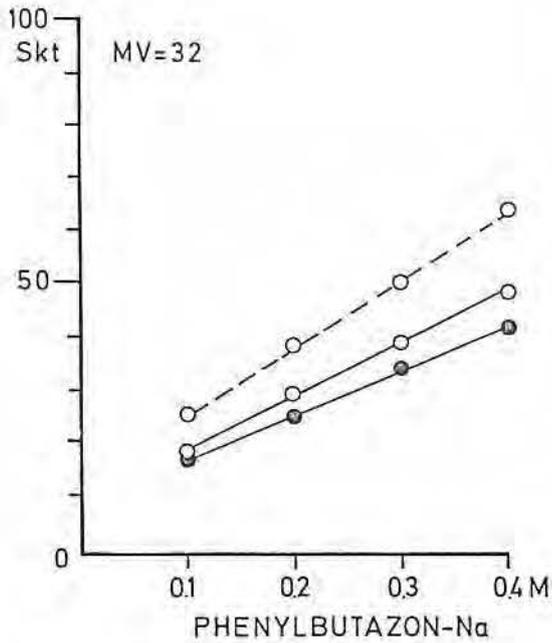


Abb. 62 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Phenylbutazon-Natrium mit 0.2 M Aminophenazon bei Abwesenheit (○) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

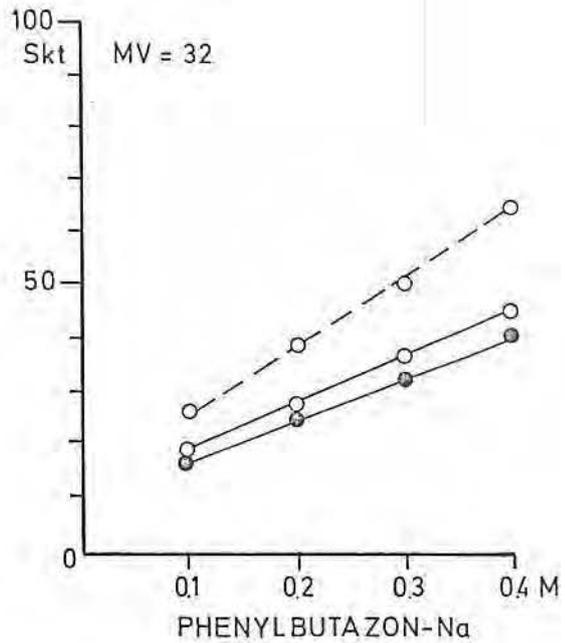


Abb. 63 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Phenylbutazon-Natrium mit 0.2 M Isopyrin bei Abwesenheit (○) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

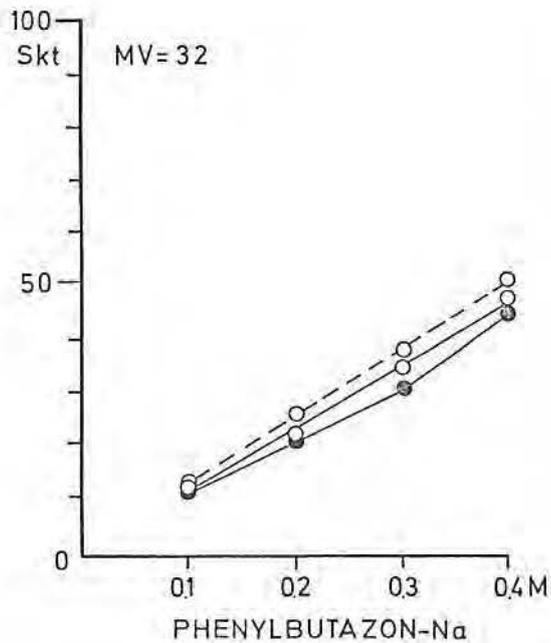


Abb. 64 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Phenylbutazon-Natrium mit 0.013 M Propyphenazon bei Abwesenheit (○) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

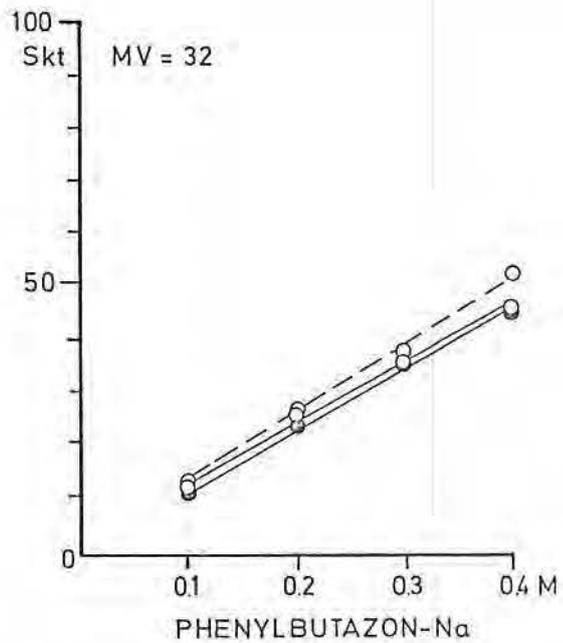


Abb. 65 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Phenylbutazon-Natrium mit 0.009 M Nifenazon bei Abwesenheit (○) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

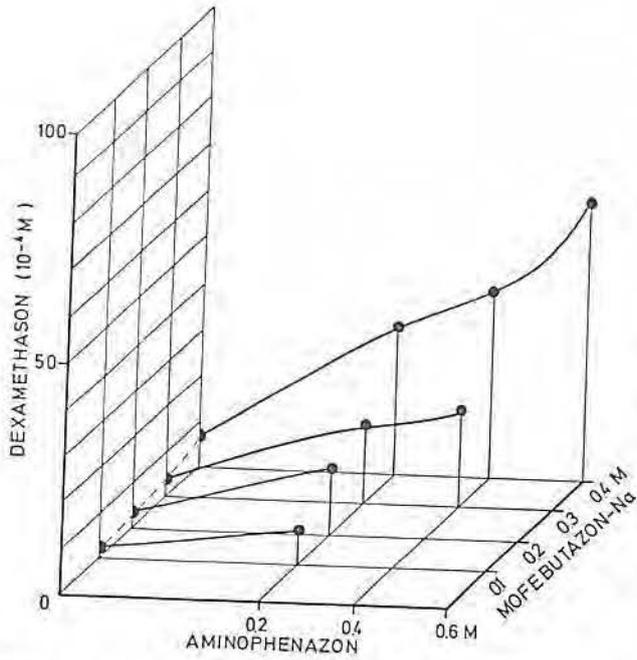


Abb. 66 - Der Einfluß von Aminophenazon und Mofebutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

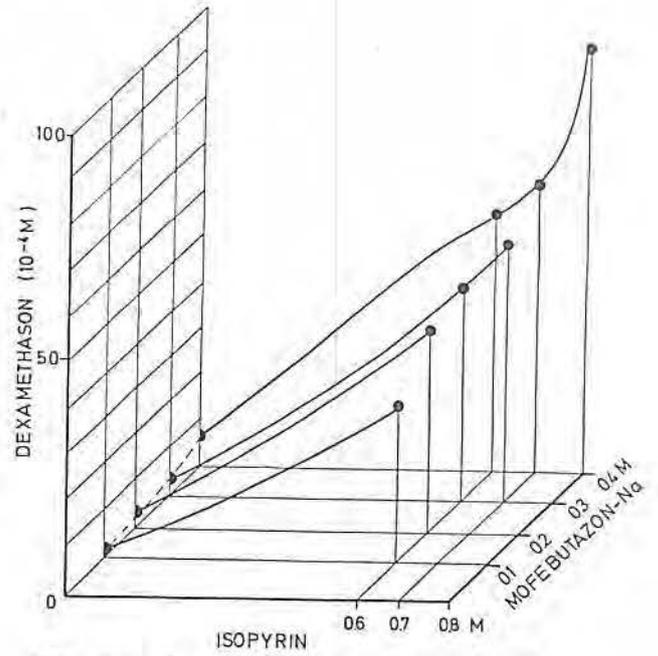


Abb. 67 - Der Einfluß von Isopyrin und Mofebutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

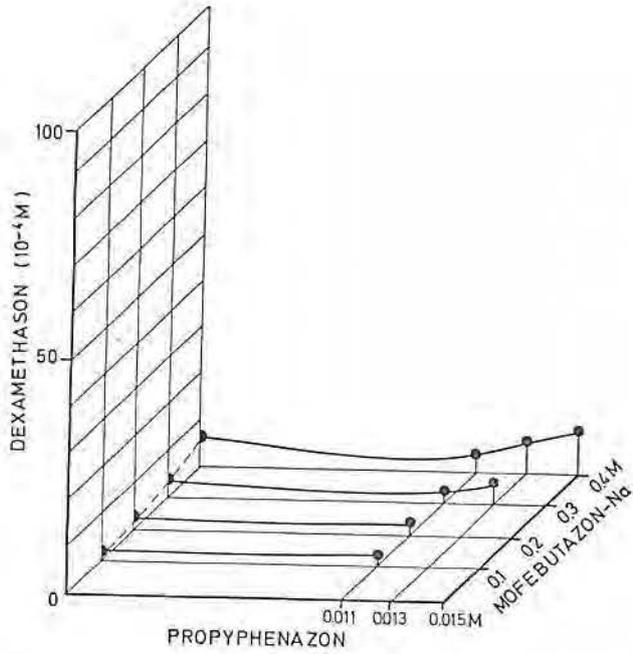


Abb. 68 - Der Einfluß von Propyphenazon und Mofebutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

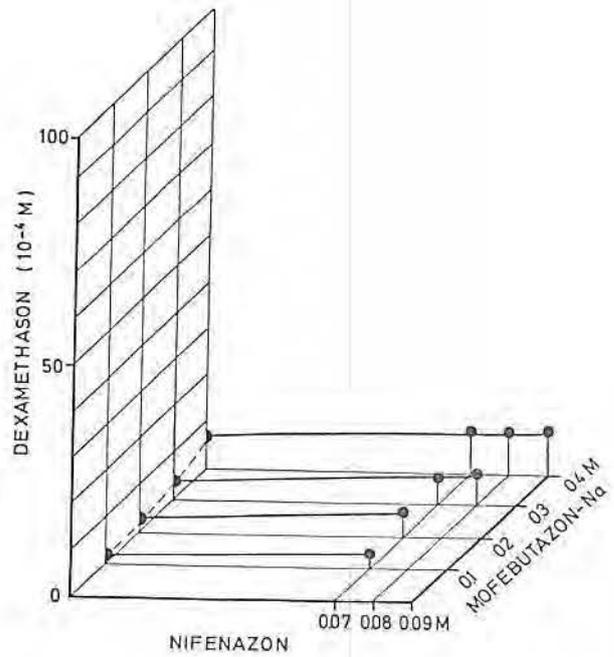


Abb. 69 - Der Einfluß von Nifenazon und Mofebutazon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

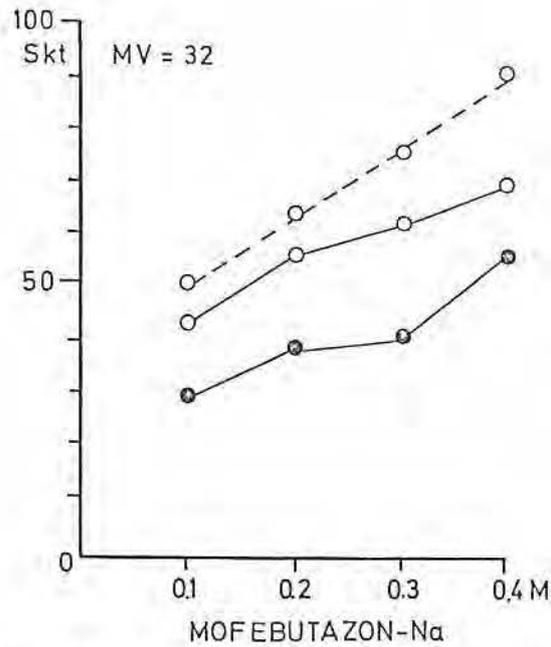


Abb. 70 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Mofebutazon-Natrium mit 0,6 M Isopyrin bei Abwesenheit (○) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

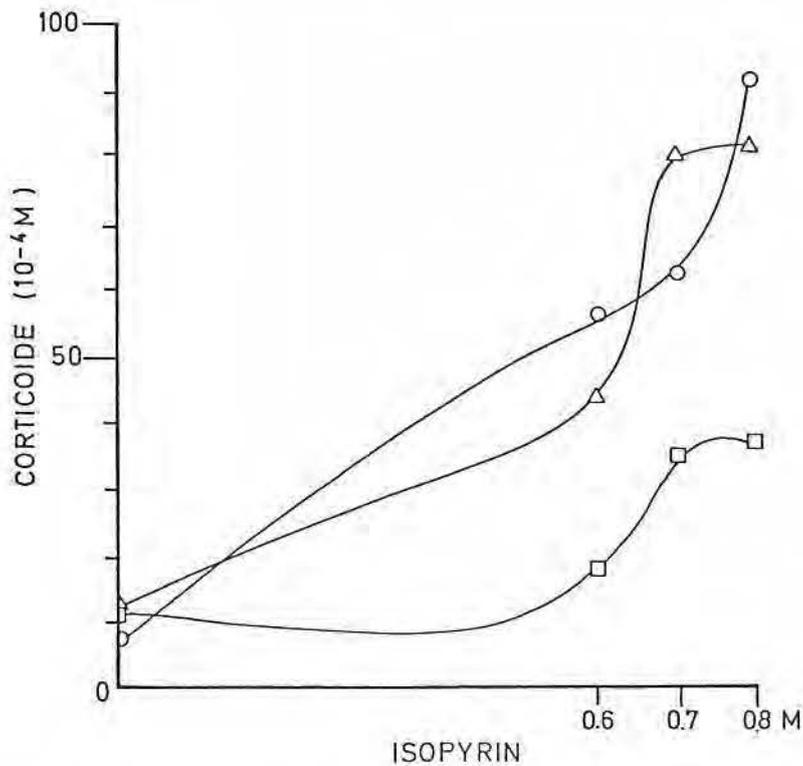


Abb. 71 - Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit von Dexamethason (○) Prednison (□) und Prednisolon (△) durch 0,4 M-Konzentration Mofebutazon-Natrium und steigender Konzentration von Isopyrin bei 20°C.

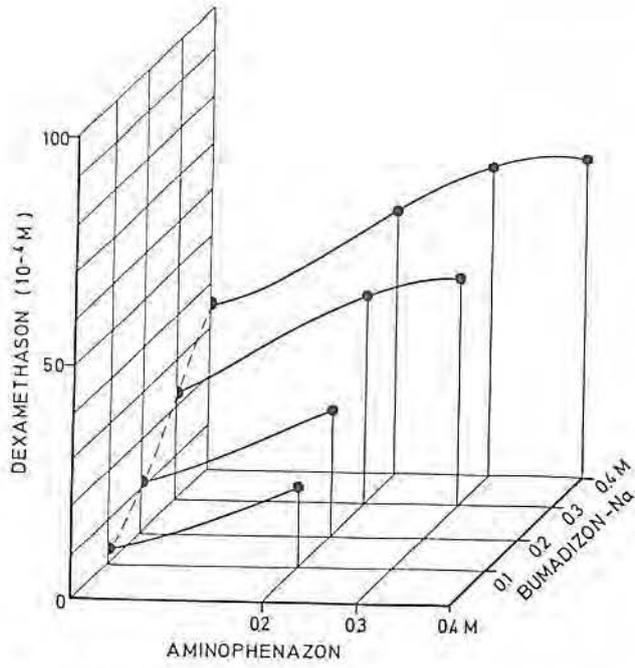


Abb. 72 - Der Einfluß von Aminophenazon und Bumadizon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

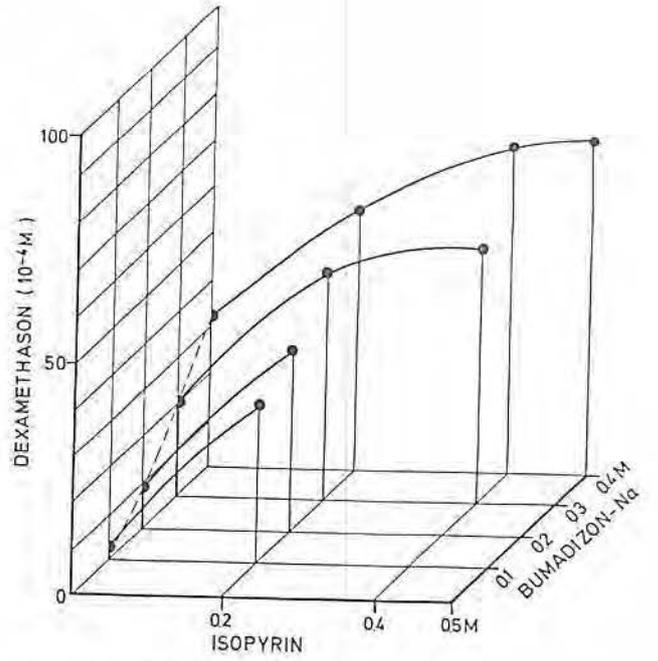


Abb. 73 - Der Einfluß von Isopyrin und Bumadizon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

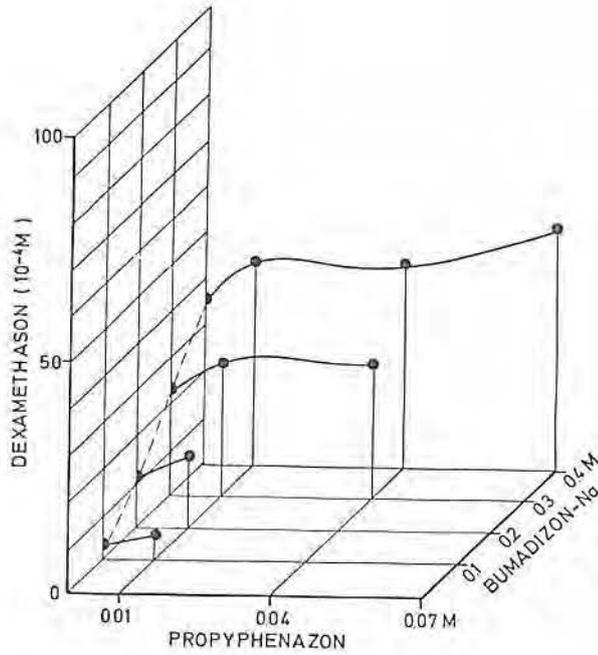


Abb. 74 - Der Einfluß von Propvphenazon und Bumadizon-Natrium auf die Wasserlöslichkeit von Dexamethason bei 20°C.

