

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

6. β -лактам антибиотици (први део)

доц. др Марина Мијајловић

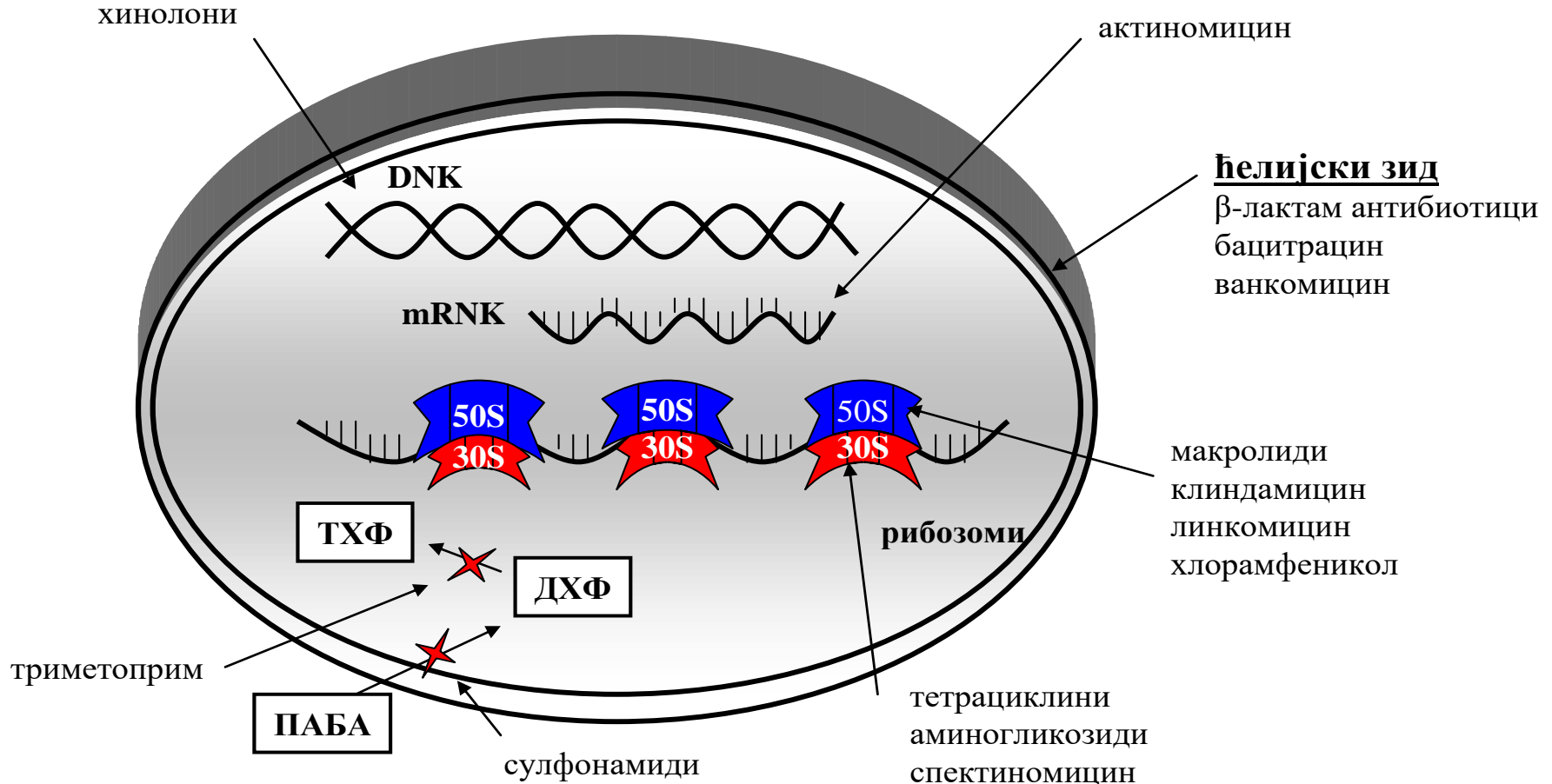
Антибиотици

- Антибиотици су продукти метаболизма микроорганизама или њихови синтетски аналози, који спречавају развој патогених бактерија и других микроорганизама у организму човека.
- Антибиотике можемо добити на три начина:
 1. Микробиолошким путем
 2. Полусинтетским путем
 3. Синтетским путем

Подела антибиотика

- На основу:
 1. механизма дејства (инхибиција синтезе ћелијског зида, инхибиција синтезе протеина, ометање нормалног функционисања бактеријске ДНК, блокада метаболичких путева)
 1. спектра дејства (широког и уског спектра деловања)
 2. начина дејства (бактериостатици и бактерициди)

