

**МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ УКРАИНЫ
ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Кафедра общей и клинической фармации**

**Лекарственный препараты из группы
антибиотиков алициклической,
ароматической, гетероциклической и
гликозидной структуры**

**Днепропетровск
2015**

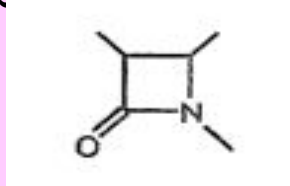
Развитие химии

антибиотиков

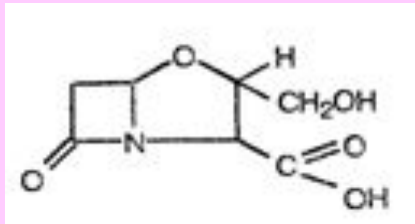
Создание новых антибиотиков обусловлено стремлением найти новые препараты, превосходящие по своим свойствам имеющиеся:

- 1) С расширенным спектром противомикробного действия;
- 2) Устойчивым к действию желудочного сока не только при парентеральном, но и при пероральном применении;
- 3) Действующие на микроорганизмы, резистентные к существующим антибиотикам;
- 4) Лучше переносимые (реже вызывающие побочные эффекты).

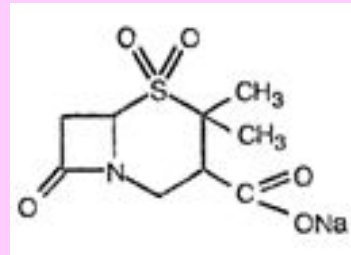
В 1949 г. доказано, что типичной структурной частью молекулы пенициллина является β -лактамное кольцо:



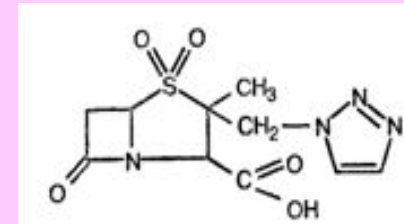
Ингибиторы β -лактамаз



Квалулановая кислота



Сульбактам-натрий



Тазобактам

Классификации антибиотиков

1. Фармакологические :

1. Предложена В.П. Яковлевым и

С.В. Яковлевым:

1) β -лактамны;

2) аминогликозиды;

3) тетрациклины;

4) макролиды и азалиды;

5) линкомицины;

6) препараты группы левомицетина;

7) полимиксины;

8) антибиотики разных групп.

2. Федеральное руководство для врачей по использованию ЛС:

1) β -лактамные антибиотики (включают 3 подгруппы: пенициллины, цефалоспорины карбапенемы);

2) тетрациклины;

3) аминогликозиды;

4) макролиды;

5) линкозамиды;

6) гликопептиды;

7) оксазолидиноны;

8) другие антибиотики (хлорамфеникол, фузидиевая кислота и фосфомицин).

1. Алициклические или карбоциклические (тетрациклиновые антибиотики).
Химическая :

2. Антибиотики ароматической структуры (левомицетин).

3. Гетероциклические антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, циклосерин).

