

الكيمياء الصيدلانية -2

أدوية المضادات الحيوية

المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics
مُضادات الجراثيم التخليقية Synthetic Antibacterial Agents

2019 -2020

أ. د. عادل نوفل

حقوق الطبع محفوظة



الفصل العاشر الجديد

أدوية المضادات الحيوية

المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم 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 Fasquille 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 الاصطناعية مثل السلفاميدات (مضادة الجراثيم) والإيزونيازيد، ولهذا يجب أخذ الاعتبارات التالية عند تعرف المضاد الحيوي :

- (1). طريقة الإنتاج: المضادات الحيوية هي مركبات تنتجها الميكروبات microorganism (الكائنات الحية الدقيقة) كالفطريات fungus والجراثيم والنباتات الراقية.
- (2). 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
Antibacterial Antibiotics المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم
Synthetic Antibacterial Agents مُضادات الجراثيم التخليقية

التعريف:

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

- هي مُنتَج استقلابي **product of metabolism** (رغم أنها قد تكون مسبقة بتخليق كيميائي).
- هي مُنتَج تخليقي **synthetic product** جرى تخليقها بوصفها مُضاهئ بنيوي **structural analogue** لأي مضاد حيوي من منشأ طبيعي **.natural**.
- هي مادة تُناهض (تُعاكس) **antagonizes** نمو أو بقاء أحد الأنواع **species** الأخرى أو أكثر من الميكروبات (الكائنات الحية الدقيقة) **.microorganisms**.
- هي فعالة **effective** بيولوجيا بتراكيز منخفضة.

أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم 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 ببتيدات أو الببتيدات الحلقية Polypeptides or Cyclic Peptides.

VIII. مضادات حيوية غير مصنفة. Unclassified Antibiotics.

أ. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

تصنف مشتقات البيتا لاكتام بدورها حسب خمسة أنواع هي البنيسيلينات –مبثطات البيتا لاكتاماز - β – Lactamase inhibitores الكارينيمات – Carbapenems السيفالوسبورينات – Cephalosporins المونويلاكتامات . Monobactams.

أ. البنيسيلينات PENICILLINS

آلية التأثير: Mechanism of Action:

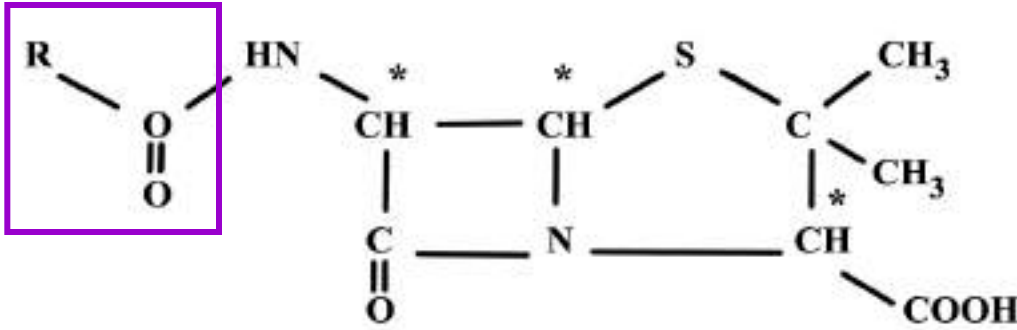
يعزى تأثير البنيسيلينات القاتل المضاد للجراثيم للتثبيط الانتقائي لتخليق جدار الخلية الجرثومية bacterial cell wall synthesis (4)– 7–261 و ج الصفحة 327. تكتف الآلية الأساسية تثبيط التخليق الحيوي للذي بيتيديل غليكان peptidoglycan الذي يوفر القوة والصلابة للخلية الجدارية.

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

أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS



البنية العامة:

تملك البنيسيلينات البنية العامة التالية

تحتوي هذه البنية على:

– بنية بيتيدية: وظيفتي اميد.

– حلقة تيازوليدين Thiazolidine: تحمل وظيفة كربوكسيل وجذري ميثيل.

– حلقة آزيتيدين Aztidine مُؤكسدة (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.

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

البنيسيلينات PENICILLINS

التسمية والترقيم العامة للبنيسيلينات nomenclature Numbering and

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 والآزيتيديون

بالبنام penam (أو البينيم penem عند وجود رابط

مضاعف)، أما عندما تحمل هذه النواة المتبادلات على

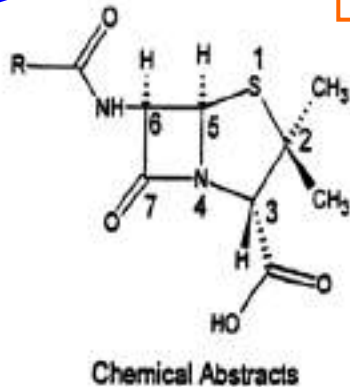
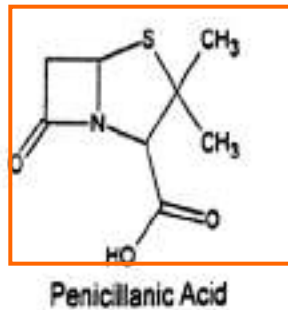
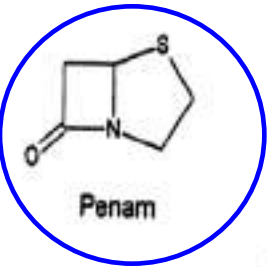
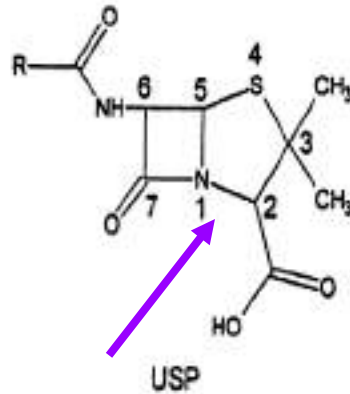
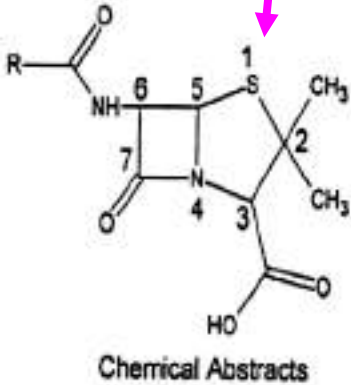
حلقة التيازوليدين في بنية البنيسيلينات فتسمى بحمض

البنيسيلانيك penicillanic acid. وكذلك تسمى

الحلقة المشابهة للبينيم (بيروليدين بدلاً من تيازوليدين)

بالكارباينيم carbapenem كما هو موضح في

اللوحتين (1-12) و(2-12).

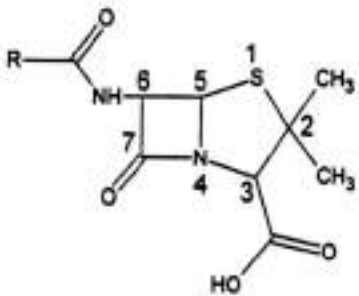


أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

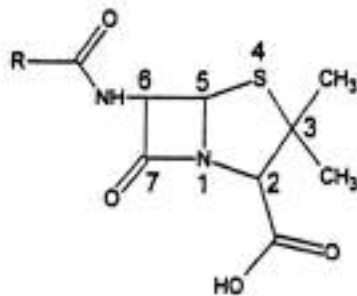
β-LACTAM ANTIBIOTICS . | مشتقات البيتا لاكتام

i. البنيسيلينات PENICILLINS

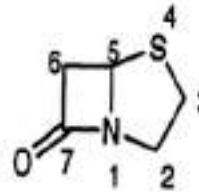
الترقيم والتسمية العامة للبنيسيلينات nomenclature Numbering and



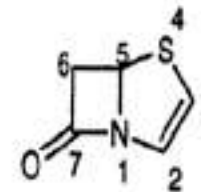
Chemical Abstracts



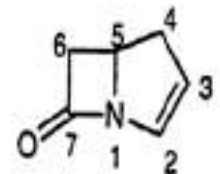
USP



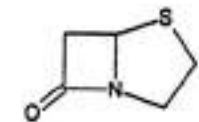
Penam
(4-Thia-1-azabicyclo-
[3.2.0]heptane)-7-one



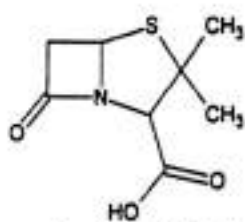
Penem
(4-Thia-1-azabicyclo-
[3.2.0]hept-2-ene)-
7-one



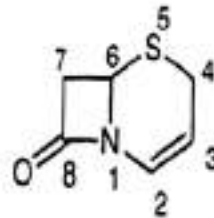
Carbapenem
(1-Azabicyclo[3.2.0]-
hept-2-ene)-7-one



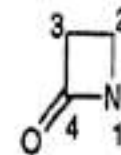
Penam



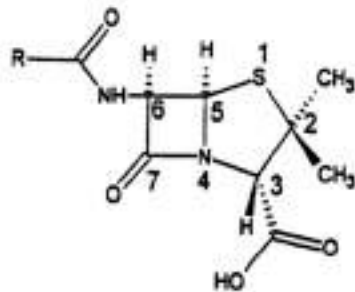
Penicillanic Acid



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



Monobactam
(1-Azacyclobutan-4-one)



Chemical Abstracts

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

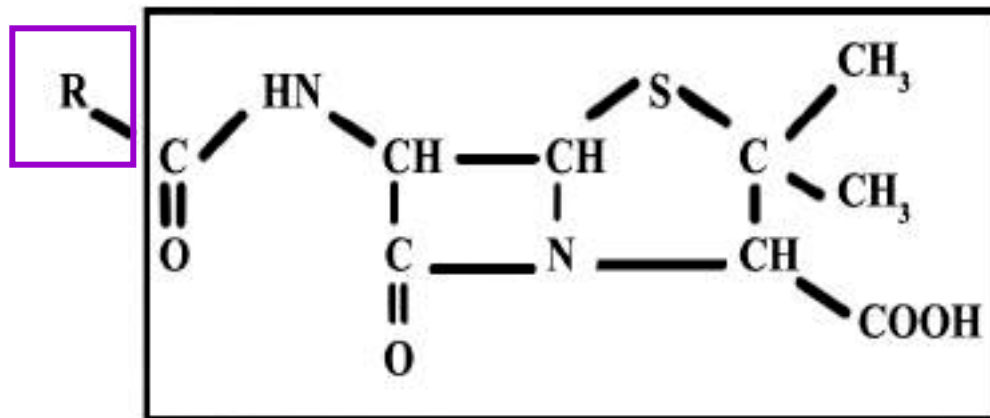
التسمية والترقيم العامة للبنيسيلينات nomenclature Numbering and

أما التسمية التي سنعمدها هنا فهي تسمية الملخصات الكيميائية. وهكذا تشتق

كل البنيسيلينات من بنية حمض أمينو-6 بنيسيلانك:

تدعى البنيسيلينات بـ أسيل أمينو-6 بنيسيلانك، وبشكل عام يسمى البنيسيلين

بوضع اسم الجذر R أمام كلمة بنيسيلين



R- penicilline

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الكيمياء الفراغية Stereochemistry للبنيسيلين:

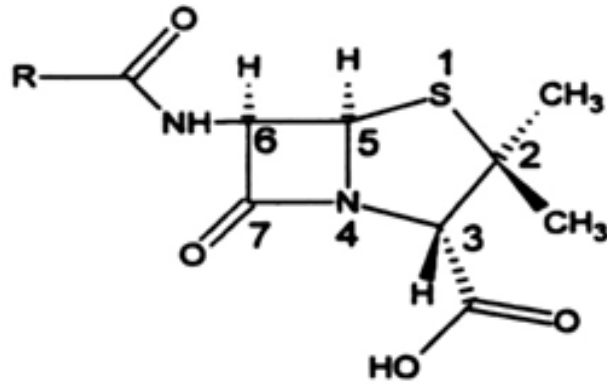
تملك بنية البنيسيلين ثلاث ذرات كربون عَدِيمَةُ التَّنَاطُرِ المِرَاتِيّ three chiral carbon atoms (C-3, C-5, and C-6)، فلها عدة مُصاوغات isomers.

تملك ذرة الكربون التي تحمل مجموعة الأسيل أمينو Acyl amino (C-6) التهاؤ L configuration بينما

تملك ذرة الكربون التي تحمل مجموعة الكربوكسيل التهاؤ 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:

3S:5R:6R



Chemical Abstracts

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائج العملية

1. خواص تعود إلى مجموعة الكربوكسيل $-\text{COOH}$:

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

– 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

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

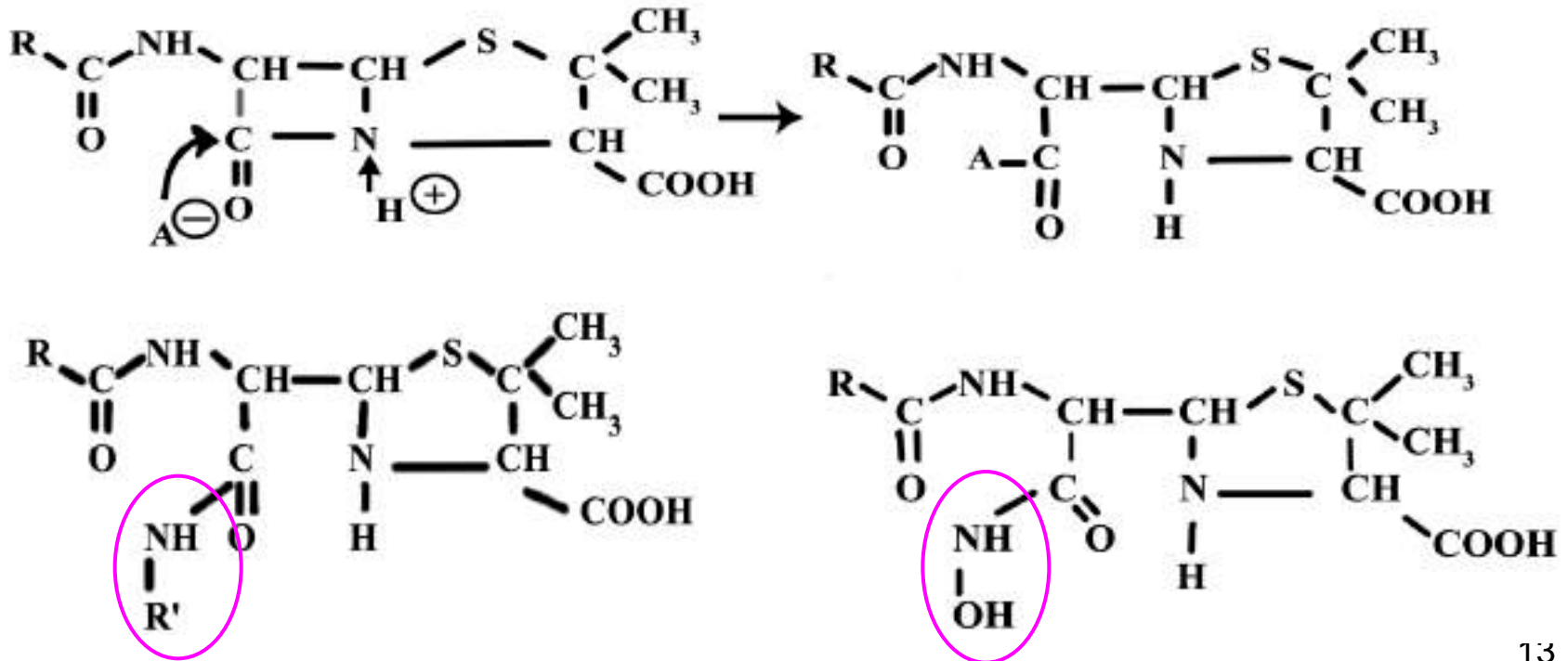
i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائج العملية

2. خواص تعود إلى حلقة β -لاكتام:

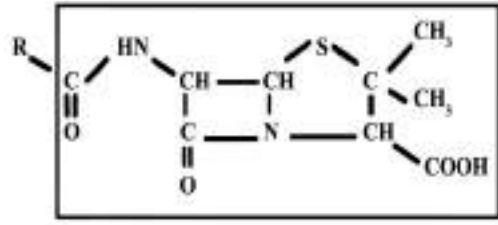
أ. تأثير الكواشف محبة النواة:

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



1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS



R- penicilline

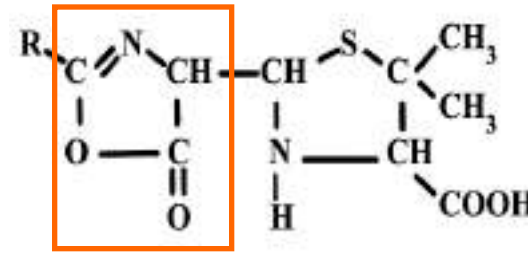
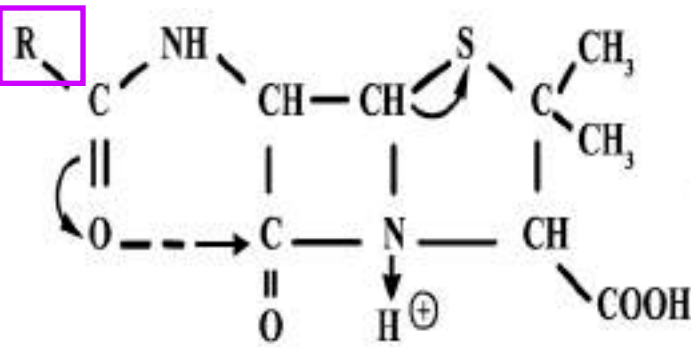
الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائج العملية

2. خواص تعود إلى حلقة β -لاكتام:

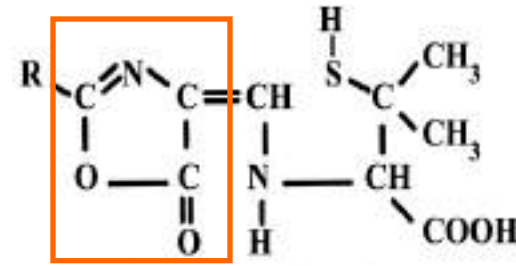
ب. تأثير الكواشف المحبة للاليكترونات :

يرتبط هذا النوع من التفاعل بالتأثير المحرض inductor effect

للمجموعة أسيل أمينو $R-CO-NH-$ المرتبطة على الكربون (6):



نواة الأوكزازولون Oxazolone:



Acide penicillénique

فإنه ينشط حدوث تفاعل $electron\ donor$ معطياً للاليكترونات (R) فإذا كان الجذر (R)

البنيسيلين مع الكاشف المحب للاليكترونات

وإذا كان جاذباً للاليكترونات $electron\ attractant$ فإنه يثبط هذا التفاعل وبالتالي يزيد

14 من ثبات البنيسيلين تجاه الحموض (إمكانية الإعطاء عن طريق الفم)

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

β-LACTAM ANTIBIOTICS | مشتقات البيتا لاكتام

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الخواص الكيميائية للبنيسيلينات ونتائج 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:

بإضافة بعض المركبات الكيميائية

(الطلائع Precursors) من نموذج

R-COOH إلى وسط الزرع، فإن هذه

المواد توجه الاصطناع الحيوي نحو

البنيسيلين الذي يحمل الجذر (R) (جذر

الطليعة نفسه)، فمثلاً للحصول على

بنيسيلين (G) (بنزيل بنيسيلين) يضاف

حمض فينيل أسيتيك - C₆H₅ - CH₂ -

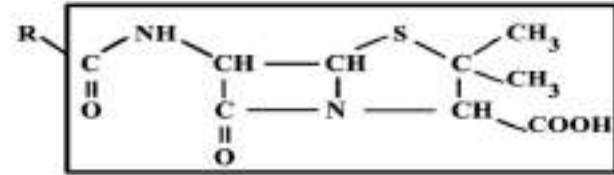
COOH إلى وسط الزرع. ولكن هذه

الطريقة لا تصلح إلا من أجل مشتقات



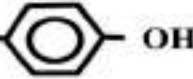
حمض الأسيتيك أحادي التبادل - R

CH₂ - COOH وهو يوافق، فقط،

البنيسيلينات الطبيعية.

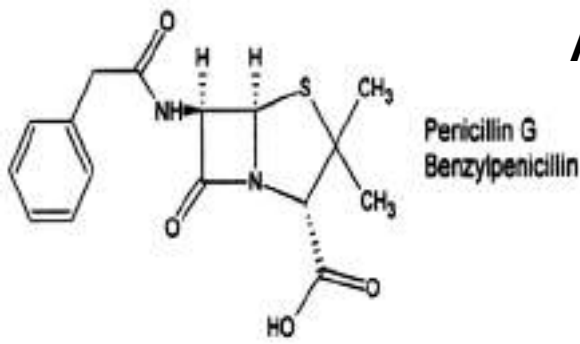


R- penicilline

R	نوع البنيسيلين
= - CH ₂ - 	بنيسيلين (G) أو (II)
= - CH ₂ - O - 	(V) =
= - CH ₂ - CH = CH - CH ₂ - CH ₃	(I) , (X) =
= - CH ₂ -  - OH	(III) , (x) =
= CH ₂ - (CH ₂) ₅ - CH ₃	(IV) , (K) =

أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS i. البنيسيلينات PENICILLINS



إن أملاح بنيسلين G الدستورية المستعملة هي بنزيل بنيسيلينات الصوديوم، وبنزيل بنيسيلينات البوتاسيوم الذاتية:

المركبات الدستوية Official products

بنيسلين G = بنزيل 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:

يُعبر عن الفعالية الحيوية بالوحدات الدولية بالمليغرام من المركب. الوحدة الدولية تعادل = 0.6 ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات الصوديوم.

= 0.63 ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات البوتاسيوم.

ففي 1 ملغ من الملح الصودي يوجد: 1667 وحدة {أي حوالي

1600 وحدة دولية وفي 1 ملغ من الملح البوتاسي يوجد: 1595

وحدة دولية

1. يسخن ملح البنيسيلين G مع هيدروكلوريد الهيدروكسيل أمين والصد، 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

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المقاومة الجرثومية Bacterial Resistance

تُعد بعض أنواع الذراري strains الجرثومية , خاصة الجراثيم سلبية الغرام , Gram-negative bacilli هي بطبيعتها مقاومة لفعل البنيسيلينات . وبعضها الآخر حسّاس sensitive لها ويمكن أن يطور مقاومة للبنيسيلين إما على نحو انتقائي طبيعي أو عبر حدوث طفرات mutation لدى الجراثيم.

إن الآلية الأكثر فهماً , أو الآلية الكيميائية الحيوية الأكثر أهمية لمقاومة البنيسيلين , هي أن تقوم الجراثيم بتكوين إنزيمات enzymes تعطل inactivate فعل البنيسيلينات .

إن مثل هذه الإنزيمات , التي أُعطيت سابقاً اسماً غير نوعي البنيسيليناز penicillinases تتكون من نمطين : البيتا لاكتاماز β -lactamases والأسيلاز amylases والأكثر أهمية منهما هي البيتا لاكتاماز , التي تُحفز حلمهة وفتح hydrolytic opening حلقة البيتا لاكتام فتتشكل مشتقات حمض البنيسيلويك penicilloic acids غير الفعالة حيويًا .

أما إنزيم الأسيلاز فيستطيع حلمهة سلسلة الأسيل أمينو الجانبية acylamino side chain للبنيسيلين فتتشكل مشتقات حمض 6-أمينو بنيسيلانيك . يستخدم هذا الإنزيم تجارياً للحصول على حمض 6-أمينو بنيسيلانيك , المادة الأولية في تخليق البنيسيلينات نصف التخليقية . semisynthetic penicillins يعيد حمض حمض 6-أمينو بنيسيلانيك أقل فاعلية ويتحلله hydrolysis بطرق إنزيمية بشكل أسرع من البنيسيلين .

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

البنيسيلينات المقاومة للبنيسيليناز Penicillinase-Resistant Penicillins

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

(1) 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 الميثيسيلين و الأمبيسيلين.

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

(3) لوحظ انه عندما تكون متبادلات الحلقة العطرية في موقع أورثو أو 2 نسبة للكربون ألفا كربونيل α -carbon carbonyl (مثلاً، دي ميثوكسيل في الميثيسيلين) أو 2-ايتوكسي في النافثيل في النافيسيلين) تزداد الإعاقة الفراغية لجذر الأسيل و يضيفي مقاومة أكثر للبيتا لاكتاماز عما هو في المركبين نفيسيهما غير المتبادلين , أو عندما تكون متبادلات الحلقة العطرية في موقع أبعد , أي ميثا أو بارا .

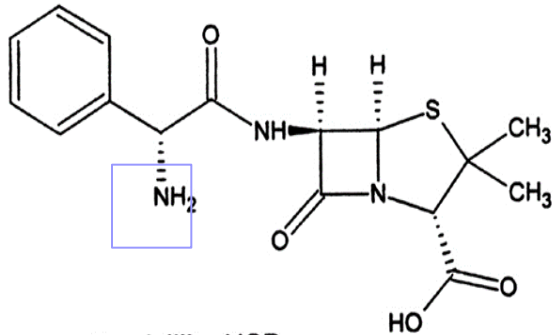
(4) لوحظ في مشتقات 4-ايزوكزازول بنيسيلين 4- isoxazoyl penicillin أن الفعالية المضادة للبيتا

لاكتاماز تتطلب وجود متبادلات في موقع 3 فينيل وفي موقع 5 ميثيل، كما هي الحال في الاوكزاسيلين 18 والكلوكزاسيلين والذي كلوكزاسيلينخاصة تلك التي تحمل متبادلات ذات شحنة كهَرْسَلْبِيَّة على الفينيل هي أيضا مقاومة لحموضة المعدة ويمكن أن تعطى فمويا .

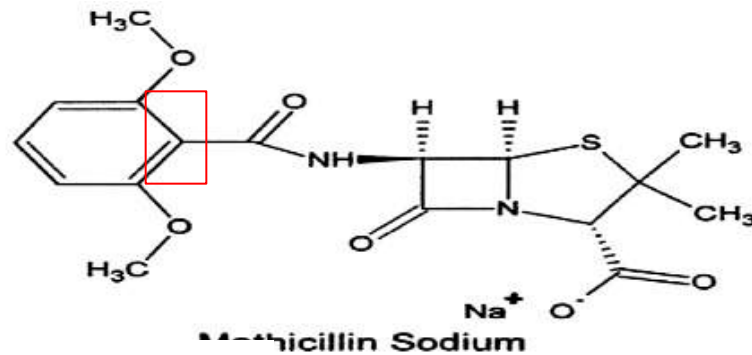
مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

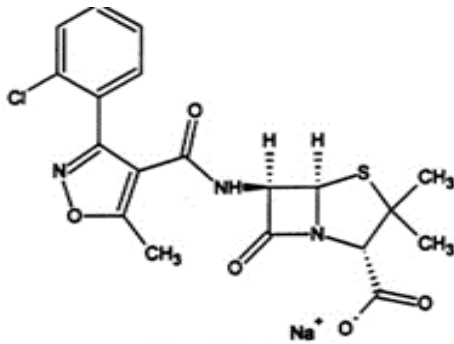
علاقة البنية -التأثير للبنيسيلينات المقاومة للبنيسيليناز (البيتا لاكتاماز) β -lactamase



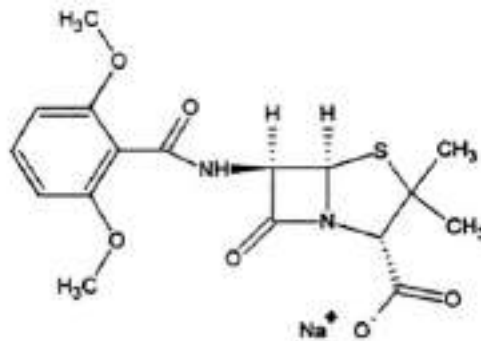
Ampicillin, USP



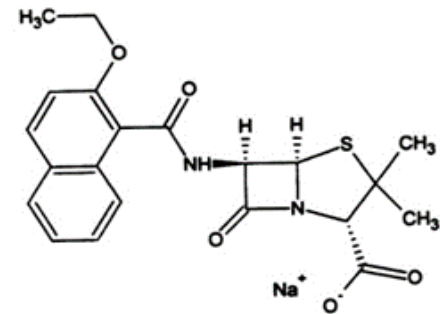
Methicillin Sodium



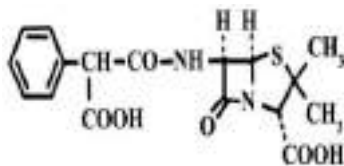
Cloxacillin Sodium



Methicillin Sodium



Nafcillin Sodium



Mezlocillin Sodium

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

البنيسيلينات ذات الطيف الجرثومي الموسع Extended-Spectrum Penicillins

علاقة البنية – التأثير (SAR7) Structure – Activity Relationships

(1) 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 ,

(2) 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 carbencillin** (ألفا كربوكسي بنزيل بنيسيلين) فهو فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام (الزائفة الزنجارية **Pseudomonas aeruginosa** على نحو خاص) .

(3) أبدت سلسلة من البنيسيلينات تحمل مجموعة ألفا أسيل يوريئيدو **α -acylureido-substituted**

penicillins ممثلة بال**أزلوسيلين azlocillin** والميزلوسيلين **mezlocillin** والبيرباسيلين

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

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الحساسية (الأرجية) للبنيسيلينات Allergy to Penicillins

تتراوح وخامة severity تفاعلات الحساسية للبنيسيلينات بين طَفَح (أطفاح) rashes جلدي وفي الأغشية المخاطية و التَأَقَّ **anaphylaxis**، تظاهرات شديدة وفورية للحساسية, وهذه تشكل المشكلة الرئيسة المترابطة مع استعمال البنيسيلينات .

يقدر انتشار فرط الحساسية hypersensitivity للبنيسيلين G في العالم بين 1% إلى 10% 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 crosssensitvity بين معظم أفراد مشتقات حمض 6-أمينو بنيسيلانيك

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

أ. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

أ. 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 enzymatic resistance.
- – spectrum
- والاستعمال السريري clinical uses.

يبين الجدول تصنيف وخواص البنيسيلينات حسب هذه الأسس

أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

β-LACTAM ANTIBIOTICS | مشتقات البيتا لاكتام

i. البنيسيلينات PENICILLINS

تصنيف البنيسيلينات Classification of penicillins

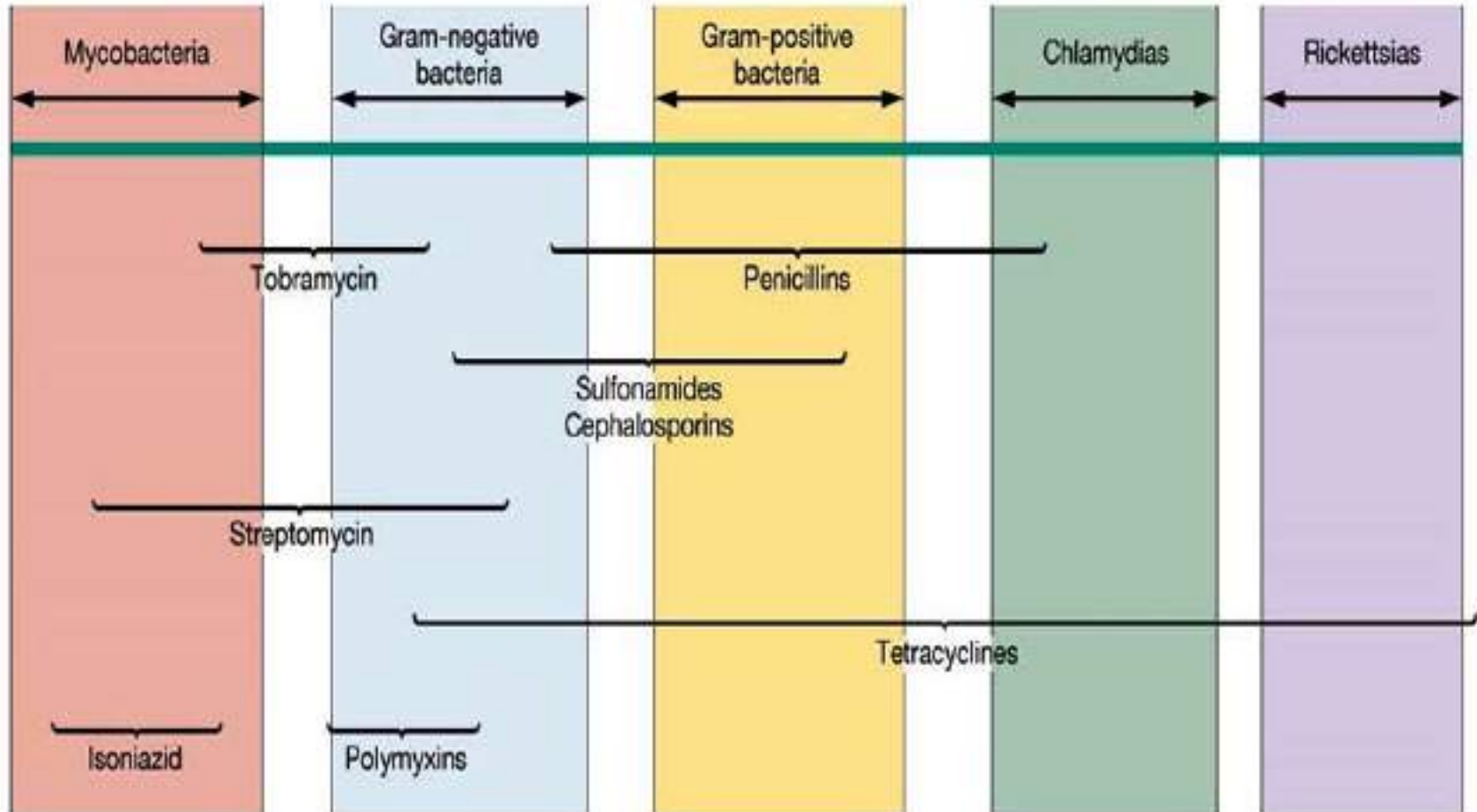
Penicillin	Source	Acid Resistance	Oral Absorption (%)	Plasma Protein Binding (%)	B-Lactamase Resistance (S. aureus)	Spectrum of Activity	Clinical Use
Benzylpenicillin	Biosynthetic	Poor	Poor (20)	50-60	No	Intermediate	Multipurpose
Phenoxymethylpenicillin	Biosynthetic	Good	Good (60)	55-80	No	Intermediate	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
Amoxicillin	Semisynthetic	Good	Good (75)	20-25	No	Broad	Multipurpose
Carbenicillin	Semisynthetic	Poor	Nil	50-70	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

أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم

β-LACTAM ANTIBIOTICS . | مشتقات البيتا لاكتام

i. البنيسيلينات PENICILLINS

الطيف الجرثومي العام للمضادات الحيوية ومضادات الجراثيم



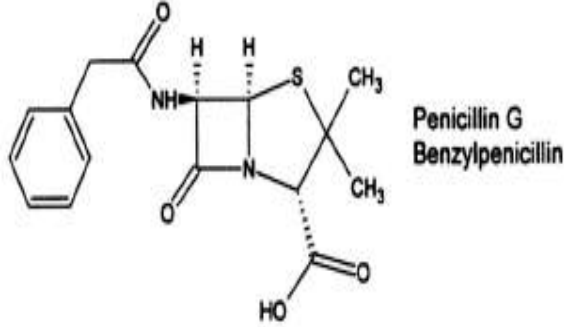
أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

أ. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

أ. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

أ. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)



(1) بنيسيلين G = بنزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية Official products:

مساحيق بلورية بيضاء، ليس لها رائحة، طعمها مر، تمتص الرطوبة (بخاصة الملح الصودي)، تنحل بكثرة في الماء وفي الغول الممدد والجليسرول. تحرف الضوء المستقطب نحو الأيمن. تعطي محاليلها المائية تفاعلات أيون الصوديوم أو البوتاسيوم.

