

Topic 4

# ANTIBIOTICS

## Beta Lactams

**Dr. Maher Darwish**

Pharmaceutical Chemistry and Drug Control

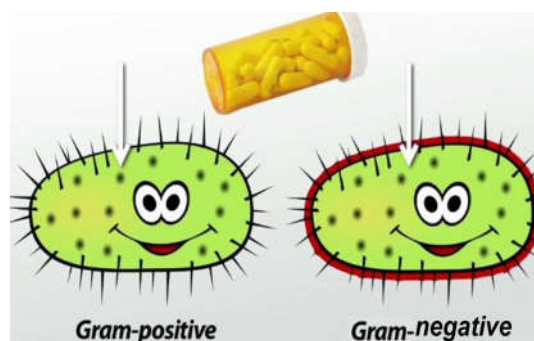


### DEFINITION

- Antibiotics are defined as “chemical substances or compounds produced by various species of microorganisms such as bacteria and fungi, which in low concentrations *destroy, kill or inhibit* the growth of other species of microorganisms” .

Greek words **anti = against** ; **bios = life**

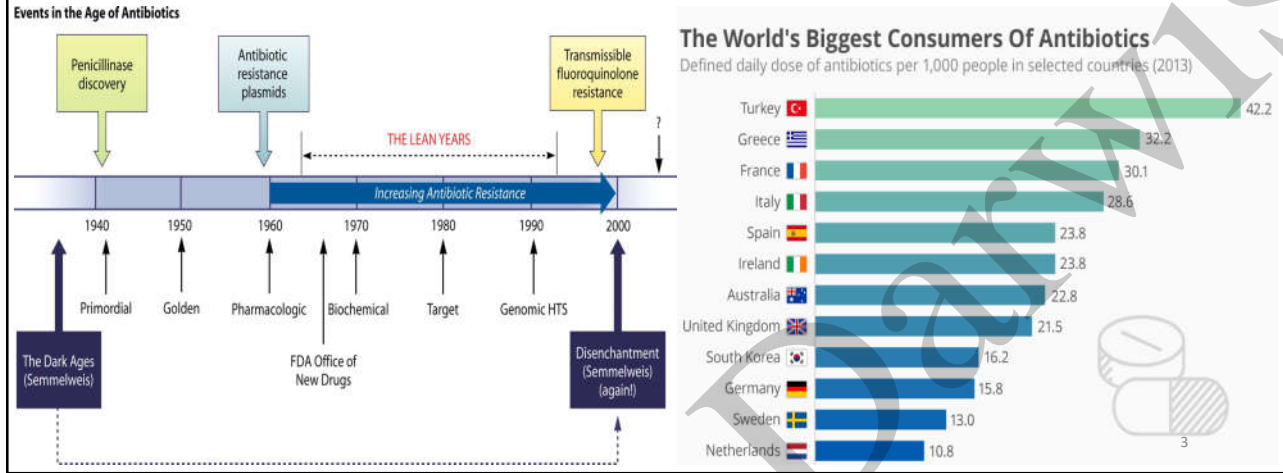
**Antibiotics literally meaning “against life”**



- In 1942 Waksman proposed the widely cited definition that “an antibiotic is a substance produced by microorganisms, which has the capacity of *inhibiting the growth* and even of *destroying* other microorganisms”.

## DEFINITION

- By **acylating the penicillins with various** acid derivatives, more than 50,000 Semisynthetic penicillins have been made, of which less than 30 are currently used in medicine.



## A substance is classified as an antibiotic if the following conditions are met:

1. يجب أن يكون لها القدرة على القضاء على أو تثبيط الأنواع المختلفة من الكائنات المسببة للأمراض.
2. يجب أن تكون قابل للإزالة بالكامل من الجسم.
3. لا ينبغي أن تنتج آثاراً جانبية أو عكسية خطيرة.
4. يجب أن تكون فعالة في تراكيز منخفضة.
5. يجب أن تكون غير مسببة للحساسية للمضيف.
6. لا ينبغي أن تقضي على الفلورا الطبيعية للمضيف.
7. يجب أن تكون قادرة على الوصول إلى الموضع من جسم الإنسان حيث توجد العدوى.
8. يجب أن تكون ثابتة كيميائياً (تملك فترة صلاحية طويلة).
9. يجب أن تكون ناتج استقلابي (على الرغم من أنها قد تكون مكررة أو حتى تم توقعها عن طريق اصطناع كيميائي).

## CLASSIFICATION

### A. Based on the chemical structure (Chemical classification) :

- 1.  $\beta$ -lactam antibiotics:** Penicillin's, Cephalosporin's, carbapenams, monobactams.
- 2. Amino glycoside antibiotics:** Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Gentamycin, Tobramycin, Amikacin.
- 3. Tetracyclines:** Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Doxycycline, Minocycline.
- 4. Macrolide antibiotics:** ( Large conjugated double bonds in macrocyclic large lactone rings: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Roxithromycin.
- 5. Polypeptide antibiotics:** Actinomycin, Bacitracin, Colistin, Polymyxin B, tyrothricin.

5

## CLASSIFICATION

### A. Based on the chemical structure (Chemical classification) :

- 6. Lincosamide:** Lincomycin, Clindamycin
- 7. Fluoroquinolones:** Nalidixic acid, Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin
- 8. Sulfonamides:** sulfasalazine, trimethoprim/sulfamethoxazole.
- 9. Isoniazid:** Isoniazid

6

## CLASSIFICATION

### A. Based on the chemical structure (Chemical classification):

**10. Antifungal antibiotics:** (a) Polyenes: Amphotericin B, Nystatin, Natamycin.  
(b) Other antifungal antibiotics: Griseofulvin (Spiro compound) obtained from fungus *penicillium griseofulvum*.

**11. Antitubercular antibiotics:** Refamycins, Refampin (refampicin), refabutin, Cycloserine, Capreomycin.

**12. Antineoplastic antibiotics:** Dactinomycin, Doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, valrubicin

**13. Miscellaneous:** Chloramphenicol, Novobiocin, Metronidazole, Mupirocin, Fusidic acid.

7

## CLASSIFICATION

### B. Based on the source:

#### 1. Natural antibiotics:

*Penicillium chrysogenum*: Penicillin

*Bacillus subtilis*: Bacitracin

*Bacillus polymyxa*: Polymyxin

*Streptomyces griseus*: Streptomycin

*Streptomyces erythraeus*: Erythromycin

*Streptomyces venezulae*: Chloramphenicol.

#### 2. Semisynthetic antibiotics:

The main part of the chemical structure is obtained from the microorganisms which are then modified by adding various chemical moieties at the side chain.

Ampicillin, Amoxicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Carbenicillin, Methicillin.

8

## CLASSIFICATION

### C. Based on Spectrum Activity:

**1. Broad spectrum:** These antibiotics inhibit the growth of wide range (i.e. More than one species) of microorganisms.

Some antibiotics can inhibit both Gram- positive and Gram-negative bacteria.

Ex: Cephalosporins, Chloramphenicol, Tetracyclines.

**2. Narrow spectrum:** These antibiotics are effective mainly against a single species of microorganism either Gram +ve (or) Gram -ve bacteria.

EX: Bacitracin, Nystatin, Penicillin G.

