

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

*9. Тетрациклини и антибиотици пептидне и других
структура*

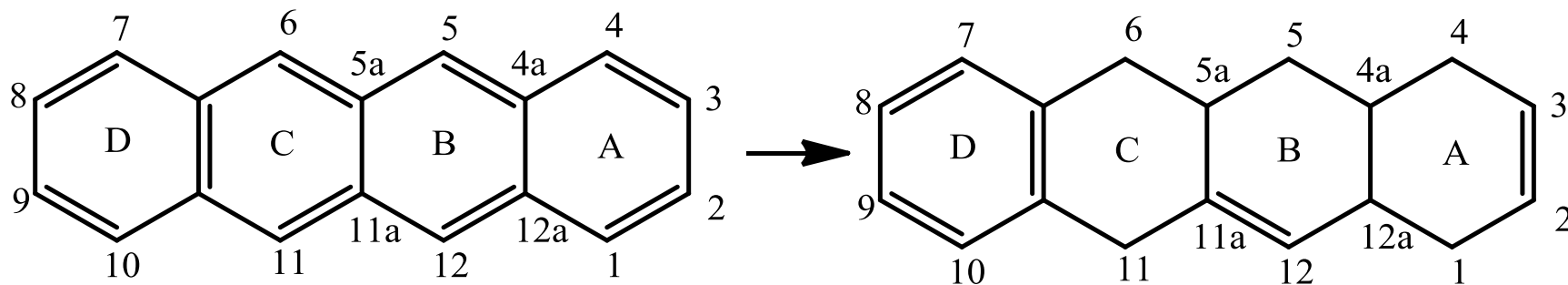
доц. др Милош В. Николић

Тетрациклини

- Једињења добијена ферментацијом из *Streptomyces* врста
- Прва генерација — природни тетрациклини: тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и демеклоциклин
- Друга генерација — полусинтетски тетрациклини: доксициклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин и ролитетрациклин
- Трећа генерација: једињења добијена потпуном синтезом — тигециклин
- Широко спектар: инхибирају раст бактерија, спирохета, рикеција, микоплазма и хламидија.
- Бактериостатици, у вишим концентрацијама бактерициди

Хемијска структура тетрациклина

- Деривати су нафтацена тј. октахидронафтацена.

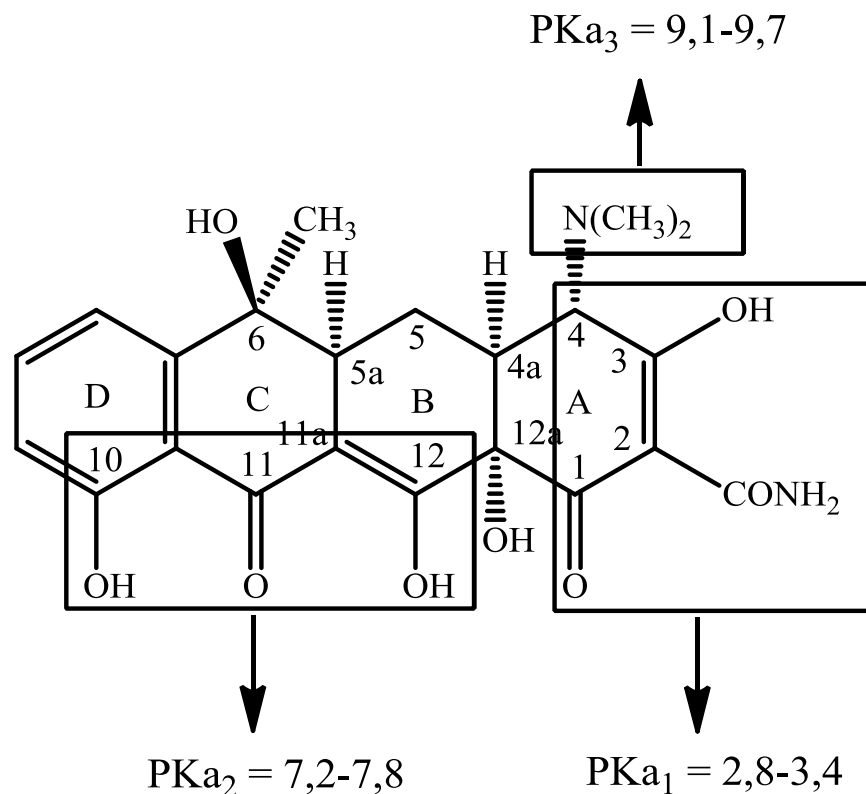


Нафтацен

1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октахидронафтацен

Тетрациклини

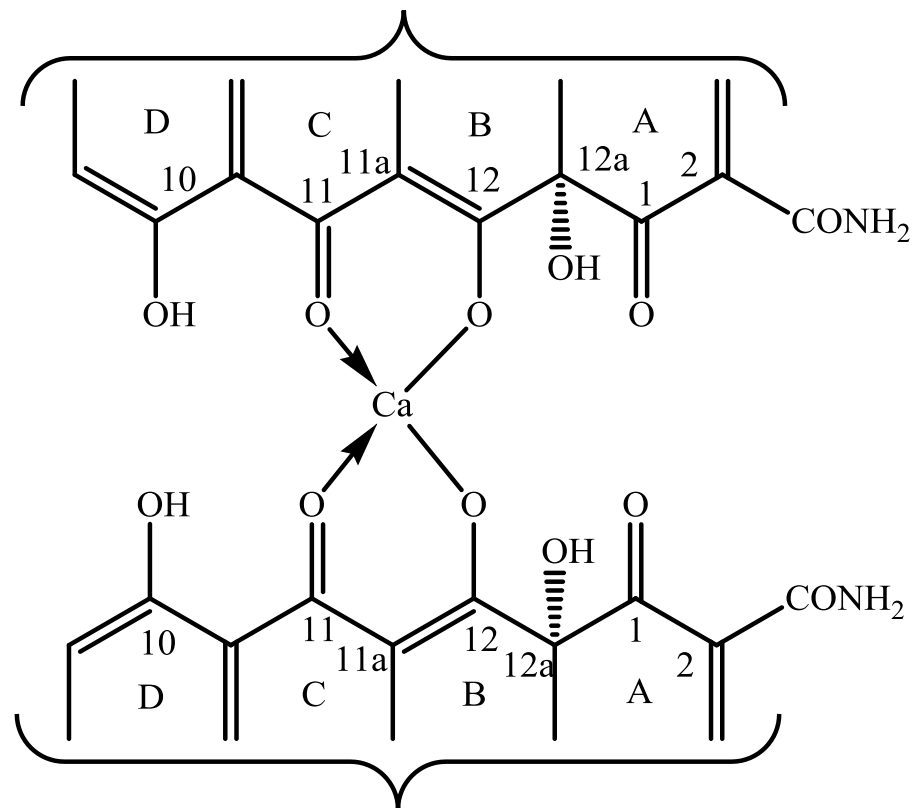
- Најједноставније **тетрациклин**, по коме је и цела терапијска група добила име.



Функционалне групе: 1-кето, 2-амидна, 3-енолна, 4-терцијарни амин, 6-терцијарни алкохол, 10- фенолна, 11-кето, 12-енолна и 12а-терцијарна алкохолна

Тетрациклини

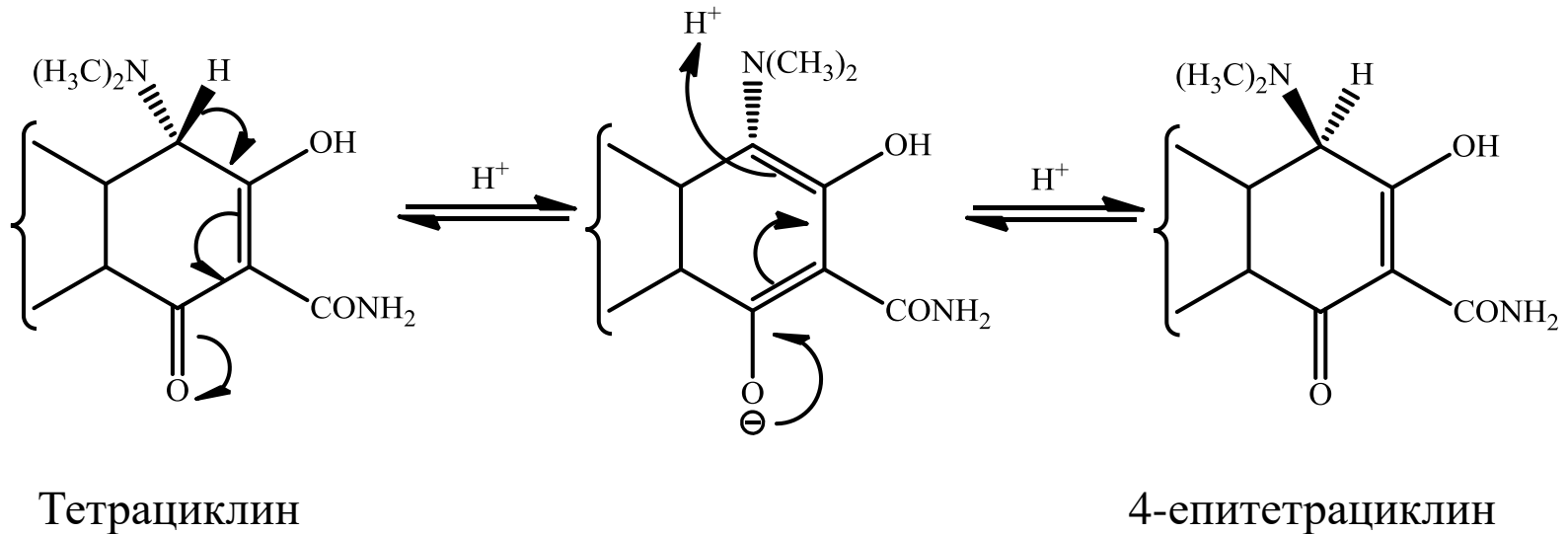
- амфотерна једињења
- граде соли и са киселинама и са базама
- Соли са базама нестабилне
- Користе се хидрохлоридне соли које су горког укуса па се инкапсулирају
- У неутралним растворима ова једињења постоје у облику цвитер јона.



