

UNTERSUCHUNGEN ZU CYCLODEXTRINKOMPLEXEN VON SULFONAMIDARZNEISTOFFEN

Dissertation zur Erlangung
des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von
Christoph Schlee
aus Erlangen

Würzburg 2011

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am:

1. Gutachter der Dissertation:

2. Gutachter der Dissertation:

1. Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

2. Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

3. Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Dimidium facti, qui coepit, habet: sapere aude, incipe.

(Horaz, Epist. 1, 2, 40)

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ingfried Zimmermann am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Ich bedanke mich bei allen, die mich während der Promotionszeit mit Rat oder Tat unterstützt und so einen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben. Mein Dank gilt insbesondere:

- meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Ingfried Zimmermann, für die Stellung meines interessanten und aktuellen Dissertationsthemas, für die Freiheit bei der Ausgestaltung der Arbeit und das stets offene Ohr für anstehende Probleme und Fragen.
- seinem Nachfolger, Herrn Professor Dr. Dr. Lorenz Meinel, für die weitere Unterstützung nach der Lehrstuhlübernahme.
- Herrn Professor Dr. Christoph Sotriffer und seinem Arbeitskreis für die Unterstützung bei der Durchführung der computerchemischen Arbeiten. Besonders danke ich Herrn Dr. Martin Sippel, Herrn Dr. Daniel Cappel, Herrn Armin Welker und Herrn Benjamin Schäfer, die durch ihre Hilfestellung einen schnellen und reibungslosen Einstieg in die Materie ermöglichten.
- der Firma Wacker Chemie AG für die kostenlose Überlassung der Cyclodextrine. Besonderer Dank gilt hier Herrn Dr. Manfred Amann als Ansprechpartner für auftretende Fragen und Frau Dr. Nicole Amann für die Versorgung mit Literatur.
- der Firma Pharma Stulln GmbH, vor allem Herrn Dr. Hans Dieter Braun, Frau Kathrin Ippisch und Herrn Andreas Niederalt, für die kostenlose Benutzung des Infrarotspektrometers; in diesem Zusammenhang auch Herrn Andreas Meisel von der Firma Thermo Fischer Scientific für die kostenlose Bereitstellung der zugehörigen Software.
- Herrn Dr. Bernd Reyer für stete technische Unterstützung in Computerfragen.
- Frau Elfriede Ruckdeschel, Herrn Dr. Matthias Grüne und Herrn Dr. Curd Schollmayer für die Hilfestellung bei der Vorbereitung und Durchführung der NMR-Messungen.
- dem gesamten Werkstattteam des Instituts, Herrn Georg Walter, Herrn Karl Vollmuth, Herrn Matthias Völker und ihren Auszubildenden, für schnelle und unbürokratische Hilfe, wenn die Technik einmal versagte.
- Herrn Dr. Sascha Zügner und Frau Doris Moret, die uns Doktoranden durch die hervorragende Organisation des Praktikums Arzneiformenlehre II unsere Aufgaben in der Studentenbetreuung erleichterten.

- Frau Christine Schneider für die stets engagierte Hilfe in allen nur erdenklichen Situationen des universitären Alltags.
- allen Doktoranden für die freundliche Aufnahme und die netten Diskussionen rund um die Hürden einer wissenschaftlichen Arbeit, besonders Frau Dr. Joanna Ruppel, Frau Dr. Wehad Ibrahim, Frau Claudia Raffauf, Frau Silke Heydt und Frau Stefanie Schauer.
- meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung, auch in persönlich schweren Zeiten, und meinem sonstigen privaten Umfeld für den Rückhalt außerhalb der Universität.

Publikationen

- 1.) Schauer, S., Schlee, C., Zimmermann, I.: *Investigations on the use of cyclodextrins as excipients in solid dosage forms*. Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens 2008, Würzburg, 02.12.2008
- 2.) Schlee, C., Sottriffer, C. A., Zimmermann, I.: *Characterisation of complexes of natural cyclodextrins with various sulfonamide drugs for the use in solid dosage forms*. 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Valletta, 08.03.2010 – 11.03.2010
- 3.) Schlee, C., Zimmermann, I.: *Wechselwirkungen zwischen Sulfonamidarzneistoffen und natürlichen Cyclodextrinen*. Chemie-Symposium der Studierenden Mainfrankens 2010, Würzburg, 07.12.2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	THEORIE UND STAND DER FORSCHUNG	3
2.1	Cyclodextrine allgemein	3
2.1.1	Grundstrukturen der Cyclodextrine.....	3
2.1.2	Cyclodextrinderivate	4
2.1.3	Entdeckung und geschichtliche Entwicklung	5
2.1.4	Herstellung von Cyclodextrinen	6
2.2	Moleküleigenschaften der natürlichen Cyclodextrine	7
2.2.1	Strukturelle Eigenschaften.....	7
2.2.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften und Reaktivität	8
2.2.3	Löslichkeit der natürlichen Cyclodextrine in Wasser	8
2.2.4	Rigidität und Flexibilität.....	9
2.3	Cyclodextrine als Komplexbildner.....	11
2.3.1	Supramolekulare Chemie	11
2.3.2	Komplexbildung zwischen Cyclodextrinen und Gastmolekülen.....	11
2.3.3	Voraussetzungen und thermodynamische Aspekte der Komplexbildung.....	14
2.3.4	Struktur und Eigenschaften der gebildeten Komplexe	16
2.3.5	Praktische Anwendungen von Cyclodextrinkomplexen	17
2.4	Charakterisierung von Cyclodextrinkomplexen.....	20
2.4.1	Herstellung und Isolierung von Cyclodextrinkomplexen	20
2.4.2	Löslichkeitsmethode	21
2.4.3	Infrarotspektroskopie	27
2.4.4	Kernspinresonanzspektroskopie	29
2.4.5	Thermische Analyse	33
2.4.6	Computerchemische Ansätze.....	33
2.5	Cyclodextrinkomplexe von Sulfonamiden	39
3	ARBEITSHYPOTHESE	43

4	MATERIAL UND METHODEN	45
4.1	Material	45
4.1.1	Cyclodextrine	45
4.1.2	Sulfonamidarzneistoffe	46
4.2	Allgemeine Methoden	50
4.2.1	Identifizierung der Cyclodextrine mittels Polarimetrie	50
4.2.2	Bestimmung des Wassergehalts der Cyclodextrine	50
4.2.3	Identifizierung der Arzneistoffe mittels Infrarotspektroskopie	50
4.2.4	Bestimmung des Wassergehalts der Arzneistoffe	50
4.2.5	Gehaltsbestimmung der Arzneistoffe in wässriger Lösung	50
4.3	Untersuchungen zur Komplexbildung in Lösung	52
4.3.1	Löslichkeitsstudien in Wasser	52
4.3.2	Einfluss des pH-Wertes auf die Komplexbildung	53
4.3.3	Einfluss der Temperatur auf die Komplexbildung	54
4.3.4	Synergistische Löslichkeitseffekte zwischen Gast und Cyclodextrin	55
4.3.5	Kernspinresonanzspektroskopische Versuche	56
4.4	Untersuchungen an festen Arzneistoffkomplexen	58
4.4.1	Herstellung fester Komplexe mittels Gefriertrocknung	58
4.4.2	Gehaltsbestimmung der festen Komplexe	58
4.4.3	Herstellung physikalischer Mischungen	58
4.4.4	Lichtmikroskopische Aufnahmen	58
4.4.5	Infrarotspektroskopie	59
4.4.6	Thermische Analyse von β -Cyclodextrin/Sulfanilamid-Komplexen	59
4.5	Computerchemische Untersuchungen	60
4.5.1	Erzeugung der Koordinatensätze der Arzneistoffmoleküle	60
4.5.2	Generierung verschiedener Konformationen des β -Cyclodextrins	60
4.5.3	Geometrische Charakterisierung der generierten Strukturen	61
4.5.4	Dockingversuche und ihre Auswertung	62
4.5.5	MD Simulationen zur strukturellen Integrität der Komplexe	63

5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	65
5.1	Untersuchungen zur Komplexbildung in wässriger Lösung	65
5.1.1	Komplexbildung in reinem Wasser	66
5.1.2	Einfluss des pH-Wertes auf die Komplexbildung.....	76
5.1.3	Einfluss der Temperatur auf die Komplexbildung und Van't Hoff Plot.....	78
5.1.4	Quantifizierung der synergistischen Löslichkeitseffekte	81
5.1.5	¹ H-NMR-Untersuchungen.....	86
5.2	Untersuchungen an festen Komplexen.....	92
5.2.1	Thermische Analyse des Komplexbildungserfolges bei Sulfanilamid	95
5.2.2	FTIR – Messungen an den festen Komplexzubereitungen.....	98
5.3	Computerchemische Untersuchungen	106
5.3.1	Generierung verschiedener Konformationen des β-Cyclodextrins	106
5.3.2	Ergebnisse der Dockingexperimente.....	110
5.3.3	Prüfung der strukturellen Integrität der erhaltenen Komplexe	117
5.3.4	Rückschlüsse im Kontext zu experimentellen Daten.....	118
6	ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION UND AUSBLICK	121
7	SUMMARY AND PERSPECTIVE.....	125
8	ANHANG	129
8.1	Verwendete Materialien.....	129
8.1.1	Cyclodextrine	129
8.1.2	Arzneistoffe.....	129
8.2	Untersuchungen zur Komplexbildung in Lösung	130
8.2.1	Eichgeraden	130
8.2.2	Überprüfung der Methodik zur Gehaltsbestimmung.....	130
8.2.3	Einzelergbnisse der Löslichkeitsstudien in Wasser bei 25 °C	131
8.2.4	Einzelergbnisse - Einfluss des pH-Wertes.....	138
8.2.5	Einzelergbnisse - Einfluss der Temperatur und Van't Hoff Plot.....	142
8.2.6	Einzelergbnisse – Löslichkeitssteigerung.....	145
8.2.7	NMR-Messungen.....	147

8.3	Untersuchungen an festen Arzneistoffkomplexen.....	155
8.3.1	Beispielrechnung zum Gehalt der Lyophilisate	155
8.3.2	Arzneistoffgehalt der Lyophilisate und physikalischen Mischungen	156
8.3.3	Thermische Analyse von Sulfanilamidkomplexen	156
8.3.4	FTIR-Spektren der Reinsubstanzen mit Zuordnung	157
8.3.5	FTIR-Spektren der hergestellten Komplexe	161
8.4	Computerchemische Untersuchungen	167
8.4.1	Datei-Verzeichnis	167
8.4.2	Zuordnung und Bezeichnung der Protonierungszustände	167
8.4.3	Gesamtwinkelsummen der ausgewählten Cyclodextrinkonformationen	168
8.4.4	Bewertung der Konizität	168
8.4.5	Einzelwerte für die Bewertung der Exzentrizität	169
8.4.6	Repräsentatives docking parameter file	169
8.4.7	Repräsentatives grid parameter file.....	170
8.4.8	Koordinaten der Gitterzentren für das Docking zu jedem Cyclodextrin	171
8.4.9	EFB _{min} und bevorzugte Orientierung für alle Dockings	172
8.4.10	Bewertung der strukturellen Integrität nach der Connolly-Methode.....	173
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	175

Anlage: Faltblatt mit den Strukturformeln der Modellsubstanzen

Abkürzungen und Formelzeichen

A	Absorption (UV-Vis-Spektroskopie) []
C	Anzahl der Komponenten (Gibbs'sche Phasenregel) [] Konzentration der Messlösung (UV-Vis-Spektroskopie) [mol/l]
CD	Cyclodextrin
CGTasen	Cyclodextrin-Glycosyltransferase
CICS	Shift der chemischen Verschiebung (complexation-induced chemical shift)
CSD	Cambridge Structural Database
D	Verdünnungsgrad (1:D)
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
DTA	Differenzthermoanalyse
EFB	estimated free energy of binding (Autodock) [kJ/mol]
EFB _{min}	Niedrigste estimated free energy of binding eines Dockings (Autodock) [kJ/mol]
F	Anzahl der Freiheitsgrade (Gibbs'sche Phasenregel) []
FID	Abklingendes Messsignal (free induction decay, NMR-Spektroskopie)
FT	Fourier-Transformation
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
G	Gastmolekül
ΔG	Änderung der freien Gibbs'schen Energie [kJ/mol]
ΔG^0	Änderung der freien Gibbs'schen Energie unter Standardbedingungen [kJ/mol]
GWS	Gesamtwinkelsumme [°]
GT	Lyophilisat
ΔH	Enthalpieänderung [kJ/mol]
ΔH^0	Enthalpieänderung unter Standardbedingungen [kJ/mol]
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
IR	Infrarot
K	Assoziationskonstante der Komplexbildung [Einheit variabel]
$K_{1:1}$	Assoziationskonstante (1:1 Stöchiometrie) [(mol/l) ⁻¹]
KS	Probe, die zur Gefriertrocknung im Gefrierschrank eingefroren wurde
L	Konzentration an freiem Ligand (= Wirt) [mol/l]
L_0	Intrinsische Löslichkeit des Wirtes [mol/l]
L_a	Stoffmenge des Wirtes in Lösung am Plateaubeginn (B-Typ-Isotherme) [mol]
L_b	Stoffmenge des Wirtes in Lösung am Plateauende (B-Typ-Isotherme) [mol]
L_P	Wirtskonzentration am Plateaubeginn (A-Typ-Isotherme) [mol/l]
L^*_{rel}	Relative Löslichkeitssteigerung im Bezug auf intrinsische Löslichkeit []

$L^*_{/AS}$	Relative molare Löslichkeitssteigerung in Bezug auf Gastkonzentration []
L_T	Gesamtkonzentration des Wirtes (frei und im Komplex) [mol/l]
M	Molarität [mol/l]
MD	Molekulardynamik
MEP	Elektrostatistisches Potential (molecular electrostatic potential)
MM	Molekularmechnik (molecular mechanics)
N2	Probe, die zur Gefrierdrying in flüssigem Stickstoff eingefroren wurde
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear-Overhauser-Enhancement-Effekt
P	Anzahl der koexistenten Phasen (Gibbs'sche Phasenregel) []
PES	Potentialenergieoberfläche (potential energy surface)
PFT-NMR	Puls-Fourier-Transformations-NMR-Spektroskopie
PM	Physikalische Mischung
PS	Löslichkeitsstudien (phase solubility)
RMSD	Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (root mean square deviation)
QM	Quantenmechanik (quantum mechanics)
R	Allgemeine Gaskonstante 8,3145 [J/(mol·K)]
ROESY	Rotating-Frame-Overhauser-Enhancement-Effect-Spectroscopy
S	Konzentration an freiem Substrat (= Gast) [mol/l]
S_0	Intrinsische Löslichkeit des Gastes [mol/l]
ΔS	Entropieänderung [J/(mol·K)] bzw. [cal/(mol·K)]
ΔS^0	Entropieänderung unter Standardbedingungen [J/(mol·K)] bzw. [cal/(mol·K)]
S_a	Stoffmenge des Gastes in Lösung am Plateaubeginn (B-Typ-Isotherme) [mol]
SDD	Sulfadimidin
SDZ	Sulfadiazin
S_e	Stoffmenge des Gastes im Überschuss (B-Typ-Isotherme) [mol]
SFZ	Sulfafurazol
SGD	Sulfaguanidin
S_{mL_n}	Konzentration an Komplexen aus m Gast- und n Wirtsmolekülen [mol/l]
SMR	Sulfamerazin
SMT	Sulfameter
SMZ	Sulfamethoxazol
SNA	Sulfanilamid
S_p	Gastkonzentration am Plateaubeginn [mol/l]
S_T	Gesamtkonzentration des Gastes (frei und im Komplex) [mol/l]
STZ	Sulfathiazol

T	Temperatur [K]
X	Molenbruch []
Φ	Winkel an glycosidischer Bindung (H1-C1-O4'-C4') [°]
Ψ	Winkel an glycosidischer Bindung (C1-O4'-C4'-H4') [°]
b	Steigung der Regressionsgeraden [Einheit variabel]
c	Konzentration der Messlösung (Polarimetrie) [g/l]
l	Länge der Messröhre (Polarimetrie) [dm]
m	Anzahl der Gastmoleküle (Komplexstöchiometrie)
n	Anzahl der Wirtsmoleküle (Komplexstöchiometrie)
	Anzahl der Einzelbestimmungen (Anhang)
n. v.	Nicht verfügbar, nicht ermittelbar
$r\text{Diff}_{\text{DOCK}}$	Relativer Oberflächenverlust des Komplexes aus dem Docking []
$r\text{Diff}_{\text{MD}}$	Relativer Oberflächenverlust des Komplexes aus der MD Simulation []
t	y-Achsenabschnitt der Regressionsgeraden [Einheit variabel]
t_1	Evolutionszeit (NMR-Spektroskopie)
t_2	Detektionszeit (NMR-Spektroskopie)
α	Dissoziationsgrad von Säuren und Basen []
	Optische Drehung [°]
α_0	Optische Drehung der Stammlösung (gesättigte β -Cyclodextrinlösung) [°]
$\alpha_{24\text{h}}$	Optische Drehung der Probelösung nach Sättigung mit Gastmolekülen (24 h) [°]
$\alpha_{48\text{h}}$	Optische Drehung der Probelösung nach Sättigung mit β -Cyclodextrin (48 h) [°]
α_{D}^{20}	Spezifische Optische Drehung (20 °C, Natrium-D-Linie) []
δ	Deformationsschwingung (IR-Spektroskopie)
	Chemische Verschiebung (NMR-Spektroskopie) [ppm] bzw. [Hz]
$\Delta\delta$	Shift der chemischen Verschiebung [ppm] bzw. [Hz]
μ	Mittelwert [Einheit variabel]
σ	Standardabweichung [Einheit variabel]
ν_{as}	Asymmetrische Valenzschwingung (IR-Spektroskopie)
ν_{sy}	Symmetrische Valenzschwingung (IR-Spektroskopie)

1 Einleitung und Zielsetzung

Seit ihrer Entdeckung vor über einhundert Jahren haben sich Cyclodextrine zu einer der weltweit meist untersuchten Substanzgruppen entwickelt. Nachdem die lange Zeit bestehenden Bedenken bezüglich ihrer Toxizität ausgeräumt waren, nahm das Interesse an ihnen rasant zu und die Forschung auf diesem Gebiet wird seit einigen Jahrzehnten intensiv betrieben. Ihre besonderen Eigenschaften können in vielen Bereichen genutzt werden. Cyclodextrine begegnen uns heute unter anderem in Kosmetika, Lebensmitteln oder Arzneimitteln [1].

Gerade als Hilfsstoffe in der Arzneimittelentwicklung können Cyclodextrine aufgrund der Fähigkeit zur Bildung von Einschlussverbindungen mit organischen Molekülen, sogenannten Wirt-Gast-Komplexen, zu unterschiedlichsten Zwecken verwendet werden. Am häufigsten werden Cyclodextrine eingesetzt, um eine Löslichkeitssteigerung zu erzielen, da solche Komplexe in der Regel besser in Wasser löslich sind als die reine Gastkomponente. Die Suche nach neuen Arzneistoffen führt nämlich oft zu Molekülen mit höherer molekularer Masse und stärker hydrophobem Charakter. Ohne Strategien zur Löslichkeitsverbesserung würde die eingeschränkte Resorption im Körper viele hochpotente Kandidaten durch das Raster fallen lassen [2]. Aber Cyclodextrine leisten noch viel mehr. Sie können beispielsweise die umhüllten Moleküle vor äußeren Einflüssen wie Sauerstoff oder UV-Strahlung schützen und damit die Haltbarkeit von Zubereitungen mit anfälligen Inhaltsstoffen steigern oder die Freisetzungsgeschwindigkeit aus der Arzneiform beeinflussen [3].

Allerdings stellt die Formulierung von Arzneistoffzubereitungen mit Cyclodextrinen den Entwickler vor einige Herausforderungen, weil die Komplexbildner nicht nur mit der gewünschten, sondern potentiell auch mit allen sonstigen Komponenten in Wechselwirkung treten können. Eine genaue Kenntnis der Voraussetzungen für und der Einflüsse auf die Komplexbildung ist deshalb unabdingbar, um unerwünschte Nebeneffekte zu vermeiden.

In der Literatur findet sich zwar eine große und ständig wachsende Menge an Publikationen zu Cyclodextrinen und ihren Komplexen [4], die genauen Vorgänge der Komplexbildung sind aber immer noch nicht ganz aufgeklärt worden [5,6]. Vor allem die Unvorhersehbarkeit der Eigenschaften, die ein gebildeter Komplex letztendlich haben wird, lässt viele Entwickler zögern, Cyclodextrine als mögliche Hilfsstoffe in Betracht zu ziehen. Die Problematik wird dadurch verstärkt, dass die vorhandene Literatur sehr oft nur punktuelle Ergebnisse zu einem einzelnen Gast und einem bestimmten Cyclodextrin liefert, deren Wechselwirkungen unter einer speziellen Fragestellung charakterisiert wurden. Es ist eher selten, zu einem bestimmten Gastmolekül keine Publikation zu finden, ein konsequentes Abarbeiten einer ganzen Substanzgruppe mit einer umfassenden Beschreibung des Wirt-Gast-Systems, die

Rückschlüsse zu anderen Gästen zulassen würde, stellt hingegen die Ausnahme dar. Es hat sich auch kein Standardvorgehen für die Untersuchungen etabliert. Die Auswahl der analytischen Methoden erfolgt somit unsystematisch und orientiert sich meist am Gastmolekül, der Fragestellung und bei älteren Veröffentlichungen am damaligen Stand der Technik. Diese Heterogenität und Punktualität erschweren es erheblich, eine klare Richtung in der Cyclodextrinforschung auszumachen [1].

Es wäre wünschenswert, ausgehend von einheitlichen Versuchsreihen an größeren Gruppen von Gastmolekülen, Vorhersagen zu weiteren chemisch vergleichbaren Gästen oder sogar allgemeinerer Art treffen zu können. Ein Verständnis aller Einflussfaktoren auf die Komplexbildung wäre von großem Wert, weil man so gegebenenfalls vorab entscheiden könnte, ob ein Einsatz von Cyclodextrinen überhaupt in Betracht käme, und wenn ja, welches Cyclodextrin den beabsichtigten Effekt brächte.

2 Theorie und Stand der Forschung

2.1 Cyclodextrine allgemein

2.1.1 Grundstrukturen der Cyclodextrine

Beim enzymatischen Abbau von Stärke, z.B. durch das Enzym Amylase, entsteht eine Vielzahl an Abbauprodukten, die sich in Molekülgröße und Verzweigungsgrad unterscheiden. Hierbei handelt es sich in der Regel um eine Mischung aus Glucose, Maltose und diversen Oligosacchariden. Zusammengefasst werden diese unter dem allgemeinen Begriff ‚Dextrine‘. Erfolgt der Stärkeabbau durch spezielle Enzyme, die Cyclodextrin-Glycosyltransferasen (CGTasen), so können neben kettenartigen Oligosacchariden auch cyclische Dextrine gebildet werden, sogenannte Cyclodextrine [7]. Unter der Einwirkung dieser CGTasen, die in der Natur in bestimmten Bakterienarten vorkommen, entsteht ein Gemisch aus verschiedenen großen ringförmigen Strukturen mit 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten [8]. Sie bilden die Gruppe der natürlichen Cyclodextrine. Die Nomenklatur sieht vor, dass das kleinste Molekül ‚ α -Cyclodextrin‘ genannt wird. Cyclodextrine mit sieben Glucoseeinheiten erhalten ‚ β -‘, diejenigen mit acht ‚ γ -‘ als Präfix.

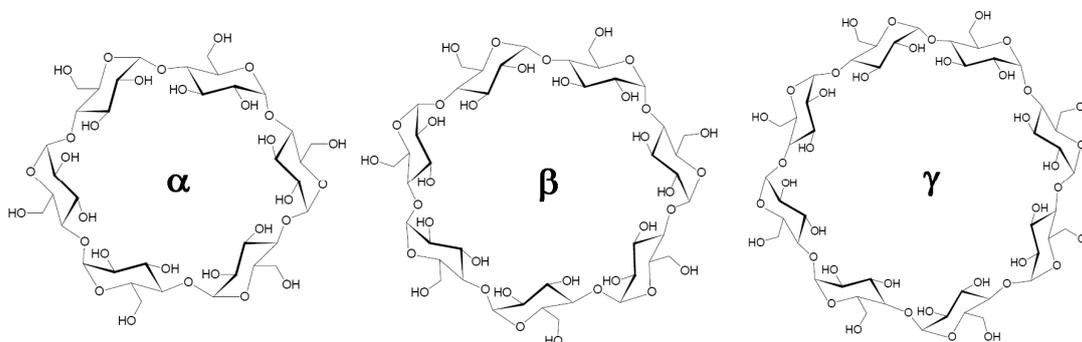


Abb. 2.1: Strukturformeln der natürlichen Cyclodextrine mit 6, 7 und 8 Glucoseeinheiten [9,10,11]

Synthetisch sind auch weitere Cyclodextrinhomologe zugänglich. Obwohl lange Zeit angenommen wurde, dass Cyclodextrine mit weniger als sechs Glucosebausteinen aus sterischen Gründen nicht stabil wären [6], ist die Darstellung eines fünfgliedrigen Moleküls gelungen [12]. Höhere Homologe als γ -Cyclodextrin können gewonnen werden, eine vollständige Isolierung ist aber fast unmöglich [7].

Zudem sind Cyclodextrine mit einer oder zwei Glycosylseitenketten, sogenannte ‚branched cyclodextrins‘, bekannt. Sie entstehen beim natürlichen Stärkeabbau in Spuren, wenn der Ring aus Amylopektinabbauprodukten mit Verzweigungsstellen aufgebaut wird. Sie zeichnen sich durch eine erhöhte Wasserlöslichkeit aus [7].

2.1.2 Cyclodextrinderivate

Neben den natürlichen Cyclodextrinen werden heute verschiedene chemisch modifizierte Cyclodextrine hergestellt und eingesetzt. Diese sogenannten ‚Derivate‘ bestehen im einfachsten Fall aus dem Gerüst eines natürlichen Cyclodextrins, dessen freie Hydroxylgruppen mit anderen funktionellen Einheiten verethert wurden. Ein Beispiel hierfür ist das im Europäischen Arzneibuch monographierte Hydroxypropylbetadex, also ein β -Cyclodextrin, dessen Hydroxylgruppen den Rest $-\text{[CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O]}_n\text{-H}$ tragen [13]. Da Cyclodextrine pro Glucosebaustein drei veretherbare Hydroxylgruppen besitzen (vgl. Abb. 2.2), sind sehr viele verschiedene Substitutionsmuster denkbar, die sich qualitativ und quantitativ unterscheiden. So kann einerseits mit verschiedenartigen Resten verethert werden, andererseits kann der Substitutionsgrad variiert werden. Bei kommerziell erhältlichen Derivaten wird in letzterem Fall die durchschnittliche Anzahl an veretherten Hydroxylgruppen pro Glucoseeinheit angegeben, da die Substitution an den 18 bis 24 Sauerstoffatomen statistisch verläuft. In einem solchem Produkt liegen deshalb mehrere Fraktionen verschieden stark veretherter Cyclodextrine nebeneinander vor.

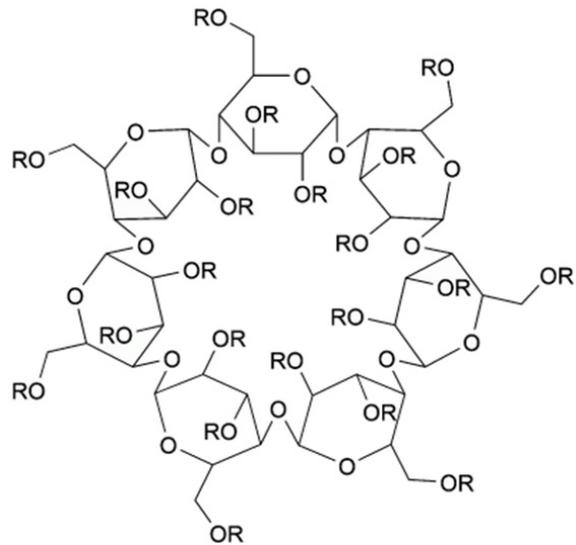


Abb. 2.2: Veretherbare Positionen des β -Cyclodextrins [13]

Es sind jedoch auch einige Synthesestrategien entwickelt worden, bei denen definierte Substitutionsmuster erzielt werden können [14]. Cyclodextrinderivate, die denselben Rest an verschiedenen Positionen tragen, weisen nämlich auch häufig unterschiedliche Eigenschaften auf [5].

Über die einfachen Modifikationen hinaus gibt es aber auch Strukturen mit mehreren Cyclodextrinmolekülen, sogenannte Cyclodextrinpolymere, die über die veretherten Reste kettenartig oder netzwerkartig miteinander verbunden sind [7]. Auch Variationen der Verknüpfungsart der Monomere oder das Einbringen anderer Bausteine sind möglich [15].

Ziel der Derivatisierung ist es immer, die physikalisch-chemischen Eigenschaften der natürlichen Cyclodextrine an die jeweilige Zielsetzung anzupassen. Derivate des β -Cyclodextrins sind beispielsweise um ein Vielfaches wasserlöslicher als die Grundstruktur. Auch ist es möglich, für den favorisierten Gast ein optimiertes Wirtsmolekül zu schaffen, welches mit ihm selektivere und stärker ausgeprägte Wechselwirkungen eingehen kann [5].

2.1.3 Entdeckung und geschichtliche Entwicklung

Die Entdeckung der Molekülklasse der Cyclodextrine liegt schon über einhundert Jahre zurück. Schon 1891 beschrieb Villiers eine Substanz, die beim Abbau natürlicher Stärke durch bestimmte Bakterien entsteht, und nannte sie ‚Cellulosine‘. Man geht heute davon aus, dass es sich hierbei um ein Gemisch aus α - und β -Cyclodextrin handelte [16]. Weitere Erkenntnisse lieferte Schardinger in den Jahren von 1903 bis 1911. Nach ihm wurden Cyclodextrine anfangs auch ‚Schardinger-Dextrine‘ genannt. Zu dieser Zeit war jedoch sehr wenig über die Eigenschaften dieser Moleküle und potentielle Anwendungen bekannt.

Erst 1938 wurde von Freudenberg et al. eine Ringstruktur postuliert [17] und in den Folgejahren nachgewiesen. Die Molekulargewichte von α - und β -Cyclodextrin wurden 1942 [18] und für γ -Cyclodextrin 1948 [19] bestimmt. Auch die Fähigkeit, Komplexe mit anderen Substanzen zu bilden, wurde in den Folgejahren entdeckt. 1954 veröffentlichte Cramer das Buch ‚Einschlussverbindungen‘, in dem auch Cyclodextrine als Komplexbildner beschrieben werden [16].

Bis Cyclodextrine in Lebensmitteln und Arzneimitteln zum Einsatz kamen, dauerte es jedoch aus mehreren Gründen noch sehr lange. Zum einen waren die Herstellungsverfahren noch nicht ausgereift, weshalb die Cyclodextrine weder qualitativ noch quantitativ ausreichend zur Verfügung standen. Besonders die Aufreinigung des bei der Herstellung anfallenden Gemisches aus verschiedenen Cyclodextrinen zusammen mit Proteinen und anderen Verunreinigungen stellte eine Herausforderung dar. Hier hat jedoch der Fortschritt in der Biotechnologie seit den siebziger Jahren Abhilfe geschaffen, weshalb heute qualitativ hochwertige Cyclodextrine in großen Mengen hergestellt und zu wirtschaftlichen Preisen angeboten werden können [16]. Daneben waren lange Zeit widersprüchliche Angaben zur Toxizität der Cyclodextrine im Umlauf. Besonders eine Veröffentlichung von French wurde in diesem Zusammenhang immer wieder zitiert. Er beschrieb, dass ganze Reihen von Laborratten nach Fütterungsversuchen mit β -Cyclodextrin binnen einer Woche starben. Deshalb wurden Cyclodextrine von ihm als toxisch eingestuft [20]. Spätere Arbeiten widerlegten seinen Befund und schufen die Grundlage für eine breite Anwendung [21,22]. Mittlerweile geht man davon aus, dass der Tod der Versuchstiere durch Toluol hervorgerufen wurde, welches herstellungsbedingt noch den Cyclodextrinen beigemischt war [4].

Arzneimittel mit Cyclodextrinen als Hilfsstoffe sind heute weltweit verbreitet und ihre Zahl ist ansteigend. So wurden auch in die gängigen Arzneibücher entsprechende Monographien eingefügt [16]. In der aktuellen Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs findet man Einträge zu α -Cyclodextrin (Alfadex), β -Cyclodextrin (Betadex), Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (Hydroxypropylbetadex) und Dimethyl- β -Cyclodextrin [13].

2.1.4 Herstellung von Cyclodextrinen

Die technische Gewinnung von Cyclodextrinen hohen Reinheitsgrades ist heute in industriellem Maßstab möglich. Die Produktion erfolgt allgemein in vier Phasen [8]:

- Kultivierung der Mikroorganismen, die das CGTase-Enzym exprimieren
- Isolierung und Aufreinigung der Enzyme
- Enzymatischer Stärkeabbau
- Trennung, Reinigung und Kristallisation der Cyclodextrine

Für den Abbau wird eine Stärkesuspension mit α -Amylase versetzt, um die Polysaccharidketten zu zerkleinern. Die Amylasetätigkeit wird vor der Zugabe der CGTase-Enzyme durch Erwärmen beendet. Mit den natürlich in *Bacillus macerans* oder anderen Bakterienarten vorkommenden CGTasen entsteht ohne weitere Einflussnahme ein Gemisch aus allen drei natürlichen Cyclodextrinen und einigen Nebenprodukten, dessen Zusammensetzung durch das eingesetzte CGTase-Enzym festgelegt wird. Eine Aufreinigung ist somit nötig. Sie erfolgt durch Fällung der einzelnen Fraktionen mit organischen Gästen, die selektiv mit einem bestimmten Cyclodextrin kristalline Komplexe bilden. Beispiele für eingesetzte Reagenzien sind 1-Decanol für α -Cyclodextrin, Toluol für β -Cyclodextrin oder Cyclohexadecenol für γ -Cyclodextrin [4,7].

Die Zusammensetzung des entstehenden Cyclodextringemisches lässt sich auf zwei verschiedene Arten beeinflussen. Setzt man die natürlichen Enzyme ein, so ist es möglich, die Ausbeute an einem der drei Cyclodextrine dadurch zu steigern, dass man während der enzymatischen Umsetzung durch CGTasen oben genannte Gäste zugibt, die nur mit genau dem gewünschten Cyclodextrin schwer lösliche Komplexe bilden. Dadurch wird dem Gleichgewicht ein Reaktionsprodukt entzogen und so seine Neubildung gefördert. Die Gastmoleküle werden nach Abtrennung der Komplexe wieder aus den Cyclodextrinen herausgelöst. Eine Methode zur vollständigen Entfernung des Gastes ist hier nötig [4,7].

Mittlerweile ist es durch die Aufklärung der Gensequenz der CGTasen möglich geworden, selektivere Enzyme zu gewinnen, mit denen eine Ausbeute an jeweils einem der drei Cyclodextrine zu annähernd 100 % erreicht werden kann. Diese Art der Herstellung bietet aufgrund der wegfallenden Auftrennung der Fraktionen deutliche Vorteile und wird von den Herstellern in großem Maßstab durchgeführt [16,23,24].

2.2 Moleküleigenschaften der natürlichen Cyclodextrine

2.2.1 Strukturelle Eigenschaften

Cyclodextrine bestehen aus einer bestimmten Zahl an Glucoseeinheiten in Sesselform, die jeweils α -glycosidisch über die Atome C1 und C4 miteinander zu einem Ring verbunden sind [7].

Jede Untereinheit eines Cyclodextrins trägt zwei sekundäre Hydroxylgruppen an den Atomen C2 und C3, während am C6 eine primäre Hydroxylgruppe

vorhanden ist. Die Lage der primären OH-Gruppe ist durch freie Rotation der Bindung C5-C6 sehr variabel. Die sekundären OH-Gruppen können dagegen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Ringgliedern ausbilden, was die räumliche Ausrichtung zweier benachbarter Bausteine zueinander mitbestimmt [8].

Diese strukturellen Eigenschaften verleihen Cyclodextrinen die charakteristische Struktur eines Kegelstumpfes, bei dem sich die primären und die sekundären Hydroxylgruppen jeweils an einem Rand anordnen (vgl. Abb. 2.4). Im Inneren bildet sich durch diese Anordnung ein Hohlraum, die sogenannte Kavität, deren Ausmaße von der Anzahl der Glucosebausteine des

Cyclodextrins abhängen. Sie wird von den glycosidischen Etherbrücken und den Wasserstoffatomen an C3 und C5 dominiert [7]. Während die beiden Ränder aufgrund der vielen Hydroxylgruppen polare Eigenschaften besitzen, ist das Innere der Kavität im Vergleich zum Medium Wasser relativ apolar. In der Literatur wird oft eine mit Ethanol-Wasser-Gemischen vergleichbare Polarität angegeben [25].

Aus dem Kegelstumpfmodell ergeben sich geometrische Eigenschaften, die allerdings die Flexibilität der Cyclodextrine (vgl. Kapitel 2.2.4) außer Acht lassen.

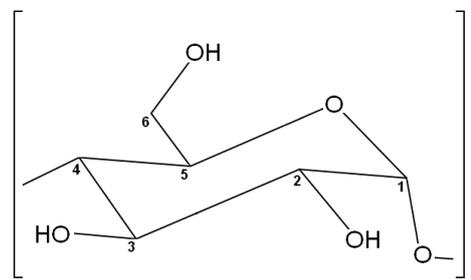


Abb. 2.3: Glucopyranosebaustein

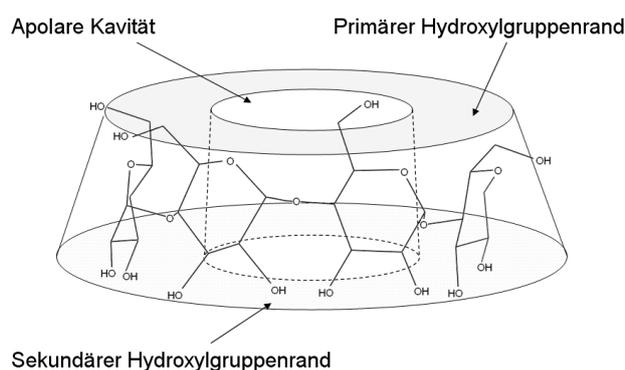


Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Molekülstruktur, nach [7]

Tab. 2.1: Geometrische Eigenschaften der natürlichen Cyclodextrine [7,8]

Eigenschaft	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Glucoseeinheiten	6	7	8
Moleküldurchmesser (Peripherie) [Å]	14,6 ± 0,4	15,4 ± 0,4	17,5 ± 0,4
Höhe des Kegelstumpfes [Å]	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1	7,9 ± 0,1
Durchmesser der Kavität [Å]	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Annäherndes Volumen der Kavität [Å ³]	174	262	427
Wassermoleküle in der Kavität	6	11	17

2.2.2 Physikalisch-chemische Eigenschaften und Reaktivität

Die natürlichen Cyclodextrine sind für sich genommen relativ reaktionsträge Moleküle. Die ringförmige Anordnung bedingt, dass sie keine reduzierenden Eigenschaften aufweisen [7]. Sie besitzen weiterhin eine sehr schwache Säure-Base-Aktivität. Der pK_s -Wert der sekundären Hydroxylgruppen der Glucosebausteine wird für alle drei Cyclodextrine im Bereich von 12,0 bis 12,4 angegeben [26,27]. Die nichtbindenden Elektronenpaare der glycosidischen Sauerstoffbrücken ragen in das Innere der Kavität und verleihen ihr durch die erhöhte Elektronendichte einen leichten Lewis-Basencharakter [4]. In neutraler und basischer Lösung sind Cyclodextrine stabil. Unter Säureeinfluss setzt Hydrolyse ein [20,28]. Durch ihren Aufbau aus Kohlenhydraten und deren Verknüpfung sind Cyclodextrine chirale Moleküle [5]. Diese Eigenschaft macht man sich ebenfalls zu Nutze (vgl. Kapitel 2.3.5.5). Das thermische Verhalten der Cyclodextrine im festen Aggregatzustand hängt von Wassergehalt, Kristallform und Art der Wärmebehandlung ab. Sie besitzen keine definierten Schmelzpunkte. Stattdessen zersetzen sie sich ab etwa 200-300 °C [7,29].

2.2.3 Löslichkeit der natürlichen Cyclodextrine in Wasser

Die natürlichen Cyclodextrine lösen sich unterschiedlich gut in Wasser. Während α - und γ -Cyclodextrin eine vergleichbare molare Löslichkeit aufweisen, ist β -Cyclodextrin um eine Zehnerpotenz schlechter löslich.

Tab. 2.2: Daten zur Löslichkeit der natürlichen Cyclodextrine in Wasser bei 25 °C [9,10,11,30]

	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Löslichkeit [g/l]	145,0	18,5	232,0
Löslichkeit [mol/l]	0,149	0,0163	0,179
$\Delta H_{\text{sol}}^{\circ}$ [kcal/mol]	7,67	8,31	7,73
$\Delta S_{\text{sol}}^{\circ}$ [cal/(mol · K)]	13,8	11,7	14,7

Diese Differenz ist erstaunlich, da die drei Moleküle eine homologe Reihe darstellen und somit identische chemische Konstitution und Reaktivität besitzen, was vergleichbare Lösungseigenschaften erwarten ließe. β -Cyclodextrin ist zusammen mit seinen Derivaten das am häufigsten eingesetzte Cyclodextrin. Deshalb ist die Aufklärung des beschriebenen Phänomens von großem Interesse; die Literatur liefert einige wenige Erklärungsansätze. Bei allen stehen die Hydroxylgruppen der natürlichen Cyclodextrine und deren Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Mittelpunkt. Dies ist logisch, da eine Derivatisierung (vgl. Kap. 2.1.2) von β -Cyclodextrin im Allgemeinen zu einer deutlichen Löslichkeitssteigerung führt.

Die Verteilung der Hydroxylgruppen über das Cyclodextrinmolekül bestimmt gleichzeitig die Anordnung der Monomereinheiten zueinander und damit die Gesamtform der ringförmigen Verbindung. Besonders die Möglichkeit der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen

zwischen den Hydroxylgruppen an den Atomen C2 und C3 beeinflusst die Konformation entscheidend [31].

Zwischen den drei natürlichen Cyclodextrinen bestehen hier allerdings Unterschiede. Nur β -Cyclodextrin kann einen kompletten Gürtel aus Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. Dies verleiht dem siebengliedrigen Ring eine außerordentliche Starrheit und stabilisiert den festen Zustand [32]. Die Starrheit wird als mögliche Ursache für die mangelnde Interaktion mit der Wasserstruktur beschrieben. Die eingeschränkte Beweglichkeit des Ringes sorgt dafür, dass die umgebenden Wassermoleküle einen Zustand höherer Ordnung einnehmen, was die Solvatisierung von β -Cyclodextrin energetisch erschwert [33,34]. Die einzelnen Cyclodextrinmoleküle bilden deshalb Aggregate. Die Tatsache, dass der Zusatz von Strukturbrechern wie Harnstoff die Wasserlöslichkeit von β -Cyclodextrin erhöht, unterstützt die These [35].

Bei α -Cyclodextrin ist die Ausbildung eines solchen kompletten Gürtels aus Wasserstoffbrückenbindungen nicht möglich. Aus sterischen Gründen ragt einer der sechs Glucopyranoseringe mit der primären Hydroxylgruppe in die Kavität, während sich seine sekundären Hydroxylgruppen von den benachbarten Ringen entfernen. Somit können nur vier der sechs möglichen Wasserstoffbrückenbindungen realisiert werden [8,31]. γ -Cyclodextrin dagegen besitzt keinen koplanaren Ring. Das Molekül zeichnet sich durch eine höhere Flexibilität im Vergleich zu den anderen aus und kann so besser mit der Struktur des Wassers interagieren [7].

2.2.4 Rigidität und Flexibilität

Die schematische Darstellung der Cyclodextrine in Kegelstumpfform könnte grundsätzlich eine sehr starre, symmetrische Form der Ringsysteme suggerieren (s. Abb. 2.4). Röntgenstrukturanalysen an Kristallen der natürlichen Cyclodextrine stützen diese Annahme. Besonders das β -Cyclodextrin zeichnet sich hier durch eine ausgeprägte Symmetrie aus. Die Sauerstoffatome der glycosidischen Bindungen liegen fast in einer Ebene. Es wird sogar von annähernder C_n -Symmetrie gesprochen, wobei n für die Anzahl an Glucoseeinheiten steht. Ausgehend von diesen Ergebnissen für den festen Aggregatzustand wurde abgeleitet, dass Cyclodextrine auch in Lösung sehr rigide Konformationen einnehmen und beibehalten würden [36]. Die Fähigkeit zur Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen und die den Glucoseeinheiten innewohnende Starrheit wurden als Hauptgründe dafür angesehen [31,37]. Hierzu passt, dass von Cyclodextrinderivaten mit hohem Substitutionsgrad aufgrund der eingeschränkten Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen an C2 und C3 deutlich asymmetrischere Kristallstrukturen erhalten werden [38,39,40].

Das Aufkommen computerchemischer Verfahren belebte die Diskussion, inwieweit die Annahme dieser ausgeprägten Rigidität der natürlichen Cyclodextrine vor allem in Lösung zu halten sei [41]. Die Ergebnisse verschiedener Ansätze deuten auf eine nicht zu unterschätzende Flexibilität hin und legen nahe, dass Kristallstrukturen eher als eine von vielen möglichen Konformationen anzusehen seien [42,43,44]. Diese Erkenntnisse werden auch durch kernspinresonanzspektroskopische Untersuchungen, im festen Zustand wie in Lösung, unterstützt [45,46]. Außerdem spricht die Fähigkeit eines definierten Cyclodextrinmoleküls, mit ganz unterschiedlichen Gästen Einschlusskomplexe bilden zu können, dafür, dass die Cyclodextrine sich ihrem Bindungspartner anzupassen vermögen, indem sie eine neue Konformation einnehmen (s. Kap. 2.3.4) [36].

Die Molekülstruktur der natürlichen Cyclodextrine enthält drei Variablen, die eine Konformationsänderung zulassen (vgl. Abb. 2.5). Die Ausrichtung der primären Hydroxylgruppen (a) ist aufgrund der Rotation der C5-C6-Bindung sehr flexibel. Intramolekulare Wechselwirkungen sind hier selten [33]. Am sekundären Hydroxylgruppenrand dominiert die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den benachbarten Glucoseeinheiten, aber auch mit eingeschlossenen Gästen oder mit Wassermolekülen. Dies wird durch die Rotation der Hydroxylgruppen an C2 und C3 (b) begünstigt [31]. Charakteristisch für β -Cyclodextrin ist hier ein sogenannter ‚flip-flop‘-Mechanismus zwischen allen 14 Sauerstoffatomen (O2 und O3) [47]. Die Stärke dieser intramolekularen Anziehungskräfte wirkt der Variation der Orientierung der Glucoseringe zueinander durch Rotation um die glycosidische Bindung (c) entgegen.

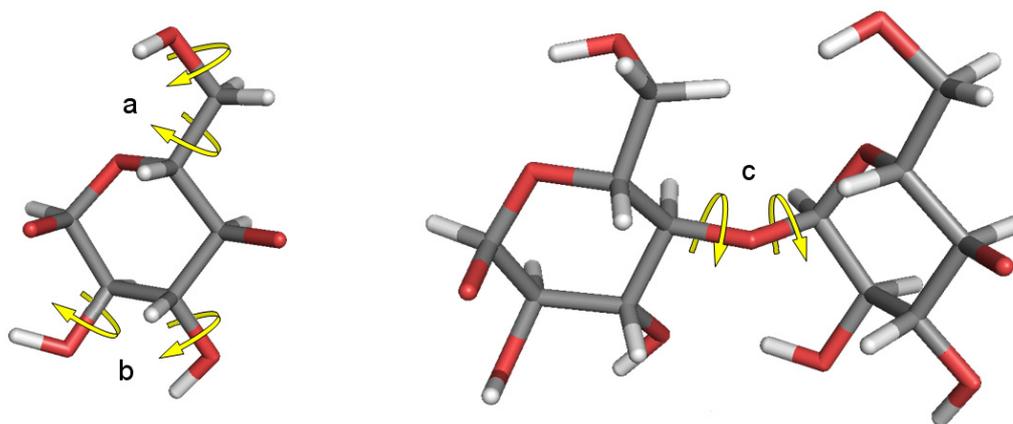


Abb. 2.5: Mögliche Rotationen im Cyclodextrinmolekül, nach [33]

Cyclodextrinderivate können durch das Einbringen weiterer flexibler Molekülteile und die Störung des Systems der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen viel mehr Freiheitsgrade aufweisen als natürliche Cyclodextrine [5].

2.3 Cyclodextrine als Komplexbildner

Das bedeutendste Merkmal der Cyclodextrine ist ihre Fähigkeit zur Bildung von Einschlusskomplexen mit unterschiedlichsten Gästen. In solchen Wirt-Gast-Systemen können sich die Eigenschaften der Einzelkomponenten erheblich verändern. Deshalb ist eine genaue Kenntnis der Voraussetzungen für diese Vorgänge und der dabei ablaufenden Prozesse von Interesse. Trotz der langen Geschichte der Cyclodextrine sind diesbezüglich noch immer Fragen offen [6].

2.3.1 Supramolekulare Chemie

Die Komplexbildung zwischen Cyclodextrinen und ihren Gästen gehört in den Bereich der ‚Supramolekularen Chemie‘. Bei dieser Teildisziplin der Chemie stehen Wechselwirkungen zwischen Atomen oder Molekülen, die ohne Ausbildung einer kovalenten, ionischen oder metallischen Bindung zustande kommen, im Vordergrund. Dazu zählen unter anderem Säure-Base-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Metall-Ligand-Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte. Aus energetischer Sicht handelt es sich um relativ schwache Kräfte. Der Begriff Wirt-Gast-Chemie (host-guest-chemistry) wird benutzt, wenn Einlagerungsvorgänge zwischen Reaktionspartnern unterschiedlicher Molekülgröße stattfinden. Cyclodextrine, Kronenether und Calixarene sind die am häufigsten untersuchten Wirtsmoleküle [4,48].

2.3.2 Komplexbildung zwischen Cyclodextrinen und Gastmolekülen

2.3.2.1 Allgemeines zur Komplexbildung

Cyclodextrine sind verhältnismäßig unspezifische Wirtsmoleküle. Die im Vergleich zu Wasser relativ apolare Kavität dient als Bindungsstelle für verschiedenste Gäste. Der Vorgang der Komplexbildung ist ein dynamisches System. In Lösung liegen Wirt und Gast in einem schnellen Gleichgewicht zwischen gebundener und freier Form vor [7,49,50]. Somit existieren unbesetzte Cyclodextrine, ungebundene Gastmoleküle und Assoziate von beiden nebeneinander. Die Lage dieses Gleichgewichts wird durch die Komplexierungskonstante K , eine Assoziationskonstante, beschrieben:



$$K = \frac{[\text{Gast}_m \text{Cyclodextrin}_n]}{[\text{Gast}]^m \cdot [\text{Cyclodextrin}]^n} \quad \text{Gl. 2.2}$$

Die chemische Natur des Cyclodextrins einerseits und des Gastes andererseits entscheidet darüber, ob eine Komplexbildung überhaupt stattfinden kann. Das Ausmaß wird durch das

umgebende Medium mit seinen Eigenschaften, wie pH-Wert und Zusammensetzung, oder durch die vorherrschende Temperatur mitbestimmt [51,52].

Im System spielen neben der Komplexbildung noch weitere Gleichgewichte eine Rolle:

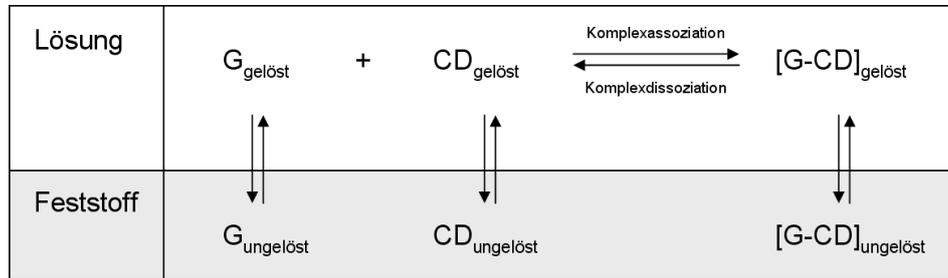


Abb. 2.6: Gleichgewichte im Wirt-Gast-System zwischen Gastmolekül (G) und Cyclodextrin (CD), nach [52,53]

Man verbindet die Bildung von Cyclodextrinkomplexen zwar in erster Linie mit einer Löslichkeitssteigerung des Gastes in Wasser, es kann aber auch das genaue Gegenteil eintreten. Gerade Komplexe mit natürlichen Cyclodextrinen zeichnen sich unter Umständen durch eine extrem niedrige Wasserlöslichkeit aus [54].

2.3.2.2 Zusammensetzung und Stöchiometrie der gebildeten Komplexe

Im einfachsten Fall bildet ein Cyclodextrinmolekül einen Komplex mit genau einem Gastmolekül. Dieser Fall tritt zwar sehr häufig auf, in Abhängigkeit von der Größe des Gastmoleküls kann diese Komplexstöchiometrie allerdings variieren [8]. Die Anzahl der an der Komplexbildung beteiligten Moleküle wird auch als die Ordnung bezüglich einer Komponente bezeichnet. Ein Cyclodextrinmolekül kann als Wirt für mehrere kleine Gastmoleküle dienen, während größere Gäste auch mit zwei oder noch mehr Cyclodextrinmolekülen in Wechselwirkung treten können. Darüber hinaus sind auch Komplexstrukturen höherer Ordnung bezüglich des Gastes und des Wirtes zugleich bekannt. Die allgemeine Formulierung der Komplexzusammensetzung lautet S_mL_n , wobei hier S (Substrat) für das Gastmolekül und L (Ligand) für das Cyclodextrinmolekül steht. Daneben ist die Angabe in der Form [Wirt:Gast] gebräuchlich [55].

In der Literatur ist eine große Anzahl von ganz verschiedenen Komplexstöchiometrien zu finden. Das große Spironolactonmolekül bildet zum Beispiel feste Komplexe mit drei β -Cyclodextrinmolekülen (3:1 Cyclodextrin:Spironolacton) [56], während in γ -Cyclodextrin zwei oder sogar vier Salicylsäuremoleküle eingelagert werden können [57].

Die Stöchiometrie in dem gebildeten Komplex zwischen einem Cyclodextrin und seinem Gast wird von mehreren Faktoren bestimmt. Die Größenverhältnisse zwischen Wirt und Gast und die Verteilung von polaren und apolaren Bereichen über das einzuschließende Molekül sind zwar entscheidend. Aber auch das Medium und die vorliegenden Konzentrationen von Cyclodextrin und Gast haben einen Einfluss [7].

Es können Komplexe verschiedener Stöchiometrien nebeneinander vorliegen. Wird die Zusammensetzung der Komplexe experimentell ermittelt, erhält man die gewichtete, durchschnittliche Stöchiometrie. Ein Ergebnis von 1,5 Wirtsmolekülen pro Gastmolekül kann beispielsweise auf 3:2 Komplexe hinweisen, aber auch auf 1:1 und 2:1 Komplexe zu gleichen Teilen. Komplexstöchiometrien höherer Ordnung bezüglich beider Moleküle, wie etwa 2:2, kommen auch durch die Interaktion mehrerer einzelner Komplexe niedrigerer Ordnung zustande [58].

Cyclodextrinkomplexe können zudem von mehr als zwei Komponenten gebildet werden. Es sind ternäre Komplexe mit Alkoholen [59], Tensiden [60] oder höher molekularen ‚Zweitgästen‘ [61] bekannt. Diese können hier quasi als Raumfüller dienen und damit die Passgenauigkeit des ‚Erstgastes‘ erhöhen [6]. Auch Komplexe verschiedener Cyclodextrine mit einem Gastmolekül sind möglich [62].

2.3.2.3 Selbstassoziation und Nichteinschlusskomplexe (non-inclusion-complexes)

Neben der beschriebenen Bildung von Einschlusskomplexen können noch weitere Wechselwirkungen zwischen den Komponenten auftreten.

Cyclodextrine neigen zur Selbstassoziation - natürliche Cyclodextrine stärker als die im Allgemeinen hydrophileren Derivate. Sie stehen damit der Komplexbildung nur eingeschränkt zur Verfügung [63,64].

Neben der Bildung von Einschlusskomplexen besteht die Möglichkeit, dass der Gast ohne wirkliches Eindringen in die Kavität mit Cyclodextrinmolekülen oder schon gebildeten Einschlusskomplexen in Interaktion tritt. Diese ‚non-inclusion‘-Komplexe können zur Löslichkeitssteigerung des Gastes zusätzlich beitragen [65,66].

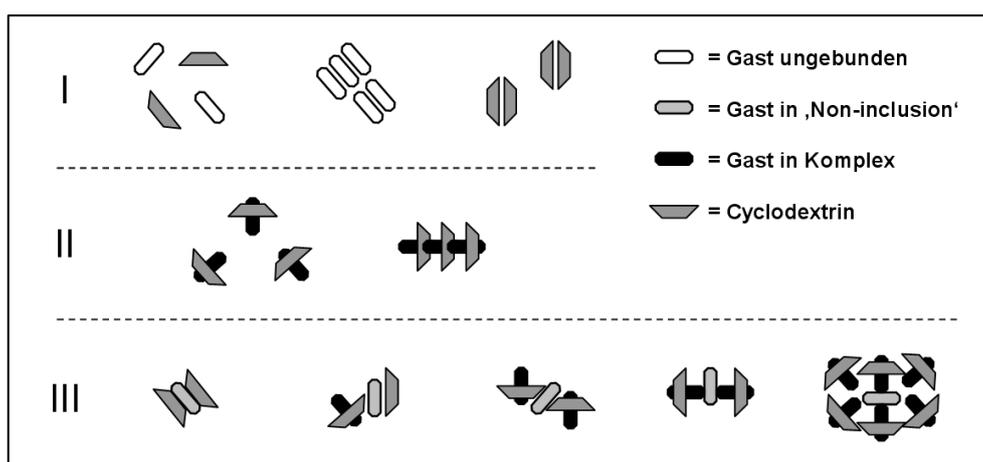


Abb. 2.7: Wechselwirkungen zwischen Gast und Cyclodextrin; in Reihe I die freien Moleküle und ihre Aggregate, in Reihe II Einschlusskomplexe und deren Aggregate, in Reihe III mögliche Formen von ‚Nichteinschlusskomplexen‘, nach [51]

2.3.3 Voraussetzungen und thermodynamische Aspekte der Komplexbildung

Von besonderem Interesse ist, was aus energetischer Sicht während der Komplexbildung zwischen Cyclodextrin und Gast passiert und welche Einflüsse auf Zustandekommen und Ausmaß der Wechselwirkungen bestehen. In Cyclodextrinkomplexen werden keinerlei kovalente Bindungen ausgebildet. Der Einschluss muss deshalb auf schwächeren Kräften beruhen, die in der Summe aber dennoch ausreichen, um das Gastmolekül festzuhalten. Die einzelnen Beiträge zu der Reaktion sind größtenteils bekannt. Ihre Abhängigkeiten sind jedoch noch nicht ganz geklärt [67].

Eine Reaktion wie die Wirt-Gast-Komplexbildung läuft nur dann freiwillig ab, wenn durch sie ein thermodynamisch günstigerer Zustand erreicht wird. Nach der Definition der Gibbs'schen freien Energie muss gelten:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S < 0 \quad \text{Gl. 2.3}$$

Die Komplexbildung ist prinzipiell enthalpiegetrieben; ΔH ist also generell negativ. Daneben spielen aber auch entropische Effekte eine Rolle. ΔS kann in Abhängigkeit vom Gast negative oder positive Werte annehmen. Die bedeutendsten Beiträge zu den thermodynamischen Größen liefern Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen. Wasserstoffbrückenbindungen und sterische Effekte können in Abhängigkeit vom Gast hinzukommen. Der Vorgang der Komplexbildung lässt sich modellhaft in mehrere Ersatzprozesse aufteilen (s. Abb. 2.8) [7,67]:

- Freisetzung der Wassermoleküle aus der Kavität
- Relaxation des Cyclodextrins
- Freisetzung des Gastes aus seiner Hydrathülle
- Eindringen des Gastes in die Kavität
- Stabilisierung des Komplexes durch Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast
- Einordnung der freigesetzten Wassermoleküle im Medium
- Solvatation des Komplexes

Im Vordergrund steht also eine Entfernung und Neuordnung der Hydrathülle der beteiligten Moleküle. Die Solvatation des fertigen Komplexes ist günstiger als die Summe der Hydratisierungen von Gast und Cyclodextrin jeweils getrennt voneinander. Es handelt sich daher um eine hydrophobe Wechselwirkung, die eher auf der Kohäsion des Wassers als auf der Anziehung der Reaktionspartner beruht [67].

Neben dem schlecht löslichen Gastmolekül stellt nämlich auch die Kavität der Cyclodextrine einen Bereich dar, der nicht perfekt solvatisiert ist. Durch den Austausch des dort vorhandenen, enthalpiereichen Wassers gegen das Gastmolekül, wird die Kontaktfläche

beider Moleküle zum Lösungsmittel minimiert [8]. In diesem Zuge werden zwar Van-der-Waals-Kräfte und Wasserstoffbrückenbindungen aufgehoben. Die Wassermoleküle können aber anschließend neue Wasserstoffbrückenbindungen im Medium ausbilden [67].

Das Cyclodextrin erlangt zusätzliche Freiheitsgrade und die Entropie im Gesamtsystem nimmt durch den Austausch gegen den Gast zu. Die Entspannung des Cyclodextrins kann zusätzlich durch den Gewinn an Konformationsenergie einen enthalpischen Beitrag zur Komplexbildung leisten. Vor allem das stärker unter Spannung stehende α -Cyclodextrin liegt in Lösung in einem Zustand höherer Energie vor. Im Zuge des Einschusses des Gastes kann eine günstigere Konformation eingenommen werden [7].

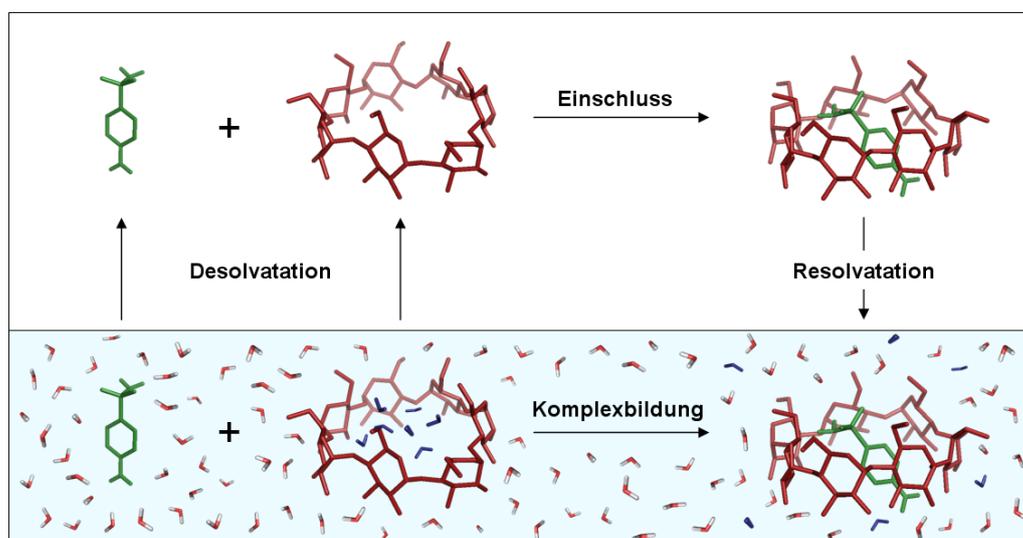


Abb. 2.8: Neuordnung der Hydrathüllen während der Komplexbildung, nach [51]

Neben diesen Grundprinzipien der Komplexbildung ist die chemische Natur des Gastmoleküls von entscheidender Bedeutung. Grundsätzlich legt dessen Molekülgröße fest, ob überhaupt mit einem bestimmten Cyclodextrin Komplexbildung möglich ist. In der Literatur wird hierbei von dem sogenannten ‚size-fit‘-Konzept gesprochen [67]. So kann Toluol in α - und in β -Cyclodextrin eingeschlossen werden. Naphthalin bildet Komplexe mit β - und γ -, Anthracen jedoch nur mit γ -Cyclodextrin [68]. Die Funktionalitäten des Gastes spielen danach eine untergeordnete Rolle, solange sich die beiden Moleküle stereoelektrisch ergänzen [8]. Allerdings kann auch die Fähigkeit zu Wechselwirkungen außerhalb der Kavität, hauptsächlich Wasserstoffbrückenbindungen zu den Hydroxylgruppen des Cyclodextrins, mit einer Komplexstabilisierung einhergehen. Gäste, die eine gewisse Flexibilität aufweisen, leisten zudem einen entropischen Beitrag, da mehrere Konformere für die Komplexbildung zur Verfügung stehen [67].

2.3.4 Struktur und Eigenschaften der gebildeten Komplexe

Aus den beschriebenen Triebkräften der Komplexbildung leiten sich auch die Grundsätze der Struktur der gebildeten Assoziat ab. Die hydrophoben Bereiche der Moleküloberfläche des Gastes werden soweit wie möglich im Inneren der Kavität platziert, um den Verlust an Kontaktfläche zum Wasser zu maximieren. Hydrophile Gruppen ragen dagegen in das Medium hinaus [8]. Je nach chemischer Struktur des Gastes können mit den Hydroxylgruppen an den Rändern des Cyclodextrins zusätzlich Wasserstoffbrückenbindungen eingegangen werden, die die Komplexstabilität weiter erhöhen. Das Sauerstoffatom der glycosidischen Bindung (O4) ist hierfür sterisch meist zu stark abgeschirmt [69]. Wie in Kapitel 2.2.4 beschrieben, sind Cyclodextrine aufgrund ihrer Flexibilität in der Lage, verschiedene Konformationen einzunehmen. Im Zuge der Komplexbildung kann der Wirt seine Molekülstruktur deshalb in gewissem Maß an den Gast anpassen, um die Wechselwirkungen zwischen den Molekülen zu optimieren [41]. Dieses Phänomen wird auch als ‚induced-fit‘ [5] bezeichnet, ein Begriff, der von Protein-Ligand-Wechselwirkungen übernommen wurde, wo die Bindung eines Liganden mit einer Konformationsänderung seines Rezeptors einhergehen kann [70,71]. Dieser Effekt wird nicht nur bei den flexibleren Derivaten [72], sondern auch bei den natürlichen Cyclodextrinen [73] beschrieben.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Gesamtkomplexes bestimmt vorwiegend der Gast [5], aber auch die Zusammensetzung des umgebenden Mediums ist von Bedeutung [6]. Die bekannteste Konsequenz für den Gast ist eine augenscheinliche Änderung seiner Wasserlöslichkeit. Weitere Effekte sind [4]:

- Beeinflussung der spektralen Eigenschaften; durch die Veränderung der direkten Umgebung des Gastmoleküls kommt es zu detektierbaren Verschiebungen in den Signalen spektroskopischer Verfahren.
- Modifikation der Reaktivität der Gastkomponente; stabilisierende Effekte für das eingeschlossene Molekül sind möglich [3,7]. Cyclodextrine können jedoch auch die Geschwindigkeit von Reaktionen steigern (s. Kap. 2.3.5.6).
- Einschränkung der Diffusionseigenschaften oder der Flüchtigkeit des Gastes.
- Feste Komplexe sind im Allgemeinen hydrophil und in Wasser rasch aufzunehmen.

Für die Cyclodextrine ergeben sich üblicherweise keine direkten Folgen. Bestimmte Gäste, die entweder geladen sind oder Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, sind allerdings in der Lage, auch die Löslichkeit der Cyclodextrine, also des eigentlichen Löslichkeitsvermittlers, selbst zu erhöhen [7].

2.3.5 Praktische Anwendungen von Cyclodextrinkomplexen

Den Anwendungsmöglichkeiten von Cyclodextrinen sind keine Grenzen gesetzt. Die unendliche Zahl an denkbaren Derivaten mit unterschiedlichsten Eigenschaften bietet für die Zukunft mit Sicherheit noch weitere Perspektiven. Im Folgenden sollen nur einige etablierte Einsatzgebiete mit nahem Bezug zur pharmazeutischen Anwendung dargestellt werden.

2.3.5.1 Löslichkeitsverbesserung

Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit eingeschlossener Substanzen ist ein häufiger Grund für den Einsatz von Cyclodextrinen. In einer ganzen Reihe von Arzneimitteln werden sie deshalb heute als Hilfsstoff eingesetzt [74]. Dabei macht man es sich vor allem zu Nutze, dass der im Cyclodextrin eingebettete Wirkstoff nicht nur eine gesteigerte Wasserlöslichkeit aufweisen, sondern sich auch seine Auflösungs geschwindigkeit steigern kann. Die Komplexbildung kann so in erheblichem Maß die biopharmazeutischen Eigenschaften des Arzneimittels, vor allem die Pharmakokinetik enthaltener schwerlöslicher Wirkstoffe, positiv beeinflussen [51].

2.3.5.2 Geruchs- und Geschmacks maskierung

Bestimmte Arzneistoffe zeichnen sich durch einen für den Menschen unangenehmen Geschmack oder Geruch aus. Dies hat zur Folge, dass bestimmte Applikationswege hier ungeeignet sind. Ein extrem bitterer Geschmack schließt beispielsweise eine Kautablette als Arzneiform im Grunde aus. Der Einschluss solcher Substanzen in Cyclodextrine kann mit einer Geruchs- bzw. Geschmacks maskierung einhergehen [1]. Es können so Darreichungsformen entwickelt werden, die ohne diese Kaschierung nur schwer zu etablieren wären.

Ein bekanntes Beispiel dafür ist Nicotin zur Raucherentwöhnung. Nicotin hat stark adstringierende und irritierende Wirkungen an der Mundschleimhaut. Durch den Einsatz von β -Cyclodextrin/Nicotin-Komplexen ist es jedoch möglich, diese Effekte zu unterbinden und Nicotin in Form von Sublingualtabletten zu verabreichen [1].

2.3.5.3 Stabilisierung

Viele Wirkstoffe in Arzneimitteln und Kosmetika unterliegen einem rapiden Gehaltsverlust im Zuge von Abbaureaktionen, die durch verschiedene Faktoren begünstigt werden. Mit Cyclodextrinen ist es möglich, die Stabilität einiger Stoffe erheblich zu steigern [74]. Dies kann einerseits durch den Einschluss der für eine Abbaureaktion entscheidenden funktionellen Gruppe des Gastmoleküls geschehen. So lässt sich die säurebedingte Hydrolyse des Herzglycosids Digoxin in Lösung deutlich verlangsamen [75]. Andererseits können in festen oder halbfesten Zubereitungen durch die molekular disperse Verteilung der

Gastmoleküle Instabilitäten aufgrund von unerwünschten Kristallisationsvorgängen, wie der Nadelbildung von Nifedipin, unterbunden werden [76].

2.3.5.4 Selektive Komplexbildung (molecular recognition)

Ein Teilgebiet der Cyclodextrinforschung befasst sich mit der Synthese von Cyclodextrinderivaten, die eine hohe, selektive Affinität zu bestimmten Gästen aufweisen. Ein anschauliches Beispiel hierfür stammt aus der Nahrungsmittelindustrie. Zur Herstellung von cholesterolarmer Butter wird dieser Bestandteil mit β -Cyclodextrin aus dem Milchfett entfernt [4].

In der Medizin macht man sich dieses Prinzip beim Einsatz von Sugammadex zu Nutze. Hierbei handelt es sich um ein Derivat des γ -Cyclodextrins, dessen Hydroxylgruppen der C6-Atome durch [-S-CH₂-CH₂-COONa]-Gruppen ersetzt wurden. Dieses Wirtsmolekül besitzt eine hohe Affinität zu Rocuronium, einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans. Dessen Narkosewirkung kann durch Injektion von Sugammadex innerhalb von Minuten beendet werden, da die im Komplex gebundenen Wirkstoffmoleküle nicht mehr als Antagonisten von Acetylcholin fungieren können [77,78].

2.3.5.5 Enantiomerentrennung (chiral recognition)

Viele Arzneistoffe enthalten optisch aktive Zentren. Es existieren also zwei Enantiomere, die pharmakologische Unterschiede aufweisen können. Die Trennung dieser spiegelbildlichen Paare mit chromatographischen Verfahren ist deshalb von großer Bedeutung [5].

Cyclodextrine bilden als ebenfalls chirale Moleküle mit Enantiomerenpaaren Komplexe von diastereomerem Charakter. Die rein stereochemischen Unterschiede in der Struktur der Gäste können geringe Differenzen in der Assoziationskonstante bedingen [5]. Diese genügen allerdings, um eine Auftrennung mit Cyclodextrinen als mobile [79] oder stationäre [80] Phase zu erreichen. Im Handel sind HPLC-Säulen erhältlich, die kovalent an Kieselgelpartikel gebundene, natürliche Cyclodextrine enthalten [81,82].

Eine genaue Vorhersage, ob ein Cyclodextrin Selektivität bezüglich eines Enantiomers aufweist und wie stark die Differenzierung ausfällt, ist jedoch kaum zu treffen. Es scheint stark auf die strukturelle Lage des Chiralitätszentrums im Hinblick auf die Verteilung von hydrophoben und hydrophilen Bereichen über das Molekül des Gastes anzukommen [83].

2.3.5.6 Steigerung der Selektivität und Katalyse chemischer Reaktionen

Mit Hilfe von Cyclodextrinen und ihren Derivaten ist es möglich, die Selektivität organischer Reaktionen zu steigern oder sie zu katalysieren [84,85].

Durch den Einschluss in ein Cyclodextrin werden Teile des Gastmoleküls räumlich abgeschirmt, was die Regioselektivität von Additionen, Substitutionen und anderen

Reaktionen steuern kann. Ein anschauliches Beispiel stellt die selektive para-Carboxylierung von Phenol in β -Cyclodextrin dar. Der Aromat wird in das Cyclodextrin eingeschlossen, während die Hydroxylgruppe zum Lösungsmittel hin orientiert ist. Diese Stellung exponiert die para-Position für eine Substitutionsreaktion, beispielweise mit Tetrachlorkohlenstoff. Nach weiteren Syntheseschritten wird auf diesem Weg nahezu ausschließlich para-Hydroxybenzoesäure erhalten [86].

Zur Katalyse nutzt man meist die Möglichkeit, ein unter Ausbilden kovalenter Bindungen entstehendes Zwischenprodukt aus Cyclodextrin und einem der Reaktanden zu erstellen, welches als ‚künstliches Enzym‘ Reaktionen mit weiteren Molekülen ermöglicht. Ein Beispiel hierfür ist die Umsetzung von α -Ketocarbonsäuren zu α -Aminosäuren unter Katalyse durch ein an eine primäre Hydroxylgruppe von β -Cyclodextrin gebundenes Pyridoxamin [87].

2.4 Charakterisierung von Cyclodextrinkomplexen

In der Literatur werden sehr viele Methoden zur Untersuchung der Komplexbildung mit Cyclodextrinen beschrieben. Eine umfassende Darstellung ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Die Flut an Publikationen zu jeweils einem bestimmten Gastmolekül oder Cyclodextrin sorgt für ein heterogenes Gesamtbild. Die folgende Abhandlung beschränkt sich deshalb auf die im Zuge dieser Arbeit angewandten Methoden und ihre Grundlagen. Allgemeine Ansätze werden anhand der im konkreten Fall angewandten Messtechnik erklärt. Bei vielen Verfahren steht das Erfassen einer sich aufgrund von Komplexbildung ändernden Eigenschaft des eingeschlossenen Gastes oder des Cyclodextrins im Vordergrund. Aus den Ergebnissen verschiedener Untersuchungsmethoden kann ein Gesamtbild der Komplexbildung erhalten werden.

2.4.1 Herstellung und Isolierung von Cyclodextrinkomplexen

Prinzipiell werden zur Herstellung eines Einschlusskomplexes zwischen Gast und Cyclodextrin nur die einzelnen Komponenten und in der Regel eine bestimmte Wassermenge benötigt [3]. In wässriger Lösung stellt sich umgehend das Gleichgewicht der Komplexbildung (vgl. Kap. 2.3.2) ein. Ist jedoch die Herstellung fester, möglichst reiner Komplexe das Ziel, werden in der Literatur mehrere Herstellungstechniken angeführt, die sich im Grunde nur durch die eingesetzte Wassermenge unterscheiden. Das polare Medium liefert einerseits die Triebkraft für die Assoziation zwischen Wirt und Gast, es bietet jedoch zusätzlich die Umgebung, in der die beiden gelöst aufeinander treffen. Zudem enthalten einige Komplexe eine definierte Zahl an Wassermolekülen. Diese können durch das Ausbilden von Wasserstoffbrückenbindungen am Komplexbildungsgeschehen beteiligt und damit fester Bestandteil des erhaltenen Produkts sein [3]. Die gängigen Bezeichnungen für die einzelnen Verfahren richten sich nach der Beschaffenheit des Ansatzes während der Herstellung [3,88,89]:

- **Komplexierung in Lösung (coprecipitation method)**
Hierbei befinden sich beide Reaktionspartner in Lösung. Löst sich der Gast nicht ausreichend in Wasser, kann er auch in einem organischen Lösungsmittel zugegeben werden, das während des Verfahrens wieder entfernt wird. Ausfallende Komplexe werden aus dem Ansatz abgetrennt. Gegebenenfalls wird die Präzipitation durch Temperaturniedrigung gesteigert.

- **Komplexierung in Suspension (slurry method)**
Der Einsatz einer Cyclodextrinsuspension ermöglicht eine maximale Konzentration in der flüssigen Phase. Dies bietet sich vor allem bei dem relativ schwerlöslichen β -Cyclodextrin an.
- **Komplexierung als Paste (paste/kneading method)**
Bei dieser Methode kommt sehr wenig Wasser zum Einsatz. Das Mischen kann im Labormaßstab im Mörser stattfinden, bei größeren Ansätzen auch in maschinellen Mixern.
- **Komplexierung durch Mischen der trockenen Substanzen (dry mixing/cogrinding)**
Bei einigen Gastsubstanzen kann ein Einschlusskomplex auch ohne Zugabe von Wasser gebildet werden. Der Erfolg ist oft begrenzt und hängt von der Umgebungsfeuchte und dem Wassergehalt der Cyclodextrintrockensubstanz ab.

Am Ende des Prozesses steht in den meisten Fällen ein geeignetes Trocknungsverfahren. Hierbei bieten sich unter anderem Sprüh- oder Gefriertrocknung an [89]. Ziel ist die schnelle und quantitative Entfernung des Lösungsmittels, da selbst kleinste Mengen an Wasser ausreichen, um den Gast wieder dem Gleichgewicht zwischen Komplex und freier Form zuzuführen [3].

Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf die Effektivität der beschriebenen Verfahren und es bedarf einer Optimierung der Prozessparameter, um quantitativ reine Komplexe zu erhalten. Es gilt, wirkliche Komplexe von einer feindispersen Mischung aus Cyclodextrin und Gast zu unterscheiden. Dennoch wird kaum auszuschließen sein, dass eine Komplexzubereitung nach obigen Herstellungsverfahren einen gewissen Anteil an freier Gastkomponente oder unbesetzten Cyclodextrinen enthält [8]. In der Literatur findet aus diesem Grund oft ein Methodenvergleich zwischen einzelnen Herstellungsverfahren statt. Die erhaltenen Komplexe werden mit einem analytischen Messverfahren (meist DSC oder DTA, s. Kap. 2.4.5) im Vergleich zu physikalischen Mischungen der Bestandteile untersucht und die Effizienz des Herstellungsverfahrens bewertet [4].

2.4.2 Löslichkeitsmethode

Eine vielfach angewendete Methode zur Untersuchung von Cyclodextrineinschlusskomplexen ist die Löslichkeitsmethode nach Higuchi und Connors [90]. Sie eignet sich, um die Wechselwirkungen zwischen Molekülen anhand von Löslichkeitseffekten zu quantifizieren und verschiedene Informationen über die stattfindende Reaktion zu sammeln. Die englische Bezeichnung ‚phase-solubility analysis‘ ist gebräuchlich, da bei diesem Ansatz die Phasenregel nach Gibbs [91] mit einbezogen wird:

$$F = C - P + 2$$

Gl. 2.4

Sie besagt, dass in einem System, das sich im thermodynamischen Gleichgewicht befindet, nicht beliebig viele Phasen nebeneinander vorliegen können. Aus der Anzahl der Komponenten im System C und der koexistenten Phasen P lässt sich berechnen, wie viele Freiheitsgrade F vorliegen [91].

In Abhängigkeit vom vorliegenden System können Löslichkeitsstudien nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Im Idealfall würden die Löslichkeiten der Einzelkomponenten von der Konzentration der anderen Komponenten unbeeinflusst bleiben. Der maximale Gehalt an gelösten Stoffen würde sich dann additiv aus den Sättigungslöslichkeiten der Einzelsubstanzen zusammensetzen. Vor diesem Hintergrund kann beispielsweise die Reinheit der gelösten Substanz untersucht werden [90].

Diese Idealbedingungen treffen für die meisten Mehrkomponentensysteme nicht zu. Zwischen organischen Molekülen können Wechselwirkungen unterschiedlichster Art auftreten, die mit löslichkeitssteigernden oder -senkenden Effekten für eine oder mehrere Komponenten einhergehen. Löslichkeitsstudien nutzen dies zur experimentellen Charakterisierung und Quantifizierung der Vorgänge. Die Gesamtlöslichkeit einer Komponente wird in Abhängigkeit von der Konzentration einer anderen bei konstanter Temperatur bestimmt. Die gegenseitige, graphische Auftragung der Konzentrationen wird deshalb als Isotherme bezeichnet [55,90].

In der Praxis wird ein Überschuss einer Komponente, bei der Untersuchung von Cyclodextrinkomplexen meist des Gastes, zu Lösungen aufsteigenden Gehalts der anderen Komponente zugegeben. Nach Gleichgewichtseinstellung erfolgt eine Gehaltsbestimmung der Gastkomponente an der gesättigten Lösung. Eine analytische Methode, die nicht durch die Wechselwirkungen der Moleküle gestört wird, ist hierzu nötig [55]. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die Komplexbildung von Cyclodextrinen mit ihren Gästen; in Löslichkeitsstudien können aber auch kompliziertere Systeme untersucht werden.

2.4.2.1 Einteilung und Interpretation der Isothermentypen

Trägt man die Ergebnisse für die Löslichkeit des Gastes gegen die Cyclodextrinkonzentration auf, so können sich verschiedene, charakteristische Verläufe der Isothermen ergeben. Für diese hat sich eine allgemeine Terminologie etabliert [52].

Die sogenannten A-Typ-Isothermen (s. Abb. 2.9) zeichnen sich durch einen stetigen Anstieg der Gastlöslichkeit mit steigender Wirtkonzentration im untersuchten Bereich aus. Der y-Achsenabschnitt entspricht der Löslichkeit des Gastes im reinen Lösungsmittel, die auch als intrinsische Löslichkeit S_0 bezeichnet wird. Der Wirt bildet also mit dem Gast einen im Medium löslichen Komplex aus. Die Kurve steigt an, solange die Konzentration an

Wirtsmolekülen noch weiter erhöht werden kann. Der Punkt, ab dem dies nicht mehr möglich ist, muss jedoch nicht zwangsläufig der Sättigungslöslichkeit des Wirtes entsprechen. Komplexbildung kann auch mit einer Löslichkeitssteigerung für das Cyclodextrin einhergehen (s. Kap. 2.3.4).

