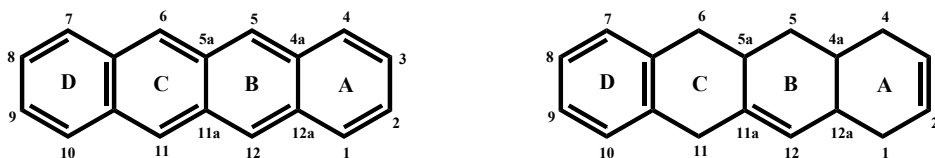


3.1. TETRACIKLINI

Naziv "tetraciklini" odnosi se na relativno veliki broj antibiotika prirodnog ili polusintetskog porekla koji imaju tetracikličnu strukturu. Prvi tetraciklin, izolovan iz fermentacione smeše *Streptomyces* spp. bio je hlortetraciklin; danas se ova jedinjenja dobijaju polusintetski, hemijskim transformacijama prirodnih proizvoda. Strategija otkrića novih tetraciklina nije se mnogo promenila od otkrića hlortetraciklina 1945. godine.

3.1.1. Struktura tetraciklina

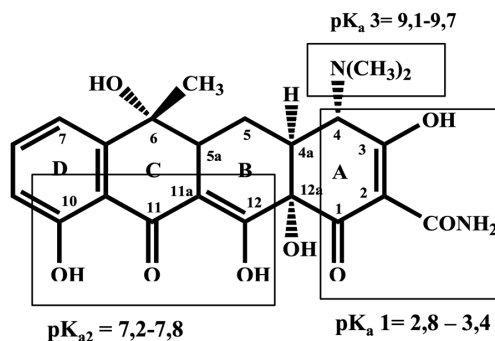
Svi tetraciklini su derivati tetracena (naftacena), odnosno, oktahidronaftacena.



Slika 1. Tetracen (naftacen)

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

Najjednostavnija struktura jedinjenja koja pokazuje antimikrobnu aktivnost je 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,10,12,12a-tetrahidroski-1,11-diokso-2-naftacenkarboksamid. Antimikrobna aktivnost ovog jedinjenja je mala i ne koristi se u terapiji. Jedinjenje najjednostavnije strukture koje ima terapijsku primenu i izolovano je iz fermentacione smeše je tetraciklin po kome je cela terapijska grupa dobila ime.



Slika 2. Struktura teraciklina

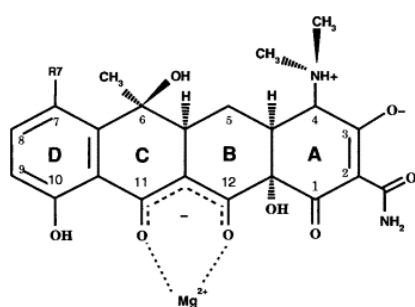
4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahidro-3,6,10,12,12a--pentahidroski-6-metil-1,11-diokso-2-naftacenkarboksamid

Funkcionalne grupe tetraciklina su:

1-karbonilna; 2-amidska, 3enolna, 4-tercijarni amin, 6-tercijarni alkohol, 10-fenolna, 11-karbonilna, 12-enolna i 12a-tercijarna alkoholna. Kako u svojoj strukturi sadrže funkcionalne grupe koje reaguju i kiselo i bazno tetraciklini su amfoterna jedinjenja (mogu da grade soli i sa

bazama i sa kiselinama). Soli tetraciklina sa bazama (NaOH, KOH) su nestabilne u vodi i ne koriste se u terapiji. Za per os primenu koriste se hidrohloridne soli koje se, zbog gorkog ukusa, inkapsuliraju. U neutralnim rastvorima ova jedinjenja postoje u obliku cviter jona.

Tetraciklini imaju osobinu da grade helatne komplekse sa jonima metala (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Be^{2+} , Al^{3+}) ali i sa brojnim hemijskim jedinjenjima (fosfatima, citratima, salicilatima, ureom, serumskim albuminima, proteinima...). Kompleksi tetraciklina i jona metala su stabilni, nerastvorni i odgovorni su za interakciju tetraciklina sa hranom (mleko, mlečni proizvodi, taloženje tetraciklina na zubima zbog vezivanja jona Ca^{2+}).

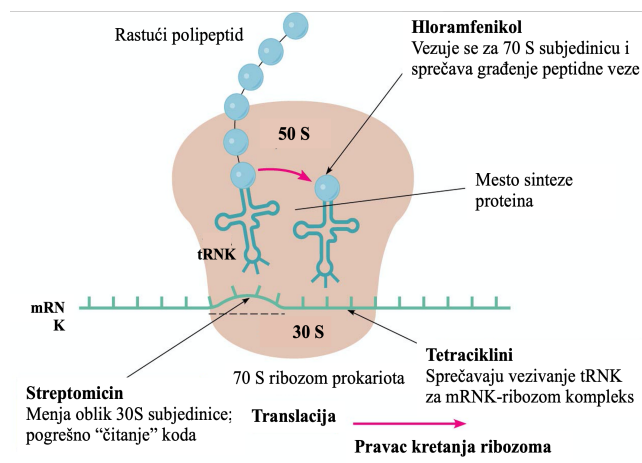


Slika 3. Kompleks tetraciklina sa divalentnim jonom metala

Stereohemija tetraciklina je kompleksna: ova jedinjenja sadrže hiralne C atome u položajima 4,4a,5a,6,i 12a, dok kod nekih jedinjenja, u zavisnosti od supstitucije, može biti hiralan i 5C atom.

3.1.2. Mehanizam dejstva tetraciklina

Tetraciklini su specifični inhibitori biosinteze bakterijskih proteina; vezuju se za 30 S subjedinicu ribozoma i sprečavaju vezivanje tRNK za kompleks mRNK-ribozom. Proces vezivanja tRNK i tetraciklina za ribosome zahteva prisustvo Mg jona. Tetraciklini grade helatne komplekse sa jonima Mg i onemogućavaju pomenute procese. Ribozomi prokariota (70S) i eukariota (80S) se razlikuju u strukturi (mitohondrijalni ribozomi su slični) što predstavlja osnov selektivnog dejstva ovih jedinjenja. Drugi važan aspekt selektivnog dejstva je sposobnost bakterijskih ćelija da “nakupljaju” tetracikline.



Slika 4. Mehanizam dejstva tetraciklina

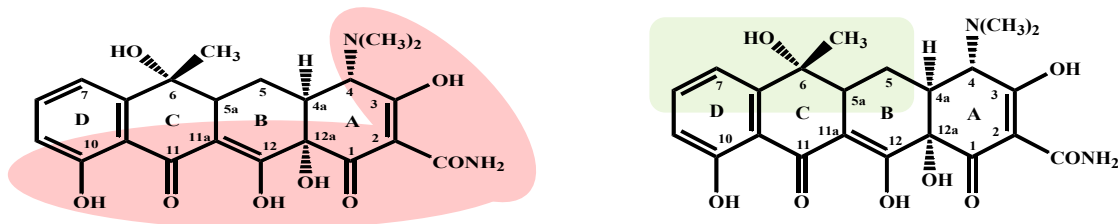
Izvor: <http://pixgood.com/tetracyclines-mechanism-of-action.html>

Kada su otkriveni, tetraciklini su pokazivali najširi spektar antimikrobnog dejstva u odnosu na do tada poznate antibiotike. Tetraciklini pokazuju aktivnost prema G^+ i G^- bakterijama, spirohetama, rikecijama, mikoplazmama, hlamidijama. Zbog razvoja rezistentnih sojeva oni više nisu lekovi prvog izbora kod infekcija izazvanih streptokokama, stafilokokama ili pneumokokama.

