

تاریخچه

پنی سیلین در سال ۱۹۲۹، بوسیله "فلمینگ" کشف شد و در سال ۱۹۴۱ برای اولین بار بطور صنعتی تولید گردید.

مفاهیم کلی

کپک فلمینگ که یک پنی سیلیوم-نوتاتوم می باشد، فقط چند واحد پنی سیلین در میلی لیتر محیط کشت تولید می گردد. پنی سیلین بوسیله گونه های مختلفی از پنی سیلیوم و اسپرژیلوس (جزء قارچها) تولید می شود. کشت پنی سیلیوم بمنظور تولید پنی سیلین، نخست در سطر محیطهای کشت انجام می شد، ولی اکنون در درون یا عمق محیطهای کشت صورت می گیرد.

تحقیقات بمنظور تهیه رویه های مولد مقادیر بیشتری پنی سیلین و استفاده از عوامل جهش دهنده و...، در سال ۱۹۴۶ به تهیه سویه Q176 از پنی سیلیوم - کریزوژنم انجامید. این سویه، مقادیر زیادی پنی سیلین تولید می کند. در ضمن، ماده زرد رنگ کریزوژنن نیز تولید نمی نماید، چرا که بودن این ترکیبات در سویه های جهش نیافته قبلی، خالص کردن پنی سیلین را تشکیل می داد.

بعد از پیدا کردن سویه نام برده، تحقیقات بمنظور اصلاح بیشتر سویه مذکور ادامه یافت. هم اکنون، سویه اصلاح شده مورد استفاده در صنعت، حدود ۴۰۰۰ واحد پنی سیلین در میلی لیتر محیط کشت تولید می کند. خاصیت تولید پنی سیلین بوسیله این سویه ها ناپایدار است. از این رو، حفظ این خاصیت در آنها مسئله مهمی است.

ساختمان پنی سیلین

مطالعه ترکیب شیمیایی پنی سیلین نشان داده است که پنج نوع پنی سیلین بوسیله گونه ها و سویه های مختلف پنی سیلیوم تولید می شوند. همه پنی سیلین های مذکور، دارای هسته مشترکی به نام اسید ۶- آمینو پنی سیلانیک می باشند. این اسید در واقع از تراکم یک مولکول L - سیستئین و یک مولکول D - والین بوجود می آید.

علاوه بر اسید ۶- آمینو پنی سیلانیک ، یک رشته یا زنجیره جانبی نیز در ترکیب پنی سیلین‌ها وجود دارد و علت اختلاف بین پنی سیلین‌های مختلف ، اختلاف در ترکیب این رشته‌ها است.

تولید صنعتی پنی سیلین

مرحله اول

با عمل تخمیر پنی سیلیوم کریزوژنوم شروع می‌شود که دارای شرایط زیر است:

تخمیر در یک حجم تا ۱۰۰ متر مکعب صورت پذیرد.

PH در حدود ۵,۶ باشد.

شرایط استریل رعایت گردد.

کنترل دمایی و PH صورت پذیرد.

زمان تخمیر ، ۸-۶ روز می‌باشد.

سوبستراهای استفاده شده به عنوان غذا عبارتند از: منبع کربنی (معمولا گلوکز) ، منبع نیتروژنی ، لاکتوز، آمینو اسید ، نمکهای معدنی.

مرحله دوم

فیلتروکریستاله کردن پنی سیلین G (پر مصرف‌ترین پنی سیلین طبیعی که از تخمیر پنی سیلیوم بدست آمده و منشاء ساخت انواع دیگر پنی سیلین‌ها می‌باشد).

مرحله سوم

با انجام فرایندهای آنزیمی و شیمیایی ، آن را به ۶ - آمینوپنیسیلینیک اسید تبدیل می‌کنند. رادیکال اسیدی که به گروه آمینو متصل است، می‌تواند بوسیله اسید از باکتری‌ها یا آمیدازهای دیگر جدا شود. تمامیت ساختمانی هسته ۶ - آمینوپنی سیلانیک اسید برای فعالیت بیولوژیک پنی سیلین‌ها ضروری است. اگر حلقه بتا لاکتام توسط بتا لاکتاز (پنی سیلیناز) شکسته شود، ماده حاصله پنی سیلوئیک اسید خواهد بود که فاقد فعالیت ضد میکروبی است.

