

cinoma (31,43 %) and the infiltrating carcinoma (16,19 %), being less frequent all the others. Therefore, we have realized the gross and microscopic description of each type of tumours.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) ESCUDERO, A.; MARTÍNEZ, J. M.; ESPINOSA, J., y SÁNCHEZ, A. (1982).—Casuística incidencia tumoral en los animales domésticos. *An. Fac. Vet. León*, **28**: 29-37.
- 2) ESCUDERO, A.; ESPINOSA, J.; MARTÍNEZ, J. M., y SÁNCHEZ, A. (1983).—Tumores de mama en la perra. I. Aspectos epidemiológicos. Pendiente de publicación.
- 3) HAMPE, J. F., y MISDORP, W. (1974).—Tumors and dysplasia of the mammary gland. *Bull. W.H.O.*, **50**: 111-113.
- 4) HARVEY, J. R., y GILBERTON, S. R. (1977).—Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North. Am.*, **7**: 213-219.
- 5) JONES, T. C., y HUNT, R. D. (1983).—*Veterinary Pathology*. Lea & Febiger. Philadelphia: 1.550-1.562.
- 6) JUBB, K. V. F., y KENNEDY, P. C. (1974).—*Patología de los animales domésticos*. Ed. Labor. Barcelona. I: 666-671.
- 7) MISDORP, W.; COTCHIN, E., y HAMPE, J. E. (1971).—Canine malignant mammary tumours. II Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas. *Vet. Pathol.* (**6**): 447-470.
- 8) MOULTON, J. E. (1978).—*Tumors in domestic animals*. University of California Press: 179-188.
- 9) MOULTON, J. E.; TAYLOR DON, y DORN, C. R. (1970).—Canina mammary gland. *Vet. Pathol.*, **7**: 289-320.
- 10) THEILEN, G., y MADEWELLA, B. R. (1979).—*Tumors of the mammary gland*. In: *Vet. Cancer. Med.* Philadelphia Lea & Febiger: 192-203.
- 11) PARODIA, A. L. (1977).—Diagnostic et pronostic histologiques tumeurs. *Rec. Méd. Vét.* **153** (11): 749-756.

#### CATEDRA DE QUIMICA

(Prof. Dr. F. SALTO)

### PROPIEDADES CINETOQUIMICAS DE LA N-PIRROLILACETAMIDOPENICILINA, DE LA N-PIRROLILACETAMIDOCEFALOSPORINA Y DE LA N-PIRROLILACETAMIDODESACETOXICEFALOSPORINA

Por M.<sup>a</sup> J. Arín y  
F. Salto

#### INTRODUCCION

La única forma de garantizar que una especialidad farmacéutica mantiene con el tiempo la dosis prescrita, y no un producto de su degradación terapéuticamente inactivo menos eficaz, es evaluando la estabilidad de la misma.

Este conocimiento es esencial para poder valorar adecuadamente sus posibles aplicaciones farmacológicas y es una consecuencia directa del estudio cinético, el cual debe de concretarse en expresiones matemáticas que contengan las distintas variables consideradas.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, tales como las penicilinas y cefalosporinas, se caracterizan por su facilidad de ruptura hidrolítica del enlace  $\beta$ -lactámico en disolución acuosa.

El objeto del presente trabajo es estudiar las estabilidades de los antibióticos antes indicados en disolución acuosa a 37° C. en función del pH. Asimismo, se pretende encontrar las ecuaciones y parámetros que permitan predecirla.

#### MATERIAL Y METODOS

##### Reactivos

La N-pirrolilacetamidopenicilina, la N-pirrolilacetamidocefalosporina y la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina han sido preparadas como sales potásicas por acilación del Acido 6-Aminopenicilánico (6-APA), del Acido 7-Aminocefalosporánico (7-ACA) y del Acido 7-Aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA) con el Acido N-pirrolilacético<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> *An. Fac. Vet. León.*, 1983, 29, 99-112.

El resto de los productos químicos utilizados han sido «Reactivos puros para análisis» suministrados por la casa Merck.

#### Procedimientos cinéticos

Se disuelve la cantidad necesaria de cada sustancia en la disolución reguladora o en la disolución de hidróxido sódico adecuadas para cada valor de pH, con el fin de obtener una concentración final de 0,8 mg/ml para la N-pirrolilacetamidopenicilina y 0,05 mg/ml para la N-pirrolilacetamidocefalosporina y N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.

Las reacciones se han llevado a cabo en un baño termostatizado a una temperatura de  $37 \pm 0,1^\circ \text{C}$ . Se han tomado muestras a diferentes intervalos de tiempo, las cuales han sido posteriormente analizadas.

El pH se ha mantenido constante utilizando disoluciones reguladoras apropiadas. Se han empleado disoluciones reguladoras de fosfatos en el rango de pH que va de 2,3 a 7,8 y disolución de NaOH 0,01N para  $\text{pH} = 11,5$ . La fuerza iónica de las disoluciones se ha ajustado a 0,5 por adición de la cantidad necesaria de KCl.

#### Métodos analíticos

*Espectroscopia UV.*—La utilización de este método se basa en el hecho de que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos presentan un máximo de absorción alrededor de 260 nm y en que dicha absorbancia disminuye a medida que se va rompiendo el enlace  $\beta$ -lactámico. La representación de  $(A_t - A_\infty)$  frente al tiempo es una línea recta de acuerdo con una cinética de primer orden:

$$\log(A_t - A_\infty) = \log(A_0 - A_\infty) - kt$$

donde  $A_t$ ,  $A_0$  y  $A_\infty$  son las absorbancias a tiempo  $t$ , tiempo cero y tiempo infinito, respectivamente. Las constantes cinéticas de seudoprimer orden se obtienen a partir de las pendientes de las rectas ajustadas por el método de mínimos cuadrados.

*Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE).*—Se ha utilizado una columna de compresión radial (RCSS) con un relleno de ODS, un detector UV a 254nm, un flujo de 1 ml/min y una fase móvil formada por una disolución reguladora de fosfatos 0,05 M de  $\text{pH} = 6$  con un contenido en metanol del 40 % para la penicilina y del 60 % para la cefalosporina y la desacetoxicefalosporina. Se han inyectado 20  $\mu\text{l}$  de antibiótico de concentraciones que oscilan entre 0,8 y 0,08 mg/ml para la penicilina y 0,05 y 0,005 mg/ml para la cefalosporina y desacetoxicefalosporina a diferentes intervalos de tiempo, obteniéndose las respuestas correspondientes al producto activo y a sus productos de degradación. La determinación del antibiótico activo se hizo midiendo las alturas de los picos correspondientes. La

representación semilogarítmica del % de antibiótico activo en función del tiempo, nos da líneas rectas correspondientes a cinéticas de seudoprimer orden respecto a la concentración del antibiótico.

#### Determinación de los $pK$ 's aparentes

Los valores de los  $pK$ 's aparentes de los antibióticos estudiados se han determinado siguiendo la técnica de Albert y Serjeant<sup>1</sup> a  $37^\circ \text{C}$  y a una fuerza iónica de 0,5, neutralizando parcialmente disoluciones de los mismos  $2,00 \cdot 10^{-3} \text{M}$  con HCl 0,10N. En todos los casos se ha empleado agua exenta de  $\text{CO}_2$  y pasando una corriente de nitrógeno durante la semineutralización, obteniéndose los siguientes valores para cada uno de los antibióticos. Para la N-pirrolilacetamidopenicilina  $pK_a = 3,02 \pm 0,01$ , para la N-pirrolilacetamidocefalosporina  $pK_a = 2,98 \pm 0,01$  y para la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina el  $pK_a = 3,26 \pm 0,01$ .

## RESULTADOS Y DISCUSION

#### Estudio comparativo por Espectroscopia UV y CLAE de la cinética de degradación de los antibióticos estudiados

Se ha realizado el estudio de la cinética de degradación de la N-pirrolilacetamidocefalosporina a  $\text{pH} = 7,8$  y  $11,5$  siguiendo estas dos técnicas analíticas. Se ha encontrado que la cinética de descomposición es mucho más lenta por Espectroscopia UV que la calculada por CLAE. Esto es debido a que por la técnica de CLAE las respuestas del producto activo y de sus productos de degradación están perfectamente diferenciados, mientras que por espectroscopia UV medimos la absorbancia del producto activo y de alguno de sus productos de degradación. Por este motivo hemos estudiado la cinética de descomposición de los antibióticos en disolución acuosa por el método CLAE.

#### Constantes de velocidad de degradación

Para el intervalo de pH estudiado, manteniendo constantes la temperatura, la fuerza iónica y el pH, la hidrólisis de la N-pirrolilacetamidopenicilina, de la N-pirrolilacetamidocefalosporina y de la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina se ajustan a una cinética de seudoprimer orden.

La representación gráfica semilogarítmica de los % de concentración de antibiótico activo, determinados experimentalmente frente a los tiempos considerados muestra una relación lineal en todos los casos. En cada una de las series

realizadas, la constante de velocidad de degradación se calculó mediante el ajuste por mínimos cuadrados de las rectas obtenidas. En todos los casos los coeficientes de correlación han sido superiores a 0,99.

Como ya se ha comprobado experimentalmente<sup>4, 6</sup> en la hidrólisis de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos además del efecto catalítico de los iones hidronio y oxhidrilo influyen también las especies químicas presentes en las disoluciones reguladoras empleadas para mantener constante el pH.

Los valores de las constantes de velocidad de degradación encontrados en el intervalo de pH de 2,3 a 11,5 a 37° C y fuerza iónica de 0,5 están representados en las figs. 1 y 2 para la N-pirrolilacetamidopenicilina, en las figs. 3 y 4 para la N-pirrolilacetamidocefalosporina y en la fig. 5 para la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.

Estos resultados experimentales nos confirman que por una parte, el pH influye sobre la velocidad de degradación y por otra, que algunas de las disoluciones reguladoras empleadas ejercen un efecto catalítico. En este último caso es necesario calcular las constantes de velocidad específicas en agua ( $k_0$ ) cuando no está presente ninguna especie catalítica. Estos valores de  $k_0$  se hallan para cada pH extrapolando a concentración cero de electrolito amortiguador los valores de las constantes de velocidad obtenidas, los cuales se especifican en la fig. 2 para

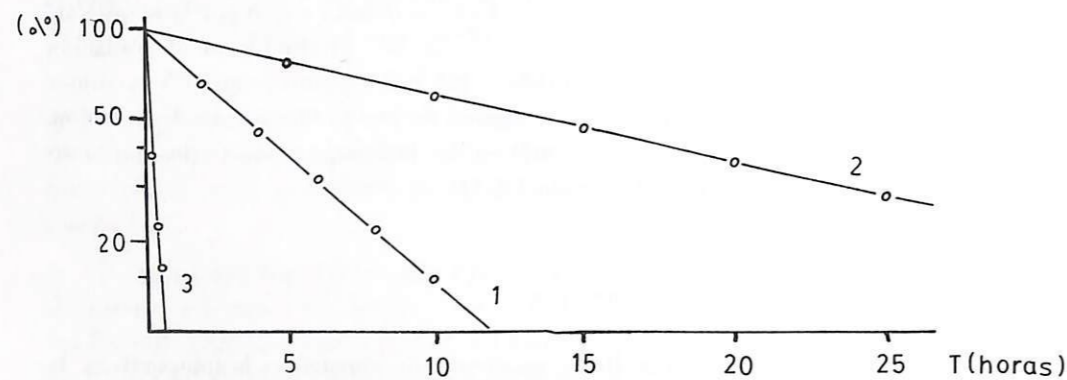


Figura 1.—Constantes de velocidad de degradación de la N-pirrolilacetamidopenicilina. (1) pH=2,3 :  $k=0,19 \text{ h}^{-1}$  (2) pH=3,1 :  $k=0,050 \text{ h}^{-1}$  (3) pH=11,5 :  $k=6,7 \text{ h}^{-1}$ .

