جامعة الشام

كلية الصيدلة

المحاضرات الثالثة والرابعة والخامسة

أدوية المضادات الحيوية

المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

مُضادات الجراثيم التخليقية Synthetic Antibacterial Agents

أ . د عادل نوفل

٢٠٢٣-٢٠٢٤

© حقوق الطبع محفوظة

الفصل العاشر الجديد

أدوية المضادات الحيوية

المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

مُضادات الجراثيم التخليقية Synthetic Antibacterial Agents

التعريف:

تعطي كلمة مضاد حيوي**Antibiotic** تعريفاً واسعاً جداً لهذه الزمرة من الأدوية، فهي تشمل كل المواد المطهرة**Antiseptics** دون الأخذ بعين الاعتبار عدم سمية**Non-Toxicity** هذه المواد للجسم المضيف. ولتوضيح ذلك فلقد عرفها**Fasquielle** كما يلي: المضاد الحيوي هو كل مادة تعترض نمو الجراثيم المرضية في العضوية البشرية، بشرط أن تكون عديمة السمية بالمقدار العلاجي المستعمل لدى الإنسان. ولكن مثل هذا التعريف يشمل أيضاً المركبات التخليقية مثل السلفاميدات (مضادة الجراثيم) والإيزونيازيد، ولهذا يجب أخذ الاعتبارات التالية عند تعرف المضاد الحيوي :

(١). طريقة الإنتاج: المضادات الحيوية هي مركبات تنتجها المِكروبات **microorganism** (الكائنات الحية الدقيقة) كالفُطْرِيَّات **fungus**والجراثيم والنباتات الراقية.

(٢). غاية الاستعمال: يعتبر واكسمان **Waksman**أن المضادات الحيوية هي المواد التي تؤثر على الجراثيم، فتوقف نموها أو تبديدها. ولكن بعد تعدد استعمال هذه المضادات الحيوية أصبح هذا التعريف يشمل أيضاً التأثير على الفيروسات **Virus**والفطريات الطفيلية وحتى التأثير على بعض الخلايا السرطانية عند الإنسان.

أدوية المضادات الحيوية
المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics
مُضادات الجراثيم التخليقية Synthetic Antibacterial Agents

التعريف:

وقد ذكر ويلسون و جيسفولد (Wilson and Gisvold tetbook Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry,,12th Edition)إن المادة المصنفة على أنها " مضاد حيوي " تلبي المعايير الآتية:

- هي مُنتَج استقلابي product of metabolism (رغم أنها قد تكون مسبوقة بتخليق كيميائي).
- هي مُنتَج تخليقي synthetic productجرى تخليقها بوصفها مُضاهئ بنيوي structural analogueلأي مضاد حيوي من منشأ طبيعي .natural.
- هي مادة تُناهض (تُعاكس) antagonizes نمو أو بقاء أحد الأنواع speciesالأخرى أو أكثر من المِكروبات (الكائنات الحية الدقيقة) .microorganisms.
- هي فعالة effectiveبيولوجيا بتراكيز منخفضة.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

التصنيف الكيميائي للمضادات الحيوية

Of Antibiotics Chemical Classification

تُعد البنى الكيميائية Chemical structures للمضادات الحيوية متنوعة كثيراً بحيث يعطي تصنيفها الكيميائي قيمة محدودة. ومع ذلك ، ثمة تصنيف ذو دلالة يشير إلى استفراد سلاسل بنيوية معينة ذات فعل معين على مجموعة ذراري Strains جرثومية معينة على نحو عام كالآتي :

I. مشتقات البيتا لاكتام .β-lactam antibiotics

II. الأمينوغليكوزيدات .Aminoglycosides

III. التتراسيكلينات .Tetracyclines

IV. الماكروليدات Macrolides

V. اللينكوميسينات Lincomycins

VI. الأنساميسينات Ansamycins

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية .Polypepeptides or Cyclic Peptides

VIII. مضادات حيوية غير مصنفة .Unclassified Antibiotics

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

تصنف مشتقات البيتا لاكتام بدورها حسب خمسة أنواع هي البنيسيلينات –مثبطات البيتا لاكتاماز - β
– Lactamase inhibitores الكاربينمات – Carbapenems السيفالوسبورينات
–Cephalosporins المونوياكتامات .Monobactams

i. البنيسيلينات PENICILLINS

آلية التأثير :Mechanism of Action

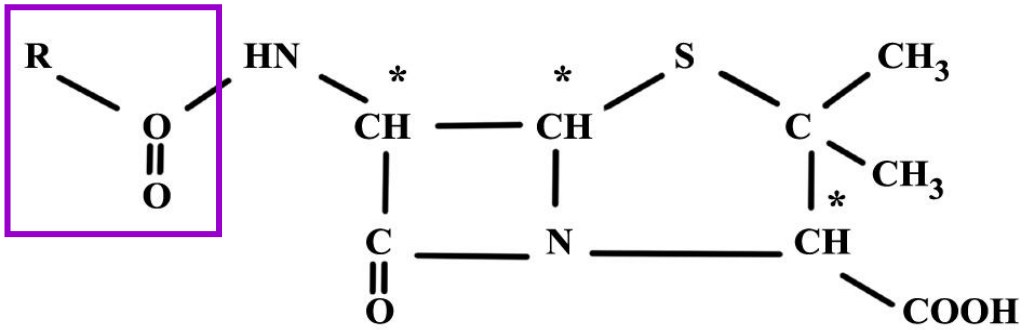
يعزى تأثير البنيسيلينات القاتل المضاد للجراثيم للتثبيط الانتقائي لتخليق جدار الخلية الجرثومية bacterial cell wall biosynthesis. تكتنف الآلية الأساسية تثبيط التخليق الحيوي للدي بيبتيديل غليكان peptidoglycan الذي يوفر القوة والصلابة للخلية الجدارية.

تختلف المضادات الحيوية من مشتقات البيتا لاكتام عن بعضها بألفة affinities الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنيسيلينات penicillin–binding proteins (PBPs) في الدم مما ينعكس على نصف عمر الدواء Half–Life وبالتالي تواتر Frequency إعطاء الجرعات.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS



البنية العامة:

تملك البنيسيلينات البنية العامة التالية

تحتوي هذه البنية على:

– بنية بيبتيدية: وظيفتي اميد.

– حلقة تيازوليدين Thiazolidine: تحمل وظيفة كربوكسيل وجذري ميثيل.

–حلقة آزيتيدين Aztidine مُؤكْسَدَة (آزيتيدينون Azetidinone) وتشتمل على:

وظيفة – β لاكتام β-Lactame.

ومجموعة أمينو – أسيل Amino-Acyle

تختلف البنيسيلينات عن بعضها باختلاف طبيعة الجذر (R–CO) الذي يرتبط بالوظيفة الأمينية على الكربون 6.

تملك هذه البنية ثلاث ذرات كربون غير متناظرة، فلها عدة مُصاوغات isomers.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

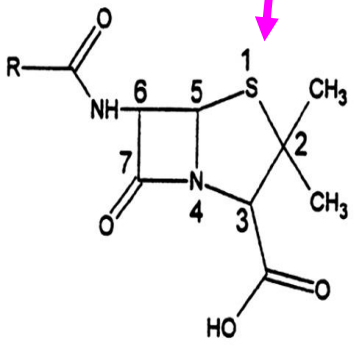
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

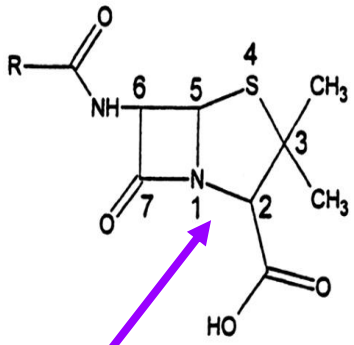
i. البنيسيلينات PENICILLINS

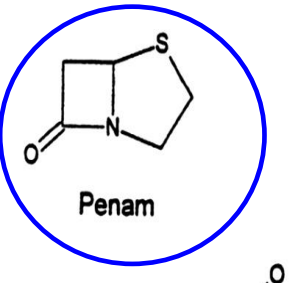
الترقيم والتسمية العامة للبنيسيلينات Numbering and nomenclature

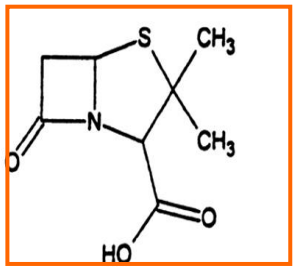
تبدأ تسمية البنيسيلينات بحسب الملخصات الكيميائية Chemical Abstracts ابتداءً من ذرة الكبريت التي تأخذ الرقم 1 في حلقة التيازوليدين وتأخذ ذرة الآزوت الرقم 4، بينما تبدأ التسمية بحسب دستور الأدوية الأمريكي USP ابتداءً من ذرة الآزوت التي تأخذ الرقم 1 في حلقة التيازوليدين وتأخذ ذرة الكبريت الرقم 4.

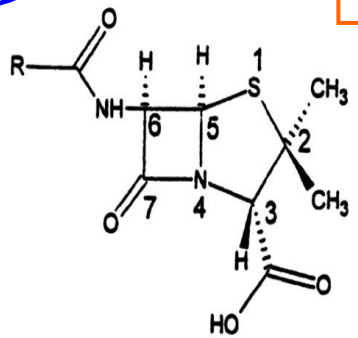
وتسمى النواة التي تضم مجرد حلقتي التيازوليدين والآزيتيدينون بالبينام penam (أو البينيم penem عند وجود رابط مضاعف)، أما عندما تحمل هذه النواة المتبادلات على حلقة التيازوليدين في بنية البنيسيلينات فتسمى بحمض البنيسيلانيك penicillanic acid. وكذلك تسمى الحلقة المشابهة للبينيم (بيروليدين بدلاً من تيازوليدين) بالكاربابينيم carbapenem كما هو موضح في اللوحتين (12–1)و(12–2).

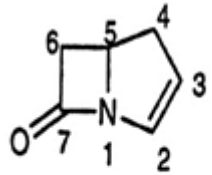










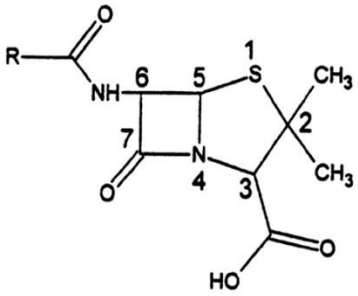


أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

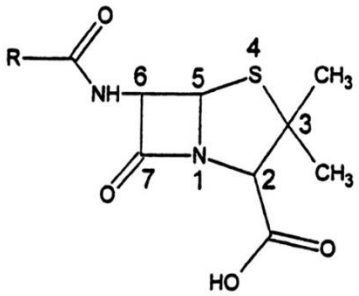
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

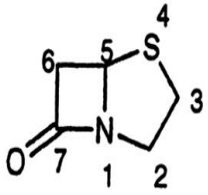
التركيب والتسمية العامة للبنيسيلينات Numbering and nomenclature



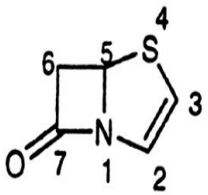
Chemical Abstracts



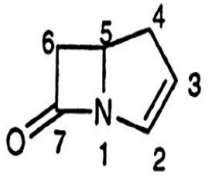
USP



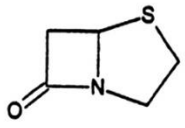
Penam
(4-Thia-1-azabicyclo-
[3.2.0]heptane)-7-one



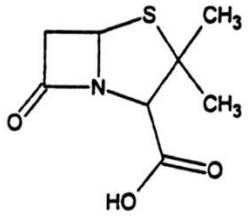
Penem
(4-Thia-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-ene)
-7-one



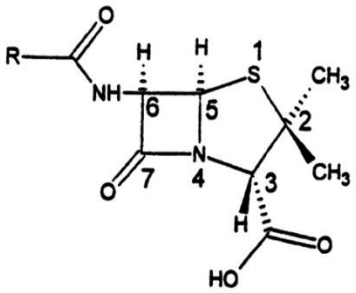
Carbapenem
(1-Azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-ene)-7-one



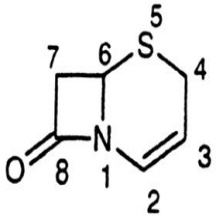
Penam



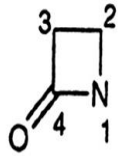
Penicillanic Acid



Chemical Abstracts



Cefem
(5-Thia-1-azabicyclo-
[4.2.0]oct-2-ene)-8-one



Monobactam
(1-Azacyclobutan-4-one)

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

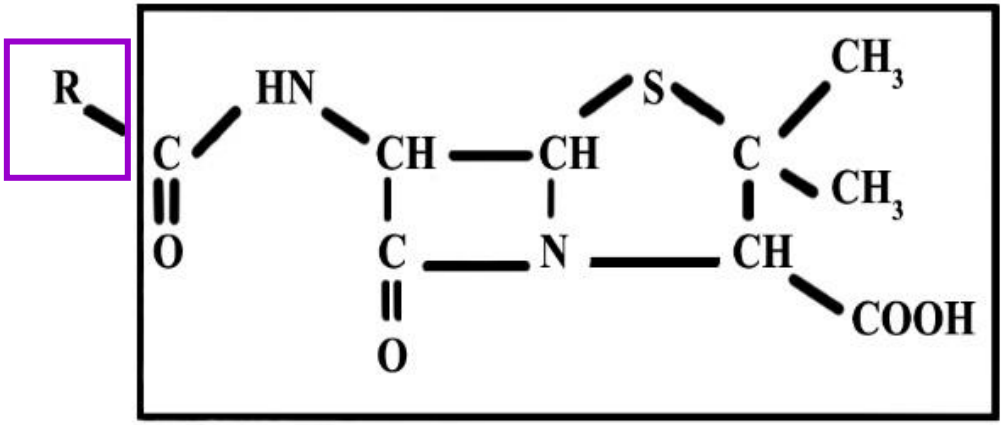
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الترقيم والتسمية العامة للبنيسيلينات Numbering and nomenclature

أما التسمية التـي سنعتمدها هنا فهي تسمية الملخصات الكيميائية. وهكذا تشتق كل البنيسيلينات من بنية حمض أمينو–6 بينسيلانيك:

تدعى البنيسيلينات بـ أسيل أمينو–6 بنيسيلاينك، وبشكل عام يسمى البنيسيلين بوضع اسم الجذر R أمام كلمة بنيسيلين



R- penicilline

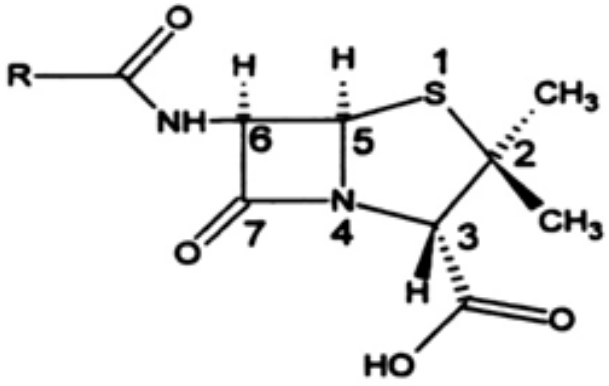
أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الكيمياء الفراغية Stereochemistry للبنيسيلين:

تملك بنية البنيسيلين ثلاث ذرات كربون عَدِيْمُة التَّناظِر المِرْآتِيّ three chiral carbon atoms (C–3, C–5, and C–6)، فلها عدة مُصاوغات isomers. تملك ذرة الكربون التي تحمل مجموعة الأسيل أمينو Acyl amino (C–6) التهايؤ L configuration بينما تملك ذرة الكربون التي تحمل مجموعة الكربوكسيل التهايؤ D configuration. وهكذا ، فان مجموعة الأسيل أمينو ومجموعة الكربوكسيل هما بوضع فراغي مفروق trans , حيث يكون التوضع الفراغي للمجموعة الأولى بوضع ألفا α وللمجموعة الثانية بوضع بيتا β نسبة إلى حلقة البينام penam ring. وقد جرى تحديد الكيمياء الفراغية المطلقة للبنيسيلينات absolute stereochemistry على النحو التالي: R:٣ R:6 S:5



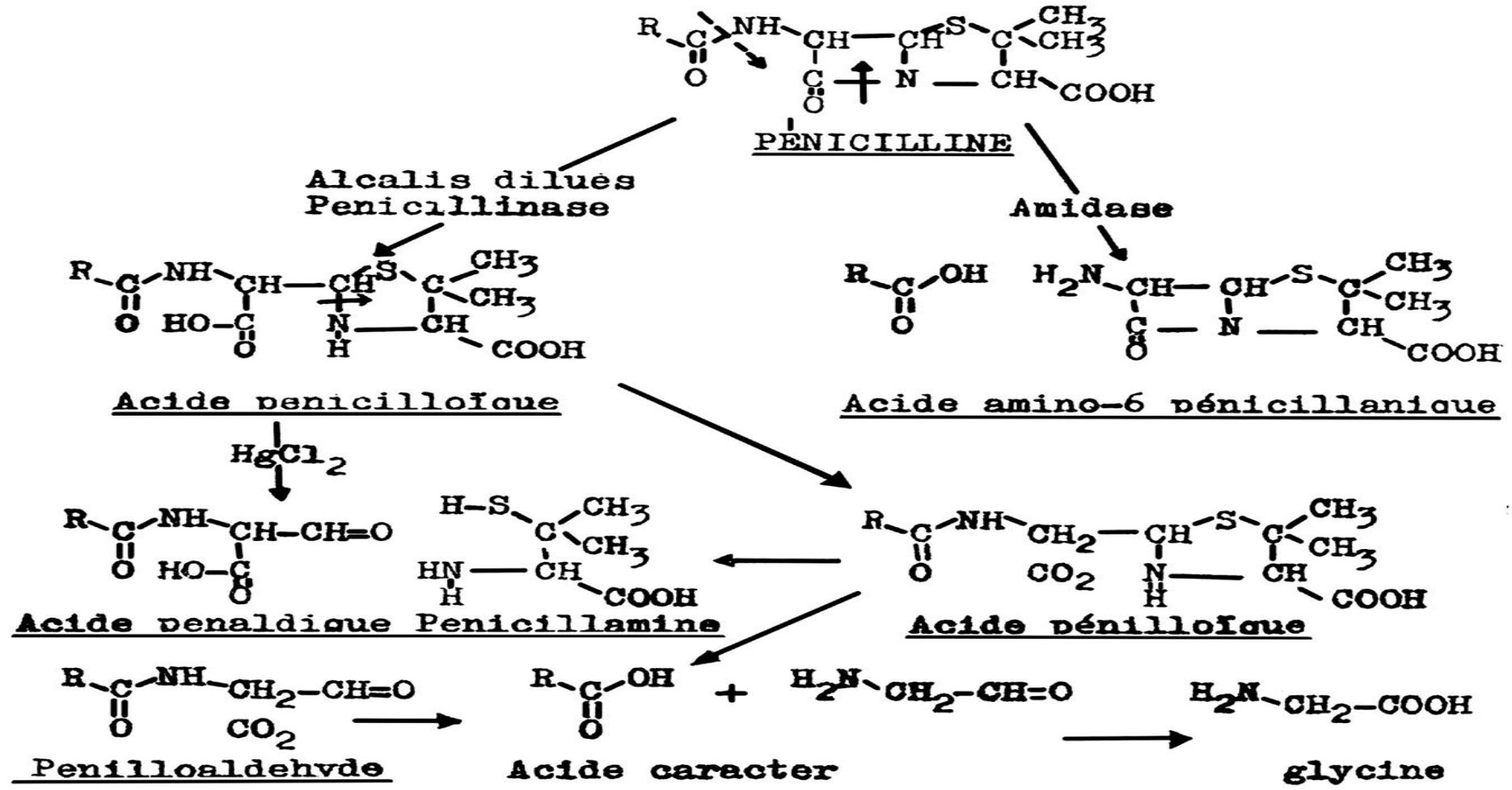
Chemical Abstracts

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

تحديد البنية الكيميائية للبنيسيلين:



I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائجها العملية

1. خواص تعود إلى مجموعة الكربوكسيل –COOH:

أملاحاً معدنية: الأملاح القلوية تنحل في الماء وهي الشكل المستعمل في المداواة.

–أملاحاً أمينية: قليلة الانحلال في الماء فهي ذات وزن جزيئي كبير نسبياً، تتحلمه ببطء في العضوية (تستخدم هذه الخاصة في البنيسيلينات ذات التأثير المديد Pnicilline-Retard).

– ايسترات

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

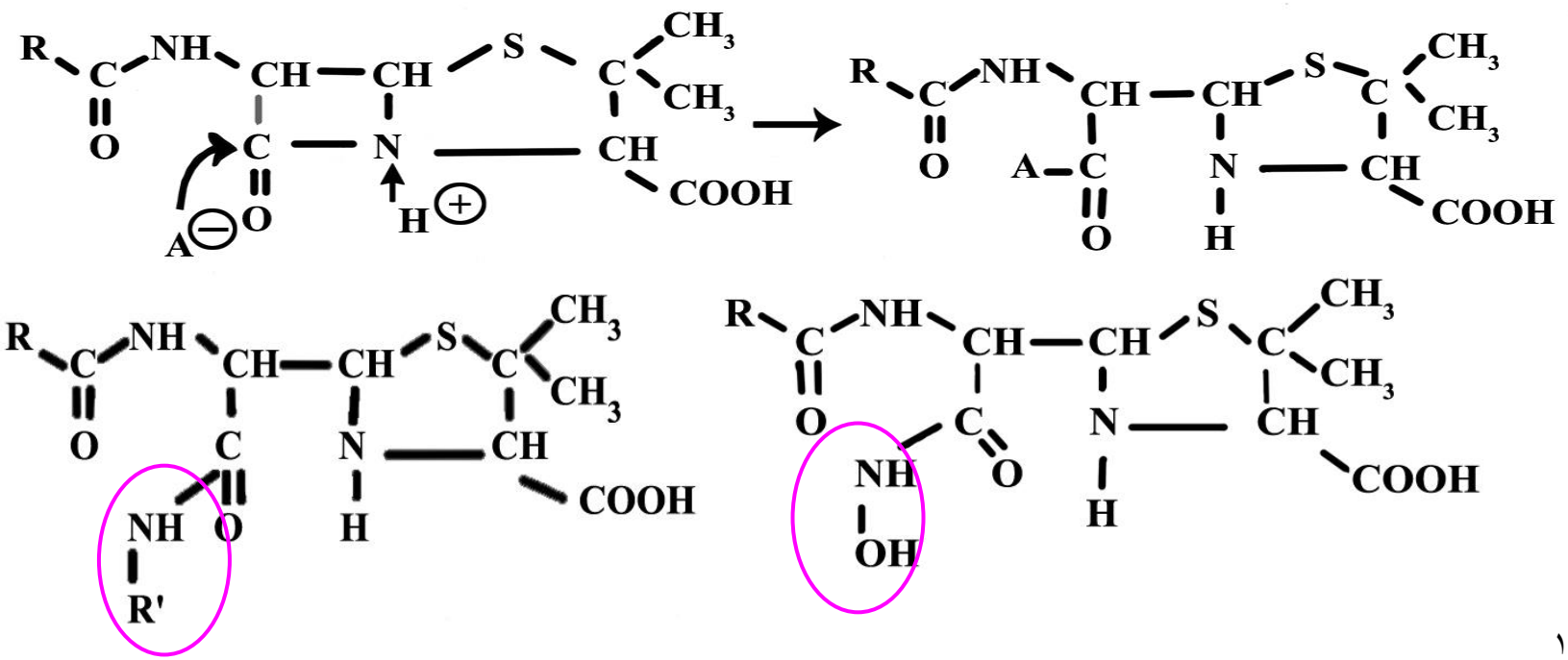
i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائجها العملية

2. خواص تعود إلى حلقة β-لاكتام:

أ. تأثير الكواشف محبة النواة:

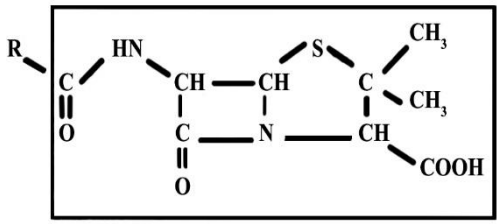
تعد كل البنيسيلينات حساسة بشكل قوي لتأثير الكواشف المحبة للنواة، حيث يتم التفاعل على الشكل التالي:



أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS



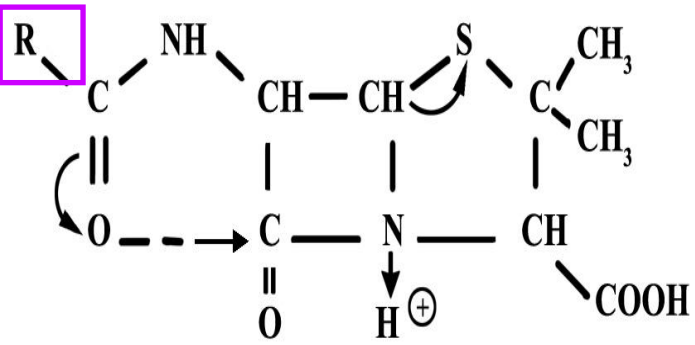
R- penicilline

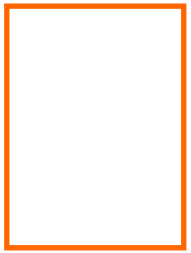
الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائجها العملية

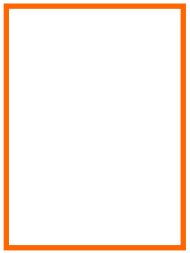
2. خواص تعود إلى حلقة β-لاكتام:

ب. تأثير الكواشف المحبة للاليكترونات :

يرتبط هذا النوع من التفاعل بالتأثير المحرِّض inductor effect للمجموعة أسيل أمينو R–CO–NH– المرتبطة على الكربون (6):





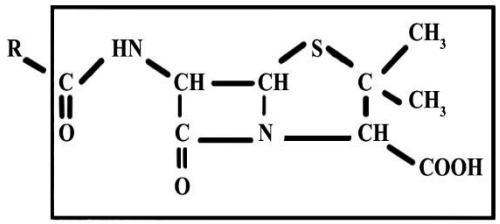


Oxazolone: نواة الأوكزازولون

فإذا كان الجذر(R) معطياً للاليكترونات electron donor فإنه ينشط حدوث تفاعل البنيسيلين مع الكاشف المحب للاليكترونات

وإذا كان جاذبا للاليكترونات electron attractant فإنه يثبط هذا التفاعل وبالتالي يزيد من ثبات البنيسيلين تجاه الحموض (إمكانية الإعطاء عن طريق الفم)

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics



R- penicilline

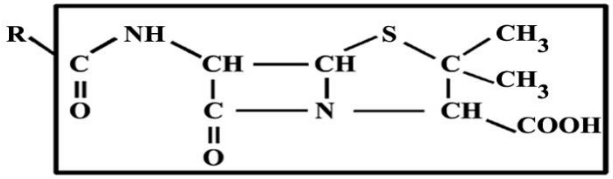
I . مشتقات البيتا لاكتام ACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائجها العملية

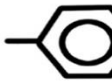
3. خواص تعود إلى جذر الأسيل R–CO–:

تتميز البنيسيلينات عن بعضها بنوعية الجذر R–CO– الذي يرتبط بالوظيفة الأمينية على الكربون (6). أما البنيسيلينات الطبيعية فهي:



R- penicillne

بإضافة بعض المركبات الكيميائية (الطلائع Precursors) من نموذج R–COOH إلى وسط الزرع، فإن هذه المواد توجه التخليق الحيوي نحو البنيسيلين الذي يحمل الجذر (R) (جذر الطليعة نفسه)، فمثلاً للحصول على بنيسيلين (G) (بنـزيل بنيسيلين) يضاف حمض فينيل أسيتيك $C_6H_5 - CH_2 - COOH$ إلى وسط الزرع. ولكن هذه الطريقة لا تصلح إلا من أجل مشتقات حمض الأسيتيك أحادي التبادل R – CH2 – COOH وهو يوافق، فقط، البنيسيلينات الطبيعية.

نوع البنيسيلين	R
بنيسيلين (G) أو (II)	$= - CH_2$
(V) =	$= - CH_2 - O$
(I) , (X) =	$= - CH_2 - CH = CH - CH_2 - CH_3$
(III) , (x) =	$= - CH_2$  OH
(IV) , (K) =	$= CH_2 - (CH_2)_5 - CH_3$

ب. البيبتيدات البسيطة Simples Peptides

مجموعة بيتا – لاكتام Beta-Lactam group

1.البنيسيلينات PNICILLINS

المركبات الدستوية Officinal products

بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين

الصفات:

مساحيق بلورية بيضاء، ليس لها رائحة، طعمها مر، تحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن. تعطي محاليلها المائية تفاعلات أيون الصوديوم أو البوتاسيوم.

الفعالية الحيوية:

يُعبَّر عن الفعالية الحيوية بالوحدات الدولية بالميليغلرام من المركب.

الوحدة الدولية تعادل = 0.6ميكروغرام من بنـزيل بنيسيلينات الصوديوم.

= 0.63 ميكروغرام من بنـزيل بنيسيلينات البوتاسيوم.

ففي 1 ملغ من الملح الصودي يوجد: 1667 وحدة }أي حوالي 1600وحدة دوليةوفي 1 ملغ من الملح البوتاسي يوجد: 1595 وحدة وحدة دولية

إن أملاح بنيسلينG الدستورية المستعملة هي بنـزيل بنيسيلينات الصوديوم، وبنـزيل بنيسيلينات البوتاسيوم

الذاتية:

1. يسخن ملح البنيسيلين G مع هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين والصود، وبعد تعديل المحلول الناتج، يضاف بضع قطرات من محلول بيركلوريد الحديد فيبدو لون أحمر. ويمكن الاستفادة من هذا اللون بالمعايرة.
2. يعطي المحلول المائي للبنيسيلين مع كاشف نسلر راسباً أسود، ومع محلول سلفات الزئبق راسباً أبيض

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المقاومة الجرثومية Bacterial Resistance

تُعد بعض أنواع الذراري strainsالجرثومية ، خاصة الجراثيم سلبية الغرام , Gram–negative bacilli هي بطبيعتها مقاومة لفعل البنيسيلينات . وبعضها الآخر حَسَّاس sensitiveلها ويمكن أن يطور مقاومة للبنيسيلين إما على نحو انتقائي طبيعي أو عبر حدوث طفرات mutationلدى الجراثيم.

إن الآلية الأكثر فهماً ، أو الآلية الكيميائية الحيوية الأكثر أهمية لمقاومة البنيسيلين ، هي أن تقوم الجراثيم بتكوين إنزيمات enzymesتعطل inactivateفعل البنيسيلينات .

إن مثل هذه الإنزيمات ، التي أُعطيت سابقا اسماً غير نوعي البنيسيليناز penicillinases تتكون من نمطين : البيتا لاكتاماز β-lactamases والأسيلاز amcylases والأكثر أهمية منهما هي البيتا لاكتاماز ، التي تُحفز حَلمَهة وفتح hydrolytic openingحلقة البيتا لاكتام فتتشكل مشتقات حمض البنيسيلوئيك penicilloic acidsغير الفعالة حيويا .

أما إنزيم الأسيلاز فيستطيع حَلمَهة سلسلة الأسيل أمينو الجانبية acylamino side chainللبنيسيلين فتتشكل مشتقات حمض ٦–أمينو بنيسيلانيك .يستخدم هذا الإنزيم تجاريا للحصول على حمض٦–أمينو بنيسيلانيك ، المادة الأولية في تخليق البنيسيلينات نصف التخليقية semisynthetic penicillins . يعد حمض٦–أمينو بنيسيلانيك أقل فاعلية ويتحلمه hydrolysisبطرق إنزيمية بشكل أسرع من البنيسيلين.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

البنيسيلينات المقاومة للبنيسيلیناز Penicillinase-Resistant Penicillins

علاقة البنية -التأثير للبنيسيلينات المقاومة للبنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز β-lactamase

١) إن زيادة الإعاقة الفراغية steric hindrance على الكربون ألفا α–carbon لجذر الأسيل يزيد المقاومة ضد بيتا لاكتاماز المكورات العنقودية staphylococcal β–lactamase ، ولوحظ أن المقاومة العظمى تحدث بوجود متبادل أمونيوم رباعي quaternary substitution كما هي الحال في الامبيسيلين

٢) لوحظ انه عندما يشكل الكربون ألفا α–carbon ل لجذر الأسيل جزءاً من حلقة عطرية (فينيل ، نافتيل) أو حلقة عطرية متغايرة (hetroaromatic ايزوكزازول (isoxazole تزداد القوة المضادة للجراثيم antibacterial potency, كما هي الحال في النافيسيلين والميثيسيلين والكلوكزاسيلين،

٣) لوحظ انه عندما تكون متبادلات الحلقة العطرية في موقع أورثو أو ٢ نسبة للكربون ألفا كربونيل α–carbon carbonyl(مثلاً، دي ميثوكسيل في الميثيسيلين) أو ٢–ايثوكسي في النافثيل في النافيسيلن) تزداد الإعاقة الفراغية لجذر الأسيل و يضفي مقاومة أكثر للبيتا لاكتاماز عما هو في المركبين نفيسيهما غير المتبادلين ، أو عندما تكون متبادلات الحلقة العطرية في موقع أبعد ، أي ميثا أو بارا .

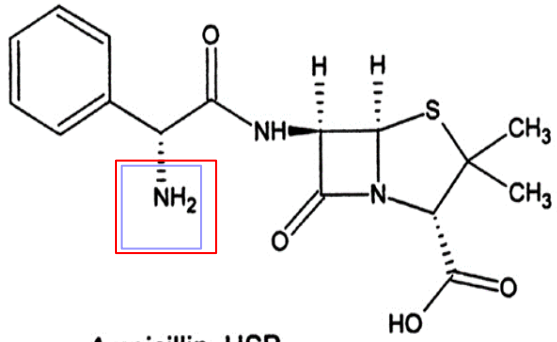
٤) لوحظ في مشتقات ٤–ايزوكزازول بنيسيلين ٤– isoxazoyl penicillin أن الفعالية المضادة للبيتا لاكتاماز تتطلب وجود متبادلات في موقع ٣ فينيل وفي موقع ٥ ميثيل، كما هي الحال في الاوكزاسيلين والكلوكزاسيلين والدي كلوكزاسيلين خاصة تلك التي تحمل متبادلات ذات شحنة كَهْرَسَلْبِيّة على الفينيل هي أيضا مقاومة لحموضة المعدة ويمكن أن تعطى فمويا .

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

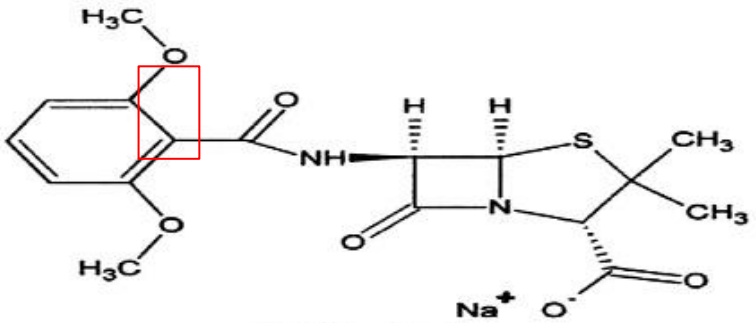
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

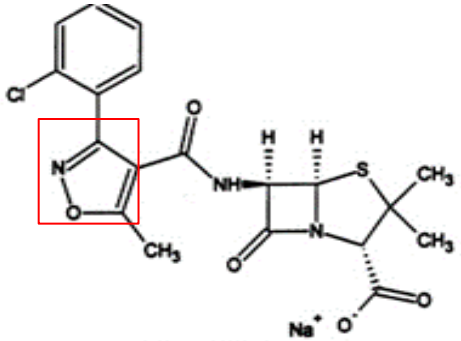
علاقة البنية -التأثير للبنيسيلينات المقاومة للبنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز)β-lactamase



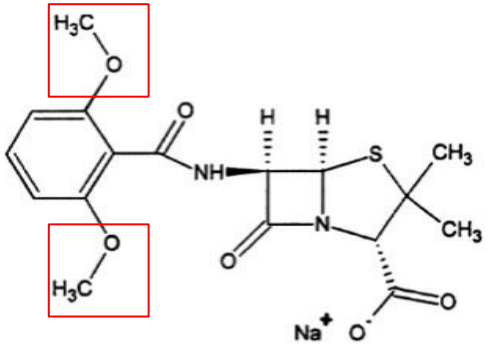
Ampicillin, USP



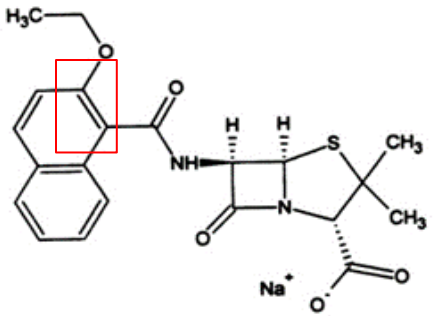
thicillin Sodium



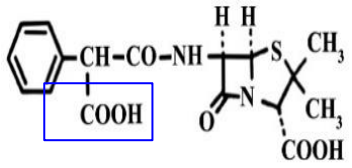
Cloxacillin Sodium

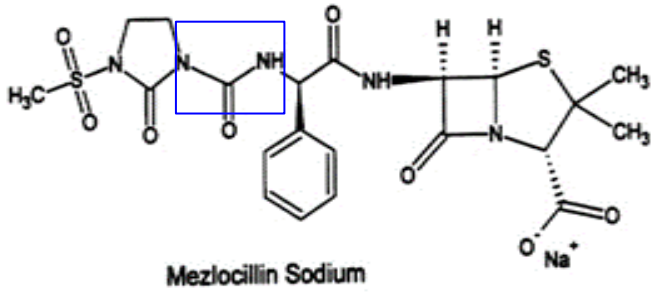


Methicillin Sodium



Nafcillin Sodium





Mezlocillin Sodium

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

البنيسيلينات ذات الطيف الجرثومي الموسّع Extended-Spectrum Penicillins

علاقة البنية – التأثير Structure – Activity Relationships(SAR7

١) إن إدخال أي مجموعة قطبية أو مؤينة ionized or polar group في الموقع ألفا كربونيل كربون α– carbon carbonyl لبنزيل السلسلة الجانبية للبنيسيلين G يضفي فعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام Gram– negative bacilli كما هي الحال في الأمبيسيلين والأموكسيسيلين، حيث أُضيفت مجموعة ألفا أمينية قابلة للتأين ionization في حموضة المعدة ،

٢) إن إدخال متبادل حمضي في الموقع ألفا كربونيل كربون α–carbon carbonyl لبنزيل السلسلة الجانبية للبنيسيلين G يضفي فعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام، وأكثر من ذلك ، يوسع الطيف الجرثومي ليشمل المكروبات المقاومة للبنيسيلين ، كما هي الحال في الكاربنيسيلين carbenicillin (ألفا كربوكسي بنزيل بنيسيلين) فهو فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام (الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa على نحو خاص) .

٣) أبدت سلسلة من البنيسيلينات تحمل مجموعة ألفا أسيل يوريئيدو α–acylureido–substituted penicillins ممثلة بالأزلوسيلين azlocillin والميزلوسيلين mezlocillin والبيبرباسيلين piperacillin فعالية كبيرة ضد بعض الجراثيم سلبية الغرام أكبر مما هي للكاربنيسيلين. رغم أن مشتقات الأسيل يوريئيدو هي أصلاً من مشتقات الأمبيسيلين إلا أن طيف فعاليتها المضادة للجراثيم أشبه بفعالية الكاربنيسيلين

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الحساسية (الأَرَجِيَّة) للبنيسيلينات Allergy to Penicillins

تتراوح وخامة severity تفاعلات الحساسية للبنيسيلينات بين طَفَح (أَطْفاح) rashes جلدي وفي الأغشية المخاطية و التَأَقّ anaphylaxis، تَظَاهرات شديدة وفورية للحساسية ،وهذه تشكل المشكلة الرئيسة المترابطة مع استعمال البنيسيليناتِ .

يقدر انتشار فرط الحساسية hypersensitivity للبنيسيلين G في العالم بين ١% إلى ١٠% من السكان. وإن أكثر تواتر هذه الحساسية يحدث مع البنيسيلين G والأمبيسيلين.

