

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ

Антибиотики как ЛС

Доцент кафедры фармацевтической химии и
фармакогнозии, к.х.н.,

Жильцова Ольга Евгеньевна

История открытия антибиотиков

- **1910-1913** г.г. выделение пеницилловой кислоты (О. Блэк и У. Альсберг);
- **1929** г. открытие пенициллина из штамма плесневого гриба *Penicillium notatum* (А.Флеминг)
- **1940-1941** г.г. выделение в кристаллическом виде пенициллина (Х. Флори, Э.Чейн и Н.Хитли);
- **1945** г. доказательство строения методом РСА пенициллина;
- **1948** г. использование пенициллина в клинике (Э.Чейн).
- **1937** г. открытие актиномицетина - первого антибиотика стрептомицетного происхождения (М.Вельш)
- **1939** г. получение мицетина (Н.А.Красильников и А.И.Кореняко) и тиротрицина (Р.Дюбо)
- **1944** г. выделение стрептомицина (Шатц, Ваксман)
- **1948** г. выделение левомицетина (Bartz), хлортетрациклина (Duggar), и цефалоспорины С из плесени *Cephalosporium acremonium* (Brotzu)

Понятие об антибиотиках

Понятие антибиотиков ввел Ваксман (США) в 1942 году.

Антибиотики — это химические вещества, образуемые микроорганизмами, обладающие способностью подавлять рост или даже разрушать бактерии и другие микроорганизмы.

Антибиотики — специфические продукты жизнедеятельности или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов (вирусам, бактериям, грибам, водорослям, простейшим) или к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост либо полностью подавляющие развитие (Егоров Н.С.)

Химическая классификация

Основана на выделении групп антибиотиков с характерным структурным признаком (*Навашин*).

1. алициклического строения (тетрациклин и его производные);
2. ароматического ряда (левомицетин и его препараты);
3. гетероциклического строения (пенициллины, цефалоспорины);
4. аминогликозиды (неомицин, гентамицин);
5. макролиды (олеандомицин);
6. полиены (нистатин);
7. противоопухолевые (хиноидной структуры) (доксорубицин, актиномицин);
 - а) производные алуриоловой кислоты (олигомицин);
 - б) антрациклины (прогомицин);
 - в) производные хинолин-5,8-диона (брунеомицин);
8. полипептидной структуры (грамицидины);
9. различного строения (линкомицин, фузидин).

Биохимическая классификация

Основана на различном механизме действия

1. Специфические ингибиторы биосинтеза клеточной стенки бактерий (пенициллины, цефалоспорины);
2. ингибиторы функциональной мембраны (полиены, полимиксины, аминогликозиды);
3. ингибиторы синтеза белка и функций рибосом (тетрациклины, макролиды, левомицетин, линкозамиды);
4. ингибиторы синтеза РНК (доксорубин, актиномицин, производные алуриоловой кислоты);
5. ингибиторы синтеза ДНК (доксорубин, брунеомицин).

Фармакологическая классификация

Основана на различном спектре действия.

1. Преимущественно на Гр(+)-микроорганизмы (пенициллины, цефалоспорины);
2. широкий спектр действия (левомицетин, цефалоспорины);
3. противогрибковые (нистатин, леворин);
4. противоопухолевые (брунеомицин);
5. по типу антимикробного действия:
 - бактерицидное (пенициллины, цефалоспорины, полимиксины, аминогликозиды);
 - бактериостатическое (тетрациклины, макролиды, левомицетин, линкозамиды).

Требования к эффективности и безопасности

1. Высокая избирательность действия.
2. Отсутствие или медленное развитие резистентности возбудителя к препарату.
3. Сохранение антимикробного эффекта в жидкостях и тканях организма.
4. Отсутствие или уменьшение уровня инактивации белками сыворотки крови.
5. Хорошее всасывание, распределение и выведение из организма.
6. Удобная лекарственная форма, обеспечивающая наилучшее хранение.

Способы получения антибиотиков

1. Микробиологический синтез на основе плесени и лучистых грибов (природные пенициллины, гликозидные антибиотики, макролиды).
2. Химический синтез (левомицетин и его препараты).
3. Сочетание первого и второго способов (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, тетрациклины).

Промышленное получение антибиотиков включает стадии:

1. Выбор высокопроизводительных штаммов продуцента (до 45 000 ЕД/мл) и питательных сред для него;
2. Процесс биосинтеза;
3. Выделение из культуральной жидкости и его очистка

Единицы биологической активности антибиотиков

Единица действия – минимальное количество антибиотика (мкг), подавляющее развитие тест-организма в определенном объеме питательной среды. Используют ГСО (ГФ XI, т. 2, с. 60).

Активность ГСО устанавливают в соответствии с международным стандартом.

Международный стандарт – максимально очищенный антибиотик, выпускаемый в ампулах нейтрального стекла, хранится при температуре $< 0^{\circ}\text{C}$.

Причины создания больших количеств антибиотиков

1. Высокая резистентность микроорганизмов.
2. Повышение селективности действия.
3. Неустойчивость многих препаратов к действию ферментов
4. Применение в сельском хозяйстве.
5. Использование в пищевой промышленности.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ

Антибиотики как ЛС

β -лактамные антибиотики

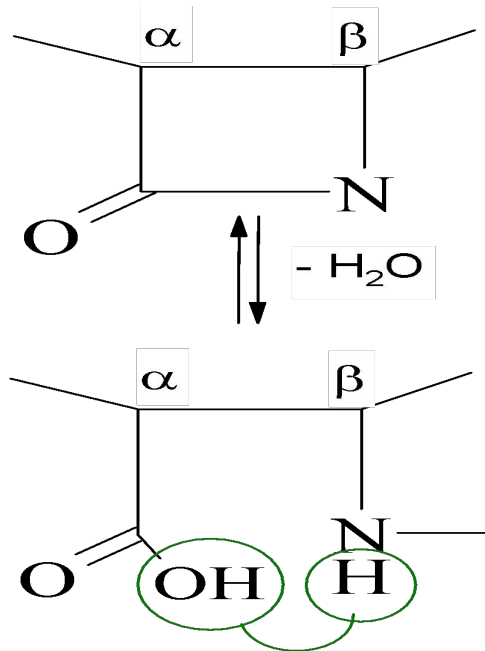
Доцент кафедры фармацевтической химии и
фармакогнозии, к.х.н.,

Жильцова Ольга Евгеньевна

β - лактамные антибиотики

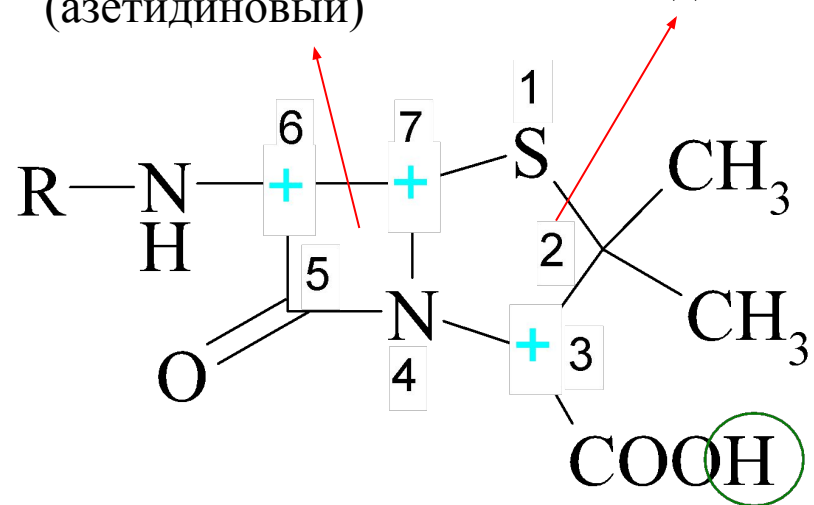
Penicillium, Aspergillus,
P. chrysogenum, P. notatum

внутримолекулярный
циклический амид

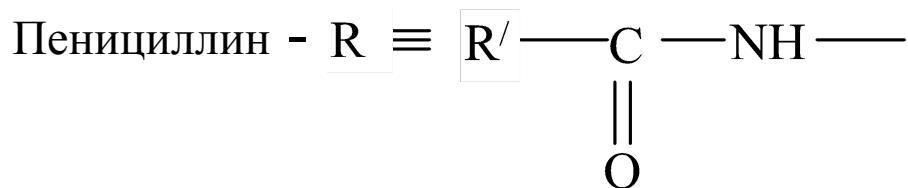


β - лактамный цикл
(азетидиновый)

тиазолидиновый цикл



При R=H 6-аминопенициллановая
кислота (6-АПК)



$\text{H} - \text{K, Na, орг. основание}$

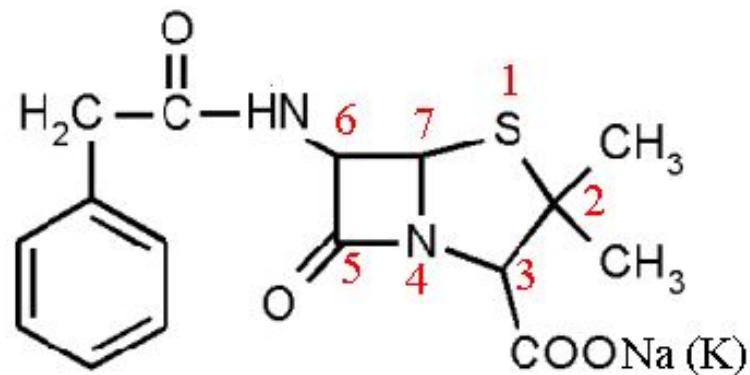
Природные пенициллиновые антибиотики (ПА)

1,2. Бензилпенициллина Na (K) соль

Benzylpenicillinum Natrium (Kalium)

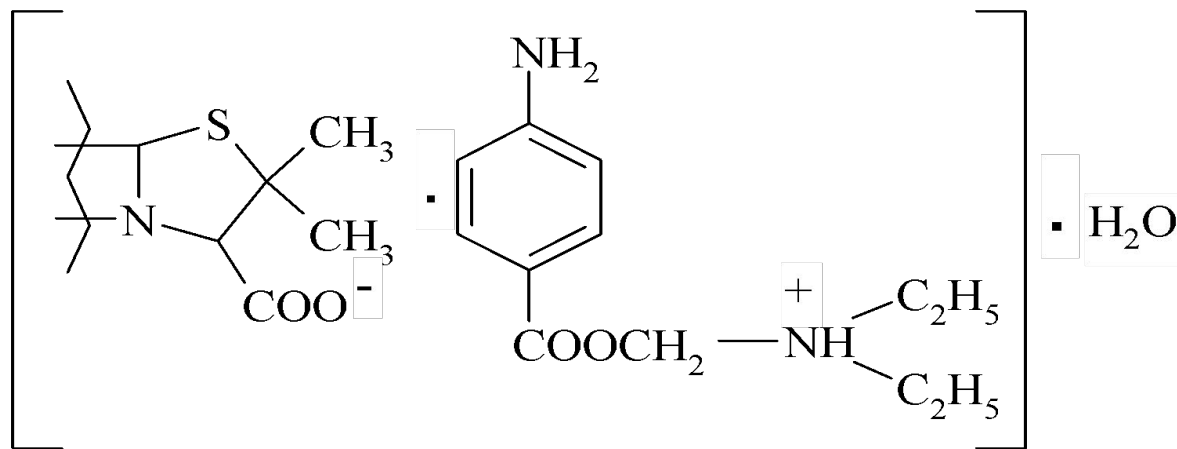
Пенициллин G

Na (K)-соль 6-фенилацетамид пенициллановой
кислоты



ИЮПАК: Na-соль-2,2 диметил-5-оксо-6-фенилацетамидо-1-тия-4-аза-бицикло
[3.2.0]-гептан-3-карбоновой кислоты

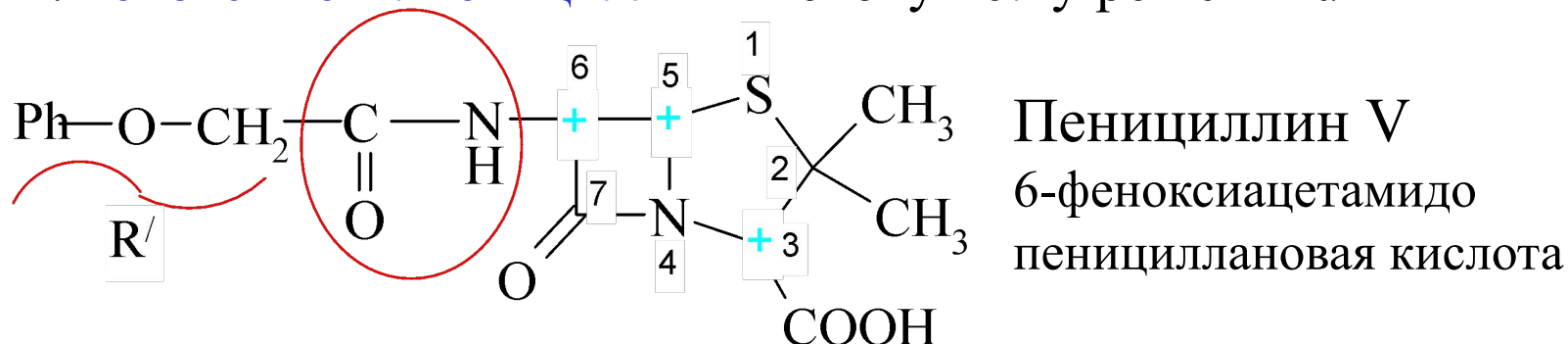
3. Бензилпенициллина новокаиновая соль Benzylpenicillinum Novokainum



Новокаиновая соль бензилпенициллановой кислоты

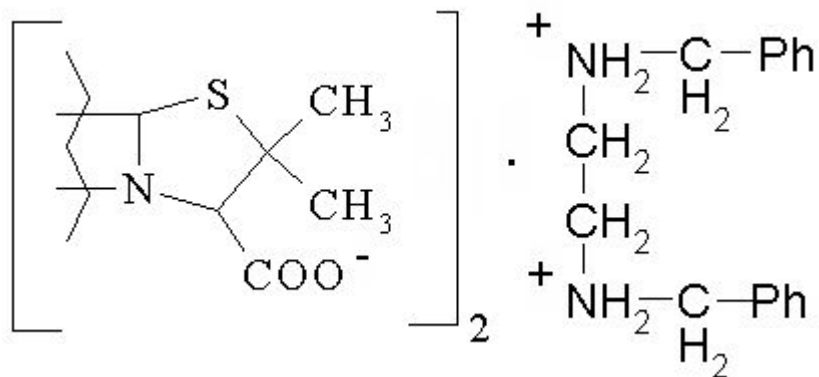
Природные ПА

4. Феноксиметилпенициллин Phenoxyethylpenicillin



5. Бензатина бензилпенициллин Benzathine Benzylpenicillinum

Исключен из программы



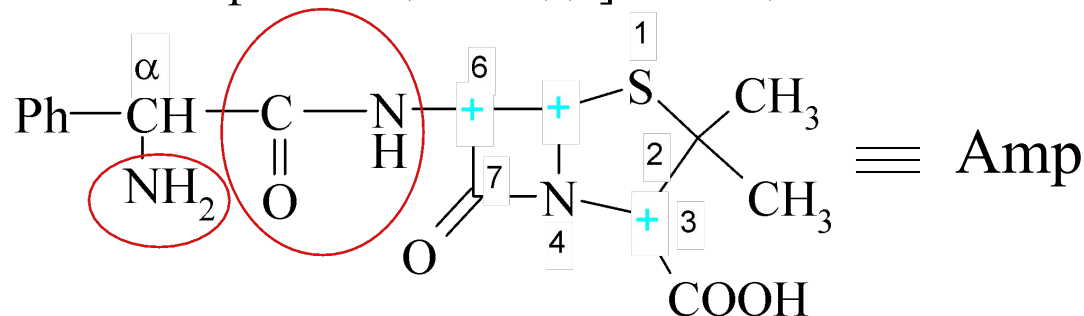
Бициллин-1 и Бициллин-5 (Bicillinum-1 и -5)

N, N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина

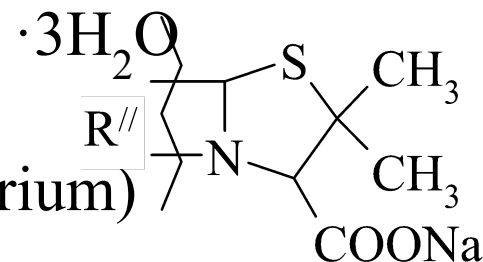
Полусинтетические ПА

1. Ампициллин (Ampicillinum)

6-[D(-)-α-Аминофенилацетамидо]-пенициллановая кислота

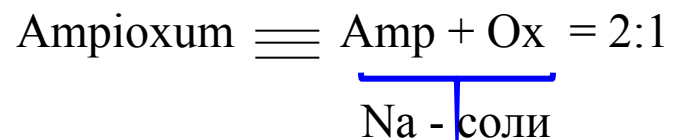
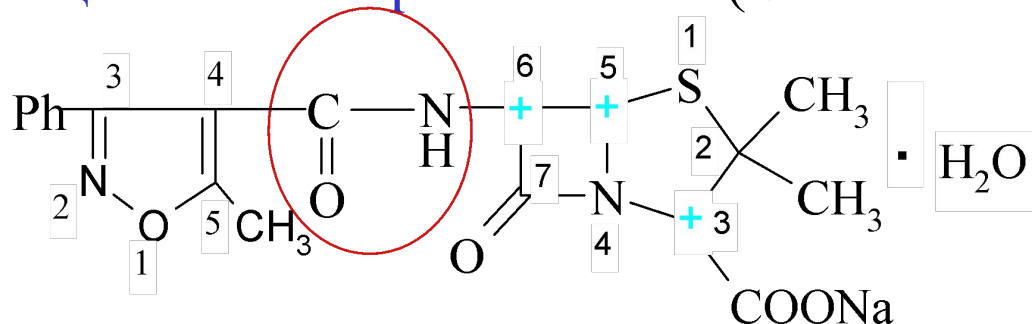


2. Ампициллина тригидрат (Ampicillini trihydras) Amp



3. Ампициллина натриевая соль (Ampicillinum-natrium)

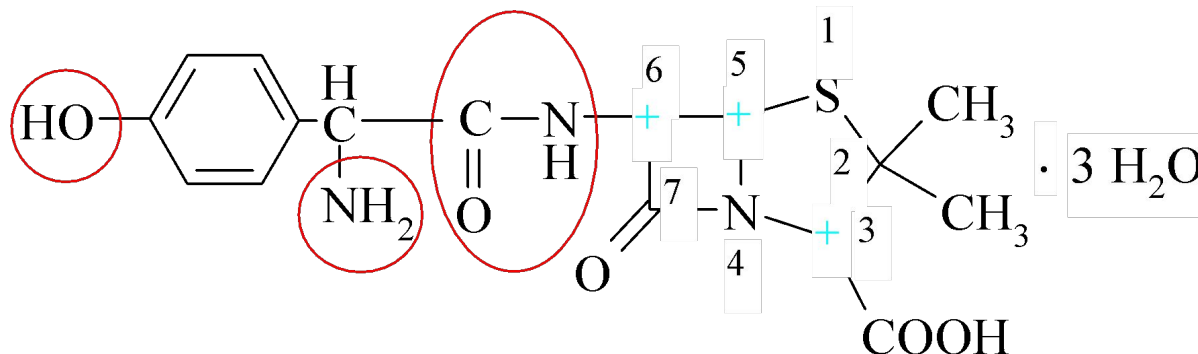
4. Оксациллина натриевая соль (Oxacillinum-natrium)



Полусинтетические ПА

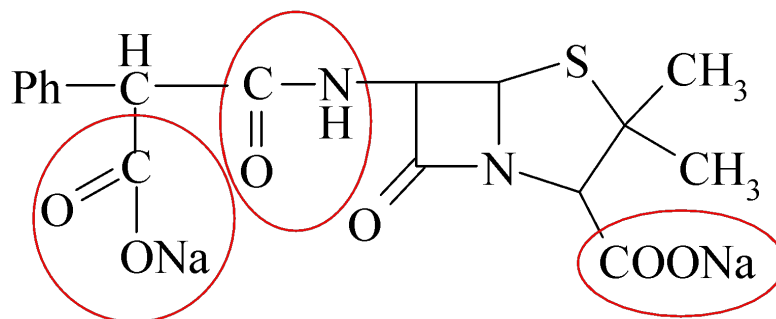
5. Амоксицилина тригидрат (Amoxycillini trihydras)

6 –(α-n-Гидроксифенил-D-глицил-амино)-пенициллановая кислота



6. Карбеницилина динатриевая соль (Carbenicillinum dinatrium)

Динатриевая соль 6-(α-карбоксифенилацетамидо)-пенициллановой кислоты



Пенициллин N

Микробиологический синтез ПА

Penicillium, Aspergillus,

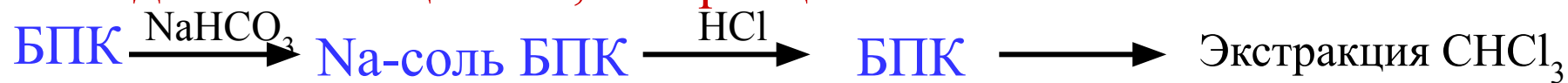
P. chrysogenum, P. notatum

1. Подготовка питательной среды и проращивание пор

Кукурузный экстракт	2,5
Гидрол	1,5
Лактоза	5,0
NH ₄ NO ₃	0,4
Na ₂ SO ₃ ·5H ₂ O	0,1
Na ₂ SO ₄ ·10H ₂ O	0,05
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,025
MnSO ₄ ·5H ₂ O	0,002
ZnSO ₄	0,002
KH ₂ PO ₄	0,4
CaCO ₃	5,0
Фенилуксусная кислота	0,5

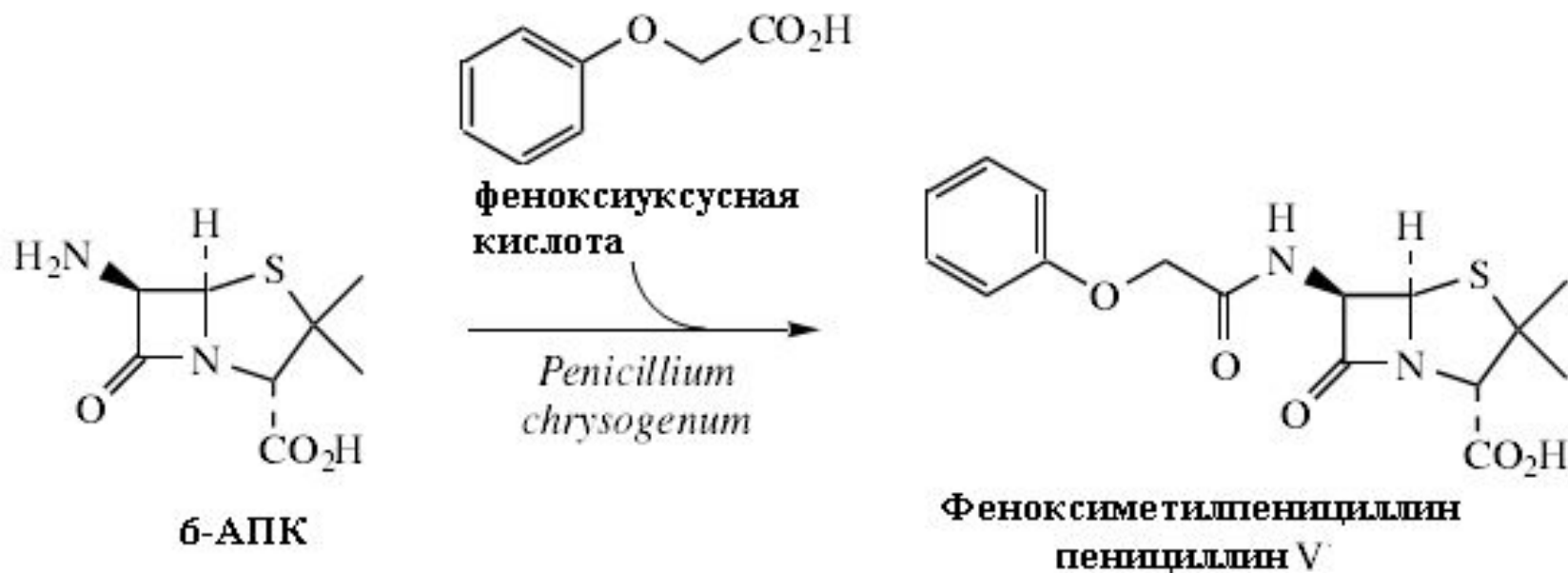
2. Ферментация, асептические условия, $t = 24-26^{\circ}\text{C}$, pH 6,0-6,5;
 $\tau = 2-3$ суток, непрерывная аэрация воздуха

3. Отделение мицеллий, экстракция



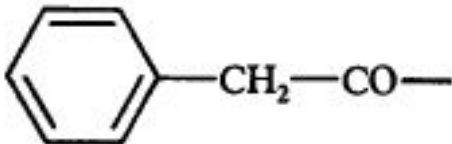
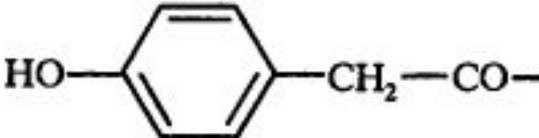
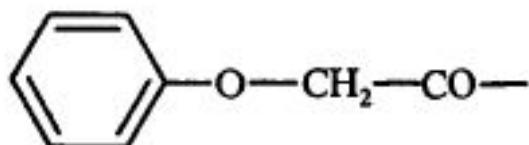
4. Очистка и сушка

Микробиологический синтез ПА

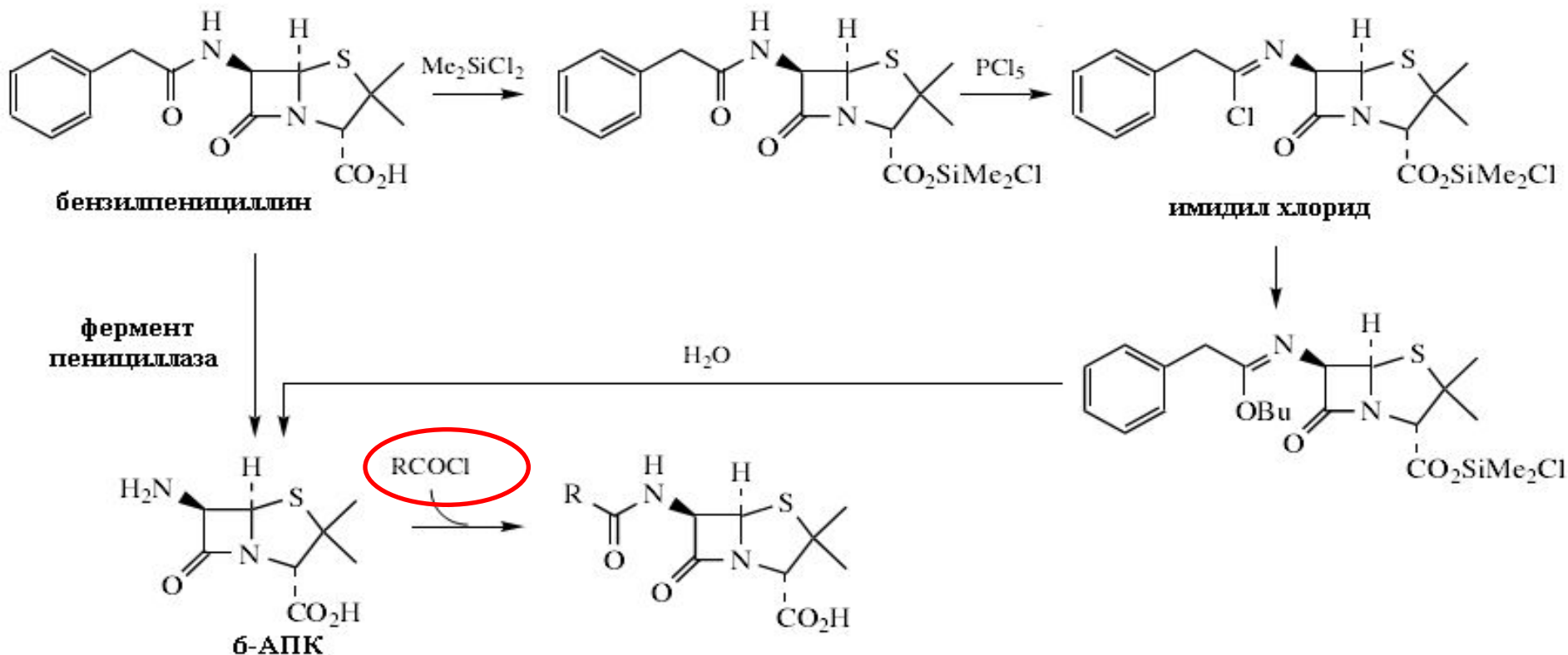


Предшественники ПА

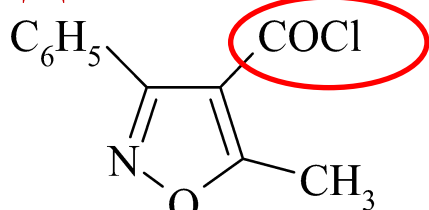
Различные типы природных пенициллинов и строение их радикалов

Название пенициллина		Строение радикала R	Активность натриевых солей в отношении <i>Micrococcus pyogenes</i> , ед./мг
общепринятое	условное		
Бензилпенициллин	G		1667
п-Оксибензилпенициллин	X		900
2-Пентенилпенициллин	F	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}-$	1600
п-Гептилпенициллин	K	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CO}-$	2300
п-Амилпенициллин	Дигидро F	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CO}-$	1500
Феноксиметилпенициллин	V		1670
Аллилмеркаптометилпенициллин	O	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CO}-$	1630

Полусинтетический метод получения ПА



Для оксациллина

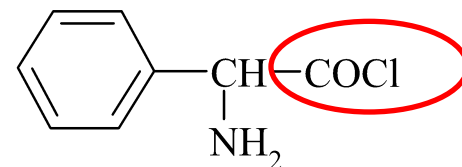


хлорангидрид 5-фенил-3-метил-4-оксазолил карбоновой кислоты

Предшественники

RCOCl

Для ампициллина



α -фенил-D-глицин или хлорангидрид α -амино- α -фенилуксусной кислоты

Физические свойства ПА

1. ИК:

β-лактамное кольцо:

амидная группа:

1775 – 1755 см^{-1}

1690 – 1645 см^{-1} (карбон)

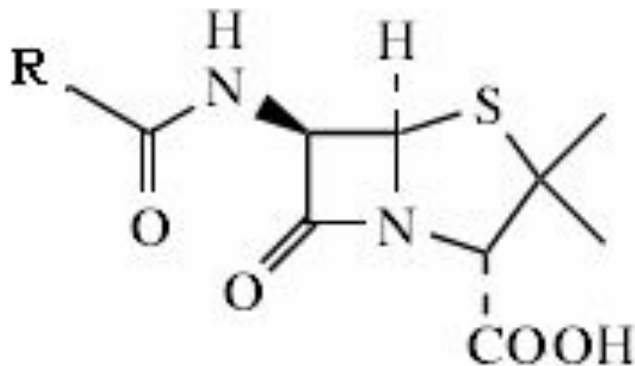
1585 – 1550 см^{-1} (NH-деф)

иониз. карбоксилатная группа

1615 – 1600 см^{-1}

своб. гидроксильная группа

3500 – 3200 см^{-1}



2. УФ:

а) Бензилпенициллин и его соли

$\lambda_1 = 257 \text{ нм}$; $\lambda_2 = 263 \text{ нм}$

продукты гидролиза

$\lambda_3 = 280 \text{ нм}$

б) феноксиметилпенициллин

$\lambda_1 = 268 \text{ нм}$; $\lambda_2 = 274 \text{ нм}$

в) ампициллина Na-соль

$\lambda_1 = 325 \text{ нм}$;

3. Растворимость в воде

Na-соли и гидраты - ЛР

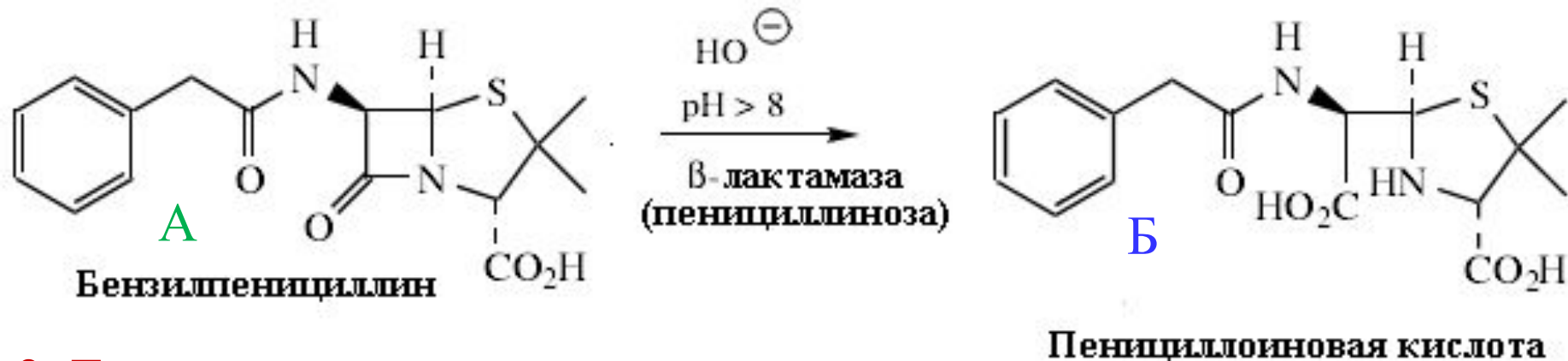
Соли орг. оснований – ПНР

Остальные - МР

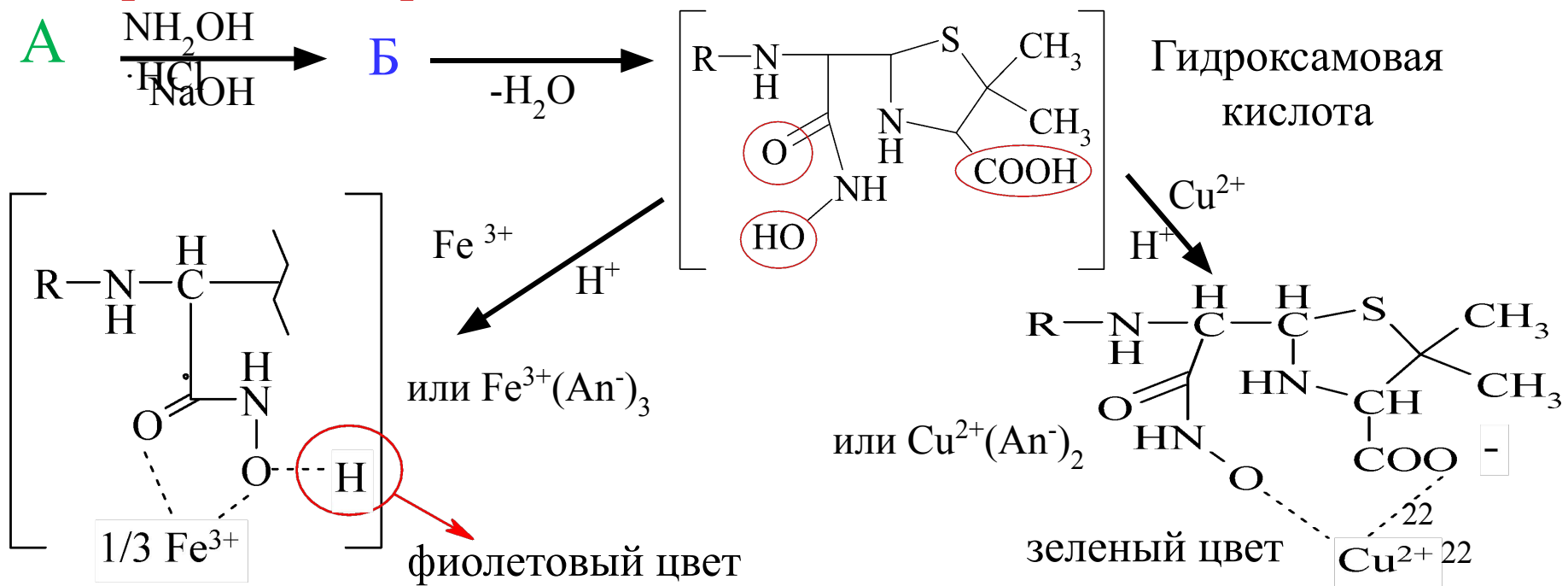
Химические свойства.

