

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

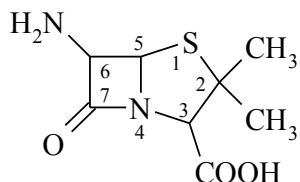
НОВИКОВ М.С.
ОЗЕРОВ А.А.
СОЛОДУНОВА Г.Н.

β -ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

V курс IX семестр
Занятие 6

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Структурной основой лекарственных препаратов природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая включает в свой состав тиазолидиновый и лактамный циклы:



6-Аминопенициллановая кислота

Лактамный цикл впервые обнаружен в природных пенициллинах и отличается высокой лабильностью к воздействию различных факторов.

Специфичность биологической активности пенициллинов прежде всего обусловлена наличием в молекуле тиазолидинового и β -лактамного циклов. Расщепление одного из них приводит к полной потере активности.

Важную роль в сохранении антибактериальной активности играет пространственная конфигурация молекул пенициллинов.

Характер группировок, присоединенных к тиазолидиновому циклу в положениях 2 и 3, не оказывает заметного влияния на биологическую активность.

Различную химическую структуру может иметь заместитель, связанный с аминогруппой в положении 6 лактамного цикла. Это позволило получить ряд высокоактивных полусинтетических аналогов, более устойчивых, чем природный пенициллин.

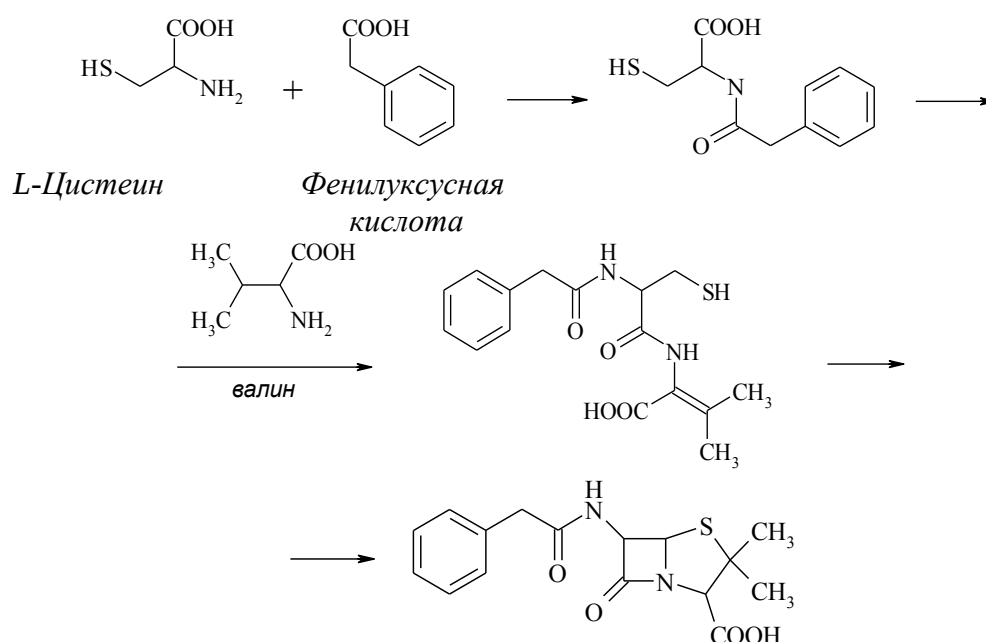
ПОЛУЧЕНИЕ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Отобранные для микробиологического синтеза в результате селекции промышленные штаммы плесени позволяют получать более 3 мг/мл бензилпенициллина за 90-120 ч ферментации, что в сотни раз больше, чем при использовании природных штаммов.

В состав питательной среды обычно входят: 1-4 % кукурузного экстракта, 3-5 % лактозы, 1-2 % глюкозы, 0,2-0,5 % животного или растительного жира, минеральные соли. Обязательным компонентом является *предшественник*, химическая структура которого соответствует радикалу в положении 6 данного антибиотика. В частности, при производстве бензилпенициллина предшественником служит фенилуксусная кислота, для биосинтеза феноксиметилпенициллина – феноксипуксусная кислота.

Исследование биосинтеза пенициллина с помощью меченых соединений позволило установить, что формирование молекулы

осуществляется за счет содержащихся в питательной среде аминокислот (L-цистеина и L-валина) и соответствующих предшественников. Схема биосинтеза молекулы бензилпенициллина:



Процесс биосинтеза пенициллинов проходит в асептических условиях при непрерывной аэрации воздухом, температуре около 24 °С, pH 6,0-6,5 и при постоянном перемешивании. Наличие жира в питательной среде оказывает пеногасящее действие и одновременно стимулирует процесс биосинтеза пенициллинов.

Выделение пенициллина из культуральной жидкости осуществляют фильтрованием или центрифугированием. Вначале мицелий и нерастворимые минеральные соли отделяют от культуральной жидкости. Очистку культуральной жидкости и выделение из нее пенициллина проводят методом замены растворителя в несколько этапов (см. Табл. 1).

Таблица 1. Стадии выделения пенициллинов

№	Растворитель	pH среды	Форма пенициллина
1	Культуральная жидкость (растворитель - вода)	6,0 - 6,5	Пенициллин-кислота и балластные вещества
2	Амилацетат или бутилацетат	6,0 - 6,5	Экстракт пенициллинкислоты и балластных веществ
3	Буферный раствор (гидрокарбонат натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина с примесью балластных веществ
4	Хлороформ и раствор соляной кислоты	2,0	Экстракт пенициллин-кислоты
5	Буферный раствор (гидрокарбонат натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина, свободной от балластных веществ

Отделяют пенициллины друг от друга различными способами:

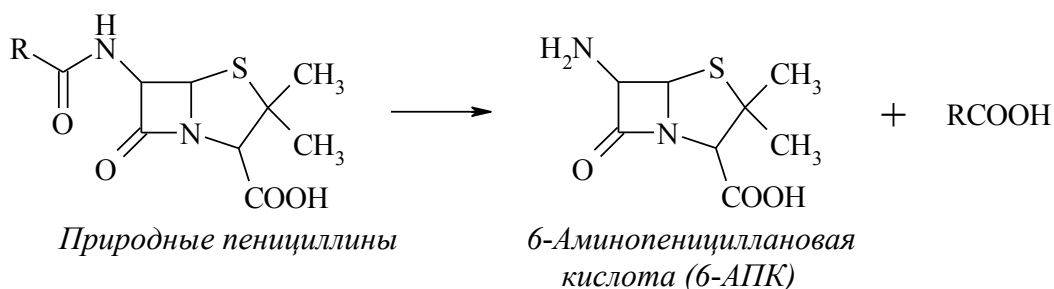
- а) адсорбционной хроматографией на активированном угле или оксиде алюминия;
- б) распределительной хроматографией на силикагеле;
- в) противоточным распределением.

