

Löslichkeitsprobleme der Basensalze der Penicilline*. I**.

Von
Richard Brunner.

Aus den Forschungslaboratorien der Biochemie Ges. m. b. H., Kundl.

Mit 4 Abbildungen.

(Eingelangt am 29. Juli 1955.)

Es wird eine Reihe von Formeln entwickelt, mit welchen für die Basensalze ein- und zweiwertiger Basen mit verschiedenen Penicillinen die Minimallöslichkeit, die Löslichkeit bei verschiedenen pH-Werten, wobei als Bodenkörper nur das Salz oder das Salz + ausgefällte Penicillinsäure oder Salz + ausgefällte Base vorliegen, die pH-Grenzwerte, außerhalb welcher ein zweiter Bodenkörper vorhanden ist usw., berechnet werden können. Diese Formeln, die bei Kenntnis der Basen- und Säuredissoziationskonstanten und der Löslichkeit der Salze in reinem Wasser die Löslichkeiten zu berechnen gestatten, gelten natürlich auch für andere 1—1wertige und 2—1wertige Salze.

Die rasche Ausscheidbarkeit des Penicillins im Körper, die zur Aufrechterhaltung eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels eine oftmalige Injektion, z. B. alle 3 bis 4 Stdn., nötig erscheinen läßt, hat die Suche nach anderen Therapieformen bzw. anderen Penicillinverbindungen veranlaßt, bei welchen ein wirksamer Blutspiegel über längere Zeit, z. B. 12 bis 24 Stdn., bestehen bleibt. Die Medikation mit stabilen Emulsionen von wäßrigen Penicillinlösungen in einem Wachs-Öl-Gemisch oder die Verabreichung von Nieren-blockierenden Stoffen neben den Penicillininjektionen waren Zwischenlösungen auf diesem Wege, die nie voll befriedigten. Die Lösung war erst gefunden, als mit dem schwer wasserlöslichen Novocainsalz des Penicillin G (Procain-Penicillin G) ein stabiles Depotsalz gefunden wurde, das nach intramuskulärer Injektion

* Prof. Dr. A. Klemenc zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Teil I enthält die Theorie, Teil II die Versuchsergebnisse; letzterer erscheint im nächsten Heft dieser Zeitschrift.

in einer wässrigen oder öligen Suspension längere Zeit bis zur völligen Resorption als Bodenkörper an der Injektionsstelle verbleibt und laufend für eine Nachlieferung von Penicillin ins Blut sorgt. Während mit Procain-Penicillin so Blutspiegel von 24 bis 96 Std. aufrechterhalten wurden, gelang es durch das besonders schwer wasserlösliche Dibenzyläthylendiaminpenicillin G (DBED-Penicillin G), sogar diese Zeiten auf viele Tage bis wenige Wochen (2 bis 3) zu verlängern.

Zur Vermeidung der Penicillininjektionen wurden orale Penicillin-präparate entwickelt, bei welchen zunächst die durch die Säureempfindlichkeit hervorgerufene Zerstörung des Penicillin G durch die Magensäure durch gleichzeitige Einnahme von Säure-neutralisierenden Pufferstoffen (z. B. Zitratpuffer) oder von Säure-bindenden Stoffen (z. B. Aluminiumoxyd) hintangehalten werden sollte. Auch hier hoffte man später in den besonders schwer wasserlöslichen Basenpenicillinen, z. B. dem DBED-Penicillin G, solche gefunden zu haben, welche durch ihre Schwerlöslichkeit der Zerlegung und dadurch der Zerstörung durch die Salzsäure des Magens entgehen könnten. Leider bewährte sich diese Hoffnung nicht, weil auch bei diesen Salzen eine Zerlegung eintritt und hierdurch Blutspiegelwerte entstanden, die nicht viel besser waren als die mit den wasserlöslichen Penicillinen erhaltenen^{1a}. Bisweilen wurden sogar Werte gefunden, die tiefer lagen, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß bei diesen besonders schwer wasserlöslichen Salzen ein gewisser Teil ungelöst verblieb und sich so der Resorption entzog^{1b}. Es waren *E. Lozinski* und *C. H. Gleason*², die auch experimentell den Nachweis brachten, daß die hydrolytische Zerlegung des DBED-Penicillins bei tiefen und höheren pH-Werten verläuft, so daß man eine Löslichkeitskurve in Form einer oben offenen parabelförmigen Kurve erhält, wenn man in einem Diagramm die Löslichkeit als Ordinate und das pH als Abszisse aufträgt; nur in dem pH-Gebiet von etwa 5 bis 7 ist diese Löslichkeit gering, während sie bei tieferen oder höheren pH-Werten rasch ansteigt. Erst in jüngster Zeit ist es gelungen, durch das säurestabile Penicillin V (Phenoxyethylpenicillin) ein ideales Oralpenicillin zu schaffen, so daß auch diese Zielsetzung erreicht wurde.

Es erscheint nun oft zweckmäßig, die Löslichkeit von schwer wasserlöslichen Basenpenicillinen in den verschiedensten pH-Bereichen der physiologischen Milieus (Blut, Gewebssekret, Harn, Magensaft, Darmsaft) aus der in reinem Wasser errechnen zu können, ohne daß es notwendig erscheint, diese Werte experimentell ermitteln zu müssen, wie dies *Lozinski* und *Gleason*² beim DBED-Penicillin G taten.

^{1a} *W. P. Boger*, Oral Penicillin, Scientific Exhibit, Norristown Pa. 1953.

^{1b} *W. P. Boger* et al., Antibiotic Medicine Nr. 7 (1955).

² *E. Lozinski* und *C. H. Gleason*, Brit. Med. J. 1953, 150.

Es sollen nun in diesem I. theoretischen Teil die Formeln entwickelt werden, die diese Errechnung ermöglichen, während in einem II. experimentellen Teil die Leistungsfähigkeit dieser Formeln überprüft werden soll. Es sei hier allerdings schon darauf verwiesen, daß die Löslichkeitsphänomene bisweilen nicht nur rein thermodynamisch erklärbar sind, zumal sich oft kinetische Einflüsse bestimmd einschalten, also die thermodynamisch bestimmte Gleichgewichtslöslichkeit aus kinetischen Gründen gar nicht erreicht wird. In diesem Sinne sind auch die stark wechselnden Blutspiegelergebnisse bei der Oralverwendung des DBED-Penicillin G zu verstehen: Der oft niedrige Blutspiegelwert kann so erklärt werden, daß dieses Salz durch die Magensäure zerlegt und so teilweise zersetzt wird, während ein mitunter besserer oder höherer Wert sich dadurch ergibt, daß die im Magen zur Ausscheidung gelangende feste, harzige und leicht zersetzbare Penicillin-G-Säure sich an der Oberfläche des noch nicht gelösten DBED-Penicillins niederschlägt und dieses vor weiterer Auflösung und Zerstörung im Magen schützt. Außerdem muß bei diesen schwer wasserlöslichen Salzen darauf Bedacht genommen werden, daß die Lösungsgeschwindigkeit wie bei allen Lösungsvorgängen außer von der Größe der Oberfläche des zu lösenden Körpers auch von der Konzentrationsdifferenz zwischen der gesättigten Lösung und der in der Lösung bestehenden bestimmt wird, wobei diese also stets nur klein sein kann. Es kann also auch vielleicht im schwach alkalischen Gebiet des Duodenums, wo es zur Resorption kommen soll, die Auflösung trotz des Weglösens der Penicillin-G-Säure oder ihrer ebenfalls als Schutzschicht wirkender, saurer Zersetzungprodukte nur sehr langsam vor sich gehen. Es ist also stets auf die Verweilzeit sowie auf die Menge der lösenden Flüssigkeit im betreffenden Milieu Rücksicht zu nehmen. Auf solche kinetische Einflüsse muß ja auch bei der Injektionstherapie mit Depotpenicillinen Rücksicht genommen werden. So ist es allgemein bekannt, daß der Blutspiegel um so länger bestehen bleibt, in je weniger Suspensionsflüssigkeit das betreffende Basenpenicillin verteilt zur Injektion gebracht wird; es soll also an der Injektionsstelle ein möglichst punktförmiges, also nicht stark verbreitetes Depot gesetzt werden. Daß eine zu feine Korngröße der Salzkristalle ebenfalls die Depotzeit herabsetzt, ist klar, weniger, daß auch zu große Kristalle im gleichen Sinne wirken. Hier muß daran gedacht werden, daß bei Einbringung eines Fremdkörpers, und als solcher muß auch das Penicillin angesehen werden, in das Körperinnere sich Abkapselungsmechanismen geltend machen, wobei es zur Ausbildung von Umhüllungsmembranen kommt, die die Lösungsvorgänge verzögern. Die mengenmäßige, auf eine gewisse Penicillinmenge bezogene Ausbildung dieser Grenzflächenmembrane nimmt klarerweise mit zunehmender Korngröße ab. Andererseits bedingen auch größere Kristalle Gewebsreize, die zu einer stärkeren

Durchblutung und rascheren Aufzehrung des Depots führen. Während also einerseits eine Kornverkleinerung die Lösungsgeschwindigkeit erhöht, wird die ebenfalls verstärkte Ausbildung der Hüllmembrane auf diese Geschwindigkeit gegensinnig wirken, so daß es eine optimale Korngröße geben wird, bei der die Auflösung am langsamsten verläuft, das Depot also am längsten hält.

Die wichtigsten Grundlagen der zu besprechenden Lösungsvorgänge können aber stets nur auf thermodynamischem Wege geschaffen werden, weil es einerseits oft zur Einstellung des wahren Lösungsgleichgewichtes kommt und andererseits thermodynamische Größen auch in den kinetischen Gleichungen aufscheinen und richtungs- und größenbestimmend mitwirken, wie dies in der Gleichung für die Lösungsgeschwindigkeit $v = k \cdot F \cdot \frac{(C - c)}{d}$ der Fall ist, in der C die Sättigungskonzentration im Gleichgewicht darstellt.

I. Theoretischer Teil.

A. Nomenklatur.

Die in eckige Klammern gesetzten Buchstaben stellen die Konzentrationen = Anzahl der Mole pro Liter Lösungsmittel des betreffenden Stoffes dar. Die Dissoziationskonstanten der Säuren (hier Penicillinsäuren) bzw. der Basen werden mit K_S und K_B bezeichnet; es ist also z. B.

$$K_S = \frac{[S^-] \cdot [H^+]}{[SH]} \text{ und } K_B = \frac{[B^+] \cdot [OH^-]}{[BOH]}.$$

Die Basen seien aber im nachfolgenden stets als Kationensäuren aufgefaßt und sei die entsprechende Dissoziationskonstante mit K_{SB} bezeichnet; es ist $K_{SB} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]}$, wobei also A^+ das Kation des betreffenden Basen-

salzes und A die freie Base bedeutet. Es gilt die Beziehung $K_{SB} = \frac{K_w}{K_B}$, wobei $K_w = [H^+] \cdot [OH^-] = 10^{-14}$ (bei 25° C) ist. Eine starke Base stellt also eine schwache Kationensäure dar und umgekehrt. Die negativen Logarithmen dieser Dissoziationskonstanten sind pK_S , pK_B und pK_{SB} . Es ist also $pK_{SB} = 14 - pK_B$. Das Löslichkeitsprodukt der Basenpenicilline wird mit L_p bezeichnet. L_m bedeutet die molare Löslichkeit der gesättigten Lösung der Salze (= Anzahl gelöster Mole pro Liter). Lm_w bedeutet die Löslichkeit in reinem Wasser, wobei sich eine H^+ -Ionenkonzentration von $[H^+]_w$ (pH_w) einstellt. Lm_{Min} stellt die Minimallöslichkeit dar; die betreffende H^+ -Ionenkonzentration wird mit $[H^+]_{Min}$ (pH_{Min}) bezeichnet.

Die molare Löslichkeit bei irgendeinem pH wird mit $Lm_{allg.}$ bezeichnet. Ein Querstrich über Lm z. B. \bar{Lm} bedeutet, daß neben dem Bodenkörper des Salzes noch ein zweiter und eventuell dritter Bodenkörper, z. B. Säure oder Base, vorliegt. Die Sättigungslöslichkeit der freien Base bzw. Säure pro Liter werden mit L_B bzw. L_S bezeichnet. Die molare Löslichkeit, die ober bzw. unter pH_{Min} liegt, wird mit Lm_{OH} bzw. Lm_H bezeichnet. Es sei hier gleich bemerkt, daß beispielsweise bei einem pH_{Min} 5 von auch bei pH 6 von

einem Lm_{OH} gesprochen wird, obwohl man sich hier noch im sauren Gebiet befindet. Als pH_G werden die Grenz-pH-Werte bezeichnet, ober oder unterhalb derselben freie Base oder freie Säure als feste Bodenkörper ausfallen.