وفي الحقيقة أن كل البنيسيلينات المتوافرة في السوق التجارية ، مع ذلك ، تسبب هذه الحساسية . وتظهر الحساسية المتصالبة crosssensitivity بين معظم أفراد مشتقات حمض ٦-أمينو بنيسيلانيك

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

تصنيف البنيسيلينات Classification of penicillins

يمكن تصنيف البنيسيلينات حسب الأسس الآتية:

المصدر sources

البنية الكيميائية – chemistry

الخواص الفارماكولوجية الحرائكية – pharmacokinetic properties .

المقاومة لطيف الإنزيمات الجرثومية – resistance to enzymatic spectrum.

والاستعمال السريري clinical uses.

يبين الجدول تصنيف وخواص البنيسيلينات حسب هذه الأسس

Antibacterial Antibiotics أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم

I . β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

i. PENICILLINS البنيسيلينات

Classification of penicillins تصنيف البنيسيلينات

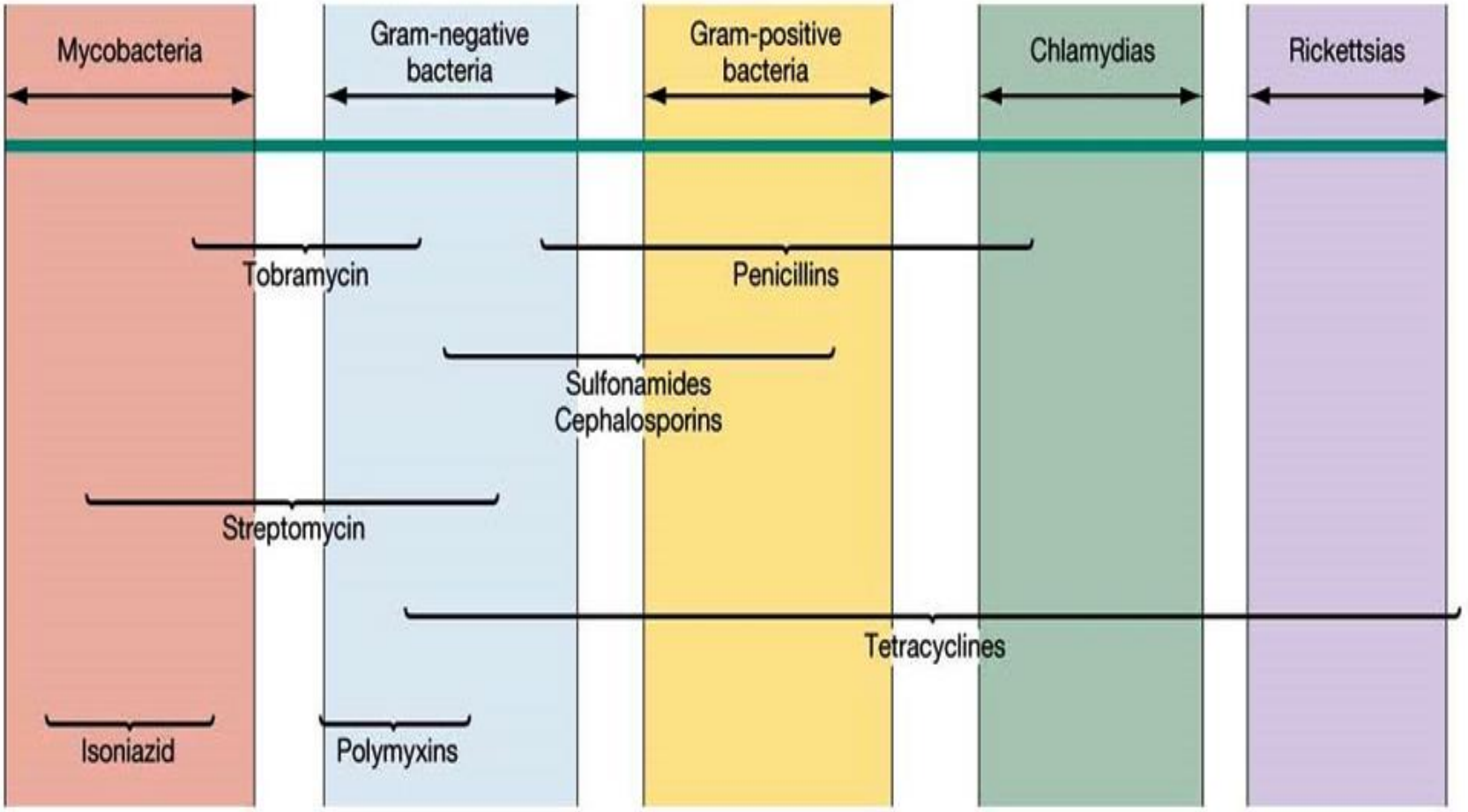
Penicillin	Source	Acid Resistance	Oral Absorption (%)	Plasma Protein Binding (%)	B-Lactamase Resistance (S. aureus)	Spectrum of Activity	Clinical Use
Benzylpenicillin	Biosynthetic	Poor	Poor (20)	50-60	No	Intermediate	Multipurpose
Phenoxymethylpenicillin	Biosynthetic	Good	Good (60)	55-80	No	Intermediate	Multipurpose
Methicillin	Semisynthetic	Poor	Nil	30-40	Yes	Narrow	Limited use
Nafcillin	Semisynthetic	Fair	Variable	90	Yes	Narrow	Limited use
Oxacillin	Semisynthetic	Good	Fair (30)	85-94	Yes	Narrow	Limited use
Cloxacillin	Semisynthetic	Good	Good (50)	88-96	Yes	Narrow	Limited use
Dicloxacillin	Semisynthetic	Good	Good (50)	95-98	Yes	Narrow	Limited use
Ampicillin	Semisynthetic	Good	Fair (40)	20-25	No	Broad	Multipurpose
AmoxicilGn	Semisynthedc	Good	Good (75)	20-25	No	Broad	Multipurpose
Carbenicillin	Semisynthetic	Poor	Nil	50-W	No	Extended	Limited use
Ticarcillin	Semisynthetic	Poor	Nil	45	No	Extended	Limited use
Mezlocillin	Semisynthetic	Poor	Nil	50	No	Extended	Limited use
Piperacillin	Semisynthetic	Poor	Nil	50	No	Extended	Limited use

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الطيف الجرثومي العام للمضادات الحيوية ومضادات الجراثيم



أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

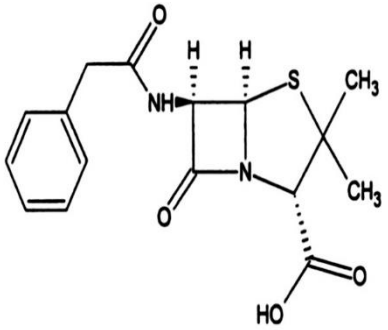
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

(١) بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين



Penicillin G
Benzylpenicillin

المركبات الدستورية Officinal products:

مساحيق بلورية بيضاء، ليس لها رائحة، طعمها مر، تمتص الرطوبة (بخاصة الملح الصودي)، تنحل بكثرة في الماء وفي الغول الممدد والغليسرول. تحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن.

تعطي محاليلها المائية تفاعلات أيون الصوديوم أو البوتاسيوم.

الفعالية الحيوية: biological activity

يُعبَّر عن الفعالية الحيوية بالوحدات الدولية بالميلي غرام من المركب حسب دستور الأدوية الأمريكي الذي حدد الوحدة الدولية من بنزيل بنيسيلينات الصوديوم النقي تماما على أنها أصغر كمية تثبط نمو ذراري المكورات العنقودية الذهبية Staphyloccus aureus في ٥٠ ملي لتر كما يلي.

الوحدة الدولية تعادل = ٠,٦ ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات الصوديوم.

= ٠,٦٣ ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات البوتاسيوم.

ففي ١ ميلي غرام من الملح الصودي يوجد ١٦٦٧ وحدة ، أي حوالي ١٦٠٠ وحدة دولية.

وفي ١ ميلي غرام من الملح البوتاسي يوجد ١٥٩٥ وحدة ، أي حوالي ١٦٠٠ وحدة دولية.

وفي ١٢ ميلي غرام من ملح بروكائين بنيسيلين G يوجد ١٥٣٠ وحدة دولية.

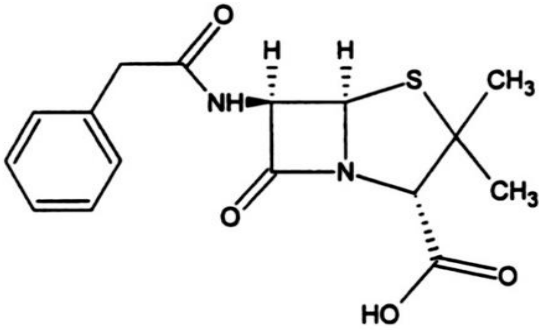
أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)



Penicillin G
Benzylpenicillin

(١) بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية Officinal products:

المقايَسَة Assay:

1. كيميائية Chemical

يُستخدم في هذه المقايَسَة مقياس اليود **Iodometric** والمبدأ هو أن أملاح البنيسيلين لا تتأكسد مباشرة باليود، ولهذا يجب تحويلها إلى بنيسيلوات **penicilloate** قلوية (ملح حمض البنيسيلوئيك) بمعالجتها مع قلوي. يتأكسد هذا الملح باليود حيث يتحول إلى مشتق سلفوني. يستهلك كل جزيء من البنيسيلين (٨) ذرات يود، فالمكافئ **equivalent** من البنيسيلين هو ١/٨ الوزن الجزيئي.

٢ فيزيائية **Physical**: يمكن مقايسة البنيسيلين G بمقياس الطيف الضوئي حيث يعين الامتصاص بالأشعة فوق البنفسجية وتقارن النتيجة مع مخطط بياني عياري.

٣. حيوية Bioassay: يجرى التأكد من عدم سمية المركب، والبحث عن البيروجينات **pyrogene** والثبات بدرجة حرارة ١٠٠م ، ثم تجرى مقايسة الفعالية الحيوية باستعمال جراثيم **Staphyloccus aureus**.

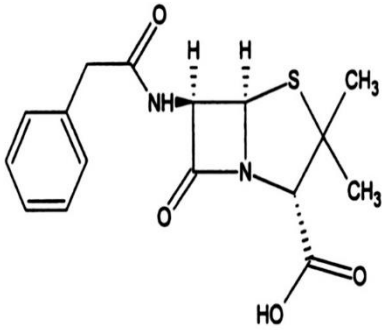
أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)



Penicillin G
Benzylpenicillin

(١) بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية Officinal products:

الطيف الجرثومي:

يؤثر البنيسيلين G في الجراثيم إيجابية الغرام Gram + (المكورات العنقودية، العقدية والرئوية) والجراثيم سلبية الغرام Gram – (المكورات البنية والسحائية) فيوقف نموها ويبديها.

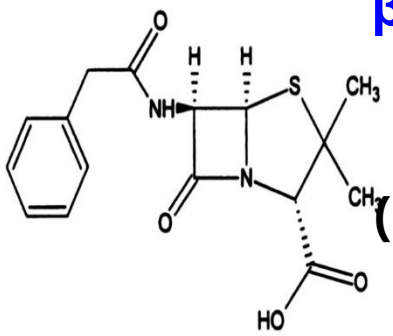
لا يؤثر البنيسيلين G في العصيات الكولونية أو في عصيات كوخ أو في العصيات التيفية.

لا يؤثر إلا بمقدار ضئيل على الجراثيم الطبيعية الموجودة بالأمعاء.

يتولد لدى الجراثيم نوع من المقاومة ضده وذلك عندما تبدأ هذه الجراثيم بإفراز البنيسيليناز (أو البيتالاكتاماز) .

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS



Penicillin G
Benzylpenicillin

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

(١) بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية Officinal products:

المقادير وطرق الإعطاء:

تختلف المقادير باختلاف الإنتان (العدوى) Infection وتحسس الجراثيم.

لا يعطى البنيسيلين عن طريق الفم لأنه يتخرب بتأثير حموضة المعدة وإنما يعطى عن طريق الحقن.

نظراً لسرعة انطراح البنيسيلين عن طريق البول يجب تكرار الحقنة كل 3 – 4 ساعات.

يعطى بمقدار 1 – 4 ملايين وحدة باليوم. ويمكن أن يعطى حتى (10) ملايين وحدة في الحالات الخطرة.

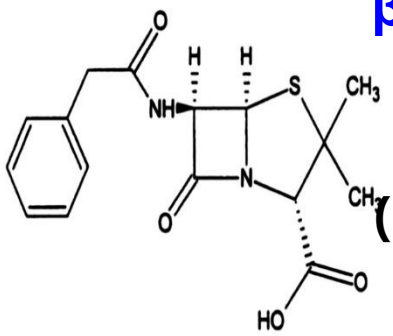
يذاب البنيسيلين عند الاستعمال بالسائل الفيزيولوجي حتى (500,000) وحدة دولية، وبمقادير أعلى من ذلك فإنه يذاب في الماء المقطر.

الحقن بالوريد: يعطى مع السائل الفيزيولوجي بمقادير عالية.

ويمكن أن يستعمل البنيسيلين موضعياً بشكل مراهم، ولكنه يسبب في أغلب الأحيان تفاعلات تحسسية ولهذا لا يستعمل بهذا الشكل الصيدلاني.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS



Penicillin G
Benzylpenicillin

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

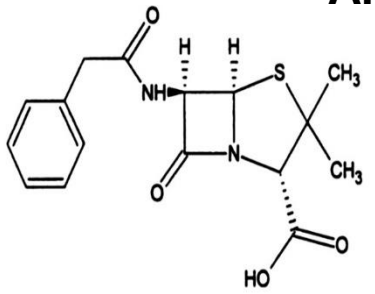
(١) بنيسيلين G = بنـزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية Officinal products:

السمية والحوادث التـي يسببها:

البنيسيلين ليس له أية سمية، ولكنه يحدث أحياناً أعراض تحسسية لا تعود إلى البنيسيلين نفسه إنما إلى المركبات الناتجة عن حلمهته، مثل حمض البنيسيلوئيك penicilloic Acid وبشكل خاص حمض الـ penicillenic Acid الذي يشكل معقداً مع البروتينات مكوناً بذلك مركباً مستضداً Antigen فعالاً بشكل قوي .

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics



Penicillin G
Benzylpenicillin

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

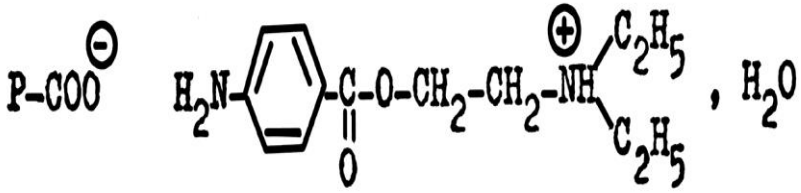
i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

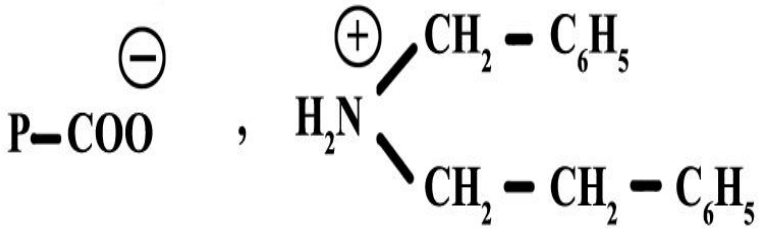
مشتقات بنيسيلين G

أهم الأملاح الأمينية المستعملة



1. بنـزيل بنسيلينات البروكائين Penicillin G procaine

2. بنـزيل بنيسيليات بينيتامين Pencillin G benethamine

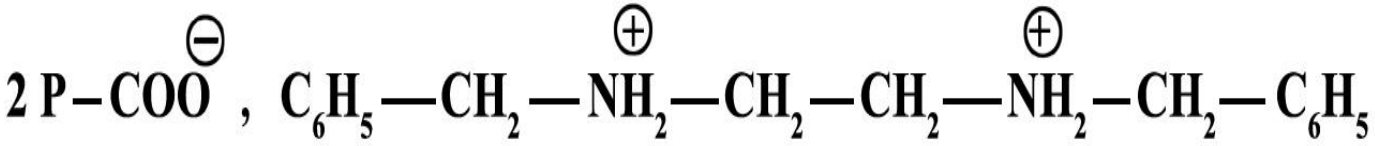


يستعمل ممزوجاً مع الملح الصودي لبنيسيلين G

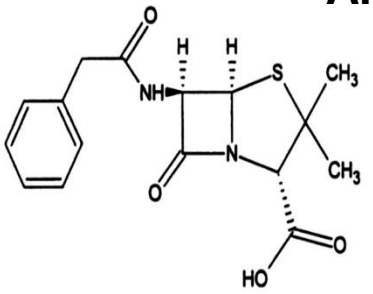
البينتيامين هو: N–benzyl phenethylamine

3. بنـزاتين بنيسيلين Penicillin G benzathine:

وهو مركب دستوري



أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics



I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

مشتقات بنيسيلين G

أهم الأملاح الأمينية المستعملة

1. بنـزيل بنسيلينات البروكائين Penicillin G procaine

2. بنـزيل بنيسيليات بينيتامين Pencillin G benethamine

يستعمل ممزوجاً مع الملح الصودي لبنيسيلين G

البينتيامين هو: N–benzyl phenethylamine

3. بنـزاتين بنيسيلين Penicillin G benzathine:

وهو مركب دستوري

الاستعمال:

تعطى هذه المركبات عن طريق الحقن في العضل بشكل معلق بمقدار (2) مليون وحدة دولية.

ترتبط سرعة الحلمهة في الجسم بقابلية المركب على الانحلال، وهذا مما يحدد فترات تكرار الحقن:

–بروكائين – بنيسيلين: كل 24 ساعة.

- بينيتامين – بنيسيلين: كل 4–6 أيام.

- بنـزاتين – بنيسيلين: كل 1–4 أسابيع.

يتحمله البنـزاتين ببطء شديد وهذا مما يسمح بإعطائه حتـى عن طريق الفم كل 6 – 8 ساعات.

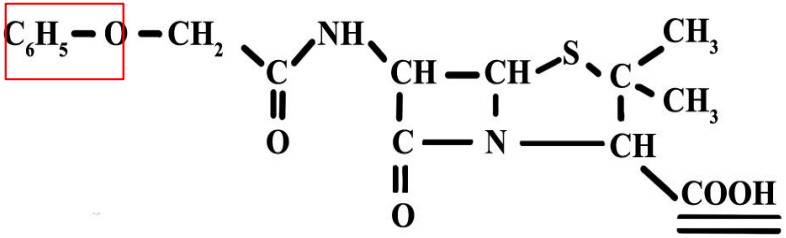
أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينت

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)



(٢) بنيسيلين V = Phenoxy methyl penicillin

هو بنيسيلين طبيعي يستعمل بشكله الحمضي.

يستحصل بالطرق الحيوية، وذلك بإضافة حمض فينوكسي أسيتيك كطليعة precursor إلى وسط الزرع

إن الجذر فينوكسي أسيتيل هو أكثر جاذبية (ساحبا) للاليكترونات من جذر البنـزيل الموجود في بنية البنيسيلين G. فالكواشف المحبة للاليكترونات (البروتون) لا تؤثر عليه إلا بشكل ضعيف وبالتالي فالبنيسيلين V يقاوم تأثير الحموضة أكثر من البنيسيلين G ويمكن استعماله عن طريق الفم.

أما حساسية بنيسيلين V بالنسبة لإنزيم البنيسيلينات (البيتا لاكتاماز) فهي نفسها التـي للبنيسيلين G.

الاستعمال: يستعمل في مواضع استعمال بنيسيلين G ويعطى عن طريق الفم بالمقادير (1 – 4) ملايين وحدة دولية على 4 – 5 جرعات باليوم.

أولا-المضادات الحيوية المُضادة للجَراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

يرمي الهدف من الحصول على أنواع أخرى من البنيسيلين التي تختلف بالمجموعة عن البنيسيلينات الطبيعية إلى:

1. زيادة ثبات البنيسيلين في وسط حمضي بشكل يؤدي إلى اضعاف الحلمهة التي تحدث بتاثير العصارة المعدية وبالتالي استعماله عن طريق الفم.
2. زيادة مقاومة البنيسيلين لتاثير إنزيم البنيسيليناز بغية الحصول على مشتقات فعالة ضد الجراثيم التي أصبحت مقاومة لتأثير البنيسيلين الطبيعي وبشكل خاص ضد المكورات العنقودية.
3. توسيع الطيف الجرثومي.

يجب التذكير هنا بضرورة عدم استعمال أو إعطاء مشتقات البيتا لاكتام (البنيسيلين والسفالوسبورينات) إلى المرضى المتحسسيسن منها.

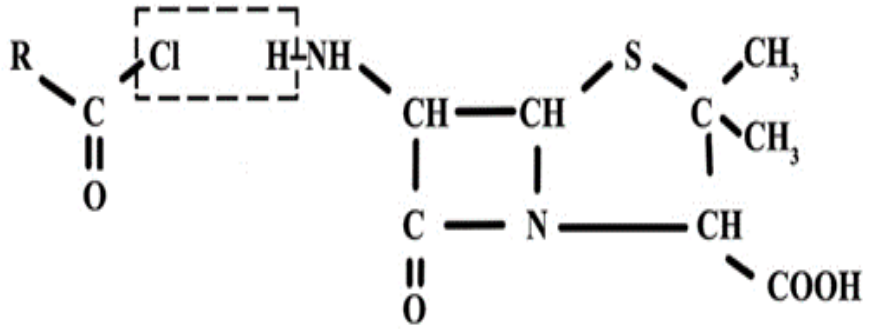
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

التخليق النصفي: Semisynthetic

تستخدم الطريقة العامة في التخليق النصفي Semisynthetic للبنيسيلينات نصف التخليقية بمعالجة حمض ٦–أمينو بنيسيلانيك مع هيدروكلوريدات الحموض الموافقة للجذر R – CO – المطلوب إدخاله على الوظيفة الأمينية:



ويستحصل على حمض –٦أمينو بنيسيلانيك بحلمهة أحد أنواع البنيسيلين الطبيعي بواسطة إنزيم الأميداز amidase.

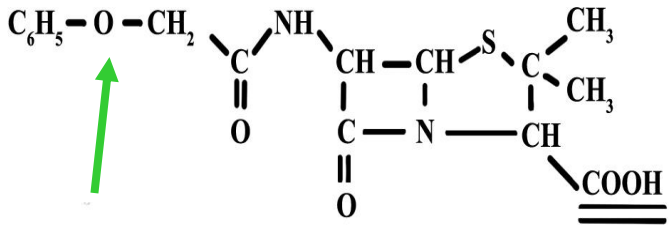
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

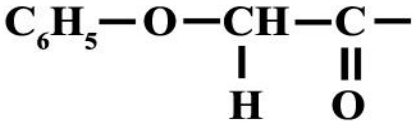
B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

1. بنيسيلينات نصف تخليقية تستعمل عن طريق الفم

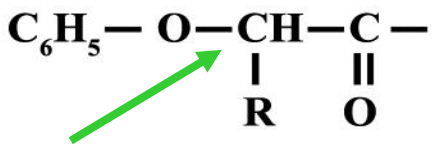
البنية العامة:



استوحيت بنية هذه البنيسيلينات من بنية البنيسيلين V (فينوكسي ميثيل بنيسيلين) التي تقاوم الحلمهة بتأثير الحموض. وبشكل عام تنتج أغلب هذه المركبات من استبدال جذر فينوكسي أسيتيل متبادل على الكربون ألفا α بالجذر فينوكسي أسيتيل:



بنيسيلين V



بنيسيلين نصف اصطناعي

تحتوي هذه البنية على كربون غير متناظر Asymmetric carbon، حيث يوجد لكل مركب مصاوغان Isomers ميمن وميسر، أما في المداواة فيستعمل المصاوغ الراسمي (±) Racemic isomer بشكل أملاح قلوية.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

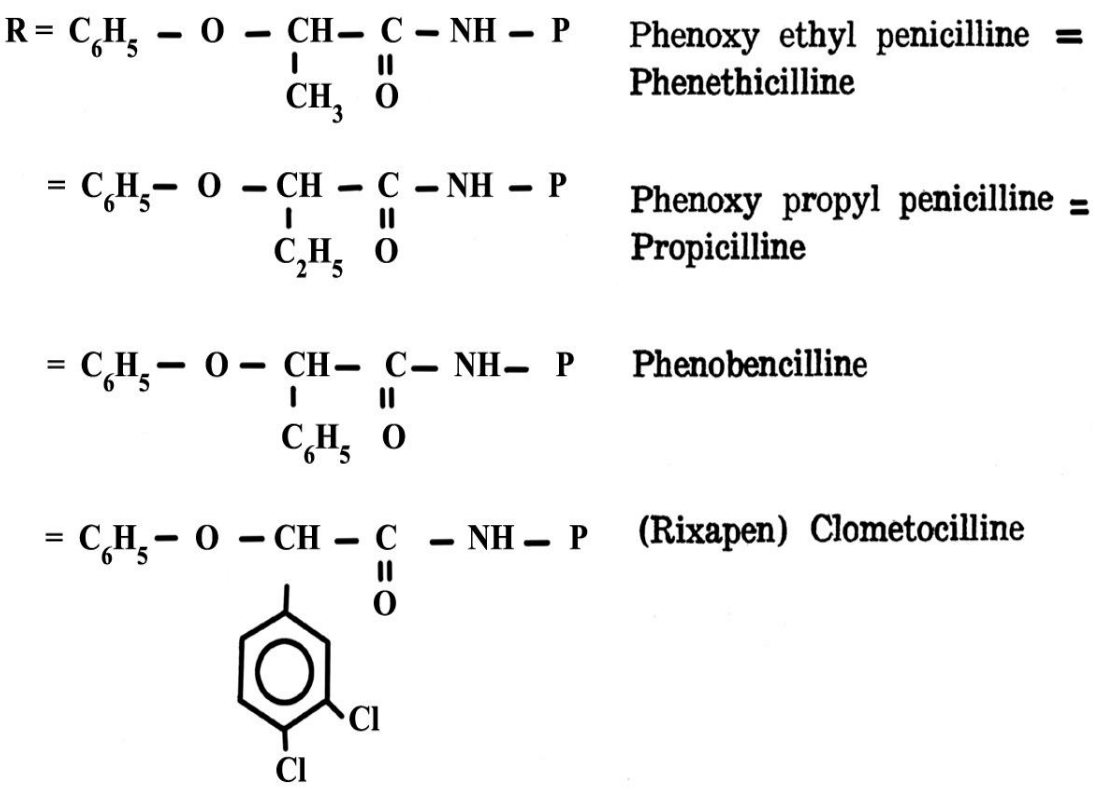
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

1. بنيسيلينات نصف تخليقية تستعمل عن طريق الفم

تمتاز هذه الأنواع من البنيسيلينات بثباتها في وسط حموضة المعدة، ولكنها سريعة الامتصاص والانطراح، وهذا مما يستدعي تجزئة المقدار اليومي وإعطاءه على دفعات عديدة.

أما مقاومتها لإنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز) فهي غير كافية لتسمح بإعطائها ضد الجراثيم المقاومة للبنيسيلين الطبيعي



الاستعمال: في معالجة إنتانات (عداوى العنقودية، العقدية، البنية، السحائية والرئوية.

تعطى عن طريق الفم بمقدار(1 – 3) غرام في اليوم مجزأة إلى(4 – 6) جرعات

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

2. بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to βlactamases

تتميز هذه البنيسيلينات بقدرتها على مقاومة الحَلْمَهَة **hydrolysis** بإنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز **β–lactamases**) وبالتالي إمكانية استعمالها ضد الجراثيم التي أصبحت مقاومة للبنيسيلين الطبيعي.

إن هذه الخاصة ليست بالضرورة مترافقة مع خاصة المقاومة لتأثير الحَلْمَهَة بالوسط الحمضي**Acidic hydrolysis**.

تعود مزية مقاومة إنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز) هنا أيضاً، إلى طبيعة جذر الأسيل **R – CO** المرتبط بالمجموعة الأمينية على الكربون (٦)، وآلية هذه المقاومة تختلف عن آلية مقاومة الحَلْمَهَة بالوسط الحمضي.

فمقاومة إنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز **βlactamases**) تعود إلى الحماية (الإعاقة) الفراغية (التجسيمية) **steric protection** لحلقة البيتا لاكتام ضد الحَلْمَهَة الإنزيمية **enzymatic hydrolysis** التي يوفرها وجود أي جذر أسيل ذو وزن جزيئي وحجم فراغي كبيرين نسبياً. وهذا ما يسبب الإعاقة الفراغية. **steric hindrance**

يجب التذكر دائماً أن الاستعمال طويل الأمد أو المتواتر يولِّد مع الزمن مقاومة لدى الجراثيم ضد هذه البنيسيلينات، وهذا ما يبرر البحث الدائم عن مضادات حيوية جديدة.

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

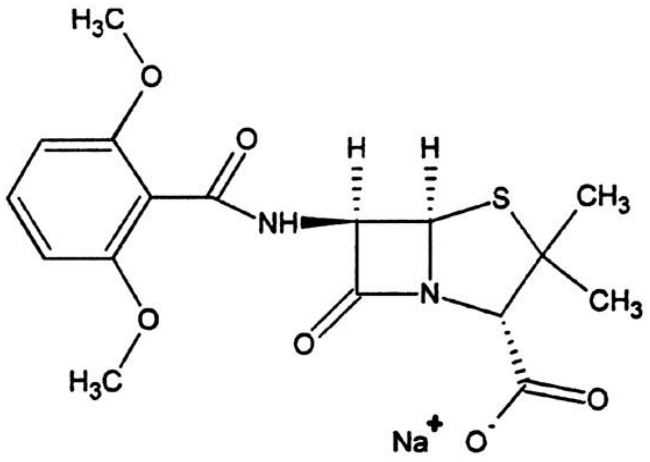
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

2 بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to βlactamases

(١) مِيثِيسِيلِّين صوديوم Methicillin sodium



Methicillin Sodium

البنية: ٦,٢–دي

ميثوكسي فينيل

بنيسيلين صوديوم

إن وجود مجموعتيّ الميثوكسي methoxy(معطية للإلكترونات Electron donating) يجعل منه غير مقاوما للحَلْمَهَة بحموضة المعدة ولا يمتص عن طريق الأمعاء وينطرح بسرعة عن طريق البول.

١ ،إنما مقاوم للحَلْمَهَة بإنزيم البيتا لاكتاماز إعاقة فراغية) الذي تفرزه المكورات العنقودية . يستعمل بشكل خاص في إنتانات المكورات العنقودية المقاومة للبنيسيلين حقنا.

يمكن أن يسبب استعمال الميثيسيلين الْتِهابُ الكُلْيَةِ الخِلاَلِيّ interstitial nephritis , من المحتمل أن يكون ذلك بسبب فرط التحسس ، وهذا يحدث مع الميثيسيلين بتواتر اكثر من البنيسيلينات الأخرى .

يعطى بمقدار (٨ –٤) غ باليوم عن طريق الحقن بالعضل

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

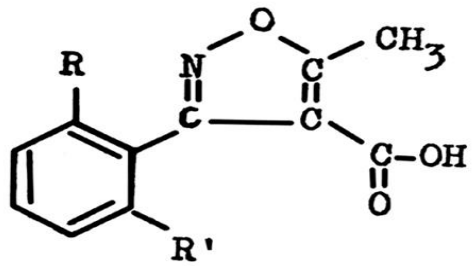
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

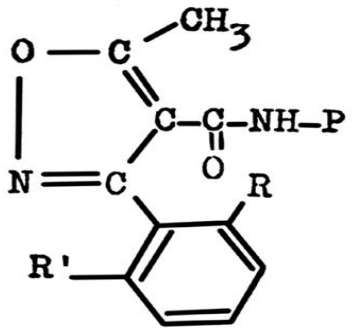
2 بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to βlactamases

(٢) مجموعة إيزوكزازوليل بنيسيلين: Isoxazolyl penicillin



حمض ايزوكزاول ـ كاربوكسيليك ـ ٤



ايزوكزازول بنيسيلين

البنية العامة:

تشتق بنية هذه المجموعة من حمض يضم نواة غير متجانسة، وحمض ميثيل–5 فينيل–3 إيزوكزازول كربوكسيليك–4.

تزداد الإعاقة الفراغية للوظيفة الأميدية في بنية هذه المجموعة بوجود متبادلات على ذرتي الكربون(2) و(6) في جذر الفينيل

١. اوكزاسيلين
Oxacilline

R = R' = H

2. كلوكزاسيلين
Cloxacilline

R = C1

R′ = H

3. دي كلوكزاسيلين
Dicloxacilline

R = R′ = C1

4. فلو كلوكزاسيلين
Flucloxacilline

R = C1

R′ = F

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

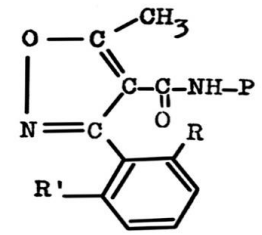
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

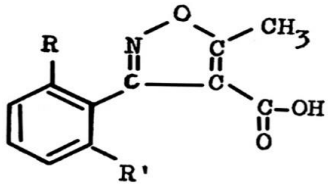
2 بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيلیناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to βlactamases

(٢) مجموعة إيزوكزازوليل بنيسيلين: Isoxazolyl penicillin



ايزوكزازول بنيسيلين



حمض ايزوكزاول ـ كاربوكسيليك ـ ٤

علاقة البنية–التاثير: يبدو هنا أن تأثير الإعاقة الفراغية steric hindrance لمجموعتيّ ٣–فينيل و ٥–ميثيل لحلقة الايزوكزازول يمنع ارتباط هذه البنيسيلينات مع المقر الفعال في بنية البيتا لاكتاماز ، وهكذا ، تُحمي حلقة البيتا لاكتام من التفكك بفعل البيتا لاكتاماز . وكذلك أن هذه البنيسيلينات مقاومة لحموضة المعدة فتعطى عن طريق الفم.

الاستعمال: تستعمل مجموعة إيزوكزازوليل بنيسيلين ضد الجراثيم المقاومة للبنيسيلين G، وتعطى بمقدار (2 – 3) غ عن طريق الفم بجرعات متعددة (4 – 6 باليوم). وتستعمل أيضاً عن طريق الحقن بالعضل أو بالوريد في الحالات الخطرة.

١. اوكزاسيلين
R = R' = H Oxacilline

2. كلوكزاسيلين
R = C1 Cloxacilline

R′ = H

3. دي كلوكزاسيلين
R = R′ = C1 Dicloxacilline

4. فلو كلوكزاسيلين
R = C1 Flucloxacilline

R′ = F

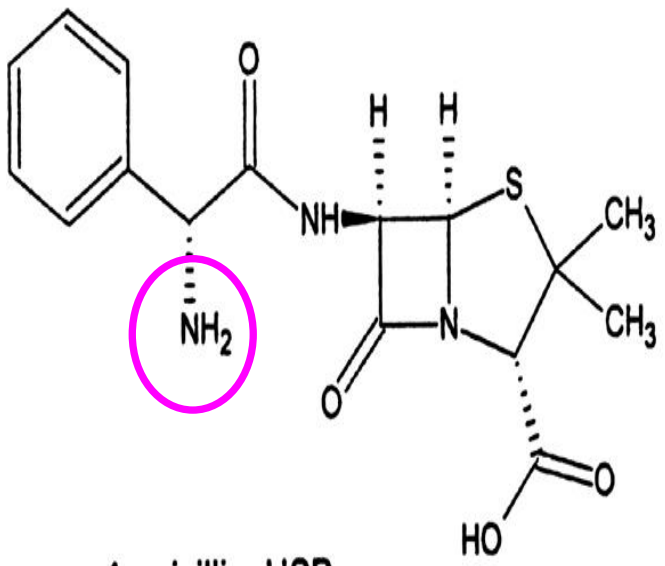
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines



Ampicillin, USP

علاقة البنية–التاثير:

إن إدخال ذرة آزوت (بشكل وظيفة أمينية حرة أو بشكل حلقة غير متجانسة) على الكربون ألفا α في الجذر R – CH2 – CO – يؤدي إلى توسيع الطيف الجرثومي بإتجاه الجراثيم سلبية الغرام GRAM (–). إذ يعتقد أن المجموعة الأمينية هذه تضفي على المركب مقدرة عبور الجدار الخلوي للجراثيم والذي كان غير قابل للنفاذ بالبنيسيلينات الأخرى.

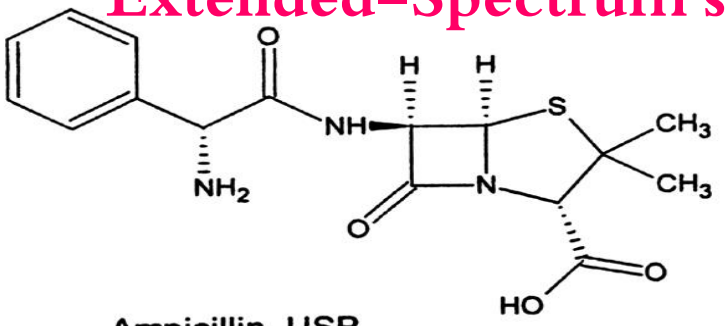
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines

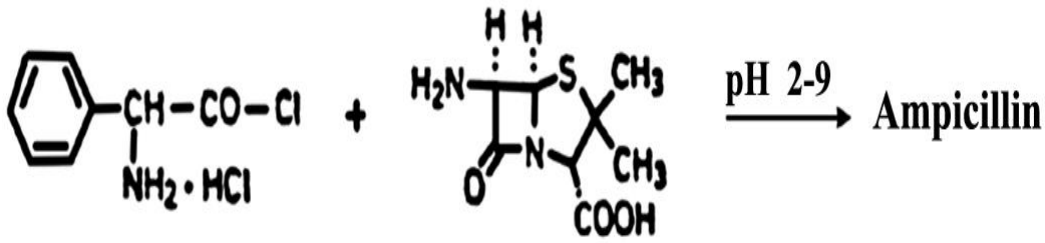


Ampicillin, USP

(١) أمبيسيلين Ampicillin

االتخليق النصفي:

يتم استحصال الأمبيسيلين بطرق عدة، وإن أبسط هذه الطرق هي معالجة هيدروكلوريد كلوريد حمض فينيل غليسين مع حمض أمينو6– بنيسيلانيك في وسط حمضي :



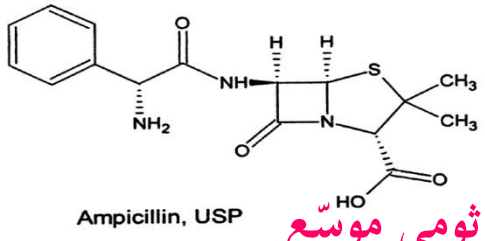
D-(-)-a-Phenyl-glycinchlorid-Hydrochloride

6-Amino-penicillansaure

التركيب:

أمينو بنـزيل بنيسيلين ∝ (–)–(D)
amino–benzylpenicillin أو
6–(D–α–
aminophenylacetamido)
penicillanic acid.

يستعمل بشكل لا مائي، أو بشكل متبلور مع (3) جزئيات ماء Trihydrate أو بشكل ملح صودي لا مائي.



Ampicillin, USP

I . مشتقات البيتا لاكتام CTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية thetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines

(١) أمبيسيلين Ampicillin

الأمبيسيلين مركب ثابت في الوسط الحمضي. ولكنه لا يقاوم تأثير إنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز).

ولا تُعد فعاليته قوية ، و يسبب الحساسية عند المرضى المتحسسين للبنيسيلينات .

ويولد المقاومة عند الجراثيم التي يؤثر عليها.

إن الطيف الجرثومي للأمبيسيلين هو الطيف الجرثومي نفسه الذي يتمتع به البنزيل بنيسيلين، ويمتد ليشمل بعض الجراثيم سلبية الغرام (السالمونيلا الشجيلا العصيات الكولونية). ويؤثر على العصيات التيفية ولكن بصورة أخف من تأثير الكلورامفينيكول.يستعمل الأمبيسيلين في معالجة عداوى (إنتانات) الجهاز التنفسي والجهاز البولي وطرق الصفراء والإنتانات المعوية.

يعطى الأمبيسيلين عن طريق الفم بمقدار (١–٤) في اليوم مجزأة على (٤–٦) جرعات ويعطى بمقدار أقل للذين لديهم قصور كلوي. يجب أن تكون مدة العلاج قصيرة بقدر الإمكان لأن الاستعمال مدة طويلة يسبب بعض الاضطرابات المعوية وبعض الأعراض التحسسية الجلدية. يمكن إعطاؤه أيضاً عن طريق الحقن في العضل أو مع المصل الفيزيولوجي.

