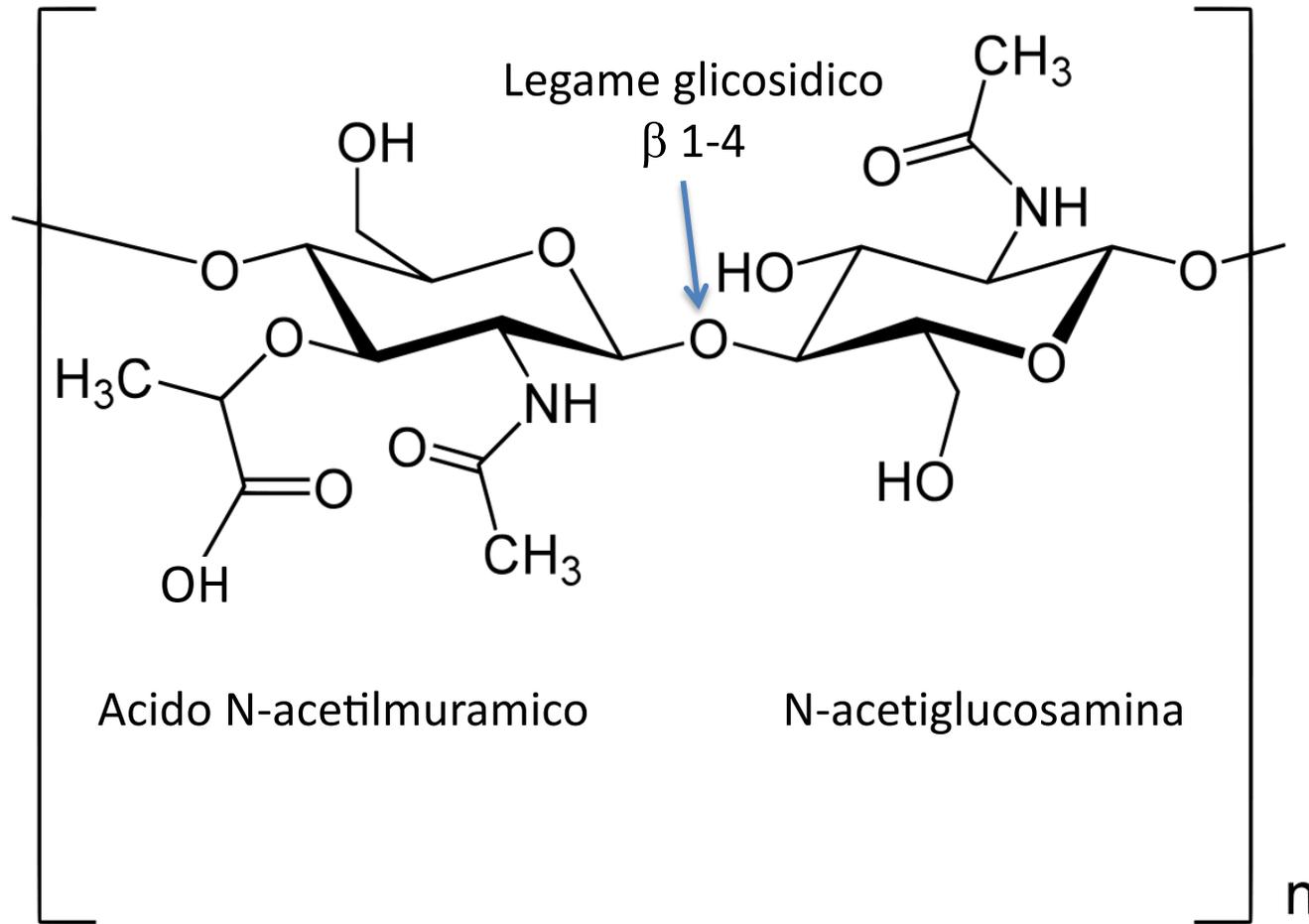
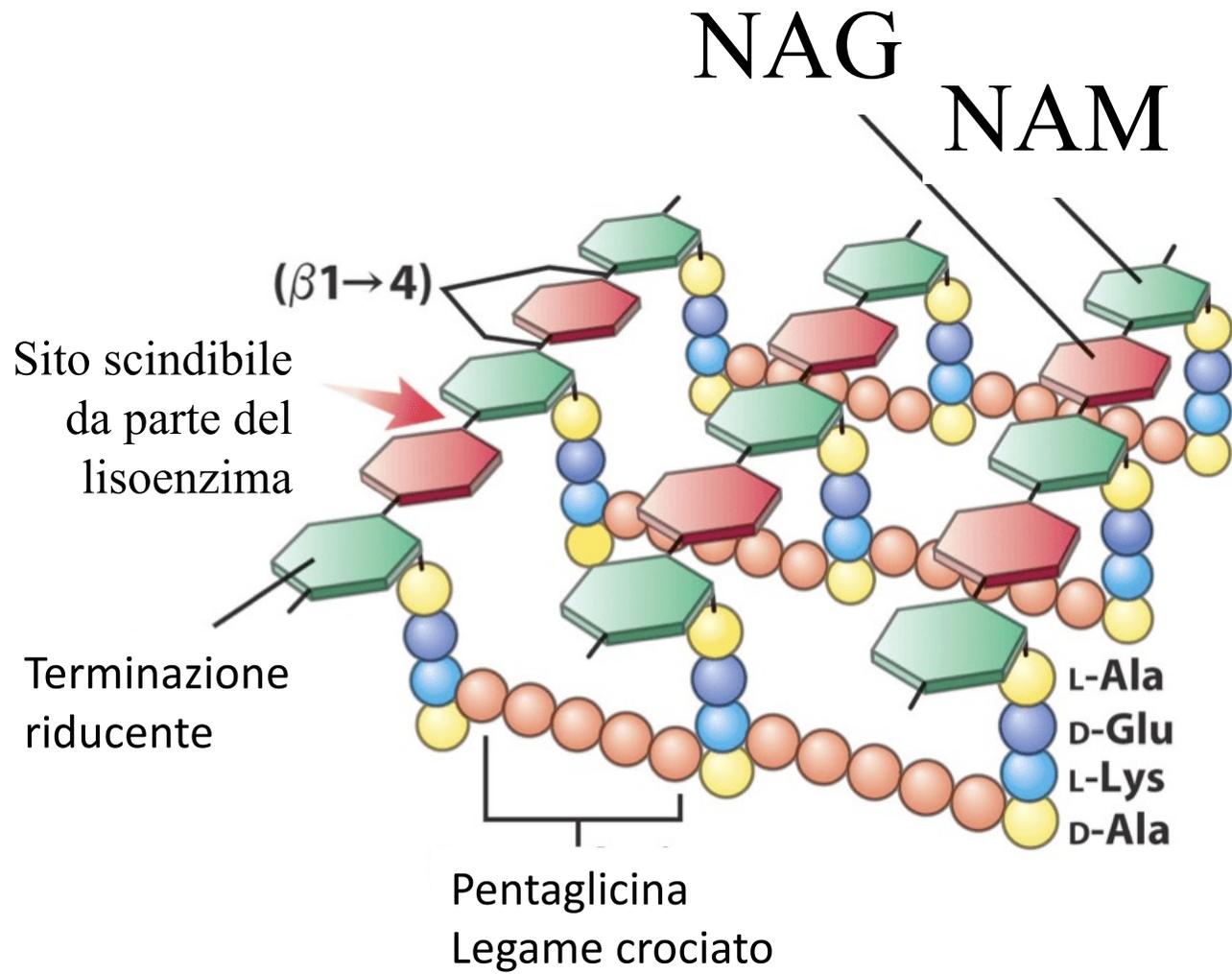


ANTIBIOTICI INIBITORI DEL PEPTIDOGLICANO

Gli zuccheri del peptidoglicano

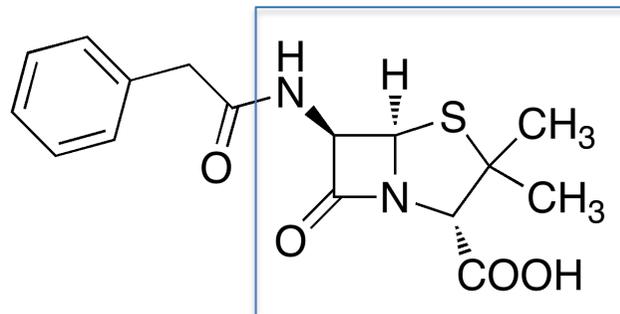
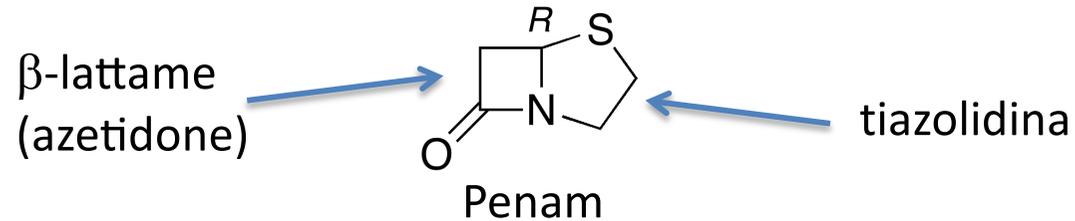
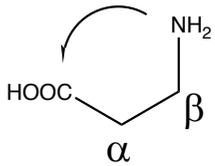


