ANTIBATTERICI

Classificazione

Antimicrobico

Sostanza attiva di **origine naturale o sintetica** che distrugge i microbi, ne sopprime la crescita o la capacità di riprodursi negli animali o negli esseri umani (a esclusione di antivirali e farmaci antiparassitari)

Antibiotico

Metabolita microbico secondario di basso peso molecolare o sostanza la cui sintesi è ispirata a metaboliti microbici, capace di inibire, a basse concentrazioni, la crescita di altri microrganismi

Classificazione

Classificazione in FAMIGLIE

- famiglie di molecole che presentano caratteristiche simili (es. penicilline, chinolonici etc.)

Classificazione secondo lo SPETTRO D'AZIONE

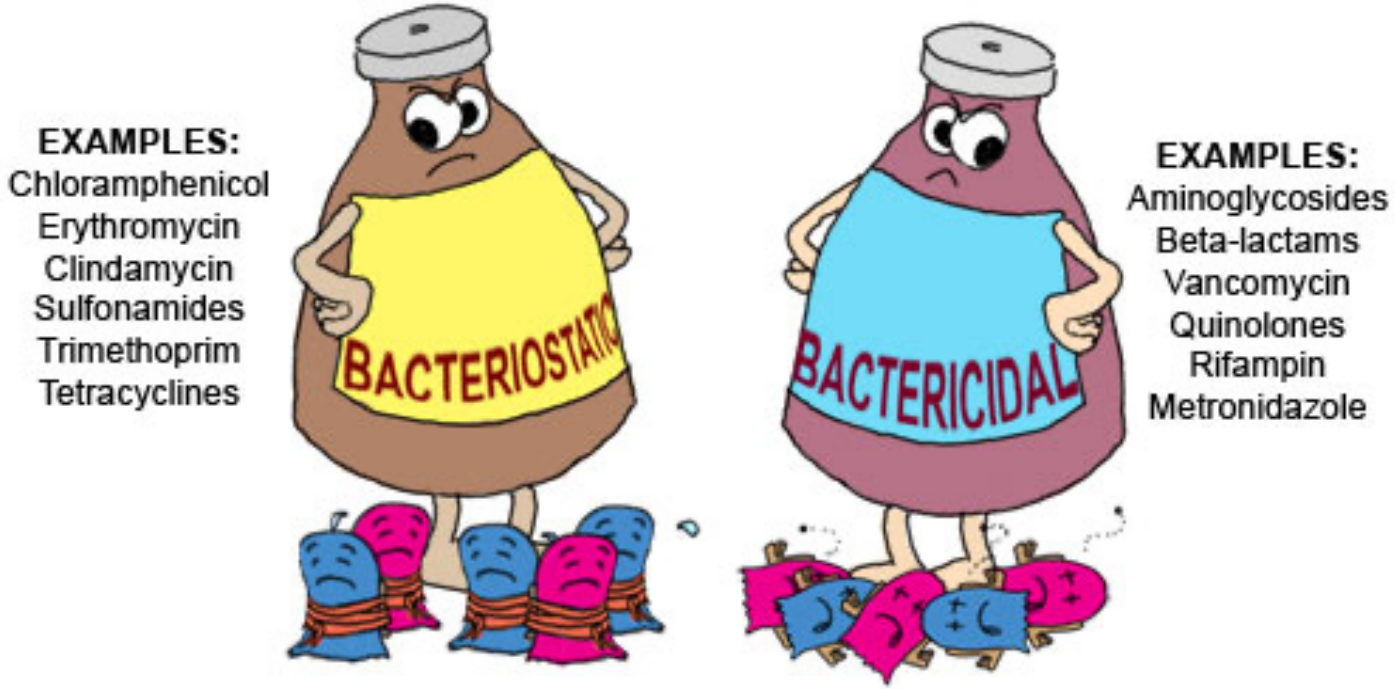
- ampio: attività verso batteri Gram+ e Gram-
- medio: attività ad es. verso batteri Gram+ e verso taluni Gram-
- ristretto: attività ad es. solamente verso batteri Gram+ o solo verso Gram-

Classificazione secondo il TIPO D'AZIONE

- batteriostatica: l'antibatterico blocca la riproduzione dei batteri
- battericida: l'antibatterico determina la morte dei batteri

Si definisce battericida un antibatterico che dopo 24 h di contatto "*in vitro*" determina una sopravvivenza uguale o inferiore allo 0.01%

Classificazione



Classificazione secondo il TIPO D'AZIONE

- batteriostatica: l'antibiotico blocca la riproduzione dei batteri
- battericida: l'antibiotico determina la morte dei batteri

Si definisce battericida un antibatterico che dopo 24 h di contatto "*in vitro*" determina una sopravvivenza uguale o inferiore allo 0.01%

Classificazione

Catalogazione basata sul loro **meccanismo d'azione** (es.: inibizione della sintesi proteica) e, all'interno dello stesso meccanismo d'azione, in base alla loro **struttura chimica** (es.: inibizione della sintesi proteica - Macrolidi, Tetracicline, Aminoglicosidi, ...).

- Scelta della adeguata terapia antibatterica dopo aver identificato l'agente infettante
- Nella pratica: intervento iniziale empirico, tenendo presente le tipologie locali di infezione e chemioresistenza, oltre alla tipologia dei tessuti interessati.
- Profilassi antibatterica ristretta (interventi chirurgici, pazienti ad elevato rischio di endocarditi, sofferenti di febbri reumatiche, splenoctomizzati o comunque immunocompromessi).

Classificazione

Classificazione in base al bersaglio molecolare/meccanismo d'azione

Inibizione della sintesi della parete batterica

- nella prima fase di sintesi: Fosfomicina
- nella seconda fase: Vancomicina
- a livello terminale: Penicilline, Cefalosporine

Inibizione delle funzioni della membrana batterica

- Polipeptidi (Polimixina B, Capreomicina, Viomicina)
- Lipopeptidi (Daptomicina)

Inibizione della sintesi proteica

- Subunità 30S dei ribosomi (aminoglicosidi, tetracicline)
- Subunità 50S dei ribosomi (cloramfenicolo, macrolidi…)

Inibizione della sintesi e della funzione del DNA/RNA

- Inibizione della sintesi dei precursori (Sulfamidici, Trimetoprim)
- Inibizione della replicazione del DNA (Chinoloni)
- Inibitori della RNA-polimerasi (Ansamicine, Metronidazolo)

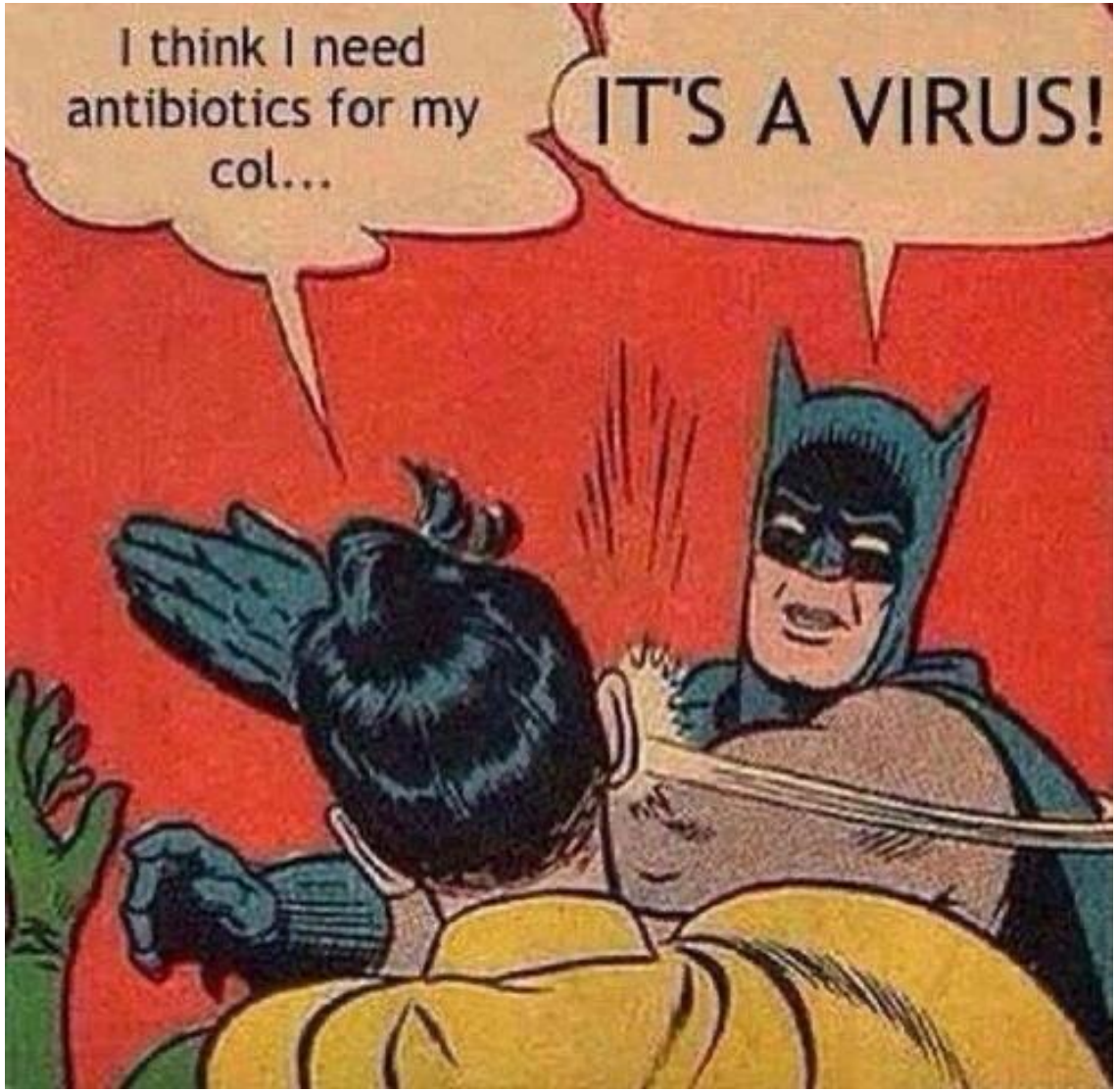
Tossicità selettiva

Capacità di risultare tossici esclusivamente nei confronti dei microrganismi e non nei confronti delle cellule eucariotiche

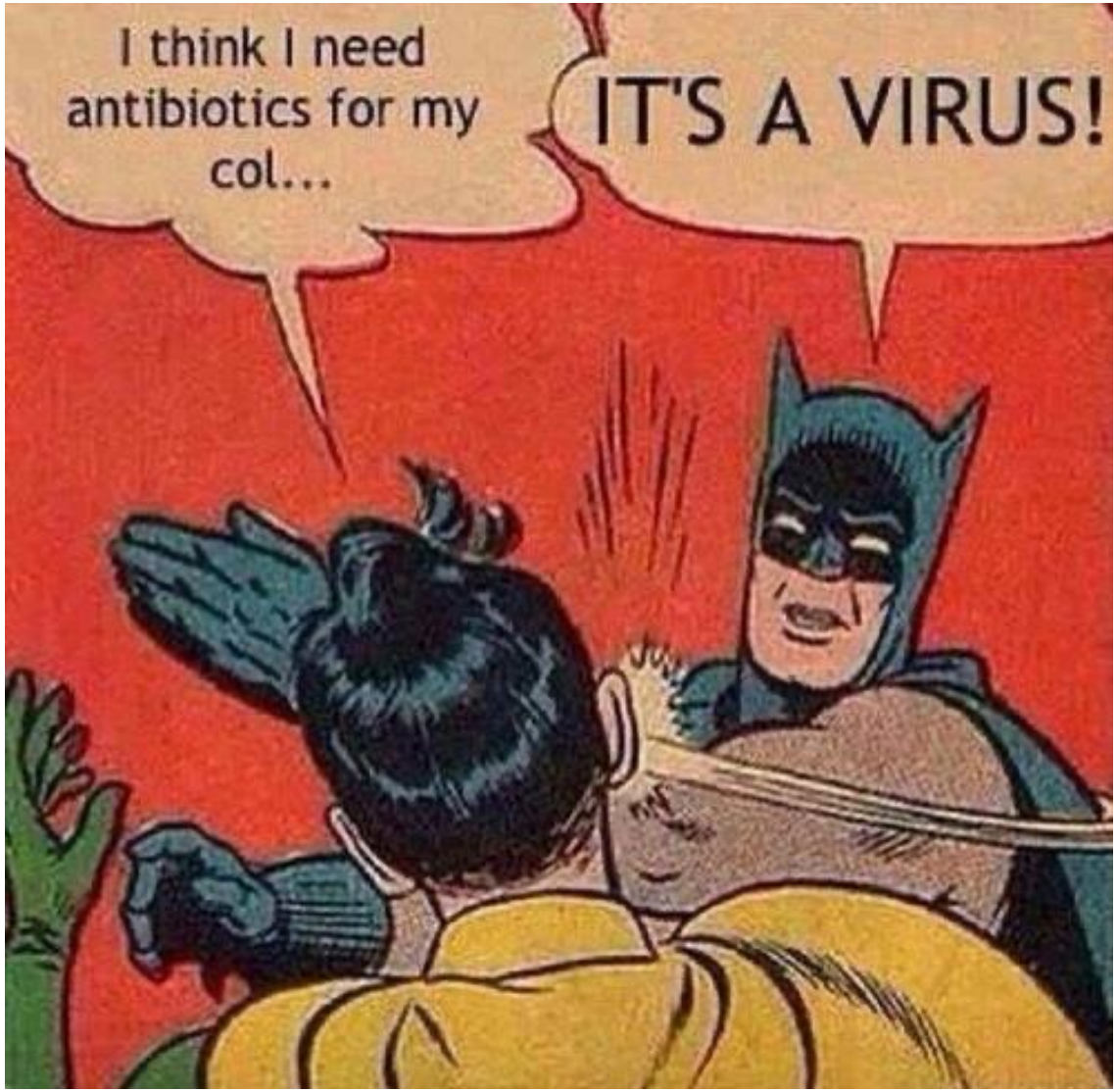
Gli antimicrobici debbono la loro tossicità selettiva:

- Assenza nelle cellule eucariotiche del bersaglio dell'azione degli antibiotici (es. parete cellulare)
- Diversa affinità del farmaco per strutture simili funzionalmente, ma non strutturalmente (es ribosomi)
- Diversa capacità di penetrazione del farmaco nelle cellule eucariotiche e procariotiche (es. tetracicline)

Tossicità selettiva



Tossicità selettiva

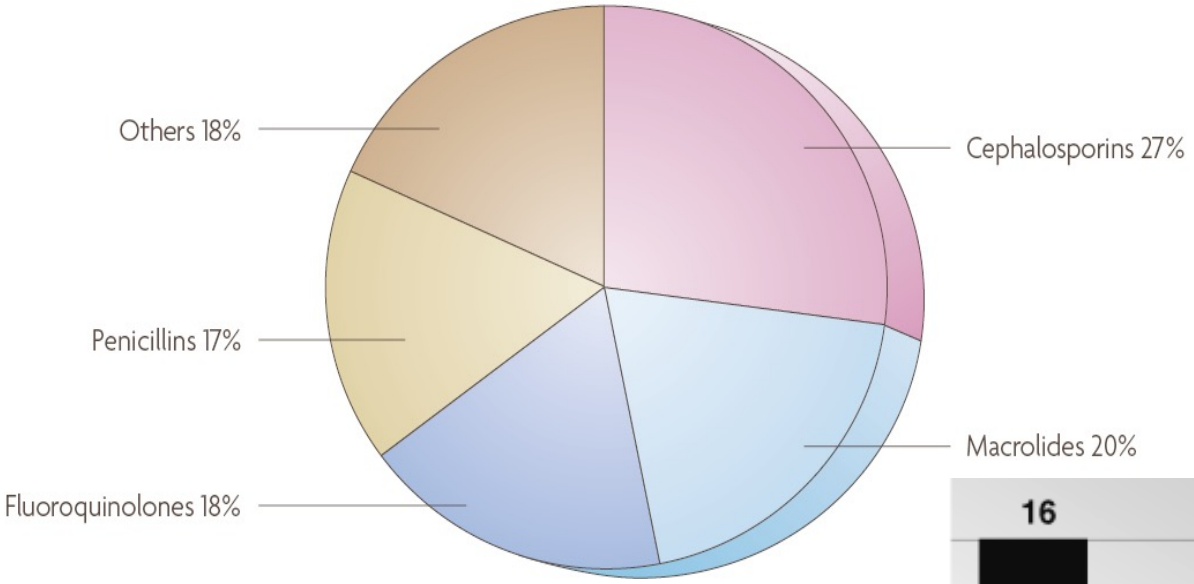


Gli antibatterici **non possiedono** attività nei confronti dei virus per l'assenza in quest'ultimi di bersagli specifici che possono indirizzare un'azione specificatamente tossica.

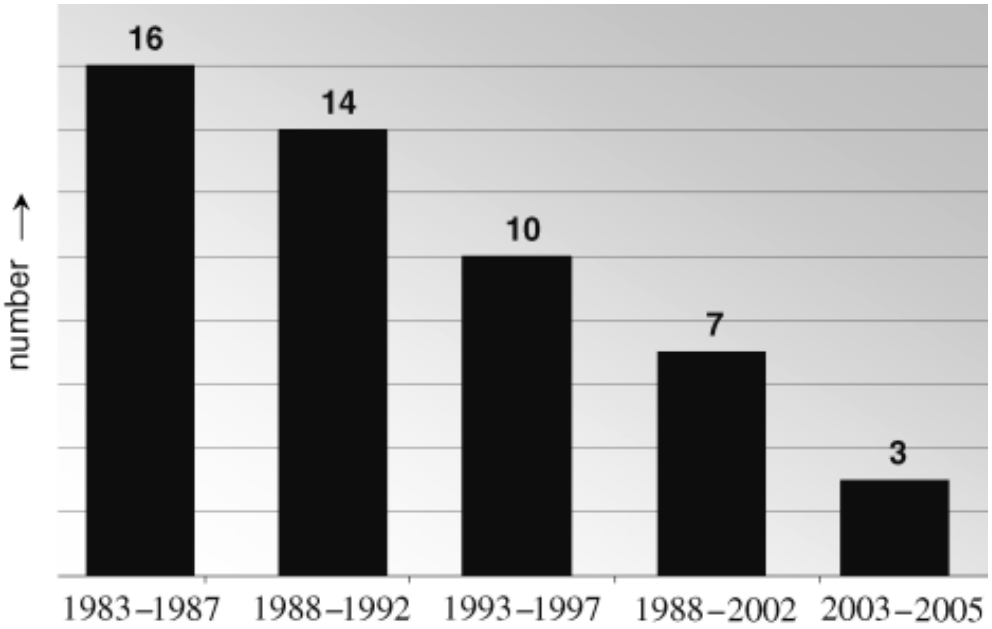
Non si cura un raffreddore con gli antibiotici!

Mercato

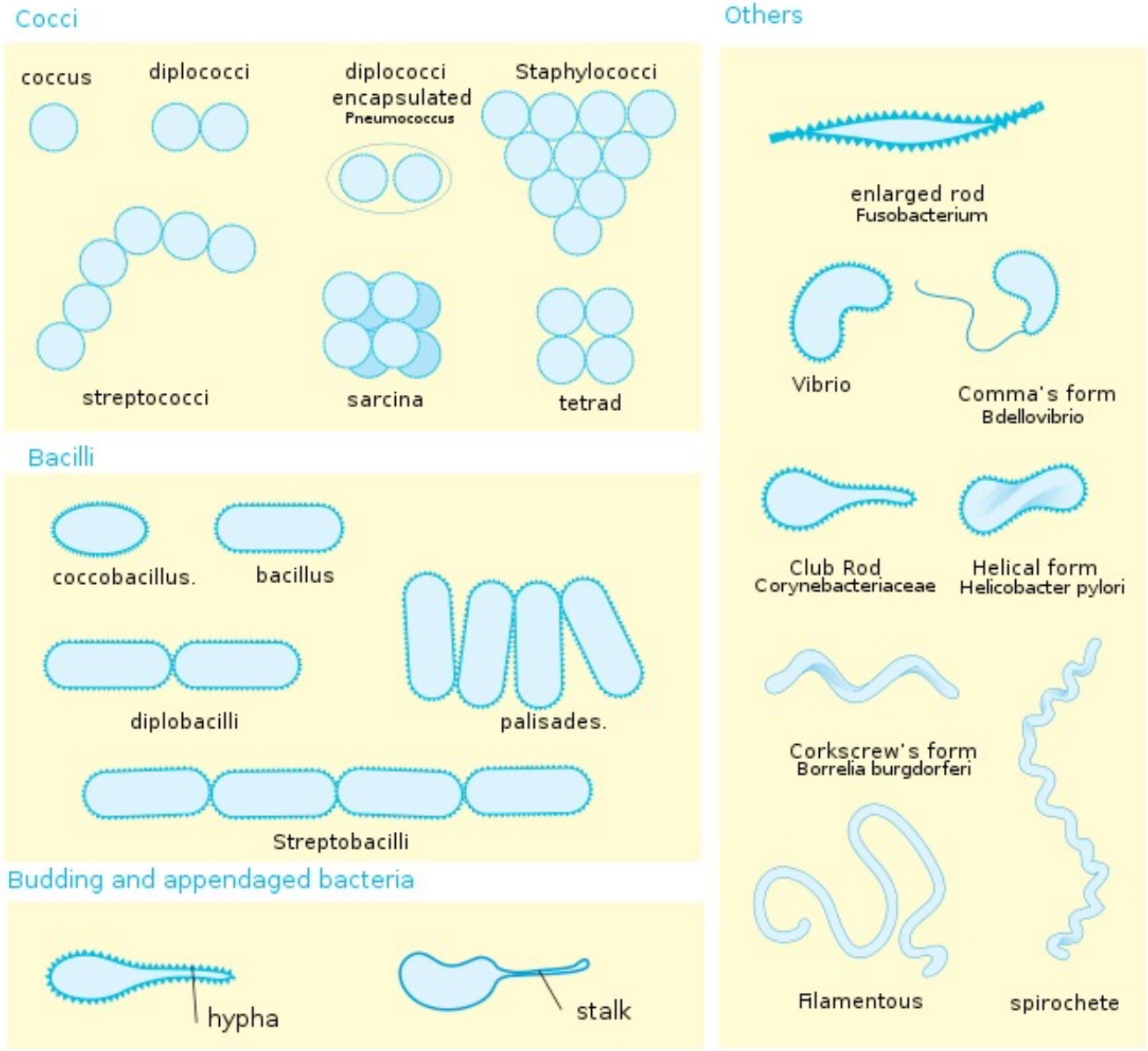
Vendite di antibatterici



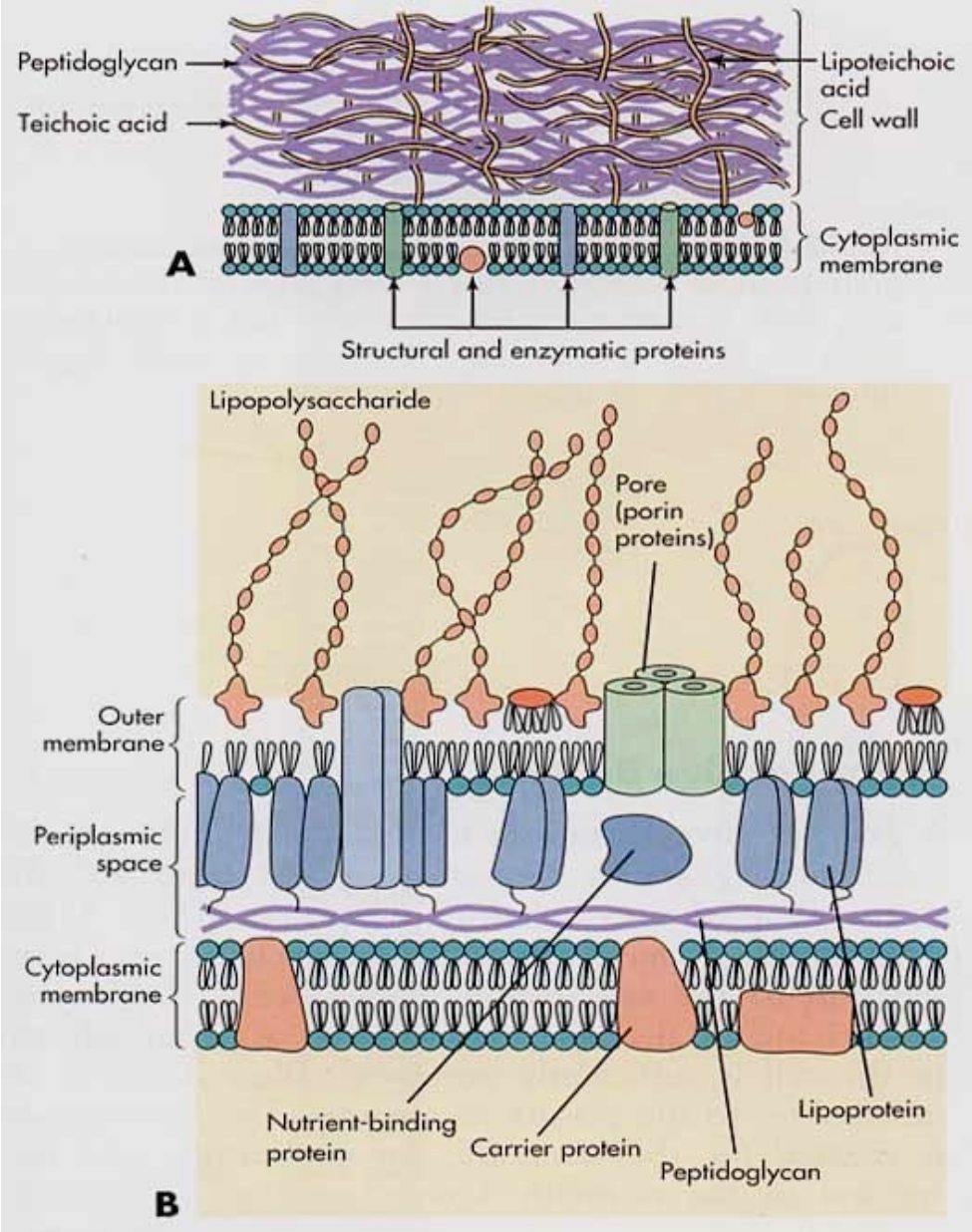
Nuovi antibatterici approvati negli USA, negli ultimi 30 anni



Batteri


Cocci
coccus
diplococci
diplococci encapsulated
Pneumococcus
Staphylococci
streptococci
sarcina
tetrad
Bacilli
coccobacillus.
bacillus
diplobacilli
palisades.
Streptobacilli
Budding and appendaged bacteria
hypha
stalk
Others
enlarged rod
Fusobacterium
Vibrio
Comma's form
Bdellovibrio
Club Rod
Corynebacteriaceae
Helical form
Helicobacter pylori
Corkscrew's form
Borrelia burgdorferi
Filamentous
spirochete

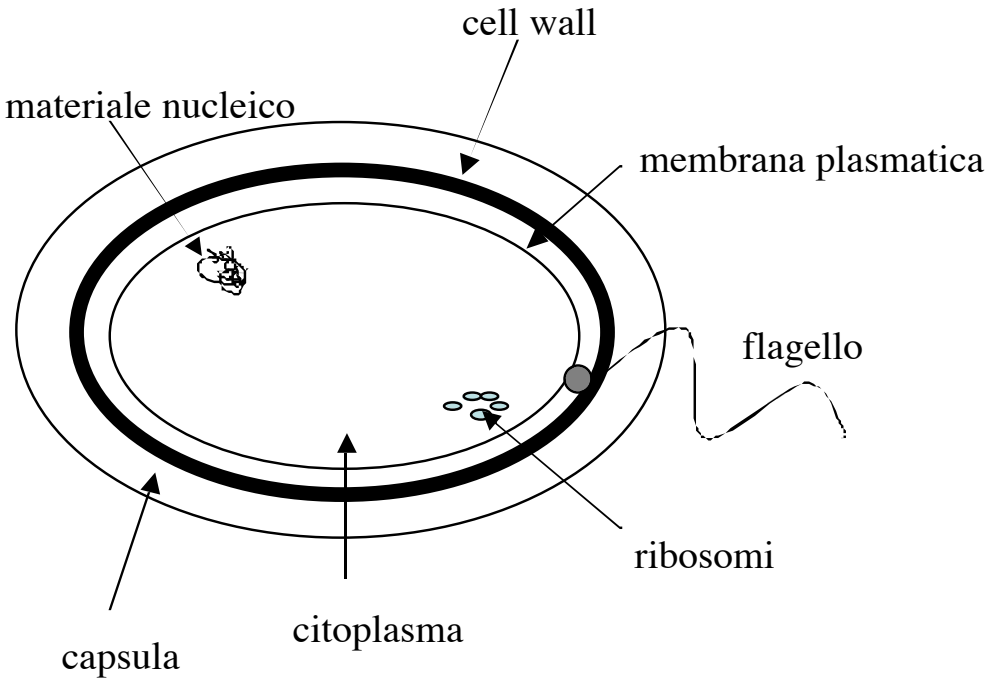
Batteri



A: Batterio Gram+
Spesso strato di peptidoglicano contenente acidi teicoici e lipoteicoici

B: Batterio Gram-
Sottile strato strato di peptidoglicano e membrana esterna con lipopolisaccaride, fosfolipidi e proteine.
Lo spazio periplasmatico e la membrana esterna contengono proteine di trasporto. La membrana esterna ha alcuni punti di adesione con la membrana citoplasmatica ed è legata al peptidoglicano mediante lipoproteine

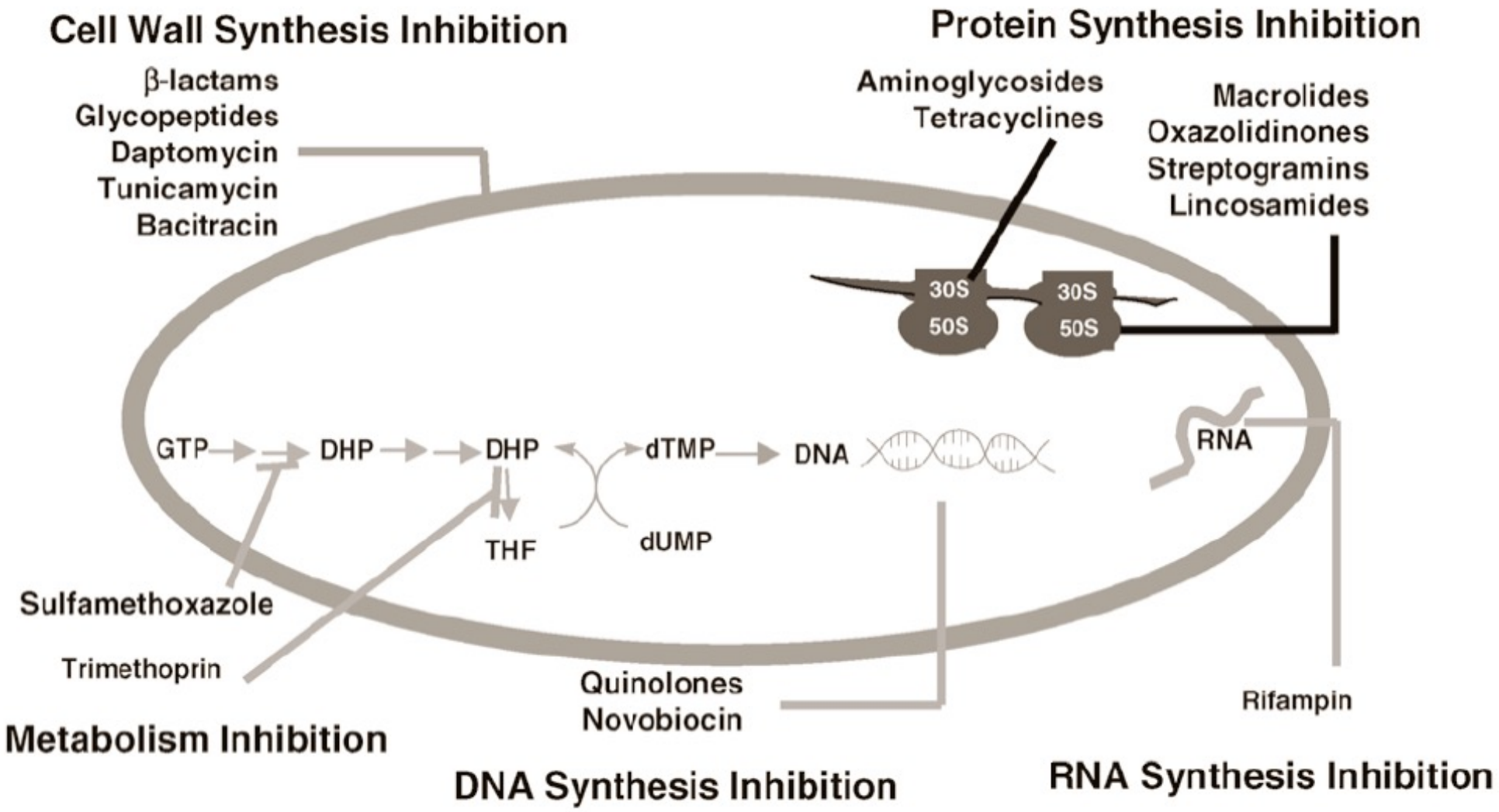
Batteri



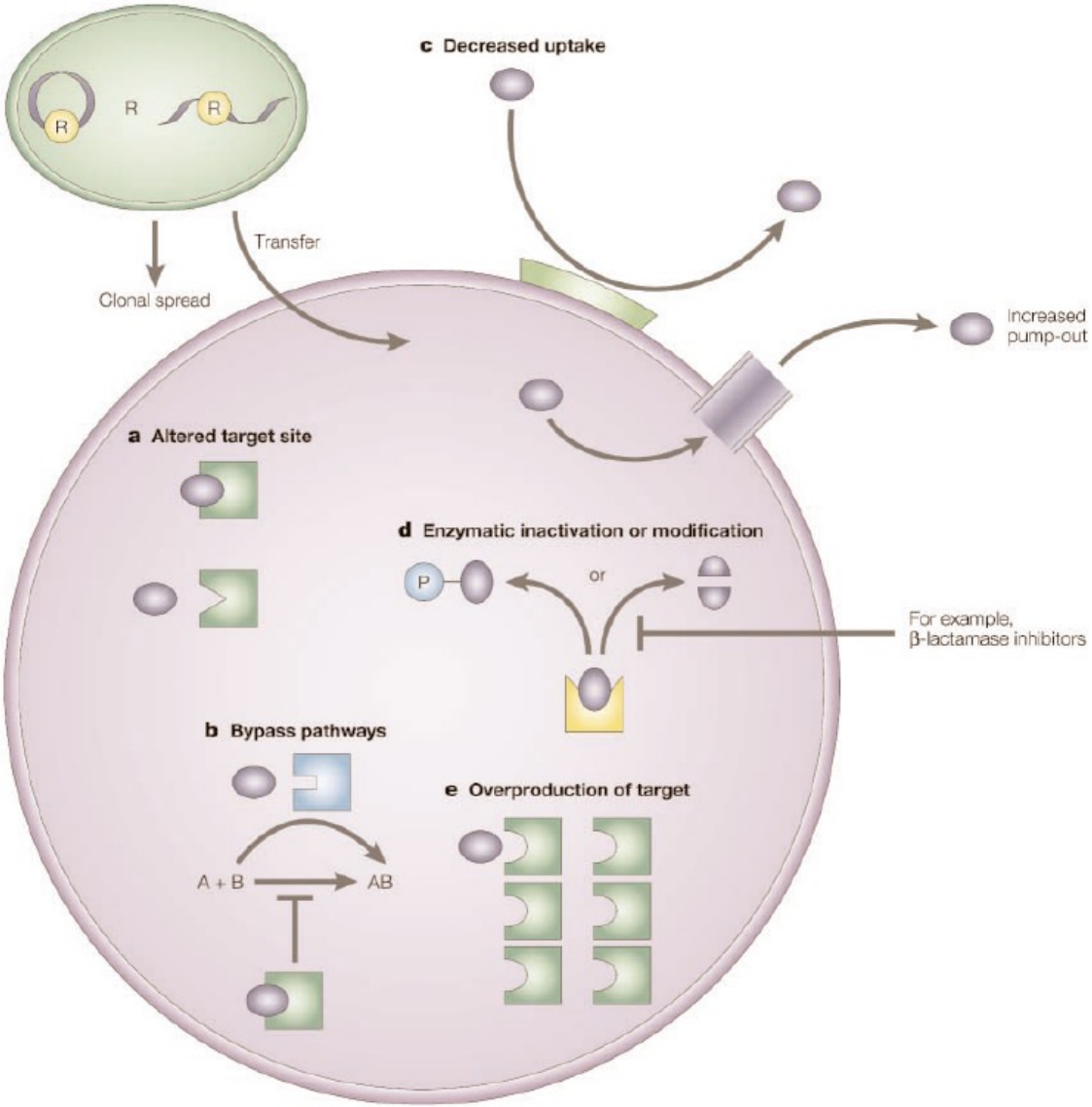
PARETE BATTERICA:
uno dei target più sfruttati anche perché grazie alle differenze sostanziali con le membrane delle cellule eucariote permette una buona selettività

Cellule procariote	Cellule eucariote
membrana cellulare	membrana cellulare
cell wall, indispensabile per la sopravvivenza cellulare per la regolazione osmotica	---
materiale genetico senza nucleo definito	nucleo ben definito
cellula “semplice”	organelli (mitocondri...)
biochimica diversa (sintesi di vitamine)	biochimica diversa (vitamine assunte dall’esterno)

Target selettivi



Resistenza



Resistenza intrinseca

Presente prima e indipendente dall'assunzione del farmaco

Resistenza acquisita

Compare in seguito all'esposizione della colonia al farmaco

Fattori di resistenza (R)

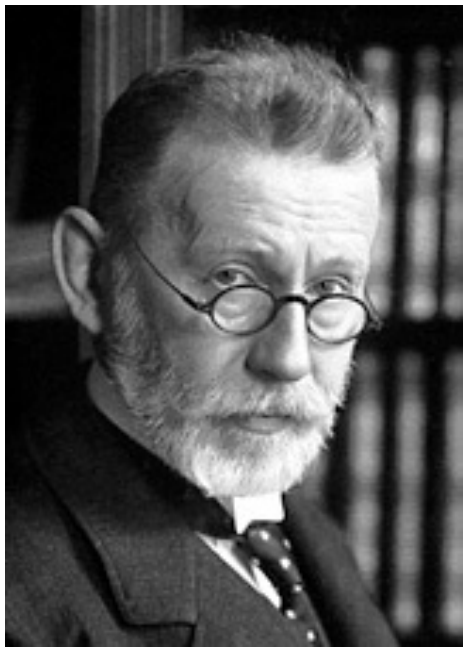
Plasmide caratterizzato dalla presenza di uno o più geni che conferiscono resistenza

Antibatterici

Batteri: identificazione 1670 (microscopio).

Paul Ehrlich: Padre della chemioterapia

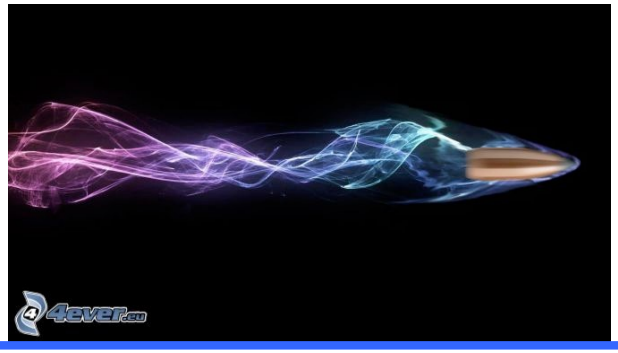
Istologia, immunochimica (Nobel 1908)



"**Principio della Chemioterapia**"

un agente chimico può interferire direttamente con la proliferazione di microorganismi a concentrazioni che siano tollerate dall'organismo ospite.

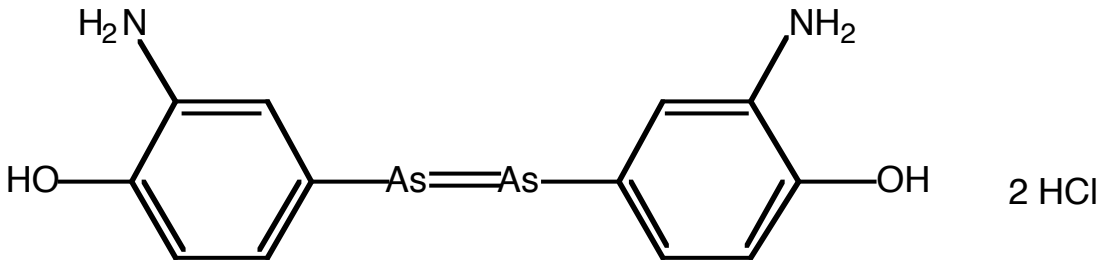
Proiettile magico con tossicità selettiva



Antibatterici

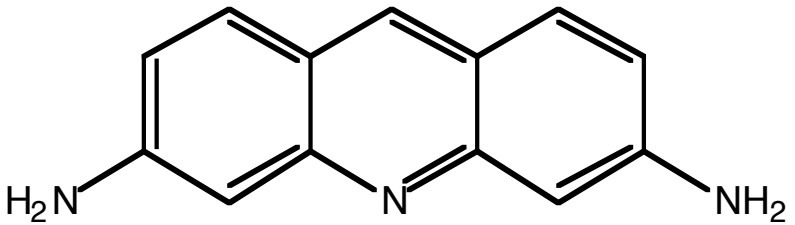
1910 SALVARSAN

- Primo antimicrobico di sintesi
- Attivo verso poche infezioni (sifilide, malattia del sonno)
- Usato sino allo sviluppo delle penicillina, nel 1945.

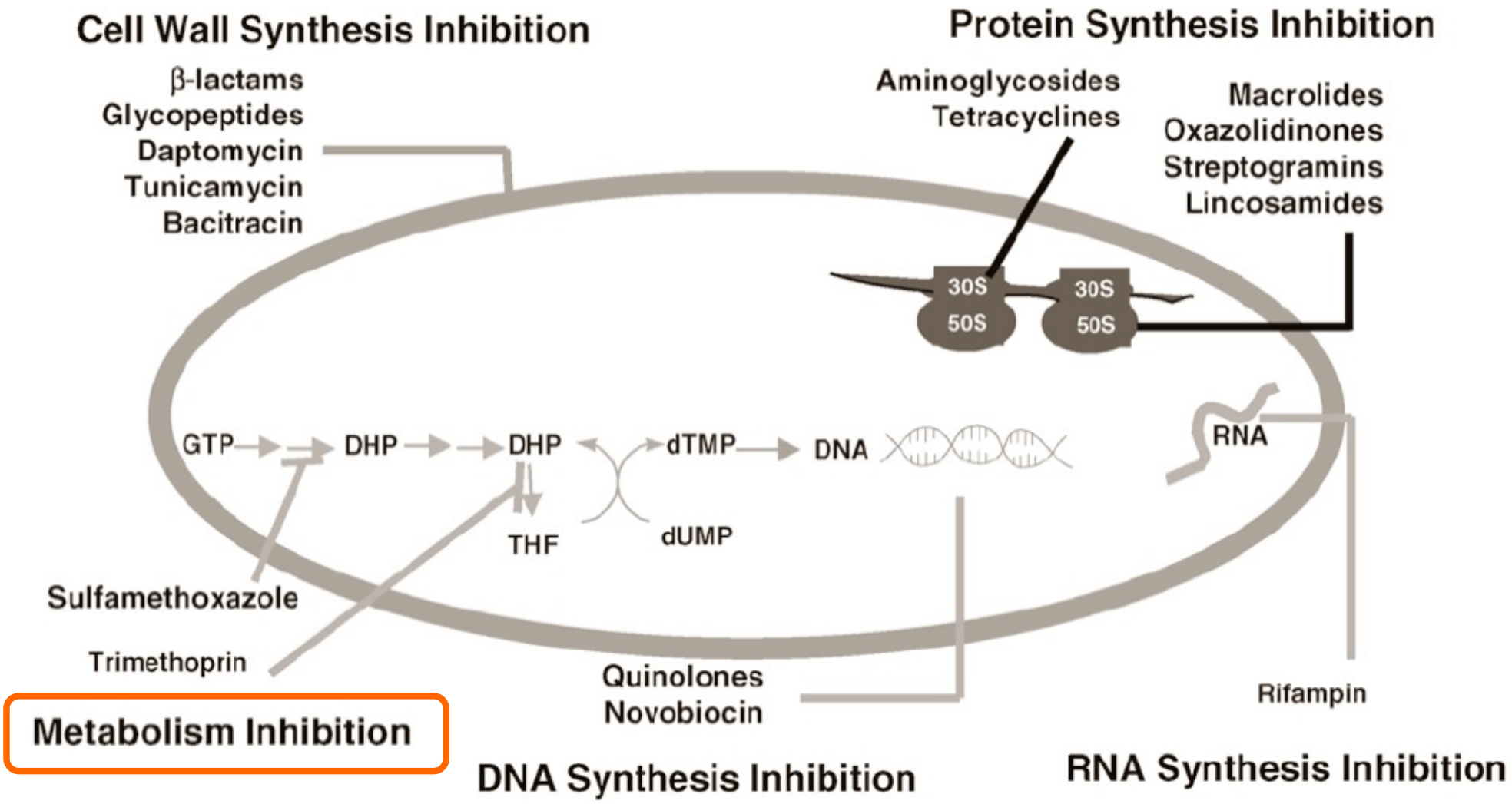


1934 PROFLAVINA

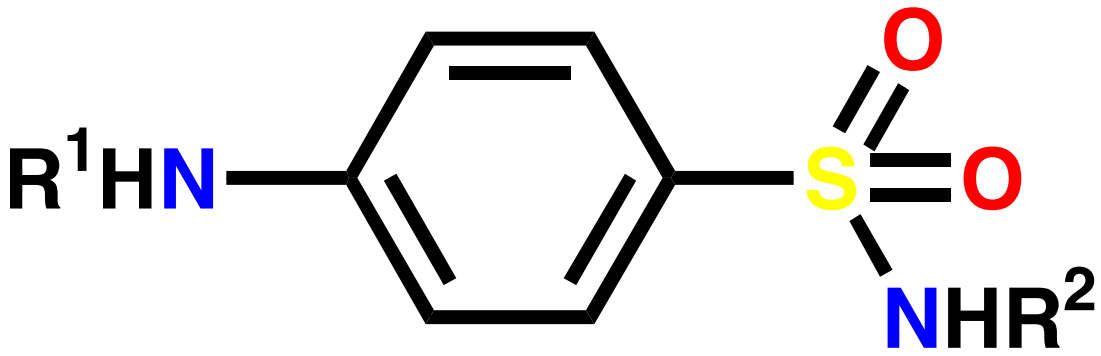
- Infezioni batteriche
- Utilizzato durante la II guerra mondiale
- DNA batterico



Target selettivi



SULFAMIDICI



(Solfonamidi)

Sulfamidici

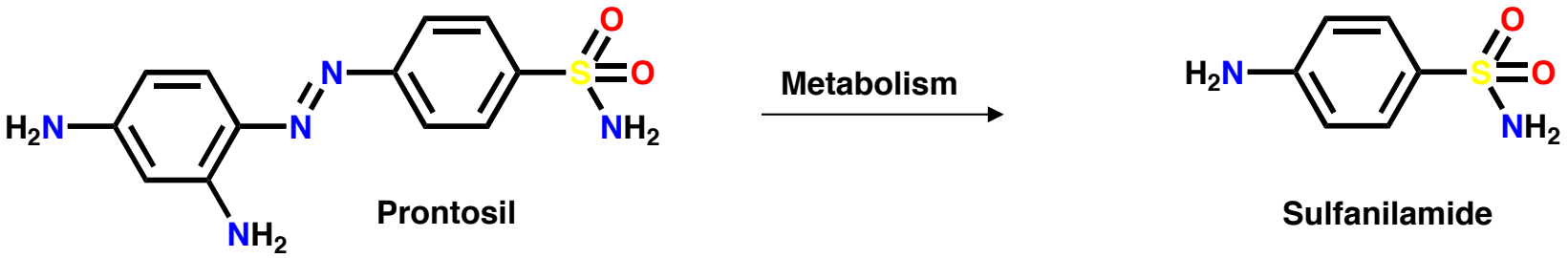
Era moderna degli antiinfettivi

Anni ’30, Bayer:
Studio di proprietà antibatteriche di coloranti

Nobel: 1939

Gerhard J. P. Domagk
(Wuppertal, 1895-1964)

Sulfamidici

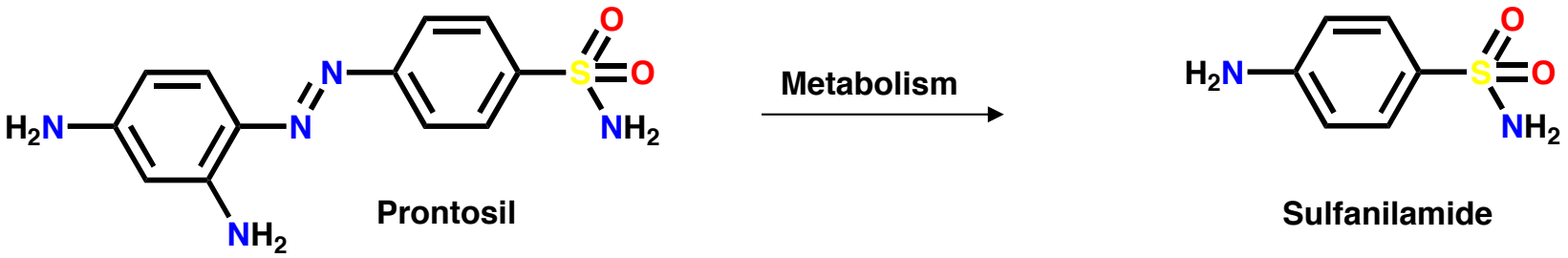


Prontosil

Sulfanilamide

- Prontosil – colorante rosso
- Attivita antibatterica *in vivo* (1935)
- Inattivo *in vitro*
- Profarmaco
- Metabolizzato a sulfonamide
- Sulfanilamide – primo antibatterico attivo su un vasto range d'infezioni

Sulfamidici

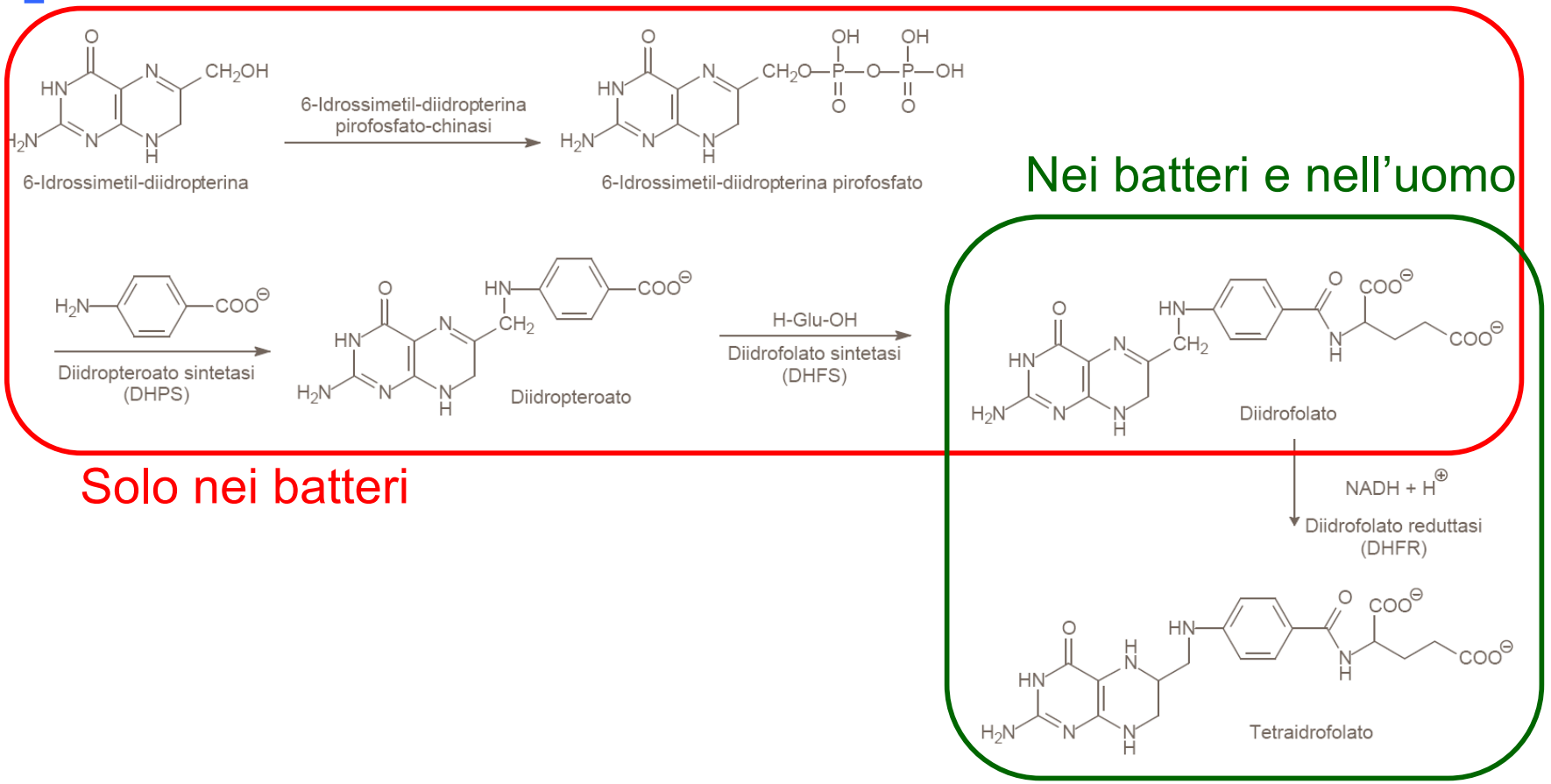


Prontosil

Sulfanilamide

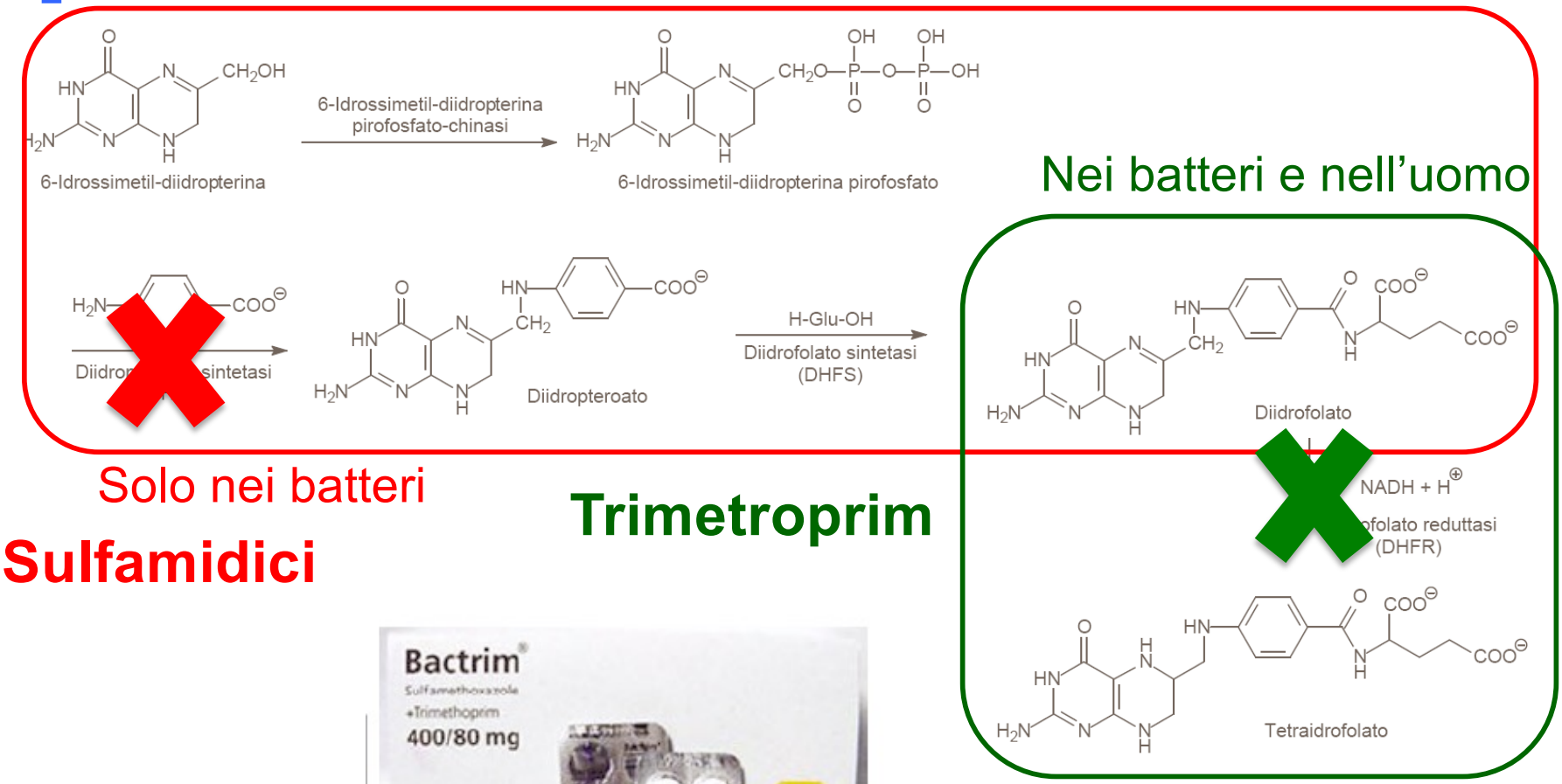
- Origine sintetica
- Struttura con porzione *p*-aminobenzensolfonamidica
- Analogia con PABA
- **Inibitori competitivi** della ***diidropteroato sintetasi***
- DHPS: Catalisi della formazione dell'acido diidropteroico nel ciclo biosintetico dei folati
- Affinità per l'enzima: 10.000 volte > di quella del PABA

