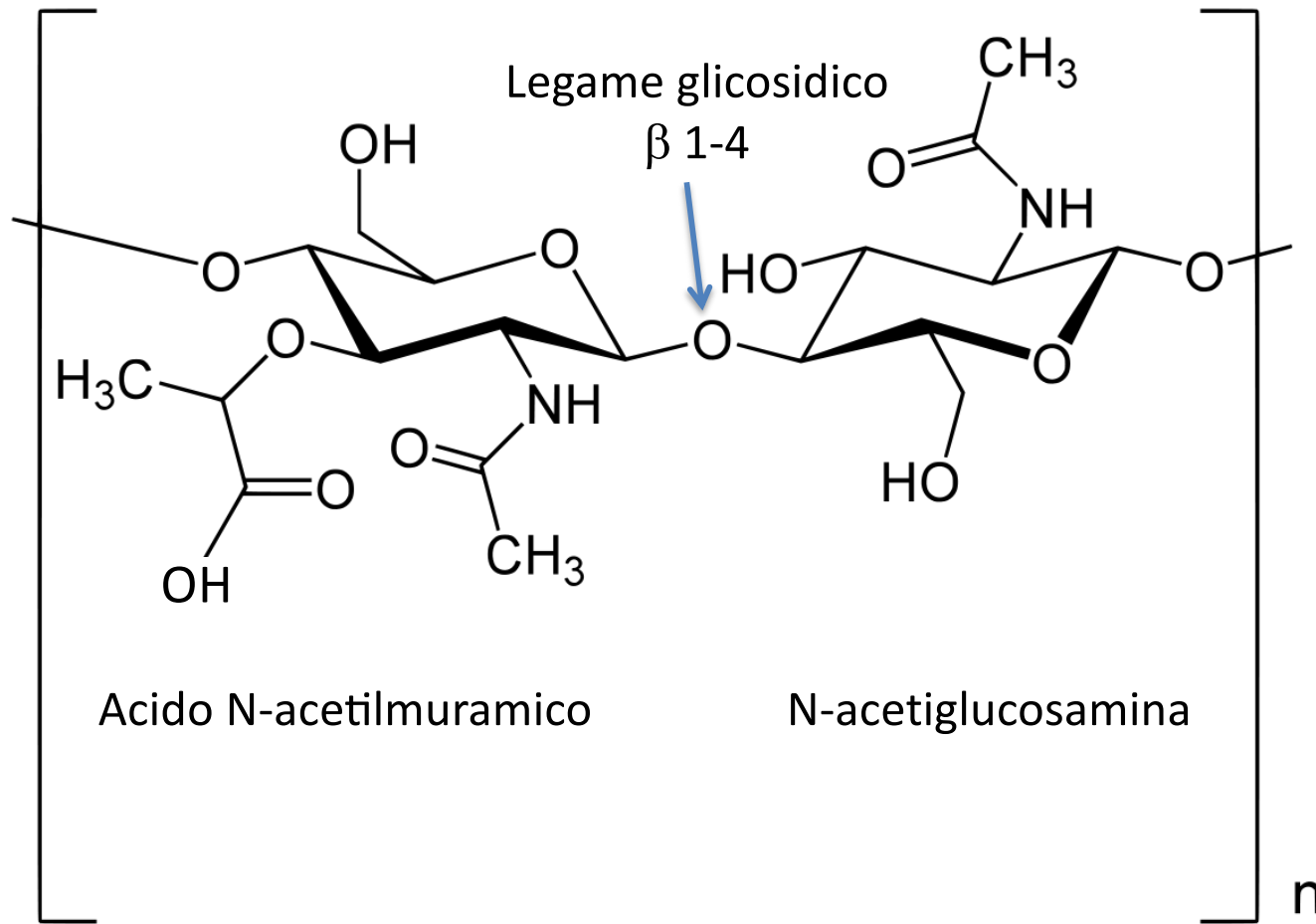
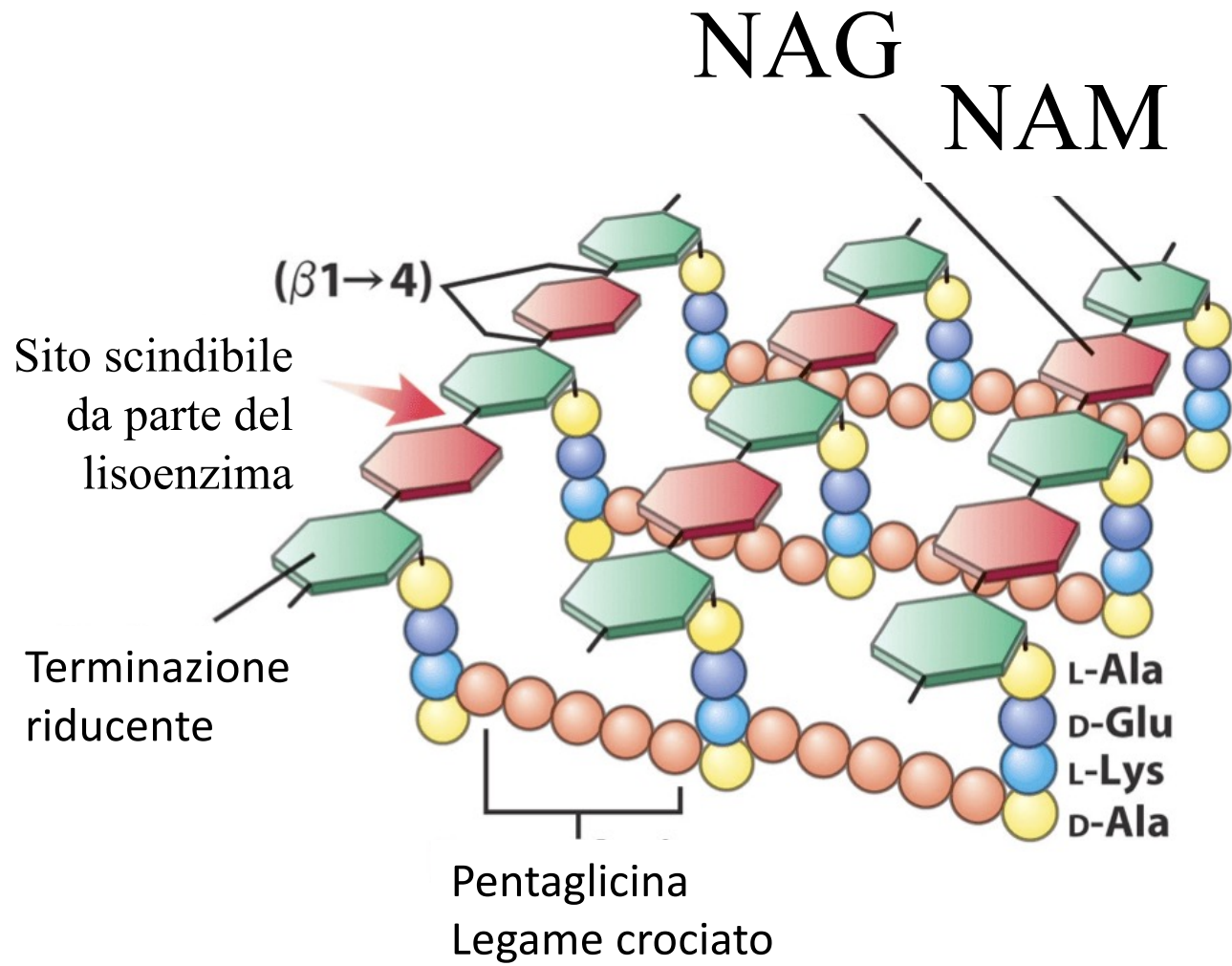


# ANTIBIOTICI INIBITORI DEL PEPTIDOGLICANO

# Gli zuccheri del peptidoglicano

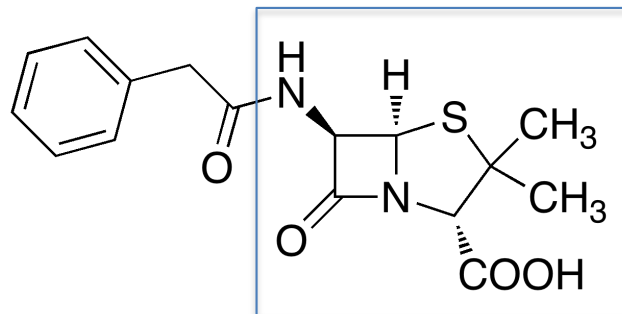
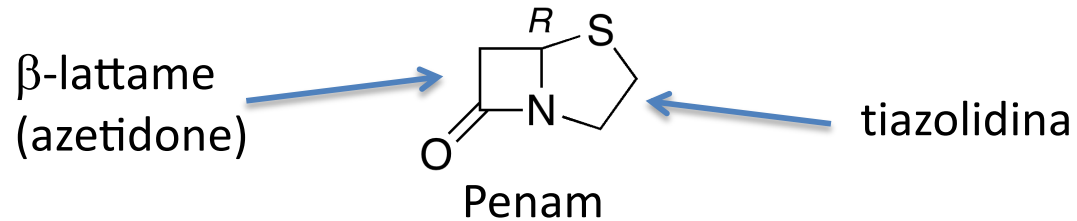
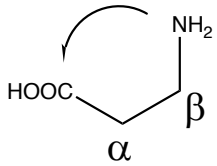


