



О.Н. Высочанская ,
С.И. Кулешова ,
Е.П. Симонова 

Гликопептидные антибиотики: структурно-функциональные аспекты, применение в медицине и стандартизация

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Кулешова Светлана Ивановна; Kuleshova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы для лечения тяжелых бактериальных инфекций широко применяются гликопептидные антибиотики. Длительное использование в медицинской практике антибиотиков первого поколения этой группы соединений (ванкомицин и тейкопланин) способствовало появлению устойчивых к ним бактерий. Для решения проблемы резистентности были разработаны три новых гликопептидных антибиотика: далбаванцин, телаванцин и оритаванцин. Цель работы — анализ и обобщение данных литературы и действующих стандартов качества, касающихся антибиотиков гликопептидной природы. В работе приведены основные сведения об истории открытия антибиотиков-гликопептидов природного происхождения (ванкомицин, тейкопланин) и их производных (телаванцин, оритаванцин, далбаванцин). Охарактеризована структура гликопептидных антибиотиков, описаны их основные свойства, применение и распространение на фармацевтическом рынке. Приведена информация о спектре антибактериальной активности ванкомицина, тейкопланина и их полусинтетических производных. Рассмотрены подходы к стандартизации ванкомицина и тейкопланина, приведены основные требования ведущих фармакопей к качеству ванкомицина, тейкопланина и препаратов на их основе. Проведенное исследование показало, что гликопептидные антибиотики продолжают оставаться крайне востребованными благодаря высокой эффективности при лечении заболеваний, вызванных грамположительными бактериями. Однако на настоящий момент разработаны и введены в ведущие зарубежные фармакопей стандарты качества только на два представителя этой группы антибиотиков: ванкомицин и тейкопланин. Обобщение данных литературных источников показало, что дальнейшая разработка модификаций гликопептидных антибиотиков направлена на создание соединений, характеризующихся пролонгированным действием и большей эффективностью действия против патогенных микроорганизмов. Таким образом, внимание исследователей должно быть направлено на дальнейшую стандартизацию новейших производных гликопептидных антибиотиков: телаванцин, оритаванцин и далбаванцин.

Ключевые слова: гликопептидные антибиотики; ванкомицин; тейкопланин; телаванцин; оритаванцин; далбаванцин; структура; механизм антибактериального действия; спектр антибактериального действия; стандартизация

Для цитирования: Высочанская О.Н., Кулешова С.И., Симонова Е.П. Гликопептидные антибиотики: структурно-функциональные аспекты, применение в медицине и стандартизация. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(2-1):261–270. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-447>

O.N. Vysochanskaya 
S.I. Kuleshova  
E.P. Simonova 

Glycopeptide Antibiotics: Structural and Functional Aspects, Human Medicinal Use, and Standardisation

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Svetlana I. Kuleshova; Kuleshova@expmed.ru

ABSTRACT

In recent years, glycopeptide antibiotics have been widely used to treat severe bacterial infections. The long-term use of first-generation antibiotics of this group (vancomycin, teicoplanin) has contributed to the emergence of bacteria resistant to them. The problem of resistance has motivated the development of three new glycopeptide antibiotics: dalbavancin, telavancin, and oritavancin. The aim of this study was to consolidate and analyse the data from literature and current quality standards related to glycopeptide antibiotics. The article presents basic information about the discovery of glycopeptide antibiotics of natural origin (vancomycin, teicoplanin) and their derivatives (telavancin, oritavancin, dalbavancin). It briefly characterises the structures of the glycopeptide antibiotics under consideration and describes their main properties, application, and distribution in the pharmaceutical market. The article also gives information on the spectra of antibacterial activity of vancomycin, teicoplanin, and their semi-synthetic derivatives. It considers approaches to vancomycin and teicoplanin standardisation and covers the main requirements of leading pharmacopoeias for the quality of vancomycin, teicoplanin, and the corresponding medicinal products. According to the study results, glycopeptide antibiotics are still widely prescribed because of their high effectiveness in diseases caused by Gram-positive bacteria. However, at present, leading pharmacopoeias have developed and implemented quality standards only for two antibiotics of the group: vancomycin and teicoplanin. According to the results of literature consolidation, further modification of glycopeptide antibiotics is aimed at creating compounds characterised by prolonged action and greater effectiveness against pathogenic microorganisms. Thus, the attention of researchers should be directed to further standardisation of the newest derivatives of glycopeptide antibiotics: telavancin, oritavancin, and dalbavancin.