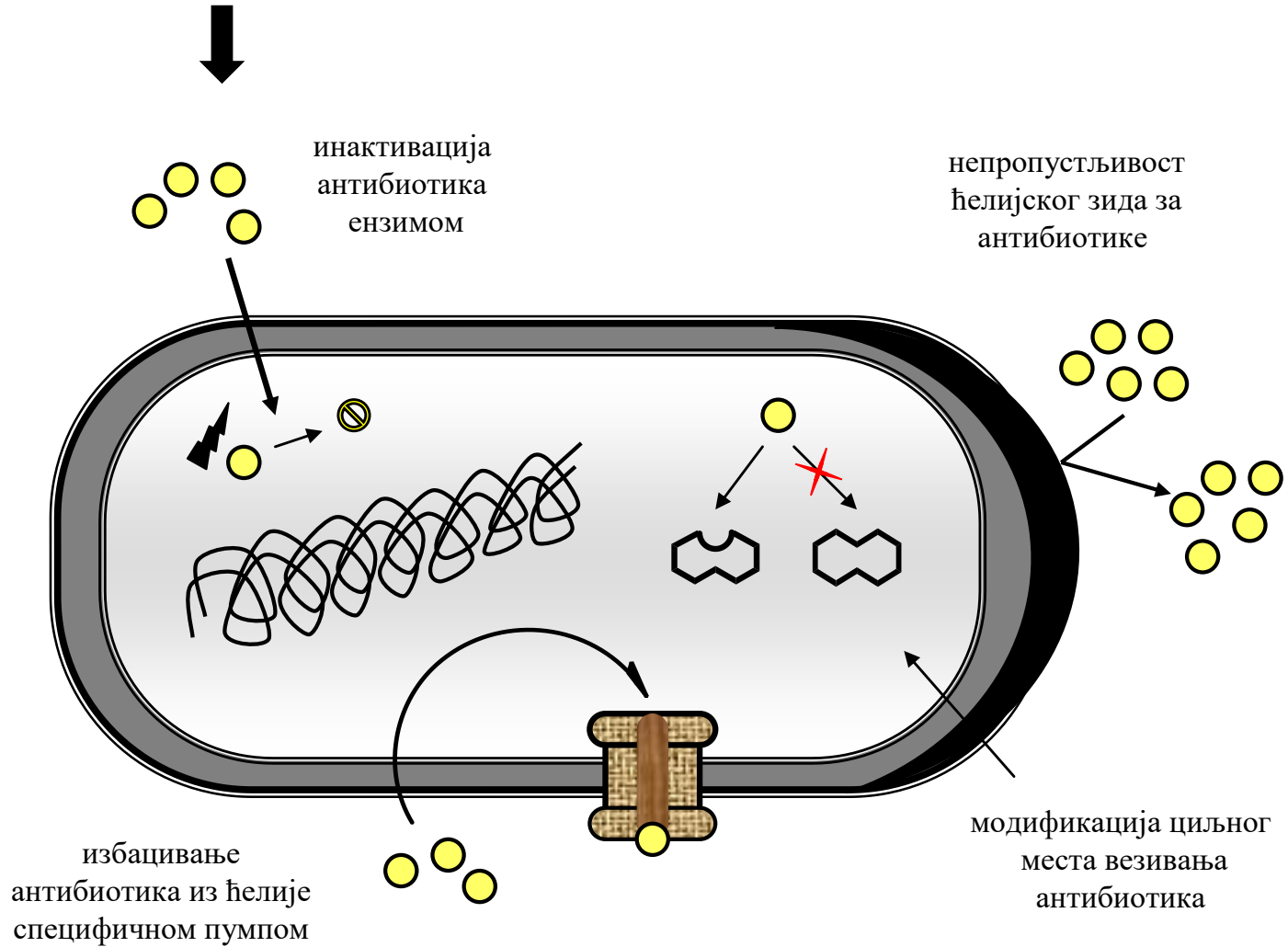
Подела антибиотика



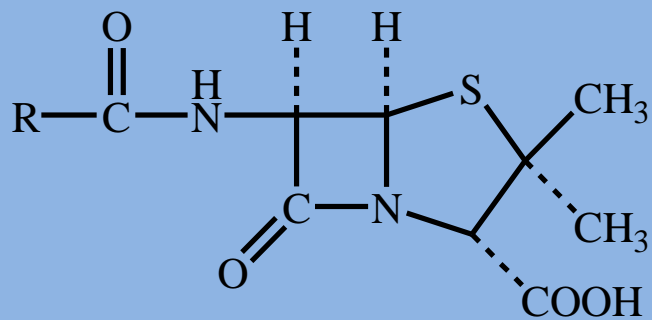
Ограничење примене антибиотика

резистенција

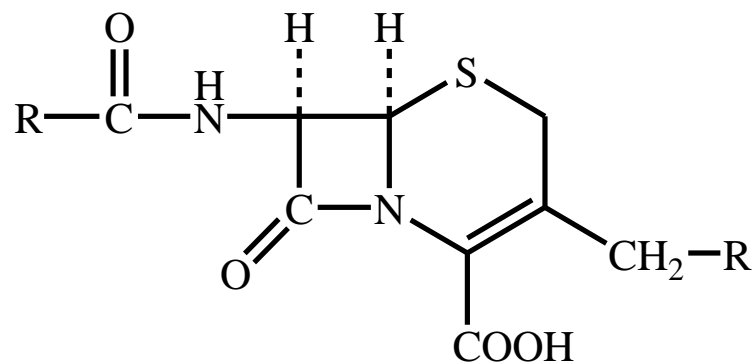
нежељена дејства



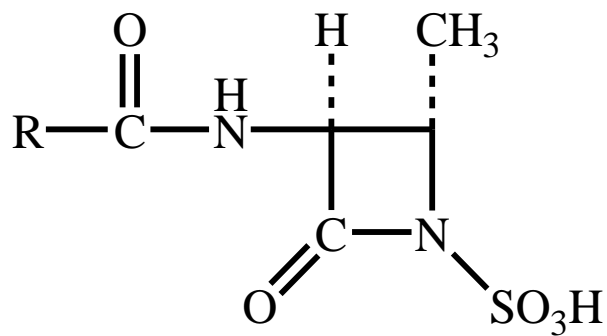
β-лактам антибиотици



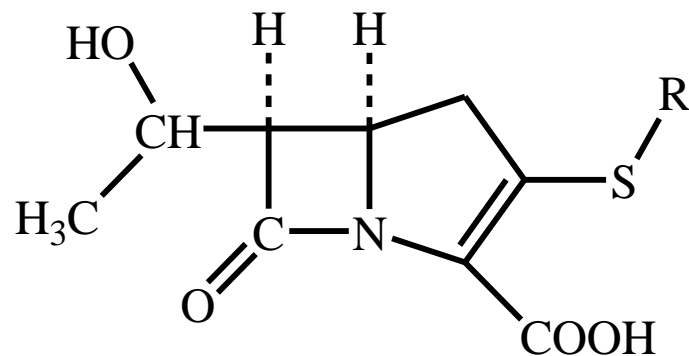
пеницилини



цефалоспорини

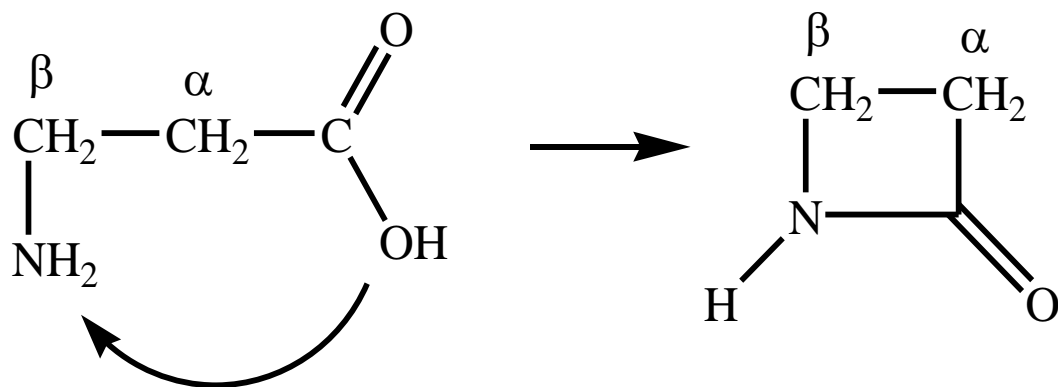


монобактами



карбапенеми

β -лактам антибиотици

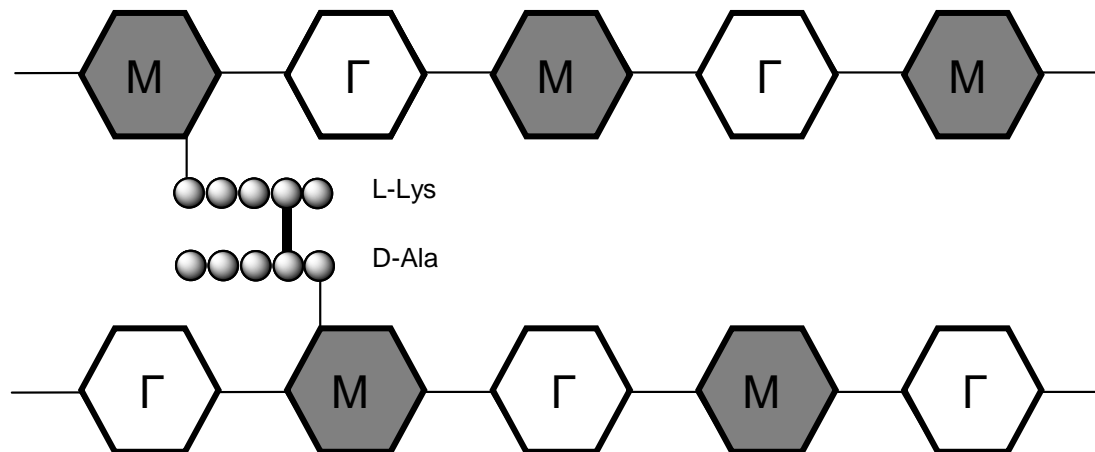


азетидинон

β-лактам антибиотици

Механизам деловања

Спречавају синтезу пептидогликана ћелијског зида бактерија. Пептидогликан је хетерополимер који се налази само код прокариотских организама. Скелет пептидогликана је састављен из наизменично поређаних молекула N-ацетилглюкозамина (Г) и N-ацетилмураминске киселине (М), који су повезани гликозидним везама.



