

*Интегрисане академске студије фармације*

БО17 Фармацеутска хемија 1

*Аминогликозидни и макролидни антибиотици*

# АМИНОГЛИКОЗИДНИ АНТИБИОТИЦИ

Први откривен аминогликозидни антибиотик – стрептомицин 1943. године (Waksman)

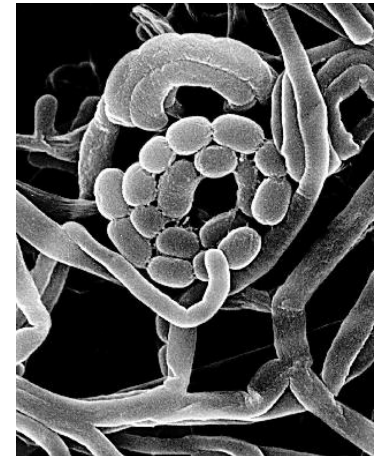
Добијени су из различитих врста *Streptomyces spp.*, *Micromonospora spp.* и *Bacillus spp.*

Овој групи припадају:

- стрептомицин
- канамицин
- гентамицин
- тобрамицин
- амикацин
- неомицин

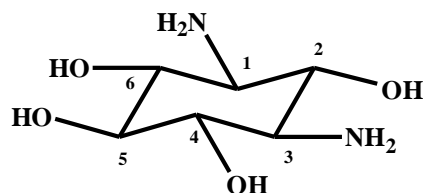


Selman Waksman

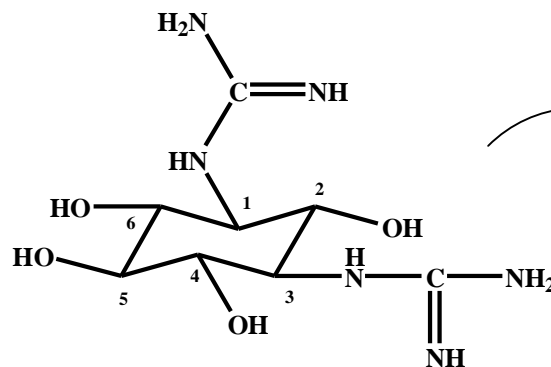


# Структура аминогликозидних антибіотика: базни аглікон + специфічні аміношеїри

## Аглікони



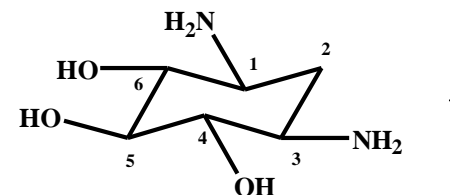
**D-стрептамин**



**стрептидин**

**стрептомицин**

**неомицин**



**2-деоксистрептамин**

**канамицин  
гентамицин  
тобрамицин  
амикацин**

# Основне особине аминогликозидних антибиотика

- јаке органске базе
- протоновани при физиолошком рН
- веома поларна једињења - веома ниска интестинална биорасположивост
- излучују се у активном облику реналним путем
- користе се у облику соли, најчешће сулфата
- парентерална примена (интравенски и интрамускуларно), локално (инхалациони спреј, крем, маст, офталмолошки препарати)
- потенцијално токсична једињења – нефротоксична, ототоксична

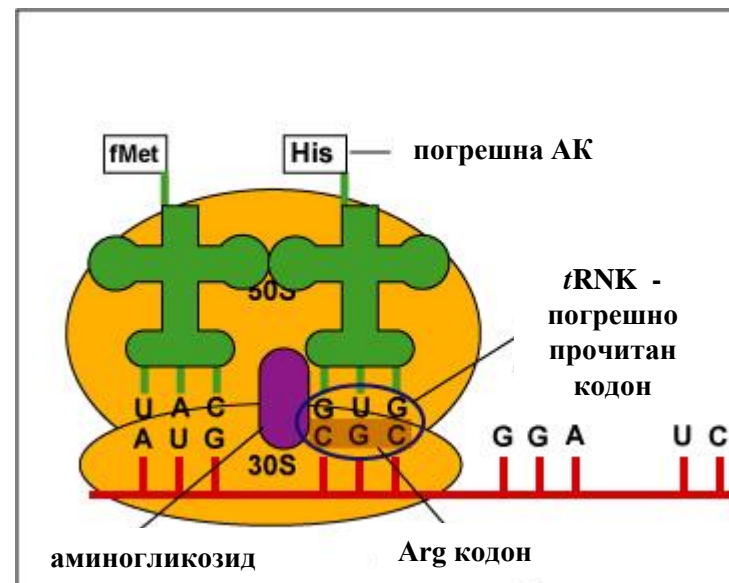
**Имају широк антимикиробни спектар дејства, али се због токсичности користе само код:**

- G- аеробних бактерија (*escherichia, klebsiella, pseudomonas, proteus, enterobacter*)
- G+ стафилококе, микобактерије туберкулозе
- *ameba, shigella, salmonella*
- плућне и уринарне инфекције *Pseudomonas aeruginosa*

# Механизм бактерицидног дејства аминогликозидних антибиотика

- инхибитори синтезе протеина бактеријске ћелије:

1. аминогликозид се везује за специфични рецептор на 30S рибозому
2. блокира се иницијелни комплекс који чине  $iRNK$  + формилметионин +  $tRNK$
3.  $iRNK$  не даје праву информацију и омета се синтеза протеина – бактерицидно дејство

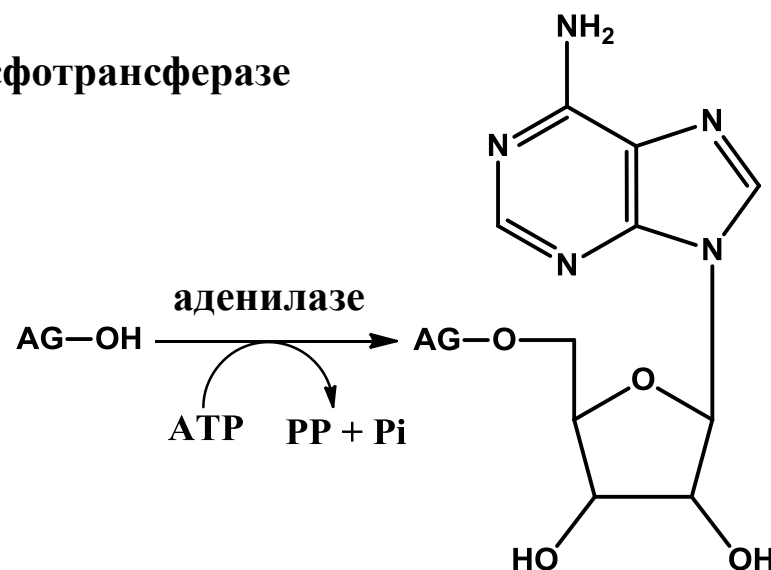
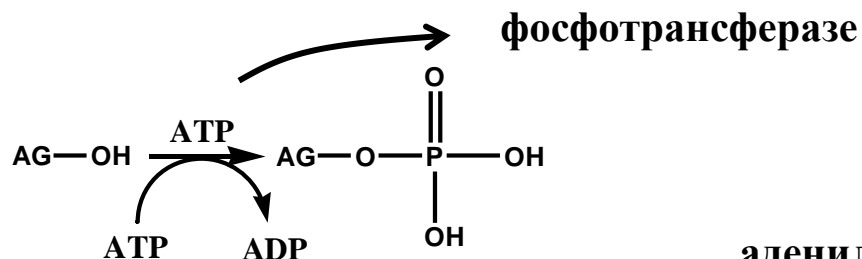
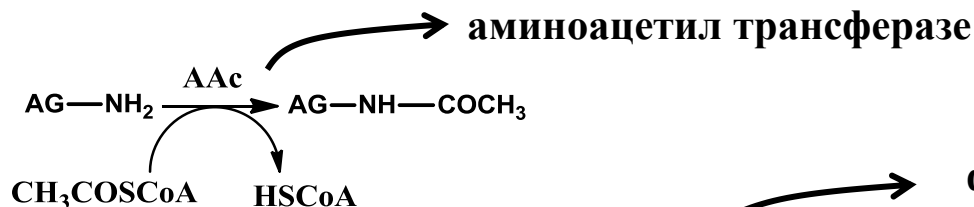


# Резистенција на аминокликозидне антибиотици

Механизми настанка резистенције:

- промене у структури површине ћелије (мутација на више гена бактерије)
- мутација хромозома – губитак афинитета за везивање антибиотика
- инактивација аминокликозида бактеријским ензимима (аденилација, ацетилација, фосфорилација)

## Ензимска инактивација



N – ацетилазе

O – фосфорилазе

O – аденилазе

# Стрептомицин

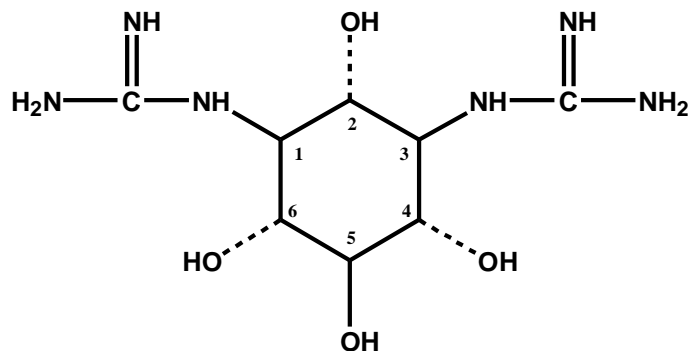
- први изоловани аминогликозидни антибиотик
- антитуберкулотик
- хидролизом стрептомицина у слабо киселој средини добијени су стрептидин и стрептобиозамин
- хидролизом у јако киселој средини настају стрептидин и 2 шећера



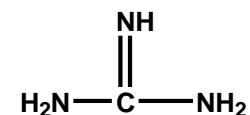
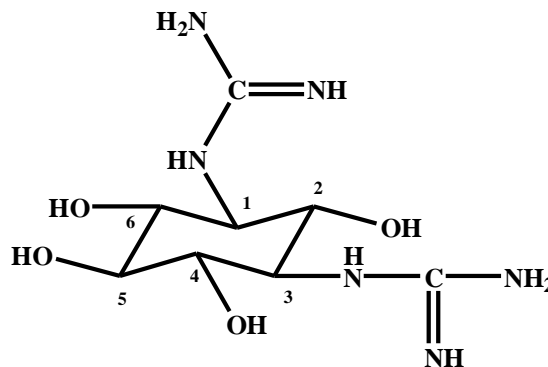
Стрептидин се гликозидно везује са шећером стрептозом, а он се даље гликозидно везује са N-метилглукозамином.