Key words: glycopeptide antibiotics; vancomycin; teicoplanin; telavancin; oritavancin; dalbavancin; structure; mechanism of antibacterial action; spectrum of antibacterial action; standardisation

For citation: Vysochanskaya O.N., Kuleshova S.I., Simonova E.P. Glycopeptide antibiotics: structural and functional aspects, human medicinal use, and standardisation. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2-1):261–270. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-447>

Введение

В последние годы для лечения тяжелых бактериальных инфекций широко применяются гликопептидные антибиотики. Антибиотики первого поколения этой группы, ванкомицин и тейкопланин, являются природными соединениями. Длительное применение этих антибиотиков в медицинской практике привело к появлению устойчивых к ним бактерий. Решению проблемы резистентности к антибиотикам-гликопептидам способствовала разработка новых гликопептидных антибиотиков: далбаванцина, телаванцина

и оригаванцина. Как правило, эти лекарственные средства активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, включая метициллинрезистентные штаммы, вследствие чего являются одними из основных препаратов для борьбы с инфекциями, вызванными резистентными к пенициллиновой группе микроорганизмами.

Цель работы — анализ и обобщение данных литературы и действующих стандартов качества, касающихся антибиотиков гликопептидной природы.

Общая характеристика

Антибиотики-гликопептиды представляют собой соединения, построенные из сахаров и аминокислот. Первым открытым антибиотиком класса гликопептидов был ванкомицин, выделенный в 1953 г. из почвенной бактерии *Amycolatopsis orientalis* [1]. Ванкомицин состоит из семичленной

пептидной цепи, образующей трициклическую кольцевую структуру, к которой присоединен дисахарид, состоящий из ванкозамина и глюкозы (рис. 1). Пять из семи остатков ванкомицина являются ароматическими, два – алифатическими аминокислотами. Ковалентное взаимодействие между аминокислотными остатками