Indikacije za primenu tetraciklina su brojne ali njihovo bakteriostatsko dejstvo ograničava upotrebu u lečenju infekcija opasnih po život (endokarditis, meningitis).

3.1.3. Veza struktura-dejstvo

Najveći broj funkcionalnih grupa u strukturi tetraciklina ne može se hemijski transformisati bez gubitka dejstva. Na primer, deo strukture koji obuhvata C atome na položajima 1, 2, 3, 4, 10, 11, 11a, 12 i 12a (predstavljaju "hidrofilni" deo molekule). Sa druge strane, supstituenti na C atomima u položajima 5, 5a, 6, 7, 8 i 9 predstavljaju hidrofobni deo molekule i mogu da podležu strukturnim transformacijama pri čemu nastaju jedinjenja koja zadržavaju ili imaju bolju antimikrobnu aktivnost.



Slika 5. "hidrofilni" i "hidrofobni" deo strukture tetraciklina

Prsten A se može neznatno modifikovati bez promene aktivnosti. Zamenom amidske grupe drugom funkcionalnom grupom (npr. aldehydom) smanjuje se aktivnost. Aminoalkilovanjem azota amidske grupe i Maninchovom reakcijom nastaju derivati koji su polarniji, rastvorni u vodi (rolitetraciklin) ali i manje aktivni. Dimetilamino grupa u položaju C4

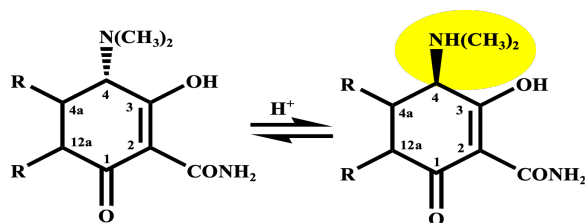
je α orijentisana i uslov je za dejstvo. Uklanjanjem amino grupe gubi se aktivnost; promenom konfiguracije ($\alpha \rightarrow \beta$) nastaje degradacioni proizvod, epitetraciklin.

Značajno za dejstvo tetraciklina je način vezivanja prstenova u molekuli naftacena. Uslov za dejstvo je *cis* vezivanje prstena A i B (4a i 12 veze α orijentisane). Epimerizacijom položaja 4a nastaju neaktivna jedinjenja. Takođe, dehidrogenacija kojom nastaje dvostruka veza u prstenu C (C5a-C11a) je praćena značajnim smanjenjem aktivnosti.

Najveći broj tetraciklina koji se danas koriste u terapiji međusobno se razlikuju po supstytutentima u položaju 5, 6 i 7. Supstitucijom položaja 5 nekom polarnom grupom (hidroksilna) menjaju se farmakokinetičke osobine jedinjenja. U položaju 6 tetraciklina nalazi se 6 α -metil i 6 β -hidroksilna grupa (tercijarni alkohol). Nijedna od pomenutih grupa na položaju 6 nije značajna za aktivnost. Kako je prisutna 6-hidroksilna grupa uzrok nestabilnosti tetraciklina u kiseloj i baznoj sredini izvestan broj polusintetskih, stabilnijih, tetraciklina dobijen je hemijskim modifikacijama upravo ovog položaja. Supstitucija na položaju 7 uvek potencira aktivnost nezavisno da li je supstituent elektron akceptorska (hlor, nitro) ili elektrondonorska grupa (dimetilamino).

3.1.4. Stabilnost tetraciklina

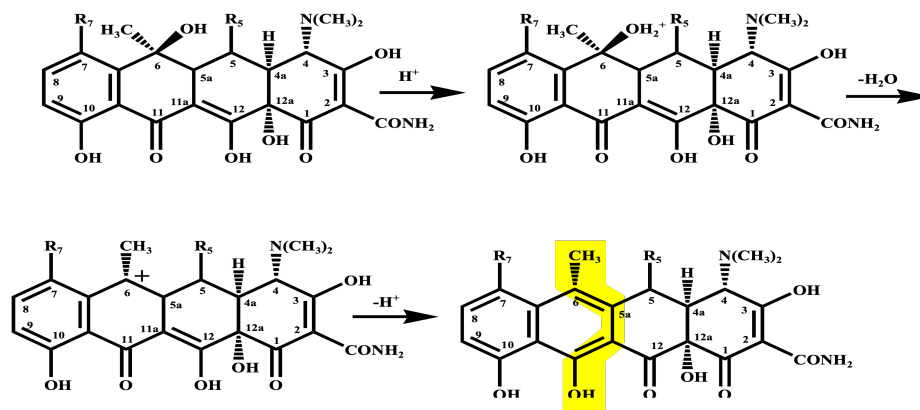
U slabo kiseljoj sredini tetraciklini podležu epimerizaciji na položaju C-4 (promena konfiguracije na jednom C atomu) pri čemu nastaje epitetraciklin, jedinjenje manje antimikrobne aktivnosti. Ravnoteža tetraciklina i epitetraciklina se uspostavlja u odnosu 1:2, tokom jednog dana.



Slika 6. Tetraciklin

Epitetraciklin

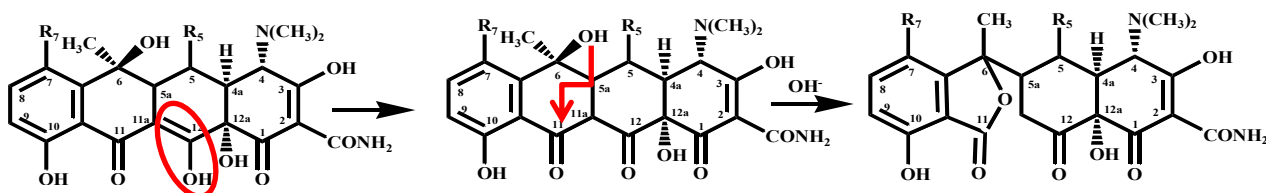
U jako kiseljoj sredini ($\text{pH} \leq 2$) tetraciklini koji u položaju C-6 imaju β hidroksilnu grupu podležu reakciji dehidratacije u kojoj učestvuju 6C-OH (tercijarni alkohol) i 5a-H. Proizvod reakcije je anhidrotetraciklin (aromatizovan prsten C) koji je toksičan.



Anhidrotetraciklin (nefrotoksičan)

Slika 7. Nestabilnost tetraciklina u kiseloj sredini

U baznoj sredini reakcijom C6 hidroksilne grupe i ketona na položaju 11 gradi se laktonski prsten i neaktivni izotetraciklin.



Izotetraciklin (neaktivan)

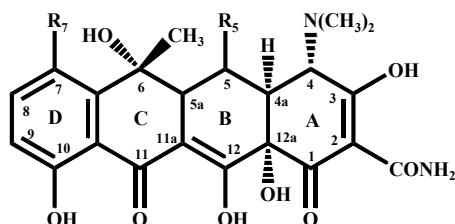
Slika 8. Nestabilnost tetraciklina u baznoj sredini

3.1.5. Prirodni tetraciklini

Prvi prirodni tetraciklin bio je hlortetraciklin, izolovan 1948. iz fermentacione smeše *S. aureofaciens*. To je prašak žute boje, bez mirisa i gorkog ukusa. Fotosenzitivan je i mora se čuvati zaštićen od svetlosti. Zbog slabe bioraspoloživosti danas se koristi samo lokalno, u obliku masti za topičku i oftalmološku primenu.

