

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Казанский национальный исследовательский технологический  
университет»**

**«НОБЕЛЕВСКИЕ НАДЕЖДЫ КНИТУ - 2019»**

Номинация ««Фармацевтическая химия»

Научно – исследовательская работа

«Идентификации антибиотиков пенициллинового ряда»

**Выполнила:** Бубнова Анна Алексеевна

Ученица 10А класса

средней школы №81

г. Казани

**Руководитель:**

учитель химии Сухая Н.Н.

Казань, 2018 (9)

## Содержание

Введение.....	3
Теоретическая часть.....	4
Антибиотики.....	5
Пенициллины: состав и строение.....	6
Действие пенициллинов в организме.....	7
Практическая часть.....	9
Способы определения пенициллинов.....	9
Методика.....	10
Приложение.....	13
Заключение.....	15
Список используемой литературы.....	16

## **Введение**

**Актуальность исследования:** В России, к сожалению, до сих пор процветает торговля фальсифицированными лекарствами. Чем популярнее препарат, тем больше риск нарваться на подделку и за свои же деньги получить бесполезную «пустышку», а то и вовсе опасную для здоровья отраву. По данным «Химико-фармацевтического журнала», около трети всех подделок - это фальшивые антибиотики, в том числе и пенициллины - самые распространенные из антимикробных средств.

**Цель проекта:** Проверить на практике комплексный подход к обнаружению фальсифицированных лекарственных средств группы пенициллинов с использованием современных аналитических методов.

### **Задачи проекта:**

1. Проверить лекарственные препараты пенициллиновой группы на соответствие качеству.
2. Исследовать некоторые антибиотики, не относящиеся к пенициллинам и выяснить, могут ли они образовывать цветные осадки с солями меди.

**Объект и предмет работы:** Объектом работы являются лекарственные препараты (таблетки и порошки для инъекций) пенициллинового ряда. Метод основан на различиях в кислотно-основных свойствах пенициллинов и их способности к образованию комплексных соединений с ионами металлов. Внешние эффекты взаимодействия пенициллинов с растворами солей меди (II), такие, как изменение окраски и образование осадков, индивидуальны для каждого антибиотика.

**Практическая ценность работы:** заключается в том, что познакомившись с данным методом любой обыватель в домашних условиях сможет провести тест на соответствие пенициллинов заявленному качеству.

**Структура работы:** теоретическая и практическая части, приложение, выводы.

## Теоретическая часть

Антибиотики это химические вещества, вырабатываемые живыми организмами (или получаемые на основе природных веществ), обладающие способностью подавлять размножение или разрушать клетки различных микробов и опухолей. Факт природного или полусинтетического происхождения антибиотиков важен для понимания их природы и отличает их другой большой группы лекарств с похожими свойствами (уничтожение микробов), которые, однако, в отличие от антибиотиков имеют чисто синтетическое происхождение и потому называются синтетическими антимикробными препаратами (например, сульфаниламиды).

**Таблица 1**

Природные	Бензилпенициллин (пенициллин)
	Бензилпенициллин прокаин
	Бензатин бензилпенициллин
	Феноксиметилпенициллин
	Бензатин феноксиметилпенициллин
Полусинтетические	
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра Аминопенициллины	Ампициллин
	Амоксициллин
Ингибиторозащищенные	Амоксициллин/клавуланат
	Ампициллин/сульбактам
	Тикарциллин/клавуланат
	Пиперациллин/тазобактам
Комбинированные	Ампициллин/оксациллин

## **История открытия антибиотиков**

Открытие антибиотиков, без преувеличения, можно назвать одним из величайших достижений медицины прошлого века. Первооткрывателем антибиотиков является английский ученый Флеминг, который в 1929 году описал бактерицидное действие колоний грибка Пенициллина на колонии бактерий разраставшихся по соседству с грибком. Как и многие другие великие открытия в медицине, открытие антибиотиков было сделано случайно. Оказывается, ученый Флеминг не очень любил чистоту, и потому нередко пробирки на полках в его лаборатории зарастали плесенью. Однажды после недолгого отсутствия Флеминг заметил, что разросшаяся колония плесневого грибка пенициллина полностью подавила рост соседней колонии бактерий (обе колонии росли в одной пробирке). Здесь нужно отдать должное гениальности великого ученого сумевшего заметить этот замечательный факт, который послужил основой предположения того, что грибы победили бактерий при помощи специального вещества безвредного для них самих и смертоносного для бактерий. Это вещество и есть природный антибиотик – химическое оружие микромира.

Действительно, выработка антибиотиков является одним из наиболее совершенных методов соперничества между микроорганизмами в природе.