# Struttura del peptidoglicano



# PENICILLINE

# Caratteristiche generali delle penicilline

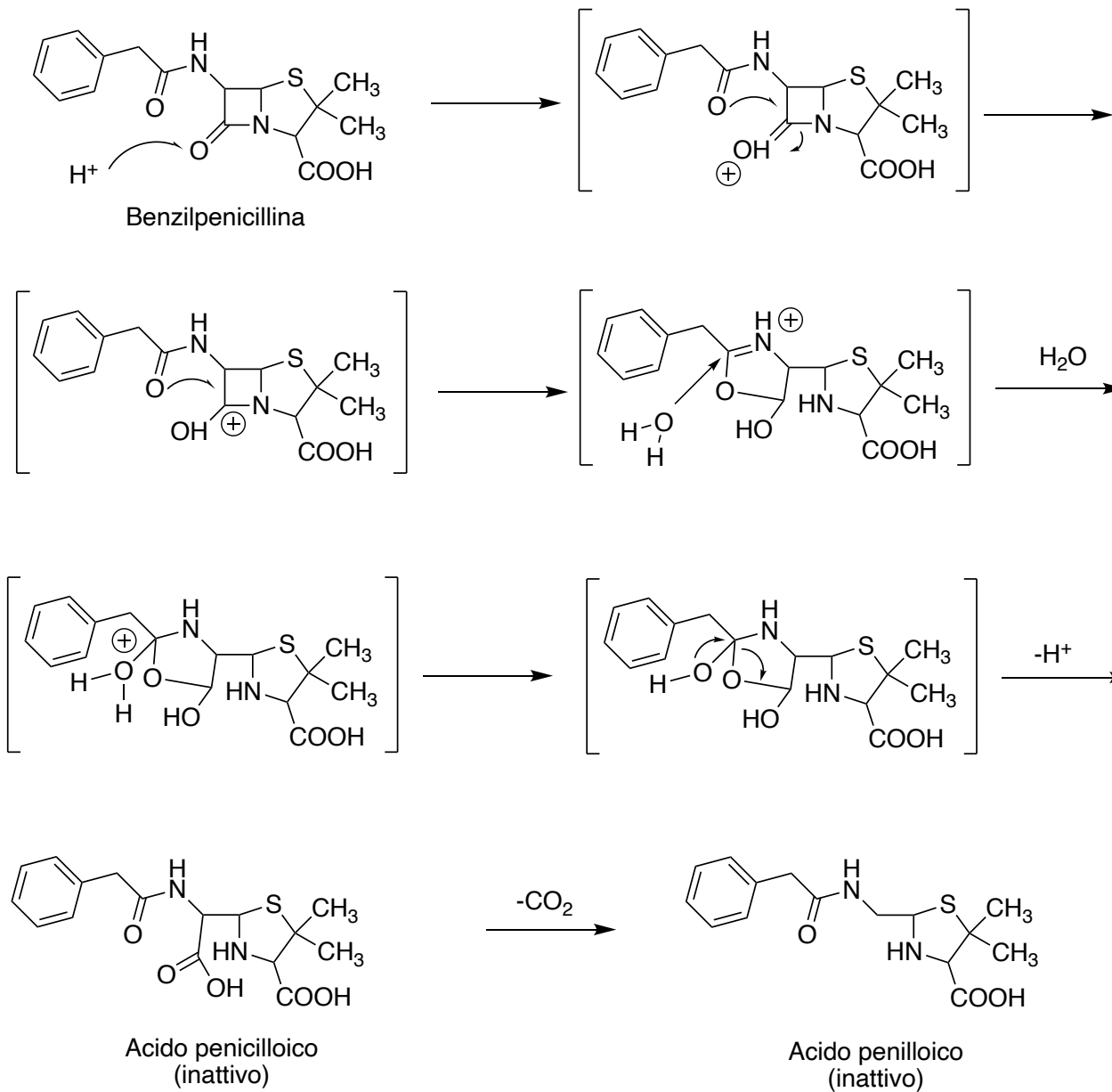


Acido 6-aminopenicillanico

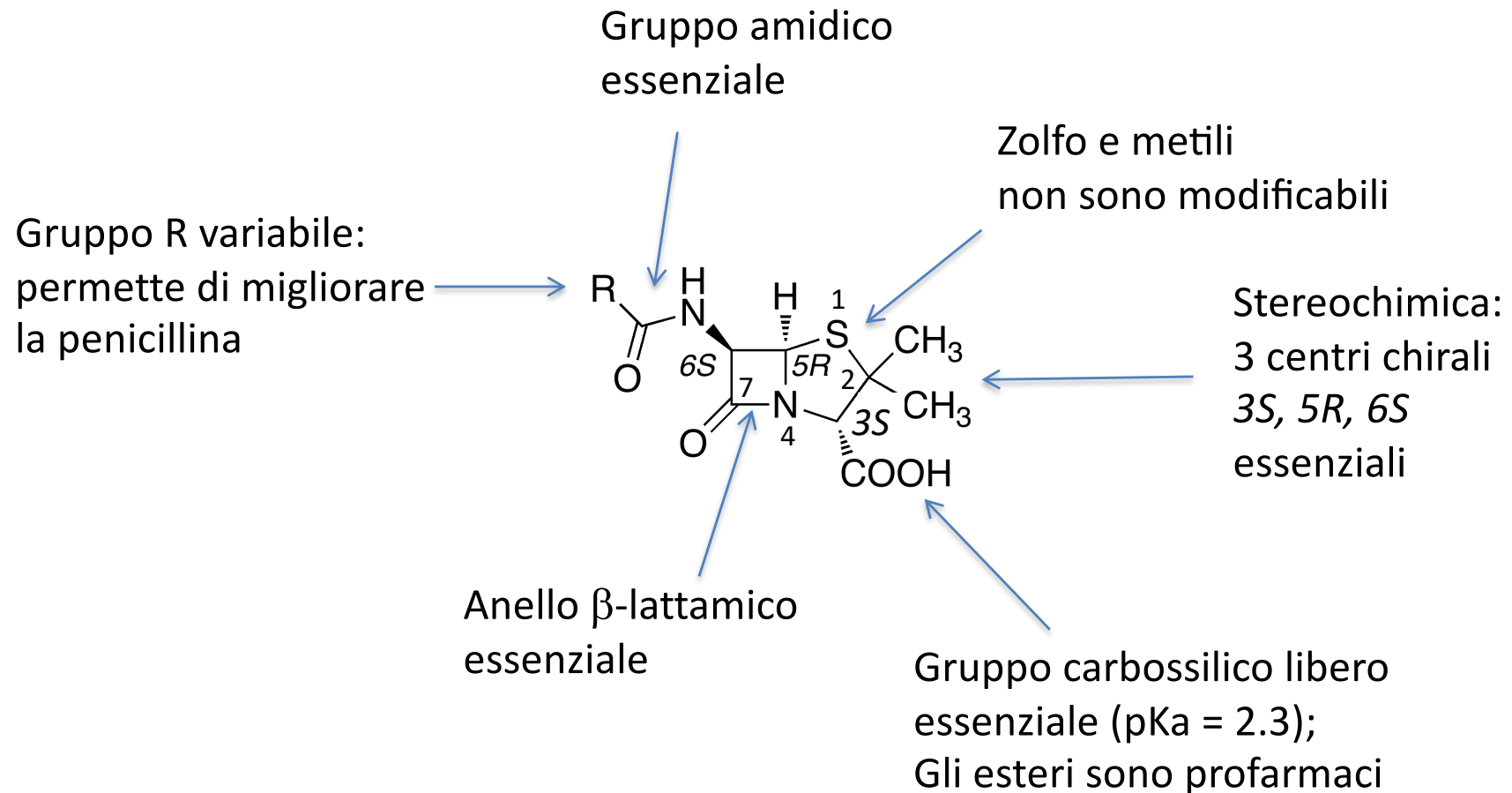
Benzilpenicillina

- penicillina naturale
- Instabile in ambiente acido

# Instabilità della benzilpenicillina in ambiente acido

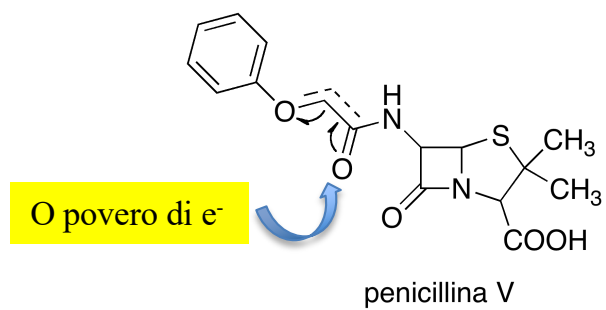
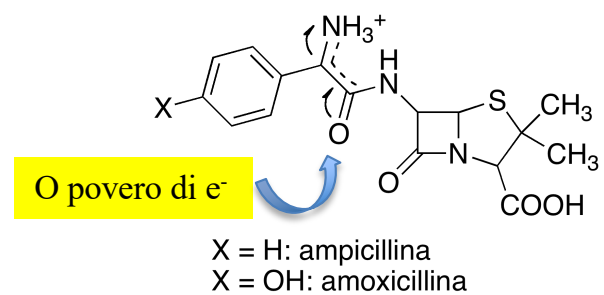


