

AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI

Preddiplomski studij
Primijenjena kemija
Prof. dr. sc. Marijana Hranjec

Studenii, 2024.

UVOD

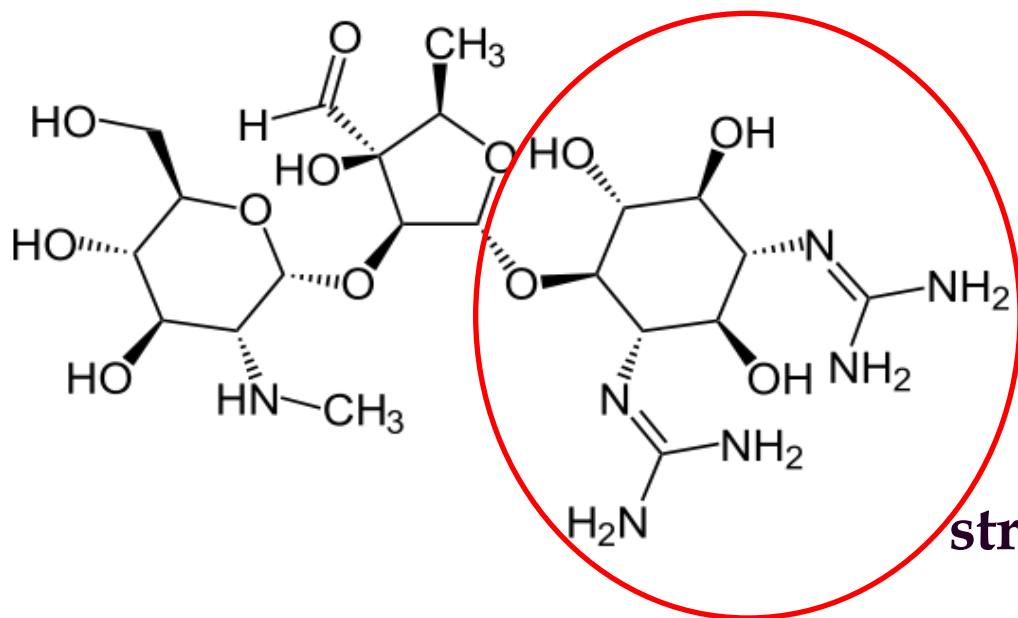
- najčešće korišteni antibiotici, izrazito polarni, bazični polikationski ugljikohidrati
- široki antibakterijski spektar
- bazični aglikon + specifični aminošećeri

Najvažniji antibiotici:

- **streptomycin**
- **kanamicin**
- **neomicin**
- **gentamicin**
- **tobramicin**
- **amikacin**

STREPTOMICIN

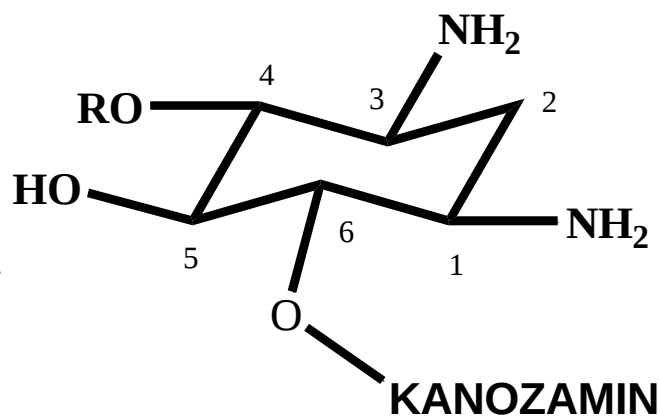
- otkriven 1943. godine
- prvi iz grupe aminoglikozidnih antibiotika (tuberkuloza)
- inhibira sintezu proteina, antibakterijski antibiotik
- inhibira malu podjedinicu ribosoma
- streptidin + L-streptoza + *N*-metilglukozamin



