

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية
كلية العلوم



دراسة كمية للمضاد الحيوي Methicillin

بحث مقدم الى :

مجلس كلية العلوم / قسم الكيمياء كجزء من متطلبات نيل شهادة بكالوريوس
علوم / كيمياء

من قبل الطالبة :

هدى غانم عبد الكاظم

بإشراف الأستاذ المساعد :

الدكتور مقداد ارحيم كاظم

مقدمة تاريخية عن المضادات الحيوية

اعتمدت الحضارات البشرية المبكرة على انماط مختلفة من طرائق العلاج البدائي باستخدام مواد نباتية ، او حيوانية ، او معدنية، عرفت من خلال التجربة او عن طريق الصدفة ، فقد استخدم الاغريقيون الراتنج النباتية واملاحاً معدنية مختلفة لمعالجة الامراض.

كان من اوائل البراهين للعلم الحديث ملاحظات العالم " لويس باستور " (1877) بكون البكتريا تثبط نمو (استنبتات) الجمرة الخبيثة النقية ، وباستمرار التقدم العلمي تم التوصل الى تعريف المواد التي تستخدم في علاج الامراض ، فقد اطلق مصطلح " Antibiosis " من قبل العالم "فيوليمين " (١٨٨٩) للاشارة الى صفة التضاد بين المخلوقات بشكل عام .

اثبت العالم " ألكسندر فيلنج " (١٩٢٨) بان استنبتات " *Penicillium* " الاخضر يثبط نمو البكتريا المرافقة له والنامية على الوسط الزراعي نفسه ، وبالتالي استعماله في معالجة التهابات الجروح (١٩٣٢) .

اما مصطلح " Antibiotic " فقد استخدم لأول مرة (١٩٤٩) من قبل العالم "واكسمان" الذي استطاع تعريف المضادات الحيوية بانها مواد كيميائية تنتجها احياء مجهرية (البكتريا ، الخميرة ، الطحالب ، العفن والفطريات المتقدمة) والنباتات والحيوانات التي تعمل عند تراكيز واطئة لتنشيط نمو الاحياء الاخرى ، وهذا التأثير يتم داخل الكائن الحي او خارج الكائن الحي. تستخدم حالياً الكثير من المضادات الحيوية الفعالة تجاه الاحياء المجهرية الممرضة التي هي في الوقت نفسه قليلة السمية للبائن .

تصنيف المضادات الحيوية

تمتلك المضادات الحيوية أنواعاً عريضة من المكونات الكيميائية وحدود الوزن الجزيئي وتقع ضمن عوائل تكوينية واسعة ، بسبب كثرة هذه الأنواع وتركيباتها الكيميائية المعقدة ، فأى خطة لتصنيف المضادات الحيوية كافة تكون صعبة ، لذا اعتمدت معظم الانظمة التي تم في ضوءها تصنيف المضادات الحيوية أخذ عاملين مهمين بنظر الاعتبار وهما تركيبها الكيميائي وآلية تأثيرها .

مضادات البيتالاکتام

تعد مضادات البيتالاکتام من المضادات الاكثر استخداماً منذ اكتشافها في الاربعينيات ولحد الان وذلك لان معظم انواع هذه المجموعة فعالة تجاه البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام او مايسمى بمضادات واسعة الطيف " Broad Spectrum Antibiotics "

وصنفت كيميائياً على أساس امتلاكها لحلقة البيتالاکتام الرباعية الأطراف، تعمل مضادات البيتالاکتام على تثبيط تخليق الجدار الخلوي للبكتريا بارتباطها بالإنزيمات المعروفة بالبروتينات المرتبطة بالبنسيلين (Penicillin-binding Proteins (PBPs).

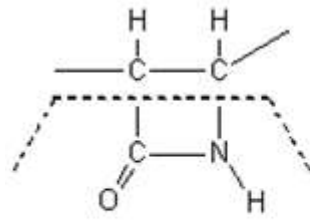
البنسيلينات والسيفالوسبورينات هما من اكبر وافضل المجاميع الرئيسة في هذه المجموعة من المضادات والتي تشترك بامتلاكها حلقة البيتالاکتام .

جميع مضادات البيتالاکتام تثبط نمو البكتريا بواسطة التداخل مع خطوة معينة في تخليق جدار الخلية البكتيري ،البكتريا تختلف عن خلايا اللبائن بكونها تحتوي على جدار خلية صلب يتكون من طفيرة من الكلايسين الببتيدي الخطي ، متكونة من مجاميع متعاقبة من N-acetyl glucoseamine(NAGA) و N-acetyl muramicacid(NAMA) ،المركب الأخير يمتلك ذيلاً متكوناً من الببتيد الخماسي ينتهي بـ (ala-D-ala) .

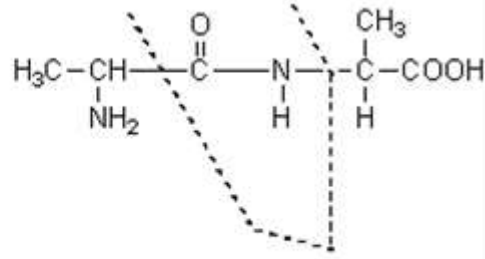
هذه الكلايسينات الببتيدية هي ارتباطات متقاطعة بواسطة جسر الكلايسين الخماسي. تعمل البروتينات المرتبطة بالبنسيلين (PBPs) الموجودة في الجدار البكتيري على تحفيز تفاعل " Transpeptidase " الذي يزيل ال (alanine) النهائي لتشكيل ارتباطات متقاطعة مع الببتيد المجاور .

مضادات البيتالاکتام تؤثر تأثيراً مضاداً للبكتريا عبر الاتحاد المتكافئ مع (PBPs) ، وهكذا تثبط تفاعل " Transpeptidation " وتخليق الكلايسين الببتيدي .

مضادات البيتالاکتام تثبط هذه التفاعلات (تفاعلات بناء جدار البكتريا) بسبب تركيبها الكيميائي المشابه لمقطع (D-alanyl-D-alanine) من الكلايسين الببتيدي حيث مجموعة (O=C-N) تماثل الأواصر الببتيدية كما مبين في الاتي :



β -Lactam



D-al-a-D-ala

البنسلينات

البنسلين هو أول وأهم المضادات الحيوية في عام ١٩٢٨ م تم اكتشاف البنسلين بواسطة العالم الاسكتلندي " الكسندر فليمنغ" والذي لاحظ ان البكتريا تذوب حول الفطريات في المزرعة التي اعدّها في المعمل. واستنتج من ذلك أن البكتريا تفرز مادة حول الفطريات ، وان هذه المادة قاتلة للبكتريا العنقودية.

هذه المادة أطلق عليها اسم "البنسلين" نشرت نتائج ابحاث "فليمنج" سنة ١٩٢٩ م ولم تلفت النظر أول الامر فيما اعلن "فليمنغ" ان هذا الاكتشاف من الممكن ان تكون له فوائد طبية خطيرة . لكنه لم يستطع ان يبتكر طريقة لاستخلاص هذه المادة او تنقيتها. وظل هذا العقار السحري عشر سنوات دون ان يستفيد منه احد. بعدها اهتم الباحثان " إرنست تشين" وزميله "هوارد فلوري" بعمل "فليمنغ" ، وانتجوا شكلا منقى من البنسلين حيث أظهر المضاد الحيوي المنقى نشاطا مضادا للبكتيريا ضد طائفة واسعة من البكتيريا. اضافة الى تدني سمية هذا العقار وندرة اثاره الجانبية . في ذلك الوقت، لم يكتشف أحد مركبا يعادل هذا النشاط. وأدى اكتشاف البنسلين إلى تجديد الاهتمام في البحث عن مركبات من المضادات الحيوية تتمتع بقدرات مشابهة عندما استعمل البنسلين لأول مرة لم يكن نقياً من الناحية العلاجية، فقد اعطى فعاليات مختلفة، تجاه الاحياء المجهرية المختلفة الطريقة التي استخدمت لتنقيته وفضله طورتها جامعة اوكسفورد ولهذا عُرفت القيم المستخلصة بقيم (وحدات اوكسفورد) .

