

## Löslichkeitsprobleme der Basensalze der Penicilline. II.

Von

**Richard Brunner und Hans Margreiter.**

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

(Eingelangt am 29. Juli 1955.)

Unter Zuhilfenahme von in einem I. theoretischen Teil entwickelten Formeln<sup>1</sup> wird die Löslichkeit von einer Reihe schwer wasserlöslicher Basensalze von Penicillinen berechnet. Den errechneten Löslichkeitszahlen werden die experimentell bestimmten gegenübergestellt. Diese Ergebnisse dienen zur Diskussion über Mißerfolge bzw. Erfolge bei der oralen Penicillintherapie mit PenicillinG- bzw. PenicillinV-Salzen.

### Einleitung.

In einem I. theoretischen Teil<sup>1</sup> wurde eine Reihe von Formeln entwickelt, die es gestatten, bei verschiedenen pH-Werten, bei Kenntnis der reinen Wasserlöslichkeit bei einer bestimmten Temperatur und der für diese Temperatur geltenden Säure- und Basendissoziationskonstanten, die Löslichkeit von schwer wasserlöslichen 1-1- und 2-1-wertigen Salzen zu berechnen. Es sind so die Löslichkeiten in den pH-Gebieten, in denen nur das Salz und in den Gebieten, wo neben dem Salz auch noch freie Säure oder Base als Bodenkörper vorliegt, der Berechnung zugänglich, sofern auch die Wasserlöslichkeit der Säure oder Base bekannt ist. Die pH-Werte, die das Gebiet mit einem Bodenkörper (Salz) von dem mit zwei (Salz + Säure oder Base) abtrennen, können ebenfalls errechnet werden. Es wurde weiter bewiesen, daß bei Salzen, die zur Hydrolyse neigen, die Löslichkeit in reinem Wasser etwas höher als die Minimallöslichkeit ist, deren pH-Wert ebenfalls berechnet werden kann.

In der Einleitung zu diesem I. theoretischen Teil wurde bereits auf die Verwendung schwer wasserlöslicher Basensalze des Penicillins G in der Injektions- und Oraltherapie hingewiesen, wobei auch die Vorgänge,

<sup>1</sup> Mh. Chem. 86, 767 (1955).

die hier von Bedeutung sind, erwähnt wurden. Von diesen Salzen hat vor allem das Novocain-Penicillin G (Procain-Penicillin G), das N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin-Penicillin G und das Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G (DBED-Penicillin G) größere Bedeutung erlangt. In der letzten Zeit wurde vor allem für die Oraltherapie an Stelle der Salze des säureempfindlichen und daher weniger geeigneten Penicillin G das säurestabile Penicillin V (Phenoxyethyl-Penicillin) und Penicillin P (Kresoxymethyl-Penicillin) entwickelt. So wird das Penicillin V sowohl in Form seiner kristallisierten Säure als auch als schwer wasserlösliches DBED-Salz zur oralen Medikation verwendet. Es ist klar, daß die Löslichkeiten all dieser in der Therapie verwendeten Basenpenicilline bei den verschiedensten pH-Werten, wie sie in den physiologischen Milieus (Magen, Darm, Gewebe) herrschen, neben anderen chemischen Vorgängen von ausschlaggebender Bedeutung für den Therapieerfolg sind.

Es erschien daher wichtig, die Löslichkeitsverhältnisse dieser Salze in verschiedenen pH-Gebieten zu studieren, wozu die oben erwähnten Formeln benutzt wurden.

Anderseits wurde von diesen Salzen auch die Löslichkeit direkt experimentell bestimmt.

### Experimenteller Teil.

#### A. Methodik.

Zur Bestimmung der Basendissoziationskonstanten wurde die Methode der Halbneutralisation angewandt, das heißt, es wurde in entsprechend verdünnter Lösung auf 1 Mol Basenhydrochlorid  $\frac{1}{2}$  Mol NaOH zugegeben und das pH, welches zahlenmäßig nach Formel (16) dem  $pK_{SB}$  gleich ist, bestimmt. Die Konzentration  $c$  der Salzlösung muß so gewählt werden, daß bei Halbneutralisation noch kein Ausfallen der freien Base erfolgt und daß die Konzentration von  $[OH^-]$  als subtraktives Glied gegenüber  $c/2$  zu vernachlässigen ist. Bei der DBED-Base wurde so die 1. Dissoziationskonstante  $K_{SB_1}$  und bei Zugabe von 1,5 Mol NaOH auf 1 Mol Basenhydrochlorid die 2. Konstante  $K_{SB_2}$  ermittelt. In allen Fällen wurden die Konstanten bei 24°C und 37°C bestimmt. Durch Bestimmung des pH in der reinen Basenhydrochloridlösung können nach Formel (13b) ebenfalls die  $K_{SB}$ -Werte ermittelt werden, welche aber, wie erwähnt, nicht sehr genau sind.

Die Ausführung gestaltete sich im einzelnen wie folgt:

a) *Procainbase*: 0,6819 g Procain-Hydrochlorid wurden in 100 ml  $CO_2$ -freiem Wasser gelöst (0,025 n) und das pH dieser Lösung bestimmt. Zu 20 ml dieser Lösung werden 2,5 ml 0,1 n NaOH zugesetzt und das pH dieser halbneutralisierten Lösung bestimmt.

b) *N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin*: 0,0495 g Basenhydrochlorid werden in 100 ml  $CO_2$ -freiem Wasser gelöst (0,002 n) und das pH dieser Lösung bestimmt. 100 ml dieser Lösung werden mit 1 ml 0,1 n NaOH versetzt und das pH der Lösung bestimmt.

c) *Dibenzyläthylendiamin (DBED)*: 0,6265 g DBED · 2 HCl werden in 100 ml  $CO_2$ -freiem Wasser gelöst (0,02 m) und das pH der Lösung bestimmt. 20 ml dieser Lösung werden mit 2 ml 0,1 n NaOH (1. Stufe) bzw. 6 ml 0,1 n NaOH (2. Stufe) versetzt und die pH-Werte bestimmt.

Zur Bestimmung der Löslichkeit der Procain- bzw. Benzyl- $\beta$ -phenyläthylaminbase wird dieselbe in  $\text{CO}_2$ -freiem Wasser von  $24^\circ\text{C}$  suspendiert und bei dieser Temperatur 3 Stdn. geschüttelt. Nach der Filtration wird zunächst das pH bestimmt. Dann werden 20 ml dieser Lösung mit 0,1 n HCl bis zur Erreichung eines pH-Wertes von 5,80 bzw. 5,40 (pH-Werte der entsprechenden Hydrochloride gleicher Konzentration) versetzt und aus dem HCl-Verbrauch die Löslichkeit der Base errechnet.

Bei der Procainbase wurden überdies 5 ml der gesättigten und filtrierten Basenlösung im Vak. verdunstet, der Rückstand gewogen und so die Löslichkeit des Basendihydrats bestimmt. Es wurde hiermit praktische Übereinstimmung mit der Titriermethode gefunden.

Bei der DBED-Base wird von frisch destillierter Base ausgegangen; nach 1 Std. Schütteldauer der wäßr. Basensuspension wird klar filtriert und durch Titration mit 0,1 n HCl (Endpunkt pH  $\pm 6,0$  = pH-Wert des Basendihydrochlorids gleicher Konzentration) die Löslichkeit bestimmt.

Die Löslichkeitsbestimmung der Basensalze der Penicilline (G, V und P) wurde bei allen Salzen in gleicher Weise ausgeführt: In einem 50-ml-Kölbchen wird eine genaue Einwaage des Basensalzes, von dem vorher der Wassergehalt nach *Karl Fischer* bestimmt wurde, gemacht und in 20 ccm einer dem gewünschten pH entsprechenden, verd. HCl bzw. NaOH suspendiert. Die Suspension wird 1 Std. bei  $24^\circ\text{C}$  bzw.  $37^\circ\text{C}$  geschüttelt und der verbleibende Rückstand quantitativ in einen gewogenen Glassintertiegel überführt. Im Filtrat wird das pH genauest bestimmt. Der am Tiegel gesammelte Rückstand wird im Vak. getrocknet, bis Gewichtskonstanz erreicht ist. Da die Trocknung hier in gleicher Weise vorgenommen wird, wie sie beim Basensalz nach der Herstellung (Fällung aus wäßr. Milieu) und vor dem Versuchsansatz erfolgte, waren die Wassergehalte des Rückstandes praktisch die gleichen wie die der Einsatzsalze; fallweise vorgenommene Wasserbestimmungen bewiesen diese Annahme. In analoger Weise wurde auch die Löslichkeit in reinem Wasser bestimmt. Da diese Löslichkeit bisweilen sehr klein ist und alle anderen Löslichkeitsbestimmungen auf diese Löslichkeitswerte  $Lm_w$  bezogen wurden, mußten diese Bestimmungen in mehrfacher Wiederholung durchgeführt werden, um eine gute Durchschnittszahl zu erhalten. Nach Subtraktion des Filterrückstandes von der Einwaage erhält man so die Löslichkeit des Basensalzes in 20 ml.

Zur Kontrolle wurden auch — besonders bei der reinen, wäßr. Lösung — von aliquoten Teilen des Filtrats Trockenrückstandsbestimmungen nach Verdunsten im Vak. durchgeführt. Selbstverständlich müssen hier in den alkalisch oder sauren Lösungen die zugesetzten Mengen NaOH oder HCl berücksichtigt werden. Es zeigte sich hier innerhalb der Fehlergrenzen Übereinstimmung mit der zuerst angegebenen Methode. Da unterhalb bzw. oberhalb der Grenz-pH-Werte neben dem Salz auch noch freie Penicillinsäure bzw. freie Base im Tiegelrückstand enthalten sind, mußten diese Substanzen vor der Trocknung zur Gewichtskonstanz herausgelöst werden: Bei den tiefen pH-Werten wurde der Tiegelrückstand mit 5 ml kaltem Phosphatpuffer von pH 7,2 behandelt und dann noch der Puffer wieder mit 5 ml kaltem Wasser herausgewaschen. Da hier die Löslichkeitswerte gegenüber denen in reinem Wasser meist sehr groß sind, spielt die geringe Menge des so herausgewaschenen Basenpenicillins keine Rolle. Überdies muß hier besonders bei den Salzen des Penicillin G damit gerechnet werden, daß schon wegen der langsamem Penicillinzersetzung bei tiefen pH-Werten keine exakten Zahlen zu erhalten sind. Bei den hohen pH-Werten wurde

die Base mit Äther (Waschung mit 10 ml Äther) herausgelöst. Wegen der Unlöslichkeit der Salze im Äther war ein Herauslösen derselben nicht zu befürchten, was auch durch Vorversuche bestätigt wurde. Wenn auch vor der Puffer- bzw. Ätherwaschung eine Trocknung bis zur Gewichtskonstanz vorgenommen wurde, konnte aus der Wägung nach der Waschung die Menge der ausgefällten Säure bzw. Base ermittelt werden. Wurden diese Waschungen in Bereichen zwischen den beiden Grenz-pH-Werten vorgenommen, so ergaben sich praktisch keine Gewichtsabnahmen; auf diese Weise konnte auch die ungefähre Richtigkeit der ermittelten Grenz-pH-Werte überprüft werden.

### B. Experimentelle Ergebnisse.

Es wurden nun an einer Reihe von Basensalzen von Penicillinen die Löslichkeiten in verschiedenen pH-Bereichen bei 24° und teilweise auch bei 37° bestimmt und die so erhaltenen Werte mit den nach den oben erhaltenen Formeln berechneten verglichen.

