Artery Academy

Done By Mariam

B-lactam Antibiotics

Pharmacology 3

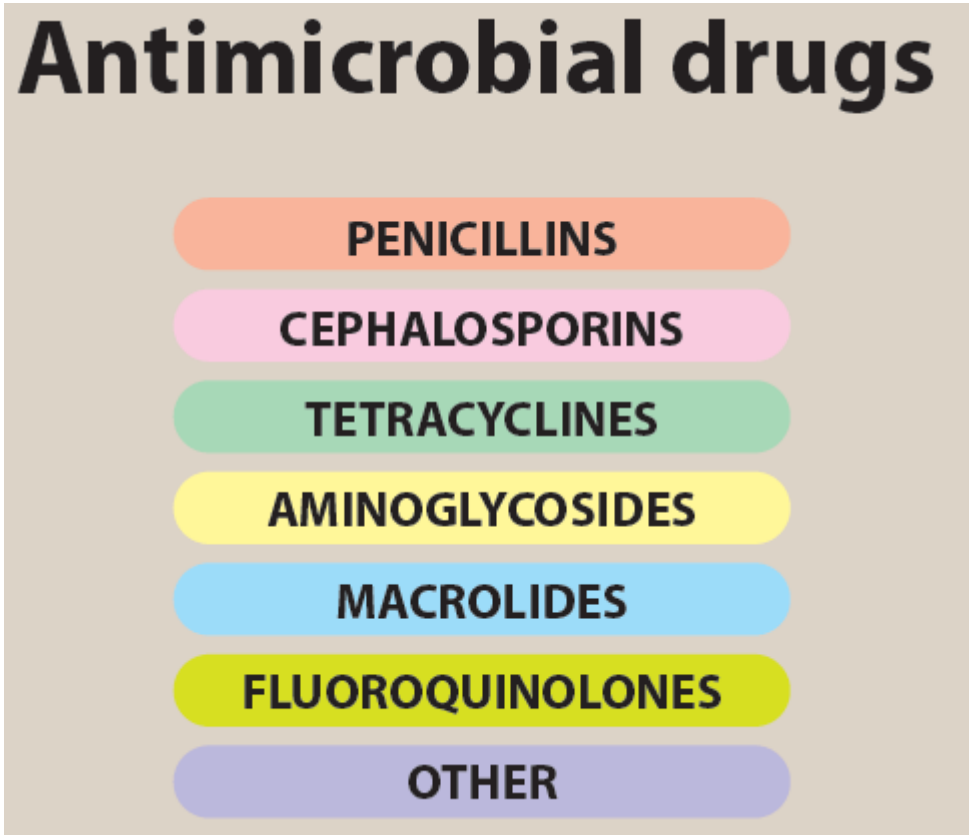
Dr. Heba Khader

مرحبا!! مرحبا!!

رجعنالكم يجماعة بفارما ٣ ، و إن شاء الله إذا قدرت حيكون الجزء الأكبر من تفريغ المادة معي

محتاجة تركيزكم جدًا ومتابعتكم ودعواتكم أهم شي أكيد 👀

حكينا بالمحاضرة الماضية إنه الفكرة من تنوّع ال **antibacterial** هو إنه نسيطر ع البكتيريا قدر المستطاع بحيث إنه نشوف شو الاختلاف الموجود بين الخلية وال **eukaryotic** بحيث إنه هاد ال **antibacterial** يكون **selective** فقط على الخلايا البكتيريا وليس على خلايا الإنسان ال **host cells**



اختلافهم رح يكون حسب ال **site of action** الهم ورح نناقش الموضوع هاد بالتفصيل بالشابتر هاد

Overview

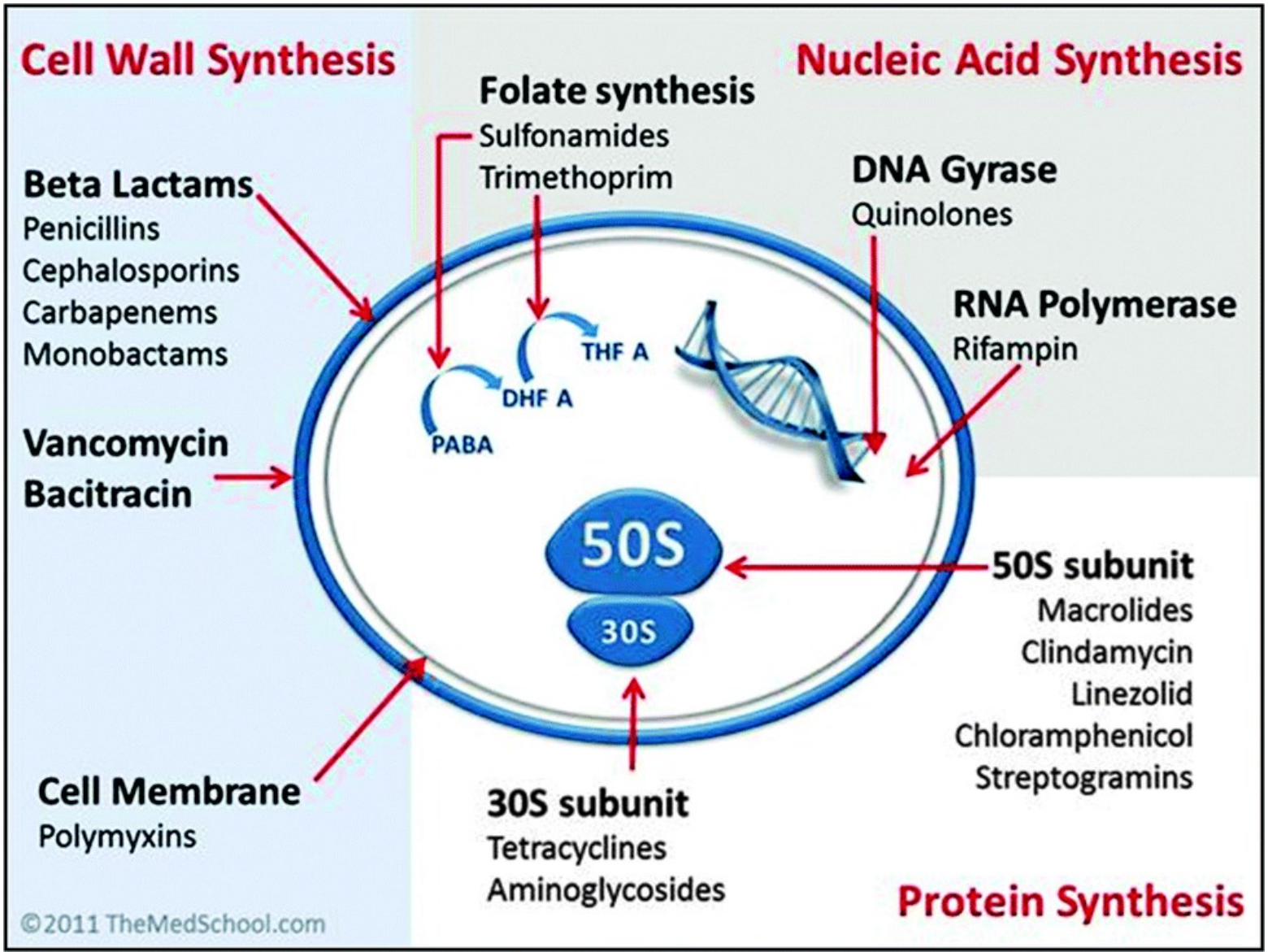
Antimicrobial therapy takes advantage of the biochemical differences that exist between microorganisms and human beings. Antimicrobial drugs are effective in the treatment of infections because of their selective toxicity; that is, they have the ability to injure or kill an invading microorganism without harming the cells of the host.

In most instances, the selective toxicity is relative rather than absolute, requiring that the concentration of the drug be carefully controlled to attack the microorganism, while still being tolerated by the host.

