

2.0. ODABRANI LEKOWI IZ GRUPE ANTIBIOTIKA

Antibiotici su metaboliti mikroorganizama ili njihovi sintetski analozi koji u malim dozama inhibiraju rast i razvoj mikroorganizama. Otkriće antibiotika se smatra jednim od najvećih otkrića XX veka. Zbog svoje selektivne toksičnosti neki antibiotici (β -laktami) danas su najčešće propisivani lekovi iako njihova nekritička primena ozbiljno ugrožava efikasnost.

2.0.1. Otkriće antibiotika

Antibiotsko dejstvo su 1887. godine otkrili L.Pasteur i Joubert. Ovi naučnici su uočili da dva soja različitih mikroorganizama u istom hranljivom mediju mogu međusobno štetno delovati jedni na druge i ovakvu pojavu nazvali *antibiosis* („protiv života“). Etimologija termina „antibiotik“ može se podeliti u dva korena: prefiks "anti" što znači "protiv" i "biotik" koja dolazi od grčke reči *bios* i znači život.

Početak XX veka obeležila je sinteza velikog broja organometalnih jedinjenja koja za koje je bilo poznato da pokazuju antiparazitsko dejstvo. Farmaceutska kompanija Bayer je 1932. godine angažovala Gerharda Domagka da radi na problemu lečenja infektivnih bolesti izazvanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*. U toku ispitivanja efikasnosti velikog broja novosintetsisanih jedinjenja Domagk je sintetisao boju prontosil koja je imala pozitivan efekat u lečenju infekcije izazvane *S. pyogenes* kod miševa. Boja prontosil je preteča svih kasnije sintetisanih sulfonamida. Za svoje otkriće Domagk je dobio Nobelovu nagradu 1939.g. Otkrićem sulfonamida započinje razvoj sintetskih antimikrobnih lekova.

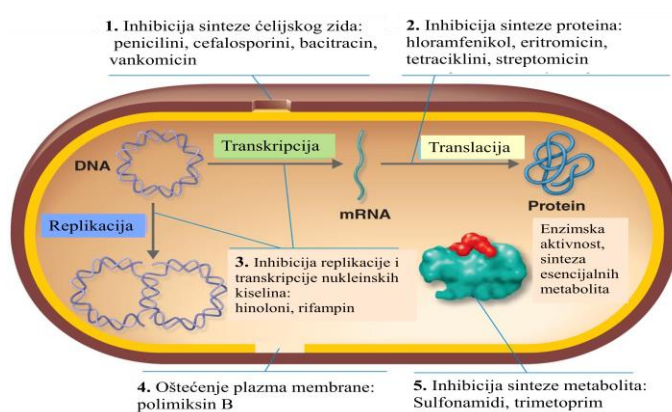
Prvi istraživač koji je otkrio antimikrobni potencijal penicilina bio je Alexander Fleming. On je 1928. godine uočio da je kod kulture *Staphylococci*, koju je ostavio u laboratoriji nekoliko dana i koja je slučajno kontaminirana gljivicom *Penicillium*, zaustavljen rast bakterija na mestima gde je došlo do kontaminacije. Fleming je pretpostavio da *Penicillium* stvara jedinjenje koje dovodi do lize bakterijskih ćelija i nazvao ga penicilin. Fleming je za svoje otkriće dobio Nobelovu nagradu 1945.g. Određivanje strukture penicilina je rezultat zajedničkog rada američkih i engleskih naučnika od 1943. do 1945.g. Pokušaj da se penicilini dobiju sintezom završio se dobijanjem malih količina. Dva naučnika su proces fermentacije zamenili tehnikom kojom se sintetišu peptidi ali je i prinos takođe bio mali. Grupa britanskih naučnika predložila je polusintetski način dobijanja penicilina koji uključuje proces izolovanja 6-aminopenicilanske kiseline koja se zatim aciluje. Danas je to dominantan način dobijanja penicilina (polusintetski). Dalje istraživanje bilo je usmereno ka ispitivanju metaboličkih proizvoda drugih sojeva mikroorganizama što je dovelo do otkrića streptomicina (1943.), hloramfenikola (1947.g), hlortetraciklina (1948.g), neomicina (1949.g) i eritromicina (1952.g).

2.0.2. Nomenklatura antibiotika

Osnovna nomenklatura antibiotika se izvodi prema *Chemical Abstract Subjectu* (CAS nomenklatura). U praksi se koriste i *generički* ili *INN* nazivi koji su izvedeni iz:

Naziva soja mikroorganizama (streptomycin, penicilin, cefamicin...);
 Hemijske strukture (tetraciklini, antraciklini, cikloserin...);
 Naziva izazivača bolesti (antibakterijski, antivirusni, antimikotici, antiprotozoici...)

Antibiotici se razlikuju prema hemijskoj strukturi i mogu biti: derivati aminokiselina, β -laktam antibiotici, aminoglikozidi, tetraciklini, antraciklini, makrolidi, polienski makrolidi, piranozidi, ansamicini, polipeptidni, glikopeptidni i dr. Takođe, antibiotici se razlikuju i prema mehanizmu delovanja. Neki antibiotici deluju na ćelijski zid patogenih mikroorganizama (penicilini, cefalosporini); drugi menjaju propustljivost ćelijske membrane (polienski makrolidi); postoje antibiotici koji deluju na nivou sinteze proteina mikroorganizama (aminoglikozidni, tetraciklini, hloramfenikol, linkomicini) ili nukleinskih kiselina (rifamicini, sulfonamidi, hinoloni).



Slika 1. Mehanizam delovanja antibiotika

Izvor: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry/CHEM43/CHEM43/Antibiotics/Antibiotics.HTML#functions>

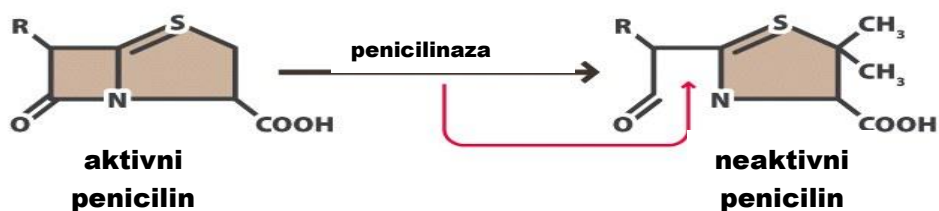
Gotovo svi antibiotici u *in vitro* uslovima pokazuju baktericidno dejstvo. Razlika između minimalne baktericidne i bakteriostatske koncentracije je karakteristika svake familije antibiotika. Npr. gentamicin, u koncentraciji koja je 2-4 puta veća od minimalne bakteriostatske pokazuje baktericidno dejstvo. Ove koncentracije se postižu i klinički pa za gentamicin kažemo da deluje baktericidno. Sa druge strane, tetraciklini pokazuju baktericidno dejstvo tek u koncentracijama 40 puta većim od minimalne bakteriostatske. Kako ove koncentracije nisu bezbedne za pacijenta za tetracikline kažemo da deluju bakteriostatski. Iako "slabiji" po dejstvu, bakteriostatski antibiotici su u širokoj upotrebi i obično daju zadovoljavajuće rezultate u lečenju infekcija.

2.0.3. Rezistencija mikroorganizama

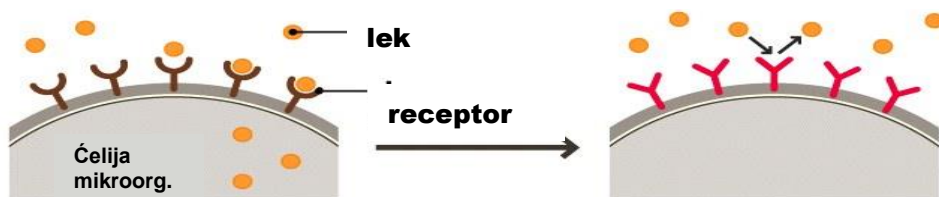
U toku duge primene antibiotika, patogeni mikroorganizmi su razvili brojne mehanizme rezistencije prema pojedinim široko primenjivanim antibioticima. Mehanizam rezistencije se zasniva na mutaciji gena mikroorganizama koja ima za posledicu:

- Inaktivaciju leka (sinteza enzima koji inaktiviraju antibiotik);
- Smanjena permeabilnost ćelijske membrane ili promena proteina koji predstavlja ciljno mesto delovanja;
- Razvoj mehanizama koji omogućavaju pojačano izbacivanje antibiotika iz ćelije,
- Razvoj alternativnih metaboličkih puteva.

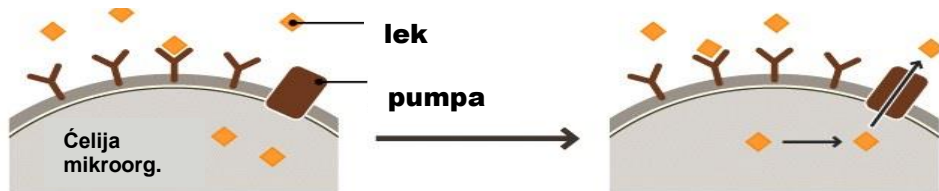
(a) Inaktivacija leka



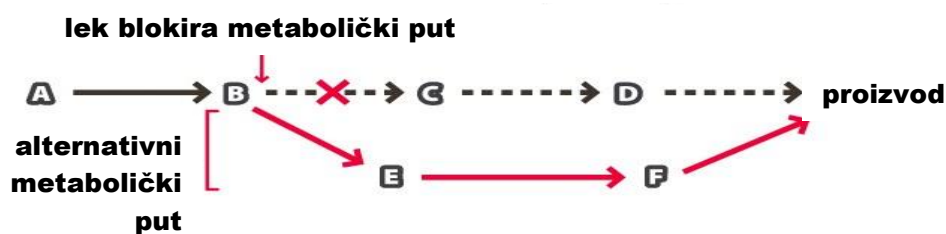
(b) Smanjena permeabilnosti/promena oblika receptora



(c) Aktivacija pumpe



(d) Korišćenje alternativnih metaboličkih puteva



Slika 2. Mehanizam sticanja rezistencije bakterija na antibiotike

Izvor: <https://science.kennesaw.edu/>

Osobine koje neki mikroorganizmi stiču mutacijom genetski se prenose na sledeću generaciju dajući nove, rezistentne sojeve. Bakterije se reprodukuju vrlo brzo, sa mnogo generacija u toku samo jednog dana. Npr. u idealnim uslovima bakterija E.coli se može podeliti

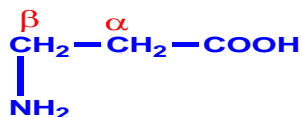
na svaka dva sata tako da je verovatnoća da dođe do mutacije gena i razvoja rezistencije veoma velika. Bakterije mogu da promene strukuru ciljnog proteina, razviju mehanizme za pojačano izbacivanje leka iz ćelije ali najčešći način je sinteza “specijalnog” enzima koji inaktivira lek a naziva se β -laktamaza (penicilinaza). Neke β -laktamaze imaju aminokiselinu Ser na aktivnom mestu preko koje se vezuju β -laktam antibiotici dok druge penicilinaze takođe vezuju antibiotike ali umesto Ser koriste cink (metaloproteini).

Zbog brzog razvoja rezistencije kombinovana terapija antibiotika koji imaju različit mehanizam delovanja ima određene prednosti ali treba imati na umu da nije svaka kombinacija antibiotika terapijski opravdana. Npr. kombinovanjem dve grupe bakteriostatskih antibiotika (β -laktama i tetraciklini) postiže se “slabiji” antimikrobni efekat nego monoterapijom. Ali, kombinovanjem makrolidnih antibiotika (inhibitori biosinteze proteina) i sulfonamida (inhibitori biosinteze DNK) postiže se sinergistički efekat u terapiji infekcija gornjih respiratornih puteva.

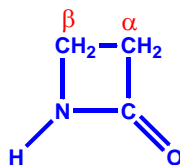
Opisano je više tipova rezistencija, kao što su: **permanentna, stečena, ukrštena** i drugi vidovi rezistencije.

2.1. β -LAKTAM ANTIBIOTICI

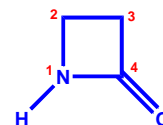
Grupu antibiotika koju nazivamo β -laktam čine penicilini, cefalosporini, monobaktami i karbapenemi. Zajedničko u strukturi ovih jedinjenja je β -laktamski prsten, koji nastaje intramolekulskom ciklizacijom β -aminokiseline i naziva se AZETIDINON.



β -aminokiselina

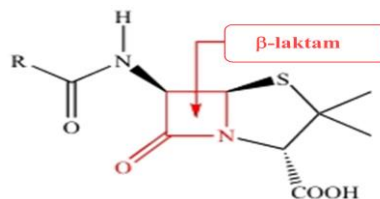


β -Laktam



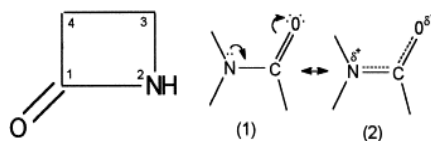
Azetidinon (monobaktam)

Azetidinon (β -Laktam) je četvoročlani ciklični amid, veoma osetljiv na reakcije hidrolize (više nego linearni amidi ili veći laktami). Kako je ugao koji grade dva C atoma u β -laktamskom prstenu manji od tetraedarskog, veze između dva sp^3 C atoma poprimaju više karakter π veze (prsten ima ograničenu konformacionu fleksibilnost).