Als Penicilline wurden hierbei das Penicillin G, das Penicillin V und ein neues Penicillin, das wir Penicillin P nennen wollen, verwendet. Sie unterscheiden sich bekanntlich nur durch die Seitenkette im Molekül  $C_8H_{10}O_3$  NS—NHCOR, wobei beim Penicillin G  $R = -CH_2C_6H_5$  (Phenylacetyl-), beim Penicillin V  $R = -CH_2-O-C_6H_5$  (Phenoxyethyl-) und beim Penicillin P  $R = -CH_2-O-C_6H_4CH_3$  (*p*-Kresoxymethyl-) ist. Alle Penicilline stellen bekanntlich einbasische Monocarbonsäuren dar (siehe hierzu<sup>2</sup>). Die verwendeten Basen waren der Diäthylaminoäthanester der *p*-Aminobenzoesäure (Novocain = Procain), das N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin und das symmetrische Di-benzyläthylendiamin (DBED).

Da die Lösungen der schwer wasserlöslichen Basenpenicilline, Basen und Penicillinsäuren meist sehr verdünnt sind, können auch die Aktivitätskoeffizienten als nicht sehr von 1 verschieden angenommen werden, so daß es sich erübrigert, die Formeln des Abschnittes I, H benutzen zu müssen. Die Angabe der Löslichkeitszahlen in 3 Dezimalstellen darf nicht als Ausdruck für die Genauigkeit gewertet werden, da diese aus später erörterten Gründen, namentlich im stark sauren Gebiet, nicht so groß sein kann.

#### Procain-Penicillin G (Proc.-Plin G).

Das verwendete Proc.-Plin G hatte 3,2% Wasser, was 1 Mol Kristallwasser pro Mol Salz entspricht; Molgewicht des Hydrats = 588,68.

#### $\alpha)$ Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

In reinem Wasser lösten sich pro Liter 4,95 g Proc.-Plin G; das pH der Lösung war 5,58;

$$Lm_w = \frac{4,95}{588,68} = 0,84 \cdot 10^{-2}; \quad pLm_w = 2,08.$$

<sup>2</sup> R. Brunner, Scient. Pharmaceut. 20, 163 (1952).

Das  $\text{pH}_w$  berechnet sich nach Formel (5) zu  $\text{pH}_w = \frac{8,90 + 2,08}{2} = 5,49$ , gegenüber dem experimentell ermittelten von 5,58.

Das pH bei der Minimallöslichkeit berechnet sich nach Formel (29) zu  $\text{pH}_{\text{Min}} = \frac{2,7 + 8,9}{2} = 5,80$ ; 2,7 stellt hierbei das  $\text{pK}_S$  der PenicillinG-Säure (entsprechend  $K_S = 2 \cdot 10^{-3}$ ) dar. Man erkennt, daß das pH der gesättigten, wäsr. Lösung etwas tiefer liegt und nicht mit dem  $\text{pH}_{\text{Min}}$  identisch ist. Das durch Halbneutralisation der Proc.-HCl-Lösung ermittelte pH war 8,90, so daß nach Formel (16)  $\text{pK}_{\text{SB}} = 8,90$  und  $K_{\text{SB}} = 1,26 \cdot 10^{-9}$  beträgt.

Das pH der 0,025 n Proc.-HCl-Lösung wurde zu 5,76 gefunden.

Nach Formel (13b) berechnet sich hieraus ein  $\text{pK}_{\text{SB}} = 9,91$ , was also von 8,90 stark abweicht; diese Unstimmigkeit ist auf das schwer exakt bestimmmbare pH (geringe Pufferung) der Proc.-HCl-Lösung zurückzuführen. Gemäß  $\text{pK}_{\text{BS}} = 8,90$  müßte das pH statt 5,76 5,25 betragen.

In gleicher Weise könnte auch nach Formel (13a) das  $K_{\text{SB}}$  aus dem pH der gesättigten Proc.-Plin-Lösung berechnet werden und ergibt sich ein  $K_{\text{SB}}$  von  $0,82 \cdot 10^{-9}$  statt  $1,26 \cdot 10^{-9}$ , trotzdem die pH-Abweichung nur 0,09 (5,58 — 5,49) beträgt. Hier wie im folgenden wurde daher das  $K_{\text{SB}}$  nur durch Halbneutralisation und pH-Bestimmung in der so stark gepufferten Lösung ermittelt.

Das  $K_S$  der Plin-G-Säure beträgt bei  $24^\circ$   $2,10^{-3}$ ;  $\text{pK}_S = 2,70$  (Literaturwert). Die reine Proc.-Base, die als Dihydrat (Molgewicht 272,31) vorlag, hatte eine Löslichkeit von 1,78 g pro Liter und betrug das pH der gesättigten Lösung 9,96.

Es ist also  $L_B = \frac{1,78}{272,31} = 0,65 \cdot 10^{-2}$ .

Das pH berechnet sich aus  $K_B = \frac{10^{-14}}{1,26 \cdot 10^{-9}} = \frac{[OH^-]^2}{L_B - [OH^-]}$  zu  $\text{pH} = 10,35$  ( $10^{-14} = [H^+] [OH^-] = K_w$ ).

Zur Ermittlung der Sättigungskonzentration  $[A]_{\text{ges}}$  der undissoziierten Base nach Formel (35) wurde das berechnete pH = 10,35 statt dem direkt ermittelten von 9,96, eben wieder aus den oben erwähnten, analogen Gründen, benutzt.

Es ergibt sich so  $[A]_{\text{ges}} = 0,63 \cdot 10^{-2}$ .

Setzt man diesen Wert in Formel (47) ein, erhält man das Grenz-pH im alkalischen Gebiet. Es errechnet sich so  $[H^+]_{G, \text{alk.}} = 1,17 \cdot 10^{-9}$  und  $pH_{G, \text{alk.}} = 8,93$ . Das Grenz-pH im sauren Teil kann nicht errechnet werden, da es unmöglich ist, eine exakte Angabe über die Löslichkeit der PenicillinG-Säure zu machen, die ja amorph anfällt und leicht zersetztlich ist. Jedenfalls dürfte der Grenz-pH-Wert um pH = 3 liegen.

Was nun die ermittelten Löslichkeiten betrifft, so sind diese in der folgenden Tabelle 1 den errechneten gegenübergestellt.

Da die Faktoren  $f_1$  und  $f_2$  [siehe z. B. Formel (20)] beim Proc.-Plin G praktisch 1 sind, kann die Löslichkeit innerhalb der Grenz-pH-Werte nach der Formel (21) (bei pH-Werten über  $\text{pH}_w$ ) bzw. Formel (22) (bei pH-Werten unter  $\text{pH}_w$ ) berechnet werden. Die Zahlen für die berechneten Löslichkeiten

in pH-Gebieten, die außerhalb der Grenz-pH-Werte zu liegen scheinen und bei denen die obigen Formeln (sofern es natürlich zu einem Ausfall von Base oder Säure kommt) nicht mehr gelten, sind in Klammern gesetzt worden.

Tabelle 1. Löslichkeit von Procain-Penillin G  
bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$t_3$ bzw. $t_4$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,90	7,211	1,41 <sub>4</sub>	7,000
8,53	6,203	1,19 <sub>5</sub>	5,915
8,07	5,651	1,07 <sub>2</sub>	5,307
7,05	5,100	1,00 <sub>7</sub>	4,971
6,52	5,024	1,00 <sub>4</sub>	5,000
5,58 (Wasser)	4,950	1,00 <sub>0</sub>	—
4,55	5,107	1,00 <sub>7</sub>	4,971
3,84	5,201	1,03 <sub>5</sub>	5,124
2,30	8,758	(1,87 <sub>2</sub> )	(9,267)
1,92	14,164	(2,65 <sub>0</sub> )	(13,120)
1,60	21,155	(3,68 <sub>6</sub> )	(18,248)

Man sieht also, daß eine sehr gute Übereinstimmung in den pH-Gebieten 3,84 bis 8,90 zwischen beobachteten und errechneten Daten vorliegt. Aber auch in den tiefen pH-Gebieten weichen die nach Formel (22) berechneten Werte von den ermittelten nicht sehr stark ab, obwohl hier die Formel (22) keine Gültigkeit mehr haben soll. Das beweist wieder die oft beobachtete Tatsache, daß das Ausfallen der Penicillin G-Säure oft verzögert auftritt, daß sich also übersättigte Lösungen ausbilden. Für diesen Fall gilt natürlich dann die Formel (22) streng oder angenähert. Übereinstimmend hiermit ergab auch die Pufferwaschung des Rückstandes bei pH 2,30 und 1,92 nur eine geringfügige Gewichtsabnahme.

Da bei den tiefen pH-Werten auch Penicillinzersetzungen eintreten, ist die ungefähre Übereinstimmung überraschend. Es können natürlich hier die verschiedenen Einflüsse (Erhöhung der Löslichkeit durch teilweisen Säureausfall und besonders, z. B. bei pH 1,60, durch Penicillinzersetzung bzw. Erniedrigung der Löslichkeit wegen Ausfall von Säure an der Salzoberfläche) eine scheinbare Übereinstimmung im obigen Sinne vortäuschen.

β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

$$Lm_w = \frac{7,56_5}{588,68} = 1,28 \cdot 10^{-2}; pLm_w = 1,89.$$

Das berechnete pH<sub>w</sub> ist  $\frac{8,80 + 1,89}{2} = 5,35$ ; das gefundene pH<sub>w</sub> der gesättigten Salzlösung betrug ebenfalls 5,35; pH<sub>Min.</sub> =  $\frac{2,7 + 8,80}{2} = 5,75$ .

Halbneutralisation pH = pK<sub>SB</sub> = 8,80, K<sub>SB</sub> =  $1,59 \cdot 10^{-9}$ .

Als K<sub>S</sub>-Wert wurde hier wieder  $2 \cdot 10^{-3}$  angenommen, obwohl dieser Wert nur für 24° gilt. Groß dürften aber die Unterschiede zwischen den K<sub>S</sub>-Werten bei beiden Temperaturen nicht sein.

Das pH der 0,025 n Proc.-HCl-Lösung betrug 5,50.

Nach Formel (13b) berechnet sich so das pH zu 5,20.

Nach Formel (13a) berechnet sich ein  $K_{SB}$  zu  $1,56 \cdot 10^{-9}$ , welches also, im Gegensatz zu den 24°-Werten, gut mit dem sicher genaueren Wert von  $1,59 \cdot 10^{-9}$  übereinstimmt. Grenz-pH-Werte wurden hier nicht errechnet, doch dürfte das  $pH_{G, alk.}$  nur wenig unter den für 24°C geltenden Wert von 8,95 liegen.

Nachfolgend (Tabelle 2) wieder einige Löslichkeitsdaten, die allerdings in weiteren Intervallen durchgeführt wurden.

