

## Lokalni antiinfektivi:

# ANTISEPTICI I DEZINFICIJENSI

Suzbijanje infektivnih oboljenja- zdravstveni, epidemiološki, sociomedicinski i ekonomski problem.

Izazivači infekcija-kosmopoliti.

Odsustvo mikroorganizama u normalnim fiziološkim uslovima, karakteristika je jedino zdravog organizma.

### Lokalni antiinfektivni agensi:

Antiseptici  
Dezinficijensi  
Germicidi

### Istorijat:

- **Ignaz Semmelweis (1847)** - smanjena smrtnost na porođaju uvođenjem dezinfekcije ruku i instrumenata pomoću kalcijum-hipohlorita
- **Louis Pasteur (1863)** - radovi o fermentaciji i biološkoj razgradnji
- **Joseph Lister** - odmah nakon Pastera uvodi aseptički hirurški zahvat
- **Robert Koch (1876)** - otkriće da je živi organizam (Anthrax bacillus) uzročnik infekcije
- **Emil von Behring (1893)** - uveo serum za difteriju
- **Paul Erlich** - koncept selektivne toksičnosti - temeljna ideja hemoterapije
- **Alexander Fleming (1928)** - otkriće da se bakterijski rast može zaustaviti metaboličkim produktima gljivice Penicillium notatum - otkriće penicilina
- **Gerhard Domagk (1932-34)** bakteriostatski efekat sulfonamida
- **Ernest Chain i sar. (1940)** - izolacija penicilina

### Antiseptik

Primenjuje se na živo tkivo;  
Ubija vegetativne oblike (-cidi) i sprečava rast mikroorganizama (-statik);  
Dermoantiseptici-primenjuju se na kožu.

### Dezinficijens

Eliminacija patogena iz neposredne životne okoline (predmeti, bolesničke izlučevine);  
Sprečavaju širenje infekcije.

### Germicid

Deluju na vegetativne i sporogene oblike mikroorganizama.

## Osobine idealnog antiinfektivnog agensa:

- ✓ Širok antimikrobni spektar,
- ✓ Deluje brzo, efikasno, dugotrajno
- ✓ Dejstvo u prisustvu telesnih tečnosti,
- ✓ Ne dovodi do iritacije tkiva na mestu aplikacije,
- ✓ Nema alergenihi osobina,
- ✓ Ne poseduje sistemsku toksičnost,
- ✓ Pogodna hemijska stabilnost i rastvorljivost,
- ✓ Pogodan za aplikaciju,
- ✓ Da se ne resorbije na mestu aplikacije,
- ✓ Da ne boji kožu i tekstil,
- ✓ Da je jeftin i pristupačan.

## Mehanizam delovanja antiseptika i dezinficijensa

- ✓ Promena osmotske ravnoteže (koncentrovani rastvori soli i šećera);
- ✓ Adsorpcija mikroorganizama (deterdženti);
- ✓ Koagulacija proteina (soli teških metala);
- ✓ Toksično delovanje na protoplazmu (alkoholo, fenoli);
- ✓ Oksidacija i redukcija (jedinjenja hlora, rezorcinol);
- ✓ Površinski aktivna jedinjenja.

## Podela i klasifikacija

- Prema vrsti mikroorganizama koji prouzrokuju infekciju, antiinfektivni lekovi se dele na:

Antibakterijske,  
Antivirusne,  
Antigljivične,  
Antiprotozoalne,  
Antihelminthike i dr.

- Prema dejstvu na bakterije:

Bakteriostatici (inhibiraju rast i razmnožavanje bakterija);  
Baktericidi (ubijaju bakterije).

- Prema poreklu:

Neorganska jedinjenja (oksidaciona sredstva, halogeni, jedinjenja teških metala);

Organska jedinjenja (alkoholo, fenoli, aldehidi, kvaternarna amonijum jedinjenja...)

- Prema strukturi i funkcionalnim grupama

- Alkoholi (etanol, izopropanol)
- Aldehidi i epoksidi (formaldehid, etilenoksid)
- Fenoli (fenol, krezol, rezorcinol, timol, heksahlorofen....)
- Kiseline (borna, benzoeva) salicilna, bademova)
- Teški metali (jedinjenja žive, srebra, soli cinka)
- Oksidaciona sredstva (kalijum-permanganat, vodonik-perosid)
- Jedinjenja halogena (hlor, jod, organska jedinjenja hlora)
- Površinski aktivne materije (anjonski, katjonski, amfoliti, nejonski tenzidi)
- Boje (deivati akridina i trifenilmetana)
- Antibiotici (bacitracin, neomicin..)

