

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «КІЛЬКІСНЕ ТА ЯКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕТА-ЛАКТАМНИХ
АНТИБІОТИКІВ ФАРМАКОПЕЙНИМИ ТА НЕФАРМАКОПЕЙНИМИ
МЕТОДАМИ АНАЛІЗУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу,
групи 881А

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»

226 «Фармація, промислова фармація»

освітньої програми «Фармація»

Парамонова Вероніка Максимівна

Керівники: кандидатка хімічних наук,

доцентка Привалко Елеонора Генадіївна

старша викладачка Лисенко Тетяна Анатоліївна

Рецензент: кандидатка біологічних наук,

Доцентка Махиня Лариса Миколаївна

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА β -ЛАКТАМНИХ АКТИБІОТИКІВ	8
1.1. Пеніциліни.....	9
1.2. Цефалоспорини.....	12
1.3. Карбапенеми.....	15
1.4. Монобактами.....	16
РОЗДІЛ 2. ЗАСТОСУВАННЯ β -ЛАКТАМНИХ АКТИБІОТИКІВ ТА АНАЛІЗ РИНКУ	18
2.1. Застосування та аналіз ринку антибіотиків пеніцилінового ряду.....	18
2.1.1. Показання до застосування пеніцилінів.....	18
2.1.2. Протипоказання до застосування та побічні реакції на пеніциліни.....	19
2.1.3. Перелік препаратів пеніцилінового ряду.....	20
2.2. Застосування та аналіз ринку антибіотиків цефалоспоринового ряду.....	23
2.2.1. Показання до застосування цефалоспоринів.....	23
2.2.2. Протипоказання до застосування та побічні реакції на цефалоспорини.....	23
2.2.3. Перелік препаратів цефалоспоринового ряду.....	24
2.3. Застосування та аналіз ринку антибіотиків карбопенемів.....	26
2.3.1. Показання до застосування карбопенемів.....	26

2.3.2.	Протипоказання до застосування та побічні реакції на карбопенемі.....	26
2.3.3.	Перелік препаратів карбапенемів.....	27
2.4.	Застосування та аналіз ринку антибіотиків монобактамів.....	27
2.4.1.	Показання до застосування монобактамів.....	27
2.4.2.	Протипоказання до застосування та побічні реакції на монобактамі.....	28
2.4.3.	Перелік препаратів монобактамів.....	29
РОЗДІЛ 3. КІЛЬКІСНЕ І ЯКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ β -ЛАКТАМНИХ АКТИБІОТИКІВ		30
3.1.	Якісне та кількісне визначення пеніцилінів.....	30
3.1.1.	Якісне визначення бензилпеніциліну фармакопейними методами.....	30
3.1.2.	Кількісне визначення бензилпеніциліну фармакопейними методами.....	32
3.1.3.	Якісне визначення бензилпеніциліну нефармакопейними методами.....	33
3.1.4.	Кількісне визначення бензилпеніциліну нефармакопейними методами.....	35
3.2.	Якісне та кількісне визначення цефалоспоринів.....	37
3.2.1.	Якісне визначення цефтриаксону фармакопейними методами.....	37
3.2.2.	Кількісне визначення цефтриаксону фармакопейними методами.....	38

3.2.3. Якісне визначення цефтриаксону нефармакопейними методами.....	39
3.2.4. Кількісне визначення цефтриаксону нефармакопейними методами.....	41
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43
ДОДАТОК.....	47
SUMMARY.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

MRSA	- метицилін-резистентний стафілокок
ESBL	- бета-лактамаз расширенного спектра
AmpC	- клас С ампіциліну
МО	- міжнародна одиниця
ХОЗЛ	- хронічне обструктивне захворювання легень
ПАЕ	- постантибіотичний ефект
MRCNS	- метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>
АПФ	- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ФСЗ	- фармакопейні стандартні зразки
HPLC	- високоефективна рідина хроматографія
MS	- мас-спектрометрія
NMR	- ядерно-магнітна резонансна спектроскопія
GC	- газова хроматографія
УФ	- ультрафіолетове випромінювання

ВСТУП

Актуальність теми. Щороку мільйони людей стикаються з інфекційними захворюваннями. Деякі захворювання прогресують швидко і можуть бути подолані без використання протимікробних засобів, тоді як інші ефективно лікуються антибіотиками, належать до групи бета-лактамів. Ці препарати володіють низькою токсичністю та високою клінічною ефективністю.