Tabelle 2. Löslichkeiten von Procain-Penicillin G bei 37°C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$f_3$ bzw. $f_4$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,76	10,52	1,38 <sub>2</sub>	10,442
8,10	8,08	1,09 <sub>5</sub>	8,280
7,35	7,72	1,01 <sub>4</sub>	7,666
6,20	7,50	1,00 <sub>1</sub>	7,570
5,35 (Wasser)	7,56	1,00 <sub>0</sub>	—
4,76	7,74	1,00 <sub>5</sub>	7,596
3,08	10,50	(1,19 <sub>0</sub> )	(8,996)
2,30	20,60	(1,87 <sub>0</sub> )	(14,170)

Bei den pH-Werten 3,08 bzw. 2,30 zeigten die am Filtertiegel gesammelten Rückstände bei der nachfolgenden Waschung (hier Pufferwaschung) stärkere Gewichtsabnahmen, was einen Beweis dafür darstellt, daß hier schon die durch Umsetzung entstandene freie PenicillinG-Säure ausgefällt wurde. Man erkennt wieder gute Übereinstimmung (oberhalb pH 3,08) zwischen Beobachtung und Berechnung, so daß es also ohne weiteres möglich ist, bei irgend einem pH-Wert (innerhalb der Grenz-pH-Werte) die Löslichkeit nur unter Kenntnis der reinen Wasserlöslichkeit zu errechnen. Bei den tiefen pH-Werten (jedenfalls unter dem Grenz-pH<sub>G, ac.</sub>) tritt hier die erwartete Unstimmigkeit viel deutlicher auf als bei 24°, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Ausfallen der PenicillinG-Säure hier beschleunigter erfolgt (die Penicillinzersetzung bei 37° wirken sich selbstverständlich auch hier löslichkeitserhöhend aus).

#### N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin G.

Das verwendete Salz war praktisch wasserfrei.

Das Molgewicht beträgt 545,67.

#### α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit in reinem Wasser 1,040 g pro Liter.

$$Lm_w = \frac{1,04}{545,67} = 1,9 \cdot 10^{-3}; \quad pLm_w = 2,72.$$

Gemäß Formel (5) ist  $pH_w = 5,71$  (gefundenes pH = 5,40).

Nach Formel (29) ergibt sich  $pH_{Min.} = 5,70$ .

Halbneutralisation:  $\text{pH}_{1/2} = \text{pK}_{\text{SB}} = 8,70$ ;  $K_{\text{SB}} = 2 \cdot 10^{-9}$ .

Das pH der 0,002 n Basenhydrochloridlösung betrug 5,40, woraus sich nach Formel (13b) für  $K_{\text{SB}}$  ein Wert von  $7,92 \cdot 10^{-9}$ , an Stelle des viel exakteren von  $2 \cdot 10^{-9}$  ergibt.

Die Löslichkeit der (ölig) wasserfreien Base (Molgewicht 211,29) betrug 0,4 g pro Liter:  $L_B = \frac{0,4}{221,29} = 1,89 \cdot 10^{-3}$ .

Nach Formel (35a) berechnet sich für das pH der gesättigten Basenlösung ein pH = 9,99 gegenüber einem ermittelten pH von 9,52. Unter Benützung dieses berechneten pH-Wertes ergibt sich nach Formel (35)  $[A]_{\text{ges.}} = 1,80 \cdot 10^{-3}$ .

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (47)  $[\text{H}^+]_{\text{G, alk.}} = 1,32 \cdot 10^{-9}$ ;  $\text{pH}_{\text{G, alk.}} = 8,88$ .

Die Richtigkeit dieses Wertes ergibt sich auch daraus, daß bei diesem pH der nach Formel (21) berechnete Faktor  $f_3$  denselben Wert von 1,58 wie nach Formel (37) aufweist.

Ein Grenzwert im sauren Gebiet läßt sich aus den gleichen Gründen wie beim Proc. Plin G nicht angeben. Er dürfte — ein exaktes Löslichkeitsgleichgewicht der freien Penicillin G-Säure vorausgesetzt — nicht sehr weit von dem des analogen Penicillin V-Salzes, der sich zu 3,26 errechnete (siehe später), entfernt sein.

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind wieder die Löslichkeiten angegeben. Die bei den 4 tiefen pH-Werten eingeklammerten Zahlen stellen wieder die nach Formel (22) errechneten Werte dar. Die hier aufscheinende Unstimmigkeit zwischen Beobachtung und Berechnung zeigt aber, daß hier bereits freie Penicillinsäure ausgefallen ist und daher Formel (22) keine Gültigkeit mehr besitzt. Übereinstimmend damit zeigte auch die Pufferwaschung der Rückstände eine Gewichtsabnahme. Die hier geltende Berechnungsformel (40) kann wegen Unkenntnis von  $[\text{HP}]_{\text{ges.}}$  nicht angewandt werden. Die Faktoren  $f_1$  und  $f_2$  sind wieder, wie ersichtlich, praktisch mit 1 anzunehmen.

Tabelle 3. Löslichkeit von N-Benzyl- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -äthylamin-Penicillin G bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$f_3$ bzw. $f_4$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,78	1,651	1,48 <sub>3</sub>	1,542
7,80	1,202	1,06 <sub>1</sub>	1,103
7,07	1,110	1,01 <sub>2</sub>	1,052
5,40 (Wasser)	1,040	1,00 <sub>0</sub>	—
3,50	1,128	1,07 <sub>6</sub>	1,120
2,78	2,000	(1,35 <sub>4</sub> )	(1,408)
2,70	3,247	(1,41 <sub>0</sub> )	(1,467)
2,38	3,604	(1,75 <sub>8</sub> )	(1,828)
1,40	> 15	(4,57 <sub>0</sub> )	(4,753)

Innerhalb der nur eine feste Phase aufweisenden pH-Gebiete ist also wieder hinlängliche Übereinstimmung zwischen den beobachteten und

berechneten Werten festzustellen. Bessere Übereinstimmungen sind hier, wie bei allen anderen Untersuchungen, schon deshalb nicht zu erwarten, weil schon ganz geringfügige Ungenauigkeiten bei der pH-Bestimmung (um einige Hundertstel) größere Unterschiede in den Faktoren  $f$  ergeben.

Berechnet man umgekehrt nach Formel (40) aus den beobachteten Löslichkeitswerten bei den tiefen pH-Werten das  $[HP]_{\text{ges.}}$ , so ergibt sich bei 2,78 ein Wert von  $0,78 \cdot 10^{-3}$  und bei 2,38 ein solcher von  $1,1 \cdot 10^{-3}$ , also ein höherer Wert, als er bei der kristallisierten PenicillinV-Säure (siehe später) ermittelt wurde. Diese Werte sind aber auf keinen Fall genau, weil, wie bei den PenicillinV-Salzen gezeigt wird, die in diesen tiefen pH-Gebieten beobachteten Löslichkeiten aus verschiedenen Gründen nicht mit den auch nach der exakten Formel (40) errechneten Werten übereinstimmen.

*β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.*

$$Lm_w = \frac{1,384}{545,67} = 2,54 \cdot 10^{-3}; \quad pLm_w = 2,60.$$

Formel (5):  $pH_w = 5,62$  (gefunder Wert 5,50);

Formel (29):  $pH_{\text{Min}} = 5,68$ .

Halbneutralisation:  $pH_{1/2} = pK_{\text{SB}} = 8,65; \quad K_{\text{SB}} = 2,24 \cdot 10^{-9}; \quad pK_s = 2,70; \quad K_s = 2 \cdot 10^{-3}$  (= 24° C-Wert).

Tabelle 4. Löslichkeit von N-Benzyl- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -äthylamin-Penicillin G bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$f_a$ bzw. $f_t$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
8,30	1,690	1,20 <sub>0</sub>	1,662
5,50 (Wasser)	1,385	1,00 <sub>0</sub>	—
3,60	1,555	1,06 <sub>0</sub>	1,468
3,30	1,900	1,12 <sub>1</sub>	1,553
2,73	3,650	(1,39 <sub>0</sub> )	(1,925)
1,35	> 15	(4,83 <sub>0</sub> )	(6,690)

Auch hier herrscht wieder (oberhalb pH 2,73) eine genügende Übereinstimmung zwischen Theorie und Praxis.

Die Grenz-pH-Werte wurden hier nicht ermittelt, doch weichen sie jedenfalls nicht viel von den 24°-Werten ab. So ist einerseits die Löslichkeit des Salzes bei 37° größer als bei 24°, wodurch das  $pH_{G, \text{alk.}}$  gesenkt wird; andererseits erfährt die Löslichkeit der Base eine Steigerung, wodurch der gegenteilige Effekt auf den Grenz-pH-Wert auftritt. Außerdem wirken sich diese Einflüsse zahlenmäßig schon wegen der logarithmischen Darstellung der Wasserstoffkonzentration als pH-Werte nur geringfügig aus.

**N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin-Penicillin V.**

Das verwendete Salz wies einen Wassergehalt von 2,7% Wasser auf. Das Molgewicht des wasserfreien Salzes beträgt 561,67.

## α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit im reinem Wasser = 1,290 g/l Liter = 1,255 g wasserfreie Substanz/l Liter.

$$Lm_w = \frac{1,255}{561,67} = 2,23 \cdot 10^{-3}; pLm_w = 2,65.$$

Nach Formel (5) ist  $pH_w = 5,67$  (gefundenes  $pH_w = 5,50$ ); nach Formel (29) ergibt sich:  $pH_{\text{Min.}} = 5,68$ .

Halbneutralisation:  $pH_{1/2} = pK_{\text{SB}} = 8,70; K_{\text{SB}} = 2 \cdot 10^{-9}$ .

Das  $K_S$  der PenicillinV-Säure beträgt bei 25° C nach Brandl und Margreiter<sup>3</sup>  $2,2 \cdot 10^{-3}$ ;  $pK_S = 2,66$ .

Die molare Löslichkeit der Säure  $L_S$  selbst ist bei dieser Temperatur  $1,54 \cdot 10^{-3}$ ; das pH der Lösung betrug 2,98 ( $[H^+] = 1,04 \cdot 10^{-3}$ ). Unter Benützung dieser Werte ergibt sich nach Formel (38)  $[HP]_{\text{ges.}} = 0,50 \cdot 10^{-3}$ .

Weiter gilt  $[A]_{\text{ges.}} = 1,80 \cdot 10^{-3}$ .

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (47) ist  $[H^+]_{G, \text{alk.}} = 8,78$  und nach Formel (48) ist  $[H^+]_{G, \text{ac.}} = 3,26$ .

Die Löslichkeiten sind in der folgenden Tabelle 5 enthalten. Die Faktoren  $f_1$  und  $f_2$  [gemäß Formel (20)] sind wieder praktisch = 1.

Tabelle 5. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$f_3$ bzw. $f_4$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (21) bzw. (22)
9,37	5,601	(2,38 <sub>6</sub> )	(3,078)
8,80	2,604	(1,50 <sub>0</sub> )	(1,935)
8,64	1,790	1,36 <sub>8</sub>	1,765
8,10	1,482	1,11 <sub>9</sub>	1,444
7,53	1,361	1,03 <sub>4</sub>	1,334
7,32	1,297	1,02 <sub>1</sub>	1,318
6,20	1,295	1,00 <sub>2</sub>	1,293
5,50 (Wasser)	1,290	1,00 <sub>0</sub>	—
3,40	1,436	1,08 <sub>7</sub>	1,400
2,72	1,901	(1,36 <sub>7</sub> )	(1,763)
2,60	3,092	(1,46 <sub>5</sub> )	(1,890)
2,10	10,254	(2,15 <sub>2</sub> )	(2,776)
1,50	44,208	(3,93 <sub>2</sub> )	(5,072)

Innerhalb der Grenz-pH-Werte herrscht wieder gute Übereinstimmung, während dies bei den über dem oberen Grenzwert von 8,78 gelegenen Werten nicht der Fall ist, woraus zu folgern ist, daß hier auch tatsächlich schon freie Base ausgefallen ist und daß daher an Stelle der nicht mehr gültigen Formel (22) die Formel (37) anzuwenden ist. In der nachfolgenden Tabelle 6 sind nun wieder die berechneten und beobachteten Daten gegenübergestellt.

<sup>3</sup> E. Brandl und H. Margreiter, Österr. Chem.-Ztg. 55, 11 (1954).

