

## رابعاً: التتراسيكلينات TETRACYCLINES

### مقدمة:

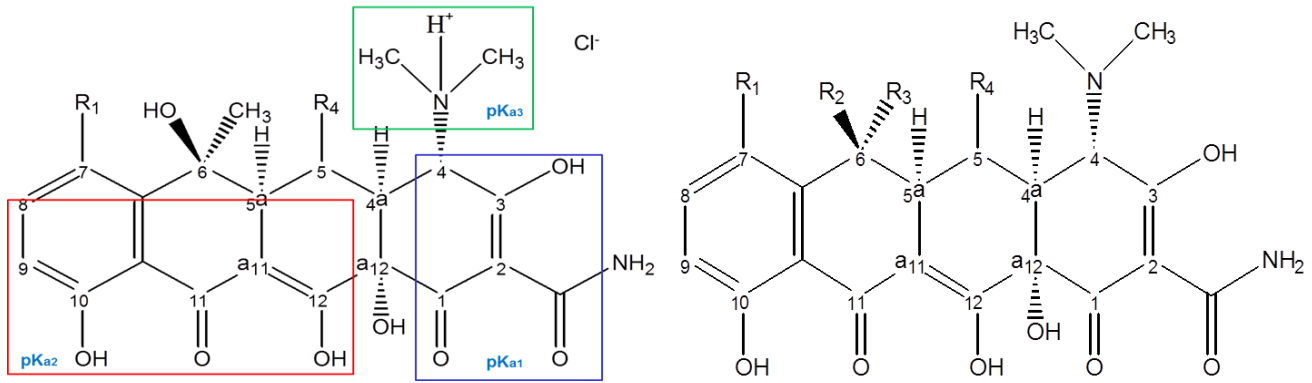
- وهي عبارة عن مركبات تحوي أربع حلقات ولها عدة مشتقات منها:

tetracycline, rolitetracycline, oxytetracycline, chlortetracycline, demeclocycline  
meelocycline, methacycline, doxycycline, and minocycline

- فعالية هذه المركبات مرتبطة بوجود أربع حلقات بشكل طبيعي.

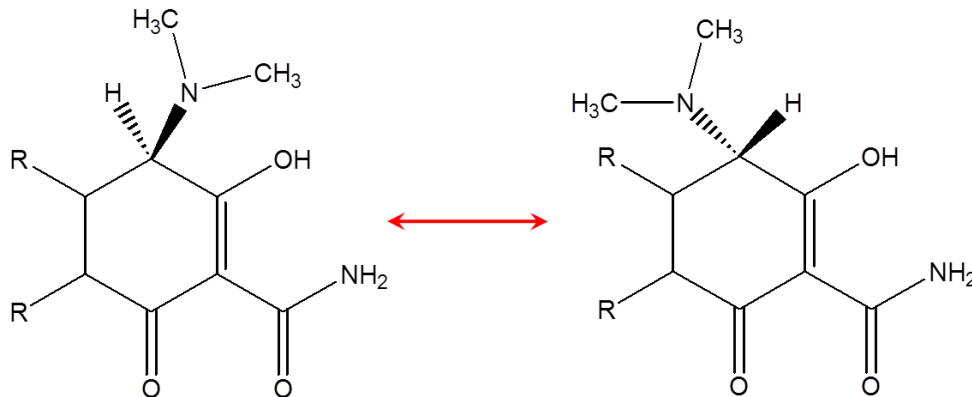
صيغتها العامة: وهي تحوي أربع حلقات وهذه الحلقات بدءاً من اليمين باتجاه اليسار:

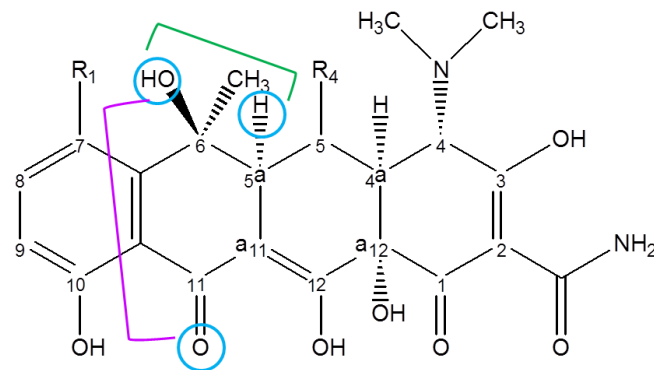
حلقة فيها كيتون وإينول (كيتو إينول) - حلقة فيها إينول - حلقة غير عطرية فيها كيتون - حلقة عطرية فينولية



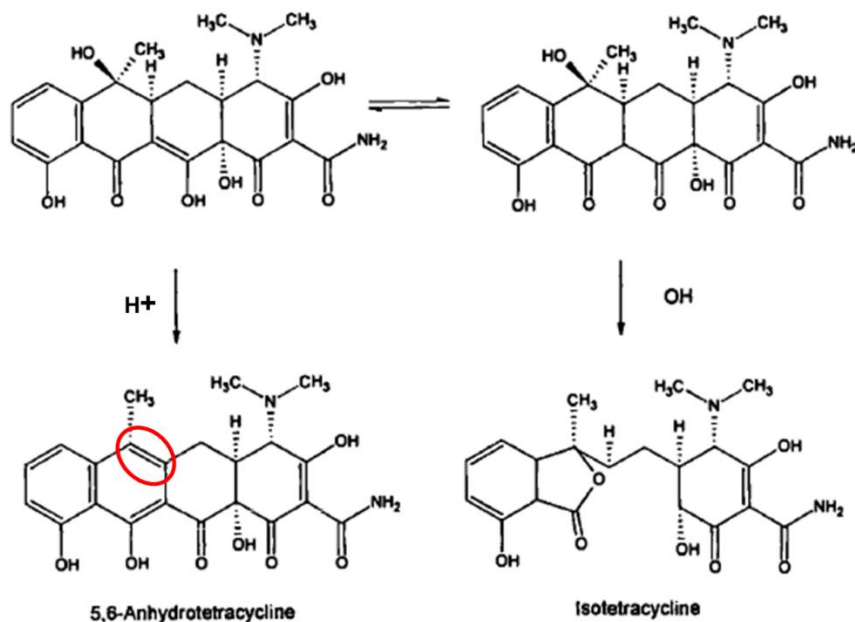
### ملاحظات:

- لدينا في المركب وظيفتين حمضيتين ووظيفة أساسية حيث أنه في أول ثلاث حلقات وظيفة حمضية (الوظيفة الفينولية والكيتونية والإينولية مترافقة معاً وتشكل وظيفة حمضية واحدة) وفي الحلقة الرابعة وظيفة حمضية ولدينا أيضاً وظيفة أمينية في الحلقة الرابعة وبالتالي المركب مذبذب.
- هذه المركبات لها مماكبين يسميان إبيميرات epimers.
- هناك ظاهرة هامة لهذه المركبات عند الكربون الرابع وهي وجود هذه المماكبات في ال PH العادي.

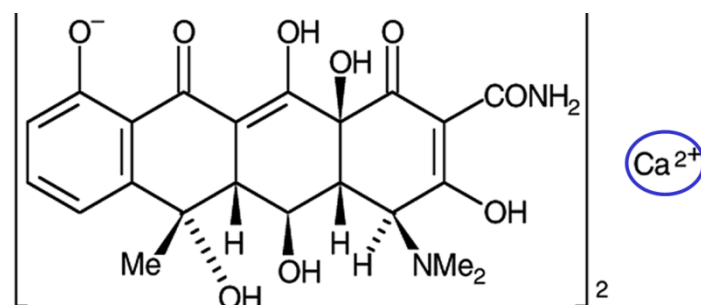


الخواص الكيميائية:

- بمفاعلتها مع الحموض القوية يحصل حذف ماء وغالباً ما يبقى ناتج التفاعل هنا فعال.
- في وسط قلوي تهاجم زمرة الهيدروكسيل ذرة الأوكسجين في زمرة الكربونيل ونحصل على ناتج التخرّب وهو حلقة لاكتونية غير فعالة.



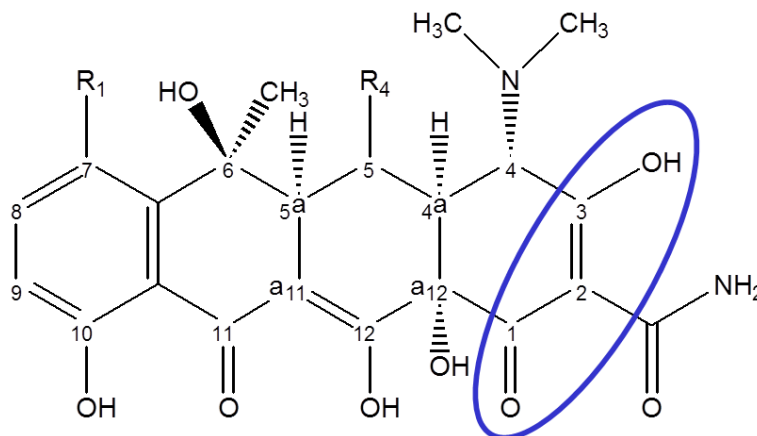
- هناك علاقة وطيدة بين التتراسيكلين (أصفر اللون) والكالسيوم حيث يرتبط التتراسيكلين بالكالسيوم ويؤدي إلى ترسبات صفراء اللون على الأسنان والعظام ولذلك لا يعطى للحوامل والأطفال.



طيفها الجرثومي: تمتلك التتراسيكلينات أوسع طيف بين المضادات الحيوية ضد الجراثيم موجبة وسالبة الغرام.

### علاقة البنية بالتأثير للتتراسيكلينات (هام):

- كل مشتقات التتراسيكلينات يجب أن تكون رباعية الحلقة.
- إن المركب **6-demethyl-6-deoxytetracycline** هو المركب الأساس (البنية الأساسية) الذي تبنى عليه صيغة التتراسيكلينات.

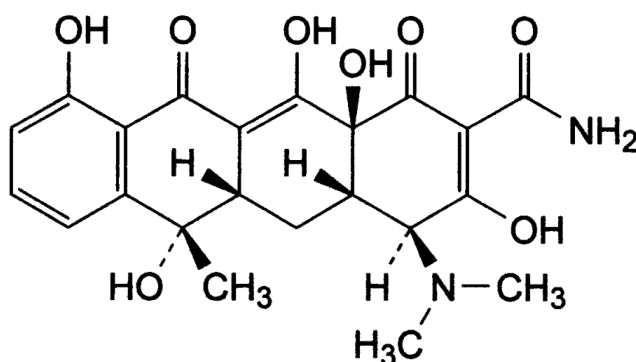


**6-demethyl-6 deoxytetracycline**

- إن الزمرة ضمن الدائرة مهمة من أجل الفعالية أي أن النظام الكيتو إينولي من C<sub>1</sub> وحتى C<sub>3</sub> مهم من أجل الفعالية وأي تغيير يغير في الفعالية سلباً.
- إن استبدال الأמיד في الموقع 2 بمجموعات وظيفية أخرى (أدهيد أو نتريل) يقلل من الفعالية.
- إن زمرة دي ميثيل أمينو في الموقع 4 مهمة من أجل الفعالية وإن استبدالها بأي زمرة أخرى فإن ذلك يخفض الفعالية.
- إن الاسترات المتشكلة على زمرة الهيدروكسيل (بمفاعلتها مع حمض) في الموقع C<sub>12</sub> غير فعالة.
- في الموقع C<sub>11a</sub> لا يوجد مستبدل ويوجد رابطة مضاعفة وفي حال إجراء الكلة (إشباع الرابطة المضاعفة) فإن ذلك يعطي مكونات غير فعالة.
- بالعكس فإن أي تعديل على المواقع التالية (5, 5a, 6, 7, 8, and 9) يمكن أن يعطي غالباً مركبات ذات فعالية أفضل.
- (هام): إن الموقع 6 أفضل موقع من أجل تغيير المستبدلات والحصول على مشتقات فعالة.

