



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

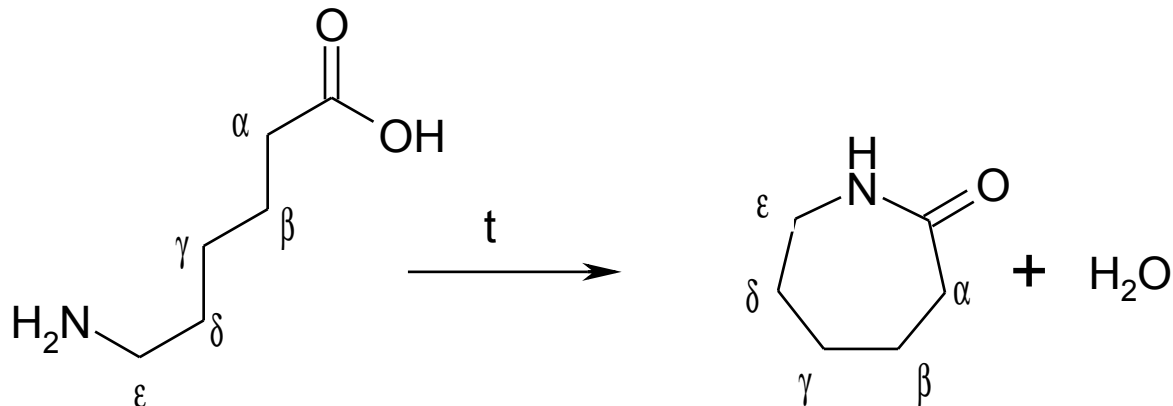
Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Antibakteriální chemoterapeutika 2

1. β -laktamová antibiotika
 - 1.1 Peniciliny
 - 1.2 Cefalosporiny
2. Makrolidová antibiotika
3. Aminoglykosidová antibiotika
4. Polypeptidová antibiotika

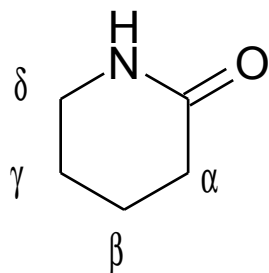
β -laktamová antibiotika

Laktamy = vnitřní amidy aminokyselin

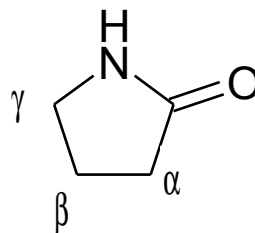


6-aminohexanová kys.
 ϵ -aminokapronová kys.

