

20. Littoria von LORCH — La fenossimetilpenicillina o penicillina V
(Stabilità ai succhi gastrici e attività biologica).

Riassunto. — L'A., partendo dai lavori di BRANDL, GIOVANNINI, MARGREITER, su di un nuovo derivato della penicillina, la fenossimetilpenicillina o penicillina V acida, si è proposto di controllarne:

- 1) la stabilità ai succhi gastrici;
- 2) la sua attività biologica nei confronti del germe test *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P) e di altri stipiti batterici.

Analoghe e comparative ricerche sono state eseguite con la penicillina G sodica.

L'A., mentre conferma la stabilità ai succhi gastrici di detto nuovo derivato della penicillina, non concorda circa una presunta superiore attività biologica nei confronti del titolo determinato iodometricamente: l'attività espressa in valori biologici corrisponde costantemente all'attività espressa in valori iodometrici.

Inoltre, tale attività è identica a quella esplicita dalla penicillina G sodica.

Résumé. — L'auteur, en partant des travaux de BRANDL, GIOVANNINI, MARGREITER, sur un nouveau dérivé de la pénicilline, la phénoxyméthylpénicilline ou pénicilline V acide a voulu en contrôler:

- 1) la stabilité en présence des sucs gastriques;
- 2) son activité biologique par rapport au germe test *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P) et à d'autres souches bactériennes.

Des recherches analogues et comparatives ont été faites avec la pénicilline G sodique.

L'auteur, tandis qu'il confirme la stabilité en présence des sucs gastriques, n'est pas d'accord sur la prétendue activité biologique supérieure par rapport au titrage iodométriquement déterminé: l'activité exprimée en valeurs biologiques correspond constamment à l'activité exprimée en valeurs iodométriques.

En outre, cette activité est identique à celle de la pénicilline G sodique.

Summary. — On the basis of papers by BRANDL, GIOVANNINI, and MARGREITER on a new penicillin derivative, phenoxymethylpenicillin or acid penicillin V, the following properties have been tested:

1) its stability to the gastric juices;

2) its biological activity in relation to the test microbe *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P) and other bacterial strains.

Similar comparative tests were carried out on sodium penicillin G.

The stability of this new penicillin derivative to the gastric juices is confirmed. However, the supposed higher biological activity compared with that determined iodometrically was not confirmed by the present author, who found a constant correspondence between the activity expressed in biological units and that expressed in iodometric units.

This activity was also found to be identical with that of sodium penicillin G.

Zusammenfassung. — Der Verfasser geht von den Arbeiten von BRANDL, GIOVANNINI, und MARGREITER über ein neues Penizillinderivat, das Phenoxymethylpenizillin oder saure Penizillin V, aus, bei dem er folgende Eigenschaften kontrolliert:

1) die Stabilität bei Einwirkung von Magensäften;

2) seine biologische Wirkung auf Testkeime des *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P) und andere Bakterienstämme.

Gleiche und vergleichende Untersuchungen wurden mit G-Natriumpenizillin vorgenommen.

Während der Verfasser die Stabilität des neuen Penizillinderivats bei Magensäften bestätigt, stimmt er der angeblichen höheren biologischen Wirkung gegenüber der jodometrisch bestimmten Titrierung nicht zu: Die in biologischen Werten ausgedrückte Wirkung entspricht ständig der in jodometrischen Werten ausgedrückten Wirkung. Ausserdem ist diese Wirkung die gleiche wie die des G-Natriumpenizillins.

BRANDL, GIOVANNINI, MARGREITER (^{1,2}) comunicano di aver ottenuto biosinteticamente un nuovo derivato della penicillina, la fenossimetilpenicillina o penicillina V, impiegando l'acido fenossiacetico « come precursore ». Tale penicillina viene preparata sotto forma di acido libero, che è molto stabile allo stato secco e a 37°C.; detto acido potrebbe essere trasformato in un sale alcalino con la usuale metodica (sale di potassio della penicillina V).

Questo nuovo derivato della penicillina, la penicillina V, la cui for-

mula bruta è $C_{16}H_{18}O_5SN_2$, si presenta sotto forma di polvere bianca cristallina, con punto di fusione a 120° - 128° C. con demolizione; è facilmente solubile nei solventi organici polari, scarsamente solubile in HCl diluito pH 1,8 e solubile in acqua nella proporzione di mg 25/cm³ 100. L'attività della penicillina V acida fu stabilita in 1.696 U/mg in valori iodometrici e in 2.694 ± 213 U/mg in valori biologici, nei confronti del *M. pyogenes* var. *aureus*.

Il sale di potassio della penicillina V è risultato biologicamente meno attivo della penicillina V acida e precisamente 2.431 ± 192 U/mg. Per la sua scarsa solubilità in mezzo acido, e per la grande stabilità della parte che entra in soluzione a pH 1,8-2,0, la fenossimetilpenicillina dovrebbe costituire l'antibiotico di elezione per uso orale.