Граде хелатне комплексе са јонима метала (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Be^{2+} , Al^{3+}), бидентатни лиганди

Стабилност тетрациклина

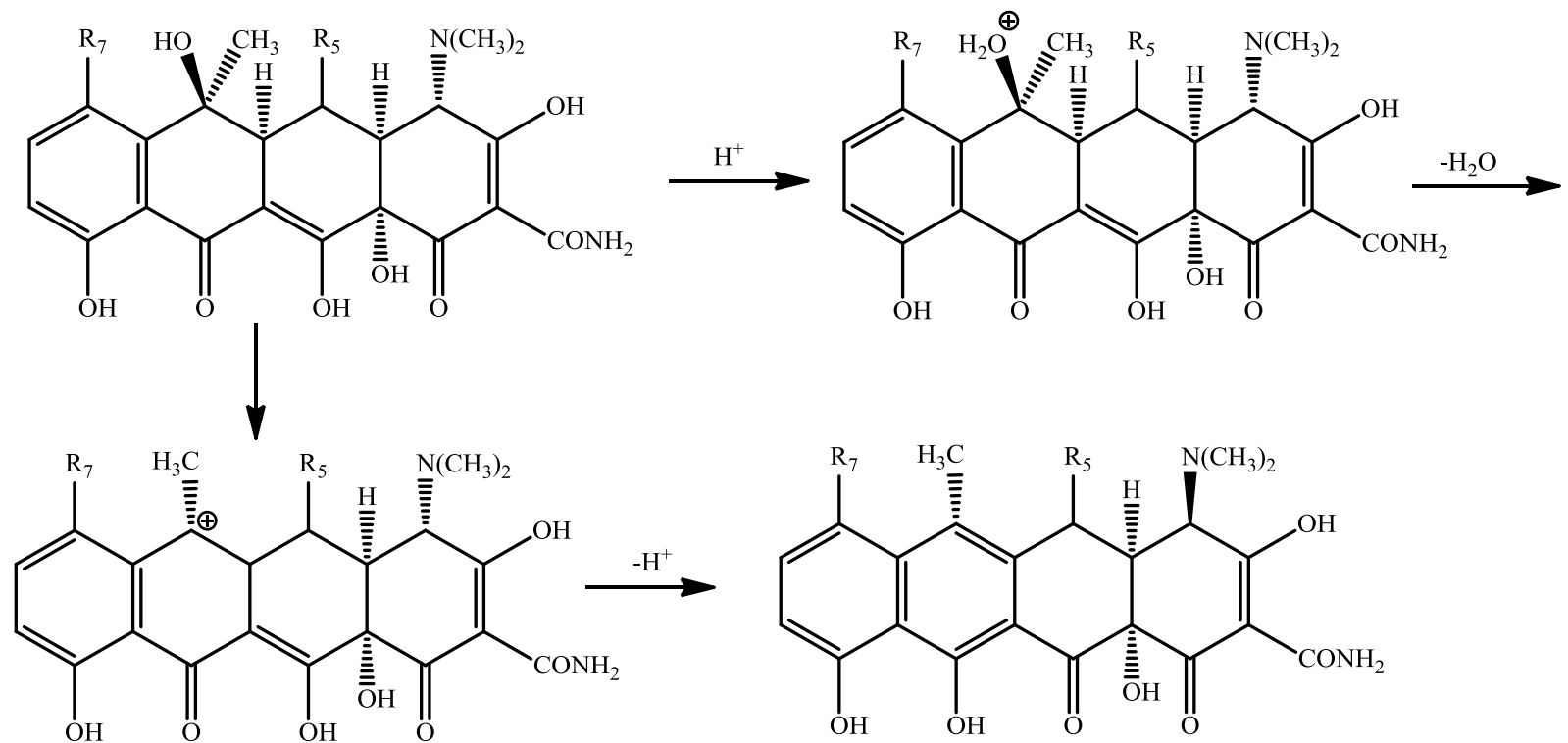
- У слабо киселој средини тетрациклини подлежу епимеризацији на положају C4 при чему настаје епитетрациклин



- при $\text{pH} = 4 - 6$ (pH дуоденума) тетрациклин и 4-епитетрациклин су у равнотежи
- на $\text{pH} = 4$ равнотежа се помера ка 4-епитетрациклину

Стабилност тетрациклина

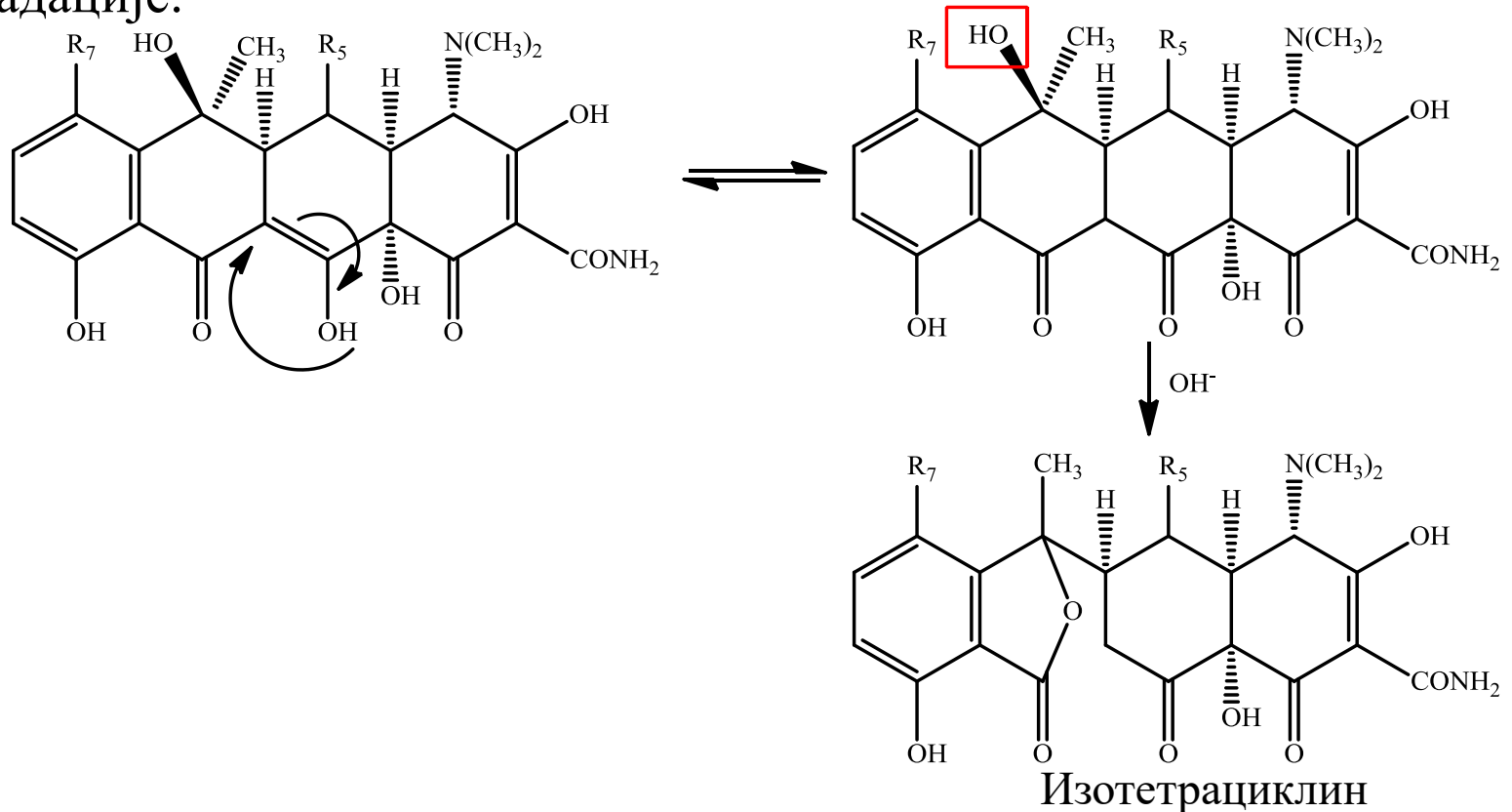
- У јако киселој средини ($\text{pH} \leq 2$) тетрациклин који у положају 6 имају хидроксилну групу подлежу реакцији дехидратације у којој учествују ОН група на С6 и 5а-Н при чему настаје токсични и неактивни анхидротетрациклин.



Анхидротетрациклин

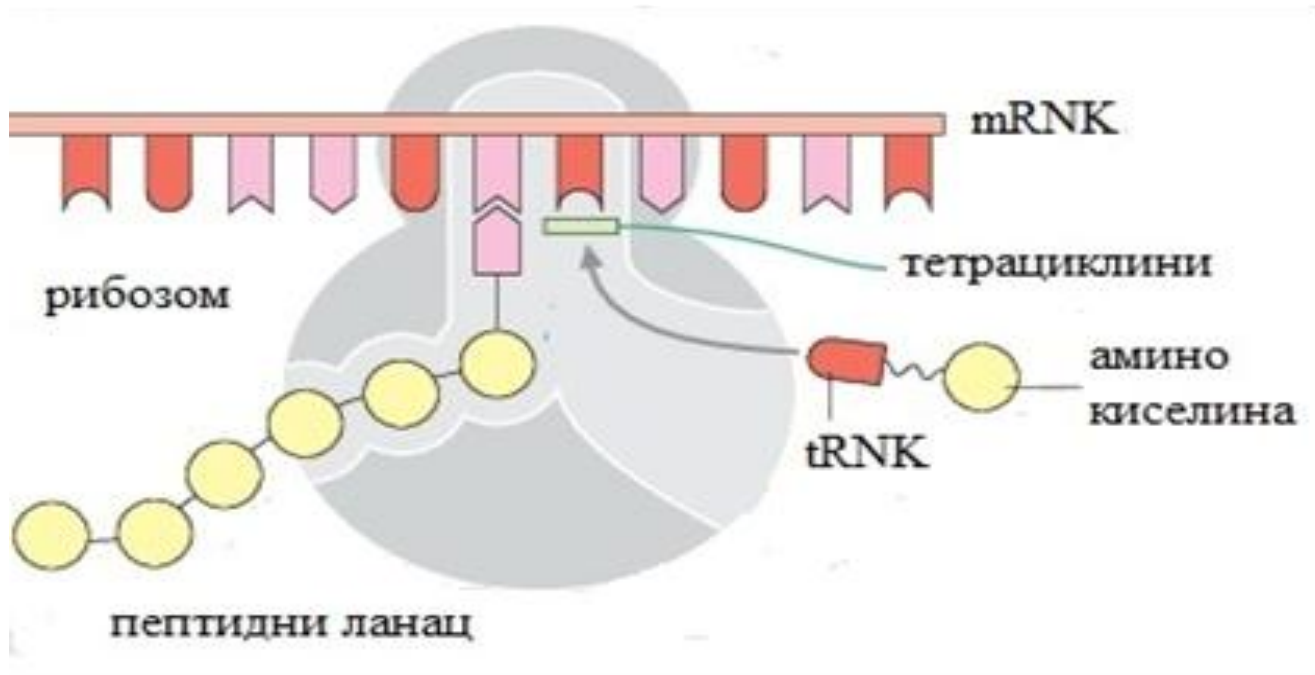
Стабилност тетрациклина

- У базној средини реакцијом С6 хидроксилне групе и кетона на положају 11 гради се лактонски прстен и неактивни изотетрациклин.
- Тетрациклини који немају хидроксилну групу у положају С6 као што су доксициклин и миноциклин не подлежу овој врсти деградације.



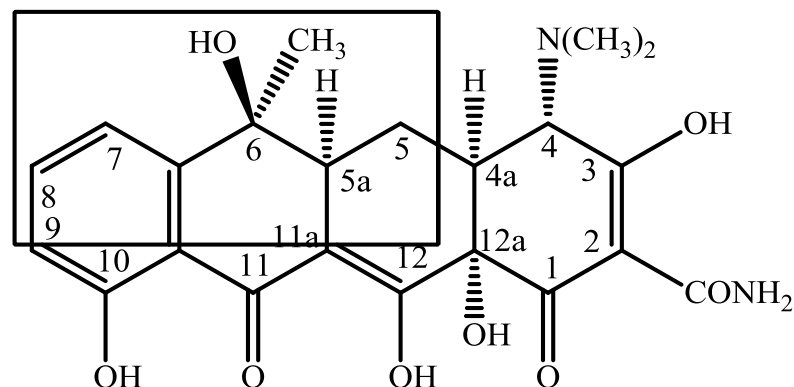
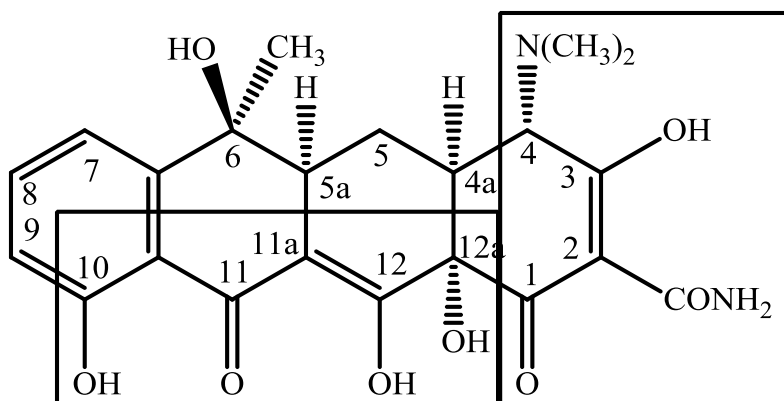
Механизм дејства

- Тетрациклини - бактериостатици.
- Реверзибилно везивање за 30S подјединицу рибозома и спречавање везивања tRNK за комплекс mRNK-рибозом.
- Процес захтева присуство Mg^{2+} јона