أ- الخواص الفيزيائية للبنسيلين

البنسيلين التجاري الاولي هو مسحوق اصفر - بني غير متبلور (شكلاً) وغير مستقر إذ كان تبريده ضرورياً للحصول على فعالية مقبولة لوقت قصير . تحسين اجراءات النقاوة وفر بلورات بيضاء من البنسيلين المتبلور ويجب ان يحفظ بعيداً عن الرطوبة لان ملح البنسيلين في الحالة الجافة يبقى مستقراً لعدة سنوات دون ان يتميع .

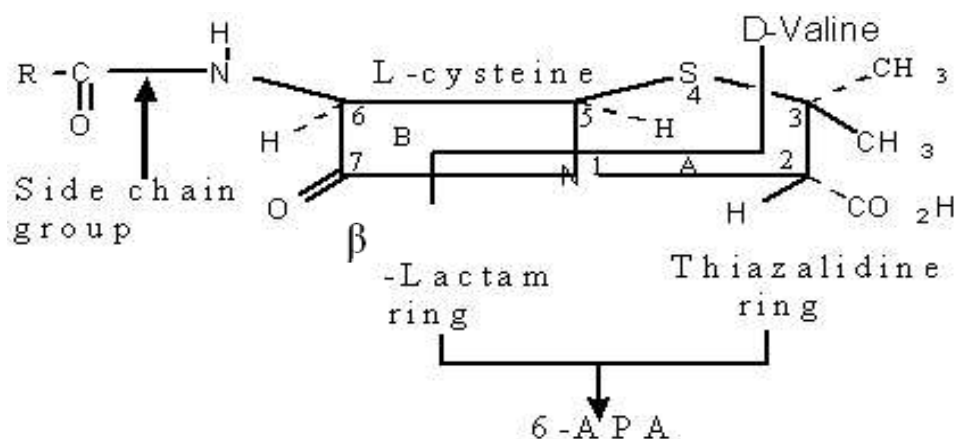
ان قابلية الذوبان والخواص الكيميائية الفيزيائية الاخرى للبنسيلينات تكون مؤثرة بطبيعة سلسلة الاسيل الجانبية والايون الموجب الشحنة المستعمل لعمل املاح للحامض كأملح صوديوم او على شكل ايون هجيني للتحلل بالماء .

ب- التركيب الكيميائي للبنسيلين

يتكون البنسيلين من نواة البنسيلين (6-APA) " 6-aminopenicillanic acid " الضرورية للفعالية البيولوجية ، وهي عبارة عن حلقة ثايوزولودين مرتبطة مع حلقة البيتالاكتام التي تحمل مجموعة امين ثانوي .

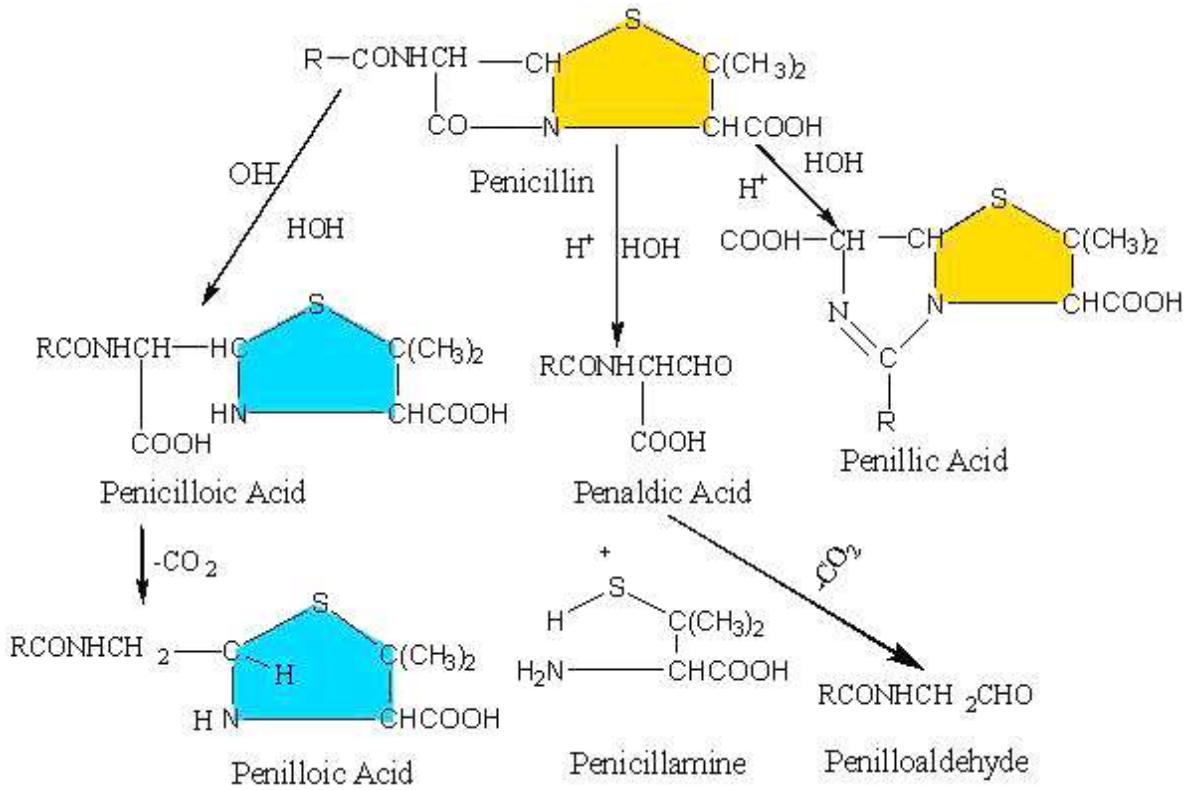
نواة الـ (6-APA) تصنع من حامضين امينين هما "L-cysteine" و "D-valine" ملتوي احدهما على الاخر (ليس في مستوى واحد) في داخل بيتيد ثنائي حلقي مرتبطة الى سلسلة جانبية معوضة (R) يضاف لها جذور مختلفة للحصول على مشتقات للبنسيلينات.

الشكل الاساسي للبنسيلين كالاتي :-



الشكل (٢-١) التركيب العام للبنسيلين

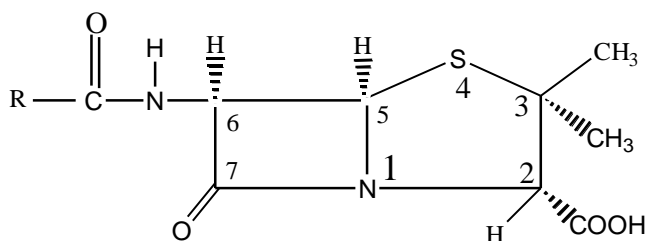
التركيب المتكامل لنواة (6-APA) ضروري للفعالية البيولوجية . عملية التحلل المائي للبنسيلين ومشتقاته تتأثر بالاس الهيدروجيني (PH) للمحلول ، حيث يلاحظ ان الهجوم الباحث عن النواة من قبل أيون الهيدروكسيل (OH^-) "Nucleophile" ينتج عنه " Penicilloic acid " الذي بدوره يفقد (CO_2) ليعطي " Penilloic acid " ، اما الهجوم الباحث عن الالكترونات من قبل ايون الهيدروجين (H^+) "Electrophile" يتضمن سلسلة الاميد الجانبية كما موضح في المخطط (1-1) .



المخطط (1-1) عملية التحلل المائي للبنسيلين ومشتقاته

ج- الكيمياء الفراغية للبنسيلين

البنسيلينات المصنعة وشبه المصنعة تحتوي الجزيئة الواحدة منها على ثلاث ذرات كاربون كيرالية (C-2)، (C-5)، (C-6)، حيث ان (C-6) لديه توزيع فراغى هو L و (C-2) لديه توزيع فراغى هو D و عليه مجموعة الكربوكسيل ومجموعه الاسيل امينوهي "trans" الواحد مع الاخر الى السلف في الـ α والآخر في اوضاع الـ β منسوب الى نظام حلقة "Penam" الكيمياء الفراغية المطلقة للبنسيلين^(١٧) هي 2S:5R:6R كما موضح في أدناه .



هـ - تصنيف البنسيلينات

يمكن تصنيف البنسيلينات بالاعتماد على السلسلة الجانبية (R) وعلى اساس الفعالية ضد المايكروبية الى مايلي :-

١- بنسيلينات محددة الطيف

أ- البنسيلينات الطبيعية

تضم هذه المجموعة من البنسيلينات كلاً من "Penicillin G" و "Penicillin V"، تمتاز هذه المجموعة بفعاليتها ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام وقلة فعاليتها ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام وتمتاز بحساسيتها العالية لانزيمات البيتالاكتاميز .