Struttura del peptidoglicano



PENICILLINE

Caratteristiche generali delle penicilline

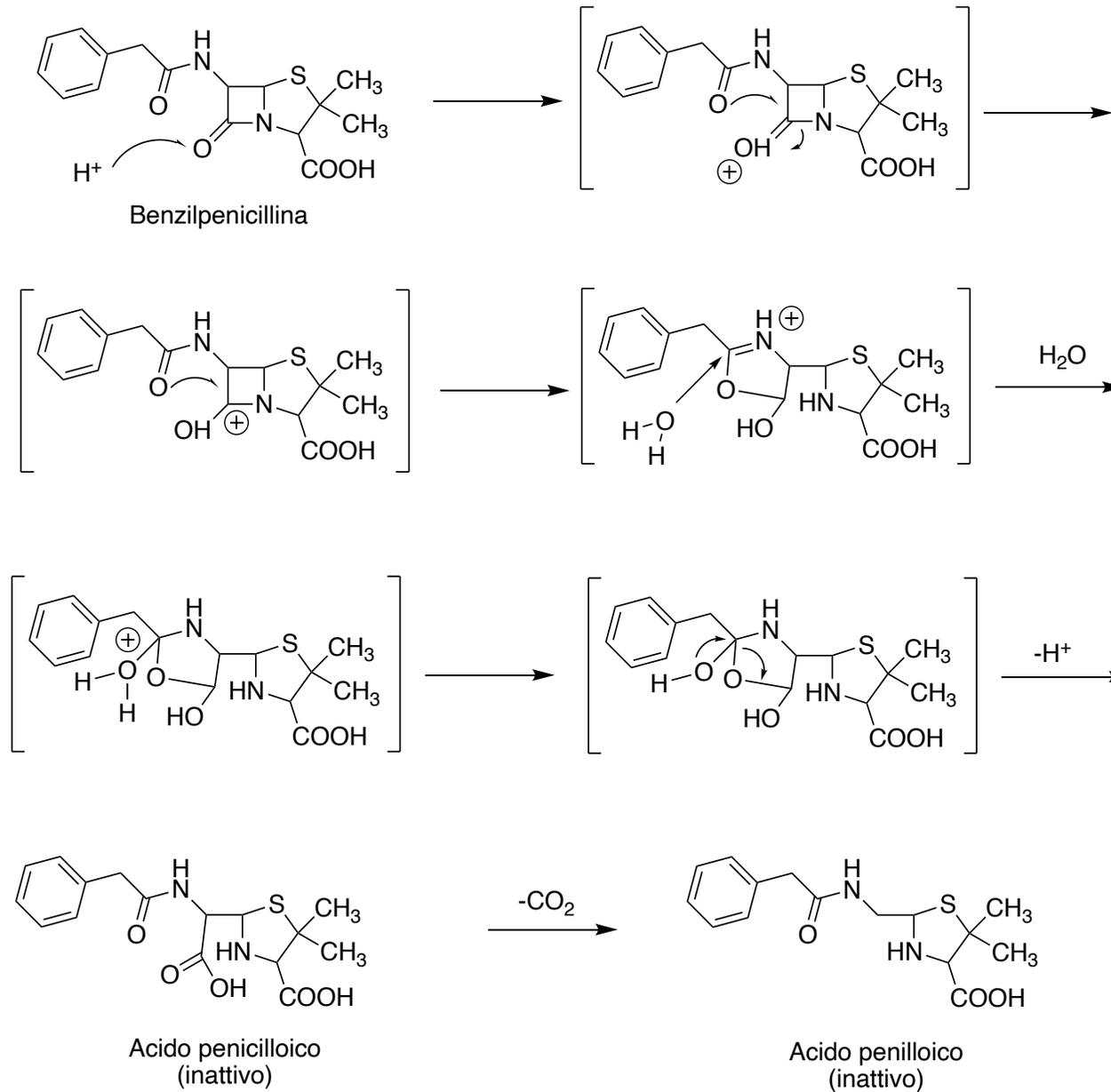


Acido 6-aminopenicillanico

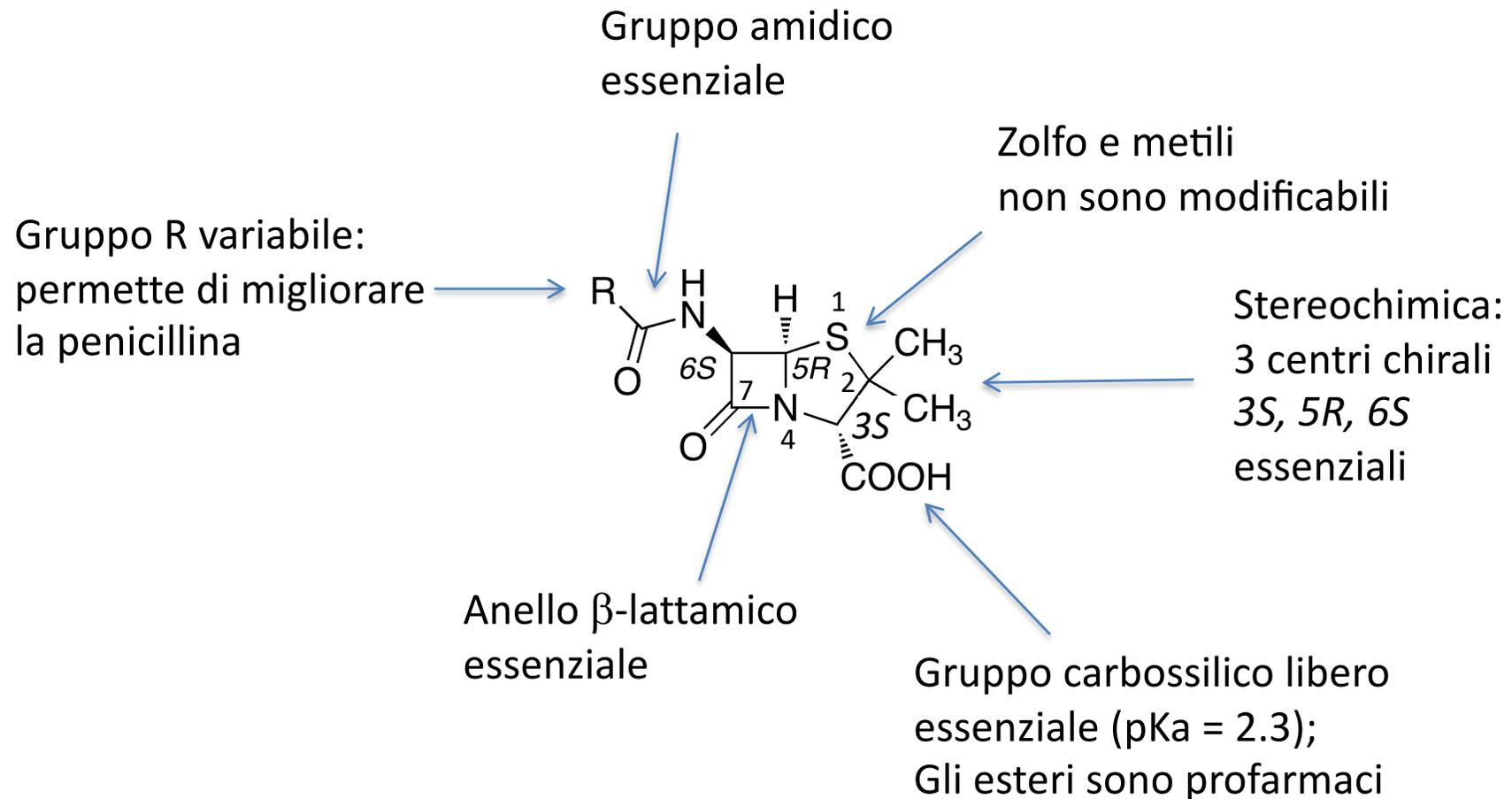
Benzilpenicillina

- penicillina naturale
- Instabile in ambiente acido

Instabilità della benzilpenicillina in ambiente acido

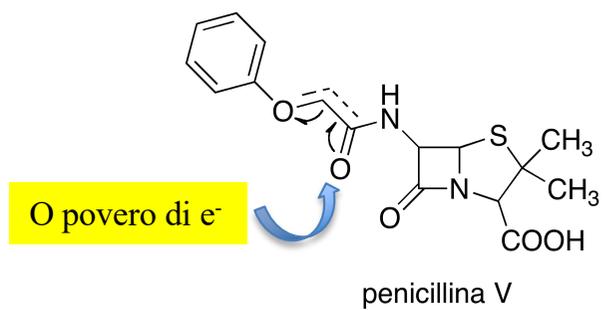
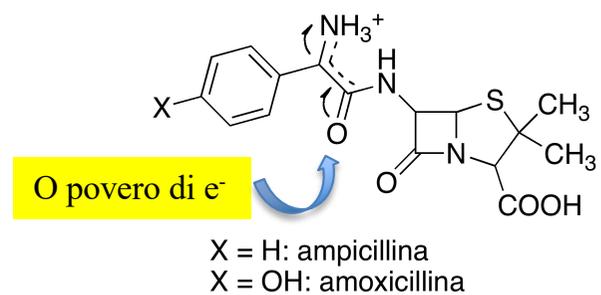


