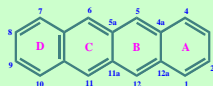


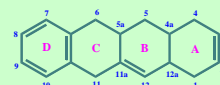
# TETRACIKLINI

## TETRACIKLINI

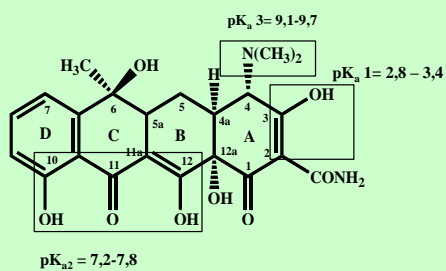
Prvi tetraciklin, izolovan iz *Streptomyces* spp. bio je hlortetraciklin. Najširi spektar delovanja (gram -, mikoplazme, rikocije, hlamidije, lajmske bolesti). Ne mogu da leče npr endokarditis, meningitis (AG!). Ograničenje: bakteriostatski, 30 S, selektivni za bakterijske ćelije. Osetljivi su samo mikroorganizmi koji su u fazi deobe.



NAFTACEN  
Tetracen



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

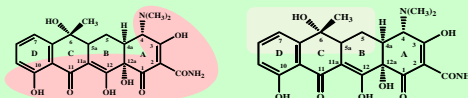


Uslov:  
A-B cis  
4 alfa  
C<sub>12a</sub> alfa.

\* 4, 4a, 5a, 6, 12a

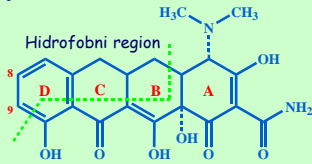
### OPŠTA FORMULA

4-DIMETILAMINO-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OKTAHIDRO-3,6,10,12,12a-  
-PENTAHIDROKSI-6-METIL-1,11-DIOKSO-2-  
NAFTACENKARBOKSAMID



"hidrofilni" i "hidrofobni" deo strukture tetraciklina

### Mehanizam dejstva



Hidrofilni region (reaguje sa ribozomima)

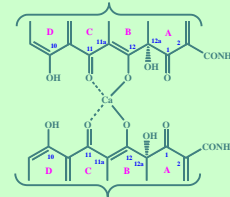
Bakteriostatski, osetljivi su mikroorganizmi u fazi deobe.

Pasivna difuzija, inhibiraju sintezu proteina.

Vezuju se za 30 S subjedinicu ribozoma i sprečavaju vezivanje tRNK za kompleks iRNK-ribozom.

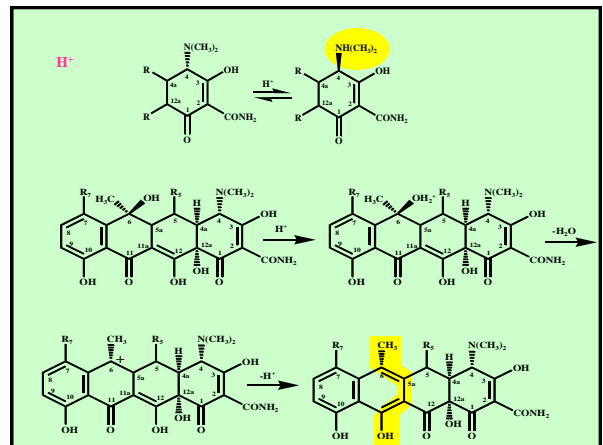
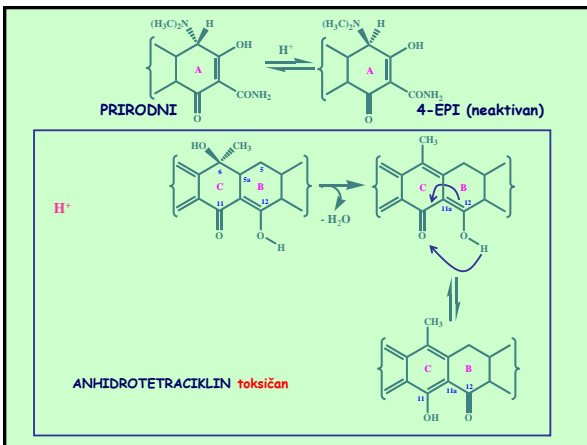
Proces vezivanja tRNK za ribozome zahteva prisustvo Mg jona. Tetraciklini grade helatne komplekse sa jonima Mg i onemogućavaju pomenute procese.

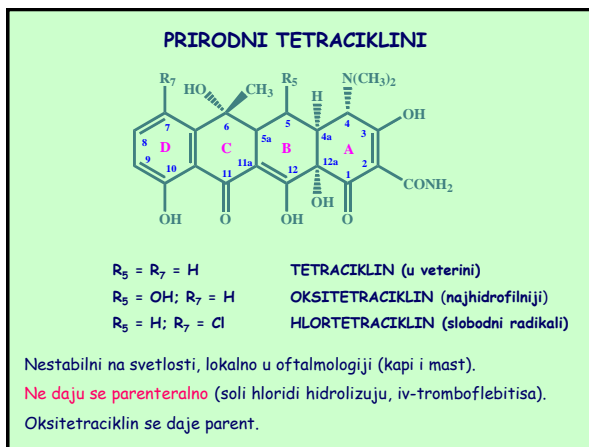
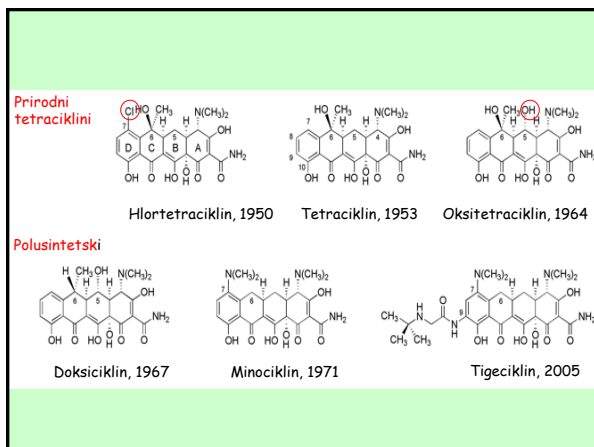
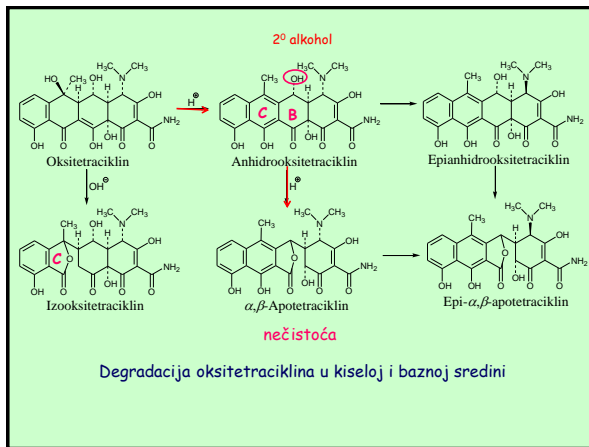
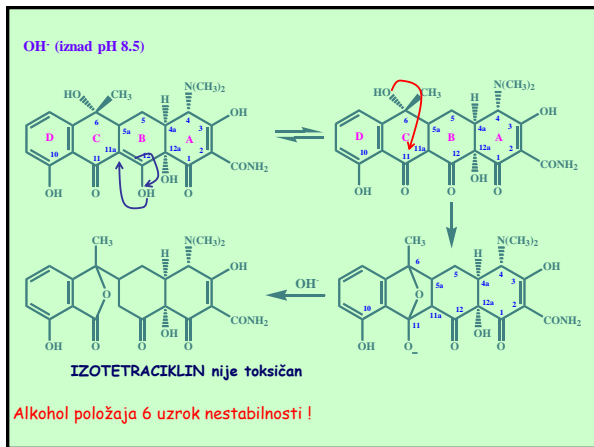
<https://www.youtube.com/watch?v=U7hwidcG-Gk>