# SAR delle penicilline



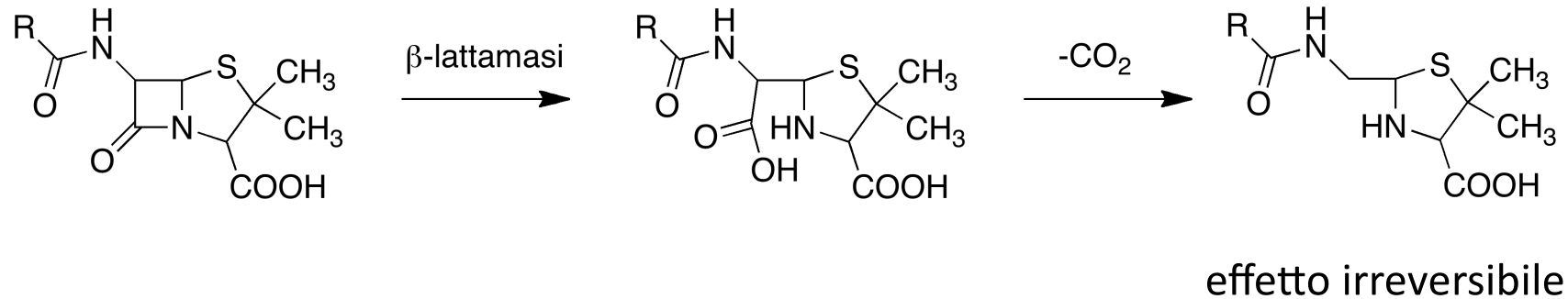
# Effetto del sostituente sulla stabilità in ambiente acido

## Penicilline attive per via orale

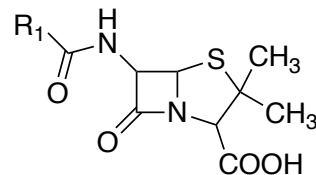




# $\beta$ -lattamasi

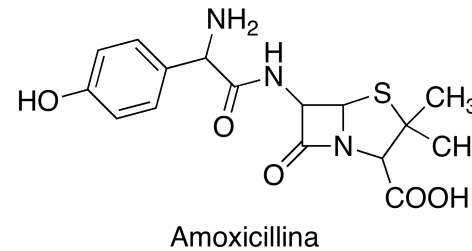
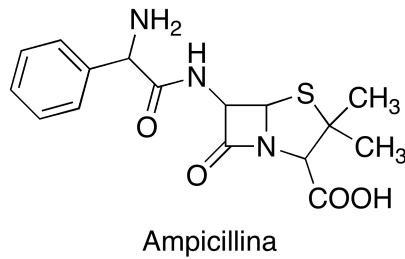


- Sono proteine in grado di inattivare antibiotici di tipo  $\beta$ -lattamico, idrolizzando il legame amidico dell'anello  $\beta$ -lattamico.
- Possono essere ad ampio spettro oppure agire solamente solo nei confronti di alcuni batteri
- Le ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) sono in grado di inattivare diversi  $\beta$ -lattamici, tra cui le penicilline, le cefalosporine di II e III generazione e l'sztreonam.
- Le ESBL sono enzimi inibitore-sensibili, ad esempio sono inibite dall'acido clavulanico.



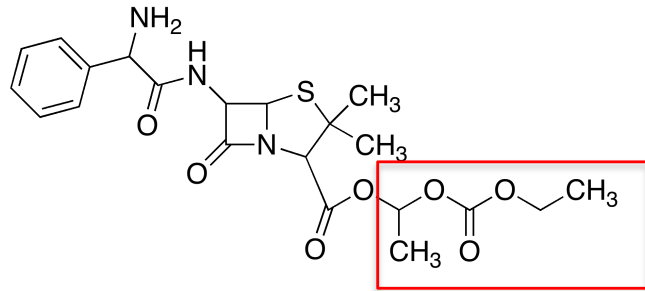
Penicillina	R <sub>1</sub>	H <sup>+</sup> res.	Spettro amp.	β-latt. res.
Benzilpenicillina	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	NO	NO	NO
Fenossimetilpenicillina (penicillina V)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub>	SI	NO	NO
Ampicillina (X = H)		SI	SI	NO
Amoxicillina (X = OH)		SI	SI	NO
Nafcillina		SI	NO	SI
Cloxacillina (X = Cl, Y = H)		SI	NO	SI
Dicloxacillina (X = Y = Cl)		SI	NO	SI
Ticarcollina (con acido clavulanico)		NO	NO Gram-decarbossila	NO
Piperacillina		SI	SI	NO
Azlocillina		SI	SI Spettro ultra ampio	NO

# Ampicillina, Amoxicillina – assorbimento via orale



	pKa1 (COOH)	pKa2 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pH isoelettrico	% zwitter a pH 7.4	% anione a pH 7.4
Ampicillina	2.4	7.2	4.8	40	60
Amoxicillina	2.5	9.6	6.0	99	1

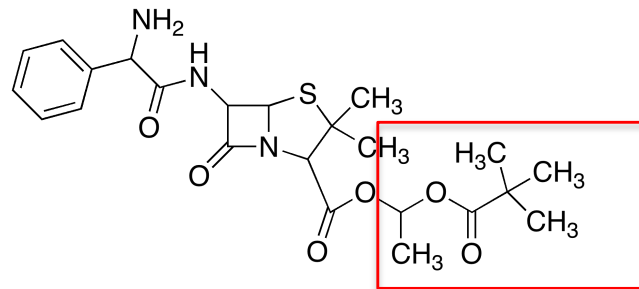
# Profarmaci delle penicilline



Bacampicillina

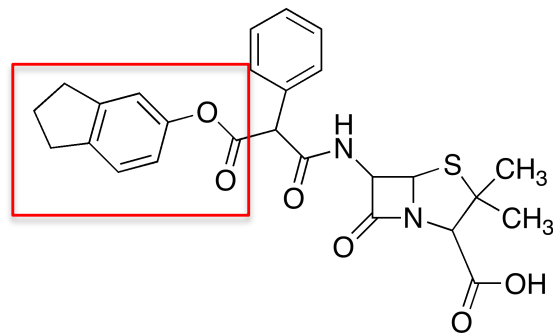
Gruppo pro

Migliorato assorbimento



Pivampicillina

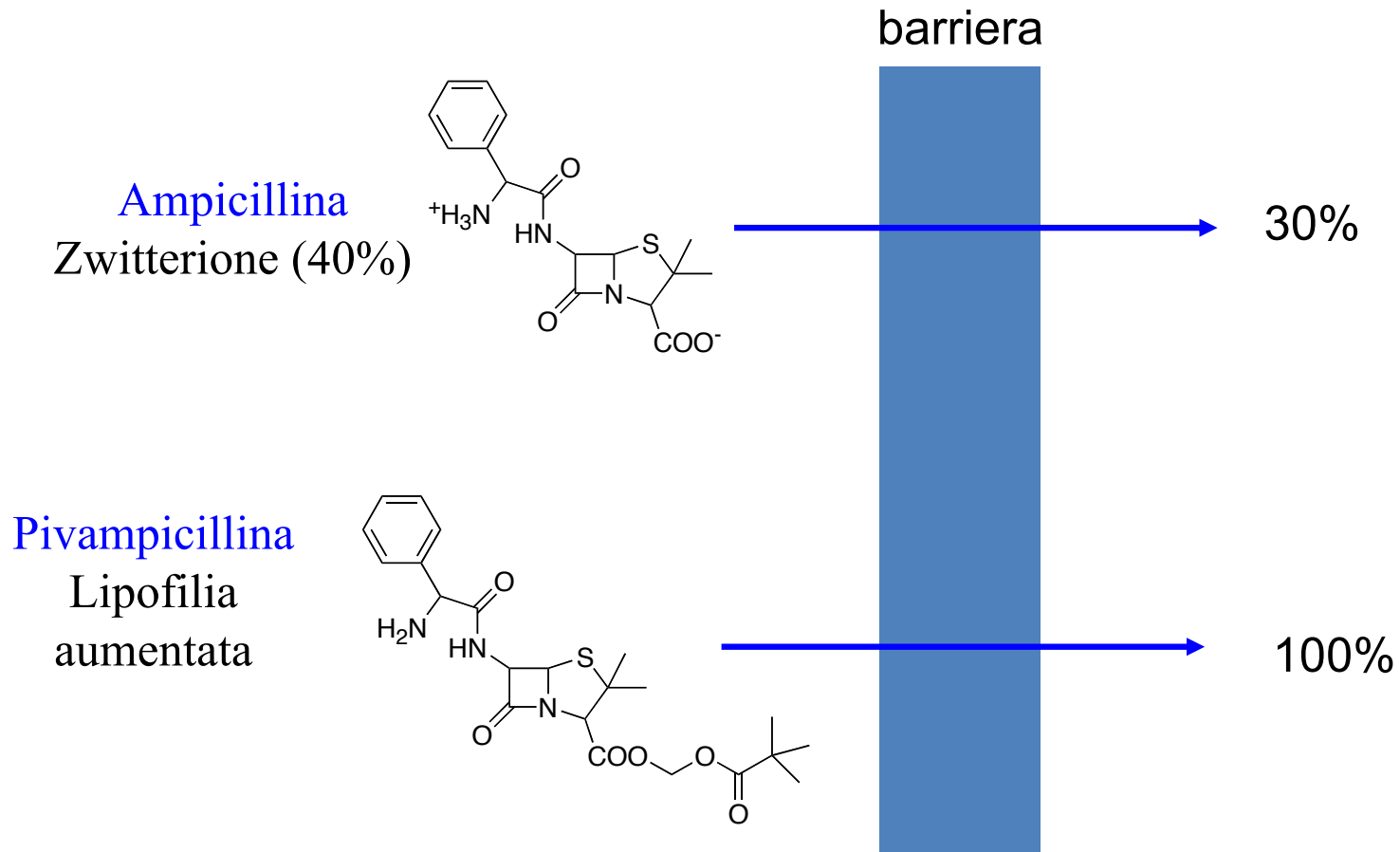
Migliorato assorbimento



Carindacillina

Migliorato assorbimento  
e salvaguardia del secondo  
gruppo COOH

# Proampicillina – via orale



Migliore diffusione passiva

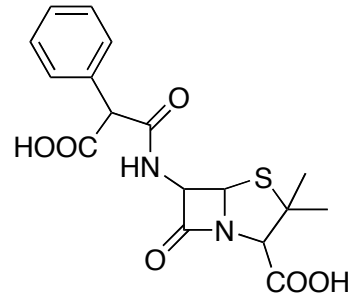
Migliore substrato per il sistema di trasporto intestinale