Стрептидин - дериват циклохексана (гексахидроксициклохексана), две гванидино групе у положају C1 и C3.

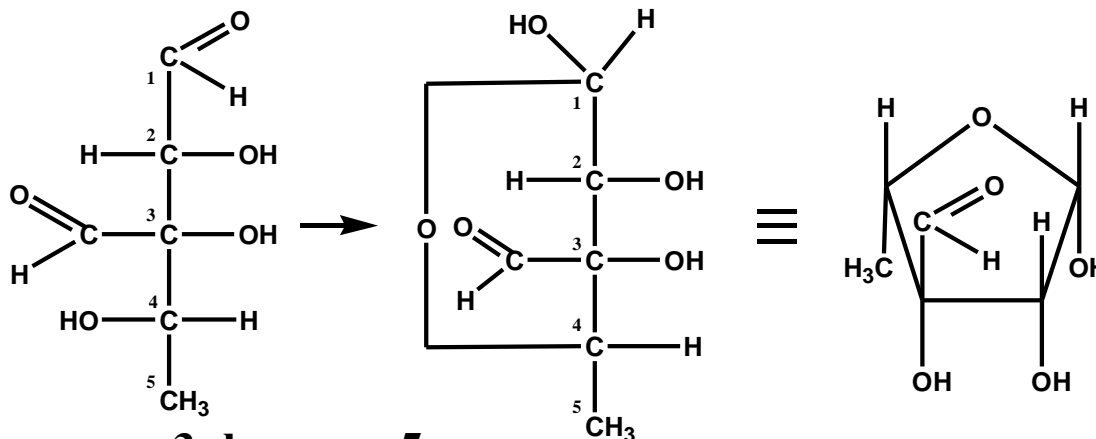


**стрептидин**



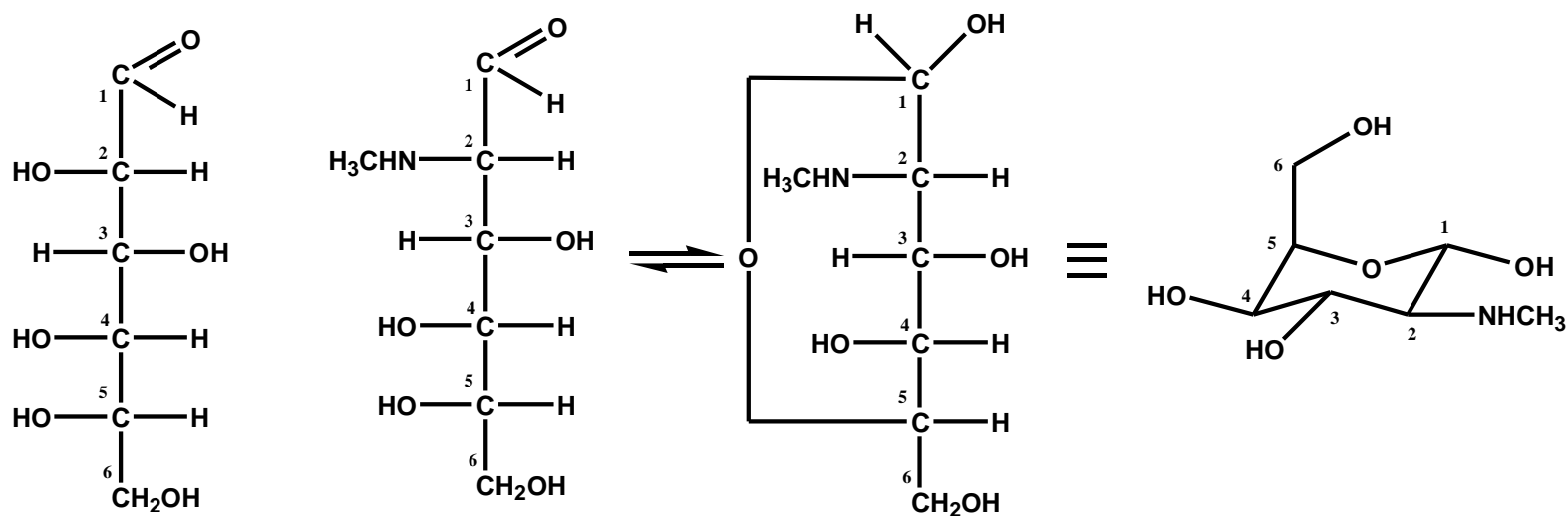
гванидин-  
имино уреа

Стрептоза је специфични шећер – C5 – деокси шећер. Циклични облик стрептозе (полуацетал) настаје тако што реагују C1 и C4.



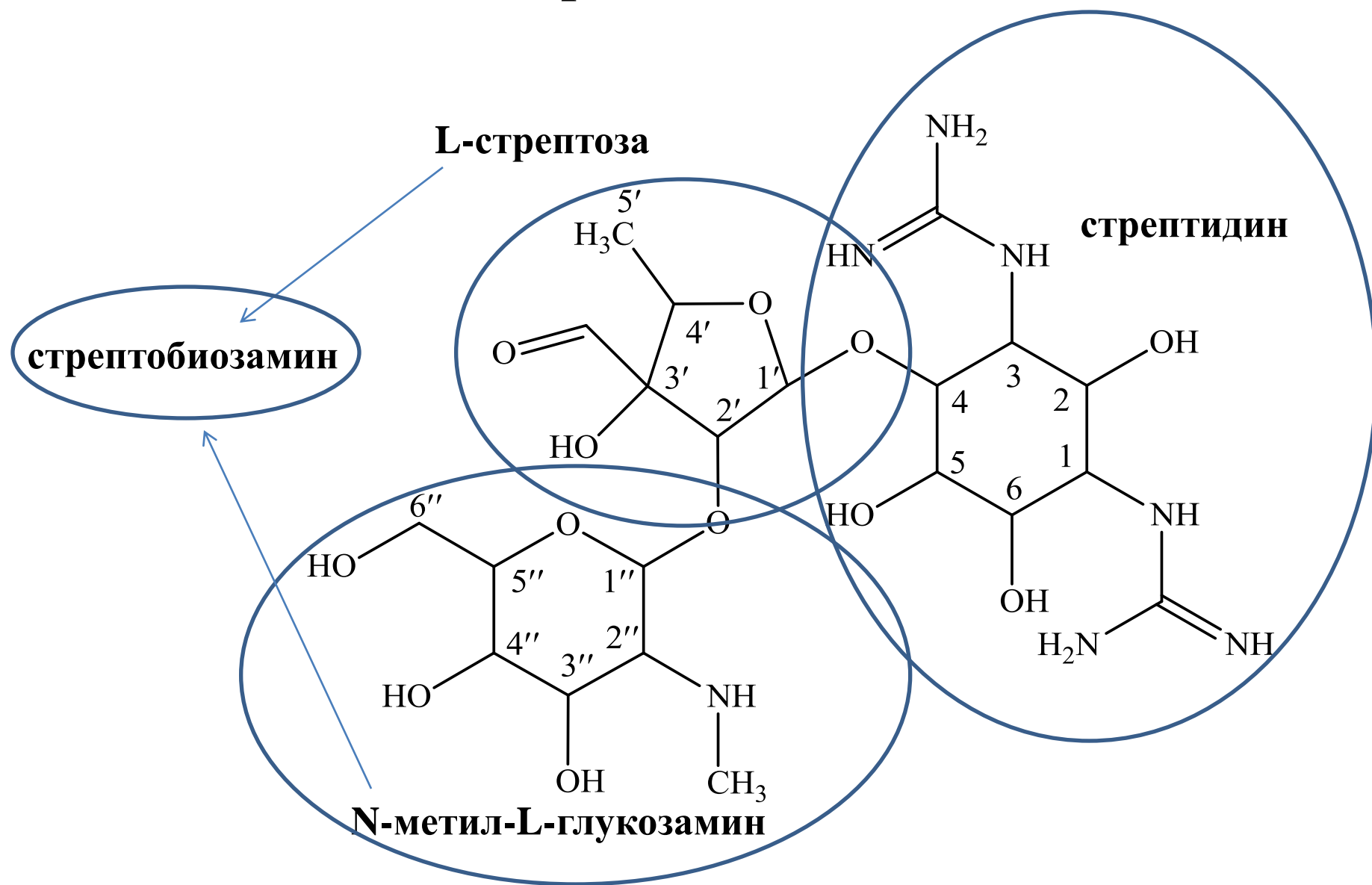
**L-стрептоза = 3-формил-5-деокси алдоза**

N-метил-L-глюкозамин је дериват L-глюкозе, специфичан је по томе што има амино групу у C2 положају (амино шећер).