الفعالية الحيوية: biological activity

يُعبّر 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 *Staphylococcus aureus* في 50 ملي لتر كما يلي.

الوحدة الدولية تعادل = 0.6 ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات الصوديوم.

= 0.63 ميكروغرام من بنزيل بنيسيلينات البوتاسيوم.

ففي 1 ميلي غرام من الملح الصودي يوجد 1667 وحدة ، أي حوالي 1600 وحدة دولية.

وفي 1 ميلي غرام من الملح البوتاسي يوجد 1595 وحدة ، أي حوالي 1600 وحدة دولية.

وفي 1 ميلي غرام من ملح بروكائين بنيسيلين G يوجد 1530 وحدة دولية.

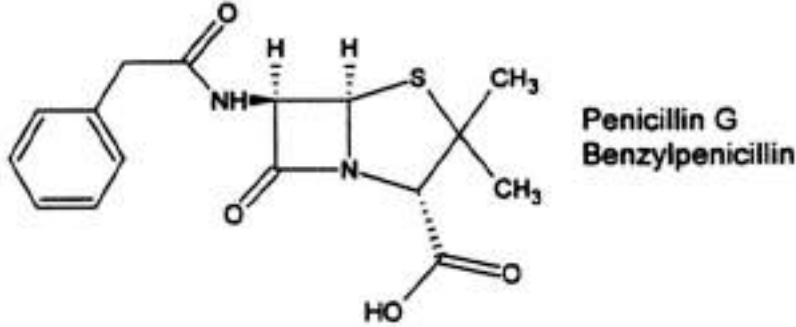
أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)



(1) بنيسيلين G = بنزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية :Official products

المقايسة Assay:

1. كيميائية Chemical

يُستخدم في هذه المقايسة مقياس اليود Iodometric والمبدأ هو أن أملاح البنيسيلين لا تتأكسد مباشرة باليود، ولهذا يجب تحويلها إلى بنيسيلوات penicilloate قلوية (ملح حمض البنيسيلونيك) بمعالجتها مع قلوي. يتأكسد هذا الملح باليود حيث يتحول إلى مشتق سلفوني. يستهلك كل جزيء من البنيسيلين (8) ذرات يود، فالمكافئ equivalent من البنيسيلين هو $1/8$ الوزن الجزيئي.

2 فيزيائية Physical: يمكن مقايسة البنيسيلين G بمقياس الطيف الضوئي حيث يعين الامتصاص بالأشعة فوق

البنفسجية وتقارن النتيجة مع منخطط بياني عياري.

3. حيوية Bioassay: يجرى التأكد من عدم سمية المركب، والبحث عن البيروجينات pyrogene والثبات بدرجة

حرارة 100°C ، ثم تجرى مقايسة الفعالية الحيوية باستعمال جراثيم *Staphylococcus aureus*.

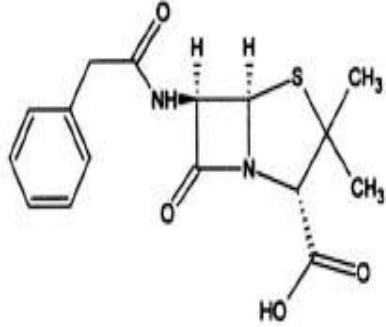
أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)



Penicillin G
Benzylpenicillin

(1) بنيسيلين G = بنزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية :Official products

الطيف الجرثومي:

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

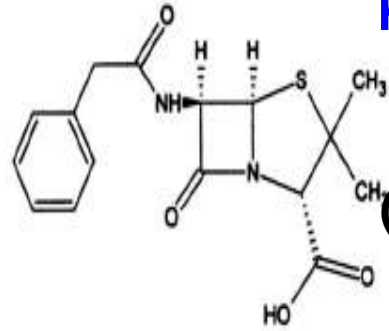
لا يؤثر البنيسيلين G في العصيات الكولونية أو في عصيات كوخ أو في العصيات التيفية.

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) .

أ. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

أ. البنيسيلينات PENICILLINS



Penicillin G
Benzylpenicillin

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

أ. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجياً biosynthetic)

(1) بنيسيلين G = بنزيل بنيسيلين

المركبات الدستورية :Official products

المقادير وطرق الإعطاء:

تختلف المقادير باختلاف الانتان (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.

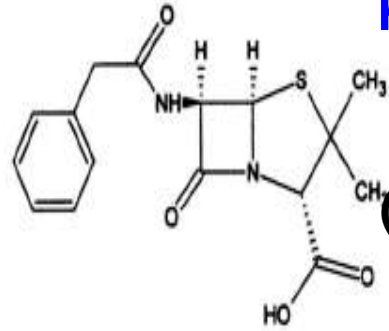
يذاب البنيسيلين عند الاستعمال بالسائل الفيزيولوجي حتى (500,000) وحدة دولية، وبمقادير أعلى من ذلك فإنه يذاب في الماء المقطر.

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.

1. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS



Penicillin G
Benzylpenicillin

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجياً biosynthetic)

(1) بنيسيلين G = بنزيل بنيسيلين

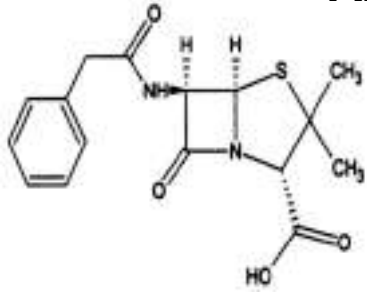
المركبات الدستورية Official products:

السمية والحوادث التي يسببها:

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

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS



Penicillin G
Benzylpenicillin

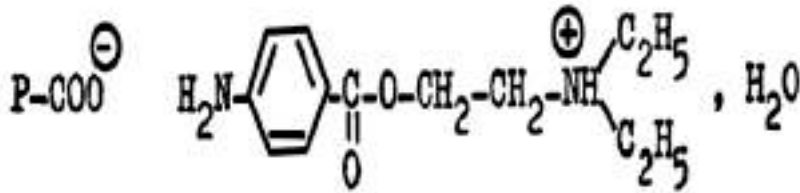
i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)

مشتقات بنيسيلين G

أهم الأملاح الأمينية المستعملة

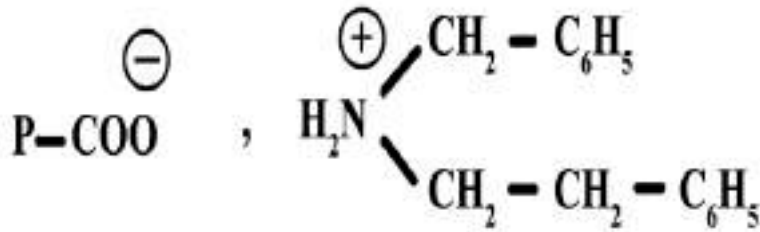


1. بنزيل بنيسيلينات البروكاين Penicillin G procaine

2. بنزيل بنيسيلينات بينيتامين بنيسيلين G
benethamine

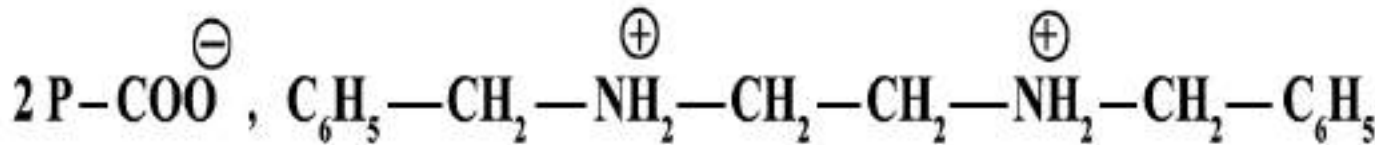
يستعمل ممزوجاً مع الملح الصودي لبنيسيلين G

N-benzyl phenethylamine: هو البينيتامين

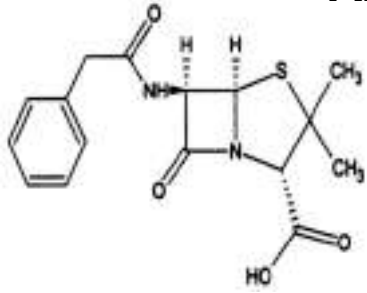


3. بنزاتين بنيسيلين Penicillin G benzathine:

وهو مركب دستوري



أولاً-المضادات الحيوية المُضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics



إ. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

أ. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينيت

أ. البنيسيلينات الطبيعية (المخلّقة بيولوجيا biosynthetic)

مشتقات بنيسيلين G

أهم الأملاح الأمينية المستعملة

1. بنزيل بنيسيلينات البروكائين Penicillin G procaine

2. بنزيل بنيسيلينات بينيتامين Pencillin G benethamine

يستعمل ممزوجاً مع الملح الصودي لبنيسيلين G

البينيتامين هو: N-benzyl phenethylamine:

3. بنزاتين 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.

- بنزاتين — بنيسيلين: كل 1-4 أسابيع.

يتحملة البنزاتين ببطء شديد وهذا مما يسمح بإعطائه حتى عن طريق الفم كل

6 - 8 ساعات.

أولاً-المضادات الحيوية المضادة للجراثيم Antibacterial Antibiotics

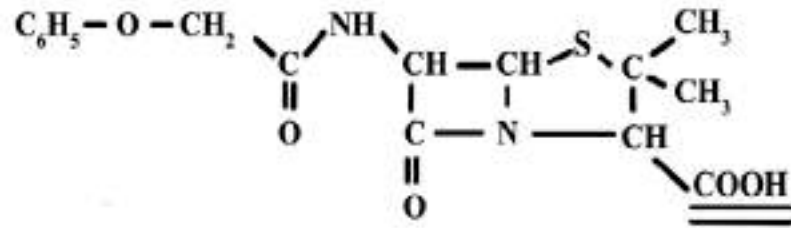
I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

المنتجات التجارية للبنيسيلينات

A. البنيسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)

(2) 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 البنزيل الموجود في بنية

البنيسيلين G. فالكوأشف 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 التي للبنيسيلين G.

الاستعمال: يستعمل في مواضع استعمال بنيسيلين G ويعطى عن طريق الفم بالمقادير

(1 - 4) ملايين وحدة دولية على 4 - 5 جرعات باليوم.

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 بتأثير العصارة المعدية وبالتالي استعماله عن طريق الفم.
 2. زيادة مقاومة البنيسيلين لتأثير 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 المتحسسين منها.

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

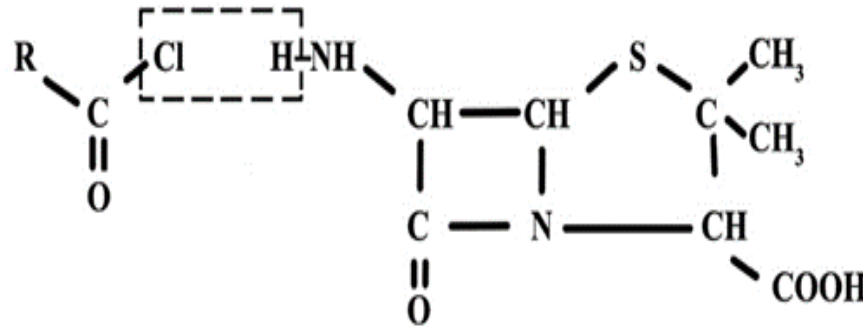
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

التخليق النصفى: Semisynthetic

تستخدم الطريقة العامة في التخليق النصفى Semisynthetic للبنيسيلينات نصف التخليقية

بمعالجة حمض 6-أمينو بنيسيلانيك مع هيدروكلوريدات الحموض الموافقة للجذر R -
- CO المطلوب إدخاله على الوظيفة الأمينية:



ويستحصل على حمض 6-أمينو بنيسيلانيك بحلمهة أحد أنواع البنيسيلين الطبيعي بواسطة إنزيم
الأميداز *amidase*.

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

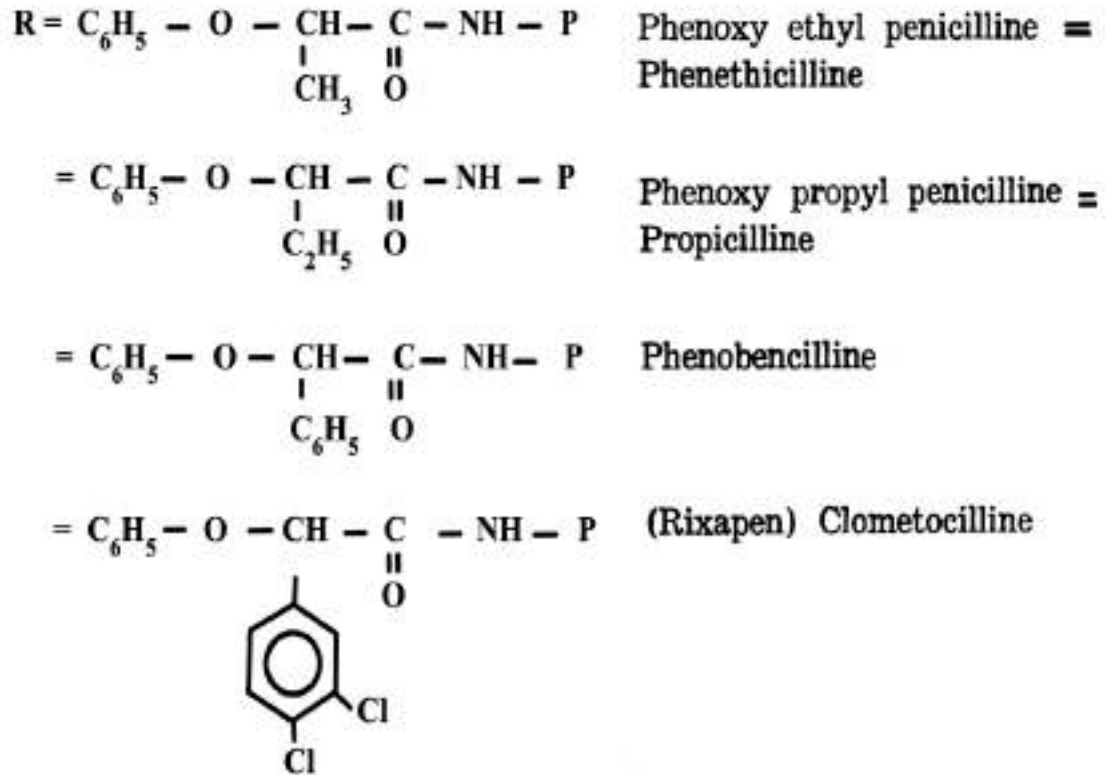
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

1. بنيسيلينات نصف تخليقية تستعمل عن طريق الفم

تمتاز هذه الأنواع من البنيسيلينات
بشباتها 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 انتانات (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 البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to β lactamases

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

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

تعود مزية مقاومة إنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز) هنا أيضاً، إلى طبيعية جذر الأسيل R - CO المرتبط بالمجموعة الأمينية على الكربون (6)، وآلية هذه المقاومة تختلف عن آلية مقاومة الحَلْمَهَة بالوسط الحمضي.

فمقاومة إنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز **β lactamases**) 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 يولد مع الزمن مقاومة لدى الجراثيم ضد هذه البنيسيلينات، وهذا ما يبرر البحث الدائم عن مضادات حيوية جديدة.

I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

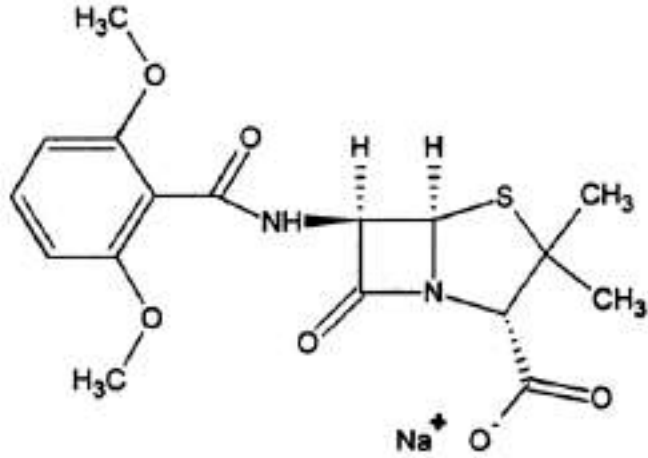
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

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

Semisynthetic penicillines resistant to β lactamases

(1) ميثيسيلين صوديوم Methicillin sodium



البنية: 2,6-دي

ميثوكسي فينيل

بنيسيلين صوديوم

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

1, إنما مقاوم للحلمة بإنزيم البيتا لاكتاماز إعاقة فراغية) الذي تفرزه المكورات العنقودية . يستعمل بشكل خاص في أثنان المكورات العنقودية المقاومة للبنيسيلين حقنا.

يمكن أن يسبب استعمال الميثيسيلين التهاب الكلى الخلائي interstitial nephritis , من المحتمل أن يكون ذلك بسبب فرط التحسس , وهذا يحدث مع الميثيسيلين بتواتر أكثر من البنيسيلينات الأخرى .

يعطى بمقدار (4-8) غ باليوم عن طريق الحقن بالعضل

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

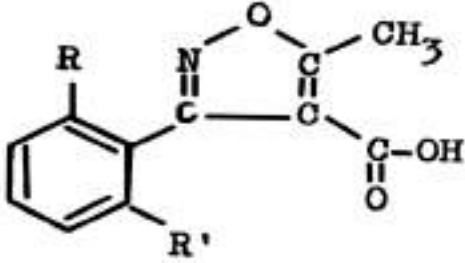
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

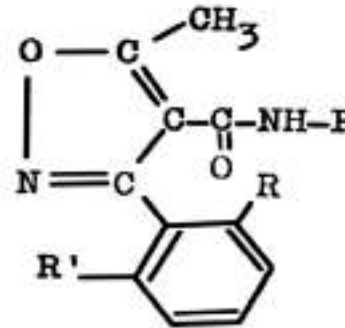
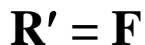
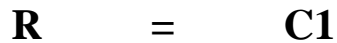
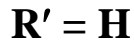
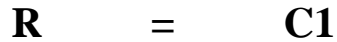
2 بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to β lactamases

(2) مجموعة إيزوكزازوليل بنيسيلين: Isoxazolyl penicillin:



حمض إيزوكزازول - كربوكسيليك - ٤



إيزوكزازول بنيسيلين

1. اوكزاسيلين

Oxacilline

2. كلوكزاسيلين

Cloxacilline

3. دي كلوكزاسيلين

Dicloxacilline

4. فلو كلوكزاسيلين

Flucloxacilline

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

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

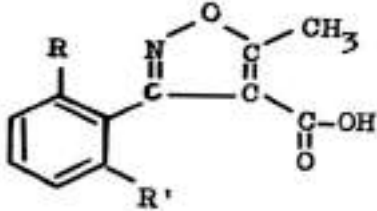
i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

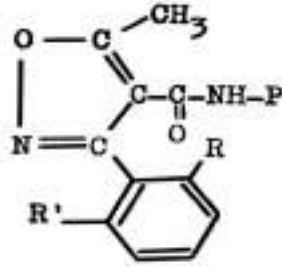
2 بنيسيلينات نصف تخليقية مقاومة لإنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز)

Semisynthetic penicillines resistant to β lactamases

(2) مجموعة إيزوكزازوليل بنيسيلين: Isoxazolyl penicillin



حمض ايزوكزازول - كاربوكسيليك - ٤



ايزوكزازول بنيسيلين

علاقة البنية-التأثير: يبدو هنا أن تأثير الإعاقة الفراغية steric hindrance لمجموعتي 3-فينيل و 5-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 (3 - 2) غ عن طريق الفم بجرعات متعددة (4 - 6 باليوم). وتستعمل أيضاً عن طريق الحقن بالعضل أو بالوريد في الحالات الخطرة.

1. 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

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines

علاقة البنية-التأثير:

إن إدخال ذرة آزوت (بشكل وظيفة أمينية

حرة أو بشكل حلقة غير متجانسة) على

الكربون ألفا في الجذر $R-CH_2$

$-CO-$ يؤدي إلى توسيع الطيف

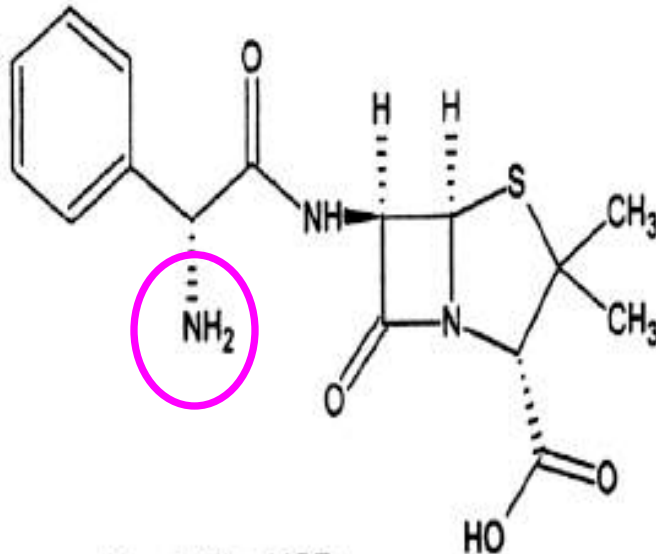
الجرثومي باتجاه الجراثيم سلبية الغرام

(-) GRAM. إذ يعتقد أن المجموعة

الأمينية هذه تضيف على المركب مقدرة

عبور الجدار الخلوي للجراثيم والذي كان

غير قابل للنفاذ بالبنيسيلينات الأخرى.



Ampicillin, USP

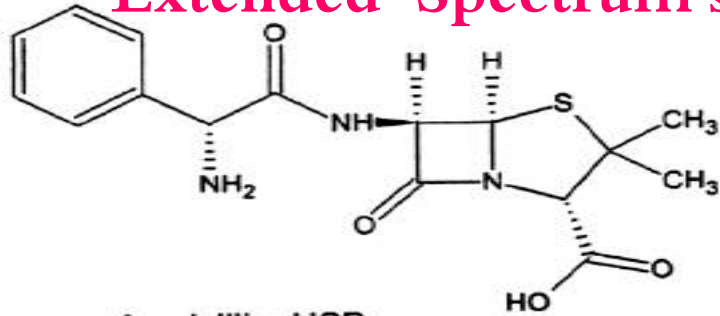
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

PENICILLINS البنيسيلينات

Semisynthetic Penicillins البنيسيلينات نصف التخليقية

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines



Ampicillin, USP

(1) أمبيسيلين Ampicillin

التخليق النصفى:

يتم استحصال الأمبيسيلين بطرق عدة، وإن أبسط هذه الطرق هي معالجة هيدروكلوريد كلوريد حمض فينيل غليسرين مع حمض أمينو-6-بنيسيلانك في وسط حمضي :

التركيب:

أمينو بنزيل بنيسيلين α (-)- (D) amino-benzylpenicillin أو

6-(D-α-

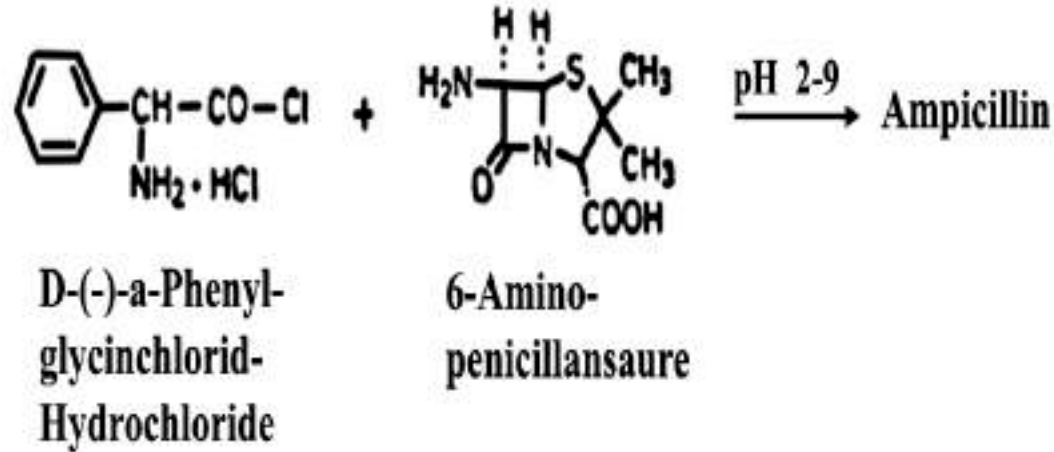
aminophenylacetamido)

.penicillanic acid

يستعمل بشكل لا مائي، أو بشكل متبلور مع

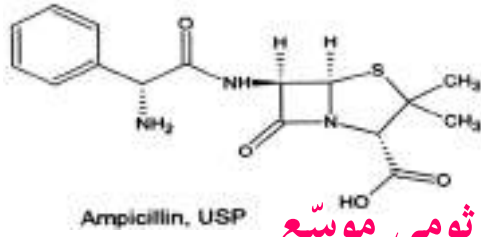
(3) جزئيات ماء Trihydrate أو

بشكل ملح صودي لا مائي.



D-(-)-α-Phenyl-
glycinchlorid-
Hydrochloride

6-Amino-
penicillansauere



I. مشتقات البيتا لاكتام **BETAM ANTIBIOTICS**

i. البنيسيلينات **PENICILLINS**

B. البنيسيلينات نصف التخليقية **Semisynthetic Penicillins**

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines

(1) أمبيسيلين Ampicillin

الأمبيسيلين مركب ثابت في الوسط الحمضي. ولكنه لا يقاوم تأثير إنزيم البنيسيليناز (البيتا لاكتاماز). ولا تُعدّ فعاليته قوية، و يسبب الحساسية عند المرضى المتحسّسين للبنيسيلينات. ويولد المقاومة عند الجراثيم التي يؤثر عليها.

إن الطيف الجرثومي للأمبيسيلين هو الطيف الجرثومي نفسه الذي يتمتع به البنزِيل بنيسيلين، ويمتد ليشمل بعض الجراثيم سلبية الغرام (السالمونيلا) الشجِلا 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 (1-4) في اليوم مجزأة على (4-6) 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 للمتحسّسين للبنيسيلينات، وفي حالة كثرة الوحيدات الإنتانية (العدوائية)

infectious Mononucleosis.

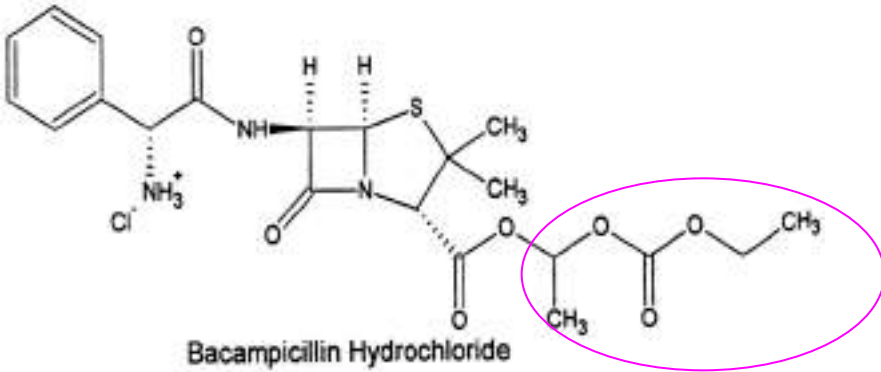
I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

ii. البنيسيلينات B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines

(2) باكامبيسيلين Bacampicilline



الباكامبيسيلين طليعة دواء **prodrug** الأمبيسيلين وليس له فعالية مضادة للجراثيم. إنما بعد الامتصاص يتحملة الباكامبيسيلين بسرعة بإنزيم استيراز في البلازما ليشكل الأمبيسيلين .

يُعد امتصاص الباكامبيسيلين أكثر سرعة وكماً من الأمبيسيلين واقل تأثيراً بالطعام،

وإن مستوياته في البلازما بعد الامتصاص الفموي تزيد عن تلك التي للأمبيسيلين والأموكسيسيلين في الساعتين الأوليتين ويدوم تأثيره مدة 12 ساعة يعطى الباكامبيسيلين فموياً بمقدار 800 – 1200 مغ/يوم على دفعتين.

لا يعطى في حالة الإصابة بكثرة الوحيدات الإنتانية infectious mononucleosis ولا يعطى بالتزامن مع الألوبورينيول allopurinol .

هو الملح الهيدروكلوريدي للايستر
1-إيثوكسي كربونيل أوكسي
إيثيل الأمبيسيلين

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines

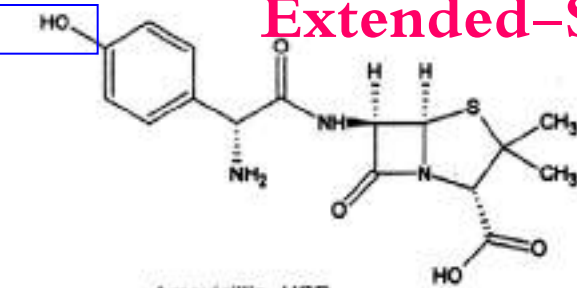
(3) أموكسيسيلين Amoxicillin

الصفات: مسحوق بلوري بلون ابيض، عديم الرائحة، شحيح الانحلال

بالماء، غير ذواب عملياً في الايثانول .

الاستعمال: الأموكسيسيلين ثابت في الوسط الحمضي, لكنه

لا يقاوم حلمهة إنزيم البنيسيليناز



بارا هيدروكسي أميسيلين

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

يستعمل الأموكسيسيلين في مواضع استعمال الأميسيلين بمقدار أقل حيث يعطى بمقدار 1-2 غ يومياً على عدة جرعات عن طريق الفم في إنتانات الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. ويمكن زيادة المقدار حتى (3) 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 الأميسيلين إنما بشكل أخف. وحالياً يُفضل استعمال الأموكسيسيلين على الأميسيلين لكونه يُمتص معوياً على نحو كامل تقريباً فيعطي تراكيز علاجية في البلازما والبول على نحو أسرع.

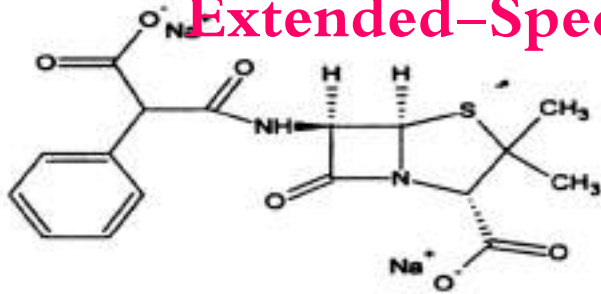
I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسّع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines



Carbenicillin Disodium, USP

(4) كاربنيسيلين ثنائي الصوديوم (Carbenicilline)

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

يُعد الكاربنيسيلين (أدخل إلى المداواة عام 1970) 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) Pseudomonas aeruginosa ولكنه أقل فعالية من الأميسيلين. يعطى بمقدار

(10 – 30) 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

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

i. البنيسيلينات PENICILLINS

B. البنيسيلينات نصف التخليقية Semisynthetic Penicillins

3. بنيسيلينات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي موسع

Extended-Spectrum semisynthetic penicillines

(5) بيبيراسيلين الصوديوم Piperacillin sodium

يعد البيبيراسيلين من مشتقات أسيل

يورثيدوبنيسيلين **acylureidopenicillin**

التي تتضمن ذرة آزوت في الموقع الفا كربونيل
كربون (كما هو الأزولوسيلين) الواسعة الطيف

(تتواجد مجموعة أسيل يورثيدو **acylureido**

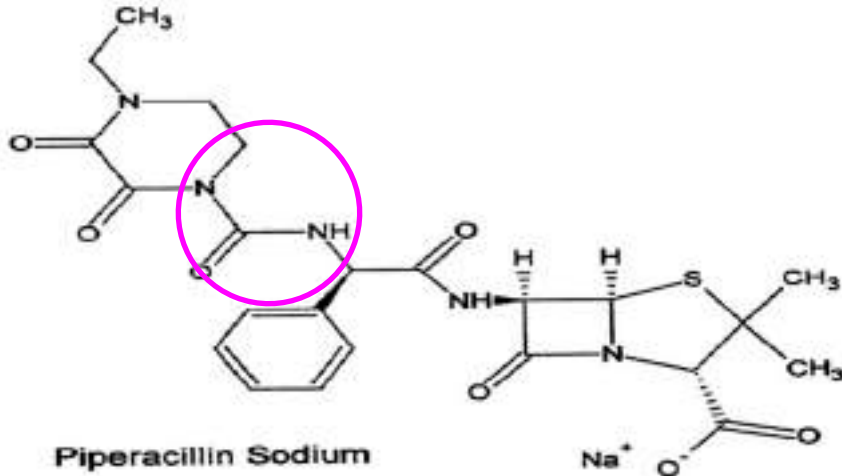
أيضا في السفلوسبورينات من الجيلين الثالث

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

3. 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 pharmaceutical

combination مع البنيسيلينات الحساسة للبيتا لاكتاماز في معالجة إنتانات الجراثيم التي تولد 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 sulbactam والتازوباكتام tazobactam إلى جانب حمض

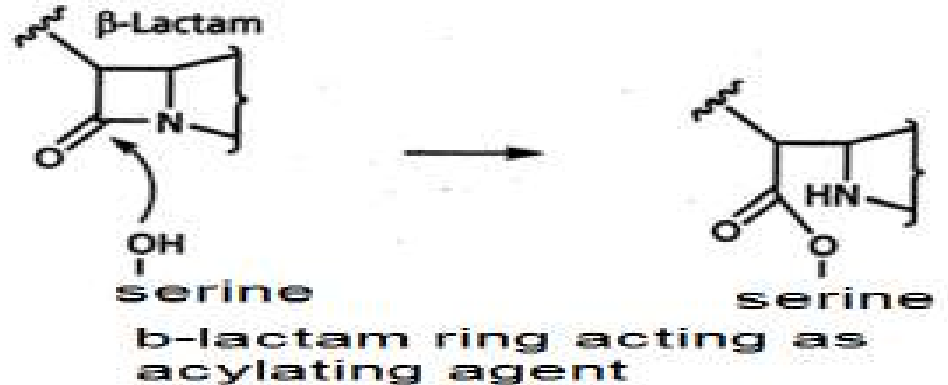
الكلافولانيك clavulanic acid .

ثم اكتُشف الصنف II من مثبّطات البيتا لاكتاماز؛ الإيميبينيم imipenem المشتق من الكارباينيم carbapenem

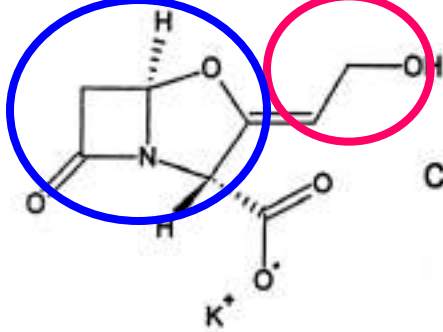
الذي يتمتع أيضاً بفعالية قوية مضادة للجراثيم وأصبح يشكّل مجموعة منفردة.

ففي مجموعة مثبطات البيتا لاكتاماز ، يتشكل مشتقات أسيلية acylated من تفاعلها مع هيدروكسيل حمض السيرين

الموجود في بنية إنزيم البيتا لاكتاماز على النحو الآتي :



مما يعطل فعل هذا الإنزيم ضد البنيسيلين
بين combination الموجود معه بتوليفة
البنيسيلين وبينه , مثلاً , الأموكسيسيلين وأحد
أفراد مجموعة مثبطات البيتا لاكتاماز.