## Neorganska jedinjenja

### Borna kiselina, $H_3BO_3$

bakteriostatsko delovanje, fungicid (u kapima za oči).  
 Akumulira se u organizmu, zamenjuje se manje toksičnim.  
 Blagi antiseptik i keratoplastik (3%-tni rastvor).  
 Zagrevanjem borna kiselina se nadima, gubi vodu i hlađenjem opet kristališe (ostaje staklast ostatak).  
 Hronična upotreba dovodi do borizma (suva koža, gastrične smetnje).  
 Koristi se i kao insekticid.

Unguentum acidi borici, mast "Borvazelin"

### Natrijum-tetraborat, $Na_2B_4O_7 \times 10H_2O$

Slab antiseptik, koristi se u kapima za oči (0,5 %).  
 Umereno rastvorljiv u vodi (za razliku od borne kis), zasićen rastvor je 3%-tni, vodeni rastvor reaguje bazno.

## Neorganska jedinjenja-oksidansi

Jedinjenja koja oslobađaju atomski kiseonik koriste se kao dezinficijensi (molekulski kiseonik je slabo reaktivan)

**Ozon:** veoma efikasan ali se retko koristi zbog toksičnosti i cene

**Vodonik-peroksid ( $H_2O_2$ ):** redukuje se do vode uz oslobađanje atomskog kiseonika. Rastvor 30 % (dezinficijens) i 3 % (antiseptik). Deluje snažno baktericidno (oslobađa se nascentni kiseonik). Dejstvo je kratkotrajno

**Kalijum-permanganat:** u kontaktu sa tkivom nastaje kiseonik i  $MnO_2$  koji ima blago adstrigentno delovanje (pogodno kod upaljenog tkiva). Koristi se za ispitivanje rana i slušnica. Razblažuje se u odnosu 1:1000 i 1:5000 (u većoj koncentraciji je kaustik).

## Neorganska jedinjenja-halogeni

### Neorganska jedinjenja hlora

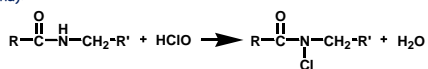
#### Hlor, $Cl_2$

- zajedno s hipohloritima se najčešće koriste za dezinfekciju vode
- hlor je aktivan u konc.  $2 \times 10^{-6}$  mol/L

#### Hipohloriti, $NaOCl$ ili $CaOCl_2$

- važni i jeftini dezinficijensi za vodu, feces, pljuvačku...korozivni dezinficijensi

Mehanizam germicidne aktivnosti: halogenovanje metabolita (aminokiselina i proteina):

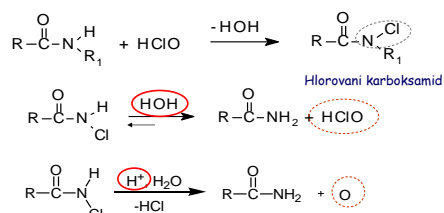


Neorganska jedinjenja hlora

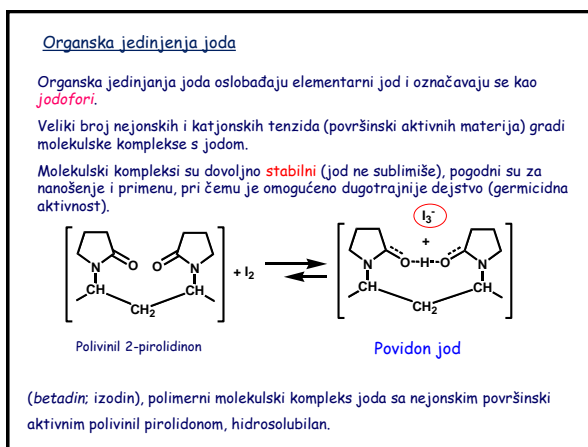
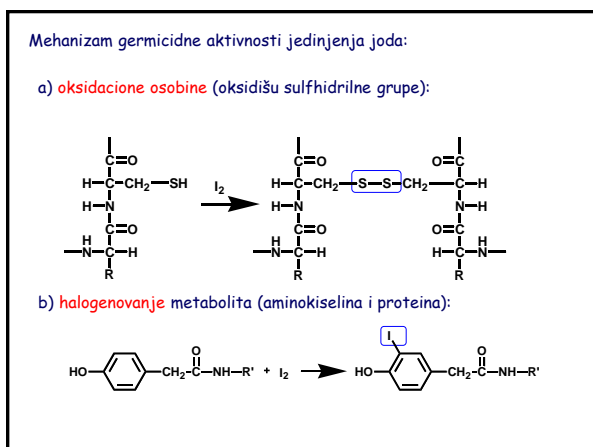
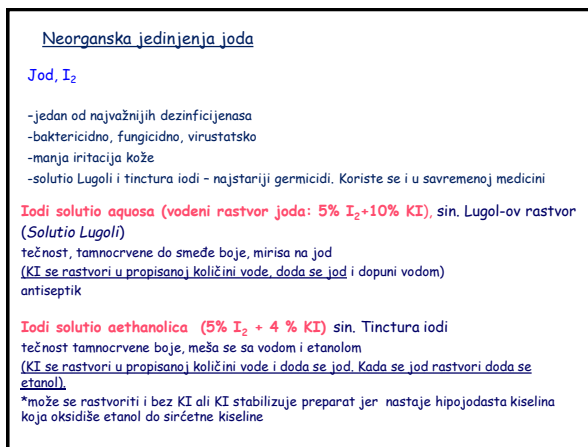
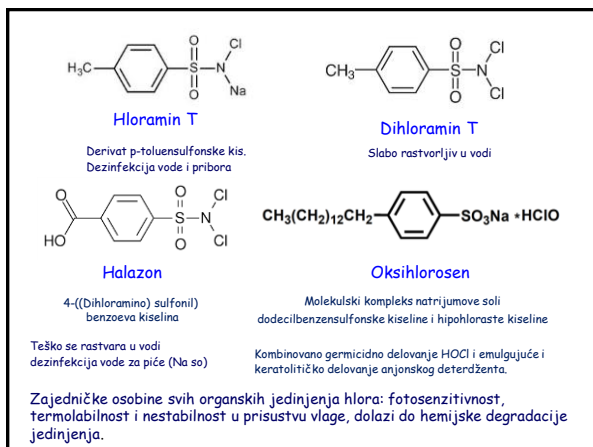
### Organska jedinjenja hlora