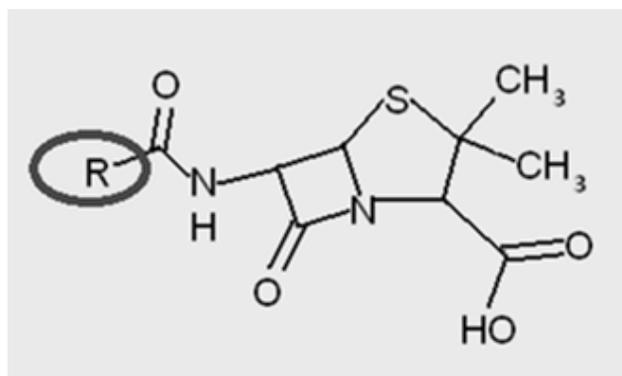
В чистом виде вещество, о существовании, которого догадался Флеминг, было получено во время второй мировой войны. Это вещество получило название пенициллин (от названия вида грибка, из колоний которого был получен этот антибиотик). Во время войны это чудесное лекарство спасло тысячи больных обреченных на смерть от гнойных осложнений.

Но это было лишь начало эры антибиотиков. После войны исследования в этой области продолжились и последователи Флеминга открыли множество веществ со свойствами пенициллина.

Пенициллинами называют группу природных и полусинтетических антибиотиков, молекулы которых соответствуют общей структурной формуле,

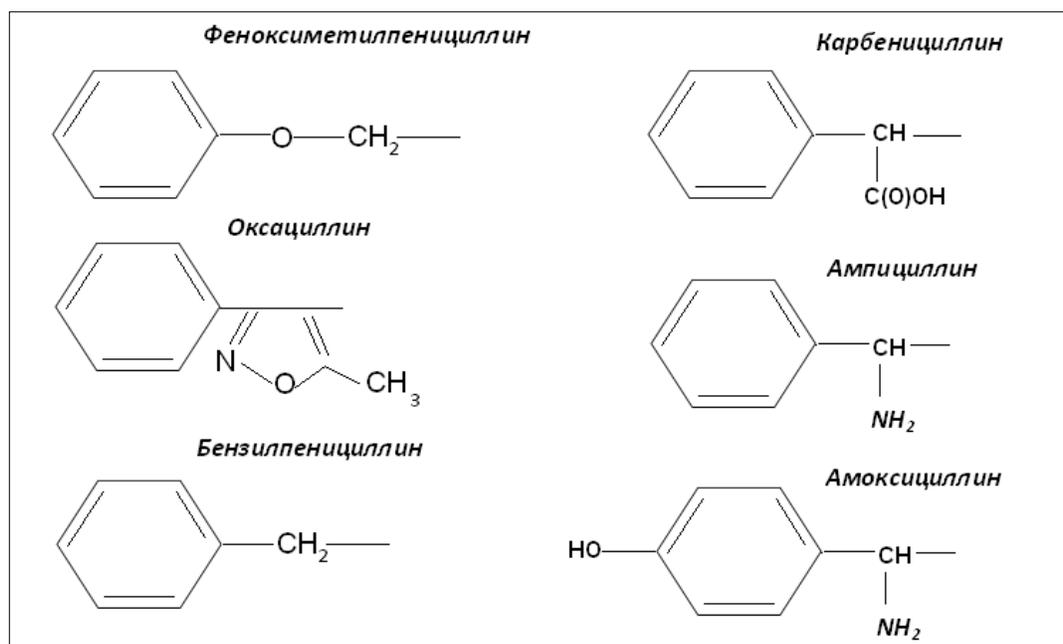
показанной на схеме.

### Общая формула пенициллинов



Основу пенициллиновых молекул составляет четырехчленное В-лактамное кольцо, соединенное с пятичленным тиазолиновым циклом, а радикал R («боковая цепь») может быть различным. Именно от радикала в значительной степени зависят кислотно-основные свойства, растворимость, химическая устойчивость и антимикробная активность пенициллина.

### Структура радикала R



Природные пенициллины - продукт синтеза плесневых грибов рода *Penicillium*. Это с них началась эра антибиотиков. В 1929 году английский микробиолог А.Флеминг открыл бензилпенициллин (тогда его называли просто пенициллином). Позже английские ученые Г.Флори и Е.Чейн установили его структуру и разработали методы получения, за что и были в 1945 году удостоены вместе с Флемингом Нобелевской премии. В 1942 году бензилпенициллин впервые использовали в медицинской практике.

