

49. Roberto INTONTI e Riccardo MONACELLI. — Sali di procaina e di chinina della benzilpenicillina. (*)

Riassunto. — Sono state studiate le condizioni più idonee per ottenere allo stato cristallino il sale di procaina della benzilpenicillina partendo sia dai sali alcalini della benzilpenicillina che dall'acido penicillinico. Sono stati studiati i cristalli ottenuti (sistema monoclinico), misurati gli angoli e l'orientazione ottica; sono state determinate le solubilità a diverse temperature; è stato chiarito il comportamento di detto sale rispetto al riscaldamento (punto di fusione) e si è misurato il potere rotatorio in diversi solventi.

Uno studio analogo, completato con la determinazione del potere antibiotico, è stato eseguito sul sale di chinina della benzilpenicillina.

Résumé. — Les Auteurs ont étudié les conditions les plus appropriées pour obtenir à l'état cristallin le sel de procaine de la benzilpénicilline, partant soit des sels alcalins de la benzilpénicilline soit de l'acide pénicillinique. Ils ont étudié les cristaux obtenus (système monocline), mesuré les angles et l'orientation optique: ils ont déterminé le degré de solubilité à différentes températures; ils ont tiré au clair le comportement du dit sel par rapport au réchauffement (point de fusion) et ils en ont mesuré le pouvoir rotatoire en différents solvants.

Une étude analogue, complétée par la détermination du pouvoir antibiotique, a été exécutée sur le sel de quinine de la benzilpénicilline.

Summary. — The conditions have been studied, under which crystallized procrain-benzylpenicillin can be best obtained, starting from alkaline salts of benzylpenicilline or penicillic acid. The crystals obtained (monocline system) were examined, their angles measured and their optic orientation determined, as well as their solubility under different temperatures. The fate of the crystals under heating has been examined (fusion-point) and the deviation was measured in different solvents.

An analogous series of researches, together with the determination of antibiotic properties, was carried out with the chinin-salt of benzylpenicilline.

(*) Presentato al VI Congresso Nazionale di Chimica e XXIII Congrès de Chimie Industrielle - Milano, 17-23 settembre 1950.

Zusammenfassung. — Es wurden die günstigsten Bedingungen bestimmt um das Prokainsalz des Benzylpenizilins in kristalliner Form zu gewinnen, wobei von Alkalisalzen sowohl des Benzylpenizilins als auch der Penizilinsäure ausgegangen wurde. Es wurden die dabei gewonnenen Kristalle (monoklines System) untersucht, die Winkel und optische Orientierung gemessen, die Löslichkeit bei verschiedenen Temperaturen bestimmt, das Verhalten des obigen Salzes beim Erhitzen (Schmelzpunkt), sowie das Drehvermögen in verschiedenen Lösungsmitteln. Die gleiche Untersuchung, vervollständigt durch die Bestimmung der antibiotischen Wirkung, wurde mit dem Chininsalz des Benzylpenizilins ausgeführt.

Tra i sali che la benzilpenicillina può formare con le basi organiche sono stati di preferenza preparati quelli ottenibili con le basi amminiche terziarie che non inattivano la penicillina (formazione di acido penicilloico). Sono sali cristallini, generalmente poco solubili in acqua, solubili nei solventi organici; sono utilizzati come prodotti intermedi per giungere ai sali alcalini della benzilpenicillina oppure per fini analitici, come la N etilpiperidina ⁽¹⁾ oppure in terapia ⁽²⁾. Tra questi ultimi ha trovato largo impiego il sale di procaina (p. amidobenzoildietilamminoetanolo) della benzilpenicillina come « ritardante » l'eliminazione dell'antibiotico. Appunto per la sua notevole diffusione si è ritenuto utile studiarne da vicino la preparazione e le proprietà che possono interessare l'applicazione terapeutica.

Sale di procaina della benzilpenicillina. — I primi dati su questo prodotto sono dovuti a C. J. SALIVAR e COLLABORATORI ⁽³⁾; fu ottenuto per doppio scambio tra le soluzioni acquose concentrate di cloridrato di procaina e del sale di sodio della benzilpenicillina; il sale cristallino, lavato con acqua ed essiccato nel vuoto a 50° C. diede all'analisi: N 9,78%; S 5,35% in confronto con i dati teorici 9,52% e 5,44%, posto che il sale cristallizzi con una molecola di acqua (C₂₉H₃₈N₄O₆S.H₂O).