(intestinal peptide transport system)

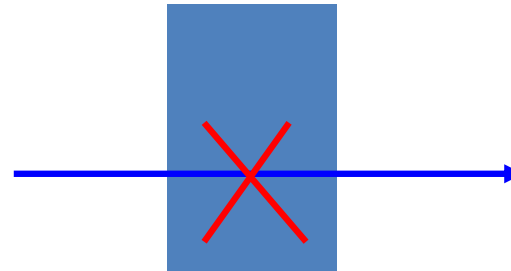
# Procarbenicillina – via orale

## Carbenicillina

degradazione acida,  
forte carattere polare



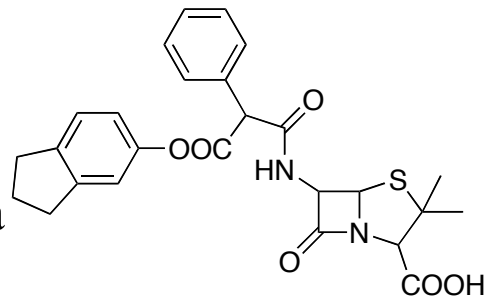
barriera



Carbenicillina

## Carindacillina

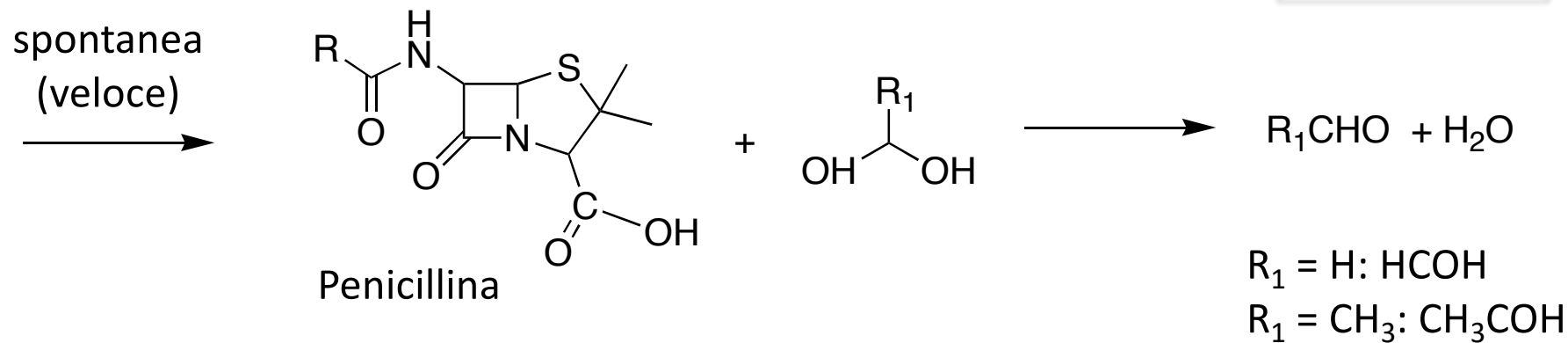
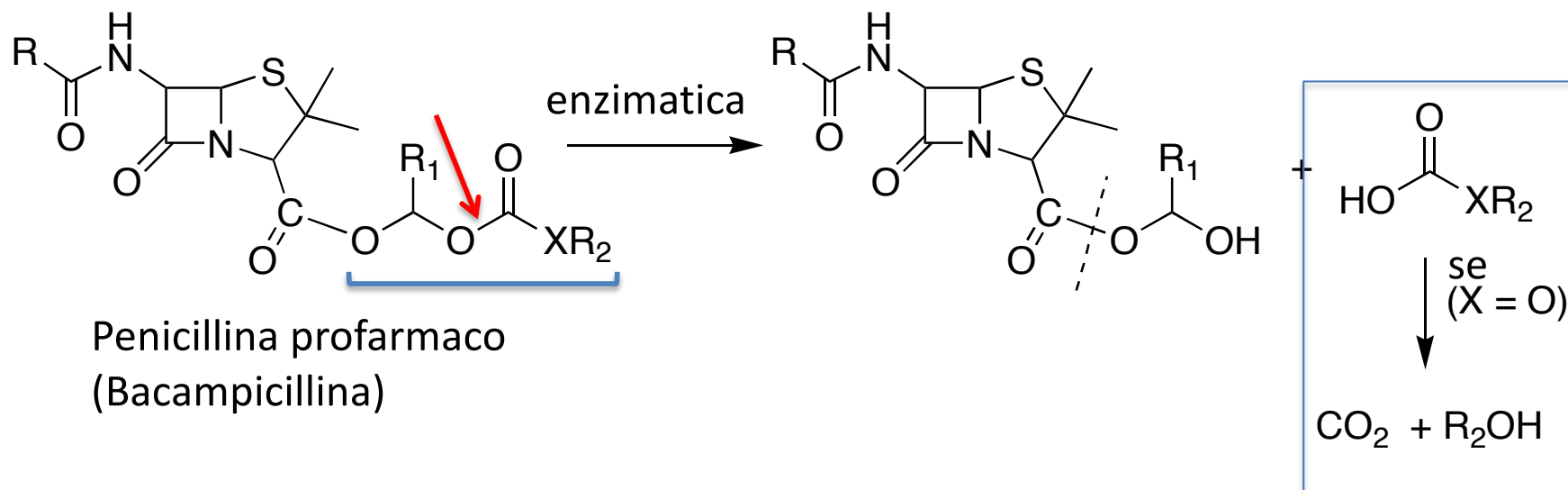
acido stabile,  
aumentata lipofilia