Acido folico

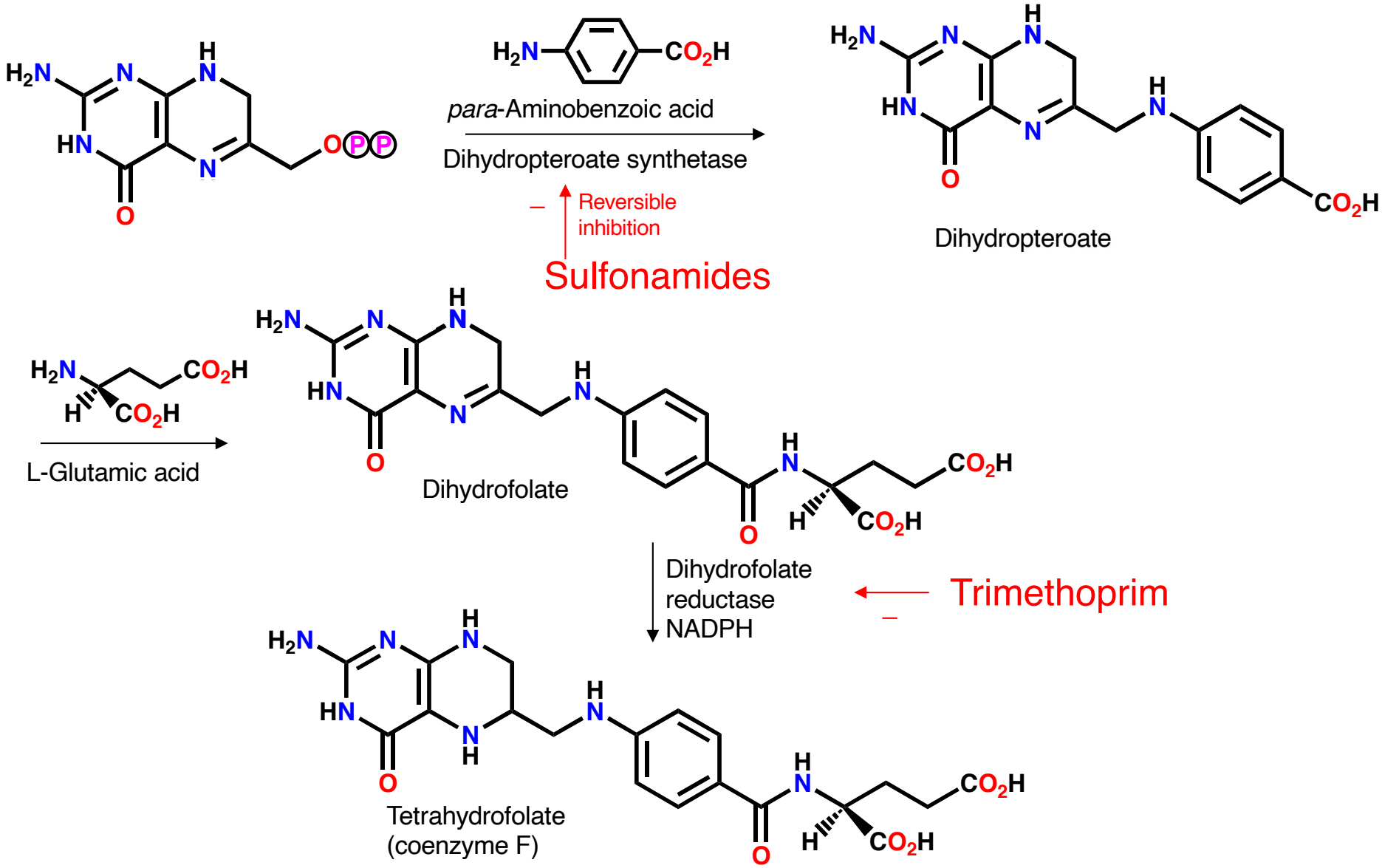


- Fondamentale per la sintesi delle basi azotate (timina e anche purine)
- Fondamentale per la produzione di nuove cellule
- Importante via metabolica in sistemi in marcata proliferazione

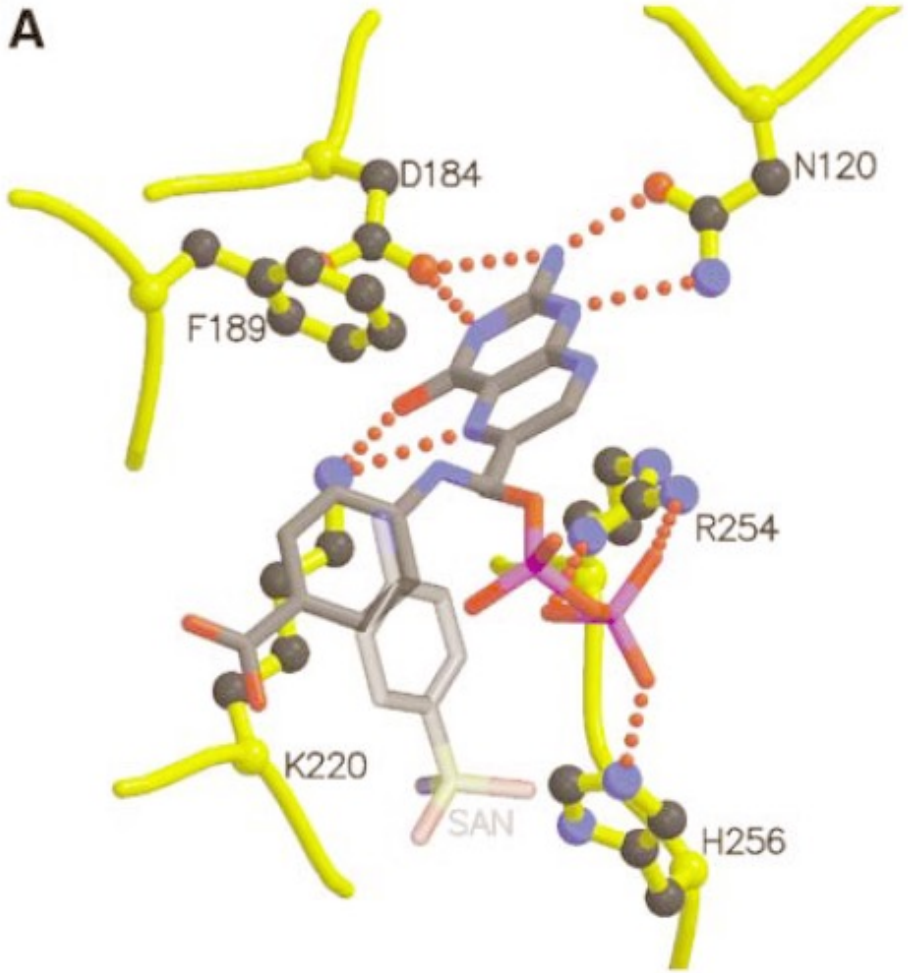
Acido folico

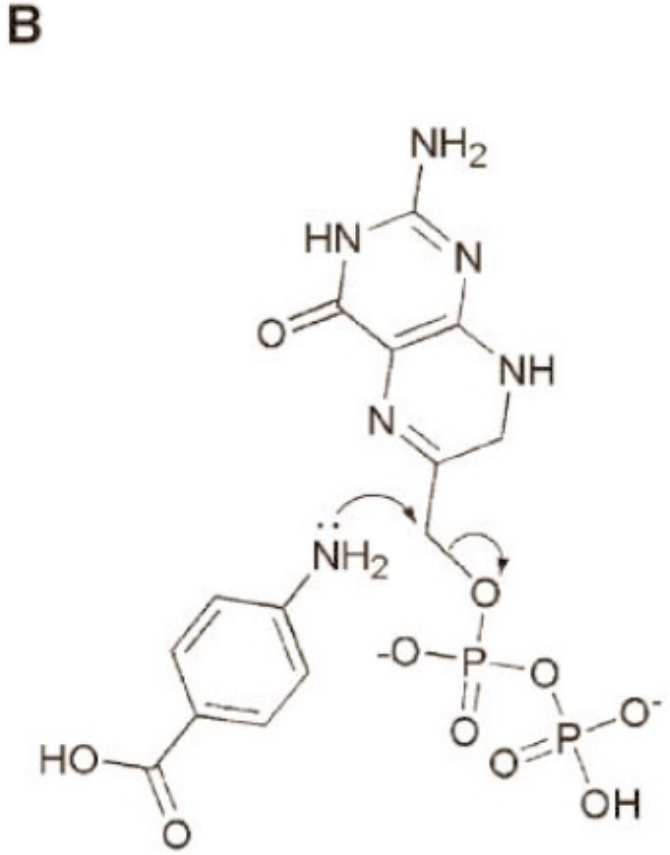


Sulfamidici

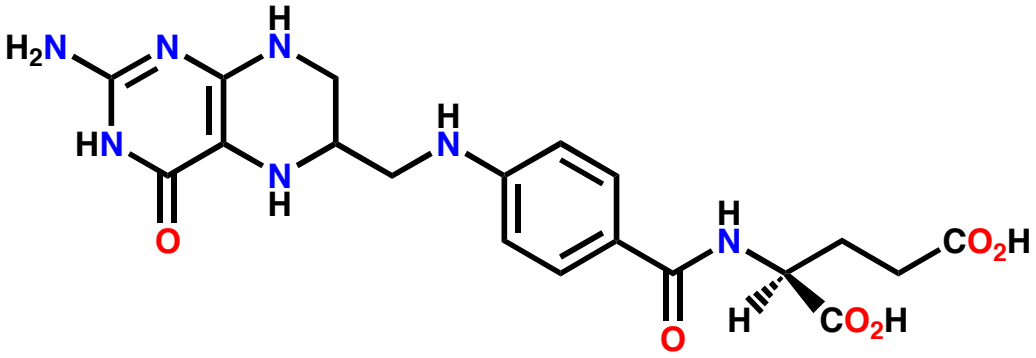


Sulfamidici

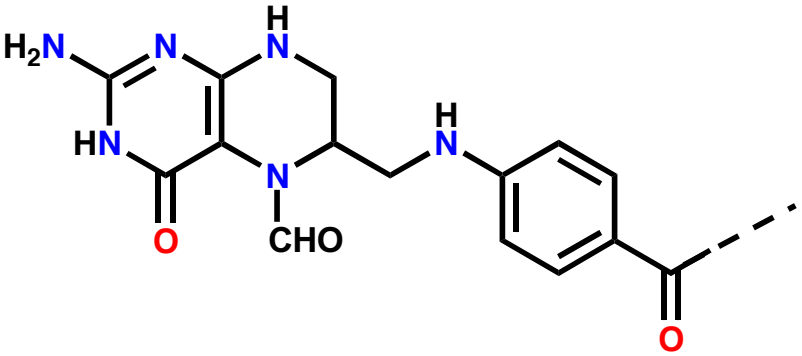




Sulfamidici



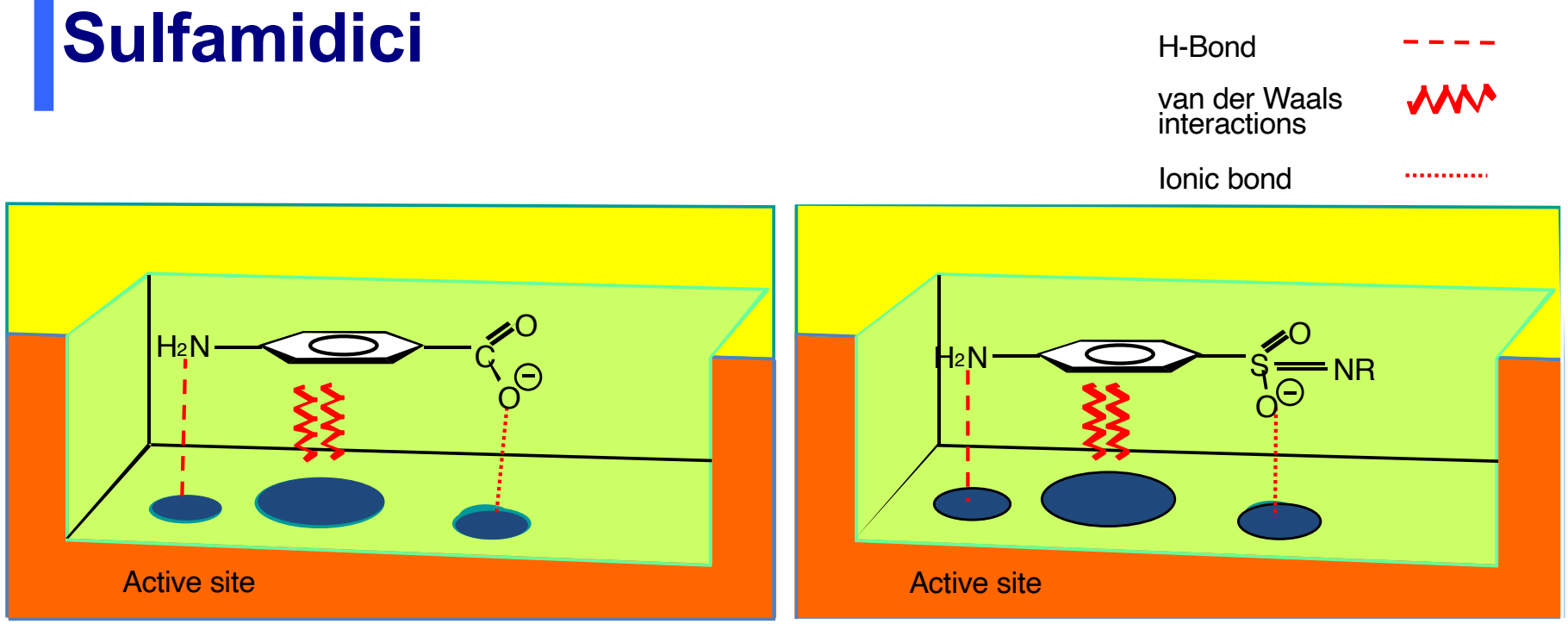
acido tetraidrofolico



acido folinico

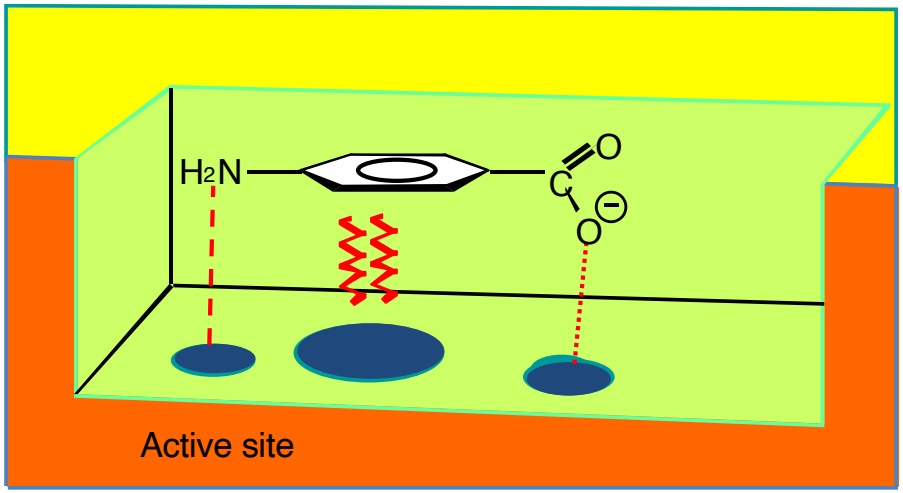
- Acido folinico: **trasportatore di unità monocarboniose** (1C)
- Partecipa alla sintesi delle basi puriniche (C2 e C8) e pirimidiniche (sintesi della timina catalizzata dalla *timidilato sintetasi*).
- Inibizione della sintesi degli acidi folici, inibizione della **sintesi degli acidi nucleici batterici, inibizione** della loro replicazione.
- Inibizione di organismi in fase di crescita
- Azione batteriostatica con fase di latenza (folati e PABA accumulati)
- Inibitori della ***diidropteroato sintetasi*** (sulfamidici e sulfoni): no effetto antifolico nell'uomo (no enzima)

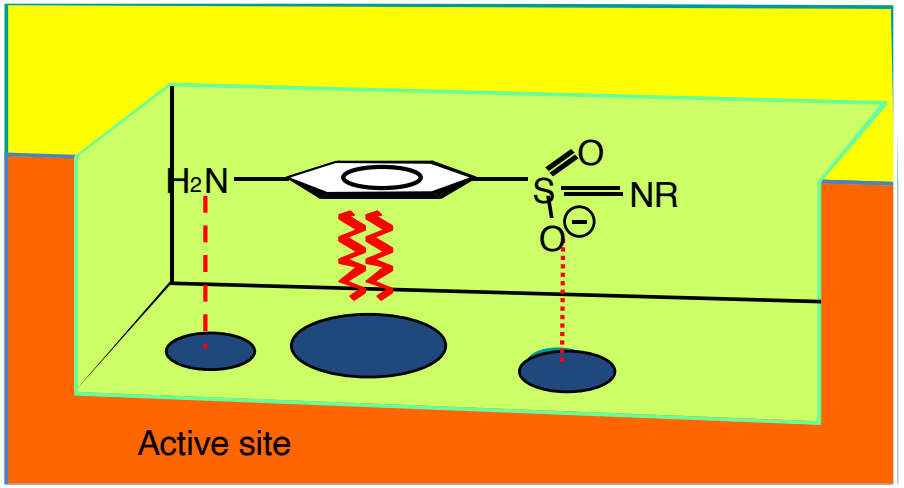
Sulfamidici



- Diidropteroato sintetasi - enzima batterico
- No in cellule umane
- Importante nella biosintesi del cofattore tetraidrofolato
- Cofattore fondamentale per pirimidina e la biosintesi del DNA
- Fondamentale per la crescita e divisione cellulare

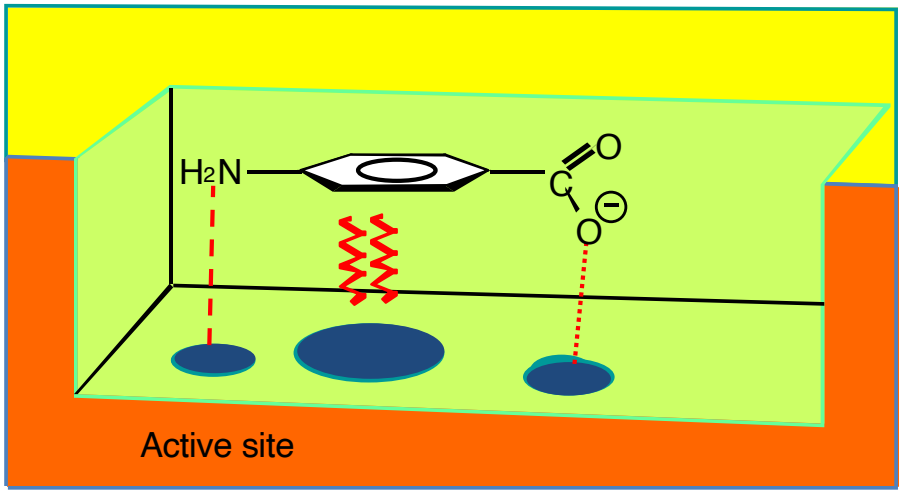
Sulfamidici

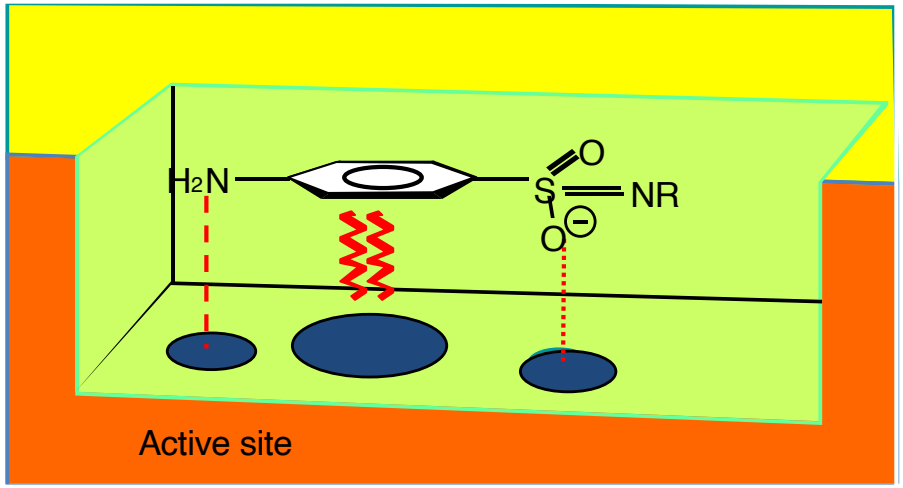




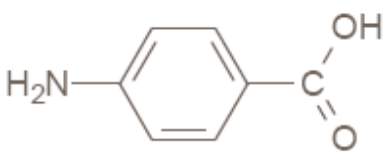
- Inibitori competitivi
- Inibizione reversibile
- Agenti batteriostatici
- Non ideale per i pazienti con sistema immunitario indebolito
- Lega il sito attivo e blocca l'accesso a PABA
- Ceppi resistenti producono più PABA

Sulfamidici

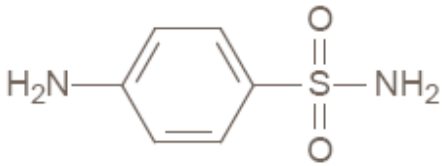




- Formazione di falsi metaboliti
- Tossicità selettiva: batteri sensibili non in grado di assumere da fonti esterne l'acido folico



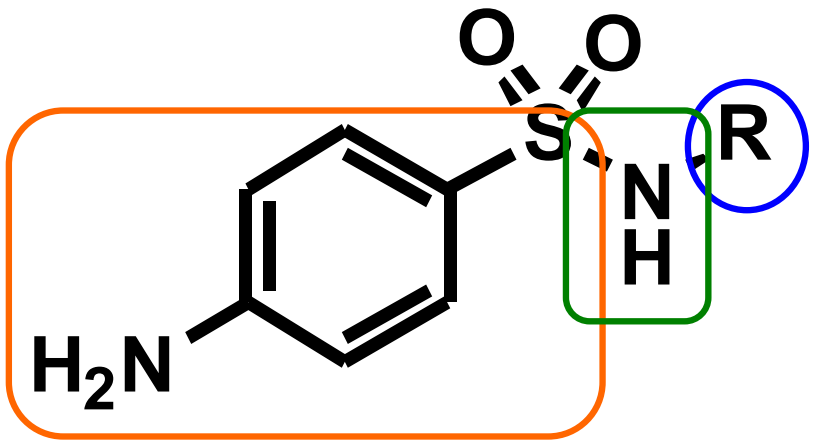
Acido p-aminobenzoico
(PABA, p*Ka* 4.90)



Sulfanilamide
(p*Ka* 10.5)

Sulfamidici: SAR

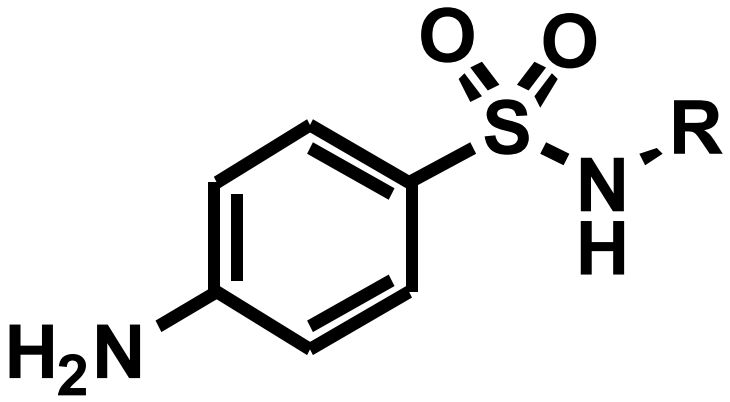
- L'anello non deve essere sostituito
- -NH_2 e -SO_2 devono essere in para
- -NH_2 libero (o gruppi labili)



- Influenza il pKa (basso per maggiore affinità, alto per penetrazione cellulare)
- Massimo di efficacia per un pKa di compromesso: **5.5 - 7.0**
- Influenza il LogP (farmacocinetica)

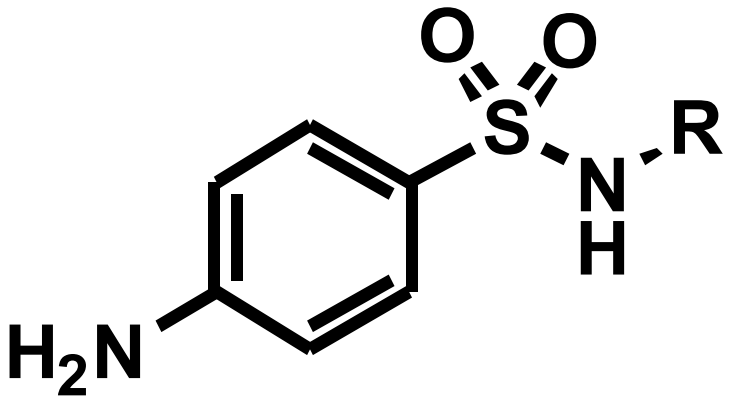
- La disostituzione annulla l'attività
- La forma attiva è la forma anionica

Sulfamidici



- **Solfonamidi**: chemioterapici batteriostatici vs. microrganismi Gram+ e molti Gram-
- Microrganismi che **non** utilizzano la via biosintetica dell'acido diidrofolico (enterococchi, lactobacilli): **naturale resistenza ai sulfamidici**
- Forte carattere elettron-attrattore del gruppo SO_2: aumentata **acidità** di NH
- Leggermente acido (pK_a = 10.4; pK_a del gruppo carbossilico del PABA ≈ 4.9).

Sulfamidici



- MONOsostituzione di NH_2
- **Anello eterociclico elettron-attrattore**
- Eterocicli a 5 e 6 termini
- Aumentata acidità del protone residuo
- pK_a simile al PABA
- Potenziamento dell'attività antibatterica
- Incremento solubilità in acqua a pH fisiologico

Sulfamidici

Applicazioni terapeutiche

- Batteriostatici a spettro ampio
- Infezioni urinarie, gastrointestinali, respiratorie non complicate

Resistenza

- Comune attraverso diversi meccanismi:
  - Sovra-produzione di PABA
  - Diminuzione della affinità della DHPS
  - Inattivazione del farmaco
  - Diminuzione della permeabilità cellulare

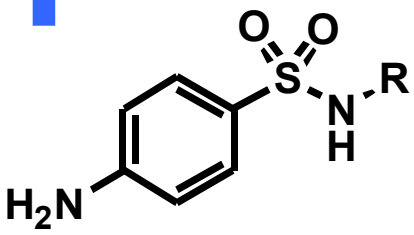
Farmacocinetica

- Buon assorbimento po
- Buona distribuzione tissutale

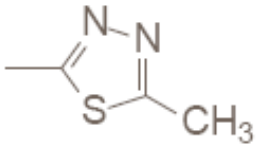
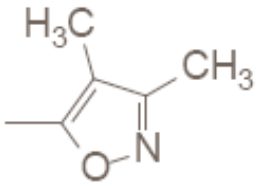
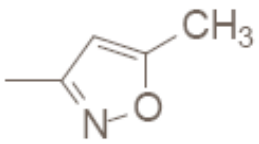
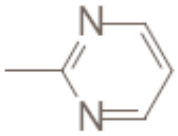
Effetti distribuzione tissutale-collaterali

- Farmaci piuttosto sicuri
- Reazioni di ipersensibilità (sindrome di Stevens–Johnson)

Sulfamidici



Trattamento delle infezioni del tratto urinario
Trattamento delle infezioni intestinali
Trattamento delle infezioni delle mucose
Preparazione di lavande oculari

R	Nome	pK_a	Liposolubilità % (CH_2Cl_2/H_2O)	Emivita (h)
H	**Sulfanilammide**	10.5		9
	**Sulfametizolo**	5.5		2.5
	**Sulfafurazolo** **Sulfisossazolo**	5.0	2.15	6
	**Sulfametossazolo**	6.0	0.8	11
	**Sulfadiazina**	6.52	0.9	17

Sulfamidici

- **Attività antimicrobica** molto simile

- Variazioni notevoli delle proprietà farmacocinetiche
- Classificazione in base al loro tempo di escrezione
    - sulfamidici ad azione **breve** (corta o media)
    - ad azione **protratta** (lunga o ultra-lunga)

- Azione breve: escrezione principalmente per via renale attraverso filtrazione glomerulare

- Alta concentrazione urinaria: utilizzati nelle **infezioni delle vie urinarie**
- Solubilità di alcuni sulfamidici (e loro metaboliti: acetilderivati) ad azione breve (sulfapiridina e sulfadiazina) piuttosto scarsa
- **Cristalluria**
- Preferibile la somministrazione di una miscela di sulfamidici, evitando saturazione e conseguente precipitazione

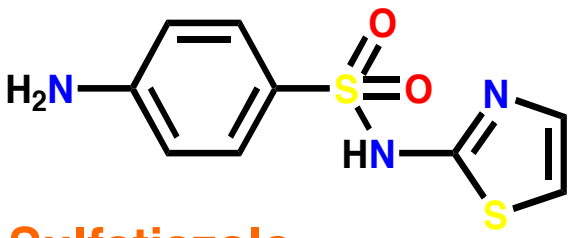
Sulfamidici

- Soppiantati da sulfamidici ad azione breve maggiormente solubili (sulfadimidina e sulfafurazolo)

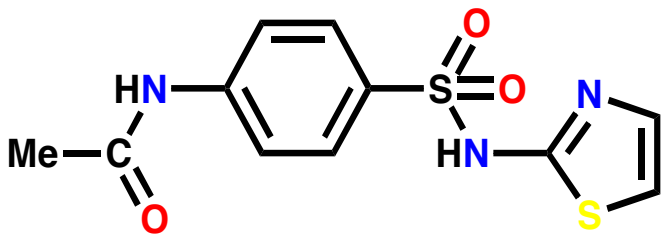
- Sulfametossazolo (azione media), sulfadimetossina, sulfametossipiridazina e sulfametossidiazina (azione lunga) e sulfadossina o sulfametopirazina (azione ultra-lunga):
    - Concentrazioni poco elevate nelle urine elevate
    - Rara cristalluria
    - Uso maggiormente associato a reazioni da ipersensibilità (compreso l'eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson).

- Sulfamidici N_1-sostituiti: generalmente ben assorbiti dopo somministrazione orale
- Possibile la somministrazione parenterale sotto forma di sali sodici solubili (a livello dell'azoto amidico)
- Sali solubili altamente alcalini e irritanti

Sulfamidici



Sulfatiazolo



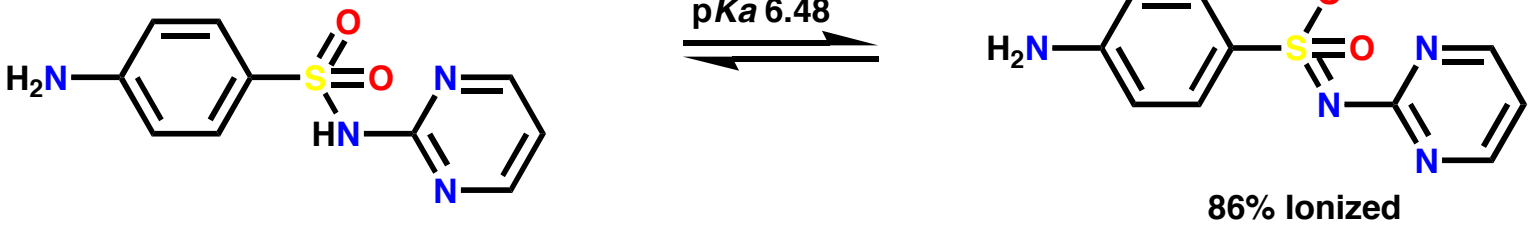
Insoluble metabolite
Renal toxicity (precipitation)

- Metabolizzati con **N-acetilazione**
- Aumenta il carattere idrofobico
- Conseguente ridotta solubilità in acqua
- **Cristalluria**

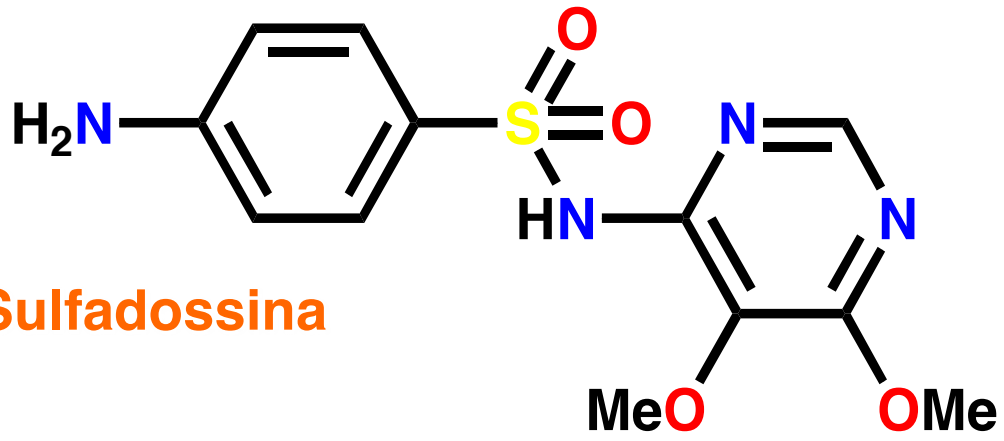
Sulfamidici

Sulfadiazina

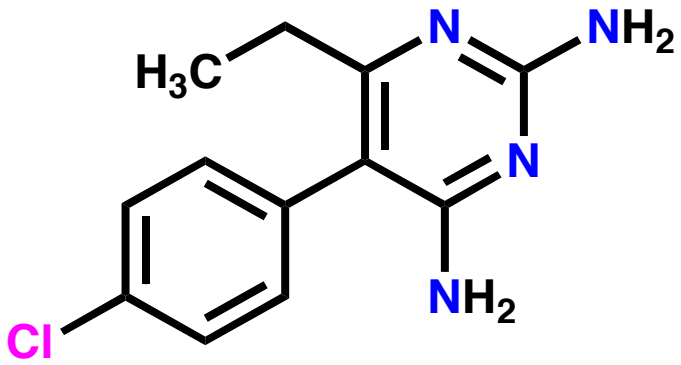
- Tiazolo sostituito con un anello pirimidinico
- Anello pirimidinico è più elettron-attrattore
- Protone più acido e ionizzabile
- Sulfadiazina e suo metabolita: più solubili in acqua, ridotta tossicità
- Sulfadiazina d'argento: uso locale per prevenire infezioni delle ustioni



Sulfamidici



Sulfadossina

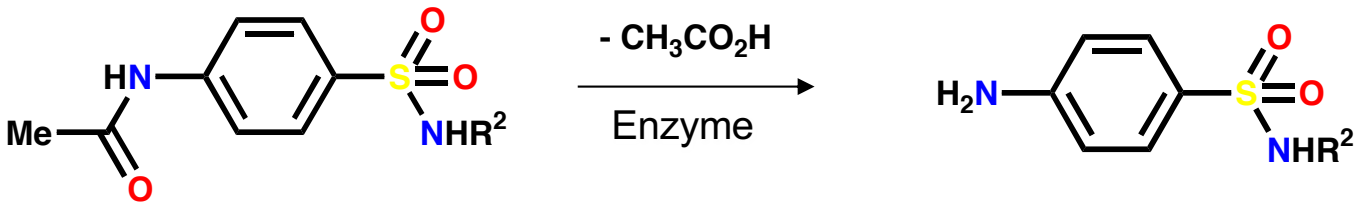


Pirimetamina

- Nuova generazione di solfonamidi
- Antibatterico “long lasting”
- Una somministrazione settimanale

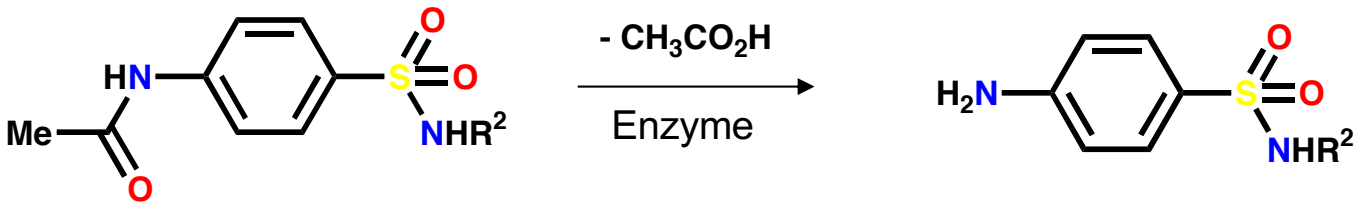
- Sulfadossina + pirimetamina = Fanisdar
- Usato per il trattamento della malaria

Sulfamidici e profarmaci



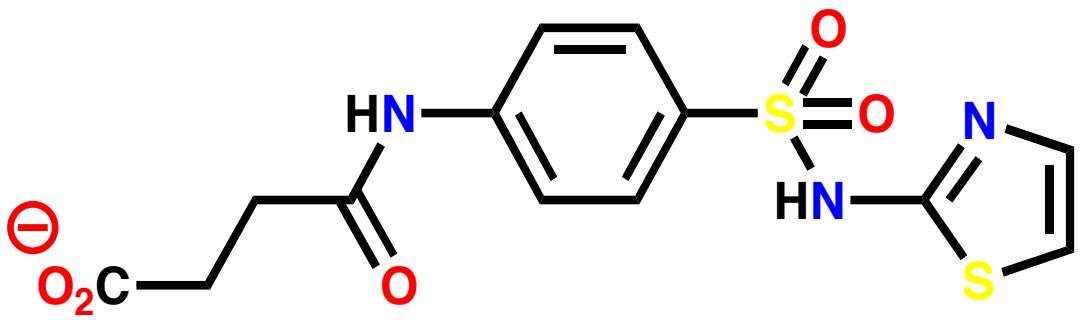
- Gruppo ammidico: diminuisce la polarità della solfonamide
- Gruppo ammidico: non può ionizzare
- Gruppo alchilico aumenta il carattere idrofobico
- Attraversamento della parete intestinale più facile
- Metabolizzato ad ammina primaria da enzimi (ad esempio peptidasi) *in vivo*
- Ammina primaria ionizza e può formare interazioni ioniche o agire come un forte HBD

Sulfamidici e profarmaci



- R2 è variabile: diversi anelli aromatici e eteroaromatici
- Influisce legame alle proteine plasmatiche
- Determina i livelli ematici e la durata d'azione del farmaco
- Influisce sulla solubilità
- **Influenza la farmacocinetica piuttosto che la farmacodinamica**

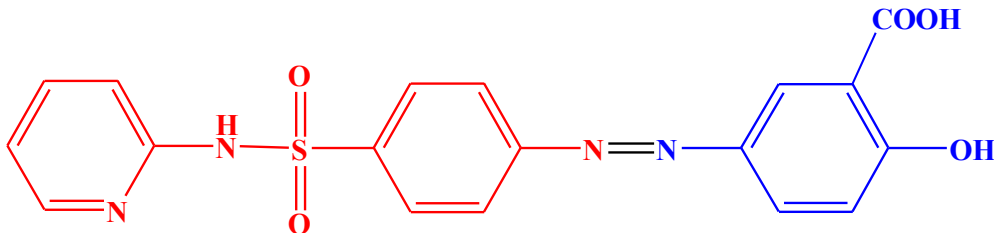
Sulfamidici



Succinil sulfatiazolo

- Profarmaco del sulfatiazolo
- Ionizzato nelle condizioni alcaline dell'intestino
- Troppo polare per attraversare la parete intestinale
- Concentrato nell'intestino
- Lentamente idrolizzato dagli enzimi intestinali
- Usato contro le infezioni intestinali

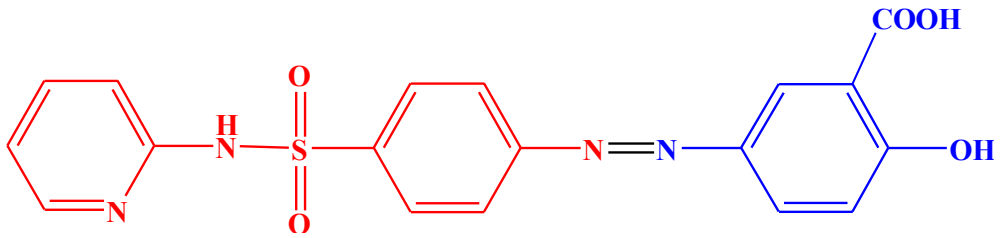
Associazioni



Sulfasalazina

- Effetto antiinfiammatorio, antibatterico e immunodepressivo
- Usata negli stati infiammatori, in particolare quelli della mucosa intestinale (colite ulcerosa)
- Somministrazione per via orale
- Assorbimento parziale nell'intestino tenue, con successiva escrezione dalle vie biliari tramite il circolo enteroepatico
- Nel lume del colon, la sulfasalazina viene scissa in due metaboliti principali: sulfapiridina e acido 5-aminosalicilico

Associazioni



Sulfasalazina

- Si ritiene che **l'effetto principale** del farmaco sia l'azione **antiinfiammatoria** dell'acido 5-aminosalicilico formatosi localmente
- Effetto **immunodepressivo**: inibizione del metabolismo di linfociti e granulociti, nonché di vari sistemi enzimatici da parte dei tre componenti (sulfasalazina, sulfapiridina, acido 5-aminosalicilico).

- Effetti collaterali: nausea, anoressia, sofferenza gastrica, emicrania, oligospermia.

Associazioni

Sulfamazone

Prodotto di sintesi che comprende:

- nucleo pirazolico dell'**antipirina** e
- nucleo sulfamidico della sulfametossipiridazina

- **Azione antipiretica, antiflogistica e antibatterica**
- Attività antibatterica paragonabile a quella svolta dai sulfamidici a basso dosaggio e lenta eliminazione

Associazioni

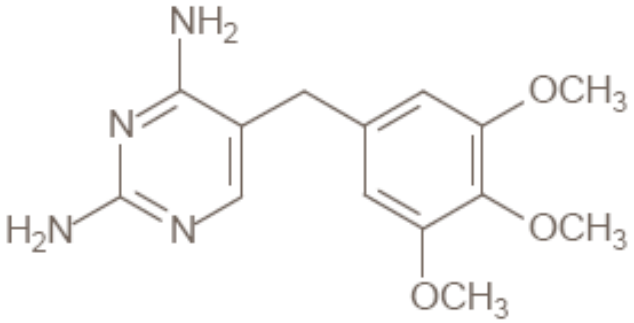
Sulfamazone

- Indicato nella cura delle **malattie respiratorie acute**: faringotonsilliti e tracheobronchiti batteriche primitive o complicanti l'influenza o le altre malattie virali delle prime vie respiratorie

- Ben assorbito sia per **via orale** che per via rettale; le concentrazioni ematiche terapeuticamente efficaci si mantengono per lungo tempo

- Controindicazioni tipiche dei sulfamidici (raccomandati periodici controlli della funzionalità epatica, renale e della crasi ematica).

Trimetoprim



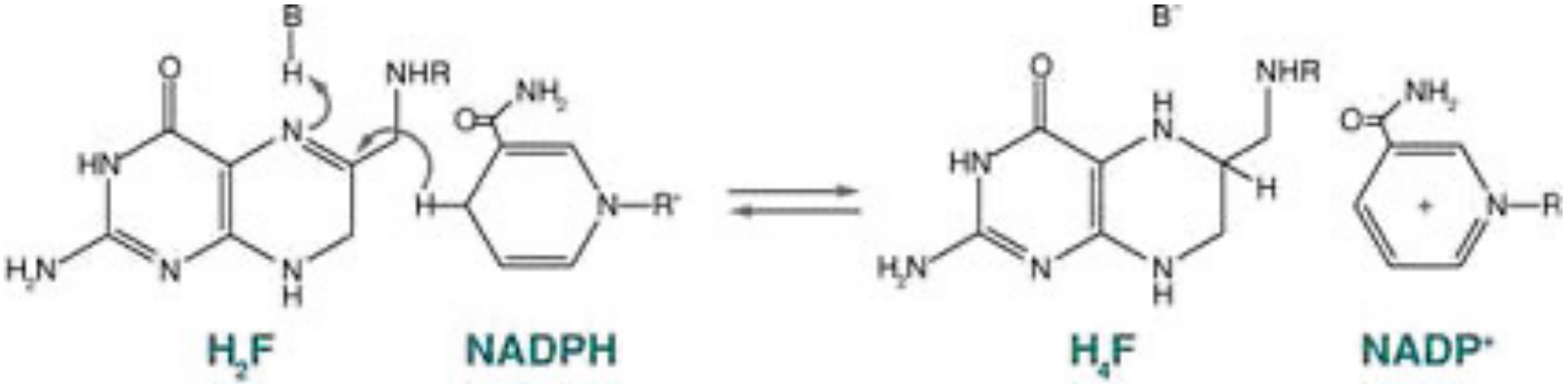
- Scoperta di nuovi antibiotici, a largo spettro meno tossici

→ Battuta d'arresto nell'impiego dei sulfamidici

→ Uso in associazione con trimetoprim

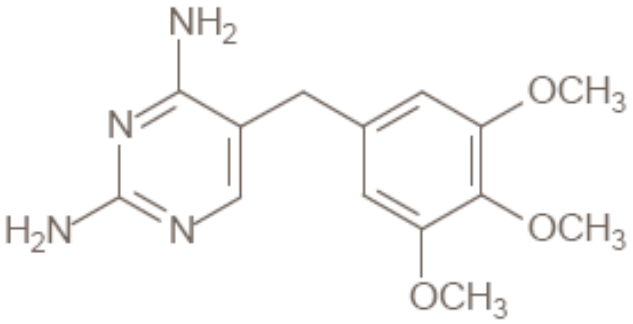
- Sinergismo d'azione
- Trimetoprim: inibizione della sintesi dei folati

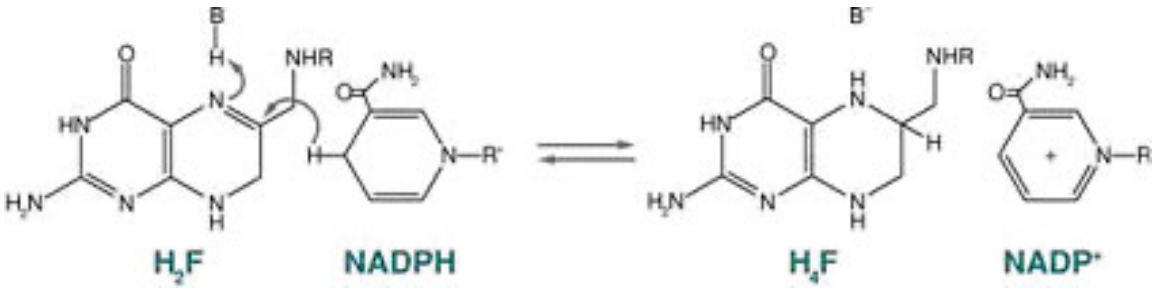
Lega selettivamente la DHFR batterica (non quella dei mammiferi)



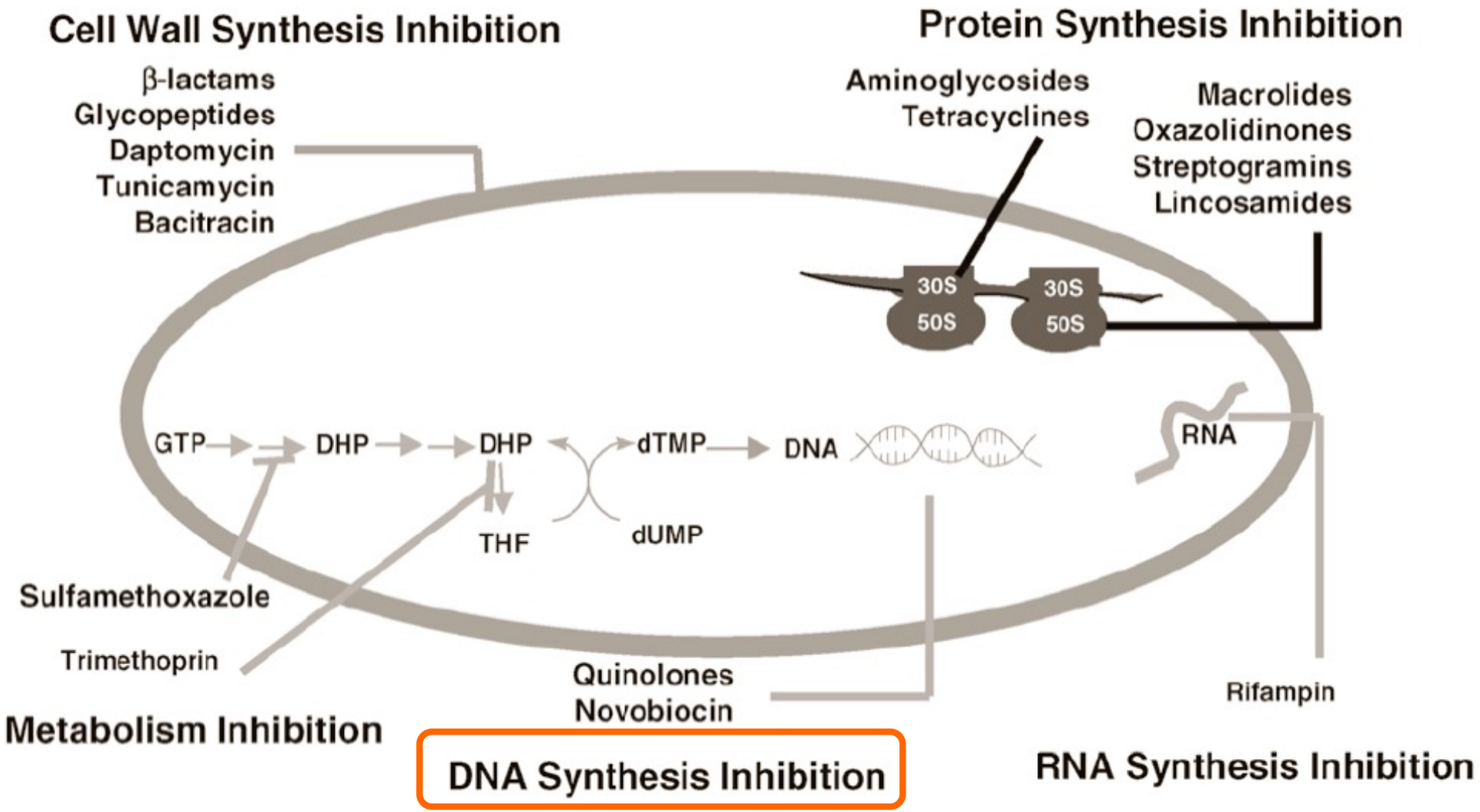
Trimetoprim

- Blocco della produzione di acido folico legando e inibendo **reversibilmente** la **diidrofolato reduttasi (DHFR)**
- USO
  Da solo: Trattamento delle infezioni non complicate del tratto urinario (da E. coli e altri G-)
- In associazione con sulfametossazolo (Co-trimoxazole, *Bactrim*): prima scelta per **polmonite** da *Pneumocystis jiroveci,* indicato per la toxoplasmosi e la nocardiosi; per le esacerbazioni acute della bronchite cronica e le infezioni delle vie urinarie





Target selettivi



ANTIBATTERICI CHINOLONICI

DNA topoisomerasi

DNA topoisomerases are the magicians of the DNA world

- Enzimi essenziali: modificazione della topologia del DNA in modo che questo possa esprimere le sue funzioni
- DNA super-avvolto
- Grado di super-avvolgimento: quantificato dal numero di legame Lk (numero di volte che un filamento di DNA si avvolge attorno all'altro in maniera destrogira)

Topoisomeri

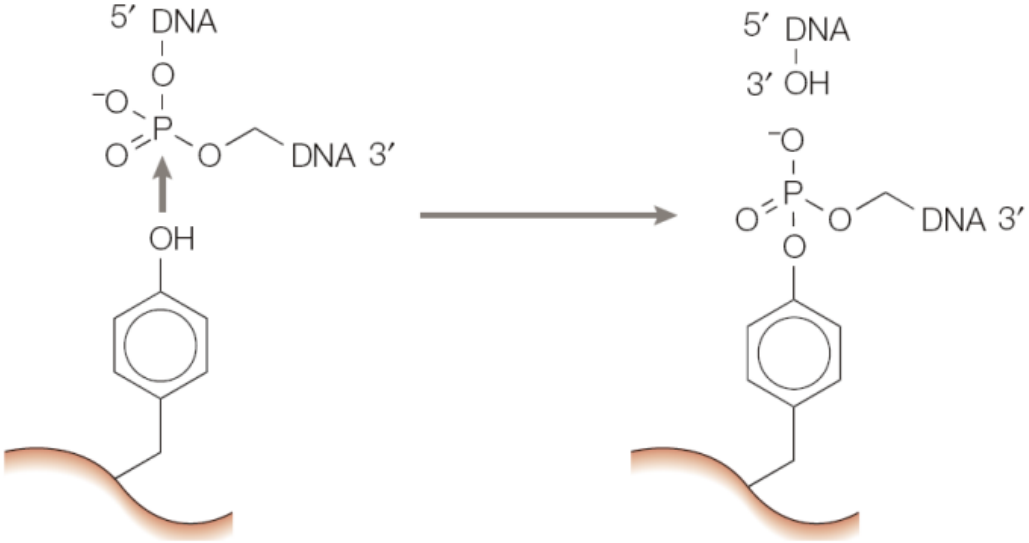
- Due molecole di DNA che differiscono tra loro soltanto per una variazione del numero di legame Lk
- Topoisomerasi: catalisi della conversione tra topoisomeri

DNA topoisomerasi

DNA topoisomerases are the magicians of the DNA world

Due classi:
DNA topoisomerasi di Tipo I (TOPO1)
DNA topoisomerasi di Tipo II (TOPO2)

Reazioni di transesterificazione

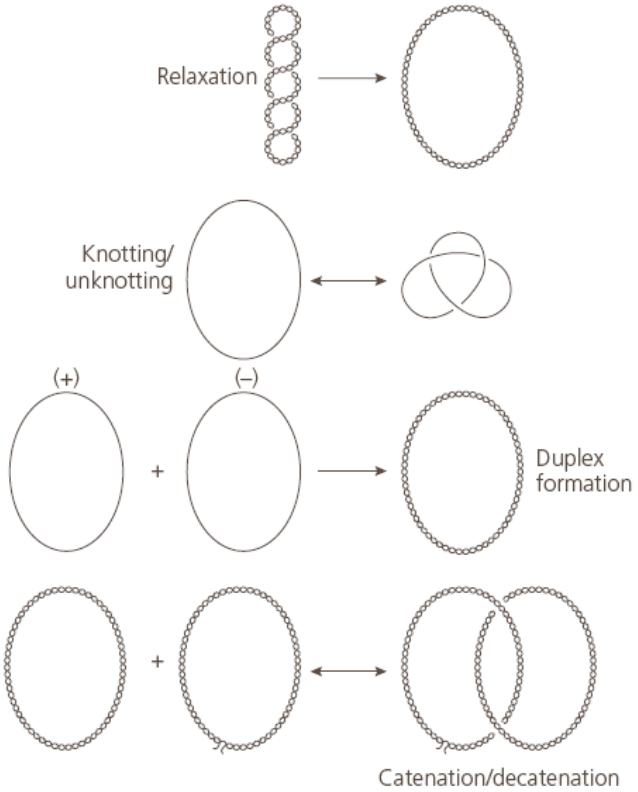


- Rottura legame fosfodiestereo
- Formazione legame fosforo-tirosinico
- Opposta reazione di transesterificazione per la riformazione del legame fosfodiestereo

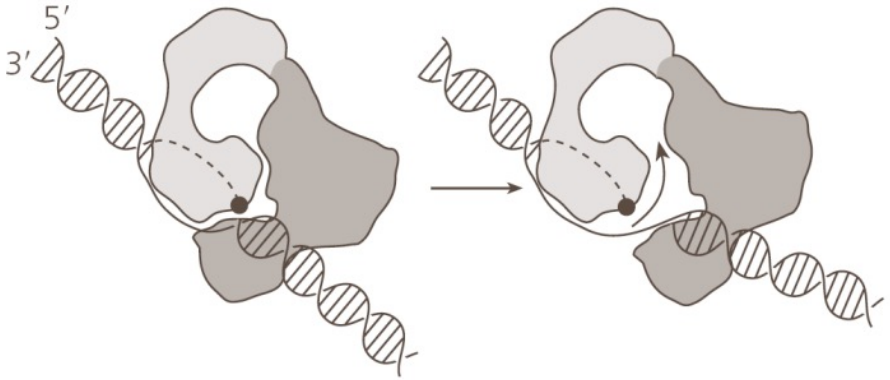
Topoisomerasi I

- Rottura di una sola catena del DNA
- Rotazione attorno a quella integra
- Unione delle estremità interrotte
- Modifica del numero di legame Lk con incrementi di 1
- Termodinamicamente favorevole

Reazioni catalizzate dalle TOPO1



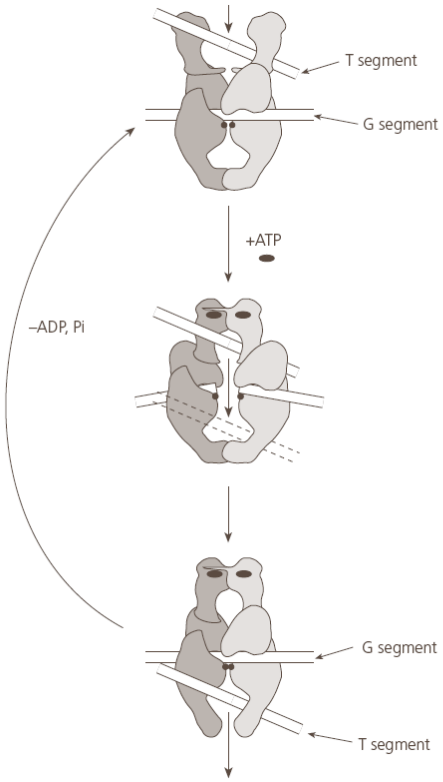
Meccanismo delle TOPO1



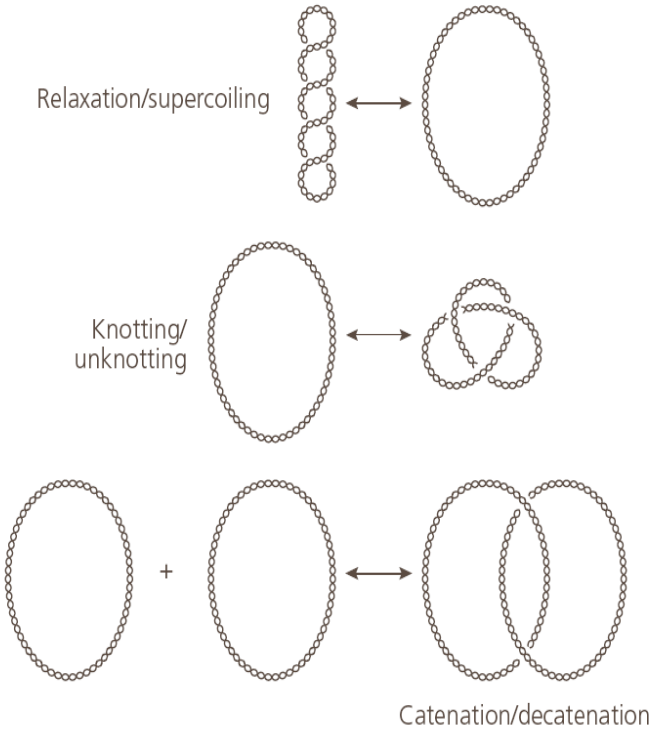
Topoisomerasi II (ATP dipendenti)

- Rottura di entrambe le catene di DNA
- Modificazione di Lk con incremento di 2
- Processo termodinamicamente sfavorito
- ATP