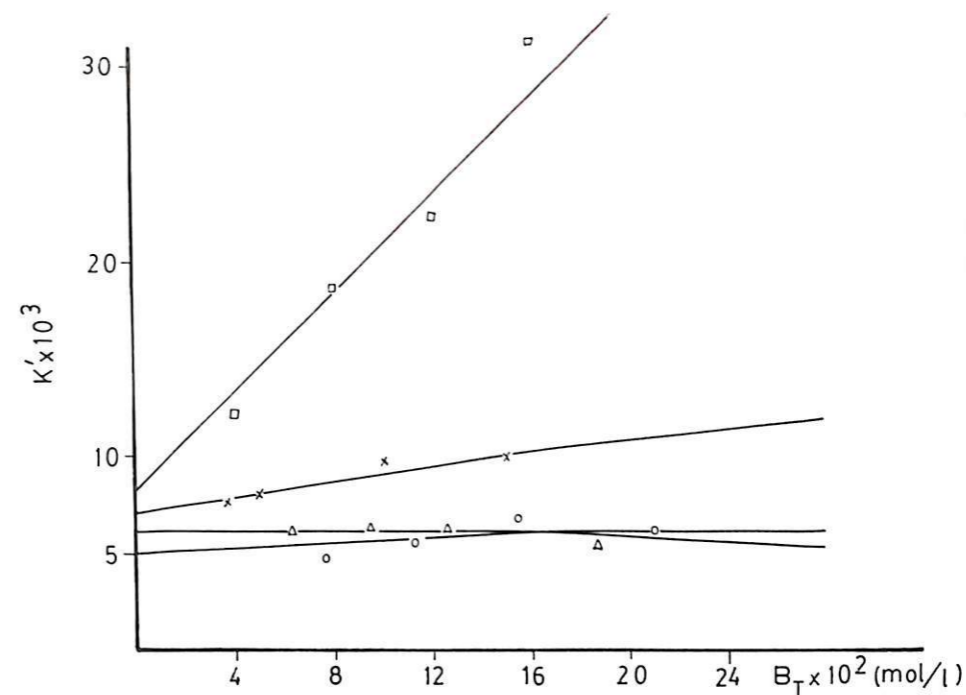


Figura 2.—Constantes de velocidad de degradación de la N-pirrolilacetamidopenicilina. O.— pH=5,0 :  $k=0,0050 \text{ h}^{-1}$  Δ.— pH=6,0 :  $k=0,0060 \text{ h}^{-1}$  X.— pH=6,7 :  $k=0,0070 \text{ h}^{-1}$  □.— pH=7,8 :  $k=0,0080$

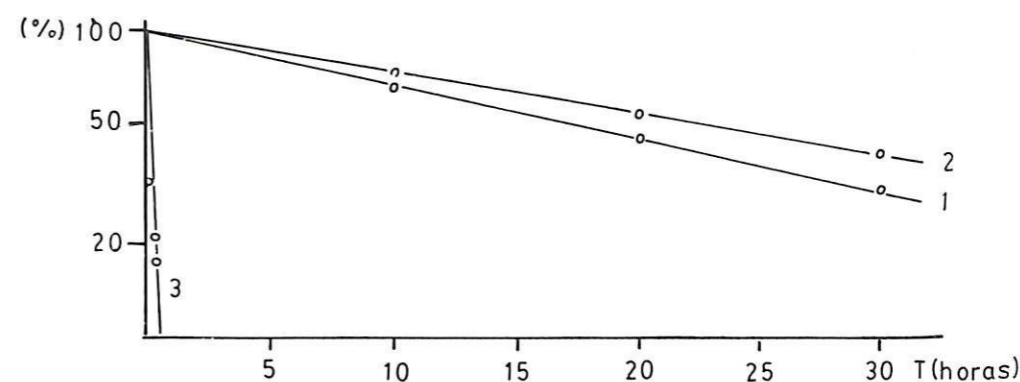


Figura 3.—Constantes de velocidad de degradación de la N-pirrolilacetamidocefalosporina. (1) pH=2,6 :  $k=0,036 \text{ h}^{-1}$ . (2) pH=3,2 :  $k=0,032 \text{ h}^{-1}$ . (3) pH=11,5 :  $k=5,8 \text{ h}^{-1}$ .