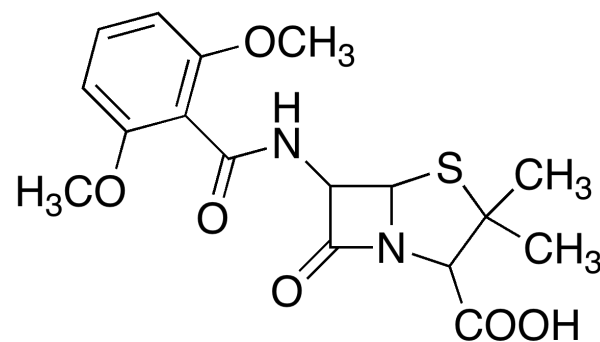
Idrolisi  
enzimatica



# Rigenerazione del farmaco



# Meticillina

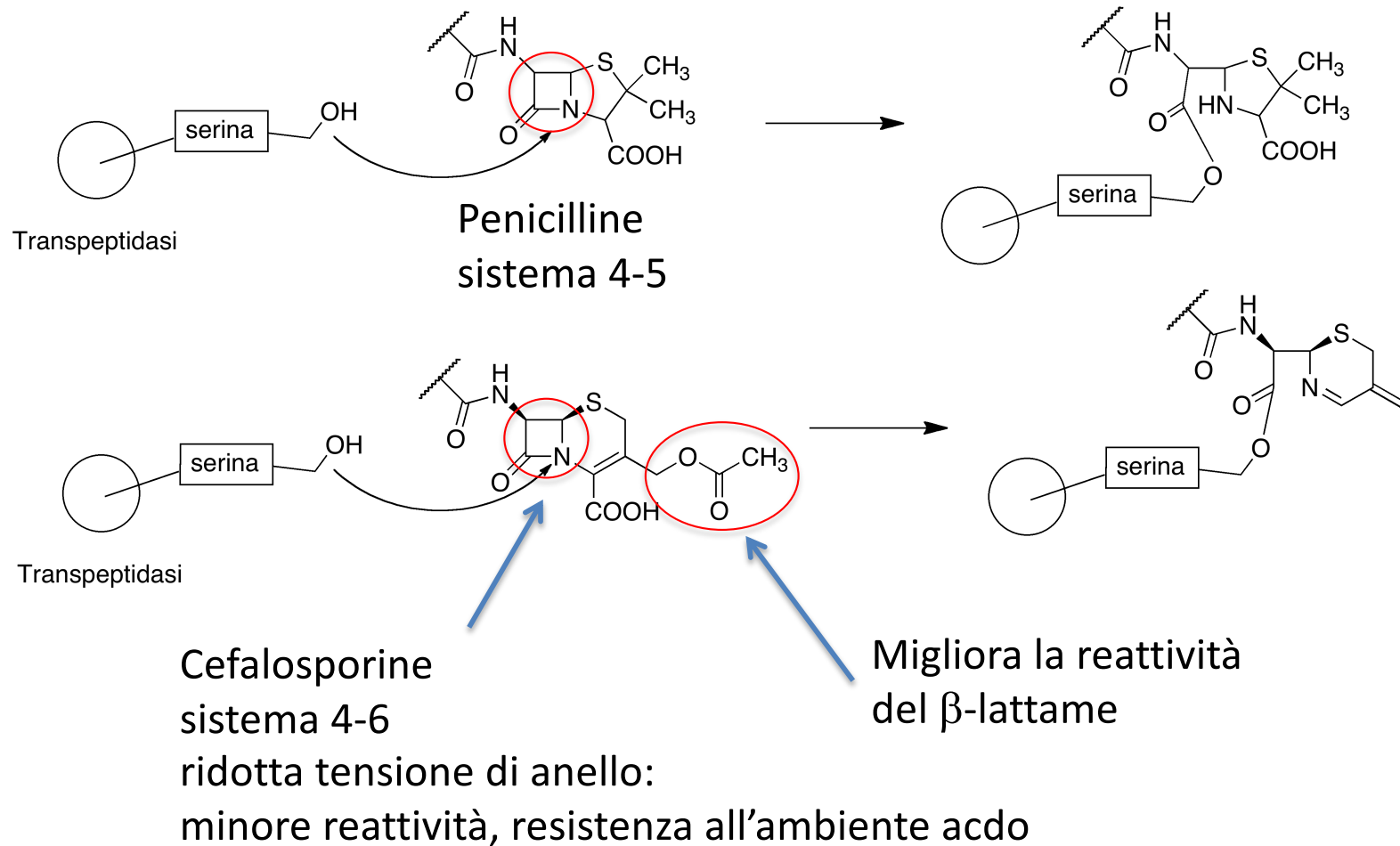


Meticillina

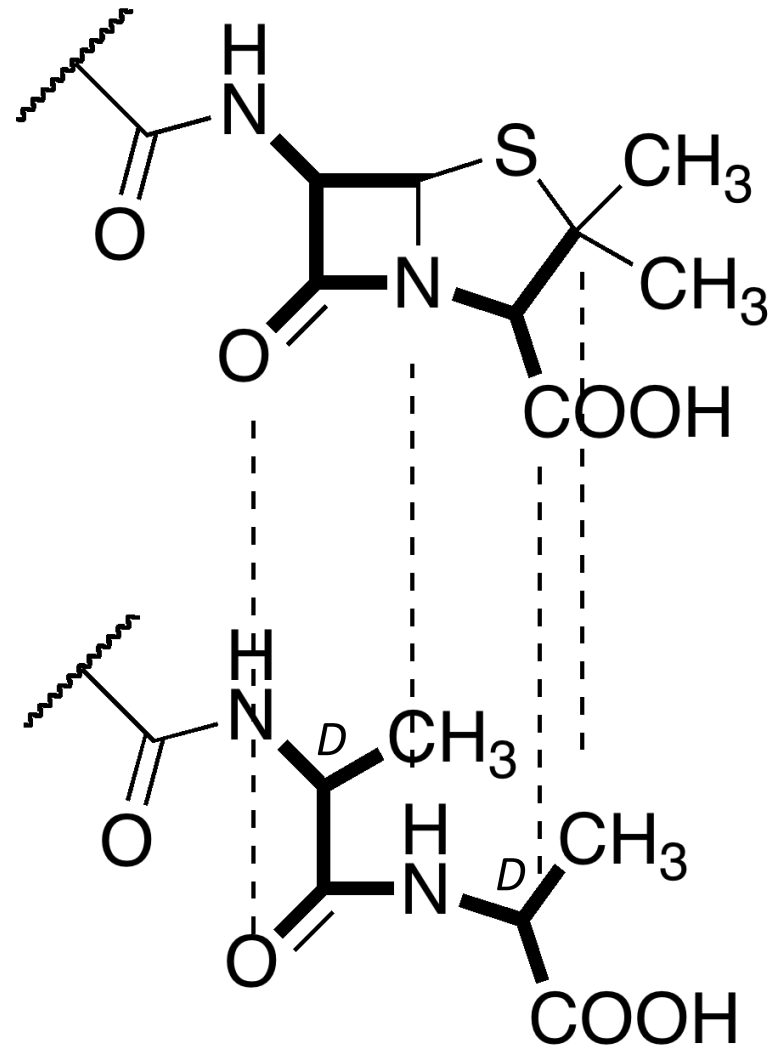
- Penicillina altamente efficace nelle gravi infezioni gram+, stafilococchi, incluso lo *Staphylococcus aureus*, produttori di penicillinasi.
- Somministrata solamente mediante via parenterale; per via orale viene in parte inattivata a livello gastrico.
- Antibiotico di riferimento per la farmacoresistenza. MRSA è l'acronimo di *Staphylococcus Aureus Resistente alla Meticillina*. Tale sigla fu introdotta perché la meticillina fu primo antibiotico, a cui si dimostrarono resistenti alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus*.



# Meccanismo d'azione



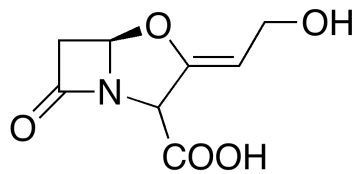
# Meccanismo d'azione



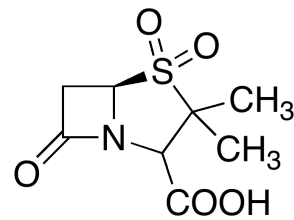
D-Ala-D-Ala

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

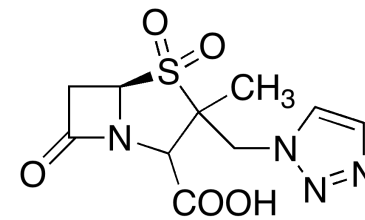
## $\beta$ -lattamici



Acido clavulanico

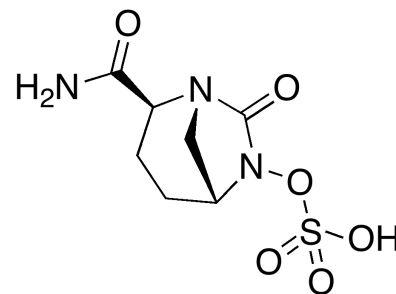


Sulbactam



Tazobactam

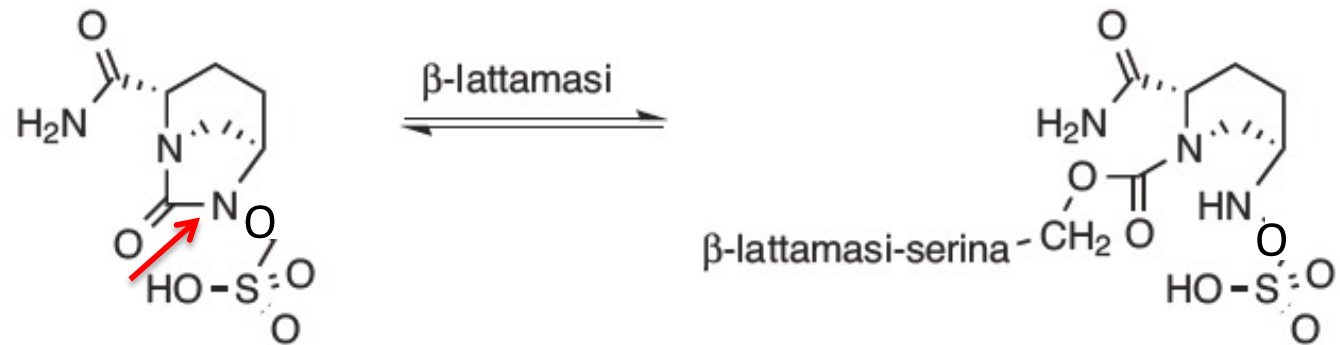
## non $\beta$ -lattamici



Avibactam



Inibitore di  $\beta$ -lattamasi  
a struttura  $\beta$ -lattamica

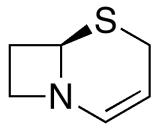


Inibitore di  $\beta$ -lattamasi  
a struttura non  $\beta$ -lattamica

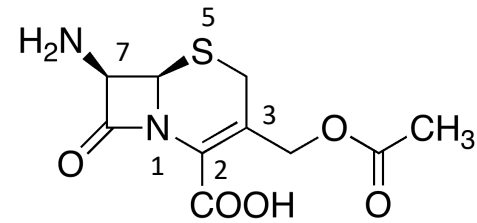
**Figura 23.6** Meccanismo d'azione di inibitori delle  $\beta$ -lattamasi.

