



Министерство здравоохранения Украины
Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра фармацевтической химии

**Антибиотики как лекарственные вещества.
Источники получения. Классификация. Общие
методы качественного и количественного
определения.**

**Антибиотики алициклического и
ароматического строения.**

Антибиотики – вещества продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и продукты модификации этих веществ, избирательно подавляющие рост патогенных микроорганизмов, низших грибов, некоторых вирусов и клетки злокачественных образований, при этом не оказывая токсического действия на организм человека.

Биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

- Модификация мишени действия.
- Инактивация антибиотика.
- Активное выведение антибиотика из микробной клетки.
- Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
- Формирование метаболического "шунта"(ответвление).

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ:

1). Микробиологический синтез на основе плесневых (*Penicillium*) или лучистых (*Streptomyces*) грибов. Включает такие основные этапы:

- подбор высокопродуктивных штаммов продуцентов;
- подбор питательной среды;
- процесс биосинтеза (ферментации) при соблюдении специальных условий: температурного режима, аэрации, продолжительности;
- выделение и очистка антибиотика.

2). Химический синтез.

3). Сочетание микробиологического и химического синтеза.

Единица антибиотической активности (ЕД) - минимальное количество антибиотика, способное подавлять развитие или задерживать рост стандартного штамма тест-организма (различные штаммы золотистого стафилококка: *Staphylococcus aureus*) в определенном объеме питательной среды. Условные единицы действия выражаются в ЕД/мл или ЕД/мг, то есть количество ЕД содержащихся в 1 мл раствора или в 1 мг препарата.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

1. По молекулярному механизму действия:

- нарушение синтеза клеточной оболочки (пенициллины, циклосерин);
- мембраноактивные антибиотики (полиены, новобиоцин);
- нарушение внутриклеточного синтеза белка и функций рибосом (тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, аминогликозиды и др.);
- нарушение синтеза РНК (актиномицины, антрациклины) и ДНК (брунеомицин, рубомицин, фторхинолоны и др.).

2. По спектру действия

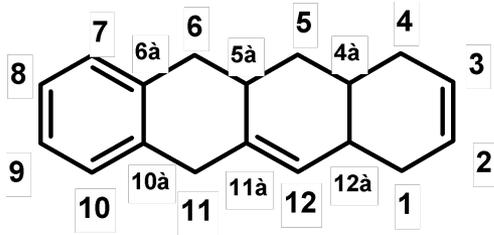
- влияющие преимущественно на грамположительные бактерии (макролиды, линкомицин, фузидин);
- влияющие преимущественно на грамотрицательные бактерии (полимиксины и др.);
- обладающие широким спектром действия (тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды и др.);
- противогрибковые (нистатин, леворин, гризеофульвин и др.);
- активные по отношению к простейшим (трихомицин и др.);
- противоопухолевые (актиномицин, антрациклины и др.);
- противотуберкулезные (стрептомицин, рифампицин, циклосерин, канамицин и др.);

3. Химическая классификация антибиотиков:

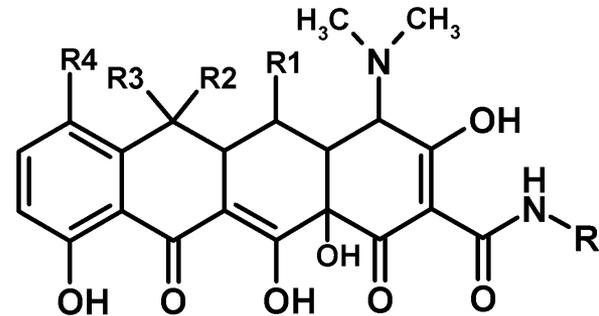
- 1). Антибиотики алициклического строения (группа тетрациклинов и их полусинтетические аналоги);
- 2). Антибиотики ароматического ряда (левомецетин и его эфиры);
- 3). Антибиотики гетероциклической структуры (β -лактамные антибиотики: пенициллины, цефалоспорины и их синтетические аналоги;
- 4). > Антибиотики-гликозиды (стрептомицины);
 - > Антибиотики-аминогликозиды (канамицин, неомицин, гентамицин, мономицин);
 - > Антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин);
 - > Антибиотики-анзамицины (рифампицины и их полусинтетические аналоги);
 - > Полиеновые антибиотики с гликозидоподобной структурой (нистатин, амфотерицин, микогептин);
- 5). Антибиотики противоопухолевого действия (производные ауреоловой кислоты, производные хинолин-5,8-диона, актиномицины);
- 6). Антибиотики группы циклических полипептидов (грамицидины, полимиксины и др.);
- 7). Антибиотики различных групп (фузафунжин).

АНТИБИОТИКИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

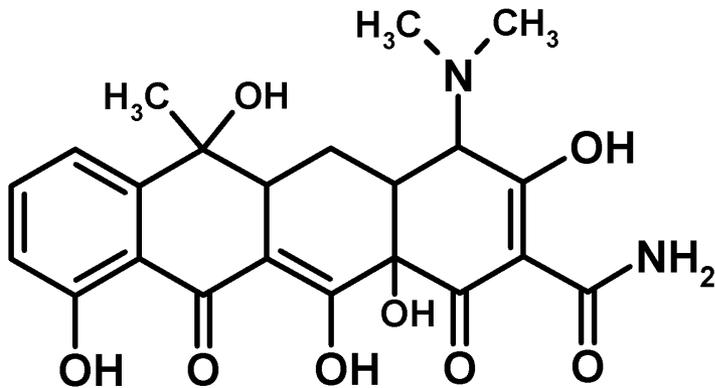
Получают из актиномицетов: Streptomyces aureofacies или Streptomyces rimosus



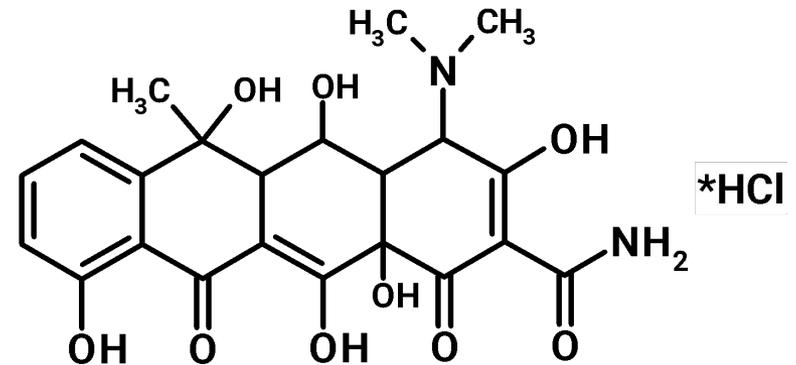
Tetracyclinum



Oxytetracyclini hydrochloridum

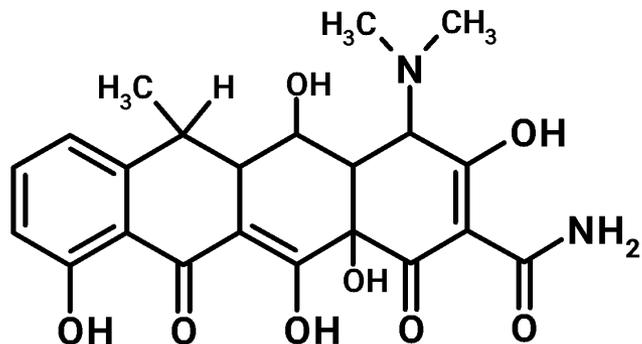


4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11- дикетонафтацен-2-карбоксамид



(4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(Диметиламино)-3,5,6,10,12,12а-гексагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидротетрацен-2-карбоксамид гидрохлорид.

