

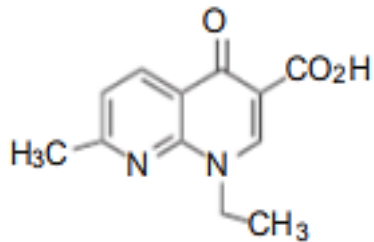
بسمه تعالی

فلوئور و کینولون ها

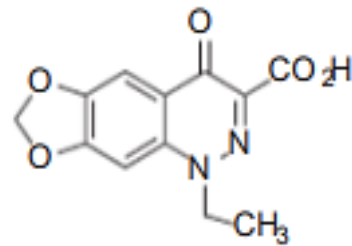
تهیه و تنظیم: امیرمهدی ایمان زاده

دکتر داروساز، دانشجوی دکتری تخصصی فارماسیوتیکس علوم پزشکی تبریز

تاریخچه



Nalidixic Acid



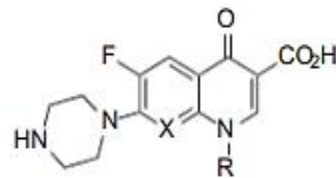
Cinoxacin

اولین عضو --> نالیدیکسیک اسید (نسل اول)

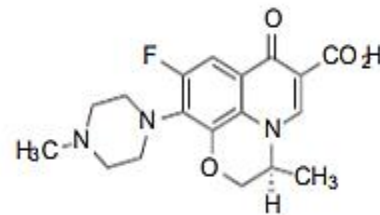
نالیدیکسیک --> اثر بر گرم منفی ها

نورفلوکساسین --> حاوی فلوئور در ۶ -->
نسل دوم و طیف وسیع تر

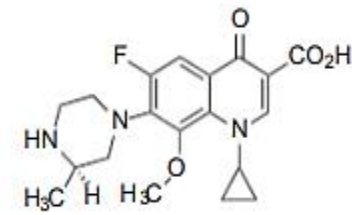
نسل دو، سه و چهار فلوئورو کینولون



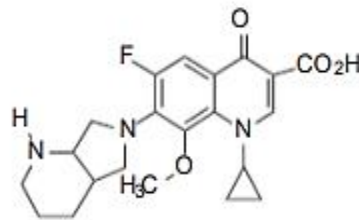
Norfloxacin (Noroxin), R = ethyl; X = CH
Ciprofloxacin (Cipro), R = cyclopropyl; X = CH



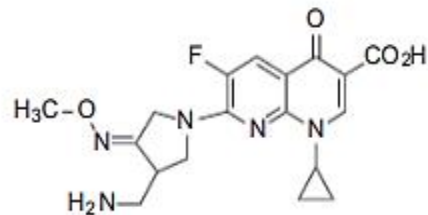
Ofloxacin (Racemic) (Floxin)
Levofloxacin (1-S) (Lеваquin)



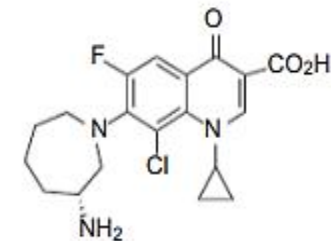
Gatifloxacin (Tequin)



Moxifloxacin (Avelox)



Gemifloxacin (Factive)



Besifloxacin (Besivance)

