

Ю. Э. ТЕР-ЗАХАРИЯН, В. Г. САРАФЯН

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СОЛЕЙ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА

Известно, что небольшое изменение молекулы пенициллина путем синтеза различных его солей меняет характер действия этого антибиотика. Так, новокаиновая соль бензилпенициллина *in vitro* по содержанию единиц пенициллина уступает другим его солям, однако увеличивает срок пребывания пенициллина в организме и поэтому нашла широкое применение в медицинской практике. Соль бензилпенициллина с $N'N'$ -дибензилэтилендиамином, не давая высокого уровня препарата в крови, эффективнее новокаиновой соли по пролонгированному действию; применяется в клинике, когда требуется создать сравнительно низкие концентрации пенициллина в плазме в течение длительного времени. Эсмолиновая соль бензилпенициллина отличается от других его солей по эффективности в отношении устойчивых к нему штаммов стафилококков, характеру всасываемости из желудочно-кишечного тракта, длительности действия при внутримышечном введении. Из солей пенициллина, обладающих пролонгированным действием, соль с α, β бис (парадигметиламидосульфобензиламино) этана отличается низкой токсичностью. Подгидрат диэтиламиноэтилового эфира бензилпенициллина обладает органотропным действием, давая сравнительно высокие концентрации пенициллина в тканях легкого и в цереброспинальной жидкости. Соль бензилпенициллина с N -метил-1,2-дифенил-2-гидроксиэтиламино показана для лечения больных с повышенной чувствительностью к другим солям пенициллина [1—9].

В секторе гетероциклических соединений Института тонкой органической химии АН АрмССР получены новые соли бензилпенициллина. В настоящем сообщении приведены данные по изучению антибактериальной активности солей бензилпенициллина с феноксиэтилдиетиламино (2), с метоксибензилпиперидином (3), с метоксибензилморфолином (4), с феноксэтилморфолином (5), с 3-морфолит-пропиламино (6), с 3-пиперидил-пропиламино (7), с метиловым эфиром 2-метокси-5-пиперидил метилбензойной кислоты (8), с метиловым эфиром 2-метокси-5-диметиламино метил бензойной кислоты (9), с метиловым эфиром 2-метокси-5-морфолитметил бензойной кислоты (10). Полученные соли представляют собой белые порошки. В зависимости от строения аминов, за счет которых получены соли пенициллановой кислоты, меняется растворимость препаратов. Соли 2, 4, 5, 6, 7 хорошо растворимы в воде, сравнительно менее растворимы соли эфиров, хуже всего растворяется соль с метоксибензилпиперидином (растворимость около 0,2%).

Для проведения сравнительной оценки антибактериальной активности новых солей бензилпенициллина с калиевой солью (1) все препараты брались в эквивалентных количествах по отношению к этой соли. Минимальная бактериостатическая концентрация препаратов определялась методом двукратных серийных разведений в М. П. Б.

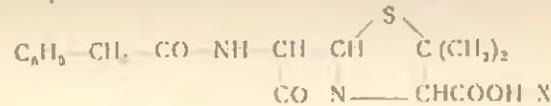
Новые соли пенициллина *in vitro* оказались активными соединениями. В табл. 1 приведены средние результаты трех-пяти опытов. В отношении золотистого стафилококка активность солей 2, 4, 5 находится в одних и тех же пределах и равна активности калиевой соли. Далее, по активности следуют соли эфиров, затем диаминов, наименее активна соль с метоксибензилпиперидином. Белый стафилококк наиболее чувствителен к солям 2 и 5. Рост кишечной палочки даже самые активные препараты подавляют в такой высокой концентрации, как 80 γ /мл. В отношении дизентерийных палочек Флекснера, как и золотистого стафилококка, наиболее активны соли 2, 4, 5, затем соли эфиров, наименее активны соли с диаминами и с метоксибензилпиперидином. Такая же сравнительная активность сохраняется и для брюшнотифозных палочек. По отношению к дизентерийной палочке Зонне соли 2, 4, 5 обладают той же активностью, что и соли эфиров. Таким образом, наиболее высоким бактериостатическим действием в отношении всех подопытных микроорганизмов обладают соли с феноксиэтилдиэтиламином (2), с метоксибензилморфолином (4), с феноксиэтилморфолином (5).

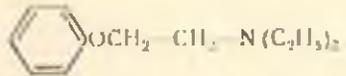
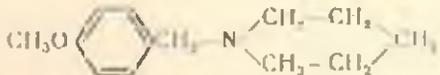
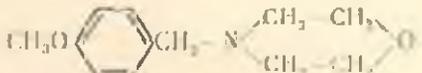
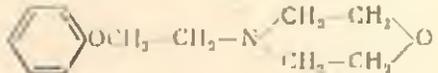
Как видно из данных, приведенных в табл. 1, спектр действия новых солей бензилпенициллина такой же, как и калиевой соли. Как и к калиевой соли бензилпенициллина, к новым солям наиболее чувствительны стафилококки.