L-глюкоза    N-метил-L-глюкозамин    циклични облик-глюкопираноза

# Стрептомицин



# Стрептомицин

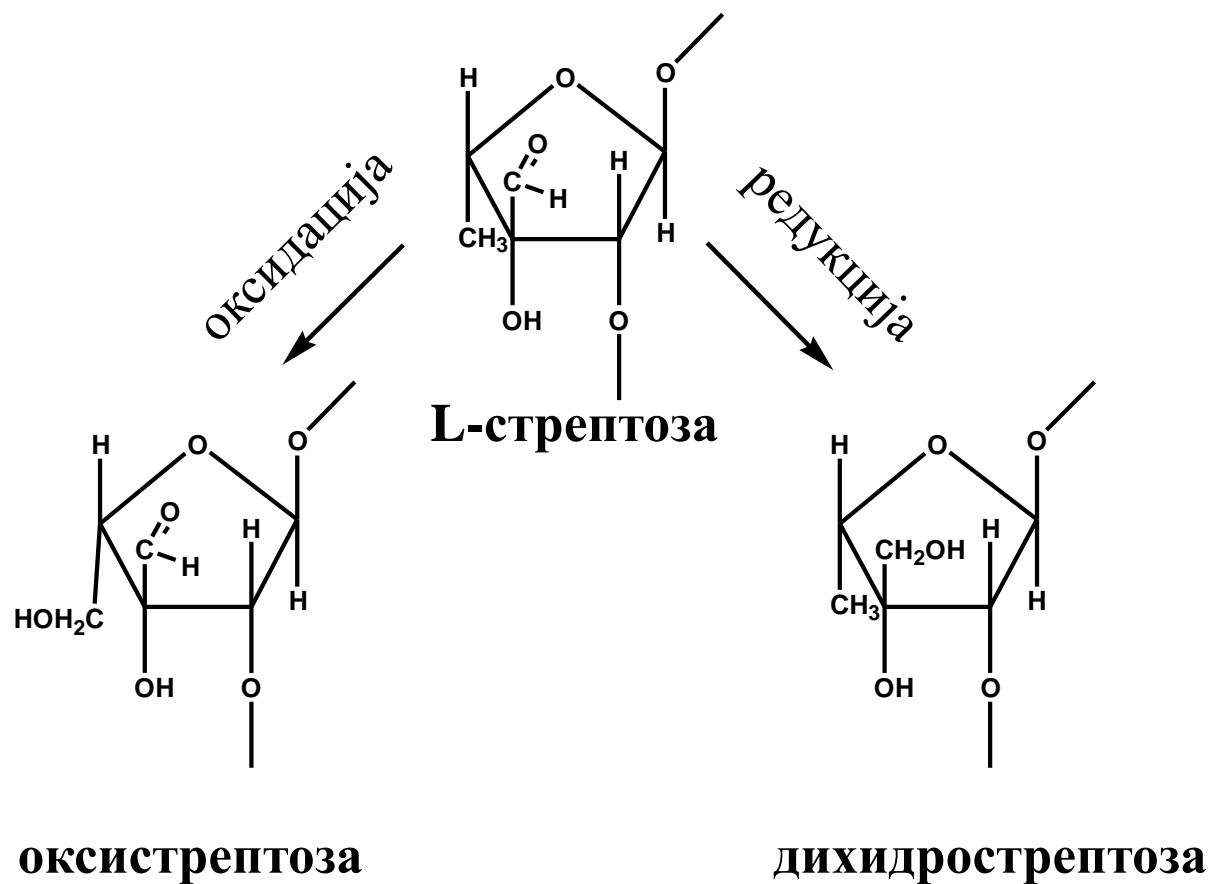
**Стрептомицин** се даје искључиво парентерално и то у виду соли – сулфати и хлориди.

Трокисела је база. Базност условљавају две имино групе гванидина и секундарна аминоксисна група.

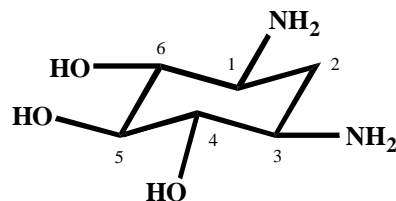
Користи се као антитуберкулотик.

Нежељени токсични ефекат је оштећење слушног нерва.

## *In vitro* нестабилност стрептомицина

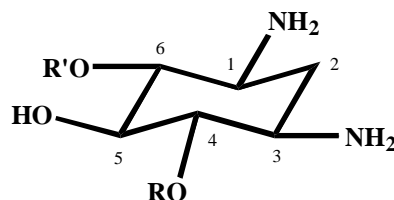


Стрептомицини су деривати стрептидина, а сви остали аминогликозидни антибиотици су деривати 2-деоксистрептамина.



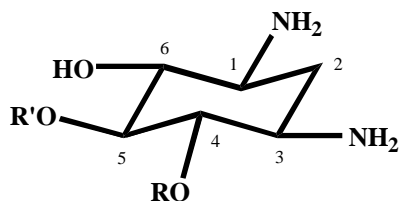
2-деоксистрептамин = 1,3-диамино-4,5,6-трихидрокси-циклохексан

#### 4,6-дисулституисани-2-деоксистрептамин



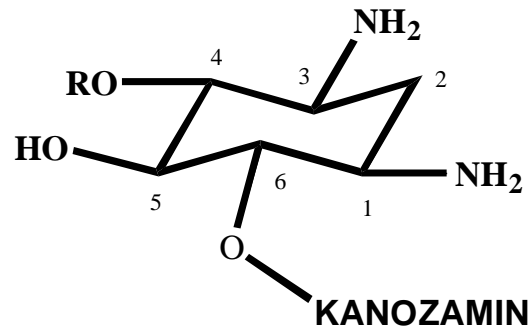
- канамицини
- тобрамицин
- амикацин
- гентамицини

#### 4,5-дисулституисани-2-деоксистрептамин



- неомицини

# Канамицини - А, В, С

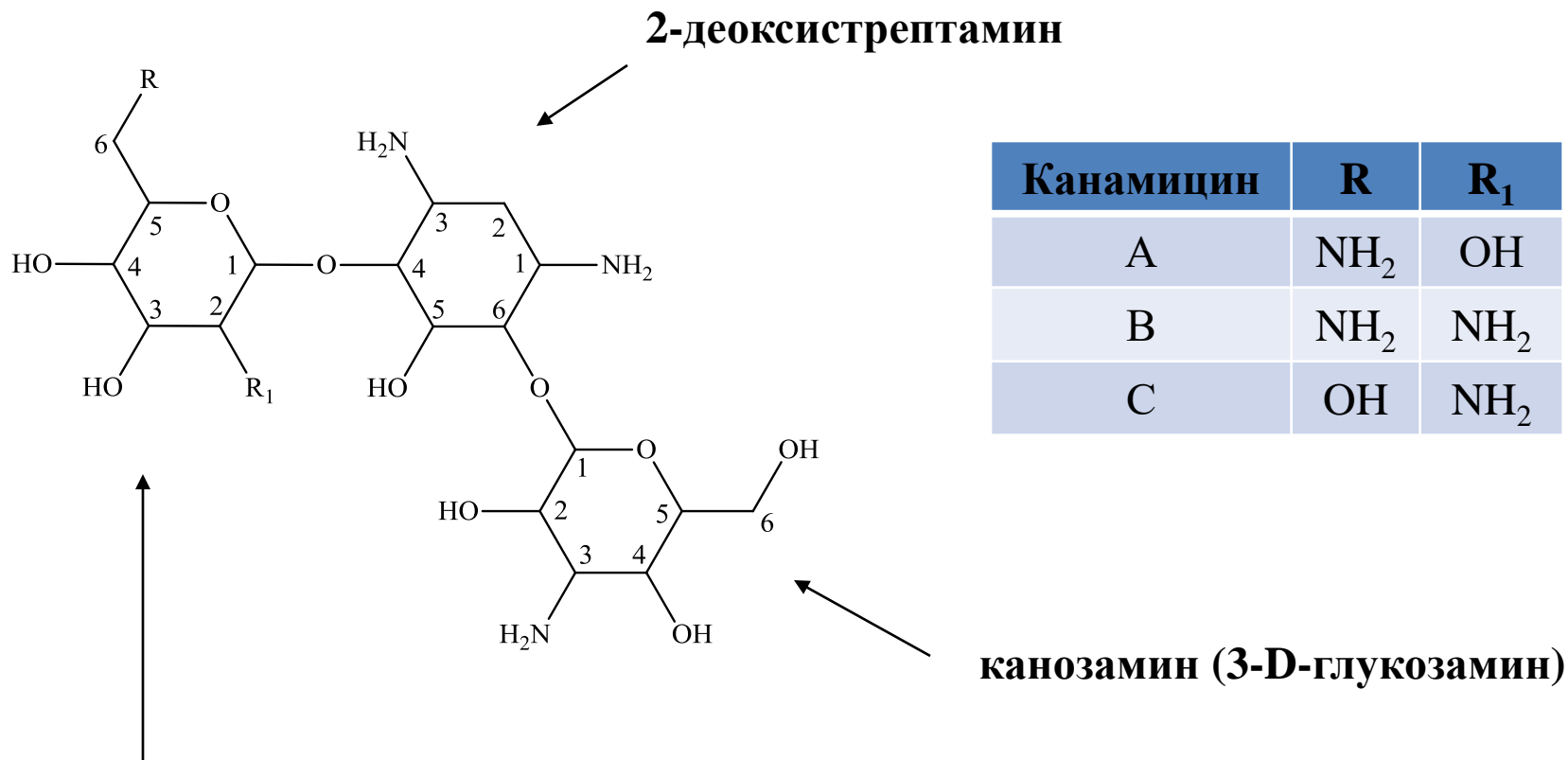


**Канозамин = 3-амино-3-деокси-D-глюкоза (3-D-глюкозамин)**

Природни канамицини су смеша канамицина А, В и С.

- Стабилнији су од стрептомицина.
- Парентерална примена - канамицин моносулфат.
- Активни су према грам-негативним бактеријама (туберкулостатици).
- Мање су токсични од 4,5-дисулституисаних деривата 2-деоксистрептамина

Канамицини се разликују међусобно по структури шећера гликозидно везаног у положају C4.