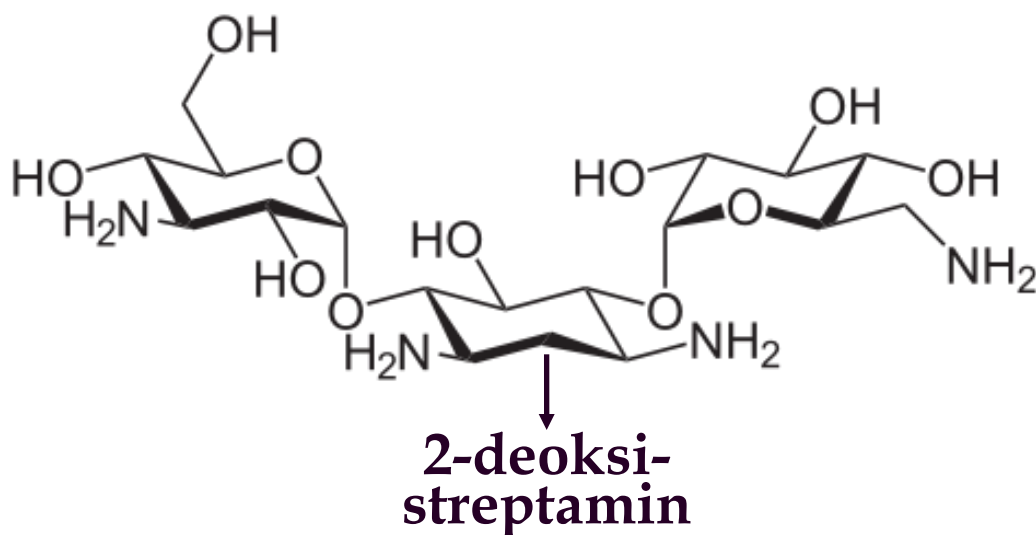
streptidin

KANAMICINI

- **kanamicini A, B i C** se razlikuju po supstituentima na položaju 4
- **A** - 6-amino-6-deoksi-D-glukoza
- **B** - 2,6-diamino-2,6-dideoksi-D-glukoza
- **C** - 2-amino-2-deoksi-D-glukoza
- danas se više ne koristi u medicini zbog neželjenih nuspojava