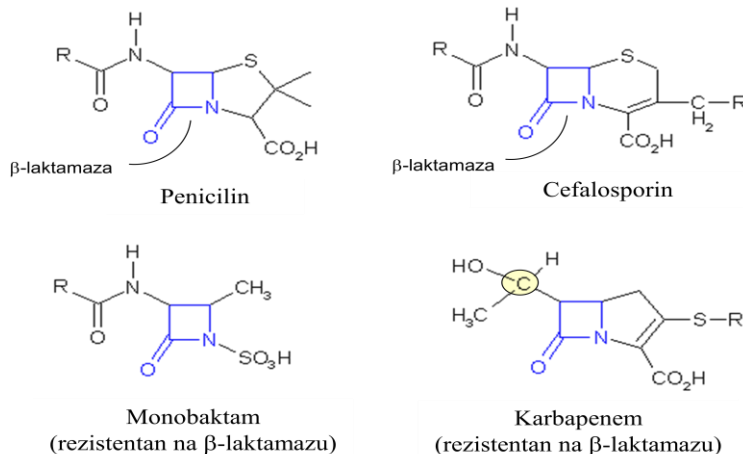
Takođe, kondenzovanje β -laktamskog prstena sa petočlanim tiazolidinom (kod penicilina) i šestočlanim tiazinom (kod cefalosporina) utiče na planarnost laktamske veze azetidinona i inhibira rezonantnu stabilizaciju laktamskog azota i karbonilne grupe (C atom karbonilne grupe je

δ^+). Zbog toga je β -laktamski prsten veoma reaktivan i podložan delovanju nukleofila što ova jedinjenja čini nestabilnim.



Slika 3. Struktura β -laktama i rezonantna stabilizacija amida (1), (2)

Struktura jedinjenja koja sadrže β -laktamski prsten prikazana je na slici:



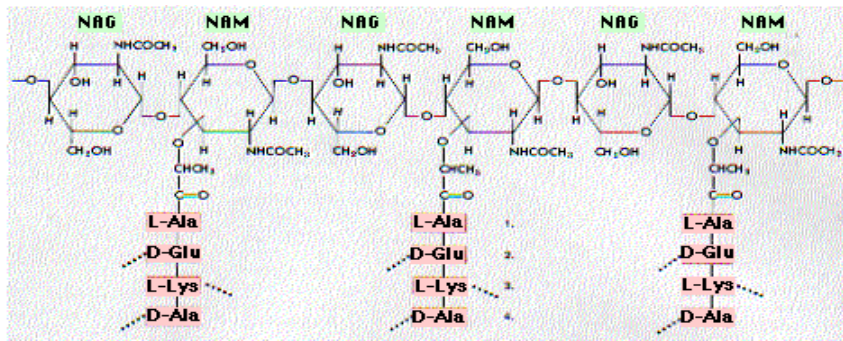
Slika 4. Opšta struktura β -laktam antibiotika

2.1.0.1. Mehanizam delovanja β -laktam antibiotika

Dejstvo β -laktam antibiotika zasniva se na inhibiciji biosinteze zida bakterijske ćelije. β -laktam antibiotici prodiru u unutrašnjost bakterijske ćelije i vezuju se za specifične proteine bakterijske ćelije koji su odgovorni za biosintezu ćelijskog zida. U sastav ćelijskog zida bakterija ulazi peptidoglikan, jedinjenje koje obezbeđuje stabilnost bakterija prema osmotskoj lizi i daje čvrstinu ćelijskom zidu. Peptidoglikan nije nađen kod ćelija eukariota na čemu se zasniva selektivno toksično dejstvo β -laktam antibiotika (ne deluju na ćelijski zid humanih ćelija). Peptidoglikan se sastoji od aminokiselina i aminošećera. Aminošećeri-N-acetilglukozamin (NAG) i N-acetilmuraminska kiselina (NAM) su vezani su 1,4- β glikozidnom vezom i stvaraju linearne, polimerne lance. Za molekule aminošećera NAM bočno su vezani peptidni lanci koje čine od 4 do 5 aminokiselina (slika 5). Uočava se da su neke od aminokiselina D-konfiguracije što omogućava stabilnost peptidoglikana prema peptidazama ćelija domaćina.

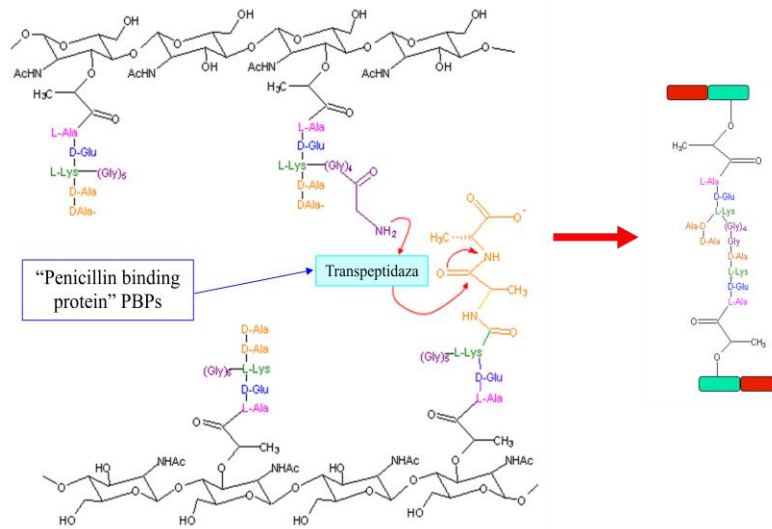
Jedna od završnih faza procesa biosinteze ćelijskog zida je unakrsno vezivanje lanaca peptidoglikana. Ova reakcija je katalizovana enzimom transpeptidaza (“*Penicillin binding protein*”, PBPs) koji se vezuje za terminalni D-Ala-D-Ala ostatak i omogućava reakciju transpeptidacije (povezivanje aminokiseline Gly lanca A sa aminokislinom D-Ala lanca B).

Transpeptidaza predstavlja ciljno mesto delovanja β -laktam antibiotika (Slika 6).



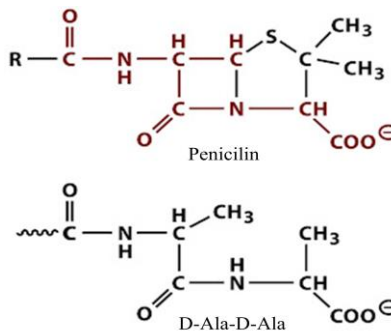
Slika 5. Struktura peptidoglikana

Izvor: www.saylor.org



Slika 6. Unakrsno vezivanje lanac peptidoglikana

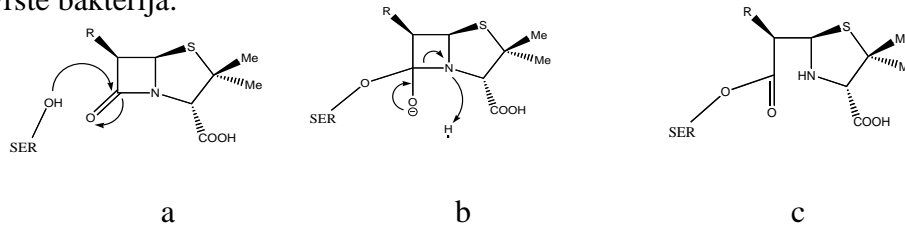
β -laktam antibiotici su strukturni analozi terminalnog dela pentapeptida, odnosno D-Ala-D-Ala. Zbog strukturne sličnosti ovi antibiotici se vezuju za transpeptidazu (“*Penicillin binding protein*”, PBPs) formirajući stabilan intermedijer.



Slika 7. Strukturna sličnost penicilina i D-Ala-D-Ala

Drugim rečima, β -laktamski prsten antibiotika se ireverzibilno vezuje za enzim transpeptidazu (preko aminokiseline serina) i sprečava vezivanje ovog enzima za prirodni

supstrata tj. β -laktam antibiotici aciluju transpeptidazu. Postoji više vrsta PBPs i njihova funkcija zavisi od vrste bakterija.



Slika 8. Vezivanje β -laktam antibiotika za enzim transpeptidazu

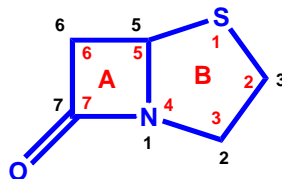
Hidroksilna grupa aminokiseline Ser (nukleofil enzima transpeptidaze) napada amidnu grupu β -laktama (a); nastaje intermedijer i azot se redukuje (b); transpeptidaza je kovalentno vezana za lek i ne učestvuje u reakcijama unakrsnog vezivanja lanaca peptidoglikana (c).

Antibiotici se razlikuju po širini antimikrobnog spektra što u najvećoj meri zavisi od mogućnosti antibiotika da prođu ćelijski zid patogenih mikroorganizama. Struktura ćelijskog zida G+ i G- bakterija se razlikuje. Na površini ćelijskog zida G+ bakterija nalaze se ugljeni hidrati i proteini dok se na površini G- bakterija nalazi dodatni, sopljašnji lipidni sloj koji sadrži transmembranske pore različitih dimenzija. Molekuli β -laktam antibiotika, u zavisnosti od veličine, oblika i lipofilnosti, u različitoj meri penetriraju u bakterijsku ćeliju i pokazuju različit antimikrobni spektar.

2.1.1. PENICILINI

Penicilini su najčešće korišćena jedinjenja iz grupe β -laktam antibiotika. Svi penicilini inhibiraju biosintezu peptidoglikana i ne interferiraju sa sintezom drugih intracelularnih makromolekula. Ovi antibiotici ne deluju na ćelije humanog organizma i smatraju se jedinjenjima visoke selektivne netoksičnosti. Penicilini su aktivni kod infekcija izazvanih G+ bakterijama (prirodni) ali postoje jedinjenja ove grupe koja deluju i na G- (polusintetski) tj. Pokazuju prošireni spektar antimikrobnog delovanja.

Strukturu penicilina čini biciklični prsten penam koji se sastoji od azetidionona (prsten A) i tiazolidina (prsten B). Nomenklatura ovog bicikličnog prstena može se izvesti na dva načina:

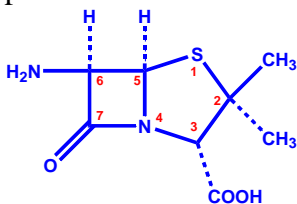


Slika 9. Struktura penama

4-tia-1-azabiciklo [3.2.0] heptan-7-on (IUPAC)

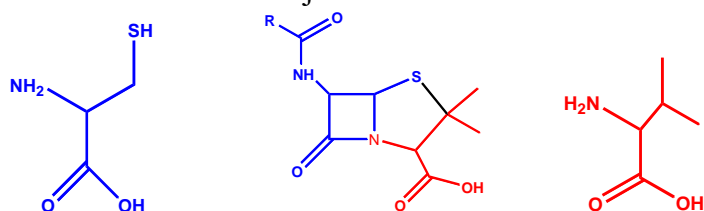
1-tia-4-azabiciklo [3.2.0] heptan-7-on (Chemical Abstract)

Svi penicilini su derivati penama koji u položaju 2 sadrži dve metil grupe, u položaju 3-karboksilnu grupu (svi penicilini su kiseline) i u položaju 6-amino grupu (amfoterna jedinjenja) tj. svi penicilini su derivati 6-aminopenicilanske kiseline.



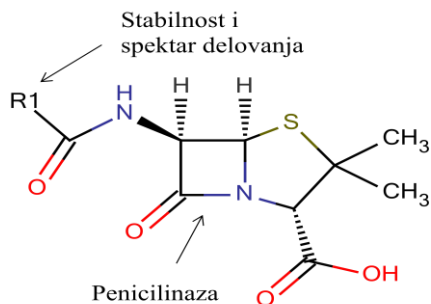
Slika 10. Struktura 6-aminopenicilanske kiseline

Za peniciline se kaže da su acilovani dipeptidi jer struktura 6-aminopenicilanske kiseline (6-APA) može nastati kovalentnim vezivanjem dve aminokiseline: cisteina i valina.



Slika 11. Cistein; 6-aminopenicilanska kiselina (6-APA); Valin

Svi penicilini su acil derivati 6-APA i mogu se predstaviti opštom strukturom:



Slika 12. Opšta struktura penicilina

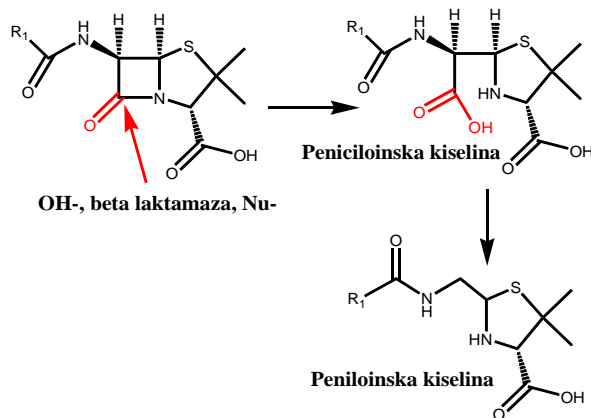
Penicilini se strukturno slična jedinjenja i razlikuju se po supstuentu na položaju 6 (R1 grupa).