هاي ال **antibacterial** عندها قدرة تفرق بين ال **organisms** وبين خلايا ال **host**
بحيث إنه تقتل ال **organisms** بدون ما تعمل أي ضرر لخلايا الإنسان أو ال **host**
لهيك هي **relative rather than absolute** يعني إني بتحكم بتركيز الدوا بحيث إنه
يهاجم خلايا ال **organism** بدون ما يعمل ضرر لخلايا ال **host**

هاد رح يكون موضوعنا لليوم وتحديدًا ال **antimicrobial** إلّي بتشتغل عال **cell wall** **synthesis** خاصةً إنه موجود بالبكتيريا ومش موجود بالإنسان

Sites of Antimicrobial Actions

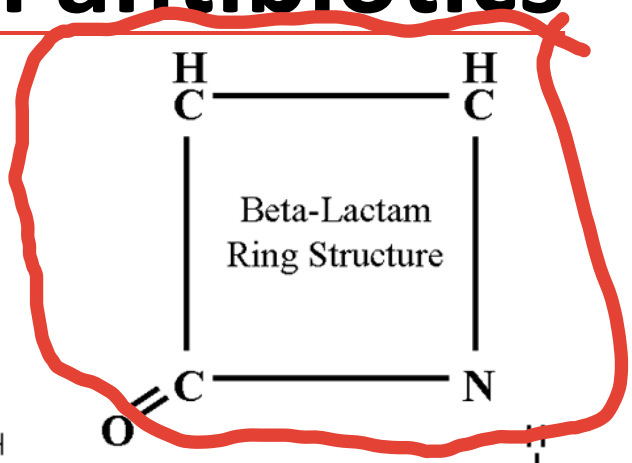


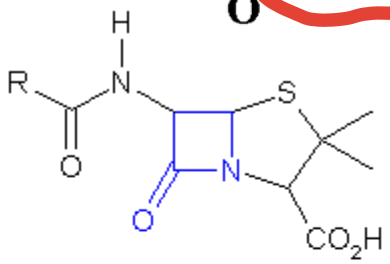
سبب التسمية هو وجود ال beta lactam ring بال structure تبعهم

Beta-lactam antibiotics

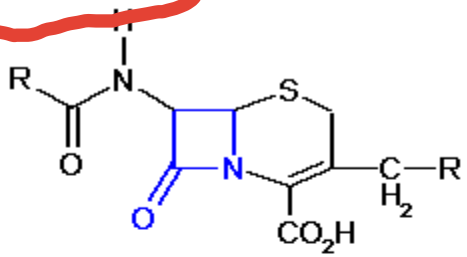
ما رح نخوض بال structures لأنهم مش مطلوبين بالفارما ✔بس بهمني تعرفوا وتميزوا ال beta lactam ring

1. Penicillins
2. Cephalosporins
3. Monobactams
4. Carbapenems



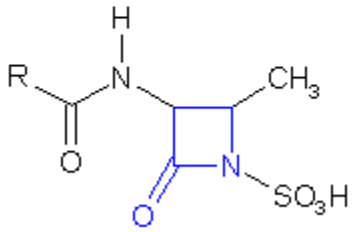


Penicillin nucleus

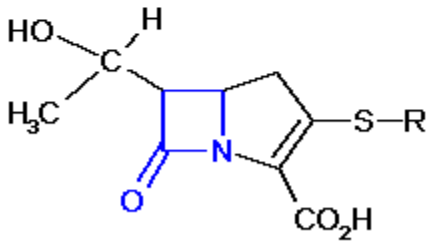


Cephalosporin nucleus

Inhibitors of cell wall synthesis



Monobactam nucleus



Carbapenem nucleus

سميناها mono لإنه فيها single ring

Penicillins

تُعتبر من أوائل ال **antibiotics** إلّي تم اكتشافها عن طريق الصدفة
كان العالِم **Alexander Fleming** معروف إنه **not organized** وكان تارك
مجموعة من الأطباق المزروعة بالبكتيريا على البِنش وراح إجازة اسبوعين ،
وقت اجى لاحظ وجود التعفّن (**Penicillin notatum**) ولاحظ إنه بالمنطقة
المحيطة بالعفن ما نمت عليه بكتيريا ف استنتج إنه هاد العفن بفرز مادة بتمنع
نمو البكتيريا وهي البنيسلين

Beginning of Antibiotics with Discovery of Pencillin

The Nobel Prize
Physiology/Medicine 1945

الكسندر اكتشفها ، و العالِميين التانيين من بعده طوّروها واستخرجوها بكميات كافية لحتى يتم استخدامها

Sir Alexander Fleming
1881 - 1955

Sir Howard Walter Florey
1898 - 1968

Ernst Boris Chain
1906 - 1979

Alexander Fleming discovered the antimicrobial properties of penicillin in 1928. Twelve years later, Howard Florey and Ernst Chain developed the processes to produce penicillin in sufficient quantity for it to become widely available

Penicillins

مثل penicillin G ح نحكي عنه لقدام

- Natural penicillin are derived from fungi *Penicillium chrysogenum*.
- Are among the most widely effective and the least toxic drugs known but increased resistance has limited their use.

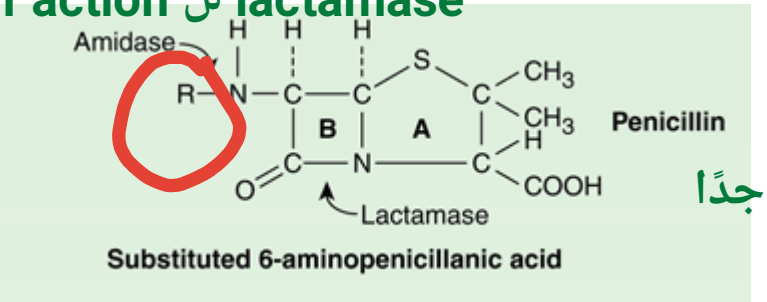
عادةً إذا كانت البكتيريا هاي ممكن يصيرلها killing بواسطة ال penicillin ف بنستخدمه as first choice كَونه يُعتبر أكتر الأدوية safe وأقلها side effects and toxicity

لكن للأسف صار يتم استخدامه بكثرةة وبشكل خاطئ ف هالشي زاد ال resistance

مثال عليه الكبسولات الأحمر والأسود moxiram بتركيبة ال amoxicillin كانوا العالم إذا مرضوا أو ماتوا أو شو ما يصير بروحوا يشربوه لحد ما صارت كمية ال resistance هاي مُخيفة !

Penicillins

كل ما كانت هاي ال **R group** أكبر حيكون صعب وصول الإنزيم **site of action** لل **lactamase**



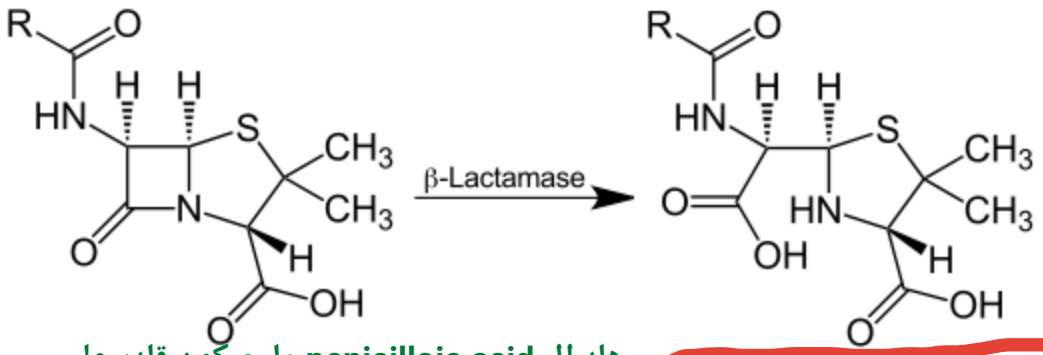
(A) Thiazolidine ring
(B) Beta-lactam ring