SAR delle penicilline

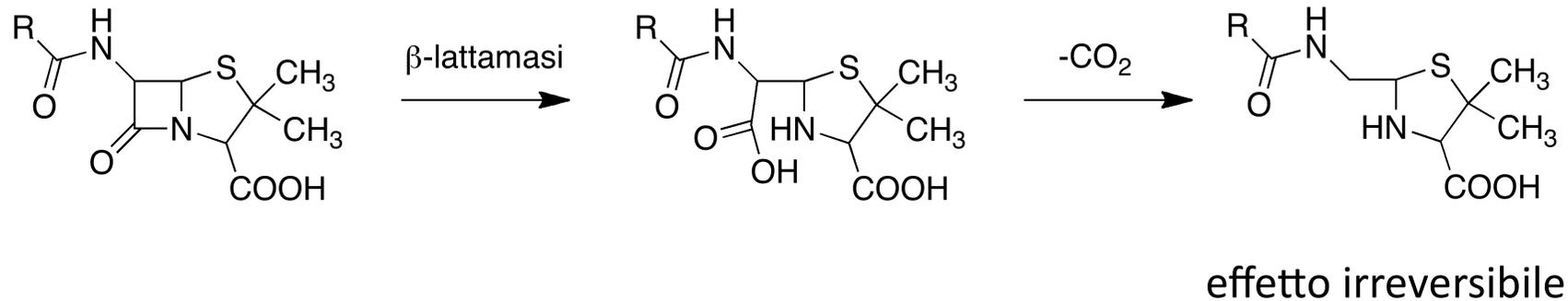


Effetto del sostituente sulla stabilità in ambiente acido

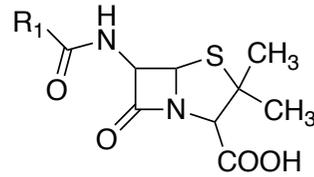
Penicilline attive per via orale



β -lattamasi

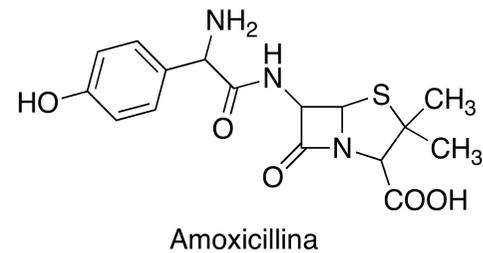
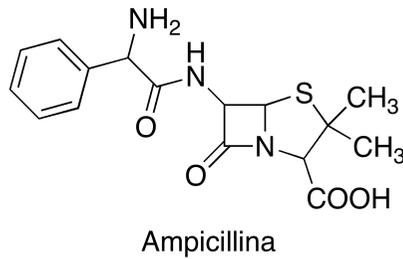


- Sono proteine in grado di inattivare antibiotici di tipo β -lattamico, idrolizzando il legame amidico dell'anello β -lattamico.
- Possono essere ad ampio spettro oppure agire solamente solo nei confronti di alcuni batteri
- Le ESBL (*extended-spectrum beta-lactamase*) sono in grado di inattivare diversi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



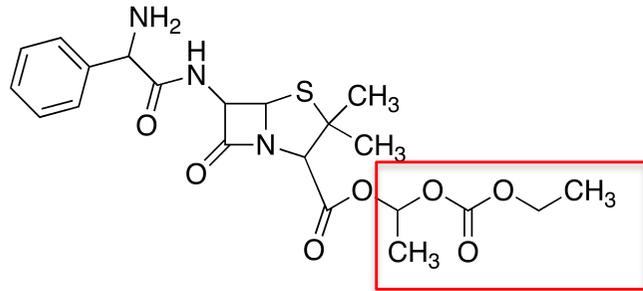
Penicillina	R ₁	H ⁺ res.	Spettro amp.	β-latt. res.
Benzilpenicillina	C ₆ H ₅ -CH ₂	NO	NO	NO
Fenossimetilpenicillina (penicillina V)	C ₆ H ₅ -O-CH ₂	SI	NO	NO
Ampicillina (X = H)		SI	SI	NO
Amoxicillina (X = OH)		SI	SI	NO
Nafcillina		SI	NO	SI
Cloxacillina (X = Cl, Y = H)		SI	NO	SI
Dicloxacillina (X = Y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

