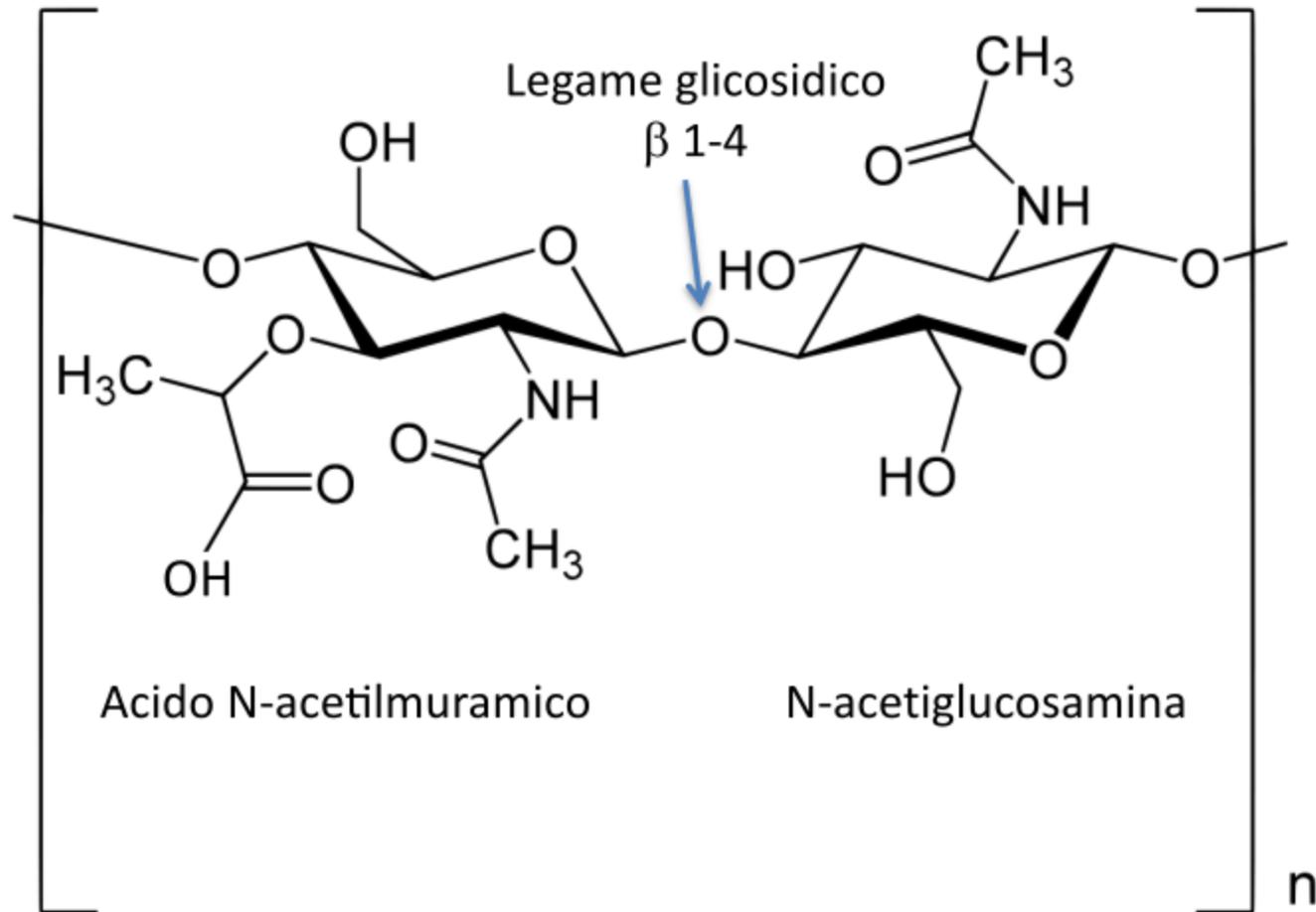
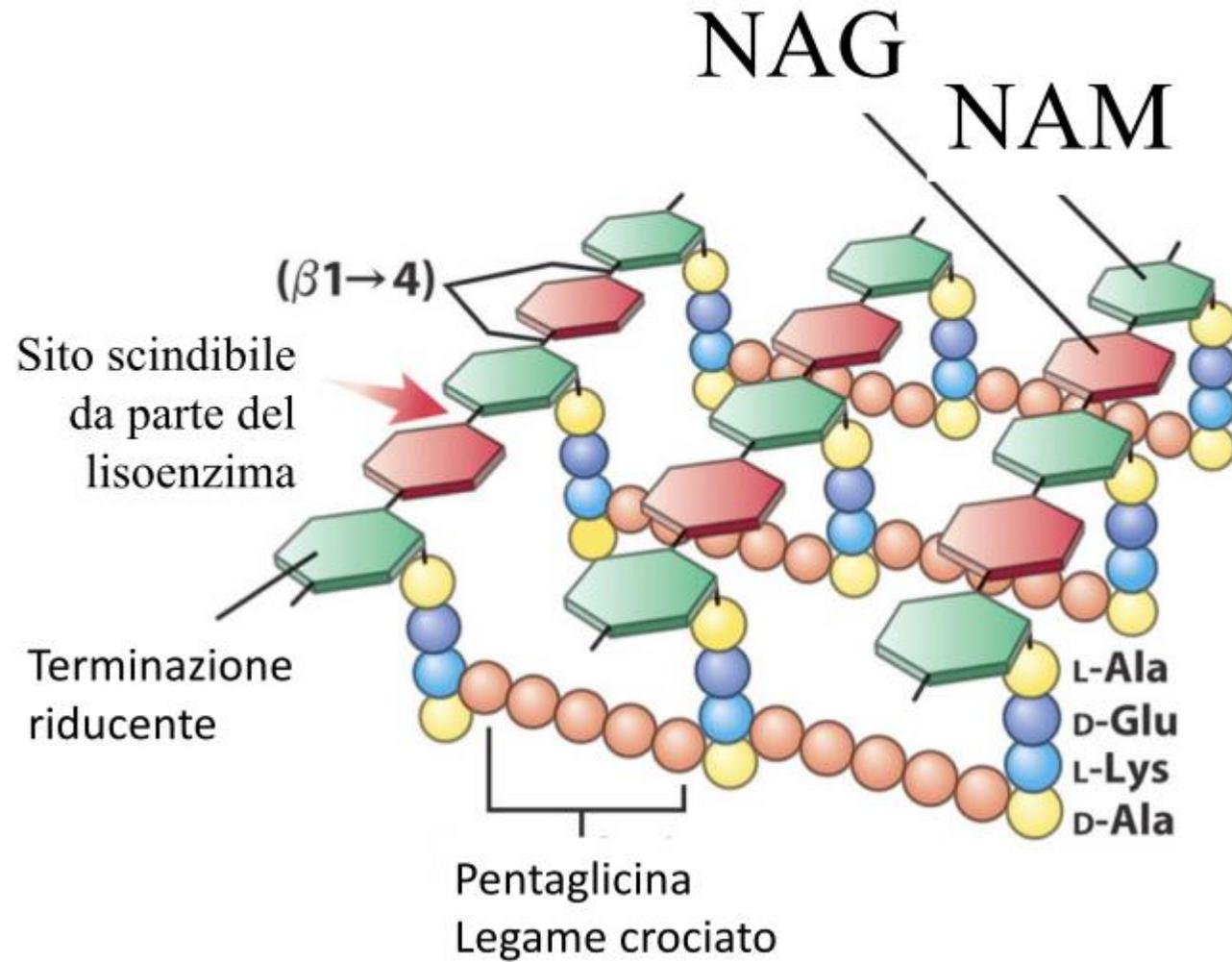