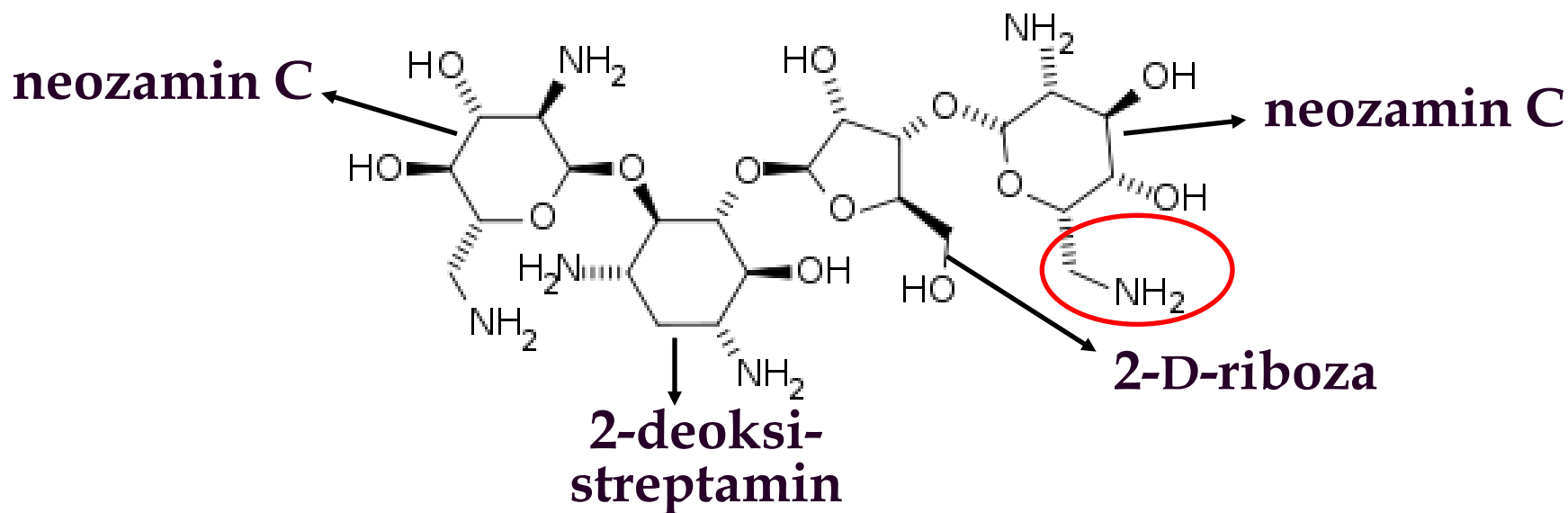


kanosamin - 3-D-glukozamin



NEOMICINI

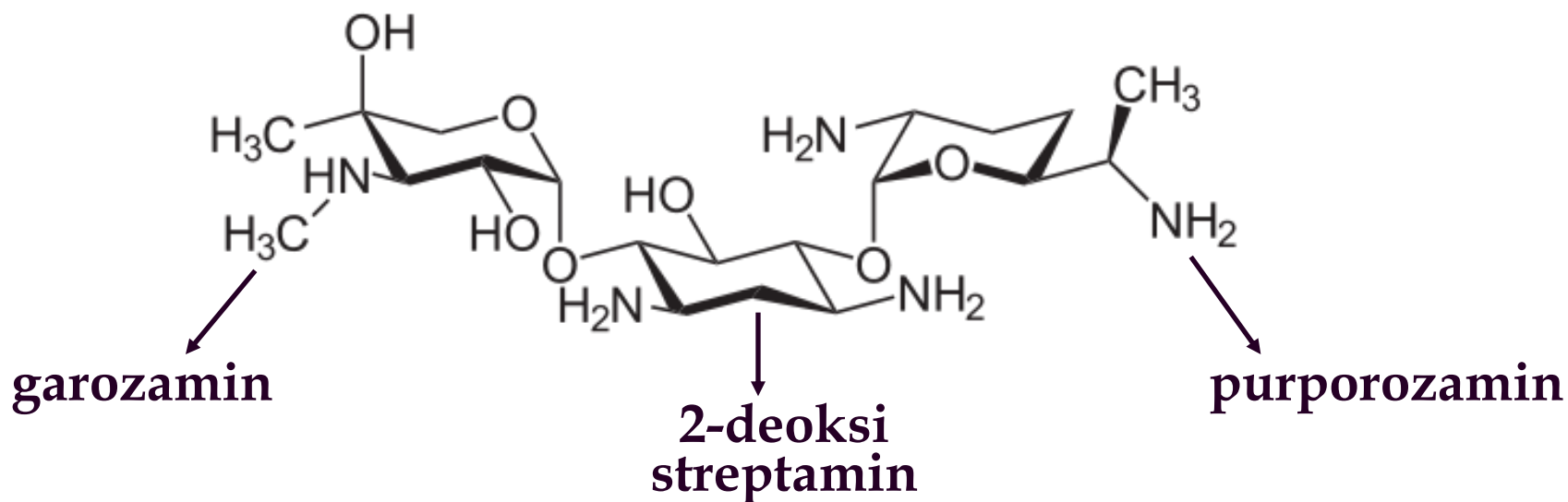
- **neomicini A, B i C** se razlikuju po stehiometrijskoj građi tj. položaju CH_2NH_2
- slični streptomycinu samo umjesto gvanidinskih supstituenata imaju amino skupine
- neomicin A - neamin (neozamin C + 2-deoksistreptamin)
- djeluju na gram negativne bakterije, toksičan za slušni živac