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

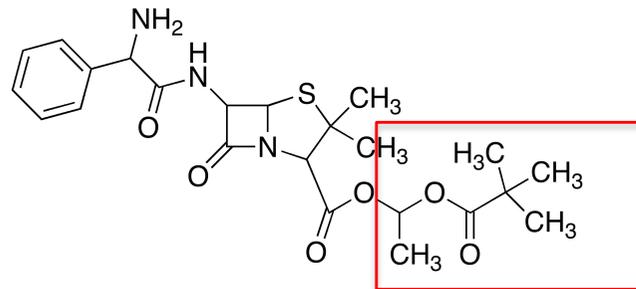
Profarmaci delle penicilline



Bacampicillina

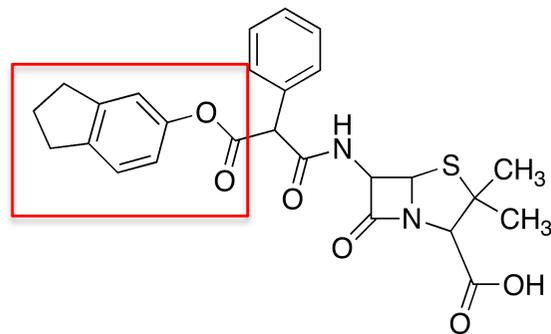
Gruppo pro

Migliorato assorbimento



Pivampicillina

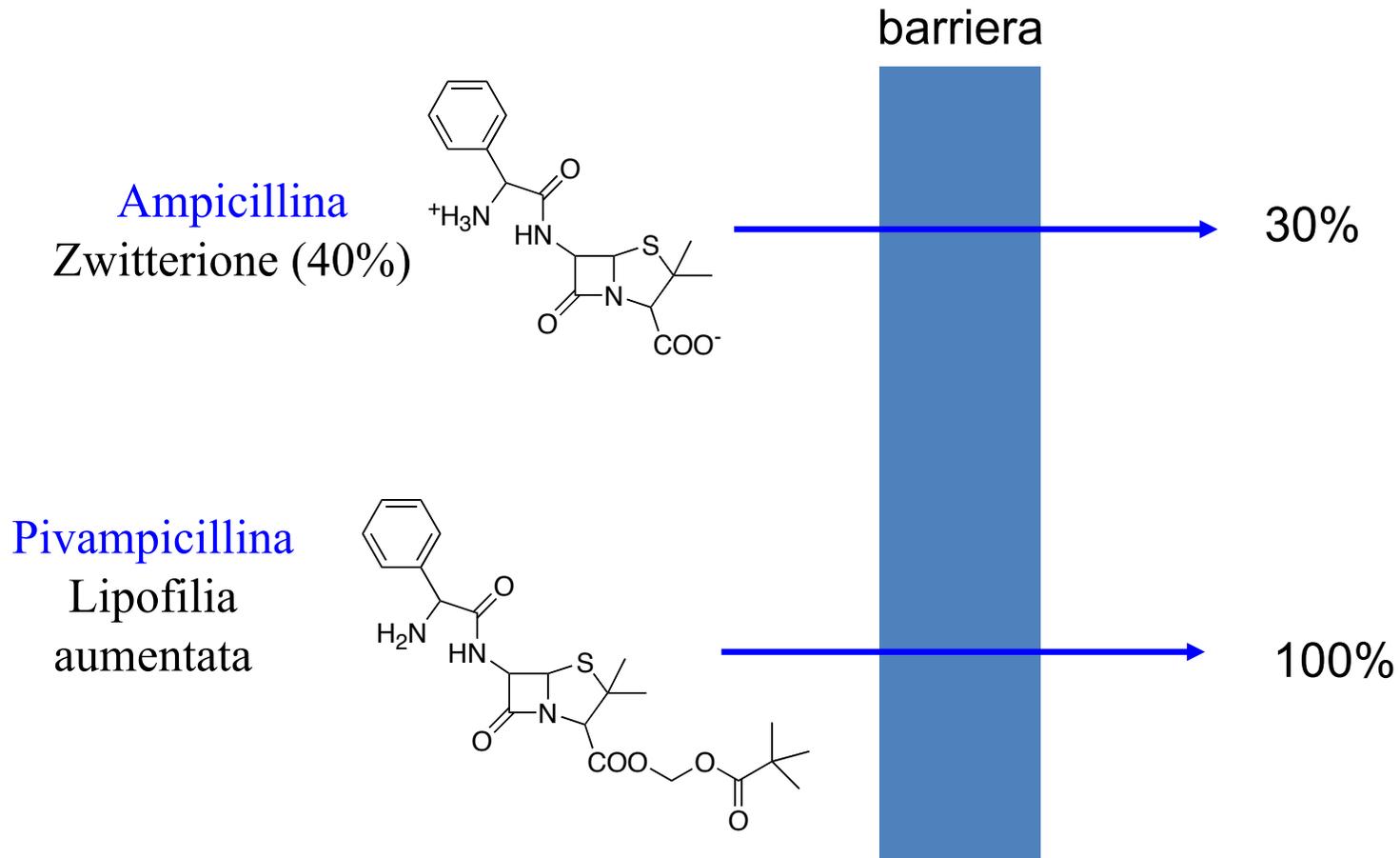
Migliorato assorbimento



Carindacillina

Migliorato assorbimento
e salvaguardia del secondo
gruppo COOH

Proampicillina – via orale



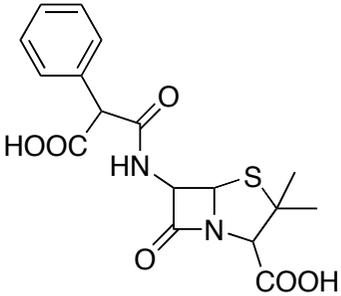
Migliore diffusione passiva

Migliore substrato per il sistema di trasporto intestinale

(intestinal peptide transport system)

Procarbenicillina – via orale

Carbenicillina
degradazione acida,
forte carattere polare



barriera

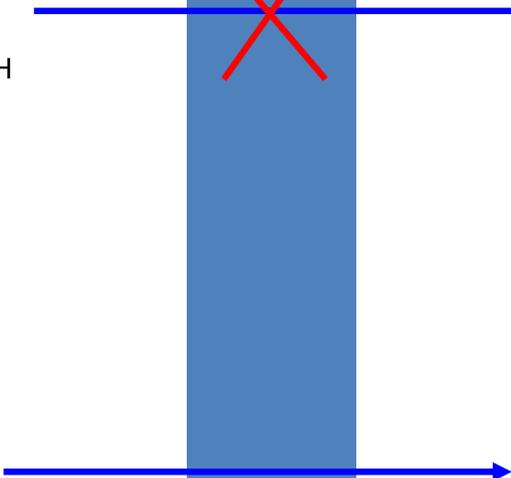
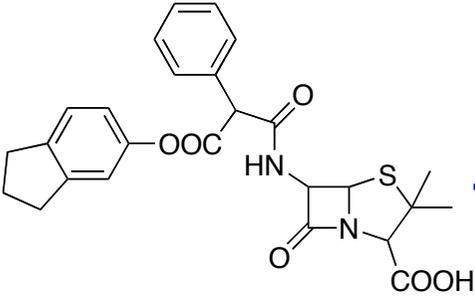


Carbenicillina

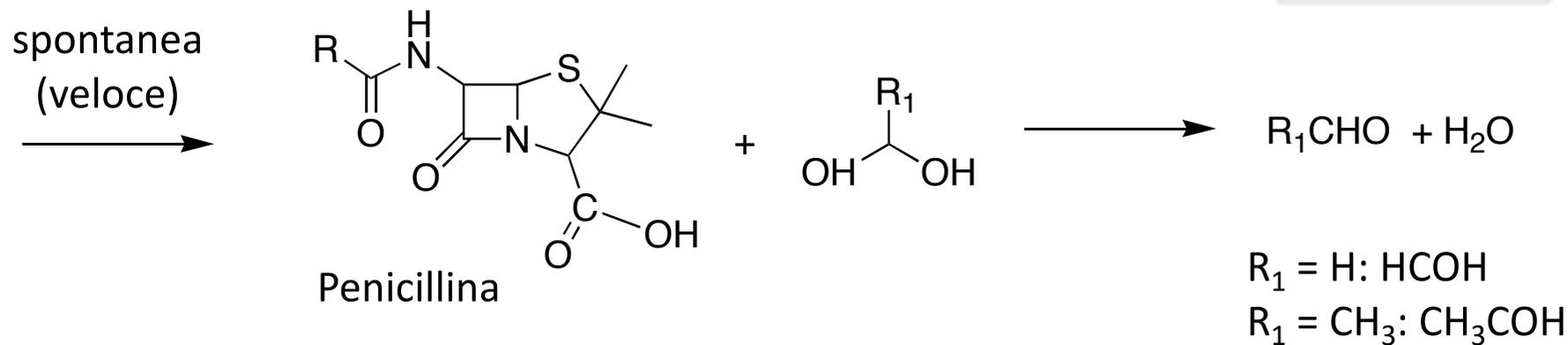
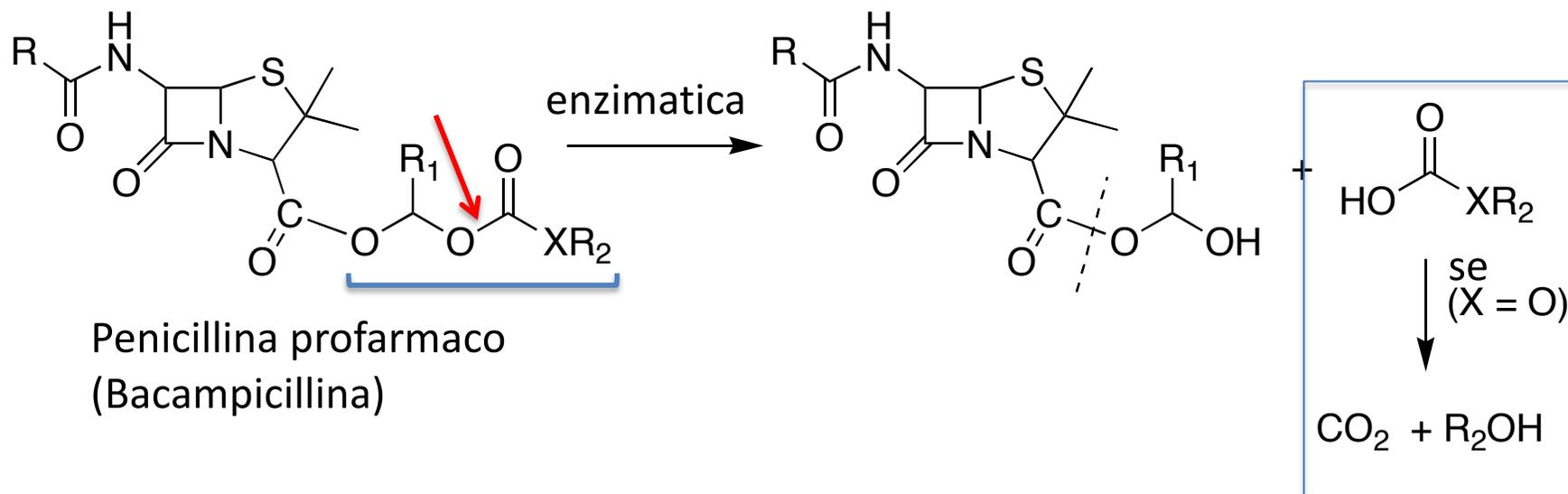
Idrolisi
enzimatica



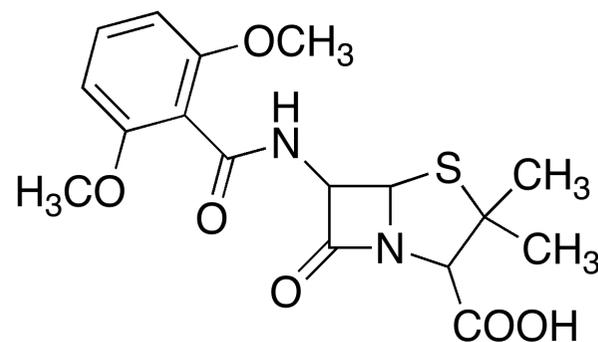
Carindacillina
acido stabile,
aumentata lipofilia



