

المضادات الحيوية

Antibiotics

تعريفها: وهي عبارة عن مواد كيميائية من أصل طبيعي وتحقق الشروط التالية:

- هي ناتجة عن الاستقلاب.
- تمنع نمو أو بقاء نوع واحد أو أكثر من أنواع العضيات الدقيقة.
- فعالة بتركيزات منخفضة.
- المضادات الحيوية الصناعية تشابه في بنيتها المضادات الحيوية الطبيعية.

ملاحظة: إن المضادات الحيوية يجب أن تمتلك بعض الخواص وهي:

- أن تكون لها سمية انتقائية (لها سمية على الخلايا الجرثومية فقط دون سميتها على الخلايا البشرية).
- أن تكون ثابتة كيميائياً قدر الإمكان.
- أن تتواجد ضمن شكل صيدلي مناسب.
- أن يكون لها توافر حيوي جيد وإطراح جيد ومناسب.

طريقة التصنيع: وتمر بعدة مراحل وهي:

- تحضير الزراعة النقية
- حضن
- عزل واستخلاص
- تنقية
- معايرة
- الصياغة

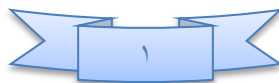
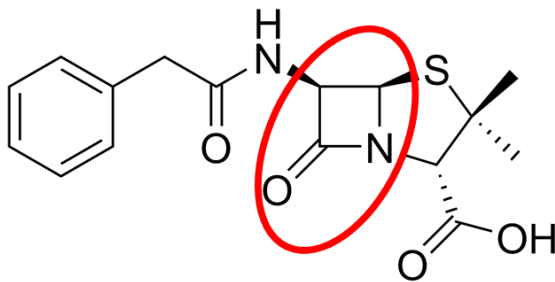
المضادات الحيوية الحاوية على حلقة بيتا لاكتام

 β -LACTAM ANTIBIOTICS

وهي تحوي على أميد حلقي وهو اللاكتام ومن هنا أتت التسمية لهذه الطائفة من المضادات الحيوية.

ومن الأمثلة عليها بنسيلين ج (بنزيل بنسيلين)

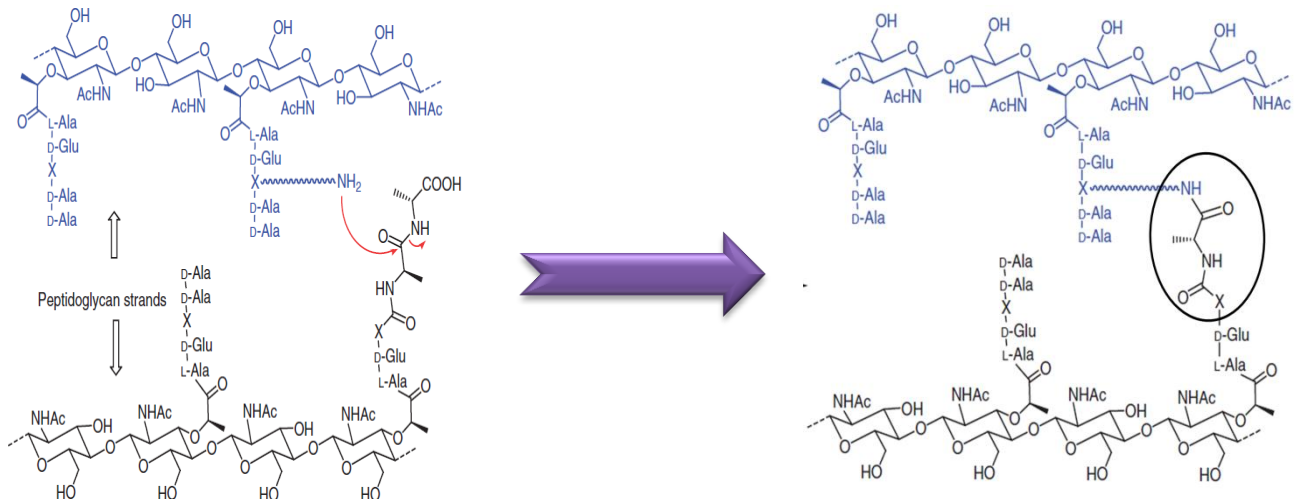
وهو البنسيلين الأول في طائفة البنسيلينات.



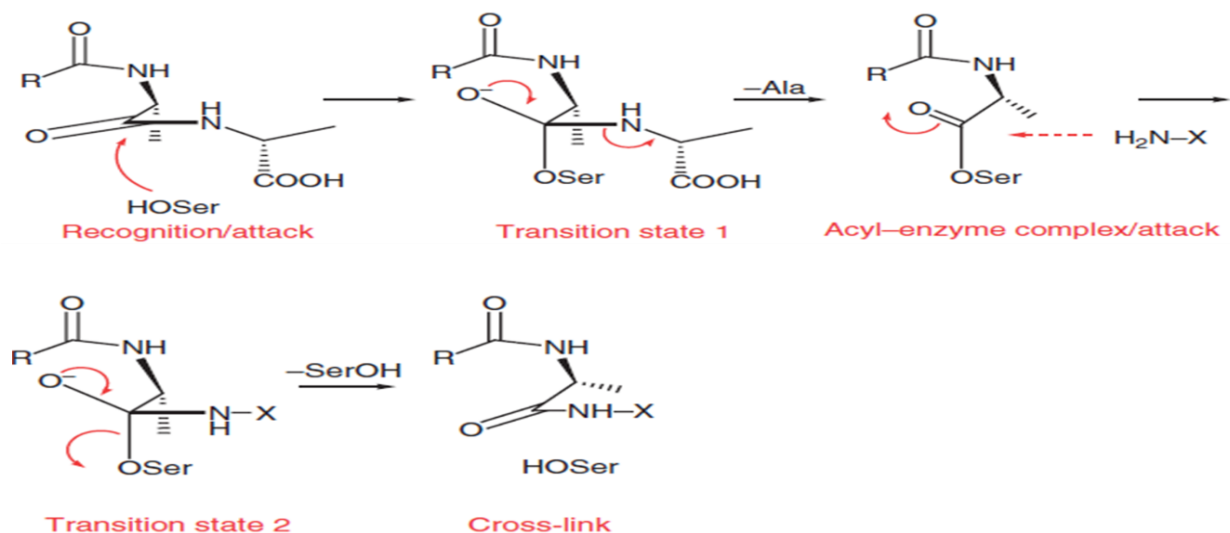
أولاً: البنسلينات PENICILLINS

آلية العمل: تثبيط اصطناع الجدار الخلوي للجراثيم إيجابية الغرام.