Inibitori della parete cellulare

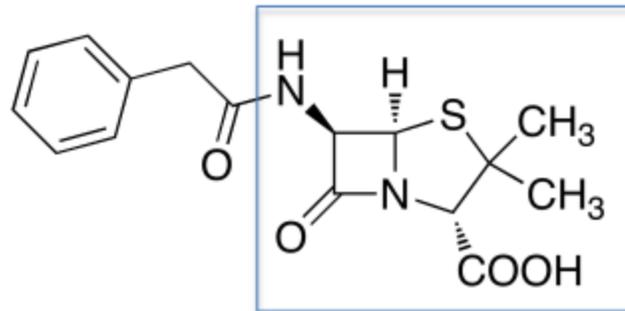
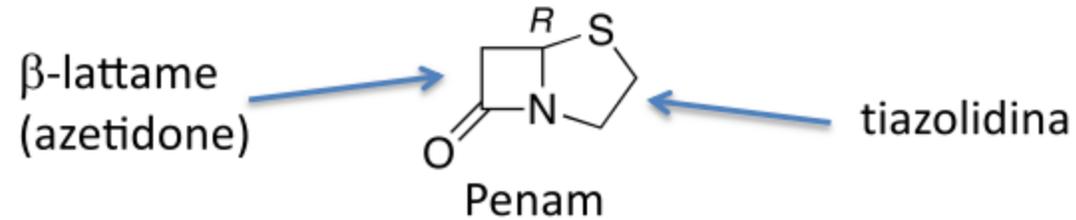
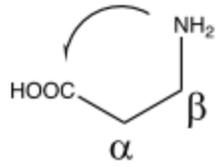
Gli zuccheri del peptidoglicano



Struttura del peptidoglicano



Caratteristiche generali delle penicilline

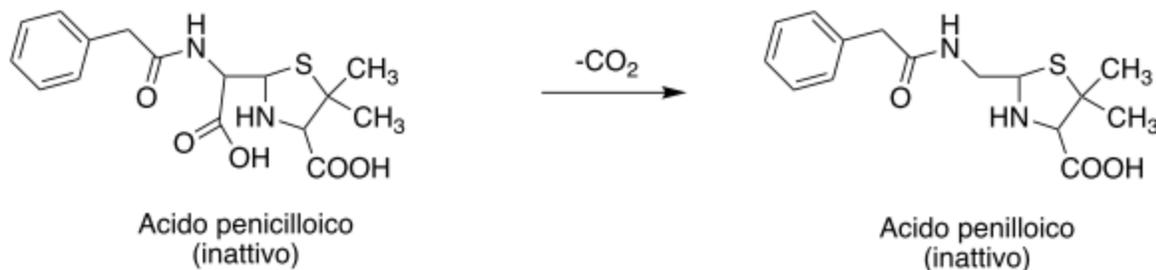
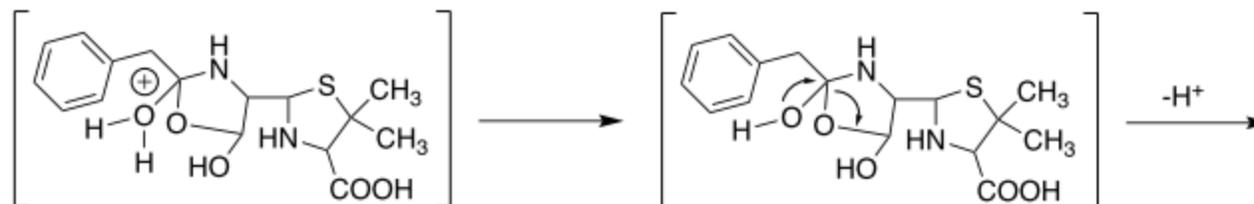
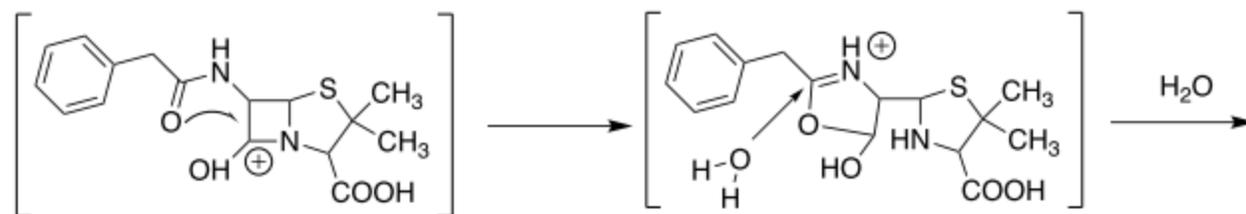
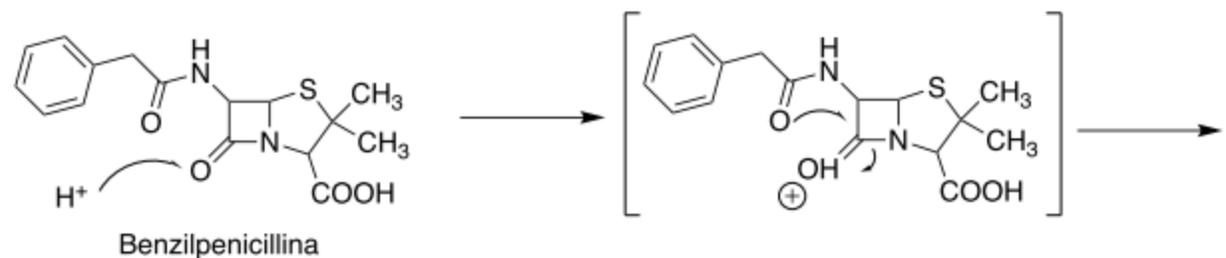