Походження протимікробних препаратів відзначається 1928 роком, коли Олександр Флемінг виявив, що стафілококи можуть бути знищені за допомогою звичайного цвілевого грибка. У ході довгих наукових досліджень вдалося створити антибіотики з групи бета-лактамів. Ключовою характеристикою цих антибактеріальних засобів є присутність бета-лактамного кільця в їх молекулярній структурі.

Ця група антибіотиків призначена для блокування клітинної стінки бактерій і виявляє найвищу ефективність проти грамнегативних мікроорганізмів. Клітинна стінка бактерій виконує різноманітні важливі функції, такі як захисна, транспортна та антигенна, тому вона є ключовою структурою для кожного бактеріального організму.

Антибіотики β -лактамного класу взаємодіють із бактеріальними клітинами, порушуючи синтез їхньої клітинної стінки, що спричиняє бактеріоліз. Однак з урахуванням зростаючого рівня резистентності бактерій виникає необхідність постійного вдосконалення та розширення антибіотичних препаратів для подолання цієї проблеми.

Мета і завдання дослідження: провести огляд літературних джерел, використовуючи методи інформаційного пошуку та аналізу літературних даних, з метою дослідження методів якісного та кількісного визначення β -лактамних антибіотиків фармакопейними та нефармакопейними методами аналізу.

Новизна та значення одержаних результатів: пошук та встановлення оптимальних, швидких та сучасних методів аналізу для впровадження у лабораторіях контролю лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження: результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику міжнародної конференції (VI Міжнародна конференція «KyivLvivPharma-2023. Фармацевтична технологія та фармакологія в забезпеченні активного довголіття», 16–18 листопада 2023 року.)

Структура роботи: кваліфікаційна робота викладена на 50 сторінках друкованого тексту, містить 3 таблиці, 13 рисунків і складається з вступу, трьох розділів, списку використаних літератури (34 джерел), додатку та анотації.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літератури щодо використання у медицині різних бета-лактамних антибіотиків, їх класифікацію, будову та фізико-хімічні властивості.

2. Здійснено аналіз ринку України щодо наявності препаратів з різними активними фармацевтичними інгредієнтами з різних класів бета-лактамних антибіотиків. Більшість препаратів відносяться до антибіотиків пеніцифінового або цефалоспоринового ряду. Не дивлячись на високу ефективність, найменше на ринку України представлено монобактамів через обмежений спектр дії та виключно внутрішньовенне введення.

3. Теоретично описані фармакопейні та нефармакопейні методи якісного та кількісного визначення антибіотиків пеніцифінового або цефалоспоринового ряду, як найбільш поширених.