Tabelle 6. Löslichkeit von N-Benzyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° im alkalischen Gebiet mit Base und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (37)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (37)
9,37	5,607	5,80 <sub>8</sub>	7,493
8,80	2,506	1,56 <sub>3</sub>	2,017

Die Übereinstimmung ist natürlich besser als es bei diesen 2 pH-Werten gemäß der Tabelle 5 der Fall war, aber an und für sich nicht gut. Hier muß allerdings bemerkt werden, daß sich bei den alkalischen pH-Werten Penicillinsalze (und vor allem PenicillinV-Salze) rasch zersetzen, so daß höhere Werte für die Löslichkeit zu erwarten sind, als es die Rechnung ergibt. Dies stimmt auch bei dem pH-Wert von 8,80, nicht aber für den höheren pH-Wert 9,37. Hier kann natürlich auch ein Bestimmungsfehler vorliegen, weil diese hohen pH-Werte schwieriger exakt zu bestimmen sind als tiefere.

Was nun die Löslichkeitswerte unter dem pH<sub>G, ac.</sub> = 3,26 anbetrifft, herrscht bei pH = 2,72 (Tabelle 5) noch gute Übereinstimmung, was wohl darauf zurückzuführen sein dürfte, daß hier noch keine freie Penicillin-V-Säure ausgefallen ist, wie es eigentlich sein soll (Verzögerungsscheinung). Bei den tieferen pH-Gebieten ist dies schon der Fall, da ja hier wesentlich höhere Werte beobachtet werden, als sie sich mit dem Faktor  $f_4$  der Formel (22) errechnen. In der nachfolgenden Tabelle 7 sind nun die unter Benützung der hier geltenden Formel (40) errechneten Werte enthalten.

Tabelle 7. Löslichkeit von N-Benzyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin-Penicillin V bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (40)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (40)
2,60	3,094	5,09 <sub>0</sub>	6,569
2,10	10,257	16,10 <sub>0</sub>	20,300
1,50	44,201	64,11 <sub>0</sub>	82,700

Hier herrscht nun typisch eine sehr schlechte Übereinstimmung zwischen Rechnung und Beobachtung: Die berechneten Werte sind etwa doppelt so groß als die beobachteten. Die Erklärung für die Abweichung kann auch kaum in einer Penicillinzersetzung bei den tiefen pH-Werten zu suchen sein, weil einerseits die PenicillinV-Säure typisch säurestabil ist als die PenicillinG-Säure (siehe Brandl, Margreiter, loc. cit.) und anderseits bei einer Zersetzung wohl eher zu hohe als zu niedere Werte in der Praxis zu erwarten wären. Auch beim DBED-Penicillin V (siehe später) tritt dieser Unterschied in derselben Richtung, aber noch krasser, zu Tage. Es scheint nun in allen diesen Fällen so zu sein, daß die in fester — beim Penicillin G in harziger — Form sich ausscheidende Penicillinsäure oberflächlich die Salzkristalle überzieht und so die Erreichung des Löslichkeitsgleichgewichtes erschwert bzw.

unmöglich macht. Dies ergab sich unter anderem auch dadurch, daß ein Zerreiben des Bodenkörpers der zeitweilig geschüttelten Suspensionen in diesen kritischen pH-Gebieten höhere Löslichkeitswerte ergibt, als wenn nur geschüttelt wird.

Daß ein solches „Überziehen“ bei den höheren pH-Werten durch die ausfallende Base anscheinend nicht erfolgt, wird wohl darauf zurückzuführen sein, daß die hier verwendeten Basen, mit Ausnahme der Procainbase, ölig-flüssige und nicht feste Substanzen darstellen.

### β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Hier mußten zuerst die notwendigen Daten für die Penicillin V-Säure bei dieser Temperatur ermittelt werden. Die gesättigte Lösung enthielt 0,762 g Säure/1 Liter (= 1293 Einheiten/ml, iod. Test); Molgewicht = 350,4; es ist daher  $L_S = \frac{0,762}{350,4} = 2,18 \cdot 10^{-3}$ . Das pH der gesättigten Lösung betrug 2,81;  $[H^+] = 1,55 \cdot 10^{-3}$ .

$$K_S = \frac{[H^+]^2}{L_S - [H^+]} = 3,80 \cdot 10^{-3}; \quad pK_S = 2,42 \quad \text{und nach Formel (38)} \\ [HP]_{\text{ges.}} = 0,63 \cdot 10^{-3}.$$

Die Löslichkeit des Salzes betrug 1,514 g/1 Liter = 1,469 wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{1,469}{561,61} = 2,62 \cdot 10^{-3}; \quad pLm_w = 2,58.$$

Formel (5):  $pH_w = 5,62$  (gef. 5,85); Formel (29):  $pH_{\text{Min.}} = 5,54$ .

Halbneutralisation:  $pH_{1/2} = pK_{SB} = 8,65; K_{SB} = 2,24 \cdot 10^{-9}$ .

Als Grenz-pH<sub>G, ac.</sub> ergibt sich nach Formel (48) ein Wert von 2,99. Der Faktor  $f_1$  ist wieder praktisch = 1.

In Tabelle 8 sind wieder die Löslichkeiten gegenübergestellt.

Tabelle 8. Löslichkeit von N-Benzyl-β-phenyläthylamin-Penicillin V bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	$f_3$ bzw. $f_4$ nach Formel (21) bzw. (22)	Berechnete Löslichkeit nach Formel (21) bzw. (22)
8,47	2,055	1,29 <sub>0</sub>	1,945
8,10	1,675	1,13 <sub>2</sub>	1,710
5,85 (Wasser)	1,510	1,00 <sub>0</sub>	—
3,43	1,640	1,04 <sub>8</sub>	1,579
2,23	4,490	(1,59 <sub>6</sub> ) 6,44 <sub>1</sub> nach Formel (40)	(2,410) 9,726

Auch hier bestehen also ähnliche Verhältnisse bezüglich der Übereinstimmung, wie bei den 24° C-Daten (Tabellen 5 und 7).

### Dibenzyläthylendiamin-Penicillin G (DBED-Plin G).

Das hier verwendete Salz, wie auch die übrigen DBED-Penicilline, zeichnen sich durch ihre sehr geringe Wasserlöslichkeit aus. Da sich die Berechnungen

alle auf die reine Wasserlöslichkeit  $Lm_w$  beziehen, muß diese besonders exakt ausgeführt werden (Mittelwerte aus mehrfachen Parallelbestimmungen). Es sei weiter darauf verwiesen, daß eine Untersuchungsreihe stets mit derselben Partie eines Salzes durchgeführt wurde. Es zeigte sich nämlich, daß je nach der Fällungsart des erzeugten Produktes die Löslichkeit in reinem Wasser innerhalb gewisser Grenzen schwankt. Immer ergab sich aber, daß auch einer etwas größer gefundenen Wasserlöslichkeit eine entsprechend höhere Löslichkeit in den übrigen pH-Gebieten zugeordnet ist. So schwankte beispielsweise die Löslichkeit des DBED-Penicillin G-Salzes in reinem Wasser zwischen 11 und 16 mg pro 100 ccm. Ob hier metastabile Modifikationen vorliegen oder ob sich hier andere Einflüsse geltend machen, konnte nicht ermittelt werden.

Das verwendete DBED-Penicillin G-Salz wies einen Wassergehalt von 6,74% auf (= Kristallwassergehalt); das Molgewicht der wasserfreien Substanz beträgt 909.

#### *α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.*

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,140 g/l Liter = 0,130 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0,13}{909} = 1,43 \cdot 10^{-4}; pLm_w = 3,84.$$

Nach Formel (5) gilt hier  $pH_w = \frac{pK_{SB_1} + pLm_w}{2} = 4,94$ ;  $H_w = 1,14 \cdot 10^{-5}$  (gef  $pH_w = 5,28$ ).

Nach Formel (33) ist  $pH_{\text{Min.}} = 4,52$ .

1. Halbneutralisation:  $pH = pK_{SB_1} = 6,05; K_{SB_1} = 8,91 \cdot 10^{-7}$ ;

2. Halbneutralisation:  $pH = pK_{SB_2} = 9,14; K_{SB_2} = 7,25 \cdot 10^{-10}$ .

Diese Methode zur Bestimmung der zweiten Dissoziationskonstante  $K_{SB_2}$  durch Halbneutralisation ist hier gerade noch anwendbar, weil die beiden Dissoziationskonstanten um mehr als 3 Zehnerpotenzen voneinander verschieden sind.

$K_s = 2 \cdot 10^{-3}$ ;  $pK_s = 2,70$ .

Der pH-Grenzwert im alkalischen Gebiet liegt, entsprechend der geringen Wasserlöslichkeit des Salzes, sehr hoch und höher als der des etwas löslicheren DBED-Penicillin V (= 10,14). Im sauren Gebiet können keine Berechnungen des Grenzwertes vorgenommen werden, da hierzu die Kenntnis des  $[HP]_{\text{ges}}$  fehlt. Da er beim DBED-Penicillin V bei 2,72 liegt, dürfte er auch hier, sofern er überhaupt exakt angebar ist, in der Nähe dieses Wertes liegen. Der Wert  $f_1$  gemäß Formel (24) ergibt sich zu 0,977;  $f_2 \doteq 1$ .

In der untenstehenden Tabelle 9 sind wieder die errechneten Löslichkeiten den beobachteten gegenübergestellt. Im alkalischen Teil ( $pH > pH_w$ ) muß die Formel (25) angewendet werden, weil hier schon die Dissoziation auch nach der 2. Stufe verläuft; der Ausdruck  $\left( \frac{K_s + [H^+]}{K_s} \right)^2$  ist natürlich hier  $\doteq 1$ . Bei den pH-Werten nahe 7, wo die Dissoziation praktisch nur nach der 1. Stufe verläuft, kann auch Formel (26) zur Berechnung herangezogen werden und stimmt hier der so berechnete Wert von  $f_3$  mit dem eventuell nach Formel (25) berechneten praktisch überein. Im sauren Gebiet wird Formel (27) benutzt. Im Gebiet unter dem Grenz-pH-Wert  $pH_{G, ac}$  müßte eigentlich Formel (46) angewendet werden, was aber mangels der Kenntnisse

des  $[HP]_{\text{ges}}$ -Wertes nicht möglich ist. Es wird daher auch hier nach Formel (27) gerechnet und wurden wieder die so erhaltenen Werte in Klammern gesetzt.

Tabelle 9. Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
9,58	2,970	0,97 <sub>7</sub>	23,34 <sub>0</sub>	3,193
8,95	1,350	0,97 <sub>7</sub>	10,93 <sub>2</sub>	1,496
8,41	0,795	0,97 <sub>7</sub>	6,48 <sub>5</sub>	0,887
7,66	0,455	0,97 <sub>7</sub>	3,50 <sub>0</sub> [3,46 <sub>9</sub> bei Formel (26)]	0,479
5,28 (Wasser)	0,140	0,97 <sub>7</sub>	1,02 <sub>3</sub> = 1/0,97 <sub>7</sub>	
3,03	0,155	0,97 <sub>7</sub>	1,29 <sub>2</sub>	0,177
2,30	0,335	0,97 <sub>7</sub>	(2,31 <sub>0</sub> )	(0,316)
1,61	1,355	0,97 <sub>7</sub>	(5,62 <sub>0</sub> )	(0,768)
1,11	7,450	0,97 <sub>7</sub>	(11,68 <sub>0</sub> )	(1,597)

Wieder kann eine hinlängliche Übereinstimmung festgestellt werden, wobei auffällt, daß dies auch für die hohen pH-Werte, wo das Penicillin sich verhältnismäßig rasch zersetzt, gilt. Es ist allerdings das Penicillin G alkalibeständiger als das Penicillin V (siehe *Brandl, Margreiter, loc. cit.*). Für die tiefen pH-Werte konnte, wie ersichtlich, nur noch bei pH 2,30 annähernde Übereinstimmung festgestellt werden, so daß hier noch keine freie Penicillin G-Säure ausgefallen sein dürfte (die Pufferwaschung ergab allerdings hier schon eine kleine Gewichtsabnahme). Bei den tieferen pH-Werten kann eine Übereinstimmung, wie erwähnt, noch weniger erwartet werden.