Ein Basenpenicillin vom Typus des Procain-Penicillins wird durch AP, ein solches vom Typus des DBED-Penicillins (1 Mol Base auf 2 Mole Penicillinsäure) durch AP_2 ausgedrückt. Die Sättigungskonzentration an freier Base wird durch $[A]_{ges.}$ und die der freien Penicillinsäure durch $[HP]_{ges.}$ zum Ausdruck gebracht.

Die Löslichkeitsbestimmungen, die Ermittlung der Dissoziationskonstanten und die pH-Bestimmungen werden selbstverständlich alle bei derselben Temperatur (z. B. 24° C) zur Ausführung gebracht.

B. Die Löslichkeit der Basenpenicilline in reinem Wasser.

Da die Basenpenicilline stets Salze der relativ starken Penicillinsäuren ($K_S \approx 10^{-3}$) mit schwächeren Basen ($K_{SB} = 10^{-6}$ bis 10^{-9}) darstellen, sind ihre gesättigten, wäßrigen Lösungen stets im geringen Maße hydrolysiert und es stellt sich ein $[H^+]_w$ ein, das stets größer als 10^{-7} ist (pH_w z. B. 6).

Es gilt hier die bekannte Beziehung

$$[H^+]_w = \sqrt{\frac{c \cdot K_w}{K_B}} \quad (1)$$

und daraus $pH_w = 7 - \frac{pK_B}{2} - \frac{1}{2} \log c,$ (2)

wobei c die Konzentration der gesättigten, wäßrigen Lösung ist

$$c = Lm_w. \quad (3)$$

Wenn an Stelle von pK_B , pK_{SB} und die Beziehung (3) eingeführt wird, gilt

$$[H^+]_w = \sqrt{K_{SB} Lm_w} \quad (4)$$

und daraus $pH_w = \frac{1}{2} pK_{SB} - \frac{1}{2} \log Lm_w = \frac{pK_{SB} + pLm_w}{2} \quad (5)$

(wobei $- \log Lm_w = pLm_w$ ist).

Diese Gl. (1) bis (5) gelten für Salze von stärkeren Säuren mit schwächeren Basen vom Typus AP und auch AP_2 , wenn bei letzterem das Basenkation nur in Richtung $A^{2+} = A^+ + H^+$ dissoziiert. Es muß dann in den Gl. (1) bis (5) statt K_{SB} , K_{SB_1} eingesetzt werden.

Der Vollständigkeit halber sei angegeben, daß bei der Entwicklung der Formeln (1) bis (5) die Konzentration der durch Hydrolyse entstandenen H^+ -Ionen der Konzentration an freier Base A gleichgesetzt wurde. In sehr verdünnten Lösungen (z. B. bei gesättigten Lösungen von Basenpenicillinen sehr geringer Löslichkeit) gilt die Beziehung $[A] = [H^+]$ nicht mehr streng, weil die H^+ -Ionen, die der Dissoziation des Wassers entstammen, nicht mehr gegen diese durch Hydrolyse entstandenen vernachlässigt werden dürfen.

Es ist dann $[H^+]_w = [A] + [OH^-]_w$

$$\text{und } K_{SB} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]} = \frac{([H^+] - K_w/[H^+]) \cdot [H^+]}{[A^+]} = \frac{[H^+]_w^2 - K_w}{Lm_w}.$$

also

$$[H^+]_w = \sqrt{K_{SB} Lm_w + K_w}. \quad (6)$$

Diese Gleichung hat dieselbe Form wie die für eine schwache Säure (z. B. Phenol), bei der eben auch die H^+ -Ionen, die dem Wasser entstammen, nicht mehr vernachlässigt werden dürfen; es wird hier nur an Stelle Lm_w die Konzentration c in die Formel eingesetzt.

Beträgt K_{SB} z. B. 10^{-9} (Procainbase) und $Lm_w = 10^{-2}$ (= ungefähre, molare Löslichkeit des Procainpenicillins), so sieht man, daß hier $K_w = 10^{-14}$ noch gegen $K_{SB} \cdot Lm_w = 10^{-11}$ zu vernachlässigen ist, während dies für ein Basenpenicillin mit $K_{SB} = 10^{-10}$ und einer 10mal geringeren molaren Löslichkeit ($= 10^{-3}$) nicht mehr gestattet ist.

In einem späteren Kapitel E wird gezeigt, daß die minimale Löslichkeit für ein Salz AP bei einem $pH_{Min} = \frac{pK_S + pK_{SB}}{2}$ liegt.

Vergleicht man diese Formel mit obiger Formel (5), so sieht man, daß für die Fälle $pLm_w < pK_S$ (relativ größere Wasserlöslichkeit) das pH_w kleiner als pH_{Min} ist, während im umgekehrten Fall $pLm_w > pK_S$ (relativ geringe Wasserlöslichkeit) das pH_w einen höheren Wert als pH_{Min} annimmt. Auch für die Salze AP_2 (Dissoziation in der 1. und 2. Stufe hintereinander, also bei weit voneinander entfernten pH-Gebieten erfolgend), wo eine ähnliche Formel für pH_{Min} ($= \frac{pK_S + pK_{SB_1}}{2} + 0,15$) gilt, herrschen analoge Verhältnisse.

Für den Fall $pLm_w = pK_S$ ($\doteq 10^{-3}$ für Penicillinsalze) ist selbstverständlich bei einem Penicillinsalz vom Typ AP $pH_w = pH_{Min}$. Im allgemeinen, also ohne Berücksichtigung der relativen Säure- bzw. Basenstärke, errechnet sich für ein Salz vom Typus AP die Lm_w wie folgt:

$$K_{SB} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]}, \quad (I)$$

$$K_S = \frac{[H^+] \cdot [P^-]}{[HP]}, \quad (II)$$

$$(Lm_w =) [A^+] + [A] = [HP] + [P^-], \quad (III)$$

$$Lp = [A^+] \cdot [P^-]. \quad (IV)$$

Die Gl. (III) ergibt sich aus der Tatsache, daß in der gesättigten Lösung von AP die Summe aller Existenzformen des Basenanteiles A gleich der Summe aller Existenzformen des Säureanteiles P sein muß, weil dies auch im festen Bodenkörper der Fall ist (Komplexionen sind hier als nicht vorhanden angenommen).

Aus diesen 4 Gleichungen lassen sich die 4 Unbekannten $[A]$, $[HP]$, $[A^+]$ und $[P^-]$ berechnen, wenn K_{SB} , K_S und Lp bekannt ist. Es ist also

$$Lm_w = \sqrt{Lp \cdot \frac{K_{SB} + [H^+]_w}{[H^+]_w} \cdot \frac{K_S + [H^+]_w}{K_S}}. \quad (7)$$

Für Salze stärkerer Säuren und schwächerer Basen, ähnlich unseren Basenpenicillinen, deren gesättigte, wäßrige Lösung also schwach sauer reagiert, wird der zweite Bruch sich nicht viel von 1 unterscheiden, so daß dann die Formel (7) zu

$$Lm_w = \sqrt{Lp \cdot \frac{K_{SB} + [H^+]_w}{[H^+]_w}}$$

wird, die der weiter unten angeführten Formel (21) entspricht.

Aus Formel (7) ergibt sich

$$\sqrt{Lp} = Lm_w \sqrt{\frac{[H^+]_w}{K_{SB} + [H^+]_w} \cdot \frac{K_S}{K_S + [H^+]_w}}. \quad (8)$$

In dieser Formel kann als $[H^+]_w$ gemäß Formel (4) $\sqrt{K_{SB} \cdot Lm_w}$ oder gemäß Formel (6) $\sqrt{K_{SB} \cdot Lm_w + K_w}$ eingesetzt werden.

Da in unserem Fall $[H^+]_w$ (meist um 10^{-6} liegend) gegen $K_S \doteq 10^{-3}$ bzw. K_{SB} z. B. $= 10^{-9}$ (Procainbase) gegen $[H^+]_w$ zu vernachlässigen ist, geht die Beziehung (7) über in

$$Lm_w = \sqrt{Lp}, \quad (9)$$

was selbstverständlich ist, da nach obiger Gl. (IV)

$$Lp = [A^+] \cdot [P^-] = Lm_w^2$$

ist, wenn man $[A]$ bzw. $[HP]$ gegen $[A^+]$ bzw. $[P^-]$ vernachlässigt, was oft möglich ist.

Für die Wasserlöslichkeit eines Basenpenicillins vom Typus AP_2 gilt, wenn angenommen wird, daß in den behandelten pH-Gebieten nur die 1. Stufe der Dissoziation $A^{2+} = A^+ + H^+$ verläuft:

$$K_{SB_1} = \frac{[A^+] \cdot [H^+]}{[A^{2+}]}, \quad (I)$$

$$K_S = \frac{[H^+] \cdot [P^-]}{[HP]}, \quad (II)$$

$$(Lm_w =) [A^{2+}] + [A^+] = \frac{[P^-]}{2} + \frac{[HP]}{2}, \quad (III)$$

$$Lp = [A^{2+}] \cdot [P^-]^2. \quad (IV)$$

Daraus rechnet sich wieder

$$Lm_w = \sqrt[3]{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{K_{SB_1} + [H^+]_w}{[H^+]_w} \cdot \left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S} \right)^2} \quad (10)$$

und weiter

$$\sqrt[3]{\frac{Lp}{4}} = Lm_w \sqrt[3]{\frac{[H^+]_w}{K_{SB_1} + [H^+]_w} \cdot \left(\frac{K_S}{K_S + [H^+]_w} \right)^2}. \quad (11)$$

In dieser Formel kann wieder als $[H^+]_w$ gemäß Formel (4) $\sqrt{K_{SB_1} \cdot Lm_w}$ oder gemäß Formel (6) $\sqrt[3]{K_{SB_1} \cdot Lm + K_w}$ eingesetzt werden.

Beim DBED-Penicillin kommt nur die 1. Dissoziationsstufe $A^{2+} = A^+ + H^+$ in Betracht, weil die Dissoziation in der 2. Stufe nach $A^+ = A + H^+$ erst in höheren pH-Gebieten verläuft.

Wenn wieder $[H^+]_w$ gegen K_S und K_{SB_1} gegen $[H^+]_w$ zu vernachlässigen ist (letzteres gilt für das DBED-Penicillin nicht), herrscht die Beziehung:

$$Lm_w = \sqrt[3]{\frac{Lp}{4}}. \quad (12)$$

Auch diese Beziehung errechnet sich einfacher aus der Gl. (IV) für AP_2 :

$$Lp = [A^{2+}] \cdot [P^-]^2 = [A^{2+}] \cdot [2 A^{2+}]^2 = 4 [A^{2+}]^3 = 4 Lm_w^3,$$

wenn man wieder $[A^+]$ bzw. $[HP]$ gegen $[A^{2+}]$ und $[P^-]$ vernachlässigt, was meist gestattet ist.

Hier sei noch darauf verwiesen, daß die Procainbase eigentlich eine zweisäurige Base mit $K_{SB_1} = 10^{-9}$ und $K_{SB_2} = 10^{-2}$ darstellt.

Das K_{SB_1} entspricht der Dissoziation des aliphatischen Amins ($R_1-N(C_2H_5)_2H^+ = A_1^+$), während das viel größere K_{SB_2} dem viel schwächeren, aromatischen Basenteil ($R_2-C_6H_4NH^+_3 = A_2^+$) zugeordnet

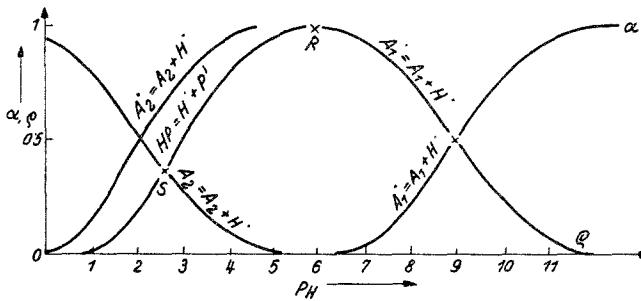


Abb. 1. Schematische Darstellung der Pufferungskurven für Säuren HP und Kationensäuren (Basen) A^+ .

ist. Daß dieser aromatische Basenteil nicht mehr in der Lage ist, mit der Penicillinsäure ($K_S \approx 10^{-3}$) ein stabiles Salz zu liefern, wohl aber der aliphatische, geht auch aus der obenstehenden Skizze (Abb. 1) hervor. Es seien auf der Ordinate der Dissoziationsgrad α bzw. der Dissoziationsrest $\varrho = 1 - \alpha$ und auf der Abszisse die pH-Werte aufgetragen.