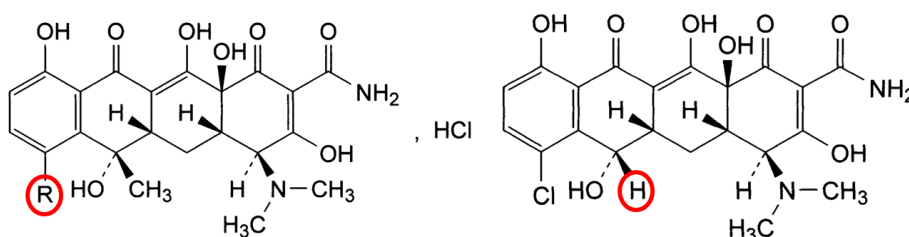
من الأمثلة نذكر:*Tetracycline* التتراسيكلين

- وهو يستخدم بشكل ملح هيدروكلوريد وهو بلون أصفر واضح (ساطع) وعند التعرض للضوء يصبح اللون أغمق.
- هناك مشاركات معه لزيادة توافره الحيوي مثل مشاركته مع مغنزيوم كلوريد لتحسين تركيزه البلازمي.
- استخدام: مضاد حيوي واسع الاستخدام بشكل كبسولات، مراهم عينية أو موضعية جلدية.
- كما يستخدم موضعياً لعلاج حب الشباب.



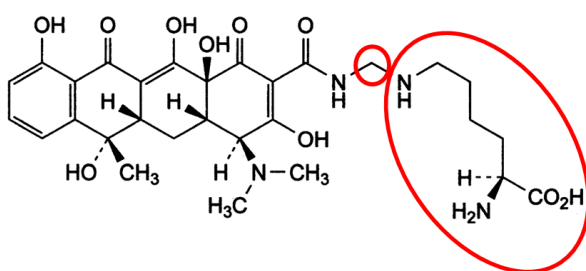
وهناك مشتقات أخرى مثل:

- **كلورتتراسيكلين:** يحوي كلور في الموقع بارا.
- **ده ميكلوسيكالين:** منزوع الميثيل على الحلقة الكيتونية ومستبدل بهيدروجين.
- **ليميسيكالين:** وهو عبارة عن ليزين ميثيل سيكلين.

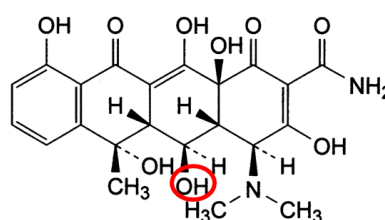


Compound	R	Molecular formula	$M_r$
Chlortetracycline hydrochloride	Cl	$C_{22}H_{24}ClN_2O_8$	515.3
Tetracycline hydrochloride	H	$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$	480.9

Demeclocycline



Lymecycline

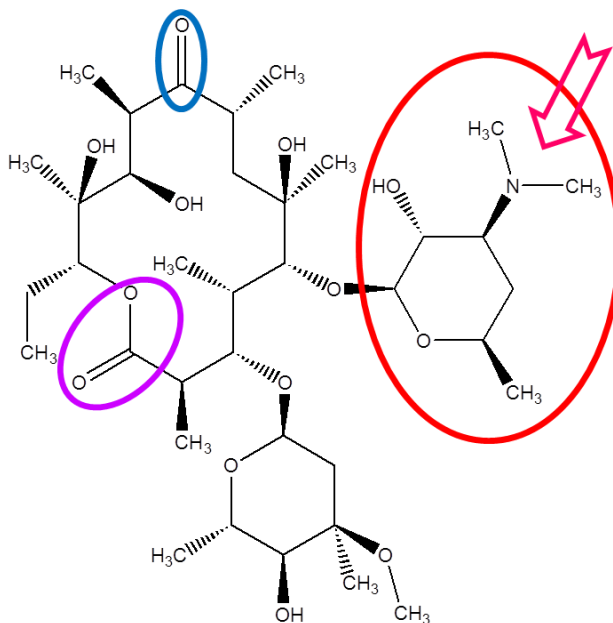


oxytetracycline

## خامساً: الماكروليدات MACROLIDES

### وهي بالتعريف:

- تحوي حلقة كبيرة مغلقة فيها ذرات كربون عددها (١٢-١٦ ذرة كربون).
- تحوي زمرة لاكتونية (استر حلقي مغلق).
- تحوي وظيفة كيتونية وسكر أميني مرتبط برابطة غليكوزيدية.
- يمكن أن تحوي سكاكر معتدلة.



### ملاحظات:

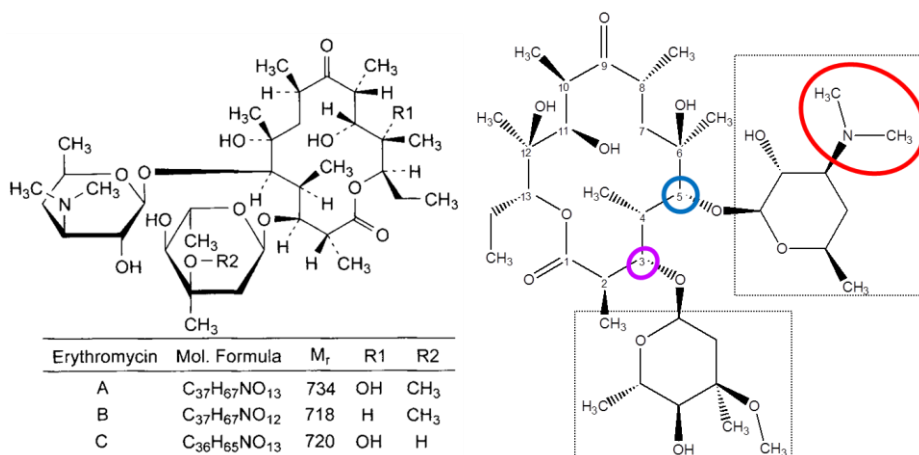
- من صيغتها هناك ثلاث زمر ضمن دوائر من خلالها يتم معرفة الماكروليدات.
- من اسمها ندرك أنها جزيئات ضخمة.
- باعتبار احتوائها على سكر أميني فإن الماكروليدات تعتبر مركبات أساسية أي تمتلك خواص الأساس الضعيف.
- إن الماكروليدات تحوي رابطة غليكوزيدية سهلة التحطم وعلى استر (لاكتون) يمكن مهاجمته وفتح الحلقة وبالتالي فإن هذه المركبات سهلة الحلمة.
- أيضاً يمكن مهاجمة الكيتون في هذه الماكروليدات وتخريب هذه الزمرة.