2.1.1.1. Stabilnost penicilina

Najnestabilniji deo strukture penicilina je β -laktamski prsten. Penicilini su nestabilni u vodenom rastvoru zbog hidrolize amidske veze β -laktama. *In vitro* degradacija penicilina se smanjuje ako se penicilini čuvaju u rastvoru pH od 6.0 do 6.8. Neki metali, kao što su živa, cink, bakar takođe katalizuju degradaciju penicilina.

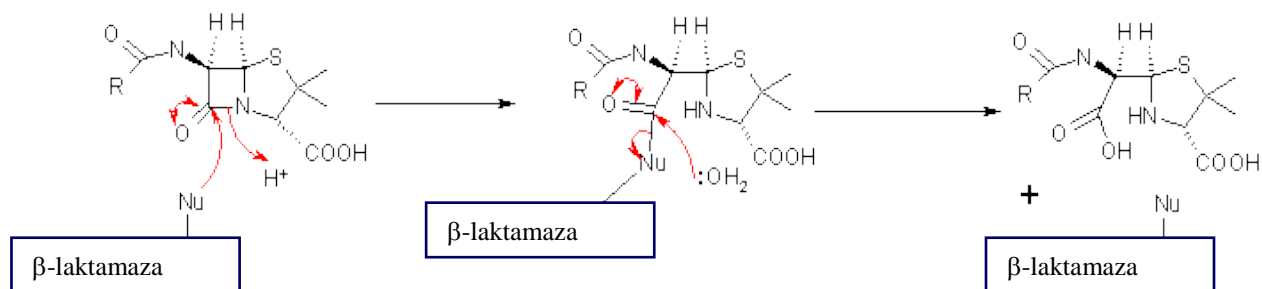
U alkalnoj sredini penicilini podležu hidrolizi amida i otvaranju β -laktamskog prstena pri čemu nastaje peniciloińska kiselina koja dalje podleže dekarboksilaciji dajući peniloińska

kiselinu. Kako je β -laktamski prsten uslov za dejstvo, otvaranjem ovog prstena penicilini (kao i ostali β -laktam antibiotici) gube aktivnost.



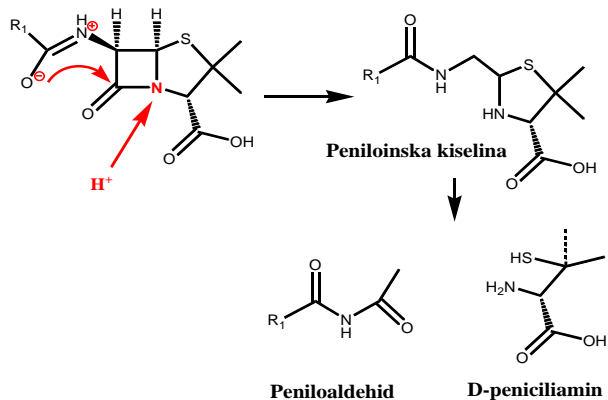
Slika 13. Degradacija penicilina u alkalnoj sredini

Jedan od mehanizama kojim bakterije stiču rezistenciju na penicilin je sinteza enzima β -laktamaze, enzima koji “otvara” β -laktamski prsten (hidrolizuje amidsku grupu β -laktama i inaktivira lek). Ova reakcija se odvija po principu nukleofilnog napada na karbonilnu grupu laktama.



Slika 14. Inaktivacija penicilina β -laktamazom

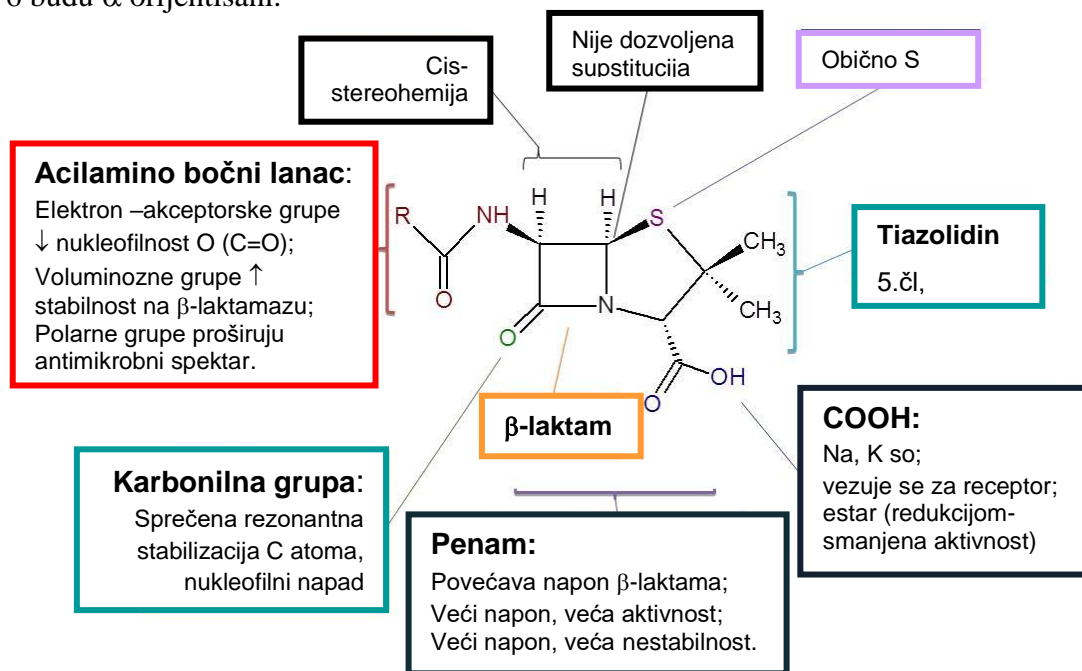
U kiseljoj sredini degradacija penicilina je složenija i zavisi od prirode R grupe položaja 6. Hidroliza amida započinje napadom H^+ jona na azot laktamskog prstena a u proces hidrolize uključen je bočni lanac na C6. Krajnji proizvodi kisele hidrolize su penilaldehid i penicilamin. Pored navedenih nastaju i drugi degradacioni proizvodi ali, osim penicilamina koji se koristi u lečenju reumatoidnog artritisa i kao helatizujućii agens, drugi degradacioni proizvodi nemaju primenu.



Slika 15. Degradacija penicilina u kiseljoj sredini

2.1.1.2. Veza struktura-dejstvo

Ispitivanjem veze strukture i dejstva pokazalo se da je za aktivnost penicilina značajno prisustvo β -laktamskog prstena, bicikličnog penama, slobodne karboksilne grupe, konfiguracija na hiralnim C atomima kao i prisustvo supstituenta C6. Penicilin ima tri hiralna centra i za dejstvo je značajno da konfiguracija na ovim centrima bude 3S,5R,6R tj. da H atomi položaja 5 i 6 budu α orijentisani.



Slika 16. Veza strukture i dejstva penicilina

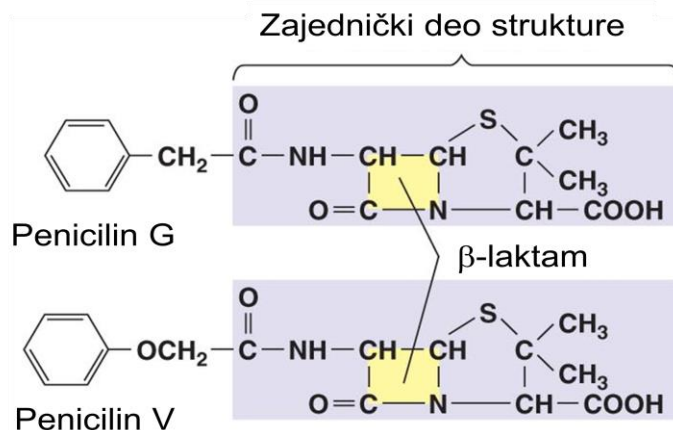
Za dejstvo je značajno prisustvo supstituenta na C6; hemijske osobine ovog supstituenta utiču na stabilnost penicilina i antimikrobni spektar dejstva. Tako, ako je R1 elektron-akceptorska grupa smanjena je elektronska gustina karbonilne grupe bočnog lanca i povećana stabilnost penicilina u kiseloj sredini što je od praktičnog značaja zbog mogućnosti per os primene. Takođe, ako je za karbonilnu grupu bočnog lanca direktno vezan aromatičan prsten ili disupstituisan aromatični prsten nastaju jedinjenja koja su stabilna na dejstvo β -laktamaze. Smatra se da ovi voluminozni susptituent sterno ometaju prilaz enzimu i štite laktamski prsten od otvaranja.

Ako R1 supstituent sadrži polarne grupe proširuje se spektar delovanja penicilina prema G- bakterijama. Takođe, što je R1 supstituent lipofilniji to je veće vezivanje za protein plazme.

Ciljno mesto vezivanja penicilina je PBP protein koji ne sadrže humane ćelije pa su penicilini relativno netoksična jedinjenja. Ozbiljna opasnost od uzimanja penicilina je pojava simptoma alergijskih reakcija. Treba voditi računa da postoji mogućnost ukrštene preosetljivosti sa drugim β -laktam antibioticima. Kod osoba koje su alergične na penicilin, eritromicin i klindamicin predstavljaju alternativu. Penicilini se iz organizma izlučuju urinom, mehanizmom aktivnog transporta. Prisustvo probenicida (urikozurik) koji koristi isti transportni mehanizam usporava izlučivanje penicilina i povećava njihov poluživot.

2.1.1.3. Prirodni penicilini

Prirodni penicilini su jedinjenja dobijena iz fermentacione smeše gljivica koja u daljem procesu prečišćavanja nisu pretrpeli strukturne modifikacije. Iako je iz fermentacione smeše izolovano nekoliko desetina različitih jedinjenja, praktičnu primenu još uvek imaju dva prirodna jedinjenja: Penicilin G i penicillin V.



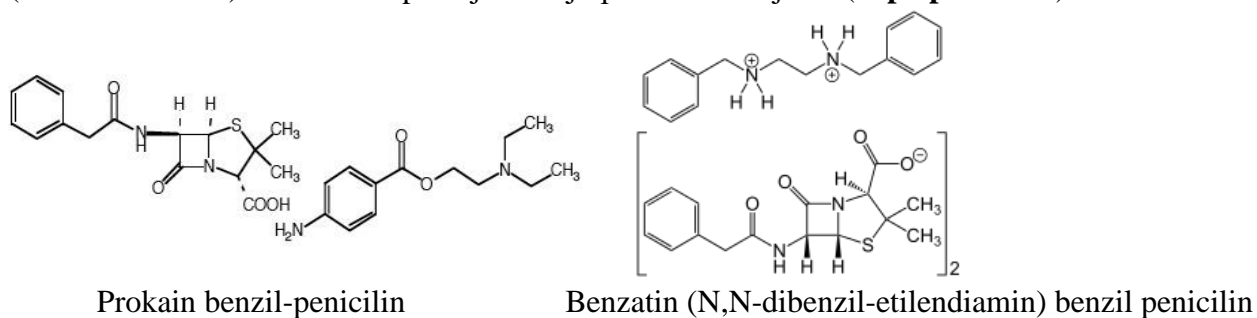
Slika 17. Struktura prirodnih penicilina

Penicilin G i penicillin V se razlikuju po strukturi supstituenta u položaju 6. Penicilin G je benzil-penicilin a penicillin V fenoksimetil-penicilin. Ova razlika uslovljava njihovu različitu stabilnost i način primene. Penicilin G sadrži grupu koja ima +I efekat (benzil), obogaćuje elektronima karbonilnu grupu i povećava nestabilnost u kiseloj sredini pa se koristi isključivo

parenteralno. Fenoksimetil grupa penicilina V ima fenoksimetil grupu koja pokazuje –I efekat, smanjuje elektronsku gustinu kiseonika karbonilne grupe, stabilan je u kiseloj sredini i može se koristiti per os.

Natrijumove i kalijumove soli penicilina su kristalne, higroskopne supstance rastvorljive u vodi. Vodeni rastvori su nestabilni na sobnoj temperature, stabilniji su ako se čuvaju u frižideru na +4°C. Rastvori za parenteralnu primenu pripremaju se *ex tempore*. Biološko poluvreme eliminacije je 6 h. Prirodni penicilini deluju samo na G+ bakterije.

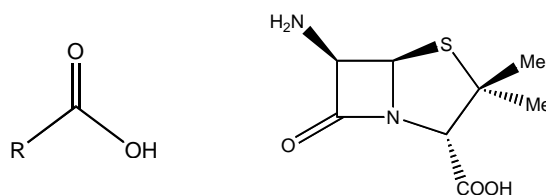
Prirodni penicilini se mogu koristiti i kao soli sa organskim bazama (prokain, benzatin). Soli prirodnih penicilina sa organskim bazama su nerastvorne u vodi, daju se parenteralno (intramuskularno) u obliku suspenzija i imaju produženo dejstvo (**depo penicilini**).