Разрушение ПА

1. Гидролиз в щелочной среде или под действием фермента:



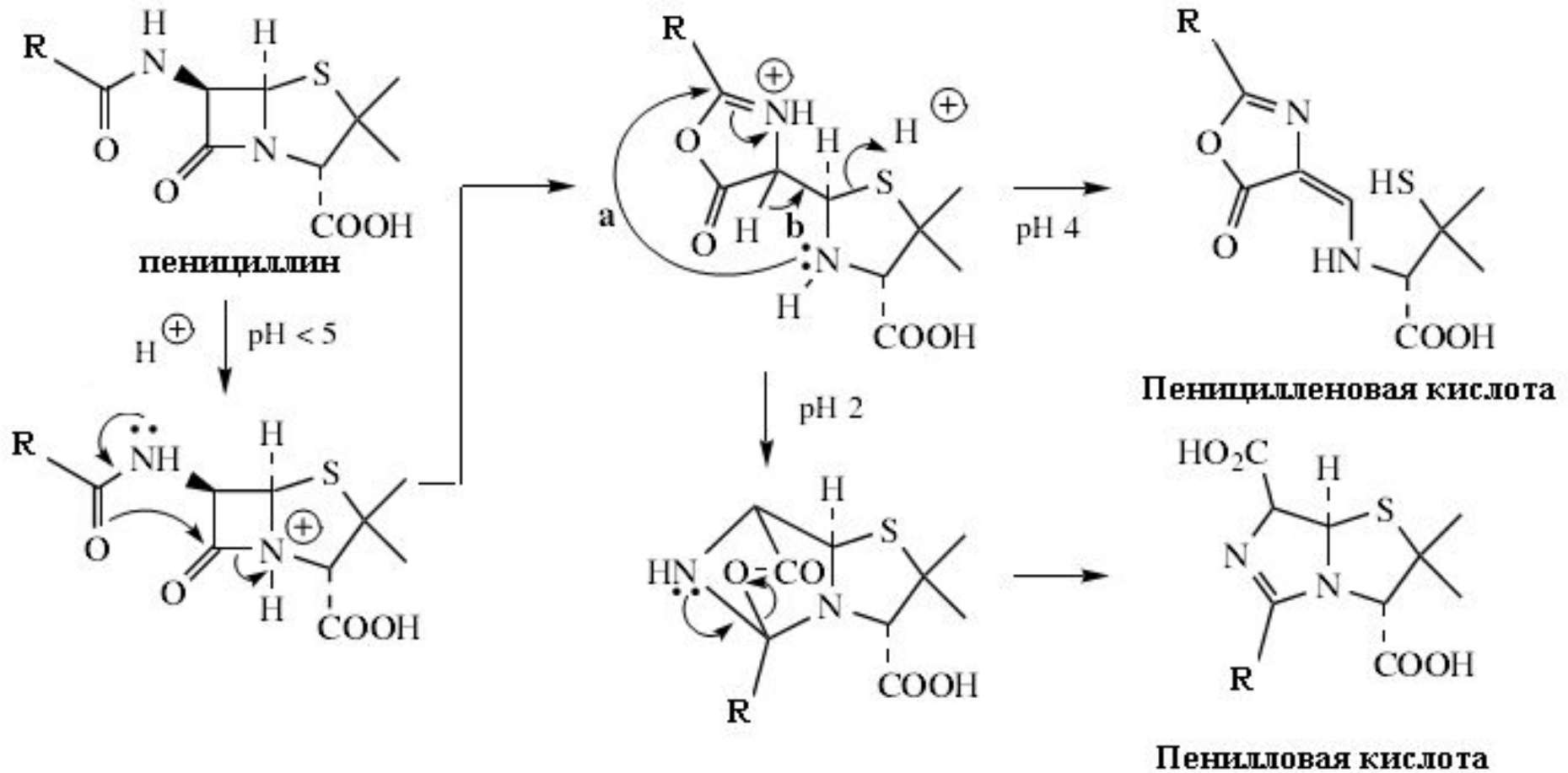
2. Гидроксамовая реакция



Химические свойства.

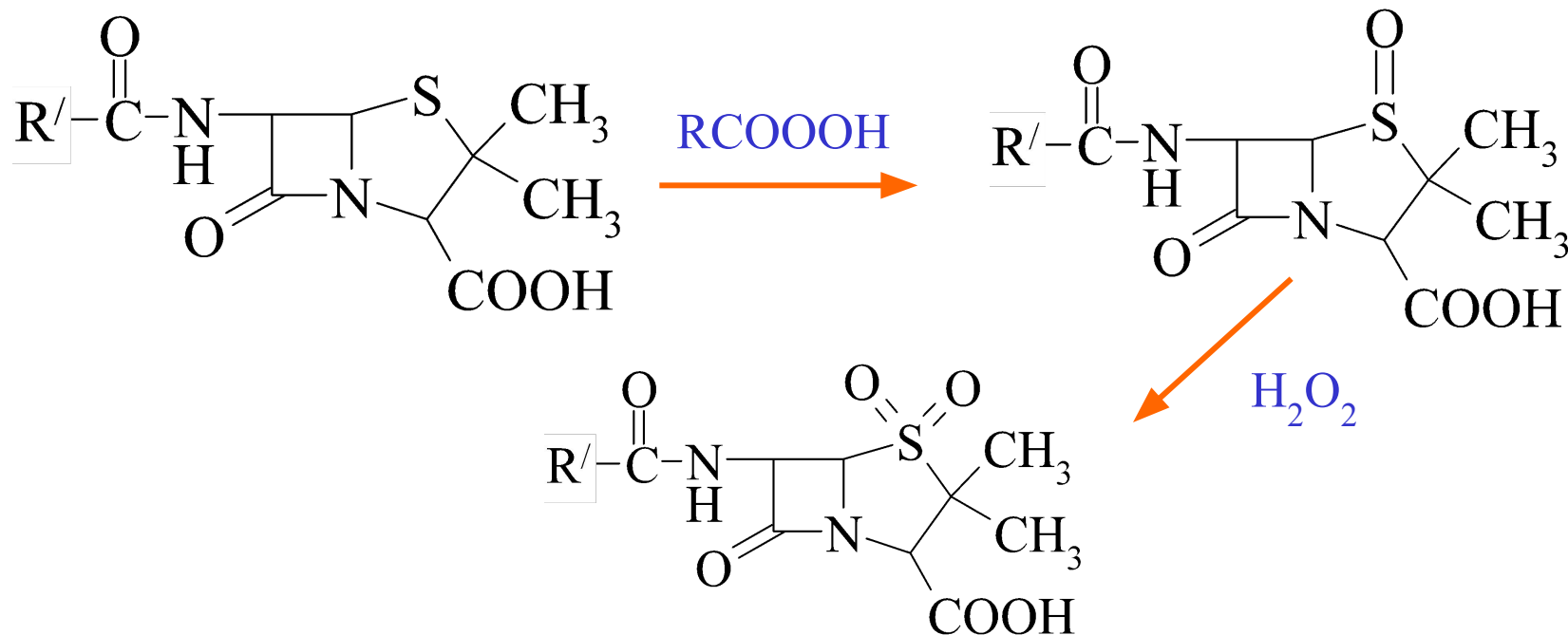
Разрушение ПА

3. Гидролиз в кислой среде



Химические свойства.

4. Окисление S

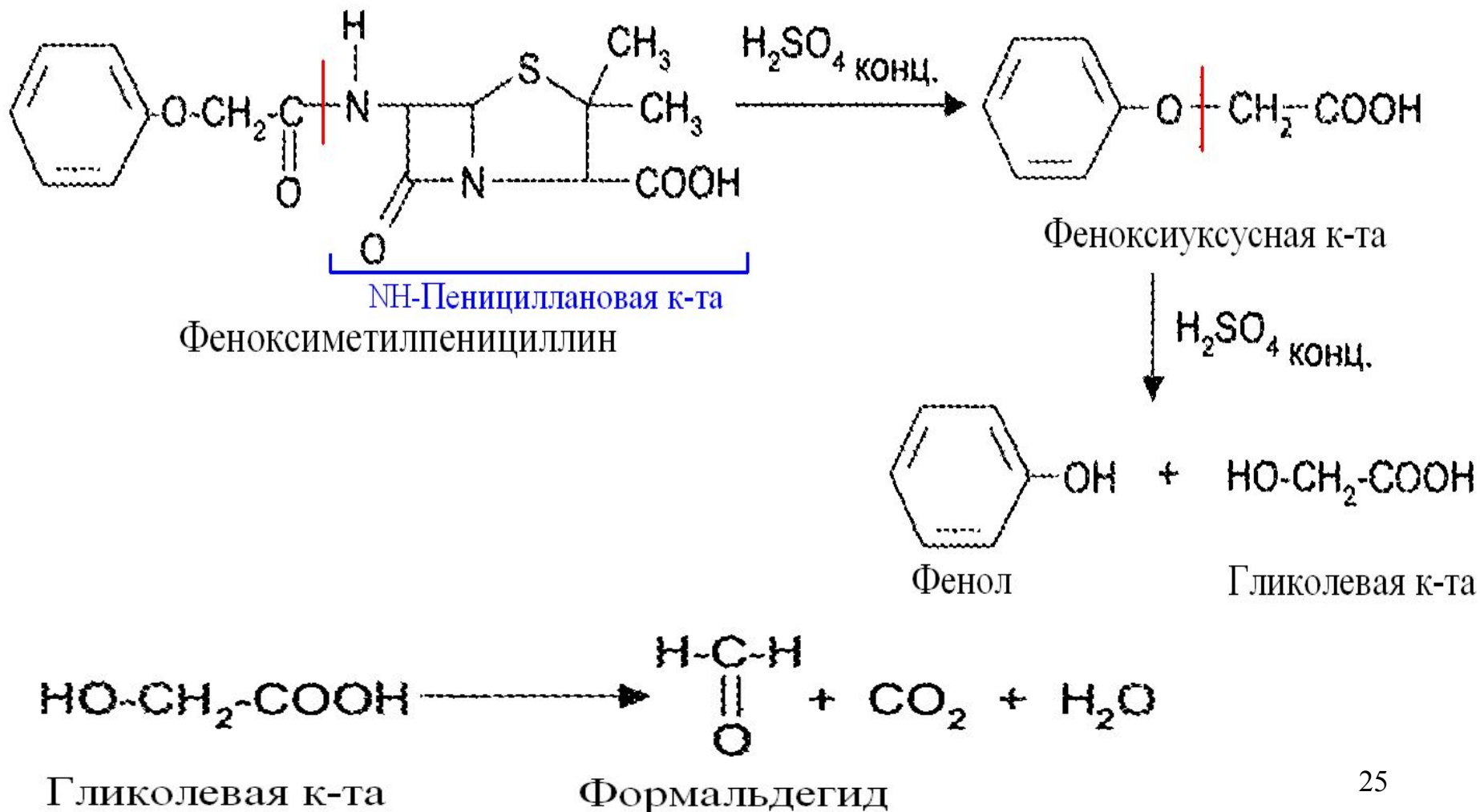


Реакции с:

- аммиачным раствором AgNO_3
- реактивом Фелинга;
- реактивом Несслера;
- KJO_3

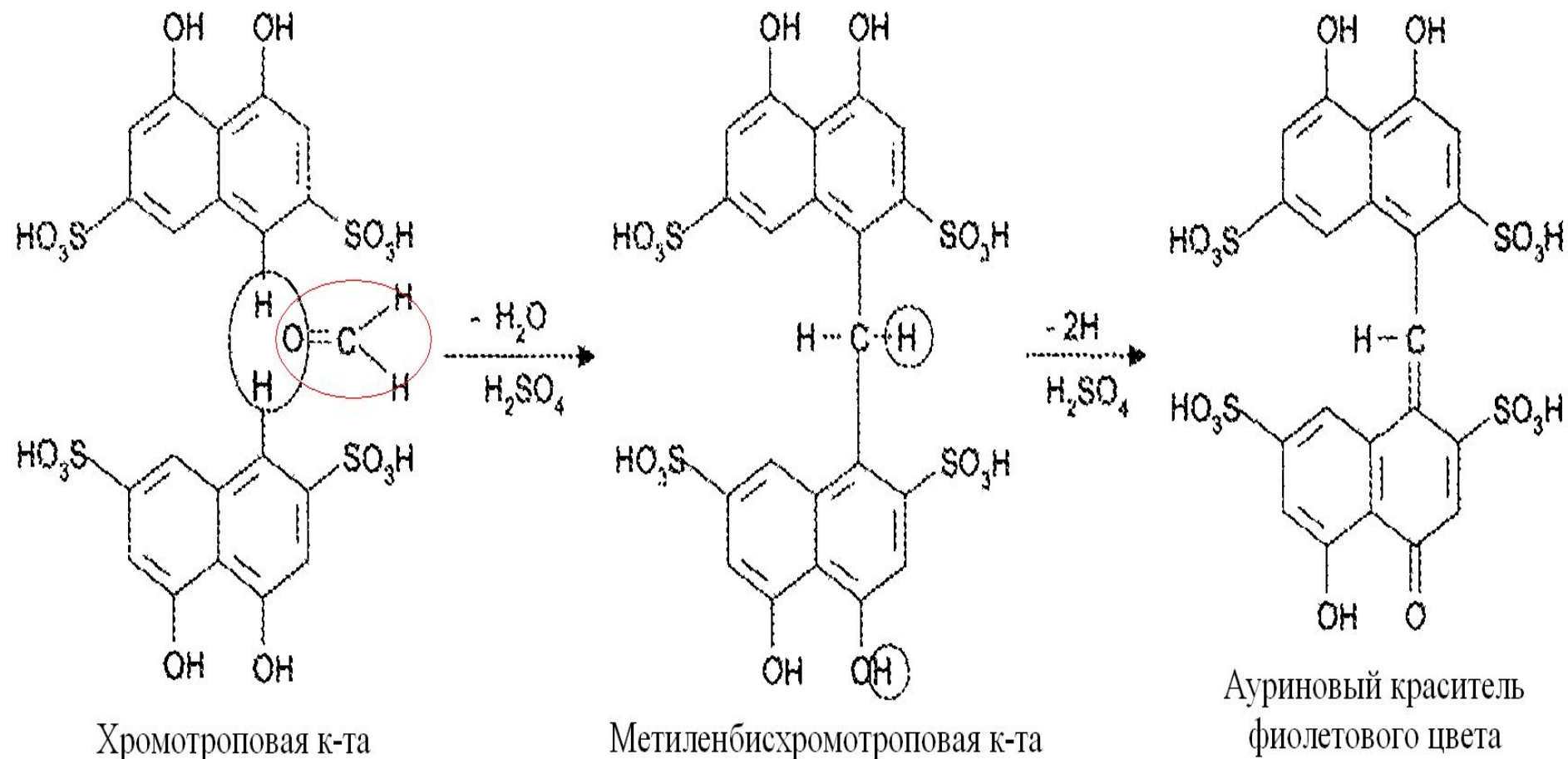
Химические свойства.

5. Реакции некоторых пенициллинов с хромотроповой к-той а) разложение пенициллинов до образования формальдегида



Химические свойства.

5. Реакции некоторых пенициллинов с хромотроповой к-той б) реакция формальдегида с хромотроповой к-той



Химические свойства.

5. Реакции некоторых пенициллинов с хромотроповой к-той

Время, мин	Бензилпенициллин	Феноксиметилпенициллин	Оксациллин	Ампициллин
0	Бесцветная	Бесцветная	Бесцветная	Бесцветная
0,5	—»—	—»—	Зеленовато-желтая	—»—
1	—»—	—»—	Оливково-зеленая	—»—
1,5	Светло-желтая	Светло-розовая	Зеленая	Пурпурная
2	—»—	Пурпурная	Зеленовато-пурпурная	Темно-пурпурная
2,5	Желто-зеленая	Фиолетовая	Пурпурная	Фиолетовая
3	Желто-коричневая	Сине-фиолетовая	—»—	—»—
3,5	Обугливание	Темно-синяя	—»—	Обугливание
4		—»—	—»—	
4,5		—»—	—»—	
5		—»—	Обугливание	

Химические свойства.

5. Реакции некоторых пенициллинов с реактивом Марки

Лекарственное вещество	Эффект реакции (окрашивание)	
	При комн. температуре	При нагревании
Бензилпенициллина натриевая соль	-	Желто-оранжевое или желто-бурое
Оксациллино нариевая соль	Слабо-желтое	Желто-оранжевое или розово-бурое
Ампициллина тригидрат	-	Желто-оранжевое или коричневатое-бурое
Феноксиметилпенициллин	Красное	Углубление окраски

6. Частные реакции некоторых пенициллинов

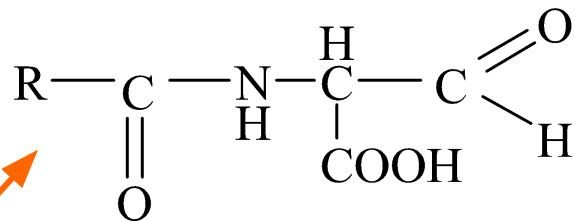
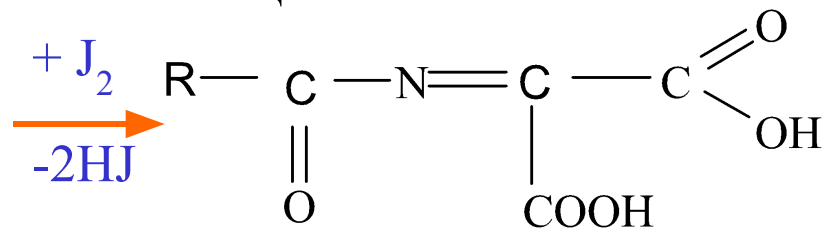
- Витали-Морена (бензилпенициллин натриевая соль)
- с реактивом Фелинга и нингидрином (ампициллин, амоксициллин);
- образование азокрасителя (амоксициллин)

Количественное определение.

1. Йодометрия (Обратное титрование)

1.1. Гидролиз $\text{П} \xrightarrow{\text{гидролиз}} \text{Б}$

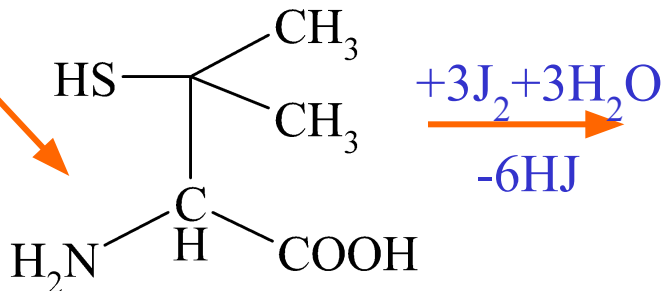
Б – Пенициллоинат Na



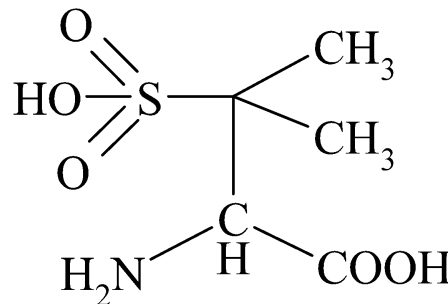
1.2. пенильдиновая кислота

1.3. ациламиномалоновая кислота

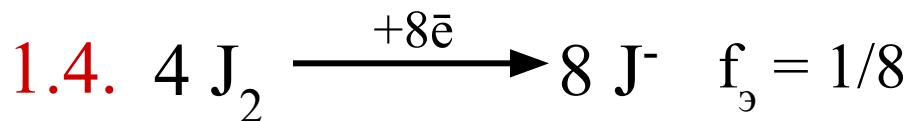
Б $\text{pH} = 4,5$
 I_2



1.2. пеницилламин



1.3. пеницилламиновая кислота



Опр-е суммы пенициллинов



Количественное определение.

1. Йодометрия (обратное титрование) ГФ X, стр. 981.

Величины эквивалентов ($\mathcal{E}$) 1 мл 0,01 н. раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина или феноксиметилпенициллина (с пересчетом на химически чистое вещество)

Величина эквивалента ($\mathcal{E}$) в граммах стандартного образца бензилпенициллина	Температура	Величина эквивалента ($\mathcal{E}$) в граммах стандартного образца феноксиметилпенициллина
0,0004753	10°	0,0005118
0,0004673	11°	0,0005015
0,0004587	12°	0,0004912
0,0004521	13°	0,0004831
0,0004445	14°	0,0004726
0,0004374	15°	0,0004630
0,0004310	16°	0,0004533
0,0004241	17°	0,0004445
0,0004177	18°	0,0004367
0,0004119	19°	0,0004281
0,0004055	20°	0,0004209
0,0004000	21°	0,0004146
0,0003965	22°	0,0004100
0,0003934	23°	0,0004052
0,0003906	24°	0,0004010
0,0003876	25°	0,0003962

Количественное определение.

1. Йодометрия (обратное титрование) ГФ Х, стр. 980.

Содержание суммы пенициллинов в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot \Xi \cdot 100 \cdot C}{a \cdot 5} \cdot 100, \quad C = \frac{M \cdot M_{\text{ан.преп}}}{M \cdot M_{\text{Б / Пнатр.соли}}}$$

где V — разность в объемах 0,01 н. раствора йода между опытным и контрольным титрованием (или разность в объемах 0,01 н. раствора натрия тиосульфата между контрольным и опытным титрованием), мл;

K — поправка 0,01 н. раствора натрия тиосульфата;

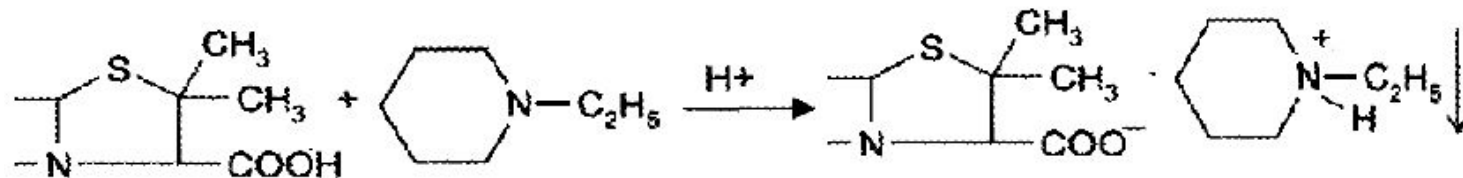
Ξ — величина эквивалента 1 мл 0,01 н. раствора йода в граммах стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина или в граммах стандартного образца феноксиметилпенициллина (с пересчетом на химически чистое вещество);

C — коэффициент пересчета стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин, указанный в соответствующей статье;

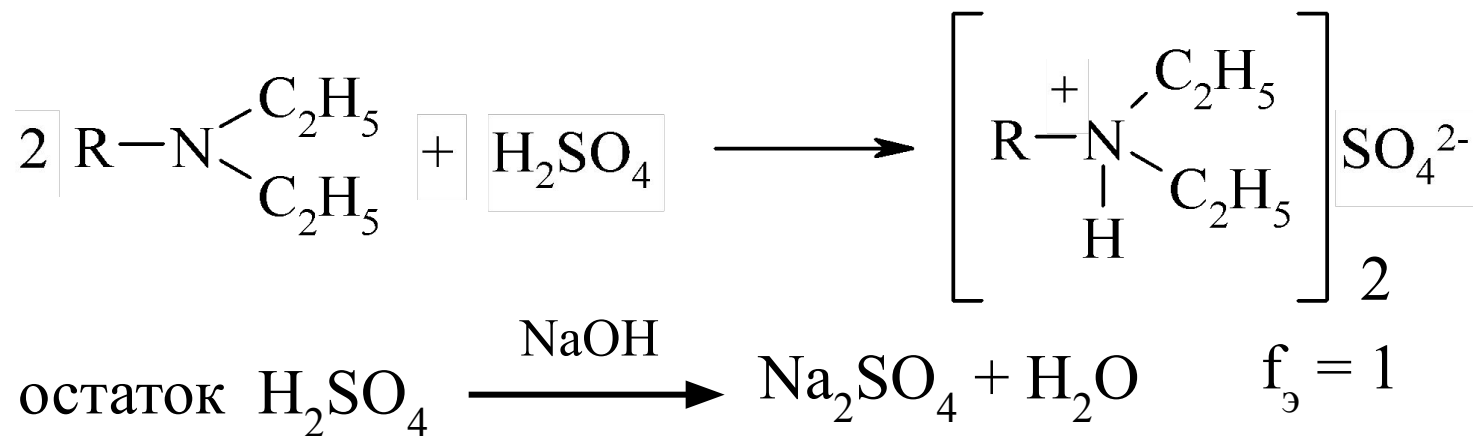
a — навеска препарата, г.

Количественное определение.

2. Гравиметрический метод определения



3. Ацидиметрический метод нейтрализации



4. Алкалиметрический метод гидролиза

5. УФ

6. ВЭЖХ

Сравнительная оценка ряда пенициллинов

Биосинтетические пенициллины

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

- Непродолжительного действия (Бензилпенициллина натриевая/калиевая соль)
- Продолжительного действия (Бензилпенициллина новокаиновая соль, Бициллин-1, Бициллин-5)

Для энтерального введения (кислотоустойчивы)

Феноксиметилпенициллин

Полусинтетические пенициллины

Для парентерального и энтерального введения (кислотоустойчивы)

- Устойчивые к действию пенициллиназы (Оксациллина натриевая соль, Нафциллин)
- Широкого спектра действия (Ампициллин, Амоксициллин)

Для парентерального введения (разрушаются в кислой среде желудка)

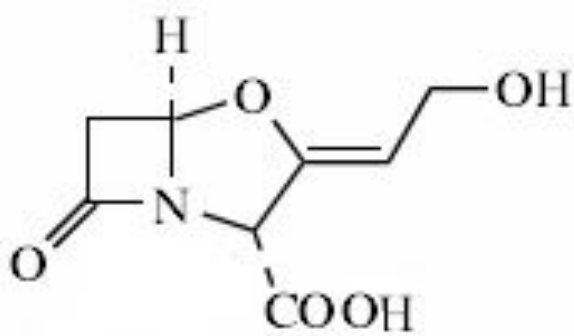
- Широкого спектра действия, включая синегнойную палочку (Карбенициллина динатриевая соль, Тикарциллин, Азлоциллин)

Для энтерального введения (кислотоустойчивы) (Карбенициллин инданил натрий, Карфециллин).

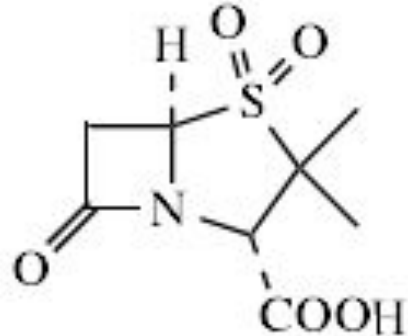
Сравнительная оценка ряда пенициллинов

Препарат	Устойчивость в кислой среде желудка	Устойчивость к пенициллиназе (стафилококковой β -лактамазе)	Спектр противомикробного действия	
			Грам «+»	Грам «-»
Бензилпенициллин	-	-	+	
Оксациллин	+	+	+	
Ампициллин	+	-	+	+
Карбенициллин	-	-	+	+
Тикарциллин	-	-	+	+
Азлоциллин	-	-	+	+

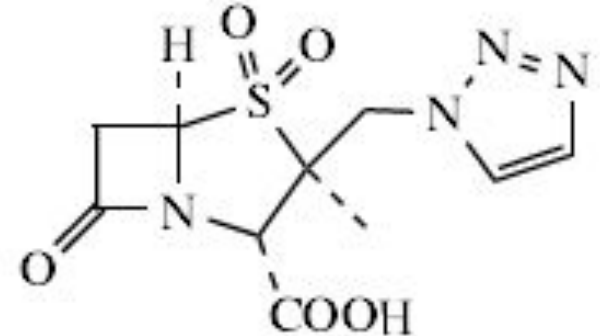
Ингибиторы β -лактамаз



Клавулановая к-та



Сульбактам



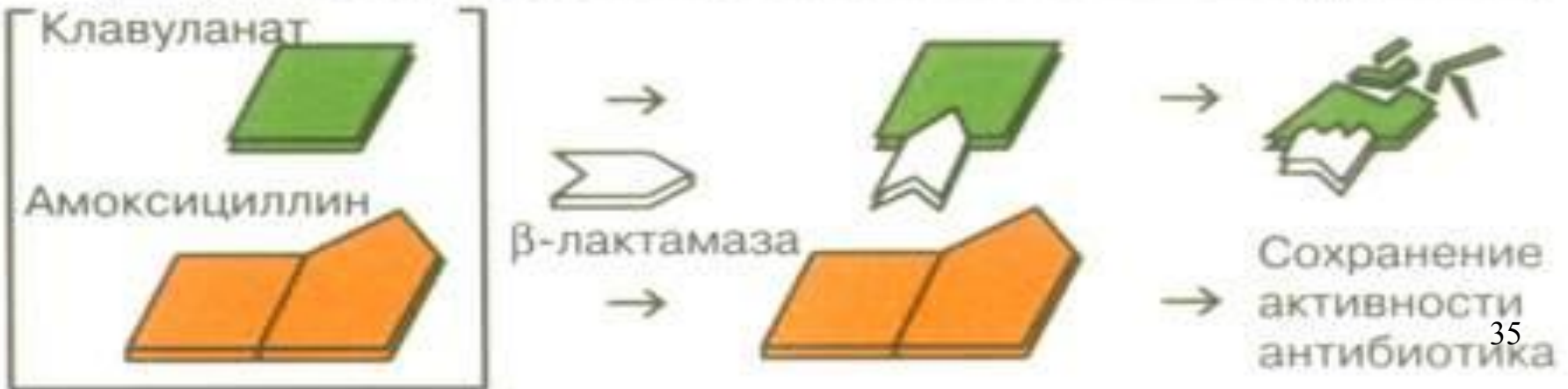
Тазобактам

Амоксициллин



Клавуланат

Амоксициллин



Ингибиторзащищённые пенициллины

Амоксиклав



Каждая *таблетка* 625 мг содержит 500 мг **амоксициллина** в форме тригидрата и 125 мг **клавулановой кислоты** в форме калиевой соли.

Каждые 5 мл *суспензии* (одна дозировочная ложка) содержат 125 мг амоксициллина в форме тригидрата и 31 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

Каждый 1 мл *капель* содержит 50 мг амоксициллина в форме тригидрата и 13 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

Каждый *флакон* 1.2 г содержит 1.0 г амоксициллина в форме натриевой соли и 0.2 г клавулановой кислоты в форме калиевой соли



Показания к применению.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних отделов дыхательных путей (в т.ч. острый и хронический синусит, заглоточный абсцесс); инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. хронический бронхит, пневмония); острый и хронический отит; инфекции мочевыводящих путей; гинекологические инфекции; инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. укусы животных); инфекции костей и суставов; шанкرويد; гонорея.

Ингибиторзащищённые пенициллины

Аугментин



Таблетки

Активные ингредиенты:

тригидрат амоксициллина, эквивалентный 250 мг, 500 мг, 875 мг амоксициллина, клавуланат калия, эквивалентный 125 мг клавулановой кислоты.

Вспомогательные ингредиенты:

магния стеарат, гликолат натрия, крахмал, коллоидный безводный кремний, микрокристаллическая целлюлоза.

Состав пленочного покрытия:

титана диоксид, гидроксипропилметилцеллюлоза (5 cps и 15 cps), полиэтиленовый гликоль 4000, полиэтиленовый гликоль 6000, силиконовое масло, очищенная вода.

Порошок для приготовления суспензии

Активные ингредиенты:

В 5 мл суспензии содержится тригидрат амоксициллина, эквивалентный 125 мг амоксициллина, и клавуланат калия, эквивалентный 31,25 мг клавулановой кислоты.

Вспомогательные ингредиенты:

ксантановая смола, аспартам, янтарная кислота, коллоидный кремний, гидроксипропилметилцеллюлоза, двуокиси кремний, ароматизаторы.

Показания к применению.