NEOZAMIN = 2,6-DIAMINO-2,6-DIDEOKSI-L-IDOZA

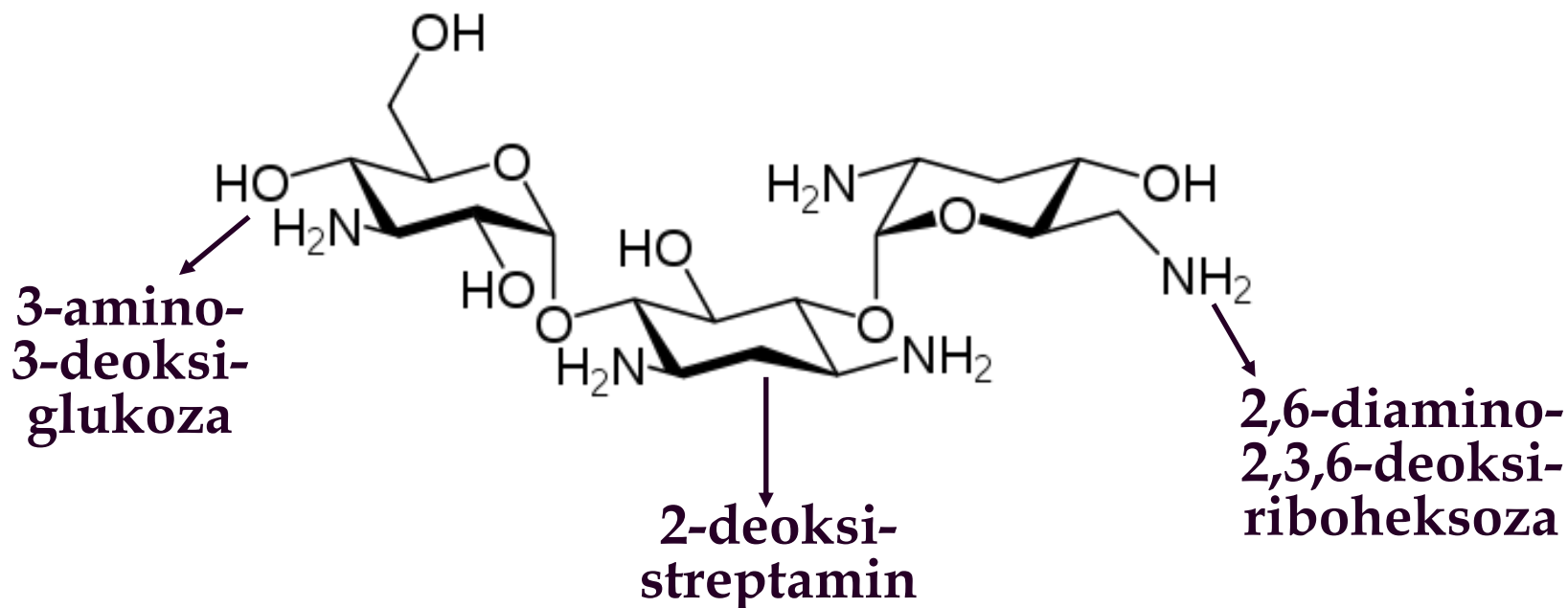
GENTAMICIN

- djeluje na gram negativne bakterije
- toksično djeluje na slušni živac i bubrege
- pokazuje dobru termičku stabilnost
- primijenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima



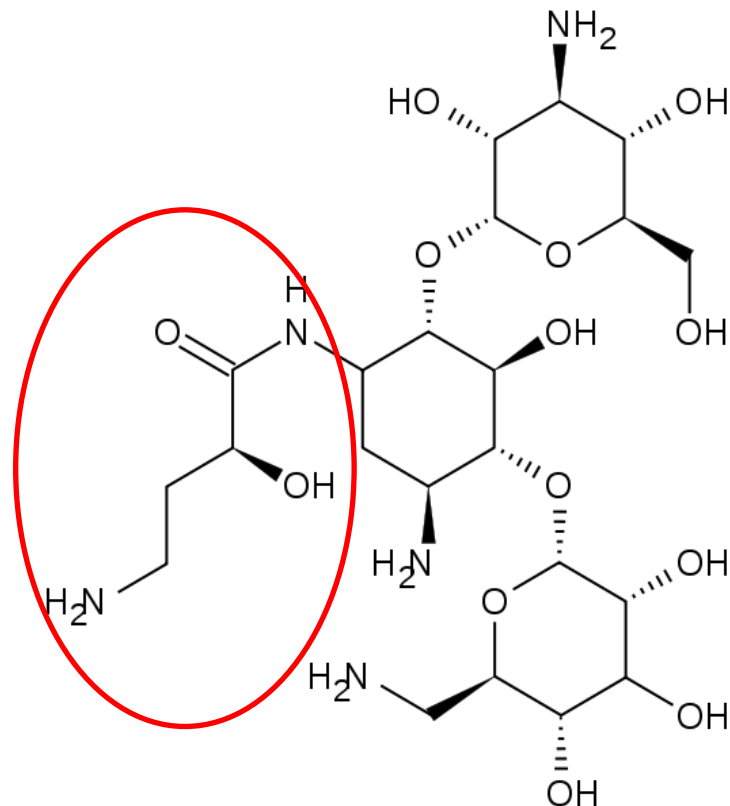
TOBRAMICIN

- djeluje na gram negativne bakterije
- sprječava nastajanje kompleksa male i velike podjedinice ribosama
- toksično djeluje na bubrege
- topljiv je u vodi



AMIKACIN

- 1*N*-amino- α -hidroksibutiril kanamicin A
- djeluje na gram negativne bakterije
- široki antimikrobni spektar