Drugo jedinjenje prirodnog porekla je tetraciklin, izolovan iz fermentacione smeše *Streptomyces* spp. Ima veću bioraspoloživost od hlortetraciklina i najpoznatiji je antibiotik ove grupe. Koristi se u obliku soli hidrohlorida.

Oksitetraciklin je izolovan iz fermentacione smeše *S. rimosus* i predstavlja polarniji analog hlortetraciklina.



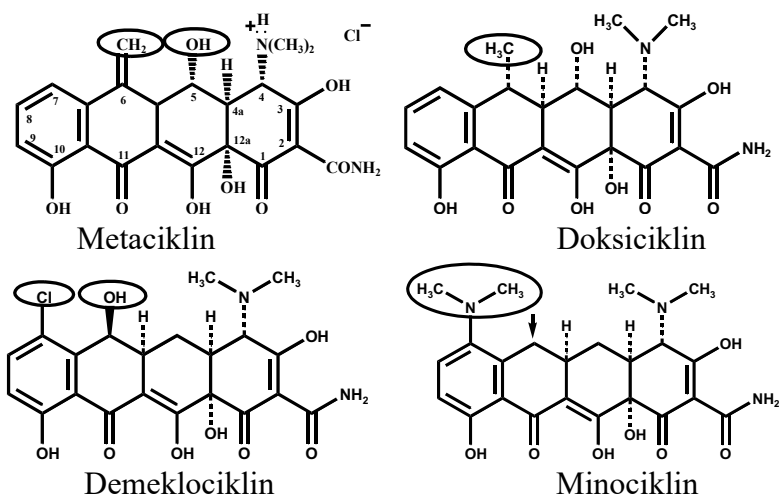
	R ₅	R ₇
Tetraciklin	H	H
Oksitetraciklin	OH	H
Hloretraciklin	H	Cl

Slika 9. Struktura prirodnih tetraciklina

3.1.6. Polusintetski tetraciklini

Kako je za nestabilnost tetraciklina u kiseloj i baznoj sredini odgovorna C6 hidroksilna grupa, hemijskim modifikacijama ovog položaja dobijena su jedinjenja stabilna u kiseloj sredini. Eliminacijom hidroksilne grupe na položaju C6 povećana je stabilnost prstena C u kiseloj i baznoj sredini. Jedinjenja koja nemaju OH grupu na položaju C6 ali imaju OH grupu na položaju C5 (derivati oksitetraciklina) i dalje mogu u jako kiseloj sredini da grade anhidrotetraciklin (C5 hidroksilna grupa).

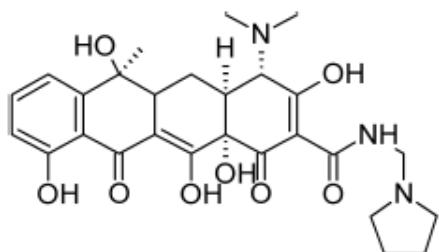
Modifikacijom položaja C6 sintetisani su: metaciklin (6-deoksi-6-demetil-6-metilen-5-oksitraciklin hidrohlorid), doksiciklin (α -6-deoksi-5-oksitetraciklin), demeklociklin (7-hloro-6-demetiltetraciklin), minociklin (7-dimetilamino-6-demetil-6-deoksitetraciklin).



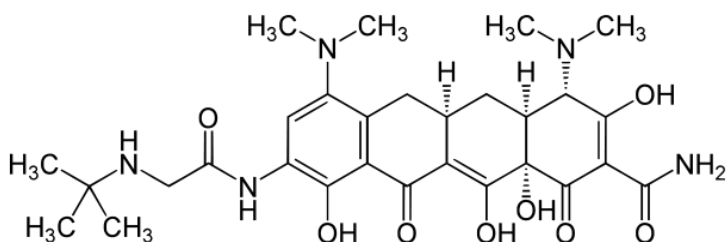
Slika 10. Struktura polusintetskih tetraciklina

Demeklociklin je derivat prirodnog proizvoda hlortetraciklina od koga se razlikuje po odsustvu C6 metil grupe. Ovom hemijskom transformacijom tercijarni alkohol je “postao” sekundaran i ne podleže reakciji dehidratacije. Kao i hlortetraciklin, fotosenzitivno je jedinjenje i dovodi do stvaranja eritema ako se direktno izloži sunčevoj svetlosti. Minociklin, kao i doksiciklin (6-deoksitetraciklin) pokazuje manju tendenciju kompleksiranja jona kalcijuma verovatno zbog veće liposolubilnosti.

Rolitetraciklin (N-pirolidinometiltetraciklin) je polusintetski derivat tetraciklina koji se koristi parenteralno. Dobija se Mannichovom reakcijom kondenzacije tetraciklina (amido grupe u položaju C2), formaldehida i pirolidina u prisustvu *tert*-butil alkohola. Dobijeni kondenzacioni proizvod ima izraženije bazne osobine, gradi stabilne soli koje se dobro rastvaraju u vodi. Uvođenje novih antibiotika u terapiju umanjilo je značaj ovog leka.



Slika 11. Rolitetraciklin



Tigeciklin

Rezistencija koje bakterije razvijaju prema tetraciklinima navodi istraživače na dalje ispitivanje i sintezu novih tetraciklina. Najnovija istraživanja obuhvataju ispitivanje mogućnosti supstitucije prstena D. Kao rezultat ovih istraživanja nastali su glicilciklini, 9-dimetilglicilamino supstituisani tetraciklini. Glicilciklini imaju prošireni antimikrobni spektar dejstva prema bakterijama koje su već stekle rezistenciju na do sada korišćene tetracikline. Ako kliničke studije potvrde povoljan farmakokinetički profil i netoksičnost ovih jedinjenja onda se može reći da smo na pragu otkrića tetraciklina druge generacije.

Najpoznatije jedinjenje ove grupe je 9-dimetilglicilamino supstituisani minociklin (Tigeciklin).

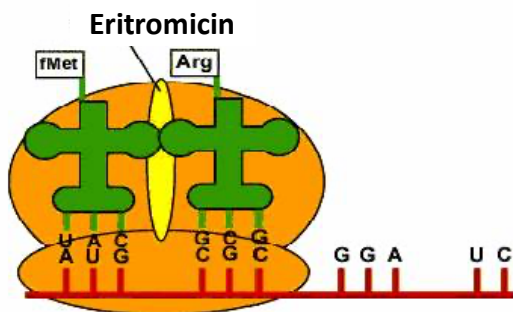
3.2. MAKROLIDI

Makrolide čini grupa strukturno sličnih jedinjenja koja su izolovana 50-ih godina prošlog veka iz fermentacione smeše aktinomiceta. Do danas je poznato preko 40 jedinjenja. Najpoznatiji makrolid je eritromicin, izolovan 1952. godine iz fermentacione smeše *Streptomyces erythreus*.

Makrolidi su jedinjenja koja se sastoje od aglikona (nešećerne komponente) za koji je glikozidno vezan jedan ili više deoksi šećera. Aglikon je u pogledu hemijske strukture makrociklični lakton (makrolid) koji sadrži 12, 14 ili 16 C atoma i po njemu je grupa dobila naziv. Za aglikon je glikozidno vezan jedan ili više deoksi šećera koji pokazuju neutralnu reakciju (kladinoza) ili baznu (amino šećer-dezozamin). Zbog prisustva aminošećera (dezozamin), makrolidi su baze koje grade soli pKa vrednosti između 6 i 9.