Оказалось, что кроме грибов вещества с подобными свойствами вырабатываются и некоторыми бактериями, растениями, животными. Параллельные исследования в области микробиологии, биохимии и фармакологии, наконец, привели к изобретению целого ряда антибиотиков пригодных для лечения самых разнообразных инфекций вызванных бактериями. При этом оказалось, что некоторые антибиотики могут быть использованы для лечения грибковых инфекций или для разрушения злокачественных опухолей.

Из природных пенициллинов медики до сих пор применяют бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Их получают промышленным способом, выращивая пеницилловые грибы на питательных средах. Но сейчас более распространены полусинтетические производные бензилпенициллина, результат его химической модификации: оксациллин, ампициллин, амоксициллин и другие. Как правило, такая модификация влияет на активность и спектр действия антибиотика и придает ему большую химическую устойчивость.

### **Действие пенициллинов в организме**

Попав в организм, пенициллины уничтожают многие патогенные бактерии. Бактерия, в отличие от клеток млекопитающих, окружена прочной клеточной стенкой. Осмотическое давление внутри нее гораздо выше, чем в жидкостях макроорганизма, так что, не будь этой стенки, микроб просто лопнул бы. Прочность стенке придает пептидогликановый каркас. Он состоит из

параллельных полисахаридных цепей, соединенных поперечными аминокислотными мостиками, которые образуются при участии ферментов. Пенициллины благодаря В-лактамному кольцу очень похожи по структуре на субстрат одного из этих ферментов, транспептидазу. Поэтому они успешно связываются с активным центром фермента и фактически отключают его. Тем временем бактерии делятся и синтезируют новые клеточные стенки. Если фермент не работает, белковые шивки не образуются и не объединяют пептидогликаны в единую структуру, клеточная стенка не обретает необходимую прочность, содержимое бактерии вытекает и она погибает. Поскольку клетки млекопитающих пептидогликана не содержат, пенициллины на них практически не действуют и потому они, как правило, не токсичны для человека. Именно из-за этого детям разных возрастов пенициллин назначают чаще, чем другие антибиотики. К сожалению, не содержат пептидогликанов и вирусы, грибки, амёбы и некоторые другие возбудители, поэтому пенициллины на них не действуют.

Со временем бактерии вырабатывают устойчивость к антибиотикам. Микроорганизмы синтезируют ферменты В-лактамазы, которые расщепляют В-лактамные кольца и лишают антибиотики бактерицидной активности. Каждый новый вариант пенициллина – это попытка фармацевтов «прикрыть» В-лактамное кольцо от действия разрушающих ферментов очередным радикалом, но бактерии со временем находят способ обойти преграду. Кстати, редкостной устойчивостью ко многим В-лактамазам отличается оксациллин.

Структура молекул и химические свойства пенициллинов довольно близки. Практически одинакова и форма упаковки: порошки белого цвета с характерным «пенициллиновым» запахом в стандартных флаконах или таблетках. Поэтому недобросовестные поставщики могут заменить дорогой антибиотик более дешёвым, а заметить обман непросто. Покупатель же пострадает не только материально: эффективность и спектр антимикробного действия пенициллинов существенно различаются. Разумеется, пенициллины можно надёжно

идентифицировать современными физико-химическими методами, такими, как жидкостная хроматография и капиллярный электрофорез. Для подобной проверки, однако, сложное дорогостоящее оборудование и высококвалифицированный персонал. Более просты и доступны методики с применением тонкослойной хроматографии, но в этом случае анализ занимает несколько часов и требует использования небезопасных органических растворителей.

## **Практическая часть**

### **Способы определения пенициллинов**

Мне хочется предложить быстрый и очень простой тест, который позволяет различить отдельные пенициллины не только эксперту, но и рядовому посетителю аптеки. Метод основан на различиях в кислотно-основных свойствах пенициллинов и их способности к образованию комплексных соединений с ионами металлов. Проведённые нами исследования показали, что внешние эффекты взаимодействия пенициллинов с растворами солей меди (II), такие, как изменение окраски и образование осадков, индивидуальны для каждого антибиотика.

Особенности качественных реакций пенициллинов зависят от структуры их радикалов. Карбоксильная группа придаёт антибиотикам кислотные свойства, аминогруппы – основной, а фенольная и амидная группы слабо участвуют в кислотно-основных взаимодействиях.

Феноксиметилпенициллин очень плохо растворим в воде, поэтому он практически не взаимодействует с солями меди (II), и раствор соли не меняет цвет.

Оксациллин входит в состав лекарств в виде хорошо растворимой натриевой соли. Взаимодействие анионов оксациллина с катионами меди в слабокислой и нейтральной средах приводит к образованию осадка.

