

DEPARTAMENTO FARMACIA GALENICA  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES. MADRID  
DEPARTAMENTO QUIMICA FISICA  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

## CINETICA DE DESCOMPOSICION DE PENICILINAS SINTETICAS

Jiménez, M., Escalera, B., Sellés, E.

### RESUMEN

Se ha realizado un estudio de la estabilidad de la oxacilina sódica en medio acuoso usando técnicas espectrofotométricas. El máximo de absorción que presenta la forma mercaptada de la oxacilina aparece a la longitud de onda de 344 nm. Se ha comprobado el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer entre las concentraciones de  $1 \cdot 13 \cdot 10^{-5} \text{M}$  y  $1 \cdot 36 \cdot 10^{-4} \text{M}$  ( $\epsilon_{344} = 4859'62 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ ). Esta penicilina se descompone siguiendo una cinética de degradación de orden uno. A temperaturas más elevadas se aumenta su velocidad de degradación. Se ha comprobado que es más estable en pH próximos a la neutralidad y en medios hidroalcohólicos (etanol y propanol) siendo más estable cuanto mayor es la concentración de alcohol en el medio.

### SUMMARY

A study of the stability of sodium oxaciline in water means by using spectrophotometries techniques has been done. The maximun of absorcion that present the mercapt form of oxaciline appears at wave lenght of 344 nm. The fulfilment of the Lamber-Beer law has been proved between the concentrations of  $1 \cdot 13 \cdot 10^{-5} \text{M}$  y  $1 \cdot 36 \cdot 10^{-4} \text{M}$  ( $\epsilon_{344} = 4859'62 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ ). This peniciline is broken down following a cinetic of degradation of rate one. At higher temperature its degradation speed is increased. It has been proved that it is more stable in pH nearer to neutrality and in hidroalcoholic (etyl alcohol and propyl alcohol) means, being more stable the highest is the concentration of alcohol in the means.

## INTRODUCCION

Con el nombre genérico de penicilinas se conocen una serie de sustancias, ácidos fuertes monocarboxílicos, producidas por varias especies de mohos. Las distintas penicilinas solo se diferencian en la cadena lateral ya que todas ellas tienen como núcleo común un anillo tetragonal  $\beta$ -lactámico y otro pentagonal de tiazolidina, el cual por medio de un enlace peptídico, se une a la cadena lateral, diferente para cada tipo de penicilina. Batchelor y col. (1) consiguieron obtener el ácido 6-aminopenicilámico a partir de cultivos de *Str. chrysogenum*. Este compuesto se ha obtenido también posteriormente por disociación enzimática de la bencilpenicilina (2). La introducción por síntesis orgánica de diferentes cadenas laterales en el ácido 6-aminopenicilámico, prácticamente inactivo, ha permitido obtener nuevas series de penicilinas semisintéticas, con actividad superior y mayor estabilidad que las penicilinas naturales. La causa principal de la descomposición de las penicilinas es la hidrólisis la cual depende sobre todo del pH del medio, siendo muy poco estables en medio ácido, aunque también los álcalis y la penicilinasas las hidrolizan descomponiéndolas en ácidos penicilóicos. Son numerosos los estudios realizados sobre descomposición de penicilinas, especialmente de la penicilina G (3,4), la meticilina (5) y la ampicilina (6), por su gran empleo en terapéutica.

Un grupo de penicilinas semisintéticas; obtenidas para aumentar la actividad y la estabilidad, son las isoxazolilpenicilinas, que son penicilinas de administración oral y parenteral, entre las que la 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina u oxacilina sódica es una de las más usadas. Las penicilinas de la serie isoxazoil fueron descritas por Doyle y col. (7) como penicilinas semisintéticas muy resistentes a la acción de los ácidos y de la penicilinasas. En el presente trabajo se aborda el estudio de la cinética de degradación de una de ellas, la oxacilina sódica, en medio acuoso.

## MATERIAL Y METODOS

La oxacilina sódica, de pureza superior del 99%, fue suministrada por Antibióticos S.A. Todos los productos químicos empleados (cloruro sódico, alcoholes, fosfatos...) responden a la calidad de grado reactivo.

Los espectros de absorción se obtuvieron con un espectrofotómetro UV-Vis Lambda 5 de Perkin-Elmer. Otros aparatos utilizados fueron: potenciómetro Radiometer pH-M-64; Termostato Selecta  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ; ordenador Amstrad PC.