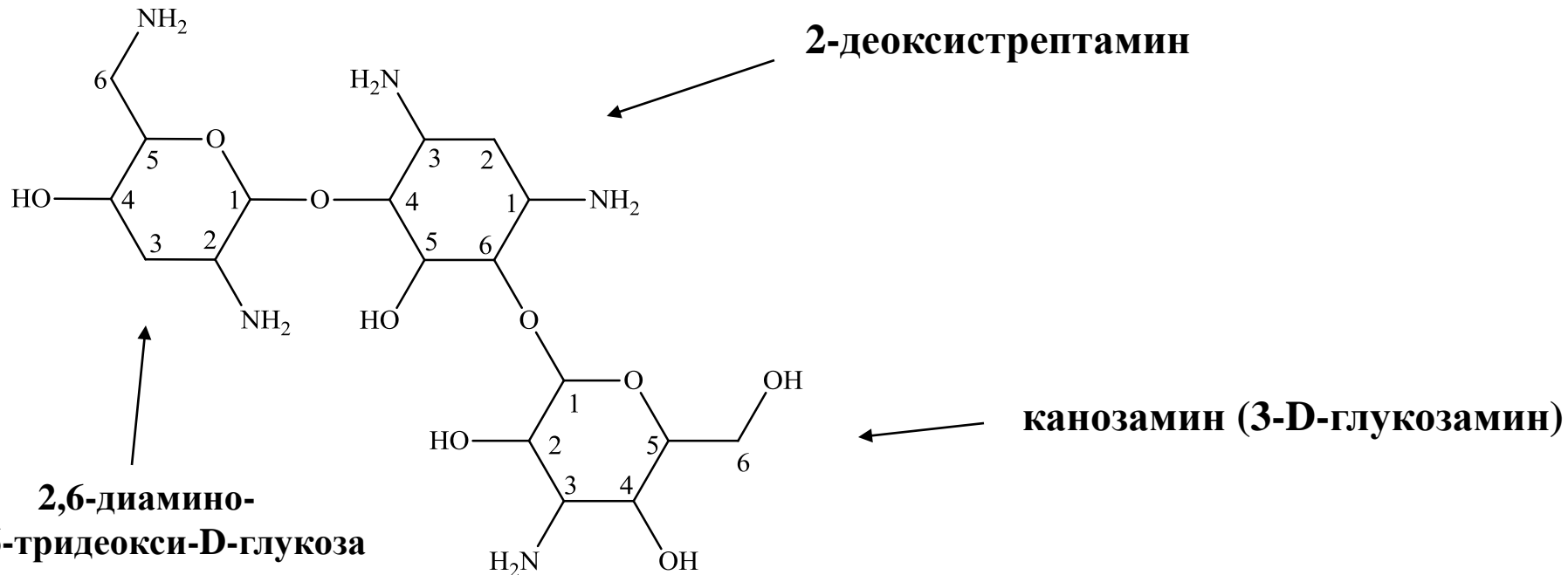
**Канамицин А: 6-амино-6-деокси-D-глюкоза**

**Канамицин В: 2,6-диамино-2,6-дидеокси-D-глюкоза**

**Канамицин С: 2-амино-2-деокси-D-глюкоза**



# Тобрамицин (3-деоксиканамицин В)



- добија се из врста *Streptomyces tenebrarius*
- висока антибактеријска активност
- мала токсичност, добра дистрибуција у ткивима
- лечење *Pseudomonas* инфекција
- даје се парентерално
- спреј за третман плућних инфекција и локална примена (кожа/очи)

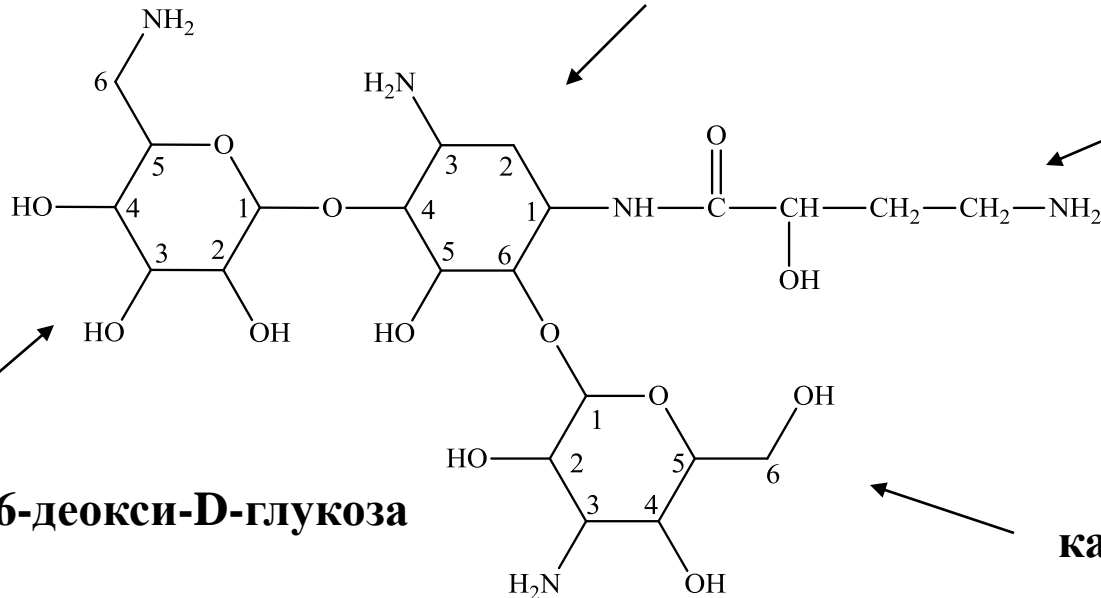
# Амикацин

## 2-деоксистрептамин

$\alpha$ -хидрокси- $\gamma$ -амино-  
-L-бутирил група

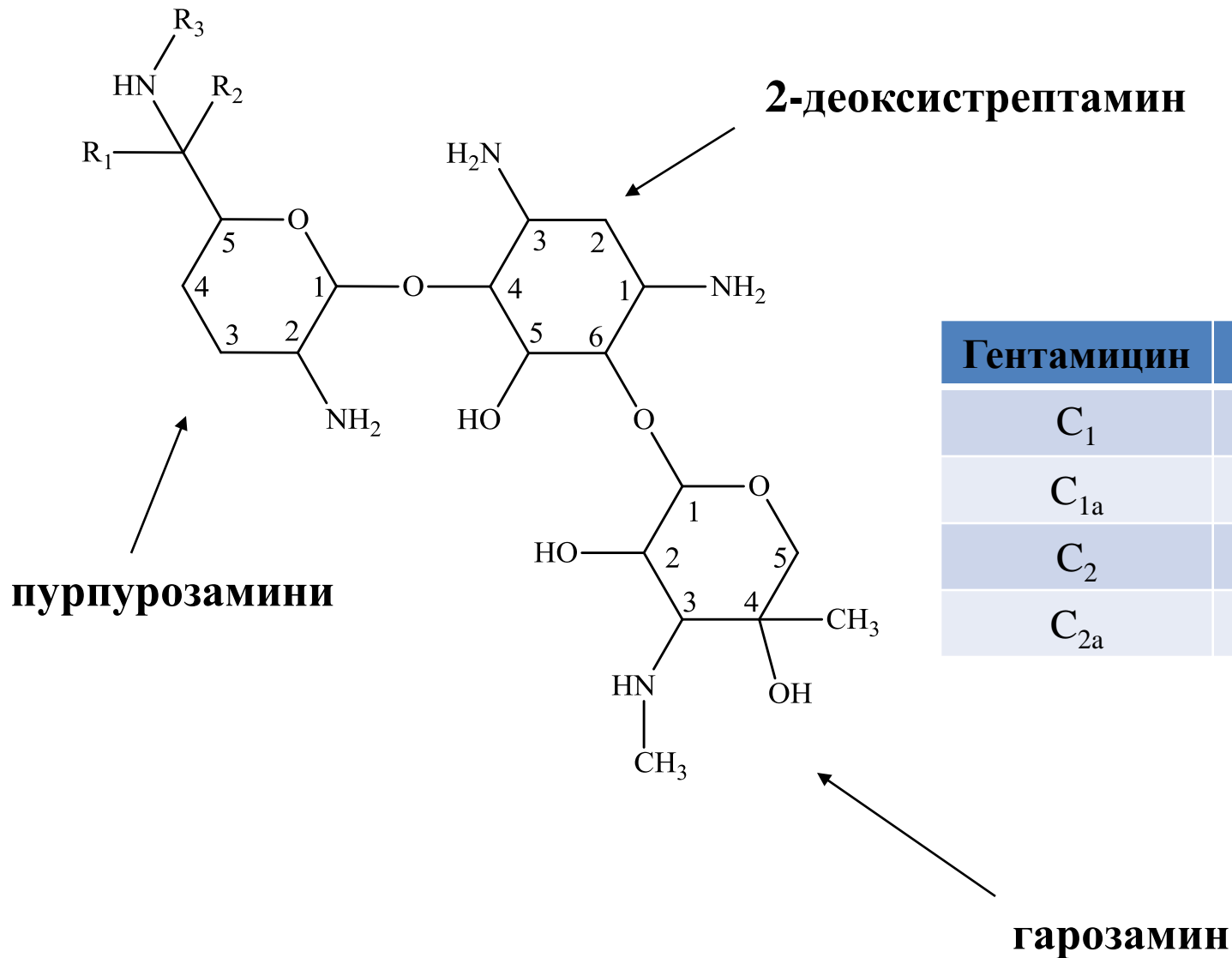
канозамин (3-D-глюкозамин)

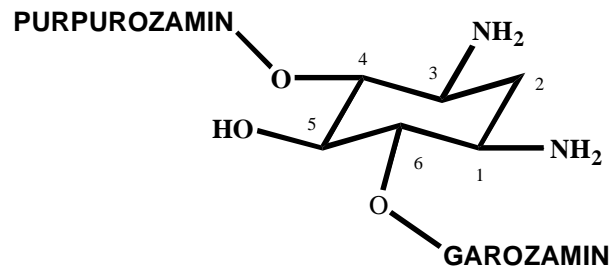
6-амино-6-деокси-D-глюкоза



- амино група на положају C1 је ацилована да би се спречила реакција са ензимом ацетил трансферазом
- мања резистенција
- шири антимикуробни спектар и снажнија антимикуробна активност
- даје се парентерално (интрамускуларно и интравенски) у облику соли дисулфата

# Гентамицини





- даје се парентерално у облику соли – сулфата или локално (очи/кожа)
- активан је према G- бактеријама (*Pseudomonas*, *Proteus*) и G+ бактеријама (*Staphylococcus*)
- користи се у лечењу уринарних и плућних инфекција, као и коштано-зглобних инфекција
- нефротоксичан, ототоксичан

