

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

НОВИКОВ М.С.
ОЗЕРОВ А.А.
СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

V курс IX семестр
Занятие 15

Волгоград 2024

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
 V курс IX семестр

ЗАНЯТИЕ № 15

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Противоопухолевые антибиотики – производные ауреловой кислоты
2. Противоопухолевые антибиотики – антрациклиновые. Рубомицина гидрохлорид.
3. Противоопухолевые антибиотики – производные хинолин-5,8-диона.
4. Противоопухолевые антибиотики – актиномицины. Актиномицин D.

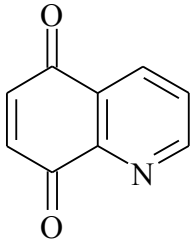
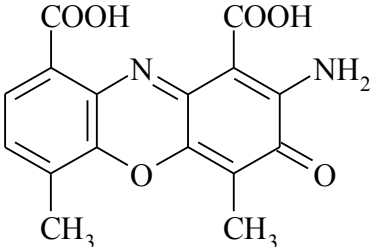
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Противоопухолевые антибиотики, применяемые в настоящее время, можно классифицировать на производные ауреловой кислоты, антрациклиновые антибиотики, производные хинолин-5,8-диона, актиномицины:

Таблица № 1

**Химическая структура хромофоров
 противоопухолевых антибиотиков**

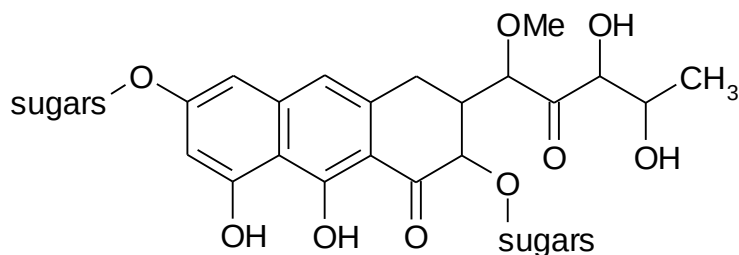
Группы антибиотиков	Структура хромофора	Название хромофора
Производные ауреловой кислоты		6,7,8,9-тетрагидро-2,4,5,7-тетраоксиантроцен-6-он
Антрациклиновые антибиотики		7,8,9,10-тетрагидро-6,9,11-триоксиантроценхинон

Производные хинолин-5,8-диона		<i>Хинолин-5,8-дион</i>
Актиномицины		<i>Феноксазин-(2-амино-4,5-диметил-3-фенаксозон)-1,8-дикарбоновая кислота</i>

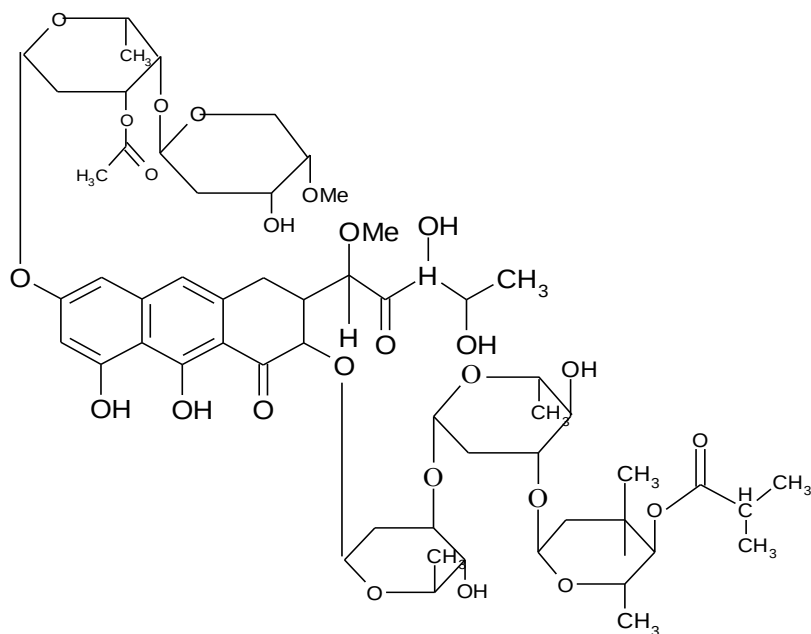
Особенностью химического строения противоопухолевых антибиотиков является наличие в их молекулах хромофорных групп хиноидной структуры. Присутствие сахарных компонентов в молекулах производных ауреловой кислоты и антроциклиновых антибиотиков позволяет отнести их к числу антибиотиков-глико-зидов.