Der Schnittpunkt der Dissoziationsrestkurve für A_{+2} und der Dissoziationsgradkurve für die Penicillinsäure S liegt also bei α - bzw. ϱ -Werten, die weit unter $\alpha = 1$ bzw. $\varrho = 1$ liegen, was auf Zerlegung dieses hypothetischen Salzes deutet, so daß es gar nicht existenzfähig ist. Demgegenüber liegt der Schnittpunkt R der α -Kurve der Säure und der ϱ -Kurve von A_{+1} bei R , bei welchem Punkt α der Penicillinsäure und ϱ der Kationensäure A_{+1} praktisch 1 sind, was auf die Beständigkeit dieses Salzes in der wäßrigen Suspension deutet.

C. Die Bestimmung von K_{SB} .

Während die K_S -Werte für die Penicillinsäuren bekannt sind ($K_S \doteq 10^{-3}$), war dies bei manchen Basen, die mit Penicillin schwer wasserlösliche Basen-penicilline liefern, nicht der Fall. Hier mußten die betreffenden K_{SB} -Werte erst ermittelt werden.

Aus der obigen Beziehung gemäß Formel (4) läßt sich K_{SB} errechnen, denn es ergibt sich

$$K_{SB} = \frac{[H^+]_w^2}{Lm_w}. \quad (13a)$$

Aus der experimentellen Bestimmung von $[H^+]_w$ und von Lm_w des Basen-penicillins läßt sich also K_{SB} der betreffenden Base berechnen. Man kann hierbei auch von einem wasserlöslichen Basensalz, z. B. Procainhydrochlorid, ausgehen und das $[H^+]$ einer wäßr. Lösung dieses Salzes von bestimelter Konzentration c bestimmen. Auch für eine solche Lösung gilt die Beziehung

$$[H^+] = \sqrt{K_{SB} \cdot c} \quad (13b)$$

bzw.

$$K_{SB} = \frac{[H^+]^2}{c}.$$

Gl. (13) entspricht der Formel (4), wobei nur an Stelle der Konzentration der gesättigten Lösung Lm_w die Konzentration c gesetzt wird.

Diese Bestimmungen von K_{SB} sind aber nicht sehr genau, weil diese Salzlösungen sehr wenig gepuffert sind und sich geringe Verunreinigungen auf die pH-Bestimmung stark auswirken.

Man wählt zur Bestimmung des K_{SB} hier viel besser den bewährten Weg der Halbneutralisation. Versetzt man eine Lösung eines Basensalzes (z. B. Procainhydrochlorid) mit steigenden Mengen von NaOH, so errechnet sich K_{SB} zu

$$K_{SB} = \frac{([Na^+] - [OH^-]) \cdot [H^+]}{c - ([Na^+] - [OH^-])}. \quad (14)$$

(Siehe hierzu auch ³). c ist hierbei die Konzentration des Basensalzes. Bestimmt man hierbei die $[H^+]$ bzw. $[OH^-]$, so kann man aus der Menge der pro Liter zugesetzten NaOH ($NaOH_{\text{zugesetzt}} = [Na^+]$) aus der Gl. (14) das K_{SB} errechnen.

Der einfachste Weg ist nun der, daß man pro Mol Basensalz $\frac{1}{2}$ Mol NaOH zusetzt und das pH der so halbneutralisierten Lösung mißt. Es ist dann

$$K_{SB} = \frac{(c/2 - [OH^-]) \cdot [H^+]}{c - (c/2 - [OH^-])} \doteq \frac{c/2 \cdot [H^+]}{c/2} = [H^+], \quad (15)$$

also

$$pK_{SB} = pH_{\text{Halbneutralisation}}. \quad (16)$$

³ B. Kirk und C. Schmidt, J. Biol. Chem. 81, 237 (1929).

Selbstverständlich muß die der Halbneutralisation unterworfene Basenhydrochloridlösung so verdünnt gewählt werden (z. B. n/50 Lösungen), daß bei Freisetzung der Base (1 Mol NaOH auf 2 Mole Salz bei ACl_1 , bzw. $\frac{1}{2}$ Mol NaOH auf 2 Mole Salz bei ACl_2) kein Ausfallen der Base erfolgt. Zur richtigen Wahl der Salzkonzentration ist natürlich die Kenntnis über die Löslichkeit der freien Base bzw. der Konzentration des gelösten undissozierten Anteiles derselben notwendig. Es darf also bei dieser Bestimmungsmethode durch Halbneutralisation keine Trübung bzw. Fällung in der Lösung auftreten. Unter Umständen könnten geringe Trübungen durch Zusatz von etwas neutralem Alkohol beseitigt werden, was aber nur im äußersten Notfall angewendet werden soll (z. B. bei sehr geringer Basenlöslichkeit), weil der Alkohol immer eine gewisse, wenn auch meist nur geringe Veränderung im pH verursacht.

Selbstverständlich darf die oben bei Gl. (15) vorgenommene Vernachlässigung von $[\text{OH}^-]$ gegen $\frac{c}{2}$ nur dann erfolgen, wenn letztere Größe mindestens um 2 Zehnerpotenzen größer als die OH^- -Ionenkonzentration ist.

Auch für zweisäurige Basen gilt diese Beziehung

$$pK_{SB_1} = pH_{\text{Halbneutral. von } A^{2+}} \quad \text{bzw.} \quad pK_{SB_2} = pH_{\text{Halbneutral. von } A^+} \quad (17)$$

sofern die beiden Dissoziationen nicht nebeneinander, sondern hintereinander bei steigender $[OH^-]$ erfolgen (Unterschiede in den beiden Dissoziationskonstanten mindestens 3 bis 4 pH-Einheiten). Dies ist z. B. bei der DBED-Base der Fall. Auch hier muß natürlich die Salzlösung so verdünnt angewendet werden, daß kein Ausfallen von A^+ bzw. A erfolgt.

Bei Dissoziationen gemäß der 2. Stufe, die meist im hohen pH-Gebiet verläuft, kann es bisweilen notwendig sein, mit der Formel (14) zu arbeiten, weil hier unter Umständen die $[\text{OH}^-]$ gegen $\frac{c}{2}$ nicht mehr vernachlässigt werden darf.

D. Die Löslichkeit der Basenpenicilline bei verschiedenen pH-Werten.

Die Löslichkeit der Basenpenicilline vom Typus AP in wäßrigen Flüssigkeiten verschiedenster pH-Werte läßt sich ebenfalls aus den 4 Gl. (I) bis (IV), die oben für die rein wäßrige Lösung von AP aufgestellt wurden, ableiten. Es wird hierbei zunächst angenommen, daß die in Freiheit gesetzte Base bzw. Säure in Lösung verbleibt (dies ist bei den Basenpenicillinen meist dann der Fall, wenn der pH-Wert nicht über 8 bis 9 steigt oder nicht unter 3 abfällt; siehe hierzu auch später).

Es tritt natürlich an Stelle der $[H^+]_w$ in diesen Gleichungen das der laufenden H^+ -Ionenkonzentration entsprechende $[H^+]$ und stellt die Summe $[A^+] + [A]$ bzw. $[HP] + [P^-]$ die jeweilige molare Löslichkeit Lm_{allg} dar.

Es ergibt sich also

$$Lm_{\text{allg.}} = \sqrt{Lp \frac{K_{\text{SB}} + [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]} \cdot \frac{K_s + [\text{H}^+]}{K_s}}. \quad (18)$$

Setzt man für Lp den Ausdruck der Formel (8) ein, erhält man

$$Lm_{\text{allg.}} = Lm_w \sqrt{\frac{[H^+]_w}{K_{\text{SB}} + [H^+]_w} \cdot \frac{K_s}{K_s + [H^+]_w} \cdot \frac{K_{\text{SB}} + [H^+]}{[H^+]} \cdot \frac{K_s + [H^+]}{K_s}}. \quad (19)$$

Wenn man die Wurzausdrücke der Reihe nach mit f_1 , f_2 , f_3 und f_4 bezeichnet, geht die Formel (19) über in

$$Lm_{\text{allg.}} = Lm_w \cdot f_1 \cdot f_2 \cdot f_3 \cdot f_4. \quad (20)$$

Hierbei sind f_1 und f_2 für ein bestimmtes Basenpenicillin konstante Größen, während sich f_3 und f_4 entsprechend dem jeweiligen pH-Wert laufend ändern.

Man sieht aus diesen Gl. (19) und (20), daß die molare Löslichkeit bei irgendeinem pH-Wert der Lösung sich aus der Löslichkeit in reinem Wasser berechnen läßt, wenn die 4 Faktoren f_1 bis f_4 bekannt sind.

Da bei den Basenpenicillinen AP das $[H^+]_w$ meist um 10^{-6} liegt, kann f_2 auf alle Fälle ≈ 1 gesetzt werden. Der Faktor f_1 ist hingegen nur dann $= 1$ zu setzen, wenn K_{SB} um etwa 2 Zehnerpotenzen kleiner als $[H^+]_w$, also z. B. 10^{-8} ist und so gegen $[H^+]_w$ vernachlässigt werden kann. (Bei Basenpenicillinen vom Typ AP meist der Fall.) Für größere K_{SB} -Werte müßte hingegen obiger Ausdruck für f_1 , der dann kleiner als 1 ist, Berücksichtigung erfahren. Für die Fälle von $f_1 = f_2 \approx 1$ geht die Gl. (20) in $Lm_{\text{allg.}} = Lm_w \cdot f_3 \cdot f_4$ über.

Man erhält diese Beziehung auch, wenn in Gl. (18) gemäß Gl. (9) für $\sqrt{Lp} = Lm_w$ eingesetzt wird.

Werden die Basenpenicilline in nur schwach sauren oder alkalischen Flüssigkeiten suspendiert, so ist $[H^+]$ gegenüber K_s zu vernachlässigen und es wird der Ausdruck f_4 ebenfalls $= 1$.

Für diesen Fall gilt dann für die Löslichkeit der Basenpenicilline vom Typus AP, sofern natürlich das pH nicht so hoch ist, daß freie Base ausfällt,

$$Lm_{\text{OH}} = Lm_w \cdot \sqrt{\frac{K_{\text{SB}} + [H^+]}{[H^+]}} = Lm_w \cdot f_3. \quad (21)$$

In gleicher Weise berechnet sich die Löslichkeit für ein Milieu mit pH-Werten, die mindestens um 2 pH-Einheiten unter pK_{SB} liegen, also vor allem für stärker saure Lösungen zu

$$Lm_H = Lm_w \cdot \sqrt{\frac{K_s + [H^+]}{K_s}} = Lm_w \cdot f_4. \quad (22)$$

Selbstverständlich darf auch hier noch keine freie Penicillinsäure zur Ausscheidung gelangen⁴. Ergänzend sei darauf verwiesen, daß aus der Gl. (19), wenn als $[H^+]$ die H^+ -Ionenkonzentration $[H^+]_w$, die sich in rein wäßriger Lösung einstellt, eingesetzt wird, die Gleichung

$$Lm_{\text{allg.}} = Lm_w$$

entsteht, was natürlich der Fall sein muß.

In gleicher Weise berechnet sich auch die Löslichkeit von Basenpenicillinen vom Typus AP_2 in wäßrigen Flüssigkeiten beliebiger pH-Werte, wieder unter der Voraussetzung, daß weder die freie Base noch die freie Säure ausfällt und daß die Dissoziation des Basenkations nur in der 1. Stufe verläuft, aus den obigen, für die Löslichkeit von AP_2 in reinem Wasser entwickelten Gl. (I) bis (IV). Wieder ist nur für $[H^+]_w = [H^+]$ einzusetzen und bedeutet $[A^{2+}] + [A^+] = \frac{[P^-]}{2} + \frac{[HP]}{2}$ die molare Löslichkeit $Lm_{\text{allg.}}$.