Meccanismo delle TOPO2



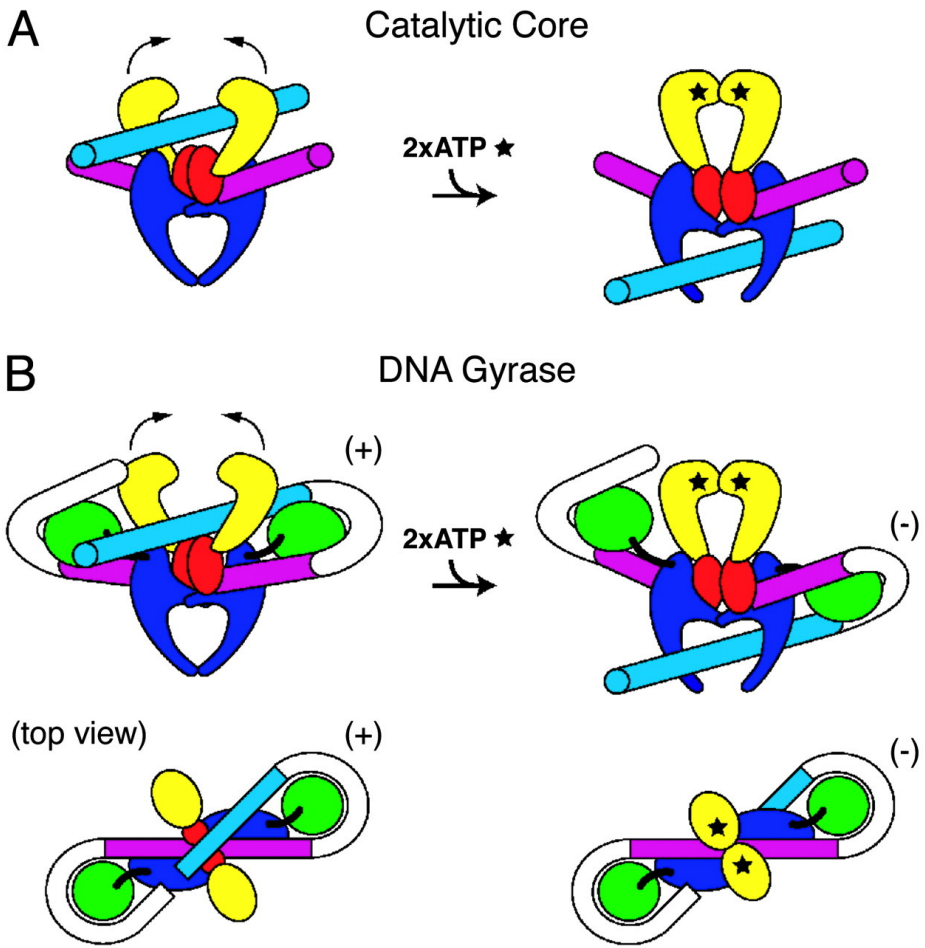
Reazioni catalizzate dalle TOPO2



Topoisomerasi

DNA-girasi batterica

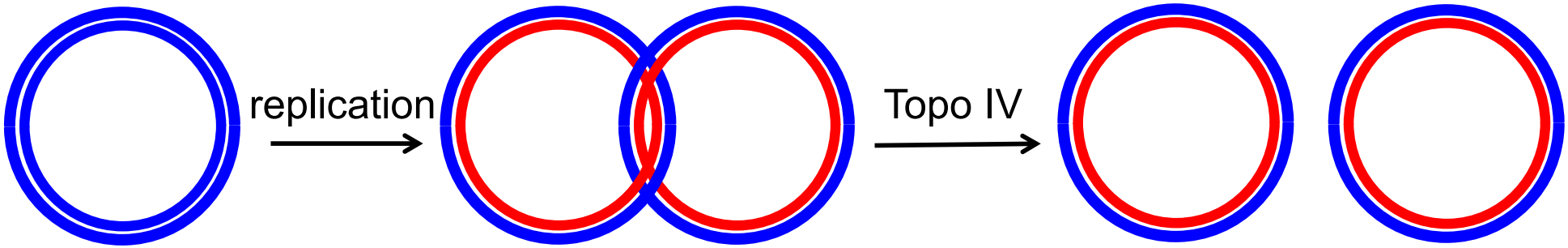
- DNA-topoisomerasi di tipo II
- Catalisi del superavvolgimento negativo del DNA procariotico
- Due unità proteiche (A and B)
- Specie attiva: eterotetramero (A2B2)



Topoisomerasi

Topoisomerasi IV

- Enzima di tipo II presente nei batteri
- **Incapace di catalizzare il superavvolgimento**
- Liberazione dei cromosomi nello stadio finale della replicazione del DNA

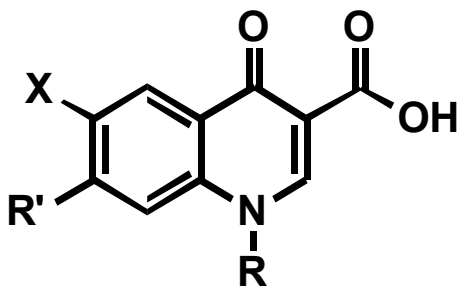


Topoisomerasi

Enzimi fondamentali per la crescita cellulare ma potenzialmente dannosi

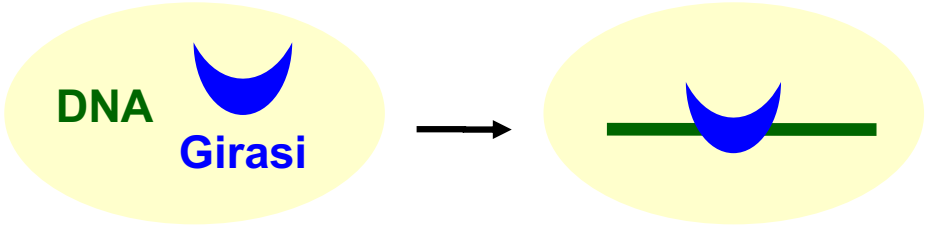
Subfamily	Representative members
IA	Bacterial DNA topoisomerases I and III Yeast DNA topoisomerase III *Drosophila melanogaster* DNA topoisomerases IIIα and IIIβ Mammalian DNA topoisomerases IIIα and IIIβ
IB	Eukaryotic DNA topoisomerase I Mammalian mitochondrial DNA topoisomerase I Pox virus topoisomerase
IIA	Bacterial gyrase, DNA topoisomerase IV Phage T4 DNA topoisomerase Yeast DNA topoisomerase II *Drosophila* DNA topoisomerase II Mammalian DNA topoisomerases IIα and IIβ
IIB	*Sulfolobus shibatae* DNA topoisomerase VI (subunit A homologous to yeast Spo11)

Chinoloni



Selettività

Topoisomerasi

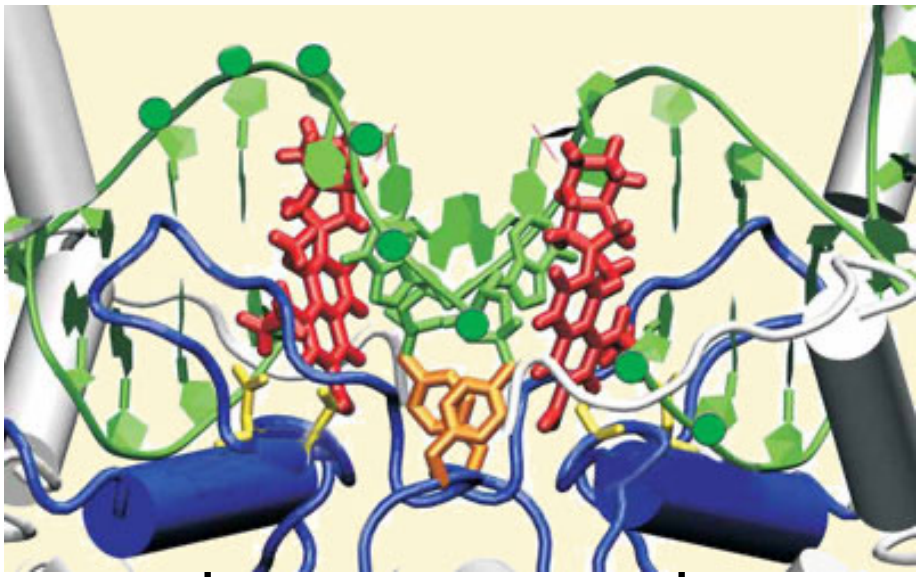


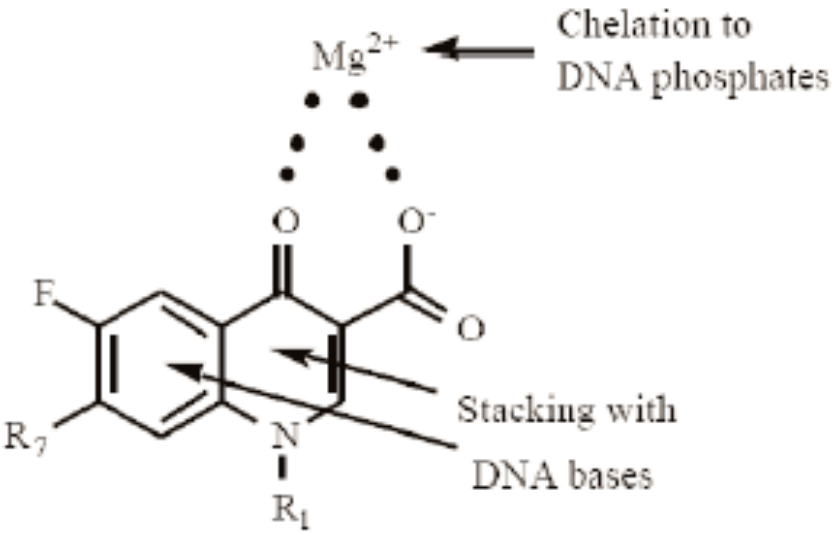
Chinolone

Complesso ternario

Mg^{2+} Bridge Model:

- drug binds to DNA phosphates via chelation of Mg^{2+}
- quinolone ring stacks onto DNA bases
- quinolone binding induces a conformational change in the gyrase-DNA complex
- cleavage of DNA is not necessary for drug binding

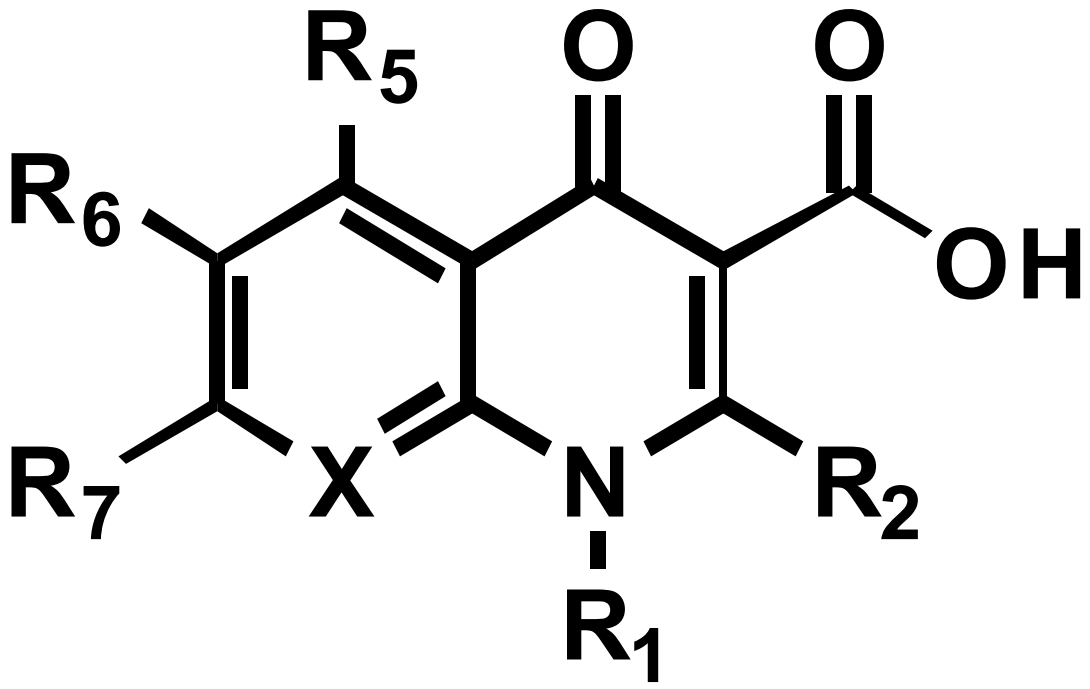




Blocco della replicazione

Blocco della trascrizione

Chinoloni

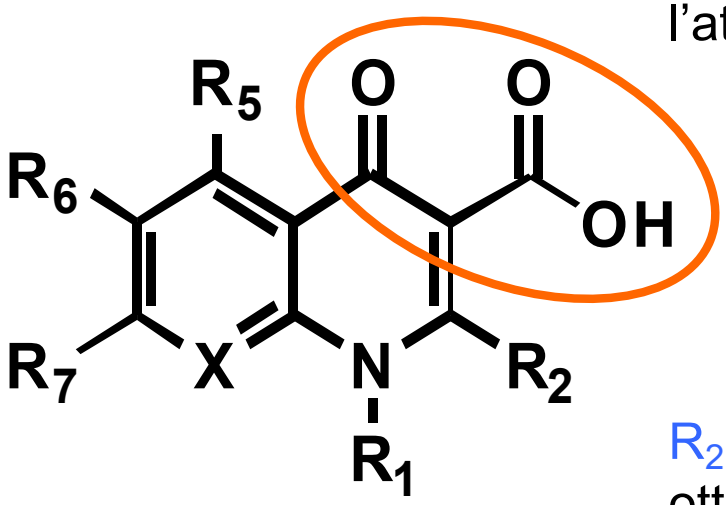


- **Chemioterapici battericidi**
- Inibizione di DNA-girasi e/o topoisomerasi IV

Chinoloni: SAR

R_5: -H o $–NH_2$, $-CH_3$, -OH

Essenziali per l'attività



R_6 -F: Fluorochinoloni
Aumenta inibizione della girasi e penetrazione cellulare

R_7: Ottimizzabile
Favoriti: anelli eterociclici azotati con sostituenti basici (piperazina)

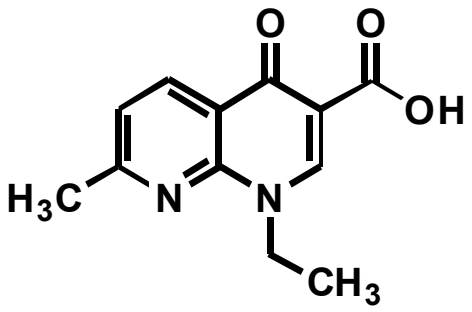
R_2: attività ottimale: -H

X: Controllo di spettro ed efficacia in vivo
CH-F(Cl): buona attività ma fototossicità
$CH-OCH_3$: buona attività con minori effetti tossici

R_1: Piccoli gruppi alchilici
Sostituente migliore: ciclopropile; buona attività i derivati fenilici alogenati (ma più tossici)

Chinoloni: I generazione

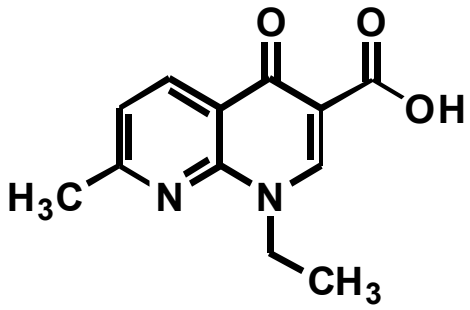
- Non fluorurati
- Attivi solo contro gli enterobacilli Gram-, no *P. aeruginosa*
- Rapidamente escreti nelle urine
- Non più utilizzati

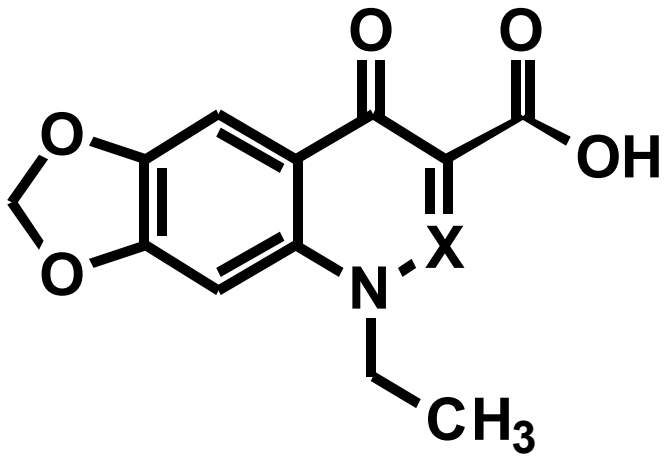


Acido Nalidixico (1965-1998)

- Capostipite
- Genotossico cancerogeno
- Elevato legame con le proteine plasmatiche
- Usato per il trattamento infezioni urinarie
- Basse concentrazioni plasmatiche, non presenta effetto sistemico

Chinoloni: I generazione



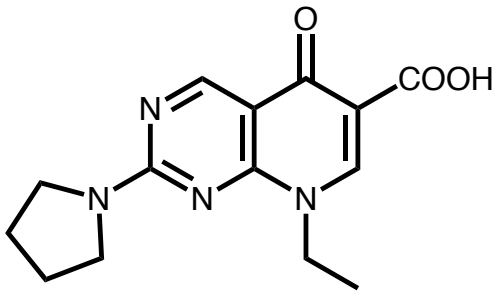


X= CH; Acido Oxolinico

X = N; Cinoxacina

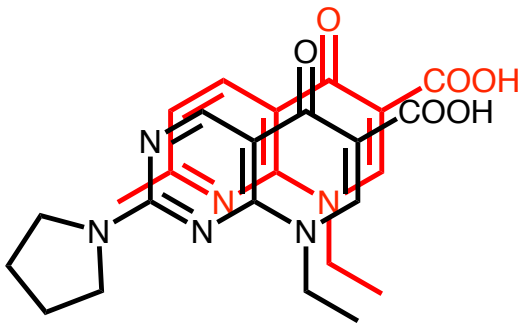
- Poco più potenti del capostipite e uno spettro d'azione leggermente più ampio
- Rapidamente eliminati

Chinoloni: I generazione

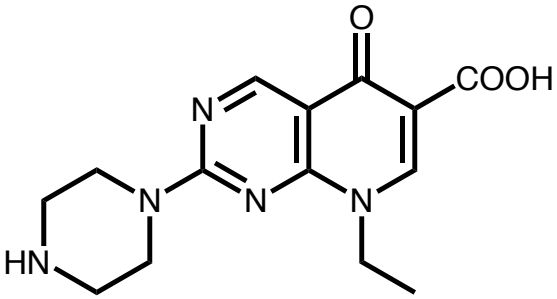


Acido Piromidico

- Attivo verso i G(-)
- Non presenta effetto sistemico



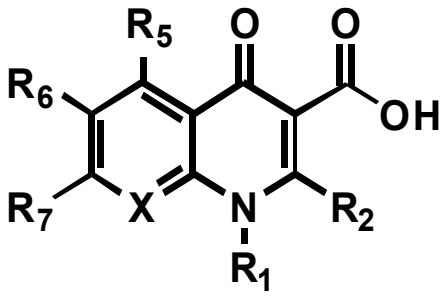
Acido Pipemidico



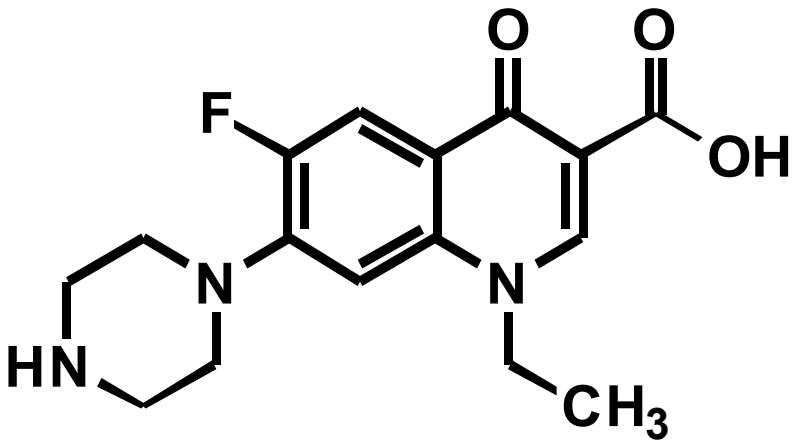
- Terapia delle infezioni del tratto urinario
- Ampliamento dello spettro con attività anche verso G(+)

Chinoloni: II generazione

- **Fluorurati in posizione 6**
- Maggiore attività nei confronti degli enterobatteri; attivi verso *P. aeruginosa*, stafilococchi, micoplasmi, clamidie ed alcuni streptococchi
- **Anello piperazinico in posizione 7**: attività contro *P. aeruginosa*
- Fluoro in posizione 6: allargamento dello spettro
  farmacocinetica più idonea per l'uso sistemico



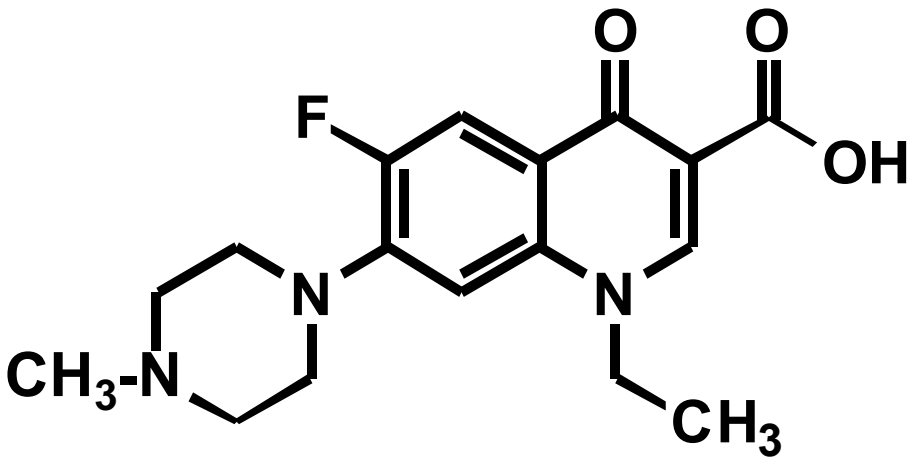
Chinoloni: II generazione



Norfloxacina (1986)

- Capostipite
- Spettro comparabile a quello degli antibatterici naturali
- Utile anche nelle infezioni enteriche
- Non attiva verso gli anaerobi e non danneggia la flora intestinale
- Elevata escrezione biliare (adatta per sepsi biliari)

Chinoloni: II generazione

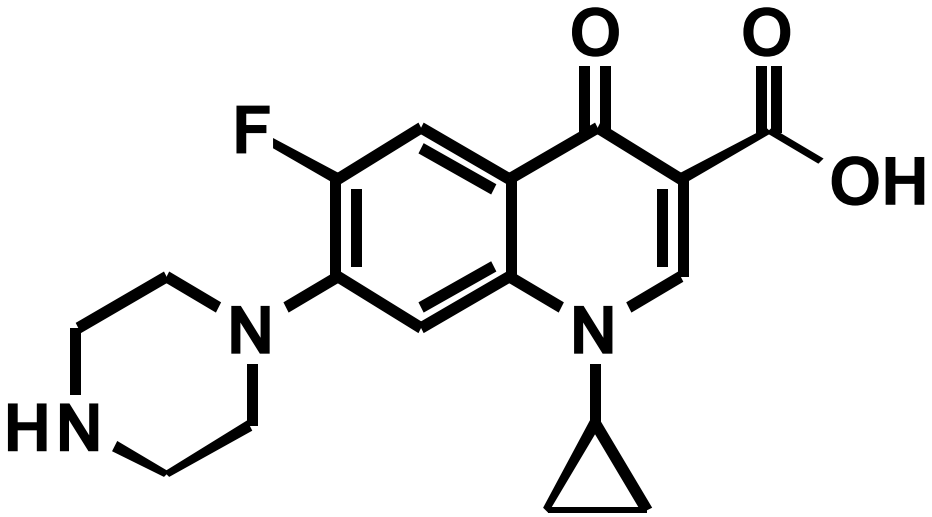


Pefloxacina

- Profilo simile a quelli della norfloxacina
- Maggiore attività contro i Gram+ (*Staphylococcus aureus*)
- Ampia distribuzione del farmaco nei tessuti
- Adatta alla cura delle infezioni del tratto respiratorio, al trattamento delle meningiti, delle endocarditi e delle mediastiniti

Chinoloni: II generazione

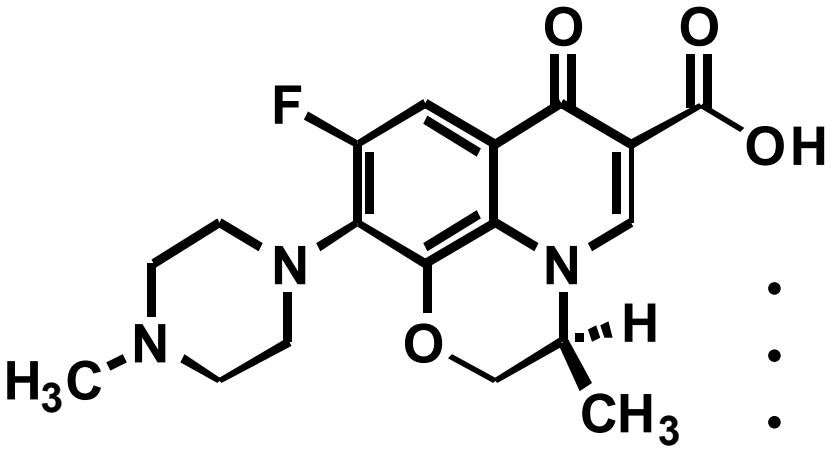
Ciprofloxacina (1991)



- Fluorochinolone tra i più usati
- Ben assorbito per via orale
- **Basso legame con le proteine plasmatiche**
- Infezioni complicate del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie, delle ossa, endocarditi, otiti, osteoartriti

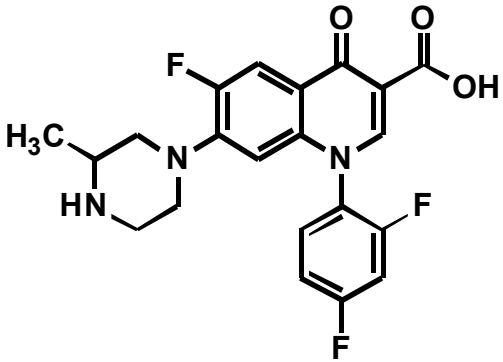
Chinoloni: III generazione

- Attività nei confronti degli streptococchi e anaerobi; aumenta la potenza verso Pneumococchi



Levofloxacina (1996)

- Racemo: Ofloxacina (ER=10-20)
- S(-)
- Etile in posizione N_1 della chinolina: bloccato tramite la formazione un ciclo, l'ossazina



Temafloxacina (Gen 1992-Giu 1992)

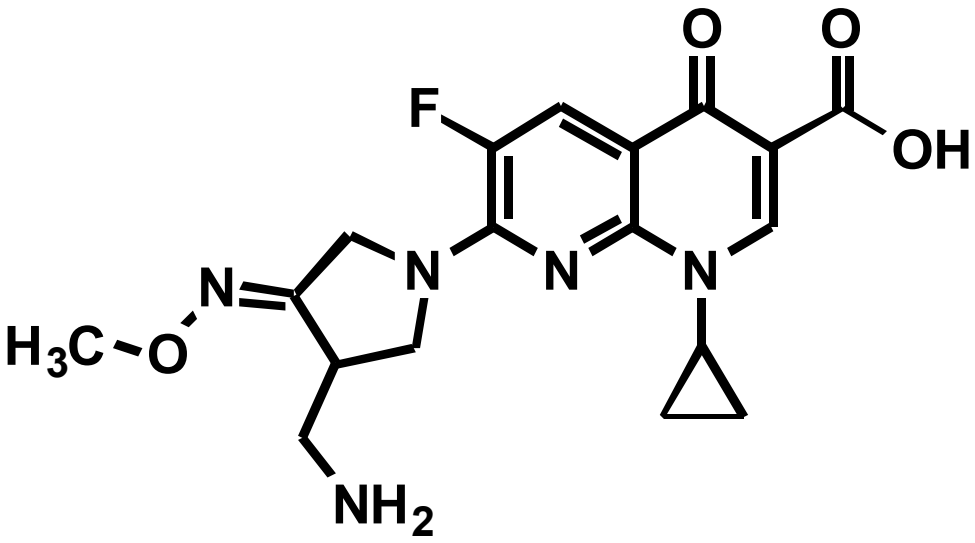
- Ritirato a causa della **tossicità renale** e fenomeni emolitici

Chinoloni: IV generazione

- Aumentata potenza verso Streptococchi, Pneumococchi e anaerobi

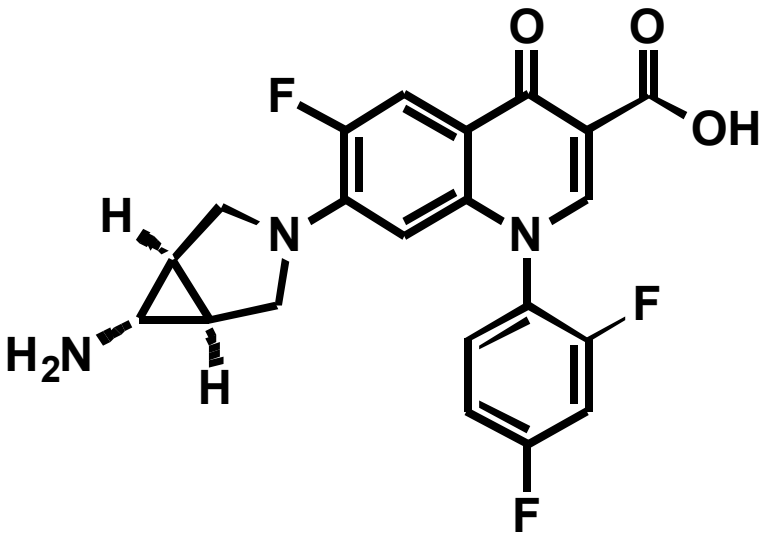
Gemifloxacina

- Bronchiti acute e polmoniti anche da ceppi che presentano “multi-drug resistance”



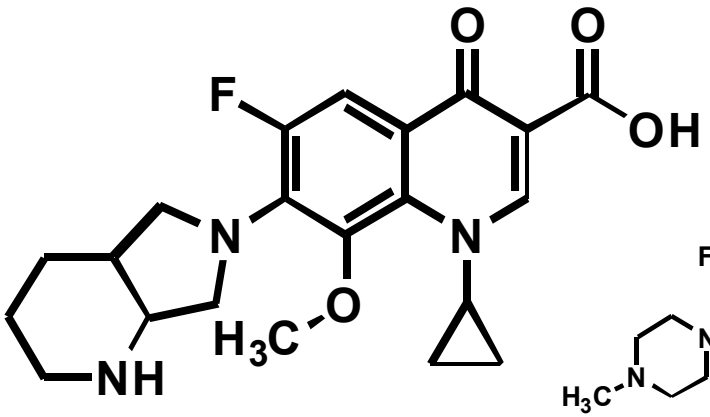
Chinoloni: IV generazione

- Aumentata potenza verso Streptococchi, Pneumococchi e anaerobi



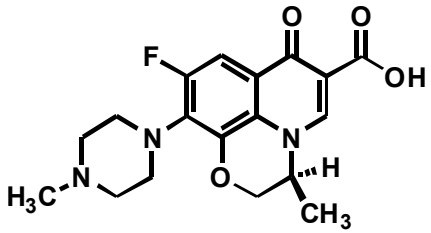
Trovafloxacina

- FDA ne ha limitato l'uso a causa di possibili fenomeni di **grave tossicità epatica**



Moxifloxacina (1999)

- 2009: uso limitato per grave tossicità epatica
- Riacutizzazioni di bronchiti, polmoniti



Chinoloni

Resistenza

- **Sistemi di efflusso cellulare: diminuzione della concentrazione intracellulare di farmaco**
- **Mutazioni della topoisomerasi: diminuzione dell'affinità target/farmaco**
- **Proteine Qnr (*quinolone resistance*): proteggono la DNA girasi dall'azione del farmaco**

Farmacocinetica

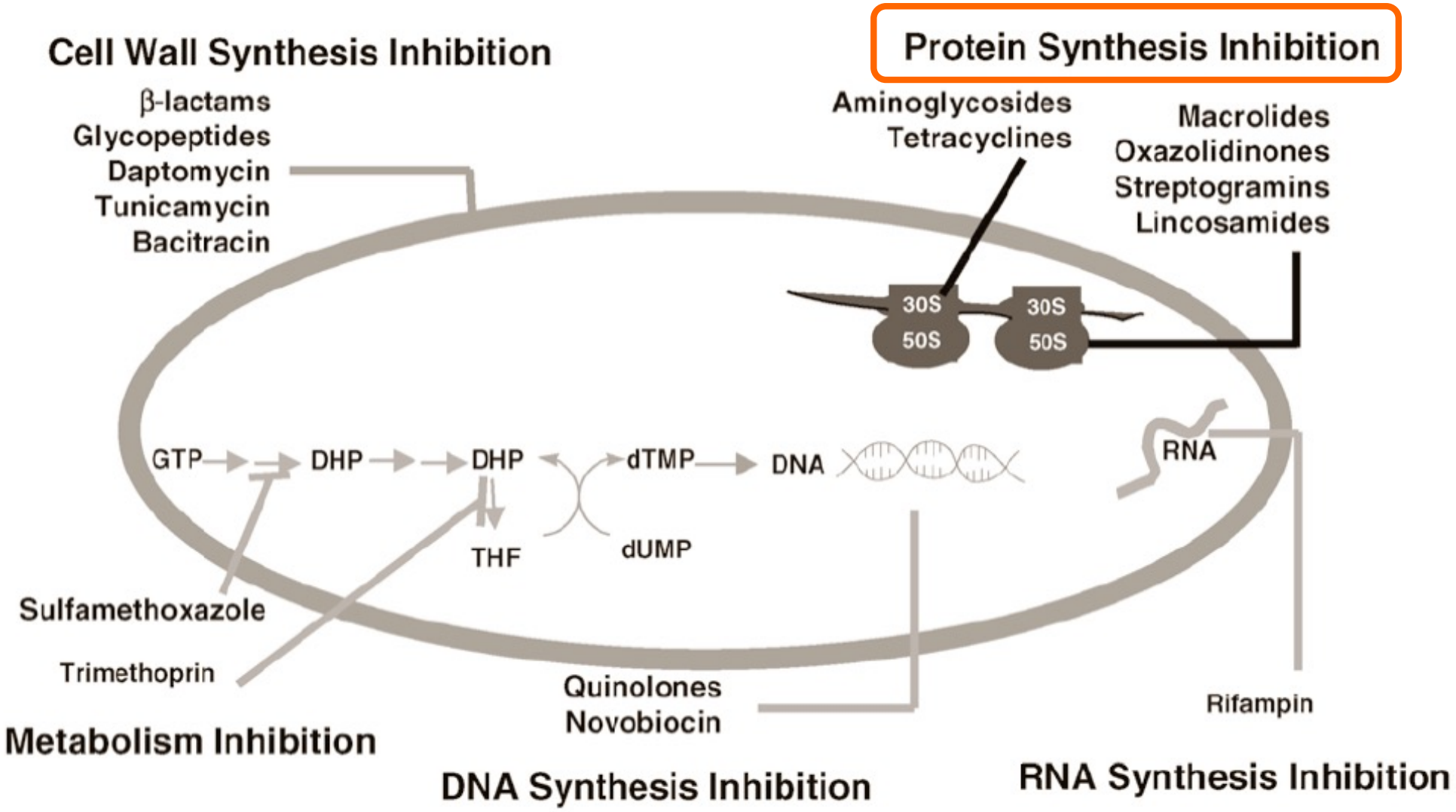
- Assorbimento: **ottimo** per via orale (70% ciprofloxacina, 95% levofloxacina)
- C_{max}: raggiunta dopo 1-3 h
- Eliminazione: **renale** (generalmente non modificati)
- Distribuzione: buona per la 2° - 4° generazione (macrofagi alveolari, mucosa bronchiale)

Chinoloni

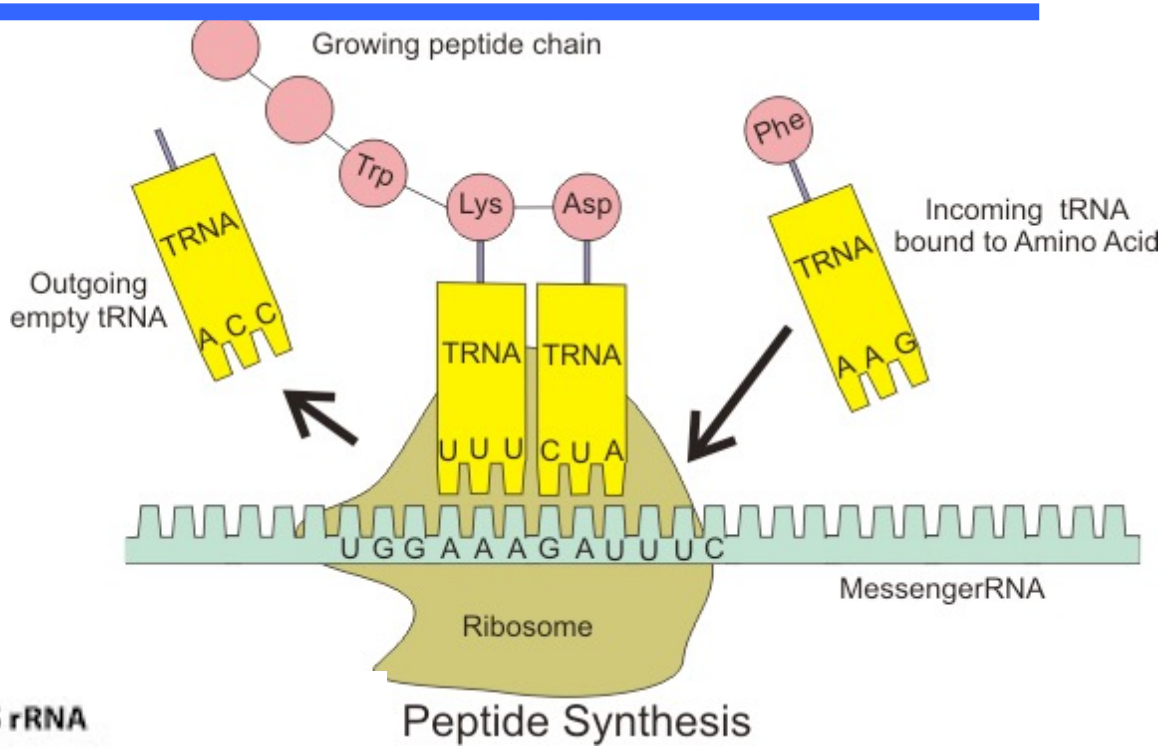
Tossicità

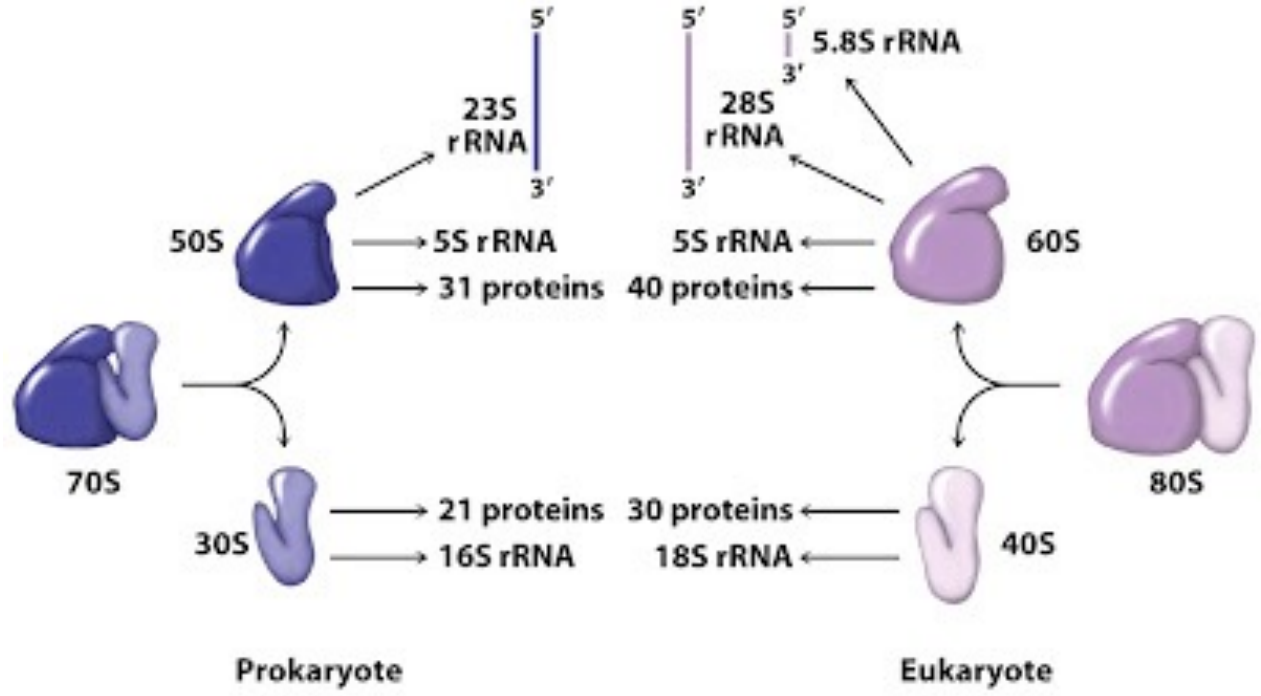
- **Danni epatici** (in particolare con Trovafloxacina e Moxifloxacina)
- Nausea, vomito, dolori addominali, diarrea
- Dolore osteoarticolare, **tendiniti**: non somministrati in bambini e in gravidanza
- Effetti SNC (azione pro-convulsivante, ansia, depressione, allucinazioni, tremori, insonnia, deficit cognitivi, …)
- **Fotosensibilità e fototossicità** (aumenta se il sostituente in 1 o in 8 è alogenato)
- Cardiotossicità (Sindrome del QT lungo); effetto associato ad alcuni chinoloni (Grepafloxacina è stata ritirata dal commercio per questa tossicità)
- Anemia emolitica (Associata solo a Temafloxacina)
- Ridotta funzionalità renale
- Epilessia o disturbi psichiatrici
- Donne in gravidanza e bambini

Target selettivi



Ribosomi

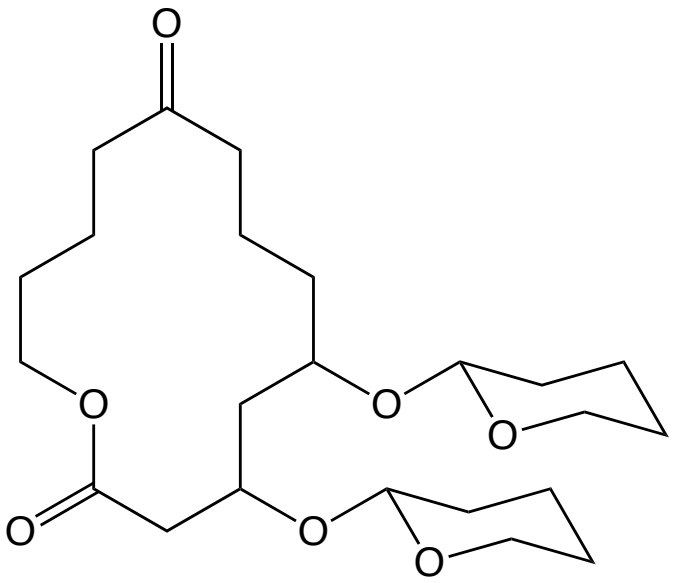




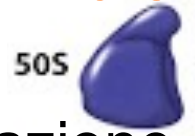
(S = Svedberg, unità di misura del coefficiente di sedimentazione)

MACROLIDI e CHETOLIDI

Macrolidi

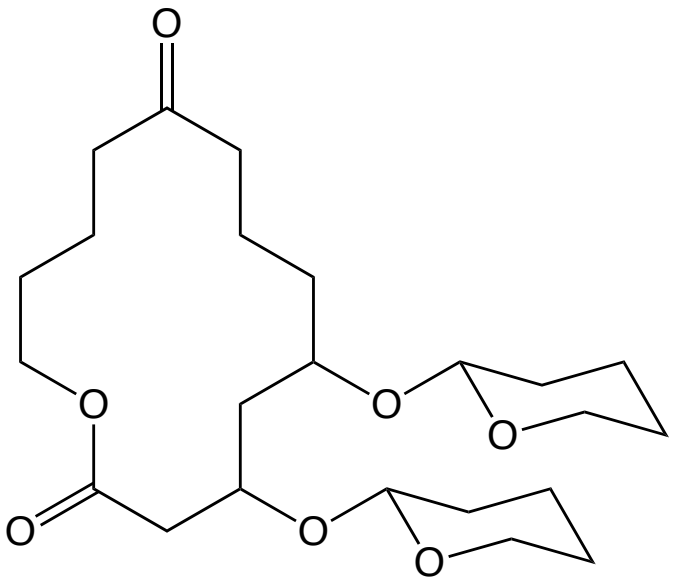


- Lattone a 14,15 o 16 atomi
- Principalmente **batteriostatici**
- Inibizione della sintesi proteica batterica
- **Legame alla subunità ribosomiale 50S**
- Ben assorbiti dopo somministrazione orale



- **Eritromicina e azitromicina**: somministrate anche per via parenterale
- Buona diffusione nei fluidi e nei tessuti corporei
- Non nel fluido cerebrospinale (NO meningiti)

Macrolidi



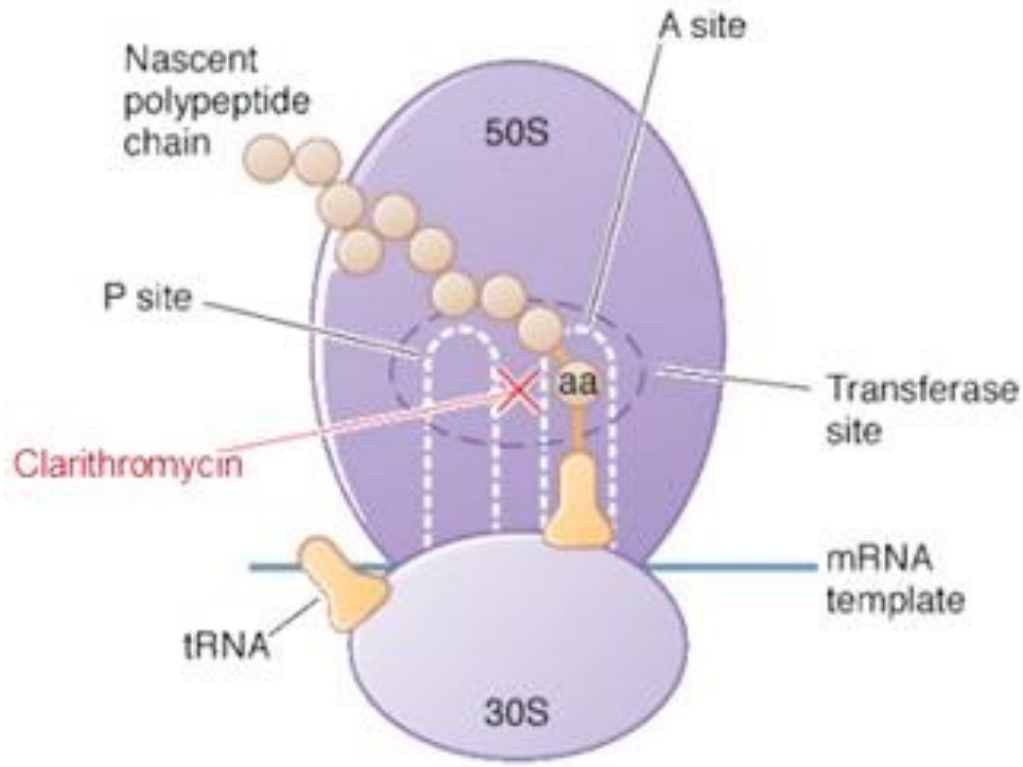
Attività vs

- Cocchi G(+), aerobi e anaerobi (no enterococchi)
- Anaerobi G(-)
- **Ceppi di *Staphylococcus aureus:* resistenti**

- Alternativa nelle infezioni streptococciche e pneumococciche (quando non possa essere utilizzata una penicillina)

- Pneumococchi resistenti alla penicillina: spesso resistenti all'eritromicina

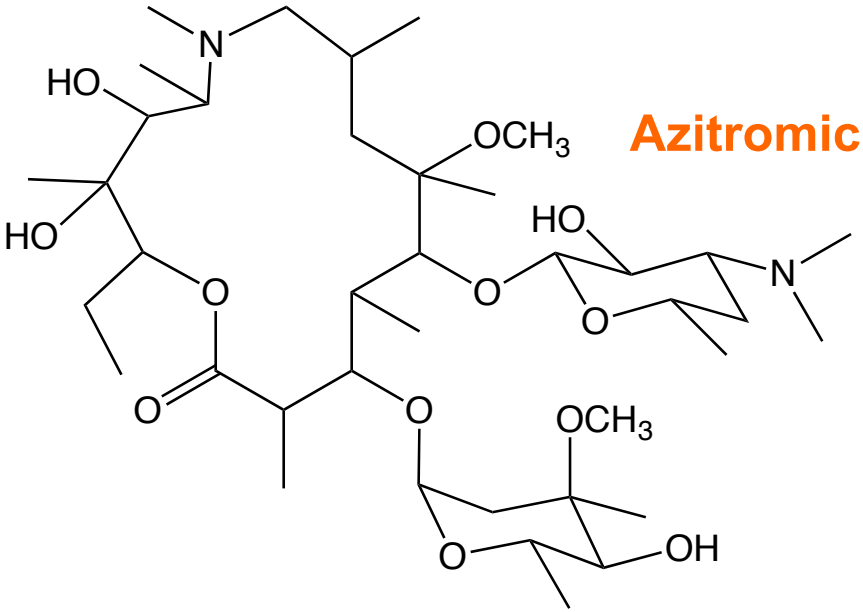
Macrolidi



Meccanismi di resistenza

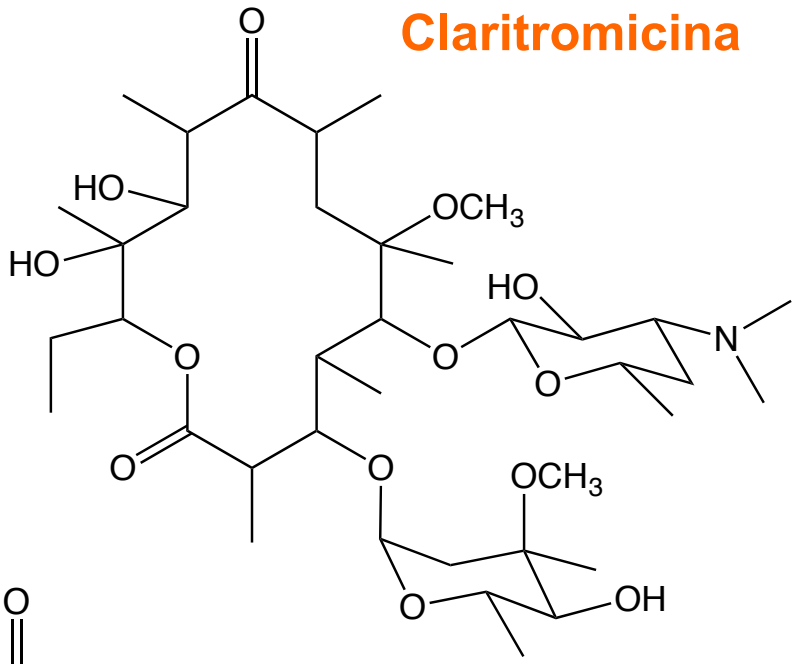
- Alterazione di: RNA ribosomiale 23S
- Pompa di efflusso (ATP- dipendente): produzione di una proteina di membrana
- Resistenza intrinseca nei G(-) (enterobatteri, *Pseudomonas*) per impermeabilità della membrana esterna

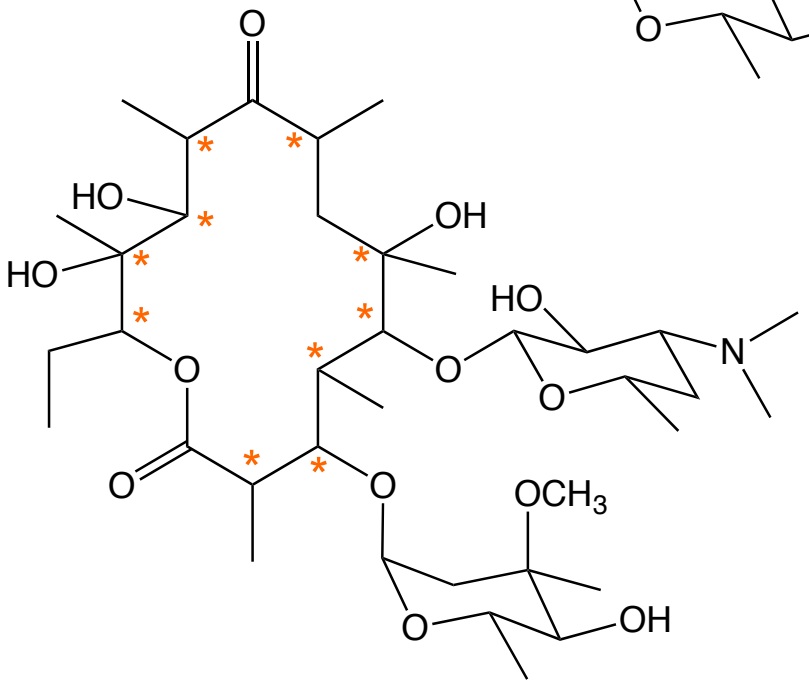
Macrolidi



Azitromicina

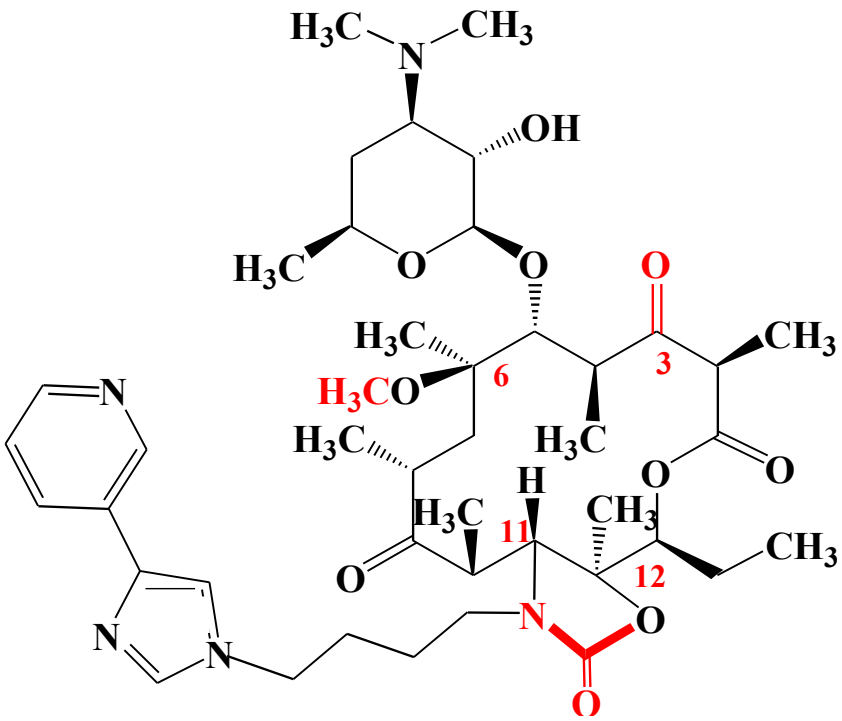
Claritromicina



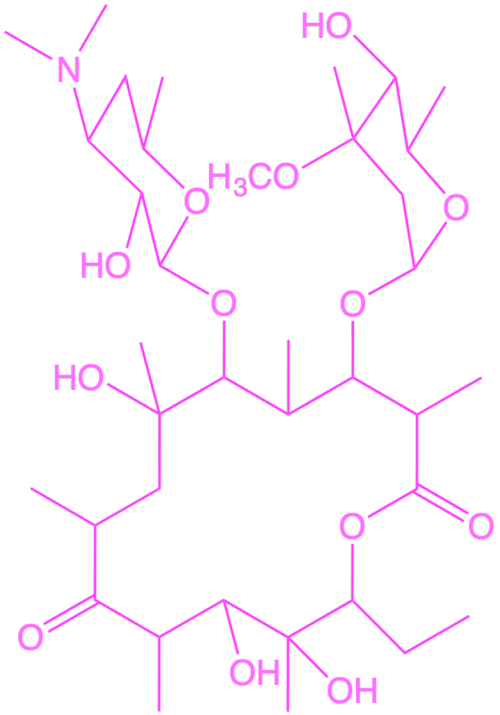


- **Eritromicina**: intolleranza gastrica
- Sostituita da claritromicina o azitromicina (molto più $$$)

Chetolidi



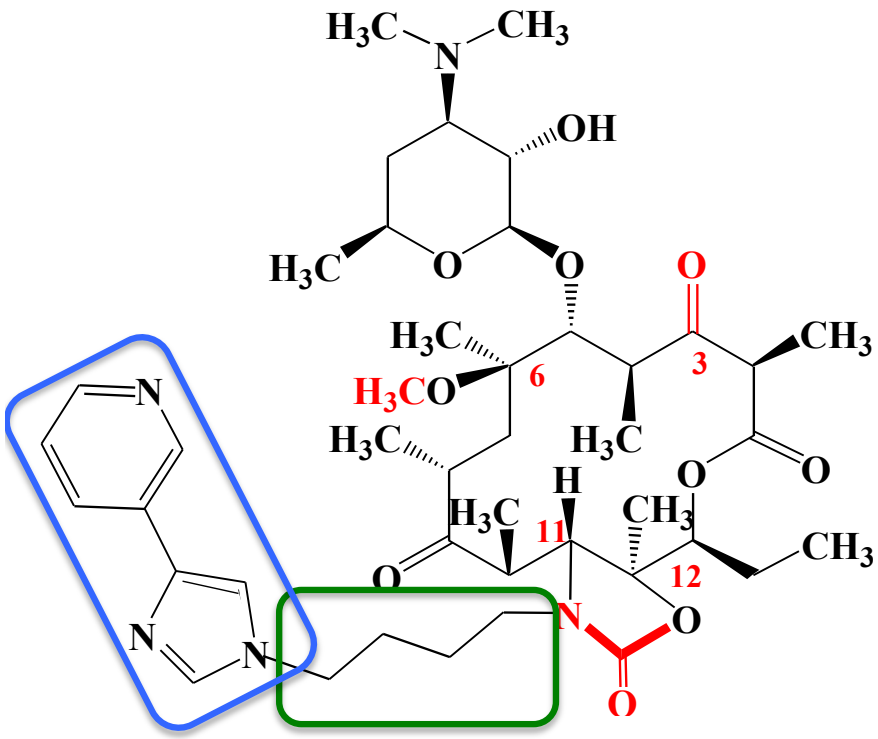
Telitromicina



Eritromicina

- Strutturalmente correlati all'eritromicina
- Differiscono dagli altri macrolidi in quanto nella posizione 3 del macrolattone a 14 termini presentano una funzione chetonica in luogo dello zucchero cladinosio