Acido 6-aminopenicillanico

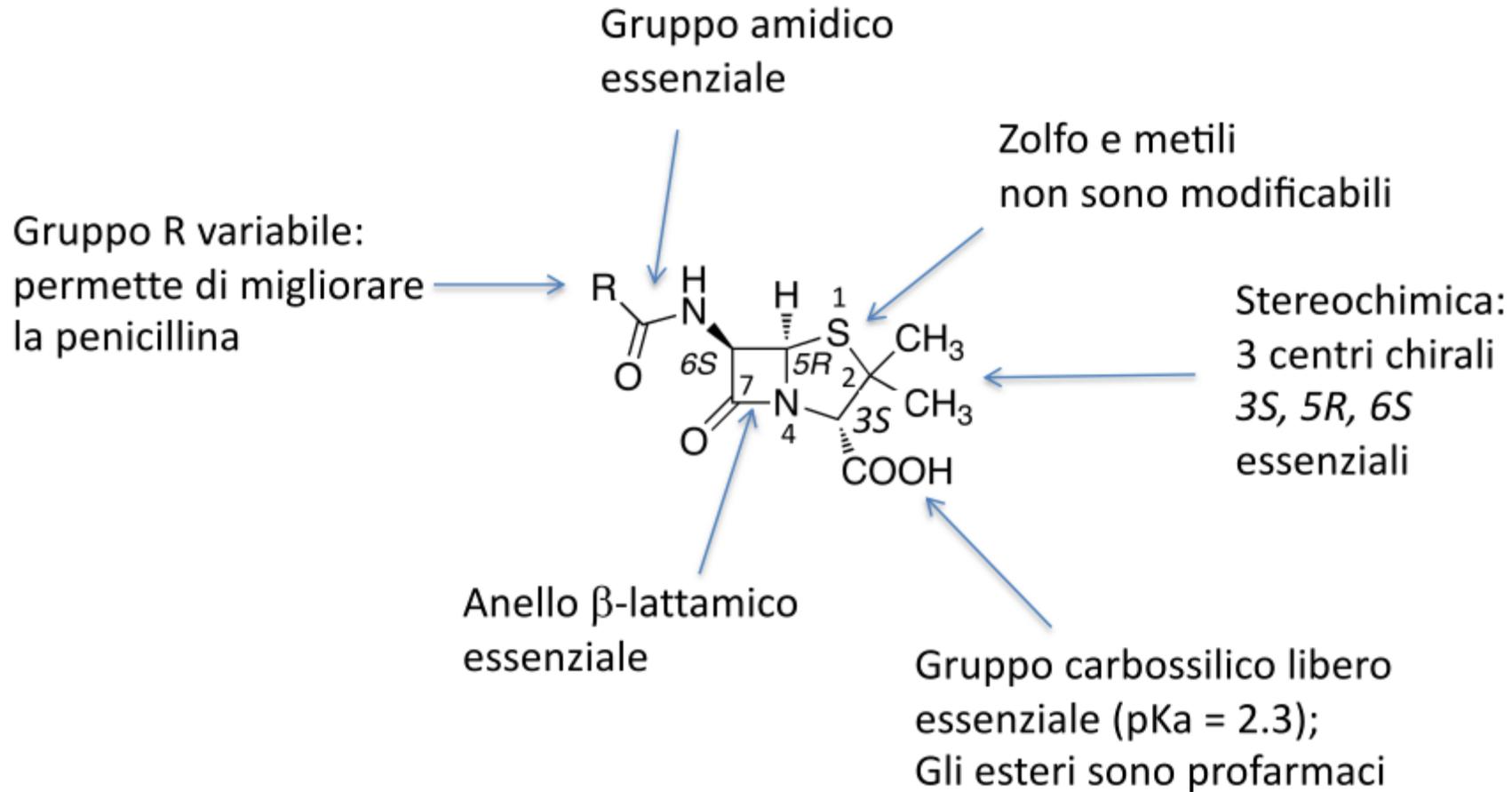
Benzilpenicillina

- penicillina naturale
- Instabile in ambiente acido

Instabilità della benzilpenicillina in ambiente acido

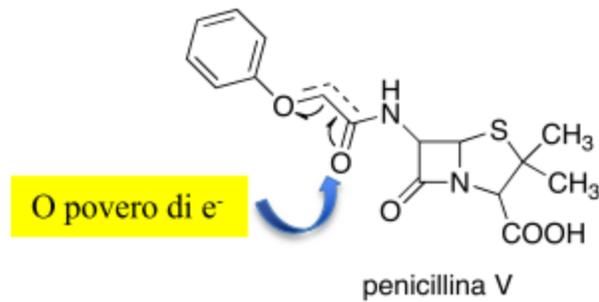
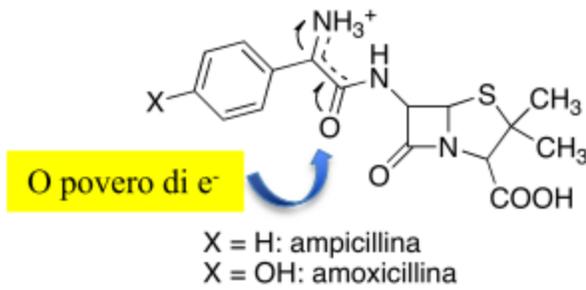


SAR delle penicilline

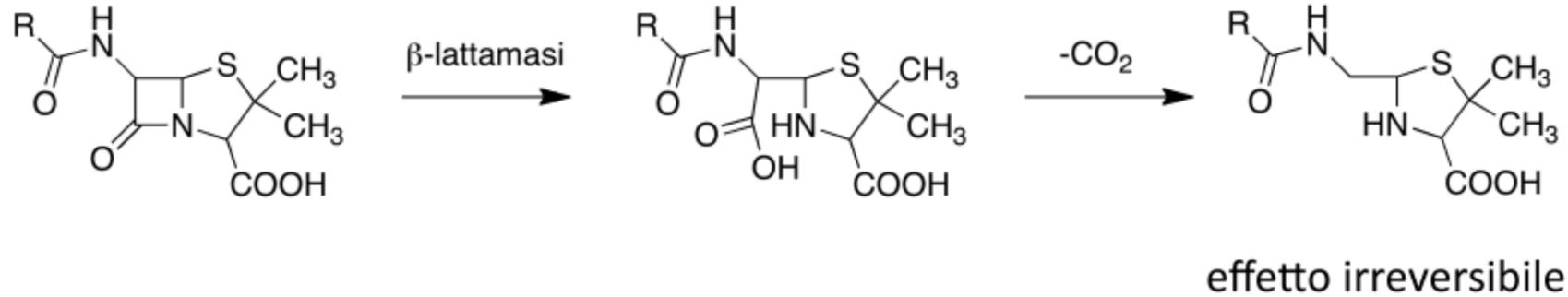


Effetto del sostituente sulla stabilità in ambiente acido

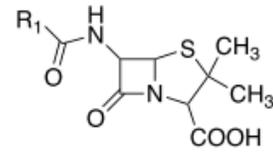
Penicilline attive per via orale



β -lattamasi

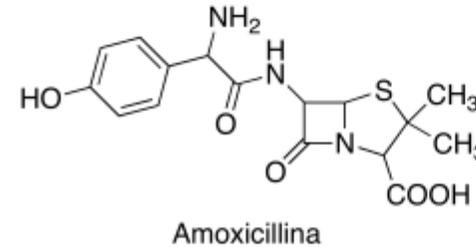
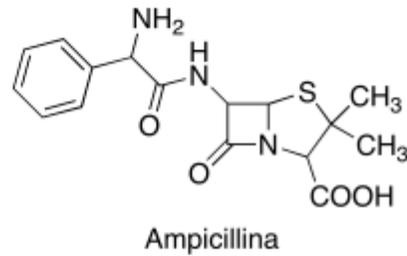


- Sono proteine in grado di inattivare antibiotici di tipo β -lattamico, idrolizzando il legame amidico dell'anello β -lattamico.
- Possono essere ad ampio spettro oppure agire solamente solo nei confronti di alcuni batteri
- Le ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) sono in grado di inattivare diversi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



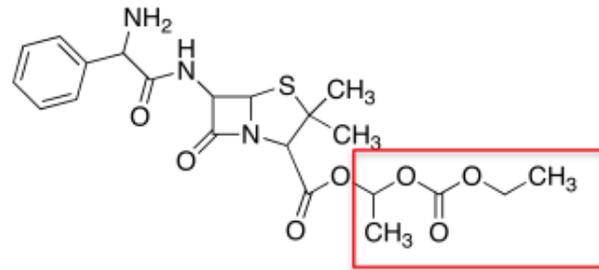
Penicillina	R_1	H ⁺ res.	Spettro amp.	β -latt. res.
Benzilpenicillina	C ₆ H ₅ -CH ₂	NO	NO	NO
Fenossimetilpenicillina (penicillina V)	C ₆ H ₅ -O-CH ₂	SI	NO	NO
Ampicillina (X = H)		SI	SI	NO
Amoxicillina (X = OH)		SI	SI	NO
Nafcillina		SI	NO	SI
Cloxacillina (X = Cl, Y = H)		SI	NO	SI
Dicloxacillina (X = Y = Cl)		SI	NO	SI
Ticarcillina (con acido clavulanico)		NO decarbossila	NO Gram-	NO
Piperacillina		SI	SI Spettro ultra ampio	NO
Azlocillina				