9

## CLASSIFICATION

### D. Based on Antibiotic activity:

**1. Bactericidal antibiotics:** These are more effective in killing harmful microorganisms particularly bacterial species. (Kill the bacteria directly) Examples are:



**2. Bacteriostatic antibiotics:** These are effective in preventing the growth of bacterial species. (stop the bacteria from growing):

EX: Tetracyclines, Chloramphenicol, Clindamycin

10

## Mechanisms by which antibiotics exert their inhibitory action on microorganisms

### Cell Wall Synthesis

#### Beta Lactams

Penicillins  
Cephalosporins  
Carbapenems  
Monobactams

#### Vancomycin Bacitracin

**Cell Membrane**  
Polymyxins

### Folate synthesis

Sulfonamides  
Trimethoprim

THF A  
DHF A  
PABA

Ribosomes

50s

30s

**30S subunit**  
Tetracyclines  
Aminoglycosides

### Nucleic Acid Synthesis

#### DNA Gyrase

Quinolones

#### RNA Polymerase

Rifampin

DNA

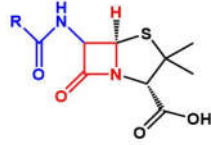
**50S subunit**

Macrolides  
Clindamycin  
Linezolid  
Chloramphenicol  
Streptogramins

### Protein Synthesis

*First*  
***Beta-lactam antibiotics***

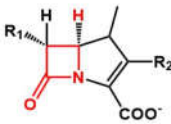
## Beta-lactam antibiotics



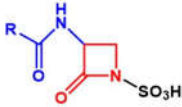
Penicillins



Cephalosporins



Carbapenems



Monobactams

• سيتم دراسة المضادات الحيوية من زمرة بيتا لاكتام في أربع مجموعات:

البنسلينات والسيفالوسبورينات و المونوباكتام و الكاربابينيم

1. ترتبط حلقة البيتا لاكتام بحلقة ثيازوليدين الخماسية في البنسلين.
2. ترتبط حلقة البيتا لاكتام بحلقة ثنائي هيدروثيازين السداسية في السيفالوسبورين.
3. ترتبط حلقة البيتا لاكتام بحلقة كربونية خماسية في الكاربابينيم.
4. يملك المونوباكتام زمرة بيتا لاكتام أحادية الحلقة ترتبط بها مجموعة سلفو جانبية عن طريق ذرة النيتروجين.

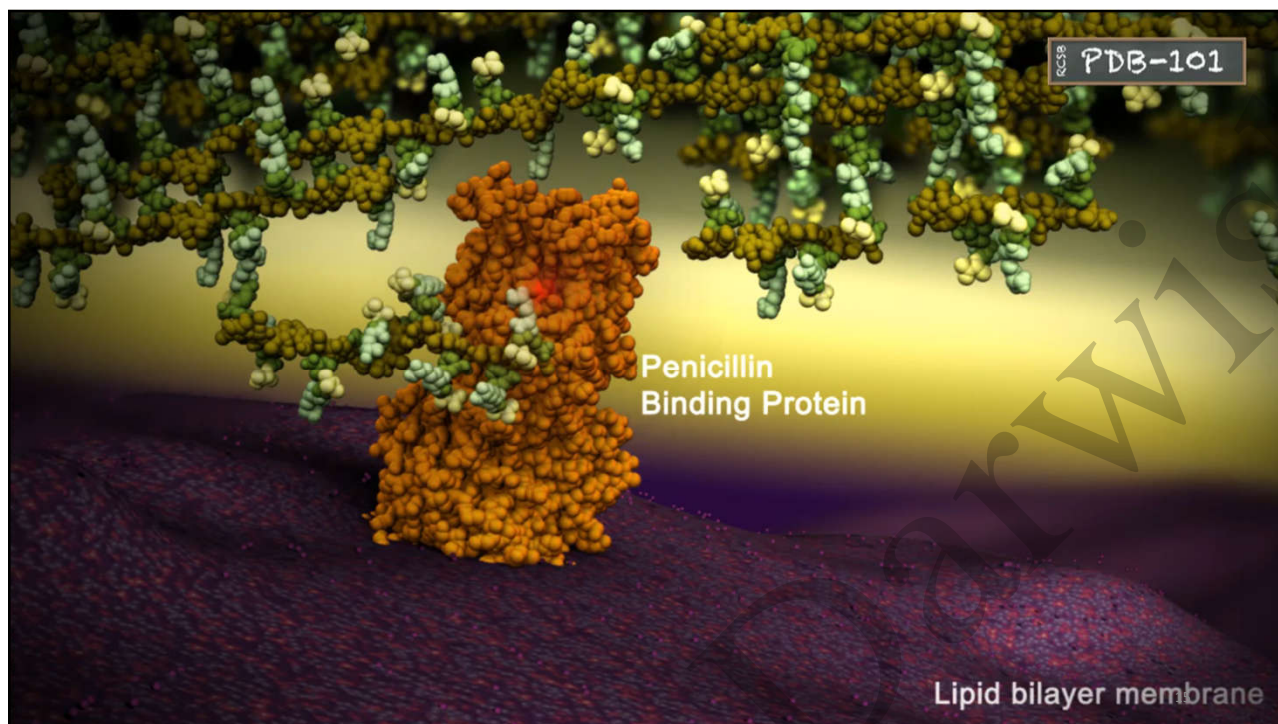
• تعتبر حلقة البيتا لاكتام الرباعية ضرورية للفعالية المضاد للبكتيريا في جميع هذه الزمر السابقة.

13

## Beta-lactam antibiotics

### The Bacterial Cell Wall

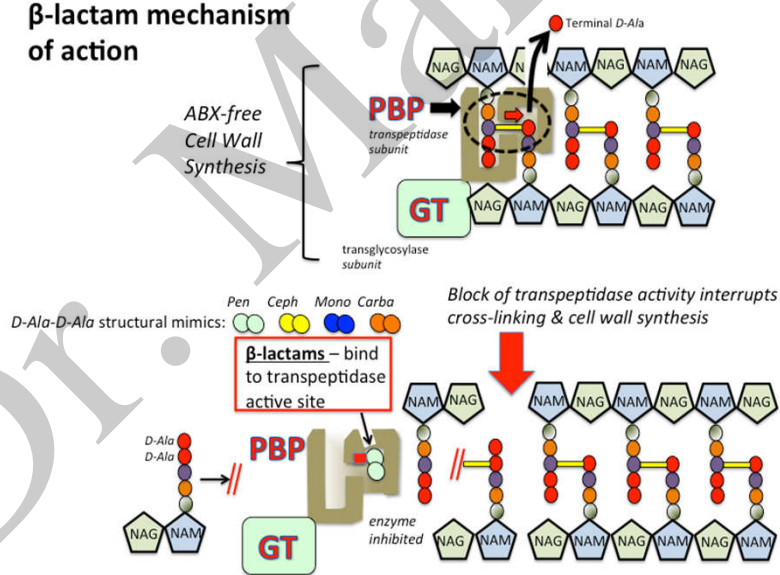
- تحتوي معظم البكتيريا على جدار خلوي صلب (cell wall) يقع مباشرة إلى الخارج من الغشاء السيتوبلازمي (membrane cytoplasmic).
- يمنح الجدار الخلوي الخلية الجرثومية شكلها المميز ويمنع تحلل الخلايا العفوي (spontaneous cell lysis) الناتج عن الضغط الغرواني الداخلي العالي المسبب بالتركيز المرتفع للبروتينات الموجودة في السيتوبلازم الجرثومي.
- يتكون جدار الخلية الجرثومية من بنية تشبه الشبكة بسبب الارتباط المتصالب (cross-linking) بين سلسلاتي الجزيئات السكرية N-acetylmuramic acid (NAM) و N-acetylglucosamine (NAG) مع سلاسل عديدة الببتيد (polypeptide chains).
- يتم تصنيع البنى الأولية التي تشكل الجدار الخلوي داخل الخلية الجرثومية، ثم يتم نقلها إلى الخارج عبر غشاء الخلية وتجميعها بواسطة أنزيمات الترانسببتيداز (transpeptidases) الذي يربط تساهميًا سلاسل الأحماض الأمينية وأنزيمات غليكوزيل ترانسفيراز (glycosyltransferases) الذي يربط سلاسل السكر.



## Beta-lactam antibiotics

## Mechanism of Action

### $\beta$ -lactam mechanism of action



• تتداخل مركبات البيتا لاكتام في المرحلة الأخيرة من اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي والمتمثلة بارتباط السلاسل الببتيدية وتحديد الحمض الأميني الألانين من السلسلة الأولى مع الحمض الأميني الغليسين من السلسلة الثانية بعد فصل الألانين الطرفي بفعل أنزيم الترانسبيبتيداز.

