

## **Лікарські речовини групи антибіотиків та їх напівсинтетичних аналогів.**

### **ПЛАН.**

1. Загальна характеристика.
2. Класифікація антибіотиків.
3. Методи синтезу та аналізу антибіотиків.
4. Антибіотики аліциклічного ряду (тетрацікліни та їх напівсинтетичні аналоги).
5. Антибіотики ароматичного ряду (левоміцетин).
6. Антибіотики гетероциклічної структури (пеніциліни, цефалоспорини).
7. Антибіотики-глікозиди (стрептоміцини, аміногліказиди, макроліди, анзаміцини, полієнові, поліпептиди).
8. Антибіотики з протипухлинною дією (похідні ауреолової кислоти, антрацикліну, хінолін-5,8-діону).

Антибіотики – це хіміотерапевтичні речовини, які продукуються різноманітними мікроорганізмами, рослинами, тваринами в процесі їх життєдіяльності, а також їх синтетичні аналоги і похідні, що мають здатність убивати або вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших) або затримувати розвиток злоскісних пухлин.

Явище антагонізму мікроорганізмів відкрив Л. Пастер у 80-ті роки XIX сторіччя, вивчаючи властивості плісняви роду *Penicillium notatum*.

Англійський вчений А. Флемінг у 1928 році виявив у плісняви антибіотичні властивості. Чистий антибіотик – пеніцилін виділили вчені Х. Флорі й Дж. Чейн у 1934-1940 роках.

Існує декілька принципів класифікації антибіотиків:

- за видами продуцента;
- залежно від характеру біологічної дії;
- за хімічною структурою.

Найбільш досконала хімічна класифікація, яка дозволяє вивчати залежність між хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і дією антибіотиків, розробляти способи контролю якості антибіотиків, виходячи з особливостей структури.

За хімічною класифікацією виділяють:

1. Антибіотики аліциклическої будови (група тетрациклінів, їх напівсинтетичні аналоги та ін.).
2. Антибіотики ароматичного ряду (група левоміцетину).
3. Антибіотики гетероциклическої структури (пеніциліни, їх напівсинтетичні аналоги; цефалоспорины та ін.)
4. Антибіотики глікозидної будови:
  - стрептоміцини;
  - аміноглікозиди (канаміцини, неоміцини, гентаміцини, мономіцини);
  - макроліди (еритроміцини й олеандоміцини);
  - анзаміцини (рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги).
5. Полієнові антибіотики з глікозидоподібною структурою (ністатин, амфотерицин, мікогептин).
6. Антибіотики поліпептидної будови (граміцидини, поліміксини та ін.).
7. В окрему групу виділяють протипухлинні антибіотики:
  - похідні ауреолової кислоти;
  - антрацикліни;
  - похідні хінолін-5,8-діону;
  - актиноміцини.

Широке використання антибіотиків як лікарських засобів у медицині, ветеринарії, різноманітних галузях сільського господарства, харчової і консервної промисловості сприяло створенню особливої галузі виробництва – промисловості антибіотиків.

Існуючі способи добування антибіотиків можна поділити на три групи:

1. *Мікробіологічний синтез* на основі плісняв (*Penicillium*) або променистих (*Streptomyces*) грибів. Цим способом отримують антибіотики тетрациклінового ряду, природні пеніциліни, антибіотики глікозидної будови, макроліди та ін.

Здобування антибіотиків мікробіологічним синтезом ґрунтується на біосинтезі, який здійснюється в клітині мікроорганізму. Цей метод включає такі основні етапи:

- підбір високопродуктивних штамів продуцентів;
- підбір живильного середовища;
- процес біосинтезу (ферментації);
- виділення і очистка антибіотика.

2. *Хімічний синтез* (левоміцетин і його похідні).

3. *Сполучення мікробіологічного і хімічного синтезу*. Для здобування напівсинтетичних антибіотиків на основі трансформації молекул природних антибіотиків (напівсинтетичні тетрацикліни, пеніциліни, цефалоспорини та ін.)

При аналізі антибіотиків використовують біологічні, хімічні, фізичні і фізико-хімічні методи.

Біологічні методи кількісного аналізу антибіотиків ґрунтуються на порівняльній оцінці їх здатності пригнічувати розвиток тест-культури мікроорганізмів. Активність встановлюють дифузним або турбідиметричним методами.

Найбільш широко використовують метод дифузії в агар, який полягає в порівнянні дії певних концентрацій досліджуваного і стандартного зразків антибіотика на тест-мікроорганізм. Після завершення інкубації вимірюють діаметри зон затримки росту тест-мікроорганізму.

Розрахунок біологічної активності проводять за стандартною кривою, заздалегідь побудованою на основі результатів визначення п'яти концентрацій стандартного зразка антибіотика.

Біологічну активність антибіотиків виражають в одиницях дії (ОД).

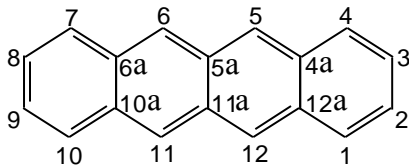
ОД – це мінімальна кількість антибіотика, яка пригнічує розвиток тест-мікроорганізму в певному об'ємі живильного середовища. Кількість грамів діючої речовини в 1 ОД для різноманітних антибіотиків різна.

Середнє значення активності, знайдене біологічним методом, дещо нижче, ніж теоретична активність. У відповідній АНД наводяться значення теоретичної активності і нижня допустима межа активності досліджуваного антибіотика, ОД/мг.

Останніми роками розроблено швидкі біологічні методи визначення антибіотиків: модифікований метод дифузії в агар; уреазний метод (простий, доступний, але менш точний); ферментативний і радіоімунний методи (найбільш точні, але потребують наявності радіоактивних речовин і особливих умов при роботі з ними).

## АНТИБІОТИКИ АЛЩИКЛІЧНОЇ БУДОВИ І ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ (ТЕТРАЦИКЛІНИ)

В основі їх хімічної структури лежить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену):

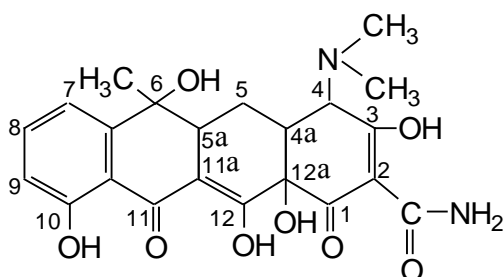


**Здобування.** Здобувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів: *Streptomyces rimosus* і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

### ПРИРОДНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

#### Тетрациклін (Tetracyclinum)



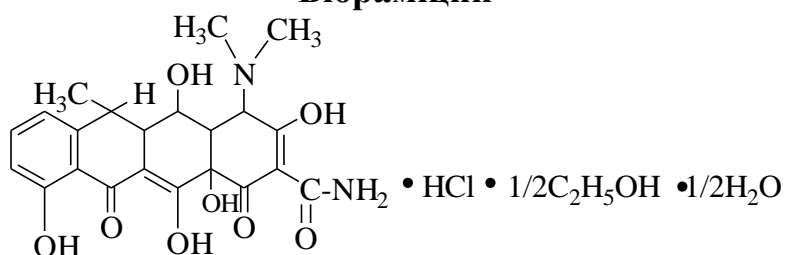
У медичній практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду (*Tetracyclini hydrochloridum*).

### НАПІВСИНТЕТИЧНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

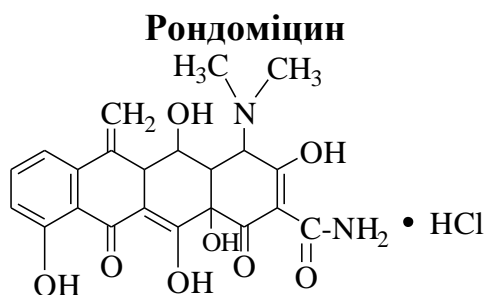
#### Доксицикліну хіклат (Doxycyclini hyclas) (ДФУ)

Doxycycline hyclate\*

#### Вібраміцин



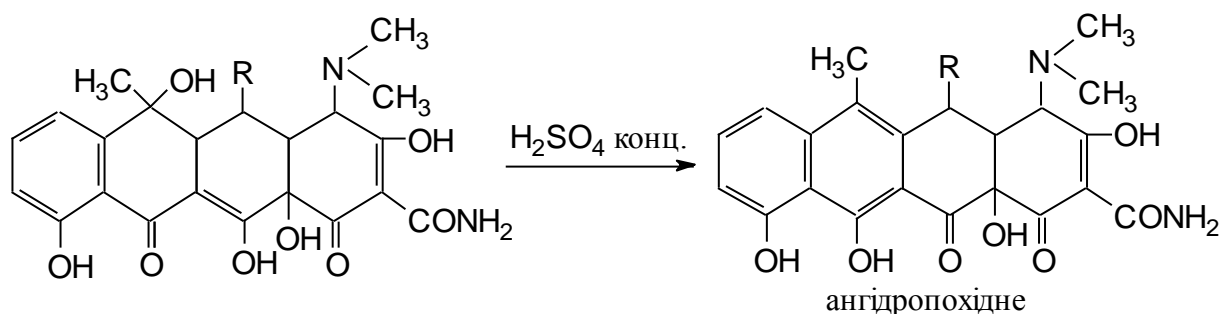
**Метацикліну гідрохлорид (Methacyclini hydrochloridum)**  
**Methacycline hydrochloride\***



**Властивості.** За фізичними властивостями тетрацикліни – це кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак. Їх розчини в кислоті хлористоводневій обертають площину поляризованого променя вліво.

Тетрацикліни – основи мало розчинні у воді, а солі – добре розчинні. У спирті всі лікарські речовини групи тетрациклінів важко розчинні, але, завдяки амфотерним властивостям, легко розчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі – фенольного гідроксилу в положенні 10 і енольних в 3 і 12.

**Ідентифікація.** 1. Реакції з кислотою сульфатною концентрованою – утворюються ангідропохідні тетрацикліну, які мають специфічне забарвлення:



2. УФ-спектрофотометрія. Визначають максимуми і мінімуми поглинання і розраховують питомий показник поглинання.
  3. Визначення питомого обертання.
  4. Утворення забарвлених комплексних солей у спиртовому середовищі з феруму (III) хлоридом – коричневе або червоно-коричневе забарвлення (фенольний гідроксил у положенні 10).
  5. Утворення забарвлених комплексів із солями купруму (II), цинку.
  6. Хлористоводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлориди.
  7. Метод ТШХ у порівнянні зі стандартом.
  8. Утворення в певних умовах флуоресціюючих продуктів.
  9. В експрес-аналізі лікарських засобів тетрациклінового ряду використовують кольорові реакції з натрію нітропрусидом, *n*-диметиламінобензальдегідом, реактивом Неслера, діазореактивом.
- Утворення азобарвника можливе за рахунок наявності фенольного гідроксилу.

**Кількісне визначення.** 1. Антибіотики тетрациклінового ряду кількісно визначають біологічним методом дифузії в агар. При цьому 1 мкг = 1 ОД, відтак 1,0 г речовини = 1000000 ОД.

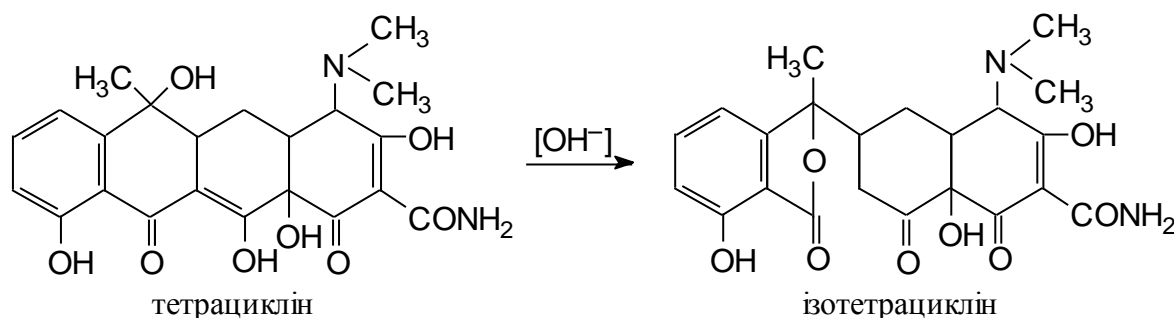
2. Спектрофотометрія в УФ-області, фотоколориметрія і флуориметрія.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі, в склянках із темного скла.

При зберіганні антибіотиків групи тетрацикліну спостерігається зміна кольору – потемніння в результаті утворення домішок ангідротетрацикліну і 4-епіангідротетрацикліну та продуктів їх перетворення. Ці речовини більш токсичні, ніж вихідні лікарські засоби.

Водні розчини солей лікарських речовин тетрациклінового ряду поступово мутніють внаслідок випадіння основ.

У слабокислому середовищі розчини гідрохлоридів відносно стійкі, але в розчинах кислот і лугів вони легко руйнуються. Наприклад, у лужному середовищі утворюються ізотетрациклінові похідні:



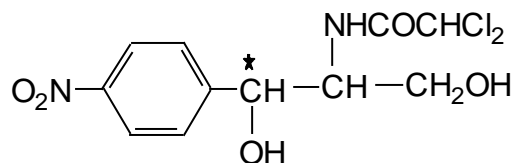
**Застосування.** Лікарські засоби тетрациклінового ряду використовуються як антибіотики широкого спектру дії при пневмонії, дизентерії, гонорей, тифі та інших інфекційних захворювань.

Призначають зазвичай усередину у вигляді таблеток, капсул, суспензій, рідше для внутрішньом'язових ін'єкцій. Зовнішньо – у вигляді мазей для лікування опіків, флегмон і очних захворювань.

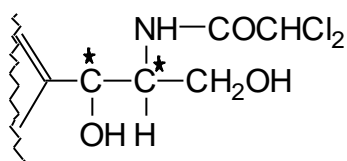
Доксицикліну гідрохлорид високоефективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (бронхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1-2 прийоми на добу). Метацикліну гідрохлорид краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонорей. Слід відзначити, що хоча антибіотики цієї групи викликають перехресну стійкість, всеж мікроорганізми до них звикають менше, ніж до пеніцилінів.