Инфекции верхних (рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит) и нижних (острый бронхит, обострения хронического бронхита, долевая и бронхопневмония) отделов дыхательных путей; инфекции урогенитального тракта (рецидивирующий и осложненный цистит, уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, гонорея); инфекции кожи и мягких тканей, в т.ч. инфицированные укусы животных, одонтогенные абсцессы и целлюлит, остеомиелит, септицемия, перитонит, абдоминальный сепсис, лечение и профилактика (в т.ч. интраоперационная) послеоперационных инфекций при хирургических вмешательствах на ЖКТ, органах малого таза, сердце, почках, желчевыводящих путях, в области головы, шеи и при восстановительных реконструктивных операциях. 37

Ингибиторзащищённые пенициллины

Панклав



Состав и форма выпуска.

Таблетки, покрытые оболочкой

1 табл.

амоксциллин (в форме тригидрата)

250 мг

клавулановая кислота (в форме калиевой соли)

125 мг

вспомогательные вещества: магния стеарат; МКЦ;
карбоксиметилкрахмал натрия; кремния диоксид безводный
коллоидный

оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза; пропиленгликоль; титана
диоксид

в банке темного стекла 15 или 20 шт., в пачке картонной 1 банка.

Показания

Инфекционные заболевания:

- лор-органов (острый и хронический синусит, острый и хронический отит, тонзиллит, фарингит);
- дыхательных путей (острый и хронический бронхит и пневмония, эмпиема плевры);
- инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. цистит, уретрит, пиелонефрит);
- гинекологические инфекции (в т.ч. сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, септический аборт, пельвиоперитонит);
- костной и соединительной ткани (в т.ч. хронический остеомиелит);
- кожи и мягких тканей (в т.ч. флегмона, раневая инфекция);
- желчных путей (холецистит, холангит);
- заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, шанкроид);
- одонтогенные инфекции.

Ингибиторзащищённые пенициллины

Трифамокс ИБЛ®



Состав и форма выпуска.

Таблетки, покрытые оболочкой	1 табл.
активное вещество	
амоксциллин (в виде тригидрата)	250 мг
	500 мг
сульбактам (в виде пивоксила)	250 мг
	500 мг

вспомогательные вещества: повидон; ПЭГ; кремния диоксид коллоидный; кроскармеллоза натрия; магния стеарат; МКЦ; краситель Opadry II YS-30-18056; краситель железа оксид желтый; вода очищенная

в блистере 8 шт.; в пачке картонной 1 или 2 блистера; или в контейнерах пластиковых по 100 или 1000 шт.

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	1 фл.
---	-------

активное вещество	
амоксциллин (в виде амоксциллина натрия)	500 мг
	1000 мг
сульбактам (в виде сульбактама натрия)	250 мг
	500 мг

во флаконах (в комплекте с растворителем — вода д/ин. — в ампулах по 5 мл или без него); в пачке картонной 1 комплект или флакон.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

активное вещество

амоксциллин (в виде тригидрата)

сульбактам (в виде пивоксила)

вспомогательные вещества: карбоксиметилцеллюлоза; натрия хлорид; натрия бензоат; кремния диоксид коллоидный; ароматизатор банановый; краситель хинолин желтый; сахара

во флаконах полиэтиленовых по 30 или 60 г (в комплекте с мерным колпачком);

в пачке картонной 1 комплект.

Ингибиторзащищённые пенициллины

Уназин

Состав и форма выпуска



Порошок для приготовления раствора для инъекций 0,75 г	1 фл.
сульбактам натрия стерильный	0,274 г
ампициллин натрия стерильный	0,531 г
в коробке картонной 1 флакон.	

Показания к применению.

Применяют при пневмонии, бронхите, отите, синусите, гнойных хирургических инфекциях (абсцессы, флегмоны, остеомиелит и др.), перитоните, урологических и гинекологических инфекциях, для профилактики послеоперационных гнойных осложнений, при гонорее и других инфекциях.

Вводят внутримышечно или внутривенно.

Ингибиторзащищённые пенициллины

Тазоцин



Состав и форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инъекций 0,75 г	1 фл.
пиперациллин	0,274 г
тазобактам	0,531 г

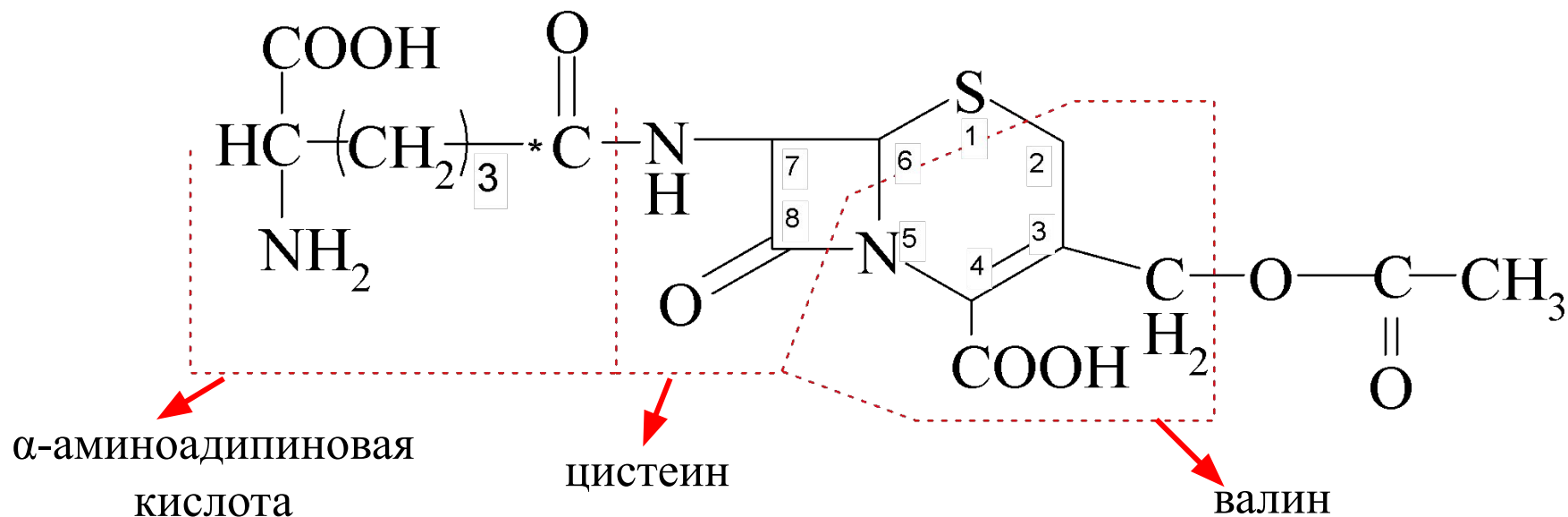
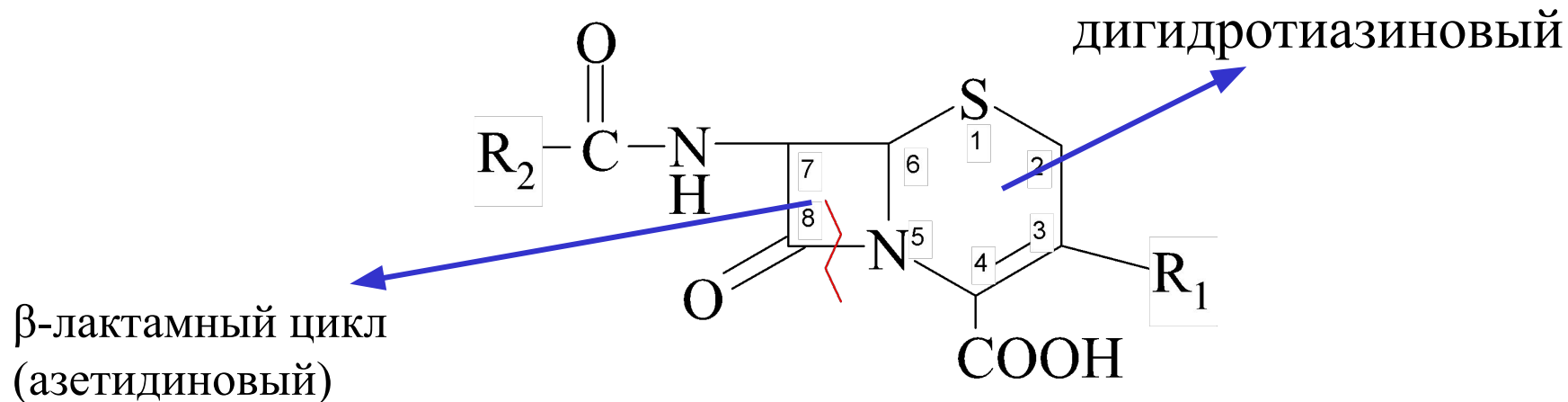
в коробке картонной 1 флакон.

Показания к применению.

Инфекции среднетяжелого и тяжелого течения, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (пневмонии только средней тяжести, вызванные не пиперациллин-резистентными беталактамазопродуцирующими штаммами *Haemophilus influenzae*; инфекции органов брюшной полости, в частности, осложненный аппендицит; перитонит; неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей, абсцесс, инфицированные трофические язвы, в частности, у больных с диабетической ангиопатией; инфекции органов малого таза.

Цефалоспорины (ЦС)

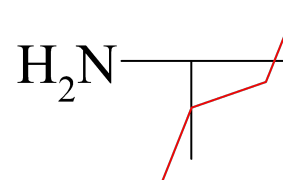
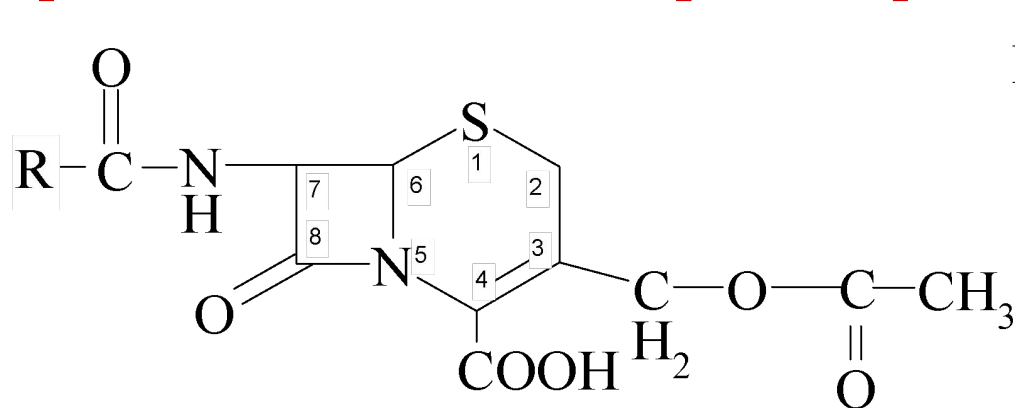
Cephalosporum acremonium



Цефалоспорин С «цефем»

Классификация ЦС

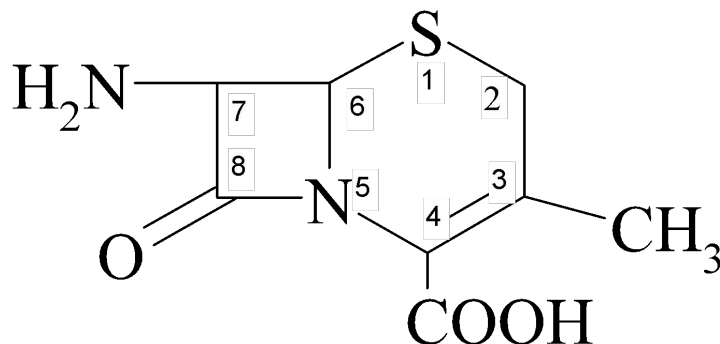
1. Производные 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК)



7-АЦК

- цефалотин,
- цефотаксим

2. Производные 7-аминодезацетокси-цефалоспоровановой кислоты



7-АДЦК

- цефалексин

3. С гетероциклическими радикалами в положении С₃ (цефалоридин)

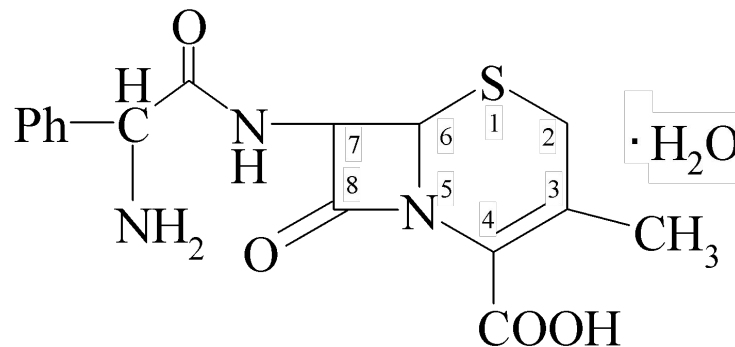
4. С нуклеофилами в положении C_3 или не имеющие заместителя (цефаклор)

Основные представители

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

1. Цефалексин (Cefalexinum)

7-(D-α-аминофенилацетида)-3-метил
-3-цефем-4-карбоновой кислоты моногидрат

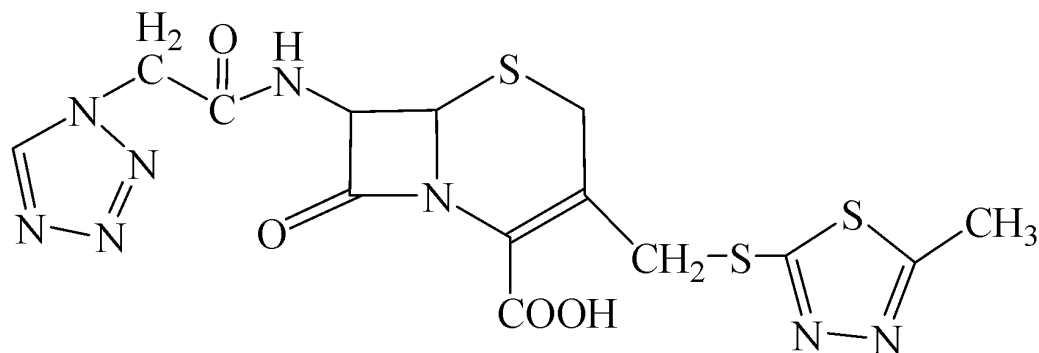


2. Цефазолин (Cefazolinum)

[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2-
тиометил)-7-(1-тетразолил
-ацетида)-3-цефем-4]-карбоновая
кислота

СИНОНИМЫ:

ФОРМА ВЫПУСКА:

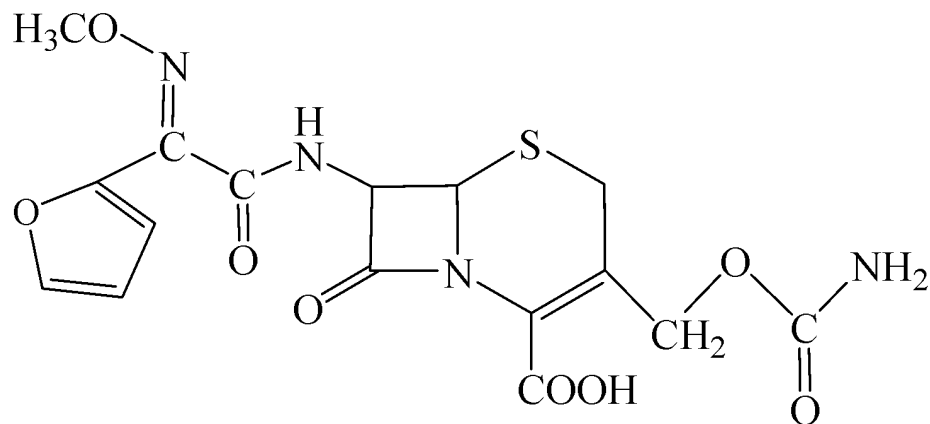


Основные представители

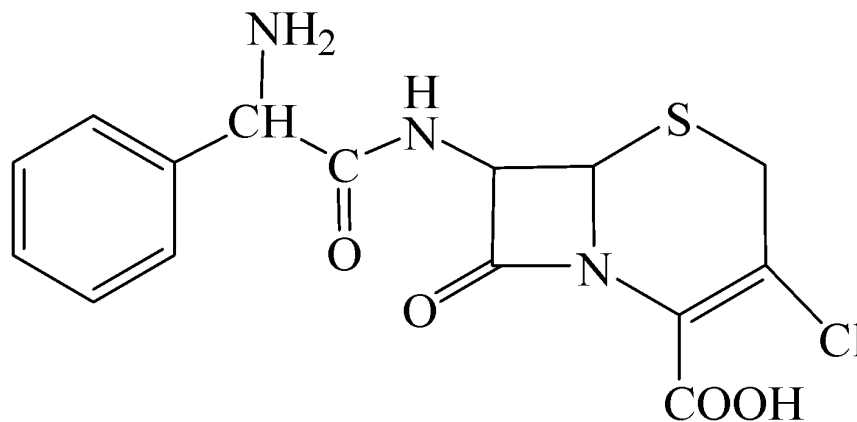
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

3. Цефуроксим (Cefuroxim)

Синонимы: Кетоцеф, Altacef, Cefamar, Cefoge, Cefoprim, Cefurex, Cefuri, Gibicef, Ipacef, Itorex, Kefurox, Lafurex, Spectrazol, Ultroxim, Zeacef, Ziacef и др



4. Цефаклор (Cefaclor)

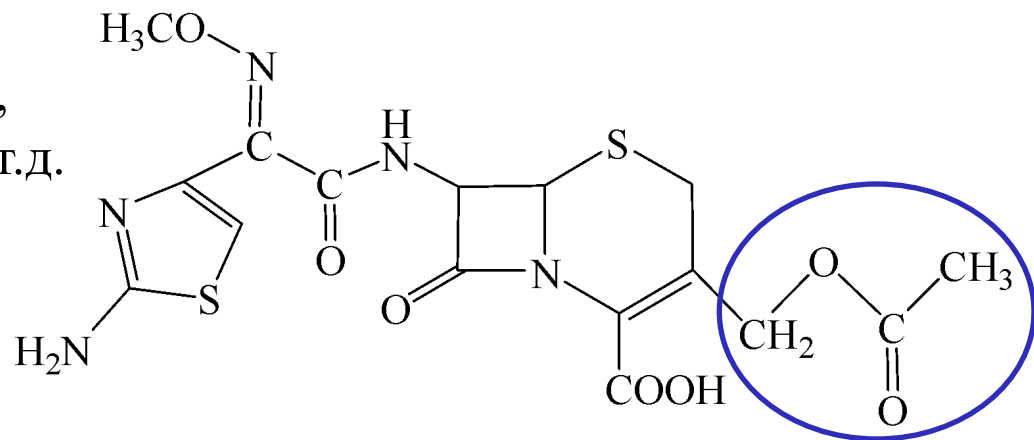


Основные представители

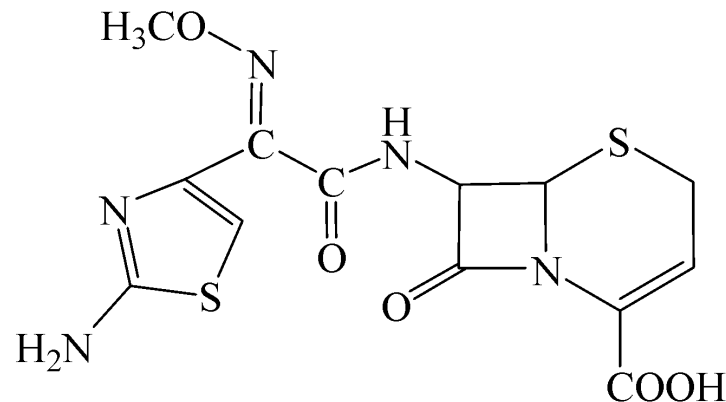
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

5. Цефотаксим (Cefotaxim)

Синонимы: Байотакс, Интратаксим, Кефотекс, Клафоран, Клафобран и т.д.



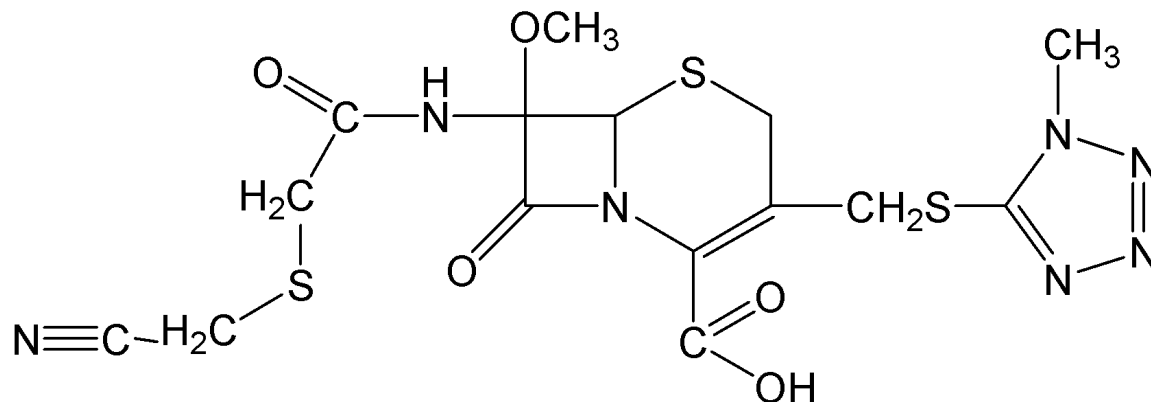
6. Цефтизоксим (Ceftizoxime)



Основные представители

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

7. Цефметазол (Cefmetazole)



(6 R , 7 S)-7-[2-[Цианометилтио]ацетамидо]-7-метокси-3-[[(1-метил-1-Н-тетразол-5-ил)тио]-метил]-8-оксо-5-тио-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

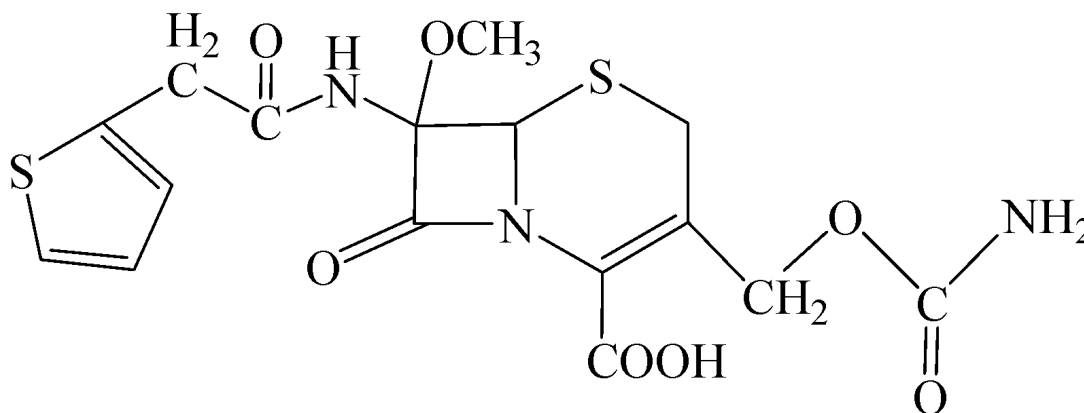
Синонимы: Цефметазон (Cefmetazone), Zefazone

Внутривенно (в 0,9 % растворе натрия хлорида) или внутримышечно (в 0,5 % растворе лидокаина)

Основные представители

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

8. Цефокситин (Cefoxitin)

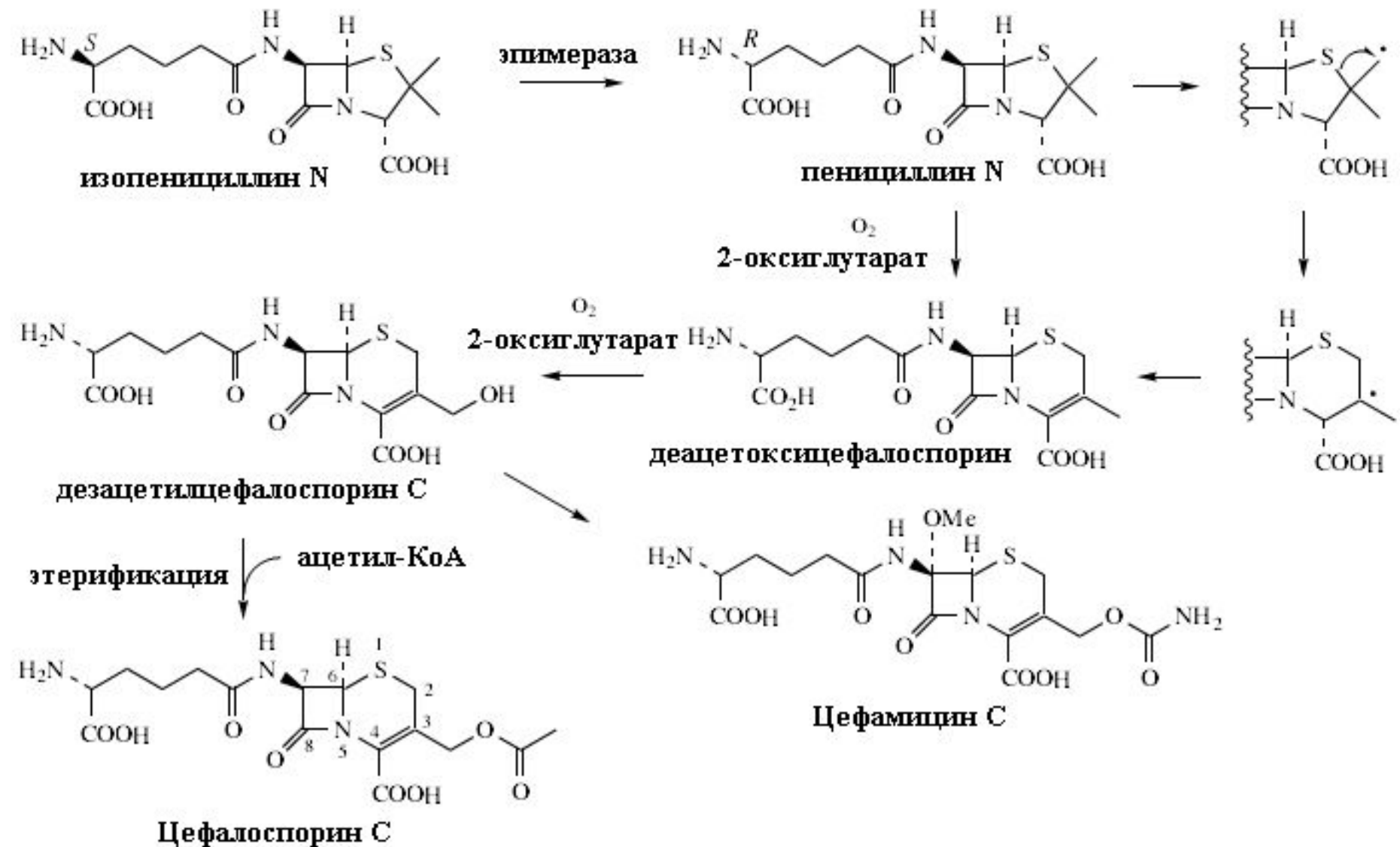


(7S)-3-[(Карбамоилокси)метил]-7-метокси-7-(2-тиенилацетамидо)-3-цефем-4-карбоновая кислота

Синонимы: Мефоксин (название препарата фирмы "MERCK & CO., INC.", Rahway N. J., U.S.A.), Атралкситин (Atralxitin), Betacef, Boncefin (Бонцефин), Cefoctin, Cefomycin, Mefoxil, Мефоксин (Mefoxin), Mefoxitin, Merxin и др.

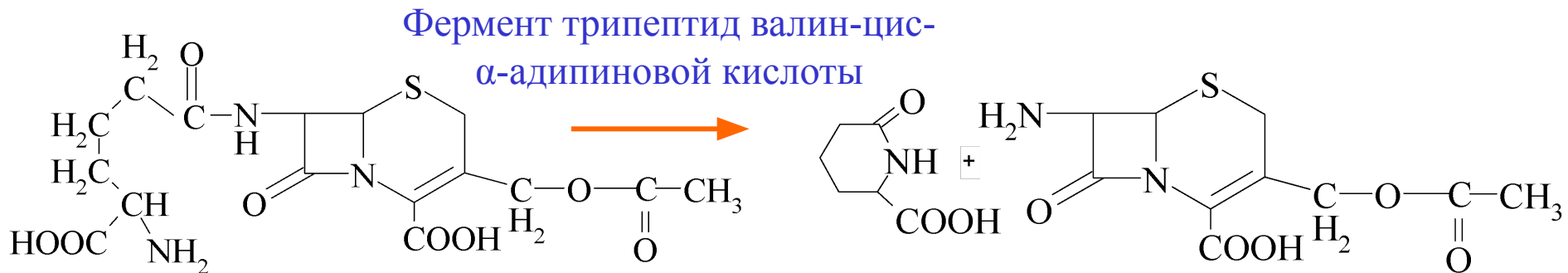
Форма выпуска: лиофилизированный порошок во флаконах по 1 и 2 г.