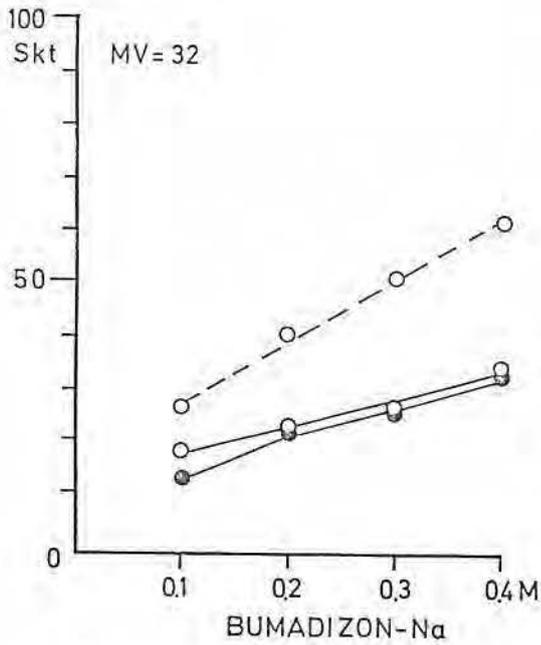


Abb. 75 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Bumadizon-Natrium mit 0.2 M Aminophenazon bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

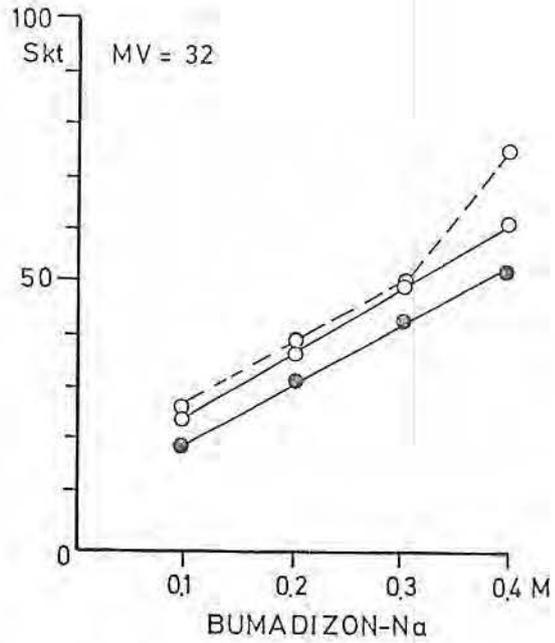


Abb. 76 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Bumadizon-Natrium mit 0.2 M Isopyrin bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

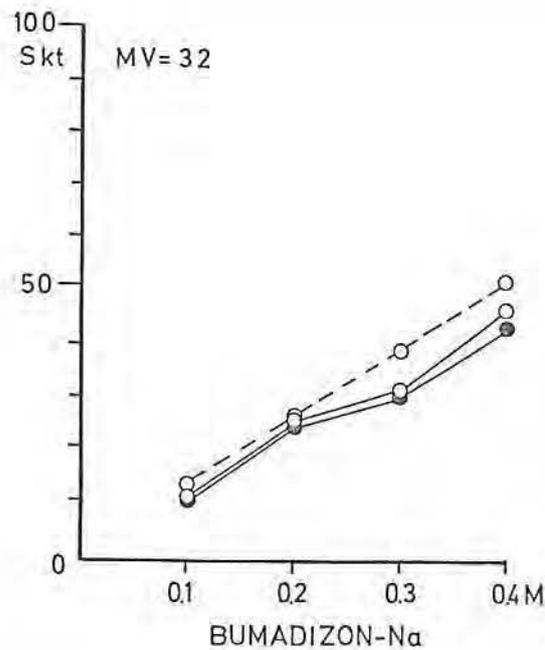


Abb. 77 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wässrigen Lösungen von Bumadizon-Natrium mit 0.01 M Propyphenazon bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

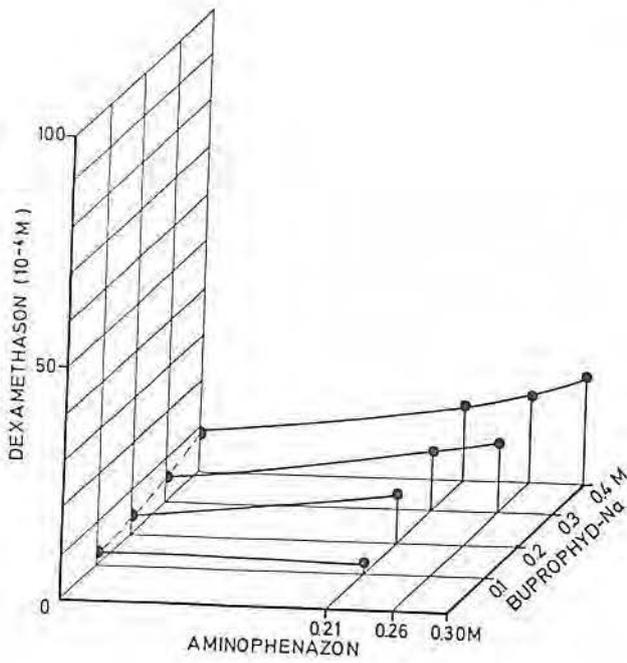


Abb. 78 - Der Einfluß von Aminophenazon und Buprophyd-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

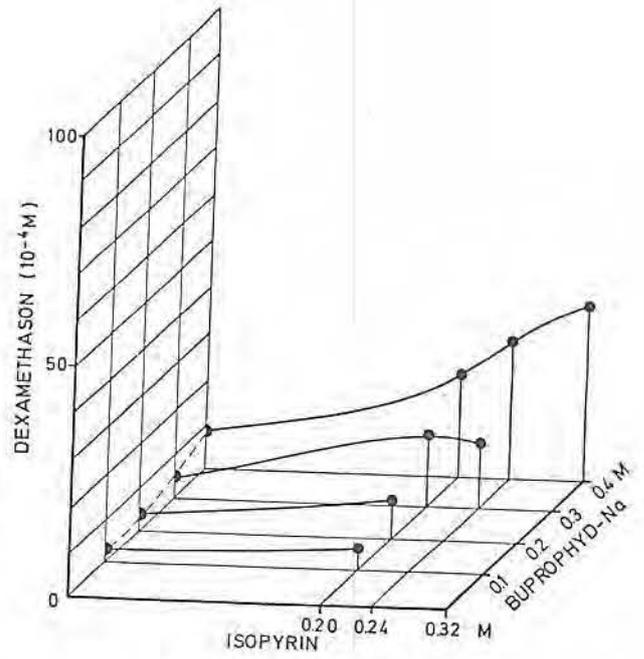


Abb. 79 - Der Einfluß von Isopyrin und Buprophyd-Natrium auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

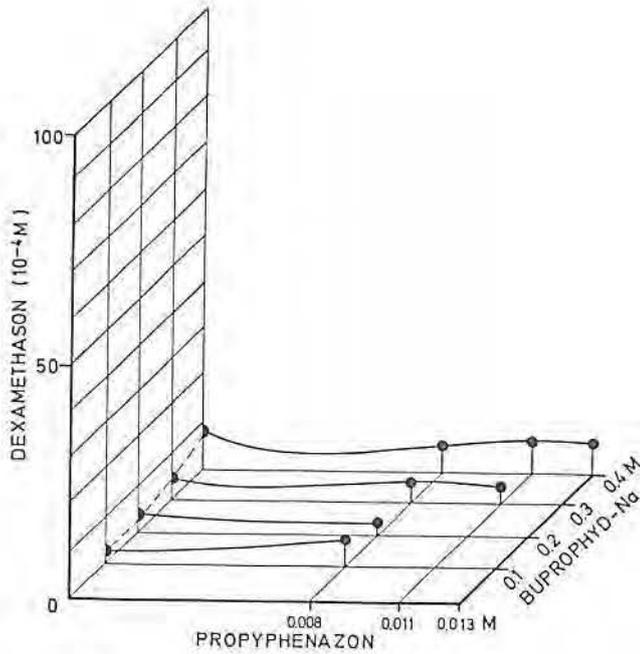


Abb. 80 - Der Einfluß von Propyphenazon und Buprophyd-Natrium auf die Wasserlöslichkeit von Dexamethason bei 20°C.

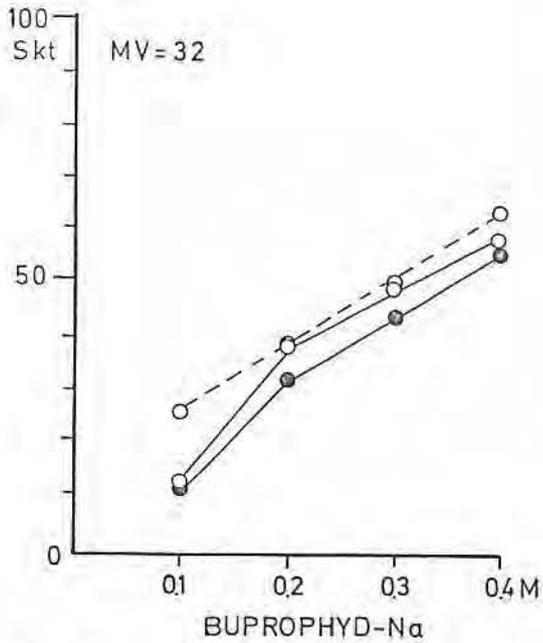


Abb. 81 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen von Buprophyd-Natrium mit 0.2 M Aminophenazon bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

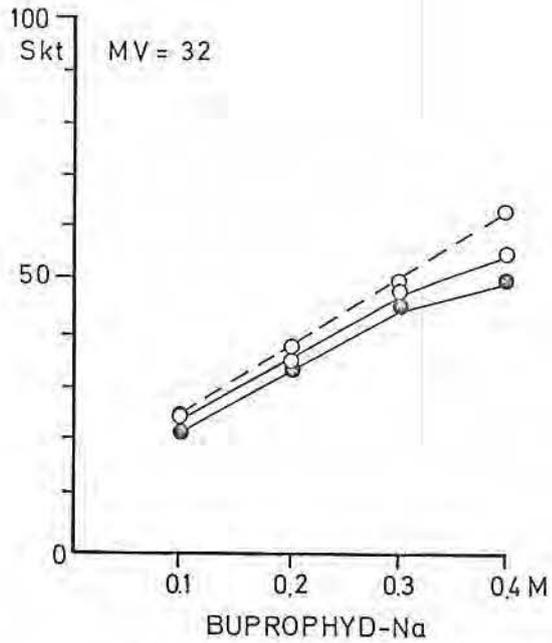


Abb. 82 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen von Buprophyd-Natrium mit 0.2 M Isopyrin bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

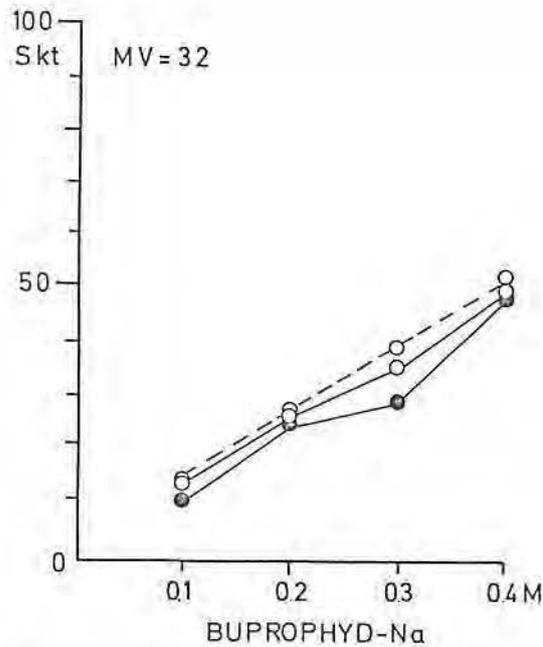


Abb. 83 - Dampfdruckosmometrische Messungen an wäßrigen Lösungen von Buprophyd-Natrium mit 0.009 M Propyphenazon bei Abwesenheit (O) und in Gegenwart (●) von Dexamethason. Berechnete (---) und gefundene (—) Werte.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Angaben zu den verwendeten Geräten und Chemikalien.

Für die hochleitungs-flüssigchromatographische Analyse stand das HPLC-Gerät 1084B ausgerüstet mit einem variablen Wellenlängen-Detektor und einem Rechenintegrator LC-79805B der Firma Hewlett-Packard, Böblingen, zur Verfügung.

Die verwendete Fertigsäule der gleichen Firma hatte folgende Abmessungen: 250 x 4.6 mm i.D. und war gefüllt mit LiChrosorb RP-8, Teilchengröße 10 μm als stationäre Phase. Als mobile Phase dienten Gemische aus Methanol-Wasser (E), deren Volumen-Verhältnis und Durchflußgeschwindigkeit ($D = \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) bei den verschiedenen Trennungen variierten (s. Tab. 1 und 2, S. 110 und 111).

Für alle Messungen wurden folgende Bedingungen eingehalten:

Temperatur des Säulenofens = 40°C

Temperatur des Methanols = 40°C

Temperatur des bid. Wassers = 80°C

Injektionsvolumen = 10 μl

Wellenlänge = für Dexamethason 240 nm, 210-300 nm je nach gleichzeitig anwesender Substanz.

Die dampfdruckkosmetrischen Messungen wurden mit einem Dampfdruckkosmometer, bestehend aus einem Meßzellen-Thermostaten und einem Universal-Temperatur-Meßgerät der Firma Knauer, Berlin, durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei einer Temperatur von 25°C und bei einer Empfindlichkeit von 50 %. Die Meßverstärkung wurde so gewählt, daß sich ein

möglichst großer Aufschlag auf der Skala des Gerätes ergab.

Die Struktur der durch Synthese gewonnenen Substanzen wurde u.a. durch die Aufnahme von IR- und ¹H-NMR-Spektren sichergestellt. Das Mol-Gewicht wurde massenspektrometrisch ermittelt.

Zur Verfügung standen folgende Spektrometer:

IR-Spektrometer PE 457 der Firma Perkin-Elmer, Überlingen,
¹H-NMR-Spektrometer WH 90 der Firma Bruker, Rheinstetten,
 MS-Spektrometer MAT 445 der Firma Varian, Bremen und
 UV-VIS-Spektrophotometer 555 der Firma Perkin-Elmer, Überlingen.

Die verwendeten Substanzen und Arzneistoffe wurden aus dem Handel bezogen und auf ihre Identität und Reinheit durch HPLC-Analyse geprüft. Sie sind in den nachfolgenden Tabellen zusammen mit Angaben über die Zusammensetzung des Elutionsmittels Methanol-Wasser (E), der Durchflußgeschwindigkeit (D) und der Retentionszeit (RZ) aufgeführt.

Tab. 1- Daten zur HPLC-Analyse der verwendeten Nichtelektrolyte

Verbindung	E (V:V)	D ml·min ⁻¹	RZ (min)
Dexamethason	1:1	4,00	5,09
17,21-Dihydroxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion(INN=Prednison)	47:43	4,00	6,45
11β,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion(INN=Prednisolon)	47:43	4,00	2,28
4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on(INN=Aminophenazon)	1:1	4,00	1,75
4-Isopropylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolidin-5-on(INN=Isopyrin)	3:2	4,00	5,23
4-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolidin-5-on(INN=Propyphenazon)	1:1	4,00	1,31
N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)nicotinamid(INN=Nifenazon)	1:1	4,00	5,32

möglichst großer Aufschlag auf der Skala des Gerätes ergab.

Die Struktur der durch Synthese gewonnenen Substanzen wurde u.a. durch die Aufnahme von IR- und ¹H-NMR-Spektren sichergestellt. Das Mol-Gewicht wurde massenspektrometrisch ermittelt.

Zur Verfügung standen folgende Spektrometer:

IR-Spektrometer PE 457 der Firma Perkin-Elmer, Überlingen,

¹H-NMR-Spektrometer WH 90 der Firma Bruker, Rheinstetten,

MS-Spektrometer MAT 445 der Firma Varian, Bremen und

UV-VIS-Spektrophotometer 555 der Firma Perkin-Elmer, Überlingen.

Die verwendeten Substanzen und Arzneistoffe wurden aus dem Handel bezogen und auf ihre Identität und Reinheit durch HPLC-Analyse geprüft. Sie sind in den nachfolgenden Tabellen zusammen mit Angaben über die Zusammensetzung des Elutionsmittels Methanol-Wasser (E), der Durchflußgeschwindigkeit (D) und der Retentionszeit (RZ) aufgeführt.

Tab. 1- Daten zur HPLC-Analyse der verwendeten Nichtelevtrolyte

Verbindung	E (V:V)	D ml·min ⁻¹	RZ (min)
Dexamethason	1:1	4,00	5.09
17,21-Dihydroxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion(INN=Prednison)	47:43	4.00	6.45
11ß,17,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion(INN=Prednisolon)	47:43	4.00	2.28
4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on(INN=Aminophenazon)	1:1	4.00	1.75
4-Isopropylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolidin-5-on(INN=Isopyrin)	3:2	4.00	5.23
4-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolidin-5-on(INN=Propyphenazon)	1:1	4.00	1.31
N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)nicotinamid(INN=Nifenazon)	1:1	4.00	5.32

Tab. 2- Daten zur HPLC-Analyse der verwendeten Elektrolyte.

Natriumsalz	E (V:V)	D ml·min ⁻¹	RZ (min)
Benzoessäure	1:1	4.00	0.99
Cyclohexansäure	3:2	4.00	1.00
Salicylsäure	1:1	4.00	0.80
3-Hydroxybenzoessäure	1:1	4.00	0.88
4-Hydroxybenzoessäure	1:1	4.00	0.51
Gentisinsäure	1:1	4.00	0.70
Phthalsäure	3:2	3.00	1.29
Terephthalsäure	3:2	3.00	1.00
Nicotinsäure	1:1	4.00	0.51
Anthranilsäure	1:1	4.00	1.51
3-Aminobenzoessäure	1:1	4.00	0.85
4-Aminobenzoessäure	1:1	4.00	0.88
4-Aminosalicylsäure	1:1	4.00	0.89
Salicylamid-O-Essigsäure	1:1	4.00	0.80
Phenylsäure	3:2	3.00	1.37
2-Hydroxyphenyllessigsäure	13:7	3.25	1.21
4-Hydroxyphenyllessigsäure	13:7	3.25	1.07
4-Methoxyphenyllessigsäure	13:7	3.00	1.28
Homoveratrumsäure	13:7	3.00	1.22
Mandelsäure	1:1	4.00	0.85
Zimtsäure	1:1	4.00	1.15
Mefenaminsäure	9:11	3.00	1.77
Flufenaminsäure	9:11	3.00	3.91
Nifluminsäure	11:9	3.00	1.71
Caprinsäure	13:7	3.00	2.52
Caprylsäure	3:2	3.00	1.93
Capronsäure	13:7	3.00	1.45
Bernsteinsäure	13:7	3.50	0.95
Malonsäure	13:7	3.00	1.18
4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidin-3,5-dion (INN=Phenylbutazon)	9:11	3.50	2.82
2-(2,3-Diphenylcarbazoyl)-hexansäure (INN=Bumadizon)	3:2	3.00	2.69
4-Butyl-1-phenylpyrazolidin-3,5-dion (INN=Mofebutazon)	1:1	4.00	2.34
2-(3-phenylcarbazoyl)-hexansäure (Kurzbezeichnung=Buprophyd)	1:1	3.50	1.45
4-Butyl-4-hydroxy-1-phenylpyrazolidin-3,5-dion (Kurzbezeichnung = 4-Hydroxymofebutazon)	3:2	3.70	1.61
N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl) amino-methansulfonsäure (INN=Noramidopirinmethansulfonsäure)	2:3 zu 3:2		
N-[[[(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-pyrazolin-4-yl)amino] acetyl]-3-pyridincarboxamid (INN=Nicopyron pro injectione) [†]	in 5 min 7:3	4.00	1.13
		2.00	1.72

[†]Als Hydrochlorid

2-(2,3-Diphenylcarbazoyl)-hexansäure (INN = Bumadizon)

Die Säure wurde in Anlehnung an Beispiel 1 der deutschen Offenlegungsschrift 2 055 845 (86) dargestellt.

50.0 g (0.162 mol) 4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion (INN = Phenylbutazon) werden zusammen mit 6.48 g (0.162 mol) Natriumhydroxid, 14.2 g (0.08 mol) Dinatriumhydrogenphosphat·2H₂O in 200 ml Wasser unter Stickstoffbe- gasung 4 Tage am Rückfluß auf 70°C erhitzt. Der Verlauf der Hydrolyse wird durch DC-Analyse überprüft. Sobald das Pyrazo- lidindion-Derivat nur noch in geringer Menge nachweisbar ist, wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, mit 300 ml Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird mit wenig 2N HCl auf pH 7 bis 7.5 eingestellt und 4-mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden verworfen. Die wäßrige Phase wird dann mit 2N HCl auf pH 2.0 eingestellt und erneut 4-mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der anfallende Rückstand, eine farblose ölige Substanz, wird unter Erwärmen in Cyclo- hexan gelöst. Beim Kühlen fällt ein weißer Niederschlag aus, der abgetrennt wird. Zur Entfernung von Lösungsmittelresten wird die Substanz über Paraffin im Vakuumexsikkator bei ca. 0.6 bar ca. 2 - 3 Tage bei RT gehalten.