N-hlor supstituisana organska jedinjenja hlora:

Mehanizam dejstva: sporo oslobađanje hipohloraste kiseline (HClO);  
 Optimalan pH za antiseptičnu aktivnost je 7



Sinteza i hidroliza organskih jedinjenja hlora



### Organska jedinjenja žive

Neorganska jedinjenja žive: germicidi ali su i toksični, ne koriste se u terapiji.

Organska jedinjenja žive su slabiji dezinficijensi, ali manje toksični, **dermoantiseptici**. U biosredini ova jedinjenja generišu alkilživa (II)-jone, koji reaguju sa sulfhidrilnim grupama enzima.

U farmaceutskim i kozmetičkim preparatima se koriste i kao **konzervansi**. Organska jedinjenja žive su veoma dugo korišćena kao konzervansi u **imunobiološkim proizvodima** (serumi, vaccine). U novije vreme su opisani i neki toksični efekti, koji su povezani sa prisustvom ovih konzervanasa, npr. u vakcinama.

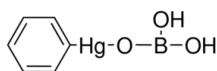
Jedinjenja žive deluju i spermicidno i ulaze u sastav lokalnih kontraceptivnih sredstava.

Organska jedinjenja žive

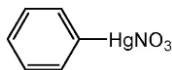
1. Jedinjenja sa najmanje jednom vezom C-Hg (slaba jonizacija)
2. Jedinjenja u kojima je Hg vezana za heteroatom (delimična ili potpuna jonizacija)

Mehanizam dejstva: u biosredini generišu alkilživa(II)-jone, koji reaguju sa -SH grupama enzima.

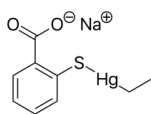
Reakcija je reverzibilna, bakteriostatici.



Fenilživa(II)borat

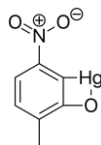


Fenilživa(II)nitrat



Thiomersal

Natrijum-etilživa (II)tiotalicilat



Nitromersol

3-(hidroksimerkuri)-4-nitro-o-krezol unutrašnja so

### Organska jedinjenja-alkoholi, epoksidi i aldehidi

#### Alkoholi

Etanol (alkohol, *spiritus vini rectificatus*): azeotropna smeša (conc 96 %, ključa na 78,2°C), 70 %

Izopropanol, I (2-propanol): 40 %, konzervans.

Porastom dužine ugljovodoničnog niza (do C8) primarnih alkohola rasta aktivnost prema *Staphylococcus aureus*.

Račvanjem uglvodoničnog lanca smanjuje se aktivnost:

1' > 2' > 3'

Mehanizam dejstva: denaturacija proteina i ugljenih hidrata (baktericidno delovanje). Nisu efikasni protiv spora.

### Epoksidi

Etilenoksid ( $C_2H_4O$ ), germicid za termolabilna jedinjenja oja se ne mogu sterilisati autoklaviranjem. Bezbojan zapaljiv gas, na  $12^\circ C$  prelazi u tečnost, korozivan.