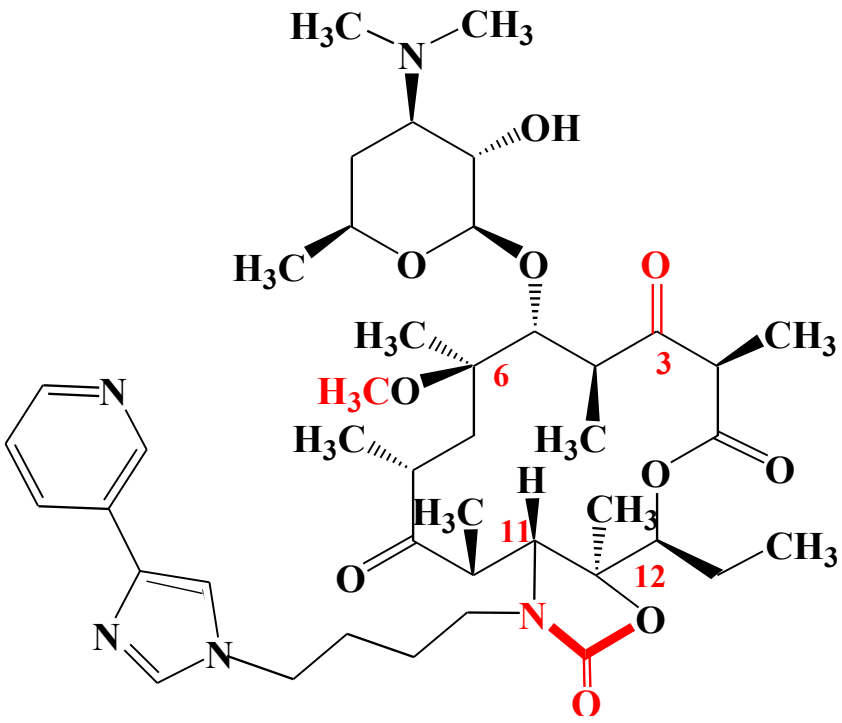
Chetolidi



Telitromicina

- Unità carbammica in C(11)-C(12)
- Raggruppamento butirrico
- Anello imidazolico e uno piridinico
- G(+) (i.e. streptococchi, inclusi ceppi di *Streptococcus pneumoniae* eritromicino-resistenti)
- Buona attività vs G(-), quali *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*

Chetolidi

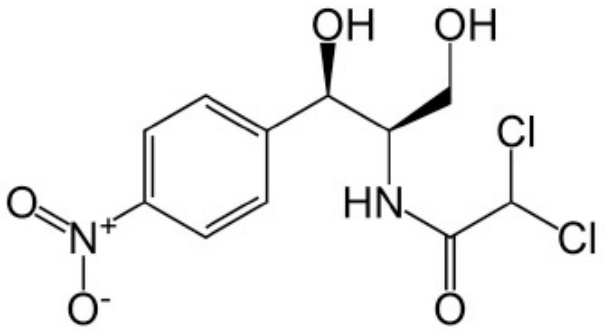


Telitromicina

Risponde alla necessità di trovare composti con attività nei confronti del maggior numero di patogeni associati alle infezioni del tratto respiratorio acquisite in comunità, compresi quelli resistenti ai macrolidi

AMFENICOLI

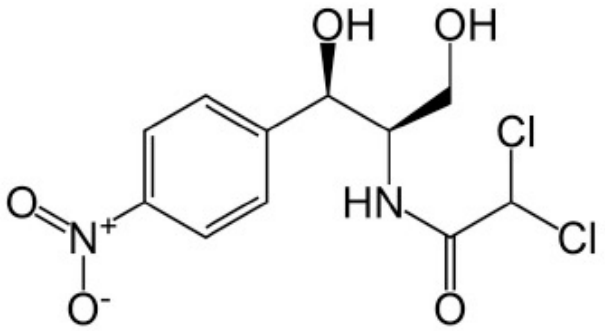
Amfenicoli



- Famiglia di antibiotici batteriostatici
- Battericidi su *Haemophilus influenzae*, meningococco e pneumococco
- Capostipite: cloramfenicolo

- Attività: legame alla subunità ribosomiale 50S, inibendo l'azione dell'enzima peptidiltransferasi e quindi la sintesi proteica batterica
- Isolato nel 1947 da culture di *Streptomyces venezuelae*
- Attualmente viene prodotto per sintesi totale
- Esistono quattro diasteroisomeri
- 1R,2R{(-)-*treo*-1-*p*-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propandiolo} risulta attivo

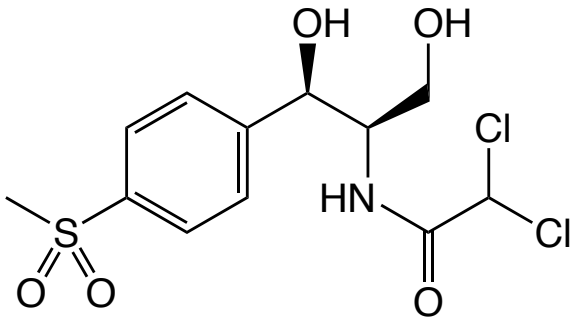
Amfenicoli

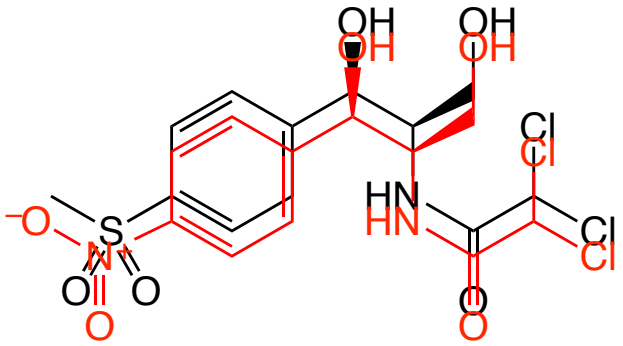


- Spettro di attività che include **batteri Gram+ e Gram-**
- Principale uso terapeutico per le febbri tifoidi, per le meningiti da *Haemophilus*

- Gravi e talvolta fatali effetti depressivi sul midollo osseo
- Elevata tossicità, **uso MOLTO ridotto**
- Somministrato oralmente (generalmente sotto forma di palmitato)
- Diffonde nel liquido cerebrospinale anche quando le meningi non sono infiammate
- Somministrato per via endovenosa sotto forma di succinato sodico

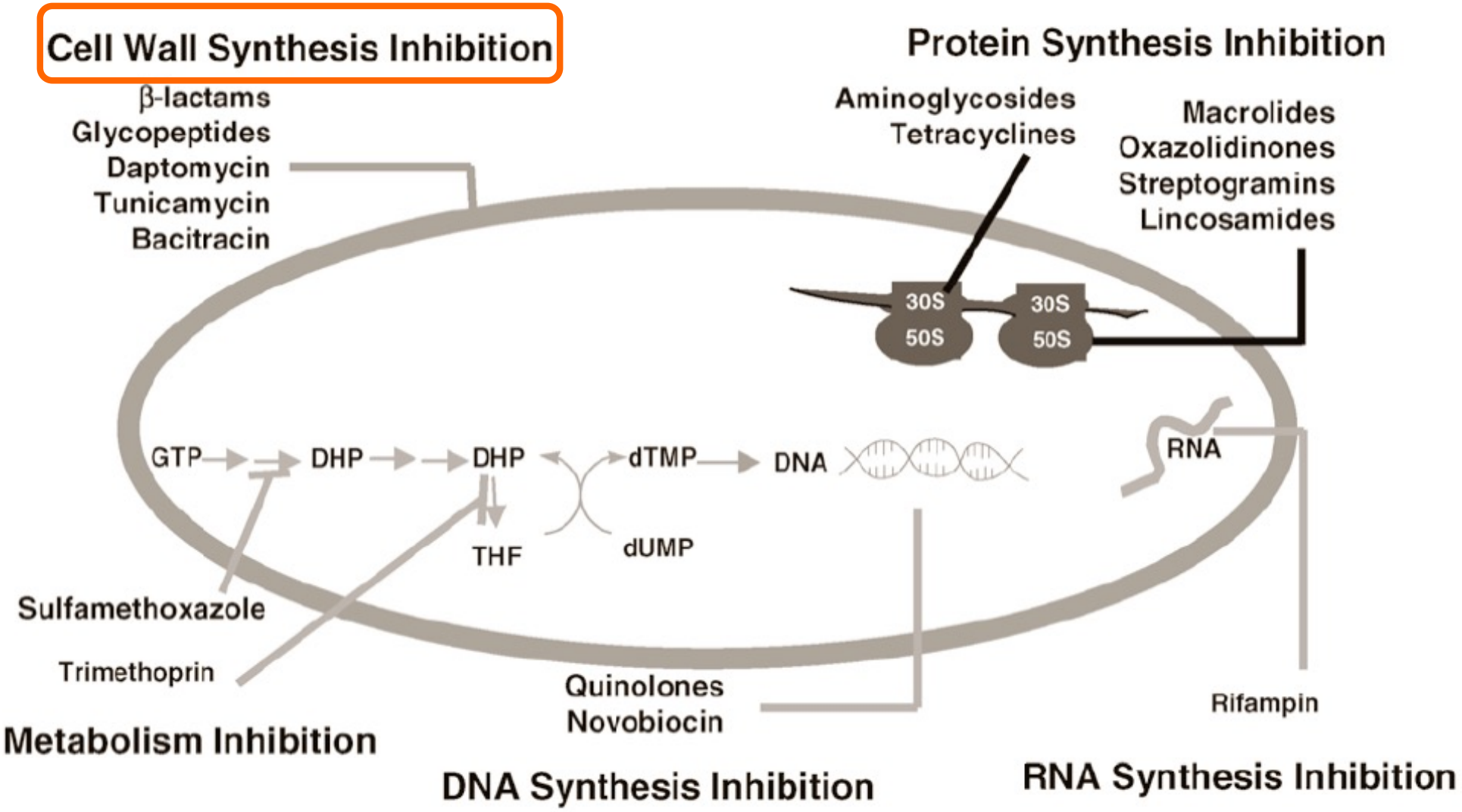
Tiamfenicolo





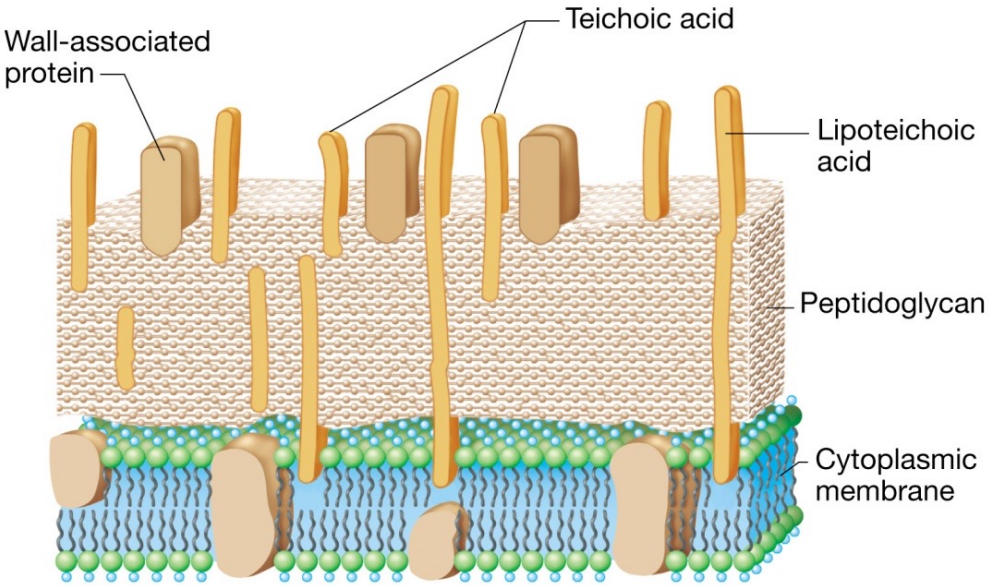
- Derivato semisintetico del cloramfenicolo
- Nitrogruppo rimpiazzato da un raggruppamento **metilsolfonico**
- Perdita di attività in vitro
- **Meno tossico del cloramfenicolo**
- Casi di anemia aplastica meno frequenti
- Depressione midollare reversibile
- Non metabolizzato dal fegato
- (Il CAF viene pressoché completamente metabolizzato dal fegato)
- Eliminato con le urine pressoché inalterato

Target selettivi

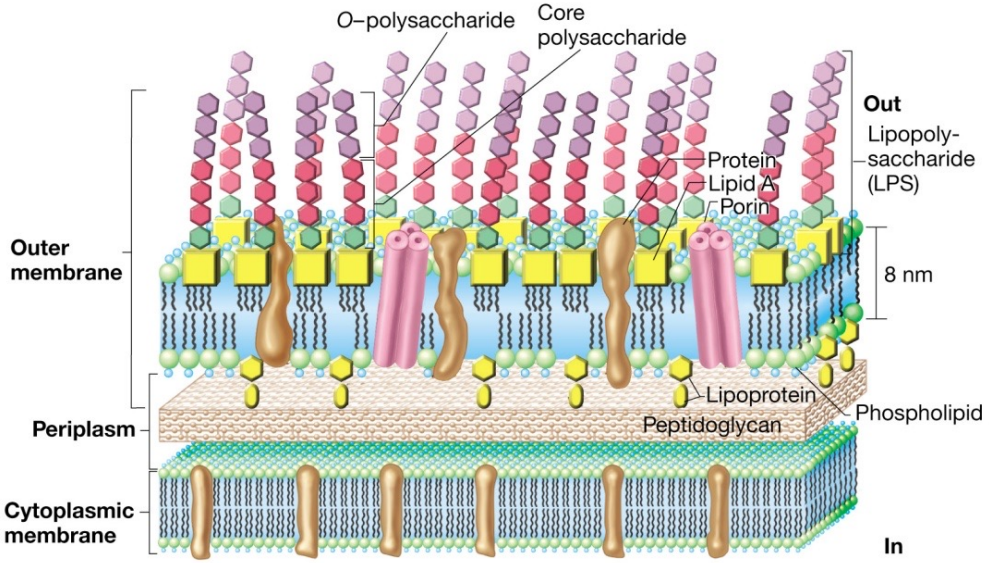


Parete batterica

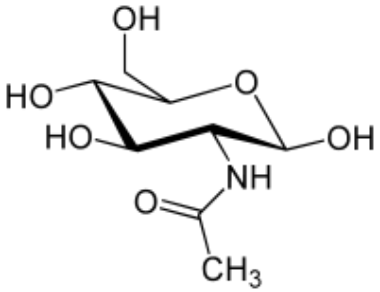
Batteri Gram+



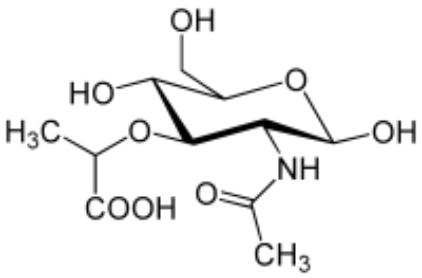
Batteri Gram-



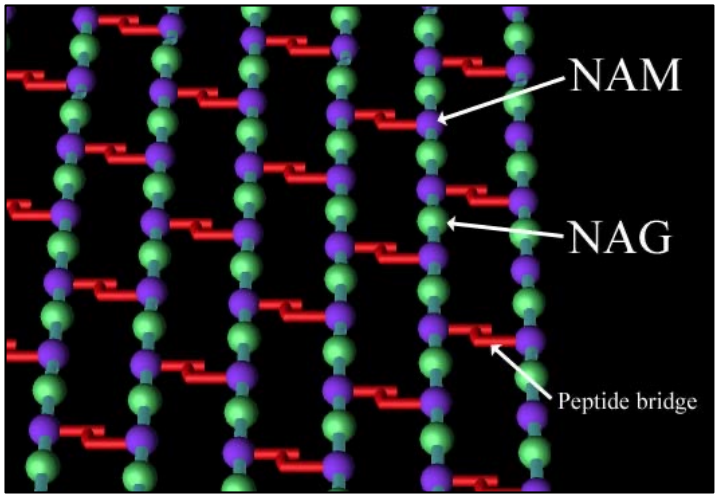
Peptidoglicano

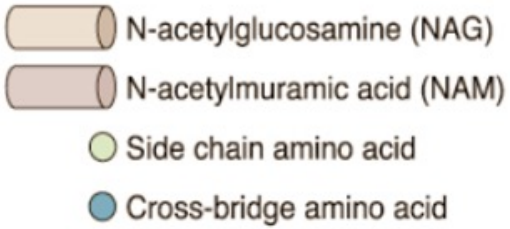


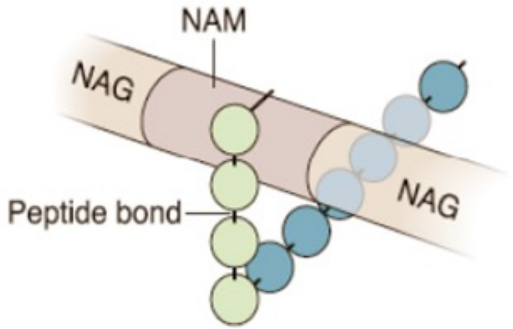
N-acetilglucosammina (NAG)

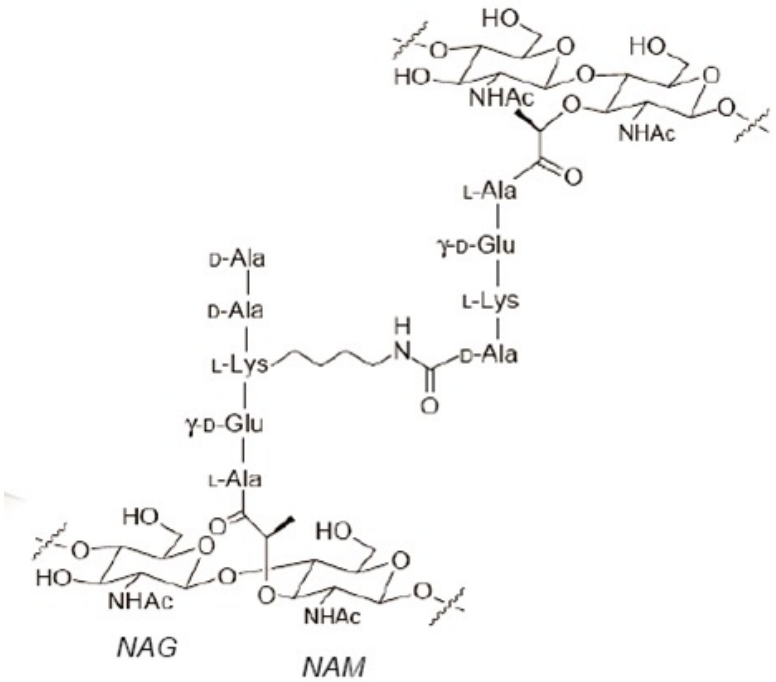


acido N-acetilmuramico (NAM)

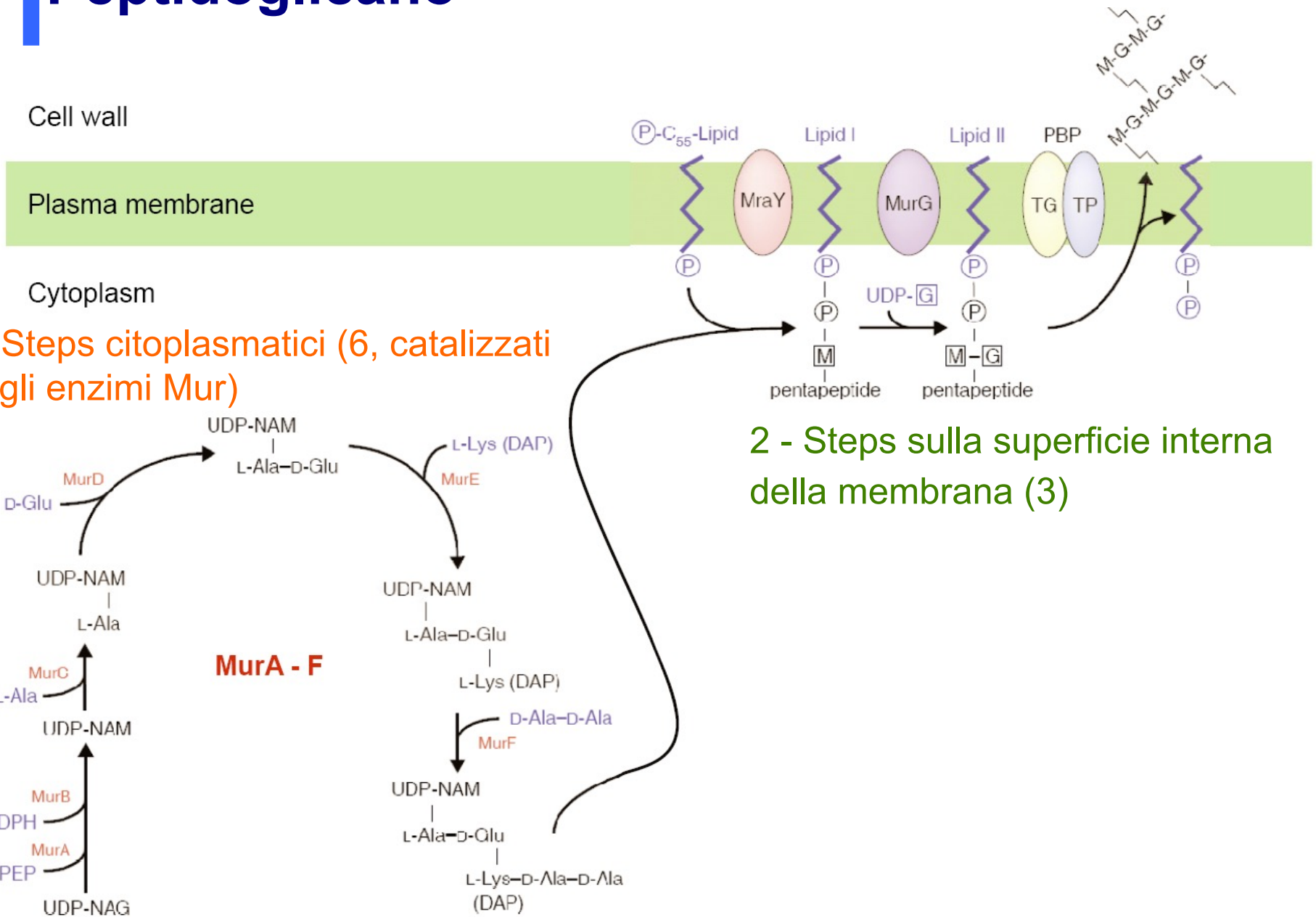




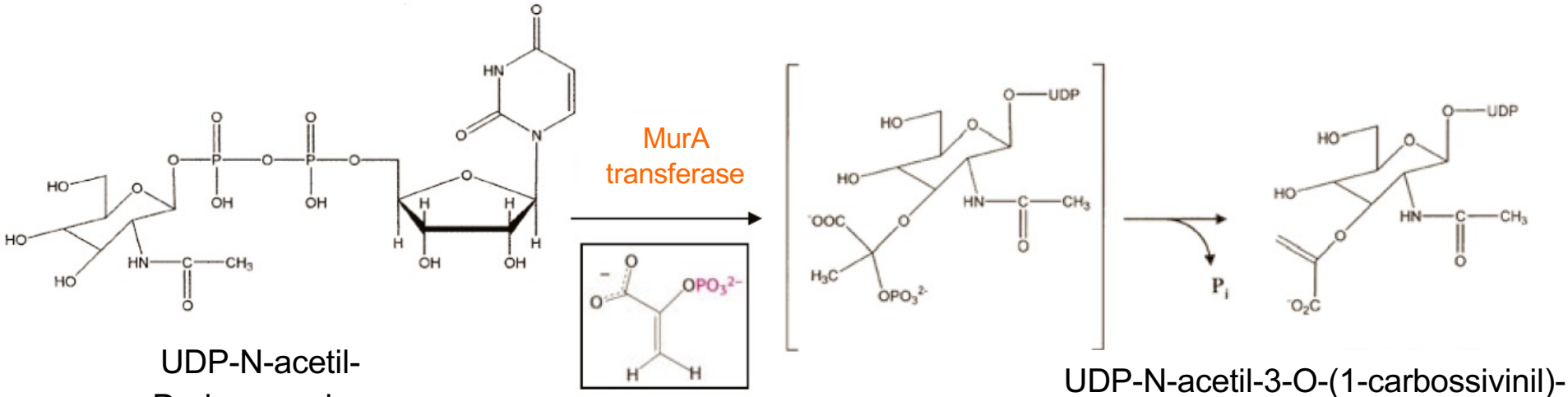




Peptidoglicano



Peptidoglicano

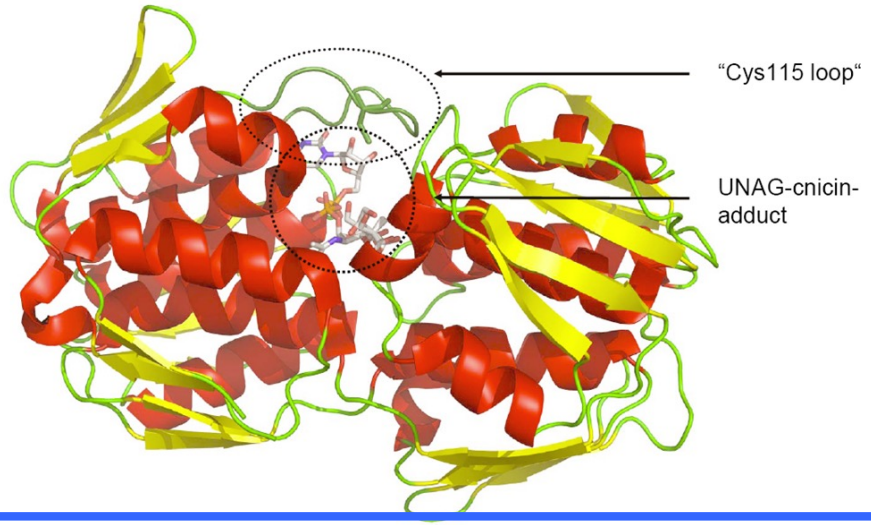


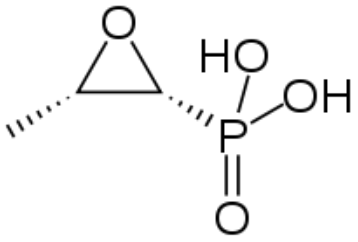
UDP-N-acetil-
D-glucosamina

Fosfoenolpiruvato
(PEP)

UDP-N-acetil-3-O-(1-carbossivinil)-
D-glucosamina

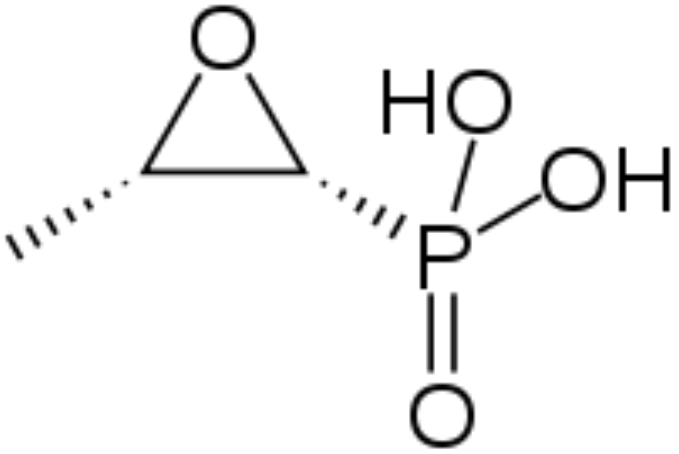
MurA transferase = UDP-N-acetylglucosamine-3-enolpyruvyltransferase



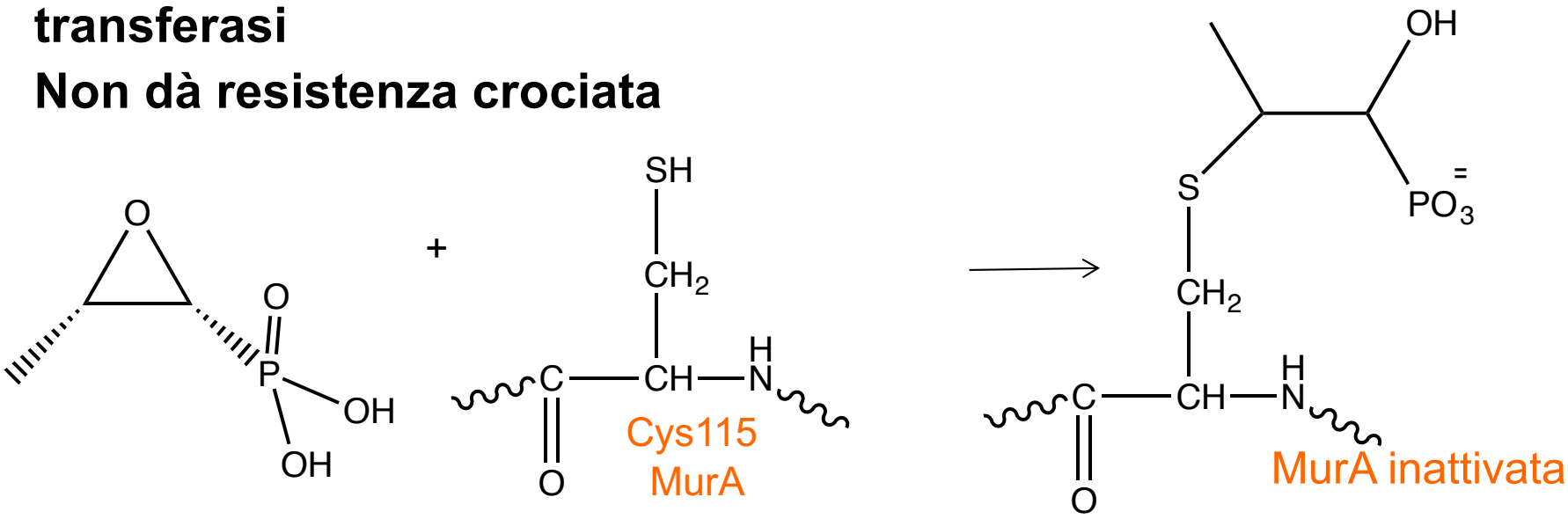


fosfomicina

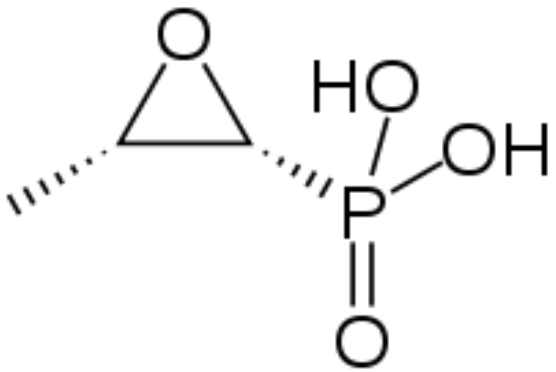
Fosfomicina



- Analogo del PEP
- Derivato dell'acido fosfonico prodotto da alcune specie di *Streptomyces*
- **Battericida** per inibizione specifica dell'enzima **enolpiruvil transferasi**
- **Non dà resistenza crociata**



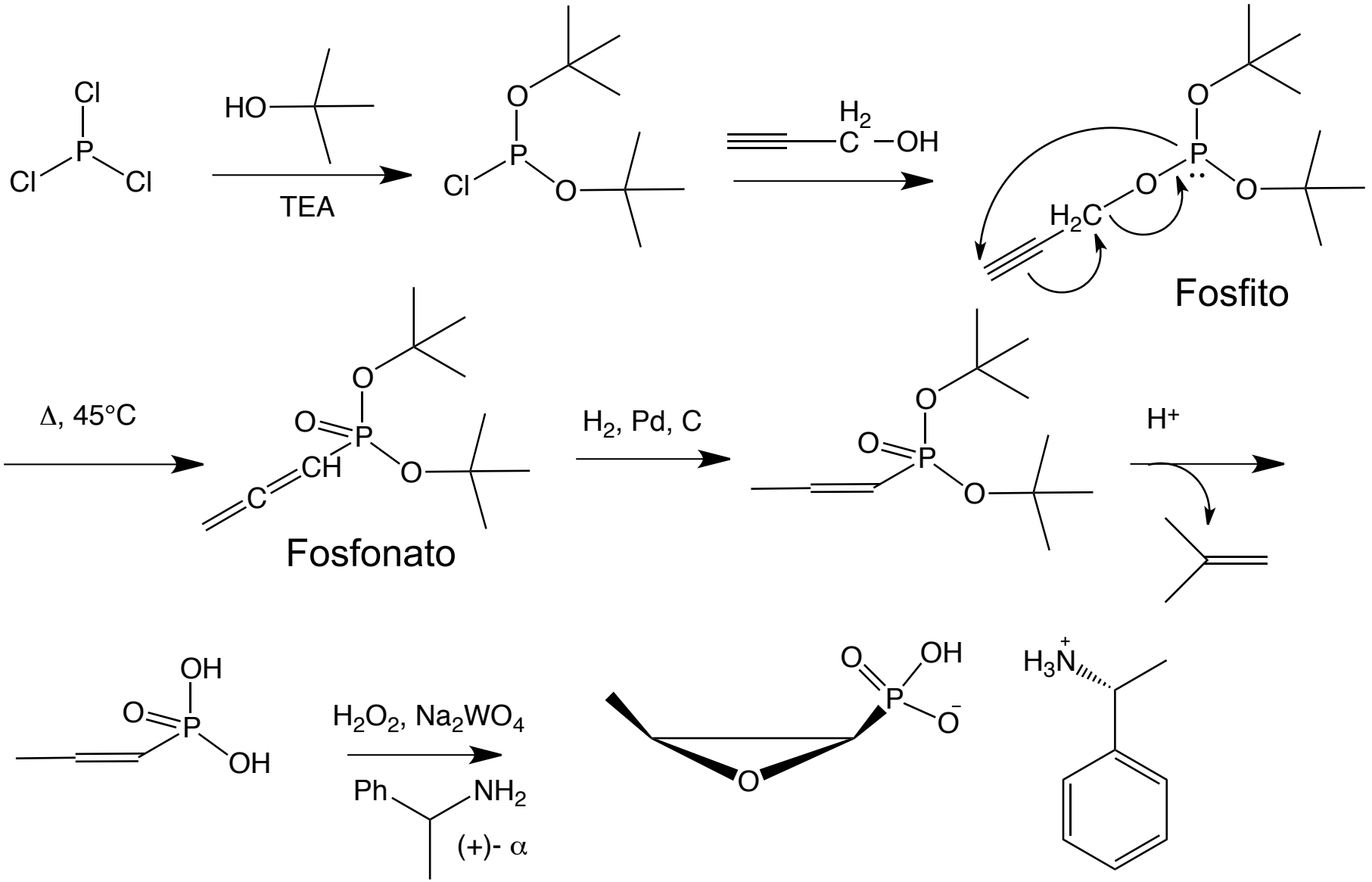
Fosfomicina



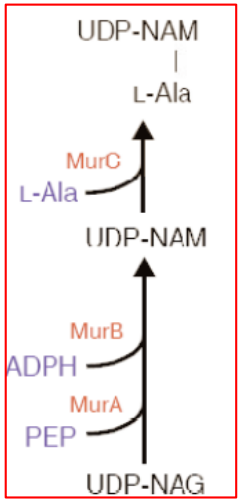
- Combinazioni **sinergiche** con altri antibatterici
- Ampio spettro [Gram+ e Gram-]
- Infezioni urinarie e gastrointestinali (battericida verso *E. coli*, *E. faecalis*) anche se resistenti ad altri antibatterici
- **Cistiti batteriche acute**
- Ingresso nelle cellule attraverso un sistema di trasporto attivo (trasportatore del glicerolfosfato)

- Resistenza: alterazione del sistema di penetrazione nella cellula o modifiche enzimatiche

Fosfomicina

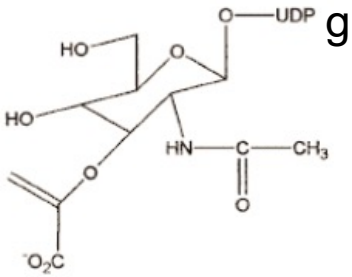


Peptidoglicano



MurB reduttasi

UDP-N-acetil-3-O-(1-carbossivinil)-D-glucosamina

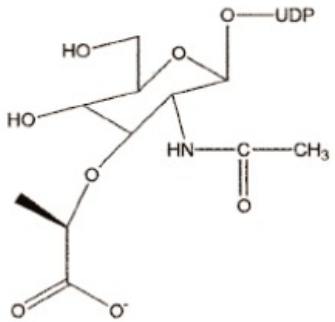


UDP-Glc-NAc-EP

MurB reductase

$NADPH + H^+$

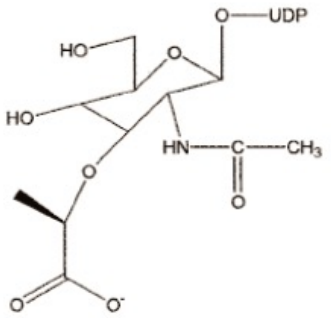
$NADP^+$



UDP-Mur-NAc

acido UDP-N-acetil-muramico

MurC

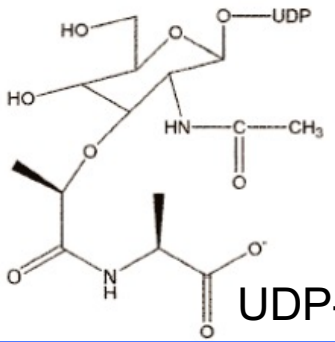


UDP-Mur-NAc

L-Ala **ATP**

MurC ligase

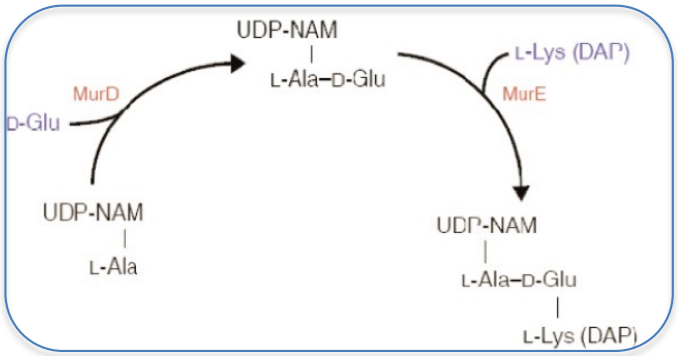
ADP + P_i

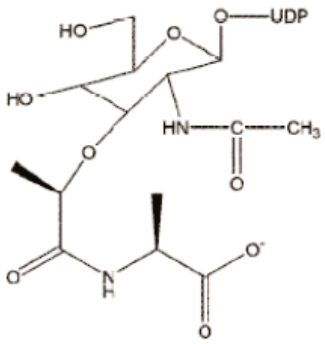


UDP-Mur-NAc-L-Ala

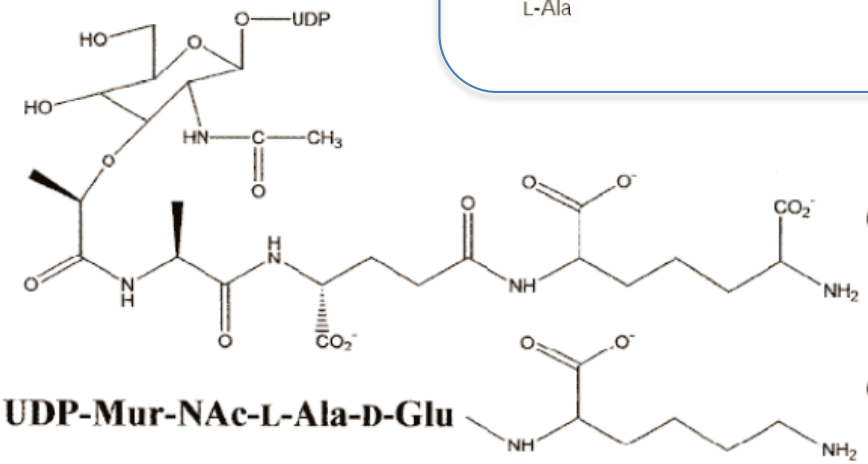
UDP-N-acetilmuramoil-L-ala

Peptidoglicano





UDP-Mur-NAc-L-Ala



G-

G+

UDP-Mur-NAc-L-Ala-D-Glu

D-Glu **ATP**

MurD ligase

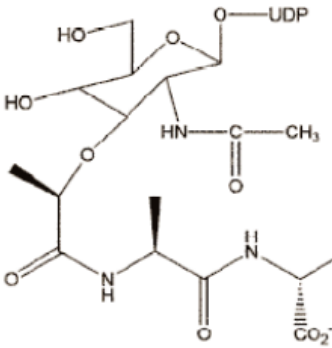
ADP + P_i

UDP-Mur-NAc-Tripeptide

ADP + P_i

ATP

MurE ligase



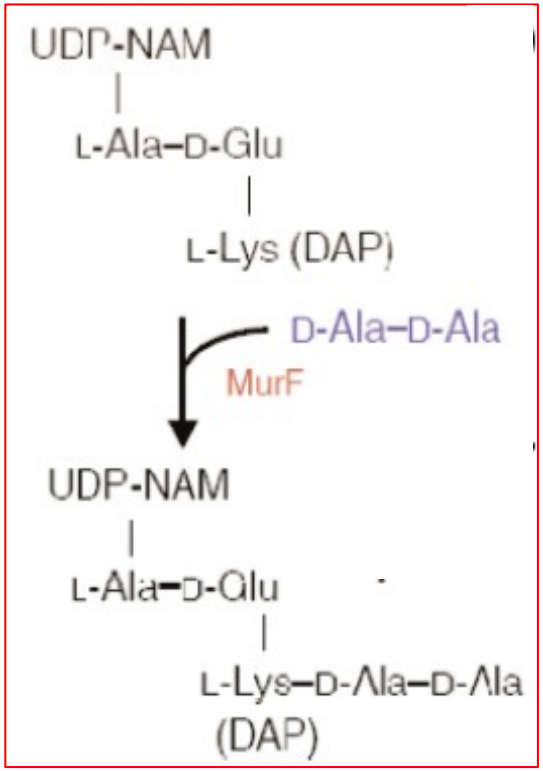
UDP-Mur-NAc-L-Ala-D-Glu

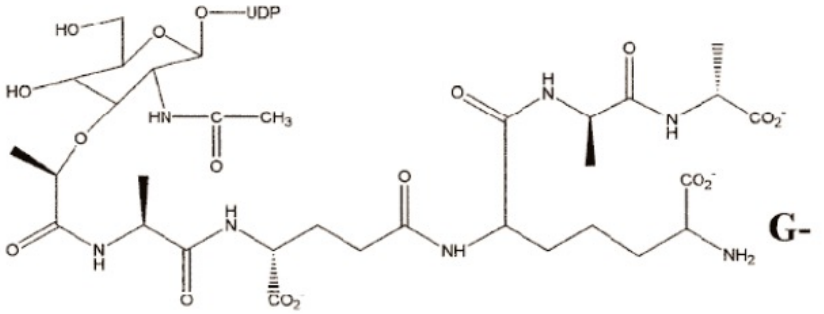
Gram- : *meso*-diaminopimelic acid (mDAP)

Gram+ : L-lysine

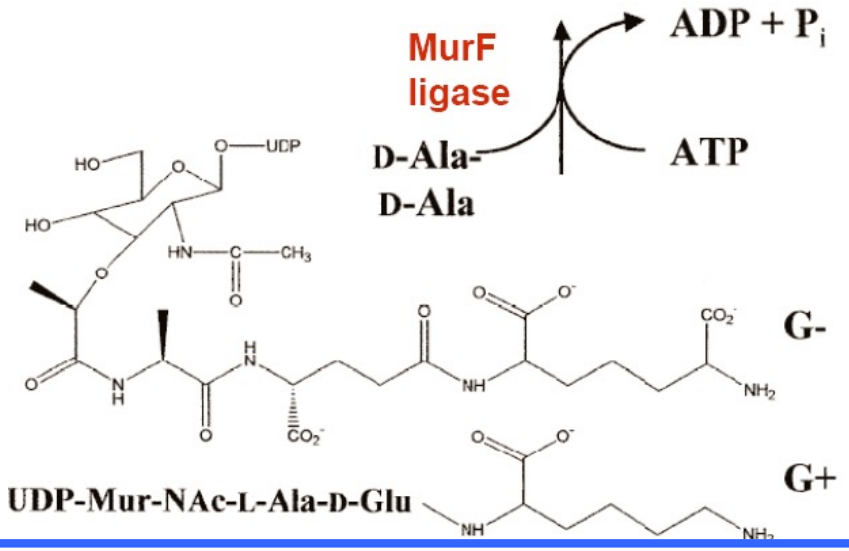
UDP-N-acetilmuramoil-L-alanil-D-glutamato

Peptidoglicano

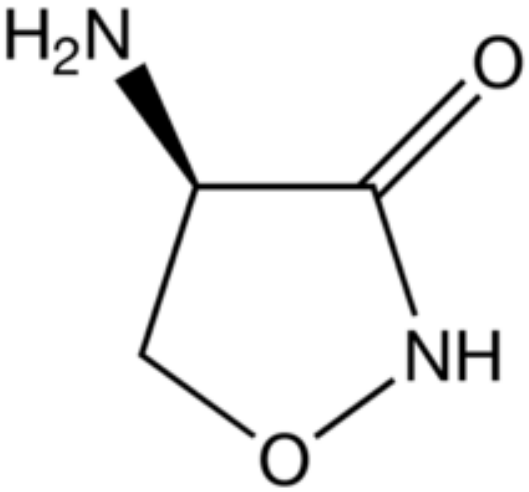


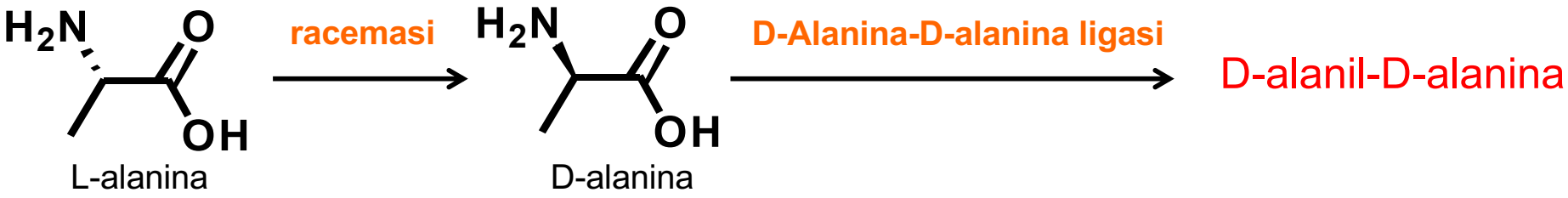


UDP-Mur-NAc-Pentapeptide (Park Nucleotide)



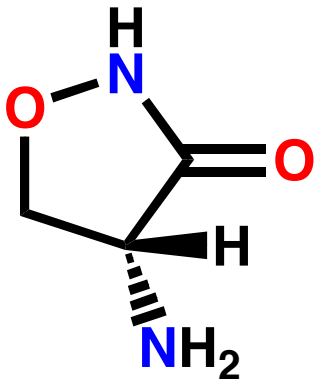
Cicloserina



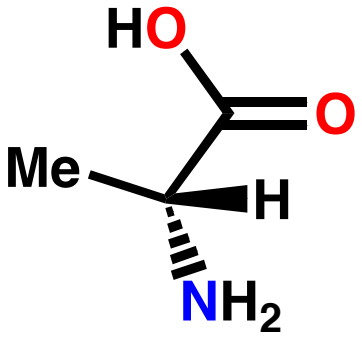


L-alanina

D-alanina

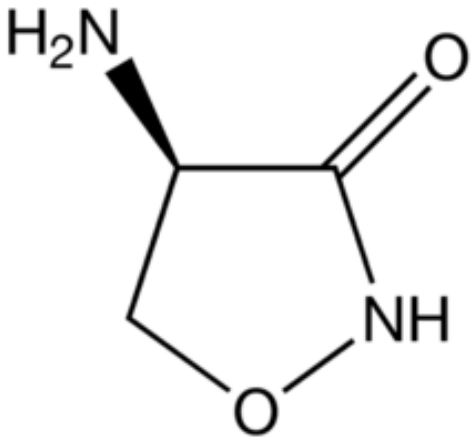


D-Cycloserine



D-Alanine

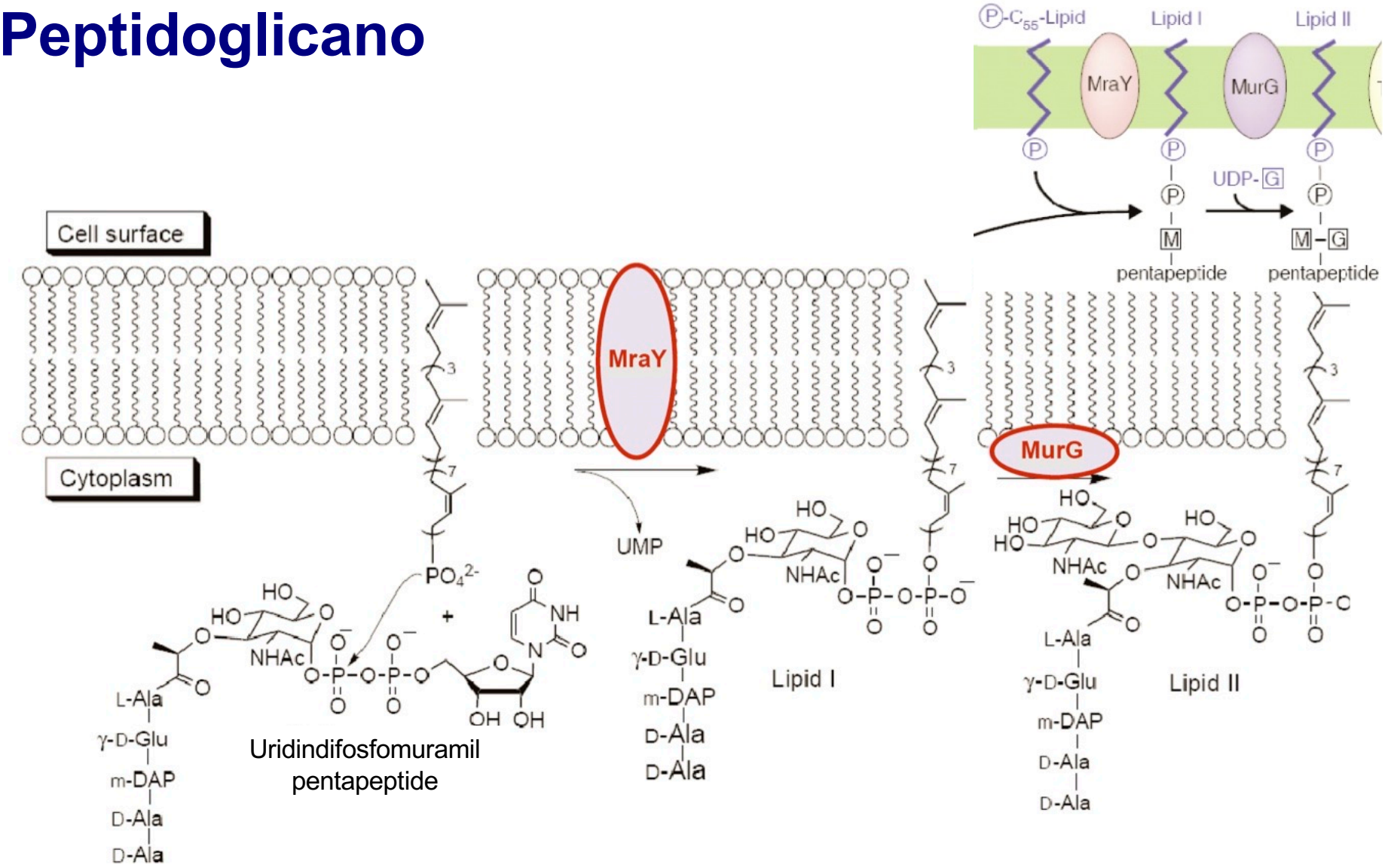
Cicloserina



- Prodotto delle *Streptomyces garyphalus*
- Inibizione di **L-alanina racemasi** e **D-alanil-D-alanina sintetasi**
- **Blocco della sintesi di D-Ala-D-Ala**
- Blocco della sintesi dell'uridindifosfomuramil pentapeptide

- Utilizzata solo nel trattamento di infezioni da *M. tuberculosis* (non prima scelta)
- *Trials* clinici nel trattamento di patologie del SNC (agonista parziale recettori NMDA)

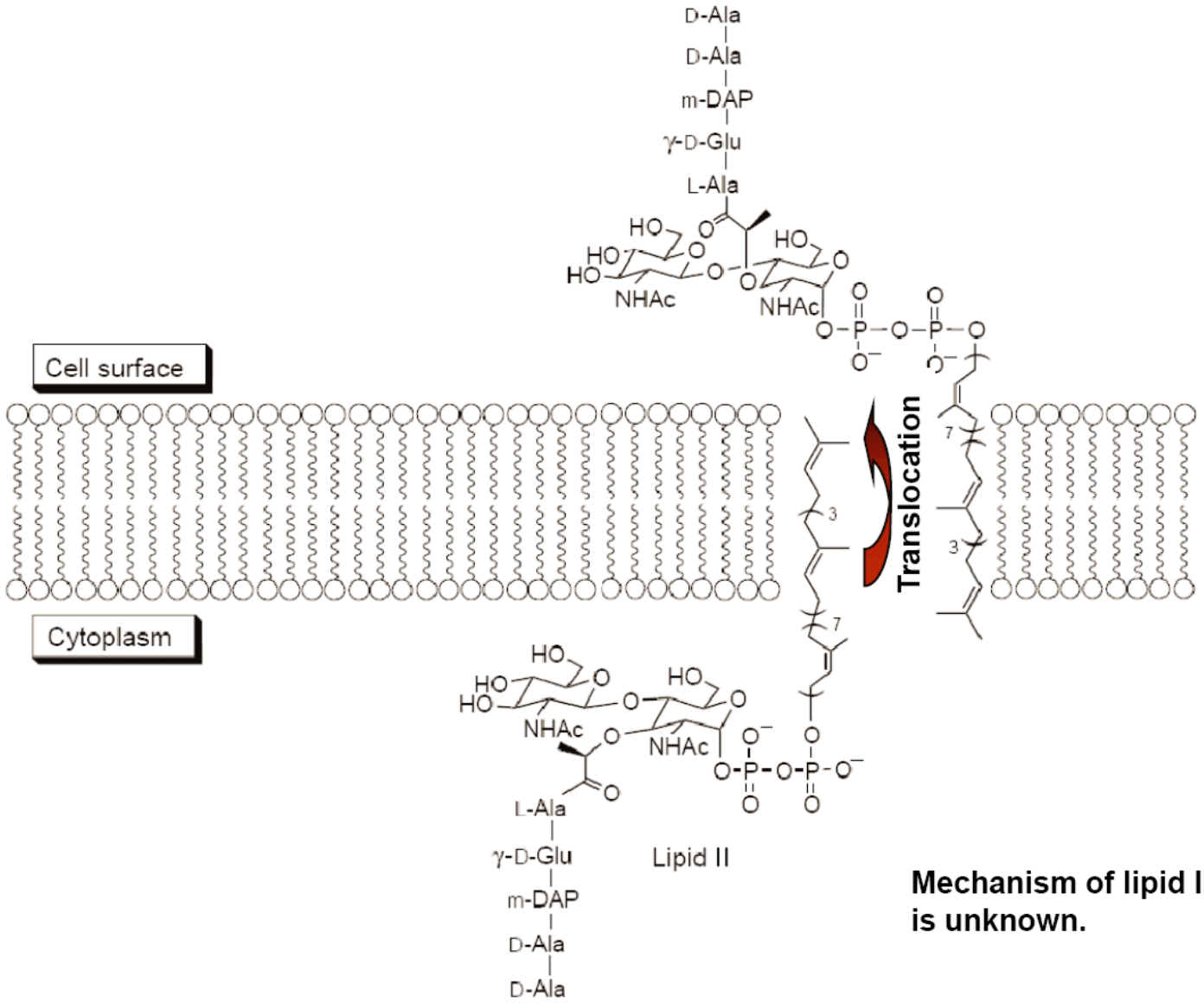
Peptidoglicano



MraY trasferisce il muramil pentapeptide dall'UDP al C55 undecaprenilfosfato ancorato alla membrana, formando il Lipide I

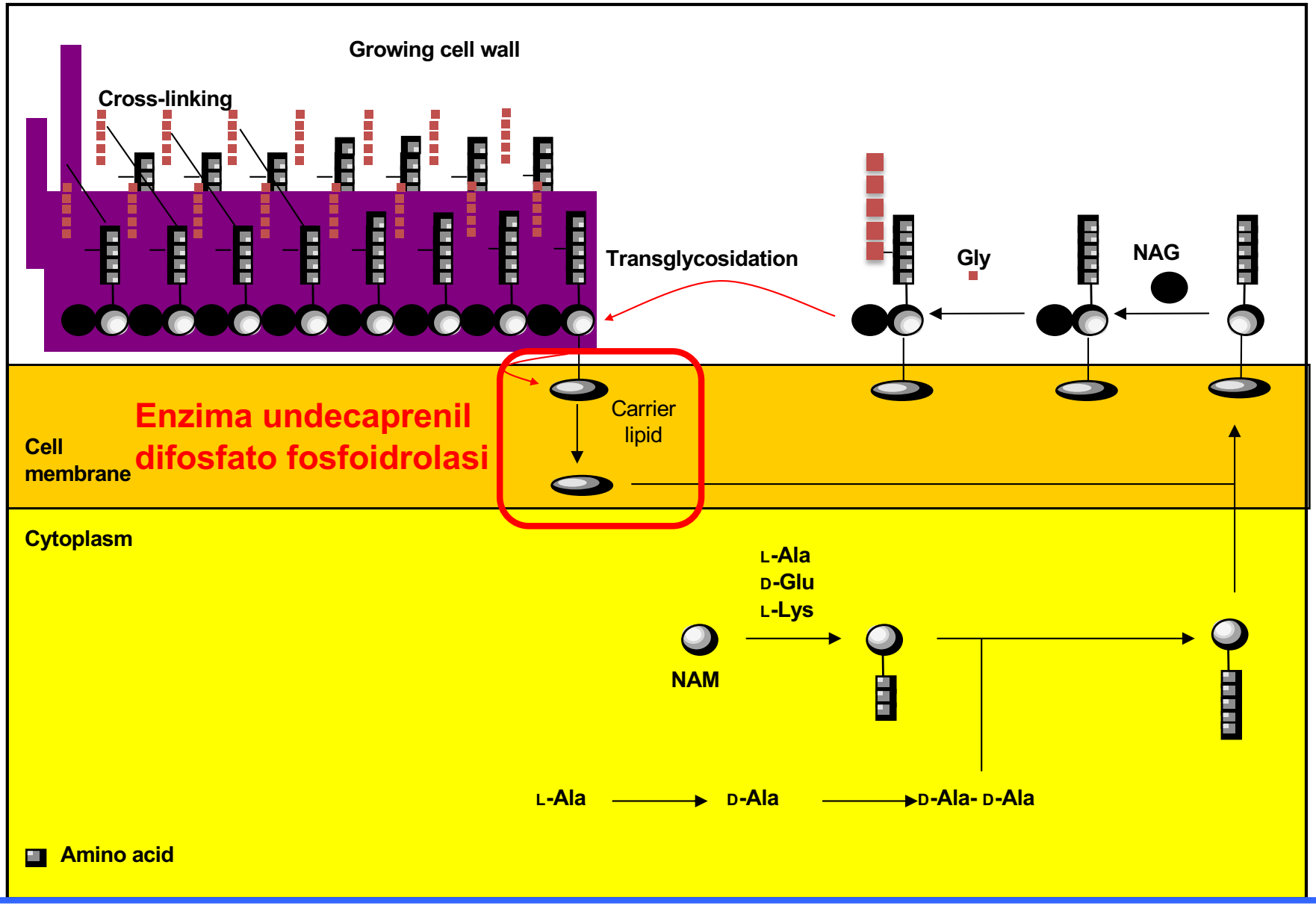
MurG accoppia l'N-acetilglucosammina all'OH in 4 della porzione muramilica formando il Lipide II

Peptidoglicano

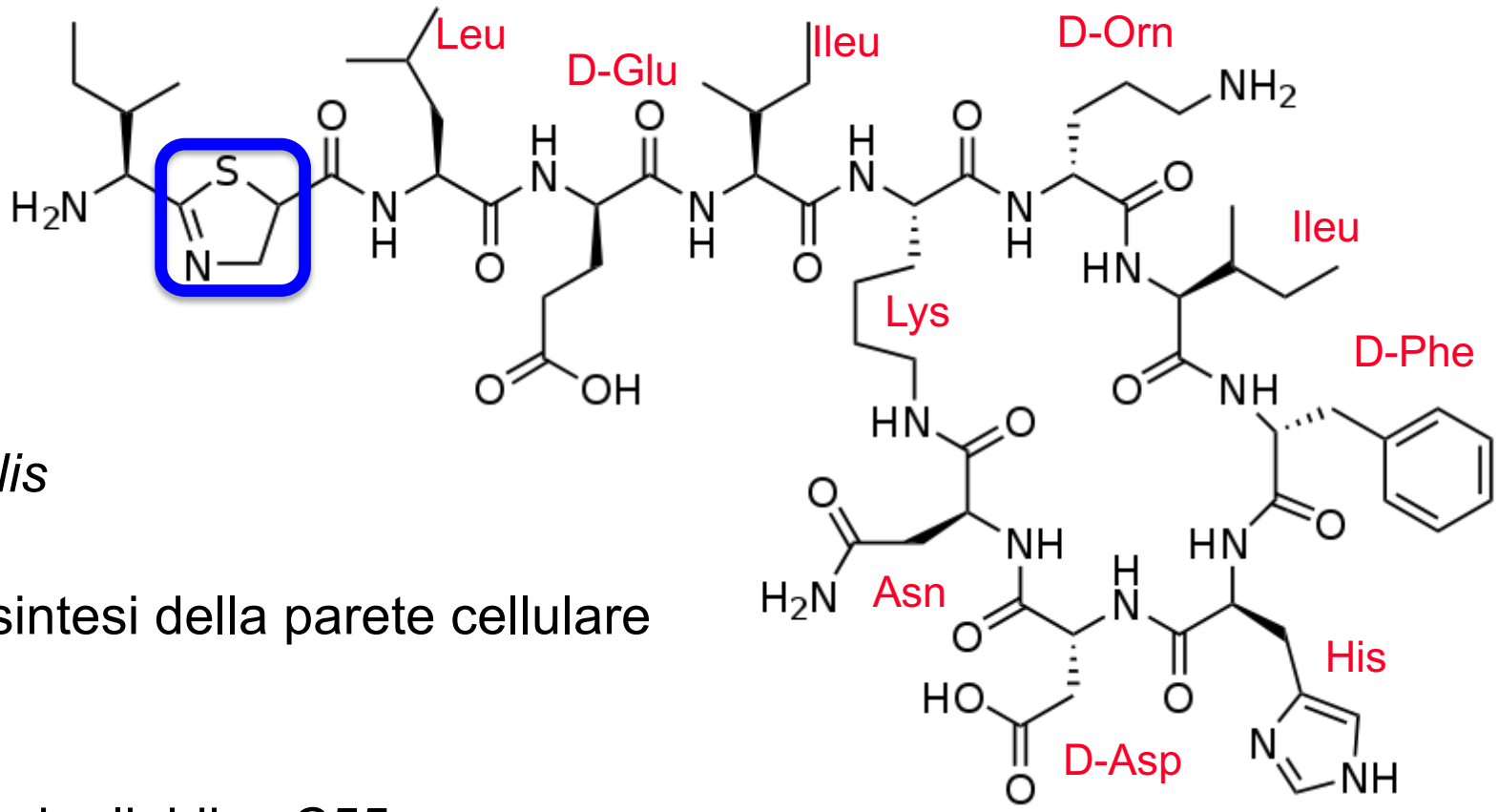


Mechanism of lipid II translocation is unknown.