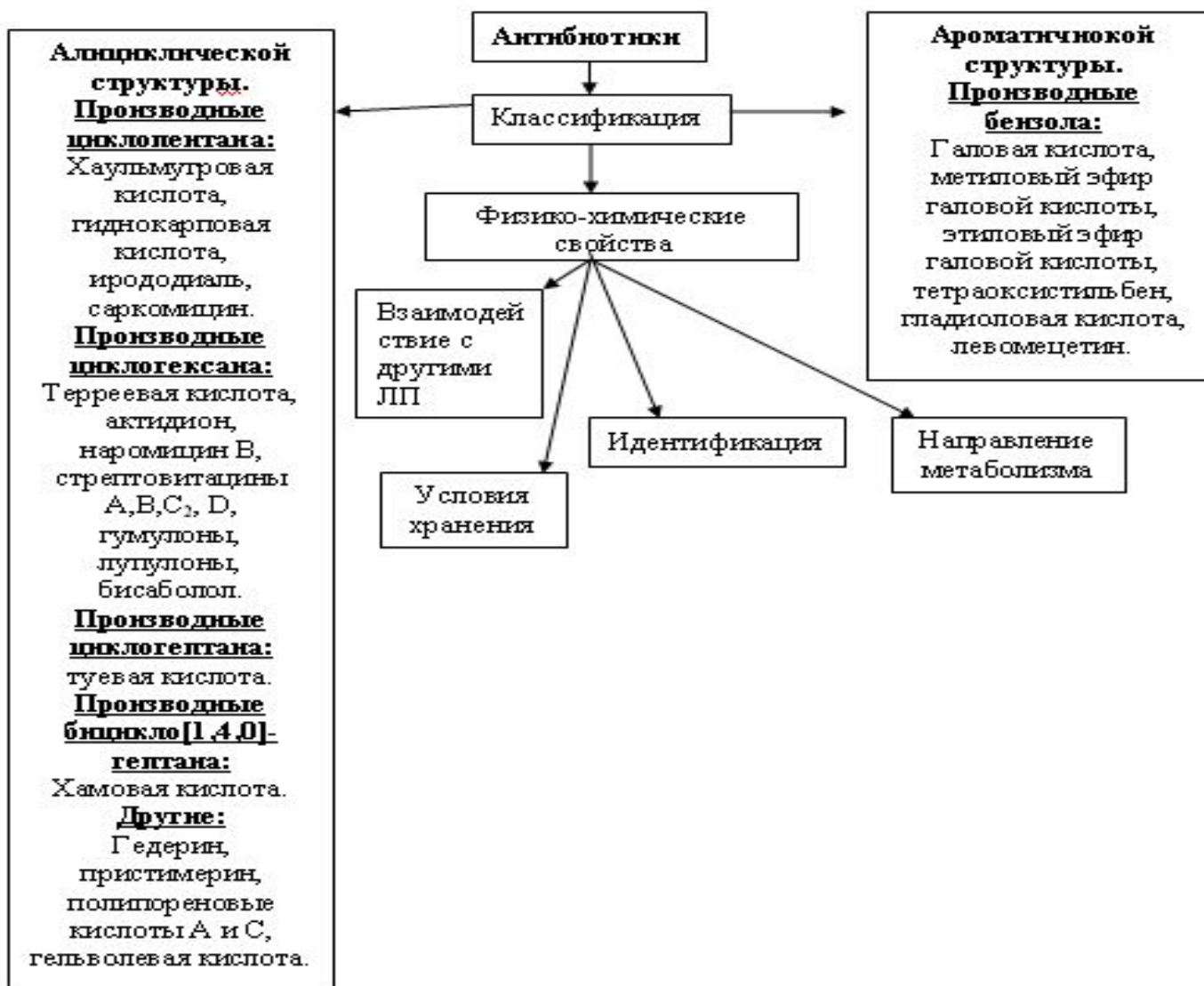
4. Антибиотики аминогликозидной структуры (стрептомицины, канамицины, неомицин).

5. Антибиотики макролиды (эритромицин, олеандомицин).

