

Фармацевтическая ХИМИЯ

Учебник

Под редакцией
профессора Т.В. Плетеновой

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования, обучающихся по направлению подготовки «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 059 от 27 февраля 2015 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

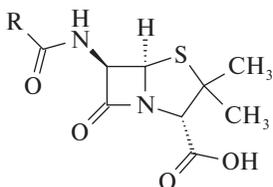
Глава 19

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КЛАССА β-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ — ПЕНИЦИЛЛИНОВ И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

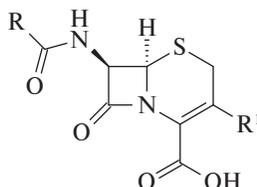
Антибиотики — синтезируемые микроорганизмами соединения или продукты их химической модификации (полусинтетические антибиотики), а также химиотерапевтические средства, которые способны подавлять рост или вызывать гибель определенных бактериальных клеток. Есть ряд особенностей, характерных для ЛС класса антибиотиков. Например, за единицу антибиотической активности принимают минимальное количество антибиотика, способное подавить развитие или задержать рост стандартного штамма тест-микроорганизма в определенном объеме питательной среды. Величину биологической активности антибиотиков выражают обычно в условных единицах действия (ЕД) в расчете на 1 мл раствора (ЕД/мл) или на 1 мг препарата (ЕД/мг). Так, за 1 ЕД бензилпенициллина принята специфическая активность 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли этого антибиотика, а стрептомицина сульфата — 1 мкг химически чистой кристаллической субстанции.

Другая особенность связана с использованием для количественного определения антибиотиков не только ВЭЖХ, но и биологических методов анализа. Биологические методы основаны на специфическом действии антибиотика на тест-микроорганизм. Так, в основе диффузионного метода лежит способность антибиотиков диффундировать в агаровых средах с образованием зон лизиса, в которых микроорганизмы не развиваются. Возможно также использование и спектральных методов: методами нефелометрии или турбидиметрии можно оценить степень мутности культуральной среды при росте клеток тест-микроорганизмов в присутствии антибиотиков.

β -Лактамные антибиотики (β -лактамы) — группа антибиотиков, в структуре которых присутствует β -лактамное кольцо:



пенициллины

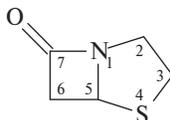


цефалоспорины

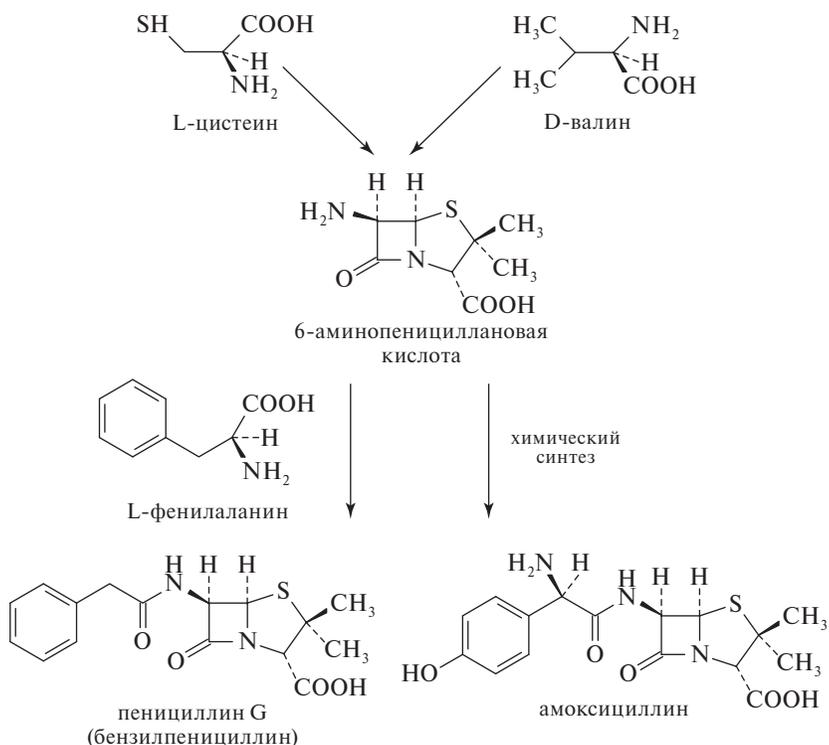
Химическая структура предопределяет одинаковый механизм действия всех β -лактамов (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов. Пенициллины и цефалоспорины чувствительны к гидролизующему действию ферментов — β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.