Im Idealfall ist ein linearer Zusammenhang mit konstanter Steigung festzustellen, was der A_L -Kurve entspricht. Diese Kurvenform müsste theoretisch erhalten werden, wenn ausschließlich Komplexe erster Ordnung

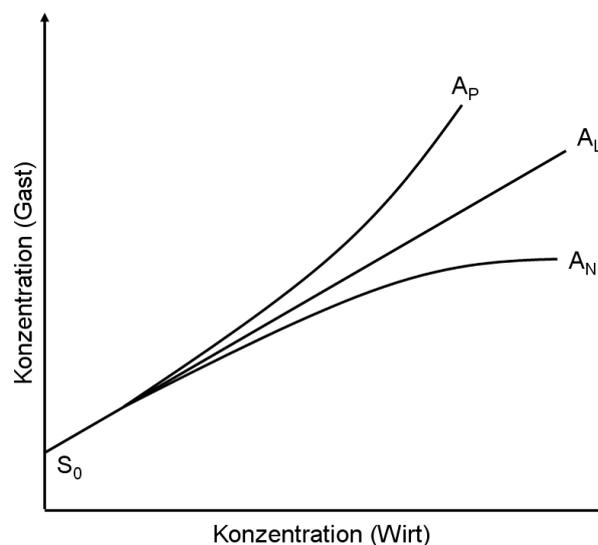


Abb. 2.9: A-Typ-Isothermen aus Löslichkeitsstudien, nach [90]

bezüglich des Wirtes gebildet würden [51,90]. Positive Abweichungen von der linearen Form (A_P -Isotherme) deuten darauf hin, dass mit steigender Cyclodextrinkonzentration auch Komplexe höherer Ordnung bezüglich des Wirtes entstehen. Was hingegen eine Abflachung der Isotherme (A_N -Isotherme) bedingen kann, ist nicht endgültig geklärt [51]. So könnte eine Selbstaggregation des Wirtes infolge steigender Konzentration dazu führen, dass ein Teil dieser Komponente nicht mehr zur Komplexbildung zur Verfügung stünde [55,90]. Weiterhin kommen Änderungen von Eigenschaften des Lösungsmittels, wie Viskosität, Oberflächenspannung oder Leitfähigkeit, in Betracht. Bei Wasser als Lösungsmittel können zusätzlich chaotrope oder kosmotrope Effekte mögliche Ursachen darstellen [52].

In manchen Wirt-Gast-Systemen werden allerdings im Medium schlecht oder gar unlösliche Assoziate gebildet. Dies drückt sich auch im Verlauf der Isothermen aus. Die sogenannten B-Typ-Isothermen (s. Abb. 2.10) zeichnen sich durch das Vorhandensein eines Plateaus aus, welches der Löslichkeitsgrenze des gebildeten Komplexes entspricht [55].

Ein B_s -Typ (s steht hier für soluble) zeigt an, dass der Komplex zwar schwer löslich ist, immerhin aber über eine messbare Löslichkeit verfügt. Deshalb steigt die Isotherme von der intrinsischen Löslichkeit des Gastes aus anfangs mit steigender Wirtskonzentration an. Am Punkt a beginnt der Komplex jedoch auszufallen. Im Bereich des Plateaus ($a \rightarrow b$) bleibt die Gastkonzentration in Lösung konstant, während überschüssiger Komplex ausfällt. Die Plateaulänge ist von dem zugegebenen Überschuss des Gastes abhängig. Je mehr feste, freie Substanz noch vorhanden ist, desto länger wird es. Am Plateauende ist das Reservoir des Überschusses gerade erschöpft. Ab Punkt b sinkt die Konzentration des Gastes wieder ab bis zu einem Minimum. In diesem Abschnitt fallen überschüssige Wirtsmoleküle alle frei in Lösung befindlichen Gastmoleküle aus, bis nur noch lösliche Komplexe neben unbesetzten Wirtsmolekülen in der Lösung vorhanden sind. Idealerweise würde dieses

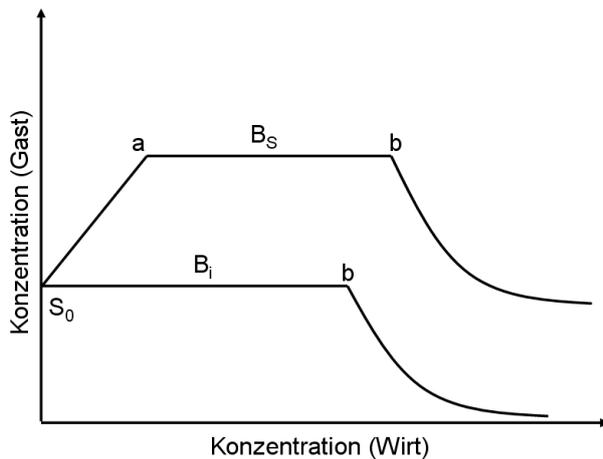


Abb. 2.10: B-Typ-Isothermen aus Löslichkeitsstudien, nach [90]

Niveau der initialen Steigerung der Löslichkeit ($S_0 \rightarrow a$) entsprechen, vorausgesetzt der ausfallende Komplex weist dieselbe Stöchiometrie auf wie der im initialen Bereich in Lösung gegangene.

Der B_I -Typ stellt den Extremfall des B_S -Typs dar. Der gebildete Komplex ist im Lösungsmittel komplett unlöslich und fällt quantitativ aus. Somit entspricht die Höhe des Plateaus genau der intrinsischen Löslichkeit S_0 [90].

Mit Cyclodextrinen als Wirt können sich in Abhängigkeit vom Gast alle beschriebenen Isothermentypen ergeben. β -Cyclodextrin bildet meist schwer lösliche Komplexe. Bei Cyclodextrinderivaten hingegen liegen üblicherweise A-Typ-Isothermen vor [54].

2.4.2.2 Berechnung der Komplexstöchiometrie aus Löslichkeitsstudien

Aus den Isothermen kann die Stöchiometrie (vgl. Kap. 2.3.2.2) der gebildeten Komplexe annähernd berechnet werden. Einschränkend muss man hier allerdings anführen, dass die im Folgenden vorgestellten Methoden nicht dazu geeignet sind, zwischen verschiedenen, nebeneinander existierenden Stöchiometrien zu differenzieren [90].

Bei A-Typ-Isothermen ist es möglich, vorab aus der Steigung der Kurve Aussagen über den gebildeten Komplex abzuleiten. Liegt eine Steigung > 1 vor, gehen also mehrere Gastmoleküle pro Wirtsmolekül in Lösung, so muss mindestens ein Komplex mit $m > 1$ vorliegen. Es können hier also nicht nur 1:1 Komplexe entstehen. Steigungen ≤ 1 können zwar auf eine solche Stöchiometrie hinweisen, stellen aber keinen Beweis für ihre alleinige Existenz dar [90].

Diese recht groben Einschätzungen können für A-Typ-Isothermen bei Auftreten eines Plateaus oberhalb der Löslichkeitsgrenze des Wirtes konkretisiert werden. Unter der Annahme, dass sich die Löslichkeiten der freien und der am Komplex beteiligten Gast- und Wirtsmoleküle jeweils additiv verhalten, gibt das Verhältnis der Löslichkeitssteigerungen der beiden Komponenten die durchschnittliche Komplexstöchiometrie an.

$$\text{Komplexstöchiometrie (A-Typ)} = \frac{[S_P] - [S_0]}{[L_P] - [L_0]} = \frac{m}{n} \quad \text{Gl. 2.5}$$

S_P und L_P stehen für die molaren Konzentrationen am Beginn des Plateaus, S_0 und L_0 sind die intrinsischen, molaren Löslichkeiten von Wirt (L) und Gast (S).

Die Länge des Plateaus von B-Typ-Isothermen ist abhängig von der Menge des zugegebenen Überschusses der Gastkomponente. Wird im untersuchten Konzentrationsbereich das Ende dieses Abschnitts erreicht, so kann die Komplexstöchiometrie aus dem Verhältnis der Stoffmengen berechnet werden, die während des Plateaus als Komplex ausfallen. Die Stoffmenge des Wirtes entspricht der Plateaulänge, also der Differenz der Stoffmengen an Punkt b (L_b) und Punkt a (L_a). Die Stoffmenge des Gastes errechnet sich aus der insgesamt als Überschuss zugegebenen Stoffmenge S_e abzüglich der bis zum Punkt a in Lösung gegangenen Stoffmenge S_a (vgl. Abb. 2.9) [90].

$$\text{Komplexstöchiometrie (B – Typ)} = \frac{S_e - S_a}{L_b - L_a} = \frac{m}{n} \quad \text{Gl. 2.6}$$

Beide Methoden liefern einen Wert für die gewichtete durchschnittliche Komplexstöchiometrie (vgl. Kap. 2.3.2.2).

2.4.2.3 Berechnung der Assoziationskonstanten aus Löslichkeitsstudien

Die Gleichgewichtskonstante K der Komplexbildung (vgl. Kap. 2.3.2.1) kann aus den Ergebnissen der Löslichkeitsstudien berechnet werden. Sie definiert sich als Assoziationskonstante nach Gleichung 2.2 durch die im Gleichgewicht vorliegenden Konzentrationen von Komplex $[S_mL_n]$, unbesetztem Wirt $[L]$ und freiem Gast $[S]$ [90]:

$$K = \frac{[S_mL_n]}{[S]^m[L]^n} \quad \text{Gl. 2.7}$$

Für die Berechnung von K für 1:1 - Komplexe werden folgende Annahmen getroffen:

- die Konzentration freier Gastmoleküle $[S]$ entspricht der intrinsischen Löslichkeit $[S_0]$.

$$[S] = [S_0] \quad \text{Gl. 2.8}$$

- jeweils m Gastmoleküle werden zusätzlich zur intrinsischen Löslichkeit $[S_0]$ pro Komplex gebunden, was die Gesamtkonzentration des Gastes $[S_T]$ in der Lösung erhöht.

$$[S_mL_n] = \frac{[S_T] - [S_0]}{m} \quad \text{Gl. 2.9}$$

- die Konzentration der freien Wirtsmoleküle $[L]$ entspricht deren Gesamtkonzentration $[L_T]$ abzüglich der an der Komplexbildung beteiligten.

$$[L] = [L_T] - n \cdot [S_mL_n] \quad \text{Gl. 2.10}$$

- der gebildete Komplex ist erster Ordnung bezüglich des Wirtes.

$$n = 1 \quad \text{Gl. 2.11}$$

Fasst man die Gleichungen 2.7 – 2.11 zusammen, so ergibt sich eine Geradengleichung der Isotherme in der Form $y = b \cdot x + t$.

$$[S_T] = \frac{m \cdot K \cdot [S_0]^m}{1 + K \cdot [S_0]^m} \cdot [L_T] + [S_0] \quad \text{Gl. 2.12}$$

Die Steigung entspricht:

$$b = \frac{m \cdot K \cdot [S_0]^m}{1 + K \cdot [S_0]^m} \quad \text{Gl. 2.13}$$

Für den Fall $m = 1$ kann nach K (mit $m, n = 1 \rightarrow K_{1:1}$) aufgelöst werden [90]:

$$K_{1:1} = \frac{b}{(1-b) \cdot [S_0]} \quad \text{Gl. 2.14}$$

Die Berechnung von $K_{1:1}$ erfolgt also aus der Steigung und dem y-Achsenabschnitt der Löslichkeitskurve. Für A_L -Typ-Isothermen wird die Steigung des gesamten untersuchten Bereichs mit einbezogen. Bei Vorliegen eines B_S -Typs wird nur der initiale Bereich bis zum Punkt a (vgl. Abb. 2.9) betrachtet und analog zum A_L -Typ in Gleichung 2.14 behandelt. Für das von der Idealform abweichende A_P -Profil kann K ebenfalls abgeleitet werden [52].

Für die Berechnung der Assoziationskonstante für andere Stöchiometrien wird auf die Literatur verwiesen [52,55,90]. In sehr vielen Publikationen wird nur eine ‚scheinbare‘ Gleichgewichtskonstante $K_{1:1}$ unter der Annahme einer solchen Stöchiometrie angegeben, da die wahre Komplexstöchiometrie nicht immer experimentell zugänglich ist. Diese Vereinfachung kann getroffen werden, da Cyclodextrine sehr oft 1:1-Komplexe bilden.

Ausgehend von der Assoziationskonstante kann zusammen mit der allgemeinen Gaskonstante R und der absoluten Temperatur T die Gibbs'sche freie Energie ΔG berechnet werden:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln(K_{1:1}) \quad \text{Gl. 2.15}$$

2.4.3 Infrarotspektroskopie

Aus Veränderungen im Infrarotspektrum eines in ein Cyclodextrin eingeschlossenen Moleküls können strukturelle Aussagen über den gebildeten Komplex abgeleitet werden.

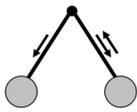
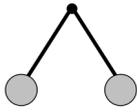
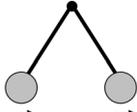
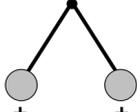
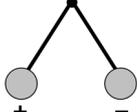
2.4.3.1 Grundlagen der Infrarotspektroskopie

Die Absorption von Strahlung aus dem mittleren Infrarotbereich (Wellenlänge 2,5 bis 50 μm) durch organische Moleküle führt zu mechanischen Schwingungen der Atome. Man unterscheidet Valenzschwingungen, die durch Dehnung oder Stauchung von Bindungen zustande kommen, und Deformationsschwingungen, bei denen Bindungswinkel variieren. Man grenzt weiterhin symmetrische und asymmetrische Schwingungen ab, je nachdem, ob während der Vibration die Molekülsymmetrie erhalten bleibt oder nicht. Somit lassen sich sechs verschiedene Schwingungsarten unterscheiden (s. Tab. 2.3).

Detektierbar (,IR-aktiv') sind alle Schwingungen, die mit einer Änderung des Dipolmoments des Moleküls einhergehen.

Je nach Art der beteiligten Atome und der Stärke ihrer Verknüpfung sind verschiedene Energiebeträge, also bestimmte Wellenlängen, zur Anregung der Schwingungen nötig. Die Messung der Absorption von Infrarotstrahlung unter Variation der Wellenlänge liefert das charakteristische Infrarotspektrum einer Substanz. Daraus können vor allem

Tab. 2.3: Schwingungsarten im Infrarotspektrum, nach [92,93]

Schwingung	Bezeichnung	Symbol
	Valenz- oder Streckschwingung, symmetrisch oder asymmetrisch (stretching vibration)	$\nu_{\text{sy}}, \nu_{\text{as}}$
	Deformations- oder Biegeschwingung (bending vibration, in plane)	δ
	Schaukel- oder Pendelschwingung (rocking vibration)	ρ
	Kipp- oder Nickschwingung (wagging vibration)	κ
	Torsions- oder Drillschwingung (twisting vibration)	τ

über die vorhandenen funktionellen Gruppen Aussagen getroffen werden, da diese meistens IR-aktiv sind. Außerdem liefern Aromaten über die out-of-plane-Schwingungen (Symbol γ) konkrete Hinweise auf ihr Substitutionsmuster [93].

Die Aufnahme der Spektren kann per Transmission erfolgen. Moderne Spektrometer arbeiten aber meistens nach der Mehrfachreflexionsmethode (attenuated total reflexion, ATR). Hier wird der Infrarotstrahl beim Übergang aus einem optisch dichteren Medium wie

beispielsweise Zinkselenid oder Diamant in die Probe in Folge von Totalreflexion reflektiert. Die direkte Auftragung erleichtert die Probenvorbereitung erheblich [94].

Der Einsatz der FTIR-Spektroskopie bringt weitere Vorteile mit sich. Der Wellenlängenbereich wird hier nicht mit monochromatischem Licht abgearbeitet. Stattdessen wird der Strahl mit einem Interferometer, meist einem Michelson-Interferometer, moduliert. Dadurch wird der gesamte Wellenlängenbereich auf einmal eingestrahlt. Das resultierende Interferogramm wird mathematisch mittels Fourier-Transformation in das zugehörige Spektrogramm umgewandelt. Vor allem die Zeitersparnis und der damit verbundene höhere Probendurchsatz, aber auch die höhere Präzision sprechen für diese Methode [93].

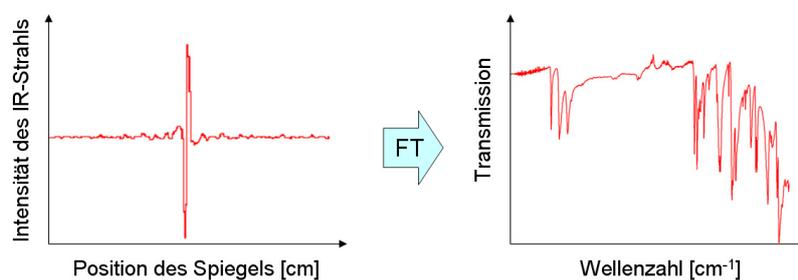


Abb. 2.11: Prinzip der FTIR-Spektroskopie

2.4.3.2 Infrarotspektroskopie zur Untersuchung von Cyclodextrinkomplexen

Die Bildung eines Einschlusskomplexes wirkt sich auf die IR-Aktivität des Gastmoleküls aus. Die Banden der Molekülteile des Gastes, die an der Komplexbildung beteiligt sind, können verschoben oder in ihrer Intensität beeinflusst werden, während das Spektrum des Cyclodextrins weitgehend unverändert bleibt [7,95]. Dieser Effekt beruht auf Einschränkungen bezüglich der Vibration und der Rotation des eingeschlossenen Gastes im Komplex. Es kann also darauf geschlossen werden, welcher Teil eines Gastmoleküls in die Kavität eingelagert wird [96,97]. Natürlich sind hier nur diejenigen Bereiche des Spektrums geeignet, in denen das Cyclodextrin nicht oder nur sehr geringe Absorption zeigt. Dazu zählen zum Beispiel Carbonylgruppen, die ein scharfes Signal mit hoher spezifischer Absorption im Bereich von 2000 bis 1600 cm^{-1} aufweisen und zusätzlich sehr stark auf Veränderungen ihrer direkten Umgebung reagieren [98]. Weiterhin kann die Komplexbildung aromatischer Verbindungen an den out-of-plane-Schwingungen der Wasserstoffatome im Bereich von 1000 bis 600 cm^{-1} nachvollzogen werden [99].

Bei Vorliegen von gebundenem neben freiem Gast erhält man ein Mischspektrum aus beiden. Deshalb eignet sich die IR-Spektroskopie auch dazu, den Komplexbildungserfolg einer Herstellungsmethode, also den Anteil an eingeschlossenem Gast, im festen oder auch im flüssigen Zustand zu überprüfen. Je stärker sich die Banden des Gastmoleküls abschwächen oder verschieben, desto größer ist der eingeschlossene Anteil [98].

2.4.4 Kernspinresonanzspektroskopie

Die Kernspinresonanzspektroskopie hat sich mit ihren vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten und der Weiterentwicklungen der letzten Jahrzehnte zu der wahrscheinlich bedeutendsten Methode zur Untersuchung von Cyclodextrinkomplexen entwickelt. Die Möglichkeit, neben qualitativen und quantitativen Informationen zur Komplexbildung auch Daten zur Struktur des Komplexes in Lösung und im Feststoff zu sammeln, stellt eine unverzichtbare Ergänzung zu den Ergebnissen anderer Untersuchungsverfahren dar [100]. Teilweise wird die NMR-Spektroskopie als die einzige Möglichkeit angesehen, Komplexbildung wirklich nachzuweisen [3].

2.4.4.1 Grundlagen der NMR-Spektroskopie

In der Kernspinresonanzspektroskopie wird das Verhalten von Atomkernen mit Kernspin, meistens ^1H - und ^{13}C -Kernen, im Magnetfeld untersucht. Mittels elektromagnetischer Strahlung werden die Kerne in einen energiereicheren Zustand versetzt (Kernresonanz). Man misst die Energieaufnahme in Abhängigkeit von der Stärke des äußeren Feldes. Diese sogenannte chemische Verschiebung δ , also die Frequenz, bei der Kernresonanz auftritt, hängt von den Bindungszuständen im Molekül ab [93].

Das Ergebnis des einfachsten, eindimensionalen ^1H -NMR-Versuchs ist ein Spektrum, das für jede Gruppe von magnetisch äquivalenten Wasserstoffatomen ein Signal enthält. Mit Hilfe der chemischen Verschiebung lässt sich auf die Art der chemischen Bindung schließen. Das Ausmaß der Verschiebung hängt von Ent- und Abschirmungseffekten auf die einzelnen Atomkerne ab. Die Einheit ppm (= parts per million) wurde gewählt, um das Spektrum von der technischen Beschaffenheit des

Spektrometers unabhängig zu machen. Sie gibt an, um wie viele Millionstel die Feldstärke des äußeren Magnetfelds, ausgehend vom verwendeten Standard-signal, erniedrigt werden muss, um die Resonanz eines anderen Kerns hervorzurufen. Die Aufspaltung in mehrere

symmetrisch verteilte Signale (Spin-Spin-Kopplung) weist auf die Bindungsverhältnisse in direkter Umgebung der Kerne hin. Die Integrationsfläche unter der Kurve dient als Maß für die Anzahl der jeweiligen Kerne im Molekül [92,93,101].

Heute wird fast ausschließlich die Puls-Fourier-Transformations-NMR-Spektroskopie (PFT-NMR) angewendet. Hier wird im Gegensatz zu den älteren Continuous-Wave-Verfahren

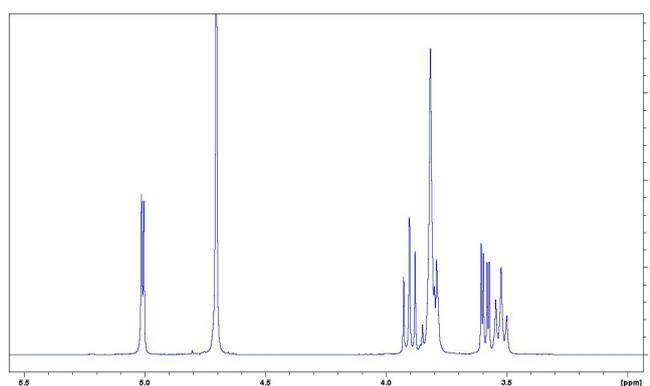


Abb. 2.12: Eindimensionales ^1H -NMR Spektrum von β -Cyclodextrin

nicht mehr eine Frequenz nach der anderen, sondern ein einziger breiter Hochfrequenzimpuls eingestrahlt, der alle vorhandenen Kerne gleichzeitig anregt. Das Abklingen des Induktionssignals (free induction decay = FID) wird nach Beendigung des Impulses aufgezeichnet und kann mittels Fourier-Transformation von einer Zeitdomäne in eine Frequenzdomäne überführt werden [93].

Neben der klassischen eindimensionalen Methode wurde eine Reihe von zweidimensionalen Messexperimenten auf Basis der PFT-NMR entwickelt. Mit ihnen ist es möglich, eine höhere Auflösung zu erreichen und darüber hinaus Informationen zu erhalten, die anders nicht zugänglich wären [93,102]. Zweidimensionale NMR-Experimente stellen ein Abbild der Übertragung von Kohärenzen, also Übergängen zwischen Zuständen, dar. Sie gliedern sich in mehrere Phasen (Abb. 2.13), wobei die Evolutionsphase und die Detektionsphase variabel sind.

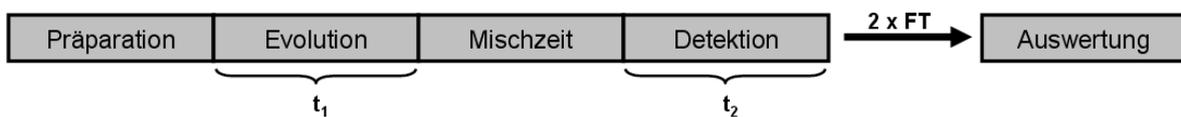


Abb. 2.13: Allgemeine Phaseneinteilung zweidimensionaler NMR-Experimente, nach [103]

In der Präparationsphase werden Kohärenzen durch einen Radiowellenpuls erzeugt. In der anschließenden Evolutionszeit t_1 entwickeln sich diese. Üblicherweise schließt sich daran eine Mischungsphase an, während der Kohärenzen zwischen Kernen übertragen werden können. In der Detektionszeit t_2 findet die Aufzeichnung des Signals analog zu eindimensionalen Versuchen statt [102,103]. Das erhaltene Signal ist somit von den beiden Zeiten t_1 und t_2 abhängig. Die zweidimensionale Datenmatrix besteht aus jeweils einem FID pro Evolutionszeit. Durch zweifache Fourier-Transformation wird ein dreidimensionales Spektrum erhalten, bei dem auf zwei Achsen eine chemische Verschiebung aufgetragen wird. Die gemessenen Signale treten aus der aufgespannten Ebene heraus.

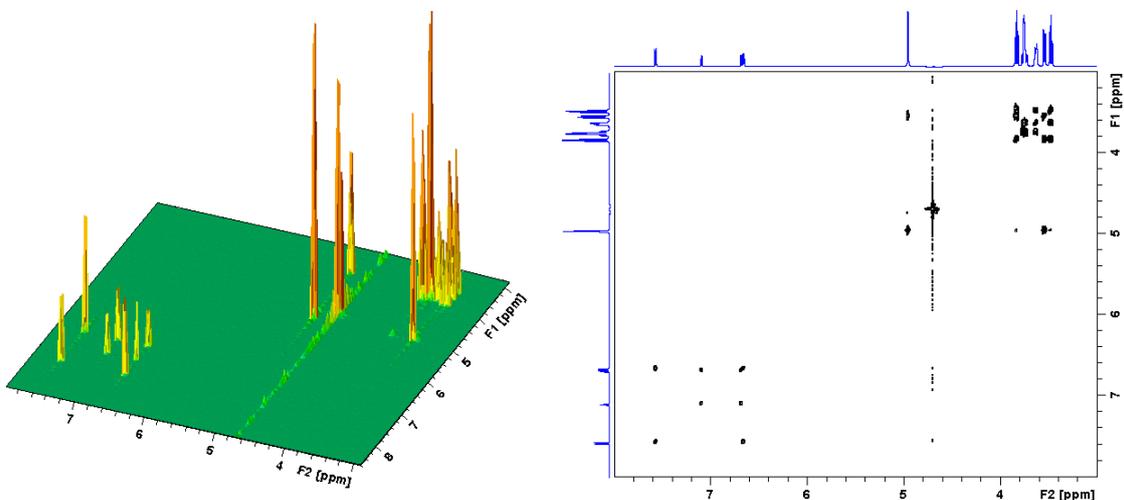


Abb. 2.14: Beispiel eines 2D-NMR-Spektrums in drei- und zweidimensionaler Darstellung (^1H , ^1H -COSY)

Die Diagonale der Ebene liefert mit ihren Peaks dieselbe Information wie das eindimensionale Spektrum. Kreuzsignale außerhalb der Diagonalen zeigen den Austausch von Kohärenzen an. Sie lassen eine Aussage über Kopplungen, Bindungen oder räumliche Abstände der Kerne zu. Höherdimensionale Verfahren, die weitere Perspektiven bieten, sind theoretisch möglich [103].

Es gibt zwei Spin-Spin-Wechselwirkungen, die bei der Übertragung von Kohärenzen genutzt werden können. Die skalare Spin-Spin-Kopplung (J-Kopplung) tritt zwischen Spins auf, die durch wenige Bindungen im Molekül voneinander getrennt sind. Daneben kann bei dipolaren Kopplungen der Nuclear-Overhauser-Enhancement-(NOE)-Effekt zwischen räumlich nahestehenden Kernen ausgenutzt werden. Dieser äußert sich in einer Intensitätsänderung des Signals eines Kerns nach Störung der Population der Spinzustände eines anderen. Da dieser Effekt von der Distanz der Kerne abhängig ist, werden Abstände zwischen einzelnen Atomen bei der Strukturanalyse von Molekülen messbar [103].

2.4.4.2 NMR-Untersuchungen an Cyclodextrinkomplexen

Neben der Bestimmung der Struktur und Molekülgestalt der Cyclodextrine selbst und vor allem ihrer Derivate ist die qualitative und quantitative Analyse der Komplexbildung von besonderem Interesse. Hier bietet sich die NMR-Spektroskopie an, da sie zum einen für solche Wechselwirkungen sensitiv ist und zum anderen, weil die Versuche in dem für die Komplexbildung essentiellen Medium Wasser, aber auch an festen Proben, durchgeführt werden können [5,100,104].

Es ist möglich, durch im Spektrum des Cyclodextrins oder seines Gastes auftretende Verschiebungen einzelner Signale Komplexbildung nachzuweisen [105] und darüber hinaus anhand des Ausmaßes die Assoziationskonstante K und die Stöchiometrie der gebildeten Komplexe zu bestimmen. Diese Shifts (complexation induced chemical shift, CICS [106]) rühren von Veränderungen im Magnetfeld der betroffenen Kerne her, also von Entschirmungs- oder Abschirmungseffekten, die erst im Zuge der Komplexbildung entstehen. Beispielsweise führt der Einschluss einer aromatischen Verbindung in die Kavität des Cyclodextrins in der Regel zu Verschiebungen der Signale der Wasserstoffatome des Aromaten und der ins Innere der Kavität gerichteten Atome H3 und H5 des Cyclodextrins. Da es sich bei dem vorliegenden Gleichgewicht um eine auf der NMR-Zeitskala schnelle Reaktion handelt, werden im Spektrum nicht mehrere diskrete Signale für die jeweiligen Zustände erhalten, sondern ein gewichteter Durchschnitt. Dies ermöglicht unter anderem NMR-Shift-Titrations, wobei hier auf die Literatur verwiesen wird [106]. Daneben kann eine Bestimmung der vorliegenden Komplexstöchiometrie nach der Methode der fortwährenden Variation (continuous variations, Job's Plot) erfolgen. Hierbei werden Lösungen mit

variierendem Stoffmengenverhältnis von Wirt zu Gast, aber konstanter Gesamtmolarität, auf Veränderungen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta$, CICS) untersucht. Die Auftragung des Molenbruchs X gegen $\Delta\delta \cdot X$ führt zu einer Kurve, an deren Maximum die durchschnittliche Zusammensetzung der Komplexe abgelesen werden kann (Abb. 2.15). Je stärker die Wechselwirkungen ausgeprägt sind, desto schärfer tritt das Maximum hervor. Job's Plots können auch mit anderen Messmethoden durchgeführt werden; das Auftreten mehrerer unabhängiger Signale, die für die Auswertung genutzt werden können, spricht jedoch für die Anwendung der NMR-Spektroskopie [5,100,104,107].

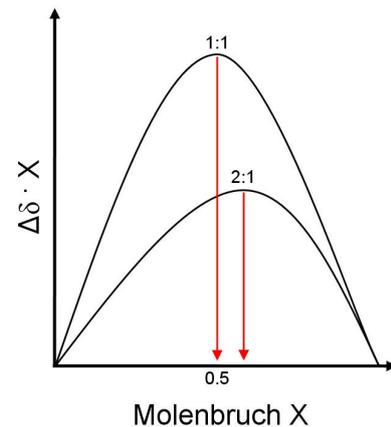


Abb. 2.15: Bestimmung der Stöchiometrie der Komplexe mittels Job's-Plot, nach [55]

Für Aussagen zur Komplexstruktur bietet sich vor allem ROESY (rotating frame overhauser enhancement spectroscopy) [108], ein zweidimensionales NMR-Experiment, an. Hier werden auftretende NOE-Effekte zwischen Wirt und Gast genutzt, um einen Einblick in die Positionierung des Gastes in der Kavität zu gewinnen. Für die gegebenen Molekülgrößen ist diese Methode anderen vorzuziehen, da hier die Signale herkömmlicher NOE-Messungen häufig sehr niedrig ausfallen oder überhaupt nicht detektiert werden können. ROE-Signale sind dagegen stärker und stets positiv.

Die Pulssequenz (P39) dieses Experiments setzt sich aus einem 90° -Puls und einer variablen Evolutionszeit t_1 zusammen. Vor der eigentlichen Detektionsphase wird für eine gewisse Dauer ein Lockfeld (spinlock) angelegt.

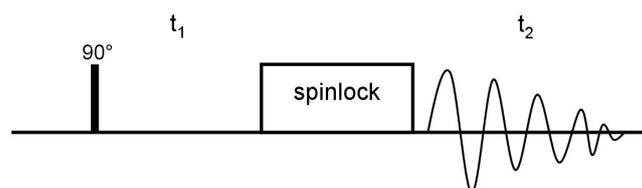


Abb. 2.16: Pulssequenz des ROESY - Experiments, nach [103]

ROESY-Signale treten nur zwischen Kernen auf, deren Distanz 3 \AA nicht übersteigt. Mit der Kenntnis, welche Atome sich den Wasserstoffen des Cyclodextrins auf diese Entfernung annähern, kann unter Umständen die Orientierung und Positionierung des Gastes bestimmt werden [104]. Ergebnisse dieser Technik lassen sich mit Versuchen der Molekulardynamik sehr gut kombinieren [100].

2.4.5 Thermische Analyse

Zur Untersuchung von festen Cyclodextrinkomplexzubereitungen bieten sich thermische Verfahren an, bei denen die Probe mittels Heizvorrichtung einem Temperaturprogramm unterworfen wird, um physikalische oder chemische Eigenschaften als Funktion der Temperatur oder Zeit zu messen. Bei der Differenzthermoanalyse (DTA) wird die Temperaturdifferenz zwischen Probe und einer Referenz bestimmt, während bei der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) die zum Temperaturangleich der Probe nötige Leistung gemessen wird [93]. Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, können in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren bei der Isolierung von festen Cyclodextrinkomplexen im Produkt freie Cyclodextrine und Gastmoleküle neben den gebildeten Komplexen vorliegen. Die Ermittlung des eingeschlossenen Anteils kann anhand des Ausbleibens des Schmelzvorgangs bei den molekular in Cyclodextrinkomplexen verteilten Gastmolekülen erfolgen, wobei die Differenz zwischen zu erwartender und gemessener Schmelzenthalpie als Messgröße dient. Der Vergleich mit einer physikalischen Mischung gleicher Zusammensetzung wird hier zur Referenzierung herangezogen. Voraussetzung ist, dass der Gast sich vor dem Schmelzen nicht thermisch zersetzt und dass sein Schmelzpunkt deutlich unter der Zersetzungstemperatur der Cyclodextrine liegt [3].

Diese Methode wird von den meisten Autoren sehr unkritisch eingesetzt. Der partielle Verlust des Schmelzpeaks kann nämlich auch auf einen Verlust an Kristallinität oder eine schon stattgefundenen Zersetzung während des Herstellungsverfahrens zurückzuführen sein [89]. Es könnte also fälschlicherweise von Komplexbildung ausgegangen werden.

2.4.6 Computerchemische Ansätze

Wie in vielen Bereichen der Chemie kommen auch bei der Cyclodextrinforschung computerchemische Verfahren zum Einsatz. Das sogenannte Molecular Modeling wurde durch die rasante Entwicklung in der Computertechnik und der damit verfügbaren Rechenleistung in großen Schritten vorgebracht. Der Versuch einer modellhaften Wiedergabe der Realität ist zwar heute immer noch auf die experimentelle Prüfung der Ergebnisse im Labor angewiesen; dennoch liefern die erhaltenen Daten Einsicht in Vorgänge und Mechanismen auf molekularer Ebene, die die praktisch erhaltenen Ergebnisse unterstützen oder Erklärungen für beobachtete Phänomene liefern können. Als Teil einer rationalen Wirkstoffentwicklung hat sich die Computerchemie im Bereich der Pharmazie bereits etabliert [109,110,111]. Im folgenden Kapitel soll nach kurzer Darstellung einiger Grundelemente und einem Einblick in die Herangehensweise bei Cyclodextrinen besonderes Augenmerk auf Dockingstrategien am Beispiel des in dieser Arbeit benutzten Programms Autodock [112] gelegt werden.

2.4.6.1 Computerchemische Grundlagen und Methoden

Um virtuelle Molekülstrukturen zu generieren, werden entweder geeignete Editoren oder experimentell erhaltene Koordinaten, meist aus röntgendiffraktometrischen Untersuchungen, eingesetzt. Zur Berechnung der Moleküleigenschaften stehen zwei grundlegende Modelle zur Verfügung, auf deren Basis Methoden entwickelt werden können.

Quantenmechanische (quantum mechanics, QM) Verfahren basieren auf der Lösung der Schrödingergleichung für Atome, was zu Wellenfunktionen führt, die die Verteilung der Elektronen im Molekül angeben. Dadurch lässt sich im Idealfall die räumliche Positionierung aller Kerne und Elektronen im System beschreiben. Die Elektronen werden also explizit behandelt. Bei den sogenannten ab-initio-Methoden ist die komplette Lösung der Gleichungen ohne Näherungen das erklärte Ziel. Da dies jedoch mit erheblichem Rechenaufwand verbunden ist, der gerade bei größeren Molekülen kaum ohne Näherungen auskommt, wurden die sogenannten semi-empirischen Verfahren entwickelt. Das Vorgehen entspricht im Grunde den ab-initio-Methoden; allerdings werden hier Teillösungen besonders aufwendiger Rechnungen oder der Verlauf der Wellenfunktionen abgeschätzt, um die Rechenzeit zu verkürzen. Auf diese Weise können auch größere Moleküle untersucht werden [41,109,113].

Die Molekularmechanik (molecular mechanics, MM) behandelt Atome als Massepunkte, deren Bindungen als Federn definierter Federhärte aufgefasst werden. So werden mit Hilfe der Gesetze der Mechanik Moleküle ohne explizite Berücksichtigung der Elektronen beschrieben. Zur Beschreibung der potentiellen Energie der Moleküle und der elektrostatischen Potentiale (potential energy surface, PES) kommen sogenannte empirische Kraftfelder (empirical forcefield, EFF) zum Einsatz. Ein Kraftfeld ist ein Satz an Konstanten und Parametern für Teilschritte der Berechnung der potentiellen Energie der Atome. Hierzu zählen einerseits die aus den Bindungsverhältnissen resultierenden Beiträge (Bindungslänge, -winkel, -torsion) und andererseits nichtbindende Faktoren wie Van-der-Waals-Kräfte, elektrostatische Kräfte und Wasserstoffbrückenbindungen. Die erhaltene potentielle Energie eines Systems gibt im Grunde die Abweichung der enthaltenen Bindungen vom ihrem hypothetischen Gleichgewichtszustand (Bindungslänge, Bindungswinkel, Torsion) an. Ihr Zahlenwert stellt einen relativen Bezugspunkt zur energetischen Bewertung des Zustands eines Systems dar, der sich aus der Parametrisierung errechnet [41,109,113].

Ausgehend von diesen grundsätzlichen Ansätzen haben sich aus verschiedenen Fragestellungen spezielle Versuchstypen entwickelt. Sie haben alle gemeinsam, dass das Ergebnis sehr stark von der Parametrisierung abhängt. So muss zum Beispiel ein gewähltes Kraftfeld für die vorliegende Art der Moleküle geeignet sein.

Die am häufigsten angewendeten Methoden sind:

- Quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen (quantitative structure activity relationship, QSAR)
Diese schon vor dem Computerzeitalter bekannte Methodik schätzt Moleküleigenschaften anhand von bekannten Daten anderer Moleküle ab. Diese können physikalischer, chemischer oder auch pharmakologischer Natur sein [109].
- Moleküloberflächenbetrachtung (molecular surfaces)
Oberflächendarstellungen liefern Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen Molekülen und auf intrinsische Eigenschaften des Moleküls. Die bekanntesten Oberflächen sind die molekularen elektrostatischen Potentiale (molecular electrostatic potential, MEP), die Van-der-Waals-Oberfläche (vdWSA) oder die Connolly-Oberfläche (solvent excluded surface) [109].
- Konformationssuche (conformational analysis)
Die Erstellung weiterer Energieminima für eine gegebene Struktur kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Eine systematische Konformationssuche verändert alle im Molekül vorhandenen Torsionswinkel systematisch und bewertet das Ergebnis. Neben dieser zeitaufwendigen Variante sind verschiedene rationellere Varianten möglich. Monte Carlo Simulationen arbeiten beispielsweise mit zufällig generierten Konformeren [109].
- Molekulardynamik (molecular dynamics, MD)
Bei dieser Art der Simulation wird die Bewegung von Atomen durch die Newton'schen Bewegungsgesetze beschrieben. Die auf ein Atom wirkenden Kräfte werden üblicherweise mit Hilfe eines empirischen Kraftfelds bestimmt, da quantenchemische Verfahren sehr hohe Rechenleistung erfordern. Durch die kinetische Energie können Druck und Temperatur bestimmt werden. Das Ergebnis ist eine Aufnahme von diskreten Zuständen des Systems (trajectory) [113]. Deren Aussagekraft hängt von vielen Faktoren, wie dem gewählten Modell, dem verwendeten Kraftfeld, der Simulationszeit und der eingesetzten Software ab [114].
- Dockingstrategien (s. Kap. 2.4.6.3)
Mittels Dockingversuchen wird untersucht, wie die Wechselwirkungen zwischen Molekülen von ihrer räumlichen Positionierung zueinander abhängen. Meist steht der Bindungsmodus eines Liganden an seinen Rezeptor im Fokus. Nach bestimmten Algorithmen wird eine plausible Positionierung der Moleküle zueinander erstellt und mittels einer Scoring-Funktion energetisch beurteilt. Routinemäßig werden Dockingstudien zur Wirkstoffsuche für bestimmte Targets, meist Proteine, eingesetzt [115].

2.4.6.2 Einsatzmöglichkeiten zur Untersuchung von Cyclodextrinen und ihren Komplexen

Generell kann man sagen, dass Cyclodextrine für den Computerchemiker eine Herausforderung darstellen. Aufgrund ihrer relativ hohen Molekülmasse und den vielen möglichen Torsionen stoßen viele Methoden an ihre Grenzen. Erschwerend kommt hinzu, dass das Hauptinteresse meist nicht am isolierten Molekül, sondern an den Wechselwirkungen mit anderen Molekülen im umgebenden Medium liegt.

Quantenmechanische Berechnungen sind aus mehreren Gründen kaum geeignet. Zum einen können nichtbindende Wechselwirkungen nicht ausreichend beschrieben werden. Zum anderen wird hier nur der enthalpische Beitrag berücksichtigt, während der entropische vernachlässigt wird. Dies ist jedoch gerade im Hinblick auf die Flexibilität des Cyclodextrins und die Möglichkeit des Auftretens eines ‚induced-fit‘ (vgl. Kap. 2.2.4, 2.3.4) nicht sinnvoll. Zudem ist die Berücksichtigung des Reaktionsmediums Wasser problematisch [5,116].

Aus diesen Gründen werden hauptsächlich Methoden der Molekularmechanik angewendet. Hier stellt sich die Frage nach der Wahl eines passenden Kraftfelds. Nach Literaturangaben hat sich keines der bekannten Kraftfelder für die Untersuchung von Cyclodextrinen durchgesetzt [41,117]. Der Vergleich verschiedener Kraftfelder im Hinblick auf ihren Einsatz für Kohlenhydrate führte nicht zu einem Favoriten [118]. Deshalb werden oft bestehende Kraftfelder, die zumindest von ihrer Anlage her geeignet scheinen, unverändert als Kompromiss herangezogen. Darüber hinaus gibt es Ansätze, die Parameter bestehender Kraftfelder an die Anforderungen der Cyclodextrine anzupassen [119]. Doch auch hier wird oft mit starken Vereinfachungen der Cyclodextrineigenschaften gearbeitet, um das System fassbar zu halten. So wird häufig die Flexibilität zumindest großer Molekülteile des Cyclodextrins vernachlässigt [5]. Die meisten Untersuchungen lassen sich anhand der Fragestellung in zwei Kategorien einteilen.

Zum einen sind die strukturellen und dynamischen Eigenschaften der Cyclodextrine und ihrer Derivate selbst von Interesse. Viele Publikationen beschäftigen sich mit der Eignung verschiedener Methoden. In der Molekularmechanik ist zum Beispiel der Vergleich von verschiedenen Kraftfeldern nötig [5]. Mit der gewählten Methode kann dann die Charakterisierung der Cyclodextrinstrukturen mit ihren fundamentalen Eigenschaften wie MEP oder Lipophilie, erfolgen [33,120,121]. Ausgehend davon wird häufig der Vergleich zwischen den einzelnen Homologen [33,122] und anderen Oligosacchariden [120] angestellt. Die Einbeziehung des Lösungsmittels Wasser schließt sich daran an [123]. Besonderer Fokus liegt zudem auf den Konsequenzen einer chemischen Modifizierung des Ausgangsmoleküls im Hinblick auf die gezielte Entwicklung von speziellen Derivaten [124,125]. Daneben wurden die dynamischen Aspekte der Cyclodextrinstruktur, vor allem ihre Flexibilität, durch computerchemische Untersuchungen näher beleuchtet [126,127,128].

Mit Hilfe der Molekulardynamik wurden mögliche Übergänge zwischen den energetischen Minima gesucht und Methoden zur Konformationssuche entwickelt. In Simulationen bei deutlich erhöhten Temperaturen, sogenannten ‚quenched dynamics‘ [41] wurde die Ausbeute an weiteren Konformeren durch die Überwindung weiterer Energiebarrieren deutlich erhöht [129,130].

Zum anderen sind natürlich die Wechselwirkungen der Cyclodextrine mit ihren Gästen aus verschiedenen Gründen von Interesse [41]:

- Energetische und strukturelle Aspekte der Komplexbildung
Die Frage, welche thermodynamischen Beiträge in Abhängigkeit von Gast und Wirt zur Komplexbildung vorliegen, wird hier auf verschiedene Weise angegangen. Das gewählte Modell oder Kraftfeld haben hier natürlich erhebliche Auswirkungen auf das Ergebnis. Neben QSAR-Analysen [131], Docking-Strategien [132], Oberflächenbetrachtungen [133] und Molekulardynamik Simulationen [134] wird oft der Transit des Gastmoleküls durch die Kavität des Cyclodextrins energetisch verfolgt. Das einzuschließende Molekül wird schrittweise entlang einer senkrecht in der Kavität stehenden Achse von einer Seite des Wirtes zur anderen bewegt. Die Auftragung der aufgezeichneten Energie, die mit Hilfe eines empirischen Kraftfelds berechnet wird, kann Hinweise auf das Zustandekommen des Komplexes liefern [135]. Bei der Interpretation solcher Ergebnisse muss genau differenziert werden, ob wirklich echte thermodynamische Daten oder modellinterne Größen wie die potentielle Energie der Molekularmechanik erhalten werden.
- Strategien der molecular recognition (vgl. Kap. 2.3.5.4)
Um einen möglichst guten Einschluss in Cyclodextrine zu gewährleisten, ist es sinnvoll, ein optimiertes Cyclodextrinderivat einzusetzen. Mit Hilfe computerchemischer Methoden ist es möglich, vorab zu bestimmen, welche Eigenschaften oder welches Substitutionsmuster das Derivat aufweisen muss. Ein Beispiel für ein solches ‚inverse virtual screening‘ stellt zum Beispiel die Entwicklung eines passenden Wirtsmoleküls für Camptothecin dar [136].
- Unterstützung von experimentell erhaltenen Daten
Mithilfe der Computerchemie lassen sich aus der strukturellen und energetischen Betrachtungen Deutungen von praktischen Befunden ableiten. Besonders bietet sich dies bei Strukturanalysen wie Röntgendiffraktometrie oder NMR-Untersuchungen an [100]. In der Literatur sind sehr viele Beispiele zu finden, bei denen so die Datenlage zu dem jeweiligen Gast komplettiert wurde [137,138,139].

Die absichtlich sehr knapp gehaltene Zusammenfassung zeigt, wie vielfältig die Herangehensweise im Bereich der Computerchemie zur Charakterisierung von

Cyclodextrinkomplexen sein kann. Eine komplette Darstellung aller Aspekte ist nicht möglich. Hierfür wird auf die Literatur verwiesen [41,117]. Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass die Auswahl der Methoden und die Parametrisierung des Systems immer in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden muss. Die experimentelle Bestätigung der Ergebnisse bleibt trotz der steten Weiterentwicklung der computerchemischen Verfahren unentbehrlich [5].

2.4.6.3 Dockingstrategien am Beispiel des verwendeten Programms Autodock 3.05

Der Begriff Docking beschreibt eine Methode der Computerchemie, deren Ziel die Vorhersage der Positionierung eines Moleküls relativ zu einem anderen unter Ausbildung einer stabilen, nichtkovalenten Bindung ist [115].

Zur Methode gehört ein Suchalgorithmus, der das Vorgehen bei der Platzierung des Liganden und das erlaubte Maß an Flexibilität festlegt. Die anschließende Bewertung der in Frage kommenden Liganden (virtual screening) findet nach programmabhängigen Parametern (scoring function) statt [115]. Übliche Dockingprogramme erlauben meist nur Konformationsänderungen des Liganden. Gerade bei so flexiblen Rezeptormolekülen wie Cyclodextrinen bietet es sich allerdings an, auch hier Konformationsänderungen im Zuge der Komplexbildung zuzulassen [140].

Das in dieser Arbeit verwendete Programm Autodock 3.05 [112] arbeitet mit einem Gitter, das anhand des starr gehaltenen Rezeptormoleküls erstellt wird. An jedem Gitterpunkt werden die Affinität bezüglich aller gegebenen Atomtypen und das elektrostatische Potential bestimmt. Die Platzierung des Liganden, dessen Torsionen einzeln unterbunden werden können, ist nach verschiedenen Methoden durchführbar. Die einzelnen Positionierungen werden mit Hilfe einer empirischen Funktion für die freie Bindungsenergie in Lösung (free energy of binding, $\Delta G_{\text{binding, solution}}$) bewertet. Sie berechnet sich nach dem Hess'schen Satz aus Ersatzprozessen, nämlich der Bindung von Rezeptor und Ligand im Vakuum $\Delta G_{\text{binding, vacuo}}$, der Solvation des Komplexes $\Delta G_{\text{solvation (EI)}}$ und den Solvationen der Einzelmoleküle $\Delta G_{\text{solvation (E+I)}}$ [141]:

$$\Delta G_{\text{binding, solution}} = \Delta G_{\text{binding, vacuo}} + \Delta G_{\text{solvation (EI)}} - \Delta G_{\text{solvation (E+I)}} \quad \text{Gl. 2.16}$$

Nach diesem Vorgehen werden im Zuge einer Dockingstudie eine vorgegebene Anzahl an Läufen (docking runs) durchgeführt. Als Ergebnis erhält man die statistische Auswertung der Läufe als Histogramm. Obwohl diese Methode eigentlich für Protein-Ligand-Wechselwirkungen ausgelegt ist, sind auch Anwendungen auf Cyclodextrine zu finden. Hier findet allerdings meist eine anschließende energetische Neubewertung (rescoring) statt.

2.5 Cyclodextrinkomplexe von Sulfonamiden

In der Literatur finden sich zu Sulfonamiden, die in dieser Arbeit als Modellsubstanzen gewählt wurden, genauso wie zu fast allen bekannten Arzneistoffen Veröffentlichungen zur Komplexbildung mit Cyclodextrinen. Die folgende Zusammenstellung soll einen Überblick über schon bekannte Aspekte liefern, daneben aber auch die Aktualität der Datenlage und Kritikpunkte aufzeigen. Der Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit findet in Kapitel 5 statt.

Dass Sulfonamide mit Cyclodextrinen Wechselwirkungen eingehen, die die Löslichkeit der Gäste erhöhen, ist schon seit den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt. Auch wurden erste thermodynamische Untersuchungen hierzu ausgeführt [142].

Uekama et al. publizierten später spektroskopische Daten zu Absorptionsphänomenen und zum Verlauf der Löslichkeitsisothermen für Komplexe aus β -Cyclodextrin und einigen Sulfonamiden, darunter Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfafurazol, Sulfanilamid und Sulfathiazol [143]. Für den letzteren Gast wurde eine Stöchiometrie von 1:1 bestimmt, was auf die ganze Gruppe übertragen wurde. Davon ausgehend konnten thermodynamische Größen zur Komplexbildung berechnet werden. Diese Annahme ohne weitere Bestimmung der Komplexstöchiometrie erscheint gewagt, da die Sulfonamide Substituenten mit stark variierender Molekülgröße tragen.

Hardee et al. bestimmten per Mikrokalorimetrie die thermodynamischen Größen für die Komplexbildung von β -Cyclodextrin und einer Reihe verschiedener Wirkstoffe, unter anderem Sulfathiazol [151]. Aus dem Vergleich der entropischen Beiträge wurde gefolgert, dass Gäste unverzweigter Molekülstruktur leichter in die Kavität eindringen können als größere mit Seitenketten.

Ahmed et al. lieferten eine Methode, zur Auftrennung von Sulfonamiden mit Hilfe einer β -Cyclodextrin-haltigen stationären Phase per HPLC [145]. Sie beruht auf verschiedenen starken Wechselwirkungen mit dem Wirtsmolekül.

Dani de Namor et al. untersuchten den Einfluss der Komplexbildung mit β -Cyclodextrin auf den Übergang einiger Sulfonamide von Wasser in Chloroform [146]. Thermodynamische Daten zur Komplexbildung wurden zuvor mittels Titrationsmikrokalorimetrie bestimmt.

Caira et al. veröffentlichten die Röntgenkristallstruktur eines β -Cyclodextrin/Sulfathiazol-Komplexes [147]. Die 1:1-Komplexe bilden Schichten aus, die über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden sind. Der Benzolring des Gastes steht fast senkrecht in der Kavität, während der Thiazolring im Raum zwischen den Schichten positioniert ist (s. Abb. 5.3).

Szafran et al. untersuchten gefriergetrocknete Komplexe von β -Cyclodextrin mit Sulfaguanidin und Sulfathiazol neben einigen anderen Gästen mittels Infrarot- und $^1\text{H-NMR}$ -

Spektroskopie [95]. Veränderungen in den Spektren wurden als Beweis für Komplexbildung gewertet. Eine Interpretation über diese Feststellung hinaus fand nicht statt.

Sourbaji et al. charakterisierten das mikroskopische Aussehen, thermische Eigenschaften und das Auflösungsverhalten fester β -Cyclodextrin/Sulfadimidin-Komplexe, die als Paste (vgl. Kapitel 2.4.1) hergestellt wurden, im Vergleich zu physikalischen Mischungen [148]. In dieser Publikation wurde allerdings weder auf die Wechselwirkungen an sich eingegangen, noch wurden die Ergebnisse weiter interpretiert. Auch die thermische Zersetzung des Sulfonamids wurde nicht berücksichtigt.

Granero et al. versuchten in Löslichkeitsstudien den Einfluss des pH-Wertes und der Konzentration an Triethanolamin auf die Komplexbildung von Sulfafurazol mit Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin zu ermitteln [149]. Die reine Betrachtung der Assoziationskonstante bei der Bewertung der Wechselwirkungen erscheint hier allerdings nicht ausreichend (vgl. Kapitel 5.1.2). Feste, gefriergetrocknete Komplexe wurden zusätzlich mittels thermischer Verfahren und Infrarotspektroskopie untersucht, doch auch in dieser Veröffentlichung wurde der Thermolabilität des Gastmoleküls keine Rechnung getragen.

Mura et al. führten für Sulfadiazin, Sulfamethoxazol und zusätzlich Trimethoprim Löslichkeitsstudien mit den drei natürlichen und methylierten Cyclodextrinen bei verschiedenen Temperaturen durch, um thermodynamische Größen zu erhalten [150]. Weiter wurden hier im Handmörser verriebene Mischungen mit physikalischen Mischungen aus Wirt- und Gastkomponente mittels dynamischer Differenzkalorimetrie und Pulverröntgendiffraktometrie verglichen. Das hier gewählte Komplexierungsverfahren erscheint nicht geeignet, um quantitativ Einschlusskomplexe zu erhalten (vgl. Kapitel 2.4.1). Eine strukturierte Auswertung der röntgendiffraktometrischen Ergebnisse fand nicht statt.

Mora Diez et al. führten fluorimetrische Messungen an Komplexen von β -Cyclodextrin mit Sulfaguanidin und Sulfamethoxazol durch [151]. Eine Stöchiometrie von 1:1 und Assoziationskonstanten von 361 bzw. 414 (mol/l)⁻¹ wurden ermittelt. Eine theoretische Struktur der Komplexe wurde quantenmechanisch (AM 1) konstruiert.

De Araújo et al. bedienten sich ebenfalls der Quantenmechanik (PM 6, RM1), um plausible Strukturen für Komplexe von Sulfadiazin mit Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin im Vakuum und in Lösung zu erstellen [137]. Besonderes Augenmerk wurde hier auf die Orientierung der einzelnen Molekülteile des Gastes und die sich daraus ergebenden energetischen Differenzen gelegt. Zusätzlich zu Löslichkeitsstudien wurden ROESY-Spektren aufgenommen. Nach der Suspensionsmethode (s. Kap. 2.4.1) hergestellte, feste Komplexe wurden mit thermischen Verfahren und Röntgendiffraktometrie untersucht.

Zoppi et al. bestimmten für Sulfadiazin, Sulfadimidin und Sulfamerazin die Assoziationskonstanten mit β -Cyclodextrin in Löslichkeitsstudien und ¹H-NMR-Messungen [152]. Hierbei

wurde allerdings keine Bestimmung der Komplexstöchiometrie durchgeführt. Weiterhin ist fraglich, ob bei der spektroskopischen Gehaltsbestimmung die mögliche Veränderung der spezifischen Absorption durch Komplexbildung berücksichtigt wurde. Ergänzend wurden in Dockingversuchen Komplexstrukturen erstellt und durch Molekulardynamikstudien verfeinert. Hierbei wurde allerdings das jeweilige Gastmolekül ohne jegliche Möglichkeit der Torsion behandelt, was bei Sulfonamiden nicht als sinnvoll erscheint.

Prabhu et al. untersuchten mit spektroskopischen Verfahren (UV-Vis, Fluorimetrie, FTIR, $^1\text{H-NMR}$) die Komplexbildung von Sulfafurazol, Sulfamethoxazol, Sulfanilamid und Sulfathiazol mit β -Cyclodextrin in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen pH-Werten [97]. Zur Herstellung fester Komplexe wurde die Methode der Kopräzipitation (vgl. Kapitel 2.4.1) gewählt. Die festen Komplexe wurden mittels Elektronenmikroskopie, $^1\text{H-NMR}$ - und Infrarotspektroskopie charakterisiert. Eine 1:1-Stöchiometrie, bei der der Heterozyklus innerhalb und der Benzolring außerhalb der Kavität liegen, wurde bestimmt.

Die Literatur zu Cyclodextrin-Sulfonamid-Komplexen ist ein klassisches Beispiel für die Heterogenität der Datenlage in der gesamten Cyclodextrinforschung. Viele Veröffentlichungen beschäftigen sich mit einzelnen Gastmolekülen, ohne eine ganze Stoffgruppe systematisch abzuarbeiten und damit allgemeine Folgerungen zu ziehen. Die angewandten Methoden variieren aufgrund unterschiedlichen Alters und Herkunft der Publikationen [4].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wechselwirkungen zwischen Sulfonamiden und Cyclodextrinen relativ schwach, aber von Bedeutung sind. Meist wird experimentell eine 1:1-Stöchiometrie bestimmt. Aus den Kristallstrukturen, NMR-Studien und sonstigen Untersuchungen zur Komplexstruktur kann ein gemeinsamer Bindungsmodus nicht abgeleitet werden. Ein Vergleich des Einflusses des Substituenten an der Sulfonamidgruppe findet nicht statt, obwohl die teilweise sehr großen Reste wahrscheinlich eine erhebliche Rolle bei der Ausbildung der Wechselwirkungen zum Cyclodextrin spielen.

3 Arbeitshypothese

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine möglichst genaue Charakterisierung der Wechselwirkungen von Cyclodextrinen mit typischen Wirkstoffmolekülen zu erarbeiten. Die potentiellen Gäste sollten eine homologe Reihe darstellen, um den Einfluss sich gering ändernder Moleküleigenschaften auf eine mögliche Komplexbildung erfassen zu können. Im Mittelpunkt sollten hierbei strukturelle und energetische Merkmale des Prozesses unter praktischen Gesichtspunkten hinsichtlich des Einsatzes von Cyclodextrinen als Hilfsstoff in der Arzneimittelformulierung stehen.

Die Modellsubstanzen für diese Arbeit wurden aufgrund mehrerer Argumente aus den Sulfonamidarzneistoffen ausgewählt: Bei Sulfonamiden handelt es sich um typische Wirkstoffe niederen Molekulargewichts, deren Molekülgröße sie für eine Komplexbildung mit Cyclodextrinen prädestiniert. Sie bilden ausgehend vom Sulfanilamid eine homogene Gruppe, deren Vertreter sich nur in der Substitution an der Sulfonamidgruppe unterscheiden. Damit weisen sie ähnliche Ausmaße und chemische Reaktivitäten auf. Bei der Versuchsplanung ist von Vorteil, dass die physikalisch-chemischen und analytischen Eigenschaften dieser seit langem bekannten Verbindungsklasse in der Literatur gut dokumentiert sind. Sulfonamide sind relativ ungiftig und stehen in großen Mengen zur Verfügung. Die Literatur zu Wechselwirkungen mit Cyclodextrinen beschränkt sich auf einige wenige, meist ältere Publikationen, oft nur zu einem einzigen Vertreter (s. Kap. 2.5).

Die Auswahl der Modellsubstanzen orientierte sich weitestgehend an den im aktuellen Europäischen Arzneibuch monographierten Substanzen. Es wurden neun Kandidaten ausgewählt, um im Vergleich zu anderen Publikationen deutlich weiter gefasste Aussagen treffen zu können. Auf Seiten der Wirtsmoleküle sollten sich die Versuche auf die natürlichen Cyclodextrine beschränken, da die unmodifizierten Cyclodextrine definierte Systeme ohne Abhängigkeit von Substitutionsgrad oder Herstellungsverfahren darstellen.

Die Auswahl der Methoden sollte sich zunächst an Literaturstellen zu anderen Gastmolekülen orientieren, im Verlauf der Arbeit jedoch auf das vorliegende System abgestimmt werden. Erklärtes Ziel war es, die Methodik der Molekularmechanik anzuwenden, um Einblick in das Geschehen der Komplexbildung zu erhalten, und mit Hilfe der Kernspinresonanzspektroskopie Hinweise auf die Struktur der gebildeten Komplexe zu erlangen.

Letztendlich stellte sich die Frage, ob es anhand der erhaltenen Ergebnisse mit den gewählten Modellsubstanzen möglich wäre, allgemeine Rückschlüsse auf einen rationellen Einsatz von Cyclodextrinen als Hilfsstoff in Arzneimitteln ziehen zu können, bei dem die Entwicklung der Arzneiform im Grunde unabhängig vom tatsächlich enthaltenen Wirkstoff

erfolgen könne. Eine solche Herangehensweise könnte das Auftreten von Inkompatibilitäten zwischen einzelnen Rezepturbestandteilen und dem Wirkstoff, die in festen Arzneiformen teilweise erst nach Jahren in Langzeituntersuchungen sichtbar werden, verhindern. Voraussetzung hierfür wäre allerdings, dass die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast klar definierbar und vorhersagbar wären und mit einem geeigneten Herstellungsverfahren ein kompletter Einschluss des Arzneistoffs in das Cyclodextrin unter absoluter Ausschaltung seines Reaktionspotentials erfolgen würde.

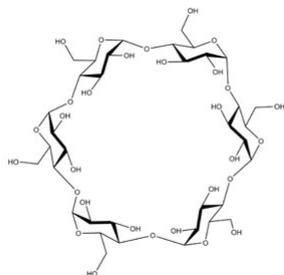
4 Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Cyclodextrine

Die natürlichen Cyclodextrine wurden von der Wacker Chemie AG, München bezogen. Als einziger Anbieter aller drei natürlichen Cyclodextrine bietet Wacker diese in den Qualitäten Standard, Food und Pharma an. Für die Experimente wurde die ‚Pharma-Qualität‘ gewählt, da es sich hierbei um das Produkt mit den höchsten Anforderungen an Reinheit handelt [153]. Die Chargenbezeichnungen der verwendeten Cyclodextrine sind im Anhang 8.1.1 hinterlegt.

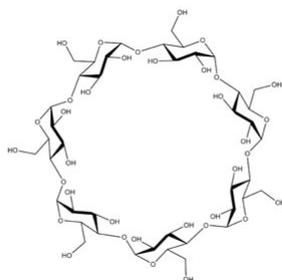
4.1.1.1 Cavamax[®] W6 Pharma (α -Cyclodextrin) [9,13]



CAS-Nummer :	10016-20-3
Summenformel :	$C_{36}H_{60}O_{30}$
Molare Masse :	973 g/mol
Löslichkeit in Wasser bei 25 °C :	145 g/l
Spezifische optische Drehung α_D^{20} (H ₂ O):	147-152
Wassergehalt:	max. 10 %

Abb. 4.1: Strukturformel von α -Cyclodextrin [9]

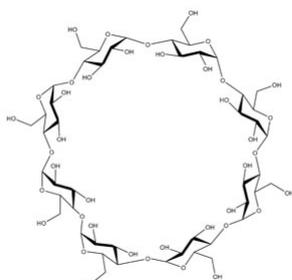
4.1.1.2 Cavamax[®] W7 Pharma (β -Cyclodextrin) [10,13]



CAS-Nummer :	7585-39-9
Summenformel :	$C_{42}H_{70}O_{35}$
Molare Masse :	1135 g/mol
Löslichkeit in Wasser bei 25 °C :	18,5 g/l
Spezifische optische Drehung α_D^{20} (H ₂ O):	160-164
Wassergehalt:	max. 14 %

Abb. 4.2: Strukturformel von β -Cyclodextrin [10]

4.1.1.3 Cavamax[®] W8 Pharma (γ -Cyclodextrin) [11]



CAS-Nummer :	17465-86-0
Summenformel :	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Molare Masse :	1297 g/mol
Löslichkeit in Wasser bei 25 °C :	232 g/l
Spezifische optische Drehung α_D^{20} (H ₂ O):	174-180
Wassergehalt:	max. 11 %

Abb. 4.3: Strukturformel von γ -Cyclodextrin [11]

4.1.2 Sulfonamidarzneistoffe

Die verwendeten Substanzen wurden von der Sigma Aldrich Chemie GmbH bzw. über TCI Europe N.V. bezogen. Die Chargenbezeichnungen sind im Anhang 8.1.2 hinterlegt.

4.1.2.1 Die Arzneistoffgruppe der Sulfonamide

Als Modellsubstanzen wurden Sulfonamide gewählt, eine Arzneistoffgruppe, die sich einerseits durch die gemeinsame Grundstruktur des Sulfanilamids, andererseits durch eine Vielfalt an verfügbaren Wirkstoffen auszeichnet.

Die gewählten Vertreter gehören zu den antibakteriell wirkenden Derivaten, die zahlenmäßig die Gruppe der Sulfonamidwirkstoffe dominieren. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese, wo sie als kompetitive Antagonisten der p-Aminobenzoessäure an der 7,8-Dihydropteroat-Synthase agieren. Da der menschliche Körper kein entsprechendes Target bietet, kommt eine selektive Schädigung der Bakterien zustande. Sulfonamide werden allerdings aufgrund von fortschreitender Resistenzentwicklung und nicht unerheblichen Nebenwirkungen nur noch eingeschränkt, als Monosubstanz praktisch überhaupt nicht mehr, eingesetzt. Fixe Kombinationen von Sulfonamiden mit einer Halbwertszeit von etwa zehn Stunden mit Trimethoprim, einem Hemmstoff der Dihydrofolat-Reduktase, also einem weiteren Schritt in der bakteriellen Folsäuresynthese, werden vor allem bei Harnwegsinfektionen, Polynephritis und Pneumocystis-carinii-Pneumonie angewendet. Weiterhin sind Sulfonamide gegen einige Protozoen, wie Toxoplasmen oder Plasmodien, wirksam und werden vereinzelt zur Malariaphylaxe oder -therapie genutzt. Andere Sulfonamidderivate werden als orale Antidiabetika, Diuretika und Basistherapeutika verwendet [154,155].

4.1.2.2 Gemeinsame chemische Eigenschaften

Die als Chemotherapeutika verwendeten, aromatischen Sulfonamide leiten sich vom 4-Aminobenzolsulfonsäureamid ab. Die aromatische Aminogruppe in para-Stellung zur Sulfonsäuregruppe kann gelegentlich auch acetyliert sein.

Sulfonamide sind amphotere Verbindungen. Die Moleküle können deshalb als Kationen, Anionen oder ungeladen vorliegen. Die Anilinstruktur weist schwach basische Eigenschaften auf, was mit starken Säuren zur Salzbildung führt. Der induktive Effekt der SO₂-Gruppe ist der Grund für die NH-Acidität des Sulfonsäureamids. Das gleichzeitige Vorliegen saurer und basischer Gruppen bedingt in Lösung ein vom pH-Wert abhängiges Gleichgewicht der verschiedenen Protonierungszustände des jeweiligen Moleküls [155].

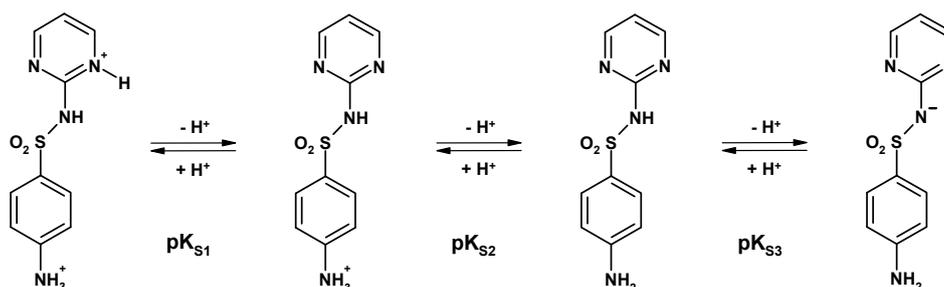


Abb. 4.4: Gleichgewicht der Protonierungszustände am Beispiel des Sulfadiazins, nach [156]

Abbildung 4.4 zeigt mögliche Zustände eines aromatischen Sulfonamids am Beispiel des Sulfadiazins. Durch ihre gemeinsamen, amphoteren Eigenschaften können alle Modellsubstanzen dieser Arbeit ungeladen, einfach protoniert an der aromatischen Aminogruppe oder einfach deprotoniert an der Sulfonamidgruppe vorliegen. Für eine zweite Protonierung ist ein Substituent mit einer weiteren basischen Funktionalität im Substituenten an der Sulfonamidgruppe Bedingung.

Sulfonamide sind in Wasser generell schlecht bis sehr schlecht, in polaren organischen Lösungsmitteln hingegen gut und in lipophilen Lösungsmitteln wenig bis schlecht löslich [155]. Die Löslichkeit in Alkalilaugen hängt stark vom Substituenten an der Sulfonamidgruppe ab. Ist das Stickstoffatom sekundär substituiert, erfolgt mit Alkalilaugen Salzbildung; liegt eine tertiäre Substitution vor, ist keine Löslichkeit gegeben. Hinsichtlich der NH-Acidität ist eine breite Streuung an pK_{S3} -Werten zu verzeichnen, wobei das unsubstituierte Sulfanilamid die geringste Acidität aufweist [155]. Der Substituent an der Amidgruppe bestimmt daneben wesentlich die renale Eliminationsgeschwindigkeit und damit auch die Halbwertszeit [154]. Aufgrund des induktiven Effekts der SO_2 -Gruppe ist die aromatische Aminogruppe nur schwach basisch. Die pK_{S2} -Werte variieren zwischen den einzelnen Derivaten nur gering [155]. Eine Einführung von Substituenten an dieser Aminogruppe führt zum Wirkungsverlust [154].

Sulfonamide sind generell recht stabile Verbindungen. Unter dem Einfluss von Säuren kann eine Spaltung der S-N-Bindung, seltener die Spaltung der N-C-Bindung an der Sulfonamidgruppe erfolgen [155].

4.1.2.3 Sulfadiazin (SDZ)

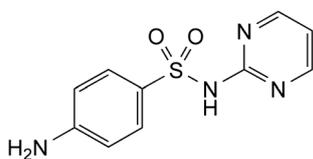


Abb. 4.5: Strukturformel von Sulfadiazin [13]

CAS-Nummer :	68-35-9
Summenformel :	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$
Molare Masse :	250,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	255 °C (Zersetzung) [13]
pK_S – Werte :	$pK_{S2} = 2,0 - 2,21$, $pK_{S3} = 6,3 - 6,5$ [156]; $pK_{S3} = 6,5$ [157]
Wasserlöslichkeit :	praktisch unlöslich [13]

4.1.2.4 Sulfadimidin (SDD)

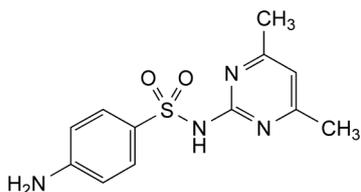


Abb. 4.6: Strukturformel von Sulfadimidin [13]

CAS-Nummer :	57-68-1
Synonyme :	Sulfamethazin
Summenformel :	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S
Molare Masse :	278,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	197 °C (Zersetzung)[13]
pK _S – Werte :	pK _{S1} < 0, pK _{S2} = 2,36, pK _{S3} = 7,38 [156]; pK _{S2} = 2,65, pK _{S3} = 7,4 [157]
Wasserlöslichkeit :	sehr schwer löslich [13]

4.1.2.5 Sulfafurazol (SFZ)

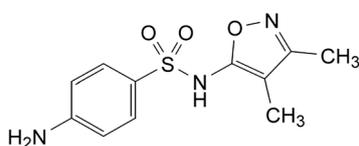


Abb. 4.7: Strukturformel von Sulfafurazol [13]

CAS-Nummer :	127-69-5
Synonyme :	Sulfisoxazol
Summenformel :	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
Molare Masse :	267,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	197 °C (Zersetzung) [13]
pK _S – Werte :	pK _{S2} = 1,55, pK _{S3} = 5,00 - 5,10 [156]; pK _{S3} = 4,9 [157]
Wasserlöslichkeit :	praktisch unlöslich [13]

4.1.2.6 Sulfaguanidin (SGD)

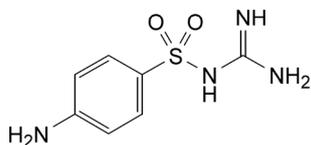


Abb. 4.8: Strukturformel von Sulfaguanidin [13]

CAS-Nummer :	56-67-0
Summenformel :	C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₂ S
Molare Masse :	214,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	189 – 193 °C [13]
pK _S – Werte :	pK _{S2} = 2,75 [155]; pK _{S3} = 9,9, 11,3 - 12,1 [156]
Wasserlöslichkeit :	sehr schwer löslich [13]

Sulfaguanidin stellt eine Ausnahme in der chemischen Reaktivität dar. Als einzige Modellsubstanz bildet es in wässriger Lösung keine Salze mit Laugen. Die Guanidinstruktur reagiert dagegen basisch [155].

4.1.2.7 Sulfamerazin (SMR)

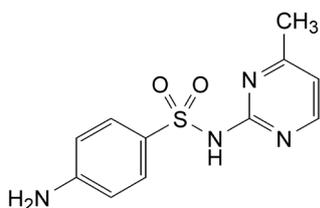


Abb. 4.9: Strukturformel von Sulfamerazin [13]

CAS-Nummer :	127-79-7
Summenformel :	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
Molare Masse :	264,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	235 °C (Zersetzung) [13]
pK _S – Werte :	pK _{S2} = 2,25, pK _{S3} = 7,0 [156]; pK _{S3} = 7,1 [157]
Wasserlöslichkeit :	sehr schwer löslich [13]

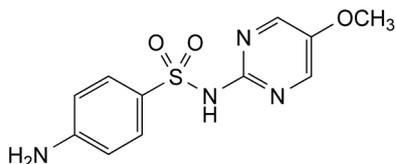
4.1.2.8 Sulfameter (SMT)

Abb. 4.10: Strukturformel von Sulfameter [157]

CAS-Nummer :	651-06-9
Synonyme :	Sulfametoxydiazin
Summenformel :	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
Molare Masse :	280,3 g/mol [157]
Schmelzpunkt :	207-216 °C [157]
pK _S – Werte :	pK _{S3} = 7,0 [157]
Wasserlöslichkeit :	sehr schwer löslich [157]

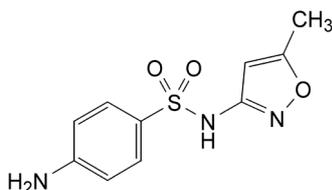
4.1.2.9 Sulfamethoxazol (SMZ)

Abb. 4.11: Strukturformel von Sulfamethoxazol [13]

CAS-Nummer :	723-46-6
Summenformel :	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Molare Masse :	253,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	169 – 172 °C [13]
pK _S – Werte :	pK _{S3} = 5,6 [156,157]
Wasserlöslichkeit :	praktisch unlöslich [13]

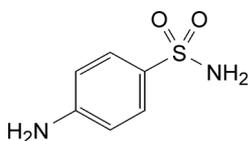
4.1.2.10 Sulfanilamid (SNA)

Abb. 4.12: Strukturformel von Sulfanilamid [13]

CAS-Nummer :	63-74-1
Summenformel :	C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ S
Molare Masse :	172,2 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	164,5 - 166,0 °C [13]
pK _S – Werte :	pK _{S2} = 2,30, pK _{S3} = 10,26 [156]; pK _{S3} = 10,4 - 11,63 [157]
Wasserlöslichkeit :	schwer löslich [13]

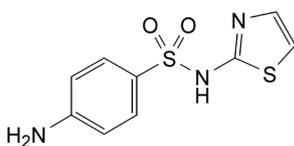
4.1.2.11 Sulfathiazol (STZ)

Abb. 4.13: Strukturformel von Sulfathiazol [13]

CAS-Nummer :	72-14-0
Summenformel :	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂
Molare Masse :	255,3 g/mol [13]
Schmelzpunkt :	200 – 203 °C
pK _S – Werte :	pK _{S2} = 2,36, pK _{S3} = 7,12 [156]; pK _{S3} = 7,1 - 7,2 [157]
Wasserlöslichkeit :	praktisch unlöslich [13]

Hinweis: Die Strukturformeln der Modellsubstanzen sind zusätzlich auf dem Falblatt am Ende der Arbeit angegeben.

4.2 Allgemeine Methoden

4.2.1 Identifizierung der Cyclodextrine mittels Polarimetrie

Die natürlichen Cyclodextrine können anhand ihrer spezifischen optischen Drehung α_D^{20} identifiziert werden (vgl. Kap. 4.1.1). Die optische Drehung α [°] von wässrigen Lösungen der drei Cyclodextrine wurde mit einem Zeiss Kreispolarimeter 0.05° bei 20 ± 1 °C bestimmt. Unter Berücksichtigung des Wassergehalts (s. Kap 4.2.2) wurde mit der Länge der Messröhre l [dm] und der Konzentration der Lösung c [g/l] die spezifische optische Drehung α_D^{20} nach Methode 2.2.7 des Europäischen Arzneibuches [13] berechnet:

$$\alpha_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c} \quad \text{Gl. 4.1}$$

4.2.2 Bestimmung des Wassergehalts der Cyclodextrine

Der Wassergehalt der natürlichen Cyclodextrine kann je nach Lagerbedingungen über 10 % [m/m] steigen (vgl. Kap. 4.1.1). Deshalb wurde regelmäßig der Wassergehalt mittels Dreifachbestimmung auf der Feuchtigkeitswaage Mettler Toledo HR73 Halogen Moisture Analyzer bestimmt und bei allen Einwaagen berücksichtigt.

4.2.3 Identifizierung der Arzneistoffe mittels Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren der gewählten Modellsubstanzen wurden an einem Thermo Nicolet 380 FTIR Spektrometer aufgenommen (Methodik siehe 4.4.5). Die erhaltenen Spektren wurden mit Referenzspektren der Auswertungssoftware OMNIC® 7.0 [158] und Vergleichsspektren aus der pharmazeutischen Fachliteratur [156,157] verglichen.

4.2.4 Bestimmung des Wassergehalts der Arzneistoffe

Der Wassergehalt der Arzneistoffe wurde mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt. An einem Schott Titroline® KF wurden Proben der Arzneistoffe in Hydranal® Solvent gelöst und anschließend automatisiert mit Hydranal® Titrant titriert. Das Ergebnis wurde bei allen Berechnungen berücksichtigt.

4.2.5 Gehaltsbestimmung der Arzneistoffe in wässriger Lösung

Die Gehaltsbestimmungen wurde an einem Perkin Elmer UV-Vis Spectrometer Lambda® 14 durchgeführt. Für das vorliegende System gilt es, einige Besonderheiten zu beachten. Die spezifische Absorption der Modellsubstanzen bei vorgegebener Wellenlänge, ist aufgrund der amphoteren Eigenschaften stark vom pH-Wert abhängig. Auch kann die Einbettung in ein Cyclodextrin zu erheblichen Verschiebungen im Spektrum des Gastmoleküls führen [8].

Aus diesen Gründen wurde die gesamte Analytik in 0,5 M - Salzsäure durchgeführt. Dies sollte einerseits das ausschließliche Auftreten der einfach protonierten Form (vgl. Abb. 4.4) der Arzneistoffe sicherstellen. Andererseits sollte auf diesem Weg das Gleichgewicht zwischen komplexiertem und freiem Wirkstoff zur ungebundenen Form hin verschoben werden, zum einen durch die Verschiebung der Gleichgewichtslage der Komplexbildung und zum anderen durch die säurebedingte Hydrolyse der Cyclodextrine.

Das Spektrum der jeweiligen Substanz wurde im Bereich von 200 bis 500 nm in 0,5 M - Salzsäure aufgenommen und eine Messwellenlänge ausgewählt, an der ein Maximum in der Absorptionskurve aufgetreten war.

Tab. 4.1: Wellenlängen zur Gehaltsbestimmung mittels UV-Vis-Spektroskopie

Arzneistoff	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
Wellenlänge [nm]	242,0	244,0	219,0	222,0	243,0	219,0	215,0	217,0	280,0

An diesen Wellenlängen wurden Eichgeraden in 0,5 M - Salzsäure für jeden Arzneistoff durch Vermessen aufsteigender Arzneistoffkonzentrationen aufgestellt. Die zugehörigen Geradengleichungen sind im Anhang 8.2.1 aufgeführt.

Um den Arzneistoffgehalt der wässrigen Proben aus den verschiedenen Versuchen nach dieser Methodik bestimmen zu können, wurden die Proben mit einer vorher berechneten Menge konzentrierter Salzsäure (37% m/m) zu einem Gehalt von 0,5 mol/l angesäuert. Anschließende Verdünnungen wurden mit 0,5 M - Salzsäure ausgeführt.

Die Vermessung im Spektrometer fand gegen 0,5 M - Salzsäure nach Nullabgleich statt. Es wurde jeweils eine Zweifachbestimmung ausgeführt. Aus der gemessenen Absorption A , der Steigung der Eichgeraden b [(mol/l)⁻¹], dem y-Achsenabschnitt der Eichgeraden t und der stattgefundenen Verdünnung (1:D) wurde der Gehalt der Probe nach Gleichung 4.2 berechnet:

$$C = \frac{(A - t)}{b} \cdot D \quad \text{Gl. 4.2}$$

Absorptionseffekte infolge der Cyclodextrinkonzentration konnten aufgrund der nötigen hohen Verdünnung der Proben vernachlässigt werden. Dass die Anwesenheit von Cyclodextrin keinen Einfluss auf das Messergebnis der Gehaltsbestimmung haben würde, wurde an drei repräsentativen Arzneistoffen (SDZ, SGD, SMZ) untersucht. Eine bestimmte Menge des Arzneistoffs wurde in Wasser gelöst. Nach Zugabe von β -Cyclodextrin (10 mmol/l) wurde die beschriebene Gehaltsbestimmung durchgeführt. Das gemessene Ergebnis für die Arzneistoffkonzentration wurde mit der sich aus der Einwaage ergebenden verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen zwischen theoretischer und gemessener Konzentration (siehe Anh. 8.2.2).

4.3 Untersuchungen zur Komplexbildung in Lösung

4.3.1 Löslichkeitsstudien in Wasser

4.3.1.1 Grundlegendes Vorgehen

Die Löslichkeit der Arzneistoffe in demineralisiertem Wasser wurde in Abhängigkeit von der Cyclodextrinkonzentration gemessen. Um bei dieser Methode eine höhere Genauigkeit zu erzielen, wurden alle Berechnungen mit Arzneistoff- oder Cyclodextringehalt in der Einheit [mol/kg] ausgeführt. Dies sollte die höhere Genauigkeit der Wägung im Vergleich zur rein volumetrischen Methodik ausnützen.

Durch Auflösen entsprechender Mengen des jeweiligen Cyclodextrins in demineralisiertem Wasser wurden Probelösungen aufsteigenden Gehalts hergestellt. Zu jeweils 20 ml wurde ein Überschuss des jeweiligen Arzneistoffs zugegeben, der die zur Sättigung der vorliegenden Lösung nötige Menge mindestens um das Dreifache überstieg. Die Gefäße wurden nach Zugabe von Magnetührstäbchen mit einem Naturkautschukstopfen und zusätzlich mit Laborfilm verschlossen. In einem Thermo Scientific Rühr-Badthermostat 15.20 wurden die Ansätze bei 25,0 °C mindestens 48 Stunden mit 1000 Umdrehungen pro Minute gerührt. Nach diesem Zeitraum wurde die Suspension mit einer Spritze mit Kanüle aufgenommen und anschließend durch einen Rotilabo® - Spritzenfilter (Firma Carl Roth, CME, 0,22 µm) filtriert. Vom Filtrat wurde ein definiertes Volumen per Hubpipette in einen tarierten 25 ml Messkolben überführt und gewogen, was die simultane Gehaltsbestimmung (s. Kap. 4.2.5) in den Einheiten [mol/l] und [mol/kg] ermöglichte.