Slika 18. Struktura depo penicilina

2.1.1.4. Polusintetski penicilini

Većina komercijalno dostupnih penicilina dobija se procesom polusinteze. Cilj polusinteze bio je da se dobiju jedinjenja stabilna u kiseloj sredini i na β -laktamaze, da se proširi spektar delovanja na G- bakterije kao i na bakterije koje su stekle rezistenciju. Postupak dobijanja polusintetskih penicilina počinje dobijanjem 6-APA iz fermentacione smeše, hidrolizom amida na C6 položaju “fermentacionih” penicilina. Kako je β -laktamaski prsten mnogo osetljiviji na hidrolizu od amida u bočnom lancu ovaj proces se odvija korišćenjem enzima acilaze (penicilinaze). Dobijena 6-APA se zatim aciluje izborom pogodnog reagensa (penicilini su acilamino derivati 6-APA kiseline). Najveći broj penicilina se danas dobija na ovaj način.

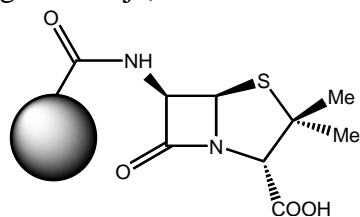


Slika 19. Shematski prikaz dobijanja polusintetskih penicilina

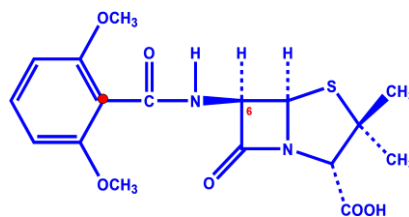
2.1.1.5. Penicilini rezistentni na β -laktamaze

Sadrže u strukturi voluminoznu grupu na C6 koja sterno ometa pristup β -laktamazi. Kako β -laktamaze prevladaju u *S.aureus* i *S.epidermidis* to se ovi penicilini često nazivaju

antistafilokoknim penicilinima. Prisutna voluminozna grupa povećava stabilnost penicilina na β -laktamaze ali istovremeno otežava penetraciju leka kroz ćelijsku membranu bakterija pa su ova jedinjenja manje efikasna u odnosu na prirodne peniciline (imaju veoma uzan spektar antimikrobnog delovanja).

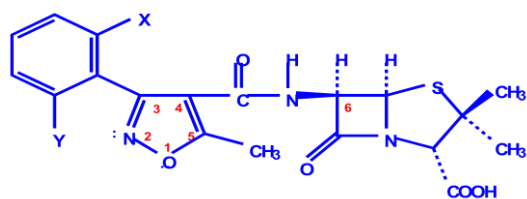


Slika 20. Opšta struktura penicilina stabilnih na β -laktamaze



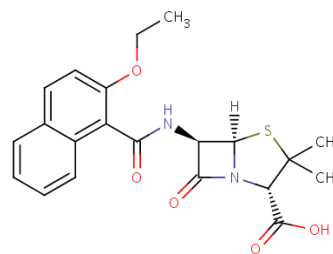
Slika 21. Struktura Meticilina

Prvi antistafilokokni penicilin bio je meticilin. Stabilnost meticilina na β -laktamazu objašnjava se prisustvom orto-disupstutuisanog aromatičnog prstena koji je “direktno” vezan za karbonilnu grupu (između aromatičnog prstena i karbonilne grupe ne postoji C atom). Neki sojevi *S.ureus* su u međuvremenu postali rezistentni na meticilin i zbog toga se bakterije koje su rezistentne na penicilin nazivaju MRSA (**M**eticilin **R**ezistentni *S*taphylococcus *a*ureus). Meticilin je nestabilan u kiselj sredini (koristi se parenteralno). Uvođenjem elektron akceptorskih grupa u C 6 dobijeni su penicilini stabilni u kiselj sredini. Primer su izoksazol penicilini koji su stabilni u kiselj sredini (izoksazol) ali na β -laktamaze (ortodisupstutuisani fenil radikal). Slične osobine pokazuje i Naficilin (etoksi, naftalen).



Slika 22. Izoksazol penicilini:

	X	Y
Oksacilin	H	H
Kloksacilin	H	Cl
Dikloksacilin	Cl	Cl
Flukloksacilin	F	Cl



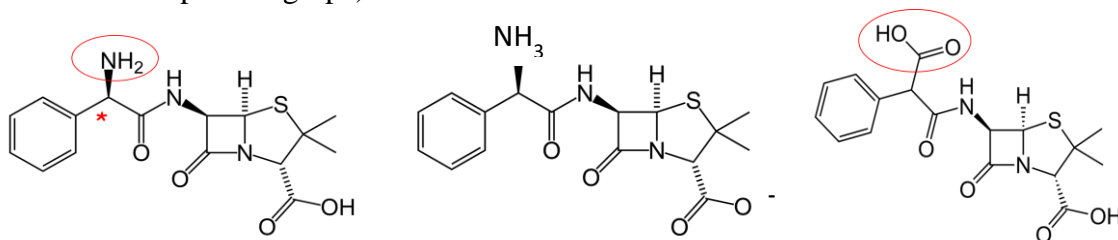
Naficilin

2.1.1.6. Penicilini proširenog antimikrobnog delovanja

U cilju dobijanja penicilina koji bi prolazili kroz porine ćelijskog zida G- bakterija izvršena je modifikacija strukture u smislu uvođenja polarnih grupa na C 6 (amino ili

karboksilne). Ova jedinjenja imaju širi antimikrobni spektar u odnosu na prirodne i antistafilokokne peniciline (deluju na G- bakterije) ali nemaju voluminoznu grupu na C 6 i nestabilni su na β -laktamaze. Dodata hidrofilna grupa otežava resorpciju ovih lekova u GIT pa mogu dovesti do infekcije GIT-a sa *H.pylori*. Da bi se poboljšala resorpcija, ovi lekovi se najčešće koriste kao estri (*pro drug*).

Predstavnici ove grupe jedinjenja su ampicilin (aminobenzil-penicilin) i karbenicilin. Ampicilin je analog benzilpenicilina kod koga je jedan H zamenjen primarnom amino grupom (fenilglicil ostatak). Prisutna polarna grupa ne samo da proširuje spektar antimikrobnog delovanja već obezbeđuje i stabilnost u kiseloj sredini (protonuje se u kiseloj sredini želuca, protonovani amin je elektron-akceptorska grupa).

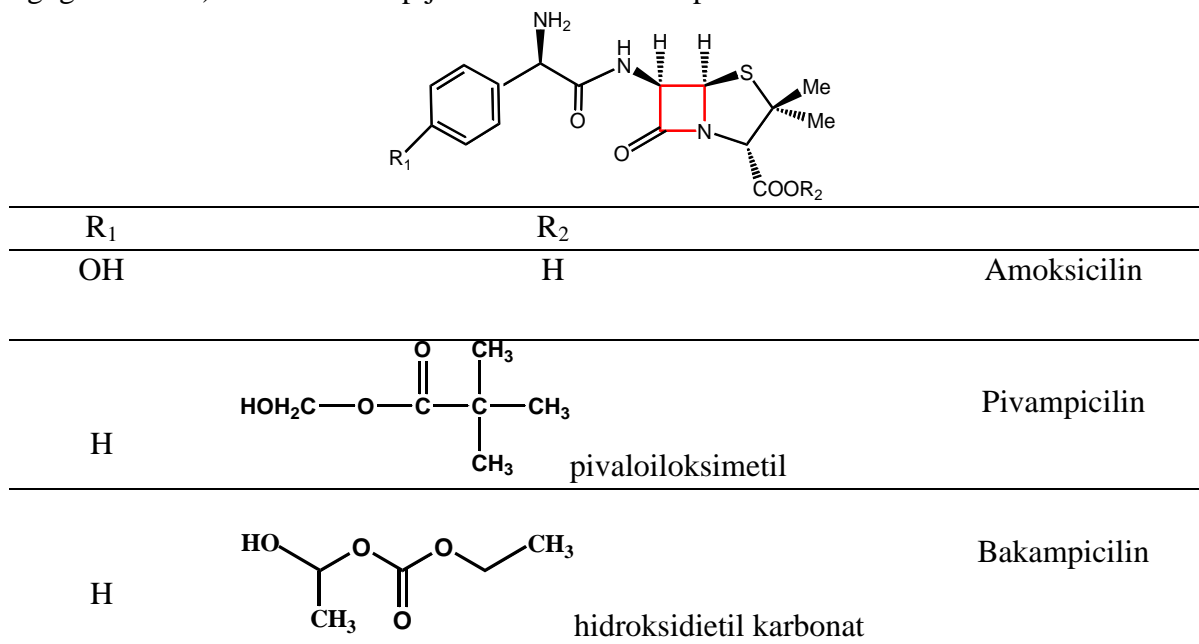


Slika 23. Ampicilin

Cviter jon ampicilina

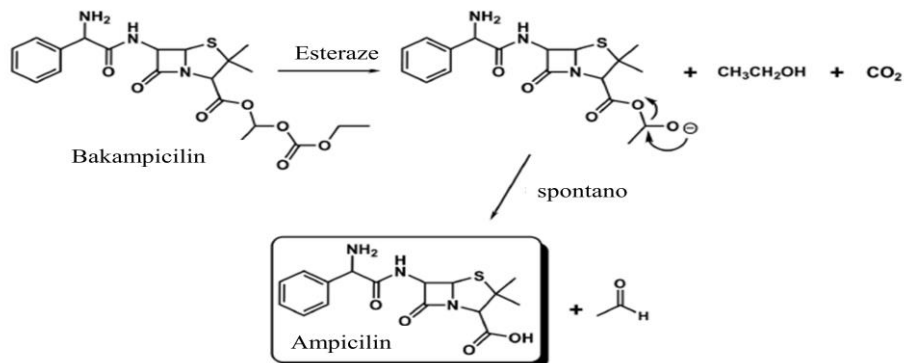
Karbenicilin

Uvođenjem amino grupe nastaje još jedan hiralan centar; veću aktivnost pokazuje D izomer. Ampicilin ima relativno malu bioraspoloživost jer je prisutan u obliku cviter jona (amino i karboksilna grupa) i može da gradi polimere (aminogrupa jednog molekula reaguje sa COOH drugog molekula). Zato se u terapiji koriste derivati ampicilina.



Slika 24. Derivati ampicilina

Amoksicilin je metabolit ampicilina, para-hidroksi derivat. Prisutna para-hidroksilna grupa povećava kiselost jedinjenja, smanjuje mogućnost građenja cviter-jona i povećava bioraspoloživost. Pivampicilin i bakampicilin su *prodrug* jedinjenja ampicilina, dvostruki estri. Bakampicilin, kao *prodrug* podleže dvostepenoj hidrolitičkoj reakciji. Prvi stepen hidrolize je hidroliza karbonatnog estera (estarska grupa u položaju C3 je sterno nepristupačna esterazama) i odvija se u kiseloj sredini želuca ili dejstvo enzima. Druga hidroliza je enzimaska (hidrolizuje estar u položaju 3) i oslobađa se ampicilin i etilenglikol. Ovaj biofarmaceutski pristup građenja dvostrukog estera se koristi kako bi se kontrolisala brzina oslobađanja aktivnog oblika leka i/ili da bi se kontrolisala resorpcija aktivnog oblika leka u odgovarajućim uslovima.



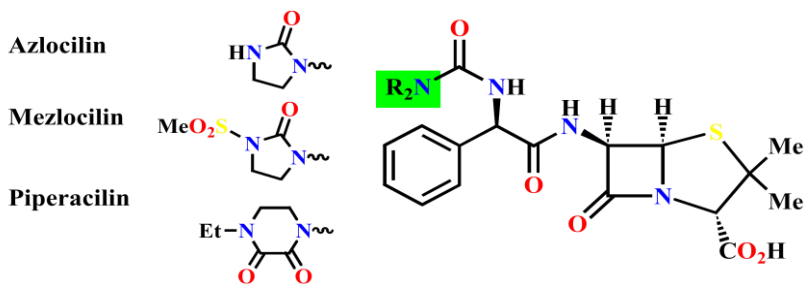
Slika 25. Hidroliza bakampicilina

Kako su nestabilni na prisustvo β -laktamaze, ampicilin i njegovi derivati se kombinuju sa inhibitorima β -laktamaze.

Karbenicilin ima prošireni antimikrobni spektar i pokazuje dejstvo i kod infekcija izazvanih *Pseudomonas* i *Proteus* vrstama. Glavni nedostatak karbenicilina je što u organizmu podleže reakciji dekarboksilacije pri čemu nastaje benzil penicilin. Da bi se sprečila ova reakcija karbenicilin se koristi u obliku estera. Karfecilin je fenilestar karbenicilina (esterifikacija COOH u položaju 6), lipofilnije jedinjenje koje ima povoljniju bioraspoloživost i koji u organizmu, dejstvom esteraza, oslobađa aktivni karbenicilin.

2.1.1.7. Ureido penicilini

Ureido penicilini su derivati ampicilina kod kojih je amino grupa supstituisana funkcionalnom grupom koja sadrži ostatak uree. Ovom hemijskom transformacijom dobijena su polarnija jedinjenja sa proširenim antimikrobnim spektrom. Zbog nestabilnosti u kiseloj sredini daju se parenteralno.