لا يعطى الأمبيسيلين للمتحسسين للبنيسيلينات، وفي حالة كثرة الوحيدات الإنتانية (العدوائية) infectious Monoucleosis.

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

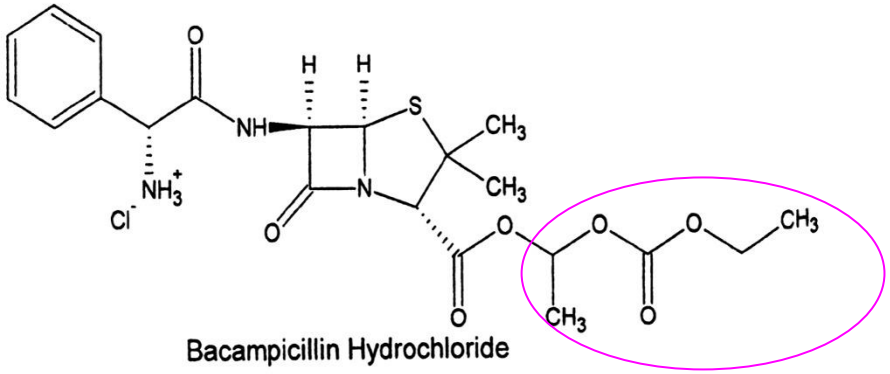
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines

(٢) باكامبيسيلين Bacampicilline



Bacampicillin Hydrochloride

الباكامبيسيلين طليعة دواء prodrug الأمبيسيلين وليس له فعالية مضادة للجراثيم. إنما بعد الامتصاص يتحمله الباكامبيسيلين بسرعة بإنزيم ايستيراز في البلازما ليشكل الأمبيسيلين .

يُعد امتصاص الباكامبيسيلين أكثر سرعة وكمالاً من الأمبيسيلين واقل تأثراً بالطعام،

وإن مستوياته في البلازما بعد الامتصاص الفموي تزيد عن تلك التي للأمبيسيلين والأموكسيسيلين في الساعتين الأوليتين ويدوم تأثيره مدة 12 ساعة

هو الملح الهيدروكلوريدي للايستر 1–إيثوكسي كربونيل أوكسي إيثيل الأمبيسيلين

يعطى الباكامبيسيلين فموياً بمقدار 800 – 1200 ملغ/يوم على دفعتين.

لا يعطى في حالة الإصابة بكثرة الوحيدات الإنتانية(العدوائية)infectious mononucleosis ولا يعطى بالتزامن مع الألوبورينيولallopurinol .

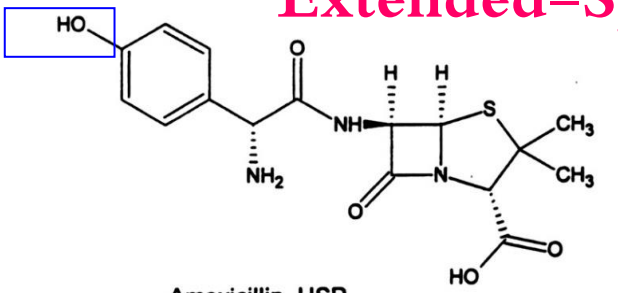
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines



Amoxicillin, USP

بارا هيدروكسي أمبيسيلين

(٣) أموكسيسيلين Amoxicillin

الصفات:مسحوق بلوري بلون ابيض، عديم الرائحة، شحيح الانحلال بالماء، غير ذواب عملياً في الايثانول .

الاستعمال:الأموكسيسيلين ثابت في الوسط الحمضي, لكنه لا يقاوم حَلْمَهة إنزيم البنيسيليناز

ويتميز عن الأمبيسيلين بكونه أكثر امتصاصا عن طريق الجهاز الهضمي فيعطي تراكيز بلازمية ومستويات في الجهاز البولي أعلى give higher plasma and urine levels، وأقل إحداثا للإسهال وليس للطعام تأثير على امتصاصه.

يستعمل الأموكسيسيلين في مواضع استعمال الأمبيسيلين بمقدار أقل حيث يعطى بمقدار ١–٢ غ يومياً على عدة جرعات عن طريق الفم في إنتانات الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. ويمكن زيادة المقدار حتى (٣) غ في اليوم في الإنتانات الحادة. يمكن أن يعطى حقناً في العضل أو في الوريد بشكل بطيء. يسبب استعمال الأموكسيسيلين التأثيرات الجانبية نفسها التي يسببها الأمبيسيلين إنما بشكل أخف. وحالياً يُفضل استعمال الأموكسيسيلين على الأمبيسيلين لكونه يُمتص معوياً على نحو كامل تقريباً فيعطي تراكيز علاجية في البلازما والبول على نحو أسرع.

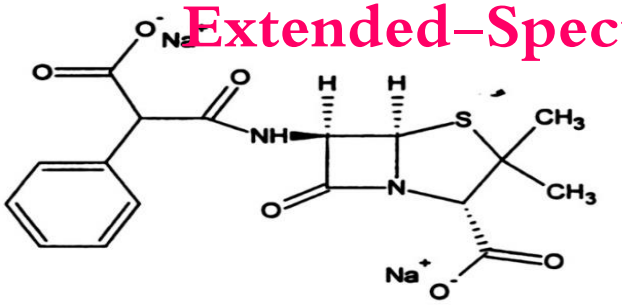
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines



Carbenicillin Disodium, USP

(4) كاربنيسيلين ثنائي الصوديوم Carbenicilline(

االبنية: ألفا كربوكسي بنزيل بنيسيلين، ،و يعد جذر الأسيل أمينو من مشتقات حمض المالونيك malonic acid. يستعمل بشكل ملح صودي أحادي أو ثنائي الصوديوم.

ألفا كربوكسي بنزيل بنيسيلين، يستعمل بشكل ملح صودي أحادي أو ثنائي الصوديوم

يُعد الكاربنيسيلين (أدخل إلى المداواة عام ١٩٧٠) واسع الطيف الجرثومي ، **يعود توسيع الطيف الجرثومي عما هو للبنيسيلين إلى وجود مجموعة الكربوكسيل (مجموعة قطبية على الكربون ألفا كربونيل قابلة للتأين ionizable) وان وجود هذا الكربوكسيل يحسن نفاذ الكاربنيسيلين عبر الجدار الخلوي للجراثيم سلبية الغرام بالمقارنة مع البنيسيلين. وهو غير مقاوم لحموضة المعدة فيعطى حقناً، ويعطل فعله بالبنيسيليناز(البيتا لاكتاماز).**

الاستعمال: يستعمل الكاربنيسيلين **بشكل خاص في معالجة إنتانات العصيات الزرق أو زائفة القيح الأزرق (الزائفة الزنجارية) Pseudomononas aeruginosa ولكنه أقل فعالية من الأمبيسيلين. يعطى بمقدار 30 (10 – غ يومياً عن طريق الحقن العضلي أو في الوريد مع المصل الفيزيولوجي.** يمكن أن يعطى بالمشاركة مع الجنتاميسين في الإنتانات (العداوى) الحادة كل على حدة، الكاربنيسيلين لا يقاوم إنزيم البنيسيليناز(البيتا لاكتاماز).

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

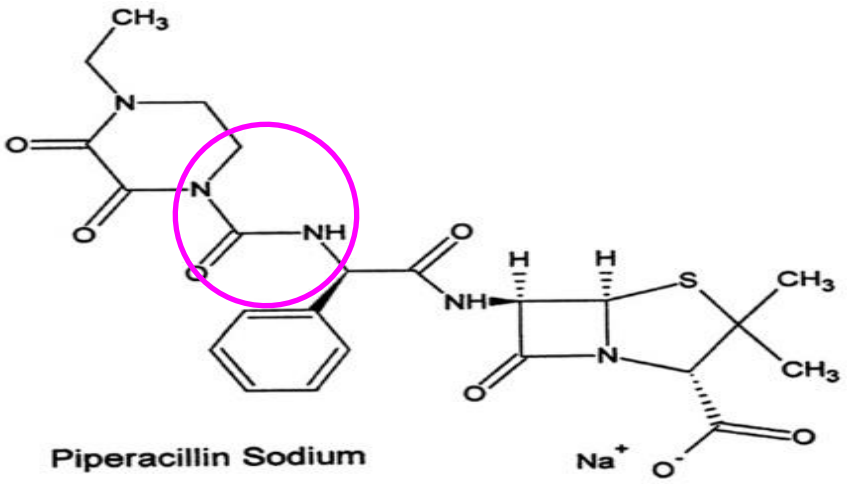
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines

(٥) بيبيراسيلين الصوديوم Piperacillin sodium



Piperacillin Sodium

يعد البيبيراسيلين من مشتقات أسيل يوريئيدوبنيسيلين acylureidopencillin التي تتضمن ذرة آزوت في الموقع الفا كربونيل كربون (كما هو الأزولوسيلين) الواسعة الطيف (تتواجد مجموعة أسيل يوريئيدو acylureido أيضا في السفالوسبورينات من الجيلين الثالث والرابع) ، فهو أكثر فعالية من الأزولوسيلين ضد الجراثيم الهوائية إيجابية الغرام.

يعطى بمقدار 200 ملغ/كلغ من الوزن حقناً أي ما يعادل 12 غرام يومياً موزعة على 3–4 جرعات.

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

٣. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended–Spectrum semisynthetic penicillines

أدوية أخرى

- ميتامبيسيلين Metampicilline
- تيكارسيلين ثنائي الصوديوم Ticarcillin disodium
- أزلوسيلين Azlocillin
- ميزلوسيلين Mezlocillin
- ابيسيلين Epicillin

i. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

ii. مثبطات البيتا لاكتاماز β–LACTAMASE INHIBITORS

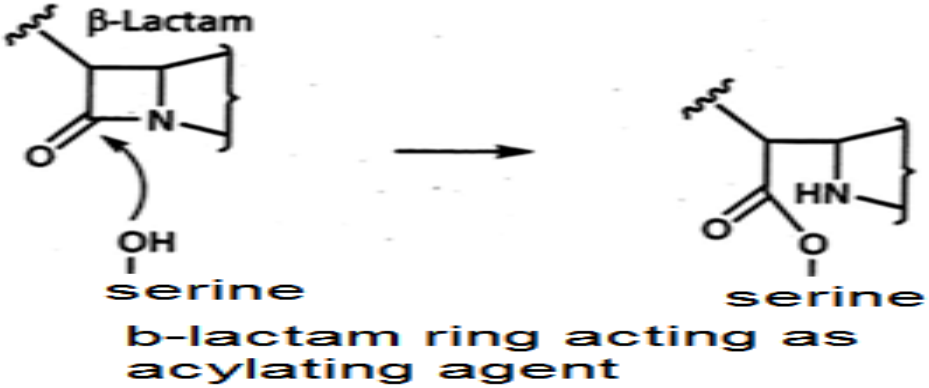
لمحة تاريخية:

تعد الاستراتيجية التي تعتمد على مشاركة مثبطات البيتا لاكتاماز في توليفة صيدلانية pharmaceuyical combinationمع البنيسيلينات الحساسة للبيتا لاكتاماز في معالجة إنتانات الجراثيم التي تولّد البيتا لاكتاماز المقاومة للبنيسيلينات حديثة العهد نسبياً. وقد توطدت هذه الاستراتيجية على أثر اكتشاف حمض الكلافولانيك clavulanic acid, المركب الطبيعي والذي يتمتع بفعالية قوية مثبّطة للبيتا لاكتاماز، إنما له فعالية مضادة للجراثيم ضعيفة جداً.

وقد قادت هذه الاستراتيجية إلى السولباكتام sulbactamوالتازوباكتام tazobactamإلى جانب حمض الكلافولانيك clavulanic acid .

ثم اكتُشف الصنف IIمن مثبّطات البيتا لاكتاماز؛ الإيميبينيم imipenemالمشتق من الكاربابينيم carbapenem الذي يتمتع أيضاً بفعالية قوية مضادة للجراثيم وأصبح يشكّل مجموعة منفردة.

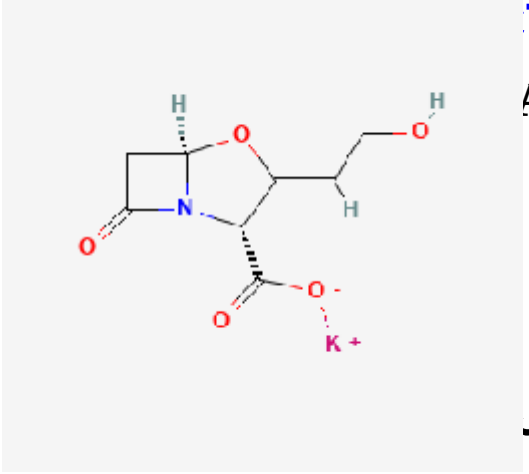
ففي مجموعة مثبطات البيتا لاكتاماز ، يتشكل مشتقات أسيلية acylatedمن تفاعلها مع هيدروكسيل حمض السيرين الموجود في بنية إنزيم البيتا لاكتاماز على النحو الآتي :



مما يعطل فعل هذا الإنزيم ضد البنيسيلين combinationالموجود معه بتوليفة بين البنيسيلين وبينه ، مثلا ، الأموكسيسيلين وأحد أفراد مجموعة مثبطات البيتا لاكتاماز.

i. مشتقات البيتا لاكتام TAM ANTIBIOTICS

ii. مثبطات البيتا لاكتاماز ASE INHIBITORS



(1) كلافولانات البوتاسيوم Clavulanate potassium

البنية: تشتق بنيته حمض الكلافولانيك من بنية 1–أوكسوبينام 1–oxopenam (المشابهة إلى بنية البينام penam، (انظر اللوحة ١٠–١) التي لا تحمل جذر الأمينوأسيل على الكربون رقم 6 الموجودة في بنية البنيسيلين إنما تحمل مجموعة هيدروكسي إيثيليدين ($=CH–CH_2–OH$) على الكربون رقم 2.

الاستعمال: يُعدّ حمض الكلافولانيك مضاداً حيوياً يُعزل من فطور المتسلسلة Streptomyces clavuligeris. وهو ثابت في الوسط الحمضي (حموضة المعدة).

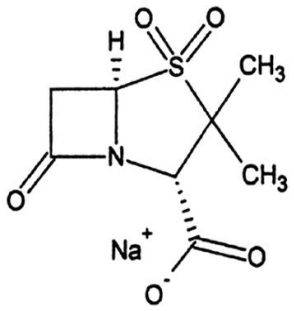
يبدي حمض الكلافولانيك فعالية مضادة للجراثيم ضعيفة جداً، مقارنة بحمض ٦ أمينو بنيسيلانيك، ولهذا فهو ليس مفيداً كمضاد حيوي. إنما يُعد مع ذلك، مثبطاً قوياً لإنزيم البيتا لاكتاماز β-lactamase inhibitors الذي تفرزه الجراثيم العنقودية الذهبية S.aureus ولإنزيم البيتا لاكتاماز المتواسط بالبلازميد plasmid الذي تولّده العصيات إيجابية الغرام.

يستعمل حمض الكلافولانيك بشكل ملح بوتاسي في توليفات combinations عديدة منها مع الأموكسيسيلين بمقادير محدَّدة من كل منهما (١٠٠ أموكسيسيلين/١٢,٥ كلافولانيك، ٥٠٠/٥٠، ١٠٠٠/٢٠٠، ٢٠٠٠/٢٠٠ ملغ) محسوبة على أساس أموكسيسيلين/حمض الكلافولانيك) تحت اسم جَنيس Augmentin. لا تعطى هذه التوليفات في حالة كثرة الوحيدات الإنتانية (العدوائية) infectious mononucleosis وبعض الاضطرابات الكبدية الناجمة عن هذه المشاركة في زمن سابق.

يسبب استعمالها تأثيرات ثانوية مثل الاضطرابات الهضمية (غثيان، قيء، إسهال، خاصة عند الأطفال) والجلدية (طفح، شري).

i. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

ii. مثبطات البيتا لاكتاماز β–LACTAMASE INHIBITORS



Sulbactam Sodium

(2) سولباكتام Sulbactam

البنية: سلفون حمض البنيسيلانيك **penicillanic acid sulfone** ، أو حمض 1، 1–ديوكسو بنيسيلانيك **1,1– dioxopenicillanic acid**

الاستعمال: يعد السولباكتام مشتقاً نصف تخليقيا لحمض البنيسيلانيك له فعاله قوية مثبِّطة لإنزيم البيتا لاكتاماز β-lactamase inhibitors الذي تفرزه المكورات العنقودية الذهبية S.Aureus والذي تولده العصيات إيجابية الغرام.

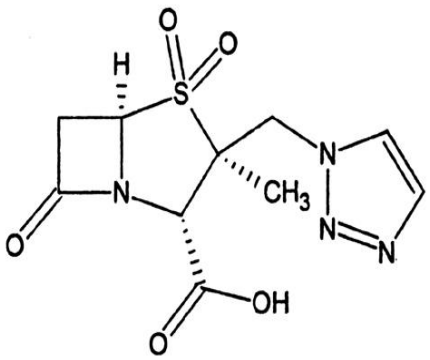
ليس له فعالية مضادة للجراثيم إنما يُعزز فعالية الأمبيسيلين والكاربنيسيلين ضد إنزيم البيتا لاكتاماز الذي تفزره المكورات العنقودية وعدد من فصيلة جراثيم الأمعائيات Enterobacteriaceae .

ويجب التنويه هنا أنه لا يعزز تأثير الكاربنيسيلين carbenicillin أو التيكارسيلين ضد ذراري القيح الأزرق (الزائفة الزنجارية) P.aeruginosa المقاومة لهذين المركبين.

يستعمل بشكل ملح صودي في توليفات combinations عديدة منها مع أمبيسيلين الصوديوم بمقادير محددة (١٠٠٠ ملغ أمبيسيلين، ٥٠٠ ملغ سولباكتام) تعطى حقناً في معالجة إنتانات الجلد والنسج، وفي طب النسائيات gynecological infections التي تسببها جراثيم العنقوديات والأمعائيات (S. aureus, E. coli, Klebsiella spp P. mirabilis, B. fragilis, , Enterobacter , Acinetobacter spp

i. β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

ii. β–LACTAMASE INHIBITORS مثبطات البيتا لاكتاماز



Tazobactam

3) تازوباكتام Tazobactam

يعد التازوباكتام من مشتقات سلفون حمض البنيسيلانيك وهو مشابه في البنية إلى السولباكتام إنما فعاليته المثبَّطة للبيتا لاكتاماز أقوى من فعالية هذا الأخير وله طيف جرثومي أوسع قليلاً من طيف حمض الكلافولانيك. له فعالية مضادة للجراثيم ضعيفة جداً.

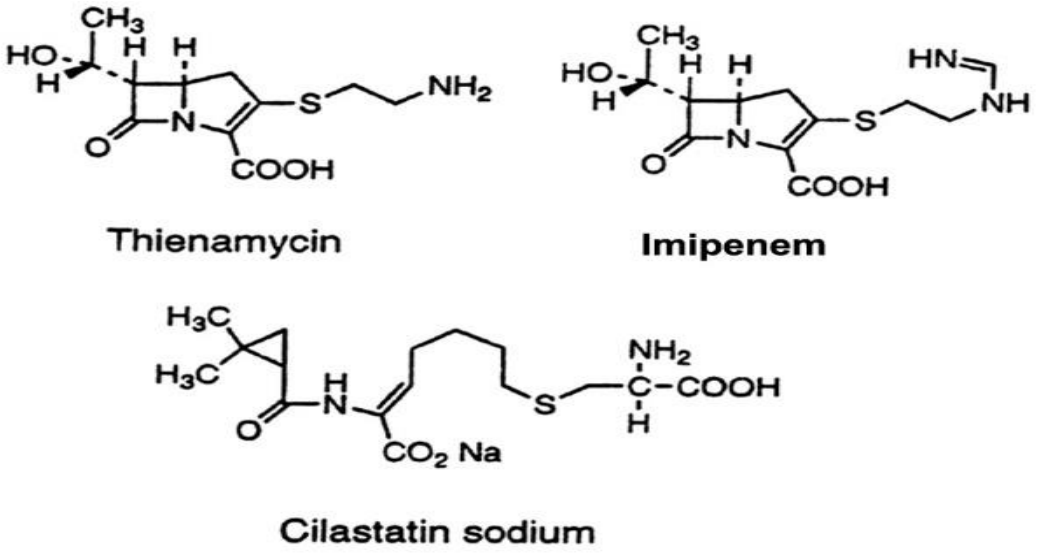
يتوافر التازوباكتام بشكل جرعات ثابتة تستعمل حقناً في توليفة مع البيبراسيلين piperacillin بنسبة 8 أجزاء من بيبيراسيلين الصوديوم إلى جزء واحد من تازوباكتام الصوديوم وزناً.

تستعمل هذه التوليفة في معالجة الالتهابات التي تسببها العنقوديات والأمعائيات المولَّدة للبيتا لاكتاماز and S. aureus, E. coli, Klebsiella spp P. mirabilis, B. fragilis) Enterobacter and Acinetobacter spp).

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iii. الكاربابينيمات CARBAPENEMS

تظهر اللوحة (١٠-٥) بعضاً من المضادات الحيوية المشتقة من الكاربابينيم.



اللوحة (١٠–٥) : المضادات الحيوية المشتقة من الكاربابينيم.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iii. الكاربابينيمات CARBAPENEMS

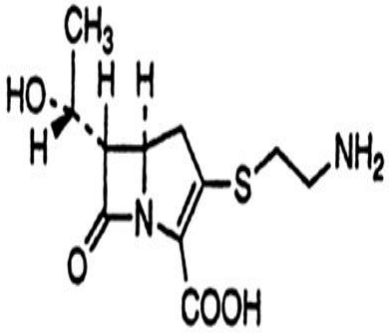
(1) تينااميسين Thienamycin

- تحتوي بنيته المشتقة من الكاربابينيم على رابط مضاعف بين ذرتي الكربون C–2، و C–3 (ولهذا يسمى 2–carbapenem) وتحمل سلسلة جانبيه على الكربون 6، هي هيدروكسي ميثيل بدلاً من سلسلة الأمينو أسيل في البنيسيلينات وتحمل سلسلة أمينو إيثيل ثيو أيثير 2–aminoethylthioether على الكربون C–2.
- وهو أكثر حساسية للحلمهة susceptible to hydrolysis في الوسطين الحمضي والقلوي من مشتقات البيتا لاكتام الأخرى. يبدي التينااميسين خواصاً مضادة للجراثيم واسعة الطيف broad–spectrum antibacterial إيجابية وسلبية الغرام . فهو فعال جداً ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية بما فيها المكورات العنقودية والزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa، وبالوقت نفسه يملك فعالية ضد إنزيم البيتا لاكتاماز الذي تفرزه الجراثيم المعندة على البنيسيلينات والسيفالوسبورينات .
- إن مشكلة التينااميسين هي عدم ثباته الكيميائي chemical stabilityفي المحاليل، إذ يتحَلْمَهَ في الوسط الحمضي أو القلوي، وكذلك فإنه حساس تجاه الحَلْمَهَة بواسطة إنزيم (dehyropeptidase–1 DHP–I)الكلوي وهذا هو سبب قصر عمره النصفي half–lifeفي الأحياء.

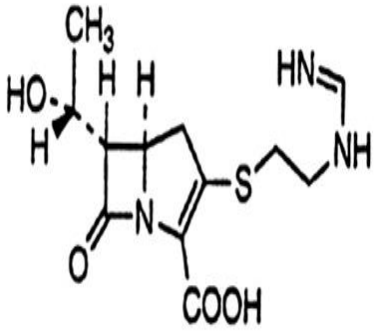
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iii. الكاربابينيمات CARBAPENEMS

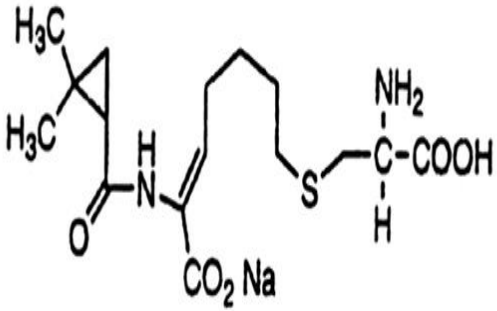
(2) ايميبينيم – سيلاستاتين Imipenem-cilastatin



Thienamycin



Imipenem



Cilastatin sodium

الإيميبينيم:

فورميميدوئيل تينااميسين

N–formimidoylthienamycin، المشتق الأكثر ثباتاً للتينااميسين حيث تحولت المجموعة الأمينية إلى مجموعة قلوية غير أليفة للنواة nonnucleophilic .

السيلاستاتين

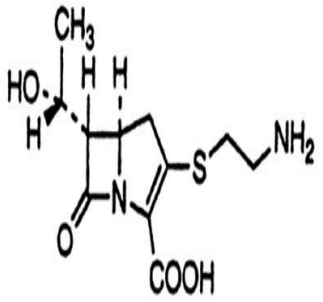
هو مثبط للإنزيم dehydropeptidase الكلوي(DHP–1).

توفر توليفة ايميبينيم – سيلاستاتين في تركيبة واحدة شكلاً صيدلانياً ثابتاً كيميائياً وإنزيمياً للتينااميسين. ومع ذلك فإن العمر النصفي لها قصير (ساعة واحدة تقريباً) بسبب اطراح الإيميبينيم عن طريق الكلية.

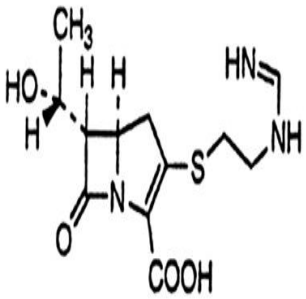
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iii. الكاربابينيمات CARBAPENEMS

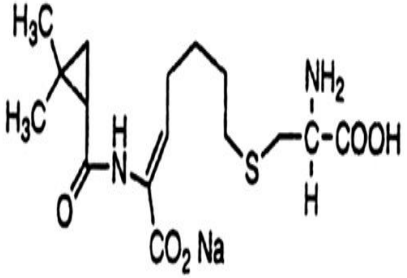
(2) ايميبينيم – سيلاستاتين Imipenem-cilastatin



Thienamycin



Imipenem



Cilastatin sodium

يتمتع الإيميبينيم بخواص استثنائية

١– مضادة للجراثيم واسعة الطيف.

٢– وبخواص مثبطة لإنزيم البيتا لاكتاماز خاصة الجراثيم سلبية الغرام المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى مثل عصيات القيح الأزرق والعنقوديات والأمعائيات.

تتضمن توليفة إيميبينيم – سيلاستاتين على 250 ملغ أو 500 ملغ من كل منهما وتتوافر بشكل مسحوق معدّ للحقن الوريدي ويمكن أن تعطى بالتسريب وتستعمل بمقدار 1–2 غرام يومياً للبالغين

ان محلول هذه التوليفة غير ثابت (4 ساعات بالدرجة العادية و24 ساعة بالثلاجة) ولا يأتلف الإيميبينيم كيميائياً مع السيلاستاتين.

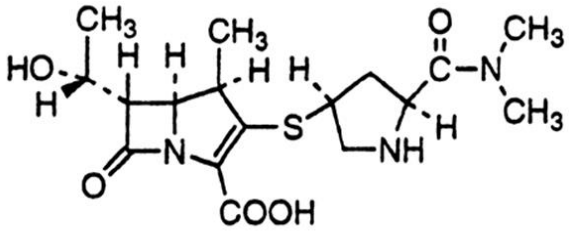
تستعمل هذه التوليفة في حالة الانتانات الخطرة في حالات معيَّنة.

يسبب استعمال هذه التوليفة تأثيرات ثانوية كالاضطرابات الهضمية والجلدية والتحسسية والدموية.

إن تزامن إعطاء الإيميبينيم مع أحد الأمينوغليكوزيدات يعزز الفعالية المضادة للجراثيم

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iii. الكاربابينيمات BAPENEMS



Meropenem (Merrem)

(3)ميروبينيم Meropenem

يعد الميروبينيم من الجيل الثانـي للكاربابنيمات التخليقية، إذ يملك سلسلة جانبية معقدة على الكربون C–2، ومجموعة ميثيل على الكربون C–1.

تضفي مجموعة الميثيل هذه على الميروبينيم خاصة مقاومة الحلمهة بتاثير إنزيم DHP–1 (Dehydropeptidase) الكلوي وبالتالي يمكن إعطاؤه كدواء منفرد لمعالجة انتانات الجراثيم الوخيمة.

يبدي الميروبينيم فعالية أقوى من الإيميبينيم ضد الجراثيم اللاهوائية وسلبية الغرام ولكنه أقل فعالية ضد الجراثيم إيجابية الغرام.

يستعمل الميروبينيم بمقدار 3 غرام حقناً يومياً موزعة على عدة جرعات للبالغين أما للأطفال فيستعمل بمقدار 1 – 2 غرام حقناً يومياً موزعة على عدة جرعات.

قد يسبب استعمال الميروبينيم رعاشاً Tremor وأحياناً قد يسبب إسهالاً وتتم المعالجة بإشراف الطبيب

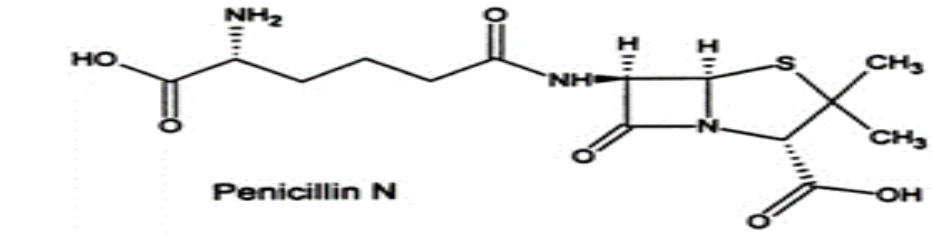
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

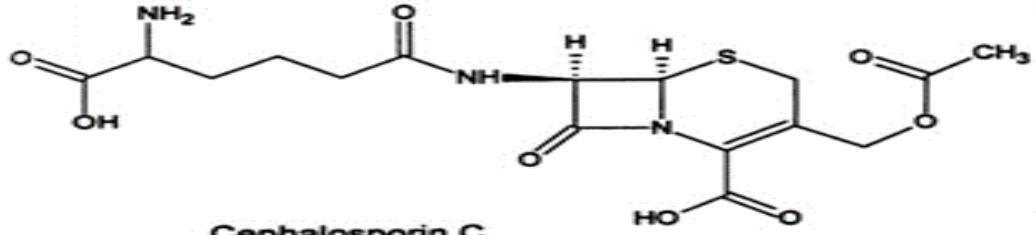
A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

هي مضادات حيوية ينتجها فطر *Cephalosporium acremonium* وقد عزلت من قبل BROTZ عام 1945.

يوجد السيفالوسبورين على نوعين N و C



Penicillin N



Cephalosporin C

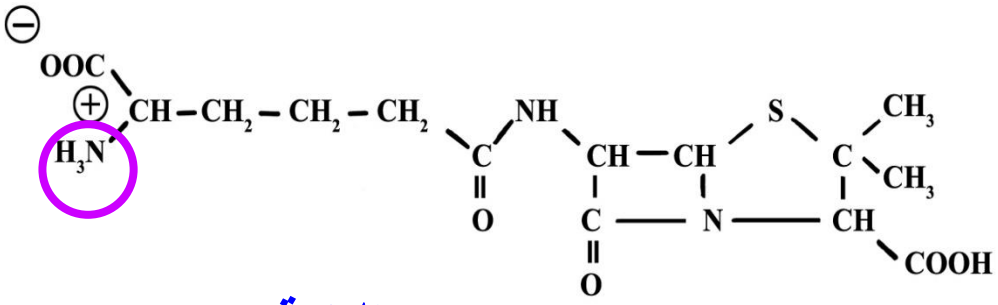
السلسلة الجانبية δ–أمينو أديبوئيل amino–adipoyl في هذين المركبين الطبيعيين تضفي عليهما فعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام Gram–negative bacteria خاصة أنواع السالمونيلة *Salmonella spp* وفعالية أقل على الجراثيم إيجابيه الغرام against Gram–positive مما هي في البنيسيلين G. ويُعد السيفالوسبورين C–المشابه القريب للبنيسيلين N، إذ يحتوي على حلقة دي هيدروثيازين dihydrothiazine بدلاً من حلقة الثيازوليدين thiazolidine في بنية البنيسيلينات. وبالرغم من ملاحظة أن السيفالوسبورين c مقاوماً للبيتا لاكتاماز التي تفرزها المكورات العنقودية الذهبية S. aureus β–lactamase، فلم يكن الاهتمام المبكر به كبيراً لأن فعاليته كانت أقل من البنيسيلين N والبنيسيلينات الأخرى. ولهذا الأمر فقد جرى تحضير معظم السفالوسبورينات التجارية بالتخليق النصفي semisynthetically منذ عام ١٩٦٥

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(١)سيفالوسبورين N أو
بنيسيلين N



البنية:

وهو بنيسيلين طبيعي يحمل جذر δ-أمينو أديبوئيل-δ amino-adipoyl

يستعمل حالياً تحت اسم بنيسيلين (Penicillin–N) –N.

تعد فعالية البنيسيلين N بشكل عام أخف من فعالية البنيسيلين G ولكنه يمتاز بطيف جرثومي أوسع. فهو يؤثر على الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، وبشكل خاص على العصيات التيفية.

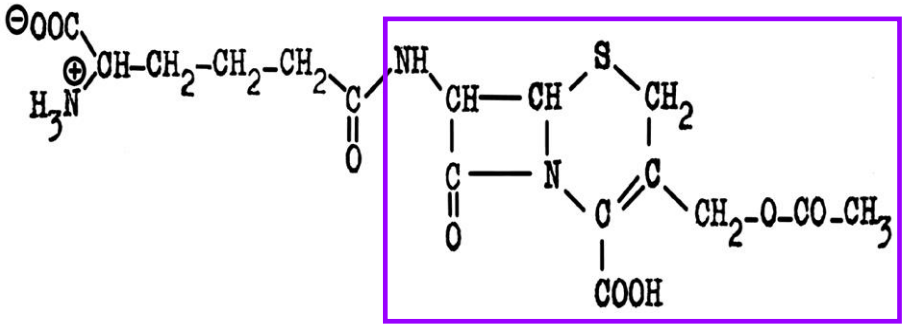
ويبدو أن وجود الوظيفة الأمينية في بنية جذر الأسيل هي التي وجهت البحوث نحو البنيسيلينات ذات الطيف الجرثومي الواسع من نموذج الأمبيسيلين.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(٢) سيفالوسبورين C– (Cephalosporin–C) :



حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك

تحتوي هذه البنية بحسب تسمية وترقيم الملخصات الكيميائية chemical Abstracts على:

1. نواة مؤلفة من التحام حلقة آزيتيدينون Azetidinone أو β-لاكتام مع حلقة دي هيدروتيازين 3,1.
2. متبادلات في مستوى:

– حلقة β-لاكتام: وظيفة أمينية مرتبطة بجذر حمض δ أمينو أديبيك.

– حلقة دي هيدروتيازين: كربوكسيل على الكربون (4) وجذر أسيتوكسي ميثيل على الكربون (3).

البنية:

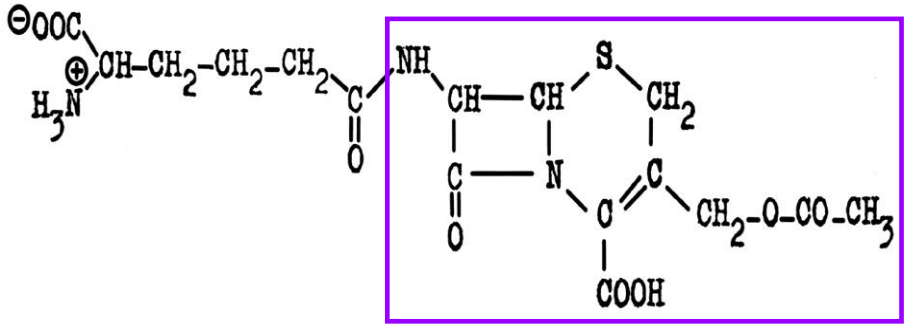
هو من مشتقات β-لاكتام وبنيته قريبة من بنية البنيسيلينات

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

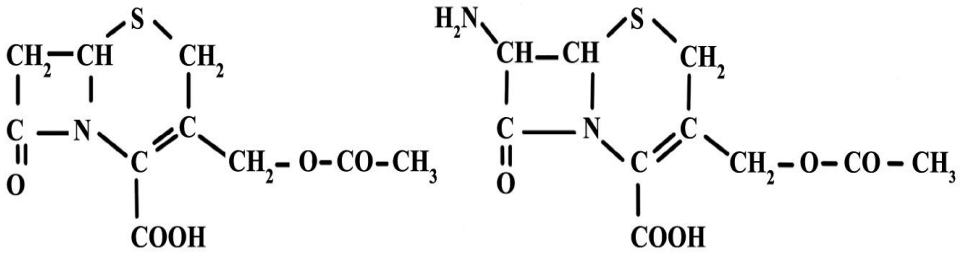
(٢) سيفالوسبورين C– (Cephalosporin–C) :



حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك

التسمية:

يمكن أن تسمى السيفالوسبورينات، بالمقارنة مع التسمية المتبعة في بنية البنيسيلين بحسب الملخصات الكيميائية chemical abstracts، باسم مشتقات حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك:



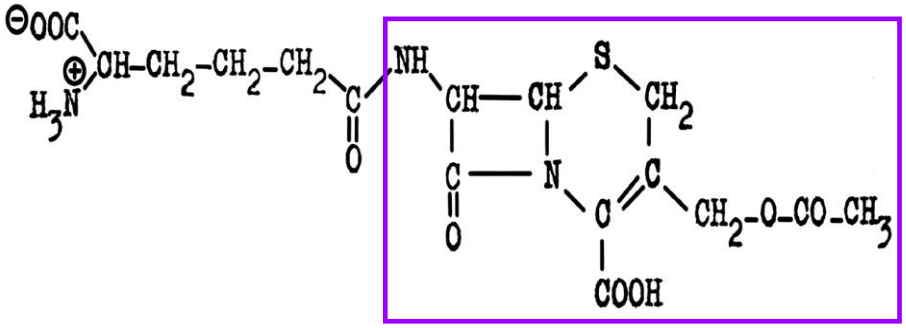
حمض أمينو-٧ سيفالوسبورانيك

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

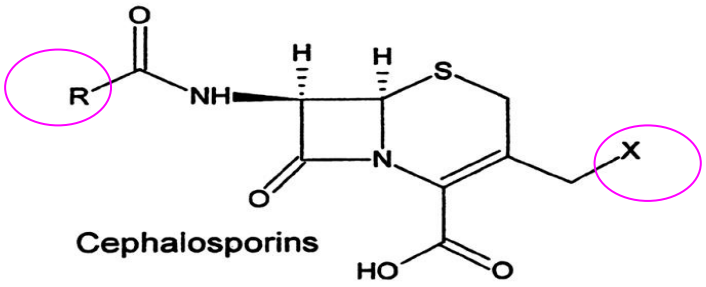
(٢) سيفالوسبورين C– (Cephalosporin–C) :

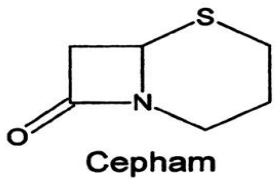


حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك

أما النواة الأساسية ثنائية الحلقات فتسمى سيفام cepham (اسم مقابل للبينام penam ، راجع اللوحة1–12 واللوحة 12–2).