با اینحال این مولکول ، یک شاخص آنتی ژنیک پنی سیلین‌ها را حمل می‌کند و می‌تواند اگر به یک پروتئین حمل‌کننده بچسبد، به عنوان یک هاپتن حساسیت‌زا عمل کند. رادیکال‌های (R یا گروه جانبی) مختلفی که به اسید آمینو پنی سیلین می‌چسبند، خواص فارماکولوژیک داروی حاصله را مشخص می‌کنند.

مرحله چهارم

با فرایندهای آنزیمی و شیمیایی بیشتر ، به انواع پنی سیلین تبدیل می‌کنند: مثلاً آمپی سیلین (آلفا - آمینو بنزیل پنی سیلین) که شبیه پنی سیلین G بوده، چرا که توسط بتا - لاکتاماز تخریب می‌شود، اما در برابر اسید پایدار می‌باشد. فعالیت بیشتری در برابر باکتری‌های گرم منفی دارد.

کپک پنی سیلین

انواع پنی سیلین‌هایی که از نظر بالینی مهم‌اند و در سطر صنعتی تولید می‌شوند

بالاترین فعالیت را بر علیه ارگانوسم‌های گرم مثبت ، اسپروکت‌ها و بعضی دیگر دارند. ولی نسبت به هیدرولیز بوسیله بتا لاکتاماز و نسبت به اسید ، حساس هستند. مثال: پنی سیلین G.

مقاومت نسبی به بتا لاکتاماز ولی دارای فعالیت کمتر بر علیه گرم منفی‌ها مثال: نفیلیسین

فعالیت نسبتاً زیادی بر علیه گرم مثبت‌ها و گرم منفی‌ها ، ولی حساس به عمل بتا لاکتامازها مثال: آمپی سیلین ، پیراسیلین.

ثبات نسبی در برابر اسید معده و مناسب برای تجویز خوراکی مثل پنی سیلین V ، گلوکز اسیلین ، آموکسی سیلین. اما باید در نظر گرفت که اکثر پنی سیلین‌ها بصورت نمک‌های سدیم و پتاسیم تهیه می‌شوند. نمک پتانسیم پنی سیلین G ، حاوی حدود ۱/۷ میلی اکی‌والان پتاسیم به ازای هر یک میلیون واحد است.

نمکهای پروکائین و بنزاتین پنی سیلین ، انواع مناسب برای تزریق عضلانی را فراهم می کند. در حالت خشک ، پنی سیلین ها پایدار هستند، اما محلول آنها بسرعت فعالیت خود را از دست می دهد و می بایست بلافاصله بعد از تهیه مصرف شوند.

ساختمان پنی سیلین

تولید پنی سیلین ها با توجه به قدرت جذب ، انتشار و دفع

بعد از تزریق عضلانی یا وریدی ، جذب اکثر پنی سیلین ها سریع و کامل است. بعد از تجویز خوراکی ، فقط ۵ تا ۳۰ درصد دوز اکثر پنی سیلین ها جذب می شود که بستگی به مقاومت در مقابل اسید ، اتصال به غذاها ، وجود با فر و... دارد. آموکسی سیلین بخوبی جذب می شود. بعد از جذب ، پنی سیلین ها در مایعات و بافتهای بدن بطور گسترده پخش می شوند.

انواع مخصوصی طراحی شده اند که جذب تاخیری داشته و سطح مناسب دارو را برای مدت طولانی فراهم می نماید. بعد از یک تزریق عضلانی ، ۱,۵ گرم پنی سیلین بنزاتین (۲/۴ میلیون واحد) ، یک سطح سرمی حدود ۰,۰۳ واحد به ازای هر میلی لیتر برای ۱۰ روز پدید می آید و سطح سرمی ۰,۰۰۵ واحد به ازای هر میلی لیتر ، به مدت سه هفته ادامه می یابد. پنی سیلین پروکائین عضلانی ، سطح درمانی را برای ۲۴ ساعت فراهم می کند.

چشم انداز بحث

امروزه سعی بر این است تا با تکنولوژی DNA نو ترکیب بتوانند پنی سیلین را در سطح صنعتی و بصورت وسیع تولید کنند. در این صورت میکرو ارگانسیم تولید کننده پنی سیلین ، تنها محدود به قارچها نخواهد بود.