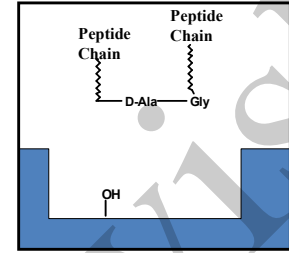
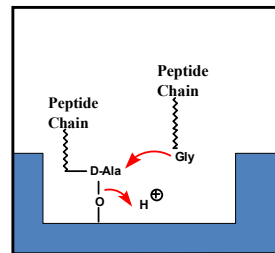
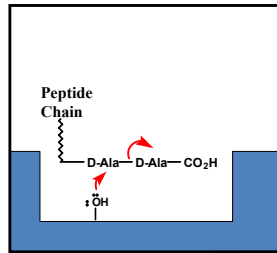
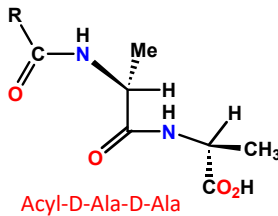
• تحمل حلقة البيتا لاكتام تشابهًا بنيويًا مع الركيزة الطبيعية D-Ala-D-Ala لـ transpeptidase، وتمارس آثارها المثبطة على تخليق جدار الخلية عن طريق الارتباط القوي بالموقع الفعال وبالتالي تثبيط لـ transpeptidase<sup>16</sup>(PBP).



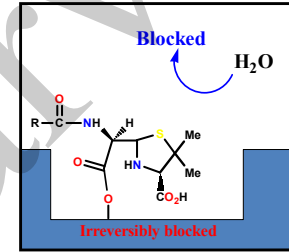
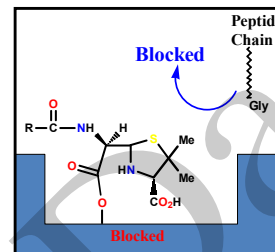
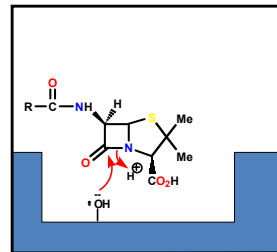
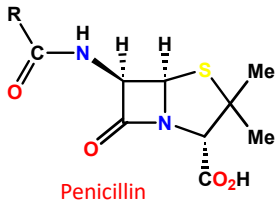
## Beta-lactam antibiotics

## Mechanism of Action

### Normal Case

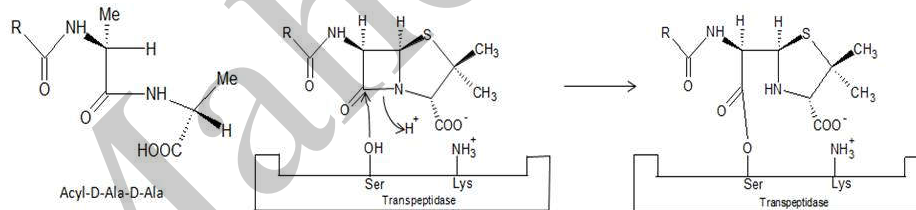


### Inhibition by penicillin



17

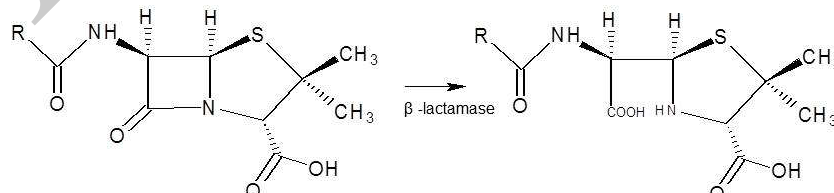
### Mechanism of Action of Penicillin



• Inhibit formation of peptidoglycan cross links in the bacterial cell wall.  
• β-lactam moiety mimics D-Ala-D-Ala moiety, binds to transpeptidase that links peptidoglycan molecule in bacteria.

• Peptidoglycan unable to link with each other, peptidoglycan cross link is inhibited, cell wall weakens, cell cytolyses when bacteria divides.

### Mechanism of Resistance of Penicillin



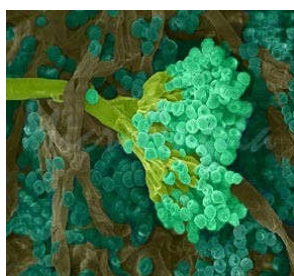
Bacteria releases β-lactamase, which is similar in structure to transpeptidase, has serine residue in active site, it opens up β-lactam ring of penicillin to form ester link to the structure. Penicillin is inactivated before reaches cell membrane.

18

\*This Mechanism of Action and Resistance also applies to Cephalosporin

# 1- Penicillins

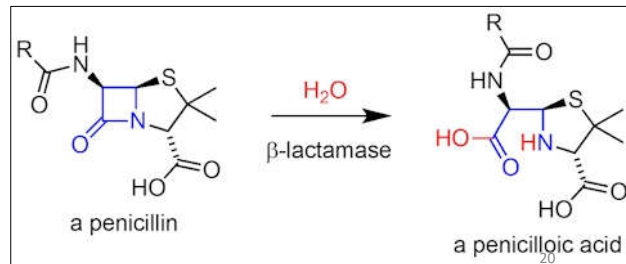
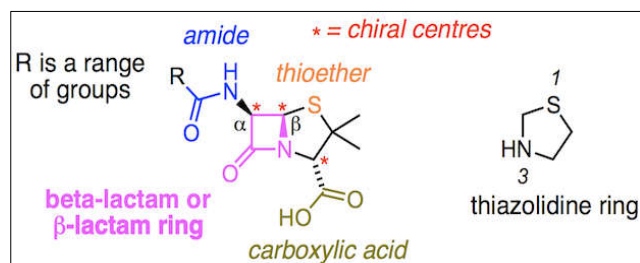
- تم اكتشاف البنسلين في عام 1928 من قبل Alexander Fleming، الذي لاحظ أن واحدة من مزارعه التجريبية من المكورات العنقودية (*Staphylococcus*) كانت ملوثة بالعفن، مما تسبب في تحلل البكتيريا.
- بما أن العفن ينتمي إلى عائلة البنسليوم (*Penicillium chrysogenum* and *P. notatum*)، فقد أطلق على المادة المضادة للبكتيريا اسم البنسلين (Penicillin).
- بعد حوالي عقد من الزمان، عزلت مجموعة من الباحثين في جامعة أكسفورد مادة خام تتكون من عدد قليل من المواد الجزيئية المنخفضة، والتي تمثل أنواع البنسلين (F، G، K، O، V، X) Penicillins.



# 1- Penicillins

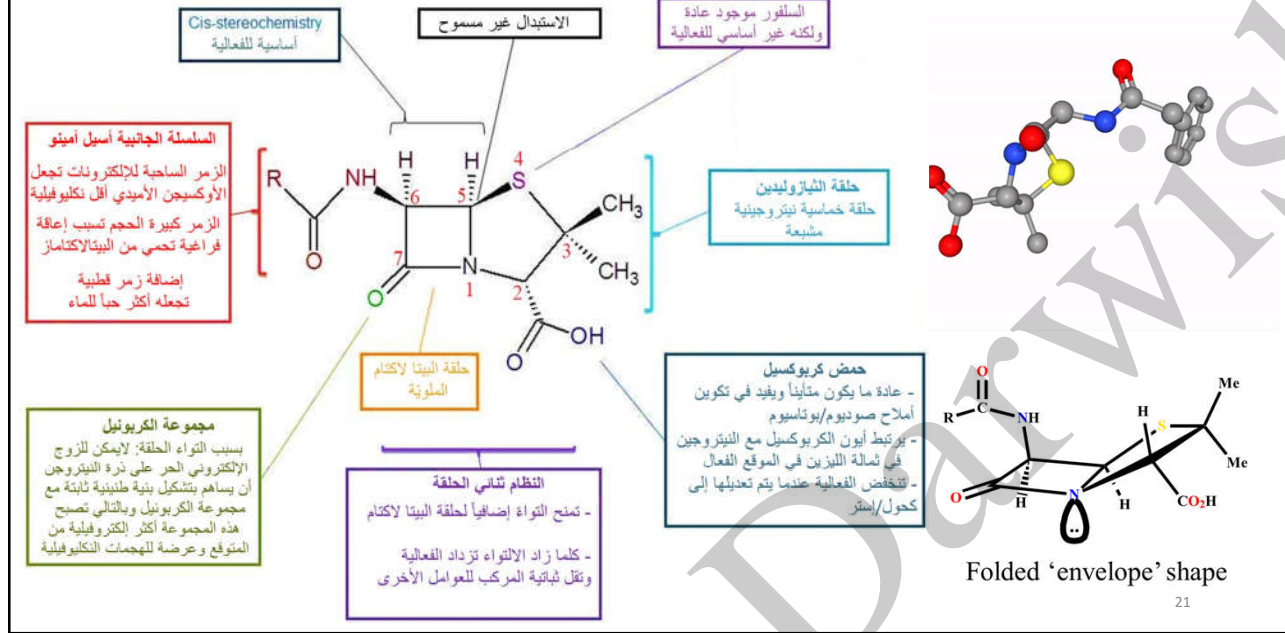
## Chemistry

- Penicillin structure consists of:
  1. **Thiazolidine ring (Ring A):** Sulphur containing with COOH (Carboxyl group).
  2. **Beta lactam ring (Ring B):** responsible for activity. Side chain is attached at position-6- (NHCOR)
  3. **Side chains attached through amide linkage** (Broken by Amidase).
- Beta Lactam ring is broken by **Penicillinase (Beta Lactamase)**, and by **gastric acid**: resultant product is **Penicilloic acid** with NO anti-bacterial activity.