ПРОИЗВОДНЫЕ АУРЕЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Производные ауреловой кислоты содержат антраценовый цикл, связанный гликозидными связями с несколькими сахарами. К этой группе относится, **ОЛИВОМИЦИН** полученный в 1962 г. акад. Г.Ф. Гаузе, и М.Г. Бражниковой с сотр. Оливомицин содержит четыре сходных по химической структуре гликозидоподобных вещества: оливомицины А, В, С и D, включающих аглюкон оливин. В общем виде они имеют химическую структуру:



Сахарные компоненты оливомицинов представляют собой тетразиды, т.е. включают по четыре дезоксисахара: олиозу, оливозу, оливомозу и оливомикозу. В молекулах оливомицинов А, В, С и D, агликон оливин связан гликозидными связями с различными комбинациями данных дезоксисахаров. Оливомицин А имеет структуру:



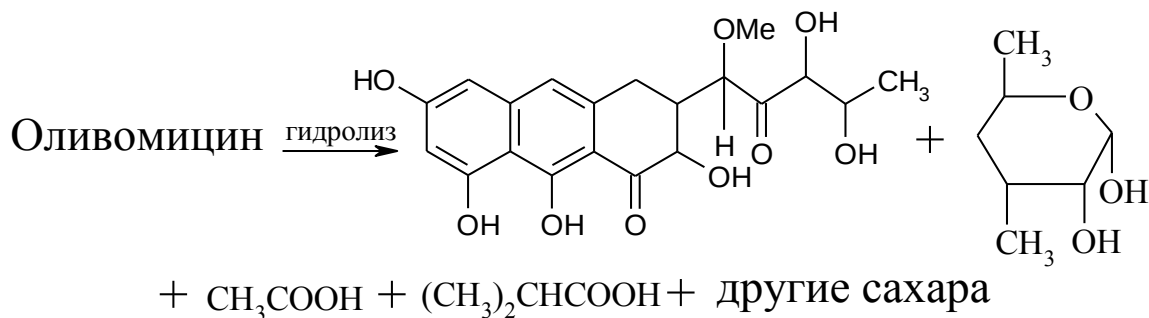
Производные ауреловой кислоты – желтого цвета вещества с большой молекулярной массой (800 –1300) , растворы их имеют кислую реакцию и проявляют оптическую активность. УФ –спектры характеризуются наличием трех полос поглощения 9225 –230 нм, 275 –278 нм, 410 –430 нм). Окраска и УФ –спектр обусловлены наличием антраценовой структуры агликона.

Оливамицин представляет собой смесь натриевых солей оливамицина А и оливамицина В, различающихся структурой одного из сахарных компонентов. Легко растворим в воде и этиловом спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

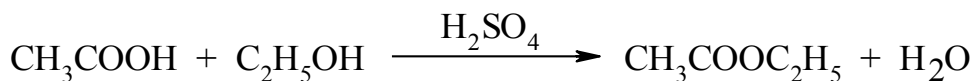
ПОДЛИННОСТЬ

1. **Подлинность оливамицина** устанавливают по образованию красного окрашивания после прибавления нескольких капель 5% ных растворов гидроксида натрия и пероксида водорода. Интенсивность окраски вначале возрастает, а затем раствор обесцвечивается. Окраска обусловлена наличием антраценовой структуры агликона.

2. Гидролиз и обнаружение продуктов гидролиза:

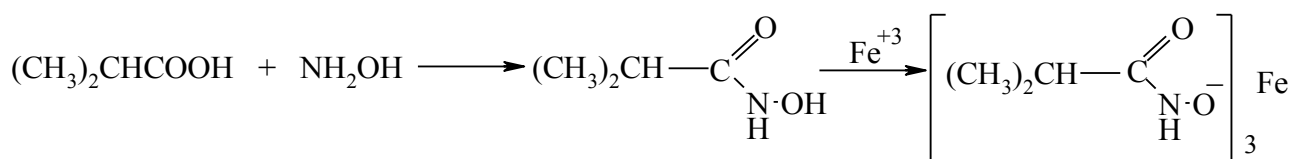
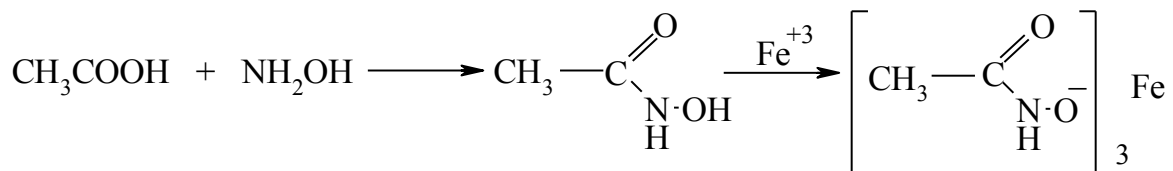


а) обнаружение уксусной кислоты (реакция этерификации):

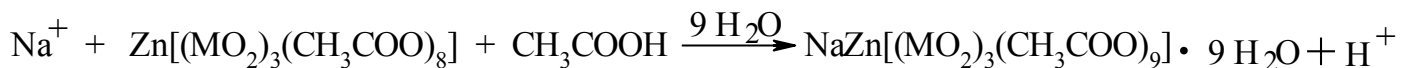


б) – изомасляная кислота жирным пятном распределена по поверхности раствора;

– гидроксая реакция на сумму кислот: уксусной и изомасляной:



3. **Водный раствор препарата должен давать положительную реакцию на ион натрия:**



Идентичность препарата подтверждают методом ТСХ, сравнивая со стандартным образцом.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. **УФ – спектрофотометрия.**

УФ –спектр 0,002%-ного раствора оливомицина в метаноле имеет три максимума светопоглощения (224, 274 и 405нм).