## АНТИБІОТИКИ АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

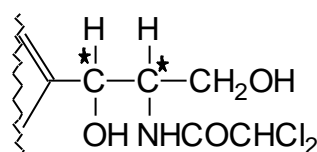
### Хлорамфенікол (Chloramphenicol)\*



Молекула хлорамфенікол має 2 асиметричних атоми вуглецю і тому можливо існування чотирьох ізомерів: D- і L-*трео*-, D- і L-*еритро*-, які відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп:



*трео*-ізомер



*еритро*-ізомер

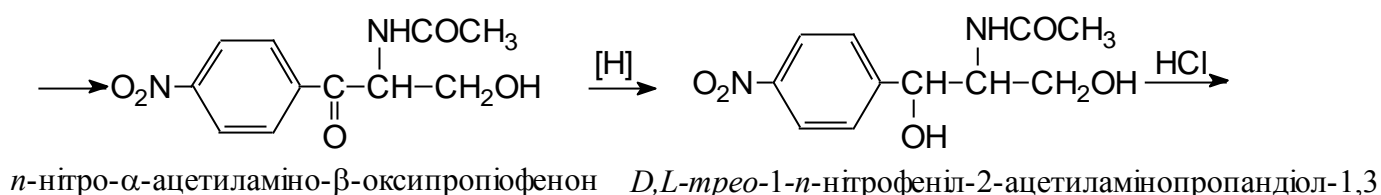
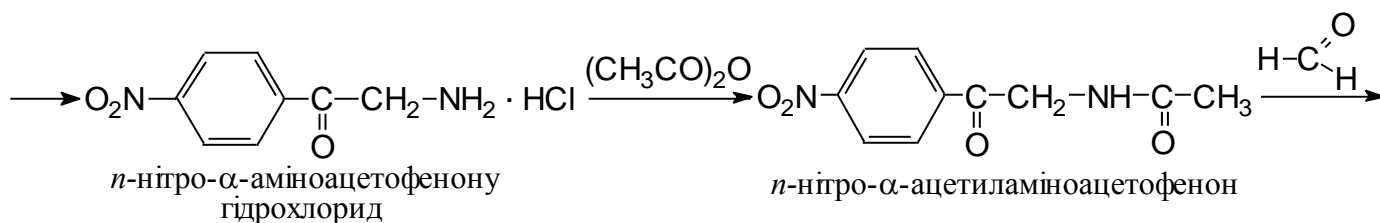
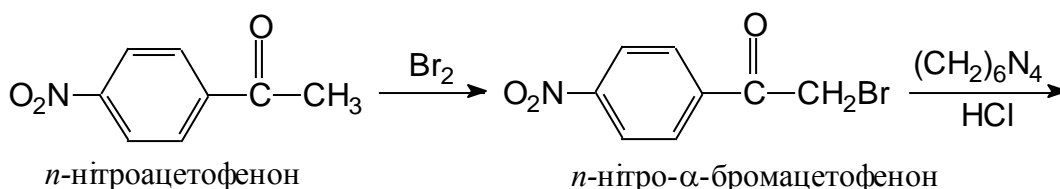
Цей вид ізомерії спостерігається також в ефедрині.

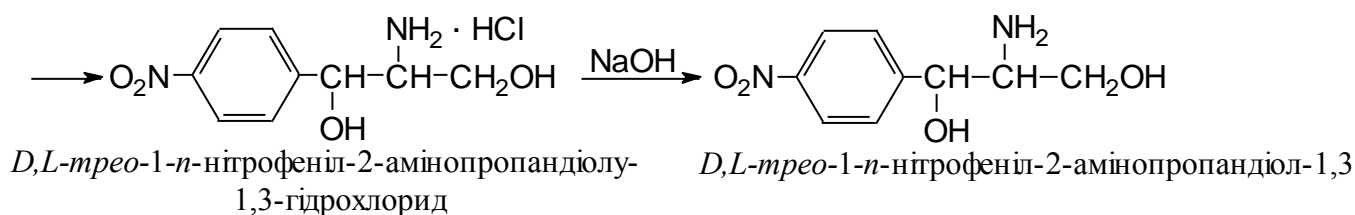
Хлорамфенікол є лівообертаючим *трео*-ізомером D ряду.

Суміш D(-) і L(+) *трео*-ізомерів хлорамфеніколу – це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтоміцин (має 50% фізіологічної активності хлорамфеніколу).

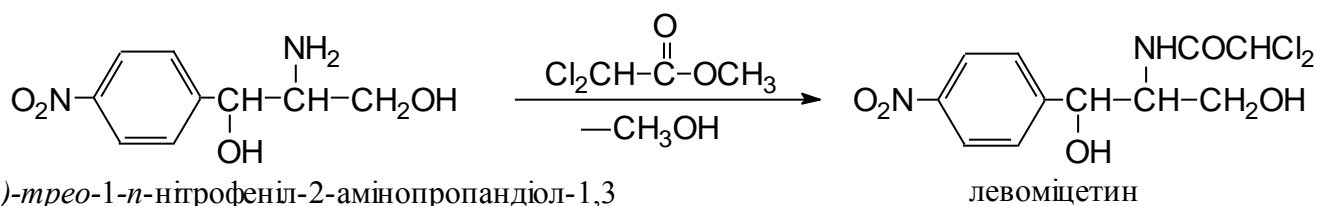
*Еритро*-форми в медицині не використовуються, оскільки є токсичними речовинами.

**Здобування.** Хлорамфенікол синтезують з *n*-нітроацетофенону, виділяючи на певних етапах синтезу необхідні ізомери:





Отриману так звану основу хлорамфеніколу розділяють на оптичні антиподи послідовною кристалізацією з водного розчину або з використанням *D*-винної кислоти. Потім виділений *D*-прео-ізомер ацилюють метиловим ефіром дихлороцтової кислоти й отримують хлорамфенікол:



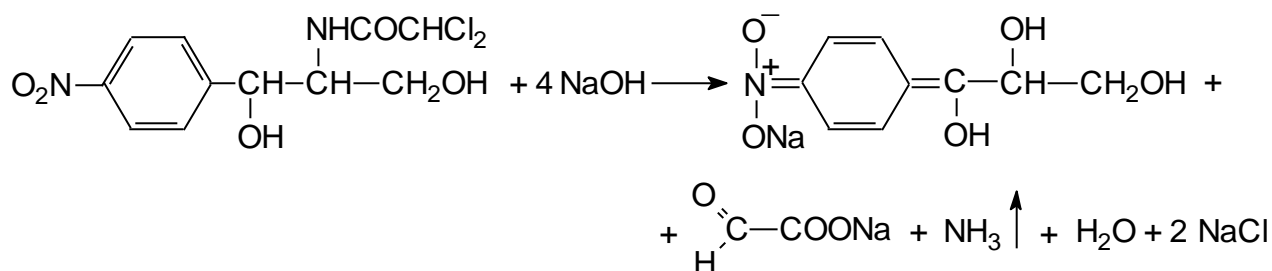
**Властивості.** Хлорамфенікол – це білий з жовтуватим або жовтувато-зеленим відтінком кристалічна речовина без запаху.

Хлорамфенікол гіркий на смак. Мало розчинний у воді, легко розчинний у спирті.

**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Використовують реакції гідролітичного розщеплення в кислому або лужному середовищі з подальшою ідентифікацією утворених продуктів.

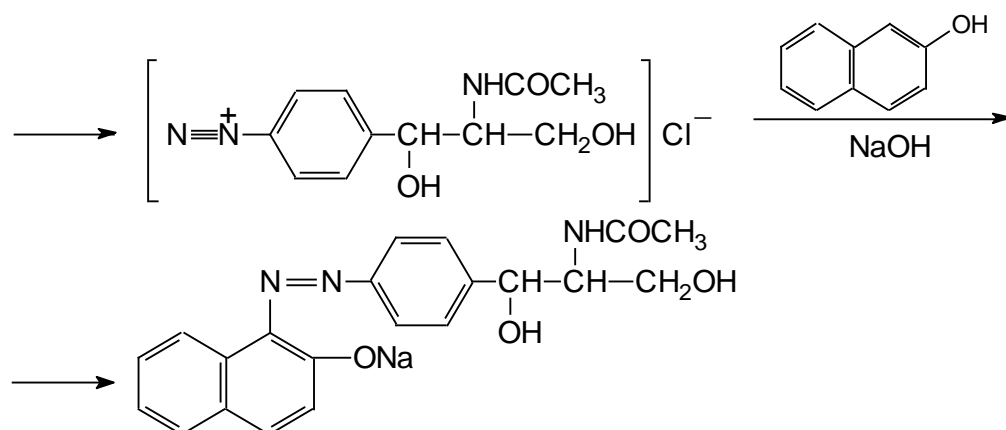
Так, при нагріванні хлорамфеніколу з розчином натрію гідроксиду спочатку виникає жовте забарвлення, що переходить у червоно-оранжеве (внаслідок утворення ацинітроформи), а при подальшому нагріванні утворюється цегляно-червоний осад і з'являється запах аміаку:



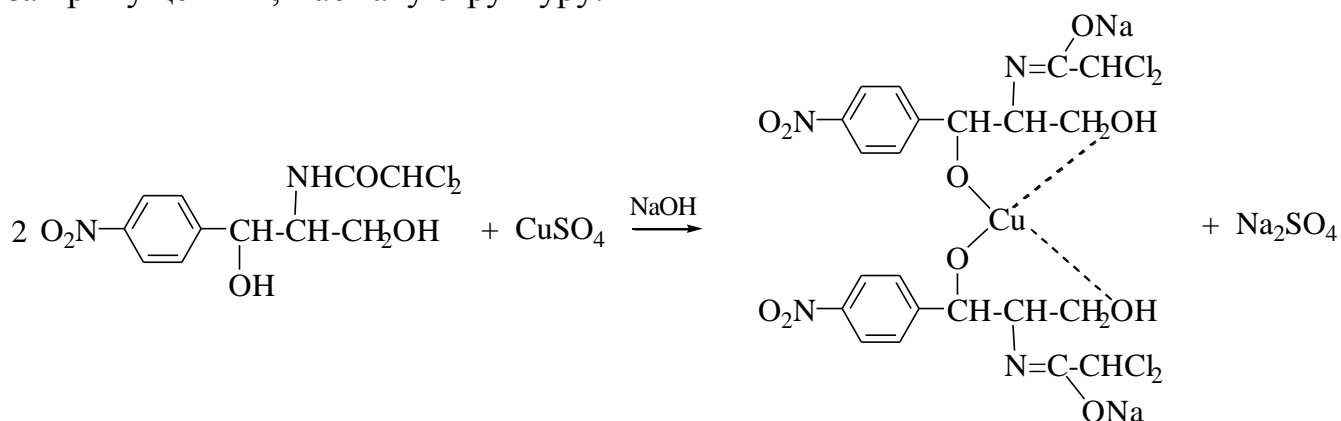
Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність хлоридів.

4. За реакцією утворення азобарвника червоного кольору, після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням:

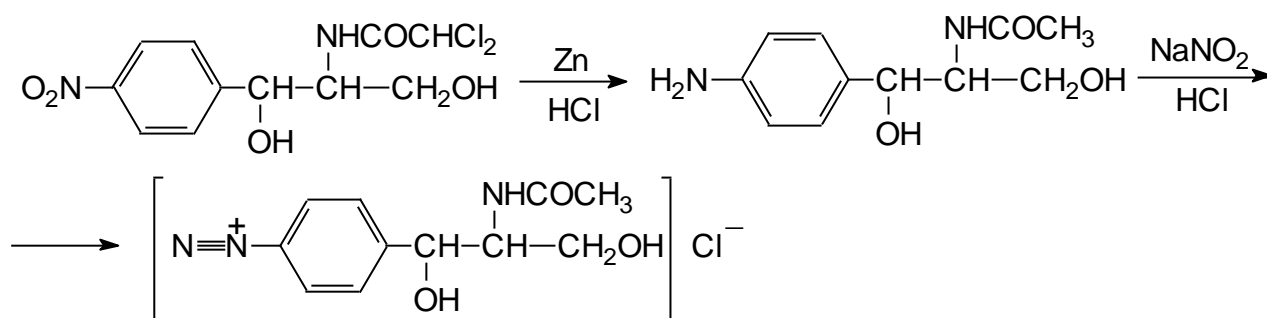




5. В експрес-аналізі використовують реакцію хлорамфеніколу з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі в присутності *n*-бутанолу – спиртовий шар забарвлюється в синьо-фіолетовий колір внаслідок утворення комплексної солі, яка, за припущенням, має таку структуру:



**Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим пилом у кислому середовищі,  $s = 1$ :



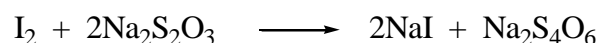
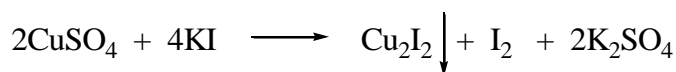
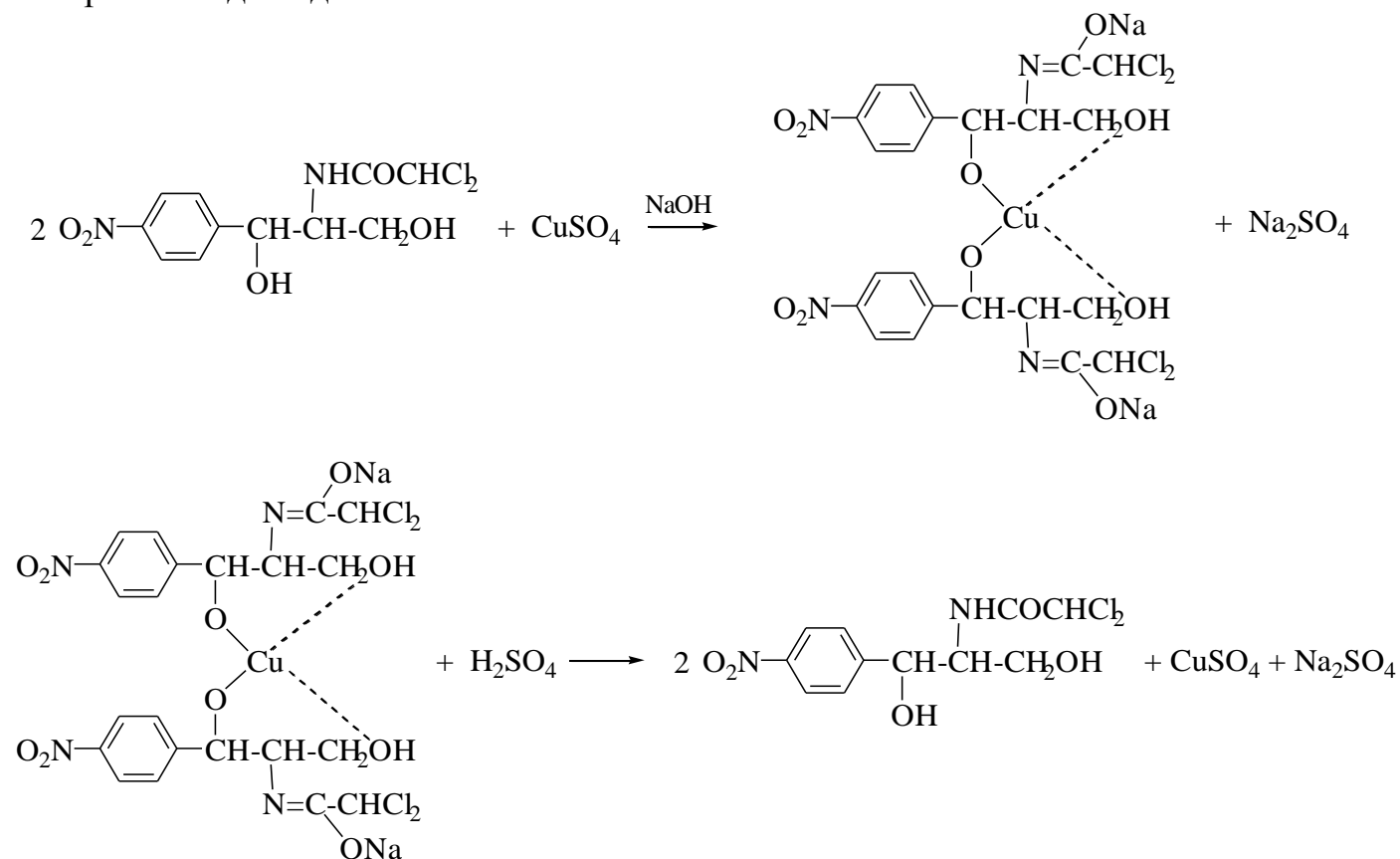
2. Метод рідинної хроматографії.

