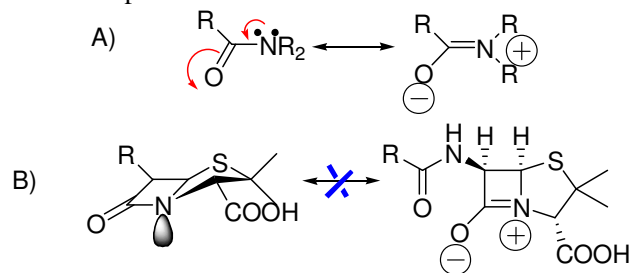


**Lista de Exercícios de Química Farmacêutica II – antibióticos – Profa. Mônica**

1. Para os derivados de penicilina ilustrados abaixo, indique se eles exibem resistência à ácido e/ou resistência a beta-lactamase. Para os derivados resistentes indique ao lado direito da estrutura e na coluna correspondente com (+), caso não apresentem resistência, indique com (-).

|   |  | <u>Acid<br/>Resistance</u> | <u>β-Lactamase<br/>Resistance</u> |
|---|--|----------------------------|-----------------------------------|
| 1 |  | -                          | +                                 |
| 2 |  | +                          | -                                 |
| 3 |  | +                          | +                                 |
| 4 |  | +                          | -                                 |

2. Porque o sistema β-lactâmico das penicilinas é tão reativo frente à nucleófilos, que promovem abertura do anel? Compare com uma amida terciária acíclica.



altamente tensionado

Em amidas terciárias acíclicas (A) é possível ocorrer a conjugação do par de elétrons do nitrogênio com o sistema de elétrons π da carbonila. Portanto o carbono da carbonila é menos eletrofílico e menos susceptível ao ataque de nucleófilos. No anel β-lactâmico esta conjugação não ocorre (B). Uma eventual conjugação do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila da amida cíclica levaria a um intermediário altamente tensionado, o qual é energeticamente desfavorecido. Assim, o carbono carbonílico é altamente eletrofílico, susceptível ao ataque de nucleófilos. Aliado a isso, o sistema bicíclico das penicilinas é bastante tensionado, o que contribui para a alta susceptibilidade ao ataque de nucleófilos.

3. Um paciente apresentava vontade frequente de urinar, em pequenas quantidades e com queimação, além de dor na bexiga. O antibiograma revelou infecção urinária por linhagem gram negativa de *E. coli*. Ele chegou à sua farmácia com uma prescrição de antibiótico de uso oral da classe das penicilinas. Com base nas estruturas dos antibióticos apresentados abaixo (A-G) responda:

a) Qual foi o antibiótico prescrito pelo médico e porque este foi o escolhido?

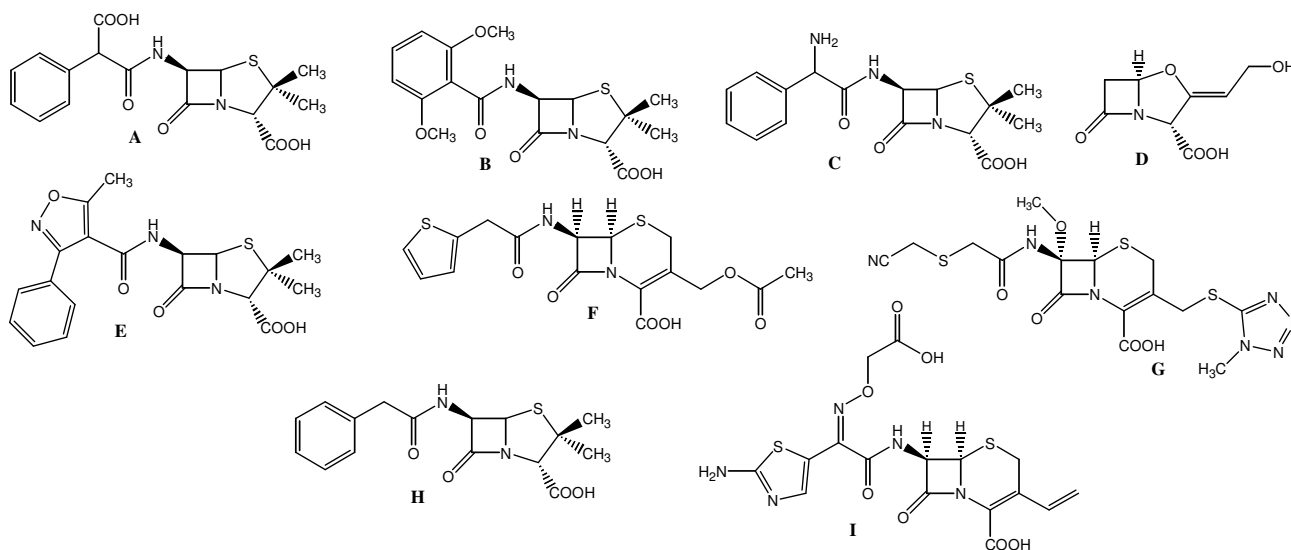
Resp: O antibiótico escolhido foi o **C**. Este é ativo por via oral e de amplo espectro. Ambas as características nesta penicilina são conferidas pelo grupo  $-NH_2$ : 1) o nitrogênio é eletronegativo, está ligado ao carbono  $\alpha$  à carbonila e atua como grupo retirador de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica na amida da cadeia lateral, a qual não irá atuar como nucleófilo na abertura do anel  $\beta$ -lactâmico; 2) o grupo amino pode ser protonado em pH fisiológico, aumentando o caráter hidrofílico do antibiótico, o que facilita a passagem pelos canais de porina da parede celular das bactérias Gram negativo.