Rigenerazione del farmaco



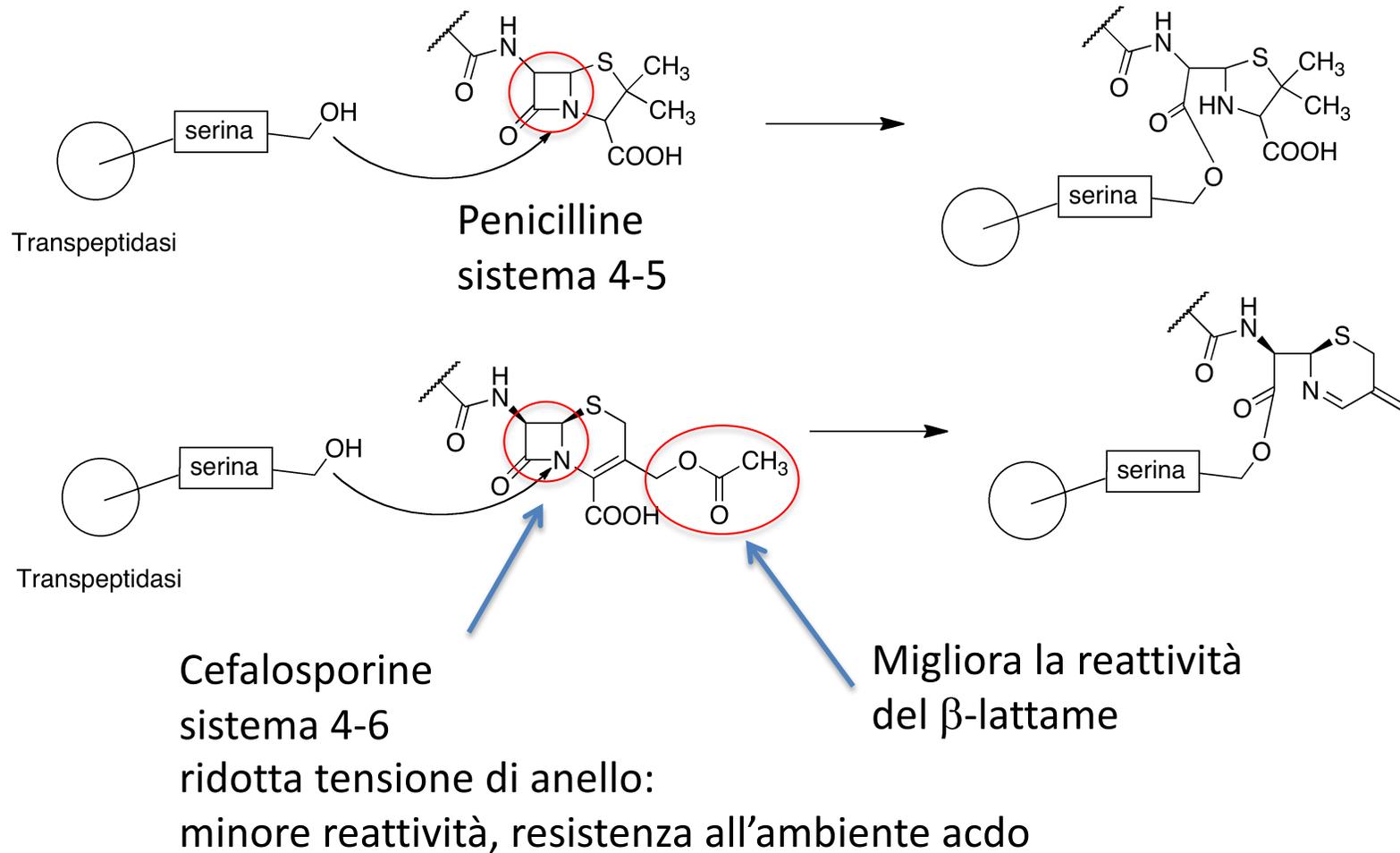
Meticillina



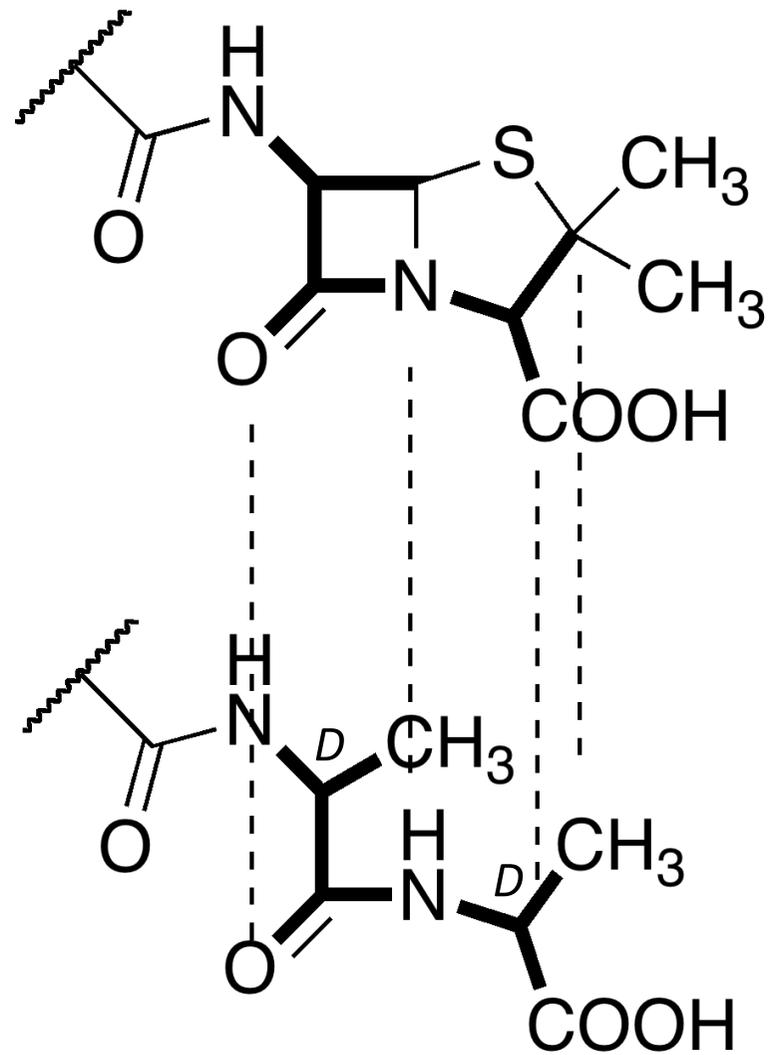
Meticillina

- 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



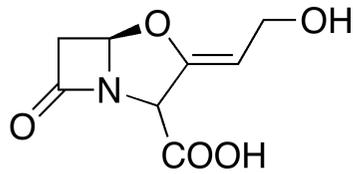
Meccanismo d'azione



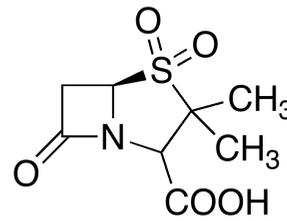
D-Ala-D-Ala

Inibitori delle β -lattamasi

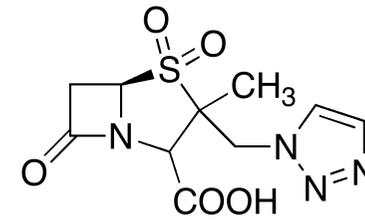
β -lattamici



Acido clavulanico

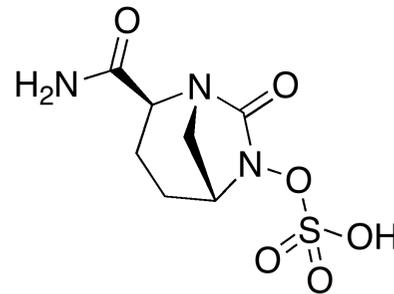


Sulbactam



Tazobactam

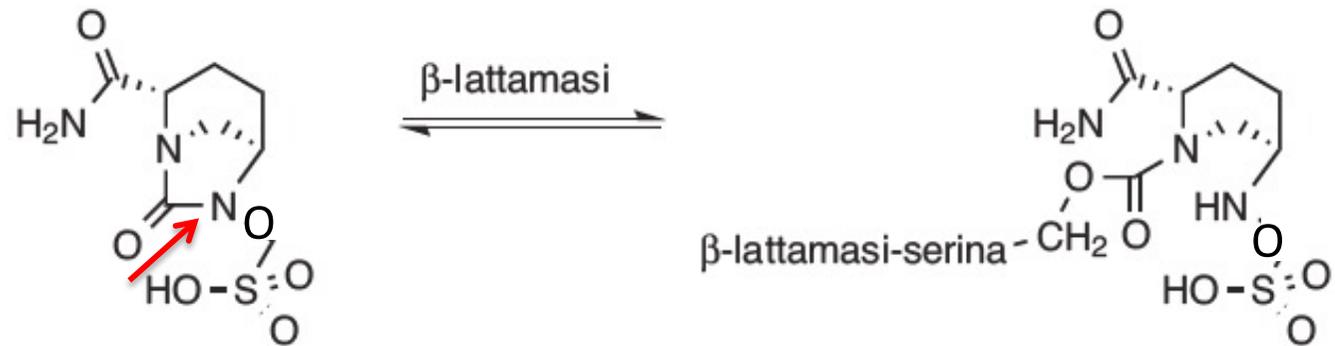
non β -lattamici



Avibactam



Inibitore di β -lattamasi
a struttura β -lattamica

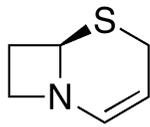


Inibitore di β -lattamasi
a struttura non β -lattamica

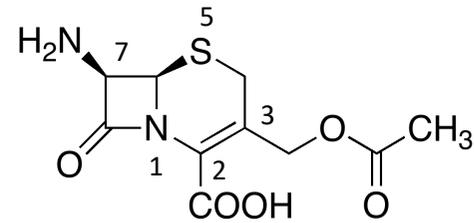
Figura 23.6 Meccanismo d'azione di inibitori delle β -lattamasi.

