



**Бета-лактамыды  
(природные и  
полусинтетические  
пенициллины и  
цефалоспорины)**

## Цель лекции:

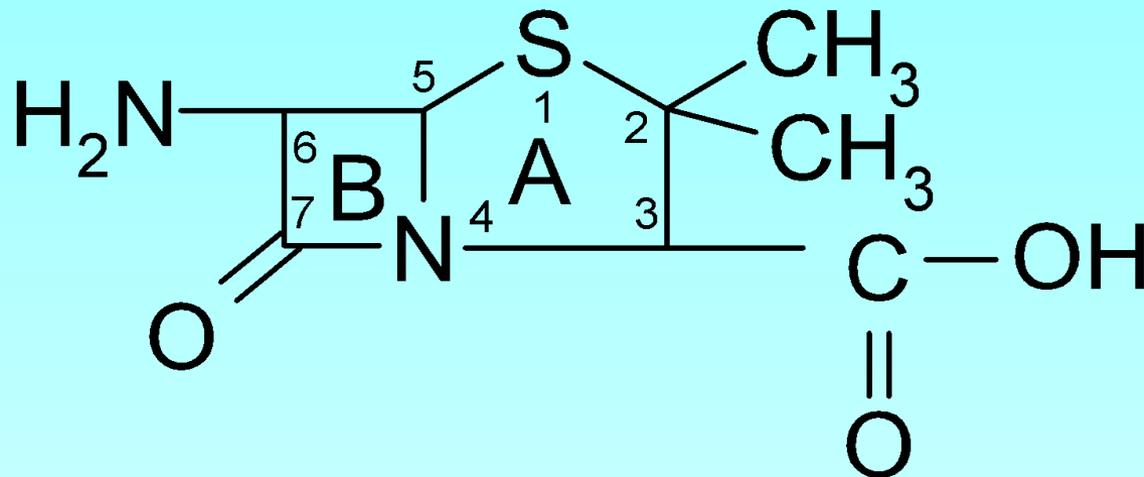
Изучить физико-химические и фармакологические свойства, методы оценки качества лекарственных средств указанной группы во взаимосвязи со структурой.

## План лекции:

План излагаемой лекции соответствует всем разделам фармакопейной статьи.

# Пенициллины

- Структурной основой природных и синтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, состоящая из тиазолидинового цикла (А) и лактамного цикла (В):



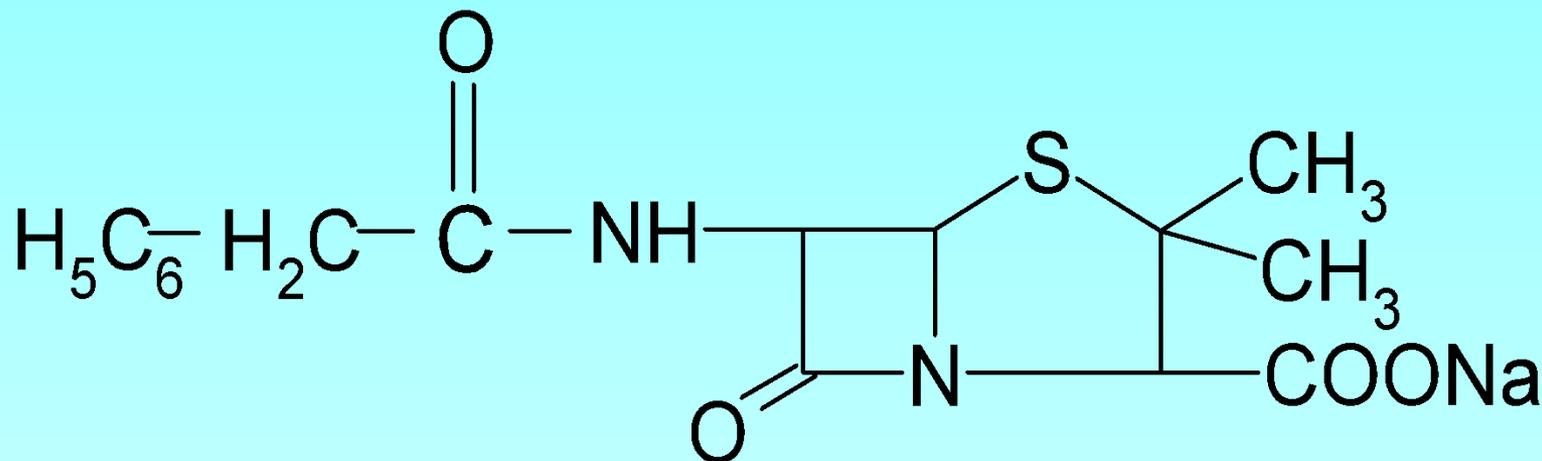
- Специфическая биологическая активность обусловлена наличием тиазолидинового и лактамного колец, а также заместителем в 6-ом положении.
- Биосинтез природных пенициллинов осуществляется отобранными промышленными штаммами плесени, инкубированными в питательной среде, содержащей аминокислоты, углеводы, жиры и обязательно предшественников для формирования радикала в 6-ом положении.

- Для выделения и очистки пенициллинов используют хроматографию, ионообменную сорбцию.
- Природные пенициллины имеют серьезный недостаток – они легко разрушаются под действием фермента пенициллиназы ( $\beta$ -лактамазы). Это послужило предпосылкой для синтеза полусинтетических пенициллинов на основе 6-амино-пенициллановой кислоты (6-АПК), которую чаще всего ацилируют по аминогруппе в 6-ом положении.

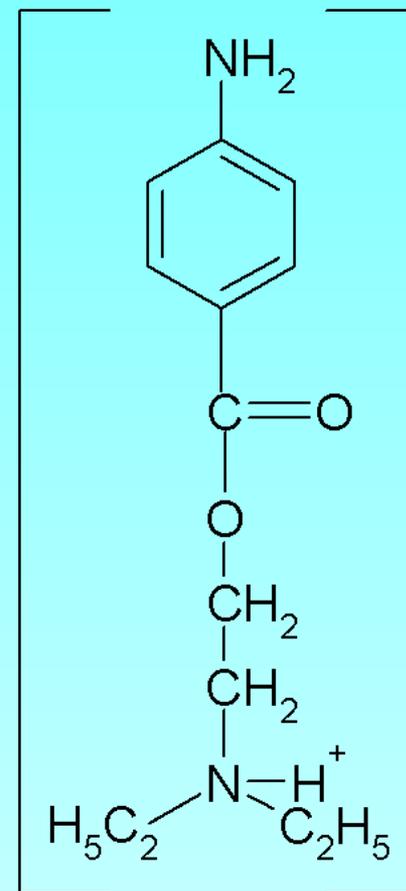
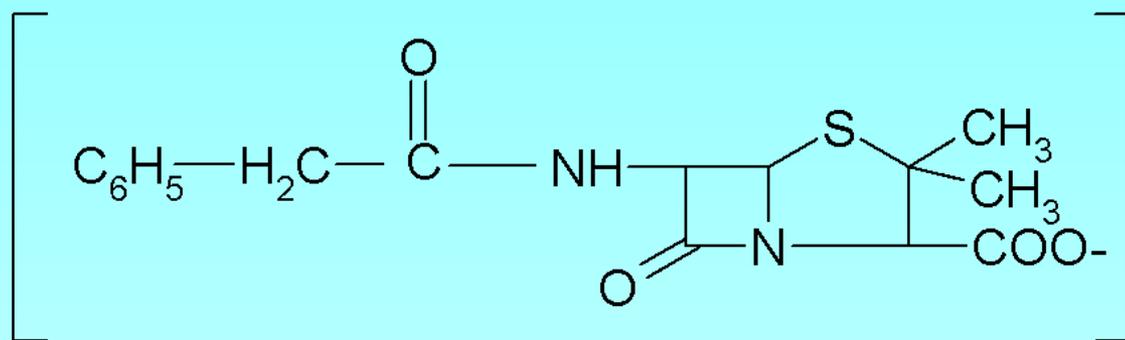
# Природные пенициллины

## Структурные формулы

1. Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль  
Benzylpenicillinum natrium (kalium)

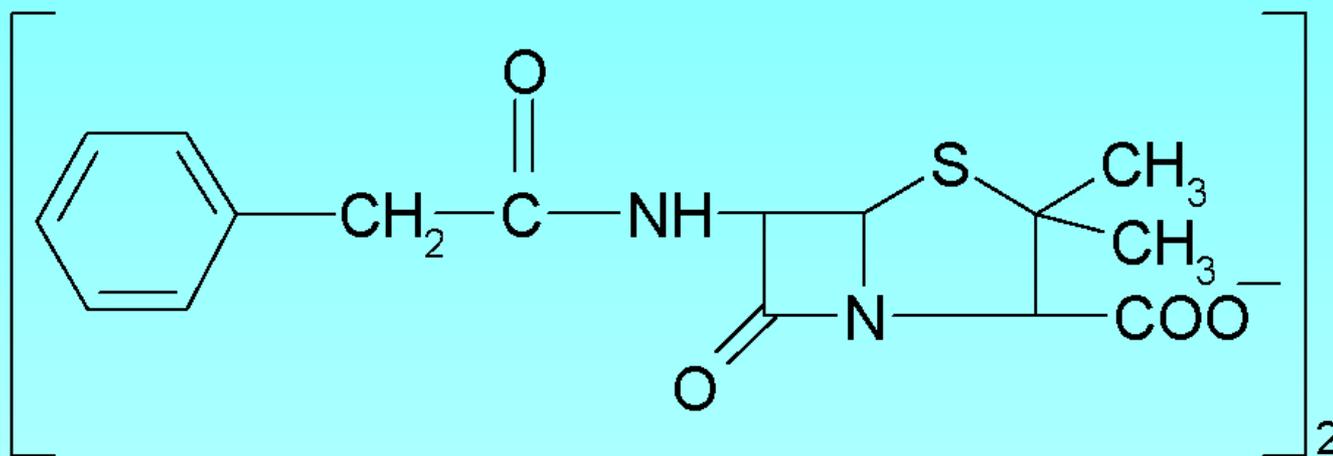


## 2. Бензилпенициллина новокаиновая соль Benzylpenicillinum novocainum

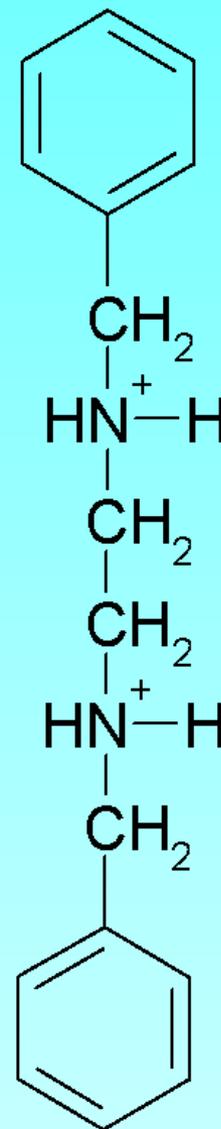


\* H<sub>2</sub>O

### 3. Бензатин-бензилпенициллин Benzathinum Benzylpenicillinum

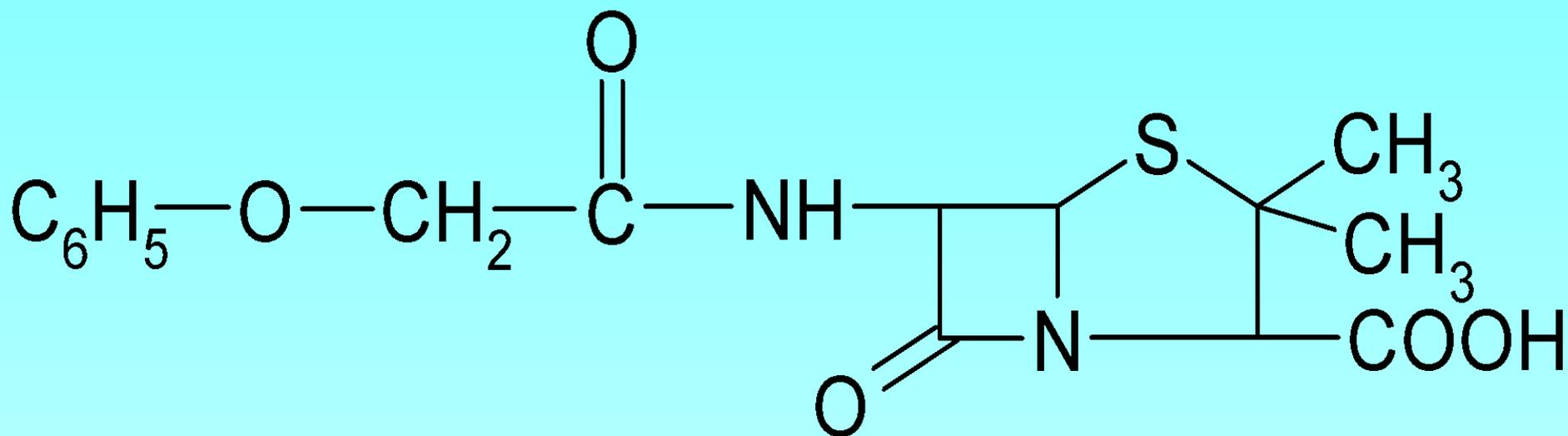


\*



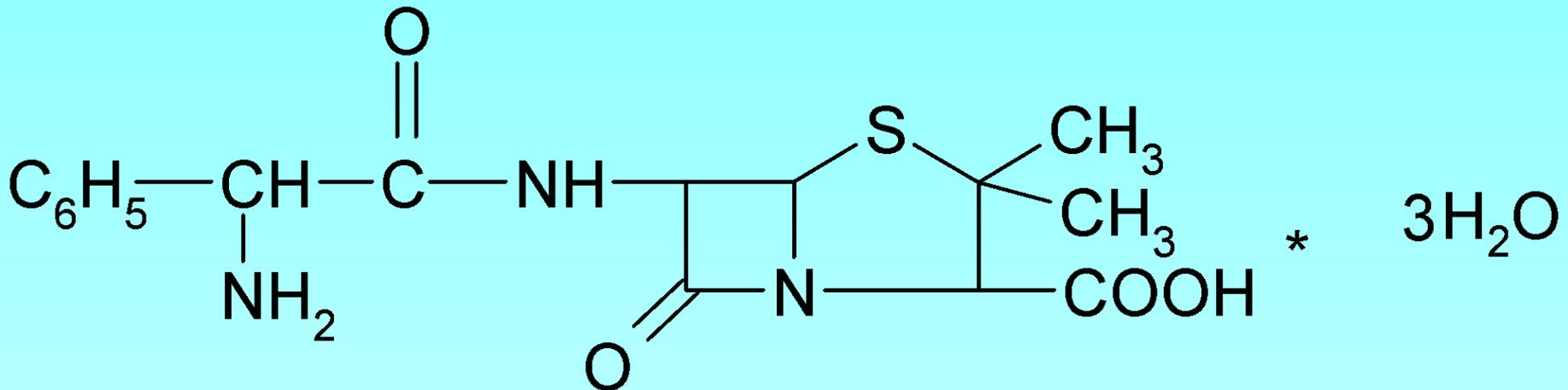
N,N' - дибензилэтилендиаминовая  
соль бензилпенициллина