Clavulanate Potassium

i. مشتقات البيتا لاكتام

ii. مثبطات البيتا لاكتاماز BITORS

(1) كلافولانات البوتاسيوم Clavulanate potassium

البنية: تشتق بنيته حمض الكلافولانيك من بنية 1-أوكسوبينام 1-oxopenam (المشابهة إلى بنية البينام penam، انظر اللوحة 1-10) التي لا تحمل جذر الأمينوأسيل على الكربون رقم 6 الموجودة في بنية البنيسيلين إنما تحمل مجموعة هيدروكسي إيثيلدين (=CH-CH₂-OH) على الكربون رقم 2.

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

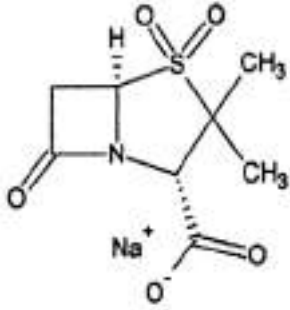
ييدي حمض الكلافولانيك فعالية مضادة للجراثيم ضعيفة جداً، مقارنة بحمض 6 أمينو بنيسيلانيك، ولهذا فهو ليس مفيداً كمضاد حيوي. إنما يُعد مع ذلك، مثبطاً قوياً لإنزيم البيتا لاكتاماز **β -lactamase inhibitors** الذي تفرزه الجراثيم **S.aureus** والعنقودية الذهبية **S.aureus** ولإنزيم البيتا لاكتاماز المتواسط بالبلازميد **plasmid** الذي تولّده العصيات إيجابية الغرام.

يستعمل حمض الكلافولانيك بشكل ملح بوتاسي في توليفات **combinations** عديدة منها مع الأموكسيسيلين بمقادير محدّدة من كل منهما (100 أموكسيسيلين/12.5 كلافولانيك، 50/500، 200/1000، 200/2000 ملغ) محسوبة على أساس أموكسيسيلين/حمض الكلافولانيك) تحت اسم جنيس **Augmentin**. لا تعطى هذه التوليفات في حالة كثرة الوحيدات الإثنائية (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 تخليقياً لحمض البنيسيلانيك له فعالية قوية مثبّطة 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 تفرزه 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 (1000 ملغ أمبيسيلين، 500 ملغ سولباكتام) تعطى حقناً في معالجة إنتانات الجلد والنسج، وفي طب النسائيات

gynecological infections التي تسببها جراثيم العنقوديات والأمعائيات (*S. aureus*, *E. coli*,)

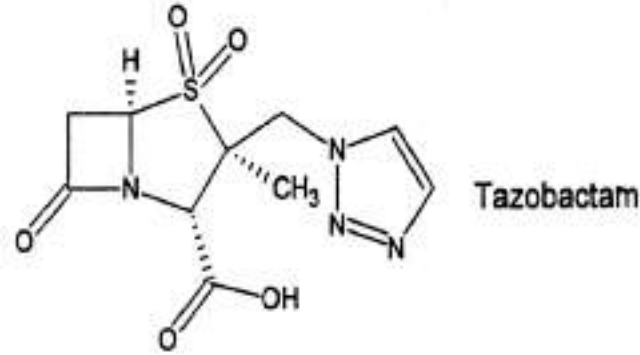
Klebsiella spp *P. mirabilis*, *B. fragilis*, *Enterobacter*, *Acinetobacter spp*

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

β-LACTAMASE INHIBITORS مثبطات البيتا لاكتاماز

.i
.ii

3) تازوباكتام Tazobactam



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

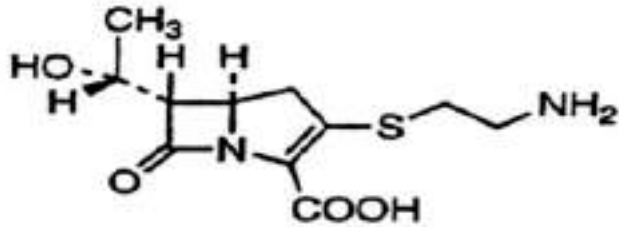
يتوافر التازوباكتام بشكل جرعات ثابتة تستعمل حقتاً في توليفة مع البييراسيلين piperacillin بنسبة 8 أجزاء من بييراسيلين الصوديوم إلى جزء واحد من تازوباكتام الصوديوم وزناً.

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

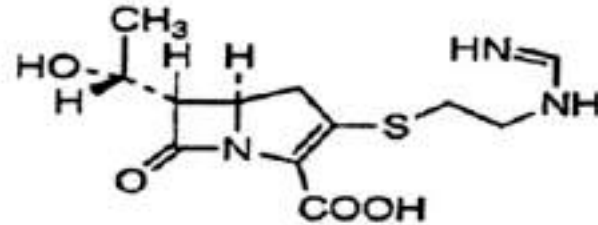
I. مشتقات البيتا لاكتام

iii. الكاربابينيمات CARBAPENEMS

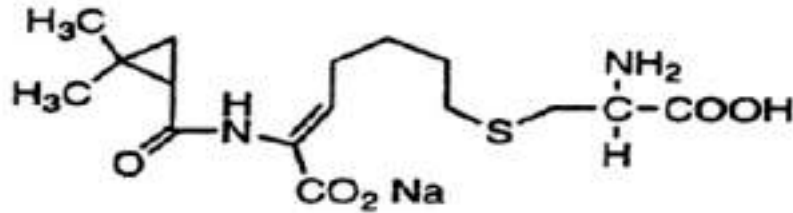
تظهر اللوحة (5-10) بعضاً من المضادات الحيوية المشتقة من الكاربابينيم.



Thienamycin



Imipenem



Cilastatin sodium

اللوحة (5-10) : المضادات الحيوية المشتقة من الكاربابينيم.

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

.iii الكاربابينيمات CARBAPENEMS

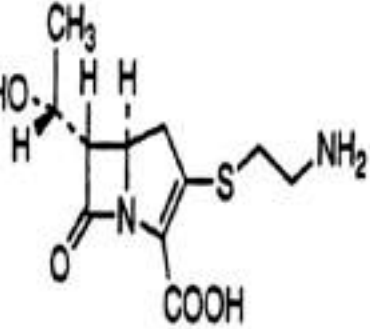
(1) تيناميسين Thienamycin

- تحتوي بنيته المشتقة من الكاربابينيم على رابط مضاعف بين ذرتي الكربون C-2، و C-3 (ولهذا يسمى **2-carbapenem**) وتحمل سلسلة جانبية على الكربون 6، هي هيدروكسي ميثيل بدلاً من سلسلة الأمينو أسيل في البنيسيلينات وتحمل سلسلة أمينو إيثيل ثيو أثير **2-aminoethylthioether** على الكربون C-2.
- وهو أكثر حساسية للحلمهة **susceptible to hydrolysis** في الوسطين الحمضي والقلوي من مشتقات البيتا لاكتام الأخرى. يبدي التيناميسين 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 المعنّدة على البنيسيلينات والسيفالوسبورينات .
- إن مشكلة التيناميسين هي عدم ثباته الكيميائي **chemical stability** في المحاليل، إذ يتحلّمه في الوسط الحمضي أو القلوي، وكذلك فإنه حساس تجاه الحلمهة بواسطة إنزيم **dehydropeptidase** (DHP-I) الكلوي وهذا هو سبب قصر عمره النصفى **half-life** في الأحياء.

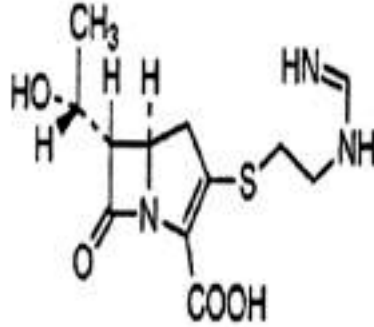
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

.iii. CARBAPENEMS الكاربابينيمات

(2) إيميبينيم – سيلاستاتين Imipenem-cilastatin



Thienamycin



Imipenem

الإيميبينيم:

فورمimidoyl تيناميسين

N-formimidoylthienamycin، المشتق

الأكثر ثباتاً للتيناميسين حيث تحولت المجموعة الأمينية

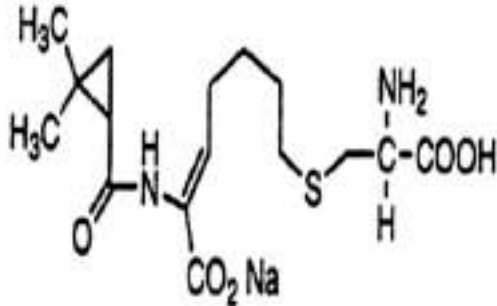
إلى مجموعة قلووية غير أليفة للنواة

nonnucleophilic

السيلاستاتين

هو مثبط للإنزيم **Dihydropeptidase (DHP-1)**

الكلوي.



Cilastatin sodium

توفر توليفة إيميبينيم – سيلاستاتين في تركيبة واحدة شكلاً

صيدلانياً ثابتاً كيميائياً وإنزيمياً للتيناميسين. ومع ذلك فإن

العمر النصف لها قصير (ساعة واحدة تقريباً) بسبب أطراح

الإيميبينيم عن طريق الكلية.

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CARBAPENEMS الكاربابينيمات .iii

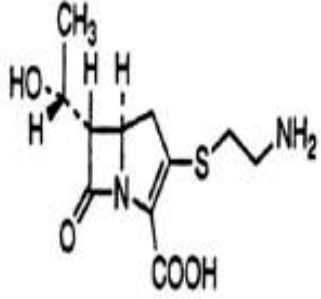
(2) إيميبينيم – سيلاستاتين Imipenem-cilastatin

يتمتع الإيميبينيم بخواص استثنائية

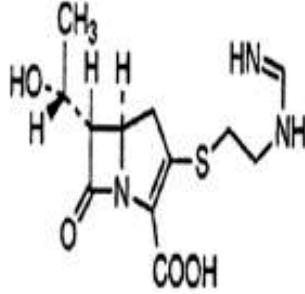
1- مضادة للجراثيم واسعة الطيف.

2- وبخواص مثبطة لإنزيم البيتا لاكتاماز خاصة الجراثيم سلبية الغرام المقاومة

للمضادات الحيوية الأخرى مثل عصيات القيقح الأزرق والعنقوديات والأمعائيات.



Thienamycin



Imipenem

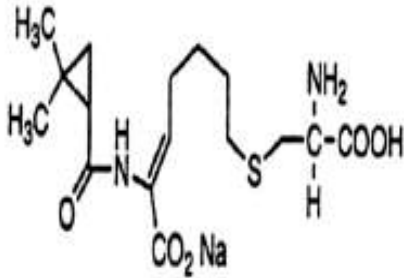
تتضمن توليفة إيميبينيم – سيلاستاتين على 250 ملغ أو 500 ملغ من كل منهما وتتوافر بشكل مسحوق معدّ للحقن الوريدي ويمكن أن تعطى بالتسريب وتستهمل بمقدار 1-2 غرام يومياً للبالغين

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

تستهمل هذه التوليفة في حالة الانتانات الخطرة في حالات معيّنة.

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

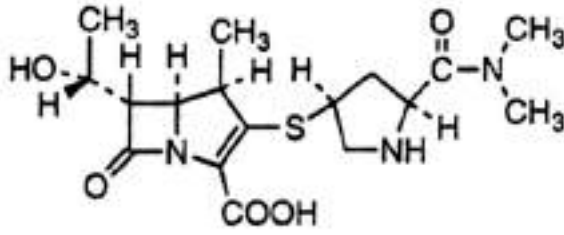
إن تزامن إعطاء الإيميبينيم مع أحد الأمينوغليكوزيدات يعزز الفعالية المضادة للجراثيم



Cilastatin sodium

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

iii. الكاربابينيمات BAPENEMS



Meropenem (Merrem)

(3) ميروبينيم Meropenem

يعد الميروبينيم من **الجيل الثاني** للكاربابينيمات الاصطناعية، إذ يملك سلسلة جانبية معقدة على الكربون **C-2**، ومجموعة ميثيل على الكربون **C-1**.

تضفي مجموعة الميثيل هذه على الميروبينيم خاصية مقاومة الحلمهة بتأثير إنزيم **DHP-1 (Dihydropeptidase)** الكلوي وبالتالي يمكن إعطاؤه كدواء منفرد لمعالجة انتانات الجراثيم الوخيمة.

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

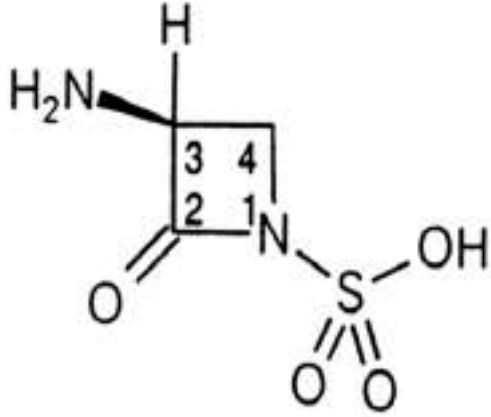
يستعمل الميروبينيم بمقدار **3 غرام** حقناً يومياً موزعة على عدة جرعات للبالغين أما للأطفال فيستعمل بمقدار **1 - 2 غرام** حقناً يومياً موزعة على عدة جرعات.

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

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

ب. الببتيدات البسيطة
مجموعة بيتا - لاكتام Beta-Lactam group

4- المونوباكتامات MONOBACTAMS



3-Aminomonobactamsaure

حمض أمينو-3 مونوباكتام

قادت بحوث أجريت على مكروبات غير

اعتيادية إلى اكتشاف صنف جديد من

المضادات الحيوية أحادية الحلقة

البيتالاكتاميه monocyclic

β -lactam أطلق عليها المونوباكتام

monobactam. ولم يكن أي من هذه

المضادات الحيوية الطبيعية ذا فعالية معول

عليها إنما كانت نقطة انطلاق في البحث

عن جزيئات اصطناعية جديدة.

تشتق هذه المونوباكتامات من حمض

الأمينو-3 مونوباكتام:

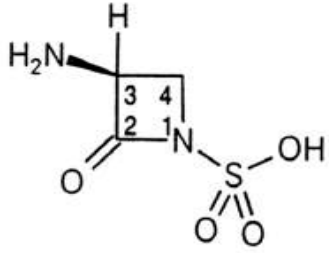
ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

ب. البيبتيدات البسيطة Simple Peptides

مجموعة بيتا - لاكتام Beta-Lactam group

4 المونوباكتامات MONOBACTAMS

أز تريونام ثنائي الصوديوم Aztreonam Disodium



3-Aminomonobactamsaure

هو أحد المونوباكتامات الذي تم تحضيره بالاصطناع

الكامل. ويتميز بفعالية قوية ضد الجراثيم

سلبية الغرام فقط إذ لا يؤثر على الجراثيم

إيجابية الغرام. ويتميز أيضاً بفعاليته ضد

انزيم البيتا لاكتاماز.

يستعمل الأز تريونام ثنائي الصوديوم في معالجة انتانات

الجهاز البولي والتنفسي العلوي والعظم والغضروف

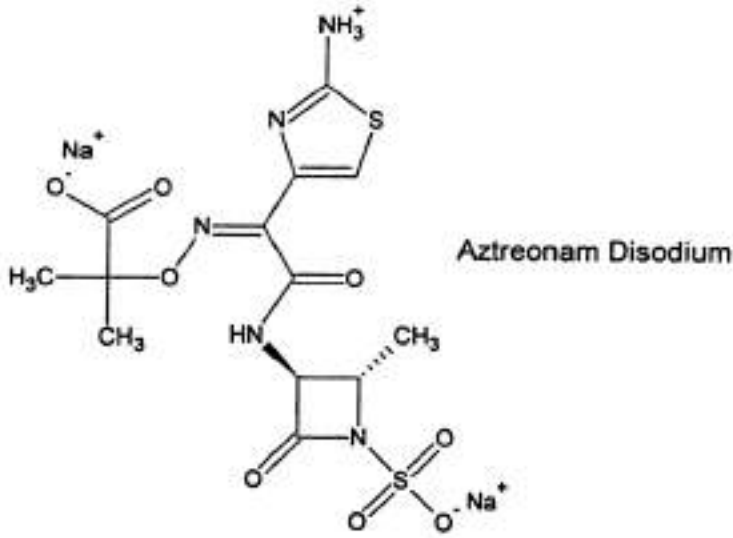
الخطرة وفي انتانات طب النساء والتوليد والانتانات

الدموية.

ويعطى بمقدار 1 - 2 غرام حقناً في العضل أو الوريد.

بسبب استعماله اضطرابات جلدية تحسسية وهضمية

ودموية.



Aztreonam Disodium

تعد بنية الأز تريونام قريبة من

بنية البنيسيلينات

والسيفالوسبورينات

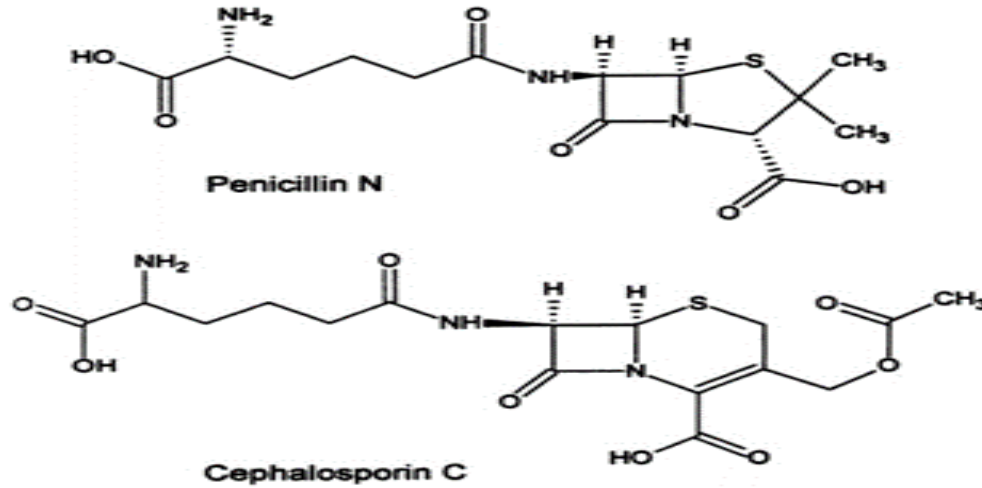
والكاربابينيمات

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.

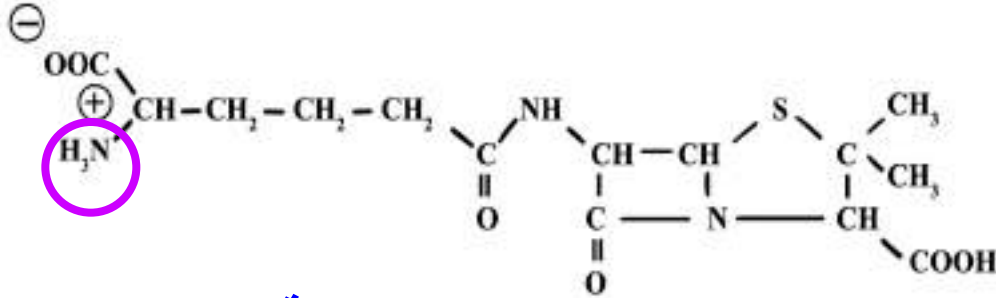


السلسلة الجانبية δ -أمينو أديبويل amino-adipoyl في هذين المركبين الطبيعيين تضيف عليهما فعالية مضادة للجراثيم سلبية الغرام Gram-negative bacteria خاصة أنواع السالمونيلا *Salmonella spp* وفعالية أقل على الجراثيم إيجابية الغرام against Gram-positive مما هي في البنيسيلين G. ويُعد السيفالوسبورين C-المشابه 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 النصفى semisynthetically منذ عام

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات .iv

Natural cephalosporins السفالوسبورينات الطبيعية .A



(1) سيفالوسبورين N أو بنيسيلين N

البنية:

وهو بنيسيلين

طبيعي يحمل

جذر δ-أمينو

أديبويل-δ

amino-
adipoyl

يستعمل حالياً تحت اسم بنيسيلين (N-Penicillin-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

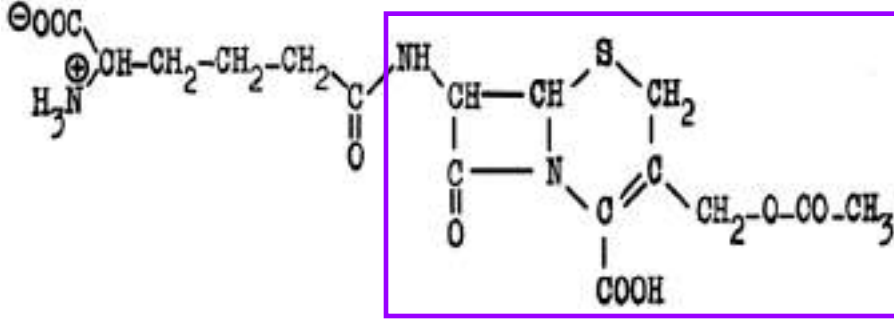
من نموذج الأمبيسيلين.

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات .iv

Natural cephalosporins السفالوسبورينات الطبيعية .A

(2) سيفالوسبورين C- (Cephalosporin-C) :



حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك

البنية:

هو من مشتقات β-لاكتام وبنيته قريبة من بنية البنيسيلينات

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 أدبيك.

— حلقة دي هيدروتيازين: كربوكسيل على

الكربون (4) وجذر أسيتوكسي ميثيل على

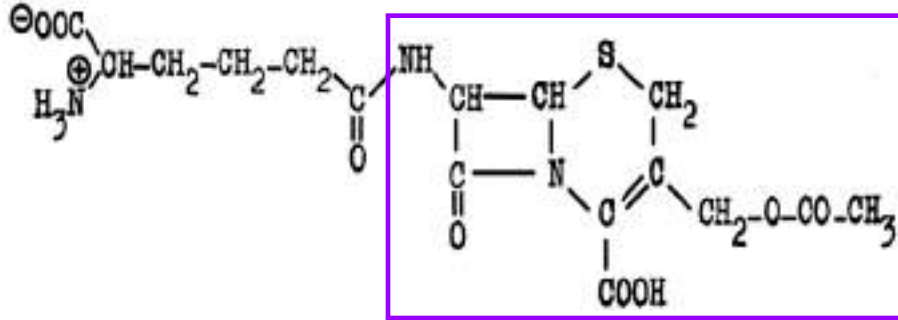
الكربون (3).

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

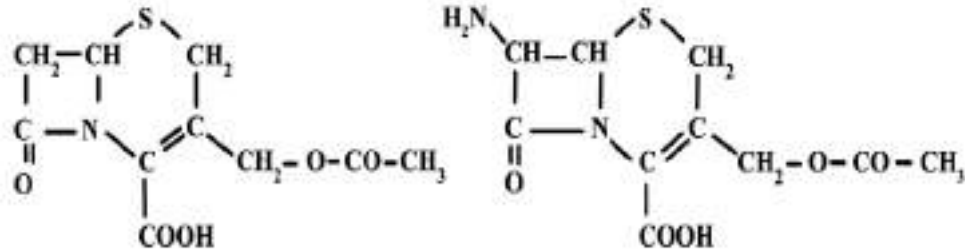
CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات .iv

Natural cephalosporins السفالوسبورينات الطبيعية .A

(2) سيفالوسبورين C- (Cephalosporin-C) :



حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك



حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك

التسمية:

يمكن أن تسمى السيفالوسبورينات،
بالمقارنة مع التسمية المتبعة في
بنية البنيسيلين بحسب الملخصات

الكيميائية chemical

abstracts، باسم مشتقات

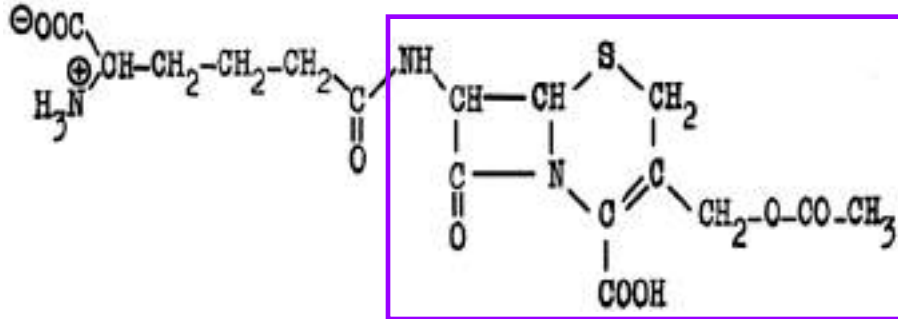
حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك:

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

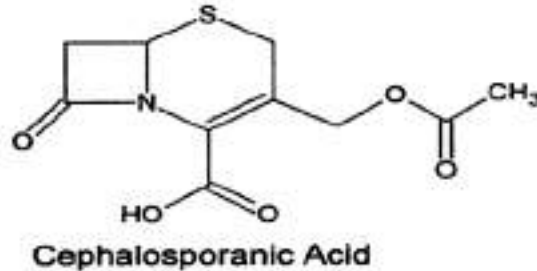
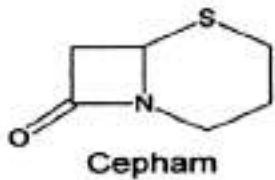
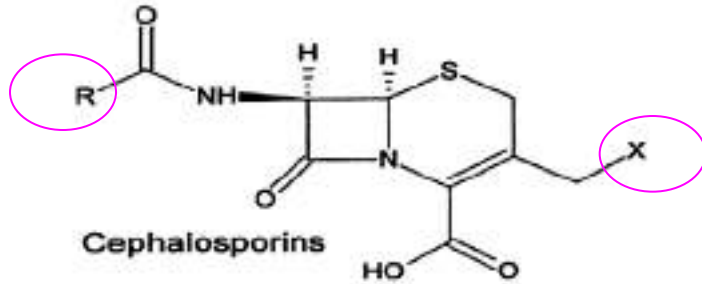
CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات .iv

Natural cephalosporins السفالوسبورينات الطبيعية .A

(2) سيفالوسبورين C- (Cephalosporin-C) :



حمض ، أمينه -7 سفاله سه ، انك



أما النواة الأساسية ثنائية

الحلقات فتسمى سيفام

cepham (اسم مقابل للبينام

penam، راجع اللوحة

1-12 واللوحة 2-12).

لا تختلف السيفالوسبورينات

عن بعضها إلا باختلاف

الجذرين (R) و (X) كما هو

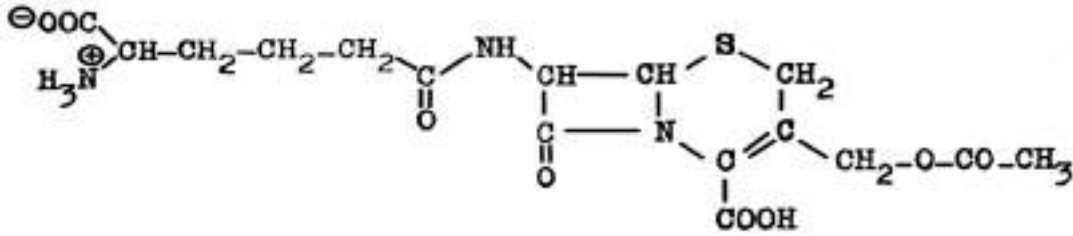
موضح في الصيغ التالية

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS .iv

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(2) سيفالوسبورين C- (Cephalosporin-C) :

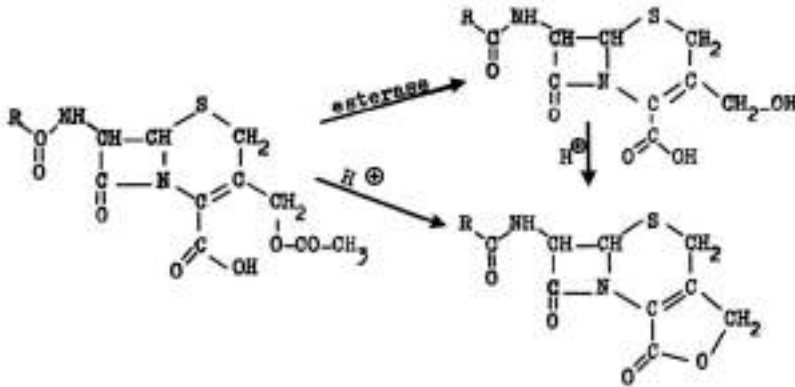


الخواص الكيميائية:

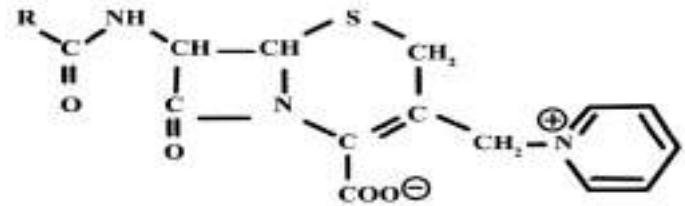
—خواص تعود على حلقة β -لاكتام:

تشكل حلقة β -لاكتام المركز الأكثر ضعفاً في بنية السيفالوسبورين، فهي سهلة الانفتاح بتأثير الكواشف المحبة للنواة والمحبة للالكترولونات، ومع ذلك فإنها تقاوم الحلمهة أكثر من حلقة β -لاكتام الموجودة في بنية البنيسيلينات

—خواص تعود إلى الجذر أستيتوكسي ميثيل xymethyle



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

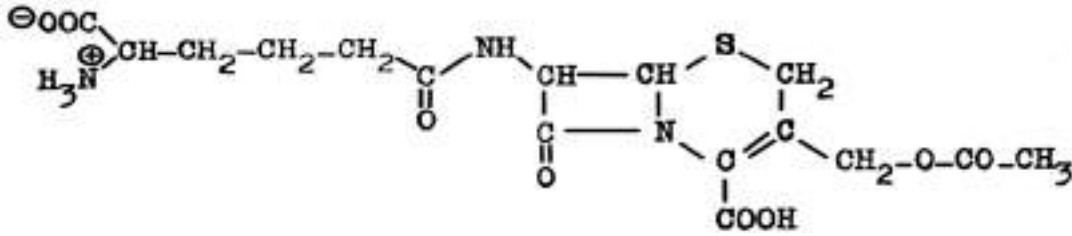


I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

A. السفالوسبورينات الطبيعية Natural cephalosporins

(2) سيفالوسبورين C- (Cephalosporin-C) :



الخواص الكيميائية:

— خواص تعود إلى مجموعة δ -أمينو أديبويل أميدو-7:

لا يعرف حتى الآن أي إنزيم أميداز يستطيع أن يحلله الوظيفة الأميدية على الكربون (7) ولكن ذلك يحدث بتأثير الحموض فيتشكل حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك .

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

— طيفه الجرثومي أوسع من طيف البنيسيلين G.

— يقاوم تأثير إنزيم البنيسيليناز، فيستعمل مضاداً للجراثيم المقاومة للبنيسيلين ونادراً ما يسبب تفاعلات تحسسية (أرجية)،

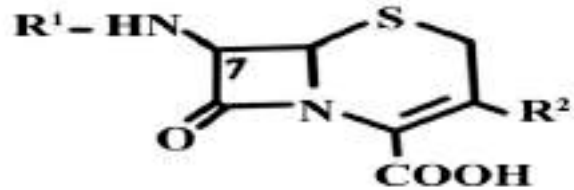
— أما فعاليته الحيوية فهي أضعف من فعالية البنيسيلين بشكل عام.

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS السيفالوسبورينات .iv

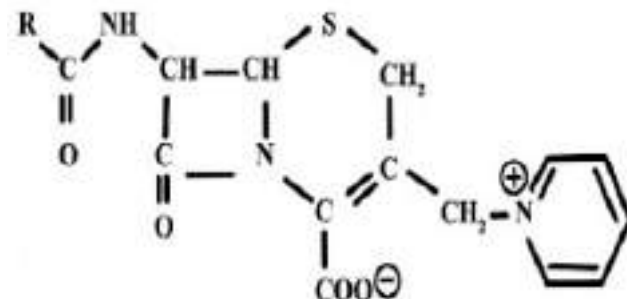
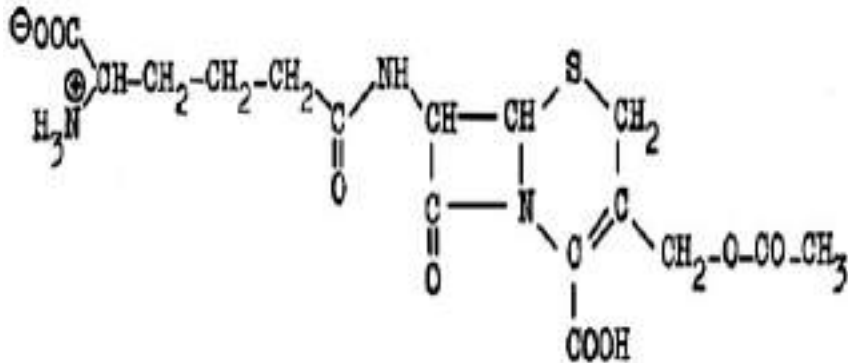
Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية .B

كان الحصول على السيفالوسبورينات نصف التخليقية المشتقة من حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك من التعديلات البنوية المفيدة الآتية:



Cephalosporin

- أسيلة acylation (إدخال جذر أسيل) مجموعة 7-أمينو amino group -7 بواسطة حموض متنوعة أو
- إدخال متبادلات أليفة للنواة nucleophilic substituents بدلاً من الجذر أسيتوكسي acetoxyl أو
- إرجاع الجذر أسيتوكسي acetoxyl إلى ميثيل methyl أو استبدال الكلور به



I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الخواص الفارماكولوجية المثلث المنشودة عند الحصول على السيفالوسبورينات نصف التخليقية

استهدفت التعديلات البنيوية structural modifications أثناء تخليق السيفالوسبورينات نصف التخليقية التحسينات الآتية:

• زيادة الثبات تجاه الحموض .increased acid stability.

• 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 microorganisms أي زيادة مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيمات الجراثيم التي تعطل فعاليتها المبيدة للجراثيم ، وتحسين نفاذها للخلايا الجرثومية ، وزيادة الألفة لمستقبلاتها increased receptor affinity و غير ذلك .

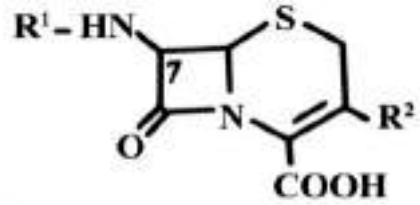
• إنقاص الأرجية والحساسية .decreased allergenicity.

• زيادة التحمل increased tolerance بعد 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 أليل أستوكسيل **allylic acetoxy** في الموقع (3) قد وفر مقرا تفاعليا مع المشتقات المختلفة لحمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك **acylaminocephalosporanic acid** –7 من خلال تفاعلات إزاحة أليفة للنواة **nucleophilic displacement reactions**

- إن إرجاع **reduction** الجذر 3-أستوكسي ميثيل – **3-acetoxymethyl** إلى 3-ميثيل كان بغية تحضير مشتقات الحمض 7-أمينو ديس أسيتيل سيفالوسبورانيك **aminodesacetylcephalosporanic acid (7-ADCA)**.

التطور الأكثر حداثة (في ذلك الزمن) كان اكتشاف أن المشتق 7-فينيل غليسين – **7 phenylglycyl** والمشتق لحمض 7-أمينو ديس أسيتيل سيفالوسبورانيك () **aminodesacetylcephalosporanic acid (7ADCA)** يعطيان عن طريق الفم.