Helatni kompleksi sa  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Be^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  ali i sa brojnim hemijskim jedinjenjima (fosfatima, citratima, salicilatima, ureom, serumskim albuminima, proteinima...).

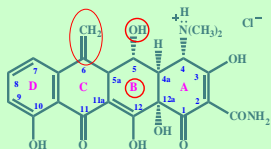
Ne daju se deci do 12 godina starosti i trudnicama -ometaju razvoj zuba i koštano sistema (grade kalcijum-tetraciklin-osteopatitni kompleks, koji remeti proces kalcifikacije kostiju i razvoja dentina zuba (obojeni zubi).



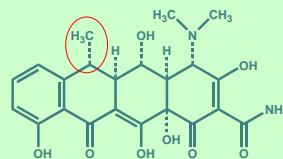


**POLUSINTETSKI TETRACIKLINI**

derivati oksitetraciklina

**METACIKLIN-HIDROHLORID**  
(6-deoksi-6-metilen....)

- ❖ stabilniji su u kiseloj i baznoj sredini
- ❖ liposolubilniji su od prirodnih tetraciklina (imaju znatno povoljniju bioraspodjeljivost, veći udeo vezivanja za proteine plazme i znatno duže biološko poluvremena eliminacije)

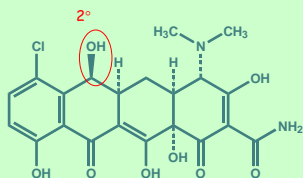
**DOKSICIKLIN****DOVICIN**  
**VIBRAMICIN****6 $\alpha$ -DEOKSI-5-OKSITETRACIKLIN**

6  $\alpha$  epimer je 3x aktivniji od beta, stabilan u kis. i baznoj sredini, dobro se resorbuje.

Doksiciklin i minociklin-dugodelujući. Veća lipofilnost, antibiotici izbora kod pacijenata sa oboljenjima bubrega.

**POLUSINTETSKI TETRACIKLINI**

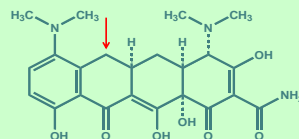
derivati hlortetraciklina

**DEMEKLOCIKLIN****7-HLOR-6-DEMILTETRACIKLIN**

Fotosenzitivno jedinjenje, dovodi do stvaranja eritema ako se direktno izloži sunčevoj svetlosti.

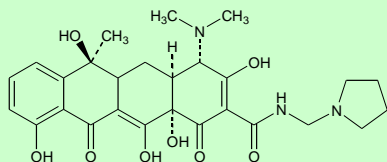
**POLUSINTETSKI TETRACIKLINI**

derivati tetraciklina

**MINOCIKLIN****7-DIMETILAMINO-6-DEMILT-6-DEOKSITETRACIKLIN**

Liposolubilniji od ostalih polusintetskih derivata oksitetraciklina i tetraciklina.

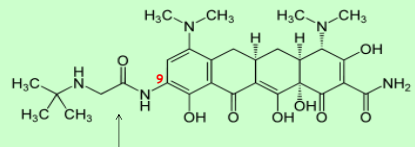
Najaktivniji tetraciklin koji se koristi u terapiji, kod infekcija stafilokokama i streptokokama, kod bronhitisa i infekcije gornjih respiratornih puteva, urinarnih infekcija itd.

**ROLITETRACIKLIN**

Stabilna so rolitetraciklin, rastvorna u vodi.

Može parenteralno (izraženije bazne osobine, manje reaguje kiselo usled hidrolize).

Napušta se (rezistencija).



Tigeciklin 2005 g

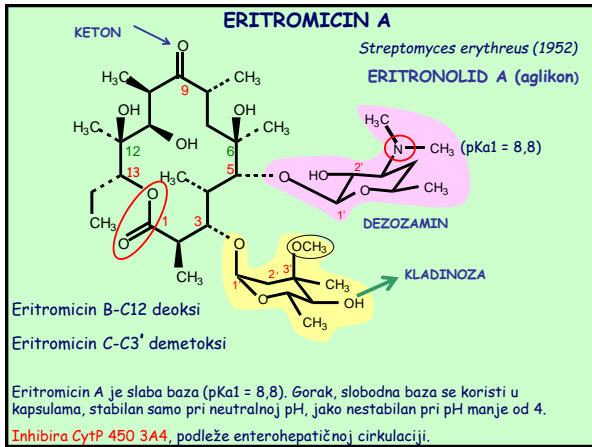
Širi spektar delovanja

- Derivat minociklina, supstituisan prsten D;
- glicilciklini, 9-metilglicilamido supstituisani tetraciklini;
- prošireni antimikrobni spektar dejstva prema bakterijama koje su već stekle rezistenciju na do sada korišćene tetracikline.

# MAKROLIDI

## MAKROLIDI

- ✓ Izolovani 50-ih godina, poznato preko 40 j-nja
- ✓ Makrolidi-makrociklični laktoni 12,14,16 C atoma (aglikon)
- ✓ glukozidno vezani za aminošećer i neutralni šećer (deoksi šećeri)
- ✓ bazni karakter (pKa 6-9),
- ✓ sprečavaju sintezu proteina (vezuju se za 30 S subjedinicu ribozoma),
- ✓ 100 x se više vezuju za gram + od gram -,
- ✓ deluju na pneumokoke, streptokoke, stafilokoke, mikobakterije, mikoplazme, hlamidije, Helycobacteri....
- ✓ eritromicin, izolovan 1952. godine iz fermentacione smeše *Streptomyces erythreus*.