إن البكتيريا تحوي على سلاسل سكرية ببتيدية (ببتيدوغليكان) تشكل المكون الأساسي للجدار الخلوي البكتيري وهذه السلاسل مترابطة بفعل الروابط الأميدية عند السهم وهذه الروابط يتوسط تشكيلها أنزيم ترانس ببتيداز.

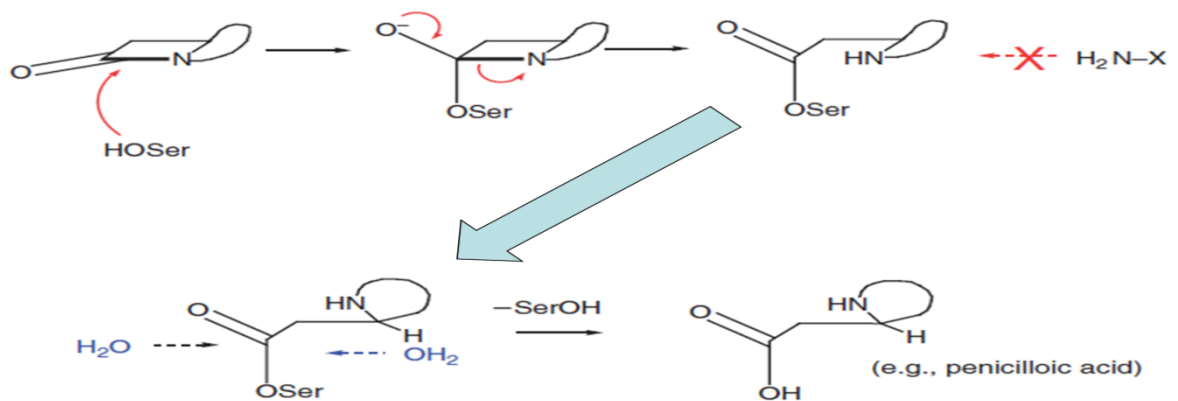


آلية تشكل الرابطة الأميدية: إن أنزيمات ترانس ببتيداز Trans peptidases هي نفسها أنزيمات سيرين بروتياز serine proteases وهذه الأنزيمات تحوي على زمرة هيدروكسيل في بنيتها والتي تقوم بمهاجمة الكربونيل في المركب ويغادر الألانين ومن ثم يرتبط الأمين ويهاجم الكربونيل ويخرج الوسيط (أنزيمات سيرين بروتياز) وتتشكل الرابطة الأميدية كالتالي:



إذاً فدور البنسلينات مهاجمة أنزيمات سيرين بروتياز وبذلك يتثبط تشكل الرابطة الأميدية وبالتالي يتثبط اصطناع الجدار الخلوي للجراثيم إيجابية الغرام وهذا هو خلاصة الكلام.

إذاً عند إعطاء البنسيلينات تقوم أنزيمات سيرين بروتياز بمهاجمة حلقة بيتا لاكتام في البنسيلينات وتتخرب الحلقة ويصبح ناتج التخرب (حمض بنسيلويك) غير فعال وبذلك نكون قد منعنا تشكل الجدار الخلوي البكتيري بإشغال أنزيمات سيرين بروتياز بتخريب الحلقة وهو المطلوب.

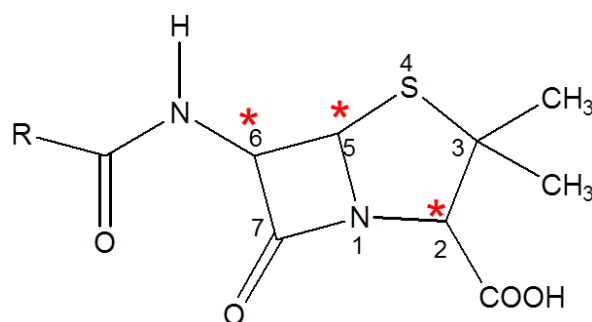


**Transpeptidase inhibition
by serine β -lactam antibiotics**

تعريف الوحدة الدولية حسب ال USP: وهي عبارة عن الفعالية الحيوية ل (0.6 μ g) من البنسيلين ج صوديوم (USP penicillin G sodium) كمرجع.

بعض الأمثلة للفهم وليس للحفظ:

- 1 mg of penicillin G sodium is equivalent to 1.667 units.
- 1 mg of penicillin G procaine is equivalent to 1,009 units.
- 1 mg of penicillin G potassium is equivalent to 1.530 units.



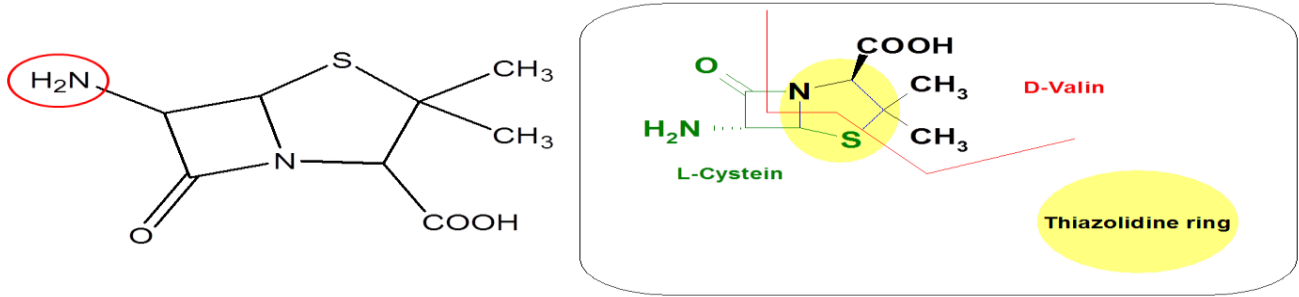
البنية العامة للبنسيلينات: وهي تضم:

- حلقة خماسية (حلقة ثيازوليدين)
- حلقة بيتا لاكتام (أزيتيدين)
- مجموعة كربوكسيل
- مجموعتي أميد

ملاحظات:

- إن ال R متغير وبتغييره يتغير نوع البنسيلين.
- إن النجوم تدل على ذرات الكربون الكيرالية وبما أنه يوجد ثلاث ذرات كيرالية فبالتالي لدينا ست مأكبات ضوئية.