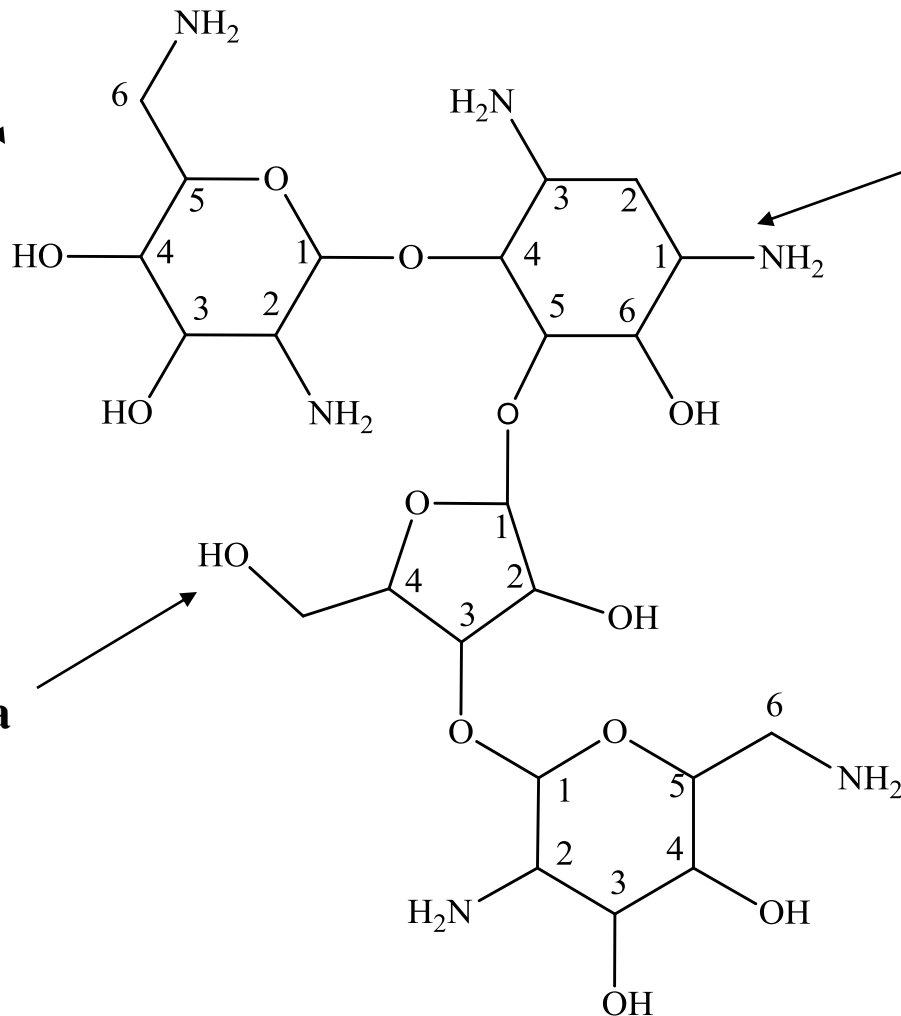
# Неомицини

неозамин С

2-деоксистрептамиин

D-рибоза

неозамин В



неозамин С + 2-деоксистрептамиин = неомицин А

Неомицин је смеша неомицина В и С. Неомицин В се разликује од неомицина С у стереохемији неозамина, везаног гликозидном везом за положај С3 D-рибозе.

- неомицин В највише заступљен (неомицини А и С до 15%)
- соли- сулфати- фотосензитивне и хигроскопне
- токсичан
- за лечење инфекција коже, очију, уха, слузокоже
- примењује се орално и локално

# Макролидни антибиотици

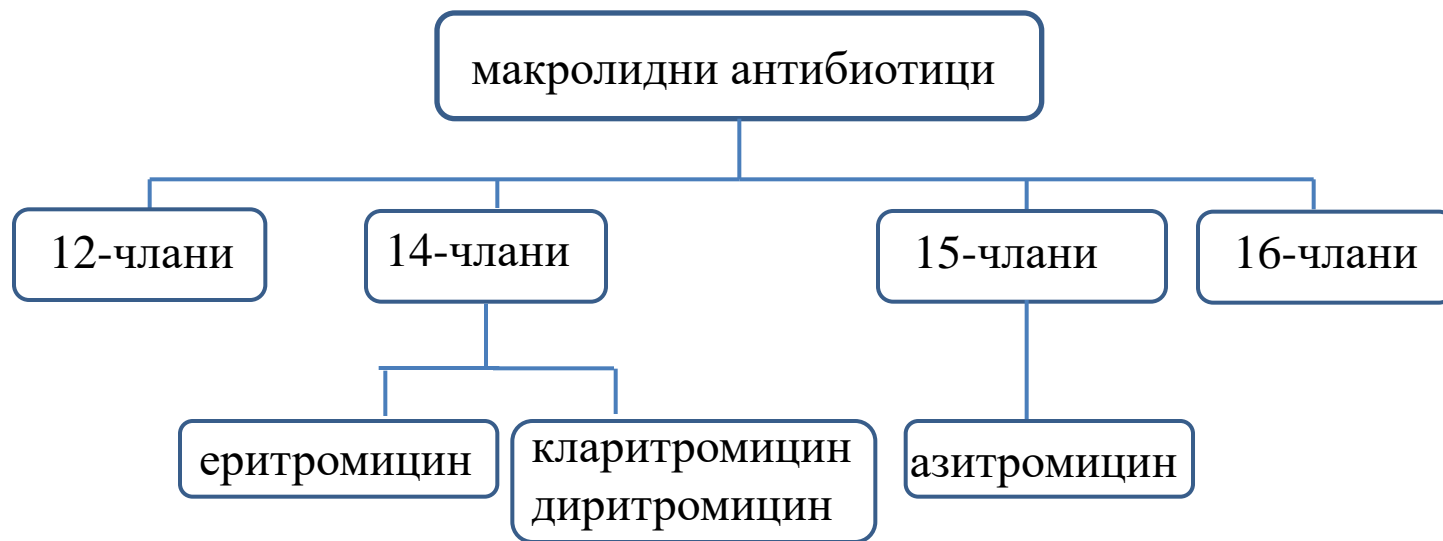
У структури садрже макроциклични лактон – агликон.

Агликон се састоји од 12 -16 чланова.

За агликон су гликозидно везана најмање два шећера од којих је обично један аминокшећер.

Макролиди су добијени из смеше различитих *Streptomyces* врста.

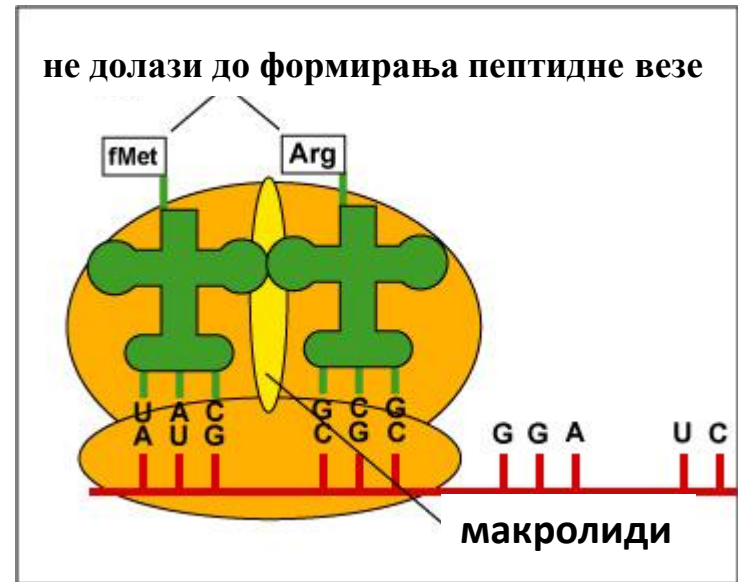
Због присуства аминокшећера, макролиди су базе које граде соли; рКа вредности коњуговане киселине су између 6 и 9.



## Механизам дејства макролида

Макролиди се реверзибилно везују за 50S субјединицу бактеријског рибозома.

На тај начин заустављају синтезу протеина инхибирајући активност ензима пептидил-трансферазе који ствара пептидне везе између аминокиселина.



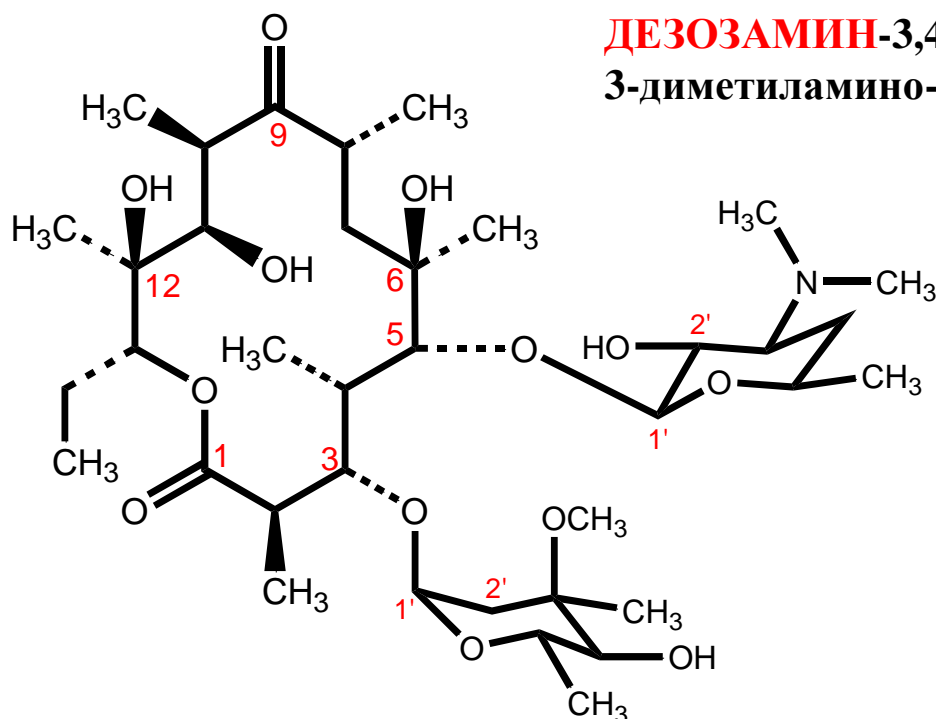


# Резистенција

- Неки микроорганизми су развили резистенцију према еритромицину.
- Резистенција настаје због способности бактерија да синтетишу ензиме који метилују активно место рибозома за које се везује еритромицин.
- Алкиловањем активног места рибозом задржава способност синтезе протеина али не везује еритромицин.