في عنا **two rings** بتركيب ال **penicillin** ضروريّات جدًا لعمل ال **penicillin** وبدونهم رح يفقد فعاليته

عنا انزيم **bacterial lactamase** بتكسّر ال **beta lactam ring** ف بالتالي بفقد فعاليته

A + B = Aminopenicillanic acid

- A + B are essential for antibacterial activity
- Damage or Hydrolysis for A or B causes loss of antibacterial activity.
- **Bacterial lactamse (penicillinase)** : Enzyme that hydrolyzes B-Lactam ring and causes **loss of activity** (acid does that too)



هاد ال **penicilloic acid** ما حيكون قادر على تثبيط ال **cell wall** للبكتيريا ف بفقد فعاليته

Penicilloic acid (not active)

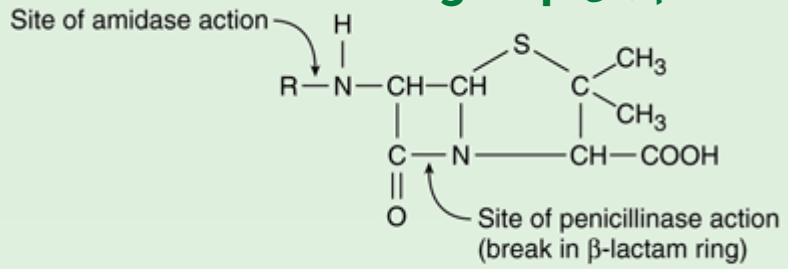
Beta-lactamse

لهيك في **penicillin** ما بنفع أعطيهم **orally**

رح نحكي عنهم أكتر وقت نبلش بال **classification**

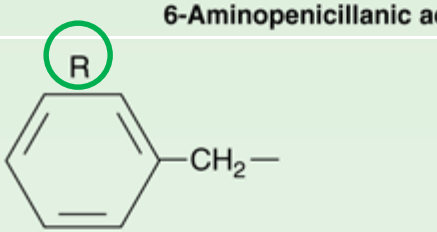
Penicillin family members

اختلافهم بال **R group**

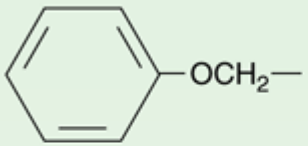


6-Aminopenicillanic acid

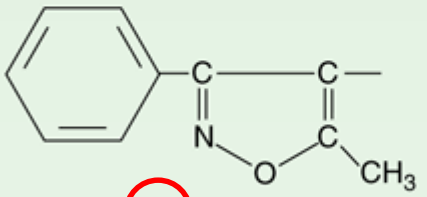
The nature of this side chain affects the:
1. antimicrobial spectrum, 2. stability to stomach acid, 3. cross-hypersensitivity, 4. and susceptibility to bacterial degradative enzymes (β-lactamases).



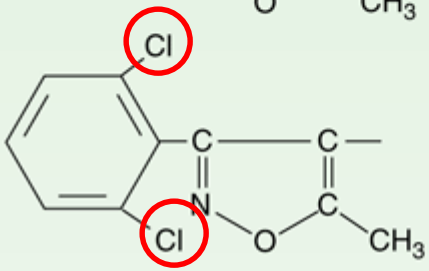
Penicillin G



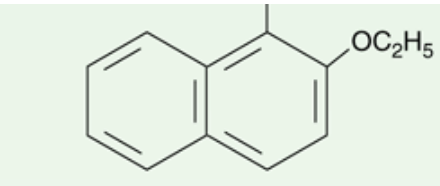
Penicillin V



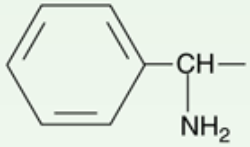
Oxacillin



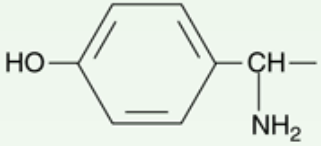
Dicloxacillin



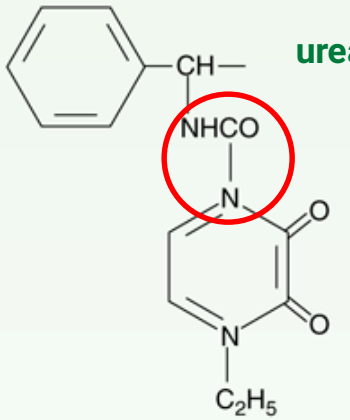
Nafcillin



Ampicillin



Amoxicillin



بهمني هاد لإنه بسبب وجود ال **urea**
ureido بتركيبته سمّيناه **group**

Piperacillin

(UreidoPNs: has Urea gp. in the structure)

Bacterial cell wall synthesis (Transpeptidation, peptidoglycan synthesis)

ال **cell wall** عبارة عن مجموعة من ال **layers**
من ال **peptidoglycan** وهي بتعطيني ال
shape + rigidity وطبقة وحدة بس منها ما
حتكون قادرة تعطيني هالشي

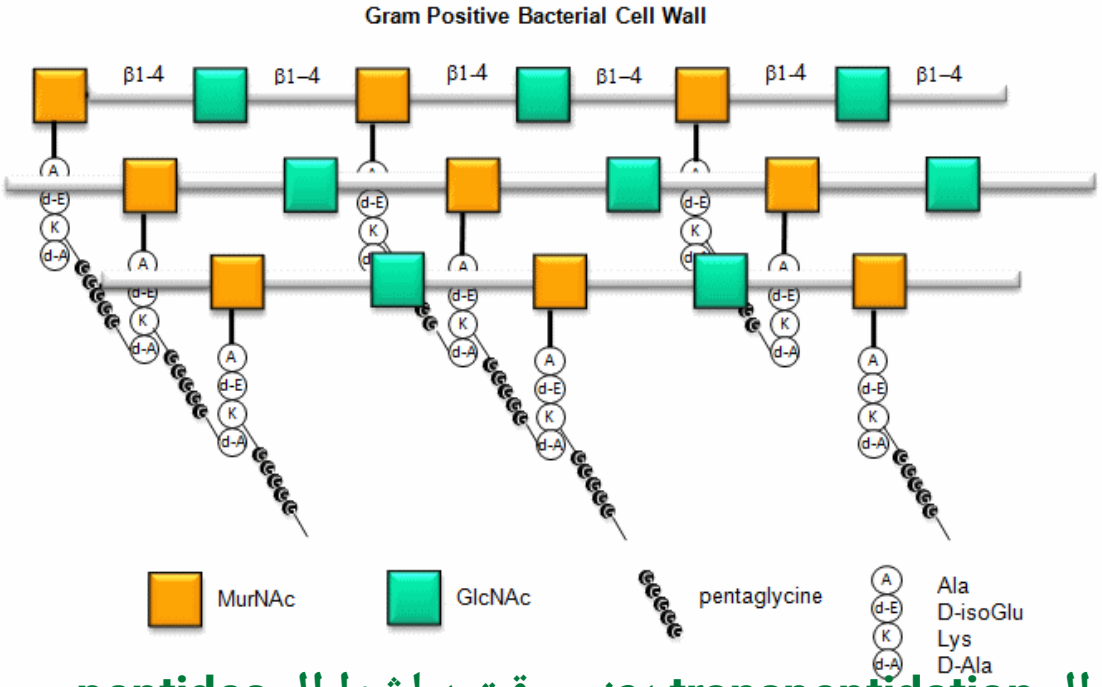
أهمية ال **cell wall** للخلية :

The cell wall is a rigid outer layer that completely surrounds the cytoplasmic membrane, maintains cell shape and integrity, and prevents cell lysis from high osmotic pressure.