Устанавливают также удельный показатель поглощения 0,0002%-ного раствора оливомицина в метаноле при длине волны 274 нм. Он должен быть не менее 360 и не более 420 в пересчете на сухое вещество.

2. **Микробиологический метод:**

Биологическую активность препарата определяют методом диффузии в агар с тест-микробом *Bacillus subtilis* по ГСО оливомицина.

3. **Тонкослойная хроматография:**

Определяют содержание оливомицина, которого должно быть не менее 82%.

ХРАНЕНИЕ

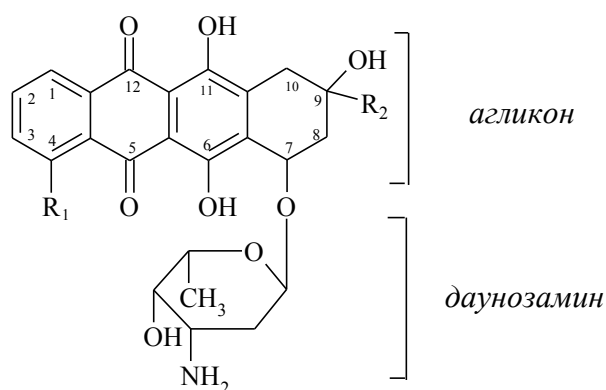
Оливомицин хранят по списку А, в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +20°C.

ПРИМЕНЕНИЕ

Оливомидин применяют в виде натриевой соли внутривенно по 5 – 10 мг при опухолях яичка, тонзиллярных и других опухолях.

АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Антрациклиновые антибиотики продуцируются лучистыми грибами. Являясь гликозидами в положении 7 антрациклины имеют остаток аминосахара или олигосахаридную цепь. У применяемых в медицине антрациклиновых антибиотиков: рубомицина, адриамицина и карминамицина сахарный компонент – аминосахар **даунозамин**:



Природные антрациклины имеют характерную красную окраску, обусловленную наличием антрахиноновой хромофорной группы в агликоне. Окраска растворов зависит от pH среды.

Таблица 2

Антибиотики антрациклинового ряда

Антибиотики	R1	R2
Рубомицин	-OCH ₃	
Адриамицин	-OCH ₃	
Карминомицин	-OH	

Физические свойства антрациклиновых антибиотиков несколько отличаются друг от друга.

Таблица 3

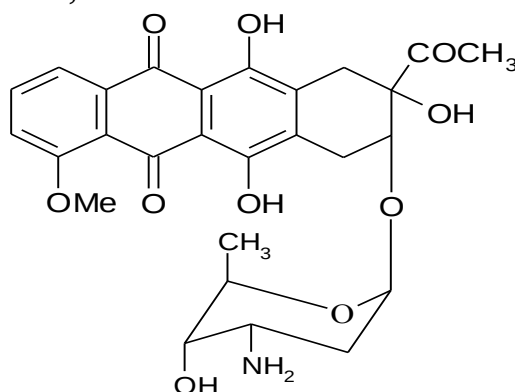
Свойства антрациклиновых антибиотиков

Препарат	Описание	Растворимость
Рубомицина гидрохлорид	Пористая масса красного цвета без запаха. Гигроскопичен	Растворим в воде, этиловом и метиловом спирте, мало растворим в хлороформе
Карминомицина гидрохлорид	Кристаллический порошок красного цвета	Трудно растворим в воде, мало в метиловом спирте, практически не растворим в хлороформе и ацетоне

В 1966г акад Г.Ф.Гаузе выделен антибиотик этой группы **рубомицин**. Он представляет собой сочетание трех компонентов : рубомицинов А, В и С. Рубомицин С оказался идентичным **дауномицину**, полученному за рубежом в 1963г.

Противоопухолевую активность проявляют компоненты В и С. Компонент А мало активен, наиболее активен рубомицин С. Последний составляет основную часть препарата рубомицина, а компоненты А и В расцениваются как примеси, сумма которых не должна превышать 2%.

Применяют рубомицина гидрохлорид представляющий собой гидрохлорид 4 – метокси – 9 – ацетил – 7- О – (3' - амино – 2', 3', 6' - тридезокси – α – L – ликсогексапиранозил) – 6,9,11 – триокси – 7,8,9,10 – тетрагидротетрацендиона -5,12:



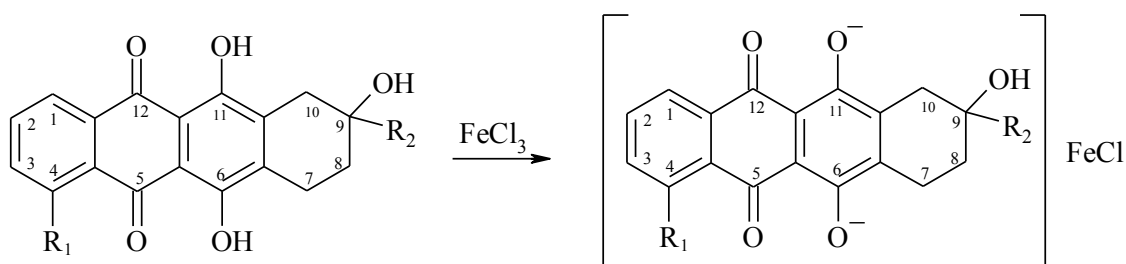
Дауномицин и близкие к нему рубомицины образуются стрептомицетами. Дауномицин синтезируется *Streptomyces peucetici*, а рубомицины — *Sir. coeruleorubidus*.