طيفها: ضد الجراثيم موجبة الغرام.



من الأمثلة نذكر:**١- إريثرومايسين Erythromycin:**

- يوجد منه ثلاث مأكبات وهي A, B, C والشكل التجاري هو erythromycin A والفرق بين هذه المأكبات هو في R1, R2.
- يحوي سكر أميني وسكر غير أميني.

**خواص الإريثرومايسين:**

- طعمه مر فهو بحاجة إلى تدابير معينة كأن نقوم بالتلبيس المعوي للتخلص من مشكلة المرارة.
- يحوي سكر أميني فهو أساس ضعيف ويكون فيه PKa=8.8 (عندما تكون قيمة ال PKa أقل من 5 يعتبر المركب حمضي ضعيف وفوق ال 5 يتجه المركب للاعتدال ثم القلوية) وهذه القيمة تدل على درجة التشرذ وقوتها.
- يمكن أن يكون بشكل صيدلاني فموي أو موضعي.
- لديه مشكلة أخرى وهي أن امتصاصه في الجهاز الهضمي ضعيف لذلك تم تحضير أملاح و استرات منه بهدف تحسين الانحلال والذوبان وبالتالي الامتصاص ومن الأملاح المتشكلة بإضافة الحموض إلى الإريثرومايسين والتي تتفاعل مع الزمرة الأمينية نذكر:
  - ❖ ملح الستيرات: المتشكل من حمض الستريك.
  - ❖ ملح اللاكتوبيونات: المتشكل من لاكتوبيونيك أسيد.

والمالحين السابقين يتشكلان بمفاعلة الكربوكسيل في الحمض مع الأمين في الإريثرومايسين وتشكيل الملح.

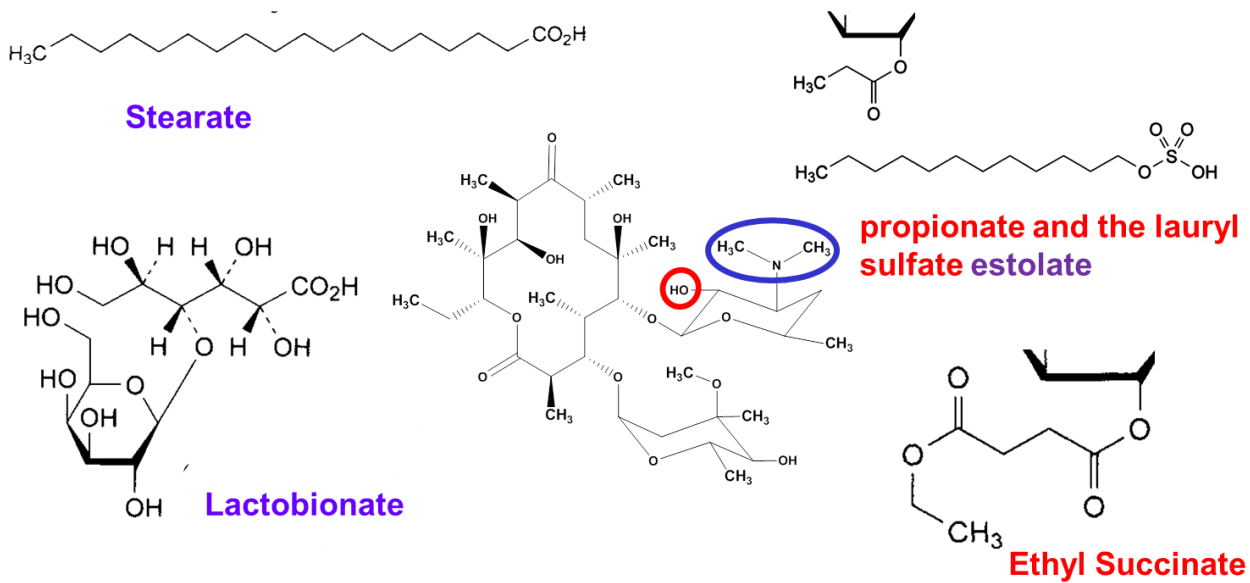
❖ ملح الاستولات: وهو عبارة عن لوريل سلفات+بروبيونيك أسيد+إريثرومايسين.

حيث يتفاعل حمض البروبيونيك مع زمرة الهيدروكسيل كما يتفاعل اللوريل سلفات مع زمرة الأمين.

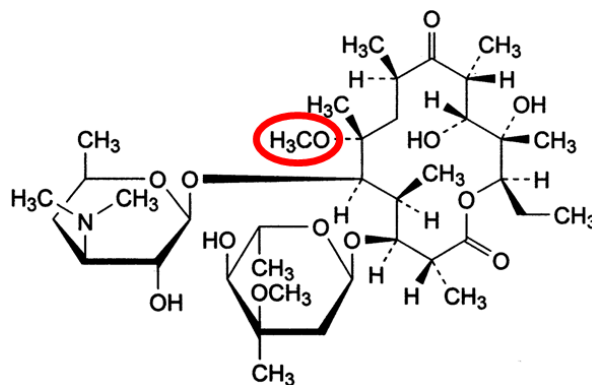
وبذلك يتشكل شحنة موجبة على الآزوت وشحنة سالبة على الكبريت ويسمى المركب اختصاراً بالإستولات.