Una g. m. di sodio benzilpenicillina reagisce dunque con una g. m. di cloridrato di procaina: l'acido inorganico del sale della base amminica terziaria (in questo caso HCl) è sostituito dall'acido benzilpenicillinico (C₁₆H₁₇O₄N₂SH).

Il sale è poco solubile in acqua; fonde a 129-130°C (metodo capillare): ha un potere rotatorio specifico $[\alpha]_D^{25} + 173$ riferito ad una soluzione all'1% in solvente idroacetone (50%). La sua potenza biologica determinata su piastra con il metodo Oxford ⁽⁴⁾ contro lo *Stafilococcus Aureus* risultò 1020

U/mg; per via iodometrica (5) si ottenne invece 1007 U/mg; il valore teorico, calcolato ponendo uguale a 1667 U/mg quello della benzilpenicillina, è invece 945.

A questi primi dati seguirono da parte di altri Ricercatori numerose memorie relative all'efficacia ritardante (2) ed ai metodi per dosare la procaina; fra questi vanno ricordati un metodo volumetrico semimicro fondato sulla estrazione della procaina con cloroformio e successiva titolazione con nitrito sodico proposto da W. H. C. SHAW (6); un procedimento spettrofotometrico dovuto a C. V. St. JOHN (7) ed uno sull'impiego dell'ultra rosso fondato sulla misura della banda a 5,6 μ del gruppo β lattamico dovuto a N. H. COY (8).

PARTE SPERIMENTALE

PREPARAZIONE DEL SALE DI PROCAINA DELLA BENZILPENICILLINA:

a) Per doppio scambio tra soluzioni acquose di cloridrato di procaina e il sale di potassio della benzilpenicillina.

Una g. m. di cloridrato di procaina g 272,64 reagisce con una g. m. del sale di potassio della benzilpenicillina g 372 per dare g 588,36 del sale di procaina della benzilpenicillina con una molecola di acqua di cristallizzazione.

Per la preparazione si è adoperato il sale di potassio della benzilpenicillina del commercio il quale, come è noto, contiene il 4,5% di citrato sodico, il 70-80% di benzilpenicillina ed il 30-20% di diidropenicillina (F). Si sono anche adoperati i sali di sodio e di potassio della benzilpenicillina non tamponati con citrato sodico che ci sono stati gentilmente offerti dalle Ditte Merck & C.; Chas Pfizer & Co.; E. R. Squibb & Sons.

I migliori rendimenti sono stati realizzati con soluzioni acquose concentrate (g 4 del sale sodico della benzilpenicillina in ca. 4 cm³ di acqua e g 3,8 di cloridrato di procaina in ca. 5 cm³ di acqua); le due soluzioni sono state raffreddate a ca. 0° e poi mescolate; si è formato subito un precipitato bianco, micro-cristallino, abbondante, che è stato lavato prima con acqua a 0° per centrifugazione ed essiccato poi sotto vuoto a 50° C. Rendimento 85-90%.

Se si opera in soluzione più diluita, ca. al 10%, la precipitazione è anche immediata, ma il rendimento è più basso (60%); in soluzione acquosa ancora più diluita (all'1%) si ha separazione di un precipitato cristallino soltanto dopo riposo di almeno un'ora a 0° ca.; si ottengono cristalli più grandi che sono stati da noi utilizzati per lo studio cristallografico.

Non si è notata differenza di comportamento partendo da sali di penicillina puri o tamponati con citrato sodico; questo si ritrova nelle acque madri ed in quelle di lavaggio; la diidropenicillina (n. amilpenicillina) dà con la

procaina ugualmente un sale cristallino insolubile ($C_{27}H_{42}N_4O_6S.H_2O$; vedi SALIVAR loc. cit. 3) che ha proprietà chimiche ed antibiotiche molto simili al sale di procaina della benzilpenicillina.

Naturalmente usando la benzilpenicillina del commercio si otterrà un sale che è una miscela del sale di procaina della benzilpenicillina (70-80%) e della n. amilpenicillina (30-20%); la miscela ha in molti casi un potere antibiotico più elevato di quello dei suoi costituenti (2).

b) Per diretta salificazione dell'acido benzilpenicillinico con procaina base in solventi organici.