Воду из растворов удаляют лиофильной сушкой при температуре от -30 до -20 °С в глубоком вакууме или пользуются распылительной сушилкой, что позволяет предотвратить разложение. Кристаллические соли высокой степени чистоты получают перекристаллизацией из органических растворителей.

Применяемые в настоящее время природные пенициллины продуцируются *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium notatum* или родственными микроорганизмами.

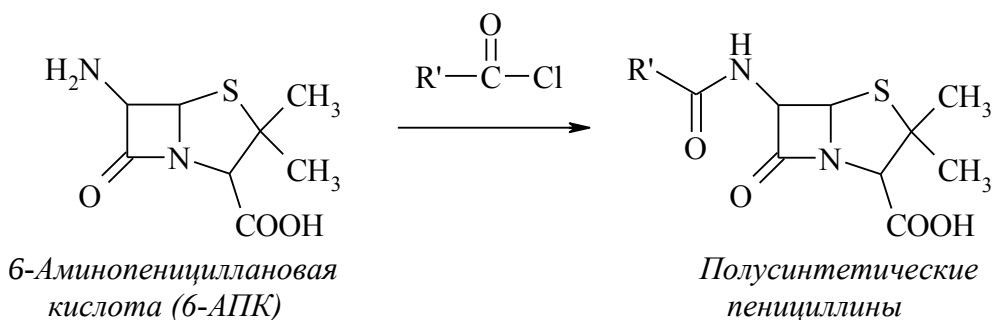
Бензилпенициллин и созданные на его основе многочисленные лекарственные формы отличаются наиболее высокой химиотерапевтической эффективностью и наименьшей токсичностью. Однако β-лактамный цикл бензилпенициллина легко разрушается под действием фермента *пеницилلاзы* (β-лактамазы), продуцируемой многими микроорганизмами. Эти обстоятельства послужили предпосылками создания *полусинтетических пенициллинов*, синтез которых стал возможен после выделения в 1957 году 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), являющейся основой антибиотиков пенициллинового ряда. 6-АПК получают из бензилпенициллина или других пенициллинов, действуя на них пенициллинацилазой. Химические методы расщепления пенициллинов до 6-АПК используют редко вследствие ее высокой реакционной способности.

Процесс образования 6-АПК протекает по схеме:

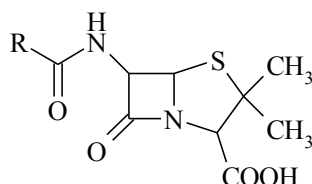


Извлекают 6-АПК из водного гидролизата экстракцией или с помощью ионообменной хроматографии.

На основе 6-АПК синтезировано большое количество полусинтетических пенициллинов, представляющих собой ацильные производные 6-АПК. В качестве ацилирующих агентов чаще всего используются хлорангидриды карбоновых кислот:



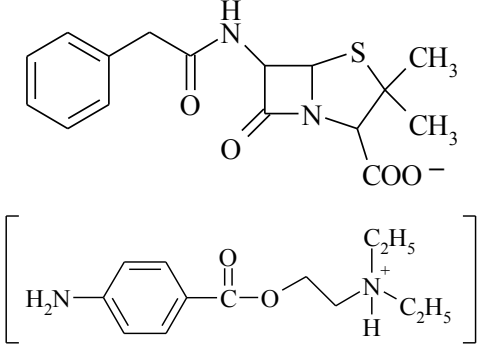
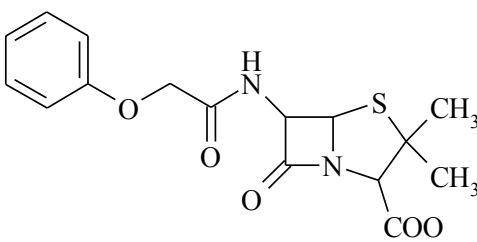
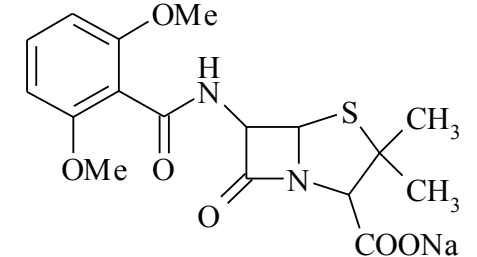
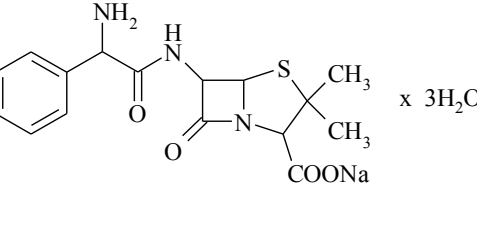
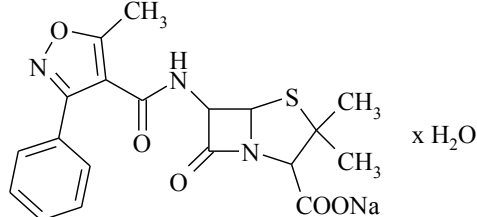
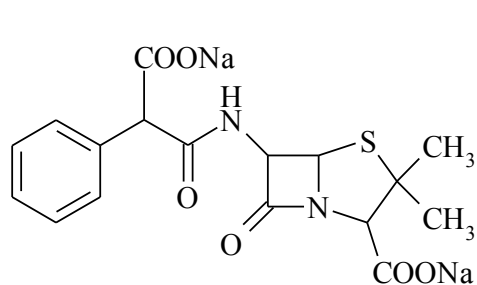
Некоторые из синтезированных полусинтетических пенициллинов, сохраняя высокую эффективность и низкую токсичность бензилпенициллина, приобрели новые качества, например, повышение устойчивости и расширение спектра действия. Общая формула природных и полусинтетических пенициллинов:

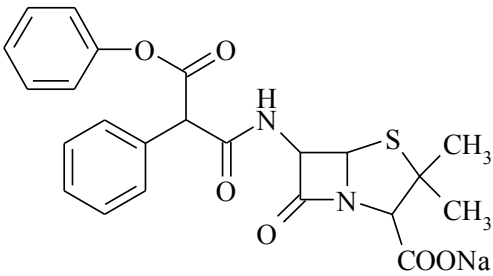


В настоящее время из многочисленных природных пенициллинов медицинское применение имеет **натриевая, калиевая и новокаиновая соли бензилпенициллина** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) и **феноксиметилпенициллин** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$). Полусинтетические пенициллины имеют в своем составе ароматический или гетероциклический заместитель. Из них наиболее широко применяются **ампициллин, оксациллин, карбенициллина динатриевая соль, карфециллина натриевая соль** (см. Табл. 2).