اصطناع البنسيلينات: ويتم اصطناعها اعتباراً من 6-aminopenicillanic acid ذو الصيغة التالية:



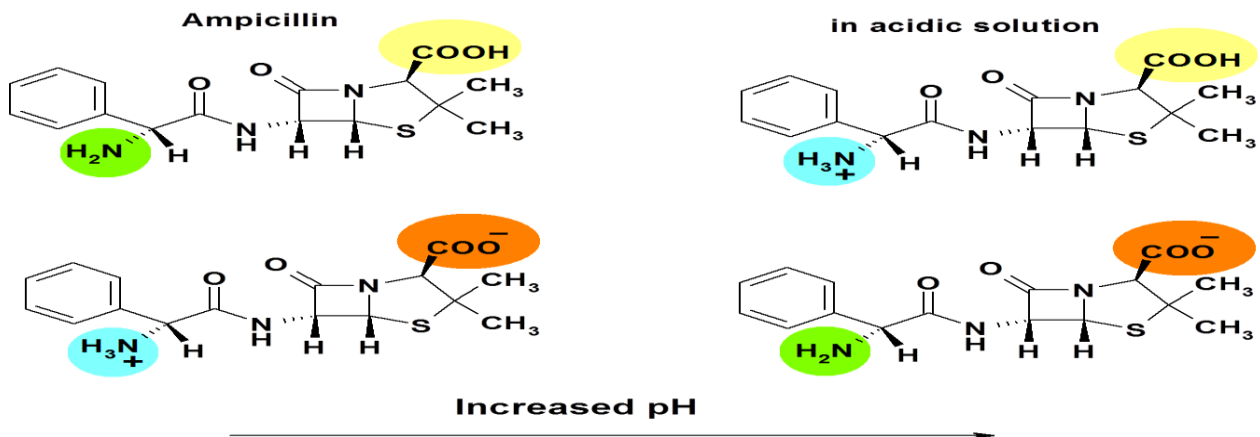
6-aminopenicillanic acid

إن البنية عبارة عن حمضين أميين مدموجين وهما (فالين+سيرين).

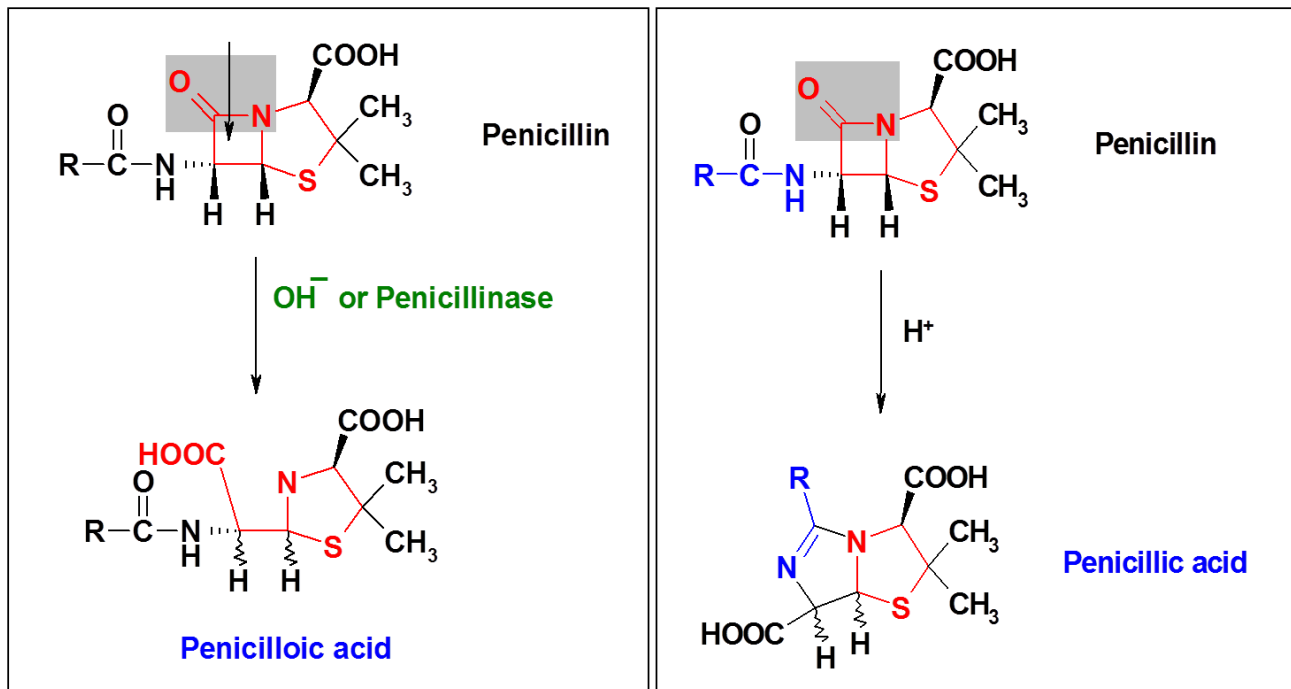
الخواص الفيزيوكيميائية للبنسيلينات:

- إن البنسيلينات حساسة للرطوبة وتتخرب بوجودها حسب الوسط وفق التالي:
وسط قلوي < وسط حمضي < وسط معتدل (رطوبة الجو)
أي أن الوسط القلوي هو الذي يخرب البنسيلينات بشكل أسرع بسبب احتوائه على زمرة الهيدروكسيل التي تهاجم الحلقة ثم يأتي الوسط الحمضي في المرتبة الثانية من ناحية التخريب وأخيراً الوسط المعتدل.
- البنسيلينات ذو مذاق غير جيد.
- البنسيلينات ميمنة للضوء المستقطب.
- انحلاليتها وخواصها تتغير حسب طبيعة البنسيلين.
- البنسيلينات هي عبارة عن حموض ضعيفة بسبب احتوائها زمرة الكربوكسيل.
- إن الأملاح الصوديومية أو البوتاسية لمعظم البنسيلينات منحلة في الماء ومناسبة للإعطاء فمويًا وحقنًا.
- يمكن أن نستعيض عن أملاح البنسيلين اللاعضوية بأملاح البنسيلين العضوية (ذات الأسس العضوية) مثل: بنزاثين benzathine، بروكاين procaine، هيدرابامين hydrabamine والتي لها انحلالية محدودة في الماء وهي تعطي عمر أطول للدواء.
- العوامل المؤكسدة تؤثر على كل المركبات بما فيها البنسيلينات.