هناك نوع آخر من السيفالوسبورينات الذي يحمل مجموعة غولية أولية في الموقع (7) إضافة للجذر أمينو أسيل يطلق عليها السيفاميسينات **cephamycins** وتعطى حقناً مثل السيفوكسيبتين وغيره (اللوحة 10-6):

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

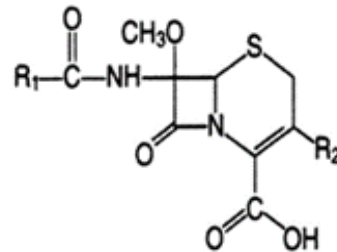
CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية .B

البنية العامة للسيفالوسبورينات نصف التخليقية:

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

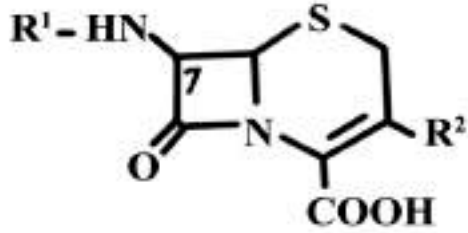
PARENTERAL CEPHAMYCINS



Generic Name	R ₁	R ₂
Cefoxitin		
Cefotetan		
Cefmetazole		

اللوحة (10-6): مركبات السيفاميسين الحقنية

I. مشتقات البيتا لاكتام R-I



iv. السيفالوسبورينات EPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية cephalexin

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

لجأ العلماء إلى البحث عن أجيال جديدة من السيفالوسبورينات نصف

التخليقية في عدة اتجاهات:

Cephalosporin

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

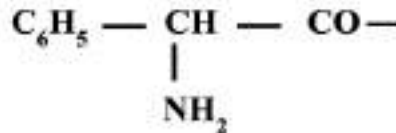
الاتجاه الأول:

استبدال مجموعات ذات خواص كيميائية قلبية ضعيفة، بمجموعة الأستوكسي Actoxy المتبادلة

في الموضع (3) في بنية السيفالوسبورين-C وبهذا الشكل فقد تم الحصول على

السيفالوريدين Cephaloridine

الاتجاه الثاني:



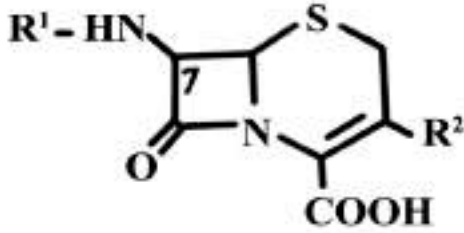
إدخال جذر من نموذج

في الموضع رقم (7)، وذلك بالمشابهة مع بنية الأمبيسيلين. أضفى إدخال هذا الجذر على

السيفالوسبورينات إمكانية الاستعمال عن طريق الفم. وهكذا فقد تم الحصول على السيفالوغيليسين.

الاتجاه الثالث:

I. مشتقات البيتا لاكتام R-I



iv. السيفالوسبورينات EPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية cephalexin

علاقة البنية – التأثير والتطور التاريخي للسيفالوسبورينات نصف التخليقية

لجأ العلماء إلى البحث عن أجيال جديدة من السيفالوسبورينات نصف

التخليقية في عدة اتجاهات:

Cephalosporin

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

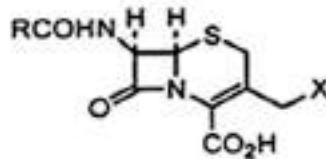
تضفي المتبادلات الجديدة في بنية حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك في الموضعين (3) و(7) في هذه السيفالوسبورينات على المركبات الناتجة **خواصاً جديدة** ليس فقط على **الطيف الجرثومي** إنما أيضاً على **حرائك الدواء Pharmacokinetics**، كالحصول مثلاً على سيفالوسبورينات تعطى عن طريق **الفم**، أو **الحقن**، أو تؤثر على ارتباطها مع **بروتينات الجسم**، أو تؤثر على **العمر النصف** 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 (7-10) و(8-10) و(9-10) **بعض سيفالوسبورينات الأجيال الأول والثاني والثالث** على التوالي التي تعطى عن طريق الحقن أو الفم

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins



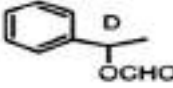
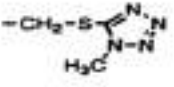
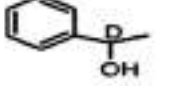
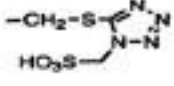
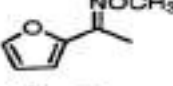



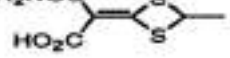
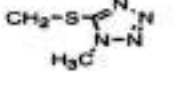
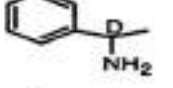
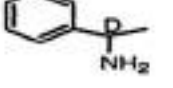
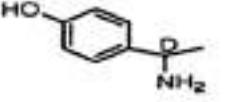

الاسم الجنييس	R	X	الملح
Parenteral Agents: Cephapirin		OAc	Na
Cefazolin			Na
Oral Agents: Cephalexin		H	HCl
Cefadroxil		H	—
Oral and Parenteral Agents: Cephradine		H	—

اللوحة (7-10): سيفالوسبورينات الجيل الأول

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

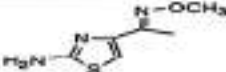
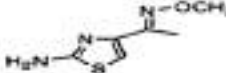

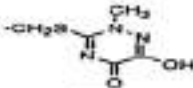
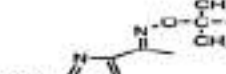

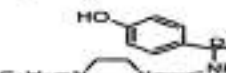
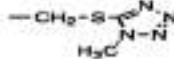
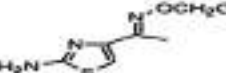

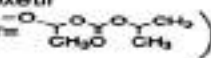
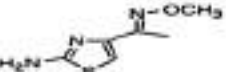
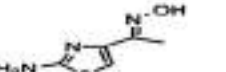
الاسم الجينيس	R	X	Y	Z	الملح
Parenteral Agents Cefamandole nafate			H	S	—
Cefonicid			H	S	dNa
Cefuroxime			H	S	Na
Cefoxitin			OCH3	S	Na
Cefotetan			OCH3	S	dNa
Oral Agents Cefaclor		Cl	H	S	—
Loracarbacef		Cl	H	CH3	—
Cefprozil			H	S	—

اللوحة (8-10): سيفالوسبورينات الجيل الثاني

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

Semisynthetic cephalosporins السيفالوسبورينات نصف التخليقية

الاسم التجاري	R	X	الملح
Parenteral Agents Cefotaxime		CH ₂ OAc	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 ₂ OCH ₃	—
Cefdinir		-HC=CH ₂	—

اللوحة (9-10): 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 الجذر 7- 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 3) المحفزة بإنزيمات الايستراز **esterases** الكبدية والكلوية ، هي المسؤولة عن تعطيل فعالية بعض السيفالوسبورينات ، في الأحياء ، **in vivo** التي تحمل المتبادل 3-أسيتوكسي ميثيل (السفالوتين ، السيفابيرين و السفوتاكسيم) . إن مدى مثل هذا التعطيل (20% إلى 35%) ليس كافيا لدرجة الاستغناء عن استعمالها ، إنما يمكن زيادة مقدار الجرعة لتعويض التعطيل في الشروط الآمنة . أما السيفالوسبورينات غير المتبادلة بمجموعة ايستر في 3 فلا تخضع لمثل هذا التعطيل بالايستراز **esterase** .

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

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 والى مقاومة التعطيل بالبيتا

لاكتاماز. inactivation by β -lactamases.

I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

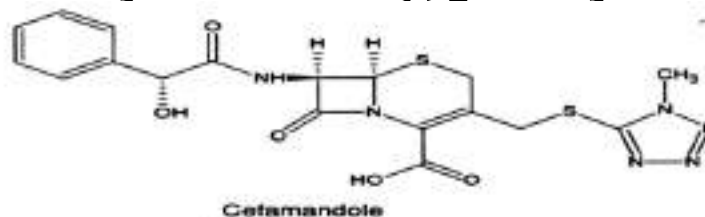
B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

السيفالوسبورينات المقاومة لإنزيم البيتا لاكتاماز β -Lactamase Resistance

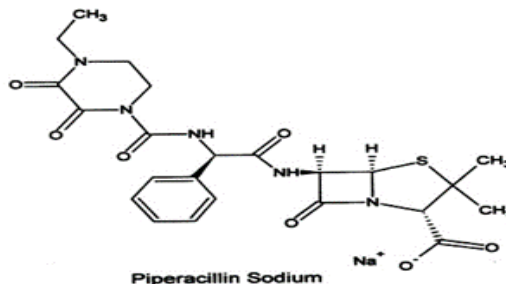
تعود مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيم البيتا لاكتاماز إلى متبادلات حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك الموضحة بعلاقة البنية -التأثير أدناه.

علاقة البنية-التأثير (SARs) Structure-activity relationships

- إن إدخال متبادلات قطبية polar substituents في جذر الأمينو أسيل amino acyl يضيف ثباتا stability أكبر تجاه بعض إنزيمات البيتا لاكتاماز. فمثلا السيفاماندول cefamandole والسيفونيسيدي cefonicid , اللذان يحتويان على جذر ألفا هيدروكسي فينيل أسيتيل α -hydroxyphenylacetyl ماندوليل (mandolylyl) مقاومان لبعض إنزيمات البيتا لاكتاماز



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



I. مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

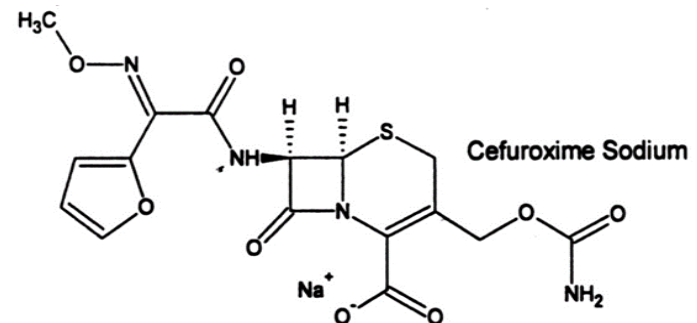
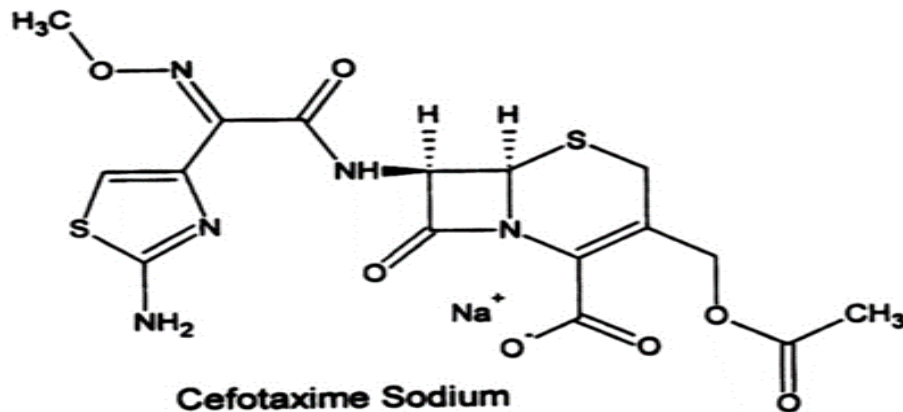
B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

السيفالوسبورينات المقاومة لإنزيم البيتا لاكتاماز β -Lactamase Resistance

تعود مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيم البيتا لاكتاماز إلى متبادلات حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك الموضحة بعلاقة البنية - التأثير أدناه.

علاقة البنية-التأثير (SARs) Structure-activity relationships

- إن إدخال متبادل ألكوكسي إيمينو **alkoximino** على جذر الأمينو أسيل **amino acyl** يضيف 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 إيمينو أسيل **methoximino acyl group**



I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

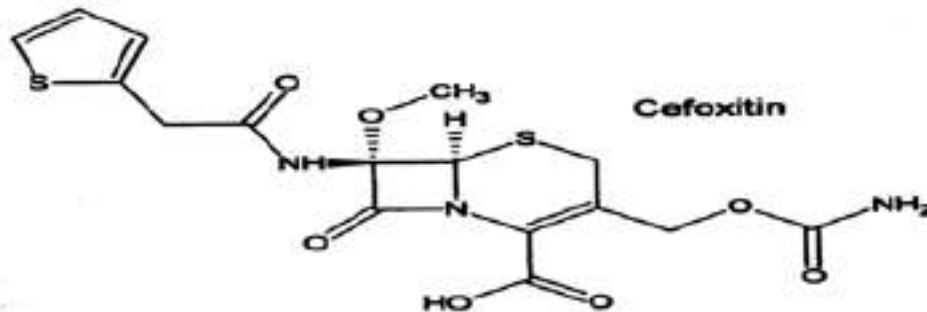
B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

السيفالوسبورينات المقاومة لإنزيم البيتا لاكتاماز β -Lactamase Resistance

تعود مقاومة السيفالوسبورينات لإنزيم البيتا لاكتاماز إلى متبادلات حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك الموضحة بعلاقة البنية-التأثير أدناه.

علاقة البنية-التأثير (SARs) Structure-activity relationships

- إن إحلال متبادل ميثوكسيل في الكرون 7 ألفا 7 amethoxyl في بنية السيفالوسبورينات , والتي تسمى عندئذ بالسيفاميسينات cephamycins يضيفي عليها مقاومة كبيرة للبيتا لاكتاماز كما هي الحال في السيفوكسيتين cefoxitin والسيفوتوتان cefotetan والسيفميثازول cefmetazole



β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

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 بالحرانك الدوائية , pharmacokinetic properties خاصة بالارتباط مع بروتينات البلازما plasma protein binding والعمر النصفى , half-life لكن المعالم البنيوية structural لهذه الاختلافات غير واضحة تماماً.

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

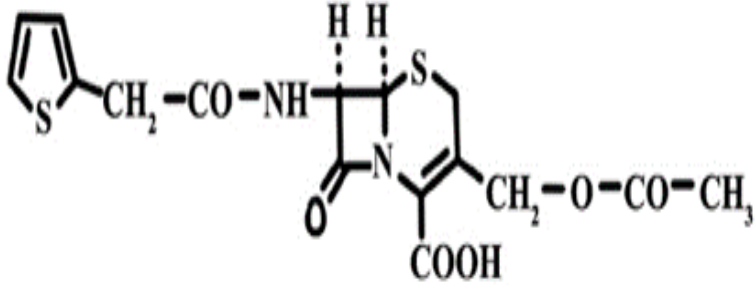
Cephalosporin	Generation	Route of Administration	Acid-Resistant	Plasma Protein Binding (%)	β-Lactamase Resistance	Spectrum of Activity
Cephalexin	First	Oral	Yes	5-15	Poor	Broad
Cephadrine	First	Oral, parenteral	Yes	8-17	Poor	Broad
Cefadroxil	First	Oral	Yes	20	Poor	Broad
Cephalothin	First	Parenteral	No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

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS . I

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية



(1) 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 طريق 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 حقن، ويمكن أن يصل المقدار حتى (12) غراماً يومياً حسب شدة الإثتان. 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.

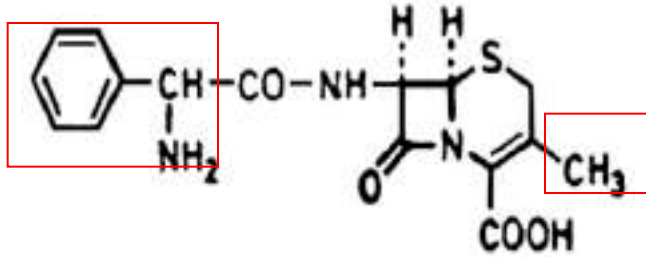
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

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



البنية : حمض (ألفا أمينو فينيل أسيتاميدو) [7] ميثيل [3] سيفيم كربوكسيليك [4].

الاستعراف Identification: بغية تحديد الذاتية يتم إجراء:

1. مخطط الطيف في الأشعة تحت الحمراء IR spectrum والمقارنة مع مخطط معياري.

2. استشراب الطبقة الرقيقة TLC بالمقارنة مع معياري.

3. اختبار ملون colored reaction

المقايضة assay: تتم المقايضة في الاستشراب السائل رفيع الإنجاز (HPLC)

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

يستعمل على نحو خاص لمعالجة إنتانات المسلك البولي urinary tract infections والجهاز التنفسي العلوي upper respiratory tract. إضافة لذلك، هو مقاوم لحموضة resistant to acid المعدة ويمتص جيدا فمويا

. فهو يستعمل عن طريق الفم ويعطى بمقدار (1-2) غ يوميا موزعة على عدة جرعات. يسبب استعمال

السيفاليكسين بعض الأعراض الثانوية كالغثيان، القيء، الإسهال، وألم بطني ويسبب أحيانا ظهور طفح rash جلدي.

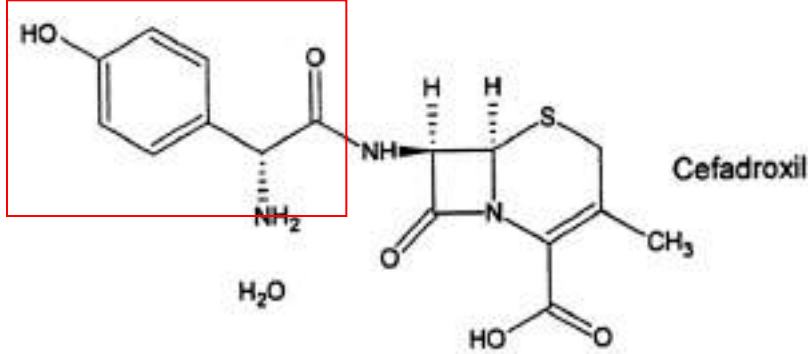
مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS . I

السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS .iv

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الأول من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(3) سيفادروكسيل Cefadroxil = Cephadroxil



البنية:

يعد السيفادروكسيل من مشتقات حمض 7-أمينو ديسأسيتيل سيفالوسبورانيك (7 ADCA) أي حمض 7-أمينو سيفالوسبورانيك منزوع جذر الأستوكسي على الكربون 3 فيتبقى جذر ميثيل) تكون فيه مجموعة الأسيل المتبادلة على الكربون في الموضع 7 هي مجموعة هيدروكسي فينيل غليسيل D[hydroxyphenylglycyl] تشبه تلك التي

لأموكسيسيلين. 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 1-2 للبالغين كجرعة مفردة أو جرعتين يومياً وبمقدار 0.5 غرام للأطفال فوق عمر 6 سنوات بجرعتين يومياً.

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

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

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	90	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

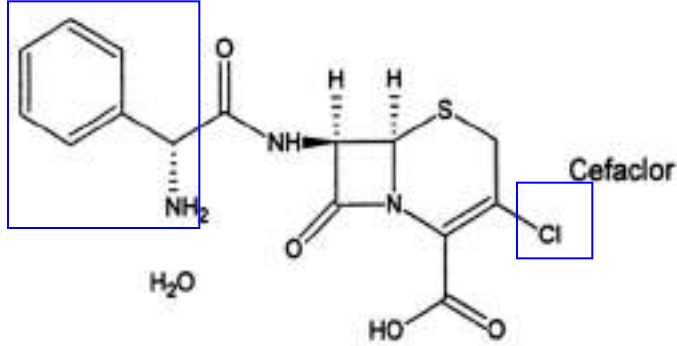
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(1) سيفاكلور = Cephachlor(ceclor)



البنية: لا تختلف بنية السيفاكلور عن تلك التي للسيفاليكسين إلا بوجود جذر كلور عضوي بدلاً من جذر الميثيل في الموضع (3). وهو من الجيل الثاني.

الاستعمال:

يستعمل السيفاكلور **فمويًا** 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) المعدة على الأمبيسيلين.

يعطى بمقدار **(1-4) غرام فمويًا يوميًا للبالغين** و**(1) غرام** للأطفال موزعة على عدة جرعات.

يسبب استعماله بعض الاضطرابات الهضمية والجلدية والعصبية التي يسببها استعمال السيفاليكسين.⁸⁷

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS . I

iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نصف التخلقة

(2) 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

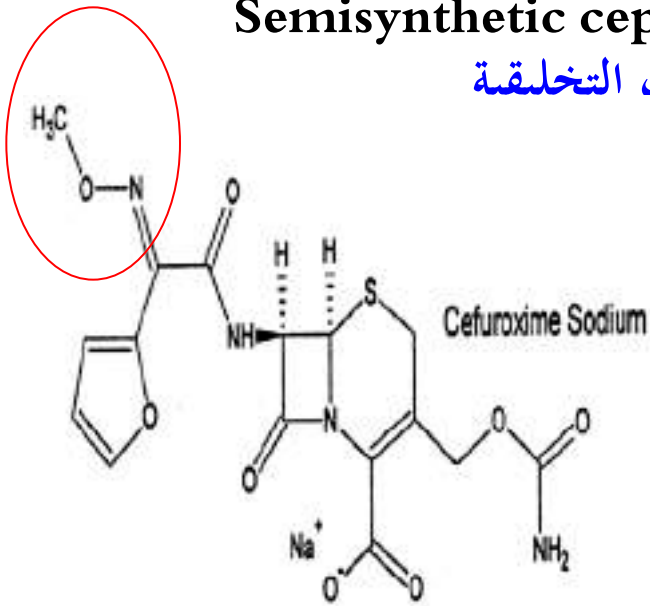
البيتا لاكتاماز وليس كلها، وهذا يعود إلى الإعاقة الفراغية.

وتحمل بنية السيفوروكسيم مجموعة كرباموئيل على الكربون رقم 3 بدلاً

من مجموعة الأسيتيل (في بنية حمض أمينو-7 سيفالوسبورانيك)

يوجد السيفوروكسيم أيضاً بشكل إيستر يطلق عليه **cefuroxime**

Axetil (أسيتوكسي إيثيل إيستر) وهو طليعة دواء يعطى فمويّاً



الاستعمال:

يستعمل سيفوروكسيم

الصوديوم **حقناً** في معالجة

انتانات الجراثيم التي

تتحسس له،

ويعطى بمقدار **250-1000**

ملغ للبالغين

مشتقات البيتالكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

.iv السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

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

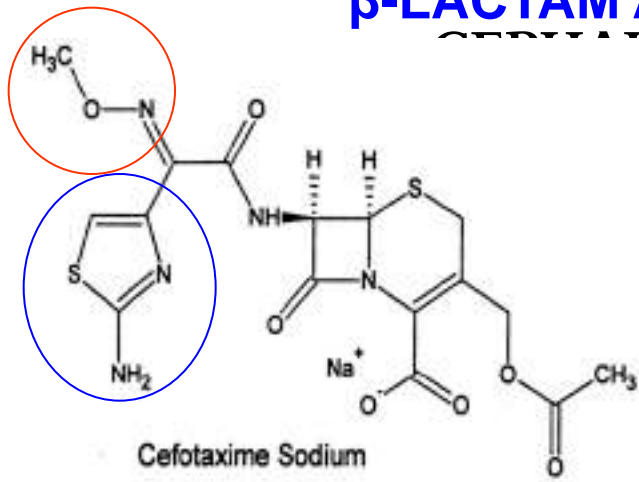
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

iii. السيفالوسبورينات CEFALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية cephalosporins

الجيل الثالث من السيفالوسبورينات نصف

(1) سيفوتاكسيم الصوديوم (Cefotaxime sodium) (claforan)



البنية: تملك بنية السيفوتاكسيم، مثل السيفوروكسيم، مجموعة ألفا ميثوكسي

ايمينو (المصاوغ syn) المتبادلة على الكربون رقم 7 وهذا مما يضيف

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 واللاهوائية-Gram

.positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria

ويعطى بمقدار يتراوح من 2 إلى 12 غراماً يومياً موزعة على عدة جرعات بحسب وخامة الحالة المرضية. ويجب أن

تستعمل محالیه خلال 24 ساعة بعد إذابة المسحوق، ويخفف المقدار في حالة القصور الكلوي.

يمكن أن يسبب بعض التأثيرات الثانوية كالأضطرابات الهضمية والجلدية والعصبية.

مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS . I

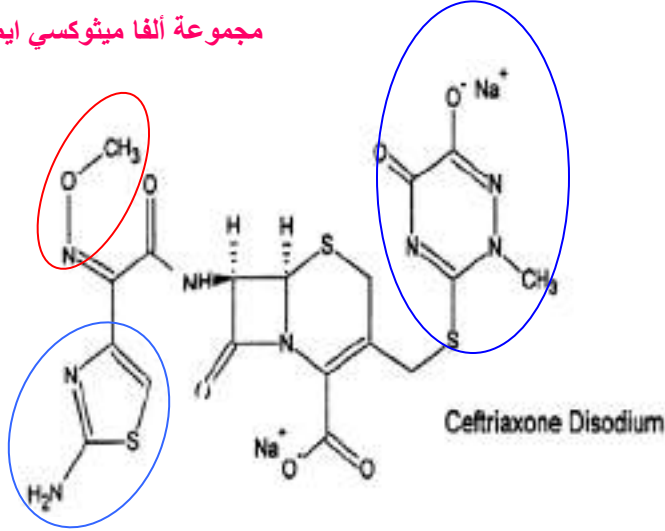
iv. السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الثالث من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(2) سيفترياكسون ثنائي الصوديوم (Rocephin) Ceftriaxone disodium

مجموعة ألفا ميثوكسي ايمينو



البنية: تملك بنية السيفترياكسون السلسلة الجانبية نفسها التي للسيفوتاكسيم والسيفتيزوكسيم Cefprozime المرتبطة على الكربون رقم 7 (مجموعة ألفا ميثوكسي ايمينو). لكن السلسلة المرتبطة على الكربون رقم 3 مكونة من مجموعة ثابتة كيميائياً هي ثيوتريازينديون thiotriazindione بدلاً من مجموعة الأستوكسي الاعتيادية (في بنية حمض 7-أمينوسيفالوسبورانيك). تكون هذه البنية ملحاً ثنائي الصوديوم ..

الاستعمال: يعد السيفترياكسون ثنائي الصوديوم من سيفالوسبورينات الجيل الثالث ويتميز بمقاومته لإنزيمات البيتا لاكتاماز 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 1-4 غرام يومياً حقناً للبالغين وللأطفال بمقدار 20-50 ملغ/كلغ من الوزن يومياً. يخفف المقدار في حالة القصور الكلوي. يسبب بعض التأثيرات الجاذبية مثل الإسهال diarrhea، الغثيان nausea، القيء، ألم بطني abdominal discomfort وصداع، تفاعلات تحسسية جلدية واضطرابات في إنزيمات الكبد

β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

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

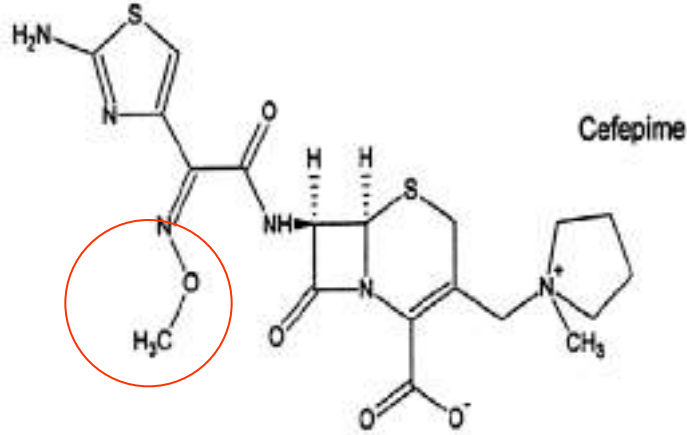
β-LACTAM ANTIBIOTICS مشتقات البيتا لاكتام . I

CEPHALOSPORINS .iv السيفالوسبورينات

B. السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(1) سيفيبيم Cefepime



البنية: يعد سيفيبيم من سفالوسبورينات الجيل الرابع، وتتملك 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 سيفيبيم، كما هو الحال لأفراد 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 سيفيبيم حقناً في معالجة انتانات 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 سيفيبيم تأثيرات ثانوية مثل الإسهال والألم البطني والغثيان والقيء وبعض الاندفاعات الجلدية (طفح)

وشعور بالحموضة في الفم أحياناً صعوبة تنفس.

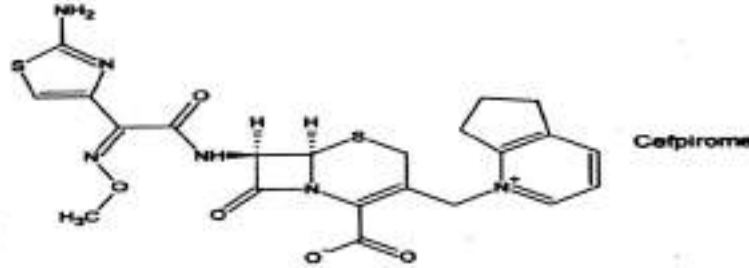
مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS . I

السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS .iv

B.السيفالوسبورينات نصف التخليقية Semisynthetic cephalosporins

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات نصف التخليقية

(2) سيفبيروم Cefpirome



هو أول سفالوسبورينات الجيل الرابع الحديثة نسبيا المقاومة للبيتا لاكتاماز.

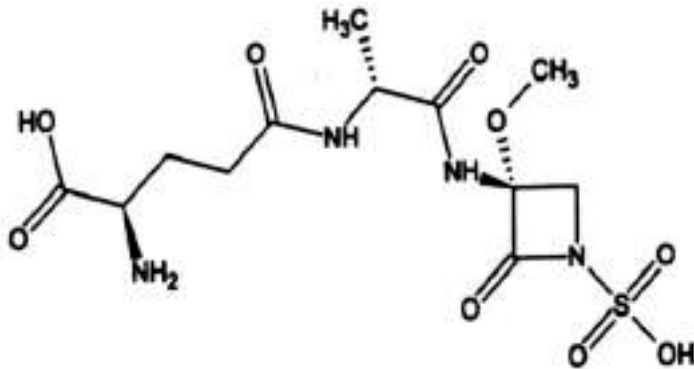
يحمل مجموعة أمونيوم رباعي في الموقع 3 لنواة السيفيم
cephem nucleus

يستعمل في مواضع استعمال السيفيبيم حقتاً.

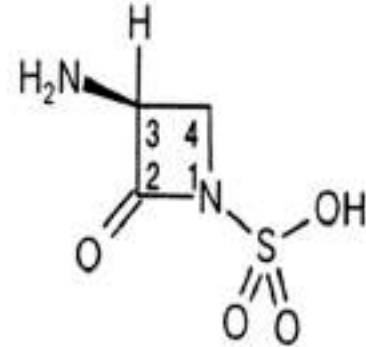
I . مشتقات البيتا لاكتام β -LACTAM ANTIBIOTICS

V . المونوباكتامات MONOBACTAMS

قادت بحوث أجريت على ميكروبات غير اعتيادية (جُرثومٌ رَمَامٌ 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 المونوباكتامات من حمض 3-أمينومونوباكتام:



Sulfazecin

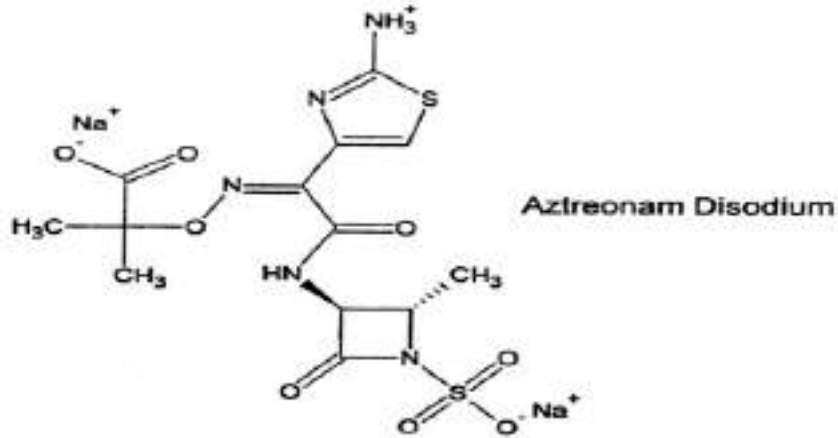
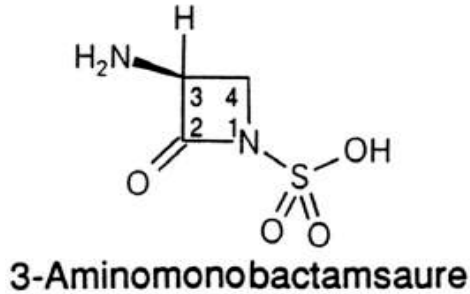


3-Aminomonobactamsaure

β-LACTAM ANTIBIOTICS . I مشتقات البيتا لاكتام

MONOBACTAMS المونوباكتمات . V

أز تريونام ثنائي الصوديوم Aztreonam Disodium



تعدّ بنية الآز تريونام قريبة من بنية البنيسيلينات والسيفالوسبورينات والكاربابينيمات.

فالآز تريونام هو أحد المونوباكتمات 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 بفعالته ضد إنزيم البيتا لاكتاماز.

يستعمل الآز تريونام ثنائي الصوديوم في معالجة إنتانات الجهاز البولي والتنفسي العلوي والعظم والغضروف

الخطرة وفي إنتانات طب النساء والتوليد والإنتانات الدموية.

ويعطى بمقدار **1-2** غرام حقناً في العضل أو الوريد. بسبب استعماله اضطرابات جلدية تحسسية وهضمية

II. الأَمِينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

الحرائك الدوائية -التأثيرات السمية pharmacokinetics -Toxicity

لا تُمتص كل الأَمِينوغليكوزيدات (إلا بنسبة قليلة جداً 1%) إذا أعطيت فمويًا , لكن بعضها مثل الكاناميسين والنيوميسين والباروموميسين يعطى فمويًا لمعالجة إنتانات الجهاز الهضمي , وذلك بسبب فعالية طيفها الواسع المضاد للجراثيم . تستعمل الأَمِينوغليكوزيدات 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 الدراري الجرثومية المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى .

عندما تعطى الأَمِينوغليكوزيدات لمعالجة الإنتانات المجموعية فيجب أن تعطى حقناً parenterally عادة حقناً عضلياً (IM) intramuscular injection

II. الأَمِينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

الطيف الجرثومي Spectrum of Activity

رغم أن الأَمِينوغليكوزيدات مصنفة على أنها واسعة الطيف الجرثومي broad-spectrum antibiotics، إلا أن فائدتها العظمى تقع في معالجة الإلتهابات المجموعية الخطرة serious aerobic Gram-negative bacilli systemic infections التي تسببها العُصَيَّات الهوائية سالبية الغرام – aerobic Gram-negative bacilli وعادة يقع الاختيار من بينها على استعمال الكاناميسين والجنتاميسين والتوبراميسين والنتيلميسين والأميكاسين.

تُعد الجراثيم اللاهوائية Anaerobic bacteria مقاومة على نحو متنوع للأَمِينوغليكوزيدات. ويُعد الستيربتوميسين الأكثر فعالية لمعالجة السل tuberculosis وداء البروسيلات brucellosis تؤثر الأَمِينوغليكوزيدات مباشرة على ريبوسومات الجراثيم bacterial ribosome حيث تثبط عملية البدء بتخليق البروتين initiation of protein synthesis وتداخل 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 الأَمِينوغليكوزيدات يعتمد على تكرار استعماله وقد أصبح شائعاً. وبالتالي فهناك ذراري جرثومية مقاومة bacterial strains resistant للستيربتوميسين والكاناميسين والجنتاميسين.

II. الأミノغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(1) الستربتومييسين Streptomycin

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

البنية:

يعطى الستربتومييسين بالحلمهة **Hydrolysis** التامة ثلاثة أجزاء هي:

– ستربتيدين **Streptidine**.

– ستربتوز **Streptose**.

– N – ميثيل غلوكوزامين **N – methyl glucosamine**.