Таблица 2. Свойства препаратов пенициллина

Препарат	Химическая формула	Описание
Benzylpenicillum natrium – бензилпенициллина натриевая соль		Белый мелкокристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Удельное вращение не менее $+270^\circ$ (2 % водный раствор)
Benzylpenicillum kalium – бензилпенициллина калиевая соль		Белый мелкокристаллический порошок, слегка гигроскопичен. Удельное вращение не менее $+270^\circ$ (2 % водный раствор)

Benzylpenicillium novocainum – бензилпенициллина новокаиновая соль		Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Удельное вращение от +165 до +185 ° (2 % раствор в метаноле)
Phenoxymethylpenicillium – феноксиметилпенициллин		Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Удельное вращение от +190 до +200 ° (1 % раствор в этаноле)
Methicillinum natrium – метициллина натриевая соль		Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Удельное вращение от +215 до +233 ° (5 % водный раствор)
Ampicillinum trihydrate – ампициллина тригидрат		Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Удельное вращение от +280 до +305 ° (0,25 % водный раствор)
Oxacillinum natrium - оксациллина натриевая соль		Белый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение не менее +185 ° (1 % водный раствор)
Carbenicillinum dinatrium – карбенициллина динатриевая соль		Белый или почти белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Удельное вращение от +182 до +196 ° (1 % водный раствор)
Carphecillinum natrium – карфециллина натриевая соль		Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от +202 до

		+222 ° (1 % водный раствор)
--	--	-----------------------------

По физическим свойствам препараты представляют собой белые или почти белые кристаллические порошки без запаха. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, карбенициллина динатриевая соль гигроскопичны, феноксиметилпенициллин не гигроскопичен.

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, натриевые соли метициллина, оксациллина и карфециллина, карбенициллина динатриевая соль легко растворимы в воде. Новокаиновая соль бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин и ампициллин малорастворимы в воде. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин растворимы в этиловом спирте, натриевая соль метициллина трудно растворима в этаноле, новокаиновая соль бензилпенициллина в этаноле малорастворима. Натриевая соль карфециллина в этаноле практически нерастворима, карбенициллина динатриевая соль в нем медленно растворяется, а натриевая соль оксациллина – труднорастворима. Все препараты, кроме феноксиметилпенициллина и новокаиновой соли бензилпенициллина, практически нерастворимы в хлороформе и эфире.

ПОДЛИННОСТЬ

Спектральные методы.

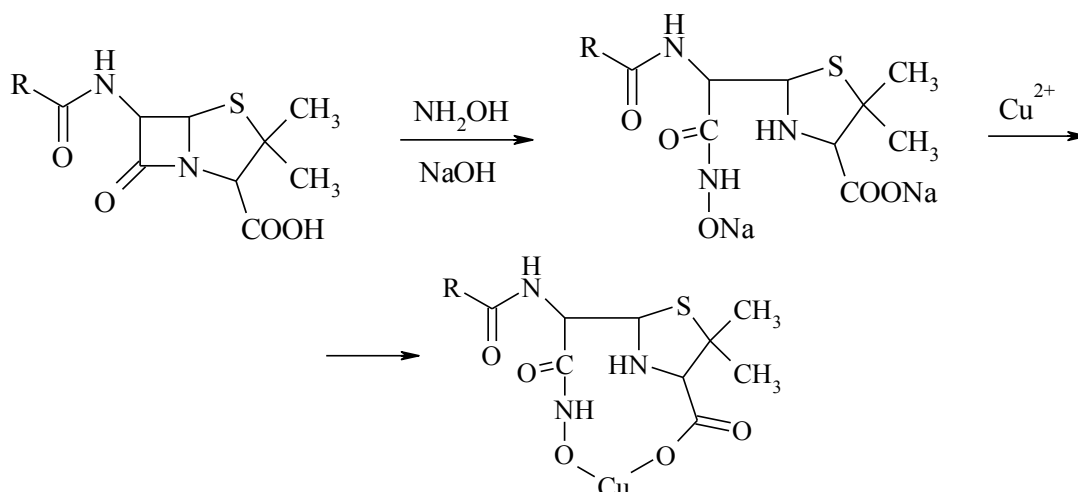
Подлинность препаратов пенициллинов подтверждают с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии. Важной физической константой препаратов пенициллинов является удельное вращение водных или спиртовых растворов. Все они вращают плоскость поляризованного луча вправо (см. Табл. 2).

Химические методы.

Общие химические свойства обусловлены наличием в составе молекул атомов серы в дигидротиазинном кольце (способность к окислению), карбоксильной группы (солеобразование) и β -лактамного кольца (гидроксамовая реакция).

1. Гидроксамовая реакция.

Для испытания подлинности препаратов пенициллинов используют цветную реакцию, основанную на разрыве β -лактамного цикла и образования медной соли гидроксамовой кислоты в виде осадка зеленого цвета:



С солями железа (III) гидроксамовая кислота дает внутрикомплексные соли красного цвета.

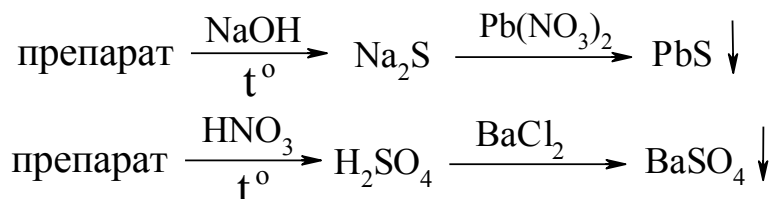
Методика 1. На предметное стекло или фарфоровую чашку помещают 0,01 г препарата, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 н раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Через 2-3 мин к смеси добавляют 1 каплю раствора уксусной кислоты, тщательно перемешивают и добавляют 1 каплю раствора нитрата меди. Выпадает зеленый осадок.

