



เรื่อง พัฒนาการของยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟาโลสปอริน

รหัส: 1013-1-000-001-07-2559

จำนวน: 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 26 กรกฎาคม 2559

วันที่หมดอายุ: 26 กรกฎาคม 2560

เรียบเรียงโดย: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิชาญ จันทวิทย์ยานุชิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

บทคัดย่อ

เซฟาโลสปอริน เป็นยาต้านแบคทีเรียที่จัดเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มบีตาแลกแทม มีกลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยจับกับ penicillin binding proteins (PBPs) และยับยั้งการสังเคราะห์ peptidoglycan เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 จะใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่สร้างเอนไซม์บีตาแลกแทเมส (beta-lactamase) เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียแกรมลบได้กว้างขึ้นและมีความคงทนต่อบีตาแลกแทเมสมากขึ้นเนื่องจากมีหมู่ oxyimino หรือ α -methoxyl ที่ตำแหน่ง 7 เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 เป็นยาที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 7 เป็นหมู่ aminothiazolyl-oxyimino มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบกว้างกว่ารุ่นที่ 2 และมีความคงทนต่อเอนไซม์บีตาแลกแทเมสดีมาก เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 4 ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้ใช้กับแบคทีเรียแกรมลบโดยเฉพาะ *Pseudomonas* sp. และ เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 5 เป็นยาที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 7 เป็นหมู่ aminothiadiazolyl-oxyimino ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้กับแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อยา methicillin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

วัตถุประสงค์

1. เข้าใจพัฒนาการทางโครงสร้างเคมีของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินตั้งแต่รุ่นที่ 1 ถึงรุ่นที่ 5
2. เข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและขอบเขตการออกฤทธิ์ของยา อากาศข้างเคียง หรือเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ

คำสำคัญ: การพัฒนายา, เซฟาโลสปอริน, ยาปฏิชีวนะ, บีตาแลกแทม

Keyword: development, cephalosporins, antibiotics, β -lactams

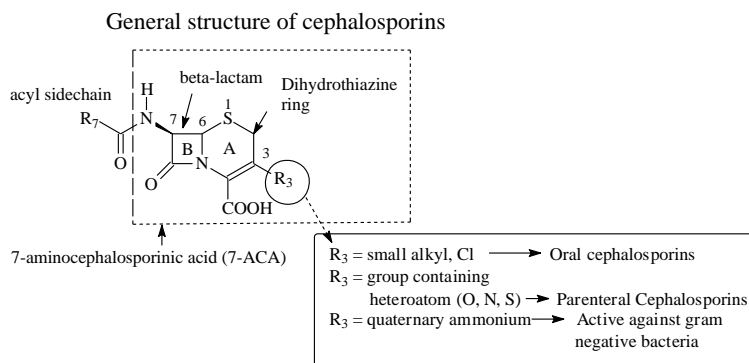
บทนำ

เซฟาโลสปอริน (cephalosporins)⁽¹⁻⁵⁾ เป็นยาต้านแบคทีเรียที่จัดเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มบีตาแลกแทม (β -lactam antibiotics) เซฟาโลสปอรินชนิดแรกคือ cephalosporin C ถูกค้นพบโดย Giuseppe Brotzu ในปี ค.ศ. 1948 จากเชื้อรา *Cephalosporium acremonium* ยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียเหมือนยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลินโดยตัวยาจะจับกับ penicillin binding proteins และยับยั้งกระบวนการ transpeptidation ของการสังเคราะห์ peptidoglycan ซึ่งเป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์⁽⁶⁾ นักวิจัยให้

ความสำคัญและมีการศึกษาค้นคว้าและพัฒนาายากลุ่มนี้อย่างกว้างขวางตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยใช้วิธี กึ่งสังเคราะห์ที่มี 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)⁽⁷⁾ เป็นสารตั้งต้น เป้าหมายของการพัฒนายา เพื่อให้ได้ยามีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้น เพิ่มความคงทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์บีตาแลกแทม และลดปัญหาการดื้อยาจากการเปลี่ยนแปลง PBPs ของแบคทีเรีย