Антибиотики проявляют противоопухолевое действие. Показано, что механизм биологического действия дауномицина определяется способностью «встраиваться» между парами оснований ДНК. Антибиотик связывается с теми участками ДНК, где есть Г—Ц-пары. Хромофор дауномицина как бы раздвигает пары оснований в ДНК и располагается между ними.

Применяют также карминомицина гидрохлорид, продуцируемый *Actinomadura carminata*. В отличие от рубомицина у карминомицина радикал R_1 представляет собой гидроксил. Физические свойства

ПОДЛИННОСТЬ

1. Подлинность препаратов устанавливают по ИК- спектрам, сравнивая со стандартным образцом.
2. УФ- спектр поглощения 0,002% - ного раствора рубомицина гидрохлорида в этаноле должен иметь максимум светопоглощения при длине волны 495 нм. Удельный показатель поглощения водно-спиртового раствора препарата при этой длине волны – в пределах 210 –240 нм. Раствор карминомицина гидрохлорида в метаноле должен иметь максимум светопоглощения при 492 нм.
3. Оба препарата дают положительную реакцию на хлориды.
4. Наличие фенольных гидроксильных групп обуславливает образование фенолятов железа с изменением окраски от красного до фиолетового:



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Биологический метод.

Для количественного определения препарата используют метод диффузии в агар.

2. Хроматографический метод.

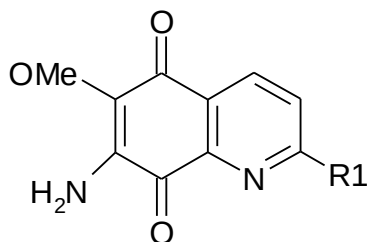
Учитывая различие противоопухолевой активности компонентов А, В и С, содержащихся в рубомицине, разработан способ их количественной оценки. Он основан на разделении смеси методом хроматографии в тонком слое сорбента и последующем спектрофотометрическом определении (при длине волны 495 нм).

ХРАНЕНИЕ

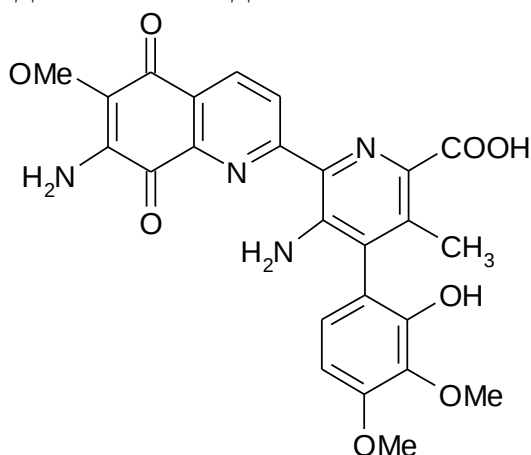
Рубомицина гидрохлорид хранят по списку Б в сухом защищенном от света месте при комнатной температуре. Карминомицина гидрохлорид хранят по списку А в тех же условиях, но при температуре не выше $+5^{\circ}C$. Применяют их при различных злокачественных заболеваниях, вводят внутривенно.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИН –5,8-ДИОНА

Производные хинолин-5,8-диона (стрептонигрин, брунеомицин и др.) имеют общую формулу:



Стрептонигрин выделен в США в 1960 г, а в 1963 г в нашей стране получен антибиотик брунеомицин. Установлено, что они сходны по фармакологическому действию и идентичны по химической структуре:



Брунеомицин растворим в диметилформамиде, мало в ацетоне, практически не растворим в воде и этиловом спирте. Натриевая соль брунеомицина представляет собой пористую массу коричневого цвета, легко растворимую в воде.

ПОДЛИНОСТЬ

1. Подлинность брунеомицина устанавливают по спектру поглощения 0,001% раствора препарата в фосфатном буфере. УФ – спектр должен иметь два максимума при длине волны 243 нм и 363 нм. При длине волны 363 нм, используя в качестве растворителя диметилформамид и фосфатный буфер, устанавливают удельный показатель поглощения, который должен быть не менее 250 и не более 290.
2. Испытания на специфические примеси выполняют методом ТСХ на пластинках «Силуфол» или в тонком незакрепленном слое кремниевой кислоты. На хроматограммах должно появиться только одно пятно испытуемого вещества. Содержание остаточных растворителей (метанола и тетрагидрофурана) определяют методом ГЖХ. Суммарное их содержание не должно превышать 55.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Биологическую активность брунеомицина определяют методом диффузии в агар.

ХРАНЕНИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ

Выпускают брунеомицин в капсулах по 0,05 и 0,2 мг.

Хранят брунеомицин и его лекарственные формы по списку А, в сухом, защищенном месте, при температуре не выше +20⁰С. Применяют при лимфолейкозе, лимфогранулематозе и других злокачественных заболеваниях.

АКТИНОМИЦИНЫ (ACTINOMYCINS)

Актиномицин принадлежит к числу первых антибиотиков актиномицетного происхождения, полученных в кристаллическом виде. Он был открыт и частично изучен Ваксманом и Вудруфом еще в 1940 г. Этими же авторами антибиотик, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces antibioticus*, был назван актиномицином.

Актиномицин — красно-оранжевое вещество с высокой антибиотической активностью в отношении грамположительных бактерий и в меньшей степени активен по отношению к грамотрицательным бактериям.

Открытие актиномицина и получение его в кристаллическом виде в 40-х годах не привлекло к себе большого внимания, так как антибиотик был чрезвычайно токсичным в отношении экспериментальных животных.

Однако спустя примерно 15 лет после открытия актиномицина, (впоследствии актиномицин А), интерес к нему значительно возрос. Было установлено, что антибиотик образуется различными видами актиномицетов и что это не единственное соединение, а большая группа близких по своим свойствам антибиотических веществ, часть из которых обладает противоопухолевым действием. В качестве продуцентов актиномицинов описано около 20 видов актиномицетов: *Str. antibioticus*, *Sir. chrysomallus*, *Sir. flavus*, *S'tr.' flaveolus*, *Str. parvus*, *Sir. parvulus*, *Str. griseus*, *Sir. fradiae*, *Sir. melanochromogenes* и др., а также некоторые виды микромоноспора и *Actinoplanes*.

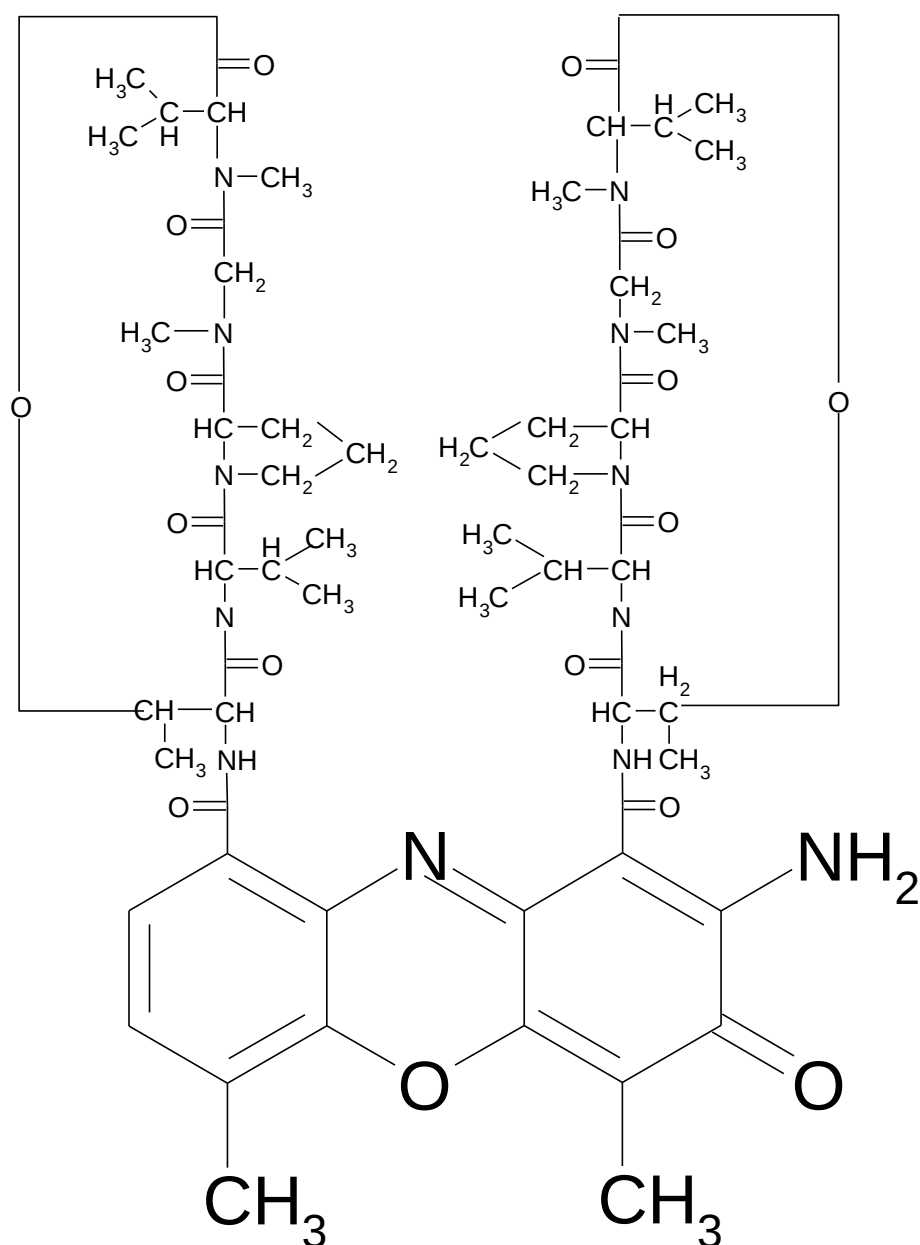
Брокман в 1949—1950 гг. выделил из культуры *Str. chrysomallus* актиномицин С. Затем он же с сотрудниками в 1952 г. описал актиномицин Х. В 1954 г. Манакер с соавторами выделил актиномицин D из культуры одного штамма актиномицета. К настоящему времени выделено и описано более 100 различных актиномицинов, однако установлено, что многие препараты, имеющие различные названия, являются одними и теми же соединениями. Следует отметить, что образование различных типов актиномицинов в процессе развития актиномицетов зависит от вида (штамма) продуцента, состава среды, на которой он развивается, и от времени культивирования. В процессе