Микробиологический метод получения ЦС

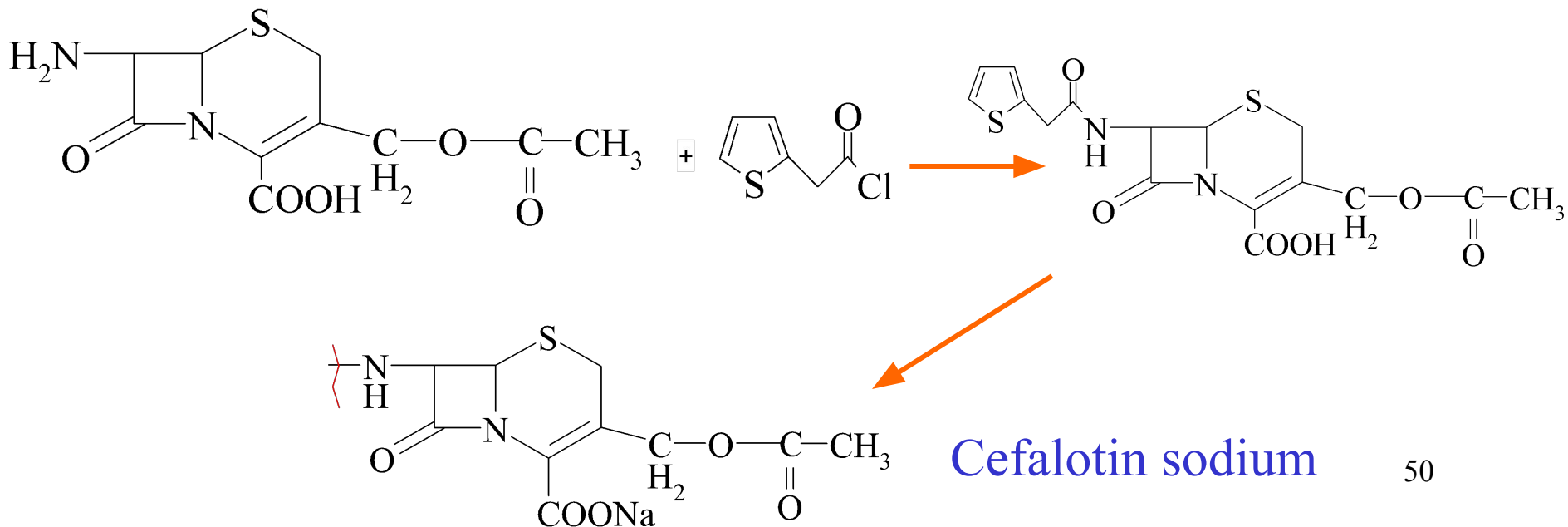


Полусинтетический метод получения ЦС

1.1. Получение 7-АЦК

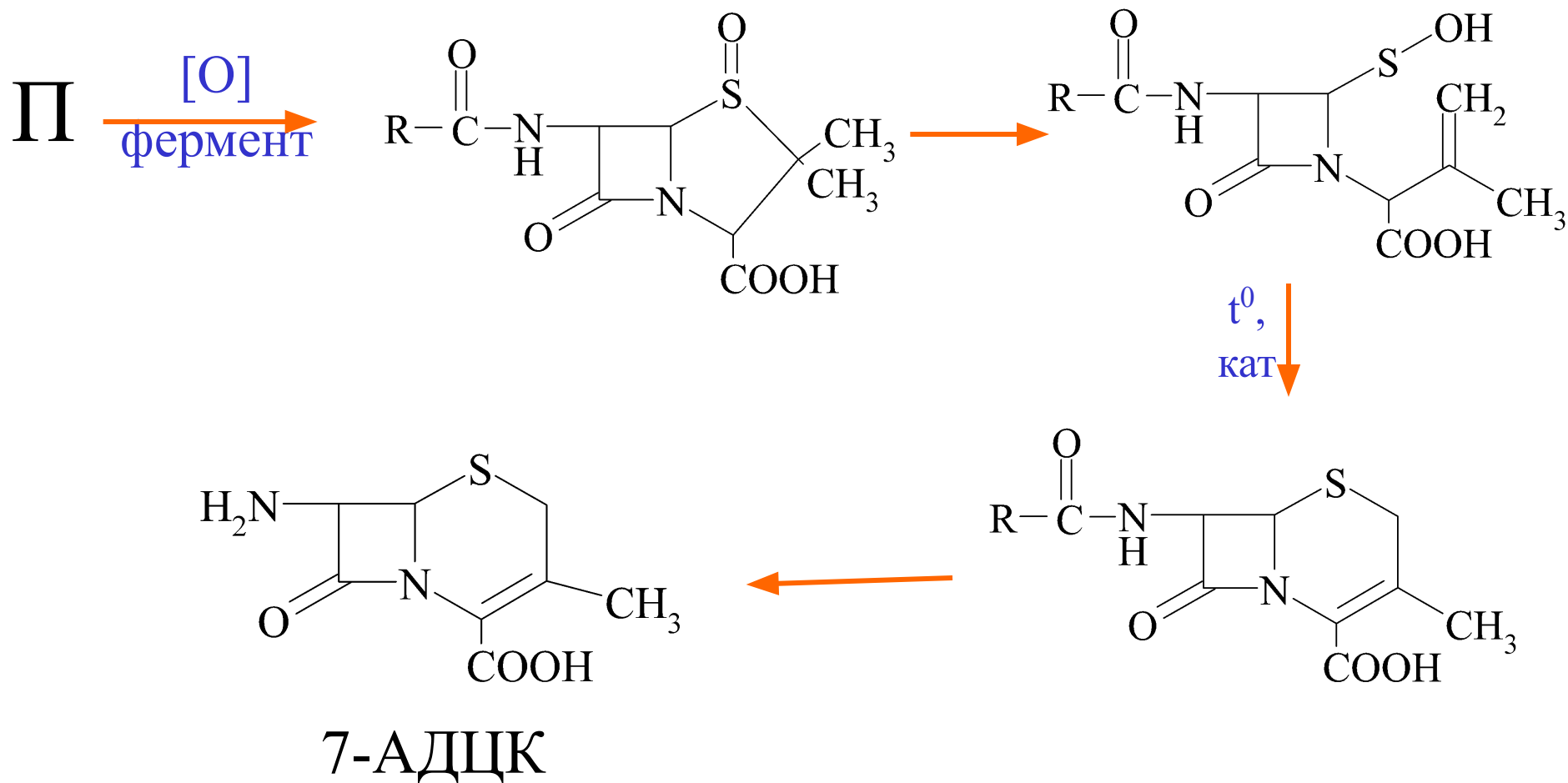


1.2. Химическая модификация 7-АЦК



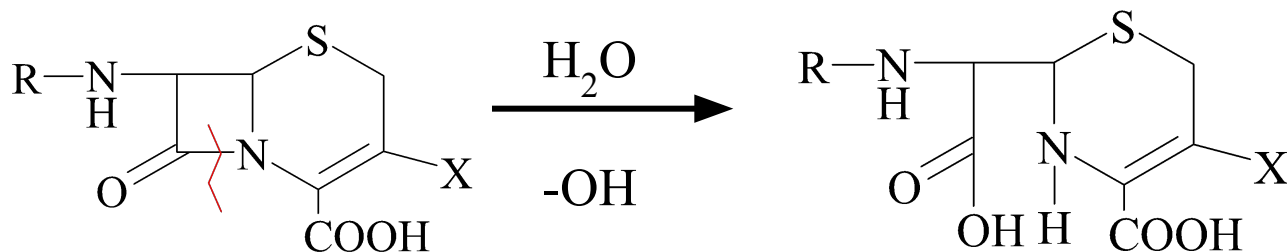
Полусинтетический метод получения ЦС

2. Получение 7-АДЦК

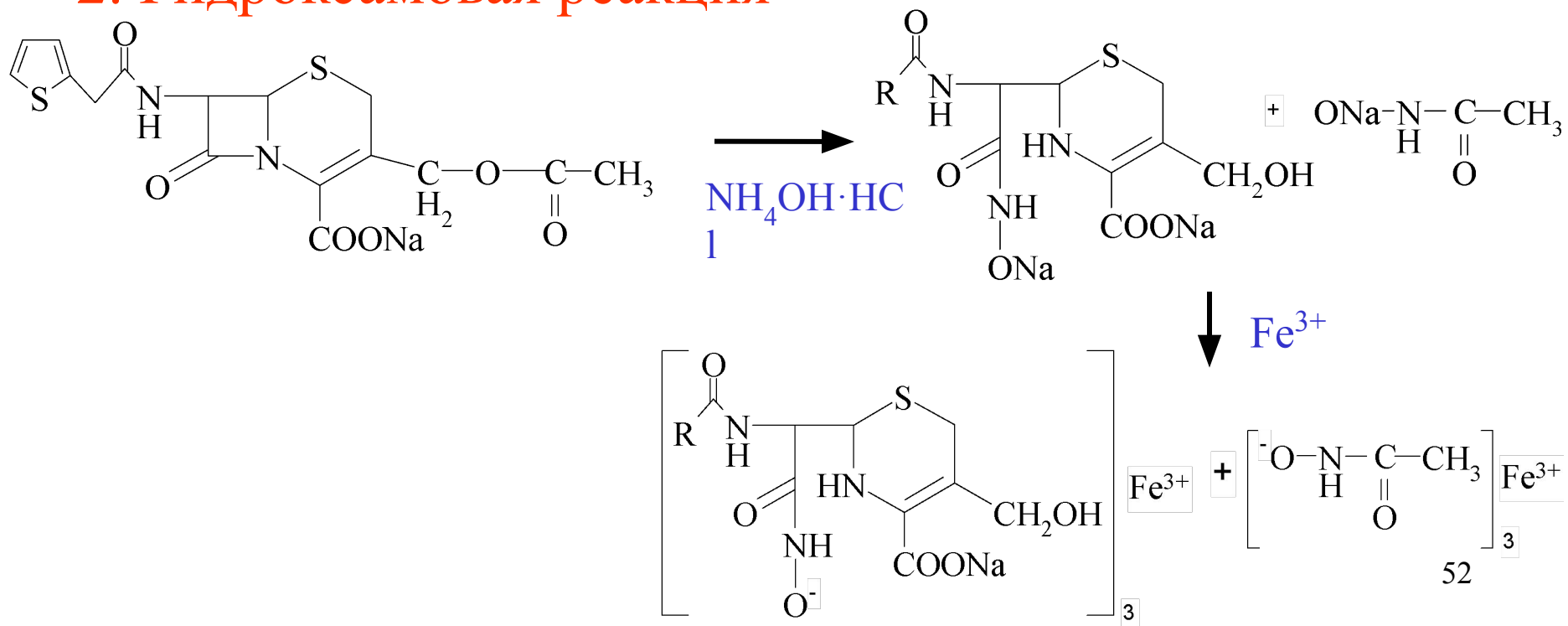


Химические свойства

1. Гидролиз лактамных циклов

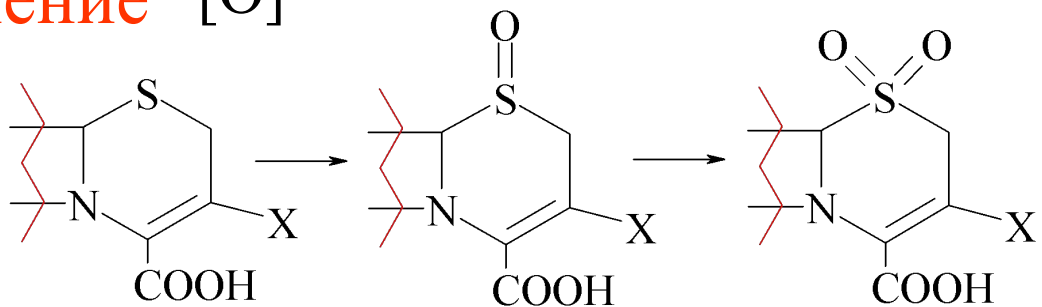


2. Гидроксамовая реакция



Химические свойства

4. Окисление [O]



5. Кислотно-основные

6. Частные реакции ЦС

- с реактивом Фелинга и нингидрином (цефалексин)
- окисление $80\% \text{H}_2\text{SO}_4 + 1\% \text{HNO}_3$

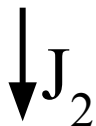
7. Физико-химические свойства.

- УФ, ВЭЖХ, УФ в ДМСО
- ИК $1800\text{-}1500 \text{ см}^{-1}$ карбонил
 $1620\text{-}1600 \text{ см}^{-1}$ карбоксил
 $3500\text{-}2500 \text{ см}^{-1}$ NH_2 и амидогруппа
 $1500 - 650 \text{ см}^{-1}$ с обр ГСО

Количественное определение

1. Цефалексин

Цефалотина Na-соль



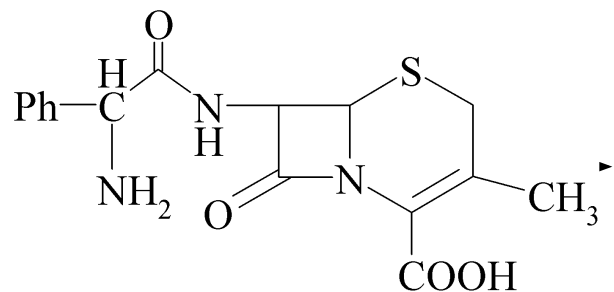
Йодометрия

2. УФ

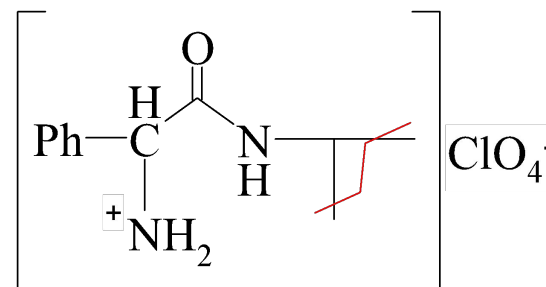
3. ВЭЖХ (Силасорб C₁₈; λ = 254 нм)

4. Микробиологический

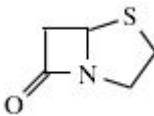
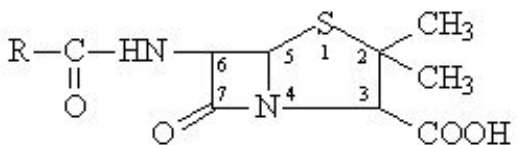
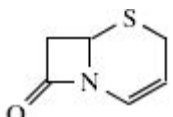
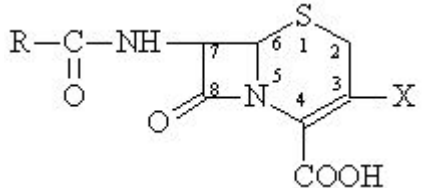
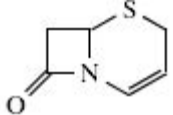
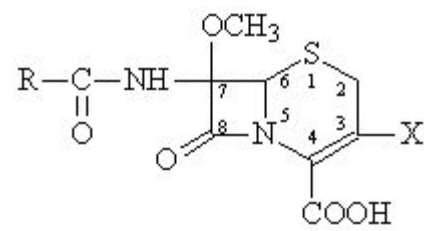
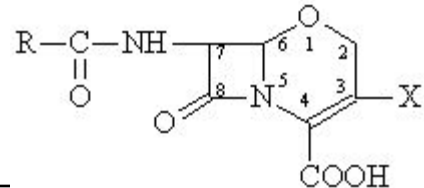
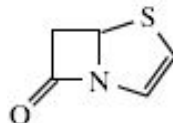
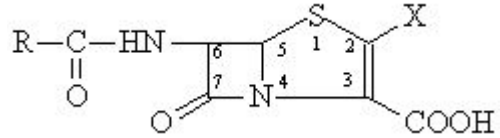
5. Неводное титрование SOL: CH₃COOH (CHOOH) + ацетон



цефалексин

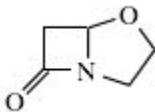
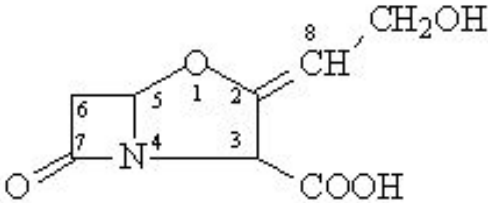
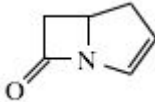
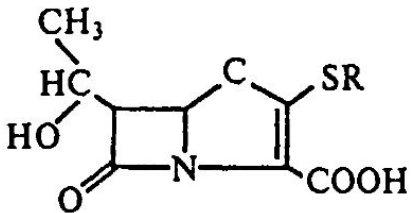
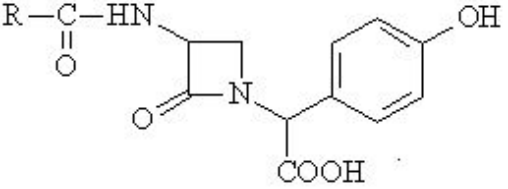
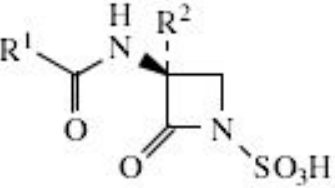


Основные группы β – лактамных антибиотиков

Группа	Особенности структуры ядра беталактама	Формула
Пенициллины (пенамы) С 1930-1940 гг. 	Сопряженная беталактам- тиазолидиновая система колец	
Цефалоспорины (цефемы) С 1945-1960 гг. 	Сопряженная беталактам- дигидротиазиновая система колец	
Цефамицины С 1955-1960 гг. 	Сопряженная беталактам- дигидротиазиновая система колец, содержащая 7- метоксигруппу	
Оксацефемы С 1970-1975 гг.	Сопряженная беталактам- дигидрооксазиновая система колец	
Пенемы С 1975-1980 гг. 	Сопряженная беталактам- дигидротиазоновая система колец	

Основные группы

β – лактамных антибиотиков

Группа	Особенности структуры ядра бета-лактама	Формула
Клавуланаты (Клаваны) С 1975-1980 гг.	Сопряженная бета-лактам-оксазолидиновая система колец 	
Карбапенемы С 1975-1980 гг. 	Сопряженная бета-лактам-дигидропирроловая система колец	
Нокардицины С 1980-1985 гг.	Моноциклические бета-лактамы	
Монобактамы С 1980-1990 гг.	Моноциклические бета-лактамы сульфаминовой кислоты	

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ

Антибиотики как ЛС

Антибиотики-гликозиды

Доцент кафедры фармацевтической химии и
фармакогнозии, к.х.н.,

Жильцова Ольга Евгеньевна

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

1943 г. – выделен Актиномицет, образующий стрептомицин

1944 г. – публикация (А. Шатц, И. Буги и З. Ваксманом)

«Стрептомицин» от *Streptomyces*, а организм, образующий этот антибиотик, был определен как *S. griseus*.

Штаммы, вырабатывающие стрептомицин: *S. bikiniensis*, *S. raneus*, *S. humidus*, *S. reticuli*, *S. griseocarneus*, *S. mashuensis*.

Классификация

1. Аминогликозиды I поколения:

Стрептомицин, неомицин, канамицин

2. Аминогликозиды II поколения:

Гентамицин, тобрамицин, сизомицин

3. Аминогликозиды III поколения:

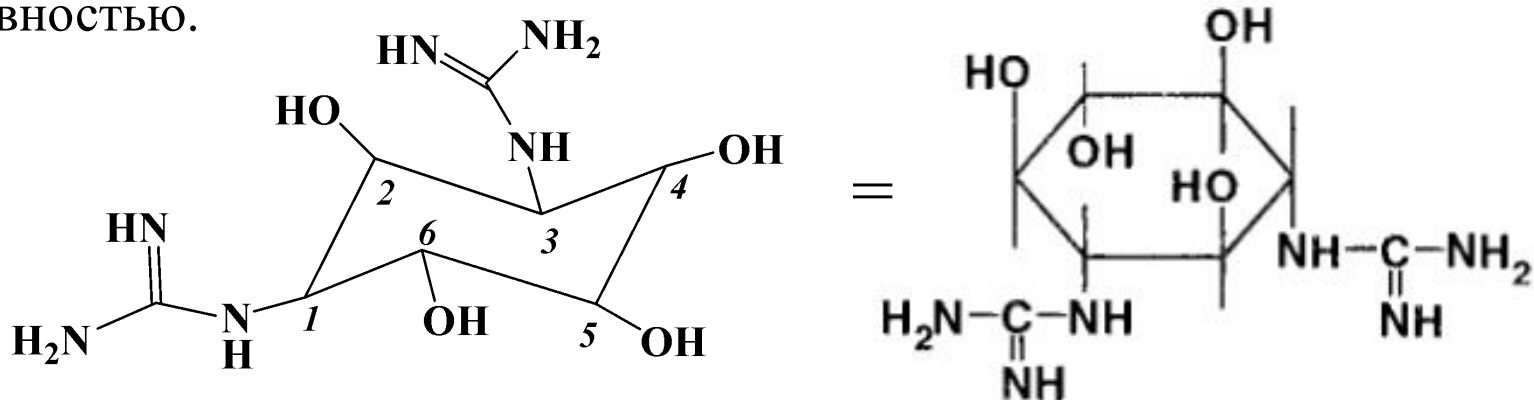
Амикацин

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

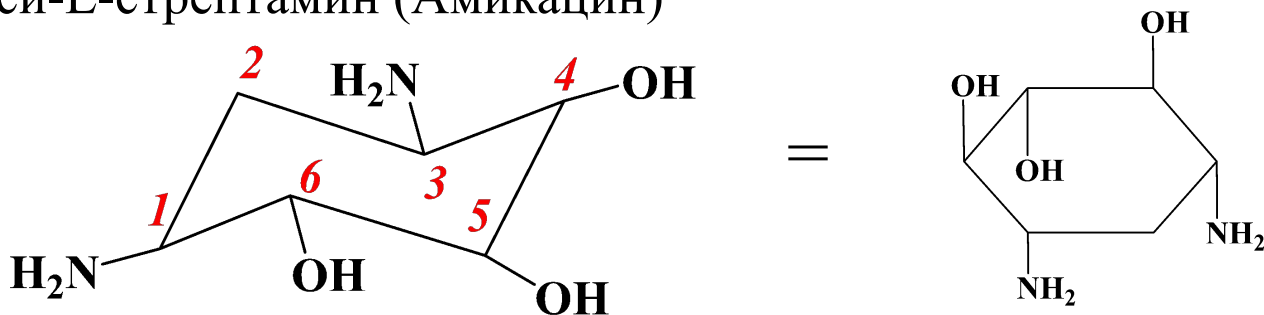
АА (или АМИНОЦИКЛИТОЛЫ) – антибиотики, содержащие остатки аминосахаров, соединенных гликозидной связью с агликоном.

1) Агликоны:

А) СТРЕПТИДИН (1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) (Стрептомицин). Сильное основание, не обладающее антибиотической активностью.



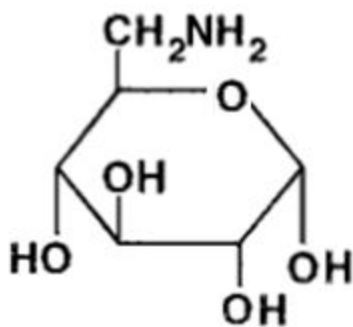
Б) СТРЕПТАМИН (мезо-1,3-диамино-4,5,6-триоксициклогексан)
2-дезоксид-Д-стрептамин (Гентамицин, Неомицин, Канамицины)
2-дезоксид-Л-стрептамин (Амикацин)



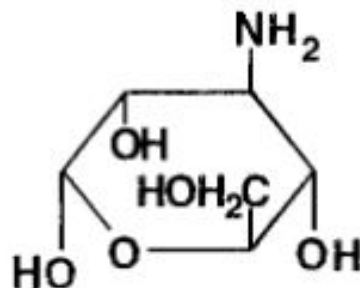
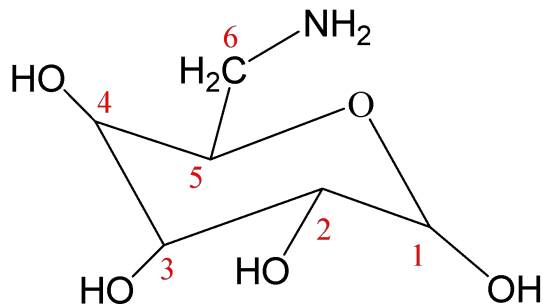
АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

АА (или АМИНОЦИКЛИТОЛЫ) – антибиотики, содержащие остатки аминасахаров, соединенных гликозидной связью с агликоном.

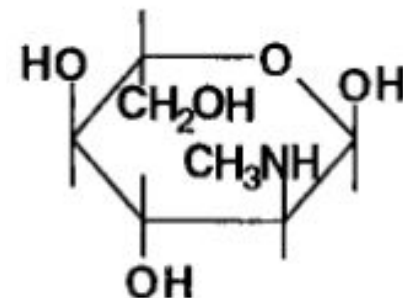
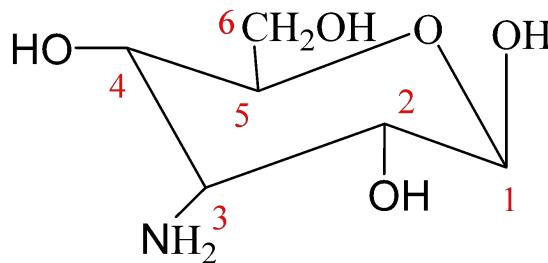
2) Аминасахара:



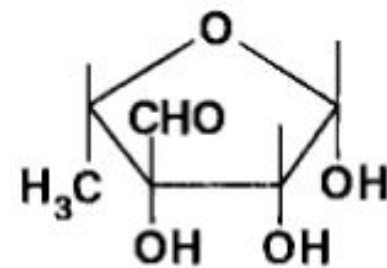
6-глюкозамин
(6-амино-6-дезоксид-*D*-глюкоза)



3-глюкозамин
(3-амино-3-дезоксид-*D*-глюкоза)



N-метил-*L*-глюкозамин



L-стрептоза

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

Биосинтез стрептомицина

В 1946 г. Ваксман с сотрудниками сообщил, что стрептомицин синтезируется при развитии *S. griseus* лишь в средах, содержащих в своем составе мясной экстракт, и рекомендовал для образования антибиотика следующую среду:

Компоненты	Количество в 1 л водопроводной воды
Глюкоза	10
Пептон	5
Мясной экстракт*	5
Хлорид натрия	5

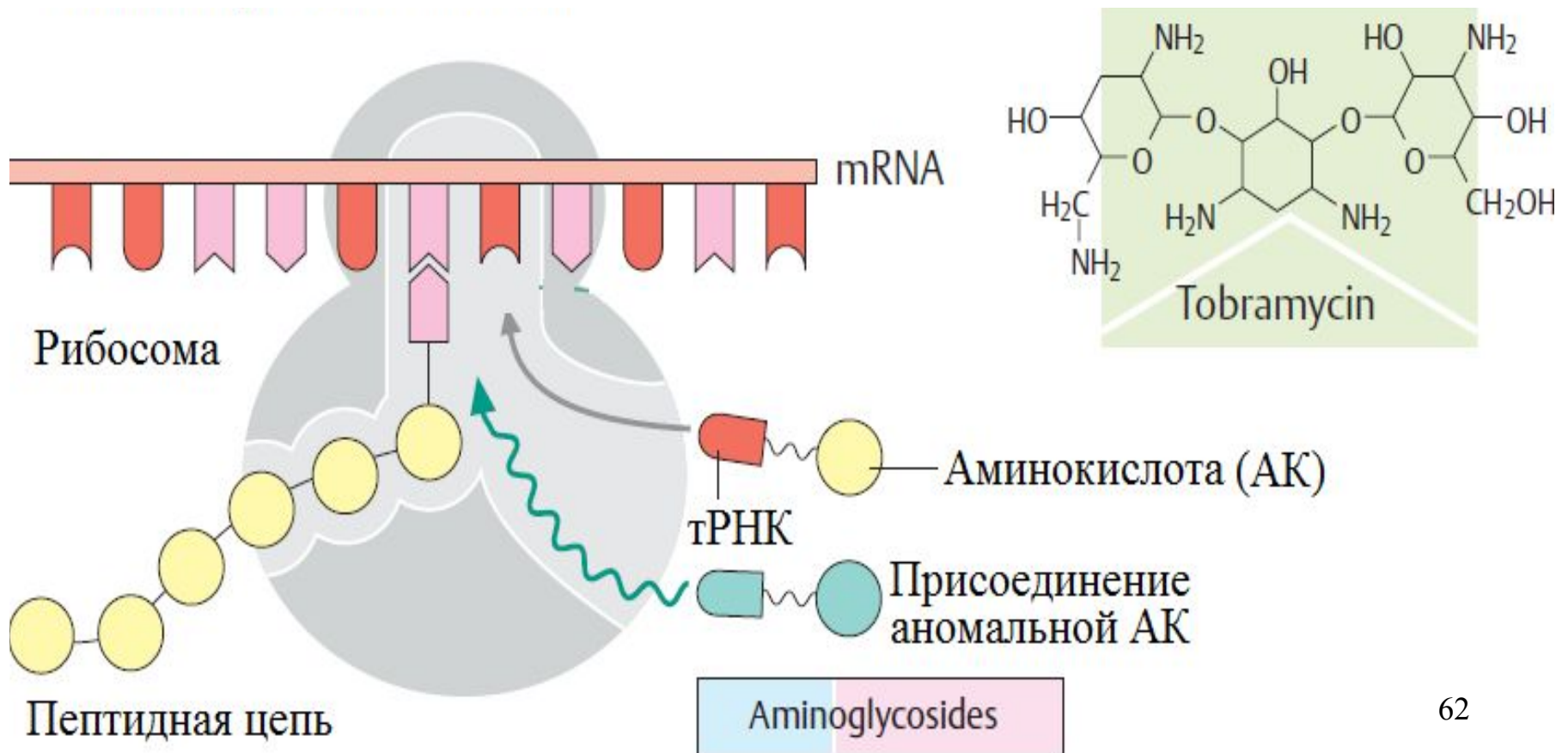
рН такой среды устанавливается в пределах 6,5-7,0.

* В настоящее время Мясной экстракт заменяют дрожжевым экстрактом, соевой или кукурузной мукой и их гидролизатами, кроме того в состав питательной среды входят: источники азота (нитраты, соли аммония), источники углерода (глюкоза), фосфор (K_2HPO_4), железо ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), цинк, медь, магний, кальций ($CaCO_3$), NaCl.

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

Общие свойства аминогликозидов:

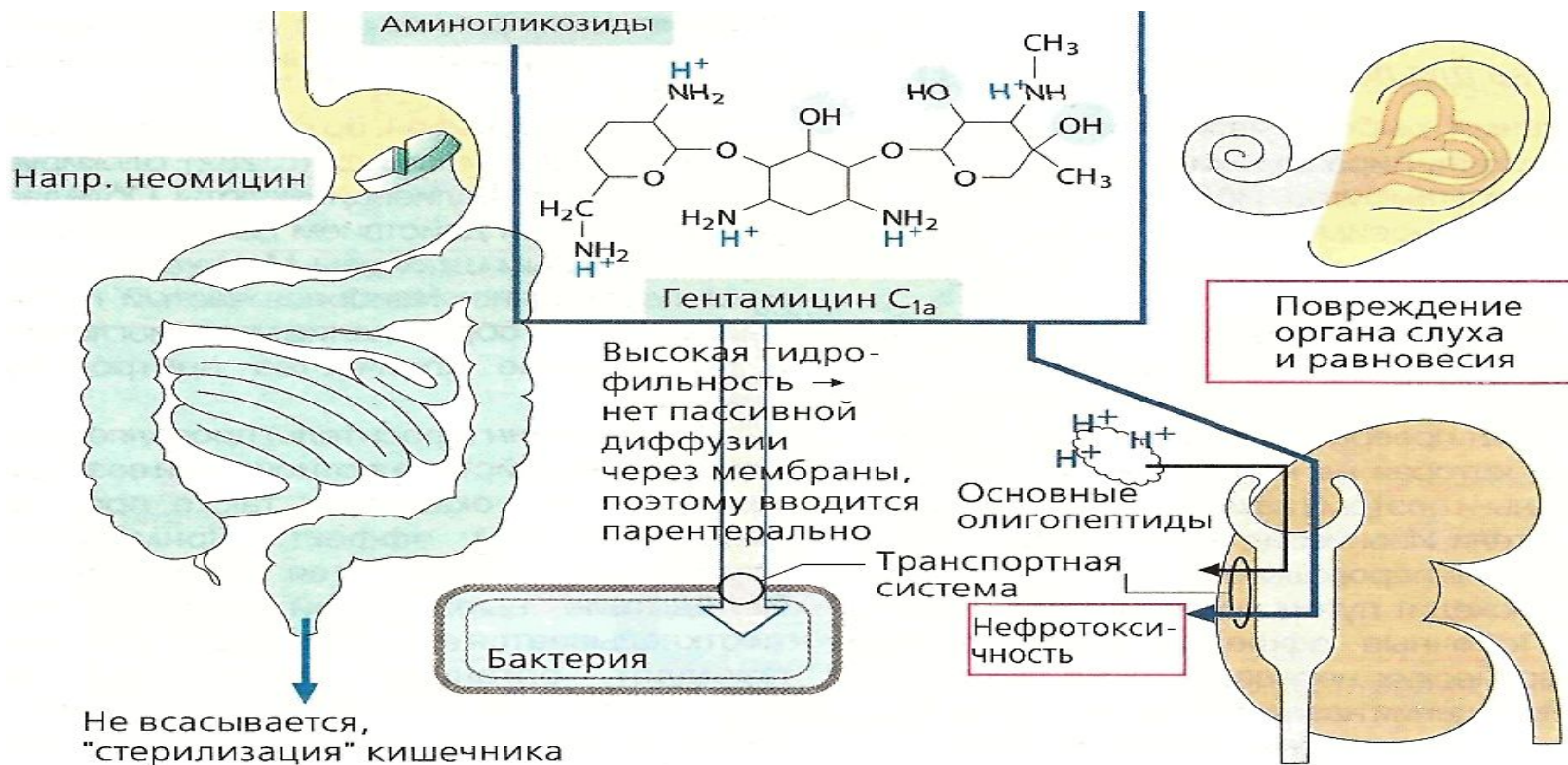
1. Механизм действия: необратимое связывание со специфическими рецепторами бактериальных рибосом (нарушение синтеза белка в микробной клетке) и нарушение синтеза цитоплазматических мембран
☐ бактерицидный тип действия.



АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

Общие свойства аминогликозидов:

2. Высокая токсичность для человека: нефротоксический и ототоксический эффекты, угнетение нервно-мышечной передачи, ослабление дыхания, снижение мышечного тонуса и двигательной функции.
3. Сходные фармакологические свойства – практически не всасываются из ЖКТ (высокогидрофильны), практически не метаболизируются и выводятся почками в неизменном виде.



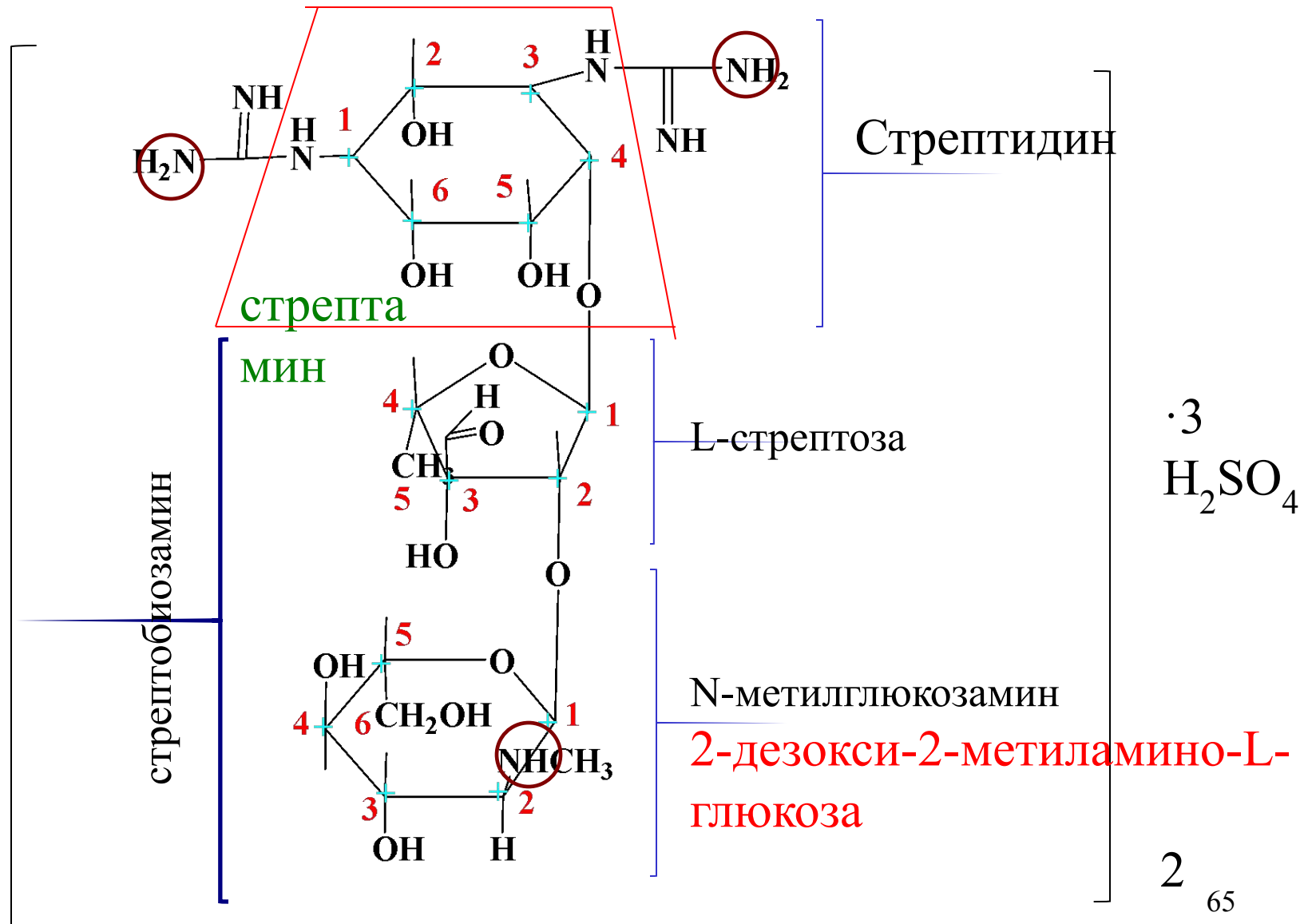
АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ (АА)

Общие свойства аминогликозидов:

4. Потенцирование антибактериального действия пенициллинов и цефалоспоринов.
5. Широкий спектр антибактериального действия с преимущественным влиянием на Гр «—» флору, не влияют на анаэробы, наиболее активны в отношении микобактерий.