Die Arzneistoffkonzentration in [mol/kg] wurde gegen die Cyclodextrinkonzentration in [mol/kg] aufgetragen. Im ansteigenden Bereich (vgl. Kap. 2.4.2) wurde eine Regressionsgerade ermittelt und die Geradengleichung aufgestellt. Aus der Steigung dieser Isothermen b [] und der gemessenen intrinsischen Wasserlöslichkeit S_0 [mol/l] (s. Kap. 4.3.1.2) wurde nach Gleichung 4.3 $K_{1:1}$ in der allgemein üblichen Einheit [(mol/l)⁻¹] berechnet (vgl. Kap. 2.4.2.3).

$$K_{1:1} = \frac{b}{(1-b) \cdot [S_0]} \quad \text{Gl. 4.3}$$

Aus dem Wert für $K_{1:1}$ wurde weiterhin die Gibbs'sche freie Energie ΔG^0 [kJ/mol] berechnet:

$$\Delta G^0 = -R \cdot T \cdot \ln(K_{1:1}) \quad \text{Gl. 4.4}$$

4.3.1.2 Bestimmung der Wasserlöslichkeit der Arzneistoffe

Die Wasserlöslichkeit der Arzneistoffe S_0 wurde analog zu der in Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Methode der Löslichkeitsstudie in reinem demineralisiertem Wasser ermittelt. Die erhaltenen Werte wurden bei der weiteren Auswertung als Teil der Isothermen behandelt, da es sich hierbei im Grunde um die Proben mit einer Cyclodextrinkonzentration 0 mol/kg handelte. Um eine höhere Genauigkeit zu erzielen, wurde jeweils mindestens eine Fünffachbestimmung durchgeführt.

4.3.1.3 Vergleich des Ausmaßes der Wechselwirkungen mit den natürlichen Cyclodextrinen

Um zu bestimmen, mit welchen der drei natürlichen Cyclodextrine überhaupt Wechselwirkungen zu verzeichnen sind und in welchem Ausmaß, wurden Vorversuche mit allen drei möglichen Wirtsmolekülen durchgeführt.

Dazu wurden Löslichkeitsstudien mit 0, 5 und 10 mmol/kg Cyclodextrin erstellt. Für SDZ, SGD und SMZ wurden zusätzlich die Konzentrationen 1, 2, 3 und 4 mmol/kg untersucht. Durch die Messpunkte wurde mit linearer Regression eine Gerade als Isotherme gelegt und deren Steigung bestimmt. Hieraus wurde nach Gleichung 4.3 $K_{1:1}$ und nach Gleichung 4.4 ΔG^0 für die Komplexbildung berechnet. Aus den Werten konnte das Cyclodextrin bestimmt werden, mit dem das jeweilige Sulfonamid die stärksten Wechselwirkungen ausbildet.

4.3.1.4 Aufnahme der Isothermen für β -Cyclodextrin bis zu seiner Löslichkeitsgrenze

Bei allen Modellsubstanzen ergab sich aus den Vorversuchen für β -Cyclodextrin der höchste Wert für $K_{1:1}$ (s. Kap. 5.1.1). Der Verlauf der Isotherme wurde über den kompletten Bereich bis zur Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin (etwa 16,3 mmol/l [10]) untersucht, um den Isothermentyp (vgl. Kap. 2.4.2) bestimmen zu können. Dazu wurde die Löslichkeit des Arzneistoffs in Lösungen mit einem Cyclodextringehalt von 4, 8, 12 und 16 mmol/g untersucht, woraus eine genauere Berechnung von $K_{1:1}$ und ΔG^0 erfolgen konnte.

4.3.2 Einfluss des pH-Wertes auf die Komplexbildung

Löslichkeitsstudien analog zu der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Methode wurden in Pufferlösungen verschiedener pH-Werte (4,0; 6,5; 9,0) mit einem festen β -Cyclodextringehalt von 0, 4, 8 und 12 mmol/l durchgeführt. Die Methode in der Einheit [mol/kg] wurde hier zu Gunsten der weniger genauen volumetrischen aufgegeben. Dies geschah aus praktischen Gründen, da so eine schnellere Herstellung der mikrobiell anfälligen Proben möglich wurde und zusätzlich die Ergebnisse durch die Verwendung derselben Lösung besser vergleichbar waren. Zur pH-Wert-Einstellung wurden folgende Pufferlösungen aus dem Europäischen Arzneibuch [13] verwendet, die hinsichtlich Ionenkonzentration oder pH-Wert modifiziert wurden, um Einflüsse auf die Komplexbildung vergleichbar zu halten:

- pH 4,0: Ph. Eur. 0,05 M - Phosphatpuffer pH 4,5 (Nr. 4009000)
Durch die doppelte Einwaage wurde die Konzentration auf 0,1 mol/l erhöht; bei der Herstellung wurde die Lösung auf pH 4,0 statt 4,5 eingestellt.
- pH 6,5: Ph. Eur. 0,1 M - Phosphatpuffer pH 6,5 (Nr. 4010800)
- pH 9,0: Ph. Eur. Pufferlösung (Phosphat) pH 9,0 (Nr. 4008300)
Durch Einwaagekorrektur wurde eine Konzentration von 0,1 mol/l eingestellt.

Die überschüssige Einwaage an Arzneistoff musste bei höherem pH-Wert an die steigende Löslichkeit der sauren Modellsubstanzen angepasst werden. Um zu prüfen, ob die Pufferkapazität der Lösungen ausreichend war, den pH-Wert trotz der Anwesenheit der Arzneistoffe mit sauren und basischen Eigenschaften zu halten, wurde nach der Rührzeit der pH-Wert mit einem Mettler Toledo FE20/EL20 pH-Messgerät überprüft.

Die Analytik wurde unmodifiziert ausgeführt. Die Pufferung der Lösungen konnte hier vernachlässigt werden, da die Säurezugabe und die anschließende Verdünnung die Pufferkapazität auf annähernd Null reduzierten. Zur Absicherung wurde auch hier stichprobenartig der pH-Wert der zu vermessenden Proben mit dem Mettler Toledo FE20/EL20 pH-Messgerät überprüft. Anschließend wurde, wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, die Isotherme erstellt, die Steigung bestimmt und jeweils $K_{1:1}$ und ΔG^0 berechnet.

4.3.3 Einfluss der Temperatur auf die Komplexbildung

Löslichkeitsstudien wurden analog zu der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Methode bei Temperaturen von 35,0 °C und 45,0 °C durchgeführt. Für jeden Arzneistoff wurden die intrinsische Löslichkeit und die Löslichkeiten bei 4, 8 und 12 mmol/kg (für STZ 1, 2, 3 und 4 mmol/kg) β -Cyclodextrinkonzentration untersucht. Bei der Bestimmung bei 45,0 °C wurde abweichend von der beschriebenen Methodik eine Rührzeit von 24 h gewählt.

Um die gesteigerte Löslichkeit der Modellsubstanzen bei höherer Temperatur zu berücksichtigen, wurde der Überschuss an Arzneistoff weiter erhöht. Die analytische Auswertung wurde beibehalten. Bei der Filtration wurde besonderer Wert auf rasches Filtrieren und Einwiegen gelegt, da eine Abkühlung während der weiteren Behandlung zu Ausfällungen und damit zu schwankenden Ergebnissen hätte führen können.

Die Steigung der Isothermen wurde durch lineare Regression bestimmt und daraus nach den Gleichungen 4.3 und 4.4 Werte für $K_{1:1}$ und ΔG^0 berechnet. Aus der Auftragung von $1/T$ gegen $\ln(K_{1:1})$ wurden nach Gleichung 4.5 die Standardenthalpie ΔH^0 und die Standardentropie ΔS^0 der Komplexbildung berechnet (Van't Hoff Plot) [135].

$$\ln(K_{1:1}) = -\frac{\Delta H^0}{R \cdot T} + \frac{\Delta S^0}{R} \quad \text{Gl. 4.5}$$

4.3.4 Synergistische Löslichkeitseffekte zwischen Gast und Cyclodextrin

4.3.4.1 Löslichkeitsstudien jenseits der Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin

Wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, wurden Proben mit bestimmten β -Cyclodextrinkonzentrationen in demineralisiertem Wasser hergestellt. Für das weitere Verfolgen des Isothermenverlaufs wurden mit 20, 24, 28 und 32 mmol/kg Konzentrationen weit oberhalb der natürlichen Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin gewählt. Deshalb lag das Cyclodextrin anfangs teilweise ungelöst vor. Zu diesen Suspensionen wurde wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, ein Überschuss an Arzneistoff gegeben und dessen Konzentration nach 48 h Rühren bei 25 °C bestimmt. Die zugegebene Arzneistoffmenge wurde gegebenenfalls erhöht. Die Gehaltsbestimmung fand unverändert statt. Diese Versuche wurden für alle Gastmoleküle außer Sulfathiazol durchgeführt.

4.3.4.2 Bestimmung der Löslichkeitssteigerung von β -Cyclodextrin in Wasser

Um die Löslichkeitssteigerung des Wirtes messbar zu machen, wurde die Menge an β -Cyclodextrin bestimmt, die in Abhängigkeit vom Gastmolekül zusätzlich in Lösung gebracht werden konnte. Dazu wurde eine bei 25,0 °C gesättigte, wässrige β -Cyclodextrinlösung unter Rühren im Wasserbad für 24 Stunden hergestellt. Die weitere Behandlung erfolgte analog zu den Löslichkeitsstudien in Kapitel 4.3.1. Nach 24 Stunden Rührzeit wurde eine photometrische Gehaltsbestimmung bezüglich des Gastes durchgeführt. Zusätzlich wurde an einem Zeiss Kreispolariometer 0,05° die optische Drehung der filtrierten Lösung α_{24h} [°] nach Nullabgleich bestimmt. Zu dem Filtrat wurde anschließend ein Überschuss an im Trockenschrank bei 60 °C getrocknetem β -Cyclodextrin gegeben. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei 25,0 °C wurde wieder filtriert und die optische Drehung α_{48h} [°] nach Nullabgleich bestimmt. Unter der Annahme, dass eine Steigerung der optischen Drehung ausschließlich von zusätzlich in Lösung gegangenen β -Cyclodextrin herrühre, wurde für jeden Arzneistoff die relative Löslichkeitssteigerung L_{rel}^* des Cyclodextrins im Verhältnis zu dessen intrinsischer Löslichkeit unter Einbeziehung der optischen Drehung der gesättigten Cyclodextrinlösung α_0 [°] berechnet:

$$L_{rel}^* = \frac{\alpha_{48h} - \alpha_{24h}}{\alpha_0} + 1 \quad \text{Gl. 4.6}$$

Weiterhin wurde unter Einbeziehung der intrinsischen Löslichkeit von β -Cyclodextrin bei 25 °C (16,3 mmol/l [10]) berechnet, in welchem molaren Verhältnis $L_{/AS}^*$ die erhöhte Cyclodextrinkonzentration zum vorliegenden Arzneistoffgehalt S_t [mmol/l] steht.

$$L_{/AS}^* = \frac{(L_{rel}^* - 1) \cdot 16,3 \text{ mmol/l}}{S_t} \quad \text{Gl. 4.7}$$

4.3.4.3 Bestimmung der Löslichkeitssteigerung in Abhängigkeit vom pH-Wert

Die in Kapitel 4.3.4.2 beschriebene Methode wurde unter Verwendung von zwei Phosphatpuffern mit pH 4,0 und pH 9,0 (vgl. Kap. 4.3.3) durchgeführt. Um die höhere Löslichkeit der sauren Arzneistoffe zu berücksichtigen, wurde deren Einwaage im Überschuss entsprechend angepasst. Analog wurde nach den Gleichungen 4.6 und 4.7 die Löslichkeitssteigerung berechnet.

4.3.5 Kernspinresonanzspektroskopische Versuche

4.3.5.1 Job's Plots zur Bestimmung der Komplexstöchiometrie mittels NMR-Spektroskopie

Von jedem Arzneistoff wurden eine Lösung in 0,1 M - Phosphatpuffer pH 6,5 und eine β -Cyclodextrinlösung gleichen molaren Gehalts hergestellt. Die beiden Lösungen wurden in verschiedenen Verhältnissen gemischt, sodass die molaren Verhältnisse (Wirt zu Gast) von 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 und 1:4 (für SGD abweichend) vorlagen, die Gesamtmolarität jedoch über alle Proben hinweg konstant blieb. Die Höhe der Konzentration richtete sich nach der Löslichkeit der Arzneistoffe [55,107,159]:

Tab. 4.2: Konzentrationen der Probenlösungen für die Job's Plots

Gast	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
Konzentration [mmol/l]	0,3	1,0	1,0	4,0	0,3	0,3	1,0	1,0	1,0

Das Ansatzvolumen betrug jeweils 4 ml. Die Lösungen wurden in Vials gefüllt, mit flüssigem Stickstoff eingefroren und in einem Christ Alpha 1-4 Lyophilisator gefriergetrocknet. Nach Prozessende wurden die Lyophilisate in 4 ml Deuteriumoxid (99,92 % D, Deutero GmbH, Kastellaun) aufgenommen und gelöst. Der Ansatz wurde wiederum gefriergetrocknet. Dieses Vorgehen wurde für alle Proben mindestens dreifach durchgeführt. Anschließend wurden die verschlossenen Proben im Exsiccator über Blaugel unter Vakuum und Lichtausschluss gelagert. Zur Vermessung wurden die Ansätze wiederum in 4ml D₂O aufgenommen. 0,75 ml wurden in Schott Economic[®] Probenröhrchen überführt. An einem Bruker Avance III (400 MHz) mit BBO (broadband observer) wurde bei 298 K ein eindimensionales ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Die genauen Parameter der Messungen befinden sich im Anhang 8.2.7.2. Die Auswertung erfolgte mit der Software Bruker Topspin[®] [160]. Da keine Referenzsubstanz zugesetzt worden war, wurden die erhaltenen Spektren anhand des HDO-Signals quantifiziert. Die Zuordnung der einzelnen Peaks zu den Protonen erfolgte anhand von Angaben in der Literatur [100,185] (s. Anh. 8.2.7.1). Das Ausmaß des Shifts der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$ (s. Kap. 2.4.4) der H3- und H5-Signale von β -Cyclodextrin und aller Signale des Gastes wurde gemessen. Das Produkt aus $\Delta\delta$ und dem Molenbruch X der jeweiligen Komponente wurde gegen den Molenbruch X aufgetragen [107,159]. Aus Zeit- und Kapazitätsgründen am Messgerät wurden nur Einfachmessungen durchgeführt.

4.3.5.2 ROESY - Experimente

Die äquimolaren (1:1) Lösungen aus den in Kapitel 4.3.5.1 beschriebenen Versuchen wurden ebenfalls für die Aufnahme zweidimensionaler Spektren verwendet. Nach Einfrieren in flüssigem Stickstoff und Gefriertrocknung in einem Christ Alpha 1-4 wurden die Lyophilisate in 4 ml D₂O (99,92 % D, Deutero GmbH, Kastellaun) aufgenommen und vollständig gelöst. Dieser Vorgang wurde mindestens dreimal für jede Probe durchgeführt.

Zur Probenvorbereitung vor der Messung wurde die trockene Probe wiederum in 4 ml D₂O aufgenommen. Nach komplettem Auflösen wurden 0,75 ml davon in ein Wilmad 507-PP Probenröhrchen überführt. Zur Entfernung elementaren Sauerstoffs wurden die Proben für etwa 3 Minuten in ein Ultraschallbad gestellt und gleichzeitig mit Argon begast und überschichtet. Die Messungen erfolgten an einem Bruker Avance DMX 600 MHz mit einem 5 mm ¹³C/¹H Cryo-Probenkopf am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg bei 298 K. Es wurde jeweils ein ¹H-Spektrum aufgenommen und ausgehend davon die Experimente ¹H,¹H-COSY und ROESY durchgeführt. Zur Aufnahme von ROESY musste das noch immer sehr starke HDO-Signal unterdrückt werden. Abwechselnde 180°-Pulse während einer Mischungsphase von 250 ms sollten unerwünschte TOCSY-Signale (total correlation spectroscopy) vermeiden [161,162]. Die genauen Messparameter sind im Anhang 8.2.7.4 hinterlegt. Die Auswertung erfolgte mit der Software Topspin[®] [160].

4.4 Untersuchungen an festen Arzneistoffkomplexen

4.4.1 Herstellung fester Komplexe mittels Gefriertrocknung

Um Komplexe der Modellsubstanzen mit β -Cyclodextrin in fester Form zu erhalten, wurden wässrige Lösungen mit festgelegtem Cyclodextringehalt unter den Bedingungen der Löslichkeitsstudien mit Arzneistoff gesättigt. Dazu wurden, wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, Lösungen mit 5, 10, 15 um 20 mmol/kg β -Cyclodextrin hergestellt. Ein Überschuss an Arzneistoff wurde zugegeben. Die Proben wurden für 48 Stunden bei 25,0 °C im Wasserbad mit 1000 Umdrehungen pro Minute gerührt. Nach dieser Zeitspanne wurden die Suspensionen filtriert. Von jedem Ansatz wurde eine Probe für eine Gehaltsbestimmung der Gastkomponente (s. Kap. 4.2.5) entnommen. Das restliche Filtrat wurde in Portionen von etwa 10 ml in Kunststoffpetrischalen überführt. Von jeder Lösung wurde ein Ansatz im Eisfach bei $-17\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ und ein Ansatz durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff eingefroren. Nach vollständiger Erstarrung wurden die Proben in einem Christ Alpha 1-4 gefriergetrocknet. Die fertigen Lyophilisate wurden in Probengläschen überführt und im Exsikkator über Blaugel unter Vakuum gelagert.

4.4.2 Gehaltsbestimmung der festen Komplexe

Eine Teilmenge der Lyophilisate wurde in 0,5 M - Salzsäure aufgenommen und verdünnt. Anschließend wurde der Gehalt durch UV-Vis-Spektroskopie bestimmt (s. Kap. 4.2.5). Die Ergebnisse sind im Anhang 8.3.2 zu finden.

4.4.3 Herstellung physikalischer Mischungen

Um feste Mischungen aus Arzneistoff und β -Cyclodextrin ohne stattfindende Komplexbildung herzustellen, wurden aus den jeweiligen Substanzen physikalische Mischungen hergestellt, deren Zusammensetzung [% (m/m)] den obigen Lyophilisaten entsprechen sollte.

Hierzu wurden, unter Berücksichtigung des jeweils gemessenen Arzneistoffgehalts der Komplexproben (vgl. Kapitel 4.4.2), Mischungen aus vorher gefriergetrocknetem Cyclodextrin (gesättigte Lösung, Methode analog zu Kapitel 4.4.1) und dem Arzneistoff durch Vermahlen in einem Achatmörser hergestellt. Die fertigen Mischungen wurden in Probengläschen aus Glas im Exsikkator über Blaugel unter Vakuum gelagert.

4.4.4 Lichtmikroskopische Aufnahmen

Die Lyophilisate von Sulfaguanidin wurden unter einem Olympus SZ 1145 Stereomikroskop mit angeschlossener Olympus Camedia C3040ZOOM Digitalkamera bei etwa 110-facher Vergrößerung betrachtet und fotografiert.

4.4.5 Infrarotspektroskopie

Von den Lyophilisaten wurden Infrarotspektren aufgenommen. Hierzu wurde ein Thermo Nicolet® 380 mit Smart Orbit® (Diamond 30000 – 200 cm^{-1}) der Firma Pharma Stulln GmbH zur FTIR-Spektroskopie unter Anwendung der ATR-Technik benutzt. Die Proben wurden direkt auf den Probenträger aufgebracht, fixiert und im Bereich von 4000 bis 400 cm^{-1} mit jeweils 32 Aufnahmen (scans) vermessen. In regelmäßigen Abständen wurden Referenzspektren der Umgebung (background) aufgenommen, die von der Software automatisch in die Spektren der Proben einbezogen wurden.

Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der zum Gerät gehörenden Software OMNIC® 7.0 [158]. Um die Spektren untereinander besser vergleichbar zu machen, wurde der aus der Umgebung resultierende Kohlendioxidpeak im Bereich von 2400-2250 cm^{-1} manuell geglättet. Anschließend wurde eine automatische Basislinienkorrektur durchgeführt. Für die Zuordnung einzelner Bereiche und Signale zu Molekülteilen und funktionellen Gruppen wurden die Spektren der Arzneistoffe und von β -Cyclodextrin vorab anhand von Literaturangaben interpretiert (s. Anh. 8.3.4). Die Spektren der Lyophilisate wurden jeweils mit den Spektren physikalischer Mischungen gleicher Zusammensetzung verglichen. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf sich abschwächende oder verschiebende Peaks der Gastkomponente gelegt. Weiterhin wurden die einzelnen Spektren zu jeder Modellsubstanz auf Entwicklungen im Zuge des theoretisch zunehmenden Komplexgehaltes (s. Kap. 5.2) untersucht. Dabei wurden die beiden Reihen der Lyophilisate (Einfrieren mit flüssigem Stickstoff und im Gefrierschrank) getrennt betrachtet, anschließend aber miteinander verglichen.

4.4.6 Thermische Analyse von β -Cyclodextrin/Sulfanilamid-Komplexen

Alle Versuche wurden an einem Setaram TGA 92-12 mit Steuergerät CS32 unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Nach Bestimmung des Schmelzpunktes von Sulfanilamid bei ca. 165 °C wurde eine Versuchsprozedur erstellt, die die Probe im Platintiegel im Bereich von 150 °C bis 175 °C mit einer Geschwindigkeit von 1,0 °C/min beheizte. An jeder Probenzubereitung wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt, wobei eine Leermessung des Tiegels zur Basislinienkorrektur diente. Die zum Schmelzvorgang gehörenden Peaks der Wärmeflusskurve (heat flow) wurden anschließend integriert, wobei Beginn und Ende des Signals anhand der ersten Ableitung der Kurve bestimmt wurden (s. Anh. 8.3.3).

4.5 Computerchemische Untersuchungen

Die hier beschriebenen Arbeiten wurden, sofern nicht anders angegeben, mit dem Softwarepaket Molecular Operating Environment (MOE) [163] in der zum jeweiligen Zeitpunkt aktuellen Version im Arbeitskreis Professor Sotriffer der Pharmazeutischen Chemie in Würzburg durchgeführt. Die Generierung der Cyclodextrinkonformere (s. Kap. 4.5.2) geschah in Zusammenarbeit mit Schauer [164]. Alle Rohdaten und Ergebnisse wurden elektronisch gespeichert (s. Anh. 8.4.1).

4.5.1 Erzeugung der Koordinatensätze der Arzneistoffmoleküle

Mit dem in MOE enthaltenen Moleküleditor Molecule Builder wurden die einzelnen Arzneistoffmoleküle in ihren verschiedenen Ladungszuständen (s. Anh. 8.4.2) im mol2-Format erstellt und unter Verwendung des MMFF94x – Kraftfelds [165] bis zu einem RMS-Gradienten von 0,05 minimiert.

4.5.2 Generierung verschiedener Konformere des β -Cyclodextrins

Für die weiteren Versuche wurde ein Set aus zehn Konformeren des β -Cyclodextrins erstellt. Hierzu wurde der Cambridge Structural Database (CSD) [166] eine Röntgenkristallstruktur [167] entnommen und mit dem MMFF94x – Kraftfeld [164] bis zu einem RMS-Gradienten von 0,05 minimiert. Die erhaltene Struktur wurde in eine kubischen Wasserbox mit einer Seitenlänge von 24,36 Å platziert. Um diesen Würfel wurde eine wall mit einer Gewichtung von 300 erstellt. Das System wurde in einer Molekulardynamik Simulation bei 600 K über einen Zeitraum von 500 ps mit expliziter Wasserumgebung simuliert, wobei in Abständen von 0,5 ps Snapshots aufgezeichnet wurden. Die erhaltenen Konformere wurden aus der Wasserbox abgetrennt und mit dem verwendeten Kraftfeld bei einer Dielektrizitätskonstante von 80 bis zu einem RMS-Gradienten von 0,05 minimiert. Für alle sieben glycosidischen Bindungen wurden jeweils die beiden Torsionswinkel Φ (H1-C1-O4'-C4') und Ψ (C1-O4'-C4'-H4') [33] bestimmt. Die beiden Winkel jeder Bindung wurden addiert und anschließend der Betrag gebildet. Durch die konsequente Auswahl der Atome konnte so der absolute Winkel bestimmt werden, den die beiden Wasserstoffatome an einer glycosidischen Bindung miteinander unter Einbeziehung der Ebene der glycosidischen Bindung bilden (vgl. Abb. 2.5, Abb. 5.30).

Alle Strukturen mit mindestens einer solchen ‚Einzelwinkelsumme‘ über 60° wurden nicht für die weitere Betrachtung herangezogen, da Strukturen mit größeren Einzelwinkeln nicht für Wechselwirkungen mit einem Gastmolekül geeignet erschienen. Die sieben Einzelwinkelsummen jedes verbleibenden Moleküls wurden anschließend zu einer ‚Gesamtwinkelsumme‘ addiert.

Anhand ihrer Gesamtwinkelsumme wurden die Konformere in neun gleich große Wertebereiche eingeteilt. Aus jedem Wertebereich wurde jeweils die Struktur mit der niedrigsten potentiellen Energie bestimmt und zusammen mit der minimierten Kristallstruktur als Rezeptormolekül für das Docking ausgewählt. Die zehn Cyclodextrine wurden nach aufsteigender Gesamtwinkelsumme von CD 1 bis CD 10 durchnummeriert. Die Kristallstruktur erhielt dabei die Bezeichnung CD 2. Diese Benennung wird auch in den folgenden Abschnitten verwendet (s. Anh. 8.4.3).

4.5.3 Geometrische Charakterisierung der generierten Strukturen

4.5.3.1 Bewertung der Konizität der Kavität der β -Cyclodextrinkonformationen

Für jede Struktur wurden die Abstände zwischen den C3- und C5-Atomen der jeweils benachbarten Glucopyranoseeinheiten bestimmt. Die sich ergebenden sieben Abstände wurden für C3 und C5 jeweils aufsummiert. Das Verhältnis beider Summen ($\Sigma(C3)/\Sigma(C5)$) wurde als Maß für die Konizität der Kavität gewählt [168].

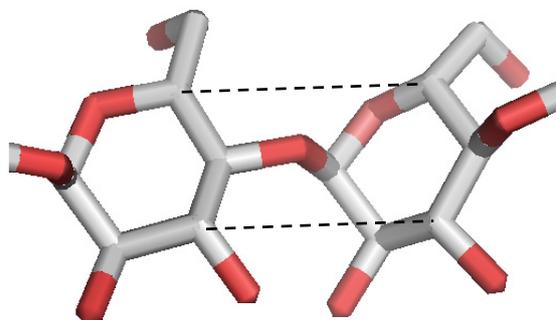


Abb. 4.14: Abstandsmessung für Konizität

4.5.3.2 Bewertung der Exzentrizität der Ringstruktur der β -Cyclodextrinkonformationen

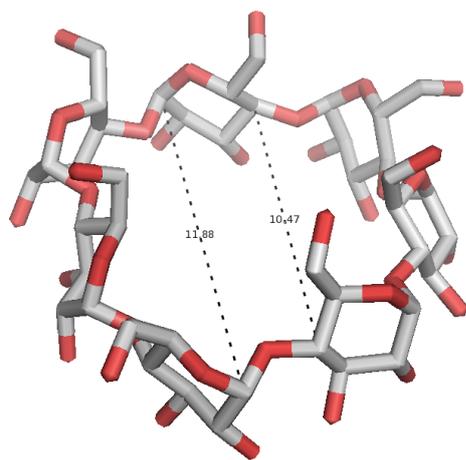


Abb. 4.15: Innenradiusmessung für Exzentrizität

Für jede glycosidische Bindung der zehn ausgewählten Konformere wurden zwei Atomdistanzen $C4_i \rightarrow C4_{i+4}$ und $C1_{i+1} \rightarrow C1_{i+4}$ zum gegenüberliegenden Glucopyranosering paarweise bestimmt. Der Index i stellt unter der Betrachtung wie in Abb. 4.15 eine Durchnummerierung der Glucoseringe im Uhrzeigersinn dar. Somit wurde von jedem C-Atom der C1-O4-C4'-Bindungen die Entfernung zu zwei anderen Atomen im Ring gemessen. Die Standardabweichung der erhaltenen vierzehn Innendurchmesser wurde als Maß

für die Exzentrizität, also die Abweichung von der idealen Kreisform, herangezogen [128].

4.5.4 Dockingversuche und ihre Auswertung

Mit dem Programm Autodock 3.0 [112] wurden für die gewählten Protonierungszustände der Arzneistoffmoleküle als Ligand mit jeder einzelnen der zehn Cyclodextrinstrukturen als Rezeptor eine Dockingstudie durchgeführt.

4.5.4.1 Vorbereitung der Liganden

Die Liganden wurden als mol2-Dateien im Programm SYBYL 8.0 [169] mit Gasteiger-Marsili-Ladungen versehen. Mit dem Programm Autotors 3.0.5 wurden für jedes Arzneistoffmolekül starre Bereiche und erlaubte Torsionen festgelegt. Hierbei wurde durchgehend der Benzolring zusammen mit der Aminogruppe als root, also als Ausgangspunkt für die Ermittlung möglicher Torsionen, festgelegt, während alle vorgeschlagenen Torsionen beibehalten wurden. Nur bei Sulfaguanidin wurde die Torsion an der Doppelbindung der Guanidingruppe unterbunden. Unter Verwendung eines vorgefertigten Skriptes (create_dpf.awk) wurde das docking parameter file erstellt und 100 Runs angesetzt. Anhang 8.4.6 zeigt ein repräsentatives docking parameter file, wie es durchgehend verwendet wurde.

4.5.4.2 Vorbereitung der Rezeptoren (β -Cyclodextrinkonformere)

Die Wasserstoffatome der Cyclodextrinstrukturen wurden aus technischen Gründen in MOE gelöscht und die Moleküle im pdb-Format gespeichert. Mit dem Programm AutodockTools 1.4.5 wurden die Wasserstoffatome wieder ergänzt, Gasteigerladungen berechnet, anschließend die nichtpolaren Wasserstoffe wieder entfernt. Das Ergebnis wurde im pdbqs-Format gespeichert. Mit Hilfe eines im Arbeitskreis Sottriffer vorhandenen grid parameter files (s. Anh. 8.4.7) wurden im Programm Autogrid 3.0.5 die grid maps, also die Potentialgitter, mit einer Größe von 50^3 Gitterpunkten erstellt, wobei der Abstand zwischen zwei Gitterpunkten $0,375 \text{ \AA}$ entsprach. Als Zentrum des Gitters wurde jeweils ein Punkt im zentralen Bereich des Cyclodextrinmoleküls gewählt (s. Anh. 8.4.8).

4.5.4.3 Auswertung der Dockingergebnisse

Die Dockingergebnisse wurden mit dem Programm PyMOL 0.99rc6 [170] visualisiert und ausgewertet. Die Komplexstrukturen aus den Docking-Clustern wurden über die relative Lage des Arzneistoffs in der Kavität in Kategorien (s. Abb. 5.33) eingeteilt. Anschließend wurde für jede Dockingstudie jeweils die Komplexstruktur mit der niedrigsten estimated free energy of binding (EFB_{\min}) bestimmt. Weiterhin wurde für jeden Gast der Komplex mit der insgesamt niedrigsten EFB_{\min} aus den Dockings mit allen zehn Rezeptoren bestimmt und als günstigster Komplex des Gastmoleküls ausgewählt.

4.5.5 MD Simulationen zur strukturellen Integrität der Komplexe

Für jeden Ladungszustand der Arzneistoffe wurde der Komplex mit der niedrigsten EFB_{\min} , bestehend aus Cyclodextrin- und Gastmolekül, zentriert in einer kubischen Wasserbox mit einer Seitenlänge von 24,36 Å platziert. Das System wurde mit einer wall einer Gewichtung von 300 umgeben und einer MD Simulation über 500 ps bei 300 K mit expliziten Wassermolekülen unterworfen. In Abständen von 0,5 ps wurden Snapshots aufgezeichnet. Aus den resultierenden Datenbanken wurden alle während der molekulardynamischen Simulationen aufgezeichneten Einträge gelöscht, bis die anfänglichen Temperaturschwankungen während der Equilibration des Systems maximal ± 100 K betragen. Aus den Molekülsystemen der Snapshots wurden das Cyclodextrin und der Gast einzeln abgetrennt und jeweils RMSD-Werte ($RMSD_{AS}$ für den Gast, $RMSD_{CD}$ für das Cyclodextrin) bezüglich der Position der Ausgangsmoleküle ($t=0$) berechnet. Aus diesen Größen wurde ein Wert für die Gesamtabweichung der Komplexe unter Ausschluss des Startpunktes ($t=0$) vom strukturellen Mittelwert berechnet:

$$\text{GesAbw} = \frac{|\text{RMSD}_{CD} - \text{RMSD}_{CD}^{\text{mean}}|}{\text{RMSD}_{CD}^{\text{mean}}} + \frac{|\text{RMSD}_{AS} - \text{RMSD}_{AS}^{\text{mean}}|}{\text{RMSD}_{AS}^{\text{mean}}} \quad \text{Gl. 4.8}$$

Da die Komplexe im Verlauf der Simulationen keinen starken strukturellen Schwankungen unterlagen, war es so möglich, die Struktur mit dem niedrigsten Ergebnis für GesAbw annähernd als strukturellen Mittelwert anzunehmen.

Für die Komplexstruktur aus dem Docking und den Snapshot aus der MD Simulation wurden mit der Deskriptorfunktion ASA (accessible surface area) jeweils für das Gastmolekül, das Cyclodextrin, sowie für den erhaltenen Komplex einzeln, die dem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche bestimmt. Diese Oberfläche ist eng mit der Connolly-Oberfläche (solvent-excluded surface) verwandt, die in Abbildung 4.16 am Beispiel von CD 2 zu sehen ist.

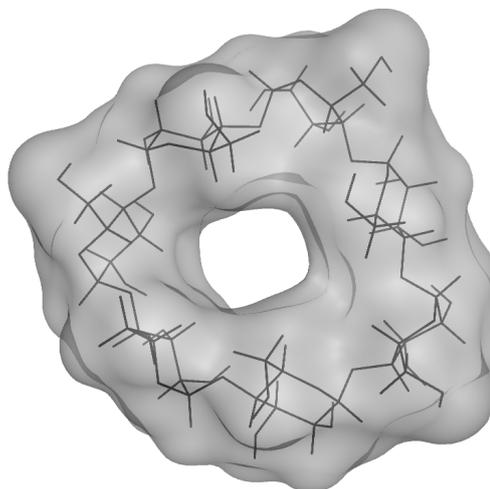


Abb. 4.16: Connolly – Oberfläche von CD 2

Daraus wurde für jede Struktur aus dem Docking und den zugehörigen Snapshot aus den Simulationen eine Größe für die relative Oberflächendifferenz $rDiff$ zwischen Komplex und Einzelmolekülen nach der Connolly-Methode [133] berechnet:

$$rDiff = \frac{(ASA_{CD} + ASA_{AS}) - ASA_{KOM}}{ASA_{CD} + ASA_{AS}} \quad Gl. 4.9$$

Hierbei steht ASA jeweils für die dem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche des Gastmoleküls (ASA_{AS}), des Cyclodextrins (ASA_{CD}) und des Komplexes (ASA_{KOM}).

Für eine Aussage über die Erhaltung der strukturellen Integrität des Komplexes während der MD Simulation wurde die Größe $StrInt$ gewählt, die den relativen Oberflächenverlust beim Einschluss nach dem Docking ($rDiff_{DOCK}$) und während Simulation ($rDiff_{MD}$) ins Verhältnis setzt:

$$StrInt = \frac{rDiff_{MD}}{rDiff_{DOCK}} \quad Gl. 4.10$$

Die Größe $StrInt$ diene als Maß für die Erhaltung des Einschlusskomplexes.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Untersuchungen zur Komplexbildung in wässriger Lösung

Ziel der im Folgenden beschriebenen Versuche war es, die Komplexbildung zwischen den gewählten Modellsubstanzen und den natürlichen Cyclodextrinen in wässriger Lösung möglichst gut mit verschiedenen Methoden zu charakterisieren und Einflüsse auf das Ausmaß dieser Wechselwirkungen zu identifizieren. Dies ist von besonderem Interesse, da das Lösungsmittel Wasser in der Arzneimittelformulierung eine bedeutende Rolle spielt [23]. Anders als in vielen Publikationen sollte ein systematischer Vergleich der Ergebnisse von Löslichkeitsstudien unter verschiedenen Bedingungen für eine größere Anzahl an Gästen erfolgen, um die Abhängigkeit der Komplexbildung von deren Molekülstruktur und von der Umgebung zu erfassen. Darüber hinaus sollten möglichst viele Informationen über die Struktur der Komplexe in Lösung gesammelt werden.

Als grundlegende Methode wurden Löslichkeitsstudien (in der Literatur phase solubility analysis genannt [90]) gewählt, von deren Ergebnissen das weitere Vorgehen abhängig gemacht werden sollte. Diese Methode ist dazu geeignet, mit geringem apparativem Aufwand Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrin und Gast zu detektieren und unter der Gewinnung thermodynamischer Daten zu quantifizieren. Außerdem können aus dem Verlauf der Isothermen leicht die Gegebenheiten in einer hergestellten Lösung abgelesen und vorhergesagt werden (vgl. Kap. 2.4.2).

Die Proben wurden über 48 Stunden bei 25 °C gerührt. Dieser Zeitraum wurde als Kompromiss gewählt, da in der Literatur differierende Aussagen über den nötigen Zeitraum bis zur Gleichgewichtseinstellung vorliegen [55]. Grundsätzlich wären hier längere Rührzeiten zu bevorzugen, da mit zunehmender Dauer des Experiments die Wahrscheinlichkeit zunimmt, dass sich die Gleichgewichte vollständig eingestellt haben. Dem gegenüber stehen zwei Aspekte. Einerseits muss die Stabilität der Gastmoleküle gewährleistet bleiben. Zu Sulfonamiden existieren hierzu widersprüchliche Angaben [155]. Andererseits sollte aus den Versuchen in angemessener Zeit eine möglichst große Menge an Daten erhalten werden. Die Messwerte nach 48 Stunden unterlagen durchweg nur sehr geringen Schwankungen. Weiterhin zeigten Vorversuche, dass Rührzeiten von 72 Stunden keine abweichenden oder präziseren Ergebnisse lieferten. Deshalb wurde eine Rührdauer von 48 Stunden als Standardzeit beibehalten, um von endgültiger Gleichgewichtseinstellung auszugehen.

Im Folgenden wird oft der Begriff Löslichkeit verwendet. Es gilt hier aber zu beachten, dass es sich um die aktuelle Konzentration des Gastmoleküls in einer wässrigen Cyclodextrinlösung, frei oder in einem Komplex gebunden, handelt.

5.1.1 Komplexbildung in reinem Wasser

Zuerst wurde die Komplexbildung in reinem Wasser untersucht, um möglichst alle zusätzlichen Einflüsse auszublenden. Die Einzelergebnisse sind in Anhang 8.2.3 zu finden.

5.1.1.1 Wechselwirkungen der Modellschubstanzen mit den drei natürlichen Cyclodextrinen

In Löslichkeitsstudien beschränkten Ausmaßes sollte abgeklärt werden, mit welchem der drei natürlichen Cyclodextrine die gewählten Modellschubstanzen überhaupt Wechselwirkungen eingehen. Aus der Literatur ist bekannt, dass Gäste mit einem einfachen Benzolgrundgerüst, wie zum Beispiel Sulfonamidarzneistoffe, vorwiegend mit β -Cyclodextrin Komplexe bilden [68].

Die Ergebnisse der Löslichkeitsstudien bei niedrigen Cyclodextrinkonzentrationen bestätigen dies. Für die gesamte Gruppe der Modellschubstanzen wurde mit β -Cyclodextrin der stärkste Anstieg der Löslichkeit des Gastes festgestellt, was an der Steigung der Regressionsgeraden durch die Messpunkte und an den daraus berechneten $K_{1:1}$ -Werten (Tab. 5.1) abzulesen ist. Abbildung 5.1 zeigt exemplarisch die Isothermen von Sulfaguanidin für die Komplexbildung mit jeweils einem der drei natürlichen Cyclodextrine.

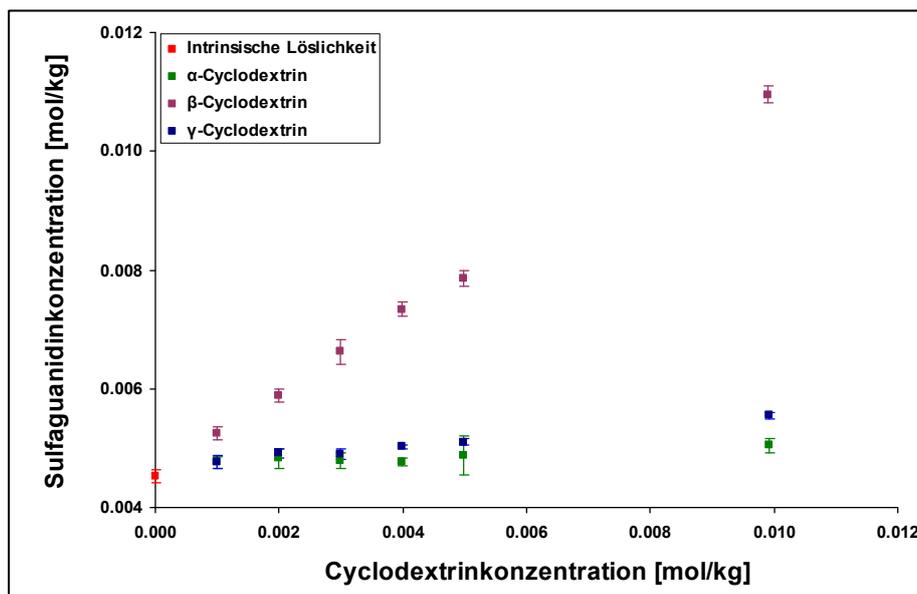


Abb. 5.1: Wechselwirkungen von Sulfaguanidin mit den natürlichen Cyclodextrinen (25 °C)

Es ist offensichtlich, dass mit β -Cyclodextrin ein starker Anstieg der Löslichkeit in Abhängigkeit von der vorliegenden Cyclodextrinkonzentration zu verzeichnen ist. Mit α - oder γ -Cyclodextrin hingegen ist keine signifikante Steigerung messbar. Man kann also davon ausgehen, dass mit diesen Wirten keine oder nur in geringem Maß Komplexbildung stattfindet.

In Tabelle 5.1 sind die nach Gleichung 4.3 berechneten Assoziationskonstanten $K_{1:1}$ in der Einheit $[(\text{mol/l})^{-1}]$ für die Komplexbildung zwischen den Modellschubstanzen und den

natürlichen Cyclodextrinen aufgeführt. Für α -Cyclodextrin war durchgehend keine Löslichkeitserhöhung messbar, die verwertbare Daten liefern könnte. Mit γ -Cyclodextrin sind teilweise stärkere Effekte zu beobachten. Die drei Substanzen mit fünfgliedrigen Heteroaromaten als Rest an der Sulfonamidgruppe (Sulfafurazol, Sulfamethoxazol und Sulfathiazol) gehen mit diesem Wirt sehr schwache Wechselwirkungen ein. Die Werte für Sulfaguanidin, Sulfamerazin und Sulfameter sind zu vernachlässigen, da eine so schwache Löslichkeitssteigerung auch durch Messungenauigkeiten bedingt sein könnte.

Die Spalte für β -Cyclodextrin enthält bereits die Werte für $K_{1:1}$, die in den anschließenden Studien mit noch höherer Cyclodextrinkonzentration erhalten wurden. Da sich für Sulfathiazol ab etwa 3 mmol/kg β -Cyclodextrin keine weitere Löslichkeitssteigerung mehr ergab, wurden für diesen Gast nur die Messwerte bis zu diesem Punkt berücksichtigt.

Tab. 5.1: $K_{1:1}$ [(mol/l)⁻¹] in Abhängigkeit vom eingesetzten Cyclodextrin

	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Sulfadiazin	n.v.	350	n.v.
Sulfadimidin	n.v.	92	n.v.
Sulfafurazol	n.v.	549	196
Sulfaguanidin	n.v.	381	26
Sulfamerazin	n.v.	200	22
Sulfameter	n.v.	247	13
Sulfamethoxazol	n.v.	446	81
Sulfanilamid	n.v.	141	n.v.
Sulfathiazol	n.v.	1825	57

Erwartungsgemäß wird β -Cyclodextrin durchgehend von allen Gästen als Wirtsmolekül bevorzugt. Deshalb wurden alle Folgeversuche dieser Arbeit nur mit diesem Wirt durchgeführt. Die stärksten Wechselwirkungen ergeben sich mit Sulfathiazol, die schwächsten mit Sulfadimidin. $K_{1:1}$ bewegt sich allerdings mit bis zu 2000 (mol/l)⁻¹ in einem relativ niedrigen Bereich. Mit anderen Gastmolekülen sind Assoziationskonstanten über 10000 (mol/l)⁻¹ keine Seltenheit [67].

Bemerkenswert bei diesen Versuchen sind die niedrigen Standardabweichungen und das hohe Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden. Ein annähernd linearer Anstieg der Löslichkeit in Abhängigkeit von der β -Cyclodextrinkonzentration liegt bei allen Substanzen vor. Dies zeugt von hoher Reproduzierbarkeit. Auch der y-Achsenabschnitt, also die intrinsische Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes, liegt bei den meisten Gästen direkt auf der Geraden.

5.1.1.2 Verlauf der Isothermen (25 °C) für β -Cyclodextrin

Zur Bestimmung des Isothermentyps und zur weiteren Charakterisierung der sich bildenden Komplexe wurde der Verlauf der Isothermen für β -Cyclodextrin und dem jeweiligen Gast über die in Kapitel 5.1.1.1 beschriebene Konzentrationsspanne hinaus weiter verfolgt. Dies diente zum einen zur Bestimmung des Isothermentyps (s. Kap. 2.4.2). Er charakterisiert den gebildeten Wirt-Gast-Komplex und definiert dessen Löslichkeitsgrenze, mit deren Hilfe Vorhersagen zur Gleichgewichtseinstellung in Lösung getroffen werden können. Eine niedrige Komplexlöslichkeit ermöglicht zum Beispiel eine einfache Herstellung fester Komplexe. Zum anderen erhöhte die größere Menge an Messwerten die Genauigkeit der Regressionsgeraden und damit auch die Aussagekraft der berechneten Gleichgewichtskonstanten.

Für alle Arzneistoffe wurden Löslichkeitsstudien bis zur nominellen Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin, die in etwa bei 16,3 mmol/l [10] liegt, durchgeführt. Der Verlauf der Isothermen bietet mit einer Ausnahme ein homogenes Bild.

Die Isotherme von Sulfathiazol gehört zu der Kategorie des B_s -Typs. Es liegt also ein Komplex mit limitierter Wasserlöslichkeit vor. Trotzdem kann die maximale Konzentration von Sulfathiazol in Wasser mit β -Cyclodextrin mehr als verdoppelt werden.

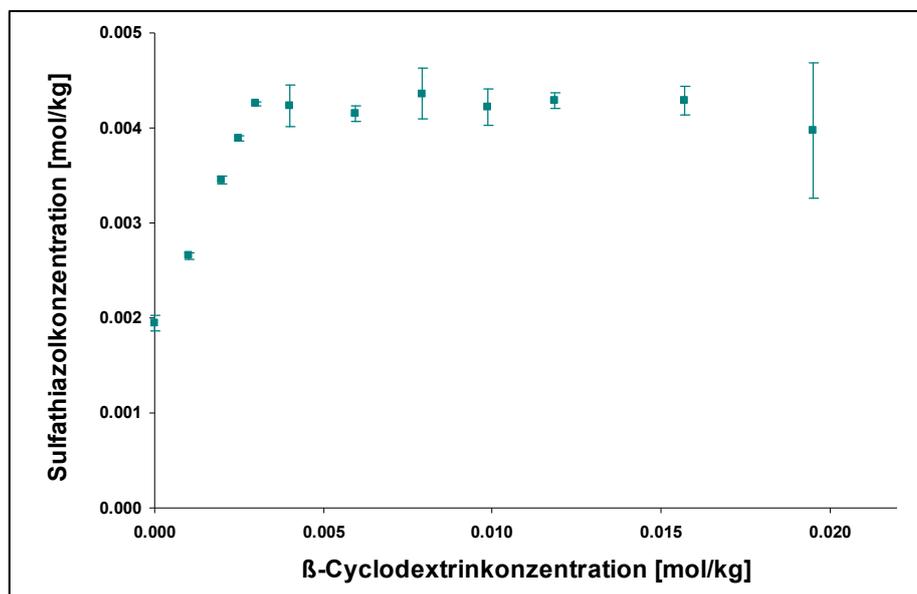


Abb. 5.2: Isotherme (25 °C) für STZ und β -Cyclodextrin

Die Löslichkeit von Sulfathiazol steigt mit wachsender Cyclodextrinkonzentration zuerst stark an. Aus der Steigung von etwa 0,75 lässt sich ablesen, dass in diesem Bereich durch Zugabe von vier β -Cyclodextrinmolekülen im Schnitt drei weitere Arzneistoffmoleküle in Lösung gehen. Diese relativ starke Wechselwirkung drückt sich auch in der hohen Assoziationskonstante $K_{1:1} \approx 1800 \text{ (mol/l)}^{-1}$ aus. Ab einem Cyclodextringehalt von etwa

3 mmol/kg findet der lineare Anstieg allerdings ein abruptes Ende. Von diesem Punkt an wird in den Proben ein konstanter Arzneistoffgehalt auf dem Niveau der 3 mmol/kg – Probe gefunden. Die Höhe dieses Plateaus spiegelt die Grenze der Komplexlöslichkeit in Wasser wider. Zusätzlich gebildete Komplexe fallen als Feststoff wieder aus. Der Gehalt am Plateau bleibt nach dem initialen Anstieg über den gesamten untersuchten Bereich konstant. Das bedeutet, dass die im Überschuss zugegebene Wirkstoffmenge so hoch gewählt wurde, dass damit einerseits die Lösung gesättigt und zusätzlich die gesamte 3 mmol/kg übersteigende Cyclodextrinmenge als Komplex ausgefällt werden konnte. Wäre eine geringere Wirkstoffmenge gewählt worden, so hätte möglicherweise der abfallende Teil der B_s -Isotherme aufgenommen werden können. Anhand der Plateaulänge hätte auch die Komplexstöchiometrie bestimmt werden können. Auf eine Anpassung der Arzneistoffmenge wurde verzichtet, da ein hoher Überschuss der Gastkomponente für die Einstellung der Gleichgewichte unabdingbar ist. Die hohen Schwankungen der Messwerte im späteren Verlauf der Isotherme deuten dies schon an. Zudem sollte die Stöchiometrie in Folgeversuchen mit anderen Methoden bestimmt werden.

Die Befunde lassen sich sehr gut damit vereinbaren, dass nur für Sulfathiazol eine Röntgenkristallstruktur eines Komplexes mit β -Cyclodextrin in der Literatur [147] zu finden ist. Dies lässt auf eine gute Fällbarkeit als Feststoff rückschließen. Abb. 5.3 zeigt die Packung der Komplexe anhand der zugehörigen Daten der Cambridge Structural Database (CSD) [166]. Man erkennt, dass eine 1:1 Stöchiometrie vorliegt. Die Komplexe bilden eine Schichtstruktur aus. Der Benzolring des Gastes steht fast senkrecht in der Kavität des Cyclodextrins. Der Thiazolring liegt zwischen den Cyclodextrinen. Die benachbarten Cyclodextrinmoleküle überlappen sich, was eine unübliche Form der Kristallbildung darstellt [147]. Die Struktur wird durch inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert. An den Interaktionen sind der Gast, das Cyclodextrin und einige Wassermoleküle (nicht dargestellt) beteiligt. Sie lagern sich zwischen den Schichten ein. Der Kristall fällt deshalb als 8,3-faches Hydrat an. Welche

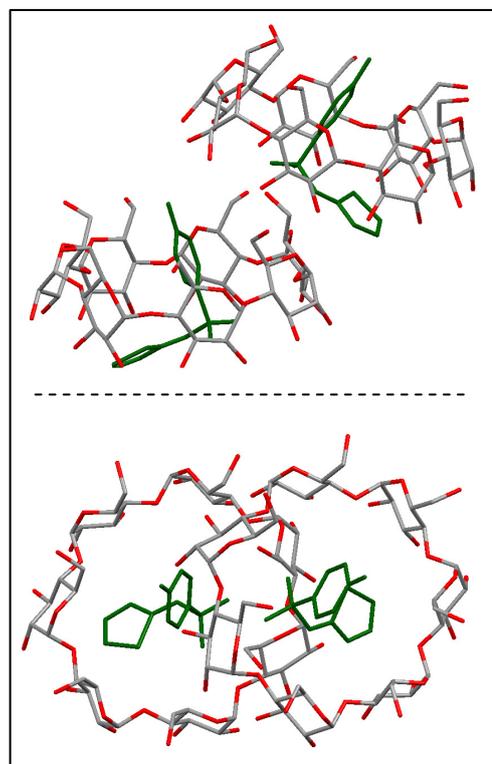


Abb. 5.3: β -Cyclodextrin/Sulfathiazolkomplex im Kristall nach [147], erstellt mit Mercury 2.3 [171]

Wechselwirkungen die niedrige Wasserlöslichkeit des Komplexes bestimmen, bleibt unklar. Ein möglicher Ansatzpunkt ist, dass Sulfathiazol als Reinsubstanz eine ausgeprägte

Neigung zur Ausbildung verschiedener Kristallformen und Solvate hat. Vielfältige intermolekulare Wechselwirkungen sind daher denkbar [156,172].

Für die restlichen acht Modellsubstanzen ergaben sich durchweg lineare Löslichkeitssteigerungen in Abhängigkeit von der β -Cyclodextrinkonzentration im gesamten untersuchten Bereich bis knapp unter die Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin. Es liegen somit A_L -Isothermen vor. Auch bei höheren Konzentrationen zeichnen sich die Ergebnisse durch niedrige Standardabweichungen und hohe Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden aus. Abbildung 5.4 verdeutlicht dies an der Isotherme von Sulfaguanidin. Es handelt hierbei sich um den Gast, für den die meisten Einzelwerte gemessen wurden.

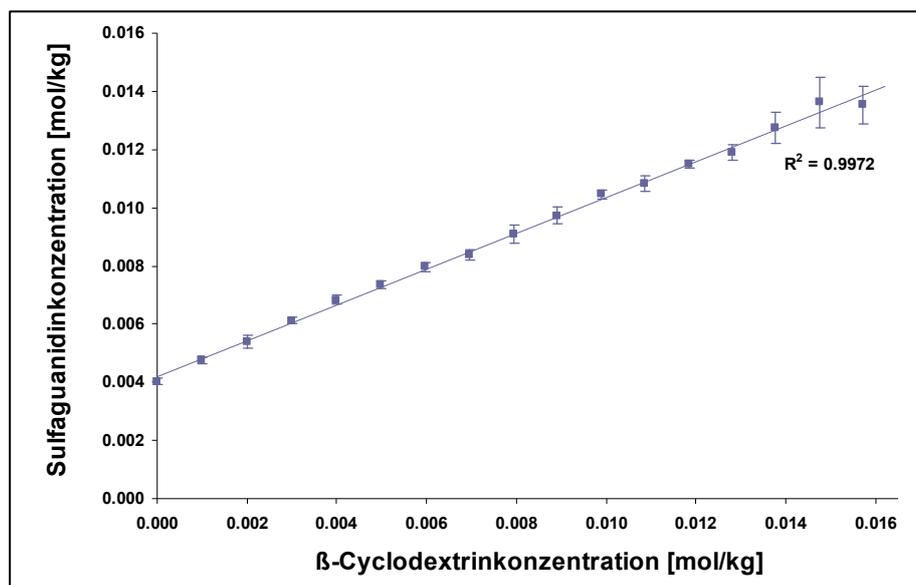


Abb. 5.4: Isotherme (25 °C) für SGD bis zur Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin

Um zu klären, ob die Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin auch den Endpunkt der Isothermen dieser acht Gastmoleküle festlegt, wurden die Löslichkeitsstudien über diesen Punkt hinaus ausgedehnt. Das Cyclodextrin lag hier in den Proben anfangs suspendiert vor. Eine weitere Steigerung der Konzentration des Gastes in der Probenlösung muss also durch eine Lösungsvermittlung für das Cyclodextrin infolge der Komplexbildung mit dem jeweiligen Gast hervorgerufen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Verlauf der Isothermen bis zu einem Cyclodextringehalt von 32 mmol/kg, was in etwa der doppelten Konzentration im Vergleich zur intrinsischen Löslichkeit von β -Cyclodextrin entspricht, nach der Stärke der Wechselwirkungen gruppiert, dargestellt.

Die Steigung der Isothermen bis zum Knickpunkt nimmt in der Gruppe der Modellsubstanzen sehr unterschiedliche Werte an. Ein Vergleich dieser Größe ist sinnvoll, da sie, anders als $K_{1:1}$, unabhängig von der intrinsischen Löslichkeit der jeweiligen Substanz ist und angibt, wie viele Cyclodextrinmoleküle nötig sind, um ein zusätzliches Gastmolekül in Lösung zu halten. Anhand der Steigung können auch erste Einschätzungen vorgenommen werden, welche

Stöchiometrie in den gebildeten Komplexen vorliegt. Eine Steigung von 1 würde beispielsweise für das Auftreten von 1:1-Komplexen sprechen, es jedoch nicht endgültig beweisen. Hierzu dienen andere Methoden (s. Kap. 5.1.5.1). Insgesamt können drei Gruppen ähnlicher Steigungen unterschieden werden.

Die Isothermen der strukturell eng verwandten Gäste Sulfadimidin, Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfameter zeigen mit Steigungen von 0,07 bis 0,14, dass diese Gäste nur eine geringe Tendenz haben, mit β -Cyclodextrin Komplexe zu bilden.

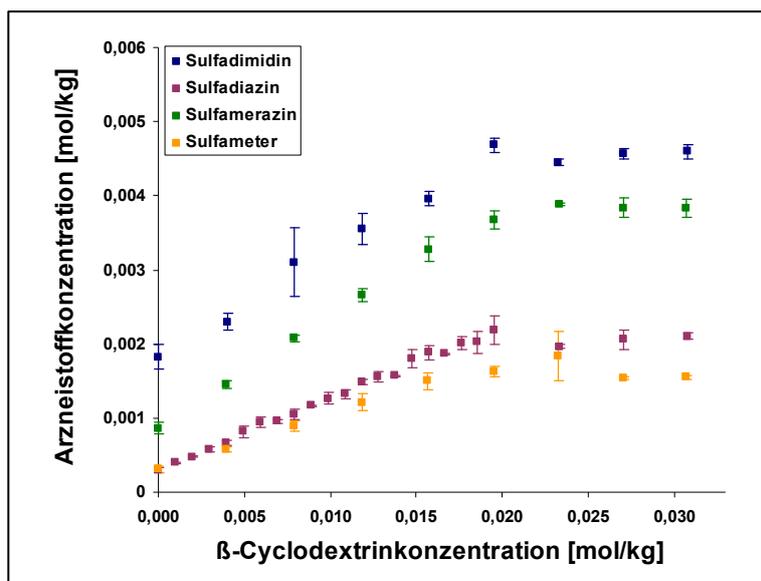


Abb. 5.5: Isothermen (25 °C) für SDD, SDZ, SMR und SMT mit β -Cyclodextrin

Die Kurven erreichen alle bei einer β -Cyclodextrinkonzentration von etwa 20 mmol/kg den Punkt der maximalen Löslichkeit des Einschlusskomplexes. Der vergleichbare Verlauf kann wahrscheinlich auf gemeinsame Strukturmerkmale zurückgeführt werden. Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfadimidin unterscheiden sich nur durch die zunehmende Methylierung am Pyrimidinring im Rest der Sulfonamidgruppe. Die zugehörigen Kurven verlaufen annähernd parallel, nur um die Differenz der intrinsischen Löslichkeiten versetzt. Aus den Steigungen lässt sich ableiten, dass in etwa zehn β -Cyclodextrinmoleküle nötig sind, um ein weiteres Gastmolekül in Lösung zu halten. Damit kann ausgeschlossen werden, dass die Steigungen < 1 nur dem Auftreten von Komplexen höherer Ordnung, also einer Stöchiometrie unter der Beteiligung mehrerer Cyclodextrine, zuzurechnen sind.

Sulfafurazol und Sulfamethoxazol tragen vergleichbare Reste an ihrer Sulfonamidgruppe, die sich durch die Verteilung der Heteroatome im Ringsystem und eine Methylgruppe unterscheiden. Die ähnliche Molekülstruktur führt zu vergleichbaren Steigungen der Isothermen (s. Abb. 5.6), die mit ca. 0,25 stärker als bei den vorher beschriebenen Gastmolekülen ausfällt und damit auch höhere $K_{1:1}$ -Werte bedingt. Mit 446 bzw. 549 (mol/l)⁻¹ handelt es sich dennoch um schwache Wechselwirkungen.

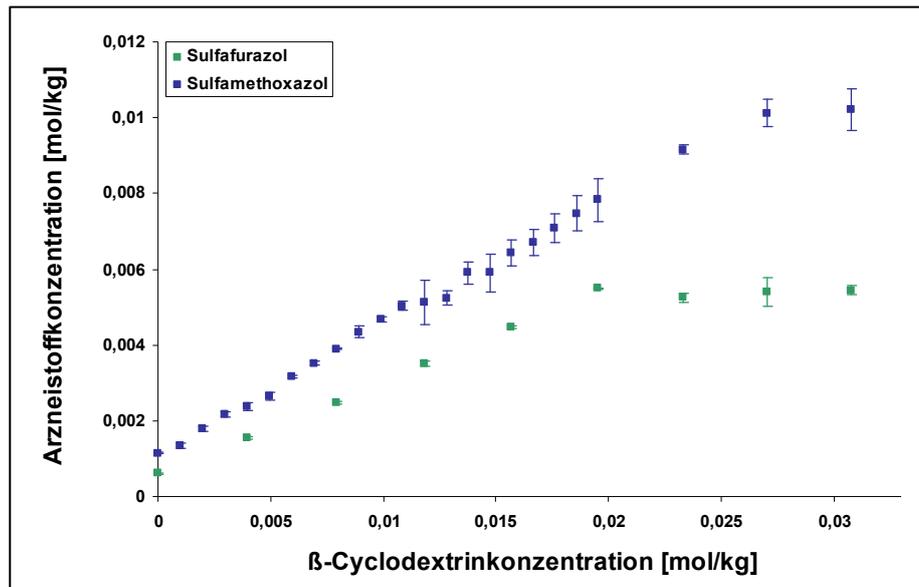
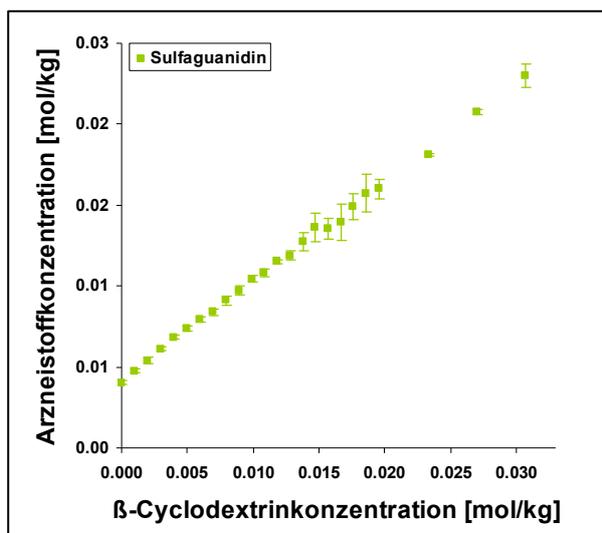
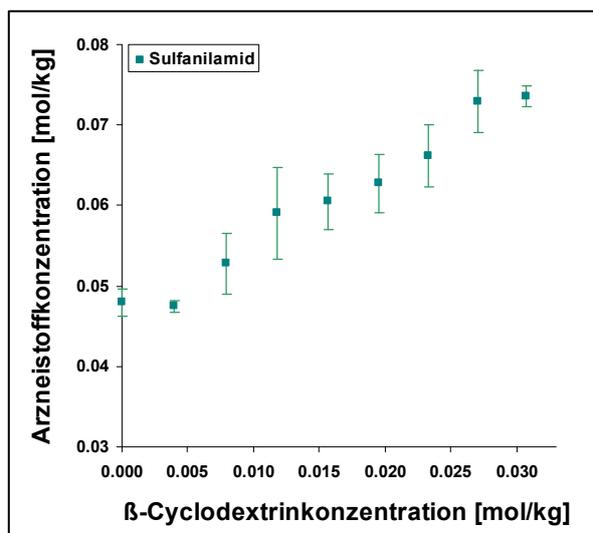


Abb. 5.6: Isothermen (25 °C) für SFZ und SMZ mit β -Cyclodextrin

Während die Isotherme von Sulfafurazol wie bei SDZ, SDD, SMR und SMT im Bereich um 20 mmol/kg in einem Plateau endet, wird ein solches bei Sulfamethoxazol erst deutlich später erreicht. Für dieses Gastmolekül ist also auch noch bei höheren Cyclodextrinkonzentrationen eine Löslichkeitssteigerung zu verzeichnen. Hier stellt sich die Frage nach dem Grund für diesen abweichenden Befund.

Die höchsten Isothermensteigungen weisen diejenigen Gäste auf, die an ihrer Sulfonamidgruppe einen einfacheren Rest ohne Aromaten tragen. Für Sulfaguanidin beträgt die Steigung etwa 0,65; für die Grundstruktur Sulfanilamid, die nur ein Wasserstoffatom als Rest trägt, liegt sie mit Abstand am höchsten bei etwa 0,875. Paradoxe Weise weisen also genau diejenigen Substanzen, die selbst über eine gewisse Wasserlöslichkeit verfügen, den steilsten Anstieg infolge von Cyclodextrinzugabe auf. Dies schlägt sich allerdings nicht in ebenso hohen Werten für $K_{1:1}$ nieder, was auf die hohe intrinsische Wasserlöslichkeit dieser beiden Moleküle zurückzuführen ist. Sie beträgt für Sulfanilamid (0,048 mol/kg) etwa das Fünzigfache der Löslichkeit der anderen Sulfonamide. Die dadurch bedingte hohe Konzentration der Gastkomponente in der Probelösung führte wahrscheinlich auch zu unzureichenden Gleichgewichtseinstellungen und damit zu ungewöhnlich hohen Schwankungen in den Messergebnissen. Abb. 5.7 und 5.8 zeigen die Isothermen für Sulfaguanidin und Sulfanilamid. Man erkennt, dass diese Substanzen trotz des steileren Anstiegs der Isothermen im Bezug auf die intrinsische Löslichkeit nur eine vergleichsweise niedrige relative Löslichkeitssteigerung erfahren (s. Kap. 5.1.1.3).

Abb. 5.7: Isotherme (25 °C) für SGD mit β -CyclodextrinAbb. 5.8: Isotherme (25 °C) für SNA mit β -Cyclodextrin

Die Löslichkeitsgrenze für diese beiden Komplexpaaare wurde im untersuchten Bereich nicht erreicht. Die Kurven könnten also bei einem noch größeren Angebot an Cyclodextrin ihren Verlauf weiter fortsetzen und die Löslichkeit der Gäste und auch des Cyclodextrins könnte sich weiter erhöhen.

Man erkennt aus diesen Versuchen, dass die Eigenschaften des Gastes erheblichen Einfluss auf das Ausmaß der Komplexbildung und auch auf die Eigenschaften des gebildeten Assoziats haben. Die Moleküle, deren Struktur und deren physikalisch-chemischen Eigenschaften vergleichbar sind, liefern zwar ähnliche Ergebnisse; es bestehen trotzdem nicht zu vernachlässigende Differenzen. Die bisher dargestellten Versuche erfolgten alle in ungepufferter Lösung. Dies ermöglicht zwar direkte Aussagen zur Komplexbildung in reinem Wasser. Es liegt jedoch auf der Hand, dass bei den vorliegenden Gastmolekülen der pH-Wert einen entscheidenden Einfluss auf die Komplexbildung haben muss. Dieser Faktor sollte in weiteren Experimenten untersucht werden (s. Kap. 5.1.2).

Das Auftreten einer Löslichkeitssteigerung des Cyclodextrins stellt gerade bei den natürlichen Cyclodextrinen eine Ausnahme dar [54]. Es stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß dies in Abhängigkeit vom Gastmolekül geschieht und welche Eigenschaften der einzelnen Sulfonamide dies ermöglichen. Diese Aspekte sollten experimentell weiter verfolgt werden (s. Kap. 5.1.4).

5.1.1.3 Betrachtung der relativen Löslichkeitssteigerung

Aus den Ergebnissen der Löslichkeitsstudien können auch rein praktische Aspekte des Einsatzes von Cyclodextrinen als Lösungsvermittler abgelesen werden. Bei der Entwicklung einer Arzneiform wäre es beispielsweise von Interesse, welche maximale Konzentration für einen Wirkstoff mit einem bestimmten Cyclodextrin in Lösung überhaupt erreicht werden kann. In Abb. 5.9 ist die maximale relative Löslichkeitssteigerung, also das Verhältnis der am Knickpunkt der Isothermen vorliegenden Gastkonzentration und seiner intrinsischen Löslichkeit in reinem Wasser, für die Modellsubstanzen dargestellt. Für Sulfaguanidin (SGD) und Sulfanilamid (SNA) können hier nur die maximal erreichten Werte angegeben werden, obwohl mit weiterer Cyclodextrinzugabe möglicherweise eine noch höhere Konzentration erreichbar gewesen wäre (mit * markiert).

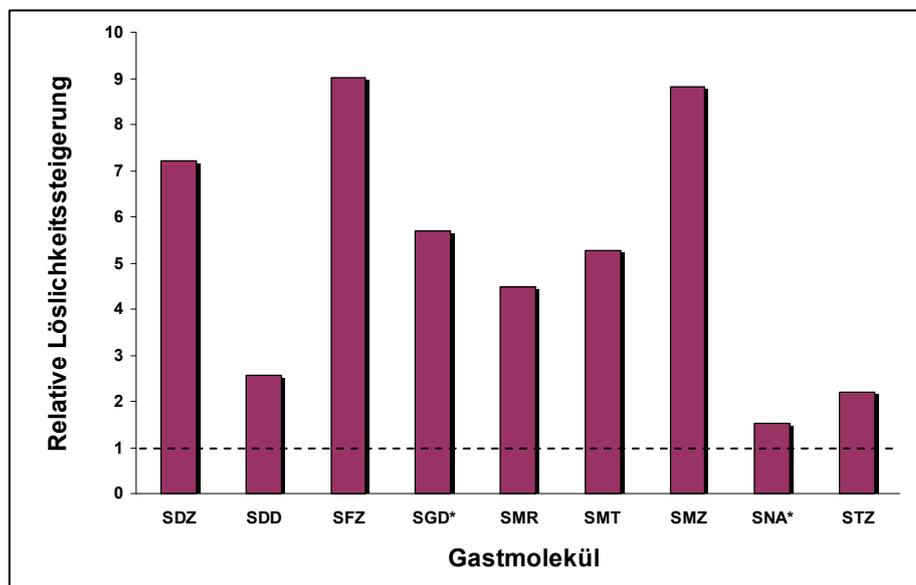


Abb. 5.9: Maximale relative Löslichkeitssteigerung mit β -Cyclodextrin in Wasser; die gestrichelte Linie bei 1 entspricht der intrinsischen Löslichkeit des Gastes

Sulfafurazol (SFZ) und Sulfamethoxazol (SMZ) erfahren mit einer Erhöhung auf das Neunfache die stärkste relative Löslichkeitssteigerung. Am niedrigsten fiel der Wert für Sulfanilamid (SNA) aus, obwohl hier absolut die meisten Gastmoleküle in Lösung gebracht werden können. Interessant ist, dass selbst die Löslichkeit des Sulfathiazols (STZ), das als einziges Molekül schwerlösliche Komplexe bildet, mehr als verdoppelt werden kann. Die Werte für die restlichen Moleküle liegen mit 2,5 bis 7,5 dazwischen. Für die Reihe Sulfadiazin (SDZ), Sulfamerazin (SMR) und Sulfadimidin (SDD) sinken sie mit steigender Methylierung. Insgesamt wird deutlich, dass mit β -Cyclodextrin, trotz niedriger Assoziationskonstanten, aufgrund der ausgeprägten Löslichkeit der gebildeten Komplexe eine erheblich höhere Konzentration der Sulfonamide in Lösung erzielt werden kann.

5.1.1.4 Bestimmung der durchschnittlichen Komplexstöchiometrie aus den Isothermen

Wie in Kapitel 2.4.2.2 beschrieben, kann aus den Isothermen die durchschnittliche Komplexstöchiometrie berechnet werden. Dies ist mit den in den Versuchen ermittelten Daten allerdings nicht für alle Modellsubstanzen möglich. Für Sulfathiazol müsste die Plateaulänge in Abhängigkeit von der Menge an Überschuss der Gastkomponente bestimmt werden, für Sulfaguanidin und Sulfanilamid wäre der weitere Verlauf der Isothermen bis zum Auftreten eines Knickpunkts nötig. Für die übrigen Modellsubstanzen wurde aus den erhaltenen Kurven das durchschnittliche Verhältnis (Wirt zu Gast) in den Komplexen nach Gleichung 2.5 berechnet, wobei für die Löslichkeit von β -Cyclodextrin L_0 der Literaturwert 16,3 mmol/l [10] angenommen wurde. Der genaue Plateaubeginn P wurde durch Extrapolation der Isothermen vor und nach dem Knickpunkt erhalten (s. Anh. 8.2.3.10).

Tab. 5.2: Schätzwerte für die Komplexstöchiometrie aus den Löslichkeitsstudien

	SDZ	SDD	SFZ	SMR	SMT	SMZ
Verhältnis m/n	0,84	0,83	1,41	0,64	0,54	0,84
Stöchiometrie (CD:Gast)	3:2 – 1:1	3:2 – 1:1	2:3	3:2	2:1	3:2 – 1:1

Man erkennt, dass in den meisten Fällen eine 1:1 Stöchiometrie in Betracht kommt. Für einige Gäste bestehen allerdings auch Hinweise, dass zumindest eine andere Stöchiometrie eine Rolle spielen könnte. Allerdings ist die angewendete Berechnung nicht geeignet, um präzise Aussagen treffen zu können. Die Bestimmung ist neben Messungenauigkeiten mit sehr vielen Fehlern, die unter anderem bei der Bestimmung des Punktes P entstehen können, behaftet. Somit können die Ergebnisse nur als erste Richtwerte angesehen werden und eine weitere Methode zur Bestimmung der Stöchiometrie ist nötig (s. Kap. 5.1.5.1).

5.1.1.5 Berechnung der Gibbs'schen freien Energie aus der Assoziationskonstante

Aus den Assoziationskonstanten $K_{1:1}$ (s. Tab. 5.1) können die Gibbs'schen freien Energien der Reaktion von Wirt und Gast, unter der Annahme einer ausschließlichen Komplexstöchiometrie von 1:1, nach Gleichung 2.15 berechnet werden. Obwohl hier keine Korrektur der Säuredissoziation ausgeführt wurde, sind die Werte mit Daten aus der Literatur vergleichbar. Diese stammen allerdings aus verschiedenen Publikationen (Tab. 5.3) und wurden entweder kalorimetrisch oder ebenfalls aus Löslichkeitsstudien gewonnen.

Tab. 5.3: Gibbs'sche freie Energie [kJ/mol] aus den Löslichkeitsstudien im Vergleich zu Literaturwerten

Gast	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
ΔG^0 (exp.)	-14,5	-11,2	-15,6	-14,7	-13,1	-13,7	-15,1	-12,3	-18,6
ΔG^0 (Lit.)	-14,4 [143] -14,4 [146]	-11,8 [142]	-15,6 [142] -16,0 [146]	-14,6 [142] -14,6 [151]	-11,8 [142] -12,4 [143]	n. v.	-15,8 [146] -14,9 [151]	-11,4 [142]	-18,6 [143] -18,1 [144] -19,2 [146]

5.1.2 Einfluss des pH-Wertes auf die Komplexbildung

Sulfonamide sind amphotere Moleküle (vgl. Kap. 4.1.2). Sie liegen deshalb in wässriger Lösung in Abhängigkeit vom vorherrschenden pH-Wert in verschiedenen Protonierungszuständen vor (vgl. Kap. 4.1.2, Anh. 8.2.4.10). Mit der Aufnahme und Abgabe von Protonen verändern sich neben der Ladung verschiedene Moleküleigenschaften wie die Oberfläche, Ladungsverteilung und Wasserlöslichkeit, was auch Auswirkungen auf die Komplexbildung mit Cyclodextrinen haben kann [173]. Für die Modellsubstanzen sollte dies anhand von Löslichkeitsstudien bei verschiedenen pH-Werten in Pufferlösungen untersucht werden, die im Hinblick auf Konzentration und Art der eingesetzten Ionen vergleichbar sein sollten. Es wurden Phosphatpuffer aus dem Arzneibuch ausgewählt, da hier keine Wechselwirkungen mit β -Cyclodextrin zu erwarten sind [174]. Ausgehend von den pK_{S3} -Werten der Sulfonamide war anzunehmen, dass sich die intrinsische Löslichkeit der schwach sauren Gastmoleküle mit steigendem pH-Wert in Abhängigkeit von ihrer Säurestärke erhöhen würde. Da dies alleine schon den Wert der Assoziationskonstante aufgrund der Art ihrer Berechnung beeinflusst (s. Gl. 4.3), wurde neben $K_{1:1}$ auch die Steigung der Isothermen in die Betrachtung der Wechselwirkungen mit einbezogen. Die Einzelergebnisse der Löslichkeitsstudien sind im Anhang 8.2.4 enthalten.

Diejenigen Moleküle mit einem pK_{S3} -Wert von etwa 7 (SDZ, SDD, SMR, SMT und STZ) erfahren zwischen pH 4,0 und 6,5 eine nur sehr geringe, zwischen pH 6,5 und 9,0 eine umso deutlichere Steigerung ihrer intrinsischen Löslichkeit, da in diesem Bereich der Dissoziationsgrad sprunghaft ansteigt. Die Steigung der Isothermen nimmt mit der Erhöhung des pH-Wertes leicht zu, wie am Beispiel von Sulfadiazin zu sehen ist.

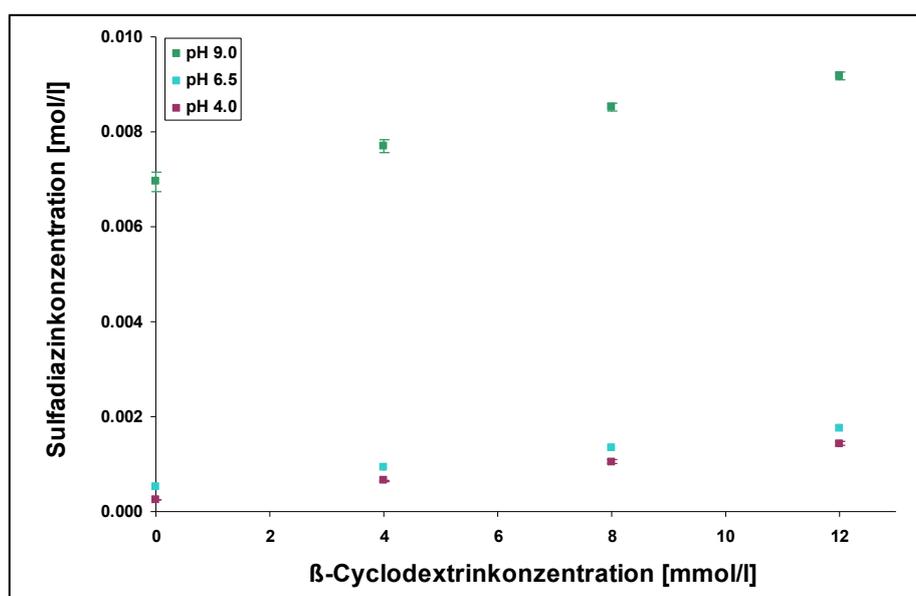


Abb. 5.10: Löslichkeitsisothermen (25 °C) von Sulfadiazin bei verschiedenen pH-Werten

Die am stärksten sauren Gäste Sulfafurazol (SFZ) und Sulfamethoxazol (SMZ) lösen sich aufgrund früherer Erhöhung des Dissoziationsgrades schon bei pH 6,5 deutlich besser als bei 4,0. Aber auch bis pH 9,0 ist noch einmal eine deutliche Konzentrationssteigerung festzustellen. Auch hier nimmt die Löslichkeitsisotherme einen leicht steileren Verlauf.

Für Sulfaguanidin und Sulfanilamid liegen die Isothermen in den Pufferlösungen und in reinem Wasser direkt aufeinander. Dies liegt zum einen in dem hohen pK_{S3} -Wert der beiden Substanzen, die nur über eine sehr schwache N-H-Acidität verfügen, begründet. Selbst bei pH-Wert 9 liegen sie nur zu etwa 1 % deprotoniert vor. Zum anderen findet auch keine pH-abhängige Veränderung der Steigung der Löslichkeitsisothermen statt.

Insgesamt ergaben sich aus den Messwerten lineare Löslichkeitszunahmen mit steigender β -Cyclodextrinkonzentration. Durchgehend zeichnen sich die Regressionsgeraden durch sehr hohe Korrelationskoeffizienten und niedrige Standardabweichungen aus. Bemerkenswert ist, dass auch für Sulfathiazol, das in reinem Wasser schwerlösliche Komplexe bildet, bei pH 6,5 und 9,0 ein ununterbrochener Anstieg zu verzeichnen ist.

Tab. 5.4: Steigung der Isothermen (25 °C) und $K_{1:1}$ in Abhängigkeit vom pH-Wert; * = s. Anh. 8.2.4

Gast	pH 4,0		pH 6,5		pH 9,0		Wasser	
	Steigung	$K_{1:1}$ [(mol/l) ⁻¹]						
SDZ	0,0985	426	0,1023	213	0,1877	33	0,0959	338
SDD	0,1763	138	0,1581	120	0,2001	45	0,1426	90
SFZ	0,2390	641	0,4161	64	0,3839*	11*	0,2452	569
SGD	0,6613	489	0,6472	437	0,6576	443	0,6521	404
SMR	0,1658	262	0,1654	206	0,2264	40	0,1445	188
SMT	0,0938	461	0,0802	234	0,1389	28	0,0688	224
SMZ	0,2897	412	0,4283	141	0,4494*	27*	0,3407	447
SNA	0,9308	291	0,9016	208	0,9327	299	0,8576	128
STZ	0,8453*	3046*	0,8359	2521	0,7069	266	0,7812	1859

Der $K_{1:1}$ -Wert ist zwar prinzipiell geeignet, die Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrin und Gastmolekül zu charakterisieren. Ein direkter Vergleich ist hier jedoch schwierig, da bei der Berechnung nicht zwischen dissoziierter und undissoziierter Form unterschieden wird.

Man erkennt, dass die Steigungen der Isothermen im gewählten pH-Bereich fast konstant bleiben. Der leicht steilere Verlauf, der bei den meisten Substanzen mit steigendem pH-Wert auftritt, widerspricht der Erwartung, dass ein höherer Anteil an geladenem Gast wahrscheinlich zu erhöhter Wasserlöslichkeit und damit zu geringerer Komplexbildung führen sollte. Es kommen mehrere Ursachen in Frage. Einerseits könnte die Ladung im Zentrum des Gastmoleküls die Bildung von Komplexen höherer Ordnung unterbinden und so die Steigung der Isothermen erhöhen. Andererseits wird in der Literatur auch berichtet, dass geladene, aromatische Gäste manchmal eine höhere Affinität zu Cyclodextrinen haben, als ihre ungeladenen Pendants [175,176].

5.1.3 Einfluss der Temperatur auf die Komplexbildung und Van't Hoff Plot

Die beschriebenen Löslichkeitsstudien in Wasser wurden bei zwei weiteren Temperaturen (35 °C, 45 °C) durchgeführt. Über einen Van't Hoff Plot sollten thermodynamische Daten gesammelt werden, um den Vorgang der Komplexbildung zwischen den Modellsubstanzen und β -Cyclodextrin näher zu charakterisieren. Die Durchführung bei höheren Temperaturen sorgte für eine stärkere Streuung der Messergebnisse. Die Standardabweichungen und Korrelationskoeffizienten der Isothermen sind trotzdem zufriedenstellend. Die Ergebnisse sind im Anhang 8.2.5 enthalten.

Die intrinsische Löslichkeit der Gäste erhöhte sich mit steigender Temperatur, die Steigung der Löslichkeitsisothermen nahm leicht zu. Einzige Ausnahme stellt Sulfanilamid dar, dessen Isothermen sich mit steigender Temperatur abflachten. Abb. 5.11 zeigt den typischen Kurvenverlauf am Beispiel der Isothermen von Sulfaguanidin.