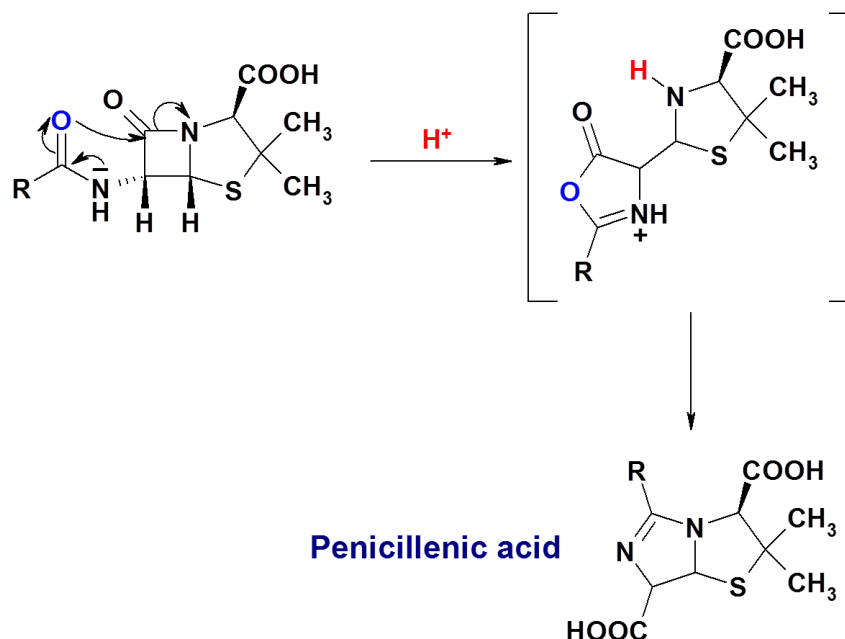
ملاحظة: إن الأمبيسيلين هو مركب مذذب وبتغيير ال PH نجد:



نواتج تخرّب البنسيلينات: في وسط قلوي يتشكل حمض بينيسيلويك وفي وسط حمضي يتشكل حمض بينيسيليك كالتالي:



إن تخرّب البنسيلين بوسط حمضي لا يتم هكذا مباشرة حيث يتشكل أولاً مركب وسطي غير ثابت ثم يتشكل الناتج النهائي وهو حمض بينيسيلينيك كالتالي:



ملاحظة ١: إن حمض بينيسيلينيك هو نفسه حمض بينيسيليك.

ملاحظة ٢: يجب حفظ أسماء نواتج التخرّب السابقة وهي مهمة للامتحان.



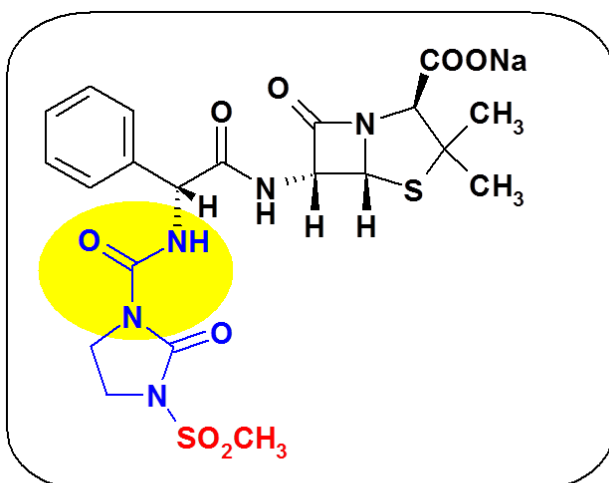
المقاومة الجرثومية للبنسيلينات: تصنع الجراثيم أنزيمات البنسيليناز penicillinases التي تخرب البنسيلينات وهذه الأنزيمات تضم نوعين وهما بيتا لاكتاماز β -lactamases وأسيلاز acylases.

- تقوم أنزيمات بيتا لاكتاماز الحاوية على زمرة الهيدروكسيل بتفكيك حلقة بيتا لاكتام في البنسيلينات حيث تهاجم زمرة الهيدروكسيل في الأنزيمات زمرة الكربونيل في حلقة بيتا لاكتام وتخربها.

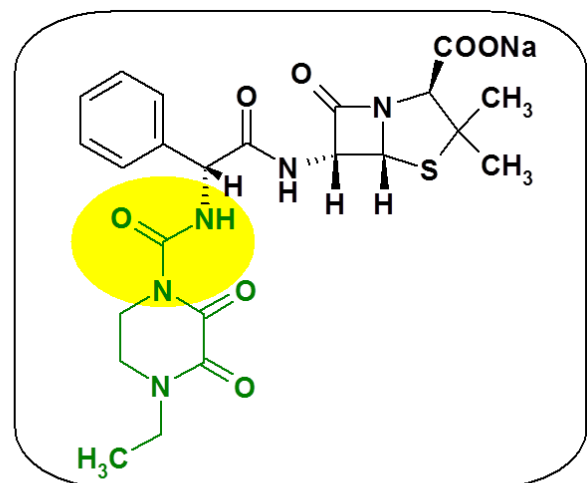
- تقوم أنزيمات الأسيلاز بمهاجمة زمرة الكربونيل المرتبطة بالجزء R في البنسيلينات وتخربها حيث أن الزمرة (R-CO) في البنسيلينات تقوم بعمل إعاقة فراغية وتخریب هذه الزمرة تصبح حلقة بيتا لاكتام غير محمية وسهلة التخریب.

- هناك مقاومة طبيعية للجراثيم فمثلاً الجراثيم سلبية الغرام تملك مقاومة طبيعية تجاه البنسيلينات.