## 4. Феноксиметилпенициллин Phenoxymethylpenicillinum



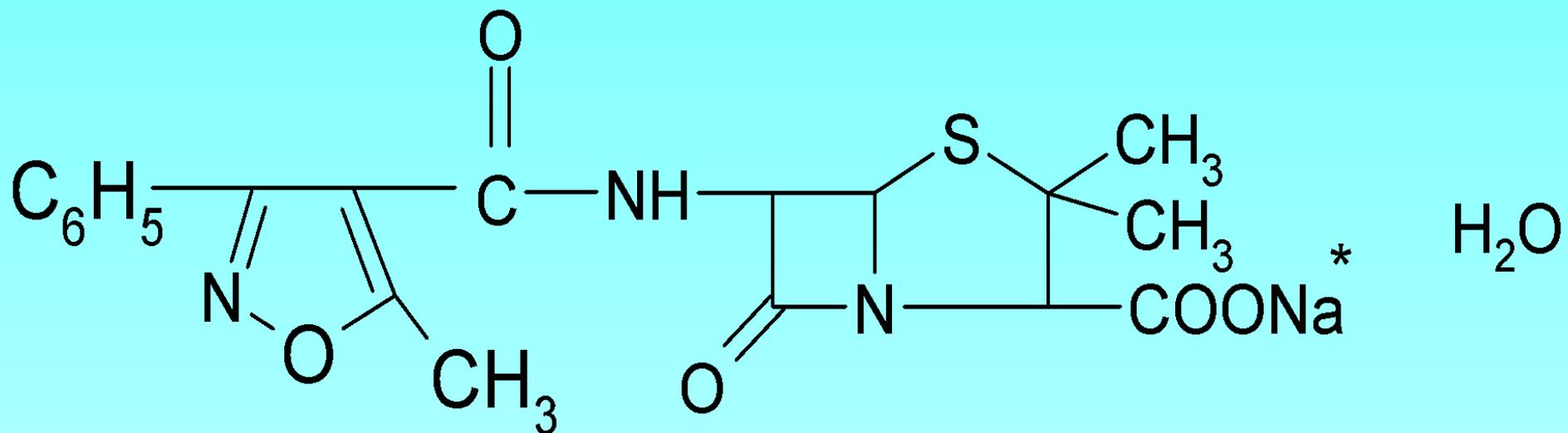
# Полусинтетические пенициллины

## 1. Ампицилина тригидрат Ampicillinum trihydratum



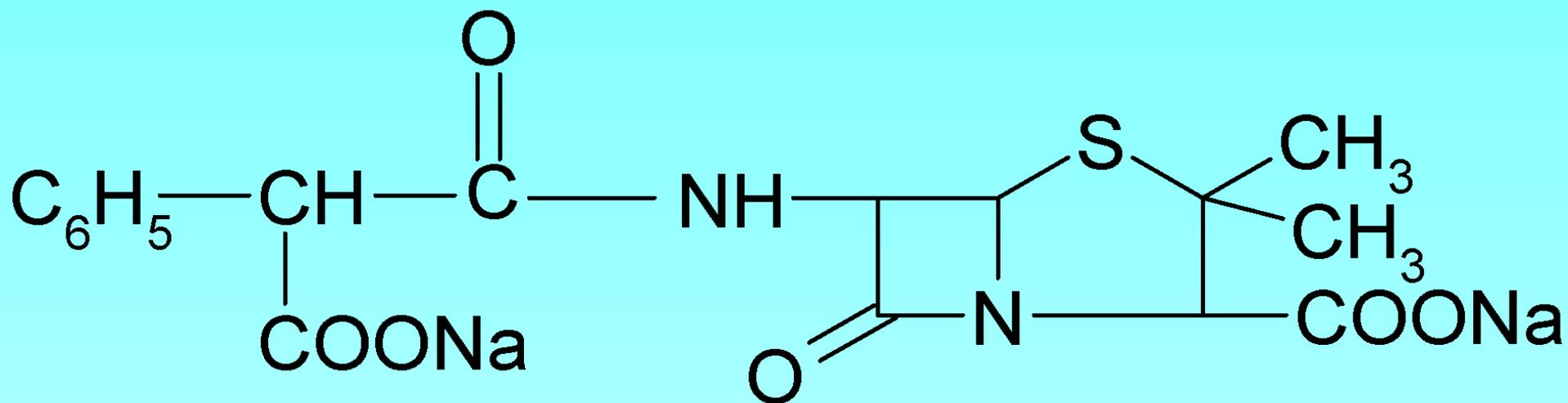
$\alpha$ -аминобензилпенициллин

## 2. Оксацилина натриевая соль Oxacillinum natrium



натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-  
изоксазолилпенициллина моногидрат

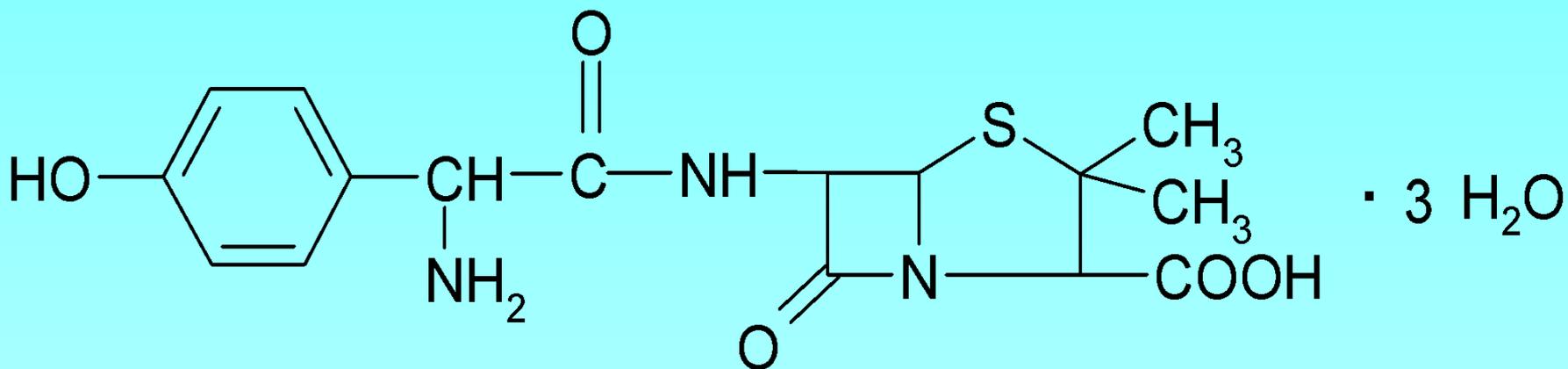
### 3. Карбеницилина динатриевая соль Carbencicillinum dinatrium



динатриевая соль 6-( $\alpha$ -карбокси  
фенилацетамидо)пенициллановой кислоты

# 4. Амоксициллин

## Amoxicillinum trihydratum



α-амино-п-оксибензилпенициллин

# Физические свойства

- Препараты – белые кристаллические порошки, без запаха. Натриевые и калиевые соли слегка гигроскопичны, карбенициллина динатриевая соль – гигроскопична.

# Растворимость пенициллинов

препарат	вода	спирт	хлороформ
Na, K-соли бензилпенициллина	легко	растворим	практически нерастворим
Динатриевая соль карбенициллина	легко	медленно растворим	-
Бензилпенициллина новокаиновая соль	мало	мало	умеренно растворим
Бензатин- бензилпенициллин	мало	-	практически нерастворим
Феноксиметил- пенициллин	мало	растворим	растворим

# Растворимость пенициллинов

препарат	вода	спирт	хлороформ
Ампициллин	мало	практически нерастворим	практически нерастворим
Оксациллина Na- соль	легко	трудно растворим	-
Амоксициллин	мало	-	практически нерастворим

# Определение подлинности

1. УФ – спектроскопия:

соли бензилпенициллина

$\lambda = 280-286$  нм.

феноксиметилпенициллин

$\lambda_{\max} = 268-274$  нм,  $\lambda_{\min} = 272$  нм;

ампициллин

$\lambda_{\max} = 256, 261, 267,$

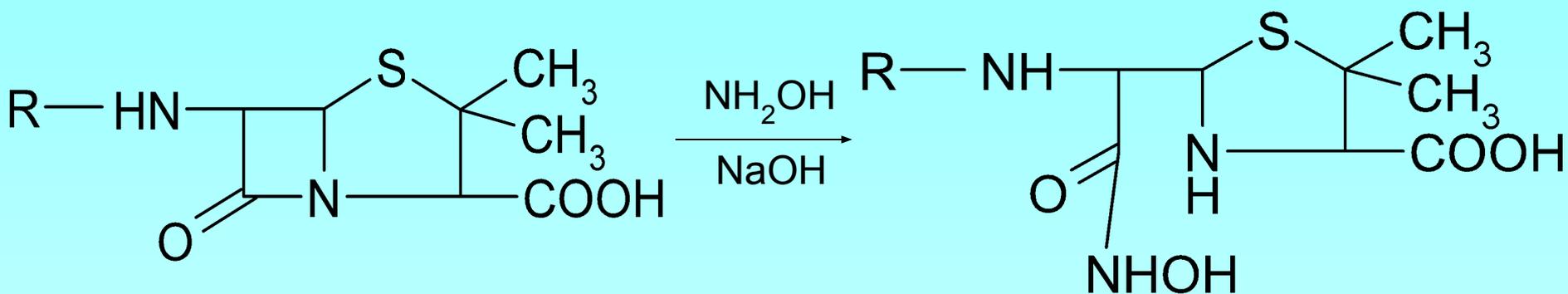
$\lambda_{\min} = 255, 260, 266$  нм

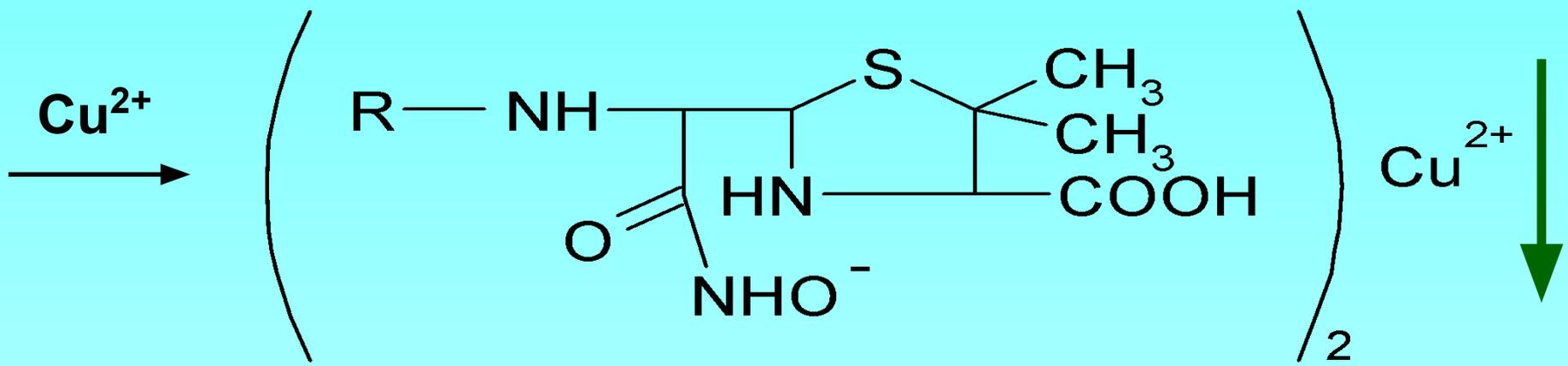
# Определение подлинности

2. ИК - спектроскопия
3. Удельное вращение
4. ВЭЖХ
5. ТСХ

# Общие реакции для группы $\beta$ - лактамидов

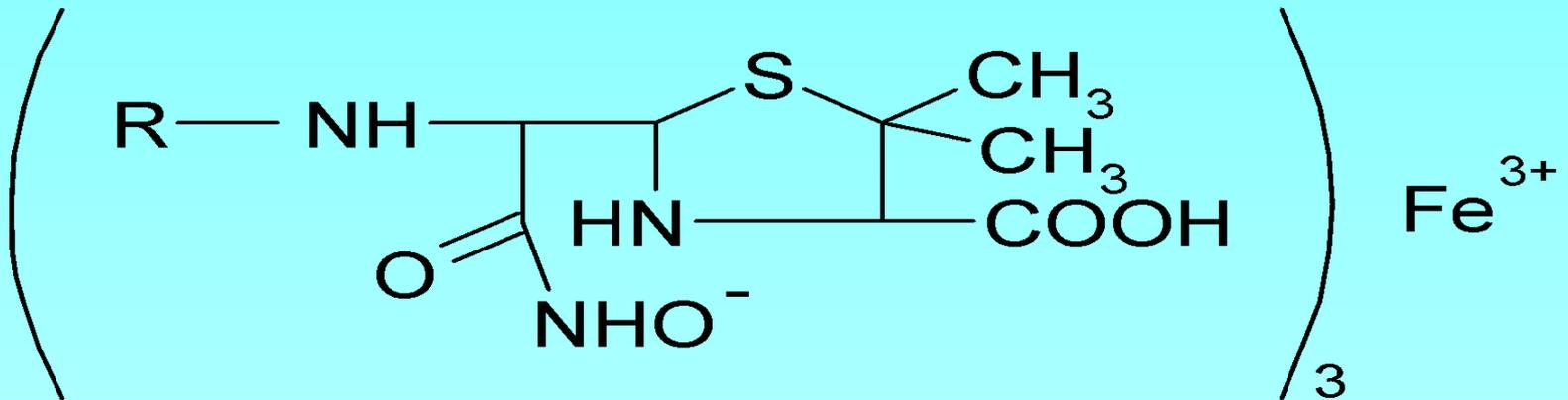
Разрыв  $\beta$ -лактамного кольца – образование медной соли гидроксамовой кислоты – осадок зеленого цвета.





**Зеленый осадок**

С  $\text{FeCl}_3$  – образуется комплексная  
соль красного цвета



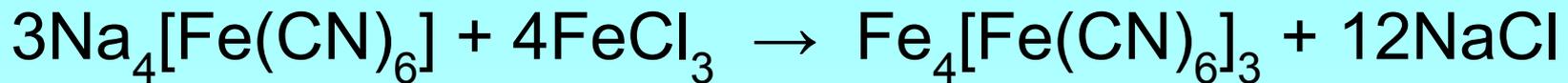
# Обнаружение азотистого основания

- а) с насыщенным раствором йода – коричневый осадок;
- б) с реактивом Майера – белый осадок.