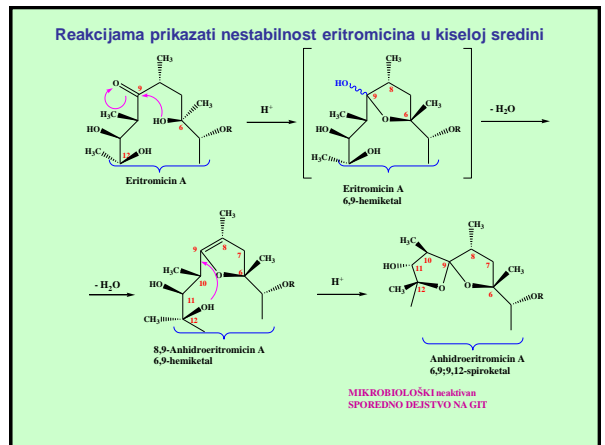
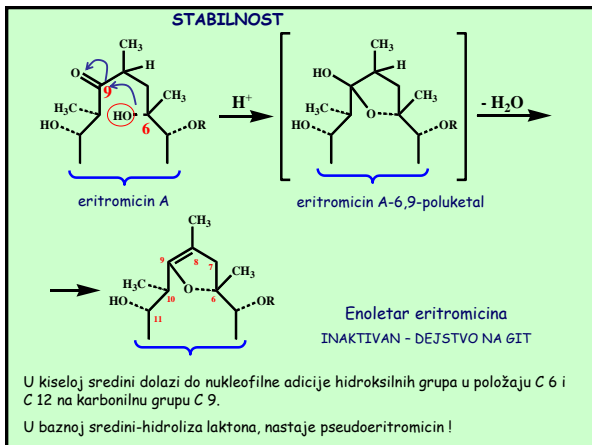


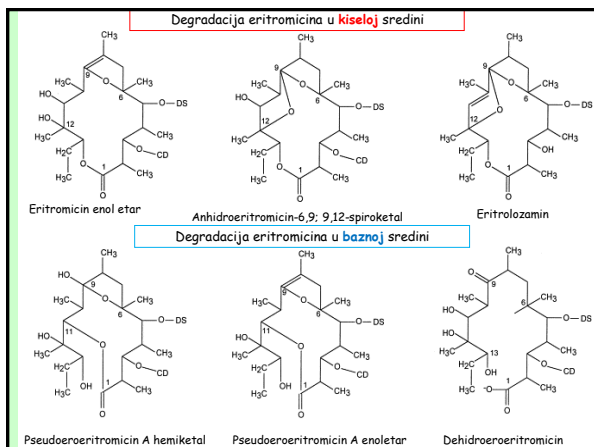
Gram +

Eritromicin

mehanizam delovanja

Eritromicin nhibira sintezu proteina, bakteriostatski, na gram +, hlamidije, borelije, mikoplazme, treponeme, a u znatno manjoj meri na gram-negativne.  
Eritromicin se vezuju se za 50 S subjedinicu ribozoma i sprečava translokaciju u procesu sinteze proteina bakterijske ćelije.



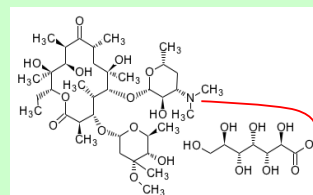


### Modifikovani derivati eritromicina

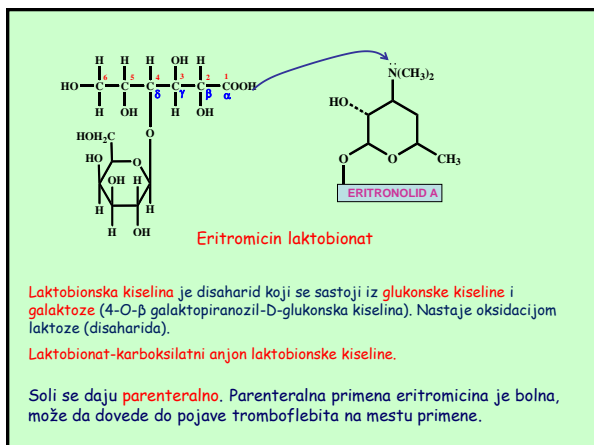
Eritromicin baza-gorak, slabo rastvoran u vodi, nestabilan u kis. sredini; kapsule, film tablete

Cilj: ↑ rastvorljivosti za parent. primenu i stabilnost u kis. sredini (per os).

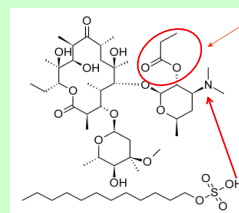
a) **Soli** eritromicina se grade na amino grupi dezozamina, rastvorljive su u vodi i koriste se **parenteralno**.



Eritromicin glukoheptanoat (gluceptat)



b) **Estri** eritromicina esterifikaciju na položaju 2'-hidroksilne grupe dezozamina. Koriste se **per os** (soli i estri: estri na pol. 2'-OH dezozamina i soli sa amino grupom dezozamina)



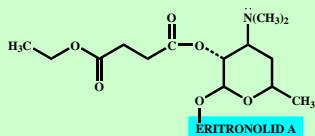
Esterifikacija sa propanolom

so sa laurilsulfatnom kiselinom

Eritromicin estolat

PROPIONAT + DODECILSULFAT = ESTOLAT

Stabilniji su u kiseljoj sredini, imaju veću lipofilnost, bolja bioraspoloživost.

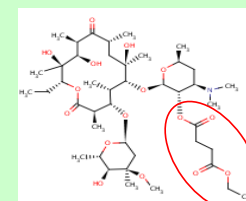
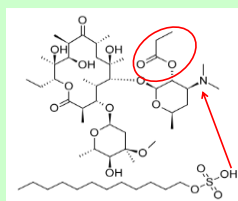
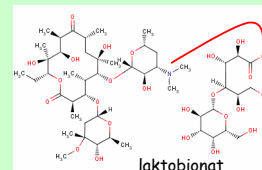
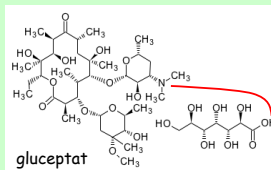


Eritromicin etilsukcinat

Stabilan u kiseloj sredini, gradi stabilnu suspenziju koja nema neprijatan ukus, pa je pogodna za pripremanje sirupa u pedijatrijskoj praksi.

Veća lipofilnost; oralne suspenzije, tablete.

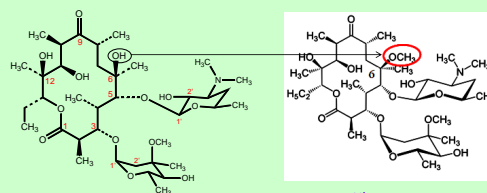
Eritromicin inhibira Cyt P450 3A4 što može dovesti do potencijalnih interakcija sa drugim lekovima (statini). Takođe, stimuliše motilitet GIT (prokinetik) bez obzira na način primene.