# Еритромицин А

## ЕРИТРОНОЛИД А – макроциклични лактон



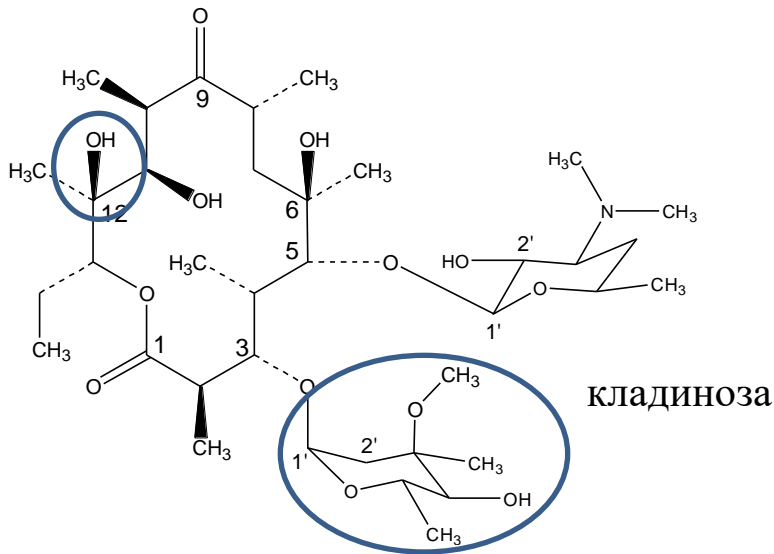
## ДЕЗОЗАМИН-3,4,6-тридеокси- 3-диметиламино-D-ксилохексоза

## КЛАДИНОЗА- тридеокси-3-метокси-3С- метил-L-рибохексоза

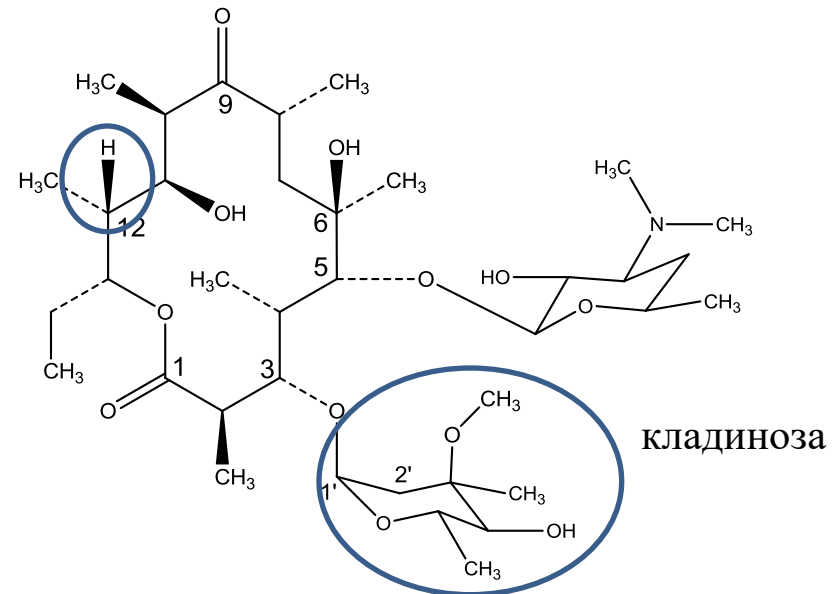
кладиноза: 3-О-метилмикароза

- бактериостатик према G<sup>+</sup> бактеријама
- слаба активност према G<sup>-</sup> бактеријама (спектар дејства сличан пеницилинама)
- добра дистрибуција у ткива
- инфекције респираторног тракта ,  
пнеумоније и инфекције меких ткива
- оба шећера важна за активност
- изазива сметње у  
гастроинтестиналном тракту

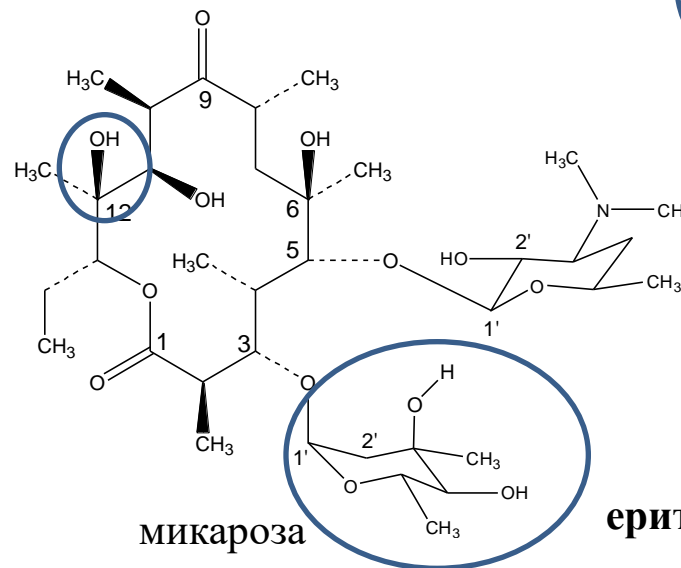
# Еритромицин (смеша А, В и С)



**еритромицин А**



**еритромицин В**



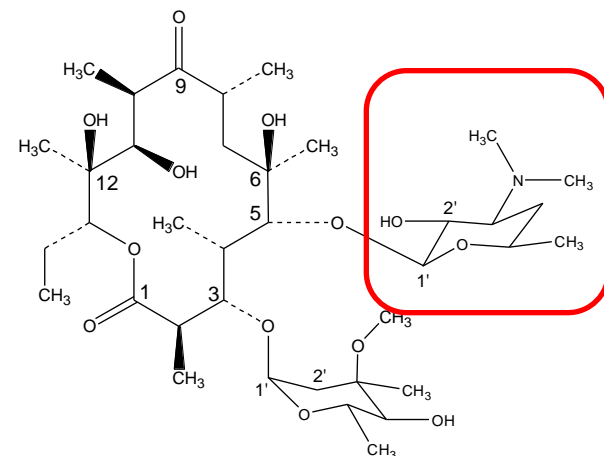
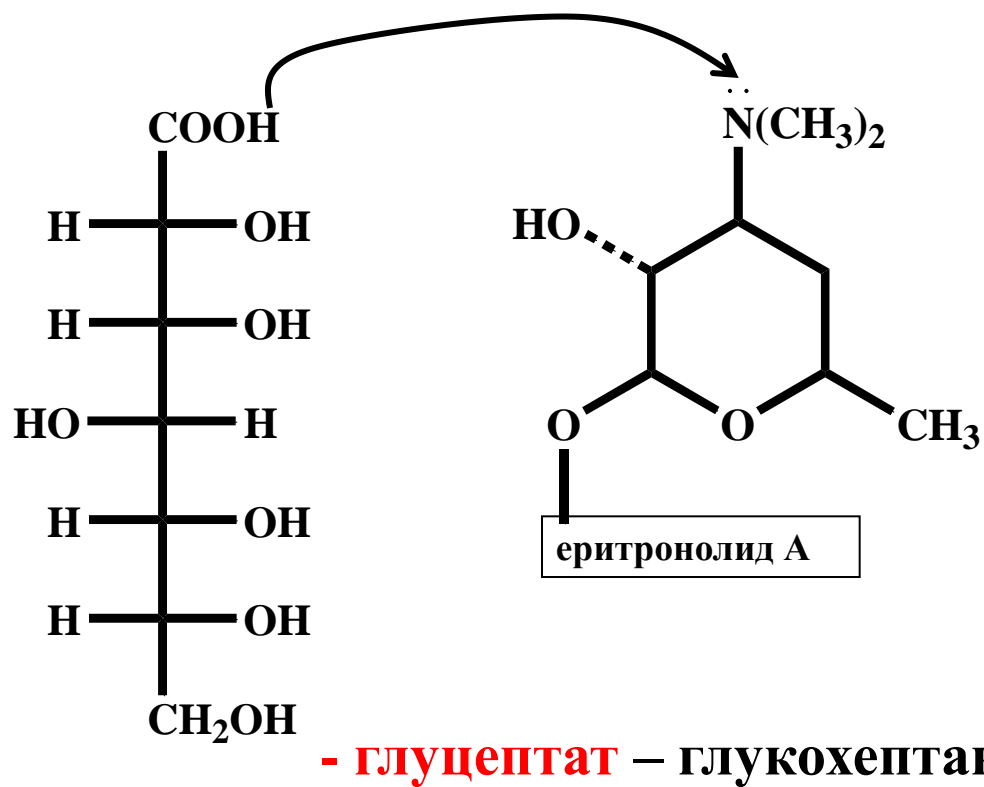
**еритромицин С**

- слабе базе
- горак укус
- стабилни при неутралном , а нестабилни у киселој средини
- ниска биорасположивост при оралној примени

# Разлози за модификацију природног производа-еритромицина

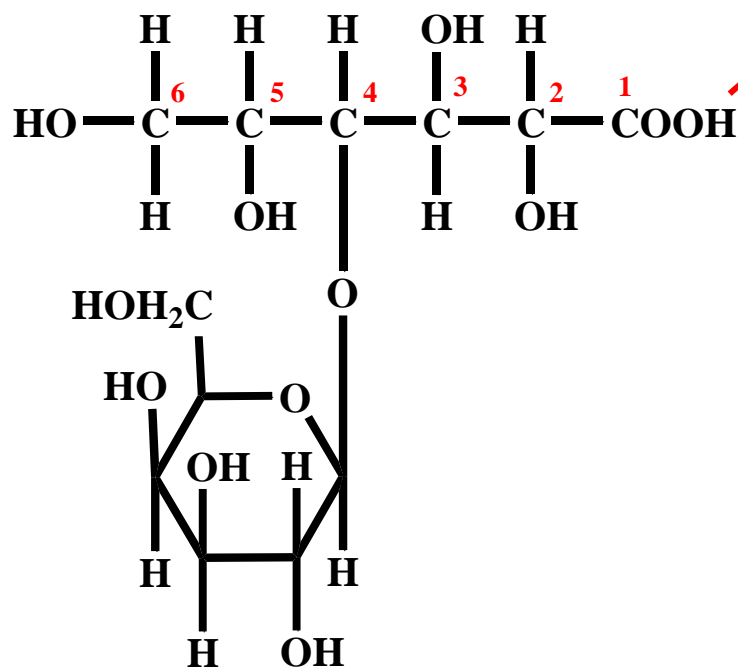
- повећање растворљивости (грађење соли)
- повећање стабилности у киселој средини и липофилности (грађење естара)
- развој дозираних облика са постепеним ослобађањем