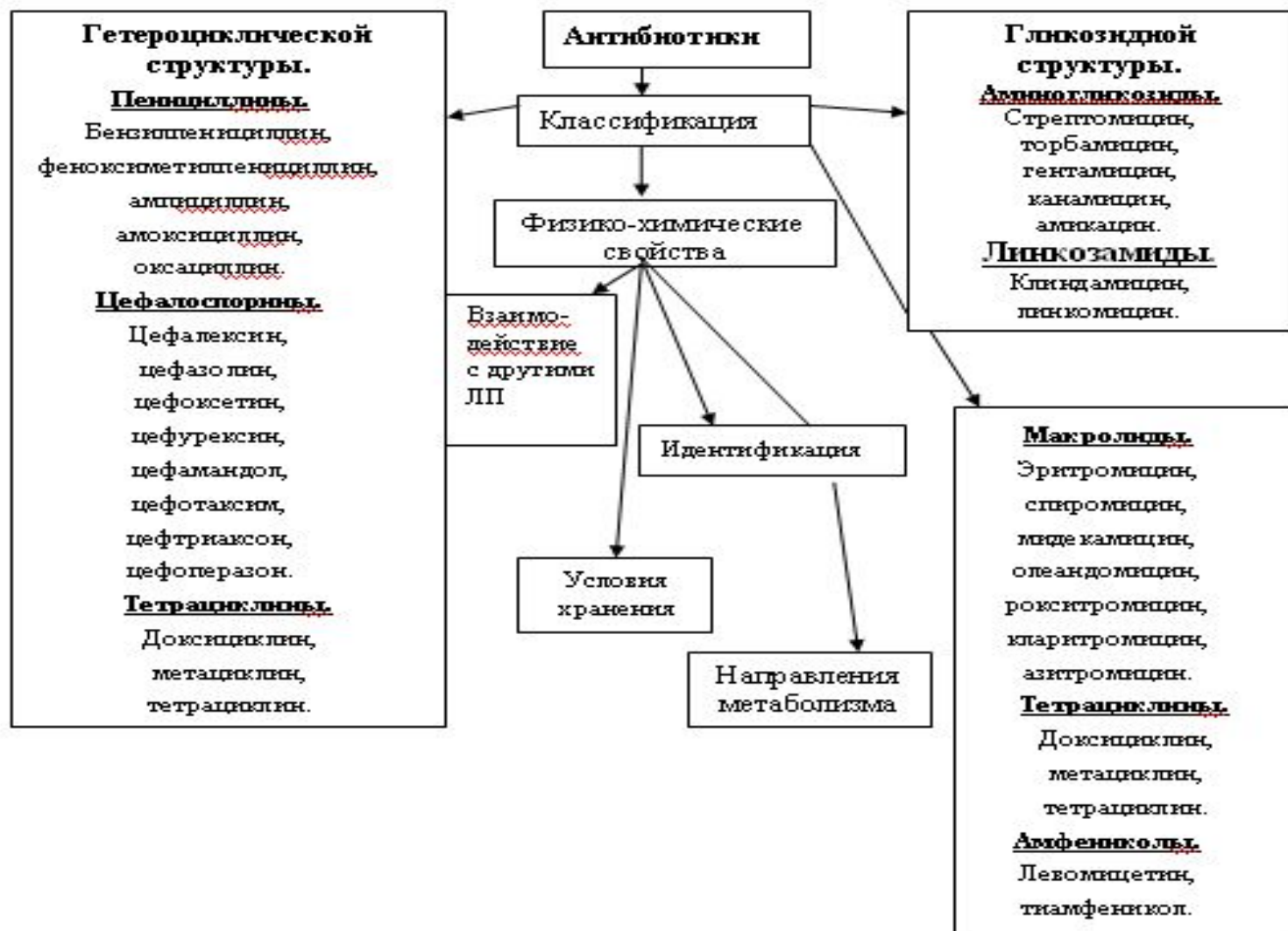
6. Антибиотики полипептидного строения (грамцидин, полимиксин, флоримицин).

7. Антибиотики полиены (нистатин, леворин и др.).

Блок-схема фармакологической группы антибиотиков алициклической и ароматической структур

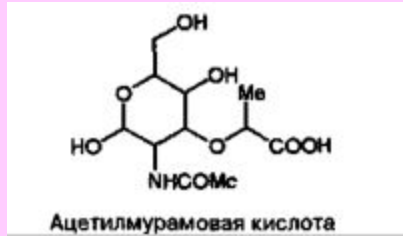


Блок-схема фармакологической группы антибиотиков гетероциклической и гликозидной структуры