CEFALOSPORINE

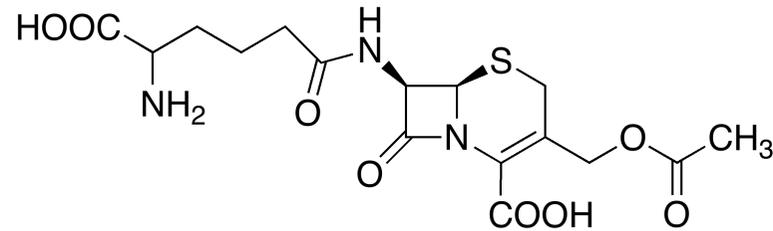
Struttura generale delle cefalosporine



cefem



Acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA)

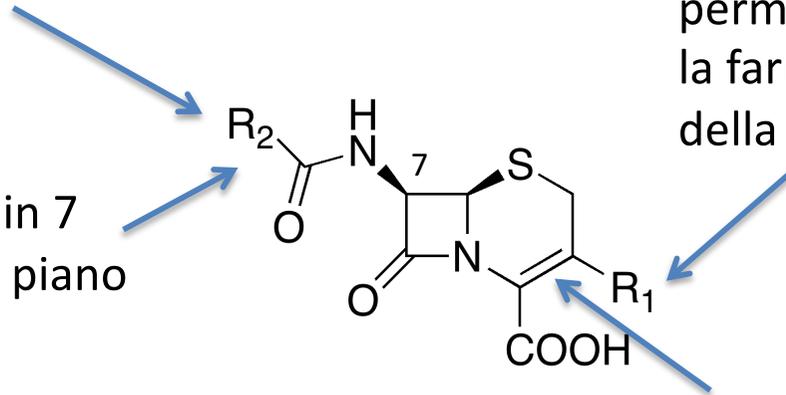


Cefalosporina C

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

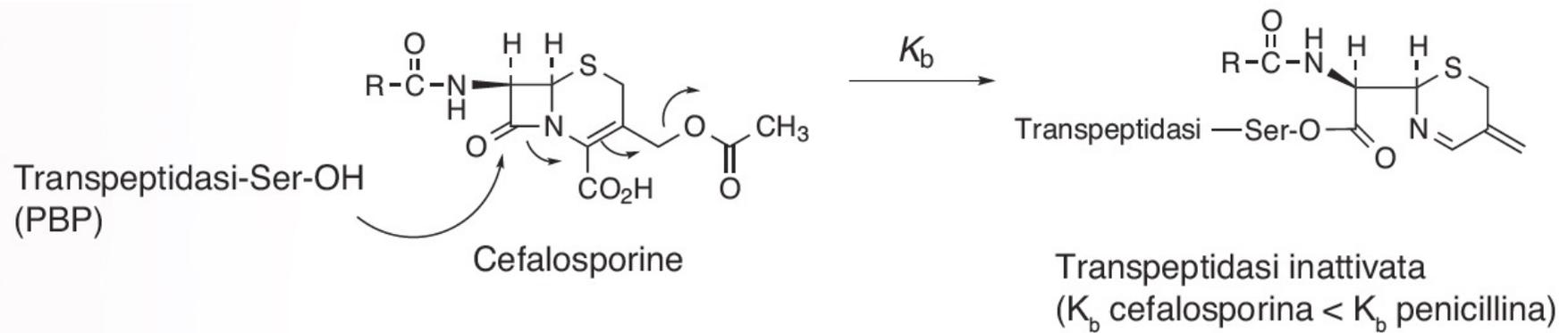
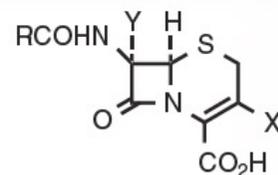


Figura 23.7 Acilazione della transpeptidasi della parete cellulare batterica da parte delle cefalosporine.

Prima generazione

Tabella 23.5 Cefalosporine

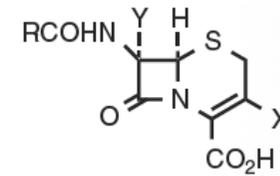


Nome generico	R	X	Y
<i>Prima generazione</i>			
<u>Cefazolina</u>			H
<u>Cefalexina</u>		-CH ₃	H
Cefadroxile		-CH ₃	H

Prima generazione:

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

Seconda generazione

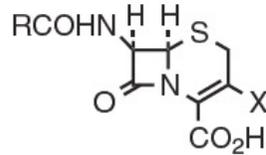


Seconda generazione	R	X	Y	
<u>Cefuroxima</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	H	
<u>Cefoxitina</u>		$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$	<u>OCH₃</u>	Cefamicina
Cefotetan		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{N}=\text{N})-\text{N}(\text{CH}_3)$ (MTT)	<u>OCH₃</u>	Cefamicina
Cefaclor		$-\text{Cl}$	H	
Cefprozil		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



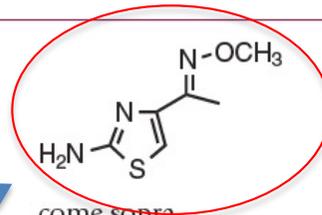
Nome generico

R

X

Terza generazione

Cefotaxima



—CH₂OAc

Effetto elettronattrattore e sterico combinato

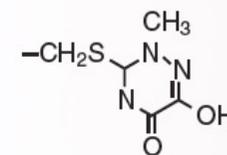
Ceftizoxima

come sopra

—H

Ceftriaxone

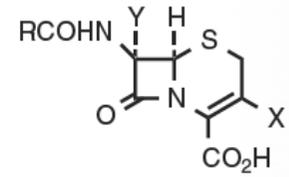
come sopra



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

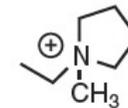
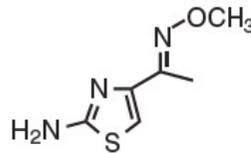


Nome generico	R	X
<i>Terza generazione (continuazione)</i>		
Ceftazidima		
Cefixima		-CH=CH ₂
Ceftibuten		-H
Cefpodoxima proxetil (isopropossilossietilestere)		-CH ₂ OCH ₃
Cefdinir		-CH=CH ₂
Cefditoren pivoxil (pivaloilossimetilestere)		
Ceftolozano		

Quarta e quinta generazione

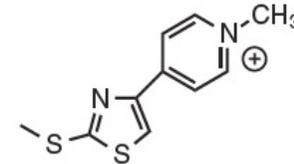
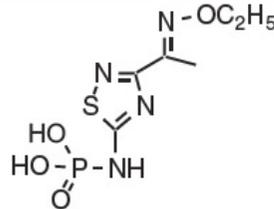
Quarta generazione

Cefepima



Quinta generazione

Ceftarolina fosamil



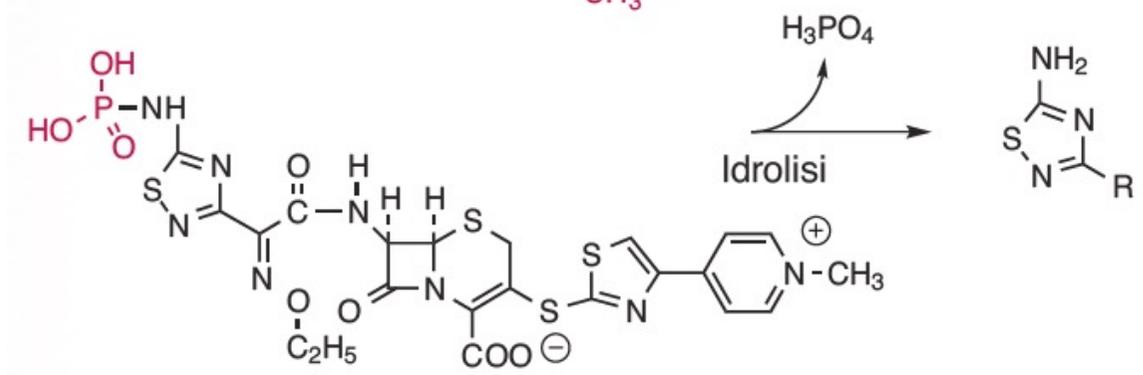
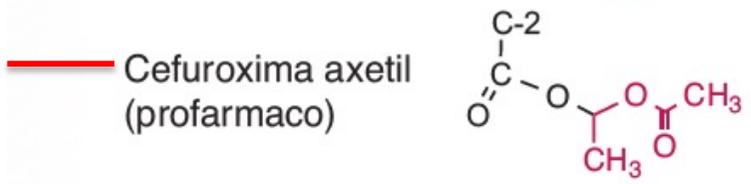
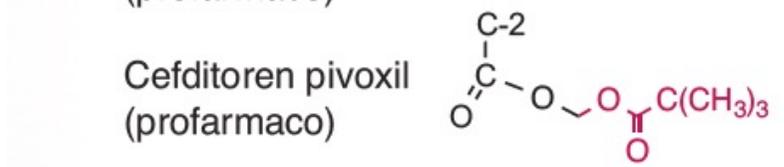
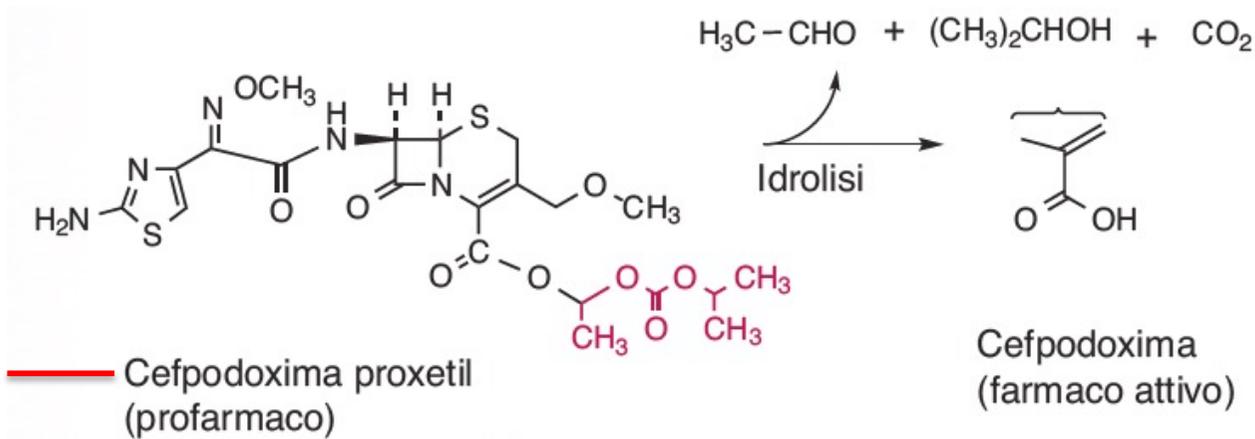
Quarta generazione.