Questo procedimento può adoperarsi di preferenza ove si disponga di penicilline impure. Circa g 3 del sale potassico della benzilpenicillina del commercio sono stati disciolti in 100 cm³ di acqua; la soluzione si è acidificata con acido solforico ca. N/10 fino ad pH 2; si è separato così l'acido benzilpenicillinico sotto forma di una massa resinosa che si è disciolta in ca. 50 cm³ di etere freddo; si è completata l'estrazione con altri 25 cm³ di etere; lo estratto eterico è stato lavato con acqua fino ad eliminare la reazione acida. La soluzione eterica così ottenuta è stata aggiunta lentamente ed agitando ad una soluzione eterica di procaina base (g 2 in ca. 50 cm³); si è separato subito un bel precipitato bianco cristallino che si è lavato ripetutamente con etere freddo ed essiccato nel vuoto. Il rendimento è stato ca. il 70% del teorico. Anche in questo caso se il prodotto di partenza contiene della n. amilpenicillina si avrà la contemporanea precipitazione del corrispondente sale di procaina.

Analisi elementare. — E' stata eseguita sui prodotti ottenuti con i due metodi e partendo sia da benzilpenicillina pura che tamponata; i prodotti sono stati a lungo lavati con etere ed essiccati nel vuoto. I risultati ottenuti sono: C 59,23%; H 6,63%; N 9,31%; quelli teorici, posto che il sale cristallizzi con una molecola di acqua, sono: C 59,17%; H 6,85%; N 9,52%; S 5,45%.

La presenza di piccole quantità del sale di procaina della n. amilpenicillina al quale corrisponde la formula $C_{27}H_{42}N_4O_6S.H_2O$ non può manifestarsi attraverso l'analisi elementare.

Punto di fusione. — La letteratura (3) riporta che il sale di procaina della benzilpenicillina ha un punto di fusione 129-130° C (metodo capillare). Noi invece abbiamo avuto punti di fusione variabili col metodo adoperato, con la velocità di riscaldamento e con la quantità di sostanza presente nel capillare. Ciò indica che si tratta di punto di decomposizione come si verifica del resto per gli altri sali della penicillina (9). Col tavolino riscaldabile munito di microscopio si osserva che i cristallini fondono a temperature variabili

fra 96°-100° C.; col metodo capillare invece la fusione si manifesta a temperature fra 115°-120° C. Se però s'immerge il capillare in un bagno già riscaldato a 100° C e si lascia immutata questa temperatura, si osserva che la sostanza fonde completamente. Si conferma così il dato ottenuto al microscopio. Si è constatato che la decomposizione avviene con sviluppo di idrogeno solforato e di anidride carbonica; il residuo ha consistenza vitrea ed è colorato in giallo. Si è effettuata la determinazione in capillare anche in assenza di aria e si è notato che la decomposizione si inizia ugualmente tra 98°-100° C.

Potere rotatorio. — Osservato in soluzione acquosa al 0,5 % ha il valore $[\alpha]_D^{20} + 160^\circ$; in soluzione idroacetonica (g. 1 di sale in 100 cm³ di una miscela a parti uguali di acqua ed acetone) si è avuto $[\alpha]_D^{20} + 168,5$.

Potere antibiotico. — E' stato determinato sui campioni preparati sia per doppio scambio (metodo a), sia dalle soluzioni eteree (metodo b), ottenendosi valori sufficientemente concordanti; essi oscillano da un minimo di 734 ad un massimo di 1116 (media 925); si è adoperato il metodo dei dischetti di carta (paper-disc assay method) (10) e si è misurato il potere antibiotico verso il bacillus subtilis.