3. Спектрофотометрія при  $\lambda=278$  нм (хлорамфенікол).

4. Куприметрія, пряме титрування. Метод ґрунтується на утворенні розчинної комплексної сполуки левоміцетину з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі (див. ідентифікацію). Титрант – 0,01 М розчин купруму (II) сульфату

(свіжоприготований), індикатор – мурексид. Титрування ведуть від фіолетового до коричнево-червоного забарвлення, однакового і забарвленням контрольного досліду,  $s = 2$ .

5. Купри йодометрія, пряме титрування за замісником. До розчину хлорамфеніколу у лужному середовищі додають розчин купруму (II) сульфату. Осад купруму (II) гідроксиду відфільтровують, у фільтраті розчинний комплекс руйнують дією кислоти сульфатної з утворенням еквівалентної кількості купруму (II) сульфату, яку визначають йодометрично, індикатор – крохмаль,  $s = 2$ . Паралельно проводять контрольний дослід:



6. Аргентометрія або меркуриметрія. Методи ґрунтуються на окисненні левоміцетину водню пероксидом у лужному середовищі, в результаті якого утворюються 2 молекули натрію хлориду, котрі визначають аргентометрично за Фольгардом або меркуриметрично з індикатором дифенілкарбазидом,  $s = 1/2$ .

7. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

8. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу левоміцетину. Експериментально встановлен що  $s = 1/3$ .

9. Броматометрія, зворотне титрування,  $s = 1,5$ .

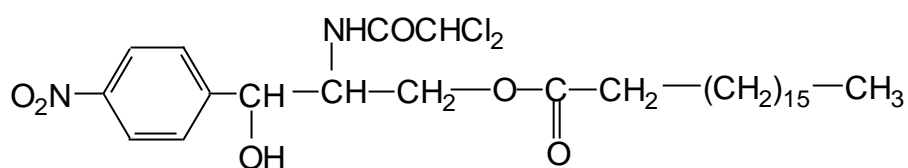
10. Ацидиметрія у неводному середовищі після кислотного гідролізу,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у склянках із темного скла.

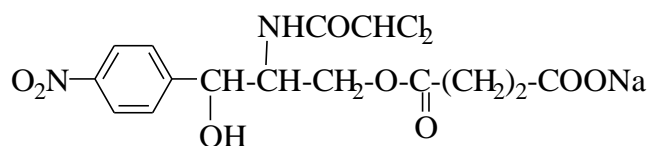
**Застосування.** Левоміцетин належить до антибіотиків широкого спектру дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Курс лікування 8-10 днів. В дитячій практиці використовують левоміцетину стеарат, який не має гіркового смаку.

Також в медицині застосовуються:

### Левоміцетину стеарат (Laevomycetini stearas)



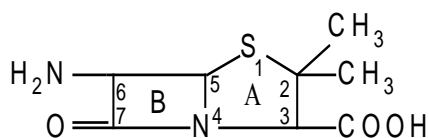
### Левоміцетину сукцинат розчинний (Laevomycetini succinas solubile)



## АНТИБІОТИКИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СТРУКТУРИ

### ПЕНІЦИЛІНИ

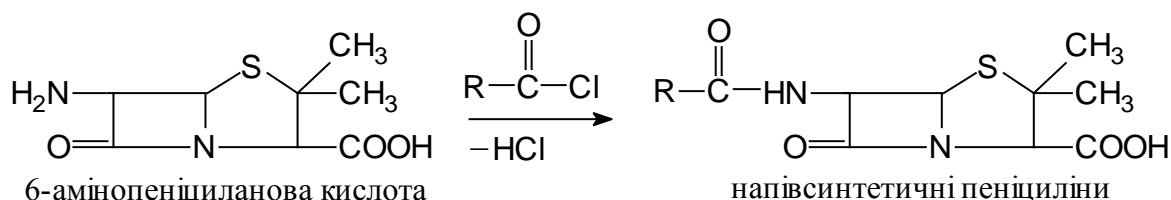
В основі молекули пеніцилінів лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), яка складається з конденсованих тiazолідинового (А) і β-лактамного (В) циклів:



6-АПК

**Здобування.** Природні пеніциліни здобувають мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

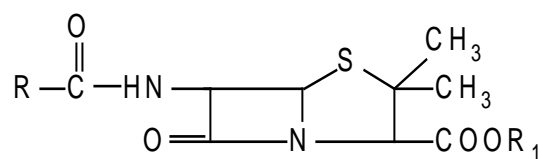
Напівсинтетичні пеніциліни – це ацильні похідні 6-АПК. Ацилюючими агентами є хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



6-амінопеніциланова кислота

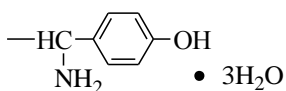
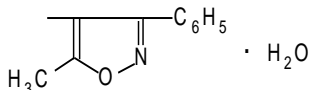
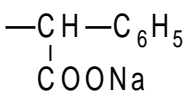
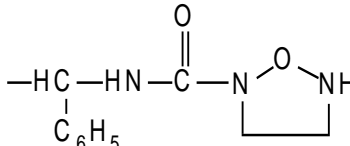
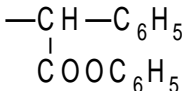
напівсинтетичні пеніциліни

У медичній практиці використовують такі лікарські засоби пеніцилінів загальної формули:



Природні пеніциліни		
R 1	R <sub>1</sub> 2	Назва лікарського засобу 3
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Na(K)	Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль (ДФУ) Benzylpenicillinum natricum (kalicum) Benzylpenicillin sodium* (potassium*) Натрію (калію) (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксілат
-CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Феноксиметилпеніцилін Phenoxymethylpenicillinum (Penicillium V – пеніцилін фау)
-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Бензилпеніциліну новокаїнова сіль Benzylpenicillinum novocainum

Полусинтетичні пеніциліни		
1	2	3
-CH(NH <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · 3H <sub>2</sub> O	H	Ампіциліну натрієва сіль (ДФУ) Ampicillinum natricum Ampicillin sodium* Натрію (2S,5R,6R)-6-[[2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксілат

	H	Амоксициліну тригідрат (ДФУ) Amoxicillinum trihydricum Amoxicillin trihydrate* (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота
	Na	Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum natrium Натрієвої солі 3-феніл-5-метил-4-ізоксазолілпеніциліну моногидрат
	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbenicillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-[-2-карбокси-2-фенілацетамідо]-пеніциланової кислоти
	Na	Азлоциліну натрієва сіль Azlocillinum natrium Натрієва сіль 6-[D-2-(2-оксо-1-імідазоліден-1-карбоксамідо)-2-фенілацетамідо]пеніциланової кислоти
	Na	Карфециліну натрієва сіль Carphacillinum natrium Натрієва сіль 6-(L-феноксикарбоніл)-фенілацетамідо-пеніциланової кислоти

**Властивості.** Лікарські засоби природних і напівсинтетичних пеніцилінів – це білі кристалічні речовини, без запаху, гіркі на смак. Натрієва і калієва солі бензилпеніциліну гігроскопічні й легко розчиняються у воді. Новокаїнова сіль бензилпеніциліну, феноксиметилпеніцилін і ампіцилін мало розчинні у воді.

