

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

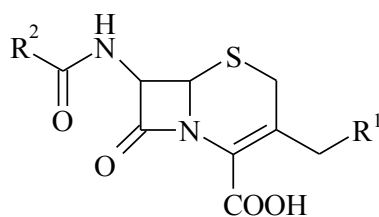
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

НОВИКОВ М.С.

ОЗЕРОВ А.А.

СОЛОДУНОВА Г.Н.

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



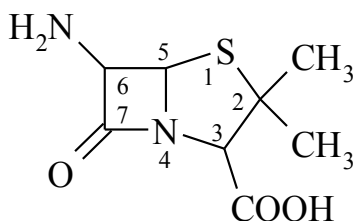
V курс IX семестр

Занятие 11

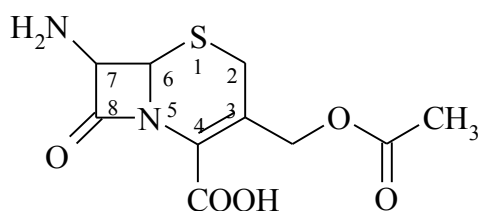
Волгоград 2024

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

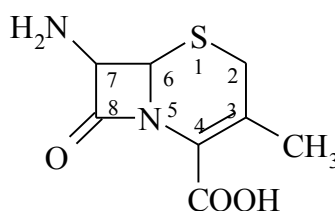
Цефалоспорины сходны по химической структуре с пенициллинами. Если пенициллины представляют собой ацилированные производные 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), то цефалоспорины – производные 7-аминоцефалоспоровой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровой кислоты (7-АДЦК):



6-АПК

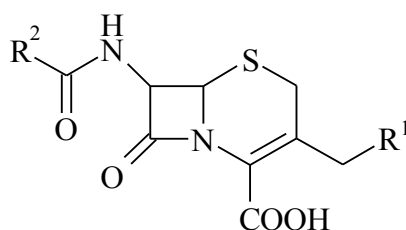


7-АЦК



7-АДЦК

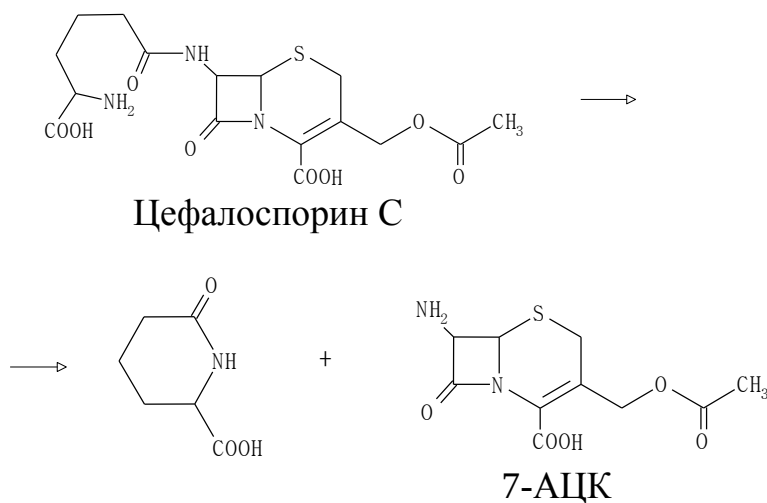
Биосинтез цефалоспоринов и пенициллинов сходен между собой. Структурную основу цефалоспоринов составляет конденсированная система, включающая дигидротиазинный и β -лактамный циклы:



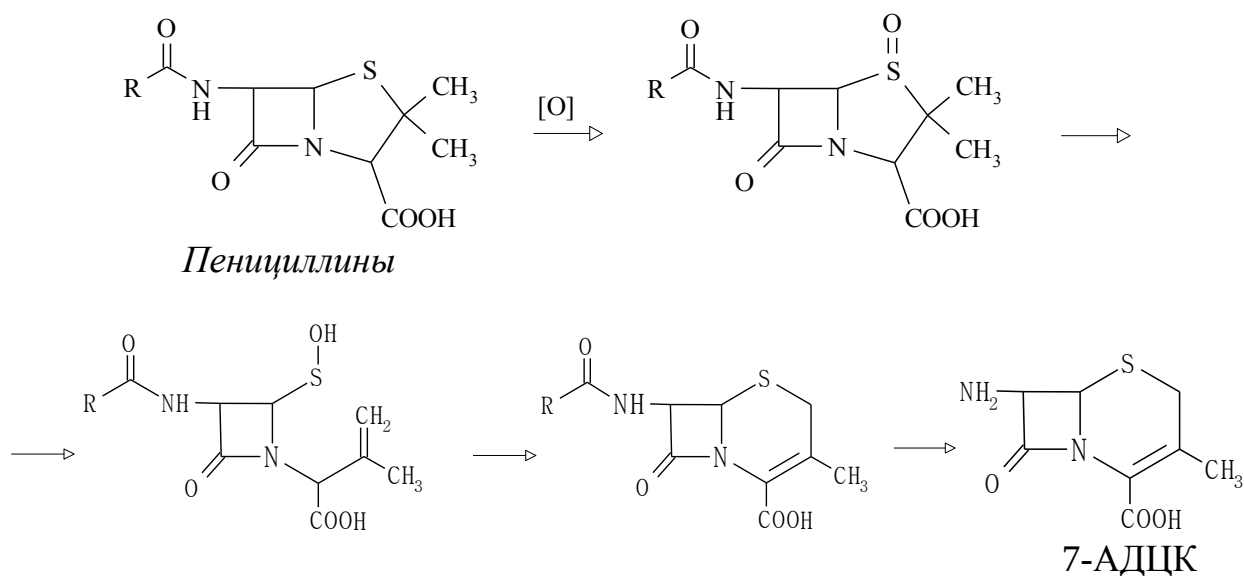
Синтезировано большое число полусинтетических цефалоспоринов, полученных модификацией радикалов в положениях 3 и 7. Предполагают, что антибиотическая активность цефалоспоринов обусловлена наличием β -лактамного цикла, индуктивным эффектом ацильного заместителя и стерическим эффектом молекулы.

Источником получения полусинтетических цефалоспоринов является природный цефалоспорин С. Цефалоспорин С выделен в 1945 г из продуктов жизнедеятельности плесневого грибка *Cephalosporium salmosynnematum*. Вследствие относительно невысокой активности цефалоспорин С

самостоятельного применения не нашел, однако он представляет интерес как источник получения 7-АЦК на основе внутримолекулярного аминолиза:



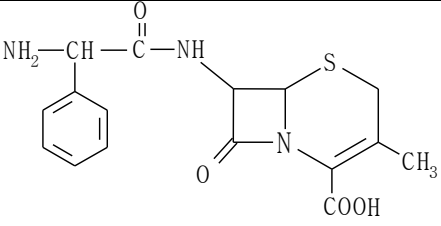
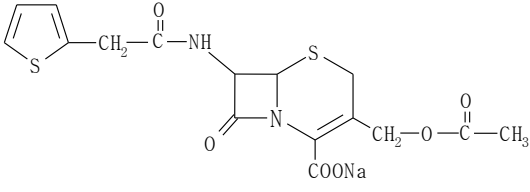
Получить 7-АДЦК можно химической трансформацией пенициллинов:



В 1980 г в нашей стране была разработана НТД на препараты цефалоспоринов отечественного производства: **цефалексин** и **цефалотина натриевую соль** (см. Табл. 3).

Свойства препаратов цефалоспоринов

Таблица

Препарат	Химическая формула	Описание
Cefalexinum - цефалексин		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, с характерным запахом. Удельное вращение от +143 до +154 ° (5 % в буферном растворе с pH 4,4)
Cefalotinum natrium - цефалотина натриевая соль		Белый или почти белый кристаллический порошок. Чувствителен к действию света. Удельное вращение от +124 до +134 ° (5 % водный раствор)

По физическим свойствам препараты цефалоспоринов представляют собой белые порошки. Они практически нерастворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль легко растворима в воде, 0,9 %-ном растворе натрия хлорида, 5 %-ном растворе глюкозы и малорастворима в этаноле. Цефалексин трудно растворим в воде и практически нерастворим в этаноле.

ПОДЛИННОСТЬ

Спектральные методы.

1. УФ – спектроскопия.