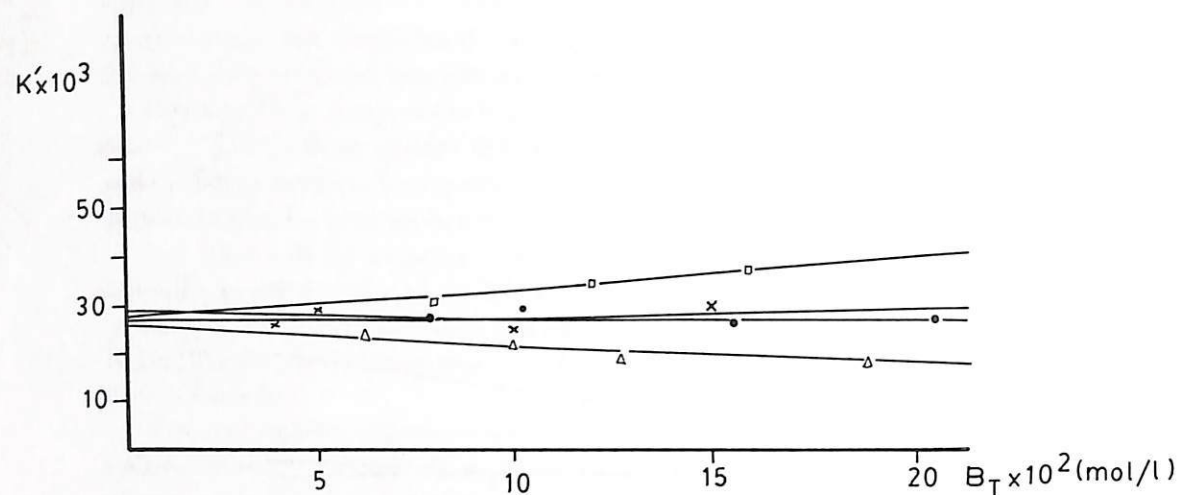


Figura 4.—Constantes de velocidad de degradación de la N-pirrolilacetamidocefalosporina.  
 ○.—pH = 5,0 ;  $k' = 0,029 \text{ h}^{-1}$ . —pH = 6,0 ;  $k' = 0,026 \text{ h}^{-1}$ . X.—pH = 6,7 ;  $k' = 0,027 \text{ h}^{-1}$ .  
 □.—pH = 7,8 ;  $k' = 0,028 \text{ h}^{-1}$ .

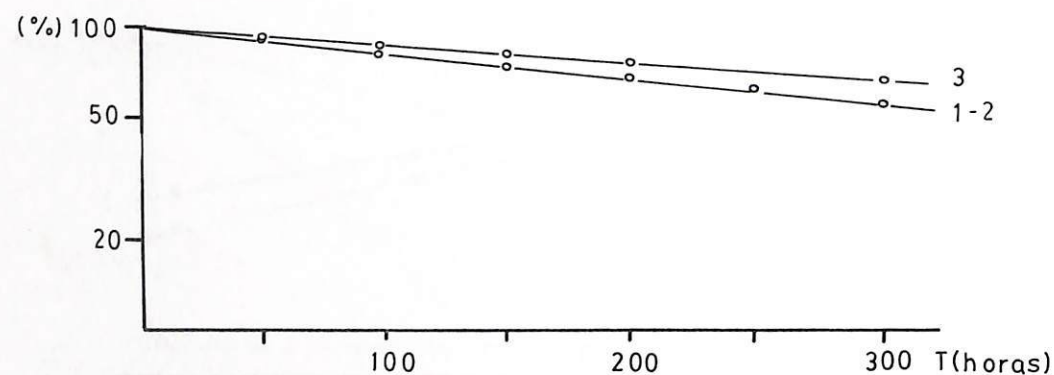


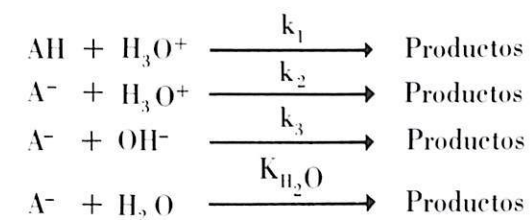
Figura 5.—Constantes de velocidad de degradación de la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.  
 (1) pH = 2,3 ;  $k' = 0,0016 \text{ h}^{-1}$ . (2) pH = 3,1 ;  $k' = 0,0015 \text{ h}^{-1}$ . (3) pH = 6,7 ;  $k' = 0,0013 \text{ h}^{-1}$ .  
 pH = 11,5 ;  $k' = 0,63 \text{ h}^{-1}$ .

la N-pirrolilacetamidopenicilina y en la fig. 4 para la N-pirrolilacetamidocefalosporina. Para la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina el efecto catalítico de las especies presentes en las disoluciones reguladoras de fosfatos es despreciable, por lo que los valores de las constantes de velocidad se han calculado directamente para cada pH estudiado y se especifican en la fig. 5.

*Cinética de la hidrólisis de la N-pirrolilacetamidopenicilina, de la N-pirrolilacetamidocefalosporina y de la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina*

La N-pirrolilacetamidopenicilina, la N-pirrolilacetamidocefalosporina y la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina pueden existir en forma no disociada (AH) y en forma aniónica ( $A^-$ ) dependiendo del pH de la disolución. Las proporciones de las dos formas se pueden calcular, en cada caso, a partir de las constantes de disociación calculadas anteriormente.

La degradación hidrolítica de la forma AH está catalizada por los iones hidronio y la de la forma aniónica  $A^-$  por los iones hidronio y por los iones oxhidrilo. La forma AH sólo existirá a pH's bajos donde podremos considerar de acuerdo con los resultados experimentales que el ataque del agua a dicha forma será despreciable frente al ataque de los iones hidronio. Por esta causa los procesos que consideraremos serán los siguientes:



Teniendo en cuenta todos estos procesos, para cualquier zona de pH resultará que la constante aparente de velocidad vendrá dada por la expresión:

$$k' = K_{\text{H}_2\text{O}} + k_1(\text{H}^+)X_{\text{AH}} + k_2(\text{H}^+)X_{\text{A}^-} + k_3(\text{OH}^-)X_{\text{A}^-}$$

esta ecuación general nos permite calcular la constante aparente de velocidad para cualquier valor de pH conociendo  $K_{\text{H}_2\text{O}}$ ,  $k_1$ ,  $k_2$  y  $k_3$ . Se han determinado los valores de las constantes  $k_1$ ,  $k_2$  y  $k_3$  para cada uno de los antibióticos obtenidos por nosotros y los resultados han sido los siguientes:

*N*-pirrolilacetamidopenicilina

$$\begin{aligned}k_1 &= 28 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_2 &= 92 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_3 &= 1010 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}\end{aligned}$$

*N*-pirrolilacetamidocefalosporina

$$\begin{aligned}k_1 &= 15 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_2 &= 86 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_3 &= 870 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}\end{aligned}$$

*N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina

$$\begin{aligned}k_1 &= 0,40 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_2 &= 5,4 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1} \\k_3 &= 96 \text{ h}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}\end{aligned}$$

Para la *N*-pirrolilacetamidopenicilina en medio ácido el ataque de los iones hidronio a la forma aniónica es alrededor de tres veces mayor que a la forma no disociada tal y como era de esperar debido a la distinta carga que presentan la forma aniónica y el ion hidronio.

Para la *N*-pirrolilacetamidocefalosporina el ataque de los iones hidronio a la forma aniónica es del orden de seis veces mayor que el ataque a la forma no disociada como era de esperar por las mismas razones que en el caso de la penicilina.

En la *N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina el ataque de los iones hidronio a la forma aniónica es mucho mayor que a la forma no disociada, del orden de diecisiete veces, como es lógico según lo expuesto anteriormente para la penicilina y la cefalosporina.

Para los tres productos la catálisis de los iones oxhidrilo es considerablemente más intensa que la debida a los iones hidronio y por lo tanto la velocidad de descomposición es mucho mayor en medio alcalino que en medio ácido.

Conviene resaltar la estabilidad del grupo «cefem» frente al grupo «penam». Efectivamente, la hidrólisis alcalina de la *N*-pirrolilacetamidopenicilina es alrededor de 10 veces mayor que la de la *N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina. La estabilización de esta última en medio ácido es aún mucho mayor, ya que los coeficientes catalíticos de ataque de los iones hidronio a las formas no disociada y aniónica de la *N*-pirrolilacetamidopenicilina son respectivamente 18,5 y 93 veces mayores que los correspondientes coeficientes catalíticos de la *N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina. La introducción del grupo acetoxi en la posición 3 del «cefem» disminuye de forma importante su estabilidad de la *N*-

pirrolilacetamidocefalosporina, se asemeja más a la *N*-pirrolilacetamidopenicilina que a la *N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.

*pH* de máxima estabilidad

Como ya hemos indicado, a *pH*'s superior a 4 no existe forma no disociada de los antibióticos y debido a ello podemos suponer:

$$k' = k_2(\text{H}^+) + k_3(\text{OH}^-) = k_2(\text{H}^+) + k_3 K_w/(\text{H}^+)$$

Si diferenciamos  $k'$  con respecto a  $(\text{H}^+)$  e igualamos a cero, obtenemos la expresión:

$$\begin{aligned}\frac{d(k')}{d(\text{H}^+)} &= k_2 - \frac{K_w k_3}{(\text{H}^+)^2} = 0 \\(\text{H}^+) &= \sqrt{\frac{K_w k_3}{k_2}}\end{aligned}$$

que nos permite calcular los valores de los *pH*'s de máxima estabilidad, sustituyendo los valores de  $k_2$  y  $k_3$  hallados anteriormente y el valor del producto iónico del agua  $K_w$  hallado por Harned<sup>2</sup>.

Los *pH*'s de máxima estabilidad obtenidos para nuestros antibióticos han sido los siguientes:

*N*-pirrolilacetamidopenicilina.—*pH* = 6,3.

*N*-pirrolilacetamidocefalosporina.—*pH* = 6,3.

*N*-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.—*pH* = 6,2.

Los resultados experimentales obtenidos nos permiten clasificar a la *N*-pirrolilacetamidopenicilina entre las penicilinas estables en medio ácido, con una estabilidad comparable a la *N*-pirrolilfenilacetamidopenicilina<sup>2</sup> algo menor que la Ampicilina y considerablemente mayor que la Penicilina G.

Se ha comprobado<sup>7</sup> que el grupo carbonilo unido a la cadena lateral interviene en el mecanismo de degradación de las penicilinas en medio ácido y neutro y en consecuencia, ésta influye sobre la estabilidad de la penicilina. Debido a ello el comportamiento de la *N*-pirrolilacetamidopenicilina en comparación con otras penicilinas tiene que justificarse por la introducción del grupo *N*-pirrol en la cadena lateral. La ligera mayor estabilidad que presenta la *N*-