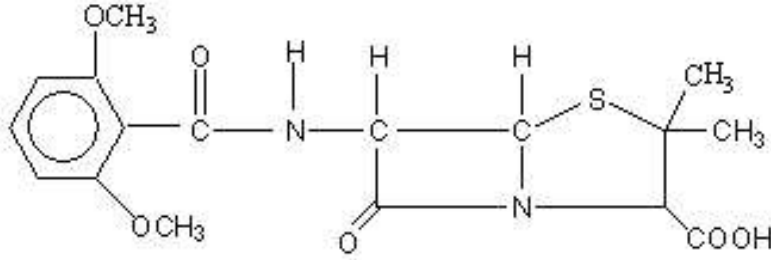
وجد ان " Penicillin G " يكون حساساً للعصارة المعدية لذا يعطى بالعضلة او عن طريق الوريد بينما يتصف " Penicillin V " بمقاومة للعصارة المعوية وثباته فيها وتعتمد كمية الامتصاص على طبيعة الغذاء .

واصبحت البنسيلينات الطبيعية في الوقت الحاضر قليلة الاستعمال بسبب تقشي المقاومة ضدها .

ب- البنسيلينات المقاومة للبنسيلين

تسمى ايضاً بالبنسيلينات المقاومة للمكورات العنقودية لمقاومتها لانزيم البييتالاكتاميز المنتج من قبل بكتريا " *Staphylococcal aureus* " بسبب امتلاكها سلسلة جانبية اسيلية تحمي اصرة البييتالاكتام وبذلك تمنع الانزيم من الوصول اليها .

يعد مضاد "Methicillin" اول مشتقات هذه المجموعة ،كما تضم مضاد "Cloxacillin" الذي يقاوم التحطم الناتج من افرازات المعدة الحامضية ، ويمتص جيداً في القناة الهضمية .

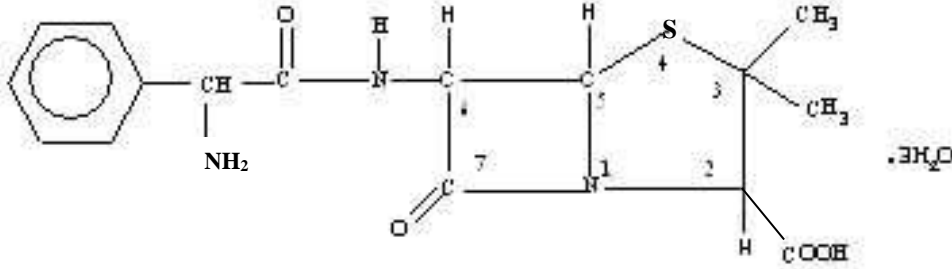


Methicillin

٢- بنسيلينات واسعة الطيف

تسمى ايضاً بمضادات الامينوبنسيلين "Aminopenicillin Antibiotics" وتضم كلاً من "Ampicillin" و "Amoxicillin" وتمتلك هذه المضادات مجموعة امين في سلسلتها الجانبية ، واليها يعود زيادة قابلية المضاد على اختراق الغشاء الخارجي للبكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام .

الامبسيلين ثلاثي الماء



الامبسيلين هو من المضادات الحيوية من نوع البنسلين، وهو معروف منذ العام ١٩٦٦، يستعمل لمعالجة عدد من التلوثات. ويكون عبارة عن مسحوق ابيض مائل للصفرة بلوري يذوب في الماء، ولا يذوب في الكحولات، الايثر، الكلوروفورم والزيت الدهني ، لكنه يذوب في المحاليل المخففة من الحوامض والهيدروكسيدات القلوية .

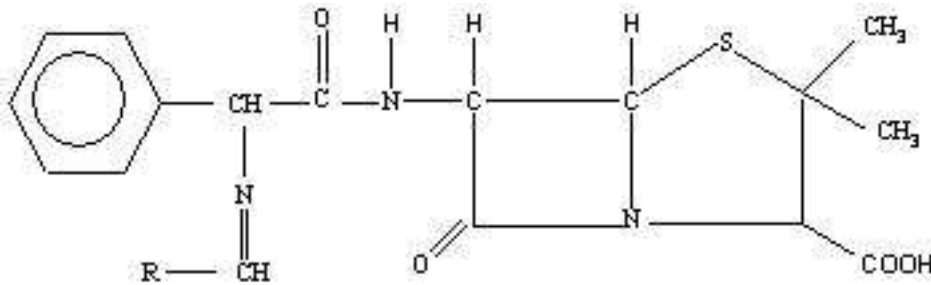
الامبسيلين يمتص عن طريق القناة المعوية عند تناوله عن طريق الفم ويصل الى اعلى تركيز له في الدم بعد مرور ساعتين من تناوله ، حيث ان الجرعة الفموية يجب ان تعطى كل ست ساعات بسبب طرحه عن طريق الكلية .

العالمان "وايس" و "الممر" بينا بأن مسحوق الامبسيلين يكون مستقراً عندما يحفظ في نظام مغلق ودرجة الرطوبة النسبية ٤٣% و ٨١% في درجة حرارة الغرفة ولمدة ستة اسابيع. الامبسيلين كذلك يكون مستقراً عند درجة حرارة (35° C) في النظام المغلق نفسه ولمدة تسعة اسابيع . متوفر في المذاخر والصيدليات بأشكال مختلفة منها (حبوب وكبسول) .

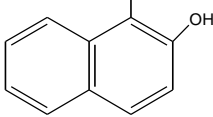
بعض مشتقات الامبسيلين المحضرة تتضمن:-

١- قواعد شيف من خلال تفاعل مجموعة الامين مع الديهايدات المختلفة وجميع هذه المركبات لها تأثير بايولوجي . من بين قواعد شيف المحضرة (Naphthylidineaminopenicillin) و(Ylidineaminopenicillin).

وان الصيغة العامة لقواعد شيف هي :-



وان طبيعة R موضحة في ادناه :-

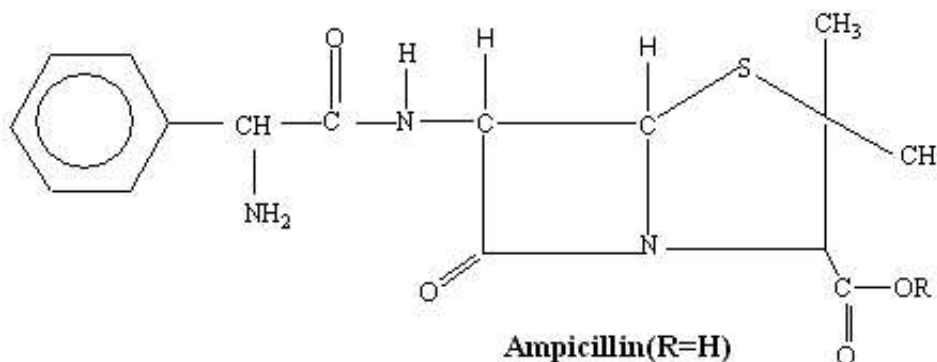
Name	R
Naphthylidineaminopenicillin	
Ylidineaminopenicillin	-H

٢- الاسترات من خلال تفاعل مجموعة الكربوكسيل، وجميع هذه المركبات لها تأثير بايولوجي. من بين

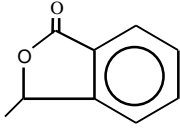
الاسترات المحضرة (Pivampicillin)، (Becampicillin)، (Talampicillin) و

(Propylatedampicillin).

وان الصيغة العامة لهذه الاسترات هي :-

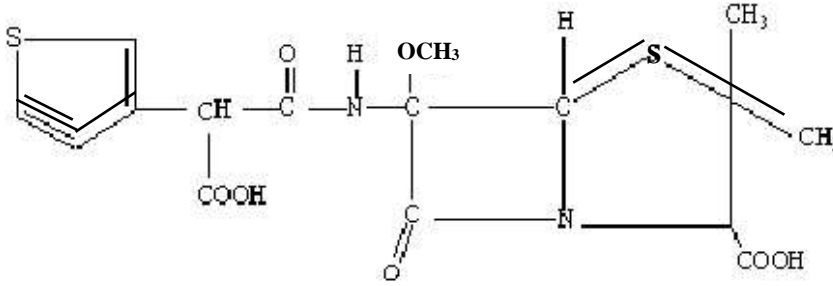


طبيعة R موضحة في الجدول ادناه :

Name	R
Pivampicillin	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$
Becampicillin	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$
Talampicillin	
Propylatedampicillin	$-\text{C}_3\text{H}_7$

٣- ميسيلينم

تمتاز هذه المجموعة بأن لها علاقة قريبة بالبنسيلينات واسعة الطيف ولكن تختلف عنها في طيف فعاليتها وكفاءتها ، اذ انها فعالة ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام ومقاومة للتحلل بانزيمات البيتا لاكتاميز . من الامثلة عليها مضاد "Temocillin".