# Проба Лассеня для обнаружения N и S

Препарат прокаливают с солями Na, фильтруют:

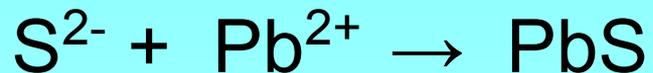
а) к части фильтрата добавляют  $\text{FeSO}_4$ , затем при подкислении приливают  $\text{FeCl}_3$ . Образуется синий осадок – берлинская лазурь.



б) часть фильтрата нагревают с соляной кислотой, образуется  $\text{H}_2\text{S}$ , который обнаруживается по почернению бумаги пропитанной  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ .

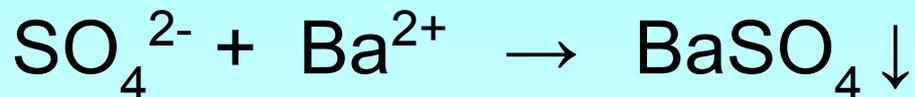
# Окислительная минерализация

а) сплавление со щелочью с образованием  $S^{2-}$  иона:



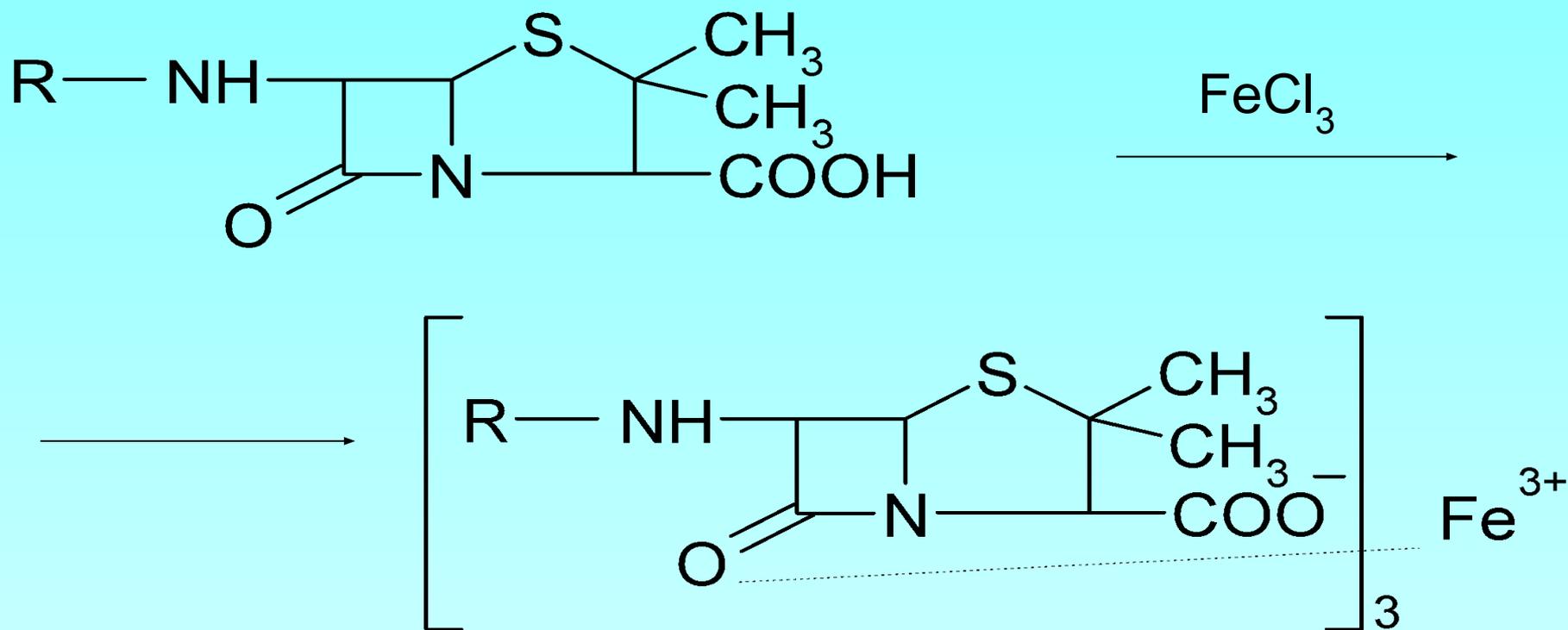
или с нитропруссидом Na – красно-фиолетовое окрашивание  $Na_4[Fe(CN)_5NOS]$

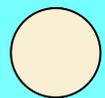
б) минерализация в концентрированной азотной кислоте ( $HNO_3$ ) до сульфат – иона:



# Реакция на COOH – группу:

- образование комплексных солей с  $\text{FeCl}_3$





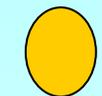
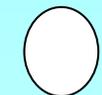
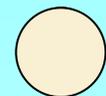
■ ампициллин – желтое окрашивание;



■ бензилпенициллин (Na, K) – желтый осадок;

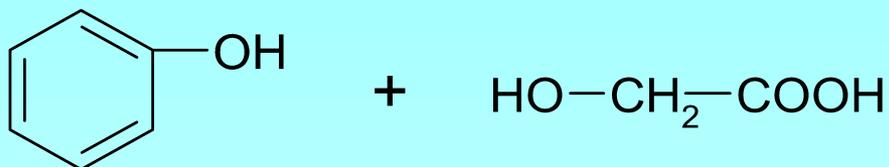


■ феноксиметилпенициллин – желто-зеленый осадок.



# Взаимодействие с реактивом Марки (формальдегид в концентрированной серной кислоте).

- Феноксиметилпенициллин + р-в Марки - **красно-коричневое окрашивание** (ауриновый краситель).



- Реакция идет без нагревания только для феноксиметилпенициллина.

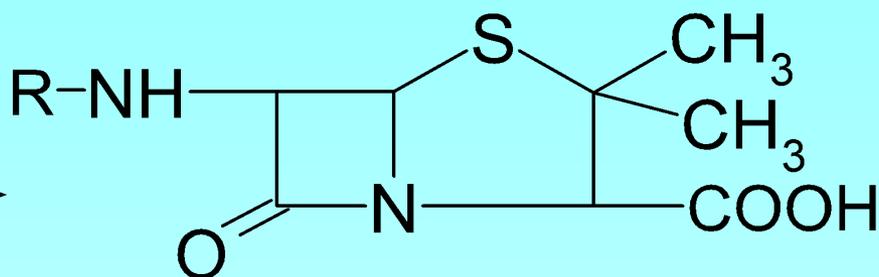
# Взаимодействие с реактивом Марки (формальдегид в концентрированной серной кислоте).

- Соли бензилпенициллина + р-в Марки - **красно-коричневое окрашивание**
- Ампициллин + р-в Марки - **темно-желтое окрашивание**
- Амоксициллин + р-в Марки - **темно-желтое окрашивание**

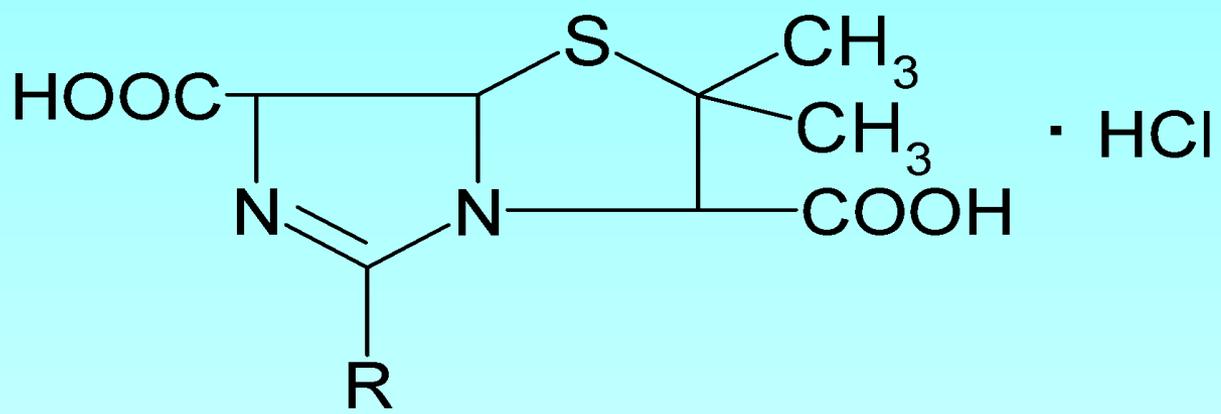
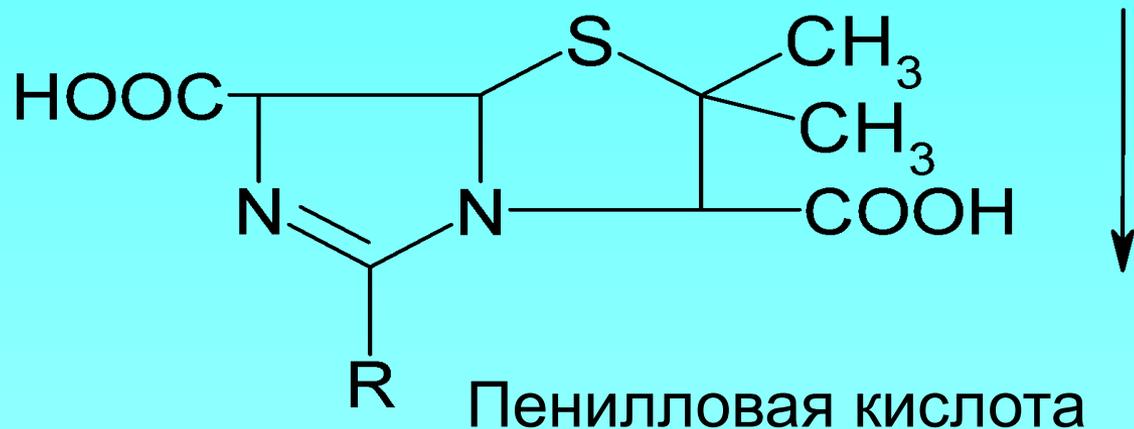
# Частные реакции

## 1. Бензилпенициллина Na и K соли

- Осаждение свободной кислоты при добавлении соляной кислоты – белый осадок, растворимый в избытке кислоты.



↓  
гидролитическое  
расщепление,  
изомеризация



# Обнаружение катионов Na и K

- 1) окраска пламени
- 2) с кобальтинитритом Na на  $K^+$  -  
**оранжево-желтый осадок.**

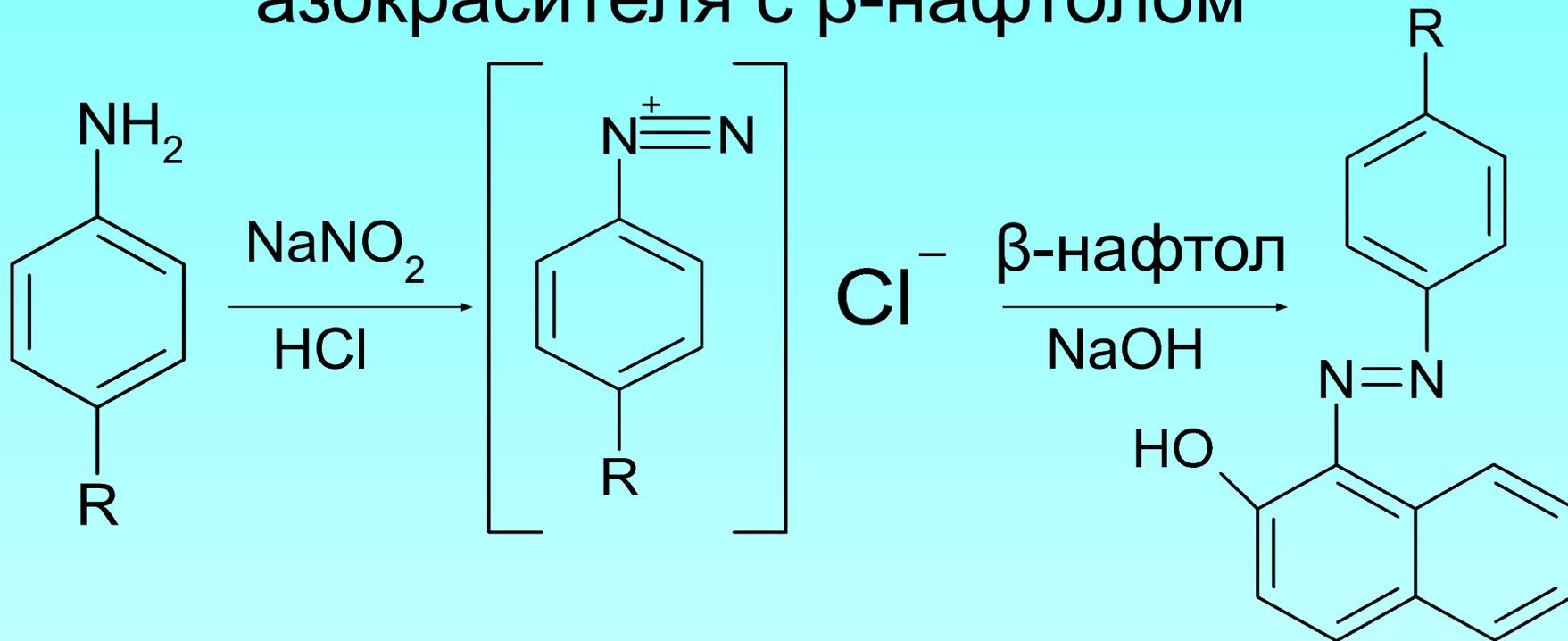
# Реакция Витали-Морена:

- Препарат выпаривают в смеси с дымящей  $\text{HNO}_3$ , а затем прибавляют спиртовый раствор  $\text{KOH}$  и ацетон – **фиолетовое окрашивание.**

- Выделение фенилуксусной кислоты после кипячения в 4% NaOH и последующего добавления избытка разбавленной  $H_2SO_4$  (по запаху)

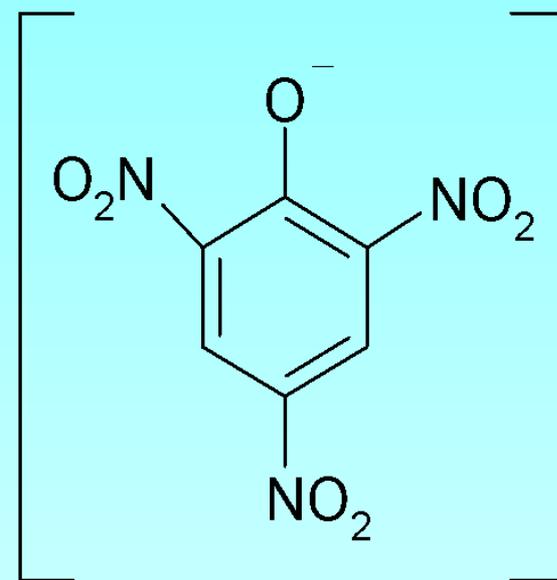
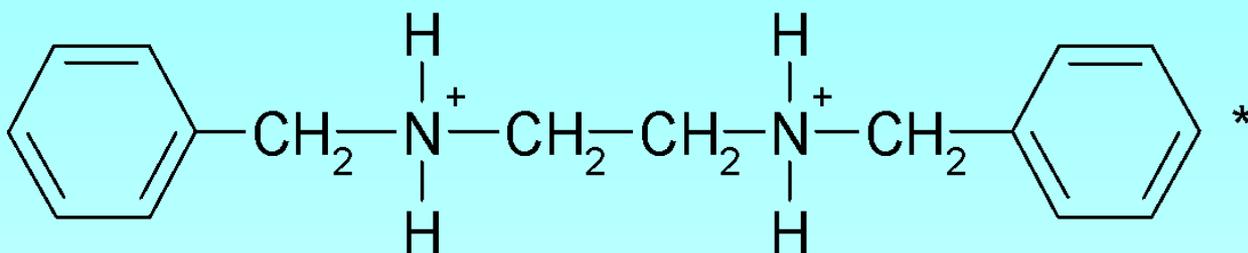
## 2. Бензилпенициллина новокаиновая соль:

На новокаин – образование  
азокрасителя с  $\beta$ -нафтолом



### 3. Бициллин-I (бензатин-бензилпенициллин):

Обнаружение N,N – дибензилэтилендиамина.  
После добавления NaOH и извлечения эфиром реакция с пикриновой кислотой – **желтые кристаллы.**



Определяют  $t_{пл}$

# Окислительное разложение:



- Препарат + NaOH +  $\text{KMnO}_4$  –

**зеленое окрашивание**



- При нагревании появляется запах бензальдегида.