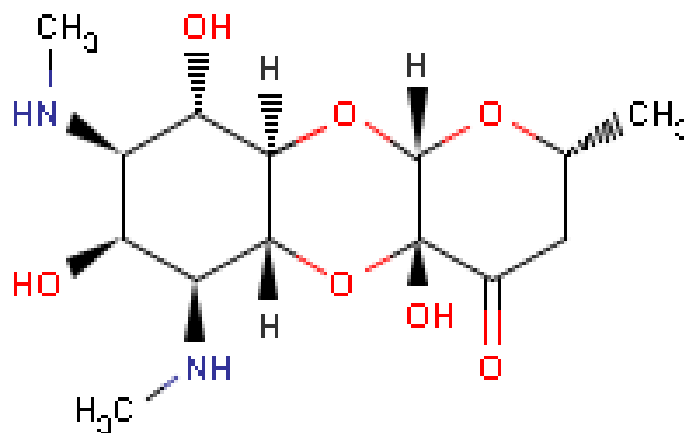


AMINOCIKLITOLI

- antibiotici srodni aminoglikozidima
- slične su kemijske strukture, mehanizma djelovanja i antibakterijskog spektra djelovanja
- svrstavaju se u podskupinu aminoglikozidnih antibakterijskih antibiotika
- **spektinomycin**
- **apramicin**

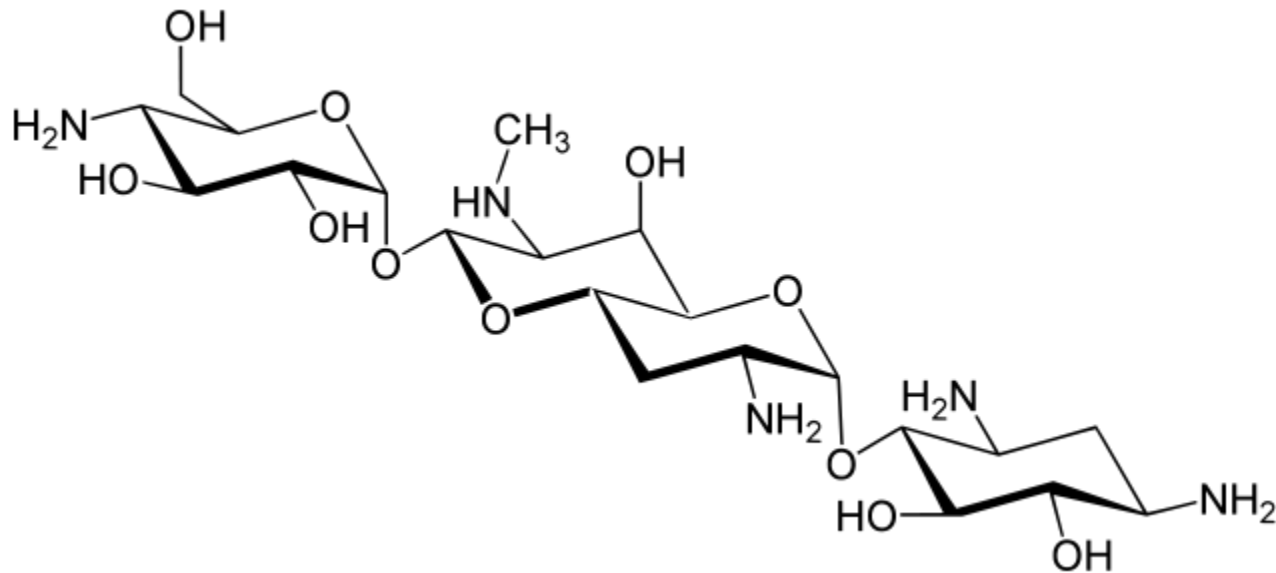
SPEKTINOMICIN

- dolazi kao hidrokloridna, dihidrokloridna ili tetrahidrosulfatna sol
- veže se na malu podjedinicu ribosoma - inhibira sintezu proteina, djeluje pretžno na gram negativne bakterije



APRAMICIN

- isključivo se koristi u veterini
- djeluje na gram negativne bakterije



MAKROLIDI

Prof. dr. sc. Marijana Hranjec

Studenii, 2024.