Aus diesen 4 Gleichungen ergibt sich also

$$Lm_{\text{allg.}} = \sqrt[3]{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{K_{SB_1} + [H^+]}{[H^+]} \cdot \left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S} \right)^2}. \quad (23)$$

Setzt man wieder für $\sqrt[3]{\frac{Lp}{4}}$ den Ausdruck der Gl. (11), erhält man

$$\begin{aligned} Lm_{\text{allg.}} &= \\ &= Lm_w \sqrt[3]{\frac{[H^+]_w}{K_{SB_1} + [H^+]_w} \cdot \left(\frac{K_S}{K_S + [H^+]_w} \right)^2 \cdot \frac{K_{SB_1} + [H^+]}{[H^+]} \cdot \left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S} \right)^2}. \end{aligned} \quad (24)$$

Bezeichnet man wieder die Kubikwurzelausdrücke mit f_1, f_2, f_3, f_4 , erhält man wieder eine Gleichung von der Form (20).

Wenn man noch die Dissoziation in der 2. Stufe (die neben der Dissoziation in 1. Stufe oder auch hintereinander erfolgen kann) berücksichtigt, muß noch zu den obigen 4 Gl. (I) bis (IV) eine Gl. (V) $K_{SB_2} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]}$ herangezogen werden und erhält die Gl. (III) die Form $[A^{2+}] + [A^+] + [A] = \frac{[P^-]}{2} + \frac{[HP]}{2}$.

Aus diesen 5 Gleichungen ergibt sich

$$Lm_{\text{allg.}} = \sqrt[3]{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{[H^+]^2 + K_{SB_1} \cdot [H^+] + K_{SB_1} \cdot K_{SB_2}}{[H^+]^2} \cdot \left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S} \right)^2}. \quad (25)$$

⁴ Eine ähnliche Darstellung für die Löslichkeit im sauren Milieu findet sich auch bei K. Jellinek, Lehrbuch der physikalischen Chemie, Bd. IV, S. 184. 1933.

Für $\sqrt[3]{\frac{Lp}{4}}$ kann dann wieder der Ausdruck der Gl. (11) eingesetzt werden. Selbstverständlich gilt auch diese Gleichung nur, wenn die freie Base A in Lösung bleibt.

Der Ausdruck $\left(\frac{K_S + [H^+]}{K_{SB}}\right)^2$ in Gl. (25) ist natürlich in den Gebieten, wo die Dissoziation nach der 2. Stufe verläuft, gleich 1 zu setzen.

Für den Fall, daß $[H^+] \gg K_{SB}$ ist (Unterschied mindestens 2 Zehnerpotenzen), geht die Gl. (25) in (23) bzw. (24) über.

In ähnlicher Weise, wie dies für die Salze vom Typ AP oben gezeigt wurde, können auch hier die entsprechenden Vereinfachungen vorgenommen werden. So wird beispielsweise stets $f_2 = 1$ zu setzen sein; f_1 hingegen wird nur dann etwa 1 sein, wenn $[H^+]_w$ um mindestens 2 Zehnerpotenzen unter K_{SB_1} liegt, was aber z. B. beim DBED-Penicillin nicht der Fall ist.

Für solche Penicillinsalze AP_2 mit $f_2 \doteq 1$ und $f_1 < 1$ gilt nach Gl. (24) in Lösungen, für welche $[H^+]$ um mindestens 2 Zehnerpotenzen kleiner als K_S ist (bei pH-Werten über etwa pH_{Min}), also vor allem für alkalische Lösungen wegen $f_4 \doteq 1$

$$Lm_{OH} = Lm_w \sqrt[3]{\frac{[H^+]_w}{K_{SB_1} + [H^+]_w} \cdot \frac{K_{SB_1} + [H^+]}{[H^+]}} = Lm_w \cdot f_1 \cdot f_3. \quad (26)$$

Hierbei ist f_1 genau so wie Lm_w für das betreffende Salz eine konstante Größe. Wieder darf natürlich keine freie Base ausfallen und wird nur jenes pH-Gebiet betrachtet, in welchem A^{2+} praktisch nur in der 1. Stufe, also nach $A^+ + H^+$ dissoziiert.

Für die Löslichkeit von AP_2 in sauren Flüssigkeiten (pH-Werte unter etwa pH_{Min}), in denen es noch zu keinem Ausfall der freien Säure kommt, errechnet sich

$$Lm_H = Lm_w \sqrt[3]{\frac{[H^+]_w}{K_{SB_1} + [H^+]_w} \cdot \left(\frac{K_S + [H^+]}{K_S}\right)^2} = Lm_w \cdot f_1 \cdot f_4. \quad (27)$$

Der Grund, warum in den obigen Gl. (26) und (27) der Faktor $f_1 < 1$ mit aufgenommen, während in den Gl. (21) und (22) dieser Faktor mit 1 angenommen wurde, ist darin zu suchen, daß in der Praxis für Basenpenicilline vom Typus AP die Werte für pK_S und pK_{SB} meist viel weiter auseinander liegen als für solche vom Typus AP_2 , was im letzteren Fall eben zu einem Faktor f_1 führt, der kleiner als 1 ist. Die Kationensäure A^{2+} ist eben in 1. Stufe viel stärker dissoziiert (stärkere Säure, schwächere Base) als A^+ , was wohl darauf zurückzuführen ist, daß unter sonst gleichen Verhältnissen aus elektrostatischen Gründen die Abdissoziation eines Protons vom A^{2+} viel leichter erfolgt als vom A^+ .

Wenn man in der Gl. (24) für $[H^+] = [H^+]_w$ einsetzt, erhält man selbstverständlich die Form $Lm_{\text{allg.}} = Lm_w$.

Für Basenpenicilline AP bzw. AP_2 mit den Werten $K_s \doteq 10^{-3}$ und K_{SB} bzw. K_{SB_1} z. B. $= 10^{-9}$ zeigt sich, daß in den pH-Gebieten 5 bis 7 nicht nur die Faktoren f_1 und f_2 , sondern auch

$$f_3 = \sqrt{\frac{K_{SB} + [H^+]}{[H^+]}} \quad \text{bzw.} \quad \sqrt[3]{\frac{K_{SB_1} + [H^+]}{[H^+]}}$$

und

$$f_4 = \sqrt{\frac{K_s + [H^+]}{K_s}} \quad \text{bzw.} \quad \sqrt[3]{\left(\frac{K_s + [H^+]}{K_s}\right)^2} \doteq 1$$

gesetzt werden dürfen, so daß für dieses pH-Bereich die Löslichkeit Lm_{5-7} praktisch $= Lm_w$ ist, sich also hier nicht viel ändert und gleich der Löslichkeit in reinem Wasser ist. Die Löslichkeitskurve (Löslichkeit = Ordinate, pH = Abszisse) verläuft also in den pH-Gebieten 5 bis 7 fast parallel zur x -Achse (siehe Abb. 2).

Wenn die Basenpenicilline von noch stärkeren Basen mit z. B. $K_{SB} = 10^{-10}$ gebildet werden, erstreckt sich das pH-Gebiet der praktisch gleichen Löslichkeit sogar von etwa pH = 5 bis etwa pH = 8.

Die Löslichkeitsbeziehungen entsprechend Gl. (21) bzw. (26) (hier aber $f_1 = 1$) oder (22) bzw. (27) (hier wieder $f_1 = 1$) finden dann nur in den pH-Gebieten ober pH 7 bzw. 8 und unter pH 5 Verwendung, wobei sie auch nur bis zu jenen Grenz-pH-Werten gelten, wo noch kein Ausfall der freien Base bzw. Penicillinsäure erfolgt.

Aus der Gl. (22), die die Löslichkeit von AP im sauren Milieu bestimmt, geht weiters hervor, daß der Faktor f_4 für alle Basenpenicilline dieses Typs bei gleichen pH-Werten den gleichen Wert annimmt, daß also die Löslichkeit im sauren Gebiet stets das gleiche Vielfache der Löslichkeit in reinem Wasser beträgt. Dasselbe Bezügliche gilt für die Penicillin-G-Salze des Typus AP_2 .

Für die Penicillinsalze AP_2 mit K_{SB_1} um 10^{-6} (pH_{Min} um 4,6) und $K_{SB_2} \ll K_{SB_1}$ (Unterschied mindestens 3 bis 4 Zehnerpotenzen; Typ DBED-Penicillin) bleibt die Löslichkeit nur im ganz engen pH-Gebiet (eben nur um pH 4,6) praktisch gleich und nimmt knapp unterhalb und oberhalb dieses Gebietes rasch zu. Man hat hier im Gegensatz zu dem oben erwähnten breiten Löslichkeitsminimum (zwischen pH 5 bis 7) nur ein spitzes Minimum.

Wenn man die Gl. (22) mit der Beziehung $\varrho = \frac{[H^+]}{K_s + [H^+]}$ (ϱ = Dissoziationsrest der Säure) vergleicht, so erkennt man, daß sowohl Lm_H als auch ϱ mit steigender $[H^+]$ (sinkendem pH) zunehmen. Auch verläuft der Anstieg vom Tiefpunkt ($Lm_{\text{Min}}, \varrho \doteq 0$) zuerst flach und dann immer steiler. In gleicher Weise sieht man aus Gl. (21) und aus der Beziehung $\alpha = \frac{K_s}{K_s + [H^+]}$

(α = Dissoziationsgrad), daß sowohl L_{mOH} als auch α mit sinkender $[H^+]$ (steigendem pH) zunehmen. Auch hier ist vom Tiefpunkt ausgehend zuerst ein geringes und dann ein immer stärkeres Ansteigen zu bemerken. Wenn man nun nicht $[H^+]$, sondern pH als Abszisse aufträgt, erkennt man, daß die oben entwickelte Ähnlichkeit im Kurvenverlauf $L = f(pH)$ und α bzw. $\varrho = f(pH)$ nur im Anfangslauf vom Tiefpunkt ausgehend besteht, da sich bei tieferen oder höheren pH-Werten die ϱ - bzw. α -Kurve wieder abflacht, während die L_m -Kurve weiter steil verläuft (α und ϱ tendieren ja gegen 1, während L_m laufend steigt, wenn man immer mehr ansäuer bzw. alkalisiert).

Während die Funktion $L_{m\text{allg.}} = f(pH)$ durch eine Kurve, die ein Minimum aufweist, dargestellt wird, laufen die ϱ - bzw. α -Kurven nicht ineinander, sondern schneiden sich irgendwo, wenn auch der Schnitt oft sehr schleifend ist. Eine Parallelität zwischen der L -Kurve und dem ϱ - α -Kurvenpaar besteht aber insofern, als für Salze vom Typus AP das Minimum der Löslichkeit beim gleichen pH-Wert liegt, der auch dem Schnittpunkt

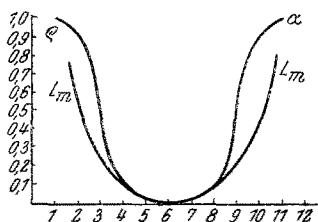


Abb. 2. Schematische Darstellung von Dissoziations- und Löslichkeitskurven; Salz AP;
 $K_S = 10^{-3}$, $K_{SB} = 10^{-9}$, $pH_{Min} = 6$.

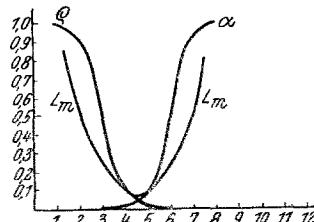


Abb. 3. Schematische Darstellung von Dissoziations- und Löslichkeitskurven; Salz AP;
 $K_S = 10^{-3}$, $K_{SB} = 10^{-6}$, $pH_{Min} = 4,5$.

zwischen der ϱ -Kurve der Penicillinsäure und der α -Kurve der Kationensäure der Base zugeordnet ist. In obenstehenden zwei schematischen Darstellungen (Abb. 2 und 3) sind die Verhältnisse für Salze vom Typ AP mit zwei verschiedenen Quotienten K_S/K_{SB} skizziert. Selbstverständlich gelten hier für L_m und α bzw. ϱ zwei verschiedene Ordinatenmaßstäbe.