### POLUSINTETSKI ANALOZI ERITROMICINA A

- Cilj polusinteze:
- Manje/slabije izražene gastrične smetnje
- Veća bioraspoloživost leka
- Veća conc.leka u plazmi koja se održava
- Manje doze i ređi dozni režim
- Promene na C-6 aglikona
- Promene na C-9 aglikona
- Proširenje makrociklusa

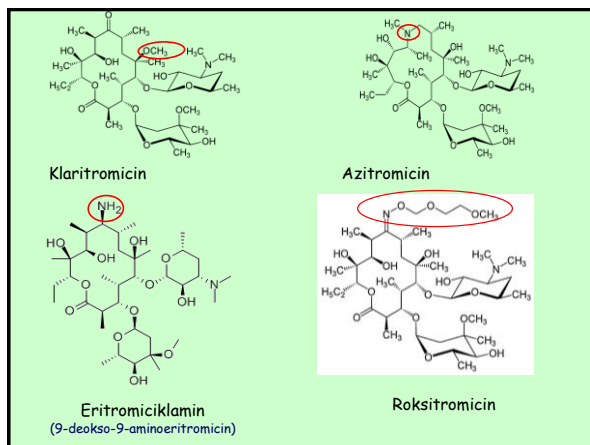
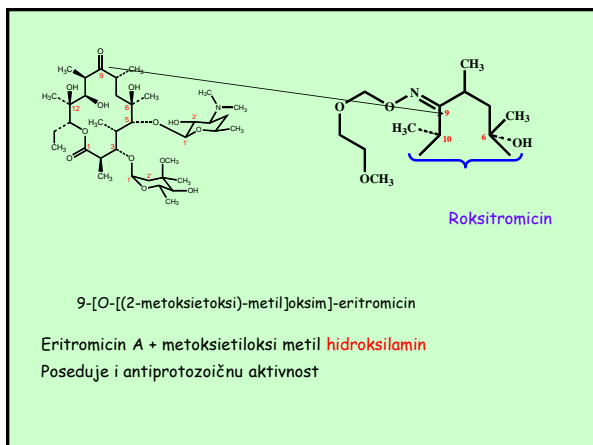
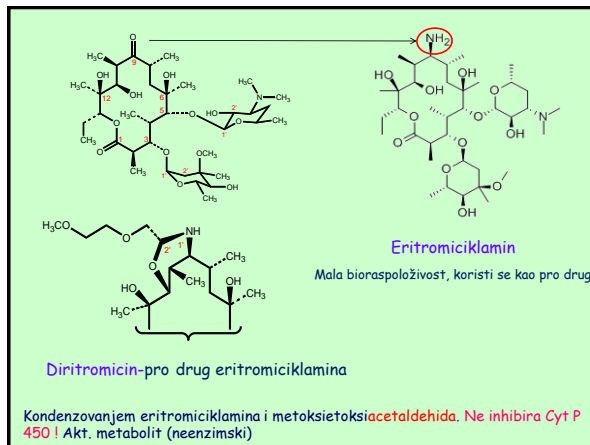
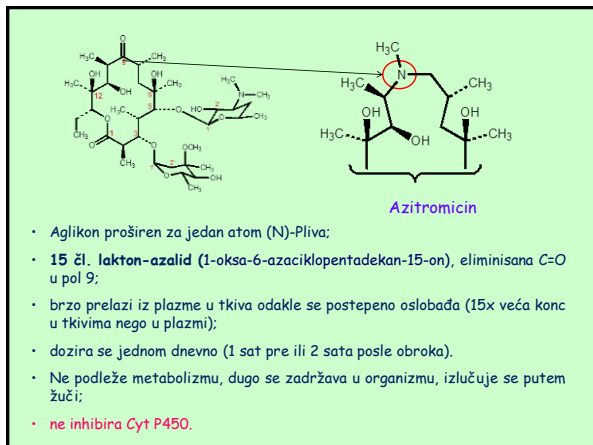
### Polusintetski derivati eritromicina A



#### 6-O-metileritromicin

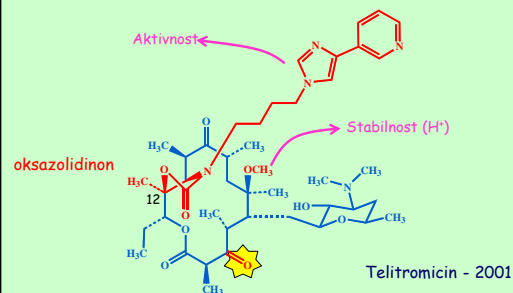
stabilniji je u kiseloj sredini, bolja bioraspoloživost, smanjene GIT smetnje. 14 OH metabolit-aktivan, inhibira Cyt P450





### 3-keto derivati eritromicina-ketolidi

Novi, polusintetski derivati eritromicina-umesto šećera kladinoze na pol. 3 sadrže keto grupu i nazivaju se ketolidi.

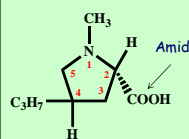


Telitromicin deluje protiv pneumokoka, rezistentnih na eritromicin i penicilin. Bioraspoloživost telitromicina je veća od bioraspoloživosti azitromicina.

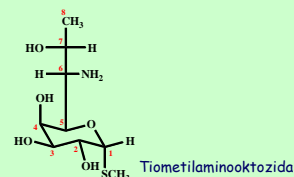
### Antibiotici različitih struktura

#### LINKOZAMIDI (linkomicini)

Nisu makrolidi, imaju sličan antimikrobni spektar. Amidi higrinske kiseline (pirolidin karboksilna kiselina) i specifičnog šećera (6-aminooktoza).



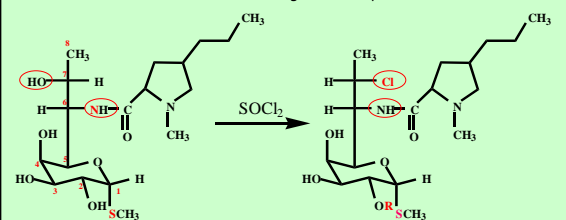
N-metil-4-n-propil-trans-higrinska kiselina



**AMIDI** - Tiometilaminooktozida i N-metil-4-n-propilhigrinske kiseline

Slabo bazne osobine, grade stabilne hidrohloridne soli koje se koriste u terapiji.

Šećer: 6,8-dideoksi-1-tio- $\alpha$ -D-eritro-D-galaktooktopiranozid



Linkomicin  
Prirodni (*Streptomyces lincolnensis*)

R=H Klindamicin (polusint)  
R=PO<sub>3</sub>H Klindamicin fosfat (pro drug)

Inhibiraju sintezu proteina (50 S). Zbog identičnog mehanizma dejstva, ispoljava se ukrštena rezistencija patogena i prema makrolidnim antibioticima.

Bakteriostatski i baktericidno, na gram-pozitivne koke, neke anaerobe i MRSA.

Per os i parenteralno.

Aktivni metaboliti: klindamicinsulfoksid i N-demetilklindamicin.

### ANTIBIOTICI PEPTIDNE STRUKTURE

Iz *Streptomyces* vrsta, baktericidno. Ograničena primena.

Izraženi neželjeni efekti, **renalna toksičnost**, ako se daju parenteralno.

Antimikrobna aktivnost polipeptida izražava se u Internacionalnim jedinicama (IU).