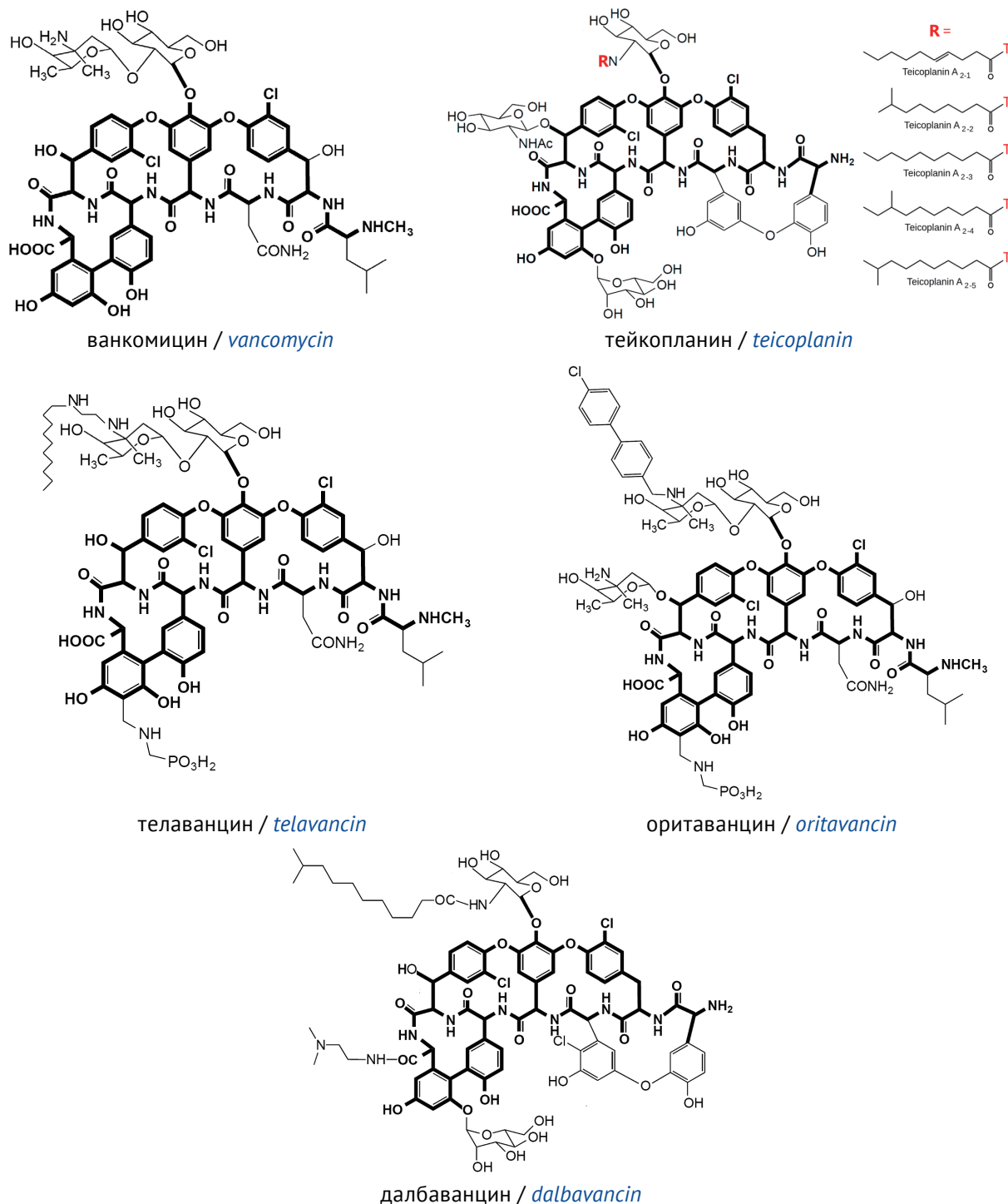


Рис. 1. Структура гликопептидных антибиотиков. Жирным выделен общий остов

Fig. 1. Structures of glycopeptide antibiotics with the common backbone highlighted in bold

боковых цепей гептапептидного основания приводит к образованию трициклической структуры и жесткого каркаса с вогнутым карманом, который играет важную роль в связывании клеточной мишени антибиотика [2].

Ванкомицин проявляет активность по отношению к золотистому стафилококку (*Staphylococcus aureus*), включая метициллинрезистентный стафилококк (MRSA), стрептококки (*Streptococcus*), энтерококки (*Enterococcus*) и др. [3]. Препараты ванкомицина приобретают особое значение при лечении инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивых к пенициллину, метициллину или цефалоспоринолу.

Лекарственные препараты ванкомицина широко применяются при лечении тяжелых или угрожающих жизни инфекционно-воспалительных заболеваний, а именно: бактериальный эндокардит, сепсис, остеомиелит, менингит, пневмония, абсцесс легких [4]. Российские ученые подтвердили эффективность лекарственного препарата, содержащего ванкомицин, при лечении ожоговых, гнойных ран кожи и мягких тканей [5]. На российском рынке зарегистрировано более 20 различных препаратов ванкомицина в лекарственных формах лиофилизата или порошка для приготовления раствора для инфузий и приема внутрь¹.

Второй введенный в медицинскую практику природный антибиотик-гликопептид, тейкопланин, вырабатываемый почвенным микроорганизмом *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp., представляет собой смесь гликопептидов: 5 основных компонентов (A_{2-1} – A_{2-5} , рис. 1). Все структуры имеют гликопептидное ядро, состоящее из семи ароматических аминокислот, к которому присоединены три углевода (манноза и N-ацетилглюкозамин, N-ацилглюкозамин), отличаются друг от друга строением боковой цепи (R) [6, 7]. Кроме того, тейкопланин содержит минорный компонент A_3 , а также дополнительные четыре минорных компонента, которые являются продуктами разложения групп A_2 и A_3 [7]. Наличие липофильного заместителя (боковой цепи) обеспечивает закрепление гликопептида в мембране бактериальной клетки, потенциально вызывая изменение целостности мембраны.

Механизм действия тейкопланина на клеточную стенку бактерий аналогичен ванкомицину, а липофильный заместитель в молекуле тейкопланина обеспечивает усиление антимикробной

активности [8]. Липофильные группы также способствуют лучшему проникновению вещества в клетки и ткани и медленному выведению обратно в кровь. Более длительный период полувыведения тейкопланина (до 120 ч) по сравнению с ванкомицином (4–8 ч) обуславливает возможность применения тейкопланина однократно в сутки [9, 10]. В отличие от ванкомицина тейкопланин обладает кислотными свойствами и способен образовывать водорастворимые соли, что позволяет вводить тейкопланин внутримышечно.

По спектру антимикробной активности тейкопланин, как и ванкомицин, активно используется при лечении пациентов с инфекцией кожи, мягких тканей, костей и суставов, дыхательных и мочевыводящих путей, сепсисом, эндокардитом, перитонитом [11]. Проведя исследования в области безопасности гликопептидных препаратов, авторы работы [12] пришли к заключению, что при приеме тейкопланина частота побочных эффектов, например нефротоксичность и гиперемия (синдром красного человека) ниже, чем при приеме ванкомицина. Лекарственная форма тейкопланина представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения и приема внутрь. В России зарегистрированы четыре препарата тейкопланина.

Телаванцин — липогликопептид второго поколения, разработанный компанией Theravance Biopharma (США). Телаванцин образован путем присоединения к молекуле ванкомицина липофильной (дециламиноэтил-) и гидрофильной (фосфонометиламинометил-) групп (рис. 1) [13]. Наличие в молекуле гидрофильной фосфонометиламинометильной группы способствует увеличению периода полураспада антибиотика, тем самым оказывая влияние на улучшение фармакокинетических характеристик лекарственного средства при его воздействии на ткани. Благодаря наличию дециламиноэтильной группы в структуре телаванцин проявляет активность против грамположительных бактерий с пониженной чувствительностью к ванкомицину [4].