مكونات ال **cell wall**:

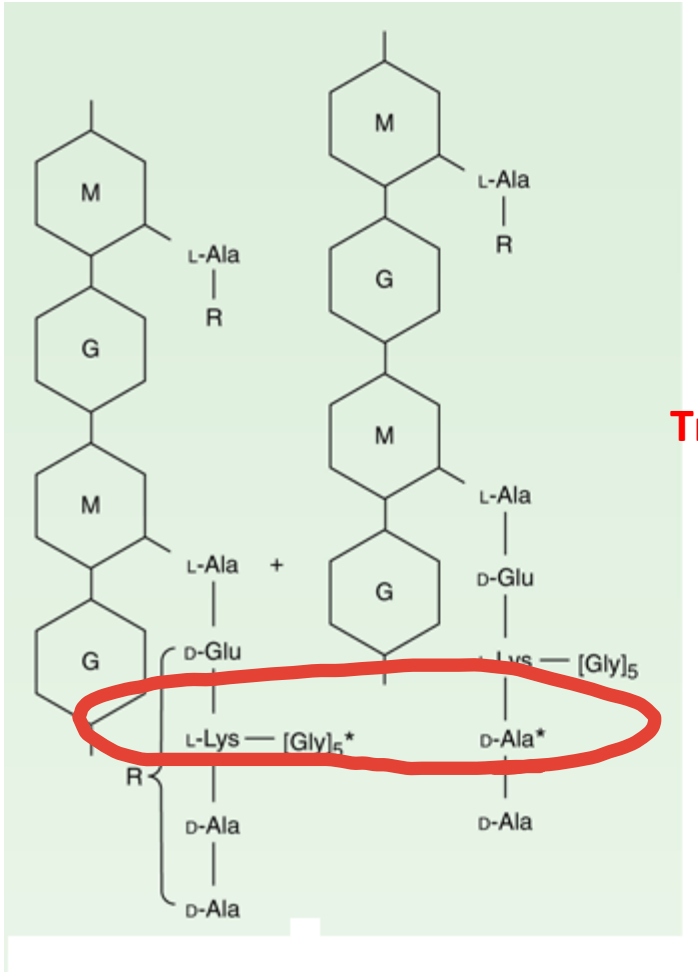
The cell wall is composed of a complex, cross-linked polymer of polysaccharides and polypeptides, **peptidoglycan** (also known as murein or mucopeptide).

Peptidoglycan = Murein
Peptido + glycan = Peptide + Sugar



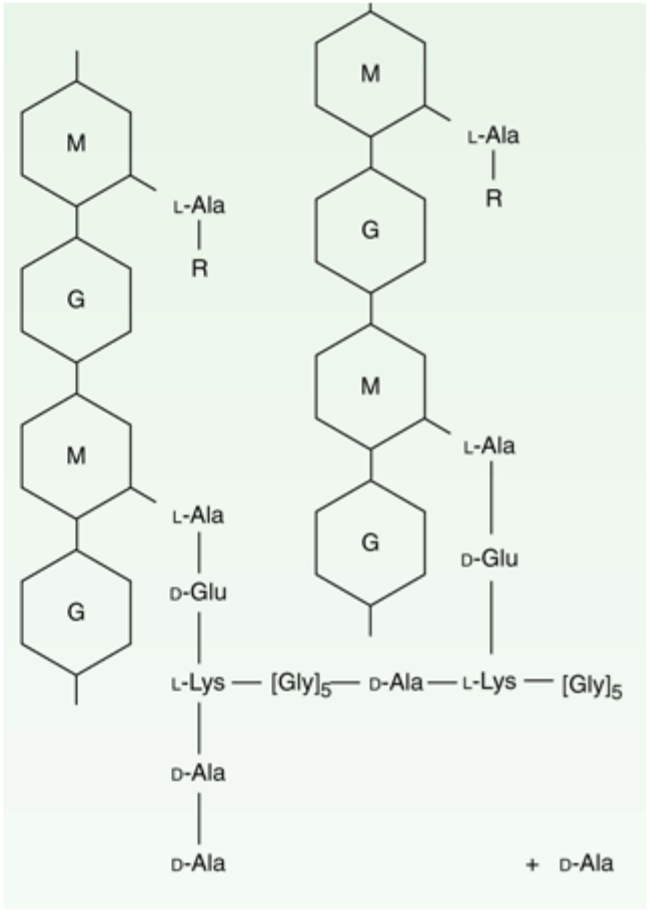
ال **transpeptidation** يعني وقت يبلشوا ال **peptides**
يشبكوا ويتجمعوا مع بعض عن طريق انزيم
transpeptidase و إلّي حيعملّه **inhibition** بواسطة ال
penicillin ف بالتالي حيصير **lysis** وتحلل لل **cell wall**