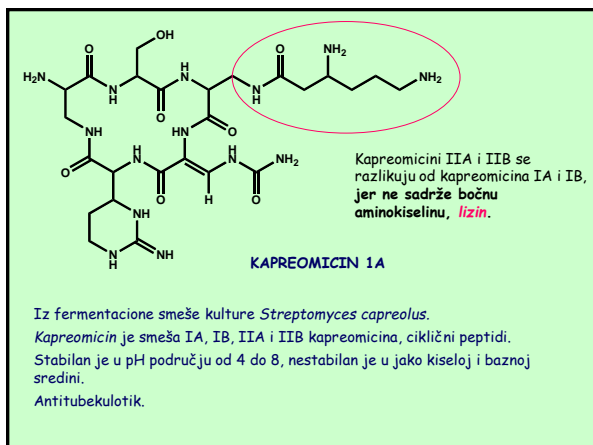
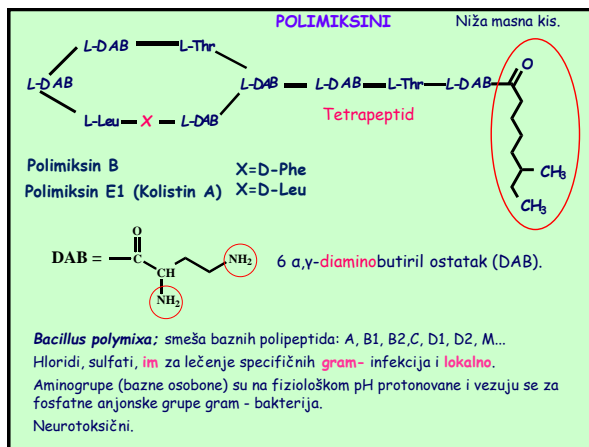
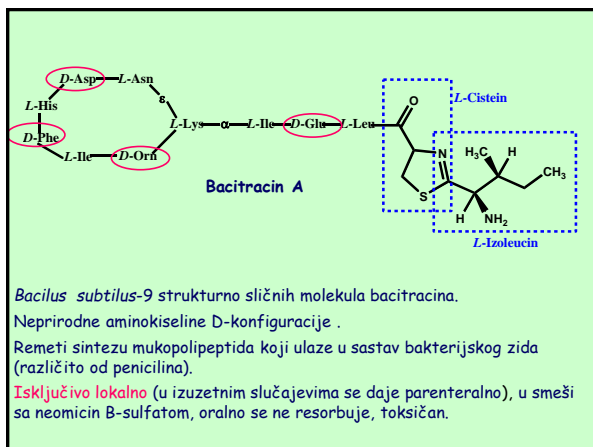
Strukturne specifičnosti:

Sadrže **ak D konfiguracije** (prirodne su L) koje nisu nađene kod viših biljaka i životinja.

Glikopeptidi (specifični **šećeri**), lipoglikopeptidi (**masne kiseline**).

**Ciklični** (neubičajene ak-L-ornitin ili D-ak) ili **linearni** peptidi.

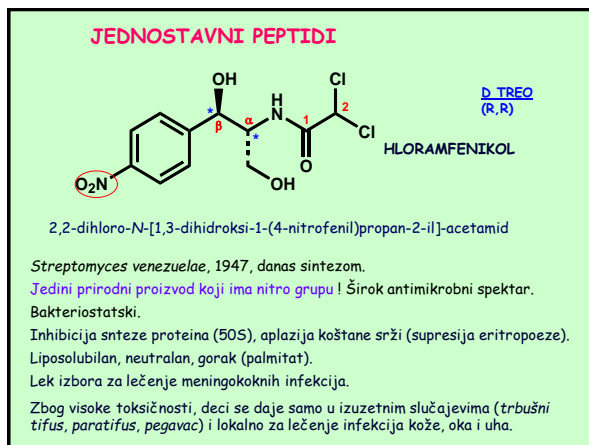
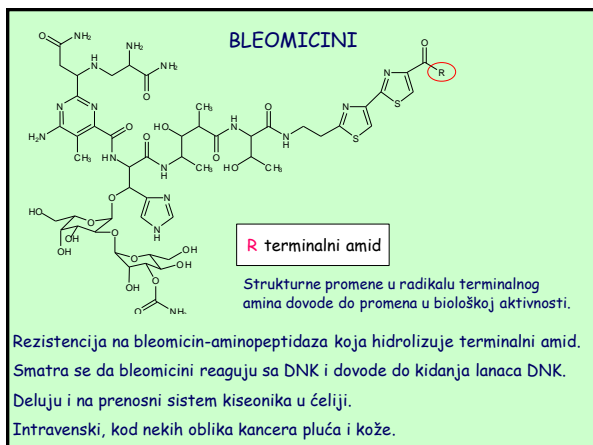
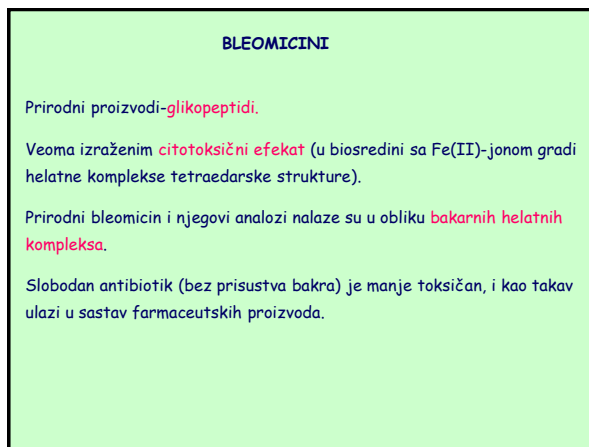
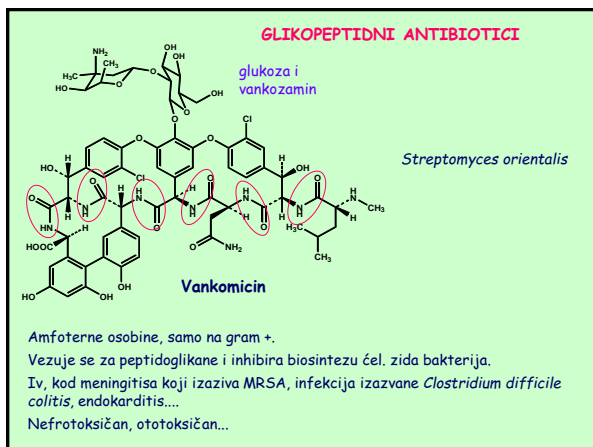
Zbog strukturnih specifičnosti veoma su stabilni u biosredini, ne podležu ubičajenim reakcijama biotransformacije.