Методика 2. 0,005 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида и 1 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Через 5 мин к смеси добавляют 1,1 мл 1 н. раствора хлороводородной кислоты и 3 капли раствора хлорида железа (III). Появляется грязное красно-фиолетовое окрашивание.

При выполнении гидроксамовой реакции следует тщательно выполнять условия методики (количества щелочи и кислоты), так как гидроксаматы тяжелых металлов образуются только в определенных значениях pH.

2. Открытие серы.

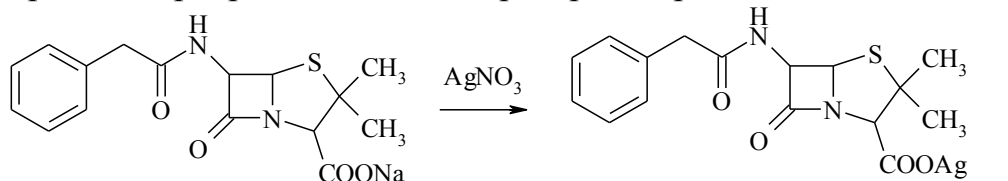
В препаратах пенициллинов можно обнаружить серу после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами или после превращения ее в сульфат-анион после минерализации концентрированной азотной кислотой.



Методика. К 0,01 г препарата в пробирке прибавляют 2-3 мл концентрированной азотной кислоты и кипятят 2-3 мин. После охлаждения добавляют раствор хлорида бария. Выпадает белый осадок.

3. Реакция с раствором нитрата серебра.

Соли препаратов пенициллинового ряда способны образовывать нерастворимые серебряные соли, которые растворимы в избытке аммиака.



Бензилпенициллина
натриевая соль

Методика. К 0,005 г препарата прибавляют 2-3 мл дистиллированной воды, 0,5 мл разведенной азотной кислоты и перемешивают. Затем добавляют 0,5 мл 2 %-ного раствора нитрата серебра. Через 2 мин выпадает белый творожистый осадок, легко растворимый в растворе аммиака.

4. Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра.

Препараты пенициллинового ряда способны при нагревании окисляться аммиачным раствором нитрата серебра с образованием осадка металлического серебра.

Методика. К 0,005 г препарата растворяют 2 мл дистиллированной воды и добавляют раствор 2 мл аммиачного раствора серебра (1 мл 10 %-ного раствора аммиака и 1 мл 2 %-ного раствора нитрата серебра). Раствор нагревают до кипения, при этом появляется светло-коричневое окрашивание, переходящее в темно-коричневое, а через 5 мин выделяется темный осадок (металлическое серебро).

5. Реакция с аммиачным раствором нитрата меди.

Подлинность антибиотиков пенициллинового ряда можно подтвердить окислением аммиачным раствором нитрата меди при нагревании.

Методика. 0,005 г препарата растворяют в 2 мл дистиллированной воды, добавляют раствор, состоящий из 2,5 мл 5 %-ного раствора нитрата меди и 0,5 мл 10 %-ного раствора аммиака, и перемешивают. Полученный раствор нагревают на кипящей водяной бане, и в течение 2 мин появляется темно-желтое окрашивание.

6. Реакция с резорцином в серной кислоте.

В присутствии серной кислоты препараты пенициллинового ряда способны вступать в реакции конденсации с фенольными соединениями, например, с резорцином или β -нафтолом.

Методика. К раствору 0,005 г препарата в 1 мл дистиллированной воды осторожно добавляют 2 мл раствора 50 %-ной серной кислоты, перемешивают, добавляют 0,05 г резорцина и вновь

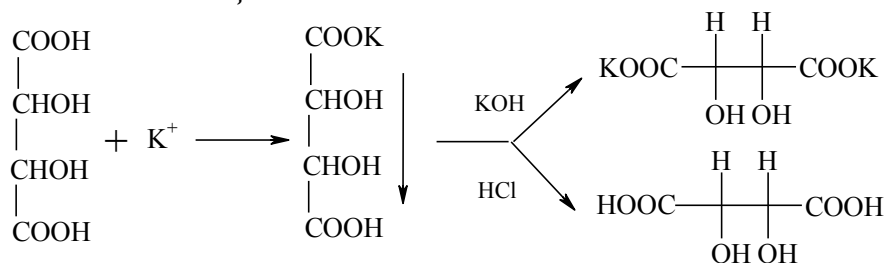
перемешивают. Полученный раствор нагревают на кипящей водяной бане, и в течение 5 мин появляется желто-зеленое окрашивание.

7. Открытие натрия или калия.

Поскольку соли бензилпенициллина очень слабо диссоциируют в растворах, то для обнаружения ионов натрия или калия необходимо предварительно препарат минерализовать путем сжигания в тигле. Затем остаток растворяют в воде и фильтруют. Фильтрат испытывают на ион натрия или калия с помощью соответствующих реакций (см. ГФ XI, т. 1, с. 161-162).

Калий

а) соли калия с раствором винно-каменной кислоты дают белый кристаллический осадок кислой соли, растворимый в растворах минеральных кислот и щелочей:



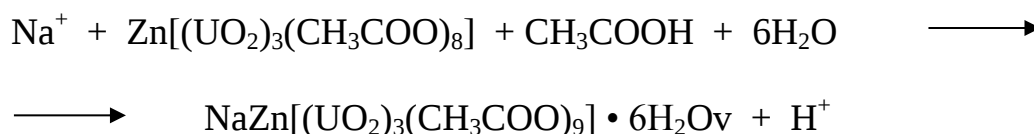
б) взаимодействие с гексаниantroкобальтатом (III) натрия приводит к образованию жёлтого кристаллического осадка:



в) соль калия, внесённая в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет, а при рассматривании его через синее стекло – в пурпурно-красный.