Transpeptidation

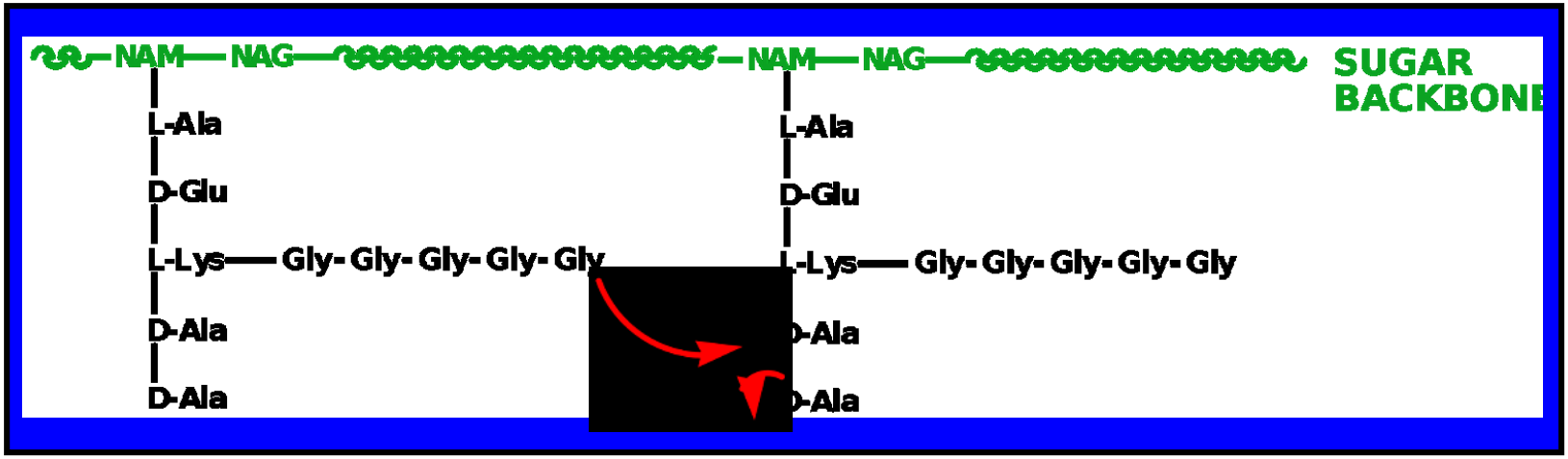


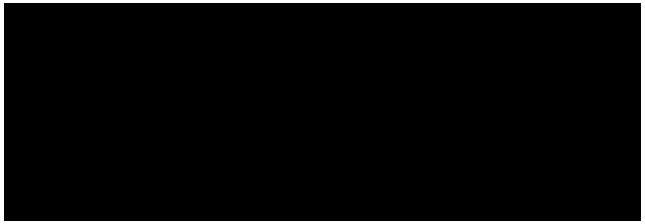
Transpeptidase

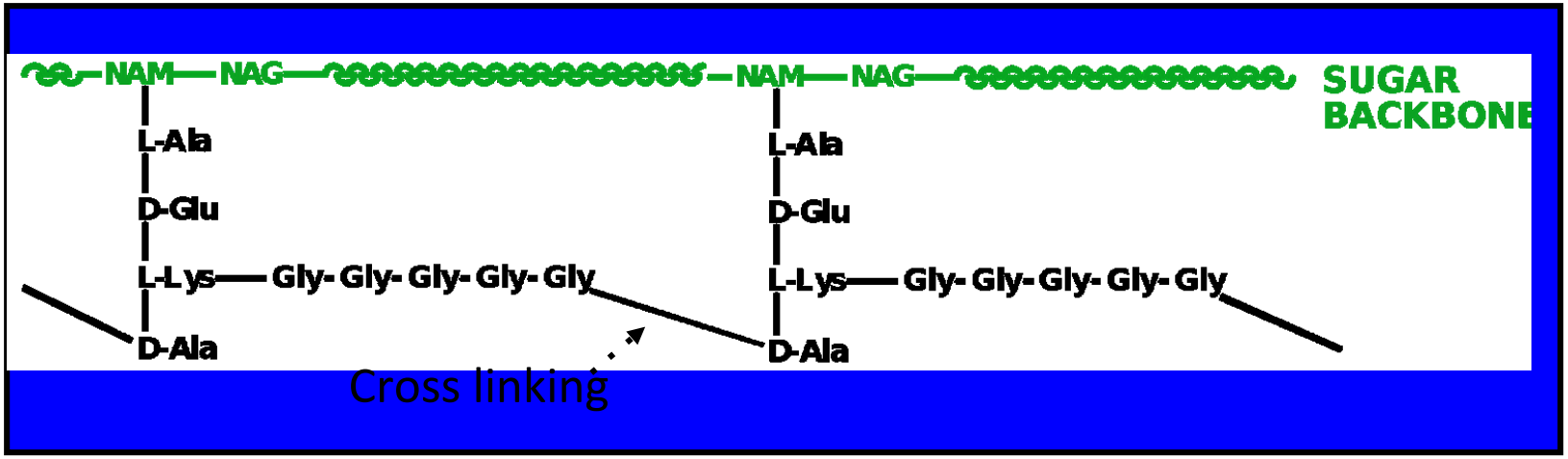
الانزيم المسؤول على ربط ال peptides 2 سوا



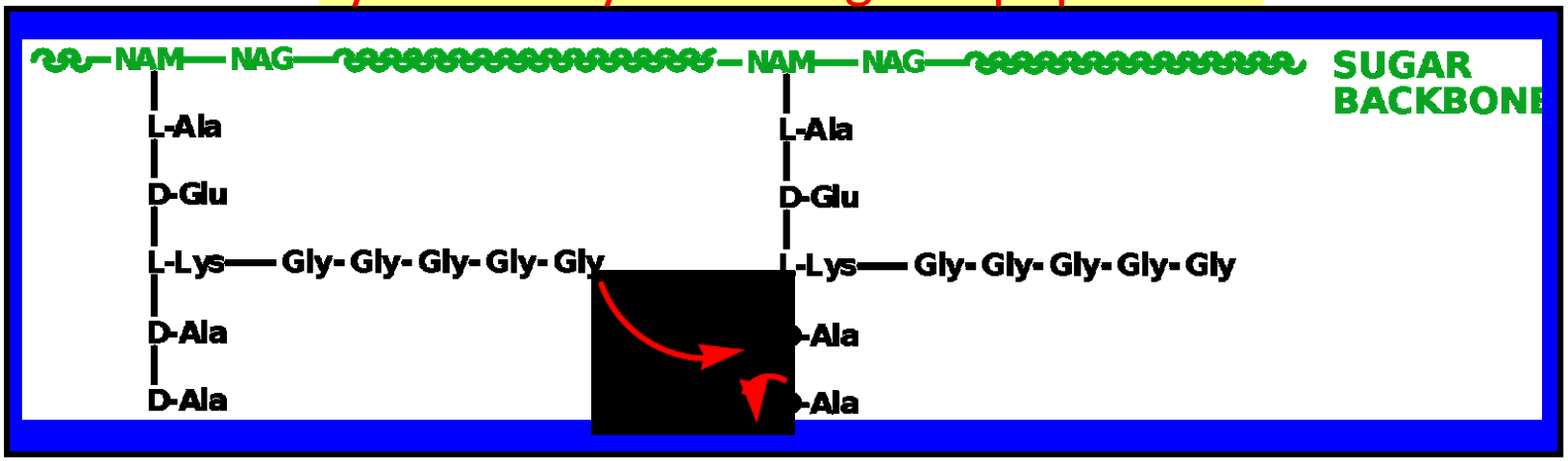
Bacterial cell wall synthesis



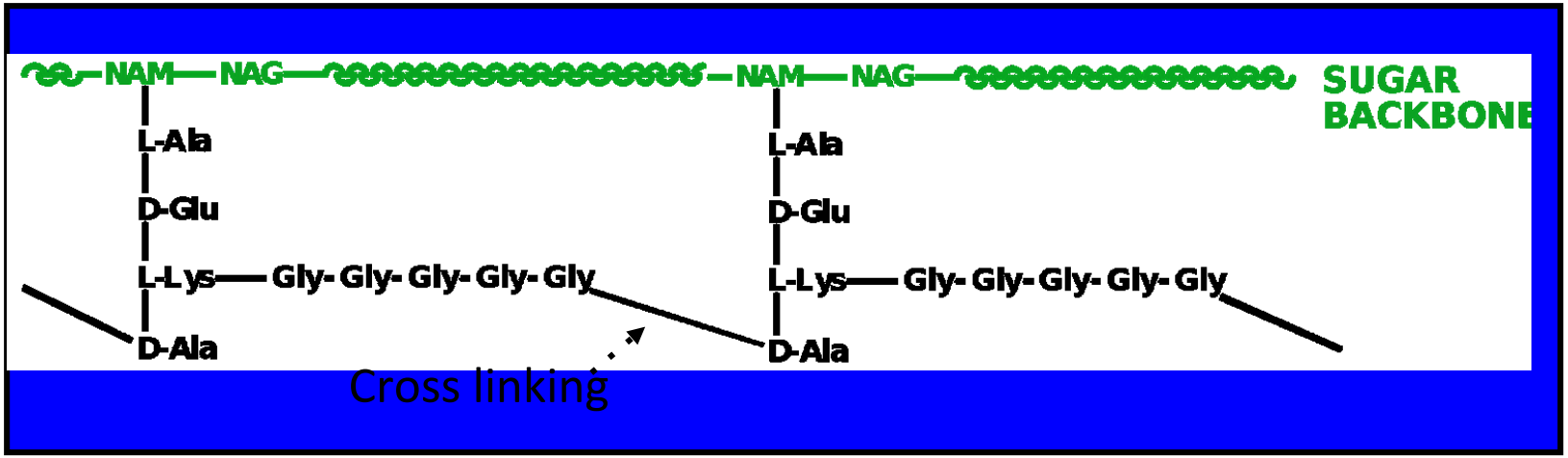




Mechanism of action of PNs: inhibition of bacterial cell wall synthesis by inhibiting tranpeptidases