Solubilità. — Sono state determinate le isoterme di solubilità a 3°, 15°, 25° C in acqua bidistillata e deareata. Quantità di sale intorno a g. 0,05 sono state messe in provette tirate a forma di fiale in presenza di ca. 5 cm³ di acqua; le fiale sono state saldate alla fiamma e immerse in termostato ad acqua regolato alle diverse temperature con scarti di $\pm 0,02^\circ$ C e tenute in continua agitazione (movimento rotatorio). A diversi intervalli di tempo variabili da mezz'ora, a parecchie ore, le provette venivano tolte dal termostato, ed il contenuto filtrato rapidamente attraverso filtri a pasta di vetro; il filtrato veniva raccolto in palloncini tarati i quali erano poi di nuovo pesati per conoscere la quantità di soluzione; il solvente veniva allontanato rapidamente immergendo i palloncini in un bagno a 30° ed applicandovi una allunga a smeriglio dalla quale si effettuava il vuoto; il residuo secco era tenuto in essiccatore per almeno otto ore ed infine pesato.

Nella tabellina n. 1 sono riportate le solubilità alle varie temperature, in funzione del tempo ed espresse in grammi di sostanza per 100 g. di soluzione. Dall'esame di questi risultati si deduce che, nelle indicate condizioni sperimentali, la saturazione alla temperatura di 3° si raggiunge dopo ca. 4 ore e la soluzione satura contiene g. 0,46 di sostanza per 100 g. di soluzione; alla temperatura di 15° la saturazione si raggiunge dopo ca. 3 ore e la soluzione satura contiene g. 0,50 di sale per 100 g. di soluzione; alla temperatura di 25° la saturazione si raggiunge dopo ca. 2 ore e la soluzione contiene g. 0,62 per 100 g. di soluzione.

TABELLA I

Tempo in ore	g disciolti in 100 g di soluzione		
	3°	15°	25°
0,5		0,45	0,36
1	0,38	0,48	0,50
2	0,39	0,50	0,62
3	0,43	0,49	0,59
4	0,46	0,48	0,60
8	0,46	0,49	0,63
16	0,47	0,51	0,64

Solubilità in soluzione fisiologica. — Poichè la soluzione fisiologica (g. 0,88 di Na Cl in 100 cm³ di acqua) è molto usata come veicolo della procaina-benzilpenicillina, è sembrato utile determinare la solubilità anche in questo solvente. Le misure sono state condotte con le modalità precedentemente indicate; per conoscere la quantità di sostanza disciolta si è determinato una volta per tutte il titolo della soluzione fisiologica adoperata espresso in g. di cloruro di sodio per 100 g. di acqua; dal residuo secco raccolto nel palloncino dopo l'eliminazione del solvente, si è detratta la quantità di cloruro di sodio corrispondente al peso di acqua eliminata.

Dai valori riportati nella tabella n. 2 si deduce:

TABELLA II

Tempo in ore	g disciolti in 100 g di soluzione		
	3°	15°	25°
1	0,511	0,666	0,771
2	0,557	0,538	0,612
3	0,503	0,541	0,547

che la solubilità in soluzione fisiologica è maggiore che in soluzione acquosa; la decomposizione del sale è invece favorita dalla presenza del cloruro di sodio.

Solubilità in altri solventi. — Il sale di procaina della benzilpenicillina è solubile in cloroformio ed in acetone idrato; è poco solubile in alcool, in etere, in acetone secco. Abbiamo anche misurata la solubilità nel β fenossietanolo che è stato proposto da LEVADITI ⁽¹¹⁾ come veicolo ritardo per i sali alcalini della penicillina e successivamente da BEZZI e CESTARI ⁽¹²⁾ come veicolo ritardo del sale di procaina: la soluzione satura a 25° contiene g. 29,5 di sale di procaina per 100 g. di soluzione. Il β fenossietanolo è stato preparato riscaldando a ricadere fenato sodico e cloridrina etilenica ed eli-

minando il cloruro di sodio per filtrazione e l'alcool per distillazione; si è raccolta la frazione che, sotto vuoto di 13 mm., passava a 132° C.