Бензилпенициллин и карбенициллин также хорошо растворимы, и их кислые

растворы длительное время сохраняются без изменений. При их взаимодействии с  $\text{CuSO}_4$  очень быстро выпадают осадки, причём одинакового цвета. Различаются сами растворы.

Анионы ампициллина и амоксициллина в щелочной среде ( $\text{pH} > 7,5$ ), образуют с ионами меди устойчивые комплексы сине-фиолетового цвета. Со временем структура комплекса меняется, и его окраска становится жёлто-коричневой. Время перехода окраски зависит от мольного соотношения  $\text{Cu(II)}$ /антибиотик и составляет 40-50 минут при эквимолярном соотношении до 5-6 часов при шестикратном избытке антибиотика. В кислой и нейтральной средах, при  $\text{pH}$  3-7,5 ампициллин и амоксициллин с ионами меди не взаимодействуют. Но вид раствора всё же меняется: из-за гидролиза ионов меди постепенно образуются осадки или коллоидные растворы основных солей меди(II).

Эксперименты с различными лекарственными формами антибиотиков позволили разработать простую методику идентификации пенициллинов.

### Методика

1. Готовим раствор антибиотика. В 25 мл дистиллированной воды растворяем навеску лекарственной формы, содержащую 0,5 г антибиотика. Растворы получаются мутными из-за присутствия нерастворимых вспомогательных веществ, которые добавляют в порошки и таблетки. Чтобы антибиотик полностью растворился, надо подождать 30 минут, а затем профильтровать раствор через бумажный фильтр. В результате получаем бесцветный прозрачный раствор антибиотика с концентрацией 0,045 - 0,055 моль/л. Таблетки феноксиметилпенициллина дают кислые растворы, препараты бензилпенициллина, карбенициллина, оксациллина, тригидратов ампициллина и амоксициллина - слабокислые, близкие к нейтральным, натриевая соль ампициллина и ампиокс - щелочные.

2. Наливаем раствор антибиотика в стакан и добавляем 10 мл 0,1 М раствора  $\text{CuSO}_4$  или другой растворимой соли меди (II). Получаем систему, содержащую небольшой избыток антибиотика (примерно 1,125 ммоль антибиотика и 1 ммоль медной соли).

3. Перемешиваем содержимое стакана стеклянной палочкой и наблюдаем происходящие эффекты.

4. Делаем вывод о наличии того или иного антибиотика в образце на основании данных таблицы 2.

### Таблица 2

**Эффекты, наблюдаемые при добавлении раствора  $\text{CuSO}_4$  к раствору антибиотика (фотографии наблюдаемых эффектов даны в приложении)**

Лекарственная форма, изготовитель	Наблюдаемые эффекты
Феноксиметилпенициллин. <i>Таблетки.</i> <i>ОАО «Синтез», Курган, Россия</i>	Образуется прозрачный бледно-голубой раствор, не изменяющийся с течением времени.
Оксациллина натриевая соль. <i>Порошок для инъекций во флаконах. ОАО «Биосинтез», Пенза, Россия;</i> <i>Таблетки. АО «Биохимик», Саранск, Россия</i>	Сразу же образуется осадок светло-серого цвета с зеленоватым оттенком.
Бензилпенициллина натриевая соль. <i>Порошок для инъекций во флаконах. ОАО «Биосинтез», Пенза, Россия</i>	Образуется раствор голубого цвета, из которого через 1 мин начинает выпадать зелёный осадок.
Карбенициллина динатриевая соль. <i>Порошок для инъекций во флаконах.</i> <i>«Ферейн», Москва, Россия</i>	Образуется раствор зелёного цвета из которого через 1 мин выпадает зелёный осадок.

<p>Ампициллина тригидрат.  <i>Таблетки.</i>  <i>«Мосхимфармпрепараты», Москва, Россия</i></p>	<p>Образуется прозрачный раствор голубого цвета, который через 2-5 мин приобретает светло-зелёную окраску. Через 30 мин начинает выпадать зелёный осадок.</p>
<p>Ампициллина натриевая соль.  <i>Порошок для инъекций во флаконах.</i>  <i>«Ферейн», Москва, Россия</i></p>	<p>Раствор мгновенно приобретает интенсивную сине-фиолетовую окраску. Через 8-10 мин окраска раствора переходит в тёмно-зелёную, а через 40-45 мин в жёлто-коричневую.</p>
<p>«Ампиокс-натрий», смесь ампициллина натриевой соли и оксациллина натриевой соли в массовом соотношении 2:1.  <i>Порошок для инъекций во флаконах. «Ферейн», Москва, Россия</i></p>	<p>Сразу же образуется объёмистый осадок тёмно-синего цвета, который через 3-5 мин меняет свой цвет на тёмно-зелёный.</p>
<p>Амоксициллина тригидрат.  <i>Таблетки «Амосин». ОАО «Синтез», Курган, Россия; Капсулы. Нетофарм, Югославия; Порошок для приготовления суспензий. Нетофарм, Югославия.</i></p>	<p>Образуется прозрачный раствор бледно-голубого цвета, который через 5-10 мин приобретает светло-зелёную окраску. Осадок не выпадает.</p>