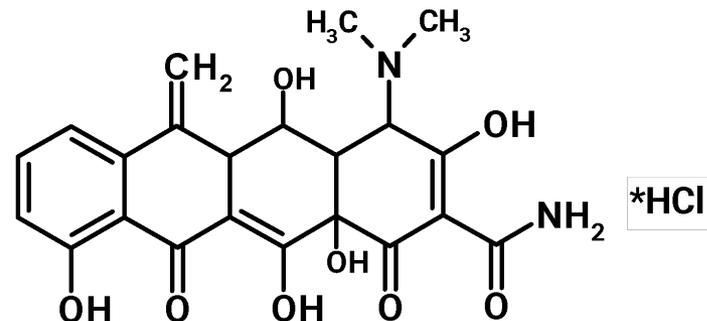
Doxycyclini hyclas



*HCl
*1/2 C₂H₅OH
*1/2 H₂O

4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамида гидрохлорида гемиэтанола гемигидрат

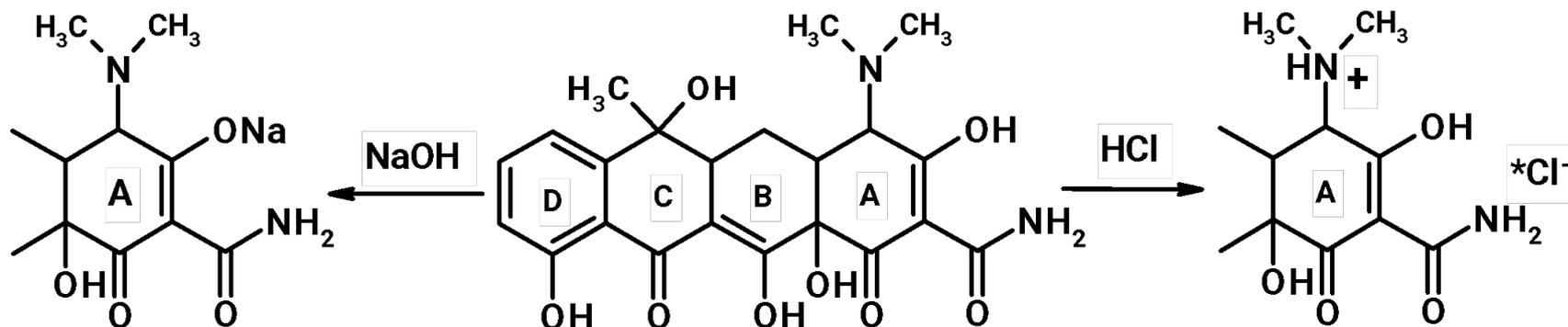
Methacyclini hydrochloridum



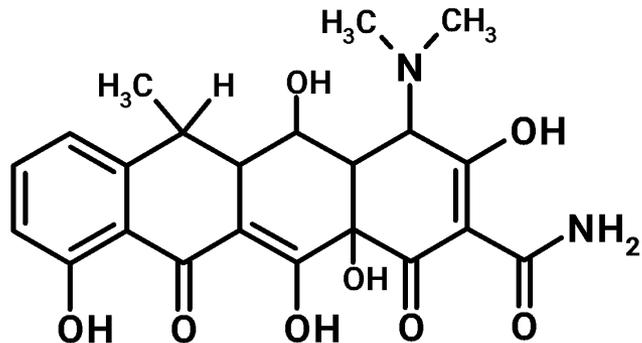
*HCl

4-диметиламино-1,4,4а, 5,5а, 6,11,12а-октагидро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метилен-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамида гидрохлорид

Амфотерные свойства:



Doxycyclini hyclas (Доксициклина хиклат, Doxycyclini hyclate)

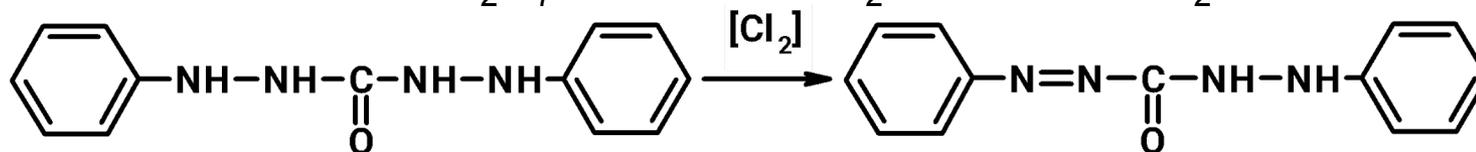
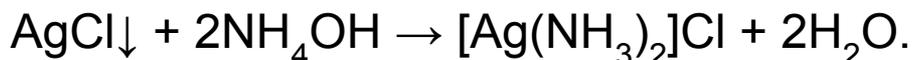