β-лактам антибиотици

Механизма настанка бактеријске резистенције на β-лактам
антибиотице

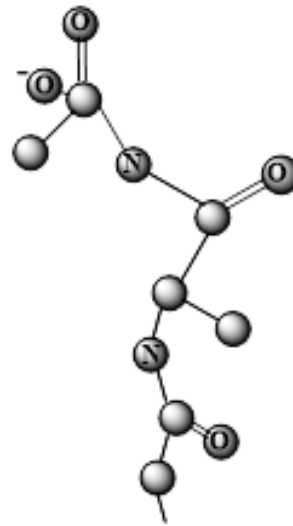
1. β-лактамазе
2. немогућност или смањен пролазак антибиотика кроз спољну мембрану
3. појачано избацивање антибиотика из ћелије
4. структурне промене протеина (*penicilin binding protein*) који представља циљно место деловања

Пеницилини

- 1928. година Александар Флеминг
- бактерициди
- инхибирају синтезу пептидогликана ћелијског зида бактерија

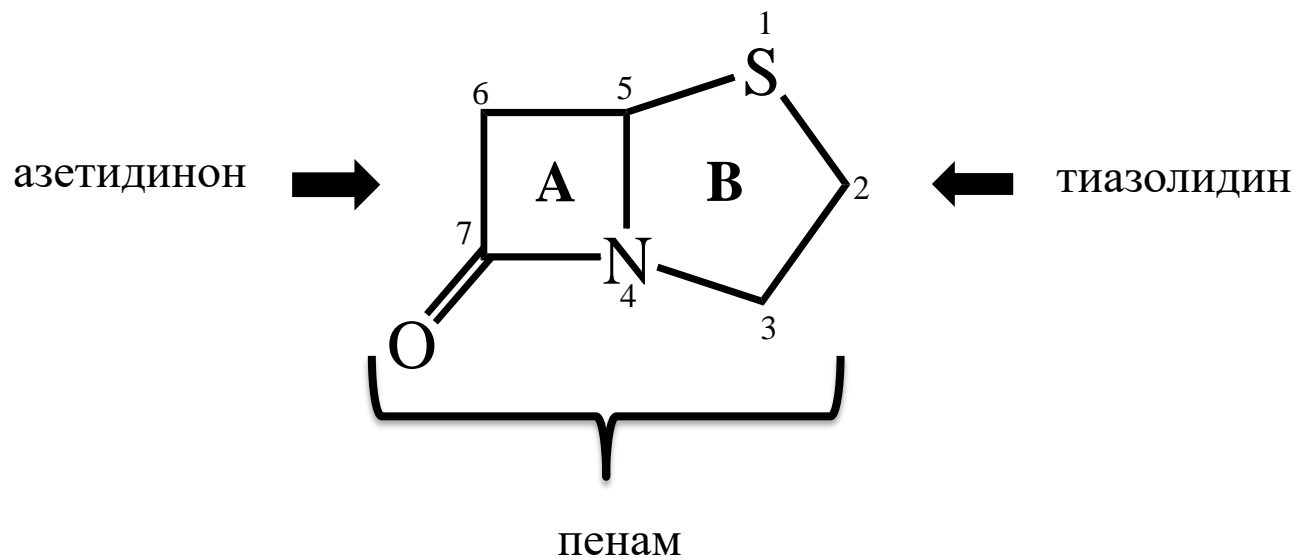


пеницилин

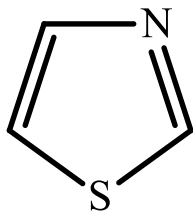


D-Ala-D-Ala

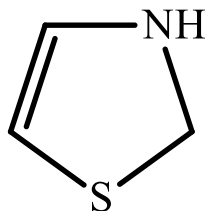
Пенициллины



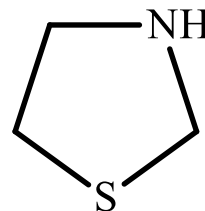
Подсетник:



ТИАЗОЛ

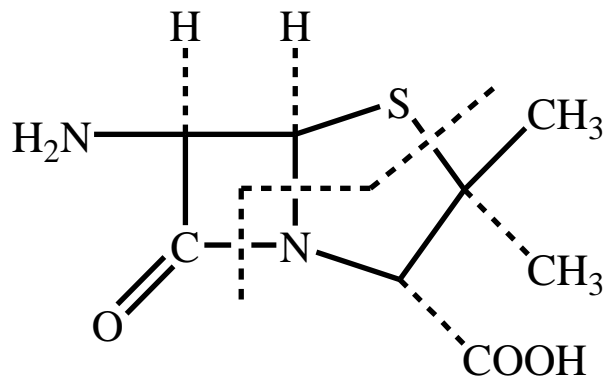


ТИАЗОЛИН

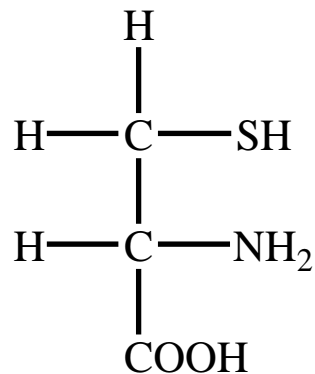


ТИАЗОЛИДИН

Пеницилини

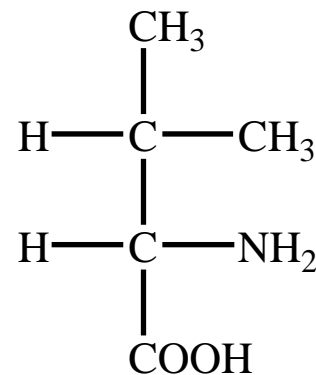


6-аминопенициланска киселина



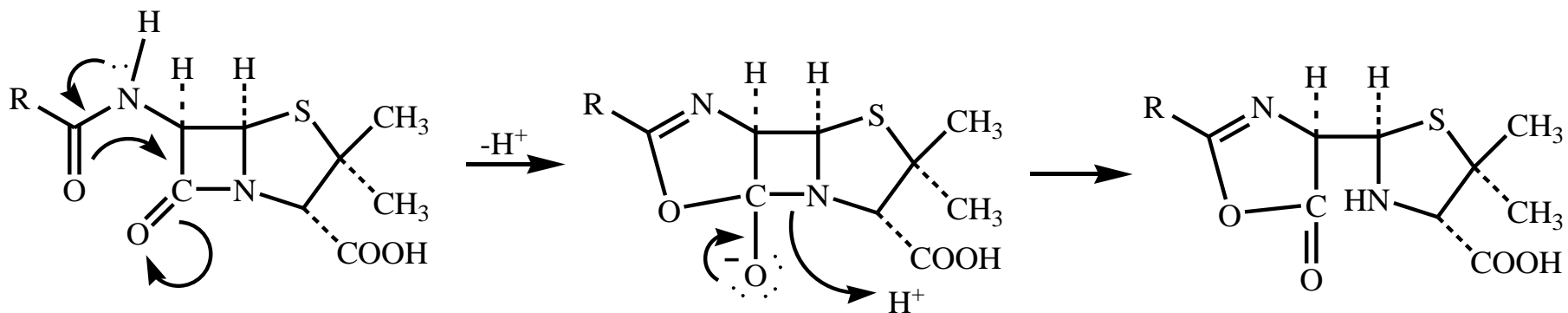
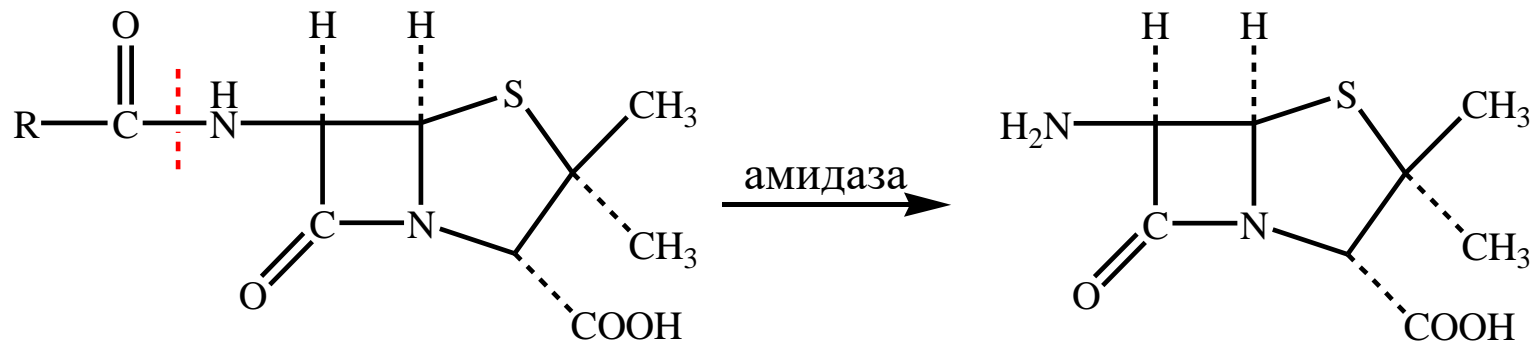
цистеин