Gradi eksplozivne smeđe sa kiseonikom; dodaje se ugljen-dioksid kao stabilizatr (10 % etilenoksida i 90 % ugljen-dioksida).

Mehanizam delovanja: neselektivni alkilujuči agens (toksičan i kancerogen). Neselektivno alkiluje proteine i nukleinske kiseline.



### Aldehidi-formaldehid i analozi aldehida



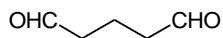
Formaldehid



s-Trioksan  
Stabilan

Formaldehid (formalin; formol)

- v.r. 37 % formaldehida, metanol stabilizator;
- germicid, nespecifično **alkiluje Nu**, kancerogeni potencijal.;
- koristi se za dezinfekciju hirurškog pribora, kao gas za ezinfekciju prostora;
- U conc. manjim od 0,1% dodaje se biološkim proizvodima (serumi, vakcine) kao konzervans.



Glutaraldehid (1,5-pentandial)

Uljasta tečnost, rastvorljiva u vodi i etanolu;

Stabilan je u puferovanom rastvoru pH 7,5-8,0;

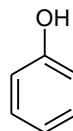
Aktivan je samo u neutralnoj ili slabo alkalnoj sredini;

Koristi se za dezinfekciju hirurških i dijagnostičkih instrumenata;

U kontaktu sa kožom može da dovede do iritacije i dermatitisa.

### Fenol i derivati

**Fenol** (karbolna kiselina; acidum carbolicum,  $pK_a=9,9$ ); fenol je prvi, uvedeni antiseptik: Lister 1867. g. Nestabilan, tečni fenol je 10% rastvor fenola.

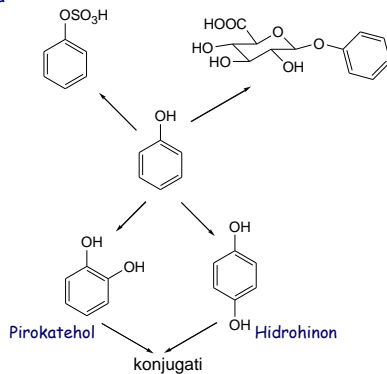


protoplazmatični otrov, denaturiše bakterijske proteine, čime izaziva *lizu* bakterijske ćelije

SAR

- > Alkilovanjem i halogenovanjem-povećava se antiseptična aktivnost.
- > Račvanjem alkil-supstituenata se smanjuje fenolski koeficijent.
- > Uvođenjem dodatne fenolne grupe - smanjena antiseptične aktivnost (rezorcinol ima fen. koef. 0,4)

## Biotransformacija fenola



Fenol se ne primenjuje sistemski !

## Fenolski koeficijent (mera dezinfekcione aktivnosti)

$$F_k = \frac{\text{Razblaženje ispitivane supstance}}{\text{Razblaženje fenola}}$$

Fenolni koeficijent je neimenovani broj i predstavlja količnik graničnih razblaženja ispitivanog dezinficijensa i fenola pod identičnim eksperimentalnim uslovima koji dovodi do baktericidne aktivnosti prema standardnoj kulturi.

5% vodeni rastvor fenola je polazna koncentracija.

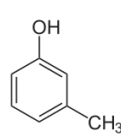
Standardni mikroorganizmi: *Salmonella typhi*, ATCC No. 6539, *Staphylococcus aureus* ili *Pseudomonas aeruginosa*.

Ispitivanje se primenjuje samo kod dezinficijensa koji su rastvorljivi u vodi.

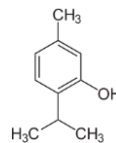
Jedinjenje	Fenolski koeficijent [F <sub>k</sub> ]
Fenol	1
m-Krezol	2,5
p-Hlor-m-krezol	12,5
Timol	30
Hlorksilenol	70
Hlortimol	75
Pentahlorfenol	100

## Derivati fenola-monofenoli

Krezol je smeša položajnih izomera (*o*-, *m*- i *p*-) metilfenola



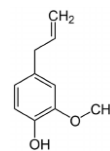
*m*-krezol, I (2,5)  
krezilacetat



Timol

5-metil-2-(1-metiletil)fenol  
2-metil-5-(1-metiletil)fenol

Karvakrol

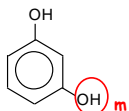


Eugenol

4-alil-2-metoksifenol

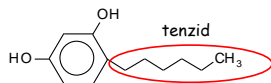
### Derivati fenola-difenoli

Rezorcinol i analozi



Rezorcinol (FK 0,4)

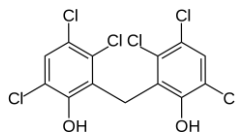
- o Rezorcinol-najstabilniji difenol
- o 1 % do 3 % u dermatološkim farmaceutskim preparatima
- o Antiseptik, keratolitik
- o Rezorcinol monoacetat ( $F_k > 1$ ).