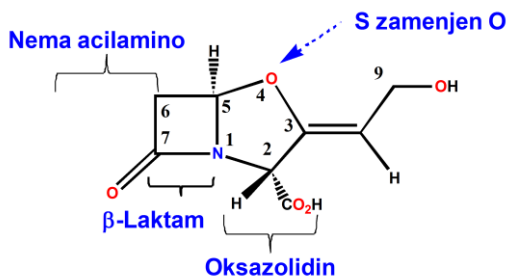
Slika 26. Struktura ureido penicilina

Ureido penicilini su aktivniji od karbenicilina kod streptokoknih infekcija i generalno aktivniji kod infekcija izazvanih G- bakterijama. Azlocilin je efikasan i kod *P.aeruginosa*.

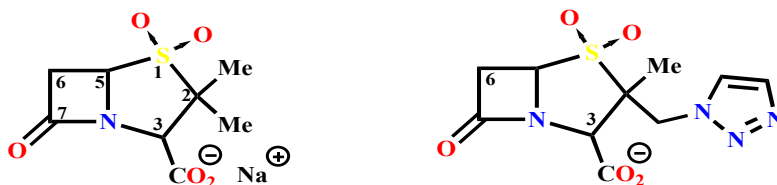
2.1.2. INHIBITORI β -LAKTAMAZE

Inhibitori β -laktamaze su jedinjenja koja imaju slabu antimikrobnu aktivnost ali zbog osobine da inhibiraju β -laktamazu kombinuju se sa penicilinima i cefalosporinima i povećavaju njihovu efikasnost. Najznačajniji inhibitori su klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam.

Klavulanska kiselina je prirodni proizvod, prvi korišćeni inhibitor β -laktamaze. Izolovana je iz fermentacione smeše *Streptomyces clavuligerus*. Za razliku od penicilina klavulanska kiselina je derivat oksopenama (S je “zamenjen” O), bez supstituenta u položaju 6 i sa hidroksietiliden grupom na C-2. Najčešće se kombinuje sa amoksicilinom i tikarcilinom.



Slika 27. Struktura klavulanske kiseline



Slika 28. Sulbaktam

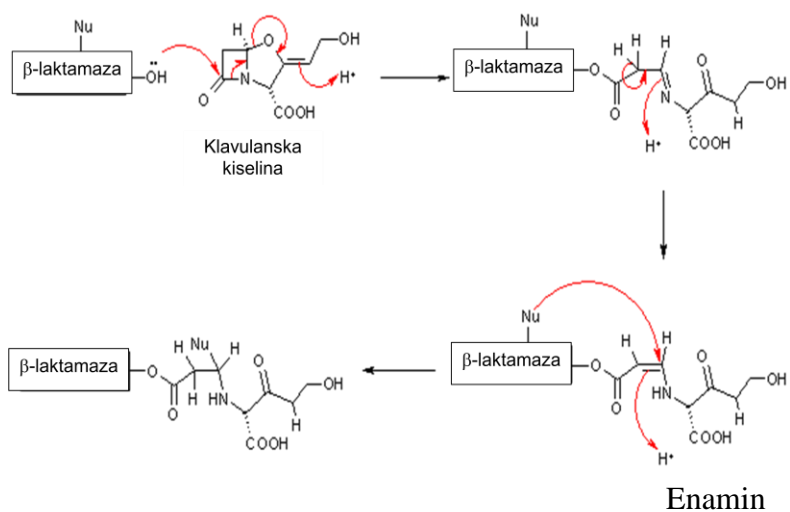
Tazobaktam

Sulbaktam i tazobaktam su derivati 1,1-diokso penicilanske kiseline. Mehanizam dejstva sulbaktama je sličan klavulanskoj kiselini. Kada se koristi samostalno pokazuje slabu antimikrobnu aktivnost koja nema klinički značaj. Dovodi do inhibicije aktivnosti hromozomske

beta-laktamaze, koju stvaraju neke enterobakterije. Ako se daje sa amoksisilinom i tikarcilinom, dolazi do proširenja antimikrobnog spektra dejstva ovih antibiotika.

Tazobaktam ima amfoterne osobine, širi spektar dejstva od klavulanske kiseline i približno istu potentnost. Koristi se u kombinaciji sa piperacilinom.

Inhibitori β -laktamaze se ponašaju slično prirodnom supstratu za enzim. Inhibicija enzima počinje vezivanjem ovih jedinjenja za ostatak Ser β -laktamaze pri čemu dolazi do inaktivacije enzima. Dobijeni inicijalni proizvod se intramolekulski preuređuje u reaktivni enamin, koji onda predstavlja supstrat za nov nukleofilni centar enzima. Ovom dodatnom reakcijom inhibicija enzima postaje ireverzibilna. Zbog mehanizma delovanja u kome predstavljaju i inhibitore enzima i supstrate ova jedinjenja se nazivaju suicidalni supstrati.

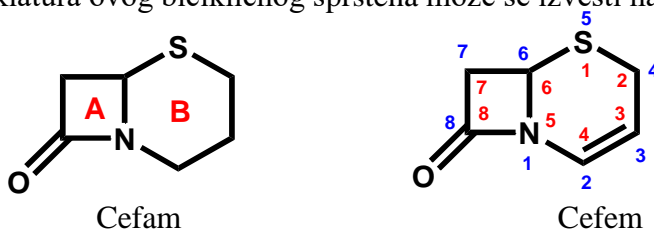


Slika 29. Mehanizam delovanja suicidalnih inhibitora β -laktamaze

2.1.3. CEFALOSPORINI

Cefalosporini su otkriveni posle penicilina i počeli su se primenjivati nešto kasnije, sedamdesetih godina prošlog veka. Za razliku od penicilina kod kojih je prvi izolovan proizvod (penicilin G) pokazivao antimikrobnu aktivnost, prvi izolovani cefalosporin (cefalosporin C) nije pokazivao dovoljnu aktivnost da bi se koristio kao antibiotik ali je zbog stabilnosti prema β -laktamazama bio predmet daljeg izučavanja.

Cefalosporini imaju isti mehanizam delovanja kao i penicilini-sprečavaju biosintezu ćelijskog zida bakterija. Strukturno su slični penicilinima, sadrže β -laktam koji je, kod ovih jedinjenja, kondenzovan sa šestočlanim dihidrotiazinom, odnosno, derivati su biciklusa cefama. Svi cefalosporini su derivati cefema, kondenzovanog bicikličnog prstena koji sadrži jednu dvostruku vezu. Nomenklatura ovog bicikličnog sprstena može se izvesti na dva načina:



Slika 30:

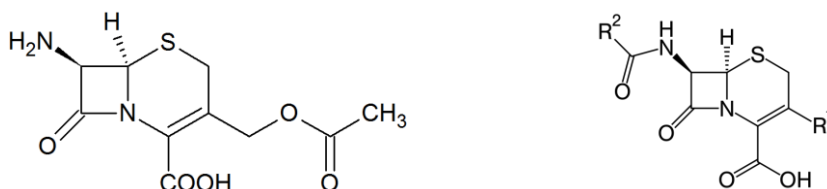
Cefam

Cefem

8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okten-2 (IUPAC)

8-okso-1-tia-5-azabiciklo[4.2.0]okten-3 (*Chemical Abstract*)

Prirodni cefalosporini su derivati cefema koji u položaju 7 ima amino grupu a u položaju 3 acetoksimetil, tj. prirodni cefalosporini su acil derivati 7-amino-cefalosporanske kiseline (7-ACA).



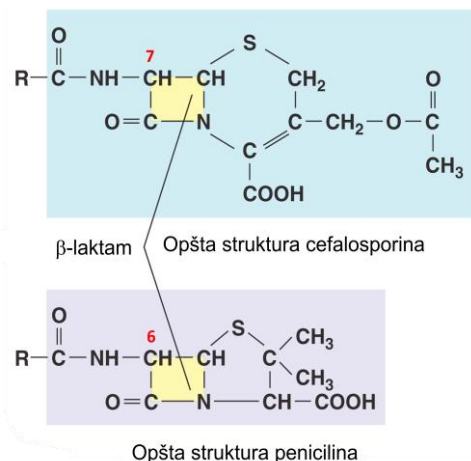
Slika 31.

7-amino-cefalosporanske kiseline (7-ACA)

Opšta struktura supstituisanih derivata 7-ACA

Kako je acetoksimetil grupa na položaju C3 uzrok hemijske nestabilnosti polusintetski cefalosporini su dobijeni zamenom nestabilne estraske grupe nekom metabolički stabilnijom pa se može reći da su najveći broj polusintetskih cefalosporina 3,7 disupstituisani derivati cefema (Slika 31).

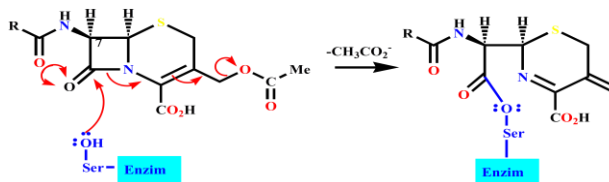
Zbog kondenzovanja sa šestočlanim prstenom, β -laktamski prsten cefalosporina je pod manjim naponom pa su ova jedinjenja manje reaktivna od penicilina i stabilnija prema β -laktamazama.



Slika 32. Opšta struktura cefalosporina i penicilina

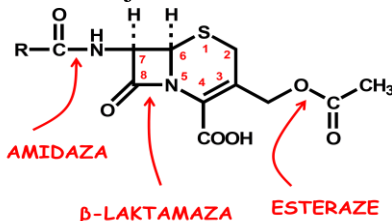
2.1.3.1. Stabilnost cefalosporina

Reaktivnost cefalosporina se objašnjava postojanjem dvostruke veze u položaju 3 i „lako odlazeće“ grupe na položaju C3 (acetoksimetil kod prirodnih cefalosporina). Kada dođe do otvaranja β-laktamskog prstena „lako odlazeća“ grupa se „odvaja“ od prstena noseći negativno naelektrisanje čime se smanjuje ukupna energija potrebna za odvijanje procesa. Dakle, stabilnost β-laktamskog prstena zavisi ne samo od prirode supstituenta na položaju C7 već i od toga da li je na C3 prisutna „lako odlazeća“ grupa.



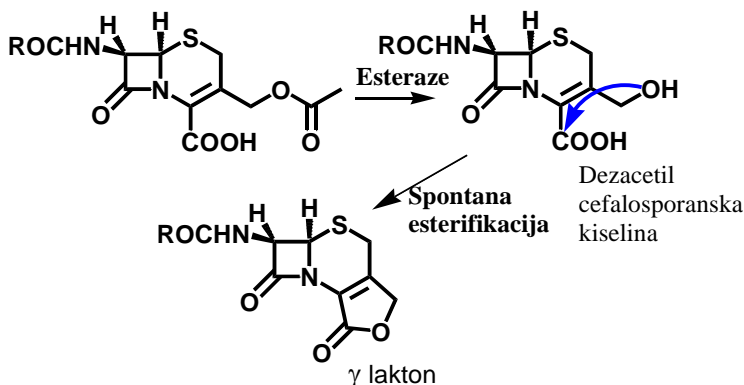
Slika 33. Reaktivnost cefalosporina

Cefalosporini su, kao i penicilini, nestabilni u vodenom rastvoru; rastvori se čuvaju u frižideru. Budući da su kiseline, cefalosporini mogu da grade soli rastvorne u vodi. Stabilniji su od penicilina u kiseloj sredini. Neke bakterije koje stvaraju β-laktamaze katalizuju cepanje β-laktamskog prstena, pri čemu se inaktiviraju cefalosporin i enzim. Acilamino radikal u položaju C7 se hidrolitički cepa pod uticajem nekih enzima iz grupe amidaza. Izomerizacijom dvostruke veze C-3,4 u C-2,3 gubi se antimikrobno dejstvo.



Slika 34. Enzimska nestabilnost cefalosporina

Cefalosporini koji u položaju C3 sadrže estarsku funkcionalnu grupu podložni su hidrolizi:

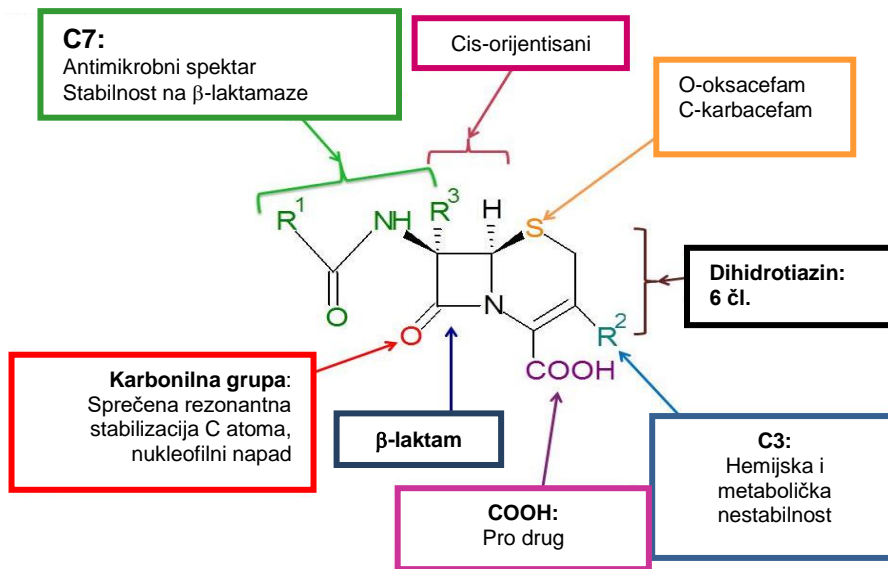


Slika 35. Nestabilnost cefalosporina u prisustvu esteraza

Hidrolizom nastaje primarna alkoholna funkcionalna grupa koja je prostorno u povoljnom položaju u odnosu na karboksilnu pa spontano dolazi do esterifikacije pri čemu nastaje lakton (neaktivan proizvod).

