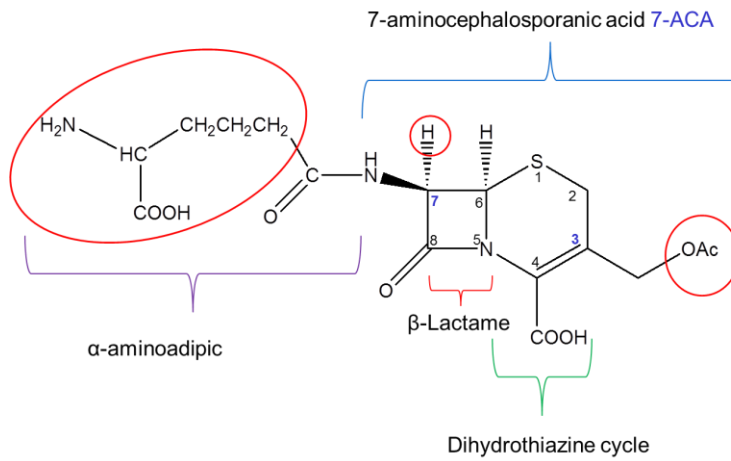


## ثانياً: السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS

مقدمة:

- السيفالوسبورينات مشابهة للبنسيلينات في البنية (تحتوي حلقة بيتا لاكتام) وتختلف عنها بوجود الحلقة السادسة (ثيازين) في السيفالوسبورينات بدل الحلقة الخماسية في البنسيلينات وكذلك تحتوي السيفالوسبورينات على رابطة مضاعفة في الحلقة السادسة وهذه الرابطة المضاعفة غير موجودة عند البنسيلينات.
- السيفالوسبورين الأول الذي تم عزله هو السيفالوسبورين س Cephalosporin C.
- في حال نزع R-CO من السيفالوسبورينات نحصل على 7-ACA أما نزع R-CO من البنسيلينات فكنا نحصل على 6-APA.
- إن صيغة السيفالوسبورين س هي:



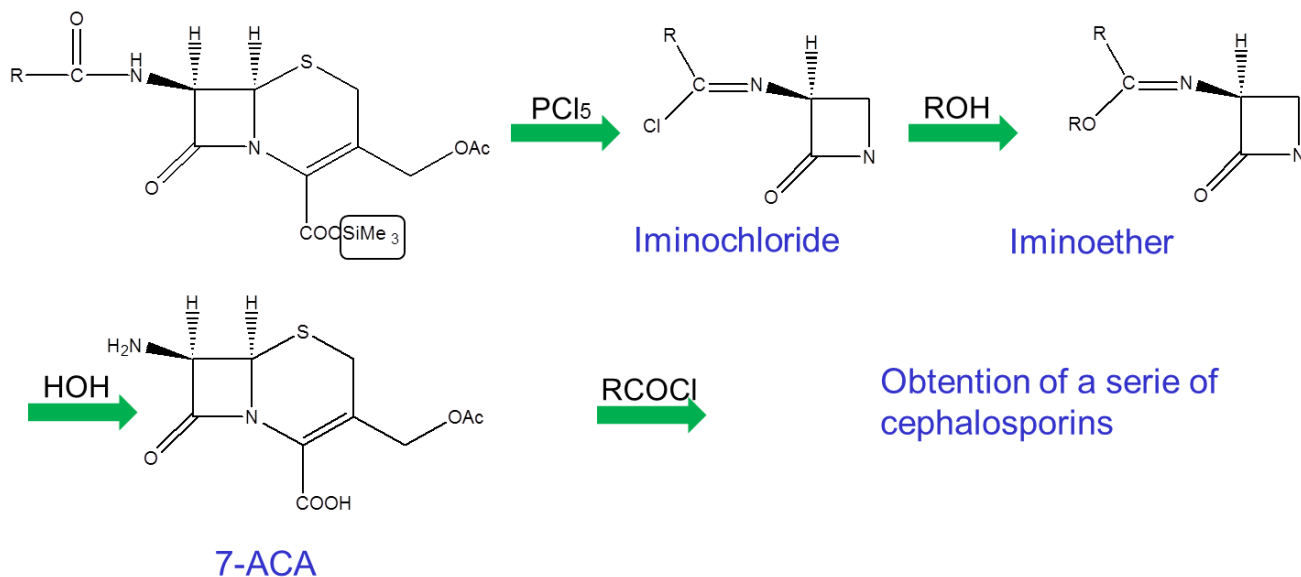
إن هذه الدوائر الثلاث السابقة تدلنا على أن المركب قابل للاستبدال في هذه المواقع للحصول على مشتقات سيفالوسبورينية مختلفة.

خواص سيفالوسبورين س Cephalosporin C:

- صعب العزل والتنقية.
- تأثيره المضاد للجراثيم ضعيف حوالي 1/100 من تأثير البنسيلين ج penicillin G.
- لا يمكن إعطائه عن طريق الفم.
- أقل إحداثاً للحساسية مقارنة بالبنسيلين ج penicillin G.
- مقاومته للحلمهة الحامضية أفضل مقارنة بالبنسيلين ج penicillin G.
- مقاومته للبنسيليناز أفضل مقارنة بالبنسيلين ج penicillin G.
- هو أوسع طيفاً من البنسيلين ج penicillin G لأنه مضاد للبكتيريا موجبة وسالبة الغرام.