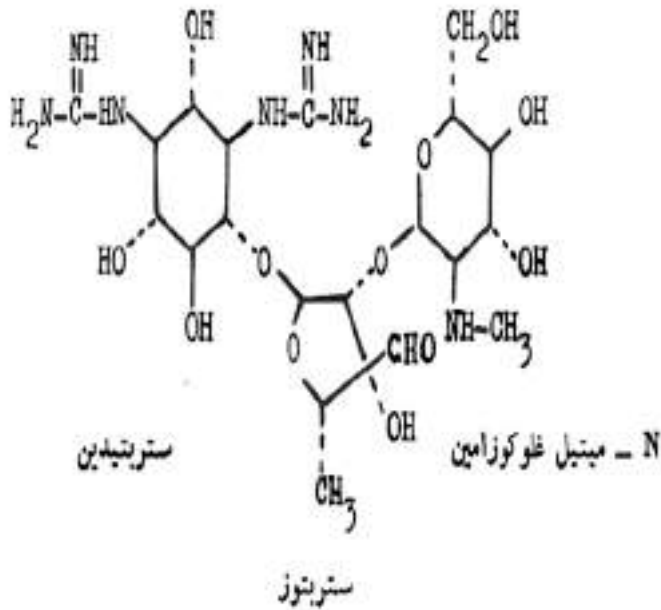
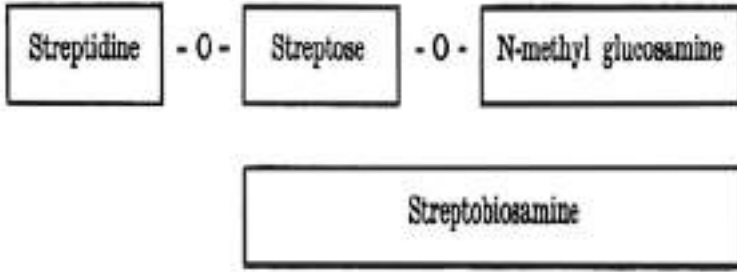
ترتبط هذه المركبات مع بعضها بروابط ايتيرية أو ما يطلق عليها **روابط اوزيدية** بالمشابهة مع بنية متعددة السكريات **Polyoses**.

ويعطى الستربتومييسين بالحلمهة الحمضية الجزئية:

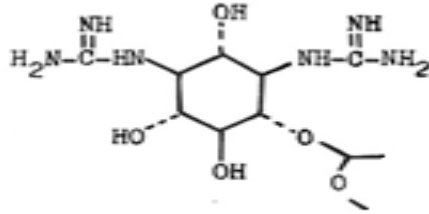
– الستربتيدين **Streptidine**.

– الستربتوبيوزامين **Strpto biosamine** الذي ينشطر بدوره

إلى ستربتوز وميثيل غلوكوزامين



II. الأَمِينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



ستربتيدين

(1) الستربتوميسين Streptomycin

الستربتيدين:

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

وهو مركب غير فعال ضوئياً لأنه يملك سطحاً
متناظراً.

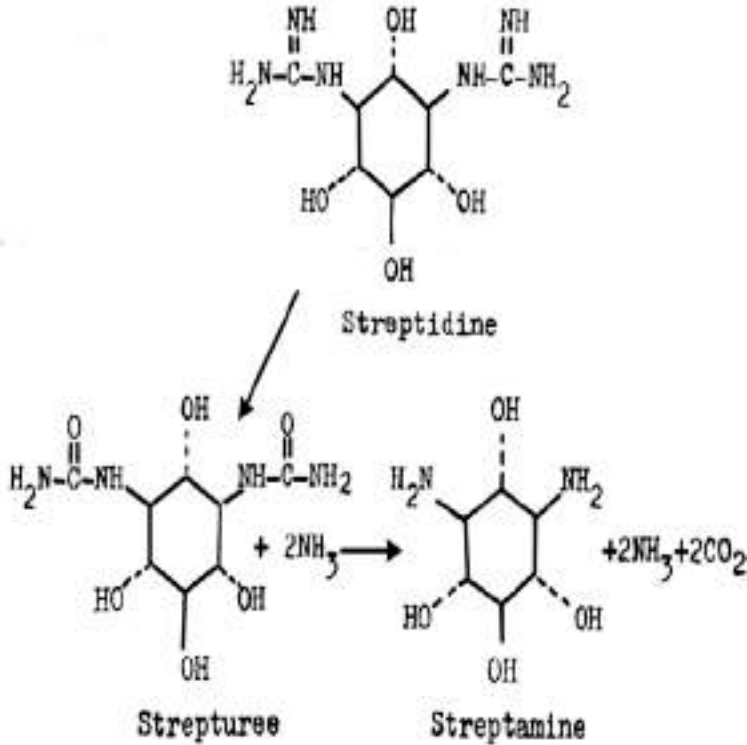
تتحلله مجموعة الغوانيدينو في الوسط القلوي،

وتعطيان مشتقاً ثنائي البولة

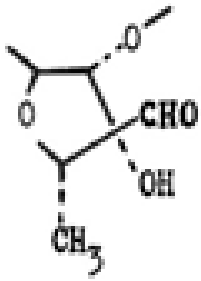
(Strepturee)، ثم مشتقاً ثنائي الأمين

Streptamine مع انتشار غاز النشادر وغاز

ثنائي أكسيد الكربون:



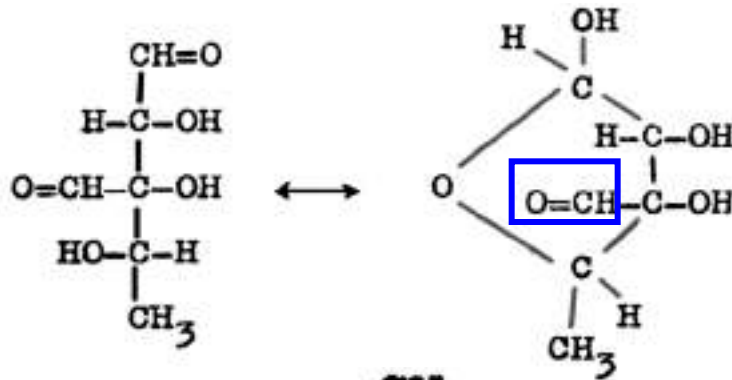
II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES



ستربتوميسين

(1) الستربتوميسين Streptomycin

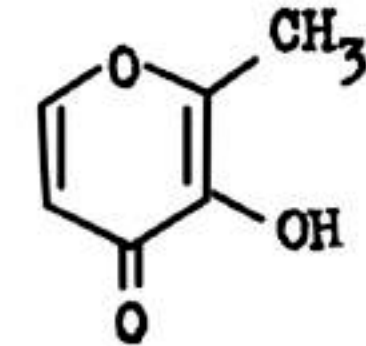
الستربتوز: وهو سكر ميثيل بنتوز يحمل الكربون (3) وظيفة ألدهيدية :



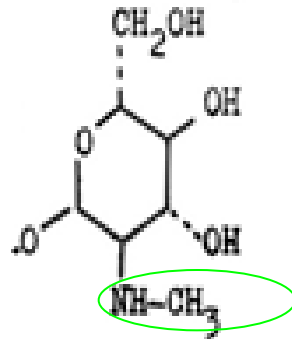
يتحول الستربتوز بتأثير القلويات إلى مشتق يدعى **مالتول Matol** الذي يعطي مع أيون الحديد معقداً بلون بنفسجي

– ميثيل غلوكوز أمين:

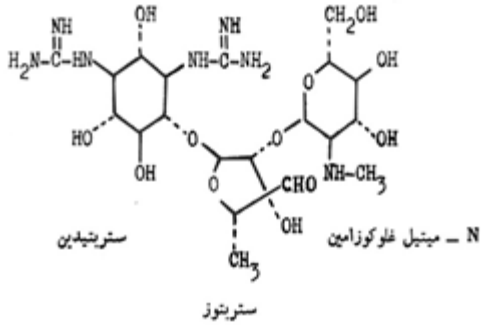
وهو سكر الغلوكوز يحمل على الكربون (2) مجموعة ميثيل أمينو بدلاً من (-OH) ذات قلوية ضعفة



Matol مالتول



N – ميثيل غلوكوزامين



II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(1) الستربتوميسين Streptomycin

الخواص الكيميائية للستربتوميسين:

1. خواص تعود لمجموعة الستربتيدين:

إن وجود الستربتيدين في بنية الستربتوميسين يكسبه الصفات التالية:

– الترسيب بحمض البيكريك بعد الحلمة.

– 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:

– إعطاء الستربتوميسين خواصاً مُرجعة حيث يعطي تفاعلات الارجاع.

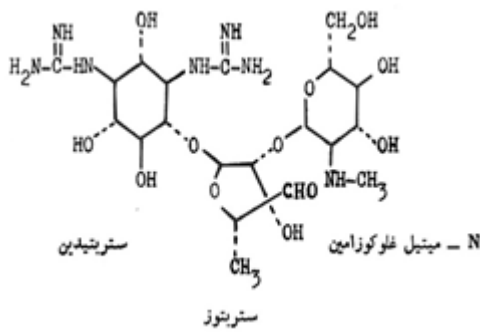
– إعطاء معقد مع كلوريد الكالسيوم (Str, CaCl₂·3HCl).

– يتحول الستربتوميسين بالهدرجة إلى الذي هيدروستربتوميسين الذي يستعمل أيضاً في المداواة.

– التفاعل مع السمي كاربازيد وإعطاء مشتقات السمي كاربازون الملونة والتي يستفاد منها للمعايرة.

أولاً- المضادات الحيوية المضادة للجراثيم

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(1) الستربتوميسين Streptomycin

3- خواص تعود لمجموعة N-ميثيل غلوكوزامين:

إن وجود هذه المجموعة يكسب الستربتوميسين خاصية قلووية ضعيفة.

4- الخواص القلووية للستربتوميسين:

الستربتوميسين هو أساس ثلاثي المكافئ يعطي أملاحاً معتدلة:



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:

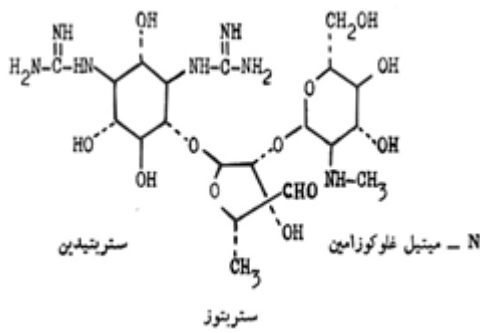


ف نجد في المعادلة إن جزيئاً واحداً من الملح يعادل جزيئاً واحداً من الصود.

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 لا يعطيها الدي هيدروستربتوميسين.

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(1) الستربتوميسين Streptomycin

المركبات المستعملة

- الستربتوميسين الأساس.
 - أملاح الستربتوميسين: هيدروكلوريد، سلفات، بانتوثينات **Pantothenate**
 - ستربتوميسين بشكل **معقد مع كلوريد الكالسيوم**.
 - **أملاح** الذي هيدروستربتوميسين: هيدروكلوريد، سلفات، بانتوثينات.
- #### الصفات العامة للأملاح:

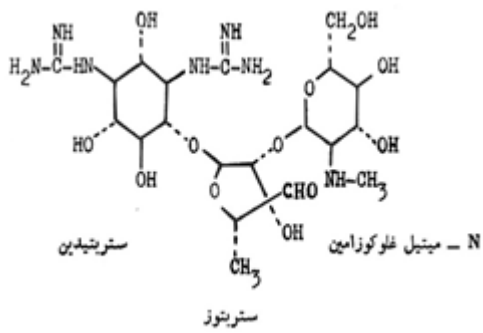
هي مساحيق مبلورة بيضاء أو بيضاء مسمرة قليلاً، عديمة الرائحة، ذات طعم مر خفيف، بعضها ماص للرطوبة (سلفات)، تنحل في الماء، ولا تنحل في المحاليل العضوية.

الذاتية:

- تعطي التفاعلات العامة للستربتوميسين والذي هيدروستربتوميسين.
- تعطي تفاعلات الأيونات (–, SO4–, CI–, ...)

أولاً- المضادات الحيوية المضادة للجراثيم

II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES



(1) الستربتوميسين Streptomycin

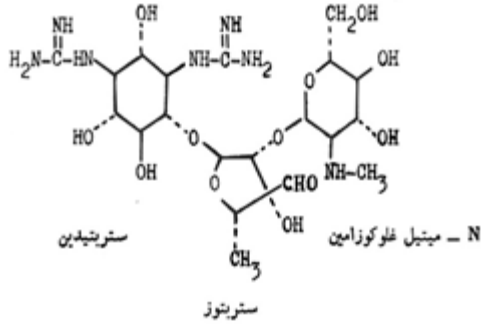
المقايضة:

مقايضة سلفات الستربتوميسين:

تعاير سلفات الستربتوميسين بإجراء معايرة المالتول الذي ينتج من الحلمة 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 الذي هيدروستربتوميسين الذي لا يعطي المالتول.

مقايضة سلفات الذي هيدروستربتوميسين:

تعاير السلفات مباشرة بالصدود تسلك سلفات الذي هيدروستربتوميسين في هذه المعايرة سلوك الحمض أحادي المكافئ



II. الأمينوغليكوزيدات GLYCOSIDES

(1) الستربتومييسين Streptomycin

الاستعمال:

الستربتومييسين: يتمتع بطيف جرثومي واسع نسبياً: ضد الجراثيم سالبة الغرام وضد الجراثيم المقاومة للبنيسيلين. ولكنه يولد بسرعة عند الجراثيم مقاومة خاصة ودائمة لتأثيره.

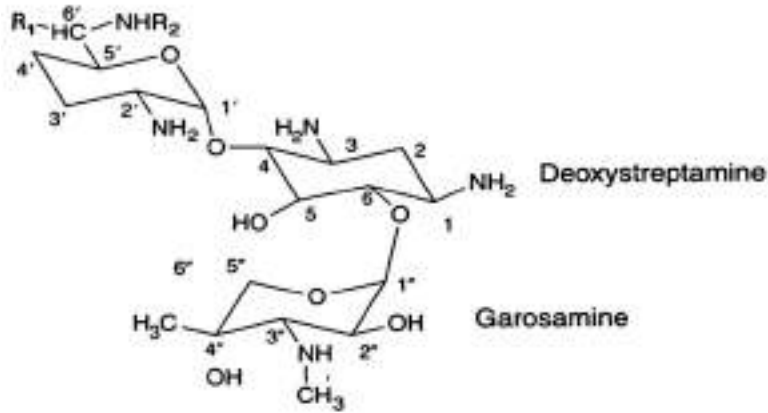
يستعمل بشكل خاص في معالجة السل، ويعطى بالمشاركة مع الإيزونيازيد أو الـ P.A.S. يستعمل أيضاً في معالجة أنتانات العصيات الكولونية والزحار العصوي والتهاب الرئة والتهاب السحايا. لا يمتص الستربتومييسين عن طريق الأغشية المخاطية المعوية وإذا أُعطي عن طريق الفم فإنه يؤثر موضعياً في لمعة الأمعاء.

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

الدي هيدروستربتومييسين Dihydrostreptomycin

يتمتع الدي هيدروستربتومييسين بفعالية الستربتومييسين نفسها ولكنه أخف سمية منه. يستعمل في مواضع استعمال الستربتومييسين ويعطى بالمقادير نفسها.

II. الأمينوغليكوزيدات [DES



Gentamicin C₁: R₁=R₂=CH₃
 Gentamicin C₂: R₁=CH₃; R₂=H
 Gentamicin C_{1a}: R₁=R₂=H

(2) جنتاميسين Gantamycine

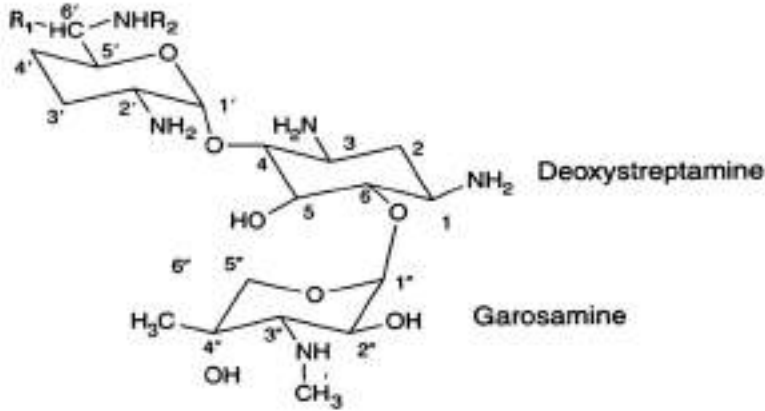
تتكون سلفات الجنتاميسين من مزيج من سلفات الجنتاميسين (C1) ،
 و (C2) يحتوي مسحوق سلفات الجنتاميسين الجاف على (4%
 31) من السلفات. وكل (1) ملغ منها يحتوي على (950) وحدة ،
 أي كل (80000) وحدة من الجنتاميسين تعادل (80) ملغ من
 الجنتاميسين تقريباً.

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

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

يعطى أحياناً بالمناوبة مع الكاربينيسيلين 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 [DES



Gentamicin C₁: R₁=R₂=CH₃
Gentamicin C₂: R₁=CH₃ R₂=H
Gentamicin C₁₂: R₁=R₂=H

(2) جنتاميسين Gantamycine

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

تتشابه بنية التوبراميسين مع بنية الجنتاميسين ويستعمل بشكل ملح
سلفات في معالجة انتانات 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 (8 –
6) ساعات عن طريق الحقن في العضل أو في الوريد، وينقص
المقدار في حالات القصور الكلوي

(3) توبراميسين

Tobramycine

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

(4) سيزوميسين

Sisomycine

II. الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

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 7.5 – 6 ملغ/لكل كلغ من الوزن. لا يعطى في حالة الوهن العضلي.

(5) سلفات النيتيلميسين
Netilmicin
Sulfate

الكاناميسين من الأمينوغليكوزيدات والذي يتشابه في بنيته وتأثيره مع الجنتاميسين.

(6) كاناميسين
Kanamycine

يستعمل في معالجة الانتانات 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 الاضطرابات الكلوية، ويجب مراقبة حاسة السمع عند الاستعمال

II. الأَمِينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

(7) أميكاسين Amikacine

الأميكاسين من مشتقات الكاناميسين نصف الاصطناعية، ويستعمل بشكل ملح سلفات. يستعمل الأميكاسين في معالجة انتانات الجراثيم سلبية الغرام الحادة والمعددة 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 .

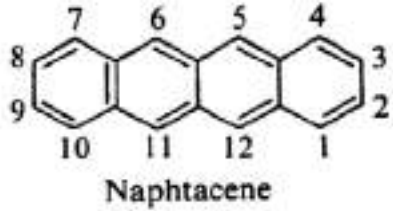
(8) هيدروكلوريد السبكتينوميسين Spectinomycin Hydrochloride

يتمتع السبكتينوميسين بطيف جرثومي واسع ذي فعالية متوسطة ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، ويستعمل على نحو خاص كبديل لأملاح البنيسيلين G المستعملة لمعالجة داء السيلان gonorrhoea غير المصحوب بمضاعفات. ويعطى بمقدار 25 ملغ لكل كلغ من وزن الجسم (75 ملغ كحد أعظمي). يخفض المقدار في حالة الفشل الكلوي renal failure .

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

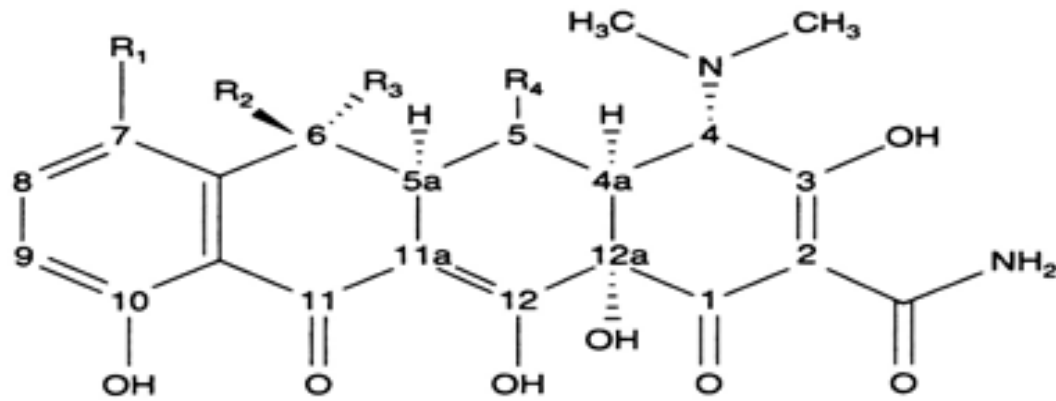
III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

البنية الكيميائية للتتراسيكلينات Structure of Tetracyclines



تشتق الأفراد الهامة من هذه المجموعة من أوكتاهايدرونافتاسين

octahydronaphthacene ، وهي نواة هيدروكربونية مكونة من أربع حلقات متتالية ذات ست قمم (نواة النافتاسين مهدرجة جزئياً) :



اشتقت أسماء الأفراد من بنية هذا النظام

الحلقي رباعي الحلقات التتراسيكلينات.

وان طيفها الجراثومي وخواصها الكيميائية

متشابهة جدا لكن ليست متماثلة.

والكيمياء الفراغية

stereochemistry

للتتراسيكلينات معقدة جداً. فذرات

الكربون 4, 4a, 5, 5a, 6, and

هي ذرات عديمة التناظر المرآتي

chiral محتملة تبعاً لتبادلاتها

substitution. وتبين اللوحة

(10-14) بنى أهم مركبات

التتراسيكلينات .

	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

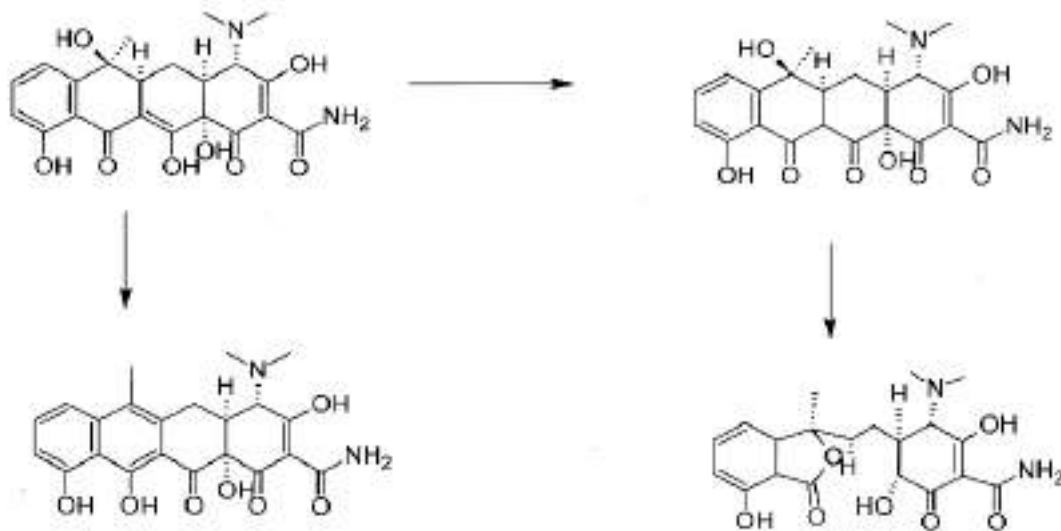
اللوحة (10-14) بنى أهم مركبات التتراسيكلينات

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

البنية الكيميائية للتتراسيكلينات Structure of Tetracyclines

تُعد التتراسيكلينات مركبات مذذبة ، amphoteric compounds وتشكل أملاحا إما مع الحموض acids أو مع القلويات bases وتتواجد في الوسط المعتدل بشكل كهْرَل مُذذَب . zwitterion .

تُهاجم الحموض القوية والأسس القوية التتراسيكلينات التي تحمل مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 6 تؤدي إلى فقد الفعالية عبر تعديل بنية الحلقة C . فتسبب الحموض نزع جزئ ماء من مجموعة الهيدروكسيل هذه ومن الهيدروجين a 5 وهذا يؤدي إلى تعديل الحاقة C (اللوحة 10-15) . أما الأسس تسبب تفاعل بين مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 6 ومجموعة الكيتون في الموقع 11 مما يؤدي إلى تشكل حلقة لاکتونية lactone تؤدي إلى فقد الفعالية . وهذا الأمر قاد إلى البحث عن مشتقات أكثر ثباتا وفعالة كما هي الحال في المركبات منزوعة مجموعة الهيدروكسيل في الموقع 6 (6-ديزوكسي تتراسيكلين desoxytetracycline-6 والميثاسيكلين methacycline والدوكسي سيكلين doxycycline والمينوسيكلين minocycline



اللوحة (10-15):

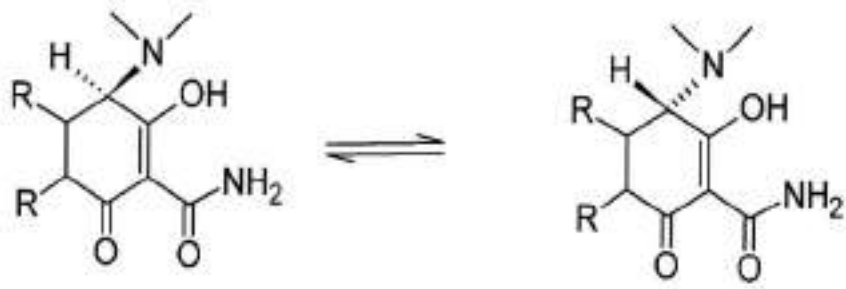
تأثير الحموض

القوية والأسس

القوية على بنية

التتراسيكلينات.

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES



Epi

Natural

تَشَكُّلُ الْمَصَاوِغَاتِ الصَّنَوِيَّةِ epimerization

الخاصة الكيميائية الهامة في التتراسيكلينات هي تَشَكُّلُ الْمَصَاوِغَاتِ الصَّنَوِيَّةِ في مستوى ذرة الكربون رقم 4 في محاليل ذات مجال معين من ال pH. تسمى هذه المصاوغات isomers ب 4-ايبي تتراسيكلين **-4 epitetracyclines**. ففي الوسط الحمضي , يحدث التوازن خلال يوم واحد وتكون المصاوغات متعادلة بين الشكل ايبي **epi** والشكل الطبيعي **natural**. ويبدى المصاوغ ايبي فعالية أقل بكثير من المصاوغ الطبيعي:

الطيف الجرثومي spectrum of Activity:

تتميز التتراسيكلينات بانها تملك الطيف الجرثومي الأوسع **broadest spectrum of activity** من بين المضادات الحيوية المضادة للجراثيم. فهي فعالة ضد مجال واسع من الجراثيم ايجابية الغرام **Gram-positive** وسلبية الغرام **Gram-negative** و **spirochetes**، والمفطورة **mycoplasma**، والريكتسيات **rickettsiae** المتدثرات **chlamydiae**. وهذا مما يجعل مجال استعمالها كبيراً جداً. أصبحت مقاومة الجراثيم للتتراسيكلينات شائعة بسبب تكرار استعمالها , **وننتج من ذلك إنتانات معددة** تسببها المكورات العنقودية **S. aureus** والزائفة الزنجارية **P. aeruginosa** مع الزمن .

إضافة لذلك , يمكن أن يسبب إعطاء التتراسيكلينات بجرعة كبيرة بطريق الحقن ضرراً وخيماً للكبد , خاصة عند النساء الحوامل أو مرضى الكلية .

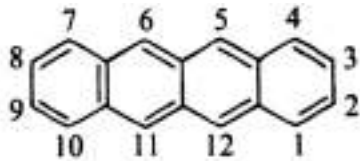
III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

تشمل هذه المجموعة عدداً من المضادات الحيوية ذات بنية متشابهة مشتقة من نواة النفثاسين Naphthacene. والمركبات الطبيعية هي:

1. تتراسيكلين **Tetracycline**

2. كلورتتراسيكلين **Chlortetracycline** أو الأوريومييسين **Aureomycine**.

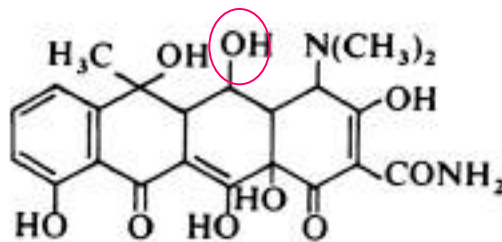
3. أوكسي تتراسيكلين **Oxytetracycline** أو التيراميسين **Terramycine**



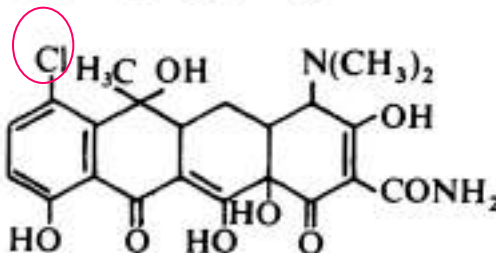
Naphtacene



Tetracycline-Tetracyne-Sanclomycine



Oxy-5tetracycline
Terramycine-Terrafungine



Chloro-7 tetracycline
Aureomycine

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

1. تتراسيكلين **Tetracycline**.

2. كلورتتراسيكلين **Chlortetracycline** أو

الأوريومييسين **Aureomycine**.

3. أوكسي تتراسيكلين **Oxytetracycline** أو

التيراميسين **Terramycine**

الصفات العامة للأملاح:

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

الكيميائية:

آ. الخواص المشتركة:

1. خواص تعود لمجموعة ثنائي ميثيل أمينو:

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

2. خواص تعود للوظيفتين (-OH) (-OH) - OH] فينولية على الكربون 10 و-OH - غولية إينولية على ذرتي الكربون 3 و12):

تتحل 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 TETRACYCLINES

1. تتراسيكلين Tetracycline.

2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو

الأوريومييسين 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 يعطي 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 و نترت 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 TETRACYCLINES

1. تتراسيكلين Tetracycline.
2. كلورتتراسيكلين Chlortetracycline أو الأوريومييسين Aureomycin.
3. أوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline أو التيراميسين Terramycin.

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، لأنها تؤثر في الجراثيم المعوية الطبيعية مما يؤدي إلى نمو بعض الفطور المرضية لهذا تعطى دائماً بالمشاركة مع مركبات أخرى:

- تتراسيكلين + هكزاميتافوسفات (Hexacycline)

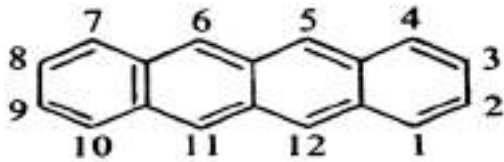
- سيكوهكزيل سلفونات التتراسيكلين + هكزاميتافوسفات (Sifocycline)

- تتراسيكلين + حمض الفيتيك Ac Phytique (Ambramycin).

وينصح عادة بإعطاء مجموعة فيتامينات B في أثناء المعالجة.

لا تعطى التتراسيكلينات إلى المرأة الحامل، وينصح بعدم إعطائها للأطفال.

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES



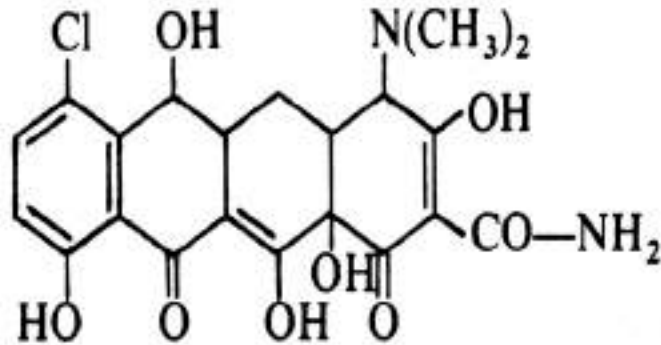
Naphtacene

مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

إن أحد مساوي 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.

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

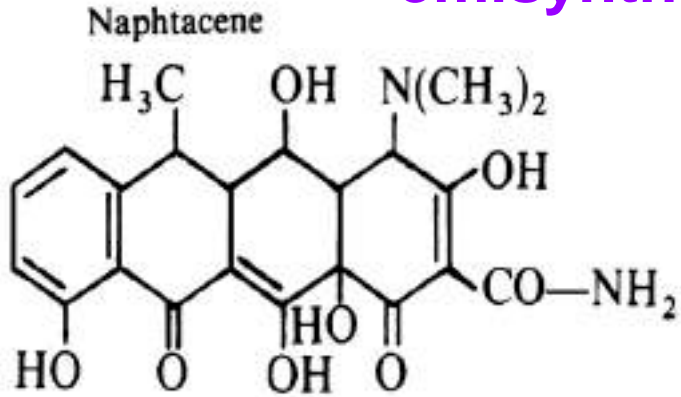
مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

2. مشتقات نصف تخليقية semisynthetic derivatives

(1) دوکسي سيکلين Doxycycline

البنية: ديزوكسي 6- أوكسي تتراسيكلين 5-deoxy-6

oxytetracycline ، أو الأوكسي تتراسيكلين منزوع الهيدروكسيل في الكربون 6. المصاوغ الصنوي الذي يكون فيه الميثيل على الكربون 6 بوضع ألفا 6 α -methyl أقوى بثلاثة مرات من المصاوغ الصنوي epimer الذي يكون فيه الميثيل على الكربون 6 بوضع بيتا 6 β -methyl . وعلى ما يبدو 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 6 يجعل من المركب أكثر ثباتا في الوسط الحمضي والقلوي وهذا مما يجعل عمره النصف في الوسط البيولوجي أطول.



يستعمل بشكل هيدراتي hydrate salt أو ملح يدعى Hyclate أي الهيدروكلوريد المتبلور مع 1/2 جزية ماء و 1/2 جزية من الغول الإيثيلي hemiethanolate hemihydrate ، ويتوافر أيضاً بشكل مبلور مع جزية ماء واحد a monohydrate

يستعمل دوکسي سيکلين في مواضع استعمال التتراسيكلينات لمعالجة إنتانات الجهاز التنفسي وغيرها ،

ولكنه ذو فعالية أقوى من التتراسيكلينات الطبيعية فيعطى بمقدار وسطي (0.2) غ باليوم الأول

و(0.1) غ في الأيام اللاحقة بطريق الفم. لا يعطى للحوامل أو الأطفال أقل من عمر 8 سنوات .

يمكن أن يسبب استعماله اضطرابات هضمية ، حُمَامِي ، erythema حساسية للضوء

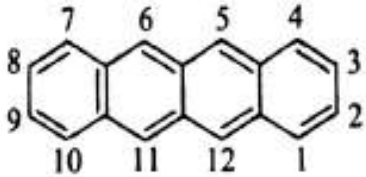
photosensitivity¹²⁰ ، واضطرابات رؤيا visual disturbances

TETRACYCLINES التتراسيكلينات III

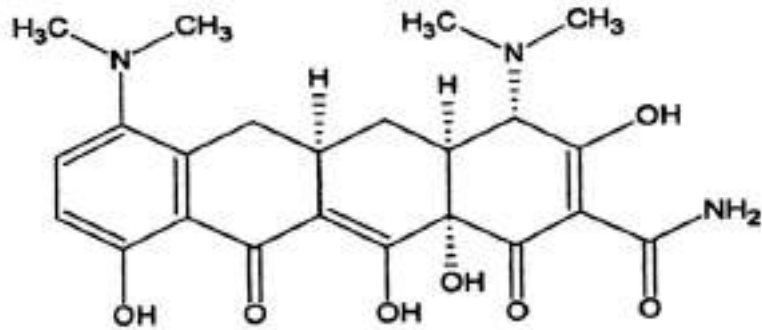
Tetracycline derivatives مشتقات التتراسيكلين

2. مشتقات نصف تخليقية Semisynthetic derivatives

(2) -هيدروكلوريد المينوسيكليين Minocycline Hydrochloride



Naphtacene



Minocycline

البنية: هيدروكلوريد 7 دي ميثيل أمينو 6 دي ميثيل 6 ديوكسي

تتراسيكلين-6-ديميثيل-6-ديوكسي-7-ديميثيلامينو

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 المينوسيكليين أقوى التتراسيكلينات فعالية المستعملة في المداواة.