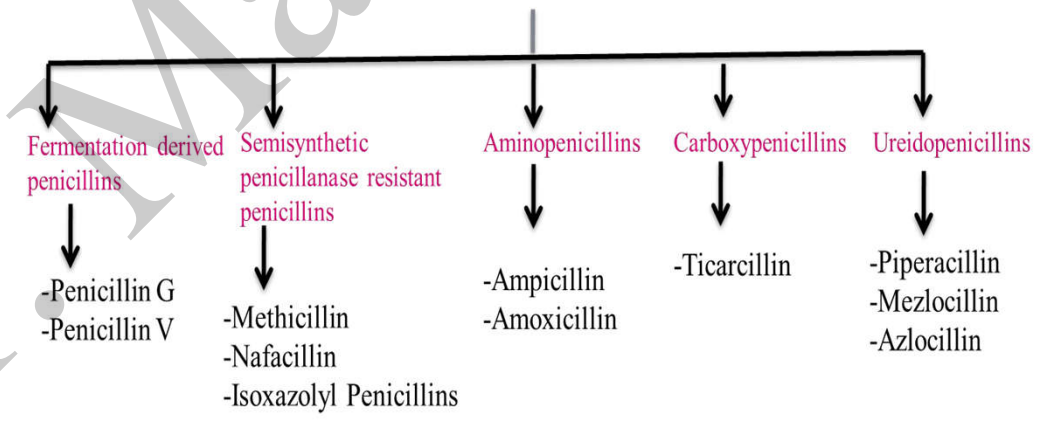
# 1- Penicillins

## SAR



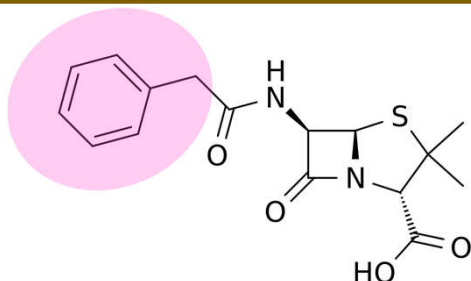
# 1- Penicillins

## Classification of Penicillins



## 1- Penicillins

### 1- Penicillin G (Benzyl Penicillin)



- Penicillin G is also referred to as **gold standard penicillin**.
- **Parenteral** route.
- Self destructive mechanism in its structure because of influence of acyl side chain.
- **Appearance:** White or almost white, crystalline powder.
- **Solubility:** Very soluble in water, practically insoluble in fatty oils and in liquid paraffin.

23

## 1- Penicillins

### 1- Penicillin G (Benzyl Penicillin)

#### الصفات الكيميائية:

1. مع كاشف نسلر (يود الزئبقي في يود البوتاسيوم) ← راسب أسود  
مع كاشف دينجس (سلفات الزئبق) ← راسب أبيض
2. نضيف إلى 1 مل من محلول المفحوص القليل من مسحوق كلوريدات الهيدروكسيل الأمين و 1 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم N0.1 ثم نسخن لمدة 5 دقائق ثم نحض الوسط بحمض كلور الماء ويضاف بضع قطرات من محلول فوق كلور الحديد فيظهر لون أحمر
3. نضيف قطرة من كاشف نتر وروسيات الخاص بالبنسلين G ثم نضيف 1 مل ماء ثم نضع قطرتين من حمض الخل الثلجي ونسخن على حمام مائي ثم نضيف 0.5 مل من محلول المفحوص ثم نسخن لبضع ثواني فنحصل على لون أخضر يتحول إلى أخضر مزرق.

#### المعايرة: باستخدام مقياس اليود

معايرة حجمية (أكسدة ارجاع) غير مباشرة في وسط مائي ملح البنسلين لا يتأكسد مباشرة باليود وإنما يجب تحويله مسبقاً إلى ملح بنيسيلوات القلوية (ملح حمض البنيسيلوثيك) وذلك بمعالجة العينة مع قلوي وهو هيدروكسيد الصوديوم، عندها يصبح ملح البنيسيلوثيك قابلاً للأكسدة بواسطة اليود (نضيف فائض) معطياً مشتقاً سلفونياً والفائض من اليود يعاير بنثيوسلفات الصوديوم.



## Problems with Penicillin G

1. It is sensitive to stomach acids

■ الحساسية للحموضة المعدية

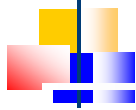
2. It is sensitive to  $\beta$ -lactamases-enzymes which hydrolyses the  $\beta$ -lactam ring

■ الحساسية لإنزيمات البيتا لاكتاماز التي تحلّمه حلقة البيتا لاكتام

3. It has a limited range of activity

■ مجال الفعالية المحدود (طيف تأثير ضيق)

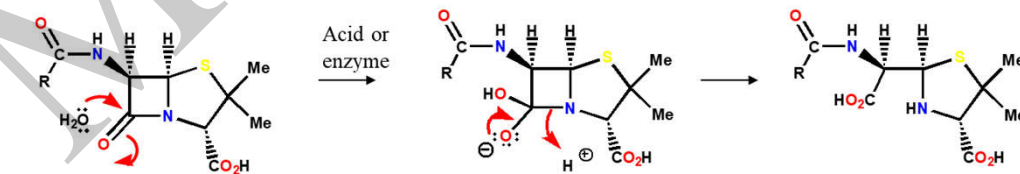
25



## 1- Acid sensitivity

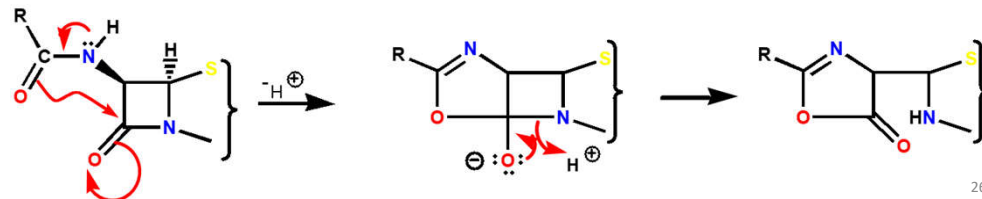
■ الأسباب:

1. التواء الحلقة (Ring strain):