Temocillin

٤- بنسيلينات ضد الزوائف

أ- مجموعة كاربوكسي بنسيلين

لها طيف فعالية مشابهة للامبسيلين وحساسة لانزيمات البيتا لاكتاميز ومن امثلتها "Carbencillin" وهو اول البنسيلينات المعروفة وكذلك مضاد "Ticarcillin" . يمتاز هذان المضادان بفعاليتها ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام المقاومة لمضاد البنسيلين وتقل فعاليتها ضد البكتريا المنتجة للانزيمات المحللة لها .

ب- مجموعة اليوريدوبنسيلين

تحتوي هذه المضادات نواة البنسيلين وسلسلة جانبية مشتقة من اليوريا ، تمتلك هذه المجموعة مجاميع جانبية تسهل مرورها السريع عبر القنوات الموجودة في الغشاء الخارجي للبكتريا ، كما تمتاز بالفتها العالية للارتباط مع موقع الهدف في الجدار الخلوي وتمتاز بقوتها وكفاءتها مقارنة مع مضاد "Carbencillin" . تضم هذه المجموعة كلاً من "Azlocillin" ، "Mezlocillin" و "Piperacillin" وتمتاز هذه المضادات بحساسيتها لانزيمات البيتا لاكتاميز .

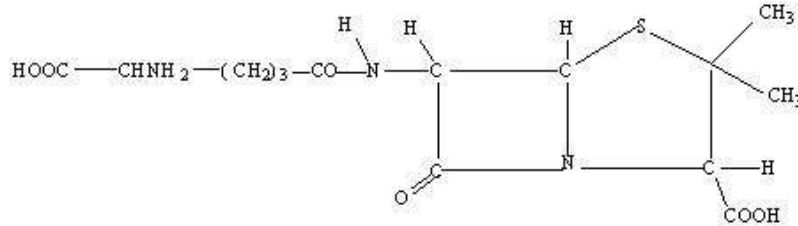
السيفالوسبورينات

هي المجموعة الرئيسية الثانية من مضادات البييتالاكتام حيث تم عزل اول مضاد من هذه المجموعة وهو السيفالوسبورين C من قبل العالم "Brotzen" (١٩٤٥) من عفن "*Cephalosporium acremonium*" وحُضر صناعياً بعد اكتشاف البنسيلين واستعماله فعلياً . السيفالوسبورينات مشابهة للبنسيلينات من الناحية الكيميائية وطريقة العمل والسمية لكنها اكثر استقراراً تجاه العديد من انزيمات البييتالاكتاميز ولهذا السبب لها فعالية واسعة الطيف اكثر من مجموعة البنسيلينات ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام واستخدمت بدائل عن البنسيلينات. بين العالمان "Abraham" و "Van Heynigen" بأن السيفالوسبورينات تختلف عن البنسيلينات بامتلاكها حلقة ثنائي هايدروثايوزين سداسية الاطراف المتصلة مع حلقة البييتالاكتام مع وجود سلسلتين جانبيتين متغيرتين عند الموقعين ٣ و ٧ تبعاً لنوع المشتق، بينما تملك البنسيلينات حلقة ثايوزولدين خماسية الاطراف المتصلة مع حلقة البييتالاكتام مع وجود سلسلة جانبية متغيرة عند الموقع ٦ يضاف لها جذور مختلفة للحصول على مشتقات البنسيلينات .

لقد مكن هذا الاختلاف مضادات السيفالوسبورينات من مقاومة انزيمات بنسيلينز (Penicillinase) ولكن ليس انزيمات سيفالوسبورينز (Cephalosporinase) .

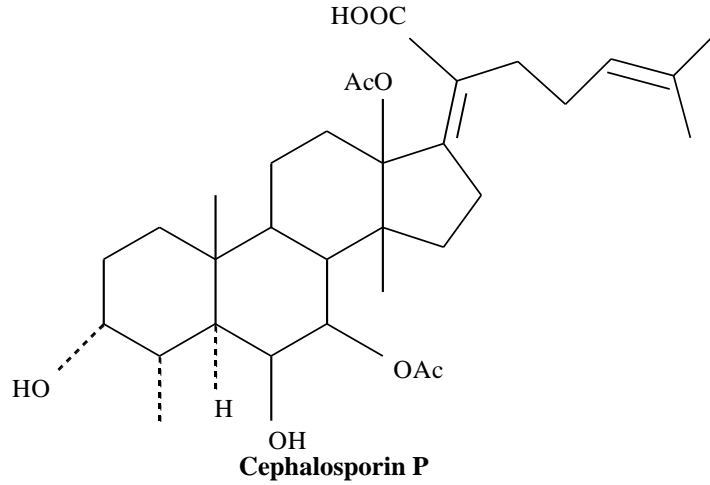
تمتلك السيفالوسبورينات ثلاثة تراكيب كيميائية مختلفة قد تم فصلها من "*Cephalosporia*" هي سيفالوسبورين N و P و C كما هو موضح في ادناه :-

السيفالوسبورين N الذي تم عزله من قبل العالم "Gottshal" من "*Cephalosporium Salmosynnematum*" وقد اعطى له الاسم "Synnematin" وبعدها "Synnematin B" وبسبب التماثل في النواة كثيراً ما يشارله بالبنسيلين N لكنه اكثر فعالية من بنسيلين G ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام واستخدم بنجاح في العلاج السريري .



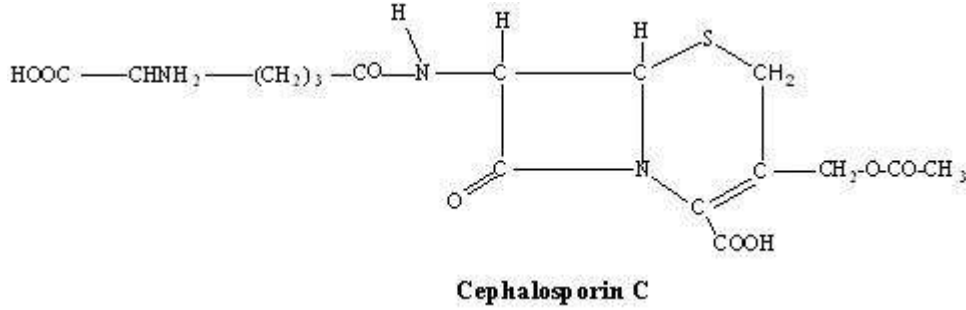
Cephalosporin N

السيفالوسبورين P عرف بأنه جزء من مركبات التتراسايكلين ، يمتلك تركيباً ستيريويدية ، وفعالية واطئة ضد البكتريا ولم يستعمل في العلاج السريري .



السيفالوسبورين C قد تم تحضيره من قبل العالم "Woodward" بعملية صناعية رائعة ولكن الادوية التجارية المتوفرة قد حصلوا عليها من "*Cephalosporia*" واطهر أنه يشابه البنسيلين في امتلاكه حلقة البيتا لاكتام لكنه يندمج مع حلقة ثنائي هايدروثايوزين سداسية الاطراف بدلاً من حلقة ثايوزولدين خماسية الاطراف والسيفالوسبورين C يمتلك ايضاً سلسلة جانبية من (aminodipoyl α D-

ان التركيبة الكاملة للسيفالوسبورين C قد وضحها العالمان "Abraham" و "Newton".