La penicillina V acida passerebbe nello stomaco come sostanza inalterata, mentre nell'ambiente alcalino dell'intestino tenue si trasformerebbe in un sale alcalino idrosolubile che verrebbe prontamente assorbito. Da quanto riferito dagli AA. sopra citati, le proprietà di maggior rilievo della penicillina V, nei confronti delle altre penicilline, sarebbero la stabilità dell'antibiotico a un pH attorno a 2, il suo rapido assorbimento e, soprattutto, il suo titolo biologico stabilito in 2.694 U/mg, nettamente superiore al titolo iodometrico che è di 1.696 U/mg.

Data l'importanza delle affermazioni di cui sopra, si è creduto opportuno controllare tali dati, confrontandoli con quelli relativi alla penicillina G sodica.

PROVE BIOLOGICHE PER DETERMINARE LA STABILITA' AI SUCCHI GASTRICI E L'ASSORBIMENTO

L'esperimento è stato eseguito su un gruppo di sei cani, somministrando l'antibiotico, per via orale, nella dose di 10.000 U/kg, e controllando i livelli ematici in penicillina a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione.

Comparativamente si è eseguita una prova analoga con somministrazione, per via orale, di penicillina G sodica.

Nella figura n. 1 sono state tracciate, a diretto confronto, le curve relative ai livelli ematici in penicillina V acida e penicillina G sodica, in relazione ai diversi intervalli di tempo dalla somministrazione orale.

TABELLA 1

STIPITI BATTERIOI	Standard di lavoro di penicillina G sodica		Fenossimetilpenicillina o penicillina V acida	
	Diametro medio dell'alone (20 letture)		Diametro medio dell'alone (20 letture)	
	10 U/cm ³	1 U/cm ³	10 U/cm ³	1 U/cm ³
<i>M. pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (P.C.I. 209-P)	32,78	21,40	31,90	19,80
<i>M. pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (Sanità)	34,00	25,60	32,00	22,60
<i>M. pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (27)	33,30	21,30	30,60	21,30
<i>M. pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (41)	35,60	22,00	35,60	22,00
<i>Sarcina lutea</i> (P.C.I. 1001)	40,00	30,00	37,00	23,00
<i>B. subtilis</i> (A.T.C.C. 9466)	21,50	15,00	20,50	14,50

Terreno: agar carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione).