# CEFALOSPORINE

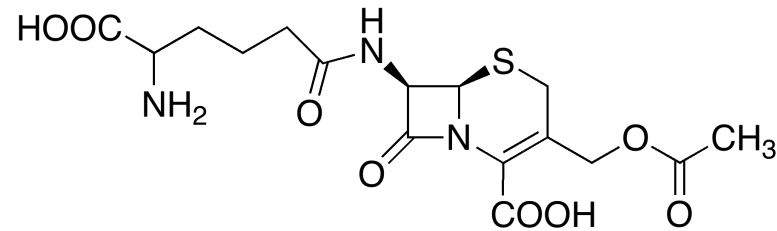
# Struttura generale delle cefalosporine



cefem



Acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA)

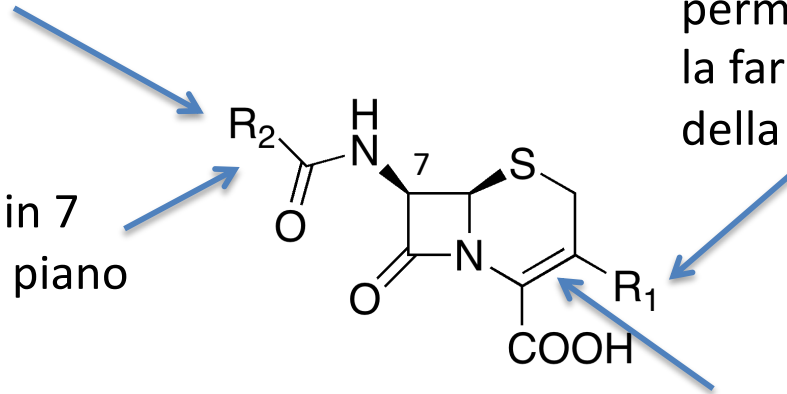


Cefalosporina C

# SAR delle cefalosporine

Gruppo  $R_2$  variabile:  
permette di migliorare  
la cefalosporina

La catena laterale  $R_2$  in 7  
deve trovarsi sopra il piano

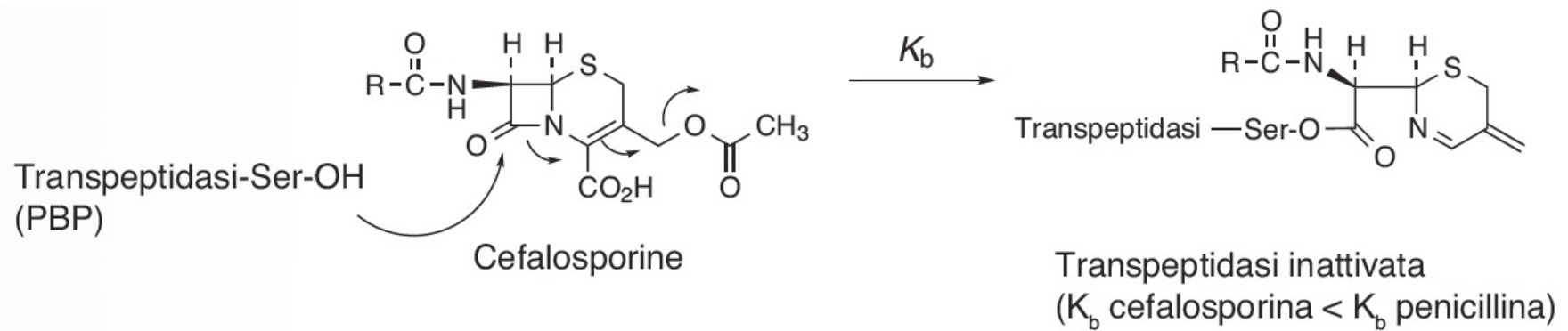


Gruppo  $R_1$  variabile:  
permette di migliorare  
la farmacocinetica  
della cefalosporina

La riduzione del doppio legame in 3-4  
determina la perdita di attività

- Le Cefalosporine sono più idrosolubili delle penicilline
- Sono maggiormente resistenti all'ambiente acido rispetto alle penicilline
- Generalmente hanno uno spettro più ampio rispetto alle penicilline

# Meccanismo delle cefalosporine

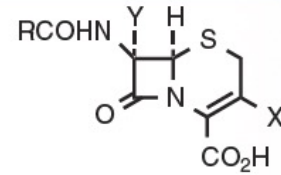


**Figura 23.7** Acilazione della transpeptidasi della parete cellulare batterica da parte delle cefalosporine.



# Prima generazione

Tabella 23.5 Cefalosporine

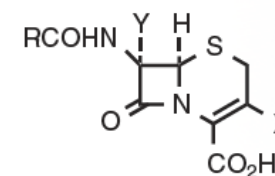


Nome generico	R	X	Y
<i>Prima generazione</i>			
<u>Cefazolina</u>			H
<u>Cefalexina</u>		-CH <sub>3</sub>	H
Cefadroxile		-CH <sub>3</sub>	H

Prima generazione:

- Attive su gram+, alcuni gram- e spirochete
- Parzialmente resistenti alle  $\beta$ -lattamasi

## Seconda generazione

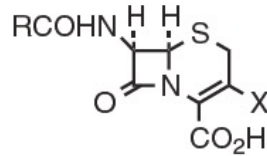


<i>Seconda generazione</i>	R	X	Y	
<u>Cefuroxima</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	H	
<u>Cefoxitina</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	<u>OCH<sub>3</sub></u>	Cefamicina
Cefotetan		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{N}=\text{N})-\text{N}(\text{N}=\text{N})-\text{CH}_3$ (MTT)	<u>OCH<sub>3</sub></u>	Cefamicina
Cefaclor		$-\text{Cl}$	H	
Cefprozil			H	

Seconda generazione:

- Attive su gram+ e un ampio spettro di gram- (maggiore della 1° generazione)
- Cefuroxima, cefoxitina e cefotetan sono resistenti alle  $\beta$ -lattamasi

# Terza generazione



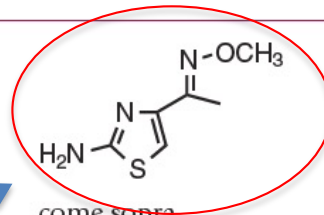
**Nome generico**

**R**

**X**

*Terza generazione*

Cefotaxima



—CH<sub>2</sub>OAc

Effetto elettronattrattore e sterico combinato

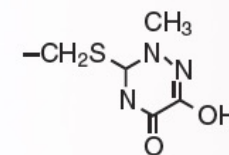
Ceftizoxima

come sopra

—H

Ceftriaxone

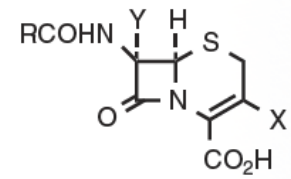
come sopra



resistenza alle  $\beta$ -lattamasi  
ossima Z: maggiore ingombro sterico

Terza generazione:

- Altamente attive sugli Streptococchi, meno attive sugli Stafilococchi
- Attive su particolari gram- e Proteus
- Quasi tutte sono resistenti alle  $\beta$ -lattamasi

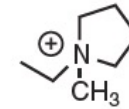
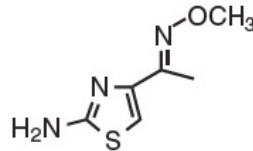


Nome generico	R	X
<i>Terza generazione (continuazione)</i>		
Ceftazidima		
Cefixima		-CH=CH <sub>2</sub>
Ceftibuten		-H
Cefpodoxima proxetil (isopropossilossietilestere)		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
Cefdinir		-CH=CH <sub>2</sub>
Cefditoren pivoxil (pivaloilossimetilestere)		
Ceftolozano		

# Quarta e quinta generazione

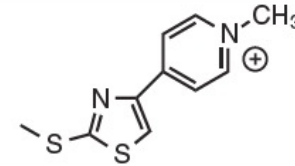
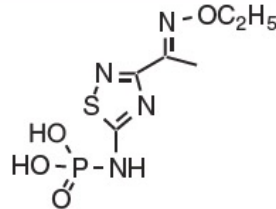
## Quarta generazione

### Cefepima



## Quinta generazione

### Ceftarolina fosamil



## Quarta generazione.

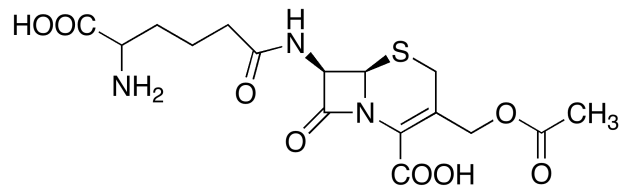
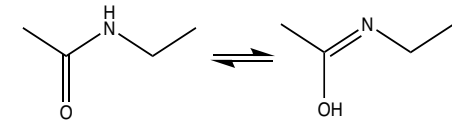
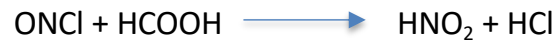
- Spettro d'azione leggermente più ampio della terza generazione
- Incluso Pseudomonas e Enterobacter

## Quinta generazione

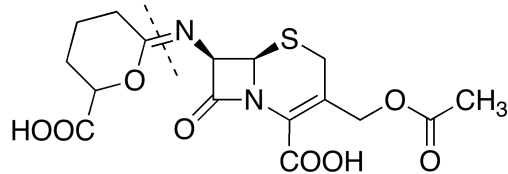
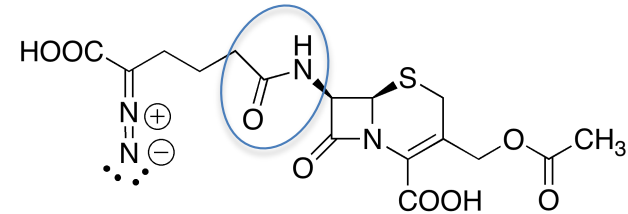
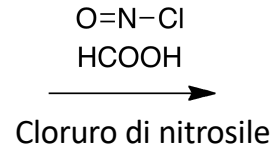
- Attivo verso lo Stafilococco resistente alla meticillina e i batteri farmaco resistenti
- Spettro d'azione ampio verso i gram-
- Indicazioni: infezioni complicate dei tessuti molli



# Preparazione del 7-ACA

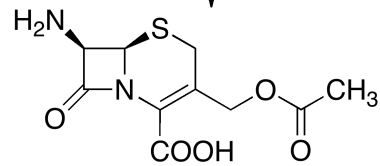
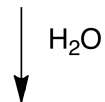
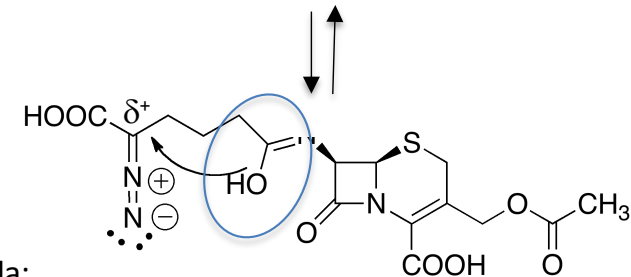