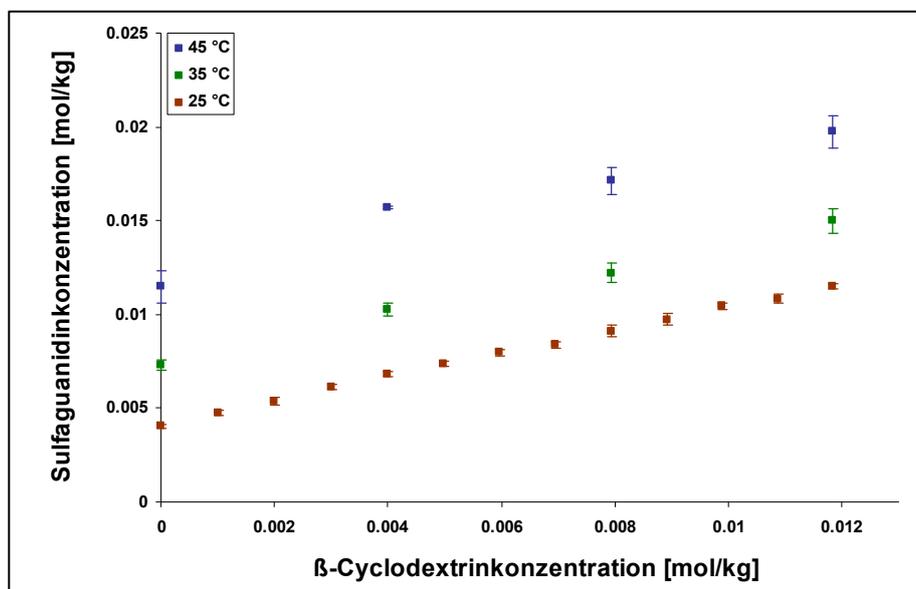


Abb. 5.11: Löslichkeitsisothermen für Sulfaguanidin bei 25 °C, 35 °C und 45 °C

Unter der Annahme, dass die Enthalpieänderung im untersuchten Temperaturbereich annähernd konstant bleiben würde, wurde mittels Van't Hoff Plot der Zusammenhang zwischen Temperatur und Assoziationskonstante bestimmt. Dieses Vorgehen wird in der Literatur zwar oft gewählt; es ignoriert allerdings, dass ΔH bei vielen Prozessen nicht konstant ist. Deshalb sind kalorimetrische Versuche vorzuziehen, falls sie zugänglich sind [177]. Die Messung der geringen Energieumsätze bei der Komplexbildung mit Cyclodextrinen setzt jedoch eine Empfindlichkeit voraus, die von den meisten Geräten nicht erreicht wird. Am häufigsten wird die Mikrokalorimetrie in Form von isothermalen Titrations eingesetzt. Aber auch für diese sehr empfindliche Methode ist eine Assoziationskonstante im Bereich von 10^3 bis 10^8 nötig [5]. Dieser Wert wird erheblich unterschritten, da die

Wechselwirkungen zwischen Sulfonamiden und β -Cyclodextrin selbst für Cyclodextrin-komplexe sehr schwach sind. Bei der Bewertung der Ergebnisse gilt es also zu beachten, dass die Methode der Löslichkeitsstudien einen Kompromiss zur Erlangung thermodynamischer Größen darstellt.

Aus der Geradengleichung der Auftragung T^{-1} gegen $\ln(K_{1:1})$ wurden enthalpischer und entropischer Beitrag zur Komplexbildung nach Gleichung 4.5 abgeschätzt. Wie erwartet sinken die Werte für die Assoziationskonstante mit steigender Temperatur. Das Gleichgewicht wird in Richtung der freien Komponenten verschoben. Die Korrelationskoeffizienten der Van't Hoff Plots liegen sehr hoch. Es werden teilweise mit den Referenzen vergleichbare Werte für Enthalpie- und Entropieänderung erhalten. Man erkennt jedoch an den hohen Abweichungen für einige Gäste (vor allem SNA), dass diese Methode ohne weitere Experimente nur eingeschränkt sinnvolle Werte liefert.

Tab. 5.5: Ergebnisse der Van't Hoff Plots im Vergleich zu Literaturwerten; * = kalorimetrische Daten

Gast	$K_{1:1}$ (25 °C) [(mol/l) ⁻¹]	$K_{1:1}$ (35 °C) [(mol/l) ⁻¹]	$K_{1:1}$ (45 °C) [(mol/l) ⁻¹]	r^2 (Van't Hoff)	ΔH^0 [kJ/mol]	ΔS^0 [J/mol·K]	ΔH^0 (Lit.) [kJ/mol]	ΔS^0 (Lit.) [J/mol·K]
SDZ	350	244	128	0,9675	-39,4	-82,9	-27,5 [143] -16,5* [146]	-44,0 [143] -6,9* [146]
SDD	92	76	63	0,9998	-15,0	-12,9	-27,6 [142]	-52,7 [142]
SFZ	549	349	248	0,9962	-31,4	-52,9	-18,4 [142] -28,0* [146]	-9,7 [142] -40,4* [146]
SGD	381	236	169	0,9929	-32,0	-58,2	-46,0 [142]	-105,3 [142]
SMR	200	156	129	0,9967	-17,4	-14,4	-29,3 [142] -13,4 [143]	-58,0 [142] -3,1 [143]
SMT	247	161	155	0,8313	-18,6	-17,2	n. v.	n. v.
SMZ	448	307	156	0,9676	-41,5	-88,1	-22,5* [146]	-22,4* [146]
SNA	145	18	9	0,9223	-108,2	-323,3	-39,3 [142]	-93,6 [142]
STZ	1825	1432	517	0,8760	-49,4	-102,2	-42,3 [143] -35,4* [144] -29,8* [146]	-79,1 [143] -58,0* [144] -35,4* [146]

Man erkennt, dass nicht nur zwischen Versuchsdaten und den Literaturangaben, sondern auch zwischen den einzelnen Referenzen erhebliche Differenzen auftreten. Gründe hierfür sind wahrscheinlich in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zu suchen. Allen Daten ist allerdings gemeinsam, dass Enthalpie- und Entropieterm ein negatives Vorzeichen tragen. Die Komplexbildung resultiert also in einer höheren Ordnung des Systems, was durch den enthalpischen Beitrag ausgeglichen wird.

In der Literatur zur Thermodynamik der Komplexbildung mit Cyclodextrinen wird häufig das Phänomen der Enthalpie-Entropie-Kompensation beschrieben [67]. Es handelt sich hierbei um das Auftreten einer annähernd linearen Abhängigkeit zwischen den Größen ΔH^0 und $T \cdot \Delta S^0$ für die Komplexbildung verschiedener Gastmoleküle. Obwohl theoretisch kein erklärbarer Zusammenhang zwischen den Größen gegeben ist, wird diese Beziehung zum weiteren Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrinen und ihren Gästen herangezogen. Die Steigung der Kompensationskurve zeigt an, in welchem Ausmaß energetische Differenzen zwischen den Komplexen verschiedener Gastmoleküle durch einen Verlust an Entropie verloren gehen. Es kann also nur der Anteil (1-b) zur Bildung eines stabileren Komplexes beitragen. Daneben kann an einem positiven y-Achsenabschnitt t ($T \cdot \Delta S^0(0)$) der Geraden die inhärente Komplexstabilität abgelesen werden, woraus abgeleitet werden kann, dass ein Komplex selbst ohne enthalpischen Beitrag ($\Delta H^0=0$) stabilisiert würde [5]. Auch an den Ergebnissen für die Modellsubstanzen kann ein solcher Zusammenhang beobachtet werden.

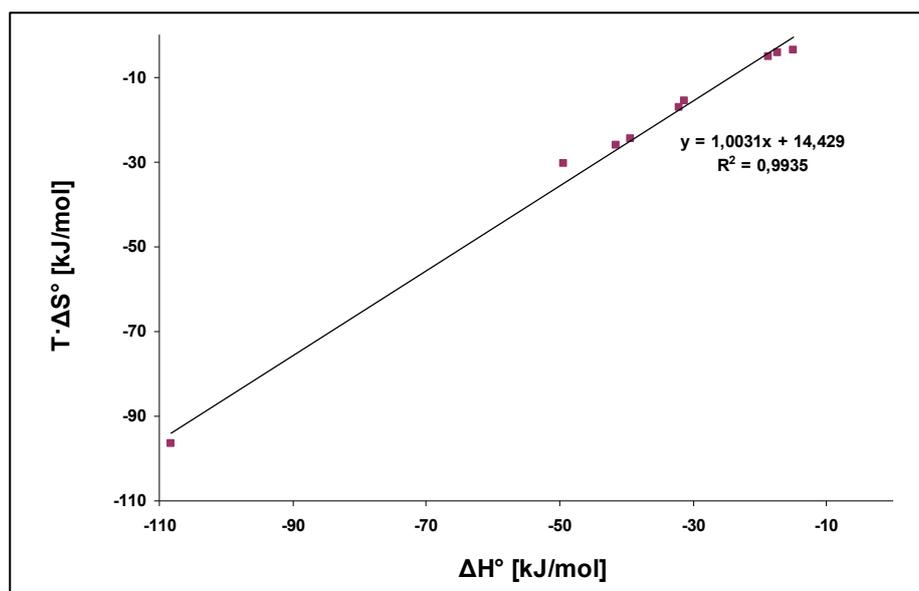


Abb. 5.12: Enthalpie-Entropie-Kompensation bei der Bildung der Komplexe der Sulfonamide

Die Steigung von 1 sagt aus, dass jeglicher energetische Gewinn, der durch eine günstigere Molekülgestalt des Gastes gewonnen wird, durch entropische Verluste infolge der nötigen Konformationsänderungen verloren geht. Bezieht man die Ungenauigkeit der Bestimmung mit ein, so sollte man vorsichtiger formulieren, dass zumindest ein Großteil verloren geht. Im Gegenzug wird die Komplexbildung aber immer noch durch die Desolvatation des Gastes begünstigt [178].

5.1.4 Quantifizierung der synergistischen Löslichkeitseffekte

An den in Kapitel 5.1.1.2 enthaltenen Isothermen ist ersichtlich, dass bei einigen Modellsubstanzen eine Löslichkeitssteigerung auch oberhalb der eigentlichen Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin möglich ist. Im Zuge der Komplexbildung mit den betreffenden Sulfonamiden scheint es also zu einer synergistischen Löslichkeitssteigerung von Wirt und Gast zu kommen. Dieses Phänomen tritt beim Einsatz natürlicher Cyclodextrine nur in Einzelfällen auf. Die Bildung von schwer löslichen Komplexen mit vielen Gästen ist ein Hauptgrund für die Notwendigkeit der Derivatisierung der Cyclodextrine [14].

Ein besseres Verständnis sollten Versuche zur Quantifizierung dieses Effektes in Abhängigkeit vom Gastmolekül liefern. Aus den Ergebnissen sollten Hinweise gesammelt werden, welcher Mechanismus als Ursache für die Löslichkeitssteigerung in Frage käme. Es wurde bestimmt, wie viel β -Cyclodextrin eine Lösung zusätzlich aufnehmen kann, die zuvor mit β -Cyclodextrin gesättigt wurde und anschließend die maximal mögliche Menge des Gastes aufgenommen hatte. Sulfathiazol wurde hier vernachlässigt, da es schwerlösliche Komplexe bildet. Die Bestimmung der Cyclodextrinkonzentration erfolgte mittels Polarimetrie. Hierbei handelt es sich zwar um eine vergleichsweise unempfindliche Methode; für die Detektion des deutlichen Anstiegs der optischen Drehung war sie jedoch ausreichend. Die Einzelergebnisse sind im Anhang 8.2.6 zu finden.

5.1.4.1 Quantifizierung der Löslichkeitssteigerung von β -Cyclodextrin in Wasser

Zuerst sollte die Bestimmung in reinem Wasser erfolgen. Die relative Steigerung L^*_{rel} der intrinsischen Löslichkeit von β -Cyclodextrin fiel unterschiedlich hoch aus:

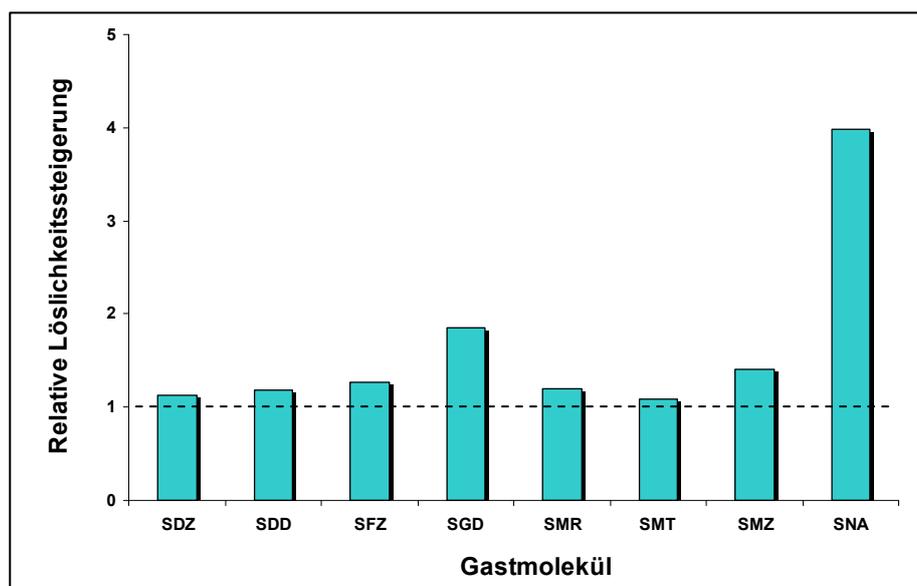


Abb. 5.13: Relative Löslichkeitssteigerung L^*_{rel} von β -Cyclodextrin in Abhängigkeit vom Gast

Mit den Gästen Sulfadiazin (SDZ), Sulfadimidin (SDD), Sulfamerazin (SMR) und Sulfameter (SMT) bewegt sich der Wert im Bereich von 1,0 - 1,2. Für Sulfafurazol (SFZ) und Sulfamethoxazol (SMZ) liegen die Ergebnisse mit 1,27 bzw. 1,41 etwas höher. Für diese Substanzen wird also eine leichte, aber dennoch signifikante Konzentrationssteigerung von β -Cyclodextrin beobachtet. Deutlich höher fällt das Ergebnis für Sulfaguanidin (SGD) aus. Hier wird mit 1,85 die Löslichkeit fast verdoppelt. Das Maximum in diesem Versuch erreichte Sulfanilamid (SNA) mit einer annähernden Vervierfachung der intrinsischen Löslichkeit von β -Cyclodextrin.

Diese Zahlenwerte drücken aus, bis zu welchem Absolutwert die β -Cyclodextrinkonzentration gesteigert werden konnte. Bei der Betrachtung des Ausmaßes gilt es aber auch, die tatsächliche Konzentration des Gastes zu berücksichtigen, mit der diese Steigerung erreicht wurde. Sulfanilamid besitzt beispielsweise eine erheblich höhere Wasserlöslichkeit. Somit lag in den Probenlösungen auch eine viel höhere Menge des Gastes vor. Um einen direkten Vergleich ziehen zu können, wurde berechnet, wie viele Moleküle β -Cyclodextrin pro vorliegendem Gastmolekül zusätzlich in Lösung gingen. Dieses molare Verhältnis $L^*_{/AS}$ zeichnet ein einheitlicheres Bild:

Tab. 5.6: Relative, molare Löslichkeitssteigerung $L^*_{/AS}$ von β -Cyclodextrin

SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA
1,12	0,76	1,00	1,17	0,97	0,96	1,13	0,78

Die Werte für alle Arzneistoffe liegen nahe beieinander und schwanken um 1,0. Den niedrigsten Wert erzielt gerade die Substanz, bei der die höchste absolute Löslichkeitssteigerung zu verzeichnen war, nämlich Sulfanilamid. Es zeigt sich also, dass alle Sulfonamide in etwa dieselbe Löslichkeitssteigerung bewirken können. Für jedes Gastmolekül geht durchschnittlich ein weiteres β -Cyclodextrinmolekül in Lösung. Dies scheint trotz der relativ schwachen Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast möglich zu sein. Die Stärke dieser Wechselwirkungen hat kaum Einfluss darauf, wobei jedoch auffällt, dass mit Sulfadimidin und Sulfanilamid diejenigen Gäste am niedrigsten liegen, die auch die kleinsten $K_{1:1}$ -Werte aufweisen (vgl. Kap. 5.1.1). Es lässt sich daraus ableiten, dass sich die Konzentrationen der freien und der an der Komplexbildung beteiligten β -Cyclodextrinmoleküle annähernd additiv verhalten. Statistisch liegt also immer die Konzentration der intrinsischen Löslichkeit an β -Cyclodextrin ohne eingeschlossenen Gast neben einer von der Gastkonzentration bestimmten Menge an Einschlusskomplexen vor. Diese Betrachtung liefert jedoch noch keine Hinweise, durch welche Eigenschaften Sulfonamide diesen Effekt hervorrufen können und in welchem Protonierungszustand sie dies tun. Deshalb wurde dieser Versuch bei verschiedenen pH-Werten wiederholt.

5.1.4.2 Quantifizierung der Löslichkeitssteigerung in Abhängigkeit vom pH-Wert

In Kapitel 2.3.4 werden verschiedene Ansätze beschrieben, eine Löslichkeitserhöhung von Cyclodextrinen infolge von Komplexbildung zu erklären. Die Ladung des Gastes kann hierbei eine Rolle spielen [7].

Das zuvor in Wasser durchgeführte Experiment wurde in zwei Puffern wiederholt, die schon in den Löslichkeitsstudien verwendet wurden. Die pH-Werte 4,0 und 9,0 boten sich aus mehreren Gründen an. Oberhalb von pH 3,0 ist noch keine Hydrolyse der Cyclodextrine zu erwarten. Die intrinsische Löslichkeit der Sulfonamide liegt bei pH 9,0 noch in einem moderaten Bereich. Am wichtigsten ist aber, dass die pK_{S3} -Werte der Sulfonamide mit Ausnahme von Sulfaguanidin (SGD) und Sulfanilamid (SNA) zwischen den beiden gewählten pH-Werten liegen. Somit überwiegt in den Pufferlösungen einmal die an der Sulfonamidgruppe protonierte und einmal die deprotonierte Form (vgl. Anh. 8.2.4.10). Damit sollte es möglich sein, eine Aussage abzuleiten, welcher Ladungszustand für den löslichkeitssteigernden Effekt verantwortlich ist. Anders als bei den Versuchen in reinem Wasser sind hier deutliche Unterschiede in den molaren Löslichkeitssteigerungen zwischen den einzelnen Arzneistoffen vor allem bei pH 4,0 zu beobachten.

Tab. 5.7: Löslichkeitssteigerung von β -Cyclodextrin in Abhängigkeit von Gast und pH-Wert

Gast	pH 4,0		pH 9,0	
	L^*_{rel}	$L^*_{/AS}$	L^*_{rel}	$L^*_{/AS}$
SDZ	1,14	1,42	1,37	0,70
SDD	1,27	1,19	1,28	0,63
SFZ	1,24	1,00	3,28	0,79
SGD	1,81	0,99	1,86	1,05
SMR	1,16	0,88	1,39	0,68
SMT	1,07	0,78	1,22	0,56
SMZ	1,34	1,05	2,19	0,65
SNA	3,70	0,77	3,73	0,88

Die Ergebnisse zeigen, dass der beschriebene Effekt pH-unabhängig auftritt. Bei Sulfaguanidin und Sulfanilamid ist zusätzlich das Ausmaß der Löslichkeitssteigerung unabhängig vom pH-Wert. Diese Gastmoleküle liegen bei beiden pH-Werten fast ausschließlich in der protonierten Form vor. Anhand der relativen molaren Löslichkeitssteigerung ist ersichtlich, dass durchweg ein zusätzliches Cyclodextrin pro vorhandenem Gastmolekül in Lösung geht.

Bei den anderen untersuchten Sulfonamiden bestehen in vergleichbarem Ausmaß Differenzen zwischen den Werten bei den zwei gewählten pH-Werten. Die deprotonierten Gäste scheinen unabhängig von ihrer Molekülsubstitution in gleichem Ausmaß die Löslichkeit von β -Cyclodextrin zu erhöhen. Die relative, molare Steigerung liegt hier durchschnittlich bei 0,66. Bei pH 4,0 sind jedoch verschieden hohe Steigerungen zu verzeichnen. Sulfadiazin (SDZ) erreicht hier mit einem Wert von über 1,4 das Maximum, was

für das Auftreten höherer Komplexstöchiometrien spricht. Die ungeladene Form der Moleküle scheint also besser in der Lage zu sein, für das Cyclodextrin als Lösungsvermittler zu dienen. Trägt man die relative molare Löslichkeitssteigerung $L^*_{/AS}$ gegen den pK_{S3} -Wert der Arzneistoffe auf, so lässt sich hier ein Trend vermuten:

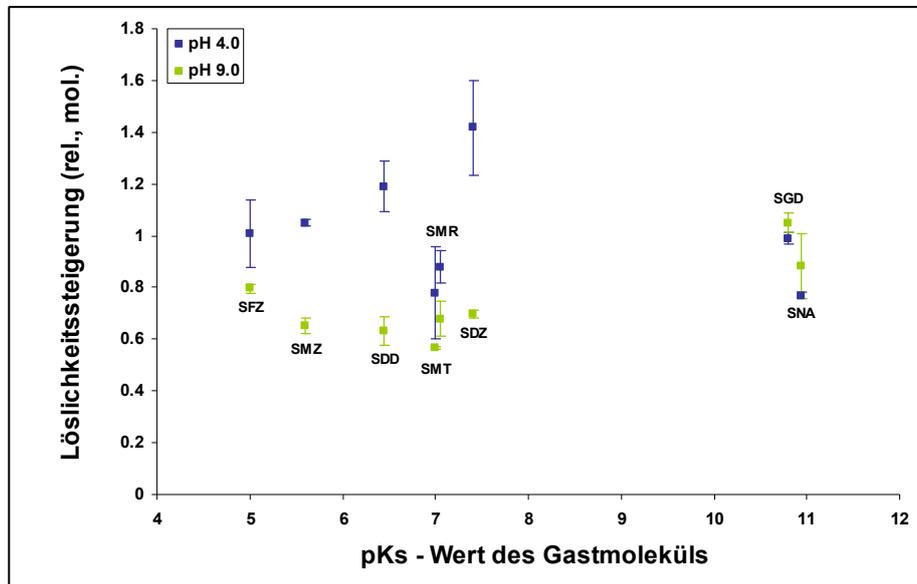


Abb. 5.14: Relative, molare Löslichkeitssteigerung $L^*_{/AS}$ von β -Cyclodextrin in Abhängigkeit vom pK_{S3} -Wert des Gastmoleküls bei verschiedenen pH-Werten

Für alle sechs genannten Gastmoleküle liegt die Löslichkeitssteigerung bei pH 4,0 höher als bei pH 9,0. Für Sulfamerazin (SMR) und Sulfameter (SMT) unterscheiden sich die beiden Werte aber kaum. In der Reihenfolge des pK_{S3} -Wertes ist allerdings für Sulfafurazol (SFZ), Sulfamethoxazol (SMZ), Sulfadimidin (SDD) und Sulfadiazin (SDZ) ein Anstieg dieser Differenz zu beobachten, was folgendermaßen gedeutet werden könnte:

Alle sechs Substanzen erhöhen unabhängig von ihrem Ladungszustand die Löslichkeit von β -Cyclodextrin in gewissem Maß. Sulfamerazin (SMR) und Sulfameter (SMT) bilden sowohl in der protonierten als auch in der deprotonierten Form denselben Komplex, der die Löslichkeit positiv beeinflusst. Mit den restlichen Substanzen sind umso höhere β -Cyclodextrinkonzentrationen zu erreichen, je quantitativer sie als ungeladenes Molekül vorliegen. Die Werte > 1 zeigen, dass die Präsenz eines solchen neutralen Gastmoleküls mehr als einem Cyclodextrinmolekül zur Löslichkeit verhilft. Dies legt nahe, dass die neutrale Form Komplexe mit mehreren Cyclodextrinmolekülen gleichzeitig bilden kann, wohingegen die deprotonierte und damit negativ geladene dazu nicht in der Lage ist. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit den Steigungen der Isothermen bei verschiedenen pH-Werten (vgl. Kap. 5.1.2) vereinbaren. Hier lagen bei pH 9,0 die höchsten Kurvensteigungen vor.

Insgesamt haben die Versuche zur Löslichkeitssteigerung gezeigt, dass diejenigen Sulfonamide, die lösliche Komplexe mit β -Cyclodextrin bilden, in der Lage sind, unter verschiedenen Bedingungen eine Löslichkeitssteigerung ihres Wirtes hervorzurufen. Die Betrachtung bei verschiedenen pH-Werten zeigte, dass es erheblich von den Moleküleigenschaften abhängt, in welchem Ausmaß dieser Effekt unter den gegebenen Bedingungen eintritt. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch einige Einschränkungen zu beachten. Die Einzelergebnisse wichen teilweise erheblich voneinander ab, was an den Standardabweichungen zu erkennen ist. Ursache ist wahrscheinlich, dass sich die Verhältnisse in Lösung während der einzelnen Phasen der Gleichgewichtseinstellung immer am Löslichkeitsmaximum mindestens einer Komponente bewegten. Darüber hinaus wurde die Annahme getroffen, dass die Steigerung der optischen Drehung direkt der erhöhten Cyclodextrinkonzentration zugeordnet werden kann. Eventuelle Änderungen der spezifischen Drehung infolge von Komplexbildung wurden vernachlässigt. Auch eine mögliche Verschiebung des Säure-Base-Gleichgewichts im Wechselspiel mit der Komplexbildung wurde nicht berücksichtigt.

Die Frage, welche Moleküleigenschaften die Löslichkeitssteigerung hervorrufen, konnte mit den verschiedenen Protonierungszuständen nicht endgültig beantwortet werden. Die Daten legen allerdings den Schluss nahe, dass die Modellsubstanzen je nach Ladungszustand verschieden stark mit einem oder mehreren β -Cyclodextrinmolekülen interagieren, die dann ihrerseits additiv zur intrinsischen Löslichkeit in der Lösung vorliegen können. Bezüglich der quantitativen Aussage der erhaltenen Daten bleibt allerdings zu bemerken, dass hier nur ein Schritt der Löslichkeitssteigerung beobachtet wurde. Möglicherweise hätten in den Probelösungen durch wechselnde Zugabe von Cyclodextrin und Gast noch höhere Konzentrationen erreicht werden können, da das zusätzlich in Lösung gegangene β -Cyclodextrin prinzipiell auch wieder der Komplexbildung zur Verfügung stehen könnte. Dies wird am Verlauf der Löslichkeitsisothermen mit Cyclodextrinmengen oberhalb der Löslichkeitsgrenze von β -Cyclodextrin deutlich (vgl. Kap. 5.1.1). Die hier vorgestellten Werte enthalten also nicht die maximal durch das jeweilige Gastmolekül erreichbare Konzentration an β -Cyclodextrin. Diese würde wahrscheinlich vor allem für Sulfaguanidin und Sulfanilamid noch erheblich höher liegen.

5.1.5 ^1H -NMR-Untersuchungen

Die Kernspinresonanzspektroskopie stellt eine der wichtigsten Methoden dar, um Cyclodextrine und ihre Komplexe zu charakterisieren (vgl. Kap. 2.4.4). Mit ihrer Hilfe sollte zum einen die Komplexstöchiometrie ergänzend zu den Löslichkeitsstudien bestimmt werden und zusätzlich sollten in zweidimensionalen Versuchen Informationen über die Struktur der Komplexe gesammelt werden. Die Zuordnung der Signale aller beteiligten Moleküle ist in Anhang 8.2.7.1 enthalten.

Das ^1H -NMR-Spektrum der natürlichen Cyclodextrine beschränkt sich auf einige wenige Signale, weil mehrere magnetisch äquivalente Wasserstoffatome in den Molekülen vorhanden sind [100]. Deshalb ist die Zuordnung im Vergleich zu Cyclodextrinderivaten, bei denen das Substitutionscluster das erhaltene Spektrum bestimmt, vergleichsweise unkompliziert. Für die folgenden Versuche sind die beiden in das Innere der Kavität ragenden Wasserstoffatome (H3 und H5) entscheidend, da sie eingeschlossenen Gästen sehr nahe kommen.

Standardmäßig wird den Proben in der NMR-Spektroskopie eine Referenzsubstanz zugesetzt, auf deren Signal die chemische Verschiebung bezogen wird. Unter anderem werden hier Tetramethylsilan (TMS) in organischen Lösungsmitteln oder Trimethylsilylpropionat-

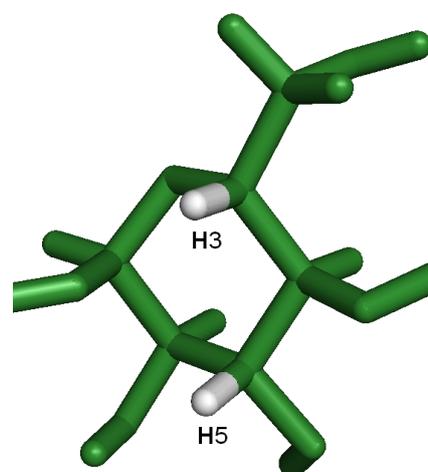


Abb. 5.15: Wasserstoffatome im Inneren der Kavität natürlicher Cyclodextrine

D₄ (TSP) in wässriger Lösung eingesetzt. Die Fähigkeit der Cyclodextrine, Einschlusskomplexe zu bilden, macht vor diesen Substanzen allerdings nicht halt [179]. Dies kann zur Folge haben, dass in der Lösung mehrere Gäste um die Komplexbildung konkurrieren, was gerade die CICS-Messungen beeinträchtigen kann. Abhilfe kann das Arbeiten mit externer Referenzierung schaffen, wobei Probenröhrchen mit einem Zweikammersystem zum Einsatz kommen [180]. Die große Probenanzahl, die für die Job's Plots nötig war, sprach jedoch für den Kompromiss, sich am HDO(Restwasser)-Signal zu orientieren. Da diese Peaks trotz Gefriertrocknung noch gut zu erkennen und kaum gegeneinander verschoben waren, wurde ihre Überlagerung zur Referenzierung gewählt.

Das Arbeiten im deuterierten, aber dennoch wässrigen Lösungsmittel hat zur Folge, dass bei der Einstellung der Säure-/Base-Gleichgewichte alle daran beteiligten Protonen durch das Isotop ausgetauscht werden. Es verschwinden damit alle entsprechenden Signale, bei den Sulfonamiden also die der aromatischen Aminogruppe und des sauren Protons der Sulfonamidgruppe. Die Zuordnung des restlichen Spektrums fand anhand von Literaturstellen statt.

5.1.5.1 Bestimmung der Komplexstöchiometrie mittels Job's Plot

Bei der Durchführung von Job's Plots mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wird das Ausmaß einer aufgrund von Komplexbildung auftretenden Veränderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) einzelner Kerne in Abhängigkeit von der Zusammensetzung einer Probe untersucht. Natürlich ist dies nur bei denjenigen Wasserstoffkernen sinnvoll, die auch an der Komplexbildung beteiligt sind. Da die Struktur der Komplexe der Sulfonamide nicht bekannt war, wurden alle Signale der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Signalverschiebung untersucht. Daneben wurden standardmäßig die Atome H3 und H5 von β -Cyclodextrin mit einbezogen. Die Plots letzterer lieferten fast durchgehend auswertbare Kurven. Dies kann auch als direkter Beweis für stattfindende Komplexbildung gewertet werden. Die Kurven für die Signale der Gastmoleküle nehmen hingegen teilweise nicht die zu erwartende Form ein. Bei den betreffenden Signalen kann davon ausgegangen werden, dass hier kein CICS erhalten wird und deshalb auch keine Aussage zur Stöchiometrie der Komplexe abgeleitet werden kann. Die Einzelergebnisse aller Messungen sind im Anhang 8.2.7.3 zu finden.

Das konsistenteste Ergebnis ergab sich für Sulfaguanidin. Hier zeigen drei der vier Plots an, dass eine Komplexstöchiometrie von 1:1 anzunehmen ist:

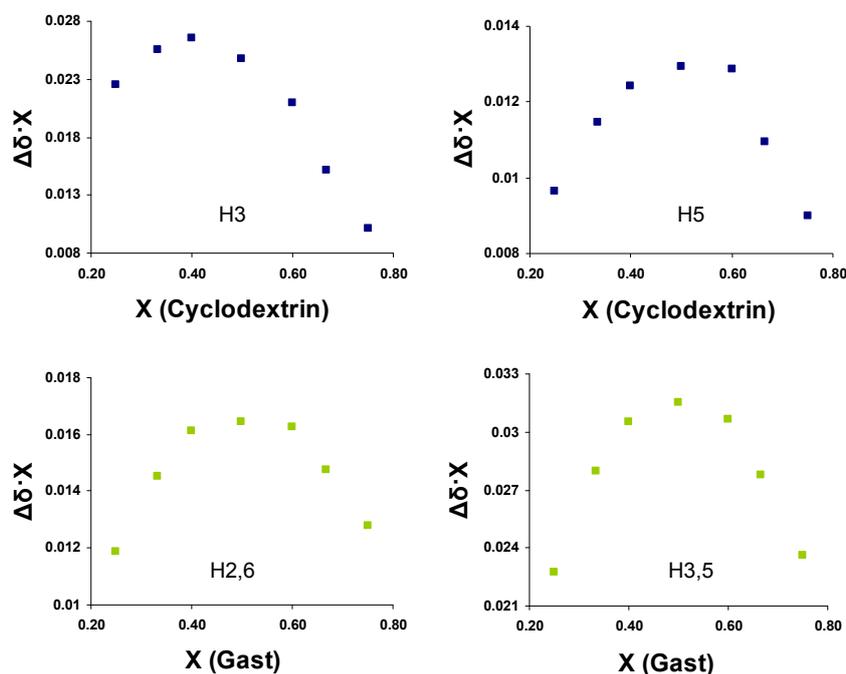


Abb. 5.16: Job's Plot - Diagramme zu Sulfaguanidin und β -Cyclodextrin

Insgesamt zeichnen sich die Kurven nicht immer durch ein eindeutiges Maximum aus, was in der schwachen Ausprägung der Wechselwirkungen zwischen den Sulfonamiden und β -Cyclodextrin begründet liegen dürfte. Daneben liefern die Verschiebungen der einzelnen Signale eines Gastmoleküls in einigen Fällen unterschiedliche Stöchiometrien. Ein Grund

hierfür könnte das geringe absolute Ausmaß der auftretenden Shifts sein, weshalb schon geringe Schwankungen in der Messreihe das Ergebnis erheblich beeinflussen können. Die Lage des ursprünglichen Signals bestimmt zudem die Form der erhaltenen Job's Plot-Kurve erheblich, da dessen Wert in jeden Punkt eingerechnet wird.

In Tabelle 5.8 sind die einzelnen Ergebnisse für die Stöchiometrie in Abhängigkeit vom untersuchten Wasserstoffkern angegeben. Eine Festlegung zu Gunsten einer vorherrschenden Stöchiometrie ist nicht immer möglich. Auch weichen die Ergebnisse zum Teil von den aus den Löslichkeitsstudien (Spalte PS) erhaltenen Komplexstöchiometrien ab (vgl. Kap. 5.1.1.5). Fehlende Angaben (n. v.) konnten nicht mit den gewählten Methoden bestimmt werden oder es ergab sich kein verwertbares Ergebnis.

Tab. 5.8: Ergebnisse der Job's Plots im Vergleich zu den Löslichkeitsstudien und Literatur

	PS	H3 (CD)	H5 (CD)	H3,5 (G)	H2,6 (G)	Sonstige Signale	Literatur
SDZ	3:2 - 1:1	1:1	1:1	1:1	n. v.	1:2 (H b Pyr)	1:1 [152]
SDD	3:2 - 1:1	2:1 - 1:2	2:1	1:2	n. v.	1:1 (CH ₃)	1:1 [152]
SFZ	2:3	2:1	2:1 - 1:1	1:1	n. v.	1:1 (CH ₃ a), 1:2 (CH ₃ b)	1:1 [97]
SGD	n. v.	1:1	1:1	1:1	1:1	n. v.	1:1 [151]
SMR	3:2	2:1 - 1:1	2:1	2:1	2:1 - 1:1	1:1 (H b Pyr)	1:1 [152]
SMT	2:1	2:1 - 1:2	n. v.	1:2	n. v.	n. v.	n.v.
SMZ	3:2 - 1:1	1:1 - 1:2	2:1 - 1:1	1:1 - 1:2	1:1	1:1 (CH ₃), 1:2 (H Iso)	1:1 [97,151]
SNA	n. v.	1:1 - 1:2	1:1	1:2	1:2	n. v.	1:1 [97]
STZ	n. v.	1:1	1:1	n. v.	n. v.	n. v.	1:1 [97,143,147]

Die Ergebnisse legen nahe, dass Sulfonamide mit β -Cyclodextrin hauptsächlich 1:1-Komplexe bilden. Deshalb kann die vereinfachte Betrachtung unter der Beschränkung auf eine solche Stöchiometrie weiter bestehen. Allerdings liegen bei denjenigen Vertretern mit einem großen aromatischen Rest an der Sulfonamidgruppe Hinweise vor, dass auch Komplexe höherer Ordnung in Abhängigkeit vom Milieu eine Rolle spielen könnten.

Einschränkend ist einerseits die fehlende Mehrfachbestimmung. Andererseits sind möglicherweise die Wechselwirkungen zwischen den Sulfonamiden und β -Cyclodextrin zu gering, um in Job's Plots die Komplexstöchiometrie eindeutig zu bestimmen. Unterstützt wird diese These dadurch, dass die einheitlichsten Ergebnisse mit den Sulfonamiden mit den höchsten $K_{1:1}$ -Werten (SGD, SMZ und STZ) erhalten werden.

Insgesamt hat sich die Bestimmung des CICS aber als gute Möglichkeit erwiesen, Komplexbildung an sich nachzuweisen. Die Bestimmung der Stöchiometrie gelingt, ist aber eine aufgrund von Messungenauigkeiten für Fehler sehr anfällige Methode.

5.1.5.2 Aussagen zur Komplexstruktur aus 2D-NMR-Versuchen

Die ROESY-Experimente sollten über die reine Feststellung, dass Komplexbildung stattfindet, hinaus einen Einblick in die Orientierung des Gastes in der Kavität des Cyclodextrins geben. Auftretende Signale zeigen hier eine Entfernung von bis zu etwa 3 Å [101] an. Da die Wasserstoffatome des β -Cyclodextrins, die in das Innere der Kavität hineinragen (H3 und H5), in etwa 7,5 - 8,5 Å voneinander entfernt sind, sollten bei einem Einschluss von größeren Gastmolekülen (mindestens der Größe eines Benzolrings) NOE-Effekte mit deren Wasserstoffatomen zu registrieren sein (s. Anh. 8.2.7.6).

Für die Sulfonamide gilt es hier einige Besonderheiten zu beachten. Da die Signale für alle sauren und basischen Wasserstoffatome in D_2O durch Deuterierung verloren gehen, bleiben für einige der Modellsubstanzen nur wenige Signale erhalten, mit denen ihre Positionierung in der Kavität bestimmt werden kann, für Sulfanilamid zum Beispiel nur die der aromatischen Wasserstoffe. Daneben schränken die niedrige Löslichkeit und die schwachen Wechselwirkungen mit dem Cyclodextrin die Signalintensität so stark ein, dass für einige der Gastmoleküle (Sulfadiazin, Sulfadimidin und Sulfamerazin) unter den Versuchsbedingungen überhaupt keine Aussage getroffen werden konnte. Für die anderen Gastmoleküle ist es jedoch möglich, abzuschätzen, wie sie sich in der Kavität orientieren und welcher Molekülteil eingeschlossen wird. Für eine eindeutige Zuordnung der Molekülteile wird der aromatische Ring der Grundstruktur als Anilinring bezeichnet. Es bietet sich hier ein heterogenes Bild des Bindungsmodus. Die einzelnen Spektren sind im Anhang 8.2.7.5 zu finden.

Für beide Paare der aromatischen Protonen (H3,5 und H2,6) von Sulfanilamid und Sulfaguanidin werden Kreuzsignale mit den Atomen H3 und H5 des Cyclodextrins erhalten. Dies könnte auf eine zentrale Position des Anilinrings mit Ausrichtung der beiden para-ständigen Substituenten entlang der Symmetrieachse des Cyclodextrins hindeuten.

Wahrscheinlicher ist aber, dass die Achse des Gastes schräg auf der des Cyclodextrins steht und sich so zwei gegenüberliegende Wasserstoffatome im Raum zwischen H3 und H5 des

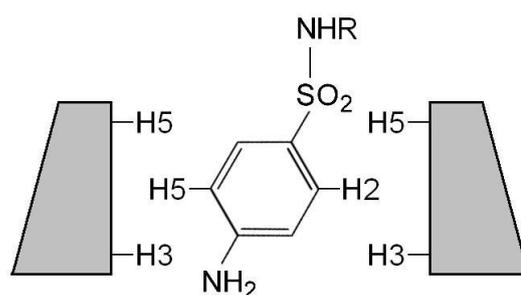


Abb. 5.17: Schematische Darstellung der Orientierung von Sulfaguanidin in der Kavität von β -Cyclodextrin

Cyclodextrins einordnen (Abb. 5.17). Es wäre möglich, dass ein solcher Einschluss die aromatische Aminogruppe in eine Position brächte, von der aus sie mit den sekundären Hydroxylgruppen des Cyclodextrins Wechselwirkungen eingehen könnte, was zur Komplexstabilisierung beitragen würde. Insgesamt spiegelt diese Anordnung der Moleküle die typische Ausrichtung der hydrophoben und hydrophilen Bereiche eines eingeschlossenen Gastes im Komplex mit einem Cyclodextrin wider.

Sulfameter trägt an seiner Sulfonamidgruppe einen weiteren Aromaten. Aus dem Spektrum kann auch auf seine relative Lage rückgeschlossen werden. Es wird ein Kreuzsignal für die an dem Heteroaromaten gebundenen Wasserstoffe und H5 des Cyclodextrins erhalten.

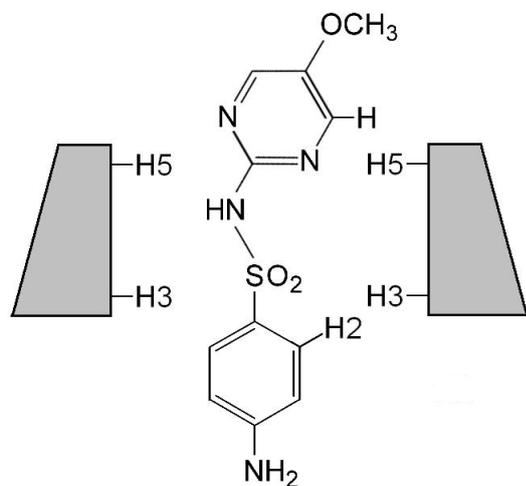


Abb. 5.18: Schematische Darstellung der Orientierung von Sulfameter in der Kavität von β -Cyclodextrin

Zusätzlich ist ein schwaches Signal zwischen den Wasserstoffen H2,6 des Anilinrings von Sulfameter und H3 von β -Cyclodextrin zu erkennen. Danach sitzt der Anilinring nicht zentral in der Kavität, sondern ragt am sekundären Hydroxylgruppenrand heraus. Der Heteroaromat hingegen liegt am primären Rand (Abb. 5.18). Diese Struktur widerspricht der üblichen Ansicht, dass die hydrophoben Molekülbereiche des Gastes möglichst innerhalb der Kavität liegen. Möglicherweise findet hier im Zuge der Komplexbildung ein deutlicher induced-fit statt, der eine höhere Kontaktfläche möglich macht. Daneben könnten auch höhere Ordnungen der Komplexstöchiometrie oder non-inclusion-Vorgänge (s. Kap. 2.3.2.3) eine Rolle spielen.

Für Sulfathiazol wurden die Aussagen des ROESY-Spektrums mit der Röntgenkristallstruktur aus [147] verglichen, um festzustellen, ob die Verhältnisse in Lösung eine andere Struktur bedingen [41]. Aufgrund der stärkeren Wechselwirkungen dieses Gastes mit β -Cyclodextrin sind die ROESY-Signale im Spektrum deutlich ausgeprägt. Für die Wasserstoffatome H2,6 des Anilinrings sind Kreuzsignale mit H3 und H5 des Cyclodextrins vorhanden; für H3,5 nur mit H5. Zusätzlich ist ein schwaches Signal zwischen einem der Protonen am Thiazolring und H3 zu erkennen. Diese Ergebnisse sind mit der Kristallstruktur gut vereinbar. Die Abstände der betreffenden Wasserstoffpaare bewegen sich hier ebenfalls im Bereich von 2 bis 3 Å. Einzig das Proton des Thiazolrings ist mit 3,5 bis 4,5 Å weiter als die NOE-Distanz von den Wasserstoffatomen des Cyclodextrins entfernt. Allerdings liegt der Heterozyklus in der Kristallstruktur zwischen zwei Cyclodextrinen und könnte so vielleicht zu einer anderen Konformation gezwungen werden als in Lösung.

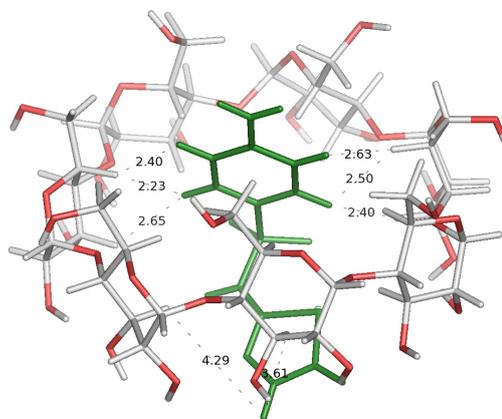


Abb. 5.19: Abstände der Wasserstoffatome in der Röntgenkristallstruktur [147]

Bei der Interpretation der Ergebnisse für Sulfafurazol und Sulfamethoxazol ist zu beachten, dass die stärker sauren Moleküle bei einem pH-Wert von 6,5 im Gegensatz zu den anderen Sulfonamiden größtenteils deprotoniert vorliegen (vgl. Anh. 2.4.10). Möglicherweise hat dieser Umstand Einfluss auf die Struktur des Komplexes. Die zwei Moleküle ähnlicher Strukturformel nehmen annähernd dieselbe Position in der Kavität ein.

In beiden Spektren sind Kreuzsignale zwischen den Wasserstoffatomen H2,6 am Anilinring und sowohl H3 als auch H5 des Cyclodextrins zu erkennen. Zusätzlich ist ein Signal zwischen den anderen aromatischen Wasserstoffen H3,5 und H5 vorhanden. Dies legt eine

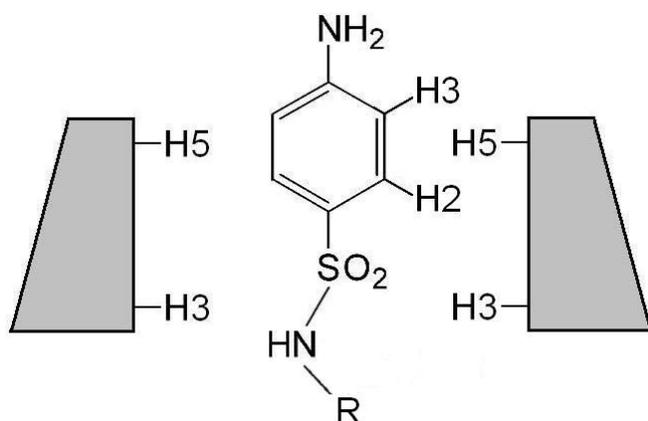


Abb. 5.20: Schematische Darstellung der Orientierung von Sulfafurazol und Sulfamethoxazol in der Kavität von β -Cyclodextrin

Orientierung wie in Abb. 5.20 gezeigt nahe. Daneben zeigen sich im Spektrum von Sulfafurazol sehr schwache Kreuzsignale zwischen den Methylgruppen des Heterozyklus und H3 des Cyclodextrins, was die dargestellte Anordnung unterstützt. Der apolare Teil der Moleküle ist somit größtenteils innerhalb der Kavität eingebettet. Sollte der Gast als negativ geladenes Molekül binden, so würde

sich die Ladung an der deprotonierten Sulfonamidgruppe zum Medium hin orientieren. Der Heterozyklus steht am sekundären Hydroxylgruppenrand heraus.

Die zweidimensionalen $^1\text{H-NMR}$ -Experimente vermitteln einen Eindruck, wie einige der Sulfonamidgäste in der Kavität von β -Cyclodextrin liegen. Sie beweisen, dass Komplexbildung stattfindet und dass der Anilinring der Sulfonamide erwartungsgemäß zu großen Teilen in der Kavität des Cyclodextrins liegt. Allerdings muss beachtet werden, dass dies nur für die gewählte Konzentration und das vorliegende Lösungsmittel gilt. In einem Puffer mit einem anderen pH-Wert oder in einem nicht-wässrigen System könnte der Komplex eine ganz andere Form annehmen. Die Verwendung eines Lösungsmittels, in dem die Signale der sauren und basischen Protonen nicht verloren gehen, könnte eine präzisere Aussage zur Struktur liefern, da so noch mehr Anhaltspunkte gesammelt werden könnten - allerdings nicht zu den Verhältnissen in Wasser.

5.2 Untersuchungen an festen Komplexen

Die Versuche an selbst hergestellten, festen Komplexen hatten das Ziel, Informationen über deren Eigenschaften und Struktur auf molekularer Ebene im festen Aggregatzustand zu sammeln. Wie auch bei den Versuchen in Lösung ist das Prinzip hier meist, analytische Unterschiede zwischen dem Komplex und den Einzelkomponenten (oder einer Mischung dieser) festzustellen. In der Literatur wird sehr häufig schlicht das erhaltene Produkt mit einer physikalischen Mischung gleicher Zusammensetzung verglichen. Eine hier punktuell auftretende Variation des Messergebnisses wird als Beweis für Komplexbildung gewertet. Ob eine solche Beobachtung wirklich vom Auftreten von Einschlusskomplexen zeugt, oder einfach vom Herstellungsverfahren oder der Beschaffenheit der Proben herrührt, wird oft nicht experimentell geklärt. Eine weitere Interpretation der Effekte oder eine Quantifizierung findet meist nicht statt. Im Gegensatz dazu sollte in dieser Arbeit eine systematischere Herangehensweise erfolgen.

Die Wahl eines geeigneten Herstellungsverfahrens stellt hier die erste Herausforderung dar (vgl. Kapitel 2.4.1). Es müssen die Besonderheiten des vorliegenden Wirt-Gast-Systems beachtet werden. Die Methode sollte sich durch eine hohe Komplexbildungseffizienz auszeichnen; ein möglichst großer Anteil der enthaltenen Gastkomponente sollte also in Einschlusskomplexen gebunden werden. Die Komplexe der Sulfonamide mit β -Cyclodextrin zeichnen sich durch eine hohe Wasserlöslichkeit aus (vgl. Kap. 5.1.1). Alle Verfahren, die auf einer Schwerlöslichkeit der Komplexe beruhen, wie das Ausfällen aus gesättigten Lösungen durch Temperaturerniedrigung, sind somit hier nicht anwendbar. Zudem sind die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast relativ schwach. Es liegt im Gleichgewicht in wässriger Lösung also ein relativ großer Anteil der Gastkomponente im ungebundenen Zustand vor. Dies kann Signale der Komplexbildung zwar überdecken, auf der anderen Seite kann aber auch am schwindenden Einfluss der freien Komponente der Komplexbildungserfolg festgemacht werden.

Für jede Modellsubstanz wurden mehrere feste Proben hergestellt, die theoretisch einen ansteigenden, relativen Anteil an Einschlusskomplexen im Vergleich zu den ungebundenen Spezies enthalten sollten. Die Veränderung eines analytischen Merkmals sollte mit steigendem Komplexgehalt verfolgt werden, um den Beweis zu führen, dass dieses Merkmal wirklich auf Komplexbildung hindeutet.

Zur Realisierung wurden an verschiedenen Punkten der Isothermen der Löslichkeitsstudien Ansätze hergestellt, filtriert und anschließend gefriergetrocknet. Die Lyophilisation wurde gewählt, da hier das zur Komplexbildung nötige Wasser quantitativ und schonend aus dem System entfernt wird.

Anhand der Löslichkeitsisotherme vom A-Typ (s. Abb. 5.21) ist ersichtlich, dass in den Lösungen mit steigendem Cyclodextringehalt immer mehr komplexierter Wirkstoff im Verhältnis zu freiem vorliegen sollte. Wäre es möglich, diesen Zustand unverändert in fester Form zu konservieren, sollten die Eigenschaften des eingeschlossenen Gastes immer mehr Gewicht bekommen.

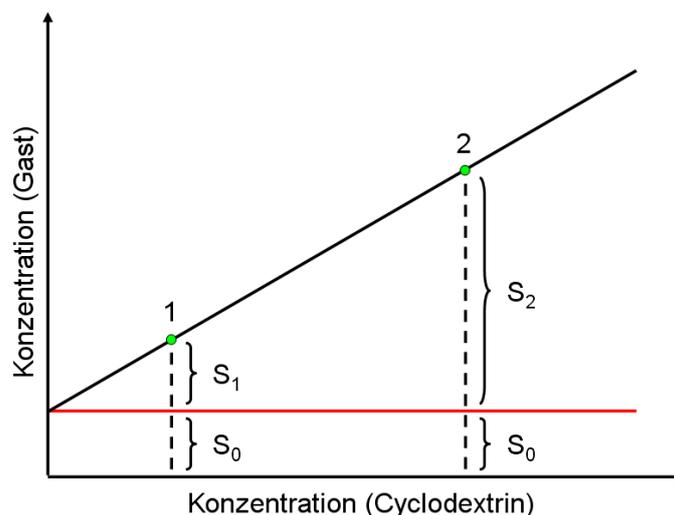


Abb. 5.21: Unterschiedliche Zusammensetzung der Lyophilisate

Der Vergleich der Konzentrationsverhältnisse an Punkt 1 und 2 zeigt, dass der Anteil von Gastmolekülen, die aufgrund der Anwesenheit des Wirtes in Lösung gehen, gemessen an der Gesamtzahl bei einer höheren Wirtskonzentration zunimmt. Es gilt:

$$\frac{S_2}{S_2 + S_0} > \frac{S_1}{S_1 + S_0} \quad \text{Gl. 5.1}$$

Im Ansatz 2 sollte also ein durch Komplexbildung entstehendes, analytisches Merkmal deutlicher ausgeprägt sein als bei Ansatz 1.

Bei der Gefriertrocknung wird dem System das Wasser entzogen. Ausgehend von den bekannten Konzentrationen von Wirt und Gast ist es deshalb leicht möglich, die Massenverhältnisse im trockenen Lyophilisat zu berechnen. Die teilweise sehr niedrigen Steigungen der Isothermen und die molaren Massen der beteiligten Moleküle haben zur Folge, dass sich das Massenverhältnis von Cyclodextrin zu Arzneistoff bei steigendem Cyclodextringehalt immer mehr zu Gunsten des Wirtes verschiebt. Mit steigendem Cyclodextringehalt in der Ausgangslösung sollte somit zwar die absolute Menge an Gastkomponente im Lyophilisat steigen, der relative Gehalt in der Probe aber abnehmen (Beispielrechnung s. Anh. 8.3.1).

Die Gleichgewichtslage der Komplexbildung ist stark temperaturabhängig (vgl. Kapitel 5.1.3). Aus diesem Grund würde sich im Zuge des Einfrierens vor der eigentlichen Trocknung der Anteil an gebundenem Arzneistoff steigern. Um auch diesen Faktor in die Betrachtung mit einzubeziehen, wurde von jedem Ansatz eine Probe im Gefrierschrank, eine andere in flüssigem Stickstoff eingefroren. Das schnellere Einfrieren im Stickstoff sollte den Gleichgewichtszustand besser konservieren und auf diese Weise die Gegebenheiten in Lösung besser wiedergeben als die langsame Abkühlung im Gefrierschrank. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass in den festen Komplexen eine andere Gleichgewichtslage oder eine neue Komplexstöchiometrie auftreten könnte. Bei der Bezeichnung der Proben werden durchgehend die Kürzel ‚KS‘ für die im Gefrierschrank und ‚N2‘ für die in Stickstoff eingefrorenen Proben verwendet.

Als Methoden zur Charakterisierung von festen Cyclodextrinkomplexen werden in der Literatur vor allem spektroskopische Verfahren, thermische Analyse und Röntgendiffraktometrie eingesetzt. Nicht alle der genannten Methoden sind auf die hier hergestellten Proben anwendbar. Die Qualität der Ergebnisse von röntgendiffraktometrischen Messungen hängt stark von der Beschaffenheit der festen Probe ab. Die Lösungseigenschaften der vorliegenden Komplexe und die Methode der Gefriertrocknung bedingen, dass die Proben für diese Methode nicht geeignet sind, da hier in unvorhersehbaren Anteilen kristalline und amorphe Anteile enthalten sein können. Vorversuche an einigen Komplexen bestätigten dies.

Die thermische Analyse mittels Differenzthermoanalyse (DTA) oder Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) bietet die Möglichkeit, den Erfolg der Komplexierung quantitativ zu erfassen (s. Kap. 2.4.5). Dies setzt aber voraus, dass die Gastkomponente auch unverändert schmilzt. Die gewählten Modellsubstanzen zeichnen sich aber bis auf Sulfanilamid durch eine ausgeprägte Thermolabilität aus. Deshalb wurde diese Methode nur mit den Komplexen von Sulfanilamid durchgeführt. Die anderen Substanzen lieferten keine brauchbaren Ergebnisse, da die thermische Zersetzung der Sulfonamide mit einer Verkohlung der gesamten Probe einherging. Zusätzlich wurden FTIR-Spektren der Proben aufgenommen, anhand derer auch auf molekularer Ebene Informationen über den Einschlusskomplex gesammelt werden können (vgl. Kap. 2.4.3). Zu diesem Zweck wurden physikalische Mischungen der Komponenten hergestellt, die annähernd dieselbe Zusammensetzung wie die Komplexzubereitungen enthielten.

Die mikroskopische Betrachtung der Komplexzubereitungen führte zu keinen brauchbaren Erkenntnissen. Im Lichtmikroskop waren zwar für einige Gäste Unterschiede in Partikelform und Größe zu erkennen, die auf einen abnehmenden Anteil an freiem Wirkstoff hindeuten könnten. Es sind jedoch analytische Verfahren nötig, um dies auch zu beweisen.

5.2.1 Thermische Analyse des Komplexierungserfolges bei Sulfanilamid

Anhand des Schmelzverhaltens der Gastkomponente sollte der Komplexierungserfolg, also der im Cyclodextrin eingeschlossene Anteil, gemessen werden. In der Literatur wird diese Methode sehr oft zur qualitativen Aussage, dass Komplexbildung stattfindet, herangezogen; quantitative Ansätze sind selten. Die im Folgenden vorgestellten Versuche hatten das Ziel, einerseits den freien Anteil des Gastes zu bestimmen, aber auch zu prüfen, ob dieses Analyseverfahren für quantitative Aussagen überhaupt geeignet ist. Die Bestimmung erfolgte ausschließlich mit Sulfanilamid, da alle anderen Modellsubstanzen für diese Bestimmung aufgrund ihrer Thermolabilität nicht geeignet sind. Die Einzelergebnisse sind im Anhang 8.3.3 zu finden.

In Abb. 5.22 ist exemplarisch der Schmelzbereich einiger Komplexzubereitungen im Vergleich mit der Reinsubstanz dargestellt. Man erkennt, wie die Fläche des Schmelzpeaks mit zunehmendem Cyclodextringehalt der Ausgangslösung abnimmt. Die Kurven können allerdings nicht uneingeschränkt direkt verglichen werden, da die absolut enthaltene Arzneistoffmenge unterschiedlich hoch lag (nach den Gehaltbestimmungen für KS 0/5/10/15: 2,397 mg, 2,673 mg, 2,529 bzw. 3,160 mg Sulfanilamid). Auf diese tatsächlich vorliegende Masse muss die gemessene Schmelzenthalpie bezogen werden.

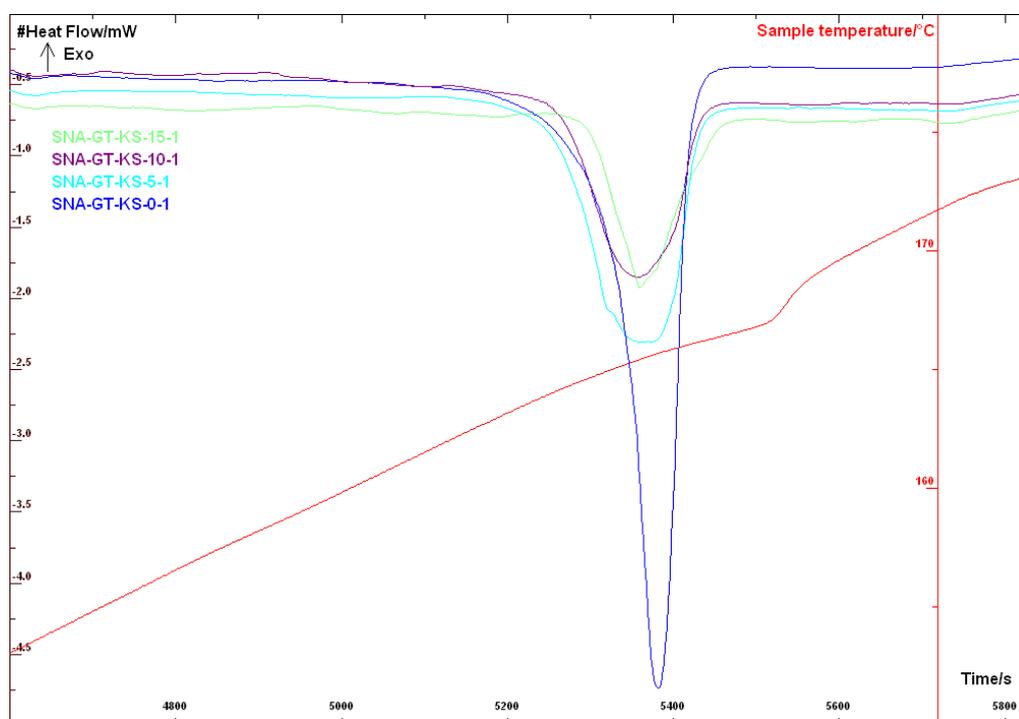


Abb. 5.22: Schmelzkurven verschiedener Komplexzubereitungen im Vergleich mit reinem, gefriergetrocknetem Sulfanilamid

Auf diese Weise konnte für die beiden Probenreihen die Schmelzenthalpie $\Delta H_{\text{Schmelz}}$ berechnet werden, die für die Verflüssigung des enthaltenen Arzneistoffes aufgenommen wurde. Mit Bezug auf die absolute Masse des enthaltenen Arzneistoffes zeigt sich, dass die

aufgenommene Schmelzenthalpie mit zunehmender Cyclodextrinkonzentration in der Ausgangslösung immer weiter abnimmt.

Tab. 5.9: Schmelzenthalpie der festen Proben bezogen auf Sulfanilamidgehalt

Probe	Gehalt SNA [% m/m]	$\Delta H_{\text{Schmelz}}$ [J/mg]	Probe	Gehalt SNA [% m/m]	$\Delta H_{\text{Schmelz}}$ [J/mg]
GT 0 KS	98,37	0,1352	GT 0 N ₂	96,73	0,1190
GT 5 KS	59,71	0,1068	GT 5 N ₂	56,00	0,1177
GT 10 KS	40,11	0,0674	GT 10 N ₂	43,56	0,0707
GT 15 KS	39,15	0,0531	GT 15 N ₂	34,99	0,0385
GT 20 KS	27,75	0,0534	GT 20 N ₂	30,58	0,0275

Als Bezugswert für die Berechnung des Komplexbildungserfolges wurde die Nullprobe, also der cyclodextrinfreie Ansatz, der jeweiligen Probenreihe gewählt. Dadurch sollten jegliche aus dem Herstellungsverfahren herrührenden Faktoren mit einbezogen werden. Für jede Probe wurde mit Bezug auf diesen Nullwert ein Sollwert für die Schmelzenthalpie berechnet, die man eigentlich vom Gehalt an Sulfanilamid her erwarten müsste. Der relative Verlust an zuzuführender Schmelzenthalpie kann der Anwesenheit von β -Cyclodextrin zugeschrieben werden. Wie erwartet ergab sich hierfür ein mit steigender Cyclodextrinmenge absinkender Wert (s. Abb. 5.23), wobei zwischen den beiden Probenreihen deutliche Unterschiede bestehen. Dies könnte mehrere Ursachen haben. Da bei den Messungen relative hohe Schwankungen zwischen den Einzelbestimmungen auftreten, könnten diese Differenzen im Messverfahren begründet liegen. Eine andere Erklärung ist, dass beim Einfrieren in Stickstoff viel niedrigere Temperaturen in der Lösung bis zur Erstarrung erreicht werden als im Gefrierschrank. Das Gleichgewicht würde in diesem Fall in Richtung Komplex verschoben werden und eine geringere Schmelzenthalpie wäre zu erwarten.

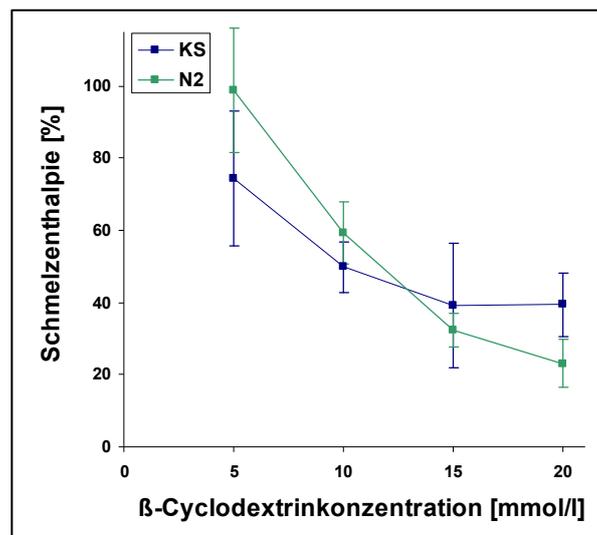


Abb. 5.23: Relative Schmelzenthalpieabnahme in Abhängigkeit von der β -Cyclodextrinkonzentration der Ausgangslösung

Betrachtet man die Kurve für die in Stickstoff eingefrorenen Proben, so würde man interpretieren, dass bei einer Cyclodextrinmenge von 20 mmol/l bis zu 80 % der

Gastmoleküle in Komplexe mit β -Cyclodextrin eingeschlossen wären. Diese einzelnen, nicht mehr zu Feststoffpartikeln aus Sulfanilamid verbundenen Moleküle benötigten keine Energie mehr, um am Schmelzpunkt aus ihrem ‚Gitter‘ freigesetzt zu werden. Diese Betrachtung setzt allerdings die Annahme voraus, dass eine Abnahme der aufgenommenen Schmelzenthalpie einzig durch Komplexbildung hervorgerufen wird, nicht aber durch die Beschaffenheit der Probe an sich. Alle herstellungsbedingten Einflüsse auf die Kristallinität der Probe werden so vernachlässigt.

Aus den Konzentrationsverhältnissen in den Ausgangslösungen kann berechnet werden, welcher Anteil der Gastmoleküle bei einer bestimmten Cyclodextrinkonzentration und einer vorherrschenden Komplexstöchiometrie bei statischer Betrachtung in Komplexen gebunden wäre. Für Sulfanilamid wurden in Kap. 5.1.5.1 Hinweise auf eine Komplexstöchiometrie von 1:1 - 1:2 vorgestellt. Berechnet man für beide Fälle den prozentual im Komplex gebundenen Anteil unter der Annahme der vollständigen Besetzung der vorhandenen Cyclodextrine so zeigt sich, dass die Werte für eine 1:2-Stöchiometrie besser zu den aus den thermischen Experimenten erhaltenen Zahlen passen. Dies könnte auf eine solche Zusammensetzung der Komplexe im festen Zustand hindeuten.

Tab. 5.10: Vergleich des prozentualen, freien Anteils an Sulfanilamid in den thermischen Versuchen mit der theoretischen Zusammensetzung der Ausgangslösungen bei verschiedenen Komplexstöchiometrien

Probe	Thermisch - KS [%]	Thermisch - N2 [%]	Gehalt (Stöch.: 1:1) [%]	Gehalt (Stöch.: 1:2) [%]
GT 5	74,47	98,88	90,15	80,73
GT 10	49,87	59,40	82,48	64,96
GT 15	39,26	32,31	75,24	50,48
GT 20	39,49	23,11	70,03	40,05

Es könnte also sein, dass während der Abkühlung der Lösungen die 1:2-Stöchiometrie zur dominierenden Zusammensetzung der Komplexe wird. Da es sich bei Sulfanilamid um das kleinste der Gastmoleküle handelt, wäre dies aus räumlichen Aspekten zumindest denkbar. Eine andere Möglichkeit wäre die Einlagerung einzelner Moleküle in die Zwischenräume der Cyclodextrine, was ebenfalls eine Kristallisation des Wirkstoffes verhindern könnte.

5.2.2 FTIR – Messungen an den festen Komplexzubereitungen

Bei den vorliegenden Proben gilt es, einige Besonderheiten bei der Auswertung der FTIR-Spektren zu beachten. In den Lyophilisaten liegen immer in unterschiedlichen Anteilen freies Cyclodextrin, freie Gastmoleküle und Komplexe beider nebeneinander vor (vgl. Kap. 5.2). Es wird deshalb ein Mischspektrum erhalten, zu dem jede Komponente ihrem Gehalt entsprechend einen Beitrag leistet. Diese Überlagerung kann bedeuten, dass Signale niedrig konzentrierter Bestandteile überdeckt werden oder so gering ausfallen, dass sie nicht mehr aufgelöst werden können. Da einige der Sulfonamide in Wasser kaum löslich sind, ist der Gehalt in den Proben bei diesen Substanzen sehr gering. Die Schwingungen des Cyclodextrins dominieren deshalb in vielen Fällen das Spektrum. Da die Oligosaccharide jedoch nur wenige Eigensignale zeigen und sich in manchen Bereichen des Spektrums überhaupt keine Peaks ergeben, ist es trotzdem möglich, geringe Anteile des Gastes zu identifizieren [3]. Dazu ist allerdings eine starke Vergrößerung in der Bearbeitungssoftware [158] nötig. Weiterhin treten bei einigen Sulfonamiden nach der Gefriertrocknung auch ohne Anwesenheit von Cyclodextrinen Verschiebungen im Spektrum auf, die wahrscheinlich auf die Polymorphie dieser Substanzgruppe zurückzuführen sind. Die Einbeziehung des Spektrums der ebenfalls aus wässriger Lösung gefriergetrockneten Reinsubstanz bietet sich aus diesem Grund an. Bei der Bewertung der Abschwächung einzelner Signale muss zudem immer berücksichtigt werden, dass auch ein innerhalb der Probenreihen abfallender Arzneistoffgehalt dafür verantwortlich sein kann. Die interpretierten Spektren der Reinsubstanzen sind in Anhang 8.3.4 enthalten.

Die direkte Probenauftragung auf den Messdiamanten machte die Herstellung eines Kaliumbromidpresslings unnötig. Eine Beeinflussung des Spektrums durch diese weitere Komponente wurde so ausgeschlossen. Nachteilig war allerdings, dass die Schichtdicke der Probe variierte und so die Absorption sich von Messung zu Messung veränderte. Bei einer rein qualitativen Betrachtung spielt dies eine untergeordnete Rolle, da der mit Hilfe der Software [158] ausführbare Absorptionsabgleich den Vergleich von Proben unterschiedlicher Schichtdicke zulässt. Die Interpretation der Spektren identifiziert Molekülteile der Gäste, die von der Komplexbildung direkt betroffen sind. Aus den einzelnen Hinweisen kann die Orientierung des Gastes abgeschätzt werden. Der an mehreren Stellen stattfindende Vergleich mit den Ergebnissen der ROESY-Versuche (s. Kap. 5.1.5.2) kann die Interpretation des Bindungsmodus zwar unterstützen, man muss jedoch beachten, dass zwischen den festen Komplexen und den Verhältnissen in Lösung erhebliche Unterschiede bestehen können. Wie schon in vorherigen Kapiteln wird zum Zweck der eindeutigen Zuordnung der Benzolring der Grundstruktur als Anilinderivat, ein gegebenenfalls weiteres Ringelement nach seiner Grundstruktur benannt.

5.2.2.1 Sulfanilamid

Sulfanilamid löst sich gut in Wasser. Der Arzneistoffgehalt der Proben lag daher sehr hoch. Anhand der wenigen funktionellen Gruppen im Molekül kann der zunehmende Gehalt an Einschlusskomplexen in den Proben verfolgt werden. Es ist allerdings nicht verwunderlich, dass bei diesem relativ kleinen Molekül, das komplett in der Kavität von β -Cyclodextrin Platz finden würde, im Grunde alle Schwingungen des Moleküls von der Komplexbildung betroffen sind.

Die N-H-Streckschwingungen der Amino- und Amidgruppe ebnen sich mit steigendem Cyclodextringehalt zunehmend ein. Der Vergleich mit den physikalischen Mischungen zeigt, dass diese Entwicklung nicht nur auf den fallenden Wirkstoffgehalt zurückzuführen sein kann. In Abbildung 5.24 ist der entsprechende Teil der Spektren von Sulfanilamid (GT-KS-0), zwei Komplexzubereitungen (GT-KS-10/20) und den dazu passenden physikalischen Mischungen (PM-40/30) zu sehen. Die N-H-Schwingung der Aminogruppe ist stärker betroffen als die der Sulfonamidgruppe. Eine mögliche Deutung im Kontext zur aus den ROESY-Ergebnissen erhaltenen Komplexstruktur (Abb. 5.17) wäre, dass die Aminogruppe

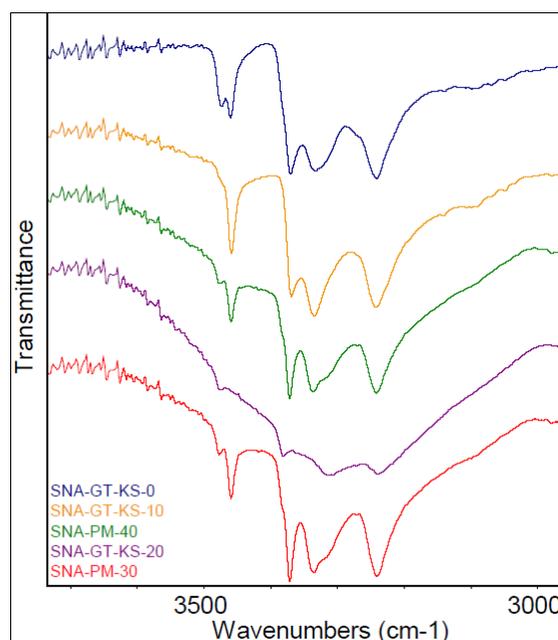


Abb. 5.24: N-H-Streckschwingungen der Sulfanilamidproben und der zugehörigen physikalischen Mischungen

Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Cyclodextrin einginge, während die Wasserstoffe der Sulfonamidgruppe aus der Kavität herausragen würden. Eine solche Orientierung würde allerdings voraussetzen, dass die Sauerstoffatome zum Cyclodextrin hin ausgerichtet wären. Die Abschwächung sowohl der S-O-Streck- und S-O-Deformationsschwingungen als auch der S-N-Streckvibration könnten diese Position des Gastes bestätigen.

Daneben spricht die Absenkung der Signale aller dem Aromaten und seinen Protonen zuzuordnenden Schwingungen für eine zentrale Position des Ringsystems innerhalb des Cyclodextrins.

5.2.2.2 Sulfaguanidin

Die für Sulfanilamid angeführten Grundsätze gelten auch für Sulfaguanidin. Es löst sich zwar etwas schlechter in Wasser. Trotzdem lag auch hier der Gehalt der Proben noch sehr hoch. Der Rest an der Sulfonamidgruppe umfasst nur die zusätzlichen Atome der Guanidinstruktur. Deshalb erscheinen nur wenige zusätzliche Schwingungen im Spektrum.

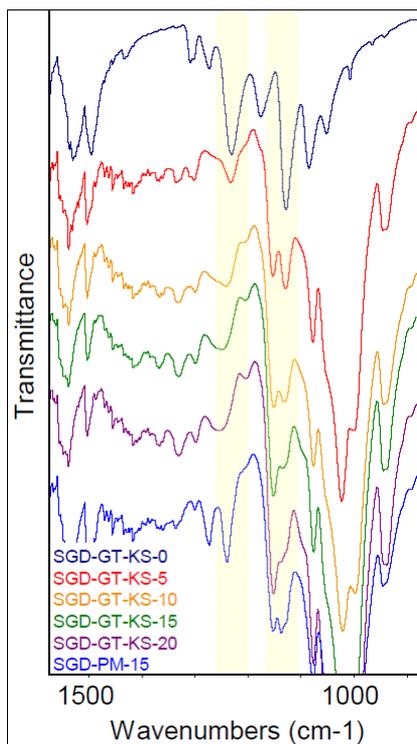


Abb. 5.25: Veränderung der S-O-Banden der Sulfaguanidinproben

Auch hier zeigt sich, dass das gesamte Molekül in der Kavität eingeschlossen ist. Die C-C-Streckschwingungen des Aromaten und die N-H-Streckschwingungen der Sulfonamidgruppe sind stark abgeschwächt. An den Banden der S-O-Valenzschwingungen ist der wachsende Anteil an eingeschlossenem Wirkstoff sehr deutlich zu sehen. Abbildung 5.25 zeigt einen Ausschnitt der Spektren des gefriergetrockneten Reinstoffs (GT-KS-0) und der im Gefrierschrank eingefrorenen Komplexzubereitungen (GT-KS-5/10/15/20) zusammen mit dem einer physikalischen Mischung (PM-15), deren Gehalt in etwa den Proben 10, 15 und 20 entspricht. Man erkennt, dass sich die asymmetrische S-O-Streckschwingung bei etwa 1230 cm^{-1} immer mehr abschwächt. Das symmetrische Pendant bei 1123 cm^{-1} fällt im Vergleich zur C-O-Streckschwingung des Cyclodextrins bei 1153 cm^{-1} immer geringer aus. Diese

Gruppe ist also wahrscheinlich wie bei Sulfanilamid an der Komplexstabilisierung beteiligt.

Im Bereich der N-H-Valenzschwingungen werden die Vibrationen der aromatischen Aminogruppe deutlich stärker behindert als die der Guanidingruppe. Die für dieses Molekül typischen C-N-C-Streckschwingungen bleiben von der Komplexbildung annähernd unangetastet. Eine ähnliche Orientierung des Gastes wie bei Sulfanilamid liegt nahe. Die stickstoffgebundenen Wasserstoffatome der Guanidingruppe scheinen frei zu sein, während die Aminogruppe in stärkere Wechselwirkungen mit einem Teil des Cyclodextrins tritt.

5.2.2.3 Sulfafurazol und Sulfamethoxazol

Sulfafurazol und Sulfamethoxazol sind strukturell eng verwandt. Aus diesem Grund ergibt sich ein ähnliches Bild. Während in der physikalischen Mischung die sehr starken Peaks der N-H-Streckschwingungen und -Deformationsschwingungen noch gut erhalten sind, verschwinden diese schon in den Proben mit niedrigerem Cycloextringehalt fast vollständig. Die S-O-Streckschwingungen werden stark abgeschwächt. Die dem Heteroaromaten zuzurechnenden Ringvibrationen werden abgeflacht. Allerdings sind kaum Veränderungen der aromatischen C-C-Schwingungen des Sechsrings zu verzeichnen. Auch die zugehörigen out-of-plane-Schwingungen sind nur marginal betroffen. Wie auch die ROESY-Spektren deutet dies auf einen teilweisen Einschluss des kleineren Ringsystems in die Kavität hin. Dagegen spricht das Verschwinden der Banden der aromatischen Aminogruppe.

Auffällig ist, dass der Einfluss der Steigerung des Komplexgehaltes in den Proben auf das Infrarotspektrum trotz eines mittleren Arzneistoffgehalts nicht mehr zu identifizieren ist. Die Spektren verändern sich mit ansteigender Cyclodextrinkonzentration kaum mehr. Die für den Gast spezifischen Banden sind schon in den Proben niedrigerer Wirtskonzentration kaum mehr zu sehen. Dies lässt sich möglicherweise mit den Werten für die Assoziationskonstanten begründen. Sulfamethoxazol und Sulfafurazol erzielten in den Löslichkeitsstudien die höchsten Werte für $K_{1:1}$ (s. Kapitel 5.1.1). Beim Abkühlen könnte das Gleichgewicht bei diesen Stoffen stärker auf die Seite des Komplexes verschoben werden als bei den anderen Sulfonamiden, sodass kaum noch freier Arzneistoff vorliegt. Der Vergleich der beiden Probenreihen (KS/N2) ergab keine offensichtlichen Differenzen.

5.2.2.4 Sulfadiazin

Durch die geringe Wasserlöslichkeit von Sulfadiazin und die schwache Löslichkeitssteigerung durch β -Cyclodextrin bedingt, lag der Arzneistoffgehalt der Proben sehr niedrig (2-3 %). Die Signale sind deshalb schwach ausgeprägt, aber dennoch identifizieren.

Bei diesem Gast lassen sich Unterschiede zwischen den beiden Probenreihen (KS/N2) erkennen. Möglicherweise sorgt eine langsame Temperatursenkung im Gefrierschrank für andere Verhältnisse im fertigen Lyophilisat. Bei beiden Reihen verschwinden die sehr starken N-H-Valenzschwingungen der Aminogruppe mit sinkendem Gehalt. Dies ist bei den N2-Proben deutlicher ausgeprägt. Weiterhin betroffen sind die C-C-Streckschwingungen des Anilinrings, was auf einen Einschluss in die Kavität hindeutet. Die C-N-Streckschwingungen des Pyrimidinrings sind interessanterweise im Spektrum der N2-Proben eindeutig stärker abgeschwächt. In Abb. 5.26 ist der Bereich der Ringvibrationen und der S-O-Streckschwingungen der Spektren einiger Proben beider Messreihen zu sehen. Es wird deutlich, dass die drei zum Pyrimidinring gehörenden Banden (1573, 1438, 1404 cm^{-1}) relativ zu den Peaks des Anilinrings (1591, 1485 cm^{-1}) in den N2-Proben abfallen. Die Abflachung der S-O-Vibrationen (1323, 1261 cm^{-1}) ist hier deutlicher zu sehen. Im Bereich der out-of-plane-Schwingungen der Ringsysteme (nicht dargestellt) zeigt sich ebenfalls der Trend, dass sich die Banden des Anilinrings in beiden Probenreihen, die des Pyrimidinrings hauptsächlich in den Spektren der N2-Ansätze abschwächen.

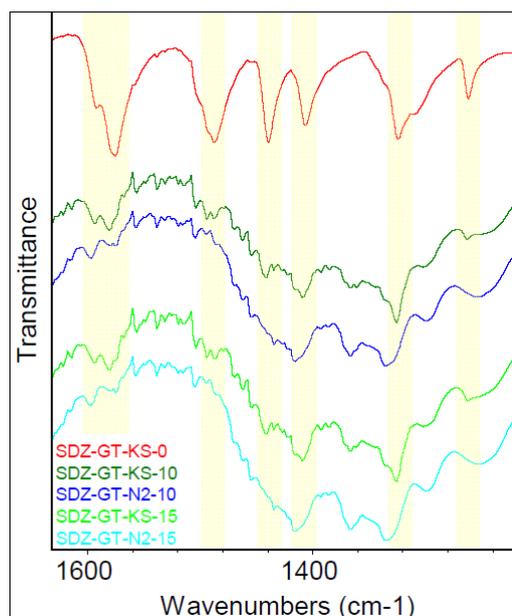


Abb. 5.26: Spektren von Sulfadiazinkomplexen aus beiden Probenreihen (KS/N2)

Die Spektren können folgendermaßen gedeutet werden. Für Komplexe von Sulfadiazin mit β -Cyclodextrin liegt in wässriger Lösung zwar eine 1:1-Stöchiometrie vor (s. Kap. 5.1.5.1), diese könnte sich während der Abkühlung jedoch ändern. Der Einschluss könnte hier durch zwei Wirtsmoleküle erfolgen. Dass dieser Effekt nur in den N2-Proben auftritt, könnte mit der erheblich niedrigeren Temperatur, die in flüssigem Stickstoff vorliegt, erklärt werden. Demnach würde das Gleichgewicht sprunghaft bis zur Erstarrung der Probe in Richtung der neuen Komplexstöchiometrie verschoben werden, während im Gefrierschrank dafür immer noch zu hohe Temperaturen herrschen.