Наличие сопряженных двойных связей в молекуле цефалоспоринов обуславливают характерную полосу поглощения в УФ-спектрах с максимумом поглощения в области 260 нм. У цефалексина кроме этого имеется еще один хромофор – фенильный радикал. Для испытания подлинности цефалотина натриевой соли устанавливают наличие в УФ-спектре водного раствора максимума поглощения при 237 нм, а также “плеча” при 265 нм, наличие которого связано с циклической системой 7-аминоцефалоспороновой кислоты (7-АЦК). Согласно требованиям ФС 0,002 %-ный раствор цефалотина натриевой соли при длине волны 237 нм в кювете с рабочей длиной 10 мм должен иметь оптическую плотность не менее 0,65 и не более 0,72 (раствор сравнения - вода).

2. ИК – спектроскопия.

Объективное заключение о подлинности цефалоспориновых антибиотиков позволяют сделать ИК-спектры в области 4000 - 400 см⁻¹. С их

помощью можно установить наличие или отсутствие ацетоксигруппы в боковой цепи по C^3 дигидротиазинового цикла и подтвердить отнесение испытуемого препарата к числу производных 7-АДЦК (цефалексин) или 7-АЦК (цефалотина натриевая соль). Для всех цефалоспоринов общими являются полосы в области колебаний карбонильных групп ($1800-1500\text{ см}^{-1}$) и карбоксильной группы ($1620-1600\text{ см}^{-1}$). В области более высоких частот ($3500-2500\text{ см}^{-1}$), обусловленной валентными колебаниями amino- и амидогрупп, ИК-спектры имеют существенные различия. Наиболее специфические спектральные кривые цефалоспориновых антибиотиков расположены в области “отпечатков пальцев” ($1500-650\text{ см}^{-1}$).

3. ЯМР – спектроскопия.

Перспективным для идентификации цефалоспоринов оказался метод спектроскопии протонного ЯМР с использованием в качестве растворителя диметилсульфоксида. Выделены сигналы протонов β -лактамных и дигидротиазиновых циклов, по которым проведено отнесение анализируемых соединений к цефалоспориновым антибиотикам. Кроме того, метод позволяет по характерным сигналам протонов ацильных остатков в боковой цепи β -лактамного фрагмента и радикалов в положении 3 дигидротиазинового цикла провести надежную идентификацию каждого из цефалоспориновых антибиотиков.

Химические методы.

Общие химические свойства цефалексина и цефалотина обусловлены наличием в составе молекул атомов серы в дигидротиазиновом кольце (способность к окислению) и β -лактамного кольца (гидроксамоновая реакция).

1. Окисление.

Подлинность препаратов цефалоспоринов можно установить, действуя смесью 80 %-ного раствора серной кислоты и 1 %-ного раствора азотной кислоты. Цефалексин приобретает желтое окрашивание, а цефалотина натриевая соль – оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое.

Методика. К 0,02 г препарата прибавляют несколько капель 80 %-ной серной кислоты, содержащей 1 % азотной кислоты. Появляется окрашивание.

2. Открытие натрия.

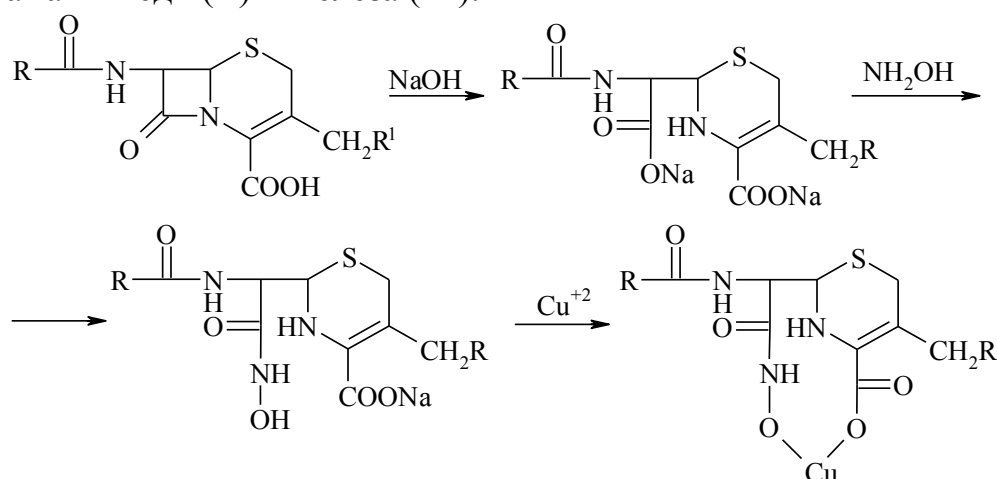
В цефалотина натриевой соли открывают ион натрия (стр.33), используя методики ГФ.