Peptidoglicano

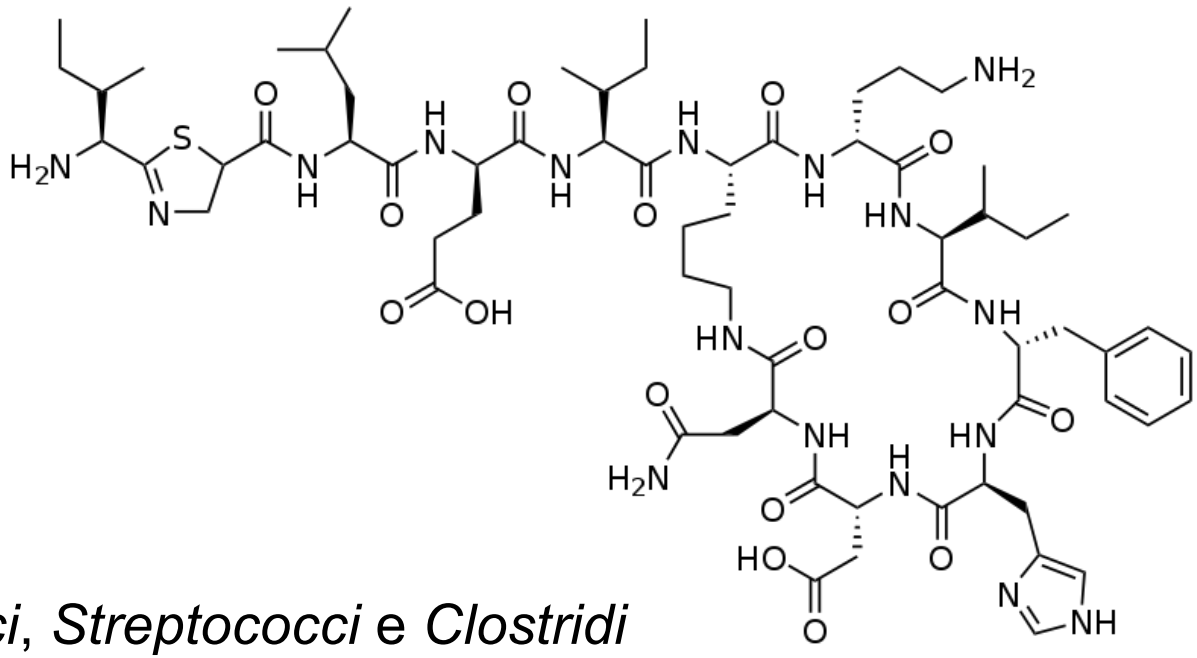


Bacitracina



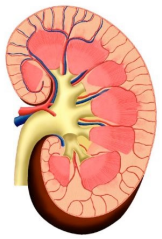
- *Bacillus subtilis*
- Blocco della sintesi della parete cellulare batterica
- Blocco del carrier lipidico C55 undecaprenildifosfato, trasportatore della subunità della parete cellulare attraverso la membrana cellulare

Bacitracina

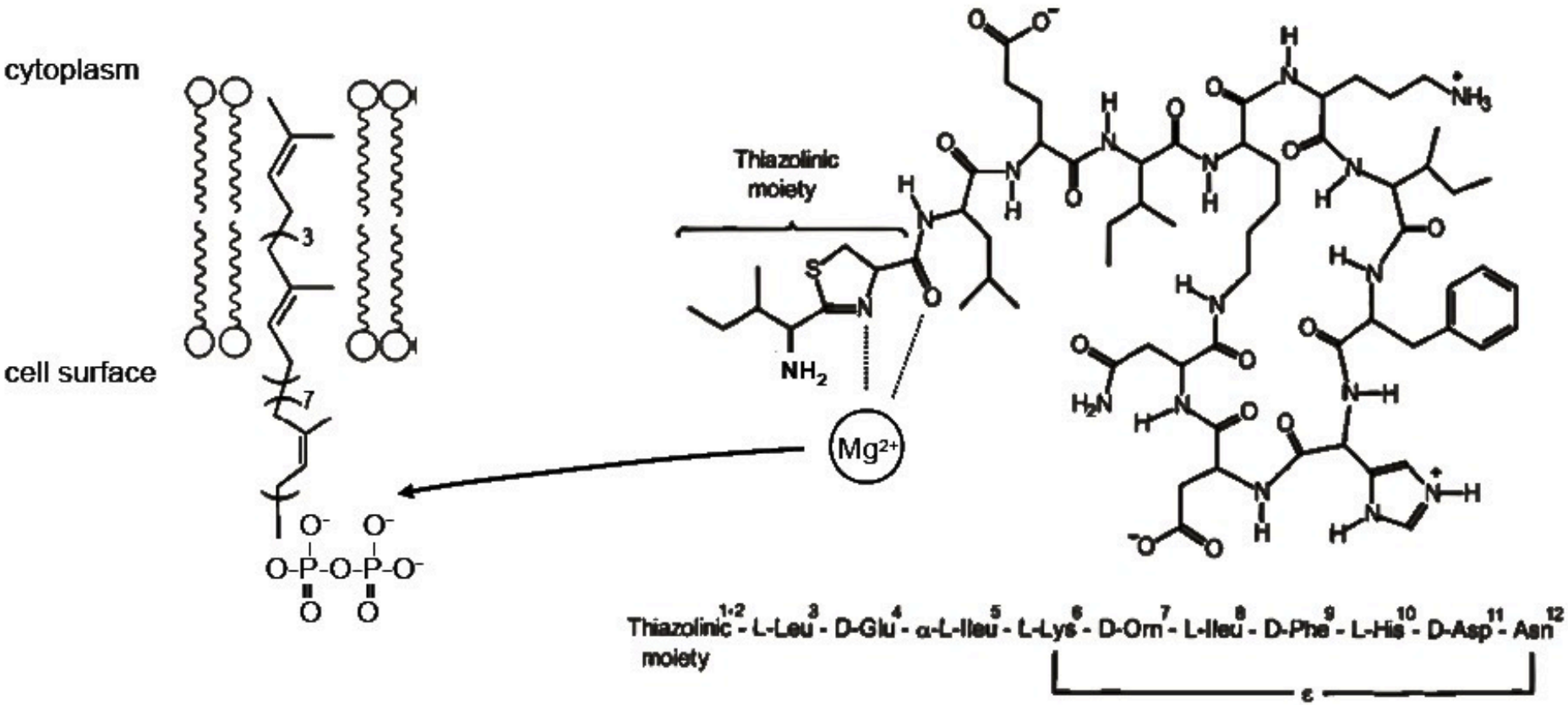


- Non assorbita per os
- Gram+, inclusi *Staphylococci*, *Streptococci* e *Clostridi*
- Utile nel trattamento della colite da *Clostridium difficile* (*per os*)
- *Treponema pallidum* ed alcuni Gram(-), quali *Neisseria* e *Haemophilus influenzae*
- Gram-: **RESISTENTI**
- In Italia: uso topico in associazione con Neomicina, Prednisolone, Polimixina B

- Altamente nefrotossica

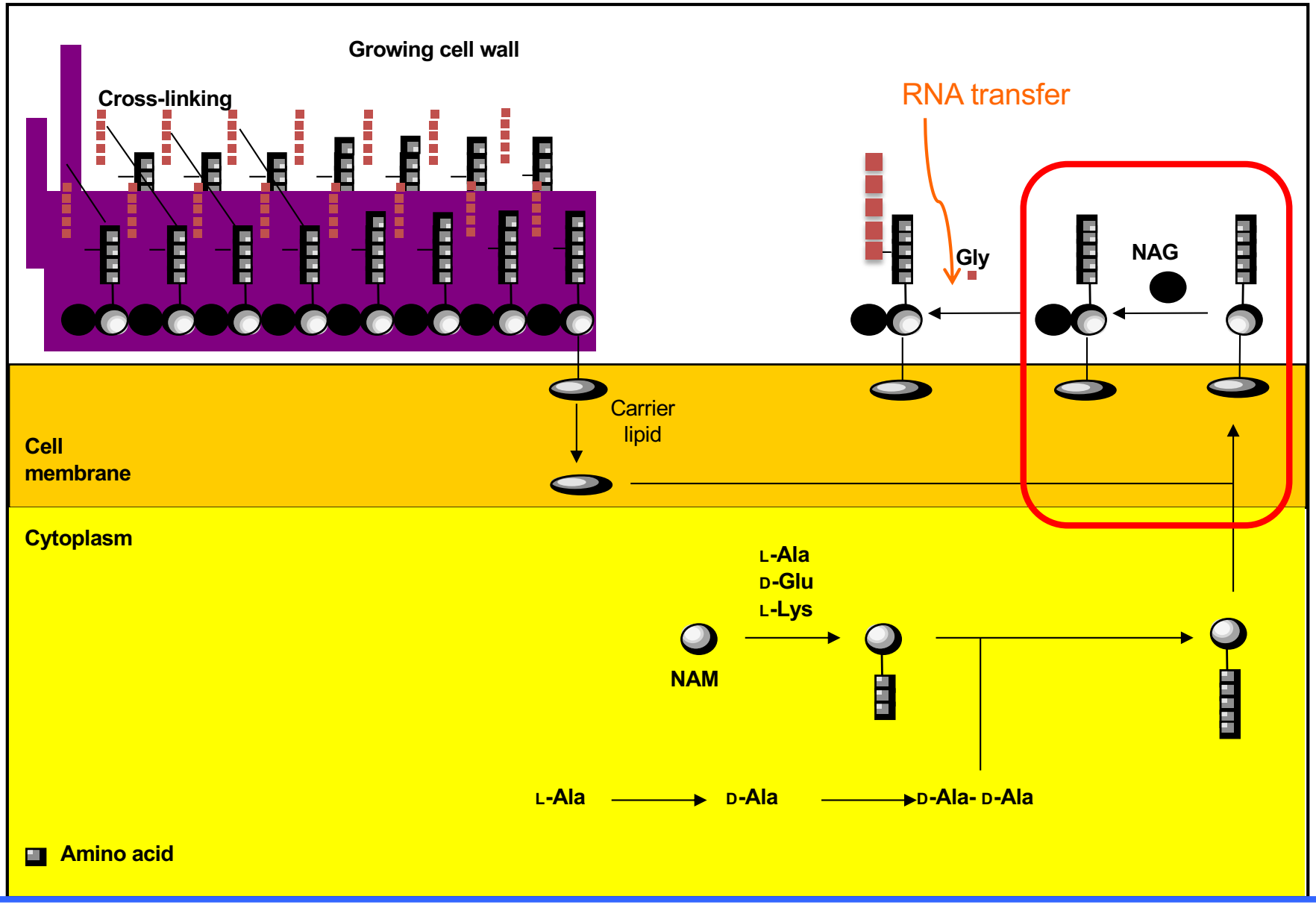


Bacitracina

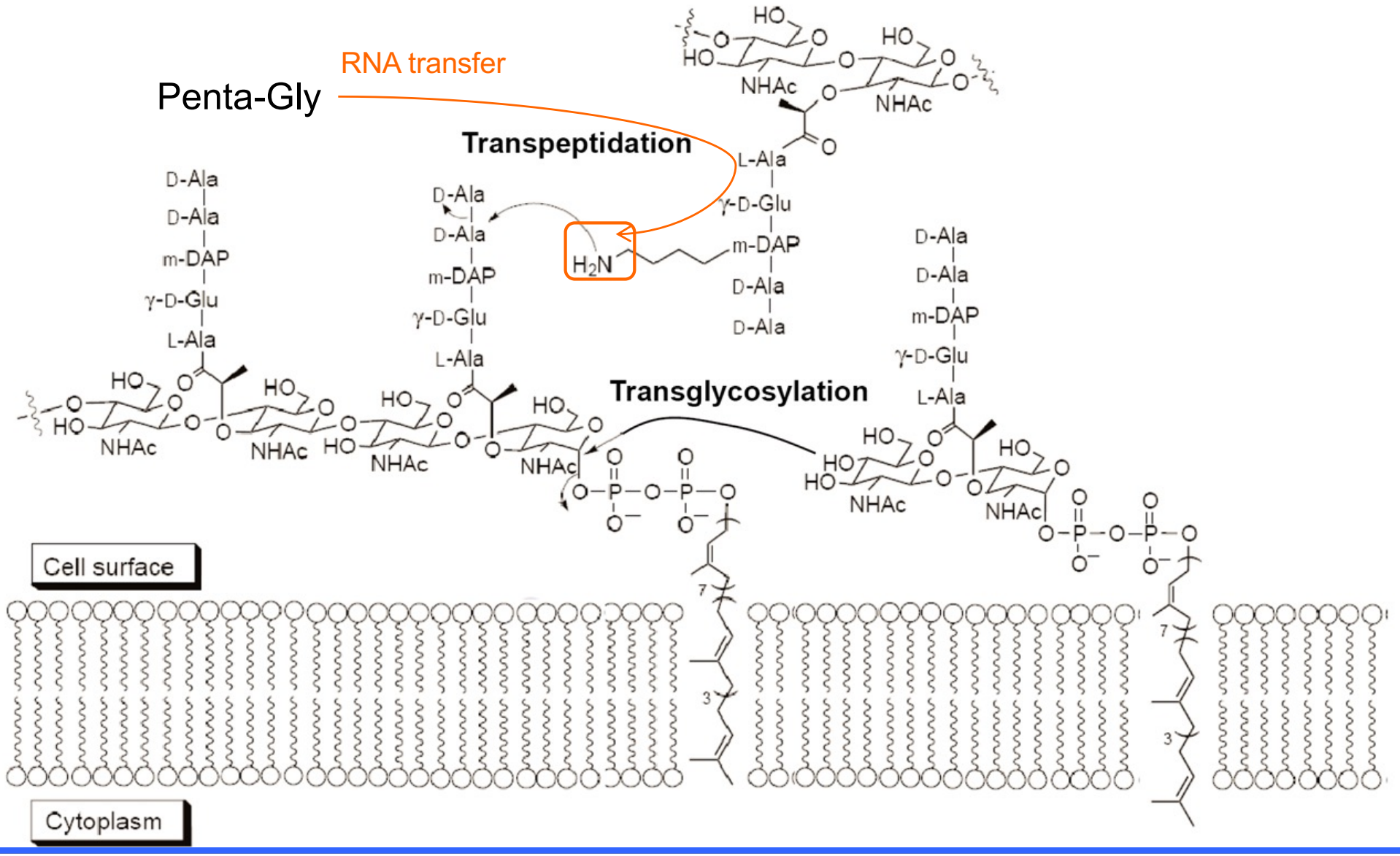


- Complesso tra tiazolina, cationi bivalenti (Zn^{2+} o Mg^{2+}) e pirofosfato dell'undecaprenilpirofosfato
- Conversione a monofosfato bloccata
- NO reazione catalizzata da MraY

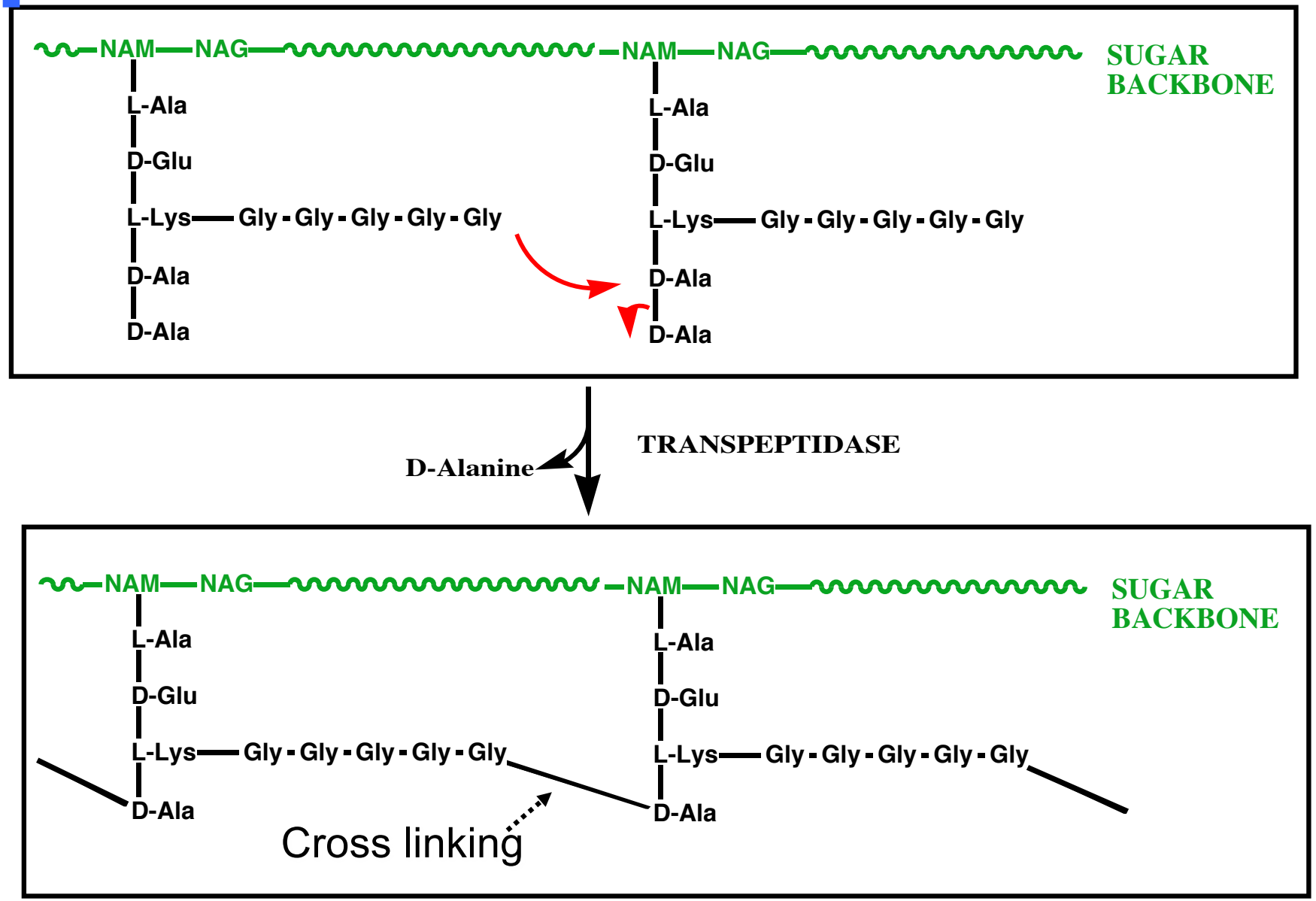
Peptidoglicano



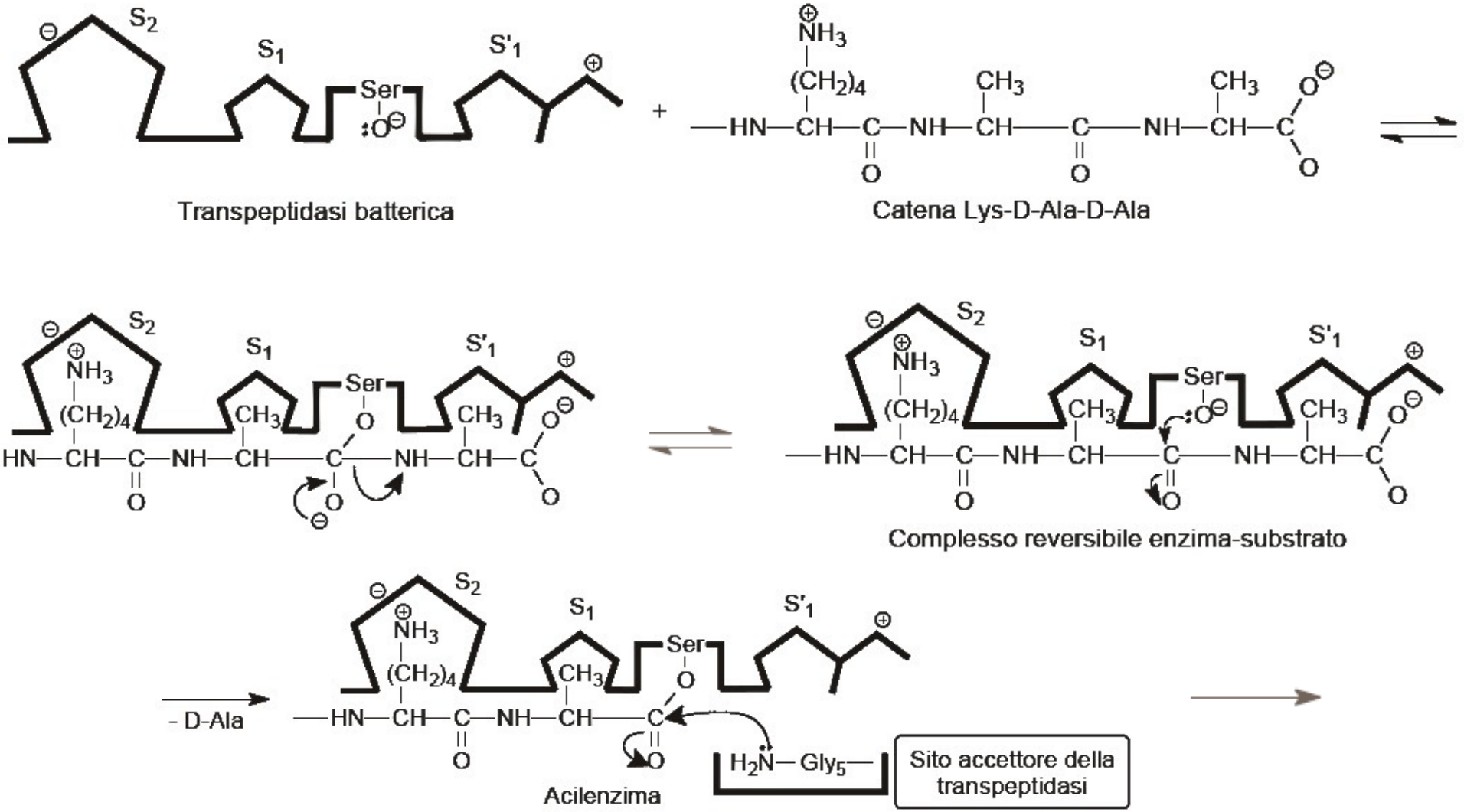
Peptidoglicano



Peptidoglicano



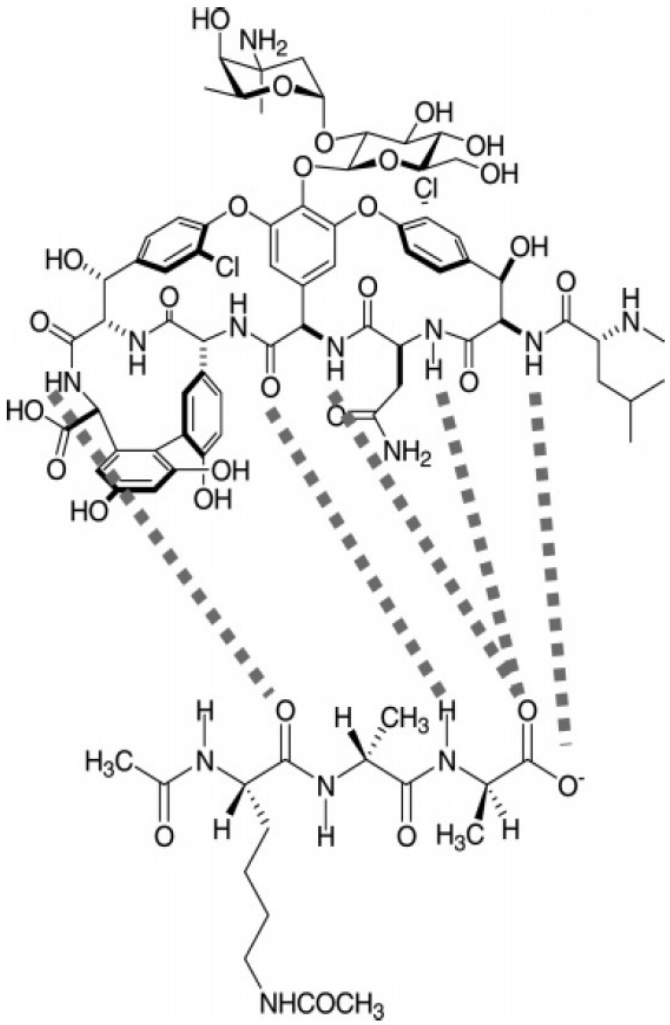
Peptidoglicano



Inibitori dell'attività delle transpeptidasi

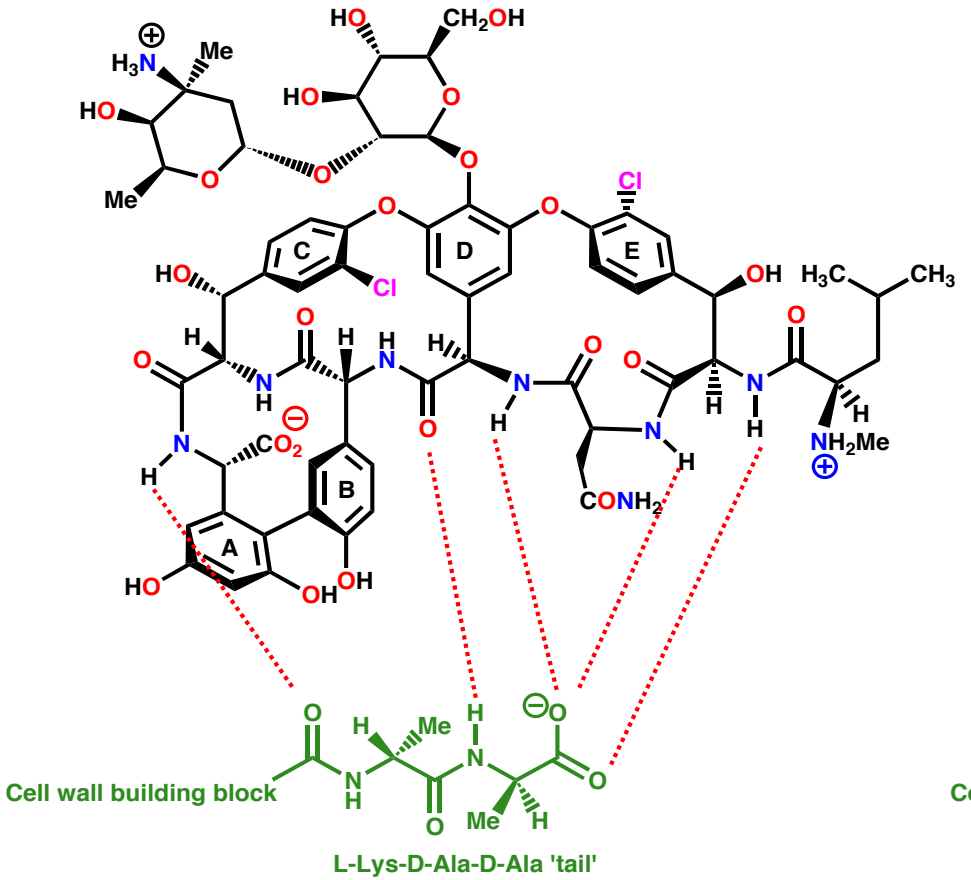
Blocco D-Ala-D-Ala

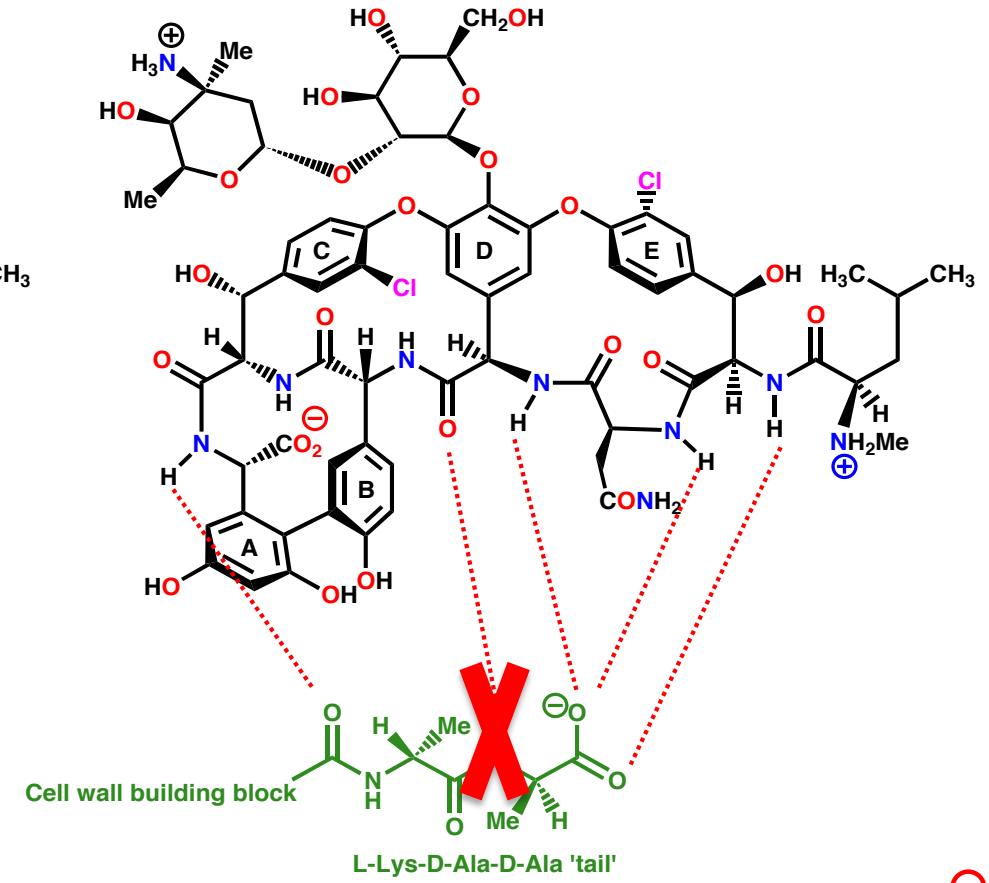
Glicopeptidi

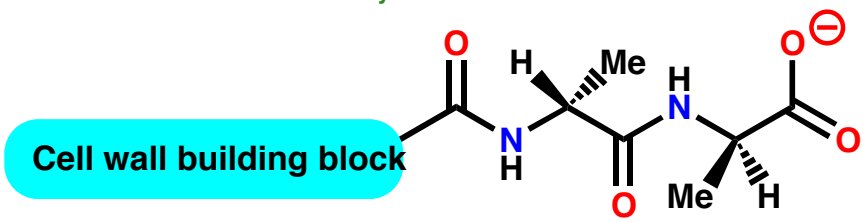


- Antibiotici glicopeptidici
- **DALBAEPTIDI**: D-Ala Binding Antibiotic EPTa-pepTIDE
- Actinomiceti
- Comune struttura *lineare* eptapeptidica
- Attività antibiotica: binding con la porzione D-Ala-D-Ala (dell'N-acetilglucosamina-N-acetilimuramil pentapeptide)

Glicopeptidi (resistenza)

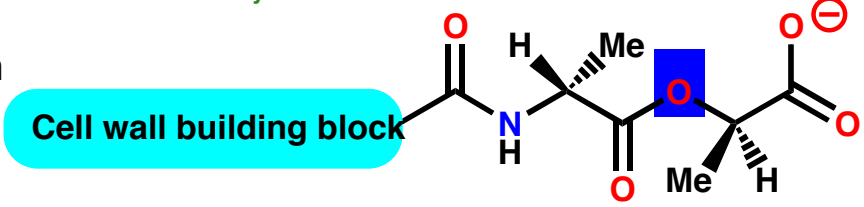






L-Lys-D-Ala-D-Ala tail

Mutation



L-Lys-D-Ala-D-Lactate tail

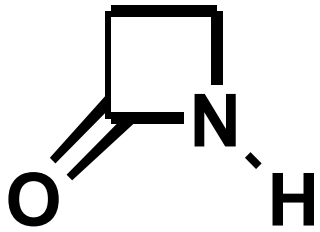
ANTIBIOTICI β-LATTAMICI

Premio Nobel 1945
Fleming, Chain & Florey

"*One sometimes finds what one is not looking for*"

β-lattamici

- **Penicilline, cefalosporine e altri**
- **Analogie strutturali**
- **Meccanismo d'azione comune**

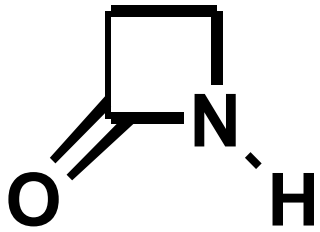


nucleo β-lattamico
(azetidinone)

In pratica è il farmacoforo

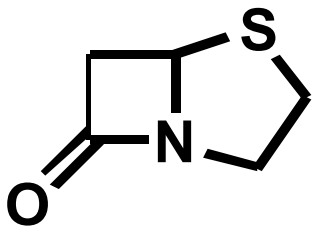
β-lattamici

- **Penicilline, cefalosporine e altri**
- **Analogie strutturali**
- **Meccanismo d'azione comune**

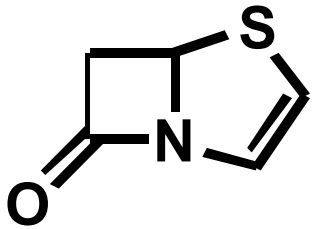


nucleo β-lattamico (azetidinone)

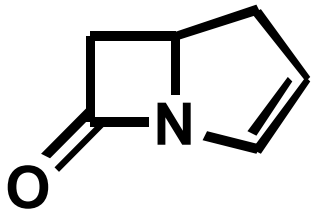
In pratica è il farmacoforo



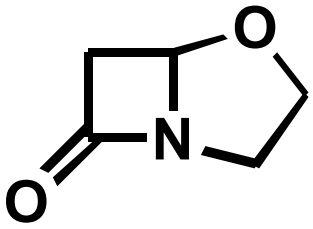
Penam
penicilline



Penem
faropenem



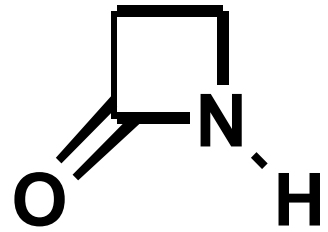
Carbapenem
tienamicine



Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico

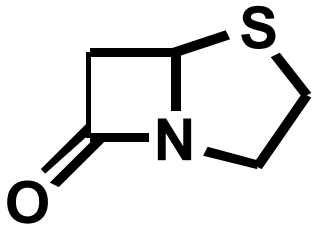
β-lattamici

- **Penicilline, cefalosporine e altri**
- **Analogie strutturali**
- **Meccanismo d'azione comune**

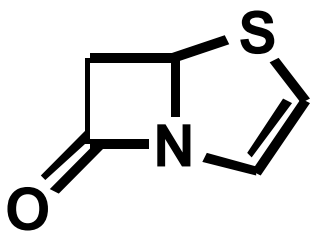


nucleo β-lattamico (azetidinone)

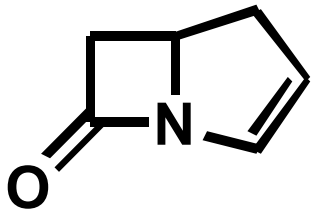
In pratica è il farmacoforo



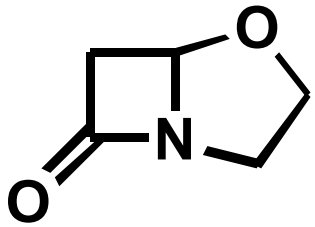
Penam
penicilline



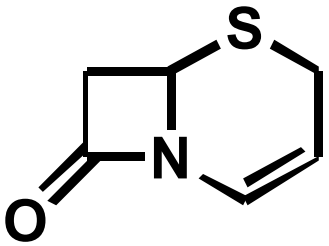
Penem
faropenem



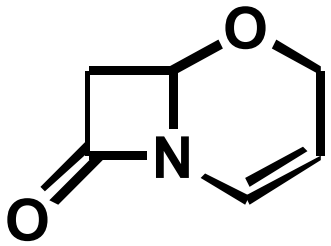
Carbapenem
tienamicine



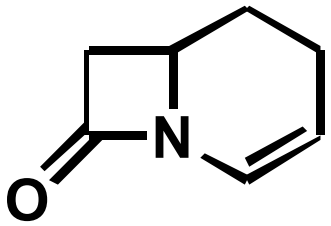
Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico



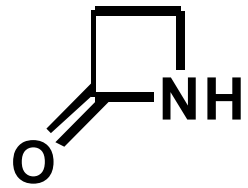
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef

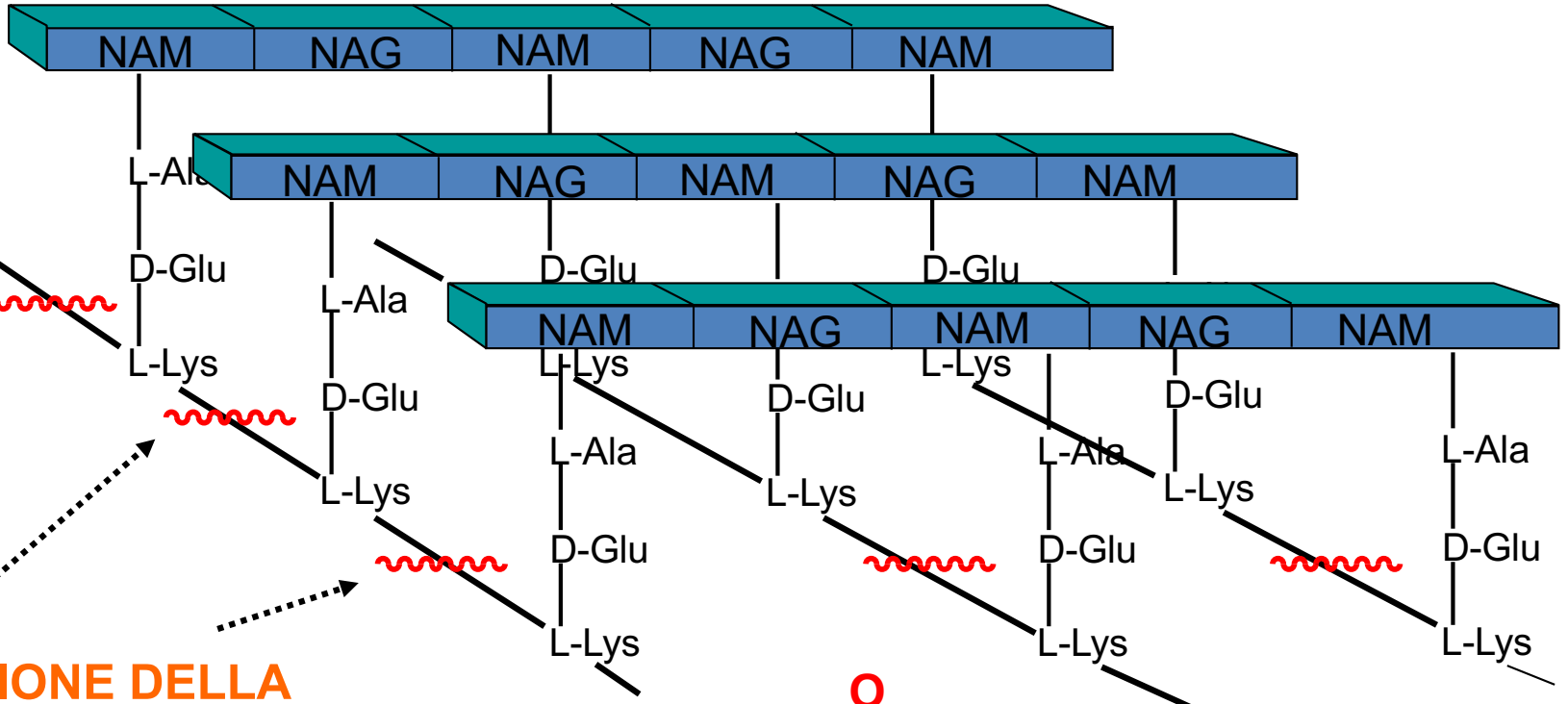


Carbacefem
lorcabacef

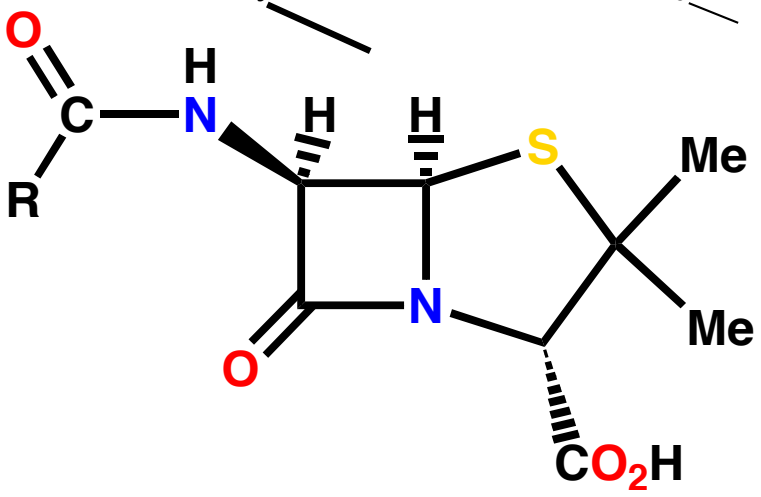


Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

β-lattamici

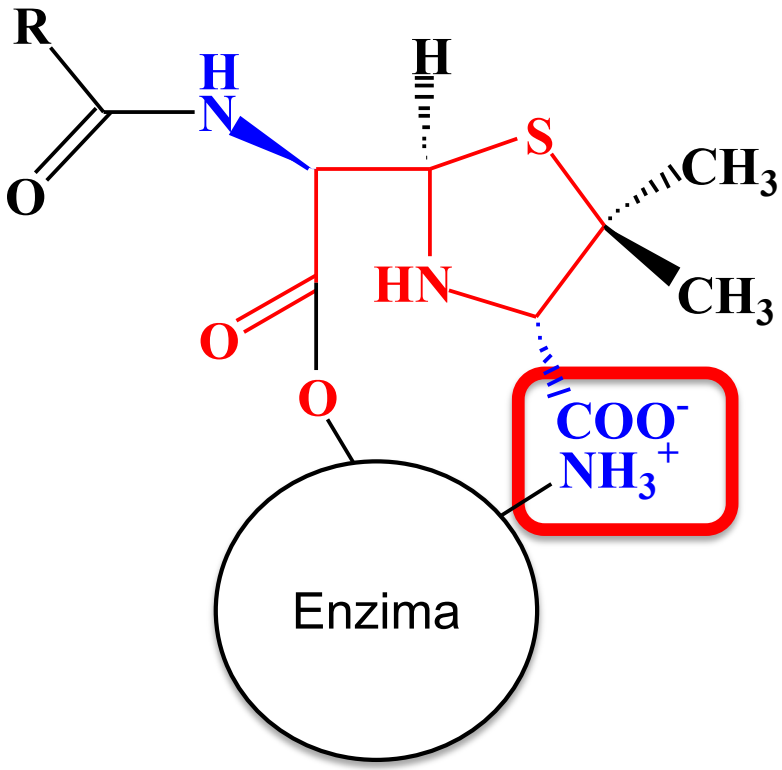


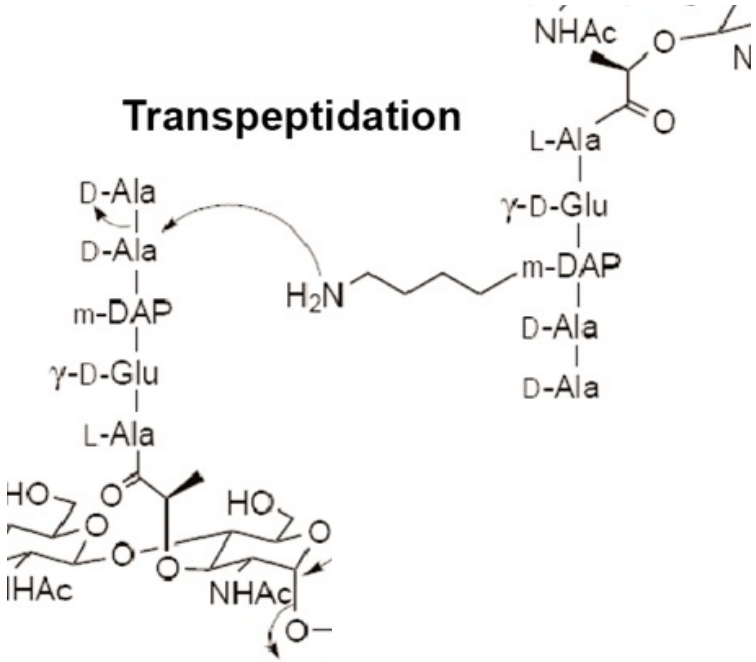
INIBIZIONE DELLA FORMAZIONE DI QUESTI LEGAMI



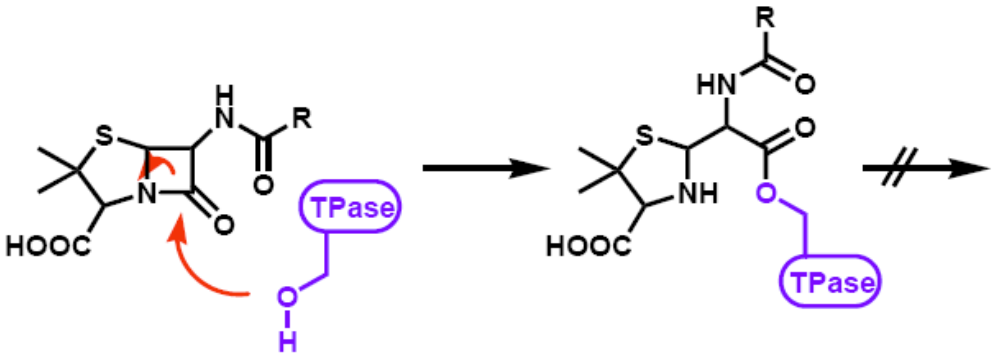
β-lattamici

Transpeptidasi
(PBP, ***Penicillin Binding Proteins***)

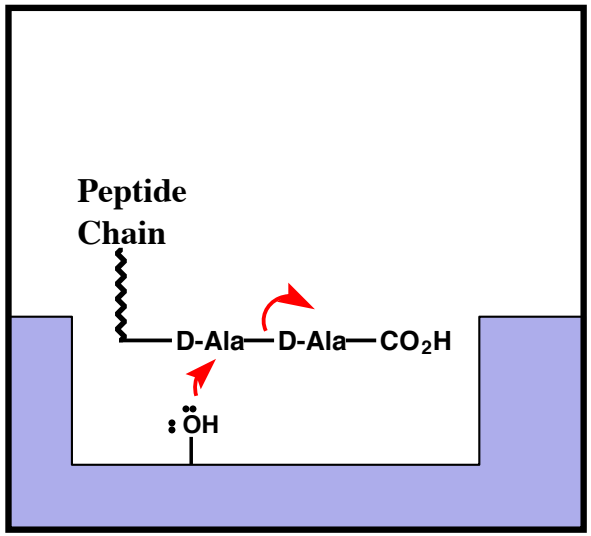


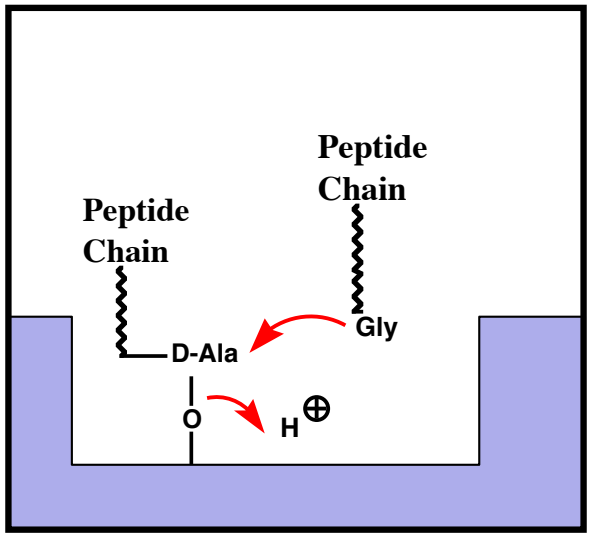


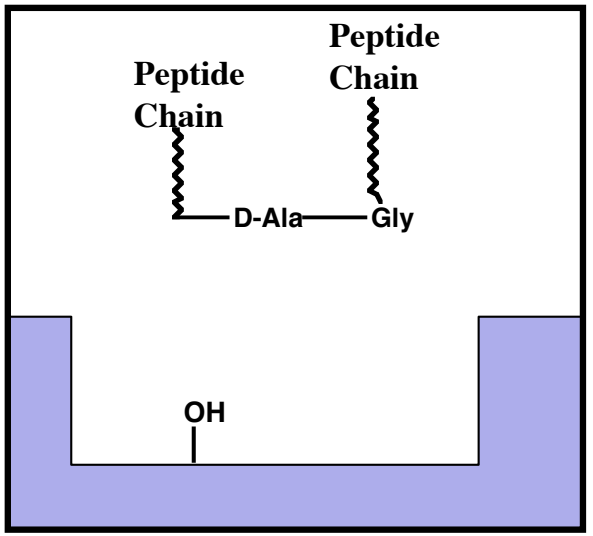
Acilazione selettiva
e irreversibile

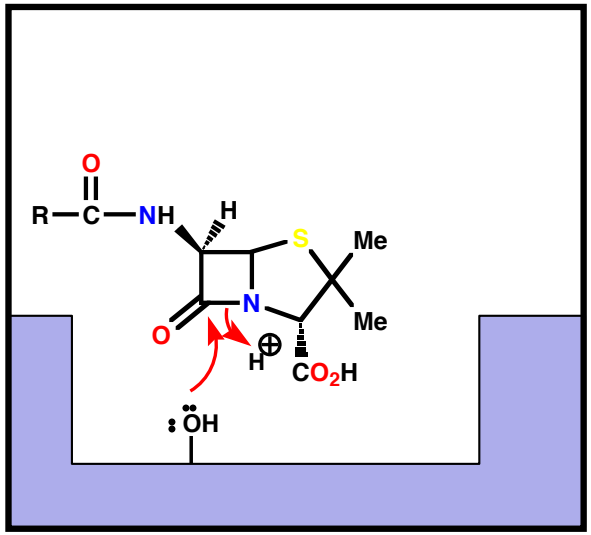


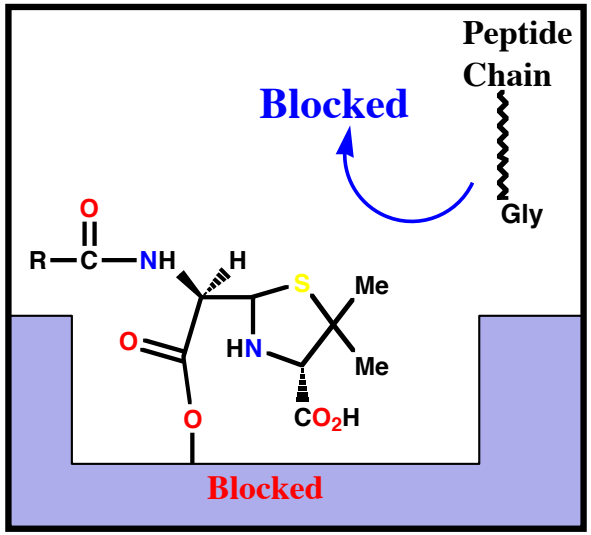
β-lattamici

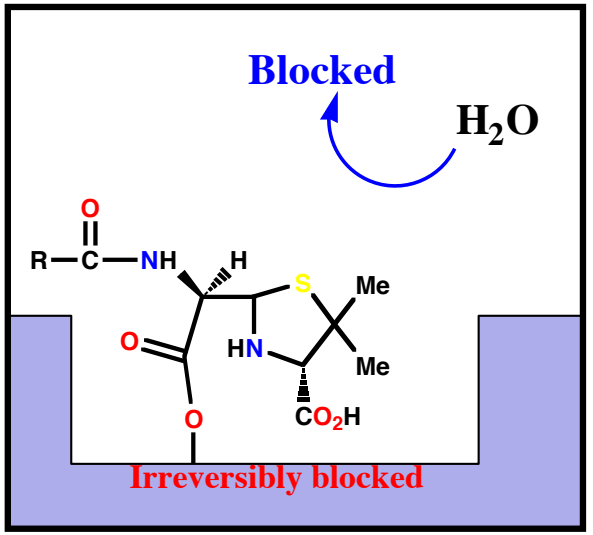

Peptide
Chain
D-Ala
D-Ala
CO2H
OH


Peptide
Chain
Peptide
Chain
D-Ala
Gly
O
H

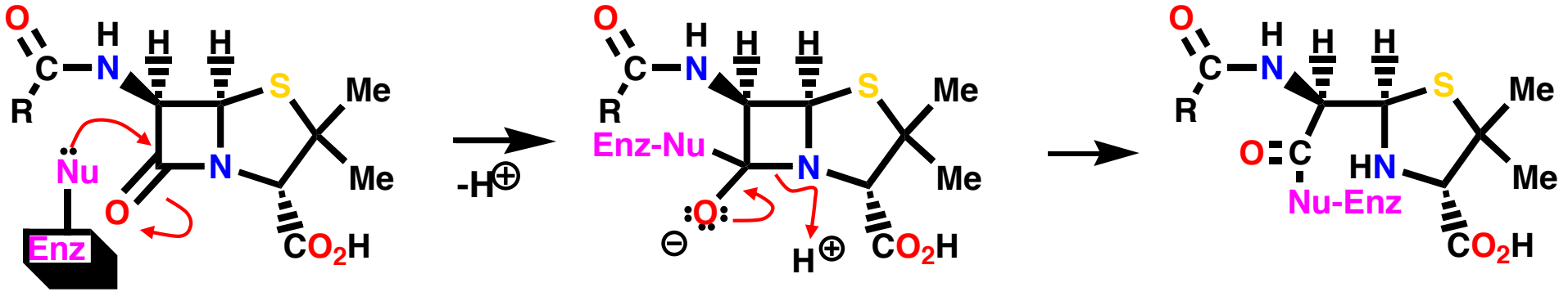

Peptide
Chain
Peptide
Chain
D-Ala
Gly
OH

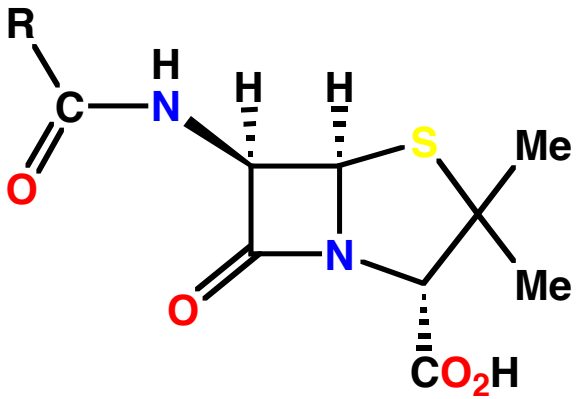

O
R
C
NH
H
S
Me
N
Me
O
H
CO2H
OH


Peptide
Chain
Blocked
Gly
O
R
C
NH
H
S
Me
O
HN
Me
O
CO2H
Blocked

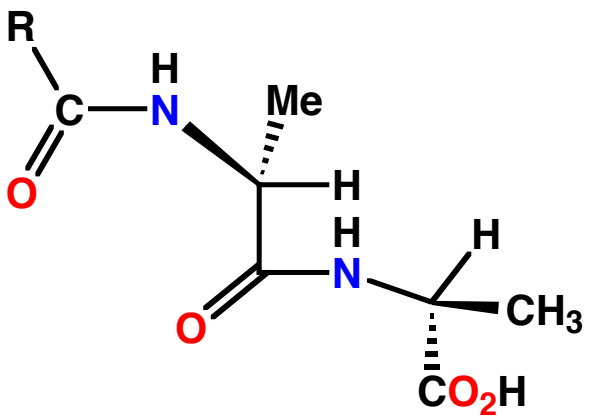

Blocked
H2O
O
R
C
NH
H
S
Me
O
HN
Me
O
CO2H
Irreversibly blocked

β-lattamici

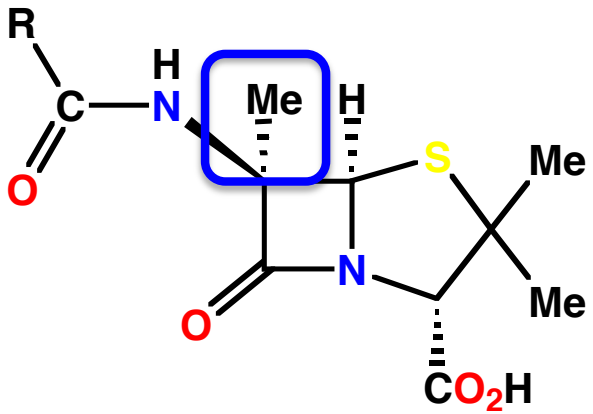




Penicillina



Acil-D-Ala-D-Ala

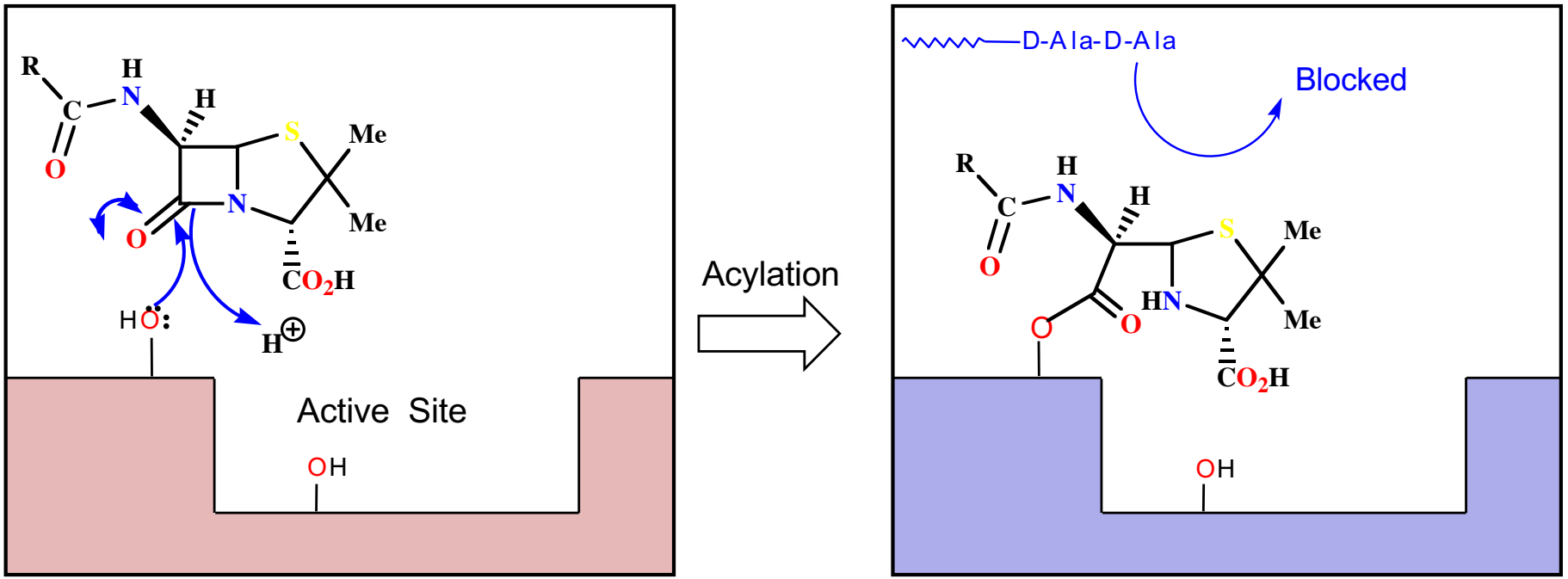


6-metilpenicillina

- Analogo migliore
- **INATTIVA**

β-lattamici

Potrebbe essere un inibitore a ‘ombrello’