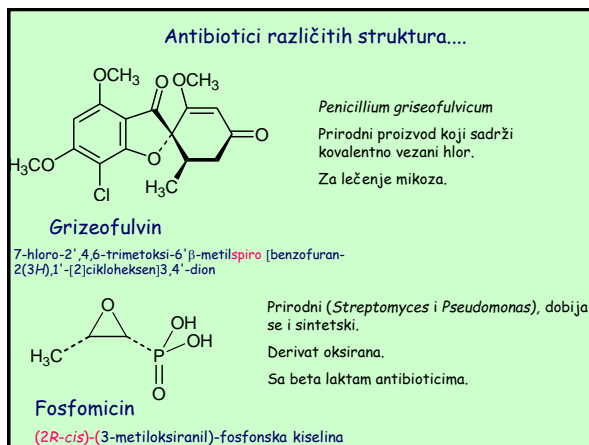
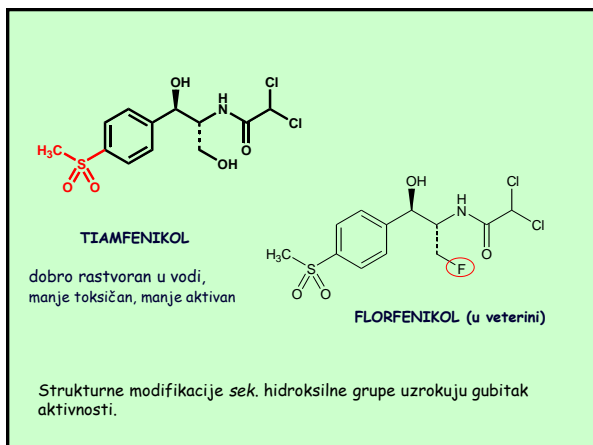
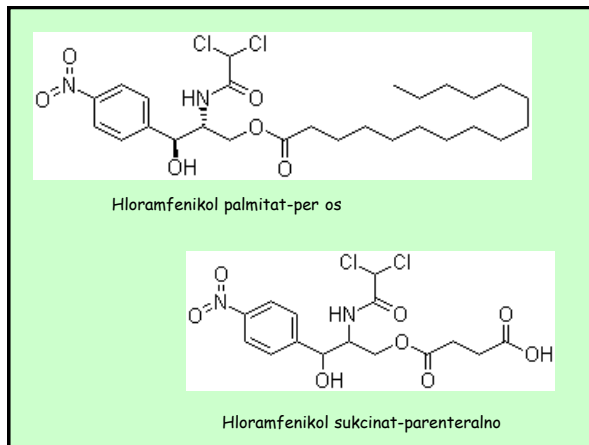
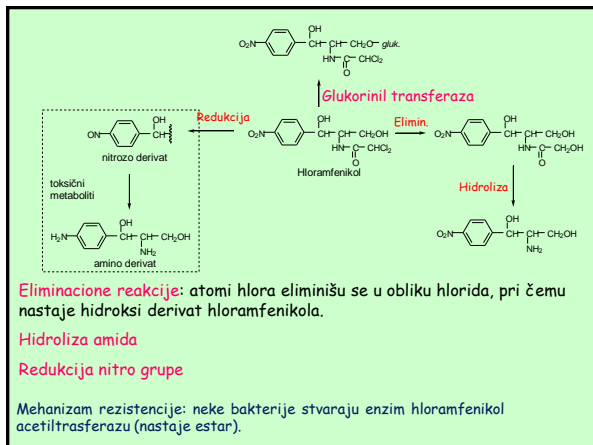


## GLIKOPEPTIDNI ANTIBIOTICI

Za specifični peptidni ciklus vezan šećer specifične strukture (*glikopeptid*) i/ili ostatak masnih kiselina (*lipopeptid*).

Posledica ovih strukturalnih specifičnosti jeste njihova stabilnost prema metaboličkim reakcijama.

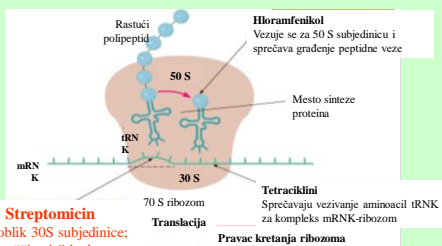




# AMINOGLIKOZIDNI ANTBIOTICI

## Aminoglikozidni antibiotici

- Bazni aglikon i specifični aminošećeri
- streptomisini, kanamicini, neomicin, gentamicini, tobramicin i polusintetski derivati
- jake organske baze (pKa od 4 do 6), polarna jedinjenja, deluju **baktericidno** (osim streptomicina), uglavnom na gram -
- vezuju se za 30 S subjedinicu ribozoma i inhibiraju sintezu proteina
- inkompatibilni sa jonima Mg, Ca,  $\beta$ -laktam antibioticima
- manje od 1% per os, parenteralno (im), ototoksični, nefrotoksični



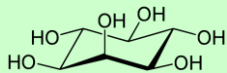
## Struktura

- ✓ Sadrže **aglikon** za koji su glikozidno vezani **aminošećeri**.
- ✓ Aminošećeri su aminoheksosa i neka pentozu kao dodatni šećer.

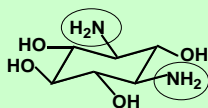
## Aglikon (aminociklitoli)

- ✓ Aglikon je derivat heksahiroksicikloheksana (inozitola, ciklitol) kod koga je jedna ili više hidroksilnih grupa supstituisana amino ili gvanidino grupom.
- ✓ Streptamin, streptidin...

### Struktura aglikona aminoglikozidnih antibiotika



Heksahidroksicikloheksan  
(inozitol)

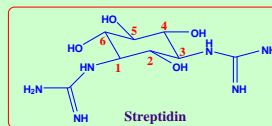


Diaminoinozitol  
(streptamin)

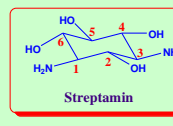
Svi AG sadrže supstituisani 1,3 diamino tetrahidroksi cikloheksan

**FARMAKOFORA**

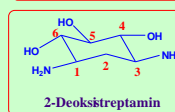
Primeri:



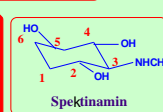
Streptidin



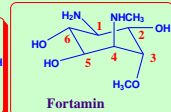
Streptamin



2-Deokstreptamin

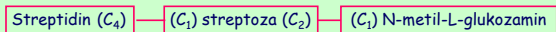
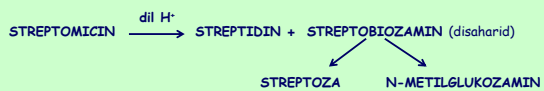


Spekinamin



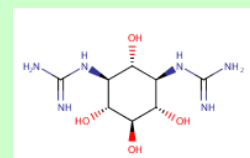
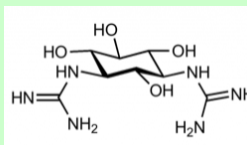
Fortamin