لا تختلف السيفالوسبورينات عن بعضها إلا باختلاف الجذرين(R) و(X) كما هو موضح في الصيَّغ التالية



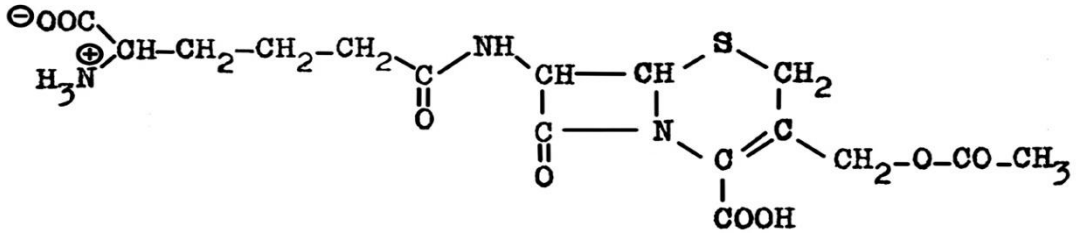


I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(٢) سيفالوسبورين C– (Cephalosporin–C) :

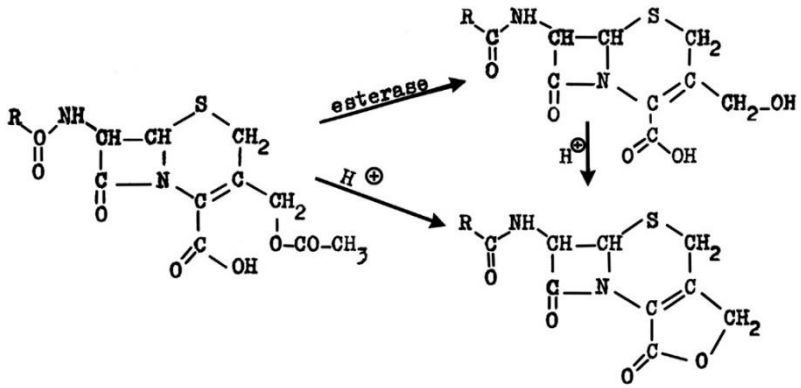


الخواص الكيميائية:

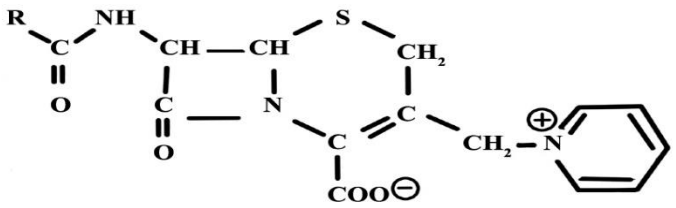
–خواص تعود على حلقة β–لاكتام:

تشكل حلقةβ –لاكتام المركز الأكثر ضعفاً في بنية السيفالوسبورين، فهي سهلة الانفتاح بتأثير الكواشف المحبة للنواة والمحبة للاليكترونات، ومع ذلك فإنها تقاوم الحلمهة أكثر من حلقةβ –لاكتام الموجودة في بنية البنيسيلينات

–خواص تعود إلى الجذر أسيتوكسي ميثيل Acetoxymethyle



أما الكواشف المحبة للنواة (مشتقات كبريتية، أمين ثالثي) فإنها تطرد جذر الأسيتوكسي وتحل محله: فمع البيريدين يتكون ملح داخلي

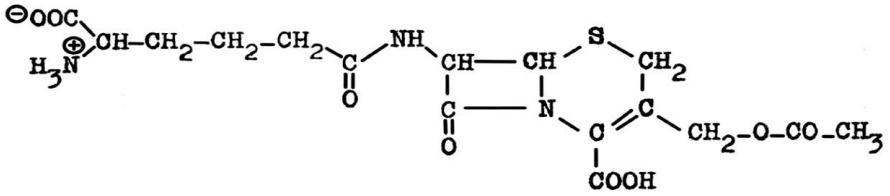


I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(٢) سيفالوسبورين C– (Cephalosporin–C) :



الخواص الكيميائية:

—خواص تعود إلى مجموعة δ–أمينو أديبوئيل أميدو–7:

لا يعرف حتى الآن أي إنزيم أميداز يستطيع أن يحلمه الوظيفة الأميدية على الكربون(7) دون أن يؤثر على البيتا لاكتام ،ولكن ذلك يحدث بتأثير الحموض فيتشكل حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك، لكن بمردود أقل (تتحلمه نواة البيتا لاكتام) ، ولهذا أسعار السيفالوسبورينات أغلى من النسيلينات

الاستعمال: يؤثر السيفالوسبورين C– في معظم الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام :

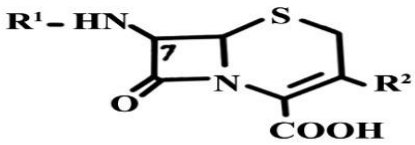
- طيفه الجرثومي أوسع من طيف البنيسيلين G.
- يقاوم تاثير إنزيم البنيسيليناز، فيستعمل مضاداً للجراثيم المقاومة للبنيسيلين ونادراً ما يسبب تفاعلات تحسسية (أرجية)،
- أما فعاليته الحيوية فهي أضعف من فعالية البنيسيلين بشكل عام.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

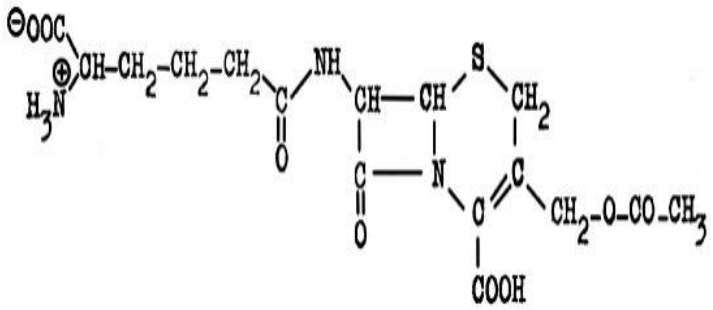
B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

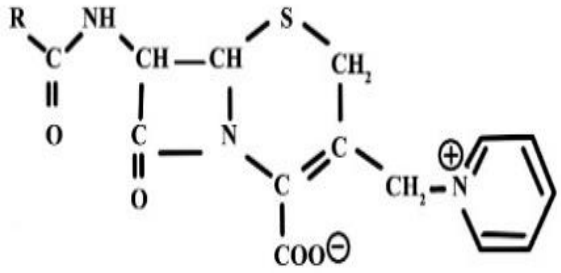
كان الحصول على السيفالوسبورينات نصف التخليقية المشتقة من حمض ٧-أمينو سيفالوسبورانيك من التعديلات البنيوية المفيدة الآتية:



Cephalosporin

- أسيَلَة acylation(إدخال جذر أسيل) مجموعة ٧-أمينو ٧- amino groupبواسطة حموض متنوعة أو
- إدخال متبادلات أليفة للنواة nucleophilic substitutuents بدلاً من الجذر أسيتوكسي acetoxyأو
- إرجاع الجذر أسيتوكسي acetoxyإلى ميثيل methylأو استبدال الكلور به





I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الخواص الفارماكولوجية المُثلى المنشودة عند الحصول على السيفالوسبورينات نصف التخليقية

استهدفت التعديلات البنيوية structural modificationsأثناء تخليق السيفالوسبورينات نصف التخليقية التحسينات الآتية:

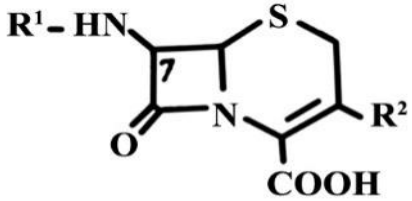
- زيادة الثبات تجاه الحموض increased acid stability ، بغية استعمالها بطريق الفم .
- تحسين خواص الحرائك الدوائية improved pharmacokinetic properties، خاصة الامتصاص الفموي الأفضل.
- توسيع الطيف المضاد للجراثيم .broadened antimicrobial spectrum.

- زيادة الفعالية ضد الجراثيم المقاومة against resistant microorganismsأي زيادة مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيمات الجراثيم التي تعطل فعاليتها المبيدة للجراثيم ، وتحسين نفاذها للخلايا الجرثومية ، وزيادة الألفة لمستقبلاتها increased receptor affinityوغير ذلك .
- إنقاص الأرجية والحساسية .decreased allergenicity
- زيادة التحمل increased toleranceبعد الإعطاء الحقني .injection

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



Cephalosporin

البنية العامة للسيفالوسبورينات نصف التخليقية:

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

- تماشيت دراسة علاقة البنية – التأثير في السفالوسبورينات مع تلك التي للبنيسيلينات فيما يتعلق بالجذر أسيل acyl group.
- إن وجود الجذر أللیل أسيتوكسيل allylic acetoxyl في الموقع (٣) قد وفر مقرا تفاعليا مع المشتقات المختلفة لحمض ٧–أمينو سيفالوسبورانيك acylaminocephalosporanic acid –7من خلال تفاعلات إزاحة أليفة للنواة nucleophilic displacement reactions
- إن إرجاع reduction الجذر ٣–أسيتوكسي ميثيل – acetoxymethyl–٣ إلى٣–ميثيل كان بغية تحضير مشتقات الحمض ٧–أمينو ديس أسيتيل سيفالوسبورانيك aminodesacetylcephalosporanic acid (7–ADCA) .

التطور الأكثر حداثة (في ذلك الزمن) كان اكتشاف أن المشتق ٧–فينيل غليسين – phenylglycyl ٧والمشتق لحمض ٧–أمينو ديس أسيتيل سيفالوسبورانيك (ADCA)) aminodesacetylcephalosporanic acid

٧– يعطيان عن طريق الفم.(سفالوككسين ، سيفاكلور ....)

هناك نوع آخر من السيفالوسبورينات الذي يحمل مجموعة غولية أولية في الموقع(٧) إضافة للجذر أمينو أسيل يطلق عليها السيفاميسينات cephamycins وتعطى حقناً مثل السيفوكسيتين وغيره (اللوحة ١٠–٦):

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

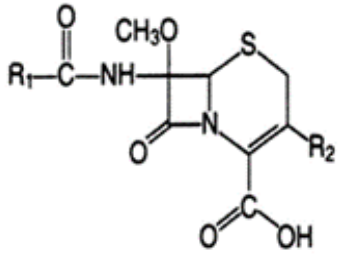
iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

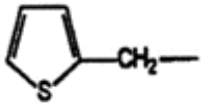
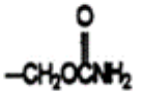
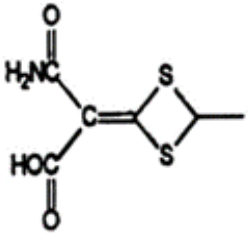
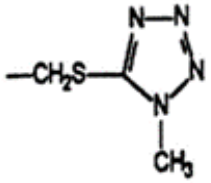
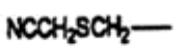
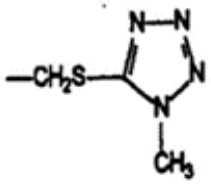
B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

البنية العامة للسيفالوسبورينات نصف التخليقية:

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

PARENTERAL CEPHAMYCINS



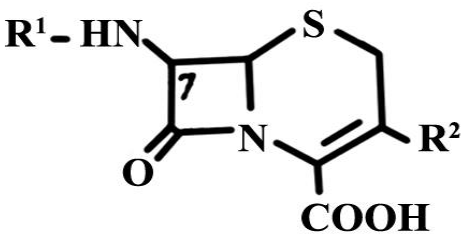
Generic Name	R_1	R_2
Cefoxitin		
Cefotetan		
Cefmetazole		

اللوحة(١٠-٦): مركبات السيفاميسين الحقنية

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات EPHALOSPORINS

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية etic cephalosporins



علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

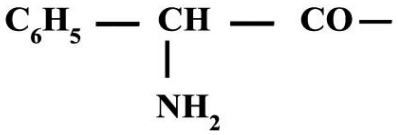
لجأ العلماء إلى البحث عن أجيال جديدة من السيفالوسبورينات نصف التخليقية في عدة اتجاهات:

Cephalosporin

الاتجاه الأول: إدخال جذور أسيلية Acyles على بنية حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك. وقد تم ذلك بعد الحصول على هذا الحمض من حلمهة السيفالوسبورين–C بواسطة الحموض. وبهذا الشكل فقد تم الحصول على الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف الاصطناعية مثل السيفالوتين

الاتجاه الثاني: استبدال مجموعات ذات خواص كيميائية قلوية ضعيفة، بمجموعة الأسيتوكسي Actoxy المتبادلة في الموضع (3)في بنية السيفالوسبورين–C وبهذا الشكل فقد تم الحصول على السيفالوريدين Cephaloridine

الاتجاه الثالث: إدخال جذر من نموذج

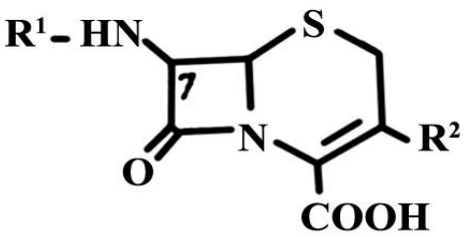


في الموضع رقم (7)، وذلك بالمشابهةمع بنية الأمبيسيلين. أضفى إدخال هذا الجذر على السيفالوسبورينات إمكانية الاستعمال عن طريق الفم. وهكذا فقد تم الحصول على السيفالوغيليسين.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



Cephalosporin

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

لجأ العلماء إلى البحث عن أجيال جديدة من السيفالوسبورينات نصف التخليقية في عدة اتجاهات:

الاتجاه الرابع: الرجوع إلى بنية البنيسيلينات وتحويل نواة التيازوليدين فيها إلى نواة دي هيدروتيازين الموجودة في بنية السيفالوسبورينات اي أن هذا الاتجاه يتجه نحو تحويل النواة الخماسية إلى نواة سداسية.

تضفي المتبادلات الجديدة في بنية حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك في الموضعين (3) و(7) في هذه السيفالوسبورينات على المركبات الناتجة خواصاً جديدة ليس فقط على الطيف الجرثومي إنما أيضاً على حرائك الدواء Pharmacokinetics، كالحصول مثلاً على سيفالوسبورينات تعطى عن طريق الفم، أو الحقن، أو تؤثر على ارتباطها مع بروتينات الجسم، أو تؤثر على العمر النصفي أو على الاستقلاب داخل الجسم.

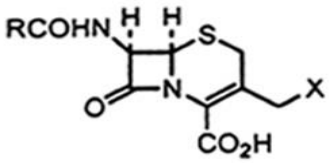
وقد وجد أن متبادلات الكربون رقم (7) تؤثر في القوة المضادة للجراثيم، بينما متبادلات الكربون رقم (3) تؤثر في حرائك الدواء.

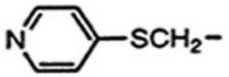
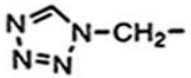
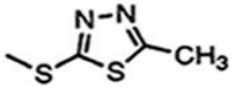
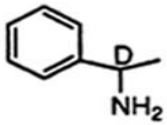
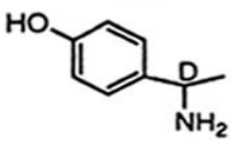
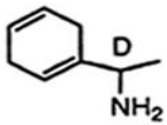
وقد توالى ظهور السيفالوسبورينات حسب أجيالها فهناك الأجيال الأول والثاني والثالث والرابع. تبين اللوحات (١٠–٧) و(١٠–٨) و (١٠–٩) بعض سيفالوسبورينات الأجيال الأول والثاني والثالث على التوالي التي تعطى عن طريق الحقن أو الفم

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



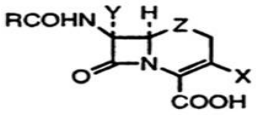
الاسم الجنيس	R	X	الملح
Parenteral Agents: Cephapirin		OAc	Na
Cefazolin			Na
Oral Agents: Cephalexin		H	HCl
Cefadroxil		H	—
Oral and Parenteral Agents: Cephradine		H	—

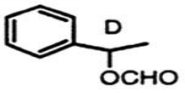
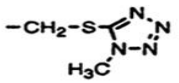
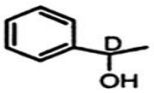
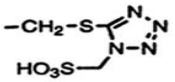
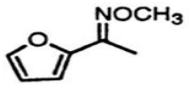
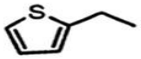
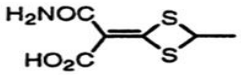
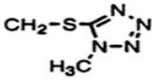
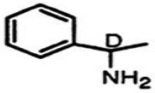
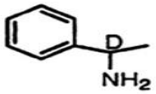
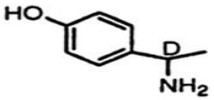
اللوحة (١٠-٧): سيفالوسبورينات الجيل الأول

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



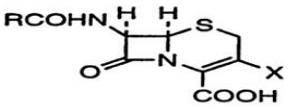
الاسم الجنيس	R	X	Y	Z	الملح
Parenteral Agents Cefamandole nafate			H	S	—
Cefonicid			H	S	diNa
Cefuroxime		$-CH_2OCONH_2$	H	S	Na
Cefoxitin		$-CH_2OCONH_2$	OCH_3	S	Na
Cefotetan			OCH_3	S	diNa
Oral Agents Cefaclor		Cl	H	S	—
Loracarbacef		Cl	H	CH_2	—
Cefprozil			H	S	—

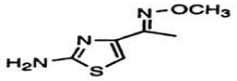
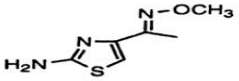
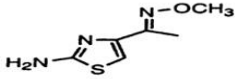
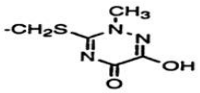
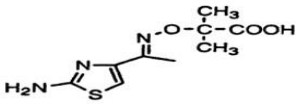
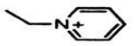
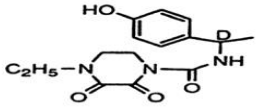
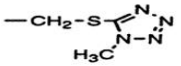
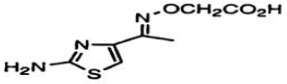
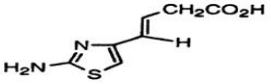
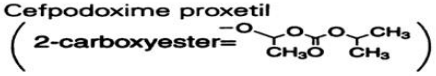
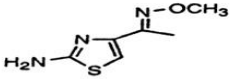
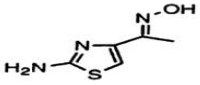
اللوحة(١٠-٨): سيفالوسبورينات الجيل الثاني

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



الاسم الجنيس	R	X	الملح
Parenteral Agents Cefotaxime		CH_2OAc	Na
Ceftizoxime		H	Na
Ceftriaxone			diNa
Ceftazidime			H or Na
Cefoperazone			Na
Oral Agents Cefixime		$-HC=CH_2$	—
Ceftibuten		H	—
Cefpodoxime proxetil (2-carboxyester= )		$-CH_2OCH_3$	—
Cefdinir		$-HC=CH_2$	—

اللوحة (١٠-٩): سيفالوسبورينات الجيل الثالث

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

السيفالوسبورينات الفموية Oral Cephalosporins

تعزى فعالية متبادلات الفينيل غليسين ، في السفالوسبورينات و البنيسيلينات ، التي تعطى عن طريق الفم إلى ثبات حلقة البيتا لاكتام في الوسط الحمضي (حموضة المعدة) الناجم عن تحول المجموعة الأمينية في الجذر٧– أسيل أمينو إلى أمونيوم (تثبيت بروتون protonation) مثل السيفاليكسين في السفالوسبورينات كما هي الحال في مشتقات الألفا أمينو بنزيل بنيسيلين في البنيسيلينات مثل الأمبيسيلين .

السيفالوسبورينات الحقنية Parentoral Cephalosporins

إن حَلْمَهَة hydrolysis المجموعة الايسترية (في الموقع ٣) المحفزة بإنزيمات الايستيراز esterases الكبدية والكلوية ، هي المسؤولة عن تعطيل فعالية بعض السيفالوسبورينات ، في الأحياء , in vivo التي تحمل المتبادل ٣–أسيتوكسي ميثيل (السفالوتين ، السيفابيرين و السفوتاكسيم). إن مدى مثل هذا التعطيل (٢٠% إلى ٣٥%) ليس كافيا لدرجة الاستغناء عن استعمالها ، إنما يمكن زيادة مقدار الجرعة لتعويض التعطيل في الشروط الآمنة . أما السيفالوسبورينات غير المتبادلة بمجموعة ايستر في ٣ فلا تخضع لمثل هذا التعطيل بالايستراز .esterase

الطيف الجرثومي Spectrum of Activity للسيفالوسبورينات

تُعد السيفالوسبورينات ذات طيف جرثومي واسع وفعاليتها المضادة للجراثيم تعادل تلك التي للأمبيسيلين ampicillin إنما هي مقاومة للبيتا لاكتاماز β-lactamases أكثر من الأمبيسيلين ويعزى ذلك إلى: النفاذ إلى الخلايا الجرثومية permeability of bacterial cells والى فعاليتها الداخلية intrinsic activity ضد الإنزيمات الجرثومية bacterial enzymes المكتنفة في تخليق الجدار الخلوي cell wall synthesis وإلى مقاومة التعطيل بالبيتا لاكتاماز .inactivation by β-lactamases

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

السيفالوسبورينات المقاومة لإنزيم البيتا لاكتاماز β-Lactamase Resistance

تعود مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيم البيتا لاكتاماز إلى متبادلات حمض ٧-أمينو سيفالوسبورانيك الموضحة بعلاقة البنية -التأثير أدناه.

علاقة البنية-التأثير(Structure-activity relationships (SARs

- إن إدحال متبادلات قطبية polar substituentsفي جذر الأمينو أسيل amino acylيضفي ثباتا stabilityأكبر تجاه بعض إنزيمات البيتا لاكتاماز. فمثلا السيفاماندول cefamandoleوالسيفونيسيد cefonicid , اللذان يحتويان على جذر ألفا هيدروكسي فينيل أسيتيل α-hydroxyphenylacetyl (ماندوليل mandolyl) هما مقاومان لبعض إنزيمات البيتا لاكتاماز

- تلعب الإعاقة الفراغية steric hindranceلفتح حلقة البيتا لاكتام ، وبالتالي تعطيل السيفالوسبورين ، دورا كبيرا في مقاومة السيفالوسبورينات لبعض إنزيمات البيتا لاكتاماز كما هي الحال في السيفالوسبورينات التي تحمل الجذر أسيل يوريئيدو acylureido ( ).

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

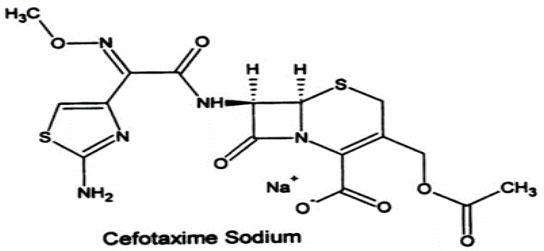
B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

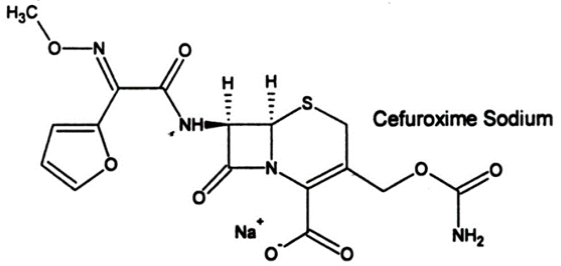
السيفالوسبورينات المقاومة لإنزيم البيتا لاكتاماز β-Lactamase Resistance

تعود مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيم البيتا لاكتاماز إلى متبادلات حمض ٧-أمينو سيفالوسبورانيك الموضحة بعلاقة البنية -التأثير أدناه.

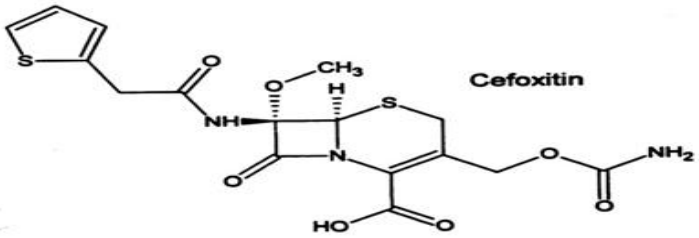
علاقة البنية-التأثير(Structure-activity relationships (SARs

إن إدحال متبادل ألكوكسي إيمينو alkoximino على جذر الأمينو أسيل amino acyl يضفي على السفالوسبورينات مقاومة كبيرة للبيتا لاكتاماز كما هي الحال في السيفوروكسيم) cefuroxime من الجيل الثاني) والسيفوتاكسيم cefotaxime والسيفتيزوكسين ceftizoxime والسيفترياكسون) ceftriaxone من الجيل الثالث) التي تحمل مجموعة ميثوكسي ايمينو أسيل methoxymino acyl group





- إن إدحال متبادل ميثوكسيل في الكربون ٧ ألفا αmethoxyl 7 في بنية السيفالوسبورينات ، والتي تسمى عندئذ بالسيفاميسينات cephamycins يضفي عليها مقاومة كبيرة للبيتا لاكتاماز كما هي الحال في السيفوكسيتين cefoxitin والسيفوتوتان cefotetan والسيفميثازول cefmetazole



I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

التصنيف الشامل للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

تصنف السيفالوسبورينات نصف التخليقية حسب الأجيال ؛ الأول ، الثاني ، الثالث و الرابع التي اعتمدت على تاريخ اكتشافها وخواصها المضادة للجراثيم .

أما التصنيف الشامل فيأخذ بعين الاعتبار: الجيل وطريق الإعطاء والمقاومة للحموضة والنسبة المئوية للارتباط مع البروتينات والمقاومة للبيتا لاكتاماز والطيف الجرثومي ، كما هو موضح لاحقا في الجداول المدرجة ضمن دراسة أفراد كل جيل . وعلى نحو عام، إن الانتقال من الجيل الأول إلى الرابع يترابط مع :

- توسيع الطيف المضاد للجراثيم سلبية الغرام. Gram–negative
- انخفاض الفعالية المضادة للجراثيم إيجابية الغرام. Gram–positive organisms
- تعزيز المقاومة للبيتا لاكتاماز. enhanced resistance to β-lactamases

تختلف السيفالوسبورينات عن بعضها بالخرائك الدوائية , pharmacokinetic properties خاصة بالارتباط مع بروتينات البلازما plasma protein binding والعمر النصفي , half–life لكن المعالم البنيوية structural لهذه الاختلافات غير واضحة تماماً.

I. β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

iv. CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات

B. Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

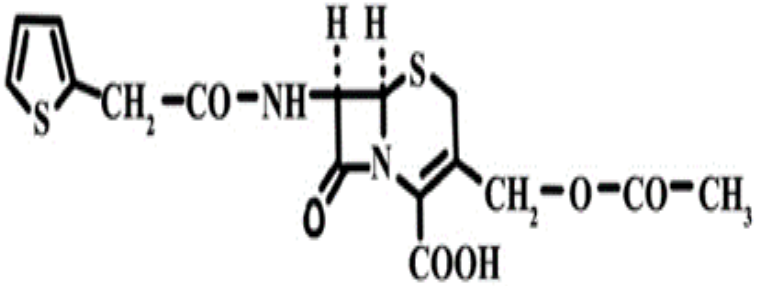
Cephalosporin	Generation	Route of Administration	Acid-Resistant	Plasma Protein Binding (%)	β-Lactamase Resistance	Spectrum of Activity
Cephalexin	First	Oral	Yes	5–15	Poor	Broad
Cephradine	First	Oral, parenteral	Yes	8–17	Poor	Broad
Cefadroxil	First	Oral	Yes	20	Poor	Broad
Cephalothin	First	Parenteral	No	65–80	Poor	Broad
Cephapirin	First	Parenteral	No	40–54	Poor	Broad
Cefazolin	First	Parenteral	No	70–86	Poor	Broad

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية



(١) سيفالوتين Cefalotin = Cephalotin

البنية: حمض [(تينيل–2)–2 أسيتاميدو)]–7
سيفالوسبورانيك. يستعمل بشكل ملح صودي.

- الاستعمال: تشمل فعالية السيفالوتين مجمل الجراثيم إيجابية الغرام وبعض الجراثيم سلبية الغرام. يقاوم السيفالوتين تأثير البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز) فهو فعال في العنقوديات العنيدة على البنيسيلينات.

- لا يعطى السيفالوتين الصودي عن طريف الفم، إنما يعطى عن طريق الحقن في الوريد أو مع المصل الفيزيولوجي. لا ينصح بإعطائه عن طريق الحقن في العضل لأنه يسبب الألم. يعطى بمقدار (1 – 4) غرامات يومياً موزعة على عدة حُقن، ويمكن أن يصل المقدار حتى (12) غراماً يومياً حسب شدة الإنتان. يسبب استعماله بعض الاضطرابات التحسسية الجلدية، ويستعمل بحذر في حالة القصور الكلوي.

- كل (1) ملغ من السيفالوتين الصودي يعادل (938) وحدة دولية، وهو من الجيل الأول للسيفالوسبورينات نصف التخليقية.

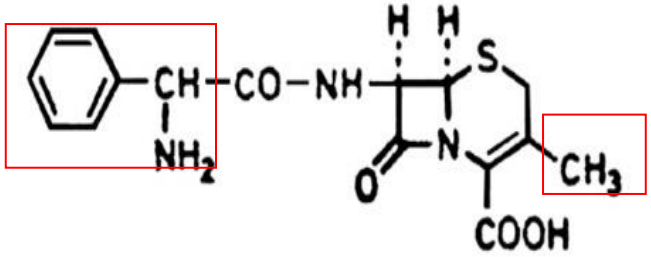
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(٢) سيفاليكسين Cefalexin = Cephalexin (keflex,keforal)



البنية : حمض (ألفا أمينو فينيل أسيتاميدو)٧ ميثيل٣ سيفيم كربوكسيليك٤ .

الاستعراف :Identificationبغية تحديد الذاتية يتم إجراء:

١. مخطط الطيف في الأشعة تحت الحمراء IR spectrumوالمقارنة مع مخطط معياري.

٢. استشراب الطبقة الرقيقة TLCبالمقارنة مع معياري.

٣. اختبار ملون colored reaction

المقايسة :assayتتم المقايسة في الاستشراب السائل رفيع الإنجاز (HPLC)

الاستعمال: يتمتع السيفاليكسين بالطيف الجرثومي للسيفالوتين والسيفرادين لكن أقل فعالية منهما، ويؤثر خاصّةً في العنقوديات العنيدة على البنيسيلينات.

يستعمل على نحو خاص لمعالجة إنتانات المسلك البولي urinary tract infectionsوالجهاز التنفسي العلوي upper respiratory tract. إضافة لذلك ، هو مقاوم لحموضة resistant to acidالمعدة ويمتص جيدا فمويا . فهو يستعمل عن طريق الفم ويعطى بمقدار (٢ ١) غ يومياً موزعة على عدة جرعات. يسبب استعمال السيفاليكسين بعض الأعراض الثانوية كالغثيان، القيء، الإسهال، وألم بطني ويسبب أحياناً ظهور طفح rashجلدي.

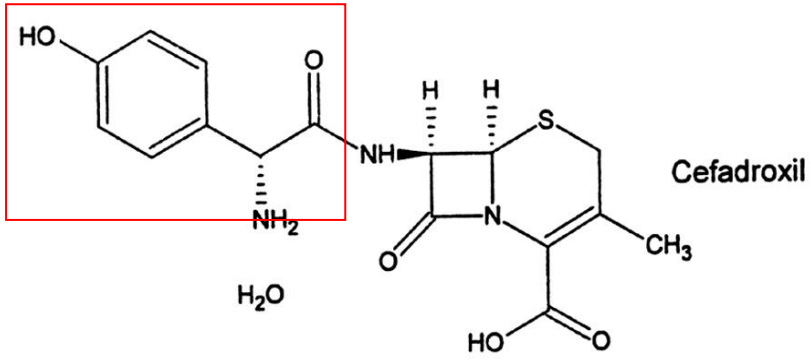
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(٣) سيفادروكسيل Cefadroxil = Cephadroxil



Cefadroxil

البنية:

يعد السيفادروكسيل من مشتقات حمض ٧-أمينو ديسأسيتيل سيفالوسبورانيك (٧ ADCA أي حمض ٧-أمينو سيفالوسبورانيك منزوع جذر الأسيتوكسي على الكربون ٣ فيتبقى جذر ميثيل) تكون فيه مجموعة الأسيل المتبادلة على الكربون في الموضع ٧ هي مجموعة هيدروكسي فينيل غليسيل D hydroxyphenylglycyl تشبه تلك التي للأموكسيسيلين.

وهو من الجيل الأول للسيفالوسبورينات نصف التخليقية.

الاستعمال: يستعمل السيفادروكسيل فموياً في مواضع استعمال السيفاليكسين ويتميز بمدة تأثيره الأطول نوعاً ما بحيث يمكن إعطاؤه بجرعة واحدة يومياً. يعطى بمقدار ١-٢ للبالغين كجرعة مفردة أو جرعتين يومياً وبمقدار ٠,٥ غرام للأطفال فوق عمر ٦ سنوات بجرعتين يومياً.

يسبب استعماله بعض الاضطرابات الجانبية الهضمية والجلدية والعصبية واضطرابات في إنزيمات الكبد. لا يُعطى في حالة البُرفيرية (porphyria) hematoporphyria .

I. β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

iv. CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات

B. Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية

الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

Classification and Properties of Cephalosporins

Cephalosporin	Generation	Route of Administration	Acid-Resistant	Plasma Protein Binding (%)	β-Lactamase Resistance	Spectrum of Activity	Antipseudomonal Activity
Cefaclor	Second	Oral	Yes	22–25	Poor	Broad	No
Loracarbef	Second	Oral	Yes	25	Poor	Broad	No
Cefprozil	Second	Oral	Yes	36	Poor	Broad	No
Cefamandole	Second	Parenteral	No	56–78	Poor to average	Extended	No
Cefonicid	Second	Parenteral	No	99	Poor to average	Extended	No
Ceforanide	Second	Parenteral	No	80	Average	Extended	No
Cefoxitin	Second	Parenteral	No	13–22	Good	Extended	No
Cefotetan	Second	Parenteral	No	78–91	Good	Extended	No
Cefmetazole	Second	Parenteral	No	65	Good	Extended	No
Cefuroxime	Second	Oral, parenteral	Yes/no	33–50	Good	Extended	No
Cefpodoxime	Second	Oral	Yes	25	Good	Extended	No

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(١) سيفاكلور Cefaclor = Cephachlor(ceclor)

البنية: لا تختلف بنية السيفاكلور عن تلك التي للسيفاليكسين إلا بوجود جذر كلور عضوي بدلاً من جذر الميثيل في الموضع (٣). وهو من الجيل الثاني.

الاستعمال:

يستعمل السيفاكلور فموياً في مواضع استعمال السيفاليكسين، إنما يتميز بقوة أكبر ضد بعض الجراثيم الحساسة له. يستعمل لمعالجة الانتانات غير الخطرة التي تسببها جراثيم المستدمية النزلية *H.influenzae* (انتانات الجهاز التنفسي العلوي) المعنّدة على الأمبيسيلين.

يعطى بمقدار (1–4) غرام فموياً يومياً للبالغين و(1) غرام للأطفال موزعة على عدة جرعات.

يسبب استعماله بعض الاضطرابات الهضمية والجلدية والعصبية التي يسببها استعمال السيفاليكسين.

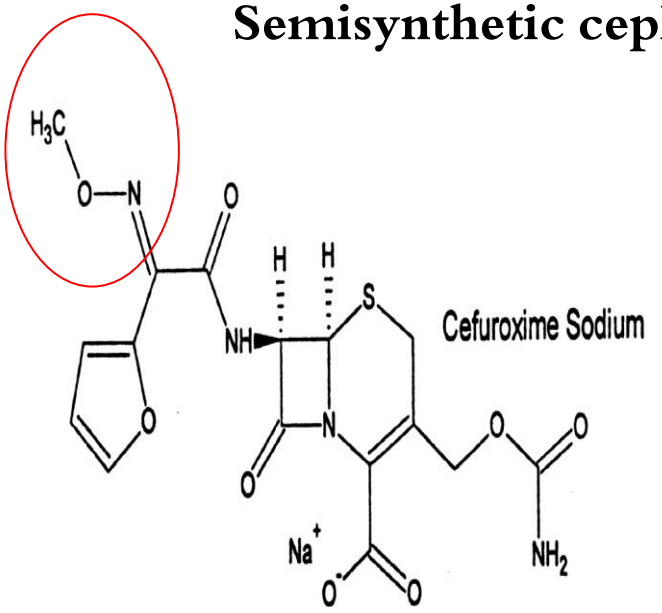
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(٢) سيفوروكسيم الصوديوم Cefuroxime sodium



علاقة البنية – التأثير:

تعد بنية السيفوروكسيم هي الأولى من سلسلة سيفالوسبورينات الجيل الثاني التي تحمل مجموعة ألفا – ميثوكسي إيمينو أسيل α–methoxyiminoacyl المتبادلة على الكربون رقم 7 (في بنية حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك) والتي تدخل في بنية معظم أفراد الجيل الثالث من السيفالوسبورينات. توفر هذه المجموعة (المصاوغ Syn) مقاومة أكبر لحلقة البيتا لاكتام تجاه بعض إنزيمات البيتا لاكتاماز وليس كلها، وهذا يعود إلى الإعاقة الفراغية.

وتحمل بنية السيفوروكسيم مجموعة كربامويل على الكربون رقم 3 بدلاً من مجموعة الأسيتيل (في بنية حمض أمينو–7 سيفالوسبورانيك)

يوجد السيفوروكسيم أيضاً بشكل ايستر يطلق عليه cefuroxime Axetil (أسيتوكسي إيثيل ايستر) وهو طليعة دواء يعطى فموياً

الاستعمال:

يستعمل سيفوروكسيم الصوديوم حقناً في معالجة انتانات الجراثيم التي تتحسس له، ويعطى بمقدار 250–1000 ملغ للبالغين

Syn: it is used to indicate that both H and OH are present on the same side of the double bond. Anti: it is used to indicate that H and OH are present on the opposite sides of the double bond.

I. β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

iv. CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات

B. Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية

الجيل الثالث من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

Cephalosporin	Generation	Route of Administration	Acid-Resistant	Plasma Protein Binding (%)	β-Lactamase Resistance	Spectrum of Activity
Cefixime	Third	Oral	Yes	65	Good	Extended
Cefoperazone	Third	Parenteral	No	82–93	Average to good	Extended
Cefotaxime	Third	Parenteral	No	30–51	Good	Extended
Ceftizoxime	Third	Parenteral	No	30	Good	Extended
Ceftriaxone	Third	Parenteral	No	80–95	Good	Extended
Ceftazidime	Third	Parenteral	No	80–90	Good	Extended
Ceftibuten	Third	Oral	Yes	?	Good	Extended

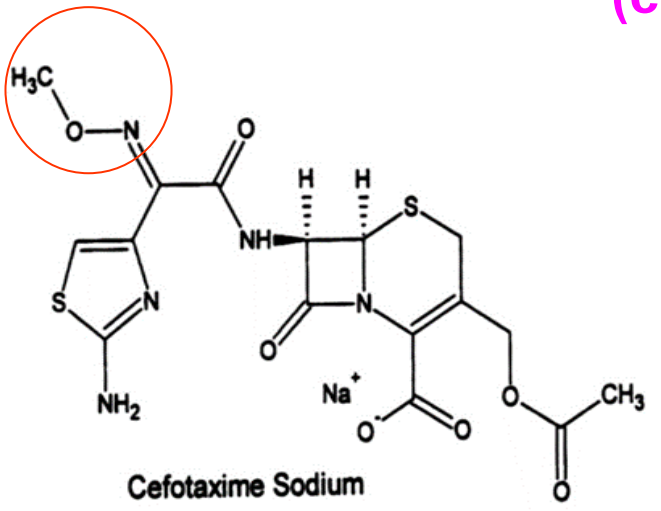
I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثالث من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(١) سيفوتاكسيم الصوديوم Cefotoxime sodium (claforan)



Cefotaxime Sodium

البنية: تملك بنية السيفوتاكسيم، مثل السيفوروكسيم، مجموعة ألفا ميثوكسي ايمينو (المصاوغsyn) المتبادلة على الكربون رقم7 وهذا مما يضفي على حلقة البيتا لاكتام مقاومة أكبر تجاه إنزيمات البيتا لاكتاماز. إضافة لذلك ترتبط مجموعة الاوكسيم في السيفوتاكسيم، كما في العديد من سيفالوسبورينات الجيل الثالث بحلقة أمينو تيازول. تحمل هذه البنية مجموعة أسيتوكسي ميثيل الاعتيادية على الكربون رقم 3.

الاستعمال:

يملك سيفوتاكسيم الصوديوم طيفاً جرثومياً واسعاً، وهو من الجيل الثالث للسيفالوسبورينات نصف التخليقية.

يستعمل سيفوتاكسيم الصوديوم حقناً في معالجة إنتانات الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام الهوائية واللا هوائية Gram–positive and Gram–negative aerobic and anaerobic bacteria.

ويعطى بمقدار يتراوح من 2 إلى 12 غراماً يومياً موزعة على عدة جُرعات بحسب وخامة الحالة المرضية. ويجب أن تستعمل محاليه خلال 24 ساعة بعد إذابة المسحوق، ويخفف المقدار في حالة القصور الكلوي.

يمكن أن يسبب بعض التأثيرات الثانوية كالاضطرابات الهضمية والجلدية والعصبية.