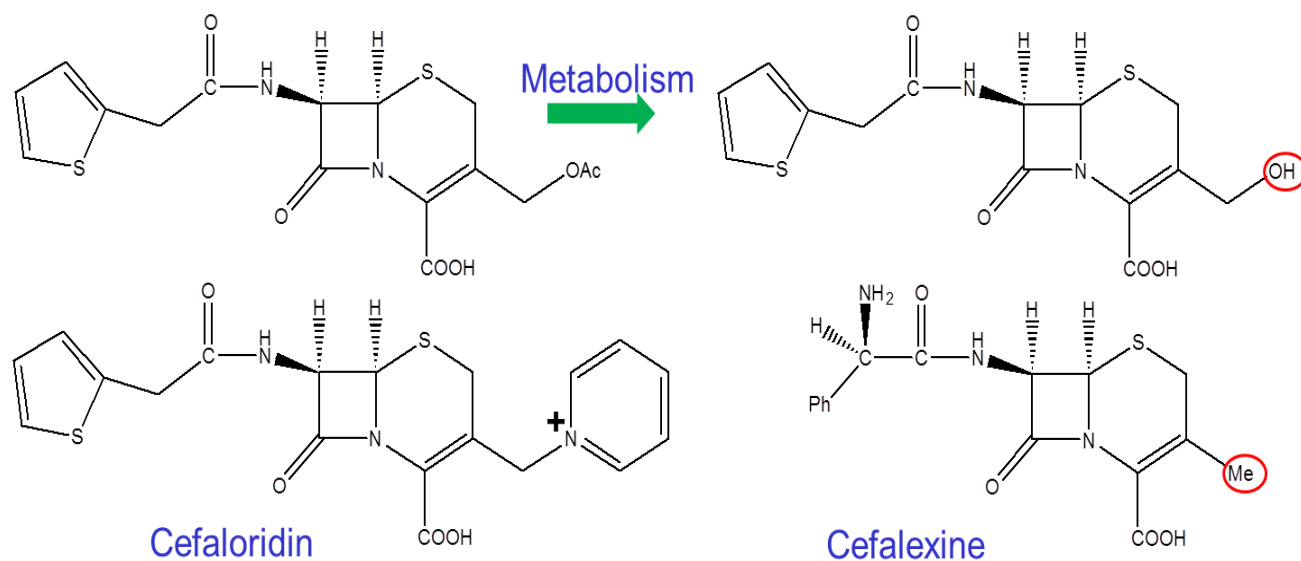
تحضير المشتقات السيفالوسبورينية: ويتم ذلك عن طريق:

١- إدخال مستبدلات على السلسلة الجانبية لزمرة الأمينو أسيل في الموقع 7 من السيفالوسبورين حيث أولاً ندخل الكلور ثم نستبدل الكلور ب RO ثم نقوم بالحلمهة فنحصل على 7-ACA ثم بإدخال RCOCl نحصل على سلسلة من السيفالوسبورينات كالتالي:



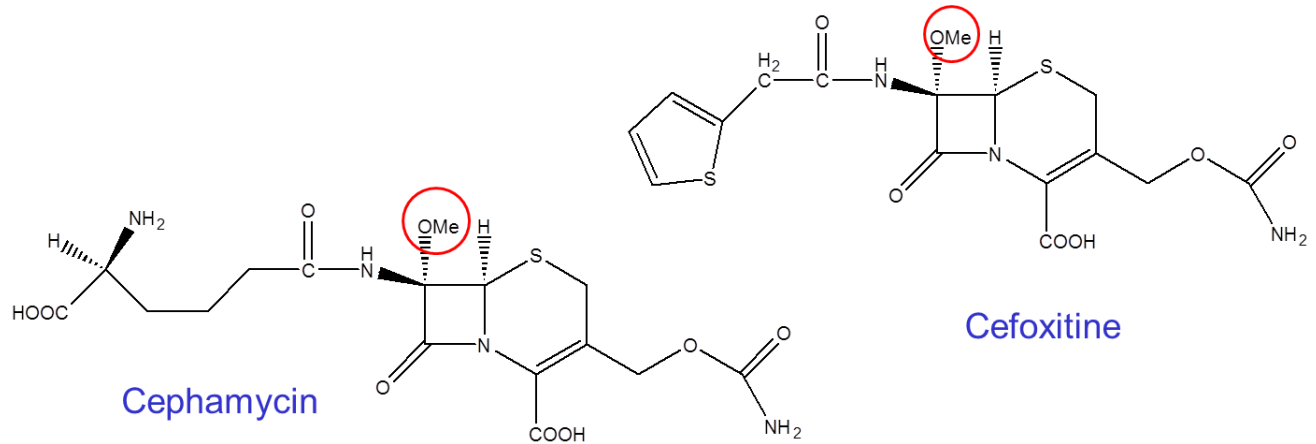
ملاحظة: في هذه الطريقة وفي الخطوة الثالثة منها نلاحظ أنه عند إجراء الحلمهة لم تتحلله حلقة بيتا لاكتام وذلك لوجود زمرة أضعف منها قابلة للحلمهة وهي الإيمين Imine وهي التي تعطي حماية للمركب.

٢- إدخال مستبدلات على السلسلة الجانبية في الموقع 3 من السيفالوسبورين حيث أنه بتغيير المستبدل نحصل على مركبات بفعاليات مختلفة كالتالي:



ملاحظة: نلاحظ أنه كلما تغير المستبدل نحصل على مركب جديد بخواص جديدة وفعالية جديدة.