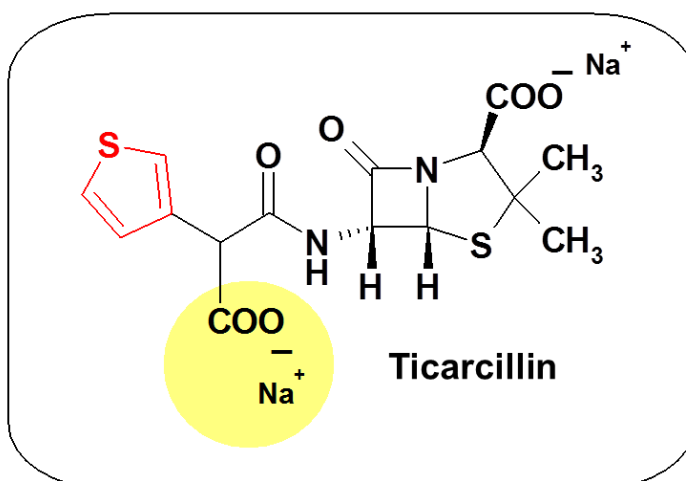
البنسيلينات المقاومة للبنسيليناز: Pencillinase-Resistant Penicillins بما أن أنزيمات البنسيليناز تخرب البنسيلينات لذلك تم اللجوء لحماية البنسيلينات وذلك بعمل إعاقة فراغية تحمي حلقة البيت لاكتام في البنسيلينات وذلك بجعل الجزء R بحجم أكبر ومن الأمثلة نذكر:



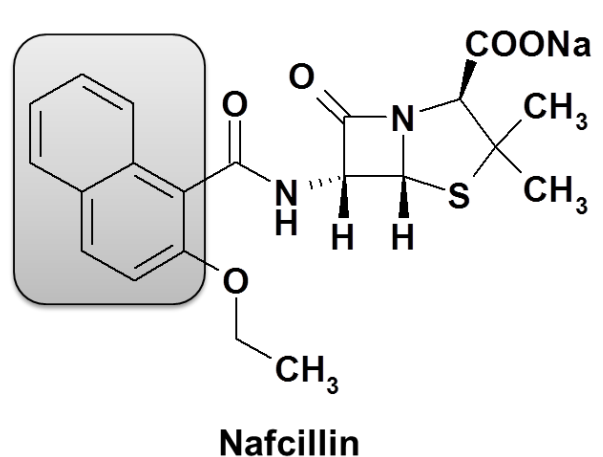
Mezlocillin



Piperacillin



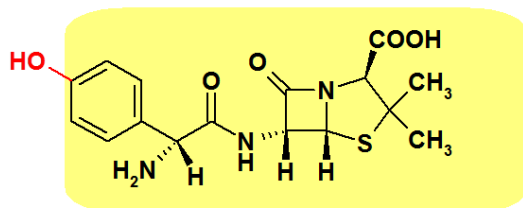
Ticarcillin



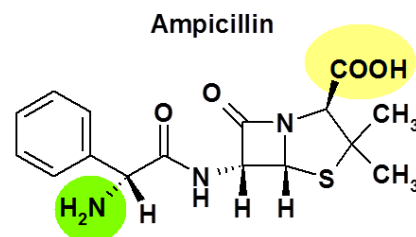
Nafcillin

البنسيلينات موسعة الطيف Extended-Spectrum Penicillins: كما قلنا سابقاً فإن البنسيلينات فعالة ضد الجراثيم إيجابية غرام فقط ونريد توسيع طيفها فجعلها فعالة أيضاً ضد الجراثيم سلبية غرام ويتم ذلك بإضافة زمر قطبية أو متشردة ضمن الجذر R ومن الأمثلة نذكر:

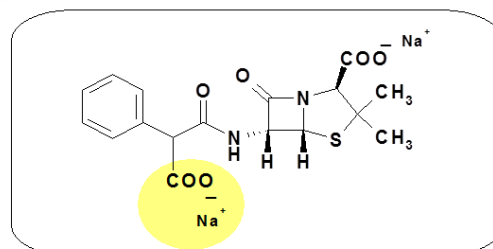
- الأميسيلين: وهو يحوي NH_2 وبالتالي يمتلك استقطاب.
- الأموكسيسيلين: وهو يحوي NH_2 و OH وبالتالي يملك استقطاب أكبر وطيف أوسع.
- الكاربينيسيلين: وهو يحوي COOH .



amoxicillin



Ampicillin

 α -carboxybenzylpenicillin (carbenicillin)

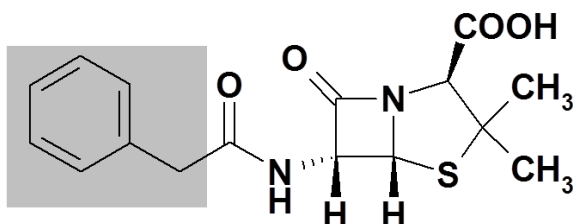
الربط البروتيني Protein Binding: كلما زادت اللاقطبية للجذر R في البنسيلينات فهذا يزيد من ارتباط المركب ببروتينات البلازما والعكس صحيح ومن الأمثلة نذكر:

- الأموكسيسيلين Amoxicillin: ارتباط ضعيف (20-25%) وبالتالي قطبية كبيرة.
- ديكلوكساسيلين Dicloxacillin: ارتباط قوي جداً (95-98%) وبالتالي قطبية ضعيفة.

الحساسية للبنسيلينات Allergy to Penicillins: عند إعطاء البنسيلينات داخل الجسم يتخرب جزء منها وناتج التخرب يرتبط مع الحموض الأمينية والذي يؤدي للحساسية وقد يؤدي لموت البعض.

الأدوية البنسيلينية:

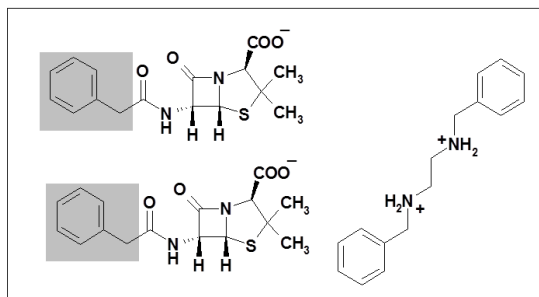
١ - بنسيلين ج Penicillin G



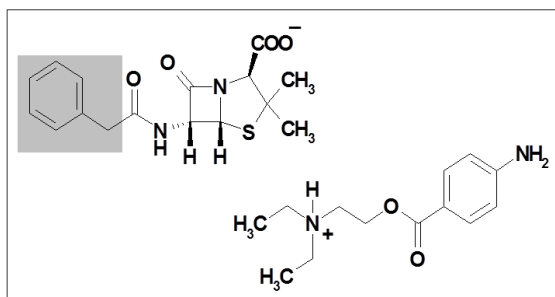
- وله اسم آخر وهو بنزيل بنسيلين.
- يستعمل داخلياً وفعال ولكن مشكلته الحساسية وقد يتخرب.
- يمكن أن يكون بشكل أملاح صوديوم أو بوتاسيوم.
- يمكن أن يحضر بشكل معلق في زيت نباتي.