โครงสร้างทางเคมี^(1,8)

โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินจัดอยู่ในกลุ่มซีเฟม (cephems) ประกอบด้วยวงแหวน 2 วงเชื่อมติดกัน โดยที่วง A เป็น 6 เหลี่ยมเรียกว่า ไดไฮโดรไทอะซีน (dihydrothiazine) และวง B เป็น 4 เหลี่ยมเรียกว่า บีตาแลกแทม ซึ่งเป็นโครงสร้างที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ มีคาร์บอน 2 ตัว ซึ่งมีคอนฟิกูเรชันเป็น 6R และ 7R และมีหมู่เอซิลอะมิโนที่ตำแหน่งที่ 7 ที่มีการจัดเรียงตัวเป็นบีตาแลกแทมมีพันธะคู่อยู่ตำแหน่งที่ 3 ของโมเลกุล ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน

พันธะเอไมต์ของวงบีตาแลกแทมของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน จะมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาเคมีน้อยกว่าหรือถูกไฮโดรไลสได้ยากกว่ายาในกลุ่มพีแนมหรือเพนิซิลลิน เนื่องจากวงบีตาแลกแทมของเซฟาโลสปอรินเชื่อมต่อกับวงไดไฮโดรไทอะซีนที่เป็น 6 เหลี่ยมซึ่งมีเสถียรภาพดีกว่า กล่าวคือ โครงสร้างโดยรวมของยาในกลุ่มซีเฟมจะมีเสถียรภาพดีกว่ายาในกลุ่มพีแนม ดังนั้นยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินจึงมีความคงทนต่อการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสดีกว่ายาในกลุ่มเพนิซิลลิน อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสจะเกิดได้ง่ายขึ้นในกรณีที่เซฟาโลสปอรินมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่ฟังก์ชันที่หลุดออกได้ง่าย (good leaving groups) หรือเป็นหมู่ฟังก์ชันที่มีอะตอม N, O, S เป็นองค์ประกอบ ตัวอย่างเช่น cephalothin C มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่ acetoxymethyl ซึ่งเป็นหมู่ที่หลุดออกได้ง่ายจึงมีผลทำให้ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเกิดได้ง่ายขึ้น ความคงตัวจะลดลง ไม่สามารถใช้ในรูปของยารับประทานแต่ใช้ในรูปยาฉีดได้ ถ้าตำแหน่ง 3 (R₃) เป็นหมู่แอลคิล หรือ แอลคิลขนาดเล็กๆ เช่น CH₃, Cl จะมีสมบัติทนต่อการรบกวนได้จึงสามารถใช้เป็นยารับประทานได้ ถ้าตำแหน่ง R₃ เป็นหมู่ที่มีความเป็นขั้วสูงโดยเฉพาะหมู่ที่มีสมบัติเป็น quaternary amine จะได้ยาที่มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียกลับได้ดีขึ้น ดังรูปที่ 2

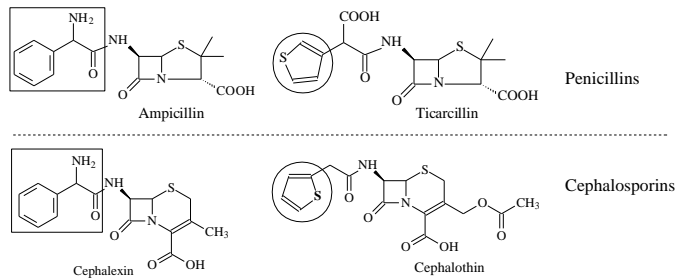
Sustituents at R ₃	Oral & parenteral	Parenteral	Parenteral with enhanced gram negative bactericidal
	-H -CH ₃ -Cl 		

รูปที่ 2 ตัวอย่างหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 3 ของยาในกลุ่มเซฟาโลสปอริน