Отже, існує велике різноманіття сучасних інструментальних та хімічних методів аналізу беталактамних антибіотиків, які не описані у Фармакопеї України. При умові доведення кореляції, релевантності та валідності нефармакопейних методів визначення даних антибіотиків до фармакопейних методів, ці методи можна впроваджувати до використання у різноманітних лабораторних установах, які здійснюють контроль обігу лікарських засобів, зокрема антибіотиків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бета-лактамі антибіотики: список препаратів. веб-сайт. URL: <https://paralleli.if.ua/4322-beta-laktamni-antibiotiki-klasifikatsiya-ta-diya.html>.
2. Коваленко Т.І. Антибіотикорезистентність деяких грампозитивних та грамнегативних бактерій до бета-лактамічних антибіотиків. Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 26 березня 2021 року Харків, 2021. С. 64-66.
3. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради фарм. енцикл. В.П. Черних. веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/764/penicilini>.
4. Антибіотики. веб-сайт. URL: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.18.11.1>.
5. Цефалоспорини. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради фарм. енцикл. В.П. Черних. веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/109/cefalosporini>.
6. Карбапенеми. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради фарм. енцикл. В.П. Черних. веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3442/karbapenemi>.
7. Монобактами. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради фарм. енцикл. В.П. Черних. веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1501/monobaktami>.
8. Бензилпеніцилін порошок для розчину для ін'єкцій (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268398/7284/>.
9. Біцилін®-3 порошок для приготування суспензії для ін'єкцій (Корпорація Артеріум, Україна): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268509/6235/>.
10. Пеніцилін G натрієва сіль порошок для приготування ін'єкційного розчину (Sandoz GmbH, Австрія): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268649/8258/>.

11. Оспен гранули для приготування суспензії для перорального застосування (Sandoz GmbH, Австрія): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9E%D1%81%D0%BF%D0%B5%D0%BD/9496/#productCardFeatures>.
12. Оксацилін порошок для приготування розчину для інфузій (Корпорація Артеріум, Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9E%D0%BA%D1%81%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD/23877/#productCardFeatures>.
13. Тиментин порошок для розчину для інфузій (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Великобританія): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BD/999/#productCardFeatures>.
14. Піперацилін-тазобактам-Тева порошок для розчину для інфузій (Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Ізраїль): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9F%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD-%D1%82%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D0%BC-%D1%82%D0%B5%D0%B2%D0%B0/26983/>.
15. Рефлекс порошок для розчину для інфузій (ТОВ Юрфя-Фарм, Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A0%D0%B5%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%81/35122/#productCardFeatures>.
16. Амоксиклав порошок для розчину для ін'єкцій (Sandoz GmbH, Австрія): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/563781/141580/>.
17. Амоксил-К таблетки (Корпорація Артеріум, Україна): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/338362/183279/>.
18. Цефазолін порошок для розчину для ін'єкцій (Корпорація Артеріум, Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD/12193/>.

19. Цефадроксил-Здоров'я капсули (ТОВ Здоров'я): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/search/19.%09%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BB-%D0%97%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%27%D1%8F%20%D0%BA%D0%B0%D0%BF%D1%81%D1%83%D0%BB%D0%B8%20%28%D0%A2%D0%9E%D0%92%20%D0%97%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%E2%80%99%D1%8F%29/>.
20. Цефуроксим-Дарниця порошок для розчину для ін'єкцій (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BC-%D0%94%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0/39517/>.
21. Цефотаксим порошок для розчину для ін'єкцій (Лекхім, Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%BE%D1%82%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BC/4840/>.
22. Цедекс капсули (MSD, США): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A6%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81/956/#productCardFeatures>.
23. Цефепім порошок для для розчину для ін'єкцій (Лекхім, Україна): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%B5%D0%BF%D0%B8%D0%BC/29085/>.
24. Зінфоро порошок для розчину для інфузій (AstraZeneca, Швейцарія): веб-сайт. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%97%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BE/28411/#productCardFeatures>.
25. Імібацид порошок для розчину для інфузій (Борщагівський ХФЗ, Україна): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/341350/512056/>.