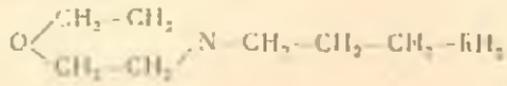
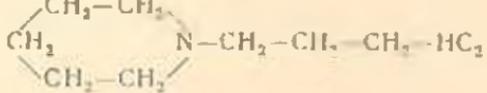
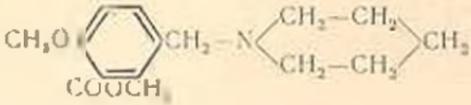
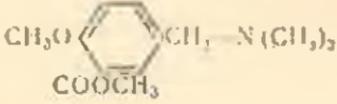
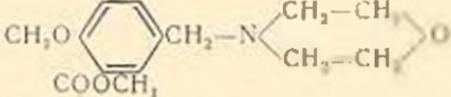
Далее, мы постарались выявить, нет ли среди испытанных нами солей пенициллина активных в отношении устойчивых стафилококков. Сравнительное изучение активности новых солей и калиевой соли в отношении 13 штаммов стафилококков, выделенных от больных, представлено в табл. 2 (средние данные 3—5 опытов). Изученные культуры разделены на три группы: непродуцирующие пенициллиназу, т. е. чувствительные культуры, рост которых калиевая соль бензилпенициллина подавляет в концентрации 0,017 γ /мл; слабые продуценты пенициллиназы; рост этих стафилококков калиевая соль задерживает в концентрации 9,6 γ /мл и активные продуценты пенициллиназы, рост которых калиевая соль подавляет в концентрации 351 γ /мл. Для наглядности сравнительных данных мы брали отношение минимальной бактериостатической концентрации (МБсК) калиевой соли бензилпенициллина к МБсК новых солей. Ясно, что там, где это отношение равно единице препараты равны по активности, где меньше — препараты менее активны. Для чувствительных и слабоустойчивых стафилококков соли 2 и 5 равны по активности с калиевой солью, а для высокоустойчивых штаммов равной активностью обладает только соль 2. Наименее активная соль с метоксибензилпиперидином (3) в десять раз активнее в отношении высокоустойчивых штаммов. Для чувствительных штаммов соли эфиров активнее диаминов,

Таблица 1

Антимикробная активность новых солей бензилпенициллина



№ п/п	X	Минимальная концентрация антибиотика (γ мл), задерживающая рост культуры								
		Золотистый стафилококк		Белый стафилококк шт. Р ₂	Кишечная палочка 0-55	Дизентерийная палочка			Брюшнотифозная палочка	
		шт. 209	шт. П-8			Флекснера		Зонке	шт. 319	шт. 79
				шт. 644	шт. 508	шт. 336				
3	4	5	6	7	8	9	10	11		
1	Калиевая соль бензилпенициллина	0,012	0,02	0,02	80	3,2	6,4	6,4	0,8	1,25
2		0,012	0,02	0,02	80	3,2	6,4	6,4	0,8	1,6
3		0,4	3,2	0,8	>102,4	204,8	204,8	>204,8	25,6	12,8
4		0,012	0,02	0,1	51,2	6,4	3,2	3,2	1,6	1,6
5		0,012	0,02	0,02	80	3,2	10	6,4	0,8	2,5

1	2	3	4
6		0,2	0,3
7		0,2	0,8
8		0,01	0,0
9		0,01	0,0
10		0,01	0,0

Продолж. табл. 1

	5	6	7	8	9	10	11
	0,1	109,6	102,4	102,1	204,4	25,6	12,8
	0,1	819,2	102,4	201,8	204,8	25,6	12,8
01	0,08	80	20	20	6,4	5	2,5
08	0,08	80	20	640	6,4	2,5	10
08	0,08	80	20	160	6,4	5	10

Таблица 2

Сравнительная активность новых солей бензилпенициллина в отношении клинических штаммов стрептококков

Характеристика штамма	Показатель активности	Номера препаратов									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Чувствительные (3 штамма)	средняя МБСК (в г/мл)	0,017	0,017	1,46	0,011	0,017	0,23	0,37	0,053	0,06	0,06
	$\frac{\text{МБСК калиевой соли}}{\text{МБСК испытуемой соли}}$	1	1	0,01	0,3	1	0,07	0,01	0,3	0,3	0,3
Слабоустойчивые (3 штамма)	средняя МБСК (в г/мл)	9,6	9,6	676	13,5	9,6	201	109,6	—	—	—
	$\frac{\text{МБСК калиевой соли}}{\text{МБСК испытуемой соли}}$	1	1	0,01	0,7	1	0,01	0,02	—	—	—
Высокоустойчивые (7 штаммов)	средняя МБСК (в г/мл)	351	351	3276	467	467	2925	2340	560	1222	1222
	$\frac{\text{МБСК калиевой соли}}{\text{МБСК испытуемой соли}}$	1	1	0,1	0,7	0,7	0,1	0,1	0,6	0,2	0,2