3.2.1. Antimikrobna aktivnost i mehanizam dejstva

U pogledu spektra antimikrobne aktivnosti eritromicin je sličan penicilinu: deluje uglavnom na G-pozitivne bakterije i predstavlja alternativu kod osoba koje su alergične na penicilin. Mehanizam dejstva eritromicina je različit od dejstva penicilina: eritromicin se vezuje za 50S subjedinicu ribozoma i sprečava translokaciju u procesu sinteze proteina bakterijske ćelije.



Neki mikrororganizmi su razvili rezistenciju prema eritromicinu (*S.aureus*).

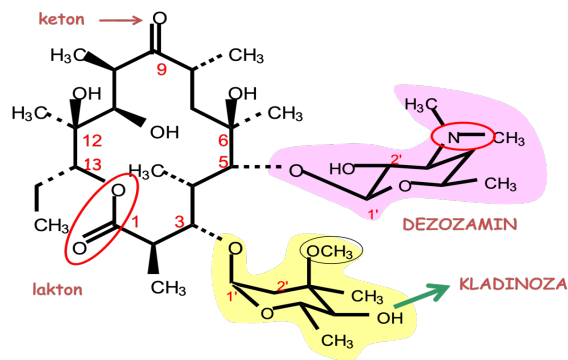
Rezistencija nastaje zbog sposobnosti bakterija da sintetišu enzime koji metiluju aktivno mesto ribozoma za koje se vezuje eritromicin. Alkilovanjem aktivnog mesta ribozom zadržava sposobnost sinteze proteina ali ne vezuje eritromicin.

Slika 12. Mehanizam dejstva eritromicina

Izvor: http://www.world-drugs.net/generic_erythromycin.php

3.2.2. Struktura eritromicina

Iz fermentacione smeše *Streptomyces erythreus* izolovana je smeša eritromicina koji se označavaju velikim slovima latinice kao eritromicin A, B, C.... Aglikon eritromicina naziva se eritronolid i predstavlja makrociklični lakton od 14 atoma u ciklusu, od kojih je 13C-atoma i 1 atom kiseonika. Eritromicin A, B i C se međusobno razlikuju po strukturi aglikona. Komercijalni proizvod je eritromicin A.

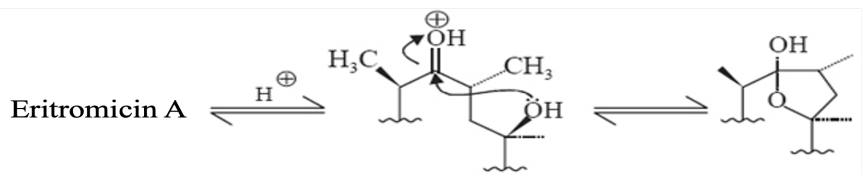


Slika 13. Struktura Eritromicina A

U strukturi eritromicina A nalazi se eritronolid A. Eritromicin B se razlikuje od eritromicina A u strukturi aglikona; eritronolid B je C12 deoksi eritronolid A. Eritromicin B je analog stabilniji u kiseloj sredini i pokazuje 80% aktivnosti eritromicina A. Eritromicin C se razlikuje u strukturi aglikona (šećera kladinoze); eritronolid C je C 3'demetoksi eritronolid A.

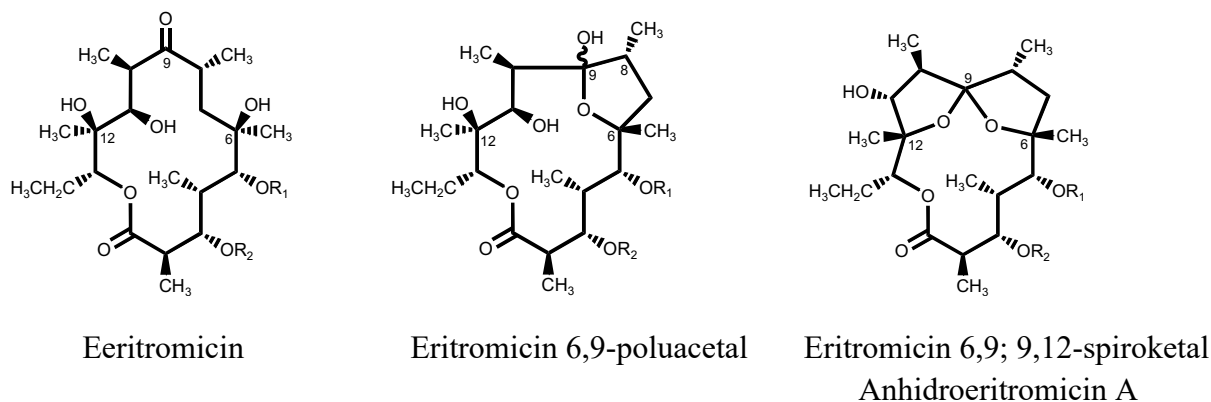
Za makrolidni lakton su, u položajima C3 i C5, α -glikozidnim vezama, vezani specifični šećeri u piranoznom obliku: kladinoza (neutralni metoksi šećer, specifičan za eritromicin) i dezoamin (amino šećer, može se naći u strukturi drugih makrolida). Zbog prisustva tercijarnog amina u strukturi dezoamina eritromicin pokazuje bazne osobine i može da gradi soli.

Eritromicin je gorak, kristalan prašak, slabo rastvoran u vodi, posebno nestabilan pri $\text{pH} \leq 4$. U kiseloj sredini dolazi do nukleofilne adicije hidroksilnih grupa u položaju C 6 i C 12 na karbonilnu grupu C 9. U ovoj reakciji nastaju eritromicin 6,9-poluacetal koji se dalje prevodi u acetal (6,9 i 9,12-spiroketal), anhidroeritromicin A.



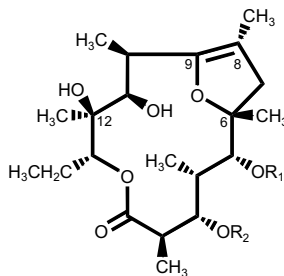
Poluacetal

Slika 14. Nukleofilna adicija C6 OH grupe na karbonilnu grupu C 12



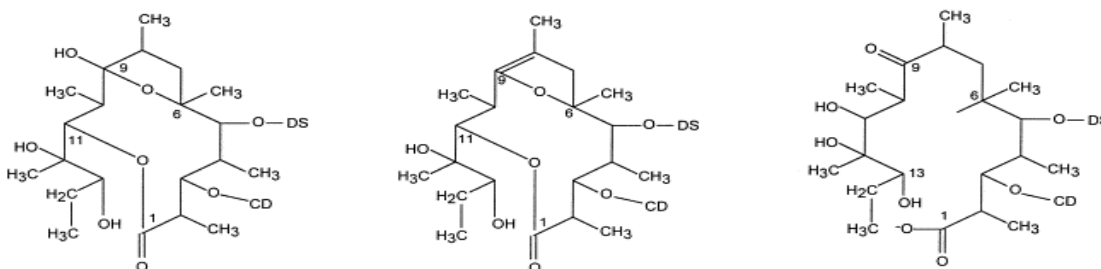
Slika 15. Građenje spiroketala

Eliminacijom vode iz eritromicin 6,9-poluacetal dobija se degradacioni proizvod eritromicin enol etar.