Ampicillina, Amoxicillina – assorbimento via orale



	pKa1 (COOH)	pKa2 (NH ₃ ⁺)	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

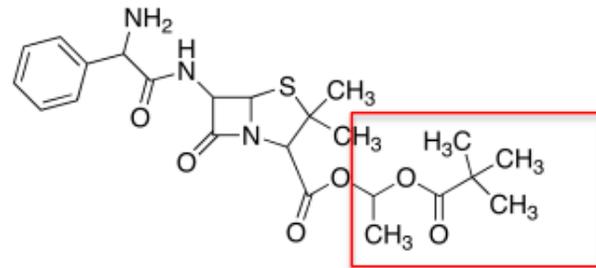
Profarmaci delle penicilline



Bacampicillina

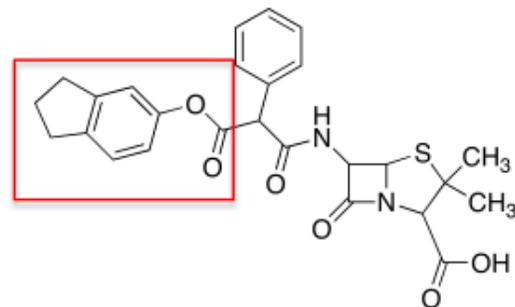
Gruppo pro

Migliorato assorbimento



Pivampicillina

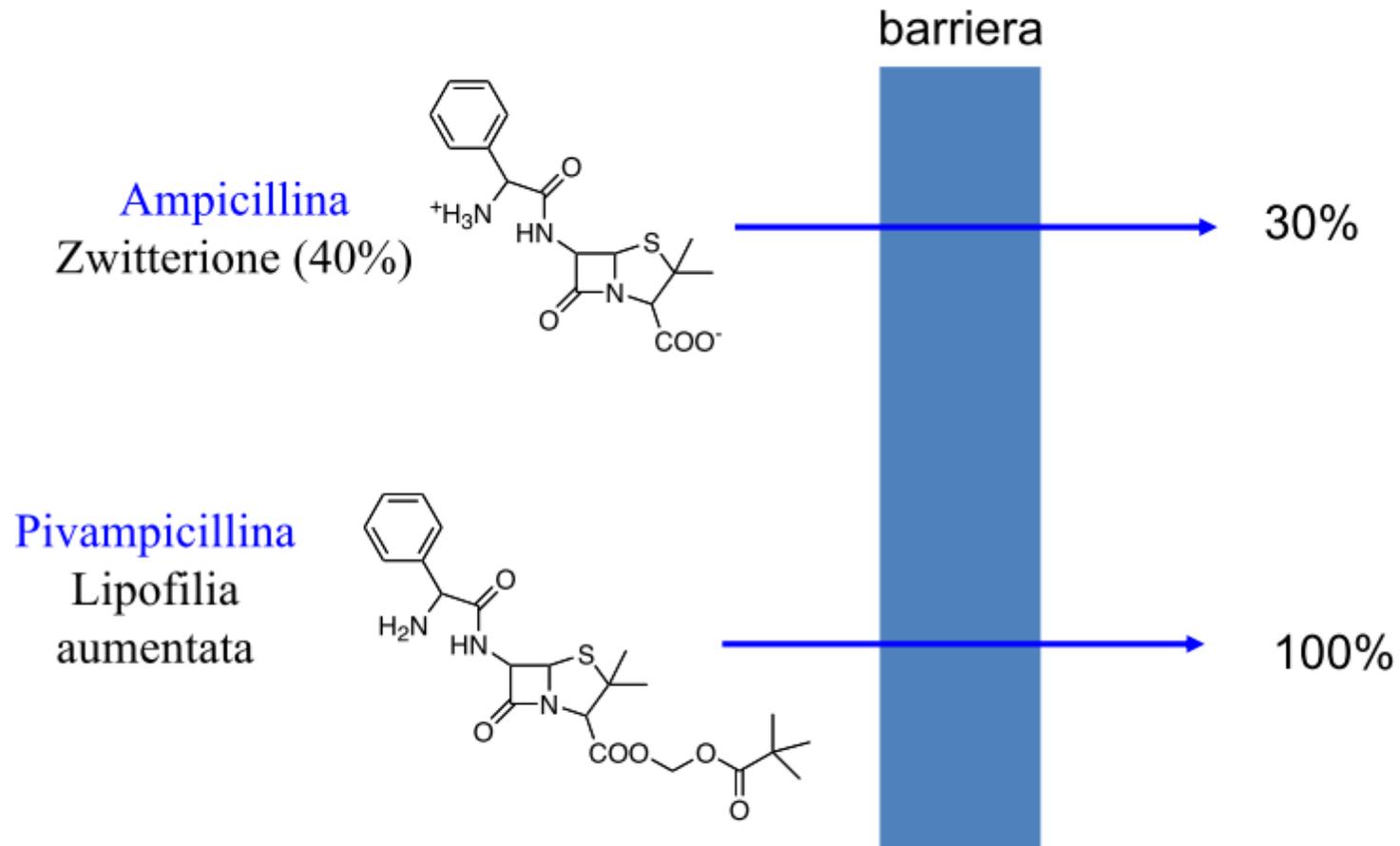
Migliorato assorbimento



Carindacillina

Migliorato assorbimento
e salvaguardia del secondo
gruppo COOH

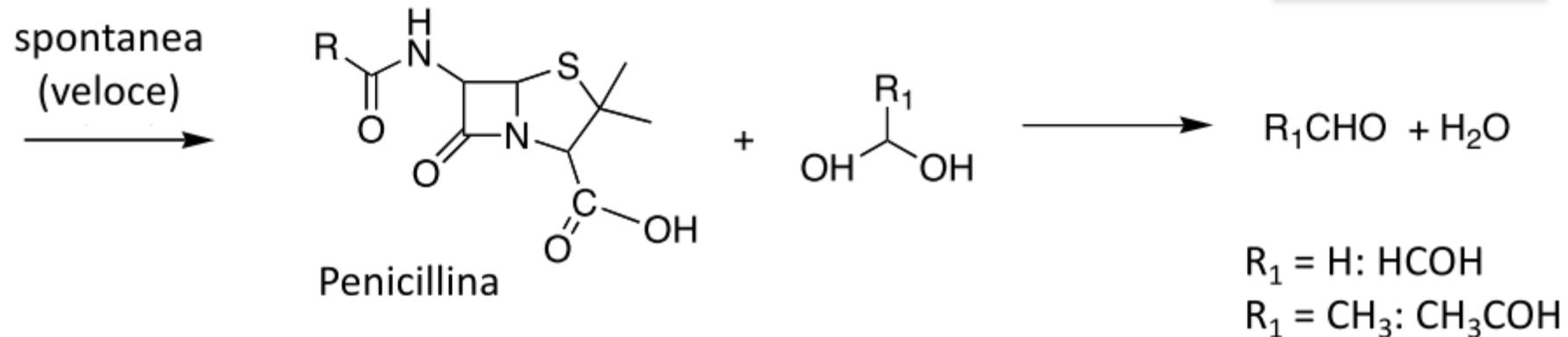
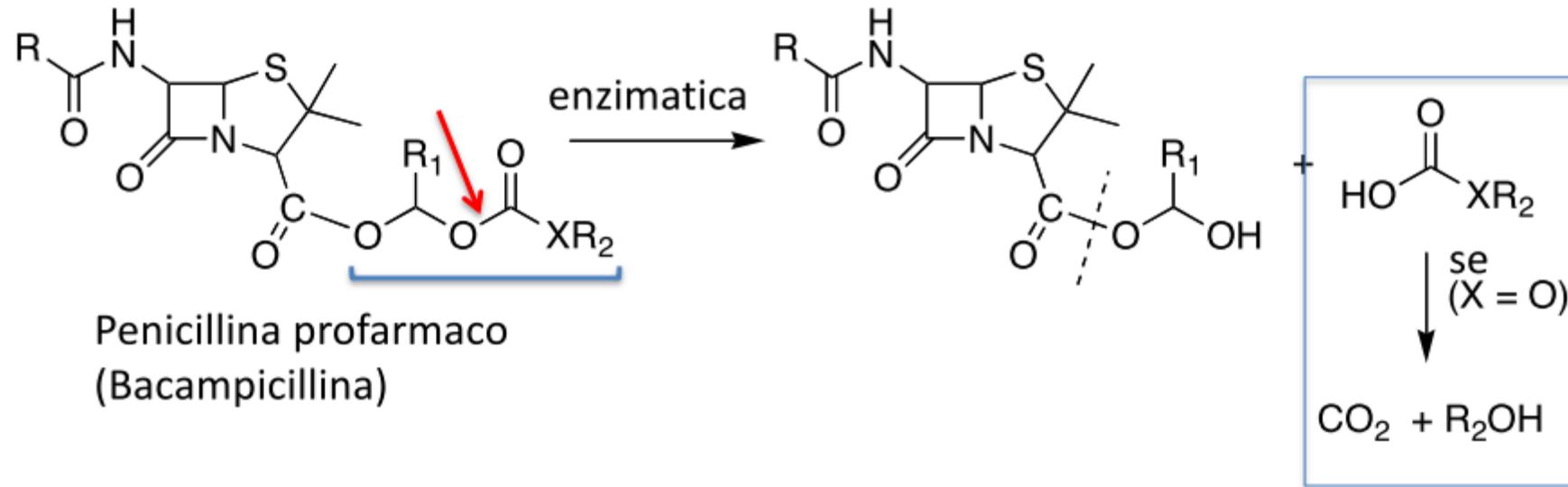
Proampicillina – via orale



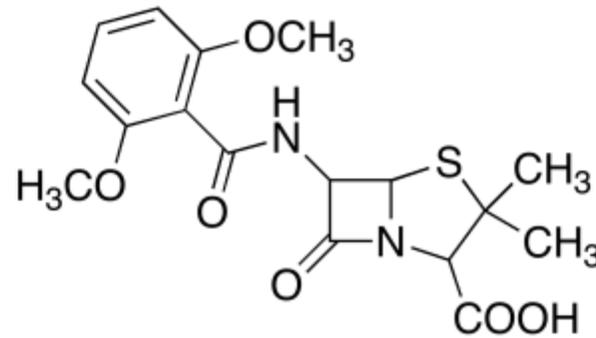
Migliore diffusione passiva

Migliore substrato per il sistema di trasporto intestinale
(intestinal peptide transport system)