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

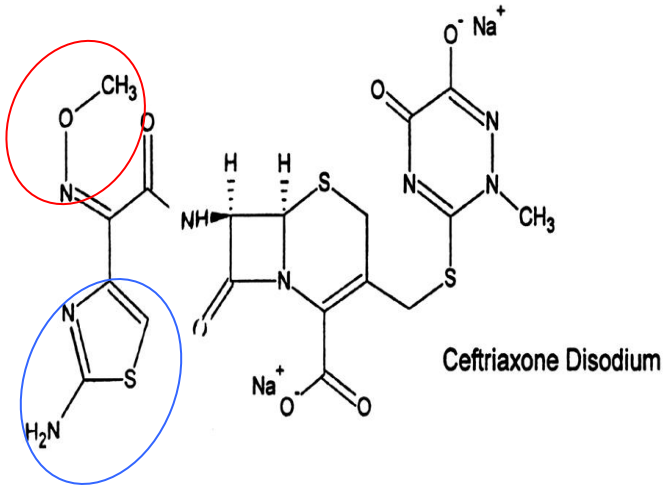
iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثالث من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

مجموعة ألفا ميثوكسي ايمينو

(٢) سيفترياكسون ثنائي الصوديوم Ceftriaxone disodium(Rocephin)



البنية: تملك بنية السيفترياكسون السلسلة الجانبية نفسها التي للسيفوتاكسيم والسيفتيزوكسيم Ceftizoximeالمرتبطة على الكربون رقم ٧ (**مجموعة ألفا ميثوكسي ايمينو**) . لكن السلسلة المرتبطة على الكربون رقم ٣ مكونة من مجموعة ثابتة كيميائياً هي ثيوتريازيندون thiotriazindioneبدلاً من مجموعة الأسيتوكسي الاعتيادية (في بنية حمض٧-أمينوسيفالوسبورانيك). تكون هذه البنية ملحاً ثنائي الصوديوم ..

الاستعمال: يعد السيفترياكسون ثنائي الصوديوم من سيفالوسبورينات **الجيل الثالث** ويتميز **بمقاومته لإنزيمات البيتالاكتاماز** **وبعمر نصفي طويل long serum half-life**نسبياً، حيث يمكن أن **يعطى حقناً مرة واحدة في اليوم**.

يتمتع السيفترياكسون **بطيف جرثومي واسع جداً ضد إنتانات الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية** Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria.خاصة إنتانات السحايا التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام.

يعطى بمقدار **١-٤ غرام يومياً حقناً للبالغين** وللأطفال بمقدار ٢٠-٥٠ ملغ/كلغ من الوزن يومياً. يخفف المقدار في حالة القصور الكلوي. يسبب بعض التأثيرات الجاذبية مثل الإسهال diarrhea، الغثيان nausea، القيء، ألم بطني abdominal discomfortوصداع، تفاعلات تحسسية جلدية واضطرابات في إنزيمات الكبد

I. β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

iv. CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات

B. Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

Cephalosporin	Generation	Route of Administration	Acid-Resistant	Plasma Protein Binding (%)	β-Lactamase Resistance	Spectrum of Activity
Cefepime	Fourth	Parenteral	No	16–19	Good	Extended
Cefpirome	Fourth	Parenteral	No	—	Good	Extended

I. مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(١) سيفيبيم Cefepime

البنية: **يعد** السيفيبيم من **سفالوسبورينات الجيل الرابع**، وتملك بنيته في الموضع رقم 7 **مجموعة ميثوكسي إيمينوأسيل α– methoximinoacyla** (**المصاوغ syn**) متبادلة مع جذر أمينوثيازوليل aminothiazolyl. أما الموضع رقم 3 فيحمل مجموعة أمونيوم رباعية N–ميثيل بيروليدين.

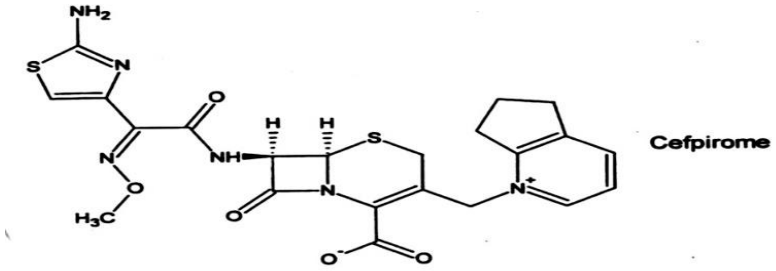
الاستعمال: **يتميز السيفيبيم، كما هو الحال لافراد الجيل الرابع** من السيفالوسبورينات، **بطيف جرثومي واسع مضاد للعنقوديات التي تفرز البيتالاكتاماز وبفعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام أوسع من الفعالية التي يبديها أفراد الجيل الثالث من السيفالوسبورينات.**

يستعمل السيفيبيم حقناً في معالجة إنتانات الجهاز البولي والجلد والرئة والتهابات العظم والنقي وطرق الصفراء.

يعطى بمقدار 0,5 – 2 غرام للبالغين يومياً حقناً في الوريد أو العضل أو بالتسريب الذي يجب أن يستمر مدة 30 دقيقة لكل حقنة، ويُخفض المقدار في حالة القصور الكلوي.

يسبب استعمال السيفيبيم تأثيرات ثانوية مثل الإسهال والألم البطني والغثيان والقيء وبعض الاندفاعات الجلدية (طفح) وشعور بالحموضة في الفم أحياناً صعوبة تنفس.

(٢) سيفبيروم Cefpirome



هو أول سفالوسبورينات الجيل الرابع الحديثة نسبيا المقاومة للبيتا لاكتاماز.

يحمل مجموعة أمونيوم رباعي في الموقع ٣ لنواة السيفيم cephem nucleus

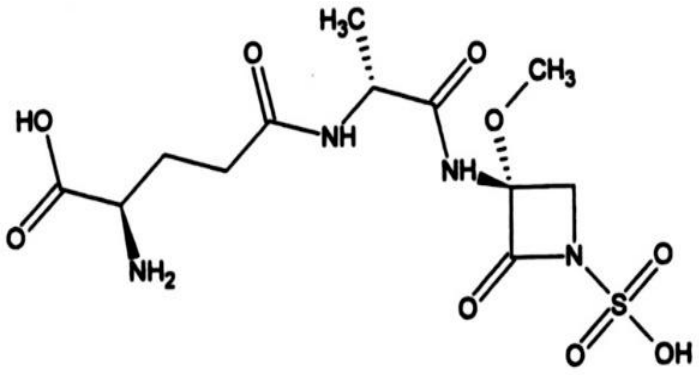
يستعمل في مواضع استعمال السيفيبيم حقناً.

I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

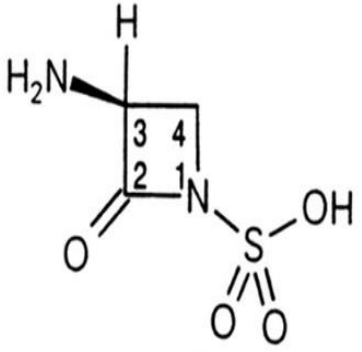
V . المونوباكتامات MONOBACTAMS

قادت بحوث أجريت على مكروبات غير اعتيادية (جُرْثومٌ رَمَّام saprophytic soil bacterium) إلى اكتشاف صنف جديد من المضادات الحيوية أحادية حلقة البيتا لاكتام monocyclic β–lactam أطلق عليها المونوباكتام monobactam. وكان من بينها السلفازيسين sulfazecin ولم يكن أي من هذه المضادات الحيوية الطبيعية ذا فعالية معوّل عليها إنما كانت نقطة انطلاق في البحث عن جزيئات نصف تخليقية جديدة.

وقد وجد أن فعاليته السلفازيسين المضادة للجراثيم ضعيفة ، **لكنه مقاوم لإنزيم البيتا لاكتاماز**. تشتق هذه المونو باكتامات **من حمض 3–أمينومونوباكتام:**



Sulfazecin

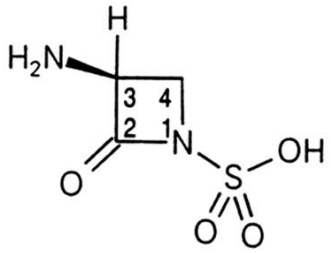


3-Aminomonobactamsaure

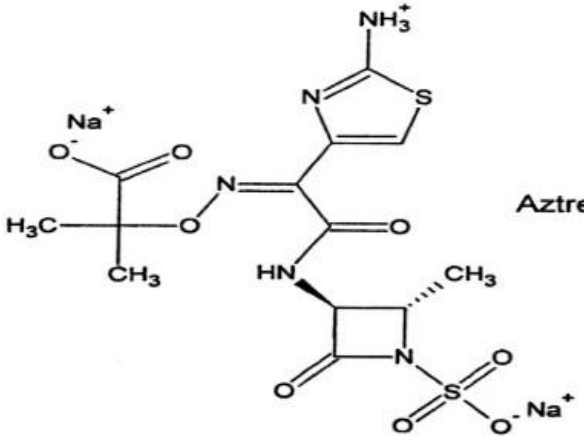
I . مشتقات البيتا لاكتام β-LACTAM ANTIBIOTICS

V . المونوباكتامات MONOBACTAMS

آزتريونام ثنائي الصوديوم Aztreonam Disodium



3-Aminomonobactamsaure



Aztreonam Disodium

تعدّ بنية الآزتريونام قريبة من بنية البنيسيلينات والسيفالوسبورينات والكاربابينيمات.

فالآزتريونام هو أحد المونوباكتامات الذي تم تحضيره بالتخليق الكامل.

ويتميز بفعالية قوية ضد الجراثيم سلبية الغرام فقط Gram–negative bacteria only إذ لا يؤثر في الجراثيم إيجابية الغرام واللاهوائية . inactive against Gram–positive bacteria and anaerobes

ويتميز أيضاً بفعاليته ضد إنزيم البيتا لاكتاماز.

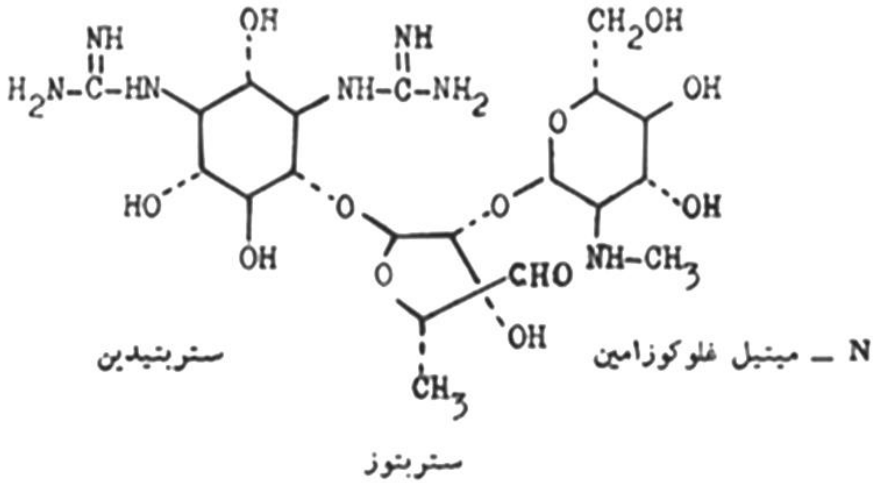
يستعمل الآزتريونام ثنائي الصوديوم في معالجة إنتانات الجهاز البولي والتنفسي العلوي والعظم والغضروف الخطرة وفي إنتانات طب النساء والتوليد والإنتانات الدموية.

ويعطى بمقدار ١–٢غرام حقناً في العضل أو الوريد. بسبب استعماله اضطرابات جلدية تحسسية وهضمية ودموية

II.الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

كيمياء الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES CHEMISTRY OF

تسمى الأمينوغليكوزيدات بهذا الاسم لأن بنيتها الكيميائية تتكون من سكاكر أمينية amino sugars مرتبطة مع بعضها بروابط غليكوزيدية glycosidically , ونموذجها بنية الستربتوميسين Streptomycine



ولهذا فالأمينوغليكوزيدات ذات تفاعل قلوي قوي strongly basic وأملاحها مع الحموض المعدنية شديدة الانحلال في الماء acid salts are very soluble in water ومحاليلها المائية ثابتة في الموصدة autoclave فيمكن تعقيمها.

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

الحرائك الدوائية -التأثيرات السمية pharmacokinetics -Toxicity

لا تُمتص كل الأمينوغليكوزيدات (إلا بنسبة قليلة جداً ١ %) اذا أعطيت فموياً ، لكن بعضها مثل الكاناميسين والنيوميسين والباروموميسين يعطى فموياً لمعالجة إنتانات الجهاز الهضمي ، وذلك بسبب فعالية طيفها الواسع المضاد للجراثيم . تستعمل الأمينوغليكوزيدات في معالجة الإنتانات المجموعية systemic infections.

لقد حَدّت تأثيراتها الثانوية ، خاصة السمية الأذنية ototoxicity والكلوية nephrotoxicity من استعمالاتها المجموعية في معالجة الإنتانات الخطرة أو الإنتانات التي تسببها الذراري الجرثومية المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى .

عندما تعطى الأمينوغليكوزيدات لمعالجة الإنتانات المجموعية فيجب أن تعطى حقناً parenterally عادة حقناً عضليا intramuscular injection(IM)

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

الطيف الجرثومي Spectrum of Activity

رغم أن الأمينوغليكوزيدات مصنفة على أنها واسعة الطيف الجرثومي broad-spectrum antibiotics، إلا أن فائدتها العظمى **تقع في معالجة الإنتانات المجموعية الخطرة serious systemic infections** التي تسببها **العُصَيَّات الهوائية سلبية الغرام aerobic Gram-negative bacilli** وعادة يقع الاختيار من بينها على استعمال **الكاناميسين والجتاميسين** والتوبراميسين والنيتيلميسين **والأميكاسين**.

تُعد الجراثيم اللاهوائية Anaerobic bacteria مقاومة على نحو متنوع للأمينوغليكوزيدات. **ويُعد الستربتوميسين الأكثر فعالية لمعالجة السل** tuberculosis **وداءُ البرُوسِيلاَت** brucellosis .

تؤثر الأمينوغليكوزيدات مباشرة على ريبوسومات الجراثيم bacterial ribosome حيث تثبط عملية البدء بتخليق البروتين initiation of protein synthesis وتتداخل في عملية ترجمة الرسالة الجينية translation of the genetic message.

المقاومة الجرثومية Microbial Resistanc

يجب الأخذ بعين الاعتبار أن تطور طراز المقاومة الجرثومية pattern of bacterial resistance لكل مركب من مركبات الأمينوغليكوزيدات يعتمد على تكرار استعماله وقد أصبح شائعاً. وبالتالي فهناك ذراري جرثومية مقاومة bacterial strains resistant للستربتوميسين والكاناميسين والجنتاميسن.

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(١) الستربتوميسين Streptomycin

الستربتوميسين مضاد حيوي قد عزل من قبل Bugi – Schatz Waksman – عام 1944 من مزارع فطور *Streptomyces griseus*.

البنية:

يعطى الستربتوميسين بالحلمهة Hydrolysis التامة ثلاثة أجزاء هي:

– ستربتيدين Streptidine.

– ستربتوز Streptose.

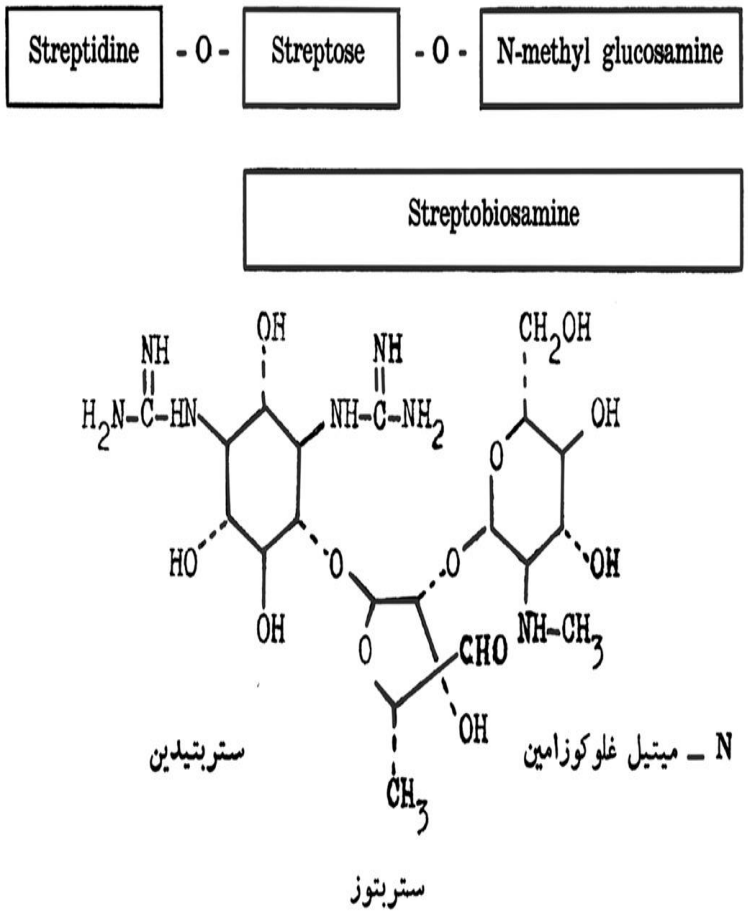
– N – ميثيل غلوكوزامين N – methyl glucosamine.

ترتبط هذه المركبات مع بعضها بروابط ايتيرية أو ما يطلق عليها روابط اوزيدية بالمشابهة مع بنية متعددة السكريات Polyoses.

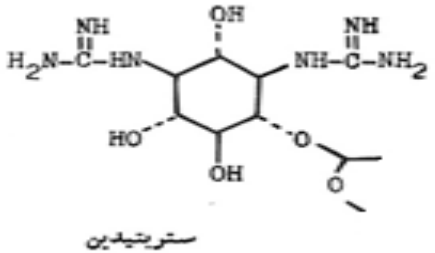
ويعطى الستربتوميسين بالحلمهة الحمضية الجزئية:

– الستربتيدين Streptidine.

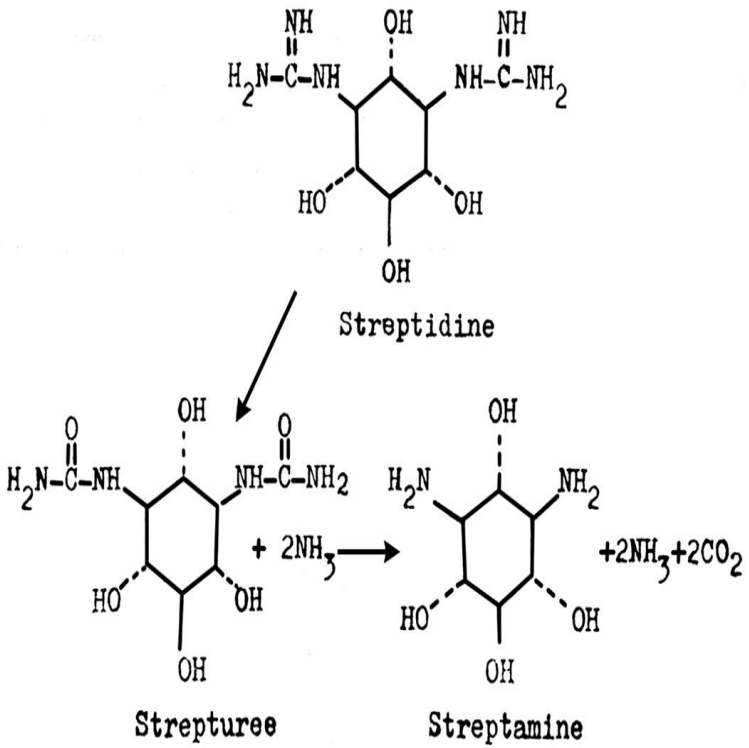
– الستربتوبيوزامين Strpto biosamine الذي ينشطر بدوره إلى ستربتوز وميثيل غلوكوزامين



II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



ستربتيدين



(١) الستربتوميسين Streptomycin

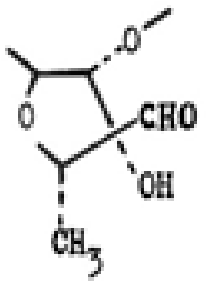
الستربتيدين:

وهو أساس آزوتي مشتق من الاينوزيتول Inositol يحوي أربع وظائف غولية أولية ومجموعتي غوانيدينو quanidinoلهما خواص قلوية قوية.

وهو مركب غير فعال ضوئياً لأنه يملك سطحاً متناظراً.

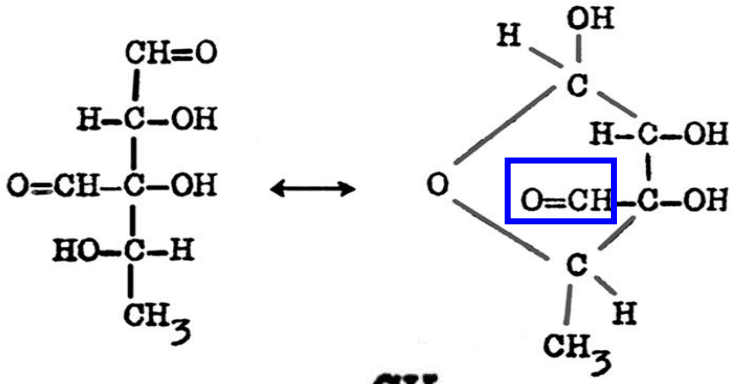
تتحلمه مجموعتا الغوانيدينو في الوسط القلوي، وتعطيان مشتقاً: ثنائي البولة (Strepturee)، ثم مشتقا: ثنائي الأمين Steptamine مع انتشار غاز النشادر وغاز ثنائي أوكسيد الكربون:

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



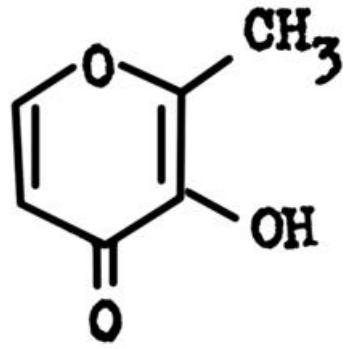
ستربتوز

(١) الستربتوميسين Streptomycin



الستربتوز: وهو سكر ميثيل بنتوز يحمل الكربون(3) وظيفة ألدهيدية :

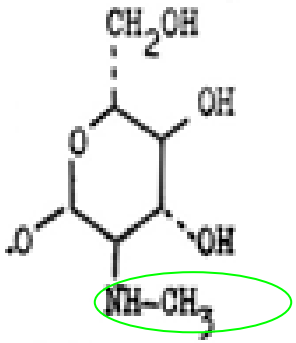
يتحول الستربتوز بتأثير القلويات إلى مشتق يدعى مالتول Matol الذي يعطي مع أيون الحديد معقداً بلون بنفسجي



Matol مالتول

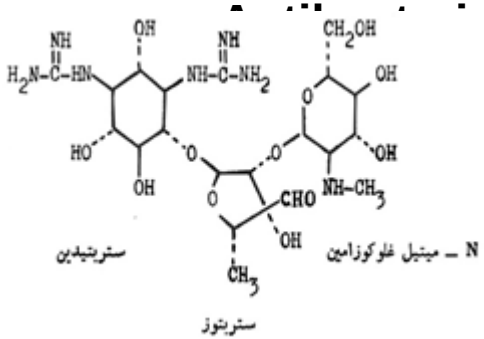
– ميثيل غلوكوز أمين:

وهو سكر الغلوكوز يحمل على الكربون (2) مجموعة ميثيل أمينو بدلاً من (–OH) ذات قلوية ضعفة



N – ميثيل غلوكوزامين

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



(١) الستربتوميسين Streptomycin

الخواص الكيميائية للستربتوميسين:

1. خواص تعود لمجموعة الستربتيدين:

إن وجود الستربتيدين في بنية الستربتوميسين يكسبه الصفات التالية:

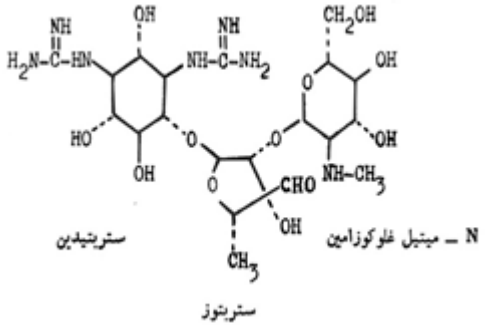
- الترسب بحمض البيكريك بعد الحلمهة.
- إعطاء الستربتوميسين خواص قلوية.
- إعطاء تفاعل سكاغوشي SAKAGUSHI.
- نشر النشادر بالغلي مع الصود.

2. خواص تعود للستربتوز:

- يتحول الستربتوميسين بتأثير الصود والحرارة إلى مالتول الذي يعطي مع الحديد الثلاثي لوناً بنفسجياً.

- إن وجود الوظيفة الألدهيدية في بنية الستربتوز يكسب الستربتوميسين الصفات التالية:
- اعطاء الستربتوميسين خواصاً مُرجعة حيث يعطي تفاعلات الارجاع.
- إعطاء معقد مع كلوريد الكالسيوم (Str, 3HCl)2, CaCl2.
- يتحول الستربتوميسين بالهدرجة إلى الدي هيدروستربتوميسين الذي يستعمل أيضاً في المداواة.
- التفاعل مع السمي كاربازيد واعطاء مشتقات السمي كاربازون الملونة والتي يستفاد منها للمعايرة.

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(١) الستربتوميسين Streptomycin

3- خواص تعود لمجموعة N– ميثيل غلوكوزامين:

إن وجود هذه المجموعة يكسب الستربتوميسين خاصة قلوية ضعيفة.

4– الخواص القلوية للستربتوميسين:

الستربتوميسين هو أساس ثلاثي المكافئ يعطي أملاحاً معتدلة:

Str, 3HCl, 2Str, 3H2 SO4

تحتوي هذه الأملاح المعتدلة على ثلاثة جزيئات من حمض قوي أحادي المكافئ تكون فيها وظيفة حمضية واحدة قابلة للمعايرة في وسط مائي بواسطة الصود وبوجود الثيمول فتالئين:

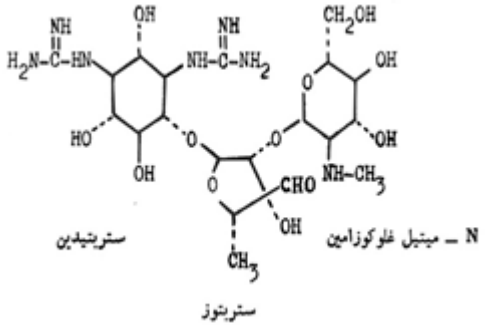
$$Str, 3HCl + NaOH \rightarrow Str. 2HCl + NaCl + H2O$$

فنجد في المعادلة إن جزئياً واحداً من الملح يعادل جزيئاً واحداً من الصود.

5. تفاعلات التمييز بين الستربتوميسين والدي هيدروستربتوميسين:

إن التفاعلات السابقة هي تفاعلات مشتركة بين الستربتوميسين والدي هيدروستربتوميسين ما عدا تلك المبنية على وجود الوظيفة الألدهيدية الحرة في بنية الستربتوميسين والتي لايعطيها الدي هيدروستربتوميسين.

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(١) الستربتوميسين Streptomycin

المركبات المستعملة

- الستربتومسين الأساس.
- أملاح الستربتومسين: هيدروكلوريد، سلفات، بانتوثينات Pantothenate
- ستربتوميسين بشكل معقد مع كلوريد الكالسيوم.
- أملاح الدي هدروستربتوميسين: هيدروكلوريد، سلفات، بانتوثينات.

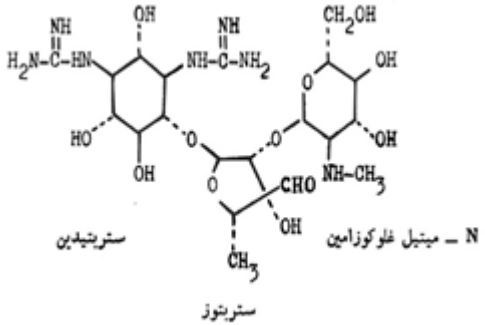
الصفات العامة للأملاح:

هي مساحيق مبلورة بيضاء أو بيضاء مسمرة قليلاً، عديمة الرائحة، ذات طعم مر خفيف، بعضها ماص للرطوبة (سلفات)، تنحل في الماء، ولا تنحل في المحاليل العضوية.

الذاتية:

- تعطي التفاعلات العامة للستربتوميسين والدي هيدروستربتومين.
- تعطي تفاعلات الأيونات (Cl–, –, SO4– ...)

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(١) الستربتوميسين Streptomycin

المقايسة:

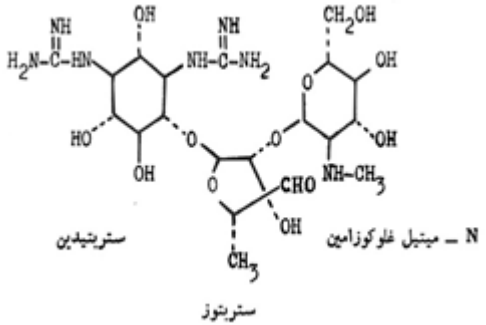
مقايسة سلفات الستربتوميسين:

تعاير سلفات الستربتوميسين بإجراء معايرة المالتول الذي ينتج من الحلمهة بالتسخين مع قلوي. تجري المعايرة بالطريقة اللونية، وذلك بمعالجة المالتول مع ملح حديد ثلاثي وقياس شدة اللون البنفسجي الناتج. يمكن إجراء هذه المعايرة حتى بوجود الدي هيدروستربتوميسين الذي لا يعطي المالتول.

مقايسة سلفات الدي هيدروستربتوميسين:

تعاير السلفات مباشرة بالصود تسلك سلفات الدي هيدروستربتوميسين في هذه المعايرة سلوك الحمض أحادي المكافئ

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



(١) الستربتوميسين Streptomycin

الاستعمال:

الستربتوميسين: يتمتع **بطيف جرثومي واسع نسبياً**: ضد الجراثيم سلبية الغرام وضد الجراثيم المقاومة للبنيسلين. **ولكنه يولد بسرعة عند الجراثيم مقاومة خاصة ودائمة لتأثيره.**

يستعمل بشكل خاص في معالجة السل، ويعطى بالمشاركة مع الإيزونيازيد أو الـ P.A.S

يستعمل أيضاً في معالجة أنتانات العصيات الكولونية والزحار العصوي والتهاب الرئة والتهاب السحايا.

لا يمتص الستربتوميسين عن طريق الأغشية المخاطية المعوية وإذا أُعطي عن طريق الفم فإنه يؤثر موضعياً في لمعة الأمعاء.

يعطى الستربتوميسين **حقناً بالعضل بمقدار (1 – 2) غ يومياً** ويمكن حقنه ببطء في القناة السيسائية بمقدار (25 – 100) ملغ في محلول ممدد جداً. يسبب حقن الستربتوميسين في بعض الأحيان تفاعلات تحسسية جلدية موضعية، ويسبب كذلك اضطرابات هضمية وعصبية (غثيان – ألم الرأس واضطرابات في حاسة السمع).

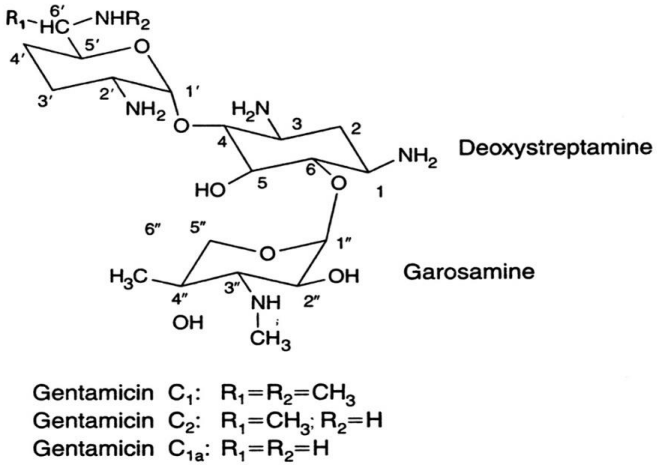
الدي هيدروستربتوميسين Dihydrostreptomycine

يتمتع الدي هيدروستربتوميسين بفعالية الستربتوميسين نفسها ولكنه أخف سمية منه.

يستعمل في مواضع استعمال الستربتوميسين ويعطى بالمقادير نفسها.

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(2) جنتاميسين Gantamycine



Gentamicin C_1: $R_1=R_2=CH_3$
Gentamicin C_2: $R_1=CH_3; R_2=H$
Gentamicin C_{1a}: $R_1=R_2=H$

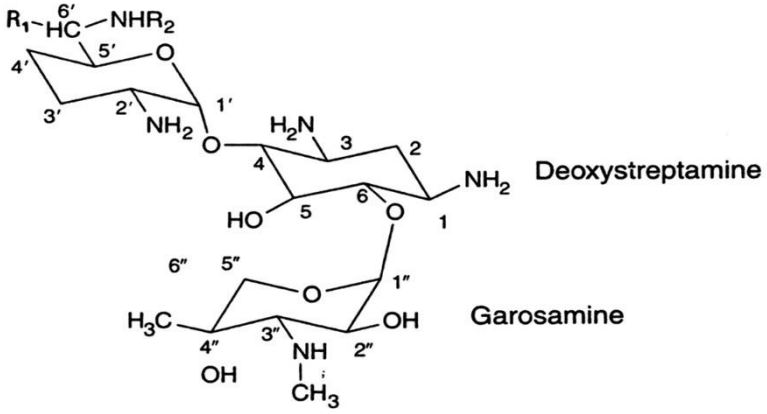
تتكون سلفات الجنتاميسين من مزيج من سلفات الجنتاميسين (C1) (C1a) و(C2). يحتوي مسحوق سلفات الجنتاميسين الجاف على (٣٤% ٣١) من السلفات. وكل (١) ملغ منها يحتوي على (٩٥٠) وحدة دولية، أي كل (٨٠٠٠٠) وحدة من الجنتاميسين تعادل (٨٠) ملغ من الجنتاميسين تقريباً.

يتمتع الجنتاميسين بطيف جرثومي واسع، فهو يؤثر في الجراثيم إيجابية الغرام وخصوصاً في المكورات العنقودية بما فيها المقاومة لتأثير البنيسلينات. ويؤثر أيضاً في الجراثيم سلبية الغرام.

تستعمل سلفات الجنتاميسين في معالجة إنتان الدم **Septicemie**، حتى عند الأطفال حديثي الولادة، وفي كل حالات الإنتانات الحادة التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام.

يعطى أحياناً بالمناوبة مع الكاربنيسيلين حتى لا تشكل مقاومة لدى الجراثيم. ويعطى أيضاً في معالجة إنتانات الأمعاء، ويستعمل بالمشاركة مع البنيسيلينات في المعالجة والوقاية من الالتهابات التي تصيب شفاف القلب **endocarditis** ولاسيّما بعد العمليات الجراحية. ويستعمل الجنتاميسين أيضاً موضعياً بشكل مرهم.

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



Gentamicin C_1: $R_1=R_2=CH_3$
Gentamicin C_2: $R_1=CH_3$; $R_2=H$
Gentamicin C_{1a}: $R_1=R_2=H$

(2) جنتاميسين Gantamycine

تعطى سلفات الجنتاميسين حقناً في العضل بمقدار (3 – 5) ملغ/لكل كلغ من وزن الجسم للبالغين(150 - 250) في اليوم ويمكن أن تعطى للولدان والأطفال بالمقادير نفسها موزعة على عدة جرعات في اليوم، تعطي أيضاً حقناً في الوريد.

يجب أن تقتصر مدة المعالجة خلال (7 – 10) أيام ويجب أن لا يتجاوز مقدار الجنتاميسين في البلازما عن (10 – 12) ميكروغراماً في كل (1) مل.

ينصح بإنقاص المقدار:

في حالة القصور الكلوي حيث يجب مراقبة الوظائف الكلوية

وكذلك مراقبة حاسة السمع لدى المريض.

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(3) توبراميسين Tobramycine

تتشابه بنية التوبراميسين مع بنية الجنتاميسين ويستعمل بشكل ملح سلفات في معالجة أنتانات العصيات الزرق. ويتمتع بطيف جرثومي واسع كما هو الحال في الجنتاميسين ويستعمل من المواضع نفسها.

يعطى التوبراميسين بمقدار (3 – 5) ملغ/لكل كلغ من الوزن كل (6 – 8) ساعات عن طريق الحقن في العضل أو في الوريد، وينقص المقدار في حالات القصور الكلوي

(٤) سيزوميسين Sisomycine

يستعمل السيزوميسين فهي مواضع استعمال الجنتاميسين نفسها في معالجة انتانات الجراثيم سلبية الغرام بشكل خاص.

يعطى بمقدار (3) ملغ/لكل كلغ من الوزن للبالغين موزعة على عدة دفعات عن طريق الحقن في العضل أو في الوريد بشكل بطيء، وينقص المقدار في حالة القصور الكلوي. أما للأطفال فيعطى بمقدار (4,5) ملغ/لكل كلغ من الوزن في اليوم موزعة على عدة دفعات

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(٥) سلفات النيتيلميسين Netilmicin Sulfate

يستعمل النيتيلميسين في مواضع استعمال السيزوميسين والجنتاميسين والانتانات المقاومة لهذا الأخير ويعطى بمقدار 75 – 300 ملغ حقناً يومياً أي بمقدار 4 – 6 ملغ/لكل كلغ من الوزن للبالغين ويخفض المقدار في حالة القصور الكلوي. أما للأطفال فيعطى بمقدار 6 – 7.5 ملغ/لكل كلغ من الوزن. لا يعطى في حالة الوَهَن العضلي.

٦) كاناميسين Kanamycine

الكاناميسين من الأمينوغليكوزيدات والذي يتشابه في بنيته وتأثيره مع الجنتاميسين.

يستعمل في معالجة الأنتانات التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام وبشكل خاص جراثيم المتقلبة proteus وكذلك في انتانات المكورات العنقودية المقاومة للبنيسسلين، ويستعمل أيضاً في معالجة السل.

يعطى الكاناميسين عادة عن طريق الحقن في العضل بمقدار (15)ملغ/لكل كلغ من الوزن أي بحدود (1 – 1.5) غ على عدة دفعات.

لا يعطى في حالة الاضطربات الكلوية، ويجب مراقبة حاسة السمع عند الاستعمال

II.الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(٧) أميكاسين Amikacine

الأميكاسين من مشتقات الكاناميسين نصفالتخليقية، ويستعمل بشكل ملح سلفات. يستعمل الأميكاسين في معالجة انتانات الجراثيم سلبية الغرام الحادة والمعندة على الجنتاميسين والتوبراميسين.

يستعمل بشكل خاص في معالجة أنتانات العصيات الزرق. يمكن أن يستعمل بالمشاركة مع الكاربنيسيلين أو البنيسيلينات أو السيفالوسبورينات بشرط أن تتم المشاركة بالتناوب.

يعطى الأميكاسين بمقدار(15) ملغراماً لكل كلغ من الوزن للبالغين وللأطفال حقناً في العضل موزعاً على دفعتين يومياً، ويجب أن لا يزيد المقدار على(1,5) غ في اليوم. ينقص المقدار في حالة القصور الكلوي .

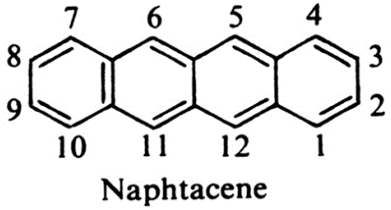
(٨) هيدروكلوريد السبكتينوميسين Spectinomycin Hydrochloride

يتمتع السبكتينوميسين بطيف جرثومي واسع ذي فعالية متوسطة ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، ويستعمل على نحو خاص كبديل لأملاح البنيسيلين Gالمستعملة لمعالجة داء السيلان gonorrheaغير المصحوب بمضاعفات. ويعطى بمقدار ٢٥ ملغ لكل كلغ من وزن الجسم (٧٥ ملغ كحد أعظمي). يخفض المقدار في حالة الفَشَلُ الكُلْوِيّ renal failure .

يسبب استعماله بعض الاضطرابات: غثيان، دوخة، حمى، شرى، وألم في مقر الحقن.