4-heksilrezorcinol (FK 98)

Lipofilan  
baktericidno, **antiseptično**,  
**antimikotično**, anthelmintično

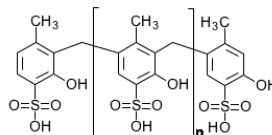
### Derivati fenola-difenoli



Heksahlorofen (FK 125)

2,2'-metilenbis[3,4,6-trihlorofenol]

Koristi se u industriju sapuna i u nekim kozmetičkim preparatima;  
Neurotoksični efekti-zabranjen u preparatima za bebe.



Polikrezulen

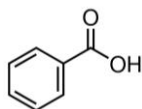
Sulfonovanjem krezola i polimerizacijom sa formaldehidom.

### Kiseline

**Borna kiselina:** bakteriostatsko delovanje, fungicid (u kapima za oči). Akumulira se u organizmu, zamjenjuje se manje toksičnim. Potreban je oprez posebno kod male dece. Koristi se kao blagi antiseptik i keratoplastik (3%-tni rastvor).

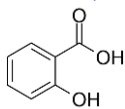
Unguentum acidi borici, mast "Borvazelin"

**Natrijum-tetraborat:** slab antiseptik, koristi se u kapima za oči (0,5 %).



Benzoeva kiselina

Bakteriostatak, konzervans



Salicilna kiselina

Bakteriostatak, antimikotik

Mehanizam delovanja: snižavanje intracelularnog pH, inhibicija enzima.

### Konzervansi i antioksidansi

- ❖ Pomoćne farmaceutske supstance.
- ❖ **Konzervansi**-očuvanje mikrobiološke ispravnosti doziranih oblika, primarno deluju fungistatično (deluju na *gljivice* i *kvasce*) i bakteriostatično.
- ❖ **Antioksidansi**-stabilizatori koji sprečavaju ili usporavaju oksidaciju ili usporavaju oksidaciju i druge degradacione reakcije, katalizovane prisustvom nečistoća, koje imaju oksidacione osobine prema aktivnim i drugim farmaceutskim supstancama, prisutnim u doziranim oblicima i primarno ambalaži.
- ❖ Prema regulativi u farmaceutskoj praksi, obavezno se ispituje prisustvo i efikasnost konzervanasa i antioksidanasa.



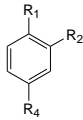
### 1. Konzervansi

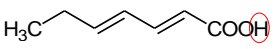
Antioksidansi i konzervansi su prema hemijskoj strukturi, fizičko-hemijskim osobinama i efikasnosti veoma heterogeni. Prema hemijskoj strukturi konzervansi mogu biti: fenoli, primarni arilalkoholi, kiseline kao oksidacioni proizvodi ovih alkohola i njihove soli, organska jedinjenja žive, kvaternarna amonijum jedinjenja, halogenovani *terc.* alkoholi, aldehidi....

U farmaceutskim doziranim oblicima konzervansi primarno deluju fungistatično /deluju na gljivice i na kvasce/ i bakteriostatično.

1. Benzil alkohol benzoeva kiselina, Na-benzoat, na-propionat, fenetanol
2. Estri p-hidroksibenzoeve kiseline

Naziv	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>
Benzil alkohol	-CH <sub>2</sub> OH	-H	-H
Dihlorbenzil alkohol (sa amil-m-krezolom)	-CH <sub>2</sub> OH	-Cl	-Cl
Fenetanol	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-H	-H
Konzervans, u rastvorima za oftalmološku primenu, industriji parfema	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-H	-H
Fenoksietanol	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-H	-H
Benzoeva kiselina Antimikotično, iz smole	-COOH	-H	-H

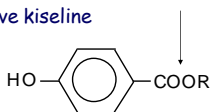




Sorbinska kiselina (all trans)  
U prehrambenoj industriji

### Parabeni

Estri p-hidroksibenzoeve kiseline

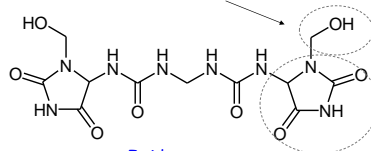


1. Metilparaben -CH<sub>3</sub>
  2. Etilparaben -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
  3. Propilparaben -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>
  4. Butilparaben -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>
- Plv. Conservans (2:1)

Povećanjem lipofilnosti aktivnost konzervansa prema gljivicama raste. Konzervansi u preparatima koji sadrže veći udeo masne faze u doziranom obliku.