Натрий:

Соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинкауранилацетатом. Соли натрия, внесённые в бесцветное пламя, окрашивают его в жёлтый цвет.

3. Гидроксамовая реакция.

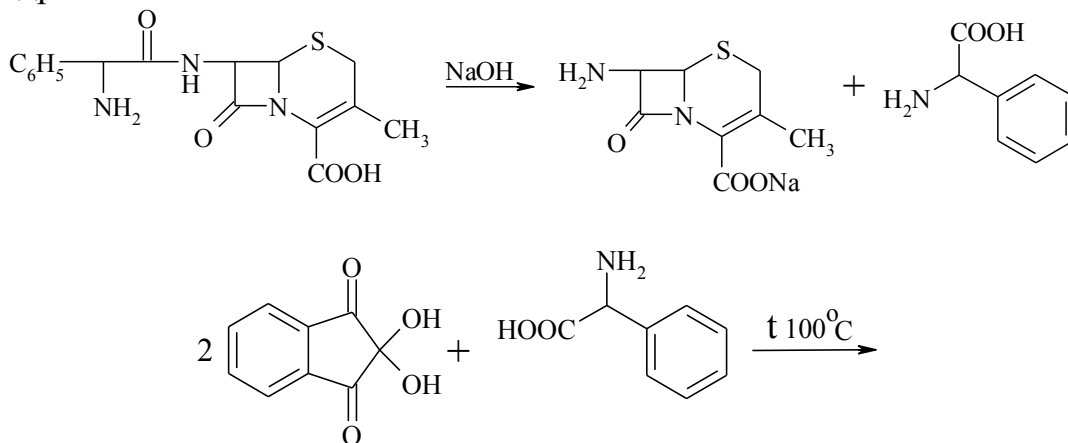
Наличие β -лактамного цикла у препаратов цефалоспоринов, а у цефалотина еще и сложноэфирной группы, обуславливает протекание гидроксамовой реакции. Методика проведения такая же, как в случае анализа препаратов пенициллинов (стр. 31, методика 1). Образуются окрашенные гидроксаматы меди (II) и железа (III).

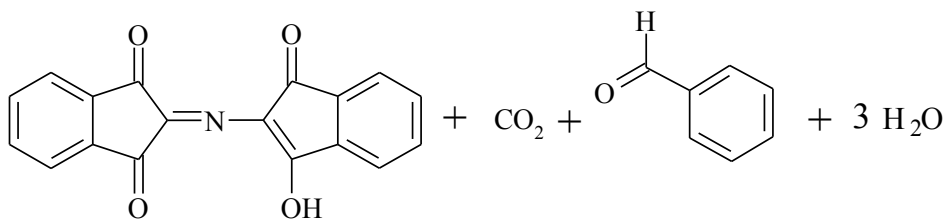


Методика. 0,005 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксилamina гидрохлорида и 1 мл 1 М раствора гидроксида натрия. Через 5 мин к смеси добавляют 1,1 мл 1 М раствора хлороводородной кислоты и 3 капли раствора хлорида железа (III). Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

4. Реакция с нингидрином.

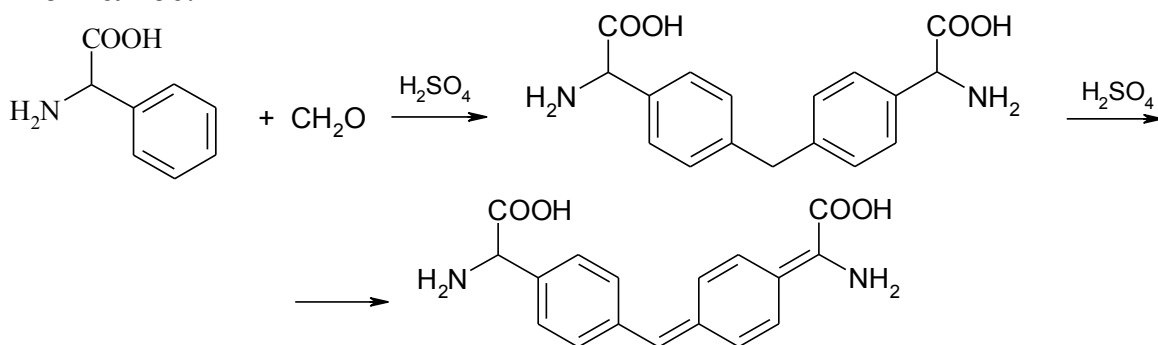
Цефалексин характеризуется наличием в молекуле остатка алифатической аминокислоты, которую можно обнаружить с помощью нингидрина.