Slika 16. Anhidroeritromicin 6,9-poluacetal (enol etar)

U baznoj sredini eritromicin podleže hidrolizi laktona pr čemu nastaju različiti degradacioni proizvodi:



Pseudoeritromicin A poluacetal Pseudoeritromicin A enol etar Dehidroeritromicin

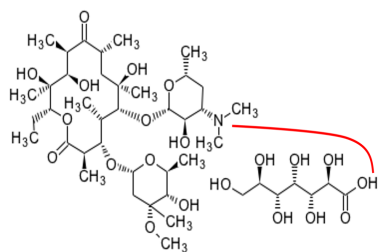
Slika 17. Degradacioni proizvodi eritromicina u baznoj sredini

Eritromicin u obliku slobodne baze se može unositi per os, ali zbog nestabilnosti u kiseloj sredini i gorkog ukusa koristi se u obliku film tableta ili kapsula. Eritromicin se može hemijski modifikovati sa ciljem da se poveća rastorljivost u vodi (ili liposolubilnost, zbog gorkog ukusa) ili stabilnost u kiseloj sredini.

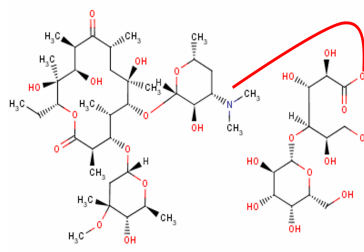
3.2.3. Modifikovani derivati eritromicina

Modifikovani derivati eritromicina se mogu podeliti u dve grupe: a) soli i b) estri i soli.

a) Soli eritromicina se grade sa amino grupom dezozamina, rastvorljive su u vodi i koriste se parenetralno.



Eritromicin glucoheptanoat (gluceptat)

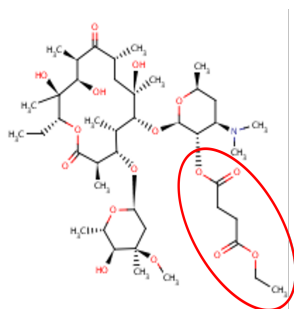


Eritromicin laktobionat

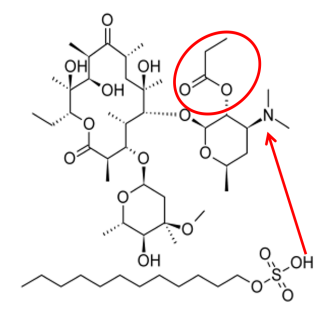
Slika 18. Modifikovani derivati eritromicina-soli

Glukoheptanoat je oksidacioni proizvod polihidroksilnog alkohola (derivate glukoze, 7 C atoma). Laktobionska kiselina je disaharid koji se sastoji iz glukonske kiseline i galaktoze (4- O - β -galaktopiranozil-D-glukonska kiselina). Karboksilatni anjon ove kiseline se naziva laktobionat.

b) Estri i soli eritromicina su modifikovani derivati koji nastaju građenjem estara na položaju 2'-hidroksilne grupe dezozamina i soli sa amino grupom dezozamina. Lipofilnija su jedinjenja od eritromicina, imaju bolju biološku raspoloživost i koriste se per os. U plazmi, hidrolizom nastaje slobodna baza, eritromicin.



Eritromicin etilsukcinat



Eritromicin estolat

Slika 19. Modifikovani derivati eritromicina-estri i soli

Eritromicin etilsukcinat je bisestar eritromicina, ćilibarne kiseline i etanola. Stabilniji je u kiseloj sredini od eritromicina, gradi stabilnu suspenziju koja nema neprijatan ukus, pa je pogodan za pripremanje sirupa i primenu u pedijatrijskoj praksi.

Eritromicin estolat je i estar i so. Estar eritromicina i propanola se gradi na položaju 2'-hidroksilne grupe dezozamina. So se gradi na amino grupi dezozamina sa laurilsulfatom.

Eritromicin inhibira Cyt P450 3A4 što može dovesti do potencijalnih interakcija sa drugim lekovima. Takođe, stimuliše motilitet GIT (prokinetik) bez obzira na način primene.

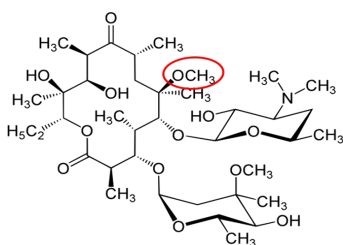
3.2.4. Polusintetski derivati eritromicina A

Kao što je već rečeno, eritromicin u kiseloj sredini podleže dehidraciji pri čemu nastaju 8,9-anhidro-6,9-poluacetal i 6,9:9,12-spiroketal koji nemaju antimikrobno dejstvo i koji su

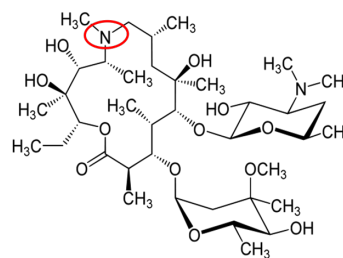
odgovorni za prokinetičko dejstvo eritromicina. Cilj dobijanja polusintetskih derivata bio je da se poveća stabilnost u kiseloj sredini i smanje neželjena dejstva.

Klaritromicin je 6-metil etarski derivat eritromicina. Ovom hemijskim transformacijom povećana je stabilnost u kiseloj sredini (“blokiran” je nukleofilni napad 6-hidroksilne grupe na položaj C-9) i smanjeni su neželjeni efekti. Klaritromicin, kao i eritromicin, inhibira Cyt P450.

Azitromicin je polusintetski derivat eritromicina dobijen nukleofilnom adicijom hidroksilamina i Backman-ovim premeštanjem čime je aglikon proširen za jedan atom (azot). Azitromicin je derivat 15-članog makrocikličnog laktona koji se naziva azalid. Ovom hemijskom transformacijom eliminisana je keto grupa u položaju 9 čime je povećana stabilnost azitromicina u kiseloj sredini i lipofilnost. Farmakokinetiku azitromicina karakteriše brz prelazak leka iz plazme u tkiva odakle se postepeno oslobađa. Koncentracija azitromicina u tkivima može biti 50 puta veća nego u plazmi. Azitromicin ne podleže metabolizmu, eliminiše se najvećim delom u nepromenjenom obliku, putem žuči. Spektar antimikrobnog dejstva azitromicina je sličan eritromicinu i klaritromicinu ali, za razliku od 14-članih makrolida, azitromicin ne inhibira Cyt P450.



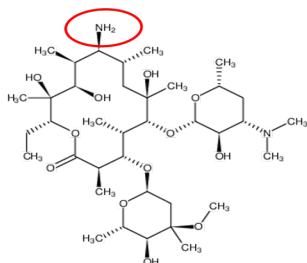
Slika 20. Klaritromicin



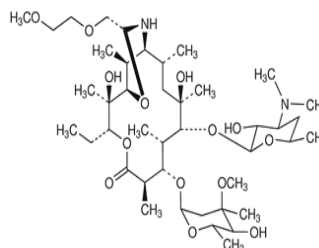
Azitromicin

Eritromiciklamin je polusintetski derivat eritromicina kod koga je keto grupa u položaju 9 “zamenjena” sa amino grupom. Na ovaj način je dobijeno stabilnije jedinjenje koje zadržava antimikrobnu aktivnost eritromicina ali je male bioraspoloživosti zbog čega se koristi u obliku *pro drug* jedinjenja.