Натрий

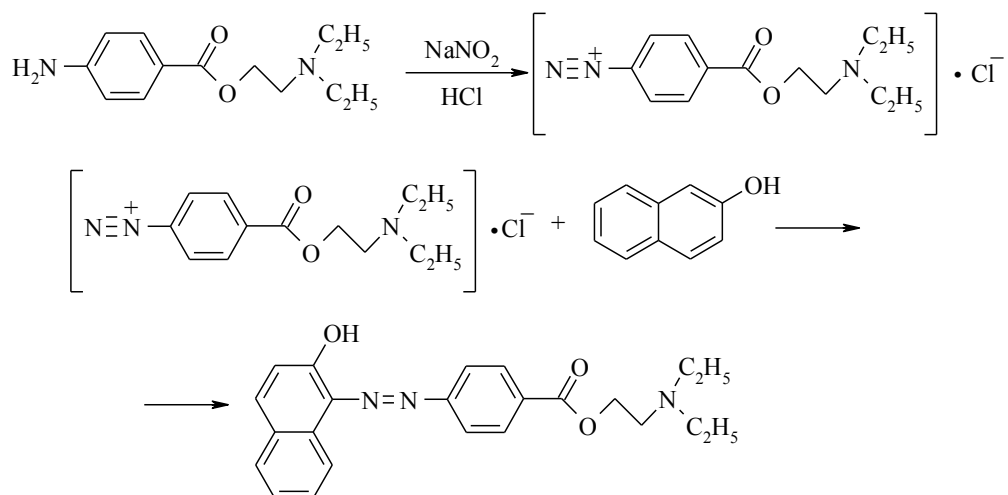
а) соли натрия образуют жёлтый кристаллический осадок с цинка уранил ацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте.



в) соль натрия, внесённая в бесцветное пламя, окрашивает его в жёлтый цвет.

8. Реакция азосочетания.

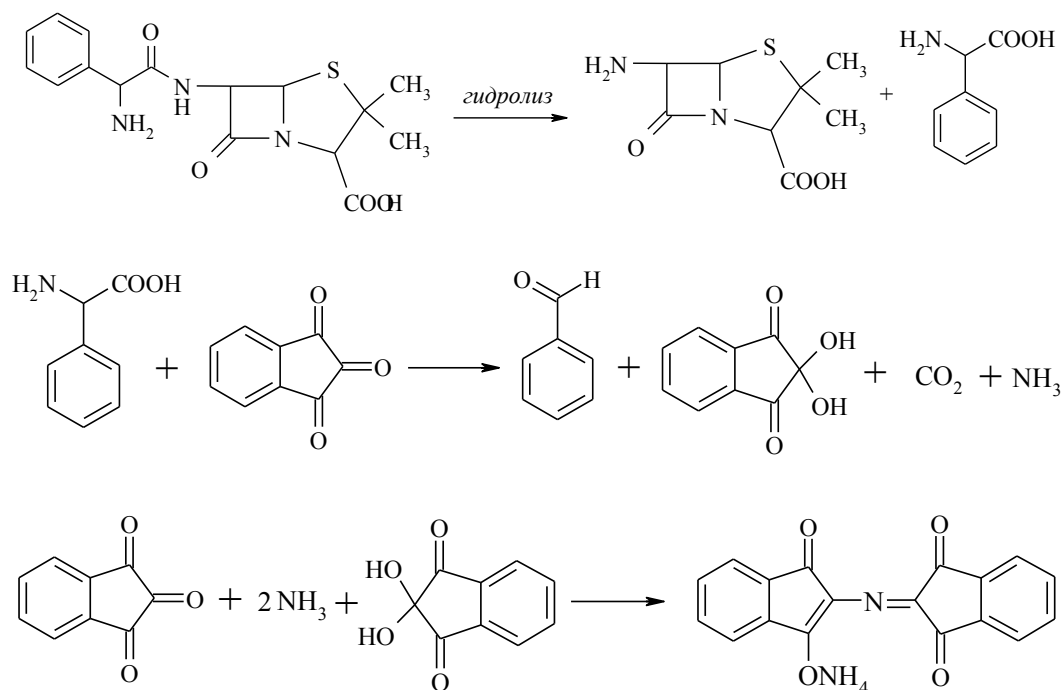
Новокаиновую соль бензилпенициллина испытывают на первичные ароматические амины: подвергают диазотированию с последующей конденсацией с β-нафтолом (см. ГФ XI, т. 1, с. 159):



Методика. 0,05 г бензилпенициллина новокаиновой соли растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,5 мл разведенной соляной кислоты, 0,5 мл 0,1 М раствора нитрита натрия. Полученный раствор хорошо перемешивают и прибавляют к 1 мл щелочного раствора β -нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.

9. Реакция с нингидрином.

Ампициллин, благодаря наличию в молекуле остатка фениламиноуксусной кислоты, дает подобно аминокислотам положительную реакцию с нингидрином:



10. Реакция с реактивом Фелинга.

Кроме того ампициллин, благодаря наличию в молекуле остатка фениламиноуксусной кислоты при взаимодействии с реактивом Фелинга приобретает фиолетовое окрашивание:

Методика. 0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2-3 капли реактива Фелинга. Сразу появляется фиолетовое окрашивание.

11. Реакция с хромотроповой кислотой.

Препараты пенициллина отличаются друг от друга по различной окраске продуктов реакции с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты.

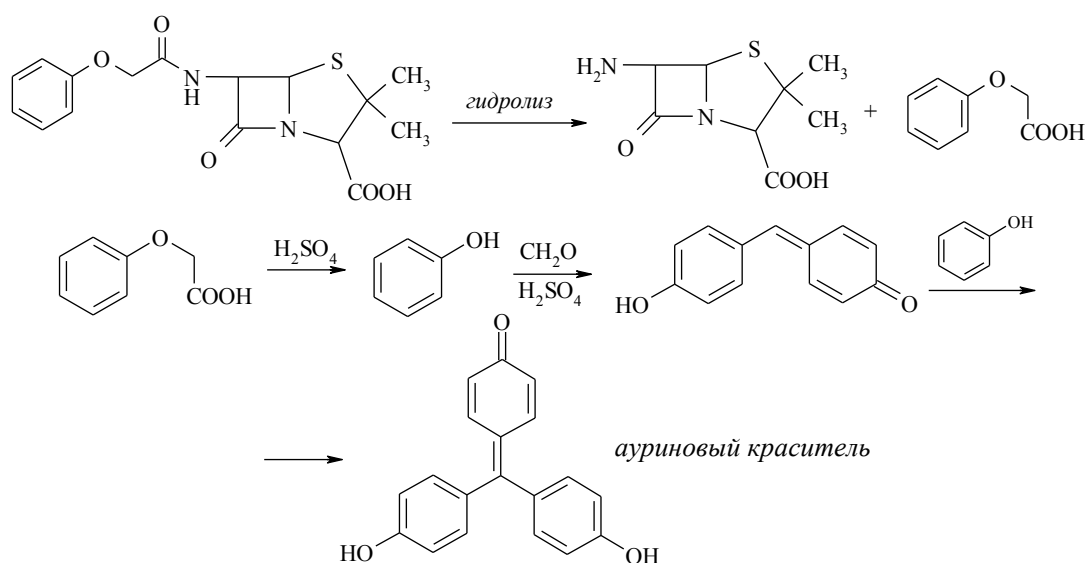
12. Реакция с концентрированной серной кислотой.