5.2.2.5 Sulfameter

Auch in den Proben von Sulfameter lag der Arzneistoffgehalt sehr niedrig. Während die Spektren der KS-Proben sich kaum voneinander unterscheiden, ist bei den N2-Proben eine zunehmende Abschwächung einiger Peaks mit steigendem Cyclodextringehalt zu erkennen. Sowohl die dem Anilining zugeordneten C-C-Streckschwingungen als auch die den C-N-Vibrationen des Pyrimidinrings zugeordneten Banden flachen sich in unterschiedlichem Ausmaß ab. Die out-of-plane-Schwingungen der beiden Ringsysteme überlagern sich; zwischen ihnen kann nicht differenziert werden. Die S-O-Streckschwingungen verschwinden mit steigendem Komplexanteil komplett. Festzustellen ist nur, dass diese Banden sich erheblich abschwächen.

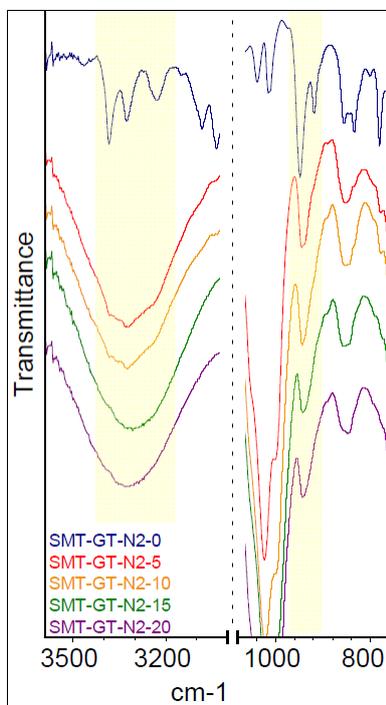


Abb. 5.27: Schwingungen der Amino- und der Methoxygruppe in den Proben von Sulfameter

Die Ergebnisse für die Stöchiometrie der Komplexe aus β -Cyclodextrin und Sulfameter (s. Kap. 5.1.5.1) waren nicht eindeutig. Auf das Auftreten höherer Komplexstrukturen in den festen Komplexen deutet das gleichzeitige, allmähliche Verschwinden der Signale der aromatischen Aminogruppe und der Methoxygruppe trotz annähernd konstanten Gehalts hin. In Abbildung 5.27 sind die zugehörigen Bereiche in den Spektren der N2-Proben zu sehen. Da diese Gruppen sehr weit im Molekül voneinander entfernt sind, muss entweder eine Konformation eingenommen werden, in der auch die zweite Gruppe mit dem ersten Cyclodextrinmolekül in Wechselwirkung treten kann, oder es muss ein zweites Wirtsmolekül beteiligt sein. Da sich Sulfameter von Sulfadiazin nur durch die Methoxygruppe am Pyrimidinring in para-Stellung zur Sulfonamidgruppe unterscheidet, kommt auch hier der dort beschriebene Effekt in Betracht.

5.2.2.6 Sulfamerazin

Für Sulfamerazin lagen bei der Bestimmung der Stöchiometrie Hinweise auf Komplexe höherer Ordnung vor (s. Kap. 5.1.5.1). Eine solche Komplexstruktur würde aus sterischen Gründen wahrscheinlich eine senkrechte Stellung des Anilinrings des Sulfonamids in der Kavität bedingen, während der Pyrimidinring über das erste Cyclodextrin hinaus in die Kavität des zweiten hineinragen würde. Die Annahme einer solchen Positionierung wird durch die Infrarotspektren unterstützt. Weder die Streck- noch die Deformationsschwingungen der aromatischen Aminogruppe werden eingeschränkt. Dies zeigt, dass diese Gruppe relativ frei sein und einige Distanz zu den Hydroxylgruppenrändern des Cyclodextrins haben muss. Die Intensitäten der Signale beider Aromaten und der Sulfonamidgruppe dagegen werden erniedrigt. Besonders ausgeprägt ist dies bei den out-of-plane-Schwingungen. In allen Proben der beiden Reihen sind diese Banden kaum noch zu erkennen. Die Methylgruppe am

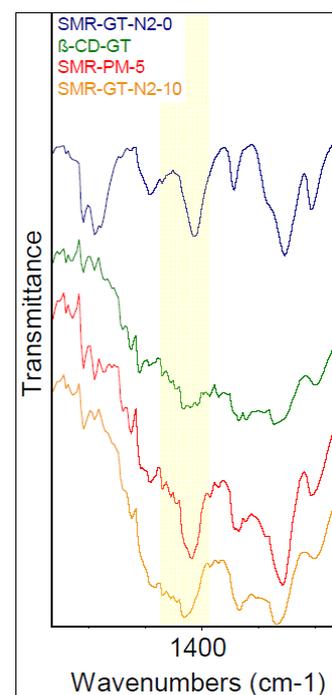


Abb. 5.28: Vergleich des Signals der Methylgruppe von Sulfamerazin in Probe und Mischung

Pyrimidinring scheint bei der Komplexbildung dem Cyclodextrin sehr nahe zu kommen. Der zugehörige Peak flacht sich erheblich im Vergleich zur physikalischen Mischung ab. In Abbildung 5.28 ist dies an den Spektren einer physikalischen Mischung (PM-5) mit den gefriergetrockneten Reinsubstanzen (GT-N2-0, β-CD-GT) und einer ausgewählten Komplexzubereitung (GT-N2-10) zu sehen. Die deutliche Abschwächung der Bande könnte darauf hindeuten, dass die Methylgruppe innerhalb der Kavität des Cyclodextrins liegt.

5.2.2.7 Sulfadimidin

Mit steigendem Komplexgehalt verschob sich das Maximum des breiten Ausschlags, der sich im Bereich von 3500 cm^{-1} bis 3000 cm^{-1} aus den O-H-Valenzschwingungen des Cyclodextrins und den N-H-Streckschwingungen des Sulfonamids ergibt, und näherte sich dem Maximum der β-Cyclodextrinreinsubstanz an. Diese Entwicklung kommt durch einen abnehmenden Beitrag der N-H-Streckschwingung der Sulfonamidgruppe zustande. Die Signale der Aminogruppe bleiben dagegen weitgehend erhalten. Die starke Bande der C-C-Valenzschwingungen des Anilinrings wird relativ zu den N-H-Deformationsschwingungen stark abgeschwächt. Nicht ganz so deutlich zu erkennen ist das allmähliche Verschwinden der C-N-Streckschwingungen des Pyrimidinrings. Die S-O- und S-N-Streckschwingungen sind kaum mehr zu erkennen. Die out-of-plane-Schwingungen der beiden Aromaten

verändern sich in unterschiedlichem Ausmaß. Der Peak des Anilinrings wird stärker abgeschwächt als der des Pyrimidinrings.

Auch diese Ergebnisse deuten auf eine ähnliche Komplexstruktur hin wie bei Sulfadiazin und Sulfameter. Der Anilinring und die Sulfonamidgruppe scheinen direkt vom Einschluss in den Wirt betroffen zu sein. Aus dem fast unveränderten Auftreten der Deformationsschwingung der Aminogruppe kann gefolgert werden, dass diese Gruppe im Komplex exponiert steht. Bei diesem Arzneistoff treten diese Effekte allerdings, anders als bei den vorangegangenen, in den Spektren der KS-Proben stärker auf. Die Bestimmung der Komplexstöchiometrie (s. Kap. 5.1.5.1) ergab für Sulfadimidin kein einheitliches Bild. Möglicherweise wurden schon bei höheren Temperaturen vor dem Einfrieren Komplexe höherer Ordnung gebildet.

5.2.2.8 Sulfathiazol

Da Sulfathiazol schwerlösliche Komplexe mit β -Cyclodextrin bildet, wurde mit niedrigeren Cyclodextrinkonzentrationen (1, 2, 3 und 10 mmol/l) gearbeitet. Zusammen mit der hohen initialen Steigung der Löslichkeitsisotherme hatte dies einen anfangs hohen, aber schnell abfallenden Arzneistoffgehalt in den Probenreihen zur Folge. Bei den Proben mit 10 mmol/l Cyclodextringehalt ist zu beachten, dass hier schon Komplexe aus der Lösung ausgefällt wurden. Die Verschiebungen in den FTIR-Spektren lassen sich gut mit den Ergebnissen der ROESY-Experimente (s. Kap. 5.1.5.2) und der Kristallstruktur [147] vereinbaren.

Während die Schwingungen der aromatischen Aminogruppe kaum beeinträchtigt werden, sind die Vibrationen der beiden Ring-systeme stark eingeschränkt. Am eindeutigsten ist dies an der C-S-Streckschwingung bei 628 cm^{-1} zu erkennen. Abbildung 5.29 zeigt die Spektren der KS-Proben (KS-1/2/3/10) im Vergleich mit den physikalischen Mischungen (PM-35/30/20) und den gefriergetrockneten Ausgangsstoffen. Man sieht deutlich, dass der Peak bei 628 cm^{-1} , der ausschließlich von Sulfathiazol stammt, relativ zu dem von beiden Molekülen erzeugten Signal bei 607 cm^{-1} abnimmt. Dies ist einerseits zwar der Abnahme an Arzneistoffgehalt geschuldet; der Vergleich mit den

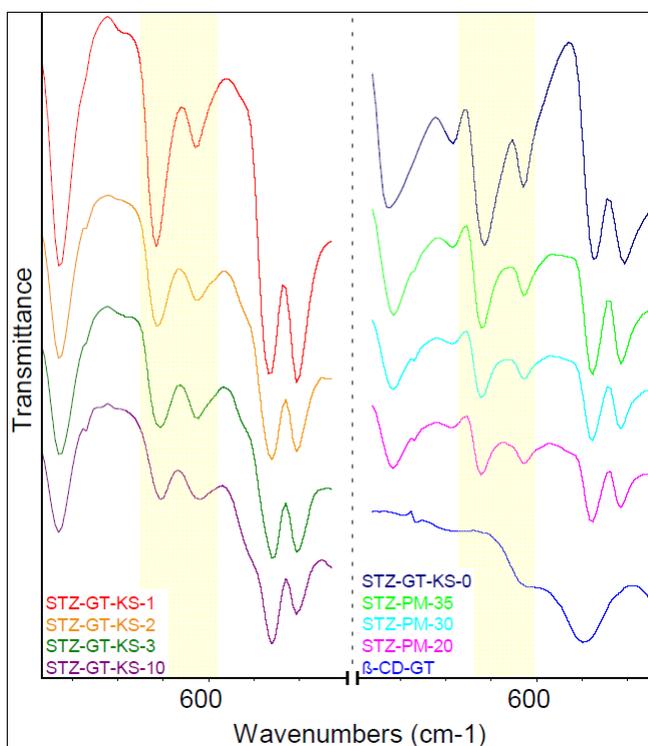


Abb. 5.29: C-S-Streckschwingungen in den Spektren der Sulfathiazolproben im Vergleich zu physikalischen Mischungen

physikalischen Mischungen beweist aber den Beitrag der Komplexbildung. Daneben werden auch die Banden der S-O-Streckschwingungen der schwefelgebundenen Sauerstoffe abgeschwächt.

Eine Anordnung wie in der Kristallstruktur (s. Abb. 5.3) könnte nach diesen Ergebnissen plausibel sein, bei der der Anilinring senkrecht in der Kavität steht. Die Aminogruppe ragt relativ frei aus dem Wirtsmolekül heraus. Der Thiazolring liegt durch die Torsion der Sulfonamidgruppe am sekundären Hydroxylgruppenrand des Cyclodextrins. Die Sauerstoffatome der Sulfonamidgruppe ragen leicht aus der Kavität heraus, liegen aber noch sehr nahe zu den Atomen des Wirtes.

5.2.2.9 Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen für die einzelnen Gastmoleküle lassen sich einige Gemeinsamkeiten ersehen. Generell ist der aromatische Anilinring, den alle Moleküle gemeinsam haben, immer von der Komplexbildung betroffen. Eine Position im Inneren der Kavität liegt nahe, da sich sowohl die C-C-Streckschwingungen des Rings als auch die aromatischen C-H-Deformationsschwingungen deutlich abschwächen. Die aromatische Aminogruppe ist bei den Gästen mit einem großen Rest an der Sulfonamidgruppe meistens kaum an der Komplexbildung beteiligt. Durch die gewinkelte Anordnung der Sauerstoffatome kommen diese dem Cyclodextrin bei jeder Anordnung sehr nahe und können mit diesem Wechselwirkungen eingehen. Diese Annäherung führt dazu, dass bei den meisten Gästen die N-H-Streckschwingung der angrenzenden Sulfonamidgruppe ebenso betroffen ist.

Für die Gäste, die mit einem teilweise noch substituierten Pyrimidinring einen sehr großen Rest tragen, sind Hinweise gefunden worden, dass unter den Bedingungen der Komplexbildung eine andere Stöchiometrie vorliegen könnte als in Lösung.

Die Herstellung von Proben ansteigenden Cyclodextringehaltes hat sich als sinnvoll erwiesen, da auf diese Weise die auftretenden Effekte klar der immer stärkeren Konzentration an Einschlusskomplexen zugeordnet werden konnten. Die parallele Herstellung der Lyophilisate mit verschiedenen Einfrierverfahren lieferte hingegen nur selten weitere Erkenntnisse. Sie zeigt jedoch, dass das Herstellungsverfahren einen nicht zu vernachlässigenden Effekt auf die gebildeten Komplexe haben kann.

Allerdings sind bei der Deutung der Ergebnisse einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Die Methode ist zwar prinzipiell in der Lage, klare Hinweise auf eine mögliche Komplexstruktur zu liefern, dennoch liegen einige ihrer Schwachpunkte auf der Hand. Die rein visuelle Interpretation der Veränderungen im Spektrum aufgrund von Komplexbildung stellt keine quantitativen Messwerte dar. Eine klare Aussage über die Komplexbildungseffizienz daraus abzuleiten ist nicht möglich.

5.3 Computerchemische Untersuchungen

Ziel der im Folgenden beschriebenen Versuche war es, mit Hilfe von computerchemischen Verfahren plausible Strukturen für Komplexe aus β -Cyclodextrin und den Modellsubstanzen unter der Annahme einer Komplexstöchiometrie von 1:1 zu generieren und diese zu bewerten - auch im Kontext zu den Ergebnissen der praktischen Versuche.

5.3.1 Generierung verschiedener Konformationen des β -Cyclodextrins

Um mögliche Komplexstrukturen für die gewählten Gastmoleküle zu erhalten, sollten die Arzneistoffmoleküle mit dem Programm Autodock 3.0 [112] in der Kavität von β -Cyclodextrin platziert werden.

Bei solchen Versuchen mit Cyclodextrinen gilt es, vorab einige strukturelle Besonderheiten dieser Moleküle in den Versuchsansatz mit einzubeziehen. Um der Flexibilität (s. Kap. 2.1.4) und dem möglichen Auftreten eines induced-fit (s. Kap. 2.3.4) Rechnung zu tragen, sollte nicht nur eine Struktur des β -Cyclodextrins als Rezeptor für die Dockingversuche verwendet werden, sondern ein Set von zehn verschiedenen aus einer Kristallstruktur [167] der Cambridge Structural Database [166] generierten Konformere. Diese sollten die ringförmige Anordnung der Glucoseeinheiten weitestgehend beibehalten, sich aber trotzdem hinsichtlich ihrer Molekülgestalt in gewissem Maß unterscheiden. Die Gruppe aus starren Einzelstrukturen sollte zusammen die Flexibilität des β -Cyclodextrins in wässriger Lösung widerspiegeln. Natürlich ist eine so geringe Zahl an Strukturen nicht in der Lage, die Bandbreite an denkbaren Konformationen darzustellen. Allerdings ist es auch nahezu unmöglich, in angemessener Zeit alle denkbaren Strukturen für Moleküle mit derart vielen Bindungen zu generieren und zu berücksichtigen [181].

Die Erstellung der weiteren Konformere sollte mittels einer MD Simulation in einer Wasserbox geschehen, um die Verhältnisse in Lösung möglichst gut mit einzubeziehen. Die Simulation wurde bei 600 K durchgeführt, um dem System die nötige Energie zu geben, in kürzerer Zeit möglichst viele verschiedene Konformationen einnehmen zu können [182]. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass sich bei 300 K neue Konformationen nur sehr langsam einstellten und diese sich strukturell kaum unterschieden.

Um die erhaltenen Strukturen bewerten zu können, wurden die Torsionswinkel Φ (H1-C1-O4'-C4') und Ψ (C1-O4'-C4'-H4') [33] als Kriterium für die Asymmetrie gewählt. Zusammen

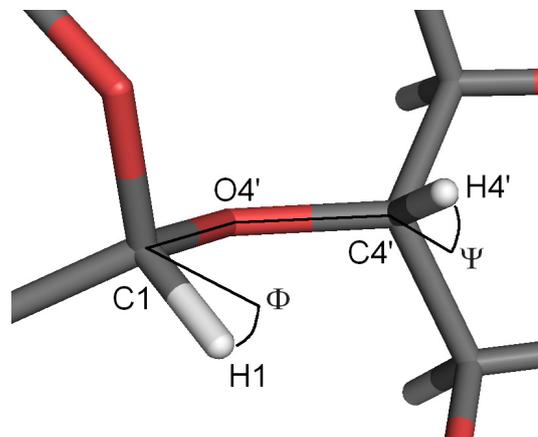


Abb. 5.30: Die Torsionswinkel Φ und Ψ an einer glycosidischen Bindung des β -Cyclodextrin, nach [33]

beschreiben sie die relative Neigung zweier Glucoseeinheiten im Cyclodextrinring zueinander (s. Abb. 5.30). In der Literatur sind auch andere Definitionen dieser Winkel zu finden, die jedoch im Grunde dasselbe aussagen [41].

Die Summe aller sieben in der jeweiligen β -Cyclodextrinkonformation vorkommenden Neigungswinkel wurde als Unterscheidungsmerkmal bezüglich der Asymmetrie des gesamten Ringes benutzt. Diese rein geometrische Bewertung wurde gewählt, um die flexible Struktur der Cyclodextrine zu kategorisieren. Aus Abb. 5.31 ist ersichtlich, dass es gelungen war, mit Hilfe der durchgeführten Simulation ein breites Spektrum an verschiedenen Gesamtwinkelsummen zu generieren.

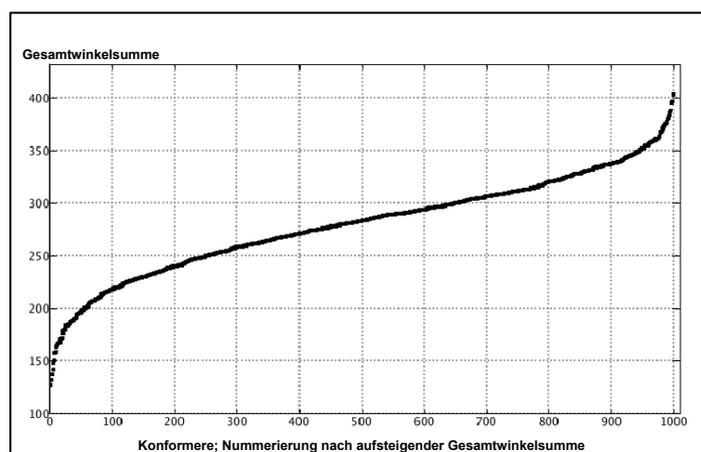


Abb. 5.31: Gesamtwinkelsummen der Konformere

Um zu extreme Konformationen aus der weiteren Betrachtung auszuschließen, wurden alle Konformere mit einem oder mehreren Einzelwinkeln über 60° gelöscht. Diese Festlegung geschah willkürlich, da dies augenscheinlich zu plausibleren Strukturen führte und die Skala der verfügbaren Gesamtwinkelsummen kaum einschränkte (Abb. 5.32).

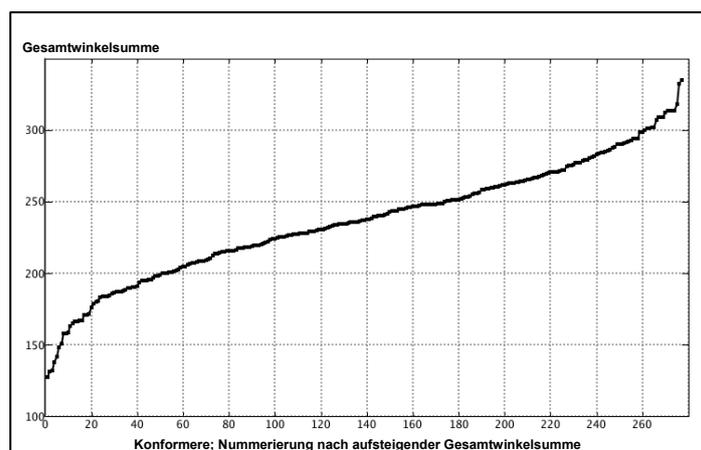


Abb. 5.32: Gesamtwinkelsummen nach Löschung der Konformationen mit Einzelwinkelsummen $> 60^\circ$

Um das Spektrum an Gesamtwinkelsummen möglichst gut abzudecken, wurden neben der Kristallstruktur [167] neun weitere Konformere ausgewählt (s. Kap. 4.5.2, Anh. 8.4.3).

Um die strukturellen Unterschiede der gewählten Konformere genauer zu fassen, wurde deren äußere Form näher charakterisiert. Abb. 5.33 zeigt anhand von drei β -Cyclodextrinmolekülen aus dem Set der Rezeptoren für das Docking, wie sich eine größere Gesamtwinkelsumme (GWS) auf die Konformation auswirkt.

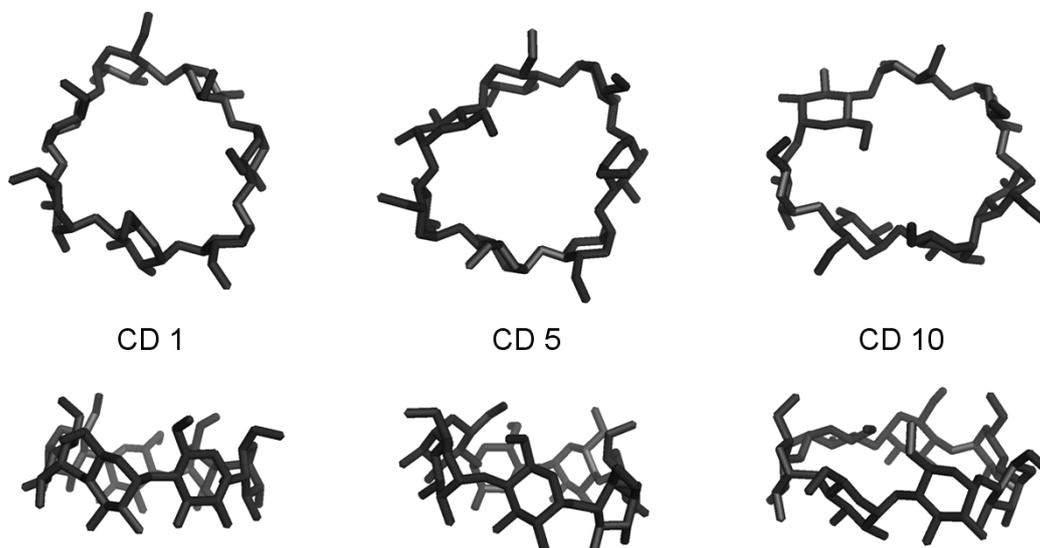


Abb. 5.33: Ausgewählte β -Cyclodextrinstrukturen in Aufsicht und Seitenansicht

Die Glucoseringe stehen in CD 1 (GWS: 127°) fast senkrecht zur Ringebene des Moleküls. Bei CD 5 (GWS: 216°) neigen sich einige Glucoseeinheiten leicht und die Symmetrie geht verloren. In CD 10 (GWS: 318°) nimmt die Neigung einzelner Glucoseeinheiten weiter zu; ein Ringglied steht fast waagrecht in die Kavität hinein.

An Abb. 5.33 ist auch ersichtlich, dass sich im Laufe der Simulation erhebliche Veränderungen der Ausmaße der Kavität ergeben hatten. Um deren Form zu charakterisieren, wurden Größen für die Konizität (s. Kap. 4.5.3.1) und die Exzentrizität (s. Kap. 4.5.3.2) der Cyclodextrine berechnet. Eine Änderung der Konizität des Cyclodextrins hat Auswirkungen auf die Verteilung des verfügbaren Volumens der Kavität zwischen primärem und sekundärem Hydroxylgruppenrand und somit auch auf die Art, wie sich ein Gast hier einlagern kann [120,168]. Tabelle 5.11 zeigt, dass sich die Absolutwerte innerhalb der Gruppe der zehn Strukturen nicht signifikant unterscheiden (s. Anh. 8.4.4).

Tab. 5.11: Konizität der β -Cyclodextrinkonformere

Cyclodextrin	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD 7	CD 8	CD 9	CD 10
$\Sigma(C_3)/\Sigma(C_5)$	1.05	1.03	0.94	1.05	1.01	1.00	1.02	0.97	0.95	1.04

Drei der Cyclodextrinstrukturen haben Werte < 1 . Die Abstände der gewählten Atome sind also in der Summe am primären OH-Gruppenrand größer als am sekundären Rand. Die Form der Kavität dieser Strukturen bewegt sich also am weitesten von der Konusform weg.

Eine Steigerung der Exzentrizität des Cyclodextrinrings verändert dessen Durchmesser, aber auch das Volumen der inneren Kavität und damit den Platz, der einem Gastmolekül zur Verfügung steht. Wie in Abb. 5.34 zu sehen, nimmt mit steigender Gesamtwinkelsumme die Streuung der Innenradien des β -Cyclodextrins tendenziell zu. Die Cyclodextrinringe entfernen sich in dieser Entwicklung also immer weiter von der idealen Kreisform. Einen Ausreißer stellt CD 3 dar, welches sich durch eine relativ niedrige Gesamtwinkelsumme, dagegen aber durch die zweithöchste Exzentrizität auszeichnet (s. Anh. 8.4.5). Die Kristallstruktur nimmt hier mit ihrem fast planaren, kreisrunden Ring, in dem die Glucoseringe alle aufrecht stehen, den niedrigsten Wert ein.

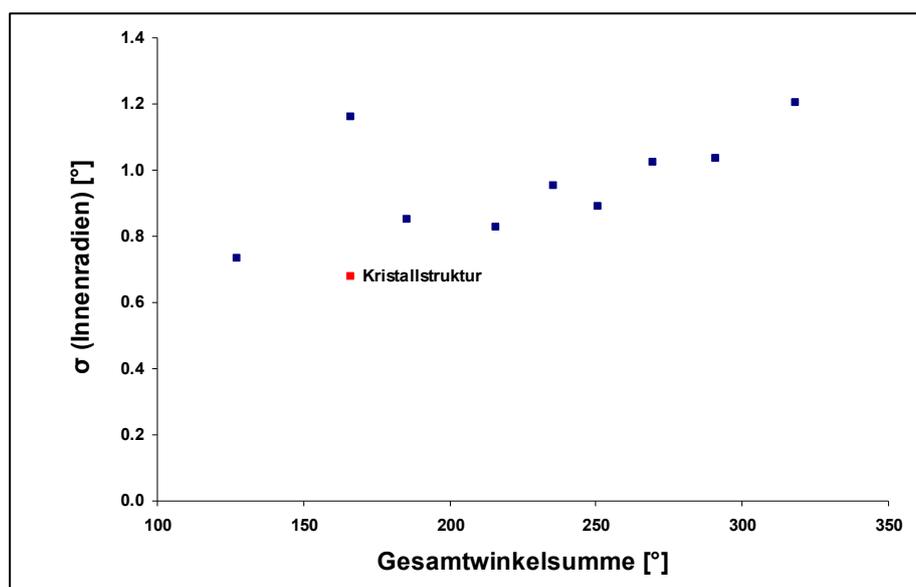


Abb. 5.34: Exzentrizität in Abhängigkeit von der Gesamtwinkelsumme der Cyclodextrinstrukturen

Die geometrische Auswertung zeigt, dass es mit Hilfe der Simulation bei erhöhter Temperatur gelungen war, sich deutlich unterscheidende Konformationen von β -Cyclodextrin zu erstellen. Die Gesamtwinkelsumme scheint eine passende Größe darzustellen, um die Abweichung von der symmetrischen Molekülgestalt auszudrücken.

Durch die Ausführung in explizitem Wasser und anschließende Minimierung sollten die ausgewählten Strukturen zusammen die Flexibilität dieses Wirtes im Zuge eines möglichen induced-fit in wässriger Lösung darstellen. Theoretisch hätten die Versuche natürlich um beliebig viele weitere Rezeptormoleküle erweitert werden können. Es handelt sich bei diesem Vorgehen allerdings nur um einen Kompromiss, der eingegangen wurde, da Autodock 3.05 [112] nur mit starren Rezeptoren arbeitet. Ein Dockingprogramm, das die Flexibilität der Cyclodextrine auf plausible Weise berücksichtigen würde, würde diesen Schritt unnötig machen.

5.3.2 Ergebnisse der Dockingexperimente

Mit den zehn ausgewählten β -Cyclodextrinstrukturen als Rezeptoren wurden für die Sulfonamidarzneistoffe in den verschiedenen Protonierungstufen (vgl. Kap. 4.1.2.2, Anh. 8.4.2) Dockingstudien durchgeführt. Die Berücksichtigung der geladenen Zustände erscheint auf den ersten Blick nicht unbedingt angebracht. Man würde eigentlich davon ausgehen, dass jeweils die ungeladene und damit am schlechtesten wasserlösliche Form Komplexe mit Cyclodextrinen bildet. Wie jedoch in Kapitel 5.1.2 aufgezeigt, liegen Hinweise vor, dass auch andere Zustände der Sulfonamide Komplexe mit Cyclodextrinen bilden können. Deshalb wurden bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen alle denkbaren Protonierungszustände berücksichtigt, auch wenn ihr Auftreten in Lösung nur unter drastischen Bedingungen, unter denen auch Cyclodextrine instabil wären, möglich ist.

5.3.2.1 Energetische Betrachtung

Die Auswertung der Dockingergebnisse erfolgte zuerst energetisch. Die estimated free energy of binding (EFB) wurde als Maß für die Stärke der Komplexbindung herangezogen. Für jede Kombination aus einem der zehn Cyclodextrinkonformere und dem jeweiligen Gastmolekül wurde die Komplexstruktur mit der niedrigsten EFB, also diejenige mit dem größten negativen Betrag, (EFB_{\min}) bestimmt (s. Anh. 8.4.8). Daneben wurde aus allen zehn Dockingstudien derjenige Komplex bestimmt, der insgesamt die niedrigste EFB_{\min} erzielte und dessen Struktur somit als günstigste und plausibelste für den jeweiligen Gast angesehen werden kann.

In Tabelle 5.12 sind die niedrigsten erzielten EFB_{\min} -Werte für die ungeladenen Sulfonamide im Vergleich zu Referenzen angegeben. Die Absolutwerte der EFB liegen in einem ähnlichen Bereich mit dem Minimum für Sulfanilamid (SNA). Sie sind allerdings gegenüber den experimentell bestimmten Werten und Literaturangaben etwa um den Faktor 2 zu hoch.

Tab. 5.12: Freie Energie aus praktischen Experimenten, Literatur und computerchemischen Versuchen

	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
EFB (Docking, ungeladen) [kJ/mol]	-31.1	-34.2	-30.7	-28.2	-32.4	-30.5	-31.3	-25.7	-30.3
ΔG^0 (experimentell) [kJ/mol]	-14.5	-11.2	-15.6	-15.1	-13.1	-13.7	-15.1	-12.3	-18.6
ΔG^0 (Literatur) [67] [kJ/mol]	-15.7	-11.8	-15.6	-14.6	-14.4	n.v.	-15.8	-11.4	-19.2

Der Grund für die erwähnten signifikanten Abweichungen ist wahrscheinlich, dass das verwendete Dockingprogramm Autodock 3.0 nicht optimal für die Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrinen und ihren Gästen parametrisiert ist, sondern für die Charakterisierung von Protein-Ligand-Wechselwirkungen ausgelegt ist. Generell muss man

bei der Betrachtung der energetischen Ergebnisse der Dockingstudien ohnehin einige Einschränkungen vorwegschicken. Die Ergebnisse der einzelnen Dockingläufe liegen sehr nahe beieinander. Teilweise liegt die Standardabweichung der Parametrisierung des Programms höher als die Differenz einzelner Werte untereinander. Es ist in einem solchen Fall eigentlich nicht möglich, die eine oder die andere Struktur zur günstigsten zu bestimmen. Es wäre sinnvoll, eine alternative, auf Cyclodextrine abgestimmte Scoringfunktion anzuwenden. Auf eine solche Erweiterung der Versuche wurde aus Zeitgründen allerdings verzichtet. Die erhaltenen Werte für EFB können als relativer Bezugspunkt bei der weiteren Auswertung gesehen werden. Sie stellen aber definitiv keine thermodynamische Größe für die Komplexbildung dar.

Der Vergleich der EFB_{\min} aus den zehn Dockingversuchen für jedes Gastmolekül sollte zeigen, mit welchem der Cyclodextrinkonformere die stabilsten Komplexe gebildet werden können. In Abbildung 5.35 sind die erhaltenen EFB_{\min} für die einzelnen Arzneistoffe in ihrer ungeladenen Form dargestellt.

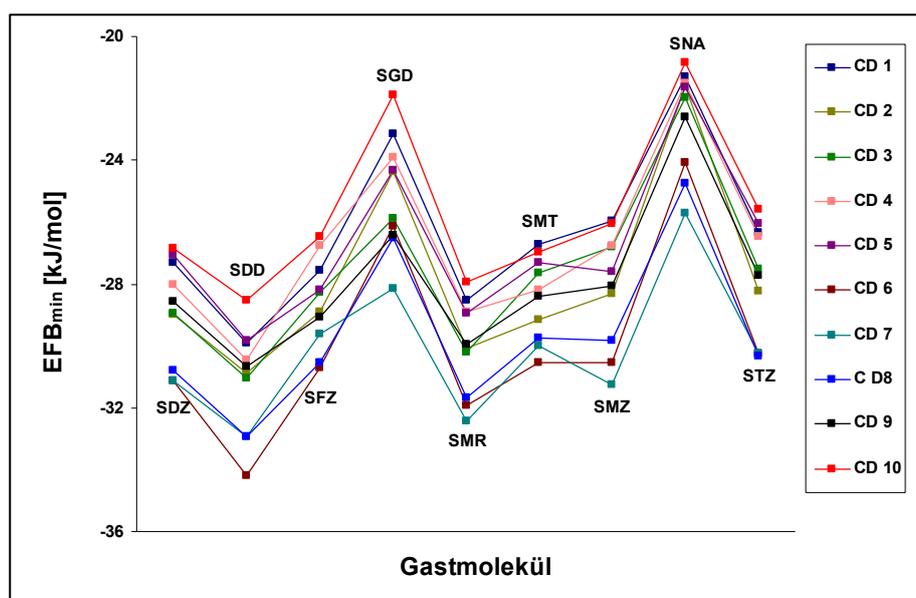


Abb. 5.35: EFB_{\min} als Dockingergebnis für die ungeladenen Arzneistoffe

Die Kurven für die einzelnen Cyclodextrine zeichnen sich durch einen ähnlichen Verlauf aus. Für jeden Arzneistoff liegen die Werte jeweils in einer Spanne von etwa 5 kJ/mol. Die Lage dieses Wertebereichs wird durch den Gast vorgegeben. Beispielsweise liegen alle Werte für Sulfanilamid (SNA) höher als jene für Sulfamethoxazol (SMZ). Aber auch die Form des Cyclodextrins hat Einfluss auf die berechnete freie Energie. Zwischen den einzelnen Cyclodextrinkonformeren liegen deutliche Unterschiede in EFB_{\min} für den jeweiligen Arzneistoff vor. Wäre für alle Sulfonamidmoleküle dieselbe Cyclodextrinkonformation am günstigsten, so müsste sich ein paralleler Kurvenverlauf ergeben, bei dem immer dasselbe Cyclodextrin die niedrigste EFB_{\min} erzielen würde. Die Kurven schneiden sich aber mehrfach

und somit ist je nach Arzneistoff ein anderes Konformer die günstigste. Die Form der Kavität des Cyclodextrins hat demnach Auswirkungen auf die Bildung des Einschlusskomplexes mit dem Gast. Dies deutet darauf hin, dass ein induced-fit (s. Kap. 2.3.4) des Cyclodextrins zur Komplexstabilität beitragen kann. Insgesamt scheinen die ungeladenen Sulfonamide aber einige der Cyclodextrinkonformere als Wirt zu bevorzugen. Die drei Kurven der Strukturen 6, 7 und 8 liegen für fast alle Arzneistoffe unter den anderen.

Es wurden weiter die berechneten EFB_{\min} für die verschiedenen Protonierungszustände der Arzneistoffe über die Cyclodextrinspanne hinweg miteinander verglichen. Hier zeigt sich für alle Arzneistoffe ein ähnliches Bild.

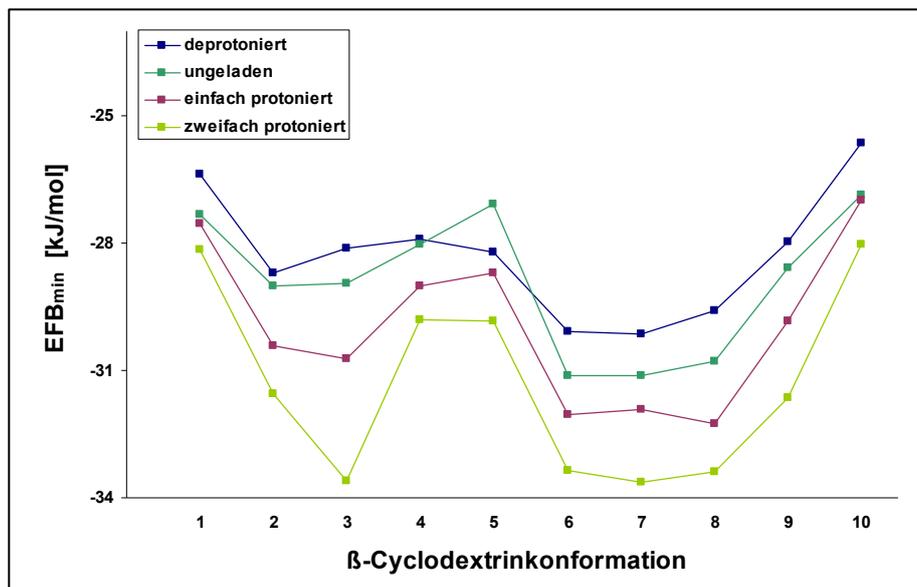


Abb. 5.36: Dockingergebnis EFB_{\min} für die vier Protonierungsstufen des Sulfadiazins

Aus Abbildung 5.36 ist am Beispiel des Sulfadiazins (SDZ) ersichtlich, dass sich EFB_{\min} für die Protonierungszustände des Arzneistoffs in ihren Absolutwerten unterscheidet. Die Kurven ähneln sich vom Verlauf her stark, es gibt jedoch auch Kreuzungspunkte. Dies lässt sich so deuten, dass die Stärke der Komplexbildung zuerst von der Cyclodextrinform vorgegeben wird. Es ergeben sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen Ladung und den damit verbundenen Eigenschaften des Gastmoleküls erhebliche Auswirkungen auf die freie Energie. In obigem Beispiel bewegen sich die Wechselwirkungen mit CD 1 für alle Ladungszustände in einem Bereich von 3 kJ/mol, während sich bei CD 3 eine Spannweite von fast 6 kJ/mol ergibt. Allerdings bevorzugen die Protonierungszustände eines Arzneistoffes nicht immer dieselbe Cyclodextrinform. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass auch der Ladungszustand einen Einfluss auf das Komplexbildungsverhalten haben muss. Die protonierten Zustände liefern jedoch die niedrigsten Werte für EFB_{\min} .

Bei der Betrachtung, welches Cyclodextrinkonformer in Abhängigkeit vom Gast die insgesamt niedrigste EFB_{\min} erzielt, ergibt sich ein eindeutiges Bild. Die Strukturen mit mittlerer Gesamtwinkelsumme bilden durchweg die stabilsten Komplexe mit den Sulfonamiden. Sowohl die Konformere mit planarer und geordneter Struktur als auch die sehr verdrehten und unsymmetrischen Konformationen erzielten kleinere Beträge für EFB_{\min} . In Tabelle 5.13 ist für die Protonierungszustände jedes Arzneistoffs das bevorzugte Konformer aufgeführt.

Tab. 5.13: Bevorzugte Konformere für die einzelnen Arzneistoffe und ihre Protonierungszustände

Gast	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
Deprotoniert	CD 7	CD 7	CD 6	---	CD 6	CD 6	CD 6/7	CD 7	CD 6
Ungeladen	CD 6/7	CD 6	CD 6	CD 7	CD 7	CD 6	CD 7	CD 7	CD 8
Einfach protoniert	CD 8	CD 6	CD 6	CD 9	CD 6	CD 8	CD 7	CD 7	CD 8
Zweifach protoniert	CD 6	CD 6	---	CD 7	CD 7	CD 6	---	---	---

Die Ergebnisse legen nahe, dass β -Cyclodextrin während der Komplexbildung mit den Sulfonamidgästen eine Konformation einnimmt, die sich deutlich von der Kristallstruktur unterscheidet. Eine zu starke Abweichung hin zu asymmetrischeren Formen scheint die Bindung der Sulfonamide hingegen zu erschweren.

5.3.2.2 Strukturelle Auswertung

Um Einblick in die Art zu bekommen, wie Sulfonamide Komplexe mit Cyclodextrinen bilden, sollten auch die erhaltenen Komplexstrukturen bewertet werden. Hierbei sollte vor allem die Orientierung der funktionellen Gruppen des Gastes Beachtung finden, da hier ein möglicher Erklärungsansatz für die synergistischen Löslichkeitseffekte (s. Kap. 5.1.4) besteht.

Cyclodextrine als Dockingrezeptoren zeichnen einige Besonderheiten im Unterschied zu den Verhältnissen bei Protein-Ligand-Wechselwirkungen aus. Cyclodextrine sind in ihrer Idealform prinzipiell C_n -symmetrisch. Das bedeutet, dass eine Verbindung nach Drehung um $360/n^\circ$ um eine Achse, die senkrecht im Zentrum der Kavität steht, deckungsgleich ist. Weiterhin sind bei Cyclodextrinen keine unsymmetrisch verteilten Reaktivitäten vorhanden, d.h. es existieren keine speziellen Wechselwirkungsbereiche an bestimmten Punkten der Kavität, wie es in Bindungstaschen von Proteinen der Fall ist. Im Wesentlichen kommen als Bindungsstellen der relativ hydrophobe Gürtel im Inneren der Kavität, die beiden Hydroxylgruppenränder und die Kontaktflächen zum Lösungsmittel in Frage. Die Umgebung eines in der Kavität befindlichen Gastes ist also in vielerlei Hinsicht räumlich homogen aufgebaut. Eine Rotation des Gastes um die Symmetrieachse des Cyclodextrins ergibt keine Änderung der chemischen Umgebung. Die Orientierung des Gastes wird deshalb nicht durch spezifische Wechselwirkungen räumlich festgelegt.

Deshalb wurden die erhaltenen Komplexe aus jedem einzelnen Dockinglauf bezüglich der relativen Lage des Gastmoleküls in der Kavität in Kategorien eingeteilt, wobei die absolute Position des Gastes vernachlässigt wurde. Die Zuordnung fand anhand der Orientierung der aromatischen Aminogruppe und des Restes an der Sulfonamidgruppe im Bezug zum Cyclodextrin statt. Insgesamt dominieren sechs verschiedene, bevorzugte Orientierungen, die in Abb. 5.37 dargestellt sind.

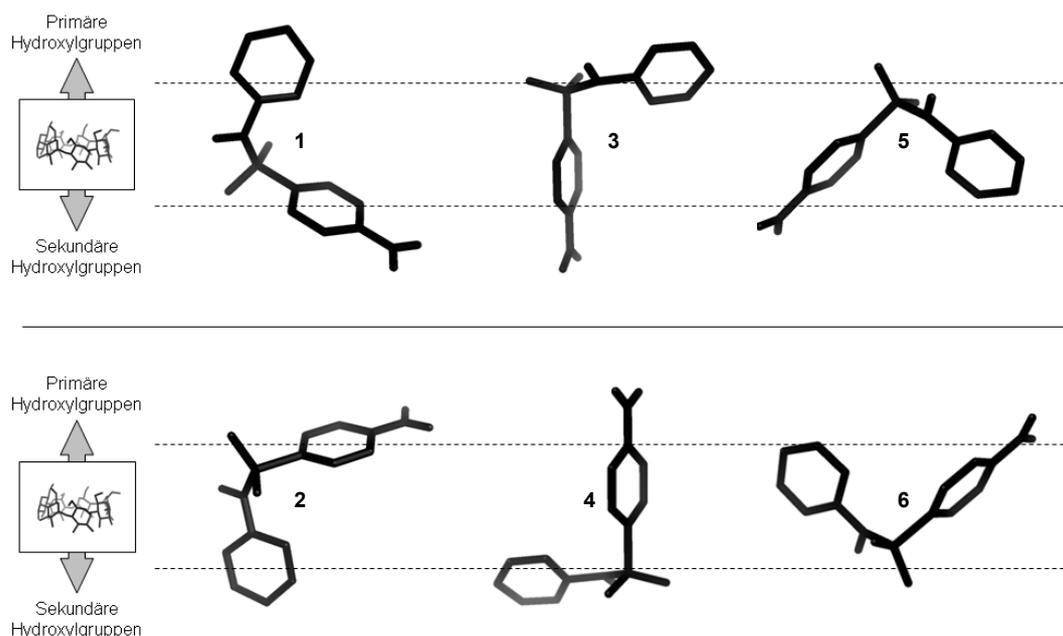


Abb. 5.37: Bevorzugte Orientierungen der Sulfonamide in der Kavität am Beispiel des Sulfadiazins

Man erkennt, dass sich jeweils zwei Orientierungen paarweise zusammenfassen lassen, da sie sich wie am Cyclodextrinring gespiegelt verhalten. Für die Strukturen 1 und 2 bedeutet dies beispielsweise, dass die Aminogruppe einmal am primären und einmal am sekundären Hydroxylgruppenrand schräg aus der Kavität hinausragt. Diese grobe und rein visuelle Einteilung stellt natürlich eine starke Vereinfachung der Ergebnisse dar. Es wäre sicherlich möglich, eine noch feinere Unterscheidung nach weiteren Kriterien zwischen einzelnen Strukturen zu finden. Dennoch reicht diese Einteilung aus, um die Ergebnisse der Dockingstudien bewerten und reflektieren zu können.

Abb. 5.38 zeigt am Beispiel der 100 Dockingläufe von Sulfafurazol mit CD 3, wie

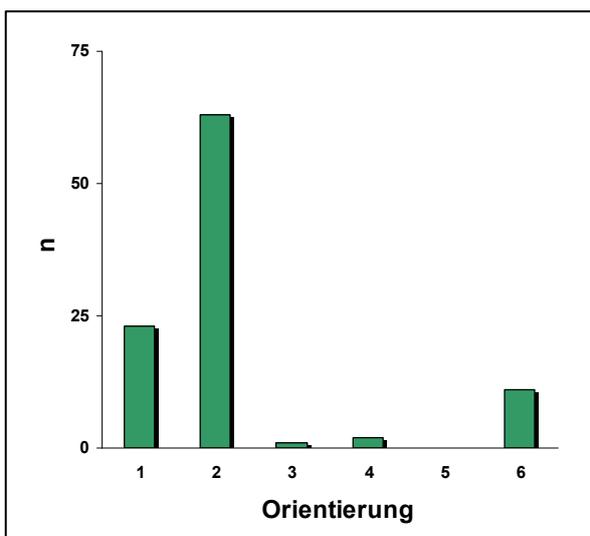


Abb. 5.38: Summenverteilung für Sulfafurazol mit CD 3

sich die Summenverteilung der bevorzugten Orientierungen für dieses Experiment darstellt.

Das Dockingprogramm errechnet mit Abstand am häufigsten Komplexstrukturen der Orientierungen 1 und 2. Die anderen sind nur vereinzelt vertreten. In Abbildung 5.39 sind die vertretenen Orientierungstypen anhand einzelner Ergebnisse aus diesem Dockingversuch zu sehen. Allen ist gemeinsam, dass ein großer Teil des Gastmoleküls im Inneren der Kavität positioniert ist. Der dem Medium zugewandte Teil variiert entsprechend.

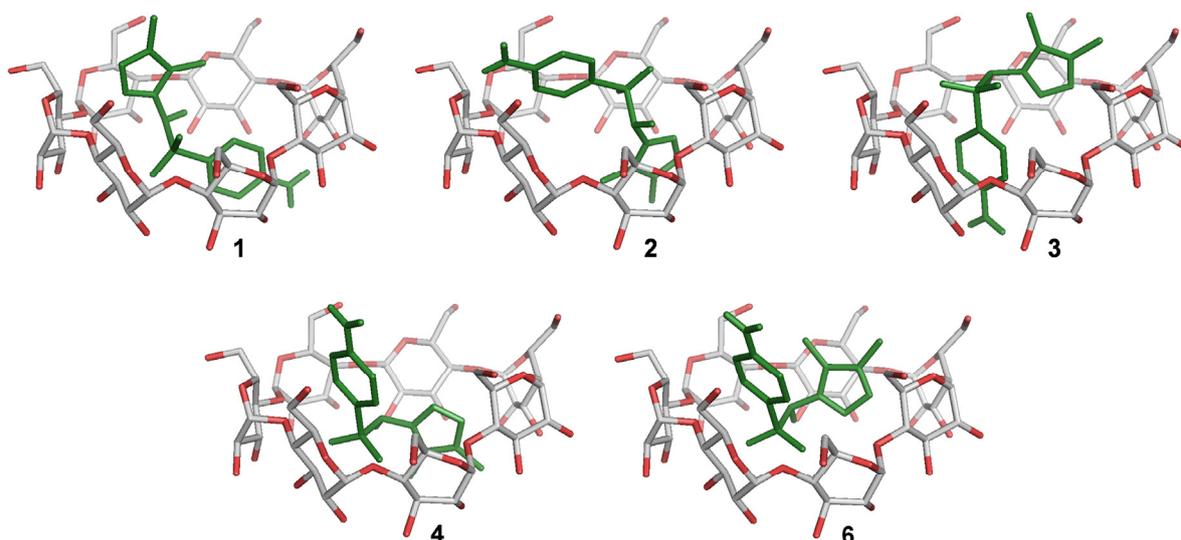


Abb. 5.39: Beispielkomplexe aus den strukturellen Kategorien von Sulfafurazol mit CD 3

Die Verteilung der bevorzugten Orientierungen variiert von Gast zu Gast und von Cyclodextrin- zu Cyclodextrinkonformer. Insgesamt stellt man aber fest, dass für alle Gäste sämtliche Orientierungen vertreten sein können. Von Interesse wäre im Grunde nur die Struktur des Dockinglaufs mit der niedrigsten EFB. Da aber die Energien der verschiedenen Orientierungen so nahe beieinander liegen, dass eine Entscheidung zu Gunsten der einen unter Beachtung der Standardabweichung der Programme gar nicht möglich ist, sollen sie nicht vernachlässigt werden.

Betrachtet man ausschließlich die Komplexstrukturen mit der niedrigsten erzielten estimated free energy of binding (EFB_{\min}) für jede Kombination aus Gast und Cyclodextrin, so zeigt sich ein einheitlicheres Bild. Hier dominieren eindeutig die Orientierungen 1 und 2. Die anderen werden nur vereinzelt mit der niedrigsten EFB_{\min} bewertet. Tabelle 5.14 zeigt, um bei obigem Beispiel zu bleiben, welche Orientierung Sulfafurazol in seinen Ladungszuständen in Abhängigkeit von der Cyclodextrinkonformation einnimmt.

Tab. 5.14: Orientierung von Sulfafurazol im jeweiligen β -Cyclodextrinkonformer nach Ladungszustand

	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD 7	CD 8	CD 9	CD 10
deprotoniert	1	1	1	2	5	2	4	2	1	4
ungeladen	1	1	1	5	1	1	2	2	1	4
protoniert	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2

In 24 der 30 Dockings erzielt entweder Orientierung 1 oder 2 die niedrigste EFB. Insgesamt wurden die niedrigsten Werte für EFB_{\min} bei allen drei Zuständen mit CD 6 in den Orientierungen 1 und 2 berechnet. Dieses Bild der Verteilung zeigt sich durchgehend bei allen untersuchten Sulfonamiden; es fällt meist noch stärker zu Gunsten der Orientierungen 1 und 2 aus als es bei Sulfafurazol der Fall ist. Sulfamethoxazol und Sulfafurazol, die ja strukturell eng verwandt sind, sind die einzigen Gäste, bei denen überhaupt andere Orientierungen für EFB_{\min} vermehrt auftreten (s. Anh. 8.4.9). Summiert man die bevorzugte Orientierung über alle Dockings auf, so ergibt sich ein eindeutiges Bild (Tab. 5.15). Bei der überwiegenden Mehrheit der Versuche ergibt sich entweder 1 oder 2 als günstigste Orientierung.

Tab. 5.15: Bevorzugte Orientierungen aus allen Dockingversuchen

Orientierung	1	2	3	4	5	6	1&2	3&4	5&6
Σ Anzahl	159	123	0	13	15	1	282	13	16

Noch klarer wird das Ergebnis, wenn man sich für jeden Gast, also für jeden Ladungszustand einer Modellsubstanz, nur die insgesamt über alle zehn Cyclodextrinkonformere hinweg energetisch günstigste Komplexstruktur betrachtet (Tab. 5.16). Für das ungeladene Sulfamethoxazol wird als einzige Ausnahme nicht mit den Orientierungen 1 und 2 die niedrigste EFB_{\min} erzielt.

Tab. 5.16: Bevorzugte Orientierung der Komplexstrukturen mit der insgesamt niedrigsten EFB_{\min}

Orientierung	1	2	3	4	5	6	1&2	3&4	5&6
Σ Anzahl	16*	15*	0	1	0	0	30*	1	0

*das deprotonierte Sulfamethoxazol wurde bei CD 6 und CD 7 mit der gleichen EFB_{\min} bewertet

Die Komplexe mit den Orientierungen 1 und 2 sind also nach den Dockingergebnissen als die günstigsten und damit bevorzugten anzusehen. Hier wirkt sich wahrscheinlich die zur Komplexstabilisierung beitragende Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen des Cyclodextrins und der aromatischen Aminogruppe positiv aus. Interessant ist, dass bei der Entscheidung zwischen 1 und 2 das Cyclodextrin eine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Während bei den Cyclodextrinen 1, 2, 5, 6, 9 und 10 Orientierung 1 überwiegt, scheint bei den Cyclodextrinen 3, 4, 7 und 8 Orientierung 2 günstiger zu sein (s. Anh. 8.4.9). Dies unterstreicht, dass die endgültige Gestalt des Einschlusskomplexes sowohl vom Gast als auch vom Cyclodextrinmolekül abhängig ist.

5.3.3 Prüfung der strukturellen Integrität der erhaltenen Komplexe

Bei der Komplexbildung zwischen Cyclodextrin und Arzneistoff spielt das umgebende Milieu eine entscheidende Rolle. Vor allem ist Wasser als Lösungsmittel hier von Interesse. Um zu überprüfen, ob die aus den Dockings erhaltenen Wirt-Gast-Komplexe in wässriger Lösung überhaupt energetisch günstig sind und auch als Einschlusskomplexe erhalten bleiben, wurden MD Simulationen in explizitem Wasser durchgeführt. Anschließend wurde über eine Oberflächenbetrachtung analog zur Connolly-Methode [133] die Eindringtiefe des Gastes in die Kavität des Cyclodextrins bestimmt und eine Größe für die strukturelle Integrität während der Simulation berechnet. Bei dieser Methode wird der Verlust an für das Lösungsmittel zugänglicher Oberfläche der beiden beteiligten Moleküle als Maß für die Eindringtiefe des Gastes in die Kavität des Cyclodextrins herangezogen. Zur Bewertung wird der relative Oberflächenverlust des Komplexes aus dem Docking mit dem eines ausgewählten, strukturellen Mittelwertes aus der MD Simulation verglichen. Diese Methode unterscheidet jedoch nicht, welcher Teil des Moleküls zum Oberflächenverlust bei der Komplexbildung beiträgt. Somit könnte eine Verschiebung des Gastmoleküls auch unter Beibehaltung der Oberflächenverhältnisse geschehen.

Für alle untersuchten Komplexe blieb die Eindringtiefe während der Simulation fast unverändert. Der als Maß für die strukturelle Integrität berechnete Faktor bewegte sich im Bereich von 0,96 bis 1,04. Das bedeutet, dass das eingeschlossene Molekül während der Simulation im Mittel um maximal 4 % besser oder schlechter für Lösungsmittelmoleküle zugänglich war als es in der Struktur aus dem Docking der Fall war (s. Anh. 8.4.10). Somit können die Komplexe aus dem Docking unter den gewählten Bedingungen als in Wasser stabil angesehen werden.

Einschränkend muss allerdings beachtet werden, dass der mit Hilfe von RMSD-Werten aus den Simulationen gewonnene strukturelle Mittelwert nicht die Anforderungen eines ‚Repräsentativen Snapshots‘ erfüllt. RMSD-Werte geben nur die relative Abweichung der Koordinaten eines Moleküls zu den Koordinaten einer Referenzstruktur an. Es können sich also hinter einem RMSD-Wert verschiedene Konformere verstecken, die aber relativ in der Summe gleich weit von der Ausgangsstruktur abweichen. Dieser Kompromiss wurde eingegangen, da die Auswertung der in MOE [163] durchgeführten Simulationen den Einsatz weiterer Programme erfordert hätte. Dies war aus zeitlichen Gründen nicht möglich.

5.3.4 Rückschlüsse im Kontext zu experimentellen Daten

Wie in Kapitel 5.3.2 ausgeführt, können die energetischen Größen der Dockingexperimente aus mehreren Gründen nicht mit den Ergebnissen der praktischen Versuche verglichen werden. Sie können aber innerhalb der Versuchsreihen als relatives Kriterium zur Bestimmung energetisch günstiger Komplexe genutzt werden.

Die Struktur der hier rein theoretisch erstellten Einschlusskomplexe lässt sich bei einigen Gastmolekülen sehr gut mit den Ergebnissen der ROESY-Experimente (s. Kap. 5.1.5.2) vereinbaren. Der Anilinring der Sulfonamide ist meist größtenteils in der Kavität eingelagert, während seine Substituenten in verschiedene Richtungen herausragen. Für Sulfaguanidin, Sulfameter und Sulfamethoxazol kann an den NMR-Spektren sogar dieselbe Orientierung abgelesen werden, wie sie der ungeladene Gast in den aus dem Docking hervorgegangenen Komplexen einnimmt. Das verwendete Dockingprogramm ist also in der Lage, für die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast in Wasser eine sinnvolle Lösung anzubieten. Abb. 5.40 zeigt den aus dem Docking gewonnenen Komplex für das ungeladene Sulfaguanidin, dessen Struktur den Aussagen des ROESY-Spektrums entspricht.

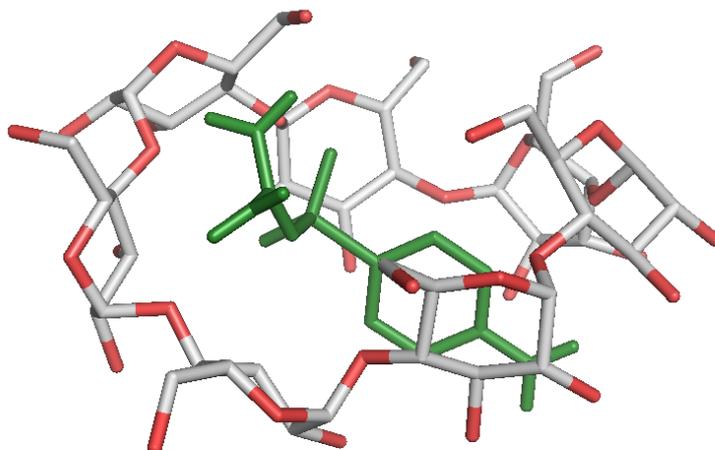


Abb. 5.40: β -Cyclodextrin/Sulfaguanidin-Komplex mit CD 7 in Orientierung 1

Die Präferenz der Gäste für die Cyclodextrinkonformere mittlerer Gesamtwinkelsumme kann als Zeichen des Auftretens eines induced-fit gewertet werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die zehn ausgewählten Cyclodextrinstrukturen die Flexibilität dieser Moleküle nicht gänzlich wiedergeben können.

Die favorisierte Positionierung der Gäste und die Änderung der Cyclodextrinkonformation geben Spielraum für Interpretationen im Hinblick auf die in Kapitel 5.1.4 untersuchten synergistischen Löslichkeitseffekte zwischen Wirt und Gast. Bei den in den Dockingversuchen erhaltenen Orientierungen (vor allem bei 1, 2, 4 und 5) sind verschiedene funktionelle Gruppen der Gastmoleküle so in der Kavität von β -Cyclodextrin positioniert,

dass die Distanz zu den Hydroxylgruppen des Wirtes zu einer Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen führen könnte. Hier kommen die aromatische Aminogruppe in den Orientierungen 1 und 5, die schwefelgebundenen Sauerstoffatome in den Orientierungen 2 und 4 und eventuell sonstige im Rest an der Sulfonamidgruppe vorhandene polare Gruppen in Frage. Für eine Aminogruppe als Donor müsste die Distanz zum Beispiel in etwa bei 2,8-3,0 Å liegen [183]. Während diese Entfernung im oben gezeigten Komplex überschritten wird, ist am Komplex von Sulfanilamid mit CD 7 (Abb. 5.41) ersichtlich, wie an beiden Hydroxylgruppenrändern Wechselwirkungen auftreten können.

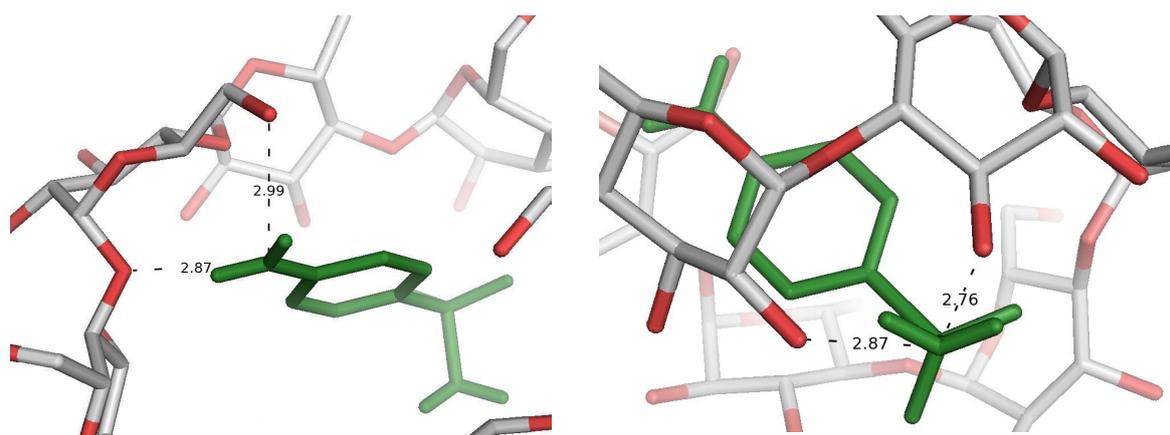


Abb. 5.41: H-Brückenbindungen zwischen Amino- und Amidgruppe von Sulfanilamid und β -Cyclodextrin

Der Anilinring liegt zentral in der Kavität. Die funktionellen Gruppen in para-Stellung stehen an den Hydroxylgruppenrändern heraus. Hierbei kommen die Amid- bzw. Aminogruppe räumlich den Hydroxylgruppen sehr nahe. Abbildung 5.41 zeigt die Abstände der Stickstoff- und Sauerstoffatome.

Wie in Kapitel 2.2.3 berichtet, stellt eine Störung der intra- und intermolekularen Wasserstoffbrückenbildung an den Hydroxylgruppenrändern eine mögliche Ursache für eine Löslichkeitssteigerung des Cyclodextrins durch Komplexbildung dar. Genau dies könnte beim Einschluss von Sulfonamiden der Fall sein. Die erhaltenen Komplexstrukturen aus den computerchemischen Versuchen weisen in vielen Fällen eine Orientierung des Gastes in der Kavität auf, die eine Interaktion mit den Hydroxylgruppen ermöglichen würde. Die Ausbildung von intermolekularen Wechselwirkungen zwischen mehreren Cyclodextrinen könnte also unterbunden oder zumindest abgeschwächt werden und sich so deren maximale Löslichkeit in Wasser erhöhen, wie es auch durch die Veretherung bei Cyclodextrinderivaten geschieht. Die gemeinsame Struktur mit zwei relativ freistehenden, polaren Gruppen in para-Stellung an einem Benzolring sorgt wahrscheinlich dafür, dass dieser Effekt bei acht der neun Modellsubstanzen auftritt.

Nach den Ergebnissen aus den Kapiteln 5.1.2 und 5.1.4.2 ist die deprotonierte Form der Sulfonamide zwar auch dazu in der Lage, dem Cyclodextrin zu einer Löslichkeitssteigerung

zu verhelfen, allerdings in geringerem Umfang als die ungeladene. Dieser Unterschied tritt vor allem bei den Gästen auf, die mit einem Pyrimidinring einen voluminöseren Rest an der Sulfonamidgruppe aufweisen. Das vermehrte Auftreten einer höheren Komplexstöchiometrie im ungeladenen Zustand ist denkbar. Bei den Dockingversuchen konnte eine solche Komplexstruktur nicht erstellt werden, da beide Cyclodextrine in einer festgelegten Anordnung als Rezeptor hätten vorgegeben werden müssen. Aus einigen Komplexstrukturen mit den negativ geladenen Gästen, die allerdings nicht mit der niedrigsten EFB bewertet wurden, kann trotzdem abgeleitet werden, weshalb mit diesen Gästen eine höhere Stöchiometrie nicht zustande kommt. Die folgende Abbildung zeigt einen Komplex des deprotonierten Sulfadimidin mit CD 4. Man erkennt, dass die negative Ladung zum Lösungsmittel hin gerichtet ist, während der Anilinring fast senkrecht in der Kavität steht.

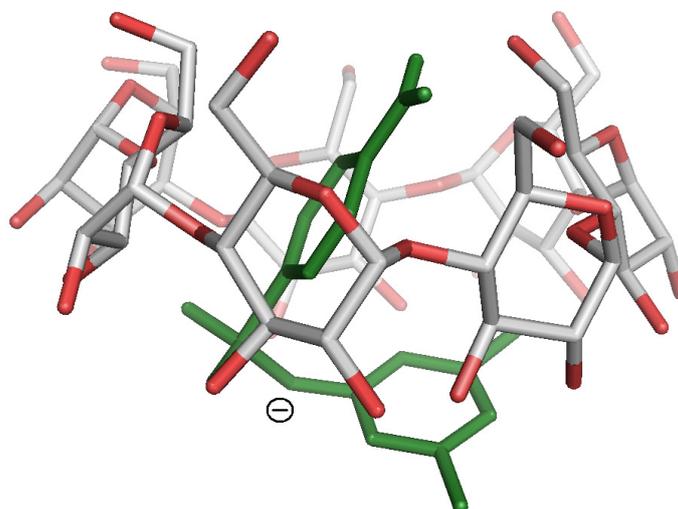


Abb. 5.42: β -Cyclodextrin/Sulfadimidin-Komplex mit CD 4 (deprotonierter Gast)

Die Ausrichtung der negativen Ladung zum polaren Medium macht eine Einlagerung des zweiten Ringsystems in die Kavität eines weiteren Cyclodextrins räumlich unmöglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die computerchemischen Untersuchungen bei allen Einschränkungen, die sich aus den verwendeten Methoden und der Auswertung heraus ergeben, einen tieferen Einblick in den Vorgang der Komplexbildung auf molekularer Ebene ermöglicht haben. Die verwendeten Programme sind prinzipiell zwar auf Protein-Ligand-Wechselwirkungen ausgelegt und parametrisiert, dennoch liefern sie plausible Ergebnisse, die interpretiert werden können. Die Resultate lassen sich mit den experimentellen Untersuchungen vereinbaren und liefern gerade bei der Erklärung der synergistischen Löslichkeitseffekte Erklärungsansätze. Die Ergebnisse und Folgerungen aus diesen Versuchen bleiben allerdings Hypothesen, die sich aus Modellen und deren Ansatz heraus ergeben haben.

6 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe verschiedener Methoden Informationen zu den Einschlusskomplexen gesammelt, die natürliche Cyclodextrine mit typischen Sulfonamid-arzneistoffen bilden. Als Modellsubstanzen wurden Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfafurazol, Sulfaguanidin, Sulfamerazin, Sulfameter, Sulfamethoxazol, Sulfanilamid und Sulfathiazol gewählt. Aufgrund ihrer Molekülgröße bilden die gewählten Gäste in wässriger Lösung bevorzugt mit dem siebengliedrigen β -Cyclodextrin Komplexe im Verhältnis 1:1. Die Wechselwirkungen sind im Vergleich mit anderen Gastmolekülen jedoch relativ schwach.

Im Rahmen von Löslichkeitsstudien wurden verschiedene Einflüsse auf die Komplexbildung in Lösung untersucht. Mit α - und γ -Cyclodextrin waren keine bzw. nur in Einzelfällen extrem schwache Wechselwirkungen zu verzeichnen. Mit β -Cyclodextrin hingegen zeigten alle Wirkstoffe die stärkste Neigung zur Komplexbildung mit Assoziationskonstanten von 100 – 2000 (mol/l)⁻¹. Die Komplexe der Modellsubstanzen, mit Ausnahme von Sulfathiazol, sind in Wasser sehr gut löslich, was für natürliche Cyclodextrine selten ist [54]. Mit Hilfe von Van't Hoff Plots wurden die thermodynamischen Größen der Komplexbildung bestimmt, die demnach enthalpiegetrieben ist und mit einem Entropieverlust einhergeht. Am linearen Zusammenhang dieser Beiträge konnte das Phänomen der Enthalpie-Entropie-Kompensation beobachtet werden.

Durch Löslichkeitsstudien in verschiedenen Puffersystemen wurde gezeigt, dass die Komplexbildung unabhängig vom pH-Wert erfolgt. Die Assoziationskonstanten nehmen mit steigendem pH-Wert zwar ab, die Steigung der Löslichkeitsisothermen allerdings zu. Dies ist entweder stärkerer Komplexbildung oder sich ändernder Komplexstöchiometrie zuzuschreiben. Insgesamt bieten die Löslichkeitsstudien einen detaillierten Einblick in die Komplexbildung zwischen den natürlichen Cyclodextrinen und den Sulfonamiden. Die Ergebnisse wurden als Grundlage für alle folgenden Experimente herangezogen.

Die Komplexbildung geht im Fall der Sulfonamide meist nicht nur mit einer Löslichkeitssteigerung des Gastes, sondern auch des nur eingeschränkt wasserlöslichen β -Cyclodextrins einher. Dieser Effekt wurde quantifiziert und tritt bei allen Gastmolekülen, mit Ausnahme von Sulfathiazol, in vergleichbarem Umfang auf. Die Bestimmung bei verschiedenen pH-Werten demonstrierte aber, dass das Ausmaß auch vom Protonierungszustand des Gastes abhängt. So wurde für die neutrale Form der Sulfonamide oft eine stärkere Löslichkeitssteigerung beobachtet. Unter Ausnutzung dieses Phänomens kann je nach Gast eine Konzentration des Wirtes in Lösung erreicht werden, die ein Vielfaches seiner intrinsischen Löslichkeit beträgt.

Die Stöchiometrie der Komplexe wurde einerseits aus den Isothermen der Löslichkeitsstudien, andererseits aber auch in Job's Plots mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Ergebnisse dieser Versuche deuten auf das vorwiegende Auftreten von 1:1-Komplexen hin.

Sowohl in Lösung als auch im Feststoff wurde die Struktur der Einschlusskomplexe mit spektroskopischen Verfahren untersucht. ROESY-Spektren zeigten, dass die chemisch sehr ähnlichen Gastmoleküle teilweise erheblich von einander abweichende Positionen und Orientierungen in der Kavität des Cyclodextrins einnehmen. So ist der Benzolring, der die aromatische Aminogruppe trägt, stets zu einem gewissen Anteil eingeschlossen, je nach Rest an der Sulfonamidgruppe unterscheidet sich seine Eindringtiefe aber erheblich. Obwohl in festen Komplexen andere Einflüsse und Verhältnisse vorherrschen können, unterstützen die FTIR-Spektren fester Komplexzubereitungen die detaillierteren NMR-Ergebnisse für die meisten Gäste.

Ergänzend wurden mit Hilfe von molekularmechanischen Methoden theoretisch plausible Komplexstrukturen erstellt. Dabei wurde die Flexibilität der Cyclodextrinmoleküle und das mögliche Auftreten eines induced-fit durch die Generierung verschiedenartiger Konformere des β -Cyclodextrins simuliert. In Dockingstudien wurde nach dem Bindungsmodus für die Sulfonamide gesucht. Unter den Versuchsbedingungen dominieren Orientierungen, bei denen die aromatische Aminogruppe und die schwefelgebundenen Sauerstoffatome mit den Hydroxylgruppen des Wirtes Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen können. Die resultierende Störung der intra- und intermolekularen Wechselwirkungen des Cyclodextrins stellt eine mögliche Erklärung der synergistischen Löslichkeitseffekte zwischen Wirt und Gast dar.

Die Herstellung verschiedener fester Komplexzubereitungen mittels Gefriertrocknung lieferte Proben, die theoretisch in steigendem Maß Einschlusskomplexe enthalten sollten. Die Untersuchungen mit FTIR-Spektroskopie und thermischen Verfahren brachten hier keine endgültige quantitative Aussage zum Komplexbildungserfolg. Die Ergebnisse weisen allerdings darauf hin, dass das Herstellungsverfahren erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Methoden hat. Ein einfacher Vergleich zwischen physikalischen Mischungen und mutmaßlichen Einschlusskomplexen, wie er in vielen Publikationen gezogen wird, ist deshalb wahrscheinlich nicht geeignet, um Aussagen über eine stattfindende Komplexbildung zu treffen.

Insgesamt wurde durch die Betrachtung einer so großen Gruppe an Modellsubstanzen ähnlicher chemischer Eigenschaften und Molekülstruktur ein Eindruck gewonnen, wie stark die Vorgänge bei der Komplexbildung mit Cyclodextrinen schon innerhalb einer relativ homogenen Gruppe variieren können. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist zu

folgern, dass Vorhersagen zur Komplexbildung mit Cyclodextrinen anhand von Untersuchungen mit vergleichbaren Modellsubstanzen nicht endgültig zu treffen sind, sondern immer von einem vom Gastmolekül abhängigen Einzelfall auszugehen ist. Warum beispielsweise gerade Sulfathiazol als einzige Modellsubstanz in Wasser schwerlösliche Komplexe mit β -Cyclodextrin bildet, ist aufgrund der Strukturformel des Gastes nicht vorhersagbar. Das Gastmolekül bestimmt die Eigenschaften des gebildeten Komplexes maßgeblich mit. An den Komplexstrukturen aus theoretischen und praktischen Versuchen ist ersichtlich, dass die sehr variable Positionierung des Gastes in der Kavität eine pauschale Aussage zur Ausschaltung des Reaktionspotentials der eingeschlossenen Komponente nach außen ausschließt. Bei einigen Sulfonamiden ragen nämlich große Molekülteile aus dem Komplex heraus. Reaktionen mit anderen Molekülen außerhalb der Kavität sind also nicht auszuschließen. Eine standardisierte Arzneiformentwicklung mit den natürlichen Cyclodextrinen, bei der verschiedene Wirkstoffe frei austauschbar wären, ist aus genannten Gründen kaum denkbar.

Die gewonnenen Daten stellen eine Grundlage zur Charakterisierung der Komplexbildung von Sulfonamiden mit natürlichen Cyclodextrinen dar. Alle Modellsubstanzen wurden mit denselben Methoden untersucht, was eine vergleichende Betrachtung ermöglicht. Es konnten jedoch bei weitem nicht alle denkbaren Einflüsse auf die Komplexbildung, wie beispielsweise Ionenkonzentration oder Kosolventien, untersucht werden. Mit einer Ausdehnung der NMR-Experimente über einen größeren pH-Bereich könnten Stöchiometrie und Struktur der Komplexe in Abhängigkeit vom Protonierungszustand des Gastes untersucht werden. Für die Herstellung fester Komplexe der Sulfonamide, die lösliche Komplexe bilden, könnte nach Alternativen mit höheren Ausbeuten gesucht werden. Zudem könnten zusätzliche computerchemische Versuche mit Programmen, die speziell auf das vorliegende System abgestimmt wurden, weitere energetische Daten liefern. Eine Aufklärung der Gründe für die Schwerlöslichkeit der Sulfathiazolkomplexe wäre darüber hinaus wünschenswert. So könnten möglicherweise im Gegenzug die Theorien zur ausgeprägten Löslichkeit der Komplexe der übrigen Substanzen bestätigt oder ergänzt werden. Der Einsatz von Cyclodextrinderivaten mit einer genauen Beschreibung der Auswirkungen der Substitution auf die Komplexbildung bietet sicherlich weitere Perspektiven.

Die Sulfonamide bilden eine chemisch sehr homogene Gruppe mit ähnlicher Grundstruktur. Die Versuche mit diesen Substanzen sollten zeigen, wie sich verschiedene Substituenten am gleichen Grundgerüst auf die Komplexbildung auswirken. Möglicherweise wäre aber ein Vergleich von verschiedenen Grundstrukturen, die dieselben funktionellen Gruppen tragen, eher dazu geeignet, Vorhersagen für andere Verbindungen zu treffen.

7 Summary and Perspective

In this thesis various methods were applied to gather information about complexes formed by natural cyclodextrins and typical sulfa drugs. Sulfadiazine, sulfadimidine, sulfafurazole, sulfaguanidine, sulfamerazine, sulfameter, sulfamethoxazole, sulfanilamide and sulfathiazole were chosen as model substances. Owing to their molecular size these guests form complexes preferably with β -cyclodextrin at a ratio of 1:1 in aqueous solution. The interactions are relatively weak compared with other guest molecules.

Phase solubility analysis was used to investigate several effects on complexation in solution. α -Cyclodextrin and γ -cyclodextrin show no or, in individual cases, extremely low interactions with the model substances. Consistently, the inclusion in β -cyclodextrin was favoured by all drugs with association constants of 100 - 2000 M⁻¹. The complexes of the model substances, with exception of sulfathiazole, are well soluble in water. This result is uncommon for natural cyclodextrins [54]. The thermodynamic parameters for the complexation were derived from linear van't Hoff plots. Generally speaking, the process can be described as enthalpy-driven, combined with a loss of entropy. The linear correlation of these quantities indicates the presence of the enthalpy-entropy-compensation phenomenon.

Phase solubility analysis in different buffer solutions showed that complex formation occurs independently of the current pH value. The association constants decrease with increasing pH values while the slope of the isotherms gets steeper. This can be attributed either to higher rates of complex formation or shifts in complex stoichiometry. In summary, the phase solubility studies provided deeper insight into complexation of sulfa drugs by natural cyclodextrins. The obtained data served as a basis for the subsequent experiments.

For most sulfa drugs complexation not only results in a solubility enhancement of the guest, but also increases the low intrinsic solubility of β -cyclodextrin itself. This effect was quantified within the course of this work. It is of comparable extent for all guest molecules with exception of sulfathiazole. Quantification at several pH-values showed a dependency on the guest's protonation state. A higher solubility enhancement was observed for the neutral form. Making use of the described phenomenon one can achieve β -cyclodextrin concentrations many times higher than its intrinsic solubility in solution.

The complex stoichiometry was derived both from phase solubility isotherms and from Job's plots employing ¹H-NMR-spectroscopy. The results indicate a predominant occurrence of 1:1 complexes.

The structure of the inclusion complexes was examined in solution and in the solid state using the means of spectroscopy. ROESY spectra of some model substances show that the

chemically related molecules occupy considerably different positions and orientations inside the cyclodextrin's cavity. The benzene ring carrying the aromatic amino group is always at least partially included. Inclusion depth varies with substitution of the guest. Although there are differing influences and conditions in the solid state, FTIR spectra of solid complex formulations support the more detailed NMR-results in most cases.

In addition, theoretical structures for the inclusion complexes were created by molecular mechanics. Cyclodextrin flexibility and a possible 'induced-fit' were simulated by generating multiple conformations of β -cyclodextrin. Docking experiments were carried out in order to characterize the inclusion mode of the sulfonamides. Under the experimental conditions we observed those orientations to be predominant where the aromatic amino group and the oxygen atoms of the sulfonamide are able to establish H-bonds to the host's hydroxyl groups. The resulting disturbance of the intermolecular and intramolecular H-bonds of β -cyclodextrin is one possible explanation for the synergistic solubility effects between host and guest.

The preparation of different solid complex formulations by freeze drying provided samples of increasing content of inclusion complexes. FTIR spectra and thermal analysis were not applicable to quantify the success of inclusion ultimately. However, the experiments suggest that the choice of preparation method does have a considerable contribution to the results of these methods. Therefore, a simple comparison of probable inclusion complexes with physical mixtures, as carried out in many publications, may not be the appropriate method for the detection of complexation.

Overall, studying a larger group of model substances of similar chemical properties and molecular structure showed the variations of the inclusion process even in such a homogenous group of guests. The results of this thesis make it obvious that predictions concerning complex formation with cyclodextrins are not possible by considering investigations of related model substances. Instead, complex formation should always be regarded as an individual case. For example, the limited solubility of β -cyclodextrin/sulfathiazole cannot simply be deduced from the guest's molecular structure. Thus, a cyclodextrin's guest determines substantially the properties of the formed complex. In addition, complex structures from practical and theoretical studies suggest a variable position of molecules inside the cavity. From there, a complete deactivation of the guest's reactive potential is improbable. For instance, some sulfonamides expose large parts of the molecule to the medium even if complexed by cyclodextrin. Reactions with other species outside the cavity are possible. For these reasons, standardization of dosage form development using natural cyclodextrins where the active ingredient is freely interchangeable may not be feasible.

The data obtained forms a foundation for the characterization of the complexation process of sulfonamides and natural cyclodextrins. All model substances were investigated applying the same methods allowing a comparative interpretation. By far not all effects on complexation like ionic strength or cosolvents could be considered. An extension of NMR experiments towards a wider range of pH values could be used to determine complex stoichiometry and structure as a function of protonation state of the guest. Methods for preparation of solid complexes at high yields with the sulfa drugs forming high soluble complexes could be developed. The molecular modeling results could be refined using programs parameterized for the special host-guest-system in order to obtain additional energetic values. A clarification of the low solubility of sulfathiazole complexes could affirm or amend the theories for the synergistic solubility effects. The application of cyclodextrin derivatives accompanied by an accurate investigation of the consequences of chemical substitution on complex formation would probably exhibit more perspectives.

Sulfonamides form a chemical quite homogenous group of molecules of related basic structure. The experiments of this thesis were aimed at the effect of different substitutes of one basic molecule on complex formation. Perhaps, a comparison of different basic structures carrying the same functional groups could be more applicable to make prediction for other guest molecules.

8 Anhang

8.1 Verwendete Materialien

8.1.1 Cyclodextrine

Stoff	Lieferant	Charge(n)
α -Cyclodextrin (Cavamax [®] W6 Pharma)	Wacker Chemie AG	60P304
β -Cyclodextrin (Cavamax [®] W7 Pharma)	Wacker Chemie AG	70P255, 70P277
γ -Cyclodextrin (Cavamax [®] W8 Pharma)	Wacker Chemie AG	80P223

8.1.2 Arzneistoffe

Arzneistoff	Lieferant	Charge(n)
Sulfadiazin (SDZ)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	027K2064
Sulfadimidin (SDD)	TCI Europe N.V.	FEMEE
Sulfafurazol (SFZ)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	128K1087
Sulfaguanidin (SGD)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	026K0679, 098K0683
Sulfamerazin (SMR)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	078K1607
Sulfameter (SMT)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	107F0910
Sulfamethoxazol (SMZ)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	048K0124, 066K0776, BCBB6423
Sulfanilamid (SNA)	Sigma Aldrich Chemie GmbH	038K0806
Sulfathiazol (STZ)	TCI Europe N.V.	GB01

8.2 Untersuchungen zur Komplexbildung in Lösung

8.2.1 Eichgeraden

In folgender Tabelle sind die Steigung und der y-Achsenabschnitt der experimentell bestimmten Eichgeraden zur Gehaltsbestimmung für die Modellsubstanzen in 0,5 M - Salzsäure mittels UV-Vis-Spektroskopie angegeben, durch die der Zusammenhang zwischen Arzneistoffkonzentration [mol/l] und Absorption ausgedrückt wird.