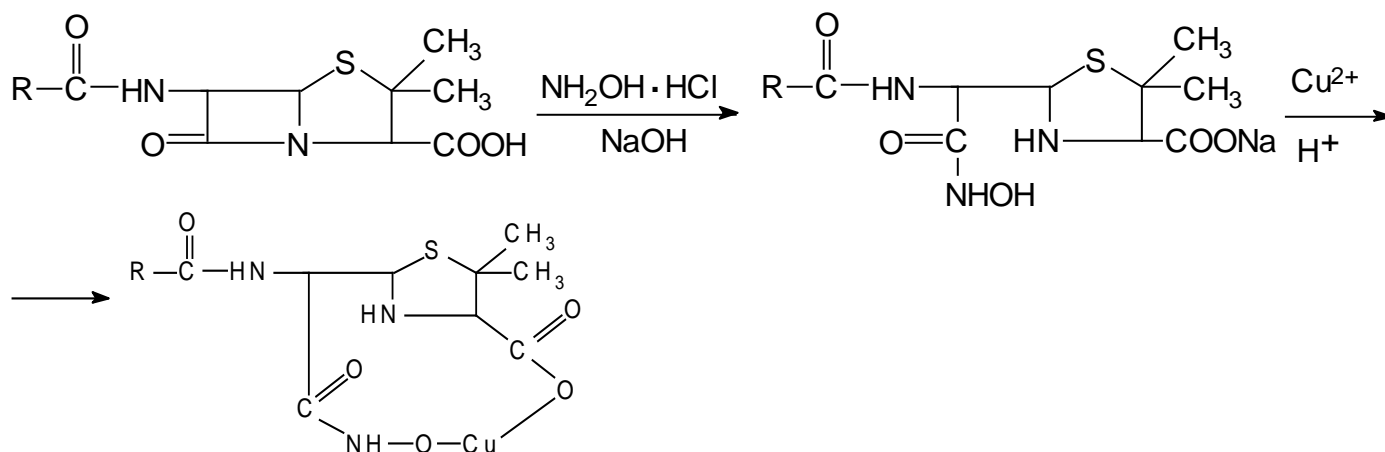
Водні або спиртові розчини пеніцилінів обертають площину поляризованого променя праворуч.

**Ідентифікація.** 1. За фізико-хімічними константами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Реакція розрізнявальна, оскільки кожний пеніцилін утворює при цьому характерне забарвлення (бензилпеніциліни – червонувато-коричневе забарвлення, амоксицилін – темно-жовте та ін.).

3. Субстанції дають реакції на калій, натрій та новокаїн.

4. Нефармакопейні реакції: а) реакція утворення купруму (II) (зеленого) або феруму (III) (червоного кольору) пеніцилоїногідроксаматів після гідроксиламінолізу β-лактамного циклу:



- б) реакція з хромотроповою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої, яка є розрізнявальною, оскільки кожен пеніцилін дає продукт характерного забарвлення (бензилпеніциліни дають коричневе забарвлення, ампіцилін – фіолетове і т.д.);
- в) визначення органічно пов'язаної сірки після перетворення її в сульфід-іон при сплавленні з лугами;
- г) визначають температуру плавлення *N*-етилпіперидинової солі бензилпеніциліну (для природних пеніцилінів);
- д) реакція на аліфатичну аміногрупу (ампіцилін, амоксицилін) – при нагріванні з розчином нінгідрину спостерігається фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).

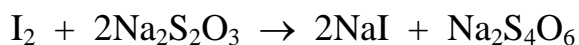
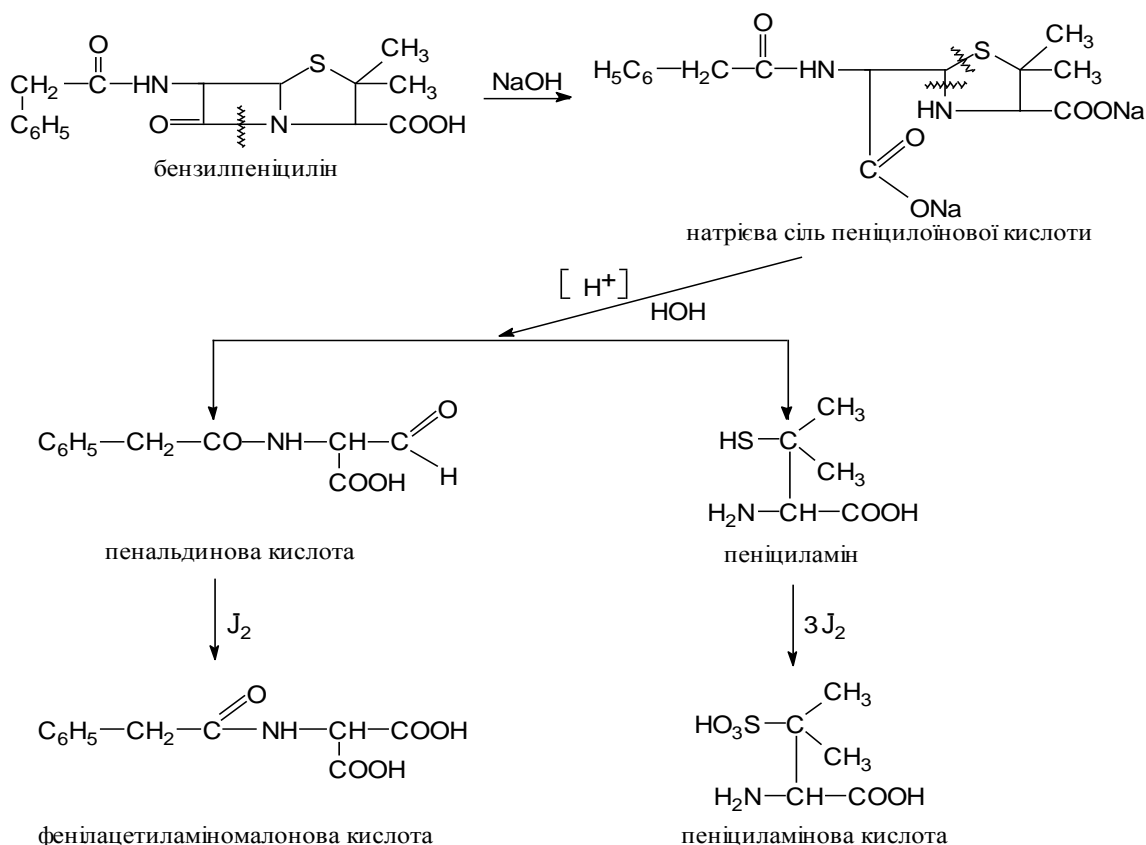
2. Мікробіологічним методом дифузії в агар (відтворність результатів – 5-10 %).

3. Хімічним методом у два етапи:

а) визначення суми пеніциліні;

б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів визначають йодометричним методом, суть якого полягає в тому, що продукти лужного гідролізу пеніциліну здатні окиснюватися йодом у присутності ацетатного буферу з  $\text{pH}=4,5$  (хімізм на прикладі бензилпеніциліну):



Паралельно проводять контрольний дослід з аліквотою розчину досліджуваної речовини, яку не піддають лужному гідролізу,  $s = 1/4$ .