٢- بنسيلين ج بروكائين *Penicillin G Procaine*: بما أن الملح غير منحل لأنه ملح عضوي فذلك يؤدي لزيادة مدة التأثير.

٣- بنسيلين ج بنزاثين *Penicillin G Benzathine*: أكثر ثباتاً وعمره أطول.



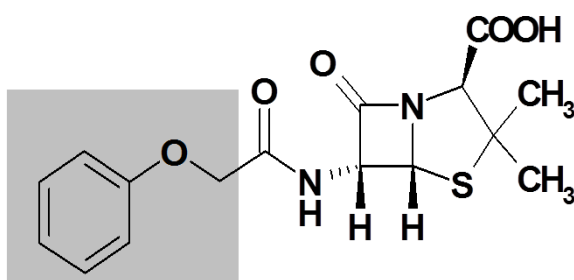
Penicillin G Benzathine



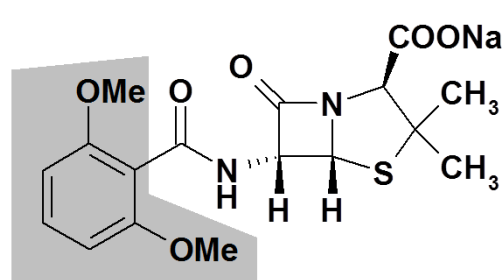
Penicillin G Procaine

٤- بنسيلين ف *Penicillin V*: وهو يمتلك مقاومة للحموضة (الحموضة من قبل العصارة المعدية) حيث أن وجود الأوكسجين في بنيته يقوم بسحب القطبية فتقل قطبية الكربونيل.

٥- ميثيسيلين صوديوم *Methicillin Sodium*: يحوي على مجموعتي ميتوكسي وبالتالي إعاقه فراغية أكبر وبالتالي حماية أكبر من الحموضة.



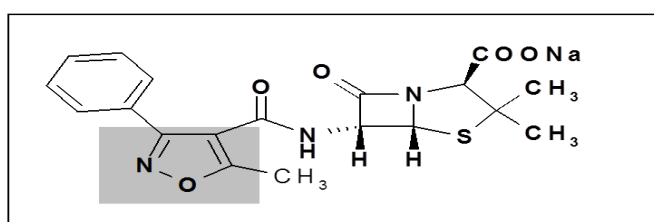
Penicillin V



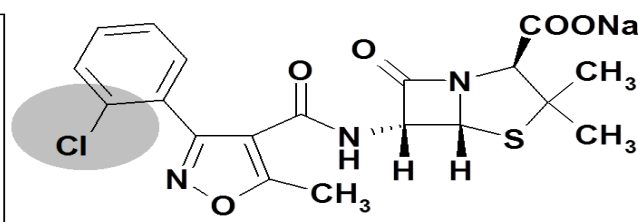
Methicillin Sodium

٦- أوكساسيلين صوديوم *Oxacilin Sodium*: يمتلك إعاقه فراغية وبالتالي مقاومة أكبر للبنسيليناز.

٧- كلوكساسيلين صوديوم *Cloxacilin Sodium*: مشابه لسابقه حيث يمتلك إعاقه فراغية وبالتالي مقاومة أكبر للبنسيليناز ووجود ذرة الكلور في الموقع أورثو يحسن الفعالية من خلال تحسين امتصاصه عبر الفم.



Oxacilin Sodium



Cloxacillin Sodium

٨- **نافيسيلين صوديوم** *Nafcillin Sodium*: يحوي مجموعة إيتوكسي على النفتالين وهذا يلعب دوراً في تثبيت المركب ضد البنسيليناز.

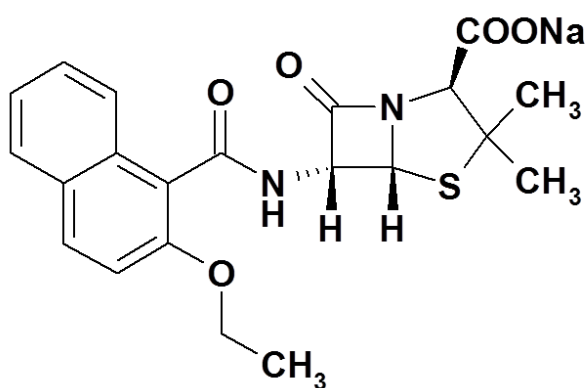
٩- **أمبيسيلين** *Ampicillin*: وجود NH_2 يلعب دورين:

- يعطي المركب طيف واسع ضد الجراثيم.
- إن هذه الزمرة في وسط حمضي تتبرتّن وبالتالي تعمل نوع من الحماية للمركب تجاه حموضة المعدة.

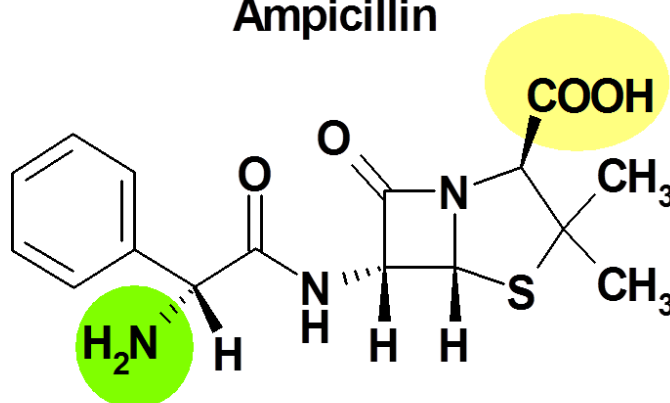
ملاحظة: إن الأمبيسيلين منحل في الماء وثابت في الحمض.