٣- إن استبدال الهيدروجين في الموقع 7 بميتوكسي يعطي فعالية جيدة وهذه المركبات التي تحوي ميتوكسي بدل الهيدروجين في الموقع 7 تسمى ب سيفاميسينات cephamycines ومن الأمثلة عليها نذكر:



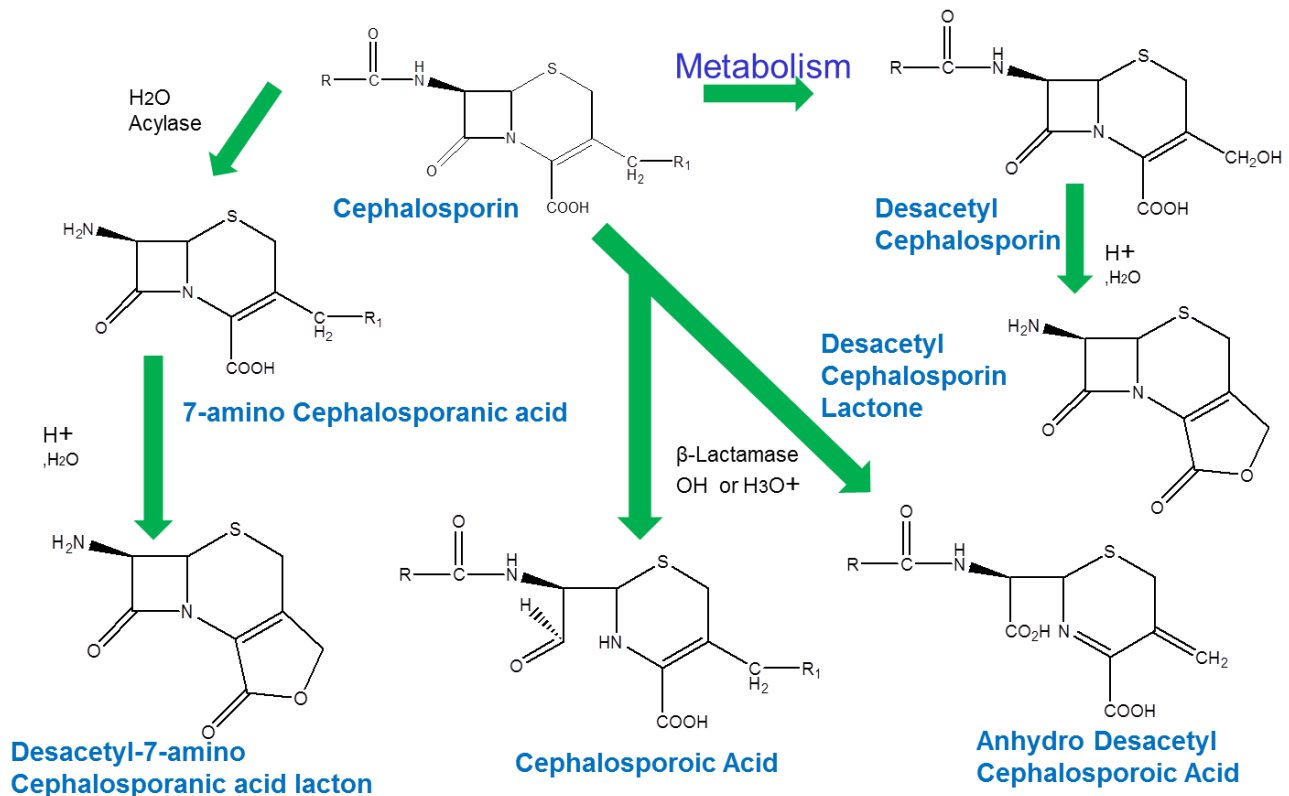
ملاحظة: إن هذه المركبات تبقى منتمية للسيفالوسبورينات ولكن خصصت في مجموعة ضمن السيفالوسبورينات تسمى ب سيفاميسينات cephamycines.

### ملخص عن خواص السيفالوسبورينات:

- السيفالوسبورينات التي تعطى عن طريق الحقن فعاليتها عالية ضد الجراثيم موجبة وسالبة الغرام.
- أغلب السيفالوسبورينات امتصاصها ضعيف عن طريق الأمعاء.
- إن السيفالوسبورينات أقل فعالية من البنسيلينات الموافقة لها لكن طيفها أوسع.
- في حال وجود زمرة أمين ضمن السلسلة الجانبية R في السيفالوسبورينات فيمكن إعطاء المركب عن طريق الفم.
- يمكن الحصول على سيفالوسبورينات تعطى عن طريق الفم من خلال إجراء أسترة على مجموعة COOH في الموقع 3 من السيفالوسبورين.
- بالنسبة للسيفالوسبورينات فهي مقاومة أكبر للحلمهة والتخريب من قبل أنزيمات بيتا لاكتاماز وذلك بالمقارنة مع البنسيلينات.
- تقسم السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال وهي الأول والثاني والثالث والرابع.

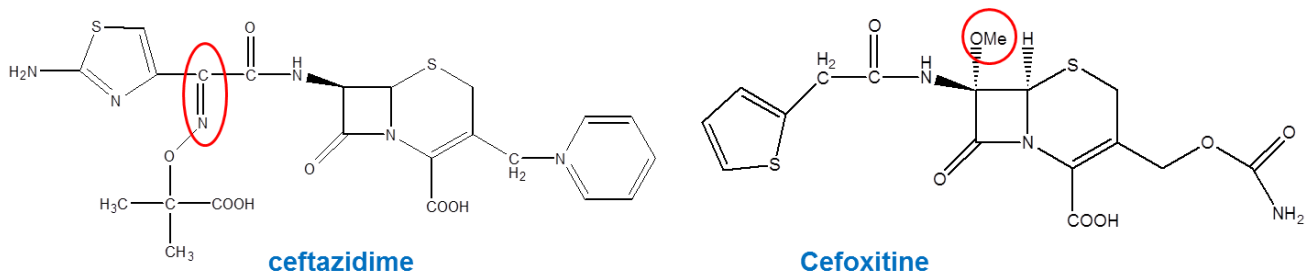
### تخرب السيفالوسبورينات:

- بوجود OH (وسط قلوي) أو أنزيمات بيتا لاكتاماز  $\beta$ -Lactamase تتحطم حلقة بيتا لاكتام في السيفالوسبورين ونحصل على ناتج تخرب هو سيفالوسبورويك أسيد ومركب مماكب له.
- بوجود أنزيمات الأسيلاز Acylase تتحطم الرابطة R-CO في السيفالوسبورين ثم بالمتابعة في وسط حمضي نحصل على اللاكتون وهو غير فعال.
- عند استقلاب السيفالوسبورين نحصل على المشتق الكحولي (يحتوي OH) وبالمتابعة بوسط حمضي نحصل على اللاكتون غير الفعال.
- الشكل التالي يوضح ماسبق:



### مقاومة السيفالوسبورينات لأنزيمات بيتا لاكتاماز:

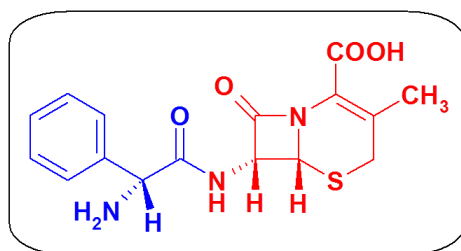
- إن السيفالوسبورينات مقاومة أكثر لأنزيمات بيتا لاكتاماز بالمقارنة مع البنسيلينات وذلك بسبب وجود الحلقة السادسة مع الرابطة المضاعفة في بنيتها.
- كذلك فإن وجود زمر R كبيرة الحجم في السيفالوسبورينات يعطي حماية ومقاومة للمركب كما في البنسيلينات.
- إن إدخال مستبدلات قطبية على جزيئة الأمينو أسيل في السيفالوسبورينات يزيد المقاومة تجاه بعض أنزيمات بيتا لاكتاماز.
- إن وجود زمر في المركب مثل الميثوكسي والإيمين يعطي المركب حماية تجاه أنزيمات بيتا لاكتاماز كما في المركبين التاليين:



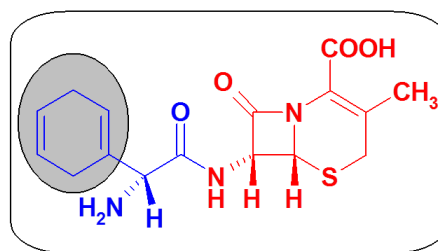
من الأمثلة على السيفالوسبورينات نذكر:

١ - سيفاليكسين *Cephalexin*: وهو فعال فموياً بسبب وجود زمرة الأمين وهناك مركب مشابه له وهو السيفرادين.

٢ - سيفرادين *Cephadrine*: وهو المشتق السيفالوسبوريني الوحيد الذي يتوفر في شكلين صيدليين وهما الشكلان الفموي والحقني.



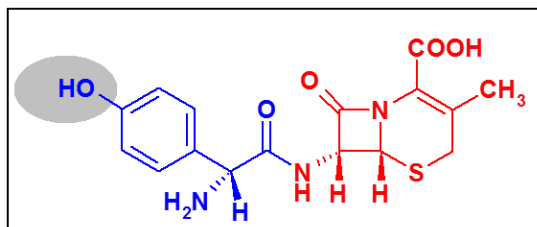
Cephalexin



Cephadrine

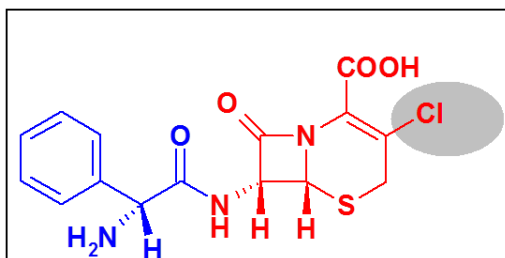
ملاحظة: إن الاختلاف في البنية بين المركبين السابقين هو أن السيفاليكسين يحوي حلقة عطرية أما السيفرادين يحوي حلقة غير عطرية.

٣ - سيفادروكسيل *Cefadroxil*: إن السلسلة الجانبية (R) فيه تشابه السلسلة الجانبية للأموكسيسيلين وهو يحوي على الزمرة NH2 لذلك فهو يعطى فموياً والزمرة OH التي توسع الطيف لأنها قطبية.

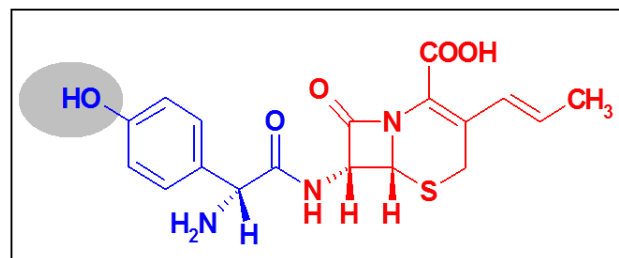


٤ - سيفاكلور *Cefaclor*: يحوي كلور في الموقع 3 بدل CH3 وهو فعال فموياً.

٥ - سيفبروزيل *Cefprozil*: يحوي في الموقع 3 على أليل (ميثيل فليل) وهو فعال فموياً.



Cefaclor



Cefprozil

ملاحظة: إن كلاً من المركبات ٣، ٤، ٥ تحوي NH2 وتعطى عن طريق الفم.