Diritromicin je *pro drug* 9S-eritromiciklamina. Diritromicin nastaje kondenzovanjem eritromiciklamina i 2-(2-metoksietoksi) acetaldehida. Nastali šestočlani prsten, oksazin, gradi hemi-aminal koji je nestabilan i spontano podleže hidrolizi do aktivnog eritromiciklamina.



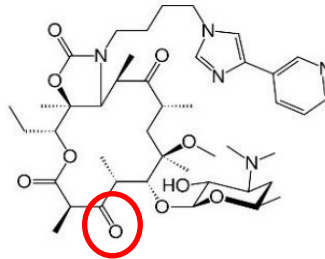
Eritromiciklamin



Diritromicin

Slika 21. Polusintetski derivati eritromicina

Novi, polusintetski derivati eritromicina umesto šećera kladinoze na položaju 3 sadrže keto grupu i nazivaju se ketolidi. Predstavnik je telitromicin.



Slika 22. Struktura ketolida telitromicina

3.3. AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI

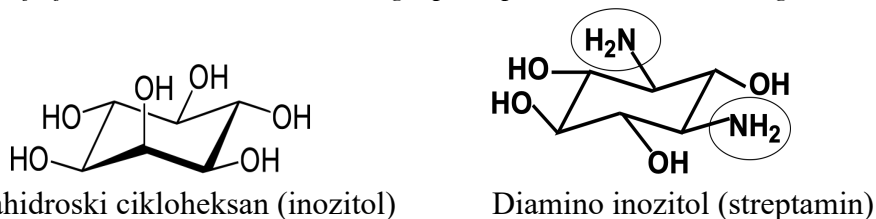
Prvi aminoglikozidni antibiotik koji je korišćen u terapiji bio je streptomycin. Streptomycin je izolovan iz fermentacione smeše *Streptomyces* 40-ih godina prošlog veka. Pored streptomicina, izolovano je više strukturno sličnih jedinjenja (kanamicin, neomicin, paromomicin, tobramicin) koji se jednim imenom nazivaju aminoglikozidni antibiotici.

3.3.1. Struktura aminoglikozidnih antibiotika

Strukturu aminoglikozidnih antibiotika karakteriše prisustvo aglikona i najmanje jednog amino šećera koji je glikozidno vezan, po čemu su dobili naziv. To su polarna, bazna jedinjenja koja su na fiziološkom pH protonovana, podležu degradaciji u kiseloj sredini i zbog toga se slabo resorbuju nakon peroralne primene (manje od 1%). Neorganske soli aminoglikozidnih antibiotika (najčešće sulfati) su veoma rastvorne u vodi. Koriste se parenteralno, u obliku intramuskularnih injekcija.

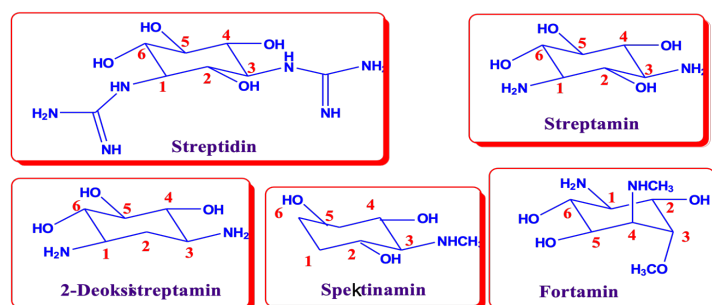
Iako imaju širok spektar antimikrobnog dejstva, aminoglikozidni antibiotici su posebno korisni za lečenje ozbiljnih sistemskih infekcija izazvane G- bakterijama. U terapiji se mogu koristiti u kombinaciji sa β laktam antibioticima; β laktam antibiotici deluju na nivou ćelijskog zida bakterija i olakšavaju ulaz aminoglikozida u bakterijsku ćeliju. Ove dve grupe antibiotika nikada se ne smeju naći u istom farmaceutskom obliku-HEMIJSKA INKOMPATIBILIJ ! Od neželjenih efekata najznačajniji su ototoksičnost i nefrotoksičnost.

Svi aminoglikozidni antibiotici sadrže u strukturi aglikon za koji su glikozidno vezani šećeri (najmanje jedan aminošećer). Aglikon je derivat heksahiroksicikloheksana (inozitola, ciklitola) kod koga je jedna ili više hidroksilnih grupa supstituisana amino ili gvanidino grupom.



Slika 23. Struktura inozitola i streptamina

Najveći broj aminoglikozidnih antibiotika kao aglikon sadrži supstituisani 1,3-diaminotetrahidroksi cikloheksan.



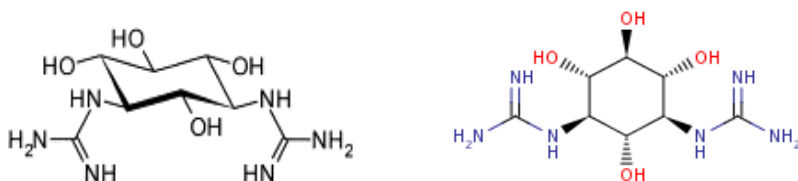
Slika 24. Primeri aglikona aminoglikozidnih antibiotika

Aminoglikozidi se vezuju za 30S subjedinicu ribozoma i sprečavaju sintezu proteina. Pokazuju baktericidno dejstvo. Zbog široke upotrebe ovih antibiotika neki sojevi bakterija su postali rezistentni. Rezistencija se zasniva na sposobnosti bakterija da stvaraju enzime koji vrše acetilovanje amino grupa (acetil transferaza), adenilaciju (nukleotidil transferaza) i fosforilaciju (fosfotransferaza) hidroksilnih grupa aminoglikozida.

3.3.2. Streptomycin

Streptomycin je prvi aminoglikozidni antibiotik izolovan iz smeše *Streptomyces griseus* 1944. godine i prvi lek koji se koristio za lečenje tuberkuloze. U pogledu strukture sastoji se od aglikona-streptidina i disaharida, streptobiozamina, koga čine streptoza i N-metil-L-glukozamin.

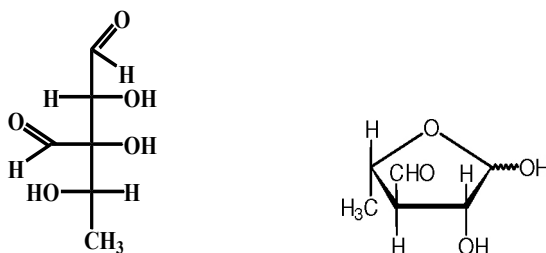
Streptidin je derivat heksahidroksi cikloheksana (inozitola) kod koga se dve hidroksilne grupe supstituisane gvanidino grupama; streptidin je 1,3-digvanidino inozitol. Streptidin je nestabilan i na povišenoj temperaturi prelazi u streptamin.



1,3-digvanidino-2 α ,4 α ,5 β ,6 α –tetrahidroksicikloheksan

Slika 25. Struktura streptidina

Streptobiosamin je disaharid koga čine specifični šećeri: streptoza i N-metil-L-glukozamin. Streptoza je specifičan šećer jer je L konfiguracije (šećeri su obično D konfiguracije), sadrži formil grupu u položaju 3 i nema OH grupu na položaju 5 (5-deoksi).