Dem gleitenden Schnittpunkt der α - und ϱ -Kurven in Abb. 2 entspricht ein breites Löslichkeitsminimum, während bei Abb. 3 dem scharfen Schnittpunkt ein spitzes Minimum entspricht. Zieht man durch pH_{Min} eine Vertikale, so wird die Zeichnung in zwei vollkommen symmetrische Hälften geteilt, welche Symmetrie sofort auch beim Vergleich von Gl. (21) und (22) erkenntlich wird. Entsprechend dieser Symmetrie ist z. B. die Löslichkeit bei pH 4 in Abb. 2 gleich der bei pH 8, da pH 4 um ebensoviel unter pH_{Min} liegt, wie pH 8 darüber. Durch die Art der halblogarithmischen Darstellung ergibt sich auch, daß trotz des Wurzelausdrückes in Gl. (21) und (22) der Anstieg der beiden Steilstufen der L_m -Kurve bei tieferen bzw. höheren pH-Werten geradlinig verläuft. Dieser Kurvenverlauf für L_m gilt natürlich nur so weit, als keine freie Base oder Säure ausfällt; tritt dies ein, so zeigen sich Knicke in der Kurve und der Löslichkeitsanstieg erfolgt noch viel steiler. Es sei hier erwähnt, daß bei den meisten Penicillinsalzen vom Typus AP Verhältnisse ähnlich der Abb. 2 vorliegen.

Etwas andere Verhältnisse gelten für Salze vom Typus AP₂, wobei angenommen werde, daß in den fraglichen pH-Gebieten die Dissoziation der Kationensäure A²⁺ nur nach der I. Stufe verläuft.

Vergleicht man wieder Gl. (27) mit der obigen ϱ -Beziehung und Gl. (26) mit der α -Beziehung, ergeben sich zunächst qualitativ ganz ähnliche Verhältnisse wie oben für AP angegeben.

Auch hier zeigt sich, beiderseits vom Tiefspunkt (Lm_{Min} , α bzw. $\varrho \doteq 0$) ausgehend, ein zuerst flaches und dann steileres Ansteigen. Der späteren Verflachung der ϱ - bzw. α_1 -Kurven steht auch hier wieder ein weiteres steiles Ansteigen der beiden Äste der Lm -Kurven gegenüber. Ein Unterschied gegenüber den Verhältnissen für die Salze AP besteht aber darin, daß der Schnittpunkt der ϱ - bzw. α_1 -Kurve für die Penicillinsäure bzw. die Kationensäure A²⁺ nicht mehr beim selben pH-Wert liegt, bei dem die Minimallöslichkeit auftritt. Der Unterschied ist allerdings nicht groß und beträgt nur etwa 0,15 pH-Einheiten (siehe später, Kapitel E).

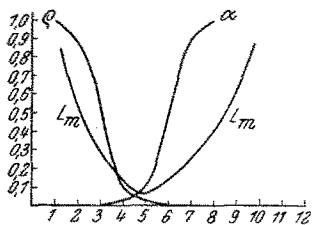


Abb. 4. Schematische Darstellung von Dissoziations- und Löslichkeitskurven; Salz AP₂; $K_S = 10^{-8}$, $K_{SB_1} = 10^{-6}$, $pH_{\text{Min}} = 4,65$.

wobei die meist zutreffende Annahme gemacht wurde, daß K_S und K_{SB} nur um wenig, z. B. 3 Zehnerpotenzen, voneinander verschieden sind.

Um sich eine Vorstellung zu machen, in welchem Ausmaß sich die Löslichkeit im alkalischen Milieu gegenüber der in reinem Wasser erhöht, seien für Basenpenicilline AP mit den K_{SB} -Werten von 10^{-6} bis 10^{-10} die Vergrößerungsfaktoren f_3 für die pH-Werte 7, 8, 9 und 10 berechnet, wobei natürlich die nicht zutreffende Annahme gemacht wurde, daß auch bei den

Tabelle 1. Vergrößerungsfaktoren f_3 von Salzen des Typus AP für verschiedene Werte von K_{SB} und pH.

pH	K_{SB}				
	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}
	f_3	f_3	f_3	f_3	f_3
7	3,32	1,41	1,05	1,005	1,0005
8	10,05	3,32	1,41	1,05	1,005
9	31,60	10,05	3,32	1,41	1,05
10	100,00	31,60	10,05	3,32	1,41

hohen pH-Werten kein Ausfall der freien Base stattfindet. Bei den K_{SB} -Werten von 10^{-6} bzw. 10^{-7} muß wegen $f_1 < 1$ der Faktor f_3 noch mit f_1 multipliziert werden, wodurch der gesamte Vergrößerungsfaktor für die Löslichkeit für diese beiden K_{SB} -Werte kleiner ist als er in der Tabelle 1 in der 2. und 3. Kolonne angegeben ist.

Man erkennt also z. B., daß bei $\text{pH} = 7$ und bei $K_{\text{SB}} = 10^{-9}$ der Faktor f_3 praktisch = 1 ist, also die $Lm_7 \doteq Lm_w$ ist, wie dies auch oben angegeben wurde.

Man sieht weiter, daß sich mit zunehmender Stärke der Base (abnehmendem K_{SB}) die Löslichkeiten der Basenpenicilline in den alkalischen Bereichen immer weniger von der Löslichkeit im reinen Wasser unterscheiden. Dies ist auch damit erklärlich, daß eine starke Base durch eine andere (z. B. NaOH) viel schwerer aus ihren Salzen „ausgetrieben“ wird, als dies bei schwachen Basen der Fall ist.

Abschließend seien noch die Werte für f_4 für Penicillin-G- und Penicillin-V-Säure mit den Konstanten $K_S = 2 \cdot 10^{-3}$ bzw. $2,2 \cdot 10^{-3}$ (25°C) ebenfalls für verschiedene pH-Werte angegeben.

Aus der letzten Kolonne, gemäß der für K_S als abgerundete Zahl 10^{-3} angenommen wurde, und aus der vorletzten Kolonne der Tabelle 1 zeigt sich wieder die Symmetrie in bezug auf $\text{pH} = \frac{9+3}{2} = 6$, da z. B. bei

$\text{pH } 6 - 2 = 4$ der Vergrößerungsfaktor der Löslichkeit derselbe ist wie bei $6 + 2 = 8$, nämlich 1,05.

Auch hier gelten die Werte für f_4 nur bis zu einem pH von etwa 3, da unter diesem bereits Penicillinsäure auszufallen beginnt.

In der Tabelle 3 sind endlich für den Fall eines Basenpenicillins AP₂ mit $K_S = 10^{-3}$ und $K_{\text{SB}_1} = 10^{-6}$, also $\text{pH}_{\text{Min}} = 4,65$ (Typ DBED-Penicillin) die Vergrößerungsfaktoren f_3 und f_4 bei verschiedenen pH-Werten angegeben. Da unter der obigen Annahme $f_1 < 1$ ($\doteq 0,85$) ist, müssen diese Werte für f_3 und f_4 wieder mit dem konstanten Faktor f_1 multipliziert werden.

Deutlich sieht man aus dieser Tabelle die Unsymmetrie in bezug auf $\text{pH} = 4,5$ ($\doteq 4,65$), dergestalt die Löslichkeit im sauren Bereich wesentlich stärker ansteigt als im alkalischen, wo allerdings die Dissoziation nur nach der 1. Stufe berücksichtigt wurde.

E. Die Minimallöslichkeit.

Für jedes Basenpenicillin existiert ein pH-Gebiet bzw. pH-Wert, bei dem die Löslichkeit ein Minimum aufweist. Meist fällt dieses pH_{Min} nicht mit dem pH_w der rein wäßrigen Lösung des Salzes zusammen, so daß zu dieser Lösung mehr oder weniger Säure bzw. Lauge zugesetzt

Tabelle 2. Vergrößerungsfaktoren f_4 von Salzen des Typus AP für verschiedene Werte von K_S und pH.

pH	K_S		
	$2 \cdot 10^{-3}$	$2,2 \cdot 10^{-3}$	10^{-3}
	f_4 für G	f_4 für V	f_4
5	1,0025	1,0022	1,005
4	1,025	1,022	1,05
3	1,22	1,206	1,41
2	2,45	2,36	3,32
1	7,14	6,82	—

Tabelle 3. Vergrößerungsfaktoren f_3 und f_4 bei Salzen des Typus AP₂ mit $K_S = 10^{-3}$ und $K_{\text{SB}_1} = 10^{-6}$ für verschiedene Werte von pH.

pH	f_4	pH	f_3
4	1,066	5	1,03
3	1,59	6	1,26
2	4,95	7	2,22
1	21,68	8	4,64
0	100,00	9	10,00

werden muß (es genügen meist einige Tropfen 0,1 n Lösung), um das pH_{Min} einzustellen.

Nachfolgend sei kurz die Ermittlung dieses pH_{Min} für die Basenpenicilline vom Typ AP bzw. AP_2 besprochen.

Bei Basenpenicillinen vom Typ AP wird das pH_{Min} leicht gefunden, wenn man die Funktion $Lm_{\text{allg.}} = f([\text{H}^+])$ gemäß Gl. (18) nach $[\text{H}^+]$ differenziert und den erhaltenen Ausdruck 0 setzt. Die Differentiation ergibt

$$\frac{dLm}{d[\text{H}^+]} = Lp \cdot \frac{1}{2 \sqrt{K_{\text{SB}}/[\text{H}^+] + 1 + K_{\text{SB}}/K_{\text{S}} + [\text{H}^+]/K_{\text{S}}}} \cdot \frac{[\text{H}^+]^2 - K_{\text{S}} K_{\text{SB}}}{K_{\text{S}} \cdot [\text{H}^+]^2}$$

und das $[\text{H}^+]_{\text{Min}}$ folgt aus $[\text{H}^+]_{\text{Min}}^2 - K_{\text{S}} K_{\text{SB}} = 0$,

$$\text{also } [\text{H}^+]_{\text{Min}} = \sqrt{K_{\text{S}} \cdot K_{\text{SB}}}, \quad (28)$$

$$\text{also } \text{pH}_{\text{Min}} = \frac{\text{pK}_{\text{S}} + \text{pK}_{\text{SB}}}{2}. \quad (29)$$

Es ist auch schon aus der symmetrischen Form der Gleichung $Lp = [\text{A}^+] \cdot [\text{P}^-]$ zu ersehen, daß der pH-Wert für die minimale Löslichkeit gerade in der Mitte zwischen pK_{S} und pK_{SB} liegen muß. Im Punkte dieser minimalen Löslichkeit muß auch $[\text{A}^+] = [\text{P}^-]$ bzw. $[\text{A}] = [\text{HP}]$ sein, wobei letztere Konzentrationen selbstverständlich sehr klein sind. Es ist daher

$$K_{\text{SB}} \cdot K_{\text{S}} = \frac{[\text{A}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{A}^+]} \cdot \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{P}^-]}{[\text{HP}]} = [\text{H}^+]^2,$$

also wieder ist $[\text{H}^+] = \sqrt{K_{\text{SB}} \cdot K_{\text{S}}}$.

Vergleicht man Gl. (29) mit Gl. (5), so sieht man, daß pH_w nur dann mit dem pH_{Min} identisch sein wird, wenn zufällig $pLm_w = \text{pK}_{\text{S}}$ ist. Da das pH_{Min} , wie auch aus Abb. 2 oder 3 hervorgeht, mindestens um 1,5 pH-Einheiten ober pK_{S} oder unter pK_{SB} liegt, kann in der Gl. (19) bzw. (20) für diesen pH-Wert das f_3 und f_4 praktisch = 1 gesetzt werden und es ergibt sich die Gleichung $Lm_{\text{Min}} = Lm_w \cdot f_1 \cdot f_2$.

