

DOZAREA PENICILINELOR PRIN COMPLEXARE CU ION DE MERCUR*

Agneta *Blazsek-Bodó*, Ilona *Kiss*, Iudita *Bernád*

În scopul dozării moleculei intacte, nehidrolizate a penicilinelor, a urmării gradului de descompunere a acestora în forme farmaceutice, am studiat metodele indicate în literatura de specialitate. Avînd în vedere că molecula intactă de penicilină are efect terapeutic, numai acele metode de dozare prezintă importanță, care asigură în mod selectiv determinarea cantitativă a moleculei nedescompuse.

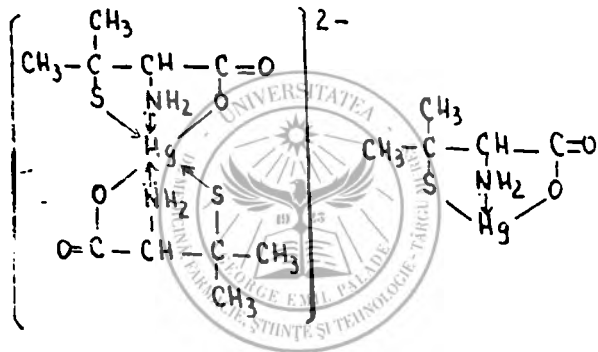
Prima și cea mai răspîndită posibilitate de dozare a penicilaminei formată în urma hidrolizei penicilinelor, a fost dozarea iodometrică propusă de Allicino [1], prevăzută și în prezent în majoritatea Farmacopei-

* Lucrare prezentată la U.S.S.M., filiala Mureș, Secția farmacie, aprilie 1977

lor [2—4]. Nici prin stricta respectare a condițiilor de lucru prevăzute, nu se poate ajunge la rezultate concludente, mai ales în cazul microdozării, fapt care explică studiile și observațiile critice publicate ulterior, privind erorile dozării iodometrică a penicilinelor [5—7].

În urma hidrolizei enzimatică sau alcaline, penicilinele se descompun, formînd printre alți produși și penicilamină (dimetilcisteina), care, ca și cisteina, formează complecși stabili cu ioni metalici [8]. Dintre ionii metalici studiați, complexul cel mai stabil se formează cu ionii mercurici. Pentru scopuri titrimetrică s-au propus soluțiile sărurilor disociabile ale acestui ion [9—11]. Pentru dozarea penicilinelor din forme farmaceutice ne-am orientat spre această metodă, care permite determinarea substanței terapeutice active, eliminînd erorile metodei iodometrică, dozarea nefiind deranjată nici de excipienții prezenți.

Ionii de Hg^{2+} se complexează în două trepte cu penicilamina formată în urma hidrolizei penicilinelor, formîndu-se un complex 2:1, respectiv 1:1 penicilamină — Hg^{2+} , în funcție de raportul reactanților prezenți în soluție. Formula complecșilor poate fi redată în felul următor:



Stabilind condițiile optime de lucru (durata hidrolizei alcaline pentru obținerea penicilaminei, pH-ul corespunzător mediului de titrare, posibilitatea sesizării punctului de echivalență), s-a elaborat o metodă de dozare sensibilă și reproductibilă a penicilinelor.

Metoda de lucru

Se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,100 g penicilină (sau cantitate din forma farmaceutică cu acest conținut de principiu activ), se aduce cantitativ într-un balon cotate de 50 ml, se solubilizează și se completează la semn cu soluție tampon fosfat, pH = 6,64. Din această soluție de bază se titrează cite 10 ml în pahar cu capacitate de 50 ml (titrînd aproximativ 20,0 mg penicilină). Se adaugă 5 ml NaOH 1,0 N (pH = 11,5—12,0), se așteaptă 10 minute pentru asigurarea hidrolizei, se neutralizează cu 5 ml $HClO_4$ 1,0 N și se aduce la un pH = 4,5 cu tampon acetat. Se titrează cu o soluție de $Hg(ClO_4)_2$ 0,05 M potențiomtric, folosind sistemul de electrozi Pt-calomel.

Din soluția de bază se titrează cite 10 ml fără a efectua hidroliza bazică. Consumul se scade din consumul primei probe. Prin această titrare

din urmă se determină cantitatea de penicilină prezentă inițial în probă, formată prin descompunerea enzimatică a penicilinelor. Din diferența celor două titrări se calculează cantitatea de penicilină intactă.

1 ml $Hg(ClO_4)_2$ 0,05 M corespunde la 20,173 mg Ampicilină; 17,519 mg Penicilină V; 22,072 mg Oxacilină, 18,624 mg Penicilină G potasică.