β-lattamici

- **Acilanti efficaci** (molto più reattivi delle normali ammidi)
- Acilenzima formato: **STABILE** all’idrolisi
- **Inattivazione irreversibile** delle transpeptidasi
- Analogia strutturale delle penicilline ed altri □-lattamici con D-Ala-D-Ala

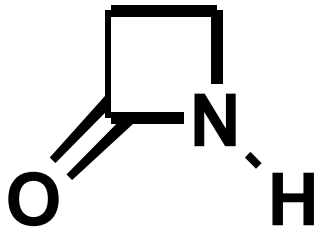
Benzilpenicillina e β-lattamici

- 1928 Fleming - colonia fungina *Penicillium chrysogenum* (*Penicillium notatum*)
- 1938 Dimostrazione di non tossità e attività antibatterica
- 1938 Isolato e purificato da Florey e Chain
- 1941 Prima sperimentazione clinica di successo
- 1944 Fermentazione su larga scala
- 1945 Dorothy Hodgkin-Crowfoot – Oxford University (Nobel 1964): Struttura cristallografia a raggi X
- 1957 Sintesi completa sviluppata da Sheehan
- 1958-60 Isolamento di 6-APA da Beecham

- Sviluppo di penicilline semisintetiche

- Scoperta di acido clavulanico e inibitori della β-lattamasi

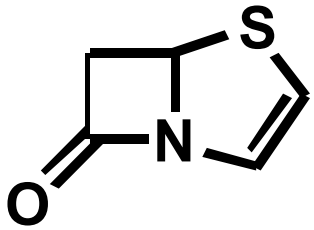
β-lattamici



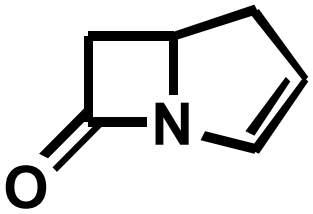
nucleo β-lattamico
(azetidinone)

In pratica è il farmacoforo

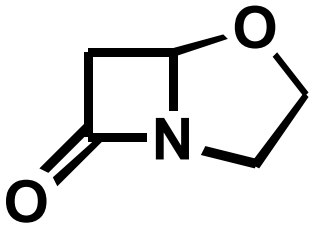
Penam
penicilline



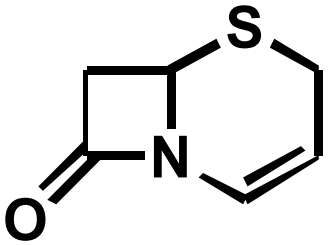
Penem
faropenem



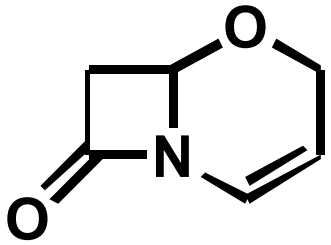
Carbapenem
tienamicine



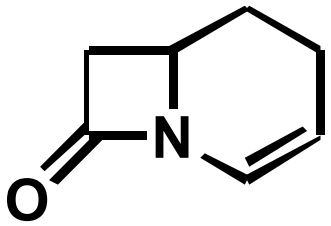
Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico



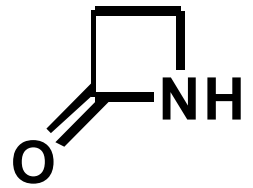
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef

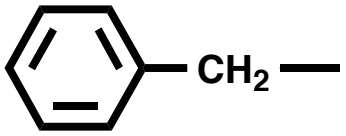


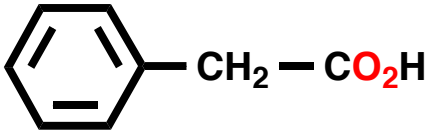
Carbacefem
lorcabacef



Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

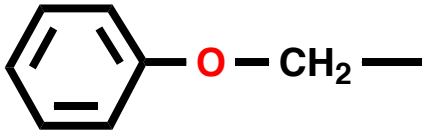
Penicilline

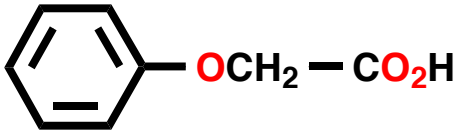
R = 



→ Penicillina G

Benzil penicillina (Pen G) presente nel liquido di fermentazione dei cereali

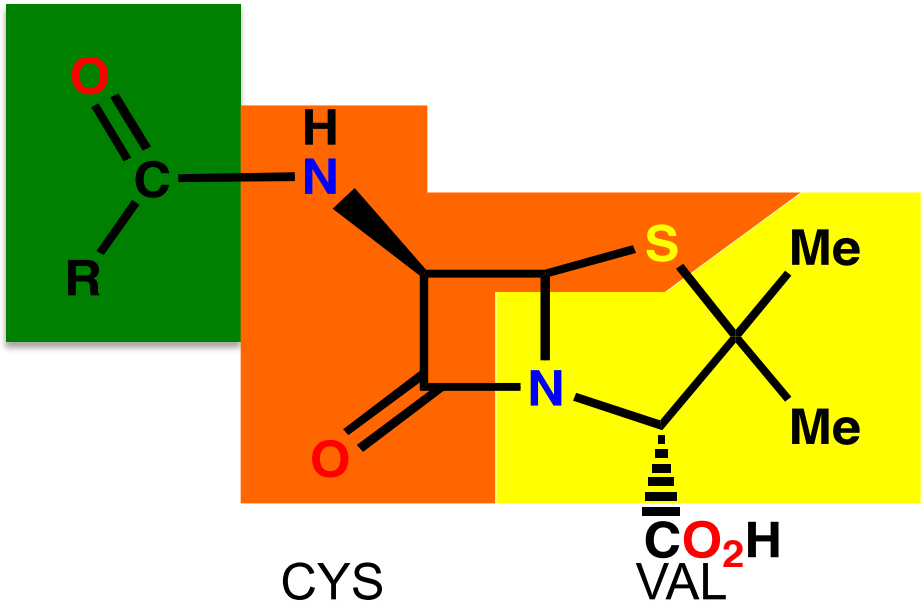




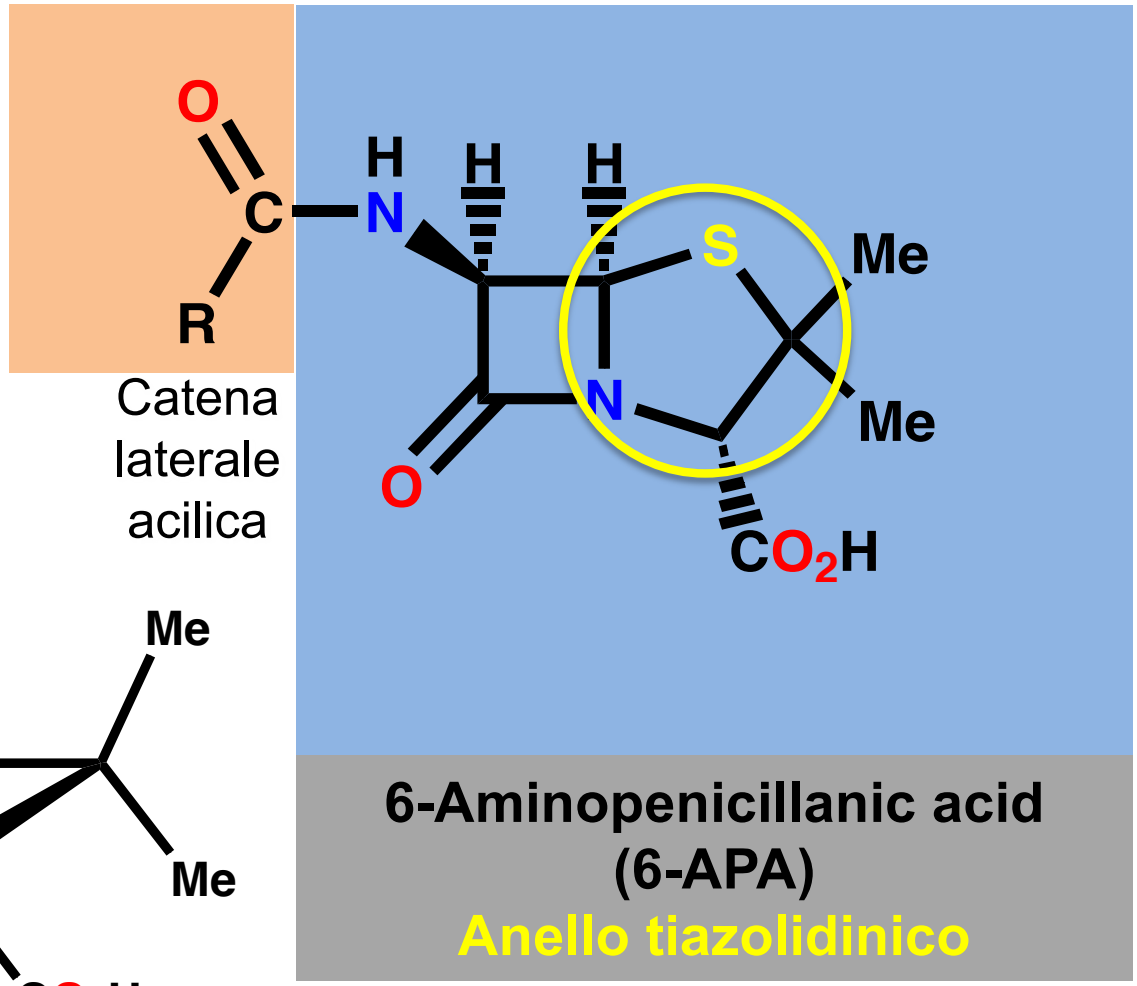
→ Penicillin V

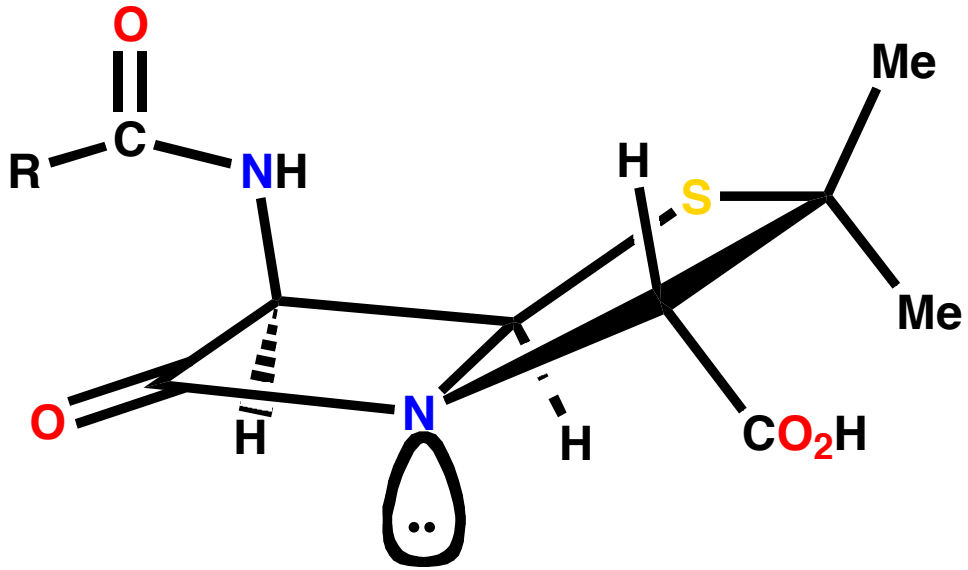
Fenossimetil penicillina (Pen V)
Prima penicillina somministrata per os

Catena laterale varia (diverso acido carbossilico nel mezzo di fermentazione)



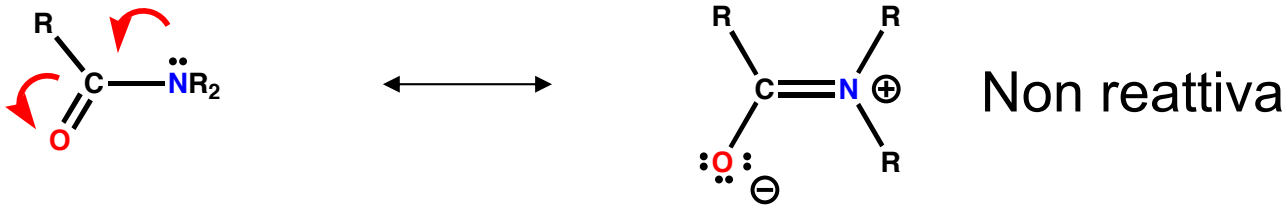
Penicilline





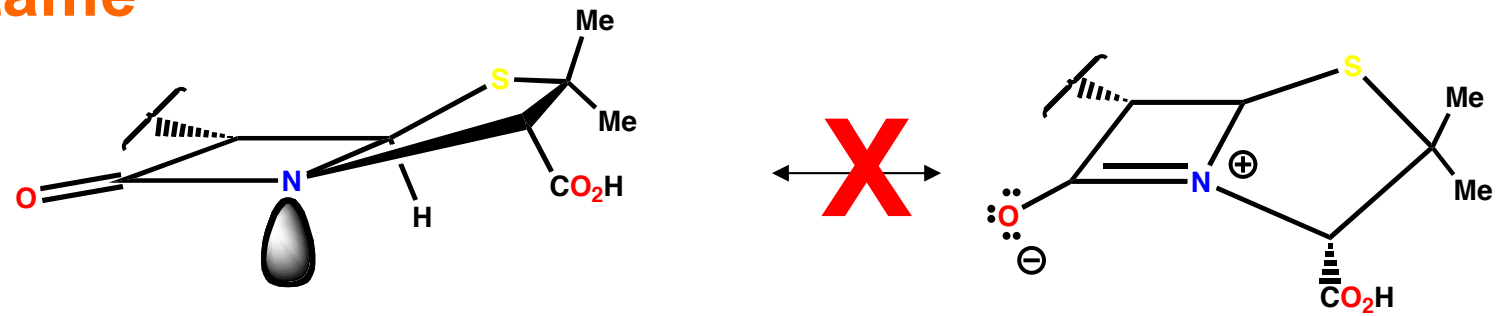
Penicilline

Ammide terziaria



Non reattiva

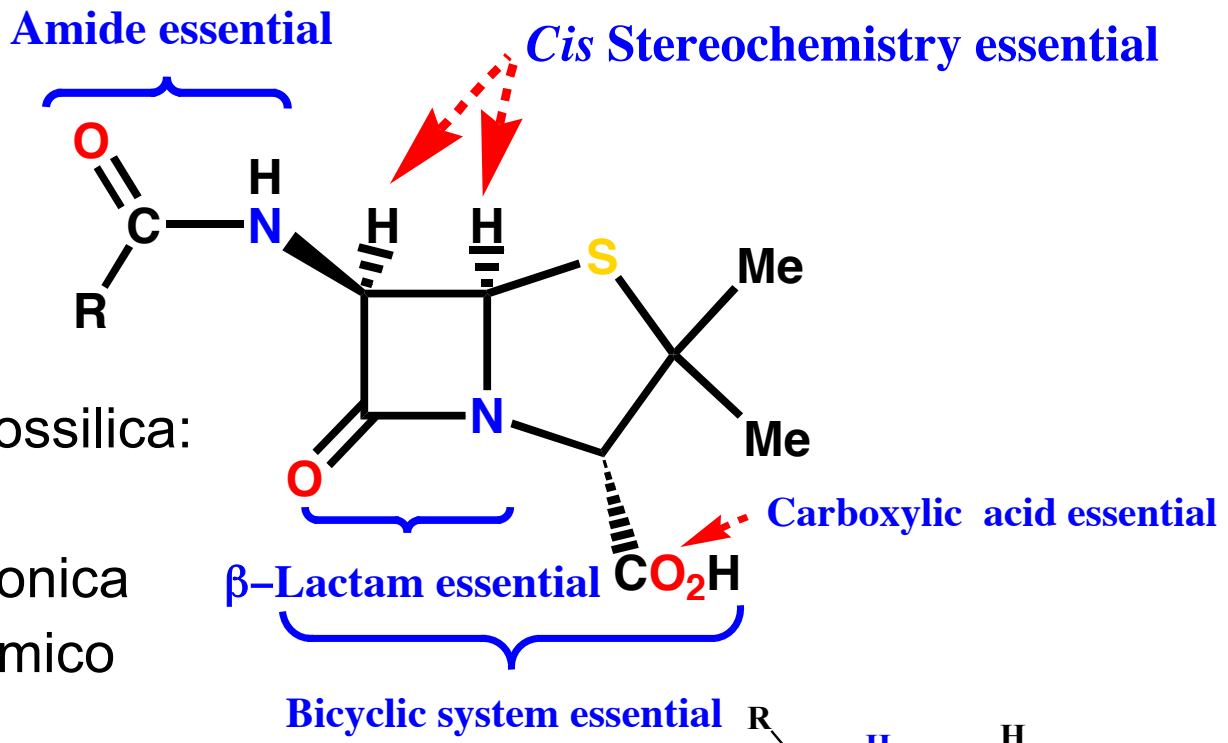
β-Lattame



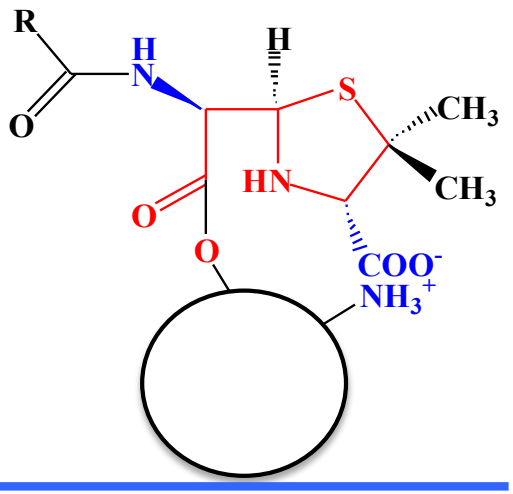
Non permesso (Strain)

- NO interazione del lone pair dell'azoto con il carbonile
- Gruppo carbonilico reattivo

Penicilline



- Porzione ammidica e carbossilica: coinvolte nel binding
- Acido carbossilico: forma ionica
- Apertura dell'anello β-lattamico

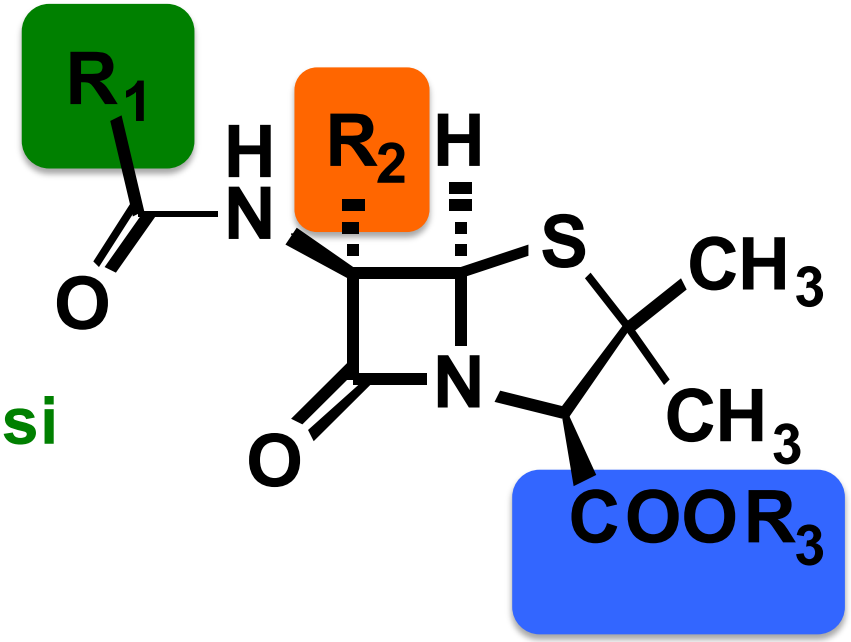


- Sistema biciclico: aumento dello strain dell'anello
- Poche variazioni strutturali
- **Catena laterale**

Penicilline

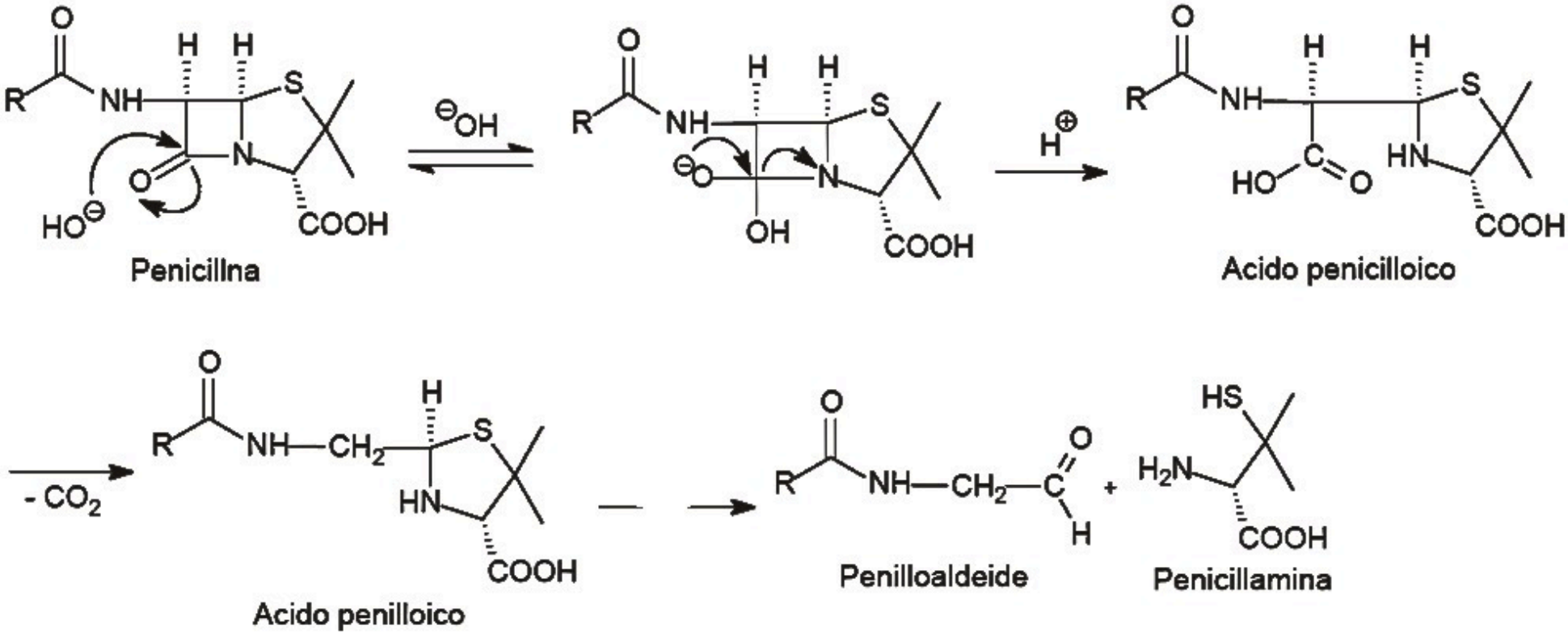
Maggiore stabilità alle β-lattamasi (-OCH_3, Temocillina)

- Spettro antimicrobico
- Suscettibilità alla degradazione acida
- Sensibilità alle β-lattamasi
- Farmacocinetica



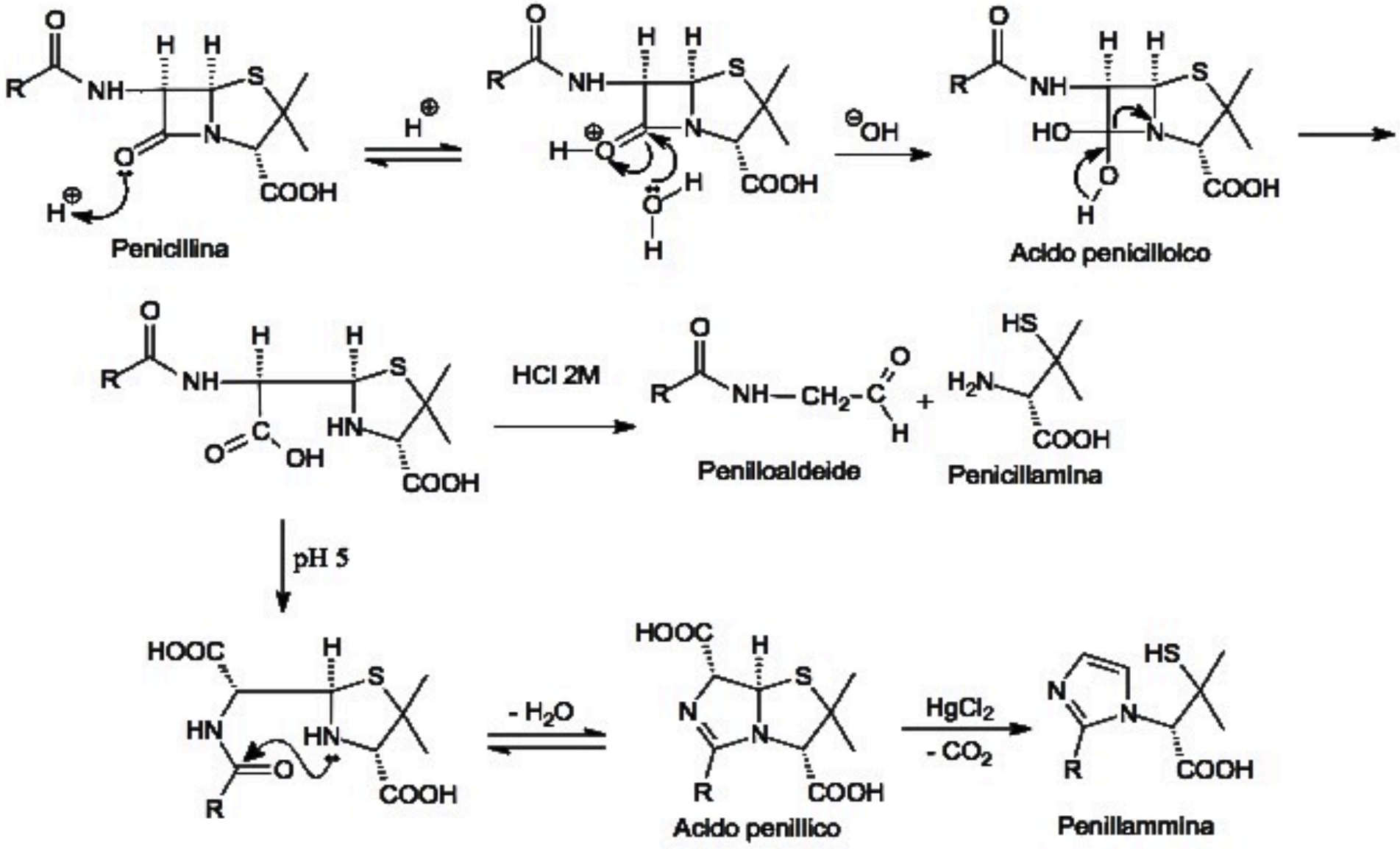
- Gruppo carbossilico libero
- Se esterificato: idrolisi in vivo (Profarmaci)

Penicilline

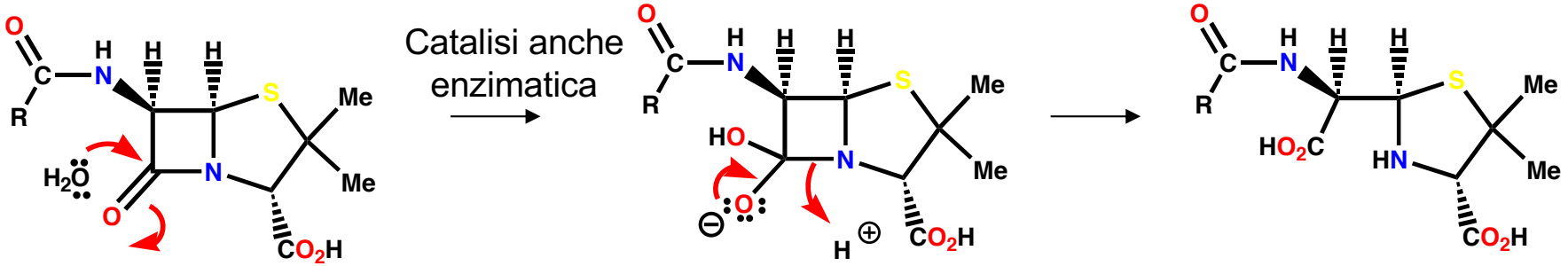


- Reazione anche in acqua a freddo
- Reazione catalizzata dalle □-lattamasi (penicillinasi)
- Reazione che avviene anche con altri nucleofili
- Nucleofili parte di una proteina: apteni (effetto antigenico)

Penicilline

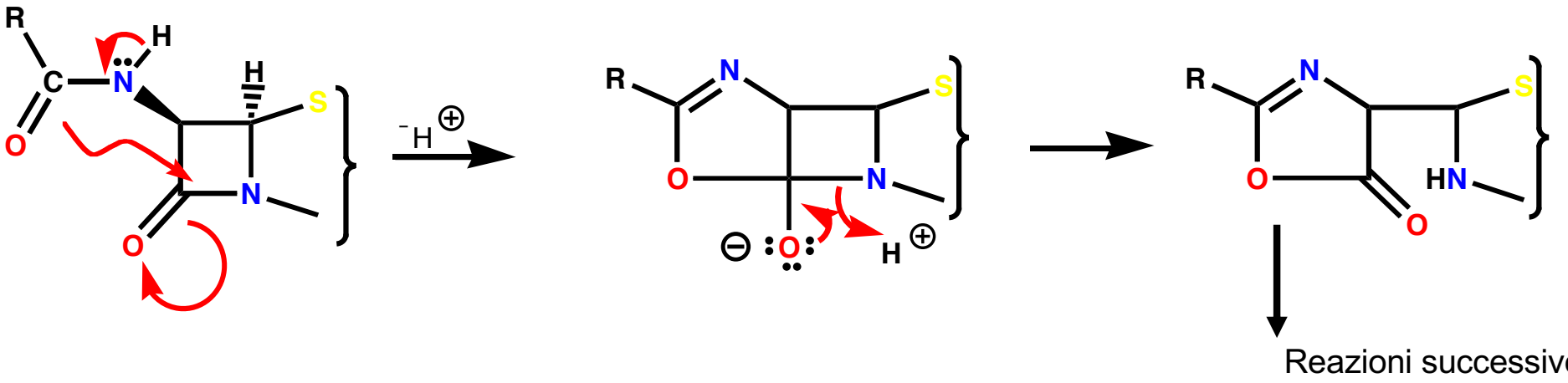


Penicilline



Diminuzione dello strain dell'anello

Participazione del gruppo acilico al meccanismo d'idrolisi



Penicilline

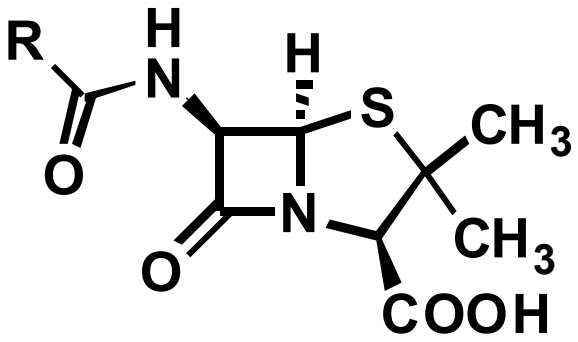
PENICILLINA G

- Attiva verso Bacilli Gram+ e alcuni Cocci Gram-
- Non tossica
- Limitata attività
- Non attiva per via orale
- Sensibile alla β-lattamasi (enzimi idrolizzano l'anello β-lattamico)
- Reazioni allergiche
- Inattiva vs stafilococchi

Problemi:

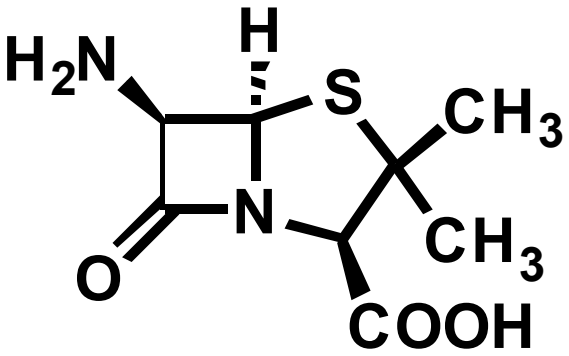
- Instabilità chimica
- Sensibilità alle β-lattamasi
- Ristretto spettro d'azione

Penicilline



Idrolisi selettiva
(Chimica o enzimatica)

(Penicilloamidasi)



Penicilline naturali

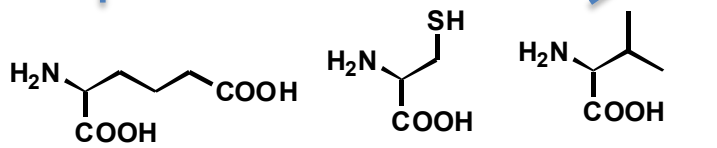
Acido 6-amminopenicillanico (6-APA)

R= -CH_2Ph (Benzilpenicillina, Penicillina G)

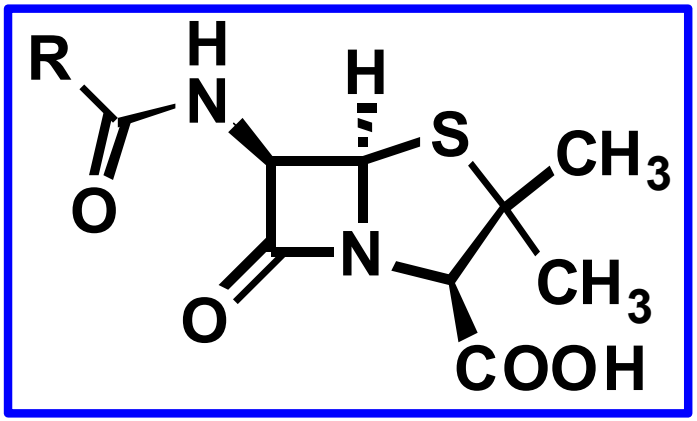
R= -CH_2OPh (Fenossimetilpenicillina, Penicillina V)

Fermentazione
(*P. chrysogenum*)

Fermentazione
senza acidi arilacetici



L-α-aminoadipato L-cisteina L-valina

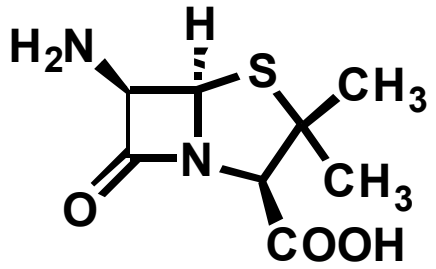


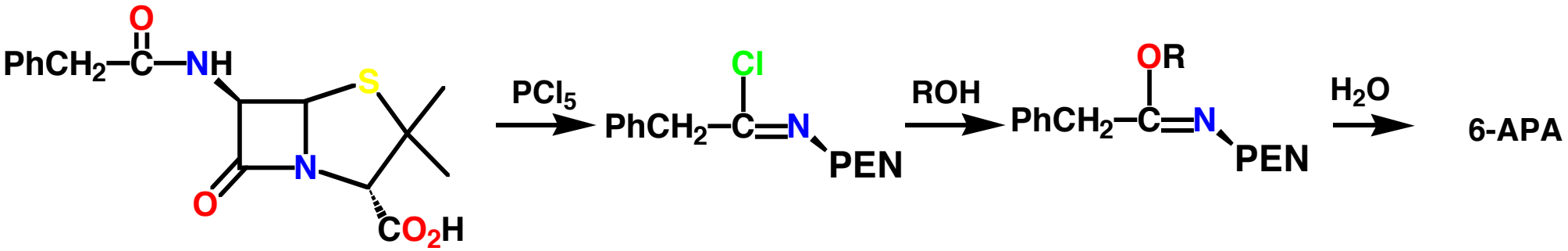
Sintesi totale: 1% di resa totale

Penicilline semisintetiche

Penicilline

Idrolisi chimica selettiva





- Reazione con PCl_5
- Coinvolgimento del doppietto elettronico dell'azoto
- Doppietto elettronico di N non disponibile per l'azoto β-lattamico
- Selettività per azoto in 6

Penicilline: resistenza

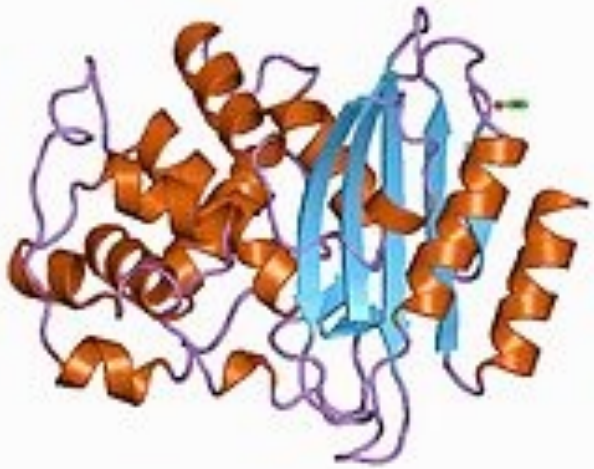
- Batteri Gram-: lipopolisaccaride, NO accesso alla parete cellulare
- Assenza di peptidoglicano nella parete (*Chlamidia*) – resistenza intrinseca

- Attraversamento della membrana mediante porine (per piccole molecole idrofile come zwitterioni)
    - Alterazione delle porine in numero e natura

- Elevati livelli di transpeptidasi
- Transpeptidasi con bassa affinità per le penicilline
- Mutazioni delle transpeptidasi

Penicilline: resistenza

- Presenza di β-lattamasi
- Concentrazione di β-lattamasi nello spazio periplasmatico
- Trasferimento di β-lattamasi tra i ceppi



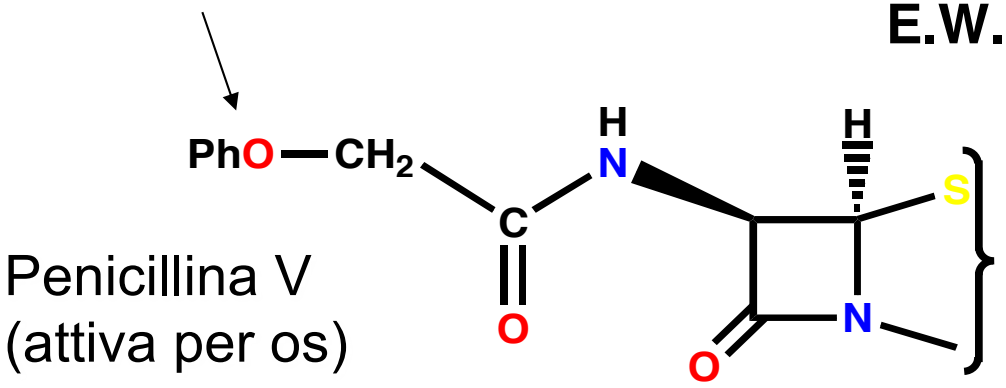
- Meccanismi di efflusso

Penicilline

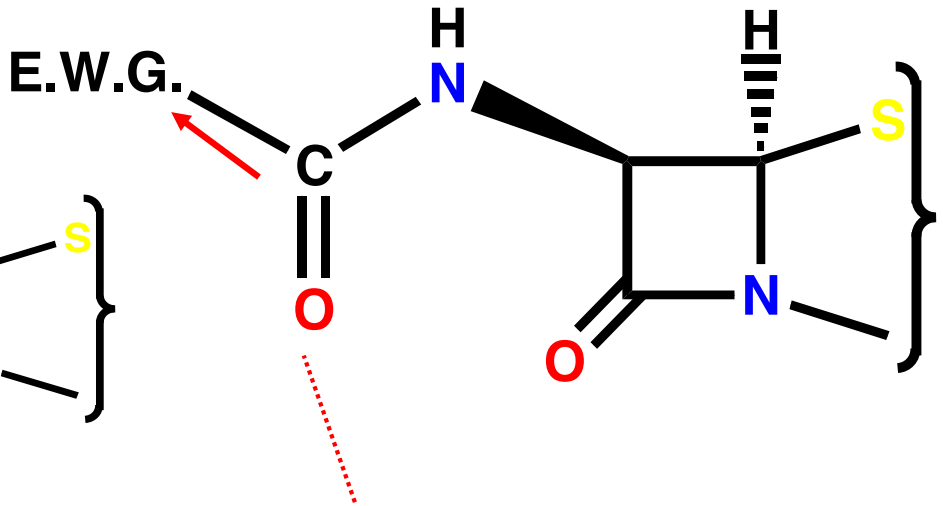
Aumento della stabilità all'ambiente acido

- Variazioni possibili a livello di gruppo acilico
- Gruppi elettron-attrattori
- Ossigeno carbonilico meno nucleofilo

Elemento elettronegativo



Penicillina V
(attiva per os)

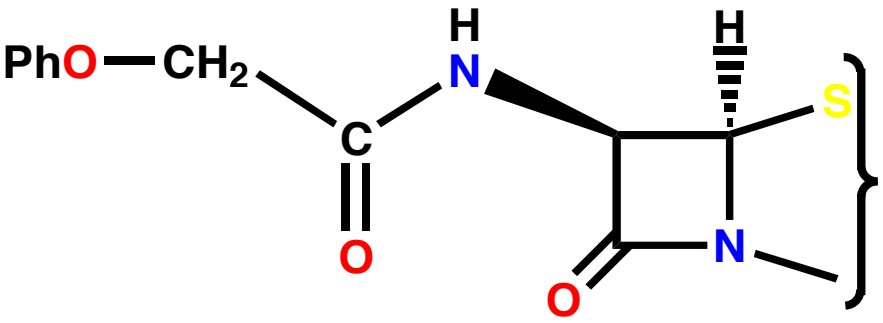


Nucleofilia ridotta

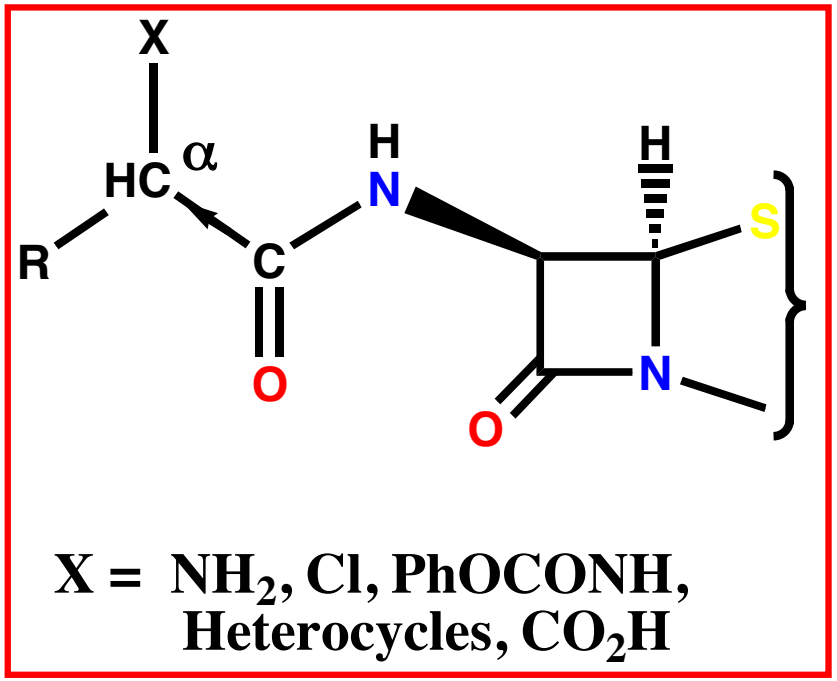
Penicilline

Aumento della stabilità all'ambiente acido

Penicillina V



- Migliore stabilità in ambiente acido
- Attiva e **somministrabile per os**
- Sensibile alle β-lattamasi
- Lievemente meno attiva della penicillina G
- Problemi di allergie in alcuni pazienti

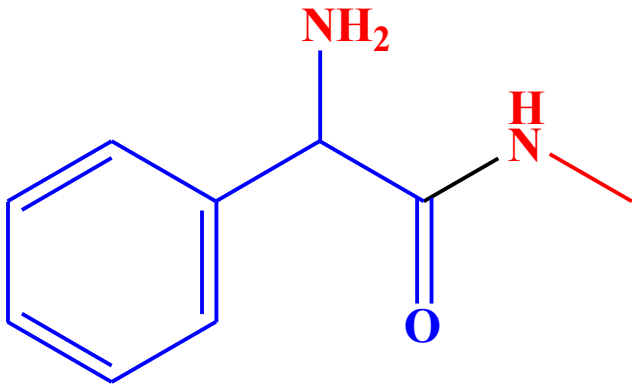


- Ottime penicilline semisintetiche (e.g. ampicillina, oxacillina)

Penicilline

Aumento della stabilità all'ambiente acido

Ampicillina



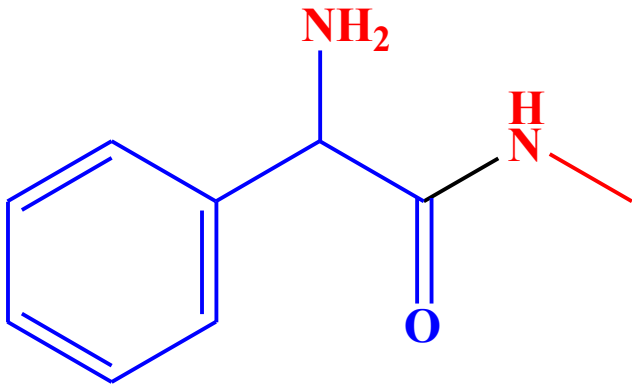
- Raggruppamento α-aminofenilacetico
- Spettro di attività maggiore rispetto alla benzilpenicillina
- Generalmente attiva contro i batteri Gram+
- Gram- più sensibili (*E. coli*, *H. influenzae* e *Salmonella* spp)
    - Maggiore capacità di penetrazione attraverso le porine

- Fenomeni di chemioresistenza sempre più frequenti

Penicilline

Aumento della stabilità all'ambiente acido

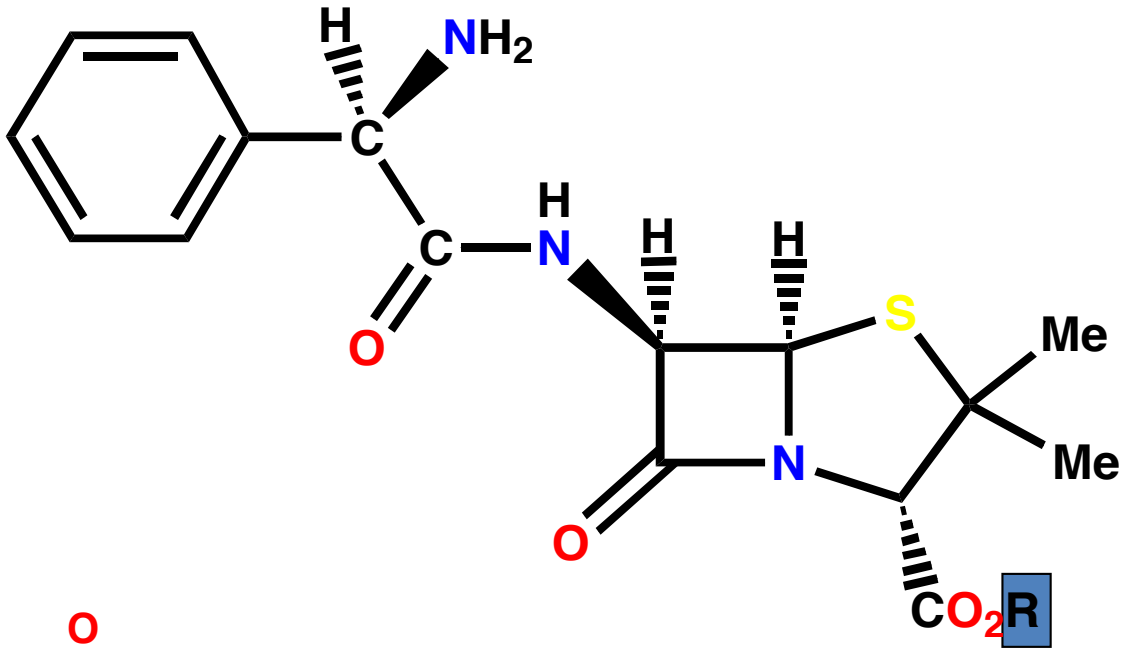
Ampicillina

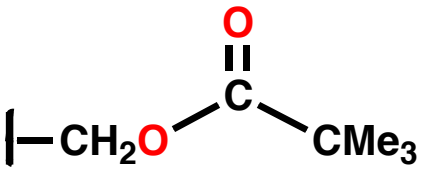


- **Acido-stabile**
- Somministrabile per os
- **Sensibile alle penicillinasi o β-lattamasi**
- Associata in alcune specialità con il sulbactam (cfr. inibitori delle β-lattamasi)
- Infezioni delle vie respiratorie, urinarie, del tratto gastrointestinale, otiti, endocarditi, gonorrea, infezioni chirurgiche, trattamento pre e post chirurgico
- Efficace nel trattamento della meningite

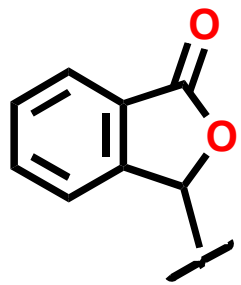
Penicilline

Profarmaci dell'ampicillina

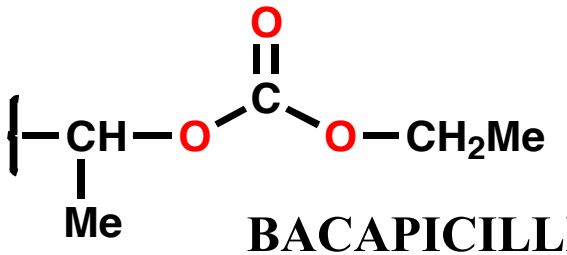


R = 

PIVAMPICILLIN

R = 

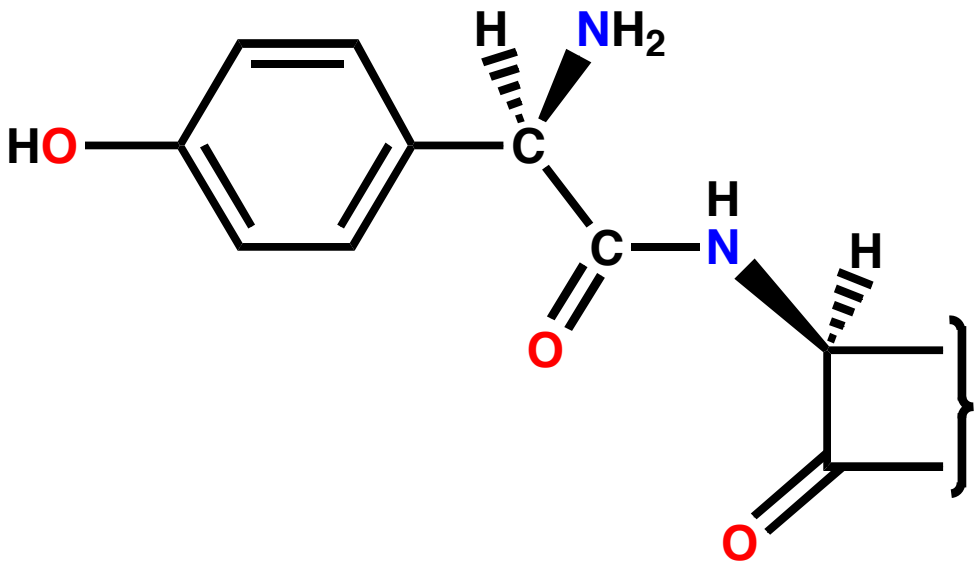
TALAMPICILLIN

R = 

BACAPICILLIN

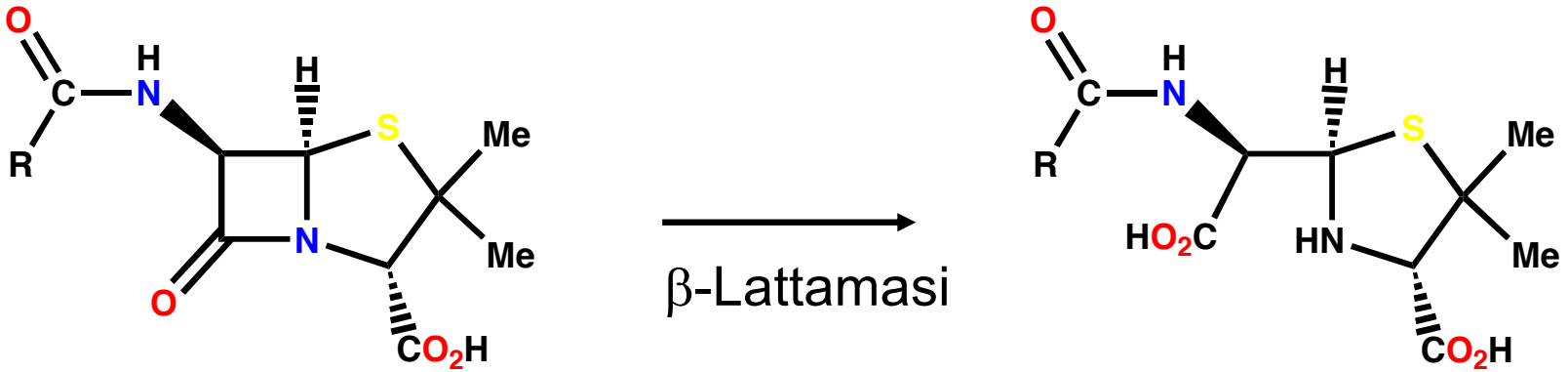
Penicilline

Amoxicillina



Lattamasi

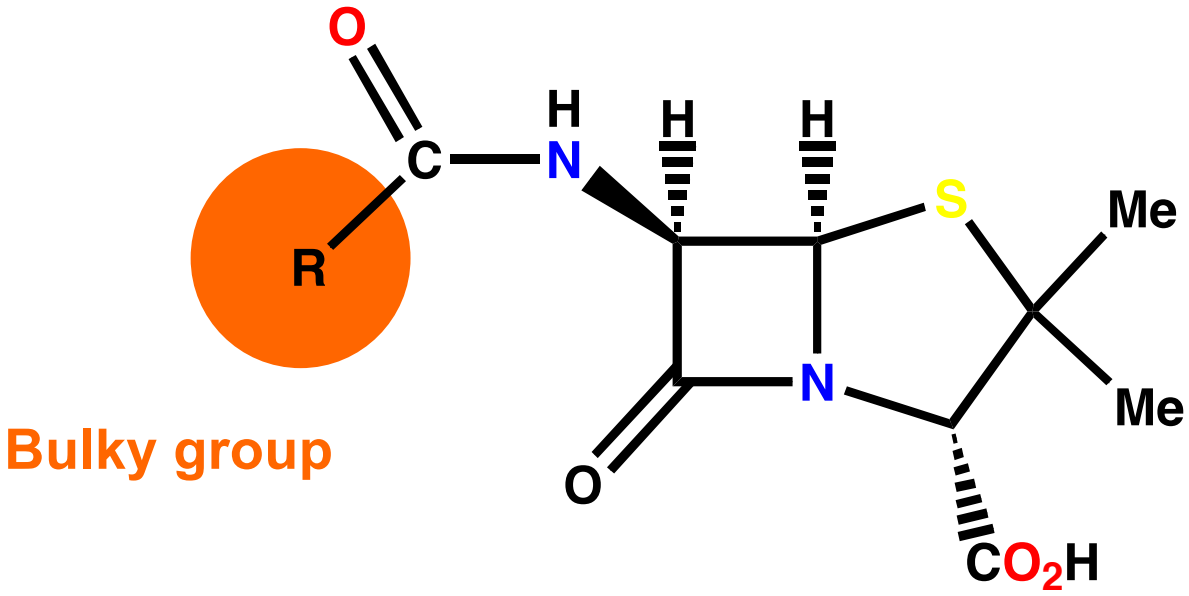
- Inattivazione delle penicilline, con apertura dell'anello β-lattamico
- Trasferibili tra ceppi batterici (**resistenza acquisita**)
- Importante nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* nocosomiali
- Infezioni nosocomiali: 80% da stafilococco resistente alla penicillina e ad altri agenti antibatterici, sin dagli anni '60
- Meccanismo di inibizione uguale al meccanismo di azione sul target
- Prodotto rimosso efficacemente dal sito attivo delle lattamasi