Группа пенициллина

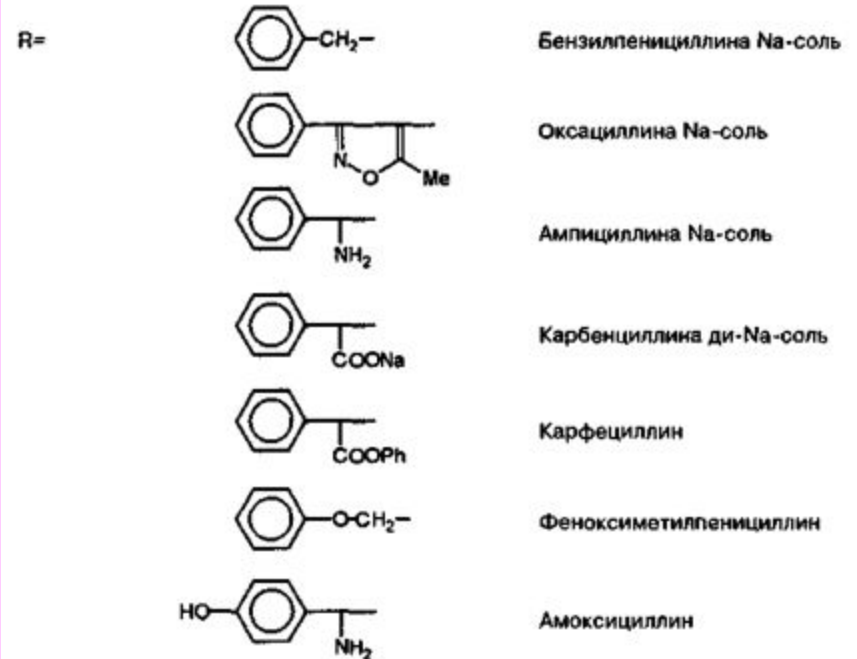
Основной компонент клеточной стенки
бактерии:



Ингибирование следующего процесса
летально для клеток:



Структуры ряда β -
лактамных
пенициллиновых
антибиотиков



I группа

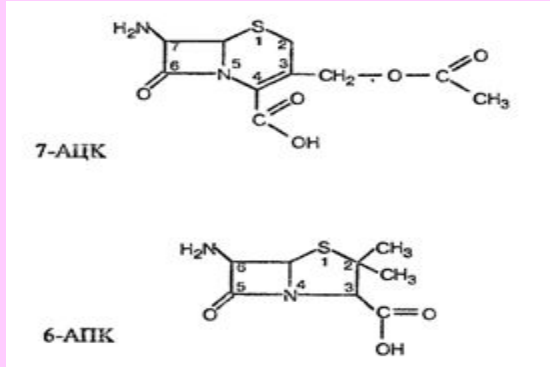
цефалоспоринов

Химическая

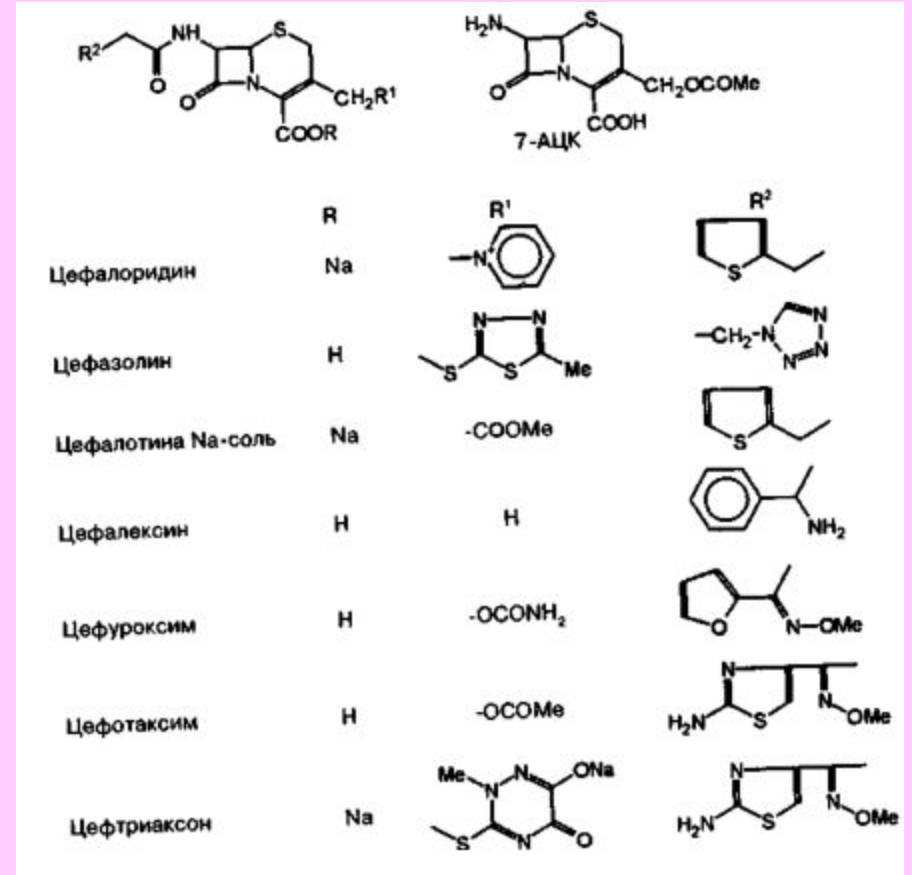
структура

В основе химического строения лежит

7-аминоцефалоспориновая кислота:



Структуры цефалоспоринов



Классификация цефалоспоринов

Исходя из структуры, спектра действия и устойчивости к β-лактамазам, делят на 4 группы:

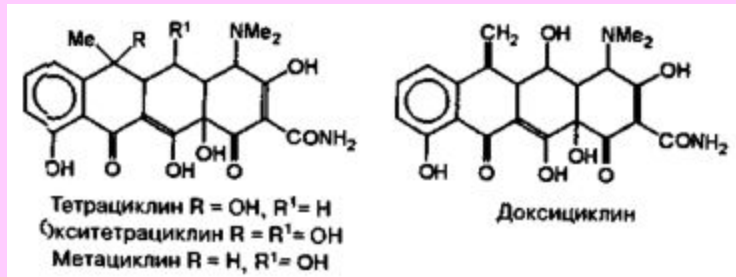
- 1) Первого поколения (*цефалоридин, цефалотин, цефацирин, цефрадин, цефазолин, цефалексин, цефадроксил*).
- 2) Второго поколения (*цефуроксим, цефаклор, цефотиам, цефсулодин, цефокситин, цефетамет*).
- 3) Третьего поколения (*цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтибутен, цефтазидим, цефиксим, цефподоксим, цефодизим, цефетамет*).
- 4) Четвертого поколения (*цефпиром, цефепим*).

Тетрациклины

Структура

В основе **тетрациклинов** химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система, имеющая общее название «тетрациклин».

Основные представители:

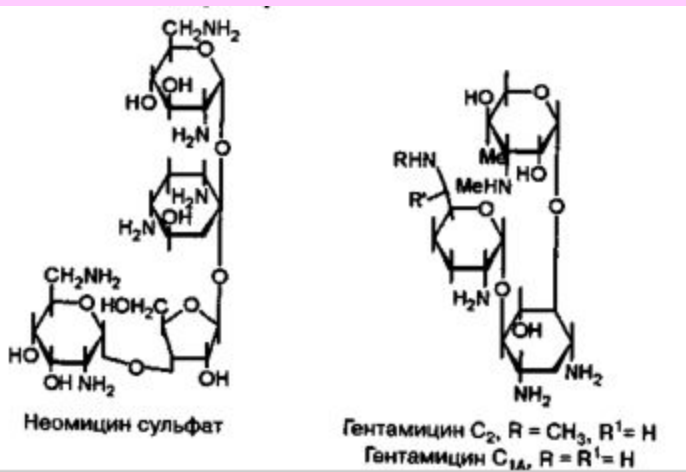


Первый антибиотик этой группы - **хлортетрациклин** выделен из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens*.

Механизм действия – подавление препаратами биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом.

Антибиотики аминогликозидной структуры

Основные представители:



Структура:

Характерная химическая особенность – наличие в молекулах **аминосахаров, соединенных гликозидной связью с агликоновым**

фрагментом. Все эти антибиотики включают 2-Дезокси-Д-стрептамин.

Первый антибиотик этой группы – **стрептомицин** выделен из лучастого гриба *Actinomyces glotisporus streptomycini* в 1943 г.

Механизм действия – необратимое связывание со специфическими рецепторами бактериальных рибосом и нарушением синтеза цитоплазматических мембран, что приводит к гибели бактериальных клеток.

Макролиды

Структура:

Основа химической структуры – **лактонное кольцо**, отягчающееся по величине у разных антибиотиков этой группы.