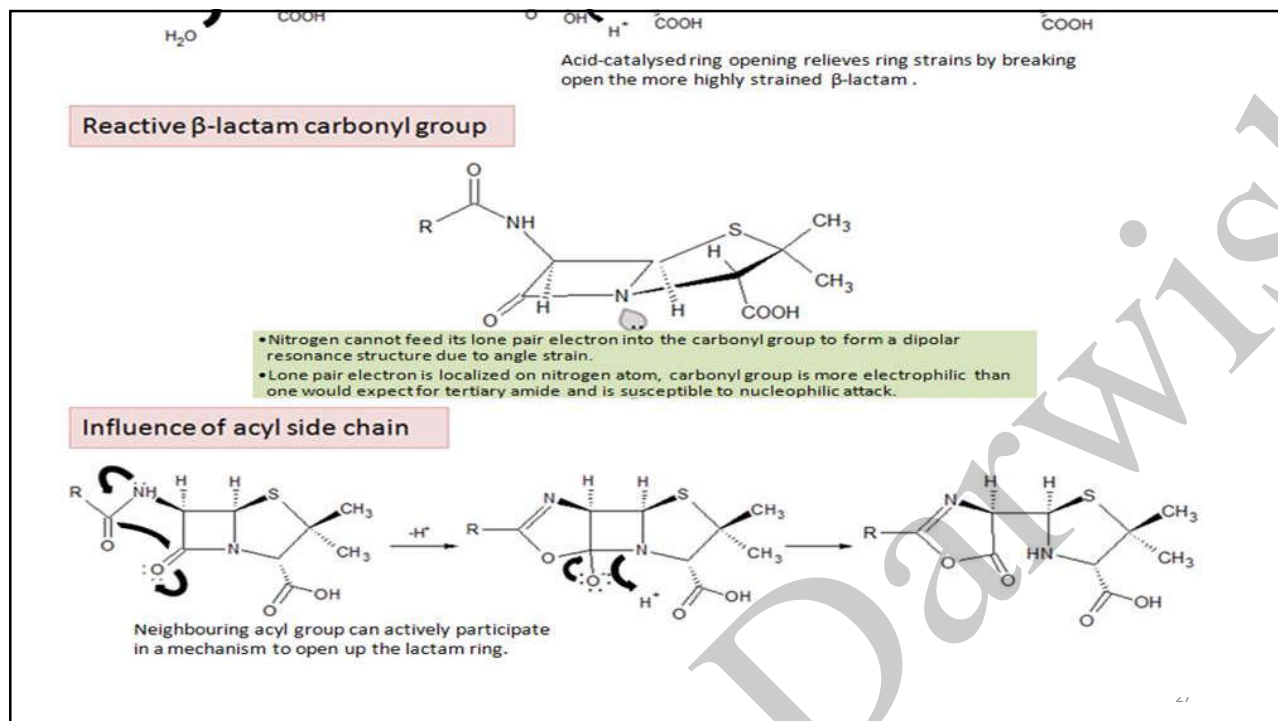


Relieves ring strain

2. وجود مجموعة الكربونيل النشطة على حلقة البيتا لاكتام (Reactive  $\beta$ -lactam carbonyl group)



26



## 1- Acid sensitivity

(electron-withdrawing) تتويع مجموعة الألكيل (R) المجاورة لمجموعة الأسيل بحيث تصبح ساحبة للإلكترونات (nucleophilicity) لأوكسيجين مجموعة الكربونيل .  
 وتقلل الخاصة المحبة للنواة (electron-withdrawing) وتنقل الخاصة المحبة للنواة (nucleophilicity) لأوكسيجين مجموعة الكربونيل .

الأمثلة:

- More **acid stable** than Penicillin G.
- It can be administered by **oral route**.
- Electron withdrawing group is present in acyl side chain.
- **Appearance**: White or almost white, slightly hygroscopic, crystalline powder.
- **Solubility**: Very slightly soluble in water, soluble in ethanol (96 %).

It withdraws the electrons away from the carbonyl oxygen and reduce the tendency to act as a nucleophile

**Penicillin-V (Phenoxy methyl Penicillin)**

# 1- Penicillins

## 2- Penicillin-V (Phenoxy methyl Penicillin)

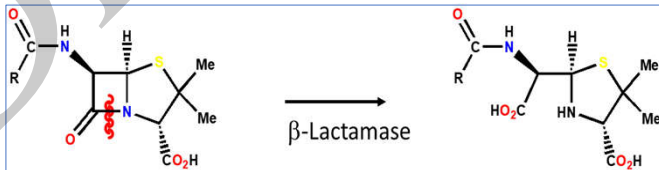
1. نفس التفاعلات العامة للبنسلين G ويتميز عنه بالتفاعل التالي:
2. إذا سخن البنسلين V مع حمض الكروموتروبيك وحمض السلفوريك يعطي لوناً أزرق بنفسجياً لا يعطيه البنسلين G .  
يستخدم كدواء لمعالجة:
1. علاج العدوى التي تسببها الكائنات التي تستجيب له مثل عدوى الجهاز التنفسي (التهاب البلعوم الحاد، التهاب اللوزتين).
2. التهاب الأذن الوسطى، التهاب الجيوب الأنفية والجلد والمسالك البولية.
3. الخيار الأول في علاج عدوى الفم و الوجه الشائعة التي تسببها مكورات إيجابية الجرام الهوائية واللاهوائية. وتشمل هذه العدوى خراج اللثة، التهاب اللب القيحي الحاد ، التهاب حوائط التاج، التهاب حوالي السن، خراجات سنية و التهابات تكون السن القيحية.
4. منع تكرار حدوث الحمى (الرثوية) الروماتيزمية و الوقاية منها.
5. موانع الاستعمال: فرط الحساسية المعروف للبنسيلينات أو السيفالوسبورينات.

29

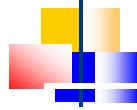
## 2- Sensitivity to $\beta$ -lactamases

$\beta$ -lactamases

- الإنزيمات التي تبطل فعالية البنسلين عن طريق فتح حلقات  $\beta$ -lactam.
- تسمح للبكتيريا بمقاومة البنسلين.
- قابلة للانتقال بين السلالات البكتيرية (أي يمكن للبكتيريا اكتساب المقاومة).
- له أهمية خاصة فيما يتعلق بالعدوى بالعنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) في المستشفيات.
- كانت 80 ٪ من المكورات العنقودية مقاومة للبنسلين في المستشفيات و عوامل أخرى مضادة للجراثيم بحلول عام 1960.
- تتشابه آلية عمل البيتا-لاكتاماز مع آلية تثبيط الإنزيم المستهدف.
- يتم تخريب الدواء بفاعلية عالية من الموقع النشط للاكتاماز.



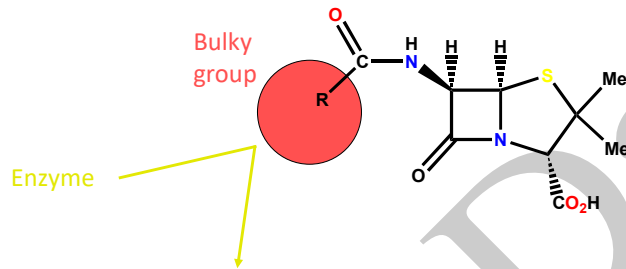
30



## 2- Sensitivity to $\beta$ -lactamases

### Strategy:

- Use of **steric shields**.
- Block access of penicillin to the active site of the enzyme by introducing **bulky groups** to the side chain.
- Size of shield is crucial to inhibit reaction of penicillins with  $\beta$ -lactamases, but not with the target transpeptidase enzyme

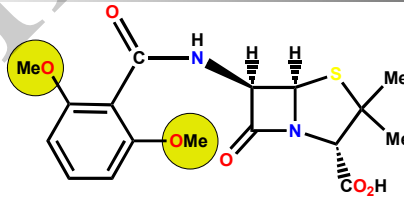


31



## 2- Sensitivity to $\beta$ -lactamases

ortho groups  
important



### المثال 1: Methicillin

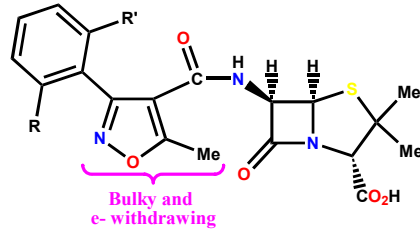
• يرتبط مع transpeptidases بصعوبة أكبر مقارنة بالبنسلين G	• تمنع مجموعات الميثوكسي الوصول إلى $\beta$ -lactamases ولكن ليس إلى transpeptidases
□ ضعف النشاط تجاه بعض المكورات العنقودية ( <i>streptococci</i> )	□ نشاط أقل بالمقارنة مع البنسلين G ضد البكتيريا الحساسة للبنسلين G
➤ مجال فعالية ضيق	➤ عديم الفعالية تجاه الجراثيم سلبية الغرام
	✓ فعال ضد بعض السلالات المقاومة للبنسلين G مثل المكورات العنقودية
❖ غير فعال فموياً ويستخدم حقناً فقط.	❖ حساسية للحمض حيث أنه لا يملك مجموعة سحب للإلكترونات





## 2- Sensitivity to $\beta$ -lactamases

Oxacillin	R = R' = H
Cloxacillin	R = Cl, R' = H
Dicloxacillin	R = Cl, R' = Cl
Flucloxacillin	R = Cl, R' = F



المثال 2:

### Isoxazolyl Penicillins

- فعالة فموياً ومقاومة للحمض
- مقاومة لل- $\beta$ -lactamases
- فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية
- أقل فعالية من البنسلينات الأخرى
- غير فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام
- تؤثر طبيعة R و R' على الامتصاص و الارتباط بروتينات البلازما:

➤ يمتص الكلوكساسيلين بشكل أفضل من الأوكساسيلين

➤ ارتباط فلوكلوكساسيلين قليل بروتينات البلازما، مما يؤدي إلى مستويات أعلى من الدواء الحر



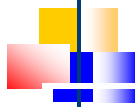
## 3-Limited range of activity

### Factors

1. Cell wall may have a **coat preventing access** to the cell
2. **Excess transpeptidase enzyme** may be present
3. **Resistant transpeptidase enzyme** (modified structure)
4. Presence of  **$\beta$ -lactamases**
5. **Transfer of  $\beta$ -lactamases** between strains
6. **Efflux mechanisms**

### Strategy

1. The number of factors involved make a **single strategy impossible**
2. Use trial and error by **varying R groups on the side chain** led to successful in producing broad spectrum antibiotics
3. Results demonstrate general rules for broad spectrum activity.