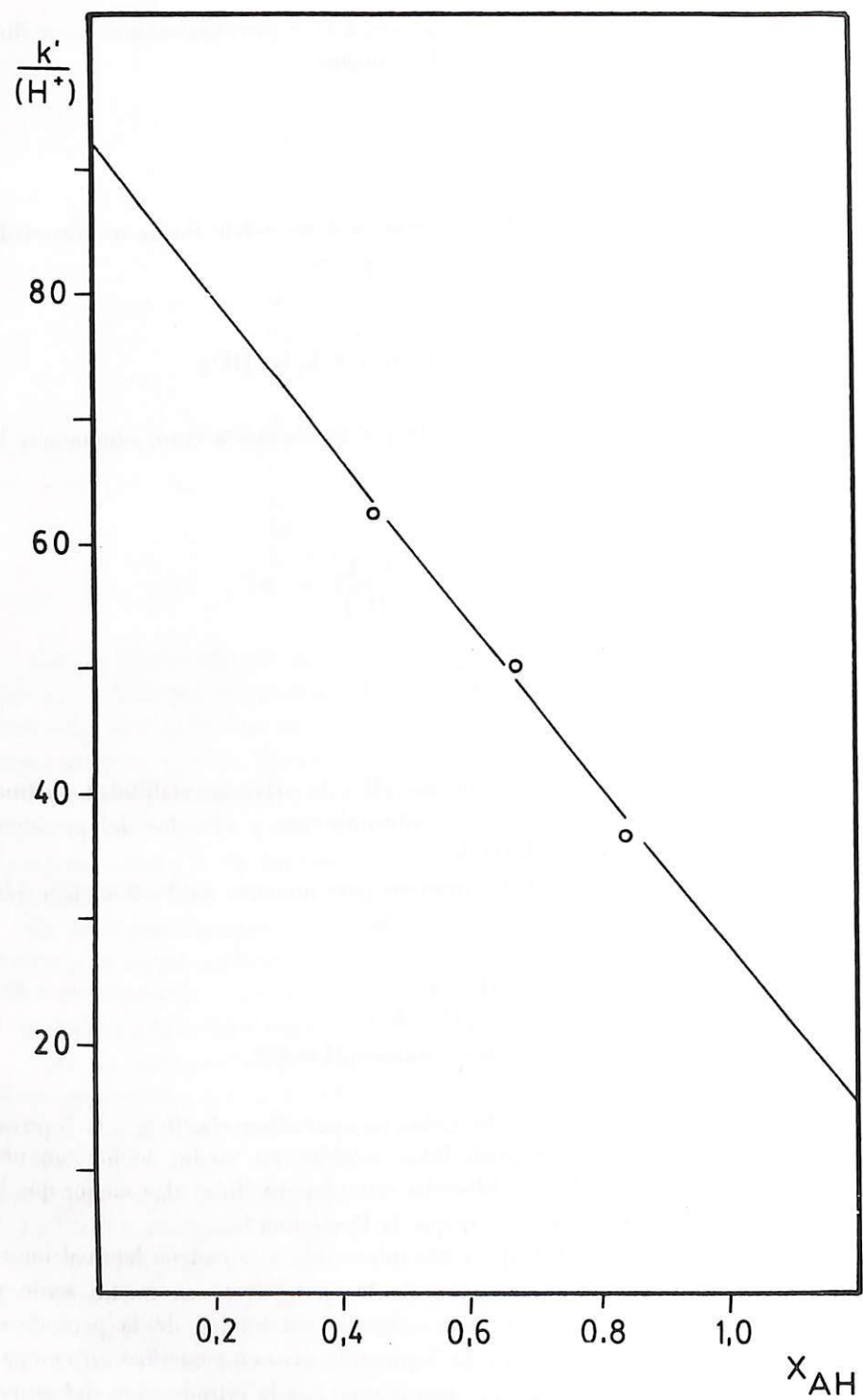


Figura 6.—N-pirrolilacetamidopenicilina.