## 1) модификација грађењем соли - дезозамин

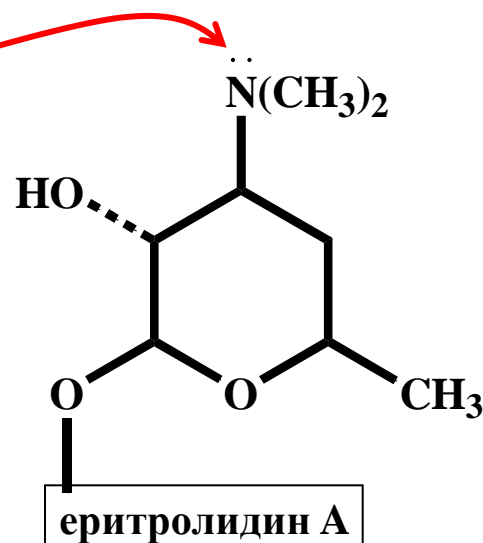


- растворан у води
- парентерална примена (интравенозно)
- болне инјекције
- могућност настанка тромбофлебитиса

## - со лактобионат



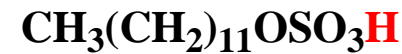
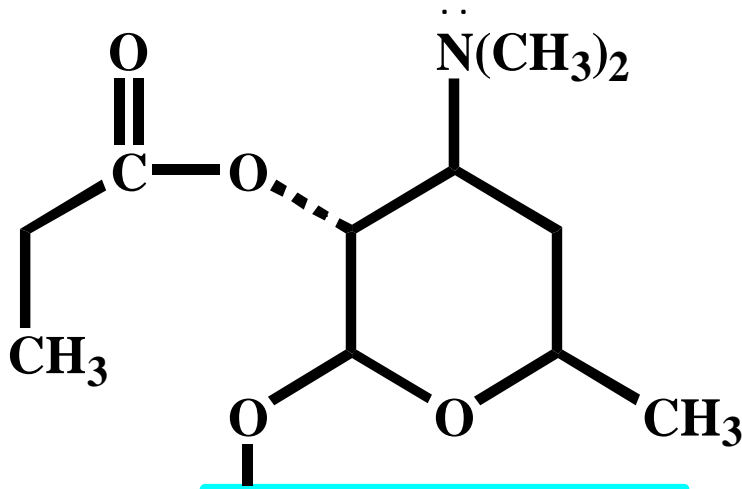
4-(β-D-галактозидо)-D-глюконска  
киселина



- растворан у води
- парентерална примена  
(интравенозно-прашак за  
инфузију)

## 2) модификација грађењем естара и соли

еритромицин 2'-пропионат додецилсулфат = еритромицин естолат  
пропионат + додецилсулфат = естолат



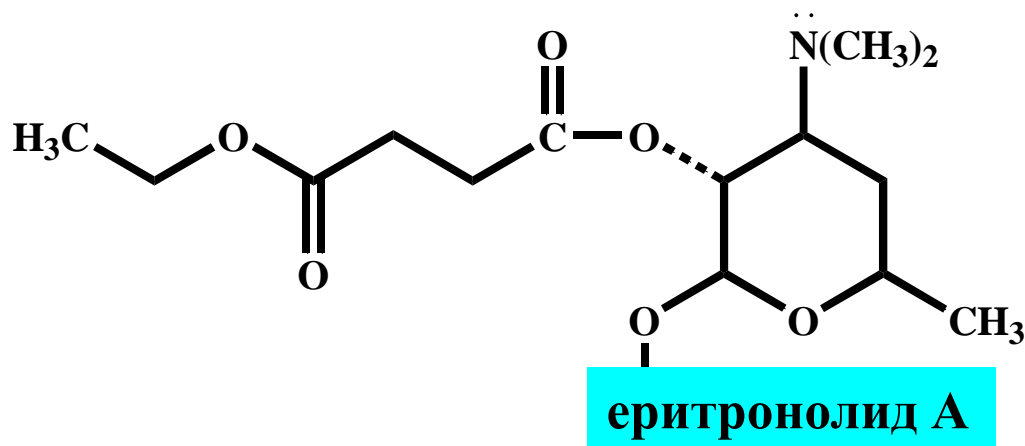
или



додецилсулфат = лаурилсулфат

- липофилнија једињења, стабилнији у киселој средини
- орална примена (капсуле)
- *prodrug*, хидролизује у плазми до еритромицина
- нежељено дејство – жутица (врло ретко)

- естар - еритромицин етил сукцинат



- нерастворан у води
- prodrug супстанца
- *per os* примена (филм гастрорезистентне таблете, сируп)
- суспензија за *per os* примену се припрема пре употребе

# Полусинтетски деривати еритромицина

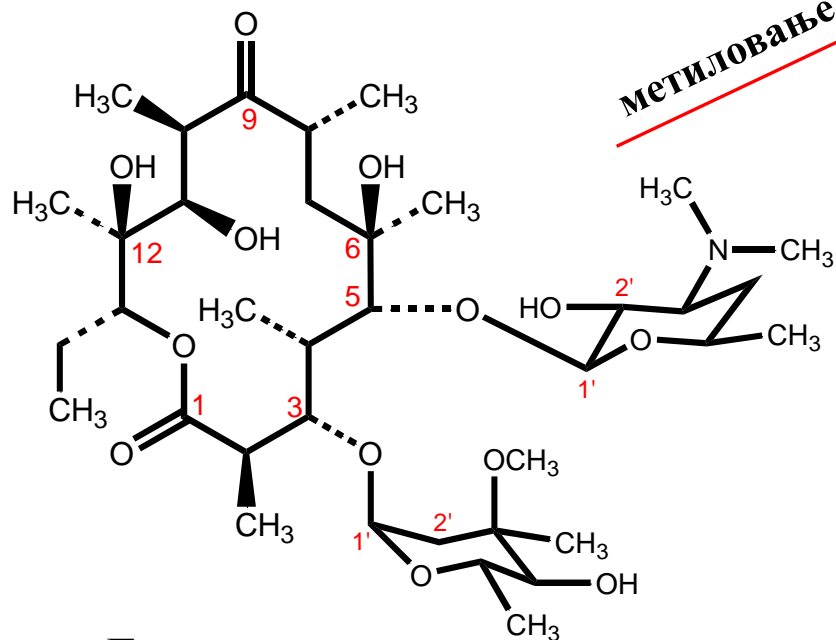
Циљ полусинтезе:

- већа стабилност у киселој средини
- боље физичко-хемијске особине
- већа биорасположивост лека
- већа и константна концентрација лека у крви
- мање изражени нежељени ефекти на гастроинтестинални тракт

Начин полусинтезе:

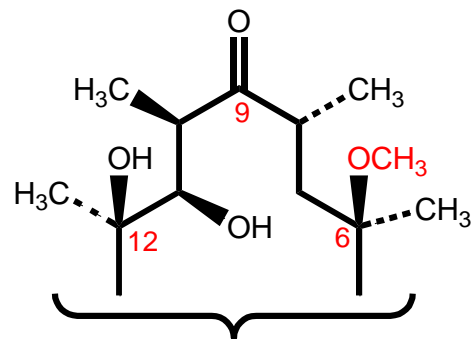
- промене на C6 агликона
- промене на C9 агликона
- ширење макроциклуса