2.1.3.2. Veza struktura-dejstvo

Veza između strukture i dejstva pokazala je da je za dejstvo cefalosporina značajno prisustvo β-laktamskog prstena, COOH grupe, supstituenta na položaju C3 koji utiče na hemijsku i metaboličku stabilnost kao i acilamino supstituenta u položaju C7 koji je β orijentisan.



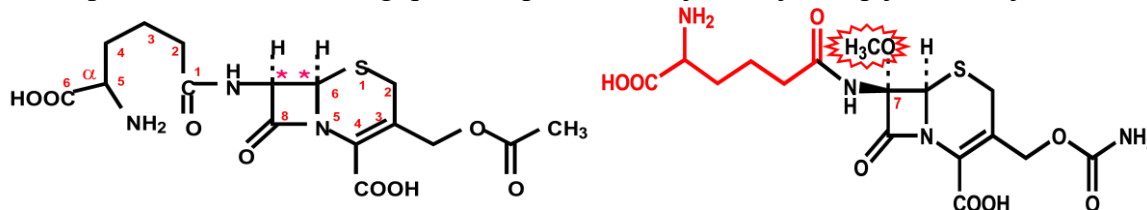
Slika 36. Veza strukture i dejstva cefalosporina

Ispitivanja su pokazala da zamena H na C7 (R^3) alkoksi grupom (npr. CH_3O) povećava antibakterijsku aktivnost ali i stabilnost na β -laktamaze. Prisustvo H u 6 α položaju je esencijalno za biološku aktivnost. Takođe, prisustvo bazne amino grupe u bočnom lancu (R^1) omogućava protonovanje u kiseloj sredini, povećava stabilnost i omogućava per os primenu. Zamena S nekim heteroatomom (npr. O) daje jedinjenja manje antibakterijske aktivnosti ali veće stabilnosti na β -laktamaze.

Cefalosporini imaju isti mehanizam dejstva kao i penicilini. Neke bakterije stiču rezistenciju prema cefalosporinima stvaranjem enzima β -laktamaze i drugim mehanizmima. I cefalosporini mogu dovoditi do pojave alergijskih reakcija ali su simptomi blaži. Mali procenat pacijenata osetljivih na penicillin i karbapeneme pokazuje ukrštnu alergijsku reakciju i prema cefalosporinima.

2.1.3.3. Prirodni cefalosporini

Iz fermentacione smeše različitih *Streptomyces* sojeva izolovani su 7-amino cefalosporanska kiselina i drugi prirodni proizvodi koji nemaju terapijski značaj.



Slika 37. Cefalosporin C

Cefamicin C

Cefalosporin C sadrži i **δ -aminoadipoil grupu** kao bočni niz amida, slabo se resorbuje (gradi cviter jon), teško izoluje i ima 1000 deo aktivnosti benzilpenicilina pa se ne koristi u terapiji. Cefalosporin C predstavlja polazni proizvod za dobijanje 7-aminocefalosporanske kiseline iz koje se polusintezom dobijaju brojni cefalosporini.

Cefamicin C je prirodni proizvod koji se od cefalosprina C razlikuje po tome što sadrži α -metoksi grupu u položaju 7 i aminokarbonyl u položaju 3. Prisutna metoksi grupa, svojim sternim uticajem, obezbeđuje stabilnost na β -laktamaze dok prisutni karbamatni estar u položaju 3 povećava stabilnost jedinjenja prema esterazama. Cefamicin C, takođe, nema terapijsku primenu ali je poslužio kao polazno jedinjenje za dobijanje polusintetskih cefalosporina poznatih pod zajedničkim nazivom cefamicini (7-metoksi cefalosporini).

2.1.3.4. Polusintetski cefalosporini

Polusintetski cefalosporini su dobijeni promenama u strukturi prirodnih cefalosporina na položajima C7 i C3. Promene na C7 imale su za cilj povećanje stabilnosti na β -laktamaze, proširenje antimikrobnog spektra i dobijanje jedinjenja za per os pimenu, dok se promenama na C3 menja farmakokinetika jedinjenja i stabilnost.

Cefalosporini koji se danas koriste u terapiji razlikuju se po spektru delovanja, farmakokinetičkim osobinama (posebno po vezivanju za proteine plazme i poluvremenu

izlučivanja) i podeljeni su u 5 generacija. Prva generacija cefalosporina pokazuje aktivnost prema G+ bakterijama a svaka sledeća prema G- uz smanjenu aktinost prema G+. Peta generacija cefalosporina ima najširi spektar delovanja.

a) Prva generacija cefalosporina

Prva generacija cefalosporina ima uzan spektar delovanja (deluju na G+ bakterije), ne deluju na G- i *Pseudomonas*. Relativno su jednostavne strukture. Kod prve generacije cefalosporina acetoksimetil grupa u položaju 3 (prisutna kod prirodnih cefalosporina) zamenjena je malom, nejonizivanom grupom, najčešće metil radikalom. Metil grupa smanjuje afinitet ovih cefalosporina za transpeptidazu ali povećava metaboličku stabilnost. Primeri jedinjenja ove grupe su cefaleksin, cefadroksil, cefradin.



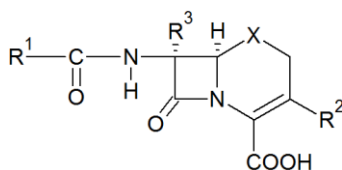
Slika 38. Struktura cefalosporina prve generacije

Kako se na položaju 7 nalazi amino grupa koja može da se protonuje, ova jedinjenja su stabilna u kiseloj sredini i mogu se koristiti per os. Cefaleksin i cefadroksil imaju isti C7 bočni lanac kao ampicilin i amoksicilin (amino benzil) ali njegovo prisustvo ne dovodi do proširenja antimikrobnog spektra (za razliku od penicilina).

Prva generacija cefalosporina pokazuje u izvesnoj meri nefrotoksičnost.

b) Druga generacija cefalosporina

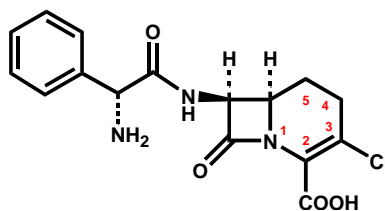
Druga generacija cefalosporina ima osnovnu strukturu sličnu prvoj generaciji:



CEFAHLOR		Cl	H
CEFPROZIL			H
CEFUROKSIM			H
CEFOKSITIN			OCH3
CEFOTETAN			OCH3

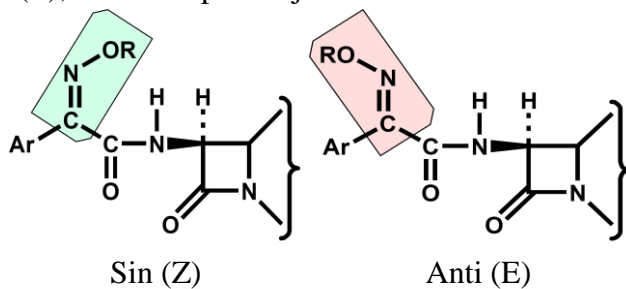
Slika 39. Struktura cefalosporina druge generacije (osencena jedinjenja daju se parenteralno)

Pored navedenih jedinjenja drugoj generaciji pripada i lorakarbef koji je strukturno sličan cefahloru (u položaju C5 ima C atom umesto S). Aminoglicil supstituent u C7 omogućava stabilnost u kiseloj sredini i per os primenu (lorakarbef, cefahlor, cefaprozil).



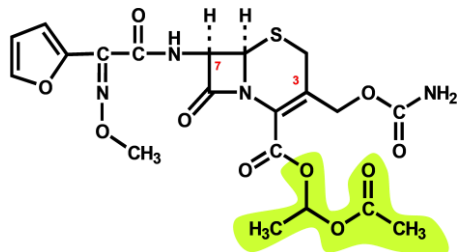
Slika 40. Lorakarbef

Značajna strukturna promena u razvoju druge generacije cefalosporina je uvođenje α -metoksiimino grupe na C7. Cefuroksim je prvi cefalosporin koji sadrži ovaj bočni lanac. Metoksiimino grupa sternim efektom onemogućava pristup mnogim β -laktamazama. Može biti orijentisana sin (Z) i anti (E); aktivnost pokazuje sin izomer.



Slika 41. Geometrijski izomeri oksiiimino cefalosporina

Cefuroksim je jedini predstavnik druge generacije cefalosporina koji prolazi krvno-moždanu barijeru i može se koristiti za lečenje meningitisa. Cefuroksim se koristi parenteralno; *pro drug* cefuroksima je aksetil estar (estar sa acetoksietanolom), lipofilno jedinjenje koje se može koristiti per os.



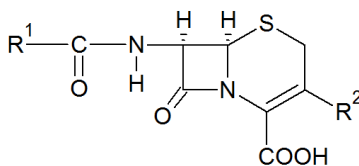
Slika 42. Cefuroksim aksetil (*pro drug*)

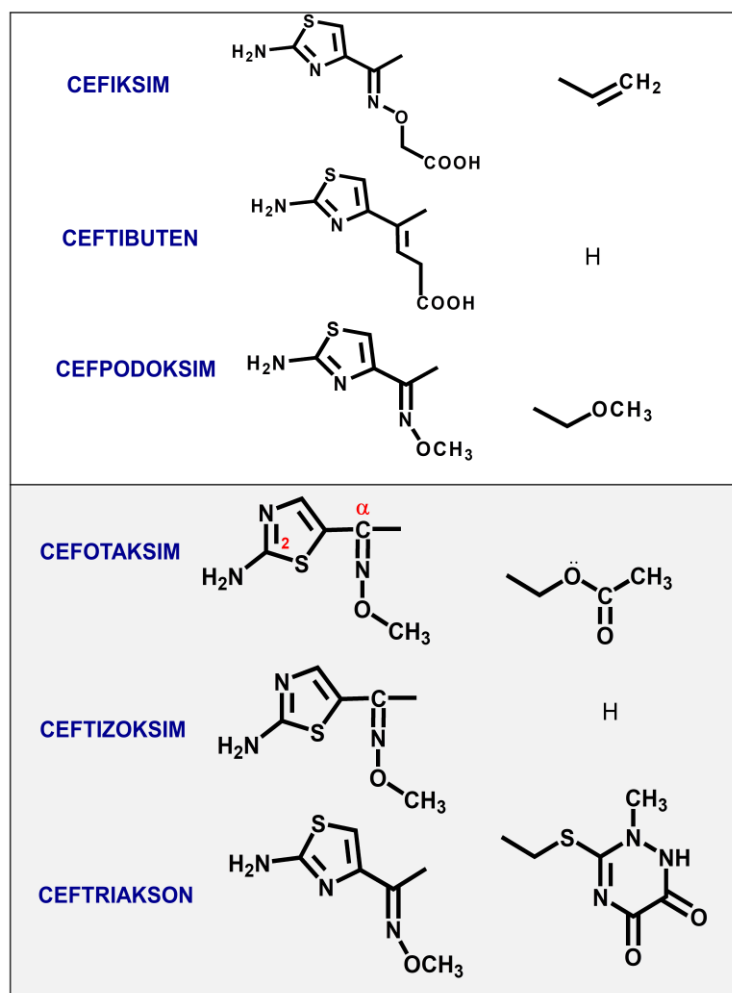
Druga značajna hemijska promena cefalosporina druge generacije je sinteza jedinjenja koja u položaju 7α sadrže metoksi grupu (cefoksitin, cefotetan). Metoksi grupa je voluminoznija od H atoma i sterno ometa pristup β -laktamazama. Ova jedinjenja su nastala po uzoru na prirodni proizvod, izolovan iz *Streptomyces* vrsta (cefamicin C) koji se ne koristi terapijski. Sva jedinjenja koja sadrže 7α -metoksi grupu zovu se jednim imenom cefamicini.

Neki predstavnici druge generacije cefalosporina na C3 sadrže metiltiotetrazol (cefotetan). Uopšteno govoreći, uvođenjem heterocikličnih supstituenata u položaje C3 i C7 vrši se značajan uticaj na polarnost, elektronski raspored i geometriju molekula cefalosporina. Bitransformacijom jedinjenja koja sadrže metiltiotetrazol (MTT) nastaju heterociklični proizvodi koji inhibiraju enzim vitamin K epoksid-reduktazu što može izazvati hipoprotrombinemiju. Istovremena upotreba sa alkoholom izaziva efekte slične disulfiramu zbog inhibicije enzima aldehyd-dehidrogenaze.

c) Treća generacija cefalosporina

Treću generaciju cefalosporina karakteriše prisustvo aminotiazola na položaju C- 7β čime se proširuje spektar antimikrobnog delovanja na enterobakterije. Na položaju 7α mogu biti različite grupe kao što su metoksiimin, karboksimetoksiimin, etiliden itd.