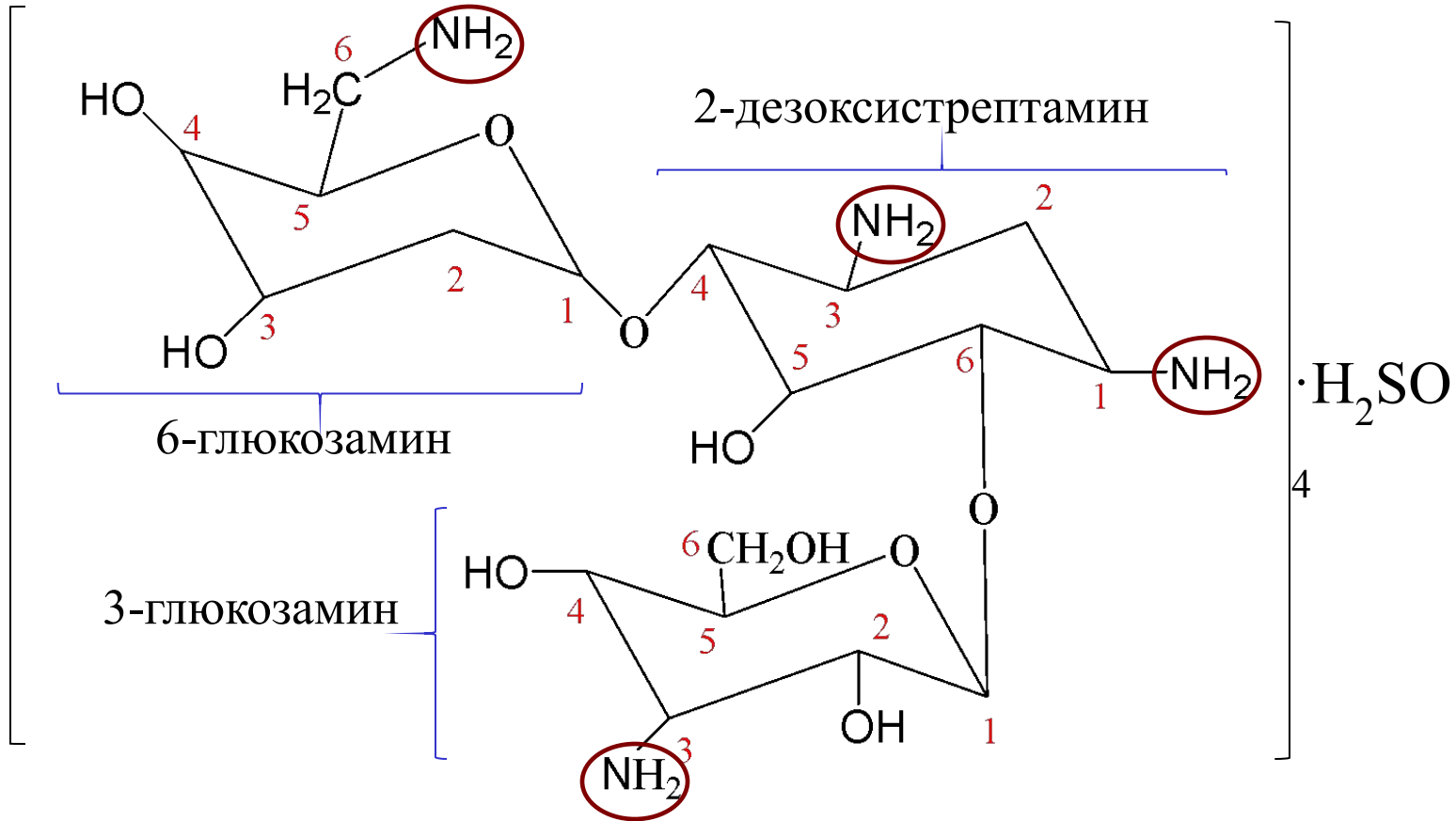
Стрептомицины

1. Стрептомицина сульфат (Streptomycini sulfas)



Антибиотики – Аминогликозиды

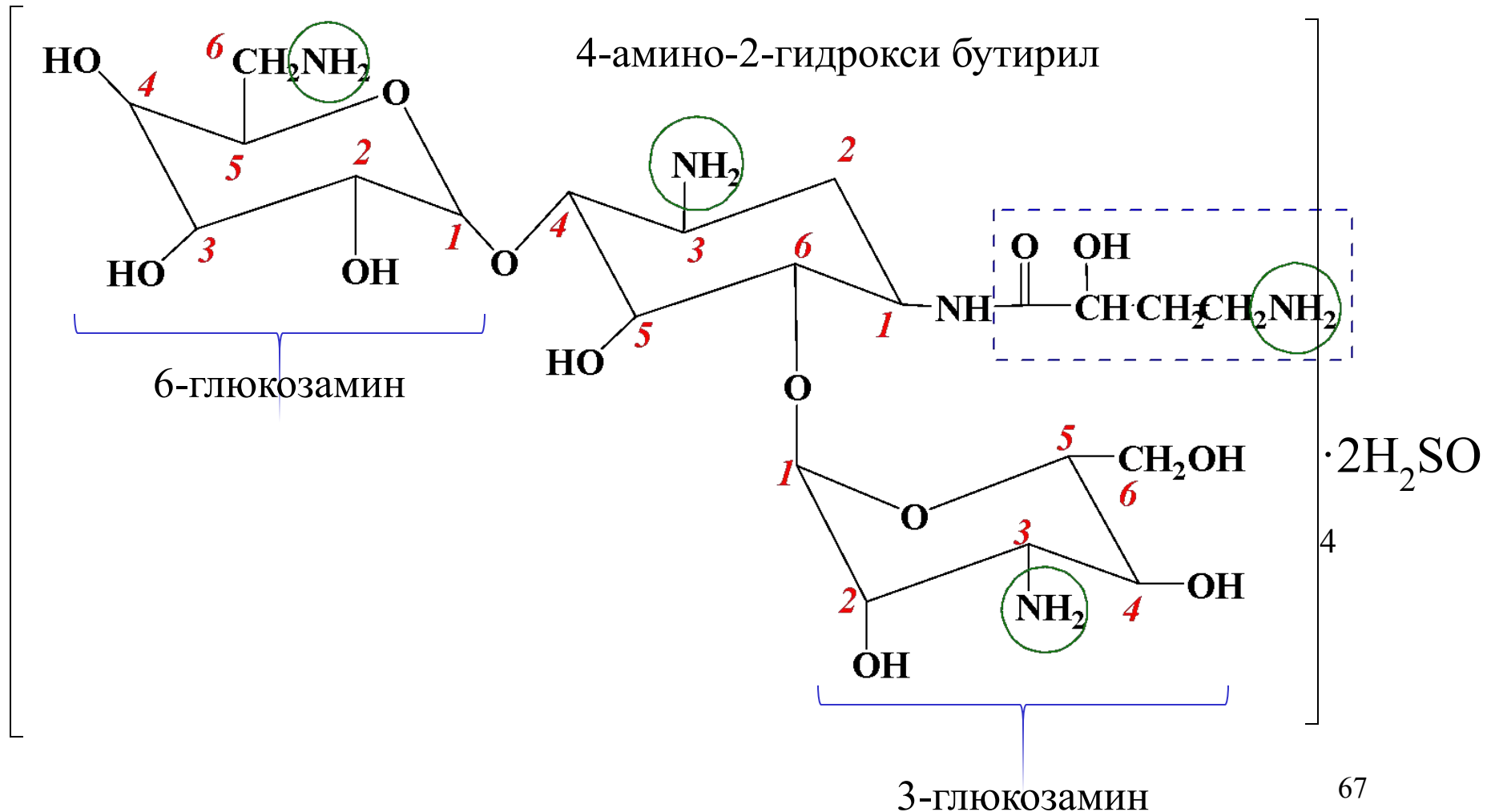
2. Канамицина моносультат (Kanamycini monosulfas)



Канамицин = Основной компонент (Канамицин А) +
Минорные компоненты (Канамицин В и С)

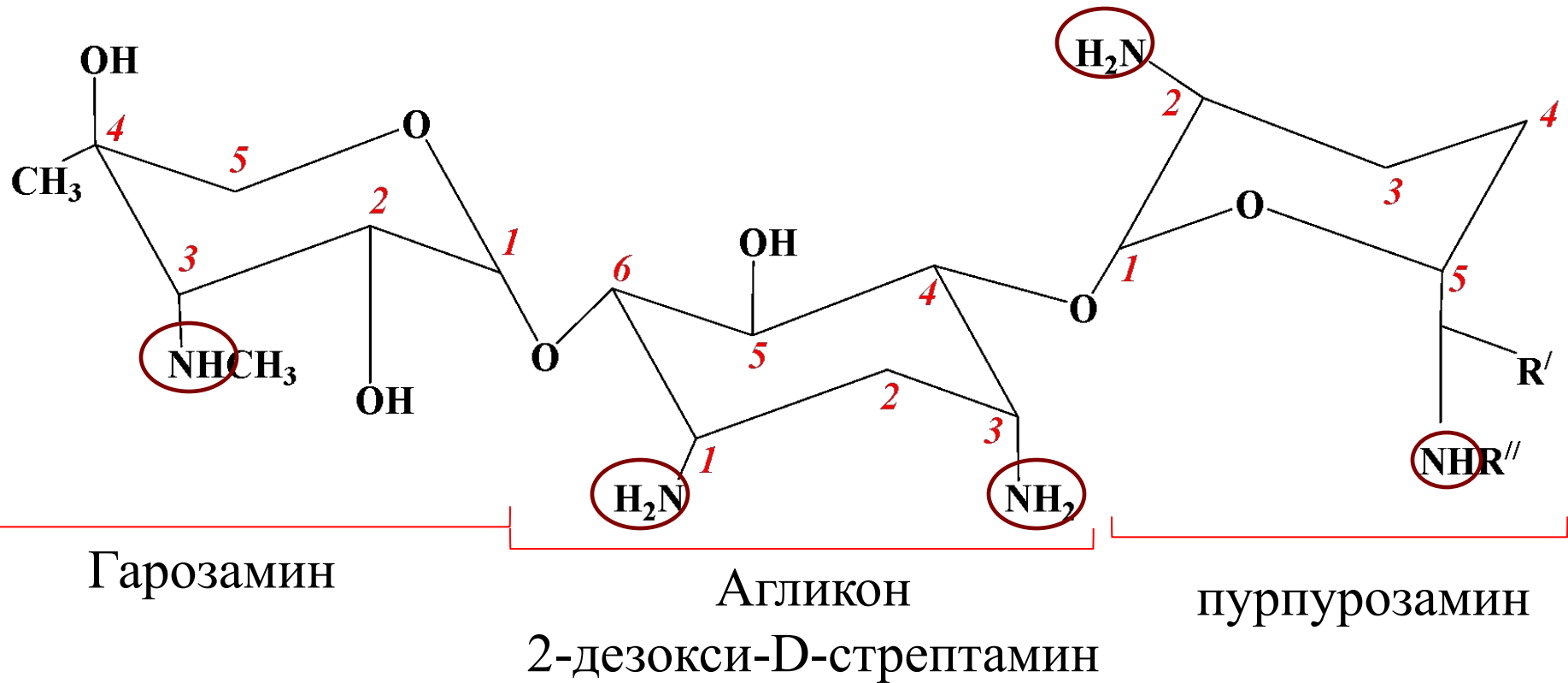
Антибиотики – Аминогликозиды

3. Амикацина сульфат (Amikacini sulfas)



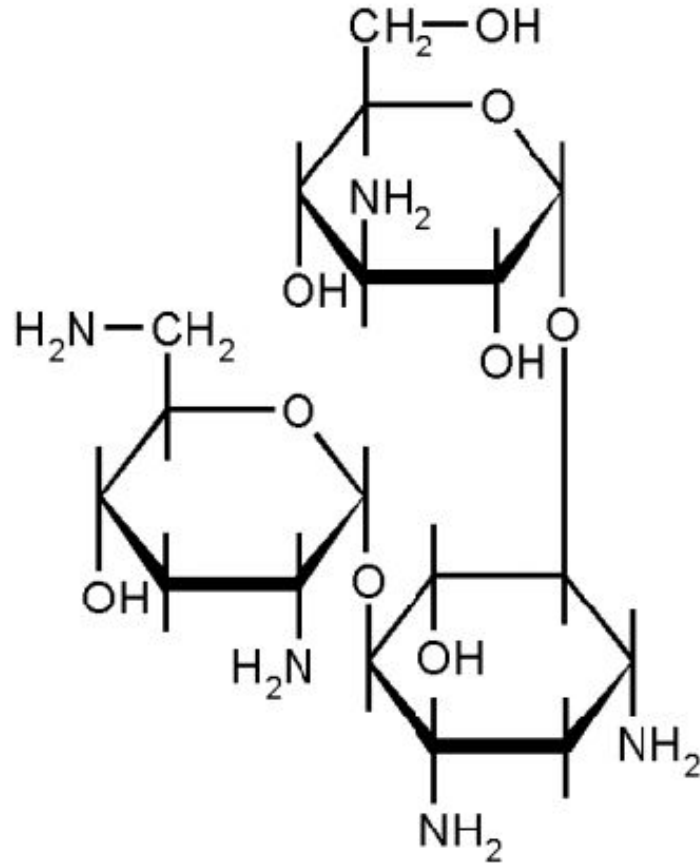
Антибиотики – Аминогликозиды

4. Гентамицина сульфат (Gentamycini sulfas)



Антибиотики – Аминогликозиды

5. Тобрамицин (Tobramycin)



Фармакологическое действие – антибактериальное широкого спектра, бактерицидное.

Антибиотики – Аминогликозиды

Физико-химические свойства растворов

ЛВ·Н ₂ SO ₄	Раств. в Н ₂ O	pH(%)	[α] _D , % вод	
Стрептомицин 3 Н ₂ SO ₄	ЛР	4,5-7,5 (28%)	-78 - -83 (3%)	ИК, ПМР
Канамицин Н ₂ SO ₄	ЛР	7,5-8,5 (1%)	+112 - +123 (5%)	ИК, ПМР
Гентамицин 5Н ₂ SO ₄	ЛР	3,5-5,5 (4%)	+107 - +121 (1%)	ИК, ПМР
Амикацин 2Н ₂ SO ₄	ЛР	2,0-4,0 (1%)	+76 - +84 (5%)	ИК, ПМР

УФ – не информативен

ТСХ (для Гентамицина (Силикагель № 2,5))

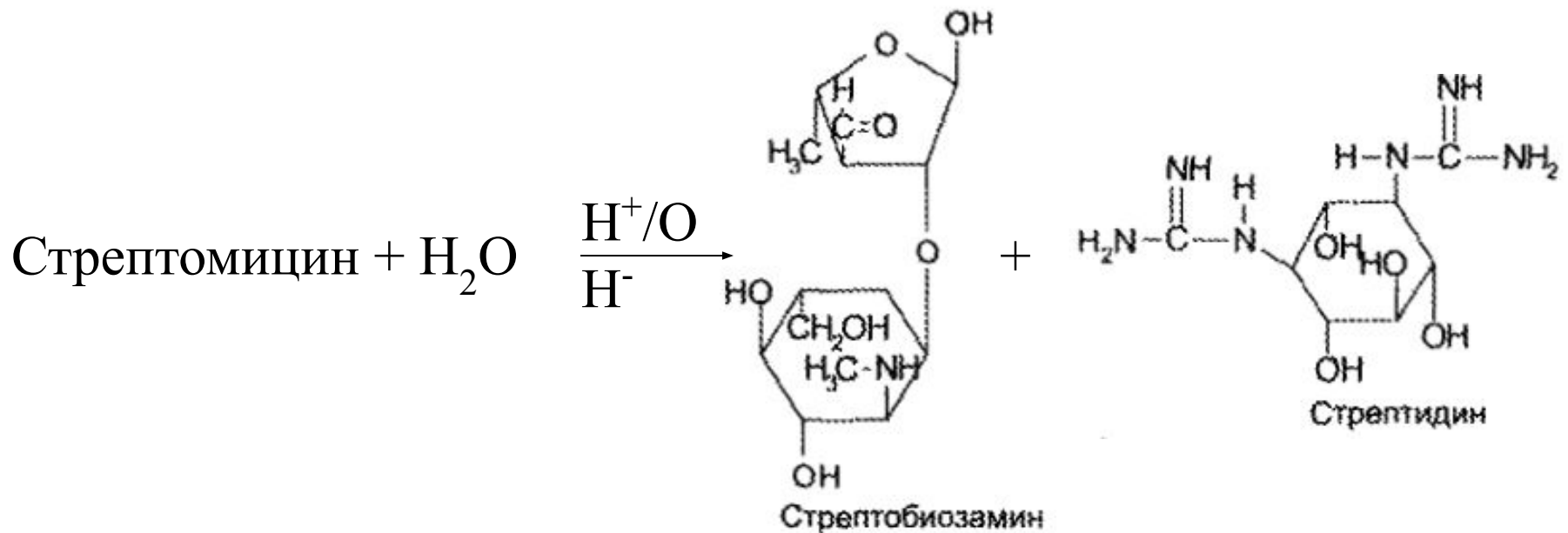
ВЭЖХ

Антибиотики – Аминогликозиды

Подлинность

1. Гидролитическое расщепление в кислой среде

При гидролизе стрептомицина разбавленными кислотами он распадается на стрептобиозамин и стрептидин:

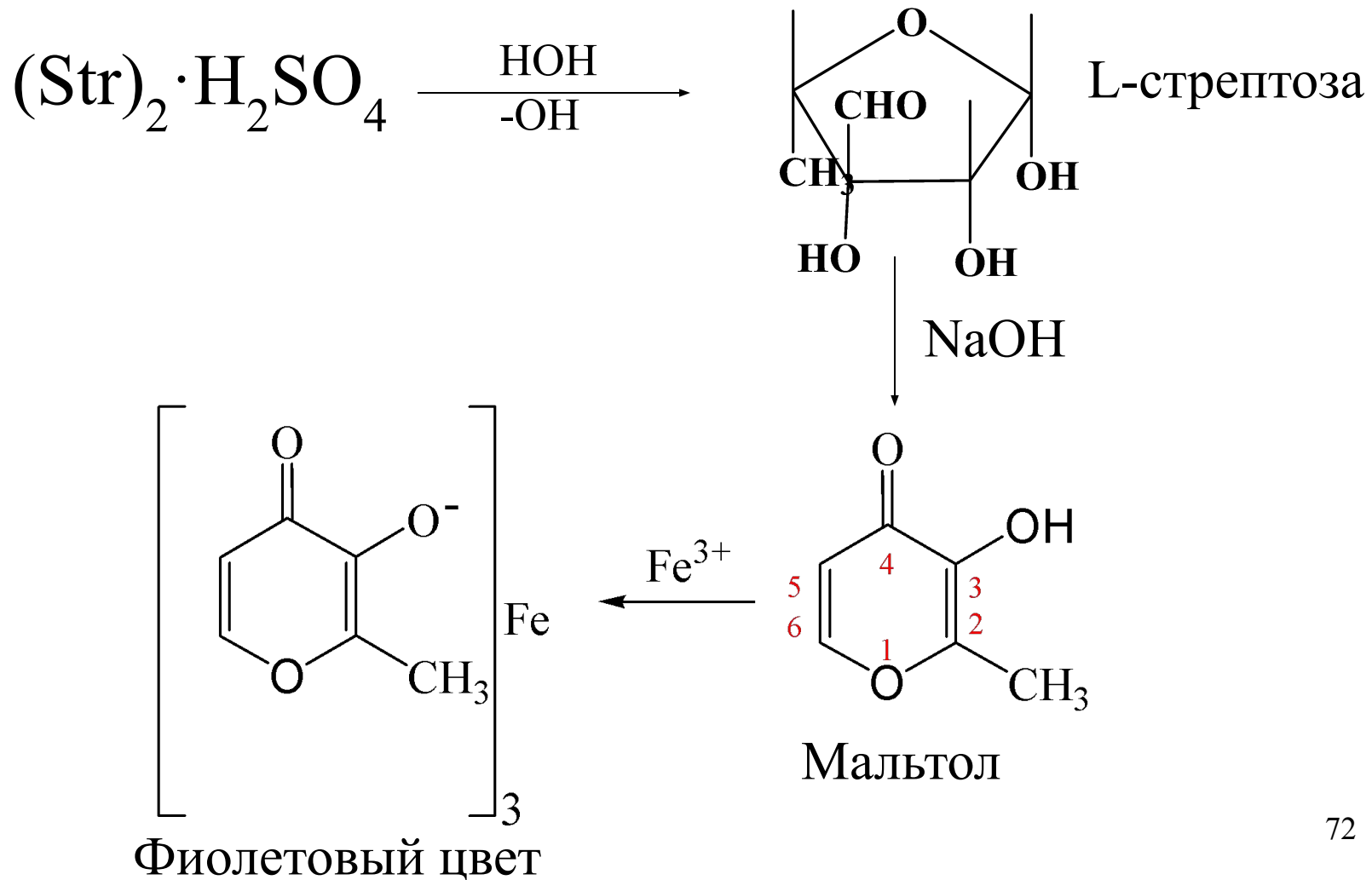


Канамицин и Амикацин – гидролиз с полной потерей активности
(только в кислой среде)

Антибиотики – Аминогликозиды

Подлинность

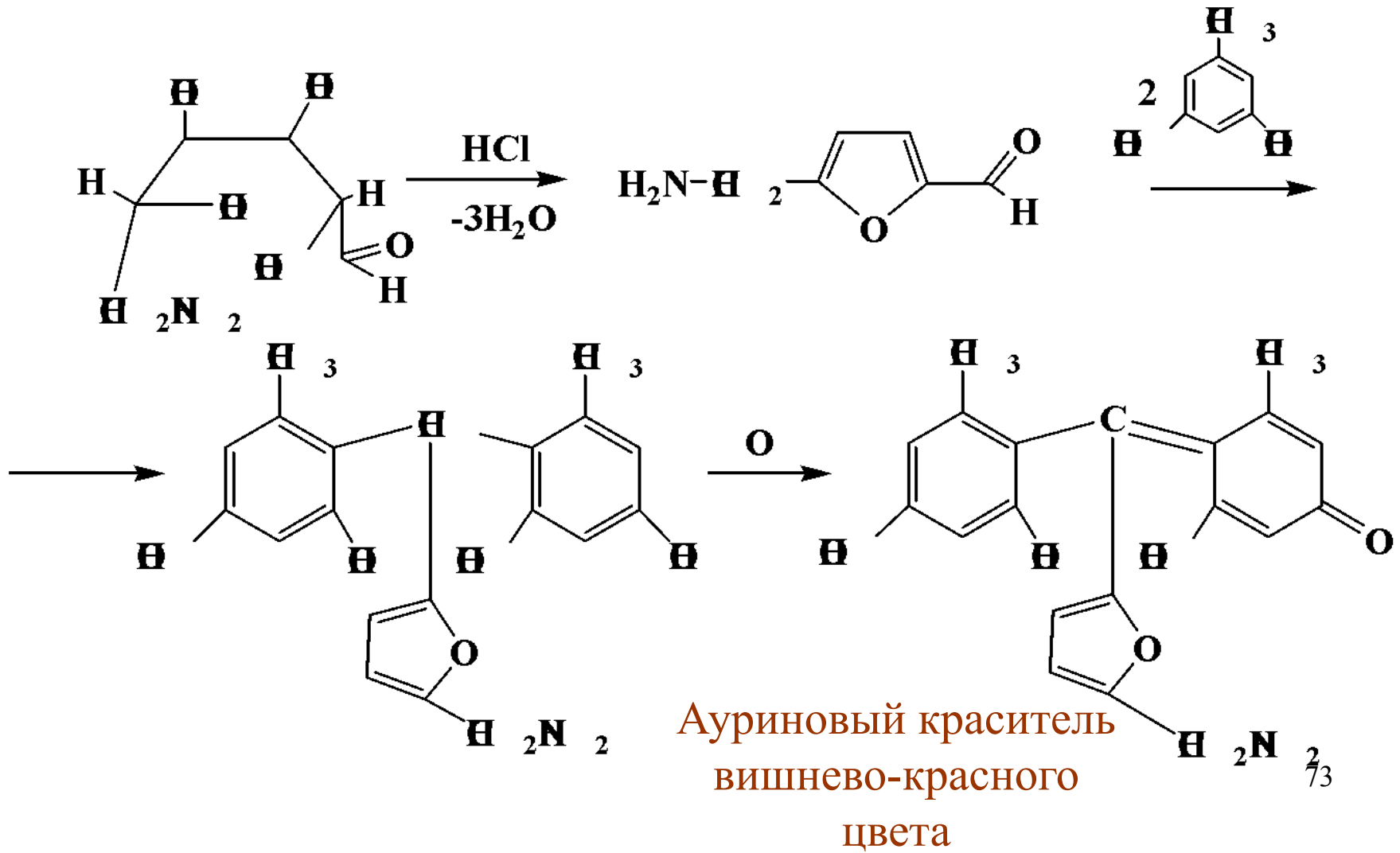
2. Мальтозная проба (для стрептомицина)



Антибиотики – Аминогликозиды

Подлинность

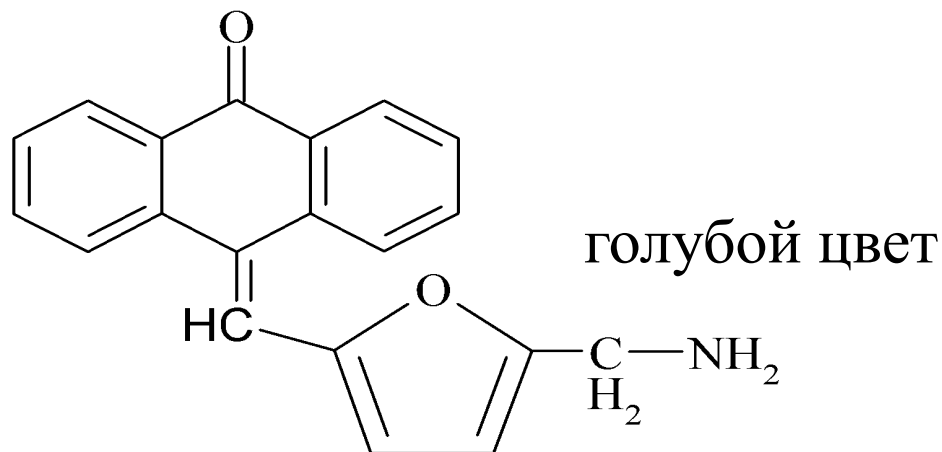
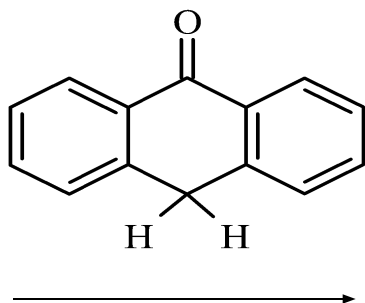
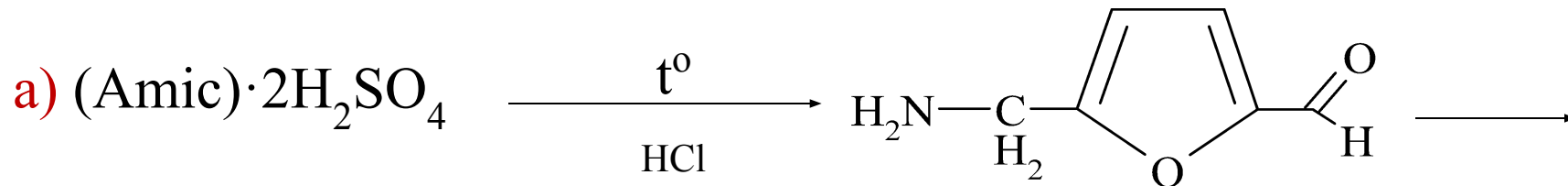
3. Реакция с орцином (или спиртовым раствором α -нафтола) на 6-дезокси-6-амино-D-глюкозу в Канамицине



Антибиотики – Аминогликозиды

Подлинность

4. Реакция с антроном на 6-дезокси-6-амино-D-глюкозу в Амикацине



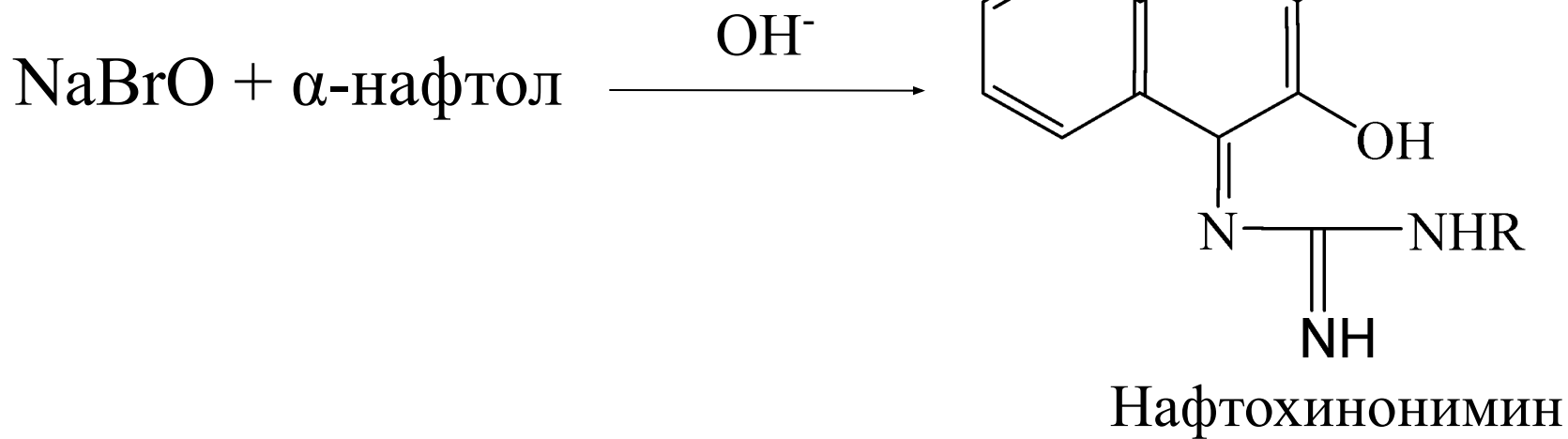
б) на сахар

в) с CoCl_2

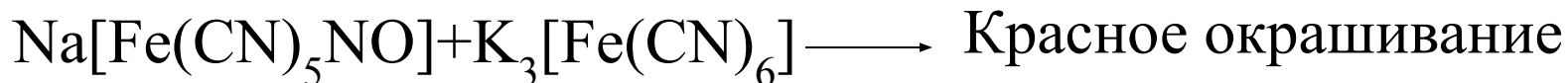
Подлинность

5. На остатки гуанидина в $(\text{Str})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

а) по реакции Сакагучи



б) с реактивом Вебера



Подлинность

6. По альдегидной группе после гидролиза

- а) реакция серебряного зеркала
- б) с реактивом Несслера
- в) с реактивом Фелинга
- г) с фенолами

Количественное определение

1. Микробиологический (диффузия в агар)
2. ВЭЖХ, ГЖХ
3. Спектрофотометрия (Стрептомицин сульфат, Канамицина сульфат)
4. Полярография

Антибиотики – Аминогликозиды

Препарат	Показания	Путь введения	Формы выпуска
$(Str)_2 \cdot H_2SO_4$	Туберкулез, гнойно-воспалительные процессы, пневмония, чума и др.	В/М, ингаляции, интрахеально и внутрикавернозно (взрослым)	Порошок для инъекций, аэрозоли
$(Kan) \cdot H_2SO_4$	Инфекции ЖКТ, санации при подготовке к операции на ЖКТ	Внутрь	таблетки
$(Kan) \cdot 2H_2SO_4$	Гнойно-септические заболевания, инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания, инфекции почек и мочевыводящих путей	В/М, В/В (капельно или в полость), ингаляции	Порошок для инъекций; растворы в ампулах (флаконах); аэрозоли
$(Amic)_2 \cdot H_2SO_4$	Тяжелые инф. нижних дыхательных и мочевыводящих путей, органов брюшной полости и малого таза, послеоперационные инфекции, синусит	В/М; В/В, местно	Порошок для инъекций; растворы в ампулах (флаконах); гель в тубах
$(Gent)_2 \cdot 5H_2SO_4$	При различных инф. заболеваниях: пневмонии, менингте, инфекциях мочевыводящих путей, раневых инфекциях, гнойных инфекциях и др.	В/М; В/В (капельно), местно	Порошок для инъекций; растворы в ампулах (флаконах); мази, глазные капли

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ

Антибиотики как ЛС

Макролиды, азитромицин

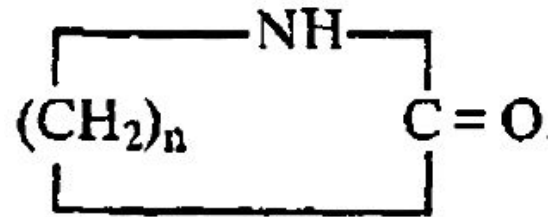
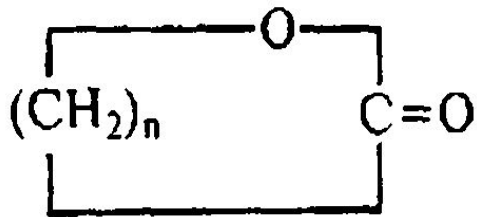
Доцент кафедры фармацевтической химии и
фармакогнозии, к.х.н.,

Жильцова Ольга Евгеньевна

Антибиотики – Макролиды, азакиды

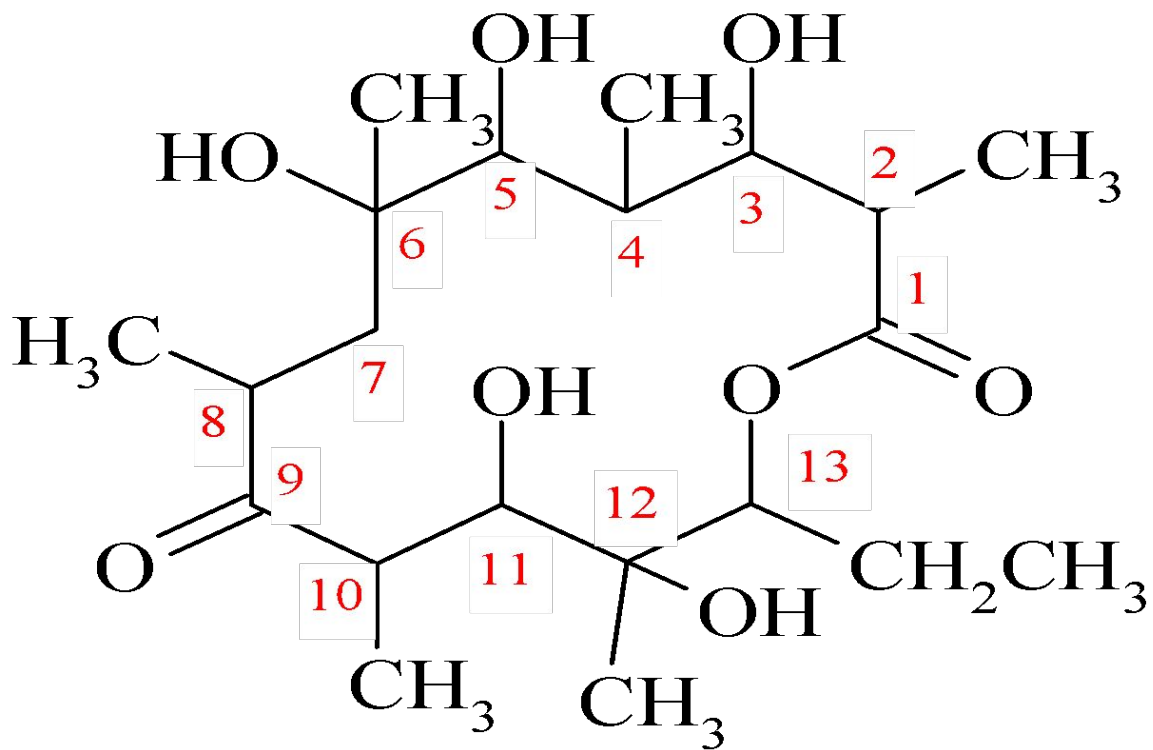
Антибиотики-макролиды — антибиотики, содержащие макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками — аминосахарами.