يمتص عن طريق الفم ويعطى مستويات عالية التركيز في البلازما والنسج، وعمره النصفى 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

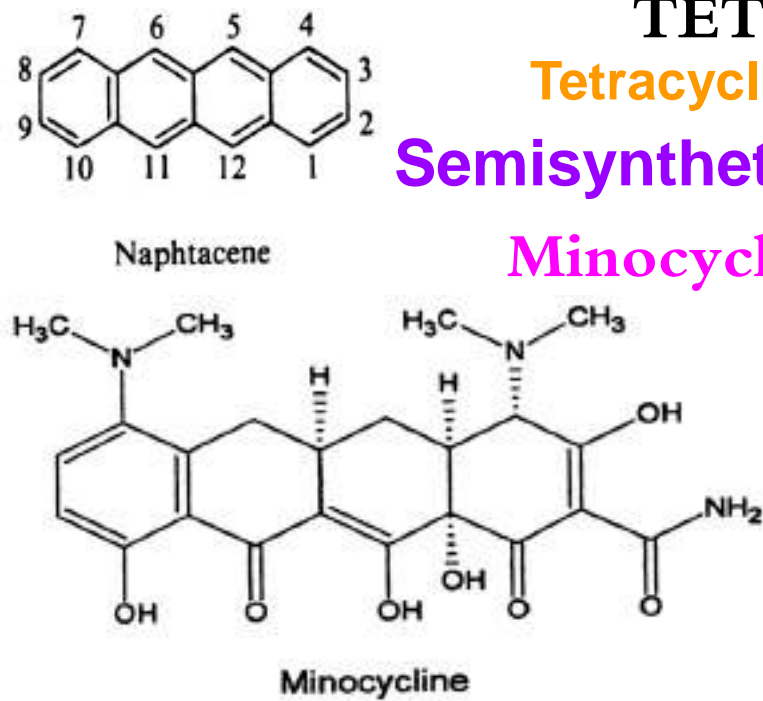
الأخرى بما فيها الدوكسي.

III. التتراسيكلينات TETRACYCLINES

مشتقات التتراسيكلين Tetracycline derivatives

2. مشتقات نصف تخليقية Semisynthetic derivatives

(2) - هيدروكلوريد المينوسيكلين Minocycline Hydrochloride



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

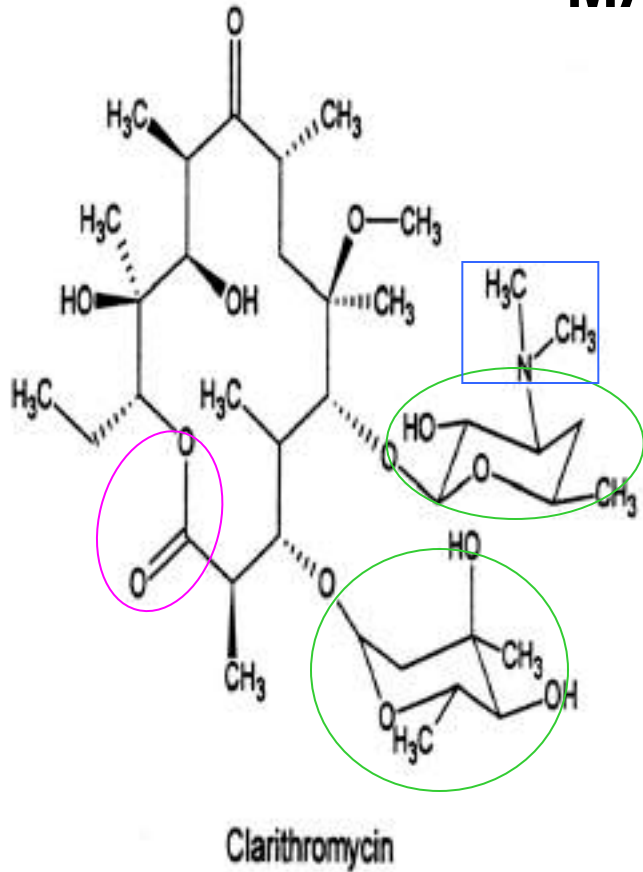
يعطى هيدروكلوريد المينوسيكلين بمقدار 200 ملغ في اليوم الأول ثم 100 ملغ كل 12 ساعة للبالغين، أما للأطفال فيعطى بجرعة بدئية 4 ملغ/كغ ثم تتبع بـ 2 ملغ/كغ كل 12 ساعة.

لا يعطى في حالة الحمل والإرضاع وللأطفال دون 8 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.

MACROLIDES الماكروليدات .IV



كيمياء الماكروليدات chemistry of macrolides :

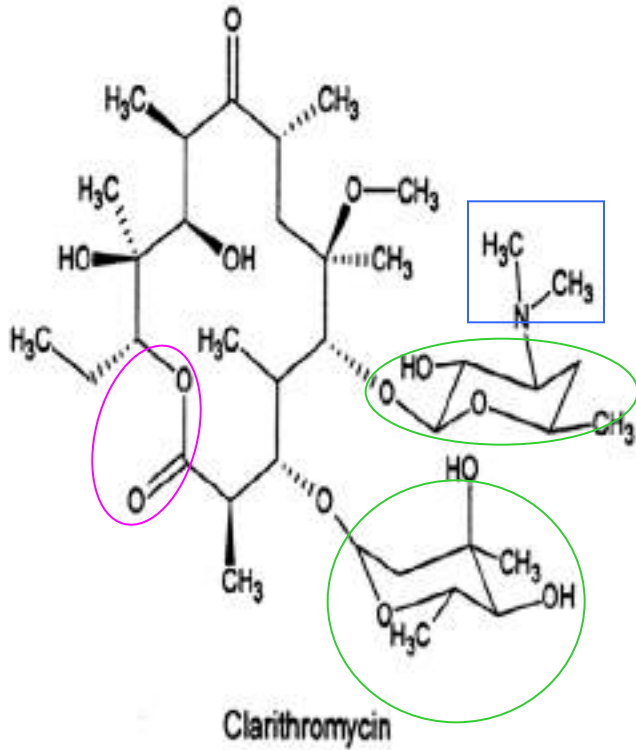
يشق اسم الماكروليد من بنية كيميائية تتكون من حلقة لاکتونية واسعة (استر داخلي يتشكل بين وظيفة غولية ووظيفة كربوكسيلية).

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 خاصية قاعدية: أساس ضعيف ($Pk_a = 8$).

ثمة ماکروليدات 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 قليل¹²³

MACROLIDES .IV الماكروليدات



تصنف الماكروليدات بنيوياً بحسب خمسة أصناف, لكننا

سندرسها بحسب

الماكروليدات الحقيقية (اريثروميسين ومشتقاته

والأولياندوميسين والسبيراميسين spiramycin

والجوساميسين Josamycin والروزاميسين)

واشبه الماكروليدات: اللينكوميسينات Lincomycins

(لينكوميسين وكلينداميسين وغيرها)

والأنساميسينات Ansamycins (الريفاميسين وغيره)

وغيرها من المضادات الحيوية ذات البنية القريبة

الطيف الجرثومي Spectrum of Activity

يشبه الطيف spectrum الجرثومي للماكروليدات طيف البنيسيلينات penicillins ممثلاً بالاريثروميسين

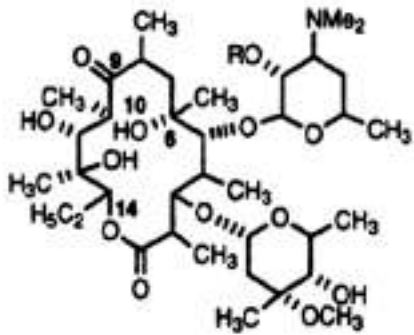
erythromycin وتعد بديلاً alternative للبنيسيلينات لدى المرضى المتحسسين للبنيسيلينات .

لكن الماكروليدات فعالة ضد الدراري الجرثومية المقاومة للبنيسيلينات resistant to the

penicillins أي معظم الجراثيم إيجابية الغرام Gram-positive bacteria أما فعاليتها ضد

الجراثيم سالبة الغرام فهي منخفضة على نحو عام .

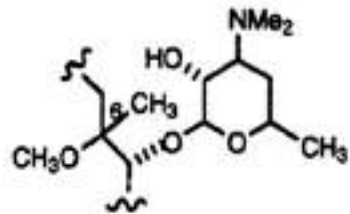
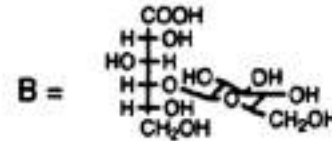
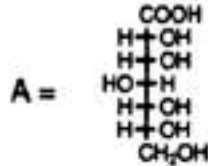
MACROLIDES الماكروليدات .IV



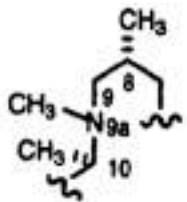
Erythromycin A

- Erythromycin Base
- Erythromycin Hydrochloride
- Erythromycin Estolate
- Erythromycin Ethisuccinate
- Erythromycin Gluceptate
- Erythromycin Lactobionate
- Erythromycin Stearate

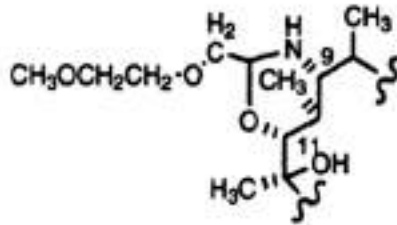
R	Salt
H	---
H	HCl
COCH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OSO ₃ H
CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	---
H	Structure A
H	Structure B
H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO ₂ H



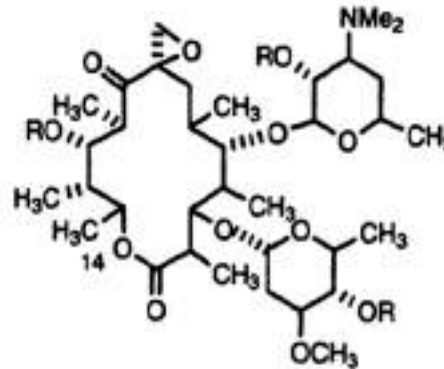
Clairithromycin



Azithromycin

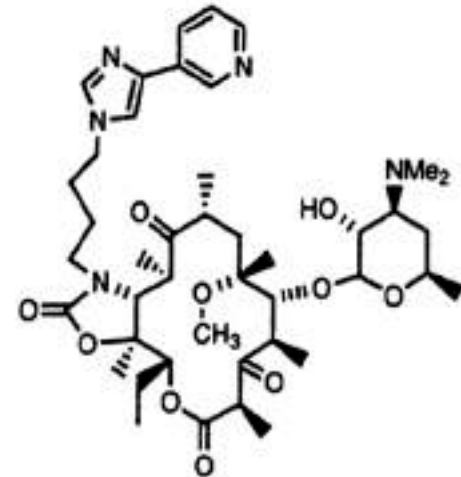


Dirithromycin



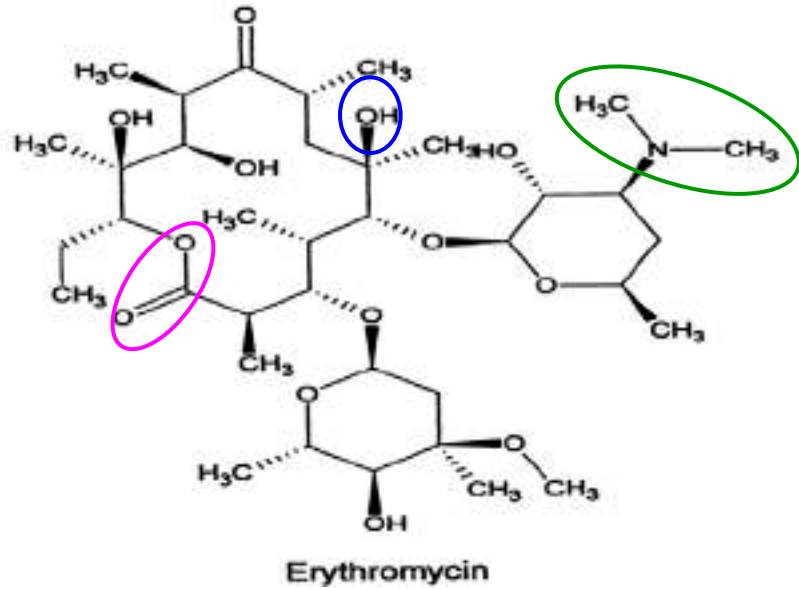
Oleandomycin R = H

Troleandomycin R = COCH₃



Telithromycin (Ketek)

IV. الماكروليدات MACROLIDES



(1) إريثروميسين Erythromycin

الصفات العامة: الإريثروميسين بلورات عديمة الرائحة، مرة الطعم، قليلة الانحلال في الماء،
يكون الإريثروميسين مع الحموض العضوية
ايسترات، يستعمل منها:

- ستيرات الإريثروميسين،

- بروبيونات الإريثروميسين،

- ايثيل سوكسينات الإريثروميسين،

- غلوسيبات الإريثروميسين،

- ولاكتوبيونات الإريثروميسين

يحتوي في بنيته على:

- مجموعة لاكتونية Olide: الجذر

R

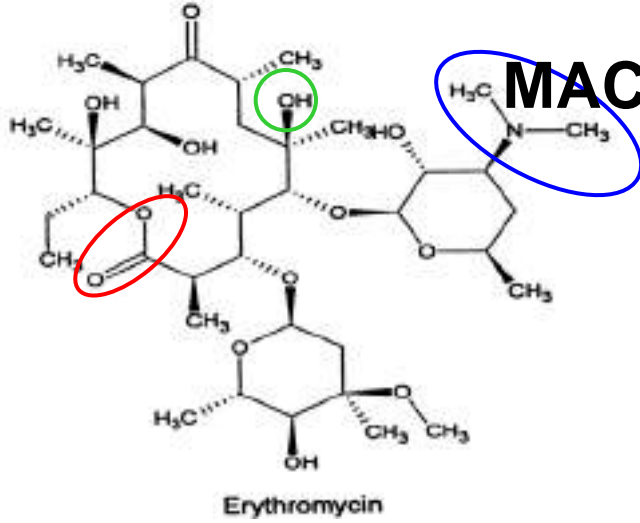
- مجموعة غولية قابلة للأسترة:

الجذر R'

- مجموعة أمينية قابلة لإعطاء

أملاح: الجذر R''

IV. الماكروليدات MACROLIDES



(1) إريثروميسين Erythromycin

ويكون ايسترات ملحية مثل إريثروميسين إيستولات **Estolate** (إريثروميسين مونوبروبيونات لوريل سلفات **Erythromycin propionate Lauryl sulfate**).



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 بإذاته 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

(1) إريثروميسين Erythromycin

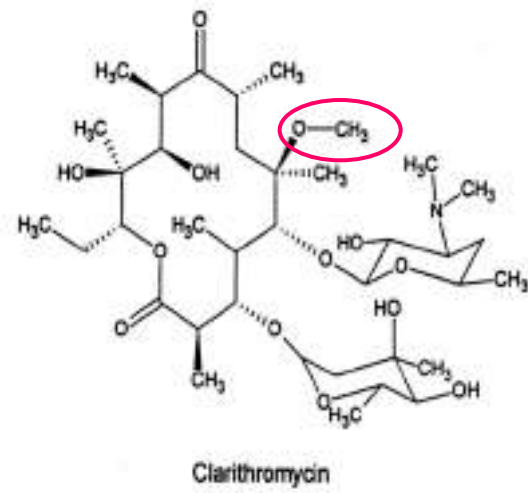
الاستعمال: يمكن أن يستعمل الإريثروميسين حراً **free base** وبغية تجنب طعمه المر **bitternes** وامتصاصه غير المنتظم , جرى تصنيعه بشكل أقراص ملبسة معوية **enteric-coated** وبشكل أن يتحرر ببطيئاً . **delayed-release** وقد جرى تحويله أيضاً إلى ملح **propionate** للملح لوريل سلفات (**lauryl sulfate**) لجعله مقاوماً للحموضة ولتسهيل امتصاصه.

يستعمل الإريثروميسين أو إيستراته في مواضع استعمال البنيسيلين بديلاً **alternative** عنه، عند المرضى المتحسسين للبنيسيلين وبشكل خاص في إنتانات المكورات العنقودية (حتى المقاومة لتأثير البنيسيلين).

يستعمل عن طريق الفم بشكل أقراص مغلقة بمادة لا تنحل في المعدة (لأن تأثيره يندمج في بيئة حامضة) ويمكن استعماله أيضاً حقناً بالعضل. يعطى الإريثروميسين بمقدار **(1.5-1)** غ في اليوم عن طريق الفم. ولا تعطى إيستولات الإريثروميسين للمرضى الذين لديهم قصور كبدي. يستعمل الإريثروميسين أساساً **(40)** ملغ بشكل غسول **lotion** للمعالجة حب الشباب **acne** كما في الشكل الصيدلاني **Eryfluid**.

MACROLIDES .IV الماكروليدات

(4) كلاريثروميسين (Clarithromycin) (Klacid)



الاستعمال:

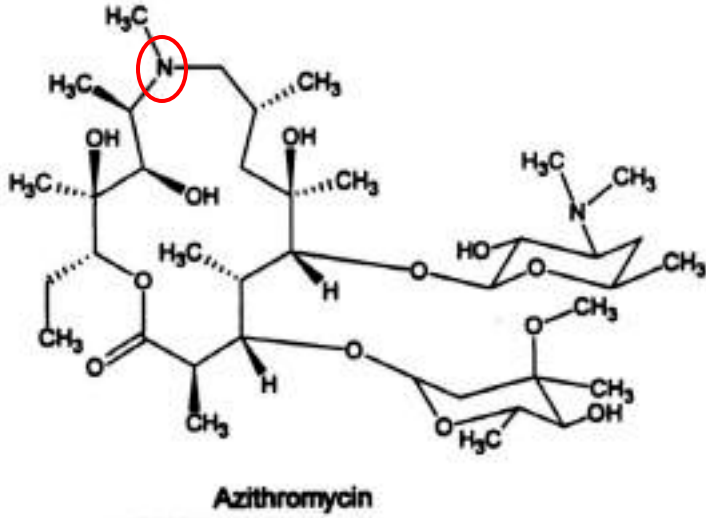
يعد الكلاريثروميسين صنفاً جديداً من الماكروليدات المشتقة من الإريثروميسين. أن مجرد تحويل مجموعة الهيدروكسيل في C-6 إلى مجموعة ايترية يزيد من ثبات الجزيء في الوسط الحمضي ويخفف التأثيرات الثانوية الهضمية التي يسببها الإريثروميسين.

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

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

MACROLIDES .IV الماكروليدات

(3) آزيثروميسين (Azithromycin) (zithromax)

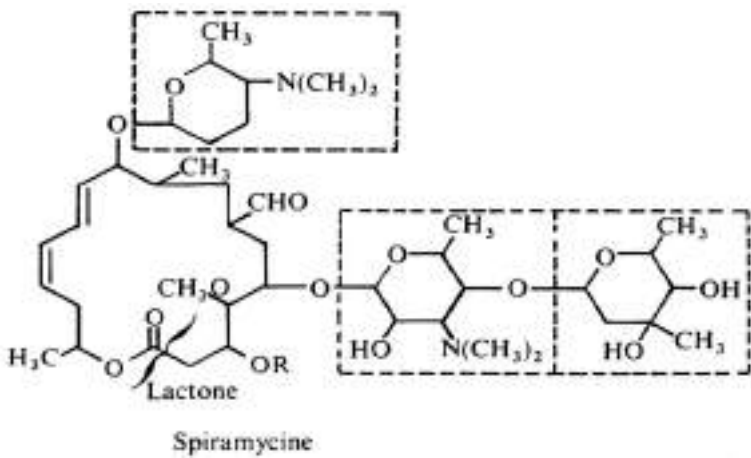


البنية: مشتقة من بنية الإريثروميسين من خلال إدخال مجموعة \square ميثيل بين الكربونين 9 و 10 وإزالة مجموعة الكربونيل في الكربون 9. وتعد هذه البنية أنموذجاً نمطياً **prototype** متقدماً لسلسلة حلقية تحتوي على ذرة آزوت (الكربون 10) - of nitrogen-containing وذات 16 قمة في صنف الماكروليدات وتعرف باسم آزاليد **azalides**. وهذا مما يزيد من ثبات **stability** هذه البنية تجاه التدرك بالحموض.

الاستعمال:

يتحول الترولياندوميسين بالحلمهة في العضوية إلى الأولياندوميسين ويعطى توافراً حيوياً سريعاً في البلازما بعد الإعطاء الفموي إضافة لكونه **عديم الطعم عملياً**. ونظراً لفعالية الأخف من فعالية الإريثروميسين فيقتصر استعماله على معالجة إنتانات الجهاز التنفسي العلوي المتوسطة الشدة. **يسبب** استعمال سمية كلوية وكبدية فلا يعطى بالتزامن مع بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو مانعات الحمل الفموية أو الكاربامازيبين والتريپوزولام. ويسبب بعض التفاعلات التحسسية. يعطى بمقدار 0.5-1 غ/يوم عن طريق الفم للبالغين.

IV. الماكروليدات MACROLIDES



(4) سبيراميسين Spiramycine (Rovamycine)

- ينتسب هذا المركب إلى بنية الماكروليدات الحقيقية، فوجد في بنيته **الجزء السكري** و**السكري الأميني** إلى جانب مجموعة **اللاكتون** و**الجزء غير السكري aglycone**.

يستحصل عليه من مزارع فطور *Streptomyces ambofaciens*.

- يستعمل في حالة في:

- أنتانات الجرثيم إيجابية الغرام وله تأثير خاص على المكورات الرئوية. ويستعمل أيضاً

- معالجة داء الأميبا (amoebicide) و

- داء المقوسات *Toxoplasmosis*.

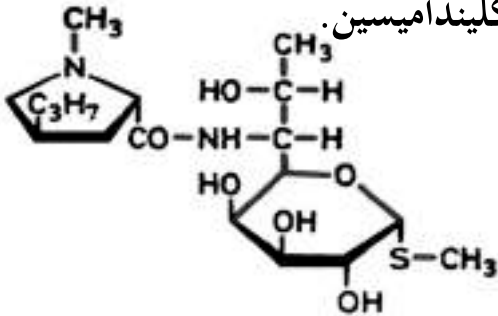
- يعطى بمقدار (2 - 4) غ في اليوم على دفعتين للبالغين ويعطى بمقدار (50 - 100) ملغ لكل كلف للأطفال عن طريق الفم، ويمكن أن يعطى بشكل مرهم أو تحاميل.

- يسبب استعماله بعض الأعراض الجانبية مثل الغثيان، القيء، الاسهال وبعض التحسسات الجلدية.

• يمكن أن يتشارك السبيراميسين مع الميترونيدازول لمعالجة إنتانات الأسنان dental infections مجموعياً عن طريق الفم كما هو في الشكل الصيدلاني *Birodogyl* و *Rodogyl*.

لينيكوميسينات LINCOMYCINS .v

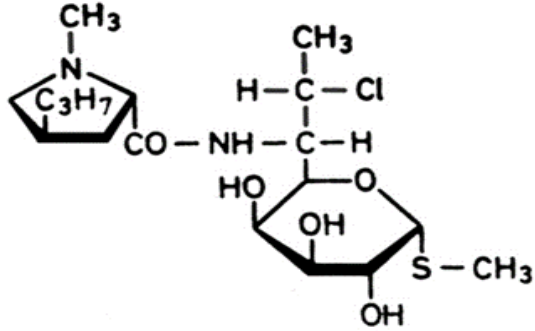
اللينكوميسينات مضادات حيوية تحتوي بنيتها على ذرة كبريت sulfur-containing antibiotics عُزلت بالتخمير fermentation من فطريات الستريبتومييسيز *Streptomyces lincolnensis*. ويُعد اللينكوميسين الأكثر فعالية واستعمالاً. وقد بذلت جهود كبيرة بتعديل البنية لتحسين الفعالية المضادة للجراثيم والحرائك الدوائية pharmacokinetics فتوصلت إلى اكتشاف الكلينداميسين.



(1) لينكوميسين (Lincomycine(lincocyn))

- يستحصل اللينكوميسين من مزارع فطور *Streptomyces Lincolnensis*
- 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 والصفائح) ، ولهذا لا يستعمل عند الذين لديهم اسهالات شديدة. يستعمل بحذر في حالة الاضطرابات الكلوية والكبدية.

(2) كلينداميسين Clindamycin



البنية: كلورو -7 ديزوكسي -7 لينكوميسين .

يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد. يعد الكلينداميسين من مشتقات اللينكومييسين نصف التخليقية **semisynthetic**، حيث تستبدل بمجموعة الهيدروكسيل ذرة كلور في الموضع رقم (7) ، وهكذا تتعزز فعاليته المضادة للجراثيم .

الاستعمال:

يتمتع الكلينداميسين بالطيف الجرثومي للينكومييسين ولكن بتأثير أقوى وسمية أقل . ويستعمل بمواضع الاستعمال نفسها .

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

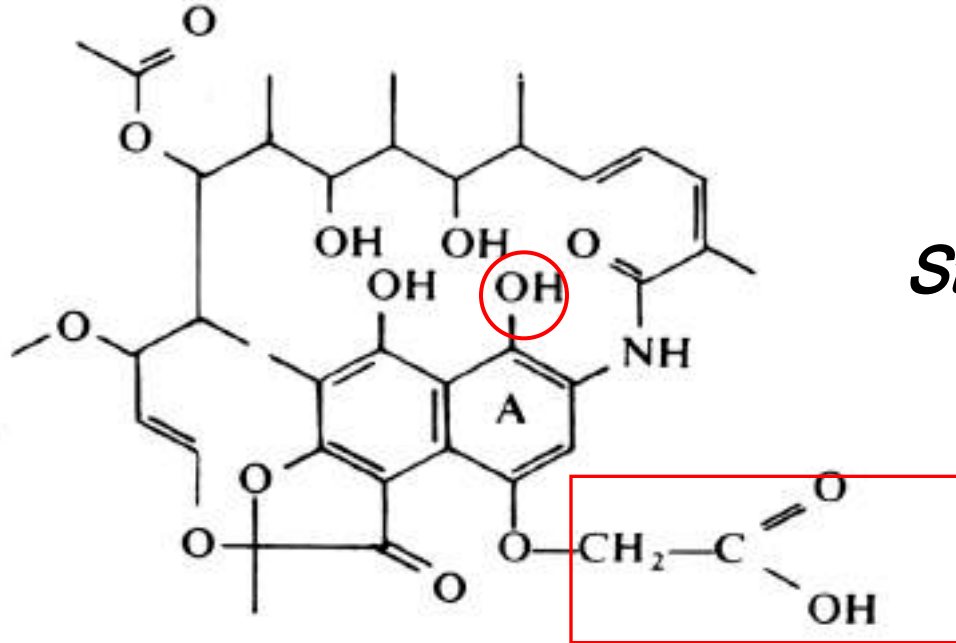
يعطى بمقدار (1 - 2) غ يومياً عن طريق الفم أو الحقن أو مع المصل الفيزيولوجي .

يسبب استعماله التأثيرات الجانبية نفسها التي يسببها اللينكومييسين ولكن بصورة أخف

VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

البنية العامة:-



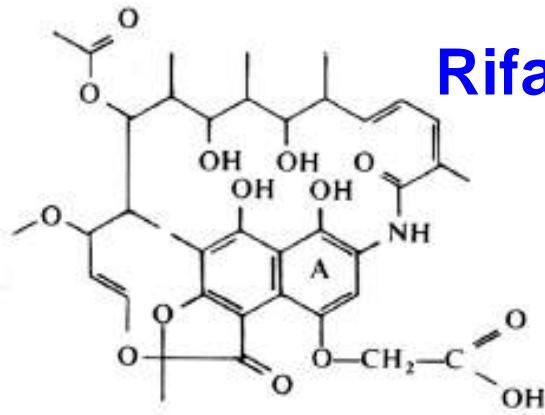
Rifamycine B

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

ريفاميسين R = R' = - OH.S.V

VI . الأنساميسينات Rifamycins ومشتقاته

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

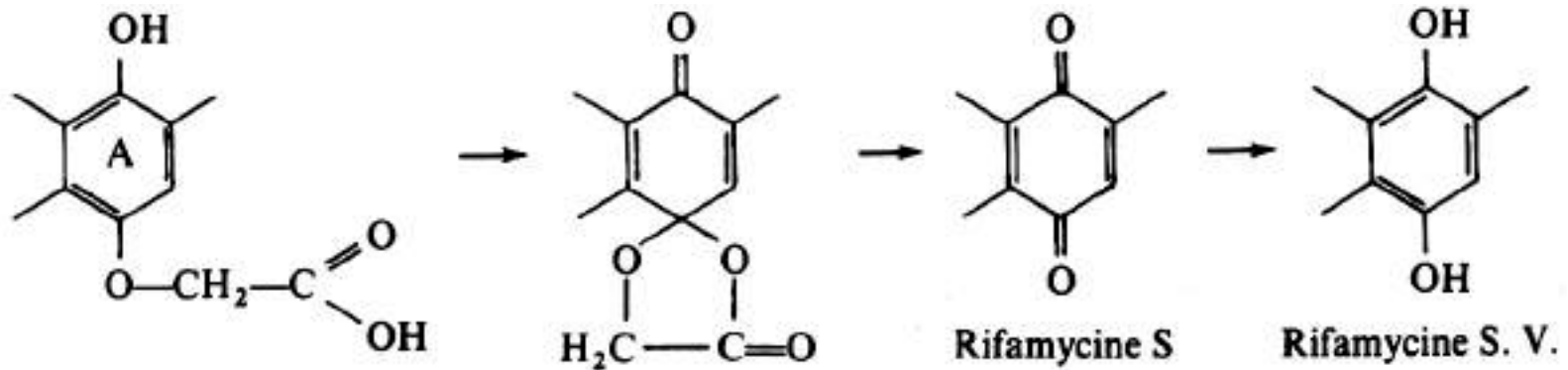


Rifamycine B

البنية العامة:

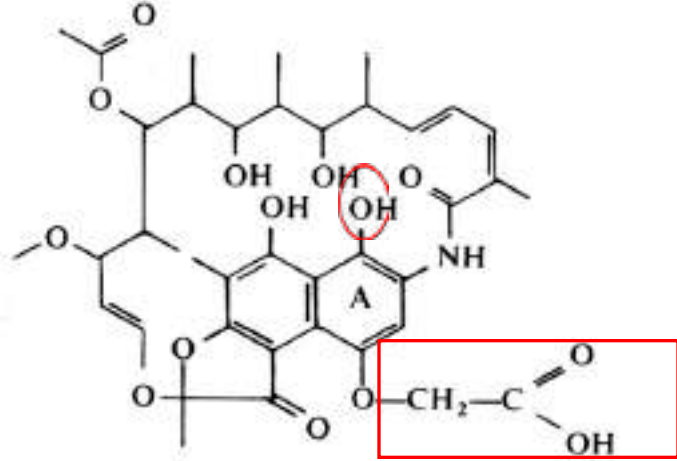
تزداد الفعالية الحيوية للريفاميسين B بإجراء سلسلة من التحولات الكيميائية بشرط أن تكون فقط من مستوى الحلقة (A) ولا تمس السلسلة الجانبية.

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



VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives



Rifamycine B

(1) ريفاميسين (S.V) Rifocine

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.

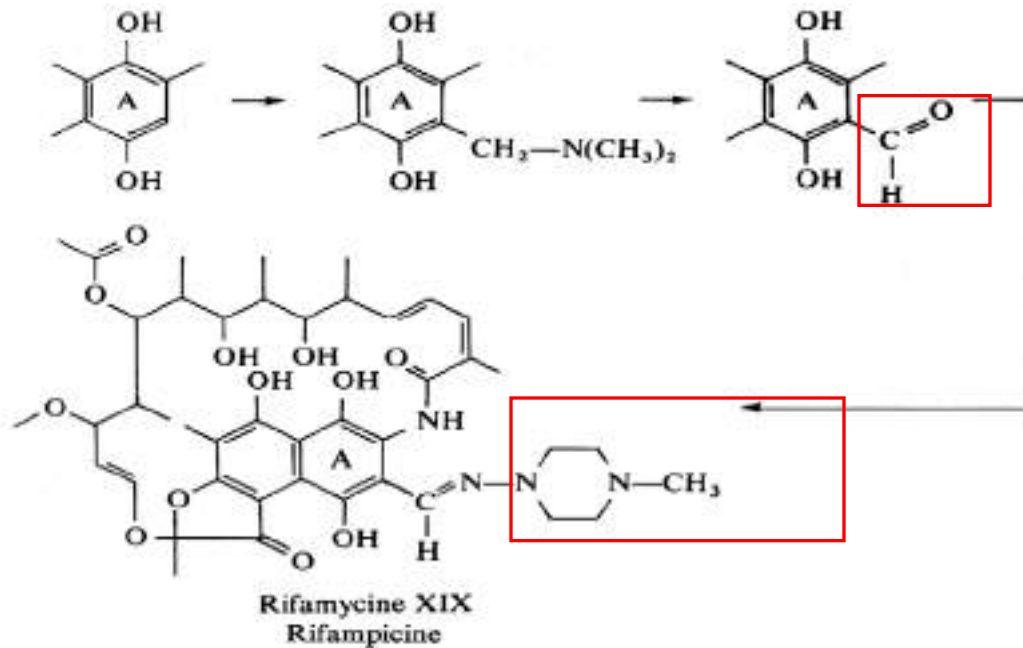
VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

(2) ريفامبيسين (rifampicin, rifadin) Rifampicine

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 الموضع 3) بغية استعمال هذه المشتقات في مختلف أشكال السل وأهم هذه المشتقات :

الفورميل-3 - ريفامبيسين S.V. ومشتقه الهيدرازوني الذي يدعى بالريفامبيسين Rifampicin



VI . الأنساميسينات Ansamycins

الريفاميسين ومشتقاته Rifamycine and derivatives

الفورميل-3 - ريفاميسين S.V. ومشتقه الهيدرازوني 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 بيبتيديات أو البيبتيديات الحلقية POLYPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

- تكون 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 بيبتيديات قليلة الاختلاف في بنيتها الكيميائية.
- من بين أكثر المضادات الحيوية المضادة للجراثيم **الأكثر قوة** هي تلك التي تنتسب إلى بنية البولي بيبتيدي.
 - لكن العديد منها كان **استعماله محدوداً** بسبب التأثيرات الثانوية التي تسببها ، **خاصة السمية الكلوية** .
 - وكذلك عدم تأثيرها المجموعي **systemic** فمؤياً.
 - **يملك معظمها بنية حلقية** ، مع بعض الاستثناءات، مثل الغراميسيدين **gramicidins**.