Da für Basenpenicilline f_2 ebenfalls = 1 gesetzt werden kann, vereinfacht sich diese Beziehung zu

$$Lm_{\text{Min}} = Lm_w \cdot f_1. \quad (30)$$

Für Salze mit $K_{\text{SB}} \ll H_w$ (Unterschied mindestens 2 Zehnerpotenzen) ist f_1 ebenfalls ≈ 1 und es entsteht als einfachste Beziehung

$$Lm_{\text{Min}} = Lm_w,$$

was praktisch bei allen schwerlöslichen Basenpenicillinen vom Typus AP (Procain-Penicillin, Benzylphenyläthylaminpenicillin usw.) der Fall ist. Es sei hier auch wiederholt, daß man die Löslichkeit von AP oberhalb pH_{Min} nach Gl. (21) und unterhalb pH_{Min} nach Gl. (22) zu berechnen

hat. Bei sehr breiten Löslichkeitsminima gemäß Abb. 2 benötigt man diese Formeln aber erst z. B. bei wesentlich höheren (z. B. ober 7) oder wesentlich tieferen (z. B. unter 5) pH-Werten, als sie durch pH_{Min} (z. B. 6) dargestellt werden, weil hier in einem verhältnismäßig weiten pH-Gebiet (5 bis 7) die Löslichkeiten praktisch gleich bleiben; es ist also hier $Lm_{5-7} \doteq Lm_w \doteq Lm_{\text{Min}}$ (siehe Abb. 2).

Beim Procain-Penicillin mit einem Lm_w von zirka 10^{-2} ($\doteq 0,5\%$ ige wäbr. Lösung) und dem $K_{\text{SB}} \doteq 10^{-9}$ errechnet sich ein $pH_w = 5,5$, während sich für das pH_{Min} ein Wert von etwa $\frac{9+3}{2} = 6$ ergibt. Entsprechend der Tatsache, daß hier $Lm_w >$ als K_s ($pLm_w < pK_s$) ist, ist $pH_w <$ als pH_{Min} ; in der graphischen Darstellung (Abb. 2) liegt also pH_w links von pH_{Min} . Wenn also zur gesättigten Lösung des Procain-Penicillins etwas Lauge zugegeben wird, bis ein pH von 6 erreicht ist, so sinkt die Löslichkeit in spurenhaftem Ausmaß. Dies ergibt sich daraus, daß durch die Lauge aus der noch in geringen Mengen vorhandene Säure HP etwas P^- gebildet wird, wodurch das Löslichkeitsprodukt momentan überschritten, etwas AP ausfällt und so die Löslichkeit vermindert wird.

Bei Penicillinsalzen mit viel geringerer Löslichkeit, z. B. $Lm_w = 10^{-4}$, und gleichem $K_{\text{SB}} = 10^{-9}$, errechnet sich ein $pH_w = 6,5$. Es liegt also dieser pH-Wert über den für die Minimallöslichkeit geltenden pH = 6 (bei $pLm_w >$ als pK_s ist $pH_w >$ als pH_{Min}).

Durch Zugabe von etwas Salzsäure zur gesättigten, wäbrigen Lösung dieses Salzes bis zur Erreichung von pH 6 wird also die Löslichkeit etwas gesenkt. Hier werden wieder die in geringer Menge vorhandenen Mole der freien Base A in A^+ überführt, wodurch das L_p vorübergehend erhöht wird, worauf dann etwas AP ausfällt, also die Löslichkeit abnimmt. Daß im obigen Falle die Vermehrung von P^- , im letzten Falle aber die Vermehrung von A^+ bestimmd für die Löslichkeiterniedrigung beim schwachen Alkalisieren bzw. schwachen Ansäuern der gesättigten, wäbrigen Lösung ist, ergibt sich daraus, daß sich im pH-Gebiet unter 6 verhältnismäßig mehr die Dissoziation der noch in geringer Menge vorhandenen Säure HP, im Gebiet über 6 aber wieder mehr die Dissoziation der geringen Menge des Basenkations A^+ auswirkt (pH = 6 liegt genau zwischen $pK_s = 3$ und $pK_{\text{SB}} = 9!$). In gleicher Weise kann man auch den pH-Punkt der minimalen Löslichkeit von AP_2 (stufenweise Dissoziation hintereinander erfolgend) ermitteln. Differenziert man die Gl. (23) nach H^+ , so erhält man

$$\begin{aligned} \frac{dLm}{d[H^+]} &= \\ &= \sqrt[3]{\frac{L_p}{4}} \cdot \frac{2 [H^+]^3 + [H^+]^2 \cdot (K_{\text{SB}_1} + 2 K_s) - K_s^2 \cdot K_{\text{SB}_1}}{3 K_s^2 \cdot [H^+]^2 \sqrt[3]{((K_{\text{SB}_1} + [H^+])/[H^+])^2 \cdot ((K_s + [H^+])/K_s)^4}}. \end{aligned}$$

Der Zähler des zweiten Bruches kann als Produkt

$$(2[H^+]^2 + K_{SB_1} \cdot [H^+] - K_S \cdot K_{SB_1}) \cdot ([H^+] + K_S)$$

dargestellt werden. Setzt man den 1. Faktor = 0, so erhält man folgenden Wert für $[H^+]_{\text{Min}}$:

$$[H^+]_{\text{Min}} = -\frac{K_{SB_1}}{4} + \frac{1}{4}\sqrt{K_{SB_1}^2 + 8K_S \cdot K_{SB_1}}. \quad (31)$$

Da $K_S \gg K_{SB_1}$ ist, reduziert sich diese Gleichung auf

$$[H^+]_{\text{Min}} \doteq \sqrt{\frac{K_S \cdot K_{SB_1}}{2}} \quad (32)$$

bzw.

$$\text{pH}_{\text{Min}} = \frac{\text{pK}_S + \text{pK}_{SB_1}}{2} + 0,15. \quad (33)$$

Daß hier das pH_{Min} nicht genau in der Mitte zwischen pK_S und pK_{SB_1} zu liegen kommt, sondern mehr ins Alkalische gerückt ist, ergibt sich aus der Unsymmetrie der Gleichung $Lp = [A^{2+}] \cdot [P^-]^2$.

Auch hier kann wieder je nach dem Zahlenverhältnis von $K_{SB_1} : K_S$ theoretisch ein breites oder mehr spitzes Löslichkeitsminimum möglich sein. Für das wichtigste Salz dieses Typs, dem DBED-Penicillin G, und jedenfalls anderer ähnlicher Salze liegt der Fall gemäß Abb. 4, also mit spitzem Löslichkeitsminimum vor. Entsprechend der kleinen Löslichkeit dieses Salzes wird also pH_w größer als der dem Schnittpunkt beider S -Kurven entsprechende pH-Wert sein. Da sich dieser pH-Wert nur um 0,15 unter pH_{Min} befindet, wird auch pH_w größer als pH_{Min} sein. Das dem pH_w entsprechende Lm_w wird hier auch etwas größer als Lm_{Min} sein, da $f_1 < 1$ ist [siehe Gl. (30)]. Auf alle Fälle aber wird man, egal ob ein breites oder spitzes Löslichkeitsminimum vorliegt, oberhalb des Schnittpunktes der ϱ - und α -Kurve, also auch praktisch oberhalb pH_{Min} , die Löslichkeit nach der Formel für Lm_{OH} und unterhalb pH_{Min} nach der für Lm_H geltenden rechnen. Bei sehr exakten Ausrechnungen, die allerdings nur theoretisches Interesse haben, wird man unter den angegebenen Umständen die Löslichkeit in der Nähe von pH_{Min} bzw. $\left(\frac{\text{pK}_S + \text{pK}_{SB_1}}{2} + 0,15\right)$ an Stelle der Formeln für Lm_{OH} bzw. Lm_H , die für $Lm_{\text{allg.}}$ gemäß Gl. (24) anwenden, da hier sowohl f_3 wie f_4 etwas von 1 verschieden sind. Tut man dies z. B. nach den Angaben der Abb. 4, so findet man, daß die Löslichkeit bei 4,65 kleiner als bei z. B. 4,5 oder 4,8 ist, wie es auch sein soll. Selbstverständlich sind all diese Unterschiede äußerst gering. Aus Gründen der Unsymmetrie werden im Gegensatz zu den für AP geltenden Verhältnissen für den Fall $\text{pH}_{\text{ob.}} - \text{pH}_{\text{Min}} = \text{pH}_{\text{Min}} - \text{pH}_{\text{unt.}}$ die Löslichkeitswerte für $\text{pH}_{\text{ob.}}$ und $\text{pH}_{\text{unt.}}$ voneinander verschieden sein, wobei im sauren Teil die Löslichkeit stärker zunimmt als im alkalischen (siehe Abb. 4).

F. Die Löslichkeit der Basenpenicilline im sauren oder alkalischen Milieu unter Berücksichtigung der Ausfällung von freier Penicillinsäure bzw. freier Base.

Während im Kapitel D die Löslichkeit unter der Annahme, daß bei Ansäuerung bzw. Alkalisierung keine freie Säure bzw. Base ausfällt, rechnerisch ermittelt wurde bzw. die dort entwickelten Formeln für Basenpenicilline nur in den pH-Gebieten gelten, wo ein solcher Ausfall nicht stattfindet, sollen im vorliegenden die Löslichkeiten gerade in den pH-Gebieten ermittelt werden, in denen es zu einer solchen Ausscheidung kommt. Es sind dies bei unseren Basenpenicillinen meist die pH-Gebiete unter etwa 3 bzw. ober etwa 8 bis 9.

Die genaue Berechnung dieser Grenz-pH-Werte, bis zu welchen die Löslichkeit nach obigen Formeln berechnet werden kann und oberhalb bzw. unterhalb welchen freie Base oder freie Säure ausfällt und andere Formeln Platz greifen müssen, wird im folgenden Kapitel G angegeben.

Unter den neuen Gesichtspunkten des Hinzutrittes eines neuen Bodenkörpers sei zunächst die Lösung eines Basenpenicillins vom Typus AP im alkalischen Milieu behandelt.

Es gilt hier

$$\overline{m}_{\text{OH}} = A_{\text{fest}/1 \text{ Liter}} + [A]_{\text{ges.}} + [A^+] = [P^-], \quad (34)$$

wobei $A_{\text{fest}/1 \text{ Liter}}$ die Anzahl der pro 1 Liter ausgefällten Mole der freien Base darstellen. Die konstante Sättigungskonzentration in der wäßrigen Lösung $[A]_{\text{ges.}}$, die mit dem Bodenkörper A im Gleichgewicht ist, kann experimentell ermittelt werden. Sie ist meist sehr klein.

Ist beispielsweise die Löslichkeit der reinen Base pro Liter Wasser L_B , so gilt:

$$L_B = A^+ + A, \quad \text{wobei} \quad [A^+] = [\text{OH}^-] = \frac{K_w}{[\text{H}^+]},$$

wenn man die Dissoziation der Base nach $A = A^+ + \text{OH}^-$ auffaßt.

Die Konzentration der gelösten, freien, undissozierten Base ist dann

$$[A]_{\text{ges.}} = L_B - \frac{K_w}{[\text{H}^+]}. \quad (35)$$

Da eine reine Basenlösung ungepuffert ist, muß die H^+ -Ionenkonzentration sehr genau bestimmt werden und muß beispielsweise zur Herstellung der gesättigten Basenlösung von reinster Base ausgegangen werden. Da aber außerdem die elektrometrische Bestimmung der H^+ -Ionenkonzentration in den stärker alkalischen Bereichen nicht sehr genau ausführbar ist, ist es hier besser, die $[\text{H}^+]$ auf rechnerischem Wege zu ermitteln und in Gl. (35) einzusetzen. Es gilt ja

$$K_{\text{SB}} = \frac{[A]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}{[A^+]}$$

und da $[A^+] = [OH^-] = \frac{K_w}{[H^+]}$ und $[A]_{ges.} = L_B - [A^+]$ ist, ist weiter

$$K_{SB} = \frac{(L_B - K_w/[H^+]) \cdot [H^+]}{K_w/[H^+]}$$

Nach Auflösung der quadratischen Gleichung für $[H^+]$ folgt

$$[H^+] = -\frac{K_w}{2L_B} + \sqrt{\frac{K_w^2}{4L_B^2} + \frac{K_{SB}K_w}{L_B}} \quad (35a)$$

Es gelten nun folgende 2 Gleichungen:

$$K_{SB} = \frac{[A]_{ges.} \cdot [H^+]}{[A^+]}, \quad (I)$$

$$Lp = [A^+] \cdot [P^-], \quad (II)$$

aus denen die 2 Unbekannten $[A^+]$ und $[P^-]$ ermittelt werden können.
Es ergibt sich daraus

$$\overline{Lm}_{OH} = Lp \cdot \frac{K_{SB}}{[A]_{ges.} \cdot [H^+]}. \quad (36)$$

Setzt man für $Lp = Lm_w^2$ (gilt bei $f_1 \doteq 1$) aus Gl. (9) ein, erhält man

$$\overline{Lm}_{OH} = Lm_w^2 \cdot \frac{K_{SB}}{[A]_{ges.} \cdot [H^+]} = Lm_w \cdot \frac{Lm_w \cdot K_{SB}}{[A]_{ges.} \cdot [H^+]}. \quad (37)$$

In analoger Weise ergibt sich die Löslichkeit Lm_H im sauren Milieu. Es ist hier $\overline{Lm}_H = [A^+] = [P^-] + [HP]_{ges.} + HP_{fest/1\text{ Liter}}$. Das $[HP]_{ges.}$ ergibt sich wieder aus der Löslichkeit der reinen Penicillinsäure in Wasser; wird diese mit L_S bezeichnet und ist die H^+ -Ionenkonzentration in der gesättigten Lösung $[H^+]_S$, so gilt wegen

$$L_S = [HP]_{ges.} + [P^-] \text{ und } [P^-] = [H^+]:$$

$$[HP]_{ges.} = L_S - [H^+]. \quad (38)$$

Da eine reine Säurelösung ungepuffert ist, muß die pH-Bestimmung mit großer Genauigkeit, also in einer Lösung der reinsten Säure, in destilliertem Wasser durchgeführt werden.