однако эти соотношения меняются, если в качестве тест-микробов взяты пенициллиназу продуцирующие стафилококки, в этом случае соли с эфиром 2-метокси-5-диметиламино метилбензойной кислоты с метиловым эфиром 2-метокси-5-морфолилметил бензойной кислоты, с диаминами равны по активности, а соль с метиловым эфиром 2-метокси-5-пиперидил метилбензойной кислоты активнее этих препаратов.

Так как разрушение пенициллина осуществляется не размножающейся культурой, исходное количество клеток должно быть достаточным для проявления устойчивости. У нас в опыте дана большая микробная нагрузка — 200 млн. микробных тел в мл. Нами поставлены ориентировочные опыты и с разными посевными дозами. Предварительные данные показывают, что среди испытанных солей есть препараты, эффективность которых как будто не зависит от количества посевного материала, и это говорит о том, что они не разрушаются пенициллиназой. Возможно, что среди испытанных новых солей бензилпенициллина окажется более активные препараты, чем калиевая соль, в отношении пенициллинаустойчивых штаммов стафилококка.

Для более детального изучения антимикробного действия полученных солей, мы использовали метод подсчета жизнеспособных особей. Этим методом проверялось действие испытываемых солей на трех штаммах подопытных микроорганизмов. Были взяты лабораторный чувствительный и свежесделанный устойчивый штамм золотистого стафилококка и патогенные коли. Пробирки со средой и определенной концентрацией препаратов, одинаковой для всех солей, засеивались 18-ти часовой агаровой культурой подопытного микроба. После 24-х часов инкубации производился высев на чашки Петри с агаром, с последующим подсчетом жизнеспособных особей. Для получения числа выросших колоний (табл. 3) определялось среднее арифметическое из трех чашек. Эти опы-

Таблица 3

Сравнительная активность новых солей бензилпенициллина методом подсчета жизнеспособных особей

№ п/п	Золотистый стафилококк 209	Золотистый стафилококк P ₄	Клещевная палочка 0-55
	10 ⁷ г/мл	1280 г/мл	80 г/мл
1	221 × 10 ⁷	216 × 10 ⁷	446 × 10 ⁶
2	194 × 10 ⁶	278 × 10 ⁶	106 × 10 ⁶
3	181 × 10 ¹¹	147 × 10 ¹¹	226 × 10 ¹⁰
4	192 × 10 ⁷	215 × 10 ⁶	486 × 10 ⁷
5	416 × 10 ⁶	156 × 10 ⁶	225 × 10 ⁶
6	170 × 10 ¹¹	187 × 10 ¹¹	906 × 10 ¹⁰
7	530 × 10 ¹¹	152 × 10 ¹¹	264 × 10 ¹¹
8	156 × 10 ¹¹	109 × 10 ¹¹	676 × 10 ⁶
9	—	—	511 × 10 ⁶
10	—	261 × 10 ¹¹	430 × 10 ⁶
Контроль культуры	107 × 10 ¹¹	985 × 10 ¹¹	128 × 10 ¹¹

ты были поставлены повторно и получены аналогичные результаты. В контроле культуры, т. е. в пробирке без препарата в 1 мл среды за 24 ча-

са вырастает 407×10^{11} колоний чувствительного золотистого стафилококка. В пробирке, которая содержит 10γ /мл калиевой соли, при тех же условиях вырастает 221×10^7 колоний. В пробирках, содержащих 10γ /мл препарата 2 и 5, число колоний еще меньше: 194×10^6 — 446×10^6 . Препарат 4 действует также, как и калиевая соль. Рост в пробирке с солью 3, 6, 7 и 8 такой же, как и в контроле. При воздействии на устойчивый штамм стафилококка препараты 2, 4, 5 более активны, чем калиевая соль. Остальные препараты неактивны, рост такой же, как и в контроле. При воздействии на кишечную палочку наибольшей активностью обладают препараты 2, 4, 5, затем 8, 9, 10, а препараты 3, 6, 7 неактивны.

При этом методе испытания выявлено, что некоторые новые соли бензилпенициллина по отношению к испытанным культурам обладают более сильным антибактериальным действием, чем калиевая соль. Кроме того, среди препаратов, равных или малоуступающих калиевой соли, по активности *in vitro* могут оказаться соединения менее токсичные, обладающие пролонгированным и органотропным действием или отличающиеся по каким-либо другим свойствам.