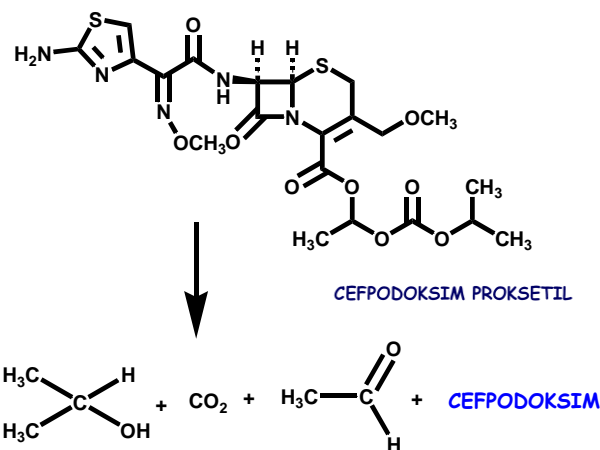




Slika 43. Struktura cefalosporina treće generacije (osjenčena jedinjenja daju se parenteralno)

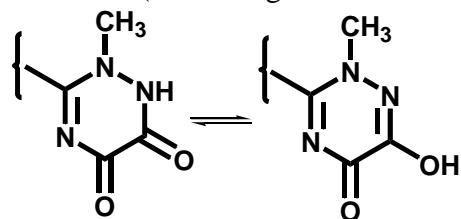
Kod predstavnika treće generacije cefalosporina u položaju 3 može da se nalazi nestabilna acetoksimetil grupa (cefotaksim), supstituisani triazinski prsten (ceftriakson) ili C-3 položaj može biti nesupstituisan (ceftizoksim).

Cefiksim u položaju C-3 sadrži vinil grupu analogno propenil grupi cefprozila (druga generacija) a u C-7 sadrži karboksimetoksiimino grupi koja doprinosi stabilnosti prema β -laktamazama. Ceftibuten je nesupstituisan u položaju C-3 i koristi se per os. Za ceftibuten je karakteristično postojanje geometrijskih izomera bočnog lanca; aktivniji je Z-ceftibuten. Cefpodoksim je peroralni cefalosporin širokog spektra dejstva (na G – i G +). Koristi se kao estar cefpodoksim proksetil, *pro drug*. U obliku slobodne kiseline cefpodoksim ima nepovoljnu bioraspoloživost, esterifikacijom u obliku dvostrukog estra sa izopropoksi-karboniloksi-etanolom dobija se *prodrug* supstanca (proksetil) čija je bioraspoloživost oko 50%. Stabilan je na beta-laktamazu, ima dugo poluvreme eliminacije (oko 3 časa). U sistemske cirkulaciji se biotransformacijom prevodi u slobodnu kiselinu (aktivni metabolit).



Slika 44. Cefpodoksim proksetil (*pro drug*)

Za ceftriakson je karakteristično da funkcionalna grupa u položaju C-3 (ceftriakson-tio-triazin-dion) može da gradi enolni tautomer koji ima kisele osobine pa se ovo jedinjenje koristi parentralno, u obliku dinatrijumove soli (Na so se gradi i na COOH).

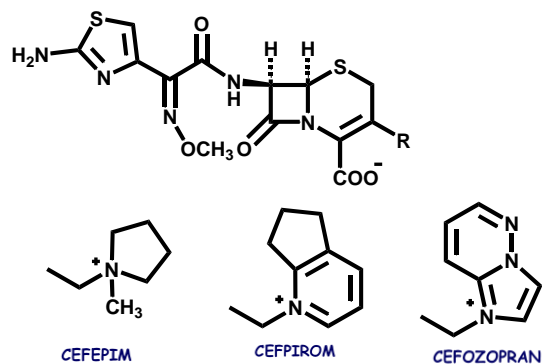


Slika 45. Keto-enolna tautomerija ceftriaksona

Ceftriakson pripada grupi veoma efikasnih cefalosporina. Prodire u CNS u terapijskim koncentracijama i koristi se u lečenju meningitisa. Slično cefiksimu, prisustvo aminotiazolilacetil i metoksiimino grupa u položaju C7 β-laktama potencira dejstvo na enterobakterije i neke sojeve aeroba. Ceftriakson je veoma aktivan protiv *H. influenzae* i *N. gonorrhoeae*.

d) Četvrta generacija cefalosporina

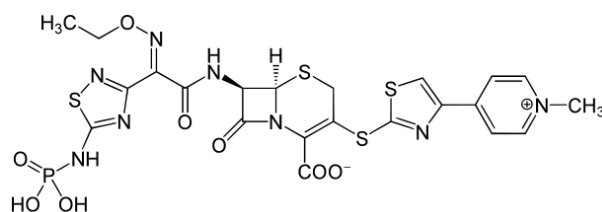
Četvrta generacija cefalosporina ima veću aktivnost prema G- bakterijama nego druga i treća. Kod ovih cefalosporina bočni lanac na položaju C-7 sličan je trećoj generaciji i obično sadrži metoksiimino-aminotiazolil grupu. Osnovna razlika je u strukturi supstituenta na položaju C-3: sadrži bazne heterocikluse, koji mogu biti aromatični ili zasićeni i mogu da postoje kao cviterjonska jedinjenja. Biodistribucija ovih cefalosporina je optimalna; prodiru i u inflamirane ovojnice, odnosno, prolaze krvno-moždanu barijeru. Ovoj grupi jedinjenja pripadaju cefepim, cefpirom, cefozopran.



Slika 46. Cefalosporini četvrte generacije

e) Peta generacija cefalosporina

Novije cefalosporine čine jedinjenja koja pokazuju aktivnost prema MRSA. Predstavnik je ceftarolin. Ovo jedinjenje sadrži alkoksiimino grupu na položaju C-7 kao i prethodna generacija i stabilan je na β -laktamaze. Kako je sinteza novih oblika PBP proteina jedan od mehanizama kojim MRSA i druge bakterije razvijaju rezistenciju, ceftarolin na C-3 ima susptituent koji su dizajnirani tako da se jedinjenje može vezivati za nove oblike PBP. Ceftarolin se slabo rastvara u vodi ali je ovaj problem rešen sintezom *pro drug* jedinjenja-ceftarolin fosamil koji sadrži fosfaminsku grupu i koji se u organizmu defosforiliše do ceftarolina.



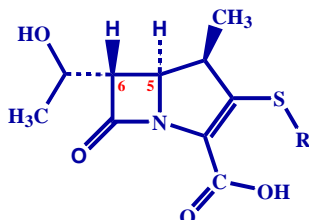
Slika 47. Struktura Ceftarolina

Pregled cefalosporina prve, druge, treće, četvrte i pete generacije

Generacija	Parenteralno	Per os
Prva	Cefazolin, Cefradin	Cefadroksil, Cefaleksin, Cefradin
Druga	Cefotetan, Cefoksitin, Cefuroksim	Cefahlor, Cefprozil, Cefuroksim aksetil, Lorakarbef
Treća	Cefotaksim, Ceftizoksim, Ceftriakson	Cefpodoksim proksetil, Ceftibuten, Cefiksim
Četvrta	Cefepim, Cefpirom, Cefozopran	
Peta	Ceftarolin fosamil	

2.1.4. KARBAPENEMI

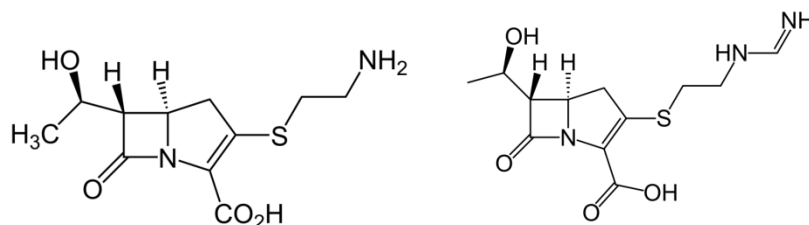
Karbapenemi su jedinjenja izolovana iz fermentacione smeše nekih *Streptomyces* vrsta. To su β -laktam antibiotici koji su, u pogledu strukture, izosteri penama. Izosternom zamenom sumpora tiazolina ugljenikom, dobijen je osnovni biciklus karbapenam koji hemijski predstavlja 7-okso-1-aza-biciklo [3.2.0]heptan. Uvođenjem dvostruke veze u položaj C2 karbapenama, dobijen je 2,3-dehidroderivat (karbapenem).



Slika 48. Opšta struktura karbapenema

Zamenom voluminoznog atoma S ugljenikom koji je manje molekulske mase molekula karbapenema postala je još reaktivnija. Atom S kod ovih jedinjenja je deo bočnog lanca na položaju C-3. Endociklična dvostruka veza, takođe, povećava reaktivnot β -laktamskog prstena. Uočava se i promena konfiguracije na položaju C-6; bočni lanac je α orijentisan pa je apsolutna konfiguracija 5R,6S,8S.

Prvi izolovan karbapenem bio je tienamicin koji pokazuje širok spektar delovanja i otporan je na β -laktamazu.

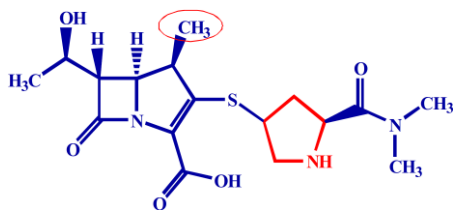


Slika 49. Tienamicin

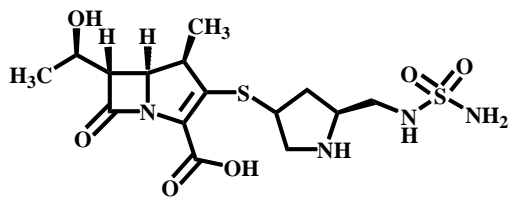
Imipenem

Tienamicin je nestabilan i razlaže se u vodenom rastvoru. Na fiziološkom pH prisutan je u obliku cviter jona. Na kraju C-3 bočnog lanca nalazi se amino grupa, nukleofil, koji napada β -laktam inaktivirajući molekulu. Zato je polusintezom dobijen imipenem, jedinjenje kod koga se umesto amino grupe, na kraju bočnog lanca nalazi slabiji nukleofil-N-iminometil. Imipenem je stabilniji od tienamicina, ima širok spektar delovanja i otporan je na β -laktamaze. Imipenem se ne može koristiti per os; renalna dehidropeptidaza hidrolizuje β -laktam i inaktivira imipenem. Zato se ovo jedinjenje koristi sa cilastatinom, inhibitorom dehidropeptidaze čime se postiže visoka efikasnost.

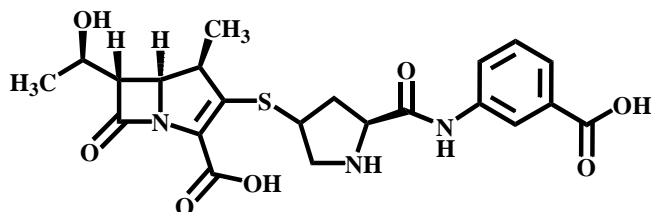
Novije karbapeneme čine sintetska jedinjenja koja na C-4 sadrže metil grupu za koju je ustanovljeno da povećava stabilnost na dehidropeptidazu. Ova jedinjenja su veoma aktivna i mogu se davati kao monoterapija.



Slika 50. Meropenem



Doripenem

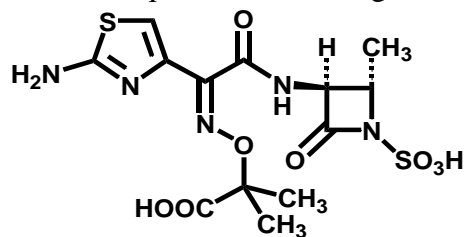


Slika 51. Ertapenem

Nijedan od karbapenema ne pokazuje aktivnost prema MRSA. Ova jedinjenja predstavljaju predmet daljeg istraživanja. Mnogi analozi se nalaze u različitim fazama prekliničkog ispitivanja uključujući i tebipenem, oralni *pro drug* karbapenema.

2.1.5. MONOBAKTAMI-AZTREONAM

Iz fermentacione smeše mikroorganizama izolovana su monociklični β -laktam antibiotici, nazvani monobaktami. Ova jedinjenja nisu terapijski značajna ali su poslužili za dobijanje aztreonama. Aztreonam je sintetsko jedinjenje, monobaktam, koji pokazuje aktivnost samo prema G- bakterijama i u tom pogledu se može uporediti sa aminoglikozidnim antibioticima.



Slika 52. Aztreonam

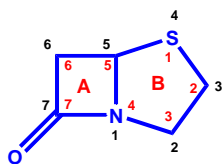
I dok je bočni niz na C-7 aztreonama isti kao kod nekih cefalosporina prisustvo sulfamoil grupe je neobično i jedinstveno. Prisutna grupa prostorno odgovara karboksilnoj a zbog elektron-akceptorskih osobina čini β -laktam podložan hidrolizi. Struktura aztreonama svakako pokazuje da za aktivnost antibiotika nije neophodan kondenzovan biciklični prsten. Koristi se intravenski, kod pacijenata koj pokazuju alergijske reakcije na peniciline i cefalosporine.