ملاحظة: إن زمرة الأمينو المبرتنة تملك $\text{PKa}=7.3$ وبالتالي تملك خواص أساسية ضعيفة.

Nafcillin Sodium

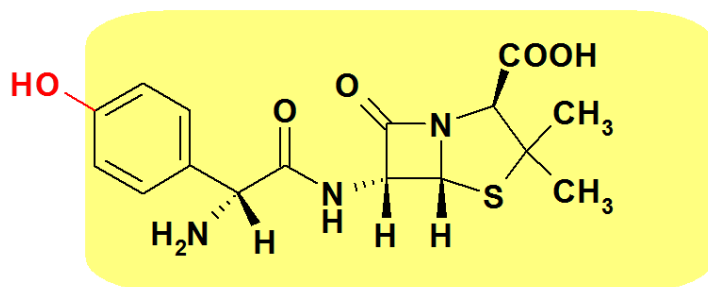


Ampicillin

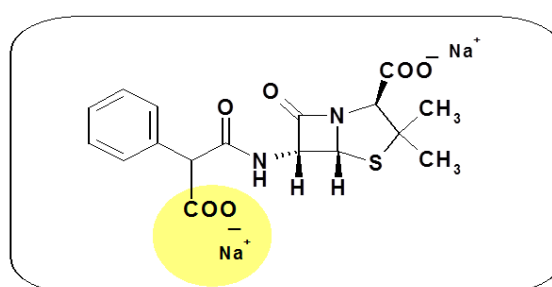


١٠- **أموكسيسيلين** *Amoxicillin*: يحوي زمرة OH ويمتلك امتصاص جيد في الطريق المعدي المعوي.

١١- **كاربنسيلين دي صوديوم** *Carbencillin Disodium*: يحوي زمرة COOH وهي زمرة متشردة قوية وهو يمتلك أوسع طيف بين البنسيلينات ضد الجراثيم.



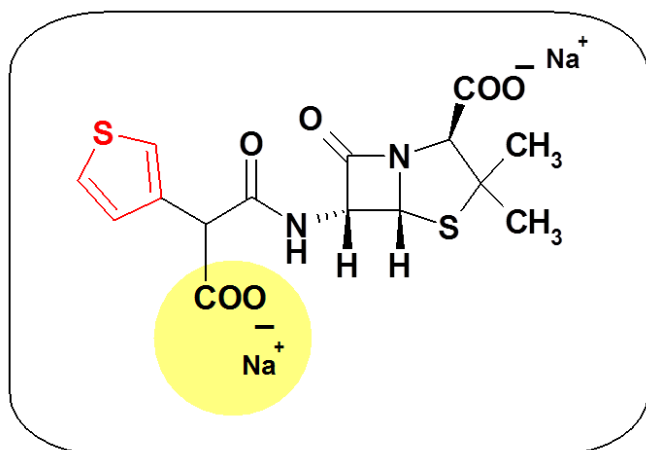
Amoxicillin



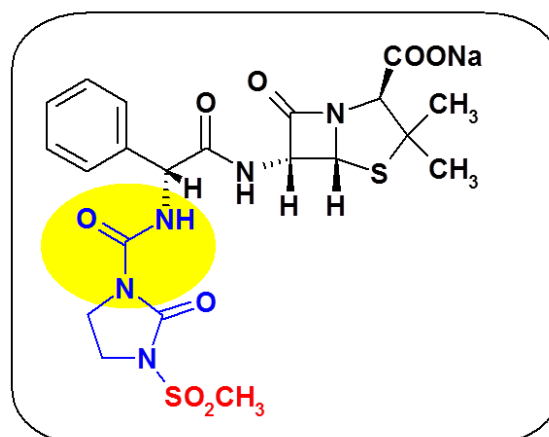
Carbencillin Disodium

١٢- **تيكارسيلين دي صوديوم** *Ticarcillin Disodium*: وهو يحوي مجموعة ثينيل (حلقة عطرية خماسية فيها كبريت) وهو مشابه فراغياً (isostere) للكاربنسيلين كما أنه يشابهه بخواصه و إن الفعالية الدوائية بين هذين المركبين لا تختلف كثيراً والاختلاف يكون في الحرائك الدوائية (امتصاص، توزع، استقلاب، إخراج).

١٣ - مزلوسيلين صوديوم **Mezlocillin Sodium**. وهو ذو طيف ضد الجراثيم مشابه لسابقه.



Ticarcillin

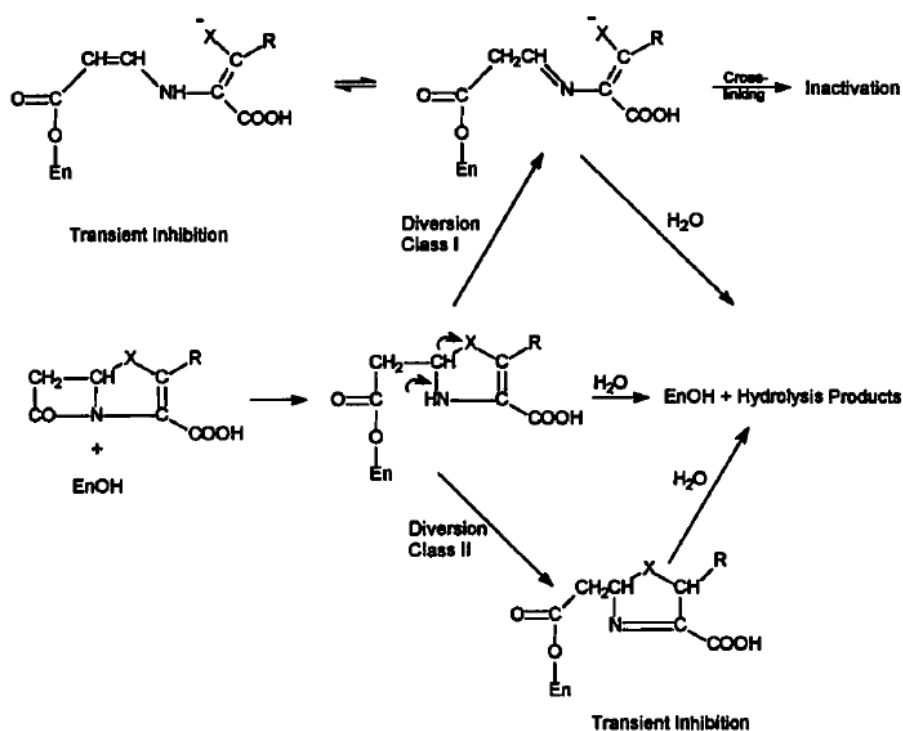


Mezlocillin

مثبطات بيتا لاكتاماز β -LACTAMASE INHIBITORS

وهي عبارة عن مركبات تعطى بالمشاركة مع البنسيلينات وتحتوي في بنيتها على حلقة بيتا لاكتام غير محمية وبالتالي فإن أنزيمات بيتا لاكتاماز تهاجم هذه المركبات وتخربها دون أن تهاجم البنسيلينات وبذلك تزداد فعالية البنسيلينات.