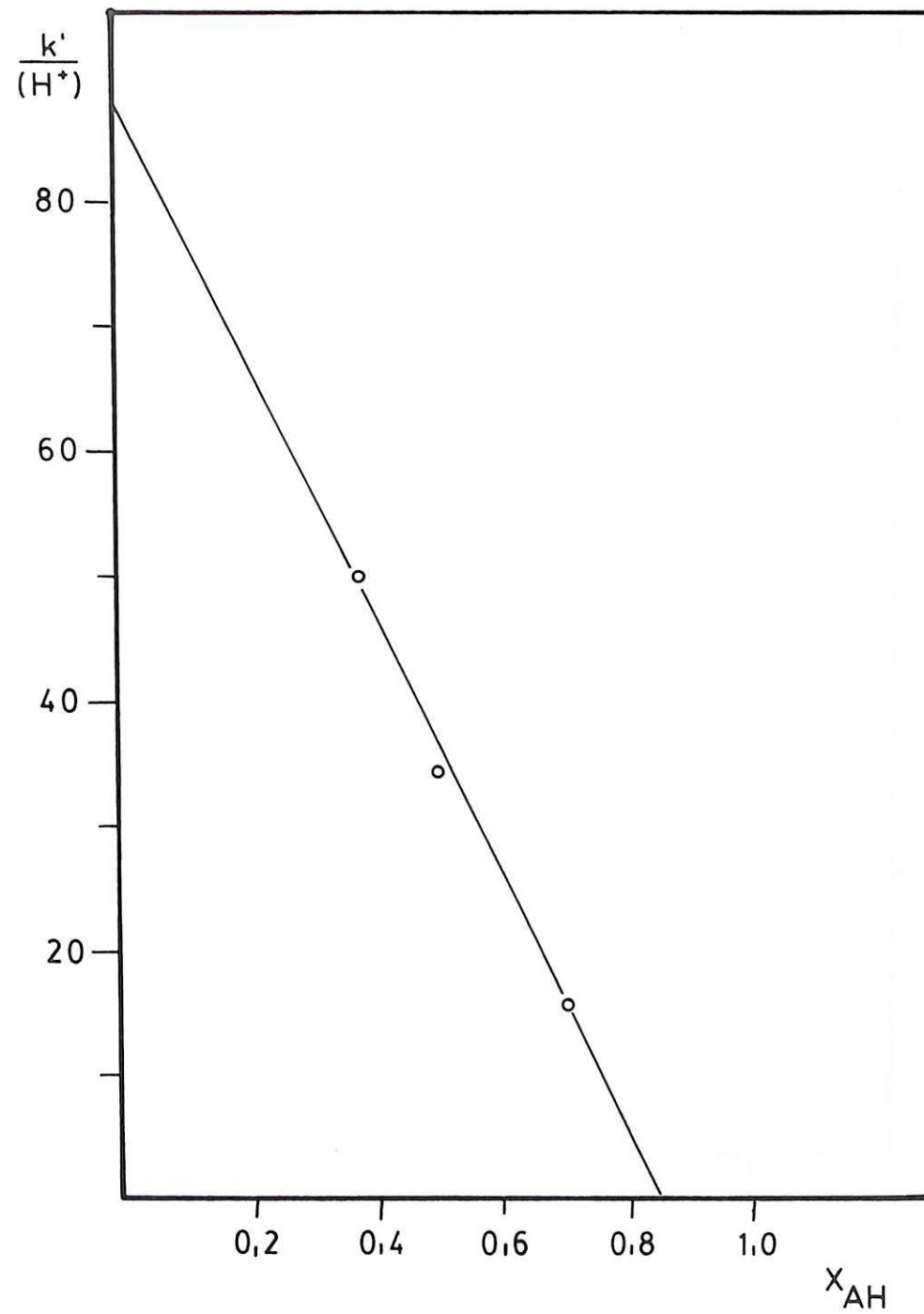


Figura 7.—N-pirrolilacetamidocefalosporina.

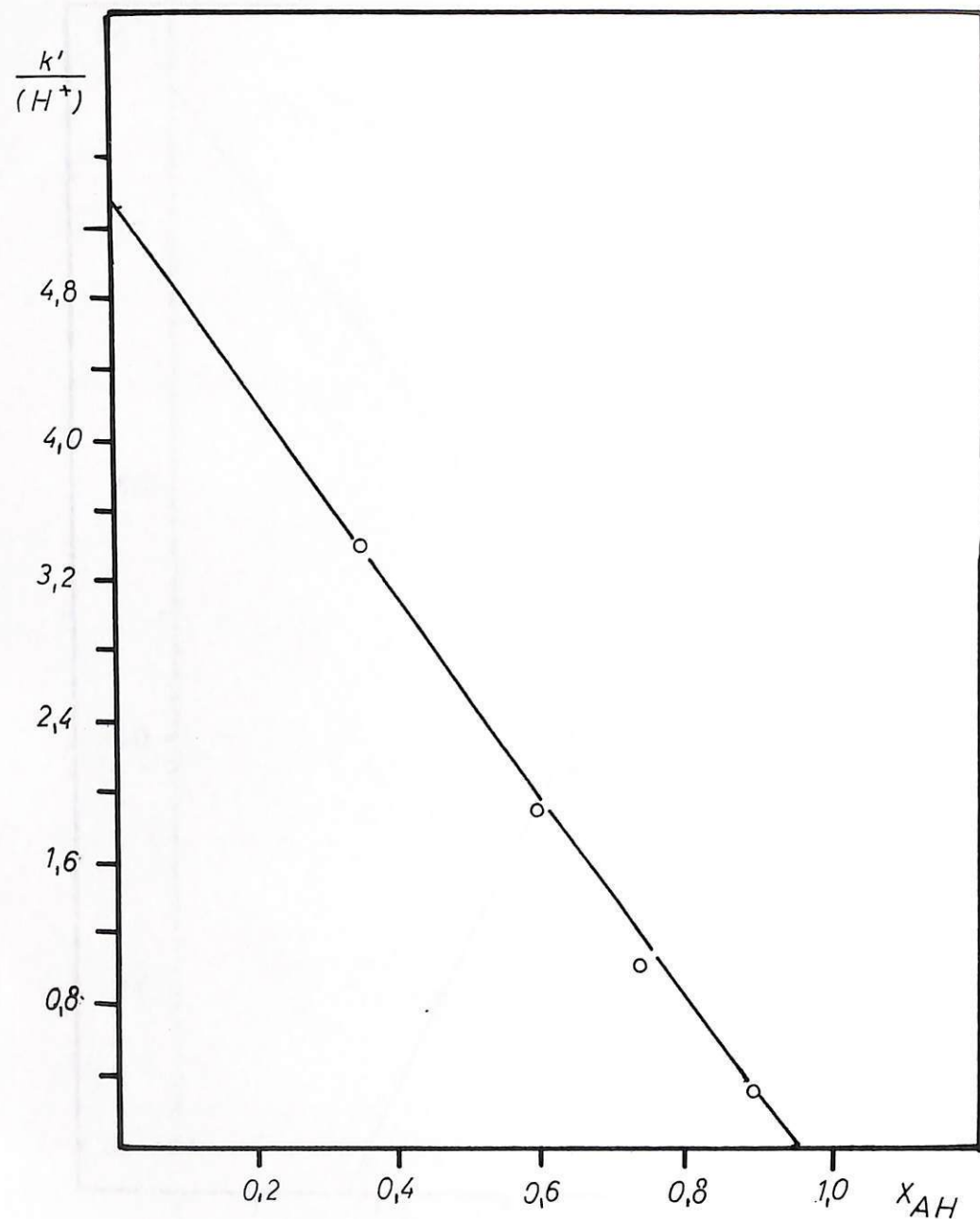


Figura 8.—N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina.

pirrolilfenilacetamidopenicilina sobre la N-pirrolilacetamidopenicilina se puede explicar por la presencia del grupo fenilo en la cadena lateral.

La presencia del grupo pirrol hace que los electrones sean atraídos hacia la cadena lateral, de forma que se inhiben de forma parcial los desplazamientos electrónicos implicados en el reagrupamiento intramolecular consecuente o simultáneo al ataque electrofílico de la penicilina por los iones hidronio y haciendo que la N-pirrolilacetamidopenicilina sea relativamente estable a los ácidos.

En contraste con las penicilinas, las velocidades de degradación de las cefalosporinas, en medio ácido son independientes de la cadena lateral<sup>18</sup>. Esto indica que la degradación se produce por una hidrólisis específica del anillo  $\beta$ -lactámico catalizada por los iones hidronio.