❖ استر إثيل سوكسينات : ويتشكل بإضافة سوكسينيك أسيد على زمرة الهيدروكسيل الموجودة على السكر في الإريثرومايسين.

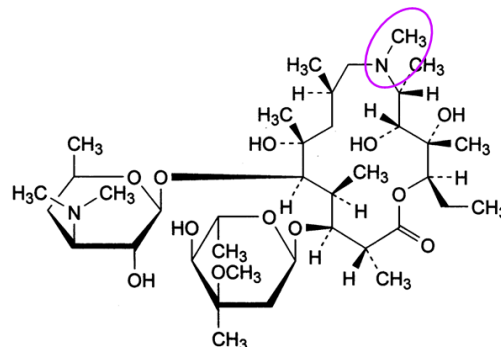
هذه الأملاح امتصاصها أفضل وتوافرها الحيوي أفضل.



٢- **كلاريثرومايسين Clarithromycin**: وهو مشتق نصف صناعي من الإريثرومايسين وهو عبارة عن 6-methyl ether of erythromycin إذ يختلف عنه بوجود زمرة ميتوكسي في الموقع 6 وهذا التغير حسن من التوافر الحيوي وقلل من التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها ولكن سلبيته أنه مرتفع الثمن.



٣- **أزيترومايسين Azithromycin**: وهو أيضاً نصف صناعي مشتق من الإريثرومايسين انطلاقاً من الأوكسيم في الموقع 6 ثم نتبعها بإجراء متيلة على ذرة الآزوت N-methylation فنحصل على الأزيترومايسين وفرقه عن سابقه هو احتوائه على أمين بدل الكيتون ويستخدم للإنتانات الصدفية.



هناك مركبات مشتقة من الماكروليدات تدعى أزيدات وهي التي تحوي الأمين بدل الكيتون مثل المركب السابق (الأزيترومايسين) والأزوت أكثر ثباتاً من الكيتون وبالتالي فإن الأزيترومايسين هو أكثر ثباتاً من سابقه حيث ثباتيته أفضل تجاه حموضة المعدة ولكن القطبية هنا قلت وهذا يؤدي إلى تغير في التوافر الحيوي كما تزداد انحلاليته في الشحوم وامتصاصه أفضل ودليل ذلك أن الأزيترومايسين ليس لديه أملاح وبالتالي امتصاصه أفضل وهنا يوجد اختلاف بسيط في طيف التأثير وهو أن الأزيدات أكثر فعالية على الجراثيم سلبية الغرام وأقل فعالية على الجراثيم إيجابية الغرام.

### سادساً: اللينكوميسينات LINCOMYCINS

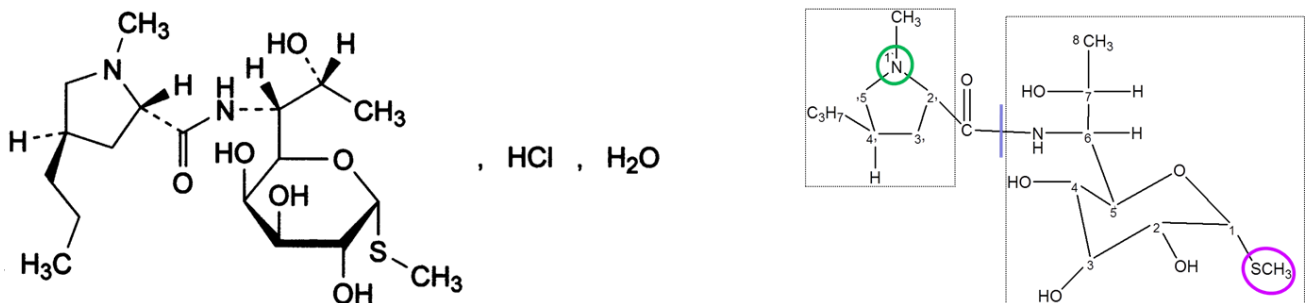
وهي عبارة عن مضادات حيوية تحوي على الكبريت وهي بشكل أساسي فعالة ضد الجراثيم موجبة الغرام ويتم التعرف على هذه المجموعة من السكر الكبريتي ومن الامثلة نذكر:

#### ١ - لينكوميسين هيدروكلوريد *Lincomycin Hydrochloride*

- الصيغة تحوي على رابطة أميدية في الوسط تفصل بين جزأين: جزء حمضي وأمين.

**الجزء الأول:** وهو الجزء الذي يحوي البيروليدين ويسمى هيغريك أسيد hygric acid.

**الجزء الثاني:** وهو الجزء الذي يحوي سكر كبريتي يدعى ثيو لينغوز أميد thiolincosamide.

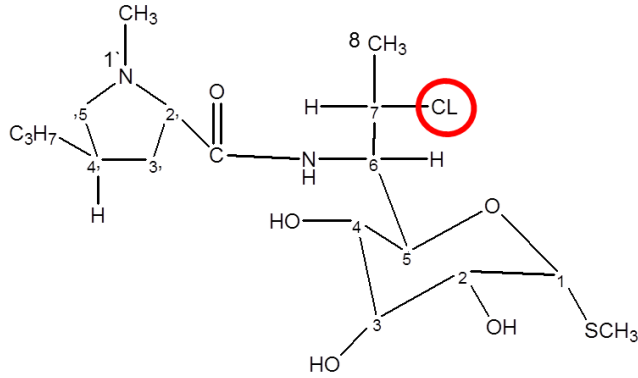
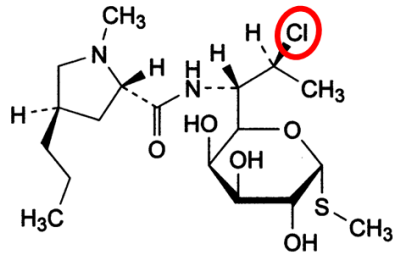


- إن زمرة الثيو أسيتال (-OCH<sub>2</sub>-SCH<sub>3</sub>) والمشتقة من زمرة الأسيتال (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>) يمكن حلمتها بسهولة إذا فمركب اللينكوميسين يمكن أن يتخرب (يتحلل) بمكانين وهما الرابطة الأميدية وزمرة الثيو أسيتال.
- إن مركب اللينكوميسين فعال ضد الجراثيم موجبة الغرام ويعطى بشكل كبسولات، فيالات، أمبولات.