Ausbeute: 33.0 g (62,4 % d.Th.) von 2-(2,3-Diphenylcarbazoyl)- hexansäure, ber. Mol-Gewicht 326.40, C₁₉H₂₂N₂O₃.

Schmelzpunkt: 69 - 70°C (Kofler-Block, nicht korr.)

UV (in MeOH): max:236 nm, log ε 4.27; Schulter bei 280 nm.

IR (in KBr): (cm^{-1}) 3300 (v N-H), 1692 (C=O, Amid I),
1645 (C=O, Amid II).

MS (m/e) : 326 (M^+ ; 4 %), 308 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$; 7 %); 183 (48 %),
77 (100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (in DMSO) (ppm): n-Butyl-Rest (0.8 - 1.9);
 $\text{C}_4\text{-H}$ (3.9, t); Phenylring (6.7 - 7.9);
COOH (8.9, s); NH (12.5).

DC-Analyse des Reaktionsansatzes:

Aufgetragene Substanzprobe: 2 μl

Fertige DC-Karten SI F* mit Fluoreszenzindikator 254 nm,
Schichtdicke 0.2 mm.

Fließmittel: Cyclohexan/Chloroform/Methanol/Eisessig.
45:45:5:5; v:v:v:v.

Detektion: UV 254 nm

Rf-Wert: 4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion = 0.51
2-(2,3-diphenylcarbazoyl)-hexansäure = 0.16

2-(3-Phenylcarbazoyl)hexansäure (Buprophyd)

Die Säure wurde nach einer von V.-M. B A S S** in Anlehnung
an die Offenlegungsschrift 2 055 845 (86) ausgearbeiteten
Methode hergestellt.

50.0 g (0.22 mol) 4-Butyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion
(INN = Mofebutazon), 20.0 g (0.5 mol) Natriumhydroxyd,
38.6 g (0.66 mol) Kochsalz und 0.30 g Natriumbisulfit werden

*Hersteller: Riedel de Haën, Seelze-Hannover

**V.-M. Bass, Dissertation, Münster 1980

in 2 l Wasser gelöst und 24 h unter Stickstoffbegasung am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird der Ansatz filtriert und der Rückstand mit ca. 2 l Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 2N Schwefelsäure auf pH 2.5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit ca. 2 l Wasser gewaschen, in ca. 1.5 l Aceton gelöst und die Lösung filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer bis auf ca. 250 ml eingengt. Die eintretende Ausfällung einer weißen Substanz wird durch Zusatz von 500 ml Wasser vervollständigt. Die Ausfällung wird durch Filtration abgetrennt, mit 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung von Wasser Spuren gefriergetrocknet.

Ausbeute: 36.0 g (66.36 % d.Th.) der 2-(3-Phenylcarbazo-yl)-hexansäure; ber. Mol-Gewicht: 250.3; $C_{13}H_{18}N_2O_3$.

Schmelzpunkt: 153 - 154°C (Kofler-Block, nicht korr.)

UV (in MeOH): λ_{max} 234 nm, $\log \epsilon$ 4.09; Schulter bei 281 nm

IR (in KBr) : (cm^{-1}) 3170 (ν N-H), 2980-2850 (Carboxyl),
2546 (ν N-H, sek. arom. Amin).

MS (m/e) : 250 (M^+ ; 3 %), 232 ($M^+ - H_2O$; 2 %), 108 (100 %)

1H -NMR (in DMSO) (ppm): n-Butyl-Rest (0.8 - 1.7);

C_4 -H (3,3, t); Phenylring (6.6 - 7.8);

COOH (9.9, s); NH (12.5)

4-Butyl-4-hydroxy-1-phenyl-pyrazolidin-3,5-dion

(4-Hydroxymofebutazon)

60.0 g (0.258 mol) 4-Butyl-1-phenyl-pyrazolidin-3,5-dion

(INN = Mofebutazon) werden in ca. 1 l Benzol gelöst, und anschließend wird bei RT mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe ca. 24 h Luft durch die Lösung gesaugt. Es scheidet sich nach zunächst zögerndem Beginn dann kontinuierlich ein weißer Niederschlag ab, der sich nach der Abtrennung aus Dibutyl-ether umkristallisieren läßt. Zur Entfernung von Lösungsmittelresten werden die Kristalle bei ca. 0.6 bar ca. 2 - 3 Tage bei RT über Paraffin im Vakuumexsikkator gehalten.

Ausbeute: 56,6 g (88.3 % d.Th.) von 4-Butyl-4-hydroxy-1-phenyl-pyrazolidin-3,5-dion, ber. Mol-Gewicht 248.27, $C_{13}H_{16}N_2O_3$.

Schmelzpunkt: 174 - 175°C (Kofler-Block, nicht korr.)

UV (in MeOH): λ_{max} : 237 nm, $\log \epsilon$ 4.08 und Schulter bei 275 nm.

IR (in KBr) : (cm^{-1}) 3290 (ν , OH), 1418 (ν , OH), 1175 (ν , C-O).

MS (m/e) : 248 (M^+ , 8 %), 232 (4 %), 108 (100 %), 77 (24 %).

1H -NMR (in DMSO) (ppm): n-Butyl-Rest (0.7 - 1.8);

C_4 -OH (6.5, s); Phenylring (7.0 - 7.8);

NH (11.7).

3.2. Daten zur HPLC-Analytik des Dexamethasons.

3.2.1. Die Änderung der Peakfläche im HPLC-Chromatogramm mit der Konzentration des Dexamethasons.

Bedingungen: Aus einer Stammlösung des Dexamethasons in Methanol, $200 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$, wurden mit Methanol verdünnte Lösungen, die die in der nachfolgenden Tabelle angegebenen Konzentrationen an Dexamethason aufwiesen, bereitet. $10 \mu\text{l}$ dieser Lösungen wurden analysiert.

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	Peakfläche	Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	Peakfläche
0.02	1046	1.00	41070
0.04	1675	1.20	50410
0.06	2982	1.60	65920
0.08	3287	2.00	86400
0.10	4314	2.40	102500
0.12	4980	4.00	169500
0.16	6137	5.00	206800
0.20	7246	6.00	253200
0.24	7754	8.00	335300
0.40	15260	10.00	428700
0.50	18520	12.00	510800
0.60	23910	16.00	677400
0.80	32280	20.00	843800

Graphische Darstellung s. S. 13, Abb. 2

3.2.2. Die Wiederfindungsrate für Dexamethason neben einer Substanz.

Versuchsbedingungen: Es wurden zunächst zwei Stammlösungen hergestellt, und zwar

1. methanolische Stammlösung des Dexamethasons, $200 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$;
2. wäßrige Lösung des Lösungsgenossen, 0.8 - 2.0 M.

Aus der Stammlösung 1 wurden für die Bereitung einer Verdünnungsreihe die Volumina entnommen, die die in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten Mengen an Dexamethason enthielten und mit Methanol bzw. Wasser auf 10.0 ml aufgefüllt, so daß das Verhältnis Methanol zu Wasser 1:1 betrug, 10 μl dieser Lösungen wurden analysiert.

Aus den Stammlösungen 1 und 2 wurden jeweils die Volumina entnommen, die die in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten Mengen an Dexamethason bzw. Lösungsgenossen enthielten, und in einem Meßkolben auf 10.0 ml mit Methanol bzw. Wasser aufgefüllt, so daß das Verhältnis der beiden Lösungsmittel 1:1 betrug. Von diesen Lösungen wurden 10 μl analysiert.

Aus den Peakflächen für das Dexamethason der beiden Versuchsreihen wurde die Wiederfindungsrate (WR %) ermittelt.

3.2.2.1. In Gegenwart von Natriumbenzoat (NBZ):

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NBZ M	WR % \pm %
1.1	0.1	98.95 1.36
2.1	0.6	101.32 1.25
3.6	1.0	98.61 1.16

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.2. In Gegenwart von dem Natriumsalz der Cyclohexan-carbonsäure (NCH) .

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NCH M	WR % \pm %
0.8	0.1	99.84 1.23
0.9	0.3	101.48 1.45
1.0	0.5	100.02 1.03

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.3. In Gegenwart von Natriumsalicylat (NS)

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NS M	WR % \pm %
1.3	0.1	98.32 1.15
4.2	0.5	103.20 2.01
14.5	1.0	101.75 1.84

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 3

3.2.2.4. In Gegenwart von Dinatriumphthalat (DNP).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	DNP M	WR % \pm %
0.7	0.5	99.77 1.65
0.8	0.3	100.43 1.38
0.9	0.1	101.30 1.09

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.5. In Gegenwart von Natriumnicotinat (NNC).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NNC M	WR % \pm %
1.1	0.1	101.43 2.01
2.0	0.5	101.22 1.45
3.4	1.0	99.05 1.08

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.2. In Gegenwart von dem Natriumsalz der Cyclohexan-carbonsäure (NCH) .

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NCH M	WR % \pm %
0.8	0.1	99.84 1.23
0.9	0.3	101.48 1.45
1.0	0.5	100.02 1.03

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.3. In Gegenwart von Natriumsalicylat (NS)

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NS M	WR % \pm %
1.3	0.1	98.32 1.15
4.2	0.5	103.20 2.01
14.5	1.0	101.75 1.84

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 3

3.2.2.4. In Gegenwart von Dinatriumphthalat (DNP).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	DNP M	WR % \pm %
0.7	0.5	99.77 1.65
0.8	0.3	100.43 1.38
0.9	0.1	101.30 1.09

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.5. In Gegenwart von Natriumnicotinat (NNC).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NNC M	WR % \pm %
1.1	0.1	101.43 2.01
2.0	0.5	101.22 1.45
3.4	1.0	99.05 1.08

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.6. In Gegenwart von Natriumanthranilat (NAN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NAN M	WR % \pm %
1.2	0.1	97.93 1.37
1.5	0.3	99.31 0.95
2.1	0.5	98.43 1.26

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.7. In Gegenwart von Natrium-4-Aminosalicylat (NPAS).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NPAS M	WR % \pm %
1.3	0.1	98.78 1.05
4.1	0.5	103.12 1.12
10.5	1.0	99.73 1.71

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 3

3.2.2.8. In Gegenwart von Natriumphenylacetat (NPA)

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NPA M	WR % \pm %
1.0	0.1	102.15 1.75
1.2	0.3	100.37 0.95
1.6	0.5	98.43 1.32

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.9. In Gegenwart von Natriumflufenamat (NFF).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NFF M	WR % \pm %
1.0	0.01	101.48 1.16
3.0	0.015	99.32 1.25
5.0	0.02	98.76 1.36

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.6. In Gegenwart von Natriumanthranilat (NAN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NAN M	WR % \pm %
1.2	0.1	97.93 1.37
1.5	0.3	99.31 0.95
2.1	0.5	98.43 1.26

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.7. In Gegenwart von Natrium-4-Aminosalicylat (NPAS).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NPAS M	WR % \pm %
1.3	0.1	98.78 1.05
4.1	0.5	103.12 1.12
10.5	1.0	99.73 1.71

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 3

3.2.2.8. In Gegenwart von Natriumphenylacetat (NPA)

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NPA M	WR % \pm %
1.0	0.1	102.15 1.75
1.2	0.3	100.37 0.95
1.6	0.5	98.43 1.32

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.9. In Gegenwart von Natriumflufenamat (NFF).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NFF M	WR % \pm %
1.0	0.01	101.48 1.16
3.0	0.015	99.32 1.25
5.0	0.02	98.76 1.36

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.10. In Gegenwart von Natriummefenamat (NMF) .

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NMF M	WR % \pm %
0.6	0.01	97.73 1.55
2.5	0.02	100.35 0.98
3.7	0.04	101.64 1.76

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.11. In Gegenwart von Natriumniflumat (NNF).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}$	NNF M	WR % \pm %
1.9	0.03	102.45 1.44
3.0	0.1	98.76 1.67
4.0	0.05	101.97 1.82

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.12. In Gegenwart von Natriumcaprylat (NCY)

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	NCY M	WR % \pm %
0.9	0.1	97.95 1.48
1.1	0.3	100.34 0.89
2.3	0.5	98.31 1.17

Graphische Darstellung s. S. 14, Abb. 4

3.2.2.13. In Gegenwart von Dinatriumsuccinat (DSC).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	DSC M	WR % \pm %
0.6	0.5	99.75 0.97
0.7	0.3	98.43 1.05
0.9	0.1	102.15 1.43

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.14. In Gegenwart von Phenylbutazon-Natrium (PBN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	PBN M	WR % \pm %
0.2	0.01	98.31 1.54
0.4	0.02	101.68 1.15
1.3	0.04	102.00 1.35

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 6

3.2.2.15. In Gegenwart von Bumadizon-Natrium (BMN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	BMN M	WR % \pm %
0.12	0.01	103.02 1.34
0.6	0.02	98.75 1.16
1.7	0.04	99.41 1.20

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.16. In Gegenwart von Mofebutazon-Natrium (MFN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	MFN M	WR % \pm %
0.1	0.01	102.16 1.75
0.15	0.02	100.78 1.94
0.28	0.04	99.83 1.80

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 5

3.2.2.17. In Gegenwart von Buprophid-Natrium (BPN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	BPN M	WR % \pm %
0.1	0.01	101.21 1.73
0.14	0.02	102.14 1.60
0.31	0.04	100.45 1.45

Graphische Darstellung s. S. 15, Abb. 6

3.2.3. Die Wiederfindungsrate für Dexamethason in Gegenwart von zwei Substanzen.

Versuchsbedingungen: Für diese Meßreihe wurden folgende Stammlösungen hergestellt:

1. Methanolische Stammlösung von Dexamethason: $200 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$,
 2. wäßrige Stammlösung von Phenylbutazon-Natrium: 0.5 M und
 3. methanolische Stammlösung des Pyrazolinon-Derivats: 0.1 M.
- Die Stammlösung 1 diente zur Herstellung einer Verdünnungsreihe, in der die in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Konzentrationen des Dexamethasons enthalten waren und das Lösungsmittel aus Methanol-Wasser im Verhältnis 1:1 bestand. 10 μl dieser Lösungen wurden analysiert.

Aus den Stammlösungen 1, 2 und 3 wurden Lösungen bereitet, die Dexamethason, Phenylbutazon-Natrium und die Pyrazolinon-Derivate in den in den nachfolgenden Tabellen angegebenen Konzentrationen enthielten und deren Lösungsmittel aus Methanol-Wasser im Verhältnis 1:1 bestand. Es wurden jeweils 10 μl der Lösungen analysiert.

Die Wiederfindungsrate für Dexamethason (WR %) wurde aus den Peakflächen dieser Substanz aus den beiden Versuchsreihen ermittelt.

3.2.3.1. In Gegenwart von Aminophenazon (AMI) und Phenylbutazon-Natrium (PBN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	AMI M	PBN M	WR % \pm %
0.6	0.02	0.01	101.23 1.54
1.6	0.04	0.03	99.73 1.38
2.7	0.06	0.04	103.15 1.17

Graphische Darstellung s. S. 16, Abb. 7

3.2.3.2. In Gegenwart von Isopyrin (ISP) und Phenylbutazon-Natrium (PBN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	ISP M	PBN M	WR % \pm %
0.75	0.02	0.01	101.36 1.45
2.0	0.04	0.03	98.91 1.04
3.0	0.05	0.04	99.15 1.34

Graphische Darstellung s. S. 16, Abb. 7

3.2.3.3. In Gegenwart von Propyphenazon (PRO) und Phenylbutazon-Natrium (PBN).

Dexamethason $\mu\text{g} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$	PRO M	PBN M	WR % \pm %
0.3	0.001	0.01	97.93 1.60
0.8	0.004	0.03	98.44 1.37
1.5	0.006	0.04	100.38 0.91

Graphische Darstellung s. S. 16, Abb. 7

3.3. Daten zur Löslichkeit des Dexamethasons.

Zur quantitativen Bestimmung des Dexamethasons bei Abwesenheit oder in Gegenwart von Lösungsgenossen wurden aus den Versuchsansätzen jeweils ca. 2 ml filtriert und für die HPLC-Analyse 10 μ l injiziert. Bei Versuchsreihen, bei denen in Folge einer zu hohen Konzentration die Trennung der in der Lösung vorhandenen Substanzen von Dexamethason nicht vollständig gelang, wurden die filtrierten Proben in einem Verhältnis 1:10 bzw. 1:20 mit Wasser verdünnt und von diesen Verdünnungen 10 μ l analysiert.

Tab. 1- Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Abhängigkeit von der Schüttelzeit bei 20°C, gemessen unmittelbar nach Beendigung des Schüttelvorgangs.

Schüttelzeit in Stunden	Löslichkeit		s(n=10) $\cdot 10^{-6} M$	V %
	$\cdot 10^{-4} M$	mg $\cdot 100 \text{ ml}^{-1}$		
1	2.35	9.20	4.07	1.74
2	2.38	9.32	3.25	1.37
3	2.39	9.36	4.05	1.70
12	2.51	9.84	4.58	1.83
16	2.51	9.86	4.39	1.75
24	2.52	9.89	4.79	1.90
48	2.51	9.85	2.86	1.14

Graphische Darstellung s. S. 20, Abb. 8

Tab. 2- Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C in Abhängigkeit von der Ruhezeit nach einer 24-stündigen Schüttelzeit.

Ruhezeit in Stunden	Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100 ml ⁻¹		
0	2.52	9.89	4.79	1.90
1	2.52	9.89	2.84	1.13
6	2.52	9.88	2.14	0.85
12	2.51	9.86	2.48	0.99
24	2.51	9.85	3.16	1.26
36	2.51	9.85	2.66	1.06
48	2.51	9.85	1.68	0.67

Graphische Darstellung s. S. 20, Abb. 9

Tab. 3- Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C in Abhängigkeit der Schüttelzeit nach einer 24-stündigen Ruhezeit.

Schüttelzeit in Stunden	Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
1	2.26	8.87	2.94	1.30
2	2.27	8.92	3.50	1.54
4	2.42	9.49	5.12	2.12
12	2.48	9.74	1.39	0.56
16	2.50	9.83	3.68	1.47
24	2.51	9.85	3.16	1.26
48	2.51	9.84	3.30	1.33

Graphische Darstellung s. S. 20, Abb. 10

3.3.1.2. Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von zwei verschiedenen Pufferkonzentrationen bei 20°C.

pH	Löslichkeit bei der Pufferkonzentration			
	0.067 M		0.67 M	
	$\cdot 10^{-4} \text{ M}$	$\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$	$\cdot 10^{-4} \text{ M}$	$\text{mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$
5.0	2.26	8.86	1.24	4.85
6.0	2.25	8.83	1.23	4.84
7.0	2.20	8.64	1.25	4.90
8.0	2.23	8.75	1.23	4.82

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 13

3.3.1.3. Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von aromatischen Carbonsäuren bei 20°C.

Verbindung	Löslichkeit des Dexamethasons $\cdot 10^{-4} \text{ M}$
Benzoessäure	2.53
Salicylsäure	2.45
Nicotinsäure	2.60
Anthranilsäure	2.51
Zimtsäure	2.36

Graphische Darstellung s. S. 47, Abb. 18

3.3.1.4. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumbenzoat (NBZ) bei 20°C.