### 3-Limited range of activity

#### Results of varying R in Pen G

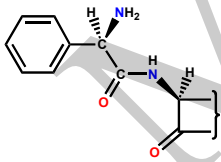
- 1) Hydrophobic side chains result in high activity vs. Gram +ve bacteria and poor activity vs. Gram -ve bacteria
- 2) Increasing hydrophobicity has little effect on Gram +ve activity but lowers Gram -ve activity
- 3) Increasing hydrophilic character has little effect on Gram +ve activity but increases Gram -ve activity
- 4) Hydrophilic groups at the  $\alpha$ -position (e.g.  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{CO}_2\text{H}$ ) increase activity vs Gram -ve bacteria

35

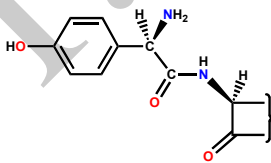


### 3-Limited range of activity

#### Class 1 - $\text{NH}_2$ at the $\alpha$ -position Ampicillin and Amoxicillin



Ampicillin (Penbritin)  
2nd most used penicillin



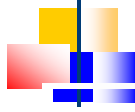
Amoxicillin (Amoxil)

#### المثال 1 :

#### Broad Spectrum Penicillins

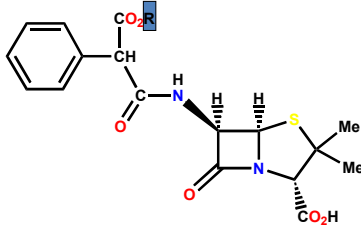
- فعالة ضد Gram +ve و Gram -ve التي لا تنتج  $\beta$ -lactamases
- مقاومة للمحوضة وفعالة فموياً
- غير سامة
- حساسة لـ  $\beta$ -lactamases
- قطبية عالية بسبب المجموعة الأمينية الإضافية
- امتصاص ضعيف عبر الجدار المعوي
- تسبب اضطراب الفلورا المعوية مما يؤدي إلى الإسهال
- غير فعالة ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*

36



### 3-Limited range of activity

Class 2 - CO<sub>2</sub>H at the α -position  
(carboxypenicillins)



R = Ph Carfecillin  
R = H Carbenicillin

المثال 2 :

### Broad Spectrum Penicillins

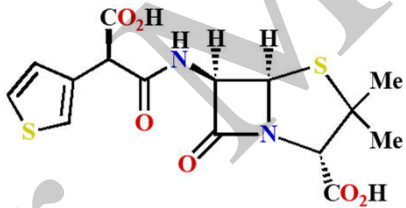
- كارفيسيلين هو طليعة دواء للكاربينيسيلين
- فعال على طيف أوسع من البكتيريا سالبة الغرام من الأمبيسيلين
- فعال ضد *Pseudomonas aeruginosa*
- مقاوم لمعظم β-lactamases
- أقل فعالية ضد البكتيريا Gram +ve (لاحظ المجموعة المحبة للماء)
- حساس للحموضة ويعطى حقناً
- الكيمياء الفراغية في الموضع α مهمة
- تتأين زمرة CO<sub>2</sub>H في الموضع α في pH الدم

37



### 3-Limited range of activity

Class 2 - CO<sub>2</sub>H at the α -position  
(carboxypenicillins)



Ticarcillin

المثال 3 :

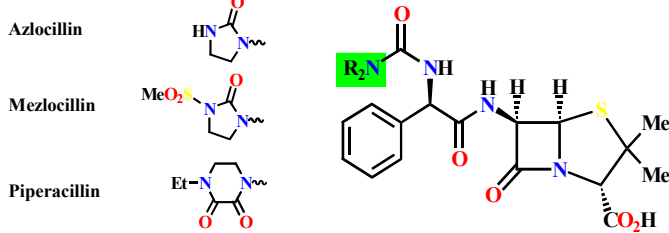
### Broad Spectrum Penicillins

- يعطى حقناً
- نفس الطيف الجرثومي للكاربينيسيلين
- نحتاج لجرعة أقل من الكاربينيسيلين
- أكثر فعالية تجاه *P. aeruginosa*
- آثار جانبية أقل
- يمكن مشاركتها مع حمض الكلافولانيك clavulanic acid

38

### 3-Limited range of activity

Class 3 - Urea group at the  $\alpha$  - position (ureidopenicillins)



المثال 4 :

### Broad Spectrum Penicillins

- يعطى حقناً
- نفس الطيف الجرثومي للكاربينسيلين
- نحتاج لجرعة أقل
- أكثر فعالية من الكاربينسيلين تجاه *streptococci* و *Haemophilus species*
- نفس الفعالية تجاه العصيات الهوائية سالبة الغرام
- أكثر فعالية تجاه البكتيريا سالبة الغرام الأخرى
- أزولوسيلين فعال ضد *P. aeruginosa*
- بيبراسيلين يمكن مشاركته مع tazobactam

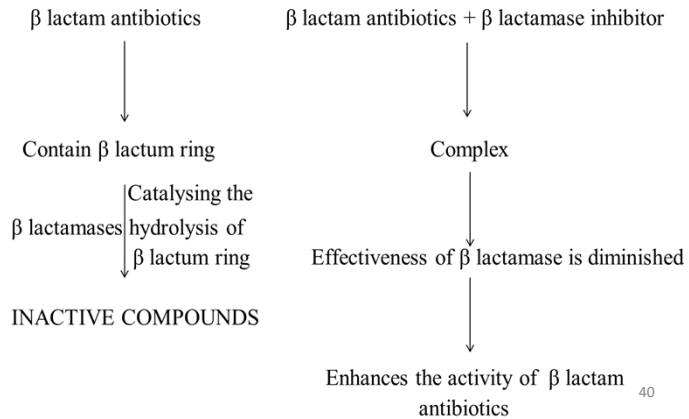
### 2- $\beta$ -lactamase inhibitors



1. تأثير مهمل مضاد للبكتيريا

2. يعطى مع البنسلين مما يزيد من طيف الفعالية

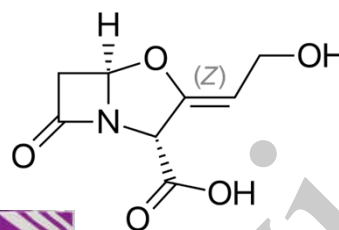
3. في حال مقاومة الميكروبات للمضادات الحيوية بيتا لاكتام



## 2- $\beta$ -lactamas inhibitors

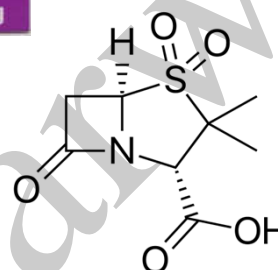
- **Clavulanic acid:**

- ↗ Isolated from *Streptomyces clavuligerus*.
- ↗ 1<sup>st</sup> naturally occurring  $\beta$ -lactam ring that was not fused to a 'S' containing ring.



- **Sulbactam:**

- ↗  $\beta$ -lactamase disabling agent.
- ↗ Prepared by partial chemical synthesis from penicillins.