### Streptomicin

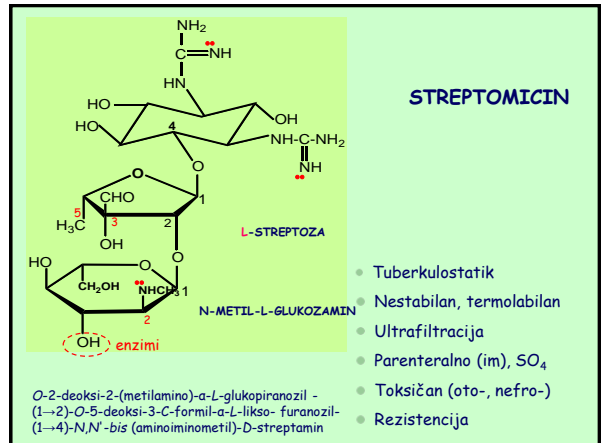
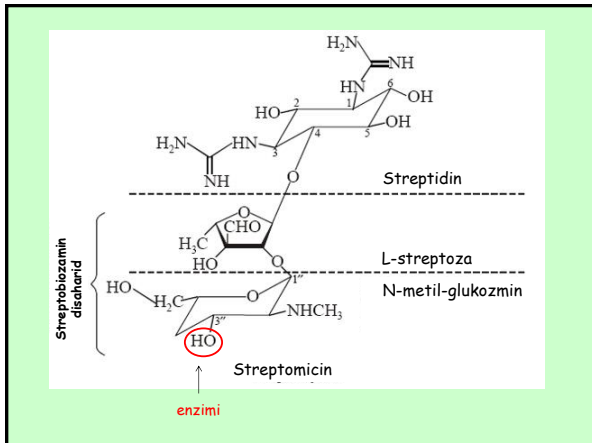
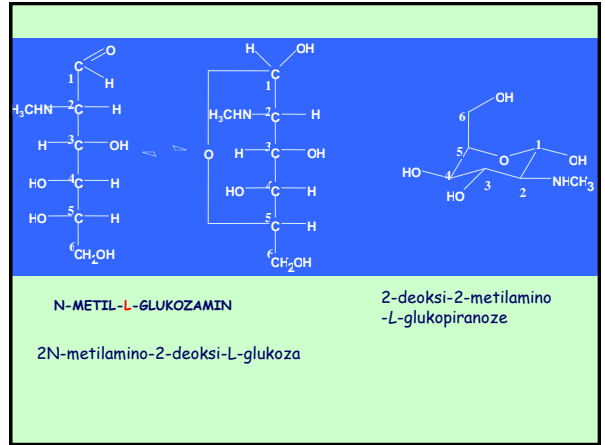
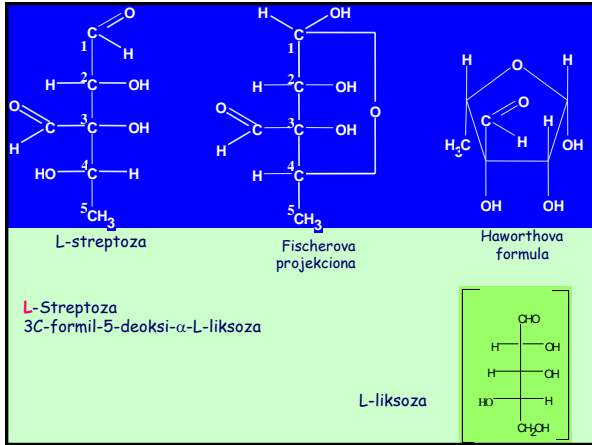


Izolovan je 1944. godine, iz fermentacione smeše *Streptomyces griseus*.

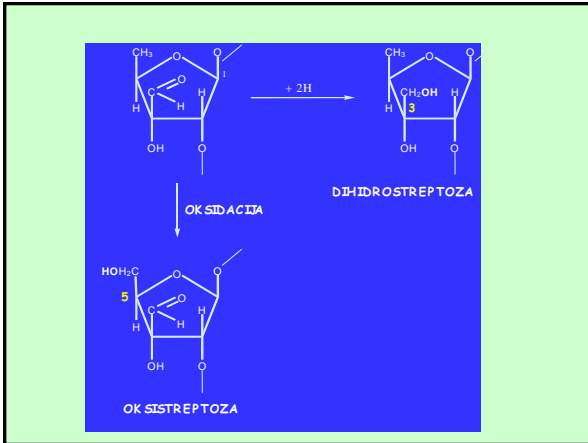
### Aglikon streptomicina: Streptidin



1,3-digvanidino-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,6 $\alpha$  -tetrahidroksicikloheksan







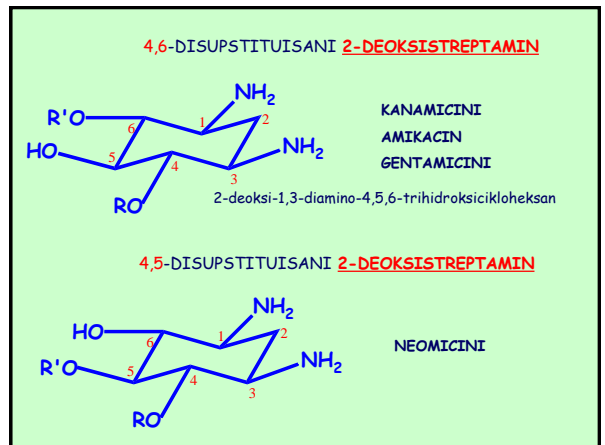
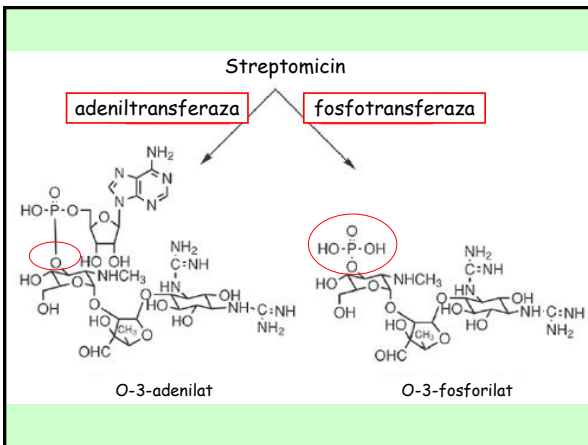
**Rezistencija:** bakterije stvaraju enzime koji vrše