5. Взаимодействие с реактивом Марки:

При идентификации некоторых цефалоспоринов используются также реакция с реактивом Марки, например, цефалексин без нагревания с реактивом Марки даёт бледно-жёлтое окрашивание, а после нагревания – тёмно-жёлтое:

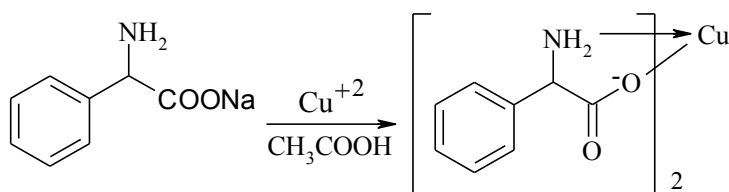


Методика. В пробирку длиной 150 мм и диаметром 15 мм помещают 2 мг исследуемого вещества, смачивают 0,05 мл воды и затем добавляют 2 мл раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте. Отмечают окраску сразу и после нагревания в течение 1 минуты на водяной бане.

5. Комплексообразование.

Аминокислотный остаток дает возможность идентифицировать цефалексин по реакции комплексообразования с ионом меди (II) в среде уксусной кислоты. После добавления раствора гидроксида натрия появляется оливково-зеленое окрашивание.

Методика. К 0,02 г цефалексина прибавляют 5 капель 1 %-ного раствора уксусной кислоты, 2 капли 1 %-ного раствора сульфата меди (II) и 1 каплю 2 М раствора гидроксида натрия. Появляется оливково-зеленое окрашивание.



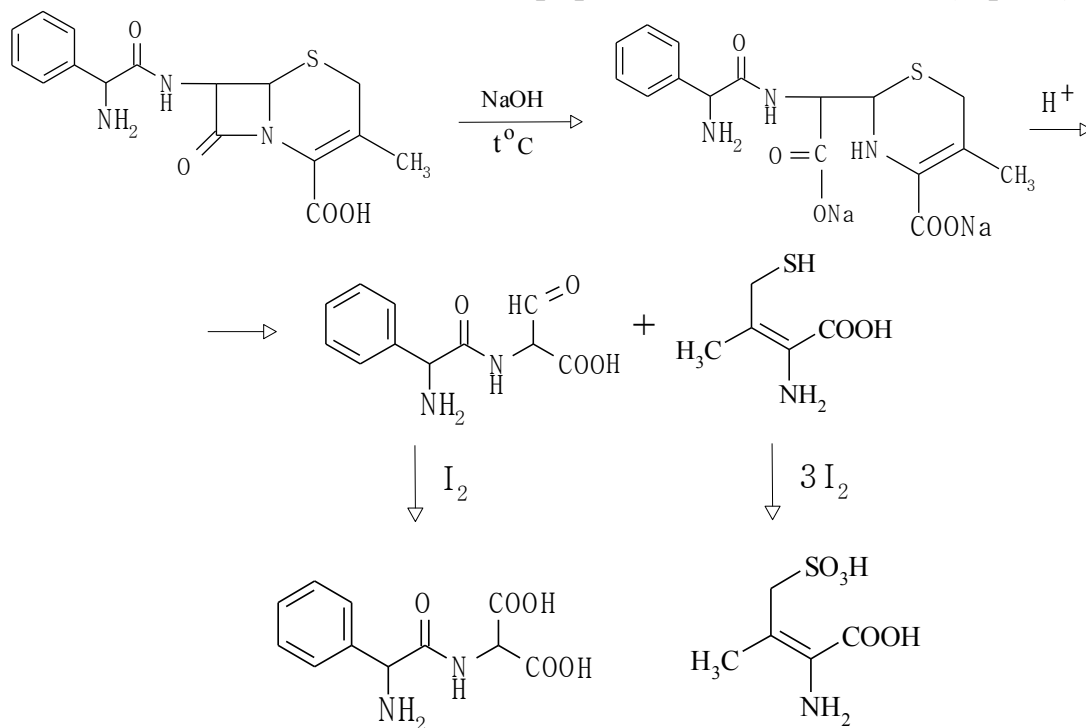
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Наличие специфических примесей в цефалотина натриевой соли (не более 5 %) устанавливается методом ГЖХ по сумме площадей всех пиков на хроматограмме, кроме пика основного вещества. Этим же методом определяют остаточное содержание растворителей: эфира и 1-пропанола.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