NBZ mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.02			2.52	9.85	3.82	1.52
0.04			2.54	9.96	4.15	1.63
0.05	7.01	6.78	2.55	10.02	2.49	0.97
0.06			2.63	10.32	2.96	1.13
0.08			2.69	10.55	4.79	1.78
0.1	7.09	6.93	2.83	11.09	2.12	0.75
0.2	7.20	7.15	3.07	12.05	5.56	1.81
0.4	7.30	7.20	3.84	15.07	6.74	1.68
0.5	7.35	7.27	4.33	16.88	4.08	0.95
0.6			5.39	21.17	12.22	2.27
0.8			7.01	27.49	5.84	0.83
1.0	7.40	7.36	9.36	36.75	7.35	0.78

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.5. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumbenzoat (NBZ) bei 30°C .

NBZ mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.45	6.61	2.66	10.44	4.36	1.64
0.05	6.79	6.78	2.77	10.98	2.94	1.06
0.1	6.94	6.93	3.01	11.81	2.82	0.94
0.2	7.05	7.10	3.57	14.03	5.18	1.45
0.4	7.20	7.22	4.81	19.04	7.59	1.58
0.5	7.25	7.27	5.59	21.97	4.53	0.81

Graphische Darstellung s. S. 47, Abb. 19

Tab. 4- Die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons in Abhängigkeit von der Temperatur.

Temperatur °C	Löslichkeit		s(n=10) .10 ⁻⁶ M	V %
	.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
10	2.14	8.41	2.39	1.12
20	2.51	9.85	3.16	1.26
30	2.65	10.41	3.74	1.41
40	2.83	11.10	3.93	1.39

Graphische Darstellung s. S. 21, Abb. 11

3.3.1. Daten zu der Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart einer Substanz.

3.3.1.1. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch NaCl bei 20°C.

mol. Konz. NaCl	Löslichkeit		s(n=10) .10 ⁻⁶ M	V %
	.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.01	2.48	9.72	3.27	1.32
0.1	2.47	9.68	3.75	1.52
0.3	2.20	8.63	3.19	1.45
0.5	2.06	8.08	2.80	1.36
0.8	1.74	6.82	1.71	0.98
1.0	1.73	6.77	3.06	1.77

Graphische Darstellung s. S. 44, Abb. 12

3.3.1.6. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch das Natriumsalz der Cyclohexancarbonsäure (NCH) bei 20°C.

NCH mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.05	7.05	2.04	8.00	3.41	1.67
0.2	7.06	7.09	2.14	8.39	2.77	1.30
0.3	7.07	7.10	2.22	8.69	3.41	1.54
0.4	7.10	7.12	2.43	9.52	3.58	1.47
0.5	7.12	7.14	2.53	9.92	3.26	1.29

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 14

3.3.1.7. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumsalicylat (NSA) bei 20°C.

NSA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.00	6.63	2.58	10.10	2.62	1.02
0.1	6.07	6.67	3.49	13.69	2.51	0.72
0.4	6.42	6.75	8.55	33.55	10.94	1.28
0.5	6.53	6.80	10.79	42.33	9.30	0.86
0.8	6.62	6.85	23.44	91.94	16.01	0.68
1.0	6.75	6.87	37.11	145.57	34.51	0.93
1.2			60.04	235.81	67.84	1.13
1.5	7.02	6.91	104.11	408.88	133.25	1.28

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.8. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumsalicylat (NSA) bei 30°C.

NSA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.02	5.69	6.67	2.73	10.72	3.88	1.42
0.1	6.09	6.70	3.14	12.33	4.96	1.58
0.5	6.55	6.83	5.88	23.07	6.64	1.13
0.8	6.66	6.87	8.82	34.62	6.43	0.73
1.0	6.77	6.88	11.54	45.28	8.88	0.77
1.5	7.04	6.92	20.98	82.35	14.05	0.67

Graphische Darstellung s. S. 47, Abb. 19

3.3.1.9. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-3-Hydroxybenzoat (NMHB) bei 20°C

NMBZ mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.92	7.00	2.55	10.01	2.43	0.95
0.1	7.21	7.18	3.17	12.45	3.61	1.21
0.3	7.36	7.31	4.35	17.09	3.22	0.81
0.5	7.42	7.39	5.59	21.95	4.13	0.80
0.8	7.48	7.48	8.19	32.14	7.58	1.06
1.0	7.54	7.53	10.70	41.99	14.32	1.65

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.10. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-4-Hydroxybenzoat (NPHB) bei 20°C

NPBZ mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	7.12	6.81	2.61	10.23	2.53	0.97
0.1	7.45	7.29	3.19	12.52	2.93	0.92
0.3	7.57	7.49	4.56	17.86	3.95	0.87
0.5	7.67	7.59	6.20	24.34	3.78	0.61
0.8	7.77	7.70	9.38	36.81	13.88	1.48
1.0	7.80	7.76	11.90	46.70	19.03	1.60

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.11. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumgentisat (NGT) bei 20°C.

NGT mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	5.99	6.83	2.54	9.98	1.48	0.59
0.08	6.25	6.62	4.08	16.14	6.28	1.54
0.17	6.38	6.71	5.62	22.19	7.48	1.33
0.21	6.49	6.79	6.39	25.98	2.33	0.37
0.33	6.55	6.83	10.08	39.80	17.53	1.74
0.40	6.60	6.87	14.12	55.47	14.19	1.00
0.42	6.61	6.90	14.27	56.05	25.70	1.80
0.50	6.64	6.93	18.80	73.83	10.99	0.59

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.12. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des
Dexamethasons durch Natriumgentisat (NGT) bei 30°C.

NGT mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	5.99	6.83	3.26	10.84	5.31	1.63
0.1	6.27	6.62	4.35	17.06	7.47	1.72
0.2	6.51	6.83	6.49	25.48	7.26	1.12
0.3	6.57	6.86	9.16	35.94	8.14	0.89
0.4	6.63	6.93	12.25	48.10	21.07	1.72
0.5	6.68	6.97	16.06	63.02	20.23	1.26

Graphische Darstellung s. S. 47, Abb. 19

3.3.1.13. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des
Dexamethasons durch Dinatriumphthalat (DNP)
bei 20°C.

DNP mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	6.34	6.34	2.37	9.30	4.33	1.26
0.2	6.36	6.35	2.20	8.63	4.33	1.97
0.3	6.38	6.38	2.07	8.12	3.35	1.62
0.4	6.43	6.44	1.91	7.48	3.86	2.03
0.5	6.51	6.50	1.88	7.36	2.53	1.35

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.14. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Dinatriumterephthalat (DNT) bei 20°C

DNT mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.15	7.36	2.56	10.04	3.76	1.47
0.2	7.17	7.39	2.85	11.20	1.63	0.59
0.3	7.18	7.44	3.04	11.91	3.73	1.23
0.4	7.19	7.45	3.44	13.50	5.84	1.70
0.5	7.20	7.47	3.57	14.01	2.78	0.78

Graphische Darstellung s. S. 45, Abb. 15

3.3.1.15. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumnicotinat (NNC) bei 20°C.

NNC mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.89	6.89	2.56	10.05	2.43	0.95
0.1	7.11	7.08	2.99	11.72	3.61	1.21
0.3	7.23	7.23	3.97	15.58	3.22	0.81
0.5	7.30	7.27	5.16	20.23	4.13	0.80
0.8	7.40	7.39	7.15	28.08	7.58	1.06
1.0	7.41	7.40	8.68	34.08	7.16	0.83

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.16. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumanthranilat (NAN) bei 20°C.

NAN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	7.21	7.16	2.54	9.98	3.86	1.52
0.1	7.92	7.71	3.10	12.15	3.19	1.03
0.3	8.33	8.19	4.05	15.89	3.03	0.75
0.5	8.51	8.34	5.47	21.47	7.98	1.46
0.8	8.53	8.41	8.36	32.81	12.37	1.48
1.0	8.55	8.54	11.40	44.73	8.59	0.76

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.17. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-3-Aminobenzoat (NMAB) bei 20°C.

NMAB mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.92	7.00	2.55	10.01	3.19	1.25
0.1	7.21	7.18	3.17	12.45	4.63	1.46
0.3	7.36	7.31	4.35	17.09	6.40	1.47
0.5	7.42	7.39	5.59	21.95	5.73	1.03
0.8	7.48	7.48	8.19	32.14	9.41	1.15
1.0	7.54	7.53	10.70	41.99	8.23	0.77

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.18. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-4-Aminobenzoat (NPAB) bei 20°C.

NPAB mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	7.12	6.81	2.61	10.23	2.53	0.97
0.1	7.45	7.29	3.19	12.52	2.93	0.92
0.3	7.57	7.49	4.56	17.86	3.95	0.87
0.5	7.67	7.59	6.20	24.34	3.78	0.61
0.8	7.77	7.70	9.38	36.81	6.98	0.74
1.0	7.80	7.76	11.90	46.70	9.51	0.80

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.19. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-4-Aminosalicylat (NPAS) bei 20°C.

NPAS mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.57	6.77	2.55	9.99	4.69	1.84
0.1	7.07	7.23	3.44	13.49	5.58	1.71
0.4	7.53	7.66	8.16	32.00	9.70	1.19
0.5	7.66	7.76	10.54	41.35	12.13	1.05
0.8	7.87	7.97	18.99	74.49	21.27	1.12
1.0	7.95	8.00	27.17	106.58	22.42	0.87

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.20. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-4-Aminosalicylat (NPAS) bei 30°C.

NPAS mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.93	7.26	2.69	10.57	2.72	1.01
0.1	7.62	7.38	3.51	13.79	6.21	1.77
0.4	7.71	7.93	7.31	28.70	11.69	1.60
0.5	7.92	8.01	8.66	33.98	9.43	1.09
0.8	7.95	8.23	16.08	63.12	18.49	1.15
1.0	8.12	8.26	21.99	86.32	17.59	0.80

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 21

3.3.1.21. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumsalicylamid-O-acetat (NSAA) bei 20°C.

NSAA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.20	6.58	2.69	10.54	4.07	1.52
0.1	6.53	6.62	3.98	15.62	3.20	0.81
0.3	6.87	6.84	7.11	27.88	6.18	0.72
0.5	7.06	7.03	11.58	45.43	15.97	1.38
0.8	7.26	7.26	20.34	79.83	26.03	1.28
1.0	7.36	7.31	27.36	107.36	39.39	1.44

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 20

3.3.1.22. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumsalicylamid-O-acetat (NSAA) bei 30°C.

NSAA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	6.26	6.70	2.88	11.29	3.71	1.29
0.1	6.54	6.79	4.02	15.80	7.08	1.76
0.3	6.91	6.94	7.62	29.92	8.53	1.12
0.5	7.07	7.03	12.04	47.27	14.57	1.21
0.8	7.28	7.21	20.99	82.40	21.63	1.03
1.0	7.43	7.40	28.58	112.17	31.29	1.09

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 21

3.3.1.23. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumphenylacetat (NPA) bei 20°C.

NPA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	5.78	5.79	2.56	10.04	3.71	1.45
0.2	5.80	5.80	2.69	10.54	4.78	1.78
0.3	5.83	5.83	3.10	12.16	4.77	1.54
0.4	5.84	5.84	3.22	12.63	5.89	1.83
0.5	5.89	5.85	4.16	15.89	8.35	2.01

Graphische Darstellung s. S. 48, Abb. 22

3.3.1.24. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-2-Hydroxyphenylacetat (NMPA) bei 20°C.

NMPA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) .10 ⁻⁶ M	V %
			.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.1	8.38	8.36	2.81	11.02	3.37	1.20
0.2	8.44	8.43	3.19	12.50	6.23	1.95
0.3	8.46	8.46	3.59	14.11	2.96	0.82
0.4	8.47	8.48	4.00	15.71	5.44	1.35
0.5	8.48	8.49	4.63	18.19	4.81	1.04

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 22

3.3.1.25. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium-4-Hydroxyphenylacetat (NPPA) bei 20°C.

NPPA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) .10 ⁻⁶ M	V %
			.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.1	6.10	6.16	2.71	10.63	4.73	1.75
0.2	6.13	6.17	3.16	12.38	4.80	1.50
0.3	6.15	6.18	3.68	14.42	3.81	1.02
0.4	6.18	6.19	4.48	17.57	8.65	1.93
0.5	6.21	6.21	4.89	19.21	7.32	1.50

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 22

3.3.1.26. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natrium 4-Methoxyphenylacetat (NPMP) bei 20°C.

NPMP mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	6.60	6.63	2.86	11.21	3.04	1.06
0.2	6.63	6.66	3.50	13.72	2.13	0.61
0.3	6.65	6.68	4.16	16.32	6.35	1.52
0.4	6.69	6.71	5.31	20.85	8.71	1.64
0.5	6.76	6.76	6.81	16.72	7.22	1.06

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 23

3.3.1.27. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumhomoveratrat (NHV) bei 20°C

NHV mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.00	7.04	3.25	12.76	4.33	1.33
0.2	7.09	7.12	4.23	16.59	4.72	1.11
0.3	7.17	7.17	5.53	21.71	4.48	0.81
0.4	7.24	7.21	7.63	29.96	12.13	1.59
0.5	7.26	7.26	9.27	36.38	15.27	1.64

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 23

3.3.1.28. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriummandelat (NMD) bei 20°C.

NMD mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹				
0.01	6.88	6.87	2.51	9.86	2.58	1.03
0.1	6.94	6.92	2.62	10.27	4.13	1.58
0.3	6.97	6.97	3.05	11.96	3.47	1.14
0.5	7.11	7.14	3.60	14.13	3.53	0.98

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 22

3.3.1.29. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumcinnamat (NCM) bei 20°C.

NCM mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹				
0.01	6.63	6.29	2.54	9.96	2.86	1.13
0.1	7.26	7.37	3.39	13.31	5.72	1.69
0.2	7.46	7.47	4.61	18.08	4.97	1.08
0.3	7.50	7.53	5.51	21.62	5.99	0.97
0.4	7.55	7.62	6.18	24.23	4.02	0.73
0.5	7.74	7.77	12.15	47.40	14.70	1.21

Graphische Darstellung s. S. 49, Abb. 23

3.3.1.30. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumflufenamat (NFF) bei 20°C.

NFF mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.02	7.28	7.37	2.60	10.22	0.32	1.24
0.04	----	----	3.52	13.80	0.39	1.12
0.05	7.73	7.87	4.08	16.02	0.49	1.20
0.06	----	----	4.89	19.21	0.64	1.31
0.08	----	----	10.88	42.71	1.25	1.15
0.1	7.75	8.03	26.86	105.41	2.97	1.03
0.12	7.79	8.05	64.70	246.35	5.49	0.85
0.15	7.98	8.07	118.11	463.59	13.11	1.11
0.18	8.12	8.16	121.78	478.00	11.81	0.97
0.2	8.21	8.27	126.82	497.77	13.31	1.05

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 35

3.3.1.31. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriummeufenamat (NMF) bei 20°C.

NMF mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.01	7.91	7.88	2.60	10.22	0.28	1.07
0.1	8.21	8.07	14.49	56.85	1.42	0.98
0.2	8.34	8.09	63.13	247.77	8.33	1.32
0.3	8.37	8.13	122.99	482.72	12.67	1.03
0.4	8.40	8.15	94.08	369.25	10.54	1.12

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 35

3.3.1.32. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des
Dexamethasons durch Natriumflumat (NNF) bei 20°C.

NNF mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0,01	7.73	7.69	2.67	10.49	0.34	1.27
0,05	----	----	4.38	17.19	0.59	1.35
0,08	7.82	7.77	6.09	23.89	0.87	1.43
0,1	7.91	7.84	7.80	30.37	1.22	1.56
0,2	8.06	7.98	17.84	70.01	2.32	1.30
0,25	----	----	30.32	118.98	3.39	1.12
0,3	8.12	8.00	47.43	186.16	4.60	0.97
0,36	----	----	88.67	347.97	10.73	1.21
0,4	8.24	8.21	102.23	401.26	8.89	0.87
0,5	8.32	8.27	103.02	404.34	13.91	1.35

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 35

3.3.1.33. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des
Dexamethasons durch Natriumcaprat (NCA) bei 20°C.

NCA mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁵ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0,1	8.02	7.90	5.71	22.40	0.79	1.08
0,2	8.71	8.55	78.46	307.58	6.51	0.83
0,3	8.84	8.71	95.22	373.45	11.81	1.24
0,4	8.87	8.78	102.12	400.55	13.07	1.28
0,5	8.90	8.82	98.41	386.02	18.50	1.88

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 36

3.3.1.34. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumcaprylat (NCY) bei 20°C.

NCY mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁵ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0,1	6.71	6.83	2.27	8.92	3.31	1.46
0,2	6.74	6.85	2.65	10.43	1.99	0.76
0,3	7.11	7.22	2.80	11.60	5.14	1.81
0,4	7.48	7.32	3.30	12.95	5.67	1.72
0,5	7.82	7.67	5.86	23.02	8.62	1.47

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 36

3.3.1.35. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Natriumcapronat (NCO) bei 20°C.

NCO mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0,1	6.67	6.87	2.14	8.41	2.69	1.26
0,2	7.00	7.04	2.22	8.69	3.81	1.72
0,3	7.33	7.41	2.38	9.34	3.76	1.58
0,4	7.62	7.69	2.54	9.97	2.64	1.04
0,5	7.86	7.73	2.71	10.65	3.93	1.45

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 36

3.3.1.36. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Dinatriumsuccinat (DSC) bei 20°C.

DSC mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	6.57	6.59	2.47	9.70	3.16	1.26
0.2	6.59	6.60	2.23	8.74	5.43	2.44
0.3	6.60	6.61	1.97	7.74	4.12	2.09
0.4	6.62	6.64	1.82	7.15	3.82	2.10
0.5	6.66	6.73	1.62	6.73	3.68	2.27

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 36

3.3.1.37. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Dinatriummalonat (DML) bei 20°C.

DML mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	6.72	6.74	2.44	9.56	3.08	1.27
0.2	6.64	6.68	2.13	8.34	2.63	1.23
0.3	6.59	6.62	1.83	7.18	1.94	1.06
0.4	6.58	6.58	1.58	6.18	2.93	1.86
0.5	6.53	6.56	1.49	5.86	1.91	1.28

Graphische Darstellung s. S. 56, Abb. 36

3.3.1.38. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Phenylbutazon-Natrium (PBN) bei 20°C.

PBN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.68	7.50	4.40	17.42	4.71	1.07
0.2	7.89	7.79	10.63	41.73	16.48	1.55
0.3	8.05	7.97	21.71	85.21	34.30	1.58
0.4	8.41	8.21	34.71	136.70	49.28	1.42

Graphische Darstellung s. S. 68, Abb. 38

3.3.1.39. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Bumadizon-Natrium (BMN) bei 20°C.

BMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.20	7.33	3.07	12.05	5.15	1.68
0.2	7.34	7.67	14.53	57.04	29.2	2.01
0.3	7.49	7.77	28.04	110.06	40.4	1.44
0.4	7.72	7.88	44.36	174.10	87.5	1.98

Graphische Darstellung s. S. 68, Abb. 38

3.3.1.40. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) .10 ⁻⁶ M	V %
			.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.1	7.14	6.92	2.62	10.28	3.14	1.20
0.2	7.22	7.08	3.90	15.30	3.89	0.99
0.3	7.31	7.22	4.39	17.24	7.56	1.72
0.4	7.47	7.35	7.26	28.49	9.66	1.33

Graphische Darstellung s. S. 68, Abb. 38

3.3.1.41. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Buprophyd-Natrium (BPN) bei 20°C.

BPN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) .10 ⁻⁶ M	V %
			.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.1	7.00	6.94	2.65	10.38	3.49	1.32
0.2	7.02	6.99	3.59	14.09	4.13	1.15
0.3	7.12	7.01	4.84	18.99	6.68	1.38
0.4	7.13	7.11	8.00	31.41	7.92	0.99

Graphische Darstellung s. S. 68, Abb. 38

3.3.1.42. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch 4-Hydroxymofebutazon-Natrium (HMN) bei 20°C

HMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	6.96	6.95	2.58	10.13	2.63	1.02
0.2	7.06	7.03	2.85	11.19	3.79	1.33

Graphische Darstellung s. S. 68, Abb. 38

3.3.1.43. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Noramidopyrimethansulfonat-Natrium (NPN) bei 20°C.

