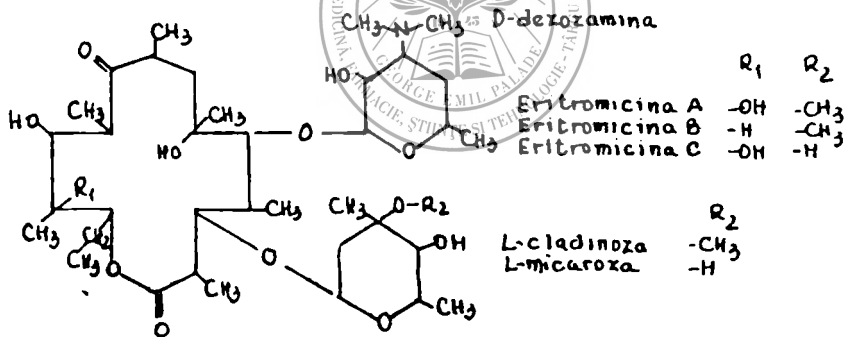


DOZAREA ERITROMICINEI PRINTR-O SEMIMICROMETODA TITRIMETRICĂ BIFAZICĂ

Ágnes Blazsek-Bodó, Judit Józsa, Ilona Kis

Eritromicina face parte din grupul antibioticelor macrolide. Este o lactonă macrocyclică, de care sînt legate glicozidic două zaharuri: deozamina și cladinoza (fig. nr. 1). Gruparea dimetilaminică prezentă în deozamină imprimă moleculei un caracter bazic, astfel încît soluția sa saturată are $\text{pH} = 8,0-10,5$ ($\text{pK}_b = 8,6-8,8$) [1,2]. Prezența acestei funcții



bazice asigură posibilitatea dozării eritromicinei în mediu neapos, fie în dioxan, fie în solvenți protogeni: acid acetic, anhidridă acetică, acid propionic [3—9].

Eritromicina poate fi caracterizată prin absorbția ei specifică în domeniul UV și IR al spectrului. Spectrul de absorbție al eritromicinei în UV arată un maxim de absorbție la 278 nm. După hidroliza acidă, apar maxime la 226 nm, 267 nm și 485 nm, iar după hidroliza alcalină se constată o absorbție la 236 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 85$), la care este posibilă și dozarea eritromicinei pe lângă produșii săi de hidroliză [9,12]. În IR apar benzi de absorbție la 5,79; 5,91; 8,5 și 10 μ .

Datorită faptului că produșii de hidroliză acidă au caracter reducător, s-au elaborat dozări colorimetrice, bazate pe reducerea arsenomolibdatului în albastru de molibden, determinând extincțiile la 660 nm [11—13]. Eritromicina în mediu acid formează complecși cu coloranți bazici, solubili în solvenți organici, care arată absorbții caracteristice în funcție de natura colorantului și a condițiilor de lucru. [9,15—17]. Această comportare a eritromicinei, precum și prezența azotului terțiar în moleculă, a sugerat ideea titrării bifazice a eritromicinei cu substanțe tensioactive anionice, în prezența coloranților azoici.

Data fiind problema dozării eritromicinei din pulberea destinată preparării suspensiei pentru uz pediatric, în compoziția căreia intră și CMC—Na care posedă funcție bazică, titrarea protometrică în mediu neapos a eritromicinei propusă de mai mulți autori [3,4,9] nu a fost utilizabilă în acest caz. Lucrând conform FR IX, chiar și cantitățile prevăzute pentru o titrare ar fi fost exagerat de mari (0,25 g eritromicină propionat pentru o singură probă). Metodele colorimetrice mult mai sensibile, bazate pe proprietățile reducătoare ale produșilor de hidroliză nu au fost utilizabile din cauza prezenței zahărului în pulberea de suspensie, care în condițiile de reacție (mediu de H_2SO_4 6 N) ar forma ca și eritromicina, albastru de molibden.

Având în vedere problemele menționate, am studiat condițiile de lucru în scopul realizării dozării semimicrovolumetrică a eritromicinei cu diocilsulfosuccinat de Na (DOSS, Manoxol) prin titrare bifazică [3,18—23].

Material și metodă

Reactivii necesari

— Soluție titrată de diocilsulfosuccinat de Na 0,005 M

(Substanța se usucă la 105° C timp de 2 ore, se cîntăresc la balanță analitică 2,2230 g, se dizolvă prin ușoară încălzire în apă, se completează pînă la 1000 ml).

Factorul soluției se determină față de clorhidrat de papaverină. (0,1879 g clorhidrat de papaverină se aduc cantitativ într-un balon cotat de 100 ml și se completează pînă la semn cu apă distilată. 10 ml soluție de bază se diluează pînă la 100 ml în balon cotat. Din această soluție se titrează cîte 10 ml).

Factorul soluției poate fi determinat și față de substanță etalon de eritromicină.

- Soluție tampon pH = 2,2 (1,45 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, 20,60 g acid citric se dizolvă în apă și se completează pînă la 1000 ml.
- Cloroform
- Indicator (amestec de galben de dimetil 0,1 %, verde de malachit 0,1 % soluții cloroformice, în raport de 2:1).