Лактонное кольцо состоит из 12, 14, 15, 16 и 17 членов и в общем виде представлен:



Большинство макролидных антибиотиков образуют *Streptomyces*. Розамицин, мегаломицин А выделены из *Micromonospora*, эритромицин продуцируется представителем рода *Saccharopolyspora*, метимицин *Streptomyces* и нокардиа, патулолиды — представителями рода *Penicillium*.

Антибиотики – Макролиды, азалиды

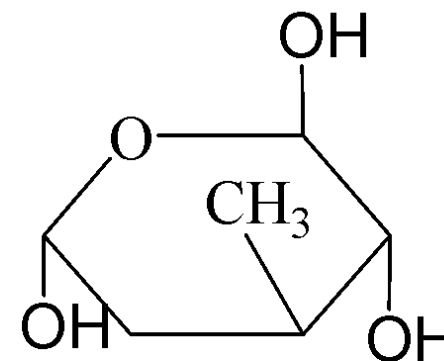
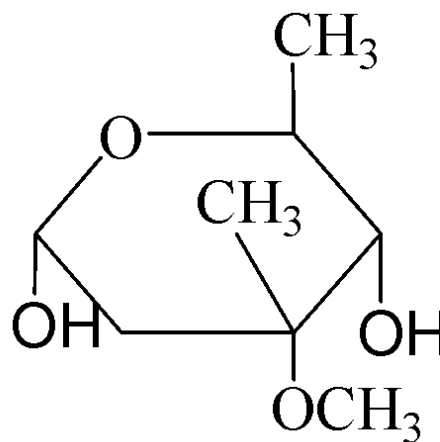
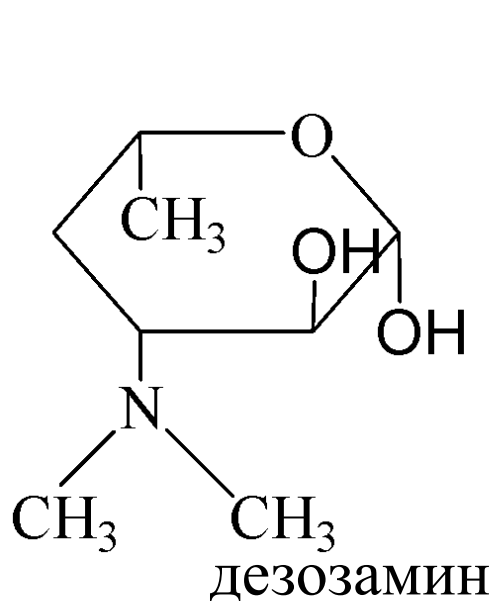
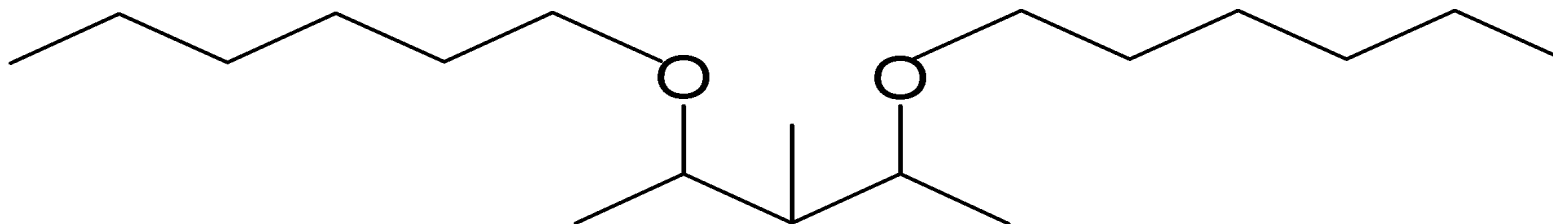


Эритронолид А
(агликон)

Антибиотики – Макролиды, азалиды

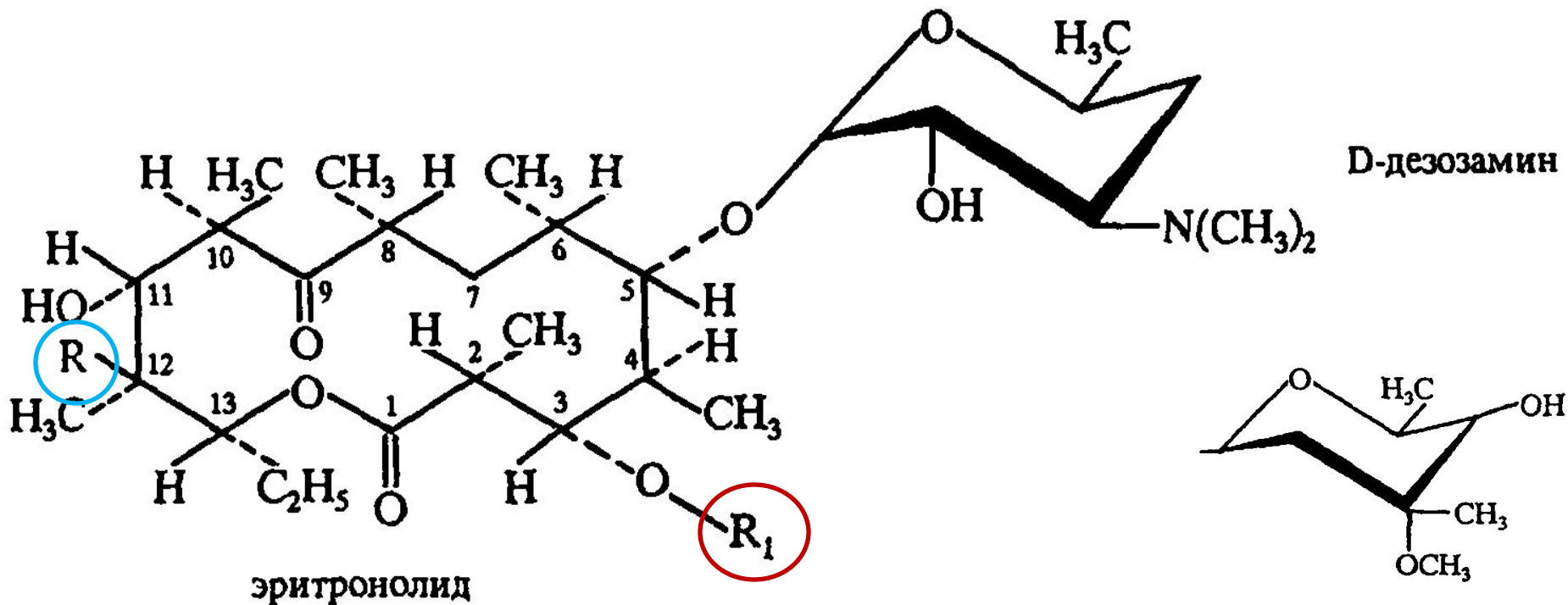
сахаридные
остатки

сахаридные
остатки



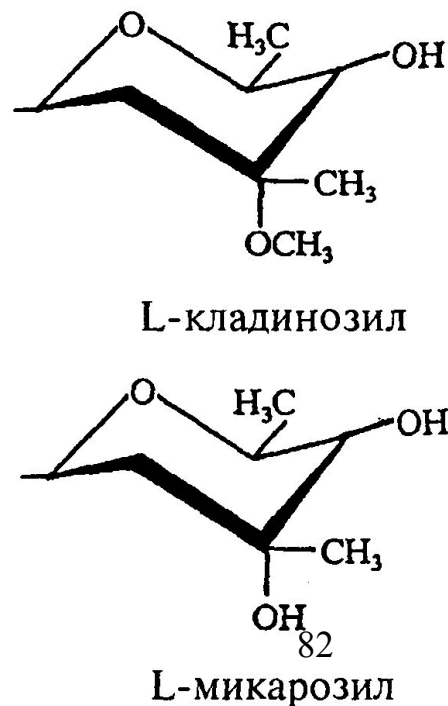
Антибиотики – Макролиды, аzaлиды

1. Эритромицин (Erythromycinum) (1952)



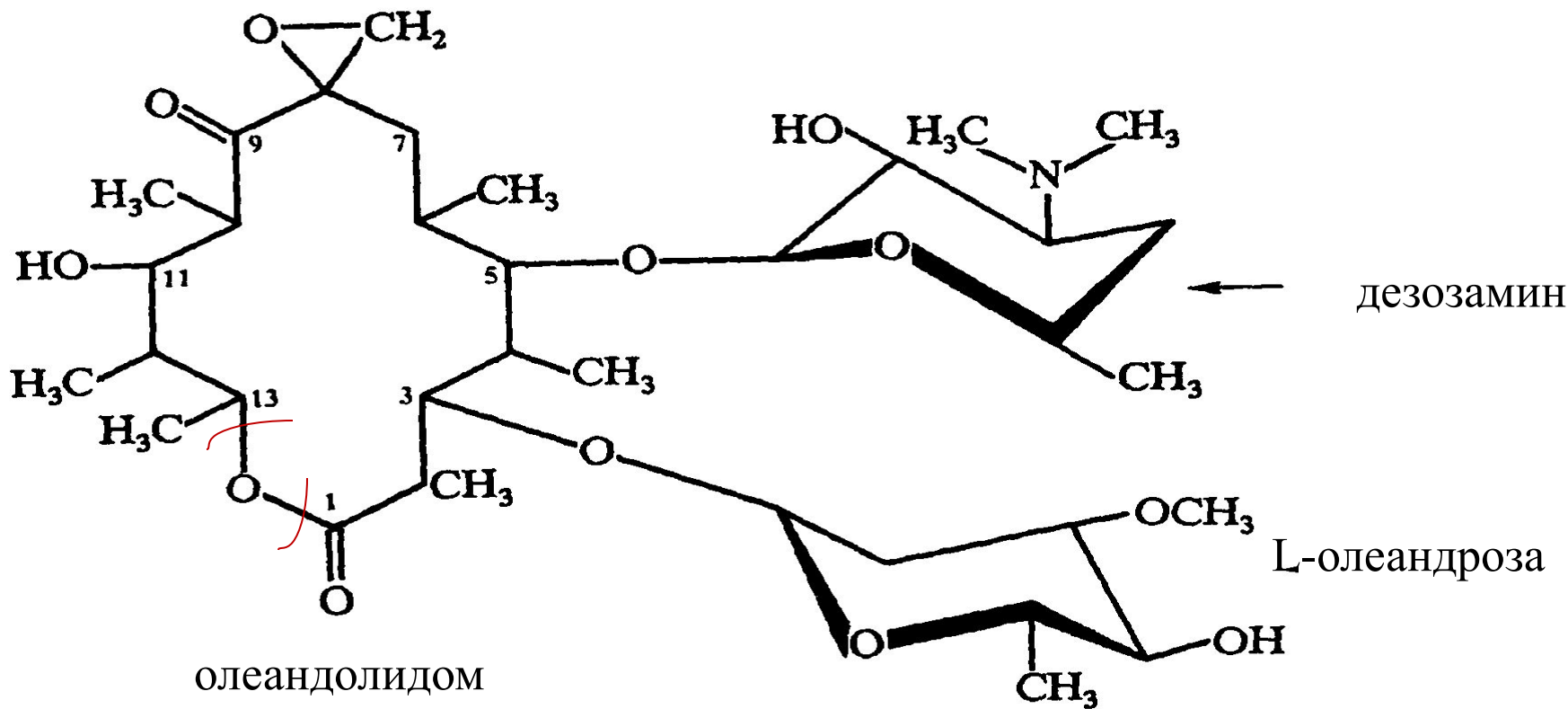
! Эритромицин A: R = OH; R₁ = L-кладинозил
Эритромицин B: R = H; R₁ = L-кладинозил
Эритромицин C: R = OH; R₁ = L-микарозил

Эритромицин B – на 15-25% ниже а/бактериал. акт-ть,
в 2 раза более высокая токсичность



Антибиотики – Макролиды, азалиды

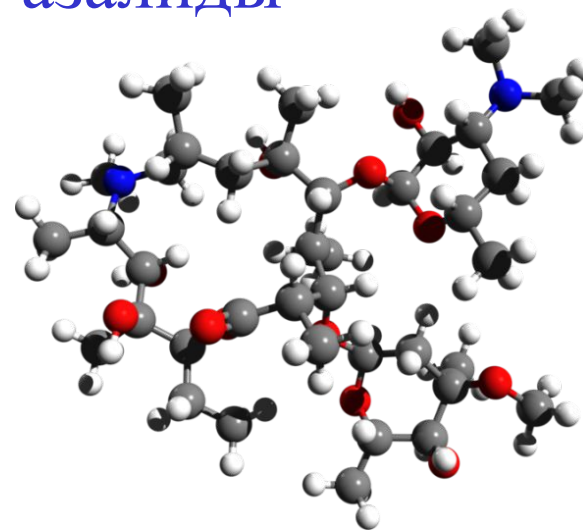
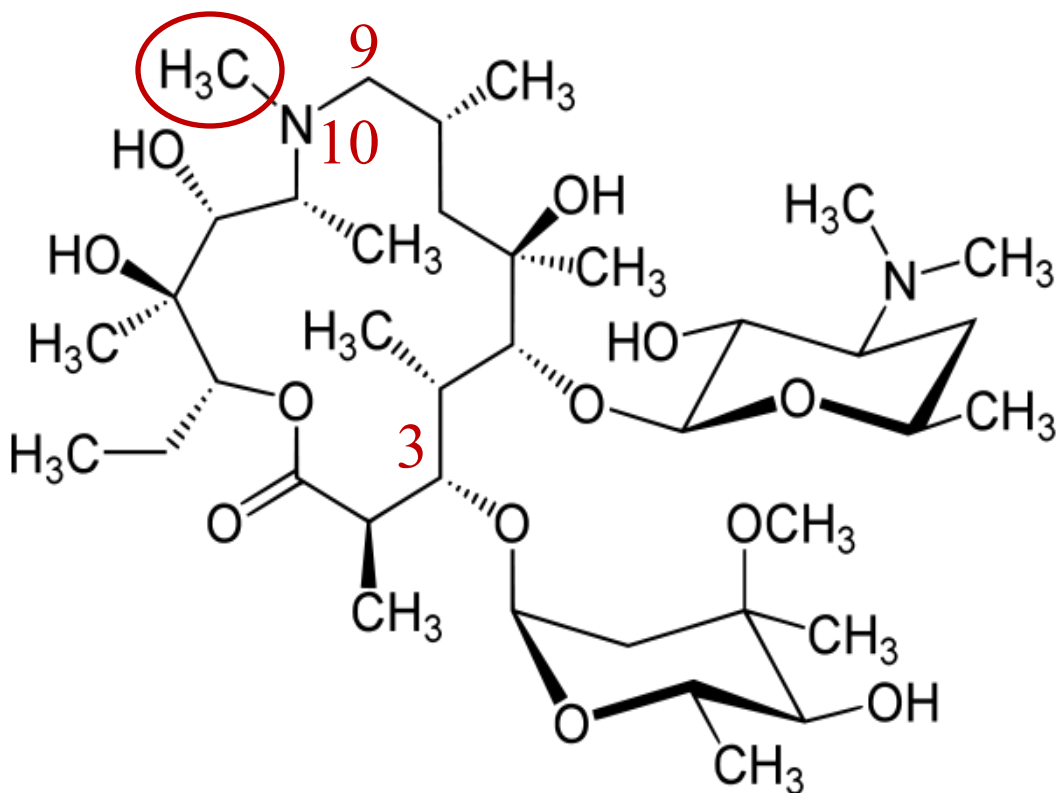
2. Олеандомицин (Oleandomycinum) (1954)



Препараты: Олеандацетил, Олеандомицина фосфат, Oleandomycin, Amimycin, Cyclamycin, Matrimycin, Matromycin, Oleandocyn, Oleandomycin, Oleandomycinum phosphoricum, Romicil, Romycil, Oleandomycini phosphas, Oleandocyn.

Антибиотики – Макролиды, азакиды

3. Азитромицин (Azythromycinum)



Отличие от эритромицина:

- 1.Дополнительная группа в положении 10;
- 2.В положении 9 отсутствие C=O;
- 3.Различие сахарного остатка в положении 3.

15-членное лактонное кольцо □ подгруппа **азалидов**

Препараты: Азивок, Азитрал, Азитрокс, АзитРус, Зи-Фактор, Зимакс, Зитролид, Зитролид форте, Зитроцин, Сумазид, Сумамед, Сумамед форте, Сумамецин, Сумамокс, Хемомицин, , Sumamed, Zithromax

Антибиотики – Макролиды, азакиды

Химическая модификация эритромицина

Эритромицин □ Азитромицин

C_{10} – дополнительная группа,
 C_9 – отсутствие $C=O$ (15 член. цикл)
 C_3 – другой сахарный остаток

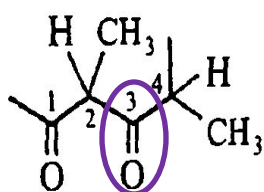
константа связывания с
 рибосомами в 8 раз выше,
 более высокая чув-ть к грам
 «-»,
 высокая а/микробная акт-ть
 к энтеробактериям,

□ нацеленный транспорт к очагу инфекции □ способность накапливаться

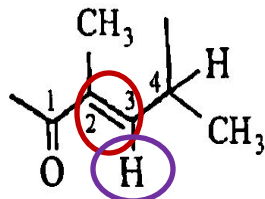
Эритромицин □ Кеталиды и Ангидролиды

внутри эукариотических
 клеток,

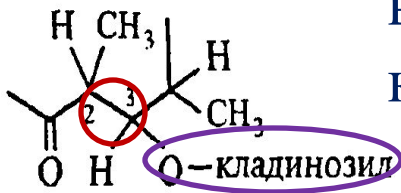
высокая стабильность в
 Акт-ть в отношении
 кислой среде
 резистентных к природным
 макролидам форм м/орг, в т.ч.
 энтерококков.



Кеталид



Ангидролид

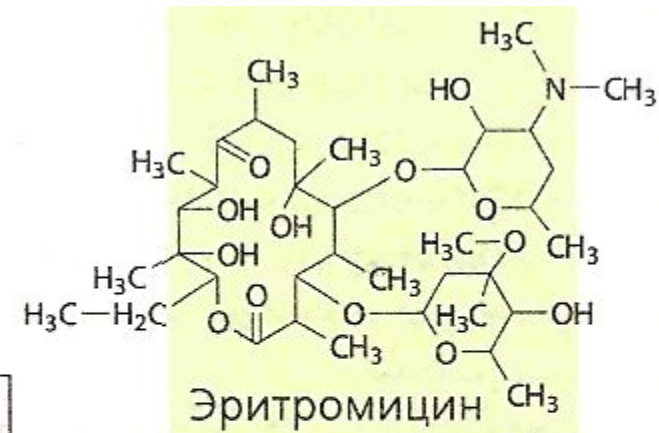
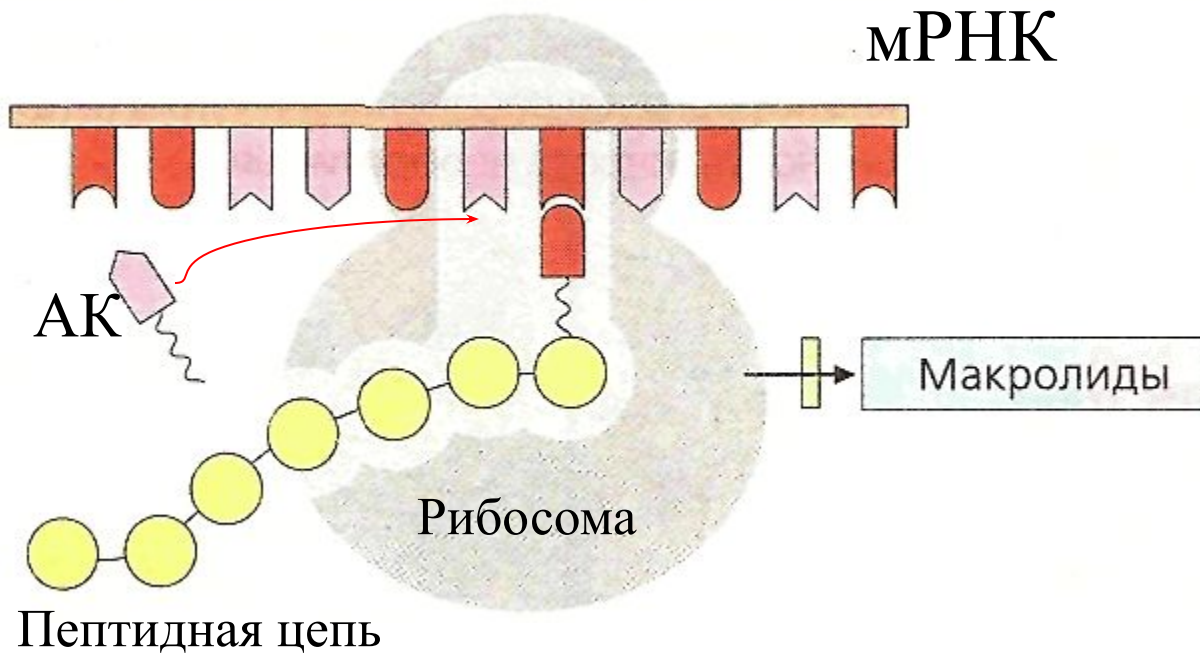


Фрагмент
 эритромицина

□ Перспективные а/биотики для лечения инфекций ДП

Антибиотики – Макролиды, азалиды

Механизм действия



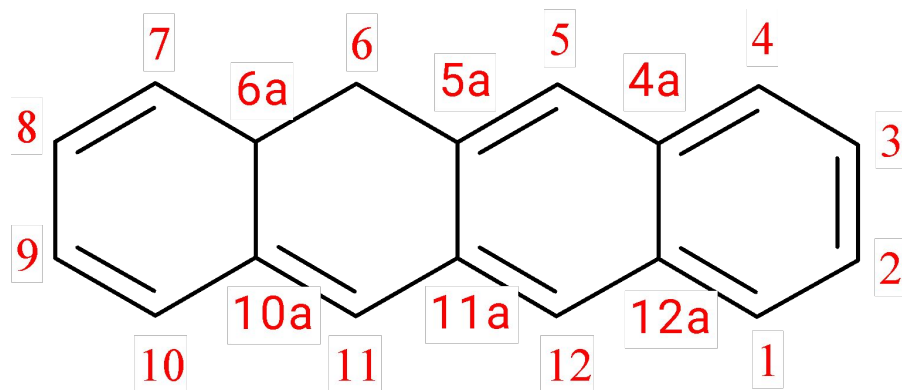
Ингибирование синтеза белка за счет препятствия продвижению рибосомы □ бактериостатическое действие

Действует на внутриклеточные м-орг. (хламидии, микоплазмы)

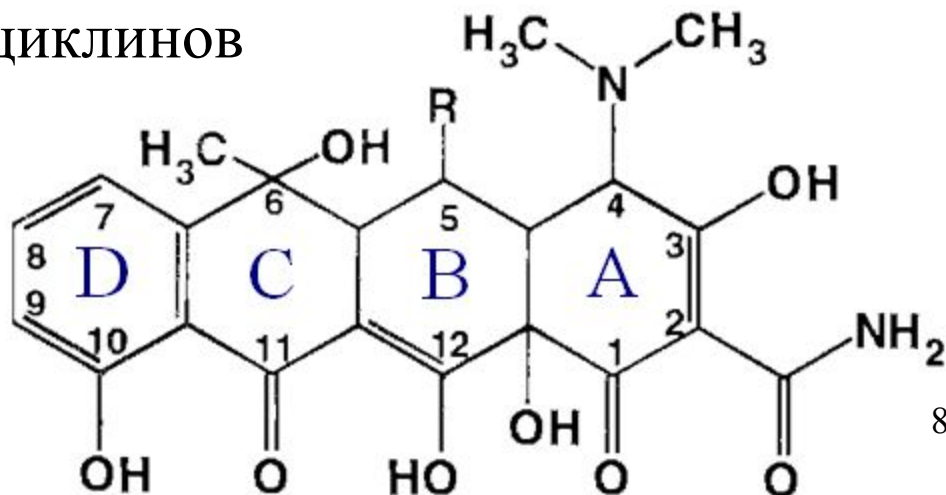
Тетрациклины

Тетрациклины – группа антибиотиков, структурную основу которых составляют 4 конденсированных 6-членных цикла.

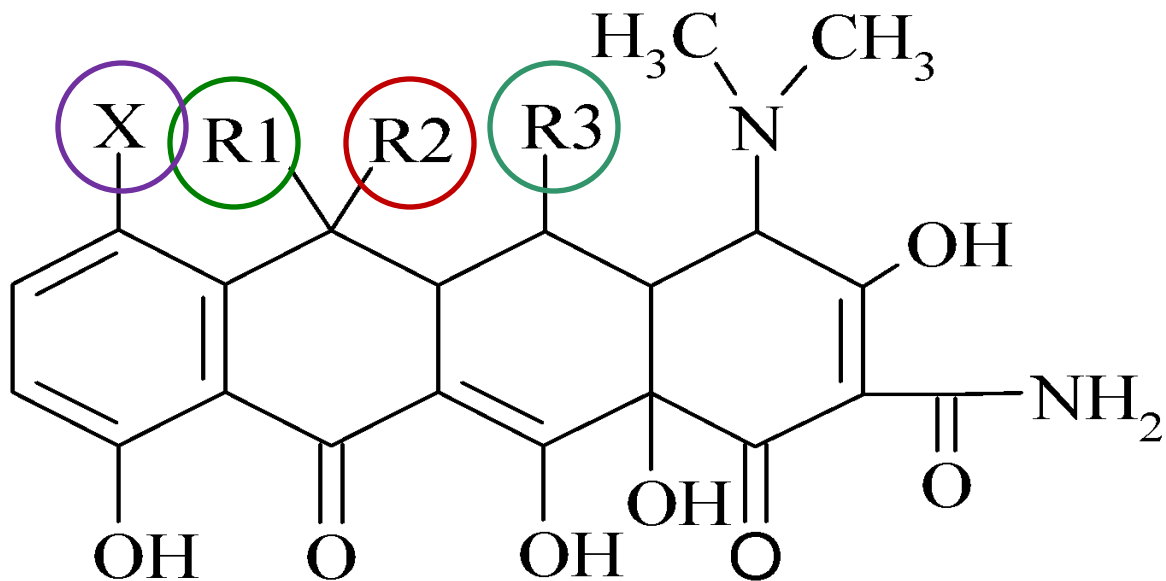
Общая формула тетрациклинов



Общая формула окситетрациклинов



Тетрациклины



Природные

Тетрациклин $R1 = CH_3$, $R2 = OH$, $R3 = H$, $X = H$

Окситетрациклин $R1 = CH_3$, $R2 = OH$, $R3 = OH$, $X = H$

Полусинтетические

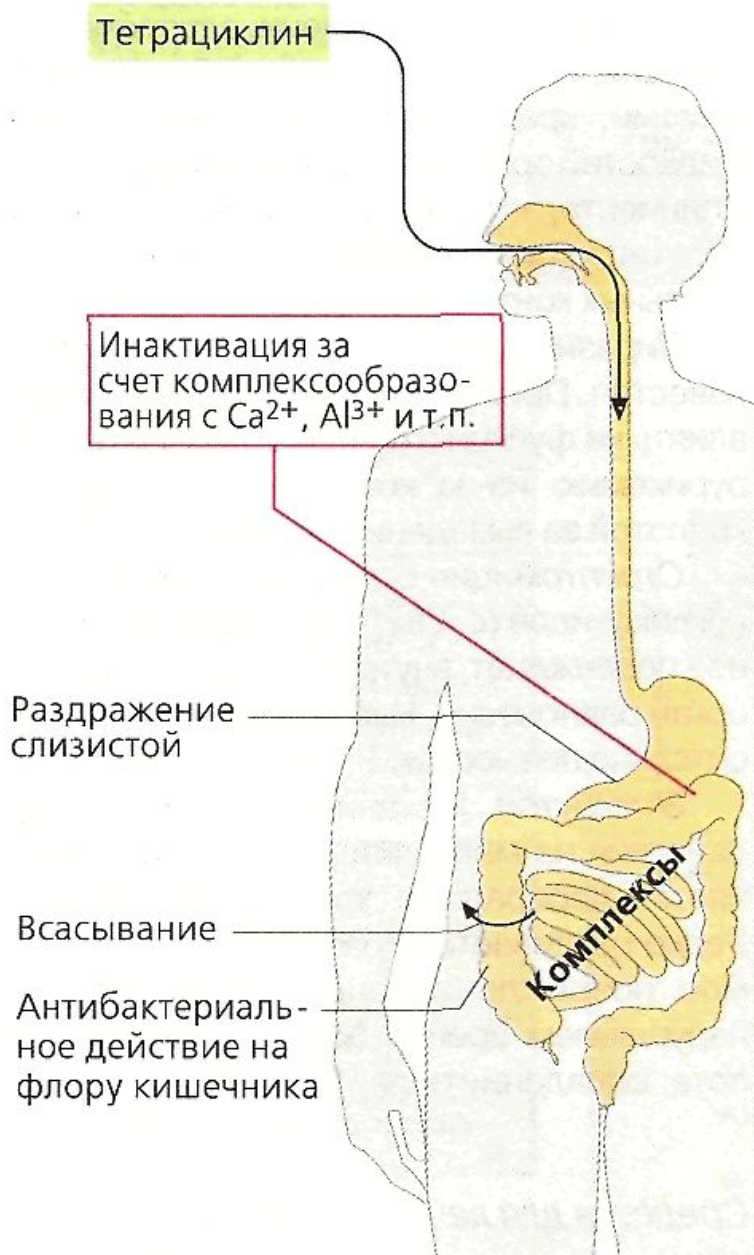
Метациклин $R1 = CH_2$, $R2 = H$, $R3 = OH$, $X = H$

Доксициклин $R1 = CH_3$, $R2 = H$, $R3 = OH$, $X = H$

Тетрациклины

Тетрациклин	Ж, Кр, Кр-Кор МР в H_2O	УФ: 0,1 М HCl, [C]=0,01% $\lambda_1=220$, $\lambda_2=265$, $\lambda_3=395$ $\lambda=380$ нм
Тетрациклин HCl	Ж, Кр, ЛР в р-ре 10% H_2SO_4 , 100 ч C_2H_5OH	
Окситетрациклин HCl	Ж, Кр, под действ O_2 -кор Р в H_2O	$\lambda_1=353$ (0,002% в HCl)

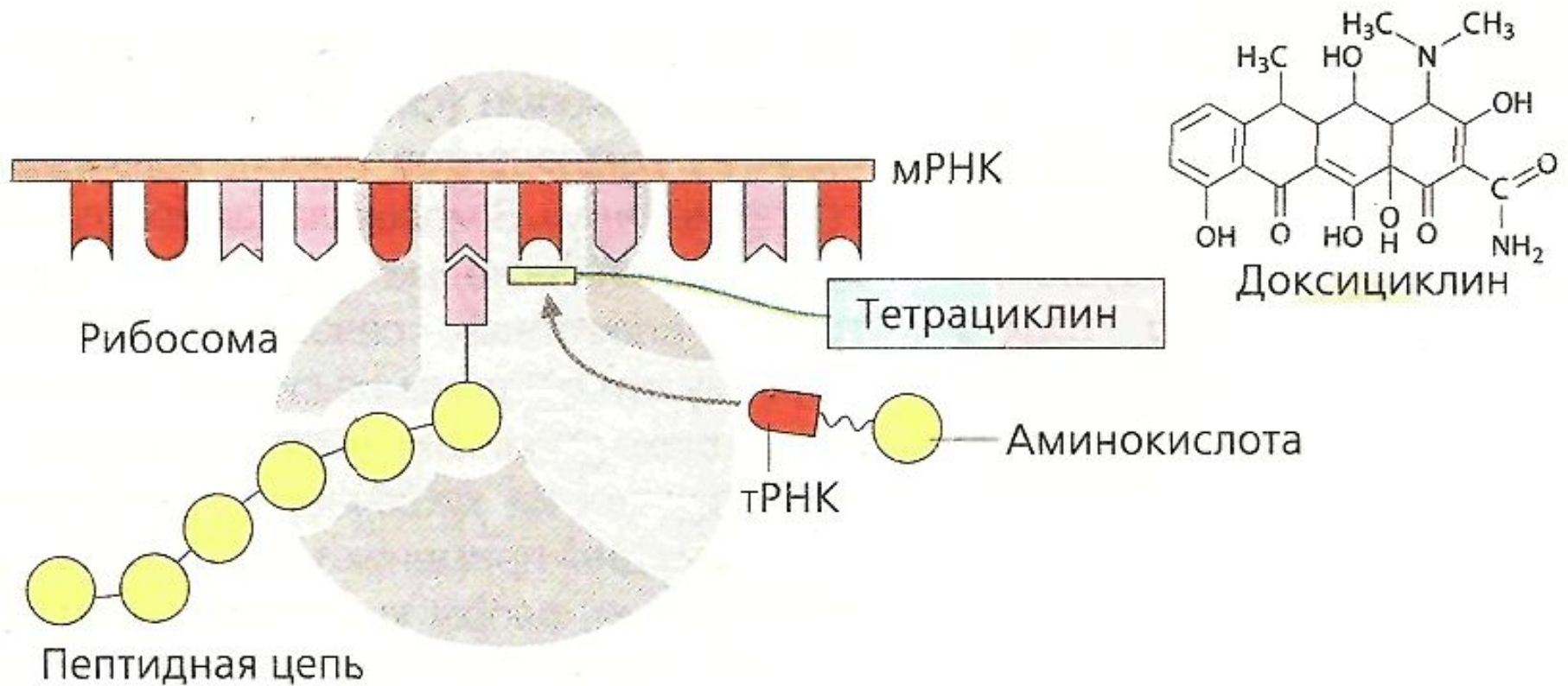
Тетрациклины



Тетрациклины образуют *нераств. комплексы* с многозарядными катионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$) и теряют активность.