Carattere dei cristalli (*). — I cristalli di procaina della benzilpenicillina appartengono al sistema monoclinico (fig. n. 1) ed hanno le seguenti caratteristiche:

$$\beta = 106^\circ 12'$$

$$a : b : c = 0,6351 : 1 : 1,0440$$

angoli misurati:

$$(110) \wedge (011) = 57^\circ 32'$$

$$(011) \wedge (0\bar{1}1) = 90^\circ 8'$$

$$(110) \wedge (\bar{1}\bar{1}0) = 62^\circ 44'$$

$$(\bar{1}\bar{1}0) \wedge (011) = 78^\circ 34'$$

per $(\bar{1}\bar{1}0) \wedge (011)$ calcolato $78^\circ 26'$

Forme osservate: $\{110\} \wedge \{011\}$

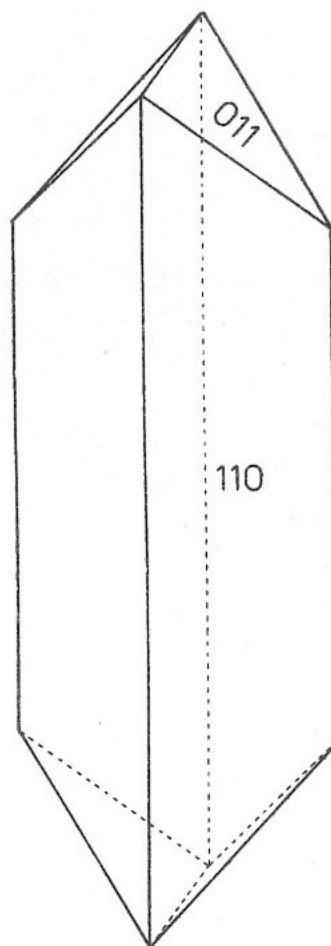


Fig. 1

Orientazione ottica: $y \equiv \alpha$

$z \wedge \beta \cong 0^\circ$ (β praticamente coincidente con l'asse z).

Il piano degli assi ottici è quindi perpendicolare a $\{010\}$, l'estinzione rispetto all'asse z sulle facce di $\{110\}$ è retta.

Il carattere ottico è positivo. Dalle facce di $\{110\}$ in luce convergente emerge, alquanto eccentrico, un asse ottico.

(*) Studio dovuto al Prof. Mario Fornasari dell'Istituto di Mineralogia e Petrografia dell'Università di Roma.

Sale di chinina della benzilpenicillina. — Tra le basi amminiche terziarie abbiamo cercato se ve ne fosse qualcuna non ancora sperimentata che formasse con la benzilpenicillina un sale cristallino insolubile e che potesse avere interesse terapeutico non solo come eventuale ritardante l'eliminazione dell'antibiotico, ma specialmente per le qualità proprie della base organica. Ne abbiamo provato finora una cinquantina, ma soltanto con la chinina si è formato in opportune condizioni, un sale cristallino insolubile in acqua. Abbiamo pertanto ritenuto utile studiarlo con criteri analoghi a quelli già adottati per il sale di procaina.

Nel corso di queste prove siamo venuti però a conoscenza che questo sale era stato recentemente sperimentato — e con risultati favorevoli — da C. LEVADITI e Collaboratori (11). Gli AA. hanno studiato l'efficacia di due forme « ritardo » della benzilpenicillina verso alcuni germi ed in particolare verso il gonococco; essi hanno adoperato i sali alcalini della benzilpenicillina disciolti in un solvente immiscibile con l'acqua (il β fenossietanolo) ed il sale di chinina della benzilpenicillina sospeso in olio; col primo preparato hanno ottenuto la guarigione completa della blenorragia nel 88% dei casi con una sola iniezione intramuscolare di 200.000 U.; col secondo preparato nel 98% dei casi. Per quanto riguarda le caratteristiche del sale di chinina della benzilpenicillina, nella citata memoria è solo detto che si tratta di un sale cristallino bianco, che fonde a 173° C ed ha un potere antibiotico di 900 U./mg.

L'interesse terapeutico che ha questo sale e la scarsezza dei dati sulle sue proprietà, ci hanno spinto a continuare le nostre indagini.

PARTE SPERIMENTALE

PREPARAZIONE DEL SALE DI CHININA DELLA BENZILPENICILLINA.

a) Per doppio scambio tra soluzioni acquose di monoclorigrato di chinina e di sali alcalini della benzilpenicillina.

Per analogia a quanto si verifica con il sale di procaina della benzilpenicillina, abbiamo supposto che una g. m. del sale di potassio della benzilpenicillina (g. 372) reagisca con una g. m. di monoclorigrato di chinina (g. 396,7 con una molecola di acqua di cristallizzazione) per dare una g. m. del sale di chinina della benzilpenicillina. L'ipotesi è stata confermata e si è anche constatato che il sale cristallizza con due molecole di acqua (peso molecolare 693).