UVOD

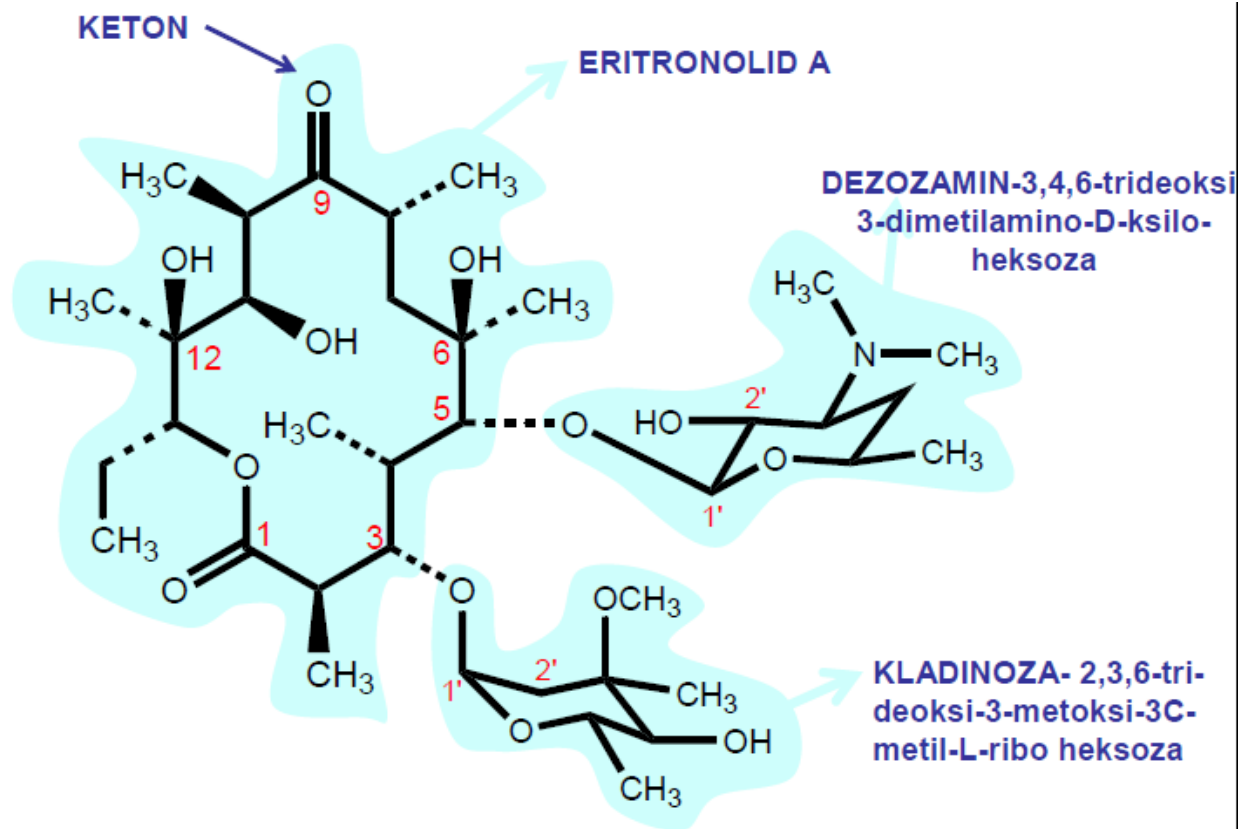
- skupina prirodnih produkata izoliranih iz mikroorganizama *Streptomyces*, poznato preko 2000 vrsta
- prvi makrolid je izoliran 1950., **pikromicin**
- osnovna struktura im je **makrociklički laktonski prsten** na koji su glikozidnom vezom vezani ugljikohidrati
- zbog prisustva aminošećera to su bazični spojevi te mogu tvoriti soli – vrlo važno zbog primjene u farmaceutskoj industriji (antibiotici)
- širok spektar antimikrobne aktivnosti

Dijele se u tri osnovne skupine prema broju C atoma u makrocikličkom laktonskom prstenu:

- 12-teročlani makrolidi
- 14-teročlani makrolidi
- 16-teročlani makrolidi

14-TEROČLANI MAKROLIDI

- najpoznatiji iz ove grupe su eritromicini
- **Eritromicin A** – koristi se više od 40 godina u liječenju gram pozitivnih bakterija