Полученные нами сравнительные данные по антибактериальной активности для разных препаратов показывают, что среди испытанных нами новых солей бензилпенициллина есть препараты, безусловно, перспективные для дальнейшего изучения.

В ы в о д ы

Антибактериальный спектр новых солей бензилпенициллина сходен со спектром калиевой соли.

Сравнительные данные, полученные для разных солей, показывают, что в отношении всех штаммов подопытных микроорганизмов наибольшей активностью обладают соли с феноксиэтилдиэтиламино, с метоксибензилморфолином, и с феноксиэтилморфолином. Наименее активна соль с метоксибензилпиперидином.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Получено 27.IV 1965 г.

ՏՈՒ Չ ՏԻՐ-ԶԱՔԱՐԱԿ, Վ. Գ. ԱՍՈՒՅԱԸ

ԲԵՆԶԻԼՊԵՆԻՑԻԼԻՆԻ ՆՈՐ ԱԶԵՐԻ ԱՆՏԻԲԻՈՏԻՐԻԱԼ
ԱՆՏԻԴՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐԵՍՄԱՏՈՒԿԱՆ ՌԻՍՈՒՐՆԱՍԻՐԻԹՅՈՒՆԸ

Հայտնի է, որ պենիցիլինի մոդիֆիկացիայի ոչ մեծ փոփոխությունը, նրա տարրեր ազերի սինթեզման ճանապարհով, փոխում է այդ անտիբիոտիկի ազդեցության բնույթը:

Տվյալ հարցի մեջ բերված են Հայկական ՍՍՀ ԳԱ Նուրր օրգանական բնական ինստիտուտում սինթեզված բենզիլպենիցիլինի նոր ազերի անտիբիոտիկ-биологический журнал Армении, XIX, № 7—3

տերիալ ակտիվության ուսումնասիրության տվյալները: Ստացված աղերի բանաձևերը տրված են աղյուսակ 1-ում:

Քենզիլպենիցիլինի նոր աղերի անտիրակտերիալ ակտիվությունը անտիբիոտիկի կալիումական աղի հետ համեմատելու նպատակով, բայրը պրեպարատները վերցված են վերջինիս համեմատությամբ էկվիվալենտ քանակություներով: Անտիրակտերիալ ազդեցության ուսումնասիրությունը կատարվել է կրկնակի սերիական նոսրացումների մեթոդով և կենսունակ անհատների հաշվարման միջոցով:

Էքսպերիմենտալ նյութերը ներկայացված են աղյուսակներ 1, 2, 3-ում: Ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ բենզիլպենիցիլինի նոր աղերի անտիրակտերիալ սպեկարը համընկնում է կալիումական աղի սպեկտրի հետ:

Ստուգված միկրոօրգանիզմների բոլոր շտամների նկատմամբ ամենամեծ ակտիվությամբ օժտված են ֆենօքսիլիլիդիլիթիումին, մեթոքսիբենզիլմոքսոլին և ֆենօքսիլիթիմոքսոլին պարունակող աղերը, ամենանվազ ազդեցություն ունի մեթոքսիբենզիլդիպերիդին պարունակող աղը:

Մեր կատարած *in vitro* ուսումնասիրությունները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ ստացված ակտիվ միացությունների մեջ կարող են լինել պրեպարատներ՝ օժտված ավելի ցածր տոքսիկականությամբ, քան հայտնի կալիումական աղը, երկարատև, օրգանոտրոպ ազդեցությամբ կամ այլ դրական հատկություններով, որոնցից զուրկ են պենիցիլինի հայտնի աղերը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ермольева З. В., Ведымина Е. А., Лазарева Е. Н. Антибиотики, 25, 54, 1952.
2. Лазарева Е. Н., Глаговецкая Р. С., Анерьянова Л. Л., Савельева А. М., Антибиотики, 5, 49, 1957.
3. Benignati S. and Avanzini F. Antibiotics and Chemotherapy, 9, 557, 1959.
4. Gyllie, Bayne G. M., Bogek W. P. Antibiotics and Chemotherapy, 4, 133, 1954.
5. Heathcote A. G. S. and Nassan E. Lancet, 1255, 1951.
6. Salivar C. J., Hedger F. H., Brown E. V. J. Am. Chem. Soc., 70, 3, 1287, 1948.
7. Schimmel N. H., Wolson N. N., Matteucci W. V. and Ellppin H. F., J. Am. Chem. Soc., 224, 247, 1952.
8. Szabo J. L., Edwards C. D. and Bruce W. F. Antibiotics and Chemotherapy, 1, 499, 1951.
9. Young V. V. J. Am. Pharm., 10, 261, 1951.