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

Quinta generazione

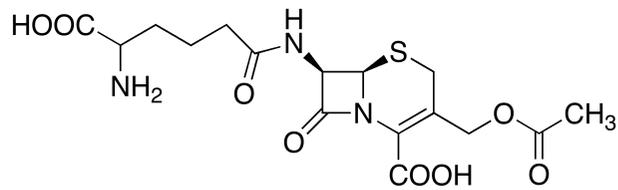
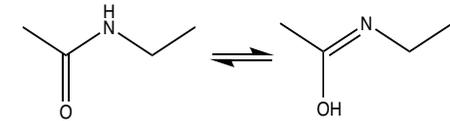
- Attivo verso lo Stafilococco resistente alla meticillina e i batteri farmaco resistenti
- Spettro d'azione ampio verso i gram-
- Indicazioni: infezioni complicate dei tessuti molli

Profarmaci delle cefalosporine

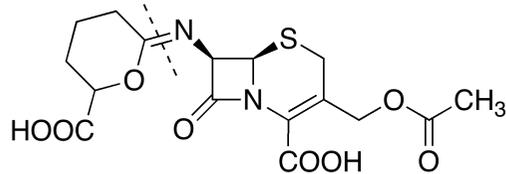
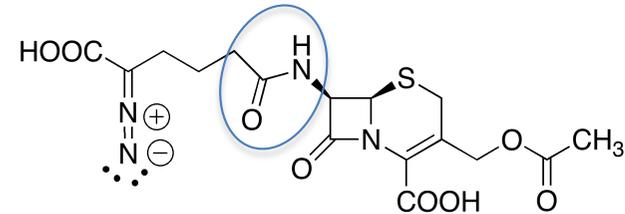
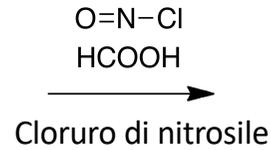


Ceftarolina fosamil (profarmaco) Ceftarolina (farmaco attivo)

Preparazione del 7-ACA

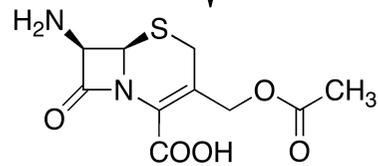
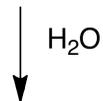
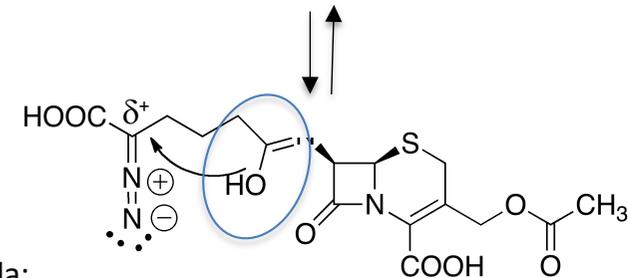


Cefalosporina C

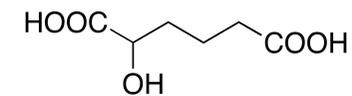
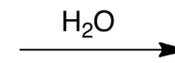
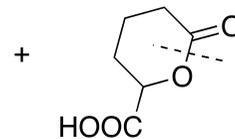


Reazione favorita da:

- Eliminazione di N_2
- Formazione del ciclo a 6 (termodinamica)

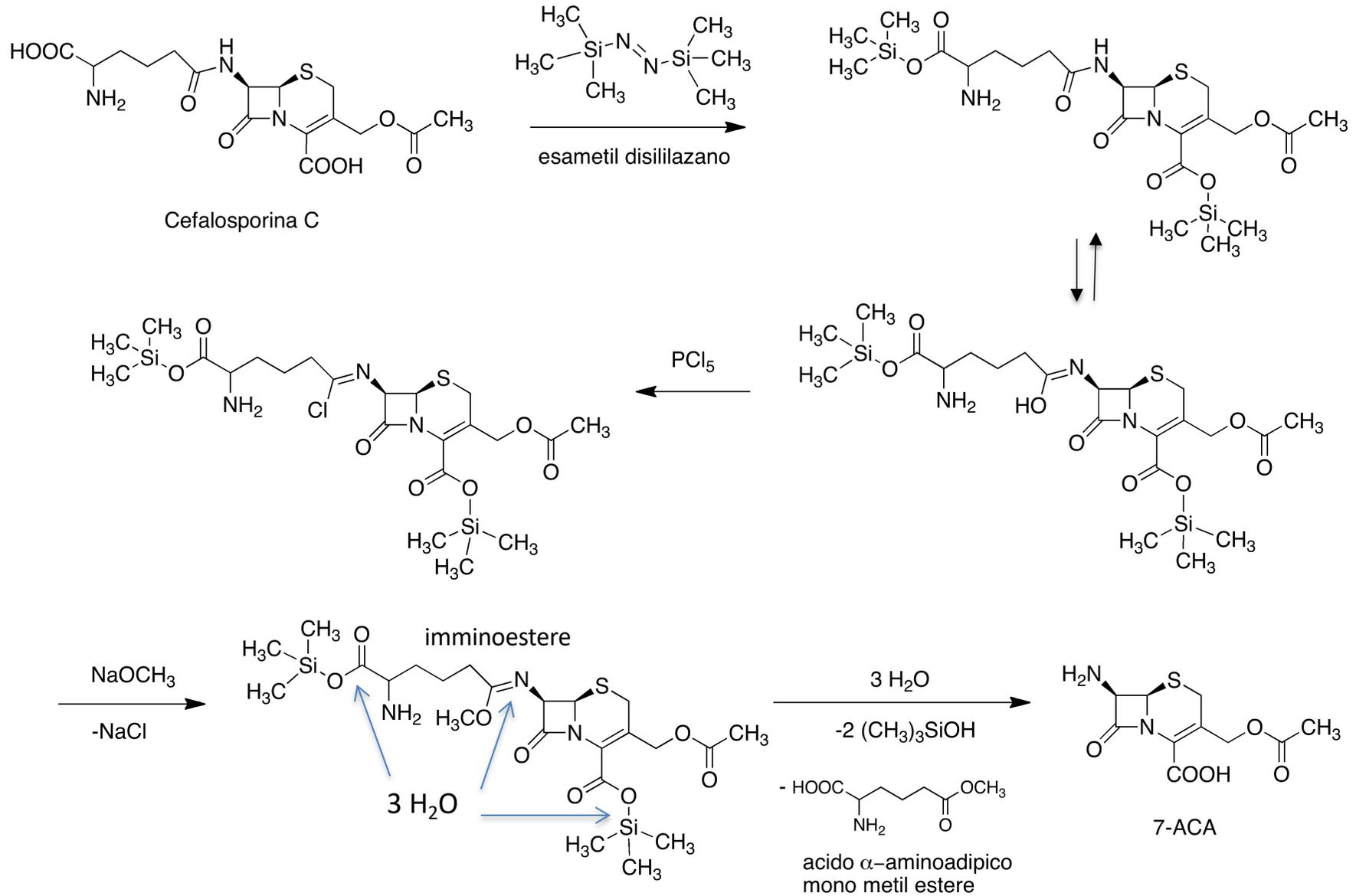


Acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA)