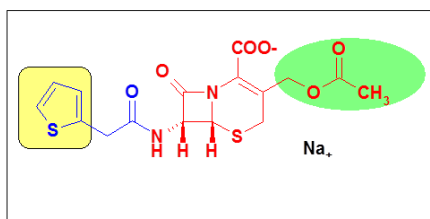
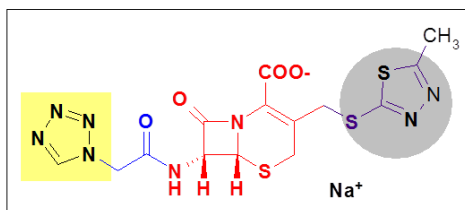


٦- سيفالوتين صوديوم *Cephalothin Sodium*: وهو مقاوم للبندسليناز.

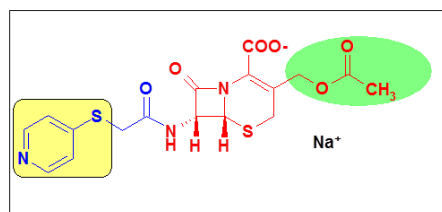
٧- سيفازولين صوديوم العقيم *Cefazolin Sodium, Sterile*.

٨- سيفابيرين صوديوم العقيم *Cephapirin Sodium, Sterile*: وهو غير ثابت في الحمض وهو يعطى حقناً.

### Cefazolin Sodium



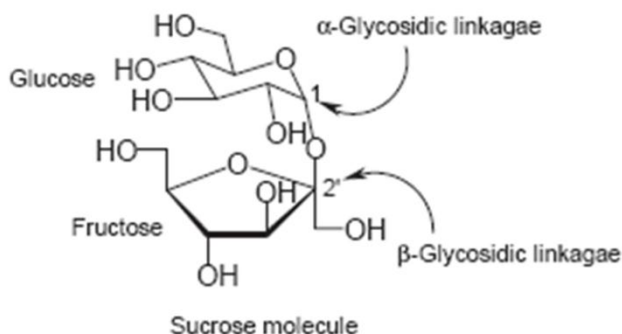
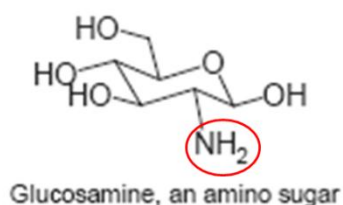
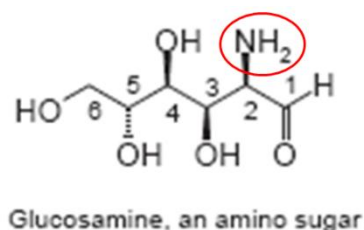
Cephalothin Sodium



Cephapirin Sodium

### ثالثاً: الأمينو غليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

مقدمة: إن الأمينو غليكوزيدات هي عبارة عن مركبات تحوي على رابطة غليكوزيدية سكرية وزمرة أمين مثل غلوكوز أمين والرابطة الغليكوزيدية هي رابطة تتشكل بين سكرين وهذه المركبات أغلبها معزولة طبيعياً وفعاليتها جيدة وبسبب احتوائها على الأمين فهي مركبات أساسية وفي ال PH الفيزيولوجي تكون مشحونة إيجابياً بشكل متعدد polycations.



طيفها: تؤثر على الجراثيم سلبية الغرام.

الفروقات بين المضادات الحيوية من حيث الطيف ضد الجراثيم

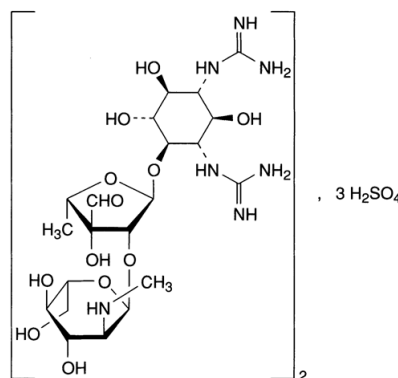
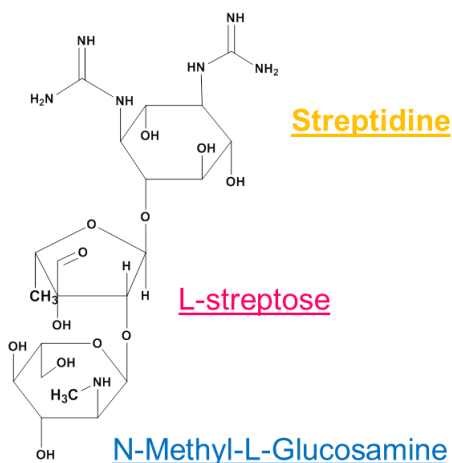
الأمينوغليكوزيدات	السيفالوسبورينات	البنسلينات
ضد الجراثيم سالبة الغرام	موسعة الطيف	ضد الجراثيم موجبة الغرام

المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات: وذلك عن طريق أنزيمات تصنعها الجراثيم والتي تخرب الأمينوغليكوزيدات حيث أن هذه الأنزيمات غالباً ماتخرب الرابطة الغليكوزيدية.