- Действуют  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  и ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  – образуется **золотисто-**

**желтый осадок**



## 4. Ампициллина тригидрат:

- с реактивом Фелинга – **красно-фиолетовое окрашивание** (образование медных комплексов).
- нагревание с нингидрином – **вишневое окрашивание** за счет фениламиноуксусной кислоты.

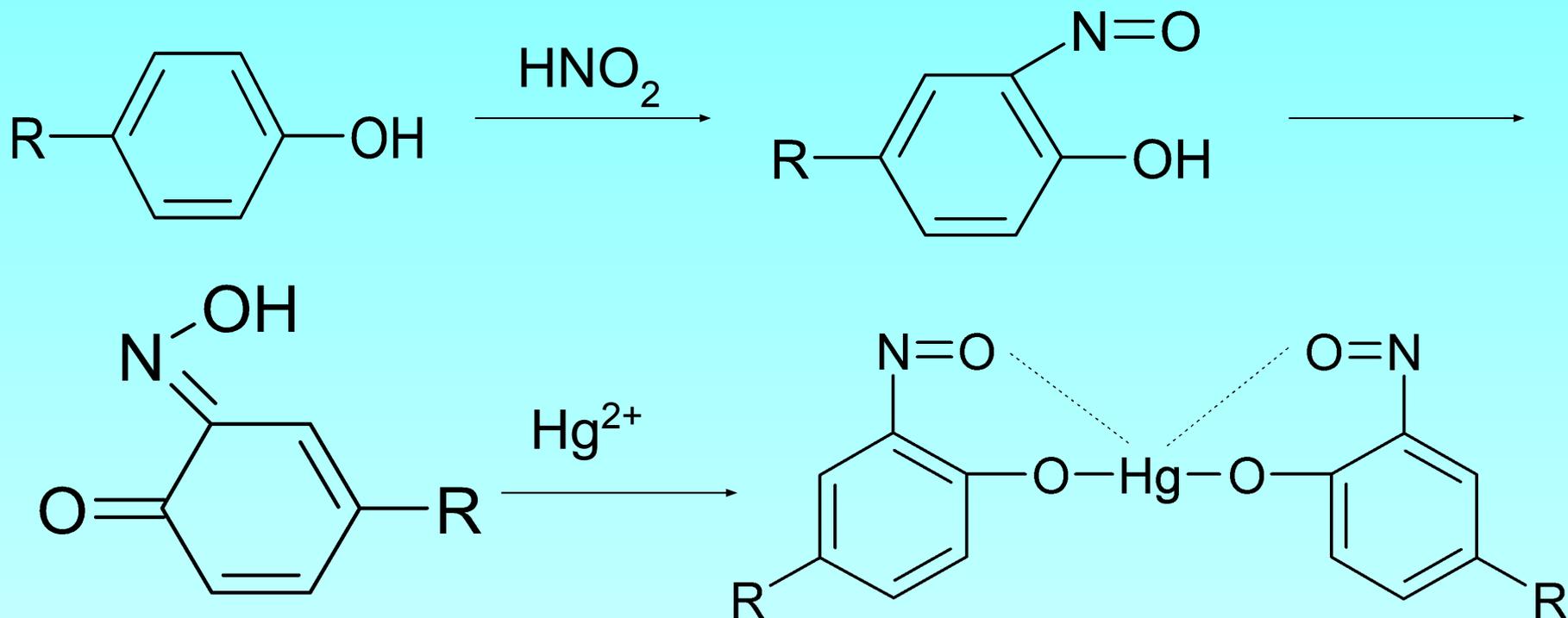
## 5. Карбенициллина натриевая соль:

- реакция декарбоксилирования:  
добавляют  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и фенолфталеин –  
розовое окрашивание, нагревают -  
окраска фенолфталеина исчезает.

## 6. Амоксициллин

Амоксициллин имеет свободный фенольный гидроксил и реагирует с реактивом Миллона:

(p-p  $\text{HNO}_3$ , содержащий  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{Hg}^{+2}$ ,  $\text{Hg}^+$ )



# Чистота:

- кислотность или щелочность (рН = 5,5; 7,5);
- потеря в массе при высушивании;
- испытания на токсичность, пирогенность, стерильность;
- термостабильность – при нагревании препарата до 1,5 часов при 170<sup>0</sup>С допускается снижение содержания суммы пенициллинов не более 10%;

# Чистота:

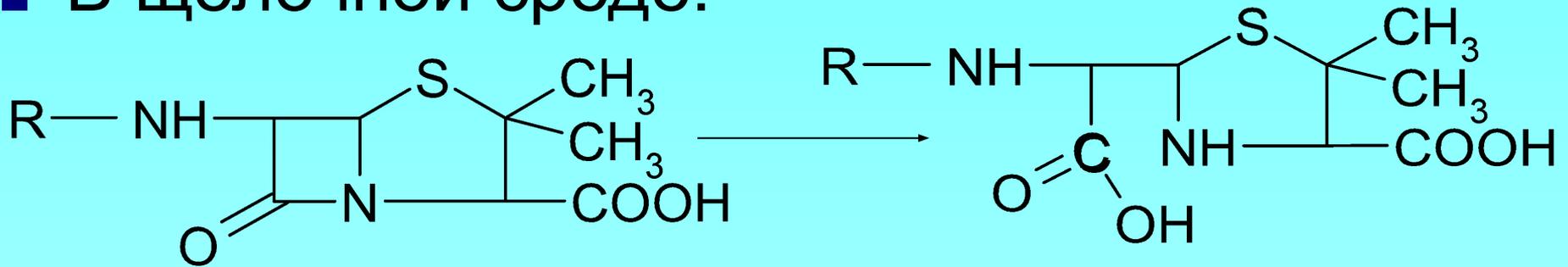
- светопоглощающие примеси;
- йодсорбирующие примеси не более 6% (обратная йодметрия);
- остаточные растворители - ГЖХ;
- триметиламин, диметиланилин (ампициллин) – ГЖХ;
- феноксиуксусная кислота (феноксиметилпенициллин) - ВЭЖХ.

# Устойчивость бензилпенициллина

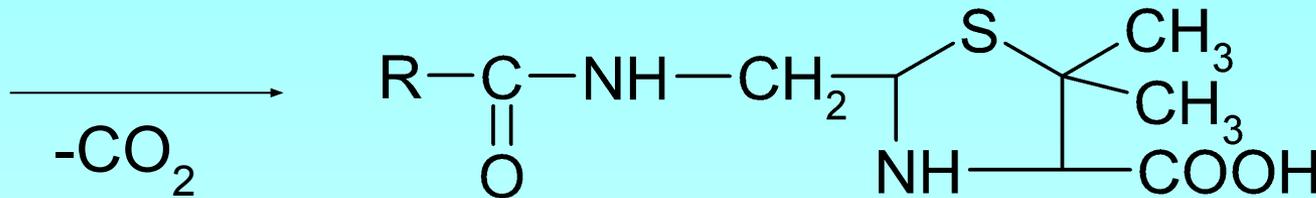
- устойчив на холоду только в сухом состоянии, при повышенной температуре в присутствии влаги, следов тяжелых металлов в кислой и щелочной среде разлагается. Производные полиэтиленгликоля, ПАВ и других вспомогательные вещества снижают устойчивость. Наиболее устойчив при pH 6,0-7,0.

# Гидролиз и разложение:

- В щелочной среде:



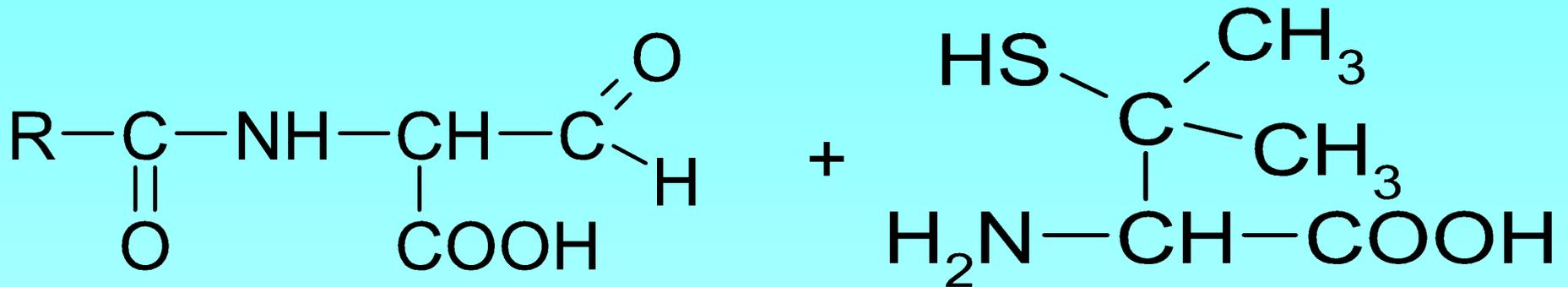
пенициллоиновая кислота



пениллоиновая кислота

В кислой среде:

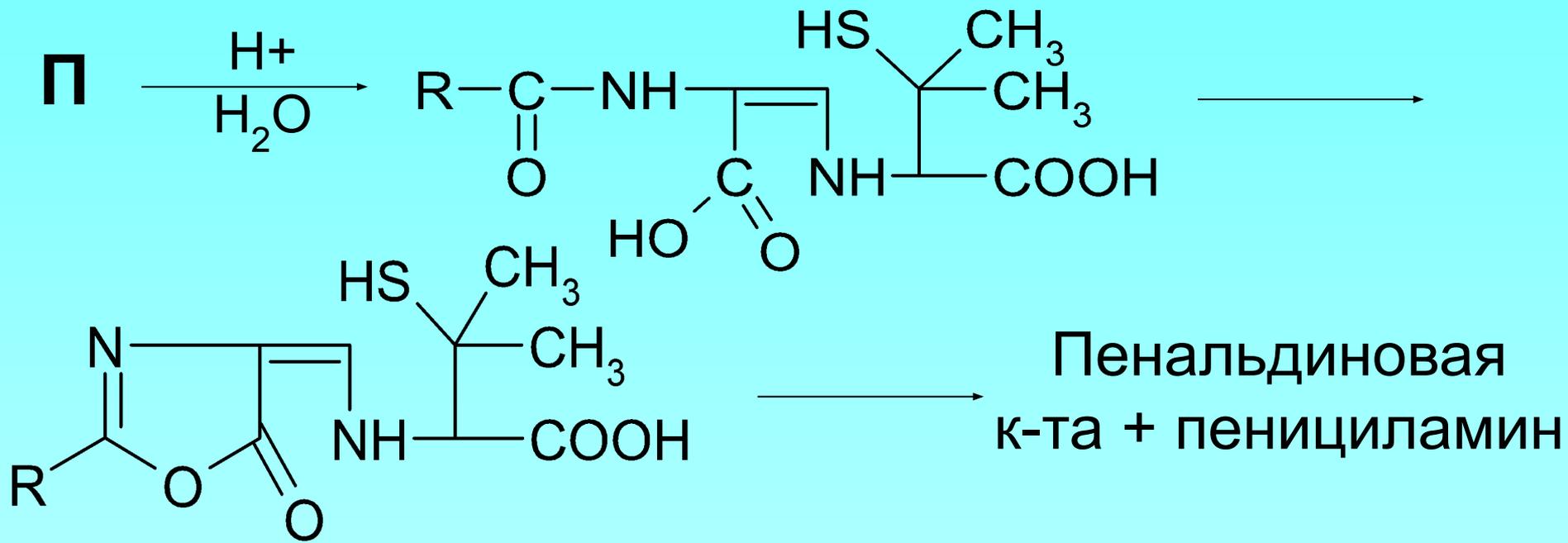
Пенициллоиновая кислота разлагается до:



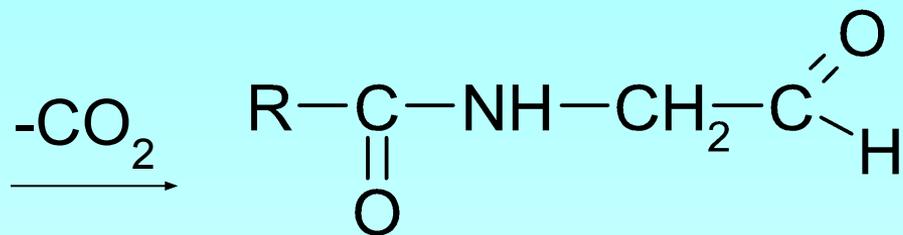
пенальдиновая кислота

пеницилламин

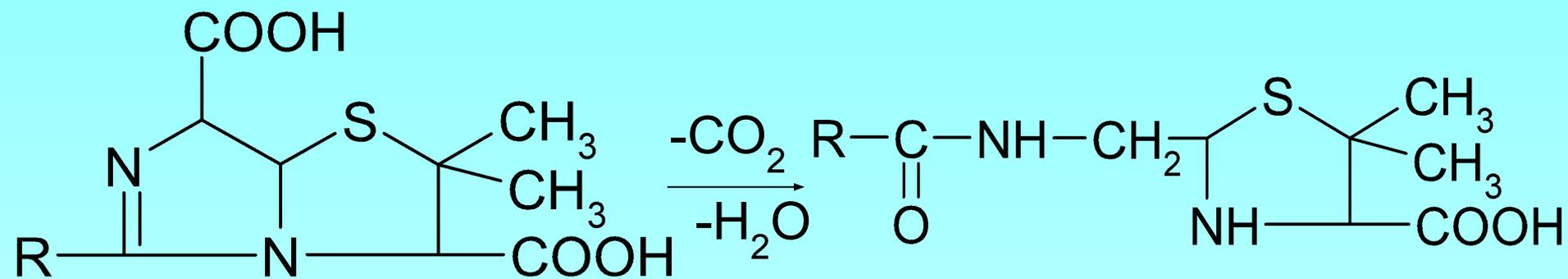
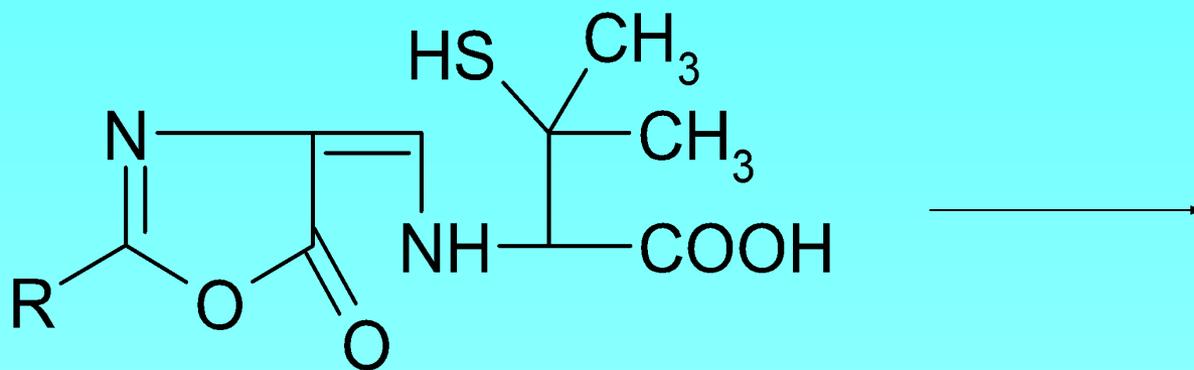
# В сильно кислых растворах pH < 3,0 – разложение



пеницилленовая кислота



пенициллоальдегид



пенилловая кислота

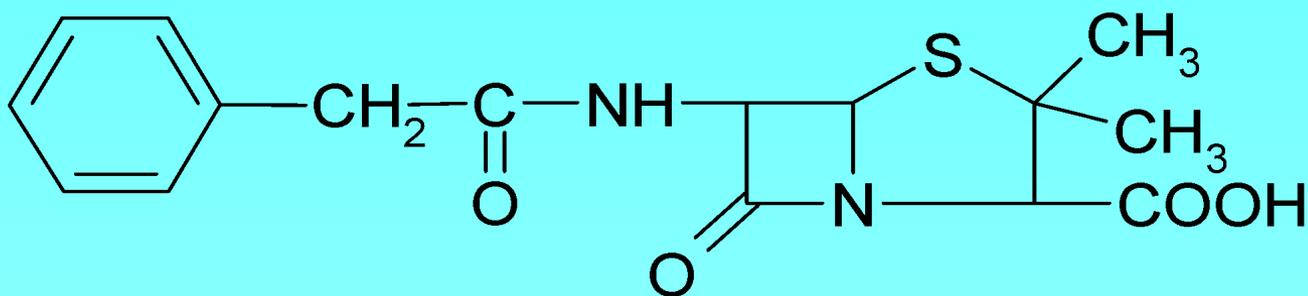
пениллоиновая кислота

# Количественное определение

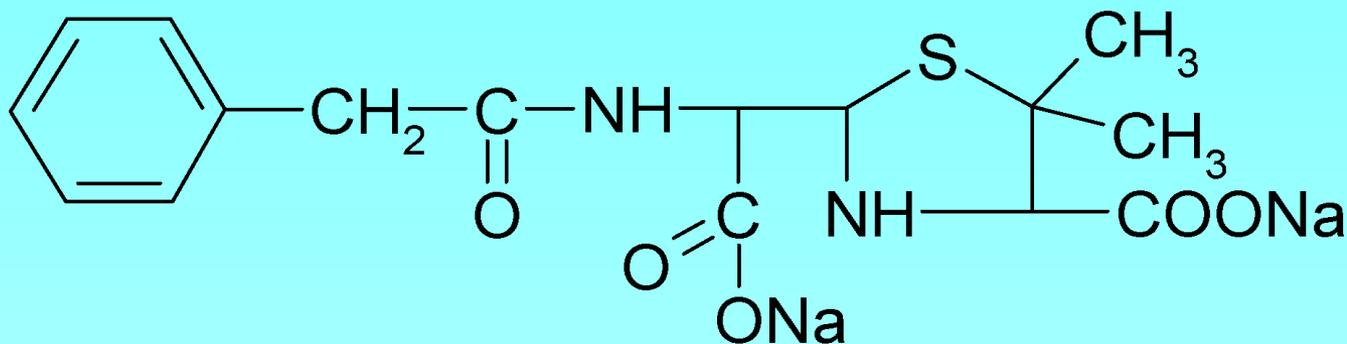
- Состоит из двух этапов: определение суммы пенициллинов и определение соответствующего препарата.

## 1. Обратная йодометрия (ГФХ)

продукты последовательного щелочного, а затем кислотного гидролиза окисляют избытком стандартного раствора йода  $J_2$  при рН 4,5



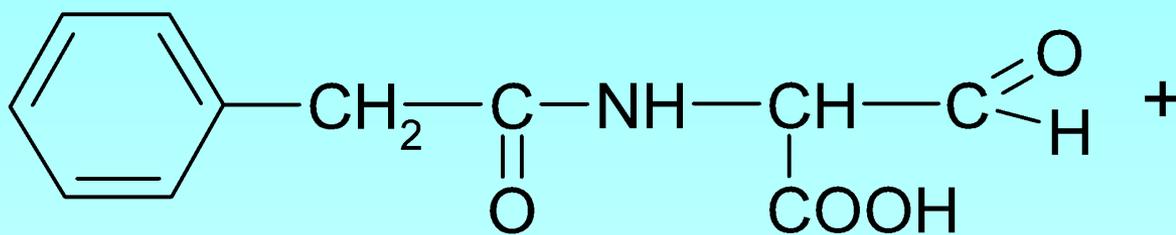
NaOH



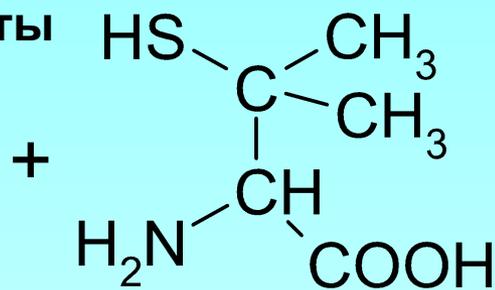
H+



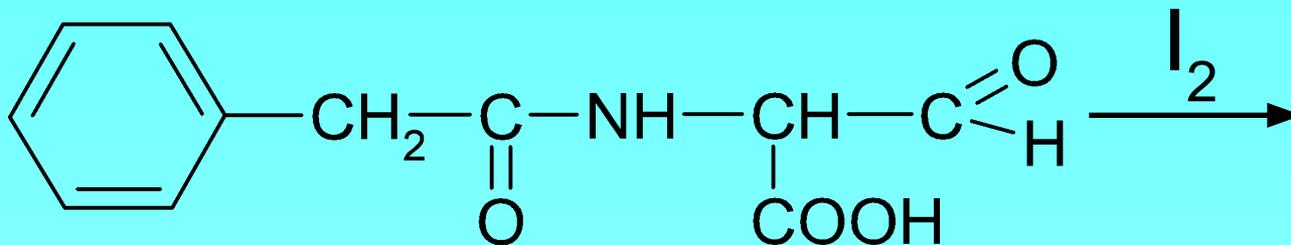
динатриевая соль пенициллоиновой кислоты



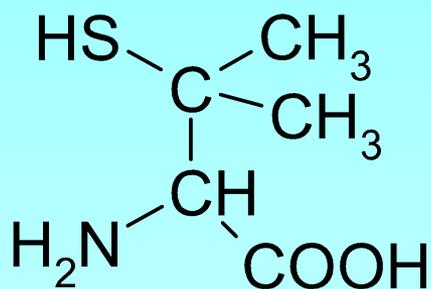
пенальдиновая кислота



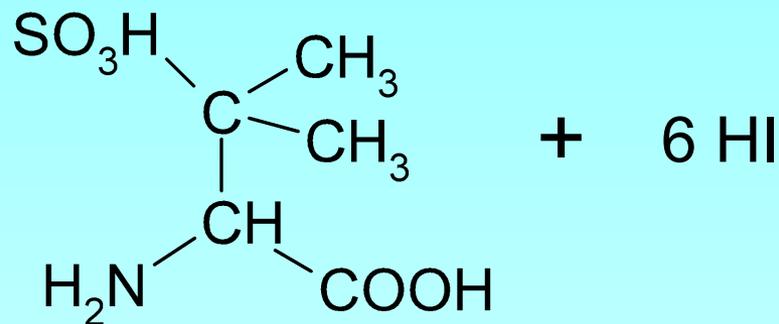
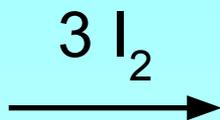
пеницилламин



пенальдиновая кислота



пенициламин

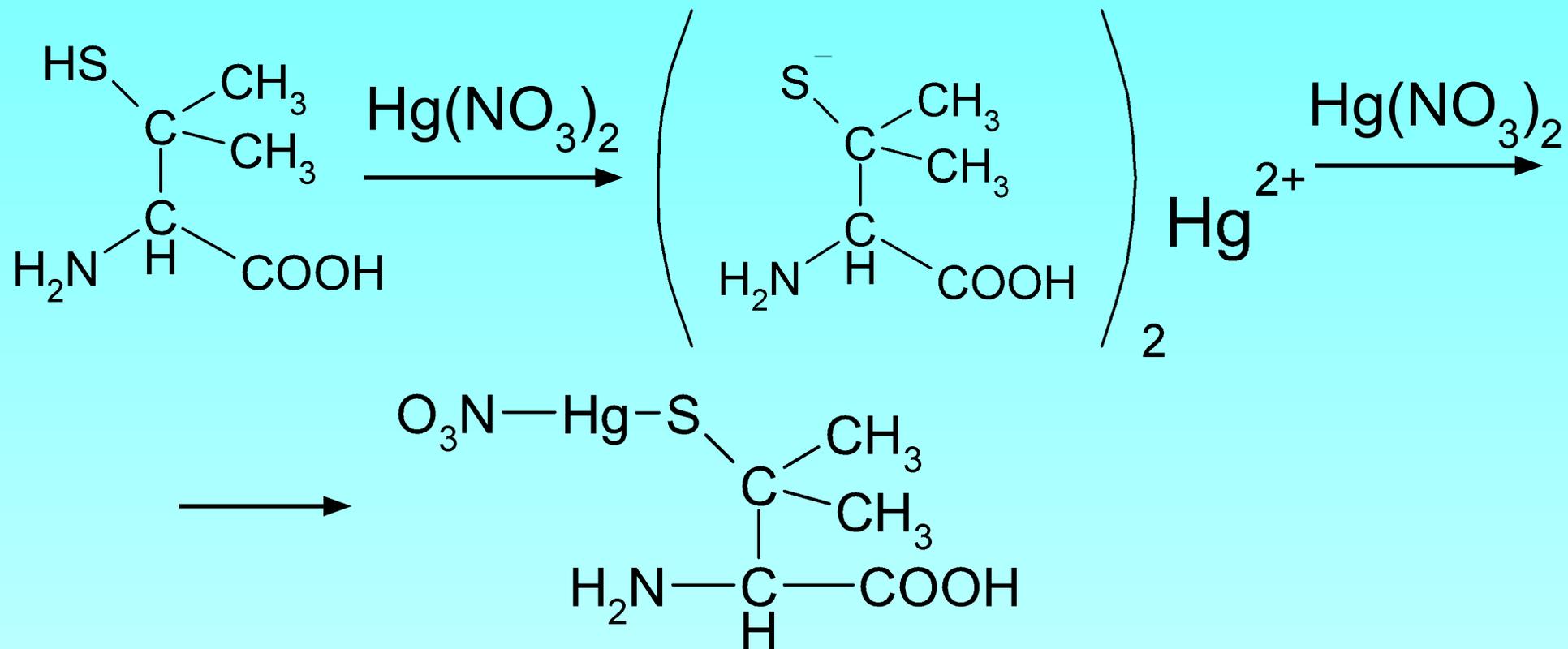


пенициламиновая кислота

Избыток  $\text{I}_2$  оттитровывают тиосульфатом натрия  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

## 2. Меркуриметрический метод

после последовательного щелочного и кислотного гидролиза титруют  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$

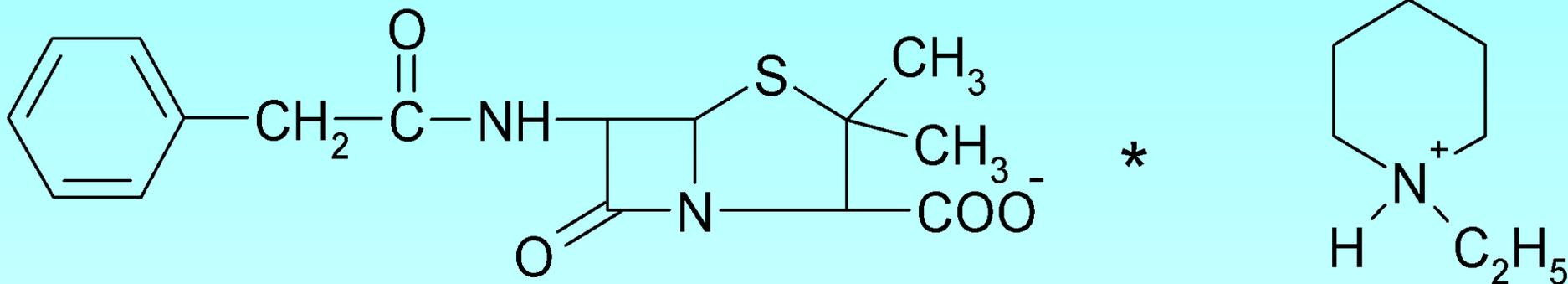


Точка эквивалентности регистрируется потенциометрически  
НД (амоксициллин)

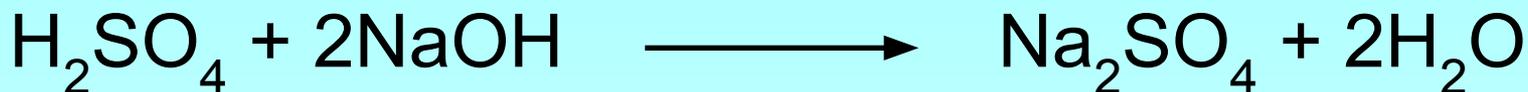
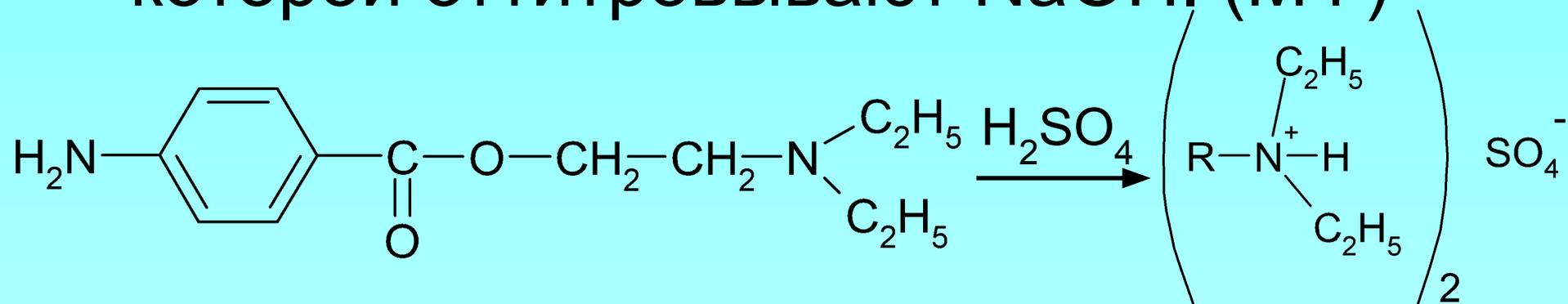
### 3. Гравиметрический метод

определяют Na, K, новокаиновую соли

- Бензилпенициллин извлекают амилацетатом и осаждают в виде N-этилпиперидиновой соли.