NPN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.1	7.10	7.03	2.67	10.47	3.94	1.49
0.2	7.14	7.06	3.28	12.87	6.39	1.95
0.3	7.19	7.12	4.53	17.78	7.38	1.63
0.4	7.26	7.15	5.96	23.39	8.11	1.36
0.5	7.35	7.23	7.19	28.21	9.12	1.27

Graphische Darstellung s. S. 73, Abb. 49

3.3.1.44. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch Nicopyron pro injectione (NAD) bei 20°C.

NAD mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Dexamethason		Löslichkeit		s(n=5) .10 ⁻⁶ M	V %
			.10 ⁻⁴ M	mg.100ml ⁻¹		
0.005	6.07	6.94	2.52	9.90	3.25	1.34
0.1	5.73	6.60	3.62	14.19	5.91	1.63
0.2	4.99	6.46	4.74	18.61	2.25	1.06
0.3	4.89	6.17	6.10	23.95	3.73	0.61
0.4	4.80	5.56	8.67	34.01	9.88	1.14
0.5	4.72	5.40	12.51	49.11	9.38	0.75

Graphische Darstellung s. S. 73, Abb. 49

3.3.2. Daten zur Löslichkeit des Dexamethasons in Gegenwart von zwei Substanzen.

3.3.2.1. Daten zur Löslichkeit einiger Pyrazolinon-Derivate in Gegenwart von den Natriumsalzen von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon, Buprophyd und 4-Hydroxymofebutazon.

3.3.2.1.1. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons durch Phenylbutazon-Natrium (PBN) bei 20°C.

PBN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Aminophenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.86	2.36	5.47	2.74	1.16
0.1	7.68	7.74	3.52	8.15	1.62	0.46
0.3	8.05	7.99	5.20	12.03	6.29	1.21
0.4	8.41	8.27	6.27	14.19	7.21	1.15

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 50

3.3.2.1.2. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons durch Bumadizon-Natrium (BMN) bei 20°C.

BMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Aminophenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.86	2.36	5.47	2.74	1.16
0.1	7.20	7.99	3.06	7.08	4.31	1.41
0.2	7.34	8.05	3.72	8.61	3.76	1.01
0.3	7.49	8.18	3.87	8.94	3.67	0.95
0.4	7.72	8.23	4.41	10.92	5.33	1.21

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 50.

3.3.2.1.3. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons durch Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Aminophenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.86	2.36	5.47	2.74	1.16
0.1	7.14	8.44	5.35	12.39	6.32	1.18
0.2	7.22	8.51	5.98	13.83	3.23	0.54
0.3	7.31	8.55	6.73	15.59	4.35	0.63
0.4	7.47	8.58	7.62	17.95	8.23	1.08

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 50

3.3.2.1.4. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons durch Buprophyd-Natrium (BPN) bei 20°C.

BPN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Aminophenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.86	2.36	5.47	2.74	1.16
0.1	7.00	7.17	2.43	5.61	2.52	1.04
0.2	7.02	7.31	2.66	6.07	2.44	0.92
0.3	7.12	7.38	2.97	6.85	3.79	1.28
0.4	7.13	7.40	3.30	7.68	3.17	0.96

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 50

3.3.2.1.5. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Aminophenazons in Gegenwart von 4-Hydroxymofebutazon-Natrium (HMN) bei 20°C.

HMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Aminophenazon		Löslichkeit		s(n=5) $\cdot 10^{-3}M$	V %
	$\cdot 10^{-1}M$	$g \cdot 100ml^{-1}$	$\cdot 10^{-1}M$	$g \cdot 100ml^{-1}$		
----	6.20	7.86	2.36	5.47	2.74	1.16
0.1	6.96	7.56	2.39	5.54	3.68	1.54
0.2	7.06	8.25	2.44	5.65	3.01	1.23

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 50

3.3.2.1.6. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch Phenylbutazon-Natrium (PBN) bei 20°C.

PBN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Isopyrin		Löslichkeit		s(n=5) $\cdot 10^{-3}M$	V %
	$\cdot 10^{-1}M$	$g \cdot 100ml^{-1}$	$\cdot 10^{-1}M$	$g \cdot 100ml^{-1}$		
----	6.20	7.10	1.08	0.25	1.03	0.96
0.1	7.68	8.05	4.05	9.93	2.70	0.27
0.2	7.89	8.13	5.11	12.54	1.50	0.15
0.3	8.05	8.37	5.71	14.01	3.20	0.56
0.4	8.41	8.42	6.70	16.44	8.44	1.26

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 52

3.3.2.1.7. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch Bumadizon-Natrium (BMN) bei 20°C.

BMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Isopyrin		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.10	1.08	0.25	1.03	0.96
0.1	7.20	8.19	2.88	8.63	6.22	2.16
0.2	7.34	8.20	3.74	11.20	5.83	1.56
0.3	7.49	8.23	4.37	13.10	8.04	1.84
0.4	7.72	8.25	4.68	14.02	8.14	1.74

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 52

3.3.2.1.8. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Isopyrin		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻³ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.10	1.08	0.25	1.03	0.96
0.1	7.14	8.21	7.37	18.09	9.37	1.27
0.2	7.22	8.27	7.82	19.18	15.25	1.95
0.3	7.31	8.34	8.68	21.19	13.46	1.55
0.4	7.47	8.45	9.57	23.48	12.06	1.26

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 52

3.3.2.1.9. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch 4-Hydroxymofebutazon (HMN) bei 20°C.

HMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Isopyrin		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.10	1.08	0.25	1.03	0.96
0.1	6.96	7.79	3.46	8.49	3.60	1.04
0.2	7.06	7.93	3.89	9.55	4.83	1.24

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 52

3.3.2.1.10. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Isopyrins durch Buprophyd-Natrium (BPN) bei 20°C.

BPN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Isopyrin		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻³ M	V %
			·10 ⁻¹ M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.10	1.08	0.25	1.03	0.96
0.1	6.37	7.43	2.32	5.68	3.23	1.40
0.2	6.41	7.48	2.71	6.64	4.16	1.54
0.3	6.79	7.53	2.95	7.23	3.18	1.08
0.4	6.85	7.55	4.13	10.14	5.46	1.32

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 52

3.3.2.1.11. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch Phenylbutazon-Natrium (PBN) bei 20°C.

PBN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Propyphenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
	·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹	·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.95	2.23	5.48	2.92	1.31
0.1	7.68	7.77	1.95	0.45	1.27	0.65
0.2	7.89	7.87	3.45	0.79	5.24	1.52
0.3	8.05	7.93	5.95	1.08	7.20	1.21
0.4	8.41	8.36	8.52	2.01	8.61	1.01

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 54

3.3.2.1.12. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch Bumadizon-Natrium (BMN) bei 20°C.

BMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Propyphenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
	·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹	·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.95	2.23	5.48	2.92	1.31
0.1	7.20	7.13	1.51	0.35	1.84	1.21
0.2	7.34	7.38	3.14	0.73	3.08	0.98
0.3	7.49	7.48	5.43	1.25	6.73	1.24
0.4	7.72	7.64	7.42	1.71	11.57	1.56

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 54

3.3.2.1.13 Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Propyphenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
			·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.95	2.23	5.48	2.92	1.31
0.1	7.14	7.12	1.23	0.28	1.18	0.96
0.2	7.22	7.31	1.34	0.31	1.32	0.99
0.3	7.31	7.34	1.56	0.36	1.93	1.24
0.4	7.47	7.35	1.74	0.40	2.69	1.54

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 54

3.3.2.1.14. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch Buprophyd-Natrium (BPN) bei 20°C.

BPN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Propyphenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
			·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	7.95	2.23	5.48	2.92	1.31
0.1	6.37	6.28	1.10	0.25	1.75	1.60
0.2	6.41	6.41	1.16	0.27	2.35	2.03
0.3	6.79	7.00	1.33	0.31	1.74	1.31
0.4	6.85	7.08	1.59	0.37	2.95	1.85

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 54

3.3.2.1.15. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Propyphenazons durch 4-Hydroxymofebutazon-Natrium (HMN) bei 20°C.

HMN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Propyphenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
			·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6,20	7,95	2,23	5,48	2,92	1,31
0.1	6,96	7,03	1,09	0,25	1,14	1,05
0.2	7,06	7,11	1,15	0,26	1,15	1,00

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 54

3.3.2.1.16. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Nifenazons durch Phenylbutazon-Natrium (PBN) bei 20°C.

PBN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Nifenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
			·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6,20	6,99	0,90	0,28	1,05	1,17
0.1	7,68	7,58	1,55	0,48	2,10	1,36
0.2	7,89	7,82	2,75	0,84	4,97	1,81
0.3	8,05	8,06	4,15	1,28	3,77	0,91
0.4	8,41	8,32	5,76	1,78	5,82	1,01

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 55

3.3.2.1.17. Die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Nifenazons durch Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Nifenazon		Löslichkeit		s(n=5) ·10 ⁻⁴ M	V %
			·10 ⁻² M	g·100ml ⁻¹		
----	6.20	6.19	0.90	0.28	1.05	1.17
0.1	7.14	7.18	0.91	0.28	1.34	1.48
0.2	7.22	7.23	0.96	0.29	0.95	0.99
0.3	7.31	7.32	1.04	0.32	1.63	1.58
0.4	7.47	7.41	0.94	0.30	1.10	1.17

Graphische Darstellung s. S. 99, Abb. 55

3.3.2.1.1. Daten zur Stabilität der wässrigen Lösungen von Mofebutazon-Natrium.

Tab. 1- Die Änderung der Konzentration von Mofebutazon (MF), 4-Hydroxymofebutazon (4-OH) und 2-(3-Phenylcarbazoyle)-hexansäure (HS) in wässriger Mofebutazon-Natrium-Lösung mit der Zeit ohne und mit Zusatz von 0.05 % (G/V) Antioxidantien bei 20°C.

Zeit in Tagen	Konzentration in %								
	ohne Antioxidant			Natriumascorbat			Natriumpyrosulfid		
	MF	4-OH	HS	MF	4-OH	HS	MF	4-OH	HS
0	60.32	12.92	26.76	67.62	16.46	15.92	71.46	14.00	14.54
1	58.73	21.76	19.51	67.92	16.61	15.47	64.29	15.39	20.32
7	45.25	38.59	16.16	54.61	15.66	29.73	61.68	22.26	16.05
14	38.04	61.14	0.82	51.37	14.78	33.83	50.88	30.64	18.48
21	0.09	99.91	0.00	27.43	70.14	2.43	50.06	34.50	15.44
28	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	42.31	37.12	20.57

Graphische Darstellung s. S.72 und 73 und Abb. 46 - 48

3.3.2.2. Der Einfluß der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd zusammen mit einigen Pyrazolinon-Derivaten auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons.

3.3.2.2.1. Der Einfluß von Aminophenazon (AMI) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
AMI ·10 ⁻¹	PBN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁶ M	
2.16	0.1	7.85	7.96	7.19	28.21	10.13	1.41
2.16	0.2	8.05	8.06	15.49	60.78	14.09	0.91
2.16	0.3	8.18	8.09	24.88	97.65	44.53	1.79
4.32	0.3	8.29	8.23	40.90	160.54	65.45	1.60
2.16	0.4	8.39	8.25	38.95	152.89	53.36	1.37
4.32	0.4	8.43	8.43	54.21	212.78	67.76	1.25
5.62	0.4	8.47	8.47	69.78	273.89	73.96	1.06

Graphische Darstellung s. S.101, Abb. 58

3.3.2.2.2. Der Einfluß von Isopyrin (ISP) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
ISP ·10 ⁻¹	PBN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁶ M	
2.03	0.1	7.96	8.06	9.26	36.34	9.07	0.98
3.03	0.2	8.00	8.07	19.03	74.69	25.69	1.35
2.03	0.3	8.12	8.17	26.87	105.48	46.76	1.74
4.07	0.3	8.31	8.46	55.20	216.67	76.18	1.38
2.03	0.4	8.22	8.26	44.05	172.90	71.80	1.63
4.07	0.4	8.32	8.51	75.66	296.95	83.98	1.11
5.29	0.4	8.40	8.57	75.84	297.68	79.63	1.05

Graphische Darstellung s. S. 101, Abb. 59

3.3.2.2.3. Der Einfluß von Propyphenazon (PRO) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5) ·10 ⁻⁵ M	V %
PRO ·10 ⁻²	PBN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
1.30	0.1	7.62	7.53	4.44	17.41	0.56	1.26
1.30	0.2	7.85	7.75	7.39	29.01	0.73	0.99
1.30	0.3	7.94	8.01	15.75	61.80	0.96	0.61
3.47	0.3	7.98	8.08	20.03	78.63	3.37	1.68
1.30	0.4	8.44	8.34	32.14	126.16	4.08	1.27
3.47	0.4	8.46	8.35	32.74	128.48	6.08	1.86
6.51	0.4	8.49	8.38	37.76	148.19	5.43	1.44

Graphische Darstellung s. S.101, Abb. 60

3.3.2.2.4. Der Einfluß von Nifenazon (NIF) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
NIF ·10 ⁻²	PBN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
0.97	0.1	7.61	7.54	4.64	18.23	7.98	1.72
0.97	0.2	7.78	7.84	11.97	46.97	16.28	1.36
0.97	0.3	8.10	8.18	22.76	89.35	41.43	1.86
1.95	0.3	8.11	8.19	24.01	94.22	31.93	1.33
0.97	0.4	8.35	8.31	32.36	127.03	42.39	1.31
1.95	0.4	8.36	8.35	33.69	132.22	53.23	1.58
3.24	0.4	8.40	8.42	34.45	135.20	57.52	1.67

Graphische Darstellung s. S.101, Abb. 61

3.3.2.2.5. Der Einfluß von Aminophenazon (AMI) und Mofebutazon-Natrium (MFN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethason		s(n=5)	V %
AMI ·10 ⁻¹	MFN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁶ M	
0.34	0.1	7.35	7.26	2.68	10.50	1.95	0.73
2.16	0.1	7.59	7.78	7.88	30.92	11.11	1.41
0.34	0.2	7.37	7.30	3.44	13.48	4.36	1.27
2.16	0.2	7.68	7.61	14.81	58.14	17.63	1.19
0.34	0.3	7.37	7.34	5.90	23.14	7.72	1.31
0.43	0.3	7.42	7.53	5.98	23.48	7.72	1.29
2.16	0.3	7.80	8.05	17.52	68.76	31.36	1.79
4.32	0.3	7.96	8.27	21.16	83.04	33.85	1.60
0.34	0.4	7.39	7.36	7.14	28.03	12.21	1.71
0.43	0.4	7.48	7.39	7.39	29.01	11.90	1.61
0.64	0.4	7.49	7.45	7.99	31.36	11.03	1.38
2.16	0.4	7.89	8.19	31.42	123.32	36.45	1.16
4.32	0.4	8.04	8.25	40.15	157.57	50.98	1.27
6.48	0.4	8.12	8.40	59.96	235.34	57.56	0.96

Graphische Darstellung s. S.103, Abb. 66

3.3.2.2.6. Der Einfluß von Isopyrin (ISP) und Mofebutazon-Natrium (MFN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
ISP ·10 ⁻¹	MFN	ohne und mit Dexamethasons		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁶ M	
6.11	0.1	8.20	8.25	33.89	132.99	44.73	1.32
6.11	0.2	8.25	8.35	44.41	174.32	61.73	1.39
6.11	0.3	8.30	8.40	46.42	182.20	51.56	1.24
6.93	0.3	8.33	8.42	55.97	219.68	71.08	1.27
6.11	0.4	8.36	8.43	55.93	219.53	50.43	0.90
6.93	0.4	8.40	8.45	62.25	244.32	93.37	1.50
8.15	0.4	8.46	8.51	92.57	363.35	89.80	0.97

Graphische Darstellung s. S.103, Abb. 67

3.3.2.2.7. Der Einfluß von Propyphenazon (PRO) und Mofebutazon-Natrium (MFN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
PRO ·10 ⁻²	MFN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
1.09	0.1	7.22	7.27	2.87	11.28	4.43	1.54
1.09	0.2	7.27	7.31	2.97	11.65	3.29	1.11
1.09	0.3	7.38	7.34	3.08	12.09	2.40	0.78
1.30	0.3	7.39	7.34	4.63	18.17	6.58	1.42
1.09	0.4	7.49	7.35	3.56	13.97	4.02	1.13
1.30	0.4	7.49	7.36	6.97	27.34	6.62	0.95
1.52	0.4	7.49	7.37	9.70	38.06	10.28	1.06

Graphische Darstellung s. S.103, Abb. 68

3.3.2.2.8. Der Einfluß von Nifenazon (NIF) und Mofebutazon-Natrium (MFN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5) ·10 ⁻⁶ M	V %
NIF ·10 ⁻³	MFN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
7.14	0.1	7.18	7.16	3.45	13.53	5.17	1.50
7.14	0.2	7.23	7.24	5.08	19.94	8.49	1.67
7.14	0.3	7.33	7.26	6.56	25.75	8.93	1.36
8.11	0.3	7.33	7.27	7.57	29.72	9.39	1.24
7.14	0.4	7.43	7.30	9.02	35.38	6.58	0.73
8.11	0.4	7.43	7.30	9.58	37.59	10.73	1.12
8.76	0.4	7.43	7.29	9.32	36.59	8.95	0.96

Graphische Darstellung s. S.103 , Abb. 69

3.3.2.2.9. Der Einfluß von Aminophenazon (AMI) und Bumadizon-Natrium (BMN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
AMI ·10 ⁻¹	BMN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁵ M	
2.16	0.1	8.07	7.99	17.07	68.00	1.83	1.07
2.16	0.2	8.10	8.08	27.63	108.44	3.92	1.42
2.16	0.3	8.15	8.13	45.00	176.61	5.08	1.13
3.02	0.3	8.21	8.19	49.45	194.10	4.89	0.99
2.16	0.4	8.19	8.12	59.96	223.56	7.46	1.31
3.02	0.4	8.24	8.23	66.69	262.60	8.20	1.23
3.89	0.4	8.25	8.25	69.15	267.50	7.95	1.15

Graphische Darstellung s. S.105, Abb. 72

3.3.2.2.10 Der Einfluß von Isopyrin (ISP) und Bumadizon-Natrium (BMN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
ISP ·10 ⁻¹	BMN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁵ M	
2.04	0.1	7.53	7.50	35.03	137.50	7.50	1.76
2.04	0.2	7.56	7.51	39.47	154.92	5.80	1.47
2.04	0.3	7.60	7.56	49.12	192.80	6.43	1.31
4.08	0.3	7.77	7.64	55.43	217.57	7.64	1.38
2.04	0.4	7.63	7.62	56.24	220.72	8.54	1.52
4.08	0.4	7.79	7.63	70.90	278.26	7.30	1.03
6.11	0.4	7.88	7.84	72.15	283.18	11.10	1.54

Graphische Darstellung s. S.105, Abb. 73

3.3.2.2.11. Der Einfluß von Propyphenazon (PRO) und Bumadizon-Natrium (BMN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
PRO ·10 ⁻²	BMN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁵ M	
1.30	0.1	7.11	7.01	5.13	20.05	1.01	1.98
1.30	0.2	7.35	7.32	15.72	61.68	2.57	1.64
1.30	0.3	7.47	7.45	28.65	112.76	3.96	1.38
3.90	0.3	7.50	7.50	29.70	116.56	3.83	1.29
1.30	0.4	7.59	7.58	43.84	172.08	8.66	1.94
3.90	0.4	7.62	7.60	44.32	173.93	5.45	1.23
6.51	0.4	7.65	7.64	52.28	205.18	5.69	1.09

Graphische Darstellung s. S.105, Abb. 74

3.3.2.2.12. Der Einfluß von Aminophenazon (AMI) und Buprop hyd-Natrium (BPN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
AMI ·10 ⁻¹	BPN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁵ M	
2.16	0.1	7.08	7.06	2.57	10.03	0.35	1.41
2.16	0.2	7.19	7.16	10.47	41.11	1.36	1.30
2.16	0.3	7.25	7.24	12.87	50.51	1.72	1.34
2.60	0.3	7.28	7.29	15.33	60.17	2.13	1.39
2.16	0.4	7.35	7.31	16.45	64.55	0.82	0.50
2.60	0.4	7.37	7.38	18.93	74.31	2.57	1.36
3.03	0.4	7.38	7.40	23.40	91.84	3.58	1.53

Graphische Darstellung s. S.107, Abb. 78

3.3.2.2.13. Der Einfluß von Isopyrin (ISP) und Buprophyd-Natrium (BPN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
ISP ·10 ⁻¹	BPN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁵ M	
2.04	0.1	7.40	7.29	5.16	20.26	0.74	1.43
2.04	0.2	7.42	7.34	8.17	32.06	1.35	1.65
2.04	0.3	7.49	7.40	15.17	59.55	1.99	1.31
2.45	0.3	7.50	7.43	14.53	57.02	2.54	1.75
2.04	0.4	7.54	7.44	22.48	88.25	2.09	0.93
2.45	0.4	7.55	7.55	30.01	117.80	2.85	0.95
3.26	0.4	7.57	7.58	38.36	150.56	4.72	1.23

Graphische Darstellung s. S.107, Abb. 79

3.3.2.2.14. Der Einfluß von Propyphenazon (PRO) und Buprophyd-Natrium (BPN) auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung		Löslichkeit des Dexamethasons		s(n=5)	V %
PRO ·10 ⁻²	BPN	ohne und mit Dexamethason		·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹	·10 ⁻⁶ M	
0.87	0.1	6.25	6.52	5.72	22.45	6.52	1.14
0.87	0.2	6.40	6.48	2.69	10.55	2.18	0.81
0.87	0.3	6.42	6.56	4.06	15.91	5.39	1.33
1.09	0.3	6.98	6.94	3.67	14.40	5.80	1.58
0.87	0.4	7.00	6.96	5.85	22.95	7.37	1.26
1.09	0.4	7.03	7.03	7.39	28.99	9.97	1.35
1.30	0.4	7.05	7.08	6.95	27.27	5.91	0.85

Graphische Darstellung s. S.107, Abb. 80

3.4. Daten zur Löslichkeit von Prednison und Prednisolon in Gegenwart von einer bzw. zwei Substanzen.

Für die Bereitung der Proben zur quantitativen Bestimmung von Prednison bzw. Prednisolon wurden die im Abschnitt 3.3. beschriebenen Versuchsbedingungen gefolgt.