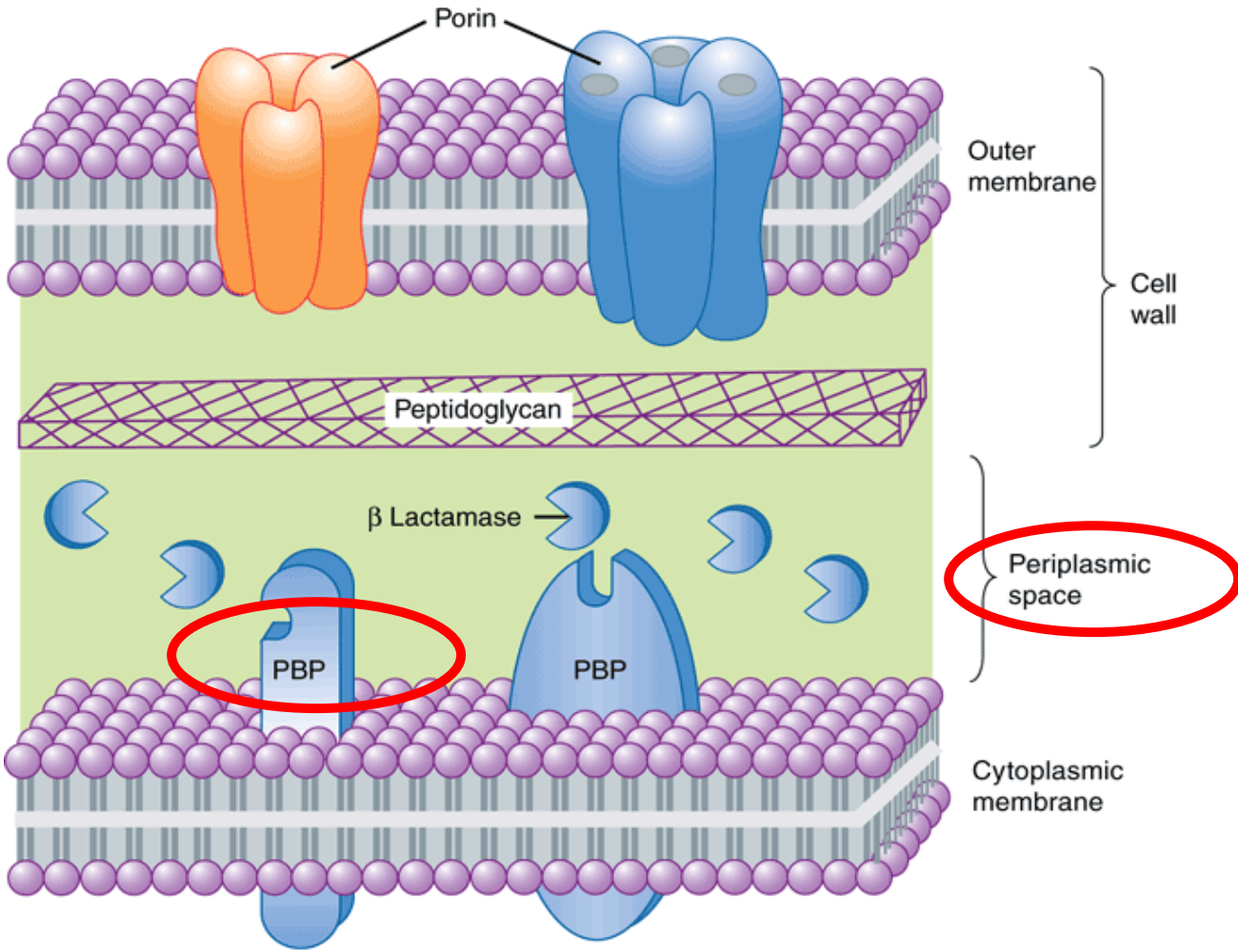
[redacted]



Transpeptidase is called penicillin binding protein (PBP)

هاد يعني إنه ال **penicillin** بحتاج
يعبر من خلال ال **outer**
membrane ويوصل لعند ال
periplasmic space لحتى
يعمل **inhibition of**
transpeptidationوهاد بفسّر إنه
ليبيه بكون في **resistance** عند ال
gram negative والسبب ال
outer membrane

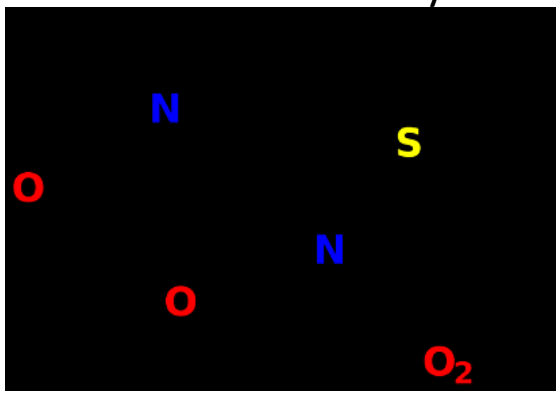
Transpeptidases (PBPs) are membrane proteins that cross-link peptidoglycans.



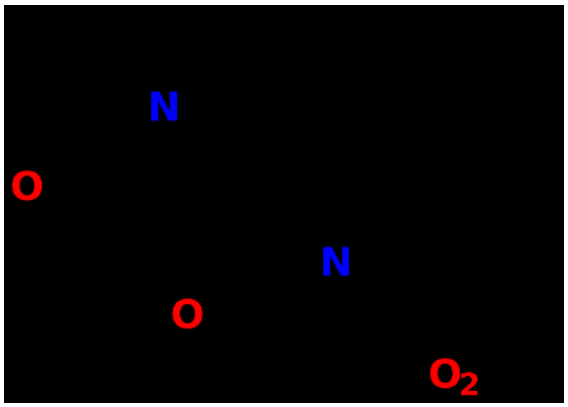
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 12th edition*: www.accessmedicine.com

Mechanism of action of PNs: inhibition of bacterial cell wall synthesis by inhibiting transpeptidases

Penicillin can be seen to mimic acyl-D-Ala-D-Ala



Penicillin



Acyl-D-Ala-D-Ala

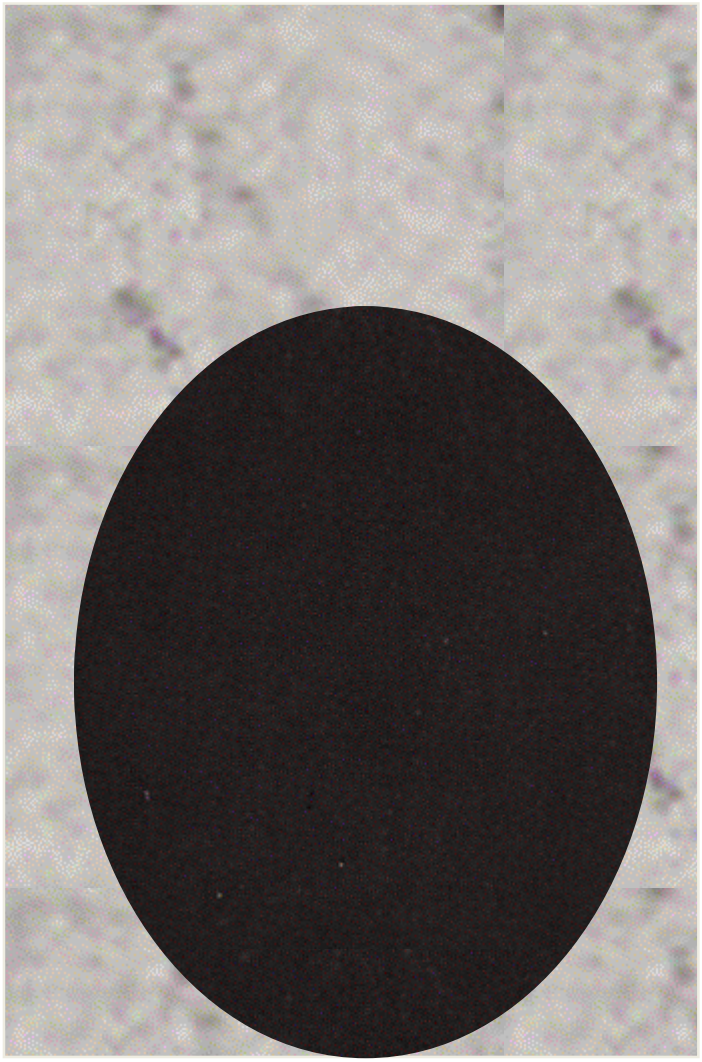
ال **structure of penicillin** بشبه ال **D-Ala-D-Ala** ف بالتالي برتبط بال **as substrate**
مكانه ف بيعمل **active site** **inhibition of transpeptidation** ف بالتالي بتموت الخلية

- Beta-lactam antibiotics, structural analogs of the natural D-Ala-D-Ala substrate, covalently bind to the active site of PBPs.
- Inhibits transpeptidation reaction, halting peptidoglycan synthesis, and the cell dies **(BACTERICIDAL).**
- Beta-lactam antibiotics kill bacterial cells only when they are actively growing and synthesizing cell wall.