ملاحظة: أسماء الحلقات السكرية الداخلة في تركيب الأمينوغليكوزيدات غير مطلوبة وفيما يلي نذكر أمثلة على الأمينوغليكوزيدات مثل:

### ١ - ستريبتومييسين سلفات العقيم *Streptomycin Sulfate, Sterile*

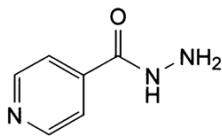
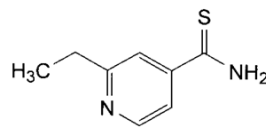
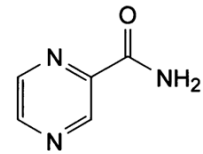
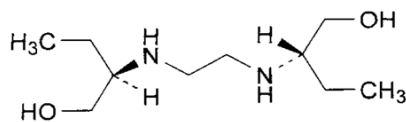
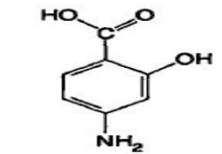
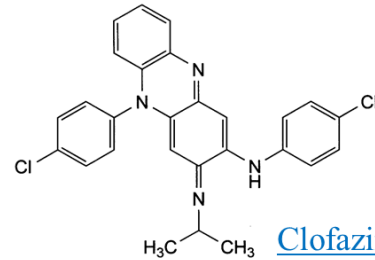
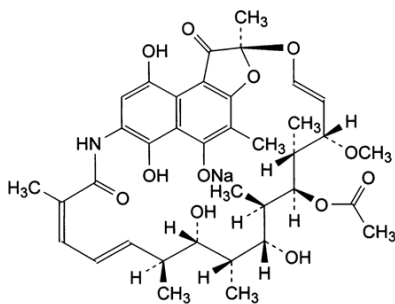
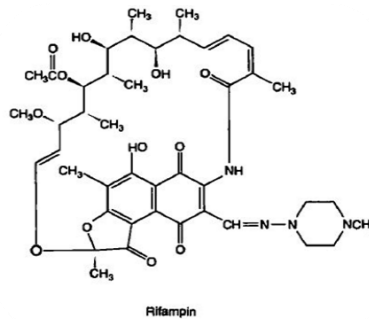
- وهو يحوي ثلاث حلقات سكرية ورابطتين غليكوزيديتين.
- يعطى للحقن العضلي ومن سلبياته أن الجراثيم سلبية الغرام تقاوم هذا الدواء بشدة وهو أيضاً سام للأعصاب.
- على اليمين يوجد ملح المركب وهو يحوي ثلاث جزيئات حمض لاحتواء المركب الأساسي على ثلاث زمر أمينية.



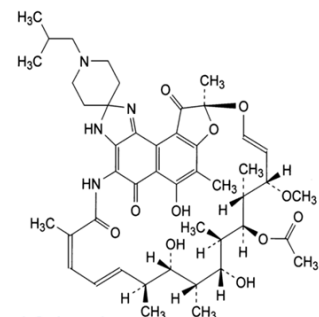
- هذا الدواء بحد ذاته لا يستعمل لعلاج السل وإنما يستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى مثل:

Isoniazid, Ethionamide, Pyrazinamide, Ethambutol, Aminosaliclic Acid

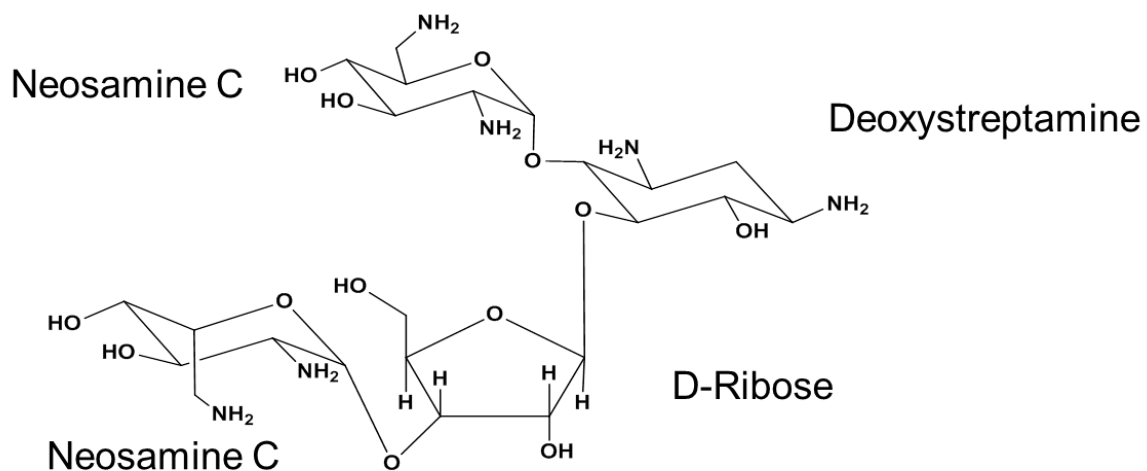
, Rifamycin, Rifampin, Rifabutin, Clofazimine

صيغ الأدوية المضادة للسلIsoniazidEthionamidePyrazinamideEthambutolp-Aminosalicylic AcidClofazimineRifamycin