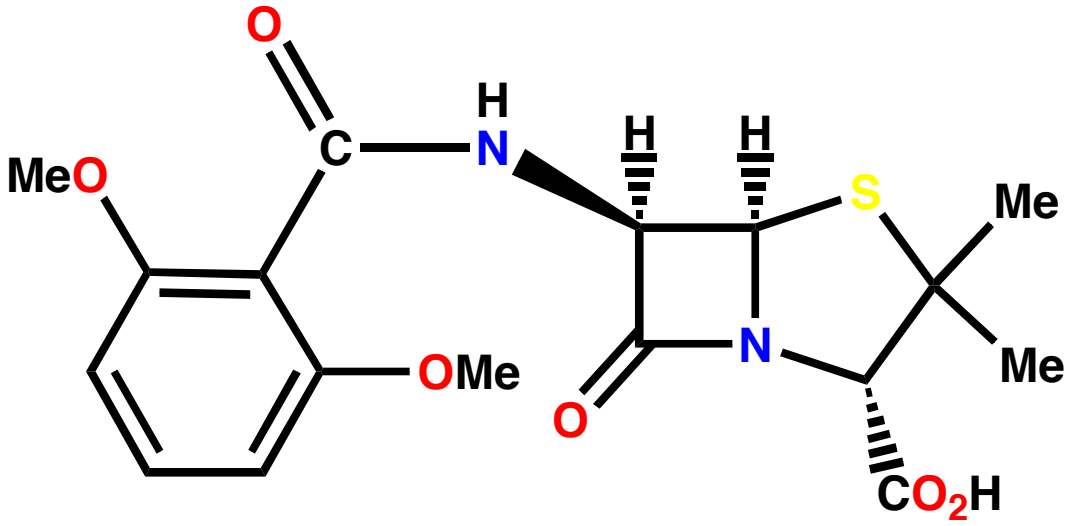
Penicilline

Inibizione delle β-lattamasi

- Uso di porzioni ingombranti stericamente sulla catena laterale
- Blocco dell'accesso al sito attivo dell'enzima
- Dimensione dell'ingombro
- Fondamentale per inibire la reazione di penicilline con β-lattamasi, ma non quella con la transpeptidasi bersaglio

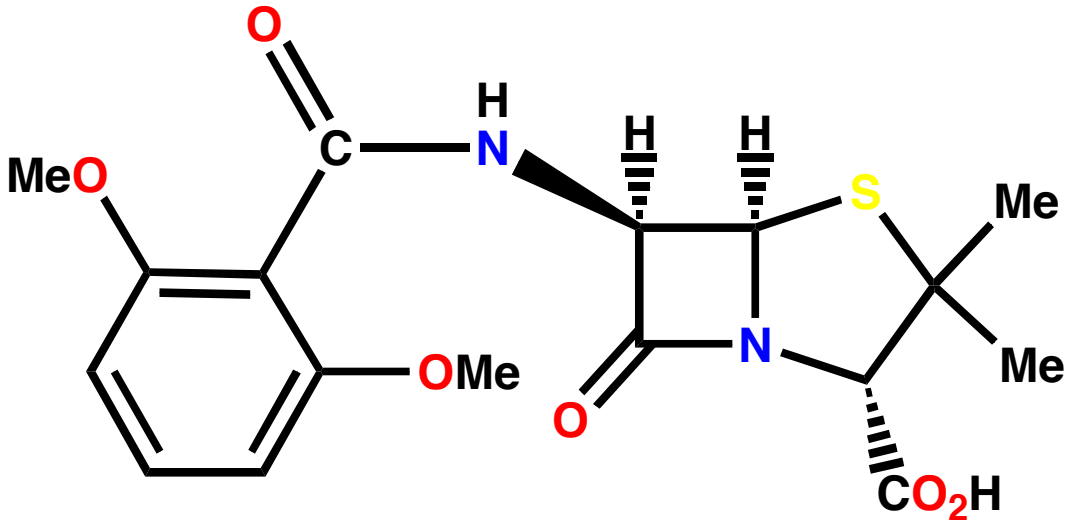


Meticillina



- Gruppi metossi in orto
- Blocco dell'accesso alla β-lattamasi, ma non alla transpeptidasi
- Legame meno agevole sulla transpeptidasi rispetto alla penicillina G
- Minore attività rispetto alla penicillina G verso batteri sensibili alla penicillina G stessa
- Scarsa attività contro alcuni streptococchi

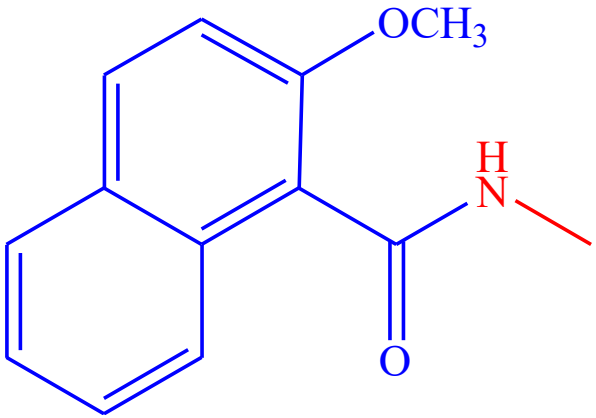
Meticillina



- NO batteri Gram-
- **Spettro d'azione ristretto**
- Attiva contro alcuni ceppi resistenti alla penicillina G (es. Staphylococcus)

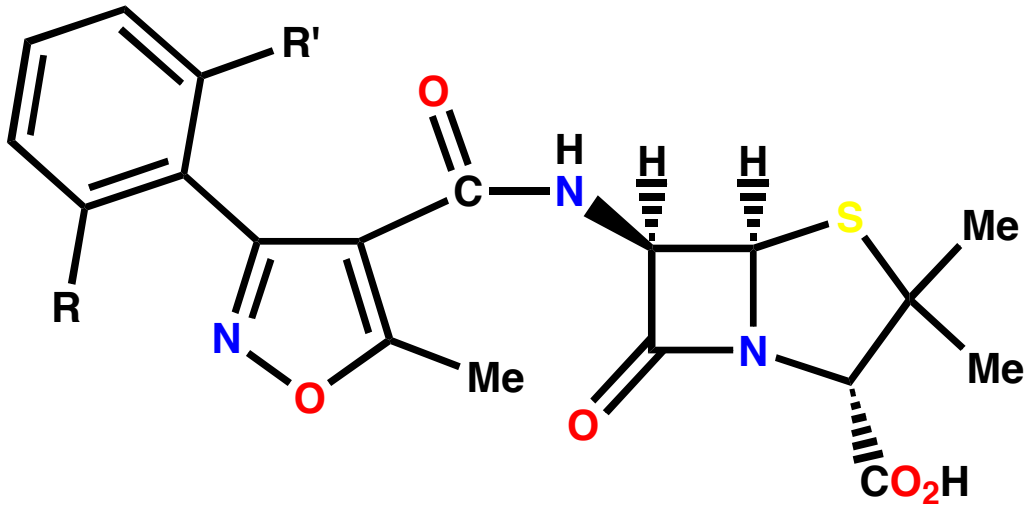
- **Sensibile all'ambiente acido** (NO gruppo elettron-attrattore)
- Oralmente inattiva
- Preparazioni iniettabili

Nafticillina



- penicillinasi-resistente
- **acido-stabile**
- assorbita irregolarmente per somministrazione orale
- In Italia: uso veterinario

Evoluzioni successive



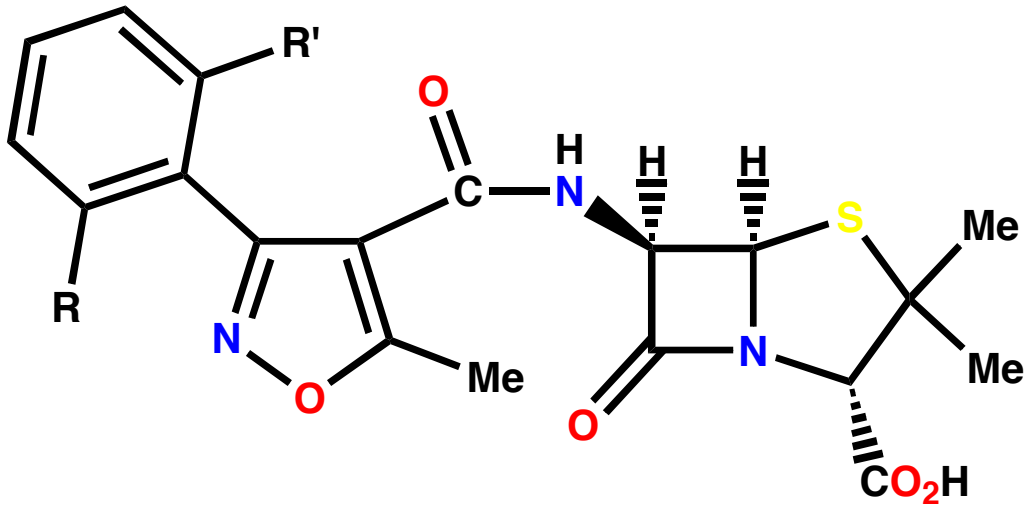
Oxacillina R = R' = H

Cloxacillina R = Cl, R' = H

Flucloxacillina R = Cl, R' = F

- **Resistenti all'ambiente acido**
- Attive per os
- **Resistenti alle β-lattamasi**
- Attive vs. *Staphylococcus aureus*
- Meno attive di altre penicilline
- Inattive vs. batteri Gram(-)

Evoluzioni successive



Oxacillina R = R' = H

Cloxacillina R = Cl, R' = H

Flucloxacillina R = Cl, R' = F

- R & R': influenza su assorbimento e legame alle proteine plasmatiche
- **Cloxacillina**: meglio assorbita dell'oxacillina
- **Flucloxacillina**: meno legata alle proteine plasmatiche
- Per infezioni stafilococciche
  - delle vie respiratorie, della pelle
  - dei tessuti molli
  - del tratto genito-urinario
- In osteomieliti, endocarditi e infezioni SNC

Evoluzioni successive

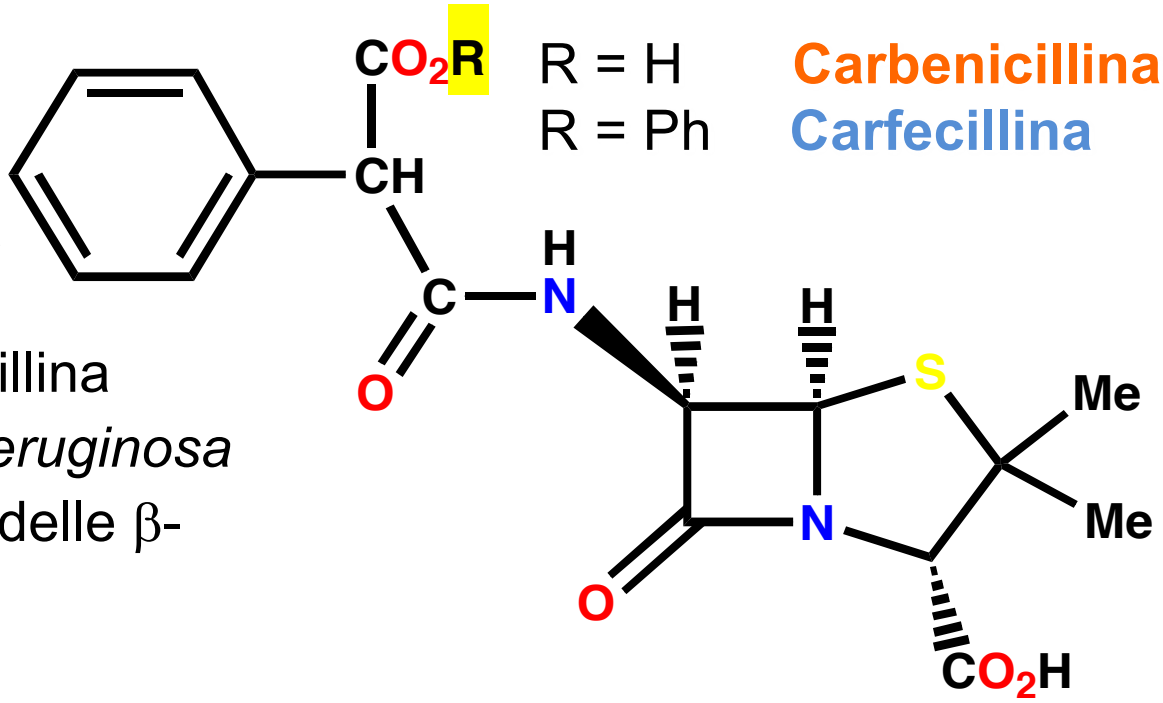
Ampliamento dello spettro d'azione

- Catene laterali idrofobiche: buona attività contro Gram+, scarsa verso Gram-
- **Aumento idrofobicità**: poco effetto su Gram+, **DIMINUZIONE dell'attività verso i Gram-**
- **Aumento idrofilia**: poco effetto su Gram+, **AUMENTO dell'attività verso Gram-**
- Gruppi idrofili in posizione α (NH_2, OH, CO_2H): aumento dell'attività verso i Gram-

Evoluzioni successive

Ampliamento dello spettro d'azione

CARBOSSIPENICILLINE

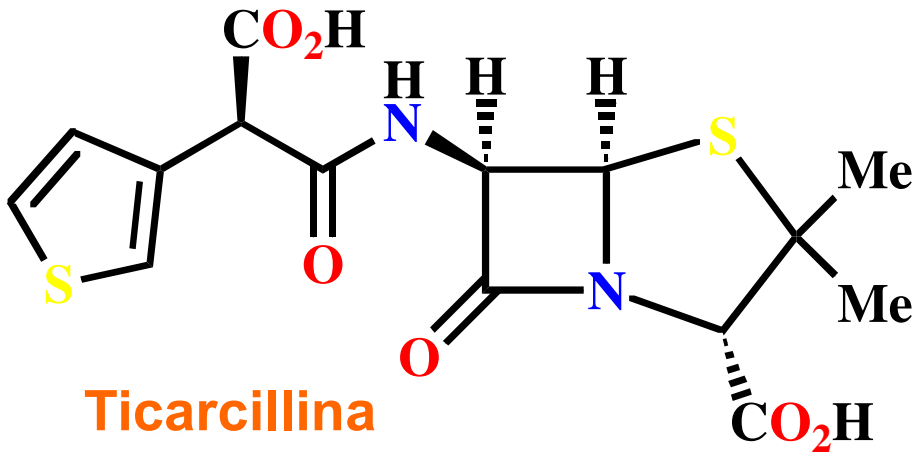


- **Carfecillina**: profarmaco della carbenicillina
- Attiva su più Gram- dell'ampicillina
- Attiva contro *Pseudomonas aeruginosa*
- Resistente alla maggior parte delle β-lattamasi

- Meno attive verso i Gram+ (gruppo idrofilo)
- **Acido-sensibile**, ev
- Stereochimica in posizione α importante
- Carbossile in α: ionizzato a pH ematico

Evoluzioni successive

CARBOSSIPENICILLINE

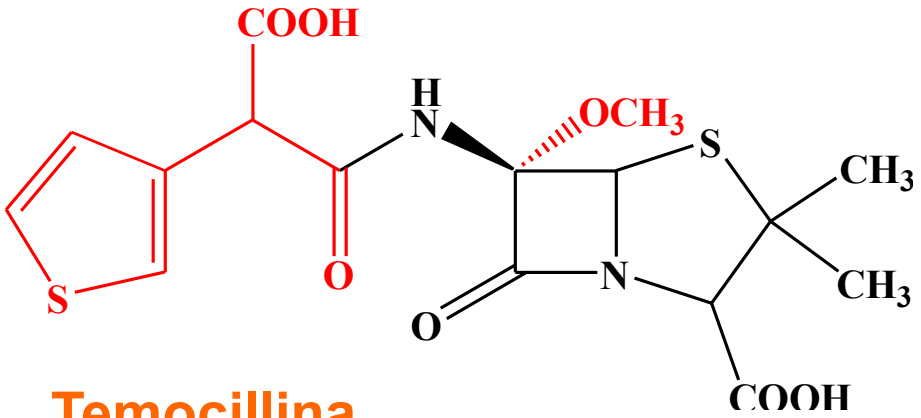


Ticarcillina

- Somministrabile parenteralmente
- Identico spettro antibatterico della carbenicillina
- Maggiore efficacia rispetto alla carbenicillina (dosi inferiori)
- Più efficace contro *P. aeruginosa*
- Minor numero di effetti collaterali
- Somministrato anche con acido clavulanico

Evoluzioni successive

CARBOSSIPENICILLINE

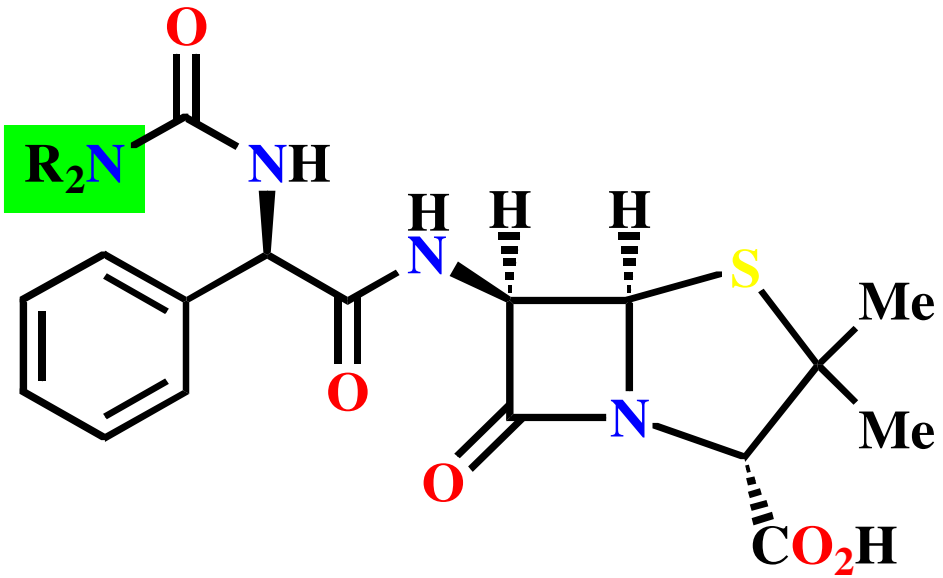


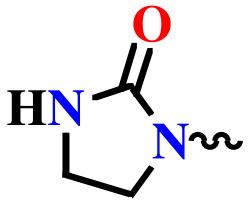
Temocillina

- Penicillina iniettabile semisintetica
- Resistente a molte β-lattamasi
- Elevata attività verso G(-), escluso *P. aeruginosa*
- Scarsa attività verso i microrganismi G(+)
- **Posizione 6** del nucleo della ticarcillina: raggruppamento metossilico tipico delle cefamicine (vedi dopo)

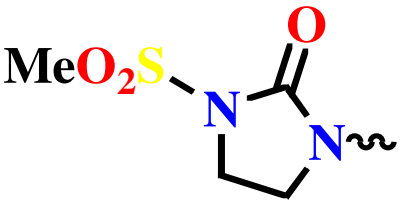
- No resistenza crociata con cefalosporine

Ureido-penicilline

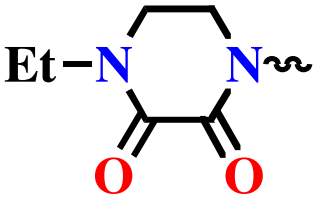




Azlocillina



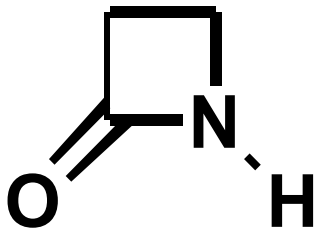
Mezlocillina



Piperacillina

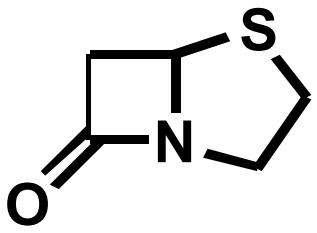
- Spettro d'azione molto ampio (*P. aeruginosa,* enterococchi)
- Attività verso Gram+
- Potenti verso i Gram-
- Somministrate assieme a un inibitore delle β-lattamasi
- Somministrazione parenterale

β-lattamici

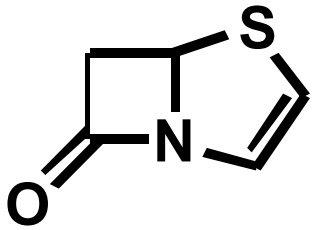


nucleo β-lattamico
(azetidinone)

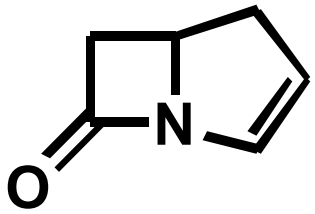
In pratica è il farmacoforo



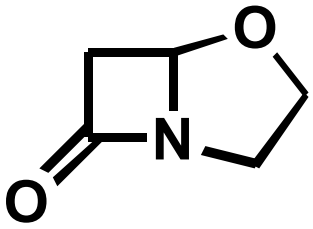
Penam
penicilline



Penem
faropenem

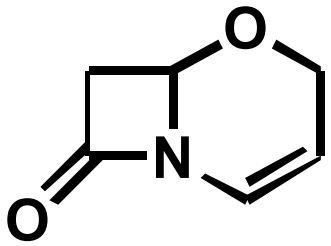


Carbapenem
tienamicine

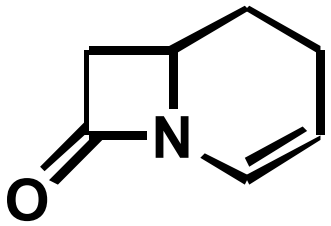


Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico

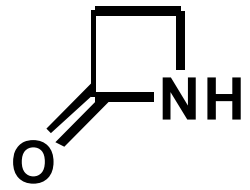
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef

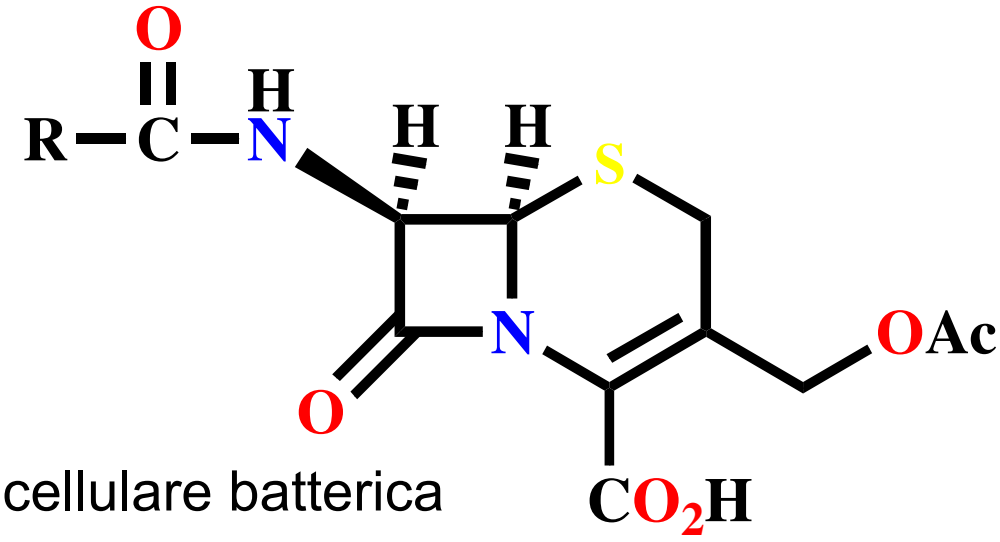


Carbacefem
lorcabacef



Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

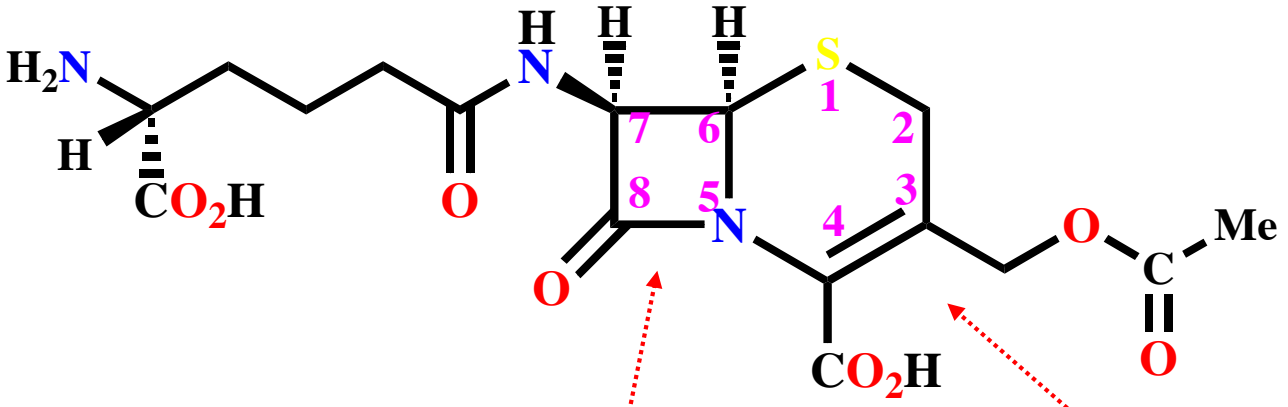
Cefalosporine



- Agenti antibatterici
- Inibizione della sintesi della parete cellulare batterica
- Scoperte da una colonia fungina nel 1948
- **Cefalosporina C**: identificata nel 1961
- Trattamento di infezioni da Gram+ (I Gen) o Gram- (III-V Gen)
- Resistenza con meccanismi e incidenza simili alle penicilline
- Allergeniche ma meno frequentemente delle penicilline
- Nausea, vomito, diarrea (lievi e temporanei)

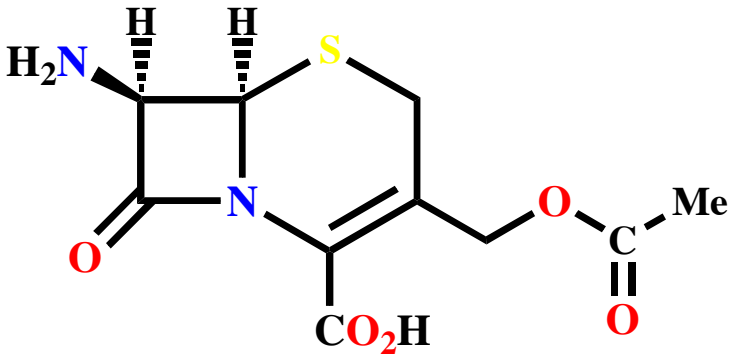
Cefalosporine

7-Aminoadipic side chain



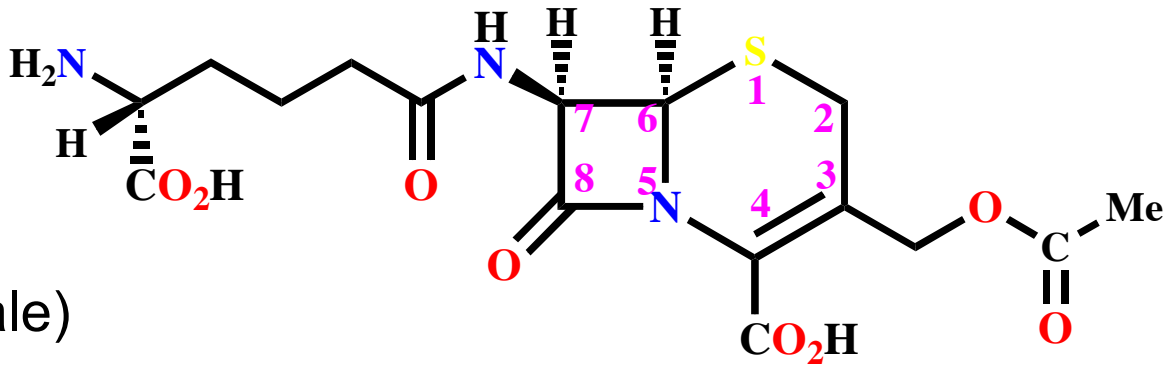
β-Lactam ring

Dihydrothiazine ring



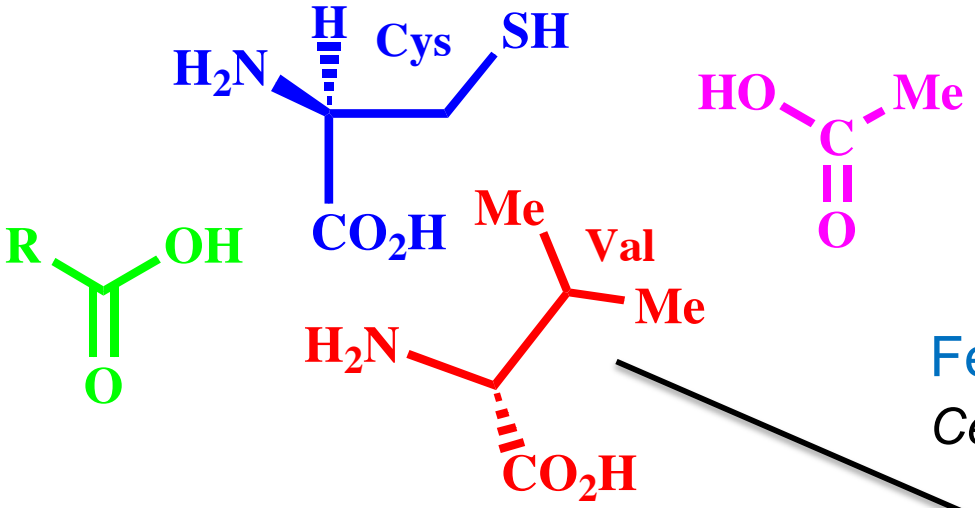
7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA)

Cefalosporine



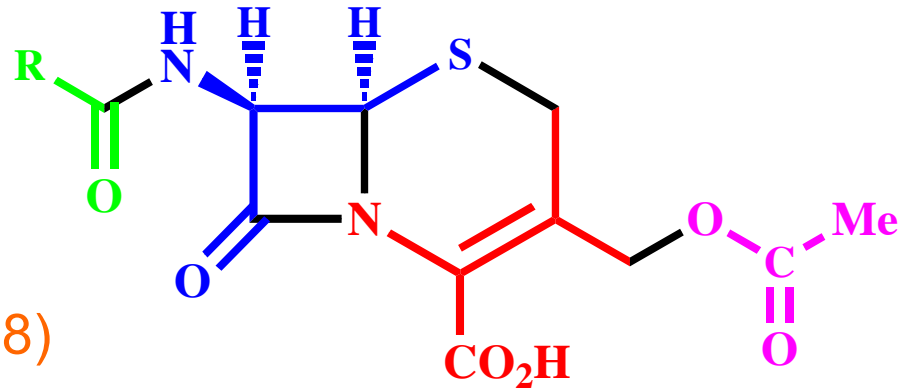
- Polare (per la catena laterale)
- Difficili da isolare e purificare
- Bassa potenza - limitata al trattamento delle infezioni del tratto urinario (si concentra nelle urine)
- Non assorbita per via orale
- Non tossico
- Minor rischio di reazioni allergiche rispetto alle penicilline
- Più stabile alle condizioni acide
- Più stabile alle β-lattamasi
- Migliore rapporto di attività Gram(-)/Gram(+)
- Utile come lead compound

Cefalosporine



Fermentazione

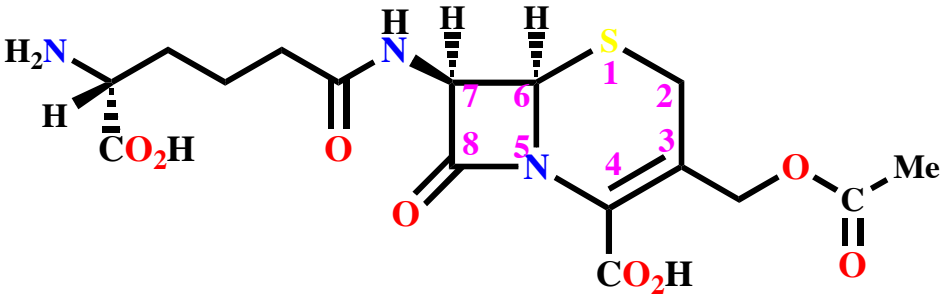
Cephalosporium acremonium



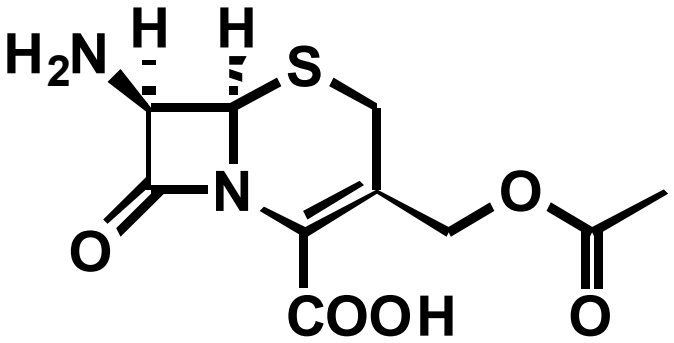
Cefalosporina C (Brotzu, 1948)

Poco potente per l'uso clinico

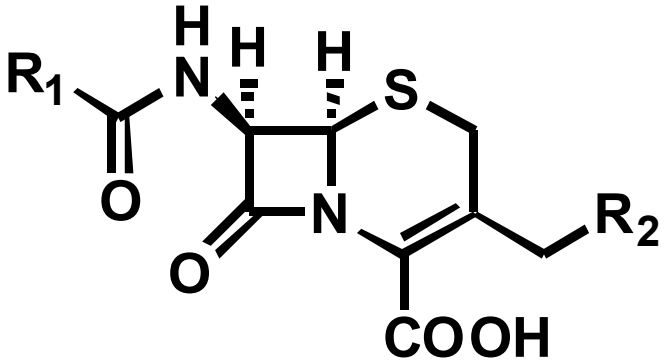
Cefalosporine



Idrolisi chimica



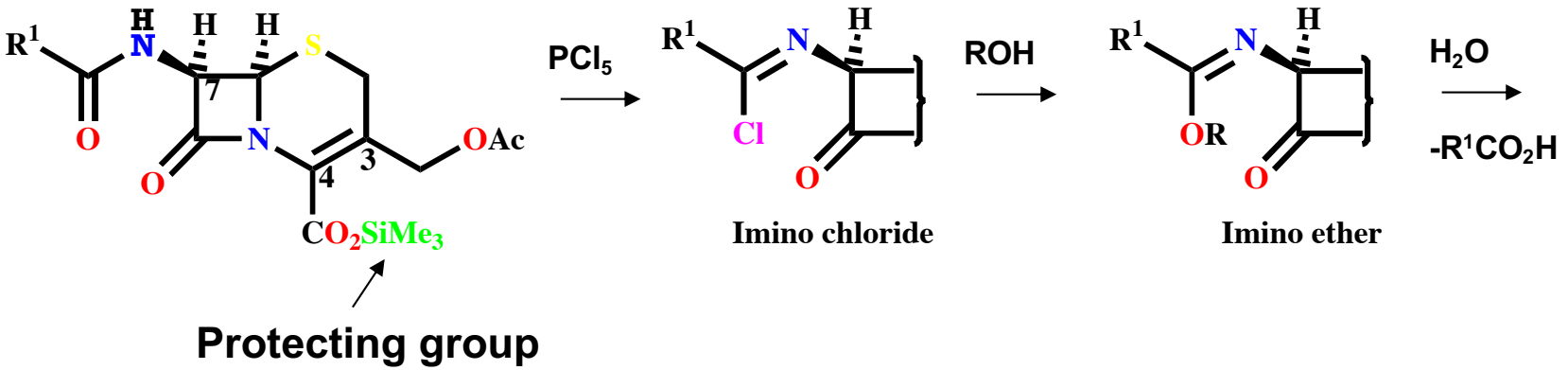
7-ACA

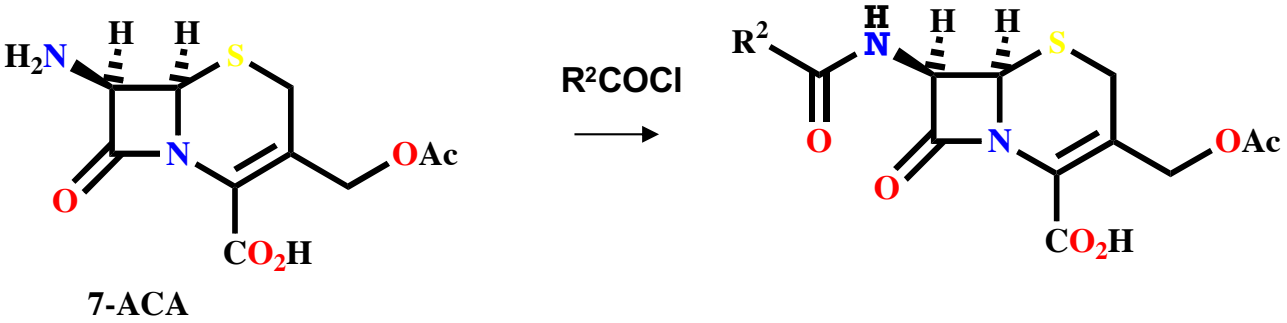


Cefalosporine semisintetiche

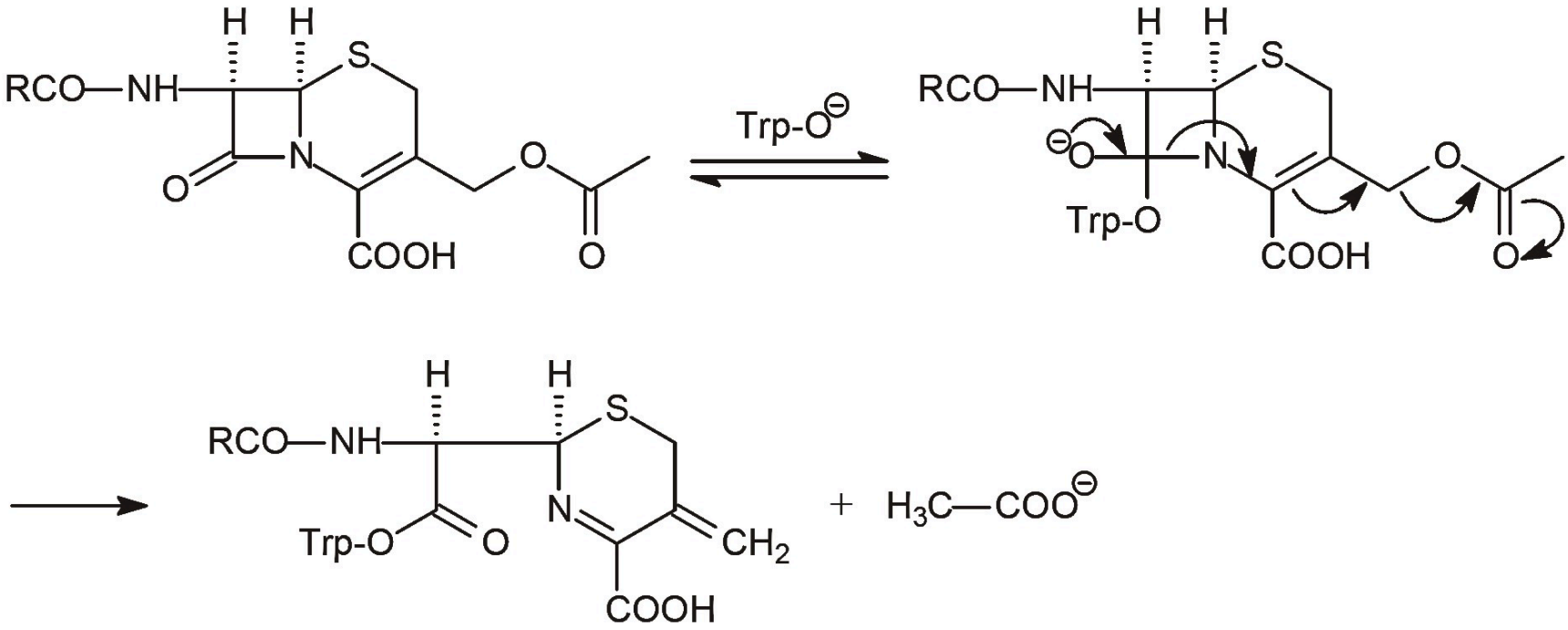
Cefalosporine

- Impossibile generare analoghi mediante fermentazione
- Impossibile generare analoghi mediante sintesi completa
- Procedura semi-sintetica
- 7-ACA: preparato per idrolisi chimica dalla cefalosporina C



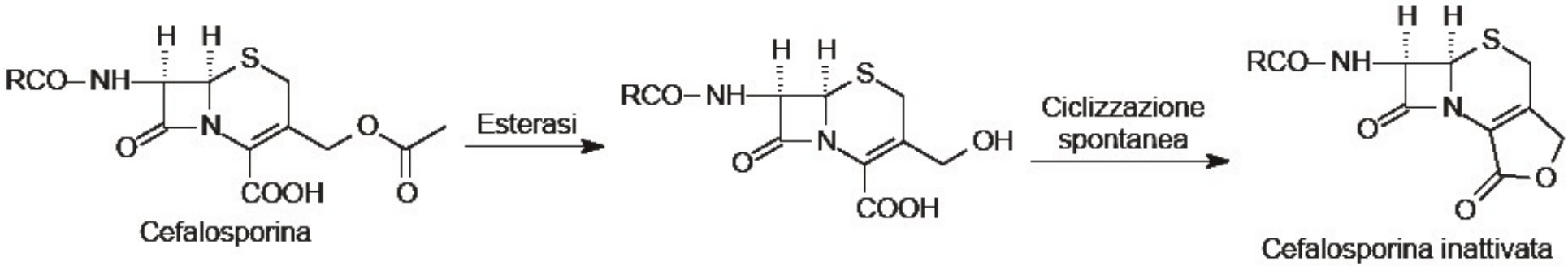


Cefalosporine



- Reattività elevata
- Minor tensione dell'anello compensata da insaturazione e da gruppo acetossimetilico
- Molto efficaci nei confronti delle transpeptidasi
- Instabili in soluzioni acquose (basiche e soprattutto acide)

Cefalosporine

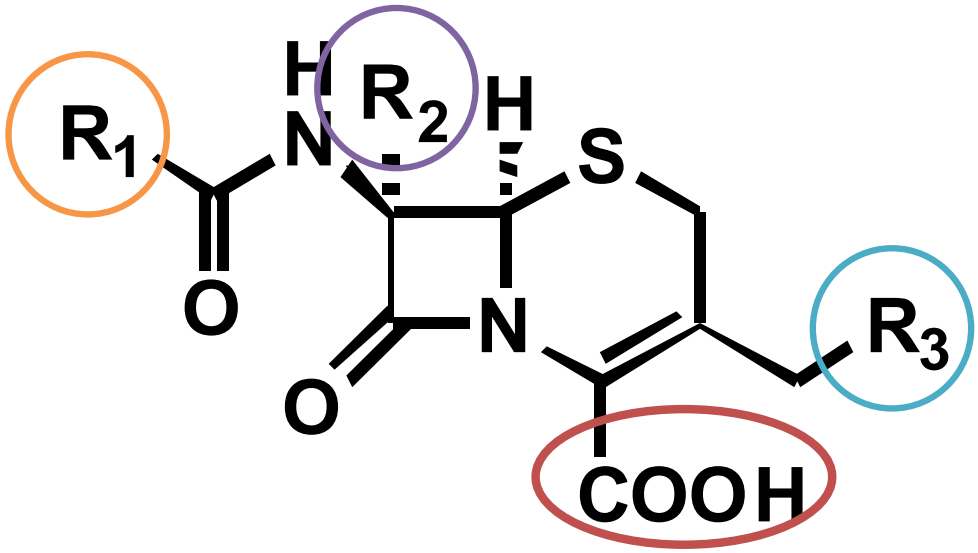


- **Gruppo acetossimetilico: facilmente idrolizzato (esterasi)**
- Lattonizzazione dell'idrossiacido
- Rapida perdita della attività antibatterica

- Nelle semisintetiche:
  - sostituito con gruppi difficilmente idrolizzabili
  - rimosso completamente

Cefalosporine

- Simile alle penicilline
- Anello β-lattamico cruciale per il meccanismo
- Acido carbossilico: importante per l'interazione con il target
- Il sistema biciclico: aumento della tensione dell'anello
- Stereochimica: importante
- Acetossi in 3: importante per il meccanismo



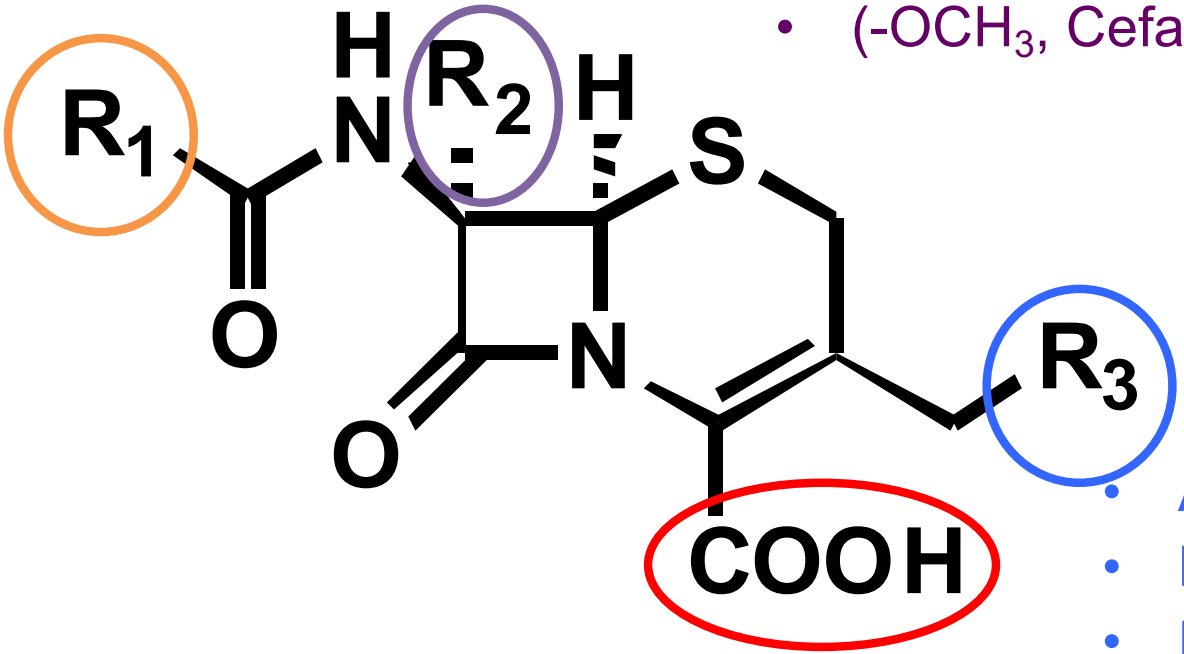
Variazioni su:

- Catena laterale 7-acilammino
- Catena laterale 3-Acetossimetil
- C-7

Cefalosporine

- Spettro antimicrobico
- Suscettibilità alla degradazione acida
- Sensibilità alle β-lattamasi
- Proprietà farmacocinetiche

- Stabilità alle β-lattamasi
- (-OCH_3, Cefamicine)



- Attività antibatterica
- Metabolismo
- Proprietà farmacocinetiche

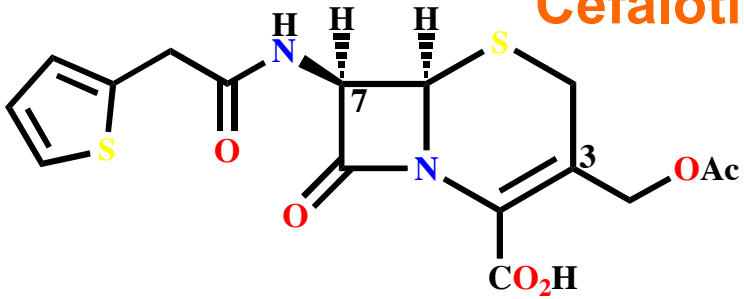
- Gruppo carbossilico libero
- Se esterificato: idrolisi in vivo (Profarmaci)

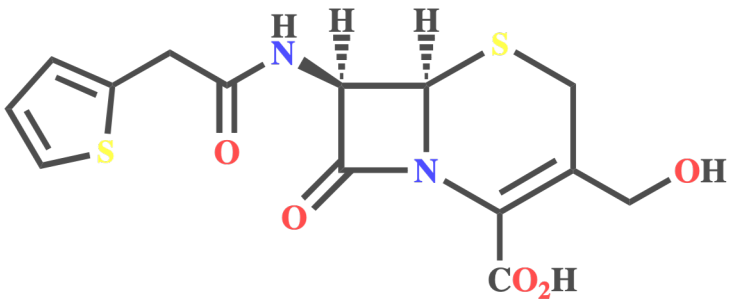
Cefalosporine

I Generazione	• Attive verso cocchi G(+) • Non attive verso *S. aureus* resistente alla meticillina
II Generazione	• Mantengono l'attività verso i G(+) e l'estendono ad alcuni G(-) • Maggiore resistenza alle β-lattamasi
III Generazione	• Incrementano lo spettro d'azione, soprattutto verso i G(-) • Diminuisce l'attività verso Stafilococchi • Attraversano la BEE • Utilizzati nelle infezioni ospedaliere • Costosi
IV Generazione	• Stesso spettro di quelli di 3ª generazione ma più attive verso i G(+) • Attraversano la BEE • Resistono alle β-lattamasi
V Generazione	• Attività ampliata a ceppi resistenti alle penicilline

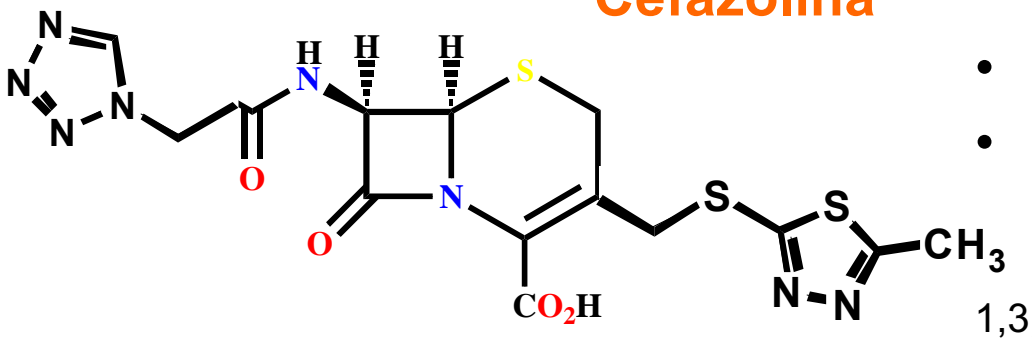
Cefalosporine: I generazione

Cefalotina





Cefazolina



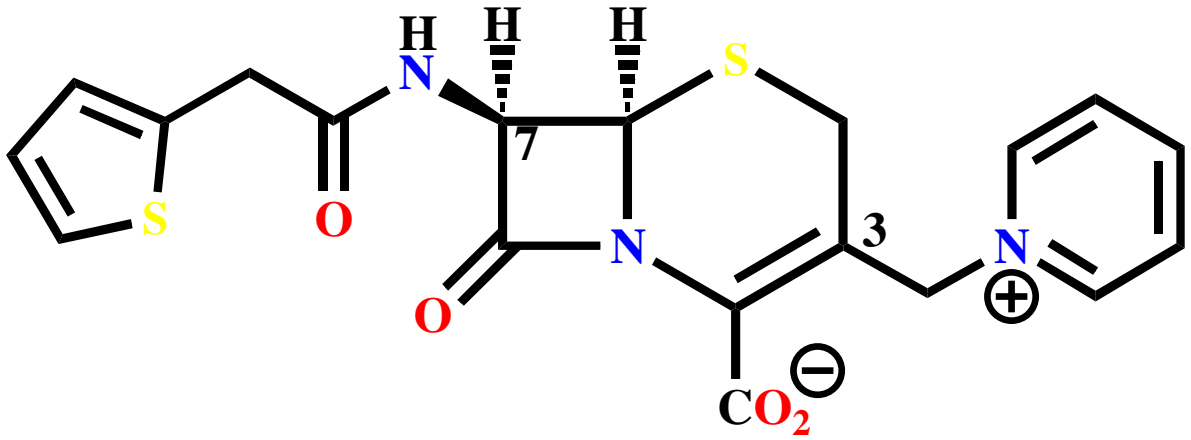
1,3,4-thiadiazole

- Più attiva della penicillina contro batteri Gram-
- **Meno allergenica**
- Utile vs ceppi di *S. aureus* produttori di penicillinasi
- Non attivo vs *P. aeruginosa*
- Scarsamente assorbito dal tratto gastrointestinale
- Somministrato per iniezione
- **Metabolizzato:** deacetilazione in 3 (idrossimetile)
- Metabolita: meno attivo
- OH: peggiore gruppo uscente

Cefalosporine: I generazione

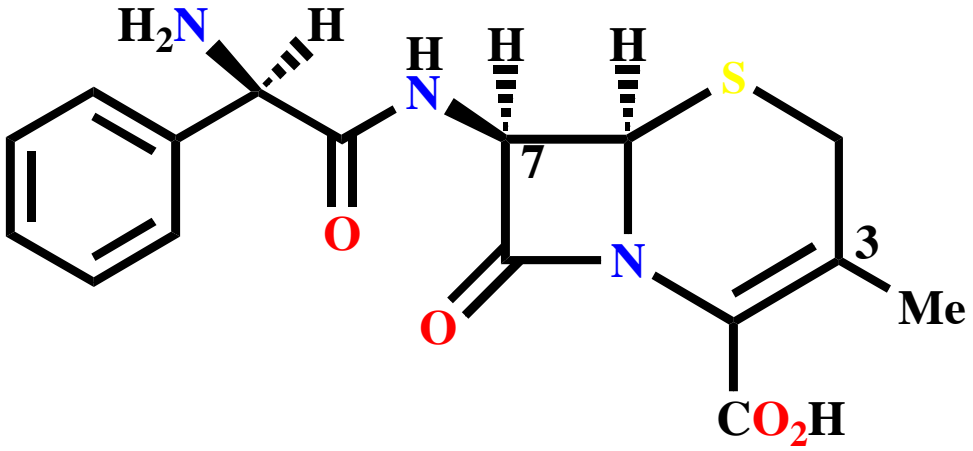
Cefaloridina

- Anello piridinico stabile al metabolismo
- Buon gruppo uscente (neutralizzazione di carica)
- Zwitterione
- Solubile in acqua
- Scarsamente assorbito attraverso la parete intestinale
- Somministrato per iniezione
- **A dosi elevate: nefrotossica**
- Ritirata dal commercio in Italia



Cefalosporine: I generazione

Cefalexina



- Metile in 3: cattivo gruppo uscente
- Metile in 3: diminuzione dell'attività
- Metile in 3: aumento dell'assorbimento orale
- Somministrata per via orale
- Gruppo amminico idrofilo al α-carbonio della catena laterale: compensazione della perdita di attività dovuta al gruppo metilico

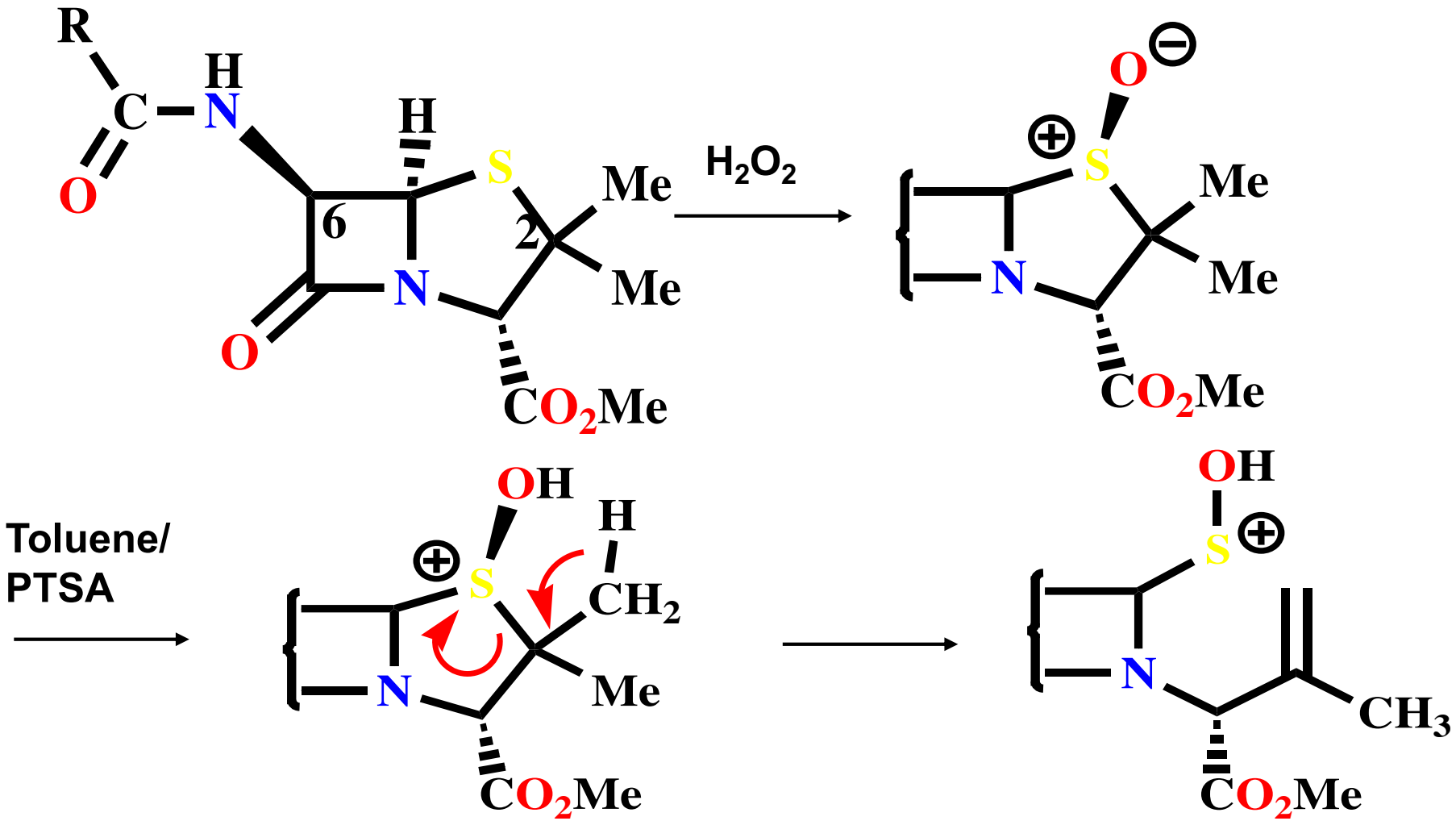
Cefalosporine: I generazione

- Attività generalmente inferiore alle penicilline
- Più ampia attività rispetto alla penicillina G
- Attività migliore verso cocchi Gram+
- Utili per alcune infezioni da Gram-