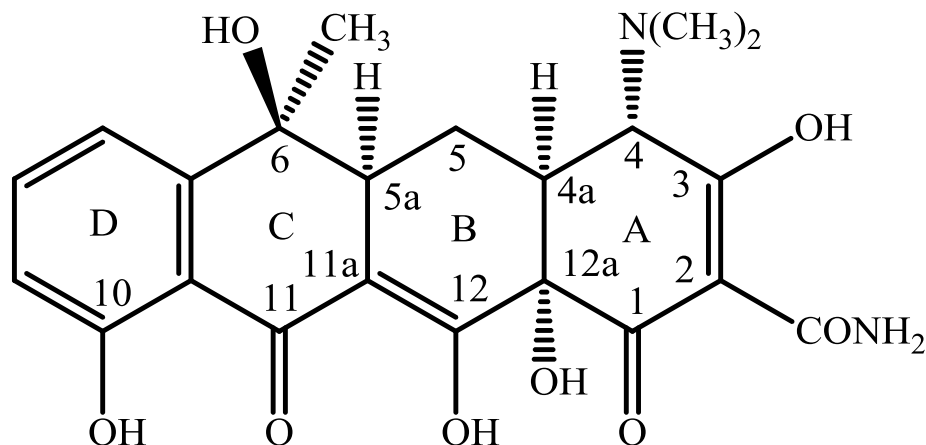
Веза структура-дејство (SAR)

- Хидрофилни део не може се хемијски трансформисати без губитка активности
- Хидрофобни део подлеже структурним трансформацијама



Хидрофилни и хидрофобни део структуре тетрациклина

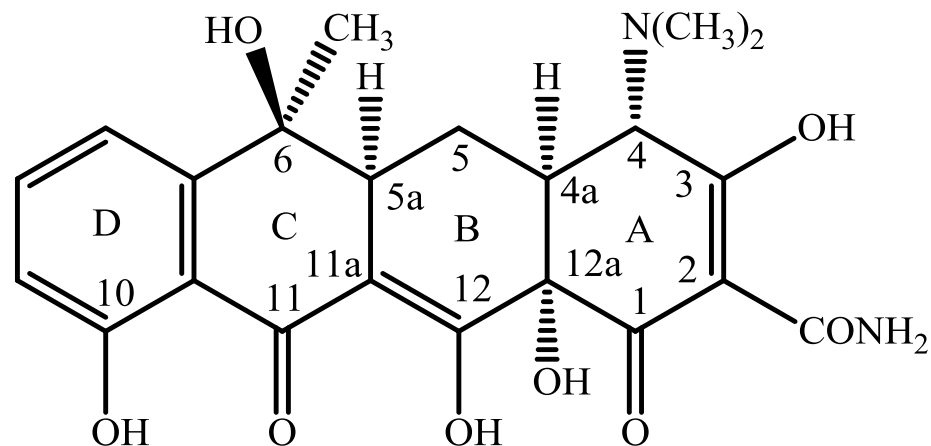
Веза структура-дејство (SAR)



Прстен А:

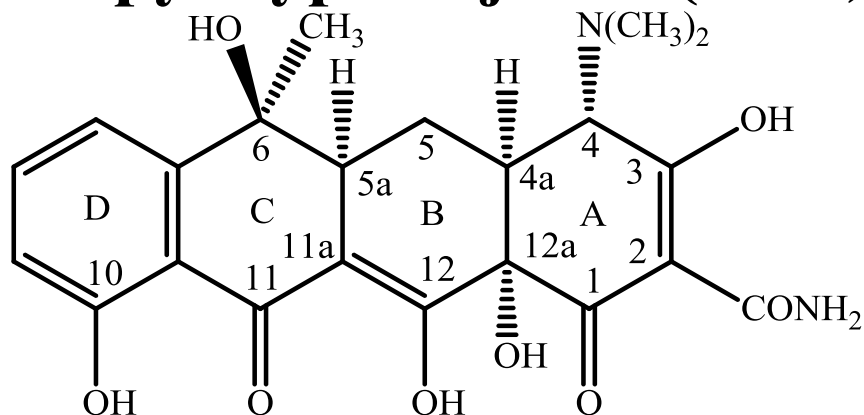
- ✓ Заменом амидне групе алдехидном или нитрилном смањује се активност.
- ✓ Моноалкиловањем амидног азота активност се смањује
- ✓ Аминоалкиловањем азота амидске групе и *Mannisch*-овом реакцијом настају деривати који су поларнији, растворљивији у води (ролитетрациклин) али и мање активни.
- ✓ Диметиламино група у положају C4 мора бити α оријентисана
- ✓ Уклањањем амино групе губи се активност

Веза структура-дејство (SAR)



- Начини везивања прстенова: *cis* везивање прстенова A и B
- OH група у C12a непходна за дејство
- Епимеризацијом положаја 4a губи се активност
- Естерификација енолне групе – губитак активности

Веза структура-дејство (SAR)



- Тетрациклини се углавном се разликују по супституентима на положајима 5,6 и 7
- Положај 5: Супституција неком поларном групом (ОН групом код окситетрациклина и доксициклина) мењају се фармакокинетичке особине
- У положају 6 – терцијарни алкохол, 6- деокситетрациклин стабилнији у киселој и базној средини
- Једињења која немају ОН групу у С6, али имају у С5 (метациклин) нестабилни у киселој средини, стабилни у базној средини
- Уклањања ОН групе у С6 доводи до повећања липофилности – доксициклин и миноциклин
- Супституција на положају 7 увек потенцира активност

Механизми резистенције тетрациклина

- Ветерина
- укрштена резистенција која се посредована плазмидима.

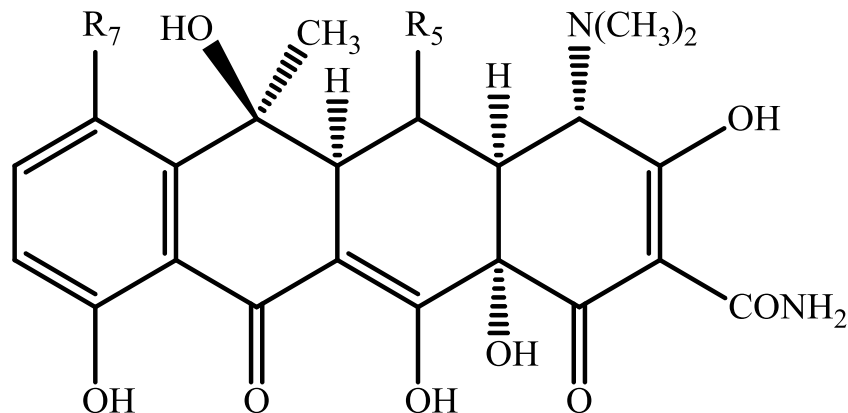


Нежељена дејства тетрациклина

- мука, повраћање и дијареја
- суперинфекције изазване *Pseudomonas*, *Proteus* и *Candida albicans*
- Ентероколитис, псеудомембранозни колитис
- Парентерални тетрациклини могу изазвати озбиљно оштећење јетре
- хипоплазију и деформитете костију
- контраиндиковани код трудница, дојиља и деце млађе од осам година
- Фототоксичност (демеклоциклин и хлортетрациклин)
- Миноциклин - вестибуларни поремећаји
- антианаболички ефекат
- Оштећење коштане сржи

Природни тетрациклини

- Природни тетрациклини због неповољних фармакокинетичких особина имају мањи терапијски значај у хуманој медицини. Примењују се орално као соли хидрохлориди.
- Углавном се не дају се парентерално, хидрохлориди хидролизују у води, водени раствор реагује кисело.



	R ₅	R ₇
Тетрациклин	H	H
Окситетрациклин	OH	H
Хлортетрациклин	H	Cl

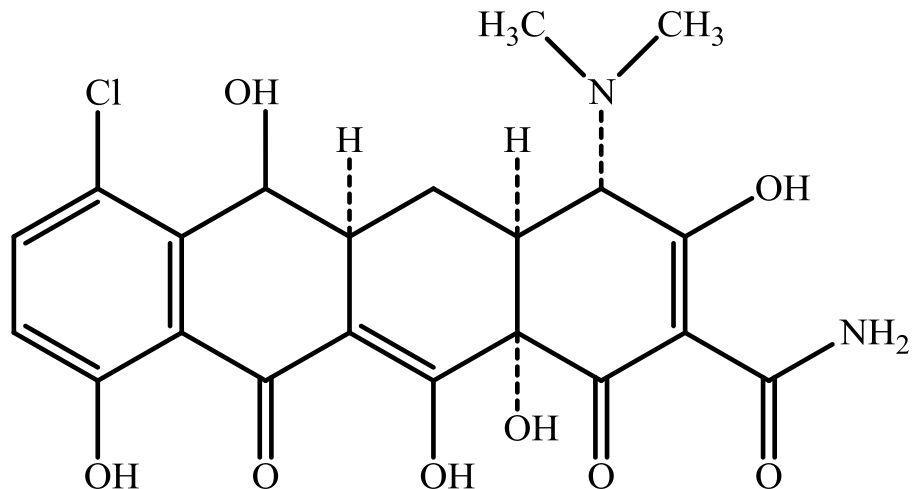
Природни тетрациклини

- **Хлортетрациклин** – први окривен 1948. год
- фотосензитиван
- Користи се само локално у облику масти за локалну и офталмолошку примену.
- Тетрациклини који у положају C7 имају атом хлора (демеклоциклин и хлортетрациклин) **фототоксични**
- **Тетрациклин** има бољу биорасположивост од хлортетрациклина
- Доступан у облику масти за локалну и офталмолошку примену.
- **Окситетрациклин** је поларнији аналог хлортетрациклина
Окситетрациклин-хидрохлорид може се примењивати паренетерално (интравенски или интрамускуларно).

Полусинтетски тетрациклини

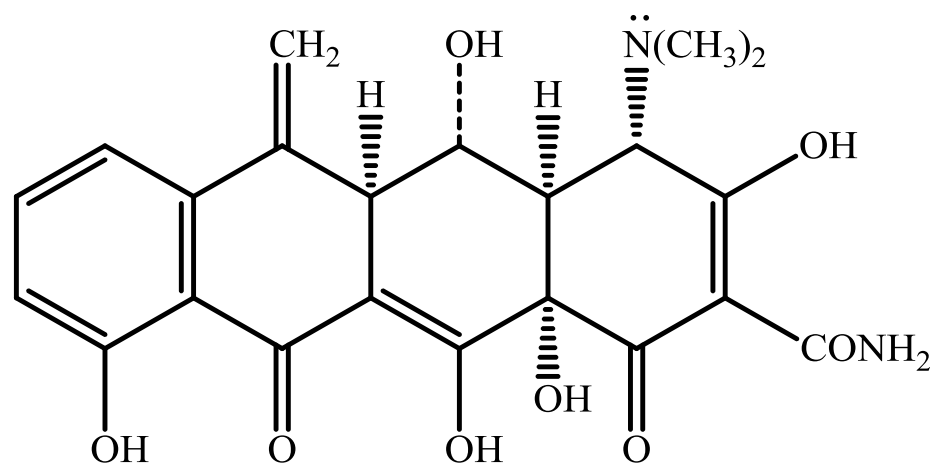
- Полусинтетски тетрациклини добијени су структурним променама у положајима C2, C6 и C7 окситетрациклина и тетрациклина
- Положај 6: метациклин, доксициклин, демеклоцикилин и миноциклин.
- **Демеклоциклин** (7-хлоро-6-деметилтетрациклин) аналог хлортетрациклина, $3^{\circ} \longrightarrow 2^{\circ}$ алкохол, не подлеже дехидратацији
- Фототоксично једињење

Користи се у полусинтетским реакцијама за добијање миноциклина и других тетрациклина