هاي ال **beta lactam** بتقتل البكتيريا فقط في حالة تكون نشطة النمو وتصنيع ال **cell wall**
لأنه هي بهاي الحالة بتكون فعالة في ال **transpeptidation** وبقدر ييجي ال **penicillin as substrate**

STAPHYLOCOCCUS

هون قبل ما تعمل **resistance** لل **penicillin**



STAPHYLOCOCCUS ON PENICILLINS

التصنيفات:

Classification of Penicillins

1. Natural Penicillins

الفرق أنه **penicillin G not stable in the GI** ف لهيك ما بنعطيه غير **IV**

Penicillin G (Benzylpenicillin)….Prototype, natural

Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin) **orally**

Activity:

- Gram-positive organisms (G+) (i.e cocci & bacilli), (G-) cocci, and non-lactamase producing anaerobes. **broad spectrum** يعني بشتغلوا على
- Little activity against gram-negative rods.
- Susceptible to hydrolysis by B-lactamases.
  beta lactamase لهيك ما بنفع للخلية إلّي بتصنّع

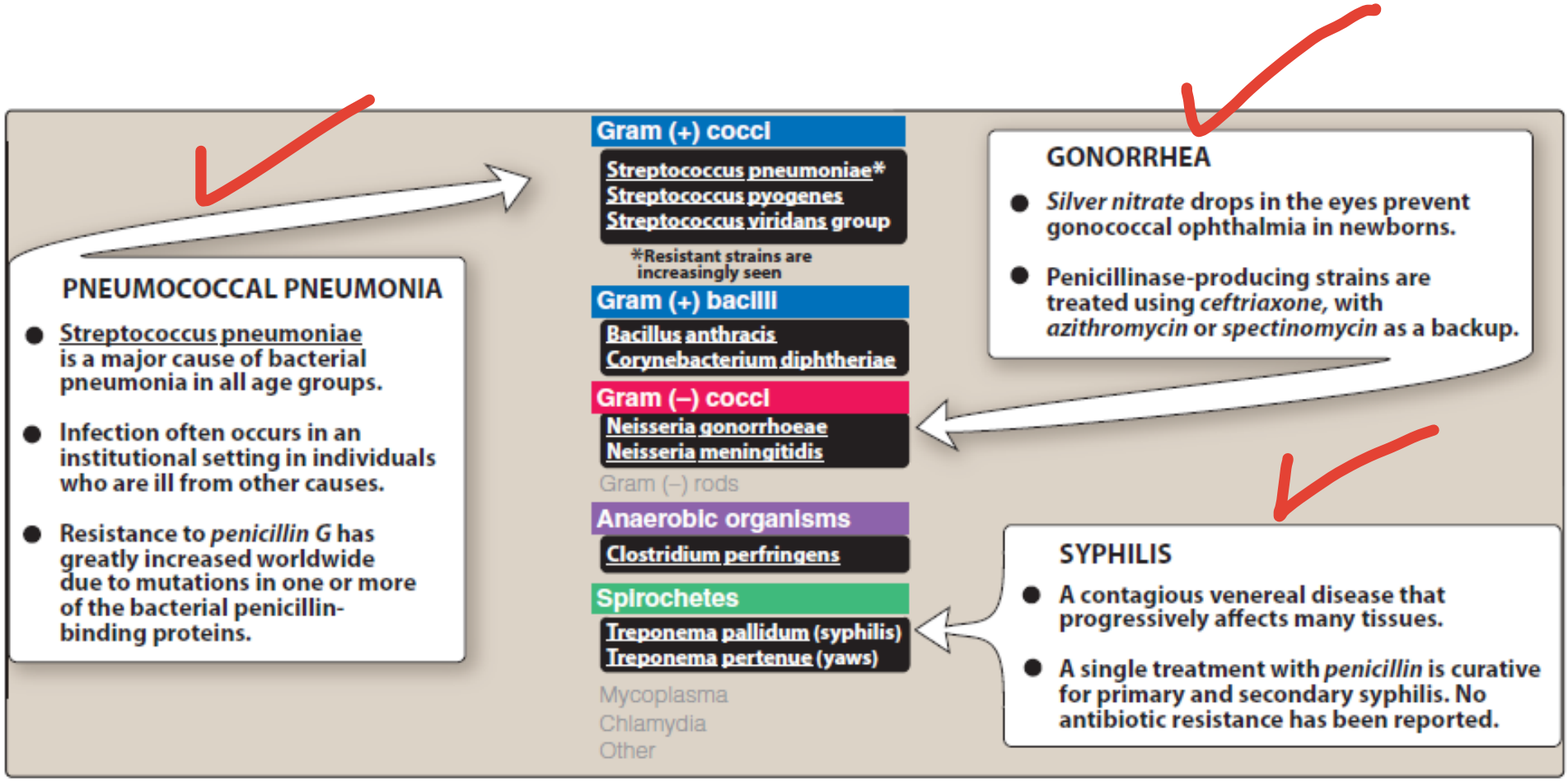


Figure 38.4
Typical therapeutic applications of *penicillin G.*

Penicillin G

- Given IV or IM (to bypass the intestines, because it is unstable in the highly acidic stomach)
- Used for treatment of :
  - **Syphilis** **sexual infection caused by treponema pallidum**
  - Meningitis (treatment with wide-spectrum antibiotics should not be delayed while confirmatory tests are being conducted. If meningococcal disease is suspected in primary care, guidelines recommend that PG be administered before transfer to hospital)
  - Endocarditis **inflammation in heart valv**
  - Pneumonia **inflammation in the lungs**
  - Septicemia in children **blood poisoning by bacteria**

ممكن يكون بكتيري أو ڤيروسي ولحد ما يصير **detection** على المُسبب بنعطيهم **Penicillin G**

broad spectrum as empiric كَونه **treatment**

- Because the drug is given parenterally, higher tissue concentrations of penicillin G can be achieved than is possible with Penicillin V
- Serum measurements can be useful to avoid CNS toxicity in any patient receiving large doses on a chronic basis

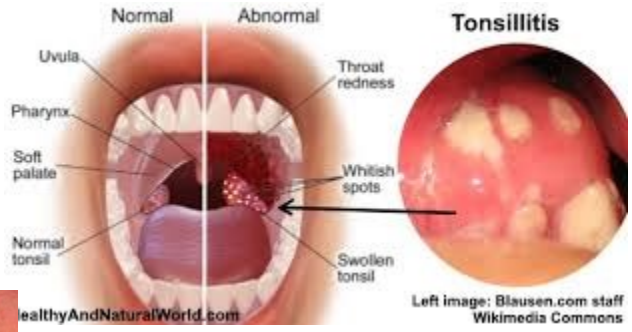
كَونه **parenteral** ف تركيزه بال **tissue** بوصل أعلى أسرع من ال **penicillin V** ولازم يكون في **monitoring** لحتى نتجنب ال **CNS toxicity** في حال الجرعات العالية منه

Penicillin V

- More acid stable than penicillin G and is often employed orally in the treatment of infections.
- Range of antimicrobial activity against G+ is similar to that of PG
- Substantially less active than PG against G-ve
- Specific indications for PV include:
  - Infections caused by Streptococcus pyogenes:
    - Tonisilitis التهاب اللوزتين
    - Pharyngitis التهاب البلعوم
    - Skin infections

بشتغل عال **gram positive**
بنفس فعالية ال **PG** لكنه أضعف
منه عال **gram negative** !