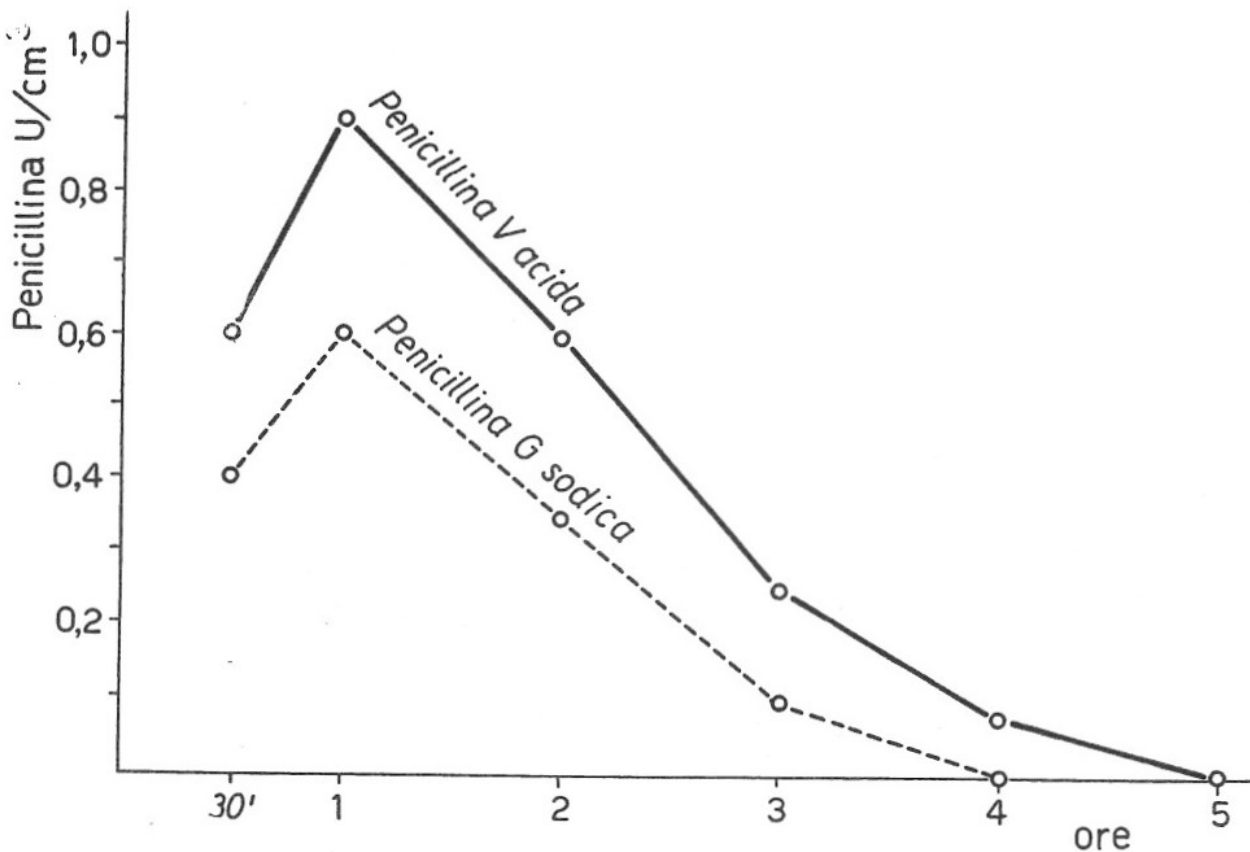


Fig. 4. - Livelli ematici della penicillina, somministrata per via orale.

Germe test: *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001).

Terreno: agar carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione).

ATTIVITA' BIOLOGICA « IN VITRO »

MATERIALI.

- 1) *Piastre di Petri*: cm 2 × 10
- 2) *Cilindri di porcellana*: diametro esterno mm 4,5 ($\pm$ mm 0,1); diametro interno mm 3,5 ($\pm$ mm 0,1); altezza mm 5 ($\pm$ mm 0,1); diametro foro capillare mm 1,8 ($\pm$ mm 0,1).
- 3) *Terreni colturali*:
 - 3a) *Terreno per la preparazione dell'inoculum*: brodo carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione)
 - 3b) *Agar di base*: agar carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione)
 - 3c) *Agar di superficie*: agar carota-fegato (pH 7 dopo sterilizzazione)
- 4) *Penicillina G sodica* (standard di lavoro della F.D.A.; attività = 1.667 U/mg)
- 5) *Germe test*: *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P).

Poichè gli AA. hanno comunicato che per la penicillina V acida non esiste rapporto tra le unità determinate con il metodo iodometrico e quello biologico, nei confronti del *M. pyogenes* var. *aureus*, si è creduto opportuno controllare detta affermazione.

Allo scopo sono state preparate delle soluzioni di penicillina V acida, di cui è stato stabilito il titolo in unità con il metodo iodometrico.

Successivamente, su dette soluzioni, si è proceduto alla titolazione biologica nei confronti del germe test *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P), con la tecnica della curva standard, paragonando l'attività con quella dello standard di lavoro di penicillina G sodica.

I risultati ottenuti, dopo numerose prove, non confermano quanto dichiarato da BRANDL, GIOVANNINI e MARGREITER, in quanto si è sempre riscontrata concordanza tra titolo biologico e titolo iodometrico.

Prove analoghe sono state ripetute nei confronti di altri tre stipti di *M. pyogenes* var. *aureus*, della *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001) e del *B. subtilis* (A.T.C.C. 9466).

I risultati ottenuti confermano quanto rilevato in precedenza nei confronti del *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P).

Nella tabella n. 1 sono riportati schematicamente i risultati dell'attività biologica della fenossimetilpenicillina e quelli dello standard di lavoro della penicillina G sodica.

CONCLUSIONI.

Da quanto sopra esposto si può concludere:

1) Da esperienze condotte su cani, la fenossimetilpenicillina o penicillina V acida, risulta essere stabile a pH intorno a 2 e ai succhi gastrici.

Somministrata oralmente determina dei livelli ematici, sicuramente terapeutici, da 30 minuti fino a 4 ore dalla somministrazione, dimostrando quindi una maggiore stabilità ai succhi gastrici della penicillina G sodica.

2) L'attività biologica della fenossimetilpenicillina nei confronti di diversi stipti di *M. pyogenes* var. *aureus*, della *Sarcina lutea* (P.C.I. 1001), del *B. subtilis* (A.T.C.C. 9466), nonché nei confronti del germe test *M. pyogenes* var. *aureus* (P.C.I. 209-P), non si è dimostrata superiore all'attività determinata con il metodo iodometrico.

La sua attività biologica è uguale a quella dimostrata dallo standard di lavoro della penicillina G sodica.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) VON BRANDL E., GIOVANNINI M., MARGREITER H. - Wiener Med. Wschr. 103: 602 (1953).
(²) VON BRANDL E., MARGREITER H. - Österr. Chem. Ztg. 1-2: 12 (1954).
-