Комплексообразование с Ca^{2+} обуславливает накопление ЛП в костях и зубах во время их роста
□ зубы становятся желто-коричневыми (необратимо), а рост костей тормозится (обратимо).

Тетрациклины



Ингибитор синтеза белка за счет присоединения к
рибосоме тРНК-АК-комплекса □
бактериостатическое действие

Противоопухолевые антибиотики

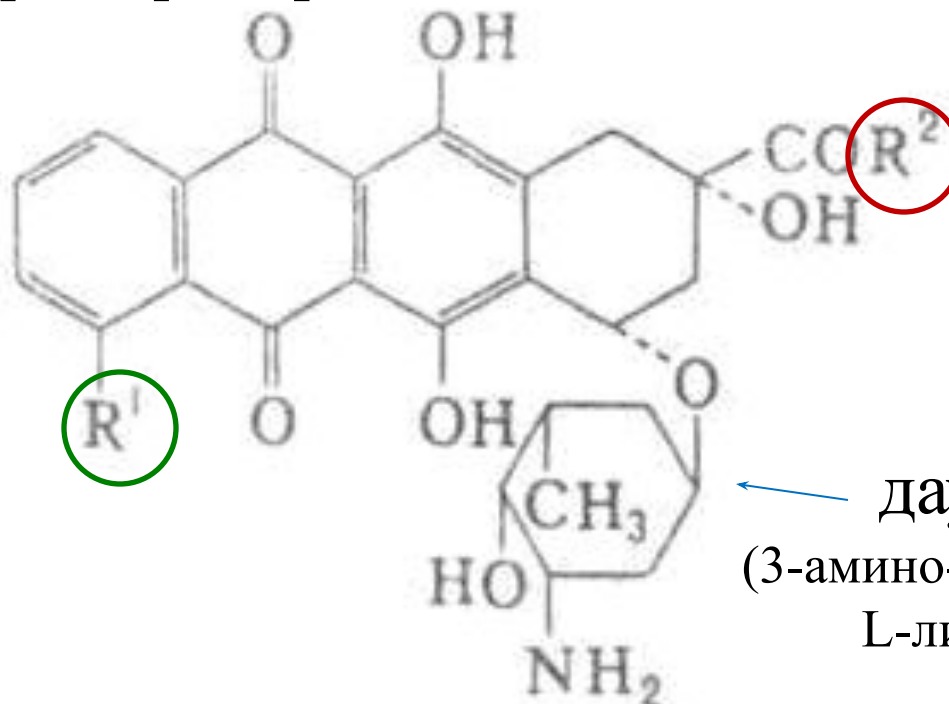
В лечении онкозаболеваний применяются антибиотики следующих групп:

- *Актиномицины* — дактиномицин
- *Антрациклины* — рубомицин, доксорубицин, карминомицин
- *Флеомицины* — блеомицин, блеомицетин
- *Производные ауреоловой кислоты* — оливомицин, митрамицин
- *Разного химического строения* — брунеомицин, митомицин

Особенность данных антибиотиков заключается в механизме действия – ингибирование синтеза белка.

Противоопухолевые антибиотики

Антрациклины – антибиотики-гликозиды, в которых агликон – замещенный тетрагидронафтаценхинон.



Даунорубицин $R^1 = \text{OCH}_3$,

$R^2 = \text{CH}_3$

Доксорубицин $R^1 = \text{OCH}_3$,

$R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$

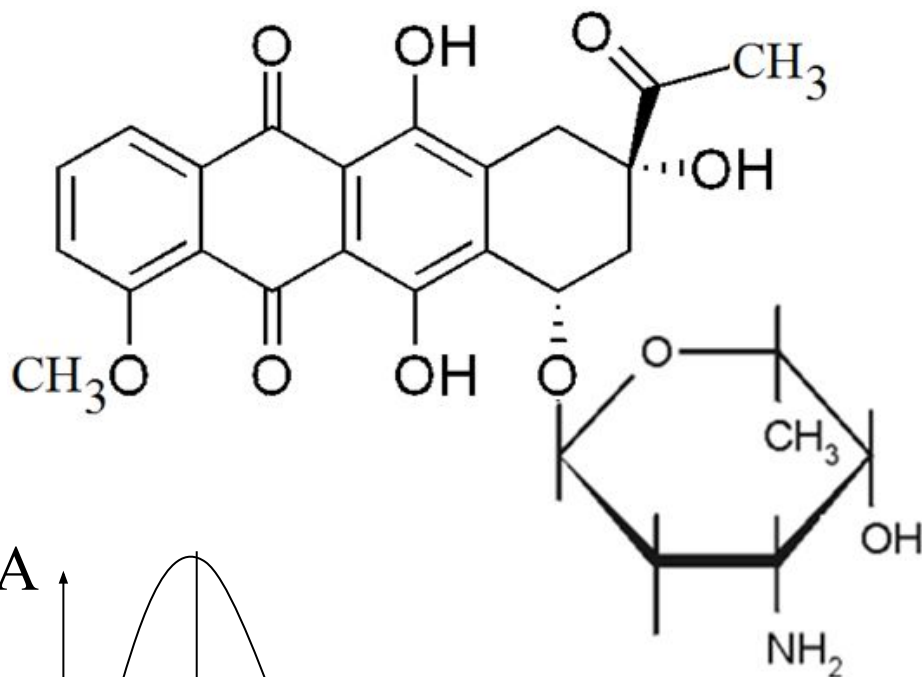
Карубицин $R^1 = \text{OH}$,

$R^2 = \text{CH}_3$

Противоопухолевые антибиотики

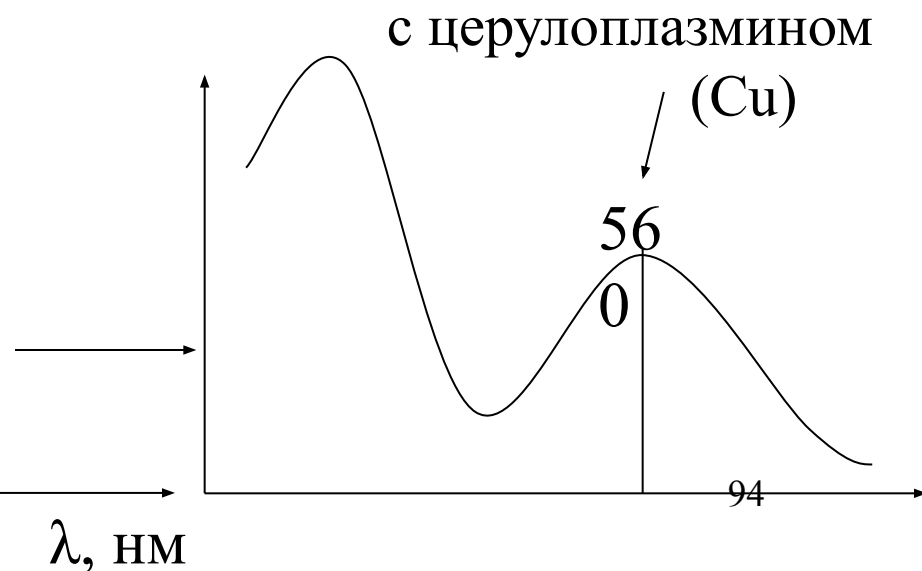
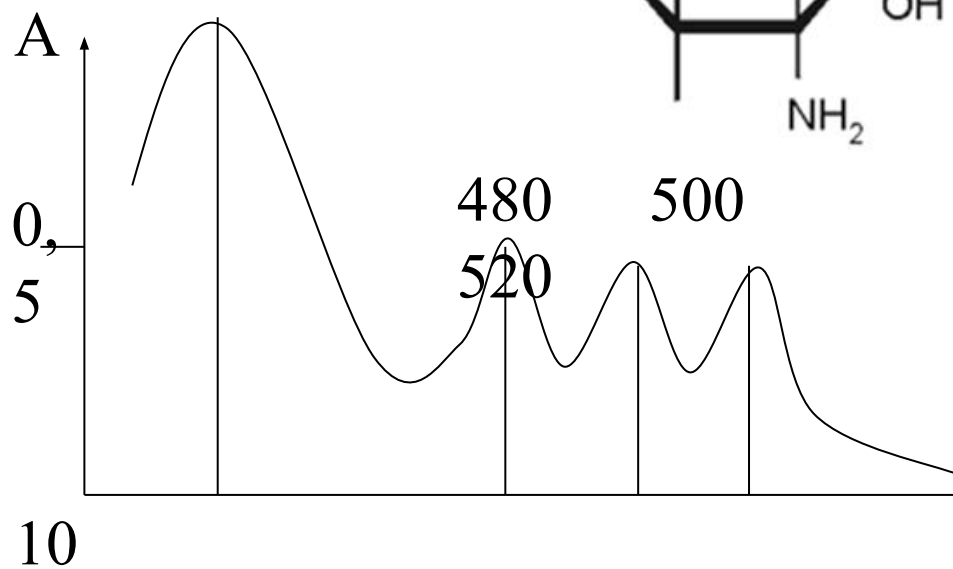
1. Даунорубин (Daunorubicin) или

Дауномицин (Daunomycin)



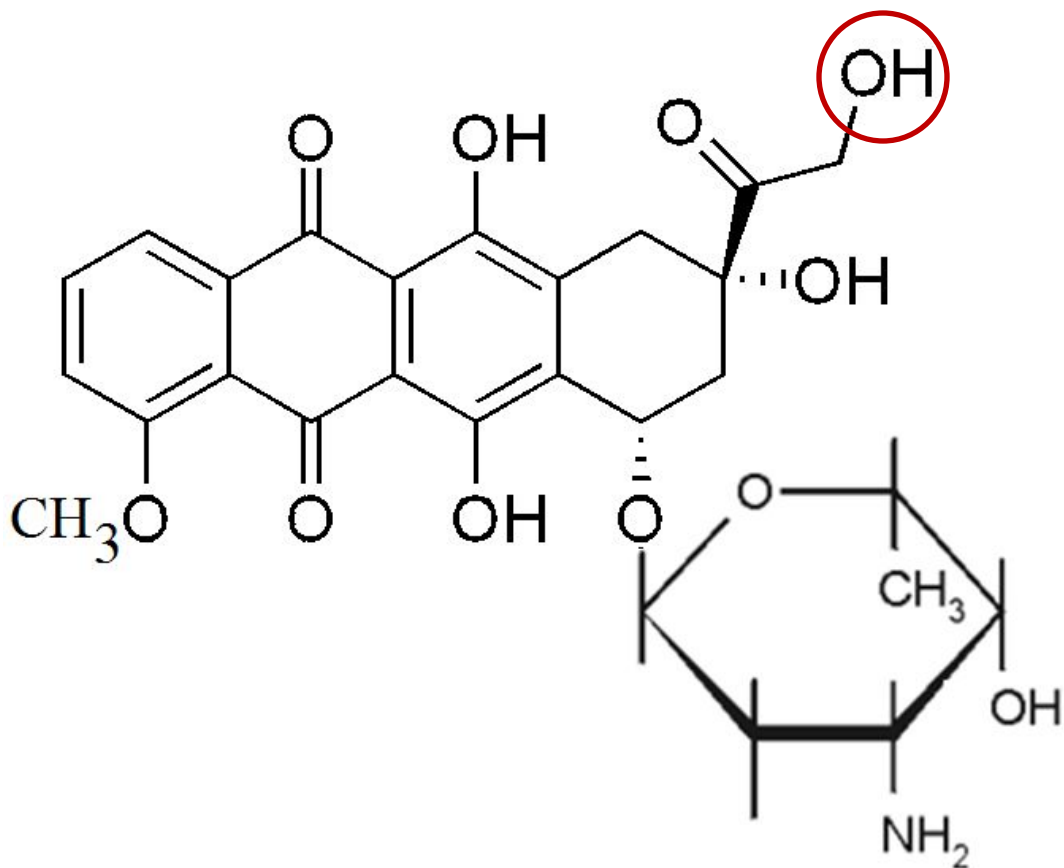
Первый антрациклин
(начало 60-х годов) из
Streptomyces coeruleorubidus

Препараты: Даунозом, Церубидин,
Даунорубин-ЛЭНС, Рубомицина г/хл



Противоопухолевые антибиотики

2. Доксорубицин (Doxorubicin)



из *Streptomyces peucetius*

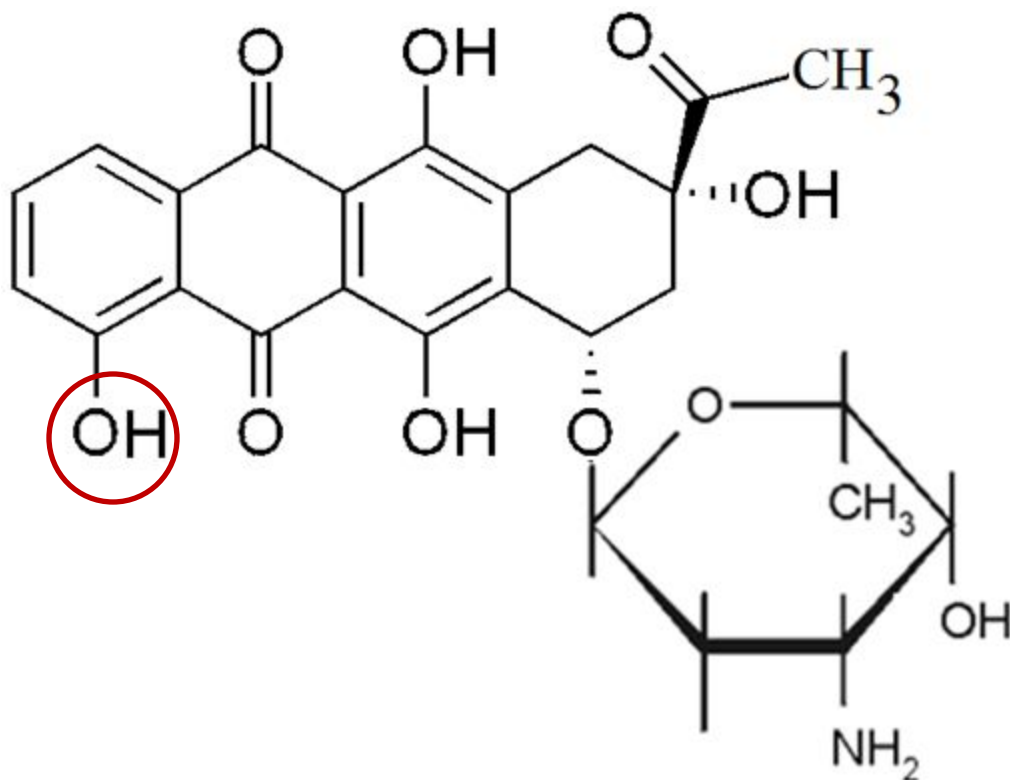
Отличается наличием **ОН-группы** □ если даунорубицин эффективен только при острой лейкемии, то доксорубицин может быть использован при *многих типах рака*.

Умеренно растворим в воде, нерастворим в спирте. Нестабилен в растворах со значением pH <3 и >7.

Препараты: Adriamycin PFS, Adriamycin RDF, Rubex, Адрибластин быстрорастворимый, Аксидоксо, Доксодем, Доксорубифер, Доксорубицин, Доксорубицин-ЛЭНС, Доксорубицин-Фева, Доксорубицин-Ферейн, Доксорубицин-Эбеве, Келикс, Растоцин, Синдроксоцин.

Противоопухолевые антибиотики

3. Карубицин (Carubicin)



из *Actionomadura carminata*

Отличается отсутствием *CH₃-группы* □ карубицин подавляет рост первичной опухоли и метастазов, высоко эффективен при злокачественных опухолях у детей; хорошо проникает в различные ткани, не проходит через ГЭБ.

Препараты: Карминомицина гидрохлорид

Растворим в воде.

Противоопухолевые антибиотики

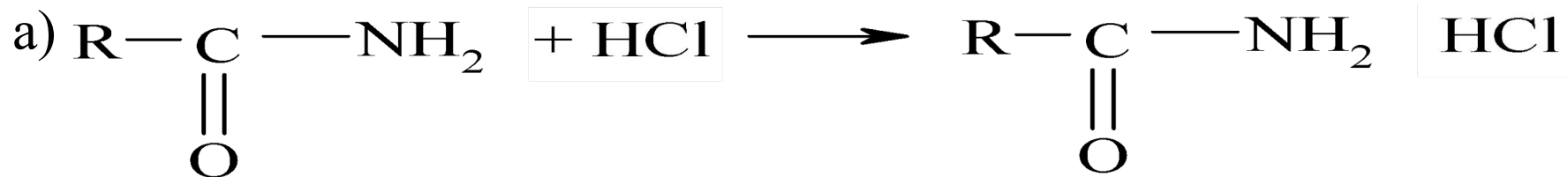
Сравнительная характеристика

Показатель	Даунорубицин	Доксарубицин	Карубицин
T пл., °C	188-190	205	185-187 (с разл.)
$[\alpha]_D^{20}$ (метанол)	+ 253°	+ 248°	+ 273°
$\lambda_{\max}$ в спектре поглощения, нм	234, 252, 290, 480, 495, 532	233, 254, 290, 477, 495, 530	236, 255, 462, 478, 492
ЛД ₅₀ (мышь, в/в), мг/кг	24,0	12,5	3,7

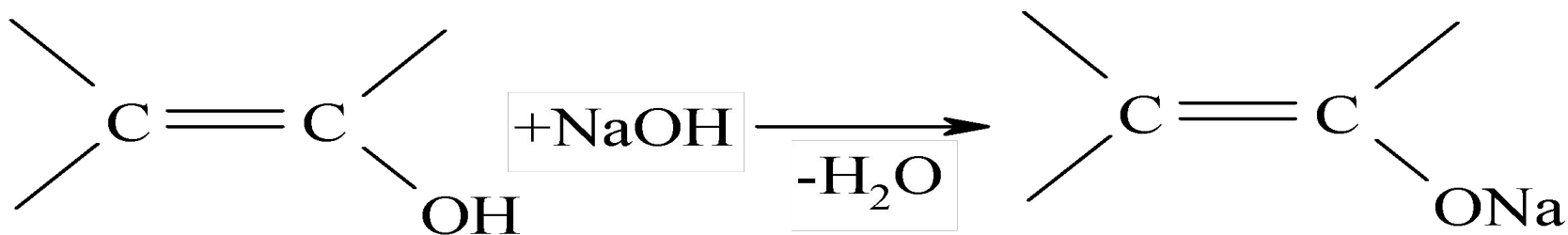
Тетрациклины

Химические свойства

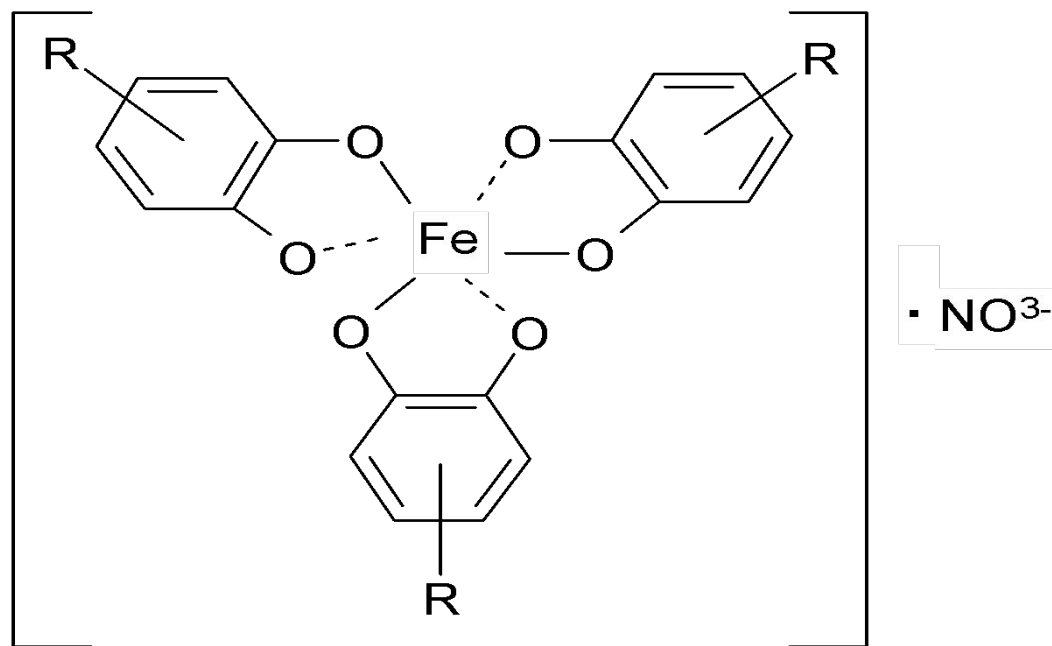
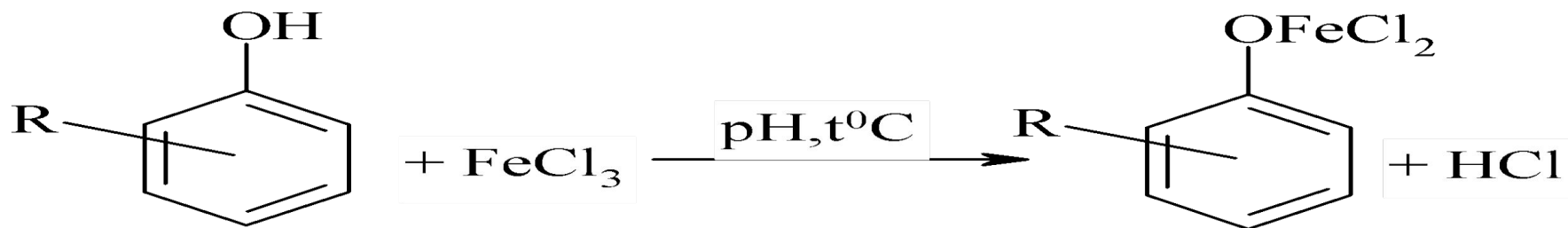
1.1 Кислотно-основные



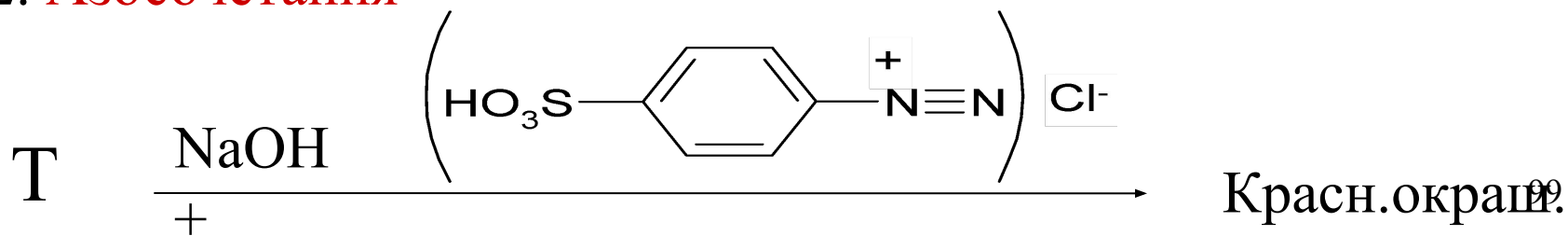
б) за счет енольного и фенольного гидроксила



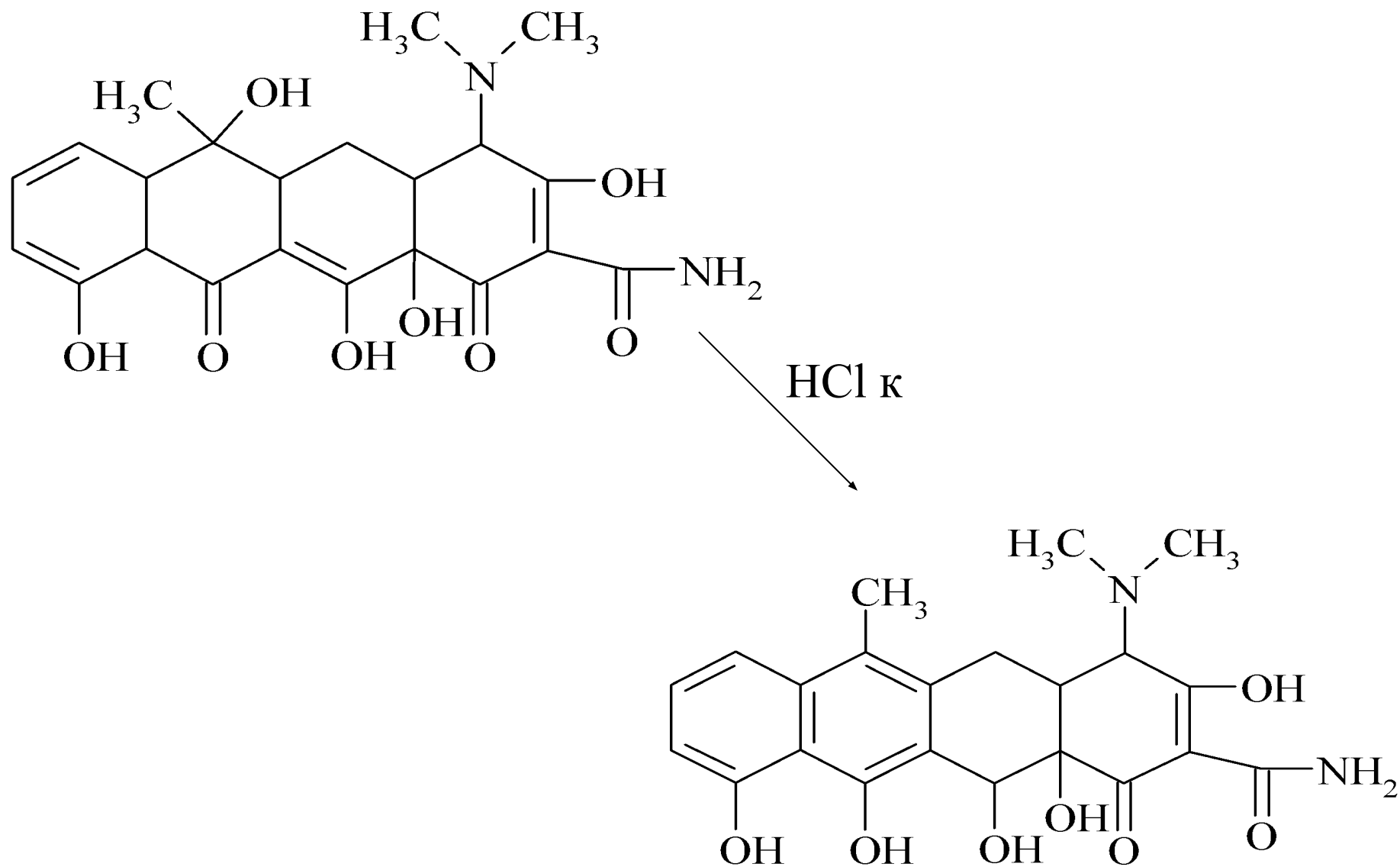
1.2 по фенольному гидроксилу с металлами



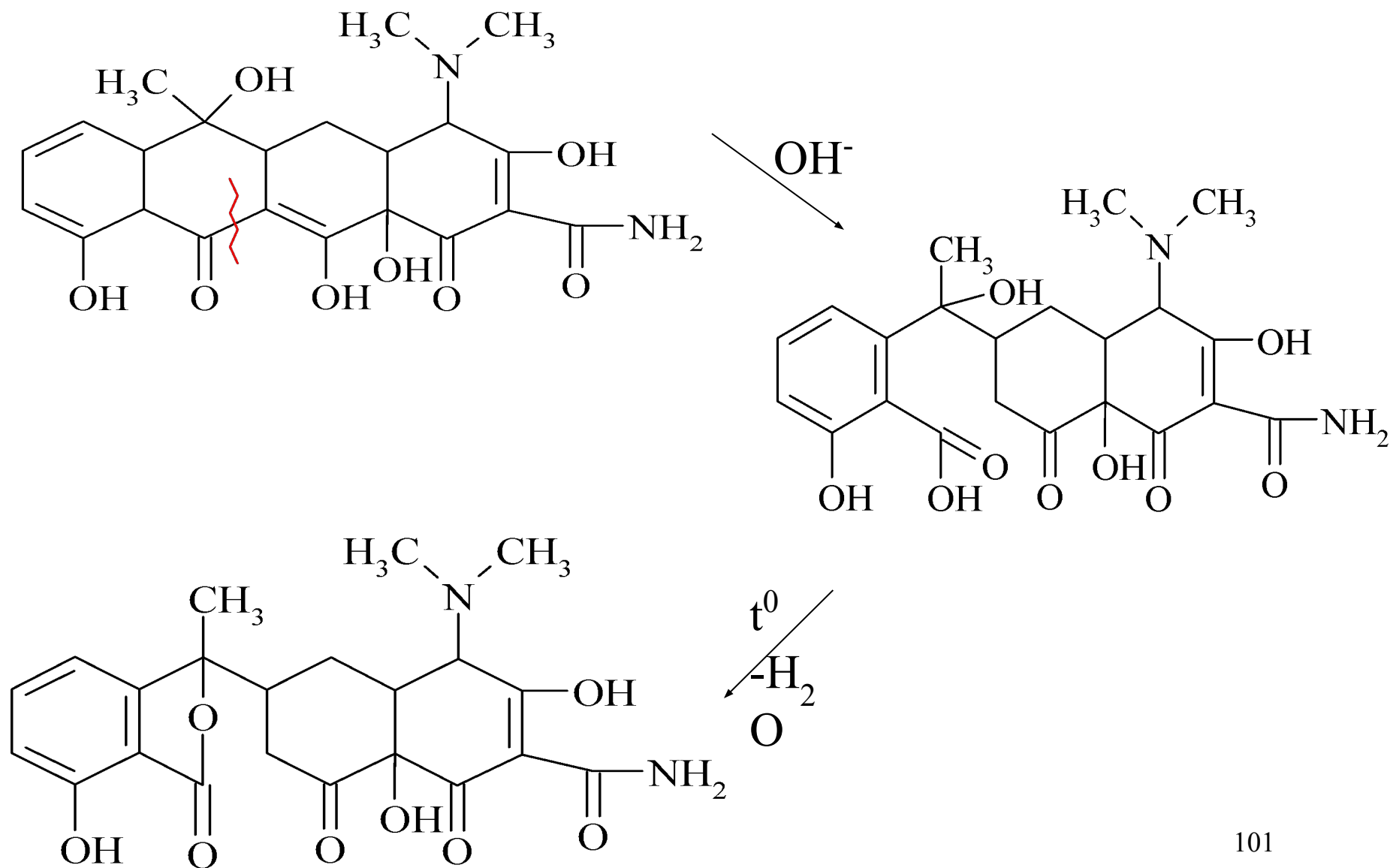
2. Азосочетания



3. Образование ангидротетрациклинов



4. Изомеризация под действием щелочи



Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ФАРМАКОГНОЗИИ

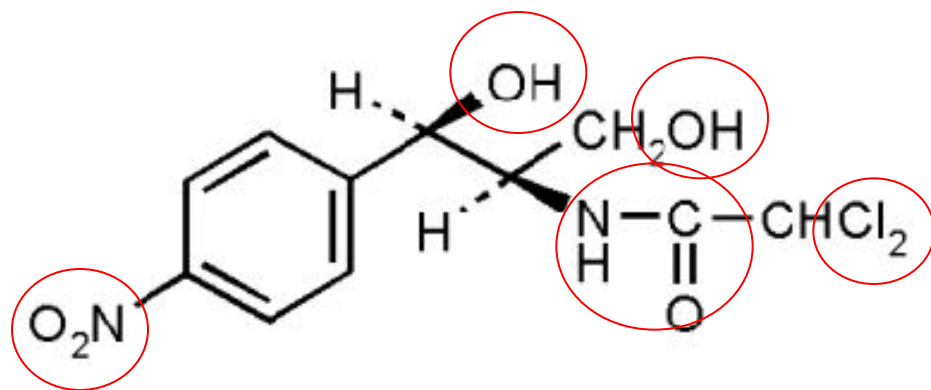
Антибиотики ароматического ряда

Доцент кафедры фармацевтической химии и
фармакогнозии, к.х.н.,

Жильцова Ольга Евгеньевна

Антибиотики – ароматического ряда (Нитрофенилалкиламины)

1. Хлорамфеникол, Chloramphenicol (Левомицетин)

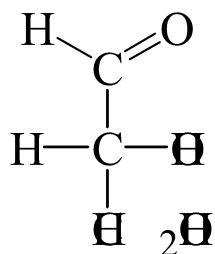


Streptomyces venezuelae

ИЮПАК: [R-(R*,R*)]-2,2-дихлор-N-[2-гидрокси-(1-гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-ацетамид

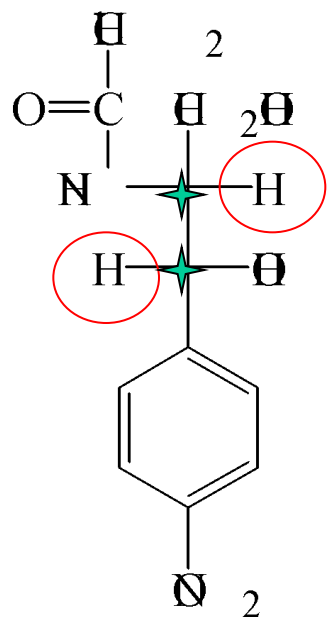
D-(-)-трео-1-п-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3