Povećanje rastvorljivosti: Mg i Ca soli (fenolati).

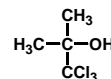
Hidroksimetil grupa, hidrolizom u kiseloj sredini izdvaja se *in situ* formaldehid



Imidourea

N,N'-metilenbis[N-[3-(hidroksimetil)-2,5-dioksa-4-imidazolidinil]jurea]

Samo za spoljnu upotrebu

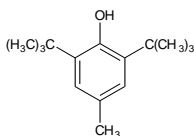


Hlorbutanol

1,1,1-trihlor-2-metil-2-propanol

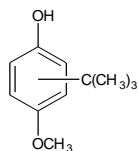
## 2. Antioksidansi i stabilizatori

terc. butil derivati 4-hidroksi toluena i 4-hidroksianizola



**Butilovani hidroksitoluen (BHT)**  
2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol

antioksidans u prehrambenoj, kozmetičkoj, farmaceutskoj, industriji plastike



**Butilovani hidroksianizol (BHA)**  
(1,1-dimetiletil)-4-metoksifenol

antimikrobne i antioksidativne osobine, pokazuje sinergizam sa BHT, lipofilniji, potencijalni kancerogen.

## Tenzidi (deterdženti)

Površinski aktivne supstance, dovode do smanjenja površinskog napona.

Osobine emulgatora, deterdženata (stvaraju penu).

Mehaničko odstranjivanje nečistoća i mikroorganizama sa površine.

Dovode do promene permeabilitea membrana, remete normalnu propustljivost membrana mikroorganizama i dovode do *lize* ćelije.

Prema fizičko-hemijskim osobinama i ponašanju u rastvorima dele se na **jonske, amfolitne i nejonske tenzide**.

Tenzidi koji disosuju, sastoje se iz naelektrisanih micela i dele se na: **anjonske, katjonske i amfoterne**.

Anjonski deterdženti su poznati kao **sapuni** i značajni su u održavanju lične higijene i u prevenciji infekcija.

## Katjonski tenzidi

Kvaternerna amonijum ili fosfonijum jedinjenja.

Inkompatibilni su sa alkalijama i sapunima.

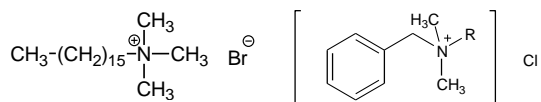


Radikali označeni sa R su grupe sa različitim stepenom lipofilnosti.

## Kvaternerna amonijum jedinjenja

**Cetrimidi**-svi radikali označeni sa R su alifatični, pri čemu je jedan znatno duži, npr. cetrimonijum-bromid.

**Zefiroli**-jedan radikal sadrži aromatični sistem koji nije neposredno vezan za kvaternerni azot, drugi radikal sadrži od C8 do C18 atoma, npr. benzalkonijum-hlorid



**Cetrimonijum-bromid**

u rastvorima koji se koriste za čuvanje sočiva

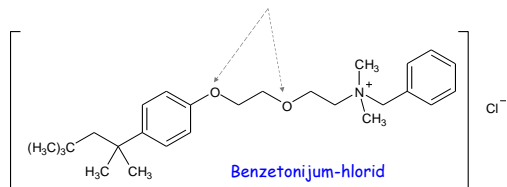
**Benzalkonijum-hlorid**

R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> to C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>

Benzalkonijum-hlorid predstavlja smešu alkilbenzil dimetil kvaternernih soli-hlorida.

Tri najznačajnija homologa sadrže C-12, C-14 i C-16 (konzervansi)

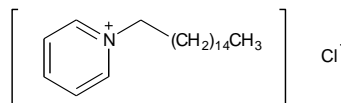
**Femeroli**-sadrže i kiseonične mostove (etarske veze) u radikalu, npr. benzetonijum-hlorid.



*N,N*-dimetil-*N*-[2-[2-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]etoksi]etil] benzen metanamonijum-hlorid

Inkompatibilan je sa anjonskim površinski aktivnim supstancama, odnosno sapunima. Koristi se u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji kao konzervans. Deluje germicidno.

**Čepakoli**-sadrže kvaternerni azot u sastavu heterociklusa (piridin), npr. cetilpiridinijum-hlorid.



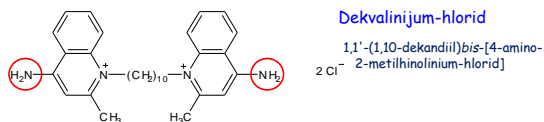
**Cetilpiridinijum-hlorid**

1-heksadecilpiridinijum-hlorid

Dobro se rastvara u vodi, alkoholu i hloroformu. Vodeni rastvor koncentracije 1 % pokazuje skoro neutralnu reakciju (od 6,0 do 7,0). Površinski je aktivan. Koristi se kao konzervans i dermoantiseptik.