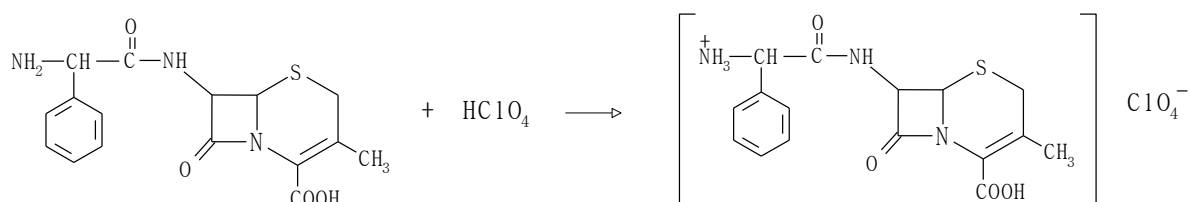
1. Йодометрическое определение.

Количественное определение цефалексина и цефалотина натриевой соли основано на предварительном щелочном гидролизе до образования производных цефалоспориновой кислоты (7-АДЦК и 7-АЦК, соответственно). Продукты гидролиза затем окисляют титрованным раствором иода. Параллельно в тех же условиях анализируют стандартные образцы препаратов. Химический процесс, лежащий в основе *йодометрического* определения препаратов цефалоспоринов, сходен с химизмом инактивации и окисления природных пенициллинов (стр. 42).



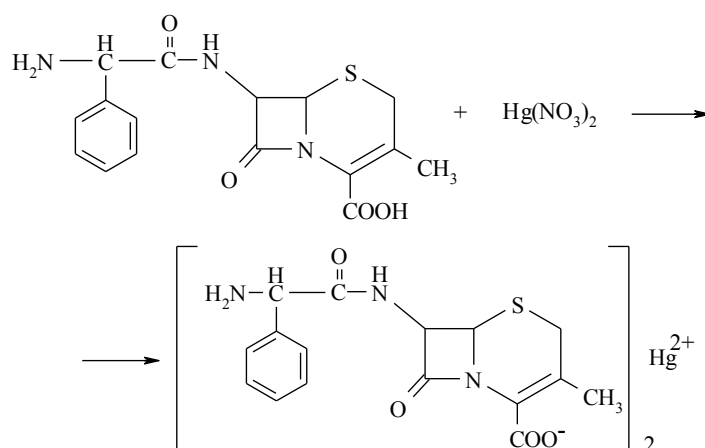
2. Неводное титрование.

Цефалексин в растворах проявляет амфотерные свойства, которые обуславливаются наличием в молекуле карбоксильной и аминогрупп. Поэтому количественное определение может быть выполнено методом *неводного титрования* с использованием в качестве растворителей муравьиной и ледяной уксусной кислот в смеси с ацетоном. Это приводит к усилению основных свойств цефалексина и его оттитровывают раствором хлорной кислоты в диоксане:

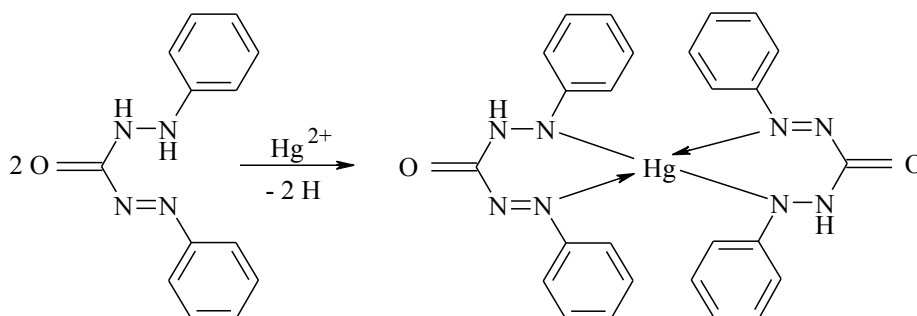


3. Меркуриметрическое титрование.