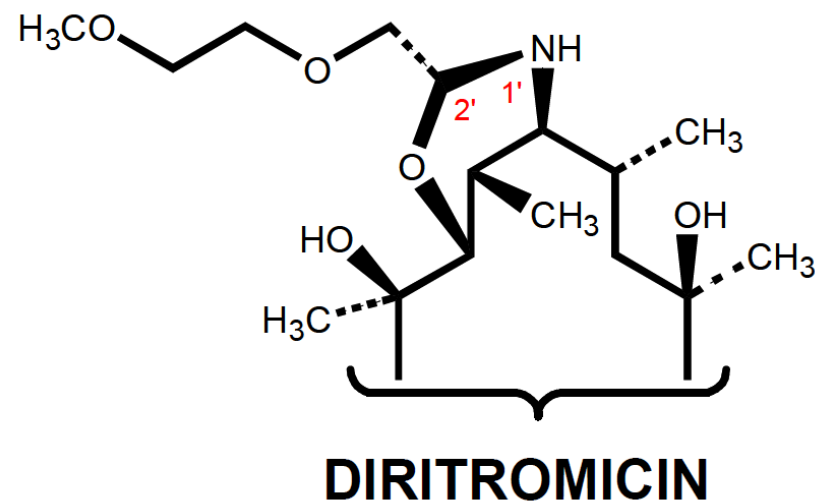
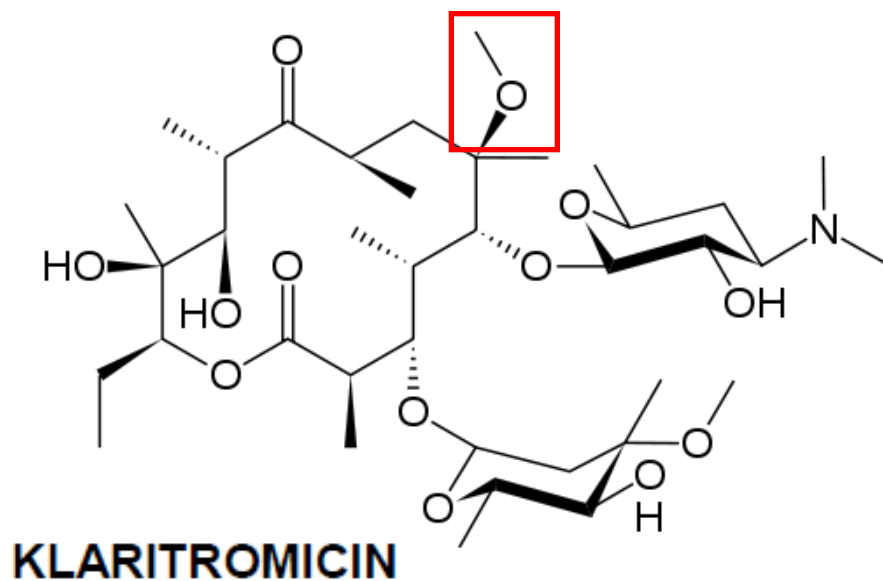


ERITROMICIN A

- osnovni nedostatak njegove primjene je ograničen spektar djelovanja prema gram negativnim bakterijama i gubitak aktivnosti u kiselom mediju
- veže se selektivno na 50S podjedinicu ribosoma
- gorkog okusa, stabilan u neutralnom mediju
- **Eritromicin B** – 12-deoskieritromicin A
- **Eritromicin C** – razlika u strukturi kladinoze, demetoksi šećer
- modifikacijama se nastoji postići bolja lipofilnost i topljivost, stabilnost u kiselom mediju, smanjenje gorkog okusa
- polusintetski derivati: klaritromicin, azitromicin, diritromicin