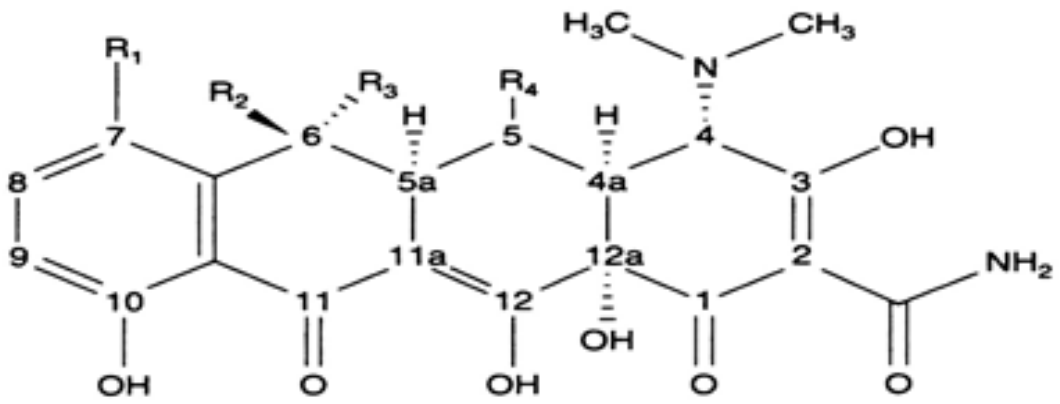
III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

البنية الكيميائية للتتراسيكلينات Structure of Tetracyclines:



Naphtacene

تشتق الأفراد الهامة من هذه المجموعة من أوكتاهيدرونافتاسين octahydronaphthacene , وهي نواة هيدروكربونية مكونة من أربع حلقات متتالية ذات ست قمم (نواة النافتاسين مهدرجة جزئياً) :



	R_1	R_2	R_3	R_4
Tetracycline	H	CH_3	OH	H
Chlortetracycline	Cl	CH_3	OH	H
Oxytetracycline	H	CH_3	OH	OH
Demeclocycline	Cl	H	OH	H
Methacycline	H	CH_2		OH
Doxycycline	H	H	CH_3	OH
Minocycline	$N(CH_3)_2$	H	H	H

اللوحة (١٠-١٤) بنى أهم مركبات التتراسيكلينات

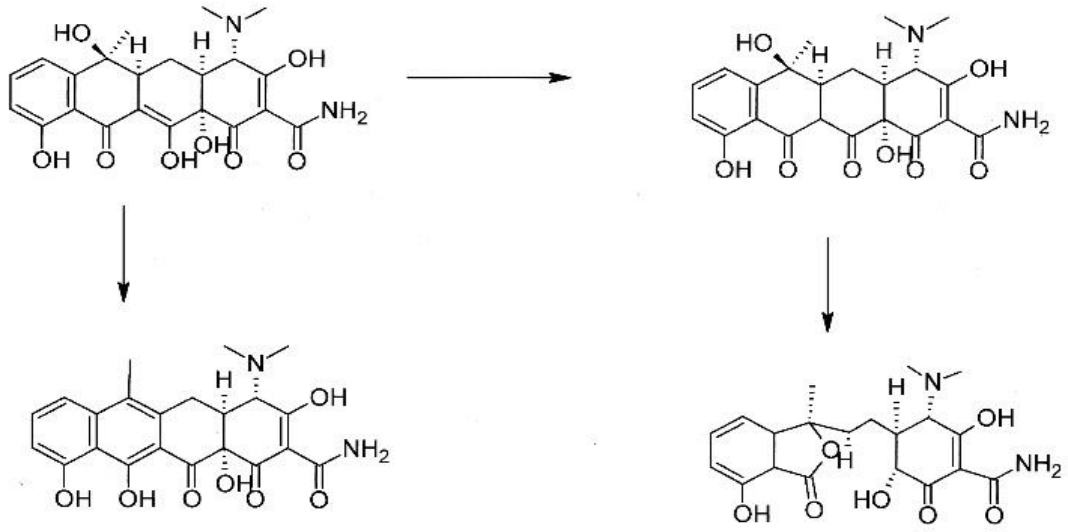
اشتُقت أسماء الأفراد من بنية هذا النظام الحلقي رباعي الحلقات التتراسيكلينات. وان طيفها الجرثومي وحواصها الكيميائية متشابهة جدا لكن ليست متماثلة. والكيمياء الفراغية stereochemistry للتتراسيكينات معقدة جداً. فذرات الكربون 4, 4a, 5, 5a, 6, and 12a هي ذرات عديمة التناظر المرآتي chiral محتملة تبعاً لتبادلاتها substitution. وتبين اللوحة (١٠-١٤) بنى أهم مركبات التتراسيكلينات .

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

البنية الكيميائية للتتراسيكلينات Structure of Tetracyclines

تُعد التتراسيكلينات مركبات مذبذبة amphoteric compounds , وتشكل أملاحا إما مع الحموض acids أو مع القلويات bases وتتواجد في الوسط المعتدل بشكل كَهْرَلٌ مُذَبْذَب. **zwitterion** .

تهاجم الحموض القوية والأسس القوية التتراسيكلينات التي تحمل مجموعة الهيدروكسيل في **الموقع ٦** تؤدي إلى فقد الفعالية عبر تعديل بنية الحلقة C. فتسبب الحموض نزع جزئ ماء من مجموعة الهيدروكسيل هذه ومن الهيدروجين a ٥ وهذا يؤدي إلى تعديل الحاقة C(اللوحة ١٠- ١٥). **أما الأسس تسبب تفاعل بين مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ٦ ومجموعة الكيتون في الموقع ١١** مما يؤدي إلى **تشكل حلقة لاكتونية lactone** تؤدي إلى فقد الفعالية . وهذا الأمر قاد إلى البحث عن مشتقات **اكثر ثباتا وفعالة كما هي الحال في المركبات منزوعة مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ٦** (٦-ديزوكسي تتراسيكلين ٦-desoxytetracycline والميثاسيكلين methacycline والدوكسي سيكلين doxycycline والمينوسيكلين minocycline

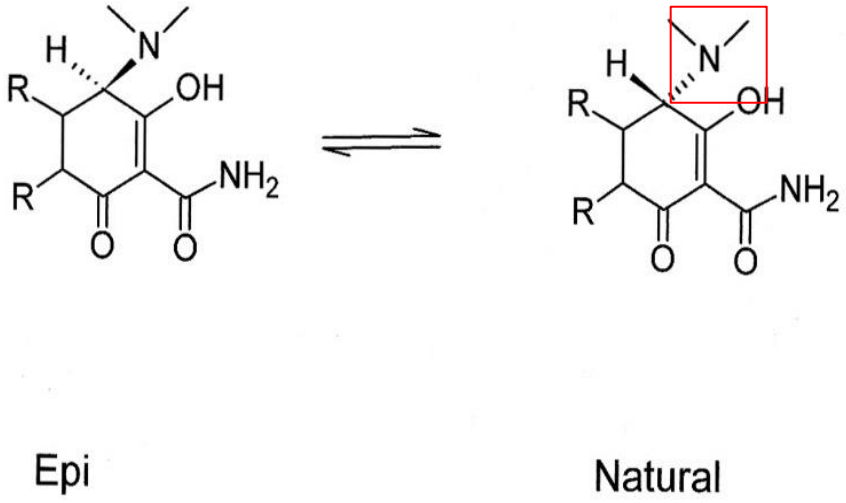


اللوحة (١٠-١٥):
تأثير الحموض القوية والأسس القوية على بنية التتراسيكلينات.

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

تَشَكُّل المُصَاوِغَاتُ الصِّنْوِيَّة epimerization

الخاصة الكيميائية الهامة في التتراسيكلينات هي تَشَكُّل المصَاوِغَاتُ الصِّنْوِيَّة في مستوى ذرة الكربون رقم ٤ في محاليل ذات مجال معين من ال pH. تسمى هذه المصاوغات isomersب ٤-ايبي تتراسيكلين epitetracyclines ٤- . ففي الوسط الحمضي ، يحدث التوازن خلال يوم واحد وتكون المصاوغات متعادلة بين الشكل ايبي epiوالشكل الطبيعي natural. ويبدي المصاوغ ايبي فعالية أقل بكثير من المصاوغ الطبيعي:



الطيف الجرثومي spectrum of Activity:

تتميز التتراسيكلينات بانها تملك الطيف الجرثومي الأوسع broadest spectrum of activityمن بين المضادات الحيوية المضادة للجراثيم. فهي فعالة ضد مجال واسع من الجراثيم إيجابية الغرام Gram-positiveوسلبية الغرام Gram-negativeو المُلْتَوِيَة spirochetes، والمَفْطورَة , mycoplasmaوالريكِتْسِيَّات rickettsiaeالمُتَدَثِّرات chlamydiae. وهذا مما يجعل مجال استعمالاتها كبيرا جداً.

أصبحت مقاومة الجراثيم للتتراسيكلينات شائعة بسبب تكرار استعمالاتها ، ونتج من ذلك إنتانات معندة تسببها المكورات العنقودية S. aureusوالزائفة الزنجارية P. aeruginosaمع الزمن .

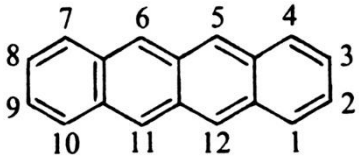
إضافة لذلك ،يمكن أن يسبب إعطاء التتراسيكينات بجرعة كبيرة بطريق الحقن ضرراً وخيماً للكبد ، خاصة عند النساء الحوامل وأو مرضى الكلية .

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

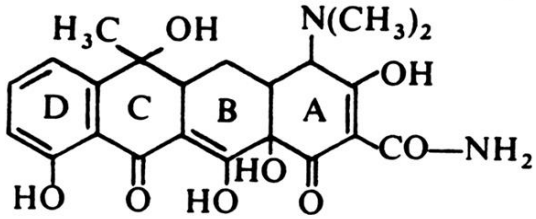
تشمل هذه المجموعة عدداً من المضادات الحيوية ذات بنية متشابهة مشتقة من نواة النفتاسين Napthacene.

والمركبات الطبيعية هي:

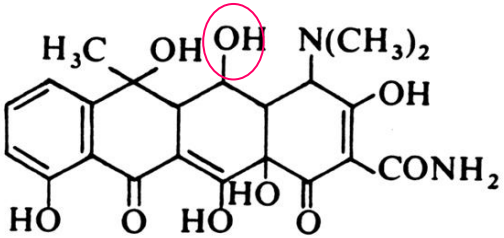
1. تتراسيكلين Tetracycline.
2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو الأوريوميسين Aureomycine.
3. أوكسي تتراسيكلينOxytetracycline أو التيراميسين Terramycine



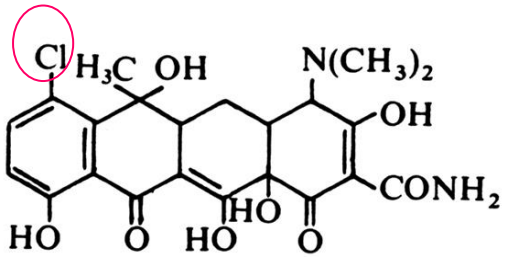
Naphtacene



Tetracycline-*Tetracyne-*
Sanclomycine



Oxy-5tetracycline
Terramycine-Terrafungine



Chloro-7 tetracycline
Aureomycine

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

1. تتراسيكلين Tetracycline.
2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو الأوريوميسين Aureomycine.
3. أوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline أو التيراميسين Terramycine

الصفات العامة للأملاح:

الفيزيائية : مساحيق صفراء اللون، ذات طعم مر، تنحل في الماء ولا تنحل في المحاليل العضوية، تحرف الضوء المستقطب بشدة نحو الأيسر. لها طيف امتصاص وصفي في الأشعة فوق البنفسجية. تعطي محاليلها في الصود الممدد تألقاً Fluorescence بالأشعة فوق البنفسجية. محاليلها المائية تفسد وتتخرب بسرعة .

الكيمائية:

آ. الخواص المشتركة:

1. خواص تعود لمجموعة ثنائي ميثيل أمينو:

يجعل وجود هذه المجموعة من مركبات التتراسيكلين أجساماً قلوية أُحادية المكافئ. تعطي تفاعلات أشباه القلويات. وإذا سخن التتراسيكلين مع الصود تنفصل مجموعة ثنائي ميثيل أمين وتنتشر رائحتها.

2. خواص تعود للوظيفتين (OH–) [OH– فينولية على الكربون 10 وOH– غولية إينولية على ذرتي الكربون 3 و12):

تنحل التتراسيكلينات في القلويات، تعطي تفاعل ميلون، وتعطي مع بيركلوريد الحديد لوناً أحمر بنياً، يستفاد منه للمعايرة.

3. خواص تعود للمجموعة الأميدية CO – NH2–:

بتأثير القلويات وبالحرارة تنشر مشتقات التتراسيكلين غاز النشادر وثنائي ميثيل أمين

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

1. تتراسيكلين Tetracycline.
2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو الأوريوميسين Aureomycine.
3. أوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline أو التيراميسين Terramycine

ب. الخواص المميزة:

تعطي التتراسيكلينات مع حمض السلفوريك وحمض الهيدروكلوريد المركزين ألواناً تختلف من مركب لآخر.

فمع حمض السلفوريك يعطى التتراسيكلين لوناً بنفسجياً، ويعطي الكلور تتراسيكلين لوناً أزرق قاتماً والأوكسي تتراسيكلين لوناً أحمر.

يعطى محلول الأوكسي تتراسيكلين في محلول كربونات الصوديوم المئوي مع محلول حمض السلفانيليك وحمض الهيدروكلوريك ونتريت الصوديوم لوناً أحمر مسمراً يمكن الاستفادة منه للمعايرة

المعايرة الكيميائية:

تعاير بمقياس الطيف الضوئي في الأشعة فوق البنفسجية،

أو بالاستناد إلى اللون الناتج من معالجتها مع محلول بيركلوريد الحديد (معايرة لونية).

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

1. تتراسيكلين Tetracycline.
2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو الأوريوميسين Aureomycine.
3. أوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline أو التيراميسين Terramycine

الاستعمال:

تتمتع التتراسيكلينات السابقة بطيف جرثومي واسع، وتوصف عملياً في أنواع الانتانات كافة، ولكنها غالباً ما تولد الجراثيم مقاومة نوعية ضد تأثيرها.

تعطى عن طريق الفم بمقدار (1 – 2) غ باليوم، ويمكن اعطاؤها حتى (4) غ حسب خطورة الأنتان.

يمكن أن تستعمل أيضاً حقناً بالعضل بمقدار (0.1) غ للحقنة الواحدة أو بشكل مرهم أو قطرة عينية.

الأعراض الثانوية:

تسبب أعراض عدم تحمل هضمية، لانها تؤثر في الجراثيم المعوية الطبيعية مما يؤدي إلى نمو بعض الفطور المرضية لهذا تعطى دائماً بالمشاركة مع مركبات أخرى:

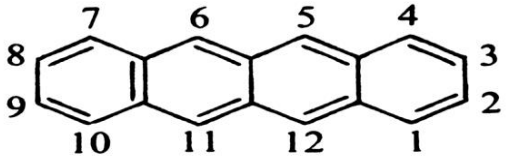
– تتراسيكلين + هكزاميتافوسفات = (Hexacycline)

– سيكوهكزيل سلفونات التتراسيكلين + هكزاميتافوسفات = (Sifocycline)

– تتراسيكلين + حمض الفيتيك Ac Phytique = (Ambramycine).

وينصح عادة بإعطاء مجموعة فيتامينات B في أثناء المعالجة.

لا تعطى التتراسيكلينات إلى المرأة الحامل، وينصح بعدم إعطائها للأطفال (أسنان صفراء اللون =كيلات مع الكالسيوم).



Naphtacene

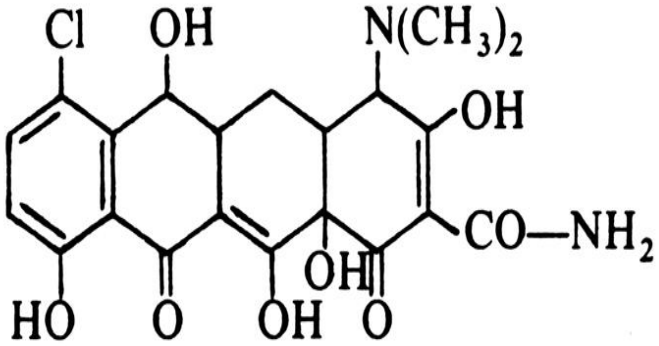
III. التتراسيشكلينات TETRACYLINES

مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

إن أحد مساوئ التتراسيكلينات الطبيعية هو كونها مخرشة للأنسجة، وهذا مما يقلل أو يمنع اعطاءها بطريق الحقن. لا يعطي استعمالها بطريق الفم أية نتائج مرضية تماماً. فالتتراسيكلينات تمتص ببطء بينما تنطرح بسرعة (مع البول والصفراء). وبغية إزالة هذه العقبات في الاستعمال فلقد تم استحصال العديد من مشتقاتها.

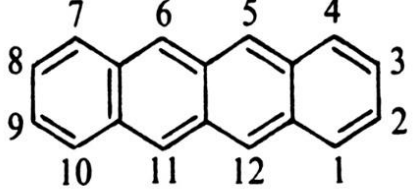
1. مشتق تتراسيكلين طبيعي Derivatives of Natural origina

ديميثيل كلورتتراسيكلين Demethylchlortetracycline



وهو مضاد حيوي ذو منشأ طبيعي يستخلص من مزارع *St. Aureofaciens* يشتق من الكلور تتراسيكلين مع حذف الوظيفة الميثيلية على الكربون (6). وهو مركب أكثر ثباتاً في الأوساط الحامضة والقلوية من الكلور تتراسيكلين.

يعطى بمقدار (0.6) غ باليوم.



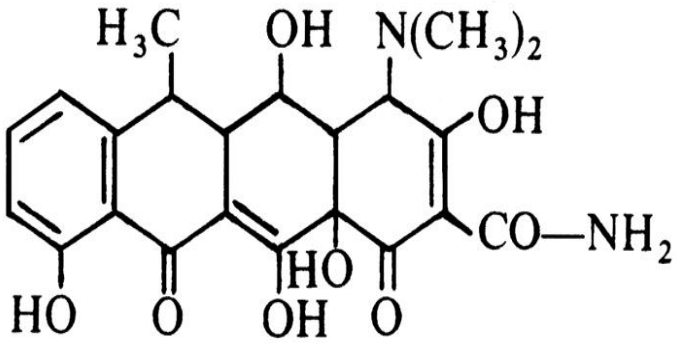
Naphtacene

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

2. مشتقات نصف تخليقية emisynthetic derivatives

(١) دوكسي سيكلين Doxycycline



البنية: ديزوكسي –6 أوكسي تتراسيكلين –6–deoxy–5– oxytetracycline ، أو الأوكسي تتراسيكلين منزوع الهيدروكسيل في الكربون 6. المصاوغ الصنوي الذي يكون فيه الميثيل على الكربون ٦ بوضع ألفا ٦α–methyl أقوى بثلاثة مرات من المصاوغ الصنوي epimer الذي يكون فيه الميثيل على الكربون ٦ بوضع بيتا ٦β–methyl . وعلى ما يبدوا أن الفرق في توجه مجموعات الميثيل ، الذي يؤثر قليلا في شكل الجزيئة ، يسبب فرقا كبيرا في الفعالية المضادة للجراثيم . وكذلك، إن غياب مجموعة الهيدروكسيل من الموقع ٦ يجعل من المركب أكثر ثباتا في الوسط الحمضي والقلوي وهذا مما يجعل عمره النصفي في الوسط البيولوجي أطول.

يستعمل بشكل هيدراتي hydrate salt أو ملح يدعى Hyclate أي الهيدروكلوريد المتبلور مع ١/٢ جزيء ماء و١/٢ جزيء من الغول الإيثيلي hemiethanolate hemihydrate , ويتوافر أيضاً بشكل مبلور مع جزيء ماء واحد ا monohydrate

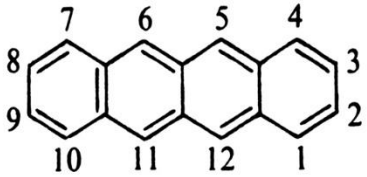
يستعمل دوكسي سيكلين في مواضع استعمال التتراسيكلينات لمعالجة إنتانات الجهاز التنفسي وغيرها ، ولكنه ذو فعالية أقوى من التتراسيكلينات الطبيعية فيعطى بمقدار وسطي (٠,٢)غ باليوم الأول و(٠,١)غ في الأيام اللاحقة بطريق الفم. لا يعطى للحوامل أو الأطفال أقل من عمر ٨ سنوات . يمكن أن يسبب استعماله اضطرابات هضمية ,حُمامَى , erythema حساسية للضوء , photosensitivityصداع ، واضطرابات رؤيا . visual disturbances

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

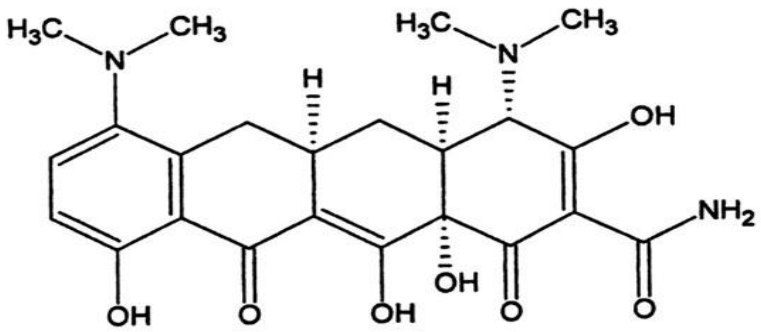
مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

2. مشتقات نصف تخليقية Semisynthetic derivatives

(٢) –هيدروكلوريد المينوسيكلين Minocycline Hydrochloride



Naphtacene



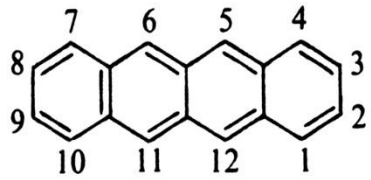
Minocycline

البنية: هيدروكلوريد ٧ دي ميثيل أمينو ٦ دي ميثيل ٦ ديوكسي تتراسيكلين–7dimethylamino–6–demethyl–6–deoxytetracycline. وتعد بنيته مشابهة للدوكسي سيكلين، ونظراً لكونه لا يحمل مجموعة هيدروكسيلية على الكربون C–6 فهو ثابت في الوسط الحمضي ولا يتحول إلى الشكل اللاهيدراتي anhydro أو شكل اللاكتون lacton.

الاستعمال والتأثيرات الثانوية: يُعدّ المينوسيكلين **أقوى التتراسيكلينات فعالية المستعملة في المداواة**. **يمتص عن طريق الفم** ويعطى مستويات عالية التركيز في البلازما والنسج، **وعمره النصفي half-life في البلازما طويل جداً** . يؤثر في الجراثيم إيجابية الغرام، خاصة العنقوديات والعقديات، **ويؤثر على نحو خاص في العنقوديات Staphylococcus aureus المقاومة للميتيسلين والتتراسيكلينات الأخرى بما فيها الدوكسي.**

III. التتراسيكلينات TETRACYLINES

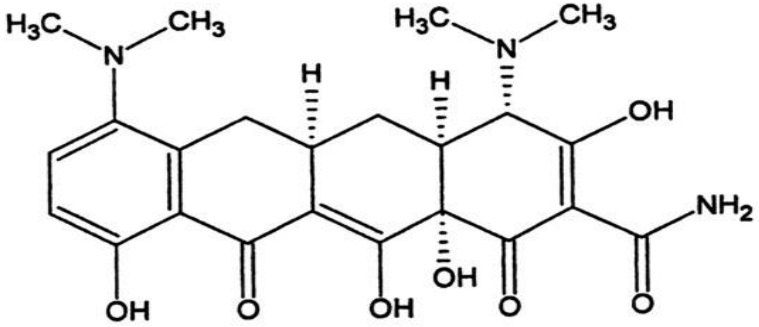
مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives



Naphtacene

2. مشتقات نصف تخليقية Semisynthetic derivatives

(٢) –هيدروكلوريد المينوسيكلين Minocycline Hydrochloride



Minocycline

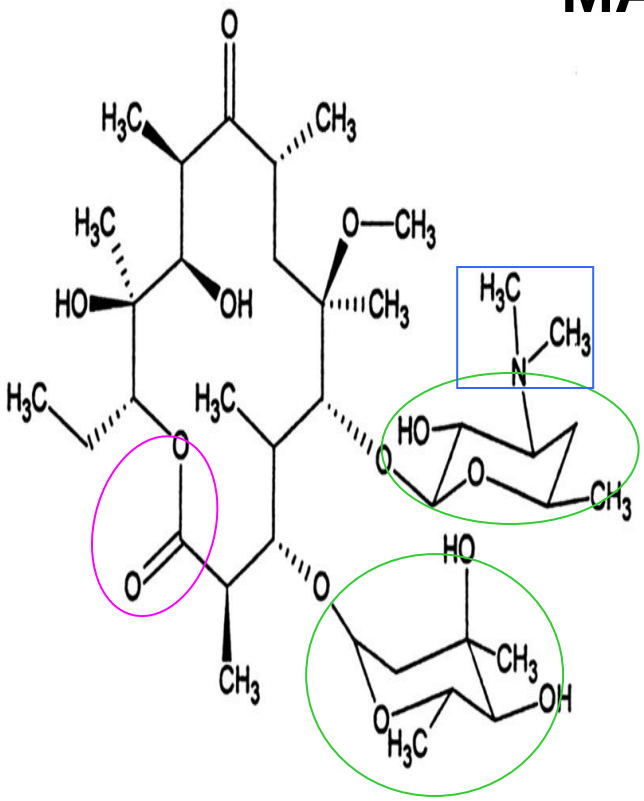
يستعمل هيدروكلوريد المينوسيكلين على نحو خاص في معالجة إنتانات الجهاز التنفسي والتهاب السحايا meningitisبالمكورات السحائية. وينصح باستعماله في معالجة إنتانات الجهاز البولي .

يعطى هيدروكلوريد المينوسيكلين بمقدار ٢٠٠ ملغ في اليوم الأول ثم ١٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة للبالغين، أما للأطفال فيعطى بجرعة بدئية ٤ ملغ/كلغ ثم تتبع بـ ٢ ملغ/كلغ كل ١٢ ساعة.

لا يعطى في حالة الحمل والإرضاع وللأطفال دون ٨ سنوات.

يسبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية الهضمية (غثيان، قيء، إسهال، تخريش مريئي، فقد الشهية)، صداع، طنين في الأذن tinnitus، تحسس ضوئي، تصبغ الجلد، إدماع وتعرق وبعض الاندفاعات الجلدية.

IV. MACROLIDES الماكروليدات



Clarithromycin

كيمياء الماكروليدات chemistry of macrolides :

يشتق اسم الماكروليد من بنية كيميائية تتكون من حلقة لاكتونية واسعة (استر داخلي يتشكل بين وظيفة غولية ووظيفة كربوكسيلية).

تحتوي أفراد هذه المجموعة من المضادات الحيوية على سكرين اثنين أو أكثر يرتبطان بحلقة ذات 14 قمة.

يحمل أحد هذين السكرين مجموعة أمينية متبادلة

وهذه المجموعة تعطي الماكروليدات خاصة قاعدية:

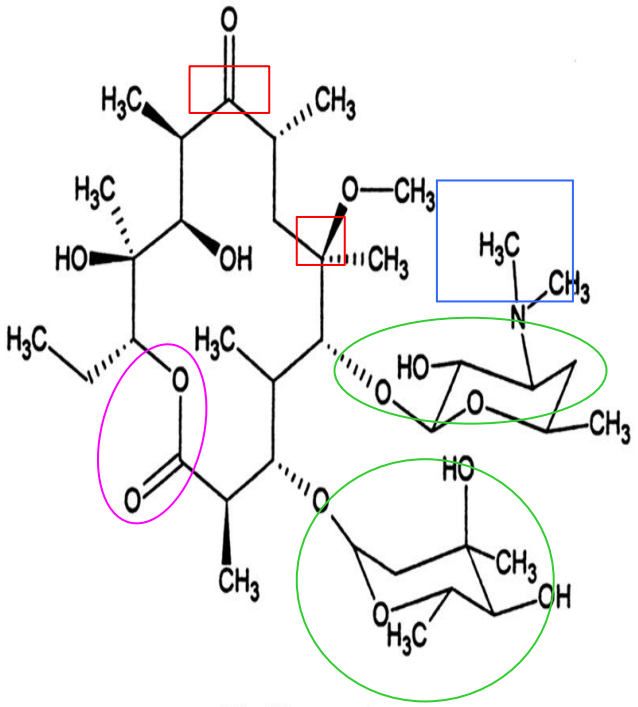
أساس ضعيف ($Pk_a = 8$).

ثمة ماكروليدات ذات 16 قمة وبعضها، Tylosin،

يستخدم لأغراض زراعية.

تستخلص هذه الماكروليدات من مزارع الشعيات actinomycetes. يوجد حالياً قرابة 40 فرداً من هذه الماكروليدات يستعمل منها ومن مشتقاتها نصف التخليقية عدد قليل

IV. الماكروليدات MACROLIDES



Clarithromycin

تصنف الماكروليدات بنيوياً بحسب خمسة أصناف، لكننا سندرسها بحسب

الماكروليدات الحقيقية (اريثروميسين ومشتقاته والأوليياندوميسين والسبيراميسينspiramycin والجوساميسينJosamycin والروزاميسين)

واشباه الماكروليدات: اللينكوميسيناتLincomycins (لينكوميسين وكليندااميسين وغيرها)

والأنساميسينات Ansamycins (الريفاميسين وغيره)

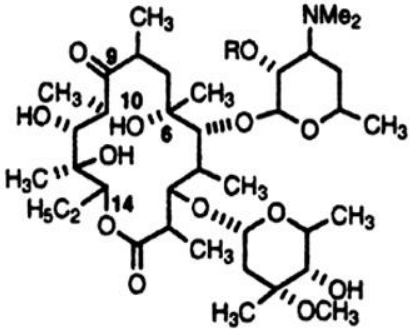
وغيرها من المضادات الحيوية ذات البنية القريبة

الطيف الجرثومي Spectrum of Activity

يشبه الطيف spectrumالجرثومي للماكروليدات طيف البنيسيلينات penicillinsممثلا بالاريثروميسين erythromycin وتعد بديلاً alternative للبنيسيلينات لدى المرضى المتحسسين للبنيسيلينات .

لكن الماكروليدات فعالة ضد الذراري الجرثومية المقاومة للبنيسيلينات resistant to the penicillinsأي معظم الجراثيم إيجابية الغرام Gram–positive bacteria أما فعاليتها ضد الجراثيم سلبية الغرام فهي منخفضة على نحو عام .

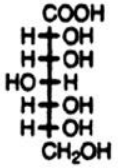
IV. الماكروليدات MACROLIDES



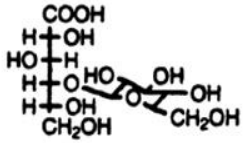
Erythromycin A

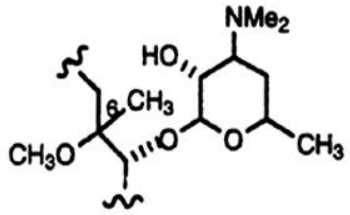
	R	Salt
Erythromycin Base	H	----
Erythromycin Hydrochloride	H	HCl
Erythromycin Estolate	$COCH_2CH_3$	$CH_3(CH_2)_{11}OSO_3H$
Erythromycin Ethylsuccinate	$CO(CH_2)_2CO_2C_2H_5$	----
Erythromycin Gluceptate	H	Structure A
Erythromycin Lactobionate	H	Structure B
Erythromycin Stearate	H	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$

A =

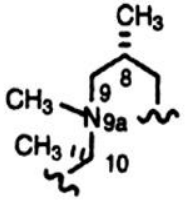


B =

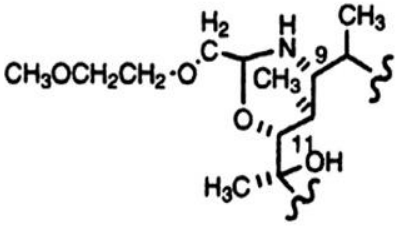




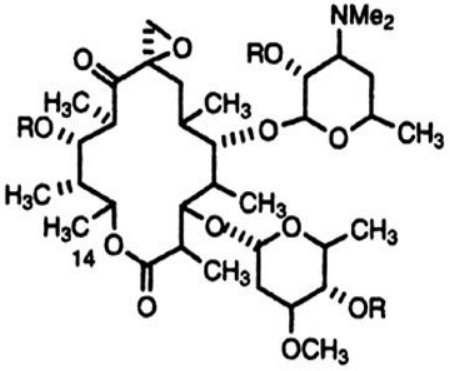
Clairithromycin



Azithromycin

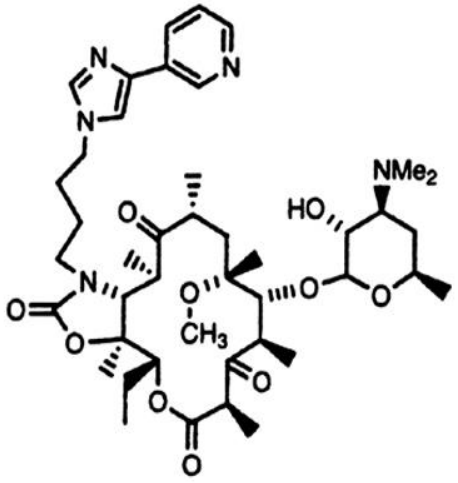


Dirithromycin



Oleandomycin R = H

Troleandomycin R = $COCH_3$



Telithromycin (Ketek)

اللوحة (١٠-١٦) : مضادات حيوية من طبيعة ماكروليدية

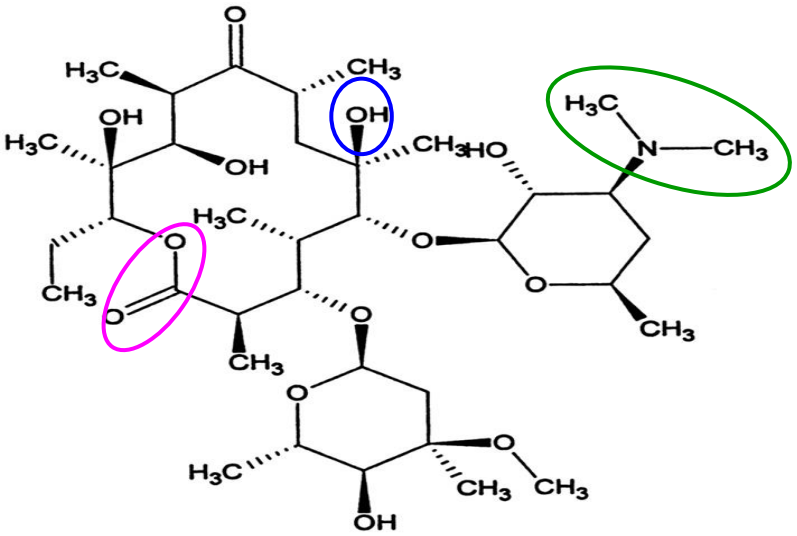
IV. الماكروليدات MACROLIDES

(١) إريثروميسين Erythromycin

الصفات العامة: الإريثروميسين بلورات عديمة الرائحة، مرة الطعم، قليلة الانحلال في الماء.

يكوّن الإريثروميسين مع الحموض العضوية ايسترات، يستعمل منها:

- ستيارات الإريثروميسين،
- بروبيونات الإريثروميسين،
- ايثيل سوكسينات الإريثروميسين،
- غلوسيبتات الإريثروميسين،
- ولاكتوبيونات الإريثروميسين

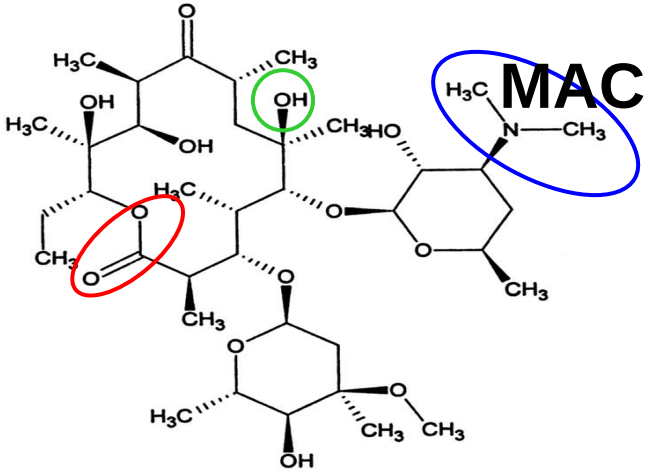


Erythromycin

يحتوي في بنيته على:

- مجموعة لاكتونية Olide: الجذر R
- مجموعة غولية قابلة للأسترة: الجذر R′
- مجموعة أمينية قابلة لاعطاء أملاح: الجذر R″

IV. MACROLIDES الماكروليدات



(١) إريثروميسين Erythromycin

ويكوّن ايسترات ملحية مثل إريثروميسين إيستولات Estolate (إريثروميسين مونوبروبيونات لوريل سلفات Erythromycin propionate Lauryl sulfate.

R' = –CO – C2H5 R'' = C12H5 –O– SO3H

إن كل (1.44)غ من إريثروميسين إيستولات يعادل (1)غ من الإريثروميسين.

تعطي هذه الايسترات مع الهيدروكسيل أمين في وسط قلوي مشتقات لحمض الهيدروكزاميك الذي يعطي مع أيونات الحديد في وسط حمضي لوناً بنفسجياً.

يعاير الإريثروميسين أو ايستراته في وسط لا مائي بإذابته في حمض الأسيتيك ومعايرته بحمض البيركلوريك بوجود البنفسجية المبلورة أو باستخدام مقياس الكمون أو مقياس الأمبير لتحديد نقطة نهاية التفاعل. يجري الحساب باعتبار إن الاريثروميسين أساس أحادي المكافئ.

IV. الماكروليدات MACROLIDES

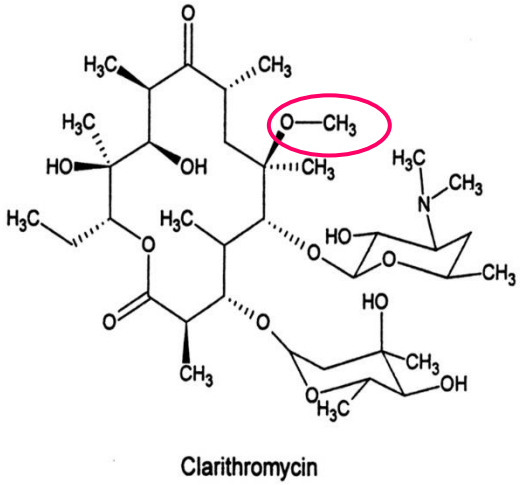
(١) إريثروميسين Erythromycin

الاستعمال: يمكن أن يستعمل الإريثروميسين حرا free base فمويا ، وبغية تجنب طعمه المر bitternes وامتصاصه غير المنتظم ، جرى تصنيعه بشكل أقراص ملبسة معويا enteric–coated وبشكل أن يتحرر بطيئا delayed–release. وقد جرى تحويله أيضا إلى ملح وايستر بشكل ايستولات (estolate ايثيل سكسينات ethylsuccinate أو بروبيونات propionate للملح لوريل سلفات (lauryl sulfate لجعله مقاوما للحموضة ولتسهيل امتصاصه.

يستعمل الإريثروميسين أو ايستراته في مواضع استعمال البنيسيلين بديلا alternative عنه، عند المرضى المتحسسين للبينيسيلين وبشكل خاص في إنتانات المكورات العنقودية (حتى المقاومة لتأثير البنيسيلين).