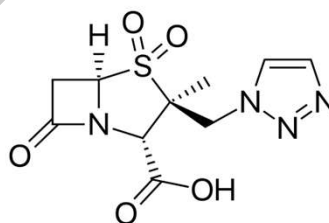


41

## 2- $\beta$ -lactamase inhibitors

- **Tazobactam:**

- ↗ Co-administered with Piperacillin
- ↗ Has little or no antibacterial activity



### Beta lactamase Inhibitors:

Available agents	$\beta$ -lactamase binding	Potency
Clavulanic acid	++	++++
Sulbactam	++++	++
Tazobactam	++++	++++

42

## Combinations of penicillins with $\beta$ lactamase inhibitors:

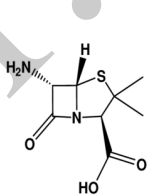
Amoxicillin	+ Clavulanic acid	= Clavulin
Ticarcillin	+ Clavulanic acid	= Timentin
Piperacillin	+ Tazobactam	= Tazocin
Ampicillin	+ Sulbactam	= Unasyn



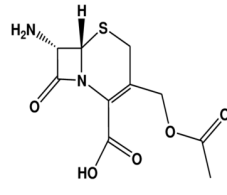
43

## 2- Cephalosporins

- تم اكتشاف السيفالوسبورينات بعد وقت قصير من دخول البنسلين إلى في الإنتاج الواسع، ولكن لم يتم تطويره حتى الستينيات.
- السيفالوسبورينات تشبه البنسلين ولكن لها حلقة ثنائي هيدروثيازين (حلقة سداسية) بدلاً من حلقة ثيازوليدين (حلقة خماسية).
- يمكن الحصول على حمض (7-ACA) 7-aminocephalosporanic من البكتيريا، ولكن من الأسهل توسيع نظام الحلقة-6-APA لأنه يتم إنتاجه على نطاق واسع.
- تم عزلهم من مزارع السيفالوسبوريوم أكريمونيوم (*Cephalosporium acremonium*) بواسطة العالم الإيطالي جوزيبي بروتزو في عام 1945



6-Aminopenicillanic acid



7-Aminocephalosporanic acid

44



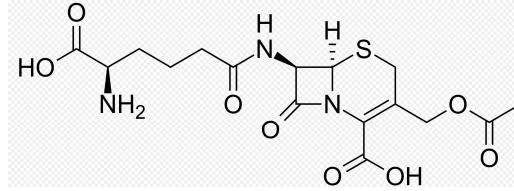
## 2- Cephalosporins

• في عام 1948، عزل أبراهام وزملاؤه ثلاثة مكونات أساسية للمضادات الحيوية من مزارع الفطريات.

Cephalosporin P

Cephalosporin N

Cephalosporin C



• أول سيفالوسبورين نصف صناعي تم إطلاقه في السوق بواسطة Eli Lilly and company كان في 1964

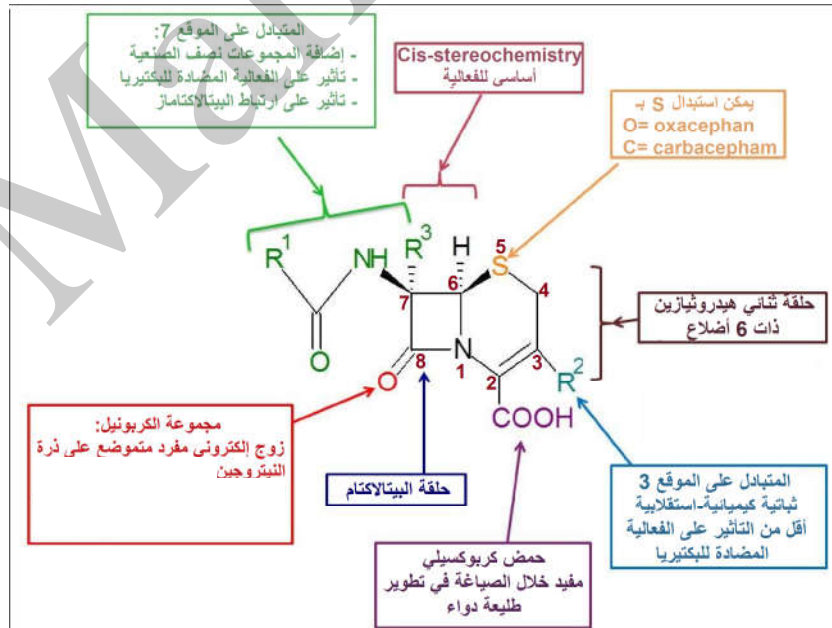
• على عكس البنسلين، تمتلك السيفالوسبورينات سلسلتين جانبيتين يمكن تعديلها بسهولة (المواقع 3 و 7).

• كما أن السيفالوسبورينات أكثر صعوبة للحلمهة بواسطة  $\beta$ -lactamases

45

## 2- Cephalosporins

### SAR



46

## CLASSIFICATION OF CEPHALOSPORINS

First Generation	Second Generation	Third Generation	Fourth Generation	Fifth Generation
<u>1.Parenteral</u> Cephalothin Cephaloridine Cefazolin	<u>1.Parenteral</u> Cefamycine Cefoxitin Cefotitan Cefmetazole	<u>1.Parenteral</u> Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone	<u>1.Parenteral</u> Cefepime Cefpirome	<u>1.Parenteral</u> Cefbiprole
<u>2.Oral</u> Cephalexin (Keflex) Cephadroxil (Durecef)	<u>2.Oral</u> Cefachlor Cefprozil	<u>2.Oral</u> Cefixime Cefdinir Cefibuten		
<u>3.Oral &amp; Parenteral</u> Cephradine				

47

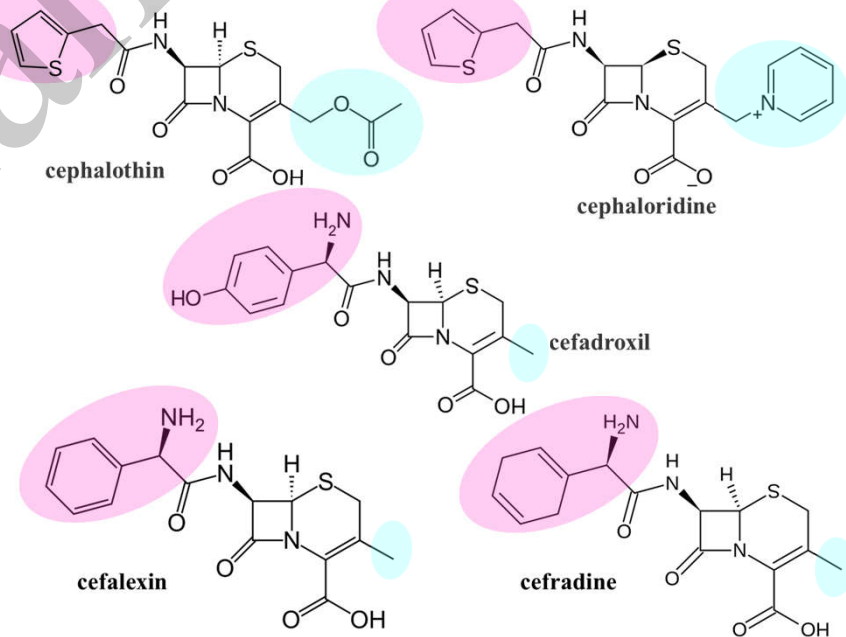
## 2- Cephalosporins

### 1<sup>ST</sup> Generation Cephalosporins

- These drugs are very active against Gram-positive cocci (such as Pneumococci, Streptococci, and Staphylococci).
- They do not cross BBB.