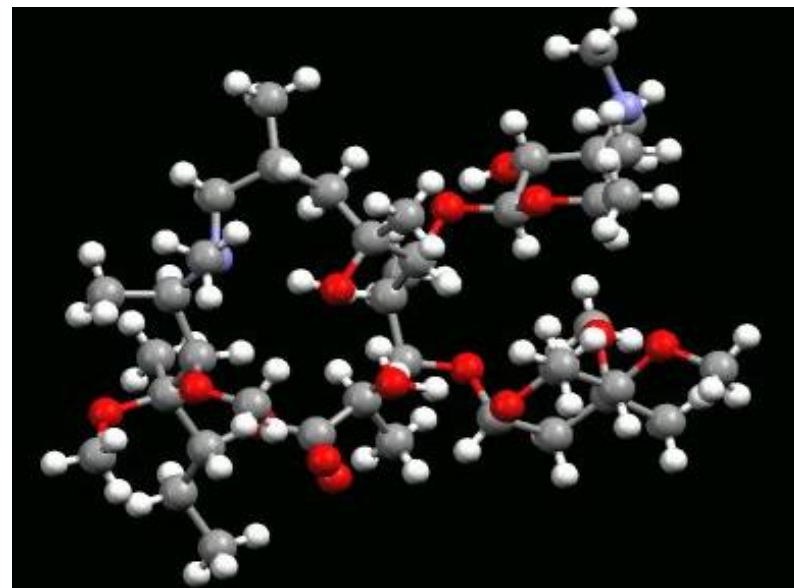
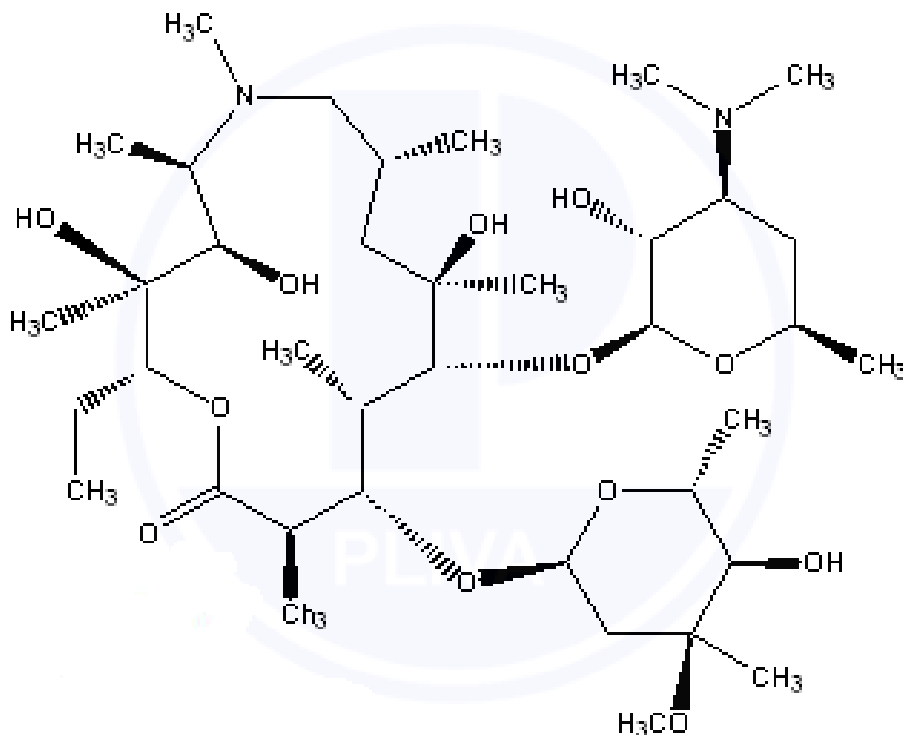
DERIVATI ERITROMICINA A

- **klaritromicin** - 6-metilni eter eritromicina A (veća stabilnost u kiselom mediju, bolja oralna bioraspoloživost)
- **diritromicin** – derivat 9S-eritromiciklamina (9N,11O – oksazin)
- prolijek je eritromiciklamina, nestabilan u kiselom i lužnatom mediju, hidrolizira
- zadržana antibakterijska aktivnost



AZITROMICIN

- pripada skupini 15-teročlanih **azalida** (N atom u laktonskom prstenu)
- *N*-metilirani derivat



AZITROMICIN

- polusintetski derivat eritromicina A
- izrazito efikasan pri terapijskom liječenju bakterijskih infekcija, širokog spektra antibakterijske aktivnosti
- ciljano djeluje na mjestu infekcije
- djelotvoran i do 7 dana nakon prestanka terapije
- veća lipofilnost i stabilnost u kiselom mediju
- **1981. otkriće azitromicina** – prvi član nove skupine azalida
- Plivin istraživački tim (Sumamed)

IUPAC:

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-15-oxo-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadec-13-yl 2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranoside

Formula: $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Mol. Masa: 748.984 g·mol⁻¹

16-TEROČLANI MAKROLIDI

- najveća grupa makrolidnih antibiotika
- **tilozin** – jako antibakterijsko djelovanje prema gram-pozitivnim bakterijama, u veterini
- prirodni produkt, slabo topljiv u vodi