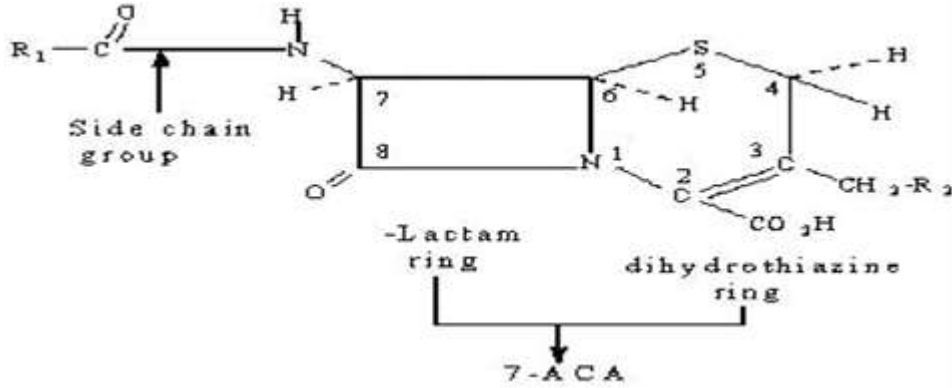
أ- الخواص الفيزيائية للسيفالوسبورين

السيفالوسبورين التجاري الاولي هو مسحوق ابيض أو اصفر شاحب غير متبلور (شكلاً)، السيفالوسبورين لا يمتلك درجة انصهار حادة وفي الواقع يتفكك عند التسخين الى درجات حرارية عالية ويذوب في الماء .

ب- التركيب الكيميائي للسيفالوسبورين

يتكون السيفالوسبورين من نواة السيفالوسبورين (7-ACA)

"7-aminocephalosporanic acid" الضرورية للفعالية البيولوجية ، وهي عبارة عن حلقة ثنائي هايدروثايوزين مرتبطة مع حلقة البيتاكتام التي تحمل مجموعة امين ثانوي . نواة الـ (7-ACA) تمتلك موقعين هما ٣ و ٧ للسلاسل الجانبية والتغيرات في هذين الموقعين معناها تغير الفعالية المضادة للبكتريا والتغيرات في الخواص الحركية والدوائية للمضاد . الشكل الاساسي للسيفالوسبورين كالآتي :-



الشكل (٣-١) التركيب العام للسيفالوسبورين

ج- تخليق السيفالوسبورينات

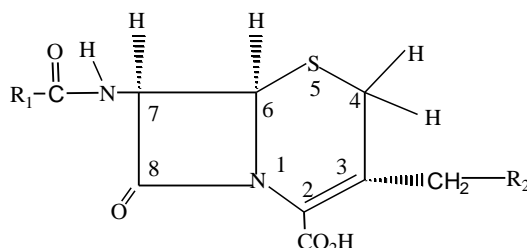
الطريقة التي استخدمت لتخليق سيفالوسبورينات جديدة ذات طيف واسع من المضادات الميكروبية بدأت عند (7-ACA)، وكان ضرورياً ان يظهر عدم الجدوى السريرية للسيفالوسبورين C (المحصل عليه من طفرة سلالة " Cephalosporinum acremonium ") لانتاج (7-ACA) في كميات تجارية .

تغير البدائل للـ (7-acyl) اعطت عقارات جديدة ذات فائدة ومضادات للبكتريا واسعة الطيف ومقاومة عالية لانزيمات البيتاكتاميز ، اضافة الى ذلك تغير البديل للمؤثرات عند الموقع ٣ مثل معدلات الامتصاص ، توزيع النسيج والشكل الابضي .

د- الكيمياء الفراغية للسيفالوسبورين

جزئية السيفالوسبورين تحتوي على ذرتي كاربون كيرالية (C-6) و(C-7).

السيفالوسبورينات المصنعة وشبه المصنعة تحتوي على الهيئة المطلقة نفسها حول المراكز الثلاثة ، حيث ان (C-7) لديه توزيع فراغي هو R ، وعليه الهيدروجين ومجموعة الاسيل امينو هي "cis" الواحد مع الاخر الى السلف في الـ α والآخر في أوضاع الـ β منسوب إلى نظام حلقة "Cephams". الكيمياء الفراغية المطلقة للسيفالوسبورين هي 6R:7R كما موضح في ادناه .



هـ تصنيف السيفالوسبورينات

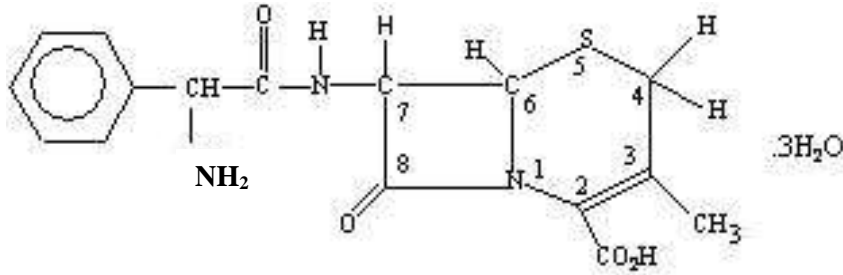
لايوجد تصنيف يلائم كل السيفالوسبورينات كما ان النظام الذي يقسم هذه المضادات الى اجيال يعتمد على تركيبها الكيميائي وانواع السلاسل الجانبية ، وفعاليتها ضد المايكروبية فضلاً عن طبيعة مقاومتها لانزيمات البييتالاكتاميز.

تقسم السيفالوسبورينات الى عدة اجيال هي :-

١- سيفالوسبورينات الجيل الاول

وتدعى بالمضادات محددة الطيف (Narrow Spectrum) وتضم مجموعة من المضادات التي تؤخذ بشكل فموي (orally) هي Cephalexin ، Cephalorid ، و Cefadroxil او بشكل حقن (Injection) هي Cephapirin ، Cephalothin ، Cephadrine ، و Cefazolin وتمتاز هذه المضادات بفعاليتها ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام.

السيفالكسين ثلاثي الماء

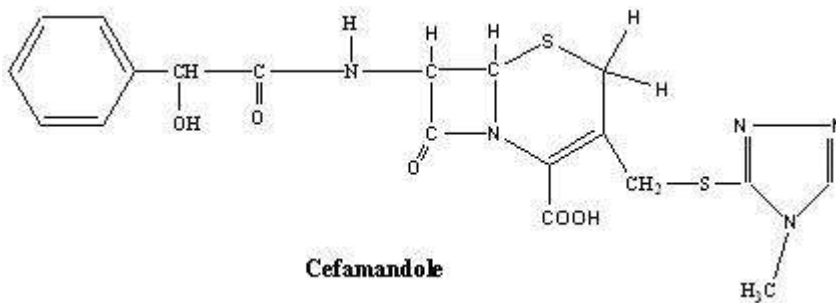


السيفالكسين هو مسحوق ابيض بلوري يذوب في الماء ، ولا يذوب في الكحولات، الايثر، الكلورفورم والزيت الدهني ، لكنه يذوب في المحاليل المخففة من الحوامض والهيدروكسيدات القلوية. السيفالكسين يمتص عن طريق القناة المعوية عند تناوله عن طريق الفم ويصل الى اعلى تركيز له في الدم بعد مرور ساعتين من تناوله ، حيث ان الجرعة الفموية يجب ان تعطى كل ست ساعات بسبب طرحه عن طريق الكلية .

السيفالكسين يكون مستقراً عندما يحفظ في نظام مغلق في درجة حرارة الغرفة متوفر في المذاخر والصيدليات باشكال مختلفة (حبوب او كبسول) .

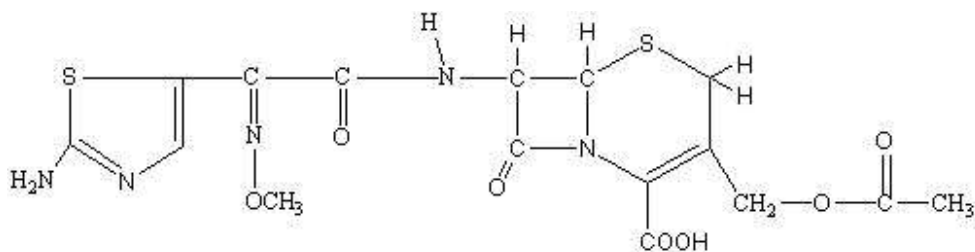
٢- سيفالوسبورينات الجيل الثاني

وتدعى بالمضادات واسعة الطيف (Broad Spectrum) وتضم مجموعة من المضادات هي Cefaclor ، Cefonicid ، Cefamandole ، Ceforanide ، Cefuroxime ، Cefprozil ، Loracarbef و Cefoxitin ، Cefmetazole ، Cefotetan بفعالية اكبر من مضادات الجيل الاول ضد اغلب انواع البكتريا السالبة لصبغة كرام وتمتاز بكونها اكثر مقاومة لانزيم البنسيلينز ، يمتاز مضاد Cefamandole بفعاليته الكبيرة ضد اغلب انواع البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام غير انه يتأثر بأنزيمات البيتالاكتاميز ، اما مضاد Cefoxitin الحاوي على مجموعة ميثوكسي المرتبطة مع حلقة البيتالاكتام فيمتاز بمقاومته لاغلب انواع انزيمات البيتالاكتاميز .