+

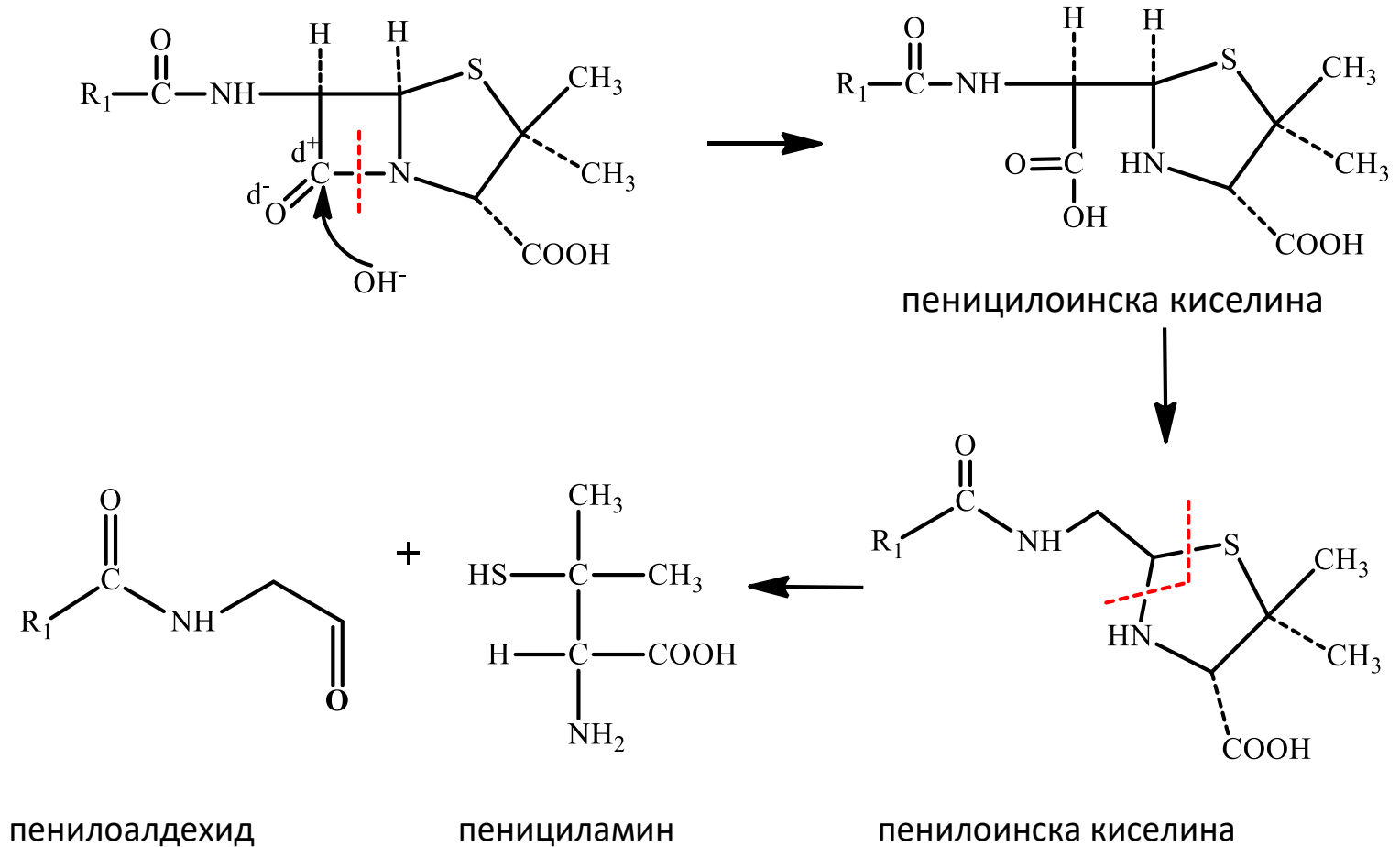


валин

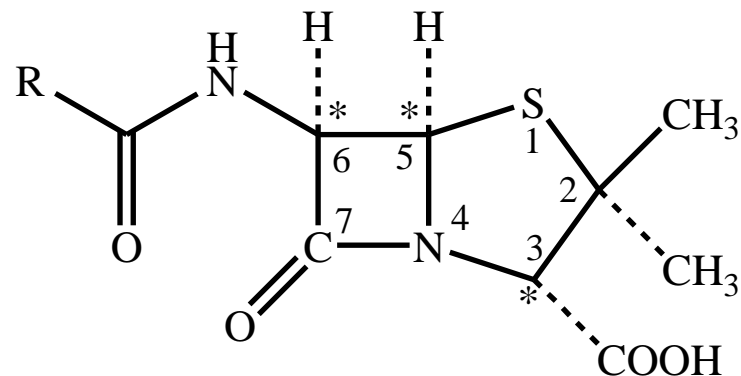
Стабильность пенициллина



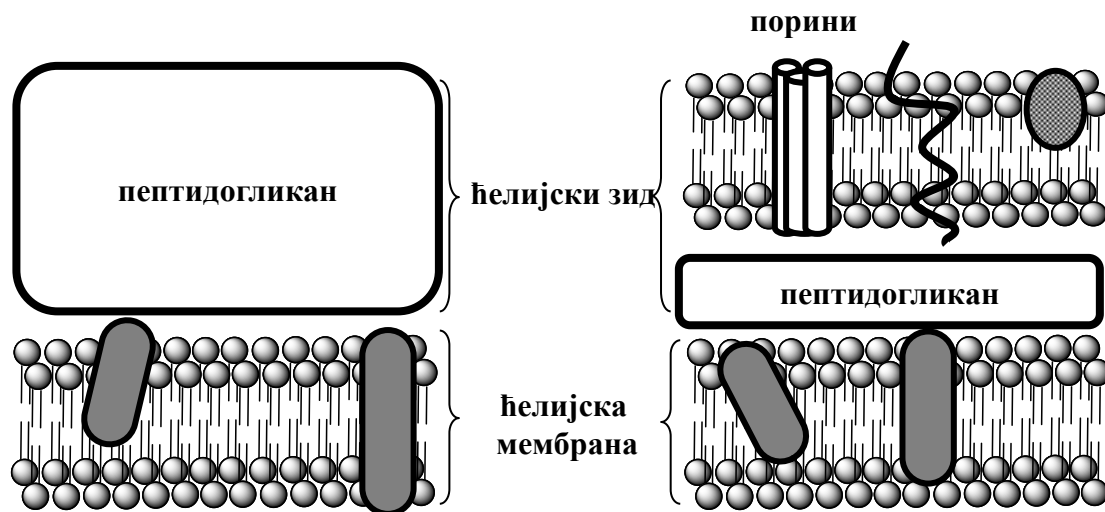
Стабилност пеницилина



Веза структура-дејство (SAR)