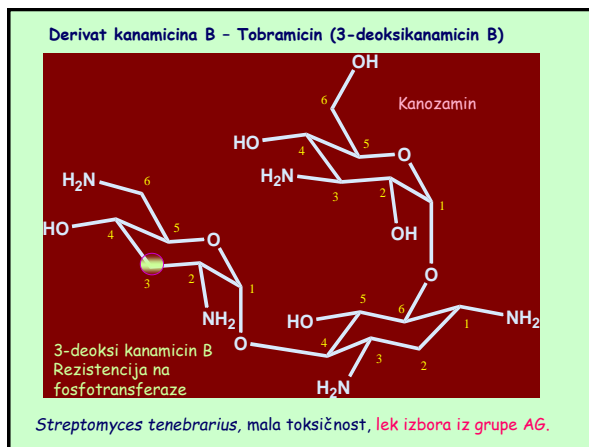
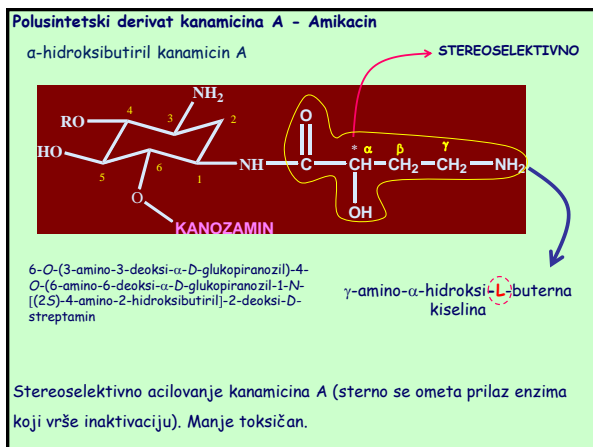
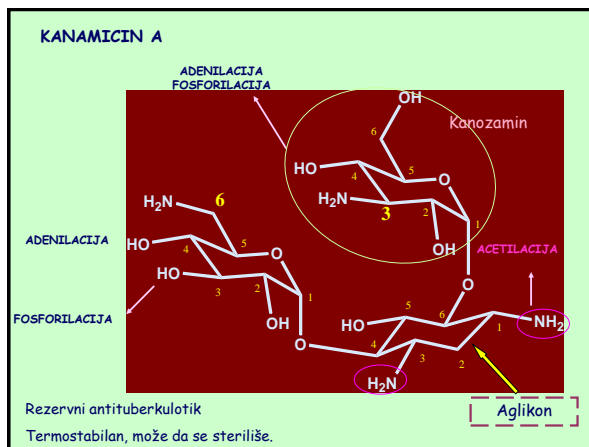
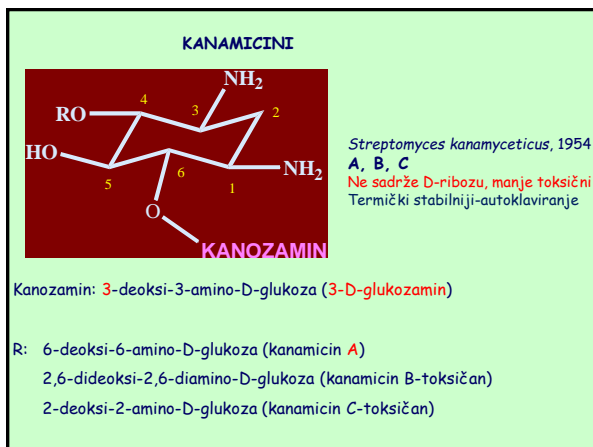
- Acetilovanje amino grupe (acetil transferaza)
- Adenilaciju (nukleotidil transferaza)
- Fosforilaciju (fosfotransferaza) hidroksilnih grupa

The diagram shows three enzymatic pathways for antibiotic resistance:

- AMINOACETILTRANSFERAZE:**  $AG-NH_2 + CH_3COCoA \rightarrow AG-NH-COCH_3 + HSCoA$
- FOSFOTRANSFERAZE:**  $AG-OH + ATP \rightarrow AG-O-PO_3 + ADP$
- ADENILTRANSFERAZE:**  $AG-OH + ADENILAZE \rightarrow AG-O-adenine + ADP$

Ekvatorijalne amino i hidroksilne grupe šećera pristupačne su za acilovanje.



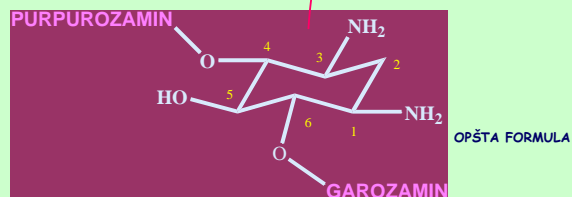


### TOBRAMICIN

- 3-DEOKSIKANAMICIN B (dobjija se iz *Streptomyces tenebrarius*)
- Na diamino-šećeru je eliminisana OH (pol-3) - nije supstrat za bakterijske fosforilaze
- Visoka antibakterijska aktivnost
- Mala toksičnost, dobra distribucija u tkiva
- *Parenteralno (I.M., I.V.)* – gentamicin rezistentne infekcije *P. aeruginosa*
- *Pseudomonas* infekcije
- Sprej za tretman plućnih infekcija
- Lokalno oči/koža:
- Kombinuje se i sa glukokortikoidima

### GENTAMICINI

*Micromonospora purpurea* ili *M. echinospora*

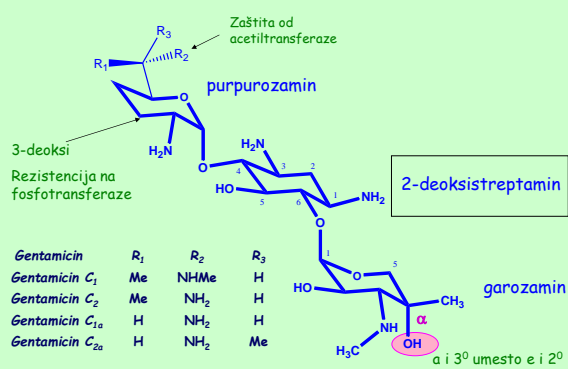


$C_1, C_2, C_{1a}$

A, B (razlika u stereohemiji šećera)

Garozamin: 3-deoksi-3-metilamino- $\alpha$ -D-ksilopiranoza (pentoza d,l,d)

### GENTAMICINI, OPŠTA FORMULA

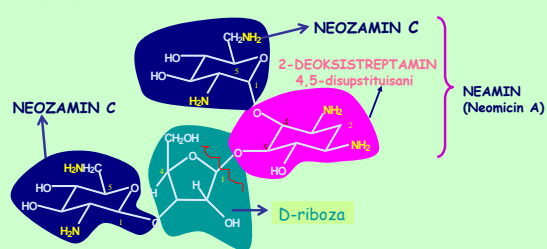


Smeša gentamicina je farmakopejski oficijalna supstanca.

Nepriступaćna adenilazama

*Streptomyces fradiae*

### NEOMICINI (A, B, C)



Neozamin=2,6-diamino-2,6-dideoksi-L-idoza (heksosa d,l,d,l)

Neomicin A (Neamin) = 2-deoksistreptamin (4)-O-neozamin ( $\alpha$ ); dobija se hidrolizom Neomicina B i C;

Neomicin B i C- razlikuju se po strukturi šećera na C5 streptamina.

Termostabilni su, mogu da se sterilišu, lokalno za infekcije kože.

### Mehanizam hemijske inkompatibilije aminoglikozida sa $\beta$ -laktamima

✓ Acilovanje aminociklitolu  $\beta$ -laktamom.

✓ Započinje nukleofilnom adicijom amino grupe na karbonilnu grupu  $\beta$ -laktama.