b) Após certo tempo de terapia, a linhagem de *E. coli* adquiriu resistência. Proponha um antibiótico como alternativa para o tratamento como MONOTERAPIA (um único fármaco), que deve continuar por via oral, e explique porque.

Resp: O antibiótico escolhido foi o **I**. É uma cefalosporina de uso oral (não tem grupo abandonador ligado ao carbono C-3, portanto a degradação em meio ácido é desfavorecida), que tem maior atividade em bactérias Gram negativo (anel aminotiazol na cadeia lateral, cefalosporina de terceira geração) e resistente à  $\beta$ -lactamase (presença da função oximino na cadeia lateral).

c) Haveria a possibilidade de combinação de alguns dos fármacos apresentados para o tratamento da recidiva (ainda por via oral)?

d) Resp: O antibióticos combinados poderiam ser **C + D**, que representam um antibiótico ativo por via oral e de amplo espectro (C) combinado a um inibidor de  $\beta$ -lactamase (D).



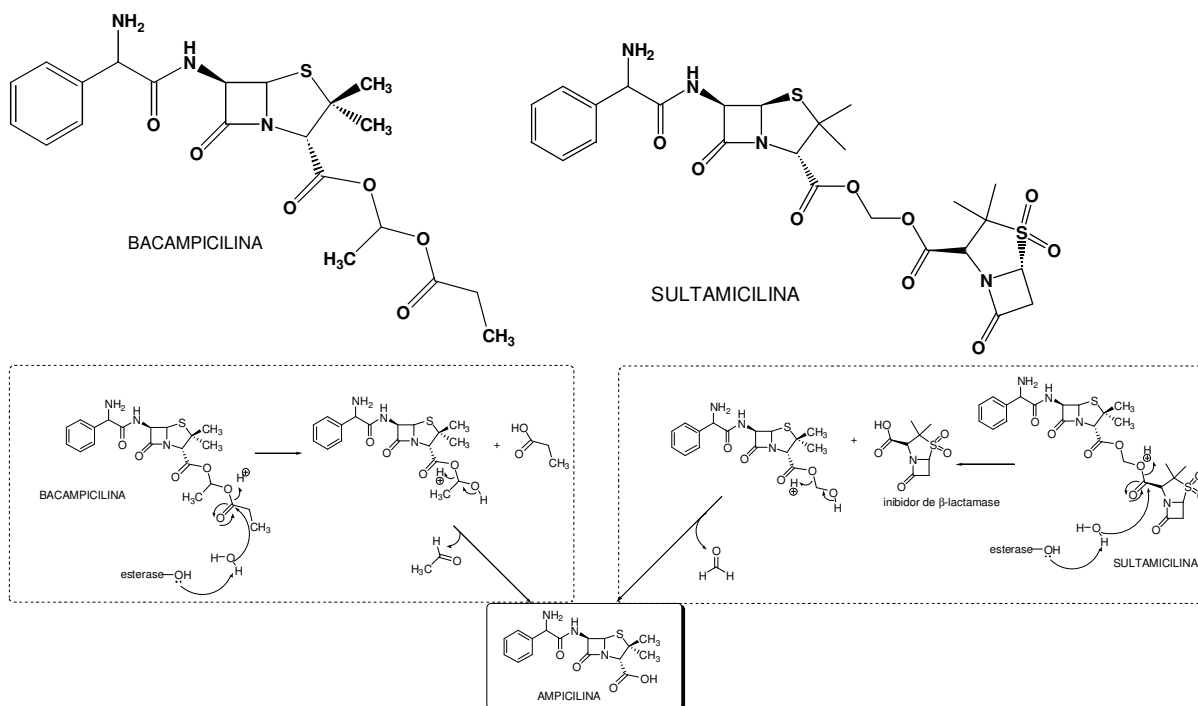
4. A *bacampicilina* e a *sultamicilina* são pró-fármacos que, após hidrólise no plasma por esterases, liberam os fármacos antibióticos ampicilina. A hidrólise da *bacampicilina* libera ácido propiônico e acetaldeído (o qual é convertido a ácido acético).