В 2009 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) одобрило телаванцин для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей². Единственным производителем лекарственных средств на основе телаванцина

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

² Theravance and Astellas announce FDA approval of Vibativ (telavancin) for the treatment of complicated skin and skin structure infections. Theravance, Inc. and Astellas Pharma US, Inc. 2009-09-11.

является компания Hospira Inc. (США), выпускающая лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Основными показаниями к применению препарата являются осложнения инфекций кожи и мягких тканей, а также нозокомиальная пневмония, в том числе ИВЛ-ассоциированная пневмония [14]. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрирован один препарат с международным непатентованным названием телаванцин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Оритаванцин — полусинтетический липогликопептидный антибиотик, разработанный The Medicines Company для лечения острых бактериальных инфекций кожи, одобренный к применению FDA в 2014 г. Оритаванцин является синтетическим производным природного гликопептида хлорэремомицина. Структурными отличиями оритававанцина от ванкомицина являются наличие дополнительного моносахарида 4-эпиванкозамина к аминокислотному остатку и N-алкил-п-хлорфенилбензильного заместителя к дисахариду (рис. 1) [15]. Считается, что такая структура молекулы приводит к повышению противомикробной активности в отношении чувствительных к ванкомицину энтерококков. Оритаванцин, как и другие гликопептиды, нарушает синтез пептидогликанов клеточной стенки бактерий за счет ингибирования трансгликозилирования и транспептидации.

Период полувыведения оритававанцина составляет 245 ч, что, при учете его высокой степе-

ни связывания с белками плазмы крови, позволяет вводить дозу препарата однократно. Лекарственные препараты оритававанцина применяют при лечении острых бактериальных инфекций кожи, оритававанцин не метаболизируется в печени человека [16]. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы два препарата оритававанцина: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и раствор для внутривенного введения.

Далбававанцин представляет собой полусинтетическое производное второго поколения тейкопланиноподобного антибиотика «A4092662» [17]. Разработка далбававанцина проводилась при сотрудничестве четырех фармацевтических компаний и длилась более 15 лет, в 2014 г. препарат был одобрен FDA для лечения острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур.

Основным структурным отличием далбававанцина от тейкопланина является удлиненная липофильная боковая цепь (рис. 1), которая позволяет молекуле димеризоваться и закрепляться на мембране клетки бактерии, повышая эффективность препаратов на основе далбававанцина, продлевая период полувыведения и тем самым позволяя увеличивать интервалы дозирования препарата [17]. Дополнительная боковая амидированная карбоксильная группа усиливает активность гликопептида против стафилококков.

В таблице 1 приведены характеристики гликопептидных антибактериальных препаратов.

Таблица 1. Общие характеристики ванкомицина, тейкопланина и их полусинтетических производных

Table 1. General characteristics of vancomycin, teicoplanin, and their semisynthetic derivatives

Название <i>Name</i>	Брутто-формула <i>Molecular formula</i>	Год разработки <i>Year of development</i>	Происхождение <i>Source</i>	Доза / режим дозирования <i>Dose/dosing schedule</i>	Период полувыведения, ч <i>Half-life period, h</i>
Ванкомицин <i>Vancomycin</i>	$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$	1953	Выделен из / <i>isolated from Amycolatopsis orientalis</i>	25 мг/кг, 2 раза/сут <i>25 mg/kg twice a day</i>	4–8
Тейкопланин <i>Teicoplanin</i>	$C_{78}H_{77}Cl_2N_9O_{32}R$	1978	Выделен из / <i>isolated from Actinoplanes teichomyceticus</i>	12 мг/кг, 1 раз/сут <i>12 mg/kg once a day</i>	до / <i>up to</i> 120
Телаванцин <i>Telavancin</i>	$C_{80}H_{106}Cl_2N_{11}O_{27}P$	2009 (одоброно FDA / <i>approved by FDA</i>)	Производное ванкомицина / <i>vancomycin derivative</i>	10 мг/кг, 1 раз/сут <i>10 mg/kg once a day</i>	7–9
Оритаванцин <i>Oritavancin</i>	$C_{86}H_{97}Cl_3N_{10}O_{26}$	2014 (одоброно FDA / <i>approved by FDA</i>)	Производное хлорэремомицина / <i>chloroeremomycin derivative</i>	1500 мг, однократно <i>1500 mg as a single dose</i>	до / <i>up to</i> 245
Далбававанцин <i>Dalbavancin</i>	$C_{88}H_{100}Cl_2N_{10}O_{28}$	2014 (одоброно FDA / <i>approved by FDA</i>)	Производное тейкопланина / <i>teicoplanin derivative</i>	1200 мг, однократно <i>1200 mg as a single dose</i>	до / <i>up to</i> 405

Примечание. FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств.