Prepararea soluției titrate de $Hg(ClO_4)_2$ 0,05 M: 11,0 g oxid galben de mercur se solubilizează într-un amestec de 10 ml $HClO_4$ 70 % și 50 ml apă. Dacă este cazul, soluția se filtrează și se completează la 1000 ml cu apă distilată. Factorul soluției se determină în condiții identice cu dozarea penicilinelor, potențimetric cu o soluție de KCl 0.1 N.

Observații:

— Punctul de echivalență poate fi determinat, cu rezultate mai puțin precise, și vizual, în prezența difenilcarbazoniei, titrând pînă la apariția unei colorații slab violetă.

— Titrarea poate fi realizată și cu o soluție de $Hg(NO_3)_2$ 0,05 M.

— Cu o soluție mai diluată de Hg^{2+} (0,005 M), se pot titra și cantități între 1—10 mg penicilină, ajungînd astfel la sensibilitatea prevăzută de FR IX.

Rezultatele obținute prin dozarea mercurimetrică a penicilinelor sînt trecute în tabelul nr. I.

Tabelul nr. 1
Dozarea penicilinelor prin complexare cu ioni de Hg^{2+}

Denumirea substanței dozate	Calculul statistic	Rezultat
Ampicilina	$\bar{x} = 100,19$; $\alpha = 95,0 \%$; $k = 4$ $t = 2,78$; $s_{\bar{x}} = 0,28$	$A = 100,19 \pm 0,77$
Penicilina V	$\bar{x} = 99,57$; $\alpha = 95,0 \%$; $k = 5$ $t = 2,57$; $s_{\bar{x}} = 0,23$	$A = 99,57 \pm 0,59$
Oxacilina	$\bar{x} = 95,64$; $\alpha = 95,0 \%$; $k = 6$ $t = 2,45$; $s_{\bar{x}} = 0,58$	$A = 95,64 \pm 0,58$
Penicilina G potasică	$\bar{x} = 95,95$; $\alpha = 95,0 \%$; $k = 5$ $t = 2,57$; $s_{\bar{x}} = 0,31$	$A = 95,95 \pm 0,79$

Penicilinele au fost determinate și din suspensii farmaceutice cu conținut de CMC-Na, zaharoză, ulei de mentă, zaharină, Nipagin-Nipazol. În cazul pulberii pentru suspensie de Ampicilină 15 % rezultatul obținut a fost $A = 15,26 \pm 0,47$ ($k = 9$, $t = 2,26$, $\alpha = 95,0 \%$; $s_{\bar{x}} = 0,21$), iar al pulberii pentru suspensia de Penicilină V 7,0 %, $A = 6,91 \pm 0,31$ ($k = 9$, $t = 2,26$, $\alpha = 95,0 \%$, $s_{\bar{x}} = 0,14$).

După cum rezultă din datele inserate și din reproductibilitatea metodei, dozarea propusă poate servi drept metodă de determinare a penicilinelor totale, înlocuind metoda iodometrică prevăzută de Farmacopeea Română Ed. IX.

Sosit la redacție: 4 noiembrie 1977.

Bibliografie

1. *Allicino J. F.*: Ind. Eng. Anal. Ed. (1946), 18, 619; 2. * * * Farmacopeea Română Ed. IX; 3. * * * Farmacopeea Hungarica Ed. VI; 4. * * * Farmacopeea U.R.S.S. Ed. IX; 5. *Merz K. W., Kneps H., Lehmann H.*: Pharmazie (1965), 20, 764; 6. *Glombitza K. W., Pallenbach D.*: Pharmazie (1968), 23, 157; 7. *Glombitza K. W., Kluxen H. J.*: Pharmazie (1976), 31, 225; 8. *Cothorn C. R., Moddeman W. E., Albrige R. G., Sanders W. J., Kelly P. L., Hanley W. S., Field L.*: Anal. Chem. (1976), 48 1, 162; 9. *Graf-nietterova J.*: Antibiotiki (1962), 7, 736; 10. * * * British Pharmacopoeia, London, 1973; 10. *Pál T., Molnár M.*: Gyógyszerészet (1976), 20 1,8.

ASSAY OF PENICILLINS BY COMPLEXING WITH MERCURY IONS

A method of dosing penicillins is recommended by complexing penicillamine formed by alkaline hydrolysis with Hg^{2+} ions. It was found that the reaction between mercury ions and penicillamine took place quantitatively. The following optimum working conditions were studied: alkalinity and time necessary to hydrolysis of penicillins, pH of solution during titration, possibilities of indicating point of equivalence. Titrating potentiometrically (Pt-calomel electrode system) with a solution of $HgClO_4 \cdot 2H_2O$ 0.05 M, at $pH = 4.5$, amounts of penicillin of the order of milligrams may be assayed. The results of assaying Ampicillin, Penicillin V, Oxacillin and Penicillin G—K are given. The presence of excipients in pharmaceutical forms does not interfere with assaying.