٣- سيفالوسبورينات الجيل الثالث

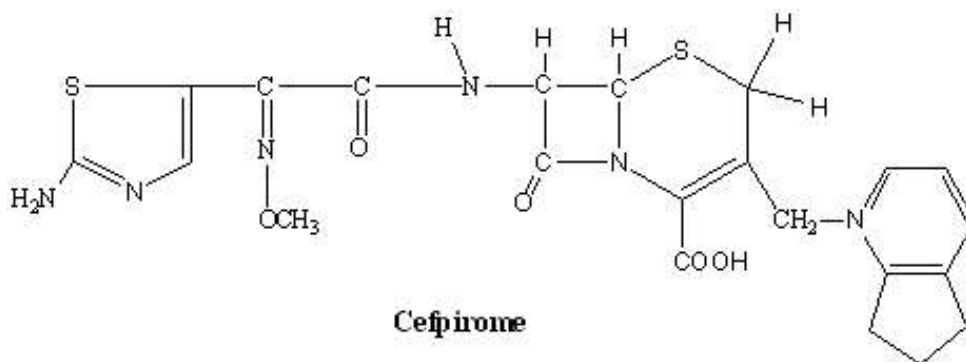
تضم مجموعة من المضادات هي Cefidnir , Cefixime , Ceftibuten ،
Ceftazidime ، Cefoperazone ، Ceftriaxone ، Cefprozime ، Cefotaxime
و Moxalactam وتمتاز هذه المجموعة من المضادات الاكثر تأثيراً ضد البكتريا السالبة لصيغة كرام
ويعد مضاد Cefotaxime من المضادات ذات الفعالية القوية ضد اغلب انواع البكتريا السالبة لصيغة
كرام.



Cefotaxime

٤- سيفالوسبورينات الجيل الرابع

تضم مضادي Cefepime و Cefpirome ، ويمتلكان القدرة على اختراق الغشاء الخارجي
للبكتريا بشكل افضل من باقي الاجيال ، يمتاز هذان المضادان بثباتهما تجاه انزيمات البييتالاكتاميز
البلازميدية ، أما تأثيرهما على البكتريا الموجبة لصيغة كرام فإنه مشابه لتأثير مضادي Ceftriaxone
و Cefotaxime .

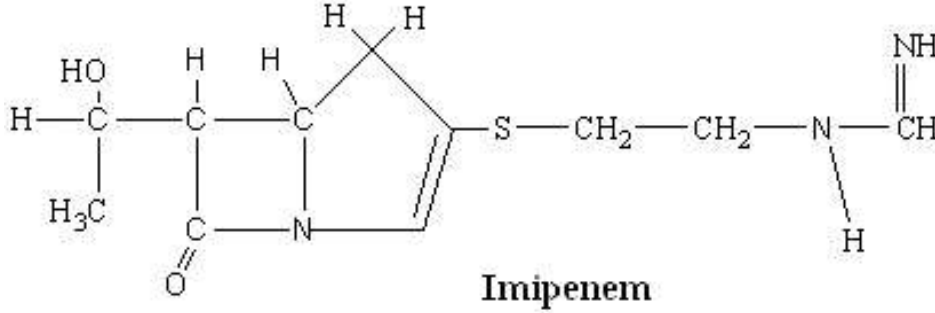


Cefpirome

مجموعة الكاربابينم

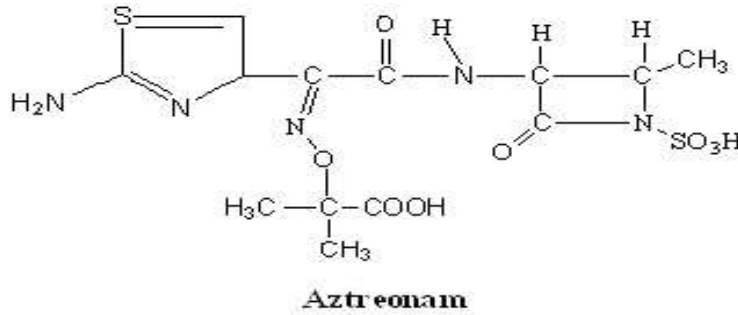
تعد مجموعة فريدة من مجاميع البييتالاكتام ، تمتاز بمقاومتها لاغلب انزيمات البييتالاكتاميز ،
كما انها تختلف في تركيبها الكيميائي عن بقية مضادات البييتالاكتام الاخرى بأحتوائها على سلسلة

جانبيهة هي هايدروكسي أنيل التي تجعلها اكثر ثباتاً وتأثيراً في البكتريا . يعد مضاد Imipenem ، اهم مضاد في هذه المجموعة وهو شبه مصنع ويمتاز بفعالية واسعة الطيف ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام .



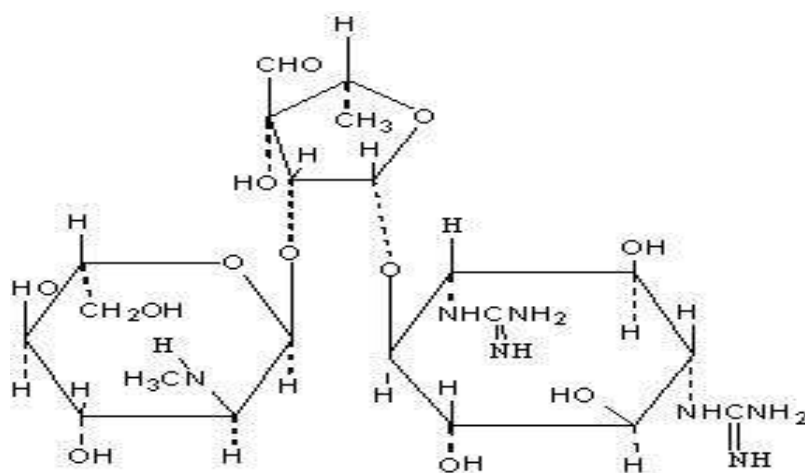
مجموعة المونوبكتام

تضم مضاد Aztreonam ويمتاز بفعاليته القاتلة ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام، في حين ليست له القدرة على الارتباط مع البروتينات المرتبطة بالبنسيلين PBP's العائدة للبكتريا الموجبة لصبغة كرام .



مضادات الكلايكوسيدات الامينية

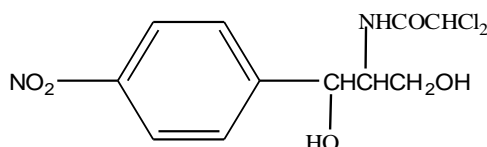
تمثل هذه مجموعة كبيرة من المضادات التي تنتجها الاجناس البكتيرية Micromonospora و Bacillus , يحتوى هذا الصنف على المضادات الحيوية التي تحتوي على سكر اميني (Aminosugar) أو ديوكسي ستربتامين (Deoxystreptamine) أو ستربتامين (Streptamine) مرتبطة بأصرة كلايكوسيدية الى نواة حلقة الامينواسيل وهذه المضادات تثبط التخليق الحيوي للبروتين ومن امثلتها Streptomycins ، Hygromycin ، Neomycins ، Canomycins ، Gentamycins و Fortimycins الخ . العديد من هذه المضادات تستعمل سريرياً على نطاق واسع .



Streptomycin

مضاد الكلورامفينيكول

هذا المضاد مشتق النايتروبنزين لحامض الخليك ثنائي الكلور (Dichloroacetic acid) ويعمل على تثبيط التخليق الحيوي للبروتين ويمتلك فعالية ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام . وهناك عدد من المركبات المستخدمة سريرياً مماثلة لهذا المضاد مثل Gallic acid .