Note. FDA, Food and Drug Administration.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» был выделен оригинальный антибиотик эремомицин [18], более активный *in vivo*, чем тейкопланин и ванкомицин, и, как все природные антибиотики-амингликозиды, неактивный в отношении гликопептидорезистентных энтерококков. В настоящее время препараты эремомицина на фармацевтическом рынке России не представлены.

Механизм действия

Основным механизмом бактерицидного действия гликопептидов считается блокада синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Гликопептидное ядро антибиотика связывается с концевыми остатками D-аланин-D-аланина мономеров пептидогликана (липид II) посредством образования водородных связей и гидрофобных взаимодействий, что, в свою очередь, ведет к нарушению поперечных связей между цепями пептидогликана. Таким образом, происходит подавление трансгликозилирования (полимеризация) за счет стерических препятствий на поздней стадии биосинтеза клеточной стенки бактерии. Необходимость прямого доступа гликопептидов к целевому предшественнику пептидогликана объясняет избирательное действие против грамположительных микроорганизмов. На поверхности цитоплазматической мембраны таких бактерий присутствуют предшественники пептидогликана, тогда как грамотрицательные бактерии защищены внешней липополисахаридной мембраной, непроницаемой для крупных биомолекул [19].

При взаимодействии ванкомицина с клеточной стенкой бактерии антибиотик ингибирует восстановление клеточной стенки или автолиз [20]. На активность ванкомицина значительное влияние оказывает способность к нековалентной самоассоциации через водородные связи, что приводит к образованию гомодимеров. Димеризация дополнительно усиливает связывание остатков D-аланин-D-аланина с гликопептидным ядром за счет расположения антибиотика вблизи места биосинтеза клеточной стенки. Интересно отметить, что данная особенность образования димеров у тейкопланина отсутствует [21]. Однако гидрофобный фрагмент молекулы тейкопланина (боковая цепь жирных кислот) взаимодействует с липидным бислоем бактериальной мембраны, что также приводит к закреплению агента на мембране.

Полусинтезированный гликопептид оритаванцин имеет дополнительный механизм действия. За счет наличия в структуре 4'-хлорбифенилметильной боковой цепи оритаванцин способен связываться с пентаглицидовым мостиком, являющимся вторичным сайтом в пептидогликане, что позволяет ингибировать биосинтез резистентных к ванкомицину энтерококков. Боковая 4'-хлорбифенилметильная цепь также считается причиной повышенной проницаемости мембраны и ее деполяризации [15]. Известно, что телаванцин также причастен к нарушению функции мембранного барьера, однако точный механизм нарушения остается не выявленным. Возможно, связывание телаванцина с липидом II локализует липофильную боковую цепь телаванцина

Таблица 2. Механизм действия ванкомицина, тейкопланина и их полусинтетических производных

Table 2. Mechanisms of action of vancomycin, teicoplanin, and their semisynthetic derivatives

Антибиотик <i>Antibiotic</i>	Блокада синтеза клеточной стенки <i>Cell-wall synthesis blockage</i>			Ингибирование автолиза <i>Autolysis inhibition</i>	Нарушение функции мембранного барьера <i>Impairment of membrane barrier function</i>
	Связывание с D-аланин-D-аланином <i>D-alanine-D-alanine binding</i>	Димеризация <i>Dimerisation</i>	Закрепление на мембране <i>Membrane anchoring</i>		
Ванкомицин <i>Vancomycin</i>	+	+	–	+	–
Тейкопланин <i>Teicoplanin</i>	+	–	+	+	–
Телаванцин <i>Telavancin</i>	+	+	+	–	+
Оритаванцин <i>Oritavancin</i>	+	+	+	+	+
Далбаванцин <i>Dalbavancin</i>	+	–	+	–	–

Примечание. «+» – присутствует, «–» – отсутствует.

Note. +, present; –, absent.

Таблица 3. Требования к лекарственным средствам на основе ванкомицина, приведенные в зарубежных фармакопеях

Table 3. Acceptance criteria for vancomycin-based medicinal products in the European, American, and British pharmacopoeias