Формула розрахунку результатів визначення суми пеніциліні, %:

$$\% = \frac{(V_K - V_O) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot V_{м.к.}}{m \cdot V_n}$$

де:  $V_K$ — об'єм 0,01 M розчину натрію тіосульфату, витраченого у контрольному досліді, мл;

$V_O$ — об'єм 0,01 M розчину натрію тіосульфату, витраченого у основному досліді, мл;

$T$  — кількість грамів стандартних зразків натрієвої солі бензилпеніциліну або феноксиметилпеніциліну у перерахунку на хімічно чисту речовину відповідна 1 мл 0,01 M розчину йоду — знаходимо за таблицею фармакопеї з урахуванням температури;

$K$  — коефіцієнт поправки 0,01 M розчину натрію тіосульфату;

$C$  — коефіцієнт перерахунку стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну на пеніцилін, що досліджується, зазначений у відповідній фармакопейній статті;

$m$  — наважка, г;

$V_K$ — об'єм мірної колби;

$V_n$ — об'єм піпетки;

4. Спектрофотометричне визначення напівсинтетичних пеніцилінів.

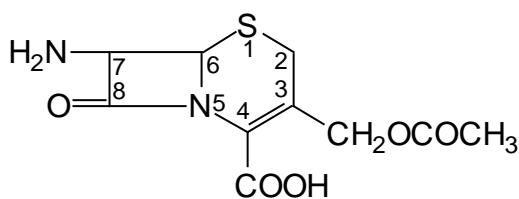
**Застосування.** Природні пеніциліни впливають на грампозитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатини. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі відбувається інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни).

Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають більш широкий спектр дії.

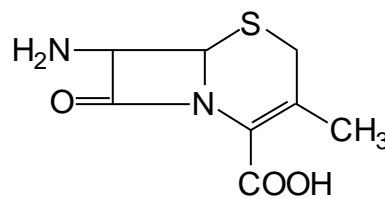
*Побічна дія.* Пеніциліни можуть викликати шлунково-кишкові розлади; дуже рідко – алергічні реакції.

## ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспорины також належать до антибіотиків гетероциклічної структури і є похідними 7-аміноцефалоспоронової кислоти (7-АЦК) і 7-амінодезацетоксицефалоспоронової кислоти (7-АДЦК).



7-АЦК



7-АДЦК

В основі структури цефалоспоринів лежить конденсована система, яка складається з  $\beta$ -лактамного і дигідротіазинового циклів.

Цефалоспорин-С є джерелом добування напівсинтетичних цефалоспоринів.

На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а 7-АЦК – цефалотин, цефалогліцин та ін.

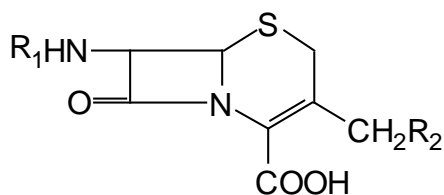
У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорины чотирьох поколінь:

1. Цефалотин, цефалоридин, цефалексин, цефалогліцин, цефазолін.
2. Цефуроксим, цефокситим, цефапірин.
3. Цефтриаксон, цефтазідим, цефметазол, цефатаксим.
4. Цефпиром, цефипим.

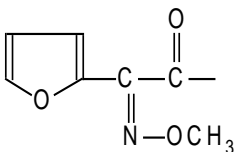
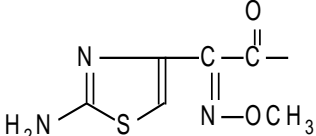
Вважають, що антибіотична активність цефалоспоринів зумовлюється наявністю  $\beta$ -лактамного циклу, індуктивним ефектом ацильного замісника і стеричним ефектом молекули.

Загальна формула лікарських засобів групи цефалоспоринів:





Похідні 7-АДЦК		
Назва лікарського засобу	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	2	3
<p>Цефалексин (ДФУ) Cefalexinum Cefalexin*</p> <p>(6R,7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти моногідрат</p>		H
<p>Цефалоридин** (цепорин) Cefaloridinum</p> <p>** – в 4 положенні –COO<sup>-</sup></p>		
<p>Цефазолін (кефзол) Cephazolin</p>		
<p>Цефтріаксону натрієва сіль (ДФУ) Ceftriaxonum natricum Ceftriaxone sodium*</p> <p>Динатрію (Z)-(6R,7R)-7-[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метоксііміно)-ацетамідо]-8-оксо-3-[(2,5-дигідро-2-метил-6-оксидо-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-тіометил]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата</p>		
Похідні 7-АЦК		
<p>Цефалотин Cefalotinum</p>		
<p>Цефепирин Cefepyrinum</p>		

1	2	3
Цефуроксим Cefuroxim		$\text{NH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$
Цефотаксиму натрієва сіль (ДФУ) Cefotaximum natricum Cefotaxime sodium* Натрію (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[ <i>(Z)</i> -2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксиіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат		$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$

**Застосування.** Цефалоспорици мають більш широкий спектр дії, ніж пеніциліни, й меншу токсичність.

Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспорицив зумовлює стійкість цефалоспорицив до стафілококової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому, цефалоспорици призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій.

Лікарські засоби цефалоспорицив використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, сечових шляхів, статевих органів; при післяопераційних та інших інфекціях.

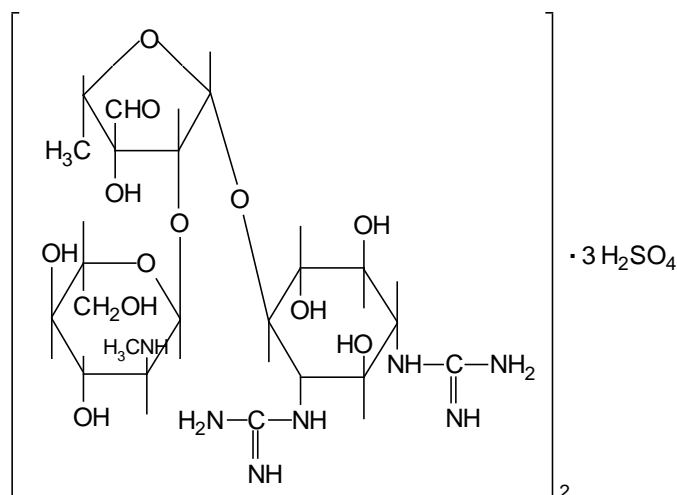
## АНТИБІОТИКИ-ГЛІКОЗИДИ

Це велика група антибіотиків, які широко застосовуються в медичній практиці. До неї належать зокрема стрептоміцини.

### СТРЕПТОМІЦИНИ

#### Стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas) (ДФУ)

#### Streptomycin sulphate\*



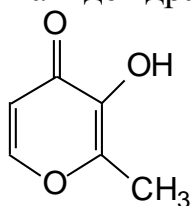
**Властивості.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, практично не розчинний в етанолі і ефірі.

Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі азотвмісних груп (дві гуанідинові й одна *N*-метильна) і тому легко утворює солі.

У слабкокислому середовищі розчини стрептоміцину стійкі, а в сильнокислому й особливо в лужному легко гідролізуються на стрептидин і стрептобіозамін, який далі розпадається на *N*-метил-*L*-глюкозамін і *L*-стрептозу.

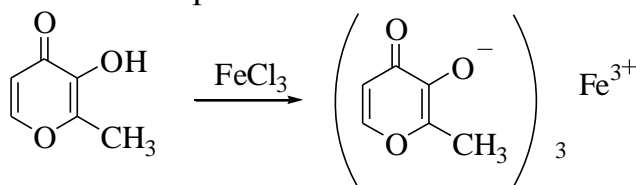
**Ідентифікація.** 1. Методом тонкошарової хроматографії.