3S, 5R и 6R



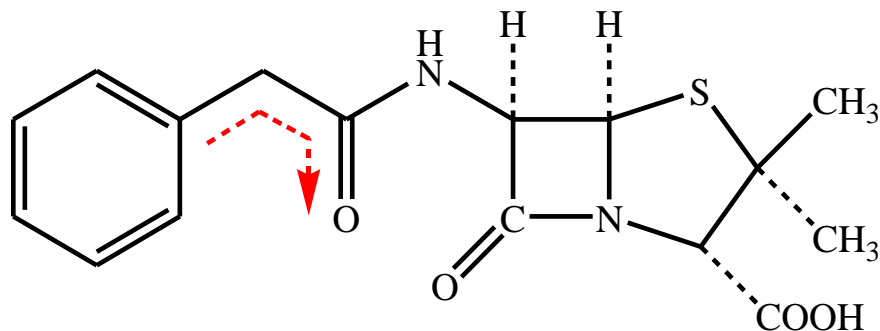
Грам-позитивна бактерија

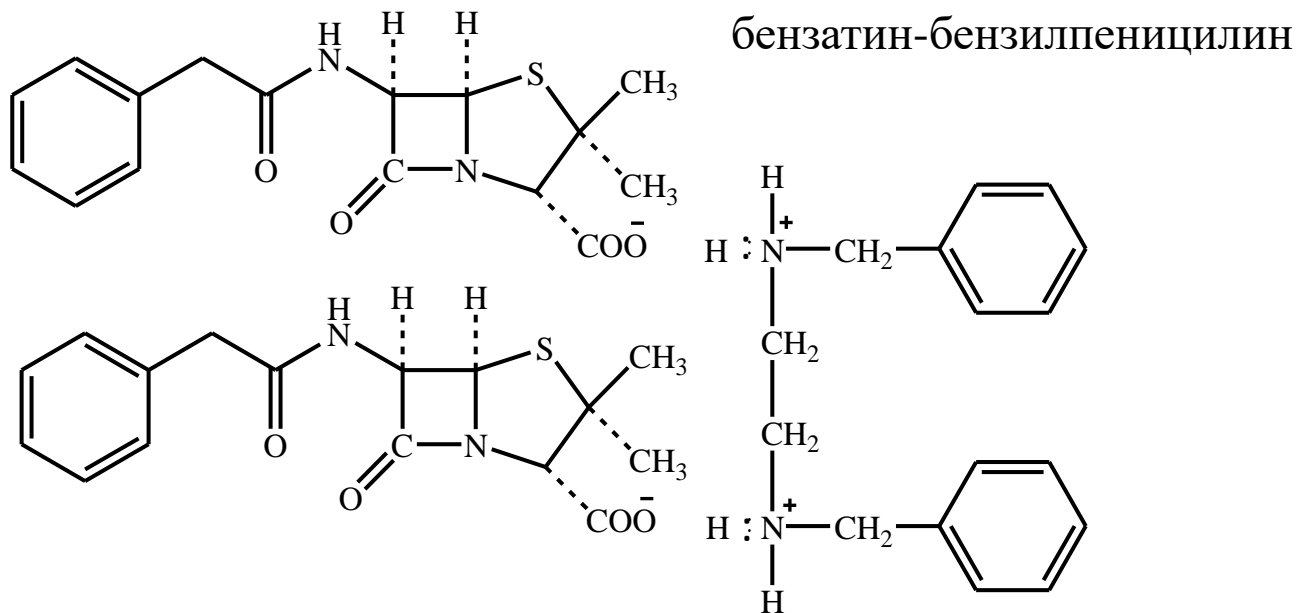
Грам-негативна бактерија

Природни пеницилини

- **Бензилпеницилин (пеницилин G)** је природни пеницилин изолован из ферментационе смеше *Penicillium notatum*.
- Примењују се само соли бензилпеницилина. Раствори су нестабилни на собној температури, а далеко су стабилнији ако се чувају на 4°C. Због тога се припремање ињекционих раствора врши *ex tempore*, растварањем лиофилизираног антибиотика у *aqua pro injectione*.

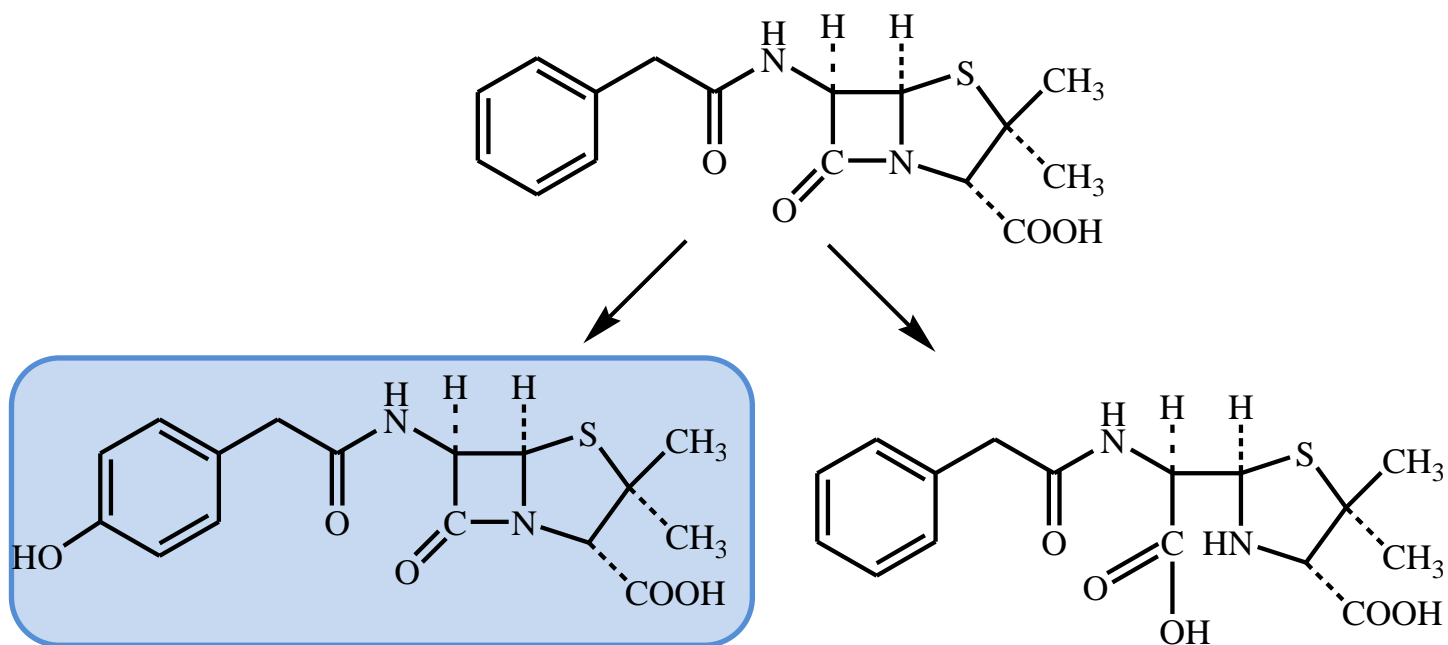
Соли бензилпеницилина (K^+ , Na^+) интравенска примена





Слабо растворљиве соли, примењују се интрамускуларно у облику суспензија.