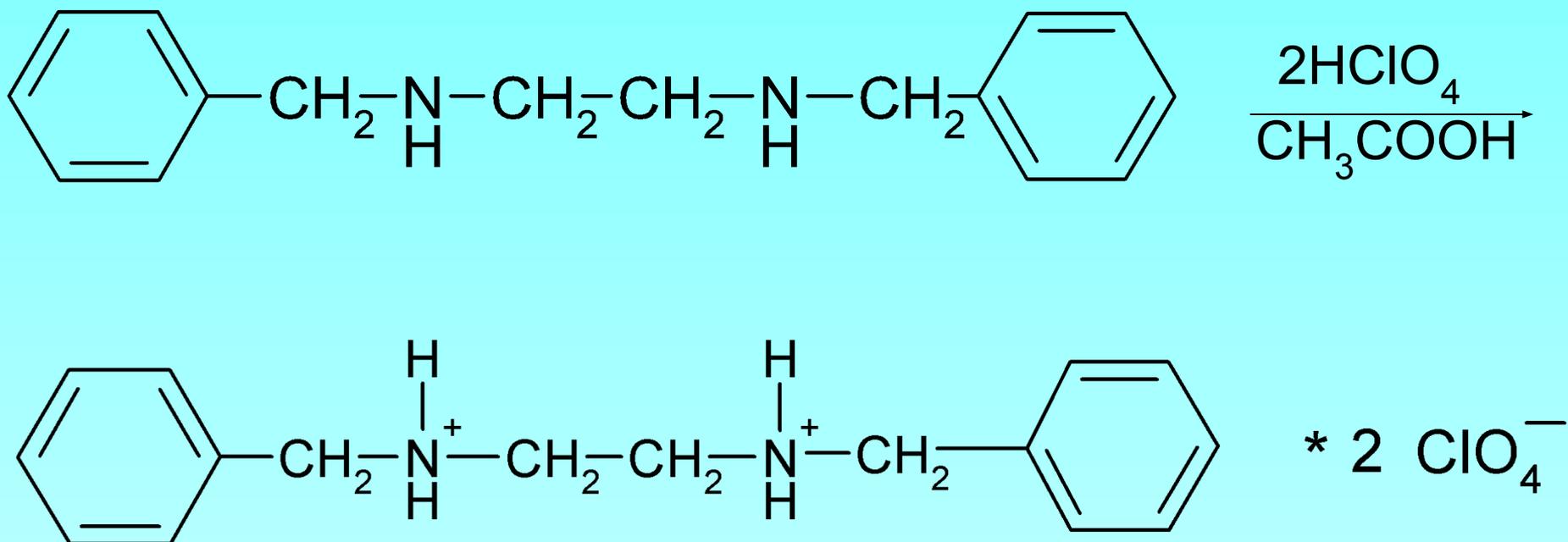


В новокаиновой соли бензилпенициллина новокаин определяют обратной нейтрализацией. Новокаин извлекают хлороформом и титруют серной кислотой, избыток которой оттитровывают NaOH. (МФ)



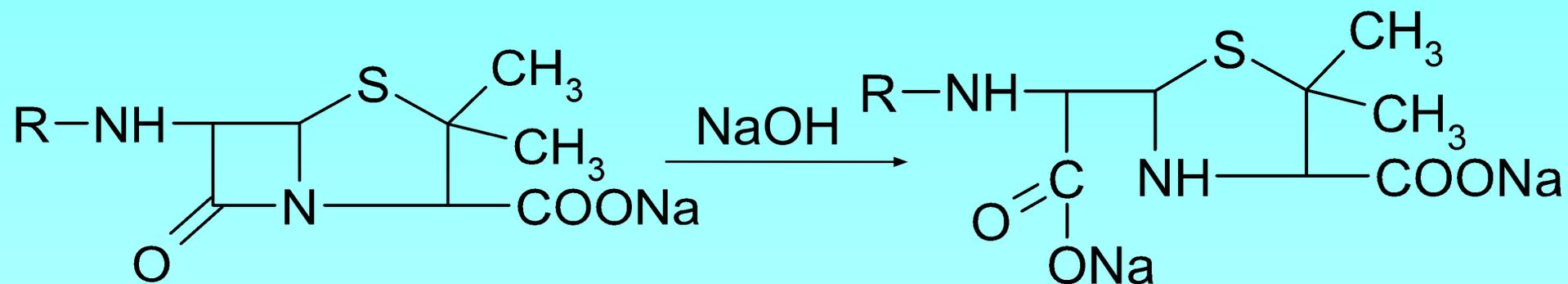
Или СФ в водно-метанольном растворе при  $\lambda$  290 нм

# Определение бензатина после извлечения эфиром методом неводного титрования



Растворитель – ледяная уксусная кислота,  
индикатор – 1-нафтолбензеин

- Na - соль оксациллина, динатриевую соль карбенициллина определяют методом обратной нейтрализации



изб.  $\text{NaOH} + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$

индикатор - фенолфталеин

- Спектрофотометрический метод (ФС, МФ)
  - а) Феноксиметилпенициллин в NaOH при  $\lambda$  269 нм
  - б) МФ – (препарат взаимодействует с раствором имидазола и  $\text{HgCl}_2$  – образуется соль пеницилленовой кислоты R-S-HgCl)  $\lambda=325$  нм
- ФЭК

- Активность пенициллинов – метод диффузии в агар
- 1 ЕД = 0,5988 мкг химически чистой Na-соли бензилпенициллина

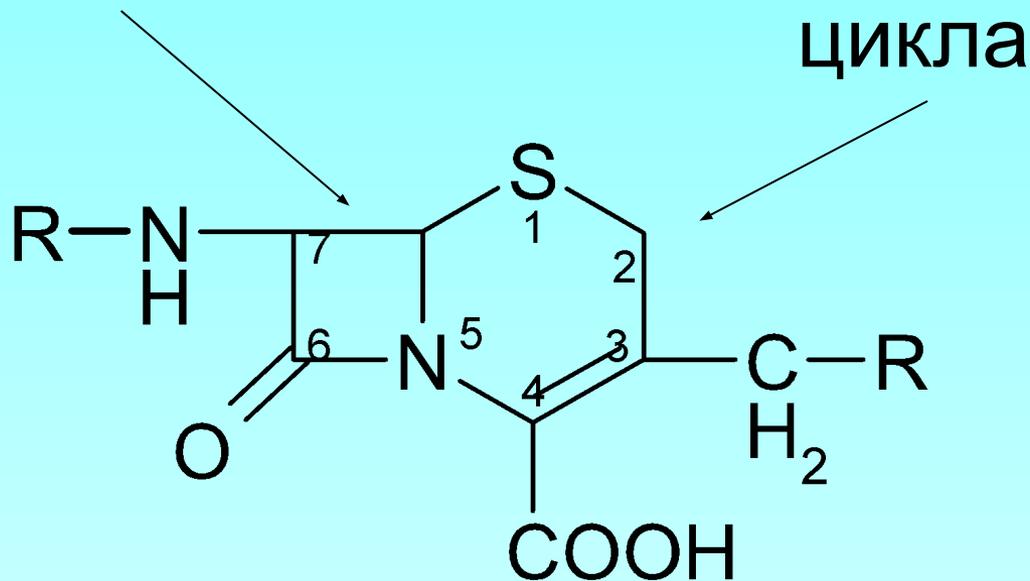
- **Применение:** антибактериальные препараты.
- **Совместимость:** пенициллины нельзя объединять с аминогликозидами в одном шприце, т.к. образующиеся пенициллоиновые кислоты дают соли с основными аминогликозидами
- **Хранение:** в сухом месте при комнатной температуре, флаконы.

- **Фармакокинетика:** выводятся с мочой 90% в неизменном виде, остальное в виде неактивных продуктов: пенициллоиновая кислота и диметилцистеин.
- **Феноксиметилпенициллин:** 30-35% превращается в п-оксифеноксиметилпенициллин, в большей степени связывается с белками.

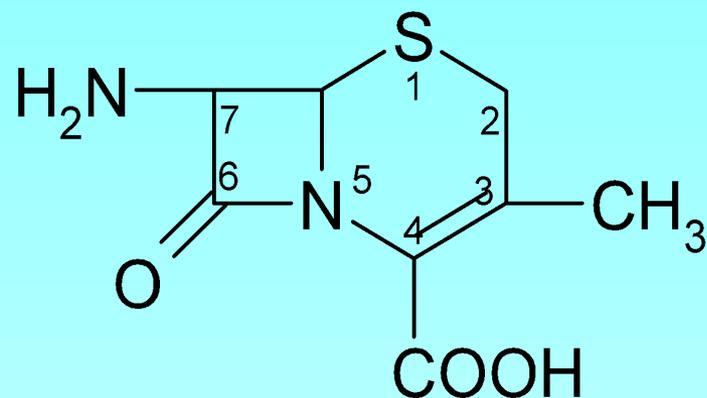
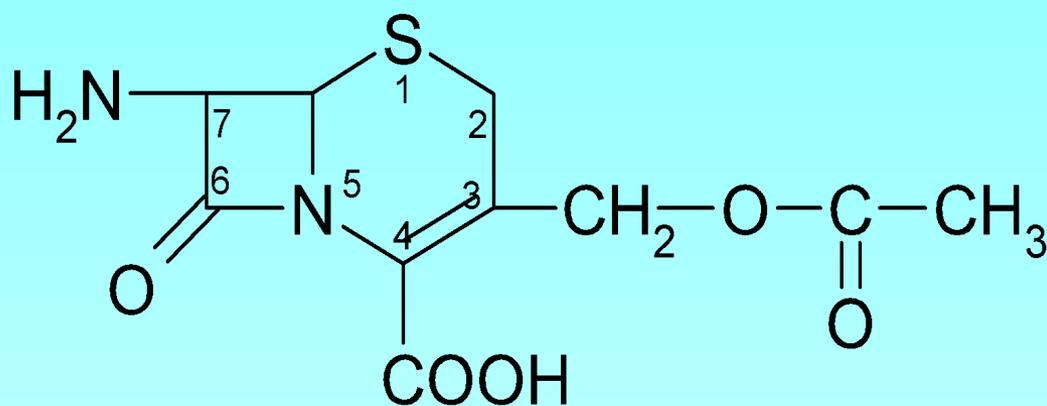
# Цефалоспорины

- Структурная основа – конденсированная система, состоящая из

β – лактамного кольца и дигидротиазинового



- Цефалоспорины являются производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты и 7-аминодезацетоксицефалоспорановой кислоты.



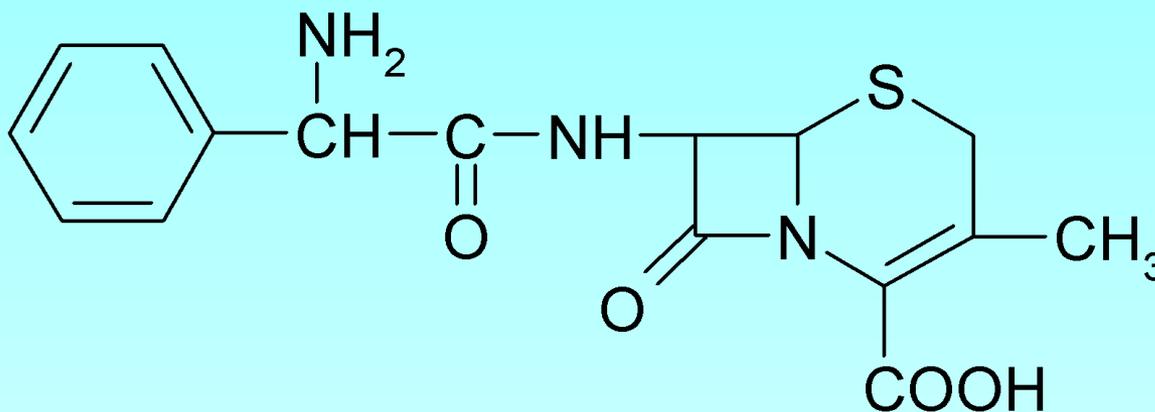
# Получение:

- природный цефалоспорин С – продукт жизнедеятельности плесневого гриба *Cephalosporium salmosynnematum*. Цефалоспорин С – токсичен и малоэффективен и является источником получения полусинтетических цефалоспоринов, а именно 7-аминоцефалоспороановой кислоты.