### β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,180 g/Liter = 0,168 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0,168}{909} = 1,85 \cdot 10^{-4}; pLm_w = 3,73;$$

$$pH_w = 4,70; H_w = 2 \cdot 10^{-5} (\text{pH}_w, \text{gef.} = 5,21); pH_{\text{Min}} = 4,33.$$

$$1. \text{ Halbneutralisation: } pH = pK_{SB_1} = 5,66; K_{SB_1} = 2,19 \cdot 10^{-6};$$

$$2. \text{ Halbneutralisation: } pH = pK_{SB_2} = 8,62; K_{SB_2} = 2,4 \cdot 10^{-9}.$$

Die Säurekonstante wurde wieder mit  $2,10^{-3}$  ( $pK_s = 2,70$ ) angenommen, obwohl dieser Wert für 24° gilt. Daß hier aber der 37°-Wert nicht viel vom 24°-Wert verschieden ist, zeigt auch eine Literaturangabe<sup>4</sup>, bei der für die Penicillin G-Säure bei 5° ein  $pK$  von 2,74 und bei 25° von 2,76 angegeben wird.

Für die Grenzwerte gilt das unter α) Gesagte.

Nachfolgende Tabelle 10 enthält die Versuchsergebnisse. Für  $f_1$  errechnet sich hier ein etwas anderer Wert von 0,965.

<sup>4</sup> Merck-Index, 6 Edit., S. 135.

Tabelle 10. Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,85	3,250	0,96 <sub>5</sub>	16,11 <sub>0</sub>	3,109
8,50	1,890	0,96 <sub>5</sub>	10,650	2,054
8,00	1,280	0,96 <sub>5</sub>	6,48 <sub>3</sub>	1,251
7,35	1,135 (?)	0,96 <sub>5</sub>	3,74 <sub>0</sub> [3,68 nach Formel (26)]	0,723
5,21(Wasser)	0,200	0,96 <sub>5</sub>	1,03 <sub>6</sub> (= 1/0,96 <sub>5</sub> )	—
3,05	0,300	0,96 <sub>5</sub>	1,27 <sub>8</sub>	0,246
2,72	0,365	0,96 <sub>5</sub>	(1,564)	(0,302)
2,32	0,850	0,96 <sub>5</sub>	(2,26 <sub>1</sub> )	(0,436)
1,20	12,445	0,96 <sub>5</sub>	(10,20)	(1,970)

Man findet also wieder ähnliche Verhältnisse wie bei 24° C. Ein Wert bei pH 7,35 fällt allerdings aus der Reihe (Bestimmungsfehler?).

In einer Arbeit von Scott et al.<sup>5</sup>, wo über die Abbauverhältnisse von Procain-Penicillin und DBED-Penicillin G in verschiedenen, den physiologischen Milieus angepaßten Flüssigkeiten berichtet wird, finden sich auch einige Angaben über die Löslichkeit und den Aktivitätsverlust.

In nachfolgender Tabelle 11 seien sie kurz zusammengestellt.

Diese Angaben werden als scheinbare Löslichkeiten bezeichnet, weil bei den tiefen pH-Werten als Bodenkörper nicht nur Salz, sondern auch mehr oder minder zersetzte G-Penicillinsäure vorlag.

Tabelle 11. Scheinbare Löslichkeit des DBED-Penicillin G bei 37° und Aktivitätsverlust.

Flüssigkeit (pH)	Löslichkeit (g/L) nach			Aktivitätsabnahme in % nach		
	1/2 Std.	3 Std.	6 Std.	1/2 Std.	3 Std.	6 Std.
Künstlicher Magensaft (1,6) . . . . .	0,597	1,017	1,458	28	69	81
HCl-KCl-Puffer (2,0) . . . . .	0,759	1,053	1,111	41	69	76
Phosphatpuffer (4,0) . . . . .	0,270	0,291	0,675	0	4,5	36
(6,0) . . . . .	0,354	0,403	0,410	0	0	0
(8,0) . . . . .	0,658	0,670	0,677	0	1,6	6,7
Künstl. Intestinalflüssigkeit (8,5) . .	0,658	1,037	1,461	0	3,2	15,5

Gegenüber diesen Werten ergeben sich bei uns für pH 4, 6, 8 und 8,5 nach 1 Std., wo also noch keine Aktivitätsabnahme zu erwarten ist, berechnete Löslichkeiten von 0,211, 0,289, 1,251 und 2,054 g/Liter. Im Vergleich zu den 1/2-Stdn.-Werten obiger Tabelle ergeben sich bei pH 4 und 6 also etwas niedrigere und bei pH 8 und 8,5 deutlich höhere Werte. Hier ist aber zu berücksichtigen, daß Salzlösungen als Lösungsmittel und nicht reines Wasser bzw. ganz schwach angesäuertes oder alkalisierteres Wasser verwendet wurde.

<sup>5</sup> R. L. Scott et al., Antibiot. Chemoth. 4, 691 (1954).

Die mit der Zeit ansteigenden Löslichkeitszahlen deuten unter anderem darauf hin, daß Zersetzung eintreten, welche vor allem bei den tiefen pH-Gebieten verlaufen, aber auch um den Neutralpunkt (Stabilitätsmaximum des Penicillins = 6,8) entsprechend der Temperatur von 37° und der 6stünd. Rührdauer nicht ganz vernachlässigt werden dürfen.

#### Dibenzyläthylendiamin-Penicillin V (DBED·Plin V).

Der Wassergehalt des Salzes betrug 2,5% (Vakuumtrocknung; der normale Wassergehalt beträgt 6,5%); Molgewicht = 941.

##### *α) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.*

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,340 g/Liter = 0,330 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0,33}{941} = 3,51 \cdot 10^{-4}; pLm_w = 3,45.$$

Nach Formel (5) errechnet sich:  $pH_w = 4,75$ ;  $H_w = 1,78 \cdot 10^{-5}$  (gef.  $pH = 5,12$ ); nach Formel (33) ist  $pH_{Min} = 4,50$ .

1. Halbneutralisation:  $pK_{SB_1} = 6,05$ ;  $K_{SB_1} = 8,91 \cdot 10^{-7}$ ;
2. Halbneutralisation:  $pK_{SB_2} = 9,14$ ;  $K_{SB_2} = 7,25 \cdot 10^{-10}$ ;  $K_S = 2,2 \cdot 10^{-3}$ ;  $pK_S = 2,66$ .

Die Löslichkeit der DBED-Base (Molgewicht = 240,3) betrug bei 24° = 0,393%;

$$L_B = \frac{3,93}{240,3} = 1,63 \cdot 10^{-2}.$$

Nach Formel (35a), in der als  $K_{SB}$  hier das  $K_{SB_2}$  einzusetzen ist, berechnet sich das pH der gesättigten Basenlösung zu  $pH = 10,68$ ;  $[H^+] = 2,09 \cdot 10^{-11}$ .

Wird dieser pH-Wert in Formel (35) eingesetzt, ergibt sich  $[A]_{ges.} = 1,58 \cdot 10^{-2}$ .

Grenz-pH-Werte: Unter Benützung der Formel (49) kann nach der Probiermethode ein  $pH_{G, alk.} = 10,14$  ermittelt werden. Diese Formel ist anwendbar, weil nur die freie Base A, nicht aber auch die Kationensäure  $A^+$  schwer wasserlöslich ist.

In gleicher Weise kann mit Formel (50) unter Verwendung des Wertes von  $[HP]_{ges.} = 0,5 \cdot 10^{-3}$  ein Grenzwert im sauren Teil von  $pH_{G, ac.} = 2,72$  gefunden werden.

Wieder müssen die nach Formel (25) bzw. (44) berechneten Faktoren bei  $pH_{G, alk.}$  und die nach Formel (27) bzw. (46) berechneten bei  $pH_{G, ac.}$  übereinstimmen, was eine Kontrolle auf die Richtigkeit darstellt. Nach Formel (24) ergibt sich ein Wert von  $f_1 = 0,984$ ;  $f_2 \doteq 1$ .

In Tabelle 12 sind wieder die gefundenen und beobachteten Daten aufgenommen.

Im alkalischen Teil wird wieder wie bei DBED-Penicillin G Formel (25) und um pH 7 eventuell Formel (26) benutzt, während im sauren Teil die Formel (27) und unter dem Grenz-pH-Wert (da ja hier  $[HP]_{ges.}$  bekannt ist) Formel (46) verwendet wird.

Tabelle 12. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,65	4,305	0,98 <sub>4</sub>	8,08 <sub>3</sub>	2,704
8,29	2,210	0,98 <sub>4</sub>	5,84 <sub>2</sub>	1,954
7,90	1,335	0,98 <sub>4</sub>	4,23 <sub>4</sub>	1,416
6,90	0,550	0,98 <sub>4</sub>	2,01 <sub>0</sub> [2,00 <sub>6</sub> nach Formel (26)]	0,672
5,12 (Wasser)	0,340	0,98 <sub>4</sub>	1,01 <sub>6</sub> = 1/0,98 <sub>4</sub>	--
3,10	0,495	0,98 <sub>4</sub>	1,23 <sub>0</sub>	0,4112
2,31	0,935	0,98 <sub>4</sub>	(2,19 <sub>0</sub> )	(0,736)
1,81	6,310	0,98 <sub>4</sub>	(4,02 <sub>6</sub> )	(1,347)
1,54	32,310	0,98 <sub>4</sub>	(5,86 <sub>1</sub> )	(1,961)

Wie ersichtlich, ist die Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung über dem pH<sub>G, ac.</sub> zwar als nicht besonders gut anzusehen, doch erkennt man auch hier, daß man unter Benützung der Berechnungsformeln und alleiniger Kenntnis von  $Lm_w$  zu ungefähren Aussagen über die Löslichkeit kommen kann. Die starke Abweichung bei pH 8,65 dürfte wohl auf eine teilweise Zersetzung des Penicillin V, das im alkalischen Bereich empfindlicher als das Penicillin G ist, zurückzuführen sein.

Im sauren Bereich unter pH 3,10 sind die beobachteten Werte höher als die mit Formel (27) berechneten, was wieder durch die Ausfällung von PenicillinV-Säure in diesem Bereich zu erklären ist; übereinstimmend hiermit ergaben die Pufferwaschungen des Filterrückstandes Gewichtsabnahmen.

Benutzt man die hier gültige, natürlich ein Lösungsgleichgewicht voraussetzende Formel (46), zeigen sich Werte, wie sie in Tabelle 13 aufgenommen sind.

Tabelle 13. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (46)
2,31	0,935	9,77	3,268
1,81	6,310	97,11	32,680
1,54	32,310	338,80	113,320

Die besonders hohen Faktoren gegenüber den viel niedrigeren des Benzylphenyläthylamin-PenicillinV-Salzes, entsprechend Tabelle 7, erklären sich dadurch, daß in Formel (46) (für AP<sub>2</sub> geltend) der Vergrößerungsfaktor gerade das vierfache Quadrat des in Formel (40) (für AP geltend) angegebenen Faktors darstellt.