Метаболизм бензилпеницилина

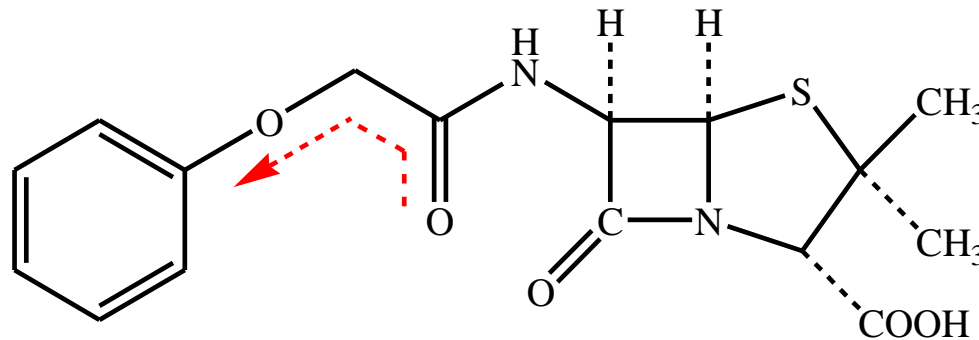


p-хидроксибензилпеницилин

дериват пеницилоинске киселине

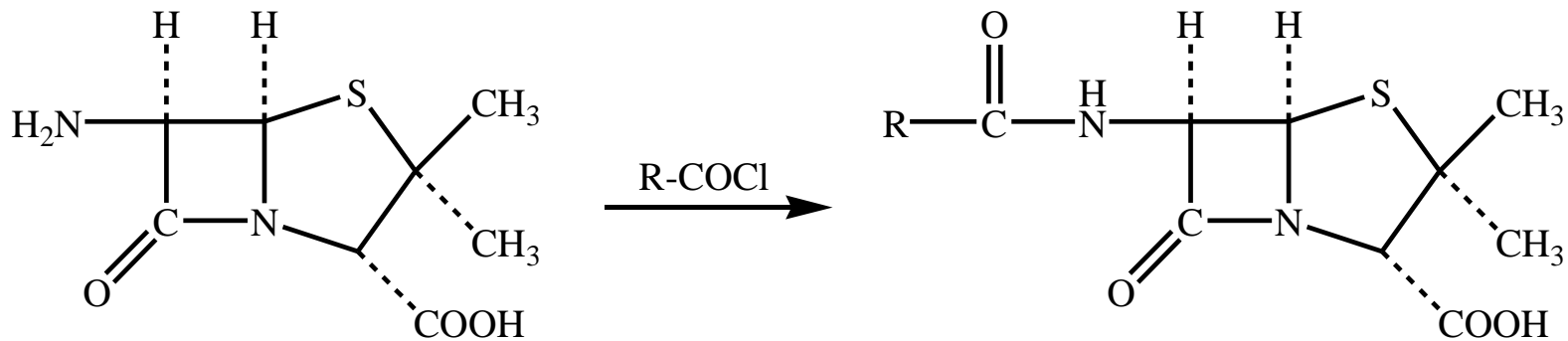
Природни пеницилини

Феноксиметилпеницилин (пеницилин V) је мање активан од бензилпеницилина, осетљив је на деловање пеницилиназе, примењује се орално (биорасположивост око 70%). У терапији се користи у облику соли (K^+ , Na^+). У раствору брзо хидролизују па се зато сируп израђује у сувом прашкастом облику који садржи све компоненте осим воде.



Природни пеницилини - пеницилини са уским спектром деловања, осетљиви на пеницилиназу.

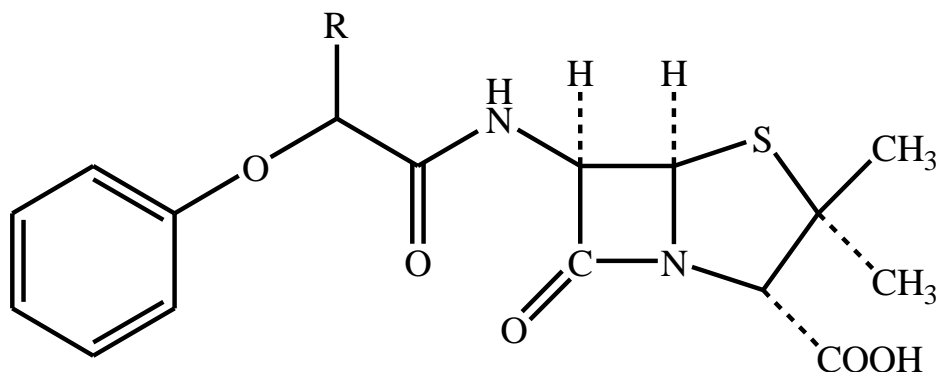
Полусинтетски пеницилини



Циљ процеса полусинтезе је:

1. Повећање стабилности у киселој средини
2. Већа стабилност према пеницилинази
3. Проширење спектра деловања

1. Пеницилини за оралну примену

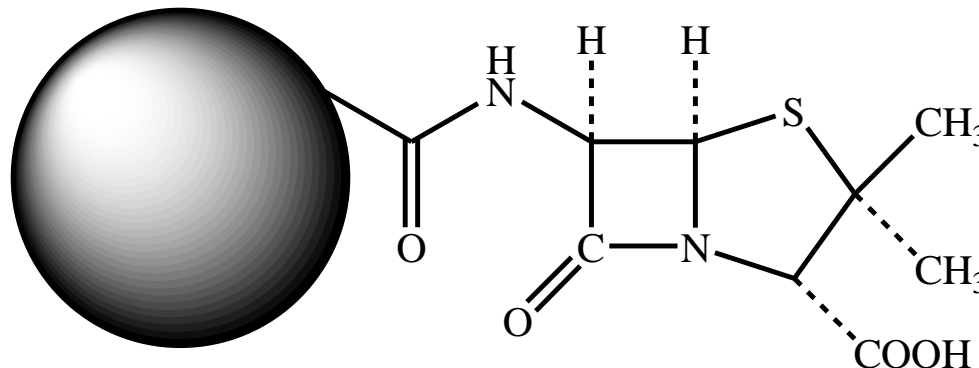


R	Назив
-CH ₃	Фенетицилин
-CH ₂ -CH ₃	Пропицилин

Увођењем алкил радикала у α -положај бочног остатка феноксиметилпеницилина настају деривати који се примењују орално.

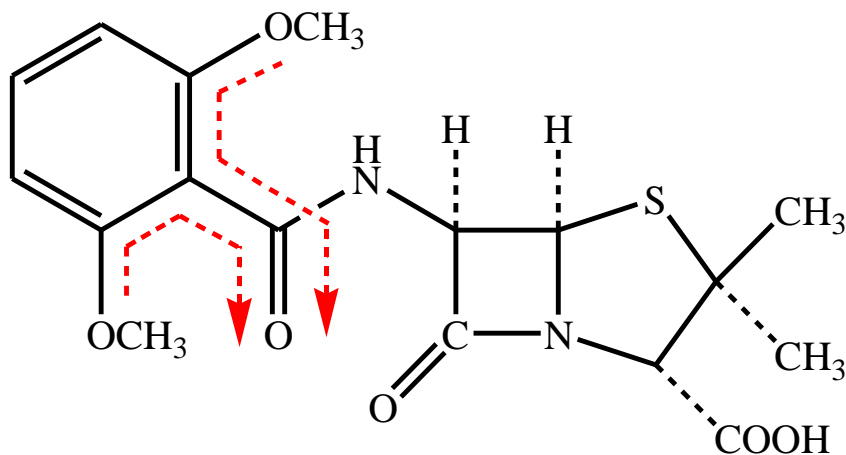
2. Пеницилини стабилни у присуству пеницилиназе

- Увођење карбоцикличног или хетероцикличног ароматичног система директно за карбонилну групу бочног ланца, стерним ефектима омета приступ пеницилиназе.
- Увођење хидрофобних супституената смањује хидрофилност молекула.
- **Антистафилококни пеницилини**
- Метилицилин и изоксазол пеницилини



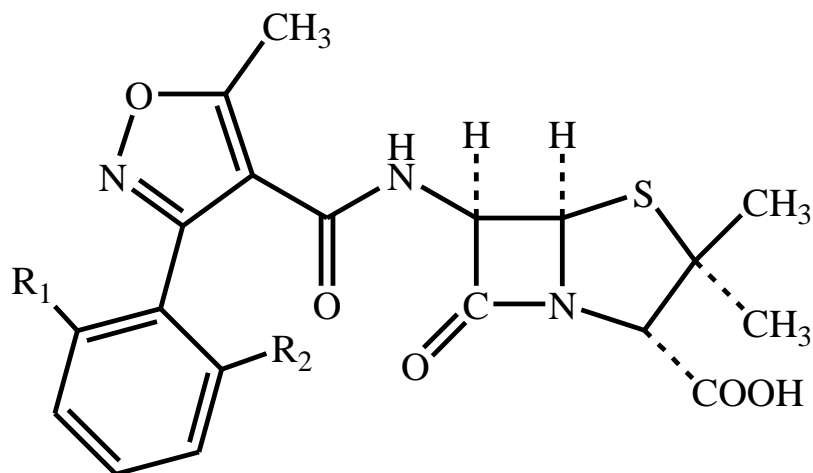
2. Пеницилини стабилни у присуству пеницилиназе

- Метицилин је нестабилан у киселој средини, па се зато примењује парентерално.
- Бактерије резистентне на метицилин називају MRSA (метицилин резистентни *S.aureus*).