Se si mescolano le due soluzioni acquose diluite, ca. 2%, raffreddate a ca. zero gradi, si separano solo piccole quantità di sale di chinina che aumentano di poco con il riposo. Il precipitato è molto deliquescente; se però lo si scioglie in etere e si allontana poi il solvente, si ottiene un residuo

bianco, non deliquescente, untuoso al tatto. Aggiungendo etere etilico alle acque madri, si separa dopo un poco, un abbondante precipitato bianco, voluminoso, non deliquescente, insolubile in acqua, costituito dal sale di chinina della benzilpenicillina. (Brevetto depositato il 18-8-50).

Mescolando invece soluzioni acquose fredde più concentrate (g. 0,07 di sale di potassio della benzilpenicillina pura, cioè senza citrato sodico (*), in un cm³ di acqua e g. 0,06 di monocloridrato di chinina in ca. 2 cm³ di acqua) si separa subito un precipitato bianco, resinoso, deliquescente.

Si ritrovano dunque anche per il sale di chinina della benzilpenicillina, le diversità di comportamento specialmente rispetto alla solubilità, già note per altri sali di chinina, secondo che si separino da soluzioni acquose o eteriee.

Per preparare dunque il sale di chinina della benzilpenicillina occorre mescolare le soluzioni acquose fredde diluite al 2 % dei due sali e poi aggiungere etere etilico; si separa dopo poco un precipitato bianco che si purifica lavandolo con etere freddo e si essicca nel vuoto ca. 30° C.

b) per diretta salificazione dell'acido benzilpenicillinico con chinina base in solventi organici.

G. 1,7 del sale di potassio della benzilpenicillina sono stati disciolti in ca. 100 cm³ di acqua, si è poi acidificata la soluzione con acido solforico N/10 fino a pH 2; si è separato così l'acido benzilpenicillinico che è stato disciolto in ca. 25 cm³ di etere freddo; questa soluzione eteriea è stata fatta cadere lentamente ed agitando in un'altra soluzione eteriea fredda contenente ca. g. 1,3 di chinina in 100 cm³. Si è separato subito un bel precipitato bianco, cristallino, che è stato raccolto, lavato con etere freddo ed essiccato nel vuoto a temperatura ambiente. Se il precipitato è lasciato a lungo in contatto con l'etere s'ingiallisce (ossidazione dovuta ai perossidi presenti nell'etere). Questo sale di chinina si è dimostrato in tutto identico a quello precedentemente ottenuto aggiungendo etere etilico alle soluzioni acquose diluite dei due costituenti.

Questo metodo di salificazione diretta è più conveniente quando si disponga di penicilline impure.

Per quanto riguarda la presenza della n. amilpenicillina nella benzilpenicillina, vale anche in questo caso, quanto precedentemente si è detto a proposito del sale di procaina; è infatti da ritenersi che la n. amilpenicillina si comporti verso la chinina come la benzilpenicillina; non si è potuto confermare quest'ipotesi per mancanza di n. amilpenicillina.

Le ricerche appresso riportate sono state eseguite sul sale di chinina

(*) Il citrato sodico dà, come è noto, sali di chinina insolubili.

della benzilpenicillina ottenuto sia per salificazione diretta (metodo b) sia aggiungendo etere etilico alle acque madri (metodo a).

Dosaggio della chinina. — La percentuale di chinina nel sale di chinina della benzilpenicillina è stata determinata sciogliendone ca. g. 0,9 in 100 cm³ di acqua acidificata con acido cloridrico diluito; si è estratto poi con etere etilico l'acido penicillinico che si è separato sotto forma di un globuletto resinoso, giallastro; la soluzione acquosa si è alcalinizzata in presenza di fenoltaleina, con idrato sodico diluito; si è estratto infine con cloroformio la chinina che si è separata. La percentuale trovata è stata 46,5, mentre quella teorica corrispondente al penicillinato basico di chinina con due molecole di acqua di cristallizzazione, è di 46,75 (C₂₀H₂₄N₂O₂.HSN₂O₄H₁₇C₁₆.2H₂O).