*HCl
*1/2 C₂H₅OH
*1/2 H₂O

(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметилами
но)-3,5,10,12,12a-пентагидрокси-6-
метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-
октагидротетрацен-2-карбоксамид
моногидрохлорид смесь с этанолом (2:1)
моногидрат

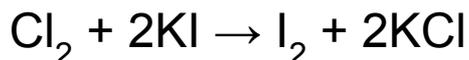
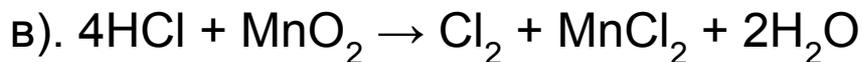
Идентификация:

- 1). (ГФУ) ТСХ;
- 2). (ГФУ) + H₂SO₄ → желтое окрашивание;
- 3). а). (ГФУ) Cl⁻ + Ag⁺ → AgCl↓;



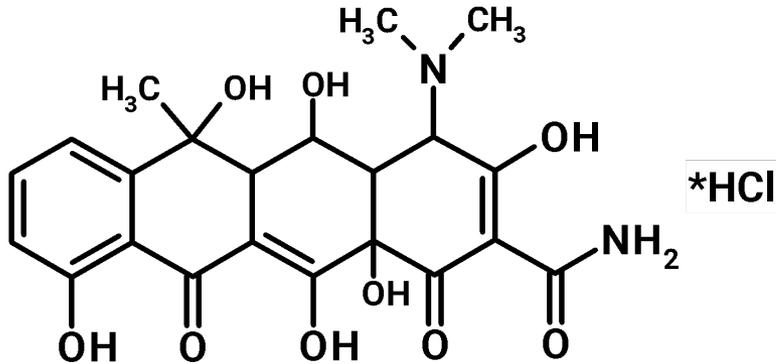
дифенилкарбазид (бесцв.)

дифенилкарбазон (фиолетовое окрашивание)



- 4). 5 мг препарата в 2 мл H₂O + 0,05 мл FeCl₃ → темнокрасно-коричневое окрашив.;
- 5). 5 мг препарата в 2 мл H₂O + реактив Несслера → осадок светло-желтого цвета.

Окситетрациклина гидрохлорид (Oxytetracyclini hydrochloridum)



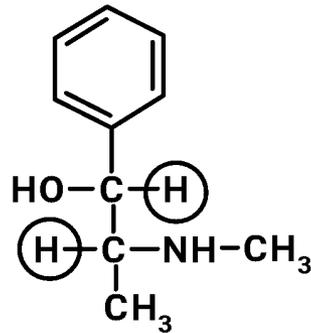
(4S, 4aR, 5S, 5aR, 6S, 12aS)-4-(Диметиламино)-3,5,6,10,12,12а-гексагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидротетрацен-2-карбоксамид гидрохлорид.

Идентификация:

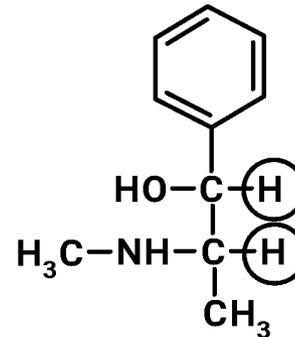
- 1). (ГФУ) ТСХ;
- 2). (ГФУ) + $H_2SO_4 \rightarrow$ красное окрашивание \rightarrow желтое окрашивание при растворении водой;
- 3). (ГФУ) Реакции на Cl^- ;
- 4). + $FeCl_3 \rightarrow$ коричневое окрашивание.