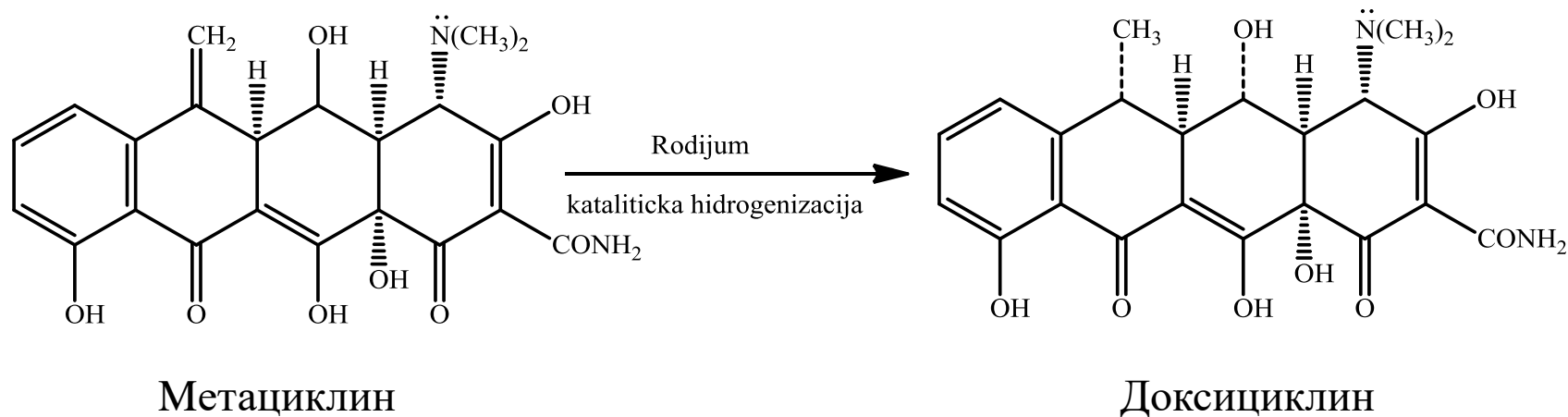
Полусинтетски тетрациклини

- **Метациклин** (6-метилен-5-окситетрациклин) дериват окситетрациклина.
- повећана стабилност метациклина, међутим показује нестабилност у јако киселој средини због C5 OH групе



Полусинтетски тетрациклини

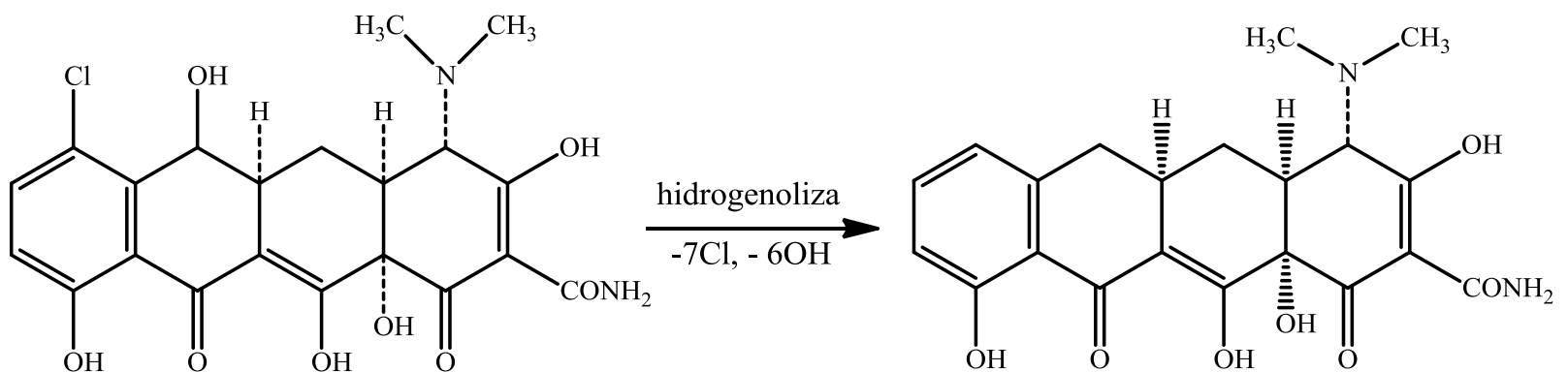
- Доксициклин (6α-деокси-5-окситетрацилин) добија се каталитичком хидрогенизацијом метациклина.



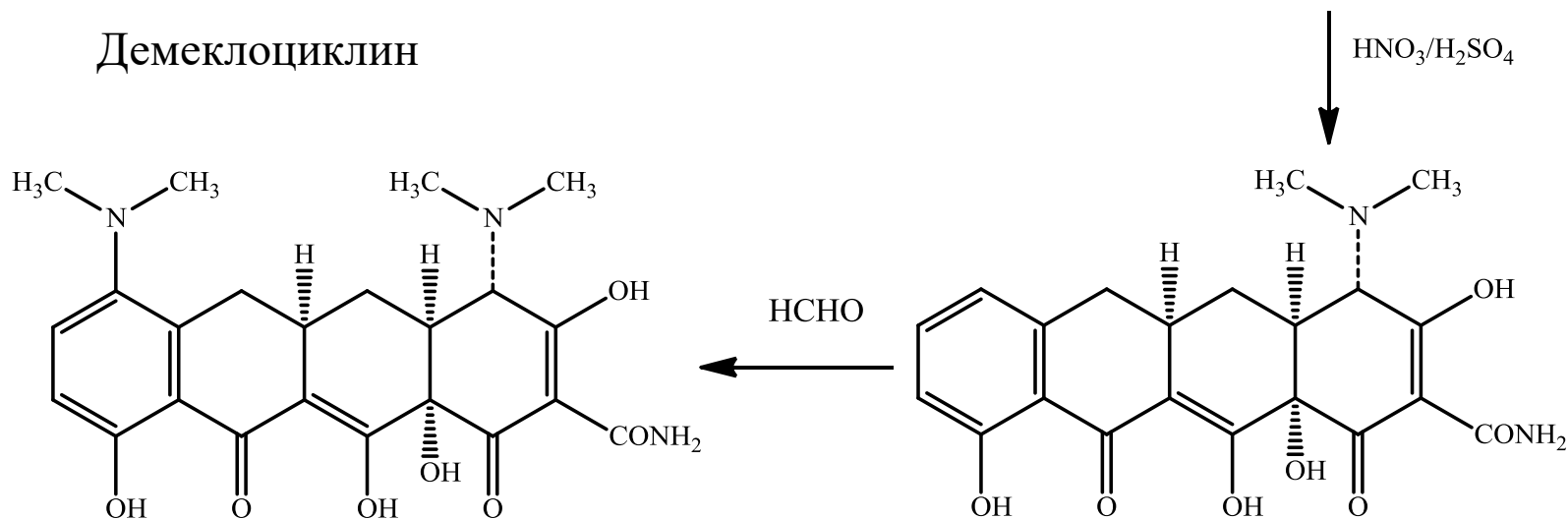
- Добро се апсорбује после оралне примене из гастроинтестиналног тракта па се могу применити мање дозе
- За разлику од осталих тетрациклина нема тенденцију акумулације код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом

Полусинтетски тетрациклини

- **Миноциклин** (7-диметиламино-6-деметил-6-деоскитетрациклин)



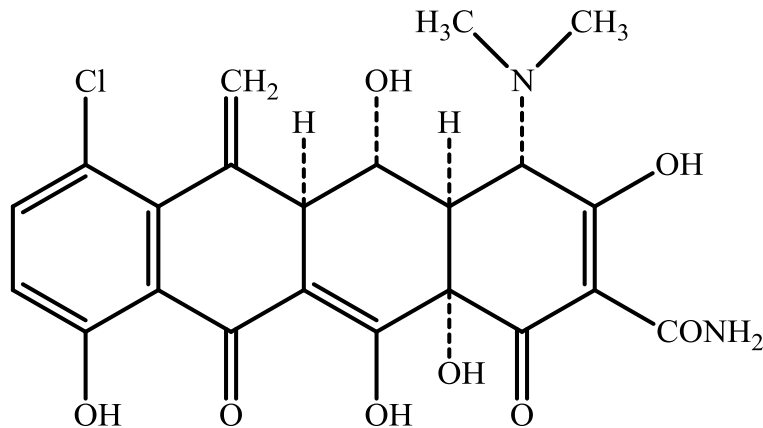
Демеклоциклин



Миноциклин

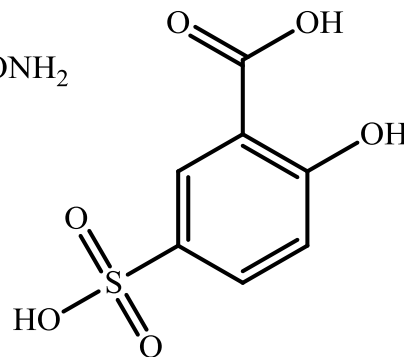
Полусинтетски тетрациклини

- **Миноциклин** стабилан у јако киселој средини
- Мањи потенцијал за комплексирање јона
- Орална и парентерална примена
- Реуматоидни артритис
- Широко спектар дејства, ефикасан и према *MRSA* сојевима
- Лек је избора у лечењу хроничног бронхитиса и других инфекција горњих дисајних путева



Меклоциклин

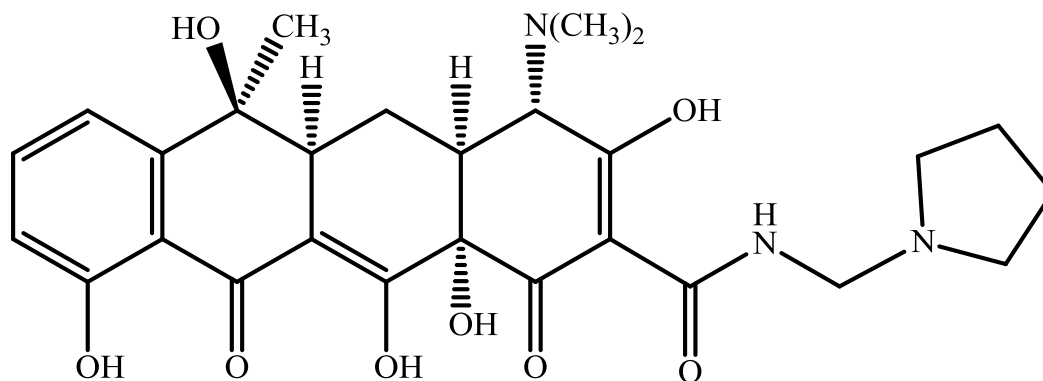
(7-хлоро-6-деокси-6-деметил-6-метилем-5-окситетрациклин сулфосалицилат)



Користи за лечење акни
1% крем.