Препараты пенициллина после нагревания их с концентрированной серной кислотой образуют окрашенные растворы.

Феноксиметилпенициллин отличается от других пенициллинов по отрицательной реакции с концентрированной серной кислотой: раствор остается бесцветным после нагревания на водяной бане.

12. Реакция с реактивом Марки.

Феноксиметилпенициллин отличают по способности вступать в реакцию с реактивом Марки. Наличие остатка феноксиуксусной кислоты обуславливает образование красного окрашивания. При нагревании на водяной бане наблюдается усиление интенсивности окрашивания:

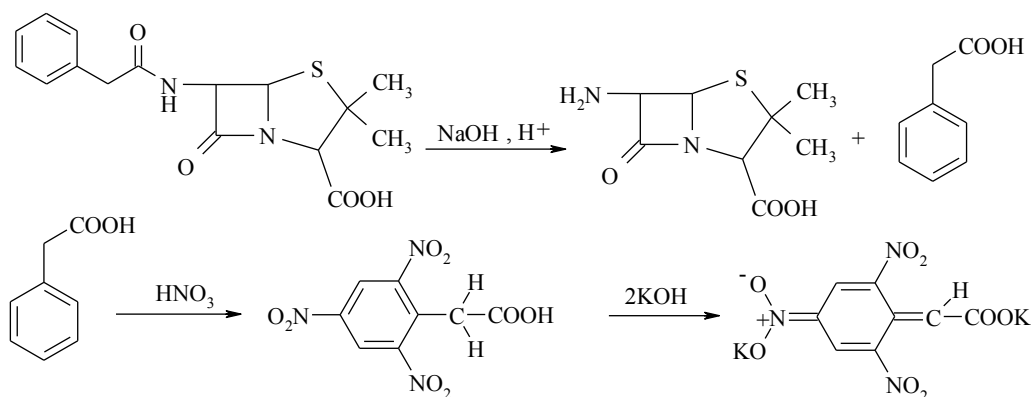


Другие пенициллины не образуют окрашенных продуктов при комнатной температуре, а при нагревании дают желтое или желто-бурое окрашивание (ампициллин), красно-коричневое (соли бензил-пенициллина).

Методика. К 0,005 г феноксиметилпенициллина прибавляют 2 мл свежеприготовленного реактива Марки (2 капли раствора формальдегида в 2 мл концентрированной серной кислоты). Образуется красное окрашивание, которое углубляется при нагревании на кипящей водяной бане.

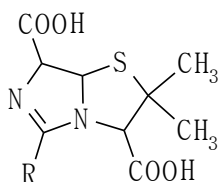
13. Реакция Витали-Морена.

Соли бензилпенициллина дают положительную реакцию Витали-Морена. При выпаривании смеси препарата и дымящей азотной кислоты с последующим прибавлением спиртового раствора гидроксида калия и ацетона появляется фиолетовое окрашивание.

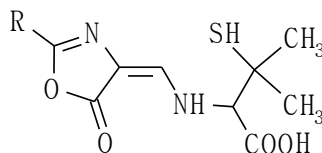


14. Взаимодействие с хлороводородной кислотой.

При добавлении к раствору натриевой или калиевой соли бензилпенициллина по каплям 25 %-ной хлороводородной кислоты образуется осадок свободного бензилпенициллина, растворимого в избытке хлороводородной кислоты, а также в этаноле, хлороформе и эфире. Аналогично протекают реакции с натриевыми солями других пенициллинов. Выделившаяся в результате реакции свободная пенициллин-кислота в кислой среде подвергается гидролитическому расщеплению и изомеризации. Продуктами изомеризации являются пенилловая и пеницилленовая кислоты:



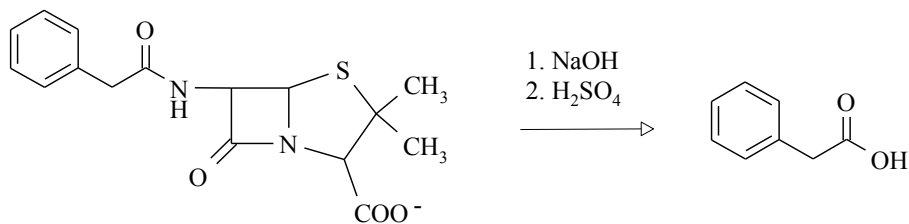
Пенилловая кислота



Пеницилленовая кислота

15. Щелочной гидролиз.

Соли бензилпенициллина при кипячении в 4 %-ном растворе гидроксида натрия гидролизуются с образованием натриевой соли фенилуксусной кислоты, которая после добавления избытка разбавленной серной кислоты обнаруживается по характерному запаху:



Соль бензилпенициллина

Фенилуксусная кислота

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Приготовленные 3 %-ный растворы препаратов пенициллинов в воде для инъекций должны быть бесцветными и прозрачными в течение 24 ч при температуре не выше 10 °С. Значение рН водных растворов препаратов должно быть в пределах 5,5 - 7,5. Для феноксиметилпенициллина значение рН 0,5 %-ной водной суспензии должно быть равным 2,4 - 4,0. Потеря в массе при высушивании точной навески препарата при 100-105 °С до постоянной массы не должна превышать 1 %.