استبدال الاستر بالبيردين يؤدي لزيادة مدة التأثير ولكن مع زيادة في السمية

السيفالوكسين: طيف مشابه للسيفالوربين  
 العقوديات المعد على البنسلين  
 إنتانات المسالك البولية والتنفسية العلوية  
 السيفرادين: نفس السيفالوكسين ولكن مع استبدال جذر الفينيل بجذر 1,4-cyclohexadiene

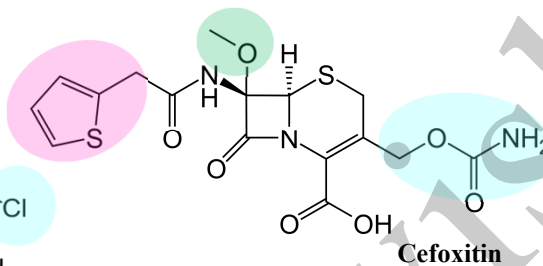
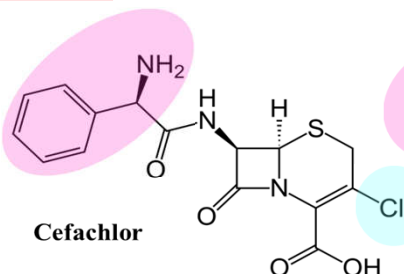




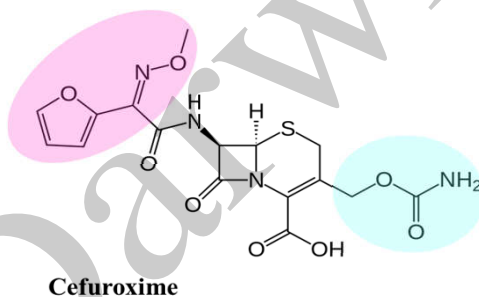
## 2- Cephalosporins

### 2<sup>nd</sup> Generation Cephalosporins

- They have a greater gram-negative spectrum while retaining some activity against gram-positive bacteria.
- They are also more resistant to  $\beta$ -lactamase.
- No BBB Penetration.



سيفوكسيتين هو مضاد حيوي من السيفاميسينات يصنف في كثير من الأحيان مع الجيل الثاني من السيفالوسبورين. له تأثير مضاد ضد الجراثيم موجبة الغرام مثل العقديات (Staphylococcaceae)، ومضاد ضد بعض الجراثيم سلبية الغرام. ويتميز عن بقية سيفالوسبورينات الجيل الثاني بأنه يغطي الجراثيم اللاهوائية (Anaerobic) مثل العصوانية الهشة (*Bacteroides fragile*). سيفاكلور: مشابه للسيفالكسين مع فرق وجود مجموعة كلور عضوي بدلا من جذر الميثيل في الموضع رقم 3 وهو أقوى منه ضد الجراثيم الحساسة له. سيفوروكسيم:  $\alpha$ -methoxyiminoacyl الجراثيم المنتجة للبيتاكتاماز – التهاب السحايا بالمستدمية النزلية



49

## 2- Cephalosporins

### 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporins

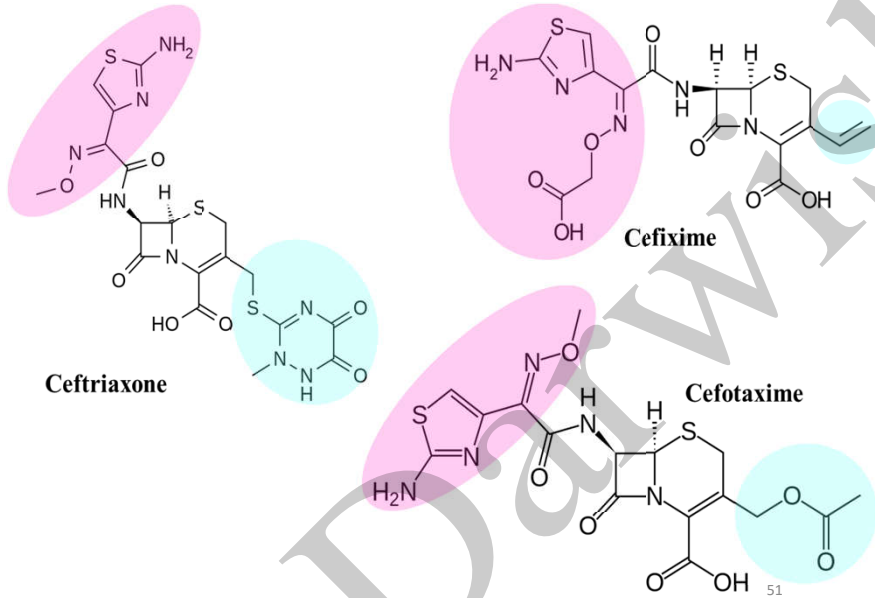
- Third-generation drugs exhibit the least activity against gram-positive bacteria, but most potent activity against gram-negative bacteria
- Extended antibacterial spectrum, include *Pseud. aeruginosa*
- Less activity on gram-positive bacteria than first and second generation
- Most active on gram-negative bacteria
- High stability with  $\beta$ -lactamase
- Easy penetrate to different tissues, and then have broad distribution
- Little kidney toxicity

50

## 2- Cephalosporins

### 3<sup>d</sup> Generation Cephalosporins

سفترياكسون: على الموقع 3 مجموعة  
thiotriazindione  
مقاوم للبيتا-لاكتاماز وعمر نصفه طويل يعطى حقناً  
مرة واحدة يومياً، طيفه الجرثومي واسع جداً.  
سيفوتاكسيم: ألفا ميثوكسي إيمينو على الكربون  
المتبادل على الموقع 7 وحلقة أمينو ثيازول  
واسيتوكسي ميثيل على الموقع 3

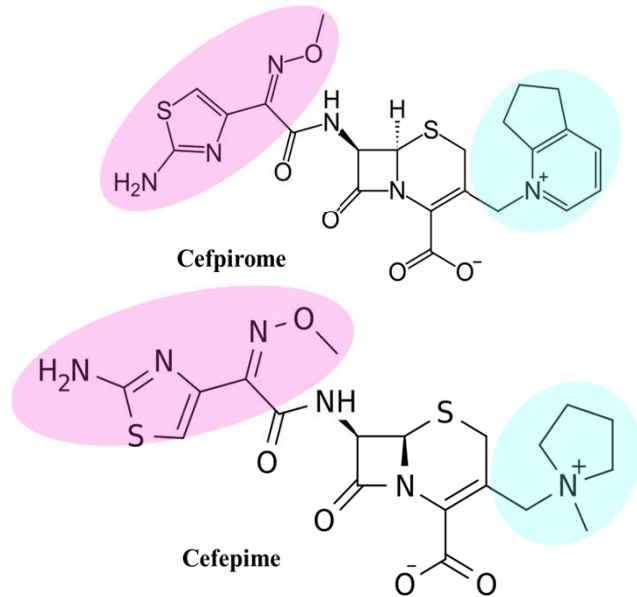


## 2- Cephalosporins

### 4<sup>th</sup> Generation Cephalosporins

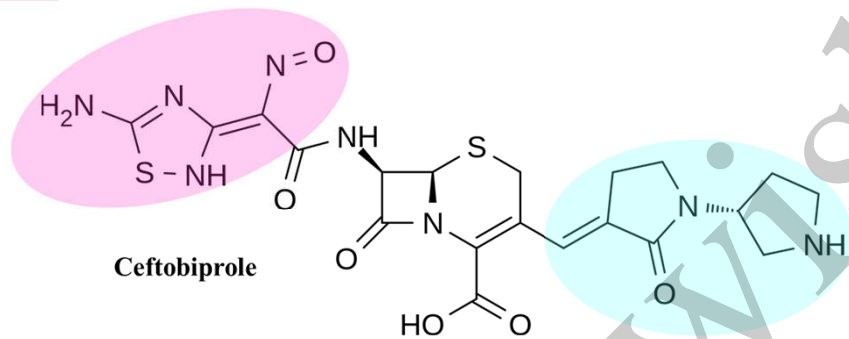
- Zwitterionic compounds.
- Good affinity for the transpeptidase enzyme.
- Low affinity for some  $\beta$ -lactamases.
- Cross BBB and effective in meningitis.

سيفيبيم: على الموقع 7 ميثوكسي إيمينو أسيل مع  
جذر أمينو ثيازول أما الموقع 3 يحوي ن-ميثيل  
بيروليدين  
فعالية أكبر تجاه سلبيات الغرام.



## 2- Cephalosporins

### 5<sup>th</sup> Generation Cephalosporins



Active Against:

**Methicillin-resistant** - *Staphylococcus aureus*

**Penicillin-resistant** - *Streptococcus pneumoniae*

53

### Cephalosporins advantages over penicillins

- ↗ Increased **acid stability** compare to penicillins.
- ↗ Most of the drugs have **better absorption** than penicillins.
- ↗ **Broad** antimicrobial spectrum.
- ↗ Increased activity against **resistant** microorganisms.
- ↗ Decreased **allergenicity**.
- ↗ Increased **tolerance** than penicillins.