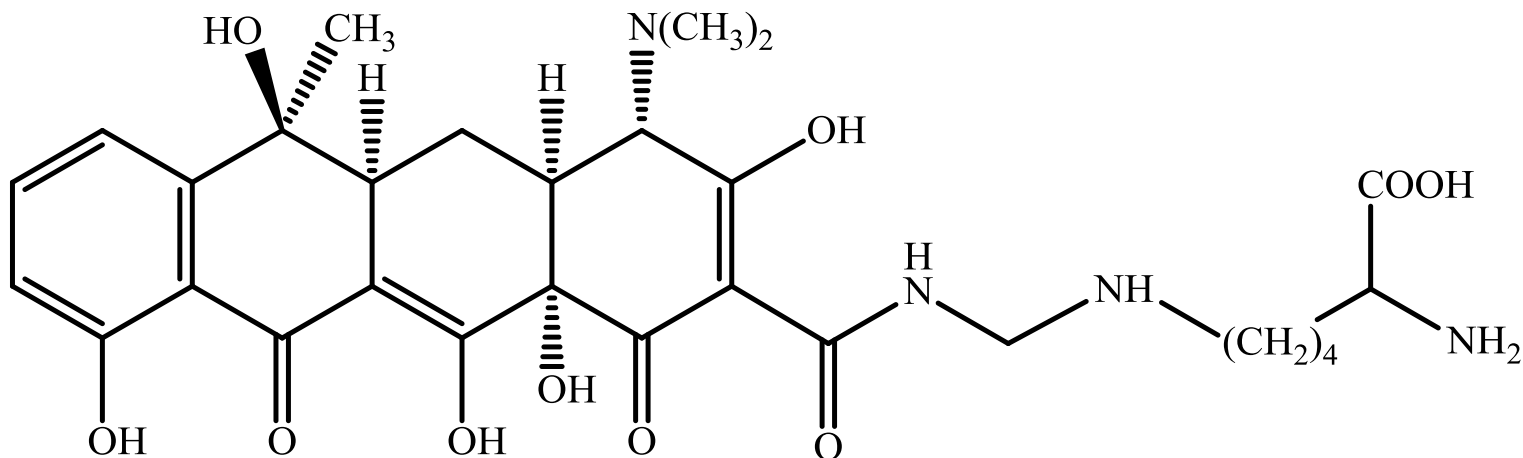
Полусинтетски тетрациклини

- **Ролитетрациклин** (N-пиролидинометилтетрациклин)
- парентерално (интрамускуларно и интравенски)
- добијање *Mannich*-овом реакцијом кондензације амидо групе у положају 2, формалдехида и пиролидина у присуству *terc.*-бутил алкохола.
- Израженије базне особине, хидрохлорид се примењује парентерално
- Ако се пиролидин замени пиперидином активност се задржава



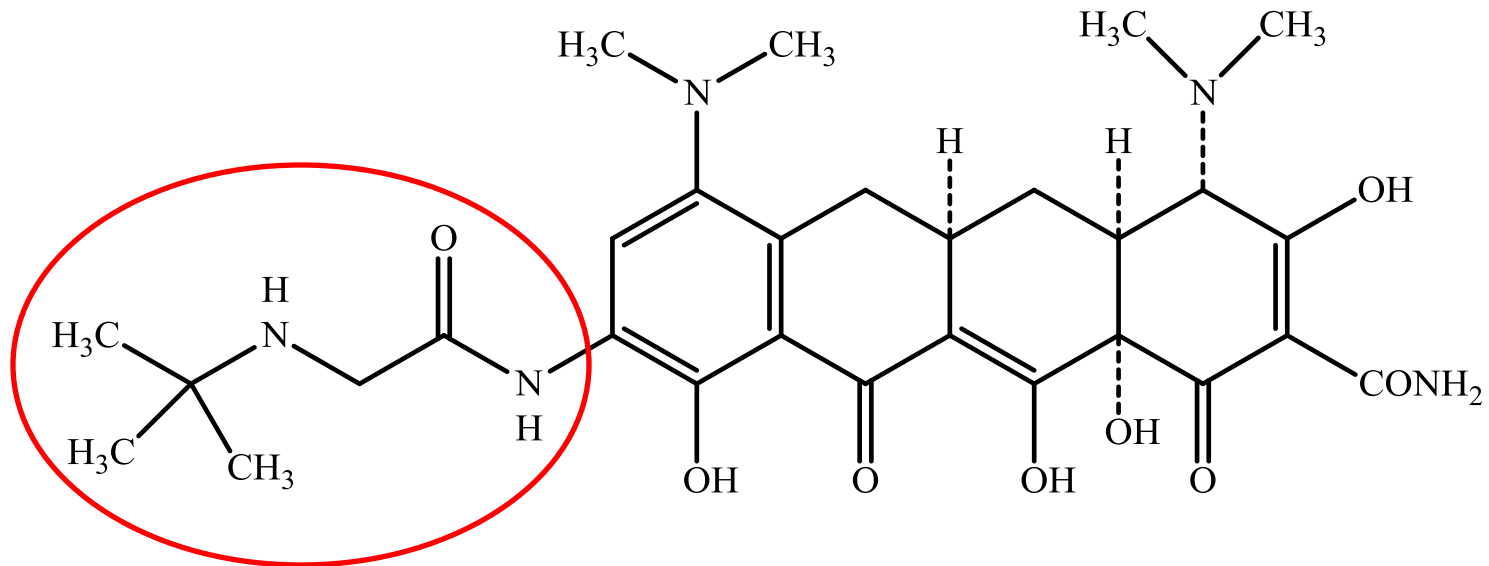
Полусинтетски тетрациклини

- **Лимециклин** се користи у лечењу акни, гонореје, хламидије, Лајмске болести и профилактички у лечењу антракса.



Синтетски тетрациклини

- Новија истраживања: супституција у ароматичном прстену D
- Глицилциклини
- Проширени спектар према тетрациклин-резистентним сојевима
- **Тигециклин**



- Превазилази се испумпавање и рибозом-заштитини механизам резистенције.

Синтетски тетрациклини

- Интравенска примена
- ефикасност против полирезистентних бактерија: *MRSA* и анаероба као што су *Bacteriodes* сојеви, делује и на *Escherichia coli*, *Klebsiellae*, *Enerococcus faecalis*, *Clostridium perfringens*
- Може да се упореди са ванкомицином и азтреонамом, и имипенем/циластатин комбинацијом.
- Структурно изведен из миноциклина!

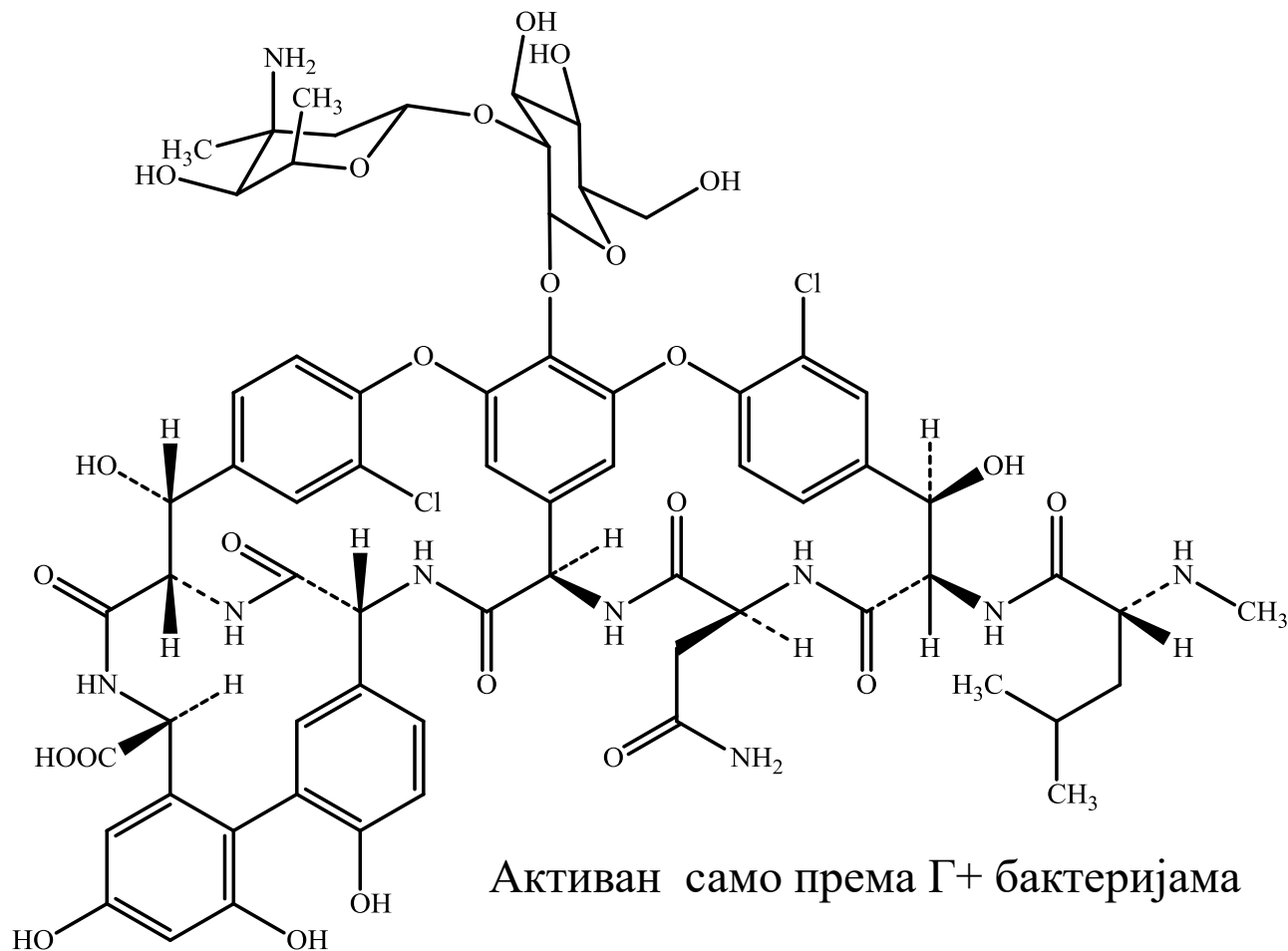
- антрациклини, митомицини, актиномицини

Антибиотици пептидне структуре

- ефикасни бактерициди изоловани из *Streptomyces* врста
- терапијска примена је ограничена због нежељених дејстава
- недостатак системске активности након оралне примене
- Већина има цикличну структуру, садрже *D*-аминокиселине или друге неуобичајене аминокиселине као што је *L*-орнитин, садрже и не-аминокиселинске компоненете као што су хетероциклична једињења, масне киселине и шећери.
- могу бити кисели, базни, цвитер-јонски или неутрални

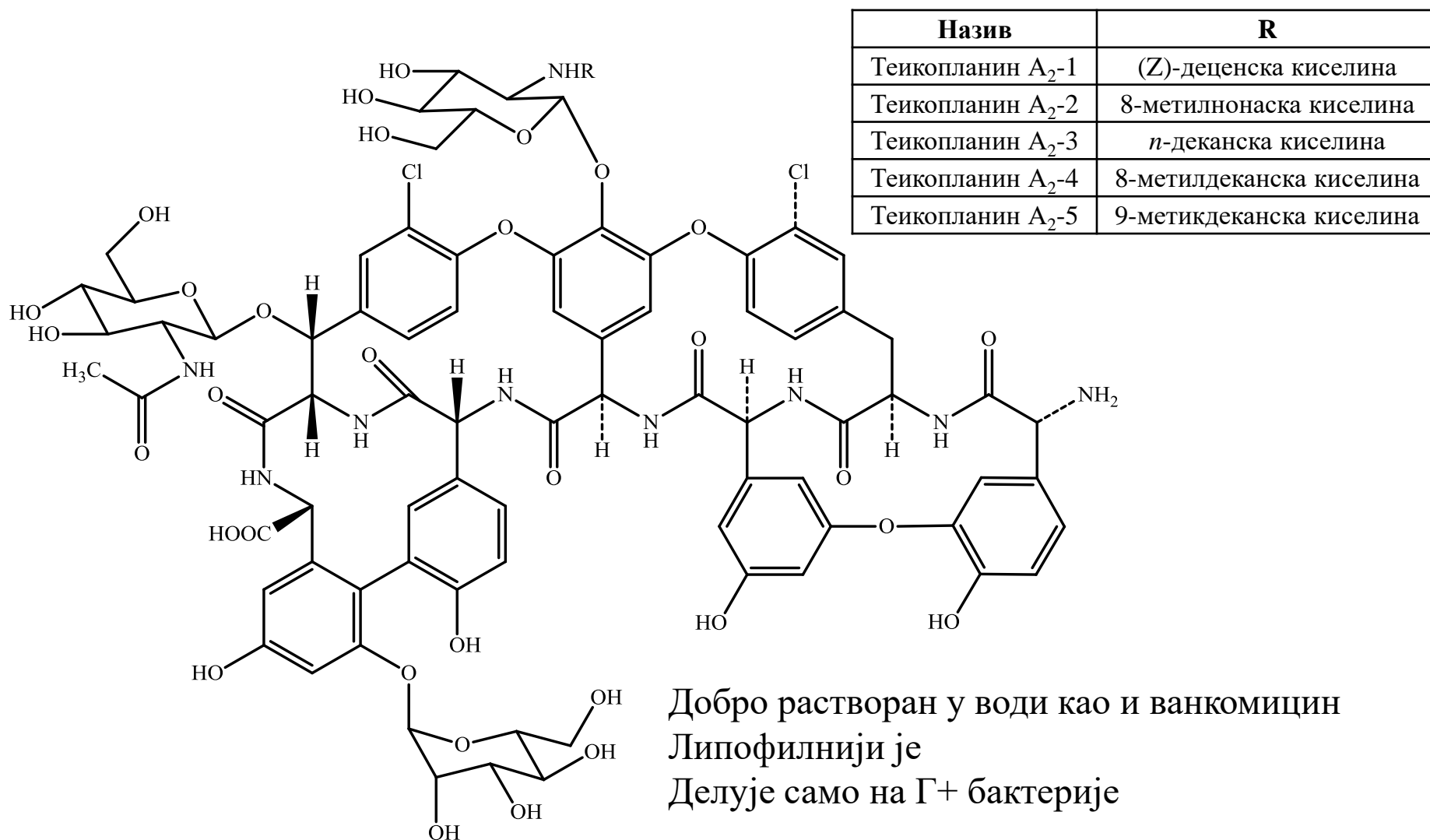
Антибиотици пептидне структуре

- **Ванкомицин** изолован је из филтрата културе *Streptomyces orientalis* откривене на острву Борнеу
- Везује се за *D*-аланин-*D*-аланин остатак уридин-дифосфат-*N*-ацетилмураминског пептида који је неопходан за процес полимеризације пептидогликана.