АНТИБИОТИКИ АРОМАТИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

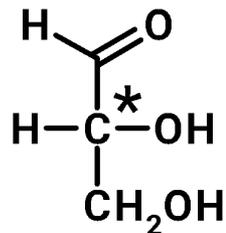
Получают из актиномицетов: Streptomyces Venezuelae



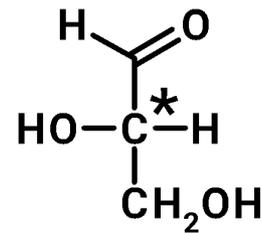
Псевдоэфедрин
(трео -ряд)



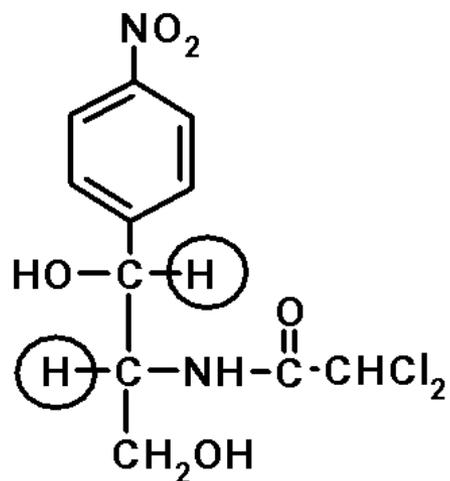
Эфедрин
(эритро -ряд)