# Цефалексин (кефлекс) Cefalexinum

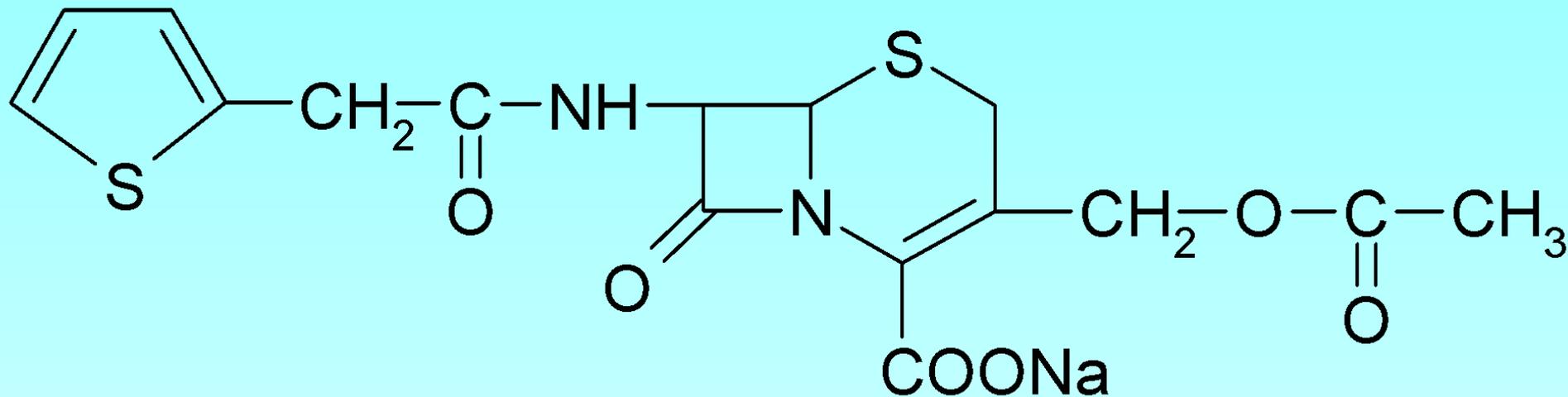
- 7(α-D-фенилглициламин) –3-метил-3-цефем-4 карбоновая кислота



# Цефалотина натриевая соль

## Cefalotinum natrium

- Натриевая соль –7-(тиенилацетамидо)цефалоспоровановой кислоты

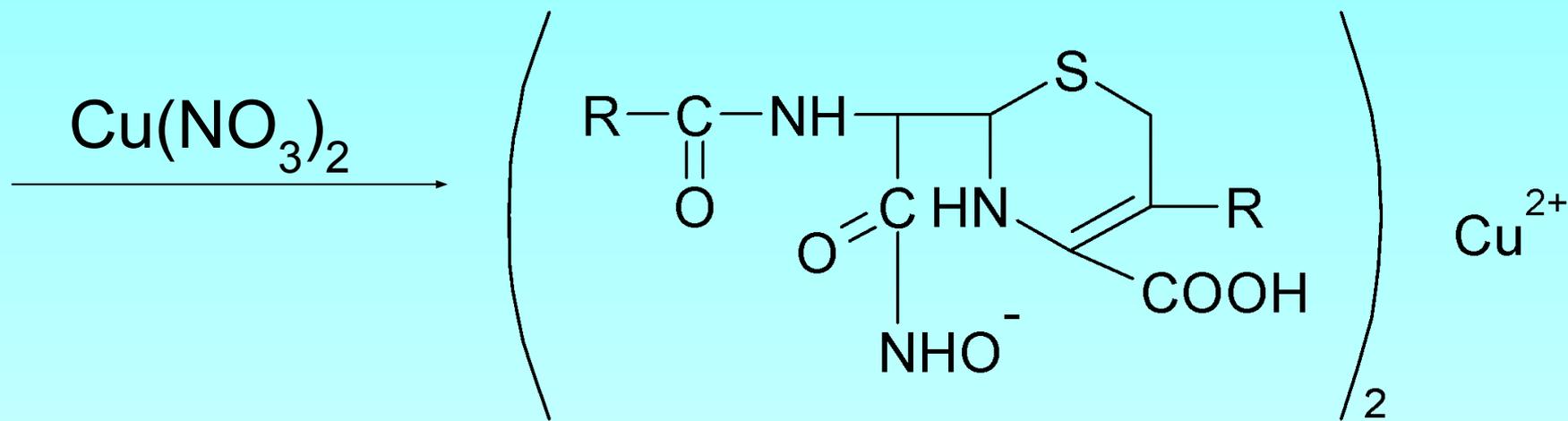
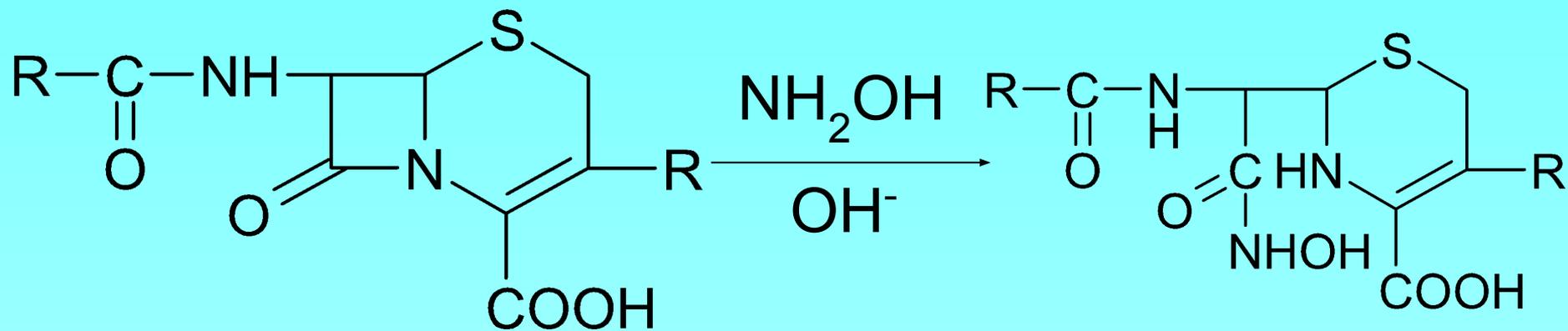


- **Описание:** белые кристаллические порошки, практически не растворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль – легко растворима в воде, мало растворим в этаноле. Цефалотин – трудно растворим в воде, практически не растворим в этаноле. Цефалексин – амфотерен ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ).

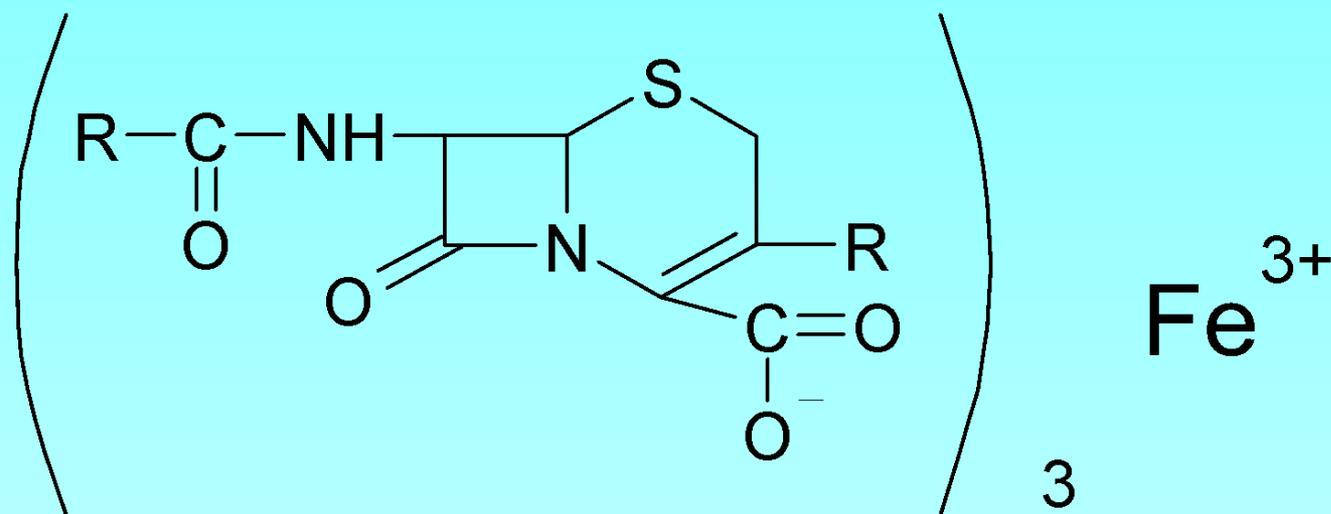
# Идентификация

1. Спектрофотометрия в УФ и ИК областях.  
 $\lambda = 260 \text{ нм}$ ,  $4000\text{-}400 \text{ см}^{-1}$ , ЯМР.
2. ТСХ.
3. Удельное вращение.

# 4. Гидроксамовая проба



# 5. Реакция с солями тяжелых металлов



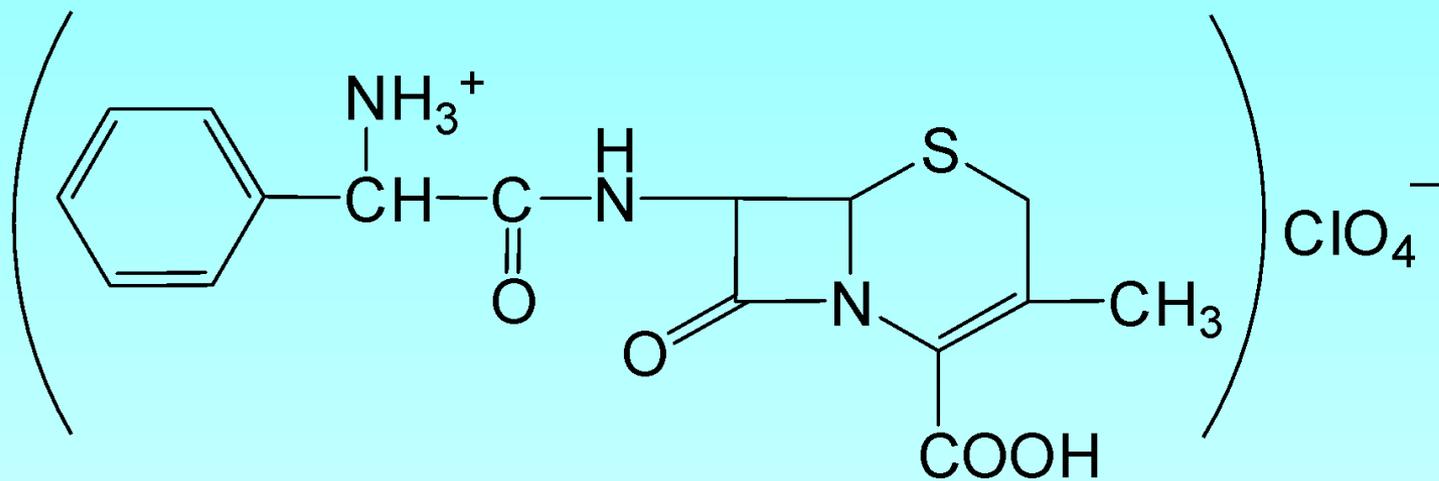
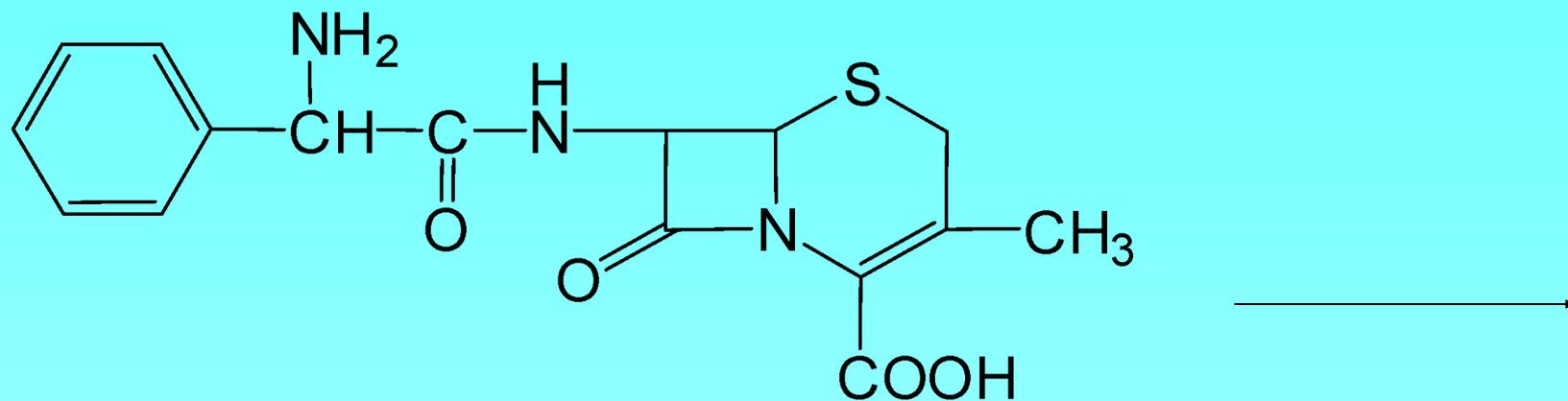
6. Цефалексин - на аминокислоту: нингидриновая проба и реакция комплексообразования с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  в среде уксусной кислоты - после прибавления гидроксида натрия образуется оливково-зеленое окрашивание.
7. С реактивом Марки.
8. Со смесью 80%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 1%  $\text{HNO}_3$ :  
цефалексин – желтое окрашивание;  
цефалотина натриевая соль – оливково-зеленое окрашивание.
9. Реакция на  $\text{Na}^+$ .
10. Реакция на органически связанную S.

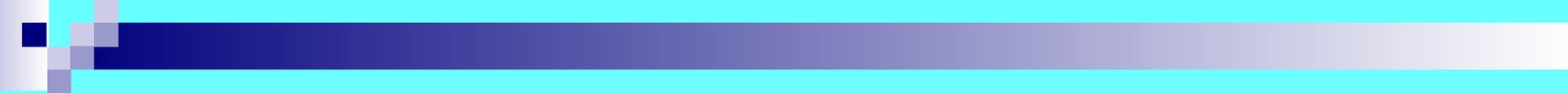
# Чистота:

- примеси – ВЭЖХ;
- наличие специфических примесей – ГЖХ.