Rigenerazione del farmaco



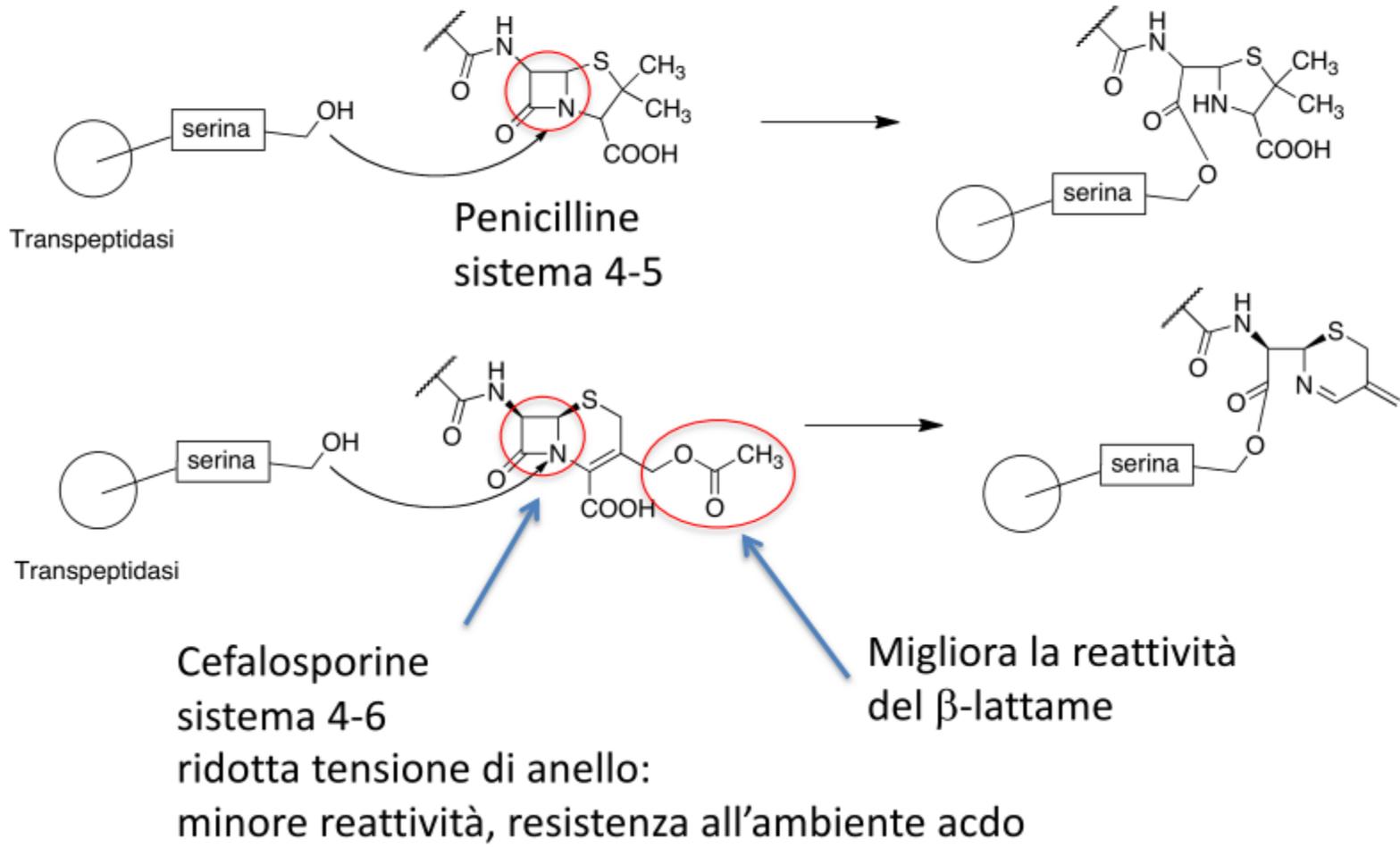
Meticillina



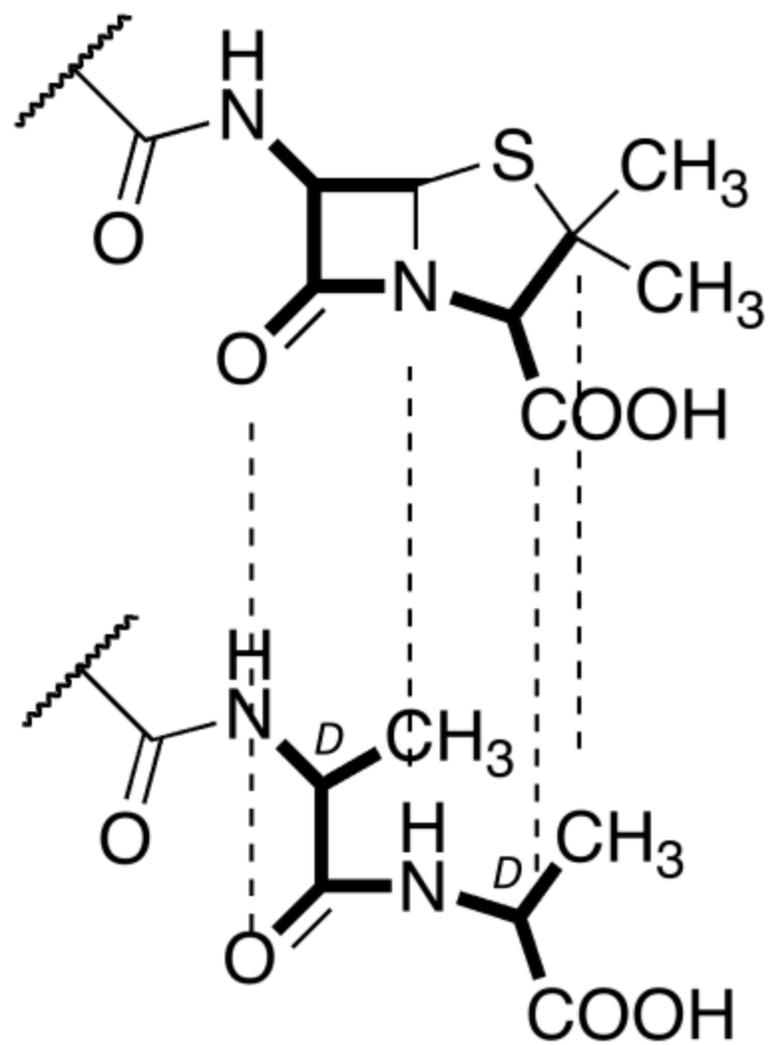
Meticillina

- 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



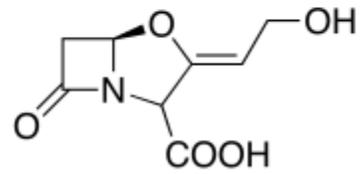
Meccanismo d'azione



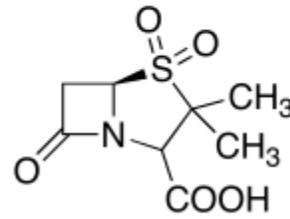
D-Ala-D-Ala

Inibitori delle β -lattamasi

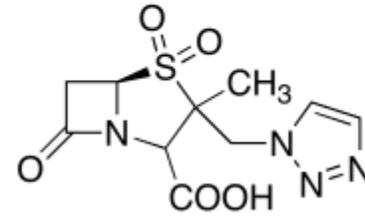
β -lattamici



Acido clavulanico

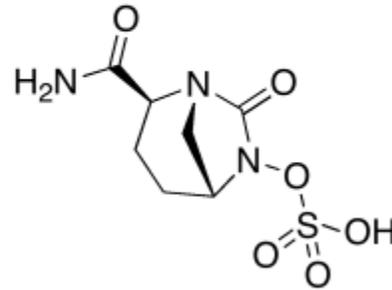


Sulbactam