2. Мальтольна проба проба зумовлена здатністю стрептози у лужному середовищі перетворюватись на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



Мальтол ( $\alpha$ -метил- $\beta$ -окси- $\gamma$ -пірон)

При взаємодії з іонами феруму (III) в кислому середовищі мальтол утворює сполуки, які мають фіолетове забарвлення:



3. Залишок гуанідину в молекулі стрептоміцину відкривають за утворенням фіолетово-червоного забарвлення, яке виникає в лужному середовищі під дією  $\alpha$ -нафтолу і натрію гіпохлориту концентрованого.

4. Після кислотного гідролізу субстанція не дає реакцію з  $\alpha$ -нафтолом й натрію гіпохлоритом у лужному середовищі.

5. Субстанція дає реакцію на сульфати.

6. До експресних методів ідентифікації стрептоміцину належать реакції:

– виділення аміаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду (гуанідин);

– буре забарвлення з калію тетраіодомеркуратом лужним (реактив Несслера) і червоний осад з мідно-тартратним реактивом (альдегідна група).

**Кількісне визначення.** 1. Мікробіологічний метод (ДФУ).

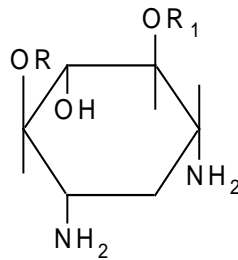
2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

**Застосування.** При лікуванні туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу.

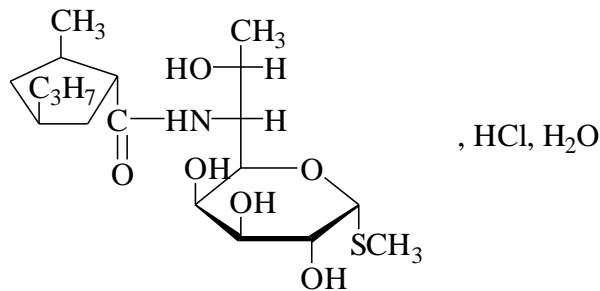
### **АНТИБІОТИКИ-АМІНОГЛІКОЗИДИ**

У медичній практиці використовують гентаміцину сульфат (ДФУ), канаміцину моносульфат (ДФУ), неоміцину сульфат, мономіцин, амікацину сульфат.

Загальна формула лікарських засобів аміноглікозидів:



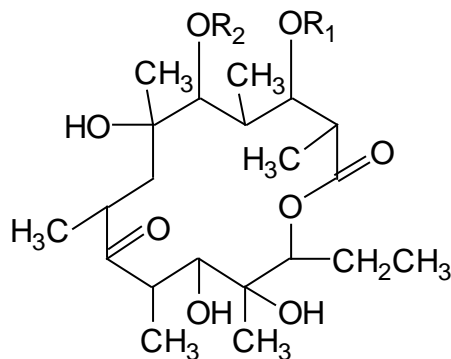
**Лінкоміцину гідрохлорид (*Lyncomycini hydrochloridum*) (ДФУ)  
*Lyncomycin hydrochloride*\***



### ***АНТИБІОТИКИ-МАКРОЛІДИ***

В основі структури антибіотиків-макролідів лежить макроциклічне лактонне кільце з 12-17 атомами вуглецю в циклі, пов'язане з аміноцукрами (за типом аміноглікозидів) і нейтральними цукрами. Цікавий той факт, що цукрові компоненти антибіотиків-макролідів подібні до цукрів, які входять до структури серцевих глікозидів.

Зараз відомо близько 100 антибіотиків-макролідів загальної формули:



У медичній практиці використовують еритроміцину фосфат (*Erithromycini phosphas*), олеандоміцин, мідекаміцин, джозаміцин.

**Застосування.** За спектром дії близькі до пеніцилінів. Використовують для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, ревматичних пороків серця, захворювань сечостатевої системи.

### ***АНТИБІОТИКИ-АНЗАМІЦИНИ***

В основі будови лежить ароматичне ядро, з'єднане з макроциклічним аліфатичним ланцюгом, названим анза-ланцюгом. Аліфатичний ланцюг не містить характерних для антибіотиків-макролідів лактонних зв'язків і приєднується до ядра амідним атомом азоту.

До анзаміцинів належать антибіотики рифаміцини, стрептоварицини, толіпоміцини, галоміцини, нафтоміцини та ін.

Як лікарські засоби використовують рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги – рифампіцин, рифабутин, рифампентин та комбіновані препарати.

**Застосування.** Широкий спектр дії антибіотиків-анзаміцинів поєднується з високою ефективністю. Призначають у тих випадках, коли інші антибіотики не ефективні. Застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні шлунково-кишкового тракту і гнійних інфекціях у дозах 0,3-0,45 г.

### ***ПОЛІЕНОВІ АНТИБІОТИКИ***

Антибіотики з протигрибковою дією, що застосовуються в медичній практиці в основному мають полієнову структуру. Це суміші речовин, дуже близьких за будовою. Молекула кожного з компонентів складається з аглікону, який має макроциклічну структуру, й аміноцукру, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком. Полієнова структура аглікону має 6-7 подвійних зв'язків і 35-40 атомів вуглецю.

У медичній практиці використовують такі лікарські засоби: ністатин, амфотерицин В, леворин, трихоміцин, кандидідин, мікогептини, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін.

**Застосування.** Для лікування кандидомікозів, дерматомікозів, трихомоніаз, грибкових захворювань.

### ***АНТИБІОТИКИ-ПОЛІПЕПТИДИ***

Антибіотики-поліпептиди за своїм амінокислотним складом, хімічною структурою відрізняються від інших пептидів (білків, гормонів).

Як лікарські засоби застосовуються грамідидин С, поліміксин М, ристоміцин та ін.

### ***ПРОТИПУХЛИННІ АНТИБІОТИКИ***

В 1940 році американський вчений З. Ваксман виділив антибіотик актиноміцин, а в 1952-му році встановлено, що він має протипухлинну активність.

Зараз учені всього світу широко проводять дослідження з пошуку нових протиракових засобів і, в першу чергу, антибіотиків.

Протипухлинні антибіотики, які застосовують у медичній практиці, можна поділити на:

- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-5,8-діону (брунеоміцин).

### Висновки

В данній лекції розібрана хімічна класифікація антибіотиків, яка дозволяє встановити залежність між хімічною структурою і фізико-хімічними властивостями та дією антибіотиків на мікроорганізми. Приведені основні фізико-хімічні та хімічні методи ідентифікації, методи кількісного визначення, способи контролю якості антибіотиків, виходячи з особливостей їх структури та застосування в медицині.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України.-1-у вид.-Х.:РІРЕГ, 2001.-556с.
2. Державна фармакопея України.-1-у вид. Доповнення 1.-Х.:РІРЕГ, 2004.-494 с.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.-В 2 ч. Ч.І. Общая фармацевтическая химия: Учебник для фар мац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.-М.:Высшая школа, 1993.-432 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.-В 2 ч. Ч.І. Специальная фармацевтическая химия: Учебник для фар мац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.-Пятигорск, 1996.-608 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия.- М.:Медицина, 1986.-768 с.
6. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия.-В 2-х т.-М.: Медицина, 1976.-Т.І.-780 с., Т.ІІ.-827 с.
7. Туркевич М. Фармацевтична хімія.-К.: Вища школа, 1973.-495 с.
8. Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и Ф.А. Митченко. Методы анализа лекарств.-К.: Здоров'я, 1984.-224 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства-Харьков: Торсинг, 1997-2 т.-13-е изд. Т.І.-560 с., Т.ІІ.-592 с.
10. А.А. Зайцев, О.И. Карпов, Ю.Д.Игнатов. Современные антибиотикю.- Институт фармакологии Санкт- Петербургского государственного медицинского Университета им.акад. И.П.Павлова, РМЖ.т.18, № 2: Россия, 2010.-56 с.