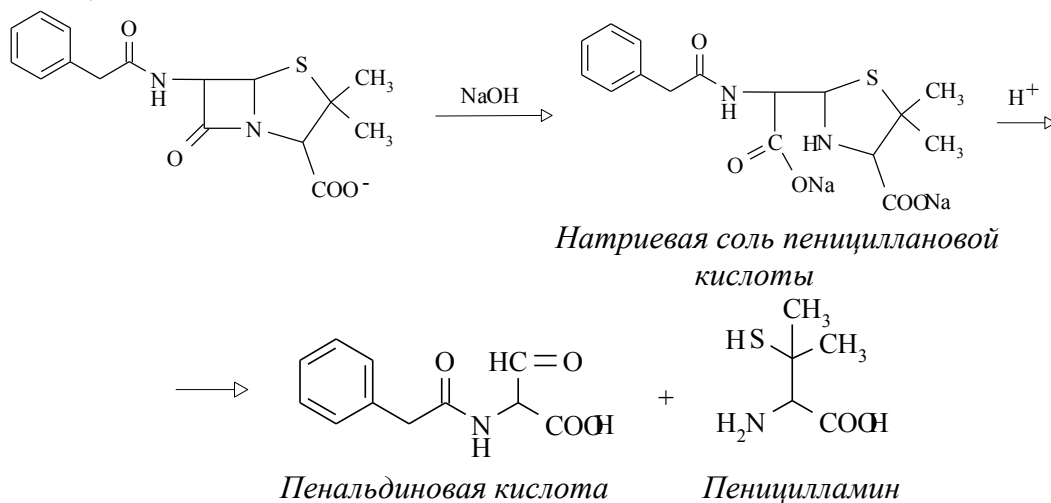
В соответствии с требованиями НТД препараты пенициллинов подвергают испытаниям на токсичность, пирогенность, стерильность (ГФ XI, т. 2, с. 182, 183, 187), а натриевую и калиевую соли бензилпенициллина также и на термостабильность.

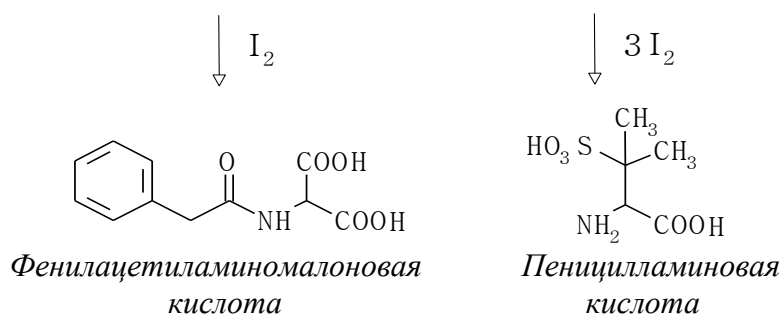
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественное определение по ГФ состоит из двух этапов: определение суммы пенициллинов и установление содержания соответствующего препарата.

1. Иодометрическое титрование.

При анализе препаратов природных пенициллинов (натриевой, калиевой, новокаиновой солей бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина) сумму пенициллинов определяют *иодометрическим* методом. Сущность метода заключается в том, что продукт инактивации пенициллина – натриевую соль пенициллоиновой кислоты, получаемой при обработке препарата 1 М раствором гидроксида натрия при комнатной температуре, окисляют иодом. Процесс окисления необходимо проводить при рН 4,5 в ацетатном буфере. Схема инактивации бензилпенициллина и окисления иодом следующая:

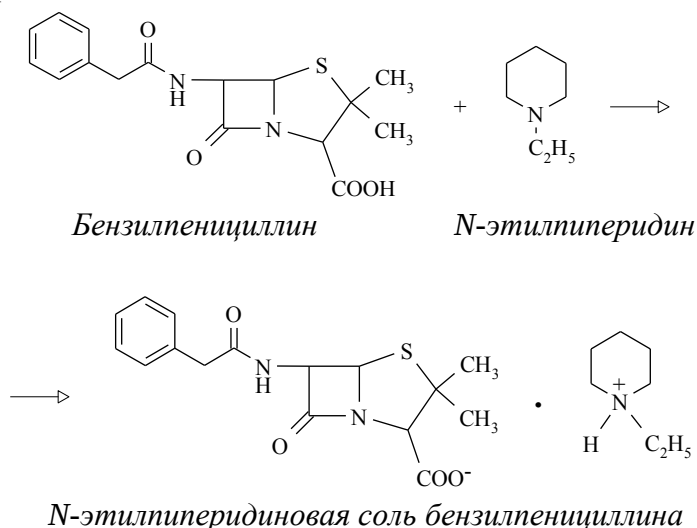




Определение суммы пенициллинов проводят обратным *иодометрическим* методом: избыток 0,01 М раствора иода оттитро-вывают 0,01 М раствором тиосульфата натрия. Одновременно проводят контрольный опыт с тем же количеством препарата, не подвергнутого щелочному гидролизу.

2. Гравиметрический метод.

Количественное определение натриевой, калиевой и новокаиновой солей бензилпенициллина выполняют также *гравиметрическим* методом. Бензилпенициллин извлекают амилацетатом и количественно осаждают в виде N-этилпиперидиновой соли:



Осадок N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина промывают, высушивают до постоянной массы и взвешивают. Затем делают пересчет на соответствующую соль.

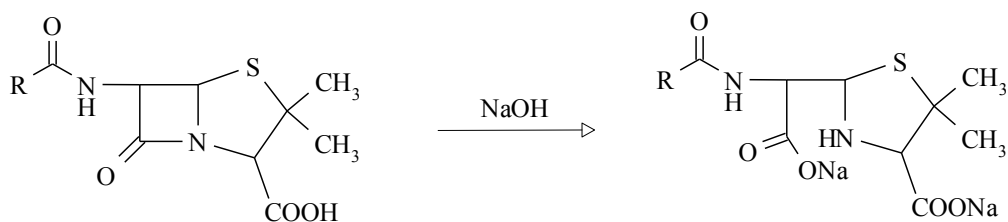
3. Обратное кислотно-основное титрование солей.

В новокаиновой соли бензилпенициллина определяют содержание новокаина, который экстрагируют хлороформом в виде основания, тщательно промывают водой, затем добавляют 0,01 М раствор серной кислоты, избыток которой оттитровывают 0,01 М раствором гидроксида натрия. Содержание новокаина должно быть не менее 37,5 % и не более 40,5 %.

4. Метод нейтрализации (обратное титрование).