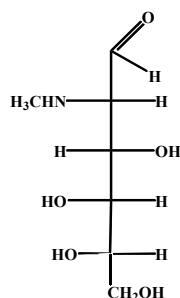


L-streptoza

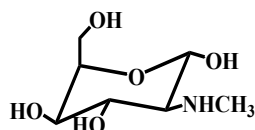
Haworthova formula

Slika 26. Struktura streptoze

N-metil-glukozamin je specifičan šećer, derivat L-glukoze kod koje je hidroksilna grupa u položaju 2 zamenjena sa metilamino grupom.



N-metil-L-glukozamin

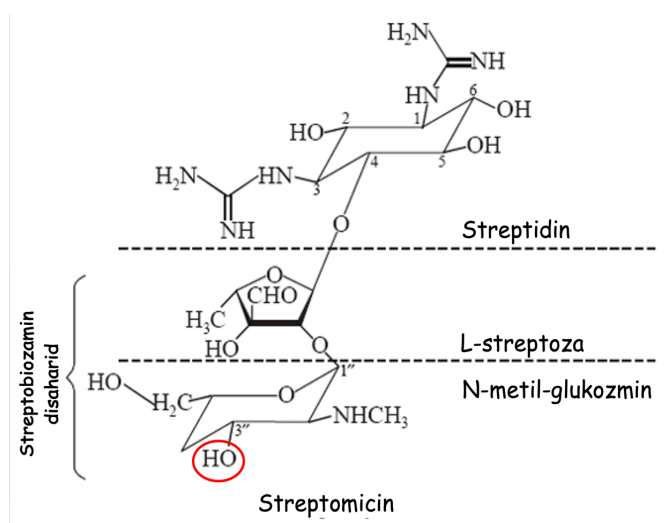


Haworthova formula

2N-metilamino-2-deoksi-L-glukoza

Slika 27. N-metil-L-glukozamina

Strukturo, streptomycin čini streptidin za koji je C4-C1 glikozidno vezana streptoza i C2-C1 glikozidno vezan N-metil-glukozamin.



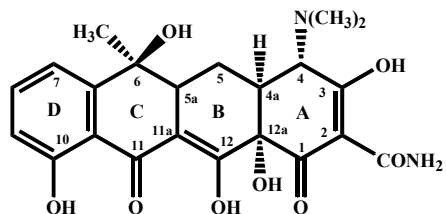
Slika 28. Struktura streptomicina

Streptomycin je trokisela baza zbog prisustva dve jako bazne gvanidino grupe i jedne metilamino. Vodeni rastvor je nestabilan na povišenoj temperaturi pa se sterilni preparati dobijaju rastvaranjem sterilnog praška u sterilnoj i apirogenoj vodi za injekcije. Pored toga što je aktivan prema brojnim G⁺ i G⁻ bakterijama, najvažnije dejstvo streptomicina je na *M. tuberculosis*. Nedostatak primene streptomicina je brza rezistencija koju bakterije razvijaju (adenilovanje i fosforilacija hidroksilne grupe N-metil-glukozamina) kao i izražena ototoksičnost i nefrotoksičnost.

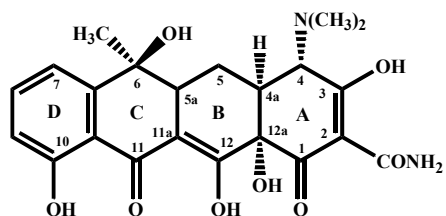
Pored streptomicina, iz fermentacione smeše *S. griseus* izolovani su: manozidostreptomicin, hidroksistreptomicin i cikloheksimid, koji imaju manju aktivnost od streptomicina. Hidroksistreptomicin je oksidacioni proizvod streptomicina (oksidacija CH₃ u položaju 5 streptoze), dok je manozidostreptomicin derivat streptomicina koji u položaju C-4 N-metil-glukozamina sadrži glikozidno vezanu manozu.

Test za proveru znanja:

1. Na slici je nacrtana opšta struktura tetraciklina. Prikazati šemu hemijske degradacije u baznoj sredini. Nastali proizvod degradacije je toksičan DA NE



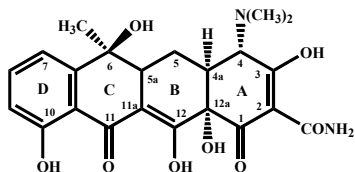
2. Na slici je nacrtana opšta struktura tetraciklina. Prikazati šemu hemijske degradacije u slabo kiseloj i kiseloj sredini. Nastali proizvod degradacije je toksičan DA NE



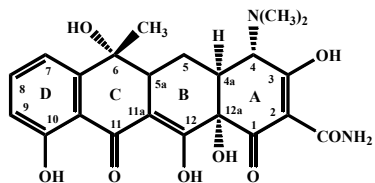
3. Zaokruži tačne iskaze koji se odnose na tetracikline:

- a) prirodni tetraciklini su stabilne supstance
- b) tetraciklini se mogu davati trudnicama
- c) tetraciklini se koriste per os
- d) rolitetraciklin je polusintetski tetraciklin koji se može koristiti parenteralno
- e) tetraciklini su jaki kompleksirajući agensi
- f) preporučljiva je upotreba tetraciklina sa mlečnim proizvodima
- g) tetraciklini su amfoterna jedinjenja
- h) tetraciklini grade nestabilne soli sa jonima metala

4. Prikazana je struktura tetraciklina. Zaokružite funkcionalne grupe odgovorne za amfoternost, prikazati strukturu epitetraciklina i kompleks sa dvovalentnim jonom.

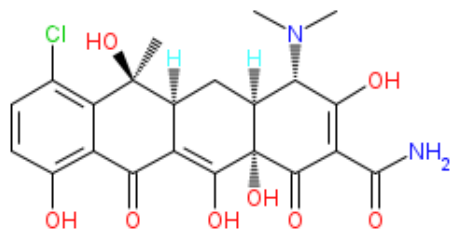


5. Na slici je prikazana struktura tetraciklina.

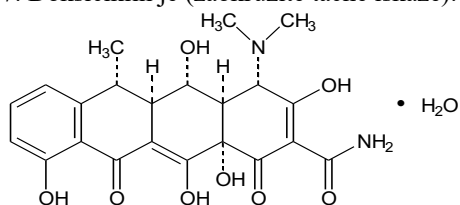


Zaokružite i imenujte funkcionalne grupe tetraciklina. Objasnite amfoternost tetraciklina.

6. Na slici je prikazana struktura hlortetraciklina. Napišite mehanizam degradacije hlortetraciklina u kiseloj sredini.

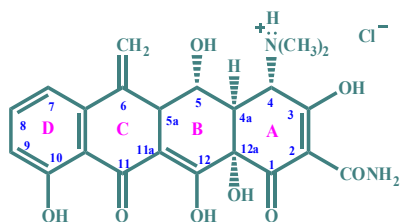


7. Doksiciklin je (zaokružite tačne iskaze):



- a) polusintetski tetraciklin
- b) prirodni tetraciklin
- c) derivat hlortetraciklina
- d) 6-deoksi-5-hidroksitetraciklin
- e) ne gradi komplekse sa jonima dvovalentnih metala
- f) doksiciklini ima amfoterne osobine
- g) doksiciklin se primenjuje parenteralno
- h) na položaju 12a se nalazi _____ (funkcionalna grupa)
- i) _____ (funkcionalna grupa) na položaju 4 gradi so sa _____

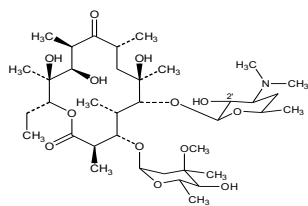
8. Na slici je prikazan metaciklin. Objasnite stabilnost ovog tetraciklina u kiseljoj sredini.