Rifampin

Rifabutin٢ - نيوميسين سلفات Neomycin Sulfate

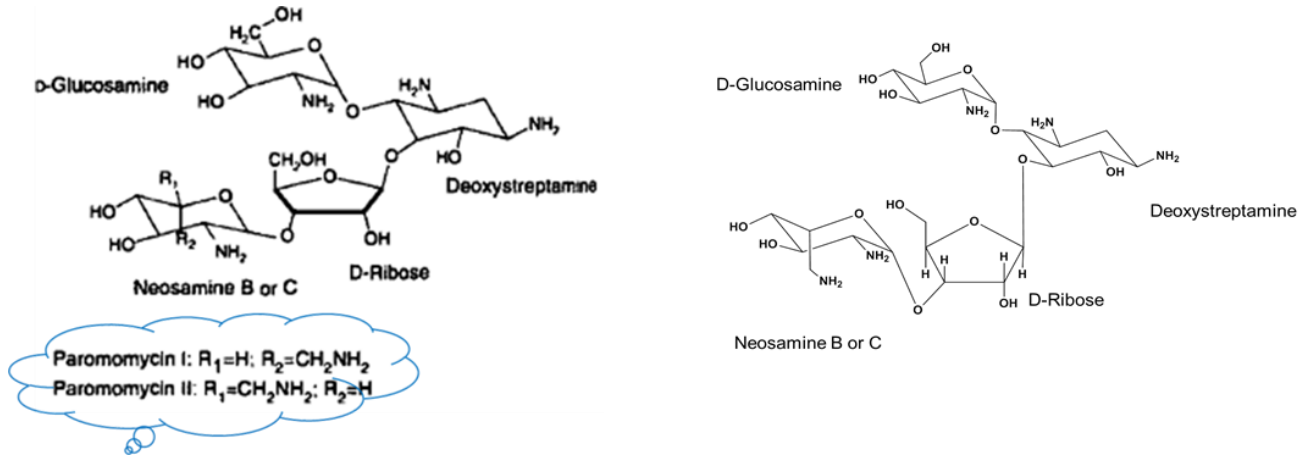
- سمي جديداً في عام ١٩٤٩.
- يحوي أربع جزيئات سكرية وثلاث روابط غليكوزيدية.
- يستخدم في حال الإنتانات الهضمية والجلدية.



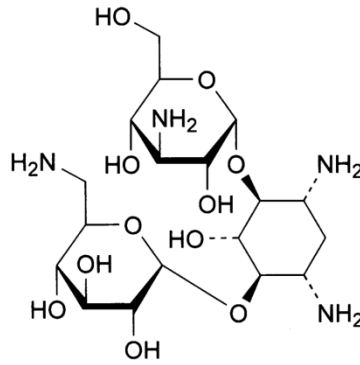


٣ - باروموميسين سلفات *Paromomycin Sulfate*

- وهو مزيج من مماكبين وهما paromomycin I and paromomycin II.
- وهو يحوي أربع حلقات سكرية وثلاث روابط غليكوزيدية.
- يستخدم في حال الإنتانات الهضمية وله فعالية تجاه الأميبيا (الطفيليات).

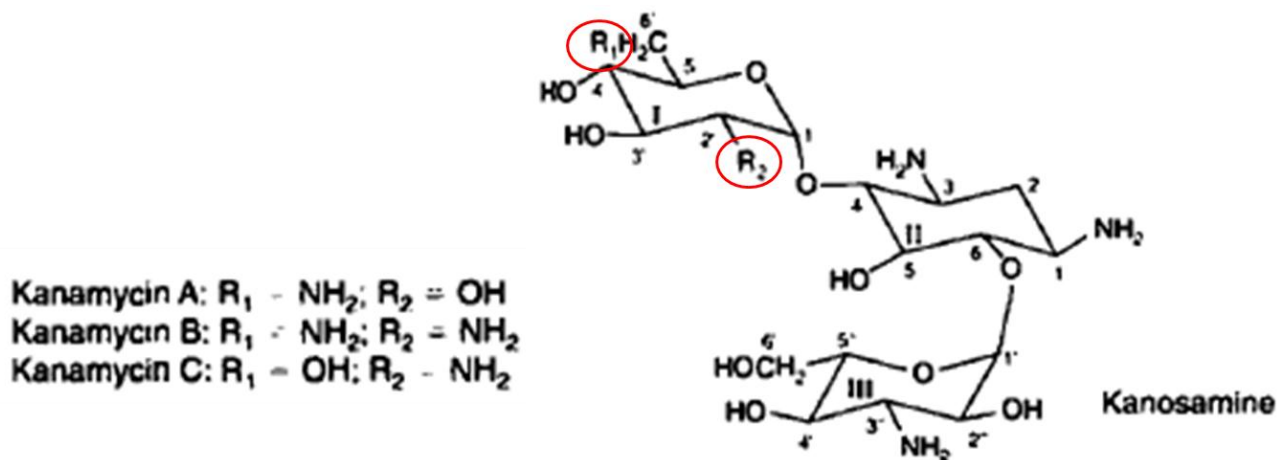
٤ - كاناميسين سلفات *Kanamycin Sulfate*

- يوجد منه ثلاثة أنواع وهي C, B, A والذي يسوق هو kanamycin A.
- يستعمل في حال الإنتانات الهضمية وهو مشابه لسابقه.

علاقة البنية بالتأثير RSA للكاناميسين (هام):