3.4.1. Daten zur Löslichkeit des Prednisons.

3.4.1. Die Löslichkeit des Prednisons bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Prednison		Löslichkeit des Prednisons		s(n=10) ·10 ⁻⁶ M	V %
			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
---	6.20	6.86	2.82	10.11	3.49	1.24
0.1	7.14	6.98	3.35	12.02	4.56	1.36
0.2	7.22	7.11	6.48	23.23	9.92	1.53
0.3	7.31	7.17	7.98	28.62	8.14	1.02
0.4	7.40	7.23	10.70	38.85	12.30	1.15

3.4.1.2. Die Löslichkeit des Prednisons in Gegenwart von Isopyrin(ISP) und Mofebutazon (MFN) bei 20°C.

mol-Konz.		pH der Lösung ohne und mit Prednison		Löslichkeit des Prednisons		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
ISP ·10 ⁻¹	MFN			·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹		
6.11	0,4	8.36	8.18	17.64	63.41	2.12	1.20
6.93	0,4	8.40	8.23	34.61	124.42	4.74	1.37
8.15	0,4	8.46	8.36	36.77	132.15	3.86	1.05

Graphische Darstellung s. S.104, Abb. 71

3.4.2. Daten zur Löslichkeit des Prednisolons.

3.4.2.1. Die Löslichkeit des Prednisolons bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

MFN mol-Konz.	pH der Lösung ohne und mit Prednisolon		Löslichkeit		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
	·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹				
---	6.20	7.11	5.35	19.29	7.28	1.36
0.1	7.14	7.15	6.20	22.34	7.99	1.29
0.2	7.22	7.17	7.81	28.15	8.35	1.07
0.3	7.31	7.27	10.44	37.64	12.63	1.21
0.4	7.47	7.41	11.98	43.19	17.26	1.44

3.4.2.2. Die Löslichkeit des Prednisolons in Gegenwart von Isopyrin (ISP) und Mofebutazon-Natrium (MFN) bei 20°C.

mol-Konz. ISP MFN ·10 ⁻¹		pH der Lösung ohne und mit Prednisolon		Löslichkeit des Prednisolons		s(n=10) ·10 ⁻⁵ M	V %
·10 ⁻⁴ M	mg·100ml ⁻¹						
6.11	0.4	8.36	8.15	59.54	214.59	8.57	1.44
6.93	0.4	8.40	8.19	82.45	297.19	9.15	1.11
8.15	0.4	8.46	8.21	86.49	311.75	11.42	1.32

Graphische Darstellung s. S.104, Abb. 71

3.5. Daten zur Dampfdruckosmometrie.

3.5.1. Die Änderung des Skalenwertes (Skt) mit der Konzentration einer KCl-Eichlösung bei unterschiedlicher Meßverstärkung (MV).

KCl mol-Konz.	Skalenwert bei einer Meßverstärkung:				
	8	16	32	64	128
0.08		5.31	10.62	21.24	42.48
0.1		6.58	13.16	26.32	52.64
0.12		7.86	15.72	31.44	62.88
0.15		9.56	19.12	38.24	76.48
0.16	5.18	10.36	20.62	41.44	82.88
0.20	6.59	13.18	26.36	52.72	
0.25	8.11	16.22	32.44	64.88	
0.30	9.53	19.07	38.14	76.28	
0.40	12.95	25.91	51.82		
0.50	16.21	32.43	64.86		
0.60	19.26	38.53	77.06		
0.75	23.91	47.83	95.66		
0.80	25.63	51.26			
1.00	31.57	63.15			
1.50	47.79	95.58			

3.5.2. Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen eines Elektrolyten bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Dexamethason.

3.5.2.1. Natriumbenzoat (NB); MV = 32.

NBZ mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.31	12.05
0.2	26.28	25.02
0.4	51.82	46.13
0.5	65.12	62.55

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.2. Natriumsalicylat (NSA), MV = 16.

NBZ mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6,64	6,52
0,5	32,67	30,64
1,0	63,83	60,23
1,5	96,02	88,98

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.3. Natrium-3-Hydroxybenzoat (NMHB), MV = 26.

NMHB mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6,64	6,15
0,3	19,01	18,73
0,5	32,50	27,50
0,8	51,34	42,48
1,0	63,53	53,03

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.4. Natrium-4-Hydroxybenzoat (NPHB), MV = 16.

NPHB mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6,52	6,15
0,3	19,07	18,50
0,5	32,02	28,52
0,8	51,05	45,03
1,0	63,15	57,80

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.5. Natriumgentisat (NGT), MV = 32.

NGT mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	13,05	12,73
0,3	38,43	35,52
0,4	51,56	47,36
0,5	64,72	61,66

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.6. Natriumterephthalat (NTP), MV = 32.

NTP mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	13,28	10,85
0,2	26,57	20,03
0,3	38,30	29,45
0,4	51,85	45,36
0,5	64,85	53,56

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.7. Natriumnicotinat (NNC), MV = 16.

NNC mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6,60	6,42
0,5	33,02	31,32
0,8	52,01	48,24
1,0	63,86	58,65

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.8. Natriumanthranilat (NAN), MV = 16.

NAN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	6.43	6.22
0.3	18.76	17.93
0.5	33.03	32.25
0.8	51.26	49.08
1.0	63.01	60.51

Graphische Darstellung s. S. 50, Abb. 24

3.5.2.9. Natrium-3-Aminobenzoat (NMAB), MV = 16.

NMAB mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	6.54	6.02
0.3	19.21	17.93
0.5	32.25	27.95
0.8	51.54	47.53
1.0	63.50	54.55

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.10. Natrium-4-Aminobenzoat (NPAB), VM = 16.

NPAB mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	6.58	5.13
0.3	19.21	18.25
0.5	32.62	29.95
0.8	51.53	45.03
1.0	63.85	58.35

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.11. Natrium-4-aminosalicylat (NPAS), VM = 16.

NPAS mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6.52	5.96
0,3	18.81	16.22
0,5	32.46	30.81
1,0	63.05	57.95

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.12. Natriumsalicylamid-O-acetat (NSAA), VM = 16

NSAA mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	6.58	6.43
0,15	9.55	8.96
0,25	16.24	14.92
0,3	19.15	15.84
0,5	32.71	30.93
1,0	63.03	61.45

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.13. Natriumphenylacetat (NPA), VM = 32.

NPA mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0,1	13.47	11.70
0,2	26.27	24.05
0,3	38.23	37.00
0,4	51.76	50.02
0,5	64.72	61.25

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.14. Natrium-2-Hydroxyphenylacetat (NMPA), MV = 32.

NMPA mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.46	12.46
0.2	26.80	25.82
0.3	38.75	33.12
0.4	51.10	41.25
0.5	67.10	52.75

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.15. Natrium-4-Hydroxyphenylacetat (NPPA), MV = 32.

NPPA mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.25	11.63
0.2	26.78	21.31
0.3	38.43	30.18
0.4	51.06	44.93
0.5	67.35	54.05

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 25

3.5.2.16. Natrium-4-methoxyphenylacetat (NPMP), MV = 32.

NPMP mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.43	11.90
0.2	26.25	21.87
0.3	38.67	30.45
0.4	51.95	39.50
0.5	65.06	54.35

Graphische Darstellung s. S. 51, Abb. 26

3.5.2.17. Natriumhomoveratrat (NHV), MV = 32.

NHV mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.16	10.94
0.2	26.05	21.18
0.3	38.50	29.80
0.4	52.95	47.75
0.5	64.35	57.35

Graphische Darstellung s. S. 52, Abb. 26.

3.5.2.18. Natriumcinnamat (NCM), MV = 32.

NCM mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.50	12.50
0.2	26.12	23.41
0.3	38.50	32.48
0.5	64.56	58.86

Graphische Darstellung s. S. 52, Abb. 26

3.5.2.19. Natriumflufenamat (NFF), MV = 128.

NFF mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.04	20.06	17.66
0.1	38.13	35.60
0.12	42.05	39.83
0.18	50.55	49.76

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.20. Natriummefenamat (NMF), MV = 32.

NMF mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	10.83	10.48
0.2	17.36	15.52
0.3	21.31	18.75
0.4	24.96	22.77

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.21. Natriumniflummat (NNF), MV = 32.

NNF mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	9.26	8.66
0.2	18.87	17.56
0.4	33.72	30.13
0.5	41.37	39.42

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.22. Natriumcaprat (NCA), MV = 32.

NCA mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.03	12.95
0.2	18.06	17.18
0.3	18.68	19.37
0.4	20.69	21.45
0.5	21.80	22.62

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.23. Natriumcaprylat (NCY), MV = 32.

NCY mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.21	12.76
0.2	26.66	22.72
0.3	38.55	30.67
0.4	51.45	45.50
0.5	59.50	55.55

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.24. Natriumcapronat (NCO), MV = 32.

NCO mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.14	13.12
0.2	26.62	26.33
0.3	38.18	38.31
0.4	51.50	49.07
0.5	65.02	60.15

Graphische Darstellung s. S. 57, Abb. 37

3.5.2.25. Phenylbutazon-Natrium (PBN), MV = 32.

PBN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.42	12.77
0.2	26.29	22.76
0.3	38.01	35.02
0.4	51.75	49.57

Graphische Darstellung s. S. 69, Abb. 41

3.5.2.26. Bumadizon-Natrium (BMN), MV = 32.

BMN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.22	12.75
0.2	26.66	20.58
0.3	38.25	34.37
0.4	51.80	45.25

Graphische Darstellung s. S. 69, Abb. 41

3.2.5.27. Buprophyd-Natrium (BPN), MV = 32.

BPN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason	
0.1	13.15	12.37
0.2	26.47	23.35
0.3	38.25	35.25
0.4	51.60	48.75

Graphische Darstellung s. S. 69, Abb. 41

3.5.3. Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd bei Abwesenheit bzw. Anwesenheit von Pyrazolinon-Derivaten.

3.5.3.1. Phenylbutazon-Natrium (PBN) und Aminophenazon
MV = 32.

PBN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Aminophenazon		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.42	22.86	35.79
0.2	26.29	30.45	53.93
0.3	38.01	41.02	72.23
0.4	51.75	48.95	92.54

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 51

3.5.3.2. Bumadizon-Natrium (BMN) und Aminophenazon
MV = 32.

BMN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Aminophenazon		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.22	23.06	34.28
0.2	26.66	31.62	50.34
0.3	38.25	44.42	63.25
0.4	51.80	58.90	80.75

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 51

3.5.3.3. Mofebutazon-Natrium (MFN) und Aminophenazon

MV = 32.

MFN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Aminophenazon		
	gef.	gef.	ber.
0,1	13,13	23,33	48,66
0,2	26,15	45,35	64,97
0,3	38,25	73,74	82,34
0,4	52,00	81,27	102,00

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 51

3.5.3.4. Buprophyd-Natrium (BPN) und Aminophenazon

MV = 32.

BPN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Aminophenazon		
	gef.	gef.	ber.
0,1	13,15	26,37	29,14
0,2	26,47	38,20	44,24
0,3	38,25	51,85	71,33
0,4	51,60	61,75	83,33

Graphische Darstellung s. S. 97, Abb. 51

3.5.3.5. Phenylbutazon-Natrium (PBN) und Isopyrin

MV = 32.

PBN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Isopyrin		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.42	24.13	39.74
0.2	26.29	32.21	59.84
0.3	38.01	40.05	75.52
0.4	51.75	47.60	95.84

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 53

3.5.3.6. Bumadizon-Natrium (BMN) und Isopyrin. MV = 32.

BMN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Isopyrin		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.22	27.30	32.30
0.2	26.66	39.67	51.01
0.3	38.25	48.62	57.20
0.4	51.80	59.35	82.73

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 53

3.5.3.7. Buprophyd-Natrium (BPN) und Isopyrin. MV = 32.

BPN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Isopyrin		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.15	26.30	28.26
0.2	26.47	41.02	44.24
0.3	38.25	48.72	57.33
0.4	51.60	58.75	78.58

Graphische Darstellung s. S. 98, Abb. 53

3.5.3.8. Phenylbutazon-Natrium (PBN) und Propyphenazon.
MV = 32.

PBN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Propyphenazon		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.42	13.35	14.67
0.2	26.29	24.82	28.53
0.3	38.01	36.93	41.96
0.4	51.75	49.28	57.34

Graphische Darstellung s. S.100, Abb. 56

3.5.3.9. Bumadizon-Natrium (BMN) und Propyphenazon. MV = 32.

BMN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Propyphenazon		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.22	13.22	14.21
0.2	26.66	26.12	28.70
0.3	38.25	34.18	40.80
0.4	51.80	49.51	56.67

Graphische Darstellung s. S. 100, Abb. 56

3.5.3.10. Buprophyd-Natrium (BPN) und Propyphenazon. MV = 32.

BPN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Propyphenazon		
	gef.	gef.	ber.
0.1	13.15	12.25	13.85
0.2	26.47	25.52	27.26
0.3	38.25	36.22	39.11
0.4	51.60	49.95	52.65

Graphische Darstellung s. S. 100, Abb. 56

3.5.3.11. Phenylbutazon-Natrium (PBN) und Nifenazon, MV = 32.

PBN mol-Konz.	Skalenwert der Lösung ohne und mit Nifenazon		
	gef.	gef.	ber.
0,1	13.42	13.11	14.41
0,2	26.29	25.32	28.07
0,3	38.01	36.74	40.70
0,4	51.75	45.83	55.50

Graphische Darstellung s. S.100, Abb. 57

3.5.4. Dampfdruckosmometrische Daten von Lösungen von Prazolinon-Derivaten mit den Natriumsalzen von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophvd bei Abwesenheit bzw. in Gegenwart von Dexamethason.

3.5.4.1. Aminophenazon (AMI) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
AMI	PBN	ber.	gef.	gef.
0.2	0.1	26.58	19.01	17.73
0.2	0.2	39.45	29.98	25.78
0.2	0.3	51.17	40.17	34.85
0.4	0.3	64.37	46.58	42.78
0.2	0.4	64.91	49.58	42.68
0.4	0.4	78.11	54.41	46.20
0.6	0.4	89.89	59.45	51.35

Graphische Darstellung s. S.102, Abb. 62

3.5.4.2. Isopyrin (ISO) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
ISO	PBN	ber.	gef.	gef.
0.2	0.1	26.58	19.09	16.20
0.2	0.2	39.45	27.51	25.30
0.2	0.3	51.17	36.82	32.93
0.4	0.3	64.37	41.10	37.42
0.2	0.4	64.91	45.80	41.27
0.4	0.4	78.11	49.63	43.50
0.5	0.4	84.19	54.95	48.23

Graphische Darstellung s. S.102, Abb. 63

3.5.4.3. Propyphenazon (PRO) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
PRO $\cdot 10^{-1}M$	PBN	ber.	gef.	gef.
0.13	0.1	14.19	13.25	12.50
0.13	0.2	27.06	23.75	21.87
0.13	0.3	38.77	36.50	31.00
0.35	0.3	40.07	36.00	31.97
0.13	0.4	52.52	48.75	45.50
0.35	0.4	53.81	50.75	45.36
0.65	0.4	55.56	50.75	46.16

Graphische Darstellung s. S.102, Abb. 64

3.5.4.4. Nifenazon (NIF) und Phenylbutazon-Natrium (PBN) MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
NIF $\cdot 10^{-3}M$	PBN	ber.	gef.	gef.
0.09	0.1	14.06	13.06	12.05
0.09	0.2	26.93	26.00	24.25
0.09	0.3	38.65	35.50	33.91
0.19	0.3	39.33	36.25	36.11
0.09	0.4	52.53	45.00	42.55
0.13	0.4	53.07	46.97	46.41
0.32	0.4	53.66	47.53	47.25

Graphische Darstellung s. S.102, Abb. 65

3.5.4.5. Aminophenazon (AMI) und Bumadizon-Natrium (BMN)

MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
AMI	BMN	ber.	gef.	gef.
0.2	0.1	27.70	18.76	13.34
0.2	0.2	41.10	23.52	22.34
0.2	0.3	52.75	27.22	26.42
0.3	0.3	57.47	33.37	31.47
0.2	0.4	62.30	35.50	33.37
0.3	0.4	70.92	47.50	45.30
0.4	0.4	76.18	50.57	47.55

Graphische Darstellung s. S.106, Abb. 75

3.5.4.6. Isopyrin (ISO) und Bumadizon-Natrium (BMN)

MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
ISO	BMN	ber.	gef.	gef.
0.2	0.1	26.38	25.04	22.96
0.2	0.2	40.02	36.88	31.08
0.2	0.3	51.41	49.91	43.35
0.4	0.3	64.61	55.75	45.62
0.2	0.4	75.96	62.15	53.65
0.4	0.4	88.66	67.85	56.50
0.5	0.4	95.74	74.10	63.75

Graphische Darstellung s. S.106, Abb. 76

3.5.4.7. Propyphenazon (PRO) und Bumadizon-Natrium (BMN)

MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
PRO	BMN	ber.	gef.	gef.
0.01	0.1	14.08	11.85	11.21
0.01	0.2	27.52	27.08	26.40
0.01	0.3	39.52	32.00	31.50
0.04	0.3	40.82	32.87	32.05
0.01	0.4	52.66	36.05	33.62
0.04	0.4	54.37	46.30	39.22
0.07	0.4	56.08	46.98	43.30

Graphische Darstellung s. S.106, Abb. 77

3.5.4.8. Isopyrin (ISO) und Mofebutazon-Natrium (MFN)

MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
ISO	MFN	ber.	gef.	gef.
0.6	0.1	51.27	44.56	30.33
0.6	0.2	64.29	56.62	39.33
0.6	0.3	76.39	62.50	41.53
0.6	0.4	90.14	69.71	56.01

Graphische Darstellung s. S.104, Abb. 70

3.5.4.9. Aminophenazon (AMI) und Buprophyd-Natrium (BPN)

MV = 32 .