Arzneistoff	Wellenlänge [nm]	Steigung [(mol/l) ⁻¹]	y-Achsenabschnitt []	r ²
Sulfadiazin (SDZ)	242,0	15105,091	-0,008	0,9992
Sulfadimidin (SDD)	244,0	14451,414	-0,003	0,9987
Sulfaguanidin (SGD)	219,0	11696,080	0,010	0,9999
Sulfafurazol (SFZ)	222,0	10597,110	0,028	0,9997
Sulfamerazin (SMR)	243,0	15761,171	0,002	0,9994
Sulfameter (SMT)	219,0	16291,544	0,008	0,9884
Sulfamethoxazol (SMZ)	215,0	12597,943	0,072	0,9804
Sulfanilamid (SNA)	217,0	10027,700	0,004	0,9997
Sulfathiazol (STZ)	280,0	12441,060	-0,020	0,9998

8.2.2 Überprüfung der Methodik zur Gehaltsbestimmung

Konzentration [mol/l]	Soll - Absorption	μ (Ist - Absorption)	rel. Abweichung [%]
Sulfadiazin			
2,151 · 10 ⁻⁵	0,3171	0,3155	0,49
2,947 · 10 ⁻⁵	0,4374	0,4475	2,31
3,569 · 10 ⁻⁵	0,5312	0,5373	1,14
4,301 · 10 ⁻⁵	0,6419	0,6516	1,50
Sulfaguanidin			
2,801 · 10 ⁻⁵	0,3251	0,3168	2,55
3,734 · 10 ⁻⁵	0,4241	0,4288	1,13
4,668 · 10 ⁻⁵	0,5230	0,5350	2,30
5,394 · 10 ⁻⁵	0,5999	0,6170	2,84
Sulfamethoxazol			
1,991 · 10 ⁻⁵	0,3228	0,3149	2,44
2,884 · 10 ⁻⁵	0,4353	0,4166	4,30
3,417 · 10 ⁻⁵	0,5025	0,4937	1,74
4,060 · 10 ⁻⁵	0,5834	0,5867	0,57

8.2.3 Einzelergebnisse der Löslichkeitsstudien in Wasser bei 25 °C

8.2.3.1 Sulfadiazin

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SDZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		10	$3,044 \cdot 10^{-4}$	$3,638 \cdot 10^{-5}$	$3,024 \cdot 10^{-4}$	$3,622 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,001	$1,001 \cdot 10^{-3}$	3	$3,073 \cdot 10^{-4}$	$7,252 \cdot 10^{-6}$	$3,051 \cdot 10^{-4}$	$7,541 \cdot 10^{-6}$
0,002	$2,002 \cdot 10^{-3}$	3	$2,918 \cdot 10^{-4}$	$1,174 \cdot 10^{-5}$	$2,895 \cdot 10^{-4}$	$1,167 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,998 \cdot 10^{-3}$	3	$2,881 \cdot 10^{-4}$	$1,337 \cdot 10^{-5}$	$2,855 \cdot 10^{-4}$	$1,348 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,993 \cdot 10^{-3}$	3	$2,849 \cdot 10^{-4}$	$9,901 \cdot 10^{-6}$	$2,847 \cdot 10^{-4}$	$9,875 \cdot 10^{-6}$
0,005	$4,985 \cdot 10^{-3}$	3	$3,298 \cdot 10^{-4}$	$3,617 \cdot 10^{-5}$	$3,291 \cdot 10^{-4}$	$3,587 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,919 \cdot 10^{-3}$	3	$3,053 \cdot 10^{-4}$	$7,548 \cdot 10^{-6}$	$3,011 \cdot 10^{-4}$	$7,182 \cdot 10^{-6}$
β-Cyclodextrin $b = 0,0962; t = 3,060 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,995$						
0,001	$1,001 \cdot 10^{-3}$	3	$3,986 \cdot 10^{-4}$	$8,583 \cdot 10^{-6}$	$3,965 \cdot 10^{-4}$	$8,355 \cdot 10^{-6}$
0,002	$1,999 \cdot 10^{-3}$	3	$4,819 \cdot 10^{-4}$	$1,047 \cdot 10^{-5}$	$4,773 \cdot 10^{-4}$	$1,022 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,997 \cdot 10^{-3}$	3	$5,772 \cdot 10^{-4}$	$3,262 \cdot 10^{-5}$	$5,720 \cdot 10^{-4}$	$3,277 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,986 \cdot 10^{-3}$	3	$6,730 \cdot 10^{-4}$	$3,409 \cdot 10^{-5}$	$6,668 \cdot 10^{-4}$	$3,290 \cdot 10^{-5}$
0,005	$4,978 \cdot 10^{-3}$	3	$8,205 \cdot 10^{-4}$	$7,683 \cdot 10^{-5}$	$8,144 \cdot 10^{-4}$	$7,632 \cdot 10^{-5}$
0,006	$5,964 \cdot 10^{-3}$	3	$9,552 \cdot 10^{-4}$	$6,925 \cdot 10^{-5}$	$9,442 \cdot 10^{-4}$	$6,809 \cdot 10^{-5}$
0,007	$6,949 \cdot 10^{-3}$	3	$9,620 \cdot 10^{-4}$	$2,784 \cdot 10^{-5}$	$9,535 \cdot 10^{-4}$	$2,9716 \cdot 10^{-5}$
0,008	$7,932 \cdot 10^{-3}$	3	$1,060 \cdot 10^{-3}$	$6,614 \cdot 10^{-5}$	$1,051 \cdot 10^{-3}$	$6,571 \cdot 10^{-5}$
0,009	$8,913 \cdot 10^{-3}$	3	$1,174 \cdot 10^{-3}$	$9,739 \cdot 10^{-6}$	$1,163 \cdot 10^{-3}$	$1,237 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,893 \cdot 10^{-3}$	3	$1,276 \cdot 10^{-3}$	$7,710 \cdot 10^{-5}$	$1,267 \cdot 10^{-3}$	$7,673 \cdot 10^{-5}$
0,011	$1,086 \cdot 10^{-2}$	3	$1,339 \cdot 10^{-3}$	$6,230 \cdot 10^{-5}$	$1,325 \cdot 10^{-3}$	$6,214 \cdot 10^{-5}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$1,499 \cdot 10^{-3}$	$4,122 \cdot 10^{-5}$	$1,488 \cdot 10^{-3}$	$4,205 \cdot 10^{-5}$
0,013	$1,281 \cdot 10^{-2}$	3	$1,581 \cdot 10^{-3}$	$6,632 \cdot 10^{-5}$	$1,562 \cdot 10^{-3}$	$6,912 \cdot 10^{-5}$
0,014	$1,378 \cdot 10^{-2}$	3	$1,589 \cdot 10^{-3}$	$1,204 \cdot 10^{-5}$	$1,570 \cdot 10^{-3}$	$1,224 \cdot 10^{-5}$
0,015	$1,474 \cdot 10^{-2}$	3	$1,828 \cdot 10^{-3}$	$1,217 \cdot 10^{-4}$	$1,805 \cdot 10^{-3}$	$1,198 \cdot 10^{-4}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$1,916 \cdot 10^{-3}$	$1,005 \cdot 10^{-4}$	$1,885 \cdot 10^{-3}$	$9,391 \cdot 10^{-5}$
0,017	$1,666 \cdot 10^{-2}$	3	$1,900 \cdot 10^{-3}$	$9,694 \cdot 10^{-6}$	$1,870 \cdot 10^{-3}$	$9,885 \cdot 10^{-6}$
0,018	$1,762 \cdot 10^{-2}$	3	$2,042 \cdot 10^{-3}$	$8,667 \cdot 10^{-5}$	$2,007 \cdot 10^{-3}$	$8,554 \cdot 10^{-5}$
0,019	$1,858 \cdot 10^{-2}$	3	$2,049 \cdot 10^{-3}$	$1,473 \cdot 10^{-4}$	$2,022 \cdot 10^{-3}$	$1,451 \cdot 10^{-4}$
0,020	$1,953 \cdot 10^{-2}$	3	$2,212 \cdot 10^{-3}$	$1,942 \cdot 10^{-4}$	$2,179 \cdot 10^{-3}$	$1,920 \cdot 10^{-4}$
0,024	$2,331 \cdot 10^{-2}$	3	$1,975 \cdot 10^{-3}$	$1,554 \cdot 10^{-5}$	$1,968 \cdot 10^{-3}$	$3,141 \cdot 10^{-5}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$2,071 \cdot 10^{-3}$	$1,389 \cdot 10^{-4}$	$2,058 \cdot 10^{-3}$	$1,253 \cdot 10^{-4}$
0,032	$3,076 \cdot 10^{-2}$	3	$2,126 \cdot 10^{-3}$	$5,227 \cdot 10^{-5}$	$2,103 \cdot 10^{-3}$	$4,486 \cdot 10^{-5}$
γ-Cyclodextrin*						
0,001	$1,000 \cdot 10^{-3}$	3	$3,026 \cdot 10^{-4}$	$2,581 \cdot 10^{-5}$	$2,996 \cdot 10^{-4}$	$2,560 \cdot 10^{-5}$
0,002	$2,001 \cdot 10^{-3}$	3	$3,086 \cdot 10^{-4}$	$1,687 \cdot 10^{-5}$	$3,052 \cdot 10^{-4}$	$1,731 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,993 \cdot 10^{-3}$	3	$3,069 \cdot 10^{-4}$	$8,280 \cdot 10^{-6}$	$3,037 \cdot 10^{-4}$	$8,208 \cdot 10^{-6}$
0,004	$3,988 \cdot 10^{-3}$	3	$3,129 \cdot 10^{-4}$	$1,806 \cdot 10^{-5}$	$3,101 \cdot 10^{-4}$	$1,787 \cdot 10^{-5}$
0,005	$4,974 \cdot 10^{-3}$	3	$3,365 \cdot 10^{-4}$	$1,193 \cdot 10^{-5}$	$3,331 \cdot 10^{-4}$	$1,183 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,884 \cdot 10^{-2}$	3	$3,634 \cdot 10^{-4}$	$1,287 \cdot 10^{-5}$	$3,581 \cdot 10^{-4}$	$1,214 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.2 Sulfadimidin

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SDD)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$1,832 \cdot 10^{-3}$	$1,691 \cdot 10^{-4}$	$1,827 \cdot 10^{-3}$	$1,697 \cdot 10^{-4}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,993 \cdot 10^{-3}$	3	$1,624 \cdot 10^{-3}$	$3,196 \cdot 10^{-5}$	$1,614 \cdot 10^{-3}$	$2,924 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,921 \cdot 10^{-3}$	3	$1,627 \cdot 10^{-3}$	$2,223 \cdot 10^{-5}$	$1,617 \cdot 10^{-3}$	$2,392 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,1442; t = 1,819 \cdot 10^{-3} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,991$						
0,004	$3,994 \cdot 10^{-4}$	3	$2,304 \cdot 10^{-3}$	$1,183 \cdot 10^{-4}$	$2,298 \cdot 10^{-3}$	$1,094 \cdot 10^{-4}$
0,008	$7,929 \cdot 10^{-4}$	3	$3,128 \cdot 10^{-3}$	$4,567 \cdot 10^{-4}$	$3,104 \cdot 10^{-3}$	$4,668 \cdot 10^{-4}$
0,012	$1,183 \cdot 10^{-3}$	3	$3,566 \cdot 10^{-3}$	$1,770 \cdot 10^{-4}$	$3,549 \cdot 10^{-3}$	$2,035 \cdot 10^{-4}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-3}$	3	$3,953 \cdot 10^{-3}$	$6,397 \cdot 10^{-5}$	$3,956 \cdot 10^{-3}$	$9,420 \cdot 10^{-5}$
0,020	$1,953 \cdot 10^{-3}$	3	$4,731 \cdot 10^{-3}$	$1,015 \cdot 10^{-4}$	$4,684 \cdot 10^{-3}$	$9,750 \cdot 10^{-5}$
0,024	$2,330 \cdot 10^{-3}$	3	$4,484 \cdot 10^{-3}$	$0,576 \cdot 10^{-4}$	$4,449 \cdot 10^{-3}$	$4,750 \cdot 10^{-5}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-3}$	3	$4,653 \cdot 10^{-3}$	$7,267 \cdot 10^{-5}$	$4,563 \cdot 10^{-3}$	$7,590 \cdot 10^{-5}$
0,032	$3,076 \cdot 10^{-3}$	3	$4,705 \cdot 10^{-3}$	$9,866 \cdot 10^{-5}$	$4,599 \cdot 10^{-3}$	$9,528 \cdot 10^{-5}$
γ-Cyclodextrin*						
0,005	$4,973 \cdot 10^{-3}$	3	$1,719 \cdot 10^{-3}$	$3,036 \cdot 10^{-5}$	$1,712 \cdot 10^{-3}$	$3,141 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,879 \cdot 10^{-3}$	3	$1,848 \cdot 10^{-3}$	$2,959 \cdot 10^{-5}$	$1,839 \cdot 10^{-3}$	$2,797 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.3 Sulfafurazol

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SFZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$6,092 \cdot 10^{-4}$	$1,415 \cdot 10^{-5}$	$6,089 \cdot 10^{-4}$	$1,328 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,989 \cdot 10^{-3}$	3	$5,806 \cdot 10^{-4}$	$3,417 \cdot 10^{-5}$	$5,814 \cdot 10^{-4}$	$2,726 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,926 \cdot 10^{-3}$	3	$5,870 \cdot 10^{-4}$	$2,444 \cdot 10^{-5}$	$5,901 \cdot 10^{-4}$	$1,582 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,2449; t = 5,526 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,999$						
0,004	$3,990 \cdot 10^{-3}$	3	$1,541 \cdot 10^{-3}$	$4,250 \cdot 10^{-5}$	$1,542 \cdot 10^{-3}$	$3,197 \cdot 10^{-5}$
0,008	$7,934 \cdot 10^{-3}$	3	$2,482 \cdot 10^{-3}$	$4,841 \cdot 10^{-5}$	$2,474 \cdot 10^{-3}$	$4,775 \cdot 10^{-5}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$3,507 \cdot 10^{-3}$	$9,304 \cdot 10^{-5}$	$3,508 \cdot 10^{-3}$	$8,283 \cdot 10^{-5}$
0,016	$1,571 \cdot 10^{-2}$	3	$4,480 \cdot 10^{-3}$	$5,052 \cdot 10^{-5}$	$4,468 \cdot 10^{-3}$	$4,870 \cdot 10^{-5}$
0,020	$1,952 \cdot 10^{-2}$	3	$5,497 \cdot 10^{-3}$	$3,263 \cdot 10^{-5}$	$5,496 \cdot 10^{-3}$	$1,787 \cdot 10^{-5}$
0,024	$2,331 \cdot 10^{-2}$	3	$5,279 \cdot 10^{-3}$	$1,232 \cdot 10^{-4}$	$5,249 \cdot 10^{-3}$	$1,170 \cdot 10^{-4}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$5,520 \cdot 10^{-3}$	$3,941 \cdot 10^{-4}$	$5,405 \cdot 10^{-3}$	$3,841 \cdot 10^{-4}$
0,032	$3,076 \cdot 10^{-2}$	3	$5,548 \cdot 10^{-3}$	$1,336 \cdot 10^{-4}$	$5,438 \cdot 10^{-3}$	$1,152 \cdot 10^{-4}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,1065; t = 5,947 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,998$						
0,005	$4,988 \cdot 10^{-3}$	3	$1,098 \cdot 10^{-3}$	$4,152 \cdot 10^{-5}$	$1,097 \cdot 10^{-3}$	$3,914 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,888 \cdot 10^{-3}$	3	$1,658 \cdot 10^{-3}$	$4,719 \cdot 10^{-5}$	$1,662 \cdot 10^{-3}$	$2,800 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.4 Sulfaquanidin

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SGD)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		10	$4,056 \cdot 10^{-3}$	$1,095 \cdot 10^{-4}$	$4,032 \cdot 10^{-3}$	$1,068 \cdot 10^{-4}$
α-Cyclodextrin*						
0,001	$9,999 \cdot 10^{-4}$	3	$4,288 \cdot 10^{-3}$	$1,699 \cdot 10^{-4}$	$4,259 \cdot 10^{-3}$	$1,658 \cdot 10^{-4}$
0,002	$2,001 \cdot 10^{-3}$	3	$4,327 \cdot 10^{-3}$	$1,188 \cdot 10^{-4}$	$4,326 \cdot 10^{-3}$	$1,329 \cdot 10^{-4}$
0,003	$2,998 \cdot 10^{-3}$	3	$4,327 \cdot 10^{-3}$	$6,614 \cdot 10^{-5}$	$4,294 \cdot 10^{-3}$	$6,675 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,991 \cdot 10^{-3}$	3	$4,310 \cdot 10^{-3}$	$3,318 \cdot 10^{-4}$	$4,262 \cdot 10^{-3}$	$3,297 \cdot 10^{-4}$
0,005	$4,978 \cdot 10^{-3}$	3	$4,452 \cdot 10^{-3}$	$1,270 \cdot 10^{-4}$	$4,383 \cdot 10^{-3}$	$1,252 \cdot 10^{-4}$
0,010	$9,919 \cdot 10^{-3}$	3	$4,453 \cdot 10^{-3}$	$9,249 \cdot 10^{-5}$	$4,541 \cdot 10^{-3}$	$1,661 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,6072$; $t = 4,2y51 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,997$						
0,001	$1,001 \cdot 10^{-3}$	3	$4,794 \cdot 10^{-3}$	$1,118 \cdot 10^{-4}$	$4,749 \cdot 10^{-3}$	$1,086 \cdot 10^{-4}$
0,002	$2,002 \cdot 10^{-3}$	3	$5,454 \cdot 10^{-3}$	$2,173 \cdot 10^{-4}$	$5,393 \cdot 10^{-3}$	$2,008 \cdot 10^{-4}$
0,003	$2,993 \cdot 10^{-3}$	3	$6,160 \cdot 10^{-3}$	$1,234 \cdot 10^{-4}$	$6,120 \cdot 10^{-3}$	$1,180 \cdot 10^{-4}$
0,004	$3,991 \cdot 10^{-3}$	3	$6,874 \cdot 10^{-3}$	$1,211 \cdot 10^{-4}$	$6,838 \cdot 10^{-3}$	$1,371 \cdot 10^{-4}$
0,005	$4,981 \cdot 10^{-3}$	3	$7,377 \cdot 10^{-3}$	$1,667 \cdot 10^{-4}$	$7,356 \cdot 10^{-3}$	$1,402 \cdot 10^{-4}$
0,006	$5,965 \cdot 10^{-3}$	3	$8,036 \cdot 10^{-3}$	$1,473 \cdot 10^{-4}$	$7,965 \cdot 10^{-3}$	$1,566 \cdot 10^{-4}$
0,007	$6,953 \cdot 10^{-3}$	3	$8,444 \cdot 10^{-3}$	$1,958 \cdot 10^{-4}$	$8,383 \cdot 10^{-3}$	$1,863 \cdot 10^{-4}$
0,008	$7,935 \cdot 10^{-3}$	3	$9,277 \cdot 10^{-3}$	$3,531 \cdot 10^{-4}$	$9,102 \cdot 10^{-3}$	$3,105 \cdot 10^{-4}$
0,009	$8,913 \cdot 10^{-3}$	3	$9,810 \cdot 10^{-3}$	$3,147 \cdot 10^{-4}$	$9,730 \cdot 10^{-3}$	$3,002 \cdot 10^{-4}$
0,010	$9,892 \cdot 10^{-3}$	3	$1,052 \cdot 10^{-2}$	$1,328 \cdot 10^{-4}$	$1,045 \cdot 10^{-2}$	$1,642 \cdot 10^{-4}$
0,011	$1,086 \cdot 10^{-2}$	3	$1,087 \cdot 10^{-2}$	$2,860 \cdot 10^{-4}$	$1,083 \cdot 10^{-2}$	$2,499 \cdot 10^{-4}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$1,159 \cdot 10^{-2}$	$1,220 \cdot 10^{-4}$	$1,151 \cdot 10^{-2}$	$1,195 \cdot 10^{-4}$
0,013	$1,281 \cdot 10^{-2}$	3	$1,200 \cdot 10^{-2}$	$2,833 \cdot 10^{-4}$	$1,188 \cdot 10^{-2}$	$2,631 \cdot 10^{-4}$
0,014	$1,378 \cdot 10^{-2}$	3	$1,286 \cdot 10^{-2}$	$5,764 \cdot 10^{-4}$	$1,273 \cdot 10^{-2}$	$5,380 \cdot 10^{-4}$
0,015	$1,474 \cdot 10^{-2}$	3	$1,380 \cdot 10^{-2}$	$9,147 \cdot 10^{-4}$	$1,363 \cdot 10^{-2}$	$8,612 \cdot 10^{-4}$
0,016	$1,571 \cdot 10^{-2}$	3	$1,373 \cdot 10^{-2}$	$5,789 \cdot 10^{-4}$	$1,353 \cdot 10^{-2}$	$6,370 \cdot 10^{-4}$
0,017	$1,666 \cdot 10^{-2}$	3	$1,413 \cdot 10^{-2}$	$1,155 \cdot 10^{-3}$	$1,393 \cdot 10^{-2}$	$1,124 \cdot 10^{-3}$
0,018	$1,762 \cdot 10^{-2}$	3	$1,509 \cdot 10^{-2}$	$8,071 \cdot 10^{-4}$	$1,491 \cdot 10^{-2}$	$8,230 \cdot 10^{-4}$
0,019	$1,858 \cdot 10^{-2}$	3	$1,603 \cdot 10^{-2}$	$1,125 \cdot 10^{-3}$	$1,574 \cdot 10^{-2}$	$1,129 \cdot 10^{-3}$
0,020	$1,953 \cdot 10^{-2}$	3	$1,626 \cdot 10^{-2}$	$6,244 \cdot 10^{-4}$	$1,600 \cdot 10^{-2}$	$6,236 \cdot 10^{-4}$
0,024	$2,331 \cdot 10^{-2}$	3	$1,830 \cdot 10^{-2}$	$1,084 \cdot 10^{-4}$	$1,810 \cdot 10^{-2}$	$1,071 \cdot 10^{-4}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$2,108 \cdot 10^{-2}$	$2,646 \cdot 10^{-4}$	$2,078 \cdot 10^{-2}$	$1,731 \cdot 10^{-4}$
0,032	$3,076 \cdot 10^{-2}$	3	$2,379 \cdot 10^{-2}$	$1,137 \cdot 10^{-3}$	$2,298 \cdot 10^{-2}$	$7,026 \cdot 10^{-4}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,09420$; $t = 4,136 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,964$						
0,001	$1,004 \cdot 10^{-3}$	3	$4,284 \cdot 10^{-3}$	$4,052 \cdot 10^{-5}$	$4,274 \cdot 10^{-3}$	$7,303 \cdot 10^{-5}$
0,002	$1,996 \cdot 10^{-3}$	3	$4,418 \cdot 10^{-3}$	$6,664 \cdot 10^{-5}$	$4,412 \cdot 10^{-3}$	$8,445 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,996 \cdot 10^{-3}$	3	$4,406 \cdot 10^{-3}$	$2,280 \cdot 10^{-5}$	$4,401 \cdot 10^{-3}$	$3,633 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,992 \cdot 10^{-3}$	3	$4,530 \cdot 10^{-3}$	$5,455 \cdot 10^{-5}$	$4,522 \cdot 10^{-3}$	$5,697 \cdot 10^{-5}$
0,005	$4,983 \cdot 10^{-3}$	3	$4,617 \cdot 10^{-3}$	$1,429 \cdot 10^{-5}$	$4,606 \cdot 10^{-3}$	$5,670 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,925 \cdot 10^{-3}$	3	$5,106 \cdot 10^{-3}$	$5,065 \cdot 10^{-5}$	$5,050 \cdot 10^{-3}$	$4,403 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.5 Sulfamerazin

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMR)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$8,632 \cdot 10^{-4}$	$7,751 \cdot 10^{-5}$	$8,650 \cdot 10^{-4}$	$7,770 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,976 \cdot 10^{-3}$	3	$8,708 \cdot 10^{-4}$	$6,548 \cdot 10^{-5}$	$8,693 \cdot 10^{-4}$	$6,522 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,916 \cdot 10^{-3}$	3	$8,444 \cdot 10^{-4}$	$3,439 \cdot 10^{-5}$	$8,386 \cdot 10^{-4}$	$3,302 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,1471; t = 8,864 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,997$						
0,004	$3,988 \cdot 10^{-3}$	3	$1,465 \cdot 10^{-3}$	$5,017 \cdot 10^{-5}$	$1,452 \cdot 10^{-3}$	$4,832 \cdot 10^{-5}$
0,008	$7,936 \cdot 10^{-3}$	3	$2,078 \cdot 10^{-3}$	$4,405 \cdot 10^{-5}$	$2,073 \cdot 10^{-3}$	$4,471 \cdot 10^{-5}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$2,664 \cdot 10^{-3}$	$7,970 \cdot 10^{-5}$	$2,658 \cdot 10^{-3}$	$8,162 \cdot 10^{-5}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$3,291 \cdot 10^{-3}$	$1,613 \cdot 10^{-4}$	$3,274 \cdot 10^{-3}$	$1,648 \cdot 10^{-4}$
0,020	$1,952 \cdot 10^{-2}$	3	$3,689 \cdot 10^{-3}$	$1,173 \cdot 10^{-4}$	$3,673 \cdot 10^{-3}$	$1,186 \cdot 10^{-4}$
0,024	$2,331 \cdot 10^{-2}$	3	$3,930 \cdot 10^{-3}$	$6,282 \cdot 10^{-6}$	$3,875 \cdot 10^{-3}$	$1,749 \cdot 10^{-5}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$3,906 \cdot 10^{-3}$	$1,537 \cdot 10^{-4}$	$3,838 \cdot 10^{-3}$	$1,363 \cdot 10^{-4}$
0,032	$3,075 \cdot 10^{-2}$	3	$3,890 \cdot 10^{-3}$	$1,141 \cdot 10^{-4}$	$3,837 \cdot 10^{-3}$	$1,211 \cdot 10^{-4}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,01828; t = 8,597 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,990$						
0,005	$4,984 \cdot 10^{-3}$	3	$9,403 \cdot 10^{-4}$	$4,366 \cdot 10^{-5}$	$9,400 \cdot 10^{-4}$	$4,859 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,887 \cdot 10^{-3}$	3	$1,052 \cdot 10^{-3}$	$7,384 \cdot 10^{-5}$	$1,046 \cdot 10^{-3}$	$6,651 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.6 Sulfameter

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMT)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$3,093 \cdot 10^{-4}$	$4,712 \cdot 10^{-5}$	$3,096 \cdot 10^{-4}$	$4,673 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,993 \cdot 10^{-3}$	3	$2,842 \cdot 10^{-4}$	$1,275 \cdot 10^{-5}$	$2,850 \cdot 10^{-4}$	$1,397 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,915 \cdot 10^{-3}$	3	$2,974 \cdot 10^{-4}$	$3,510 \cdot 10^{-5}$	$2,958 \cdot 10^{-4}$	$3,316 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,07106; t = 3,222 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,990$						
0,004	$3,988 \cdot 10^{-3}$	3	$5,773 \cdot 10^{-4}$	$3,546 \cdot 10^{-5}$	$5,755 \cdot 10^{-4}$	$3,330 \cdot 10^{-5}$
0,008	$7,934 \cdot 10^{-3}$	3	$8,924 \cdot 10^{-4}$	$7,867 \cdot 10^{-5}$	$8,930 \cdot 10^{-4}$	$7,647 \cdot 10^{-5}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$1,200 \cdot 10^{-3}$	$9,102 \cdot 10^{-5}$	$1,214 \cdot 10^{-3}$	$1,171 \cdot 10^{-4}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$1,484 \cdot 10^{-3}$	$1,329 \cdot 10^{-4}$	$1,501 \cdot 10^{-3}$	$1,114 \cdot 10^{-4}$
0,020	$1,952 \cdot 10^{-2}$	3	$1,623 \cdot 10^{-3}$	$7,351 \cdot 10^{-5}$	$1,631 \cdot 10^{-3}$	$6,612 \cdot 10^{-5}$
0,024	$2,330 \cdot 10^{-2}$	3	$1,863 \cdot 10^{-3}$	$3,412 \cdot 10^{-4}$	$1,832 \cdot 10^{-3}$	$3,309 \cdot 10^{-4}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$1,572 \cdot 10^{-3}$	$1,683 \cdot 10^{-5}$	$1,541 \cdot 10^{-3}$	$1,853 \cdot 10^{-5}$
0,032	$3,075 \cdot 10^{-2}$	3	$1,575 \cdot 10^{-3}$	$2,449 \cdot 10^{-5}$	$1,552 \cdot 10^{-3}$	$2,643 \cdot 10^{-5}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,003992; t = 3,088 \cdot 10^{-4} \text{ mol/kg}; r^2 = 0,995$						
0,005	$4,989 \cdot 10^{-3}$	3	$3,280 \cdot 10^{-4}$	$2,804 \cdot 10^{-5}$	$3,271 \cdot 10^{-4}$	$3,582 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,890 \cdot 10^{-3}$	3	$3,529 \cdot 10^{-4}$	$2,782 \cdot 10^{-5}$	$3,491 \cdot 10^{-4}$	$2,730 \cdot 10^{-5}$

8.2.3.7 Sulfamethoxazol

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		10	$1,159 \cdot 10^{-3}$	$2,952 \cdot 10^{-5}$	$1,148 \cdot 10^{-3}$	$3,024 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,001	$9,999 \cdot 10^{-4}$	3	$1,092 \cdot 10^{-3}$	$4,172 \cdot 10^{-5}$	$1,081 \cdot 10^{-3}$	$3,846 \cdot 10^{-5}$
0,002	$2,004 \cdot 10^{-3}$	3	$1,105 \cdot 10^{-3}$	$3,011 \cdot 10^{-5}$	$1,098 \cdot 10^{-3}$	$3,225 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,998 \cdot 10^{-3}$	3	$1,072 \cdot 10^{-3}$	$5,652 \cdot 10^{-5}$	$1,063 \cdot 10^{-3}$	$5,605 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,988 \cdot 10^{-3}$	3	$1,153 \cdot 10^{-3}$	$4,318 \cdot 10^{-5}$	$1,145 \cdot 10^{-3}$	$4,293 \cdot 10^{-5}$
0,005	$4,984 \cdot 10^{-3}$	3	$1,220 \cdot 10^{-3}$	$2,603 \cdot 10^{-5}$	$1,213 \cdot 10^{-3}$	$2,151 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,910 \cdot 10^{-3}$	3	$1,377 \cdot 10^{-3}$	$9,166 \cdot 10^{-6}$	$1,365 \cdot 10^{-3}$	$7,890 \cdot 10^{-6}$
β-Cyclodextrin $b = 0,3408; t = 1,110 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,996$						
0,001	$9,993 \cdot 10^{-4}$	3	$1,337 \cdot 10^{-3}$	$7,222 \cdot 10^{-5}$	$1,329 \cdot 10^{-3}$	$7,123 \cdot 10^{-5}$
0,002	$2,004 \cdot 10^{-3}$	3	$1,795 \cdot 10^{-3}$	$7,340 \cdot 10^{-5}$	$1,777 \cdot 10^{-3}$	$7,362 \cdot 10^{-5}$
0,003	$2,995 \cdot 10^{-3}$	3	$2,193 \cdot 10^{-3}$	$7,709 \cdot 10^{-5}$	$2,172 \cdot 10^{-3}$	$7,448 \cdot 10^{-5}$
0,004	$3,984 \cdot 10^{-3}$	3	$2,405 \cdot 10^{-3}$	$9,735 \cdot 10^{-5}$	$2,379 \cdot 10^{-3}$	$9,923 \cdot 10^{-5}$
0,005	$4,976 \cdot 10^{-3}$	3	$2,682 \cdot 10^{-3}$	$1,143 \cdot 10^{-4}$	$2,644 \cdot 10^{-3}$	$1,119 \cdot 10^{-4}$
0,006	$5,962 \cdot 10^{-3}$	3	$3,218 \cdot 10^{-3}$	$3,539 \cdot 10^{-5}$	$3,166 \cdot 10^{-3}$	$3,817 \cdot 10^{-5}$
0,007	$6,953 \cdot 10^{-3}$	3	$3,557 \cdot 10^{-3}$	$5,469 \cdot 10^{-5}$	$3,515 \cdot 10^{-3}$	$5,437 \cdot 10^{-5}$
0,008	$7,933 \cdot 10^{-3}$	3	$3,961 \cdot 10^{-3}$	$2,177 \cdot 10^{-5}$	$3,900 \cdot 10^{-3}$	$2,116 \cdot 10^{-5}$
0,009	$8,914 \cdot 10^{-3}$	3	$4,385 \cdot 10^{-3}$	$1,604 \cdot 10^{-4}$	$4,343 \cdot 10^{-3}$	$1,505 \cdot 10^{-4}$
0,010	$9,892 \cdot 10^{-3}$	3	$4,743 \cdot 10^{-3}$	$6,055 \cdot 10^{-5}$	$4,664 \cdot 10^{-3}$	$6,400 \cdot 10^{-5}$
0,011	$1,086 \cdot 10^{-2}$	3	$5,130 \cdot 10^{-3}$	$1,048 \cdot 10^{-4}$	$5,035 \cdot 10^{-3}$	$1,073 \cdot 10^{-4}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$5,185 \cdot 10^{-3}$	$5,723 \cdot 10^{-4}$	$5,133 \cdot 10^{-3}$	$5,888 \cdot 10^{-4}$
0,013	$1,281 \cdot 10^{-2}$	3	$5,291 \cdot 10^{-3}$	$1,821 \cdot 10^{-4}$	$5,241 \cdot 10^{-3}$	$1,775 \cdot 10^{-4}$
0,014	$1,378 \cdot 10^{-2}$	3	$6,011 \cdot 10^{-3}$	$2,905 \cdot 10^{-4}$	$5,904 \cdot 10^{-3}$	$2,854 \cdot 10^{-4}$
0,015	$1,475 \cdot 10^{-2}$	3	$6,020 \cdot 10^{-3}$	$4,941 \cdot 10^{-4}$	$5,911 \cdot 10^{-3}$	$4,961 \cdot 10^{-4}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$6,530 \cdot 10^{-3}$	$3,292 \cdot 10^{-4}$	$6,430 \cdot 10^{-3}$	$3,603 \cdot 10^{-4}$
0,017	$1,666 \cdot 10^{-2}$	3	$6,815 \cdot 10^{-3}$	$3,422 \cdot 10^{-4}$	$6,709 \cdot 10^{-3}$	$3,328 \cdot 10^{-4}$
0,018	$1,763 \cdot 10^{-2}$	3	$7,193 \cdot 10^{-3}$	$3,942 \cdot 10^{-4}$	$7,085 \cdot 10^{-3}$	$3,819 \cdot 10^{-4}$
0,019	$1,858 \cdot 10^{-2}$	3	$7,567 \cdot 10^{-3}$	$5,020 \cdot 10^{-4}$	$7,475 \cdot 10^{-3}$	$4,581 \cdot 10^{-4}$
0,020	$1,953 \cdot 10^{-2}$	3	$7,940 \cdot 10^{-3}$	$5,701 \cdot 10^{-4}$	$7,826 \cdot 10^{-3}$	$5,606 \cdot 10^{-4}$
0,024	$2,330 \cdot 10^{-2}$	3	$9,289 \cdot 10^{-3}$	$1,700 \cdot 10^{-4}$	$9,160 \cdot 10^{-3}$	$1,096 \cdot 10^{-4}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$1,028 \cdot 10^{-2}$	$3,933 \cdot 10^{-4}$	$1,012 \cdot 10^{-2}$	$3,691 \cdot 10^{-4}$
0,032	$3,076 \cdot 10^{-2}$	3	$1,038 \cdot 10^{-2}$	$5,371 \cdot 10^{-4}$	$1,022 \cdot 10^{-2}$	$5,473 \cdot 10^{-4}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,08588; t = 1,082 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,970$						
0,001	$1,004 \cdot 10^{-3}$	3	$1,154 \cdot 10^{-3}$	$1,322 \cdot 10^{-4}$	$1,148 \cdot 10^{-3}$	$1,319 \cdot 10^{-4}$
0,002	$1,999 \cdot 10^{-3}$	3	$1,284 \cdot 10^{-3}$	$1,269 \cdot 10^{-4}$	$1,274 \cdot 10^{-3}$	$1,255 \cdot 10^{-4}$
0,003	$2,994 \cdot 10^{-3}$	3	$1,263 \cdot 10^{-3}$	$1,406 \cdot 10^{-4}$	$1,252 \cdot 10^{-3}$	$1,409 \cdot 10^{-4}$
0,004	$3,985 \cdot 10^{-3}$	3	$1,450 \cdot 10^{-3}$	$1,334 \cdot 10^{-4}$	$1,438 \cdot 10^{-3}$	$1,319 \cdot 10^{-4}$
0,005	$4,971 \cdot 10^{-3}$	3	$1,492 \cdot 10^{-3}$	$9,252 \cdot 10^{-5}$	$1,482 \cdot 10^{-3}$	$9,205 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,880 \cdot 10^{-3}$	3	$1,980 \cdot 10^{-3}$	$1,385 \cdot 10^{-4}$	$1,962 \cdot 10^{-3}$	$1,377 \cdot 10^{-4}$

8.2.3.8 Sulfanilamid

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SNA)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$4,819 \cdot 10^{-2}$	$1,879 \cdot 10^{-3}$	$4,794 \cdot 10^{-2}$	$1,729 \cdot 10^{-3}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,987 \cdot 10^{-3}$	3	$4,467 \cdot 10^{-2}$	$2,827 \cdot 10^{-3}$	$4,435 \cdot 10^{-2}$	$2,482 \cdot 10^{-3}$
0,010	$9,915 \cdot 10^{-3}$	3	$4,104 \cdot 10^{-2}$	$5,154 \cdot 10^{-3}$	$4,176 \cdot 10^{-2}$	$5,653 \cdot 10^{-3}$
β-Cyclodextrin $b = 0,8718; t = 4,651 \cdot 10^{-2}$ mol/kg; $r^2 = 0,934$						
0,004	$3,987 \cdot 10^{-3}$	3	$4,785 \cdot 10^{-2}$	$8,123 \cdot 10^{-4}$	$4,749 \cdot 10^{-2}$	$7,415 \cdot 10^{-4}$
0,008	$7,939 \cdot 10^{-3}$	3	$5,339 \cdot 10^{-2}$	$3,749 \cdot 10^{-3}$	$5,278 \cdot 10^{-2}$	$3,776 \cdot 10^{-3}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$5,967 \cdot 10^{-2}$	$5,859 \cdot 10^{-3}$	$5,902 \cdot 10^{-2}$	$5,707 \cdot 10^{-3}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$6,139 \cdot 10^{-2}$	$3,498 \cdot 10^{-3}$	$6,050 \cdot 10^{-2}$	$3,456 \cdot 10^{-3}$
0,020	$1,953 \cdot 10^{-2}$	3	$6,273 \cdot 10^{-2}$	$2,229 \cdot 10^{-3}$	$6,272 \cdot 10^{-2}$	$3,682 \cdot 10^{-3}$
0,024	$2,330 \cdot 10^{-2}$	3	$6,733 \cdot 10^{-2}$	$3,824 \cdot 10^{-3}$	$6,621 \cdot 10^{-2}$	$3,822 \cdot 10^{-3}$
0,028	$2,705 \cdot 10^{-2}$	3	$7,390 \cdot 10^{-2}$	$3,595 \cdot 10^{-3}$	$7,293 \cdot 10^{-2}$	$3,914 \cdot 10^{-3}$
0,032	$3,075 \cdot 10^{-2}$	3	$7,487 \cdot 10^{-2}$	$1,072 \cdot 10^{-3}$	$7,353 \cdot 10^{-2}$	$1,277 \cdot 10^{-3}$
γ-Cyclodextrin*						
0,005	$4,981 \cdot 10^{-3}$	3	$4,633 \cdot 10^{-2}$	$2,388 \cdot 10^{-3}$	$4,641 \cdot 10^{-2}$	$2,948 \cdot 10^{-3}$
0,010	$9,890 \cdot 10^{-3}$	3	$5,023 \cdot 10^{-2}$	$3,892 \cdot 10^{-3}$	$5,005 \cdot 10^{-2}$	$4,035 \cdot 10^{-3}$

8.2.3.9 Sulfathiazol

Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (STZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Intrinsische Löslichkeit S_0		5	$1,939 \cdot 10^{-3}$	$7,328 \cdot 10^{-5}$	$1,946 \cdot 10^{-3}$	$8,670 \cdot 10^{-5}$
α-Cyclodextrin*						
0,005	$4,990 \cdot 10^{-3}$	3	$1,966 \cdot 10^{-3}$	$2,571 \cdot 10^{-5}$	$1,945 \cdot 10^{-3}$	$2,908 \cdot 10^{-5}$
0,010	$9,915 \cdot 10^{-3}$	3	$2,058 \cdot 10^{-3}$	$6,366 \cdot 10^{-6}$	$2,068 \cdot 10^{-3}$	$3,303 \cdot 10^{-5}$
β-Cyclodextrin $b = 0,7797; t = 1,917 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,998$ (Bereich bis 3 mmol/kg)						
0,001	$9,993 \cdot 10^{-4}$	3	$2,668 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$2,652 \cdot 10^{-3}$	$3,624 \cdot 10^{-5}$
0,002	$2,001 \cdot 10^{-3}$	3	$3,464 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$3,450 \cdot 10^{-3}$	$4,596 \cdot 10^{-5}$
0,0025	$2,499 \cdot 10^{-3}$	3	$3,896 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$3,889 \cdot 10^{-3}$	$2,350 \cdot 10^{-5}$
0,030	$2,994 \cdot 10^{-3}$	3	$4,254 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,257 \cdot 10^{-3}$	$1,765 \cdot 10^{-5}$
0,040	$3,985 \cdot 10^{-3}$	6	$4,229 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,228 \cdot 10^{-3}$	$2,181 \cdot 10^{-4}$
0,060	$5,963 \cdot 10^{-3}$	3	$4,148 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,145 \cdot 10^{-3}$	$8,349 \cdot 10^{-5}$
0,080	$7,933 \cdot 10^{-3}$	6	$4,330 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,362 \cdot 10^{-3}$	$2,692 \cdot 10^{-4}$
0,010	$9,892 \cdot 10^{-3}$	3	$4,210 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,220 \cdot 10^{-3}$	$1,919 \cdot 10^{-4}$
0,012	$1,184 \cdot 10^{-2}$	3	$4,295 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,283 \cdot 10^{-3}$	$8,226 \cdot 10^{-5}$
0,016	$1,570 \cdot 10^{-2}$	3	$4,304 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$4,285 \cdot 10^{-3}$	$1,467 \cdot 10^{-4}$
0,020	$1,952 \cdot 10^{-2}$	3	$3,966 \cdot 10^{-3}$	$\cdot 10^{-x}$	$3,974 \cdot 10^{-3}$	$7,094 \cdot 10^{-4}$
γ-Cyclodextrin $b = 0,1001; t = 1,933 \cdot 10^{-3}$ mol/kg; $r^2 = 0,998$						
0,005	$4,985 \cdot 10^{-3}$	3	$2,389 \cdot 10^{-3}$	$3,204 \cdot 10^{-5}$	$2,408 \cdot 10^{-3}$	$8,507 \cdot 10^{-6}$
0,010	$9,895 \cdot 10^{-3}$	3	$2,926 \cdot 10^{-3}$	$3,912 \cdot 10^{-5}$	$2,936 \cdot 10^{-3}$	$2,299 \cdot 10^{-5}$

* Mit α - oder γ -Cyclodextrin wurden hier keine verwertbaren Steigerungen der Löslichkeit erhalten.

8.2.3.10 Extrapolation zur Bestimmung des Plateaubeginns P der Isothermen (25 °C)

Für den Konzentrationsbereich A bis zum Knickpunkt und das anschließende Plateau B wurde jeweils mittels linearer Regression eine Geradengleichung der Form $y = b \cdot x + t$ erstellt. Überschneidungen der Bereiche wurden absichtlich gewählt, wenn Messwerte nicht eindeutig einem der beiden Abschnitte zugeordnet werden konnten.

Gast	A [mmol/l]	b(A)	t(A) [mol/l]	B [mmol/l]	b(B)	t(B) [mol/l]	P [mmol/l]
SDZ	0-20	0,0956	0,000313	18-32	0,00120	0,00205	18,4
SDD	0-20	0,142	0,00183	20-32	0,00228	0,00458	19,7
SFZ	0-20	0,245	0,000570	20-32	0,00982	0,00521	19,7
SMR	0-20	0,144	0,000899	24-32	-0,00502	0,00405	21,1
SMT	0-20	0,0686	0,000329	16-32	0,00325	0,00155	18,7
SMZ	0-28	0,330	0,00118	28-32	0,0227	0,00965	27,2

Nach Gleichung 2.5 wurde aus den Löslichkeitssteigerungen von Wirt und Gast bis zum Erreichen des Plateaus das Verhältnis im Komplex berechnet. Aus dem Zahlenwert lässt sich die durchschnittliche Stöchiometrie ablesen.

Gast	S_0 [mol/l]	S_p [mol/l]	L_p [mol/l]	$\Delta S = S_p - S_0$ [mol/l]	$\Delta L = L_p - 16,3$ [mol/l]	$\Delta S/\Delta L = m/n$
SDZ	0,000304	0,00207	0,0184	0,00177	0,0021	0,84
SDD	0,001830	0,00463	0,0197	0,00280	0,0034	0,83
SFZ	0,000609	0,00540	0,0197	0,00479	0,0034	1,41
SMR	0,000863	0,00394	0,0211	0,00308	0,0048	0,64
SMT	0,000309	0,00161	0,0187	0,00130	0,0024	0,54
SMZ	0,001160	0,01030	0,0272	0,00914	0,0109	0,84

8.2.4 Einzelergebnisse - Einfluss des pH-Wertes

Bei drei Kurven (SFZ pH 9,0; SMZ pH 9,0, STZ pH 4,0) wurden die mit * gekennzeichneten Werte als Ausreißer behandelt und bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt. Im Fall von STZ pH 4,0 könnte ein Ausfallen des Komplexes die Ursache sein, da die Einzelwerte hier um zwei verschiedene Mittelwerte schwankten – einen, der zur Geraden passen würde und einen sehr viel niedrigeren. In den übrigen Fällen ist wahrscheinlich eine Übersättigung der cyclodextrinfreien Lösung eingetreten. Die hohen Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden durch die übrigen Werte unterstützen dieses Vorgehen.

8.2.4.1 Sulfadiazin

β -Cyclodextringegehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SDZ)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,09850; t = 2,581 · 10⁻⁴ mol/l; r² = 0,999	
0,000	3	2,565 · 10 ⁻⁴	3,710 · 10 ⁻⁶
0,004	3	6,159 · 10 ⁻⁴	1,066 · 10 ⁻⁵
0,008	3	1,051 · 10 ⁻³	3,135 · 10 ⁻⁵
0,012	3	1,437 · 10 ⁻³	5,137 · 10 ⁻⁵
pH-Wert 6,5		b = 0,1023; t = 5,288 · 10⁻⁴ mol/l; r² = 0,999	
0,000	3	5,337 · 10 ⁻⁴	1,652 · 10 ⁻⁵
0,004	3	9,323 · 10 ⁻⁴	4,259 · 10 ⁻⁵
0,008	3	1,343 · 10 ⁻³	1,638 · 10 ⁻⁵
0,012	3	1,760 · 10 ⁻³	4,543 · 10 ⁻⁵
pH-Wert 9,0		b = 0,1877; t = 6,959 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	6,649 · 10 ⁻³	2,045 · 10 ⁻⁴
0,004	3	7,702 · 10 ⁻³	1,374 · 10 ⁻⁴
0,008	3	8,515 · 10 ⁻³	7,493 · 10 ⁻⁵
0,012	3	9,178 · 10 ⁻³	7,083 · 10 ⁻⁵

8.2.4.2 Sulfadimidin

β -Cyclodextringegehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SDD)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,1763; t = 1,595 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,996	
0,000	3	1,546 · 10 ⁻³	8,728 · 10 ⁻⁵
0,004	3	2,352 · 10 ⁻³	7,406 · 10 ⁻⁵
0,008	3	3,050 · 10 ⁻³	4,607 · 10 ⁻⁵
0,012	3	3,664 · 10 ⁻³	5,571 · 10 ⁻⁵
pH-Wert 6,5		b = 0,1581; t = 1,528 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	1,560 · 10 ⁻³	3,055 · 10 ⁻⁵
0,004	3	2,265 · 10 ⁻³	1,463 · 10 ⁻⁴
0,008	3	2,808 · 10 ⁻³	1,777 · 10 ⁻⁵
0,012	3	3,487 · 10 ⁻³	1,215 · 10 ⁻⁴
pH-Wert 9,0		b = 0,2001; t = 5,437 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,985	
0,000	3	5,540 · 10 ⁻³	1,411 · 10 ⁻⁴
0,004	3	6,053 · 10 ⁻³	1,153 · 10 ⁻⁴
0,008	3	7,095 · 10 ⁻³	6,621 · 10 ⁻⁵
0,012	3	7,861 · 10 ⁻³	9,228 · 10 ⁻⁵

8.2.4.3 Sulfafurazol

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SFZ)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,2390; t = 4,939·10⁻⁴ mol/l; r² = 0,999	
0,000	3	4,896·10 ⁻⁴	2,673·10 ⁻⁵
0,004	3	1,453·10 ⁻³	9,922·10 ⁻⁶
0,008	3	2,413·10 ⁻³	3,340·10 ⁻⁵
0,012	3	3,356·10 ⁻³	4,331·10 ⁻⁶
pH-Wert 6,5		b = 0,4161; t = 1,132·10⁻² mol/l; r² = 0,995	
0,000	3	1,118·10 ⁻²	9,153·10 ⁻⁵
0,004	3	1,318·10 ⁻²	2,735·10 ⁻⁴
0,008	3	1,468·10 ⁻²	1,193·10 ⁻⁴
0,012	3	1,623·10 ⁻²	8,578·10 ⁻⁵
pH-Wert 9,0		b = 0,3839; t = 5,049·10⁻² mol/l; r² = 0,999*	
0,000*	3	5,489·10 ^{-2*}	3,448·10 ^{-4*}
0,004	3	5,203·10 ⁻²	9,095·10 ⁻⁴
0,008	3	5,355·10 ⁻²	5,497·10 ⁻⁴
0,012	3	5,510·10 ⁻²	7,493·10 ⁻⁴

8.2.4.4 Sulfaguanidin

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SGD)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,6613; t = 3,961·10⁻³ mol/l; r² = 0,999	
0,000	3	3,993·10 ⁻³	7,500·10 ⁻⁵
0,004	3	6,542·10 ⁻³	1,235·10 ⁻⁴
0,008	3	9,283·10 ⁻³	5,639·10 ⁻⁵
0,012	3	1,190·10 ⁻²	1,100·10 ⁻⁴
pH-Wert 6,5		b = 0,6472; t = 4,168·10⁻³ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	4,195·10 ⁻³	6,188·10 ⁻⁵
0,004	3	6,815·10 ⁻³	9,666·10 ⁻⁵
0,008	3	9,144·10 ⁻³	6,200·10 ⁻⁵
0,012	3	1,205·10 ⁻²	1,045·10 ⁻⁴
pH-Wert 9,0		b = 0,6576; t = 4,300·10⁻³ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	4,331·10 ⁻³	2,380·10 ⁻⁵
0,004	3	6,981·10 ⁻³	1,861·10 ⁻⁴
0,008	3	9,367·10 ⁻³	1,308·10 ⁻⁴
0,012	3	1,230·10 ⁻²	8,322·10 ⁻⁵

8.2.4.5 Sulfamerazin

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SMR)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,1658; t = 7,331·10⁻⁴ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	7,583·10 ⁻⁴	1,984·10 ⁻⁵
0,004	3	1,385·10 ⁻³	1,558·10 ⁻⁵
0,008	3	2,007·10 ⁻³	5,349·10 ⁻⁵
0,012	3	2,761·10 ⁻³	1,358·10 ⁻⁵
pH-Wert 6,5		b = 0,1654; t = 9,873·10⁻⁴ mol/l; r² = 0,998	
0,000	3	9,612·10 ⁻⁴	1,960·10 ⁻⁵
0,004	3	1,700·10 ⁻³	3,460·10 ⁻⁶
0,008	3	2,286·10 ⁻³	4,921·10 ⁻⁵
0,012	3	2,972·10 ⁻³	5,666·10 ⁻⁵
pH-Wert 9,0		b = 0,2264; t = 7,316·10⁻³ mol/l; r² = 0,995	
0,000	3	7,353·10 ⁻³	2,044·10 ⁻⁴
0,004	3	8,227·10 ⁻³	3,133·10 ⁻⁴
0,008	3	9,010·10 ⁻³	8,645·10 ⁻⁵
0,012	3	1,011·10 ⁻²	1,718·10 ⁻⁴

8.2.4.6 Sulfameter

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SMT)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,09375; t = 2,148 · 10⁻⁴ mol/l; r² = 0,992	
0,000	3	2,246 · 10 ⁻⁴	6,975 · 10 ⁻⁶
0,004	3	6,065 · 10 ⁻⁴	6,753 · 10 ⁻⁵
0,008	3	9,017 · 10 ⁻⁴	1,157 · 10 ⁻⁴
0,012	3	1,376 · 10 ⁻³	4,040 · 10 ⁻⁵
pH-Wert 6,5		b = 0,08020; t = 3,804 · 10⁻⁴ mol/l; r² = 0,988	
0,000	3	3,725 · 10 ⁻⁴	7,811 · 10 ⁻⁶
0,004	3	6,797 · 10 ⁻⁴	3,118 · 10 ⁻⁵
0,008	3	1,089 · 10 ⁻³	1,453 · 10 ⁻⁴
0,012	3	1,306 · 10 ⁻³	1,376 · 10 ⁻⁴
pH-Wert 9,0		b = 0,1389; t = 5,604 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,962	
0,000	3	5,724 · 10 ⁻³	7,449 · 10 ⁻⁵
0,004	3	5,951 · 10 ⁻³	1,132 · 10 ⁻⁴
0,008	3	6,768 · 10 ⁻³	1,095 · 10 ⁻⁴
0,012	3	7,303 · 10 ⁻³	9,943 · 10 ⁻⁵

8.2.4.7 Sulfamethoxazol

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SMZ)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,2899; t = 1,097 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,993	
0,000	3	9,909 · 10 ⁻⁴	3,311 · 10 ⁻⁵
0,004	3	2,355 · 10 ⁻³	2,175 · 10 ⁻⁵
0,008	3	3,537 · 10 ⁻³	4,609 · 10 ⁻⁵
0,012	3	4,462 · 10 ⁻³	1,309 · 10 ⁻⁵
pH-Wert 6,5		b = 0,4283; t = 5,081 · 10⁻³ mol/l; r² = 0,988	
0,000	3	5,309 · 10 ⁻³	6,656 · 10 ⁻⁵
0,004	3	6,506 · 10 ⁻³	5,410 · 10 ⁻⁵
0,008	3	8,400 · 10 ⁻³	4,324 · 10 ⁻⁵
0,012	3	1,039 · 10 ⁻²	2,367 · 10 ⁻⁴
pH-Wert 9,0		b = 0,4494; t = 2,903 · 10⁻² mol/l; r² = 0,999*	
0,000*	3	2,999 · 10 ^{-2*}	7,206 · 10 ^{-4*}
0,004	3	2,864 · 10 ⁻²	3,599 · 10 ⁻⁴
0,008	3	3,033 · 10 ⁻²	1,135 · 10 ⁻⁴
0,012	3	3,224 · 10 ⁻²	2,554 · 10 ⁻⁴

8.2.4.8 Sulfanilamid

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (SNA)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,9308; t = 4,564 · 10⁻² mol/l; r² = 0,980	
0,000	3	4,621 · 10 ⁻²	1,407 · 10 ⁻³
0,004	3	4,837 · 10 ⁻²	1,383 · 10 ⁻⁴
0,008	3	5,337 · 10 ⁻²	4,211 · 10 ⁻⁴
0,012	3	5,696 · 10 ⁻²	1,105 · 10 ⁻³
pH-Wert 6,5		b = 0,9016; t = 4,455 · 10⁻² mol/l; r² = 0,982	
0,000	3	4,411 · 10 ⁻²	7,915 · 10 ⁻⁴
0,004	3	4,844 · 10 ⁻²	5,055 · 10 ⁻⁴
0,008	3	5,251 · 10 ⁻²	1,540 · 10 ⁻⁴
0,012	3	5,478 · 10 ⁻²	4,362 · 10 ⁻⁴
pH-Wert 9,0		b = 0,9327; t = 4,605 · 10⁻² mol/l; r² = 0,988	
0,000	3	4,633 · 10 ⁻²	3,875 · 10 ⁻⁴
0,004	3	4,909 · 10 ⁻²	1,255 · 10 ⁻³
0,008	3	5,402 · 10 ⁻²	5,916 · 10 ⁻⁴
0,012	3	5,712 · 10 ⁻²	2,652 · 10 ⁻⁴

8.2.4.9 Sulfathiazol

β -Cyclodextringehalt [mol/l]	n	Arzneistoffgehalt (STZ)	
		μ [mol/l]	σ [mol/l]
pH-Wert 4,0		b = 0,8453; t = 2,789·10⁻³ mol/l; r² = 0,999*	
0,000	3	1,793·10 ⁻³	1,773·10 ⁻⁵
0,004	3	5,081·10 ⁻³	6,259·10 ⁻⁵
0,008	3	8,556·10 ⁻³	9,245·10 ⁻⁵
0,012*	6	6,775·10 ^{-3*}	3,823·10 ^{-3*}
pH-Wert 6,5		b = 0,8359; t = 1,957·10⁻³ mol/l; r² = 0,999	
0,000	3	2,022·10 ⁻³	1,916·10 ⁻⁵
0,004	3	5,158·10 ⁻³	6,835·10 ⁻⁵
0,008	3	8,798·10 ⁻³	1,386·10 ⁻⁴
0,012	3	1,194·10 ⁻²	8,966·10 ⁻⁵
pH-Wert 9,0		b = 0,7069; t = 8,874·10⁻³ mol/l; r² = 0,975	
0,000	3	9,080·10 ⁻³	7,334·10 ⁻⁵
0,004	3	1,182·10 ⁻²	8,033·10 ⁻⁵
0,008	3	1,369·10 ⁻²	8,019·10 ⁻⁴
0,012	3	1,788·10 ⁻²	1,895·10 ⁻³

8.2.4.10 Dissoziationsgrad der Gastmoleküle in Abhängigkeit vom pH-Wert

Der Dissoziationsgrad einer Säure errechnet sich in Abhängigkeit vom pH-Wert nach [184]:

$$\alpha = \frac{1}{1 + 10^{\text{pK}_{\text{S3}} - \text{pH}}}$$

Bei einigen Modellsubstanzen liegen in der Literatur mehrere pK_{S3} -Werte vor. Hier wurde der Mittelwert gebildet. Somit ergibt sich bei den gewählten pH-Werten:

Molekül	pK_{S3}	Dissoziationsgrad bei pH 4,0 [%]	Dissoziationsgrad bei pH 6,5 [%]	Dissoziationsgrad bei pH 9,0 [%]
SDZ	7,40	0,04	11,18	97,55
SDD	6,45	0,35	52,88	99,72
SFZ	5,00	9,09	96,93	99,99
SGD	10,80	0,00	0,01	1,56
SMR	7,05	0,09	21,99	98,89
SMT	7,00	0,10	24,03	99,01
SMZ	5,60	2,45	88,82	99,96
SNA	10,95	0,00	0,00	1,12
STZ	7,14	0,07	18,64	98,64

8.2.5 Einzelergebnisse - Einfluss der Temperatur und Van't Hoff Plot

8.2.5.1 Sulfadiazin

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SDZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,1106; t = 4,750 · 10⁻⁴ mol/kg; r² = 0,997				
0,000	0,000	3	5,086 · 10 ⁻⁴	2,680 · 10 ⁻⁵	5,052 · 10 ⁻⁴	3,060 · 10 ⁻⁵
0,004	3,989 · 10 ⁻³	3	8,881 · 10 ⁻⁴	4,900 · 10 ⁻⁵	8,798 · 10 ⁻⁴	4,356 · 10 ⁻⁵
0,008	7,939 · 10 ⁻³	3	1,332 · 10 ⁻³	1,083 · 10 ⁻⁴	1,334 · 10 ⁻³	8,023 · 10 ⁻⁵
0,012	1,184 · 10 ⁻²	3	1,789 · 10 ⁻³	3,445 · 10 ⁻⁵	1,809 · 10 ⁻³	6,076 · 10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C		b = 0,1022; t = 8,747 · 10⁻⁴ mol/kg; r² = 0,999				
0,000	0,000	3	8,866 · 10 ⁻⁴	1,483 · 10 ⁻⁴	8,745 · 10 ⁻⁴	1,465 · 10 ⁻⁴
0,004	3,990 · 10 ⁻³	3	1,335 · 10 ⁻³	1,579 · 10 ⁻⁴	1,295 · 10 ⁻³	1,520 · 10 ⁻⁴
0,008	7,933 · 10 ⁻³	3	1,705 · 10 ⁻³	5,925 · 10 ⁻⁵	1,662 · 10 ⁻³	5,774 · 10 ⁻⁵
0,012	1,184 · 10 ⁻²	3	2,174 · 10 ⁻³	9,096 · 10 ⁻⁵	2,097 · 10 ⁻³	8,721 · 10 ⁻⁵

8.2.5.2 Sulfadimidin

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SDD)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,1553; t = 2,358 · 10⁻³ mol/kg; r² = 0,999				
0,000	0,000	3	2,422 · 10 ⁻³	3,197 · 10 ⁻⁵	2,378 · 10 ⁻³	2,487 · 10 ⁻⁵
0,004	3,988 · 10 ⁻³	3	2,935 · 10 ⁻³	5,261 · 10 ⁻⁵	2,957 · 10 ⁻³	2,384 · 10 ⁻⁵
0,008	7,936 · 10 ⁻³	3	3,633 · 10 ⁻³	6,453 · 10 ⁻⁵	3,573 · 10 ⁻³	6,468 · 10 ⁻⁵
0,012	1,184 · 10 ⁻²	3	4,232 · 10 ⁻³	1,491 · 10 ⁻⁴	4,215 · 10 ⁻³	7,469 · 10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C		b = 0,1723; t = 3,276 · 10⁻³ mol/kg; r² = 0,999				
0,000	0,000	3	3,315 · 10 ⁻³	1,650 · 10 ⁻⁴	3,249 · 10 ⁻³	1,721 · 10 ⁻⁴
0,004	3,987 · 10 ⁻³	3	4,062 · 10 ⁻³	1,936 · 10 ⁻⁴	3,997 · 10 ⁻³	1,340 · 10 ⁻⁴
0,008	7,933 · 10 ⁻³	3	4,792 · 10 ⁻³	1,438 · 10 ⁻⁴	4,655 · 10 ⁻³	1,102 · 10 ⁻⁴
0,012	1,184 · 10 ⁻²	3	5,487 · 10 ⁻³	7,431 · 10 ⁻⁴	5,296 · 10 ⁻³	7,261 · 10 ⁻⁵

8.2.5.3 Sulfafurazol

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SFZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,2634; t = 1,026 · 10⁻³ mol/kg; r² = 0,999				
0,000	0,000	3	1,025 · 10 ⁻³	2,166 · 10 ⁻⁵	1,009 · 10 ⁻³	5,558 · 10 ⁻⁵
0,004	3,985 · 10 ⁻³	3	2,120 · 10 ⁻³	7,280 · 10 ⁻⁵	2,115 · 10 ⁻³	3,471 · 10 ⁻⁵
0,008	7,941 · 10 ⁻³	3	3,132 · 10 ⁻³	9,831 · 10 ⁻⁵	3,091 · 10 ⁻³	8,454 · 10 ⁻⁵
0,012	1,184 · 10 ⁻²	3	4,188 · 10 ⁻³	1,532 · 10 ⁻⁴	4,149 · 10 ⁻³	1,220 · 10 ⁻⁴
Temperatur 45 °C		b = 0,2796; t = 1,522 · 10⁻³ mol/kg; r² = 0,999				
0,000	0,000	3	1,565 · 10 ⁻³	1,064 · 10 ⁻⁴	1,527 · 10 ⁻³	1,017 · 10 ⁻⁴
0,004	3,990 · 10 ⁻³	3	2,704 · 10 ⁻³	6,481 · 10 ⁻⁵	2,647 · 10 ⁻³	5,346 · 10 ⁻⁵
0,008	7,932 · 10 ⁻³	3	3,836 · 10 ⁻³	6,494 · 10 ⁻⁵	3,702 · 10 ⁻³	5,938 · 10 ⁻⁵
0,012	1,185 · 10 ⁻²	3	4,940 · 10 ⁻³	1,144 · 10 ⁻⁴	4,855 · 10 ⁻³	1,502 · 10 ⁻⁴

8.2.5.4 Sulfaquanidin

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SGD)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C			b = 0,6348; t = 7,423·10⁻³ mol/kg; r² = 0,995			
0,000	0,000	3	7,355·10 ⁻³	2,658·10 ⁻⁴	7,297·10 ⁻³	2,624·10 ⁻⁴
0,004	3,992·10 ⁻³	3	1,038·10 ⁻²	3,054·10 ⁻⁴	1,026·10 ⁻²	3,148·10 ⁻⁴
0,008	7,932·10 ⁻³	3	1,249·10 ⁻²	5,288·10 ⁻⁴	1,222·10 ⁻²	5,383·10 ⁻⁴
0,012	1,183·10 ⁻²	3	1,530·10 ⁻²	6,744·10 ⁻⁴	1,499·10 ⁻²	6,579·10 ⁻⁴
Temperatur 45 °C			b = 0,6657; t = 1,206·10⁻² mol/kg; r² = 0,961			
0,000	0,000	3	1,175·10 ⁻²	8,426·10 ⁻⁴	1,148·10 ⁻²	8,723·10 ⁻⁴
0,004	3,990·10 ⁻³	3	1,614·10 ⁻²	9,240·10 ⁻⁵	1,571·10 ⁻²	4,474·10 ⁻⁵
0,008	7,938·10 ⁻³	3	1,740·10 ⁻²	8,673·10 ⁻⁴	1,712·10 ⁻²	7,162·10 ⁻⁴
0,012	1,184·10 ⁻²	3	2,047·10 ⁻²	1,043·10 ⁻³	1,976·10 ⁻²	8,602·10 ⁻⁴

8.2.5.5 Sulfamerazin

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMR)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C			b = 0,1615; t = 1,245·10⁻³ mol/kg; r² = 0,999			
0,000	0,000	3	1,237·10 ⁻³	6,799·10 ⁻⁵	1,244·10 ⁻³	5,924·10 ⁻⁵
0,004	3,992·10 ⁻³	3	1,870·10 ⁻³	1,050·10 ⁻⁴	1,898·10 ⁻³	5,667·10 ⁻⁵
0,008	7,937·10 ⁻³	3	2,547·10 ⁻³	1,143·10 ⁻⁴	2,515·10 ⁻³	7,887·10 ⁻⁵
0,012	1,184·10 ⁻²	3	3,241·10 ⁻³	1,006·10 ⁻⁴	3,162·10 ⁻³	9,308·10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C			b = 0,1791; t = 1,636·10⁻³ mol/kg; r² = 0,999			
0,000	0,000	3	1,697·10 ⁻³	2,500·10 ⁻⁵	1,652·10 ⁻³	1,980·10 ⁻⁵
0,004	3,992·10 ⁻³	3	2,393·10 ⁻³	8,852·10 ⁻⁵	2,317·10 ⁻³	8,943·10 ⁻⁵
0,008	7,936·10 ⁻³	3	3,163·10 ⁻³	1,286·10 ⁻⁴	3,079·10 ⁻³	9,829·10 ⁻⁵
0,012	1,184·10 ⁻²	3	3,813·10 ⁻³	1,213·10 ⁻⁴	3,754·10 ⁻³	3,186·10 ⁻⁵

8.2.5.6 Sulfameter

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMT)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C			b = 0,08492; t = 5,682·10⁻⁴ mol/kg; r² = 0,999			
0,000	0,000	3	5,746·10 ⁻⁴	9,682·10 ⁻⁶	5,634·10 ⁻⁴	9,257·10 ⁻⁶
0,004	3,993·10 ⁻³	3	9,185·10 ⁻⁴	4,189·10 ⁻⁵	9,071·10 ⁻⁴	3,317·10 ⁻⁵
0,008	7,941·10 ⁻³	3	1,254·10 ⁻³	1,693·10 ⁻⁵	1,257·10 ⁻³	4,139·10 ⁻⁵
0,012	1,184·10 ⁻²	3	1,529·10 ⁻³	6,347·10 ⁻⁵	1,564·10 ⁻³	3,452·10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C			b = 0,1048; t = 7,786·10⁻⁴ mol/kg; r² = 0,983			
0,000	0,000	3	7,561·10 ⁻⁴	7,508·10 ⁻⁵	7,363·10 ⁻⁴	6,852·10 ⁻⁵
0,004	3,992·10 ⁻³	3	1,253·10 ⁻³	5,777·10 ⁻⁵	1,217·10 ⁻³	5,314·10 ⁻⁵
0,008	7,936·10 ⁻³	3	1,759·10 ⁻³	1,276·10 ⁻⁴	1,699·10 ⁻³	1,249·10 ⁻⁴
0,012	1,184·10 ⁻²	3	2,016·10 ⁻³	2,908·10 ⁻⁵	1,953·10 ⁻³	2,377·10 ⁻⁵

8.2.5.7 Sulfamethoxazol

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SMZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,3925; t = 2,013·10⁻³ mol/kg; r² = 0,996				
0,000	0,000	3	2,107·10 ⁻³	3,747·10 ⁻⁵	2,034·10 ⁻³	4,008·10 ⁻⁵
0,004	3,986·10 ⁻³	3	3,584·10 ⁻³	4,652·10 ⁻⁵	3,467·10 ⁻³	4,850·10 ⁻⁵
0,008	7,935·10 ⁻³	3	5,461·10 ⁻³	8,891·10 ⁻⁵	5,288·10 ⁻³	7,186·10 ⁻⁵
0,012	1,183·10 ⁻²	3	6,804·10 ⁻³	5,723·10 ⁻⁵	6,588·10 ⁻³	5,529·10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C		b = 0,3721; t = 3,859·10⁻³ mol/kg; r² = 0,989				
0,000	0,000	3	3,807·10 ⁻³	4,133·10 ⁻⁴	3,669·10 ⁻³	3,997·10 ⁻⁴
0,004	3,986·10 ⁻³	3	5,823·10 ⁻³	3,235·10 ⁻⁵	5,586·10 ⁻³	3,268·10 ⁻⁵
0,008	7,934·10 ⁻³	3	7,185·10 ⁻³	3,566·10 ⁻⁴	6,898·10 ⁻³	3,355·10 ⁻⁴
0,012	1,184·10 ⁻²	3	8,482·10 ⁻³	1,945·10 ⁻⁴	8,126·10 ⁻³	1,732·10 ⁻⁴

8.2.5.8 Sulfanilamid

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (SNA)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,5449; t = 6,948·10⁻² mol/kg; r² = 0,867				
0,000	0,000	3	6,728·10 ⁻²	1,973·10 ⁻³	6,954·10 ⁻²	2,235·10 ⁻³
0,004	3,989·10 ⁻³	3	7,094·10 ⁻²	2,663·10 ⁻³	7,081·10 ⁻²	1,434·10 ⁻³
0,008	7,937·10 ⁻³	3	7,647·10 ⁻²	8,779·10 ⁻³	7,532·10 ⁻²	8,077·10 ⁻³
0,012	1,184·10 ⁻²	3	7,522·10 ⁻²	6,783·10 ⁻³	7,520·10 ⁻²	9,515·10 ⁻³
Temperatur 45 °C		b = 0,4950; t = 1,051·10⁻¹ mol/kg; r² = 0,465				
0,000	0,000	3	1,035·10 ⁻¹	1,246·10 ⁻²	1,026·10 ⁻¹	1,222·10 ⁻²
0,004	3,987·10 ⁻³	3	1,111·10 ⁻¹	3,804·10 ⁻³	1,098·10 ⁻¹	5,265·10 ⁻³
0,008	7,934·10 ⁻³	3	1,139·10 ⁻¹	1,613·10 ⁻²	1,108·10 ⁻¹	1,470·10 ⁻²
0,012	1,184·10 ⁻²	3	1,101·10 ⁻¹	7,499·10 ⁻³	1,087·10 ⁻¹	6,663·10 ⁻³

8.2.5.9 Sulfathiazol

β -Cyclodextringehalt		n	Arzneistoffgehalt (STZ)			
[mol/l]	[mol/kg]		μ [mol/l]	σ [mol/l]	μ [mol/kg]	σ [mol/kg]
Temperatur 35 °C		b = 0,8101; t = 2,955·10⁻³ mol/kg; r² = 0,991				
0,000	0,000	3	2,979·10 ⁻³	5,145·10 ⁻⁵	2,949·10 ⁻³	7,825·10 ⁻⁵
0,001	1,000·10 ⁻³	3	3,949·10 ⁻³	9,681·10 ⁻⁵	3,894·10 ⁻³	1,062·10 ⁻⁴
0,002	1,996·10 ⁻³	3	4,394·10 ⁻³	3,688·10 ⁻⁴	4,376·10 ⁻³	3,364·10 ⁻⁴
0,003	2,996·10 ⁻³	3	5,461·10 ⁻³	6,778·10 ⁻⁵	5,409·10 ⁻³	6,042·10 ⁻⁵
0,004	3,985·10 ⁻³	3	6,301·10 ⁻³	1,925·10 ⁻⁵	6,227·10 ⁻³	2,851·10 ⁻⁵
Temperatur 45 °C		b = 0,7108; t = 4,621·10⁻³ mol/kg; r² = 0,996				
0,000	0,000	3	4,756·10 ⁻³	1,108·10 ⁻⁴	4,608·10 ⁻³	1,239·10 ⁻⁴
0,001	9,991·10 ⁻³	3	5,531·10 ⁻³	3,501·10 ⁻⁴	5,390·10 ⁻³	2,834·10 ⁻⁴
0,002	1,998·10 ⁻³	3	6,144·10 ⁻³	2,689·10 ⁻⁵	5,971·10 ⁻³	4,616·10 ⁻⁵
0,003	2,991·10 ⁻³	3	7,030·10 ⁻³	5,630·10 ⁻⁵	6,781·10 ⁻³	4,464·10 ⁻⁵
0,004	3,988·10 ⁻³	3	7,623·10 ⁻³	7,552·10 ⁻⁴	7,454·10 ⁻³	7,302·10 ⁻⁴

8.2.6 Einzelergebnisse - Löslichkeitssteigerung

8.2.6.1 Löslichkeitssteigerung in Wasser

Probe	α_{24h}	α_{48h}	L^*_{rel}	μ	σ	c (Gast) [mol/l]	L^*_{AS}	μ	σ
SDZ I	5,70	6,21	1,09	1,12	$2,42 \cdot 10^{-2}$	$1,87 \cdot 10^{-3}$	0,82	1,12	$2,61 \cdot 10^{-1}$
SDZ II	5,70	6,42	1,13			$1,64 \cdot 10^{-3}$	1,32		
SDZ III	5,84	6,59	1,14			$1,88 \cdot 10^{-3}$	1,21		
SDD I	6,00	6,74	1,14	1,19	$5,67 \cdot 10^{-2}$	$3,96 \cdot 10^{-3}$	0,56	0,76	$2,22 \cdot 10^{-1}$
SDD II	5,48	6,83	1,25			$4,04 \cdot 10^{-3}$	1,00		
SDD III	5,90	6,84	1,17			$3,95 \cdot 10^{-3}$	0,72		
SFZ I	5,92	7,43	1,28	1,27	$9,77 \cdot 10^{-3}$	$4,41 \cdot 10^{-3}$	1,03	1,00	$5,81 \cdot 10^{-2}$
SFZ II	5,89	7,29	1,26			$4,53 \cdot 10^{-3}$	0,93		
SFZ III	5,90	7,37	1,27			$4,28 \cdot 10^{-3}$	1,04		
SGD I	6,24	10,68	1,82	1,85	$2,46 \cdot 10^{-2}$	$1,22 \cdot 10^{-2}$	1,10	1,17	$6,31 \cdot 10^{-2}$
SGD II	6,17	10,85	1,87			$1,18 \cdot 10^{-2}$	1,20		
SGD III	5,98	10,64	1,86			$1,16 \cdot 10^{-2}$	1,20		
SMR I	5,89	6,72	1,16	1,19	$4,02 \cdot 10^{-2}$	$3,29 \cdot 10^{-3}$	0,77	0,97	$2,32 \cdot 10^{-1}$
SMR II	5,47	6,75	1,24			$3,14 \cdot 10^{-3}$	1,22		
SMR III	5,89	6,91	1,19			$3,40 \cdot 10^{-3}$	0,91		
SMT I	5,73	6,23	1,09	1,09	$2,16 \cdot 10^{-2}$	$1,43 \cdot 10^{-3}$	1,06	0,96	$1,36 \cdot 10^{-1}$
SMT II	5,84	6,43	1,11			$1,74 \cdot 10^{-3}$	1,03		
SMT III	5,76	6,12	1,07			$1,35 \cdot 10^{-3}$	0,81		
SMZ I	6,07	8,05	1,37	1,41	$3,72 \cdot 10^{-2}$	$5,94 \cdot 10^{-3}$	1,01	1,13	$1,06 \cdot 10^{-1}$
SMZ II	5,92	8,24	1,43			$5,84 \cdot 10^{-3}$	1,20		
SMZ III	5,85	8,18	1,43			$5,98 \cdot 10^{-3}$	1,17		
SNA I	6,18	22,90	4,09	3,98	$1,97 \cdot 10^{-1}$	$6,46 \cdot 10^{-2}$	0,78	0,78	$4,77 \cdot 10^{-3}$
SNA II	6,18	22,88	4,09			$6,38 \cdot 10^{-2}$	0,79		
SNA III	6,25	21,12	3,75			$5,72 \cdot 10^{-2}$	0,78		

8.2.6.2 Löslichkeitssteigerung bei pH 4.0 (Phosphatpuffer)

Probe	α_{24h}	α_{48h}	L^*_{rel}	μ	σ	c (Gast) [mol/l]	L^*_{AS}	μ	σ
SDZ I	5,76	6,55	1,13	1,14	$4,48 \cdot 10^{-3}$	$1,95 \cdot 10^{-3}$	1,21	1,42	$1,83 \cdot 10^{-1}$
SDZ II	5,60	6,44	1,14			$1,72 \cdot 10^{-3}$	1,47		
SDZ III	5,71	6,54	1,14			$1,58 \cdot 10^{-3}$	1,57		
SDD I	5,82	7,61	1,30	1,27	$2,73 \cdot 10^{-2}$	$4,14 \cdot 10^{-3}$	1,30	1,19	$9,73 \cdot 10^{-2}$
SDD II	5,51	6,98	1,25			$3,89 \cdot 10^{-3}$	1,14		
SDD III	5,75	7,35	1,27			$4,26 \cdot 10^{-3}$	1,13		
SFZ I	5,73	7,25	1,26	1,24	$3,15 \cdot 10^{-2}$	$4,37 \cdot 10^{-3}$	1,05	1,01	$1,28 \cdot 10^{-1}$
SFZ II	5,78	7,34	1,26			$4,25 \cdot 10^{-3}$	1,11		
SFZ III	6,06	7,28	1,21			$4,27 \cdot 10^{-3}$	0,86		
SGD I	6,30	10,94	1,78	1,81	$2,19 \cdot 10^{-2}$	$1,45 \cdot 10^{-2}$	0,97	0,99	$2,34 \cdot 10^{-2}$
SGD II	6,20	11,10	1,83			$1,46 \cdot 10^{-2}$	1,01		
SGD III	6,15	10,93	1,81			$1,46 \cdot 10^{-2}$	0,99		
SMR I	5,92	6,95	1,17	1,16	$8,56 \cdot 10^{-3}$	$3,25 \cdot 10^{-3}$	0,95	0,88	$6,13 \cdot 10^{-2}$
SMR II	5,96	6,91	1,16			$3,43 \cdot 10^{-3}$	0,83		
SMR III	5,92	6,85	1,16			$3,27 \cdot 10^{-3}$	0,86		
SMT I	5,92	6,33	1,07	1,07	$9,70 \cdot 10^{-3}$	$1,76 \cdot 10^{-3}$	0,70	0,78	$1,78 \cdot 10^{-1}$
SMT II	5,81	6,28	1,08			$1,46 \cdot 10^{-3}$	0,98		
SMT III	5,90	6,26	1,06			$1,67 \cdot 10^{-3}$	0,65		
SMZ I	6,07	8,14	1,35	1,34	$5,63 \cdot 10^{-3}$	$5,94 \cdot 10^{-3}$	1,05	1,05	$1,16 \cdot 10^{-2}$
SMZ II	6,08	8,12	1,34			$5,77 \cdot 10^{-3}$	1,06		
SMZ III	6,08	8,08	1,34			$5,79 \cdot 10^{-3}$	1,04		
SNA I	6,13	21,94	3,67	3,70	$4,08 \cdot 10^{-2}$	$6,30 \cdot 10^{-2}$	0,76	0,77	$1,15 \cdot 10^{-2}$
SNA II	6,13	22,40	3,75			$6,29 \cdot 10^{-2}$	0,78		
SNA III	6,24	22,15	3,69			$6,24 \cdot 10^{-2}$	0,77		

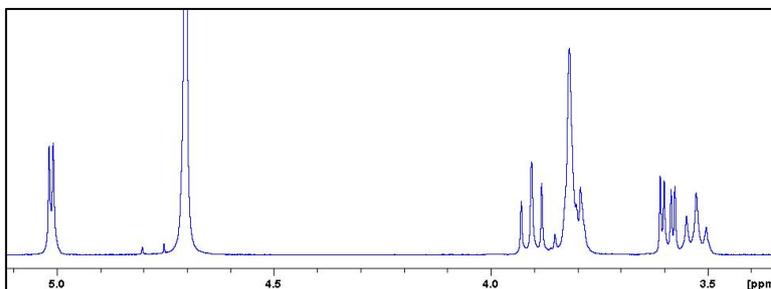
8.2.6.3 Löslichkeitssteigerung bei pH 9,0 (Phosphatpuffer)

Probe	α_{24h}	α_{48h}	L^*_{rel}	μ	σ	c (Gast) [mol/l]	L^*_{AS}	μ	σ
SDZ I	6,33	8,62	1,37	1,37	$9,30 \cdot 10^{-3}$	$9,98 \cdot 10^{-3}$	0,69	0,70	$1,55 \cdot 10^{-2}$
SDZ II	6,28	8,64	1,37			$9,94 \cdot 10^{-3}$	0,71		
SDZ III	6,34	8,58	1,36			$9,86 \cdot 10^{-3}$	0,68		
SDD I	6,30	7,91	1,26	1,28	$2,68 \cdot 10^{-2}$	$8,23 \cdot 10^{-3}$	0,59	0,63	$5,47 \cdot 10^{-2}$
SDD II	5,97	7,91	1,31			$8,44 \cdot 10^{-3}$	0,69		
SDD III	6,16	7,95	1,28			$8,73 \cdot 10^{-3}$	0,62		
SFZ I	6,52	20,80	3,27	3,28	$6,86 \cdot 10^{-3}$	$5,31 \cdot 10^{-2}$	0,81	0,80	$1,78 \cdot 10^{-2}$
SFZ II	6,62	20,90	3,27			$5,55 \cdot 10^{-2}$	0,78		
SFZ III	6,42	20,77	3,28			$5,42 \cdot 10^{-2}$	0,80		
SGD I	6,46	11,98	1,88	1,86	$1,76 \cdot 10^{-2}$	$1,52 \cdot 10^{-2}$	1,09	1,05	$3,80 \cdot 10^{-2}$
SGD II	6,62	12,07	1,86			$1,59 \cdot 10^{-2}$	1,04		
SGD III	6,68	11,98	1,84			$1,57 \cdot 10^{-2}$	1,02		
SMR I	6,23	8,87	1,42	1,39	$3,62 \cdot 10^{-2}$	$1,07 \cdot 10^{-2}$	0,74	0,68	$6,77 \cdot 10^{-2}$
SMR II	6,33	8,52	1,35			$1,09 \cdot 10^{-2}$	0,61		
SMR III	6,30	8,80	1,40			$1,09 \cdot 10^{-2}$	0,69		
SMT I	6,20	7,58	1,22	1,22	$4,70 \cdot 10^{-3}$	$7,36 \cdot 10^{-3}$	0,56	0,56	$4,63 \cdot 10^{-3}$
SMT II	6,19	7,59	1,22			$7,42 \cdot 10^{-3}$	0,57		
SMT III	6,20	7,54	1,21			$7,23 \cdot 10^{-3}$	0,56		
SMZ I	6,34	14,01	2,22	2,19	$6,11 \cdot 10^{-2}$	$3,50 \cdot 10^{-2}$	0,66	0,65	$3,10 \cdot 10^{-2}$
SMZ II	6,31	14,06	2,23			$3,45 \cdot 10^{-2}$	0,68		
SMZ III	6,37	13,42	2,12			$3,45 \cdot 10^{-2}$	0,62		
SNA I	6,47	23,66	3,73	3,73	$2,17 \cdot 10^{-2}$	$6,46 \cdot 10^{-2}$	0,80	0,88	$1,25 \cdot 10^{-1}$
SNA II	6,55	23,84	3,75			$6,35 \cdot 10^{-2}$	0,82		
SNA III	6,43	23,44	3,71			$5,00 \cdot 10^{-2}$	1,03		

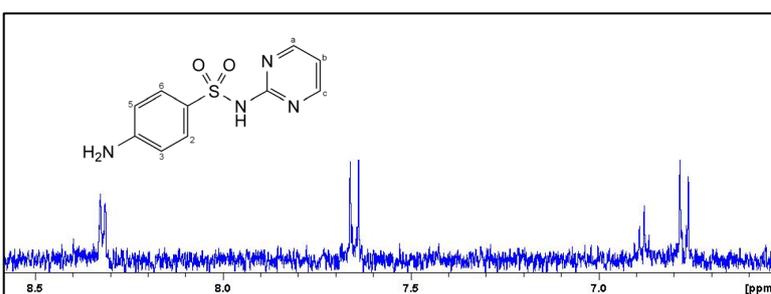
8.2.7 NMR-Messungen

8.2.7.1 Zuordnung der Signale zu den Protonen der einzelnen Stoffe

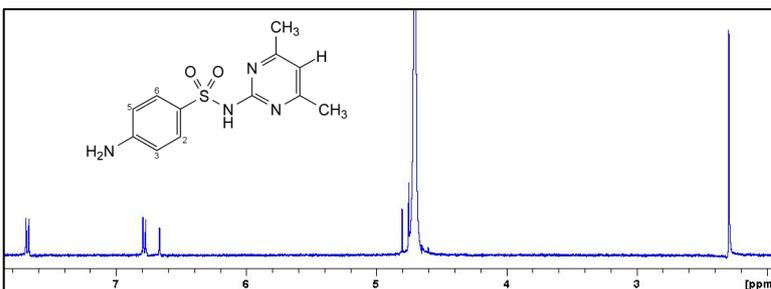
β-Cyclodextrin [100]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
5,01	d	7	H1
3,91	t	7	H3
3,82	s	14	H6
3,79	s	7	H5
3,59	dd	7	H2
3,53	t	7	H4



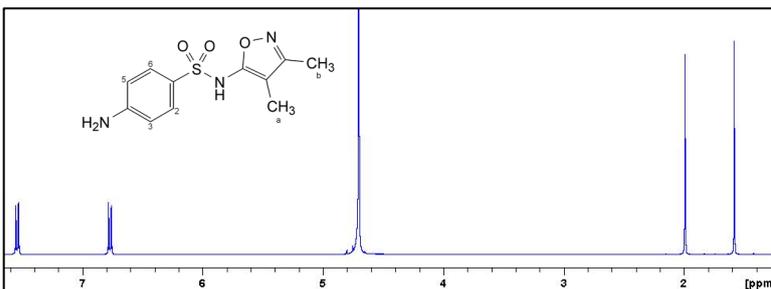
Sulfadiazin (SDZ) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
8,33	d	2	-Ha,c (Pyr)
7,65	d	2	-H2,6 (Ani)
6,88	t	1	-Hb (Pyr)
6,77	d	2	-H3,5 (Ani)



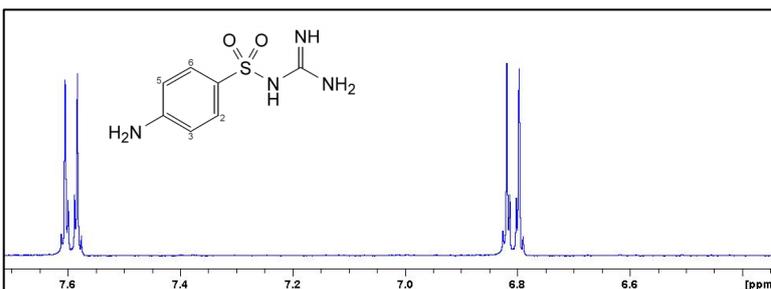
Sulfadimidin (SDD) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,68	d	2	-H2,6 (Ani)
6,78	d	2	-H3,5 (Ani)
6,67	s	1	-H (Pyr)
2,29	s	6	-CH ₃ (Pyr)



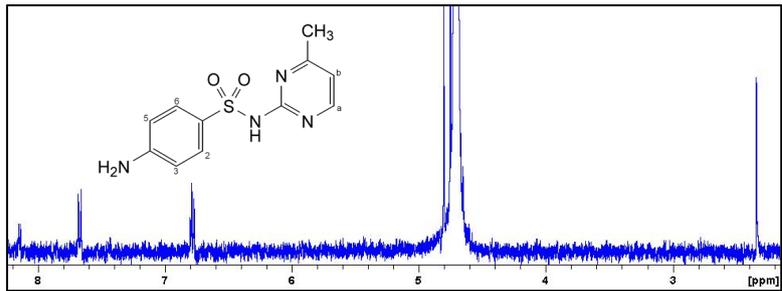
Sulfafurazol (SFZ) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,54	d	2	-H2,6 (Ani)
6,77	d	2	-H3,5 (Ani)
2,00	s	3	-CH ₃ b (Iso)
1,59	s	3	-CH ₃ a (Iso)



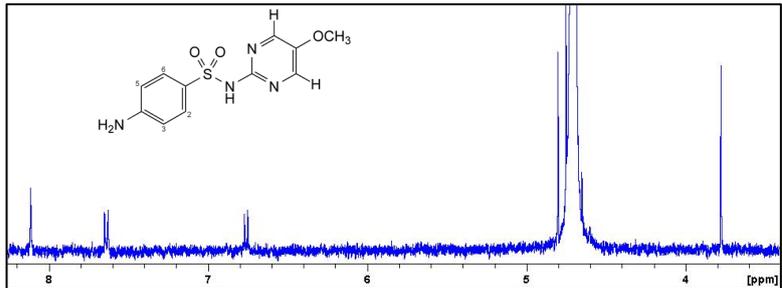
Sulfaguandin (SGD) nach [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,59	d	2	-H2,6 (Ani)
6,81	d	2	-H3,5 (Ani)



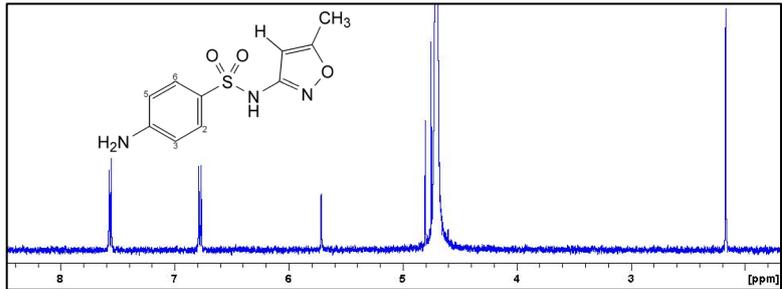
Sulfamerazin (SMR) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
8,14	d	1	-Ha (Pyr)
7,67	d	2	-H2,6 (Ani)
6,80	d	1	-Hb (Pyr)
6,78	d	2	-H3,5 (Ani)
2,34	s	3	-CH ₃ (Pyr)



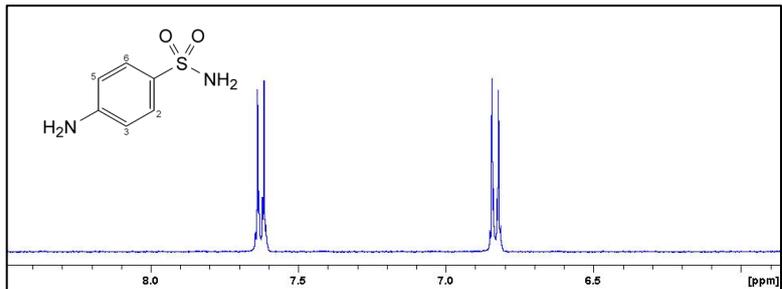
Sulfameter (SMT) nach [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
8,12	s	2	-H3,5 (Pyr)
7,65	d	2	-H2,6 (Ani)
6,77	d	2	-H3,5 (Ani)
3,78	s	3	-OCH ₃ (Pyr)



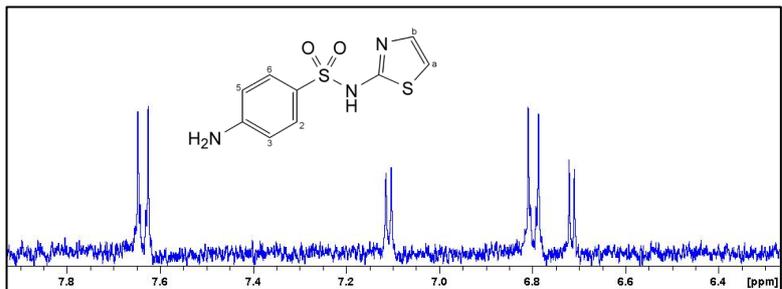
Sulfamethoxazol (SMZ) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,57	d	2	-H2,6 (Ani)
6,78	d	2	-H3,5 (Ani)
5,72	s	1	-H (Iso)
2,17	s	3	-CH ₃ (Iso)



Sulfanilamid (SNA) nach [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,626	d	2	-H2,6 (Ani)
6,832	d	2	-H3,5 (Ani)



Sulfathiazol (STZ) [185]			
δ [ppm]	Typ*	n(H)	Zuordnung
7,64	d	2	-H2,6 (Ani)
7,11	d	1	-Hb (Thi)
6,80	d	2	-H3,5 (Ani)
6,72	d	1	-Ha (Thi)



* Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett, dd = Dublett vom Dublett

8.2.7.2 Messparameter für den Job's Plot

Akquisition		Prozessierung	
Datenpunkte (TD)	65536	Prozessierte Datenpunkte (SI)	32768 - 65536
Anzahl der Scans (NS)	128	Fensterfunktion (WDW)	EM
Dummy Scans (DS)	2		
Spektrale Bandbreite (SW)	20,5524 -20,6885 ppm		
Akquisitionszeit (AQ)	3,954243 - 3,9846387 s		
90°-Pulslänge (p1)	8,00 - 8,80 μ s		

8.2.7.3 Ergebnisse des Job's Plots

Bei Signalaufspaltungen wurde jeweils eines der Signale zur Messung des CICS bestimmt. Bei Dubletts wurde immer das tiefere Signal gewählt, bei Triplets das zentrale. Um die Molekülteile eindeutig zuzuordnen, wurde der Benzolring des Grundgerüsts der Modellsubstanzen als Anilinring (Ani) bezeichnet. Ein eventueller zweiter Aromat wurde entsprechend seiner unsubstituierten Grundstruktur Pyrimidin (Pyr) oder Isoxazol (Iso) bezeichnet.