биосинтеза образуются не единичные актиномицины, а смеси этих антибиотиков.

Все актиномицины принадлежат к группе очень сходных между собой хромапептидов, состоящих из феноксазиновой хромафорной группировки (одинаковой для всех актиномицинов) и двух депсипептидных боковых цепей, являющихся, как правило, пентапептидами. Каждый полипептид содержит лактонный цикл, образуемый гидроксильной группой L-треонина, который входит в состав всех актиномицинов, и карбоксилем С-концевой аминокислоты. Раскрытие лактонного цикла в молекуле антибиотика приводит к потере его биологической активности.

Разнообразие типов актиномицинов обусловлено различием аминокислотного состава их полипептидных цепочек.

Для **актиномицина D** (Ci) предложена следующая структурная формула:



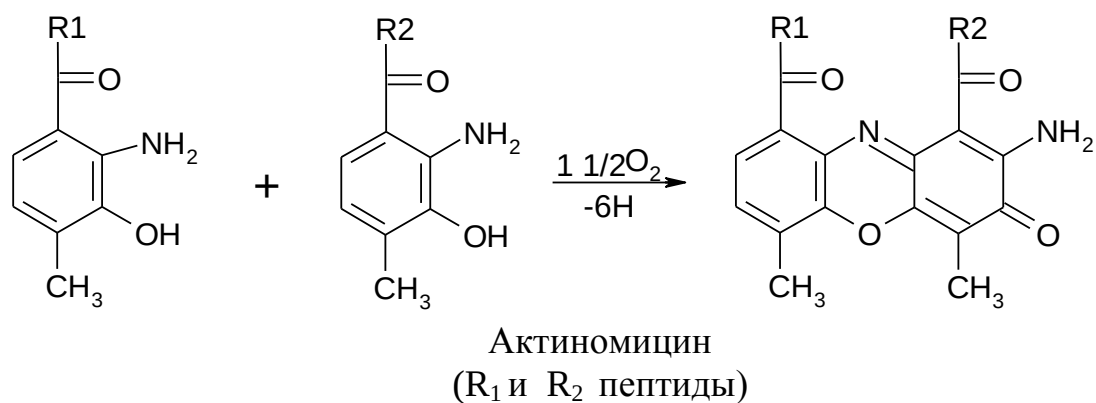
Брокман с сотрудниками осуществил синтез актиномицина C₃; препарат

оказался идентичен природному.

ПОЛУЧЕНИЕ

Актиномицины могут образовываться различными видами актиномицетов, микромонопора и актиноплана, которые обычно синтезируют несколько типов актиномицинов. Биосинтез актиномицинов происходит при развитии актиномицетов как на синтетических, так и на натуральных средах неопределенного состава. Однако лучшее образование этих антибиотиков происходит в средах, содержащих в качестве источников азота нитраты. Известно, что в состав многих актиномицинов входит D-валин.

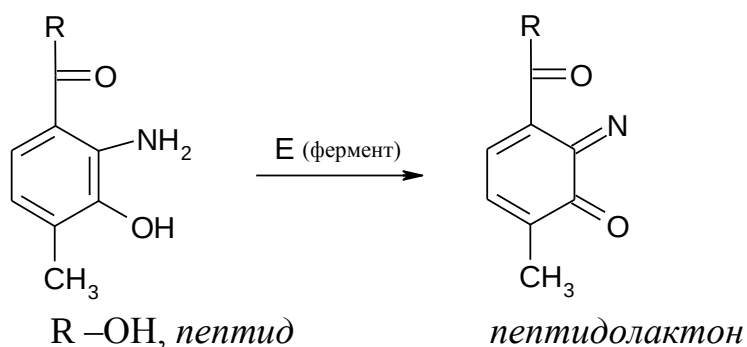
Существенное значение в образовании актиномицинов имеет биосинтез феноксазинового хромафора. По-видимому, хромафор актиномицинов образуется в процессе синтеза антибиотика в результате оксидативной конденсации двух молекул 3-гидрокси-4-метилантранилоилпептида:



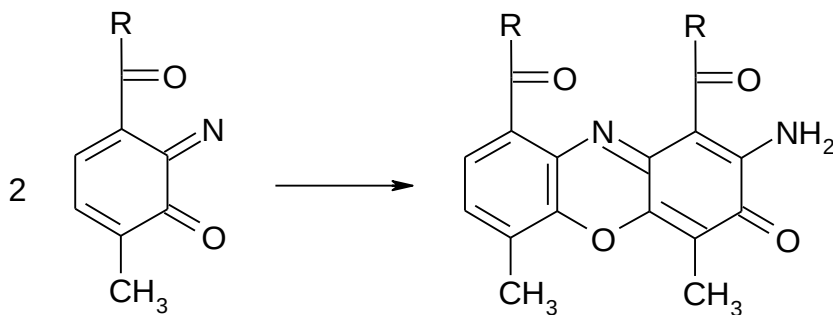
Эта реакция представляет большой интерес, так как рядом авторов было подтверждено, что 3-гидрокси-4-метилантраниловая кислота выступает в роли предшественников в процессе биосинтеза актиномицинов.

По всей вероятности реакция конденсации может осуществляться в две стадии:

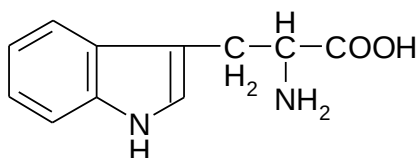
1. С участием фермента аминоксеноксиансинтетазы, обнаруженного у *Str. antibioticus* и способного превращать аминоксенолы (в том числе и метилантраниловую кислоту) в хинониимины:



2. Две молекулы хиномицина превращаются в аминифеноксазинон. Реакция идет без участия фермента:



Триптофан — важнейший предшественник биосинтеза хромофора актиномицина.



ДАКТИНОМИЦИН

Применение в медицине нашел сходный с аурантином по структуре ДАКТИНОМИЦИН (Dactinomycinum). Наличие хромофора обуславливает оранжево –красную окраску дактиномицина. Он трудно растворим в воде при 8 –10 °С и практически нерастворим в ней при 37 °С, мало растворим в этаноле.

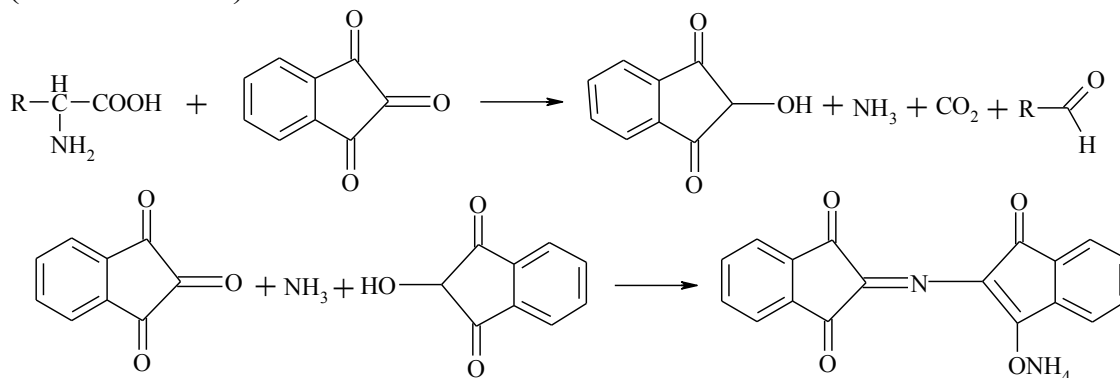
Дактиномицин хранят по списку А, в защищенном от света месте при температуре не выше +10 °С.

Дактиномицин применяют в сочетании с другими противоопухолевыми средствами для лечения злокачественных заболеваний различной этиологии. Вводят его внутривенно в виде раствора, содержащего 0,5 мг в 1 мл.

ПОДЛИННОСТЬ

1. Реакция с нингидрином:

Гидролиз дактиномицина и определение продуктов его гидролиза (аминокислот):



2. Инструментальные методы анализа.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. **Микробиологический метод** –
путем диффузии в агар-агар.

ПРИМЕНЕНИЕ

Препараты актиномицина D эффективны при лечении рака Вильямса, эмбриональной радомиосаркомы. Препараты применяются при лечении лейкозов, лимфогранулематоза, рака яичников.