# Количественное определение:

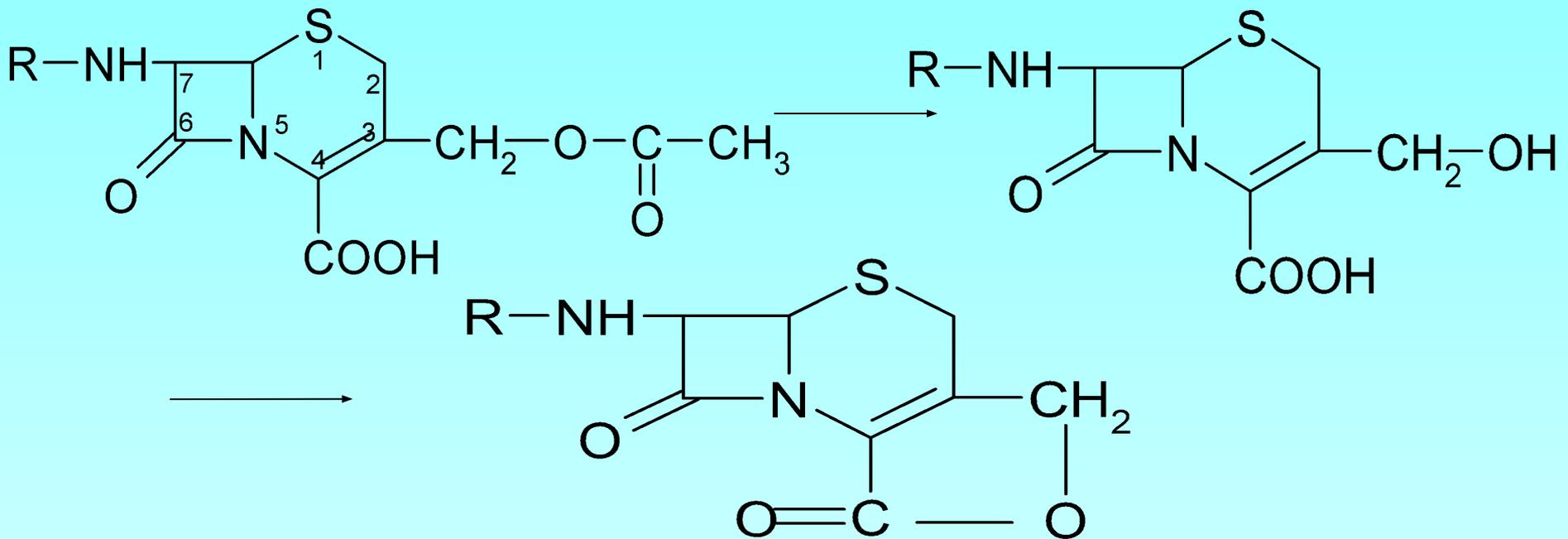
1. Обратная йодометрия: 1 эквивалент цефалоспорины требует 4 эквивалента  $J_2$ .
2. Меркуриметрия.
3. Цефалоспорин – неводное титрование:
  - растворитель – смесь муравьиной и ледяной уксусной кислот и ацетона;
  - титрант – диоксановый раствор  $HClO_4$ ;
  - точка эквивалентности регистрируется потенциометрически.
4. СФМ.
5. ВЭЖХ.



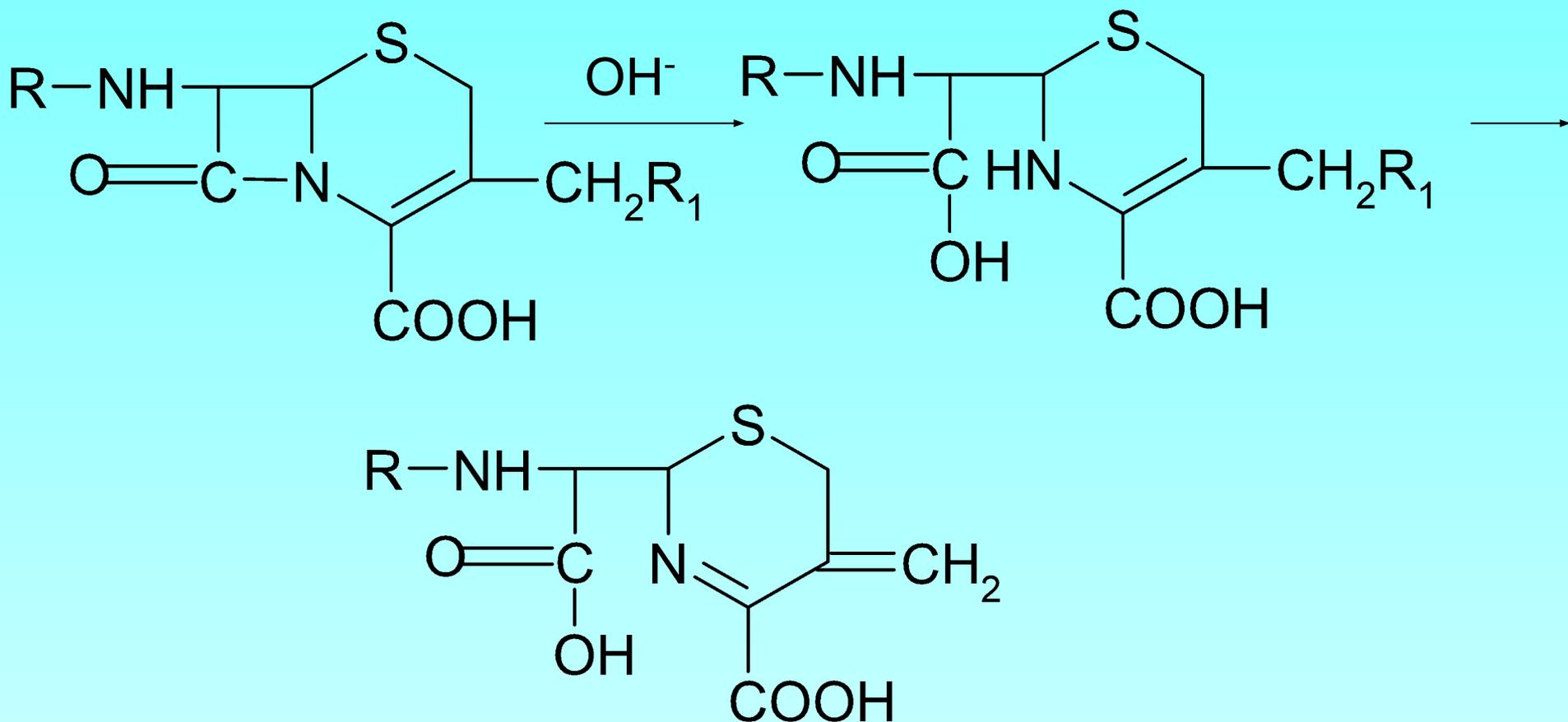
- 
- **Хранение:** в хорошо укупоренной таре.
  - **Применение:**  
антибактериальные  
(грамположительные и  
грамотрицательные  
микроорганизмы).

# Стабильность:

- В сильноокислой среде – гидролиз 3 – ацетоксиметильной группы.



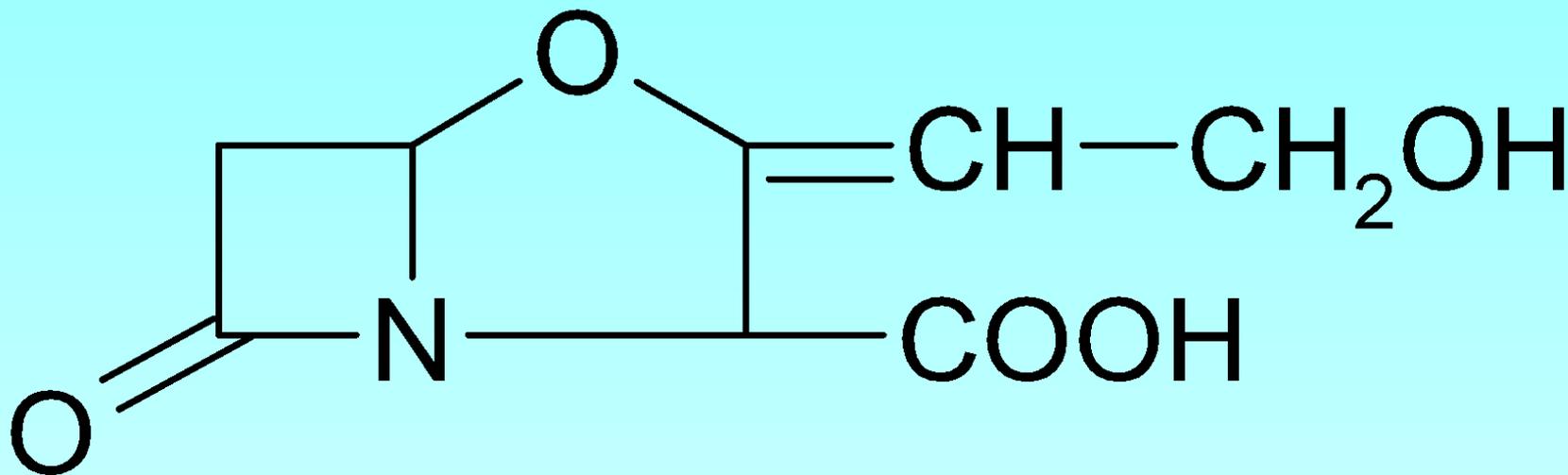
# В щелочной среде или под действием $\beta$ -лактамаз:



Ангидродезацетилцефалоспориновая кислота

# Ингибиторы $\beta$ -лактамаз.

- Пенициллины и цефалоспорины ингибируются  $\beta$ -лактамазами, для увеличения их активности используют ингибиторы  $\beta$ -лактамаз: клавулановую кислоту и сульбактам.

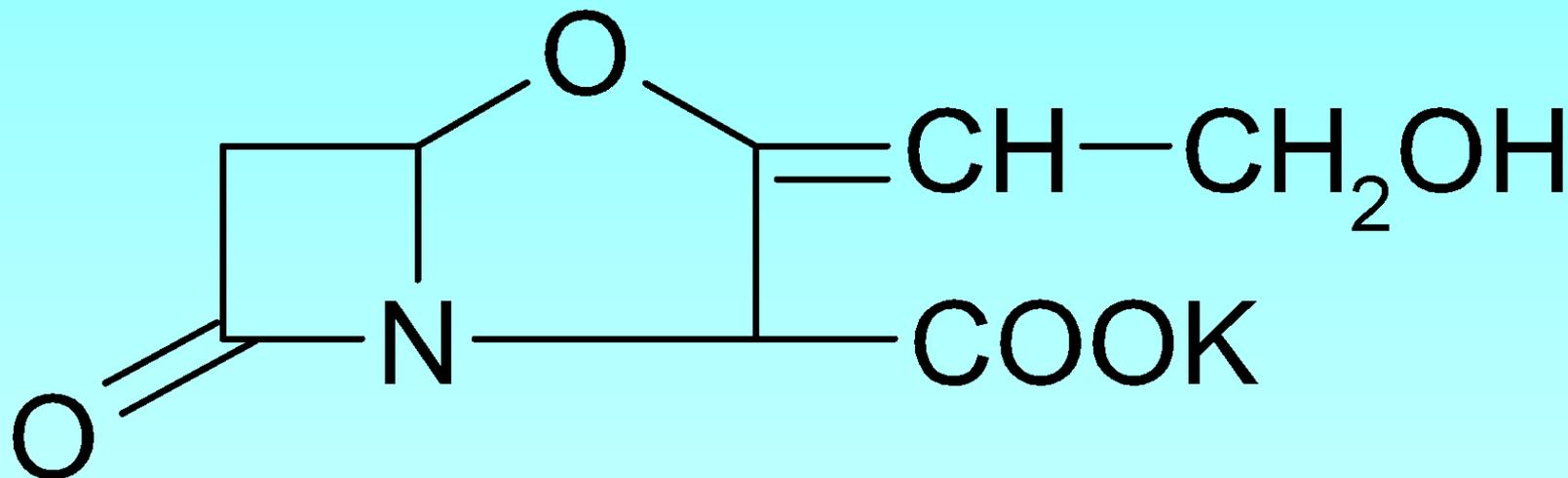


- Выделяется определенными штаммами микроорганизмов, обладает слабой антибактериальной активностью, но эффективно угнетает  $\beta$ -лактамазы. В медицине часто применяется в комбинации с амоксициллином.

# Калиевая соль

## клавулановой кислоты.

- 3-(2-оксилиден)-7-оксо-4-окса-1-азобикло [3.2.0] гептан-2 карбоксилат калия



## Описание:

- белый кристаллический порошок, гигроскопичен, легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в ацетоне.

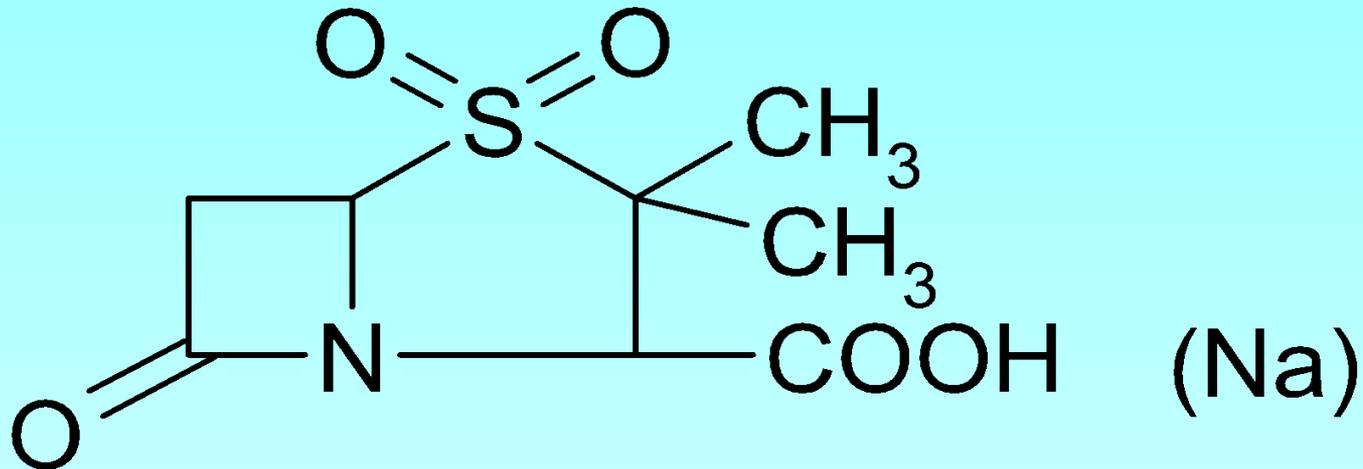
# Идентификация:

- ИК-спектроскопия;
- ВЭЖХ;
- реакция на  $K^+$ .

- **Испытание на чистоту и количественное определение** проводят методом ВЭЖХ.
- **Стабильность:** водные растворы разлагаются при pH 6,0-6,3.
- **Метаболизм:** до 60% препарата выводится с мочой в неизменном виде.

# Сульбактам Sulbactamum

- Сульбактам – сульфон пенициллановой кислоты.
- 1,1-диоксидпенициллановой кислоты.



# Описание:

- белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде, натриевая соль легко растворима в воде, кислотах, мало растворима в ацетоне и хлороформе.

# Анализ аналогичен пенициллинам

Идентификация:

1. ТСХ
2. Обнаружение  $\text{Na}^+$

Чистота:

ВЭЖХ, прозрачность, цветность



# Количественное определение

1. Спектрофотометрия
2. ВЭЖХ

## Хранение

в сухом, защищённом от света месте

# Уназин Unasyn

- Уназин состоит из ампициллина натрия и сульбактама натрия (2:1).

# Описание:

- белый кристаллический порошок, легко растворим в воде. Уназин необратимо ингибирует  $\beta$ -лактамазу и тем самым повышает устойчивость ампициллина.