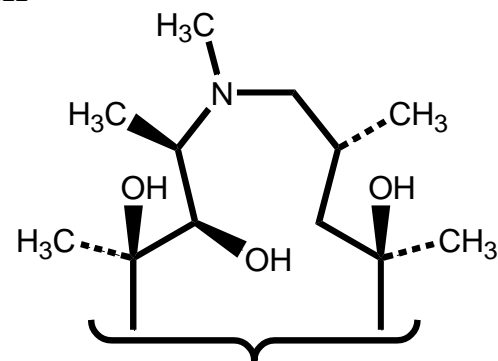
**Еритромицин**

метиловање



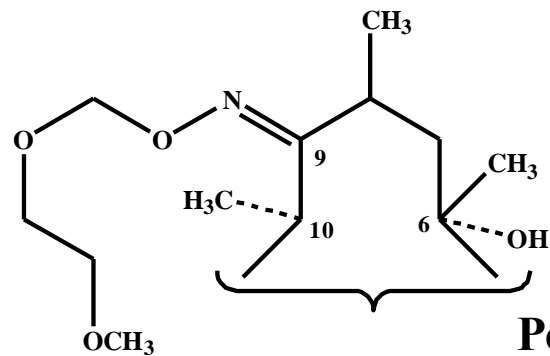
**Кларитромицин**

проширење прстена



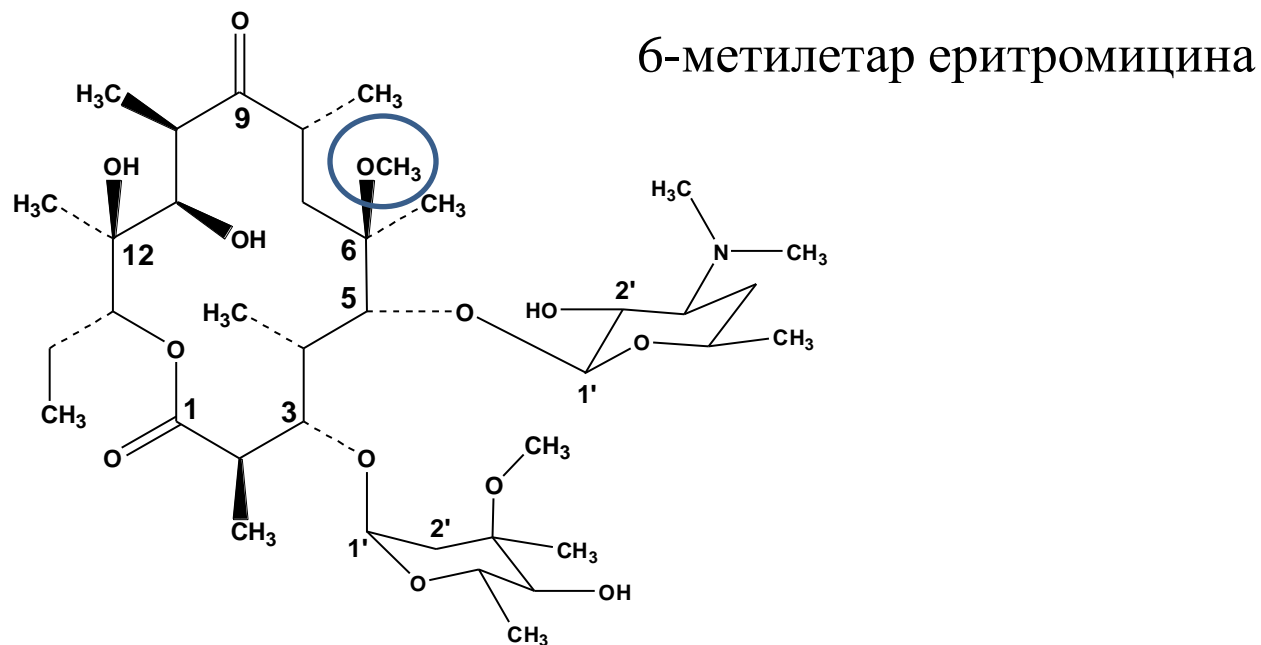
**Азитромицин**

грађење оксима



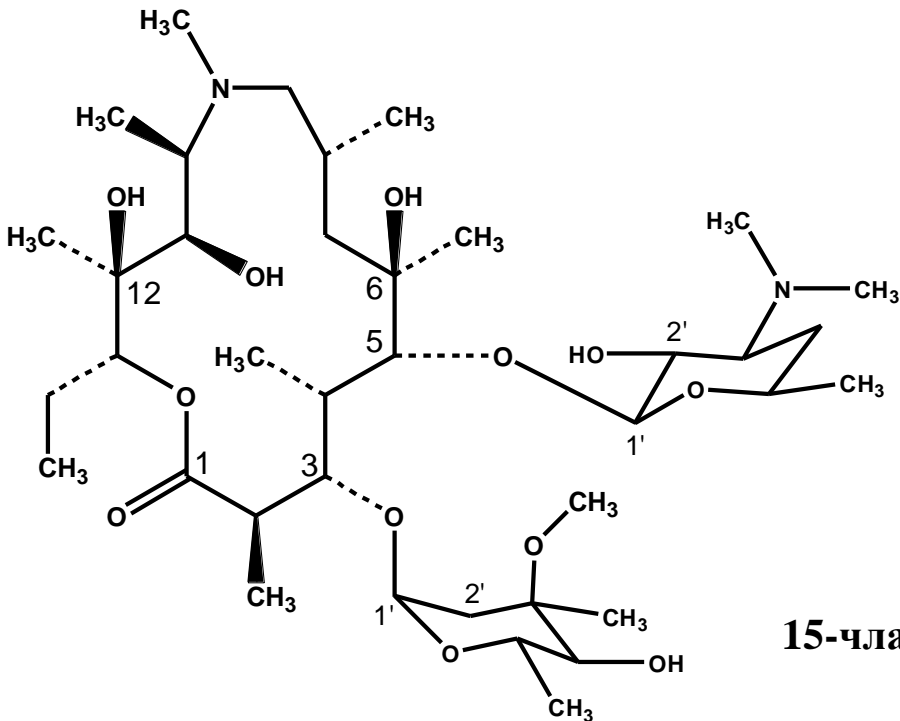
**Рокситромицин**

# Кларитромицин



- стабилан у киселој средини
- липофилније једињење, већа биорасположивост
- мање изражени споредни ефекти на гастроинтестинални тракт

# Азитромицин



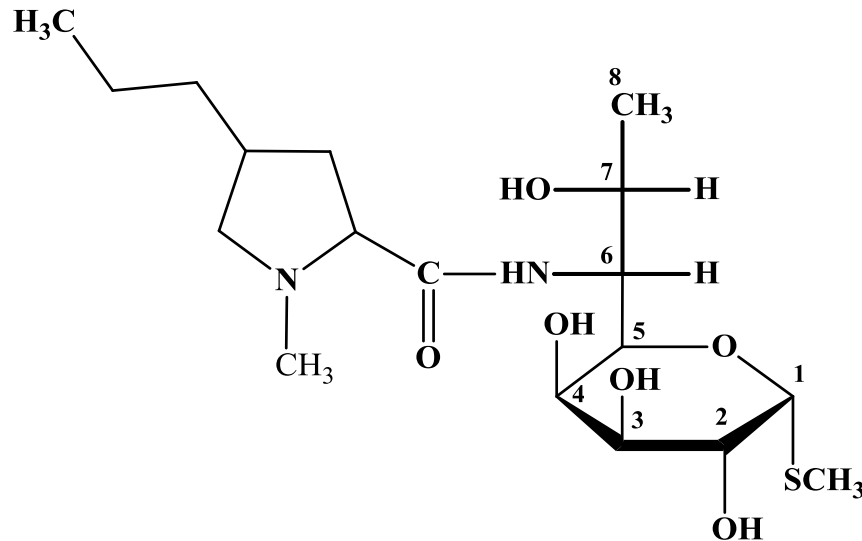
## 15-члани макролид

- садржи терцијарни амин (слабу базу), стабилан у киселој средини
- повећана липофилност, дуже време елиминације
- већи степен и дужа пенетрација у ткива
- широк антимикуробни спектар, лек избора макролида
- 50% смањена ресорпција у присуству хране

# Линкозамиди

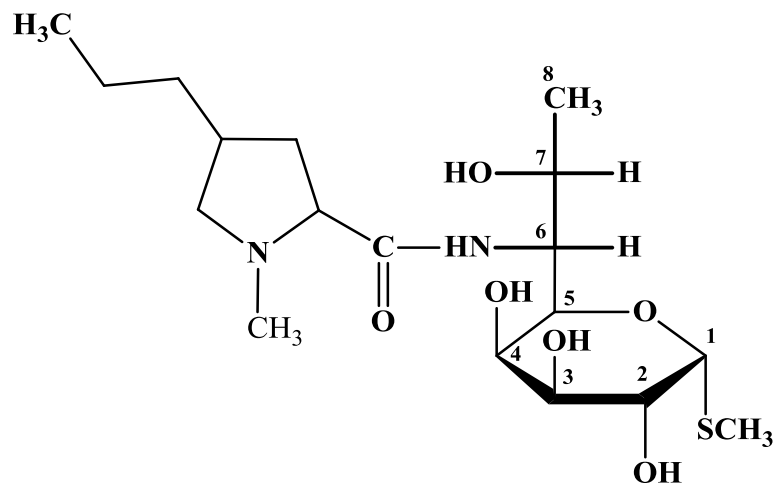
За разлику од макролида садрже специфичан шећер 6-аминооктозу који гради амидну везу са 4-*n*-пропил хигринском киселином.

## Линкомицин

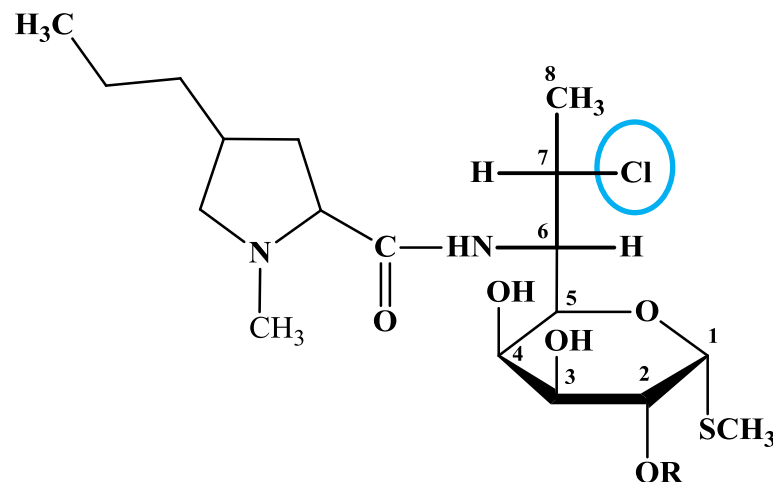
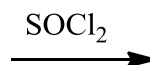


- природни производ, слабо базан, у терапији се користе соли
- парентерална примена
- делује на грам-позитивне микроорганизме и резистентне стафилококе

# Клиндамицин



линкомицин



клиндамицин –  $R = H$

клиндамицин фосфат –  $R = PO_3H$

- полусинтетски дериват (промена на C7, при чему се мења и конфигурација (S))
- клиндамицин хидрохлорид - орална примена
- клиндамицин фосфат – *prodrug*, растворан у води, парентерална примена

## Полиенски макролиди

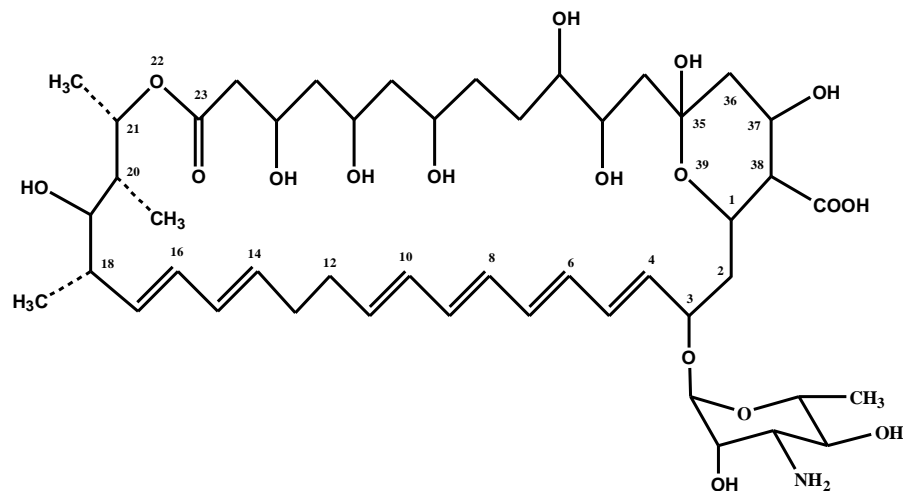
Представљају коњуговане полиенске макроцикличне лактоне који се од еритромицинских антибиотика разликују по величини макроцикличног лактона.

Коњуговани полиенски циклус условљава обојеност ових производа.

Имају широк антифунгални спектар – антимикотично дејство.

Делују на нивоу мембрана патогених гљивица.

# Нистатин



**МИКОЗАМИН**

- терапијски најзначајнији полиен
- изолован из ферментационе смеше *Streptomyces noursei*
- жуто обојени аморфни прах, цвистер јонска структура
- нестабилан у јако киселој и базној средини
- антимикотично дејство, посебно код инфекција изазваних сојевима *Candida*