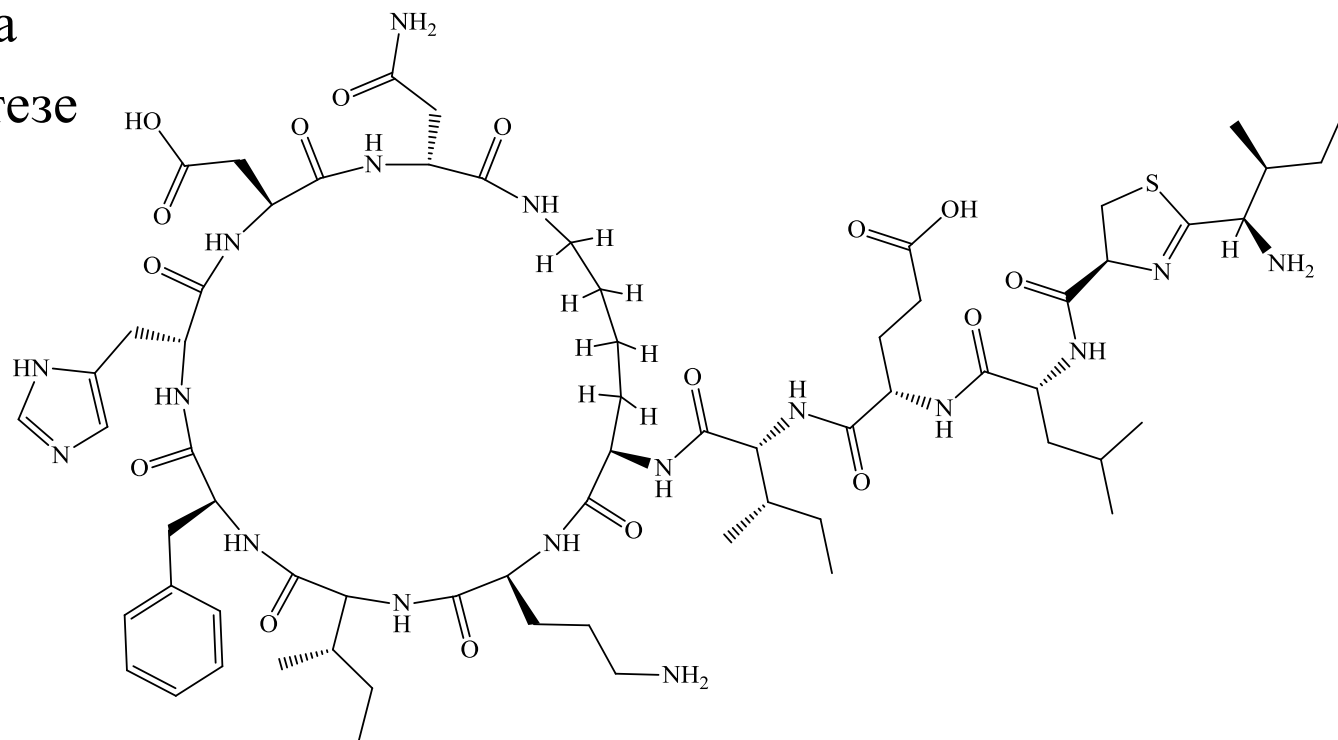
Антибиотици пептидне структуре

- **Теиколанин** смеша 5 блиско повезаних гликопептидних антибиотика које ствара актиномицета *Actinoplanes teichomyceticus*.



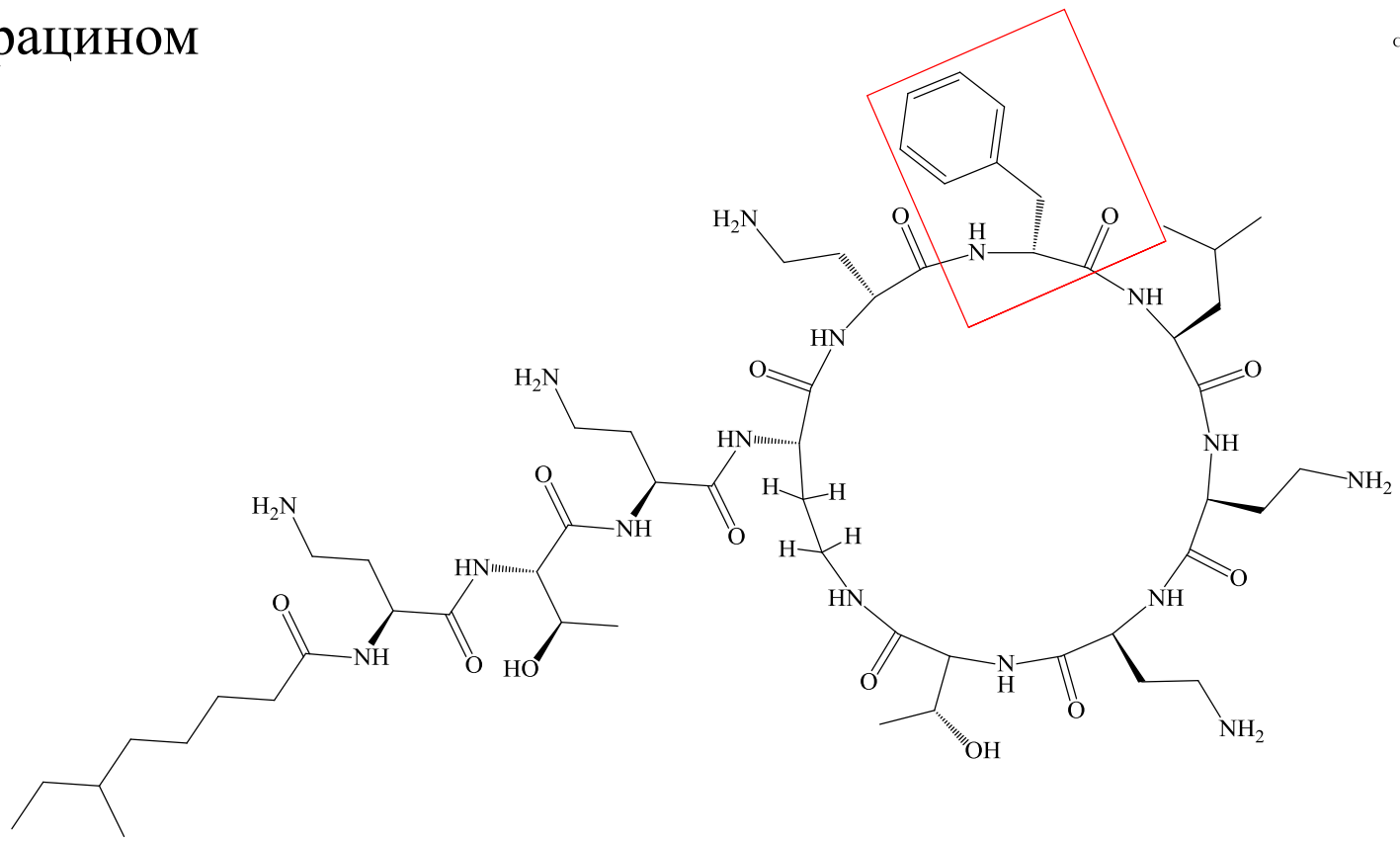
Антибиотици пептидне структуре

- **Бацитрацин** смеша полипептидних антибиотика изолованих из смеше *Bacillus subtilis*
- Има базне особине.
- Садржи ϵ везу између аспарагина и лизина.
- неопходно присуство Zn^{+2} јона
- Бактерицид
- Локална примена
- инхибицији синтезе ћелијског зида



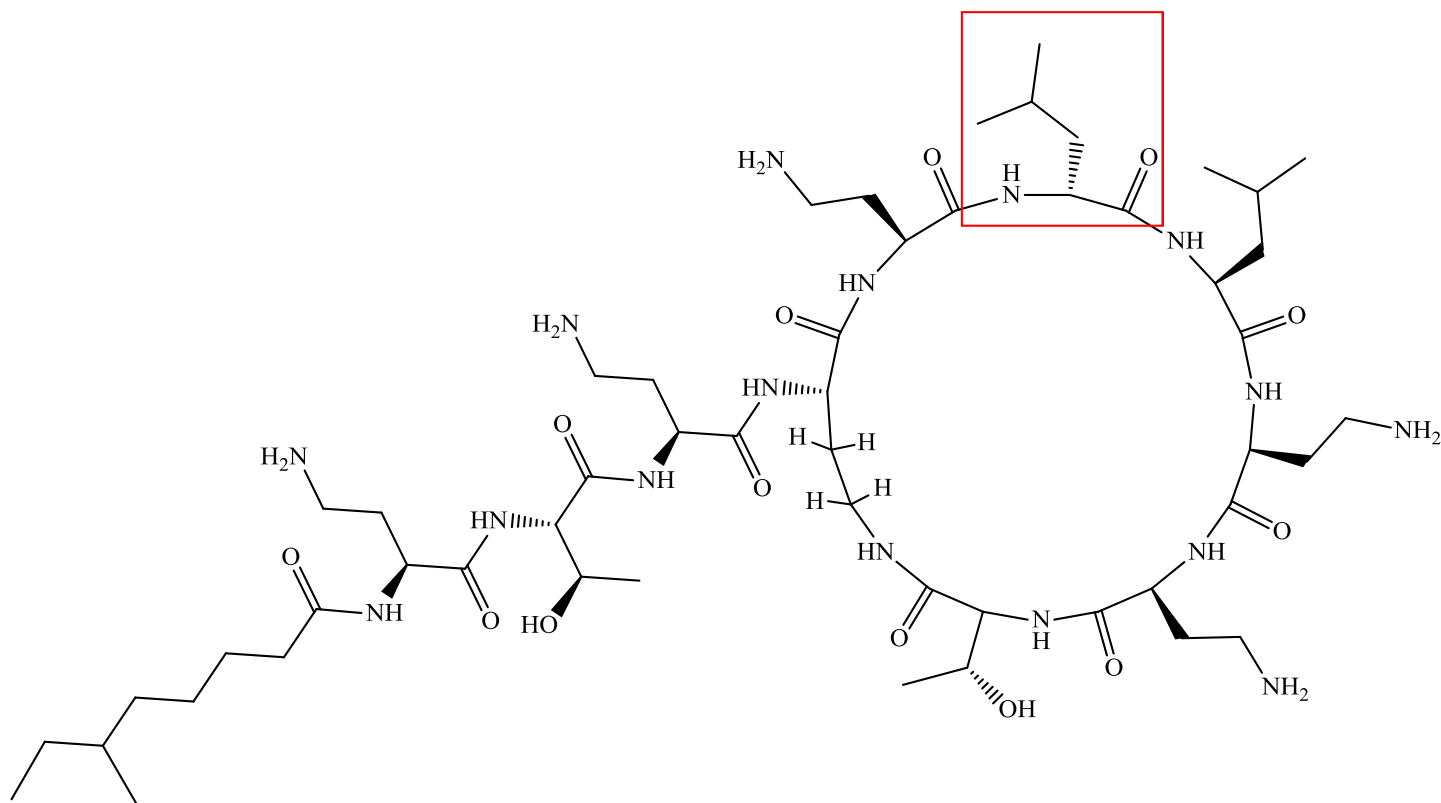
Антибиотици пептидне структуре

- Хемијска структура полимиксина В се састоји из цикличног хептапептида који у бочном низу садржи тетрапептид.
- У структури полимискина Б налази се 6 α,γ -диаминобутирил остатака (DAB) који се понављају
- Интрамускуларно, интратекално и локално за лечење инфекција изазваних Грам-негативним бактеријама често у комбинацији са бацитрацином