الأمراض البسيطة إلّي بعالجها **Penicillin V**



معظم الحالات بكونوا فيها **viral**

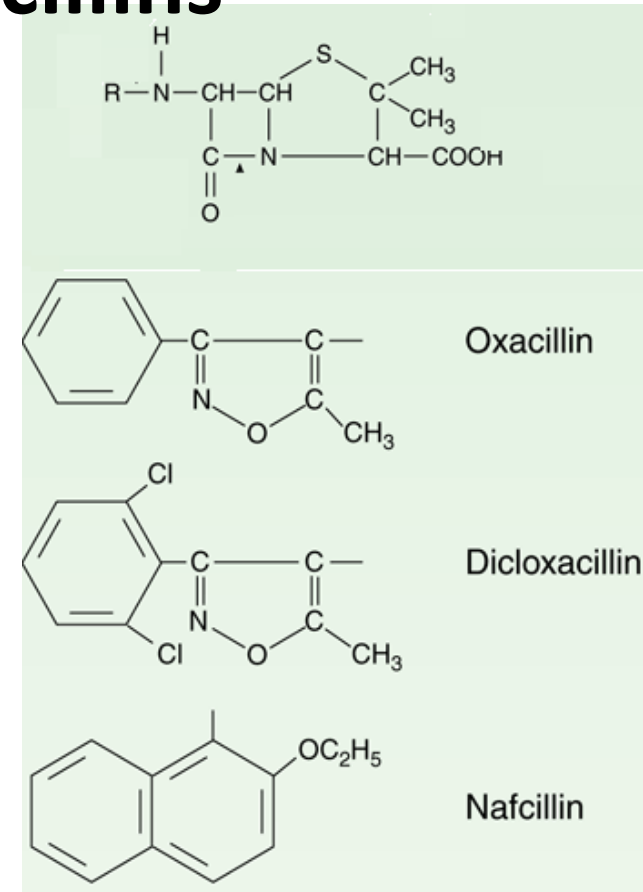
رجعنالهم لإنه صاروا كل البكتيريا تصنع beta lactamase ف بطّلوا يزبطوا معنا ال PG@PV

Classification of Penicillins

2. Antistaphylococcal PNs

Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin.

سمّيناهم antistaph لإنهم ما بتحطموا بواسطة ال beta lactamase بنفس ال susceptibility لل PG @ PV



- Resistant to staphylococcal B-lactamases (R group covers the b-lactam and makes steric hinderance) بسبب وجود ال R group بكون صعب يوصل ال beta lactamase لل ring ف هي بنستخدمها لل MSSA مش لل Methicillin resistance staph...(MRSA)
- Active against methicillin-sensitive Staphylococcus aureus ((**MSSA)** but not MRSA) and streptococci اسنخدامها مشهور أكتر عال gram positive
- Not active against enterococci, anaerobic bacteria, and G- bacteria ال methicillin بُعتبر ال prototype وبستخدموه بالمختبر لكن مش ع شكل دوا لإنه
- Because of its toxicity (interstitial nephritis), methicillin is not used clinically except in laboratory tests to identify resistant strains of S. aureus. بعمل nephritis

Staphylococcus aureus
Produces B-Lactamase

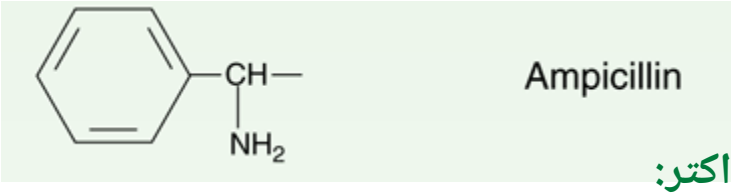
Classification of Penicillins

3. Extended-spectrum PNs:

– AminoPNs: **Amoxicillin, Ampicillin** (semi-synthetic)

- **Improved activity against G-ve bacteria** because of their enhanced ability to penetrate the gram-ve outer membrane.
- Susceptible to hydrolysis by B-lactamases.

لكن بنواجه هون نفس مشكلة ال **PG & PV**



Ampicillin

السبب إنهم فعّالين عال **gram negative** اكتر:

Amino group (+ve) helps the drug penetrate the outer membrane of G- bacteria (-ve).

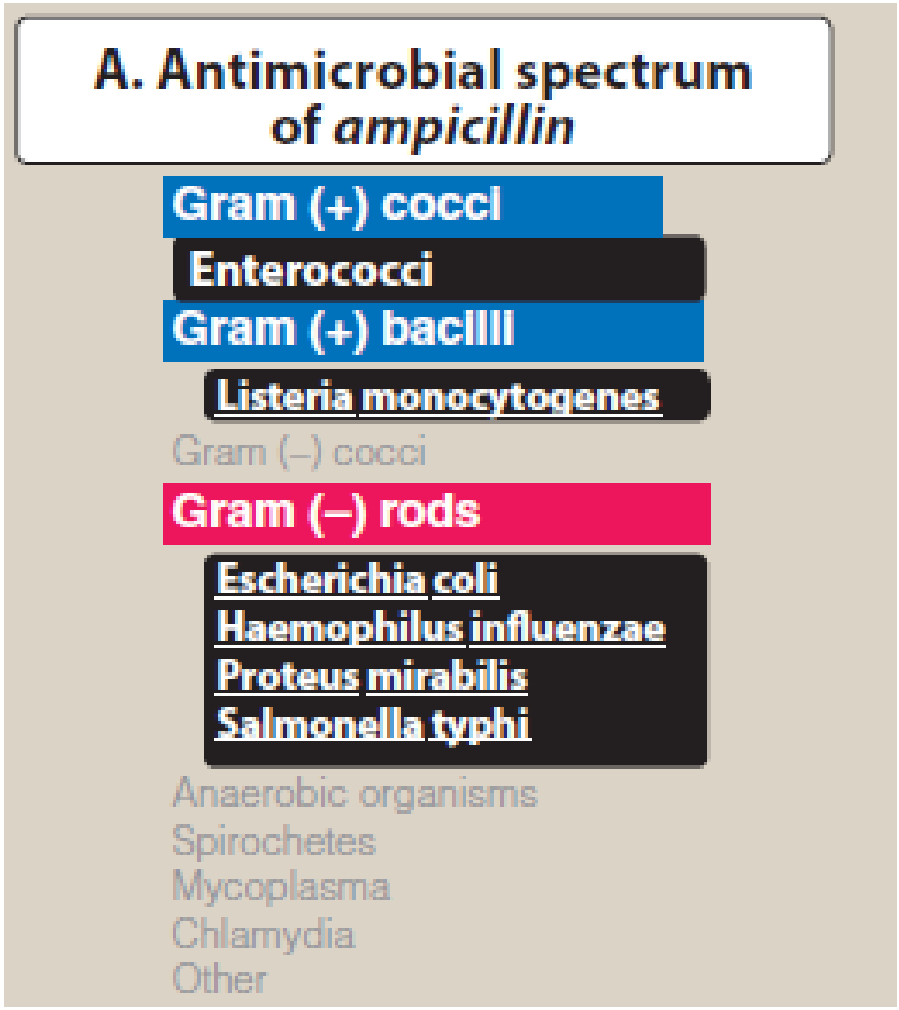
Classification of Penicillins

الاستخدامات :

3. Extended-spectrum PNs

- These extended-spectrum agents are also widely used in the treatment of **respiratory infections**.
- Amoxicillin is given orally to treat urinary tract infections, sinusitis, otitis, and lower respiratory tract infections.
- Ampicillin (but not amoxicillin) is effective for **shigellosis** (G –ve).
  - "Antibiotics such as **ciprofloxacin** (common treatment for adults), and **azithromycin** (common treatment for children) are useful for **shigellosis"…CDC.**
- Ampicillin (with or without the addition of gentamicin) is the drug of choice for the gram-positive bacillus **Listeria monocytogenes** (G +ve facultative anaerobic bacterium).

لحتى يصيروا **stable** أكتر ضافوا **beta lactamase inhibitor** وهو ال
clavulanic acid



Resistance to these antibiotics is now a major clinical problem because of inactivation by plasmid-mediated penicillinases. [Note: Escherichia coli and Haemophilus influenzae are frequently resistant.]