Cefalosporina C

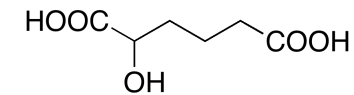
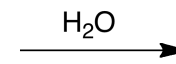
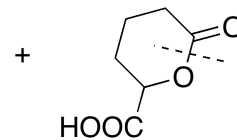


Reazione favorita da:

- Eliminazione di  $\text{N}_2$
- Formazione del ciclo a 6 (termodinamica)

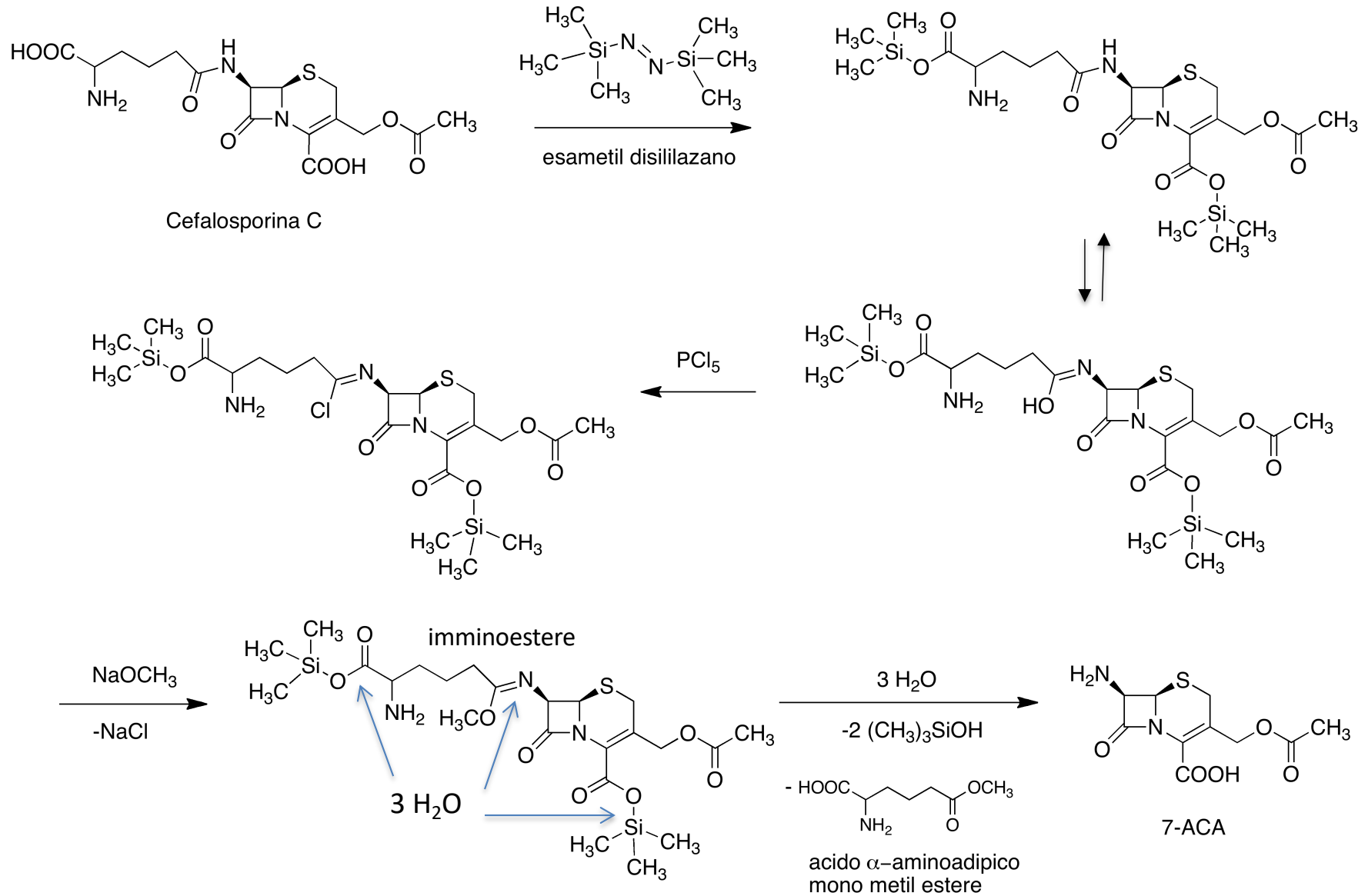


Acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA)



acido  $\alpha$ -idrossiadipico

# Preparazione del 7-ACA

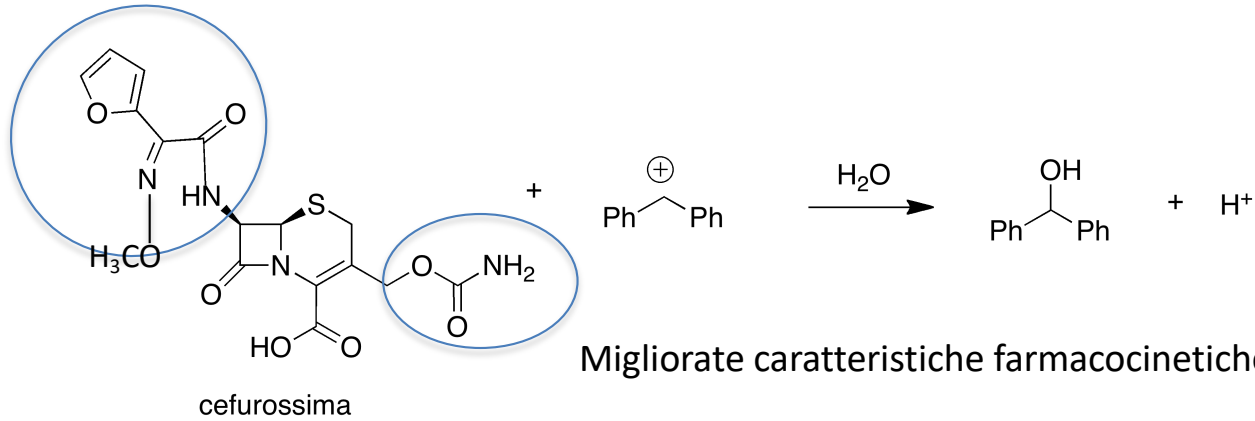
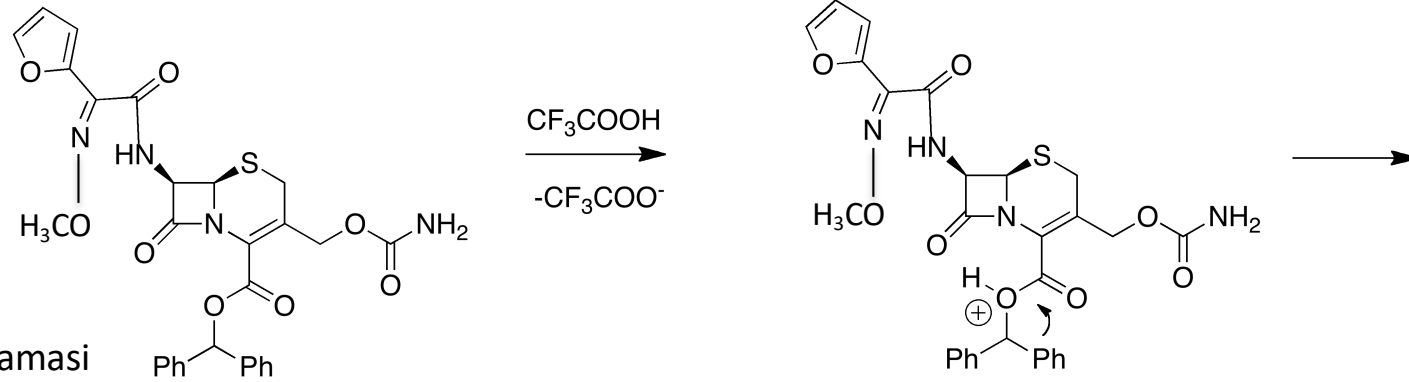