La hidrólisis de la función acetilo de la N-pirrolilacetamidocefalosporina para dar la correspondiente desacetilcefalosporina y posteriormente su lactona, justifica su menor estabilidad frente a la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina. Para esta última hay que resaltar la escasa influencia del pH sobre su velocidad de degradación en medio ácido.

En medio alcalino, el anillo  $\beta$ -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas es muy sensible al ataque de los reactivos nucleófilos, mucho más que las lactamas y amidas ordinarias.

Aunque no se puede descartar la participación de la cadena lateral de amida en el mecanismo de degradación en medio alcalino, la explicación más aceptada<sup>5</sup> es que la causa principal de la labilidad es que la estructura no coplanaria de los anillos condensados origina la supresión de la resonancia de los anillos simples con el resultado de que el anillo  $\beta$ -lactámico adquiere una reactividad que se aproxima a la de los anhídridos de ácido.

## RESUMEN

Se ha estudiado las cinéticas de degradación de la N-pirrolilacetamidopenicilina, de la N-pirrolilacetamidocefalosporina y de la N-pirrolilacetamidodesacetoxicefalosporina, en disolución acuosa a 37°C y a una fuerza iónica de 0,5, en el intervalo de pH de 2,3/11,5 y se ha observado que corresponden a cinéticas de seudoprimer orden respecto a la concentración del antibiótico.

Las reacciones hidrolíticas de cada uno de los antibióticos estudiados están sometidas a una catálisis ácido-base general, habiéndose detectado un ligero efecto catalítico de las especies presentes en las disoluciones reguladoras, en algunos casos. Los pH's de máxima estabilidad para cada uno de los antibióticos estudiados han sido los siguientes: para la N-pirrolilacetamidopenicilina 6,3, para

la N-pirrolilacetamidocefalosporina 6,3 y para la N-pirrolilacetamidodesacetoxicesalosporina 6,2.

Se comparan los resultados obtenidos y se discuten los mecanismos de la cinética de degradación en cada caso.

#### SUMMARY

We have studied the degradation kinetics of N-pirrolilacetamidopenicillin, N-pirrolilacetamidocephalosporin and N-pirrolilacetamidoacetoxyccephalosporin, respectively in a 37°C aqueous solution at ionic strength 0,5, at pH of 2,3/11,5, and we have noticed that they correspond to a pseudofirst order kinetics with respect to the concentration of the antibiotic.

The hydrolytic reactions of each antibiotic obtained are subjected to a general acid-base catalysis having detected a slight catalytic effect of chemical species present in the phosphate buffer solutions.

The pH's of maximum stability for each of the antibiotics studied have been as follows: for N-pirrolilacetamidopenicillin 6,3 for N-pirrolilacetamidocephalosporin 6,3 and for N-pirrolilacetamidoacetoxyccephalosporin 6,2.

We have compared the results obtained and have discussed the mechanisms of the degradation kinetics in each case.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) ALBERT, A., y SERJEANT, F. F. (1971). «The determination of Ionization Constants». Chapman and Hall. Ltd. London. Chap. 2.
- 2) ALEMANY, M. T. (1973). Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo.
- 3) ARIN, M. J. (1984). Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.
- 4) GARCÍA DE LA PEÑA, J. M. (1969). Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo.
- 5) JOHNSON, J. R.; WOODWARD, R. B., y ROBINSON, R. (1949). «The Chemistry of Penicillin». Princeton University. Press Princeton: 440.
- 6) SALTO, F. (1969). Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo.
- 7) SCHWARTZ, M. A. (1969). Chemical Aspects of Penicillin Allergy. *J. Pharm. Sci.*, **58** (6), 643-661.
- 8) YAMANA, T., y TSUJI, A. (1976). Comparative Stability of Cephalosporins in Aqueous Solution: Kinetics and Mechanisms of Degradation. *J. Pharm. Sci.*, **65** (11), 1563-1574.

#### CATEDRA DE QUIMICA

(Prof. Dr. F. SALTO)

#### SINTESIS DE LA N-PIRROLILACETAMIDOPENICILINA, DE LA N-PIRROLILACETAMIDOCEFALOSPORINA Y DE LA N-PIRROLILACETAMIDODESACETOXICEFALOSPORINA

Por M. J. Arín,  
M. T. Díez y  
F. Salto

#### INTRODUCCION

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son un importante grupo de fármacos de gran valor utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Dentro de ellos están incluidas las penicilinas, cefalosporinas y desacetoxicesalosporinas naturales y sintéticas.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos semisintéticos resultan de la acilación del grupo amino de los ácidos 6-Aminopenicilánico (6-APA), 7-Aminocefalosporánico (7-ACA) y 7-Aminodesacetoxicesalosporánico (7-ADCA) con diferentes radicales acilo.

La búsqueda de nuevos antibióticos es un desafío constante a la imaginación de los químicos para idear nuevos ácidos que permitan conducir a antibióticos con mejores propiedades farmacológicas.

El objeto del presente trabajo es la síntesis de la N-pirrolilacetamidopenicilina, de la N-pirrolilacetamidocefalosporina y de la N-pirrolilacetamidodesacetoxicesalosporina, mediante la misma técnica con el fin de que las impurezas son semejantes y poder estudiar posteriormente y de forma comparativa, la estabilidad de estos compuestos, así como sus propiedades farmacológicas.

La N-pirrolilacetamidocefalosporina ha sido citada por A. Nudelman<sup>5</sup>, pero sin especificar ninguna característica de ella ni de su método de obtención.

#### MATERIAL Y METODOS

##### Reactivos

En general, en las reacciones de síntesis hemos empleado sustancias químicamente puras mientras que en las reacciones analíticas los productos utilizados han sido reactivos para análisis suministrados por la casa Merck.

*An. Fac. Vet. León.*, 1983, 29, 113-125.