#### ٢ - كلينداميسين هيدروكلوريد *Clindamycin Hydrochloride*

- وهو مشتق نصف صناعي من اللينكوميسين مع إضافة كلور عند الكربون 7 بدل الهيدروكسيل وهذا زاد من الفعالية المضادة للبكتيريا.
- يستخدم على الجلد والأنسجة.
- طيف التأثير للكلينداميسين مثل اللينكوميسين لكنه أقوى.





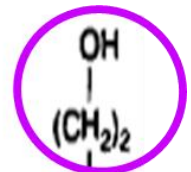
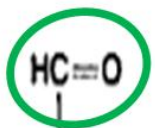
### سابعاً- البولي ببتيدات أو عديدات الببتيد

## POLYPEPTIDES

### خواص البولي ببتيدات:

- مجموعة معقدة ومتنوعة الصيغ.
- عند عزل البولي ببتيدات يظهر مزيج من عدة مركبات (A, B, C, D وهكذا).
- معظمها تكون حلقة ومنها تكون بشكل سلسلة.
- تحوي حموض أمينية ويمكن أن تحوي مكونات أخرى مثل: حلقات غير متجانسة، سكاكر.
- قد تكون حمضية، أساسية، مذبذبة أو معتدلة.
- من الامثلة نذكر:

١- **غراميسيدين أ Gramicidin A**: وهو عبارة عن سلسلة وليس حلقة وهو في الأصل مركب مذبذب حسب ال PH حيث يحوي على سلسلة كالتالي: (NH<sub>2</sub>-Val-----Trp-COOH) وبإجراء بعض التعديل بمفاعلة المركب مع الإيتانول أمين أولاً وذلك يؤدي إلى تشكل رابطة أميدية معتدلة عند الكربوكسيل ومن ثم مفاعلة المركب مع حمض النمل والذي يشكل رابطة أميدية معتدلة عند الأمين وبذلك يتحول المركب من مذبذب في البداية إلى مركب معتدل بعد هذه التعديلات التي أجريناها.



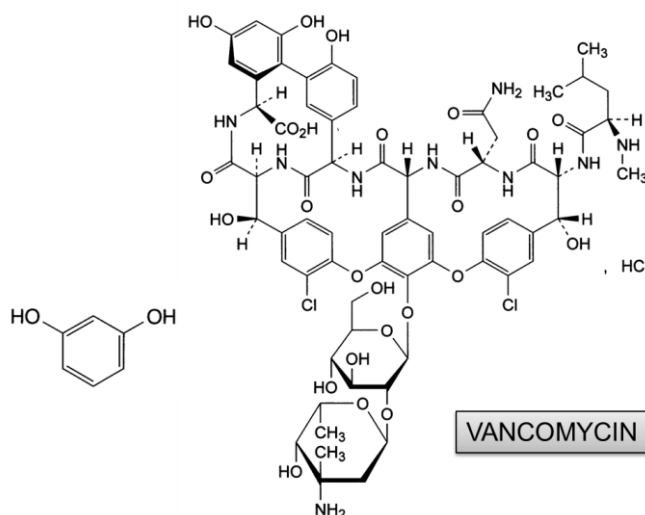
L-Val-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Trp-D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-NH

Valine - gramicidin A

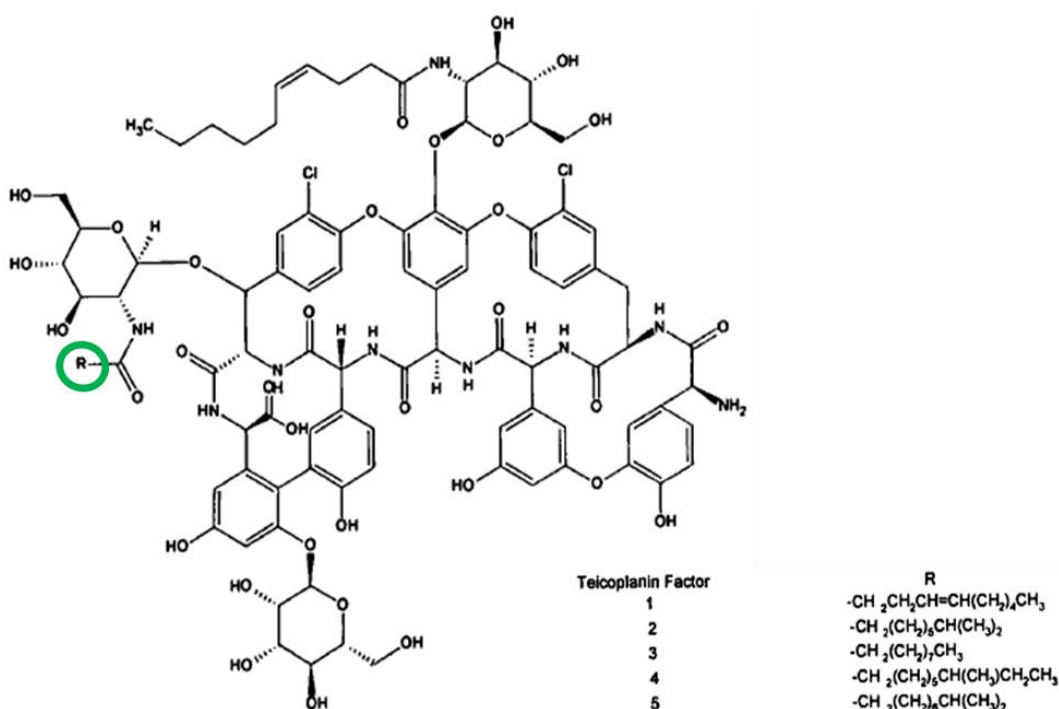
إذاً فالمضادات الحيوية (غراميسيدين) هي مركبات معتدلة.