Se cîntăresc la balanță analitică în jur de 0,02 g propionat de eritromicină (sau lactobionat de eritromicină), se aduc într-un balon cotat de 25 ml și se completează pînă la semn cu cloroform (în cazul lactobionatului de eritromicină, cu apă).

Într-un balon de titrare prevăzut cu dop rodat se toarnă 20 ml cloroform, 10 ml soluție tampon și 5—6 picături de indicator, se adaugă 3—4 picături din soluția titrată de DOSS 0,005 M, pînă la virajul colorației în roz. Din soluția de bază apoasă se pipetează volume corespunzătoare la 5—10 mg eritromicină, se titrează cu DOSS 0,005 M pînă la trecerea colorației din verde, în violet. Din soluția de bază cloroformică se pipetează în balonul de titrare cantitățile menționate, și încă un volum de cloroform ca în final să se obțină 20 ml; se mai adaugă 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și se procedează conform celor descrise mai sus.

Dozarea eritromicinei din suspensii farmaceutice. Din suspensia cu un conținut de 2 % propionat de eritromicină, se cîntăresc cantități în jur de 0,5 g cu balanță analitică, se aduc cantitativ în balon de titrare, se adaugă 10 ml soluție tampon, 10 ml apă și 20 ml cloroform. Se procedează în cele ce urmează, conform tehnicii de lucru indicată mai sus.

Din pulberea destinată preparării suspensiei se cîntăresc cantități între 0,05—0,1 g, se aduc în balon de titrare, adăugîndu-se cantitatea de apă, soluție tampon și cloroform, avînd în vedere ca faza apoasă și cloroformică să fie în final 20:20 ml. Prin acest procedeu se poate doza eritromicina din orice formă farmaceutică.

Rezultate și concluzii

Dozarea eritromicinei cu DOSS 0,005 M în fază eterogenă, (lucrînd într-un sistem apă-cloroform, în prezența amestecului de indicator galben de dimetil și verde de malachit), permite dozarea cantităților de mg de eritromicină. După cum rezultă din calculul statistic, în cazul dozării cantităților între 1—10 mg eritromicină, devierea standard este de $s_{\bar{x}} = \pm 0,14$ (tabelul nr. 1). Pentru a fi posibilă compararea rezultatelor dozării bifazice cu DOSS experimentată de noi, cu alte rezultate experimentale, am efectuat titrarea eritromicinei în mediu neapos, cu o soluție titrată de HClO_4 0,01 N exaltînd bazicitatea funcției dimetilaminice în acid acetic glacial. Din rezultatele trecute în tabelul nr. 2 reiese că se obțin valori mai scăzute, față de cele prevăzute, abaterea standard fiind prea mare $s_{\bar{x}} = \pm 0,82$. În vederea îmbunătățirii condițiilor de titrare protometrică în mediu neapos, am încercat utilizarea unui amestec de acid acetic glacial-anhidridă acetică. În acest mediu protogen, rezultatele au fost

apropiate de cele obținute prin titrările cu DOSS, precizia determinării fiind de asemenea bună, abaterea standard de $s_{\bar{x}} = \pm 0,10$ (tabelul nr. 3). Prin protometria neapoasă am reușit să dozăm cantități între 10—100 mg de eritromicină. Având însă în vedere sensibilitatea mare a titrărilor cu DOSS în fază eterogenă, fiind realizabilă astfel dozarea cantităților de 1 mg, cu o precizie satisfăcătoare, metoda propusă este mult mai avantajoasă, necesitând cantități mai mici din antibiotic. Metoda semimicrovolumetrică corespunde și dozării antibioticului din suspensii farmaceutice, deoarece prezența apei nu deranjează. Dat fiind faptul că propionatul de eritromicină din suspensia apoasă este solubilă în faza cloroformică, iar excipienții trec în faza apoasă, dozarea poate fi realizată fără extracția

Tabelul nr. 1

Titrarea propionatului de eritromicină cu DOSS-Na 0,005 M

Cantitatea cântărită mg	Cantitatea regăsită mg	%	Calculul statistic
0,79	0,789	99,87	$\bar{x} = 99,83$ $k = 9$ $\alpha = 95$ $t = 2,26$ $s_{\bar{x}} = 0,14$ $A = 99,83 \pm 0,32$
1,58	1,579	99,87	
2,37	2,410	101,70	
3,76	3,740	99,46	
3,95	3,948	99,93	
4,70	4,757	100,80	
7,90	7,688	97,30	
8,46	8,269	97,75	
9,40	9,391	98,91	
11,85	12,050	101,70	

Tabelul nr. 2

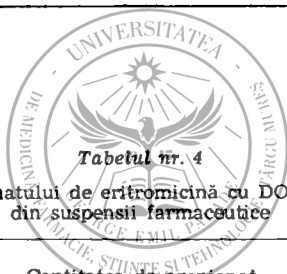
Titrarea propionatului de eritromicină cu HClO_4 0,01 N în acid acetic glacial