Относиться к D-ряду, аналогично D-глицериновому альдегиду

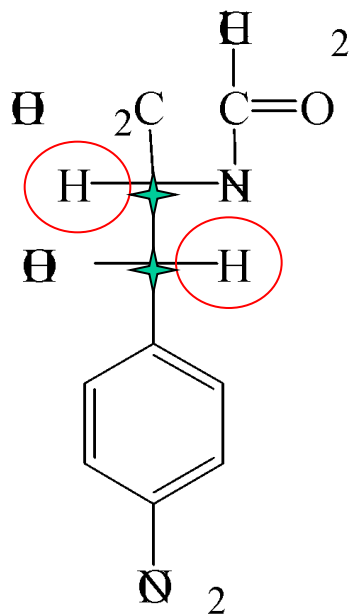


Левовращающий (-)-изомер

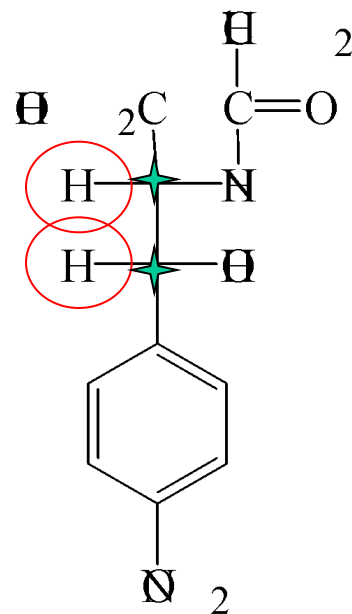
Антибиотики – ароматического ряда



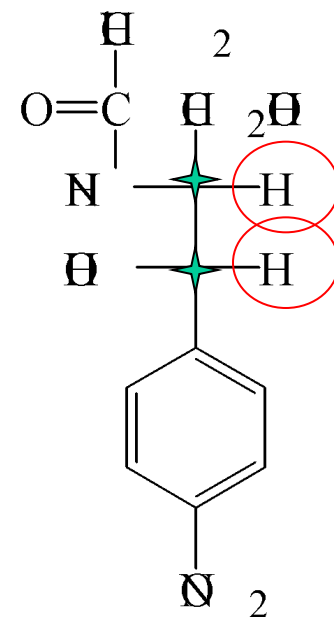
D-трео-



L-трео-
(неактивен)



D-эритро-



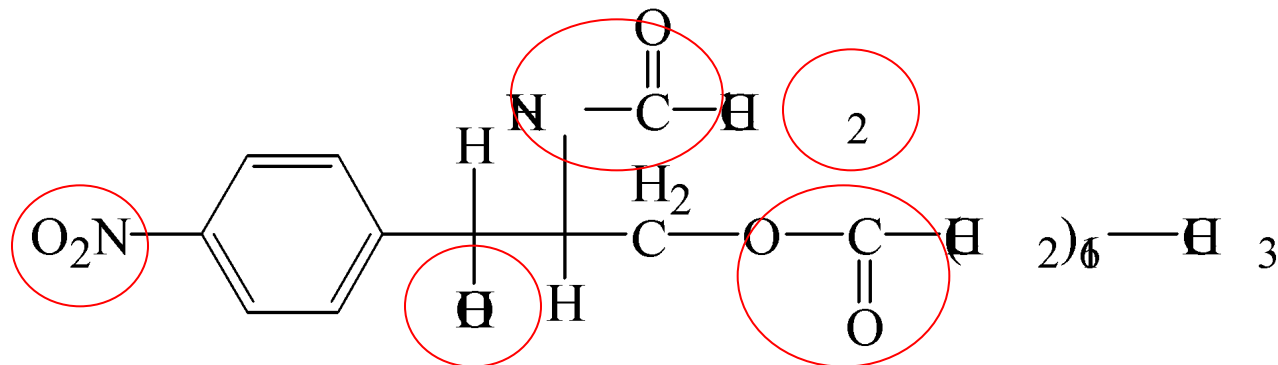
L-эритро-

Энантиомеры
Синтомицин

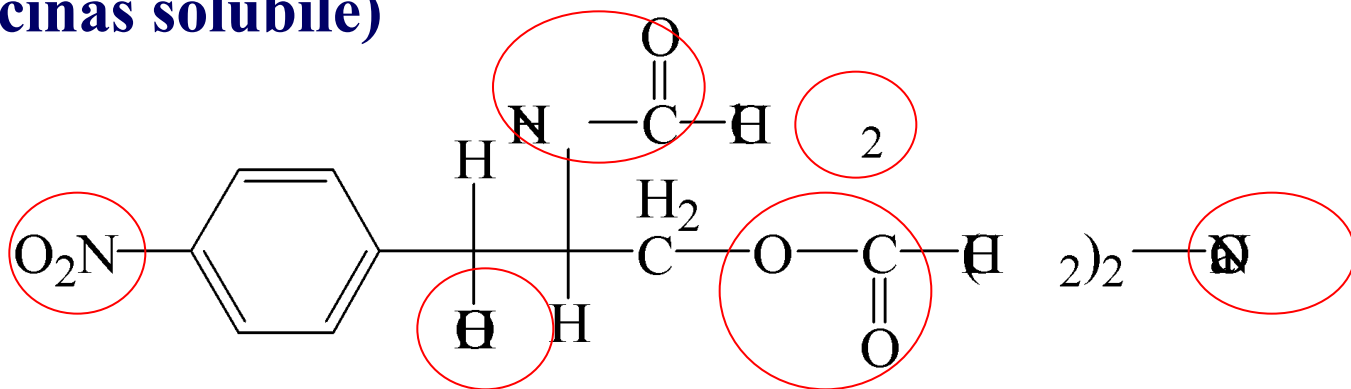
Энантиомеры
ТОКСИЧНЫ

Антибиотики – ароматического ряда

2. Хлорамфеникола стеарат, Chloramphenicol stearate (Левомецетина стеарат, Laevomycetini stearas)



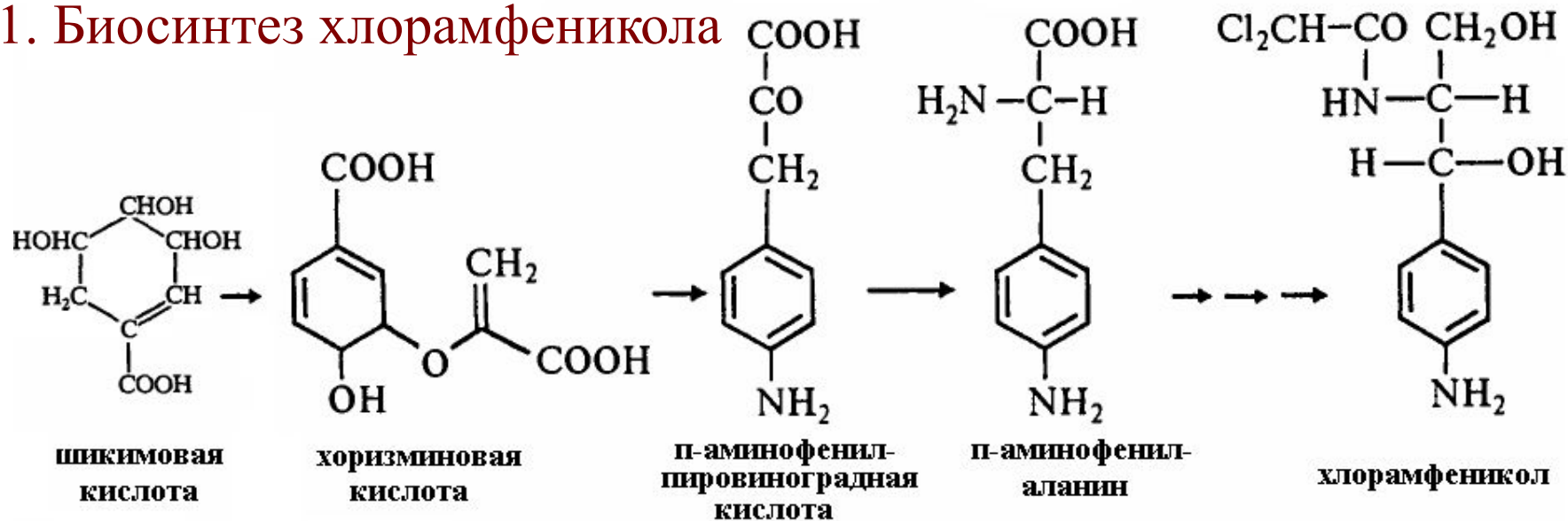
3. Хлорамфеникола натрия сукцинат, Chloramphenicol sodium succinate (Левомецетина сукцинат растворимый, Laevomycetini succinas solubile)



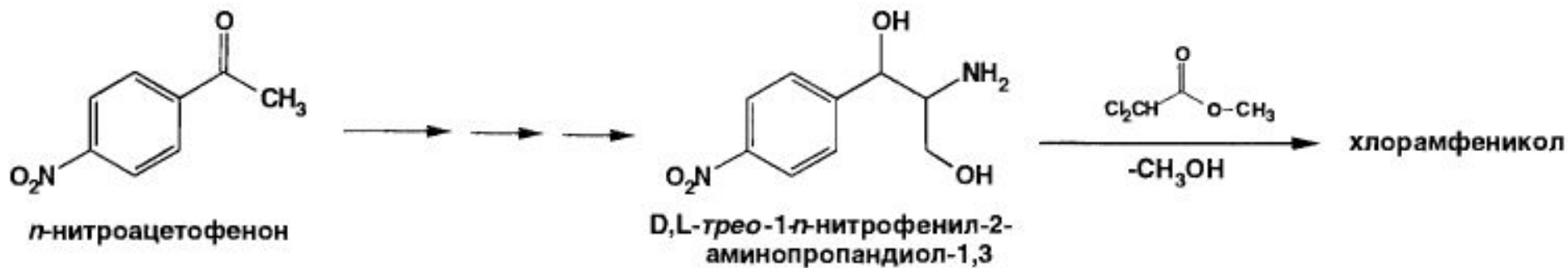
Антибиотики – ароматического ряда

Получение

1. Биосинтез хлорамфеникола



2. Промышленный способ



Физико-химические свойства

1. Поглощение в УФ-свете

$\lambda_{\max} = 278 \text{ нм}$ ($E_{1\text{ см}}^{1\%} = 290-305$), $\lambda_{\min} = 237 \text{ нм}$;

2. Оптическая активность (направление вращения зависит от растворителя)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+18^{\circ}$ до $+21^{\circ}$ (5% р-р левомицетина в EtOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+15^{\circ}$ до $+20^{\circ}$ (5% р-р левомицетина стеарата в EtOH)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+5^{\circ}$ до $+8^{\circ}$ (5% р-р левомицетина сукцината в H_2O)

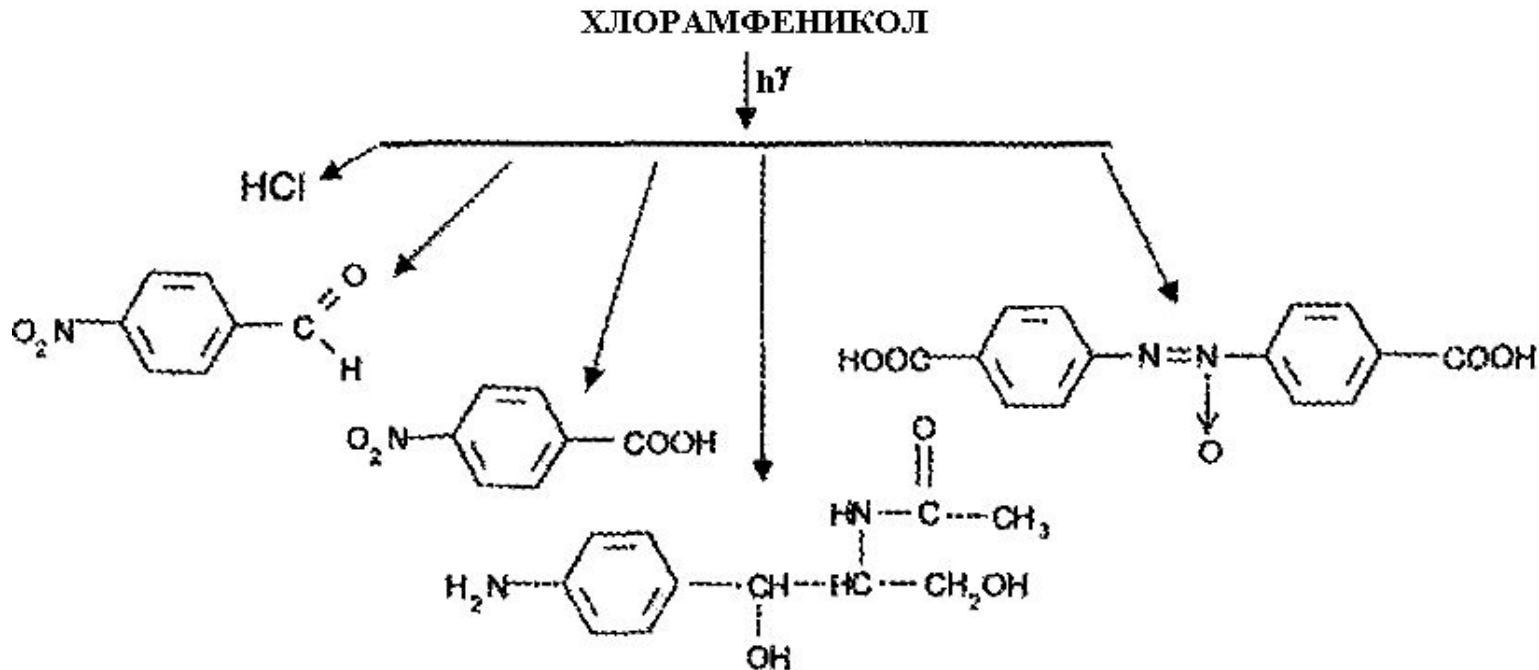
3. ИК по сравнению с ГСО

Химические свойства

1. Инактивация под действием ферментов

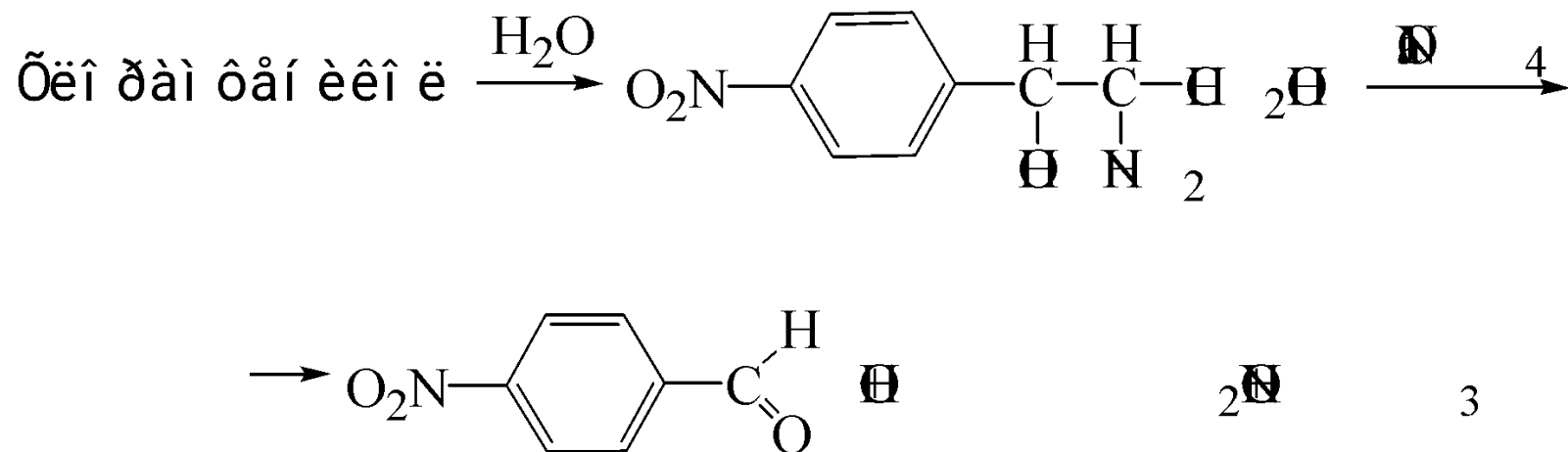


2. Окисление под действием света



Химические свойства

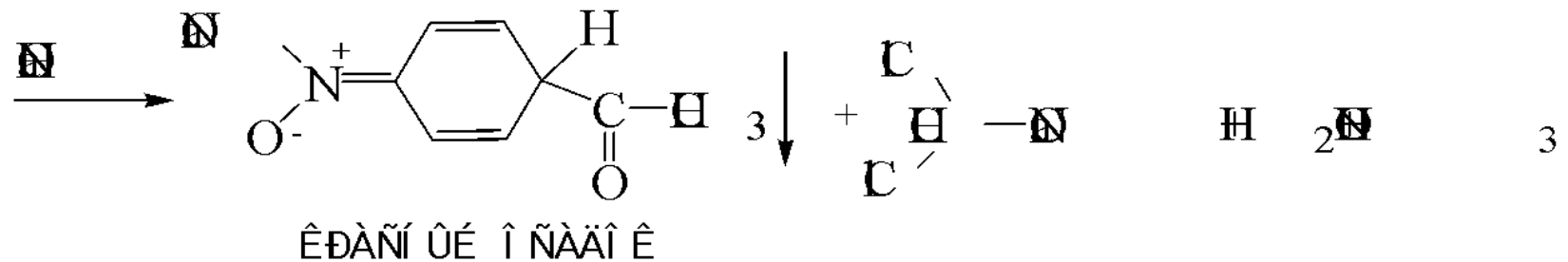
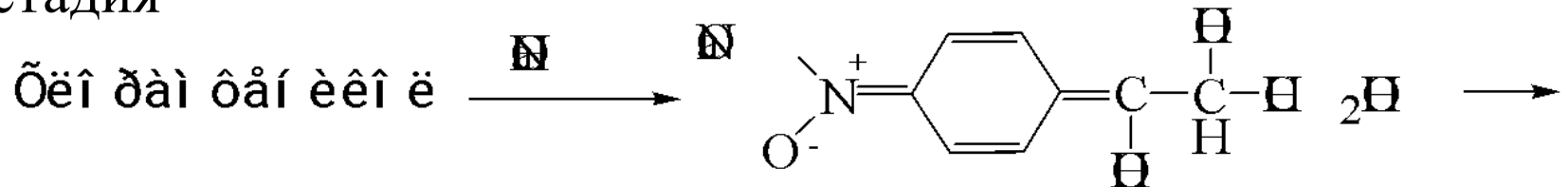
3. Гидраминное расщепление



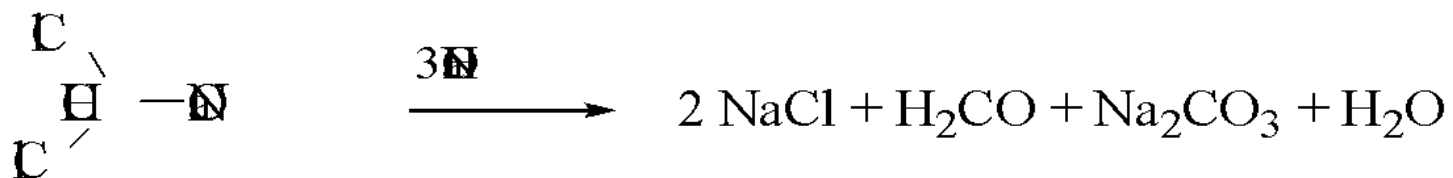
Подлинность

1. Гидролиз в щелочной среде

І стадия

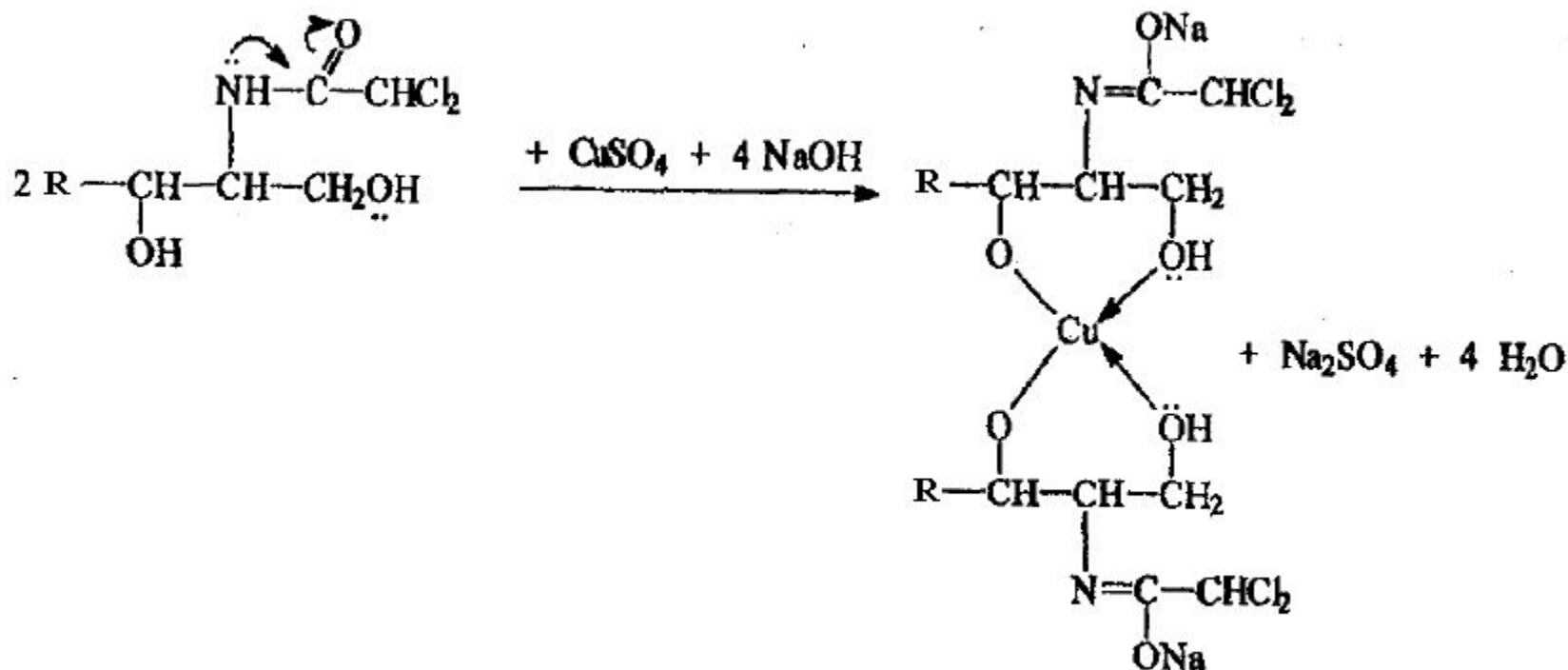


II стадия



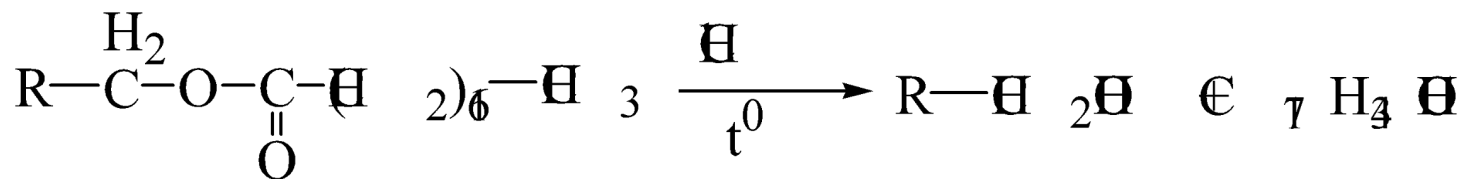
Подлинность

2. Комплексы с Cu^{2+} , Fe^{3+} $\longrightarrow$ Синий комплекс (фиолетовый цвет BuOH)



3. Реакция гидролиза на сложно-эфирную группу

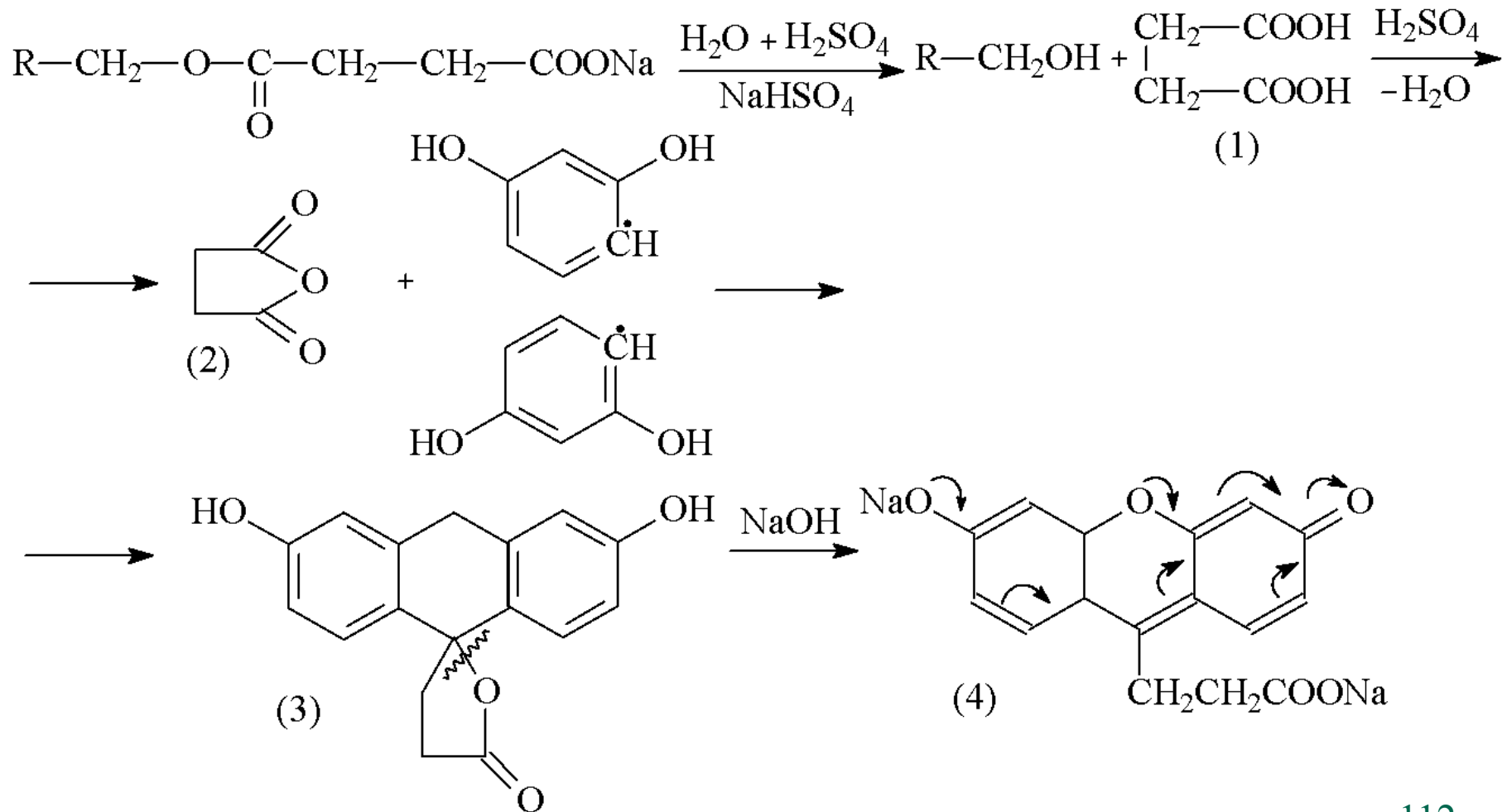
3.1. Левомецитин стеарат



Подлинность

3. Реакция гидролиза на сложно-эфирную группу

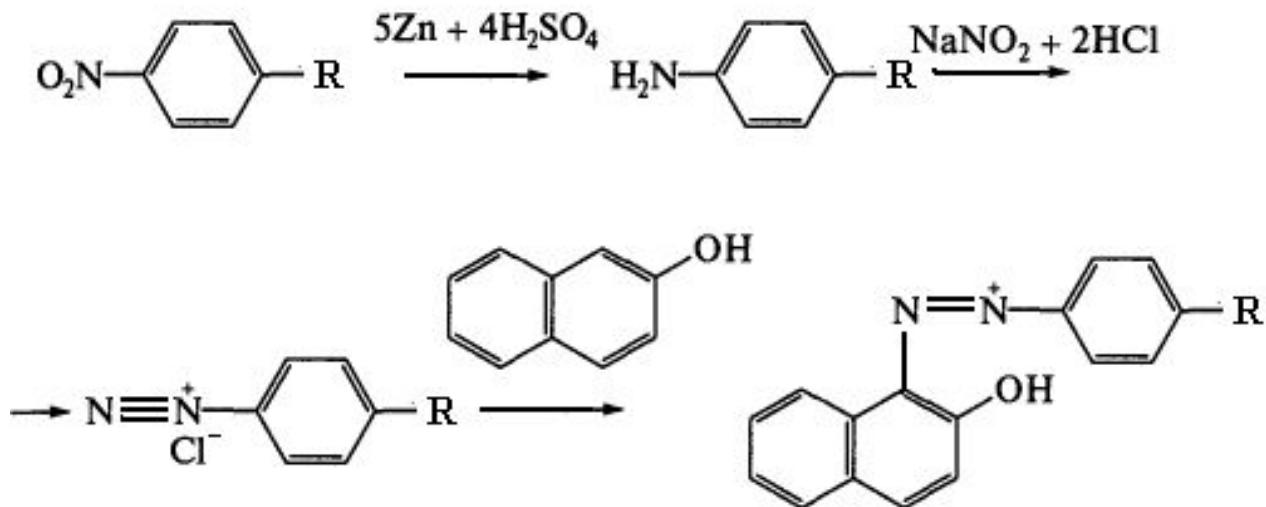
3.2. Левомицетина сукцинат



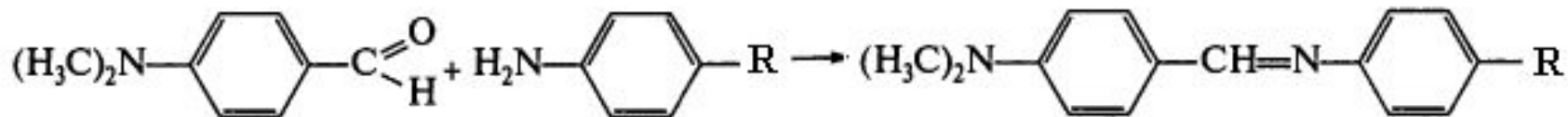
Подлинность

4. Реакция на ароматическую нитрогруппу

4.1 реакция диазотирования с последующим азосочетанием

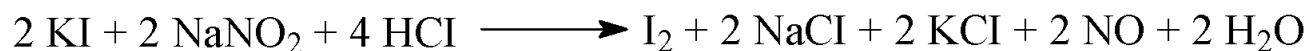
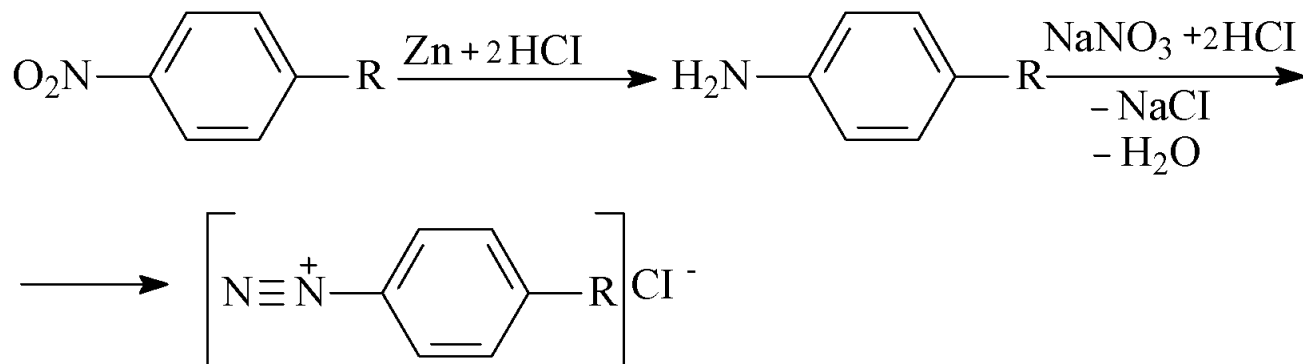


4.2 реакция образования оснований Шиффа



Количественное определение

1. Нитритометрия (после восстановления ароматической нитрогруппы)



2. УФ-спектроскопия ($\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ нм}$)

3. Куприметрический метод – комплекс $[\text{Лев}]_2\text{Cu}$

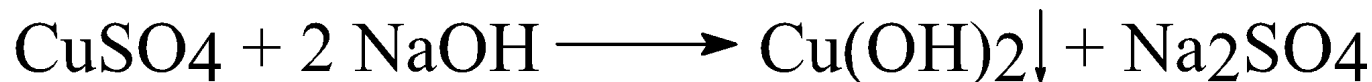
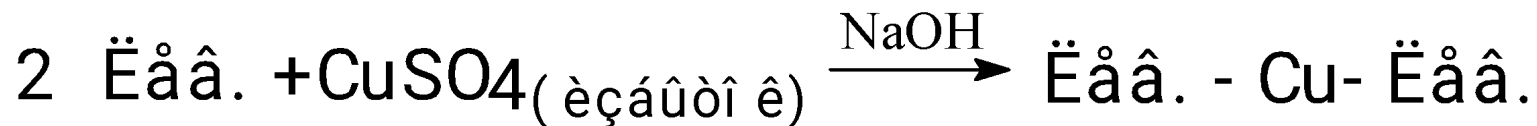
3.1 Прямое титрование: тирант 0,1М р-р CuSO_4 Jnd- мурексид.
Сравнивают с холостым опытом. $f_{\text{экв}} = 2$

Количественное определение

3. Куприметрический метод

3.2 Косвенное титрование: 0,1М р-р CuSO_4 (избыток).

Титрант – $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, $f_{\text{экв.}}=2$



Осадок гидроксида меди отфильтровывают в фильтрате остаются Na_2SO_4 и Лев – Cu – Лев, его разлагают (вода + серная кислота) с образованием 2Лев. + CuSO_4 .