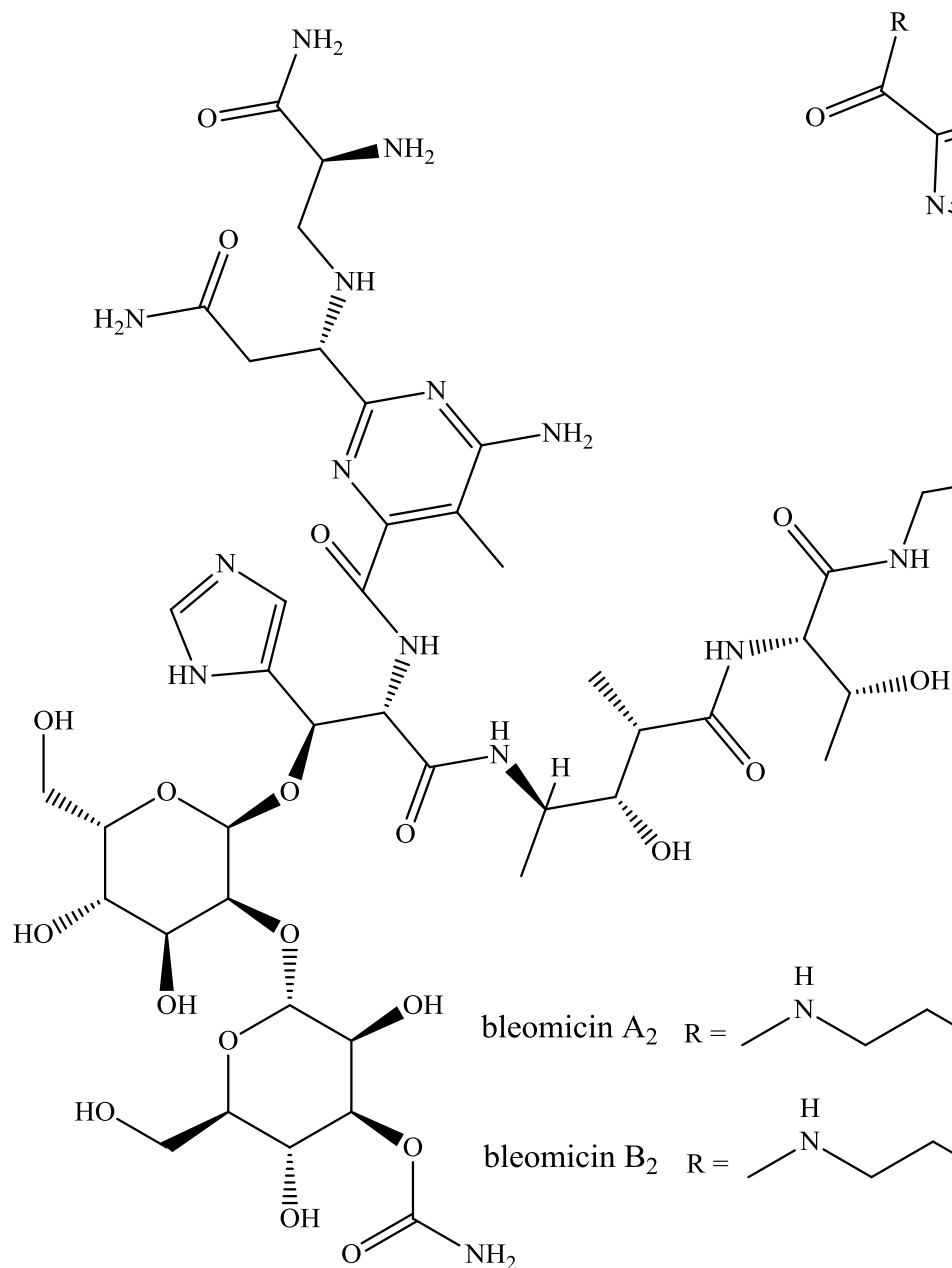


Антибиотици пептидне структуре

- **Колистин А** структурно сличан полимиксину Б
- између два α,γ -диаминобутирил (*DAB*) остатака садржи уместо *D*-фенилаланина *D*-леуцин
- Клинички се користи орално и парентерално у лечењу уринарних инфекција изазваних Грам-негативним бактеријама

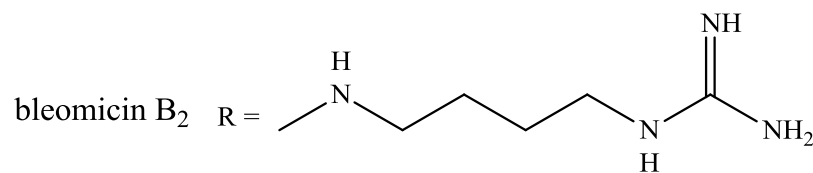
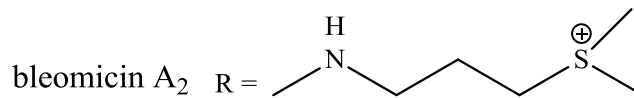


Антибиотици пептидне структуре



Блеомицин

ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТСКИ КОМПЛЕКС
Смеша блеомицина А2 (55%–70%) и
В2 (25%–32%).



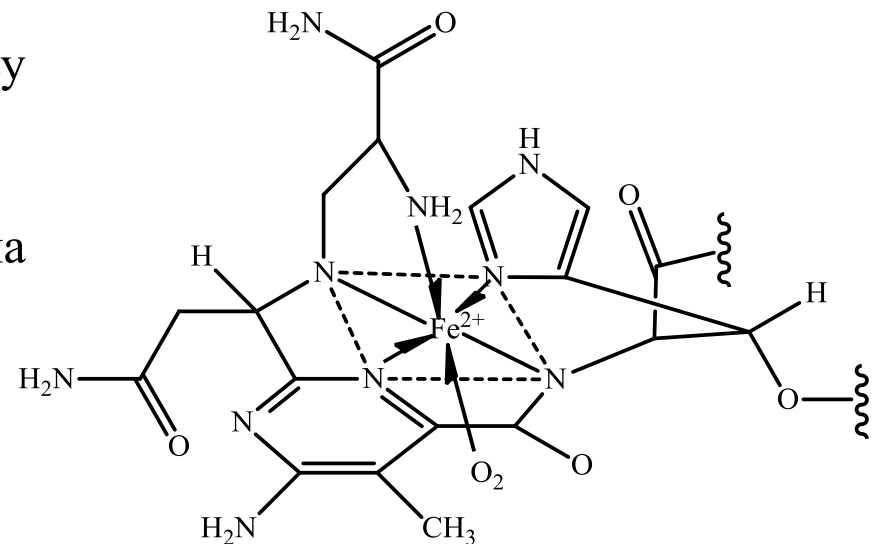
Антибиотици пептидне структуре

- Природни блемицин и његови аналози налазе се у облику бакарних хелатних комплекса.
- Слободан антибиотик (без присуства бакра) је мање токсичан
- Механизам цитотоксичности заснива се на грађењу комплекса са металним јонима.

Блеомицин је специфичан за G2 и M фазу ћелијског циклуса.

Није мијелотоксичан

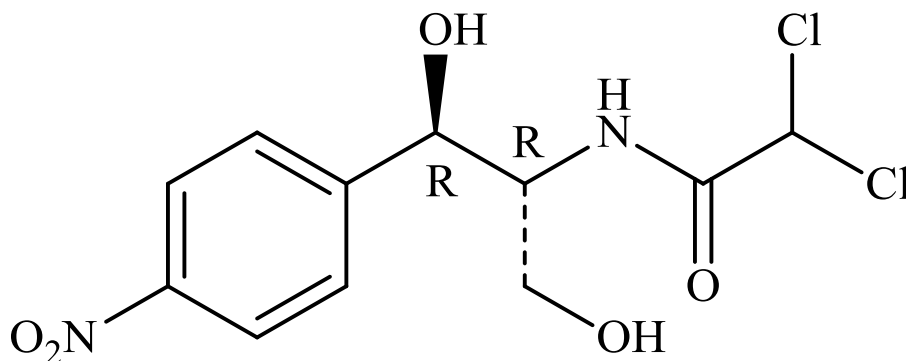
Нежељена дејства на кожи и на плућима блеомицин-хидролаза (аминопептидазе)



Примењује се интравенски у облику блеомицин-сулфата у лечењу карцинома сквамозних ћелија, Хоџкиновог и не-Хоџкиновог лимфома и карцинома тестиса.

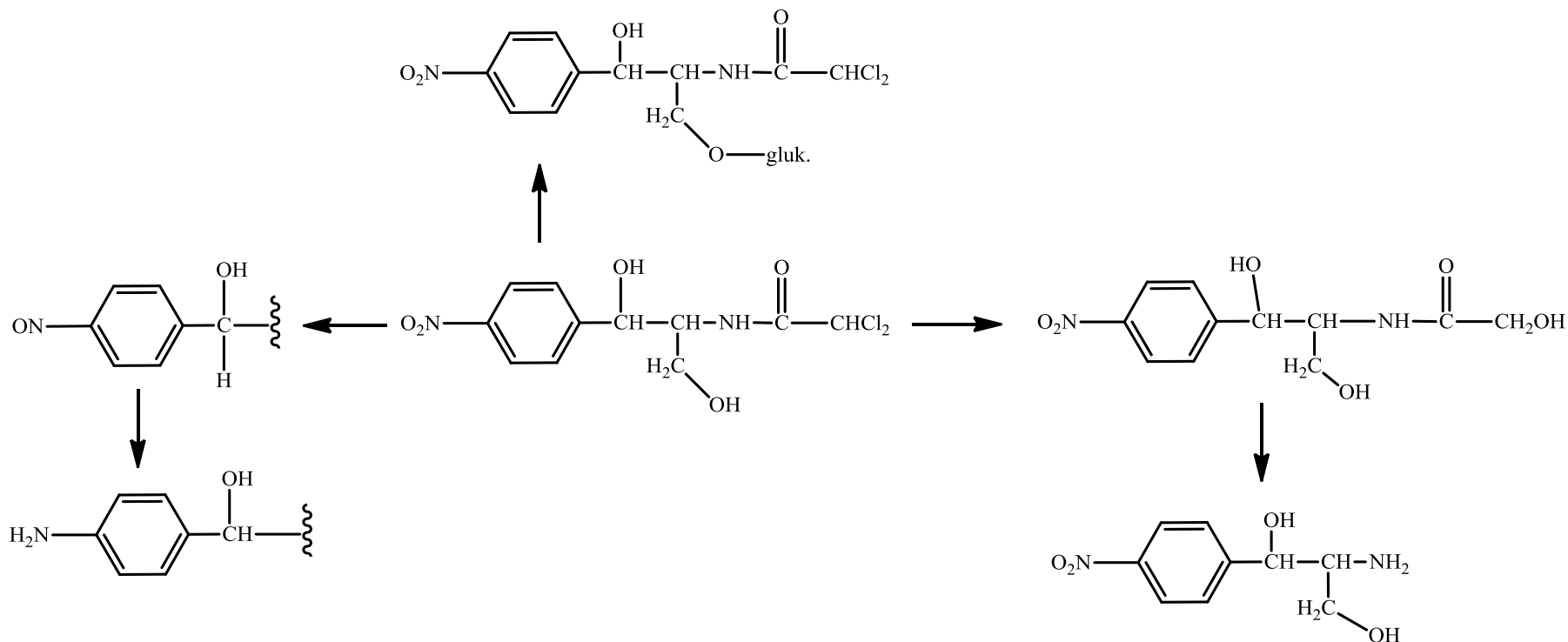
Антибиотици пептидне структуре

- Хлорамфеникол је антибиотик широког спектра
- Дериват је 1,3-пропандиола
- Поседује 2 хирална центра а активан је само (αR , βR) стереоизомер.