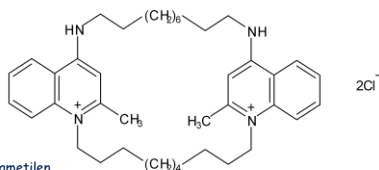
### Biskvaternerna amonijum jedinjenja

Ne ispoljavaju površinsku aktivnost, koriste se kao dezinficijensi i antiseptici sluznica (oriblete), deluju bakteriostatično.

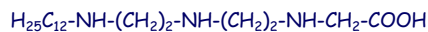


**Bisdekvalinijum-hlorid**

*N1,N1'*-dekametilen-*N4,N4'*-dekametilen bis[4-aminohinolinium-hlorid]



### Amfolitni tenzidi



**Dodicin** (N-[2-[2-(dodecilamino)etilamino]etil] glicin)

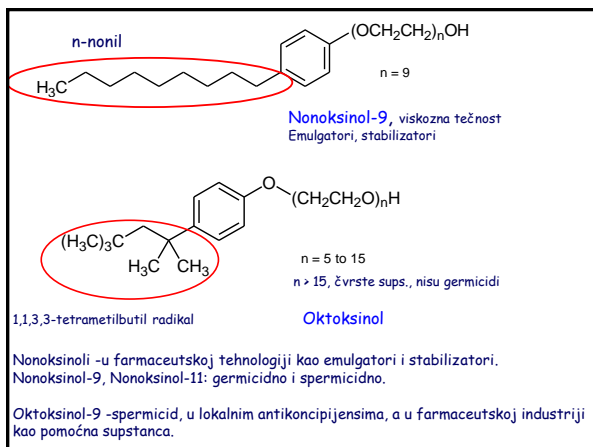
**Nije** fizičko-hemijski inkompatibilan prema drugim tenzidima, može se kombinovati sa katjonskim; cviter jonska struktura.

### Nejonski tenzidi

**Neutralni molekuli** koji ne ispoljavaju fizičke inkompatibilije prema drugim površinski aktivnim supstancama.

Prema hemijskoj strukturi su polioksolini, sadrže različit broj **etoksi jedinica** u bočnom nizu (obavezno se naglašava u sufiksu naziva jedinjenja).

nonoksinolni tip (lipofilni alkil radikal je **n-nonil radikal**),  
oktoksinolni tip (lipofilni alkil radikal je 1,1,3,3- **tetrametilbutil radikal**).

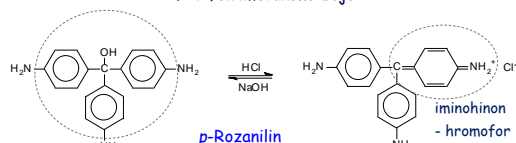


## Organske baze boje

Sintetska jedinjenja, deluju germicidno, ometaju biosintezu nukleinskih kiselina.

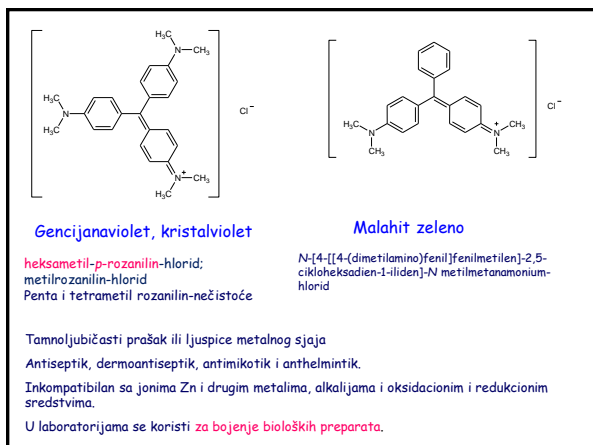
1. Trifenilmetanske boje
2. Akridinske boje
3. Fenotiazinske boje

### 1. Trifenilmetanske boje

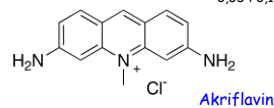
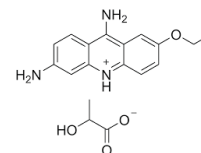
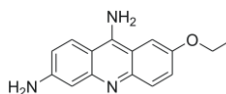
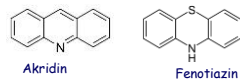


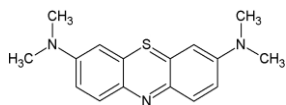
Leuko i obojeni oblik p-roznilina u baznoj i kiseljoj sredini

Predstavljaju oksido-redukcioni sistem



### 2. Akridinske i fenotiazinske boje





Metilensko plavo

(3,7-bis (dimetilamino)-5-fenotiazinijum-hlorid; metilitionijum hlorid)

Kao dijagnostička boja, antidot kod trovanja agensima koji iz hemoglobina grade methemoglobin (cijanidi i dr.).