Эритромицин, рокситромицин, кларитромицин содержат

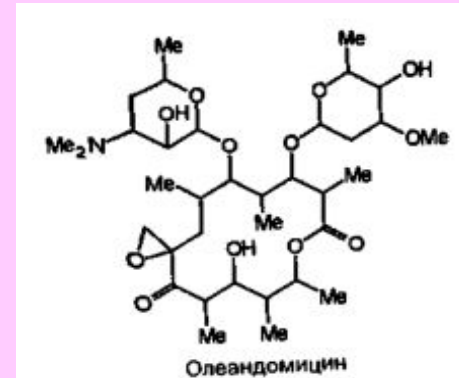
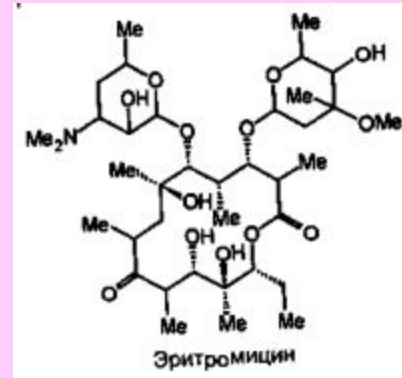
14-членное кольцо (13 атомов С и 1 атом О), азитромицин – 15-членное, спирамицин, рокитамицин – 16-членное.

К лактонным кольцам присоединены различные заместители, существенно влияющие на свойства отдельных соединений.

Механизмы действия антибиотиков

- 1) Влияние на синтез нуклеиновых кислот и белков (**актиномицины, рифамицины, стрептомицин и его производные, левомицетин, тетрациклины, аминогликозидные антибиотики**).
- 2) Влияние на синтез мукопептидов, нарушающее образование новой бактериальной стенки (**пенициллины, Цефалоспорины, циклосерин**)
- 3) Повреждение плазматической мембраны (**нистатин, амфотерицин В и пептидные антибиотики – полимиксины**).

Основные представители:



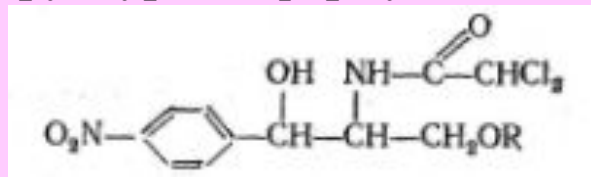
Механизм действия – подавление синтеза белка микроорганизмов.

Методы идентификации антибиотиков

- 1) **Микробиологические;**
- 2) **Химические;**
- 3) **Физико-химические:**
 - **УФ- и ИК-спектроскопия;**
 - **фотокolorиметрия;**
 - **хроматография,**
 - **поляриметрия.**

Левомицетин и его производные

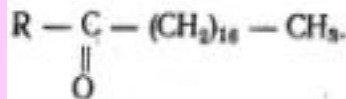
Структурные формулы:



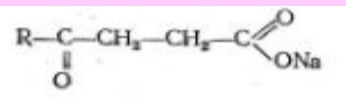
Левомицетин:



Левомицетина стеарат:



Левомицетина сукцинат растворимый:

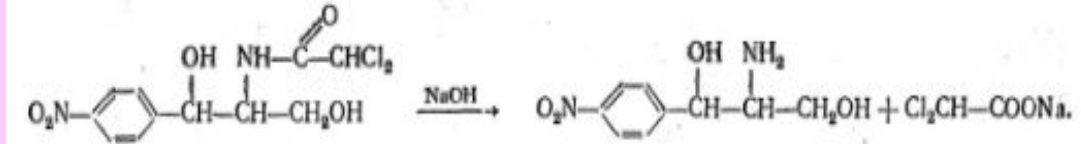


Физико-химические свойства левомицетина и его производных

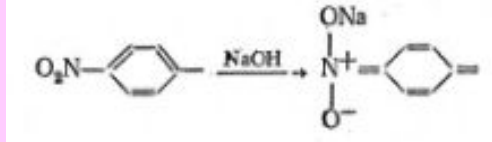
Растворимость				$[\alpha]_D^{20}$
Вода	95 % спирт	Хлороформ	Другие растворители	
Мало растворим	Легко растворим	Практически нерастворим	Растворим в этилацетате	От +18° до +21° (5 % спирт) От +15° до +20° (5 % спирт) ¹ От -11° до -12,6° ²
Практически нерастворим	Трудно растворим	Легко растворим	Легко растворим в ацетоне	
Очень легко растворим	Трудно растворим	Практически нерастворим	Мало растворим в этилацетате	
Очень мало растворим	Трудно растворим			