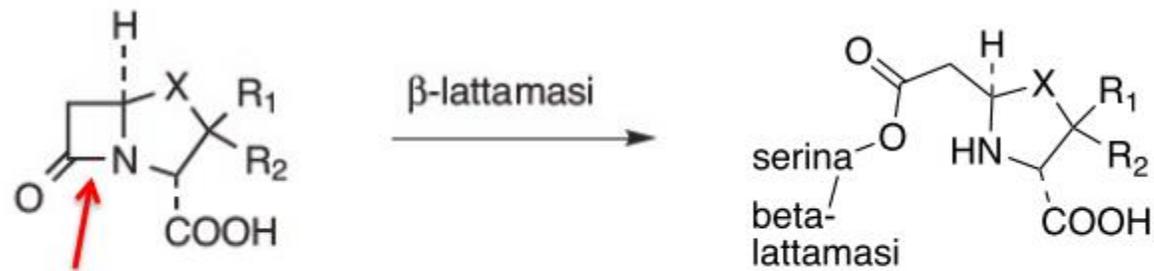


Tazobactam

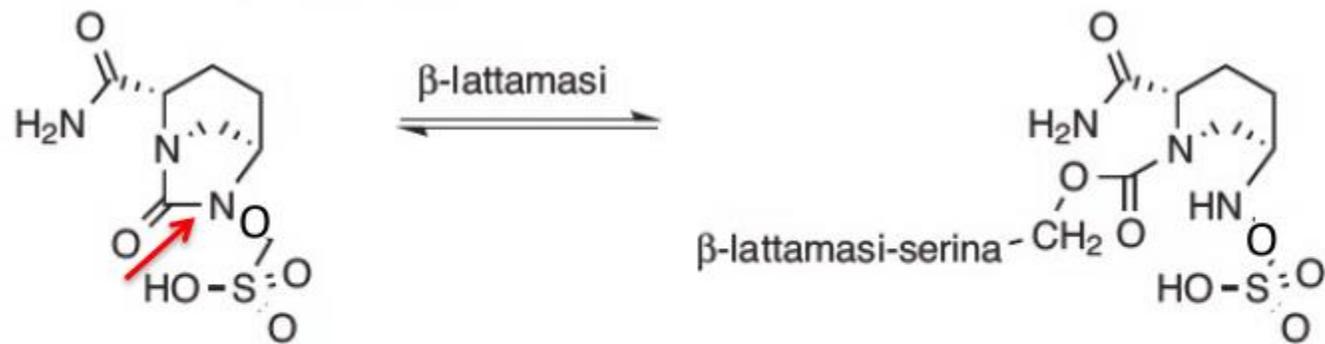
non β -lattamici



Avibactam

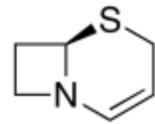


Inibitore di β -lattamasi
a struttura β -lattamica

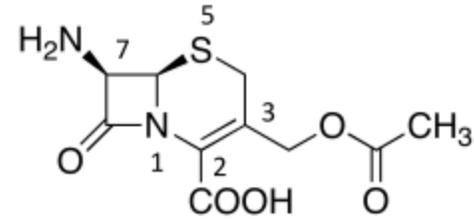


Inibitore di β -lattamasi
a struttura non β -lattamica

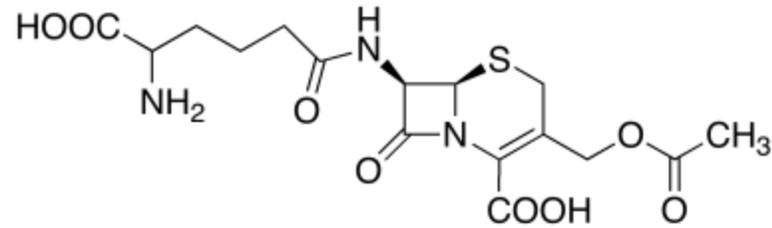
Struttura generale delle cefalosporine



cefem



Acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA)