Inhibitori sinteze ćelijskog zida bakterija

Pored β -laktam antibiotika postoje i druga antimikrobna jedinjenja koja sprečavaju biosintezu ćelijskog zida bakterija a koja se razlikuju po ciljnom mestu delovanja. Tako, cikloserin sprečava vezivanje D-ala, vankomicin se vezuje za terminalni D-ala D-ala, fosfomicin sprečava konverziju šećera koji se vezuju za pentapeptidni lanac, bacitracin deluje na nivou lipidnih nosača ali njihovo izučavanje nije obuhvaćeno ovim kursem.

Test za proveru znanja:

1. Napisati nomenklaturu penama:



2. Reakcijama prikazite mehanizam kojim β -laktamaza inaktivira peniciline.

3. Objasnite mehanizam delovanja penicilina.

4. Nacrtati strukturnu formulu Penicilina G

Zaokruživanjem DA (ako je tačno) ili NE (ako nije tačno) odgovoriti na sledeća pitanja:

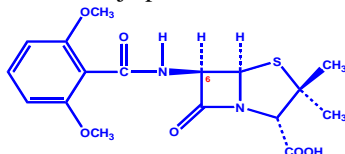
- Penicilin G je prirodni penicilin DA NE
- Penicilin G gradi kalijumove soli DA NE
- Penicilin G ima prošireni spektar dejstva DA NE
- Penicilin G se koristi kao depo penicilin DA NE
- Penicilin G je stabilan u kiseloj sredini DA NE
- Penicilin G se primenjuje parenteralno DA NE

5. Nacrtati strukturnu formulu prokainfenoksimetilpenicilina.

Zaokruživanjem DA ili NE odgovorite na sledeća pitanja:

- prokainfenoksimetilpenicilin je depo penicilin DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin je estar DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin ima prošireni spektar dejstva DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin je so rastvorna u vodi DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin se primenjuje parenteralno DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin je sa dužim dejstvom od fenoksimetilpenicilina DA NE
- prokainfenoksimetilpenicilin je so penicilina V DA NE

6. Na slici je prikazan meticilin. Objasnite stabilnost ovog jedinjenja u kiseloj sredini.



7. Nacrtati opštu strukturu izoksazolpenicilina:

Izoksazol penicilini su (zaokružite DA ili NE):

- depo penicilini DA NE
- stabilni na penicilinazu DA NE
- imaju prošireni spektar dejstva DA NE
- stabilni su u kiseloj sredini DA NE

- primenjuju se per os
- Biotransformacijom daju aktivne metabolite

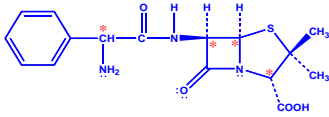
DA NE

DA NE

8. Napisati reakcije degradacije penicilina u kiseljoj i baznoj sredini.

9. Napišite strukturne formule ampicilina i amoksicilina i objasnite razliku u bioraspoloživosti ova dva jedinjenja.

10. Na slici je prikazana struktura ampicilina.

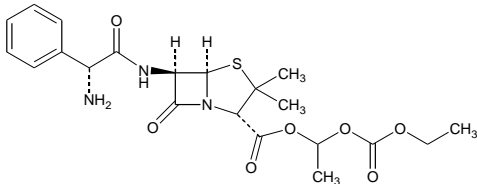


Napišite naziv prikazanog jedinjenja kao derivata:

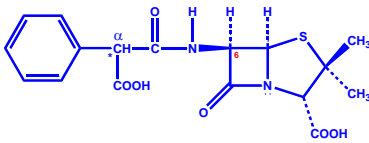
Penicilanske kiseline: _____

Penicilina: _____

11. Na slici je prikazano jedinjenje koje ima kraće/duže dejstvo od ampicilina (zaokružiti tačno). Objasnite.

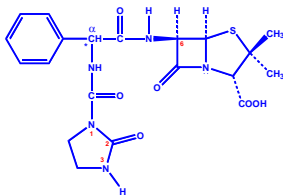


12. Na slici je prikazan karbencilin. Odgovorite na postavljena pitanja:



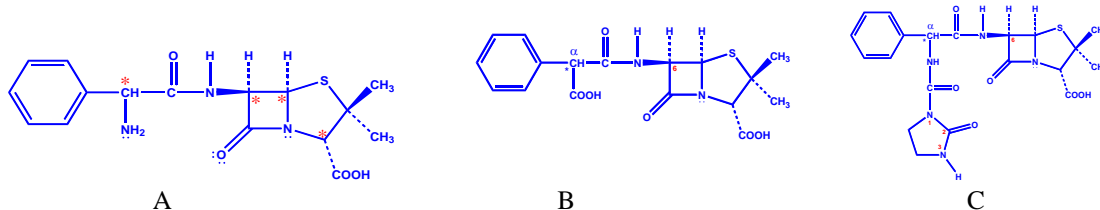
- Stabilan u kiseljoj sredini DA NE
- Stabilan na β -laktamaze DA NE
- Proširenog spektra delovanja DA NE
- In vivo podleže reakciji _____
- Esterifikacijom se _____ stabilnost. Prikažite strukturu fenilestra.

13. Odgovorite na sledeća pitanja:



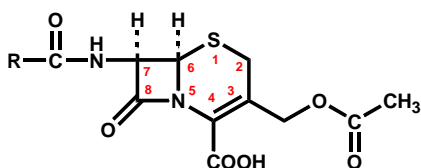
- Na slici je prikazana struktura jedinjenja koje pripada grupi _____.
- Prikazano jedinjenje pripada grupi oksimino cefalosporina DA NE
- Stabilan je na beta laktamazu DA NE
- Prikazano jedinjenje je prirodni proizvod DA NE
- Koristi se per os DA NE

14. odgovorite na sledeća pitanja:

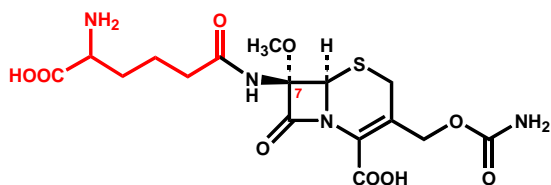


- Stabilan u kiseloj sredini je A B C
- Proširenog spektra delovanja je/su A B C
- Na strukturi jedinjenja C zaokružite ureido grupu
- prikažite reakciju građenja estra jedinjenja B
- pokažite mesto građenja natrijumovih soli jedinjenja B
- Prikažite reakciju građenja pivaloiloksi metil estra jedinjenja A

15. Na slici je prikazana opšta struktura cefalosporina, derivata cefalosporanske kiseline. Reakcijama pokažite nestabilnost cefalosporina pod dejstvom esteraza.



16. Odgovorite na postavljena pitanja:



- prikazano jedinjenje je polusintetskog porekla DA NE
- stabilan je na β -laktamaze DA NE
- stabilan je u kiseloj sredini i koristi se per os DA NE
- estar u položaju 3 je _____

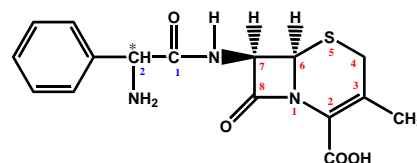
17. Korišćenjem opšte strukturne formule cefalosporina prikazati nestabilnost cefalosporina u prisustvu nukleofila/beta laktamaza.

Navesti šta se postiže strukturnim promenama na C7 prirodnih cefalosporina.

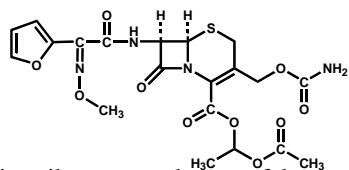
Navesti šta se postiže strukturnim promenama na C3 prirodnih cefalosporina

18. Na slici je prikazana struktura cefaleksina. Zaokružite tačne odgovore:

- Prikazano jedinjenje pripada grupi cefamicina DA NE
- Stabilan je na beta laktamazu DA NE
- Prikazano jedinjenje je prirodni proizvod DA NE
- Koristi se per os DA NE
- Stabilniji je od prirodnih cefalosporina DA NE. Objasnite _____
- Zaokružite funkcionalnu grupu odgovornu za stabinost u kiseloj sredini

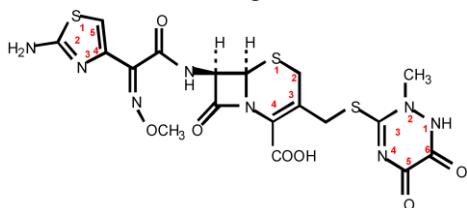


19. Dajte odgovor na postavljena pitanja:



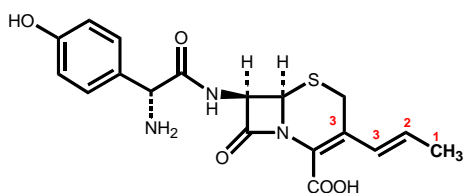
- a) Na slici je prikazana struktura cefalosporina koji pripada grupi _____ (hemijska podela).
- b) Funkcionalna grupa na položaju 7 je _____. Ova grupa pokazuje _____. (vrsta izomerije). Biološki aktivniji je _____ izomer.
- c) Koristi se per os/parenteralno
- d) Ima proširen spektar dejstva DA NE
- e) U položaju 3 nalazi se _____ funkcionalna grupa.
- f) Estar u položaju 4 je aksetil. Aksetil je _____.

20. Zaokružite tačne odgovore:

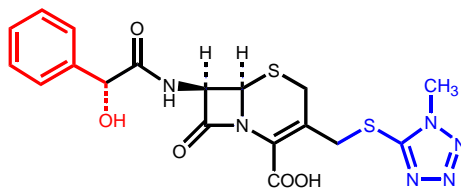


- a) Na slici je prikazana struktura _____.
- b) Prikazano jedinjenje pripada grupi cefamicina DA NE
- c) Stabilan je na beta laktamazu DA NE
- d) Prikazano jedinjenje je prirodni proizvod DA NE
- e) Pokazuje osobine trobazne kiseline DA NE
- f) Koristi se per os DA NE
- g) Prikažite tautomerni oblik triazinskog heterociklusa
- h) pokažite mesto građenja dinatrijumove soli

21. Na slici je prikazana struktura dva cefalosporina. Dajte odgovor na postavljena pitanja:



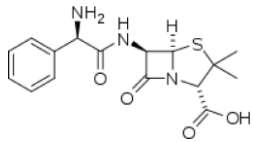
A



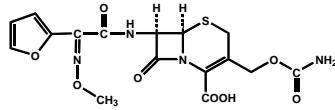
B

- a) stabilan u kiselj sredini je _____, parenteralno se koristi _____
- b) proširen spektar delovanja ima _____
- c) jedinjenje B se koristi kao nafat. Nafat je _____

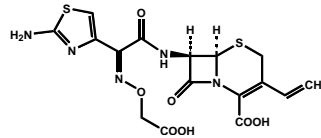
22. Dopunite rečenice i zaokružite tačne odgovore::



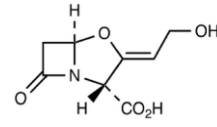
A



B



C

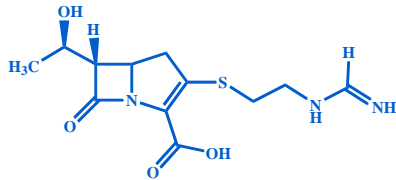


D

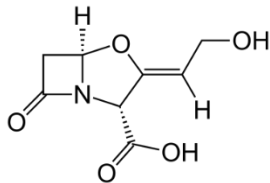
- a) stabilan u kiseloj sredini i primenjuje se oralno A B C D
 b) jedinjenje C pripada grupi _____ cefalosporina. Ova grupa jedinjenja pokazuje _____ (vrsta izomerije). Biološki aktivniji su _____
 c) Napisati nomenklaturu jedinjenja A _____
 d) U položaju 3 jedinjenja B nalazi se _____ (naziv funkcionalne grupe)
 e) Prikazati strukturu fenilestra jedinjenja A. Dobijeni fenil ester je proširenog spektra delovanja DA NE
 f) jedinjenje D je _____. Pokazuje antimikrobno dejstvo DA NE. Koristi se zajedno sa _____
 g) Zbog specifičnog mehanizma delovanja ova grupa jedinjenja je poznata pod nazivom _____

23. Imipenem je:

- a) monobaktam
 b) penicilin
 c) karbapenem
 d) cefalosporin
 e) pokazuje antimikrobno dejstvo DA NE
 tabilan je u vodenim rastvorima DA NE

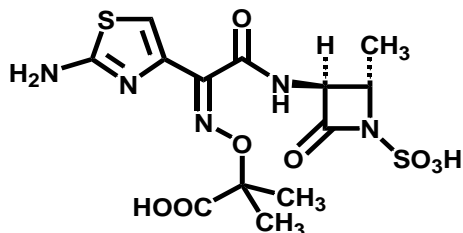


24. Prikazano jedinjenje:



- a) je monobaktam
 b) pokazuje antimikrobnu aktivnost DA NE
 c) derivat je _____
 d) koristi se u kombinaciji sa penicilinima

25. Prikazano jedinjenje:



- a) je monobaktam DA NE
 b) pokazuje antimikrobnu aktivnost DA NE
 c) koristi se _____ (način unošenja u organizam)