٢- فانكوميسين هيدروكلوريد *Vancomycin Hydrochloride*

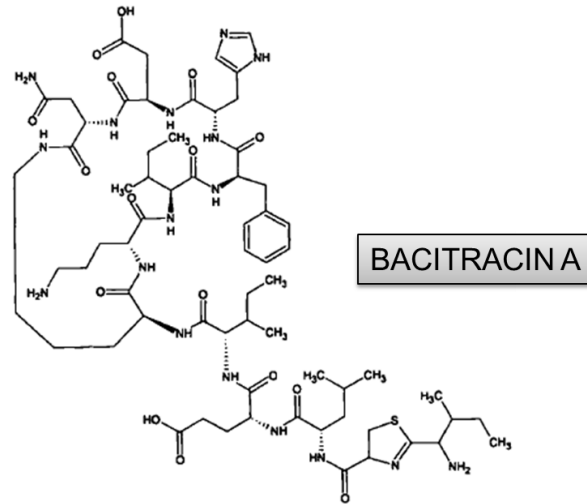
- وهو عبارة عن معقد بولي ببتيدي حلقي ويحوي رابطتين غليكوزيديتين.
- وهو مركب مذذب لاحتوائه زمر أمينية وزمر حمضية.
- يوجد في البنية ارتباط في الحلقة بشكل ريزورسينول.
- يعطى دائماً عبر الوريد ضد المكورات إيجابية الغرام.



٣- تيكوبلانين *Teicoplanin*: وهو عبارة عن مزيج من خمس غليكوببتيدات متشابهة وله تأثير مشابه للفانكوميسين، حيث يؤثر ضد المتعضيات موجبة الغرام ولكن توافره الحيوي مختلف وهو منحل في الدم بشكل أكبر.

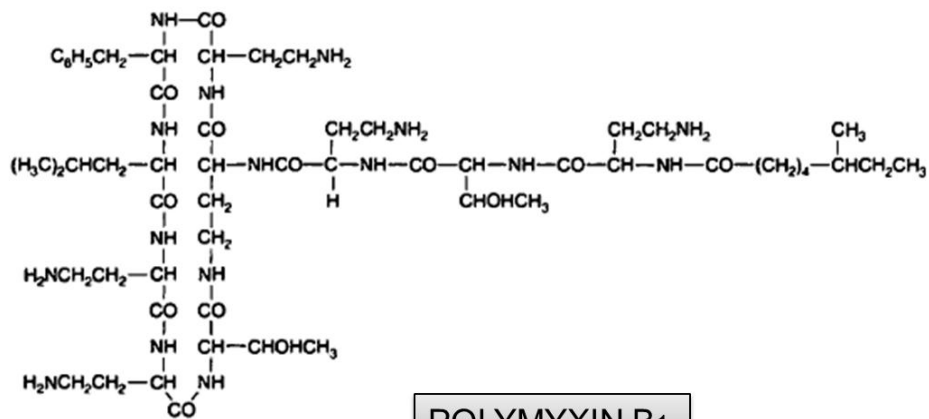


٤- **باسيتراسين** *Bacitracin*: وهو يتكون من عدة مركبات ليست للحفظ (A, B, D, E, and F1-F3) وبالأخص المركب A وهو يؤثر ضد المتعضيات موجبة الغرام ويؤثر بشكل ضعيف جداً تجاه المتعضيات سالبة الغرام وهو عبارة عن مبيد للجراثيم.



#### ٥- بولي ميكسين ب سلفات *Polymyxin B Sulfate*:

- وهو يؤثر ضد المتعضيات سالبة الغرام ويستخدم في التطبيقات الموضعية.
- يعطى البولي ميكسين (يؤثر على المتعضيات سالبة الغرام) بالمشاركة مع الباسيتراسين (يؤثر على المتعضيات موجبة الغرام) في المستحضرات الجلدية الموضعية.



٦- **غراميسيدين** *Gramicidin*: وهو يتكون من خمس مكونات ليست للحفظ ويؤثر على المتعضيات موجبة الغرام واستعماله حصراً للتطبيق الموضعي.

$$\begin{array}{ccccccc}
 \text{L-Val} & \rightarrow & \text{L-Om} & \rightarrow & \text{L-Leu} & \rightarrow & \text{X} \rightarrow \text{L-Pro} \\
 \uparrow & & & & & & \downarrow \\
 \text{L-Tyr} & \leftarrow & \text{Glu} & \leftarrow & \text{L-Asp} & \leftarrow & \text{Z} \leftarrow \text{Y} \\
 & & \text{NH}_2 & & \text{NH}_2 & & 
 \end{array}$$

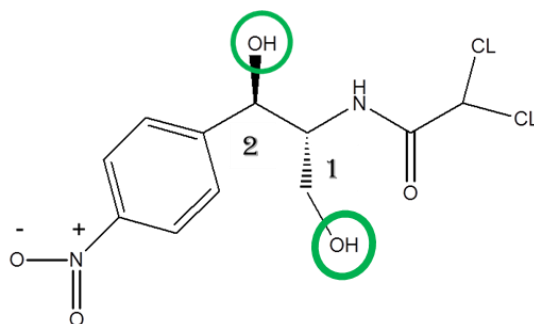
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{H}-\text{C}-\text{X}-\text{Gly}-\text{L-Ala}-\text{D-Leu}-\text{L-Ala}-\text{D-Val}-\text{L-Val}-\text{D-Val}-\text{L-Trp}- \\
 \text{D-Leu}-\text{Y}-\text{D-Leu}-\text{L-Trp}-\text{D-Leu}-\text{L-Trp}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH} \\
 \text{10} \qquad \qquad \qquad \text{15}
 \end{array}$$