Показатель <i>Parameter</i>	Нормативные требования <i>Regulatory requirements</i>		
	Европейская фармакопея (Ph. Eur.) ³	Фармакопея США (USP) ⁴	Британская фармакопея (BP) ⁵
Подлинность <i>Identification</i>	Ванкомицин — ВЭЖХ (сравнение времени удерживания испытуемого раствора со стандартом) Хлориды — качественная реакция с раствором AgNO ₃ <i>Vancomycin: HPLC (retention time of the test solution vs. the standard)</i> <i>Clorides: identification test with AgNO₃</i>		
рН раствора <i>pH of solution</i>	2,5–4,5		
Родственные примеси <i>Related substances</i>	Общая сумма примесей <9,0% • примеси А, Н: каждая не более 3,0%; • сумма примесей В и Е: не более 2,0%; • примесь J: не более 1,6%; • примеси D, F, М: каждая не более 1,5%; • примеси G, I, К: каждая не более 1,2%; • примесь С: не более 1,0%; • прочие примеси, элюирующие до Ванкомицина В: максимум 0,8% для единичных примесей и не более 0,30% для не более 5 примесей; • прочие примеси, элюирующие после Ванкомицина В: максимум 0,8% для единичных примесей и не более 0,3% для не более 3 примесей; <i>Total impurities <9.0%;</i> • <i>impurities A, H: not more than 3.0% each;</i> • <i>sum of impurities B and E: not more than 2.0%;</i> • <i>impurity J: not more than 1.6%;</i> • <i>impurities D, F, M: not more than 1.5% each;</i> • <i>impurities G, I, K: not more than 1.2% each;</i> • <i>impurity C: not more than 1.0%;</i> • <i>any other impurity eluting before vancomycin B: for each impurity, maximum 0.8 per cent, and not more than 5 such impurities exceed 0.30 per cent;</i> • <i>any other impurity eluting after vancomycin B: for each impurity, maximum 0.8 per cent, and not more than 3 such impurities exceed 0.3 per cent</i>	Единичная примесь / <i>any individual impurity <4,0%</i>	Единичная примесь / <i>any individual impurity <4,0%</i> Общая сумма примесей / <i>total impurities <7,0%</i>
Ванкомицин В <i>Vancomycin B</i>	>91,0%	>85,0%	>93,0%
Вода <i>Water</i>	< 5,0%		
Сульфатная зола <i>Sulfated ash</i>	<1,0%	–	<1,0%
Бактериальные эндотоксины <i>Bacterial endotoxins</i>	Гель-тромб тест: не более 0,25 ЕЭ/мг <i>Gel-clot test: not more than 0.25 EU/mg</i>	Гель-тромб тест: не более 0,33 ЕЭ/мг <i>Gel-clot test: not more than 0.33 EU/mg</i>	Гель-тромб тест: не более 0,33 ЕЭ/мг <i>Gel-clot test: not more than 0.33 EU/mg</i>
Активность <i>Potency</i>	>1050 МЕ/мг (на безводное вещество) <i>>0.25 IU/mg (on the anhydrous basis)</i>	>900 мкг/мг (на безводное вещество) <i>>900 µg/mg (on the anhydrous basis)</i>	>1050 МЕ/мг (на безводное вещество) <i>>1050 IU/mg (on the anhydrous basis)</i>

Примечание. «–» — не нормируется.

Note. —, not specified.

³ Monograph 04/2021:1058 Vancomycin Hydrochloride. European Pharmacopoeia 10th ed. Strasbourg. EDQM; 2021.

⁴ United States Pharmacopoeia. USP 43-NF38.

⁵ British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. 2009.

к мембране, что позволяет ему нарушать липидный бислой [22].

Обобщенная информация о механизме действия гликопептидных антибиотиков приведена в таблице 2.

Стандарты качества

Для оценки качества антибактериальных препаратов может быть применен широкий спектр методов анализа, в том числе спектроскопические методы (спектрометрия в инфракрасной области, спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях), хроматографические методы (высокоэффективная хроматография (ВЭЖХ), тонкослойная хроматография); методы биологического анализа; методы химического анализа (титриметрия, качественные реакции и т.д.).

Количественное определение гликопептидных лекарственных средств, как правило, выполняется микробиологическим методом, который основан на способности гликопептидов угнетать рост микроорганизмов. В зависимости от выбора среды микробиологическое определение активности антибиотиков проводят либо методом

диффузии в агар (на твердых средах), либо турбидиметрическим методом (в жидких средах).

Для определения примесей и их содержания наиболее часто выбирают ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. В последнее время все чаще используют ультраэффективную жидкостную хроматографию, позволяющую значительно увеличить разделительную способность хроматографической системы и сократить время анализа.

Ванкомицин включен в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, которая классифицирует ванкомицин как критически важный препарат для медицинского применения. Монографии на ванкомицин присутствуют во всех международных фармакопеях. К основным определяемым показателям качества препаратов ванкомицина относят: подлинность (идентификация), активность, бактериальные эндотоксины, примеси ванкомицина, содержание основного компонента (ванкомицина В). В таблице 3 представлены нормы и требования к ванкомицину согласно ведущим зарубежным фармакопеям.