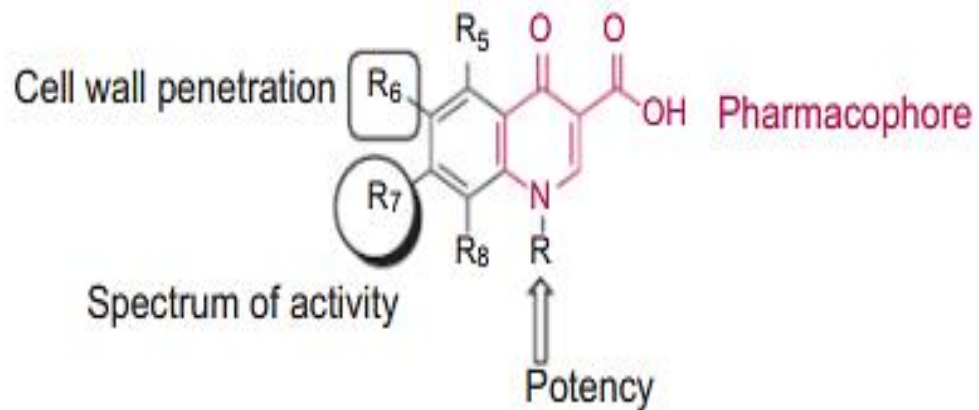
کلیات

مکانیسم عمل --> مهار توپوایزومراز ۴ و دنا ژیراز

فلوئوروکینولون --> باکتری سیدال

هرچه نسل جدیدتر --> گرم مثبت تر

عدم تاثیر روی سلول های انسانی



نکات فارما کو کینٹیکی فلوئورو کینولون

TABLE 33.2 Pharmacokinetic Properties for Select Quinolones			
Drug	Bioavailability (%)	Protein Binding (%)	Half-Life (hours)
Ciprofloxacin	70	30	3.5
Enoxacin	90	40	3–6
Gatifloxacin	96	20	8.0
Gemifloxacin	71	60–70	8.0
Levofloxacin	99	31	6.9
Moxifloxacin	86	47	12.1
Norfloxacin	30–40	10–15	3–4
Ofloxacin	98	32	9

نکات ساختمان فعالیتی

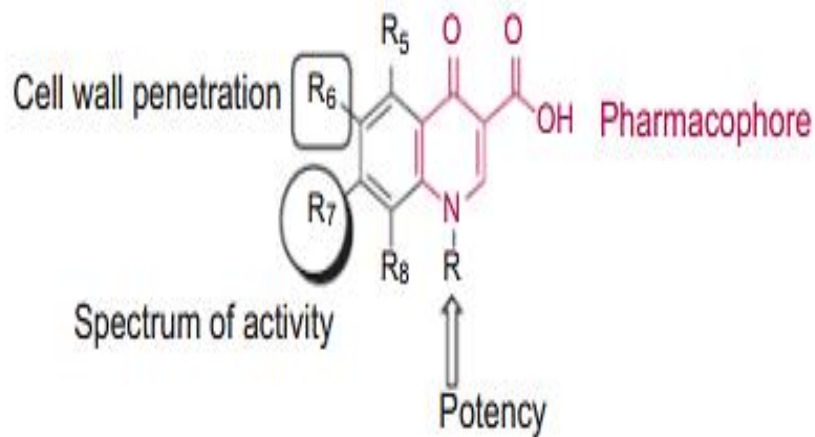
فارماکوفور --> کربوکسی چهار پیریدون

فلوئور موقعیت ۶ --> لیوفیل کردن

فلوئور موقعیت ۸ --> حساسیت به نور و افزایش نیمه عمر

متوکسی موقعیت ۸ --> کاهش حساسیت به نور

هتروسیکل در موقعیت ۷ --> بهبود اثر روی گرم منفی



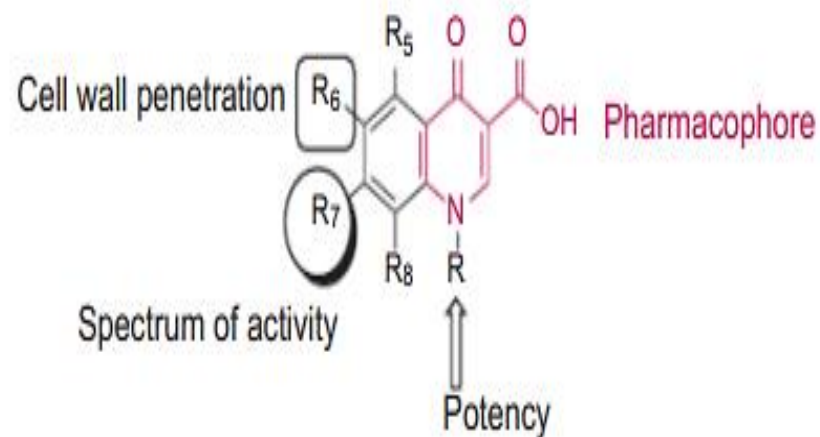
نکات ساختمان فعالیتی

پیرازینیل در سیپروفلوکساسین (هتروسیکل)