# Sintesi della cefurossima

Spettro d'azione  
Resistenza alle lattamasi

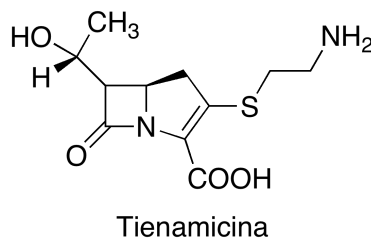


Migliorate caratteristiche farmacocinetiche

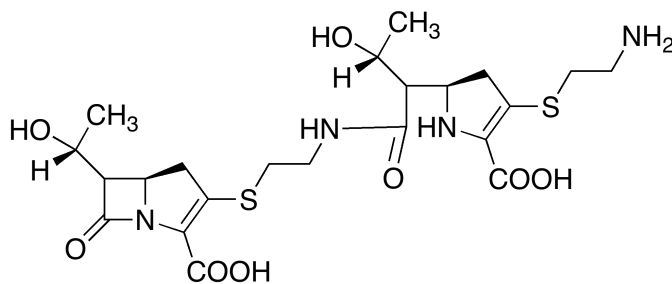
cefurossima

# CARBAPENEMI

## Tienamicina

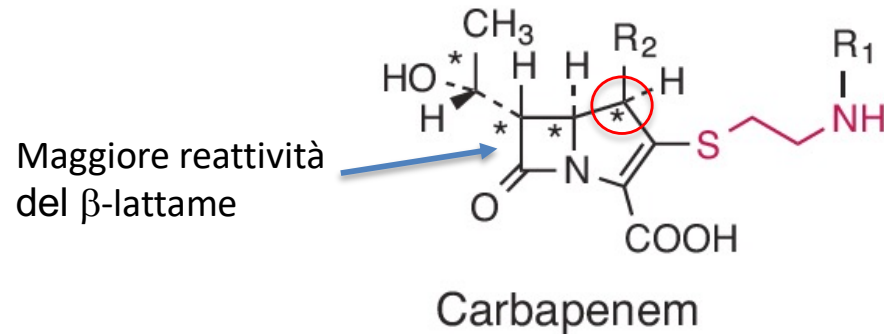


- Conosciuta anche come Tienpenem. Isolato dallo *Streptomyces cattleya* nel 1976, è uno degli antibiotici più potenti. Si trova in forma zwitterionica.
- Mostra attività eccellente contro i batteri Gram+ e Gram-
- E' resistente alle  $\beta$ -lattamasi batteriche
- Attività simile alle cefalosporine
- Decompone in ambiente acquoso. Inutilizzabile come farmaco

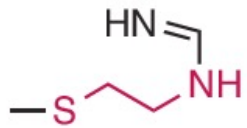


Reazione di dimerizzazione della tienamicina

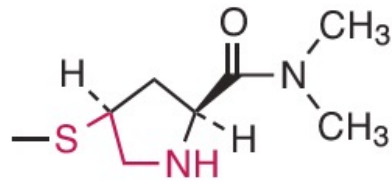
# Carbapenemi



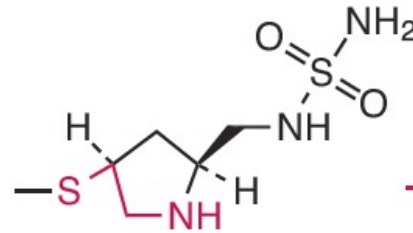
R<sub>1</sub> =



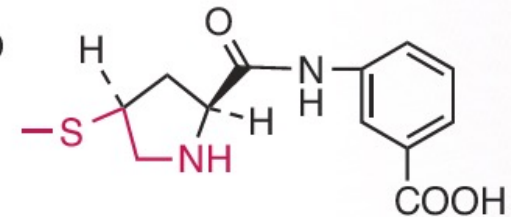
Imipenem  
(R<sub>2</sub> = H)



Meropenem  
(R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)



Doripenem  
(R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)



Ertapenem  
(R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>)

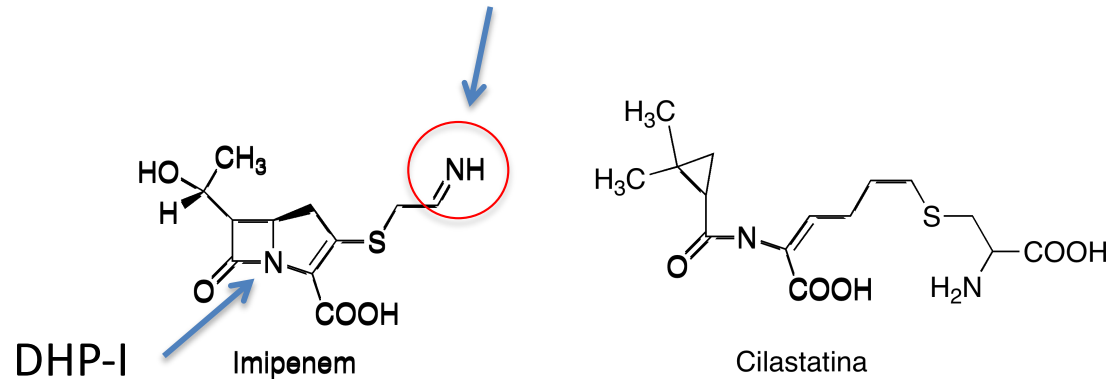
**Figura 23.9** Antibiotici con struttura carbapenemica.

L'anello  $\beta$ -lattamico possiede maggiore tensione di anello, rispetto alle penicilline, a causa della fusione con l'anello a 5 termini, anzichè a 6.

L'elevata tensione di anello li rende instabili all'ambiente acido gastrico; sono somministrati esclusivamente per via parenterale

# Imipenem cilastatina

Conferisce stabilità e inerzia al metabolismo di fase II

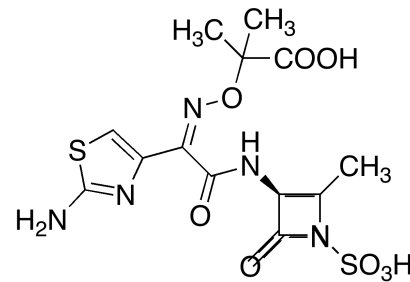


Emivita imipenem da solo 10 min

imipenem + cilastatina 1:1 1 ora (imipenem), 4,5 ore (cilastatina)

- Imipenem: attività simile alle cefalosporine di 3a generazione
- L'imipenem è metabolizzato dalla diidropeptidasi I (DHP-I) a livello renale. Il problema della DHP-I riguarda solo l'imipenem
- DHP-I: Enzima contenete Zn che idrolizza di- e tri-peptidi e l'anello  $\beta$ -lattamico della cilastatina
- Il problema della DHP-I riguarda solo l'imipenem
- La cilastatina è anche inibitore della secrezione tubolare dell'imipenem

# Monobattami - Aztreonam

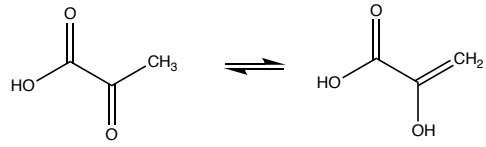


Aztreonam

Il gruppo  $-SO_3H$  rimpiazza l'effetto del nucleo consensato

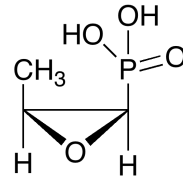
- Spettro d'azione particolarmente verso gram-
- Somministrato per via parenterale
- Emivita 1.5 ore
- Causa meno reazioni di ipersensibilità, comprese quelle crociate

FOSFOMICINA

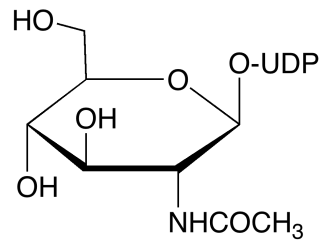
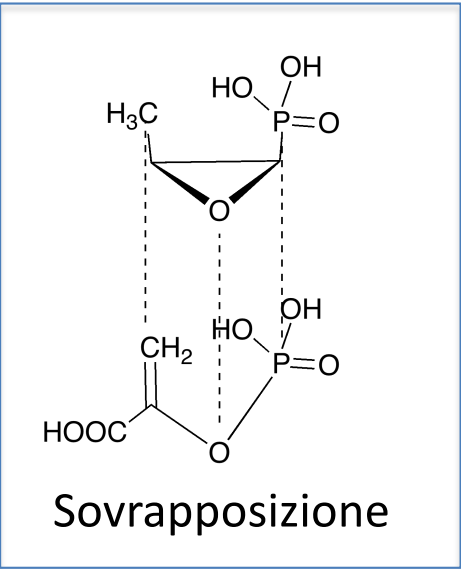


Acido piruvico

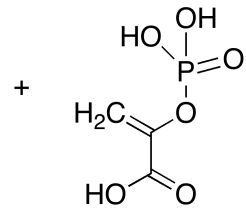
# Fosfomicina



Fosfomicina

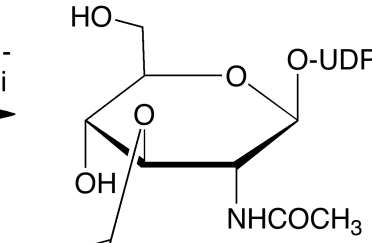


UDP-AG



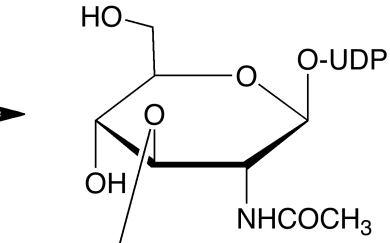
acido fosfo-  
enolpiruvico

enolpiruvil-  
transferasi

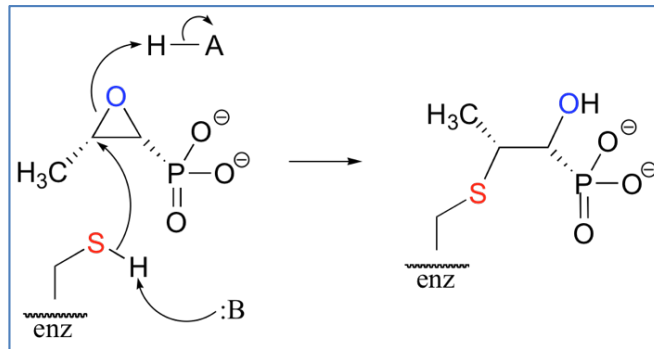


acido UDP-G  
enolpiruvico

reduttasi



UDP-AMA





# BIOGENESI DI PENICILLINE E CEFALOSPORINE

Percorso comune della biogenesi