Идентификация левомицетина

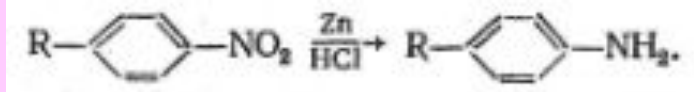
1. Реакция, основанная на щелочном гидролизе препаратов:



Появляющееся красно-оранжевое окрашивание обусловлено наличием нитрогруппы и образованием в щелочной среде соли псевдонитроокислоты:

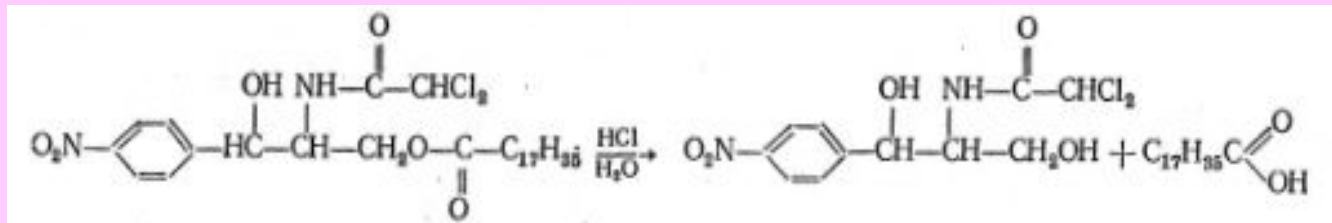


2. Реакция азосочетания после восстановления нитрогруппы:



3. Реакция образования медного комплекса левомицетина

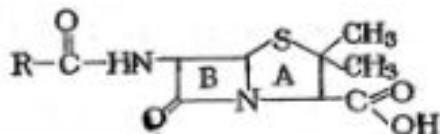
4. Реакция обнаружения стеариновой кислоты в левомицетина стеарате:



Идентификация пенициллинов

Структура природных и полусинтетических пенициллинов:

Общая формула:



А-тиазолидиновое кольцо,
В-β-лактамное кольцо.

Препарат	R
Природные	
Бензилпенициллин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Феноксиметилпенициллин	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$
Полусинтетические	
Ампициллин	$-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$
Метициллин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$
Оксациллин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$
Клоксациллин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl})$
Диклоксациллин	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$
Карбенциллин	$-\text{CH}(\text{COONa})-\text{C}_6\text{H}_5$

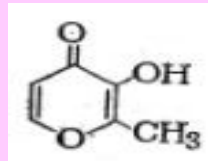
1. Реакция образования гидроксамата меди
- Карбоилоильная группа:
2. Реакция Витали-Морена на бензилпенициллин.
 3. Реакция на ампициллин с реактивом Фелинга.
 4. Реакция на первичную ароматическую аминогруппу в новокаиновой соли бензилпенициллина.
 5. Реакция на бензилэтилендиамин в бициллине.
 6. Реакция с хромотроповой кислотой.
 7. ИК-спектроскопия.
 8. УФ-спектроскопия.

Идентификация стрептомицинов

Молекула стрептомицина состоит из агликона стрептидина и дисахарида стрептозамина, соединенных гликозидной связью.

Стрептомицин – сильное основание за счет наличия двух гуанидиновых остатков и N-метильной группы сахарной части молекулы, в связи с чем образует соли.

1. Мальтольная реакция:



Мальтол

2. Реакции на альдегидную группу.

3. Реакции на гуанидиновую группировку.

А) Реакция с α -нафтолом.

Б) Реакция с окисленным натрий нитропруссидом.

4. В солях и комплексных соединениях стрептомицина и дигидрострептомицина проводят также реакции обнаружения кислотного компонента (аскорбиновой кислоты, салюзиды).