البنية العامة:

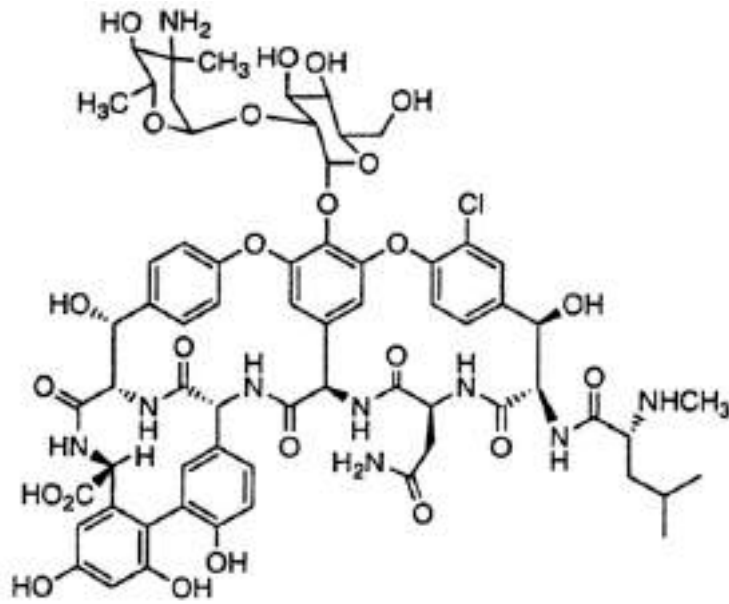
- ❖ هي بنية حلقية، تحتوي على بعض الحموض الأمينية من السلسلة (**D** غير الطبيعية)، ويعزى بعض المؤلفين التأثير الحيوي إلى هذه الحموض.
- ❖ تحتوي أيضاً على بعض الحموض الأمينية الطبيعية، التي لا توجد عادة في سلاسل البيبتيديات المعروفة، مثل حمض الأورنيتين الميسر **L-ornithine**.
- ❖ يحتوي العديد منها على أجزاء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

POLYPEPTIDES OR البولي بيبتيديات أو البيبتيديات الحلقية VII. CYCLIC PEPTIDES

الخواص البيولوجية:

- 1) تختلف عن المضادات الحيوية الأخرى بمصدرها فهي تنتج من مصادر طبيعية مثل العصيات **Bacilles** والفطريات **fungi**.
- 2) تتمتع بطيف جرثومي محدود.
- 3) لا تمتص من قبل الأغشية المخاطية المعوية، وإذا أعطيت بطريق الفم فهي تؤثر على نحو موضعي.
- 4) لا تعطى عن طريق الحقن فهي عموماً سامة للكلية وحالة للكريات الحمراء **Hemolytic** مثل التيروتريسين **Thyothricine**.
- 5) 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.

DR البولي بيبتيديات أو البيبتيديات الحلقية CYCLIC PEPTIDES



Vancomycin (Vancocin, Vancoled)

(1) هيدروكلوريد الفانكوميسين

Vancomycin Hydrochloride

البنية: هي بنية غليكوببتيد glycopeptide تتضمن ثمالي residues غلوكوز وفانكوزافين ترتبطان برابط غليكوزيدي مع جزء لا سكري مكون من ببتيد حلقي معقد يحتوي على ثمالات 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 المعنقدة سلبية الكواغولاز** و**العنقوديات الذهبية المقاومة للميتيسلين (MRSA)** التي تسبب انتانات الدم والتهاب شغاف القلب (وقاية مع **الجنتاميسين**) و**الجلد والسحايا** و**النسج الرخوة**، و**الانتانات المصاحبة للقثطرة**

لوريدية venous catheters 141

VII. البولي بيبتيديات أو البيبتيديات الحلقية POLYPEPTIDES OR CYCLIC PEPTIDES

(1) هيدروكلوريد الفانكوميسين Vancomycin Hydrochloride

الاستعمال والتأثيرات الثانوية: :

- يمتص الفانكوميسين قليلاً إذا ما أعطي عن طريق الفم، وإذا ما أُعطي 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 15 ملغ/كلغ ثم 10 ملغ/كلغ كل 12 ساعة.
- يسبب استعماله تأثيرات ثانوية مثل السمية الكلوية (قد يحدث فشل كلوي) وسمية أذنية وبعض الاضطرابات 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 فمويًا لمعالجة الإنتانات المعوية التي تسببها العنقوديات والتهاب القولون الذي تسببه عصيات القيقح الأزرق (الزائفة الزنجارية) بالمشاركة مع الكلينداميسين

POLYPEPTIDES OR البولي ببتيدات أو الببتيدات الحلقية VII. CYCLIC PEPTIDES

(2) تيكوبلانين Teicoplanin

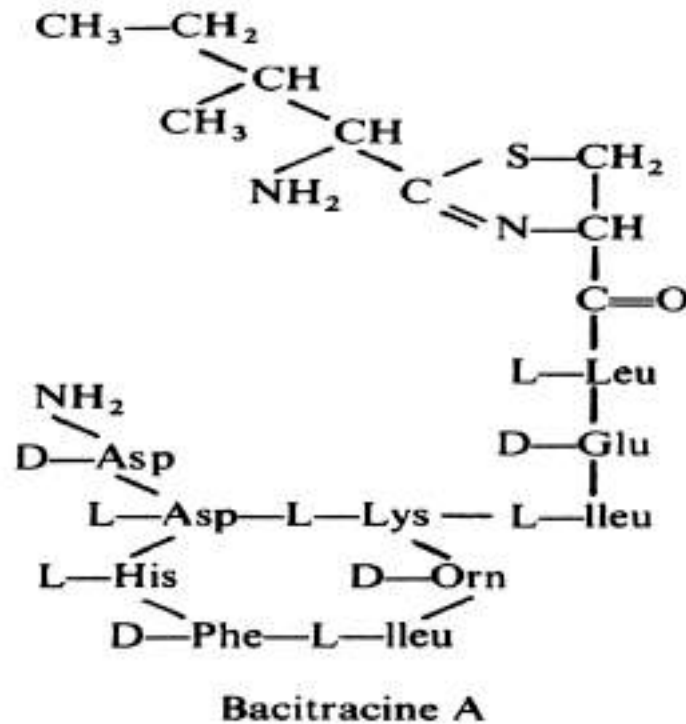
(3) الباسيتراسين Bacitracin

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



POLYPEPTIDES OR البولي ببتيدات أو الببتيدات الحلقية VII. CYCLIC PEPTIDES

بولي ميكسينات Polymyxines

البولي ميكسينات عبارة عن مضادات حيوية من متعددات الببتيد، تنتج من قبل عدة سلالات من العصيات المخاطية
Bacillus polyminxa.

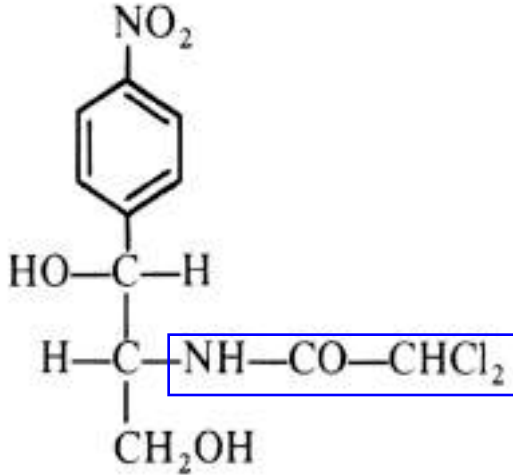
من وجهة نظر كيميائية هي عبارة عن ببتيدات حلقية متشعبة، تحتوي في بنيتها على حمض ألفا، غاما دي أمينو بوتيريك
(DABA) النديد Homologue الأعلى للاورنيتين، وعلى بقية حمض دسم هو حمض ميثيل -6 أوكتانويك
(MOA).

المركبات الرئيسية من البولي ميكسينات هي:

البولي مكسين-B : يؤثر البولي مكسين B في عصيات القيح الأزرق والعصيات القولونية (E. Coli)
Colibacille والشيغيلا. يستعمل في معالجة الإنتانات الجلدية والهضمية والبولية التي تسببها الجراثيم سابقة
الذكر. يعطى عن طريق الفم بمقدار

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-1,3.

يحتوي الكلورامفينيكول في بنيته على كربونين غير متناظرين كما هو الحال في بنية الإيفدرين، فه 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 الكيميائية الفراغي مشابهاً للتوضع الفراغي للريبوز الميمن D.Threose وللإريترور الميمن D-Erythrose.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

وفيما يلي جدول مقارنة للبنية الكيميائية يبين هذه التوضعات الفراغية:

ملاحظة: تستعمل

بصورة شائعة

السابقة

Pseudo

(كاذب) في

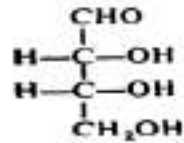
سلسلة الايفدرين،

وذلك للتعبير عن

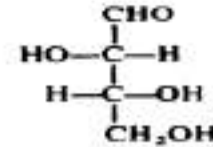
التوضعات الفراغية

.Threo

سكر التريوز (الدهيد غليسريك)

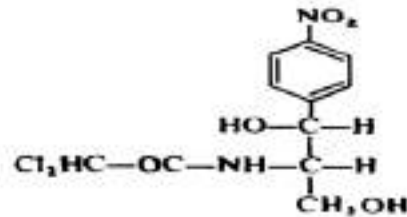


D-Erythrose

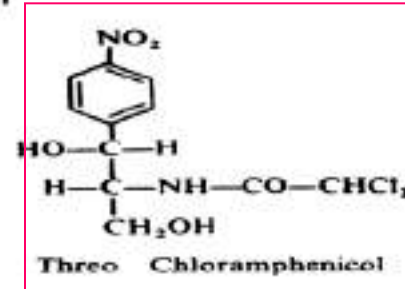


D-Threose

الكلورامفينيكول

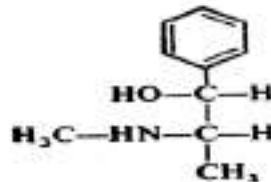


Erythro

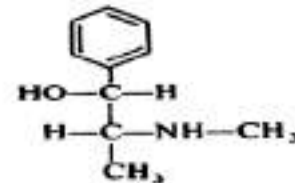


Threo Chloramphenicol

الايفيدرين



Ephedrine (forme erythro)



Pseudo-Ephedrine (forme threo)

الكلورامفينيكول

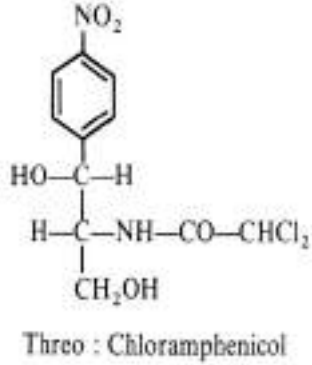
الفعال حيويًا هو

الذي يملك بنية

D-threo.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

i. الكلورامفينيكول 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 أُرْجِع الكلورامفينيكول بواسطة التوتياء وحمض السلفوريك تتحول الوظيفة النترية إلى وظيفة أمينية أولية عطرية، وهذه تعطي تفاعل الديأزة مع حمض النيتروز، فإذا عولج المشتق الذي آزوي الناتج مع محلول نافتول β- يتشكل مركب آزوي 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 والصدود 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

المقايضة:-

1. يعاير الكلور العام، بعد تكليس (كلسنة) **Calcination** الكلورامفينيكول مع البوتاس، فيتأين **Ionisation** الكلور ويعاير بطريقة شاربانتية – فولهار.

2. يمكن إرجاع الوظيفة النتريّة إلى وظيفة أمينية أولية عطرية وهذه تعطي تفاعل الديازة مع حمض النيتروز. تجري المعايرة الحجمية بواسطة نترت الصوديوم المعايير كما ورد ذكره في معايرة السلفاميدات

الطيف الجرثومي:-

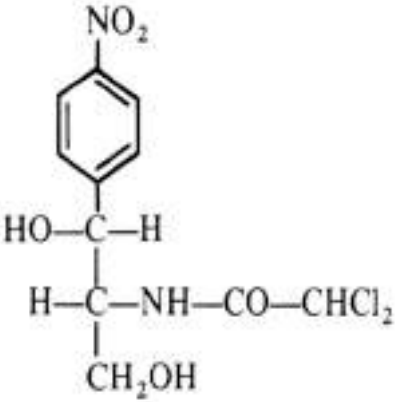
يتمتع الكلورامفينيكول بطيف جرثومي مكمل، إلى حد ما لطيف البنيسيلين، فهو يؤثر في الجراثيم سلبية الغرام مثل العصيات الكولونية، سالمونيلا، شجيلا، بروسيللا، وبشكل خاص في العصيات التيفية.

ويؤثر في الريكتسيات **Rickettsies** وفي الجراثيم المعوية الطبيعية

الاستعمال:-

يستعمل بشكل خاص في معالجة الحمى التيفية **Typhoid** 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

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL



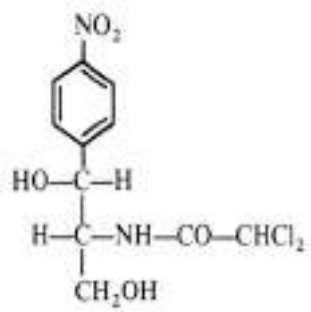
Threo : Chloramphenicol

الأعراض الثانوية التي 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 CLASSIFIED 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 البنزين، 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:

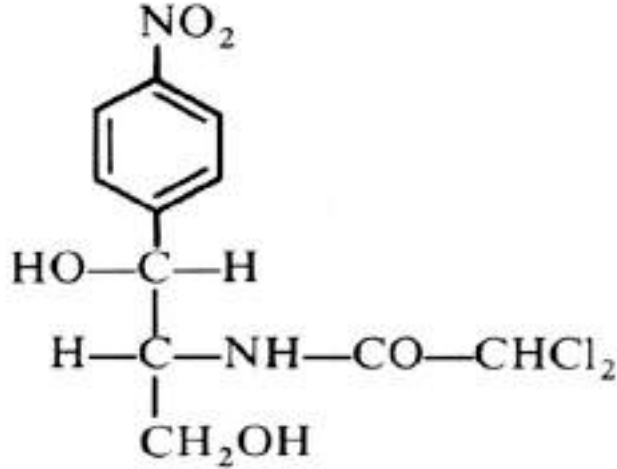
–SO₂ –NH₂, SO₃H, –NH₂, –CO–NH₂, –COOH, –C ≡ N

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.

i. الكلورامفينيكول CHLORAMPHENICOL

مشتقات الكلورامفينيكول

علاقة البنية -التأثير:



Threo : Chloramphenicol

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.

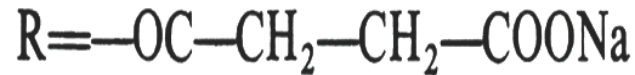
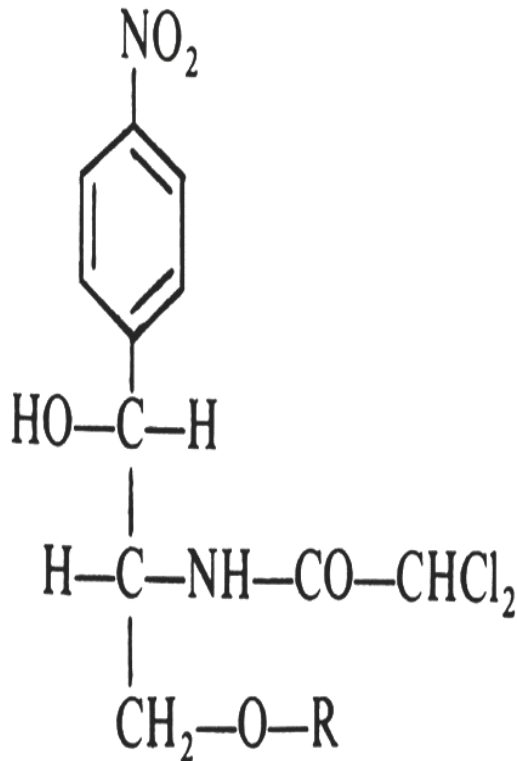
ولهذا يستعمل الكلورامفينيكول بشكل ايسترات لحموض دسمة (حمض البالميتيك Palmitic acid وحمض الستياريك stearic acid) بأشكال صيدلانية مختلفة (معلقات , مستحلبات) .

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 بالتدرج ولهذا فتعد هذه الايسترات كطلائع دواء **Produgs**.



Hemisuccinate (sel de sodium)

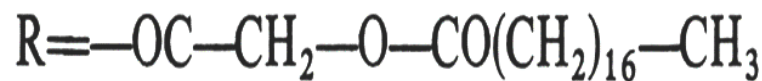
soluble dans l'eau : Solnicol



Palmitoyl (Tifomycine : poudre aromatisée ou sirop)



Stearoyl (Sintomycetine : suspension orale)



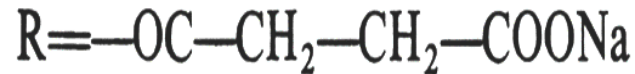
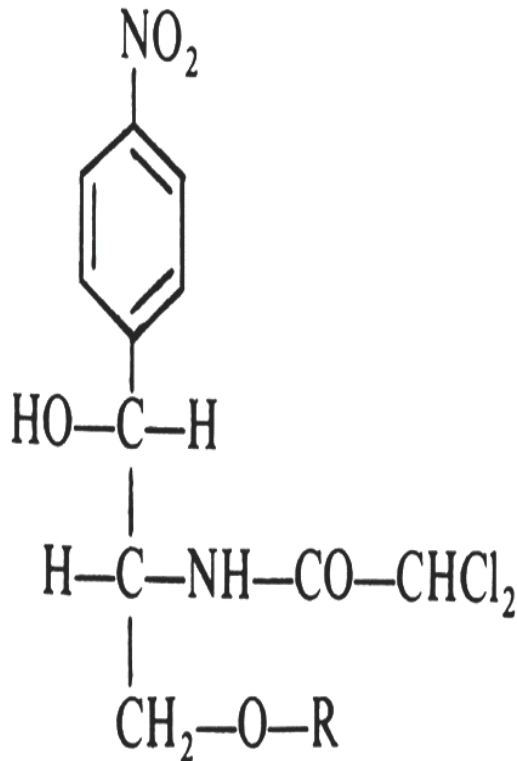
Stearoylglycolyl

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 بالتدرج ولهذا فتعد هذه الايسترات كطلائع دواء **Produgs**.



Hemisuccinate (sel de sodium)

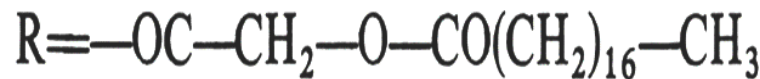
soluble dans l'eau : Solnicol



Palmitoyl (Tifomycine : poudre aromatisée ou sirop)

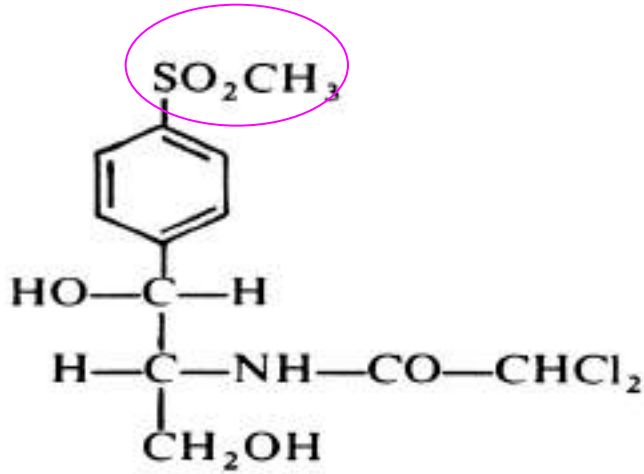


Stearoyl (Sintomycetine : suspension orale)



Stearoylglycolyl

ii. التيوفينيكول Thiamphenical = Tiophenicol

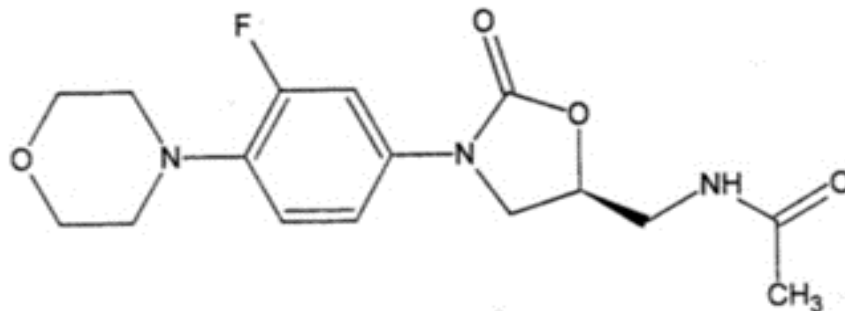


Thiophenicol

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:

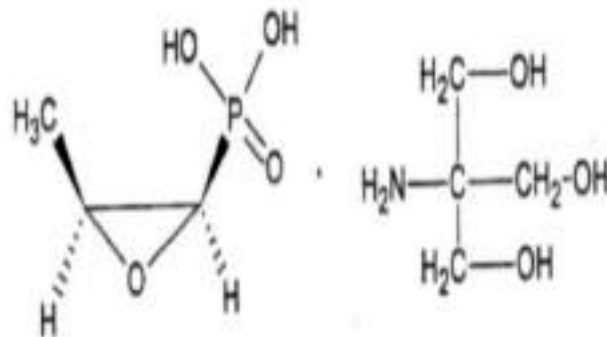
يملك طيفا جرثوميا واسعا wide spectrum ضد المكروبات ايجابية الغرام against Gram-positive organisms , بما فيها المقاومة للميثيسيلين والبنيسيلين والفانكوميسين , ويعد صاددا لنمو الجراثيم bacteriostatic ضد الجراثيم التي تتحسس عليه .

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

يعطى بمقدار يومي من 4.0 إلى 1.2 غرام فمويا أو تسريبا infusion.

VIII . مضادات حيوية غير مصنفة UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

iv. فُسفومييسين تروميثامين Fosfomycin Tromethamine



هو مشتق من ايبوكسيد حمض الفسفونيك phosphonic acid epoxide كان قد عُرِل من تخمر فطريات *Streptomyces spp*, وان ملحه مع التروميثامين يوسع فعاليته العلاجية المضادة للجراثيم بسبب زيادة انحلاله بالماء مما يسمح بإعطائه فمويا.

يعد الفُسفومييسين تروميثامين مضاد حيوي واسع الطيف الجرثومي **broad-spectrum bactericidal antibacterial** بتراكيز 64 ميلي غرام / لتر.

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

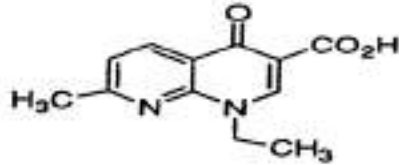
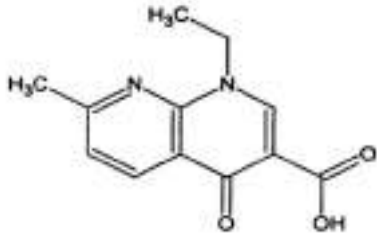
ثانياً-مُضادات الجراثيم التخليقية

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

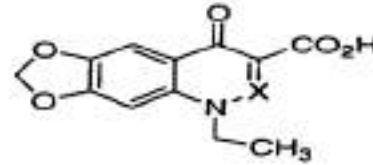
I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

1. كينولونات الجيل الأول First-generation Quinolones

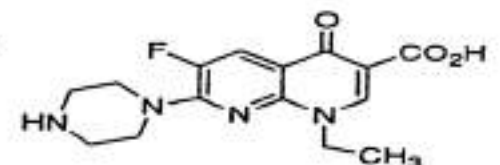


Nalidixic Acid



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 رقم 1 بجذر ألكيل، متحدة مع حلقة عطرية أخرى متبادلة بجذور مختلفة هي نفسها. وأول هذه المركبات هو حمض الناليديكسيك (انظر الصيغة أعلاه).

وبنتيجة البحوث المكثفة انطلقاً 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 حالياً.

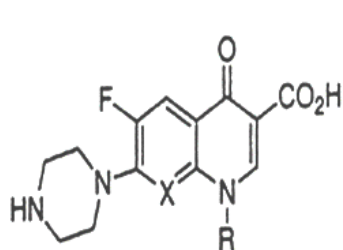
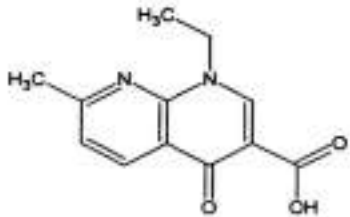
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

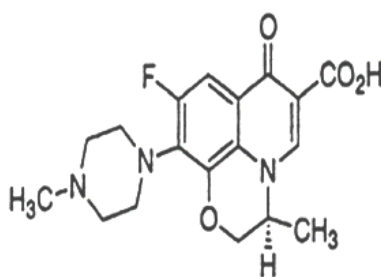
QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones

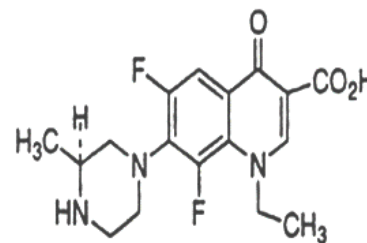
بقيت الكينولونات من الجيل الأول كمجموعة صغيرة ليست واسعة الاستعمال حتى اكتشاف الفلوروكينولونات
Fluoroquinolones. تعد خواص السيبروفلوكساسين هي الخواص النموذجية لهذه المركبات



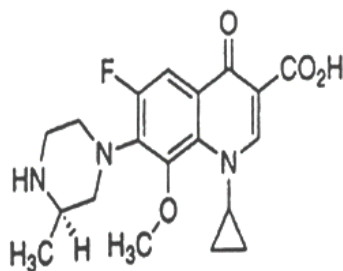
Norfloxacin (Noroxin), R = ethyl; X = CH
 Enoxacin (Penetrex), R = ethyl; X = N
 Ciprofloxacin (Cipro), R = cyclopropyl; X = CH



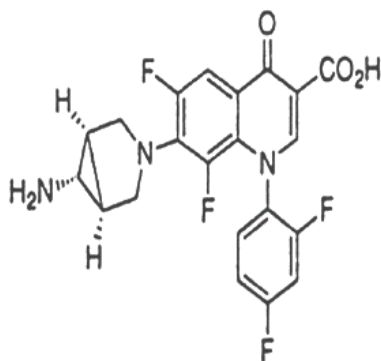
Ofloxacin (Racemic) (Floxin)
 Levofloxacin (1-S) (Levaquin)



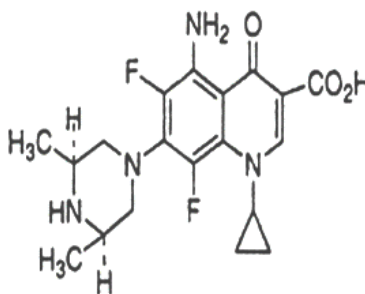
Lemefloxacin (Maxaquin)



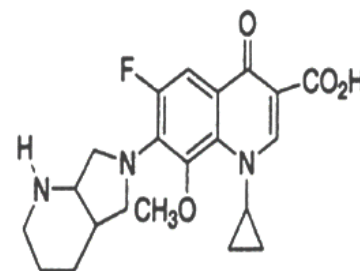
Gatifloxacin (Tequin)



Trovafloxacin (Trovan)



Sparfloxacin (Zagam)



Moxifloxacin (Avelox)

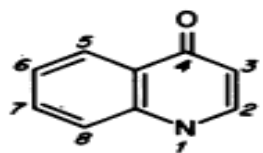
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

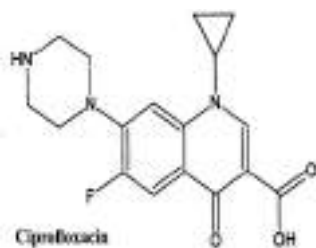
QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones

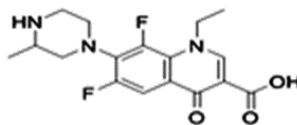
تحتوي كل هذه المركبات , إضافة للمجموعة الكربوكسيلية على الكربون 3 , مجموعة بيبيرازين قلوية basic piperazino f على الكربون 7 , ومتبادل فلور Fluorine على الكربون 6 .



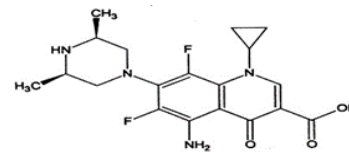
4-QUINOLONE



Ciprofloxacin



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 8 , إضافة للفلور على الكربون 6 (مثلًا , اللوميفلوكساسين lomefloxacin) تسبب أعلى الحوادث من السمية الضوئية highest incidence of phototoxicity .

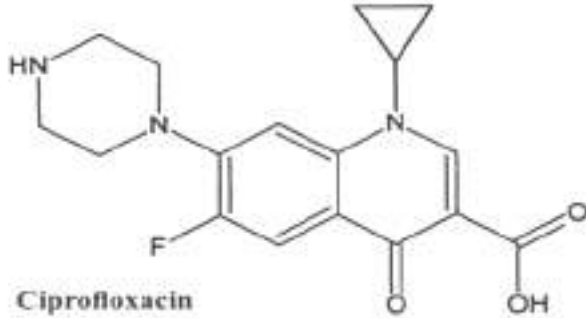
الفلوروكينولونات التي تحمل مجموعة أمينية Amine group (مثلًا , السبارفلوكساسين sparfloxacin) أو مجموعة ميثوكسي methoxy group إما على الكربون 5 أو 8 تسبب أدنى الحوادث من السمية الضوئية lowest incidence .

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones



(1) سيبروفلوكساسين (Sostendo XR) Ciprofloxacin

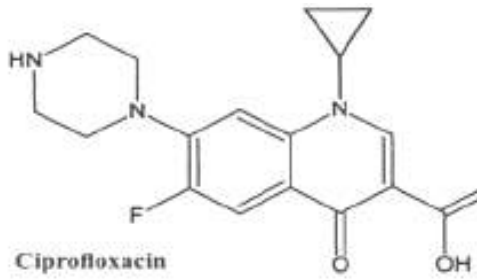
البنية: حمض 1- سيكلوبروبيل -6- فلورو -1، 4- ثنائي هيدرو -4- أوكسو -7- (1- بييرازينيل) -3- كينولين كربوكسيليك. يستعمل بشكل ملح هيدروكلوريد. 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

الاستعمال والتأثيرات الثانوية :

- يتمتع السيبروفلوكساسين ب**طيف 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 والشيغيلية وغيرها.

ARTIFICIAL ANTIBACTERIAL AGENTS

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)



2. كينولونات الجيل الثاني (FLUOROQUINOLONES)

3. كينولونات الجيل الثاني (generation Quinolones)

(1) سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin (Sostendo XR

الاستعمال والتأثيرات الثانوية

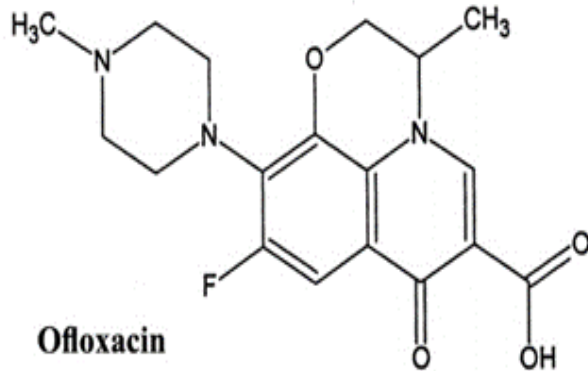
- يعطى سيبروفلوكساسين بمقدار 250 – 750 ملغ فمويًا موزعة على جرعتين في اليوم للبالغين وبمقدار 7.5 – 15 ملغ/كلغ من الوزن للأطفال.
- ويستعمل أيضاً في معالجة إنتانات الجهاز التنفسي respiratory tract infections والعظام bones والمفاصل joints والطرق الصفراوية وإنتانات الدم septicemia والجلد والعظم bones والأنسجة الرخوة soft tissues.
- ويستعمل سيبروفلوكساسين بحذر في حالة القصور الكلوي والكبدية،
- ويجب عدم التعرض الشديد لأشعة الشمس (حساسية ضوئية photosensitivity) 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.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones



(2) أوفلوكساسين (floxacin) Ofloxacin

يستعمل في مواضع استعمال السيبروفلوكساسين وله خواص الامتصاص والتوزيع 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
البنّي والتهاب الإحليل وعنق الرحم والطريق البولي يعطى بمقدار 200 – 400
ملغ/يوم.

له محاذير استعمال السيبروفلوكساسين والتأثيرات الجانبية نفسها

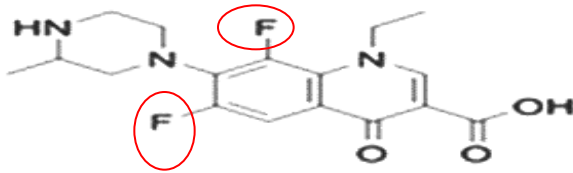
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

1. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones

(3) لوميفلوكساسين (Lomefloxacin (maxaquin)



البنية: تحمل البنية ذرتي فلور على الكربونين 6 و 8
حيث تسبب أعلى الحوادث من السمية الضوئية

Lomefloxacin

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

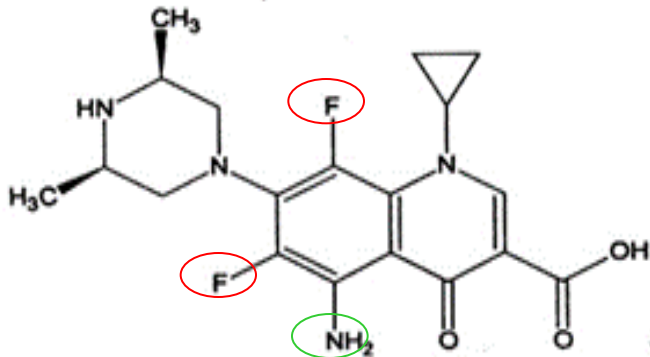
I. الكينولونات (الفلوروكينولونات)

QUINOLONES (FLUOROQUINOLONES)

2. كينولونات الجيل الثاني Second-generation Quinolones

(4) سبارفلوكساسين Sparfloxacin

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



Sparfloxacin

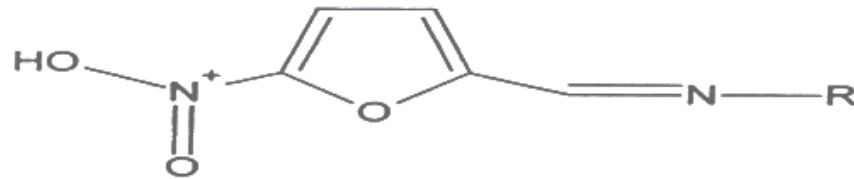
تحمل البنية ذرتي فلور على الكربونين 6 و 8 لكن تحمل أيضا مجموعة أمينية على الكربون 5 مما تسبب أدنى الحوادث من السمية الضوئية الاستعمال:

- 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 5 والتي تعاكس **counteracts** تأثير الفلور على الكربون 8 .
- يعطى بمقدار 200 – 400 ميلي غرام يوميا.

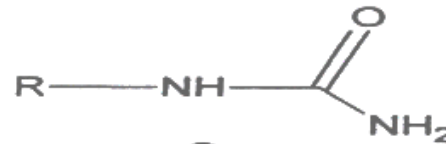
SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

NITROFURAN DERIVATIVES مشتقات النتروفوران II

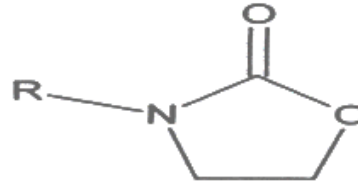
هي مركبات مشتقة من : 5- نيترو-2 فورالدهيد وترتبط فعاليتها بوجود المجموعة النترية على الكربون رقم 5 ولم تزل آلية تأثيرها غير واضحة وهذه المركبات هي:



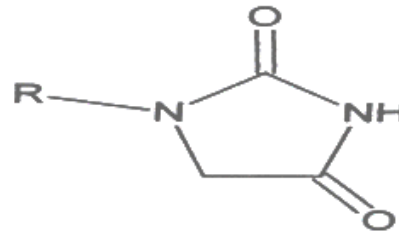
Nitrofurazone R=



Furazolidone R=



Nitrofurantoin R=



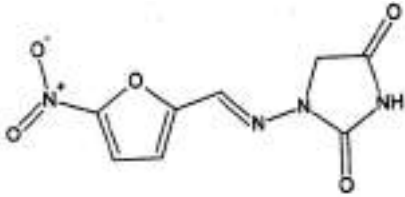
اللوحة (10-18) مركبات الحلقات المتغايرة النترية nitroheterocyclic

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

II. مشتقات النتروفوران Nitrofuran Derivatives

(1) نتروفورازون (Nitrofurazone) (*furacin*)

يوجد تجارياً بأشكال محاليل ومراهم وتحاميل بتركيز 0.2%. يستعمل النتروفورازون في معالجة الحروق burn خاصة اذا كانت الجراثيم المسببة معدة resistant, يمكن أيضاً أن يستعمل لمنع الإنتانات الجرثومية المترابطة مع طعوم الجلد skin grafts.