Daß hier die berechneten Werte viel höher sind als die beobachteten, kann nur wieder darauf zurückzuführen sein, daß bei der 1stünd. Schüttelung das Lösungsgleichgewicht deshalb nicht erreicht werden kann, weil die an der Oberfläche der Salzkristalle ausgefällte Säure diese anscheinend vor weiterer Lösung schützt.

Da die Penicillin V-Säure sehr säurestabil ist, können diese Unstimmigkeiten auch nicht auf stärkere Zersetzungsvorgänge, die sich überdies noch in entgegengesetzter Richtung ausgewirkt hätten, zurückgeführt werden.

*β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.*

Löslichkeit in reinem Wasser = 0,810 g/1 Liter = 0,790 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0,79}{941} = 8,39 \cdot 10^{-4}; pLm_w = 3,08.$$

Formel (5):  $pH_w = 4,37$ ;  $[H^+]_w = 4,27 \cdot 10^{-5}$  (gef.  $pH = 4,80$ );  
Formel (33):  $pH_{Min} = 4,19$ .

1. Halbneutralisation:  $pK_{SB_1} = 5,66$ ;  $K_{SB_1} = 2,19 \cdot 10^{-6}$ ;

2. Halbneutralisation:  $pK_{SB_2} = 8,62$ ;  $K_{SB_2} = 2,4 \cdot 10^{-9}$ .

Gemäß Formel (24) ist  $f_1 = 0,98_3$ ;  $f_2 \doteq 1$ ;  $K_s = 3,8 \cdot 10^{-3}$ ;  $pK_s = 2,42$ ;  $[HP]_{ges.} = 0,63 \cdot 10^{-3}$ .

Als Grenz-pH-Wert im sauren Teil ergibt sich unter Benutzung der Formel (50)  $pH_{G, ac.} = 2,80$ .

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind wieder die berechneten und beobachteten Löslichkeiten gegenübergestellt.

Tabelle 14. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 37° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (25) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
7,92	5,490	0,98 <sub>3</sub>	6,04 <sub>0</sub>	4,810
7,60	3,750	0,98 <sub>3</sub>	4,58 <sub>5</sub>	3,653
7,13	2,885	0,98 <sub>3</sub>	3,15 <sub>5</sub>	2,514
5,95	1,120	0,98 <sub>3</sub>	1,43 <sub>4</sub>	1,142
4,80 (Wasser)	0,810	0,98 <sub>3</sub>	1,01 <sub>7</sub>	—
3,33	0,828	0,98 <sub>3</sub>	1,07 <sub>8</sub>	0,859
2,36	2,900	0,98 <sub>3</sub>	(1,66 <sub>5</sub> )	(1,326)
1,93	9,630	0,98 <sub>3</sub>	(2,55 <sub>5</sub> )	(2,037)
1,62	38,350	0,98 <sub>3</sub>	(3,76 <sub>0</sub> )	(2,998)

Im pH-Gebiet über dem  $pH_{G, ac.}$  herrscht also wieder hinlängliche Übereinstimmung.

Für das Gebiet unter  $pH_{G, ac.}$  wird wieder Formel (46) angewendet und sind die Werte in der Tabelle 15 enthalten.

Tabelle 15. Löslichkeit des DBED-Penicillin V bei 37° C im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (46)
2,36	2,900	9,36 <sub>1</sub>	7,457
1,93	9,630	67,82 <sub>0</sub>	54,020
1,62	38,350	282,70 <sub>0</sub>	225,210

Auch hier sind die berechneten Werte wieder höher als die gefundenen.

#### Dibenzyläthylendiamin-Penicillin P (DBED-Penicillin P).

Die Löslichkeit der freien Kresoxymethyl-Penicillinsäure (Penicillin P), die sich ebenfalls wie die Phenoxyethylpenicillinsäure (Penicillin V) durch ihre Säurestabilität auszeichnet, beträgt bei 24° C 0,255 g/1 Liter (entsprechend 415 Einheiten/ml).

$$L_S = \frac{0,255}{364} = 0,7 \cdot 10^{-3}$$

Da das pH der gesättigten Säurelösung bei 24° C 3,28 ( $[H^+] = 5,26 \cdot 10^{-4}$ ) ist, ergibt sich das  $K_S$  aus  $K_S = \frac{[H^+]^2}{L_S - [H^+]} = 1,57 \cdot 10^{-3}$ ;  $pK_S = 2,80$ ;  $[HP]_{\text{ges.}} = 0,175 \cdot 10^{-3}$ .

Der Wassergehalt des Salzes betrug 4,36%; Molgewicht = 955.

#### a) Löslichkeitsbestimmungen bei 24° C.

Löslichkeit des Salzes in reinem Wasser = 0,230 g/1 Liter = 0,220 g wasserfreie Substanz/1 Liter.

$$Lm_w = \frac{0,220}{955} = 2,3 \cdot 10^{-4}; pLm_w = 3,64.$$

Gemäß Formel (5) errechnet sich:  $pH_w = 4,85$ ;  $[H^+]_w = 1,41 \cdot 10^{-5}$  (gef. pH = 5,20); nach Formel (33):  $pH_{\text{Min}} = 4,83$ .

1. Halbneutralisation:  $pH = pK_{SB_1} = 6,05$ ;  $K_{SB_1} = 8,91 \cdot 10^{-7}$ ;

2. Halbneutralisation:  $pH = pK_{SB_2} = 9,14$ ;  $K_{SB_2} = 7,25 \cdot 10^{-10}$ .

Grenz-pH-Werte: Nach Formel (49) ergibt sich durch Probieren ein  $pH_{G, \text{alk.}} = 10,39$ ; das  $pH_{G, \text{ac.}}$  wird ebenso nach Formel (50) ermittelt und ergibt ein  $pH_{G, \text{ac.}} = 2,72$ .

Gemäß Formel (24) ist  $f_1 = 0,979$ ;  $f_2 \doteq 1$ .

In der Tabelle 16 sind wieder die Löslichkeiten angegeben.

Von  $pH_{G, \text{ac.}}$  bis  $pH 8,42$  zeigt sich wieder eine relativ gute Übereinstimmung. Bei 8,70 ist ganz analog zum DBED-Penicillin V wieder die beobachtete Löslichkeit größer als die berechnete, was auf teilweise alkalische Zerstörung des PenicillinP-Salzes deutet. Übersättigungserscheinungen bezüglich der freien PenicillinP-Säure im Gebiete unter dem  $pH_{G, \text{ac.}}$  scheinen hier nicht vorzuliegen. Es muß daher hier wieder die Formel (46) angewendet werden. In nachstehender Tabelle 17 sind die hiermit berechneten Werte den beobachteten gegenübergestellt.

Tabelle 16. Löslichkeit des DBED-Penicillin P bei 24° C.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (24) bzw. (27)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach Formel (25) bzw. (27)
8,70	3,705	0,97 <sub>9</sub>	8,48 <sub>1</sub>	1,911
8,42	1,530	0,97 <sub>9</sub>	6,54 <sub>4</sub>	1,475
8,07	1,050	0,97 <sub>9</sub>	4,85 <sub>7</sub>	1,095
6,68	0,385	0,97 <sub>9</sub>	1,74 <sub>1</sub>	0,392
5,20 (Wasser)	0,230	0,97 <sub>9</sub>	1,02 <sub>0</sub>	—
3,00	0,460	0,97 <sub>9</sub>	(1,38 <sub>0</sub> )	(0,313)
2,74	1,610	0,97 <sub>9</sub>	(1,67 <sub>0</sub> )	(0,375)
2,21	9,340	0,97 <sub>9</sub>	(2,89 <sub>3</sub> )	(0,651)
1,90	23,820	0,97 <sub>9</sub>	(4,31 <sub>0</sub> )	(0,973)

Tabelle 17. Löslichkeit des DBED-Penicillin P bei 24° im sauren Gebiet mit Säure und Salz als Bodenkörper.

Beob. pH	Beob. Löslichkeit g/Liter	Faktor $f_1$ nach Formel (24)	Faktoren nach Formel (46)	Berechnete Löslichkeit g/Liter nach formel (46)
3,00	0,460	0,97 <sub>9</sub>	2,81	0,638
2,74	1,610	0,97 <sub>9</sub>	9,30	2,098
2,21	9,340	0,97 <sub>9</sub>	106,60	24,035
1,90	23,820	0,97 <sub>9</sub>	438,40	98,900

Wie immer sind auch hier aus oben genannten Gründen die berechneten Löslichkeiten größer als die beobachteten.

### β) Löslichkeitsbestimmungen bei 37° C.

Hier wurde nur die Löslichkeit in reinem Wasser bestimmt; sie betrug 0,30 g/Liter.

Abschließend kann gesagt werden, daß bei den hier behandelten Basenpenicillinen, die in analysenreiner Form den Löslichkeitsuntersuchungen unterworfen wurden, in den pH-Gebieten, wo nur das Salz als Bodenkörper vorliegt, die Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung meist relativ gut ist. In den jenseits der pH-Grenzwerte liegenden Gebieten herrscht, sofern es hier wirklich zur Ausfällung freier Base bzw. Säure kommt, was meist der Fall ist, nur selten die entsprechende Übereinstimmung. Diese Ausfällung des neuen Bodenkörpers tritt im sauren Gebiet knapp unter dem  $pH_{G, ac}$  aus Übersättigungsgründen bisweilen nicht auf. Bei dem leichter wasserlöslichen Procain-Penicillin scheinen diese Übersättigungsphänomene an Penicillinsäure im stärkeren Maße aufzutreten als bei den besonders schwer wasserlöslichen DBED-Salzen.

Bei den pH-Werten über  $pH_{G, alk}$  sind die beobachteten Löslichkeiten, sofern vorliegend, meist höher als die berechneten, was durch die Eigenart der Penicilline, ziemlich alkaliumbeständig zu sein, erklärbar ist; dies scheint für die neu entwickelten Penicillinsalze (V- und P-Salze) stärker als für die Plin-G-Salze, entsprechend ihrer etwas größeren Alkaliempfindlichkeit, zu gelten. Bei den pH-Werten unter dem  $pH_{G, ac}$  sind im Gegensatz hierzu die berechneten Löslichkeiten fast ausnahmslos höher als die beobachteten, wobei diese Berechnung allerdings nur bei den V- und P-Salzen, da hier alle hierzu nötigen Daten vorliegen, vorgenommen werden konnten; es scheint dies allerdings auch für die Plin-G-Salze zu gelten. Als Grund für dieses Nichtvorliegen eines Löslichkeitsgleichgewichtes kann das Ausfallen der Säuren an der Oberfläche der Salzkristalle gelten, wodurch es zu einem fast hermetischen Abschluß der noch im Kernteil befindlichen Salze vom Lösungswasser kommt. Es sei hier erwähnt, daß bei den G-Salzen nach Waschung mit dem Puffergemisch (pH 7,2) eine wesentlich geringere Gewichtsabnahme zu beobachten war als bei den PenicillinV- und P-Salzen. Dies hängt damit zusammen, daß die PenicillinG-Säure äußerst säureempfindlich ist und diese Säurezersetzungsprodukte in den vorliegenden Konzentrationen wasserlöslich sind. Entsprechend der harzigen, amorphen Struktur der noch vorhandenen PenicillinG-Säure scheint aber dieser Rest zu genügen, um den Eintritt des Lösungsgleichgewichtes zu verhindern bzw. zu erschweren. Bei den typisch säurestabilen Penicillin-V- und P-Säuren liegt eine solche Zersetzung nur im geringen Maße vor und verbleibt die ausgefallene Säure praktisch zur Gänze als salzmühllender Bodenkörper. Wenn nach der Pufferwaschung wieder eine Ausfällung der V- bzw. P-Penicillinsäure aus der Waschlüssigkeit mit Säuren (HCl) vorgenommen wird, wird die volle biologische Aktivität wiedergefunden; im krassen Gegensatz hierzu kommt es beim Penicillin G, wenn das gleiche Verfahren angewandt wird, zu einem weitgehenden bis vollständigen Molekülab- bzw. -umbau, der einen völligen Verlust der biologischen Aktivität zur Folge hat.