Es sei hier erwähnt, daß wegen der raschen Zersetzung der amorphen Penicillin-G-Säure hier keine exakten Zahlen erhalten werden können, während dies bei der kristallisierten Penicillin-V-Säure wohl gelingt.

Es gelten nun hier folgende 2 Gleichungen:

$$K_S = \frac{[H^+] \cdot [P^-]}{[HP]_{ges.}}, \quad (I)$$

$$Lp = [A^+] \cdot [P^-]. \quad (II)$$

Aus diesen Gleichungen folgt

$$\overline{Lm}_H = Lp \cdot \frac{[H^+]}{K_S \cdot [HP]_{\text{ges}}} \quad (39)$$

bzw. bei $f_1 \doteq 1$

$$\overline{Lm}_H = Lm_w^2 \cdot \frac{[H^+]}{K_S \cdot [HP]_{\text{ges}}} = Lm_w \cdot \frac{Lm_w \cdot [H^+]}{K_S \cdot [HP^+]_{\text{ges}}}. \quad (40)$$

Da in diesen 4 Gl. (36), (37), (39) und (40) die Sättigungskonzentrationen $[A]_{\text{ges}}$ bzw. $[HP]_{\text{ges}}$ sehr klein sind, müssen die entsprechenden Löslichkeiten \overline{Lm}_{OH} bzw. \overline{Lm}_H sehr groß sein. Daß sie selbstverständlich viel größer sind als die entsprechenden Löslichkeiten Lm_{OH} oder Lm_H , ist klar, da ein Ausfallen z. B. der Penicillinsäure sofort eine Verminderung der P^- -Ionen, die mit den H^+ -Ionen zu undissoziiertem HP zusammentreten, nach sich zieht, so daß wegen der momentanen Unterschreitung des Löslichkeitsproduktes neues Salz AP in Lösung gehen muß usw.

Dies erkennt man aus folgendem: Die Löslichkeit des Procain-Penicillins bei einem pH-Wert von 3 und unter der Annahme, daß keine Penicillinsäure ausfällt, errechnet sich nach Gl. (22) und unter Berücksichtigung des Wertes $Lm_w \doteq 10^{-2}$ zu

$$Lm_H = Lm_w \cdot \sqrt{\frac{K_S + [H^+]}{K_S}} = 1,22 \cdot 10^{-2} = 0,012.$$

Aus der Gl. (39), die den Bodenkörper HP berücksichtigt und bei Verwendung des Wertes von $[HP]_{\text{ges}} \doteq 10^{-3}$ ergibt sich eine Löslichkeit von

$$\overline{Lm}_H = Lm_w^2 \cdot \frac{[H^+]}{K_S \cdot [HP]_{\text{ges}}} = 10^{-4} \cdot \frac{10^{-3}}{10^{-3} \cdot 10^{-3}} = 0,1,$$

welche also rund 10mal größer ist, als sie oben gefunden wurde, wo kein Penicillinsäureausfall angenommen wurde.

Für ein Basenpenicillin vom Typus AP_2 errechnet sich im alkalischen Milieu die Löslichkeit aus folgenden Gleichungen:

$$K_{SB_1} = \frac{[A^+]_{\text{ges}} \cdot [H^+]}{[A^{2+}]}, \quad (I)$$

$$Lp = [A^{2+}] \cdot [P^-]^2. \quad (II)$$

Hier wurde angenommen, daß schon das Basenkation A^+ aus der Lösung ausfällt, daß also, wenn die 2. Stufe nicht mehr berücksichtigt wird, $\overline{Lm}_{OH} = A^+_{\text{fest}/1 \text{ Liter}} + [A^+]_{\text{ges}} + [A^{2+}] = \frac{[P^-]}{2}$ ist.

Aus den beiden Gleichungen errechnet sich

$$\overline{Lm}_{OH} = \sqrt{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{K_{SB_1}}{[A^+]_{\text{ges}} \cdot [H^+]}} \quad (41)$$

Drückt man nach Gl. (12) Lp durch $Lm_w (f_1 \doteq 1)$ aus, erhält man

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = \sqrt{Lm_w^3 \cdot \frac{K_{\text{SB}_1}}{[\text{A}^+]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}} = Lm_w \sqrt{\frac{Lm_w \cdot K_{\text{SB}_1}}{[\text{A}^+]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}}. \quad (42)$$

Wird bei der Bestimmung der Löslichkeit auch die Dissoziation in der 2. Stufe berücksichtigt und fällt nur A, nicht aber auch A^+ aus der Lösung aus, so ergeben sich folgende 3 Gleichungen:

$$K_{\text{SB}_1} = \frac{[\text{A}^+] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{A}^{2+}]}, \quad (\text{I})$$

$$K_{\text{SB}_2} = \frac{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}{[\text{A}^+]}, \quad (\text{II})$$

$$\underline{Lp = [\text{A}^{2+}] \cdot [\text{P}^-]^2}. \quad (\text{III})$$

Es ist wieder $\overline{Lm}_{\text{OH}} = A_{\text{fest/1 Liter}} + [\text{A}]_{\text{ges.}} + [\text{A}^+] + [\text{A}^{2+}] = \frac{[\text{P}^-]}{2}$.

Aus den 3 Gleichungen ergibt sich:

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = \sqrt{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}} \quad (43)$$

bzw.

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = \sqrt{Lm_w^3 \cdot \frac{K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}} = Lm_w \sqrt{\frac{Lm_w \cdot K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}}. \quad (44)$$

Wird schließlich der Fall ins Auge gefaßt, daß die Dissoziation nach beiden Stufen verläuft und daß A^+ und A aus der Lösung ausfallen, gelten folgende Gleichungen:

$$K_{\text{SB}_1} = \frac{[\text{A}^+]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}{[\text{A}^{2+}]}, \quad (\text{I})$$

$$K_{\text{SB}_2} = \frac{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]}{[\text{A}^+]_{\text{ges.}}}, \quad (\text{II})$$

$$\underline{Lp = [\text{A}^{2+}] \cdot [\text{P}^-]^2}. \quad (\text{III})$$

Es ist hierbei

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = A_{\text{fest/1 Liter}} + A^+_{\text{fest/1 Liter}} + [\text{A}]_{\text{ges.}} + [\text{A}^+]_{\text{ges.}} + [\text{A}^{2+}] = \frac{[\text{P}^-]}{2}.$$

Aus den 3 Gleichungen folgt:

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = \sqrt{\frac{Lp}{4} \cdot \frac{K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}}$$

bzw.

$$\overline{Lm}_{\text{OH}} = \sqrt{Lm_w^3 \cdot \frac{K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}} = Lm_w \sqrt{\frac{Lm_w \cdot K_{\text{SB}_1} \cdot K_{\text{SB}_2}}{[\text{A}]_{\text{ges.}} \cdot [\text{H}^+]^2}}.$$

wobei also diese Gleichungen mit den Gl. (43) bzw. (44) identisch sind, weil beim Produkt der Dissoziationskonstanten $K_{SB_1} \cdot K_{SB_2}$, $[A^+]$ _{ges.} genau so wie $[A^+]$ herausfällt.

Die Löslichkeit im sauren Milieu unter Berücksichtigung des Ausfalls der freien Penicillinsäuren errechnet sich aus folgenden 2 Gleichungen:

$$K_S = \frac{[P^-] \cdot [H^+]}{[HP]_{\text{ges}}}, \quad (\text{I})$$

$$Lp = [A^{2+}] \cdot [P^-]^2. \quad (\text{II})$$

$$\text{Es ist hierbei } \overline{Lm}_H = [A^{2+}] = \frac{[P^-]}{2} + \frac{[HP]_{\text{ges}}}{2} + \frac{HP_{\text{fest/1 Liter}}}{2}.$$

Aus (I) und (II) folgt

$$\overline{Lm}_H = Lp \frac{[H^+]^2}{K_S^2 \cdot [HP]_{\text{ges}}^2} \quad (45)$$

bzw.

$$\overline{Lm}_H = 4 Lm_w^3 \cdot \frac{[H^+]^2}{K_S^2 \cdot [HP]_{\text{ges}}^2} = Lm_w \frac{4 Lm_w^2 \cdot [H^+]^2}{K_S^2 \cdot [HP]_{\text{ges}}^2}. \quad (46)$$

Für Basenpenicilline AP₂ mit $f_1 < 1$, z. B. DBED-Penicillin, muß in Gl. (42), (44) und (46) statt Lm_w^3 $Lm_w^3 \cdot f_1^3$ gesetzt werden.

Auch hier erscheinen in den Gl. (41), (42), (43), (44), (45) und (46) die sehr kleinen Werte für die konstanten Sättigungskonzentrationen der Basen bzw. Penicillinsäure im Nenner des Bruches, so daß hierdurch ein größerer Wert für die Löslichkeit \overline{Lm} resultiert, als er sich durch die Gl. (26) und (27) für Lm ergibt. Es sei hier noch erwähnt, daß man aus obigen Gleichungen für \overline{Lm}_{OH} bzw. \overline{Lm}_H umgekehrt aus der beobachteten Löslichkeit in pH-Gebieten, wo ein Ausfall der freien Base oder Säure festgestellt ist, die Sättigungskonzentration dieser $[A]$ _{ges.} bzw. $[HP]_{\text{ges.}}$ errechnen kann. Auf diese Weise gelingt es unter Umständen, diese Konzentrationen, die sich wie bei der Penicillin-G-Säure schwer experimentell bestimmen lassen, auf rechnerischem Wege zu ermitteln (siehe später).

G. Die Bestimmung der Grenz-pH-Werte.

Häufig erscheint es notwendig, jene Grenz-pH-Werte (pH_G , H^+_G) schon rechnerisch ermitteln zu können, ober- bzw. unterhalb welcher ein Ausfallen der freien Basen oder Säuren als feste Bodenkörper neben dem ungelöst gebliebenen Basenpenicillin zu erwarten ist. Selbstverständlich muß bei dieser Berechnung die Sättigungskonzentration der Base bzw. Säure $[A]$ _{ges.} bzw. $[HP]_{\text{ges.}}$, wie sie sich gemäß Gl. (35) bzw. (38) aus den Löslichkeitsdaten L_B und L_S errechnen, bekannt sein. Für Basenpenicilline vom Typus AP gilt für die Ermittlung des Grenz-pH im alkalischen Milieu folgendes:

Da $Lm_{OH} = [A^+] + [A]$ ist, so gilt

$$K_{SB} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{Lm_{OH} - [A]}.$$

Beim Grenz-pH, wo A gerade auszufallen beginnt, also wo gerade noch die Beziehung $Lm_{OH} = (A^+) + [A]$ zu Recht besteht, gilt

$$[A] = [A]_{ges.} \text{ und daher } K_{SB} = \frac{[A]_{ges.} \cdot [H^+]_G}{Lm_{OH} - [A]_{ges.}}.$$

Für Basenpenicilline, bei denen K_{SB} und K_S sehr weit voneinander verschieden sind, und bei denen also neben $f_2 = 1$ auch $f_1 = 1$ ist, kann man für Lm_{OH} den Wert der Gl. (21) einsetzen. Man erhält dann

$$K_{SB} = \frac{[A]_{ges.} \cdot [H^+]_G}{Lm_w \sqrt{\frac{K_{SB} + [H^+]_G}{[H^+]_G} - [A]_{ges.}}},$$

woraus sich das $[H^+]_G$ im alkalischen Gebiet zu

$$[H^+]_{G, alk.} = -\frac{K_{SB}}{2} + \frac{K_{SB}}{2[A]_{ges.}} \sqrt{[A]_{ges.}^2 + 4 Lm_w^2} \quad (47)$$

ergibt.