Cantitatea cântărită mg	Cantitatea regăsită mg	%	Calculul statistic
10,00	9,90	99,00	$\bar{x} = 95,73$ $k = 9$ $\alpha = 95$ $t = 2,26$ $s_{\bar{x}} = 0,82$ $A = 95,73 \pm 1,85$
15,00	14,89	99,27	
20,00	18,33	91,80	
25,00	24,49	97,76	
30,00	28,20	94,00	
35,00	34,34	98,12	
40,00	36,97	92,47	
45,00	43,50	96,66	
50,00	45,80	91,60	
55,00	53,04	96,44	

Tabelul nr. 3

Titrarea propionatului de eritromicină cu HClO_4 0,01 N în anhidridă acetică

Cantitatea cîntărită g	Cantitatea regăsită mg	%	Calculul statistic
10,00	9,79	97,96	
15,00	14,88	99,21	
20,00	19,43	97,15	
25,00	24,42	97,68	
30,00	29,39	97,97	$\bar{x} = 97,15$
35,00	34,34	98,12	$k = 12$
40,00	38,06	95,15	$\alpha = 95$
45,00	43,88	97,53	$t = 2,18$
50,00	48,03	96,06	$s_{\bar{x}} = 0,10$
55,00	53,80	97,82	$A = 97,15 \pm 0,22$
60,00	58,00	96,66	
80,00	76,70	95,87	
100,00	95,77	95,78	



Tabelul nr. 4

Titrarea propionatului de eritromicină cu DOSS-Na 0,005 M, din suspensii farmaceutice

Cantitatea de suspensie luată în lucru mg	Cantitatea de propionat de eritromicină regăsită mg	%	Calculul statistic
0,0504	2,78	1,83	$\bar{x} = 1,84$
0,1008	0,91	1,80	$k = 5$
0,1260	1,87	1,85	$\alpha = 95$
0,1512	2,32	1,84	$t = 2,57$
0,1764	3,28	1,86	$s_{\bar{x}} = 0,084$
0,3024	5,57	1,84	$A = 1,84 \pm 0,22$

preliminară a principiului activ. Dozările în mediu protogen a eritromicinei din suspensii sînt deranjate de caracterul bazic al CMC-Na prezent. DOSS-ul titrează însă numai substanțele organice ce conțin azot bazic în moleculă, deci în cazul eritromicinei, gruparea aminică terțiară din molecula dezozaminei; rezultatele fiind trecute în tabelul nr. 4.

Metoda este corespunzătoare dozării eritromicinei din toate formele farmaceutice (tablete, unguente, supozitoare cu eritromicină), fiind realizabilă atât în prezența excipienților grași (solubili în clorofom), cât și în prezența altor substanțe ajutătoare hidrosolubile.

Bibliografie

1. Toma M. P.: Antibiotice (1970), 2, 35, 157; 2. Weissbuch S.: Antibiotice (1970) 4, 59; 3. *** Farmacopeea Română, Ed. IX.; 4. Florea V., Grințescu P., Medianu M.: Rev. Chimie (1964), 15, 9, 575; 5. Unterman H. W., Weissbuch S.: Antibiotice (1973), 4, 183; 6. *** Farmacopeea franceză, Ed. VIII. 406; 7. Ceslarski R., Regosz A.: Farm. Polska (1967), 23, 5—6, 437; 8. Morait Gh.: Controlul analitic cantitativ al medicamentelor, Ed. medicală, București, 1977, 329; 9. Unterman H. W.: Antibiotice (1971), 5, 171; 10. Ford J. H., Prescott G. C., Hinman J. W., Caron E. L.: Anal. Chem. (1953), 25, 8, 1195; 11. Kákac B., Vejdelek Z. J.: Handbuch der Kolorimetrie, Band. I. Kolorimetrie in der Pharmazie. Veb. Gustav Fischer Verl. Jena, 1962, 987; 12. Baloescu C., Sterescu M.: Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor, Ed. medicală, București, 1975, 149; 13. Unterman H. W., Cruceanu M.: Farmacia (1961), 9, 297; 14. Youssef Beltagy A.: Pharmazie (1976), 31, 7, 483; 15. Sanhavi N. M., Chanpranonan H. S.: Can. J. Pharm. Sci. (1975), 10, 59; 16. El-Sebai, Ibrahim A., Beltagy A., Issa A. S.: Pharmazie (1972), 27, 651; 17. Kou-Yi Tserng, Wagner J. G.: Anal. chem. (1976), 48, 2, 348; 18. Simonyi E., Brdicska M.: Acta Pharm. Hung. (1974), 43, 263; 19. Subert J., Knazko L., Sisteck F.: Pharmazie (1974), 43, 353; 20. Albert F. M., Aftalion H. R., Aminovici R.: Rev. Chim. (1968), 19, 283; 21. Simonyi E., Zukovics J.-né: Acta Pharm. Hung. (1975), 45, 250; 22. Pályi Gy.: Magyar Kémikusok Lapja (1967), 22, 3, 152; 23. Matolcsy M.: Acta Pharm. Hung. (1968), 38, 23.

Sosit la redacție: 22 septembrie 1979.