9. Zaokruži tačne iskaze:

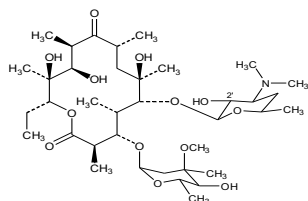
- a) prirodni tetraciklini su stabilne supstance
- b) tetraciklini ne stvaraju rezistenciju
- c) tetraciklini se koriste per os
- d) minociklin je polusintetski tetraciklin koji se može koristiti parenteralno
- e) tetraciklini su jaki kompleksirajući agensi
- f) preporučljiva je upotreba tetraciklina sa mlečnim proizvodima
- g) tetraciklini su amfoterna jedinjenja
- h) tetraciklini grade stabilne soli sa jonima jednovalentnih metala

10. Dopunite rečenice:

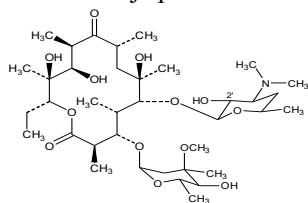


Prikazani antibiotik pripada _____ laktonima po čemu se i ova grupa naziva _____.
 Na položaju _____ eritronolida se nalazi šećer kladinoza. Amino šećer se nalazi na položaju _____. Na prikazanoj strukturi zaokružite lakton.

11. Eritromicin A je nestabilan u kiseloj sredini i ne može se koristiti _____ (način unošenja u organizam). Na prikazanoj strukturi pokažite nestabilnost u kiseloj sredini.

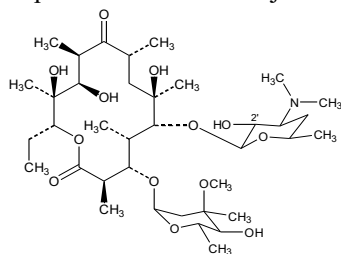


12. Na slici je prikazana struktura eritromicina:



- prikazati hemijskim reakcijama nestabilnost u kiseloj sredini
- u baznoj sredini dolazi do _____.
- na položaju 3 se nalazi šećer _____ a na položaju 5 _____.
- klaritromicin je _____ derivat eritromicina
- eritromicin estolat je so/estar (zaokružiti tačno). Ovo jedinjenje je manje/više (zaokružiti tačno) lipofilno u odnosu na eritromicin

13. Zaokružiti funkcionalne grupe Eritromicina A koje reakcijom u kiseloj sredini grade 8,9-anhidro-6,9-hemiketal. Napisati šemu ove reakcije.

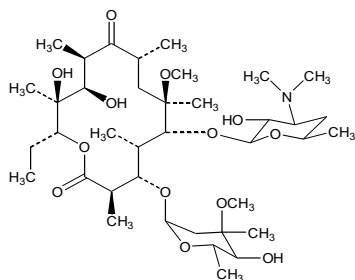


14. Eritromicin-glukoheptanoat je modifikovani derivat eritromicina koji se koristi _____.

15. Modifikovani derivati eritromicina koji se koriste parenteralno su _____ I _____.

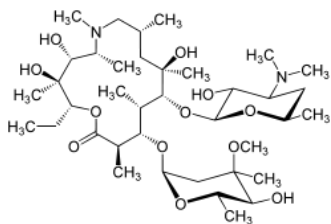
16. Eritromicin estolat je modifikovani derivat eritromicina koji se dobija reakcijama građenja _____. Koristi se _____ (način unošenja u organizam) u obliku _____ (farmaceutsko-tehnološki oblik).

17. Dopunite rečenice:



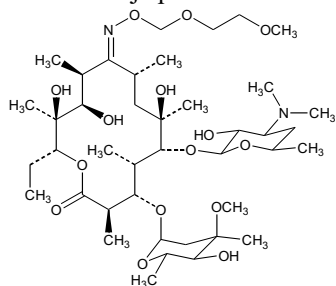
Klaritromicin je _____ eritromicin. Na položaju 6 se nalazi _____ funkcionalna grupa. Klaritromicin je u kiseloj sredini. Primenjuje se _____.

18. Dopunite rečenice:



- Azitromicin je _____ derivat eritromicina.
- b) azitromicin pripada grupi _____-članih _____.
- c) na položaju 3 se nalazi šećer _____.
- d) amino šećer se nalazi na položaju _____.
- e) azitromicin je stabilan u kiseloj sredini DA NE
- f) azitromicin ima veću bioraspoloživost od eritromicina DA NE
- g) aziromicin se primenjuje per os DA NE
- h) hemijskom modifikacijom sprečava se građenje _____

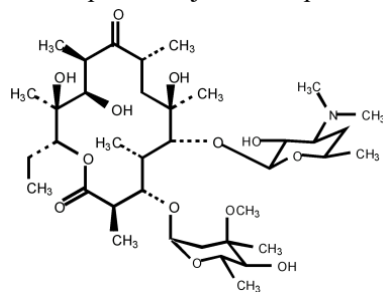
19. Na slici je prikazan roksitromicin.



- a. roksitromicin je _____ eritromicina
- b. roksitromicin pripada grupi _____ članih _____.

- c. na položaju 3 se nalazi šećer _____.
- d. amino šećer se nalazi na položaju _____.
- e. roksitomicin je stabilan u kiselj sredini DA NE
- f. roksitromicin se primenjuje per os DA NE
- g. na položaju 9 se nalazi _____ funkcionalna grupa
- h. hemijskom modifikacijom položaja 9 se sprečava građenje _____ u kiselj sredini i time se smanjuje _____ na GIT

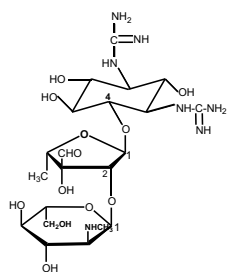
20. Na prikazanoj strukturi prikažite građenje klaritromicina.



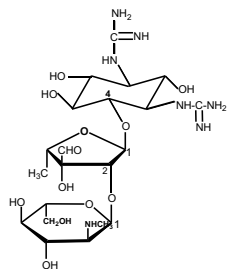
- a) Klaritromicin je _____ derivat eritromicina.
- b) Klaritromicin je manje stabilan u kiselj sredini od eritromicina DA NE
- c) Na prikazanoj strukturi prikažite građenje eritromicinetilsukcinata

21. Na slici je prikazana struktura streptomicina koji pripada farmakoterapijskoj grupi _____.

- a) Koristi se u obliku soli _____ . Označite mesto građenja soli.
- b) Objasnite mehanizam razvoja rezistencije



22. Na prikazanoj strukturi streptomicina označite i imenujte aglikon kao i naziv šećera koji čine streptobiozamin.



23. Na slici je prikazana struktura streptomicina koji pripada grupi _____ antibiotika. Streptomycin je u pogledu kiselobaznih osobina _____ i koristi se _____ (per os/parenteralno). Označite mesto građenja soli. Nacrtajte strukture oksistreptomicina i dihidrostreptomicina.