Sulfadiazin (SDZ)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90663	3,90035	3,90132	3,90066	3,89753	3,89568	3,89660	3,89407
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00502	0,00398	0,00398	0,00455	0,00365	0,00251	0,00251
H5 (CD)	δ [ppm]	3,79379	3,78407	3,78531	3,78340	3,77933	3,77750	3,77933	3,77742
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00776	0,00636	0,00693	0,00723	0,00543	0,00362	0,00327
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,78365	6,76421	6,76585	6,76798	6,77085	6,77518	6,77832	6,77708
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00389	0,00455	0,00522	0,00640	0,00565	0,00400	0,00526
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,66144	7,66554	7,66614	7,66584	7,66397	7,66427	7,66427	7,66964
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00082	0,00118	0,00147	0,00127	0,00189	0,00212	0,00656
H a,c (Pyr)	δ [ppm]	8,32626	8,34228	8,34294	8,34133	8,33854	8,33633	8,33442	8,33508
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00320	0,00417	0,00502	0,00614	0,00671	0,00612	0,00706
H b (Pyr)	δ [ppm]	6,87837	6,90187	6,90160	6,89968	6,89654	6,89404	6,89153	6,89308
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00470	0,00581	0,00710	0,00909	0,0104	0,00987	0,01177

Sulfadimidin (SDD)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90570	3,90030	3,90035	3,89782	3,89596	3,89070	3,89094	3,89031
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00432	0,00401	0,00525	0,00487	0,00500	0,00369	0,00308
H5 (CD)	δ [ppm]	3,79280	3,78526	3,78556	3,78243	3,78025	3,77519	3,77522	3,77396
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00603	0,00543	0,00691	0,00628	0,00587	0,00440	0,00377
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,79560	6,76859	6,77299	6,77409	6,77960	6,78300	6,78678	6,78743
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00540	0,00565	0,00717	0,00800	0,00840	0,00662	0,00654
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,69403	7,69374	7,69468	7,69403	7,69373	7,69240	7,69310	7,69187
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00006	0,00016	0,00000	0,00015	0,00109	0,00070	0,00173
H (Pyr)	δ [ppm]	6,66821	6,67018	6,67088	6,67010	6,66918	6,66729	6,66736	6,66653
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00039	0,00067	0,00063	0,00049	0,00061	0,00064	0,00134
CH ₃ (Pyr)	δ [ppm]	2,29282	2,29845	2,29848	2,29717	2,29600	2,29431	2,29404	2,29312
	X: $\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00113	0,00142	0,00145	0,00159	0,00099	0,00092	0,00024

Sulfafurazol (SFZ)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90596	3,90376	3,90312	3,90199	3,90127	3,89970	3,89938	3,90005
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00176	0,00213	0,00265	0,00235	0,00209	0,00165	0,00118
H5 (CD)	δ [ppm]	3,79316	3,78649	3,78540	3,78256	3,77939	3,77617	3,77491	3,77595
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00534	0,00582	0,00707	0,00689	0,00566	0,00456	0,00344
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,78300	6,76461	6,76578	6,76670	6,77139	6,77524	6,77772	6,77987
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00368	0,00431	0,00543	0,00581	0,00517	0,00396	0,00250
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,55419	7,55575	7,55551	7,55481	7,55480	7,55419	7,55419	7,55450
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00031	0,00033	0,00021	0,00031	0,00000	0,00000	0,00025
CH ₃ a (Iso)	δ [ppm]	1,58530	1,58876	1,58845	1,58751	1,58713	1,58625	1,58625	1,58625
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00069	0,00079	0,00074	0,00092	0,00063	0,00071	0,00076
CH ₃ b (Iso)	δ [ppm]	1,99455	1,99927	1,99895	1,99802	1,99802	1,99739	1,99645	1,99645
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00094	0,00110	0,00116	0,00173	0,00189	0,00142	0,00152

Sulfaguanidin (SGD)									
Atome	CD:G	δ_0	3:1	2:1	1,5:1	1:1	1:1,5	1:2	1:3
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90280	3,89079	3,88636	3,88134	3,87691	3,87173	3,86846	3,86425
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00901	0,01096	0,01288	0,01295	0,01243	0,01145	0,00964
H5 (CD)	δ [ppm]	3,78990	3,77640	3,76720	3,75500	3,74030	3,72340	3,71320	3,69980
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,01012	0,01513	0,02094	0,02480	0,02660	0,02557	0,02252
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,81840	6,72750	6,73450	6,74210	6,75530	6,76730	6,77670	6,78690
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,02272	0,02797	0,03052	0,03155	0,03066	0,02780	0,02362
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,60450	7,55708	7,56097	7,56420	7,57159	7,57738	7,58240	7,58743
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,01185	0,01451	0,01612	0,01646	0,01627	0,01473	0,01280

Sulfamerazin (SMR)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90354	3,90138	3,90095	3,89932	3,89767	3,89660	3,89628	3,89681
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00173	0,00194	0,00281	0,00294	0,00231	0,00182	0,00135
H5 (CD)	δ [ppm]	3,79055	3,78625	3,78555	3,78273	3,78093	3,77987	3,77899	3,77991
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00344	0,00375	0,00521	0,00481	0,00356	0,00289	0,00213
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,76953	6,75291	6,75421	6,75543	6,75769	6,76076	6,76293	6,76420
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00332	0,00383	0,00470	0,00592	0,00585	0,00495	0,00426
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,68117	7,68089	7,68148	7,68088	7,67993	7,67993	7,68025	7,68056
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00006	0,00008	0,00010	0,00062	0,00083	0,00069	0,00049
H a (Pyr)	δ [ppm]	8,13716	8,14972	8,14879	8,14818	8,14534	8,14281	8,14220	8,14156
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00251	0,00291	0,00367	0,00409	0,00377	0,00378	0,00352
H b (Pyr)	δ [ppm]	6,80880	6,80999	6,80999	6,80369	6,80812	6,80656	6,80621	6,80621
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00238	0,00298	0,00170	0,00034	0,00149	0,00194	0,00207
CH ₃ (Pyr)	δ [ppm]	2,34144	2,34580	2,34580	2,34541	2,34422	2,34331	2,34360	2,34360
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00087	0,00109	0,00133	0,00139	0,00125	0,00162	0,00173

Sulfameter (SMT)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90353	3,90175	3,90097	3,89906	3,89878	3,89597	3,89809	3,89841
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00142	0,00192	0,00298	0,00238	0,00252	0,00136	0,00102
H5 (CD)	δ [ppm]	3,7904	3,81598	3,81595	3,81092	3,81060	3,80763	3,80947	3,81016
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,02046	0,01916	0,01368	0,01010	0,00574	0,00476	0,00395
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,77455	6,75950	6,76044	6,76748	6,76484	6,76512	6,76983	6,76958
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00301	0,00353	0,00460	0,00485	0,00629	0,00354	0,00398
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,63099	7,63542	7,63508	7,63415	7,63385	7,63225	7,63323	7,63287
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00089	0,00102	0,00105	0,00143	0,00084	0,00168	0,00150
H (Pyr)	δ [ppm]	8,11733	8,12996	8,12903	8,12745	8,12587	8,12369	8,12336	8,12274
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00253	0,00293	0,00337	0,00427	0,00424	0,00452	0,00433
OCH ₃ (Pyr)	δ [ppm]	3,78114	3,78401	3,78355	3,78212	3,78212	3,78023	3,78178	3,78147
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00057	0,00060	0,00033	0,00049	0,00061	0,00048	0,00026

Sulfamethoxazol (SMZ)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90263	3,90096	3,90114	3,90017	3,89320	3,89595	3,89644	3,89560
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00134	0,00112	0,00164	0,00222	0,00223	0,00155	0,00141
H5 (CD)	δ [ppm]	3,78963	3,78370	3,78352	3,78085	3,77807	3,77369	3,77393	3,76982
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00474	0,00458	0,00585	0,00578	0,00531	0,00393	0,00396
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,79119	6,76802	6,77171	6,77358	6,77865	6,78173	6,78441	6,78550
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00463	0,00487	0,00587	0,00627	0,00631	0,00509	0,00455
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,57754	7,57741	7,57782	7,57801	7,57801	7,57765	7,57765	7,57741
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00003	0,00007	0,00016	0,00024	0,00007	0,00008	0,00010
H (Iso)	δ [ppm]	5,71458	5,74430	5,74122	5,73968	5,73414	5,73036	5,72744	5,72590
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00594	0,00666	0,00837	0,00978	0,01052	0,00965	0,00906
CH ₃ (Iso)	δ [ppm]	2,16890	2,18682	2,18489	2,18332	2,17929	2,17616	2,17428	2,17300
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00358	0,00400	0,00481	0,00520	0,00484	0,00404	0,00328

Sulfanilamid (SNA)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90293	3,90156	3,90069	3,90004	3,89598	3,89286	3,89146	3,89124
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00110	0,00168	0,00193	0,00348	0,00336	0,00287	0,00234
H5 (CD)	δ [ppm]	3,78992	3,78769	3,78707	3,78624	3,78216	3,77986	3,77868	3,77868
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00178	0,00214	0,00245	0,00388	0,00335	0,00281	0,00225
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,84322	6,83758	6,83789	6,83884	6,83912	6,83972	6,84012	6,84108
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00113	0,00133	0,00146	0,00205	0,00233	0,00233	0,00171
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,63760	7,62693	7,62756	7,62914	7,63034	7,63165	7,63258	7,63416
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00213	0,00251	0,00282	0,00363	0,00397	0,00377	0,00275

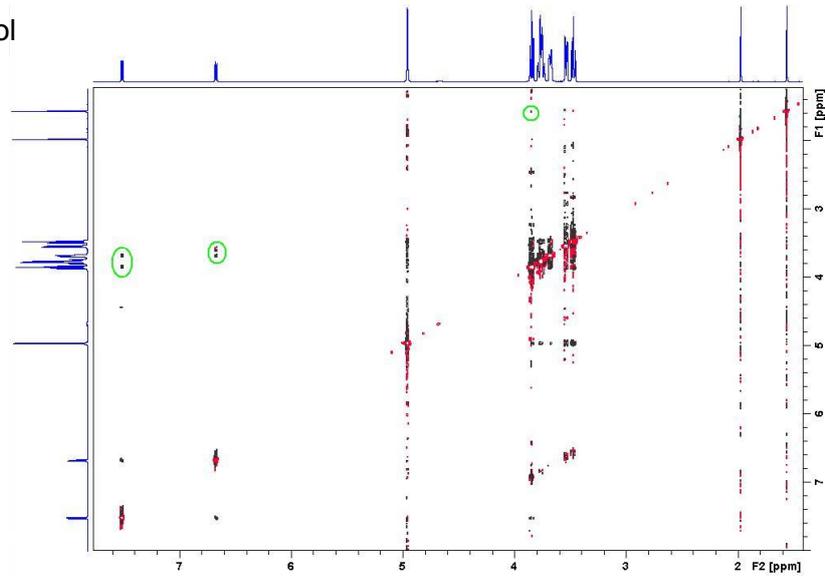
Sulfathiazol (STZ)									
Atome	CD:G	δ_0	4:1	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4
H3 (CD)	δ [ppm]	3,90323	3,90192	3,90066	3,89973	3,89642	3,89377	3,89196	3,89125
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00105	0,00193	0,00233	0,00341	0,00315	0,00282	0,00240
H5 (CD)	δ [ppm]	3,79024	3,78808	3,78682	3,78587	3,78243	3,78055	3,77874	3,77836
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00173	0,00257	0,00291	0,00391	0,00323	0,00288	0,00238
H3,5 (Ani)	δ [ppm]	6,80193	6,84073	6,84049	6,83854	6,83948	6,84073	6,83549	6,83603
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00596	0,00739	0,00920	0,01427	0,01987	0,01842	0,02008
H2,6 (Ani)	δ [ppm]	7,64921	7,62757	7,62787	7,62882	7,63071	7,63290	7,63327	7,63351
	X $\cdot\Delta\delta$ [ppm]	--	0,00433	0,00534	0,00680	0,00925	0,01087	0,01196	0,01256

8.2.7.4 Messparameter der zweidimensionalen NMR-Experimente

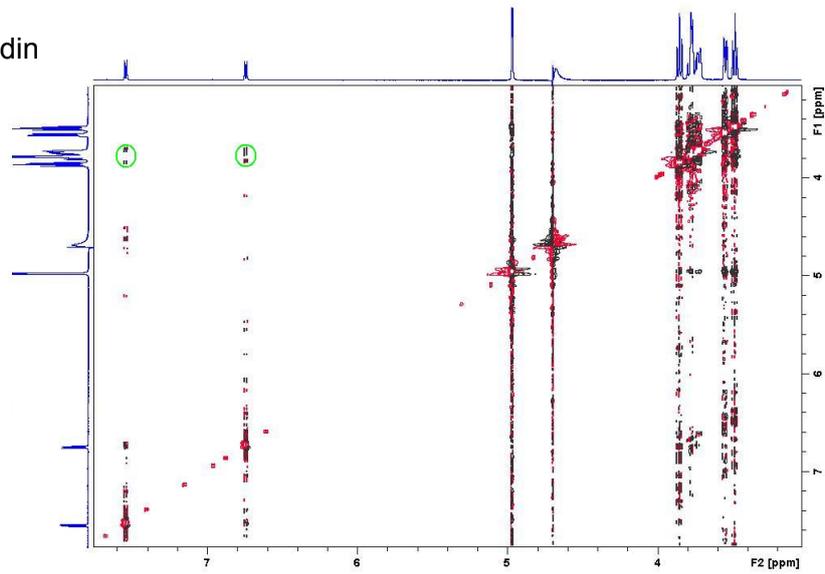
Prozessierung F2		Prozessierung F1	
Prozessierte Datenpunkte (SI)	4096	Prozessierte Datenpunkte (SI)	2048
Fensterfunktion (WDW)	QSINE	Fensterfunktion (WDW)	QSINE
Verschiebung (SSB)	2	Verschiebung (SSB)	2
Akquisition F2		Akquisition F1	
Datenpunkte (TD)	8192	Datenpunkte (TD)	512
Spektrale Bandbreite (SW)	11,9705 ppm	Spektrale Bandbreite (SW)	11,9705 ppm
Akquisitionszeit (AQ)	0,5702103 s	Akquisitionszeit (AQ)	0,0356352 s
Offset (O1)	2818,00 - 2818,50 Hz	Offset (O1)	2818,16 - 2818,50 Hz
Anzahl der Scans (NS)	32 - 88		
Dummy Scans (DS)	64		
90°-Pulslänge (p1)	10,65 - 10,89 μ s		
Mixing Time (p15)	250 ms		
180°-Pulslänge (p25)	140 μ s		

8.2.7.5 ROESY-Spektren

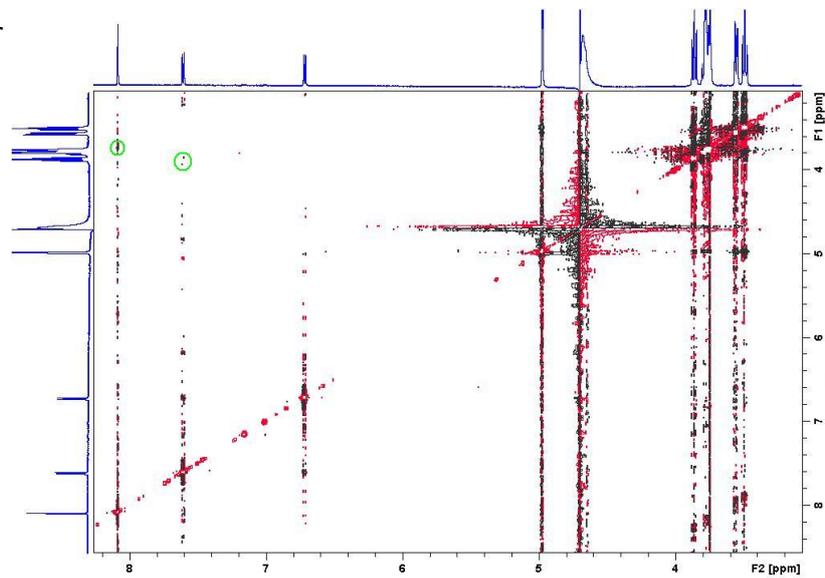
- Sulfafurazol



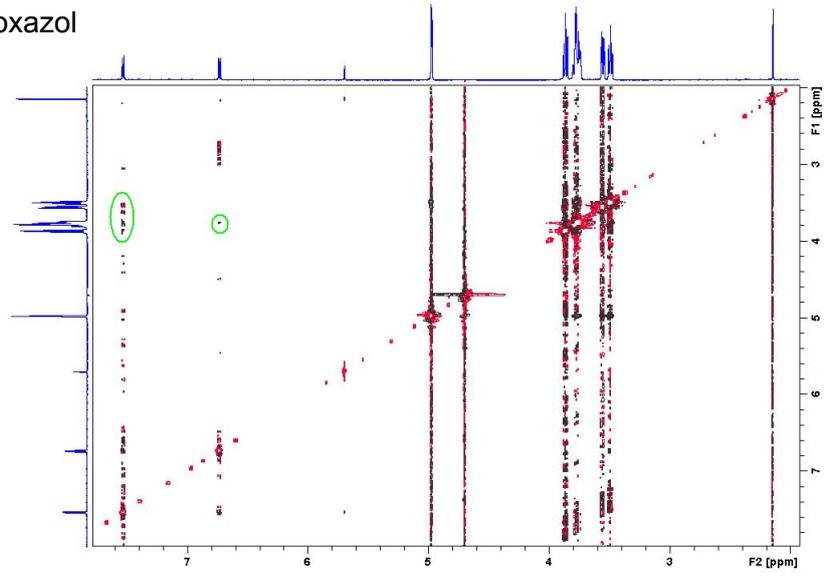
- Sulfaguanidin



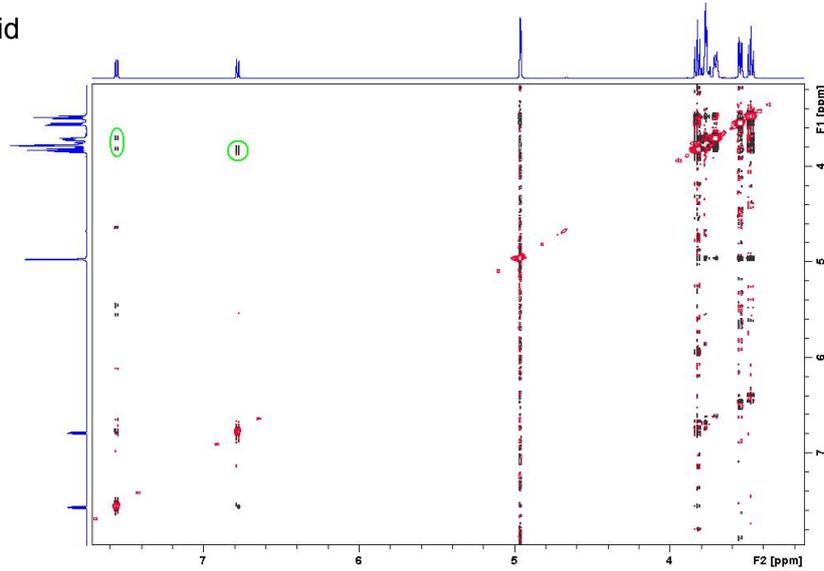
- Sulfameter



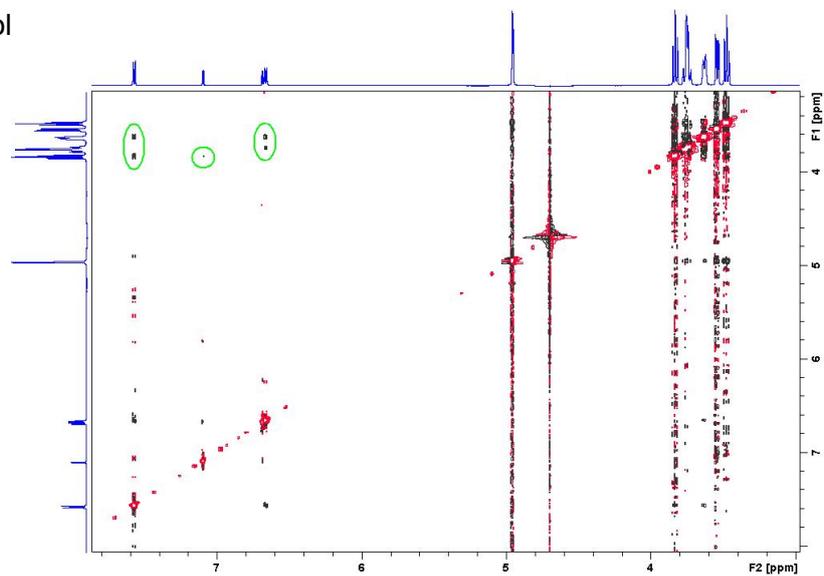
- Sulfamethoxazol



- Sulfanilamid



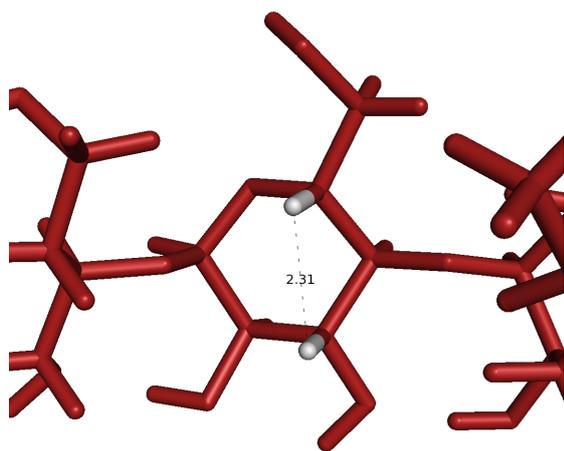
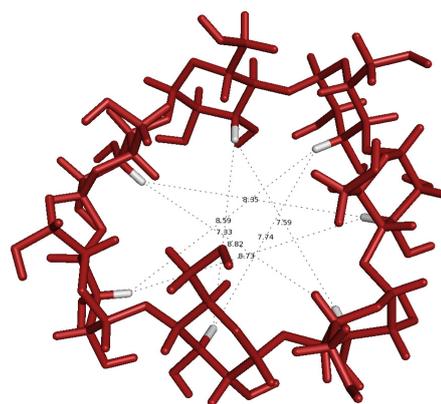
- Sulfathiazol



8.2.7.6 NOE-Effekte aufgrund von Komplexbildung

NOE-Effekte zwischen Wasserstoffkernen sind bis zu einer Distanz von etwa 3 Å zu erwarten. Anhand der Ausmaße der Kavität einer Kristallstruktur von β -Cyclodextrin [167] soll verdeutlicht werden, dass der Einschluss eines Gastmoleküls von der Größe eines Benzolrings theoretisch zu Kreuzsignalen im ROESY-Experiment führen muss.

Die Distanz jedes H3_i-Atoms zu dem H3-Atom der Glucoseeinheit i+3 (s. Abb.) wurde bestimmt. Sie beträgt im Mittel 8,16 Å ($\sigma = 0,602$ Å). Für die H5-Wasserstoffe ergibt sich nach gleichem Vorgehen ein Mittelwert von 7,64 Å ($\sigma = 0,888$ Å). Wenn man davon ausgeht, dass zwei an einen Benzolring gebundene Wasserstoffatome in meta-Stellung etwa 4,2 - 4,3 Å, in para-Stellung knapp 5,0 Å voneinander entfernt sind, kann man sich ausrechnen, dass diese bei einer zentralen Positionierung des Aromaten in der Kavität den Wasserstoffen des Cyclodextrins auf beiden Seiten näher als 3 Å kommen müssen. Auch bei einer gestaffelten Anordnung, bei der sich die Wasserstoffe des Aromaten zwischen H3 und H5 des Cyclodextrins legen, muss der Abstand kleiner als 3 Å werden. Die Distanz zwischen H3 und H5 der Glucoseeinheiten beträgt in der Kristallstruktur durchschnittlich 2,67 Å ($\sigma = 0,363$ Å), weshalb ein Wasserstoff-



atom, das sich zwischen den beiden Kernen positioniert, auch mit beiden Kreuzsignalen liefern muss.

Die räumlichen Verhältnisse verdeutlichen auch, warum β -Cyclodextrin für Gäste mit Benzolringgerüst sehr gut geeignet ist. Diese Betrachtung lässt die Möglichkeit eines induced-fit (s. Kap. 2.3.4) außer Acht. Eine deutliche Konformationsänderung im Zuge der Komplexbildung könnte die Ausmaße der Kavität und auch die räumliche Verteilung der Wasser-

stoffatome innerhalb der Kavität verändern. So könnten möglicherweise auch größere Moleküle eingeschlossen werden.

8.3 Untersuchungen an festen Arzneistoffkomplexen

8.3.1 Beispielrechnung zum Gehalt der Lyophilisate

Anhand einiger repräsentativer Probenzusammensetzungen von Sulfaguanidin soll gezeigt werden, welche Verhältnisse in Lösung theoretisch vorliegen, und wie sie sich auf die Zusammensetzung (Massenanteile) der Lyophilisatproben auswirken. Die Werte für die Gastkonzentrationen stammen aus den Löslichkeitsstudien in Wasser bei 25 °C.

β -Cyclodextrin- gehalt [mmol/l]	SGD - Gehalt [mol/l]	Δ SGD- Gehalt [mol/l]	SGD frei [%]	SGD im Komplex [%]	Massenanteil SGD [% (m/m)]	Massenanteil β -CD [% (m/m)]
0	$4,056 \cdot 10^{-3}$	0	100,00	0,00	100,00	0,00
4	$6,874 \cdot 10^{-3}$	$2,818 \cdot 10^{-3}$	59,00	41,00	24,50	75,50
8	$9,227 \cdot 10^{-3}$	$5,171 \cdot 10^{-3}$	43,96	56,04	17,88	82,12
12	$1,159 \cdot 10^{-2}$	$7,534 \cdot 10^{-3}$	35,00	65,00	15,42	84,58
16	$1,373 \cdot 10^{-2}$	$9,674 \cdot 10^{-3}$	29,54	70,46	13,94	86,06
20	$1,626 \cdot 10^{-2}$	$1,220 \cdot 10^{-2}$	24,97	75,03	13,31	86,69

Es zeigt sich, dass der Massenanteil der Gastkomponente in den Feststoffen sinkt, obwohl der Gehalt in Lösung steigt. Gründe hierfür sind die deutlich höhere molare Masse des Cyclodextrins ($M_r(\text{SGD}) = 214,3 \text{ g/mol}$; $M_r(\beta\text{-CD}) = 1135 \text{ g/mol}$) und die Steigung der Löslichkeitsisothermen < 1 (ca. 0,6). Bei anderen Gästen mit niedrigeren Steigungen und niedrigerer intrinsischer Löslichkeit ist diese Entwicklung noch stärker ausgeprägt. Stellt man die gleiche Berechnung zum Beispiel für Sulfadiazin an, so nimmt der Massenanteil des Gastes schon in den Proben niedriger Cyclodextrinkonzentrationen sehr geringe Werte an.

β -Cyclodextrin- gehalt [mmol/l]	SDZ - Gehalt [mol/l]	Δ SDZ- Gehalt [mol/l]	SDZ frei [%]	SDZ im Komplex [%]	Massenanteil SDZ [% (m/m)]	Massenanteil β -CD [% (m/m)]
0	$3,044 \cdot 10^{-4}$	0	100,00	0,00	100,00	0,00
4	$6,730 \cdot 10^{-4}$	$3,686 \cdot 10^{-4}$	45,23	54,77	3,58	96,42
8	$1,060 \cdot 10^{-3}$	$7,556 \cdot 10^{-3}$	28,72	71,28	2,84	97,16
12	$1,499 \cdot 10^{-3}$	$1,195 \cdot 10^{-3}$	20,28	79,72	2,68	97,32
16	$1,916 \cdot 10^{-3}$	$1,612 \cdot 10^{-3}$	25,87	84,13	2,57	97,43
20	$2,212 \cdot 10^{-3}$	$1,908 \cdot 10^{-3}$	23,74	86,26	2,38	97,62

Bei beiden Modellrechnungen wird davon ausgegangen, dass nur der zusätzlich aufgrund der Cyclodextrinkonzentration in Lösung gegangene Anteil der Gastmoleküle in Komplexen gebunden ist, während der Anteil, der der intrinsischen Löslichkeit entspricht, frei vorliegt.

8.3.2 Arzneistoffgehalt der Lyophilisate und physikalischen Mischungen

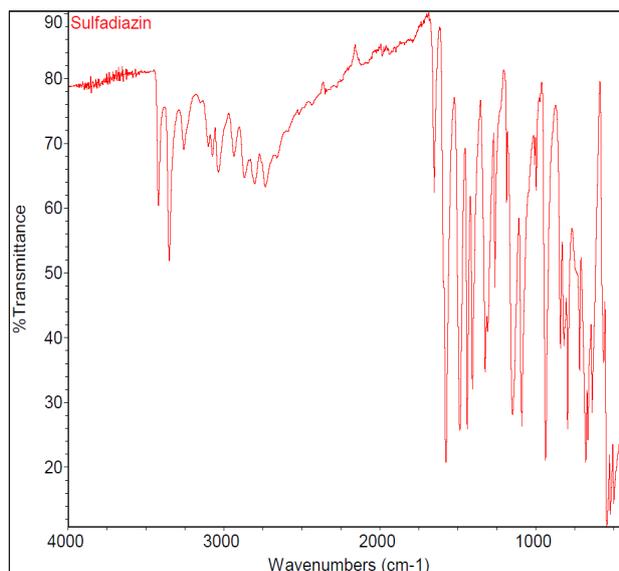
Gast	Probe	Gehalt Gast in Lösung [mol/l]	Gehalt Gast im Feststoff [% (m/m)]	Probe	Gehalt Gast in Lösung [mol/l]	Gehalt Gast im Feststoff [% (m/m)]
SDZ	GT 5 KS	$6,688 \cdot 10^{-4}$	2,91	GT 5 N2	$6,688 \cdot 10^{-4}$	2,46
	GT 10 KS	$1,283 \cdot 10^{-3}$	2,34	GT 10 N2	$1,266 \cdot 10^{-3}$	2,32
	GT 15 KS	$1,800 \cdot 10^{-3}$	2,11	GT 15 N2	$1,611 \cdot 10^{-3}$	1,98
	GT 20 KS	$2,178 \cdot 10^{-3}$	2,36	GT 20 N2	$2,178 \cdot 10^{-3}$	2,30
SDD	GT 5 KS	$2,332 \cdot 10^{-3}$	10,19	GT 5 N2	$2,365 \cdot 10^{-3}$	8,85
	GT 10 KS	$3,136 \cdot 10^{-3}$	6,26	GT 10 N2	$3,102 \cdot 10^{-3}$	6,15
	GT 15 KS	$4,007 \cdot 10^{-3}$	5,27	GT 15 N2	$3,922 \cdot 10^{-3}$	5,48
	GT 20 KS	$4,493 \cdot 10^{-3}$	5,40	GT 20 N2	$4,461 \cdot 10^{-3}$	5,06
SFZ	GT 5 KS	$1,770 \cdot 10^{-3}$	7,39	GT 5 N2	$1,770 \cdot 10^{-3}$	7,53
	GT 10 KS	$3,094 \cdot 10^{-3}$	6,22	GT 10 N2	$3,094 \cdot 10^{-3}$	6,43
	GT 15 KS	$4,270 \cdot 10^{-3}$	5,85	GT 15 N2	$4,270 \cdot 10^{-3}$	5,63
	GT 20 KS	$5,430 \cdot 10^{-3}$	5,36	GT 20 N2	$5,430 \cdot 10^{-3}$	5,64
SGD	GT 5 KS	$7,177 \cdot 10^{-3}$	36,88	GT 5 N2	$7,177 \cdot 10^{-3}$	35,93
	GT 10 KS	$1,055 \cdot 10^{-2}$	13,01	GT 10 N2	$1,055 \cdot 10^{-2}$	15,33
	GT 15 KS	$1,326 \cdot 10^{-2}$	13,82	GT 15 N2	$1,326 \cdot 10^{-2}$	13,59
	GT 20 KS	$1,647 \cdot 10^{-2}$	13,61	GT 20 N2	$1,647 \cdot 10^{-2}$	11,50
SMR	GT 5 KS	$1,519 \cdot 10^{-3}$	5,68	GT 5 N2	$1,554 \cdot 10^{-3}$	6,27
	GT 10 KS	$2,292 \cdot 10^{-3}$	4,63	GT 10 N2	$2,347 \cdot 10^{-3}$	4,66
	GT 15 KS	$2,787 \cdot 10^{-3}$	4,35	GT 15 N2	$3,275 \cdot 10^{-3}$	4,42
	GT 20 KS	$3,862 \cdot 10^{-3}$	4,37	GT 20 N2	$3,866 \cdot 10^{-3}$	4,19
SMT	GT 5 KS	$6,359 \cdot 10^{-4}$	2,63	GT 5 N2	$6,173 \cdot 10^{-4}$	2,70
	GT 10 KS	$9,866 \cdot 10^{-4}$	2,13	GT 10 N2	$9,746 \cdot 10^{-4}$	2,23
	GT 15 KS	$1,361 \cdot 10^{-3}$	2,15	GT 15 N2	$1,387 \cdot 10^{-3}$	2,13
	GT 20 KS	$1,548 \cdot 10^{-3}$	2,01	GT 20 N2	$1,589 \cdot 10^{-3}$	2,07
SMZ	GT 5 KS	$2,517 \cdot 10^{-3}$	11,02	GT 5 N2	$2,517 \cdot 10^{-3}$	10,22
	GT 10 KS	$4,822 \cdot 10^{-3}$	7,69	GT 10 N2	$4,822 \cdot 10^{-3}$	8,39
	GT 15 KS	$5,783 \cdot 10^{-3}$	7,62	GT 15 N2	$5,783 \cdot 10^{-3}$	8,14
	GT 20 KS	$7,762 \cdot 10^{-3}$	7,38	GT 20 N2	$7,762 \cdot 10^{-3}$	7,95
SNA	GT 5 KS	$5,191 \cdot 10^{-2}$	59,71	GT 5 N2	$5,191 \cdot 10^{-2}$	56,00
	GT 10 KS	$5,707 \cdot 10^{-2}$	40,11	GT 10 N2	$5,707 \cdot 10^{-2}$	43,46
	GT 15 KS	$6,058 \cdot 10^{-2}$	39,15	GT 15 N2	$6,058 \cdot 10^{-2}$	34,99
	GT 20 KS	$6,672 \cdot 10^{-2}$	27,75	GT 20 N2	$6,672 \cdot 10^{-2}$	30,58
STZ	GT 1 KS	$2,623 \cdot 10^{-3}$	35,80	GT 1 N2	$2,623 \cdot 10^{-3}$	34,64
	GT 2 KS	$3,503 \cdot 10^{-3}$	16,65	GT 2 N2	$3,503 \cdot 10^{-3}$	32,41
	GT 3 KS	$4,361 \cdot 10^{-3}$	22,72	GT 3 N2	$4,361 \cdot 10^{-3}$	23,19
	GT 10 KS	$3,582 \cdot 10^{-3}$	18,77	GT 10 N2	$3,582 \cdot 10^{-3}$	20,21

8.3.3 Thermische Analyse von Sulfanilamidkomplexen

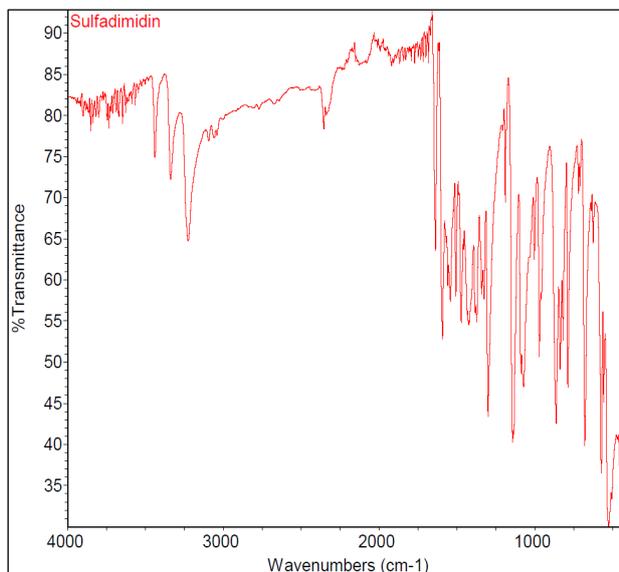
Probe	n	μ ($\Delta H_{\text{Schmelz}}/m(\text{SNA})$) [J/mg]	σ [J/mol]	μ (Anteil vom Sollwert) [%]	σ [%]
GT 0 KS	3	$1,352 \cdot 10^{-1}$	$4,192 \cdot 10^{-3}$	---	---
GT 5 KS	3	$1,007 \cdot 10^{-1}$	$2,526 \cdot 10^{-2}$	74,47	$1,869 \cdot 10^{-1}$
GT 10 KS	3	$6,742 \cdot 10^{-2}$	$9,480 \cdot 10^{-3}$	49,87	$7,012 \cdot 10^{-2}$
GT 15 KS	3	$5,308 \cdot 10^{-2}$	$2,324 \cdot 10^{-2}$	39,26	$1,719 \cdot 10^{-1}$
GT 20 KS	3	$5,339 \cdot 10^{-2}$	$1,194 \cdot 10^{-2}$	39,49	$8,832 \cdot 10^{-2}$
GT 0 N2	3	$1,190 \cdot 10^{-1}$	$1,461 \cdot 10^{-2}$	---	---
GT 5 N2	3	$1,177 \cdot 10^{-1}$	$2,059 \cdot 10^{-2}$	98,85	$1,730 \cdot 10^{-1}$
GT 10 N2	3	$7,071 \cdot 10^{-2}$	$1,018 \cdot 10^{-2}$	59,40	$8,554 \cdot 10^{-2}$
GT 15 N2	3	$3,846 \cdot 10^{-2}$	$5,692 \cdot 10^{-3}$	32,31	$4,782 \cdot 10^{-2}$
GT 20 N2	3	$2,751 \cdot 10^{-2}$	$8,027 \cdot 10^{-3}$	23,11	$6,743 \cdot 10^{-2}$

8.3.4 FTIR-Spektren der Reinsubstanzen mit Zuordnung

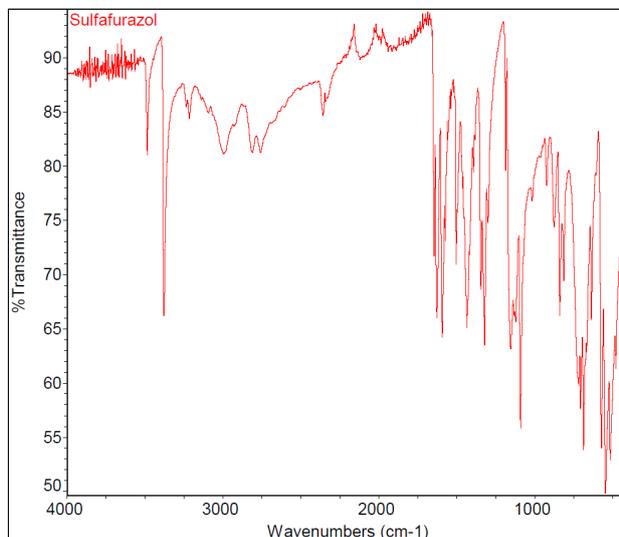
Sulfadiazin	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3420	ν_{as} N-H (Anilin) [186,187,188,189*]
3350	ν_{sy} N-H (Anilin) [186,187,188,189*]
3257	ν N-H (Sulfonamid) [186,189*]
3074	ν C-H (Pyrimidin) [190*]
1651	δ N-H (Anilin) [188,191*]
1591, 1485	ν C-C (Anilin) [188,192]
1573, 1438, 1404	ν C-N (Pyrimidin) [190*,191*]
1323, 1306, 1261	ν_{as} S-O [188,191*]
1185, 1147	ν_{sy} S-O [188,192,193]
1089	δ C-H (Anilin) [190*]
995, 937, 678	ν S-N [192*,194*,197*]
841	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
717	γ monosub. Aromat [93*]
542	δ S-O [194*,195*]



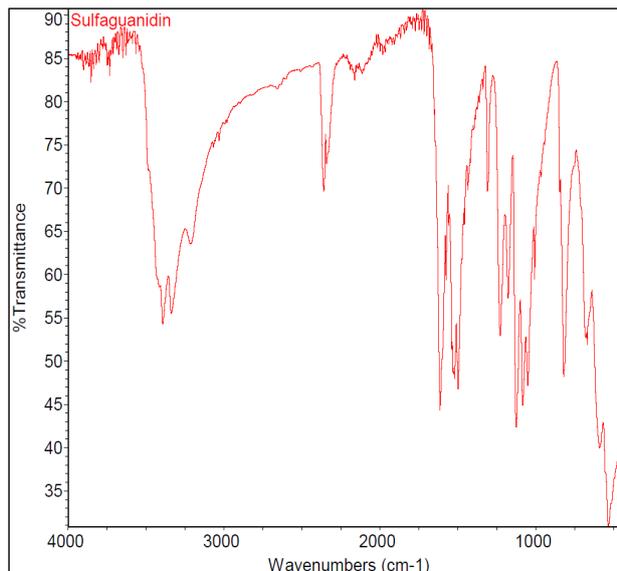
Sulfadimidin	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3439	ν_{as} N-H (Anilin) [188,192,196]
3338	ν_{sy} N-H (Anilin) [188,192,196]
3227	ν N-H (Sulfonamid) [188,196]
3059	ν C-H (Pyrimidin) [190*]
1637	δ N-H (Anilin) [188,192]
1593, 1510	ν C-C (Anilin) [188,192]
1558, 1473, 1423	ν C-N (Pyrimidin) [190*,191*]
1375, 1325, 1299	ν_{as} S-O [188,192]
1191, 1144	ν_{sy} S-O [188,192]
1074	δ C-H (Anilin) [190*]
1004, 969, 678	ν S-N [192,197*]
862	γ 1,3,5 trisub. Aromat [93*]
836	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
526	δ S-O [194*,195*]



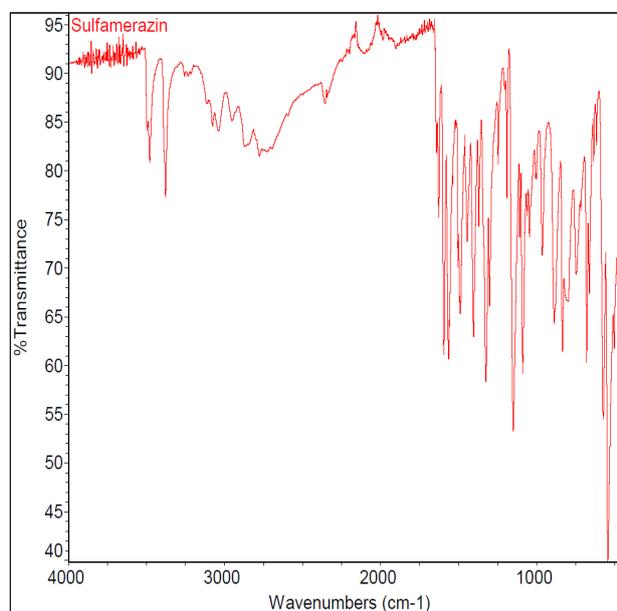
Sulfafurazol	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3486	ν_{as} N-H (Anilin) [93*]
3378	ν_{sy} N-H (Anilin) [93*,97]
3214	ν N-H (Sulfonamid) [188*,196*]
3093	ν C-H (Aromat) [97]
1645	δ N-H (Anilin) [149]
1626, 1435, 1382	ν C-N-O (Oxazolring) [194*,195*]
1593, 1505	ν C-C (Anilin) [97,149,198]
1321, 1300	ν_{as} S-O [97,149]
1185, 1155	ν_{sy} S-O [149]
1090	δ C-H (Anilin) [97]
1017, 922, 686	ν S-N [97]
839	γ 1,4 disub. Aromat [93*,149]
545	δ S-O [194*,195*]



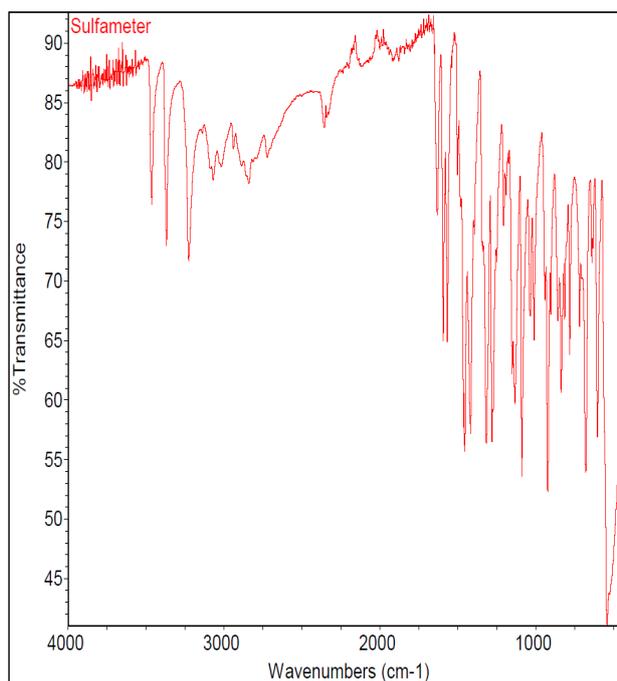
Sulfaguanidin	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3417	ν_{as} N-H (Anilin) [189,199]
3395	ν_{sy} N-H (Anilin) [189,199]
3359	ν N-H (Sulfonamid) [189,199]
3213	ν N-H (Guanidin) [199]
1613	δ N-H (Anilin & Guanidin) [199]
1635	ν_{as} C-N-C (Guanidin) [199]
1596, 1499	ν C-C (Anilin) [199]
1530	ν_{sy} C-N-C (Guanidin) [199]
1306, 1228	ν_{as} S-O [188,192*]
1177, 1123, 1049	ν_{sy} S-O [188,192*]
1083	δ C-H (Anilin) [190*]
1007, 966, 678	ν S-N [192*,197*]
820	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
536	δ S-O [194*,195*]



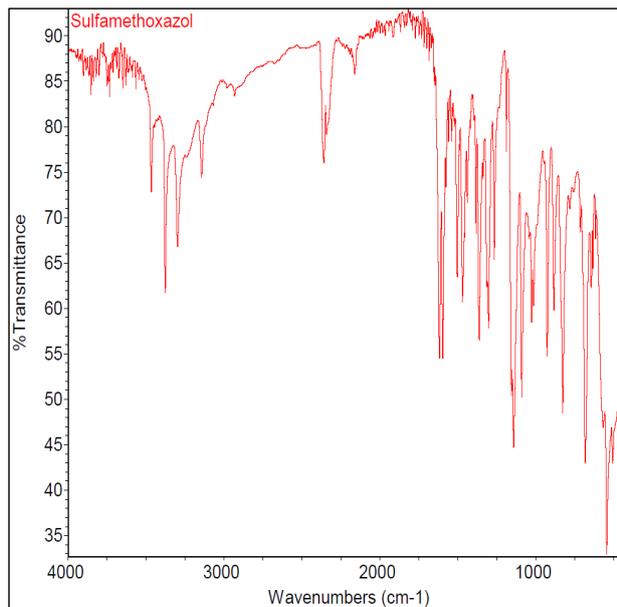
Sulfamerazin	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3495	ν_{as} N-H (Anilin) [188,192]
3480	ν_{sy} N-H (Anilin) [188,192]
3375	ν N-H (Sulfonamid) [188,192]
3077	ν C-H (Pyrimidin) [190*]
1626	δ N-H (Anilin) [188,191*,192]
1594, 1505	ν C-C (Anilin) [188]
1563, 1489, 1444	ν C-N (Pyrimidin) [190*,191*]
1408	δ C-H (Methyl) [93*]
1372, 1322, 1302	ν_{as} S-O [188,192]
1189, 1151	ν_{sy} S-O [188,192]
1090	δ C-H (Anilin) [190]
1005, 964, 678	ν S-N [192,197*]
835	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
795	γ 1,3 disub. Aromat [93*]
542	δ S-O [194*,195*]



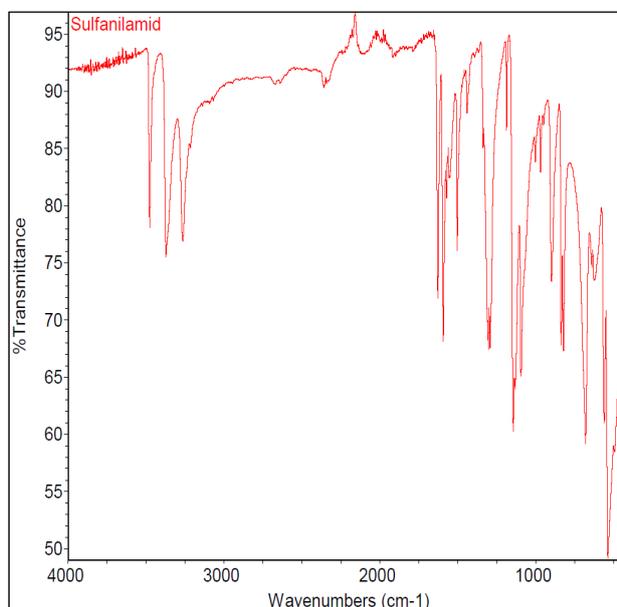
Sulfameter	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3461	ν_{as} N-H (Anilin) [189*,190]
3369	ν_{sy} N-H (Anilin) [189*,190]
3223	ν N-H (Sulfonamid) [189*,190]
3068	ν C-H (Pyrimidin) [190]
3016, 2939, 2839	ν C-H (Methoxy) [200*]
1632	δ N-H (Anilin) [190]
1594, 1502	ν C-C (Anilin) [190]
1566, 1461, 1423	ν C-N (Pyrimidin) [190]
1319, 1300, 1248	ν_{as} S-O [190,192*]
1205	ρ C-H (Methoxy) [200*]
1151, 1129	ν_{sy} S-O [190,192*]
1090	δ C-H (Anilin) [190]
1035	ν O-C (Methoxy) [200*]
1011, 680	ν S-N [192*,197*]
923	δ C-H (Methoxy) [93*]
837	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
542	δ S-O [194*,195*]



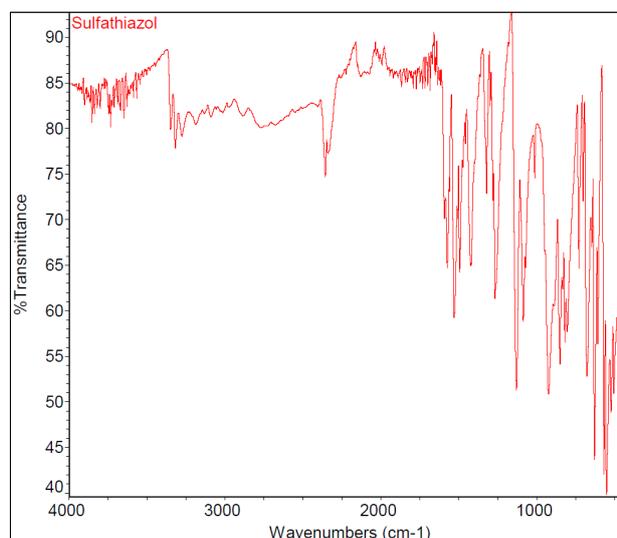
Sulfamethoxazol	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3464	ν_{as} N-H (Anilin) [194,195,201,202]
3374	ν_{sy} N-H (Anilin) [194,195,201,202]
3297	ν N-H (Sulfonamid) [194,195,201]
2930	ν C-H (Methyl) [97]
1615	δ N-H (Anilin) [194,202]
1615, 1470, 1380	ν C-N-O (Oxazol) [194,195,201]
1596, 1503	ν C-C (Anilin) [194,195]
1469	ν_{as} C-H (Methyl) [97]
1362, 1338, 1303	ν_{as} S-O [194,195,201,202]
1188, 1142	ν_{sy} S-O [97,192*,195]
1089	δ C-H (Aromat) [190*]
1025, 925, 683	ν S-N [192*]
881	δ C-H [97]
827	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
543	δ S-O [194,195]



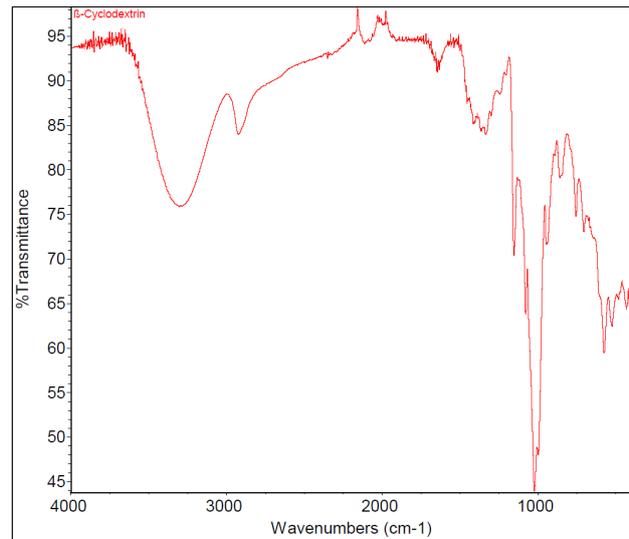
Sulfanilamid	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3473	ν_{as} N-H (Anilin) [97,188,191,197*]
3372	ν_{sy} N-H (Anilin) [188,189,191,197*]
3261	ν_{as} N-H (Sulfonamid) [191,197*,203]
3215	ν_{sy} N-H (Sulfonamid) [203]
3138, 3090, 3067	ν C-C (Aromat) [204,205]
1629	δ N-H (Anilin) [97,188,191,204]
1594, 1505, 1439	ν C-C (Anilin) [97,188,191,204]
1573	δ N-H (Sulfonamid) [204,205]
1322, 1303	ν_{as} S-O [188,197*,204,205]
1187, 1144	ν_{sy} S-O [188,197*,204,205]
1002	δ C-H (Anilin) [204,205]
969, 897, 679	ν S-N [192*,197*,204,205]
836	δ C-H [204,205]
821	γ 1,4 disub. Aromat [93*,204]
623, 560, 536	δ S-O [204,205]



Sulfathiazol	
Peak [cm ⁻¹]	Zuordnung
3350	ν_{as} N-H (Anilin) [189*,191,197]
3317	ν_{sy} N-H (Anilin) [189*,191,197]
3276	ν N-H (Sulfonamid) [189*,191,197]
1591	δ N-H (Anilin) [188,191,192*]
1591, 1496	ν C-C (Anilin) [188,191]
1575, 1531	ν C-N (Thiazol) [191,197]
1374, 1322, 1268	ν_{as} S-O [188,191,192*,197]
1177, 1133	ν_{sy} S-O [188,191,192*,197]
1087	δ C-H (Anilin) [190*]
1012, 702	ν S-N [192*,197]
817	γ 1,4 disub. Aromat [93*]
628	ν C-S (Thiazol) [197]
551	δ S-O [194*,195*]



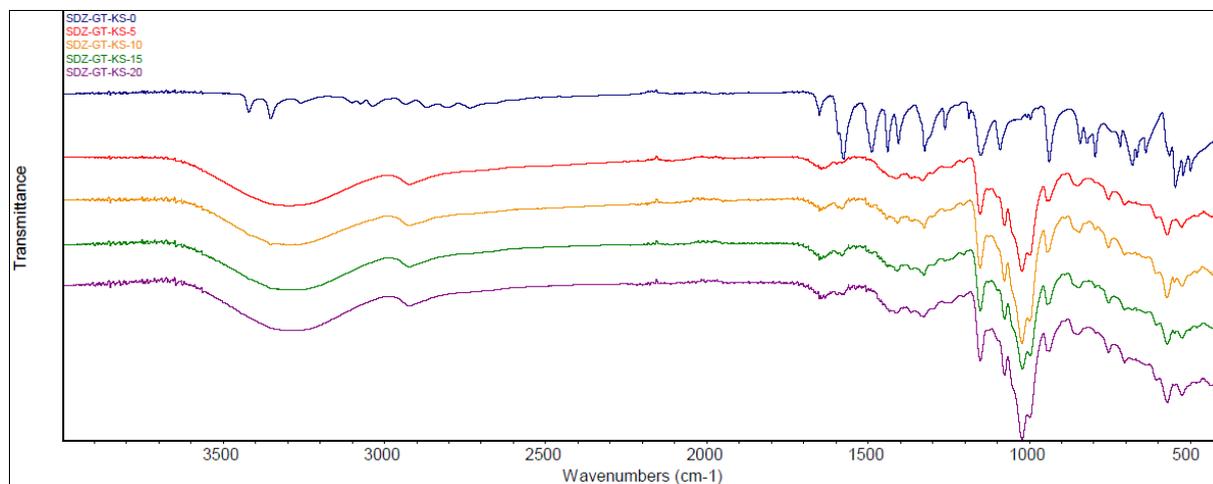
β-Cyclodextrin	
Peak [cm⁻¹]	Zuordnung
3300	ν O-H [206]
2920	ν C-H [206]
1360-1290	δ C-H [206]
1245, 1204	δ O-H [206]
1153	ν C-O [206]
1077, 1020	ν C-O, ν C-C [206]
944, 754, 703	ν C-C (Pyranosering) [206]
840	δ C-H (Anomere) [206]



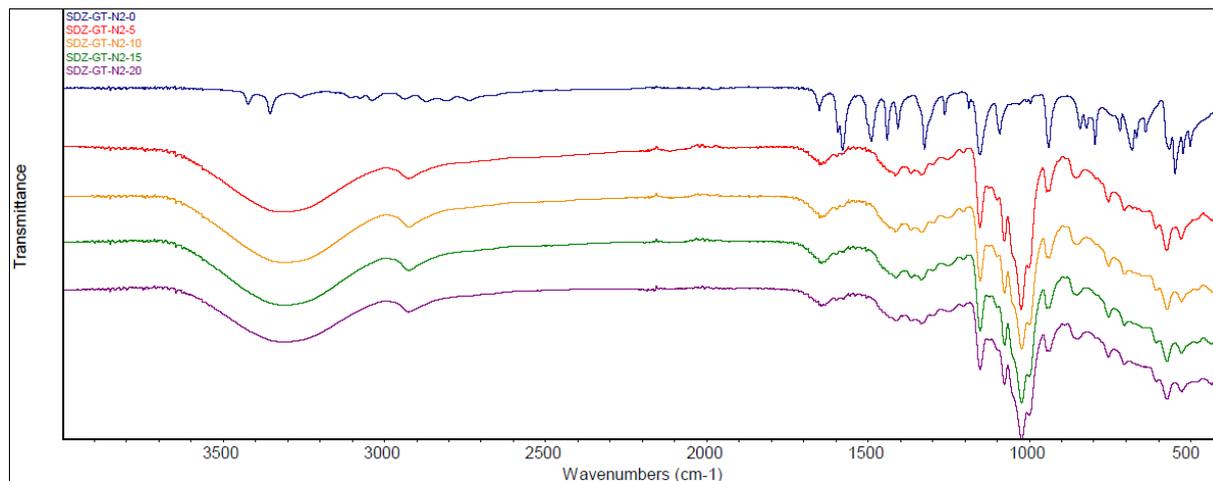
* = Zuordnung nach einer Quelle, die sich nicht explizit auf das jeweilige Molekül bezieht.

8.3.5 FTIR-Spektren der hergestellten Komplexe

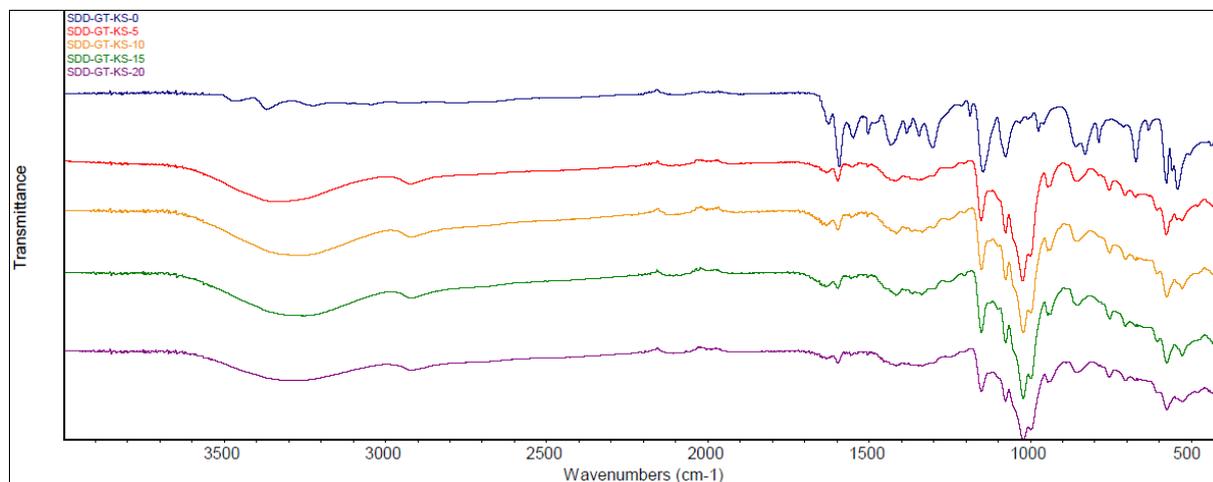
8.3.5.1 Sulfadiazin - Einfrieren im Gefrierschrank



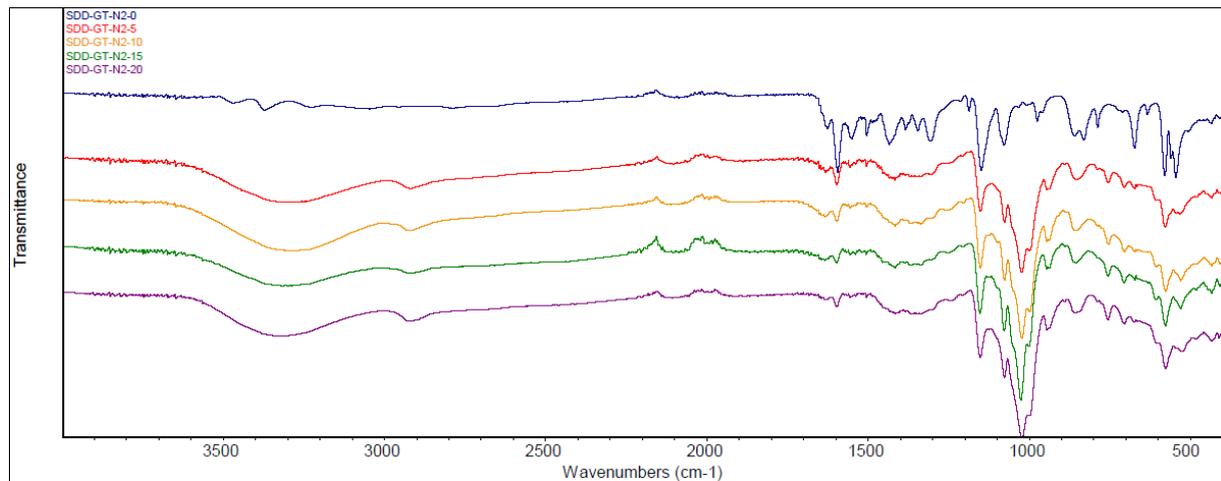
8.3.5.2 Sulfadiazin - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



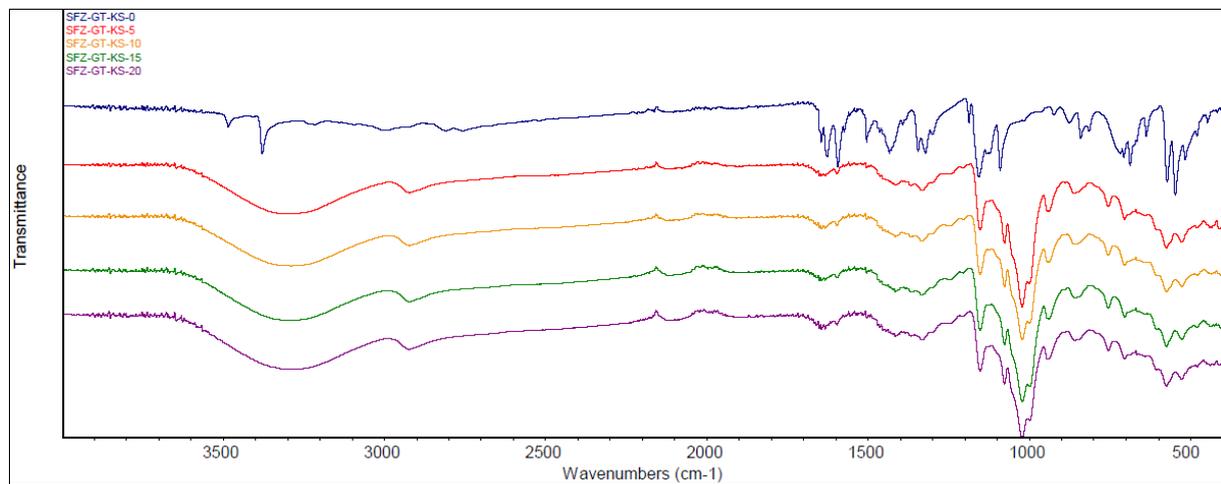
8.3.5.3 Sulfadimidin - Einfrieren im Gefrierschrank



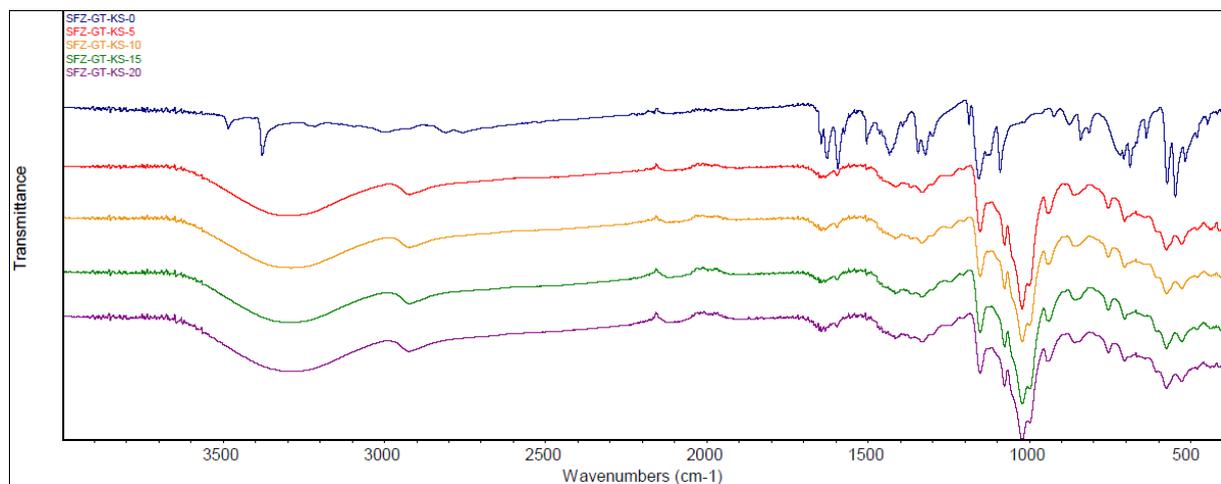
8.3.5.4 Sulfadimidin - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



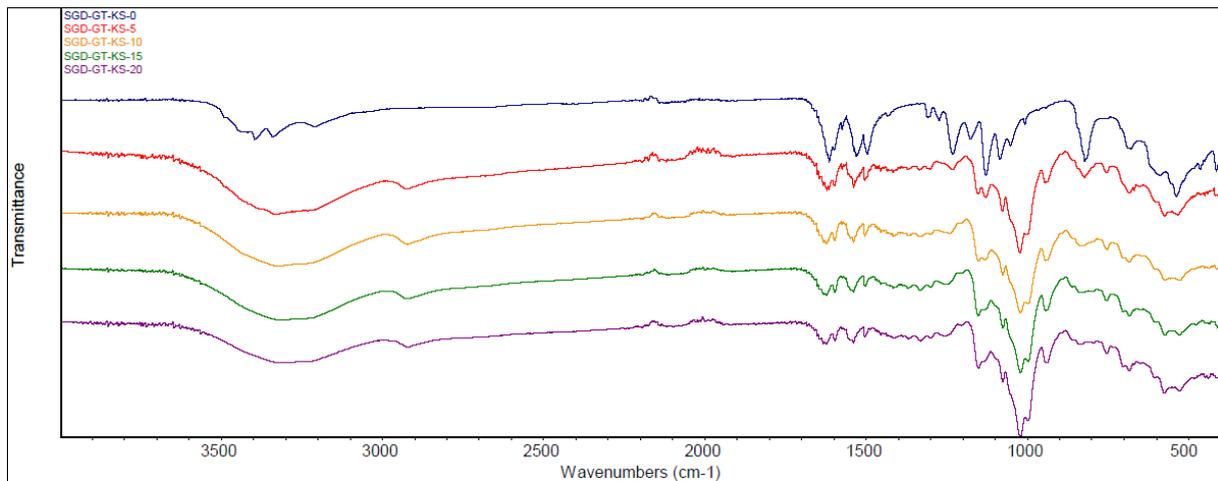
8.3.5.5 Sulfafurazol - Einfrieren im Gefrierschrank



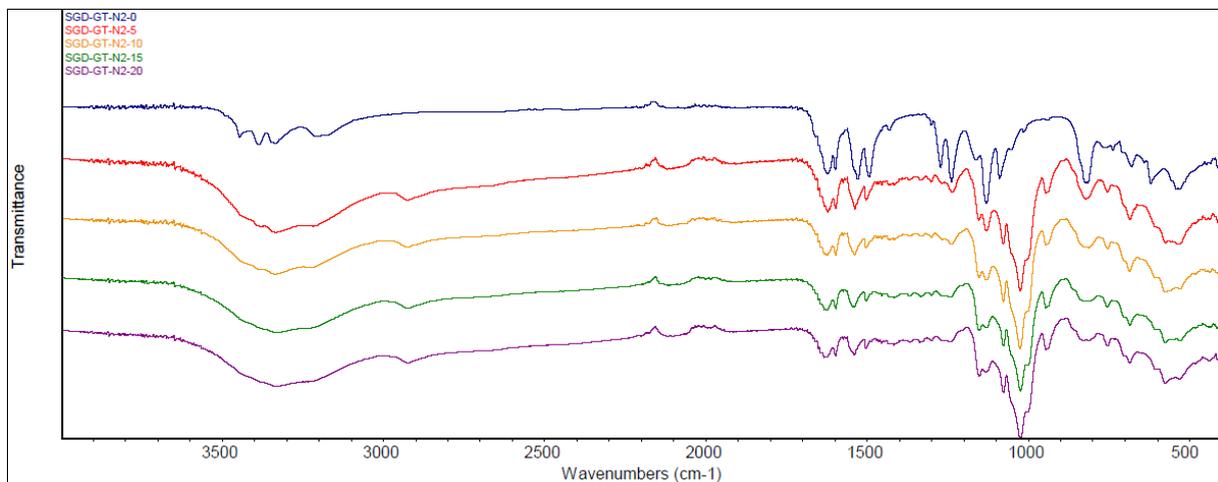
8.3.5.6 Sulfafurazol - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



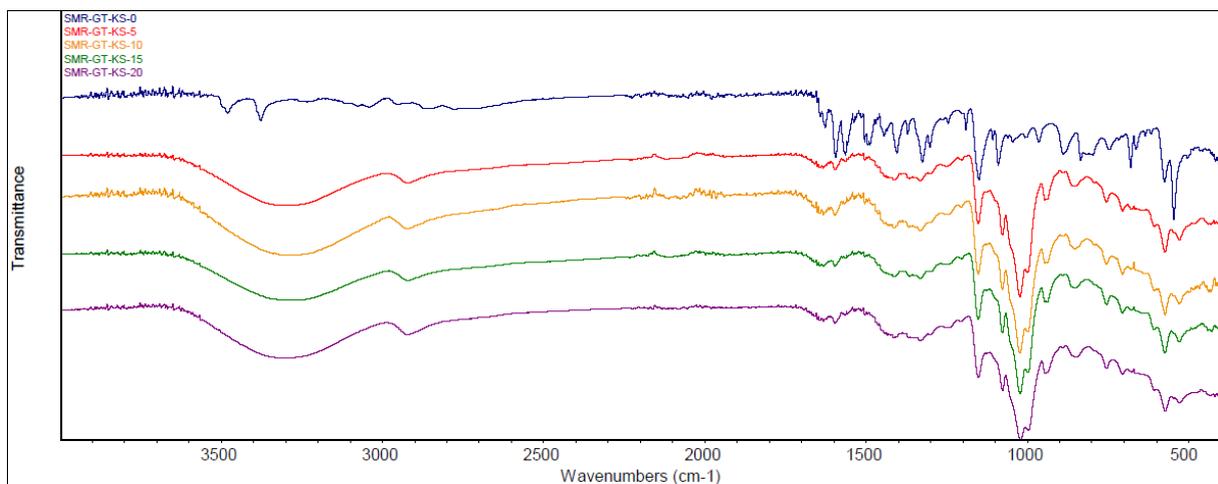
8.3.5.7 Sulfaguanidin - Einfrieren im Gefrierschrank