Для количественного определения цефалоспориновых антибиотиков используют также *меркуриметриметрический* метод. Этот метод основан на образовании малодиссоциированных соединений ртути (II). Рабочим раствором является нитрат ртути (II).



В эквивалентной точке избыток свободных ионов титранта Hg^{2+} обнаруживают потенциометрически или с помощью индикатора дифенилкарбазона, который образует с ионами ртути (в точке эквивалентности) комплекс синего цвета:



4. Спектрофотометрическое определение.

Описана методика спектрофотометрического метода определения цефалексина и других цефалоспоринов, основанная на образовании окрашенных комплексов с ионом меди (II) и изменении светопоглощения при рН 6,55 в области 640-675 нм. Реактивом служит ацетат меди (II).

ХРАНЕНИЕ

Препараты цефалоспоринов хранят по списку Б в сухом защищенном от света месте при комнатной температуре. Цефалексин выпускают в капсулах по 0,25 г.

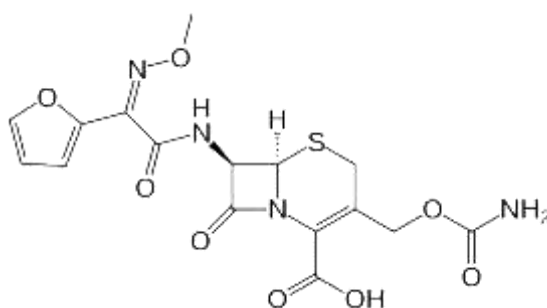
ПРИМЕНЕНИЕ

Цефалоспорины обладают более широким, чем пенициллины, спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных кокковых микроорганизмов, спирохет, сибиреязвенных палочек.

Натриевые соли цефалоспоринов применяют внутримышечно, реже внутривенно и внутривенно при острых и хронических заболеваниях дыхательных органов, мочевых путей, половых органов, при послеоперационных и других инфекциях. Ряд цефалоспоринов (цефалексин) эффективен при пероральном применении.

Существует пять поколений цефалоспоринов, у каждого из которых спектр противомикробной активности шире, чем у предыдущего:

- I поколение: цефазолин, цефалексин;
- II поколение: цефуроксим, цефаклор;
- III поколение: цефтриаксон, цефиксим, цефатоксим и др.;
- IV поколение: цефепим, цефпиром;
- V поколение: цефтаролин, цефтобипрол.



Цефутоксим – II поколение

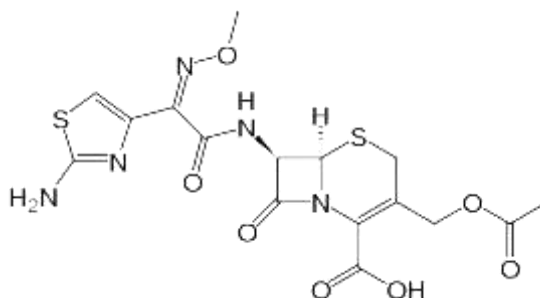
ПОКАЗАНИЯ:

Цефутоксим

Лечение заболеваний, вызванных чувствительными к цефутоксиму бактериями, а также в случае, когда возбудитель еще не определен:

- инфекции нижних дыхательных путей: бактериальная пневмония, обострение хронического бронхита, инфицированные бронхоэктазы, абсцесс легкого, послеоперационные инфекционные заболевания органов грудной клетки;
- инфекции ЛОР-органов: средний отит, синусит, ангина, тонзиллит, фарингит;
- инфекции мочевыводящих путей: острый и хронический пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия;
- гонорея;
- инфекции кожи и мягких тканей: целлюлит, рожа и раневые инфекции;

- инфекции костей и суставов: остеомиелит и септический артрит;
- акушерские и гинекологические инфекции, такие как воспалительные заболевания органов малого таза;
- другие инфекции, включая септицемию, менингит, перитонит;
- профилактика инфекционных осложнений при операциях на органах брюшной полости, малого таза, при ортопедических операциях, операциях на сердце, легких, пищеводе и сосудах — там, где существует повышенный риск инфекционных осложнений.