Analisi elementare. — Trovato: C 62,70 %; N 8,04 %; H 6,39 %. Teorico: C 62,33 %; N 8,08 %; H 6,54 %; S 4,69 % (calcolato per la formula dianzi indicata).

Punto di fusione. — La sostanza fonde con decomposizione (sviluppo di H₂S e di CO₂) lasciando un residuo vetroso, giallo. Con il metodo del microscopio si è constatato in modo netto che i cristalli fondono completamente a 125-127° C.; anche col metodo capillare, applicato con le cautele richieste allorchè si tratta di una sostanza che si decompone, la fusione si è iniziata nello stesso intervallo di temperatura (125-127° C.).

Potere rotatorio. — In soluzione all'1 % in solvente idro-acetonico al 50 %, è risultato $[\alpha]_D^{20} + 21$.

Potere antibiotico. — E' stato determinato verso il bacillus subtilis con il metodo dei dischi di carta: valore medio ottenuto 815 (teorico 835).

Solubilità. — Il sale precipitato dall'etere etilico è poco solubile in acqua, in etere, in acetone secco; è solubile in acetone acquoso, in cloroformio ed in alcool.

Le isoterme di solubilità alle temperature 3°, 15°, 25° C, sono state determinate con le stesse modalità seguite per il sale di procaina. Dai valori riportati nella tabella n. 3 risulta che — nelle indicate condizioni sperimentali — la saturazione alla temperatura di 3° si raggiunge dopo ca. 2 ore e la soluzione satura contiene g. 0,287 di sale per 100 g. di soluzione; dopo tre ore di contatto il sale disciolto si decompone con sviluppo di idrogeno solforato. Alla temperatura di 15° la soluzione satura contiene g. 0,68 di sale per 100 g. di soluzione; già alla seconda ora il sale disciolto incomincia a decomporsi. Alla temperatura di 25° la soluzione satura contiene g. 0,74 di sale per 100 g. di soluzione; la decomposizione del sale è già notevole alla seconda ora.

Si deduce che la solubilità in acqua del sale di chinina della benzilpenicillina è dello stesso ordine di grandezza di quella del sale di procaina; il sale di chinina però è in soluzione acquosa meno stabile.

TABELLA III

Tempo in ore	g disciolti in 100 g di soluzione		
	3 ^o	15 ^o	25 ^o
0,5		0,260	0,652
1	0,242	0,679	0,739
2	0,287	0,657	0,386
3	0,243	0,523	0,320
4	0,210	0,449	

Ringraziamo: le Società Chas. Pfizer & CO., E. R. Squibb & Sons, Merck & CO., che ci hanno gratuitamente inviato sali alcalini di benzilpenicillina non tamponata e sali di procaina di benzilpenicillina; la Dr. M. Marzadro del Laboratorio di Chimica di questo Istituto che ha eseguito le microanalisi elementari: il Dr. F. Dentice D'Accadia del Laboratorio di Chimica Biologica di questo Istituto che ha determinato i poteri antibiotici.

Istituto Superiore di Sanità. - Laboratorio di Chimica, 15 Settembre 1950.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SHEEHAN J. C. e Collaboratori: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2407 (1946).
- (2) G. L. HOBBS, E. BROWN, R. A. PATELSKI: *Society for Experimental Biology and Medicine Proceeding*, 67, 6 (1948).
J. BÜCHI & F. O. GUNDERSEN - *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 23, 290 (1948).
- (3) *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1287 (1948).
- (4) W. H. SCHIMDT e A. J. MOYER - *J. of Bacteriology*, 47, 199, (1944).
- (5) J. F. ALICINO - *Ind. Eng. Chem. Anal. Edit.*, 18, 619 (1946).
- (6) *The J. Pharmacy and Pharmacology*, 1, 514 (1949).
- (7) C. V. ST. JOHN - *J. Am. Pharm. Assoc. Scientif. Edit.*, 37, 343 (1948).
- (8) *Analitical Chemistry*, 21, 669 (1949).
- (9) *Antibiotics - Oxford Medical Publications*, II vol., pag. 788 (1949).
- (10) *Vedi N. 9, Vol. I, pag. 130.*
- (11) LEVADITI e Collab. - *La Presse Médicale*, 26, 355 (1949).
- (12) *Il Farmaco* - V, 150 (1950).