يستعمل عن طريق الفم بشكل أقراص مغلفة بمادة لا تنحل في المعدة (لأن تأثيره ينعدم في بيئة حامضة) ويمكن استعماله أيضاً حقناً بالعضل. يعطى الاريثروميسين بمقدار (١,٥ – ١)غ في اليوم عن طريق الفم. ولا تعطى إيستولات الإريثروميسين للمرضى الذين لديهم قصور كبدي. يستعمل الإريثروميسين اساس (٤٠) ملغ بشكل غسول lotion لمعالجة حب الشباب acne كما في الشكل الصيدلاني . Eryfluid

IV. الماكروليدات MACROLIDES



Clarithromycin

(٤) كلاريثروميسين Clarithromycin(Klacid)

الاستعمال:

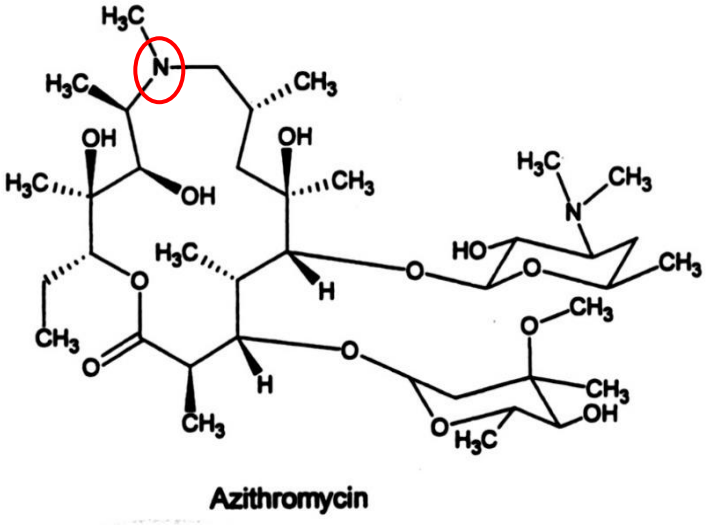
يعد الكلاريثروميسين صنفاً جديداً من الماكروليدات المشتقة من الإريثروميسين. أن مجرد تحويل مجموعة الهيدروكسيل في C–6 إلى مجموعة ايترية يزيد من ثبات الجزيء في الوسط الحمضي ويخفف التأثيرات الثانوية الهضمية التي يسببها الإريثروميسين.

- يُمتص الكلاريثروميسين بعد الإعطاء الفموي ولا يؤثر الطعام على توافره الحيوي.
- وهو أقوى من الإريثروميسين تجاه معظم الجراثيم التي يتحسس لها.
- يستعمل في معالجة أنتانات الطرق التنفسية والجلد والأنسجة الطرية الخفيفة والمتوسطة والتهابات الأذن الوسطى ويعطى بمقدار 250 – 500 ملغ يومياً للبالغين موزعة على جرعتين وبمقدار 7.5 ملغ/كلغ من الوزن للأطفال، ويخفف المقدار في حالة القصور الكلوي والكبدي.

يسبب استعماله تأثيرات ثانوية هضمية (غثيان، قيء، انزعاج بطني) وجلدية (طفح، حكة) وغيرها.

IV. الماكروليدات MACROLIDES

(٣) آزيثروميسن Azithromycin(zithromax)



البنية: مشتقة من بنية الإريثروميسين من خلال إدخال مجموعة Nميثيل بين الكربونين ٩ و ١٠ وإزالة مجموعة الكربونيل في الكربون ٩. وتعد هذه البنية أنموذجاً نمطياً prototypeمتقدماً لسلسلة حلقية تحتوي على ذرة آزوت (الكربون ١٠) –of nitrogen containingوذات ١٦ قمة في صنف الماكروليدات وتعرف باسم آزاليد azalides. وهذا مما يزيد من ثبات stability هذه البنية تجاه التدرك بالحموض.

الاستعمال:

الاستعمال:

يعد الآزيثروميسين أقوى من الكلاريثروميسين أو الإريثروميسين تجاه الجراثيم سلبية الغرام. يستعمل الآزيثروميسين في مواضع استعمال الكلاريثروميسين ويعطى بمقدار 500 ملغ عن طريق الفم يومياً لمدة ثلاثة أيام ثم يخفض المقدار إلى 250 ملغ كل يوم لمدة أربعة أيام للبالغين.

أما للأطفال فيعطى بمقدار 10 ملغ/كلغ من الوزن لمدة ثلاثة أيام. يخفَّض المقدار في حالة القصور الكلوي والكبدي. يجب أن يعطى الدواء على معدة فارغة. يسبب استعماله التأثيرات الجانبية التي يسببها الكلاريثروميسين.

IV. الماكروليدات MACROLIDES

(٤) سبيراميسين Spiramycine (Rovamycine)

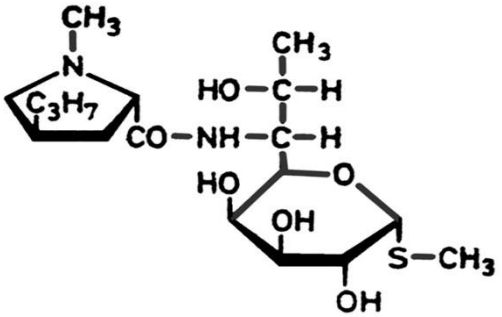
- ينتسب هذا المركب إلى بنية الماكروليدات الحقيقية، فنجد في بنيته الجزء السكري والسكري الأميني إلى جانب مجموعة اللاكتون والجزء غير السكري aglycone.

يستحصل عليه من مزارع فطور Streptomyces ambofaciens.

- يستعمل في حالة في:
  - أنتانات الجراثيم إيجابية الغرام وله تأثير خاص على المكورات الرئوية. ويستعمل أيضاً
  - معالجة داء الأميبا (amoebicide) و
  - داء المقوسات Toxoplasmosis.
- يعطى بمقدار (2 – 4) غ في اليوم على دفعتين للبالغين ويعطى بمقدار (50 – 100) ملغ لكل كلغ للأطفال عن طريق الفم، ويمكن أن يعطى بشكل مرهم أو تحاميل.
- يسبب استعماله بعض الأعراض الجانبية مثل الغثيان، القيء، الاسهال وبعض التحسسات الجلدية.
- يمكن أن يتشارك السبيراميسين مع الميترونيدازول لمعاجة إنتانات الأسنان dental infections مجموعيا عن طريق الفم كما هو في الشكل الصيدلاني Birodogyl و Rodogyl.

V. اللينكوميسينات LINCOMYCINS

اللينكوميسينات مضادات حيوية تحتوي بنيتها على ذرة كبريت sulfur-containing antibiotics
عُزلت بالتخمر fermentationمن فطريات الستريبتوميسيز .Streptomyces lincolnensis
ويُعد اللينكوميسين الأكثر فعالية واستعمالاً. وقد بذلت جهود كبيرة بتعديل البنية لتحسين الفعالية المضادة للجراثيم والحرائك الدوائية pharmacokineticsفتوصلت إلى اكتشاف الكليندااميسين.

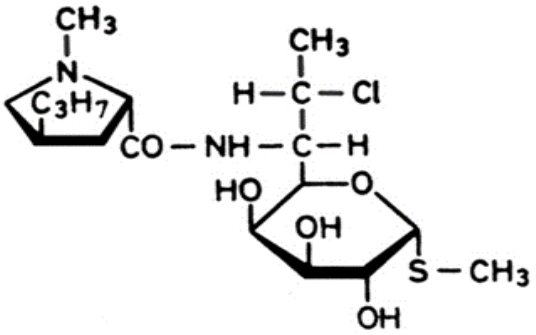


(١) لينكوميسين Lincomycine(lincocyn)

- يستحصل اللينكوميسين من مزارع فطور *Streptomyces Lincolensis*
- يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد. كل (1)ملغ من هذا الملح يحوي (881) وحدة دولية.
- يؤثر اللينكوميسين في الجراثيم إيجابية الغرام وبشكل خاص في العنقوديات الذهبية المقاومة للبنسيلينات ويتميز بتأثيره في إنتانات هذه الجراثيم النسيجية والعظيمة.
- يعطى بمقدار(1.5 – 2) غ يومياً عن طريق الفم أو الحقن العضلي أو مع المصل الفيزيولوجي.
- يسبب استعماله بعض الاضطرابات الثانوية مثل الإسهال، القيء، الغثيان، ألم بطني واضطرابات جلدية ودموية (نقص عدد الكريات البيض والصفيحات) ، ولهذا لا يستعمل عند الذين لديهم اسهالات شديدة. يستعمل بحذر في حالة الاضطرابات الكلوية والكبدية.

V. اللينكوميسينات LINCOMYCINS

(٢) كليندااميسين Clindamycin



البنية: كلورو –7 ديزوكسي –7 لينكومسين.

يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد. يعد الكليندااميسين من مشتقات اللينكوميسين نصف االتخليقية **semisynthetic**، حيث تستبدل بمجموعة الهيدروكسيل ذرة كلور في الموضع رقم (٧) ، وهكذا تتعزز فعاليته المضادة للجراثيم .

الاستعمال:

يتمتع الكليندااميسين بالطيف الجرثومي للينكوميسين ولكن بتأثير أقوى وسمية أقل.

ويستعمل بمواضع الاستعمال نفسها.

يستعمل بالمناوبة مع البنيسيلينات في معالجة انتانات المكورات العنقودية المقاومة وبخاصة في انتانات العظم والنقي **Osteomyletitis**.

يعطى بمقدار (1 – 2)غ يومياً عن طريق الفم أو الحقن أو مع المصل الفيزيولوجي.

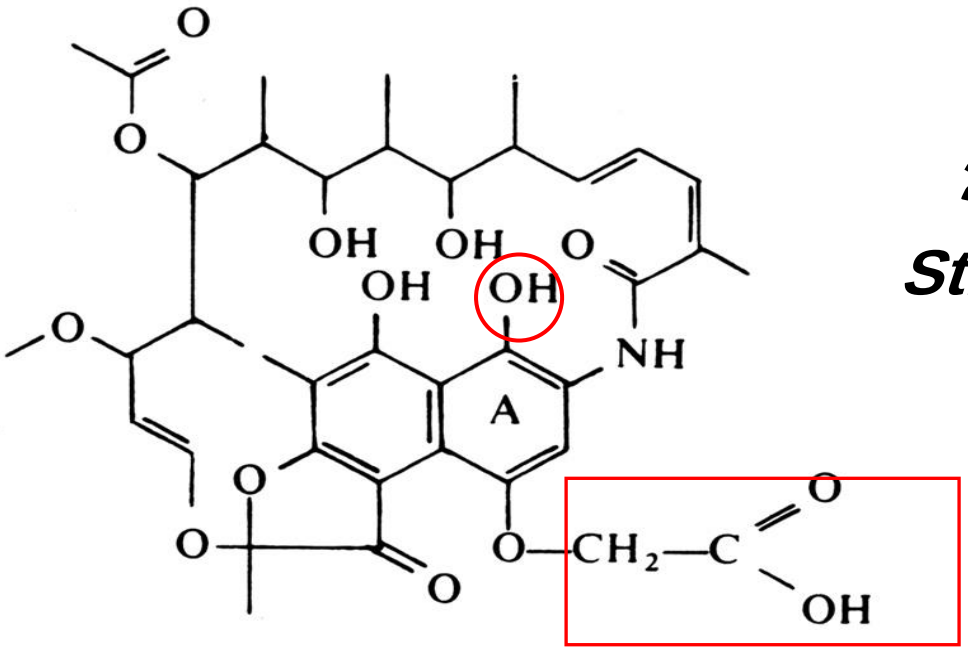
يسبب استعماله التأثيرات الجانبية نفسها التي يسببها اللينكوميسين ولكن بصورة أخف

VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

البنية العامة:

يشمل الاصطلاح ريفاميسين سلسلة من المضادات الحيوية متشابهة في البنية العامة تنتجها فطور *Streptomyes mediterranei* والمضاد الحيوي المستعمل منها هو الريفاميسين (Rifocine) S.V.

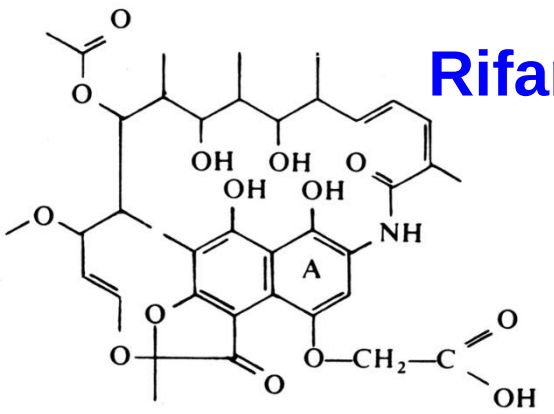


Rifamycine B

ريفاميسين S.V – OH = R′ = R

VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

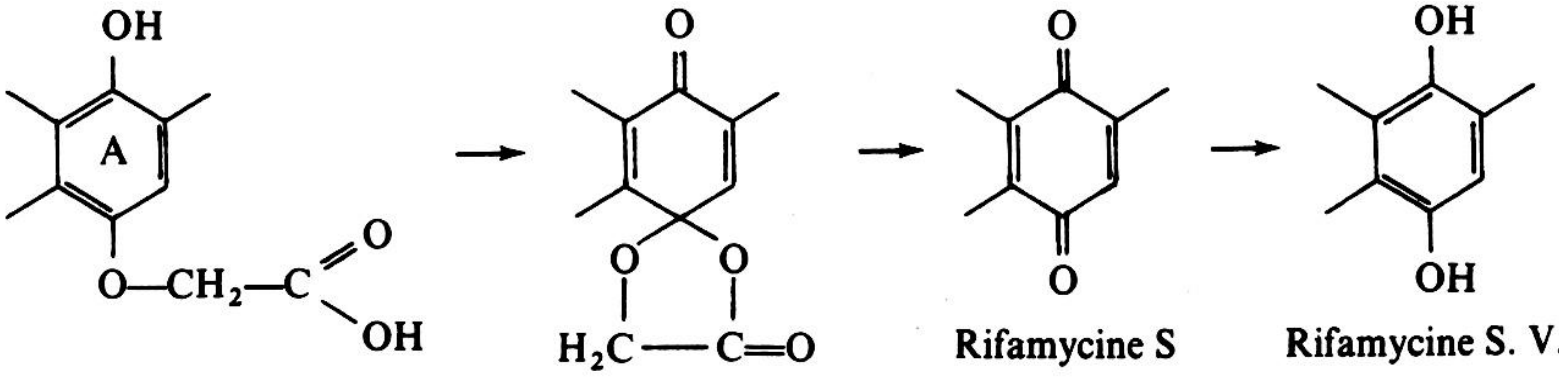


Rifamycine B

البنية العامة:

تزداد الفعالية الحيوية للريفاميسين B بإجراء سلسلة من التحولات الكيميائية بشرط أن تكون فقط من مستوى الحلقة (A) ولا تمس السلسلة الجانبية.

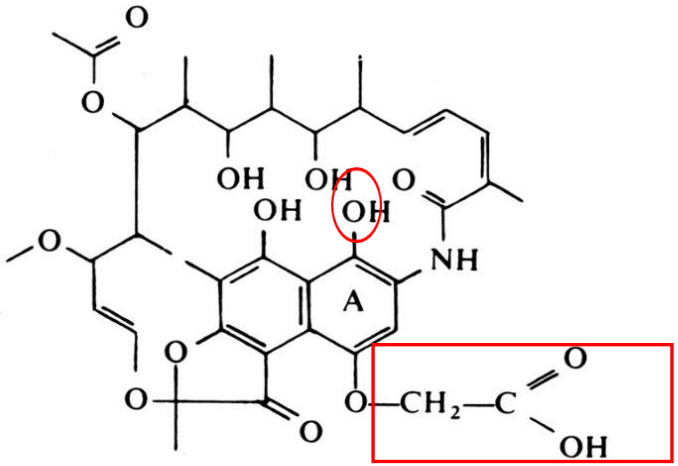
وهكذا فإن محلول الريفاميسنB المعرض للهواء (أو بالأكسدة الخفيفة) يتحول إلى مركب كينونـيquinone (الريفاميسينS) وهذا يعطي بالارجاع الريفاميسين S.V



Rifamycine S Rifamycine S. V.

VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives



Rifamycine B

(١) ريفاميسين Rifocine(S.V)

مسحوق أصفر برتقالي قليل الانحلال في الماء، ينحل في الغول والأثير، وهو ذو تفاعل حمضي وينحل أيضاً في محاليل البيكربونات القلوية.

الاستعمال:

مضاد حيوي فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام، وبشكل خاص ضد الجراثيم المقاومة للبنيسيلين. وهو فعال أيضاً موضعياً ضد عصيات كوخ.

لا يمتص عن طريق الجهاز الهضمي وينطرح بسرعة عن طريق الصفراء (إمكانية الاستعمال في حالة أنتانات طرق الصفراء).

يستعمل حقناً بالعضل بمقدار (1)غ موزعاً على (4)مرات باليوم، ويستعمل موضعياً في معالجة بعض أشكال السل.

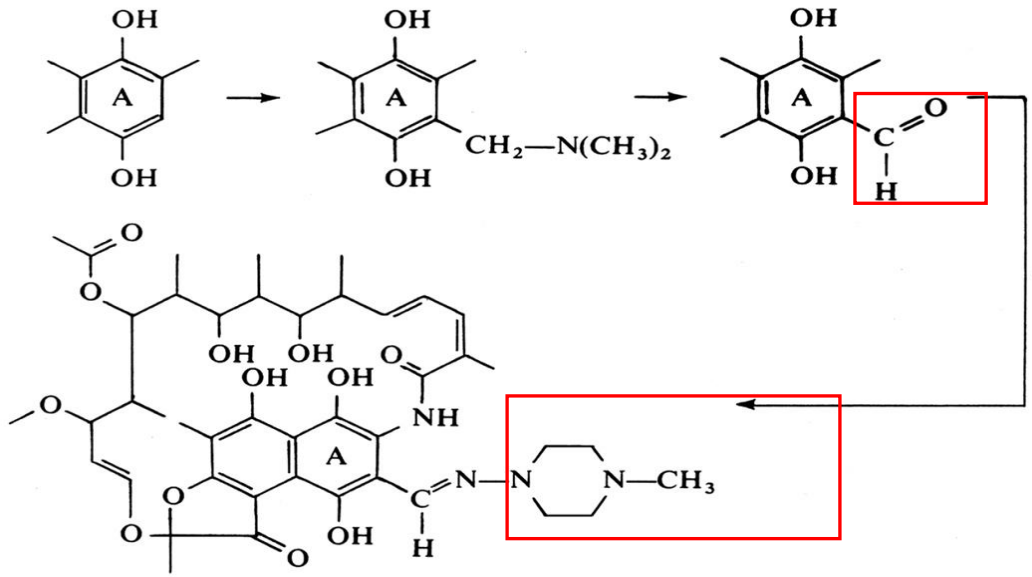
VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

(٢) ريفامبيسين Rifampicine(rifampin,rifadin)

ان عدم امتصاص الريفاميسين Rifamycine من قبل لمعة الأمعاء وسرعة انطراحه بطريق الصفراء تقلل من فرص استعماله في معالجة السل. لهذا أجريت بعض التعديلات الكيميائية في بنيته بمستوى الحلقة(A) (في الموضع3) بغية استعمال هذه المشتقات في مختلف أشكال السل وأهم هذه المشتقات :

الفورميل– 3 – ريفاميسين S.V. ومشتقه الهيدرازونـي الذي يدعى بالريفامبيسين Rifampicin



Rifamycine XIX
Rifampicine

VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

الفورميل– 3 – ريفاميسين S.V. ومشتقه الهيدرازونـي
ريفامبيسين Rifampicin

الطيف الجرثومي والاستعمال:

- يملك الريفامبيسين طيفاً جرثومياً واسعاً يشمل الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. وبشكل خاص فإنه يؤثر في عصيات كوخ،
- يستعمل حالياً في معالجة السل بالمشاركة مع مضادات السل الأخرى. يستعمل أيضاً في معالجة انتانات المكورات العنقودية.
- يعطى بطريق الفم بمقدار (0,6)غ في اليوم للبالغين دفعة واحدة، أما عند الأطفال فيعطى بمقدار (10)ملغ لكل كلغ من الوزن.
- يجب مراقبة الوظائف الكبدية والصيغة الدموية في أثناء الاستعمال.

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية POLYPEPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

تتكون المضادات الحيوية ذات البنية عديدة البيبتد من ترابط حموض أمينية عديدة مختلفة عبر وظائف أميدية، وفي أغلب الأحيان يكون المضاد الحيوي الواحد مؤلفاً من مزيج بيبتيدات قليلة الاختلاف في بنيتها الكيميائية.

- من بين أكثر المضادات الحيوية المضادة للجراثيم الأكثر قوة هي تلك التي تنتسب إلى بنية البولي بيبتيد.
- لكن العديد منها كان استعماله محدوداً بسبب التأثيرات الثانوية التي تسببها ، خاصة السمية الكلوية .
- وكذلك عدم تأثيرها المجموعي systemicفموياً.
- يملك معظمها بنية حلقية ، مع بعض الاستثناءات، مثل الغراميسيدين gramicidins.

البنية العامة:

- ❖ هي بنية حلقية، تحتوي على بعض الحموض الأمينية من السلسة ((Dغير الطبيعية)، ويعزى بعض المؤلفين التأثير الحيوي إلى هذه الحموض.
- ❖ تحتوي أيضاً على بعض الحموض الأمينية الطبيعية، التي لا توجد عادة في سلاسل البيبتيدات المعروفة، مثل حمض الأورنيتين الميسر L–ornithine.
- ❖ يحتوي العديد منها على أجزاء لا تنتسب إلى الحموض الأمينية، مثل حلقات متغايرة، حموض دسمة، سكاكر... وغيرها.

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية POLYPEPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

الخواص البيولوجية:

١) تختلف عن المضادات الحيوية الأخرى بمصدرها فهي تنتج من مصادر طبيعية مثل العصيات Bacilles والفطريات fungi.

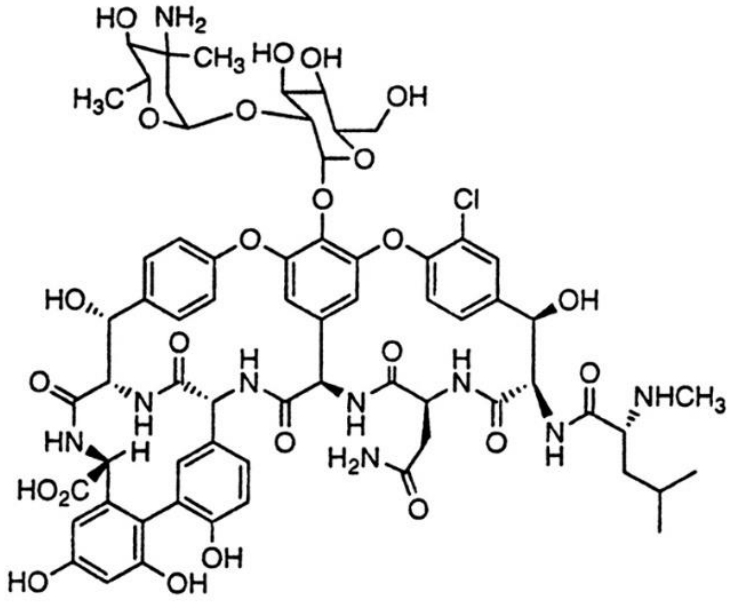
٢) تتمتع بطيف جرثومي محدود.

١) لا تمتص من قبل الأغشية المخاطية المعوية، وإذا أعطيت بطريق الفم فهي تؤثر على نحوٍ موضعي.

٣) لا تعطى عن طريق الحقن فهي عموماً سامة للكلية وحالّة للكريات الحمراء Hemolitic مثل التيروتريسين Thyrothricine.

٤) تختلف هذه المجموعة عن بعضها في آلية تأثيرها فبعضها (الباسيتراسين والفانكوميسين) يتداخل في تثبيط تخليق جدران الخلايا الجرثومية ولهذا فهي ضد الجراثيم إيجابية الغرام مثل العنقوديات.

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية OR
CLIC PEPTIDES



Vancomycin (Vancocin, Vancoled)

(١) هيدروكلوريد الفانكوميسين
Vancomycin Hydrochloride

البنية: هي بنية غليكوببتيد glycopeptide تتضمن ثُمالتي residues غلوكوز وفانكوزافين ترتبطان برابط غليكوزيدي مع جزء لا سكري مكون من ببتيد حلقي معقد يحتوي على ثُمالات أروماتية مرتبطة مع بعضها برابط إيتري للريزورسينول

الاستعمال والتأثيرات الثانوية: :

- الفانكوميسين مضاد حيوي من الغليكوببتيدات ادخل في المداواة عام 1958 كمضاد حيوي ضد المكورات إيجابية الغرام خاصة العنقوديات، العقديات، المكورات الرئوية، وهو ليس فعالاً ضد الجراثيم سلبية الغرام.
- وقد تصاعدت أهميته استعماله في السنوات الأخيرة خاصة ضد الجراثيم المعندة سلبية الكواغولاز والعنقوديات الذهبية المقاومة للميتيسلين(MRSA) التي تسبب انتانات الدم والتهاب شغاف القلب (وقاية مع الجنتاميسين) والجلد والسحايا و النسج الرخوة ، والانتانات المصاحبة للقثطرة الوريدية venous catheters

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية POLYPEPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

(١) هيدروكلوريد الفانكوميسين Vancomycin Hydrochloride

الاستعمال والتأثيرات الثانوية:

- يمتص الفانكوميسين قليلاً إذا ما أعطي عن طريق الفم، وإذا ما أُعطى عن طريق الوريد بسرعة فيسبب التهاب وريد خثاري، ولهذا يعطى الفانكوميسين بالتسريب أو في الوريد بشكل بطيء ولا يعطى حقناً بالعضل (مخرش).
- يُعطى للبالغين بمقدار 1 – 2 غ/يومياً حقناً خلال 60 دقيقة لكل حقنة، ويعطى للأطفال الخدج والرضع بداية بمقدار 15ملغ/كلغ ثم 10 ملغ/كلغ كل 12 ساعة.
- يسبب استعماله تأثيرات ثانوية مثل السمية الكلوية (قد يحدث فشل كلوي) وسمية أذنية وبعض الاضطربات الدموية والهضمية والجلدية (اندفاعات جلدية بسبب تحرر الهيستامين: متلازمة الرجل الأحمر red man syndrome).
- ونظراً لعدم امتصاصه إلا قليلاً في السبيل المعدي أو بسبب تدركه الكبير في جهاز الهضم فيمكن أن يعطى الفانكوميسين فموياً لمعالجة الإنتانات المعوية التي تسببها العنقوديات والتهاب القولون الذي تسببه عصيات القيح الأزرق (الزائفة الزنجارية) بالمشاركة مع الكليندااميسين

125 milligrams (mg) 4 times a day for 10 days

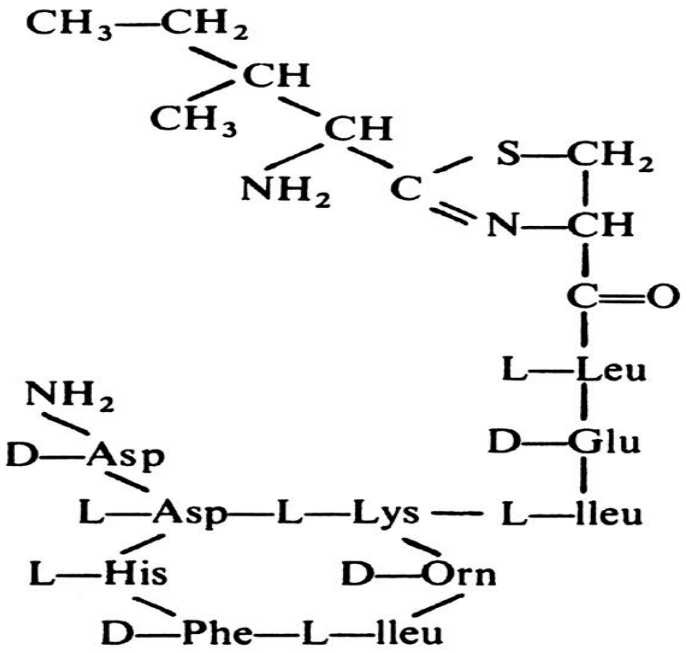
dose is usually not more than 2000 mg per day

infused slowly in a dilute solution

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية POLYPEPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

(٢) تيكوبلانين Teicoplanin

(٣) الباسيتراسين Bacitracin



Bacitracine A

الاستعمال:

يتمتع الباسيتراسين بطيف جرثومي مشابه لطيف البنيسيلين (يؤثر بشكل خاص في الجراثيم إيجابية الغرام من خلال تثبيط تخليق ببتيدات الجدار الخلوي ويتعزز تأثيره بالزنك Zinc).

لا يستعمل إلا موضعياً كما هو الحال في استعمالات التيروسيدين مطهراً بشكل محلول، أقراص مصّ، أو مرهم في أنتانات الفم والعين والأذن والحنجرة

VII. البولي بيبتيدات أو البيبتيدات الحلقية POLYPEPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

بولي ميكسينات Polymyxines

البولي ميكسينات عبارة عن مضادات حيوية من متعددات الببتيد، تنتج من قبل عدة سلالات من الِعصيات المخاطية *Bacilus polyminxa*.

من وجهة نظر كيميائية هي عبارة عن ببتيدات حلقية متشبعة، تحتوي في بنيتها على حمض ألفا، غاما دي أمينو بوتيريك (DABA) النديد Homoloque الأعلى للاورنيتن، وعلى بقية حمض دسم هو حمض ميثيل –6 أوكتانوئيك (MOA).

المركبات الرئيسية من البولي ميكسينات هي:

البولي مكسين–B : يؤثر البولي مكسين Bفي عصيات القيح الأزرق والعصيات القولونية (E.Coli) Colibacilleوالشيجيلا. يستعمل في معالجة الإنتانات الجلدية والهضمية والبولية التي تسببها الجراثيم سابقة الذكر .يعطى عن طريق الفم بمقدار) ٠,٤ – ٠,٣)غ في اليوم.

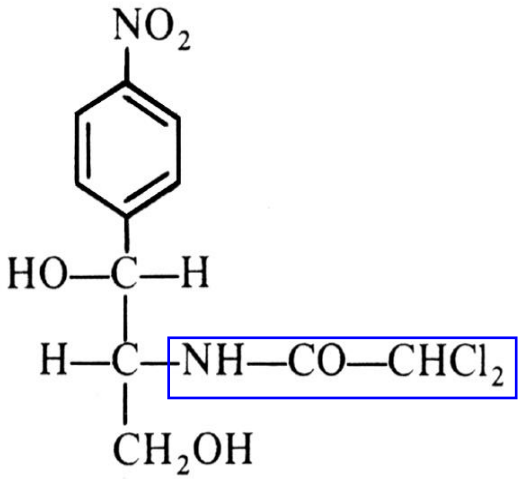
الكوليستين colistin A أو الكوليميسين) :يستعمل كما جاء في استعمال البولي مكسين B، إلا انه أقل سمية منه على الكلية. يعطى بمقدار (٠,٤)غ في اليوم عن طريق الفم مجزأة على عدة جرعات في الإنتانات المعوية، ويمكن أن يعطى حقناً أو بشكل موضعي.

الفيوميسين Viomycine ا:يستعمل بشكل خاص في معالجة الزحار العصوي. ويستعمل أيضاً في معالجة السل بالمشاركة مع الـ P.A.Sالصودي أو الايزونيازيد، ولا يستعمل مطلقاً بالمشاركة مع الستربتوميسين لأنه ساماً للكلية وللجملة العصبية يعطى بمقدار (١)غ كل (١٢) ساعة حقناً عن طريق العضل أو الوريد ثم (١)غ كل يومين.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

البنية:



Threo : Chloramphenicol

عرفت البنية الكيميائية للكلورامفينيكول عام 1947 وقد أثارت في ذلك الوقت بعض الدهشة لأنها أظهرت وجود مجموعتين لم تكونا معروفتين سابقاً في المركبات الطبيعية وهما مجموعة بارا – نتروفينيل ومجموعة كربون توأم الكلور Dichloride carbon.

أما البنية العامة فهي مشتقة من ثنائي كلور أسيتاميد المتبادل على الآزوت أي:

بارانتروفينيل–1 دي كلور أسيتاميد–2 بروبان دي أول–١,٣.

يحتوي الكلورامفينكول في بنيته على كربونين غير متناظرين كما هو الحال في بنية الإيفدرين، فله أربعة مصاوغات فراغية تقسم إلى سلسلتين: Erythro و Threo وذلك حسب التوضعات الفراغية النسبية للوظيفتين (–OH) و(–NH).

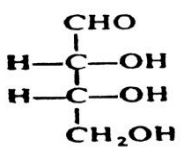
يطلق، اصطلاحاً، اسم Threo و Erythro على المشتقات التي تحتوي على كربونين غير متناظرين ومتجاورين بحيث يكون توضع الوظائف الكيمائية الفراغي مشابهاً للتوضع الفراغي للتريوز الميمن D.Threose وللايريتروز الميمن D–Erythose.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

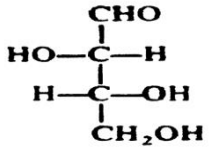
i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

وفيما يلي جدول مقارنة للبنية الكيميائية يبين هذه التوضعات الفراغية:

سكر التريوز (الدهيد غليسريك)

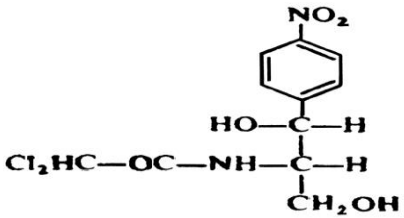


D-Erythrose

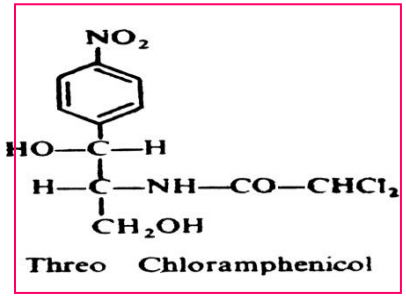


D-Threose

الكلورامفينيكول

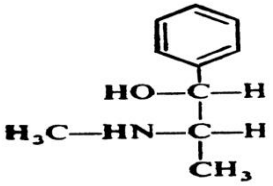


Erythro

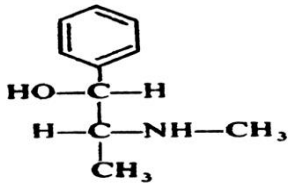


Threo Chloramphenicol

الايفيدريـــن



Ephedrine (forme erythro)



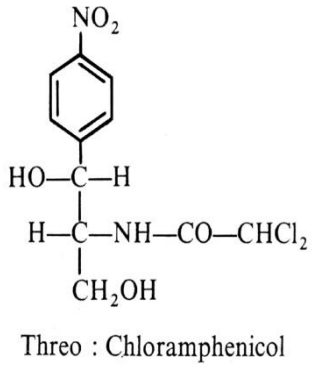
Pseudo-Ephedrine (forme threo)

ملاحظة: تستعمل بصورة شائعة السابقة **Pseudo** (كاذب) في سلسلة الايفدرين، وذلك للتعبير عن التوضعات الفراغية **Threo**.

الكلورامفينيكول الفعال حيوياً هو الذي يملك بنية **D–threo**.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL



Threo : Chloramphenicol

الصفات:

الفيزيائية: الكلورامفينيكول الأساس هو عبارة عن مسحوق مبلور بلون أبيض مصفر ذو طعم مر جداً، يحرف الضوء المستقطب باتجاهات مختلفة، فهو ميسر في محلوله في أسيتات الايثيل وميمن في محلوله في الغول الإيثيلي

الكيميائية:

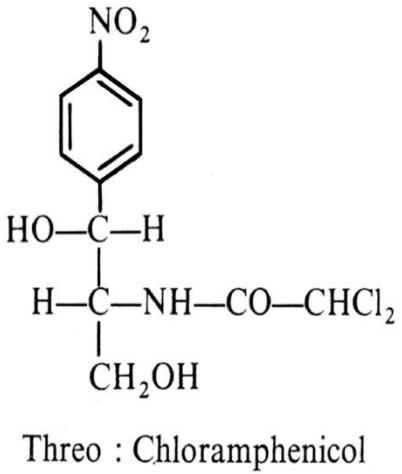
1. خواص الوظيفة النترية العطرية: إذا أُرجع الكلورامفينيكول بواسطة التوتياء وحمض السلفوريك تتحول الوظيفة النترية إلى وظيفة أمينية أولية عطرية، وهذه تعطي تفاعل الديأزة مع حمض النيتروز، فإذا عولج المشتق الدي آزوئي الناتج مع محلول نافتول β– يتشكل مركب آزوئي بلون أحمر.
2. خواص المجموعة ثنائي كلور أسيتيل CO–CH Cl2–: الكلور العضوي: لا يترسب مباشرة مع نترات الفضة؛ إنما يحدث ذلك بعد التسخين مع البوتاس الغولي ويتلون المحلول بلون أحمر.

– مجموعة كربون توأم الكلور العضوي CH Cl2–: إذا سخن الكلورامفينيكول مع البيريدين والصود يعطي لوناً أحمر.

3. خواص الوظيفة الغولية الأولية: تتمتع هذه الوظيفة بنشاط كيميائي أقوى من الوظيفة الغولية الثانوية.
4. خواص تعود للبنية الكاملة: إذا عولج الكلورامفينيكول مع التوتياء بوجود كلور الكالسيوم، فإن المحلول الناتج يرجع كاشف نسلر بالبرودة معطياً راسباً أسود .

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL



Threo : Chloramphenicol

المقايسة:

1. يعاير الكلور العام، بعد تكليس (كلسنة) Calcination الكلورامفينيكول مع البوتاس، فيتأين Ionisation الكلور ويعاير بطريقة شاربانتية – فولهار.
2. يمكن إرجاع الوظيفة النترية إلى وظيفة أمينية أولية عطرية وهذه تعطي تفاعل الديأزة مع حمض النيتروز. تجري المعايرة الحجمية بواسطة نتريت الصوديوم المعاير كما ورد ذكره في معايرة السلفاميدات

الطيف الجرثومي:

يتمتع الكلورامفينيكول بطيف جرثومي مكمل، إلى حد ما لطيف البنيسيلين، فهو يؤثر في الجراثيم سلبية الغرام مثل العصيات الكولونية، سالمونيلا، شجيلا، بروسيلا، وبشكل خاص في العصيات التيفية.

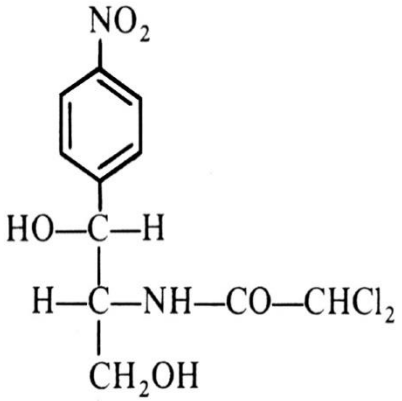
ويؤثر في الريكتسياتRickettsies وفي الجراثيم المعوية الطبيعية

الاستعمال:

يستعمل بشكل خاص في معالجة الحمى التيفيةTyphoid وانتانات الأمعاء والطرق الرئوية، ويستعمل أيضاً في معالجة أمراض الأذن والعين. يعطى عن طريق الفم بمقدار(2) غ باليوم للبالغين. وبمقدار(50 – 100) ملغ/كلغ بالنسبة للأطفال. يستعمل أيضاً بشكل موضعي، مرهماً أو قطرة عينية أو أذنية

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL



Threo : Chloramphenicol

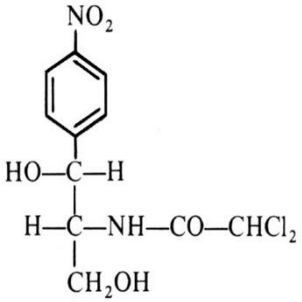
الأعراض الثانوية التـي يسببها الكلورامفينيكول:

إن تحمل الكلورامفينيكول من قبل العضوية جيد بشكل عام، ولكنه يلاحظ في بعض الأحيان ظهور تفاعلات تحسسية جلدية أو هضمية، ويمكن تخفيف هذه الأعراض بإعطاء مجموعة فيتامينات B.

يسبب الكلورامفينيكول اضطرابات في الصيغة الدموية: نقص عدد الكريات البيض وبخاصة عند الأطفال، فيجب مراقبة الصيغة الدموية قبل المعالجة وبعدها وبخاصة إذا كانت هذه المعالجة طويلة المدة.

ولهذا لم يعد يفضل استعماله في مداواة الحمى التيفية .