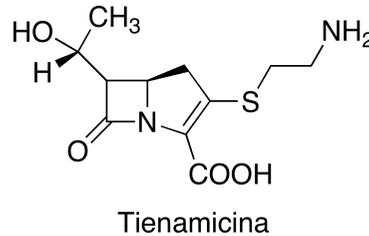
acido α -idrossiadipico

Preparazione del 7-ACA

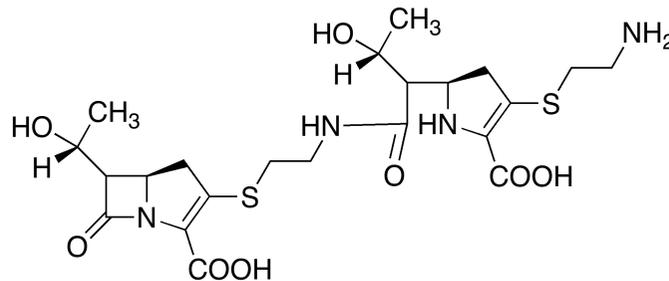


CARBAPENEMI

Tienamicina

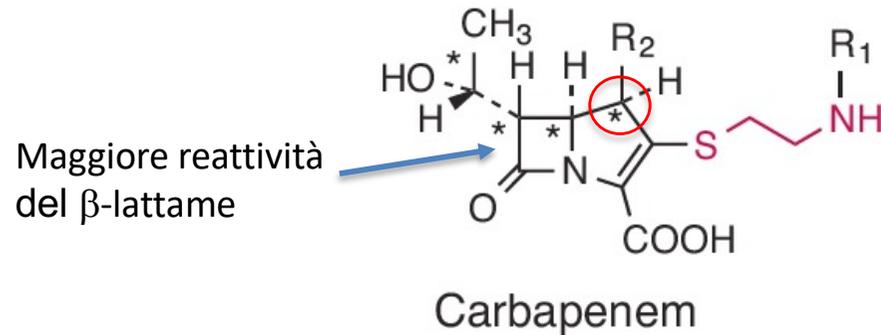


- Conosciuta anche come Tienpenem. Isolato dallo *Streptomyces cattleya* nel 1976, è uno degli antibiotici più potenti. Si trova in forma zwitterionica.
- Mostra attività eccellente contro i batteri Gram+ e Gram-
- E' resistente alle β -lattamasi batteriche
- Attività simile alle cefalosporine
- Decompone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

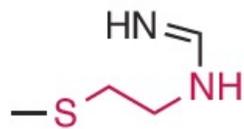


Reazione di dimerizzazione della tienamicina

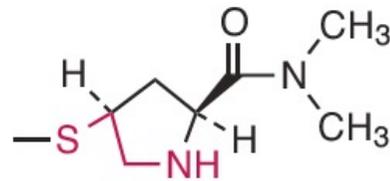
Carbapenemi



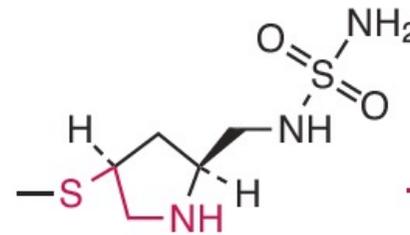
R₁ =



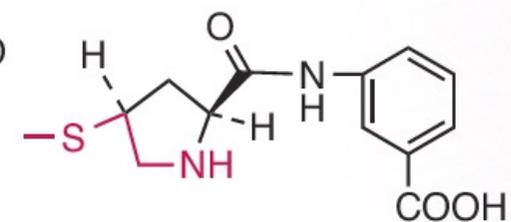
Imipenem
(R₂ = H)



Meropenem
(R₂ = CH₃)



Doripenem
(R₂ = CH₃)



Ertapenem
(R₂ = CH₃)

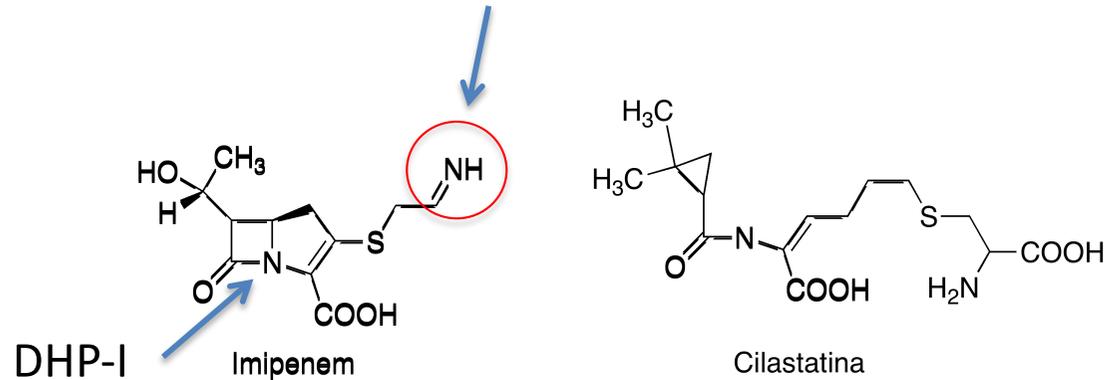
Figura 23.9 Antibiotici con struttura carbapenemica.

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

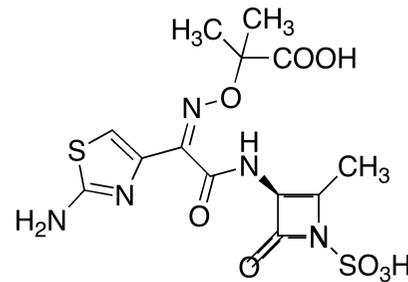


Emivita imipenem da solo 10 min

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

- Imipenem: attività simile alle cefalosporine di 3a generazione
- L'imipenem è metabolizzato dalla 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 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

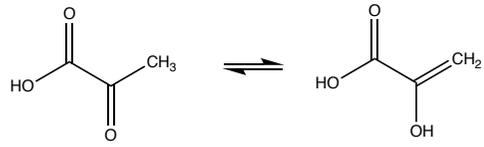


Aztreonam

Il gruppo $-\text{SO}_3\text{H}$ rimpiazza l'effetto del nucleo consensato

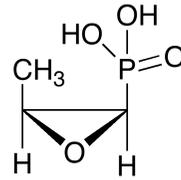
- Spettro d'azione particolarmente verso gram-
- Somministrato per via parenterale
- Emivita 1.5 ore
- Causa meno reazioni di ipersensibilità, comprese quelle crociate

FOSFOMICINA

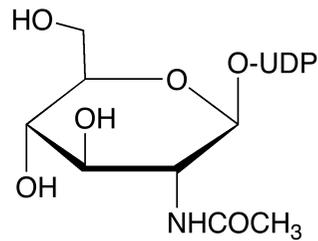
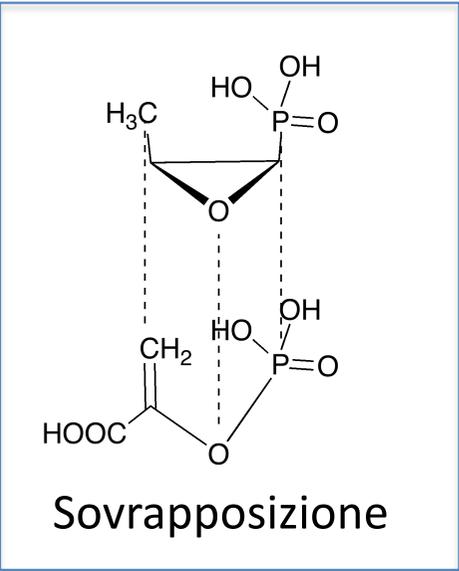


Acido piruvico

Fosfomicina

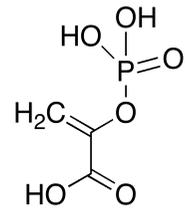


Fosfomicina



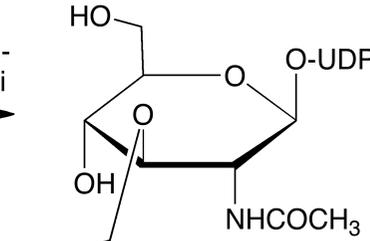
UDP-AG

+



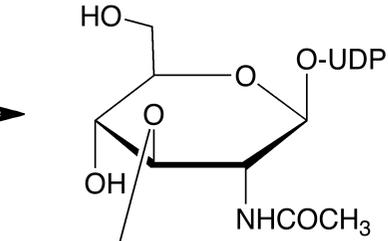
acido fosfo-
enolpiruvico

enolpiruvil-
transferasi

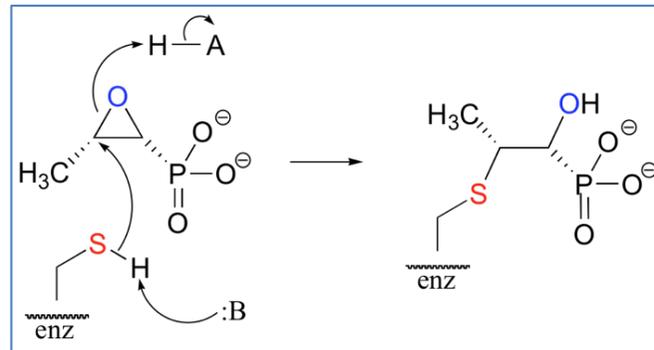


acido UDP-G
enolpiruvico

reduccasi



UDP-AMA



BIOGENESI DI PENICILLINE E CEFALOSPORINE

Percorso comune della biogenesi