Da die Löslichkeitszahlen im stark sauren Gebiet anscheinend einem noch nicht erreichten Gleichgewicht zugeordnet sind, steigt die Löslichkeit etwas mit der Schütteldauer bzw. Rührzeit an; ebenso wirkt auch ein fallweises, nach Unterbrechung der Schüttelung vorgenommenes Zerreiben der Festkörper. Unabhängig hiervon wirkt sich aber auch die allmähliche Penicillinzersetzung in der Lösung (besonders bei den PenicillinG-Salzen) löslichkeitserhöhend aus, wie dies auch aus Tabelle 11 hervorgeht.

Bei diesen tiefen pH-Werten müßte eigentlich wegen der hohen Löslichkeitszahlen in den Formeln statt mit Konzentrationen mit Aktivitäten gerechnet werden; da hier aber leider auch aus anderen eben dar-

gelegten Gründen keine Übereinstimmung zwischen Berechnung und Beobachtung vorliegt, wurde dies unterlassen.

Die bei 24° C und 37° C vorgenommenen Löslichkeitsbestimmungen zeigen, daß die Temperatursteigerung von 24° auf 37° eine Erhöhung der Löslichkeiten um das 1,2- bis 1,5fache (bei DBED V sogar um das Zweifache) bedingt.

Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, daß besonders den 37°-Werten, vor allem wenn pH-Werte vorliegen, die vom Stabilitätsmaximum pH  $\pm$  6,3 stärker abweichen, aus Gründen der verstärkten Penicillinzerersetzung eine gewisse Unsicherheit anhaftet.

Die in den einzelnen Tabellen enthaltenen Löslichkeitszahlen können auch in Diagrammen eingezeichnet werden, wobei man ähnliche Kurvenbilder erhält, wie sie schematisch in den Abb. 2, 3 und 4<sup>1</sup> enthalten sind. Man kann so leicht die Löslichkeiten auf graphischem Wege bei jedem gewünschten pH-Wert ermitteln.

#### Orientierende Versuche über die Abnahme der biologischen Aktivität im stark sauren Bereich.

Werden die auf pH-Werte um 2 gebrachten Salzsuspensionen nach der 1stünd. Schüttelzeit von 37° auf ihre biologische Aktivität (z. B. Bestimmung der Hemmwirkung gegen Staphylokokken), die ein chemisch unverändertes Penicillinmolekül voraussetzt, geprüft, so ergeben sich folgende in Tabelle 18 zusammengestellte Verhältnisse. Bei den Versuchen wurden hierbei 100 mg der Salze in 20 ccm Glycinpuffer pH 1,8 verteilt und eine Stunde bei 37° C geschüttelt. Nach dieser Schüttelzeit wird in der ganzen Suspension die noch vorhandene Aktivität bestimmt (Überführung der Penicillinsäure in Butylacetat und Reextraktion mit Puffer 7,2 und Penicillinbestimmung im Puffer). Statt der biologischen Bestimmungsmethode kann auch eine jodometrische Methode<sup>6</sup> Anwendung finden.

Aus dieser Gegenüberstellung geht also eindeutig die hohe Säurestabilität des DBED-Penicillin V-Salzes im Vergleich zum viel instabileren DBED-Penicillin G-Salz hervor. Auch das DBED-Penicillin P-Salz zeigt noch eine viel höhere Stabilität als das G-Salz. Das zum weiteren Vergleich noch mitgenommene wasserlösliche Alkalipenicillin V zeigt gegen-

Tabelle 18. Aktivitätsabnahme bei pH 1,8 (1 Std. 37° C).

Salz	Aktivitätsverlust %
Procain-Penicillin G . . . . .	100,0
DBED-Penicillin G . . . . .	76,0
DBED-Penicillin V . . . . .	2,4
DBED-Penicillin P . . . . .	10,7
Alkali-Penicillin V . . . . .	14,5

<sup>6</sup> R. Brunner und I. Spielmann, Österr. Chem.-Ztg. 52, 45 (1951).

über dem wasserunlöslichen DBED-Penicillin V eine etwas geringere Säurestabilität; auf die Gründe für diesen Unterschied wird später kurz eingegangen werden.

### Nutzanwendung für die Penicillintherapie.

Wie bereits in der Einleitung des theoretischen Teiles I<sup>1</sup> hervorgehoben, wurden bei der Injektionstherapie die schwer wasserlöslichen PenicillinG-Salze als Depotpenicilline verwendet. Es zeigte sich, daß die Zeit, innerhalb welcher ein wirksamer Penicillinspiegel im Blut besteht, umso länger, aber auch umso niedriger ist, je geringer die Wasserlöslichkeit ist, sofern bei gleicher Dosierungsmenge ein gleiches Injektionsvolumen verwendet wird. Von den oben beschriebenen Penicillinsalzen müßte also das DBED-Penicillin G die längsten Blutspiegelwerte zeigen, was auch den Tatsachen entspricht. Da aber bei diesem Salz, wieder bedingt durch die Schwerlöslichkeit, die Blutspiegelwerte verhältnismäßig niedrig sind, stellt für gewisse Fälle die Therapie mit Benzylphenyläthylamin-Penicillin G, das in seiner Löslichkeit zwischen dem Procain-Penicillin G und dem DBED-Penicillin G liegt, einen guten Mittelweg dar. Die notwendige Zahl der Injektionen ist geringer als beim Procain-Penicillin (z. B. alle 2 bis 3 Tage) und die Blutspiegelwerte sind höher als beim DBED-Penicillin G. Dies scheint nach obigen Löslichkeitsergebnissen auch für das DBED-Penicillin V zu gelten; dieses Depotpräparat weist gleich dem DBED-G auch noch den Vorteil auf, daß, auf das Gesamt molekül bezogen, ein besonders hoher Penicillingeinhalt, also eine hohe „Penicillindichte“ von 70% (gegenüber 57% beim Procain-Penicillin G und 61% beim Phenyläthylaminpenicillin G) vorliegt.

Was nun die orale Penicillintherapie betrifft, so sei hierzu folgendes bemerkt: Bezüglich der Menge der im Magen für Lösungszwecke zur Verfügung stehenden wäßrigen Flüssigkeit hängt diese von den verschiedensten Umständen ab; so gibt L. Hallmann<sup>7</sup> für das Nüchternsekret des Magens 50 bis 80 ccm an. Nach Lehnartz<sup>8</sup> werden Zahlen von nur 20 bis 30 ccm hierfür angegeben; bei Krankheiten soll diese Menge auf 100 bis 500 ccm steigen (Supersekretion). Durch verschiedene andere Umstände (Appetit, Anblick von Speisen, Schluckbewegungen, Genuss von Speisen) wird diese Sekretmenge ebenfalls bedeutend erhöht. Da es üblich ist, bei der Einnahme von Trockenmedikamenten einen oder mehrere Schluck Wasser nachzutrinken, wird man nicht fehlgehen,

<sup>7</sup> L. Hallmann, Klinische Chemie und Mikroskopie, 6. Aufl., S. 58. 1950.

<sup>8</sup> E. Lehnartz und B. Flaschenträger, Physiologische Chemie, I. Teil: Der Stoffwechsel, S. 88ff. 1954.

wenn man als die Menge von Flüssigkeit, die nach der Einnahme von Penicillin-tabletten, die ja mehrmals im Tage auf nüchternem Magen (bei Penicillin G-haltigen Präparaten) erfolgen soll, mindestens eine solche von 100 cem annimmt. Ebenso wie die Flüssigkeitsmenge ist auch der im Magen vorhandene Säuregrad sehr verschieden. Im Nüchterninhalt schwankt die Menge an freier Salzsäure von niederen Werten bis zur Normalacidität. Für letztere gelten nach *Lehnartz*<sup>8</sup> Werte von 21 bis 50 (z. B. 50 cem 0,1 n Natronlauge neutralisieren 100 cem Magensaft), was pH-Werten von 1,7 bis 1,3 entspricht. Im Falle der Hyperacidität liegen die Werte noch bedeutend tiefer (z. B. pH um 1) und bei Hypoacidität sind pH-Werte von 3 bis 4 und höher anzutreffen. Ebensowie Flüssigkeitsmenge und Acidität schwankt auch die Verweilzeit im Magen: Zeiten von Minuten (Nüchternmagen) bis Stunden (bei Mahlzeiten) liegen hier vor. Unter den durchschnittlich im Tage herrschenden Verhältnissen sei für nachfolgende Diskussionszwecke eine Flüssigkeitsmenge von 100 cem und ein pH-Wert von 1,5 bis 2,0 angenommen. Da es bei der Oraltherapie mit Procain-Penicillin G üblich war, z. B. alle 4 bis 6 Std. 200000 Einheiten einzunehmen, was etwa 0,2 g Procain-Penicillin G entspricht, so sieht man aus Tabelle 2 ganz deutlich, daß sich alles Salz restlos im Magen lösen muß und so der Zerstörung der Magensalzsäure anheimfällt und daß es daher nicht zu verwundern ist, daß das Procain-Penicillin G hier nicht besser wirkt wie das wasserlösliche Alkali-penicillin G. Das gleiche gilt auch für das Benzylphenyläthylamin-Penicillin G (Tabelle 4). Beim DBED-Penicillin G werden meist 300000 Einheiten auf einmal gegeben, was gemäß der mg-Aktivität dieses Salzes von zirka 1200 Einheiten 0,25 g entspricht. Wenn auch zwischen den obigen Löslichkeitsverhältnissen im stark sauren Gebiet bei 37° und den Verhältnissen im Magen Unterschiede bestehen (geringere Salzmenge auf gleiche Flüssigkeitsmenge im Magen, Magensaft statt verd. Salzsäure, andere Art der Mischbewegungen usw.), kann man doch, wie aus den Tabellen 10 und 11 hervorgeht, annehmen, daß entsprechend der Magenacidität sehr häufig die Flüssigkeitsmenge ausreicht, um namhafte Teile dieses Salzes zu lösen und daß diese Lösung bei tieferen pH-Werten ebenfalls vollständig ist. Da aber der gelöste Salzteil bei den tiefen pH-Werten rasch inaktiviert wird, indem sich die sich ausscheidende und rasch zersetzbare Penicillin-G-Säure bildet, ist es nicht überraschend, wenn oftmals, wie *Boger*<sup>9</sup> auf Grund seiner zahlreichen Blutspiegeluntersuchungen angibt, mit dem DBED-Penicillin G bei der Oraltherapie nicht bessere oder sogar schlechtere Ergebnisse als mit Alkali- oder Procain-Penicillin G erzielt werden; für diese schlechteren Ergebnisse kann zum Teil auch eine nicht ganz vollständige Resorption

---

<sup>8</sup> W. P. Boger, Oral Penicillin, Scientific Exhibit, Norristown Pa. 1953.

des nicht zersetzen Salzanteiles im Dünndarm verantwortlich gemacht werden. Demgegenüber wollte *Scott et al.*<sup>5</sup> beim DBED-Penicillin G bessere Ergebnisse als beim Procain-Penicillin G gefunden haben. Gemäß Tabelle 11 werden z. B. im künstlichen Magensaft bei  $\frac{1}{2}$ stünd. Verweilzeit 28% zerstört, während beim Procain-Penicillin G die Zerstörung 100% ausmachen soll. Sicher ist es aber, daß auch unter günstigen Umständen die Zerstörung durch die Magensalzsäure ein beträchtliches Ausmaß erreicht. Man darf eben die Schwerwasserlöslichkeit nicht mit der „Schwermagensaftlöslichkeit“ identifizieren.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Pufferstoffen, sofern natürlich deren Menge nicht zu gering ist, liegen wohl etwas bessere Verhältnisse vor, aber auch dann ist der Betrag der Zerstörung im Magen bisweilen nicht zu vernachlässigen. So ist auch das Procain-Penicillin G in neutraleren pH-Gebieten noch so löslich (siehe Tabelle 2), daß bei der erwähnten üblichen Dosierung die Magensaftmenge zur vollständigen Lösung genügt. Ähnliches gilt auch vom Benzylphenyläthylamin-Penicillin G. Die Zersetzung in der Lösung tritt dann in tieferen pH-Gebieten allerdings zurück; wenn aber die Puffermenge ungenügend ist, bzw. wenn der Säuregehalt des Magens sehr hoch ist, treten aber dann auch hier noch beträchtliche Zersetzung auf. Auch beim DBED-Penicillin G-Salz liegen ähnliche Verhältnisse, allerdings in verringertem Maße, vor.