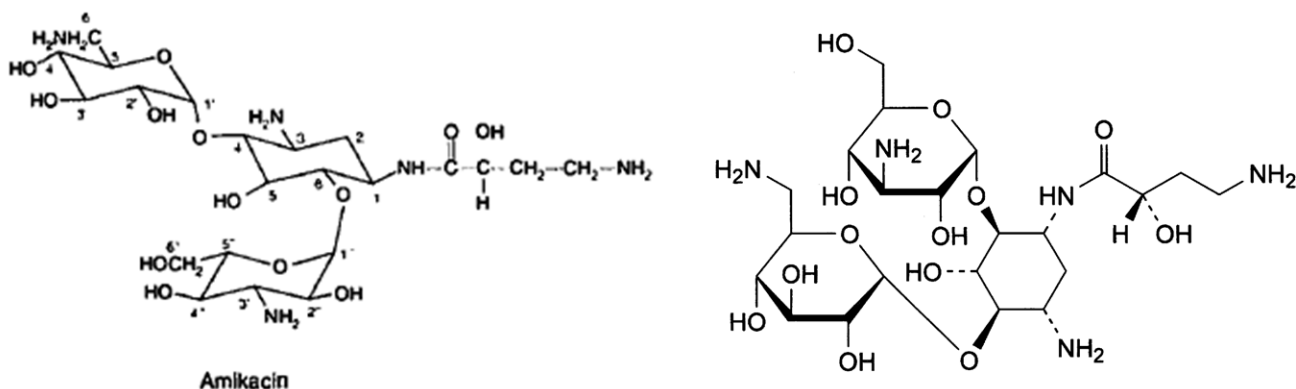
- هناك ثلاث حلقات في المركب والحلقة الأولى مهمة جداً للفعالية.
- إن الزمر الأمينية في المواقع 2 و 6 مهمة من أجل الفعالية وبالنظر إلى مستبدلات الأنواع الثلاثة نجد أن kanamycin B هو الأكثر فعالية ثم kanamycin A وأخيراً يأتي من حيث الفعالية kanamycin C.
- في حال إدخال ميتيل على الكربون في الموقع 6 أو على مجموعة الأمين ضمن ال R في الموقع 6 فإن ذلك يعطي مقاومة تجاه الأنزيم المؤسّط للزمرة الأمينية في الموقع 6 وبالتالي تزداد الفعالية.

- في حال إدخال زمرة هيدروكسيل في المواقع 3 أو 4 فإن الفعالية المضادة للبكتيريا لا تتغير (زمر الهيدروكسيل في هذه المواقع غير هامة).
- وهذه صيغة مفصلة له مع المستبدلات:



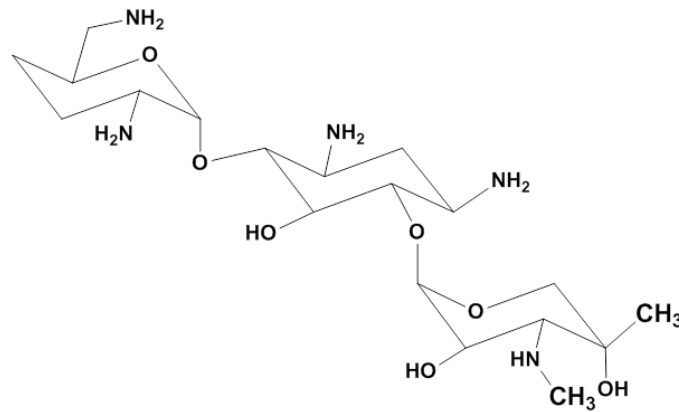
#### ٥- أميكاسين *Amikacin*:

- وهو نصف صناعي مشتق من kanamycin A حيث ندخل على زمرة الأمين عند الموقع 1 في الحلقة الثانية من kanamycin A حمض أمينو ألفا هيدروكسي بوتيريك.
- وهو ذو مقاومة أفضل تجاه أنزيمات الجراثيم المخربة للمضادات الحيوية مقارنة بالكاناميسين.
- وهو أقل سمية من الكاناميسين والجنتاميسين.
- الشكلان التاليان متطابقين للأميكاسين.

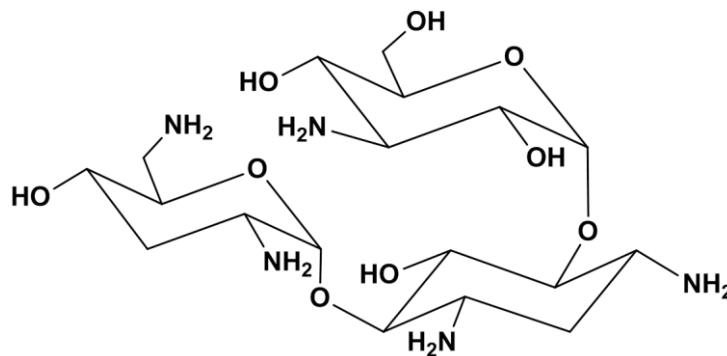


#### ٦- جنتاميسين سلفات *Gentamicin Sulfate*:

- له ثلاثة أنواع وهي مماكبات وهو يتواجد بشكل مزيج منها وهي: C1, C2 and C1a.
- فعاليته بشكل رئيسي موجهة ضد الإنتانات المسببة من قبل العصيات المعوية سلبية الغرام كما يعطى بشكل موضعي على الجلد.
- إن هذا المركب له الصيغة:



١٧- توبراميسين سلفات *Tobramycin Sulfate*: وهو الأكثر فعالية بين الأمينوغليكوزيدات.



١٨- سبكتينوميسين هيدروكلوريد العقيم *Spectinomycin Hydrochloride, Sterile*:

- وهو بشكل مختلف عن باقي الأمينوغليكوزيدات ولكنه مصنّف معها وهو يحوي زمرتين أمين.
- وهو ثابت في الشكل الجاف ومنحل جداً في الماء ولكن محاليله ضمن الماء تتخرب خلال 24 ساعة لذلك يحل بالماء قبل الاستعمال.
- يتواجد بشكل ملح هيدروكلوريد.
- يحوي زمرة هيميكتال hemiketal ضمن مربع وهي حساسة تجاه الحموضة.
- يعطى بالحقن العميق بالعضل.
- يتميز عن سوابقه بأنه موسع الطيف وموجه ضد الجراثيم موجبة وسالبة الغرام وليس فقط ضد الجراثيم سالبة الغرام كما في باقي الأمينوغليكوزيدات.