(2) نتروفورانثوين (Nitrofurantoin) (*furadantin*)

Nitrofurantoin

الاستعمال والتأثيرات الثانوية:

النتروفورانثوين من مشتقات النتروفوران المناسبة للاستعمال الفموي.

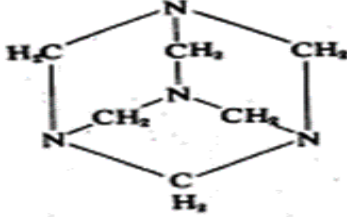
ينصح باستعماله لمعالجة إنتانات الجهاز البولي التي تسببها الجراثيم الحساسة عليه بوصفه صاداً لنمو الجراثيم bacteriostatic مثل الايشيركية القولونية و العنقوديات الذهبية والكلبسيلا والامعائيات والمتقلبات .

التأثيرات الجانبية التي يسببها الأكثر شيوعاً هي الهضمية (فقد شهية , غثيان , وقآء) ; مع ذلك , قد يسبب تفاعلات حساسية (التهاب رئوي , pneumonitis , التهاب كبد , hepatitis , وفقر دم انحلالي .

يعطى بمقدار 100 ميلي غرام يوميا.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

METHENAMINE AND SALTS الميثينامين وأملاحه III.



الميثينامين (Urotropin , Uritone) Methenamine

البنية: هكذا ميثيلين تترامين hexamethylenetetramin

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 acidifier مثل بيسلفات الصوديوم sodium biphosphat أو كلوريد الأمونيوم ammonium chloride عند إعطائه.

يقاوم الميثينامين بعض الدراري الجرثومية لأنه يولد إنزيم اليورياز , urease الذي يحلمه hydrolysis اليوريا ليعطي الأمونيوم . وان قلوية البول العالية تمنع فعل الميثينامين ويجعله غير فعال. ولهذا يعطى الميثينامين بالمشاركة معه حمض الاسيتوهيدروكساميك acetohydroxamic acid المثبط لليوريا.

يعطى فمويا بمقدار 2 غرام يوميا على جرعتين صباحا ومساء. يستعمل الميثينامين أيضا بشكل ملح مانديلات methenamine mandelate .

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

كانت أدوية السُلْفوناميدات المضادة للجراثيم أول الأدوية المستعملة **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 السُلْفوناميدات المضادة للجراثيم .

وفي الزمن الراهن , لم تعد تشكل إلا حيزا صغيرا في المداواة , مع ذلك , لم يبلغ استعمالها .

ففي السبعينات من القرن العشرين , ظهرت توليفة **combination** بين التري ميثوبريم **trimethoprim** والسلفاميثوكسازول **sulfamethoxazole** كما في الشكل الصيدلاني (**Septin**) التي أثبتت فعالية جيدة في المعالجة والوقاية من بعض الإنتانات الميكروبية مما بعث إعادة استعمال بعض أدوية السُلْفوناميدات من جديد .

وتاريخيا قام الباحث جيرهاد دوماك , **Gerhard Domagk** من شركة باير **Bayer** عام 1932 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**)

ثانيا-مُضادات الجراثيم التخليقية

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

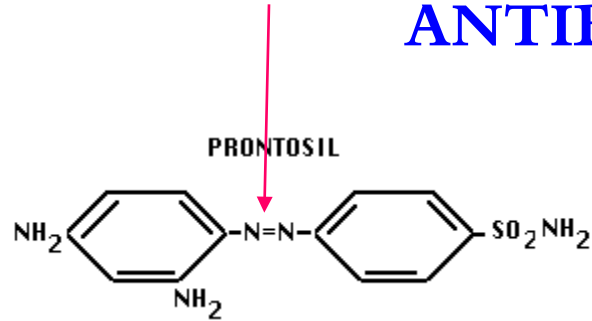
ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

تعود اكتشافات فعالية البرونتوزيل إلى **دوماغ Domagk** الذي نال عليها جائزة نوبل عام 1938 .

البرونتوزيل غير فعال كليا في الزجاج **in vitro** لكنه يملك فعالية ممتازة في الأحياء **in vivo** .

وفي عام 1935 درس تريفول **Trefoul** وزملاءه علاقة البنية - التأثير لأصبغة السلفوناميدات الآزو واستنتج أن **الرابط آزو ينشطر** في الأحياء ليعطي المستقلب الفعال السلفانيلاميد **sulfanilamide** المضاد للجراثيم , والذي استعمل لمعالجة إنتانات السحايا . وتشير الدراسات إلى أن البرونتوزيل هو طليعة دواء

prodrug وبعد السلفانيلاميد جري تخليق الآلاف من مشتقاته التي أطلق عليها السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم والتي استعملت بكثرة حتى قدوم البنيسيلينات 1941 .



SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

(1) السُلْفانيلاميد Sulfanilamide

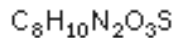
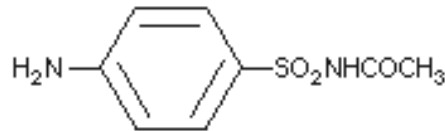


Sulfanilamide

البنية: N -{ (أمينو فينيل) سلفونيل } - أسيتاميد , N^1 -أسيتيل سلفانيلاميد .
بشكل مسحوق , يذوب في الماء والكحول , ويعطي محلوله المائي pKa يعادل 5.4

الاستعمال: يستعمل لمعالجة إنتانات العين مضادا للجراثيم على شكل قطرة عينية بتركيز 0.2% .

(2) سلفاسيتاميد Sulfacetamide



Sulfacetamide

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

يستعمل ملح الصودي بشكل محاليل .

الاستعمال: يستعمل موضعيا بشكل قطرات عينية لمعالجة إنتانات العين .

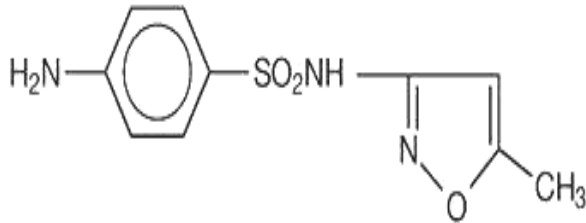
ثانياً-مُضادات الجراثيم التخليقية

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

(3) السلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole) (Septrin)



sulfamethoxazole

ييتوافر سسلفاميثوكسازول (800) ملغ بالمشاركة مع
تريميتوبريم (160) ملغ في كما في الشكل الصيدلاني Septrin

يستعمل Septrin لمعالجة إنتانات الجهاز البولي التناسلي:

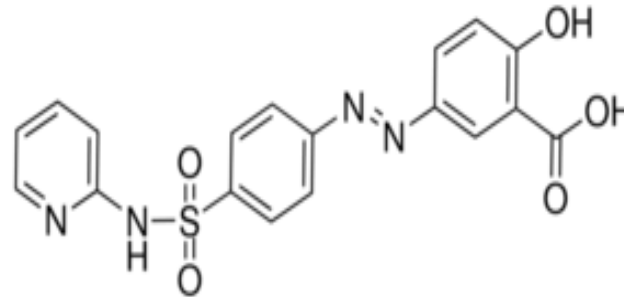
- مثل إنتانات الكلى وحويضتها وإنتانات الحويضة وإمثانة الحاد والمزمن و الإحليل والسيلان و البروستات .
 - ومعالجة إنتانات الجهاز المعدي المعوي: مثل اسهال المسافر , داء الشيغلا, التيفوئيد ونظيرة التيفوئيد والتهاب الأمعاء .
 - ومعالجة إنتانات الجهاز التنفسي العلوي: إنتانات اللوزتين والتهاب الجيوب والتهاب البلعوم .
 - ومعالجة إنتانات الجهاز التنفسي السفلي: مثل إنتانات الرئة والقصبات الحادة والمزمنة.
- وهو أحد الأدوية المدرجة على قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية.

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

IV . السُلْفوناميدات (السلفاميدات) المضادة للجراثيم

ANTIBACTERIAL SULFONAMIDES

(4) سلفاسالازين Sulfasalazine



Sulfasalazine

يتدرك السلفاسالازين في الجسم ويعطي ميتا أمينو حمض ساليسيليك وسلفابيريدين.

ينطرح عن طريق الكلية ملونا البول بلون اصفر برتقالي

يستعمل لمعالجة الإنتانات البولية و التهاب القولون ulcerative colitis أو لتخفيض

نبيت الأمعاء bowel flora.

يعطى بمقدار 3-4 غرام مقسمة على عدة جرعات يوميا.

نهاية الفصل العاشر

نهاية الفصل العاشر

التالي من اللوحات هو للفصل الحادي عشر

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

IV. مضادات حيوية تستعمل مضادة للفطور

Antifungal Antibiotics

هي مضادات حيوية يملك أغلبها بنية متعددة الروابط المضاعفة المتناوبة **Polyene** ما عدا مركب الغريزيوفولفين.

المركبات الرئيسية

بيسيلوسين **Pecilocine**

تعد فعالية البيسلوسين محدودة، وهو

يؤثر بشكل خاص في الفطور الجلدية

Dermatophytes وليس له تأثير

على المبيضة **Candidia**

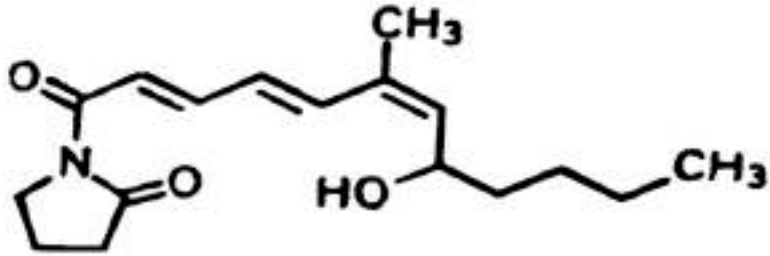
albicans. يستعمل بشكل مرهم

يحتوي على (3000) وحدة دولية في

كل (1) غ من الوزن، أو بشكل محلول

يحتوي على (1500) وحدة دولية في

كل (1) مل منه.



البيسلوسين مضاد حيوي ينتجه فطر

Poecilomyces Varioti. يملك

بنية متعددة الروابط المضاعفة

المتناوبة الخطية الأليفاتية: أربعة روابط

إيثيلينية متناوبة متحدة مع نواة

بيروليدين أون.

وهو **سائل** عديم اللون أو بلون أصفر

شاحب، ذو رائحة عطرية خاصة، قليل

الانحلال في الماء، ينحل في الغول

والبروبيلين غليكول.

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

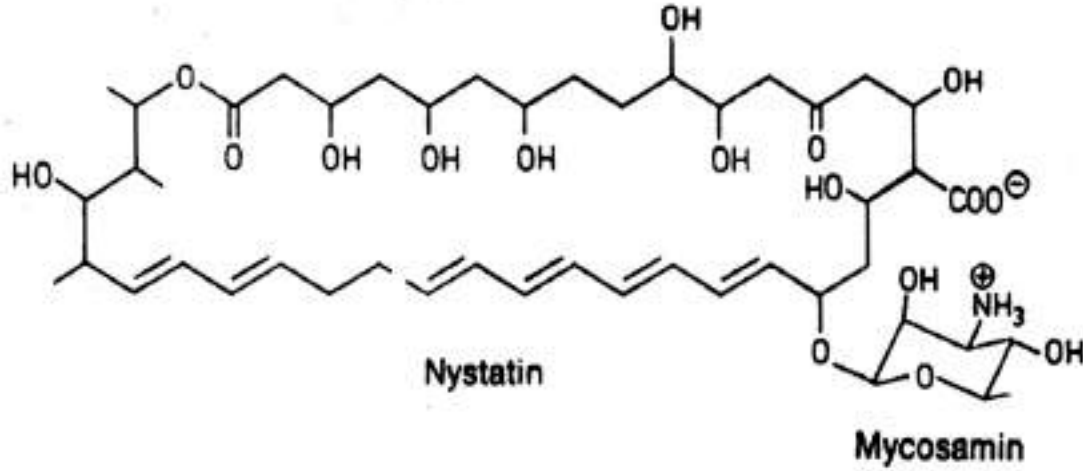
IV. مضادات حيوية تستعمل مضادة للفطور

Antifungal Antibiotics

نيساتين Nystatine

تحتوي بنية النيساتين على أربعة
روابط مضاعفة متناوبة متحدة
مع سكر أميني سداسي:

.Mycosamin



الصفات:

مسحوق أصفر أو أصفر بني، ماص للرطوبة، ذو رائحة وصفية تشبه رائحة الحبوب cereal. كل (1) ملغ منه يحتوي على (4400) وحدة دولية. قليل الانحلال في الماء والغول، لا ينحل في الأثير ولا في الكلوروفورم، ينحل بسهولة في الادي ميثيل فورماميد.

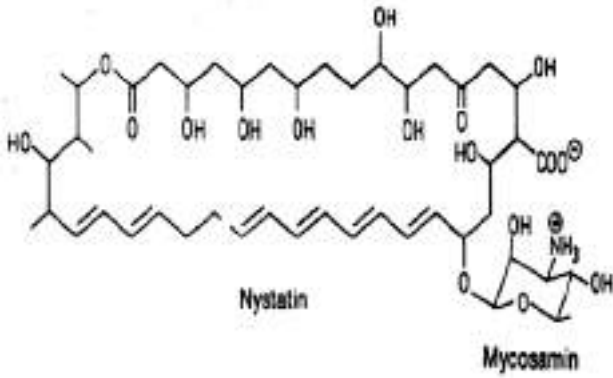
TIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

.IV مضادات حيوية تستعمل مضادة للفظو

Antifungal Antibiotics

Nystatine نيسيتاتين

الاستعمال:



- النيسيتاتين مضاد حيوي ليس له تأثير على الجراثيم إنما يؤثر على الفطور وبشكل خاص على فطور المبيضة البيضاء candida albicans والفطور الجلدية.

- يعطى عن طريق الفم في الوقاية والمعالجة للمصابين بداء فطور مبيضات البيض بمقدار (1.5 – 5 مليون وحدة دولية يومياً للبالغين، أما للأطفال فيعطى بمقدار 400 (100 – ألف وحدة دولية يومياً).

- يستعمل النيسيتاتين أيضاً بالمشاركة مع المضادات الحيوية في الوقاية من نمو الفطور في الشعبة النسائية. يستعمل أيضاً بشكل موضعي (مرهم، نقط، بيوض).

- يسبب استعماله أحياناً أعراضاً ثانوية هضمية (غثياناً، قيئاً، إسهالاً بعد الاستعمال الداخلي) ويمكن أن يسبب أحياناً بعض التفاعلات التحسسية (الأرجية) الجلدية بعد

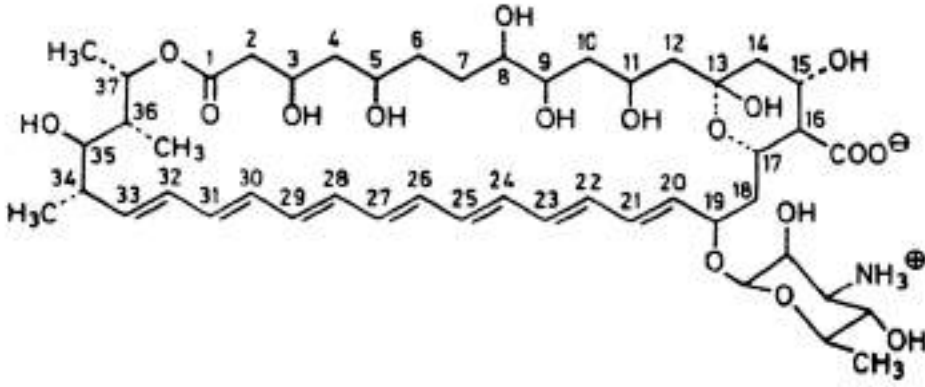
الاستعمال الموضعي

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

.IV مضادات حيوية تست

al Antibiotics

B Amphotericin B أمفوتيريسين



يستخلص الأمفوتيريسين B من مزارع فطور *Streptomyces nodosus* وهو مكون من مزيج يشكل الأمفوتيريسين B القسم الأعظم منه.

مسحوق أصفر أو أصفر برتقالي، عديم الرائحة والطعم. كل (1) ملغ منه يحتوي على (750) وحدة دولية على الأقل.

يؤثر الأمفوتيريسين B في عدد كبير من الفطور، ويستعمل في معالجة الانتانات الفطرية الحادة.

يعطي داخلاً بمقدار (800) ملغ يومياً ويمكن أن يستعمل خارجاً بشكل مراهم بتركيز (3%) أو بيوض أو كريمات. يمكن أن يعطى حقناً ولكنه يسبب ألماً شديداً.

يسبب استعماله أعراض عدم تحمل مثل ألم في الرأس، غثيان، قيء، آلام عضلية وبعض الأندفاعات الجلدية وفقد الشهية للطعام

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

.IV مضادات حيوية تستعمل مضادة للفطور

Antifungal Antibiotics



• غريزوفولفين Grisofolvine

يستعمل الغريزوفولفين عن طريق الفم في معالجة أنتانات عدد من الفطور الجلدية وآفات الشعر وفطور الأظافر، ويعطى بمقدار (0,5 – 1) غ يومياً للبالغين وبمقدار (10) ملغ/كل كغ من الوزن للأطفال. ويستعمل أيضاً بشكل مرهم

يسبب استعماله أحياناً أعراضاً ثانوية مثل ألم في الرأس، طفح جلدي، جفاف الفم، واضطرابات هضمية، ويسبب أحياناً عند الأطفال اضطرابات كبدية. لا يعطى في حالة قصور الكبد والكلى.

استحصل على الغريزوفولفين عام 1939 من مزارع عدة انواع من فطور البنيسليوم *Penicillium griseofulvum*. وكان يستعمل في الزراعة مضاداً للفطور. ولكنه ابتداء من عام 1958 أصبح يستعمل في المداواة .

مسحوق عديم اللون أو بلون حنطي،

عديم الرائحة والطعم، قليل الانحلال

في الماء والغول، ينحل في الـ **الدي ميثيل**

فورماميد. محلوله المائي يحرف

الضوء المستقطب نحو الأيمن

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

1. مركبات الآزول المضادة للفطور Azole Antifungal Agents

تمثل مركبات الآزول (حلقة خماسية تحتوي على ذرتي أزوت أو ثلاثة) صنفاً من مضادات الفطور الاصطناعية التي تملك آلية تأثير واحدة من خلال تثبيط الاصطناع الحيوي للإرغوستيرول **ergosterol** عبر تثبيط إنزيم ينزع الميثيل **14 α -demethylase** وهذا مما يسبب تلفاً لغشاء الخلية حيث يتراكم **14 α -sterol** في الغشاء ويدمره.

يستعمل بعضها موضعياً لمعالجة انتانات الفطارات السطحية

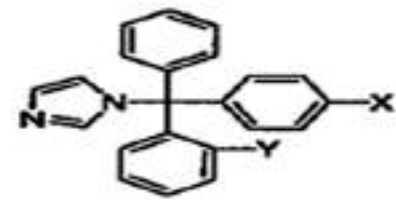
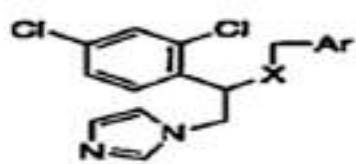
dermatophytic، بينما يستعمل بعضها الآخر داخلياً لمعالجة

الانتانات الفطرية المجموعية. وهي أما أن تكون مبيدة **fungicidal**

(في التراكيز العالية) أو صادة للفطور **fungistatic** (في التراكيز

المنخفضة). تؤثر مركبات الآزول على معظم الفطور الجلدية والتي

تتوضع في الأغشية المخاطية، فهي ذات طيف واسع.



الاسم الجنييس

X

Ar

Miconazole

O



Econazole

O



Sulconazole

S

Same

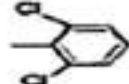
Fenticonazole

O



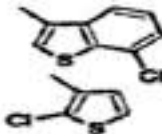
Isoconazole

O



Sertaconazole

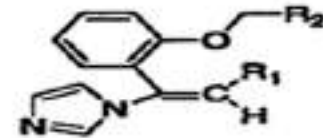
O



Tioconazole

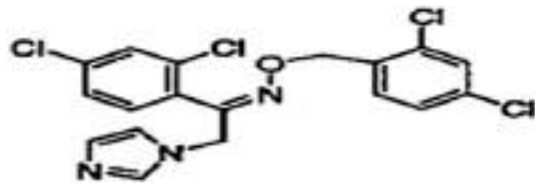
O

Clotrimazole (X = H, Y = Cl)
Flutrimazole (X = Y = F)

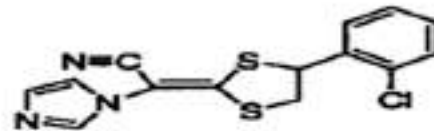


Croconazole (R₁ = H, R₂ =)

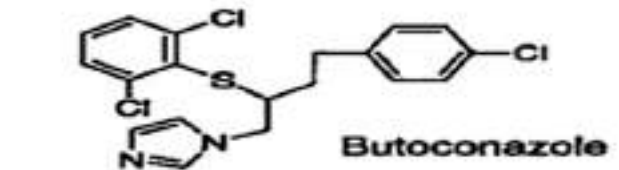
Neticonazole (R₁ = SCH₃, R₂ = n-C₉H₁₁)



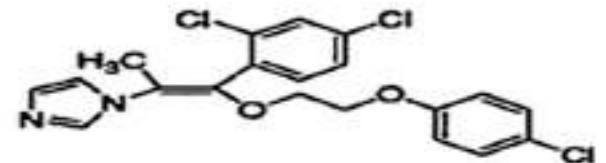
Oxiconazole



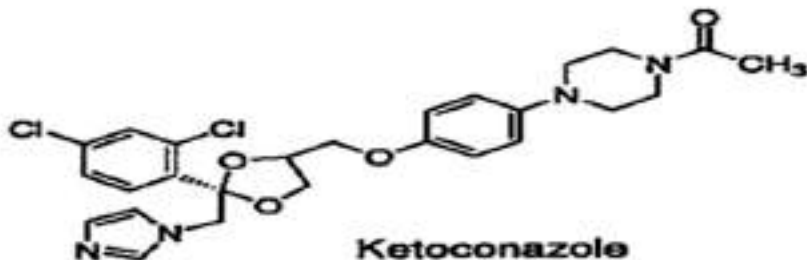
Lanoconazole



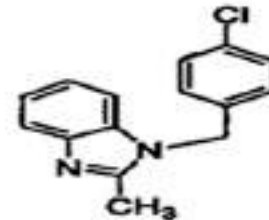
Butoconazole



Omoconazole



Ketoconazole



Chlormidazole

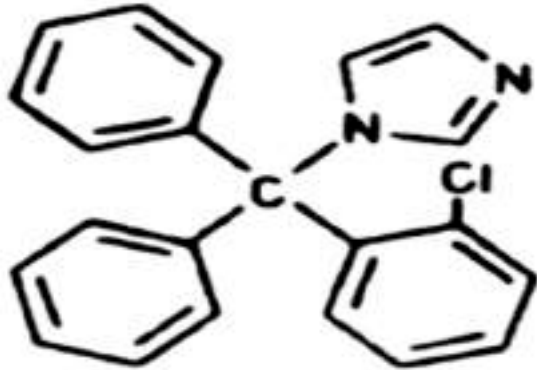
اللوحة: 8-12 مركبات الأزول (إيميدازول) المضادة
للفطور المستعملة

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

1. مركبات الآزول المضادة للفطور Azole Antifungal Agents

(1) كلوتريمازول Clotrimazol



Clotrimazol

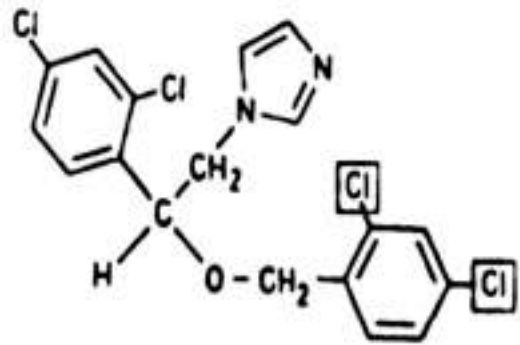
يستعمل الكلوتريمازول موضعياً في معالجة الفطور الجلدية بشكل مراهم أو محاليل بتركيز (1%) أو مضغوظات مهبلية أو مرهم بتركيز (2%). ويمكن أن يعطى عن طريق الفم في معالجة فطور المبيضة البيضاء والمشعرات المهبلية.

يسبب استعماله بعض الأعراض الثانوية التحسسية مثل الاضطرابات المعوية والكبدية

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

1. مركبات الأزول المضادة للفطور Azole Antifungal Agents



Miconazol

(2) ميكونازول Miconazol

يستعمل بشكل ملح نترات.

يتمتع الميكونازول بطيف واسع مضاد للفطور ويتمتع أيضاً بتأثير مضاد للجراثيم.

يستعمل الميكونازول في معالجة فطور المبيضة البيضاء التي تصيب الفم والأمعاء ويعطى بمقدار (0.5 – 1) غ يومياً عن طريق الفم أو حقناً مع المصل الفيزيولوجي في حالة الانتانات الحادة التي تسببها الفطور والجراثيم.

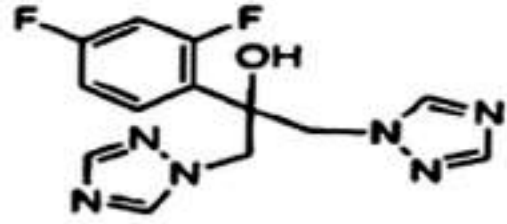
يستعمل أيضاً بشكل بيوض مهبلية في الشعبة النسائية أو بشكل مرهم أو مسحوق في معالجة الفطور الجلدية وآفات الشعر الفطرية.

يسبب الميكونازول بعض التأثيرات السامة جراء استعماله داخلاً إنما بشكل نادر مثل التهاب الوريد، حكة، حمى، إنزعاج معدي معوي. ومن الجدير بالذكر هنا أن حقن الميكونازول مع المصل الفيزيولوجي يسبب أحياناً التهاباً في الوريد فيجب أخذ الحذر عند الاستعمال حقناً.

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

1. مركبات الأزول المضادة للفطور Azole Antifungal Agents



Fluconazole

(3) فلوكونازول Fluconazol

يتمتع الفلوكونازول بطيف واسع مضاد للفطور ويستعمل فموياً وحقناً في الوريد كأساس حر. ويتوافر بشكل مضغوطات أو كبسولات أو معلقات أو بشكل أمبولات (تحتوي كل منها 2 ملغ). وهو بعكس الكيتوكونازول، لا يتأثر امتصاصه بحموضة المعدة أو بوجود الطعام.

يستعمل في معالجة داء المبيضات **Candidiasis** بكل أشكاله والوقاية منه، وفي معالجة التهاب السحايا بالمستخفيات **cryptococcal meningitis** وفي الوقاية من داء المستخفيات **cryptococcosis** عند مرضى الإيدز. ورغم أنه أقل فعالية من الكيتوكونازول أو الإترافونازول **itraconazol** ضد الفطار الكرواني غير السحائي **nonmeningeal coccidioidomycosis** إلا أنه يفضل استعماله لمعالجة التهاب السحايا الكرواني **coccidioidal meningitis**.

ويستعمل أيضاً في معالجة السعفة **tinea**.

يعطى بمقدار **50 – 200 ملغ** موزعة على عدة جرعات للبالغين ويستعمل بحذر في حالة القصور الكلوي والحمل والإرضاع، أما للأطفال فيعطى بمقدار **6 – 12 ملغ/كغ** من الوزن.

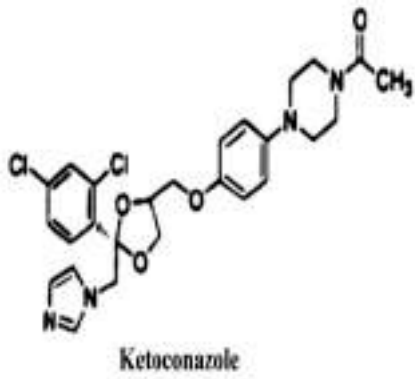
يسبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية الهضمية والجلدية وقلّة الكريات البيض والصفائح.

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

1. مركبات الأزول المضادة للفطور Antifungal Agents

(4) كيتوكونازول Ketoconazole



يتمتع الكيتوكونازول بطيف مضاد للفطور واسع حيث يعطى فموياً لمعالجة كل الانتانات الفطرية المجموعية systemic fungal infections. يتداخل في امتصاصه الفموي كل من مضادات الحموضة Antacids ومضادات الهستامين ومضادات التشنج التي تثبط افراز المعدة.

يستعمل الكيتوكونازول داخلاً لمعالجة الانتانات الفطرية المجموعية مثل داء المبيضات، داء الفُطار الكُرَواني، داء الفُطار البُرعمي histoplasmosis، داء الفُطار الاصطباضي chromomycosis وغيرها.

ويستعمل خارجاً موضعياً لمعالجة داء المبيضات الجلدي وانتانات السُعف tinea infections.

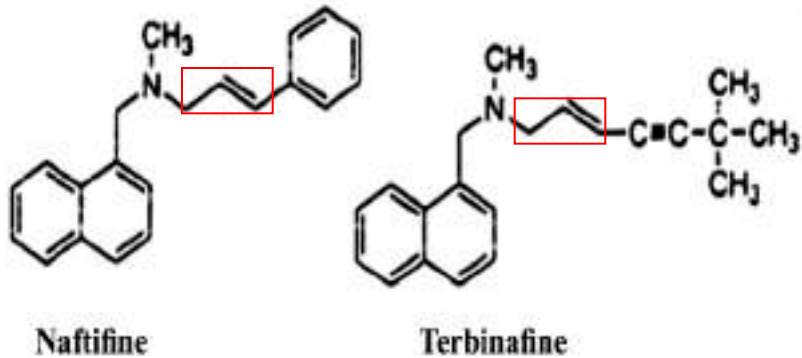
يعطى بمقدار 200 – 400 ملغ/يوم عن طريق الفم، ولا يعطى في حالة القصور الكبدي، البرفيرية، الحمل والإرضاع.

يسبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية: غثيان، قيء، ألم بطني، صداع، شرى، وذمة وعائية، حكة، دوخة، ندرة نطاف، وتثدي .

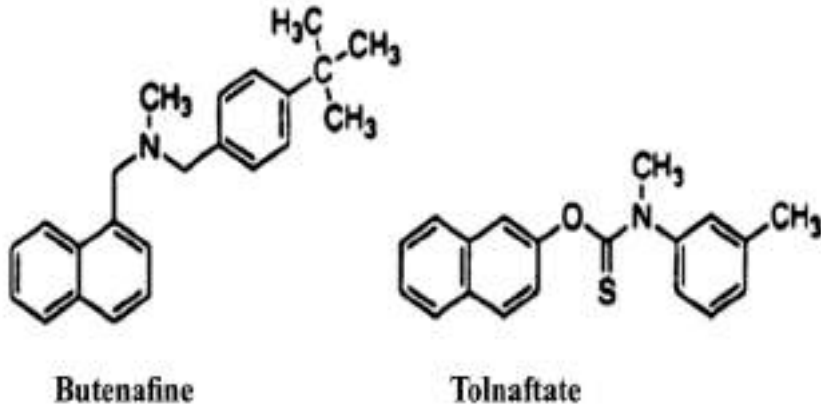
مضادات فطور اصطناعية

2. مركبات أليل الأمينات المضادة للفطور ومركبات السكوالين الأخرى

Allylamines and other squalene compounds



اكتُشفت مركبات أليل الأمين المضادة للفطور بدراسة علاقة البنية – التأثير للبحث عن مضادات فطور اصطناعية، وقد تم الحصول على مركبات النافتيفين **naftifine** والتيربينافين **terbinafine** ثم اكتشف البوتينافين **butenafine** والتولنافات **tolnaftate** وغيرها.



ونظراً لكون الطيف المضاد للفطور لهذه المركبات محدوداً وأقل فاعلية من مركبات الآزول، وباعتبار أنها فعالة فقط ضد الفطور الجلدية، فلهذا تستعمل فقط في معالجة انتانات الفطور الجلدية وفطور الأظافر.

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

2. مركبات أليل الأمينات المضادة للفطور ومركبات السكوالين الأخرى

Allylamines and other squalene compounds

(1) نافتيفين Naftifine

النافتيفين أول مركبات أليل أمين المستعملة في المداواة. يستعمل موضعياً لمعالجة انتانات السعفة

tinea infections الجلدية المتنوعة، ويتوافر بشكل مرهم بتركيز 1%.
يجب عدم ملامسة العين والفم والأغشية المخاطية الأخرى، وتوقف المعالجة إذا حدث أي تهيج

جلدي أو تحسس

(2) تيربينافين Terbinafine

يتوافر التيربينافين بأشكال صيدلانية تستعمل موضعياً أو فمويًا. ورغم أنه فعال ضد معظم انتانات

الفطارات الجلدية dermatophytic ، إلا أن استعماله ينحصر في معالجة الفطار الظفري

onychomycose

(3) تولنافاتات Tolnaftate (Trinaclerm) (Sporilin)

يستعمل التولنافاتات خارجاً في مختلف أنواع الإصابة بداء الفطور وبشكل خاص السعفة Tinea،

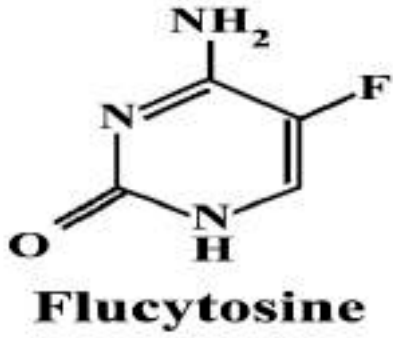
ويعطى بشكل محلول أو مسحوق أو مرهم في معالجة آفات الشعر والأظافر.

يسبب استعماله أحياناً تفاعلات تحسسية جلدية كالأحمرار وظهور الطفح الجلدي.

ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL AGENTS

مضادات فطور اصطناعية

3. مضادات فطور اصطناعية مختلفة



(1) فلوسيتوزين Flucytosine

يستعمل الفلوسيتوزين في معالجة أنتانات الجهاز البولي التي تسببها الفطور بما فيها فطور المبيضة البيضاء. ويعطى أحياناً بالمشاركة مع الأمفوتيريسين B بغية عدم حدوث مقاومة لدى الفطور.

يستعمل عن طريق الفم أو الحقن مع المصل الفيزيولوجي من محلول بتركيز (1%). ويعطى بمقدار (150) ملغ لكل كلغ من الوزن للبالغين والأطفال يومياً. ينقص المقدار في حالة قصور الكبد والكلى.

يسبب استعماله اضطرابات هضمية وعصبية وكبدية قد توقف استعماله لدى (10%) من المرضى.

(2) حمض أنديسينونيك Acide Undecenoique

أو حمض انديسيلينيك Acide Undecylenique



سائل بلون أصفر أو بشكل كتل صفراء ذو رائحة وصفية، لا ينحل في الماء، ينحل في الغول والاثير.

يستعمل حمض الانديسيلينيك خارجاً في معالجة أنتانات الفطور في الأجزاء المكشوفة من الجلد¹⁸⁷ ويعطى بشكل مرهم أو محلول.