Bei der Oraltherapie mit Penicillin G-Salzen wird wohl meist die Verabreichung auf nüchternem Magen vorgeschrieben, damit entsprechend dem oft niederen Säuregrad keine nennenswerte Penicillinerstörung auftritt; wie aber bereits oben hingewiesen, kann auch der Nüchternmagen größere Säuremengen enthalten und dementsprechend viel Penicillin zerstören, und außerdem ist es schwer kontrollierbar, ob ein Patient bei der oftmaligen Einnahme im Tage wirklich immer nüchtern ist. Dieser Therapie mit oralen Penicillin G-Salzen fehlt also trotz Puffergehaltes im Medikament und der Vorschrift der Nüchternverabreichung die notwendige Sicherheit in der Erreichung eines wirksamen Blutspiegels. Wenn auch die Penicillinerstörung im sauren Magen nicht nur allein für einen zu niederen Penicillin-Blutspiegel verantwortlich gemacht werden kann, so ist dieser Faktor doch der ausschlaggebendste und dadurch der Hauptschuldige an Versagern bei dieser Therapie. Die Richtigkeit dieser im Gegensatz zu einigen früheren Literaturangaben stehenden Behauptung, die die mangelnde Resorption als den Hauptfaktor für die Versager hinstellt, wurde vor allem durch die guten Ergebnisse der Oraltherapie mit Penicillin V, die auch unter den ungünstigsten Verhältnissen eintreten, bewiesen.

Wie ebenfalls in der Einleitung zum I. Teil<sup>1</sup> zitiert, ist erst durch die Entwicklung des säurestabilen Penicillin V durch *Brandl* und *Margreiter* die Oraltherapie auf sichere Füße gestellt worden. Wird diese Therapie

mit reiner Penicillin V-Säure angewandt, so liegen die Verhältnisse sehr einfach: Die V-Säure ist schon in reinem Wasser nur gering und bei tieferen pH-Werten noch weniger löslich und weist, im Gegensatz zur amorphen Penicillin G-Säure, eine große Säurestabilität auf. Sie passiert unzerstört den Magen und wird im alkalischen Milieu des Darms rasch gelöst und weitestgehend resorbiert. Bei den DBED-Penicillin V-Salzen, die, im Gegensatz zur V-Säure, auch eine Verabreichung in einer haltbaren Suspensionsform (Sirup usw.) gestatten, liegen die Verhältnisse etwa so: Ganz ähnlich wie beim DBED-Penicillin G löst sich ein Teil des Salzes oder auch die Gesamtmenge im Magen auf und wird daher mehr oder minder in feste säurestabile Penicillin V-Säure umgewandelt, wie unsere obigen Versuche zeigten. Im Darm findet dann wieder eine rasche Lösung der unzersetzen Säuren und eventuell des noch vorhandenen unzersetzen Salzes (Tabelle 14; Löslichkeitswerte um 8,0) statt, so daß die Blutspiegelwerte meist fast ebenso gut sind wie mit der freien Penicillin V-Säure.

Die geringen Aktivitätsverluste beim DBED-Penicillin V im Vergleich zum Procain-Penicillin G und auch DBED-Penicillin G in den tiefen pH-Gebieten sind aus Tabelle 18 ersichtlich. Wegen der Säurebeständigkeit werden hier auch wesentlich niedrigere Dosierungen als bei den G-Salzen (z. B. 100 000 Einheiten alle 4 Std.) gewählt. Solche Dosierungen gewähren auch eine weitgehende Resorption im Dünndarm, während oft höhere Dosierungen zu keiner vollständigen Resorption führen und mehr oder minder große Anteile unresorbiert in die unteren Darmpartien gelangen und dort zerstört werden. Auch kann hier, ebenso wie bei der V-Säure, die Einnahme bei oder nach Mahlzeiten erfolgen, weil hier die hierdurch bedingte längere Verweilzeit im Magen, die mitunter tieferen pH-Werte usw. nicht zu fürchten sind.

Bei dem wasserlöslichen Alkalipenicillin V-Salz, das erstmalig von Behrens<sup>10</sup> hergestellt wurde, liegen die Verhältnisse interessanterweise etwas anders. Hier treten, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim schwer wasserlöslichen DBED-Penicillin V, bei Ansäuerung leichter Übersättigungserscheinungen der freien Säure auf, so daß die Zerstörung im Magen doch etwas größer ist als bei der Therapie mit Penicillin V-Säure oder DBED-Penicillin V-Salz. Das gelöste Penicillin V-Kation weist zwar eine wesentlich höhere Säurestabilität als das Penicillin G-Kation auf, doch ist diese aus leicht erklärlichen Gründen nicht so groß wie die der festen, praktisch wasserunlöslichen Penicillin V-Säure. Auf diese Umstände weisen Brandl und Mitarb.<sup>11</sup> und Spitzky<sup>12</sup> hin. Gewisse im Magensaft

<sup>10</sup> O. K. Behrens et al., U. S. P. 2 479 295, Example 18.

<sup>11</sup> E. Brandl, M. Giovannini und H. Margreiter, Wien. med. Wschr. **103**, 602 (1953).

<sup>12</sup> K. H. Spitzky, Wien. med. Wschr. **105**, 469 (1955).

vorhandene Schutzkolloide scheinen solche Übersättigungszustände zu begünstigen. Auch beim Procain-Penicillin G, das eine größere Wasserlöslichkeit aufweist als die anderen oben besprochenen Basenpenicilline, scheinen sich, wie aus Tabellen 1 und 2 hervorgeht, solche Übersättigungsphänomene leichter auszubilden und zu erhalten. Aus diesem Grunde sind auch, wie verschiedene Blutspiegeluntersuchungen zeigten, die Blutspiegelwerte nach der Oraltherapie mit wasserlöslichen Alkalosalzen des Penicillin V oft nicht un wesentlich schlechter als mit Penicillin V-Säure oder DBED-Penicillin V.

Ähnliche Verhältnisse wie beim Penicillin V scheinen auch beim Penicillin P vorzuliegen. Auch hier ist die freie, schwer wasserlösliche, kristallisierte Penicillin P-Säure weitgehend säurestabil. Die Ergebnisse nach der Oraltherapie mit Penicillin P bzw. DBED-Penicillin P scheinen allerdings nicht so gut zu sein wie mit Penicillin V und DBED-Penicillin V.

#### Zusammenfassung.

1. Es wird in verschiedenen pH-Gebieten bei den Temperaturen 24° C und 37° C die Löslichkeit verschiedener Salze der Basen Novocain (Procain), N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin und Dibenzyläthylendiamin mit den Penicillinen G, V (Phenoxyethylpenicillin) und P (Kresoxymethylpenicillin) bestimmt und mit den berechneten Werten verglichen; die hierzu benutzten Formeln wurden in einem gesonderten Teil I [Mh. Chem. 86, 767 (1955)] entwickelt. In den pH-Gebieten mit einem Bodenkörper (Salz) herrscht im allgemeinen gute bis hinreichend gute Übereinstimmung; bei hohen pH-Werten sind die beobachteten Löslichkeiten oft höher als die berechneten, weil die Penicillinsalze hier schon eine teilweise Zersetzung erfahren. Bei den tiefen pH-Werten, bei welchen schon freie Penicillinsäure ausgefallen ist, ist die berechnete Löslichkeit ausnahmslos größer als die beobachtete, weil die an der Oberfläche der Salzkristalle ausgefallene Penicillinsäure jedenfalls die Erreichung eines Lösungsgleichgewichtes zwischen Salz und Wasser unterbindet. Bei dem nicht säurestabilen Penicillin G wirkt sich hier außerdem die teilweise Zersetzung des Penicillins gleichgewichtsstörend aus.

2. Im Hinblick auf die Verwendung verschiedener Basensalze in der oralen Penicillintherapie wurde die Erklärung dafür gegeben, daß die Penicillin G-Salze, auch wenn sie weitgehend wasserunlöslich sind, meist schlechte therapeutische Ergebnisse zeitigen: Bei den tiefen pH-Werten und der Temperatur von 37° C werden sie nämlich zur Gänze oder zum großen Teil gelöst, wobei dann der in Lösung befindliche Teil oder die ausgefällt, amorphe Penicillin G-Säure größtenteils zersetzt wird, wodurch biologisch unwirksame Körper entstehen. Es ist daher klar, daß auch mit diesen Salzen oft nicht bessere Ergebnisse bei der

Oraltherapie erzielt werden als mit den wasserlöslichen Alkalosalzen des Penicillin G.

Bei den schwerwasserlöslichen Salzen der säurestabilen Penicillin V und Penicillin P-Säure tritt diese Lösung und Ausfällung der freien Penicillinsäure zwar auch ein, doch bleibt diese biologisch aktiv und wird dann im Darmtrakt gemeinsam mit dem eventuell noch vorhandenen, unzersetzten Salz resorbiert, wobei bei der vorgeschriebenen Dosierung gute Blutspiegelwerte und entsprechend gute therapeutische Ergebnisse erzielt werden.

3. Mit Hilfe von orientierenden Versuchen wird die starke Aktivitätsabnahme, die das Procain-Penicillin G und auch das Dibenzyläthyldiamin-Penicillin G bei Körpertemperatur und den tiefen pH-Werten, die auch im Magen herrschen, erleiden, bewiesen. Demgegenüber zeigten die DBED-Salze des Penicillin V und Penicillin P nur geringfügige Aktivitätseinbußen. Das wasserlösliche Alkalosalz des Penicillin V zeigt hingegen wieder eine etwas größere Aktivitätsabnahme und es werden die Gründe angegeben, die hier wahrscheinlich ausschlaggebend sind.

Die zur Herstellung einzelner Basenpenicilline benötigten Basen, wie N-Benzyl- $\beta$ -phenyläthylamin bzw. Dibenzyläthyldiamin, wurden uns in freundlicher Weise von den Firmen Glaxo-Laboratories, Ltd., Greenford, Middlesex bzw. Wyeth-Laboratories, Inc., West Chester, zur Verfügung gestellt und es sei an dieser Stelle hierfür der herzlichste Dank ausgesprochen.