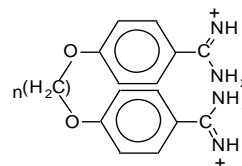
Kao dermoantiseptik i antivirusik se koristi 0,1 % rastvor.

### Diamidini i bigvanidini

Izrazito bazna jedinjenja (pKa >12), liposolubilne osobine.

Deluju antiseptično i antimikotično.

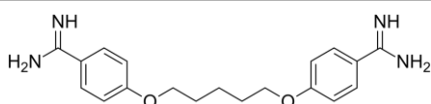
Inhibiraju biosintezu nukleinskih kiselina.



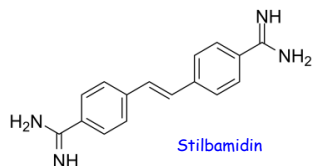
Opšta formula diamidina

Dve arilamidinske grupe su simetrično vezane za bis-alkilenoksi radikal različite dužine ( $3 < n < 6$ ).

Antiseptici, antimikotici, antiprotozoici i antiparazitici (amebicidi)



Pentamidin

4,4'-(pentametilendioksi)dibenzamidin  
(antiparazitik, antipneumocistik)

Stilbamidin

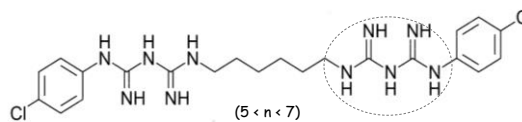
4,4'-stilbendikarbonsamidin

Antiseptici, antimikotici, antiprotozoici i antiparazitici (amebicidi).

Soli hidrohloridi i **izektionati** (β-hidroksietilsulfonati).

### Supstituisani bis-gvaninidini

antiseptici i antimikotici



Hlorheksidin

1,1'-heksametilendis [5-(p-hlorofenil)]bigvanidin

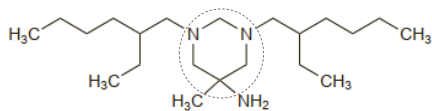
Izražene bazne osobine (na fiziološkom pH u obliku dikatjona);

Teško se rastvara u vodi, koriste se soli dihidrohlorid, diacetat ili glukonat;

U stomatološkoj praksi za ispiranje usta, preoperativna dezinfekcija...

Ne apsorbuje se kroz kožu i sluzokožu-nema sistemsko delovanje

### Derivati hidriranih diazina



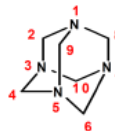
Heksetidin  
(Hexoral®)

1,3-bis (2-etilheksil) heksahidro-5-metil-5-pirimidinamin

Antiseptik sluzokože usta i grla, u stomatologiji.

Delimičnom hidrolizom heksetidina nastaju male količine aktivnog formaldehida.

### Uroantiseptici



Heksametilentetramin, tetraazoadamantan  
1,3,5,7-Tetraazatriciklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan  
1,3,5,7-tetraazoadamantan

#### Metenamin (Urotropin)

*Pro drug* - u kiselj sredini urinarnog trakta (pH oko 5,5) oslobađaju se male količine formaldehida, koji deluje uroantiseptično.

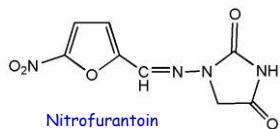
Rezistencija na metenamin-biosinteza enzima ureaze, koji razlaže ureu do amonijaka, povećava se pH urina i metenamin se izlučuje kao neaktivan u nepromenjenom obliku.

Inhibitori enzima ureaze, npr. acetohidroksamska kiselina ( $\text{CH}_3\text{CONHOH}$ ).

### Derivati 5-nitrofurana i 5-nitro-8-oksihinolina

5-nitrofurural

Žutonaranđzasta, lipofilna, fotosenzitivna jedinjenja .



Nitrofurantoin

(E)-1-[(5-nitro-furfuliliden)amino]hidantoin



5-NOK

Inhibira acetyl-CoA bakterija i metabolizam ugljenih hidrata i dovodi do ometanja biosinteze zida bakterijske ćelije.

Uroantiseptična aktivnost zavisi od pH urina (dejstvo se ispoljava samo u uslovima kiselog pH urina).