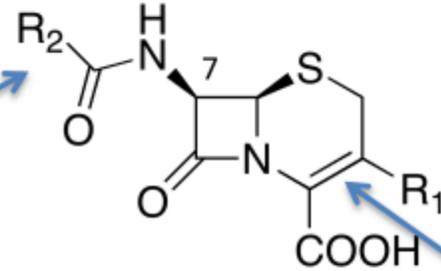


Cefalosporina C

SAR delle cefalosporine

Gruppo R_2 variabile:
permette di migliorare
la cefalosporina

La catena laterale R_2 in 7
deve trovarsi sopra il piano

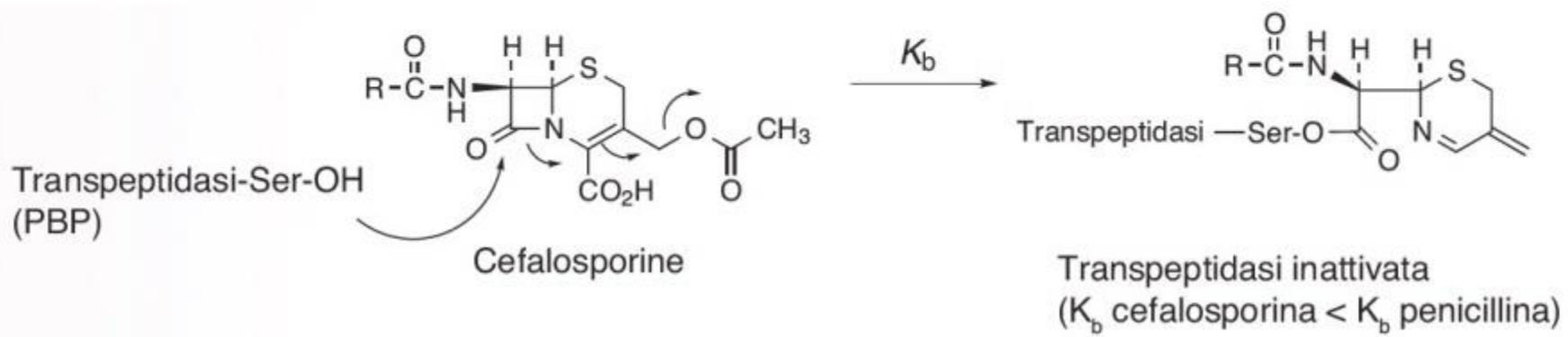


Gruppo R_1 variabile:
permette di migliorare
la farmacocinetica
della cefalosporina

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

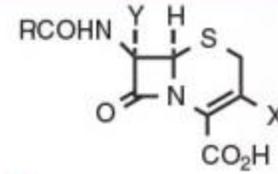
- Le Cefalosporine sono più idrosolubili delle penicilline
- Sono maggiormente resistenti all'ambiente acido rispetto alle penicilline
- Generalmente hanno uno spettro più ampio rispetto alle penicilline

Meccanismo delle cefalosporine



Prima generazione

Tabella 23.5 Cefalosporine

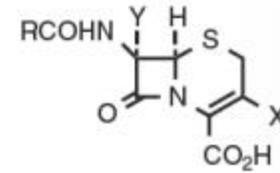


Nome generico	R	X	Y
<i>Prima generazione</i>			
<u>Cefazolina</u>			H
<u>Cefalexina</u>		-CH ₃	H
Cefadroxile		-CH ₃	H

Prima generazione:

- Attive su gram+, alcuni gram- e spirochete
- Parzialmente resistenti alle β -lattamasi

Seconda generazione

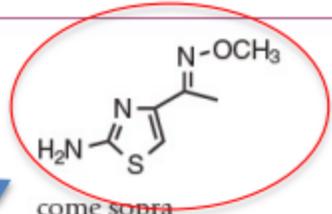
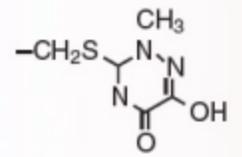


Seconda generazione	R	X	Y
<u>Cefuroxima</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	H
<u>Cefoxitina</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	<u>OCH₃</u> Cefamicina
Cefotetan		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{N}(\text{N}(\text{H}_3\text{C})))$ (MTT)	<u>OCH₃</u> Cefamicina
Cefaclor		$-\text{Cl}$	H
Cefprozil			H

Seconda generazione:

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

Terza generazione

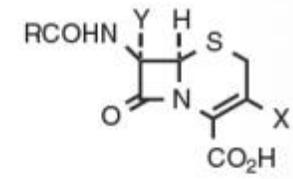
Nome generico	R	X
Terza generazione		
<u>Cefotaxima</u>		-CH ₂ OAc
<u>Ceftizoxima</u>	come sopra	-H
<u>Ceftriaxone</u>	come sopra	

Effetto elettronattrattore e sterico combinato

resistenza alle β -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 β -lattamasi

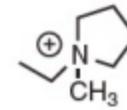
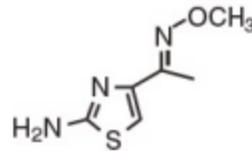


Nome generico	R	X
<i>Terza generazione (continuazione)</i>		
<u>Ceftazidima</u>		
Cefixima		-CH=CH ₂
Ceftibuten		-H
Cefpodoxima proxetil (isopropossilossietilestere)		-CH ₂ OCH ₃
Cefdinir		-CH=CH ₂
Cefditoren pivoxil (pivaloilossimetilestere)		
Ceftolozano		

Quarta e quinta generazione

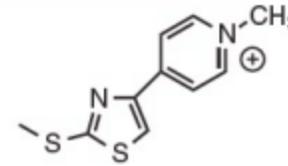
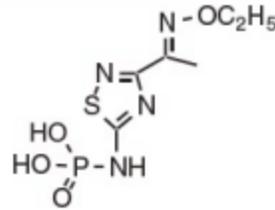
Quarta generazione

Cefepima



Quinta generazione

Ceftarolina fosamil



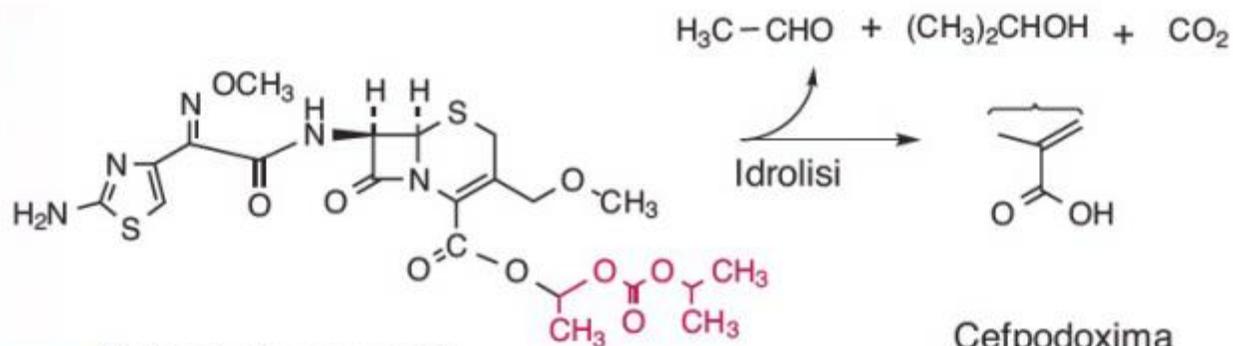
Quarta generazione.