- Услов за антимикуробну активност је присуство p-нитрофенил радикала и дихлороацетамидо групе
- неутрално и липосолубилно једињење велике токсичности (ароматична NO₂ група)
- Примењује се орално, парентерално и локално

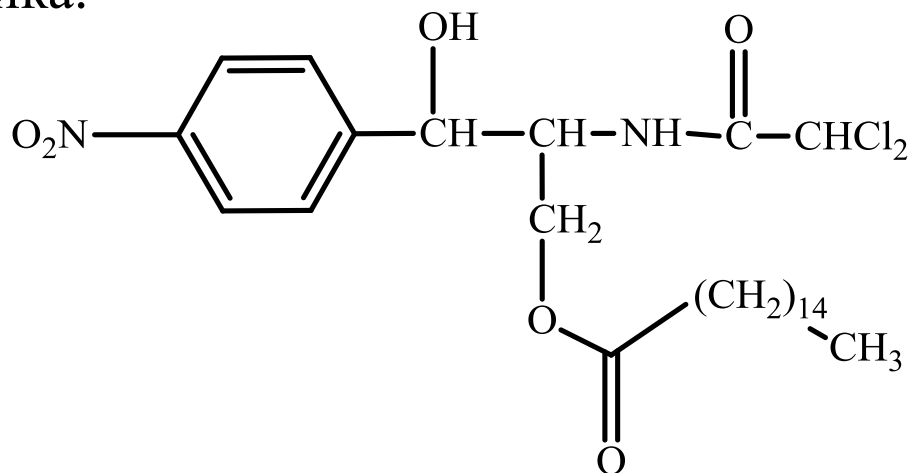
Антибиотици пептидне структуре



- Везује се за 50S субјединицу рибозома, делује као бактериостатик на многе бактерије, рикеције и друге микроорганизме. Терапијски се користи за лечење инфективних обољења као што су тифус, паратифус, и неки облици менингитиса.
- Резистенција: хлорамфеникол ацетилтрансфераза

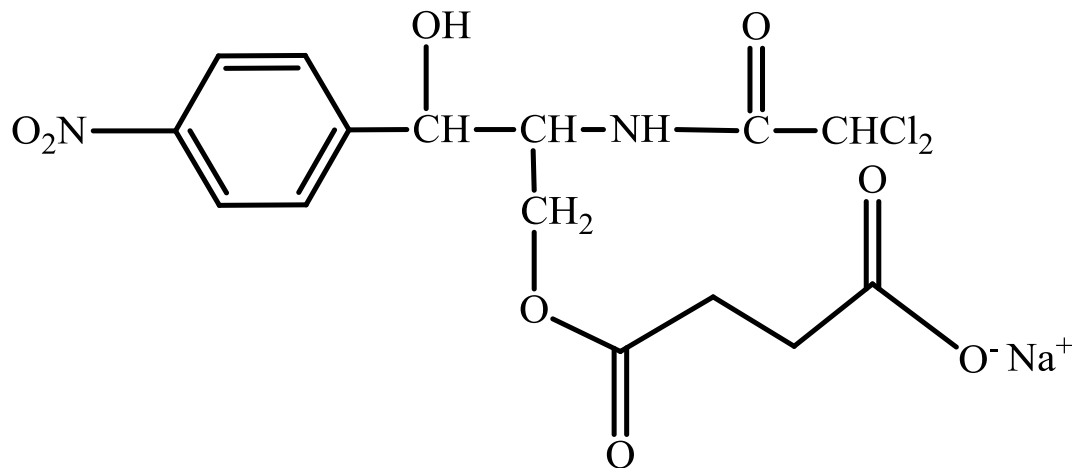
Антибиотици пептидне структуре

- Хлорамфеникол се у терапији користи у облику естара као *prodrug* супстанца.
- *prodrug* супстанце немају горак укус.
- **Хлорамфеникол-палимитат** веома липофилан, нема горак укус пошто се не раствара у води и погодан је за оралну примену. У организму постепено хидролизује до активног антибиотика.



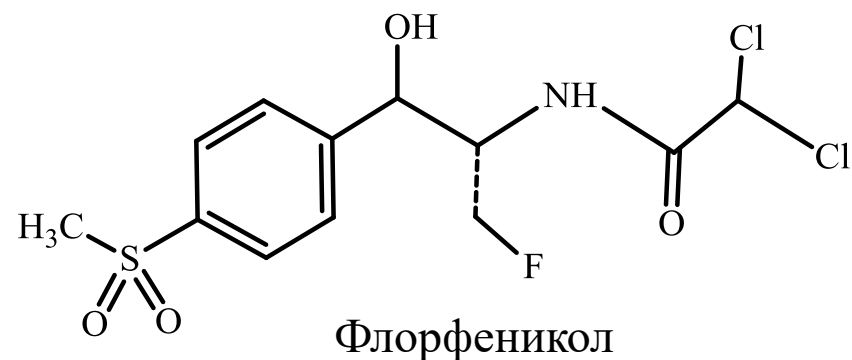
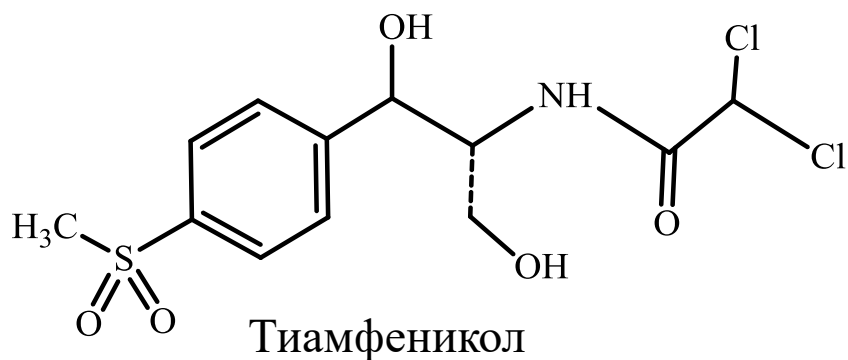
Антибиотици пептидне структуре

- **Хлорамфениколсукцинат-натријум** је хидросолубилна естарска со хлорамфеникола.
- Естарска со у биосредини хидролизује и ослобађа активни хлорамфеникол.
- Не даје се интрамускуларно зато што се у мишићном ткиву врши спорија хидролиза.
- Погодан је за интравенску и офталмолошку примену.



Аналози хлорамфеникола

- p*-фенил радикал се може супституисати без значајног губитка активности

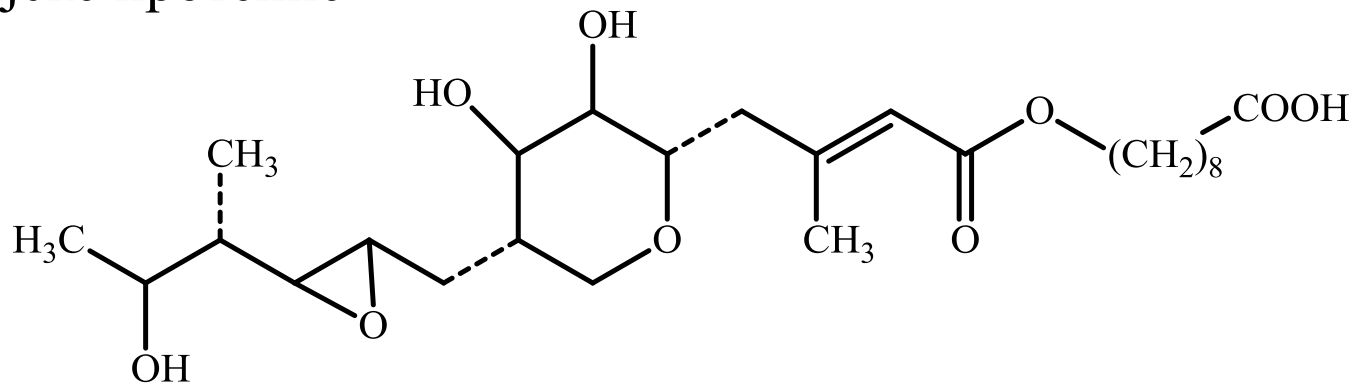


- Тиаμφеникол је добро растворан у води и алкохолу, терапијски се може користити као рацемат против вибриона колере.
- Флорфеникол се користи у ветеринарству као антибиотик



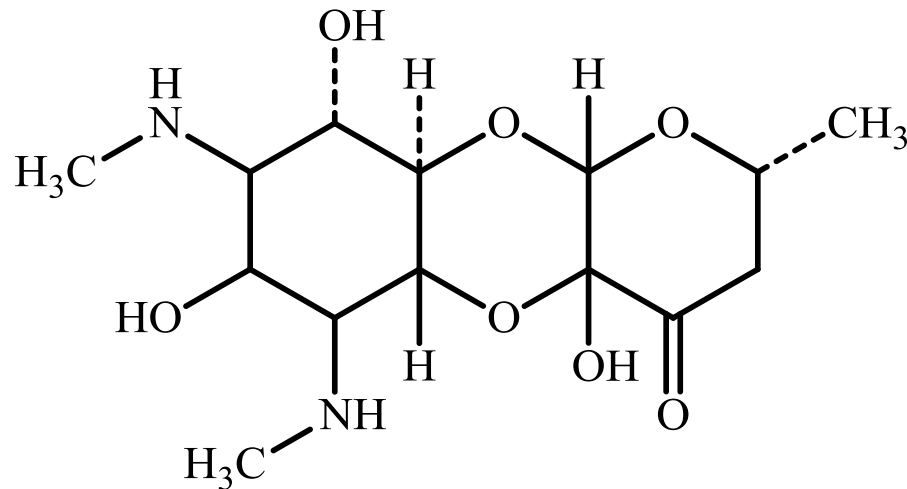
Антибиотици других структура

- **Мупироцин**
- Естар = 9-хидроксинонанске киселине + монична киселина
- Користи се топикално у лечењу импетига, екцема, и фоликулитиса
- Специфично се и реверзибилно везује за бактеријску изолеуцил tРНК синтазу чиме се спречава инкорпорирање изолеуцина у бактеријске протеине



Антибиотици других структура

- **Спектиномицин** антибиотик широког спектра
- Најчешће се користи као алтернатива пеницилину G за лечење некомпликоване гонореје.
- Раствори спектиномицина споро хидролизују стајањем па се морају припремати свежи и користити у року од 24 часа. Примењује се путем дубоке интрамускуларне инфекције.



Антибиотици других структура

- Гризеофулвин користи се у лечењу *ringworm* инфекција тела, косе, ноктију и стопала изазваних гљивицама
- Гризеофулвин системском циркулацијом стиже до коже, ноктију и фоликула длаке где се концентрише у кератин прекурсорским ћелијама, фунгистатик
- Зауставља митозу гљивица прекидањем митотичког вретена