พัฒนาการของเซฟาโลสปอริน

เซฟาโลสปอรินเป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกกันอย่างกว้างขวาง การพัฒนายาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ได้ยามีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างขึ้น และลดปัญหาการดื้อยา⁽⁹⁻¹³⁾ ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันจำแนกยาออกได้เป็น 5 รุ่น ได้แก่เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 ถึง 5 เซฟาโลสปอรินที่จัดอยู่ในรุ่นเดียวกันจะมีขอบเขตการออกฤทธิ์และมีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกัน ดังนี้

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 ยาในกลุ่มนี้ถูกพัฒนาโครงสร้างทางเคมีโดยมียาในกลุ่มเพนิซิลลินเป็นต้นแบบ ดังนั้นจึงมีโซ่ข้าง(side chain) ที่ตำแหน่ง 7 (R₇) เป็นหมู่ฟังก์ชัน aralkylamido คล้ายกันดังรูปที่ 3

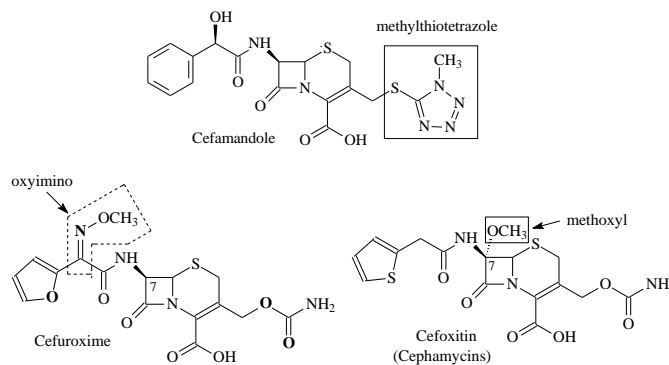


รูปที่ 3 หมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 7 ของเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 เป็นยาที่ใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมบวกโดยเฉพาะ methicillin-sensitive *S.aureus* และ group A streptococci ใช้ได้ผลกับแบคทีเรียแกรมลบบางชนิด เช่น *P. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* species (PEcK) แต่ใช้ไม่ได้ผลกับ *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, indole-positive *Proteus*, *Serratia* และ anaerobic bacteria ไม่คงทนต่อเอนไซม์บีตาแลกแทเมส ตัวอย่างยาที่จัดอยู่ในรุ่นนี้ได้แก่ cephalothin, cefazolin ใช้ในรูปยาฉีด cephadroxil และ cephalexin ใช้ในรูปยารับประทานได้ เป็นต้น

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 ถูกพัฒนาต่อจากรุ่นที่ 1 เพื่อให้ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียแกรมลบได้กว้างขึ้น นอกจากแบคทีเรียในกลุ่ม PEcK ยังใช้ได้ดีกับ *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes* และ

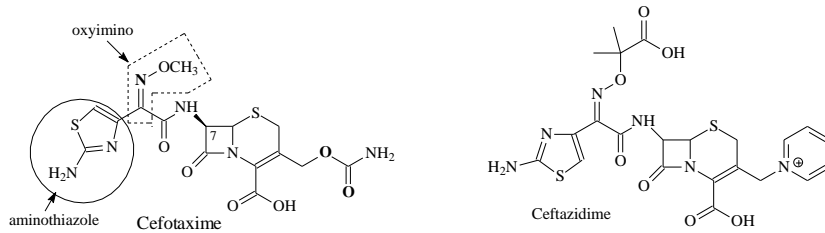
Neisseria ตัวอย่างของยารุ่นนี้ได้แก่ cefaclor, cefprozil, และ cefamandole ซึ่งเป็นยาที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่ methylthiotetrazolyl โดยที่หมู่ฟังก์ชันดังกล่าวอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเลือดหยุดไหลช้า (prolong bleeding time) หรืออาจพบอาการข้างเคียงคล้ายกับการรับประทานยา disulfiram ได้แก่ เป็นผื่นแดง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ หัวใจเต้นแรง เร็ว ตาพว้า สับสน เป็นต้น การพัฒนาโครงสร้างทางเคมีต่อมาโดยการเติมหมู่ฟังก์ชันออกซิมีโน (oxymino) ที่ไซข้างตำแหน่ง 7 (R₇) ทำให้ได้ยาที่มีความคงทนต่อเอนไซม์บีตาแลกแทมเอสมากขึ้น แต่ไม่ทนต่อ extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) ตัวอย่างเช่น cefuroxime (รูปที่ 4) อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม cephamycins ซึ่งจัดเป็นยารุ่นที่ 2 เป็นยาที่มีหมู่แอลฟาเมทอกซิล (α -methoxyl) ที่ตำแหน่ง 7 ซึ่งหมู่ฟังก์ชันดังกล่าวมีผลทำให้ได้ยาที่มีความคงทนต่อ extended spectrum beta-lactamases และนอกจากนี้ยังใช้ได้ผลดีกับ anaerobic bacteria เช่น *B. fragilis* ตัวอย่างยาในกลุ่ม cephamycins ได้แก่ cefoxitin และ cefotetan เป็นต้น



รูปที่ 4 ตัวอย่างยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3

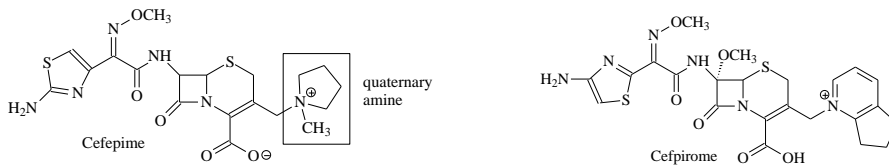
เป็นยาที่ถูกพัฒนาต่อจากรุ่นที่ 2 โดยการดัดแปลงหมู่แทนที่เป็นวงอะโรมาติกที่ตำแหน่ง R₇ เป็นหมู่อะมิโนไทอะโซล (aminothiazole) ซึ่งมีผลทำให้ได้ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียกว้างขึ้น สามารถผ่านเข้าสมองได้จึงใช้เป็นยารักษาโรคสมองอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ *Pneumococci*, *Meningococci*, *H. influenzae*, ใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมลบกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia* species, *E. coli*, *Klebsiella* species, *P. mirabilis* ยกเว้น *Enterobacter* ยารุ่นที่ 3 เป็นยาที่มีความคงทนต่อเอนไซม์บีตาแลกแทมเอสดีขึ้น แต่ไม่คงทนต่อ AmpC beta-lactamases, extended spectrum beta-lactamases และ carbapenemases ตัวอย่างยารุ่นที่ 3 ที่ใช้เป็นยาฉีด ได้แก่ cefotaxime, ceftriaxone และ ceftazidime (รูปที่ 5) ซึ่งเป็นยาที่ใช้ได้ผลกับ *P. aeruginosa*. เป็นต้น ตัวอย่างยาที่ใช้เป็นยารับประทานได้แก่ cefdinir, ceftibuten, cefditoren, cefixime



รูปที่ 5 ตัวอย่างยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 4

เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้มีฤทธิ์ในการฆ่าแบคทีเรียได้กว้างมาก โดยการดัดแปลงหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง R₃ เป็นหมู่ที่มีความเป็นขั้วสูงขึ้นโดยเฉพาะหมู่ที่มีสมบัติเป็น quaternary amine ดังรูปที่ 6



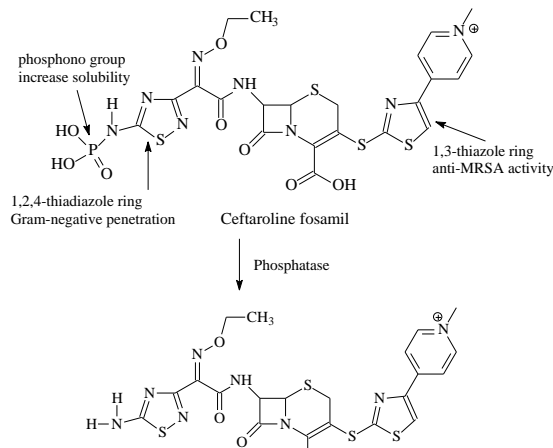
รูปที่ 6 ตัวอย่างยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 4

ยา รุ่นที่ 4 สามารถออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียที่เรียกครอบคลุมได้กว้างขึ้นและได้ผลดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 และใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 ใช้ได้ผลกับ anaerobic bacteria บางชนิด และมีความคงทนต่อ AmpC beta-lactamases ดีกว่ารุ่นที่ 2 และ 3 จึงใช้ได้ผลกับ *Citrobacter* และ *Enterobacter* ตัวอย่างเช่น cefepime, cefpirome ซึ่งใช้ในรูปยาฉีด เป็นต้น

เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 5

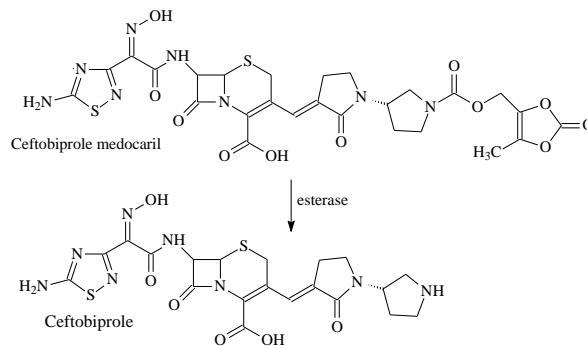
เป็นยา รุ่นที่พัฒนาขึ้นมาโดยมีวัตถุประสงค์ที่คาดหวังให้มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่เรียกว่ากว้างทั้งกรัมบวกและกรัมลบ และใช้ได้ผลกับแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมบวกที่ดื้อต่อยา methicillin (MRSA) เป็นยาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายยา รุ่นที่ 4 แต่มีการดัดแปลงโครงสร้างจากหมู่อะมิโนไทอะโซลเป็นอะมิโนไทอะไดอะโซล (aminothiadiazole) มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียที่เรียกว่าครอบคลุมได้ใกล้เคียงกับยา รุ่นที่ 3 และ 4 ใช้ไม่ได้กับ anaerobic bacteria ตัวอย่างของยา รุ่นนี้ ได้แก่ ceftaroline, ceftobiprole เป็นต้น

Ceftaroline⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ เป็นยาที่ถูกดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีมาจาก cefozopran มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายยา รุ่นที่ 4 มีหมู่ฟังก์ชันไพริดีนเอ็มไทอะไดอะโซลที่ใส่ข้างตำแหน่งที่ 3 เป็นยาที่ชอบเขตการออกฤทธิ์กว้างมาก สามารถยับยั้งได้ทั้งแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมบวกและลบ รวมทั้งแบคทีเรียที่ดื้อยา methicillin ด้วย แต่ใช้ไม่ได้ผลกับ *Pseudomonas* sp. Ceftaroline fosamil เป็นฟอสโฟราไมด์ prodrug เมื่อฉีดเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ฟอสฟาเทสในพลาสมาได้เป็น ceftaroline ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 เมแทบอลิซึมของ cefaroline fosamil ได้เป็นสารออกฤทธิ์ cefaroline

Ceftobiprole⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ เป็นยาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ cefaroline ต่างกันที่ไซข้างที่ตำแหน่งที่ 3 จะมีหมู่ฟังก์ชัน [pyrrolidinyl]-3-pyrrolidinylidene]methyl ซึ่งถูกออกแบบให้จับได้ดีกับ PBP2a และ PBP2x ที่พบใน *staphylococci* และ *pneumococci* ที่ดื้อต่อยากลุ่มบีตาแลกแทมตามลำดับ ขอบเขตการออกฤทธิ์เหมือนกับยา cefaroline ในทางคลินิกใช้ยาในรูปแบบ ceftobiprole medocaril ซึ่งเป็น carbamate ester prodrug เพื่อช่วยเพิ่มการละลาย ใช้เป็นยาฉีดซึ่งจะถูกไฮโดรไลสในพลาสมาด้วยเอนไซม์เอสเทอเรสได้ ceftobiprole เป็นสารออกฤทธิ์ดังรูปที่ 8



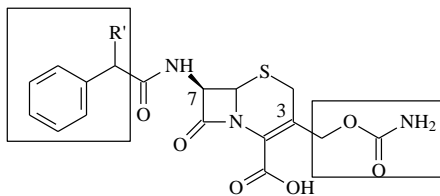
รูปที่ 8 ปฏิกริยาไฮโดรไลซิสของ ceftobiprole medocaril ได้ ceftobiprole

สรุป

เซฟาโลสปอริน เป็นยาต้านแบคทีเรียที่จัดเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มบีตาแลกแทม มีกลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยจับกับ PBPs และยับยั้งกระบวนการ transpeptidation ของการสังเคราะห์ peptidoglycan ทำให้โครงสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียไม่สมบูรณ์และไม่สามารถดำรงชีพต่อไปได้ เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1 จะใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่สร้างเอนไซม์บีตาแลกแทมเส เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 2 มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียแกรมลบได้กว้างขึ้นและมีความคงทนต่อบีตาแลกแทมมากขึ้นเนื่องจากมีหมู่ oxymino หรือ α -methoxyl ที่ตำแหน่ง 7 เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 3 เป็นยาที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 7 เป็นหมู่

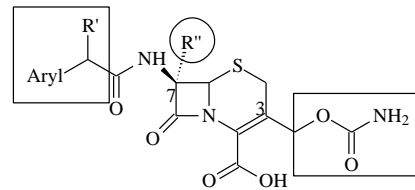
aminothiazolyl-oxyimino มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบกว้างกว่ารุ่นที่ 2 และมีความคงทนต่อเอนไซม์บีตาแลกแทมเอสตีมากกว่ารุ่นแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ในกลุ่ม esbls เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 4 ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้ใช้กับแบคทีเรียกรัมลบโดยเฉพาะ *Pseudomonas* sp. และ เซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 5 เป็นยาที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่ง 7 เป็นหมู่ aminothiadiazolyl-oxyimino มีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้างมาก ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้กับแบคทีเรีย MRSA (รูปที่ 9)

1st Generation Cephalosporins



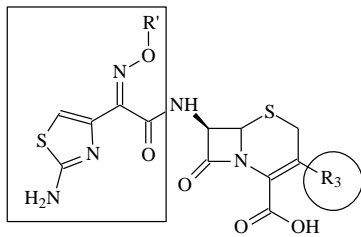
#3 = small alkyl groups, ester, carbamate ester
 #7 = (arylmethyl) acetamido
 R' = H, NH₂

2nd Generation Cephalosporins



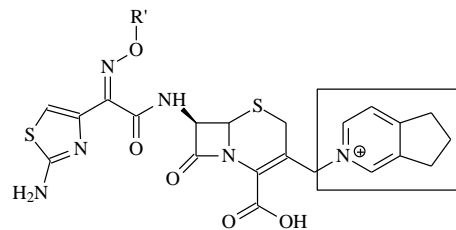
#3 = Cl, carbamate ester, tetrazolthiomethyl, etc.
 #7 = (arylmethyl) acetamido
 R' = H, NH₂, OH, oximino
 R'' = H, OCH₃

3rd Generation Cephalosporins



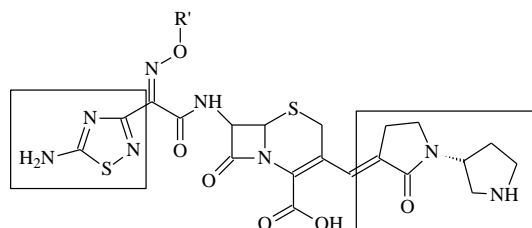
#3 = H, carbamate ester, tetrazolthiomethyl, etc.
 #7 = (thiazoloximino) acetamido
 R' = CH₃, carboxyalkyl,

4th Generation Cephalosporins



#3 = quaternary ammonium
 #7 = (thiazoloximino) acetamido
 R' = CH₃, carboxyalkyl,

5th Generation Cephalosporins



#3 = heterocyclic linkage
 #7 = (thiadiazoloximino) acetamido
 R' = CH₃, carboxyalkyl,

รูปที่ 9 พัฒนาการด้านโครงสร้างทางเคมีของยาเซฟาโลสปอรินรุ่นที่ 1-5

เอกสารอ้างอิง

1. วิชาญ จันทรวินยานุชิต เคมีของยา: สรุปลสาระสำคัญ โครงการสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ 2558. น.199-209.
2. Wenling Qin, Mauro P, Stefano B. (2014) β -Lactam Antibiotics Renaissance *Antibiotics* 3, 193-215.
3. Llarrull LI., Testero SA., Fisher JF., Mobashery, S. (2010) The future of the β -lactams. *Curr. Opin. Microbiol.* 13, 551–557.
4. Harrison CJ, Bratcher D. (2008). Cephalosporins: A Review. *Pediatr Rev* 29 (8): 264–273.
5. Sader, H (1992). Historical overview of the cephalosporin spectrum: Four generations of structural evolution. *Antimicrobial Newsletter* 8 (12): 75–82.
6. Tipper DJ., and Strominger JL. (1965) Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 54, 1133–1141.
7. Hamilton-Miller, JMT. (2008). Development of the semi-synthetic penicillins and cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 31 (3): 189–192.
8. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca, M. (2005). Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5 (4): 323–30.
9. Theuretzbacher, U. (2011). Resistance drives antibacterial drug development. *Curr Opin Pharmacol* 11 (5): 433–438.
10. Worthington RJ, Melander C.(2013) Overcoming resistance to β -lactam antibiotics. *J. Org. Chem.* 78, 4207–4213.
11. Miguet L, Zervosen A, Gerards T, Pasha FA., Luxen A, Distèche-Nguyen M, Thomas A. (2009). Discovery of New Inhibitors of Resistant *Streptococcus pneumoniae* Penicillin Binding Protein (PBP) 2x by Structure-Based Virtual Screening. *J Med Chem* 52 (19): 5926–5936.
12. Powell AJ., Tomberg J., Deacon AM., Nicholas R A., Davies C. (2008). Crystal Structures of Penicillin-binding Protein 2 from Penicillin-susceptible and -resistant Strains of *Neisseria gonorrhoeae* Reveal an Unexpectedly Subtle Mechanism for Antibiotic Resistance. *J Biol Chem* 284 (2): 1202–1212.
13. Fishovitz J, Hermoso JA, Chang M, Mobashery S. (2014) Penicillin-binding Protein 2a of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* IUBMB 66, (8), 572–577.

14. Kaushik D, Rathi S, Jain A. (2011). Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents* 37 (5): 389–395.
15. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin *Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 3: iii11–iii18
16. Polenakovik HM, Pleiman CM. (2013) Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Case series and review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 42(5): 450-5.
17. Hernandez PO., Lema S., Tying SK., and Mendoza, N. (2012) Ceftaroline in complicated skin and skin-structure infections. *Infect. Drug Resist.* 5, 23–35.
18. Chahine, Elias B., Nornoo, Adwoa O. (2011). Ceftobiprole: The First Broad-Spectrum Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Beta-Lactam. *J Exp Clin Med* 3 (1): 9–16.
19. Barboura A, Schmidta S, Randb KH, Derendorf H. (2009) Ceftobiprole: a novel cephalosporin with activity against gram-positive and gram-negative pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 34: 1-7.