2. Пеницилини стабилни у присуству пеницилиназе

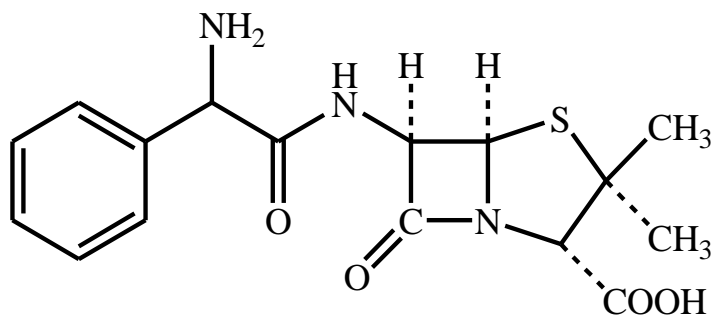
- **Изоксазол** пеницилини, стабилни у киселој средини, могу се примењивати орално, активни су против резистентних сојева *S.aureus*.
- Пеницилини уског спектра деловања



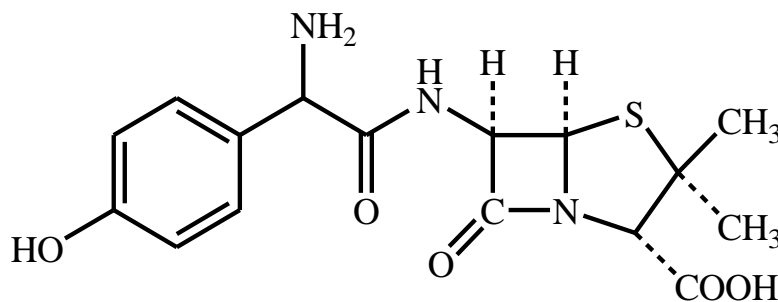
R ₁	R ₂	Назив
H	H	Оксацилин
Cl	H	Клоксацилин
Cl	Cl	Диклоксацилин
Cl	F	Флуклоксацилин

3. Пеницилини проширеног антимикуробног спектра деловања

Општа процедура синтезе аминопеницилина се заснива на увођењу амино групе на α угљеников атом бочног ланца бензилпеницилина. Ова структурна модификација доводи до смањења липофилности коју поседују природни пеницилини и повећава могућност проласка кроз порине који се налазе у ћелијском зиду Грам-негативних бактерија.



ампицилин

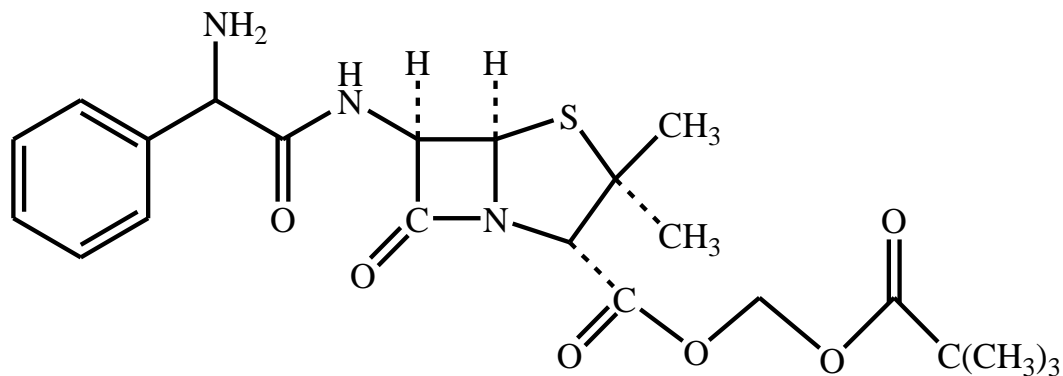


амоксицилин

Примењују се орално или у облику Na-соли парентерално.

3. Пеницилини проширеног антимикуробног спектра деловања

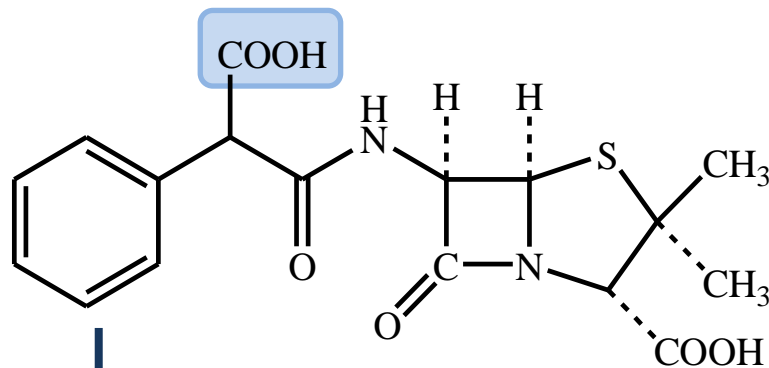
- **Ампицилин** има малу биорасположивост (око 30%), јер при интестиналној рН вредности постоји у облику *zwitter* јона и може да гради полимере.
- **Амоксицилин** је метаболит ампицилина, *para*-хидрокси дериват. Присутна *para*-хидроксилна група повећава киселост и смањује могућност грађења *zwitter* јона. На тај начин се спречава грађење полимера па је тиме и повећана биорасположивост (70-90%).
- Превођење ампицилина у естар (**пивампицилин**-естарски производ претходно естерификованог алкохола триметилацетил оксиметанола) инхибира формирање *zwitter* јона, па се зато лако апсорбује.



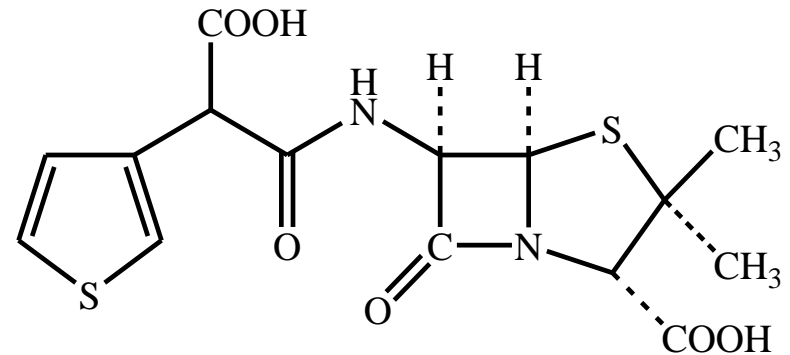
пивампицилин

4. Антипсеудомонасни пеницилини

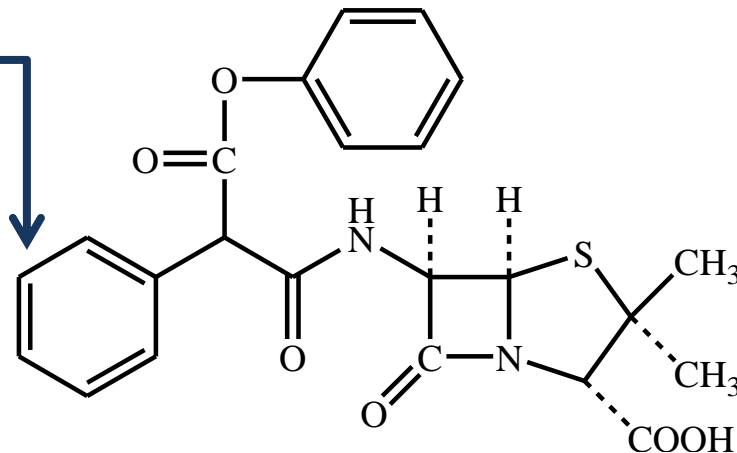
Структурним модификацијама синтетисана су једињења која поседују повећану пропустљивост кроз ћелијски зид Грам-негативних бактерија и антипсеудомонасну активност, а то су **карбоксипеницилини** и уреидо пеницилини.