Методика предусматривает некоторый избыток антибиотика в реакционной смеси (мольное соотношение антибиотик/ Cu(II) = 1,1-1,5). При соотношении менее 1, то есть при избытке соли меди, картина искажается, особенно при экспериментах с препаратами ампициллина и амоксициллина - сразу же начинается выпадение зеленых осадков основных солей меди.

## Приложение



Феноксиметилпенициллин  
(Образуется прозрачный бледно-голубой раствор, не изменяющийся с течением времени)



Оксациллина натриевая соль  
(Сразу же образуется осадок светло-серого цвета с зеленоватым оттенком)



Бензилпенициллина натриевая соль  
(Образуется раствор голубого цвета, из которого через 1 мин начинает выпадать зелёный осадок)



Ампициллина тригидрат  
(Образуется раствор зелёного цвета из которого через 1 мин выпадает зелёный осадок)



Ампициллина натриевая соль  
(Раствор мгновенно приобретает

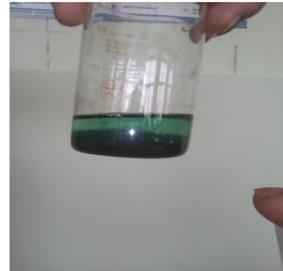


Ампиокс-натрий»  
(Сразу же образуется объёмистый

<p>интенсивную окраску. Через 8-10 мин окраска раствора переходит в тёмно-зелёную, а через 40-45 мин в жёлто-коричневую)</p>	<p>осадок тёмно-синего цвета, который через 3-5 мин меняет свой цвет на тёмно-зелёный)</p>
--	--



Амоксициллина тригидрат  
 (Образуется прозрачный раствор бледно-голубого цвета, который через 5-10 мин приобретает светло-зелёную окраску.  
 Осадок не выпадает)



Сультаксин  
 (Раствор мгновенно приобретает интенсивную сине-фиолетовую окраску. Через 8-10 мин окраска раствора переходит в тёмно-зелёную)



Цефалоспорины (природные грибы рода *Serphalosporium* и полусинтетические антибиотики, близкие по строению к пенициллину) также проявляют способности к образованию комплексных соединений с ионами меди.



Разница в окраске заметна с первого взгляда

## Заключение

В заключение работы хотелось бы обратить внимание на то, что наше исследование тесно связано с более широкой проблемной областью – производством и продажей лекарственных препаратов в России.

В ходе работы сделаны следующие выводы:

1. Метод проверки пенициллинов, основанный на различиях в кислотно-основных свойствах и их способности к образованию комплексных соединений с ионами металлов является простым и эффективным.
2. Проведённые нами исследования показали, что внешние эффекты взаимодействия пенициллинов с растворами солей меди (II), такие, как изменение окраски и образование осадков, индивидуальны для каждого антибиотика.
3. Особенности качественных реакций пенициллинов зависят от структуры их радикалов. Карбоксильная группа придаёт антибиотикам кислотные свойства, аминогруппы – основной, а фенольная и амидная группы слабо участвуют в кислотно-основных взаимодействиях.
4. **Самый главный вывод:** Конечно, результаты анализа, проведенного с помощью данного теста в домашних условиях, юридической силы не имеют. Но если, проверив купленный антибиотик, вы получили совсем не тот результат, который ожидали, то есть смысл сходить в другую аптеку за более качественным препаратом. А может быть, и в отдел по защите прав потребителей - поделиться своими сомнениями. Глядишь, к горе-фармацевтам и официальные эксперты с проверкой нагрянут.

Также в ходе работы были намечены перспективы дальнейшего исследования проблемы, такие как, проверки антибиотиков цефалоспоринового и тетрациклинового рядов.

## Список используемой литературы

1. «Химия и жизнь», 2008, № 5, с.42-45
2. «Химия и жизнь», 2008, № 2, с.37-48
3. «Вопросы вирусологии», 2008, № 5, с.31-33
4. Л.Ю. Аликберова, Н.С. Рукк «Полезная химия: задачи и истории», М.: Дрофа, 2008.
5. А.И. Артеменко «Удивительный мир органической химии», М.: Дрофа, 2004.