پیرولیدینیل در موكسى فلوکساسین (هتروسیکل)

پیرازینیل در موقعیت ۷ --> شبیه گابا در سیپرو

سیپرو دارای عوارض نورولوژیک



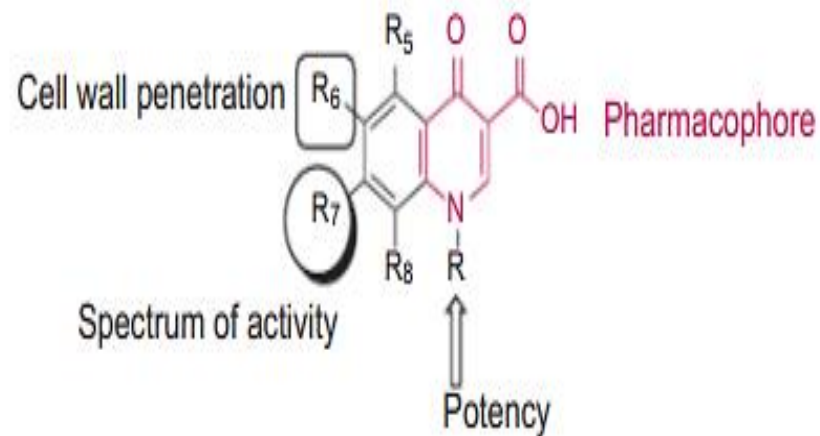
نکات ساختمان فعالیتی

آلکیل روی نیتروژن پیرازین --> کاهش گابایی

عوارض نورولوژیک کمتر با افلوکسا و لووفلوکسا

سیکلوپروپیل در نیتروژن-۱ --> گسترش طیف اثر

گسترش اثر روی مایکوپلاسما، لژیونلا و کلامیدیا



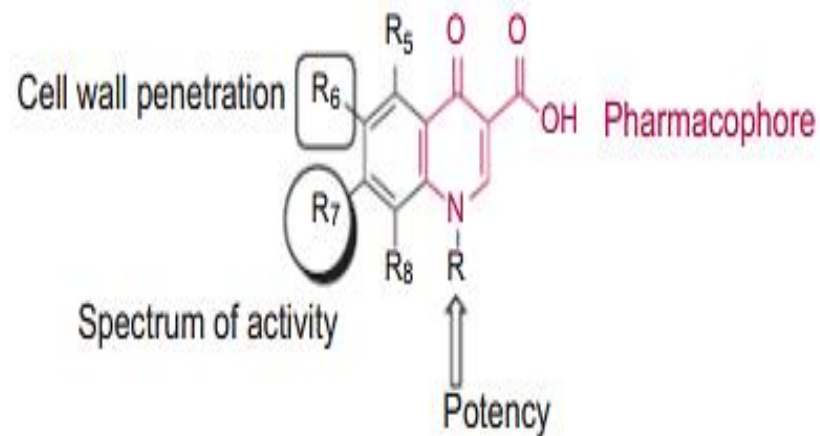
نکات ساختمان فعالیتی

۲ و ۴-دی فلوئوروفنیل در نیتروژن ۱ --> سمیت شدید

ترووافلوکساسین --> سمیت شدید

افزودن حلقه سوم به فارماکوفور --> در افلو و لوو

لوو ایزومر قوی تر افلو و اتصال بهتر به آنزیم ژیراز



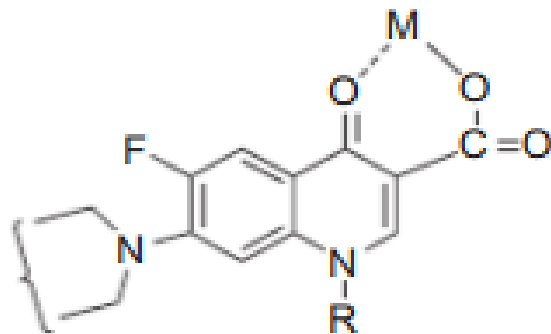
نکات ساختمان فعالیتی

مشکل مهم شلاته شدن

تداخل با یون های دو ظرفیتی

بین ۳ و ۴

رعایت فاصله مصرف با یون های چندظرفیتی



کاربرد های مهم

TABLE 33.3 Therapeutic Classification of Quinolones	
Generation	Characteristics
First generation	Poor serum and tissue concentration Not valuable for systemic infections Lack activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , gram-positive organisms, and anaerobes
Second generation	Adequate serum and tissue concentration Good for systemic infections Active against gram-negative organisms including <i>P. aeruginosa</i> ; weak activity against <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; and no activity against anaerobes
Third generation	Once-daily dosing Active against <i>S. pneumoniae</i> and atypical bacteria; less active against <i>P. aeruginosa</i>
Fourth generation	Active against anaerobes and aerobic gram-positive and gram-negative organisms

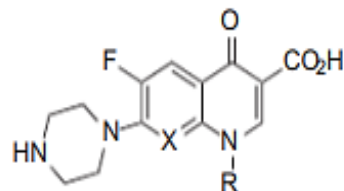
نسل اول --> نالیدیکسیک و سینوکساسین
ادراری

نسل دوم --> نورفلوکسا و سپروفلوکسا

نسل سوم --> لوو، گاتی و جمی

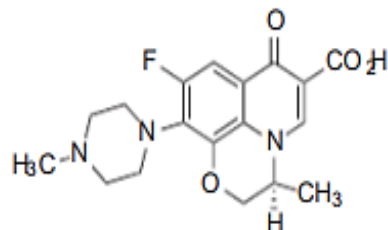
نسل چهارم --> موکسی روی باکترئید
فراجیلیس

مکانیسم های مقاومت



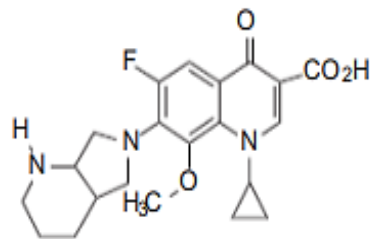
Norfloxacin (Noroxin), R = ethyl; X = CH

Ciprofloxacin (Cipro), R = cyclopropyl; X = CH

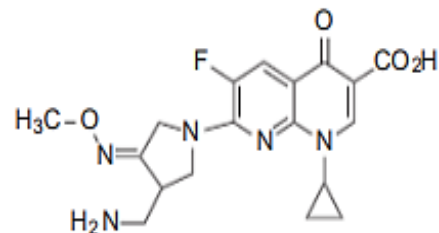


Ofloxacin (Racemic)(Floxin)

Levofloxacin (1-S)(Levaquin)



Moxifloxacin (Avelox)



Gemifloxacin (Factive)

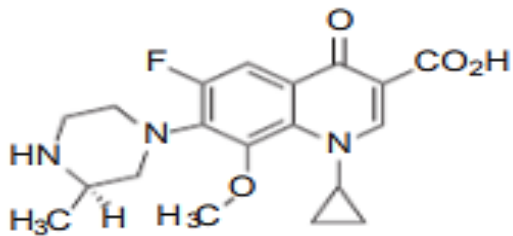
جهش های ژنی مختلف در ژن های سازنده آنزیم

حضور پمپ های افلاکس

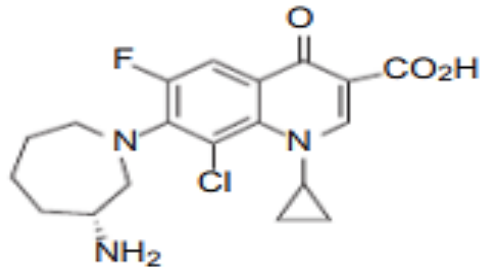
کاهش نفوذپذیری نسبت به دارو

حضور پمپ بیشتر در گرم منفی محتملا

عوارض مهم



Gatifloxacin (Tequin)



Besifloxacin (Besivance)

تاندونیت و پارگی تاندون

ریسک تشنج و عدم استفاده در میاستنی
گراویس

تشنج و عوارض نورولوژیک

کنتراندیکه در بارداری و زیر ۱۸ سال