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
AMI	BPN	ber.	gef.	gef.
0.21	0.1	26.31	13.33	12.83
0.21	0.2	39.63	39.05	32.77
0.21	0.3	51.41	50.02	44.85
0.26	0.3	54.82	51.60	47.85
0.21	0.4	64.76	59.60	56.35
0.26	0.4	68.76	60.60	55.95
0.30	0.4	70.72	61.65	58.45

Graphische Darstellung s. S.108, Abb. 81

3.5.4.10. Isopyrin (ISO) und Buprophyd-Natrium (BPN)

MV = 32 .

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
ISO	BPN	ber.	gef.	gef.
0.20	0.1	26.31	26.02	23.02
0.20	0.2	39.63	36.55	34.77
0.20	0.3	51.41	49.85	46.77
0.24	0.3	53.97	50.50	46.30
0.20	0.4	64.77	56.60	51.60
0.24	0.4	67.32	58.35	54.85
0.32	0.4	78.22	58.75	56.80

Graphische Darstellung s. S.108, Abb. 82

3.5.4.11. Propyphenazon (PRO) und Buprophyd-Natrium (BPN)

MV = 32.

mol-Konz.		Skalenwert der Lösung ohne und mit Dexamethason		
PRO	BPN	ber.	gef.	gef.
0.009	0.1	13.73	13.30	10.65
0.009	0.2	27.05	26.45	25.30
0.009	0.3	38.83	34.47	28.80
0.011	0.3	38.96	35.15	29.92
0.009	0.4	52.18	50.50	48.20
0.011	0.4	52.31	50.16	49.30
0.013	0.4	52.44	50.60	49.54

Graphische Darstellung s. S.108, Abb. 83

3.6. Daten zur UV-Analyse von Lösungen des Dexamethasons
in Gegenwart eines Elektrolyten.

3.6.1. Methode nach Y O E und J O N E S (69).

Stammlösung 1 = 0.1 mM wäßrige Dexamethason-Lösung;

Stammlösung 2 = 0.9 mM wäßrige Elektrolyt-Lösung.

Meßlösung 1 = 5.0 ml der Stammlösung 1 wurden mit Wasser auf 10.0 ml verdünnt.

Meßlösung 2 = 5.0 ml der Stammlösung 1 werden mit soviel ml der Stammlösung 2 versetzt, daß die Konzentration des Elektrolyten zwischen 0.0022 bis 0.046 mM variiert, wenn die Endvolumen mit Wasser auf 10.0 ml gebracht werden.

Meßlösung 3 = Die unter Meßlösung 2 ermittelten Volumen der Stammlösung 2 wurden mit Wasser auf 10.0 ml verdünnt.

Die Extinktionen der drei Meßlösungen wurden gegen Wasser in einer Schichtdicke von 1.0 cm bei 242 nm gemessen.

$\Delta E =$ Differenz aus der Summe der Extinktionen (E_S) der Meßlösung 1 (E_D) und Meßlösung 3 (E_E) und der der Meßlösung 2 (E_L).

3.6.1.1. $\Delta E = E_S - E_L$ bei Anwesenheit von Natriumbenzoat(NBZ);
(Dexamethason : DXM).

DXM mM	NBZ mM	E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
0,02	-----	0.351				
----	0.0022		0.017			
0,02	0.0022			0.368	0.221	0.146
----	0.005		0.041			
0,02	0.005			0.392	0.251	0.141
----	0.0086		0.069			
0,02	0.0086			0.420	0.287	0.133
----	0.0133		0.103			
0,02	0.0133			0.454	0.316	0.136
----	0.02		0.150			
0,02	0.02			0.501	0.353	0.148
----	0.03		0.228			
0,02	0.03			0.579	0.420	0.159
----	0.046		0.360			
0,02	0.046			0.714	0.538	0.176

Graphische Darstellung s. S. 46, Abb. 16

3.6.1.2. $\Delta E = E_S - E_L$ bei Anwesenheit von Natrium-
salicylat (NSA); (Dexamethason : DXM).

DXM mM	NSA mM	E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
0,02	-----	0,351				
----	0,0022		0,017			
0,02	0,0022			0,368	0,273	0,095
----	0,005		0,040			
0,02	0,005			0,389	0,291	0,098
----	0,0086		0,066			
0,02	0,0086			0,417	0,304	0,113
----	0,0133		0,103			
0,02	0,0133			0,454	0,326	0,128
----	0,02		0,152			
0,02	0,02			0,503	0,385	0,118
----	0,03		0,225			
0,02	0,03			0,576	0,472	0,104
----	0,046		0,354			
0,02	0,046			0,705	0,609	0,096

Graphische Darstellung s. S. 53, Abb. 27

3.6.1.3. $\Delta E = E_S - E_L$ bei Anwesenheit von Natrium-salicylamid-O-acetat (NSAA); (Dexamethason : DXM).

DXM mM	NSAA mM	E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
0.02	-----	0.351				
----	0.0022		0.020			
0.02	0.0022			0.371	0.286	0.085
----	0.005		0.047			
0.02	0.005			0.398	0.291	0.107
----	0.0086		0.079			
0.02	0.0086			0.430	0.320	0.110
----	0.0133		0.121			
0.02	0.0133			0.471	0.343	0.128
----	0.02		0.177			
0.02	0.02			0.528	0.406	0.122
----	0.03		0.256			
0.02	0.03			0.607	0.500	0.107
----	0.046		0.407			
0.02	0.046			0.758	0.705	0.053

Graphische Darstellung s. S. 54, Abb. 29

3.6.1.4. $\Delta E = E_S - E_L$ bei Anwesenheit von Phenylbutazon-Natrium (PBN); (Dexamethason : DXM).

DXM mM	PBN mM	E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
0.02	-----	0,351				
----	0.0022		0.036			
0.02	0.0022			0.387	0.330	0.057
----	0.005		0.079			
0.02	0.005			0.430	0.339	0.091
----	0.0086		0.130			
0.02	0.0086			0.481	0.425	0.056
----	0.0133		0.203			
0.02	0.0133			0.554	0.489	0.065
----	0.02		0.307			
0.02	0.02			0.658	0.580	0.078
----	0.03		0.454			
0.02	0.03			0.805	0.728	0.077
----	0.046		0.712			
0.02	0.046			1.063	0.981	0.082

Graphische Darstellung s. S. 70, Abb. 43

3.6.2. Methode der kontinuierlichen Veränderung nach
J O B (70).

Stammlösung 1 : 0,1 mM wäßrige Dexamethason-Lösung.

Stammlösung 2 : 0,1 mM wäßrige Elektrolvt-Lösung.

Meßlösung 1 : 1,0 - 9,0 ml der Stammlösung 1 wurden mit Wasser auf 10,0 ml verdünnt.

Meßlösung 2 : 1,0 - 9,0 ml der Stammlösung 1 wurden mit der Stammlösung 2 auf 10,0 ml gebracht.

Meßlösung 3 : Die unter Meßlösung 2 ermittelten Volumen der Stammlösung 2 werden mit Wasser auf 10,0 ml verdünnt.

Die Extinktionen der drei Meßlösungen wurden gegen Wasser in einer Schichtdicke von 1,0 cm bei 242 nm gemessen.

ΔE = die Differenz aus der Summe der Extinktionen (E_S) der Meßlösung 1 (E_D) und der Meßlösung 3 (E_E) und der Meßlösung 2 (E_L).

3.6.2.1. $\Delta E = E_S - E_L$ für das System Dexamethason/
Natriumbenzoat (DXM bzw. NBZ).

0.1 mM-Lösung enthält		E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
DXM mM	BNZ mM					
0.01	----	0.169				
----	0.09		0.707			
0.01	0.09			0.876	0.803	0.073
0.02	----	0.351				
----	0.08		0.624			
0.02	0.08			0.975	0.790	0.185
0.03	----	0.496				
----	0.07		0.540			
0.03	0.07			1.036	0.966	0.167
0.04	----	0.631				
----	0.06		0.466			
0.04	0.06			1.097	1.018	0.079
0.05	----	0.804				
----	0.05		0.386			
0.05	0.05			1.190	1.039	0.151
0.06	----	0.952				
----	0.04		0.316			
0.06	0.04			1.268	1.155	0.113
0.07	----	1.140				
----	0.03		0.228			
0.07	0.03			1.368	1.261	0.107
0.08	----	1.315				
----	0.02		0.150			
0.08	0.02			1.465	1.388	0.077
0.09	----	1.497				
----	0.01		0.079			
0.09	0.01			1.576	1.474	0.102

Graphische Darstellung s. S. 46, Abb. 17

3.6.2.2. $\Delta E = E_S - E_L$ für das System Dexamethason/
Natriumsalicylat (DXM bzw. NSA).

0.1 mM-Lösung enthält		E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
DXM mM	NSA mM					
0.01	----	0.169				
----	0.09		0.684			
0.01	0.09			0.853	0.794	0.059
0.02	----	0.351				
----	0.08		0.609			
0.02	0.08			0.960	0.892	0.068
0.03	----	0.496				
----	0.07		0.529			
0.03	0.07			1.025	0.939	0.086
0.04	----	0.631				
----	0.06		0.453			
0.04	0.06			1.084	0.974	0.110
0.05	----	0.804				
----	0.05		0.374			
0.05	0.05			1.178	1.073	0.105
0.06	----	0.952				
----	0.04		0.300			
0.06	0.04			1.252	1.144	0.108
0.07	----	1.140				
----	0.03		0.225			
0.07	0.03			1.365	1.240	0.125
0.08	----	1.315				
----	0.02		0.152			
0.08	0.02			1.467	1.340	0.127
0.09	----	1.497				
----	0.01		0.078			
0.09	0.01			1.575	1.482	0.093

Graphische Darstellung s. S. 53, Abb. 28

3.6.2.3. $\Delta E = E_S - E_L$ für das System Dexamethason/

Natriumsalicylamid-O-acetat (DXM bzw. NSAA).

0,1 mM-Lösung enthält		E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
DXM mM	NSAA mM					
0.01	----	0.169				
----	0.09		0.778			
0.01	0.09			0.947	0.815	0.132
0.02	----	0.351				
----	0.08		0.692			
0.02	0.08			1.043	0.896	0.147
0.03	----	0.496				
----	0.07		0.607			
0.03	0.07			1.103	0.957	0.146
0.04	----	0.631				
----	0.06		0.520			
0.04	0.06			1.151	0.972	0.179
0.05	----	0.804				
----	0.05		0.349			
0.05	0.05			1.153	1.031	0.122
0.06	----	0.952				
----	0.04		0.256			
0.06	0.04			1.208	1.120	0.088
0.07	----	1.140				
----	0.03		0.256			
0.07	0.03			1.396	1.233	0.136
0.08	----	1.315				
----	0.02		0.177			
0.08	0.02			1.492	1.307	0.185
0.09	----	1.497				
----	0.01		0.088			
0.09	0.01			1.585	1.462	0.123

Graphische Darstellung s. S. 54, Abb. 30

3.6.2.4. $\Delta E = E_S - E_L$ für das System Dexamethason/
Phenylbutazon-Natrium (DXM bzw. PBN)

0,1 mM-Lösung enthält		E_D	E_E	E_S	E_L	ΔE
DXM mM	PBN mM					
0.01	----	0.169				
----	0.09		1.353			
0.01	0.09			1.522	1.511	0.011
0.02	----	0.351				
----	0.08		1.196			
0.02	0.08			1.547	1.490	0.057
0.03	----	0.496				
----	0.07		1.053			
0.03	0.07			1.549	1.472	0.077
0.04	----	0.631				
----	0.06		0.906			
0.04	0.06			1.537	1.452	0.085
0.05	----	0.804				
----	0.05		0.752			
0.05	0.05			1.556	1.522	0.034
0.06	----	0.952				
----	0.04		0.600			
0.06	0.04			1.552	1.482	0.070
0.07	----	1.140				
----	0.03		0.454			
0.07	0.03			1.594	1.524	0.070
0.08	----	1.315				
----	0.02		0.307			
0.08	0.02			1.622	1.558	0.064
0.09	----	1.497				
----	0.01		0.150			
0.09	0.01			1.647	1.598	0.049

Graphische Darstellung s. S. 70, Abb. 44

3.7. Literaturverzeichnis.

1. L. Sjöblom in Proc. 2nd. scand. symp. surf. activity, (P. Ekwall, K. Groth u. V. Runnström-Reio (Hrsgb)), 210-223, Munksgaard, Kopenhagen, 1965
2. J. Miyazaki et. al., Yakuzagaiku, 26:196-169 (1966) in C. A. 69:80150m (1968)
3. H. Tomida, T. Yotosuyanagi u. E. K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull., 26:2832-2837 (1978)
4. B. W. Barry u. D. I. D. El-Eini, J. Pharm. Pharmacol., 26, Suppl.:87P-88P (1974)
5. V. Moes-Henschel u. F. Jaminet, J. Pharm. Belg., 30: 390-404 (1975)
6. K. G. Thoma u. G. Pfaff, Pharm. Ind., 37:641-644 (1975)
7. M. Kuhnert-Brandstätter u. P. Gasser, Microchem. J., 16:577-589 (1971)
8. M. D. Smith u. D. J. Hoffman, J. Chromatogr., 168: 163-169 (1979)
9. T. Higuchi u. A. Drubulis, J. Pharm. Sci., 50: 905-909 (1961)
10. T. Higuchi u. F. D. Pisano, J. Pharm. Sci., 53:644-651 (1964)
11. G. F. Lata u. L. K. Dac, Arch. Bioch. Biophys., 109: 434-441 (1965)
12. W. Dröseler u. R. Voigt, Pharmazie, 22:669-680 (1967)
13. G. Ehrhart, W. Krohs u. L. Ther, DBP 967872 (1957)
14. G. Ehrhart u. W. Krohs, DBP 936818 (1955)
15. G. Ehrhart, W. Krohs u. L. Ther, DBP 925541 (1955)
16. W. Krohs u. O. Hensel, Pyrazolone und Dioxypyrazolidine, Ed. Cantor/Aullendorf-Württ., 1961.
17. V.-M. Bass, Dissertation, Münster, 1980
18. K. Kijima, Japan Analyst, 23:1610-1619 (1974)

19. T. Kaito, K. Kasuya u. M. Yokota, Chem. Pharm. Bull, 20:589-592 (1972)
20. E. M. Cohen, Dexamethasone in K. Florey (Hrsg), Analytical Profiles of Drug Substances, New York, Academic Press, Band 2:163-197 (1973)
21. R. E. Graham, P. A. Williams u. C. T. Kenner, J. Pharm. Sci. 59:1152-1156 (1970)
22. A. A. Forist u. J. L. Johnson, Steroids in T. Higuchi u. E. Brochman (Hrsg), Pharmaceutical analysis, Interscience Publishers, New York-London, 1961, S. 69-136.
23. Europäisches Arzneibuch (Phar. Eu.), Band I, Maisonneuve S. A.-Sainte-Ruffine (Frankreich) 1969; Band II, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart u. Govi-Verlag GmbH Frankfurt (1975); Band III, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart u. Govi-Verlag Frankfurt (1975)
24. British Pharmacopoeia 1980, London Her Majesty's Stationery Office
25. The United States Pharmacopeia, 19. Aufl., U. S. Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Md., U. S. A. 1975
26. B. Occhipinti, G. Rigamonti u. M. Gelati, Farmaco Ed. Prat. 29:611-620 (1974)
27. R. E. Graham, E. R. Biehl u. C. T. Kenner, J. Pharm. Sci., 66:965-970 (1977)
28. R. E. Graham, E. R. Biehl u. C. T. Kenner, J. Pharm. Sci., 66:965-970 (1977)
29. D. C. Garrat, The Quantitative Analysis of Drugs, Chapman u. Hall, London, 3. Aufl., 1964, S. 591-601
30. R. E. Graham u. C. T. Kenner, J. Pharm. Sci., 62:103-107 (1973)
31. R. E. Graham, R. E. Biehl, C. T. Kenner, G. H. Lutrell u. D. L. Middleton, J. Pharm. Sci., 64:226-230 (1975)
32. H. Böhme u. K. Hartke, Kommentar der Phar. Eu., Band I-II, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft-Stuttgart, (1976)

33. B. Heintz u. R. Klaus, Dtsch. Apoth.-Ztg., 118: 1000-1006 (1978)
34. B. Heintz u. R. Klaus, Dtsch. Apoth.-Ztg., 119: 808-809 (1979)
35. B. Kakáč u. Z. J. Vejdělek, Handbuch der photometrischen Analyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie-Weinheim, Band 2, 1974
36. H. Metz, Naturwissenschaften, 48:569-570 (1961)
37. The Pharmacopoeia of Japan, 8. Aufl., englische Ausgabe, Society of Japanese Pharmacopoeia, Yakuji Nippo, Ltd., Tokio, 1973
38. Pharmacopoea Helvetica, 6. Aufl., deutsche Ausgabe, Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern, 1971
39. The United States Pharmacopoeia, 20. Aufl., U. S. Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Md., 1980
40. A. M. De Paolis, G. Schnabel, S. E. Katz u. J. D. Rosen, J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60:210-212 (1977), in IPhA, 14:2366 (1977)
41. J. C. K. Loo u. N. Jordan, J. Chromatogr., 143:316-316 (1977)
42. J. C. K. Loo, A. G. Butterfield, J. Moffatt u. N. Jordan, J. Chromatogr., 143:275-280 (1975)
43. F. J. Frey, B. M. Frey u. L. Z. Benet, Clin. Chem., 25: 1944-1947 (1979)
44. Z. Saito, E. Amatsu, T. Ono, S. Hihumi, T. Mimou, T. Hashiba, S. Sakato, M. Miyamoto u. R. Takeda, Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi, 55:1296-1306 (1979) in Anal. Abstr. 40:2D47 (1981)
45. J. A. Mollica u. R. F. Strusz, J. Pharm. Sci. 61:444-447 (1972)
46. E. Gaetani u. C. F. Laureri, Farmaco, Ed. Prat., 29: 110-118 (1973)
47. B. A. Lodge, H. Watanabe u. L. Watts, Can. J. Pharm. Sci. 10:107-109 (1975)

48. M. Lanoutte u. B. A. Lodge, *J. Chromatogr.*, 129: 475-477 (1976)
49. Waters Associates Inc., Milford, Massachusetts, N68, *Analysis of Pharmaceutical Products* (1977)
50. G. Cavina, G. Moretti, B. Gallinella, R. Alimenti u. R. Barchiesi, *Boll. Chim. Farm.*, 117:534-544 (1978)
51. E. C. Juenge u. J. F. Brower, *J. Pharm. Sci.*, 68: 551-554 (1979)
52. V. Das Gupta, *J. Pharm. Sci.*, 68:926-928 (1979)
53. H. Tomida, T. Yotosuyanagi u. E. K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, 26:2832-2837 (1978)
54. R. E. Dempsey, J. B. Portnoff u. A. W. Wase, *J. Pharm. Sci.*, 58:579 (1969)
55. R. Hüttenrauch u. I. Keiner, *Arch. Pharm.*, 301:856-862 (1968)
56. R. J. Mesley, *Spectrochim. Acta*, 22:889 (1966)
57. M. Kuhnert-Brandstätter u. P. Gasser, *Microchem. J.*, 16:590-601 (1971)
58. M. Kuhnert-Brandstätter u. P. Gasser, *Microchem. J.*, 16:557-589 (1971)
59. J. Haleblan u. W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58:911-929 (1969)
60. W. E. Hamlin, J. I. Nörthan, J. G. Wagner, *J. Pharm. Sci.*, 54:1651-1653 (1965)
61. W. I. Higuchi, P. D. Bernardo u. S. C. Metha, *J. Pharm. Sci.*, 56:200-202 (1967)
62. P. W. Taylor Jr. u. D. E. Wurster, *J. Pharm. Sci.*, 54: 1654-1658 (1965)
63. M. Kuhnert-Brandstätter, *Pharm. Ind.*, 39:377-383 (1977)
64. R. Bouché, *J. Pharm., Belg.*, 32:23-51 (1977)
65. B. W. Barry u. D. I. D. El-Eine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28:210-218 (1976)
66. Merck Index, 9. Aufl., Merck & Co., Inc., Rahway, N. Y., U. S. A., 1976