a) Qual a vantagem do uso de bacampicilina e do uso da sultamicilina em relação à ampicilina?

**Bacampicilina:** a absorção do fármaco é melhorada por via oral, pois o grupo ácido carboxílico está esterificado. **Sultamicilina:** pró-fármaco bioprecursor. A absorção também é melhorada pela esterificação dos dois grupamentos ácidos. Porém a grande vantagem é a absorção de doses equivalentes de ambos os fármacos: antibiótico e o inibidor de  $\beta$ -lactamase. Assim ambos chegam ao sítio de ação em doses equivalentes (ou quase equivalentes) garantindo um melhor efeito.

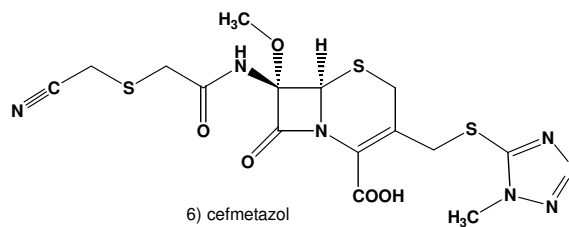
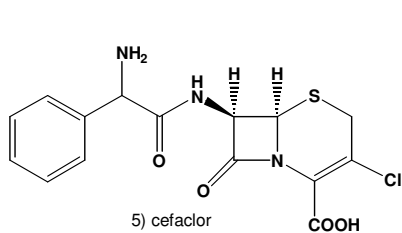
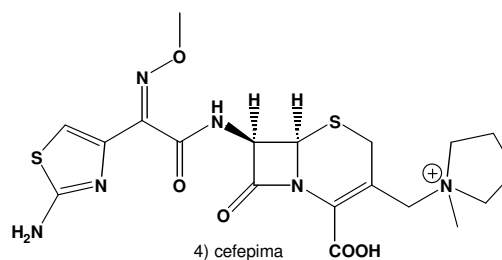
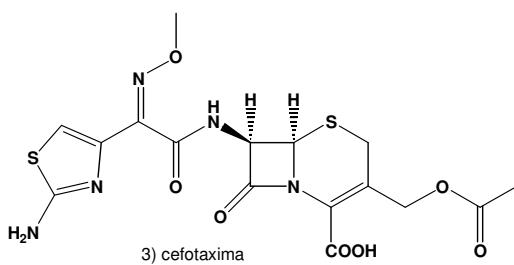
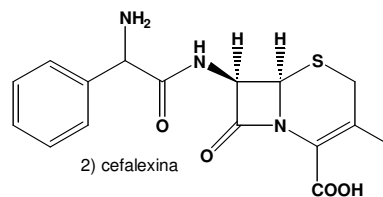
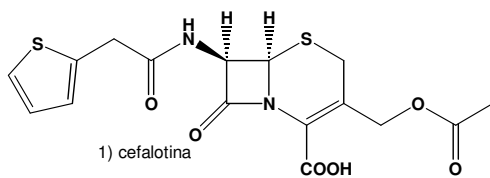
b) Mostre os mecanismos de hidrólise destes pró-fármacos. abaixo

c) Quais as classificações destes pró-fármacos? **Bacampicina:** pró-fármaco transportador / **sultamicilina:** pró-fármaco bioprecursor



5. Observe as estruturas das cefalosporinas abaixo e indique as que apresentam:

- Resistência à hidrólise ácida: **2, 5**
- Resistência à degradação por β-lactamases: **3, 4, 6**
- Maior atividade frente às bactérias gram-negativo: **3, 4**



6. Mostre o mecanismo de degradação em pH ácido (mostrando os produtos) de uma **PENICILINA** e de uma **CEFALOSPORINA** (desta lista) de uso injetável.