26. Аріс порошок для розчину для інфузій (ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна», Україна): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/263194/193112/>.
27. Інванз ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій (MSD, США): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/dec/274474/122785/>.
28. Азеонам порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій (Ананта Медікеар Лімітед): веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua/info/359829/586629/>.
29. Державна фармакопея України: у 3 т. / Держ. служба України з лік. засобів, Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. - 2-ге вид. - Харків: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2014. Т. 2. - 724 с.
30. De Diego M. Chemical stability of ceftriaxone by a validated stability-indicating liquid chromatographic method. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2010. Vol.55, № 3. P. 335-337.
31. О.І. Костів, О.Я. Коркуна, М.П. Орна. Реакція азосполучення цефалоспоринових антибіотиків з 8-окси-хіноліном та її застосування в аналізі лікарських засобів. *Methods and objects of chemical analysis*. 2020, Vol. 15, № 3, С. 144-155.
DOI: <https://doi.org/10.17721/moca.2020.144-155>
32. M. DE Diego, G. Godoy, S. Mennickent. Chemical stability of ceftriaxone by a validated stability-indicating liquid chromatographic method. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2010. Vol. 55, № 3. P. 335-337.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072010000300013>
33. M. Chandra Sekhar, Y.N. Manohara, K. Srinivasa Rao, S. Appala Rajut. Validated spectrophotometric methods for the estimation of ceftriaxone in pharmaceutical preparations. *Asian Journal of Chemistry*. 2006. Vol. 18, № 4. P. 2523-2527.
34. Mohammed Khalid Qahtan, AN Alshirifi. Development and validated spectrophotometric method for the determination of Ceftriaxone in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. Vol. 13, Special Issue 06. 2022. P. 3085-3092. DOI: <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S06.418>.



KyivLvivPharma-2023

CERTIFICATE

THIS IS TO CERTIFY THAT

Veronika Paramonova


PARTICIPATED IN THE VI INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL
CONFERENCE

**"KYIVLVIVPHARMA-2023. PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY AND PHARMACOLOGY IN
ENSURING ACTIVE LONGEVITY"**


DURATION - 30 HOURS (1 ECTS CREDIT)

Held in Kyiv-Lviv, Ukraine, November 16-18, 2023

Kyiv-Lviv
November 16-18, 2023
UA N°0094


Vladyslav STRASHNYI

*Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Co-chair
of the Organizing Committee of
conference*


Volodymyr BESSARABOV

*Dr. Sci. (Engin.), Professor,
Responsible secretary of
conference*

SUMMARY

Paramonova Veronika

Topic: “Quantitative and qualitative determination of beta-lactam antibiotics by pharmacopoeial and non-pharmacopoeial methods of analysis”

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Privalko Eleonora, Lysenko Tetiana

Keywords: antibiotics, beta-lactam ring, penicillins, cephalosporins, pharmacopoeia

Introduction. Every year, millions of people are exposed to infectious diseases. Some diseases progress quickly and can be overcome without the use of antimicrobial agents, while others are effectively treated with antibiotics belonging to the beta-lactam group. These drugs have low toxicity and high clinical effectiveness.

Materials and methods. A review of literary sources was carried out, using methods of information search and analysis of literary data, with the aim of researching the methods of qualitative and quantitative determination of β -lactam antibiotics by pharmacopoeial and non-pharmacopoeial methods of analysis.

Results. Literature data on the use of various beta-lactam antibiotics in medicine, their classification, structure, and physicochemical properties were analyzed.

An analysis of the Ukrainian market was carried out regarding the availability of drugs with various active pharmaceutical ingredients from various classes of beta-lactam antibiotics. Most drugs belong to antibiotics of the penicillin or cephalosporin series. Despite the high efficiency, monobactams are the least represented on the market of Ukraine due to the limited spectrum of action and exclusively intravenous administration.

Theoretically described pharmacopoeial and non-pharmacopoeial methods of qualitative and quantitative determination of penicillin or cephalosporin antibiotics, as the most common.

Conclusions. Therefore, there is a wide variety of modern instrumental and chemical methods for the analysis of beta-lactam antibiotics, which are not described in the Pharmacopoeia of Ukraine. Provided that the correlation, relevance and validity of non-pharmacopoeial methods for determining antibiotic data are proven to pharmacopoeial methods, these methods can be implemented for use in various laboratory institutions that control the circulation of medicinal products, in particular antibiotics.