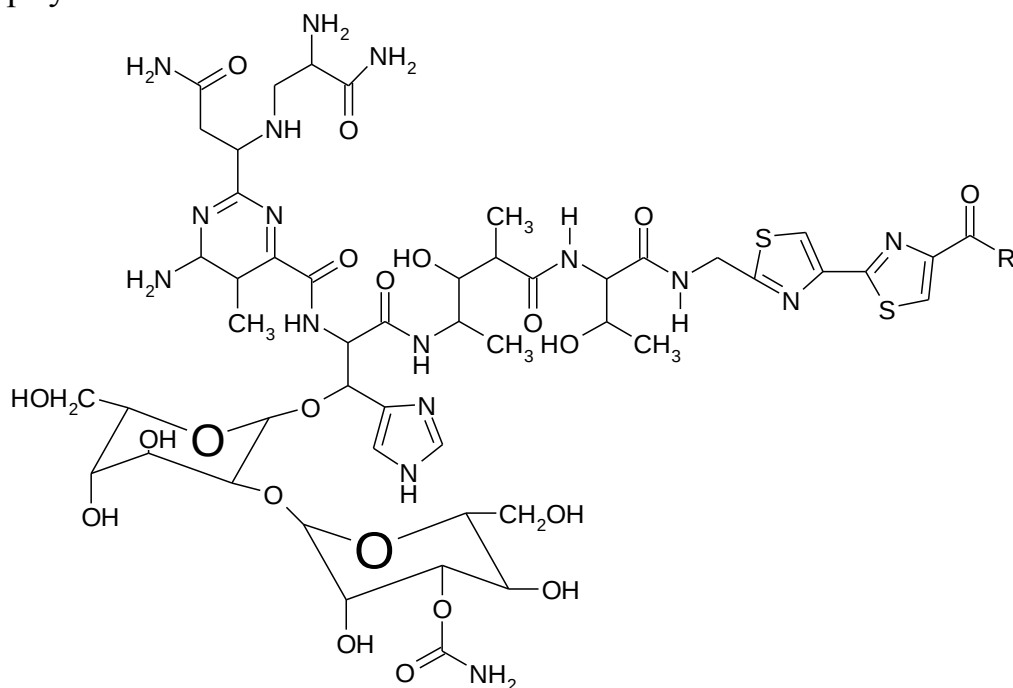
Дактиномицин применяют в сочетании с другими противоопухолевыми средствами для лечения злокачественных заболеваний различной этиологии. Вводят его внутривенно в виде раствора, содержащего 0,5 мг в 1 мл.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

БЛЕОМИЦИНЫ

Блеомицины — группа гликопептидных антибиотиков; образуются *Streptomyces verticillus*. Группа объединяет не менее 16 близких по химическому строению антибиотиков. В состав блеомицинов входят аминокислоты, амины, L-глюкоза и карбамоил-D-манноза.

Строение основной молекулы блеомицинов можно представить общей формулой:



Группа блеомицинов — противоопухолевые антибиотики, основной механизм их биологического действия — деградация молекулы ДНК.

Блеомицины тормозят синтез ДНК в зависимости от концентрации. Высокая концентрация антибиотика (300 мкг/мл) приводит клетки к гибели.

НОВОБИОЦИНЫ

Новобиоцин. Имеются указания на то, что новобиоцин, подобно пенициллину, нарушает нормальный процесс синтеза клеточных стенок. Подтверждается это тем, что под действием новобиоцина происходит накопление в клетках чувствительных бактерий фрагмента мукопептида клеточной стенки.

Под действием новобиоцина у чувствительных к нему бактерий (*E. coli*, *Staph. aureus* и др.) наблюдается увеличение фосфора кислоторастворимой фракции, входящей в состав клеточных стенок.

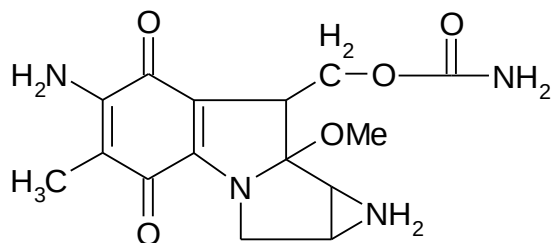
Имеются данные о том, что под действием новобиоцина подавление синтеза РНК. Антибиотик также подавляет клеточное деление и снижает содержание ДНК в растущих клетках.

Новобиоцин обладает способностью подавлять те процессы в клетках бактерий, которые связаны прежде всего с ионами магния, нарушает деятельность многих ферментов, для которых ионы магния служат кофактором. К числу *магний*-зависимых процессов относится деятельность синтеза нуклеиновых кислот, ферментов, участвующих в активации аминокислот, гликолитических ферментов, АТФаз и др. Связывание ионов магния новобиоцином выводит их из реакций обмена и создает тем самым дефицит этих ионов, в результате чего могут нарушиться функции клеточных мембран, стабилизация спиралей ДНК и другие процессы.

Новобиоцин не оказывает действия на процессы, осуществляемые без участия ионов магния. Однако это предположение окончательно еще не доказано.

МИТОМИЦИНЫ

Митомицины — антибиотики широкого спектра антибиотического действия; подавляют развитие многих видов бактерий, простейших, а также задерживают рост опухолевых клеток.



Механизм биохимического действия этих биологически активных веществ противоположен действию актиномицинов: митомицины приостанавливают синтез ДНК, практически не влияя на синтез РНК и белка. Бактерицидное действие антибиотика очень быстрое. Однако синтез вирусной ДНК весьма устойчив к действию митомицина.