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS



Threo : Chloramphenicol

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

العلاقة بين البنية والتأثير:

للحصول على مشتقات ذات فعالية أقوى وسمية أقل من الكلورامفينيكول، فقد أجريت دراسة منهجية لعلاقة البنية – التأثير، وقد توصل العلماء إلى النتائج التالية:

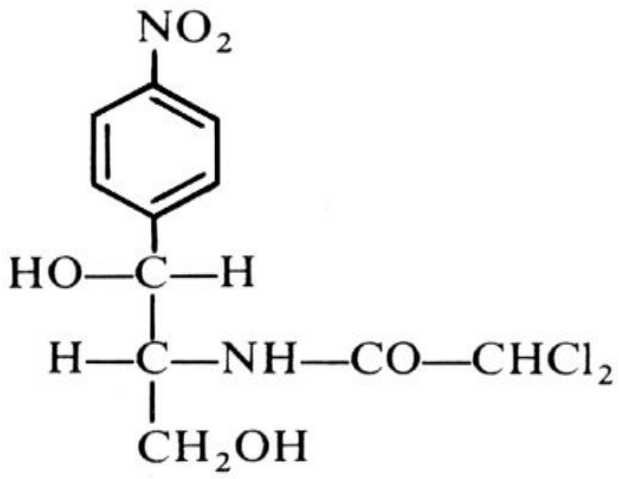
1. **إن ارجاع الوظيفة النترية يؤدي إلى إلغاء الفعالية الحيوية.**
2. **إن ادخال بعض المتبادلات على حلقة البنـزين، أو استبدال بعض الحلقات غير المتجانسة بها يؤدي أيضاً إلى إلغاء الفعالية.**
3. **إن المصاوغ D-threo من بين مصاوغات الكلورامفينيكول هو فقط المضاد الحيوي الفعال.**
4. **إن أكسدة الوظيفة الغولية الثانوية إلى وظيفة كيتونية (سيتونية) يؤدي إلى مشتق ذي فعالية كبيرة مضادة للفطور Antifongic.**
5. **عند استبدال جذوراً أو وظائف أخرى مثل:**

–SO2 –NH2, SO3H, –NH2, –CO–NH2, –COOH, –C ≡ N بالمجموعة النترية في موضع بارا يؤدي إلى مركبات عديمة الفعالية ما عدا في حالة المجموعة SO2 – CH3 – ويدعى المركب الناتج عندئذ: تيوفينيكول Thiophenicol، ويمتاز بأنه قليل السمية ولا يسبب نقصاً في عدد الكريات البيض.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

مشتقات الكلورامفينيكول



Threo : Chloramphenicol

علاقة البنية -التأثير:

أن تحويل الوظيفة الغولية الأولية في بنية الكلورامفينيكول إلى وظيفة ايسترية يؤدي إلى تخفيف الطعم المر الذي يتميز به ويصبح عندئذ استعماله أكثر ملاءمة لدى الأطفال.

ولهذا يستعمل الكلورامفينيكول بشكل ايسترات لحموض دسمة (حمض البالميتيك Palmitic acid وحمض الستياريك stearc acid) بأشكال صيدلانية مختلفة (معلقات , مستحلبات) .

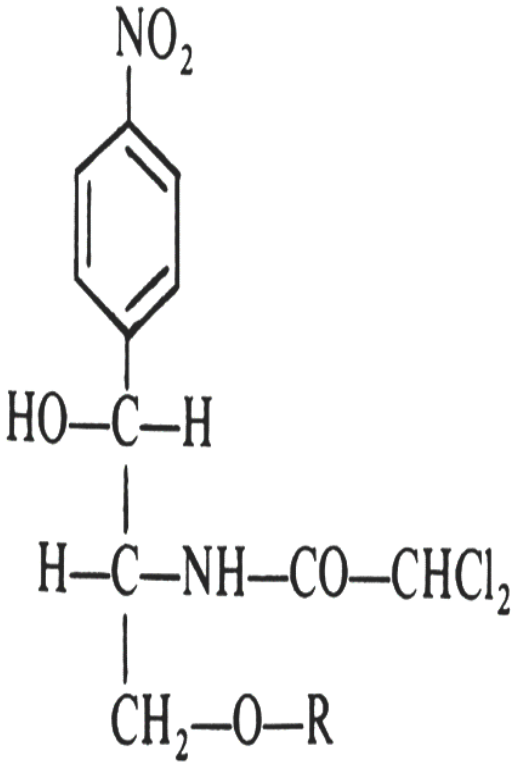
VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

مشتقات الكلورامفينيكول

علاقة البنية -التأثير:

إن هذه الايسترات غير فعالة في الزجاج In vitro ولكنها تتحمله في العضوية الحية بواسطة الإنزيمات فيتحرر منها الكلورامفينيكول بالتدريج ولهذا فتعد هذه الايسترات كطلائع دواء Produgs.



R=—OC—CH_2—CH_2—COONa

Hemisuccinate (sel de sodium)

soluble dans l'eau : Solnicol

R=OC—$(CH_2)_{14}$—CH_3

Palmitoyl (Tifomycine : poudre aromatisee ou sirop)

R=OC—$(CH_2)_{16}$—CH_3

Stearoyl (Sintomycetine : suspension orale)

R=—OC—CH_2—O—$CO(CH_2)_{16}$—CH_3

Stearoylglycolyl

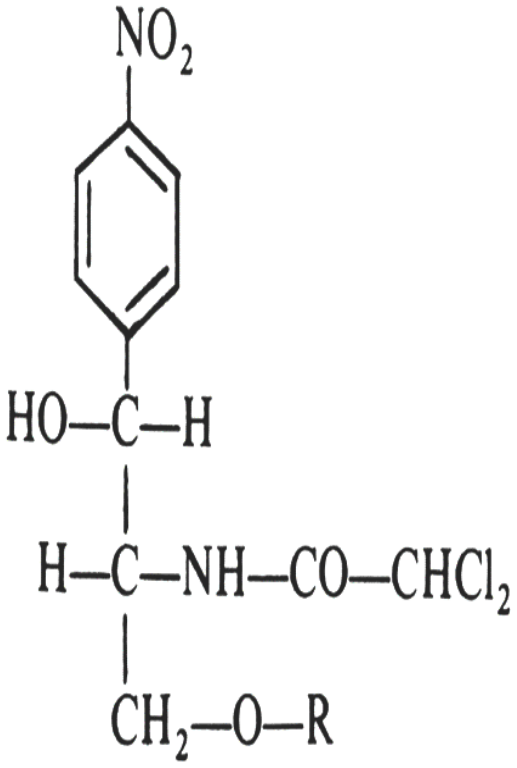
VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

مشتقات الكلورامفينيكول

علاقة البنية -التأثير:

إن هذه الايسترات غير فعالة في الزجاج In vitro ولكنها تتحمله في العضوية الحية بواسطة الإنزيمات فيتحرر منها الكلورامفينيكول بالتدريج ولهذا فتعد هذه الايسترات كطلائع دواء Produgs.



R=—OC—CH_2—CH_2—COONa

Hemisuccinate (sel de sodium)

soluble dans l'eau : Solnicol

R=OC—$(CH_2)_{14}$—CH_3

Palmitoyl (Tifomycine : poudre aromatisee ou sirop)

R=OC—$(CH_2)_{16}$—CH_3

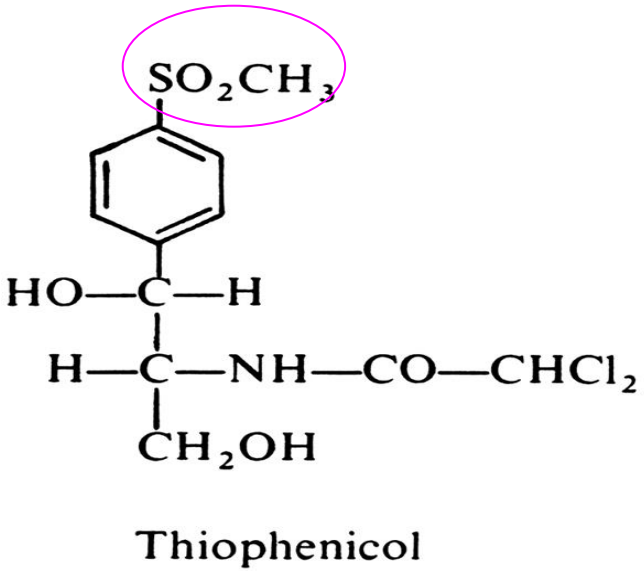
Stearoyl (Sintomycetine : suspension orale)

R=—OC—CH_2—O—$CO(CH_2)_{16}$—CH_3

Stearoylglycolyl

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

ii. Thiamphenical = Tiophenicol التيوفينيكول

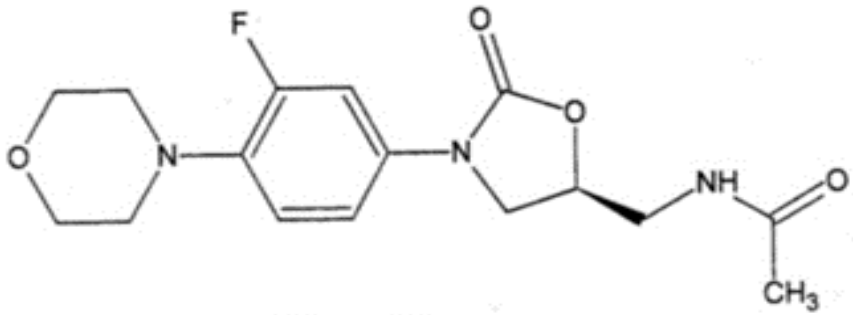


Thiophenicol

يستعمل كما في استعمال الكلورامفينيكول بطريق الفم، ويفضل عليه في معالجة إنتانات الطرق البولية وطرق الصفراء.**يعطى بمقدار(1,5) غ باليوم**

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

iii. لينيزوليد Linezolid



Linezolid

الاستعمال:

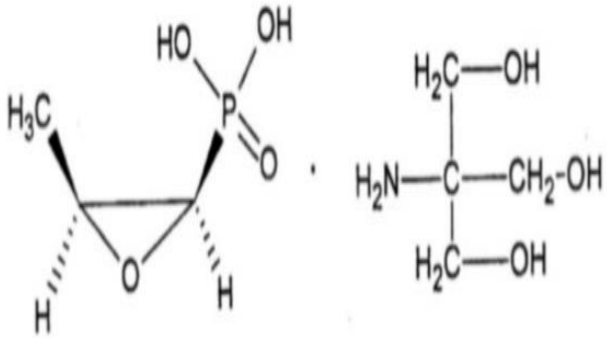
يملك طيفا جرثوميا واسعا wide spectrum ضد المكروبات إيجابية الغرام against Gram–positive organisms، بما فيها المقاومة للميثيسيلين والبنيسيلين والفانكوميسين ، ويعد صادا لنمو الجراثيم bacteriostatic ضد الجراثيم التي تتحسس عليه .

يستعمل في معالجة إنتانات الجلد والنسج الطرية المصحوبة وغير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated skin and soft–tissue infections.

يعطى بمقدار يومي من ٤,٠ إلى ١,٢ غرام فمويا أو تسريبا infusion.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

iv. فُسفوميسين تروميثامين Fosfomycin Tromethamine



هو مشتق من ايبوكسيد حمض الفُسفونيك phosphonic acid epoxide كان قد عزُل من تخمر فطريات fermentations of Streptomrces spp, وان ملحه مع التروميثامين يوسع فعاليته العلاجية المضادة للجراثيم بسبب زيادة انحلاله بالماء مما يسمح بإعطائه فمويا.

يعد الفُسفوميسين تروميثامين مضاد حيوي واسع الطيف الجرثومي broad–spectrum bactericidal antibacterial بتراكيز ٦٤ ميلي غرام / لتر.

يستعمل في معالجة إنتانات الجهاز البولي غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated urinary tract بجرعة واحدة.

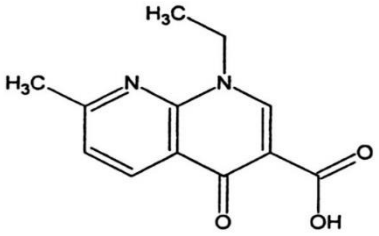
ثانيا–مُضادات الجراثيم التخليقية

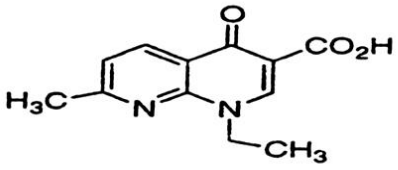
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

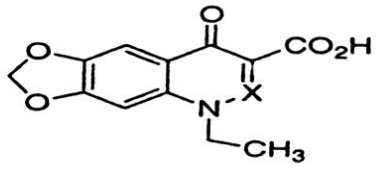
QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

1. كينولونات الجيل الأول First–generation Quinolones



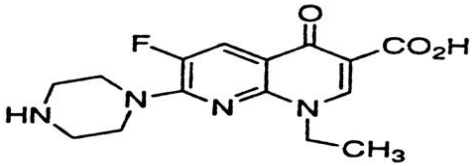


Nalidixic Acid



Oxolinic Acid, X = CH

Cinoxacin, X = N

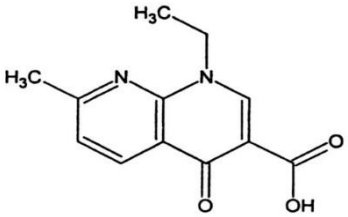


Enoxacin

البنية: تشمل مجموعة مضادات الجراثيم المشتقة من الكينولون مركبات تخليقية تملك بنية عامة مكونة من حلقة كربوكسي بيريدين، مؤكسدة في الكربون رقم 4 ومتبادلة على الآزوت رقم1 بجذر ألكيل، متحدة مع حلقة عطرية أخرى متبادلة بجذور مختلفة هي نفسها. وأول هذه المركبات هو حمض الناليديكسيك (انظر الصيغة أعلاه).

وبنتيجة البحوث المكثفة انطلاقاً من بنية حمض الناليديكسيك تم الحصول على مضادات جراثيم مشابهة في البنية وذات فعالية أقوى وطيف أوسع نذكر منها: حمض الأوكسولينيك **Oxolinic acid**، سينوكساسين **Cinoxacin**، وأينوكساسين **Enoxacin** لكن هذه المركبات لم تستعمل إلا كمطهرة للجهاز البولي وأهمها حمض الناليديكسيك **Nalidixic Acid** الذي لم يعد يستعمل حاليا.

هو:



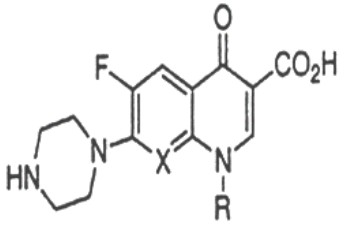
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

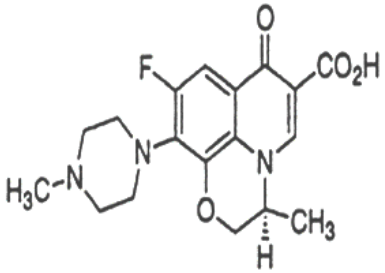
QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones

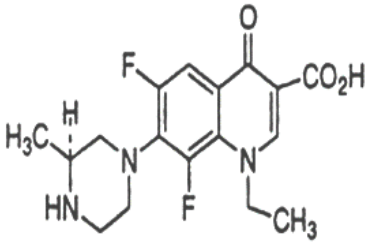
بقيت الكينولونات من الجيل الأول كمجموعة صغيرة ليست واسعة الاستعمال حتى اكتشاف الفلوروكينولونات Fluoroquinolones. تعد خواص السيبروفلوكساسين هي الخواص النموذجية لهذه المركبات



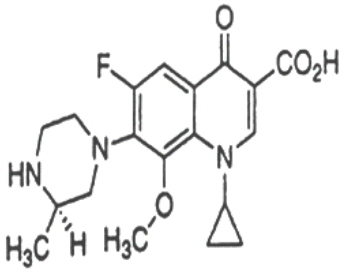
Norfloxacin (Noroxin), R = ethyl; X = CH
Enoxacin (Penetrex), R = ethyl; X = N
Ciprofloxacin (Cipro), R = cyclopropyl; X = CH



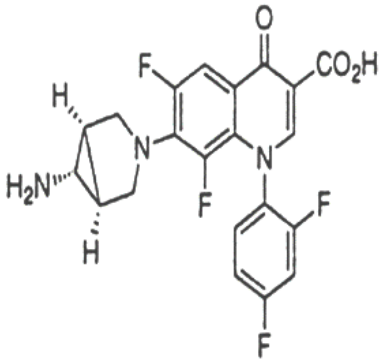
Ofloxacin (Racemic)(Floxin)
Levofloxacin (1-S)(Levaquin)



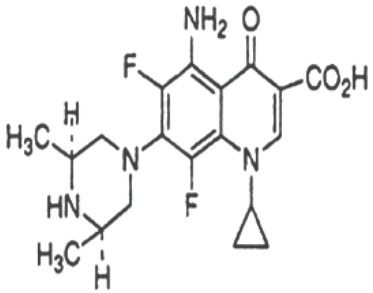
Lemefloxacin (Maxaquin)



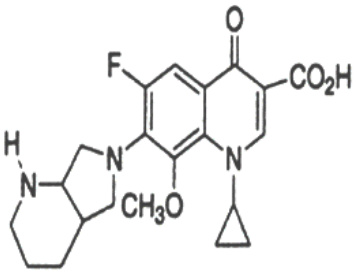
Gatifloxacin (Tequin)



Trovafloxacin (Trovan)



Sparfloxacin (Zagam)



Moxifloxacin (Avelox)

اللوحة (١٠-١٧) بنية معظم الفلوروكينولونات من الجيل الثاني

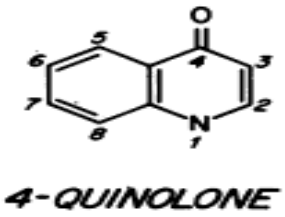
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

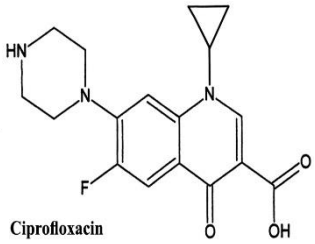
I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

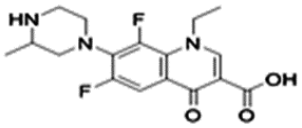
QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

Second–generation Quinolones 2. كينولونات الجيل الثاني

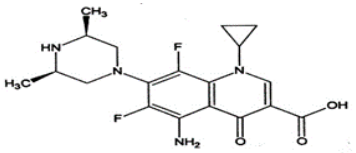
تحتوي كل هذه المركبات ، إضافة للمجموعة الكربوكسيلية على الكربون ٣ ، مجموعة بيبيرازين قلوية basic piperazino f على الكربون ٧ ، ومتبادل فلور Fluorine على الكربون ٦ .







Lomefloxacin



Sparfloxacin

علاقة البنية – التأثير:

الخاصة الأكثر أهمية للفلوروكينولونات هي سميتها الضوئية phototoxicity ، أي ظهور حساسية عند المريض الذي يستعملها لدى التعرض للضوء (أشعة الشمس).

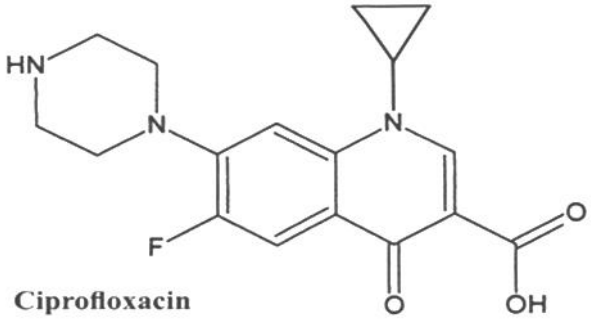
الفلوروكينولونات التي تحمل ذرة هالوجين (فلور) على الكربون ٨ ، إضافة للفلور على الكربون ٦(مثلا اللوميفلوكساسين lomefloxacin،) تسبب أعلى الحوادث من السمية الضوئية highest incidence of phototoxicity .

الفلوروكينولونات التي تحمل مجموعة أمينية Amine group (مثلا، السبارفلوكساسين sparfloxacin) أو مجموعة ميثوكسي methoxy group إما على الكربون ٥ أو ٨ تسبب أدنى الحوادث من السمية الضوئية lowest icidemce

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones



Ciprofloxacin

(١) سيبروفلوكساسين (*Sostendo X R*) Ciprofloxacin

البنية: حمض 1– **سيكلوبروبيل** –6– فلورو –1، 4– ثنائي هيدرو –4– أوكسو –7– (1– بيبيرازينيل) –3– كينولين كربوكسيليك. يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد. 1-Cyclopropyl-6-fluoro-l,4-dihydro-4-oxo7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylicacid

الاستعمال والتأثيرات الثانوية :

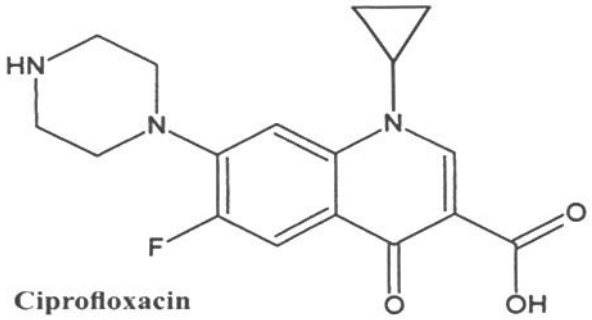
- يتمتع السيبروفلوكساسين بطيف جرثومي واسع وبفاعلية قوية، إذ يؤثر على نحو خاص في معظم الجراثيم سلبية الغرام , بما فيها عصيات القيح الأزرق متميزاً بذلك عن باقي الكينولونات.
- يُمتص فموياً ويتوزع على كل أنحاء الجسم بما فيه السائل النخاعي (CSF) وهو الأفضل من هذه الناحية من بين الفلوروكينولونات المستعملة تجارياً.
- يستعمل السيبروفلوكساسين كدواء الاختيار لمعالجة التهاب المعدة والأمعاء gastroenteritis التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام Gram–negative bacilli مثل الايشريكية القولونية والسلمونيلية والشيجيلية وغيرها.
- ويستعمل أيضاً في معالجة إنتانات الجهاز التنفسي respiratory tract infections والعظام bones والمفاصل joints والطرق الصفراوية وإنتانات الدم septicemia والجلد والعظم bones والأنسجة الرخوة soft tissues.

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones

(١) سيبروفلوكساسين (*Sostendo XR*) Ciprofloxacin



Ciprofloxacin

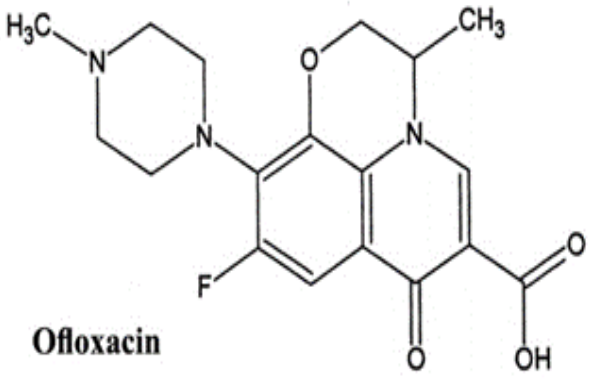
الاستعمال والتأثيرات الثانوية

- يعطى سيبروفلوكساسين **بمقدار 250 – 750 ملغ فمويا** موزعة على جرعتين في اليوم للبالغين وبمقدار 7.5 – 15 ملغ/كلغ من الوزن للأطفال.
- **ويستعمل سيبروفلوكساسين بحذر في حالة القصور الكلوي والكبدي،**
- **ويجب عدم التعرض الشديد لأشعة الشمس (حساسية ضوئية photosnsitivity) وإيقاف المعالجة لدى ظهور حساسية دوائية، وكذلك**
- **إيقاف المعالجة لدى ظهور اضطرابات عصبية أو نفسية.**
- **يسبب استعمال السيبروفلوكساسين تأثيرات جانبية هضمية (غثيان، قيء، عسر هضم، إسهال، ألم بطني) وعصبية (صداع، دوخة dizziness ، اضطرابات في النوم) وجلدية (طفح، حكة، ...) وبعض الاضطرابات الدموية.**
- **يوجد أيضاً بشكل محاليل حقنية وريدية ويعطى بمقدار 200 – 400 ملغ/يوم.**

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones



Ofloxacin

(٢) أوفلوكساسين (floxin) Ofloxacin

يستعمل في مواضع استعمال السيبروفلوكساسين وله خواص الامتصاص والتوزع نفسها، انما توافره الحيوي بعد الامتصاص الفموي أكبر (95 – 100%).

يستعمل على نحو خاص في معالجة انتانات الجهاز التنفسي السفلي التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام وفي معالجة الداء الالتهابي الحوضي pelvic وفي معالجة داء السيلان البني والتهاب الإحليل وعنق الرحم والطريق البولي يعطى بمقدار 200 – 400 ملغ/يوم.

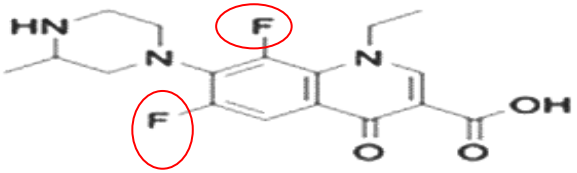
له محاذير استعمال السيبروفلوكساسين والتأثيرات الجانبية نفسها

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones

(٣) لوميفلوكساسين Lomefloxacin (maxaquin)



Lomefloxacin

البنية: تحمل البنية ذرتي فلور على الكربونين ٦ و٨
حيث تسبب أعلى الحوادث من السمية الضوئية

الاستعمال:

يتميز اللوميفلوكساسين عن الفلوروكينولونات الأخرى بأنه يعطى بجرعة واحدة يومياً. يستعمل على نحو خاص لأجل:

1 . التهاب القصبات bromchitis الحاد والمزمن الذي تسببه المستدمية النزلية *H.Influenza* وليس العقديات.

2. الوقاية من الانتانات التالية لجراحة الإحليل. ويستعمل أيضاً في معالجة التهاب المثانة الحاد وانتانات الطريق البولي التي تسببها الجراثيم سلبية الغرام.

يسبب اللوميفلوكساسين أعلى نسبة اصابات تحسسية جلدية من بين الفلوروكينولونات الأخرى.

له محاذير الاستعمال والتأثيرات الثانوية نفسها التي للسيبروفلوكساسين .

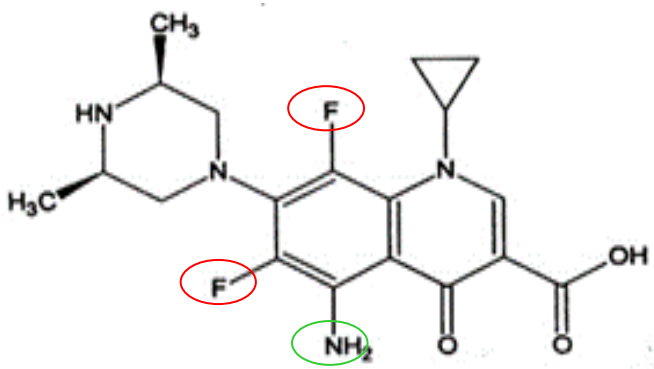
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second–generation Quinolones

(٤) سبارفلوكساسين Sparfloxacin



Sparfloxacin

البنية: (cis)–5–amino–l–cyclopropyl–7–(3,5–dimethyl)–1–piperazinyl)–6,8–difluoro–l,4–dihydro–4–oxo–3–quinolinecarboxylic acid

تحمل البنية ذرتي فلور على الكربونين ٦ و٨ لكن تحمل أيضا مجموعة أمينية على الكربون ٥ مما تسبب أدنى الحوادث من السمية الضوئية

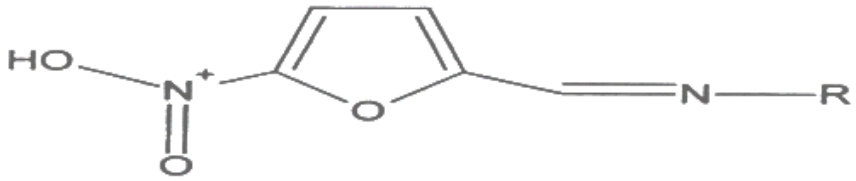
الاستعمال:

- يبدي السبارفلوكساسين **القوة الأكبر من بين الفلوروكينولونات ضد الجراثيم إيجابية الغرام** خاصة المكورات العنقودية staphylococci والعقدية streptococci إضافة إلى فعاليته ضد الالكلاميديا chlamydia والجراثيم اللاهوائية ، وله أيضا فعالية ضد الجراثيم **سلبية الغرام** بالمقارنة مع السيبروفلوكساسين .
- **التوافر الحيوي عندما يعطى فمويا oral bioavailability جيد**، والكمية التي لا تستقلب فعالة لمعالجة إنتانات الجهاز البولي urinary tract infections
- **تعد سميته الضوئية phototoxicity الأقل من بين الفلوروكينولونات ، بسبب وجود المجموعة الأمينية على الكربون ٥ والتي تعاكس counteracts تأثير الفلور على الكربون ٨ .**
- **يعطى بمقدار ٢٠٠ – ٤٠٠ ميلي غرام يوميا.**

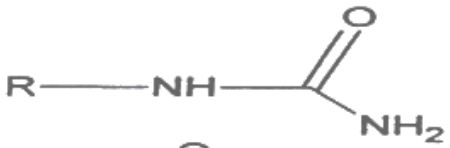
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

II. مشتقات النتروفوران NITROFURAN DERIVATIVES

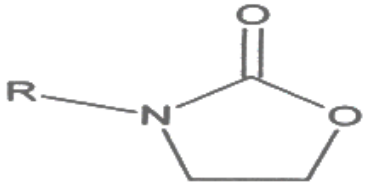
هي مركبات مشتقة من : 5– نترو–2 فورالدهيد وترتبط فعاليتها بوجود المجموعة النترية على الكربون رقم 5 ولم تزل آلية تأثيرها غير واضحة وهذه المركبات هي:



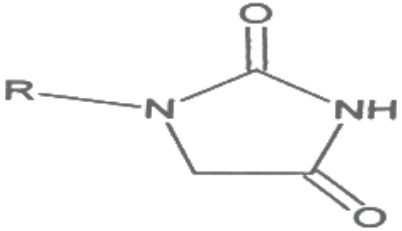
Nitrofurazone R=



Furazolidone R=



Nitrofurantoin R=



اللوحة (١٠–١٨) مركبات الحلقات المتغايرة النترية **nitroheterocyclic**

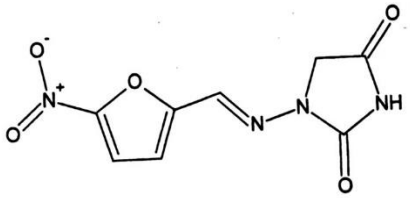
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

II. مشتقات النتروفوران NITROFURAN DERIVATIVES

(١) نتروفورازون Nitrofurazone(*furacin*)

يوجد تجاريا بأشكال محاليل ومراهم وتحاميل بتراكيز ٠,٢%. يستعمل النتروفورازون في معالجة الحروق **burn** خاصة اذا كانت الجراثيم المسببة معندة resistant, يمكن أيضا أن يستعمل لمنع الإنتانات الجرثومية المترابطة مع طعوم الجلد skin grafts .

(٢) نتروفورانتوئين Nitrofurantoine (furadantin)



Nitrofurantoine

الاستعمال والتأثيرات الثانوية:

النتروفورانتوئين من مشتقات النتروفوران المناسبة للاستعمال الفموي.

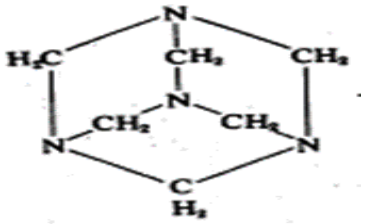
ينصح باستعماله لمعالجة إنتانات الجهاز البولي التي تسببها الجراثيم الحساسة عليه بوصفه صادا لنمو الجراثيم **bacteriostatic** مثل الايشيركية القولونية و العنقوديات الذهبية والكلبسيلة والامعائيات والمتقلبات .

التأثيرات الجانبية التي يسببها الأكثر شيوعا هي الهضمية (فقد شهية ، غثيان ، وقّياء) ؛ مع ذلك ، قد يسبب تفاعلات حساسية (التهاب رئوي , **pneumonitis** طفح ، التهاب كبد, **hepatitis** وفقر دم انحلالي .

يعطى بمقدار ١٠٠ ميلي غرام يوميا.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

III. METHENAMINE AND SALTS الميثينامين وأملاحه



Methenamine (Urotropin , Uritone) الميثينامين

البنية: هكزا ميثيلين ترامين hexamethylenetitramin

الاستعمال:

تعتمد فعالية الميثينامين على تحريره الفورمالدهيد. ويستعمل داخلا كمطهر بولي urinary antiseptic لمعالجة إنتانات الجهاز البولي المزمنة chronic urinary tract infections ، والأساس الحر ليس له فعالية صادة للجراثيم bacteriostatic ، لكن يتحرر الفورمالدهيد في وسط حموضة الكلية المنخفضة . وبغية تعزيز الفعالية المضادة للجراثيم فيجب مشاركة عامل محمّض acidifierمثل بيسلفات الصوديوم sodium biphosphatأو كلوريد الأمونيوم ammonium chlorideعند إعطائه.

يقاوم الميثينامين بعض الذراري الجرثومية لأنه يولد إنزيم اليورياز , ureaseالذي يحلمه hydrolysisاليوريا ليعطي الأمونيوم . وان قلوية البول العالية تمنع فعل الميثينامين ويجعله غير فعال. ولهذا يعطى الميثينامين بالمشاركة معه حمض الاسيتوهيدروكساميك acetohydroxamic acidالمثبط لليوريا.

يعطى فمويا بمقدار ٢ غرام يوميا على جرعتين صباحا ومساء. يستعمل الميثينامين أيضا بشكل ملح ماندیلات الميثينامين methenamine mandelate.

ثانيا–مُضادات الجراثيم التخليقية

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

كانت أدوية السُلفوناميدات المضادة للجراثيم أول الأدوية المستعملة مجموعيا systemically في المعالجة الكيميائية الشافية للإنتانات(للعداوى) الجرثومية عند البشر. وقد أدى إدخالها في المداواة إلى خفض المَرَاضة morbidity ومعدل الوفيات mortality للأمراض الجرثومية.

لكن زيادة استعمالها قد طور مقاومة جرثومية ضدها ، وإن ظهور واستعمال البنيسيلينات قد قلص كثيرا استعمال السُلفوناميدات المضادة للجراثيم .

وفي الزمن الراهن ، لم تعد تشكل إلا حيزا صغيرا في المداواة ،مع ذلك ، لم يلغ استعمالها .

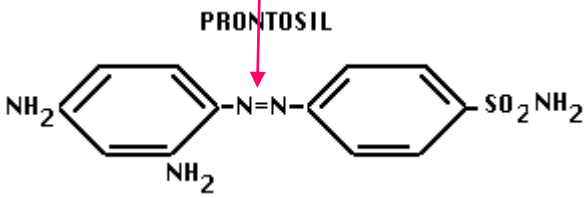
ففي السبعينات من القرن العشرين ،ظهرت توليفة combination بين التري ميثوبريم timethoprim والسلفاميثوكسازول sulfamethoxazole كما في الشكل الصيدلاني (Septrin) التي أثبتت فعالية جيدة في المعالجة والوقاية من بعض الإنتانات الميكروبية مما بعث إعادة استعمال بعض أدوية السُلفوناميدات من جديد .

وتاريخيا قام الباحث جيرهاد دوماك , Gerhard Domagk من شركة باير Bayer عام ١٩٣٢ بدراسة الصبغ الأحمر اللامع ، الذي اطلق عليه اسم برونتوزيل Prontozil وقد وجد أن البرونتوزيل يشفي إنتانات المكورات العقدية streptococcal عند الفئران. وكان من المثير للدهشة أن البرونتوزيل غير فعال في المزارع الجرثومية (in vitro)

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلفونواميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES



تعود اكتشافات فعالية البرونتوزيل إلى دوماغ Domagkالذي نال عليها جائزة نوبل عام ١٩٣٨ .

البرونتوزيل غير فعال كليا في الزجاج in vitroلكنه يملك فعالية ممتازة في الأحياء in vivo .

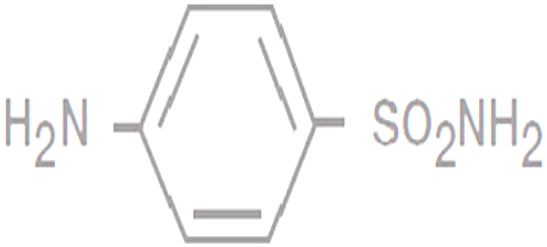
وفي عام ١٩٣٥ درس تريفول Trefoulوزملاءه علاقة البنية – التأثير لأصبغة السلفونواميدات الآزو واستنتج أن الرابط آزو ينشطر في الأحياء ليعطي المستقلب الفعال السلفانيلاميد sulfanilamideالمضاد للجراثيم ، والذي استعمل لمعالجة إنتانات السحايا . وتشير الدراسات إلى أن البرونتوزيل هو طليعة دواء prodrugوبعد السلفانيلاميد جري تخليق الآلاف من مشتقاته التي أطلق عليها السُلفونواميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم والتي استعملت بكثرة حتى قدوم البنيسيلينات ١٩٤١.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

(١) السُلفانيلاميد Sulfanilamide



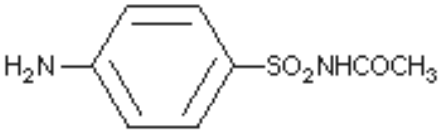
Sulfanilamide

البنية : *N*–{(أمينو فينيل) سلفونيل }– أسيتاميد ، N^1–أسيتيل سلفانيلاميد .

بشكل مسحوق ، يذوب في الماء والكحول ، ويعطي محلوله المائي pKa يعادل ٥,٤

الاستعمال: يستعمل لمعالجة إنتانات العين مضادا للجراثيم على شكل قطرة عينية بتركيز ٠,٢ % .

(٢) سلفاسيتاميد Sulfacetamide



$C_8H_{10}N_2O_3S$

Sulfacetamide

البنية: الجذر المتبادل على مجموعة السلفوناميد هو جذر كربامويل carbamoyle.

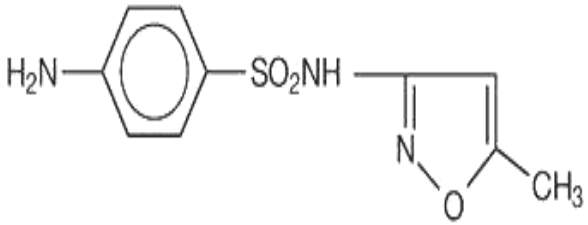
يستعمل ملحة الصودي بشكل محاليل.

الاستعمال: يستعمل موضعيا بشكل قطرات عينية لمعالجة إنتانات العين .

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES



sulfamethoxazole

(٣) السلفاميثوكسازول sulfamethoxazole(Septrin)

ييتوافر سسلفاميثوكسازول (٨٠٠) ملغ بالمشاركة مع تريميتوبريم (١٦٠) ملغ في كما في الشكل الصيدلاني Septrin

يستعمل Septrinلمعالجة إنتانات الجهاز البولي التناسلي:

مثل إنتانات الكلى وحويضتها وإنتانات الحويضة وإمثانة الحاد والمزمن و الإحليل والسيلان و البروستات .

ومعالجة إنتانات الجهاز المعدي المعوي: مثل اسهال المسافر ، داء الشيجلا، التيفوئيد ونظيرة التيفوئيد والتهاب الأمعاء .

ومعالجة إنتانات الجهاز التنفسي العلوي: إنتانات اللوزتين والتهاب الجيوب والتهاب البلعوم. .

ومعالجة إنتانات الجهاز التنفسي السفلي: مثل إنتانات الرئةوالقصبات الحادة والمزمنة.

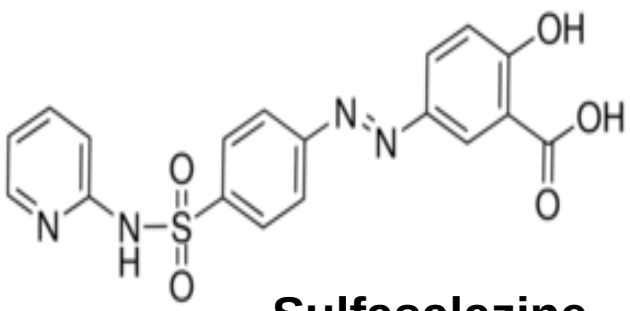
وهو أحد الأدوية المدرجة على قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

(٤) سلفاسالازين Sulfasalazine



Sulfasalazine

يتدرك السلفاسالازين في الجسم ويعطي ميتا أمينو حمض ساليسيليك (ميسالازين Mesalazine) و سلفابيريدين.

ينطرح عن طريق الكلية ملونا البول بلون اصفر برتقالي

يستعمل لمعالجة الإنتانات البولية و الْتِهابُ القَولون ulcerative colitis أو لتخفيض نَبيت الأمعاء bowel flora.

يعطى بمقدار ٣–٤ غرام مقسمة على عدة جرعات يوميا فمويا.

نهاية الفصول