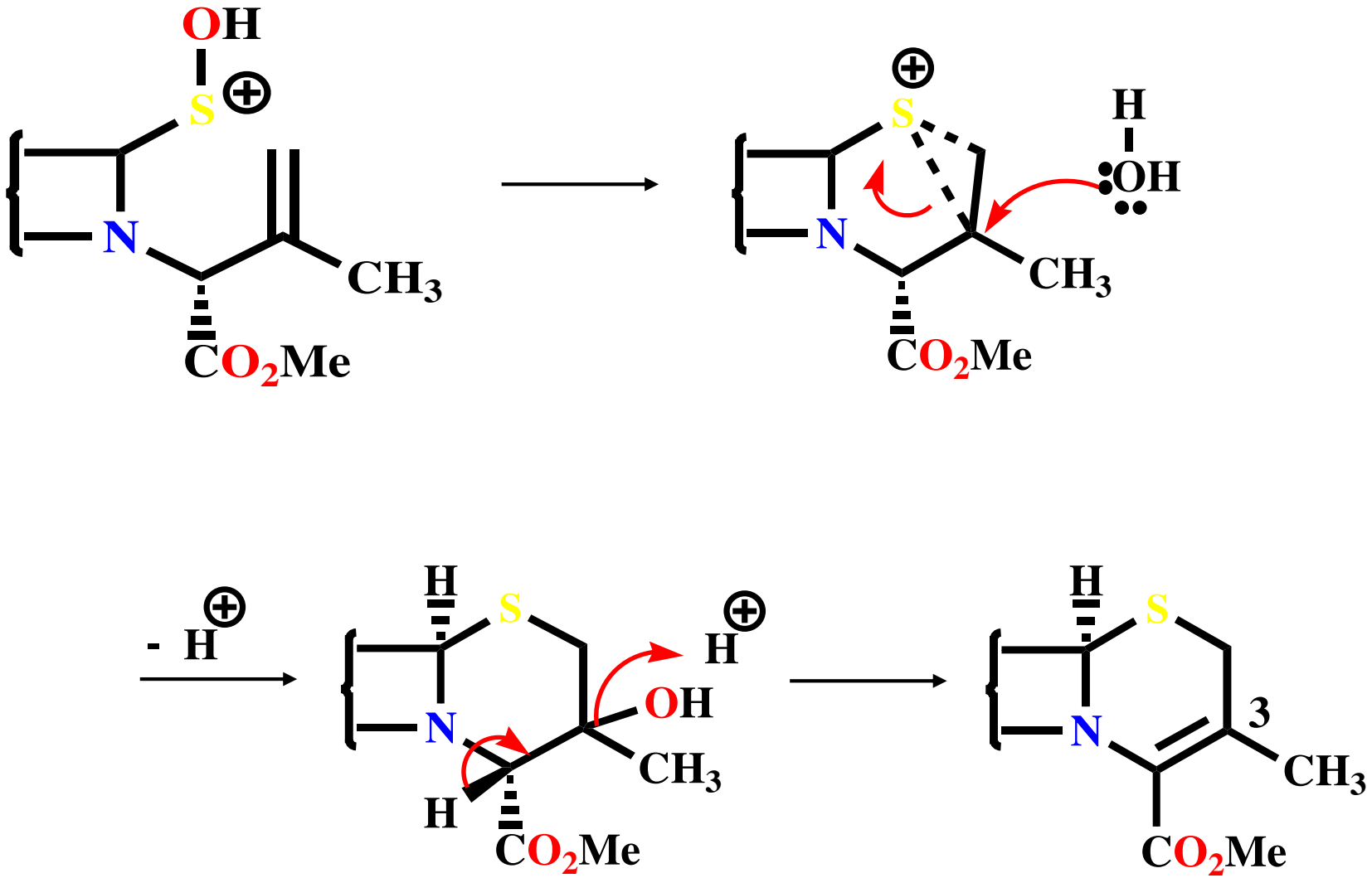
- Utili contro *S. aureus* e infezioni da streptococco quando penicilline sono da evitare

- Scarsamente assorbite attraverso la parete intestinale (ad eccezione delle 3-metil cefalosporine)
- Somministrati parenterale
- Resistenza di batteri Gram-: presenza di β-lattamasi più efficaci

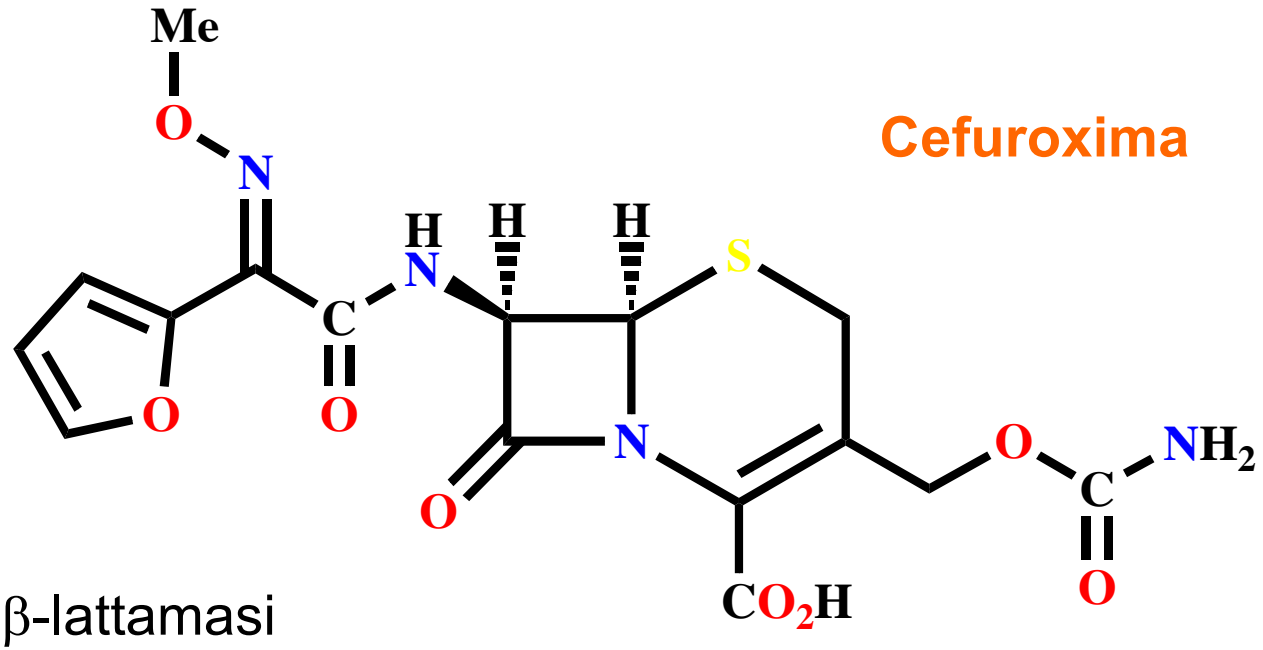
Cefalosporine: I generazione



Cefalosporine: I generazione



Cefalosporine: II generazione



Cefuroxima

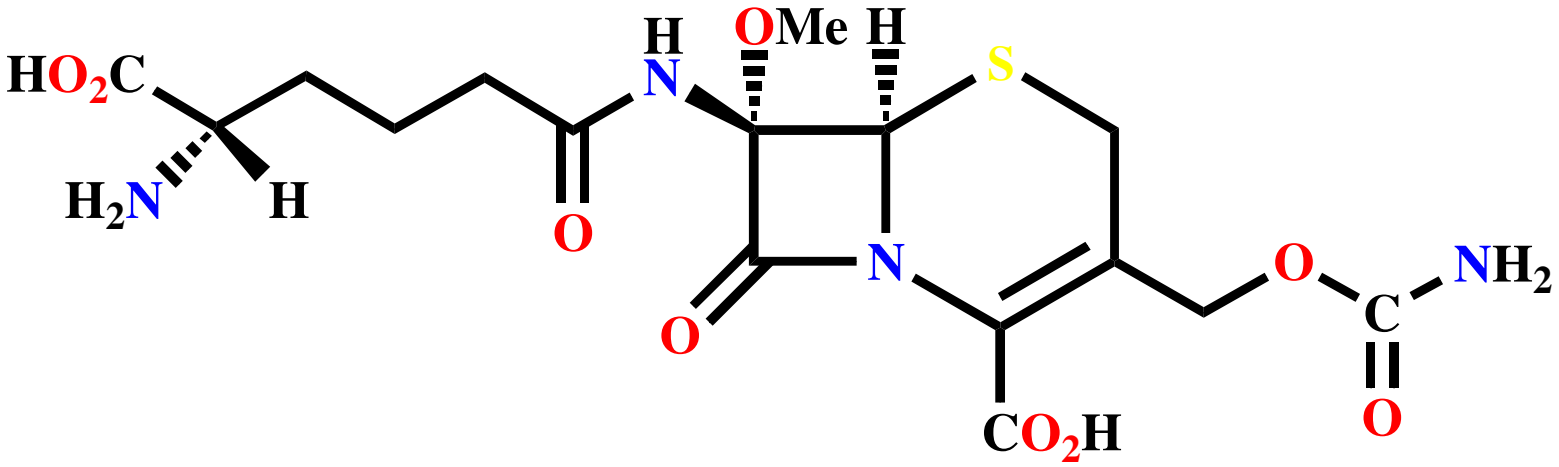
- Maggiore stabilità contro β-lattamasi
- Isomero *anti* perde tale proprietà
- Resistente alle esterasi (gruppo uretano)
- Ampio spettro d'azione
- Utile contro gli organismi che hanno acquisito resistenza alla penicillina
- Non attivo contro *P. aeruginosa*
- Usato clinicamente contro le infezioni respiratorie

Cefalosporine: II generazione

Cefamicine

Cefamicina C

- *Streptomyces clavuligerus*
- Modifiche effettuate sulla catena laterale 7-acilamminica

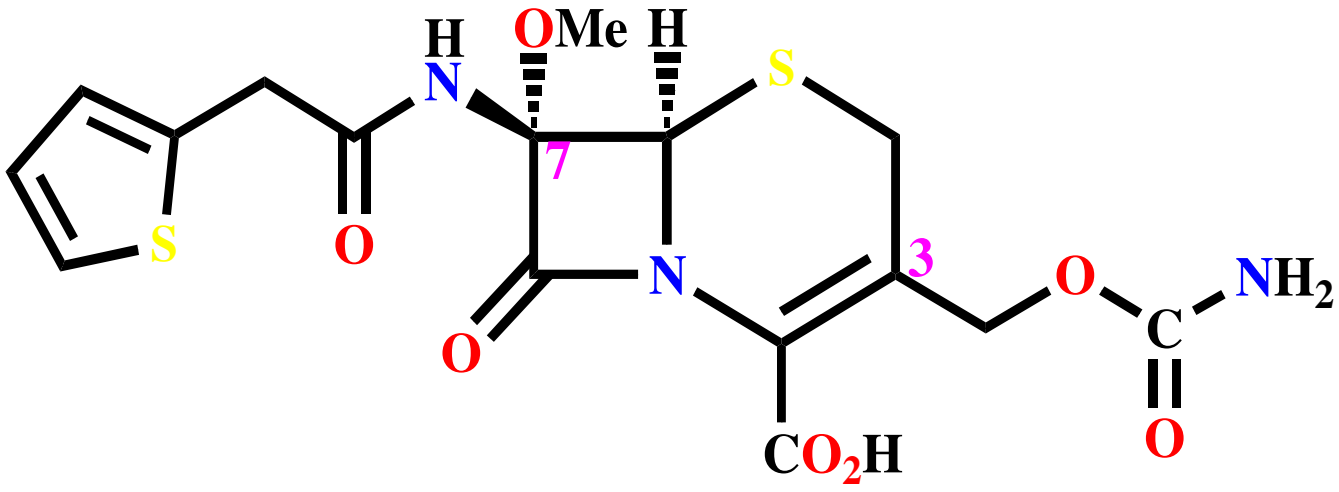


Da Cefamicina C (prodotto naturale):

- Cefamicine semisintetiche
- Stabili verso le β-lattamasi
- Stabili verso le esterasi
- Via parenterale

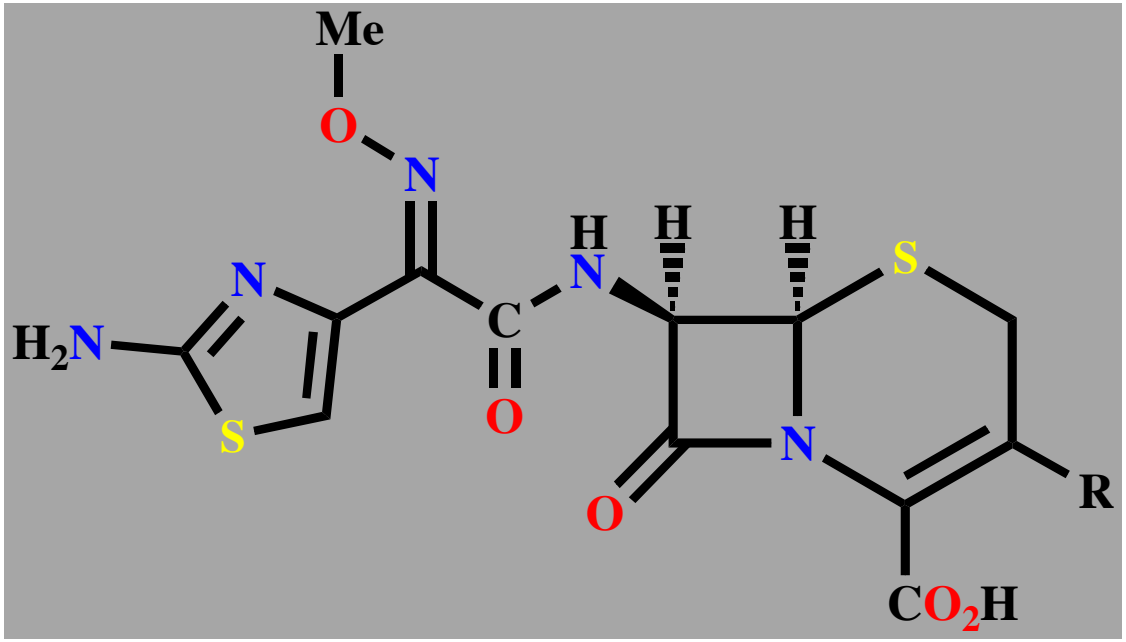
Cefalosporine: II generazione

Cefoxitina



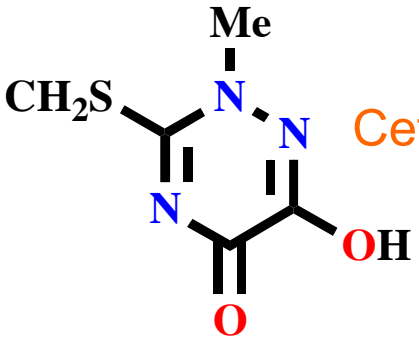
- **Spettro di attività più ampio** delle cefalosporine di prima I generazione
- **Maggiore resistenza alle β-lattamasi**
- Gruppo 7-metossi: ingombro sterico
- Gruppo uretano stabile al metabolismo

Cefalosporine: III generazione



R

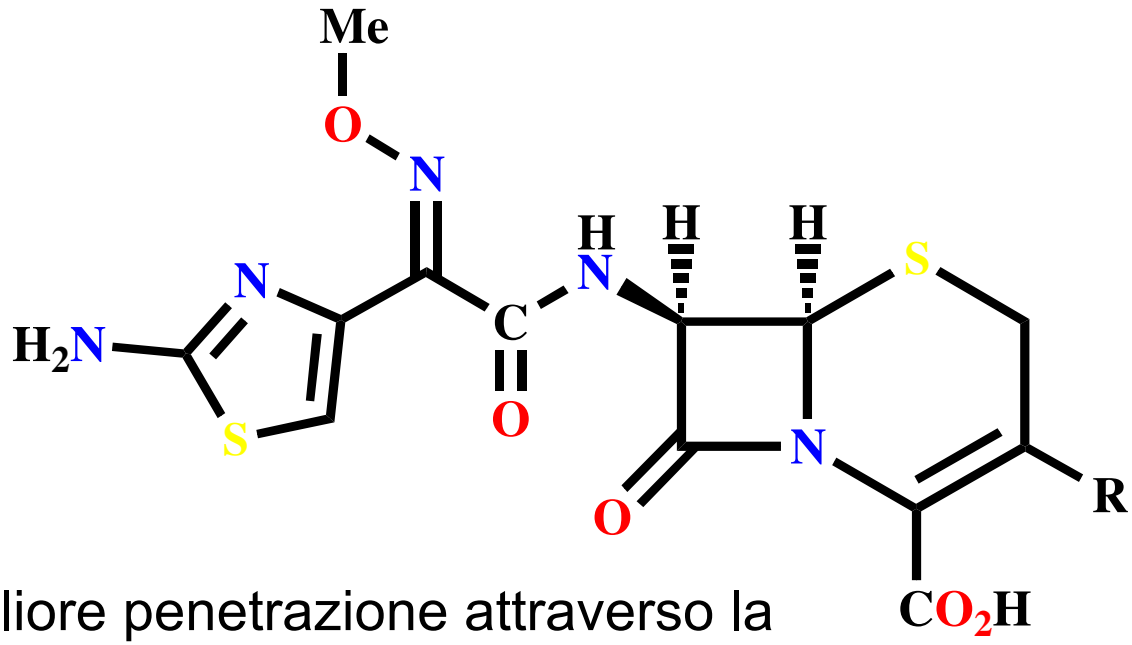
Cefotaxima
Ceftizossima



Ceftriaxone

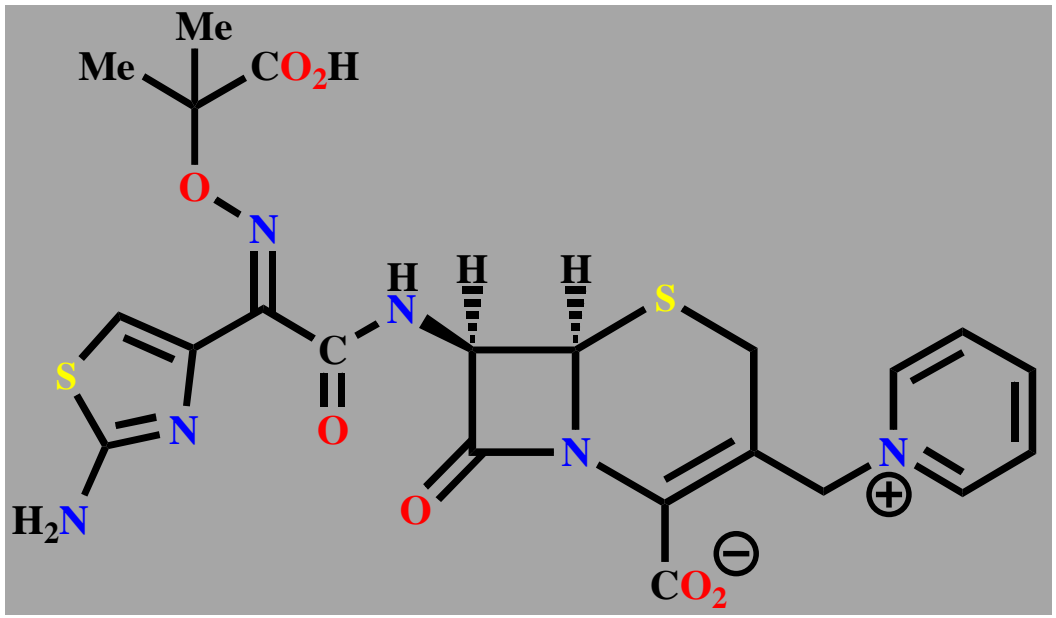
(6*R*,7*R*)-7-{[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)->2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-{[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)thio]methyl}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Cefalosporine: III generazione



- Anello aminotiazolico: migliore penetrazione attraverso la membrana esterna dei batteri Gram-
- Migliore affinità per la transpeptidasi
- **Buona attività contro i batteri Gram-**
- Attività variabile contro Gram+
- Attività variabile vs *P. aeruginosa*
- Mancanza di attività contro *S. aureus* MRSA meticillino-resistente
- Generalmente utilizzati in gravi infezioni

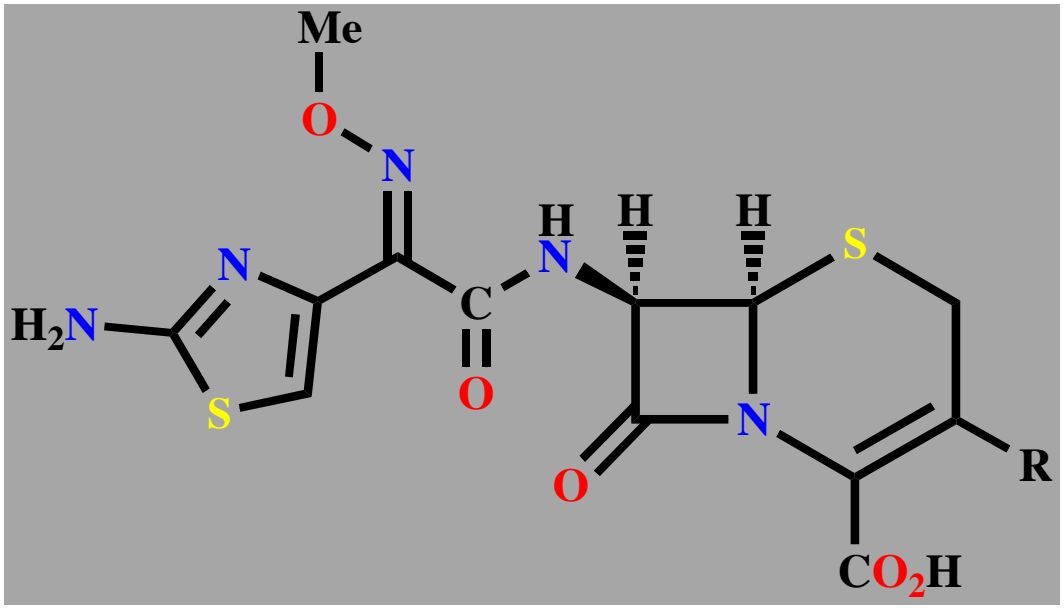
Cefalosporine: III generazione

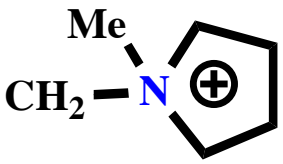


Ceftazidima

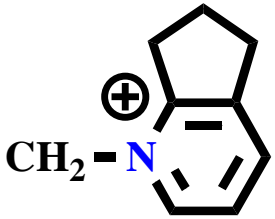
- Cefalosporina iniettabile
- Eccellente attività vs *P. aeruginosa* e altri batteri Gram-
- Attraversamento della barriera emato-encefalica
- Usato per il trattamento di meningite

Cefalosporine: IV generazione





Cefepima



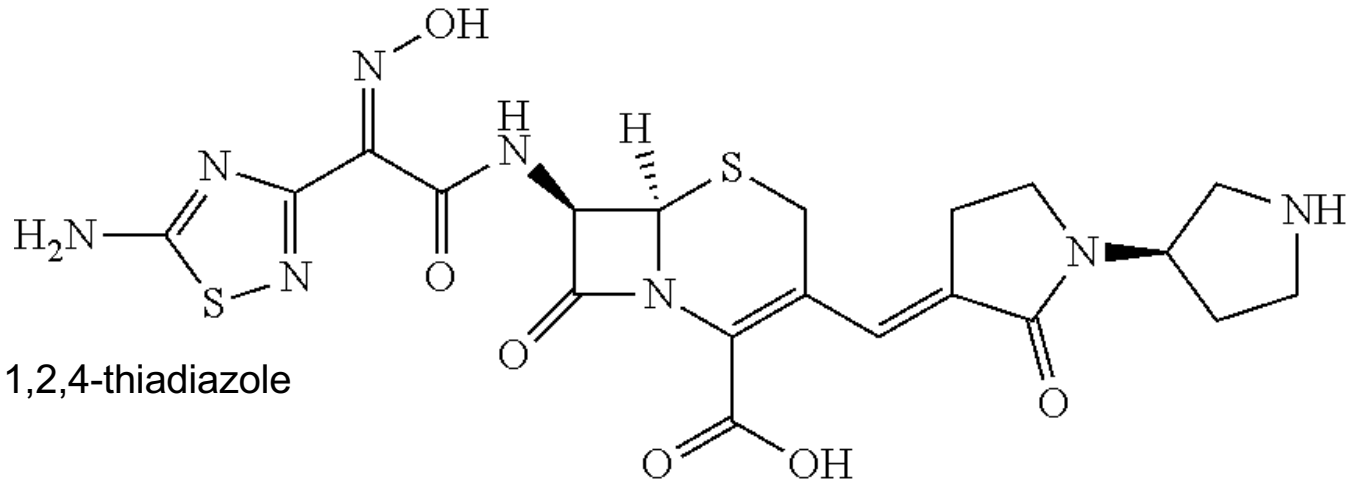
Cefpirone

6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridinium

- Composti zwitterionici
- Maggiore capacità di attraversare la membrana esterna dei batteri Gram-
- Buona affinità per la transpeptidasi
- Bassa affinità per alcune β-lattamasi
- Attivo contro batteri Gram+ e una vasta gamma di batteri Gram-
- Attivo vs *P. aeruginosa*

Cefalosporine: V generazione

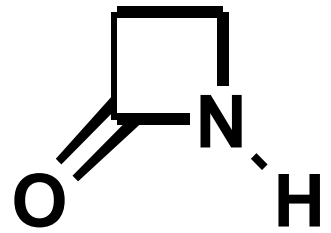
Ceftobiprolo



1,2,4-thiadiazole

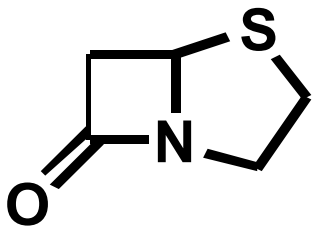
- Approvato da FDA, Canada e Svizzera (2008)
- Attivo verso *S. pneumoniae* penicillina resistente, *S. aureus* meticillina resistente, *P. aeruginosa*, Enterococchi
- Particolarmente indicato per le infezioni della pelle e dei tessuti molli
- Somministrazione ev o im

β-lattamici

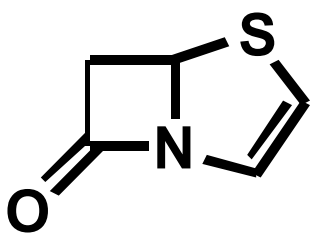


nucleo β-lattamico
(azetidinone)

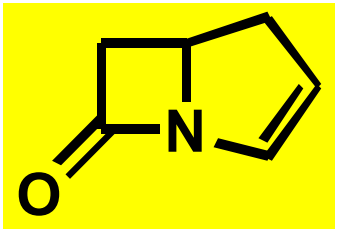
In pratica è il farmacoforo



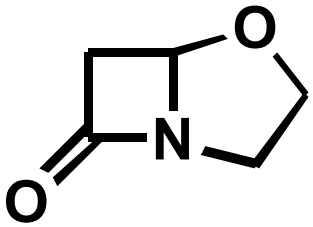
Penam
penicilline



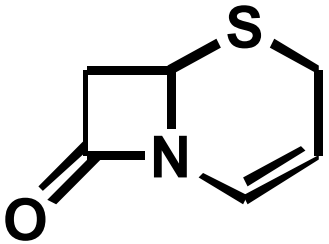
Penem
faropenem



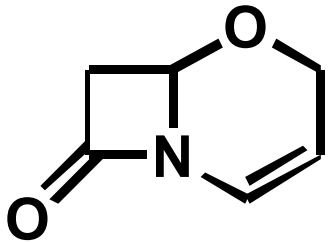
Carbapenem
tienamicine



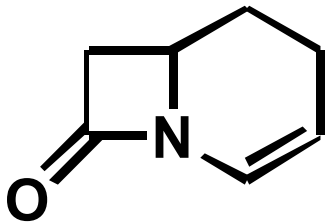
Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico



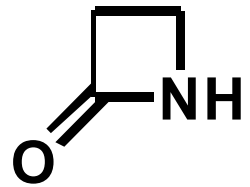
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef



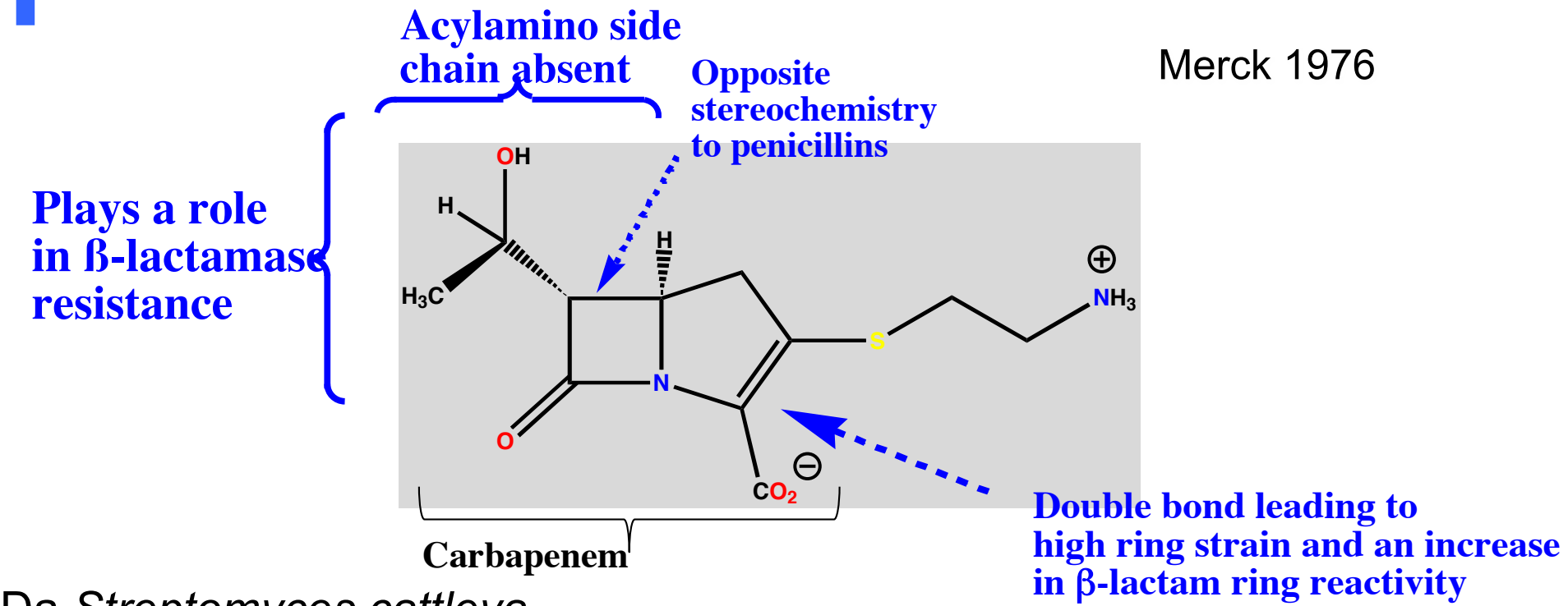
Carbacefem
lorcabacef



Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

Tienamicina

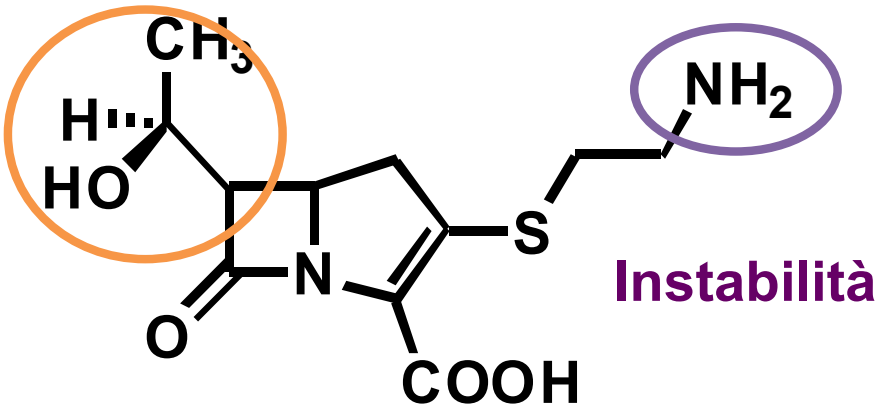
Merck 1976



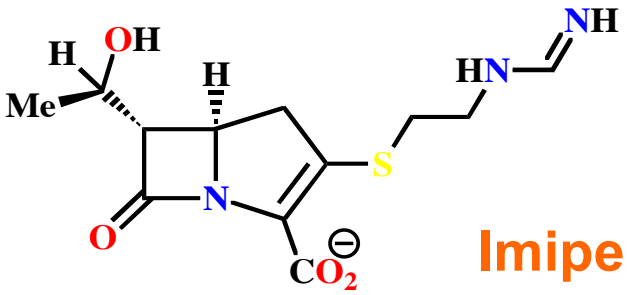
- Da *Streptomyces cattleya*
- Potente
- Ampio spettro di attività contro Gram+ e batteri Gram-
- Attiva contro *Pseudomonas aeruginosa*
- Bassa tossicità
- Alta resistenza alle β-lattamasi
- Scarsa stabilità in soluzione (dieci volte meno stabile di Pen G)

Tienamicina e suoi derivati

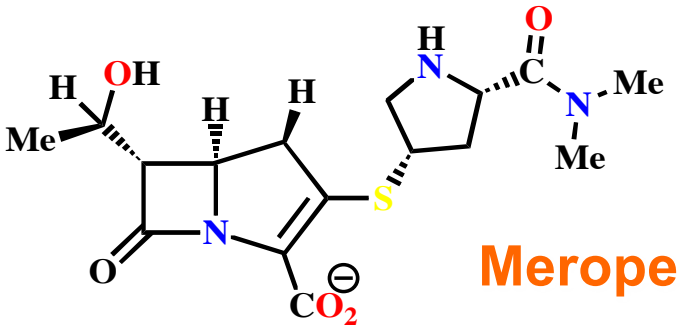
- S sostituito con C e doppio legame
- Notevole tensione dell'anello
- Alta reattività ed instabilità



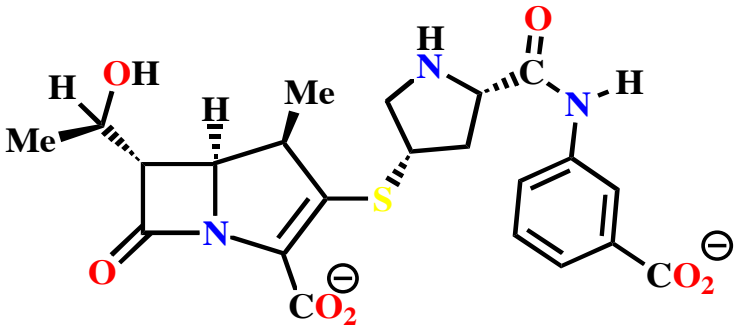
Instabilità



Imipenem



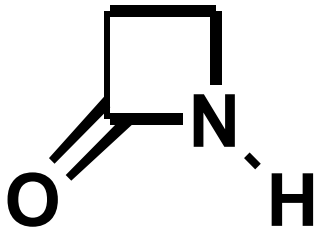
Meropenem



Ertapenem (2002)

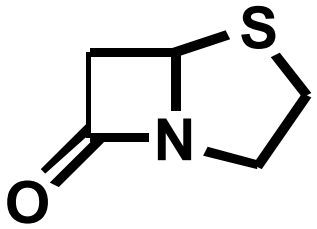
- **Interazioni con PBP diverse**
- **Resistenza alle β-lattamasi**

β-lattamici

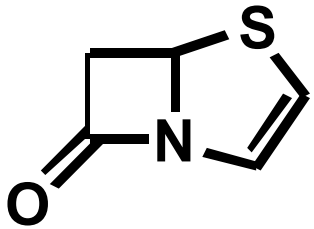


nucleo β-lattamico
(azetidinone)

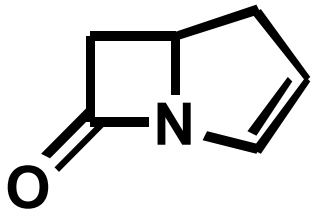
In pratica è il farmacoforo



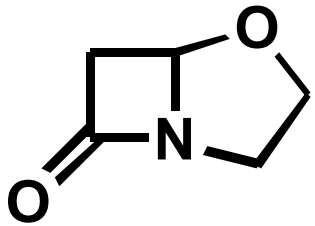
Penam
penicilline



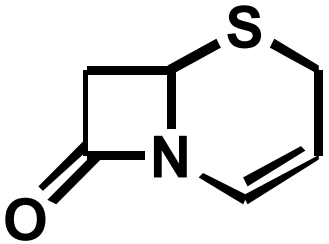
Penem
faropenem



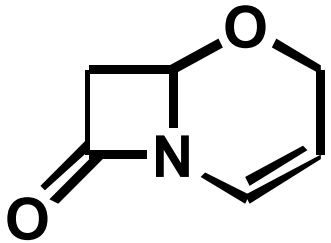
Carbapenem
tienamicine



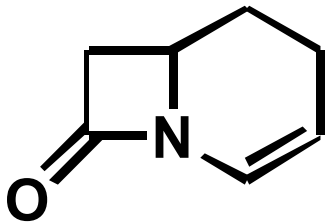
Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico



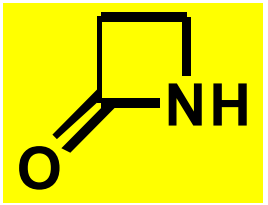
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef

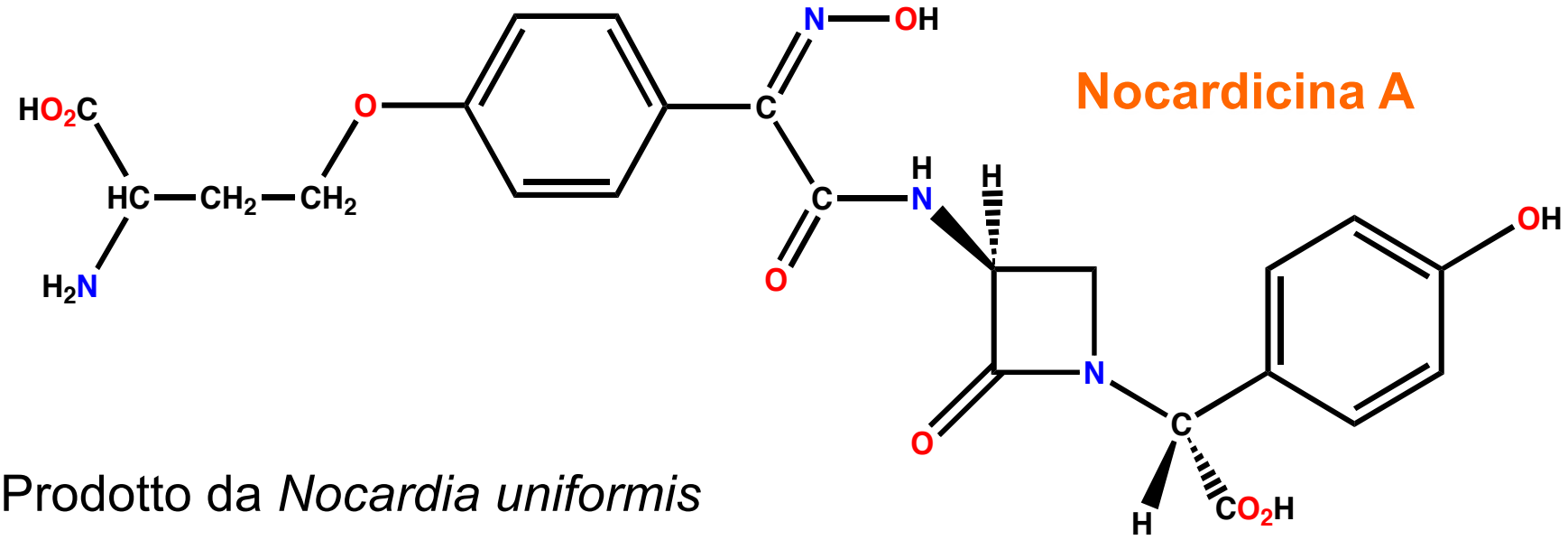


Carbacefem
lorcabacef



Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

Monobattami

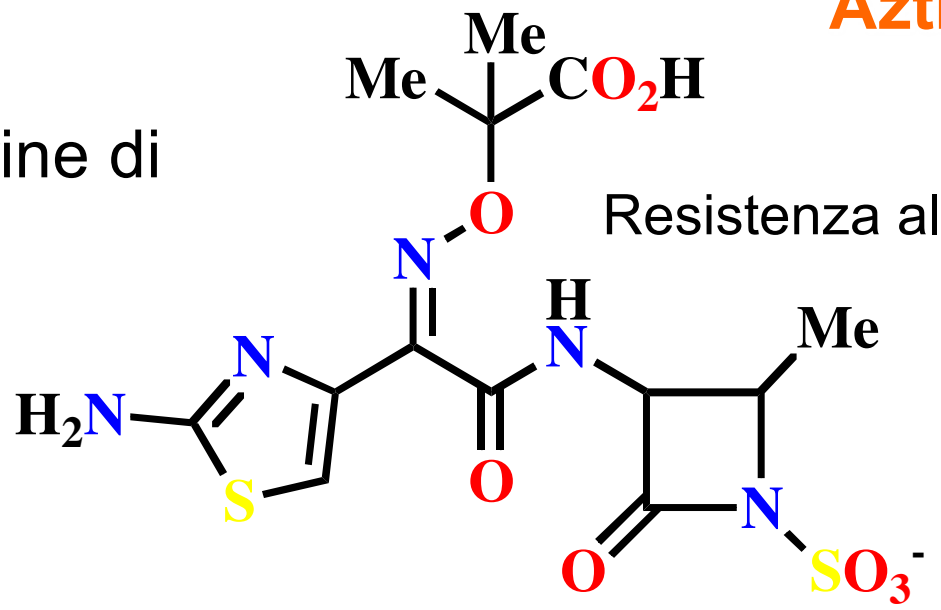


- Prodotto da *Nocardia uniformis*
- Anello monociclico beta-lattamico
- Moderatamente attivo in vitro contro un ristretto gruppo di batteri G(-)
- Attivo vs *P. Aeruginosa*
- Inattivo vs batteri G(+)
- Probabile diverso meccanismo rispetto alle penicilline
- Bassa tossicità

Monobattami

Simile a cefalosporine di 3° e 4° Gen

Aztreonam

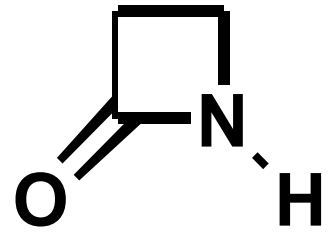


Resistenza alle β-lattamasi

- **Totalmente sintetico**
- **Attività G(-)**
- Utilizzato per **infezioni ospedaliere**
- Somministrato per iniezione endovenosa
- Usato per pazienti con allergie alle penicilline e cefalosporine
- Nessuna attività contro G(+) batteri anaerobi

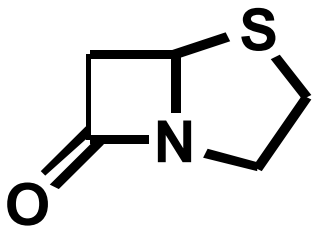
- Analogia con carbossile
- Fortemente elettronattrattore
- Reattività dell'anello lattamico

β-lattamici

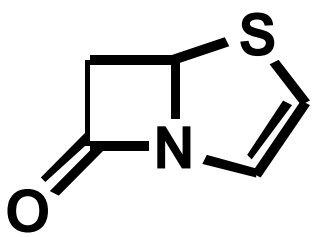


nucleo β-lattamico
(azetidinone)

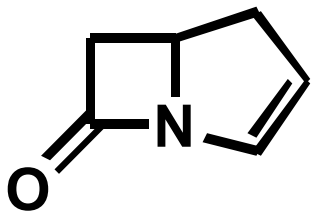
In pratica è il farmacoforo



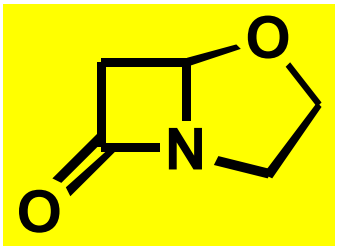
Penam
penicilline



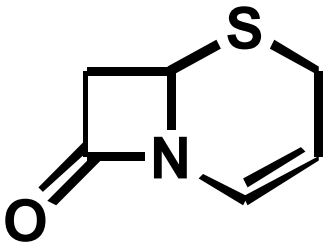
Penem
faropenem



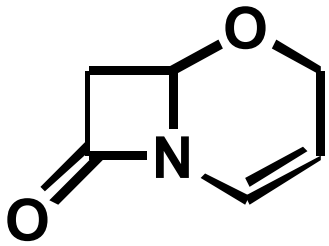
Carbapenem
tienamicine



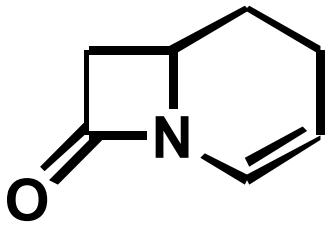
Clavam (Oxapenam)
Acido clavulanico



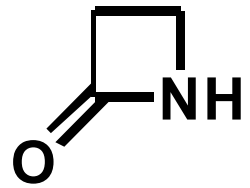
Cefem
cefalosporine,
cefamicine



Oxacefem
latamoxef

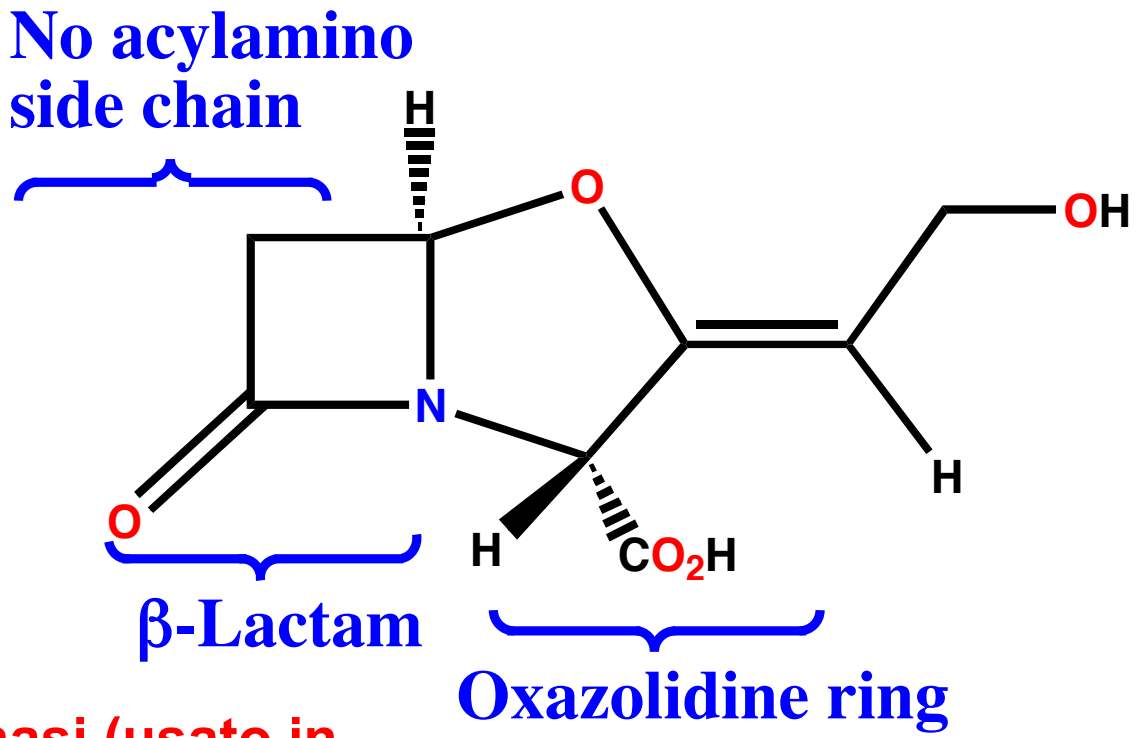


Carbacefem
lorcabacef



Monobactam
nocardicine
(aztreonam)

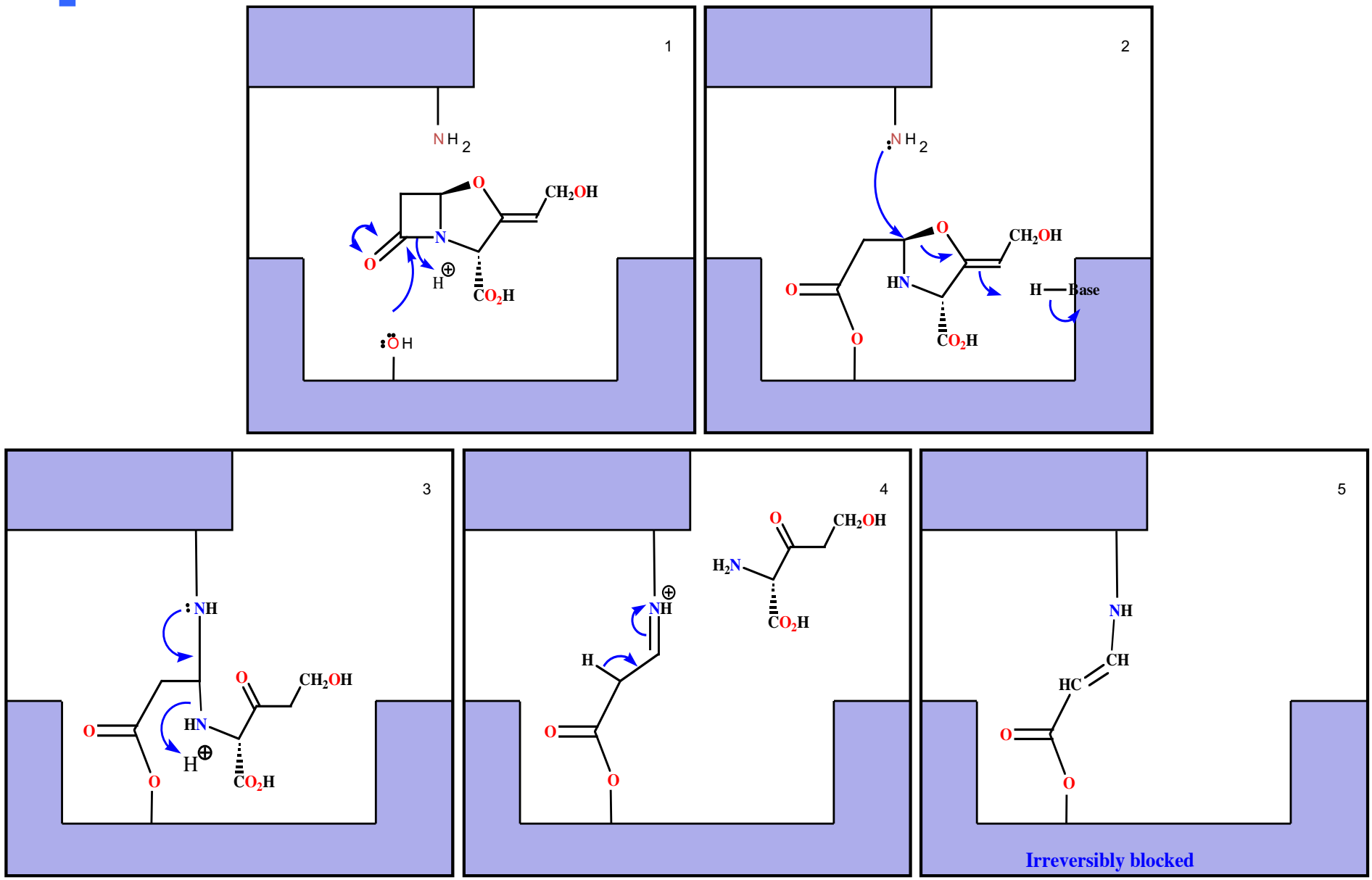
Acido clavulanico



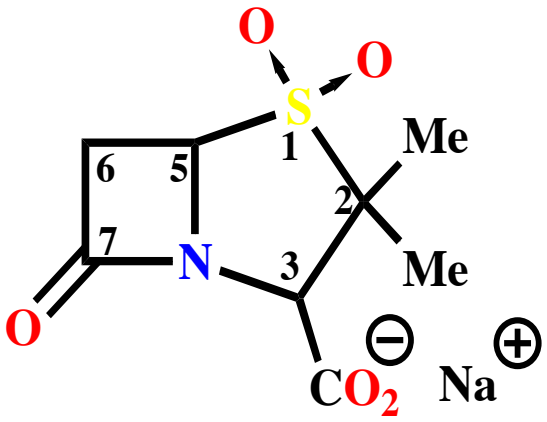
- *Streptomyces clavuligerus*
- Privo di attività antimicrobica

- **Inibitore irreversibile β-lattamasi (usato in associazione)**
- Inibitore suicida
- Associazioni con sinergismo di azione nei confronti di batteri produttori di beta-lattamasi
- Ben assorbito per os

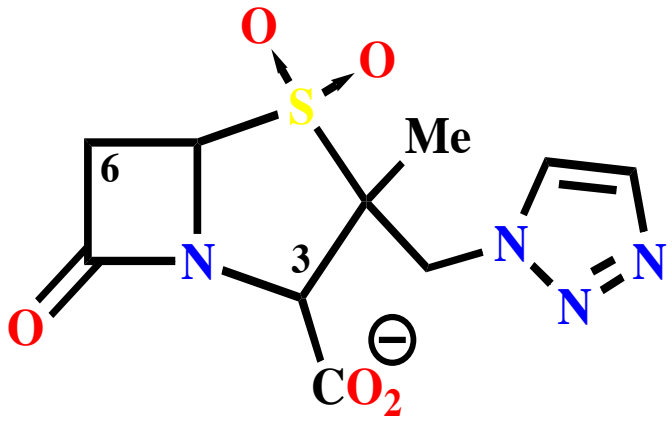
Acido clavulanico



Derivati solfonici



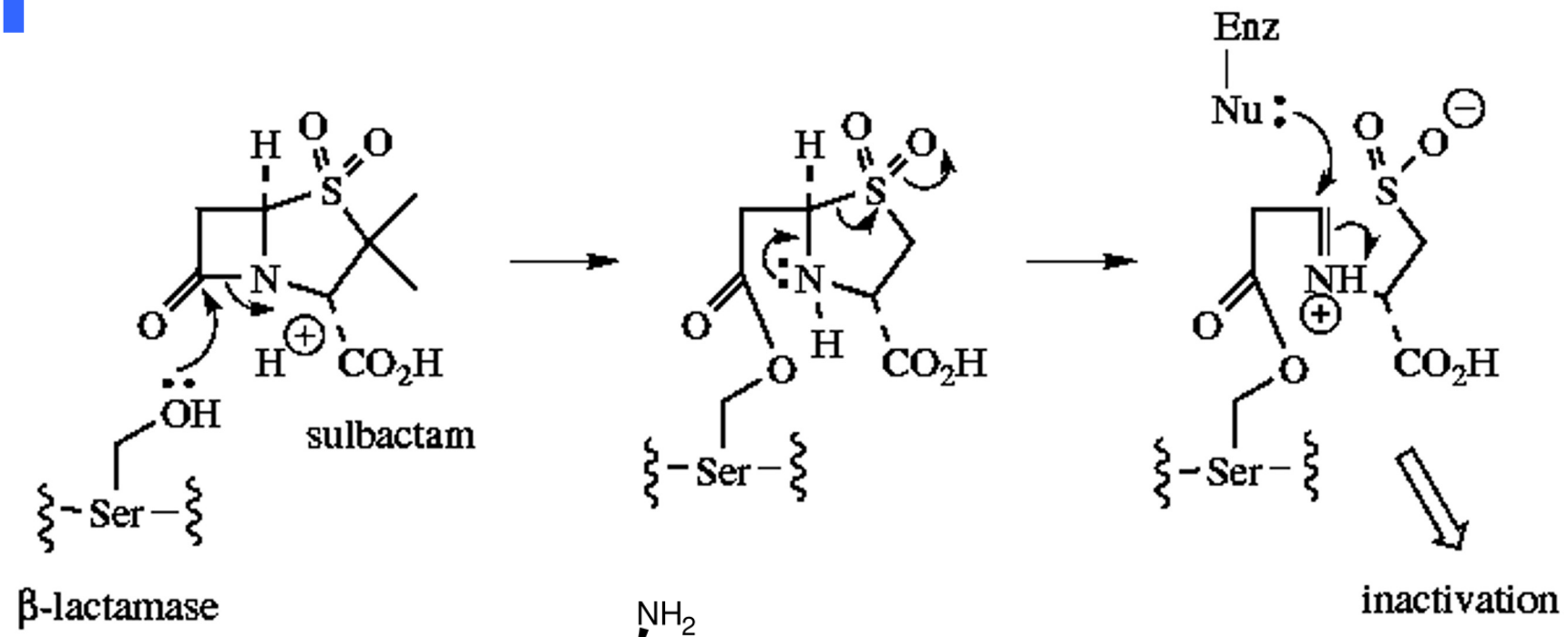
Sulbactam

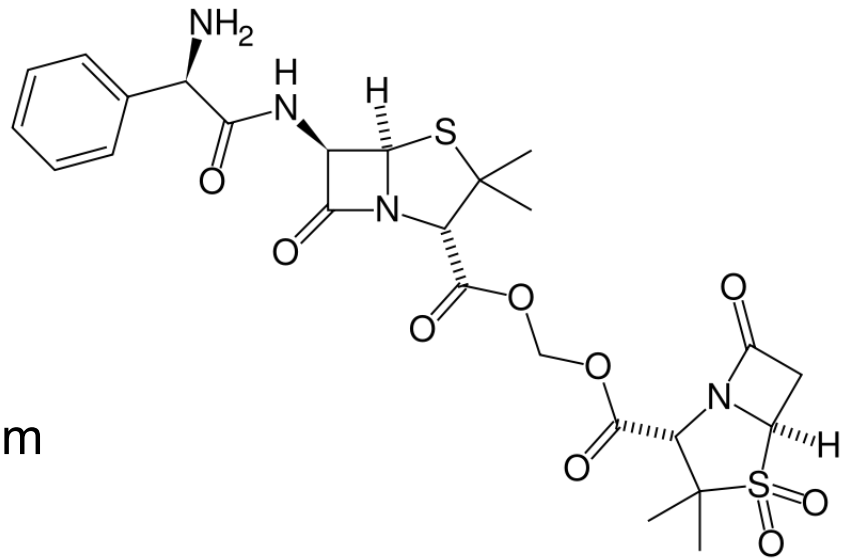


Tazobactam

- Substrati suicidi per le beta-lattamasi
- **Sulbactam**: più ampio spettro di attività contro beta-lattamasi dell'acido clavulanico, ma meno potente
- Sulbactam: scarsamente assorbito
- Ampicillina + sulbactam
- Tazobactam: più ampio spettro di attività contro beta-lattamasi dell'acido clavulanico; potenza simile
- Piperacillina + tazobactam

Derivati solfonici





Sultamicillina

Ampicillina + sulbactam