Таблица 4. Требования к лекарственным средствам на основе тейкопланина, указанные в Европейской фармакопее⁶

Table 4. Acceptance criteria for teicoplanin-based medicinal products in the European Pharmacopoeia⁶

Показатель <i>Parameter</i>	Нормативные требования <i>Regulatory requirements</i>
Подлинность <i>Identification</i>	Абсорбционная спектрометрия в инфракрасной области ВЭЖХ (сравнение времени удерживания испытуемого со стандартным образцом) <i>Infrared absorption spectrometry</i> <i>HPLC (retention time of the test solution vs. the standard)</i>
pH раствора <i>pH of solution</i>	6,5–7,5
Примеси/состав <i>Impurities / composition</i>	ВЭЖХ/HPLC Группы / <i>groups</i> A ₂ – 84–98%; A ₂₋₁ – 10–19%; A ₂₋₅ – 7–17%; A ₂₋₃ – 5–11%; A ₃ – 4–12%; Группа тейкопланин-подобного родственного соединения / <i>teicoplanin-like related substance group</i> A ₂₋₆ <5,0% (включая / <i>including</i> A _{2-6c} , A _{2-6a} , A _{2-6b}) A ₂₋₁ – 2–7% A ₂₋₂ – 37–50% A ₂₋₃ – 4–8,5% A ₂₋₄ – 7–15% A ₂₋₅ – 7–15% Примесь / <i>impurity</i> A _{2-1a} – 0,5–5,5% Примесь / <i>impurity</i> A _{2-1b} – 0,5–4% Примесь / <i>impurity</i> A _{2-6c} <2,5% Примесь / <i>impurity</i> A _{2-6a} <1,5% Примесь / <i>impurity</i> A _{2-6b} <1,5% Единичная нетейкопланиновая примесь / <i>any non-teicoplanin-like impurity</i> <0,5% Сумма нетейкопланиновых примесей / <i>total non-teicoplanin-like impurities</i> <1,5%
Вода <i>Water</i>	<15,0%
Активность <i>Potency</i>	> 900 МЕ/мг (на безводное вещество) > 900 IU/mg (on the anhydrous basis)

⁶ Monograph 04/2022:2358. Teicoplanin. European Pharmacopoeia 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

Тейкопланин нашел широкое применение в Европе, Азии и Южной Америке, однако не одобрен для использования в США, ввиду чего монография на данное лекарственное средство в Фармакопее США отсутствует. Из-за сложного состава тейкопланина в монографии, приведенной в Европейской фармакопее, введен дополнительный показатель «Состав» для количественного определения компонентов гликопептида и его сопутствующих примесей. Испытание проводят методом нормализации с использованием ВЭЖХ, нормы на все основные показатели приведены в *таблице 4*.

Монографии на телаванцин, оритаванцин и далбаванцин отсутствуют в USP, Ph. Eur. и ВР.

Заключение

Обобщение данных литературных источников о номенклатуре, структуре, механизме действия

антибиотиков группы гликопептидов показало, что соединения этой группы являются востребованными благодаря их высокой эффективности при лечении заболеваний, вызванных грамположительными бактериями. Разработка модификаций подобных соединений направлена на создание препаратов, характеризующихся пролонгированным действием и большей эффективностью действия против патогенных микроорганизмов.