Chloramphenicol

مضادات التتراسيكلينات

يحتوي هذا الصنف على المضادات الحيوية واسعة الطيف ذات نواة تدعى (Hydronaphthacene) الحاوية على اربع حلقات مندمجة وهذه المضادات تثبط التخليق الحيوي للبروتين ، ومن امثلتها Tetracycline ، Chlortetracycline ، Oxytetracycline ، Demeclocycline ، Methacycline ، Doxycycline ، Minocycline و Rolitetracycline وتمتلك فعالية ضد البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام .

مضادات الماكروليدات

المضادات الحيوية في مجموعة الماكروليد هي استرات حلقة كبيرة (Macrocyclic lactones) تتكون من حلقة مكونة من ١٢ أو ١٤ أو ١٦ ذرة من الكربون ومغلقة تتصل بها سكريات ثنائية المثيل الامينية (Dimethylaminosugars) تقسم هذه المجموعة الى صنفين : مضادات البكتريا مثل Erythromycin و Tylosin ومضادات مثبطة لنمو الفطريات مثل Nystatin و Amphotericin B وتكون حاوية على حلقات اللاكتون المكونة من ٣٠ أو اكثر من ذرات الكربون مع وجود مجموعة الهيدروكسيل البديل وتعمل هذه المضادات على تثبيط التخليق الحيوي للبروتين .

مضادات الببتيدات السكرية

يحتوي هذا الصنف على المضادات الحيوية التي تحتوي على تركيب ببتيدي حلقي مرتبط بالسكريات التي اوزانها الجزيئية بين ١٤٠٠ الى ٢٠٠٠ دالتون . وهذه المضادات تثبط التخليق الايضي لجدار الخلية البكتيرية ومن امثلتها Vancomycin ، Avoparcin و Teicoplanin .

مضادات الانسامكروليدات

هذا الصنف يرجع الى الانساميسين (Ansamycin) ، وهذه المركبات تحتوي على حلقة البنزين أو النفثالين ، إضافة الى جسور اليفاتية مكونة تراكيب حلقة وهذه المضادات تثبط التخليق الحيوي للحامض النووي الرايبي RNA أو الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA ومن امثلتها Rifampin .

مضادات متعددة الايثر

يحتوي هذا الصنف على المضادات الحيوية التي تحتوي على ايثرات حلقة ووحدات الكاتال (Ketal Units) وحاوية على مجاميع الكربوكسيل مكونة تراكيب معقدة ذائبة في المذيبات العضوية غير القطبية، تتداخل في جدار الخلية البكتيرية مما يؤدي الى موتها ومن امثلتها Monensin ، Lasalocid و Maduramicin .

الاستخدامات السريرية للمضادات الحيوية

تستخدم المضادات البكتيرية للقضاء على انواع مختلفة من البكتريا ولاسيما المرضية منها *Pseudomonas* و *Enterobacter* وتمثل مجموعة البيتا لاكتام الاكثر استخداماً في هذا المجال.

تزايدت اهمية المضادات الحيوية بعد عام ١٩٨٠ حيث استخدمت مضادات مثبطة للسرطان وفي عام ١٩٨٩ استخدم الادريمايسين (Adrimycin) بشكل واسع في معالجة الاورام السرطانية حيث ان المركبات المستخدمة في هذا المجال سامة لخلايا اللبائن بسبب تداخلها مع الحامض النووي منقوص الاوكسجين (DNA) ومضادات هذا الصنف لايفيد استعمالها مضادات حيوية بسبب سميتها وعدم اعطاء الحد الادنى من السلامة الا انها مفيدة في معالجة الاورام السرطانية .

اما بالنسبة للمضادات المستخدمة في علاج التدرن الرئوي فان الريفامبين (Rifampin) من المضادات الحيوية المحضرة (Semisynthetic) من الريفامايسين (Rifamycin SV) يعمل هذا المضاد بكونه يتداخل في البناء الحياتي لجدار الخلية البكتيرية وله تأثيرات جانبية سامة في الانسان حيث يسمم الأعصاب.

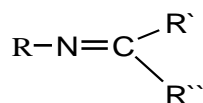
تستخدم المضادات الحيوية ايضاً مثبته لنمو الفطريات الا ان انواع المضادات الحيوية تكون عدواها اقل انتشاراً من العدوى البكتيرية.

العديد من المضادات الحيوية اظهرت بعض الفعالية المثبته للفايروس لكن الفيدرابين (Vidarabine) فقط استعمل سريرياً ضد التهابات الفايروس ويتوقع اكتشاف مضادات حيوية جديدة مثبته للفايروس والتي يمكن استعمالها بأمان في شفاء البشر.

تضاف المضادات الحيوية للأغذية الحيوانية لزيادة النمو في الدواجن والمواشي. معظم المضادات الحيوية يمثلها (Tetracycline) و (Tylosin) وبالرغم من عدم امتلاكها فعالية مضادة للبكتريا لكن بعض الاحيان يشار اليها بكونها مضادات حيوية لأنها قد استخلصت من نواتج التخمر وتمتلك سمية متميزة وتملك فعالية واسعة ضد الديدان .

كيمياء قواعد شيف

قواعد شيف هي المركبات العضوية الحاوية على مجموعة الازومثين (azomethine) $(-\overset{\overset{|}{\text{C}}}{\text{=}}\overset{\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}}{-})$ ضمن تركيبها وسميت بهذا الاسم نسبة الى العالم "Schiff" الذي حضرها لأول مرة (١٨٦٤) من تفاعل تكثيفي (Condensation reaction) بسيط بين الالديهيدات او الكيتونات الالفاتية او الاروماتية مع الامينات الالوية الالفاتية او الاروماتية .



الصيغة العامة لهذه المركبات هي:-

تعرف قواعد شيف باسماء مختلفة مثل الانيلات (Aniles) عندما تكون R و R' مجموعة الفاتية او اروماتية او ذرة هيدروجين و R'' هي حلقة بنزين معوضة او غير معوضة . او تسمى بالامينات (Imines) عندما تكون R هي حلقة بنزين معوضة او غير معوضة و R' هي ذرة هيدروجين و R'' مجموعة الكيل او مجموعة اريل، وتسمى كذلك بالكيتيمينات (Ketimines) المشتقة من الكيتونات والالديمينات (Aldimines) المشتقة من الالديهيدات وكذلك تسمى البنزانيلات (Benzanils).

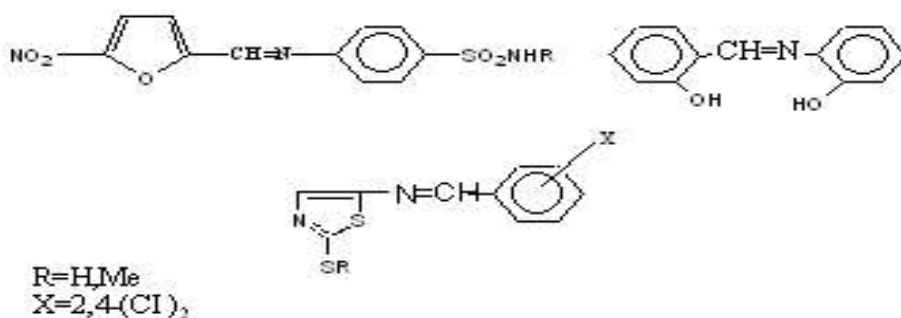
من الطرائق الشائعة لتحضير قواعد شيف ما يأتي :-

١. من تفاعل عدد متساو من مولات الالديهيد او الكيتون والامين عن طريق التقطير الارجاعي او بأنصهارهما البطيء لمدة عشر دقائق ثم عزل الناتج وتنقيته من خلال اعادة البلورة او التسامي تحت ضغط منخفض .
٢. من تفاعل تكثيفي بين مجموعة الكربونيل (الالديهيدات او الكيتونات ومشتقاتها) مع الامينات الالوية (الفاتية او اروماتية او مشتقاتها) بمذيب الكحول الاثيلي او البنزين او السايكلوهكسان وذلك بالتقطير الارجاعي لمدة ساعتين ، وفي حالات خاصة يحفز التفاعل بأضافة قطرات من حامض الخليك الثلجي او البيريدين .
٣. حضر " Shtab " قواعد شيف بطريقة سميت باسمه عن طريق سحب الماء الناتج من تكاثف الالديهيد مع الامين من خلال تقطيره مع البنزين بعد مزجها وتقطير المحلول المتبقي تحت ضغط منخفض .

٤. حضر كل من " Moureau " و " Mignonac " قواعد شيف بأضافة اريل او الكيل كرينارد الى اريل سيانيد ليحصل تحلل بدرجة ($-15C^0$) ويعامل مع كلوريد الهيدروجين ثم مع الامونيا لنحصل على الكيتمينات (70%) .

٥. حُضرت قواعد شيف عن طريق تحضير معقدات يوديد الفضة لقواعد شيف المشتقة من الكيتونات والامينات الاولية مع بعض التغيرات .

ان لدراسة قواعد شيف ومعقداتها اهمية جلبت انتباه الباحثين والعلماء الاوائل لوجودها طبيعياً في كثير من المسارات الايضية تفاعلات عملية الرؤيا وعمليات تكوين السموم في الفطريات وتفاعلات النقل الانزيمي لمجموعة الامين (Enzymatic transmination reaction) من حامض اميني في تكوين ارتباط اميني مع الديهايد او كيتون وبعضها معجلة بواسطة فيتامين B_6 لذلك سجلت الكثير من الاستخدامات الدوائية مضادات للبكتريا والفطريات .



واستخدمت أيضا مبيدات للحشرات ومضادات للاورام السرطانية حيث اصبح من المعروف بأن قواعد شيف تمتلك فعاليات بايولوجية واسعة النطاق بسبب احتوائها على مجموعة الازومثين ($-C=N-$) ذات الفعالية البيولوجية واسعة المدى.

تعد قواعد شيف إحدى أنواع الليكاندات المهمة بسبب احتوائها على عدة جهات تناسقية كما لوحظ ان لمعقدات قواعد شيف خصائص نقل الاوكسجين اذ تكون مركبات كليتيه مستقرة مع العناصر الانتقالية الموجودة في الخلية . كما تنقل الفلزات الضرورية من نسيج الى آخر للعمليات الايضية المختلفة لكون هيدروكسيدات الفلزات ساحة للانسجة البيولوجية.

كيمياء الاسترات

تعد الاسترات من مشتقات الحوامض الكربوكسيلية وكما هو معروف من الاديبيات فأن الاستر يمكن تحضيره من تفاعل الكحولات او الفينولات مع الحوامض الكربوكسيلية او مشتقاتها .

من الطرائق الشائعة لتحضير الاسترات ما يلي :-

١ . من تفاعل الحوامض مباشرة مع الكحولات.

٢ . من تفاعل كلوريدات الحوامض او الانهريدات مع الكحولات او الفينولات.

٣ . من عملية انتقال او تبادل الاستر حيث يتبادل الجزء الكحولي للاستر.

٤ . من عملية انتقال الاسيل

يتم هذا التفاعل بين استروحامض كربوكسيلي بوجود عامل مساعد حامضي عادة حيث التبادل

بين مجموعة الاسيل ($R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{H}$) العائدة للاستر والحامض .

عرفت الاسترات بأنها مركبات ذات درجات انصهار واطئة ودرجات غليان عالية.

مقدمة

وقف الباحثون امام جملة من المنظومات والتفاعلات الكيمياوية منذ مدة ليست بالقصيرة لصعوبة دراستها ومعالجتها ولصعوبة تفسير ظواهرها . ومن هذه المنظومات الحالات الانتقالية ذات العمر القصير والمواد شديدة الإشعاع والمواد شديدة(السمية والسرطنة)والتفاعلات الضوئية وهذا ما دفع بعضهم الى الاتجاه لدراسة هذه المنظومات نظرياً معتمدين ميكانيك الكم (Quantum mechanics) المبني على حل معادلة شرودنكر (Schroedinger Equation) التي نشرت عام 1926.

يمكن حل معادلة شرودنكر بصورة تامة في البداية للانظمة ذات الالكترون الواحد كما حصل في حل ذرة الهيدروجين ولكن عند تطبيق معادلة شرودنكر على الانظمة ذات الالكترونات المتعددة من ذرات وجزيئات تتعقد المسألة كلياً وتزداد تعقيداً بزيادة الالكترونات وعندئذ لايمكن ايجاد الحلول الا من خلال معالجات تقريبية تسهل مهمة الحساب وذلك لاسباب متعددة منها ظهور حد التأثير فيما بين الالكترونات والمتمثل بالحد الثالث ضمن عامل هاملتون .

ان الدوال الذرية المستخدمة هي ذات طبيعة عديدة شبيهة بدوال ذرة الهيدروجين وتأخذ قيماً عديدة صعبة الاستخدام للاغراض الحسابية الاخرى . لقد قربها سليتر (J.C.Slater)بدالات تحليلية الوحدة سهلة حساب تكاملاتها والقيم المؤملة للعوامل الاخرى العاملة عليها حيث حذف معامل لاکور وأدخل مفهوم الشحنة النووية الفعالة Z^* وسميت هذه الدوال (Slater-Type-Orbital) STO او Slater-Zener Orbital, SZO وهي تتناسب مع r وسهلة التكامل ولكنها غير متعامدة وعولجت بأسلوب الجمع لجعلها متعامدة . كما استخدمت دوال اكثر دقة من قبل بويس (S.F.Boys)وتدعى GTO وهي تتناسب مع r^2 متعامدة وسريعة الحساب ويعود الفضل في استخدامها الى العالم الالمانى برويس (H.Preuss) . لقد قدم هيكل Hückel عام 1931 حلاً وضعياً لمعادلة شرودنكر للالكترونيات π في الانظمة العضوية المقترنة وسميت فيما بعد نظرية هيكل للمدارات الجزئية (HMO Theory) وحصل على حلول وصفية للانظمة

المقترنة المتماثلة وتبعته بعد ثمانية اعوام ماريما ماير M.Goeppert-Maydr وسكليير A.L.Sklar في حل جزيئة البنزين باستخدام الدوال ذات التماثل العكسي لالكترونات π . ان خلاصة البحوث والمعالجات المتنوعة التي اشرق بها فكر العلماء والباحثين والتي استمرت اكثر من عشرين عاماً قبيل منتصف القرن الماضي ابرزت الكثير من الحقائق عن الطبيعة الجزيئية كما اعطت الصورة الواضحة عن السبل الناجحة ضمن هذه المعالجة وجاءت لتتكامل

وتتمثل في اكثر الطرق اختصاراً وأيسرها معالجة الا وهي معالجة روتهان-هيل التي تكفلت بايجاد افضل صيغ الحلول للانظمة الجزيئية المتباينة الحرة والمعقدة ذات الطبيعة العضوية المفتوحة واللاعضوية والحياتية .

برنامج Gaussian 98

هنالك عدة برامج تعبر عن حل معادلة روتهان-هل RH منها (Polyatom IBMOL و HONDO و Gaussian 76 و Gaussian 80) و سبب هذا الاختلاف هو طبيعة الدوال المستخدمة من حيث النوع و الكم فبرنامج الحسابات الشاملة يمكن التعبير عنه باستخدام دوال ذرية تحتوي على دوال كاوسية GTO وظهرت هذه الدوال لأول مرة في برامج Gaussian ابتداء بـ Gaussian 70 و انتهاء بـ Gaussian ٠٩ الذي وضعه بوبل و مجموعته . و هذا البرنامج يعتمد على نوعية الدوال المستخدمة ففي حساباتنا استخدمنا 21-3 او ٢١-٦ . وهي تشير إلى أن كل دالة موجية اعتيادية تأخذ ثلاث او ستة دوال كاوسية GTO أما ٢١ فتشير إلى معادلات وضعها Van Duijneveldt وكلما أخذت الدوال الموجية عددا اكبر من الدوال فإن القيم الناتجة تكون أكثر دقة . يقوم هذا البرنامج بحساب مركبات كل العناصر في الجدول الدوري.

النتائج و المناقشة

تم إجراء الحسابات الهندسية و الطاقة وذلك بالاستعانة ببرنامج Gaussian حيث تم تعيين الابعاد بين الذرات المتأصرة و تم كذلك تعيين رتبة الاصرة بين نفس الذرات التي تم تعيين الابعاد لها و حسبت الكثافة الالكترونية على كل ذرة اما بقية القيم كعزم ثنائي القطب و طاقة التكوين و قيم الطاقة التأسرية الكلية و الالكترونية و قيمة الطاقة الكلية للالكترونات التكافؤية و قيمة كل من طاقة أعلى مدار جزيئي محجوز HOMO و طاقة اوطأ مدار جزيئي غير محجوز بلالكترونات و حسابات هذا المركب موضحة في الملحق. و للجزيئة المبين الشكل الثلاثي الابعاد لها ادناه .