El método usado para la determinación espectrofotométrica de la oxacilina sódica es el de Bungard (8). El estudio cinético se ha realizado por técnicas usuales, tomando valores de absorbancias en función del tiempo a distintos valores de pH y de temperatura.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En el espectro UV-Vis. de la forma mercaptada de la oxacilina sódica aparece un máximo de absorción a 344 nm, en el cual se han realizado todas las medidas. La aplicación de los criterios de Kortün y Ringbon permiten conocer el margen de concentraciones en el que se puede aplicar la técnica analítica, que quedó comprendido entre las concentraciones de  $2'06 \cdot 10^{-5} \text{M}$  y  $1'85 \cdot 10^{-4} \text{M}$ . La gráfica de calibrado obtenida se muestra en la figura 1, donde se puede observar el cumplimiento estricto de la ley de Lamber-Beer entre  $1'13 \cdot 10^{-5} \text{M}$  y  $1'36 \cdot 10^{-4} \text{M}$ , margen de concentraciones en las que existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia. Se calculó el valor de la absorbilidad molar a la longitud de onda de 344 nm obteniéndose un valor de  $4859'62 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

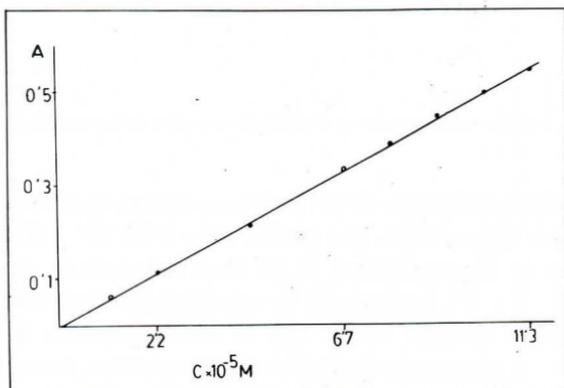


Fig. 1. Cumplimiento de la ley de Lamber-Beer para la oxacilina sódica.

Seguidamente se comprueba que este método analítico resulta plenamente satisfactorio para la valoración de la oxacilina sódica y que la presencia de sus productos de degradación no interfieren en el método analítico.

Para realizar el estudio cinético se ajustó la fuerza iónica del medio a 0,2, por adición de ClK. Manteniendo constantes los valores de pH (2,81) y temperatura (35°C), se representaron gráficamente los valores del logaritmo de la concentración de reactivo frente al tiempo, como se muestra en la figura 2, ajustándose dichos valores a una línea recta, de lo que se deduce que el proceso de reacción responde a una cinética de orden uno.

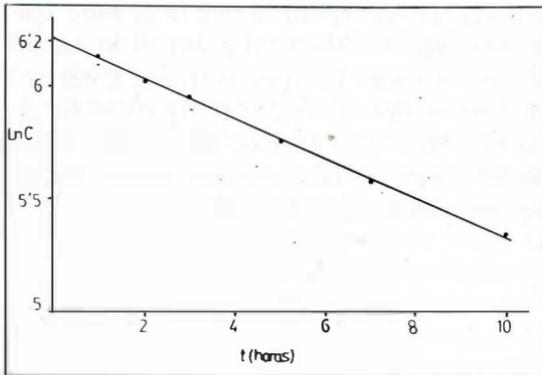


Fig. 2. Gráfica correspondiente al orden de reacción de la oxacilina sódica.

Modificando las condiciones de pH y de temperatura se obtuvieron las constantes de velocidad de degradación, que oscilan entre  $3'04 \cdot 10^{-3}$  y  $0'725 \text{ hora}^{-1}$ , dependiendo del pH y de la temperatura. Se ha observado que en el intervalo de pH estudiado, desde 2'3 a 4'7, la constante de velocidad disminuye al aumentar el pH. Los datos obtenidos parecen indicar que la descomposición de la oxacilina se realiza siguiendo una mecanismo de catálisis ácida específica. Estos estudios cinéticos se han completado estudiando la descomposición en medios acuosos a los que se había añadido distintas concentraciones de alcohol. Se observa que la velocidad de degradación disminuye al aumentar la cantidad de etanol o de propanol.

Los resultados obtenidos a diferentes temperaturas muestran una variación constante de la velocidad con la temperatura, calculándose la energía de activación por la ecuación de Arrhenius la cual varía desde 6'8 a 13'6 Kcal/mol dependiendo del pH. Estos valores indican que la oxacilina se descompone más rápidamente cuanto mayor sea la temperatura.

De los resultados obtenidos se deduce que la técnica espectrofotométrica de valoración es muy sensible y rápida, así como que la oxacilina es estable a bajas temperaturas, pH próximos a la neutralidad y en medios adicionados con elevadas concentraciones de alcohol.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) BATCHELOR, F.R. y Col., *Nature*, 183, 257, (1959).
- (2) SEHEHAN, J.C. y FERRIS J.P., *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2912, (1959).
- (3) PRATT R., *J. Pharm. Sci.*, 36, 69, (1947).
- (4) FINHOLT P. y Col., *J. Pharm., Sci.*, 51, 387, (1962).
- (5) SCHWARTZ M.A. y Col., *J. Pharm. Sci.*, 149, (1962).
- (6) SACANI, J., PANRESA, A., *Bull. Chem. Farm.*, 107, 640, (1968).
- (7) DOYLE F.P. y Col., *Nature*, 192, 1.183, (1961).
- (8) BUNDGAARD H., ILVER, K., *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 790 (1972).