Сумму натриевой соли оксациллина и динатриевой соли карбенициллина определяют методом обратной *нейтрализации*. В его основе

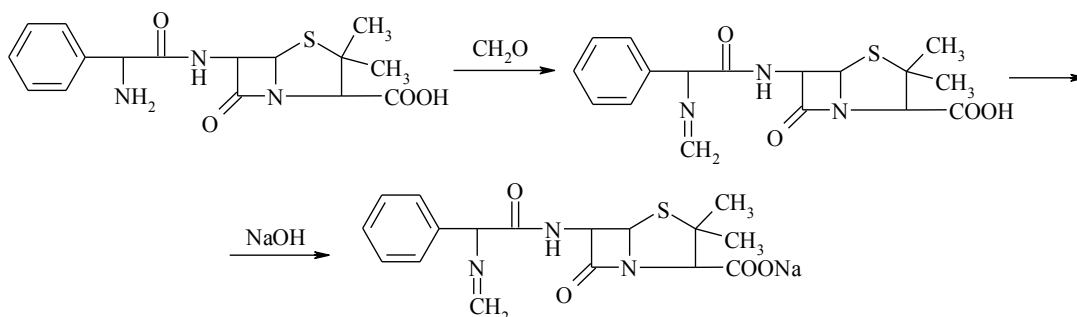
лежит количественно происходящий при нагревании на водяной бане процесс гидролиза 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования производных пенициллоиновой кислоты:



Избыток гидроксида натрия оттитровывают 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор фенолфталеин).

5. Формольное титрование.

Ампициллин количественно определяют методом *формольного* титрования, как препараты аминокислот. Навеску препарата растворяют в воде, добавляют разбавленный раствор формальдегида и через 2 мин титруют раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин).



6. Меркуриметрический метод.

Известен *меркуриметрический* метод определения ампициллина с использованием в качестве титранта нитрата ртути (II). (Стр 51).

7. Потенциометрическое определение.

Количественное определение карфециллина натриевой соли осуществляют методом *кисотно-основного* титрования в сочетании с воздействием на препарат пенициллиназы. Контроль за значением рН ($7,0 \pm 0,1$) осуществляется потенциометрически. Навеску препарата титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия при постоянном перемешивании с 1 мл раствора пенициллиназы до тех пор, пока указанное значение рН будет оставаться неизменным в течение 3 мин.

8. Микробиологическое определение.

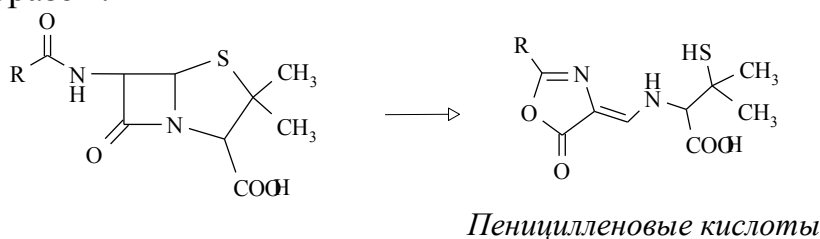
Активность препаратов пенициллинов устанавливают *микробиологическим* методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. Одна единица действия соответствует активности 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина (1670 ЕД в 1 мг). Микробиологический метод определения пенициллинов дает высокую воспроизводимость результатов.

9. Алкалометрическое определение пенициллинов кислот.

Алкалометрический метод определения суммы пенициллинов имеет удовлетворительную воспроизводимость, но дает завышенные результаты, так как одновременно титруются все примеси, взаимодействующие со щелочью.

10. Спектрофотометрическое определение.

Наиболее точные, сопоставимые с микробиологическим методом результаты дает *спектрофотометрическое* определение пенициллинов, основанное на его гидролизе в кислых буферных растворах до пенициллиновых кислот. Они имеют максимум светопоглощения при 322,5 нм. Присутствие ионов меди (II) повышает чувствительность реакции и воспроизводимость результатов определения. Этот метод определения рекомендуется для количественной оценки полусинтетических пенициллинов: ампициллина, оксациллина, карбенициллина, диклоксациллина и др. Общая схема гидролиза пенициллинов в кислой среде с образованием пенициллиновых кислот может быть представлена следующим образом:



Феноксиметилпенициллин определяют спектрофотометрически при длине волны 268 нм, используя в качестве растворителя раствор гидрокарбоната натрия (4 мл 5 %-ного раствора на 500 мл воды).

Для определения бензилпенициллина натриевой и калиевой соли, феноксиметилпенициллина, диклоксациллина натрия также рекомендовано спектрофотометрическое определение. Оно основано на взаимодействии раствора препарата при нагревании на водяной бане с имидазолом и хлоридом ртути (II). Светопоглощение полученного раствора измеряют 325 нм.

ХРАНЕНИЕ

Препараты пенициллинов хранят по списку Б, в сухом месте, при комнатной температуре. Упаковывают соли бензилпенициллина во флаконы с герметически закрытыми резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. Калиевая и натриевая соли бензилпенициллина содержат в каждом флаконе по 125 000, 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД; новокаиновая соль бензилпенициллина – по 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД. Ампициллин хранят в банках из оранжевого стекла вместимостью по 0,5 кг, а феноксиметилпенициллин и оксациллина натриевую соль – в стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах. Карбенициллина динатриевую соль

хранят при температуре не выше +5 °С, карфециллина натриевую соль – не выше +10 °С в сухом, защищенном от света месте.

ПРИМЕНЕНИЕ

Препараты природных пенициллинов применяют для лечения пневмонии, гонореи, сифилиса, раневых и гнойных инфекций, перитонита, дифтерии, скарлатины, ангины различной этиологии и инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами. Полусинтетические аналоги имеют более широкий спектр антибактериального действия.

Препараты отличаются друг от друга по продолжительности действия и по эффективности при различных путях введения. Натриевую и калиевую соли бензилпенициллина вводят главным образом внутримышечно или подкожно по 200 000 - 1 500 000 ЕД в сутки в 3-6 приемов. Новокаиновая соль бензилпенициллина при внутримышечном введении обеспечивает пролонгированное действие в течение 12-18 ч. Поэтому препарат вводят 2-3 раза в сутки в количестве 600 000 ЕД в виде суспензии. Устойчивость феноксиме-тилпенициллина, ампициллина и оксациллина в кислой среде желудочного сока позволяет применять эти препараты перорально. Феноксиметилпенициллин назначают по 0,2 г, ампициллин – по 0,25 - 0,5 г 4-6 раз в сутки, оксациллина натриевую соль – по 0,25 - 0,5 г (суточная доза 3,0 г). Карбенициллина динатриевую соль вводят внутримышечно по 4,0 - 8,0 г, а внутривенно (капельно) до 20 - 30 г в сутки. Карфециллина натриевую соль назначают внутрь по 1,0 г (суточная доза до 3,0 г).