67. P. Kabasakalian, E. Britt u. M. D. Yudis, *J. Pharm. Sci.*, 55:642 (1966)
68. S. Batra, *J. Pharm. Pharmacol.*, 27:777-779 (1975)
69. J. H. Yoe u. A. L. Jones, *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 16:111-115 (1944)
70. P. Job, *Ann. Chim. Phys.*, 9:113 (1928)
71. K. Bodendorf, DBP 939929 (1956)
72. J. Miksch u. A. Schäfer, DBP 903624 (1954) in *C. A.*, 52:10512 (1958)
73. L. Vogeler u. R. E. Nitz, DBP 1013039 (1957) in *C. A.*, 54:P7079g (1960)
74. W. Krohs, Pyrazole derivatives, in G. de Stevens (Hrsg.), *Analgetics, Medicinal Chemistry, Band 5*, Academic Press. New York-London, 1965, S. 331-403
75. H. K. von Rechenberg (Hrsg.), *Butazolidin*, 2. Aufl., Georg Thieme, 1961
76. G. Wilhelmi, *Schweiz. Med. Wschr.*, 80:936-942 (1950)
77. K. Wagner u. W. Grab, DBP 1052064 (1959)
78. E. Pawelczyk u. R. Wachowiak, *Acta. Pol. Pharm.*, 26: 433-438 (1969)
79. R. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 53:2239-2251 (1970)
80. H. Seebald u. W. Forth, *Arzneim. Forsch.*, 27:624-635 (1977)
81. H. Span, E. Mutschler, H. E. Geißler u. G. Faust-Tinnefeldt, *Arzneim.-Forsch*, 31:499-502 (1981)
82. M. Sahli u. H. Ziegler, *Arch. Pharm. Chemi*, 68:186-197 (1961)
83. U. Salzmann, *Pharm. Acta Helv.*, 46:721-729 (1971)
84. O.-E. Schultz u. M. Mocha, *Pharm. Ztg.*, 122:1305-1313 (1977)
85. Chemische Werke vorm. Dr. Heinrich Byk - Charlottenburg, DRP 243069 (1910)
86. K. Klemm u. E. Langenscheid, *Deut. Offenl.*, 2055845 (1972)

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die Löslichkeit des Dexamethasons, von dem nur eine Modifikation bekannt ist, in Wasser beträgt bei 20°C $2,51 \cdot 10^{-4}$ M; sie nimmt mit der Temperatur geringfügig zu; bei 30°C liegt sie bei 2,65 und bei 40°C bei $2,83 \cdot 10^{-4}$ M. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit Angaben der Literatur.

Für die Löslichkeit des Dexamethasons dürften einmal die hydrophilen Teilstrukturen, wie die C-17-ständige Ketol-Gruppe und die C-21-ständige Hydroxygruppe, verantwortlich sein, weiterhin die lokalisierten Dipole der en-on-en-Gruppierung des Rings A und der 9α -C-F-Bindung. Diese funktionellen Gruppen sind in der Lage, mit den Molekülen des Wassers über H-Brücken und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen Bindungen einzugehen, die zu einer Hydratation des Dexamethason-Moleküls führen.

Elektrolyte wie Natriumchlorid verringern die Hydratation des Dexamethasons; es kommt zu einer Abnahme der Löslichkeit; die Elektrolyte "salzen aus". Phosphatpuffer gleicher Molarität und pH-Werte von 5 - 8 erniedrigen die Löslichkeit noch stärker als das Natriumchlorid; die H^+ -Konzentration ist ohne Einfluß.

Einen Aussalzeffekt bedingt auch das Natriumsalz der Cyclohexancarbonsäure. Demgegenüber erhöhen gleichzeitig anwesende Natriumsalze aromatischer Carbonsäuren die Löslichkeit des Dexamethasons; sie üben einen hydrotropen Effekt auf das Corticoid aus, der mit der Konzentration nicht linear zunimmt und dessen Ausmaß mit der Struktur der Säuren variiert.

Die Löslichkeitserhöhende Wirkung dieser Elektrolyte dürfte auf die Bildung von Assoziaten mit dem Dexamethason, die eine höhere Hydratation aufweisen, zurückzuführen sein.

Diese Interpretation bestätigen dampfdruckkosmetrische Messungen an den Systemen Dexamethason/Elektrolyt, die übereinstimmend erkennen lassen, daß die Teilchenzahl in den Elektrolyt-Lösungen bis zu 1.0 M Konzentration dann erniedrigt ist, wenn Dexamethason in der Lösung anwesend ist.

Die Annahme, daß allein intermolekulare Kräfte, die zwischen den Lösungspartnern und den Molekülen des Wassers wirksam werden, die Bildung von Assoziaten bedingen, wird durch das unterschiedliche Verhalten der Natriumsalze der Cyclohexancarbonsäure und der Benzoesäure - bzw. der übrigen aromatischen Carbonsäuren - gegenüber Dexamethason widerlegt.

Naheliegender ist die Hypothese, daß die Assoziate durch sich anziehende mesomere Strukturen der Lösungspartner zustande kommen; dabei dürften unterschiedliche Typen von Elektronendonator-Acceptor-Komplexen zwischen den Elektrolyt-Anionen und den lokalisierten Dipolen des Dexamethasons vorliegen, die sich durch UV-spektroskopische Messungen an niedrig konzentrierten Lösungen nicht näher charakterisieren ließen. Allein der Befund, daß die Extinktion des Dexamethasons bei λ_{max} 242 nm in Gegenwart niedriger Konzentrationen der Natriumsalze der Benzoesäure, Salicylsäure, Salicylamid-O-essigsäure bzw. des Phenylbutazons abnimmt bzw. eine geringfügige Verschiebung des Maximums in den kürzerwelligen Bereich eintritt, läßt den Schluß zu, daß das chromophore System des Corticoids an der Ausbildung von Assoziaten beteiligt ist.

Die Hydratation der Assoziate variiert mit der Art, Stellung und Zahl der Substituenten am aromatischen Ring der Carbonsäuren. Das Natriumsalicylat übt einen größeren lösungsvermittelnden Einfluß auf Dexamethason aus als das 3- und 4-Hydroxybenzoat; der hydrotrope Einfluß der drei Hydroxybenzoesäuren ist aber größer als der des Natriumbenzoats. Der Einfluß des Natriumsalicylats nimmt noch zu beim Übergang zum Natriumgentisat.

Geringer als der Einfluß der Natriumsalze der Hydroxybenzoesäuren ist der der Aminobenzoesäuren. Bei diesen Lösungsgenossen ist die Stellung der Aminogruppe zur Carboxyl-Gruppe von geringem Einfluß.

Auch die hydrotrope Wirkung des Natriumsalzes der 4-Aminosalicylsäure ist größer als die des Natriumbenzoats, aber geringer als die des Natriumsalicylats; der lösungsvermittelnde Effekt dieses Elektrolyten liegt in der gleichen Größenordnung wie der des Natriumsalicylamid-O-acetats.

Durch das Natriumnicotinat wird die Löslichkeit des Dexamethasons in der gleichen Größenordnung beeinflusst wie das Natriumbenzoat.

Die Natriumsalze der Phthalsäure und Terephthalsäure üben einen unterschiedlichen Einfluß auf die Löslichkeit des Dexamethasons aus; während der erstgenannte Elektrolyt eine Aussalzung verursacht, ist die lösungsvermittelnde Wirkung des zweitgenannten gering und kleiner als die des Natriumbenzoats.

Steht die Carboxylgruppe nicht unmittelbar am aromatischen Ring, dann ändert sich der hydrotrope Effekt kaum; Natrium-

phenylacetat übt den gleichen Einfluß auf die Wasserlöslichkeit des Dexamethasons aus wie Natriumbenzoat. Dieser Effekt wird auch dann nicht wesentlich erhöht, wenn am Ring zusätzlich eine Hydroxy- oder eine Methoxy-Gruppe steht, wie am Beispiel der Natriumsalze der Phenylelessigsäure, 2-Hydroxy-, 4-Hydroxy- und 4-Methoxyphenylelessigsäure gezeigt werden konnte. Erst die Anwesenheit von zwei Methoxy-Gruppen am aromatischen Ring der Phenylelessigsäure (Natriumhomoveratrat) bedingt eine geringe Zunahme des lösungsvermittelnden Einflusses, letzterer liegt höher als der des Natriumbenzoats.

Die Natriumsalze der Mandelsäure bzw. Zimtsäure beeinflussen die Löslichkeit des Dexamethasons ebenfalls positiv; die hydrotrope Wirkung des erstgenannten Elektrolyten ist größer als die des Natriumbenzoats und vergleichbar mit der des Natriumsalzes der Salicylamid-O-essigsäure. Das Natriumcinnamat übt den gleichen lösungsvermittelnden Einfluß auf das Dexamethason aus wie Natriumbenzoat.

Während die lösungsbeeinflussende Wirkung der Natriumsalze der vorgenannten aromatischen Carbonsäuren durch die Ausbildung eines Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexes zurückzuführen sein dürfte, ist die Beeinflussung der Löslichkeit des Dexamethasons durch gleich hohe Konzentrationen der Natriumsalze der Flufenaminsäure, Mefenaminsäure und Nifluminsäure durch Mizellbildung der Anionen bedingt.

In gleicher Weise übt das Natrium Salz der Caprinsäure eine lösungserhöhende Wirkung aus, während die Natriumsalze kürzerkettiger aliphatischer Carbonsäuren einen Aussalzeffekt bedingen. Einen Aussalzeffekt üben auch die Natriumsalze kürzerkettiger Dicarbonsäuren wie Malonsäure und Bernstein-

säure aus.

Nicht nur Natriumsalze aromatischer Carbonsäuren üben einen hydrotropen Effekt auf das Dexamethason aus, sondern auch das Natriumsalz des 4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidin-3,5-dions (INN = Phenylbutazon). Er ist in vergleichbaren Konzentrationen größer als der der Natriumsalze der nicht Mizellenbildenden aromatischen Säuren. Neben den beiden N-ständigen Phenylringen des Phenylbutazon-Anions könnte der planare heterozyklische Ring des Enolat-Anions, der in mesomeren dipolaren Strukturen vorliegt, mit den dipolaren Teilstrukturen des Dexamethasons zur Bildung von Assoziaten mit gesteigerter Hydratation beitragen.

Diese Interpretation widerspricht scheinbar dem Befund, daß das Natriumsalz der durch Hydrolyse des Phenylbutazons sich bildenden 2-(2,3-Diphenylcarbazonyl)-hexansäure (INN = Bumadison) einen noch größeren hydrotropen Einfluß auf Dexamethason ausübt. In diesem System könnten an der Bildung von Dexamethason-Assoziaten mit einem höheren Hydratationsgrad neben den N-ständigen Phenylringen Di- bzw. Oligomere des Säure-Anions, deren Vorliegen aus den dampfdruckkosmetrischen Messungen allerdings nicht erkennbar ist, beteiligt sein.

Der hydrotrope Effekt des Natriumsalzes des 4-Butyl-1-Phenylpyrazolidin-3,5-dions (INN = Mofebutazon) ist wesentlich geringer als der des Phenylbutazons, er ist aber größer als der des Natriumbenzoats. Dieser Befund läßt erkennen, daß der hohe lösungsvermittelnde Effekt des Phenylbutazon-Natriums vornehmlich auf die beiden N-ständigen Phenylringe

und nicht so sehr auf den enolisierten heterozyklischen Ring zurückzuführen sein dürfte.

In dem System Dexamethason/Mofebutazon-Natrium liegt das Mofebutazon zum Teil als 4-Hydroxymofebutazon, das durch Autoxidation entsteht, vor, sowie als 2-(3-Phenylcarbazoil)-hexansäure (= Buprophyd), die durch Hydrolyse sich bildet und mit Mofebutazon im Gleichgewicht steht. Die Natriumsalze des 4-Hydroxymofebutazons und des Buprophyds üben die gleichgroße lösungsvermittelnde Wirkung auf Dexamethason aus wie Mofebutazon-Natrium. Bemerkenswert ist, daß - in Parallele zum Verhältnis der hydrotropen Wirkung von Mofebutazon-Natrium zu Phenylbutazon-Natrium - der Einfluß des Buprophyd-Natriums wesentlich kleiner als der des Bumadizon-Natriums ist.

Der hydrotrope Einfluß des Metamizol-Natriums und des salzsauren Salzes des Nicopyrons (N-[[(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-pyrazolin-4-yl)amino]acetyl]-3-pyridincarboxamid) liegt in vergleichbaren Konzentrationen zwischen dem des Natriumbenzoats und dem des Natriumsalicylats.

Von großem Interesse ist die Beeinflussung der Wasserlöslichkeit des Dexamethasons durch zwei Lösungsgenossen, die ein ähnliches pharmakologisches Wirkungsspektrum wie das Dexamethason besitzen und in der Therapie bei gleichen oder ähnlichen Indikationen angewendet werden. Diese Frage wurde an Systemen Dexamethason/Nichtelektrolyt/Elektrolyt untersucht, in denen als Nichtelektrolyt Aminophenazon, Isopyrin, Propyphenazon und Nifenazon und als Elektrolyt die Natriumsalze von Phenylbutazon, Mofebutazon, Bumadizon und Buprophyd

gewählt wurden. Eine hohe hydrotrope Wirkung gegenüber Dexamethason ist immer dann gegeben, wenn als Nichtelektrolyt Aminophenazon oder Isopyrin vorliegt, und zwar variiert sie in diesen Systemen mit der dritten Komponente. Die Sättigungskonzentration des Dexamethasons verringert sich in Gegenwart von Aminophenazon in der Reihenfolge der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophyd. In Gegenwart von Isopyrin nimmt der hydrotrope Einfluß in einer anderen Reihenfolge ab, und zwar Mofebutazon-Natrium, Phenylbutazon-Natrium, Bumadizon-Natrium und Buprophyd-Natrium.

Liegt in dem Drei-Komponenten-System als Nichtelektrolyt das Propyphenazon oder Nifenazon, die allein eine geringe Wasserlöslichkeit besitzen, vor, dann ist in Gegenwart der vier Elektrolyten der hydrotrope Effekt gegenüber Dexamethason geringer als bei Anwesenheit von Aminophenazon oder Isopyrin. Die lösungsvermittelnde Wirkung der zwei Lösungspartner auf Dexamethason ist aber noch größer als die des Natriumbenzoats allein.

Unter pharmazeutisch-technologischem Aspekt ergibt sich aus diesen Befunden, daß die therapeutische Dosis des Dexamethasons, die bei 2 - 3 mg/70 kg Körpergewicht liegt, in 2 - 3 ml Wasser löslich ist, wenn folgende Lösungspartner in Konzentrationen, die ihren therapeutischen Dosierungen entsprechen, vorliegen:

Natriumsalz -der Flufenamin-, Mefenamin- und Nifluminsäure,
-des Phenylbutazons,
-des Bumadizons

gewählt wurden. Eine hohe hydrotrope Wirkung gegenüber Dexamethason ist immer dann gegeben, wenn als Nichtelektrolyt Aminophenazon oder Isopyrin vorliegt, und zwar variiert sie in diesen Systemen mit der dritten Komponente. Die Sättigungskonzentration des Dexamethasons verringert sich in Gegenwart von Aminophenazon in der Reihenfolge der Natriumsalze von Phenylbutazon, Bumadizon, Mofebutazon und Buprophid. In Gegenwart von Isopyrin nimmt der hydrotrope Einfluß in einer anderen Reihenfolge ab, und zwar Mofebutazon-Natrium, Phenylbutazon-Natrium, Bumadizon-Natrium und Buprophid-Natrium.

Liegt in dem Drei-Komponenten-System als Nichtelektrolyt das Propyphenazon oder Nifenazon, die allein eine geringe Wasserlöslichkeit besitzen, vor, dann ist in Gegenwart der vier Elektrolyten der hydrotrope Effekt gegenüber Dexamethason geringer als bei Anwesenheit von Aminophenazon oder Isopyrin. Die lösungsvermittelnde Wirkung der zwei Lösungspartner auf Dexamethason ist aber noch größer als die des Natriumbenzoats allein.

Unter pharmazeutisch-technologischem Aspekt ergibt sich aus diesen Befunden, daß die therapeutische Dosis des Dexamethasons, die bei 2 - 3 mg/70 kg Körpergewicht liegt, in 2 - 3 ml Wasser löslich ist, wenn folgende Lösungspartner in Konzentrationen, die ihren therapeutischen Dosierungen entsprechen, vorliegen:

Natriumsalz -der Flufenamin-, Mefenamin- und Nifluminsäure,
-des Phenylbutazons,
-des Bumadizons

oder

Phenylbutazon-Natrium/Aminophenazon,

Phenylbutazon-Natrium/Isopyrin,

Bumadizon-Natrium/Aminophenazon,

Bumadizon-Natrium/Isopyrin,

Mofebutazon-Natrium/Aminophenazon und

Mofebutazon-Natrium/Isopyrin.

Lebenslauf

11. 8. 1950 geboren in Sao Paulo, Brasilien als erstes Kind des Gerbereimeisters Pedro Petrovick und seiner Ehefrau Lyde Luiza, geb. Roman Ros.
- 1957 - 1961 Besuch der Grundschule "Sao Luiz" in Novo Hamburgo, Brasilien.
- 1962 - 1965 Besuch der Mittelschule "Pio XII" in Novo Hamburgo, Brasilien.
- 1966 - 1968 Besuch der Oberschule "Sao Jacó" in Novo Hamburgo, Brasilien, naturwissenschaftlicher Zweig.
- 1969 - 1972 Studium der Pharmazie an der Pharmazeutischen Fakultät der Bundesuniversität Rio Grande do Sul (UFRGS) in Porto Alegre, Brasilien.
- 1971 Stelle als studentische Hilfskraft im Institut für Organische Chemie der UFRGS, Porto Alegre, Brasilien.
- 1973 - 1975 Post-Graduierung-Kurs ("Pos-graduacao") mit Erlangung des "Magister der Pharmazie" in der Pharmazeutischen Fakultät der UFRGS, Porto Alegre, Brasilien.
- Februar - März
1976 Sprachkurs im Goethe-Institut in Lüneburg.
- April - Dezember
1976 Vorbereitung auf das zweite Staatsexamen im Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster.
- Seit 1974 Verheiratet mit Frau Sônia, geb. Dornelles Freire, Apothekerin.
Unsere beide Söhne André und Gustavo sind in Münster geboren.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. E. Schulte danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung und Förderung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau H. Vornholt und Herrn H. Wennemer, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster, danke ich für die Aufnahmen der ^1H -NMR- bzw. MS-Spektren.

Frau R. Scherrer danke ich für die aufmerksame Lektüre der Manuskripte.

Hier möchte ich aller meinen deutschen Freunden danken, die es mir und meiner Familie ermöglicht haben, uns zu Hause zu fühlen.

Dieser Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. E. Schulte seit Januar 1977 angefertigt.