Разработаны и введены в ведущие зарубежные фармакопеи стандарты качества на ванкомицин и тейкопланин, отсутствуют монографии на телаванцин, оритаванцин и далбаванцин. Таким образом, внимание исследователей должно быть направлено на дальнейшую стандартизацию новейших производных гликопептидных антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Levin DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 1:S5–12. <https://doi.org/10.1086/491709>
- Phillips-Jones MK, Lithgo R, Dinu V, Gillis RB, Harding JE, Adams GG, Harding SE. Full hydrodynamic reversibility of the weak dimerization of vancomycin and elucidation of its interaction with VanS monomers at clinical concentration. *Sci Rep*. 2017;7(1):12697. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12620-z>
- Zeng D, Debabov D, Hartsell TL, Cano RJ, Adams S, Schuyler JA, et al. Approved glycopeptide antibacterial drugs: mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(12):a026989. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>
- Lambert M. IDSA Guidelines on the treatment of MRSA infections in adults and children. *Am Fam Physician*. 2011;84(4):455–63.
- Блатун ЛА, Крутиков МГ, Гришина ИА, Бобровников АЕ, Алексеев АА, Светухин АМ, Яковлев ВП. Клинико-лабораторная оценка эффективности ванкомицина (эдицин) при лечении гнойных ран кожи и мягких тканей, ожоговых ран и инфекционных осложнений ожоговой болезни. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000;45(2):22–7. [Blatun LA, Krutikov MG, Grishina IA, Bobrovnikov AE, Alekseev AA, Svetukhin AM. Clinical and laboratory evaluation of vancomycin (Edicin®) efficacy in the treatment of purulent wounds of the skin and soft tissues, burn wounds and infectious complications of burn disease. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2000;45(2):22–7 (In Russ.)]
- Barna JC, Williams DH, Strazzolini P, Malabarba A, Leung TW. Structure and conformation of epimers derived from the antibiotic teicoplanin. *J Antibiot (Tokyo)*. 1984;37(10):1204–8. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.37.1204>
- Borghi A, Coronelli C, Faniuolo L, Allievi G, Pallanza R, Gallo GG. Teichomycins, new antibiotics from actinoplanes teichomyceticus nov. sp. IV. Separation and characterization of the components of teichomycin (teicoplanin). *J Antibiot (Tokyo)*. 1984;37(6):615–20. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.37.615>
- Mackay JP, Gerhard U, Beauregard DA, Westwell MS, Searle MS, Williams DH. Glycopeptide antibiotic activity and the possible role of dimerization: a model for biological signaling. *J Am Chem Soc*. 1994;116(11):4581–90. <https://doi.org/10.1021/ja00090a006>
- Дмитриева НВ, Петухова ИН, Григорьевская ЗВ, Багирова НС, Терещенко ИВ, Ключникова ИА, Дьякова СА. Сравнительный анализ активности гликопептидов и линезолида в отношении нозокомиальных штаммов грамположительных микроорганизмов, выделенных от онкологических пациентов. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(5):93–9 [Dmitrieva NV, Petukhova IN, Grigoryevskaya ZV, Bagirova NS, Tereshchenko IV, Klyuchnikova IA, Dyakova SA. Comparative analysis of the activity of glycopeptides and linezolid against nosocomial strains of gram-positive microorganisms isolated from cancer patient. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(5):93–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-93-99>
- Harding I, Sorgel F. Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin. *J Chemother*. 2000;12 Suppl 5:15–20. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2000.11782313>
- Lewis P, Garaud JJ, Parenti F. A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 1988;21(Suppl A):61–7. https://doi.org/10.1093/jac/21.suppl_a.61
- Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4069–79. <https://doi.org/10.1128/aac.00341-09>

13. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(5):471–8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.04.006>
14. Nawar T, Kanafani ZA. Telavancin (VIBATIV) for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(7):825–33. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1043889>
15. Markham A. Oritavancin: first global approval. *Drugs.* 2014;74(15):1823–8. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0295-4>
16. Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagace-Wiens PRS, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs.* 2010;70(7):859–86. <https://doi.org/10.2165/11534440-000000000-00000>
17. Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic with extended activity against gram-positive infections. *Infect Dis Ther.* 2015;4(3):245–58. <https://doi.org/10.1007/s40121-015-0077-7>
18. Павлов АЮ, Преображенская МН. Химическая модификация гликопептидных антибиотиков. *Биоорганическая химия.* 1998;24(9):644–62. [Pavlov AYU, Preobrazhenskaya MN. Chemical modification of glycopeptide antibiotics. *Bioorganicheskaya khimiya = Bioorganic Chemistry.* 1998;24(9):644–62 (In Russ.)]
19. Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh Ch. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics, *Chem Rev.* 2005; 105(2):425–48. <https://doi.org/10.1021/cr030103a>
20. Sieradzki K, Tomasz A. Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1997;179(8):2557–66. <https://doi.org/10.1128/jb.179.8.2557-2566.1997>
21. Beauregard DA, Williams DH, Gwynn MN, Knowles DJ. Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):781–5. <https://doi.org/10.1128/aac.39.3.781>
22. Lunde CS, Hartouni SR, Janc JW, Mammen M, Humphrey PP, Benton BM. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor Lipid II. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3375–83. <https://doi.org/10.1128/aac.01710-08>

Вклад авторов. О.Н. Высочанская — подбор материалов, анализ литературных источников и написание текста рукописи; С.И. Кулешова — идея, планирование структуры статьи и анализ литературных источников; Е.П. Симонова — анализ литературных источников.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Olga N. Vysochanskaya — selection of materials, analysis of literature, and writing of the text of the manuscript; Svetlana I. Kuleshova — elaboration of the idea, planning of the article structure, and analysis of literature; Elena P. Simonova — analysis of literature.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No.121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Высочанская Ольга Николаевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6640>

Vysochanskayaon@expmed.ru

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Kuleshova@expmed.ru

Симонова Елена Павловна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-5534>

SimonovaE@expmed.ru

Olga N. Vysochanskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6640>

Vysochanskayaon@expmed.ru

Svetlana I. Kuleshova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Kuleshova@expmed.ru

Elena P. Simonova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-5534>

SimonovaE@expmed.ru

Поступила 31.03.2022

После доработки 06.09.2022

Принята к публикации 21.11.2022

Online first 25.11.2022

Received 31 March 2022

Revised 6 September 2022

Accepted 21 November 2022

Online first 25 November 2022