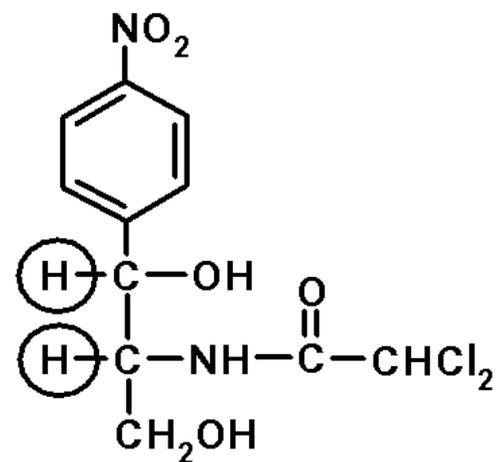
d-глицериновый
альдегид



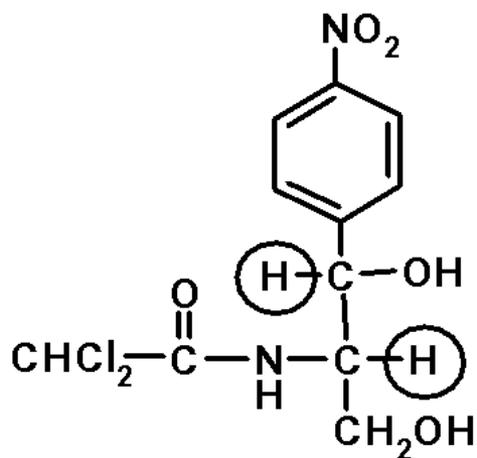
l-глицериновый
альдегид



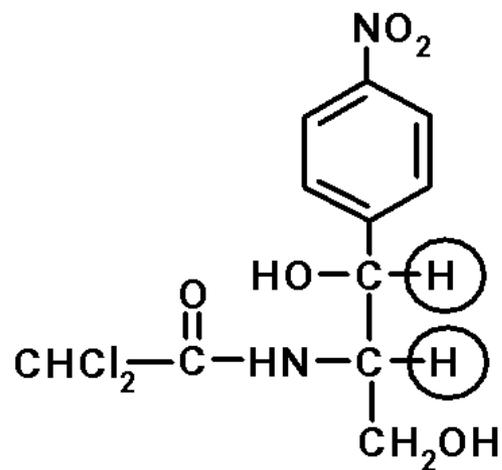
D-трео -изомер



D-эритро -изомер



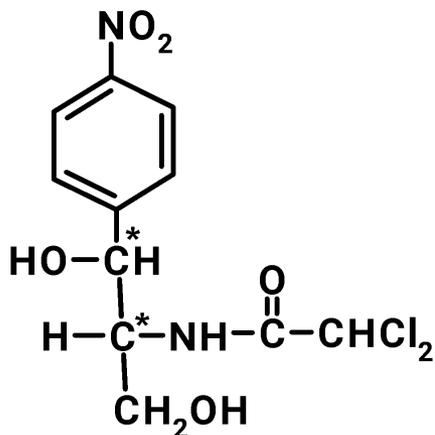
L-трео -изомер



L-эритро -изомер

Левомицетин

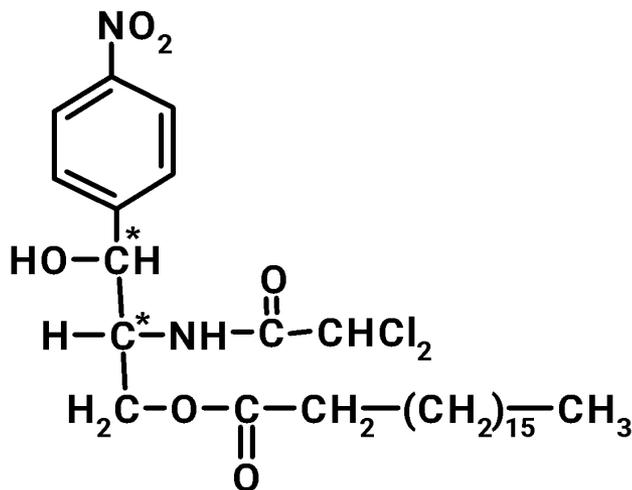
Chloramphenicolum
Laevomycetinum



2,2-Дихлор-N-[(1R,2R)-2-
гидрокси-1-(гидроксимети-
л)-2-(4-нитрофенил)этил]
ацетамид или
D(-)-трео-1-л-
нитрофенил-2-
дихлорацетаминпропан-
1,3-диола.

Laevomyctini stearas

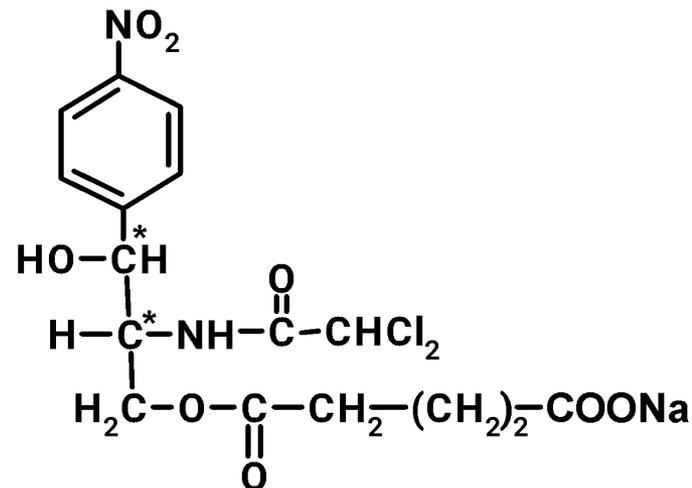
Chloramphenicoli
stearas*



D(-)-трео-1-л-нитрофенил-2-
дихлорацетаминпропанди-
ола-1,3-3-стеарат

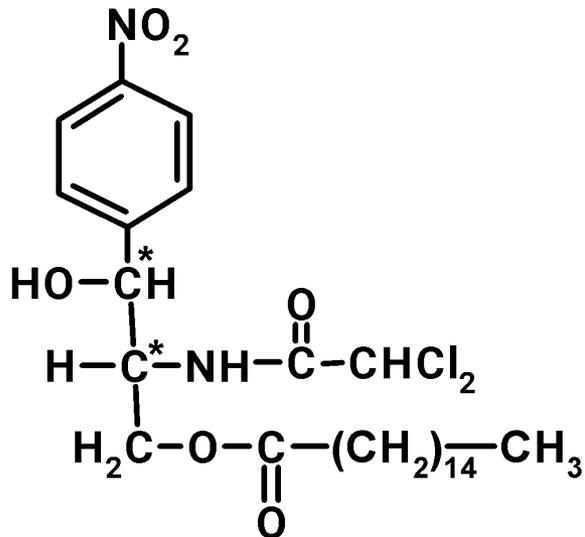
Laevomyctini succinas

solubile



D(-)-трео-1-л-нитрофе-
нил-2-дихлорацетаминпро-
панди-ола-1,3-3-сукци-
нат натрия