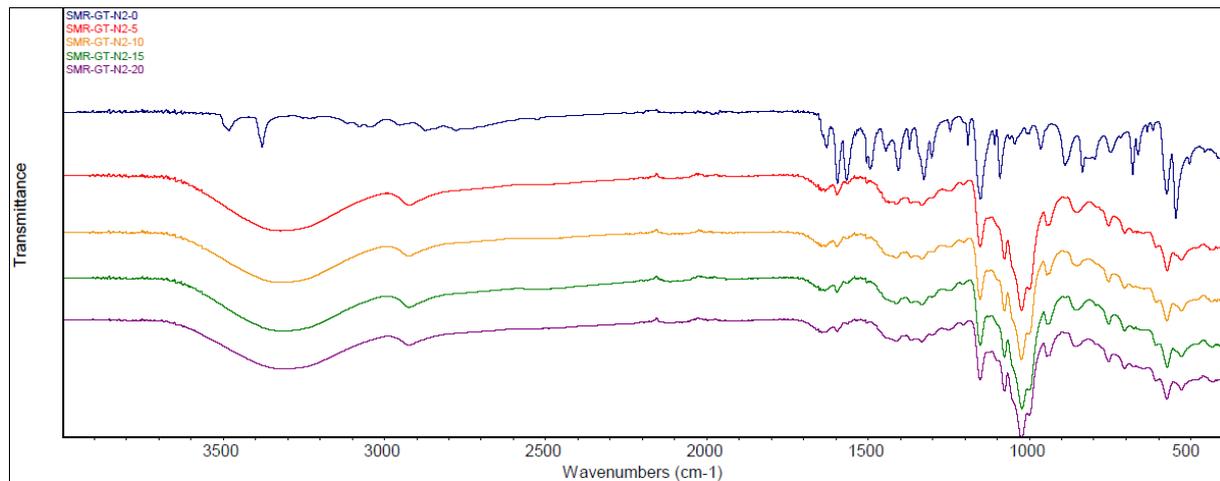
8.3.5.8 Sulfaguanidin - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



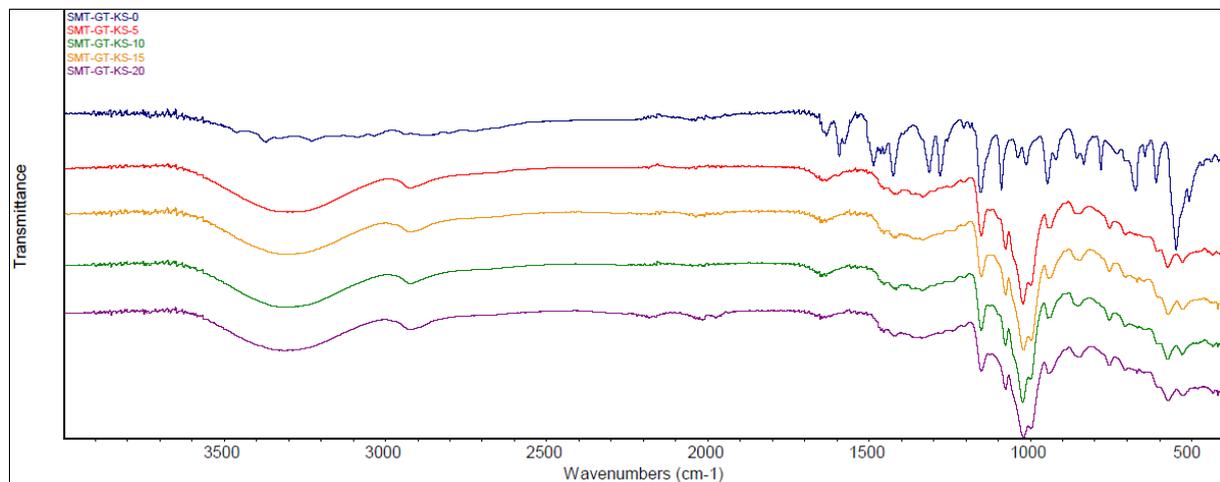
8.3.5.9 Sulfamerazin - Einfrieren im Gefrierschrank



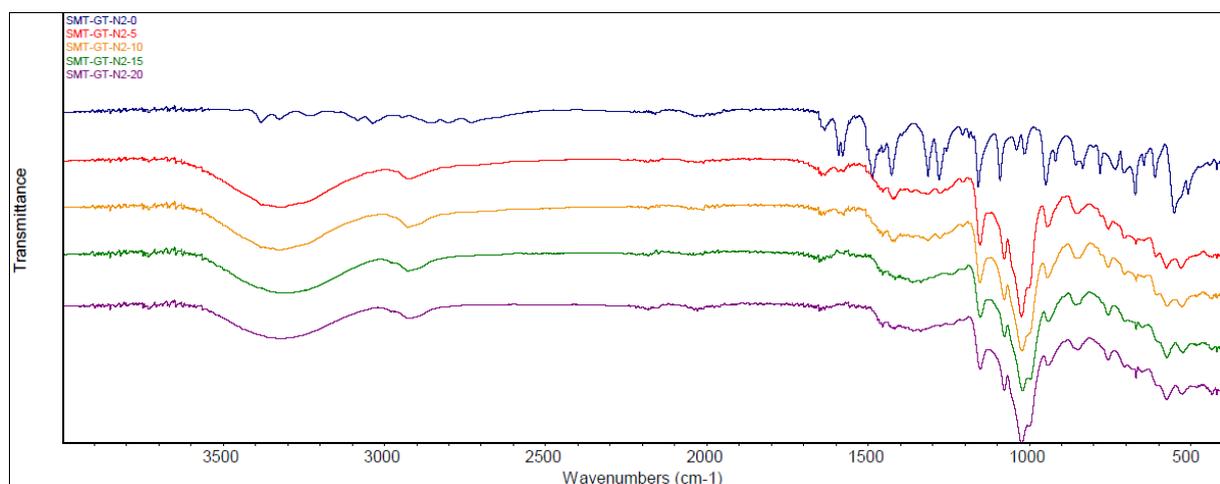
8.3.5.10 Sulfamerazin - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



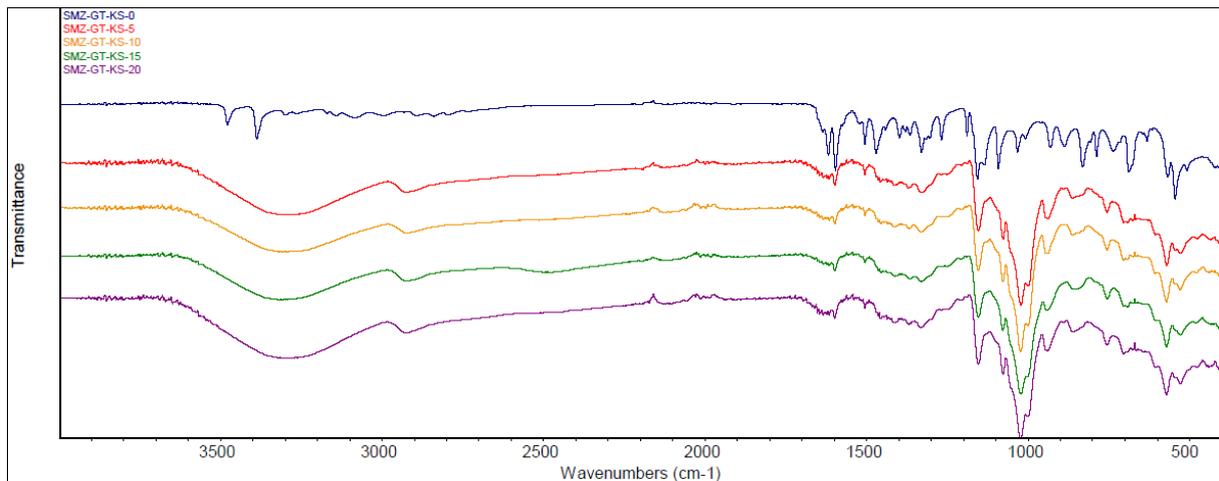
8.3.5.11 Sulfameter - Einfrieren im Gefrierschrank



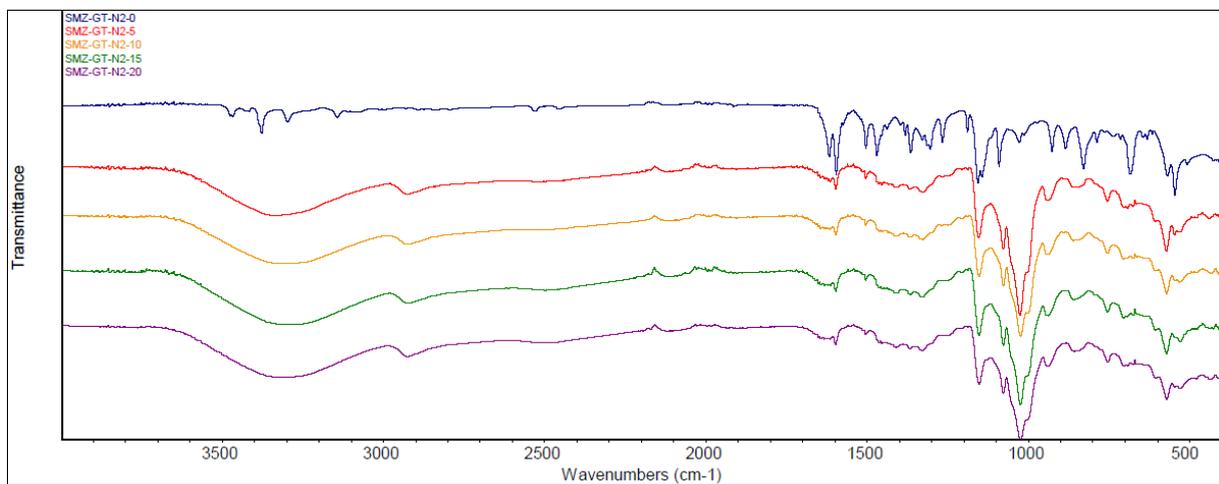
8.3.5.12 Sulfameter - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



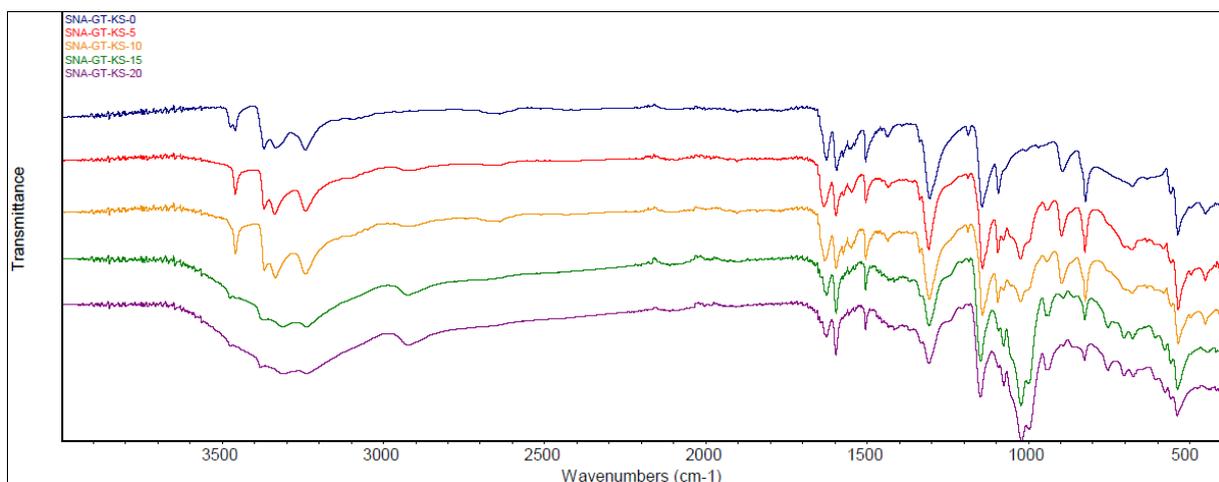
8.3.5.13 Sulfamethoxazol - Einfrieren im Gefrierschrank



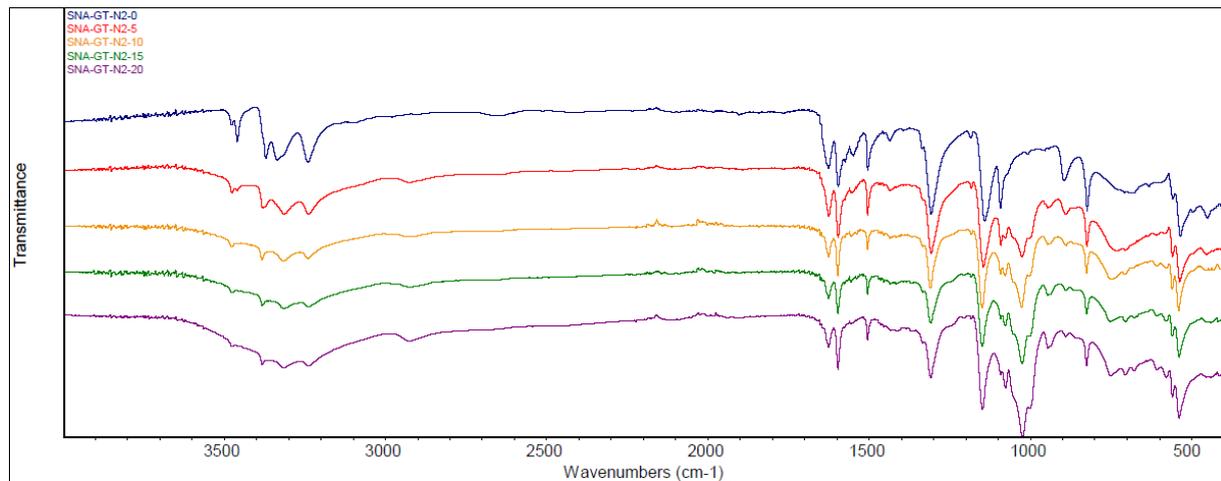
8.3.5.14 Sulfamethoxazol - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



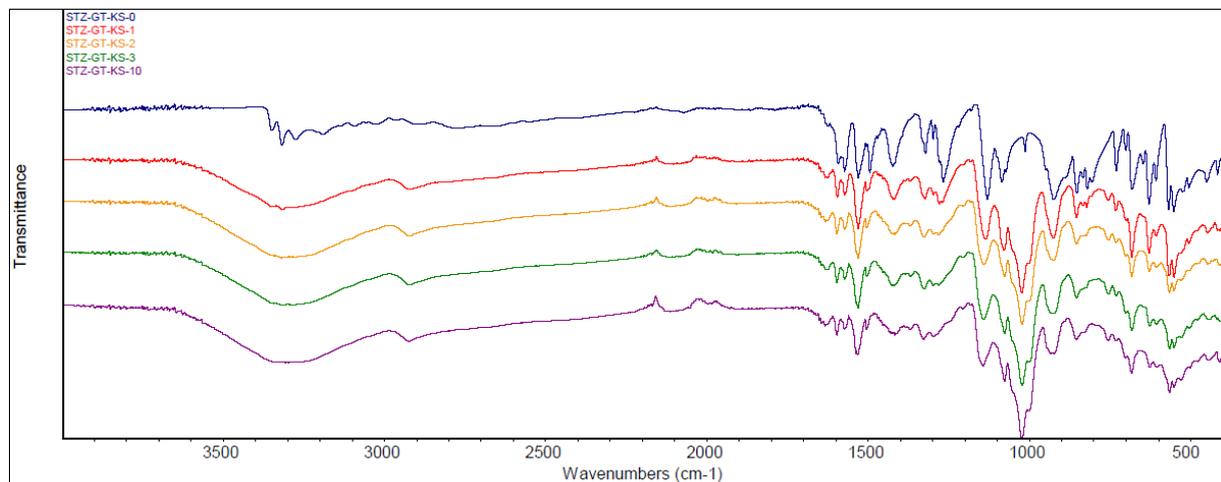
8.3.5.15 Sulfanilamid - Einfrieren im Gefrierschrank



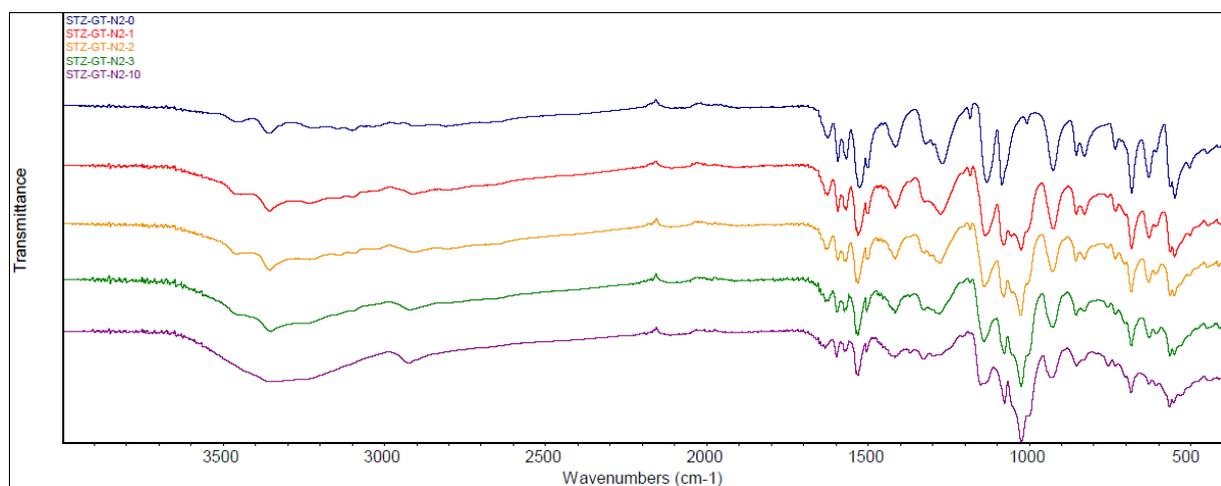
8.3.5.16 Sulfanilamid - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



8.3.5.17 Sulfathiazol - Einfrieren im Gefrierschrank



8.3.5.18 Sulfathiazol - Einfrieren in flüssigem Stickstoff



8.4 Computerchemische Untersuchungen

8.4.1 Datei-Verzeichnis

Aus Gründen der Nachvollziehbarkeit sind hier die wichtigsten Rohdateien und ihr Inhalt angegeben. Alle Dateien sind in elektronischer Form mit den übrigen Rohdaten archiviert.

Dateiname	Funktion, Inhalt
BUVSEQ01.mol2	Kristallstruktur des β -Cyclodextrins; Originaldatei der CSD
600K.mdb	Ergebnis der MD Simulation zur Generierung weiterer Konformere
cdstrukturen.mdb	Datenbank mit den zehn ausgewählten Cyclodextrinkonformere
sulfonamide.mdb	Datenbank mit selbst generierten Gastmolekülen
1.gpf	grid parameter file; 1.gpf enthält die Parameter für C-, N-, O- und H- und einige weitere Atome
create_dp.f.awk	Skript zur Erstellung der docking parameter files
[Gastkürzel]CD[Nr].dlg	Dockingeinzelergebnisse
kom[Gastkürzel]CD[Nr].mdb	Datenbanken mit Snapshots während der MD Simulation
stabilitaet_sauer.mdb, stabilitaet_ungeladen.mdb, stabilitaet_basisch1.mdb, stabilitaet_basisch2.mdb	Datenbanken zur Oberflächenbetrachtung der Komplexe aus den Dockingversuchen und den MD-Simulationen

8.4.2 Zuordnung und Bezeichnung der Protonierungszustände

Die Kürzel nach der Stoffkurzbezeichnung stehen für den Protonierungszustand. ‚S‘ bedeutet, dass die Sulfonamidgruppe ein Proton abgegeben hat. ‚B1‘ steht für einfach protoniert. Hier wurde vorwiegend durch die Anilingrouppe ein Proton aufgenommen. Sulfaguanidin ist als einzige Ausnahme an der Guanidingruppe protoniert. ‚B2‘ heißt, dass eine weitere Protonierung im Rest an der Sulfonsäuregruppe stattgefunden hat, bei Sulfaguanidin entsprechend an der Aminogruppe (vgl. Kap. 4.1.2).

Zustand	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
deprotoniert	SDZS	SDDS	SFZS	---	SMRS	SMTS	SMZS	SNAS	STZS
ungeladen	SDZ	SDD	SFZ	SGD	SMR	SMT	SMZ	SNA	STZ
einfach protoniert	SDZB1	SDDB1	SFZB1	SGDB1	SMRB1	SMTB1	SMZB1	SNAB1	STZB1
zweifach protoniert	SDZB2	SDDB2	---	SGDB2	SMRB2	SMTB2	---	---	---

8.4.3 Gesamtwinkelsummen der ausgewählten Cyclodextrinkonformere

Die Winkel [°] wurden anhand der glycosidischen Bindungen durchnummeriert.

	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD7	CD 8	CD 9	CD 10
Φ (1)	-14,5698	-11,2360	-20,1405	19,8521	47,1782	33,8486	41,3329	52,6443	59,9379	52,7242
Ψ (1)	27,6731	43,5828	16,0027	-0,4611	-2,5983	13,9539	15,6610	-14,3038	-27,5534	-8,1552
Φ (2)	14,1484	0,2280	39,3839	-7,8713	-3,7053	19,2180	30,3968	27,9682	-31,0150	-7,2392
Ψ (2)	-9,1758	-19,1895	2,0617	39,3606	-14,0750	-0,3796	2,2320	1,4998	-5,8970	-33,9103
Φ (3)	-16,7957	14,3923	0,6332	19,1930	-7,4484	-37,6490	-32,4831	-13,1759	38,9262	-17,9879
Ψ (3)	47,7443	32,1977	-7,0081	3,2233	27,0309	-7,9909	-18,6042	-26,7139	17,0996	5,3641
Φ (4)	9,4542	12,0161	-19,0771	-7,7077	12,1578	38,3858	-0,6436	-18,0610	-22,5800	-35,2704
Ψ (4)	21,9178	-13,7758	-24,3942	-30,1312	-46,3575	-5,1980	-29,5855	-27,6690	-25,1352	-23,8243
Φ (5)	8,7219	7,4359	55,8493	-4,8391	-139858	17,8198	-10,9140	15,6573	32,3551	-27,3810
Ψ (5)	-9,1503	-42,1103	-17,3499	34,2287	40,0616	-35,8180	27,8419	38,0334	4,3432	83,2428
Φ (6)	-2,7163	-18,5923	9,0565	20,7815	10,7271	-20,0028	-27,2392	20,2016	38,4609	36,0540
Ψ (6)	41,8156	42,6096	-16,8552	3,5908	14,7929	32,7281	38,3639	-30,8058	-12,3788	18,5258
Φ (7)	7,743	3,8715	11,5161	-42,6289	-29,9061	-24,3813	-5,1879	-31,3613	-40,1676	-26,3319
Ψ (7)	-16,7044	-11,6831	-35,9624	21,9251	-18,2346	-34,9118	-46,5991	-20,4456	-15,1574	-23,8172
$\Phi + \Psi$ (1)	13,1033	32,3469	4,1378	19,3911	44,5799	47,8025	56,9940	38,3405	32,3845	44,5690
$\Phi + \Psi$ (2)	4,9726	18,9615	41,4456	31,4893	17,7803	18,8384	32,6288	29,4680	36,9120	41,1496
$\Phi + \Psi$ (3)	30,9486	46,5900	6,3749	22,4164	19,5824	45,6399	51,0873	39,8898	56,0258	12,6239
$\Phi + \Psi$ (4)	12,4636	1,7597	43,4713	37,8389	34,1997	33,1878	30,2291	45,7301	47,7152	59,0948
$\Phi + \Psi$ (5)	17,8722	34,6743	38,4994	29,3896	26,0757	17,9981	16,9280	53,6908	36,6983	55,8618
$\Phi + \Psi$ (6)	39,0992	24,0173	7,7988	24,3724	25,5199	12,7253	11,1247	10,6041	26,0821	54,5798
$\Phi + \Psi$ (7)	8,9601	7,8116	24,4463	20,7038	48,1407	59,2931	51,7870	51,8069	55,3251	50,1492
GWS	127,4196	166,1613	166,1743	185,6014	215,8796	235,4851	250,7788	269,5302	291,1429	318,0279

8.4.4 Bewertung der Konizität

Die Abstände [Å] wurden nach den Glucoseeinheiten durchnummeriert.

	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD7	CD 8	CD 9	CD 10
Dis. (C5 → C5) 1	4,58	4,52	5,66	4,54	4,27	4,43	4,62	4,30	4,17	4,49
Dis. (C5 → C5) 2	4,21	4,66	4,63	4,52	4,48	4,88	4,87	4,55	5,15	4,47
Dis. (C5 → C5) 3	4,70	4,22	5,22	4,34	4,94	4,61	4,88	4,49	4,40	4,59
Dis. (C5 → C5) 4	4,13	4,56	4,53	4,86	4,35	4,02	3,84	4,46	4,89	5,02
Dis. (C5 → C5) 5	4,51	4,12	4,57	3,61	4,52	4,75	4,25	4,66	4,79	4,50
Dis. (C5 → C5) 6	4,39	4,60	5,08	4,72	4,23	5,29	4,63	5,07	4,42	4,91
Dis. (C5 → C5) 7	4,41	4,31	4,03	4,49	4,83	4,10	4,50	4,44	4,74	4,35
Σ (C5)	30,93	30,99	33,72	31,08	31,62	32,08	31,59	31,97	32,56	32,33
Dis. (C3 → C3) 1	4,25	5,06	3,69	4,90	4,34	5,64	3,89	5,56	4,07	4,09
Dis. (C3 → C3) 2	4,78	4,30	4,43	4,18	5,34	4,97	3,97	3,67	5,14	5,11
Dis. (C3 → C3) 3	5,19	4,21	5,00	5,44	3,91	4,17	4,82	3,97	3,75	3,73
Dis. (C3 → C3) 4	4,19	4,08	5,09	4,27	4,48	3,94	4,39	4,66	5,39	4,57
Dis. (C3 → C3) 5	4,84	4,59	3,73	4,80	4,58	5,45	4,73	4,92	3,74	5,26
Dis. (C3 → C3) 6	4,26	5,28	4,48	4,11	4,32	3,74	5,62	4,27	4,01	5,43
Dis. (C3 → C3) 7	4,83	4,25	5,26	4,79	5,12	4,08	4,67	4,05	4,93	5,47
Σ (C3)	32,34	31,77	31,68	32,49	32,09	31,99	32,09	31,10	31,03	33,66
Σ (C3) / Σ (C5)	1,05	1,03	0,94	1,05	1,01	1,00	1,02	0,97	0,95	1,04

8.4.5 Einzelwerte für die Bewertung der Exzentrizität

Die Distanzen [Å] wurden nach den sieben glycosidischen Bindungen durchnummeriert; a ist hierbei die Strecklänge $C4_i \rightarrow C4_{i+4}$, b die Strecklänge $C1_{i+1} \rightarrow C1_{i+4}$.

	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD 7	CD 8	CD 9	CD 10
Dis. 1a	11,37	11,44	9,72	11,71	10,52	12,38	10,63	11,23	12,17	10,50
Dis. 1b	10,58	9,76	9,68	11,74	10,30	10,95	9,40	9,67	10,81	11,47
Dis. 2a	11,88	10,97	10,57	10,82	12,31	10,55	9,64	12,03	12,16	9,44
Dis. 2b	10,47	10,62	12,00	9,22	10,81	10,02	9,16	11,25	11,63	9,87
Dis. 3a	11,57	12,24	12,70	10,75	11,17	9,55	10,68	9,07	10,79	12,36
Dis. 3b	11,09	10,22	12,46	10,54	10,55	9,10	11,27	11,29	9,50	10,89
Dis. 4a	11,07	11,21	9,65	12,57	10,78	11,46	10,25	10,13	10,00	12,27
Dis. 4b	9,58	10,45	11,13	10,69	9,89	10,93	11,15	9,73	10,76	12,14
Dis. 5a	11,41	11,37	9,86	11,06	11,68	11,67	10,41	10,73	10,79	11,20
Dis. 5b	10,89	10,54	10,19	10,46	10,05	10,34	9,31	12,51	11,66	9,12
Dis. 6a	12,42	11,39	11,96	10,91	11,76	10,60	9,94	10,34	12,50	10,02
Dis. 6b	10,67	10,09	13,02	10,01	11,74	9,45	9,25	10,98	11,27	10,38
Dis. 7a	10,91	11,55	10,82	11,69	11,21	9,77	12,03	9,98	9,28	12,46
Dis. 7b	10,04	11,19	12,31	10,14	9,37	9,57	11,10	9,23	9,69	12,68
μ	11,00	10,93	11,55	10,88	10,87	10,45	10,30	10,58	10,93	11,06
σ	0,732	0,678	1,163	0,850	0,829	0,953	0,891	1,025	1,034	1,202

8.4.6 Repräsentatives docking parameter file

```

seed time pid # for random number generator
types ANOSH # atom type names
fld griddata.maps.fld # grid data file
map A.map # A-atomic affinity map file
map N.map # N-atomic affinity map file
map O.map # O-atomic affinity map file
map S.map # S-atomic affinity map file
map H.map # H-atomic affinity map file
map e.map # electrostatics map file
move snab1.pdbq # small molecule file
about 1.324 0.702 -0.080 # small molecule center
# Initial Translation, Quaternion and Torsions
tran0 random # initial coordinates/A or "random"
quat0 random # initial quaternion or "random"
ndihe 2 # number of initial torsions
dihe0 random # initial torsions
torsdof 2 0.3113 # num. non-Hydrogen torsional DOF & coeff.
# Initial Translation, Quaternion and Torsion Step
tstep 2.0 # translation step/Å
qstep 50.0 # quaternion step/deg
dstep 50.0 # torsion step/deg
trnrf 1. # trans reduction factor/per cycle
quarf 1. # quat reduction factor/per cycle
dihrf 1. # tors reduction factor/per cycle
# Hard Torsion Constraints
#hardtorcon 1 -180. 30. # constrain torsion, num., angle(deg), range(deg)
# Internal Non-Bonded Parameters
intnbp_r_eps 4.00 0.0222750 12 6 #A-A lj
intnbp_r_eps 3.75 0.0230026 12 6 #A-N lj
intnbp_r_eps 3.60 0.0257202 12 6 #A-O lj
intnbp_r_eps 4.00 0.0257202 12 6 #A-S lj
intnbp_r_eps 3.00 0.0081378 12 6 #A-H lj
intnbp_r_eps 3.50 0.0237600 12 6 #N-N lj
intnbp_r_eps 3.35 0.0265667 12 6 #N-O lj
intnbp_r_eps 3.75 0.0265667 12 6 #N-S lj
intnbp_r_eps 2.75 0.0084051 12 6 #N-H lj
intnbp_r_eps 3.20 0.0297000 12 6 #O-O lj
intnbp_r_eps 3.60 0.0297000 12 6 #O-S lj
intnbp_r_eps 1.90 0.3280000 12 10 #O-H hb
intnbp_r_eps 4.00 0.0297000 12 6 #S-S lj
intnbp_r_eps 2.50 0.0656000 12 10 #S-H hb

```

```

intnbp_r_eps 2.00 0.0029700 12 6 #H-H lj
#intelec # calculate internal electrostatic energy
# Simulated Annealing Parameters
#rt0 616. # SA: initial RT
#trtf 0.95 # SA: RT reduction factor/per cycle
#linear_schedule # SA: do not use geometric cooling
#runs 10 # SA: number of runs
#cycles 50 # SA: cycles
#accs 100 # SA: steps accepted
#rejs 100 # SA: steps rejected
#select m # SA: minimum or last
# Trajectory Parameters (Simulated Annealing Only)
#trjfrq 100 # trajectory frequency
#trjbeg 1 # start trj output at cycle
#trjend 50 # end trj output at cycle
#trjout <smmlmol>.trj # trajectory file
#trjsel E # A=acc only;E=either acc or rej
#watch <smmlmol>.watch.pdb # real-time monitoring file
outlev 1 # diagnostic output level
# Docked Conformation Clustering Parameters for "analysis" command
rmstol 1.0 # cluster tolerance (Angstroms)
rmsref snab1.pdbq # reference structure file for RMS calc.
#rmsnosym # do no symmetry checking in RMS calc.
write_all # write all conformations in a cluster
extnrg 1000. # external grid energy
e0max 0. 10000 # max. allowable initial energy, max. num. retries
# Genetic Algorithm (GA) and Lamarckian Genetic Algorithm Parameters (LGA)
ga_pop_size 50 # number of individuals in population
ga_num_evals 1000000 # maximum number of energy evaluations
ga_num_generations 27000 # maximum number of generations
ga_elitism 1 # num. of top individuals that automatically survive
ga_mutation_rate 0.02 # rate of gene mutation
ga_crossover_rate 0.80 # rate of crossover
ga_window_size 10 # num. of generations for picking worst individual
ga_cauchy_alpha 0 # ~mean of Cauchy distribution for gene mutation
ga_cauchy_beta 1 # ~variance of Cauchy distribution for gene mutation
set_ga # set the above parameters for GA or LGA
# Local Search (Solis & Wets) Parameters (for LS alone and for LGA)
sw_max_its 300 # number of iterations of Solis & Wets local search
sw_max_succ 4 # number of consecutive successes before changing rho
sw_max_fail 4 # number of consecutive failures before changing rho
sw_rho 1.0 # size of local search space to sample
sw_lb_rho 0.01 # lower bound on rho
ls_search_freq 0.06 # probability of performing local search on an indiv.
set_psw1 # set the above pseudo-Solis & Wets parameters
# Perform Dockings
#do_local_only 50 # do only local search
#simanneal # do as many SA runs as set by the "runs" command above
ga_run 100 # do this many GA or LGA runs
# Perform Cluster Analysis analysis # do cluster analysis on results

```

8.4.7 Repräsentatives grid parameter file

```

receptor cd1.pdbqs #macromolecule
gridfld griddata.maps.fld #grid_data_file
npts 50 50 50 #num.grid points in xyz
spacing 0.375 #spacing (Angstroms)
gridcenter 14.249 0.66874 0.82082 #xyz-coordinates or "auto"
types CANOSH #atom type names
smooth 0.500 #store minimum energy within radius (Ang)
map C.map #filename of grid map
nbp_r_eps 4.00 0.0222750 12 6 #C-C lj
nbp_r_eps 3.75 0.0230026 12 6 #C-N lj
nbp_r_eps 3.60 0.0257202 12 6 #C-O lj
nbp_r_eps 4.00 0.0257202 12 6 #C-S lj
nbp_r_eps 3.00 0.0081378 12 6 #C-H lj
nbp_r_eps 4.10 0.0257202 12 6 #C-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 3.70 0.0181874 12 6 #C-M lj (Met: Mg/Mn)

```

```

sol_par 12.77 0.6844      #C atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.000          #C grid map constant energy
map A.map               #filename of grid map
nbp_r_eps 4.00 0.0222750 12 6 #A-C lj
nbp_r_eps 3.75 0.0230026 12 6 #A-N lj
nbp_r_eps 3.60 0.0257202 12 6 #A-O lj
nbp_r_eps 4.00 0.0257202 12 6 #A-S lj
nbp_r_eps 3.00 0.0081378 12 6 #A-H lj
nbp_r_eps 4.10 0.0257202 12 6 #A-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 3.70 0.0181874 12 6 #A-M lj (Met: Mg/Mn)
sol_par 10.80 0.1027    #A atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.000          #A grid map constant energy
map N.map               #filename of grid map
nbp_r_eps 3.75 0.0230026 12 6 #N-C lj
nbp_r_eps 3.50 0.0237600 12 6 #N-N lj
nbp_r_eps 3.35 0.0265667 12 6 #N-O lj
nbp_r_eps 3.75 0.0265667 12 6 #N-S lj
nbp_r_eps 2.75 0.0084051 12 6 #N-H lj
nbp_r_eps 3.85 0.0265667 12 6 #N-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 3.45 0.0187839 12 6 #N-M lj (Met: Mg/Mn)
sol_par 0.00 0.0000    #N atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.000          #N grid map constant energy
map O.map               #filename of grid map
nbp_r_eps 3.60 0.0257202 12 6 #O-C lj
nbp_r_eps 3.35 0.0265667 12 6 #O-N lj
nbp_r_eps 3.20 0.0297000 12 6 #O-O lj
nbp_r_eps 3.60 0.0297000 12 6 #O-S lj
nbp_r_eps 1.90 0.3280000 12 10 #O-H hb
nbp_r_eps 3.70 0.0297000 12 6 #O-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 3.30 0.0210010 12 6 #O-M lj (Met: Mg/Mn)
sol_par 0.00 0.0000    #O atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.236          #O grid map constant energy
map S.map               #filename of grid map
nbp_r_eps 4.00 0.0257202 12 6 #S-C lj
nbp_r_eps 3.75 0.0265667 12 6 #S-N lj
nbp_r_eps 3.60 0.0297000 12 6 #S-O lj
nbp_r_eps 4.00 0.0297000 12 6 #S-S lj
nbp_r_eps 2.50 0.0656000 12 10 #S-H hb
nbp_r_eps 4.10 0.0297000 12 6 #S-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 3.70 0.0210010 12 6 #S-M lj (Met: Mg/Mn)
sol_par 0.00 0.0000    #S atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.000          #S grid map constant energy
map H.map               #filename of grid map
nbp_r_eps 3.00 0.0081378 12 6 #H-C lj
nbp_r_eps 2.75 0.0084051 12 6 #H-N lj
nbp_r_eps 1.90 0.3280000 12 10 #H-O hb
nbp_r_eps 2.50 0.0656000 12 10 #H-S hb
nbp_r_eps 2.00 0.0029700 12 6 #H-H lj
nbp_r_eps 3.10 0.0093920 12 6 #H-X lj (X: Phosphorus in DNA)
nbp_r_eps 2.70 0.0066411 12 6 #H-M lj (Met: Mg/Mn)
sol_par 0.00 0.0000    #H atomic fragmental volume, solv. param.
constant 0.118          #H grid map constant energy
elecmap e.map           #electrostatic potential map
dielectric -0.1146      #<0,distance-dep.diel; >0,constant
#fmap f.map             #floating grid

```

8.4.8 Koordinaten der Gitterzentren für das Docking zu jedem Cyclodextrin

	CD 1	CD 2	CD 3	CD 4	CD 5	CD 6	CD 7	CD 8	CD 9	CD 10
X	14,249	14,937	20,243	16,800	14,912	19,566	20,174	20,564	17,768	16,790
Y	0,669	0,679	6,518	2,400	0,528	7,294	7,312	7,200	2,036	2,265
Z	0,821	0,483	3,107	2,000	1,147	2,413	2,075	2,125	2,006	1,671

8.4.10 Bewertung der strukturellen Integrität nach der Connolly-Methode

Komplex	ASA (KomDock)	ASA (CDDock)	ASA (ASDock)	rDiff Dock	ASA (KomMD)	ASA (CDMD)	ASA (ASMD)	rDiff MD	StrInt
SDZSCD7	1085,50	1158,58	447,25	0,3240	1076,72	1141,67	444,74	0,3213	0,9915
SDZCD6	1105,33	1211,38	420,69	0,3227	1099,58	1188,86	426,60	0,3193	0,9895
SDZB1CD8	1097,60	1163,79	442,35	0,3166	1109,24	1184,81	433,96	0,3148	0,9941
SDZB2CD7	1110,88	1158,58	455,92	0,3119	1144,92	1200,71	461,87	0,3114	0,9981
SDDSCD6	1110,46	1211,38	479,81	0,3434	1096,90	1195,61	475,49	0,3436	1,0007
SDDCD6	1104,17	1211,38	482,81	0,3483	1097,76	1217,27	483,92	0,3547	1,0185
Sddb1CD6	1108,95	1211,38	492,28	0,3491	1084,91	1182,88	475,62	0,3458	0,9907
Sddb2CD6	1109,57	1211,38	496,13	0,3502	1108,36	1215,80	484,95	0,3483	0,9946
SFZSCD6	1112,20	1211,38	445,36	0,3287	1112,88	1221,25	448,88	0,3337	1,0151
SFZCD6	1107,28	1211,38	448,17	0,3328	1082,41	1202,69	446,43	0,3436	1,0326
SFZB1CD6	1110,98	1211,38	456,71	0,3340	1090,90	1169,07	464,39	0,3322	0,9945
SGDCD7	1080,34	1158,57	403,90	0,3086	1082,04	1165,36	393,57	0,3059	0,9914
SGDB1CD9	1105,98	1207,58	404,98	0,3141	1107,23	1191,96	405,99	0,3071	0,9775
SGDB2CD7	1080,14	1158,58	404,94	0,3092	1108,77	1197,78	431,94	0,3197	1,0340
SMRSCD6	1107,94	1211,38	455,02	0,3351	1091,78	1181,52	440,37	0,3269	0,9753
SMRCD7	1091,08	1158,58	480,97	0,3345	1101,99	1163,37	491,71	0,3342	0,9990
SMRB1CD6	1106,28	1211,38	456,72	0,3368	1110,49	1209,35	477,53	0,3417	1,0145
SMRB2CD7	1117,10	1158,58	488,70	0,3218	1156,05	1204,50	501,49	0,3224	1,0016
SMTSCD6	118,91	1211,38	468,15	0,3338	1114,43	1180,02	483,94	0,3303	0,9894
SMTCD6	1121,94	1211,38	471,20	0,3332	1102,54	1211,95	459,34	0,3403	1,0213
SMTB1CD8	1121,41	1163,79	490,16	0,3220	1111,75	1160,85	485,50	0,3247	1,0085
SMTB2CD6	1126,95	1211,38	482,29	0,3346	1109,54	1193,38	475,15	0,3350	1,0012
SMZSCD6	1127,26	1211,38	448,76	0,3210	1096,55	1189,58	443,55	0,3286	1,0236
SMZSCD7	1090,03	1158,58	450,29	0,3225	1085,14	1164,99	445,84	0,3263	1,0120
SMZCD7	1104,82	1158,58	454,00	0,3149	1116,28	1152,63	452,80	0,3047	0,9676
SMZB1CD7	1106,42	1158,58	459,63	0,3163	1114,84	1191,82	459,77	0,3250	1,0276
SNASCD7	1079,69	1158,58	330,84	0,2751	1055,28	1135,18	333,42	0,2814	1,0231
SNACD7	1077,86	1158,58	332,26	0,2770	1112,23	1211,12	338,70	0,2823	1,0193
SNAB1CD7	1076,63	1158,58	339,52	0,2813	1103,57	1210,00	343,91	0,2898	1,0301
STZSCD6	1117,57	1211,38	420,57	0,3152	1081,19	1177,03	420,60	0,3233	1,0256
STZCD8	1099,71	1163,79	427,03	0,3087	1097,46	1180,00	425,37	0,3164	1,0248
STZB1CD8	1096,07	1163,79	428,13	0,3115	1094,93	1166,07	432,66	0,3151	1,0117

9 Literaturverzeichnis

- [1] Szejtli, J.: *Past, present and future of cyclodextrin research*. Pure and Applied Chemistry 76 (2004), Nr. 10, S.1825-1845
- [2] Loftsson, T., Brewster, M. E., Másson, M.: *Role of cyclodextrins in improving oral drug delivery*. American Journal of Drug Delivery 2 (2004), Nr. 4, S. 261-275
- [3] Hedges, A. R.: *Industrial applications of cyclodextrins*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 2035-2044
- [4] Szejtli, J.: *Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1743-1753
- [5] Dodziuk, H.: *Cyclodextrins and their complexes*. 1. Auflage, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006
- [6] Connors, K. A.: *The stability of cyclodextrin complexes in solution*. Chemical Reviews 97 (1997), Nr. 5, S. 1325-1357
- [7] Frömming, K. H., Szejtli, J.: *Cyclodextrins in pharmacy*. 1. Auflage, Dordrecht: Kluwer academic publishers, 1994
- [8] Szejtli, J.: *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. 1. Auflage, Budapest: Akademiai Kiado, 1982
- [9] Wacker Chemie AG: *Technical data sheet for Cavamax[®] W6 Pharma*. Version 1.3, 07.01.2008
- [10] Wacker Chemie AG: *Technical data sheet for Cavamax[®] W7 Pharma*. Version 1.0, 16.11.2007
- [11] Wacker Chemie AG: *Technical data sheet for Cavamax[®] W8 Pharma*. Version 1.1, 10.01.2008
- [12] Nakagawa, T., Ueno, K., Kashiwa, M., Watanabe, J.: *The stereoselective synthesis of cyclomaltopentaose. A novel cyclodextrin homologue with d.p. five*. Tetrahedron Letters 35 (1994), Nr. 12, S. 1921-1924
- [13] European Pharmacopoeia 7th Edition (7.2); online-Zugriff über Bibliothek der Universität Würzburg
- [14] Khan, A. R., Forgo, P., Stine, K. J., D'Souza, V. T.: *Methods for selective modifications of cyclodextrins*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1977-1996
- [15] Gattuso, G., Nepogodiev, S. A., Stoddart, J. F.: *Synthetic cyclic oligosaccharides*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1919-1958
- [16] Loftsson, T., Duchêne, D.: *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. International Journal of Pharmaceutics 329 (2007), S. 1-11
- [17] Freudenberg, K., Meyer-Delius, M.: *Über die Schardinger-Dextrine aus Stärke*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 71 (1938), S. 1596-1600
- [18] French, D., Rundle, R. E.: *The molecular weights of the Schardinger alpha and beta dextrins*. Journal of the American Chemical Society 64 (1942), S.1651-1653
- [19] Freudenberg, K., Cramer, F.: *Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ* . Zeitschrift für Naturforschung 3b (1948), S. 464
- [20] French, D.: *The Schardinger dextrins*. Advances in Carbohydrate Chemistry 12 (1957), S. 189 - 280
- [21] Andersen, G. H., Robbins, F. M., Domingues, F. J., Moores, R. G., Long, C. L.: *The utilization of Schardinger dextrins by the rat*. Toxicology and Applied Pharmacology 5 (1963), S. 257-266
- [22] Szejtli, J., Sebestyén, G.: *Resorption, metabolism and toxicology studies on the peroral application of beta-cyclodextrin*. Starch/Stärke 31 (1979), Nr. 11, S. 385-389
- [23] Wacker-Chemie GmbH: *Technical brochure: Cyclodextrins for pharmaceutical applications*. (2002) www.wacker.com, Stand: 15.02.2008

- [24] Van der Veen, B. A., Uitdehaag, J. C. M., Dijkstra, B. W., Dijkhuizen, L.: *Engineering of cyclodextrin glycosyltransferase reaction and product specificity*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1543 (2000), S. 336-360
- [25] Heredia, A., Requena, G., García Sánchez, F.: *An approach for the estimation of the polarity of the β -cyclodextrin internal cavity*. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 24 (1985), S. 1814-1815
- [26] Gelb, R. I., Schwartz, L. M., Bradshaw, J. J., Laufer, D. A.: *Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose*. *Bioorganic Chemistry* 9 (1980), S. 299-304
- [27] Gelb, R. I., Schwartz, L. M., Laufer, D. A.: *Acid dissociation of cyclooctaamylose*. *Bioorganic Chemistry* 11 (1982), S. 274-280
- [28] Szejtli, J.: *Interaction of hydrochloric acid with cyclodextrin*. *Die Stärke* 29 (1977), Nr. 12, S. 410-413
- [29] Trotta, F., Zanetti, M., Camino, G.: *Thermal degradation of cyclodextrins*. *Polymer Degradation and Stability* 69 (2000), S. 373-379
- [30] Jozwiakowski, M. J., Connors, K. A.: *Aqueous solubility behaviour of three cyclodextrins*. *Carbohydrate Research* 143 (1985), S. 51-59
- [31] Saenger, W., Jacob, J., Gessler, K., Steiner, T., Hoffmann, D., Sanbe, H., Koizumi, K., Smith, S. M., Takha, T.: *Structures of the common cyclodextrins and their larger analogues - beyond the doughnut*. *Chemical Reviews* 98 (1998), Nr. 5, S. 1787-1802
- [32] Buvári-Barcza, Á., Barcza, L.: *Changes in the solubility of β -cyclodextrin on complex formation: guest enforced solubility of β -cyclodextrin inclusion complexes*. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 36 (2000), S. 355-370
- [33] Naidoo, K. J., Gamielden, M. R., Chen, J. Y., Widmalm, G., Maliniak, A.: *Glucose orientation and dynamics in α -, β - and γ -cyclodextrin*. *Journal of Physical Chemistry B* 112 (2008), S. 15151-15157
- [34] Naidoo, K. J., Chen, J. Y., Jansson, J. L. M., Widmalm, G., Maliniak, A.: *Molecular properties related to the anomalous solubility of β -cyclodextrin*. *Journal of Physical Chemistry B* 108 (2004), S. 4236-4238
- [35] Coleman, A., Nicolis, J., Keller, N., Dalbiez, J. P.: *Aggregation of cyclodextrins: an explanation of the abnormal solubility of β -cyclodextrin*. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* 13 (1992), S. 139-143
- [36] Dodzuik, H.: *Rigidity versus flexibility. A review of experimental and theoretical studies pertaining to the cyclodextrin nonrigidity*. *Journal of Molecular Structure* 614 (2002), S. 33-45
- [37] Harata, K.: *Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state*. *Chemical Reviews* 98 (1998), Nr. 5, S. 1803-1827
- [38] Steiner, T., Saenger, W.: *Crystal structure of anhydrous hexakis-(2,3,6-tri-O-methyl)-cyclomaltohexaose(permethyl- α -cyclodextrin) grown from hot water and from cold NaCl solutions*. *Carbohydrate Research* 282 (1996), S. 53-63
- [39] Aree, T., Hoier, H., Schulz, B., Reck, G., Saenger, W.: *Crystal structure of octakis(2,3,6-tri-o-methyl)- γ -cyclodextrin \cdot 4,5 H₂O: evidence for conformational flexibility of permethylated cyclodextrins*. *Carbohydrate Research* 328 (2000), S. 399-407
- [40] Caira, M. R., Griffith, V. J., Nassimbeni, L. R., Van Oudtshoorn, B.: *Unusual ¹C₄ conformation of methylglucose residue in crystalline permethyl- β -cyclodextrin monohydrate*. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (1994), S. 2071-2072
- [41] Lipkowitz, K. B.: *Applications of computational chemistry to the study of cyclodextrins*. *Chemical Reviews* 98 (1998), Nr. 5, S. 1829-1873

- [42] Lipkowitz, K. B.: *Symmetry breaking in cyclodextrins: a molecular mechanics investigation*. Journal of Organic Chemistry 56 (1991), Nr. 22, S. 6357-6367
- [43] Koehler, J. E. H., Saenger, W., Van Gunsteren, W. F.: *Conformational differences between α -cyclodextrin in aqueous solution and in crystalline form - a molecular dynamics study*. Journal of Molecular Biology 203 (1988), S. 241-250
- [44] Prabhakaran, M., Harvey, C.: *Asymmetric oscillations in cyclodextrin - a molecular dynamics study*. Biopolymers 26 (1987), S. 1087-1096
- [45] Usha, M. G., Wittebort, R. J.: *Structural and dynamical studies of the hydrate, exchangeable hydrogens, and included molecules in β - and γ -cyclodextrin by powder and single-crystal deuterium magnetic resonance*. Journal of the American Chemical Society 114 (1992), Nr. 5, S. 1541-1548
- [46] Inoue, Y., Okuda, T., Chûjo, R.: *A high-resolution c.p.-m.a.s. ^{13}C -N.M.R. study of solid-state cyclomaltohexose inclusion-complexes: chemical shifts and structure of the host cyclomaltohexaose*. Carbohydrate Research 141 (1985), S. 179-190
- [47] Saenger, W., Betzel, C., Hingerty, B., Brown, M. B.: *Flip-flop hydrogen bonds in β -cyclodextrin - a generally valid principle in polysaccharides?* Angewandte Chemie International Edition in English 22 (1983), Nr. 11, S. 883-884
- [48] Lehn, J.-M.: *Supramolecular chemistry*. Proceedings of the Indian National Science Academy (Chemical Science) 106 (1994), Nr. 5, S. 915-922
- [49] Hersey, A., Robinson, B. H., Kelly, H. C.: *Mechanism of inclusion-compound formation for binding of organic dyes, ions and surfactants to α -cyclodextrin studied by kinetic methods based on competition experiments*. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions I 82 (1986), S. 1271-1287
- [50] Cramer, F., Saenger, W., Spatz, H.-Ch.: *Inclusion compounds. XIX. The formation of inclusion compounds of α -cyclodextrin in aqueous solutions. Thermodynamics and kinetics*. Journal of the American Chemical Society 89 (1967), Nr. 1, S. 14-20
- [51] Loftsson, T., Jarho, P., Måsson, M., Järvinen, T.: *Cyclodextrins in drug delivery*. Expert Opinion on Drug Delivery 2 (2005), Nr.2, S. 335-351
- [52] Brewster, M. E., Loftsson, T.: *Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers*. Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007), S. 645-666
- [53] Kees, S.: *Wirt-Gast-Komplexe mit Cyclodextrinen - Strukturelle Merkmale und didaktisches Potenzial*. Bergische Universität Wuppertal, Dissertation, 2009
- [54] Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, R. K.: *Cyclodextrins in drug delivery: an updated review*. AAPS PharmSciTech 6 (2005), Nr. 2, Art. 43, S. E329-E357
- [55] Connors, K. A.: *Binding constants: The measurement of molecular complex stability*. 1. Auflage, John Wiley & Sons, 1987
- [56] Yusuff, N., York, P.: *Spirolactone-cyclodextrin complexes: phase solubility and ultrafiltration studies*. International Journal of Pharmaceutics 73 (1991), S. 9-15
- [57] Higashi, K., Tozuka, Y., Moribe, K., Yamamoto, K.: *Salicylic acid/ γ -cyclodextrin 2:1 and 4:1 complex formation by sealed-heating method*. Journal of Pharmaceutical Sciences 99 (2010), Nr. 10, S. 4192-4200
- [58] Tokuoaka, R., Fujiwara, T., Tomita, K.: *Structure of the β -cyclodextrin (β -CD) inclusion complex with *p*-Ethylaniline (PEA)*. Acta Crystallographica B37 (1981), S. 1158-1160
- [59] Ueno, A., Takashi, K., Hino, Y., Osa, T.: *Fluorescence enhancement of α -naphthyloxyacetic acid in the cavity of γ -cyclodextrin, assisted by a space-regulating molecule*. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1981), Nr. 4, S. 194-195

- [60] Hashimoto, S., Thomas, J. K.: *Fluorescence study of pyrene and naphthalene in cyclodextrin-amphiphile complex systems*. Journal of the American Chemical Society 107 (1985), S. 4655-4662
- [61] Hamai, S.: *Association of inclusion compounds of β -cyclodextrin in aqueous solution*. Bulletin of the Chemical Society of Japan 55 (1982), S. 2721-2729
- [62] Giorgi, J. B., Tee, O. S.: *Cooperative behaviour of two different cyclodextrins in a reaction: evidence of bimodal transition state binding*. Journal of the American Chemical Society 117 (1995), S. 3633-3634
- [63] Loftsson, T., Másson, M., Brewster, M. E.: *Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes*. Journal of Pharmaceutical Sciences 93 (2004), Nr. 5, S. 1091-1099
- [64] Messner, M., Kurkov, S. V., Janssok, P., Loftsson, T.: *Self-assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles*. International Journal of Pharmaceutics 387 (2010), S. 199-208
- [65] Correia, I., Bezzene, N., Ronzani, N., Platzer, N., Beloeil, J., Doan, B.: *Study of the inclusion complexes of acridine with β - and (2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin by use of solubility diagrams and NMR spectroscopy*. Journal of Physical Organic Chemistry 15 (2002), S. 647-659
- [66] Niu, J., Cheng, G., Dong, S.: *Study on the kinetic process of the complex reaction between bilirubin and cyclodextrins*. Electrochimica Acta 39 (1994), Nr. 16, S. 2455-2460
- [67] Rekharsky, M. V., Inoue, Y.: *Complexation thermodynamics of cyclodextrins*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1875-1917
- [68] Cramer, F.: *Einschlussverbindungen*. Angewandte Chemie 68 (1956), Nr. 3, S. 115-120
- [69] Steiner, T., Saenger, W.: *Reliability of assigning O-H \cdots O hydrogen bonds to short intermolecular O \cdots O separations in cyclodextrin and oligosaccharide crystal structures*. Carbohydrate Research 259 (1994), S. 1-12
- [70] Koshland, D. E. Jr.: *The key-lock theory and the induced fit theory*. Angewandte Chemie International Edition in English 33 (1994), S. 2375-2378
- [71] Saenger, W., Noltemeyer, M., Manor, P. C., Hingerty, B., Klar, B.: *'Induced-fit'-type complex formation of the model enzyme α -cyclodextrin*. Bioorganic Chemistry 5 (1976), S. 187-195
- [72] Cooper, A., Nutley, M., MacLean, E. J., Cameron, K., Fielding, L., Mestres, J., Palin, R.: *Mutual induced fit in cyclodextrin-rocuronium complexes*. Organic & Biomolecular Chemistry 6 (2005), Nr. 10, S. 1863-1871
- [73] Zhang, H., Feng, W., Li, C., Tan, T.: *Investigation of the inclusions of puerarin and daidzin with β -cyclodextrin by molecular dynamics simulation*. Journal of Physical Chemistry B 114 (2010), S. 4876-4883
- [74] Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T.: *Cyclodextrin drug carrier systems*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 2045-2076
- [75] Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Kurono, Y., Ikeda, K.: *Effects of cyclodextrins on the acid hydrolysis of digoxin*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 34 (1982), S. 627-630
- [76] Uekama, K., Ikegami, K., Wang, Z., Horiuchi, Y., Hirayama, F.: *Inhibitory effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on crystal growth of nifedipine during storage: superior dissolution and oral bioavailability compared with polyvinylpyrrolidone K-30*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 44 (1992), S. 73-78
- [77] Bom, A., Bradley, M., Cameron, K., Clark, J. K., Van Egmond, J., Feilden, H., MacLean, E. J., Muir, A. W., Palin, R., Rees, D. C., Zhang, M.: *A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host*. Angewandte Chemie 114 (2002), Nr. 2, S. 266-270
- [78] Naguib, M.: *Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology*. Anaesthesia and Analgesia 104 (2007), Nr. 3, S. 575-581

- [79] Debowski, J., Sybilska, D., Jurczak, J.: *β -Cyclodextrin as a chiral component of the mobile phase for separation of mandelic acid into enantiomers in reversed-phase systems of high-performance liquid chromatography*. Journal of Chromatography 237 (1982), S. 303-306
- [80] Ward, T. J., Armstrong, D. W.: *Improved cyclodextrin chiral phases: a comparison and review*. Journal of Liquid Chromatography 9 (1986), Nr. 2, S. 407-423
- [81] Merck KGaA: *Chrombook 2008/09: Chromatography at Merck – experience drives innovation*. www.merck-chemicals.com, Stand: 15.10.2010
- [82] Advanced Separation Technologies: *Cyclobond Handbook - A guide to using cyclodextrin bonded phases for chiral LC separations*. 6. Auflage, 2002
- [83] Rekharsky, M., Inoue, Y.: *Chiral recognition thermodynamics of β -cyclodextrin: the thermodynamic origin of enantioselectivity and the enthalpy-entropy compensation effect*. Journal of the American Chemical Society 122 (2000), S. 4418-4435
- [84] Takahashi, K.: *Organic reactions mediated by cyclodextrins*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 2013-2033
- [85] Breslow, R., Dong, S. D.: *Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1997-2011
- [86] Komiyama, M., Hirai, H.: *Selective syntheses using cyclodextrins as catalysts. 2. Para-oriented carboxylation of phenols*. Journal of the American Chemical Society 106 (1984), S. 174-178
- [87] Breslow, R., Hammond, M., Lauer, M.: *Selective transamination and optical induction by a β -cyclodextrin-pyridoxamine artificial enzyme*. Journal of the American Chemical Society 102 (1980), S. 421-422
- [88] Wacker Chemie AG: *Complexation with natural Cavamax[®] cyclodextrins*. Version 2.00, 15.09.2005
- [89] Miller, L. A., Carrier, R. L., Ahmed, I.: *Practical considerations in development of solid dosage forms that contain cyclodextrin*. Journal of Pharmaceutical Sciences 96 (2007), Nr. 7, S. 1691-1707
- [90] Higuchi, T., Connors, K. A.: *Phase-solubility techniques*. Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation 4 (1965), S. 117-212
- [91] Gibbs, J. W.: *The scientific papers of J. Willard Gibbs in two volumes*. Volume 1, London, New York, Bombay: Longmans, Green and Co., 1906
- [92] Ehlers, E.: *Analytik II – Kurzlehrbuch – Quantitative und instrumentelle Analytik*. 10. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2002
- [93] Rücker, G., Neugebauer, M., Willems, G. G.: *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*. 3. Auflage, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001
- [94] Perkin Elmer: *FT-IR Spectroscopy: Attenuated total reflectance (ATR)*. 2005, las.perkinelmer.com/content/TechnicalInfo/TCH_FTIRATR.pdf, Stand: 10.08.2010
- [95] Szafran, B., Pawlaczyk, J.: *Spectroscopic study of inclusion complexes of β -cyclodextrin with sulfonamides*. Polish Journal of Chemistry 72 (1998), S. 480-484
- [96] Wang, H. Y., Han, J., Feng, X. G., Pang, Y. L.: *Study of inclusion complex formation between tropaeolin OO and β -cyclodextrin by spectrophotometry and infrared spectroscopy*. Spectrochimica Acta Part A 65 (2006), S. 100-105
- [97] Prabhu, A. A. M., Venkatesh, G., Rajendiran, N.: *Spectral characteristics of sulfa drugs: effect of solvents, pH and β -cyclodextrin*. Journal of Solution Chemistry 39 (2010), S.1061-1086
- [98] García-Zubiri, I. X., González-Gaitano, G., Sánchez, M., Isasi, J. R.: *Infrared study of solid dispersions of β -cyclodextrin with naphthalene derivatives*. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 49 (2004), S.291-302

- [99] Stancanelli, R., Ficarra, R., Cannavà, C., Guardo, M., Calabrò, M. L., Ficarra, P., Ottanà, R., Maccari, R., Crupi, V., Majolino, D., Venuti, V.: *UV-vis and FTIR-ATR characterization of 9-fluorenon-2-carboxyester/(2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin inclusion complex*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 47 (2008), S. 704-709
- [100] Schneider, H.-J., Hacket, F., Rüdiger, V., Ikeda, H.: *NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes*. Chemical Reviews 98 (1998), Nr. 5, S. 1755-1785
- [101] Günther, H.: *NMR-Spektroskopie*. 2. Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1983
- [102] Friebolin, H.: *Basic one- and two-dimensional NMR Spectroscopy*. 4. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005
- [103] Kessler, H., Gehrke, M., Griesinger, C.: *Zweidimensionale NMR-Spektroskopie, Grundlagen und Übersicht über die Experimente*. Angewandte Chemie 100 (1988), S. 507-554
- [104] Inoue, Y.: *NMR studies of the structure and properties of cyclodextrins and their inclusion complexes*. Annual reports on NMR spectroscopy 27 (1993), S. 59-101
- [105] Demarco, P. V., Thakkar, A. L.: *Cyclohepta-amylose inclusion complexes. A proton magnetic resonance study*. Journal of the Chemical Society D, Chemical Communications 1 (1970), S. 2-4
- [106] Fielding, L.: *Determination of association constants (K_a) from solution NMR data*. Tetrahedron 56 (2000), S. 6151-6170
- [107] Gil, V. M. S., Oliveira, N. C.: *On the use of the method of continuous variations*. Journal of Chemical Education 67 (1990), Nr. 6, S.473-478
- [108] Bothner-By, A. A., Stephens, R. L., Lee, J.: *Structure determination of a tetrasaccharide: transient nuclear overhauser effects in the rotating frame*. Journal of the American Chemical Society 106 (1984), Nr. 3, S. 811-813
- [109] Höltje, H.-D., Sippl, W., Rognan, D., Folkers, G.: *Molecular modeling - basic principles and applications*. 2. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH, 2003
- [110] Ohlstein, E. H., Ruffolo, R. R. Jr., Elliot, J. D.: *Drug discovery in the next millenium*. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 40 (2000), S. 177-191
- [111] Milne, G. W. A., Wang, S., Nicklaus, M. C.: *Molecular modeling in the discovery of drug leads*. Journal of Chemical Information and Computer Sciences 36 (1996), S. 726-730
- [112] Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., Olson, A. J.: *Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function*. Journal of Computational Chemistry 19 (1998), Nr. 14, S. 1639-1662
- [113] Cramer, C. J.: *Essentials of computational chemistry*. 1. Auflage, John Wiley & Sons, 2002
- [114] Van Gunsteren, W. F., Mark, A. E.: *Validation of molecular dynamics simulation*. Journal of Chemical Physics 108 (1998), Nr. 15, S. 6109-6116
- [115] Lengauer, T., Rarey, M.: *Computational methods for biomolecular docking*. Current Opinion in Structural Biology 6 (1996), S. 402-406
- [116] Liu, L., Guo, Q.-X.: *Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry*. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 50 (2004), S. 95-103
- [117] Castro, E. A., Barbiric, D. A. J.: *Molecular modeling and cyclodextrins: a relationship strengthened by complexes*. Current Organic Chemistry 10 (2006), S. 715-729
- [118] Pérez, S., Imberty, A., Engelsen, S. B., Gruza, J., Mazeau, K., Jimenez-Barbero, J., Poveda, A., Espinosa, J.-J., Van Eyck, B. P., Johnson, G., French, A. D., Kouwijzer, M. I. C. E., Grootenuis, P. D. J., Bernardi, A., Raimondi, L., Senderowitz, H., Durier, V., Vergoten, G., Rasmussen, K.: *A comparison and*

- chemometric analysis of several molecular mechanics force fields and parameter sets applied to carbohydrates.* Carbohydrate Research 314 (1998), S. 141-155
- [119] Momany, F. A., Willett, J. L.: *Computational studies on carbohydrates: in vacuo studies using a revised AMBER force field, AMB99C, designed for α -(1 \rightarrow 4) linkages.* Carbohydrate Research 326 (2000), S. 194-209
- [120] Lichtenthaler, F. W., Immel, S.: *Cyclodextrins, cyclomannins and cyclogalactins with five and six (1 \rightarrow 4)-linked sugar units: a comparative assessment of their conformations and hydrophobicity potential profiles.* Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994), Nr. 11, S. 2045-2060
- [121] Sakurai, M., Kitagawa, M., Hoshi, H., Inoue, Y., Chûjô, H.: *CNDO-electrostatic potential maps for α -cyclodextrin.* Chemistry Letters (1988), S.895-898
- [122] Immel, S., Brickmann, J., Lichtenthaler, F. W.: *Small-ring cyclodextrins: their geometries and hydrophobic topographies.* Liebigs Annalen 1995, S. 929-942
- [123] Linert, W., Margl, P., Lukovits, I.: *Numerical minimization procedures in molecular mechanics: structural modeling of the solvation of β -cyclodextrin.* Computer & Chemistry 16 (1992), Nr. 1, S. 61-69
- [124] Immel, S., Lichtenthaler, F. W.: *Per-O-methylated α - and β -CD: Cyclodextrins with inverse hydrophobicity.* Starch/Stärke 48 (1996), Nr. 6, S. 225-232
- [125] Reinhardt, R., Richter, M., Mager, P. P.: *Investigation of the conformational behaviour of permethylated cyclodextrins by molecular modeling.* Carbohydrate Research 291 (1996), S. 1-9
- [126] Koehler, J. E. H., Saenger, W., Van Gunsteren, W. F.: *Molecular dynamics simulation of crystalline β -cyclodextrin dodecahydrate at 293 K and 120 K.* European Biophysics Journal 15 (1987), S. 211-224
- [127] Prabhakaran, M., Harvey, S. C.: *Asymmetric oscillations in cyclodextrins - a molecular dynamics study.* Biopolymers 26 (1987), S. 1087-1096
- [128] Van Helden, S. P., Van Eijck, B. P., Janssen, L. H. M.: *The conformational behaviour of complexes of alpha-cyclodextrin with p-chlorophenol and p-hydroxybenzoic acid in water as studied by molecular dynamics simulations.* Journal of Biomolecular Structure & Dynamics 9 (1992), Nr. 6, S. 1269-1283
- [129] Wertz, D. A., Shi, C.-X., Venanzi, C. A.: *A comparison of distance geometry and molecular dynamics simulation techniques for conformational analysis of β -cyclodextrin.* Journal of Computational Chemistry 13 (1992), Nr. 13, S. 41-56
- [130] Kozár, T., Venanzi, C. A.: *Reconsidering the conformational flexibility of β -cyclodextrin.* Journal of Molecular Structure (Theochem) 395-396 (1997), S. 451-468
- [131] Matsui, Y., Mochida, K.: *Binding forces contributing to the association of cyclodextrin with alcohol in an aqueous solution.* Bulletin of the Chemical Society of Japan 52 (1979), Nr. 10, S. 2808-2814
- [132] Pang, L., Whitehead, M. A.: *Atom-atom potential analysis of the complexing characteristics of cyclodextrins (host) with benzene and p-dihalobenzenes (guest).* Supramolecular Chemistry 1 (1992), S. 81-92
- [133] Faucci, M. T., Melani, F., Mura, P.: *Computer-aided molecular modeling techniques for predicting the stability of drug-cyclodextrin inclusion complexes in aqueous solutions.* Chemical Physics Letters 358 (2002), S. 383-390
- [134] Yu, Y., Chipot, C., Cai, W., Shao, X.: *Molecular dynamics study of the inclusion of cholesterol into cyclodextrins.* Journal of Physical Chemistry B 110 (2006), S. 6372-6378
- [135] Lu, Z., Chen, R., Liu, H., Hu, Y., Cheng, B., Zou, G.: *Study of the complexation of resveratrol with cyclodextrins by spectroscopy and molecular modeling.* Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 63 (2009), S. 295-300

- [136] Steffen, A., Thiele, C., Tietze, S., Strassnig, C., Kämper, A., Lengauer, T., Wenz, G., Apostolakis, J.: *Improved cyclodextrin-based receptors for Camptothecin by inverse virtual screening*. Chemistry - A European Journal 13 (2007), S. 6801-6809
- [137] De Araújo, M. V. G., Vieira, E. K. B., Lázaro, G. S., Conegero, L. S., Almeida, L. E., Barreto, L. S., Da Costa, N. B. Jr., Gimenez, I. F.: *Sulfadiazine/hydroxypropyl- β -cyclodextrin host-guest system: characterization, phase solubility and molecular modeling*. Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008), S. 5788-5794
- [138] Obaidat, A. A., Khanfar, R. A., Khawam, M. N.: *The effect of β -cyclodextrin on the solubility and dissolution rate of meloxicam and investigation of the driving force for complexation using molecular modeling*. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 63 (2009), S. 273-279
- [139] Fillippa, M., Sancho, M. I., Gasull, E.: *Encapsulation of methyl and ethyl salicylates by β -cyclodextrin - HPLC, UV-vis and molecular modeling studies*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 48 (2008), S. 969-973
- [140] Kämper, A., Apostolakis, J., Rarey, M., Marian, C. M., Lengauer, T.: *Fully automated flexible docking of ligands into flexible synthetic receptors using forward and inverse docking strategies*. Journal of Chemical Information and Modeling 46 (2006), S. 903-911
- [141] The Scripps Research Institute, La Colla: *Autodock, Version 3.05 - User's Guide*. autodock.scripps.edu
- [142] Min, S. H.: *Interaction of pharmaceuticals with β -cyclodextrin. I. Interaction with sulfonamides*. Yakhak Hoechi 15 (1971), Nr. 1, S. 8-15; die thermodynamischen Daten sind in [67] enthalten.
- [143] Uekama, K., Hirayama, F., Otagiri, M., Otagiri, Y., Ikeda, K.: *Inclusion complexation of β -cyclodextrin with some sulfonamides in aqueous solution*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 26 (1978), Nr. 4, S. 1162-1167
- [144] Hardee, G. E., Otagiri, M., Perrin, J. H.: *Microcalorimetric investigations of pharmaceutical complexes. I. Drugs and β -cyclodextrin*. Acta pharmaceutica Suecica 15 (1978), Nr. 3, S.188-199
- [145] Ahmed, A. H., El-Gizawy, S.: *Chemically bonded cyclodextrin stationary phase for the high-performance liquid chromatographic separation and determination of sulphonamides*. The Analyst 114 (1989), S. 571-573
- [146] Danil de Narmor, A. F., Tanaka, D. A. P., Regueira, L. N., Orellana, I. G.: *Effect of β -cyclodextrin on the transfer of N^1 -substituted sulfonamides from water to chloroform*. Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 88 (1992), Nr. 12, S. 1665-1668
- [147] Caira, M. R., Griffith, V. J., Nassimbeni, L. R., Van Oudtshoorn, B.: *X-ray structure and thermal analysis of a 1:1 complex between sulfathiazole and β -cyclodextrin*. Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry 17 (1994), S. 177-201; CSD-Code LILLUN
- [148] Sourbaji, M., Pintye-Hódi, K., Novák, C. S., Szabó-Révész, P., Kása Jr., P., Erős, I.: *A study of sulfadimidine- β -cyclodextrin mixtures*. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 37 (2000), S. 299-307
- [149] Granero, G., Garnero, C., Longhi, M.: *The effect of pH and triethanolamine on sulfoxazole complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 20 (2003), S. 285-293
- [150] Mura, P., Maestrelli, F., Cirri, M., Furlanetto, S., Pinzauti, S.: *Differential scanning calorimetry as an analytical tool in the study of drug-cyclodextrin interactions*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 73 (2003), S. 635-646

- [151] Mora Diez, N., Muñoz de la Peña, A., Mahedero García, M. C., Bohoyo Gil, D., Cañada-Cañada, F.: *Fluorimetric determination of sulphaguanidine and sulphamethoxazole by host-guest complexation in β -cyclodextrin and partial least square calibration*. Journal of Fluorescence 17 (2007), S. 309-318
- [152] Zoppi, A., Quevedo, M. A., Delrivo, A., Longhi, M. R.: *Complexation of sulfonamides with β -cyclodextrin studied by experimental and theoretical methods*. Journal of Pharmaceutical Sciences 99 (2010), Nr. 7, S. 3166-3176
- [153] www.wacker.com/cms/de/products-markets/trademarks/cavamax/cavamax.jsp, Stand: 27.04.2010
- [154] Steinhilber, D., Schubert-Zsilavec, M., Roth, H.: *Medizinische Chemie: Targets und Arzneistoffe*. 1. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2005
- [155] Roth, K., Troschütz, R., Roth, H. J.: *Arzneistoffanalyse: Reaktivität, Stabilität, Analytik*. 5. Auflage, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2006
- [156] Bracher, F., Heisig, P., Langguth, P., Mutschler E., Rücker, G., Scriba, G., Stahl-Biskup, E., Troschütz, R., Seitz, G.: *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch und zum Deutschen Arzneibuch*. 33. Aktualisierungslieferung, Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2009
- [157] HagerROM 2006: *Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe*. Version 6.1, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006; online-Zugriff über Bibliothek der Universität Würzburg
- [158] Thermo Electron Corporation: *OMNIC[®] 7.0*.
- [159] Andrade-Dias, C., Goodfellow, B. J., Cunha-Silva, L., Teixeira-Dias, J. J. C.: *Inclusion complexes of 2-phenoxyethanol and alkoxyethanols in cyclodextrins: an ¹H NMR study*. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 57 (2007), S. 151-156
- [160] Bruker Biospin GmbH: *Topspin[®] 3.0*
- [161] Hwang, T.-L., Shaka, A. J.: *Cross relaxation without TOCSY: transverse rotating-frame overhauser effect spectroscopy*. Journal of the American Chemical Society 114 (1992), S. 3157-3159
- [162] Hwang, T.-L., Shaka, A. J.: *Reliable two-dimensional rotating-frame cross-relaxation measurements in coupled spin systems*. Journal of Magnetic Resonance B 102 (1993), S. 155-165
- [163] Chemical Computing Group Inc., Montreal: *MOE (Molecular Operating Environment) 2007_09, 2008_10 und 2009_10*. www.chemcomp.com
- [164] Schauer, S., Dissertation in Vorbereitung, Universität Würzburg
- [165] Halgren, T. A., Nachbar, R. B.: *Merck Molecular Force Field. IV. Conformational energies and geometries for MMFF94**. Journal of Computational Chemistry 17 (1996), Nr. 5&6, S. 587-615
- [166] Cambridge Crystallographic Data Centre: *Cambridge Structural Database*. Cambridge, Version 5.30, Stand: 11.2008
- [167] Steiner, T., Koellner, G.: *Crystalline β -cyclodextrin hydrate at various humidities: fast, continuous, and reversible dehydration studied by x-ray diffraction*. Journal of the American Chemical Society 116 (1994), S. 5122-5128; CSD-Code: BUVSEQ01
- [168] Pozuelo, J., Madrid, J. M., Medicuti, F.: *Inclusion complexes of chain molecules with cycloamyloses. 1. Conformational analysis of the isolated cycloamyloses using molecular dynamics simulations*. Computational & Theoretical Polymer Science 6 (1996), S. 125-134
- [169] Tripos Inc., St. Louis: *SYBYL 8.0*. www.tripos.com
- [170] Schrödinger, LLC, The PyMOL Molecular Graphics System, Version 0.99rc6, www.pymol.org
- [171] Cambridge Crystallographic Data Centre: *Mercury 2.3*. (Build RC4)
- [172] Bingham, A. L., Hughes, D. S., Hursthouse, M. B., Lancaster, R. W., Tavener, S., Threlfall, T. L.: *Over hundred solvates of sulfathiazole*. Chemical Communications (2001), Nr. 7, S. 603-604

- [173] Menard, F. A., Dedhiya, M. G., Rhodes, C. T.: *Physico-chemical aspects of the complexation of some drugs with cyclodextrins*. Drug Development and Industrial Pharmacy 16 (1990), Nr. 1, S. 91-113
- [174] Rekharsky, M. V., Goldberg, R. N., Schwarz, F. P., Tewari, Y. B., Ross, P. D., Yamashoji, Y., Inoue, Y.: *Thermodynamic and nuclear magnetic resonance study of the interactions of α - and β -cyclodextrin with model substances: phenylethylamine, ephedrine, and related substances*. Journal of the American Chemical Society 117 (1995), S. 8830-8840
- [175] Rüdiger, V., Eliseev, A., Simova, S., Schneider, H.-J., Blandamer, M. J., Cullis, P. M., Meyer, A. J.: *Conformational, calorimetric and NMR spectroscopic studies on inclusion complexes of cyclodextrins with substituted phenyl and adamantane derivatives*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 (1996), S.2119-2123
- [176] Bertrand, G. L., Faulkner, J. R. Jr., Han, S. M., Armstrong, D. W.: *Substituent effects on the binding of phenols to cyclodextrins in aqueous solution*. Journal of Physical Chemistry 93 (1989), S. 6863-6867
- [177] Naghibi, H., Tamura, A., Sturtevant, J. M.: *Significant discrepancies between van't Hoff and calorimetric enthalpies*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States 92 (1995), S. 5597-5599
- [178] Inoue, Y., Liu, Y., Tong, L.-H., Shen, B.-J., Jin, D.-S.: *Calorimetric titration of inclusion complexation with modified β -cyclodextrins. Enthalpy-entropy compensation in host-guest complexation: from ionophore to cyclodextrin and cyclophane*. Journal of the American Chemical Society 115 (1993), S. 10637-10644
- [179] Li, Z.-Z., Guo, Q.-X., Ren, T., Zhu, X.-Q.: *Can TMS and DSS be used as NMR references for cyclodextrin species in aqueous solution?* Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry 15 (1993), S. 37-45
- [180] Waibel, B.: *NMR-Methoden zur Identifizierung von Makromolekül-Ligand-Interaktionen*. Universität Würzburg, Dissertation, 2008
- [181] Kirchoff, P. D., Bass, M. B., Hanks, B. A., Briggs, J. M., Collet, A., McCammon, J. A.: *Structural fluctuations of a cryptophane host: a molecular dynamics simulation*. Journal of the American Chemical Society 118 (1996), S. 3237-3246
- [182] Di Nola, A., Berendsen, H. J. C., Edholm, O.: *Free energy determination of polypeptide conformations generated by molecular dynamics*. Macromolecules 17 (1984), S. 2044-2050
- [183] Bissantz, C., Kuhn, B., Stahl, M.: *A medicinal chemist's guide to molecular interactions*. Journal of Medicinal Chemistry 53 (2010), S. 5061-5084
- [184] Leuenberger, H.: *Martin – Physikalische Pharmazie*. 4. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002
- [185] Turczan, J., Medwick, T.: *Identification of sulfonamides by NMR-Spectroscopy*. Journal of Pharmaceutical Sciences 61 (1972), Nr. 3, S. 434-443
- [186] Guru, P., Gautam, R. K., Goutam, M. P.: *Synthesis, spectral and toxicological studies of complex Zn(II) with sulfadiazine*. Chemical Papers 58 (2002), Nr. 4, S. 341-347
- [187] Bult, A., Hulsing, N., Weyland, J. W.: *Zinc and cerium sulfadiazine, zinc sulfathiazole, real compounds or physical mixtures?* Pharmacy World & Science 2 (1980), Nr. 1, S. 1698-1703
- [188] Narang, K. K., Gupta, J. K.: *Copper(II) acetate and picrate complexes of sulfa drugs*. Transition Metal Chemistry 2 (1977), S. 83-86
- [189] Schwenker, G.: *IR- und kernresonanz-spektrometrische Untersuchungen zur Struktur von Sulfanilguanidin*. Archiv der Pharmazie 295 (1962), Nr. 10, S. 753-758

- [190] Ellena, J., Kremer, E., Facchin, G., Baran, E. J., Nascimento, O. R., Costa-Filo, A. J., Torre, M. H.: *X-ray structure and EPR behaviour of a new dimeric copper(II) complex with 4-amino-N-(5-methoxy-2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide*. Polyhedron 26 (2007), S. 3277-3285
- [191] Ito, K., Sekiguchi, K.: *Studies on the molecular compound of organic medicinals. III. The structure of the molecular compound of sulfanilamide and sulfathiazole*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 15 (1967), S. 420-426
- [192] Golzar Hossain, G. M., Amoroso, A. J., Banu, A., Malik, K. M. A.: *Synthesis and characterization of mercury complexes of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine*. Polyhedron 26 (2007), S. 967-974
- [193] Guo, J., Li, L., Ti, Y., Zhu, J.: *Synthesis and properties of a novel pH sensitive poly(N-vinyl-pyrrolidone-co-sulfadiazine) hydrogel*. eXPRESS Polymer Letters 1 (2007), Nr. 3, S. 166-172
- [194] Kesimli, B., Topacli, A., Topacli, C.: *An interaction of caffeine and sulfamethoxazole: studied by IR spectroscopy and PM3 method*. Journal of Molecular Structure 645 (2003), S. 199-204
- [195] Kesimli, B., Topacli, A.: *Infrared studies on Co and Cd complexes of sulfamethoxazole*. Spectrochimica Acta Part A 57 (2001), S. 1031-1036
- [196] Kim, M. S., Shim, W. S., Pal, R. R., Lee, J. S., Lee, D. S.: *pH-induced micellization of sulfamethazine-coupled MPEG-PLGA block copolymer*. Macromolecular Research 13 (2005), Nr. 4, S. 352-355
- [197] Bellú, S., Hure, E., Trapé, M., Rizzotto, M.: *The interaction between mercury(II) and sulfathiazole*. Quimica Nova 26 (2003), Nr. 2, S. 188-192
- [198] Szafran, B., Pawlaczyk, J.: *Preparation and characterization of the β -cyclodextrin inclusion complex with sulfafurazole*. Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry 23 (1996), S. 277-288
- [199] Gulko, A., Rittner, W. F., Ron, G., Weissman, A., Schmuckler, G.: *The structure of the solid crystalline palladium sulfaguanidine complex*. Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry 66 (1971), S. 761-766
- [200] Balfour, W. J.: *The vibrational spectrum of anisole*. Spectrochimica Acta A 39 (1983), Nr. 9, S. 795-800
- [201] Karthikeyan, G., Mohanraj, K., Elango, K. P., Girishkumar, K.: *Synthesis and spectral characterization of lanthanide complexes with sulfamethoxazole and their antibacterial activity*. Russian Journal of Coordination Chemistry 32 (2006), Nr. 5, S. 380-385
- [202] Maury, L., Rambaud, J., Pauvert, B., Lasserre, Y., Berge, G., Audran, M.: *Étude physico-chimique, spectres de vibration et structure du sulfaméthoxazole*. Canadian Journal of Chemistry 63 (1985), S. 3012-3018
- [203] Topacli, C., Topacli, A.: *Ab initio calculations and vibrational structure of sulfanilamide*. Journal of Molecular Structure 644 (2003), S. 145-150
- [204] Varghese, H. T., Yohannan Panicker, C., Anto, P. L., Philip, D.: *Potential dependent SERS profile of sulfanilamide on silver electrode*. Journal of Raman Spectroscopy 37 (2006), S. 487-491
- [205] Varghese, H. T., Yohannan Pannicker, C., Philip, D.: *Vibrational spectroscopic studies and ab initio calculations of sulfanilamide*. Spectrochimica Acta Part A 65 (2006), S. 155-158
- [206] Wiedenhoff, N., Lammers, J. N. J. J., Van Panthaleon van Eck, C. L.: *Properties of cyclodextrins Part III - Cyclodextrin-epichlorhydrin resins: Preparation and analysis*. Die Stärke 21 (1969), Nr. 5, S. 119-123