Für das saure Gebiet errechnet sich ebenso wegen $Lm_H = [HP]_{ges.} + [P^-]$:

$$\begin{aligned} K_S &= \frac{[H^+] \cdot [P^-]}{[HP]} = \frac{[H^+]_G (Lm_H - [HP]_{ges.})}{[HP]_{ges.}} = \\ &= \frac{[H^+]_G \cdot \left(Lm_w \sqrt{\frac{K_S + [H^+]_G}{K_S}} - [HP]_{ges.} \right)}{[HP]_{ges.}}, \end{aligned}$$

woraus sich das $[H^+]_G$ in saurer Lösung zu

$$[H^+]_{G, ac.} = \frac{K_S \cdot [HP]_{ges.}^2}{2 Lm_w^2} + \frac{K_S \cdot [HP]_{ges.}}{2 Lm_w} \cdot \sqrt{[HP]_{ges.}^2 + 4 Lm_w^2} \quad (48)$$

ergibt.

Wenn bei Basenpenicillinen vom Typ AP $f_1 < 1$ ist (praktisch kaum der Fall), so muß in Gl. (47) bzw. (48) an Stelle Lm_w , $Lm_w \cdot f_1$ gesetzt werden.

Aus der Gl. (47) ist deutlich ersichtlich, daß im alkalischen Milieu bei einem Basenpenicillin mit großem Lm_w und kleinem $[A]_{ges.}$ schon bei niedrigem pH (großes $[H^+]_G$) die Base auszufallen beginnt; in gleicher Weise zeigt die Gl. (48), daß ein großes Lm_w und ein kleines $[HP]_{ges.}$ ein kleines $[H^+]_{G, ac.}$ ergibt, daß also schon bei relativ hohem pH die Säure HP auszufallen beginnt.

Bei der praktischen Anwendung der Gl. (47) und (48) ergeben sich sehr rasch Vereinfachungen, da manche Größen als additive Glieder zu vernachlässigen sind.

In ähnlicher Weise ergibt sich das $[H^+]_{G, \text{alk.}}$ für AP_2 im alkalischen Gebiet, sofern angenommen wird, daß nur A und nicht auch A^+ schwer wasserlöslich ist und daß hier die Dissoziation nur in der 2. Stufe verläuft, während die Dissoziation nach der 1. Stufe praktisch schon beendet ist:

$$K_{SB_2} = \frac{[A] \cdot [H^+]}{[A^+]} = \frac{[A]_{\text{ges.}} \cdot [H^+]_G}{Lm_{OH} - [A]_{\text{ges.}}} = \\ = \frac{[A]_{\text{ges.}} \cdot [H^+]_G}{Lm_w \sqrt[3]{\frac{[H^+]_G^2 + K_{SB_1} \cdot [H^+]_G + K_{SB_1} \cdot K_{SB_2}}{[H^+]_G^2} - [A]_{\text{ges.}}}} \quad (49)$$

wobei für Lm_{OH} der entsprechend reduzierte Ausdruck nach Gl. (25) eingesetzt wurde.

Bei der Auflösung ergibt sich für $[H^+]_G$ aber eine komplizierte Gleichung höheren Grades und ist es hier einfacher, daß $[H^+]_{G, \text{alk.}}$ durch Probieren aus obiger Gl. (49) zu ermitteln.

Wieder muß bei Salzen mit $f_1 < 1$ [DBED-Penicillin in Gl. (49)] an Stelle Lm_w , $Lm_w \cdot f_1$ gesetzt werden.

Im sauren Gebiet errechnet sich für AP_2 das Grenz-pH wie folgt:

$$K_S = \frac{[H^+] \cdot [P^-]}{[HP]} = \frac{[H^+]_G (2Lm_H - [HP]_{\text{ges.}})}{[HP]_{\text{ges.}}} = \\ = \frac{[H^+]_G \cdot \left(2Lm_w \sqrt[3]{\left(\frac{K_S + [H^+]_G}{K_S} \right)^2 - [HP]_{\text{ges.}}} \right)}{[HP]_{\text{ges.}}},$$

woraus sich ergibt

$$[H^+]_G^3 - [H^+]_G \frac{K_S^2 \cdot [HP]_{\text{ges.}}^3}{8Lm_w^3} - \frac{[HP]_{\text{ges.}}^3 \cdot K_S^3}{8Lm_w^3} = 0. \quad (50)$$

Durch Probieren kann man dann wieder das $[H^+]_G$ ermitteln.

Im Falle $f_1 < 1$ muß wieder in Gl. (50) statt Lm_w , $Lm_w \cdot f_1$ eingesetzt werden.

In der Praxis ist es möglich, daß aus Gründen der Übersättigung ein Ausfall von freier Base oder Säure bei kleinerer bzw. größerer H^+ -Konzentration eintritt als diese durch das $[H^+]_G$ bestimmt ist. Selbstverständlich kann man auch für dieses übersättigte Gebiet die Formeln für Lm_{OH} und Lm_H verwenden, ohne schon die Formeln für \overline{Lm}_{OH} und \overline{Lm}_H benutzen zu müssen.

Die Ausdrücke gemäß den Gl. (47), (48), (49) und (50) werden auch erhalten, wenn an Stelle des Lm_{OH} gemäß Gl. (21) bzw. (25) (reduziert) oder des Lm_H nach Gl. (22) bzw. (27), die Löslichkeiten \bar{Lm}_{OH} nach Gl. (37) bzw. (44) und \bar{Lm}_H nach Gl. (40) bzw. (46) eingesetzt werden. Die beiden Grenz-pH-Werte sind ja die einzigen pH-Werte, bei denen das nach den jeweiligen Formeln berechnete Lm_{OH} bzw. Lm_H mit dem nach anderen Formeln berechneten \bar{Lm}_{OH} bzw. \bar{Lm}_H übereinstimmt.

Einen ungefähren Anhaltspunkt über die Grenz-pH-Werte, wodurch die Probiermethode für AP₂ rascher zum Ziel führt, erhält man beim Vergleich von z. B. $[A]_{ges.}$ bzw. $[HP]_{ges.}$ mit Lm_w ; wenn beispielsweise $Lm_w = 10^{-3}$ und $[A]_{ges.} = 10^{-2}$ ist, so kann das Grenz-pH im Alkalischen nur dort erwartet werden, wo Lm_{OH} mindestens ebenfalls gleich 10^{-2} geworden ist; an Hand der Pufferungskurve gemäß K_{SB} , kann dann weiter das ungefähre Grenz-pH-Gebiet eingeengt werden.

H. Die Bestimmung der Löslichkeiten unter Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten.

Während in sehr verdünnten Lösungen in den Massenwirkungsbeziehungen mit Konzentrationen gearbeitet werden kann, müssen in etwas konzentrierteren Lösungen an dessen Stelle mit Aktivitäten (= Konzentration · Aktivitätskoeffizient f) gearbeitet werden.

In den vorliegenden Fällen der Lösungen der schwer wasserlöslichen Basenpenicilline kann man, sofern die Löslichkeit in reinem Wasser oder sehr verdünnten Pufferlösungen bei nicht extrem hohen oder niedrigen pH-Werten bestimmt werden soll, meist in erster Näherung noch mit Konzentrationen arbeiten und erhält, wie aus dem experimentellen Teil ersichtlich ist, immer noch gute Übereinstimmung. Der Vollständigkeit halber seien aber Formeln angegeben, die an Stelle der Konzentrationen die Aktivitäten enthalten.

Diese Formeln haben genaue dieselbe Form wie die obigen, bei denen ohne Aktivitätskoeffizienten gearbeitet wurde, wenn man nur an Stelle von K_{SB} , K_S und L_p die Größen

$$\bar{K}_{SB} = K_{SB} \cdot \frac{f_{A^+}}{f_A},$$

$$\bar{K}_S = K_S \cdot \frac{f_{HP}}{f_{P^-}} \text{ und}$$

$$\bar{Lp} = \frac{L_p}{f_{A^+} \cdot f_{P^-}}$$

einsetzt. Wenn man zur weiteren Vereinfachung $f_{A^+} = f_{P^-} = f$ und $f_{HP} = f_A \doteq 1$ setzt, wodurch keine allzu großen Fehler entstehen, erhält man die vereinfachten Beziehungen

$$\bar{K}_{SB} = K_{SB} \cdot f; \quad \bar{K}_S = \frac{K_S}{f} \quad \text{und} \quad \bar{Lp} = \frac{L_p}{f^2}.$$

Die Größe f selbst ist von den Konzentrationen und den Wertigkeiten aller in der Lösung noch vorhandenen Ionen abhängig.

Das f eines Ions wird definiert durch:

$$\log f = -0,357 \nu^2 \cdot \sqrt{\varepsilon c \nu^2},$$

wobei ν die Wertigkeit des Ions und $\varepsilon c \nu^2$ die Summe der Produkte aus den Konzentrationen der einzelnen in der Lösung befindlichen Ionenarten und dem Quadrat der zugehörigen Wertigkeit darstellen. Für ein 1—1-wertiges Salz vom Typus AP gilt:

$$\log f = \frac{1}{2} \cdot (\log f_1 + \log f_2) = -0,357 \sqrt{\varepsilon c \nu^2}.$$

Die Gl. (18) erhält dann die Form:

$$\begin{aligned} Lm_{\text{allg.}} &= \sqrt{Lp \cdot \frac{\bar{K}_{\text{SB}} + [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]} \cdot \frac{\bar{K}_S + [\text{H}^+]}{\bar{K}_S}} = \\ &= \sqrt{\frac{Lp}{f^2} \cdot \frac{\bar{K}_{\text{SB}} \cdot f + [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]} \cdot \frac{\bar{K}_S + [\text{H}^+] \cdot f}{\bar{K}_S}}, \end{aligned}$$

wobei meist für $\sqrt{Lp} = \sqrt{\frac{Lp}{f^2}} = Lm_w$ gesetzt werden kann.

Für ein 2—1-wertiges Salz (AP_2) gilt

$$\log f = -2 \cdot 0,357 \cdot \sqrt{\varepsilon c \nu^2}.$$

Die Gl. (23) erhält dann, weil hier $\bar{K}_{\text{SB}_1} = K_{\text{SB}_1}$ gesetzt werden kann, die Form

$$Lm_{\text{allg.}} = \sqrt[3]{\frac{Lp}{f^3 \cdot 4} \cdot \frac{K_{\text{SB}_1} + [\text{H}^+]}{[\text{H}^+]} \cdot \left(\frac{K_S + [\text{H}^+] \cdot f}{K_S} \right)^2}.$$

Wenn $K_{\text{SB}_1} \ll H_w$ ist, kann für $\sqrt[3]{\frac{Lp}{f^3 \cdot 4}} = Lm_w$ gesetzt werden, ansonsten müssen Formeln Platz greifen, wie sie der Gl. (24) entsprechen. Auch die Gl. (36) bis (46) können in ähnlich einfacher Weise in die Aktivitätsformeln umgewandelt werden.

Die in obigen Kapiteln entwickelten Gleichungen gelten selbstverständlich in gleicher Weise für irgendwelche andere schwer wasserlösliche Salze vom Typus AP bzw. AP_2 .

Abschließend sei noch darauf verwiesen, daß man bei einer Auflösung eines Salzes in Säuren oder Basen viel besser von einer Acidolyse oder Alkalolyse als von einer Hydrolyse spricht. Letzterer Ausdruck soll nur für die Auflösung in Wasser, die auch zu einer geringfügigen Zersetzung in Richtung der freien Säure oder freier Base führt, vorbehalten werden. Die in der Literatur z. B. für die Auflösung eines Salzes in Säuren oft geprägte Ausdrucksweise einer „hydrolytischen Zersetzung bzw. Auflösung durch Säuren“ sind daher nicht sinngemäß und müßte man hier wohl besser von „acidolytischer Zersetzung“ sprechen.