Chloramphenicoli palmitas*

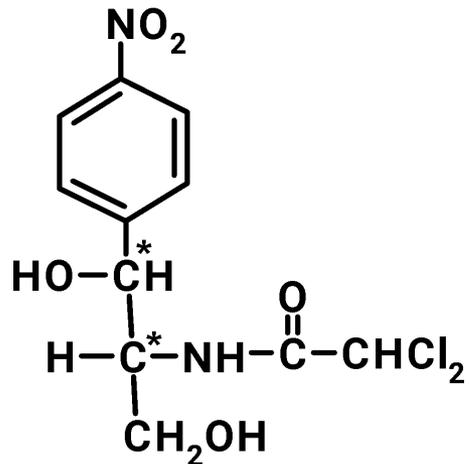


D(-)-трео-2,2-дихлор-N-[(3-гидрокси-
α-(гидроксиметил)-*l*-нитрофенил] ацетамида α-
пальмитат

или

D(-)-трео-1-*l*-нитрофенил-2-
дихлорацетаминпропандиола-1,3-3-пальмитат.

Левомецетин (Levomecetinum, Хлорамфеникол, Chloramphenicolum,)

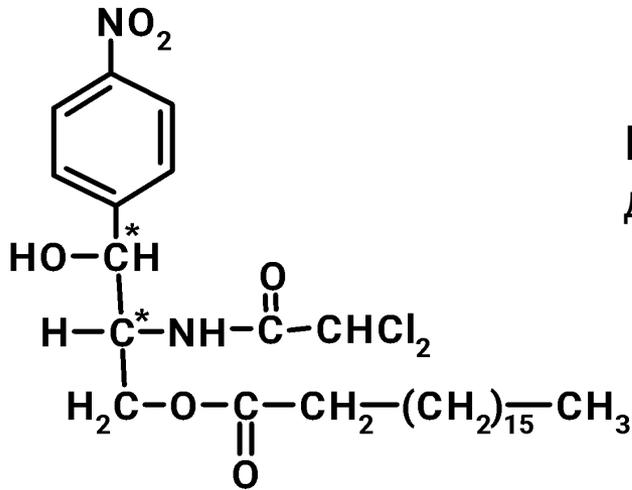


2,2-Дихлор-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-
нитрофенил)этил] ацетамид

или

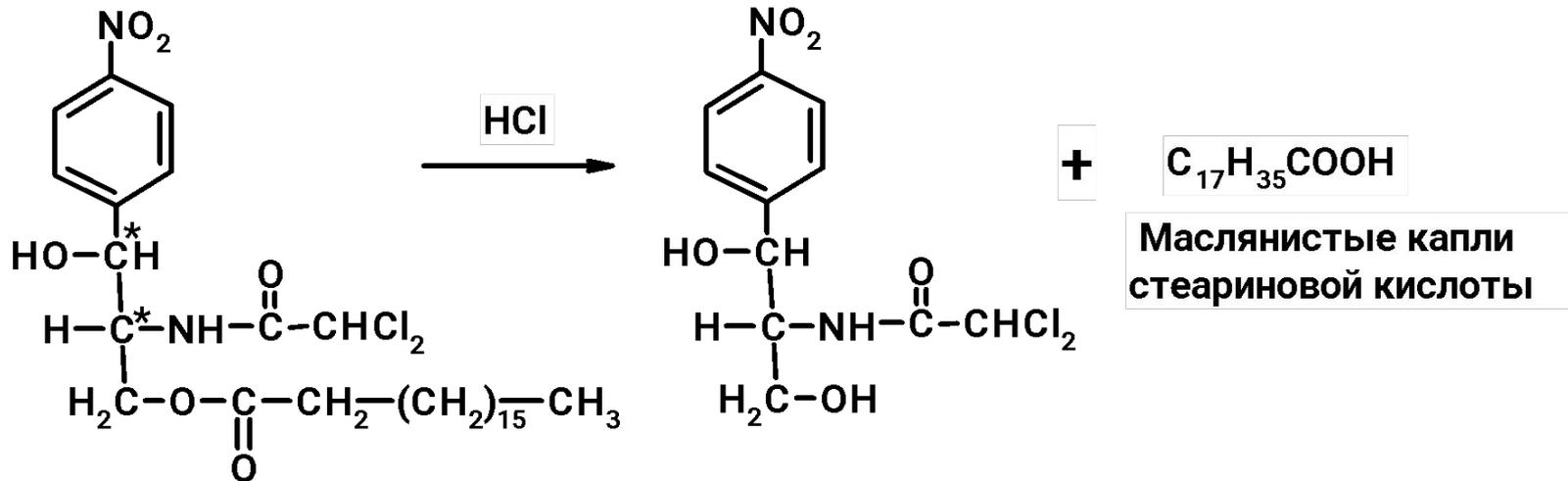
D(-)-трео-1-л-нитрофенил-2-дихлорацетаминпропан-1,3-
диола.