- 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

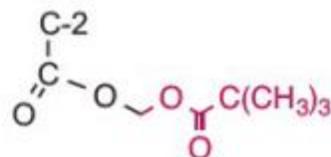
Profarmaci delle cefalosporine



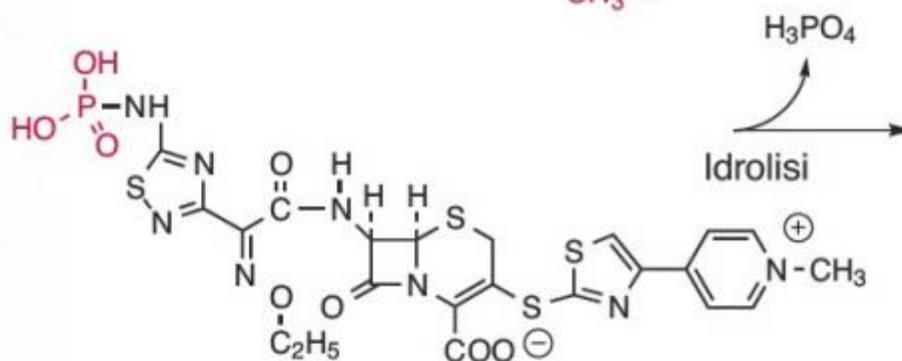
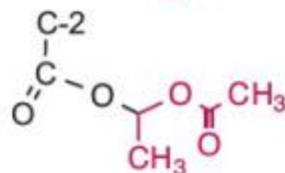
— Cefpodoxima proxetil
(profarmaco)

Cefpodoxima
(farmaco attivo)

Cefditoren pivoxil
(profarmaco)



— Cefuroxima axetil
(profarmaco)

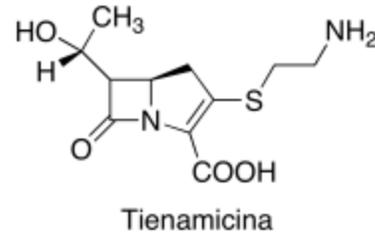


— Ceftarolina fosamil
(profarmaco)

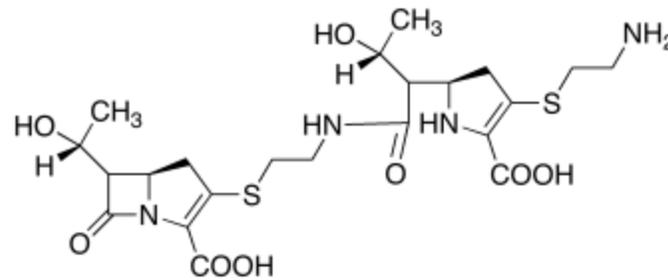
Ceftarolina
(farmaco attivo)

CARBAPENEMI

Tienamicina

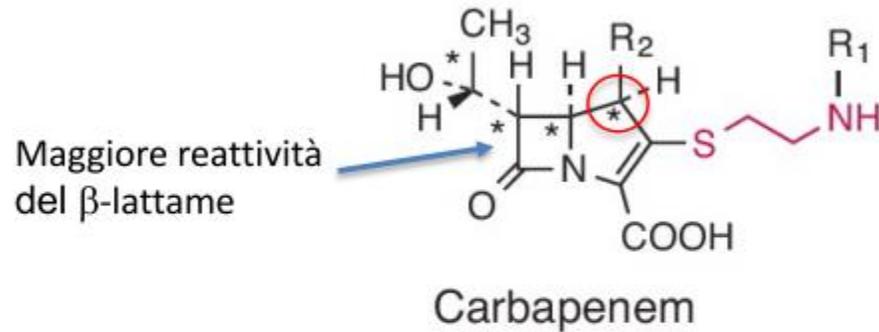


- Conosciuta anche come Tienpenem. Isolato dallo *Streptomyces cattleya* nel 1976, è uno degli antibiotici più potenti. Si trova in forma zwitterionica.
- Mostra attività eccellente contro i batteri Gram+ e Gram-
- E' resistente alle β -lattamasi batteriche
- Attività simile alle cefalosporine
- Decompone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

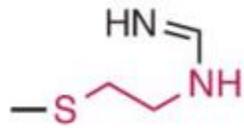


Reazione di dimerizzazione della tienamicina

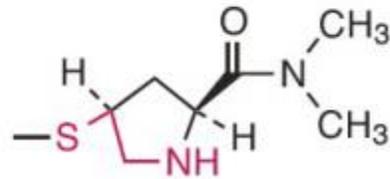
Carbapenemi



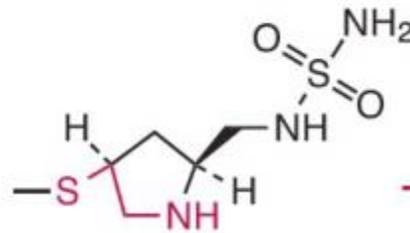
$R_1 =$



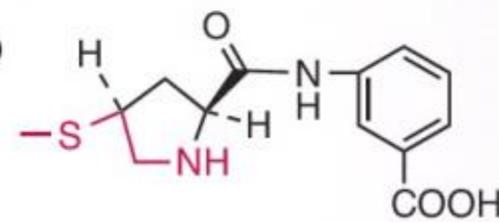
Imipenem
($R_2 = H$)



Meropenem
($R_2 = CH_3$)



Doripenem
($R_2 = CH_3$)



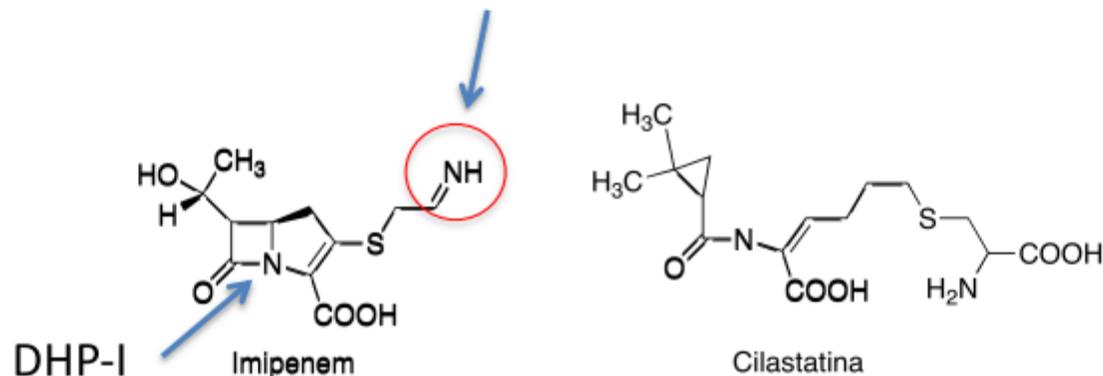
Ertapenem
($R_2 = CH_3$)

L'anello β -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

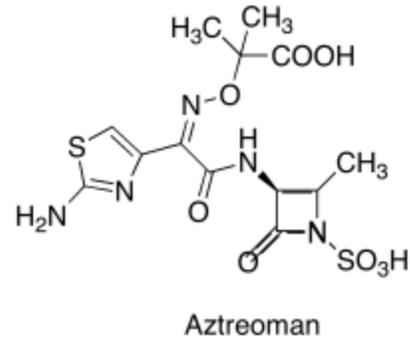


Emivita imipenem da solo 10 min

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

- Imipenem: attività simile alle cefalosporine di 3a generazione
- L'imipenem è metabolizzato dalla diidropetidasi 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 β -lattamico della cilastatina
- Il problema della DHP-I riguarda solo l'imipenem
- La cilastatina è anche inibitore della secrezione tubolare dell'imipenem

Monobattami - 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

BIOGENESI DI PENICILLINE E CEFALOSPORINE