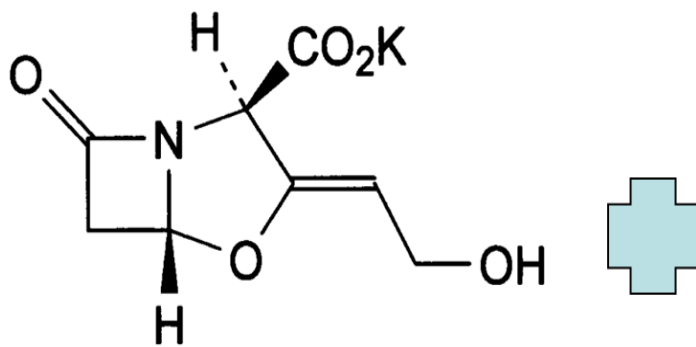
وهذه آلية عملها وهي للفهم وليس للحفظ:



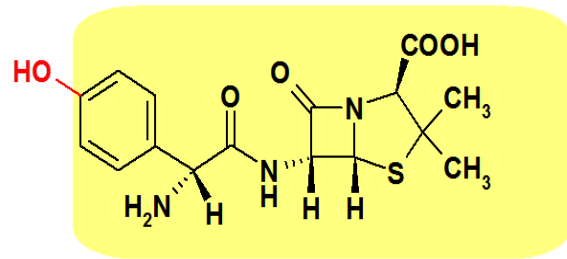
ومن الأمثلة عليها نذكر:

١ - كلافونات البوتاسيوم *Clavulanate Potassium*:

- وهو عبارة عن الشكل الملحي لحمض كلافونيك.
- إن كلافونات البوتاسيوم تعطى بالمشاركة مع الأموكسيسيلين.
- يوجد مستحضر تجاري في السوق يدعى أوغمنتين Augmentin يضم الأموكسيسيلين وكلافونات البوتاسيوم.
- إن حمض كلافونيك كمضاد للبكتيريا ضعيف جداً وهو يحوي حلقة بيتا لاكتام غير محمية إطلاقاً عندها تقوم أنزيمات بيتا لاكتاماز بتخريب حمض كلافونيك ونواتج التخرب غير سامة فتزداد فعالية الأموكسيسيلين.



Clavulanate Potassium

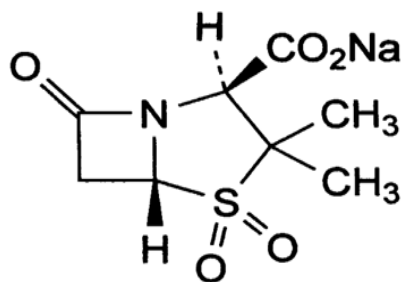


amoxicillin

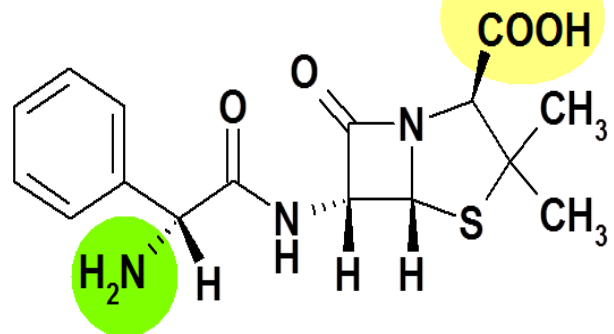
٢ - سولباكتام *Sulbactam*:

- ويعطى بالمشاركة مع الأمبيسيلين.
- الاسم التجاري منه هو يوناسين Unasyn ويكون بشكل بودرة عقيمة المعدة للحقن.

Sulbactam

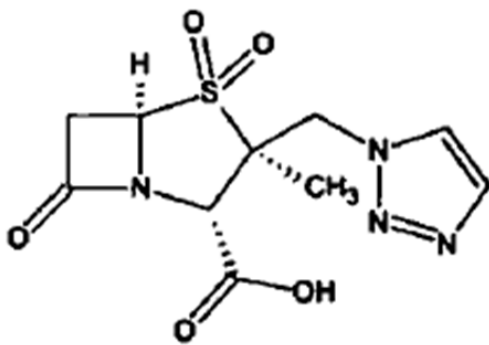


Ampicillin

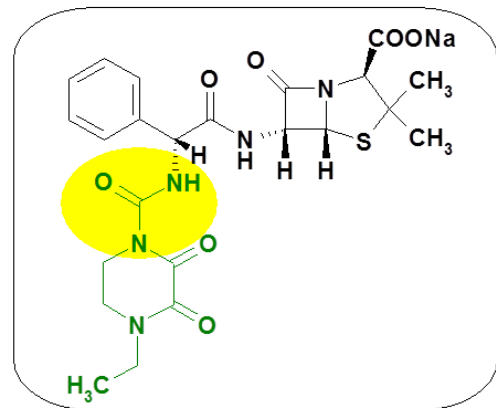


٣- تازوباكتام *Tazobactam*.

- ويعطى بالمشاركة مع البراسيلين بنسبة (8:1) لأنها أعطت أفضل النتائج بالأبحاث.
- تعطى حقناً تحت اسم تجاري زوسين *Zosyn*.
- إن هذا المركب أكثر فعالية من سابقه كمثبط لأنزيمات بيتا لاكتاماز.
- فعاليته كمضاد للبكتيريا ضعيفة جداً.



Tazobactam



piperacillin