карбеницилин



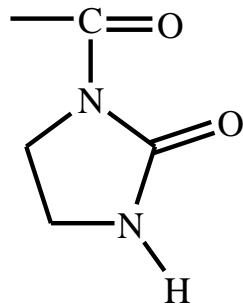
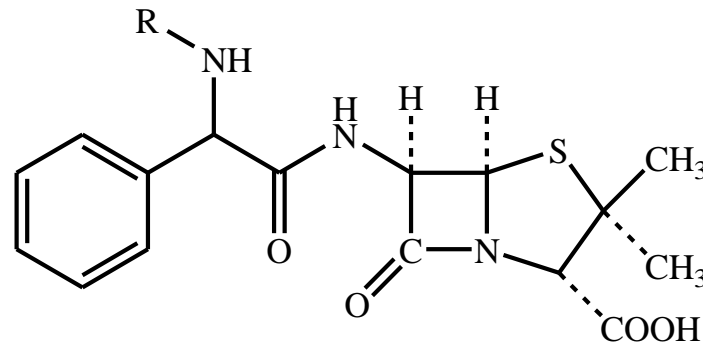
тикарцилин



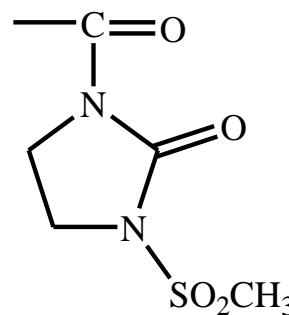
карфецилин

4. Антипсеудомонасни пеницилини

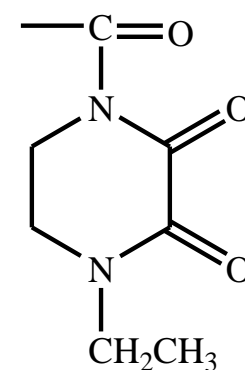
- **Уреидо пеницилини** су деривати ампицилина код којих је аминоксидна група супституисана функционалном групом која садржи остатак уреје. Синтетисани су као антипсеудомонасни лекови.
- Подложни су инхибицији дејством пеницилиназе.
- Нестабилни су у киселим условима па се зато примењују искључиво парентерално.



азлоцилин



МЕЗЛОЦИЛИН



пиперацилин

Фармакокинетика пеницилина

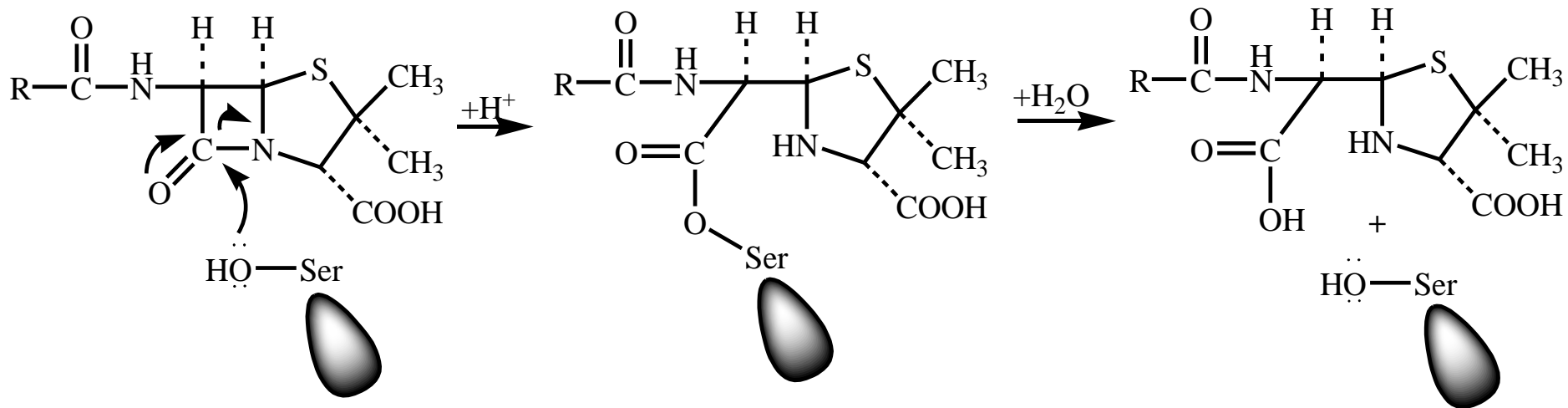
- Храна смањује и успорава апсорпцију како природних тако и полусинтетских пеницилина, то је разлог зашто се орално примењени пеницилини морају узимати 1-2 сата пре или после оброка.
- Полусинтетски пеницилини се у већем проценту везују за протеине плазме у односу на природне пеницилине.
- Пеницилини се незнатно метаболишу у јетри, при чему настаје терапијски неактивна пеницилоинска киселина.
- Сви пеницилини се углавном излучују непромењени, у највећој мери путем урина, стога су погодни за лечење уринарних инфекција.

Нежељена дејства пеницилина

- Пеницилини немају директно токсично дејство зато су најчешће коришћени лекови из групе антибиотика. Главно нежељено дејство је реакција преосетљивости.
- Учесталост укрштене алергије између пеницилина и цефалоспорина креће се од 5 до 10%.
- Најопаснија појава је анафилактички шок, који у неким случајевима може бити фаталан (учесталост ове алергијске реакције креће се од 0,004 до 0,04%).

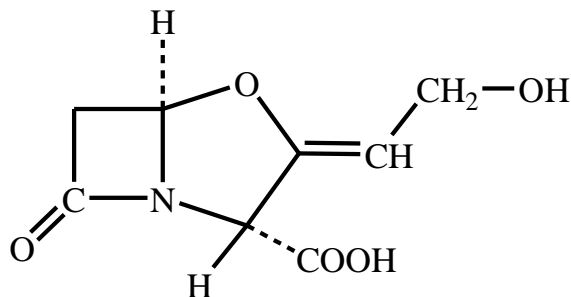
Инхибитори β -лактамаза

Инхибитори β -лактамаза су једињења која такође садрже β -лактамски прстен, али поседују врло слабу антибактеријску активност. Понашају се слично природном супстрату за ензим. Инхибиција ензима почиње везивањем ових једињења за остатак аминокиселине серин β -лактамазе при чему долази до инактивације ензима.



Инхибитори β -лактамаза

- Клавуланска киселина је природни производ, изолована је из ферментационе смеше *Streptomyces clavuligeris*.
- Структурно представља 1-оксопенам, без супституента на положају 6 и са хидроксиетилиден групом на положају C2.

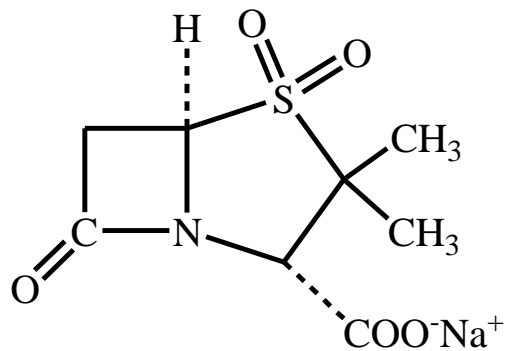


клавуланска киселина

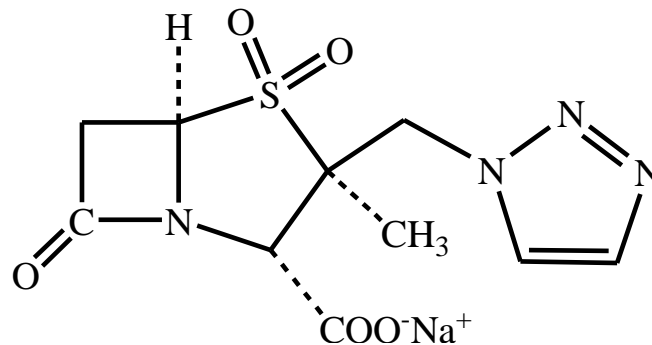
Комбинује се са амоксицилином и са тикарцилином.

Инхибитори β -лактамаза

- Сулбактам је полусинтетски дериват пенициланске киселине. Посебно снажно инхибира β -лактамазе које се често налазе у изолатима *K. pneumoniae* и *E. coli*. У терапији се користи са ампицилином и неким цефалоспоринима.
- Тазобактам је сулфонски дериват, структурно јако сличан сулбактаму. Комбинује се са пиперацилином.



сулбактам



тазобактам