Левомицетина стеарат (Laevomycetini stearas, Chloramphenicoli stearas*)

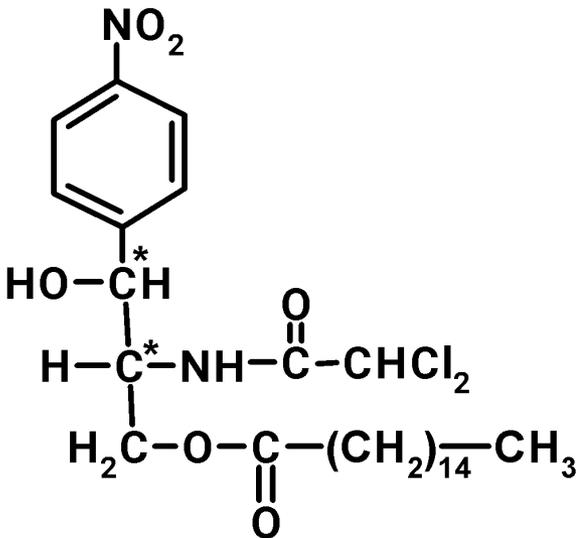


D(-)-трео-1-*л*-нитрофенил-2-дихлорацетаминпропанди-ола-1,3-3-стеарат

Идентификация:



Левомицетина пальмитат (Chloramphenicoli palmitas*)

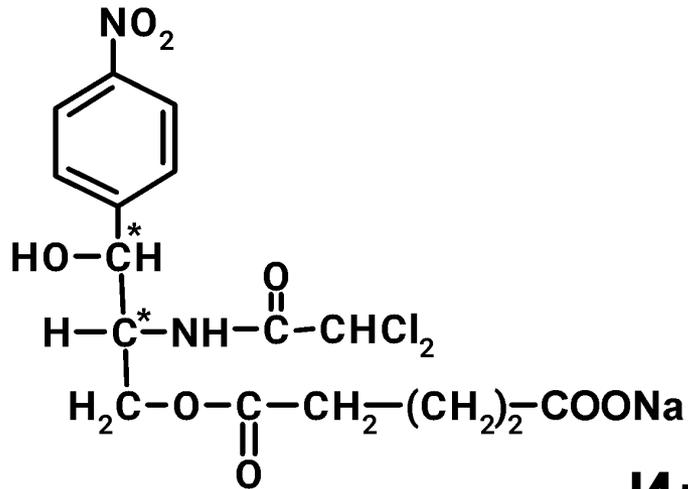


D(-)-трео-2,2-дихлор-N-[(3-гидрокси-α-(гидроксиметил)-*l*-нитрофенил] ацетамида α-пальмитат

или

D(-)-трео-1-*l*-нитрофенил-2-дихлорацетаминопропандиола-1,3-3-пальмитат.

Левомицетина сукцинат (Laevomycetini succinas solubile)



D(-)-трео-1-*l*-нитрофе-нил-2-дихлорацетамино-пропанди-ола-1,3-3-сукци-нат натрия

Идентификация:

