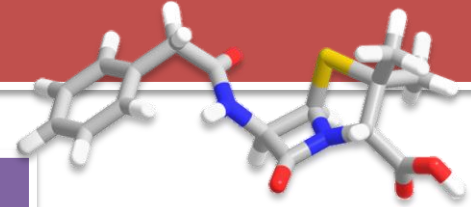


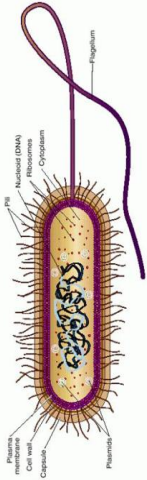
# BETA ( $\beta$ )-laktam Halkası Taşıyan Antibiyotikler



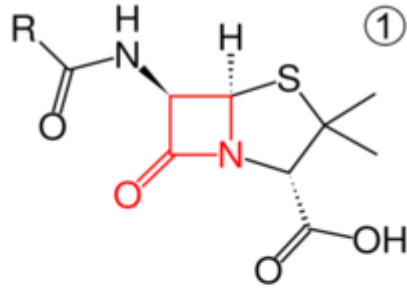
**PENİSİLİNLER**  
 **$\beta$ -LAKTAMAZ ENZİM İNH.**  
**SEFALOSPORİNLER**  
**KARBAPENEMLER**  
**MONOBAKTAMLAR**



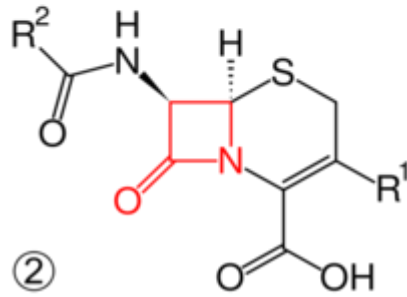
**Prof. Dr. Meral Tunçbilek**



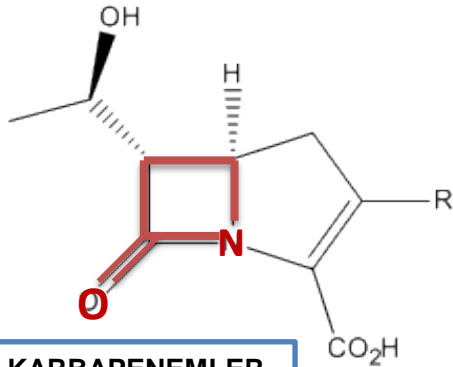
# $\beta$ -laktam Halkası



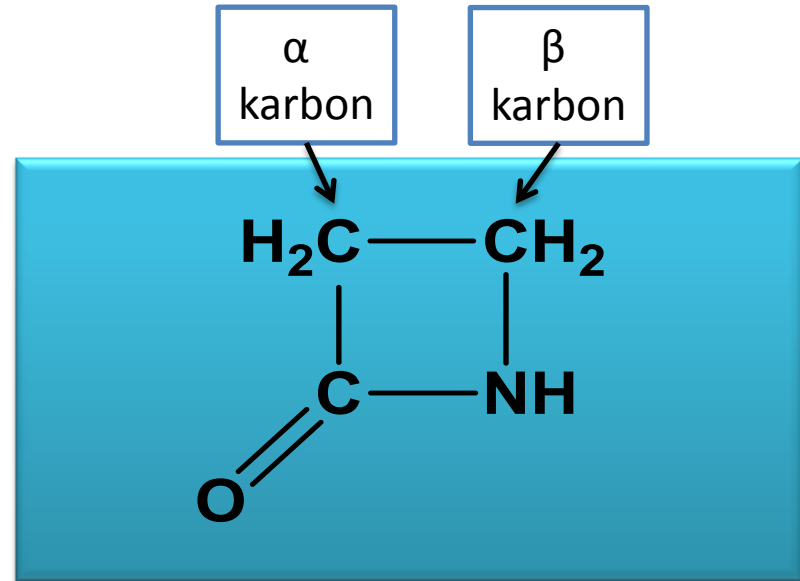
PENİSİLİNLER



SEFALOSPORİNLER



KARBAPENEMLER

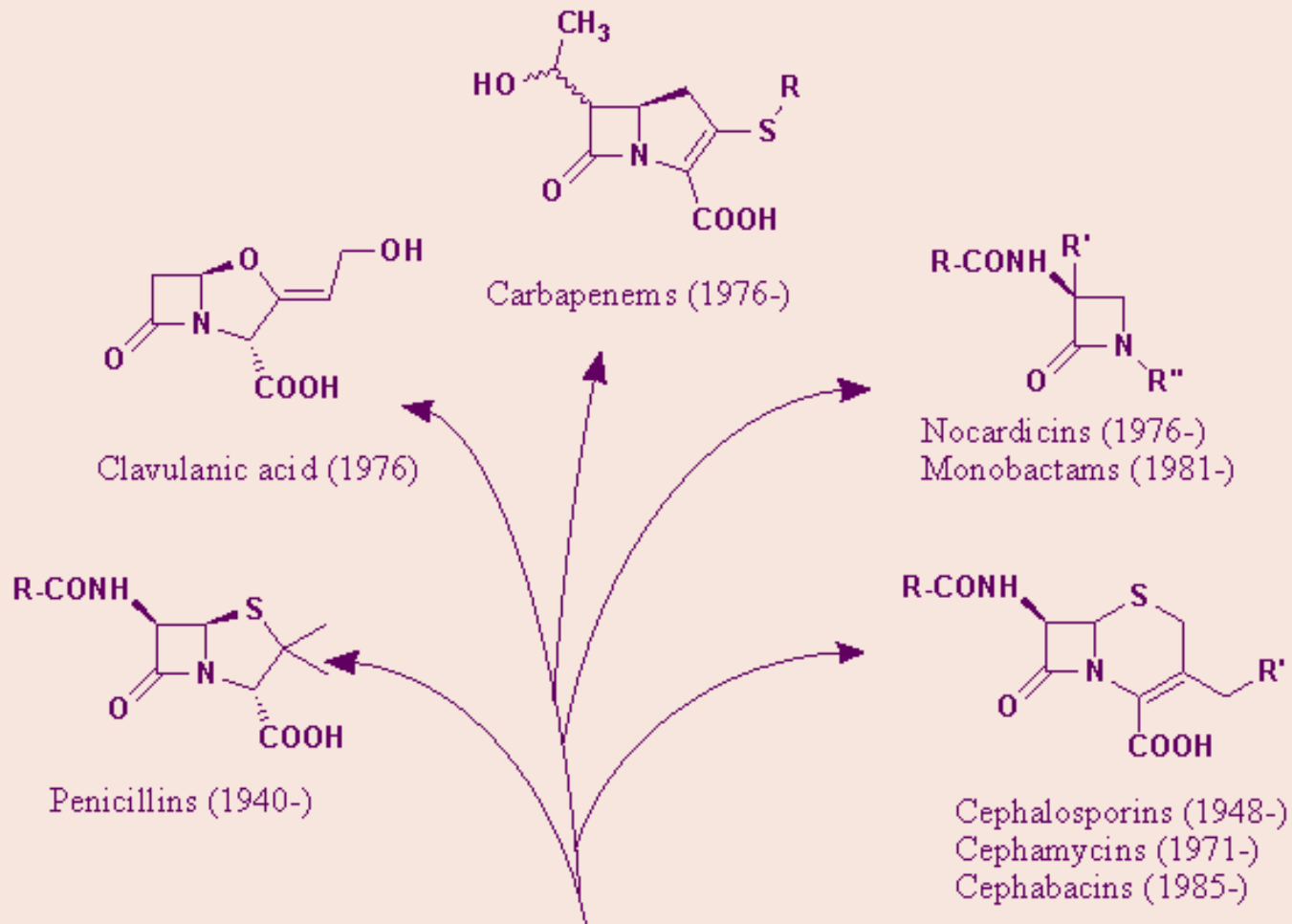


beta laktam halkası

1-Azasiklobutanon halkası

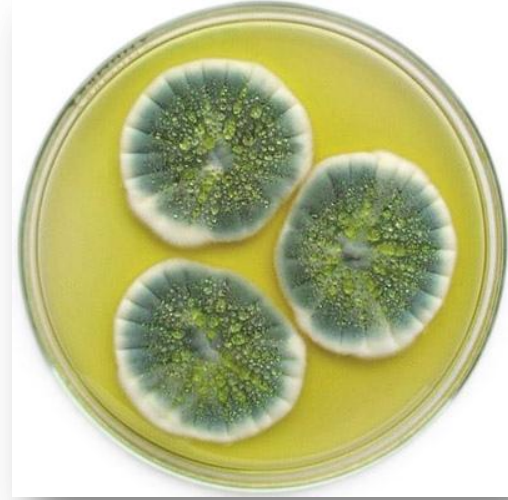
# $\beta$ -laktam Antibiyotikleri

## The family tree of $\beta$ -laktam antibiotics



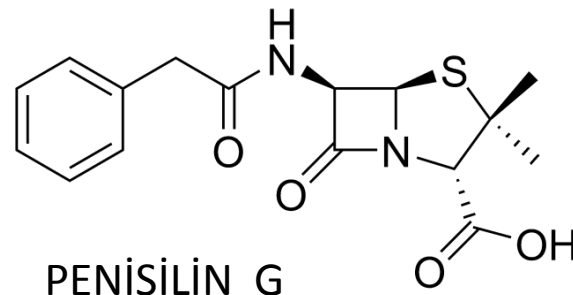
# PENİSİLİNLER

- *Penicillium notatum*  
(Yeşil Küf Mantarı)



Alexander Fleming (1881 – 1955)

1929 Yılında Penisilini Bulan  
İskoç Bakteriyolog



PENİSİLİN G

# PENİSİLİNLER



Howard Walter Florey



Ernst Boris Chain

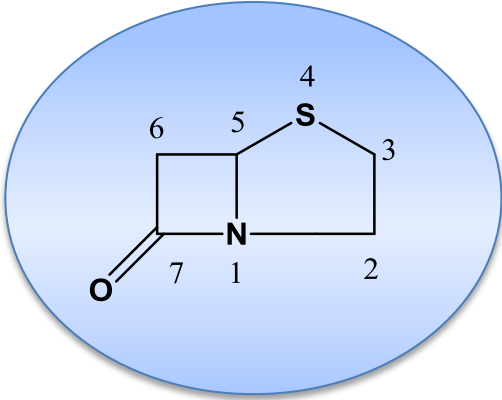
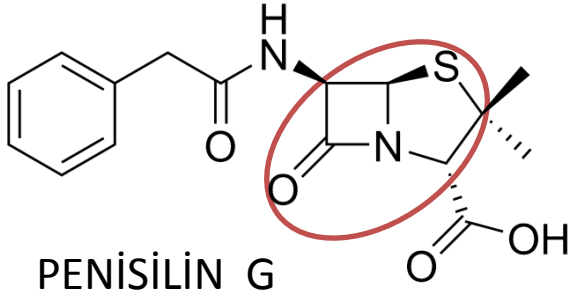
**Howard Walter Florey (Avustralyalı) ve Ernst Boris Chain (İngiliz)**  
1939 yılında penisilini geliştirilip etkili bir hale getirilmesini sağladılar.



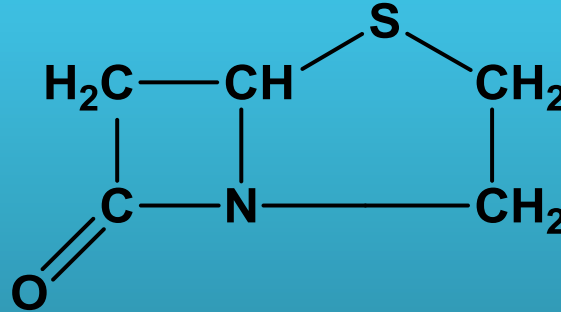
**Fleming, Florey, ve Chain,**  
1945 NOBEL Tıp Ödülünü paylaştılar

# PENİSİLİNLER

## KİMYASAL YAPISI



## PENAM HALKASI

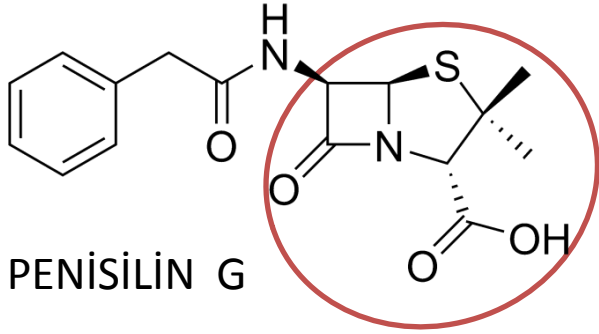


$\beta$  laktam halkası + tiyazolidin halkası

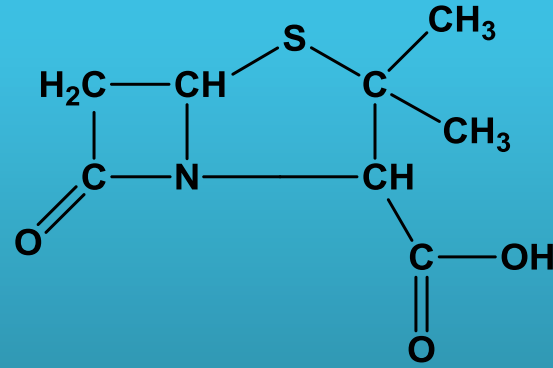
7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3,2,0] heptan

# PENİSİLİNLER

## KİMYASAL YAPISI

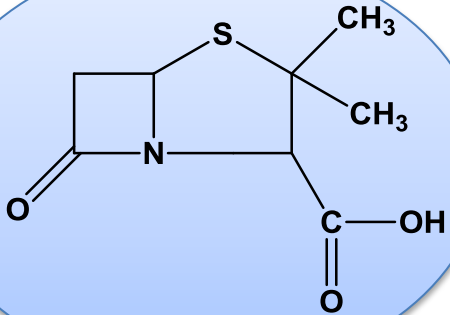


## PENİSİLLANİK ASİT



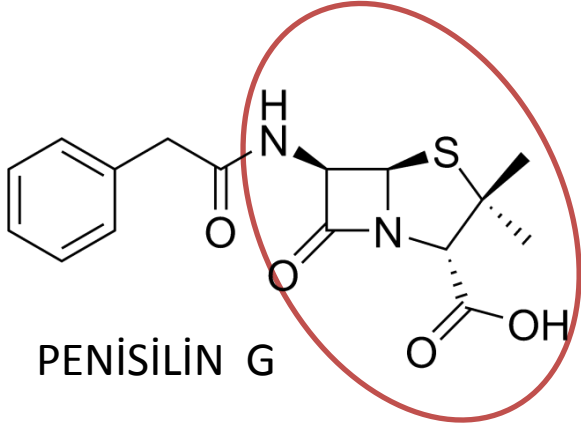
## 2,2-dimetil penam-3-karboksilik asit

## 3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3,2,0] heptan-2-karboksilik asit

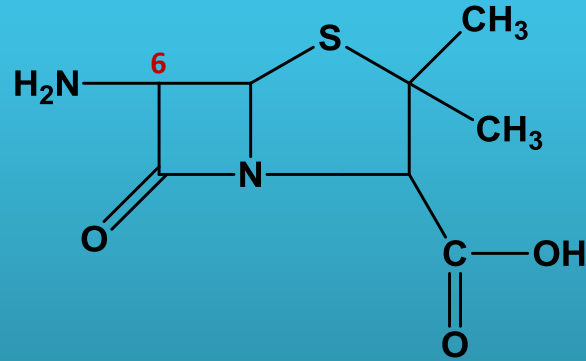


# PENİSİLİNLER

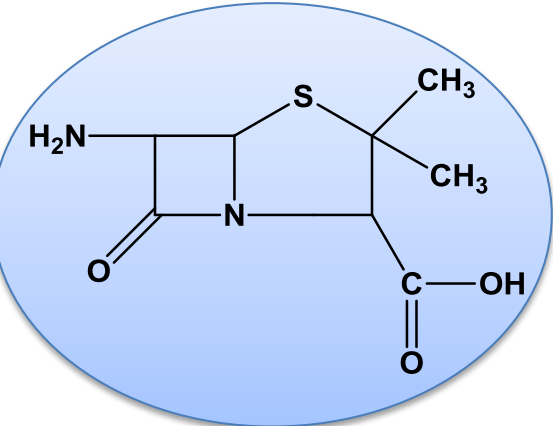
## KİMYASAL YAPISI



## 6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİT (6-APA)



## 6-amino-2,2-dimetil penam-3-karboksilik asit



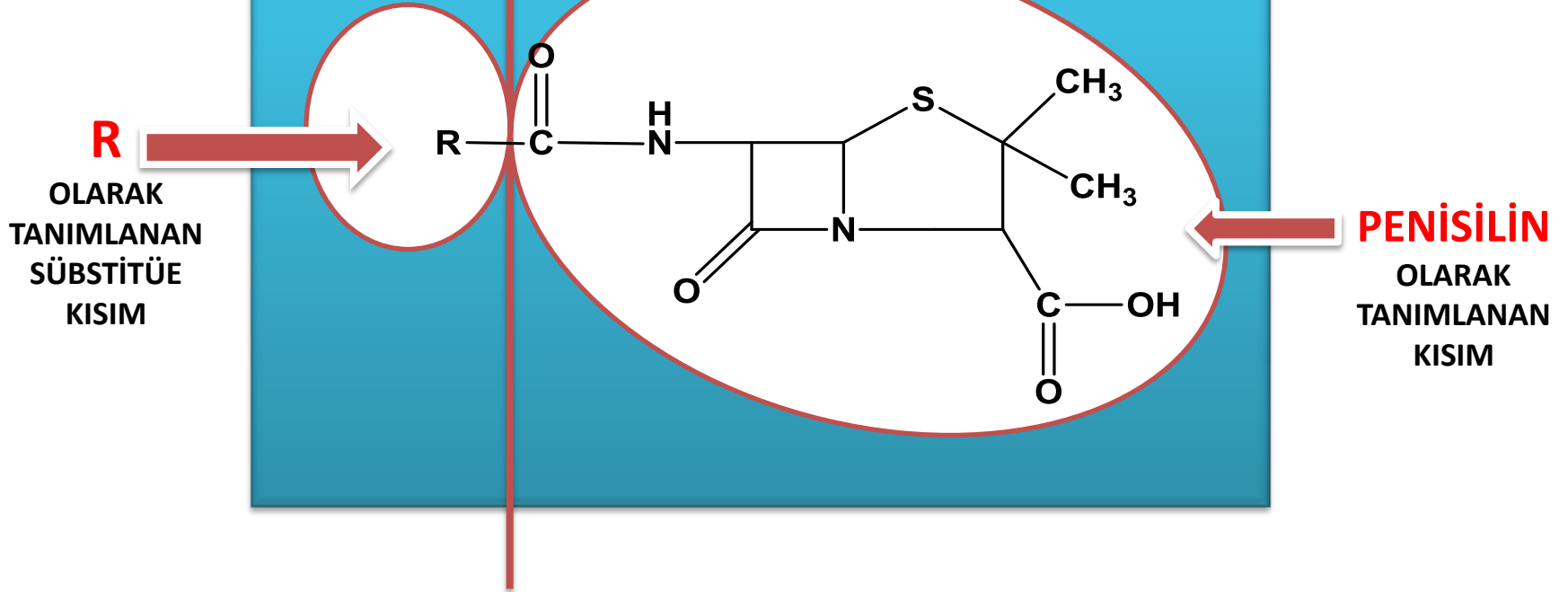
## 6-amino-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3,2,0] heptan-2-karboksilik asit



# PENİSİLİNLERİN GENEL YAPISI

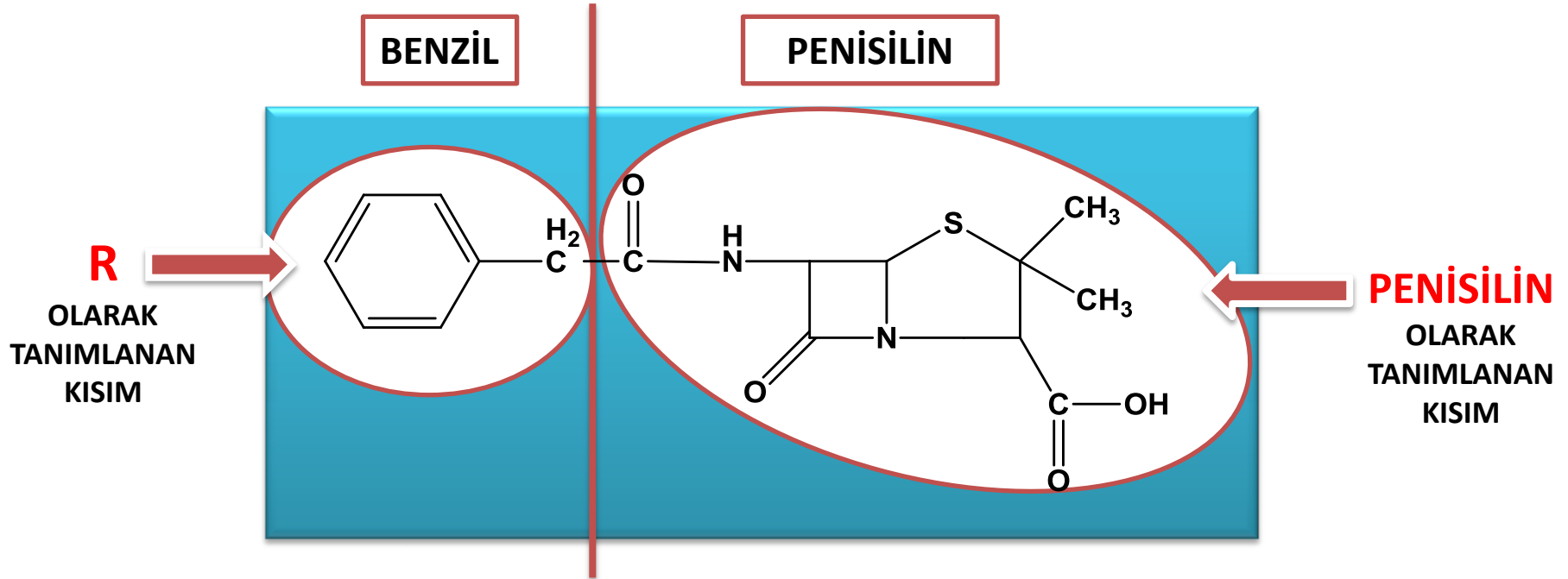
PENİSİLİN

6-karbonilamino penisillanik asit



**R** Konumunda değişik gruplar yer aldığında farklı Penisilin yapıları oluşur.

# BENZİL PENİSİLİN (PENİSİLİN G) KİMYASAL YAPISI



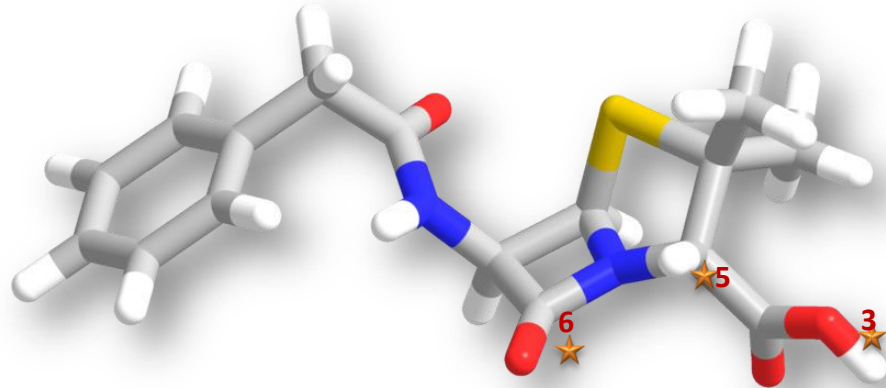
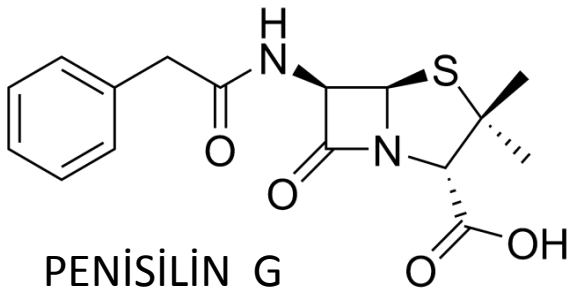
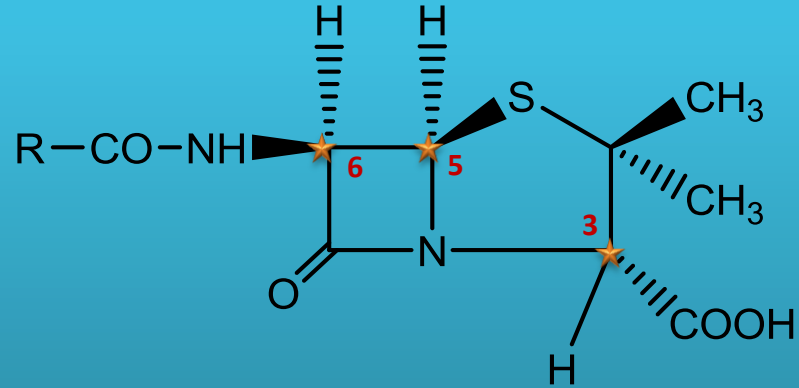
6-(2-fenilasetamido)penisillanik asit

6-(2-fenilasetamido)-2,2-dimetil penam-3- karboksilik asit

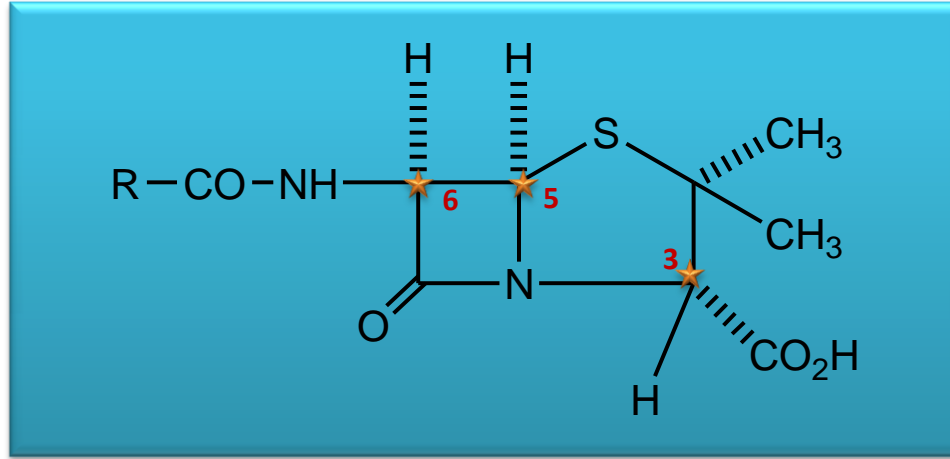
**6-(2-fenilasetamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3,2,0] heptan-2-karboksilik asit**

# PENİSİLİNLERİN KİMYASAL YAPISI

3 Adet Asimetrik  
Karbon Atomu Taşır.  
**C3, C5, C6**

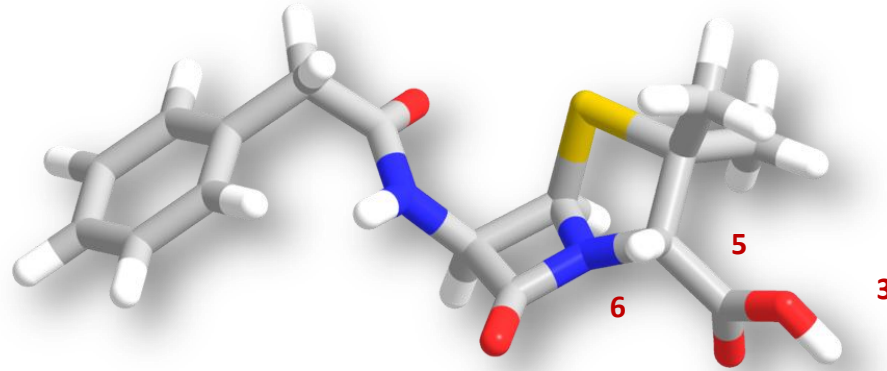
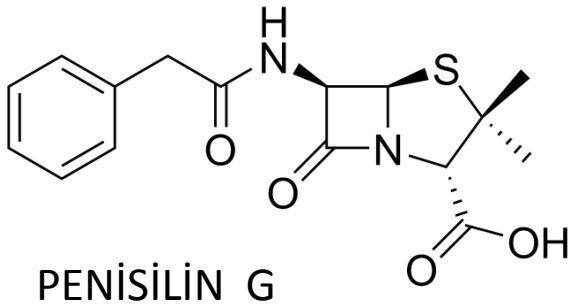


# PENİSİLİNLERİN KONFIGÜRASYONU



Karbon atomuna bağlı  
sübstitüentlerin  
*S* (sinister):  
Saat yönü tersi,  
*R* (rectus):  
Saat yönü  
rotasyonu

Sterokimyası: **3*S*:5*R*:6*R***



# PENİSİLİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

## KARBOKSİL GRUBU'NA BAĞLI ÖZELLİKLER:

Penisilinler genelde suda az çözünen bileşiklerdir.

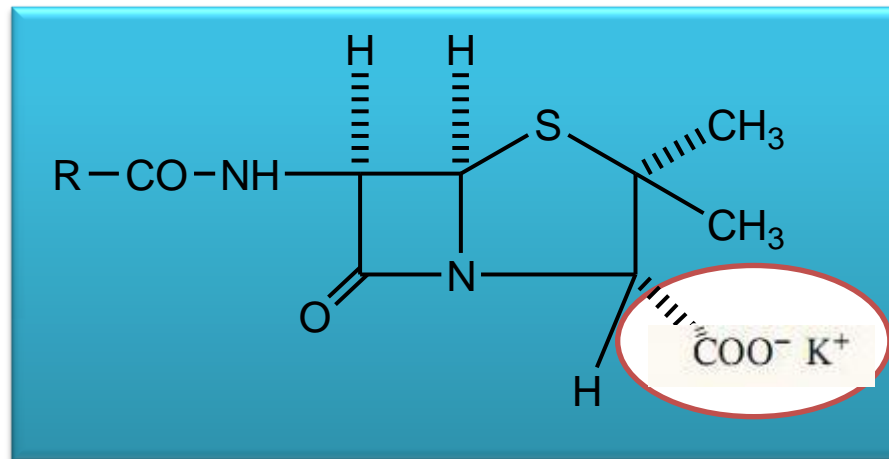
Serbest asit formları oral veya parenteral uygulamalar için uygun değildir.

Alkali (Na veya K) tuzları şeklinde suda kolayca çözünürler.

Organik bazlarla (benzatin, prokain) oluşturulan tuzları sınırlı oranda suda çözünürler.

Hazırlanan bu amin tuzları,

penisilinlerin kandaki etkili konsantrasyonu uzun sürede sağladıklarından kronik enfeksiyonların tedavisinde depo etkili formları hazırlamak için kullanılırlar.



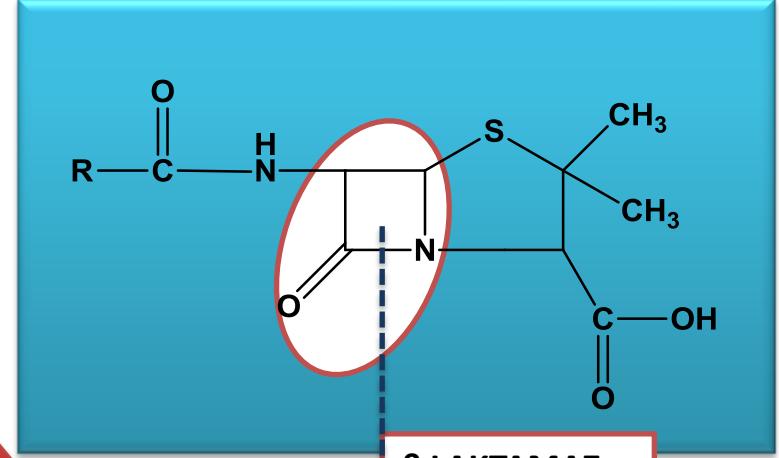
Alkali  
veya  
Amin Tuzları

# PENİSİLİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

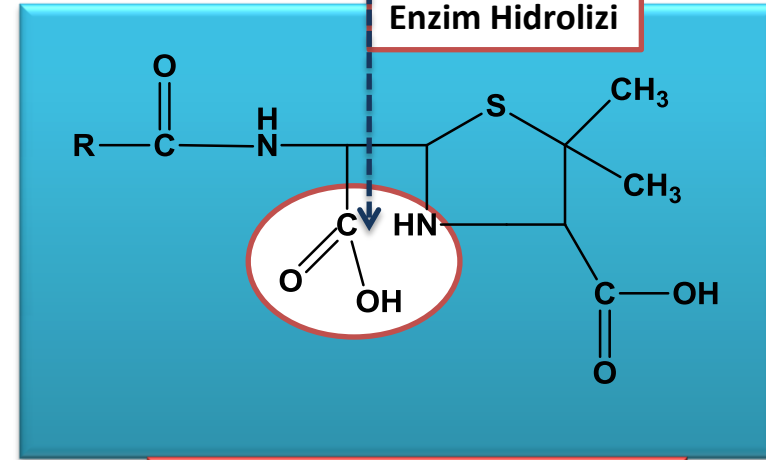
## β LAKTAM HALKASINA BAĞLI ÖZELLİKLER:

β Laktam halkasının hidrolizi (açılması) bakterilerin salgıladığı β LAKTAMAZ enzimi aracılığıyla gerçekleşir ve penisilinlerin antibakteriyel etkileri kaybolur.

β LAKTAMAZ Enziminin ortaya çıkardığı Penisilloik Asit yapısının kandaki serum proteinleri ile kombinasyonu sonucu PENİSİLİN ALLERJİSİ oluşur.

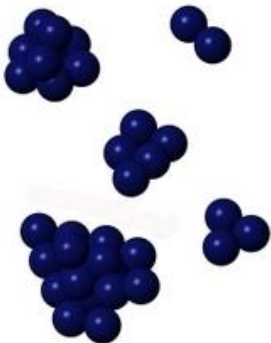


β LAKTAMAZ  
Enzim Hidrolizi



PENİSİLLOİK ASİT YAPISI

# $\beta$ LAKTAMAZ ENZİMİ ARACILIĞIYLA PENİSİLİNLERDE $\beta$ LAKTAM HALKASININ HİDROLİZİ



*Staphylococcus aureus*

## $\beta$ Laktamaz Enzimi Salgılayan Başlıca Bakteri Türleri

*Staphylococcus*

*Haemophilus influenzae*

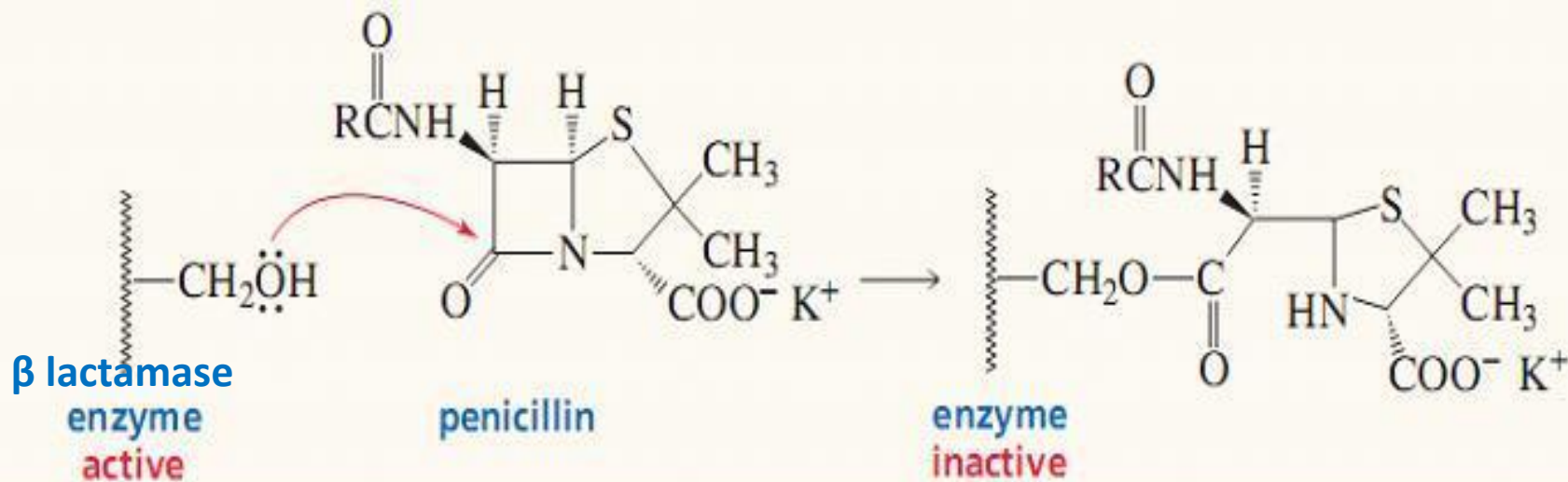
*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella*

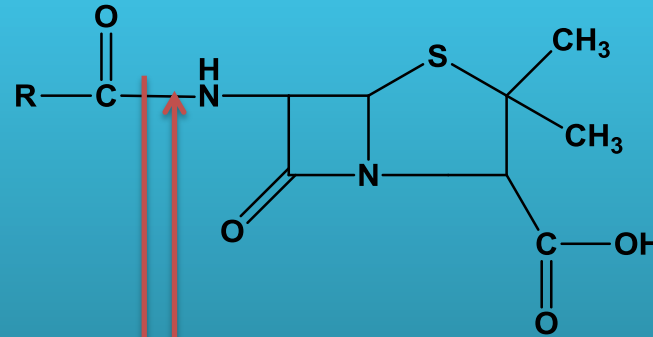
*Enterobacteriaceae*

*Neisseria gonorrhoeae*

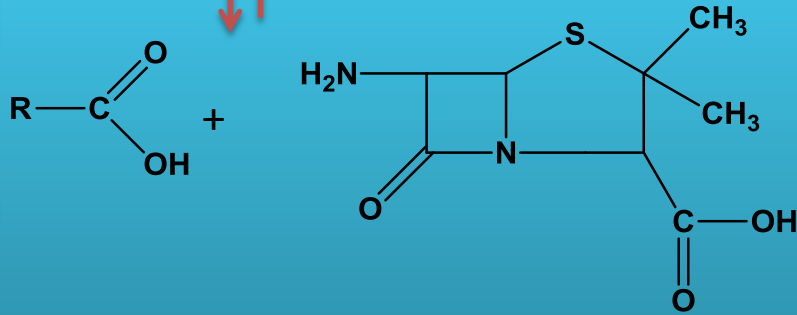
*Citrobacter*



# PENİSİLİN ASILAZ ENZİMİNİN GERÇEKLEŞTİRDİĞİ HİDROLİZ



AMİDAZ Enzimi



6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİT  
(6-APA)





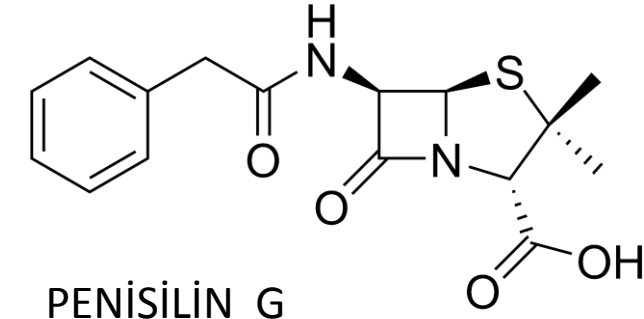
# PENİSİLİNLERİN GÖSTERDİĞİ FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİN FARMASÖTİK KULLANIMLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

- Penisilinler asit ortama karşı dayanıksızdır.
- Oral yoldan kullanıldığında mide asit pH'ında degradasyona uğraması aktivitesini yitirmesine neden olur.
- Kristal haldeki penisilin nemden korunmalıdır.
- Tuzları şeklinde toz hali kuru ortamda oda sıcaklığında bozunmadan saklanır.
- Penisilinler okside edici ajanlar, ısı, nem ve ışıktan korunarak saklanır, aksi takdirde inaktif ürünlerine dönüşür.
- Penisilinlerin sulu süspansiyonları pH 6-7 arasında, ısı ve ışıktan korunarak buzdolabında birkaç hafta saklanır.

# PENİSİLİNLERİN YARI(SEMİ)SENTETİK HAZIRLANIŞI

## YARI SENTETİK YÖNTEM:

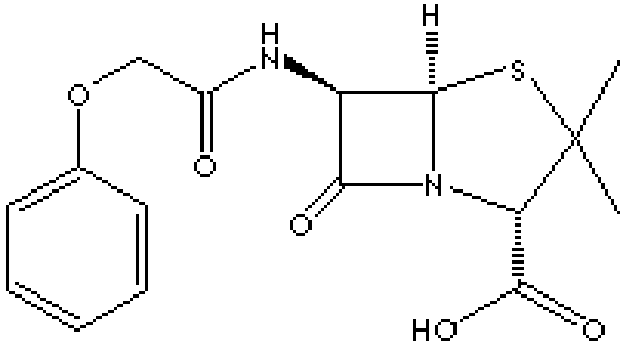
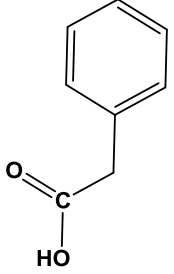
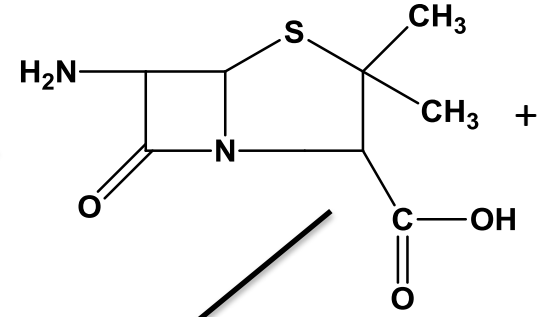
### 6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİT (6-APA)



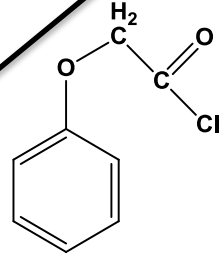
PENİSİLİN G  
(Benzil penisilin)

PENİSİLİN AÇILAZ Enz.

DEAÇILASYON  
İŞLEMİ

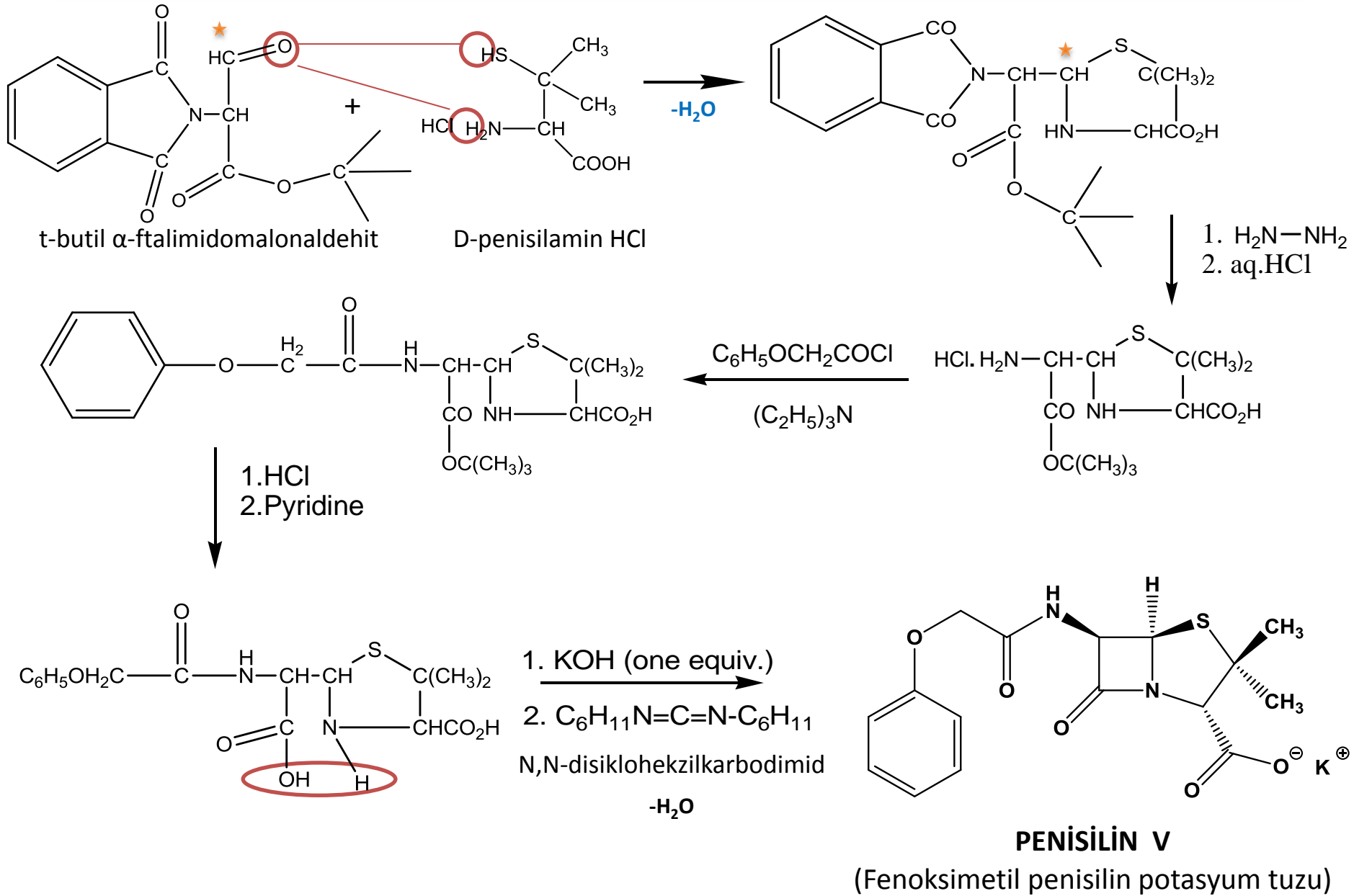


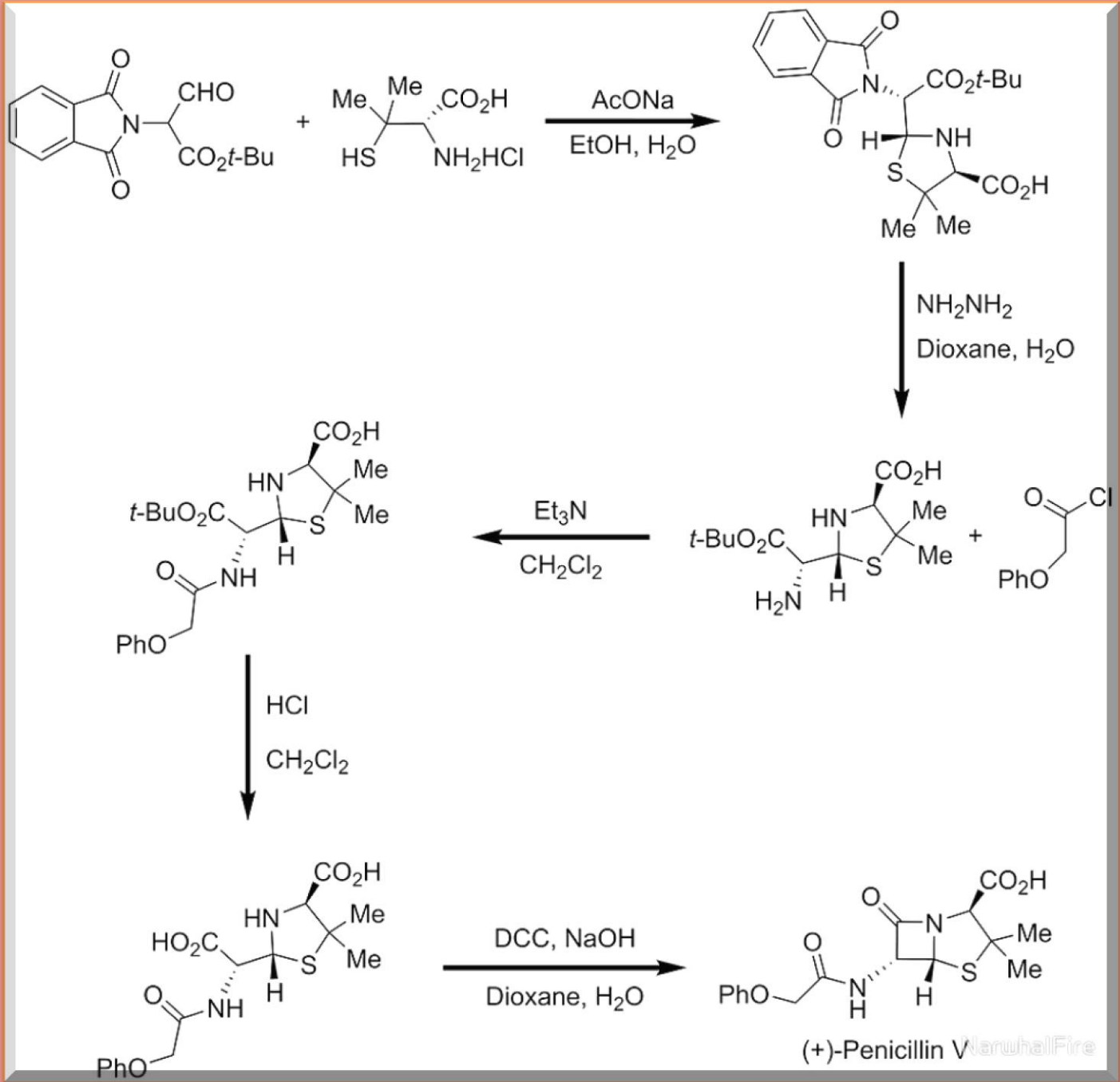
PENİSİLİN V  
(Fenoksümetil penisilin)



2-fenoksiasetil klörür

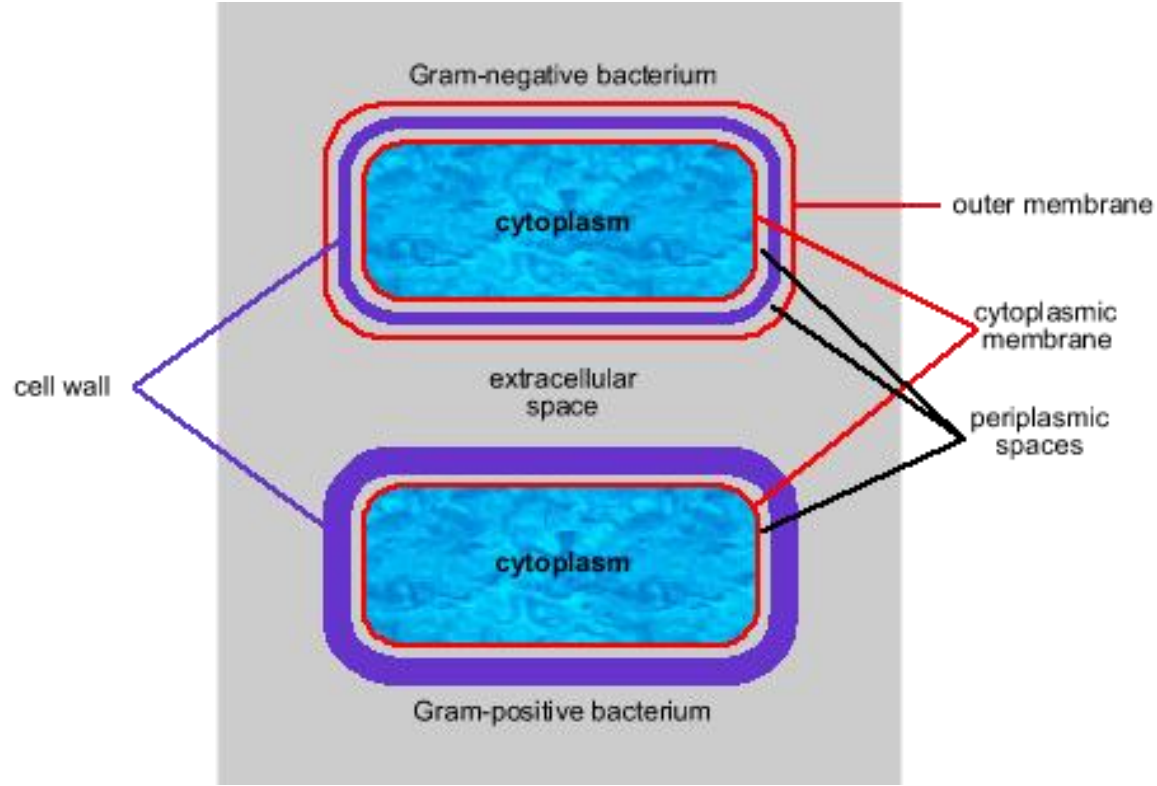
# PENİSİLİNLERİN SENTETİK HAZIRLANIŞI



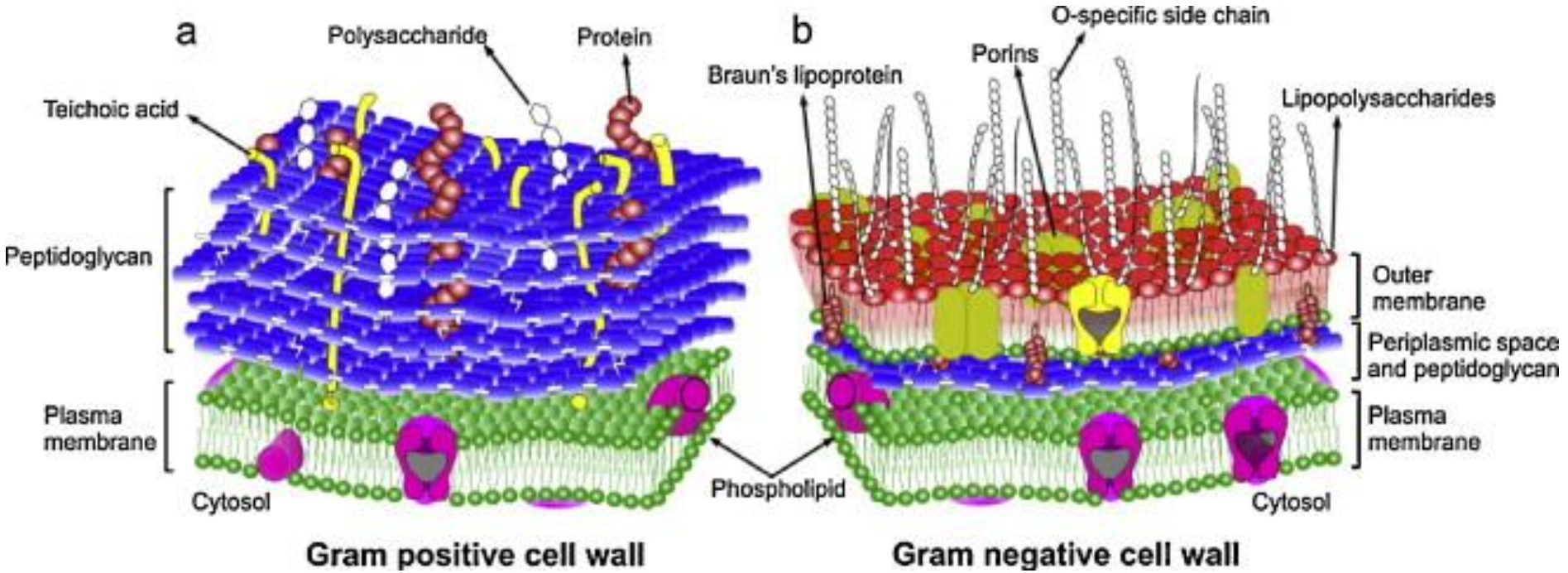


# PENİSİLİNLERİN ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİ

Penisilinler  
bakteri hücre duvarı  
sentezini inhibe ederek  
bakterisit etki  
gösterirler.



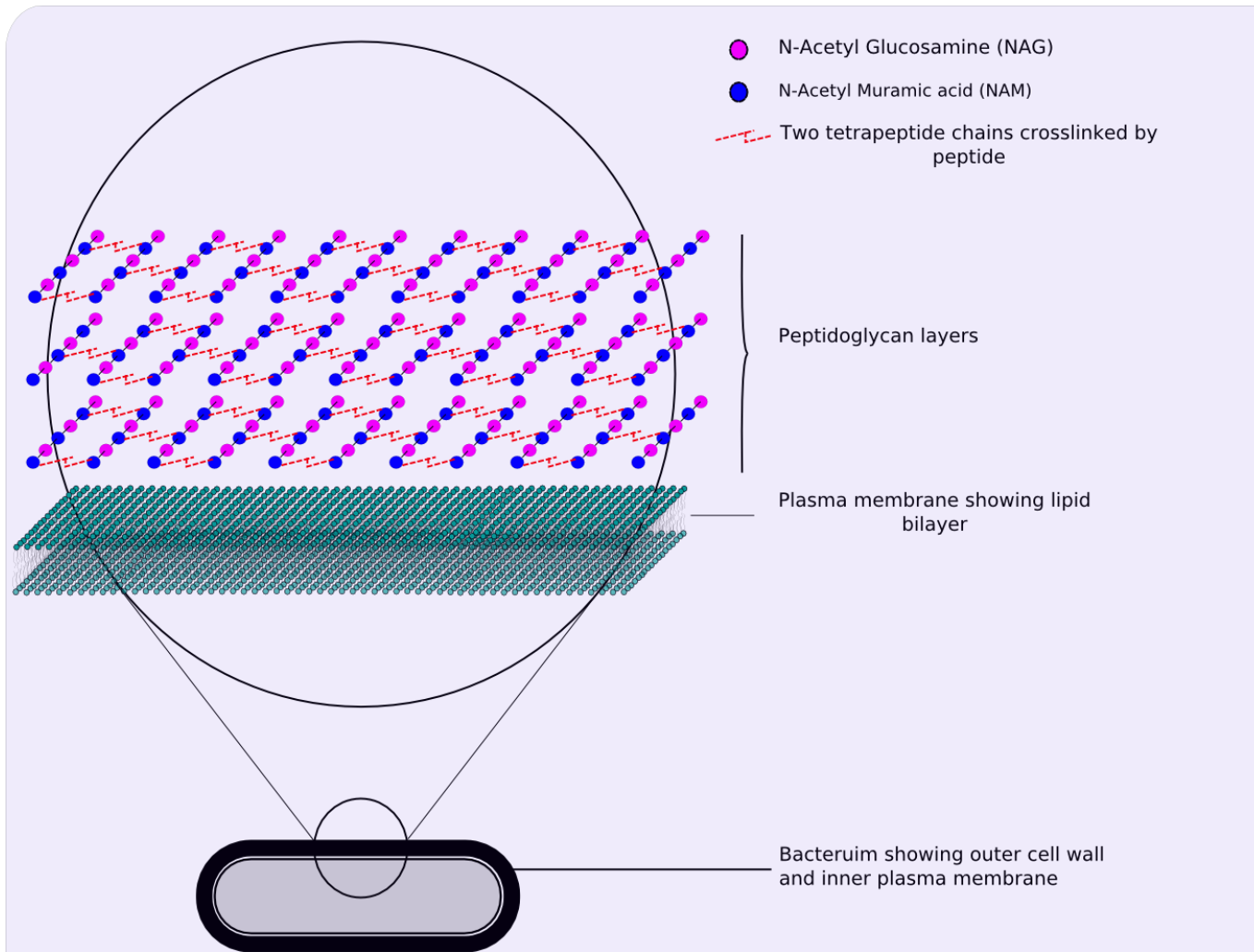
# GRAM (+) VE GRAM (-) BAKTERİ HÜCRE DUVARLARI



**Bakterilerin hücre çeperleri uzun peptidoglikan zincirlerinden oluşur.**

Peptidoglikan; uzun paralel polisakkarit zincirlerine kovalent çapraz bağlarla bağlanmış kısa peptit zincirlerinden meydana gelen büyük moleküllerdir.

# GRAM (+) BAKTERİ HÜCRE DUVARI



**Simplified schematic of cell wall in a gram-positive bacterium**  
(showing plasma membrane; teichoic acids not shown)

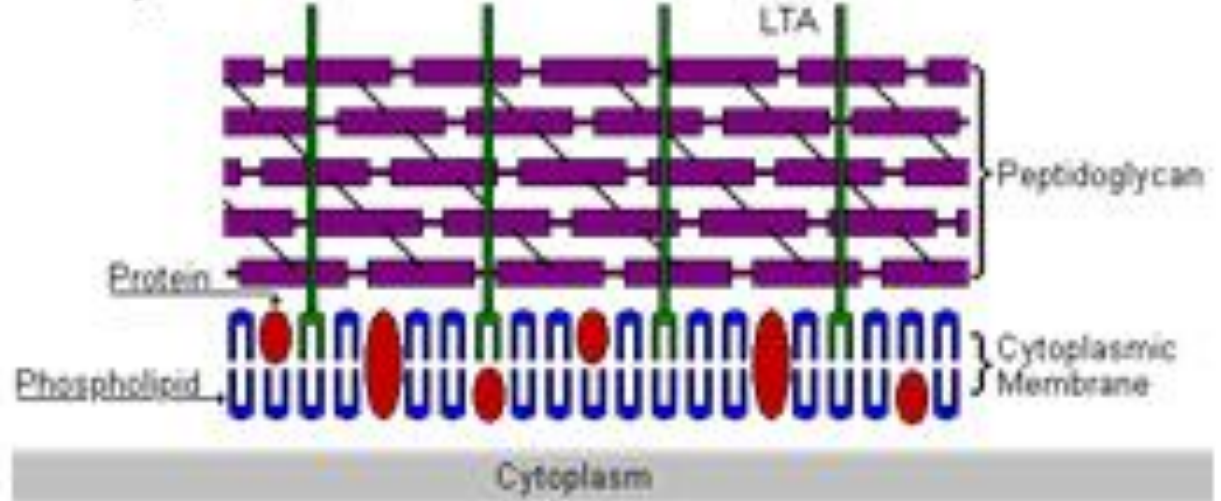


# GRAM (+) VE GRAM (-) BAKTERİ HÜCRE DUVARLARI

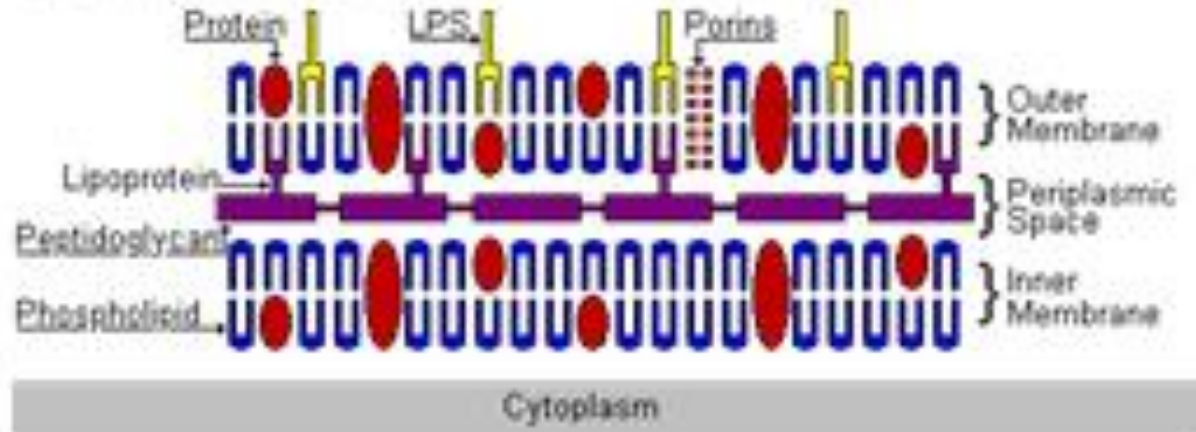
Bakterilerin hücre çeperleri uzun peptidoglikan zincirlerinden oluşur. Penisilinler bu molekülleri bir arada tutan peptit bağlantılarının sentezini önlerler. Böylece hücre çeperleri zayıflar ve bakteri patlar (lisis).

Peptidoglikandan oluşan hücre çeperleri sadece bakterilerde bulunur, hayvan hücre çeperinde bulunmazken bitki hücrelerinde selülozdan oluşan hücre çeperleri bulunur. Böylece, antibiyotikler sadece bakterilere zarar verirler.

*Gram-positive Cell Wall*

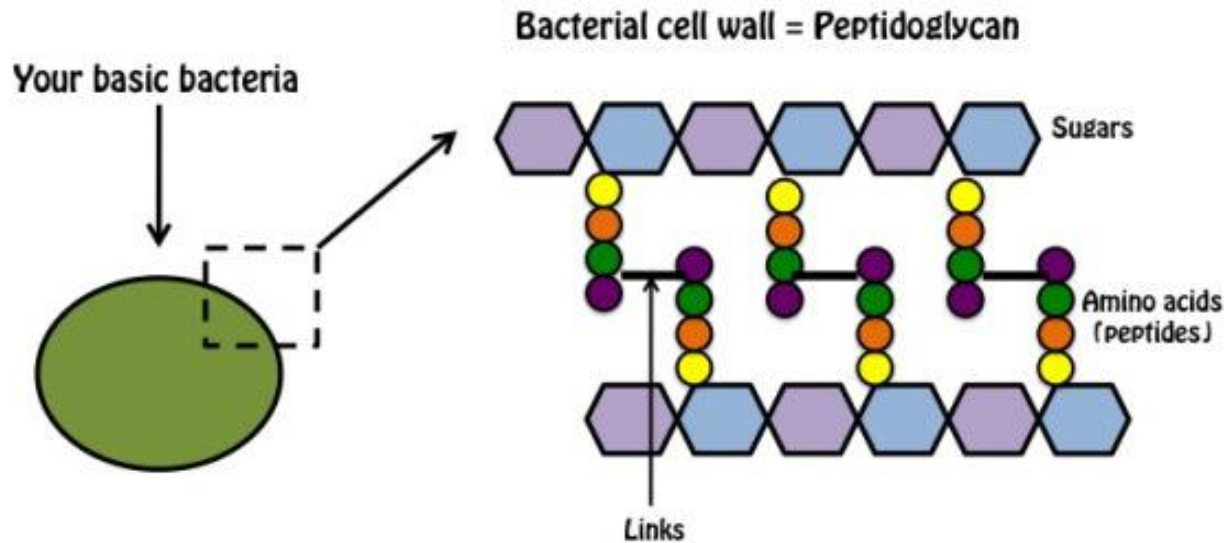


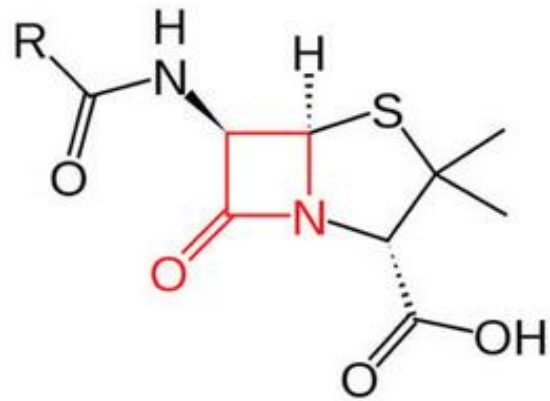
*Gram-negative Cell Wall*



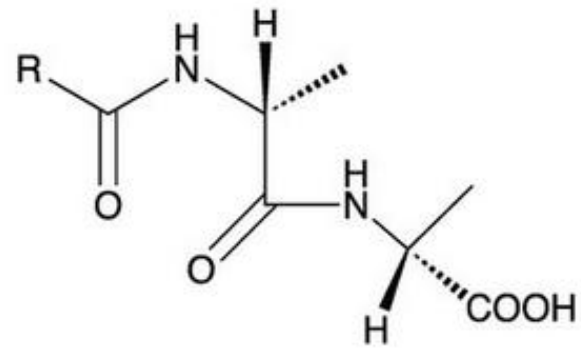
# PENİSİLİNLERİN ANTİBAKTERİYEL ETKİLLERİ

## Penicillin and the bacterial cell wall (an example of how antibiotics work.)





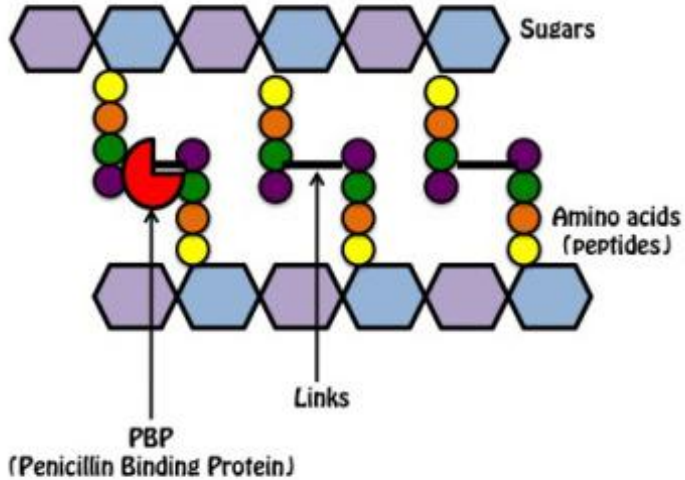
**Penicillin**



**D-Ala-D-Ala**

# PENİSİLİNLERİN ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİ

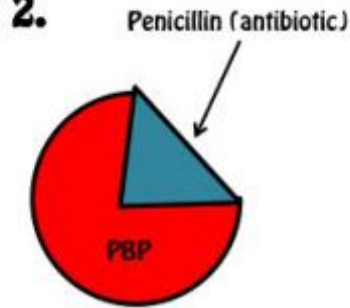
1.



**What it does:**  
Helps build the links  
between the peptide  
chains in the bacterial cell wall

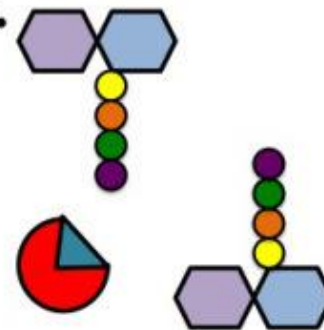
peptit sentezi

2.

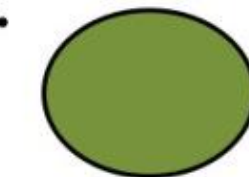


Penicillin binds to PBP.  
Prevents it from forming the  
Links between the peptides  
in the bacterial cell wall.

3.



4.



Bacteria want to grow/divide



Bacteria are unable  
to form cell wall



Bacteria lyse open and die

# PENİSİLİNLERE KARŞI BAKTERİ DİRENCİ

## **PENİSİLİNAZLAR Aracılığıyla Oluşan Bakteri Direnci:**

***$\beta$  LAKTAMAZ Enzimi***

***PENİSİLİN AÇILAZ Enzimi***

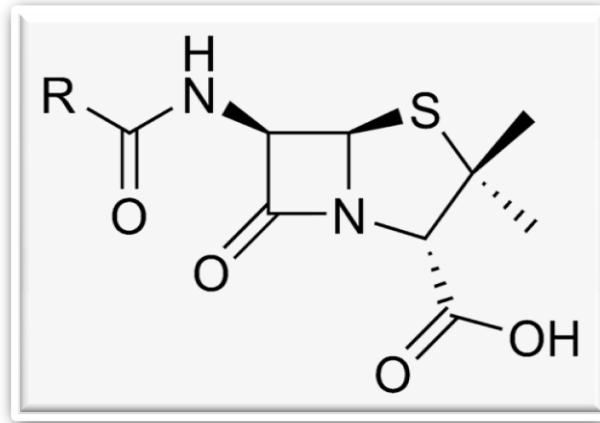
## **Bakteri MUTANT Direnci:**

***Penisilin aktivitesine dirençli gen taşıyan plazmitin bakteri sitoplazmasına geçişi sonucu dirençli rekombinant bakteri özellik kazanması.***

## **Hücre Duvarı Sentezini Gerçekleştirmiş Bakteriler:**

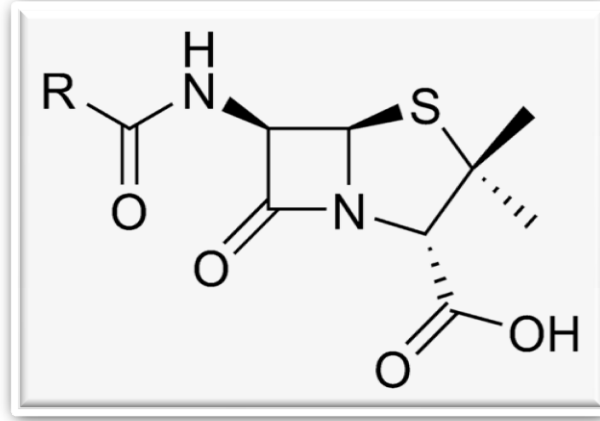
***Penisilinler gelişmekte ve üremekte olan bakteriler üzerine bakterisit etki gösterirler. Gelişmesini tamamlamış bakteriler üzerine etkisizdirler.***

# PENİSİLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI



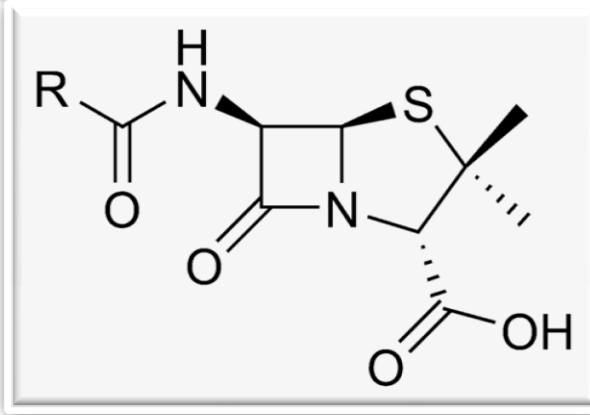
ASİDE VE $\beta$ LAKTAMAZA DUYARLI	Jenerik Adı	Kimyasal Adı	R Grubu
ASİDE DAYANIKLI $\beta$ LAKTAMAZA DUYARLI	Penisilin G	Benzilpenisilin	
	Penisilin V	Fenoksimetilpenisilin	
	Fenetisilin	Fenoksietilpenisilin	
Propisilin	Fenoksipropilpenisilin		

# PENİSİLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI



	Jenerik Adı	Kimyasal Adı	R Grubu
$\beta$ LAKTAMAZA DAYANIKLI ASİDE DUYARLI	Metisilin	2,6-Dimetoksi fenil penisilin	
$\beta$ LAKTAMAZA ve ASİDE DAYANIKLI	Nafsilin	2-Etoksi-1-naftil penisilin	

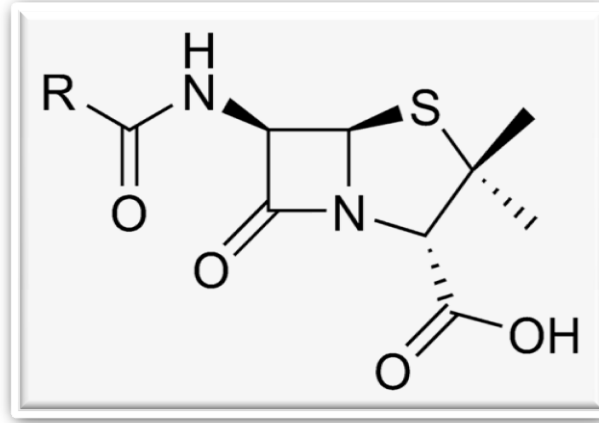
# PENİSİLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI



	Jenerik Adı	Kimyasal Adı	R Grubu
<b>β LAKTAMAZA ve ASİDE DAYANIKLI</b>	Oksasilin	5-metil-3-fenil-4-isoksazolil penisilin	
	Kloksasilin	5-metil-3-(2-klorofenil)-4-isoksazolil penisilin	
	Dikloksasilin	5-metil-3-(2,6-diklorofenil)-4-isoksazolil penisilin	



# PENİSİLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI



**$\beta$  LAKTAMAZA  
DUYARLI**

**ASİDE**

**DAYANIKLI**

**GENİŞ ETKİLİ**

**Jenerik Adı**

**Ampisilin**

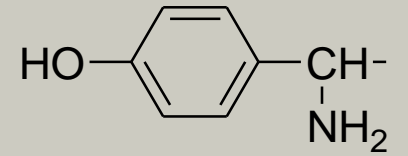
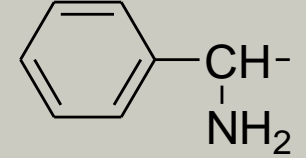
**Amoksisilin**

**Kimyasal Adı**

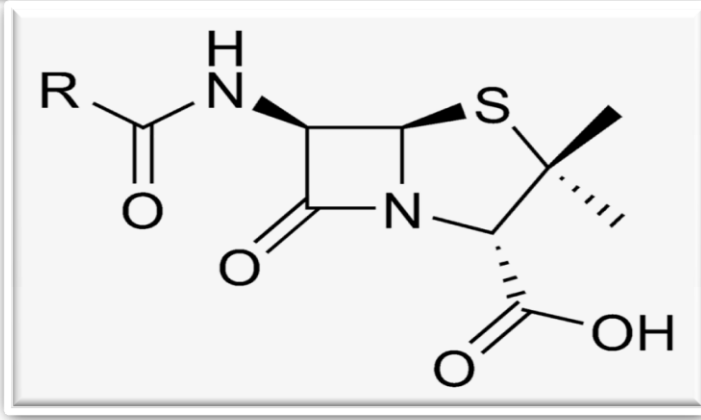
**D- $\alpha$ -Aminobenzil penisilin**

**D- $\alpha$ -Amino-p-hidroksibenzil  
penisilin**

**R Grubu**



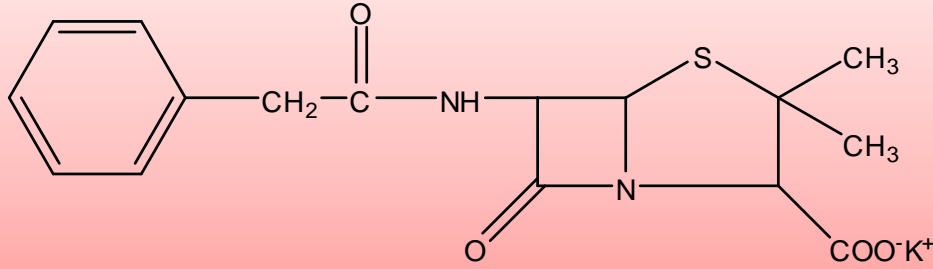
# PENİSİLİNLERİN SINIFLANDIRILMASI



<b><math>\beta</math> LAKTAMAZA ve ASİDE DUYARLI GENİŞ ETKİLİ</b>	Jenerik Adı	Kimyasal Adı	R Grubu
	Karbenisilin	$\alpha$ -karboksibenzilpenisilin	
	Tikarsilin	$\alpha$ -karboksi-3-tiyenilpenisilin	
	Mezlosilin	$\alpha$ -(1-metansulfonil-2-oksoimidazolidinokarbonilamino) benzil penisilin	
	Piperasilin	$\alpha$ -(4-etil-2,3-diokso-1-piperazinil karbonilamino)benzil penisilin	

# PENİSİLİN G

# (BENZİL PENİSİLİN)



6-(2-fenilasetamido)penisillanik asit potasyum tuzu

Kristalize Potassium Penicillin G  
Kristapen®  
Antipen®

$\beta$  LAKTAMAZLARA karşı duyarlıdır.

ASİDE karşı duyarlıdır.

Kristal haldeki Penisilin G nemden korunmalıdır.

Tuzları şeklinde toz hali kuru ortamda oda sıcaklığında bozunmadan saklanır.

Dar Antibakteriyel etki spektruma sahiptir. ( $\beta$  Laktamaz enzimi salgılamayan bakterilere karşı, özellikle Gram + bakterilere karşı etkilidir.)

$\beta$  Laktamaz enzimi salgılayan *Staphylococcus aureus*, Penisilin G ye direnç gösterir.

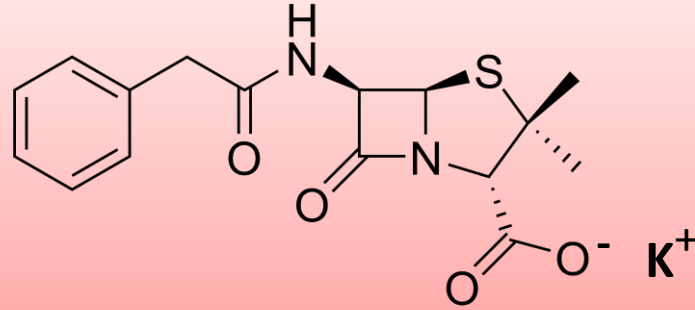
Genellikle İ.M. olarak 600.000-1.000.000 Ünite yapılır. İ.V. infüzyon şeklinde de verilir.

Penisilin G preparasyonlarının etkinliği, ünite (Ü) ile ifade edilir.

Yaklaşık 0,6  $\mu$ g Penisilin G =1 Ü dir (Bir *Basillus subtilis* suşuna etkili Penisilin G miktarı)

# PENİSİLİN G

# (BENZİL PENİSİLİN)



Penisilin G suda çözünmez. Potasyum, sodyum veya kalsiyum tuzları suda çözünür.

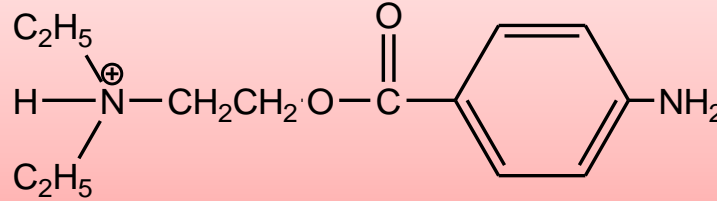
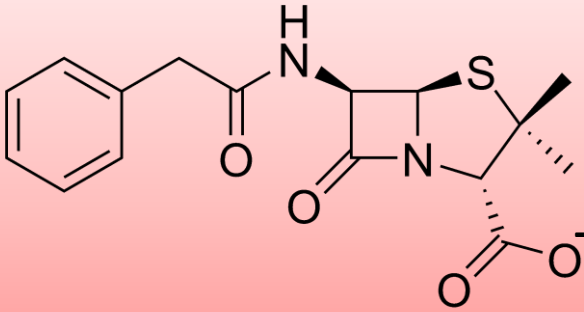
Bu tuzları mide asiti tarafından degradesyona uğratıldığından oral olarak kullanıldıklarında etkisizdir. Ancak, antiasitlerle (kalsiyum karbonat, aliminyum hidroksit veya magnezyum trisilikat) birlikte kullanılabilir.

Penisilin G, intestinal kanaldan çok düşük oranda emildiğinden oral dozlarını yüksek miktarlarda kullanmak gerekir (Parenteral dozun 5 katı miktarda).

Yüksek dozlarda kullanımı sırasında potasyum tuzu şeklinde kullanımı tercih edilir. Hiperkalemi (plazma K düzeyinin artması) tehlikesine karşı tuzsuz diyet önerilir.

Penisilin G, plazmada kısa sürede etkili konsantrasyona ulaşarak hızla elimine edildiğinden etki zamanı kısadır. Bu nedenle, hacimli yapıdaki organik bazlarla (prokain, benzatin gibi) amin tuzları oluşturularak daha uzun etkili (depo) etkili tuzları hazırlanır.

# PENİSİLİN G PROKAIN



Abocillin®

İecilline®

Pronapen®

Devapen®

Penisilin G'nin ilk kullanılan depo etkili amin tuzudur.

Penisilin G nin antibakteriyel spektrumuna sahiptir.

Penisilin G sodyumun Prokain hidroklorür ile muamelesi sonucu hazırlanır.

Penisilin G alkali tuzlarına oranla suda daha zor çözünür (250 mL de 1 g ).

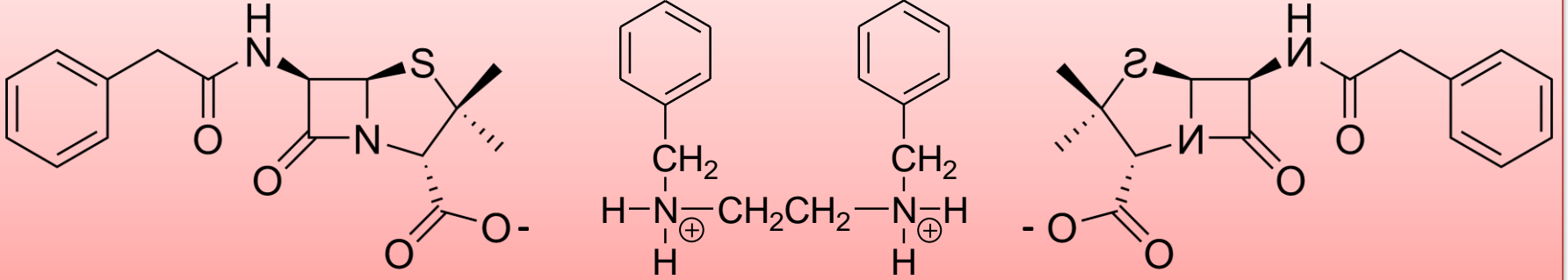
İ.M. Enjeksiyonları şeklinde kullanılır.

Bazı preparatlarda ( İecilline®, Pronapen® )

Penisilin G potasyum veya sodyum tuzu karışımı şeklinde kullanılır.

Bu durumda, Penisilin G'nin alkali tuzu aracılığıyla hızla kandaki etkili konsantrasyonuna ulaşır ve amin tuzu etki zamanının uzamasını sağlar.

# PENİSİLİN G BENZATİN



N,N'-dibenziletilelendiamin dipenisilin G

Penadur®  
Deposilin®

Bir diamin tuzudur ve yapısında iki mol Penisilin G taşır.

Penisilin G Prokain'den daha uzun depo etkili bir amin tuzudur.

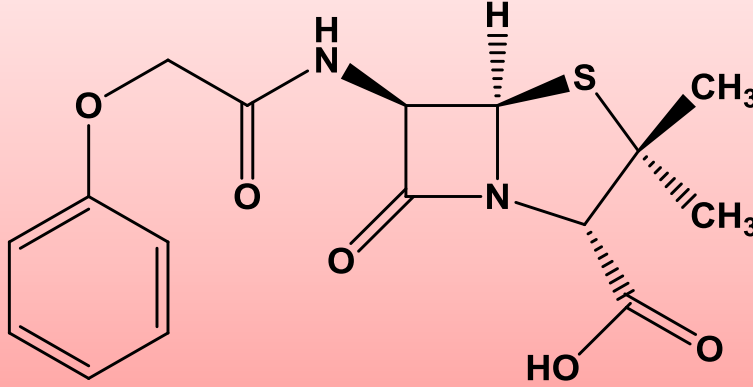
Suda Penisilin G Prokain'den daha zor çözünür (3,000 mL de 1 g ).

Bu durum bileşiğin stabilitesini artırır ve etki zamanını uzatır.

Mide pH'ında oldukça dayanıklıdır.

Bu nedenle, parantral preparasyonları yanı sıra oral yoldan tablet formları şeklinde de kronik enfeksiyonların tedavisinde veya önleyici (proflaktif) tedavi amaçlı kullanılır.

# PENİSİLİN V (FENOKSİMETİL PENİSİLİN)



6-(2-fenoksiasetamido) penisillanik asit

Calcipen-Leo®

Cliacil®

Pen-Os 200®

Pen-Os 500®

SP-3V®

Vi-Pensil®

Biyosentetik bir doğal Penisilin türevidir.

Penisilin V nin klinik değerine ancak 1953 yılında farkına varılmıştır.

Penisilin V mide asit ortamının neden olduğu hidrolize dirençlidir.

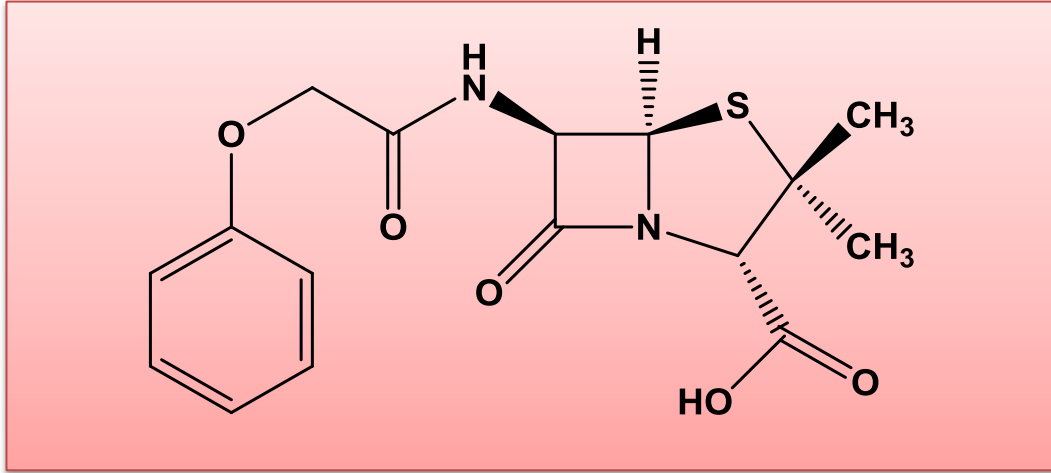
Bu nedenle oral yoldan kullanım özelliğine sahiptir.

$\beta$  LAKTAMAZLARA karşı duyarlıdır.

Penisilin G nin antibakteriyel spektrumuna sahiptir.

Potasyum tuzu şeklinde suda çözünür özellik kazanır ve parenteral ve oral yoldan hazırlanan dozaj formlarında kullanılır.

# PENİSİLİN V (FENOKSİMETİL PENİSİLİN)



Calcipen-Leo®  
Cliacil®  
Pen-Os 200®  
Pen-Os 500®  
SP-3V®  
Vi-Pensil®

## 6-(2-fenoksiasetamido)penisillanik asit

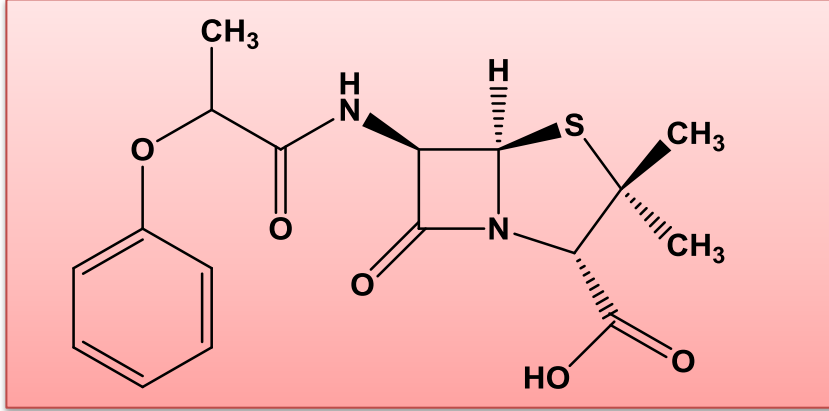
<b>CALCİPEN LEO,</b>	→	Potasyum penisilin V tablet şeklinde
<b>CIACİL</b>	→	Potasyum penisilin V tablet şeklinde
<b>PEN-OS 200</b>	→	Benzatin penisilin V süspansiyon şeklinde
<b>PEN-OS 500</b>	→	Benzatin penisilin V tablet şeklinde kullanılır.

Oral verilen penisilinlerin allerjik yan etki yapma durumları  
parantral verilmeye oranla daha düşüktür.  
Bununla beraber ciddi ve hatta fatal allerjik reaksiyon yapabildikleri bildirilmiştir.



# FENETESİLİN

Darsil®

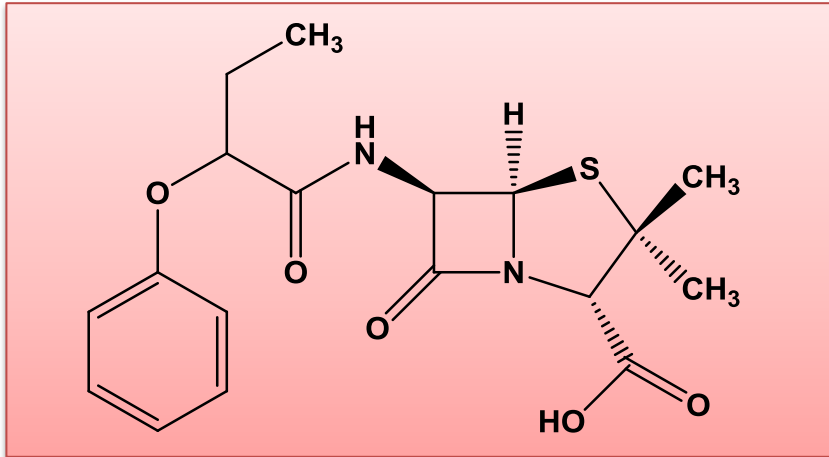


6-(2-fenoksi-2-metilasetamido)penisillanik asit

Penisilin V sentetik türevi  
ASİDE DAYANIKLI  
 $\beta$  LAKTAMAZA DUYARLI  
oral yoldan kullanım özelliğine sahiptir.

# PROPİSİLİN

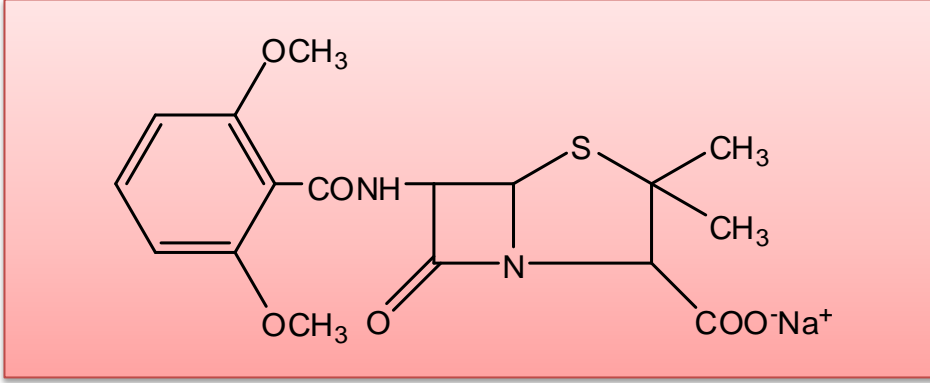
Propisil®



6-(2-fenoksi-2-etilasetamido) penisillanik asit

Penisilin V sentetik türevi  
ASİDE DAYANIKLI  
 $\beta$  LAKTAMAZA DUYARLI  
oral yoldan kullanım özelliğine sahiptir.

# METİSİLİN SODYUM



Celpillina®

6-[(2,6-dimetoksibenzoil)amino]penisillanik asit sodyum tuzu

Metisilin sodyum 1960 yılında geliştirilen sentetik bir penisilin türevidir.

Metisilin sodyum *Staphylococcus aureus* un salgıladığı  $\beta$  laktamaz enzimine karşı doğal penisilinlerden daha dirençlidir.

Asit ortama karşı çok duyarlıdır (pH 2 de 20 dakikada etkisini %50 yitirir).  
Bu nedenle oral yoldan kullanılamaz.

Metisilin sodyum beyaz kristalen bir bileşiktir ve suda çok kolay çözünür.

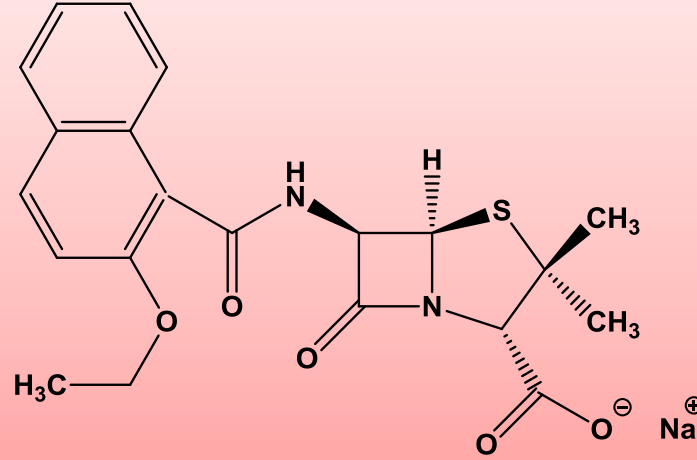
Neme karşı çok hassastır. Oda sıcaklığında 5 günde etkisinin %50 sini kaybeder.

Buzdolabında 5°C de 5 gün saklandığında etkisini %20 kaybeder.

Parenteral çözeltileri buzdolabında en fazla 24 saat saklanır.

# NAFSİLİN SODYUM

Nafcil® (Flakon)



6-(2-etoksi-1-naftilkarbonilamino)penisillanik asit sodyum tuzu

Nafsilin sodyum *Staphylococcus aureus* un salgıladığı β laktamaz enzimine karşı doğal penisilinlerden daha dirençlidir.

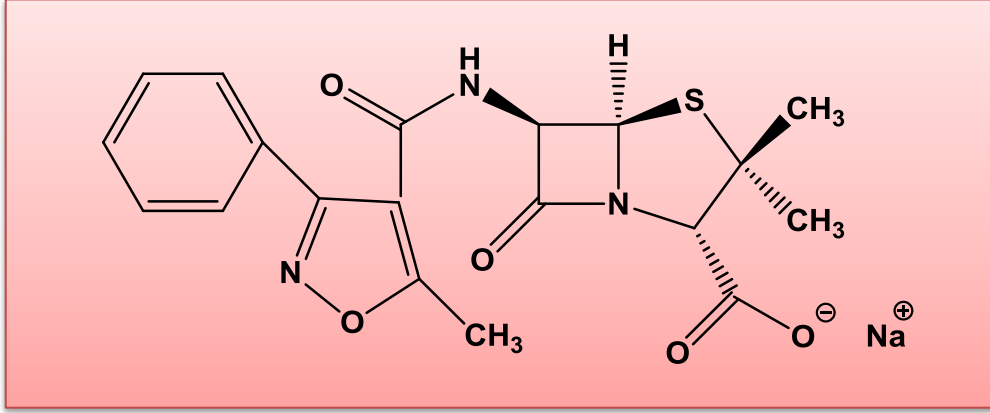
Metisilin den farklı olarak asit ortama karşı oral olarak kullanılabilcek düzeyde dayanıklıdır.

Oral kullanıldığında emilimi yavaş ve zayıftır. Etkili plazma konsantrasyon düzeyine 1 saatte ulaşır. Her 4-6 saatte bir kullanımı tekrarlanır şekilde uygulanır.

Daha çok parenteral kullanımı tercih edilir.

Penisilin G ye dirençli stafilokok enfeksiyonlarında kullanılır. Ayrıca, streptokok ve pneumokok enfeksiyonlarında da etkilidir.

# OKSASİLİN SODYUM



Prostaphlin®

6-[(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)karbonilamino]sodyum penisillanat

Oksasilin sodyum *Staphylococcus aureus* un salgıladığı  $\beta$  laktamaz enzimine karşı güçlü direnç gösterir.

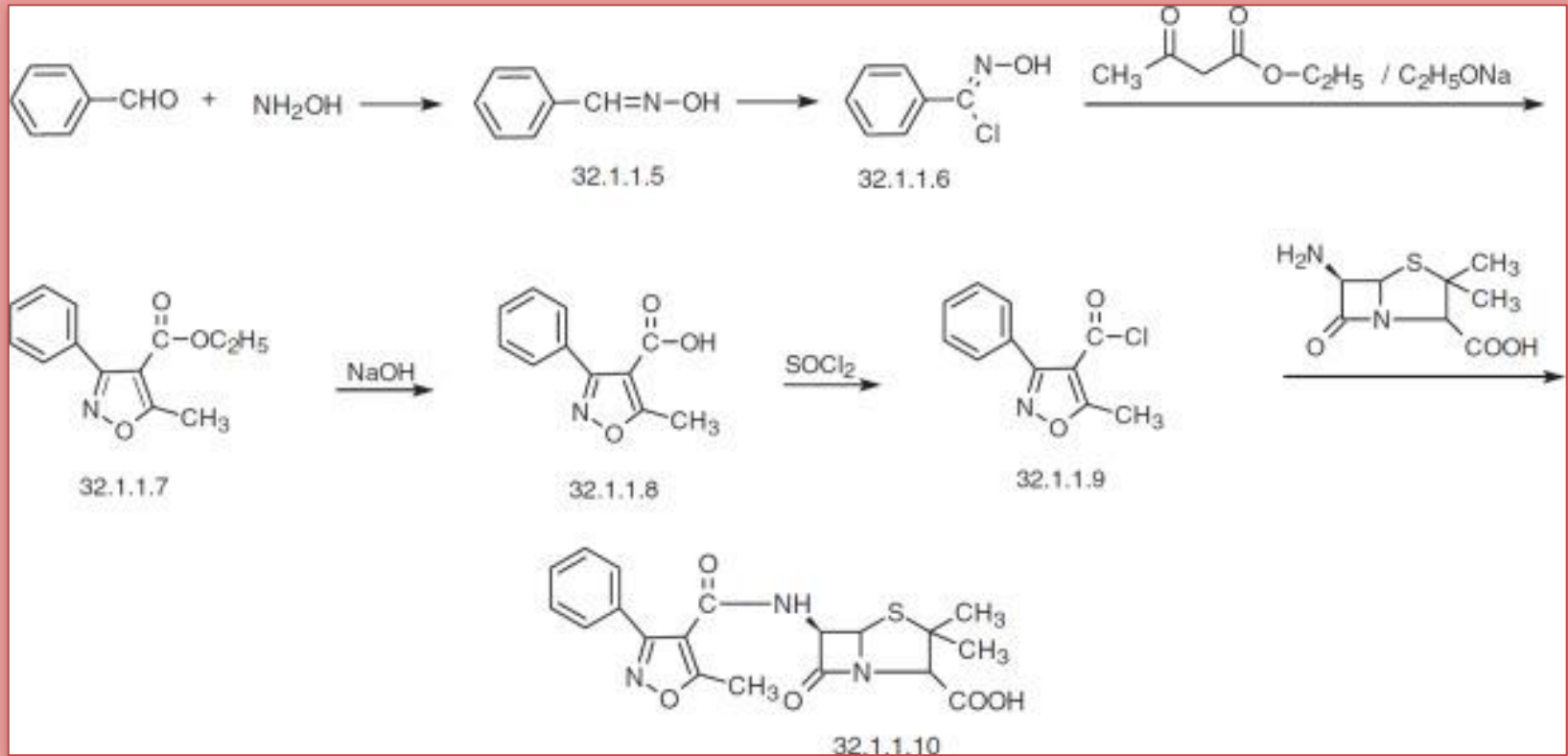
Penisilin G ye direnç gösteren  $\beta$  laktamaz salgılayan stafilokok enfeksiyonlarına karşı kullanılır.

Asit hidrolize karşı oldukça dirençlidir. Oral yoldan kapsül formunda kullanılır.

Etkili plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır.

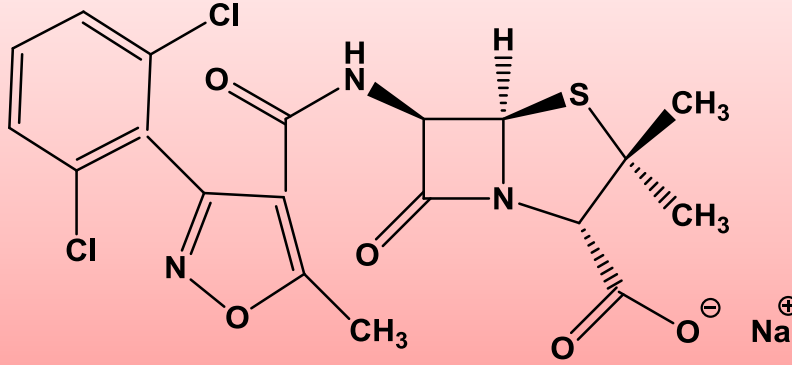
Böbrekler aracılığıyla vücuttan çok çabuk atılır.

# OKSASİLİN SENTEZİ



# OKSASİLİN TÜREVLERİ

## DİKLOKSASİLİN SODYUM

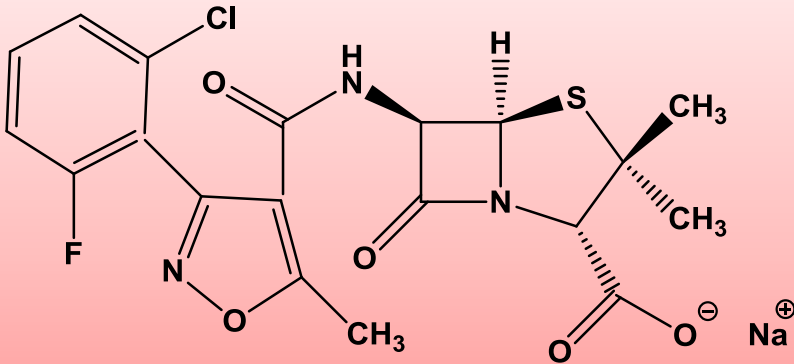


Dicloxil®

Oksasiline oranla  
plazma etkili  
konsantrasyonu artmıştır

6-((5-metil-3-(o,o'-diklorofenil)izoksazol-4-il)karbonilamino)sodyum penisillanat

## FLUOKSASİLİN SODYUM



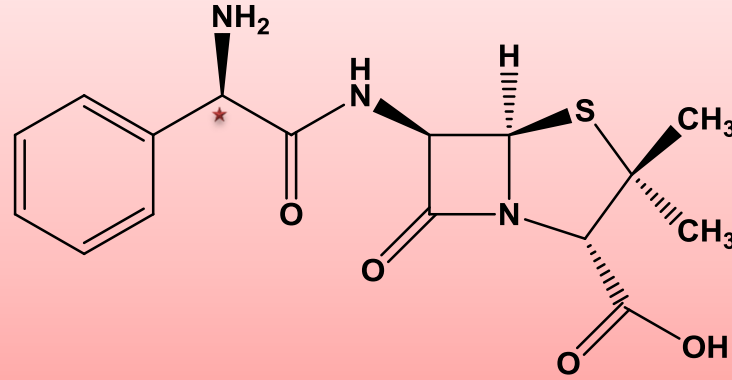
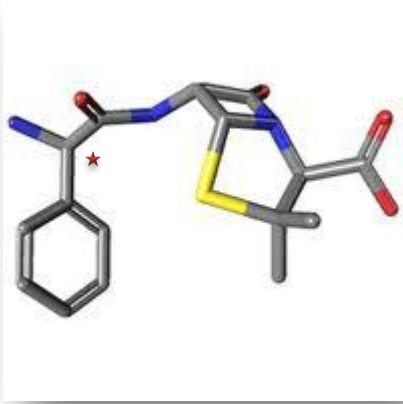
Selfloxin®

Oksasiline oranla  
plazma etkili  
konsantrasyonu artmıştır

6-((5-metil-3-(o,o'-floroklorofenil)izoksazol-4-il)karbonilamido) sodyum penisillanat

# AMPİSİLİN

(  $\alpha$ - Amino benzil penisilin)



6-(D-2-amino-2-fenilasetamido)penisillanik asit

$\beta$  laktamaz enzimine karşı duyarlıdır.

$\alpha$  Karbon atomunda AMİN grubu taşıması sonucu

Suda çözünür ve

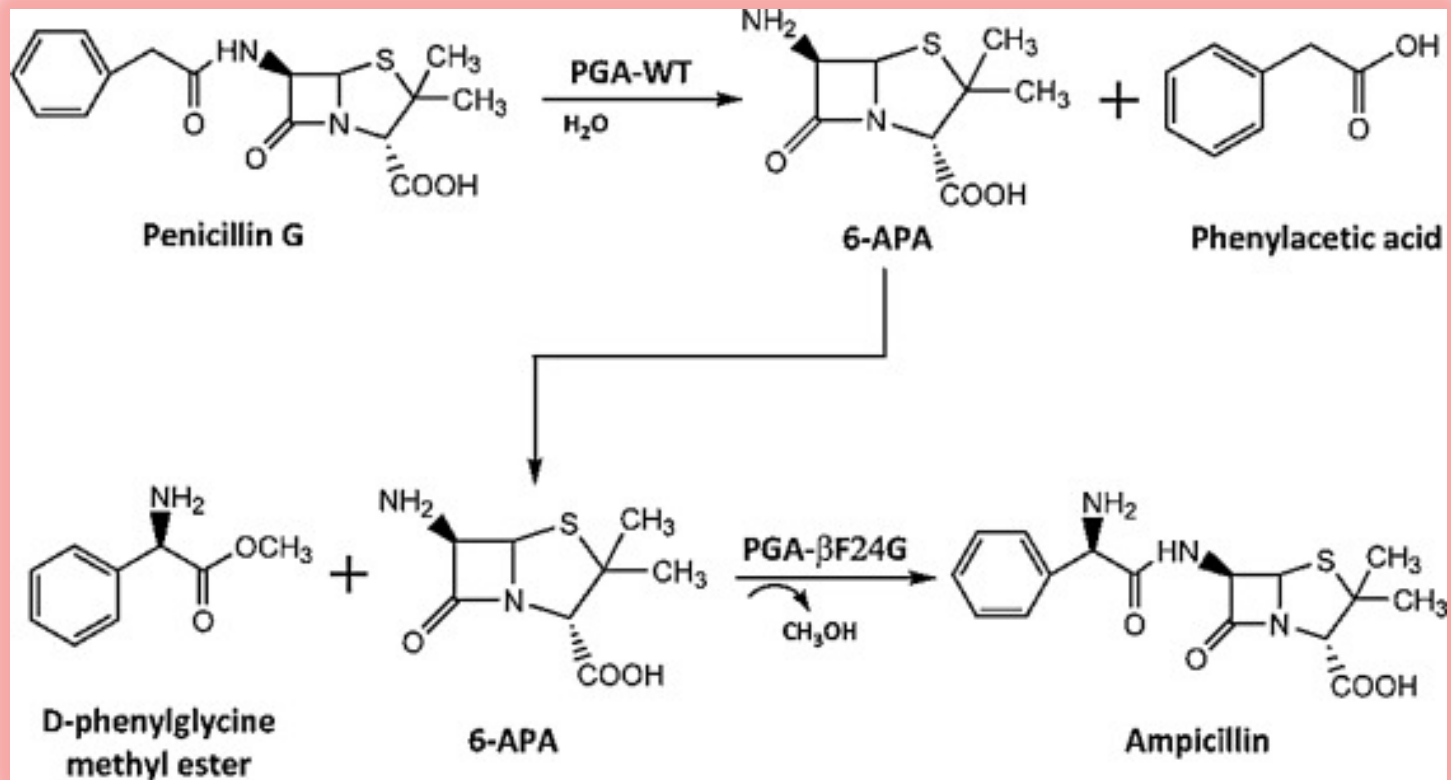
Asit ortama dayanıklılık gösterir.

Asit ortamda amin grubu üzerinden protonize olur (pKa değeri 7.3)  
ve asit hidrolize karşı stabil özellik kazanır.

Ancak, bazik ortamda dayanıksızdır ve alkali hidrolize uğrar.

Drisilin®  
Alfasilin®  
Makrosilin®  
Ampisina®  
Negopen®  
Ampicillin®  
Penampil®  
Ampilin®  
Penoral®  
Ampisil®  
Pentrexyl®  
Amplipen®  
Principen®  
Binotal®  
Silina®

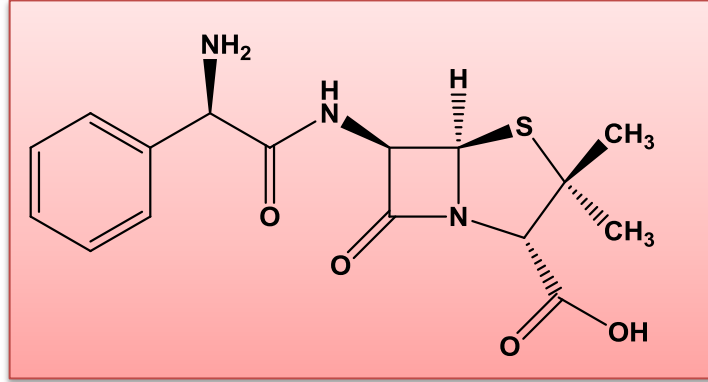
# AMPİSİLİN SENTEZİ





# AMPİSİLİN

( $\alpha$ - Amino benzil penisilin)



$\alpha$  Karbon atomunda AMİN grubu taşıması nedeniyle  
Penisilin G den daha polar bir özellik kazanır .

Polaritesinin artmış olması nonpolar özellikteki diğer penisilinlerin geçemediği bir kısım  
Gram (-) bakteri duvarı bariyerlerinden geçebilme özelliği kazandırır.

Penisilin G ye oranla daha geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna sahiptir.

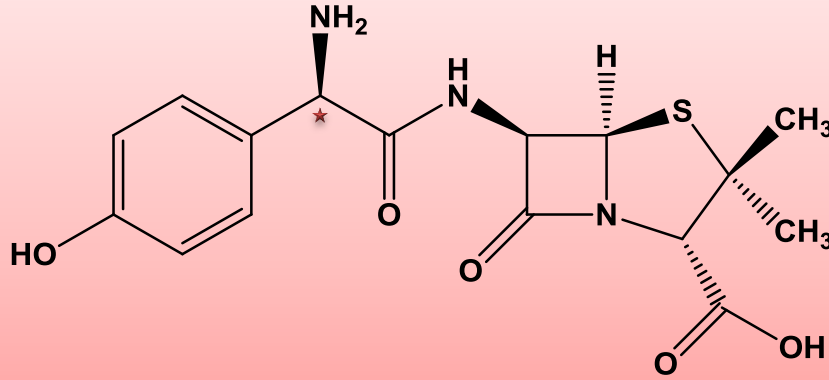
Trihidrat veya anhidroz olarak kapsül, tablet veya süspansiyonları hazırlanır.

Enjeksiyon preparatların hazırlanmasında sodyum tuzları kullanılır.

Oral olarak kullanıldığında 2 saat sonra kandaki etkili konsantrasyonuna ulaşır.  
Her 6 saatte bir tekrar edilir. Böbreklerden değişime uğramadan çok çabuk atılır.

Kronik bronşit, *E.coli*'ye bağlı idrar yolları enfeksiyonu, *Shigella* ve *Salmonella*  
enfeksiyonları ve otitis media tedavisinde çok kullanılır.

# AMOKSİSİLİN



6-[D-2-amino-2-(p-hidroksifenil)asetamido]penisillanik asit

Alfoxil®  
Atoksilin®  
Amoksina®  
Demoksil®  
Amoksisilin®  
Largopen®  
Amosin®  
Primasin®  
Amoxicil®  
Trimoksilin®

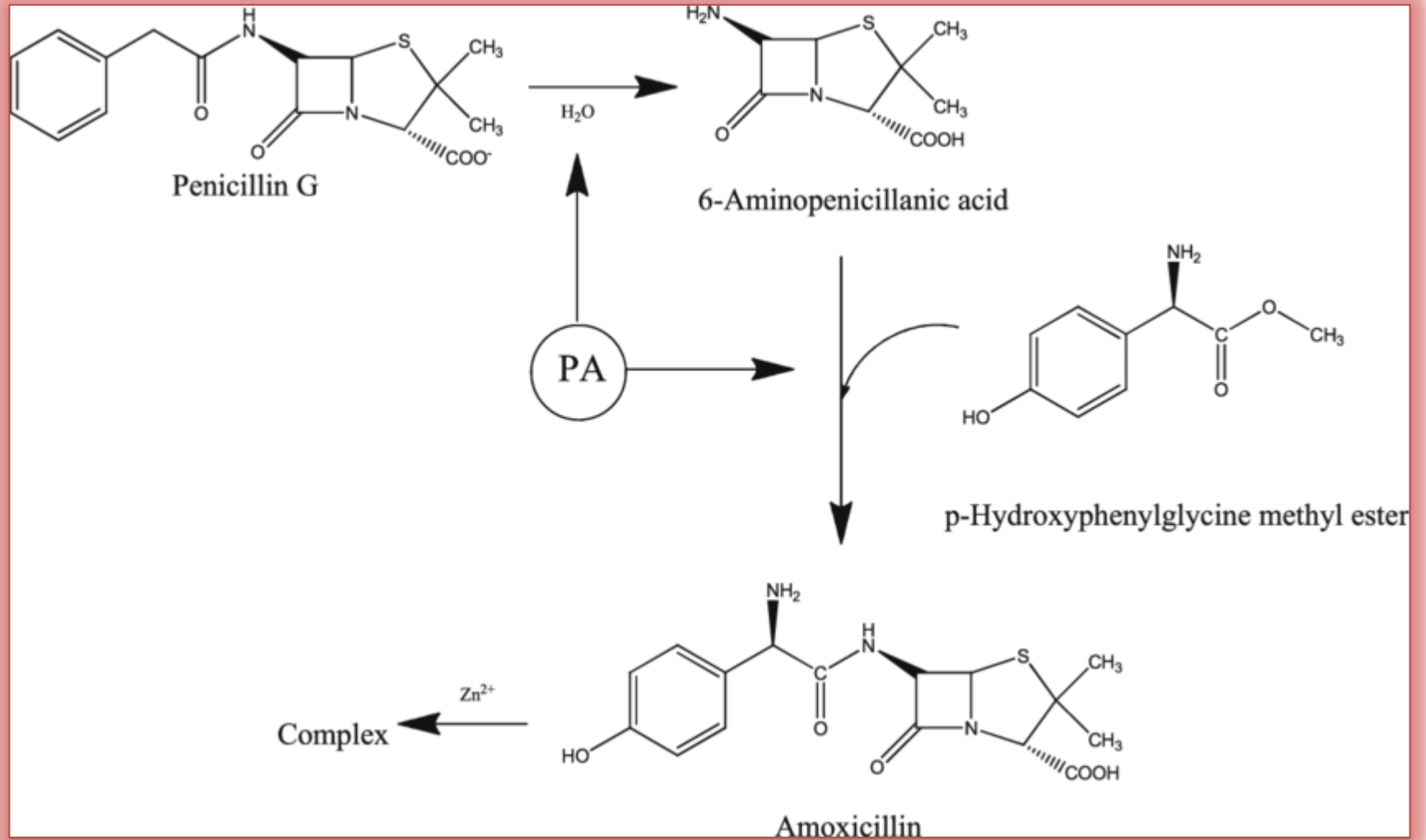
Ampisilin'in p-hidroksi türevi olan Amoksisilin  
1974 yılında tedaviye girmiştir.

Medikal özellikleri Ampisiline benzer.

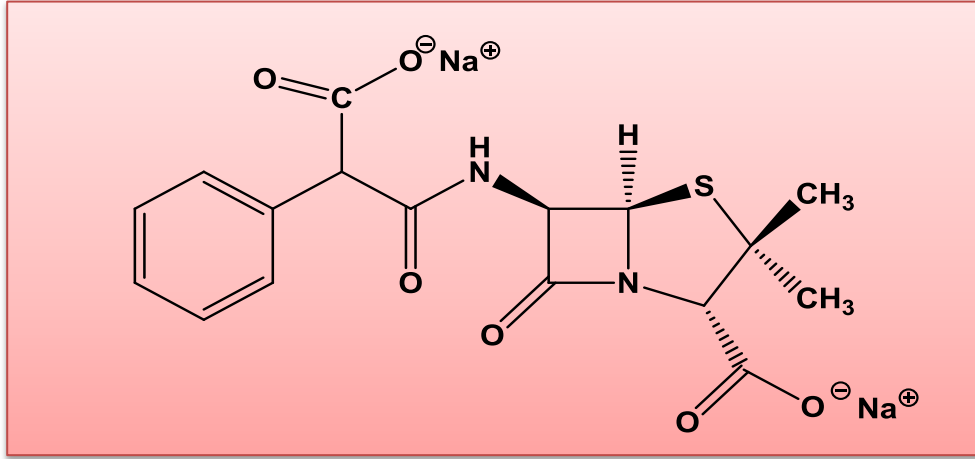
Oral kullanımda gastrointestinal kanaldan daha yüksek oranda emilir  
ve plazma konsantrasyonu seviyesi Ampisilinden daha yüksektir.

Bu nedenle, sistemik ve üriner sistem enfeksiyonlarında  
Ampisiline tercih edilir.

# AMOKSİSİLİN SENTEZİ



# KARBENİSİLİN DİSODYUM



Geopen®

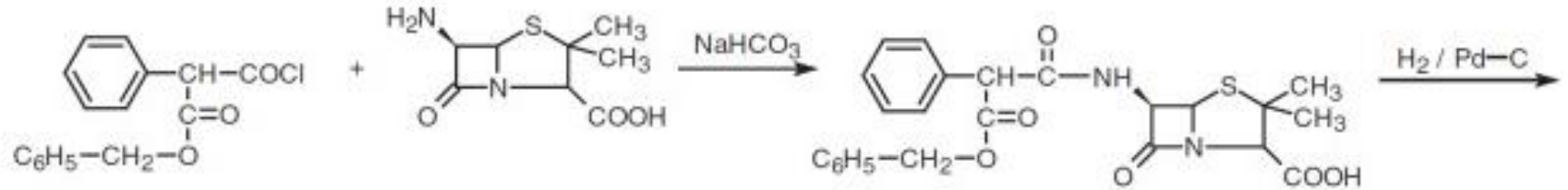
## 6-[2-karboxi-2-fenilasetamido]penisillanik asit disodyum tuzu

1967 yılında bulunmuştur ve Penisilin G nin  $\alpha$  karbon atomunda amin grubundan daha polar özellik içeren karboksil grubu taşır (Karboksi Penisilin). Taşıdığı bu polar grup nedeniyle Gram (-) basillerin hücre duvarına daha kolay nüfuz eder ve geniş etkili bir antibakteriyel spektrum gösterir.

Bu grup penisilinler Geniş Spektrumlu Penisilinler (Antipsödomonal Penisilinler) olarak tanımlanırlar ve Pseudomonas aeruginosa dahil Gram (-) bakteriler üzerine Gram (+) bakterilerden daha etkindirler.

Karbenisilin beta laktamaz enzimlerine ve asit ortama karşı duyarlıdır .  $\alpha$  Karboksil grubu kolayca dekarboksilasyona uğrayarak Penisilin G ye dönüşür.

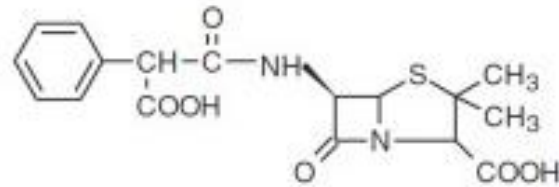
# KARBENİSİLİN SENTEZİ



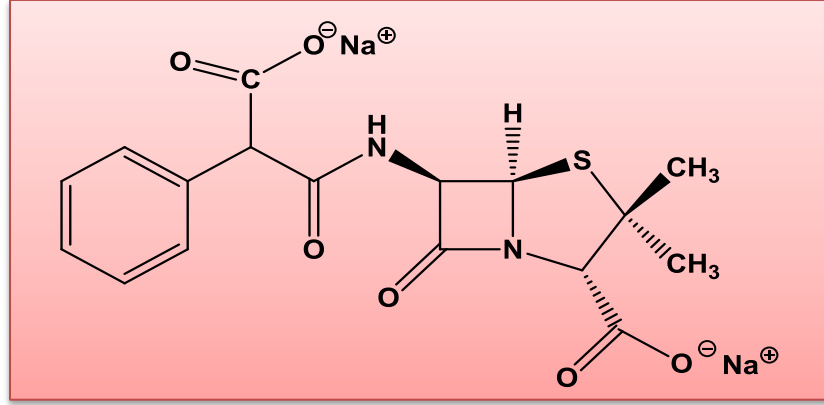
phenylmalonic acid  
benzyl ester chloride

6-aminopenicillanic  
acid

carbenicillin benzyl ester



# KARBENİSİLİN DİSODYUM



Parantral olarak (i.v. enjeksiyon şeklinde) kullanılır.

Ciddi psödomonal enfeksiyonlarda ve karışık koliform enfeksiyonlarında Aminoglikozitlerle birlikte kullanılır.

Aminoglikozid (streptomisin gibi) antibiyotikler ile i.v. infüzyon sırasında aynı şişe içinde karıştırılmamalıdır.

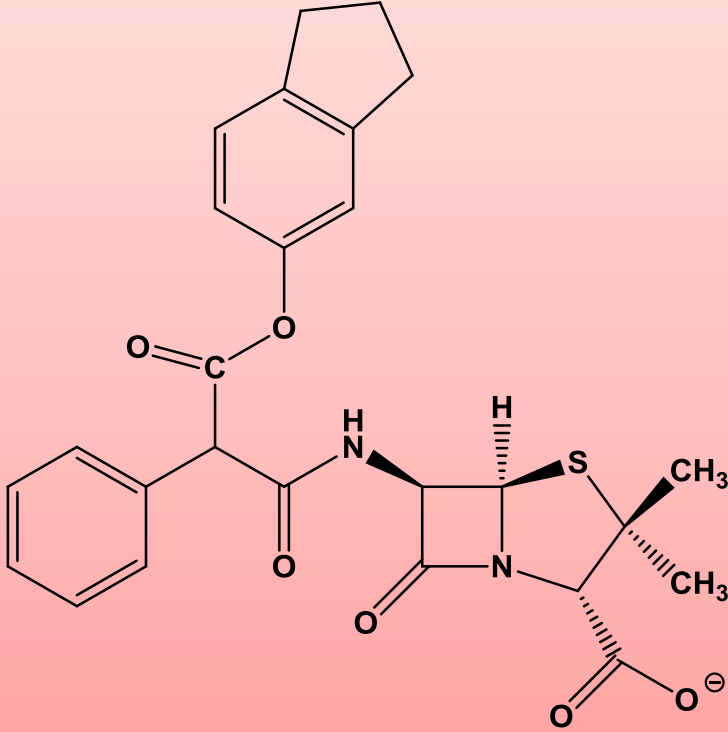
Kimyasal kompleks sonucu birbirlerini inaktive ederler.

Karbenisilin disodyum yüksek dozlarda kanamaya ve hipokalemiye neden olabilir.

# KARBENİSİLİN İNDANİL SODYUM

Geopen® (Tablet formu)

## KARİNDASİLİN

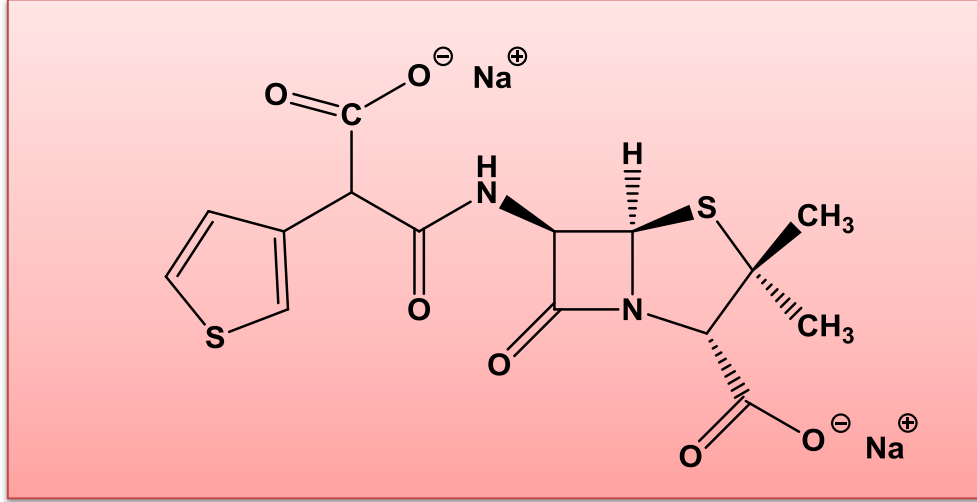


Karbenisilin'in (Karboksi penisilin)  
5-İndanil esteridir.  
1972 Yılında piyasaya sunulmuştur.

Asit ortama karşı dayanıklıdır.  
Oral yolla kullanılır özellik taşır.  
Ağızdan alınan miktarın %40'ı emilir.  
Plazmaya geçtikten sonra plazma ve doku  
esterazları tarafından hidroliz edilerek  
Karbenisiline dönüşür

6-[2-fenil-2-(5-indaniloksikarbonil)asetamido]penisillanik asit sodyum tuzu

# TİKARSİLİN DİSODYUM



Carsilin®

6-[2-karboksi-2-(3-tiyenil)asetamido]penisillanik asit disodyum tuzu

Tikarsilin, Karbenisilin'in fenil halkası yerine 3-tiyenil halkası taşıyan izosteridir.

Asit ortama dayanıksızdır.

Parantral olarak (i.v. enjeksiyon şeklinde) kullanılır.

Karbenisilin ile benzer medikal özellikler taşır.

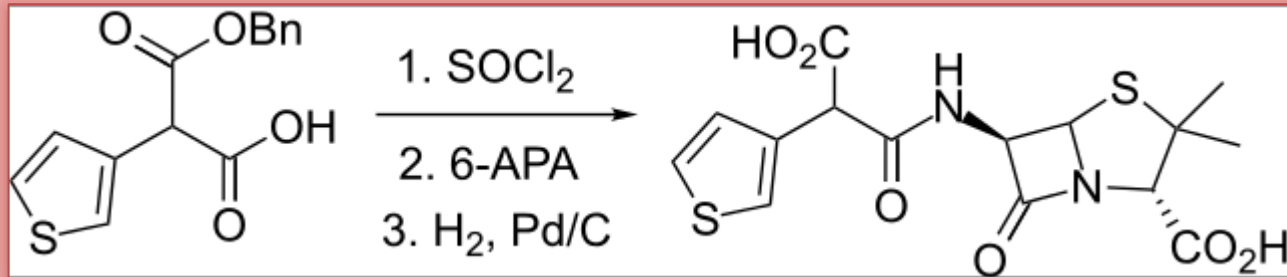
Teratojenik olduğu saptandığından gebelerde kullanılmamalıdır

Farmakokinetik özellikleri Karbenisilinden biraz daha iyidir.

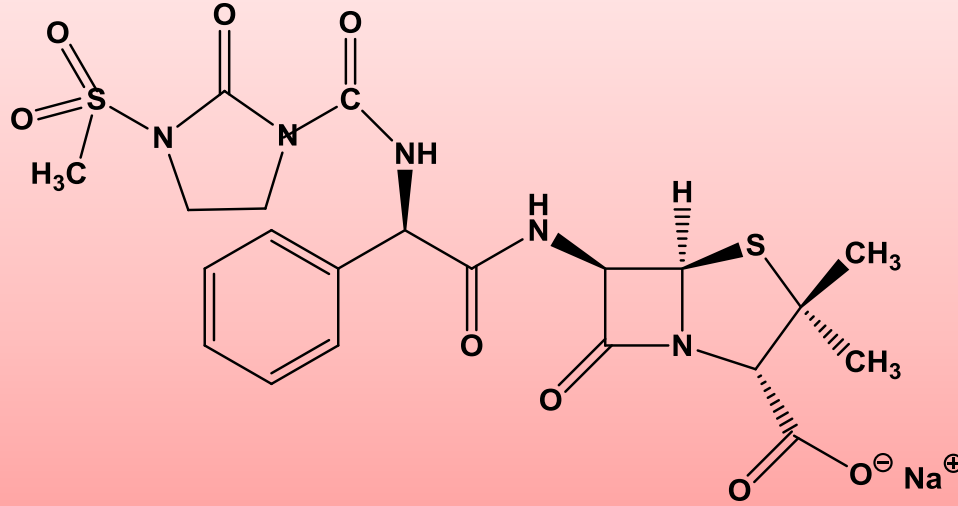
Daha yüksek serum seviyesi ve uzun etki süresi gösterir.



## TİKARSİLİN SENTEZİ



# MEZLOSİLİN SODYUM



Baypen®

6-[2-((3-(metansulfonyl)-2-okso-1-imidazolidinil)karbonilamino)-2-fenilasetamido]  
sodyum penisillanat

Mezlosilin bir açilüreido penisilin türevidir.

Beta laktamazlara ve asit ortama karşı dayanıksızdır.

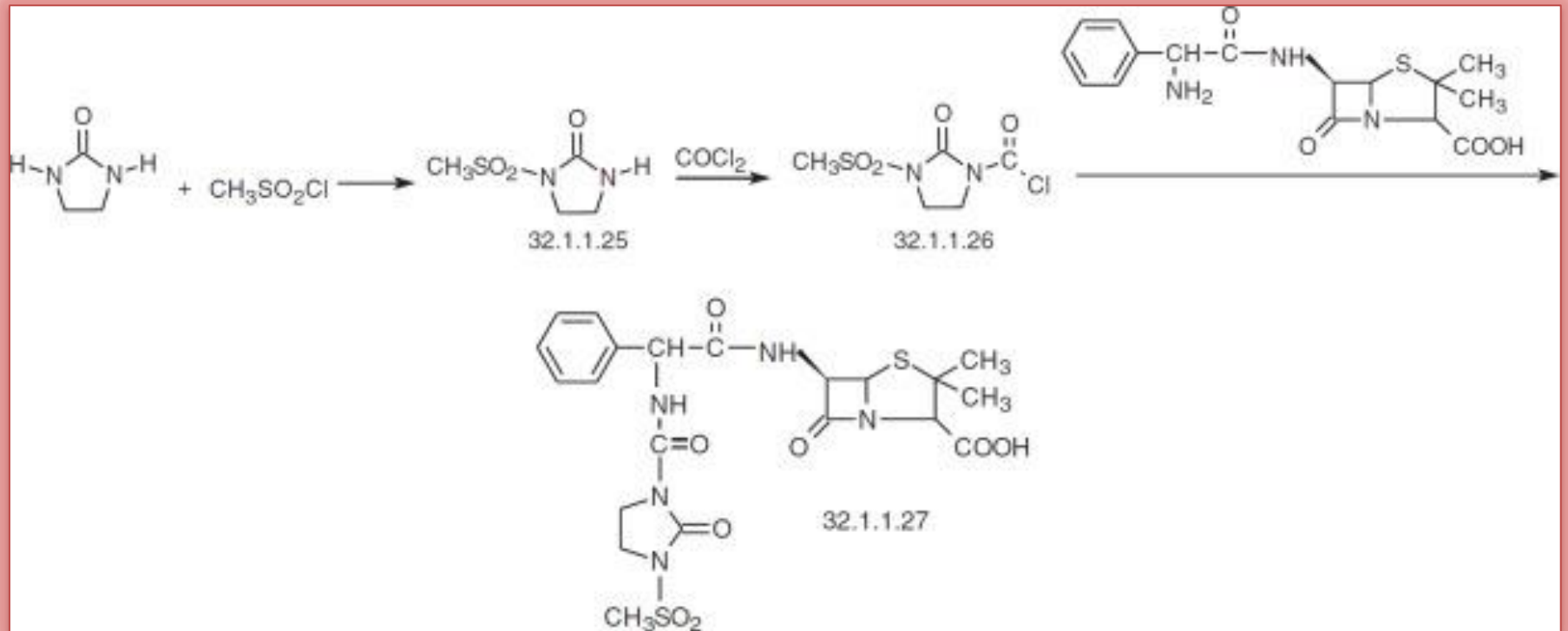
Parantral olarak (i.v. enjeksiyon şeklinde) kullanılır.

Çözeltileri taze olarak hazırlanmalı ve 24 saat içerisinde kullanılmayacaksa  
buzdolabında saklanmalıdır.

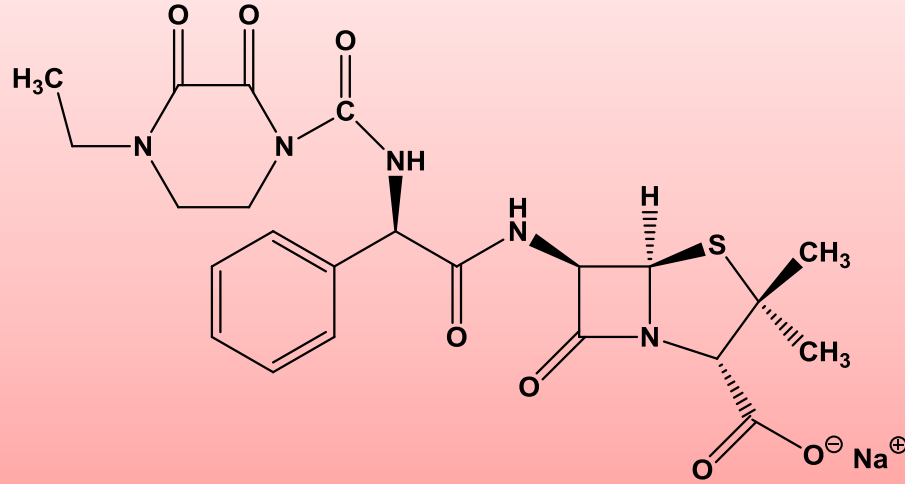
Karbenisiline benzer antibakteriyel spektrum gösterir. Ancak, *Klepsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus feacalis* ve *Haemophilus influenzae* ya karşı daha etkilidir.

Yüksek dozlarda Karbenisilinden daha az kanamaya ve hipokalemiye neden olur

# MEZLOSİLİN SENTEZİ



# PİPERASİLİN SODYUM



Pipril®

2-[[[(4-etil-2,3-diokso-1-piperazinil)karbonilamino]-2-fenilasetamido]  
sodyum penisillanat

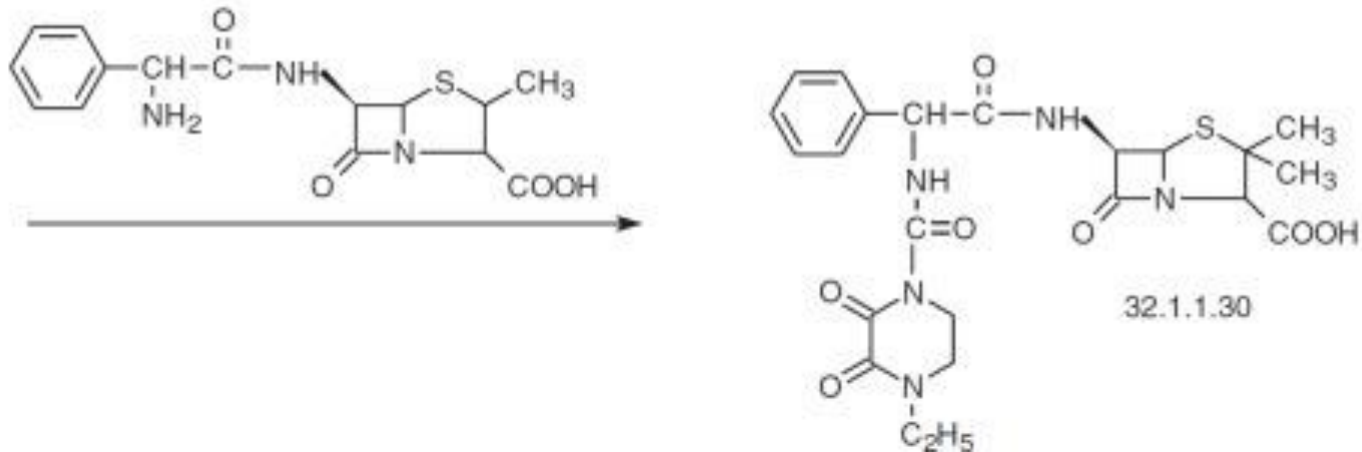
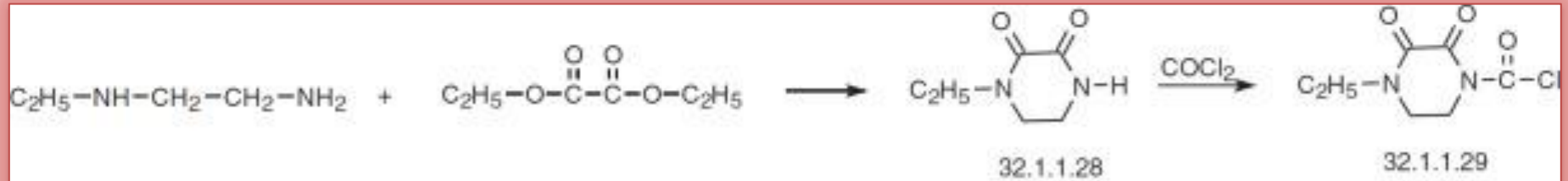
Piperasilin bir açılıreido penisilin türevidir.

Beta laktamazlara ve asit ortama karşı dayanıksızdır.

Parantral olarak (i.v. veya i.m. enjeksiyon şeklinde) kullanılır.

Karbenisiline benzer antibakteriyel spektrum gösterir. Ancak, Gram (-) bakteriler olan *Klepsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı Mezlosilinden daha etkili geniş spektrumlu bir penisilin türevidir.

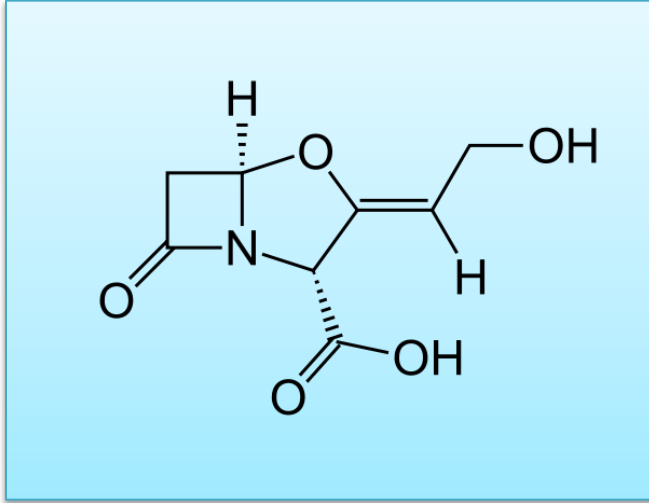
## PİPERASİLİN SENTEZİ



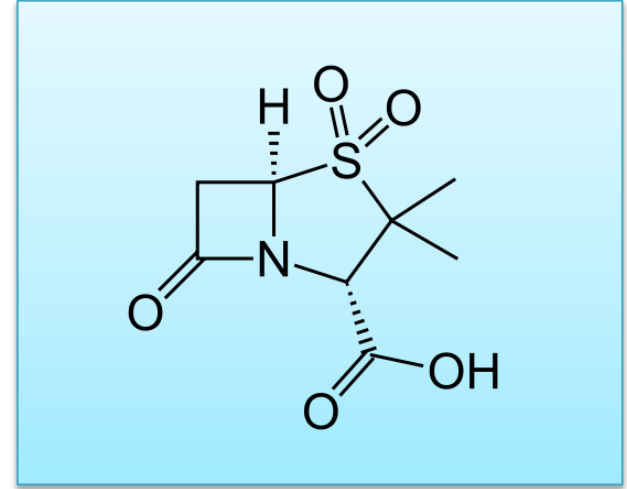
# PENİSİLİN TÜREVİ ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ VE KULLANIM ÖZELLİKLERİ

Jenerik Adı	Eldesi	Aside Direnci	$\beta$ laktamaz ( <i>S.aureus</i> ) Direnci	Etki Spektr.
Penisilin G	Biyosentetik	Zayıf	Yok	Dar
Penisilin V	Biyosentetik	İyi	Yok	Dar
Metisilin	Semisentetik	Zayıf	Var	Orta
Nafsilin	Semisentetik	Bir Miktar	Var	Orta
Oksasilin	Semisentetik	İyi	Var	Orta
Dikloksasilin	Semisentetik	İyi	Var	Orta
Ampisilin	Semisentetik	İyi	Yok	Genişçe
Amoksisilin	Semisentetik	İyi	Yok	Genişçe
Karbenisilin	Semisentetik	Zayıf	Yok	Geniş
Tikarsilin	Semisentetik	Zayıf	Yok	Geniş
Mezlosilin	Semisentetik	Zayıf	Yok	Geniş
Piperasilin	Semisentetik	Zayıf	Yok	Geniş

# $\beta$ LAKTAMAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ



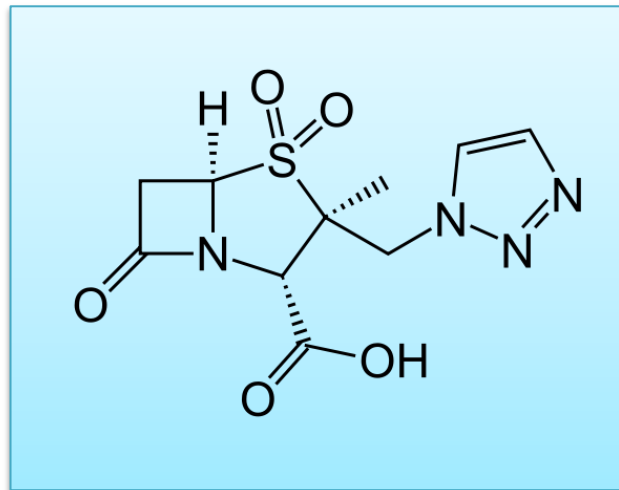
**KLAVULANİK ASİT**



**SULBAKTAM**

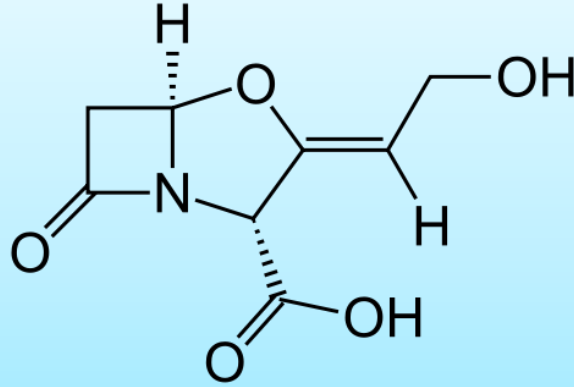
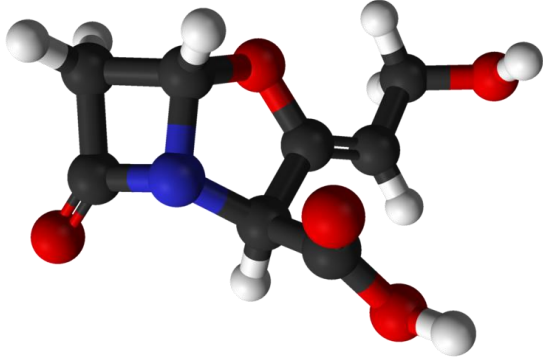
Penisillanik asitin sulfon türevi

**1,1-dioksö penisillanik asit**



**TAZBAKTAM**

# KLAVULANİK ASİT



1976 Yılında  
*Streptomyces clavuligeris*'ten  
izole edilmiştir

1-Oksopenam halkası  
taşıır

3-(2-hidroksietiliden)-7-okso-4-oksa-1-aza-bisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit

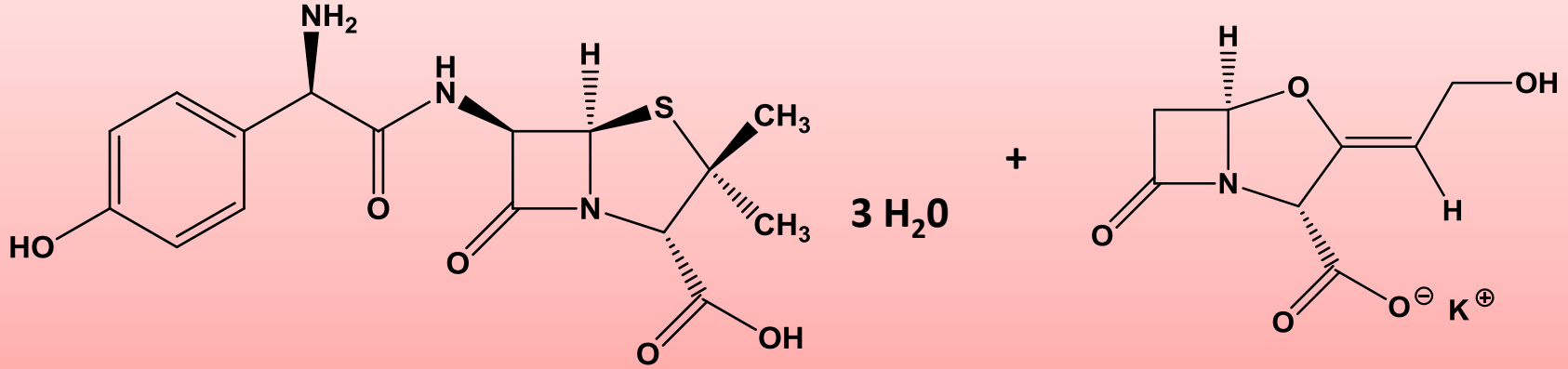
Klavulanik asit *S. aureus*'ın ve Gram negatif basillerin salgıladığı beta laktamaz enzimlerini geridönüşümsüz şekilde inhibe eder.

Asit ortama karşı dayanıklıdır.

Klavulanik asit potasyum tuzu şeklinde Amoksisilin veya Tikarsilin ile birlikte kullanılır.



# AMOKSİSİLİN KLAVULANAT



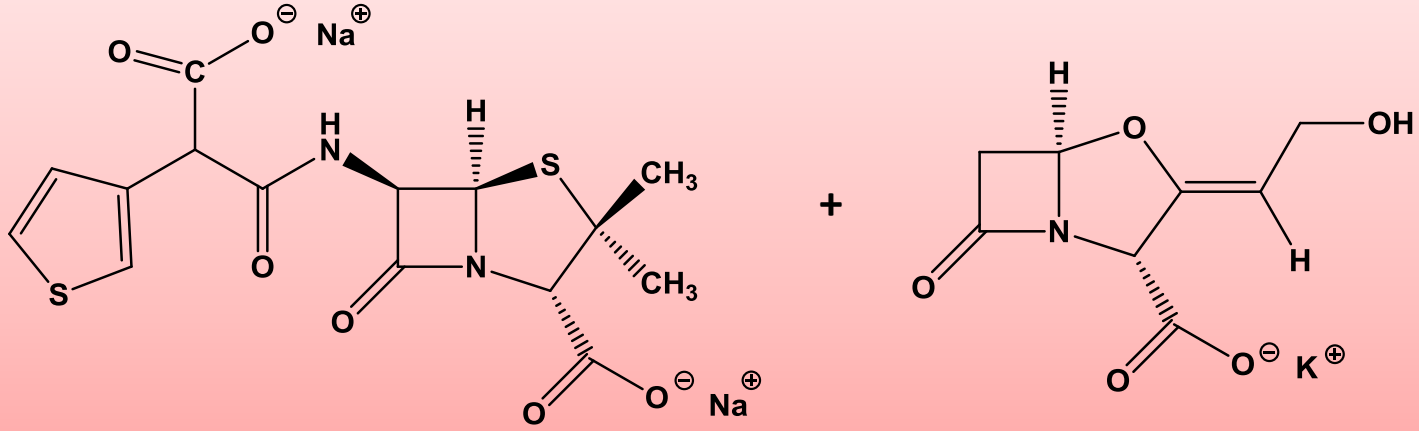
AUGMENTİN®  
BIOMENT®

BETAMOKS®  
KLAMOKS®

AMOKLAVİN®  
CROXİLEX®

$\beta$  laktamaz enzimi üreten *S. aureus*'ın ve Gram negatif basillerin neden olduğu deri, solunum, kulak ve üriner sistem enfeksiyonlarına karşı oral olarak kullanılır.

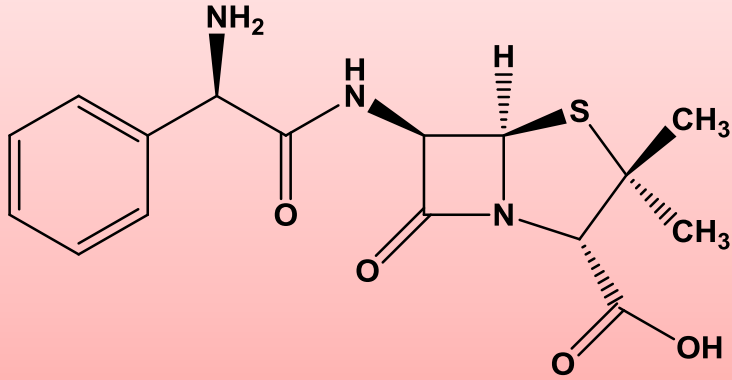
# TİKARSİLİN KLAVULANAT



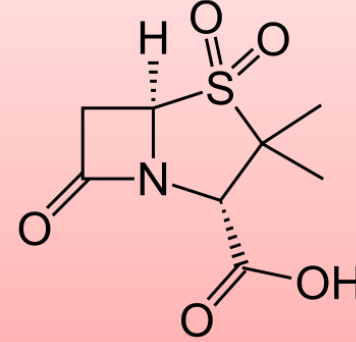
TİMENTİN® (Flakon)

$\beta$  laktamaz enzimi üreten *S. aureus*'ın ve Gram negatif basillerin neden olduğu septisemi, alt solunum yolları ve üriner sistem enfeksiyonlarına karşı Parenteral olarak kullanılır.

# AMPİSİLİN SULBAKTAM



+



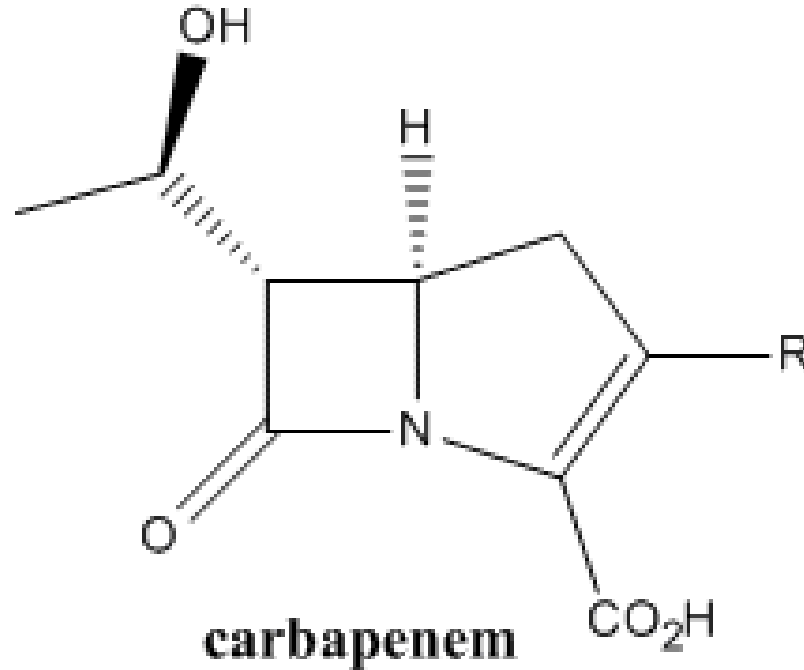
1,1-diokso penisillanik asit

Penisillanik asitin sulfon türevi

DUOCİD®, ALFASİD®

$\beta$  laktamaz enzimi üreten bakterilerin neden olduğu  
deri, doku, sepsisemi, intra-abdominal ve jinekolojik enfeksiyonlarına karşı  
Sodyum tuzları formunda oral olarak kullanılır.

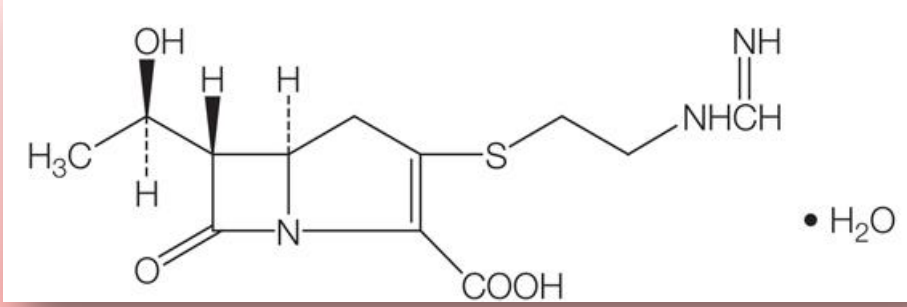
# KARBAPENEMLER



**3-Substitue-6-(1-hidroksietil)-  
7-okso-1-aza-bisiklo [3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit**

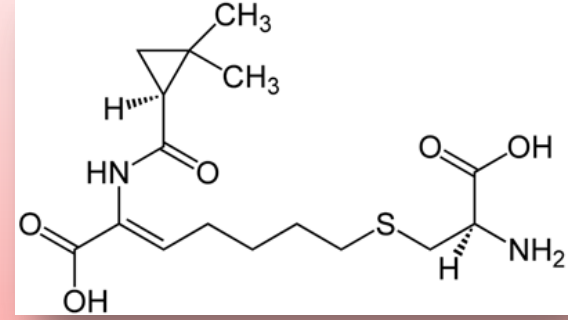
# İMİPENEM

# (KARBAPENEMLER)



İmipenem

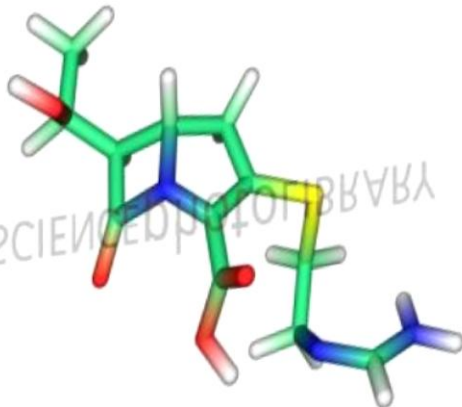
+



Silastatin

3-[(2-formimidoilamino)etilsulfanil]-6-(1-hidroksietil)-7-okso-1-aza-bisiklo [3.2.0]hept-2-en-2-karboksilik asit monohidrat

Tienam®



3D-İmipenem

İmipenem, 2-Karbapenem halka sistemi içerir.

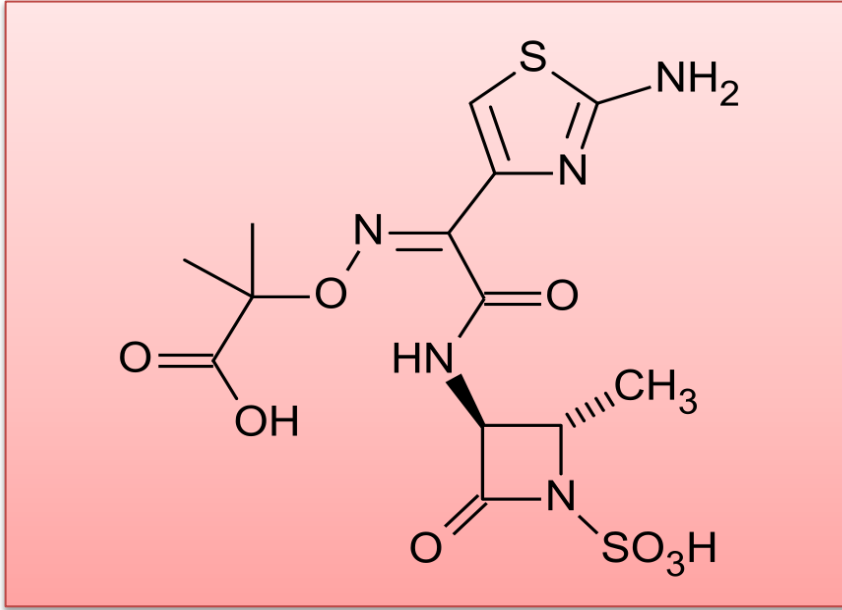
Pirol halkasında yer alan çifte bağ β laktam halkasının amid bağını daha güç hidroliz olmasını sağlar ve beta laktamazlara karşı dayanıklılığını artırır.

Antibakteriyel spektrumu Penisilinlerden daha geniştir.

Asit ve alkali ortamda dayanıksızdır, i.v. olarak kullanılır. Böbrekte bulunan dehidropeptidaz enzimi tarafından inaktif edildiği için, bu enzimi inhibe eden silastatin ile kombine olarak kullanılır.

# AZTREONAM

# (MONOBAKTAMLAR)



Azactam® (Flakon)

**1-Azasiklobutanon  
(beta laktam)  
halkası içerir.**

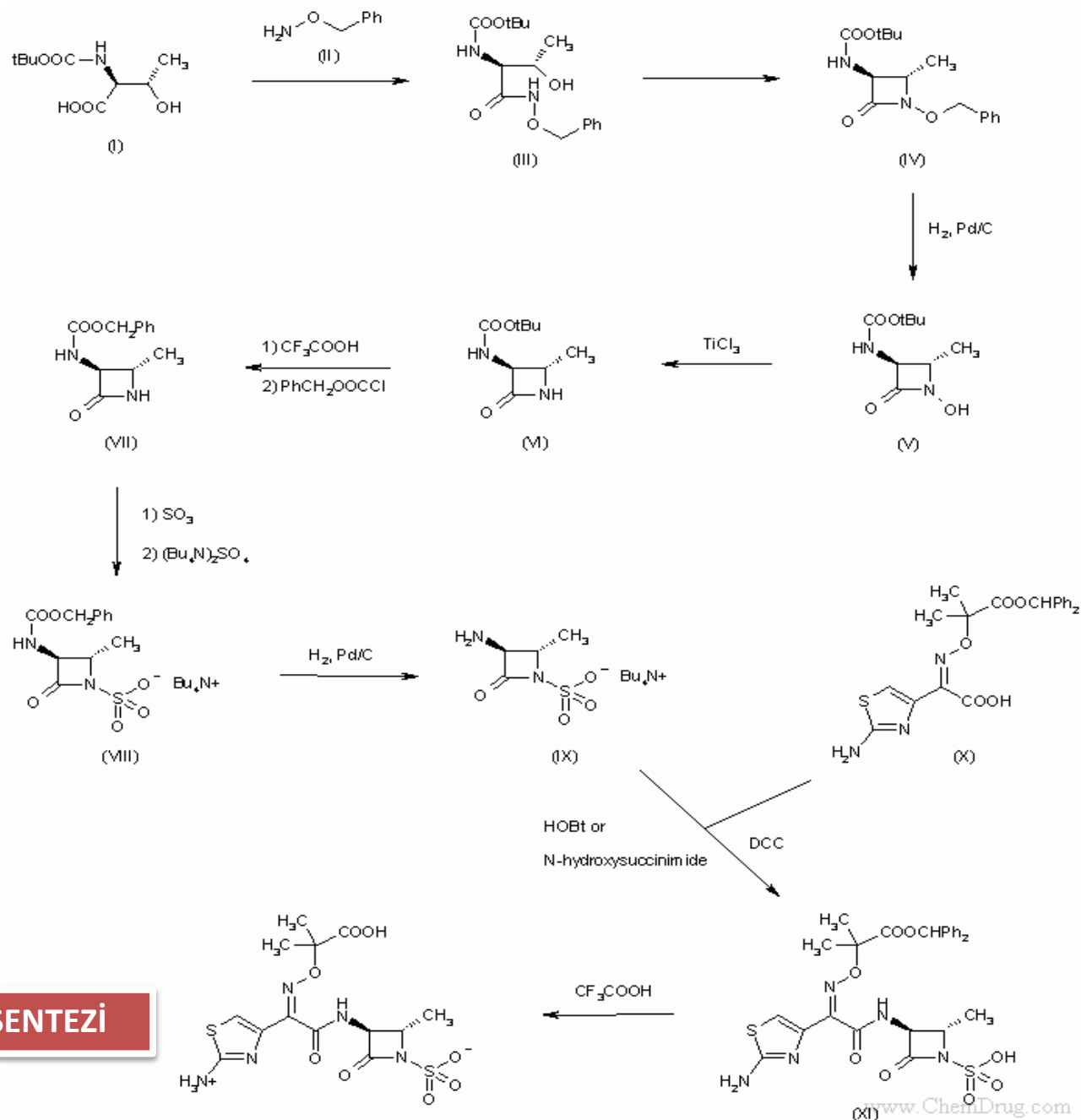
**2-[[[1-(2-Amino-4-tiyazolil)-2-[(2-metil-4-okso-1-sulfo-3-azetidini)amino]-2-oksoetiliden]amino]oksi]-2-metilpropiyonik asit**

Disodyum tuzu şeklinde suda çözünür.

Nispeten dar spektrumlu sentetik bir kemoterapötiktir. Gram (+) ve Anaerobik bakterilere karşı etkisizdir.

Aerobik Gram (-) basil türü bakterilerin salgıladığı beta-laktamazların çoğuna karşı dayanıklıdır.

Parenteral yolla kullanılır.



## AZTREONAM SENTEZİ