19.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ β -ЛАКТАМОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА

Структурная основа β -лактамных антибиотиков пенициллинового ряда — это конденсированная система β -лактамного кольца и пятичленного тиазилидинового гетероцикла:



В процессе биогенеза из L-цистеина и D-валина формируется бицикл 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), а при участии L-фенилаланина — бензилпенициллина:

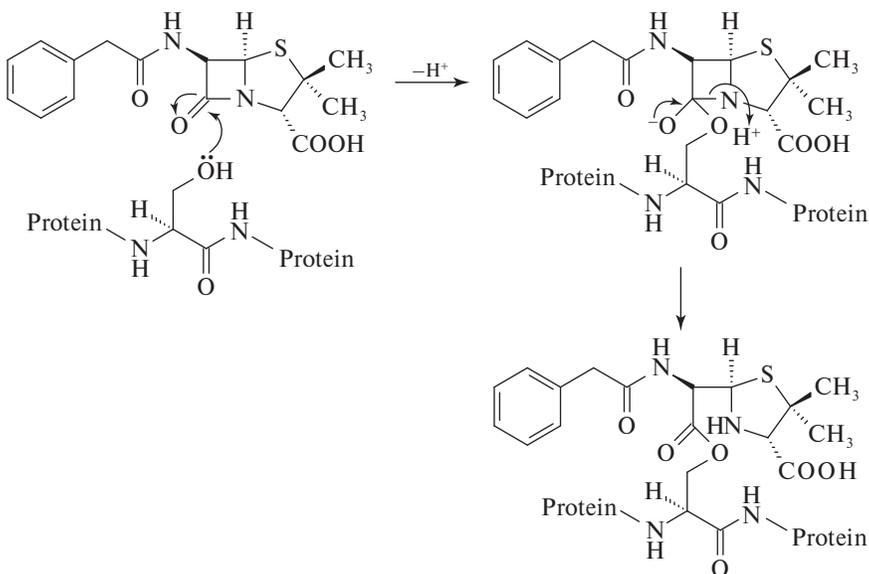


Как видно из приведенной схемы, из 6-АПК химическим синтезом могут быть получены многочисленные производные — полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда, например амоксициллин.

В молекулах пенициллинов имеются три асимметрических атома углерода (С2, С5, С6), их оптическая активность позволяет использовать поляриметрический метод для определения чистоты субстанций.

Присутствие карбоксильной группы при С2 обуславливает кислотные свойства пенициллинов и возможность получения водорастворимых солевых лекарственных форм.

Наиболее лабильная часть молекулы — β-лактамное кольцо: под действием кислот и ферментов (транспептидаз и β-лактамаз) происходит его гидролитическое разложение, что приводит к потере биологической активности пенициллинов:

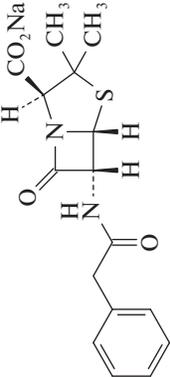
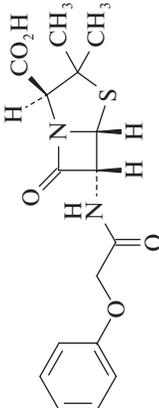


Как видно из приведенной схемы, сериновый фрагмент транспептидазы содержит $-OH$ -группу, которая реагирует с циклическим амидом пенициллина с раскрытием кольца и потерей бактерицидной активности. Транспептидазы и β -лактамазы имеют близкие по строению активные центры. В то же время действие транспептидаз ограничено рамками клеточной мембраны бактерий, с которыми они прочно связаны. Для β -лактамаз эти ограничения отсутствуют, поскольку они представляют собой хорошо растворимые белки.

Появление устойчивости микроорганизмов к пенициллинам стимулировало поиск более стабильных производных. Для этого биосинтетически полученный бензилпенициллин ферментативно или химически превращают в 6-аминопенициллановую кислоту, которую используют для последующей модификации в целях получения соединения с большей активностью и устойчивостью.

Ниже рассмотрены особенности строения и свойств β -лактамных природных и полусинтетических антибиотиков пенициллинового ряда (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Лекарственные средства класса β-лактамовых антибиотиков пенициллинового ряда

Фармацевтическая субстанция	Описание, применение
<p data-bbox="186 773 214 1439">Бензилпенициллина натриевая соль / <i>Benzylpenicillinum-natricum</i></p>  <p data-bbox="437 671 543 1439">Натрия (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабихцло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ Mг 356,4</p>	<p data-bbox="186 216 399 655">Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в жирных маслах. Вырабатывается при росте некоторых штаммов <i>Penicillium notatum</i> или родственных микроорганизмов или может быть получен любым другим способом. Антибактериальное средство</p>
<p data-bbox="543 879 571 1439">Феноксиметилпенициллин / <i>Phenoxymethylpenicillinum</i></p>  <p data-bbox="787 722 891 1439">(2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(феноксиацетил)амино]-4-тио-1-азабихцло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ Mг 350,4</p>	<p data-bbox="543 185 784 655">Белый или почти белый, слегка гигроскопичный кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в этаноле (96%). Вырабатывается при росте определенных штаммов <i>Penicillium notatum</i> или родственных микроорганизмов на питательной среде, содержащей соответствующий предшественник, или может быть получен любым другим способом. Антибактериальное средство</p>