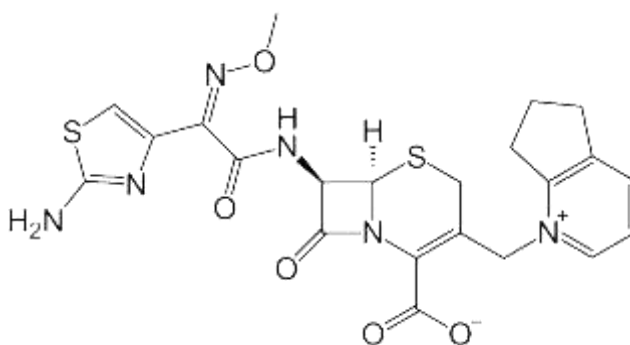
Цефотаксим – III поколение

ПОКАЗАНИЯ:

Цефотаксим

Инфекции, вызванные чувствительными к цефотаксиму микроорганизмами (в основном, грамотрицательными):

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей, почек;
- инфекции уха, горла, носа;
- септицемия, эндокардит, менингит;
- инфекции костей и мягких тканей;
- инфекции брюшной полости;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, гонорея;
- раневая и ожоговая инфекции.

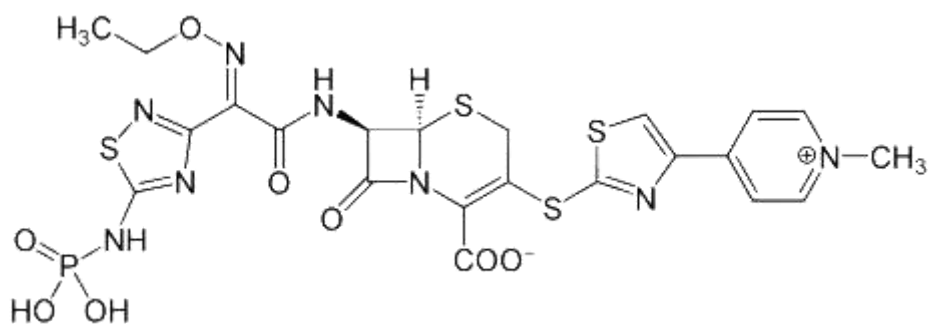


Цефпиром – IV поколение

ПОКАЗАНИЯ:

Цефпиром

Инфекции верхних и нижних отделов мочевыделительной системы, кожи и мягких тканей, пневмония, абсцесс лёгкого, эмпиема плевры, септицемия, бактериемия; инфекции у больных с нейтропенией и ослабленным иммунитетом.



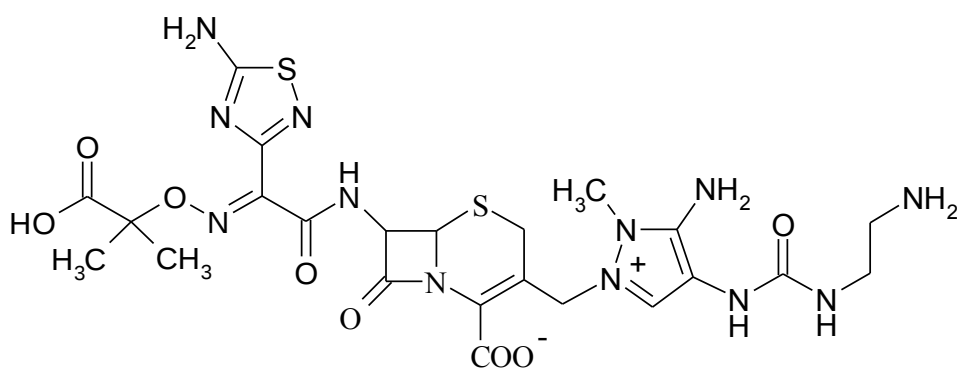
Цефтаролин – V поколение

ПОКАЗАНИЯ:

Цефтаролин

Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.



Цефтолозан – V поколение

ПОКАЗАНИЯ:

Цефтолозан

Осложнённые интраабдоминальные инфекции.

Осложнённые инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит).

Внутрибольничная пневмония или ИВЛ-ассоциированная пневмония.