	Gramicidin	X	Y	Mol. formula	<i>M<sub>r</sub></i>
Tyrocidine A:	A1	L-Val	L-Trp	C <sub>99</sub> H <sub>140</sub> N <sub>20</sub> O <sub>17</sub>	1882
Tyrocidine B:	A2	L-Ile	L-Trp	C <sub>100</sub> H <sub>142</sub> N <sub>20</sub> O <sub>17</sub>	1896
Tyrocidine C:	B1	L-Val	L-Phe	C <sub>97</sub> H <sub>139</sub> N <sub>19</sub> O <sub>17</sub>	1843
Tyrocidine D:	C1	L-Val	L-Tyr	C <sub>97</sub> H <sub>139</sub> N <sub>19</sub> O <sub>18</sub>	1859
	C2	L-Ile	L-Tyr	C <sub>98</sub> H <sub>141</sub> N <sub>19</sub> O <sub>18</sub>	1873

### ثامناً: مضادات حيوية غير مصنفة

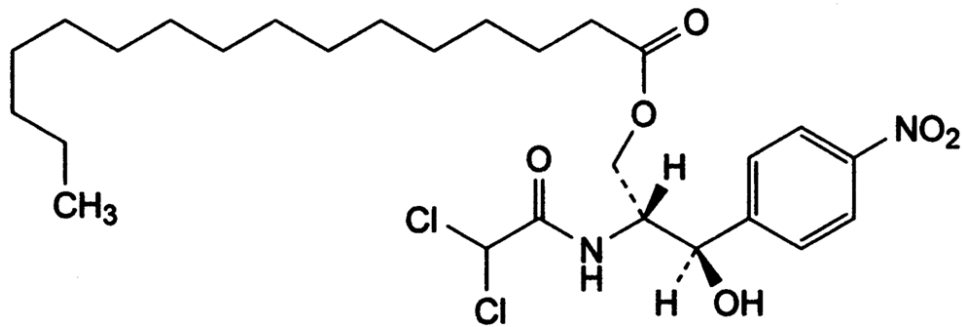
### UNCLASSIFIED ANTIBIOTICS

١ - الكلورأمفنيكول *Chloramphenicol* (هام): إن بعض الجراثيم مقاومة للكلورأمفنيكول بفضل إنتاجها لأنزيم chloramphenicol acetyltransferase والذي يقوم بأستلة زمر الهيدروكسيل في المواقع 1, 2 وهو واسع الطيف وموجه ضد الجراثيم موجبة وسالبة الغرام.



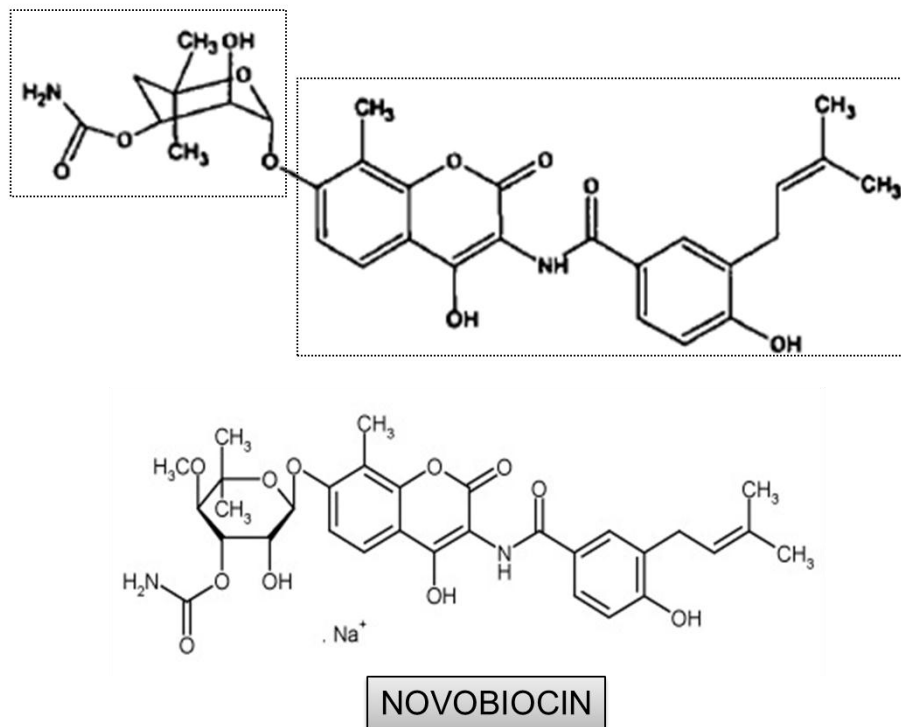
### علاقة البنية بالتأثير:

- يمكن استبدال حلقة النثروبنز بحلقات أريالية أخرى دون فقدان كبير في الفعالية أي أن المهم هو وجود الحلقة العطرية.
- إن الاستبدال على الحلقة العطرية بمستبدلات مختلفة بدل النثرو لا يغير الفعالية كثيراً.
- (هامة): إن تحويل الكحول (OH) على الكربون 1 إلى كيتون يسبب نقص الفعالية بشكل كبير.
- كذلك فإن زمرة ال (OH) على الكربون 2 مهمة أيضاً للفعالية.
- المركب معتدل لأنه لا يحوي أيّاً من الزمر الحمضية أو القلوية.
- لأنه مر يتم إعطائه فموياً ضمن كبسولات أو بشكل استر بالميتات حيث تتم الأسترة على الهيدروكسيل في الموقع 1.



٢- نوفوبيوسين صوديوم **Novobiocin Sodium**: وهو يؤثر على الجراثيم إيجابية الغرام وهو كابح للجراثيم وهو حمض ضعيف ويمتلك بنية فريدة بين المضادات الحيوية وهو يتكون من جزئين:

- الجزء الأول: نوفوبيوسيك أسيد novobiocic acid وهو حمض لوجود زمرة فينولية وزمرة إينولية أقوى.
- الجزء الثاني: نوفبوس noviose وهو جزء سكري.
- إن الرابط بين الجزئين السابقين هو رابطة غليكوزيدية سهلة التحطم.



إن الشكلان السابقان هما متطابقان لهذا المركب.