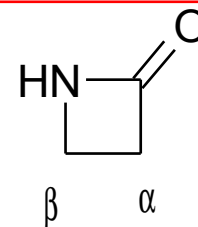
azepan-2-on
 ϵ -kaprolaktam



piperidin-2-on
 δ -valerolaktam

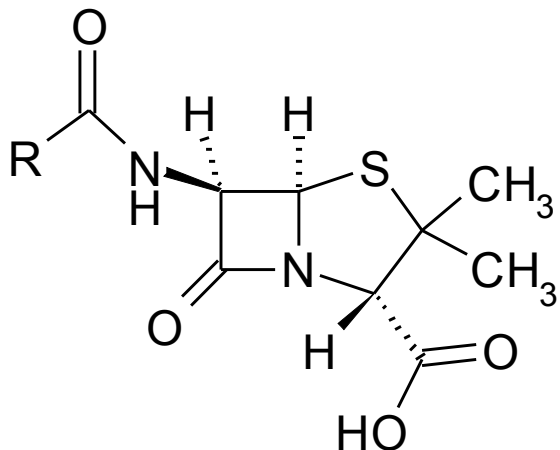


pyrrolidin-2-on
 γ -butyrolaktam



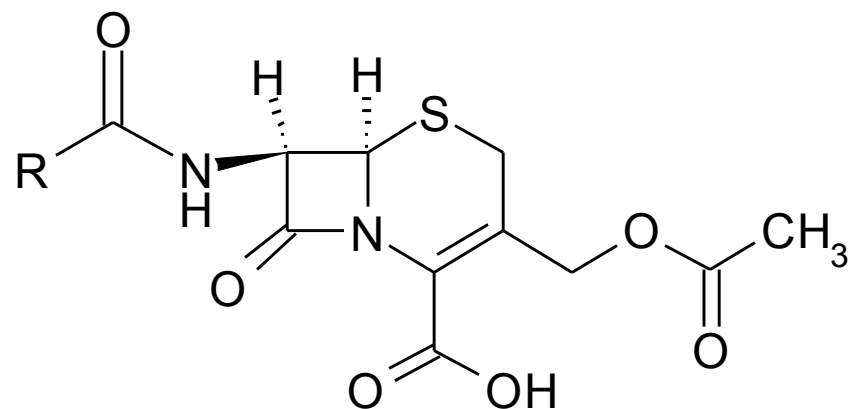
azetidin-2-on
 β -propiolaktam

β -laktamová antibiotika



Peniciliny

N-acyl-6-aminopenicilanové kys.



Cefalosporiny

N-acyl-7-aminocefalosporanové kys.

Mechanismus účinku

•inhibice syntézy buněčné stěny vazbou na specifické bílkoviny

Peniciliny

Historie

Svět

1928– **Alexander Fleming** – koncentrát

1939- Fleming, Florey, Chain, Johnson - izolace a konstituce penicilinů

1945-Nobelova cena Flemingovi, Floreyovi a Chainovi

České země

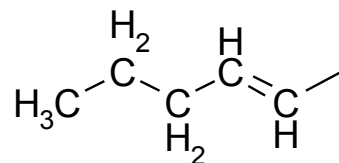
1943 – Málek, Fragner, Herold, Hais aj. – Mykoin BF 510

Peniciliny

Původní „amorfní penicilin“

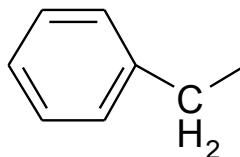
R

Penicilin



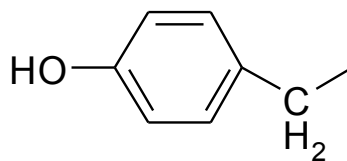
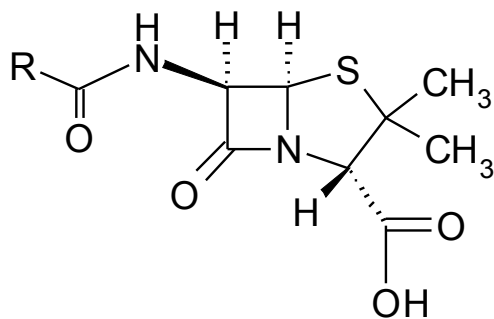
pentenyl-

F



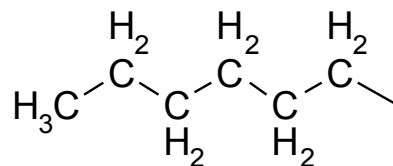
benzyl-

G



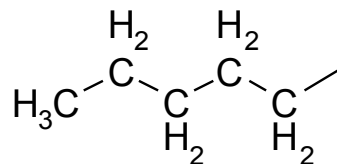
p-hydroxybenzyl-

X



heptyl-

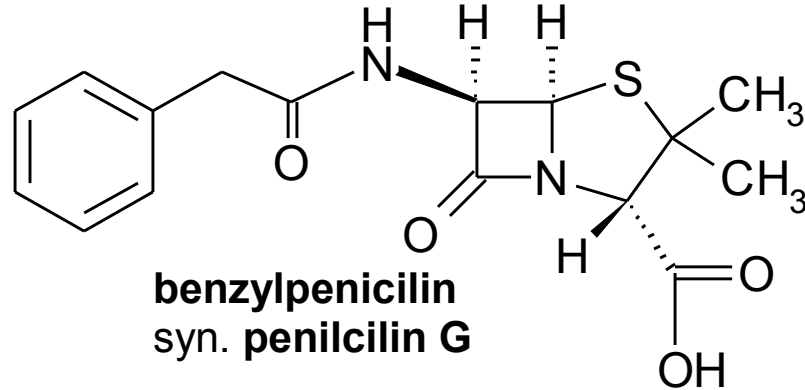
K



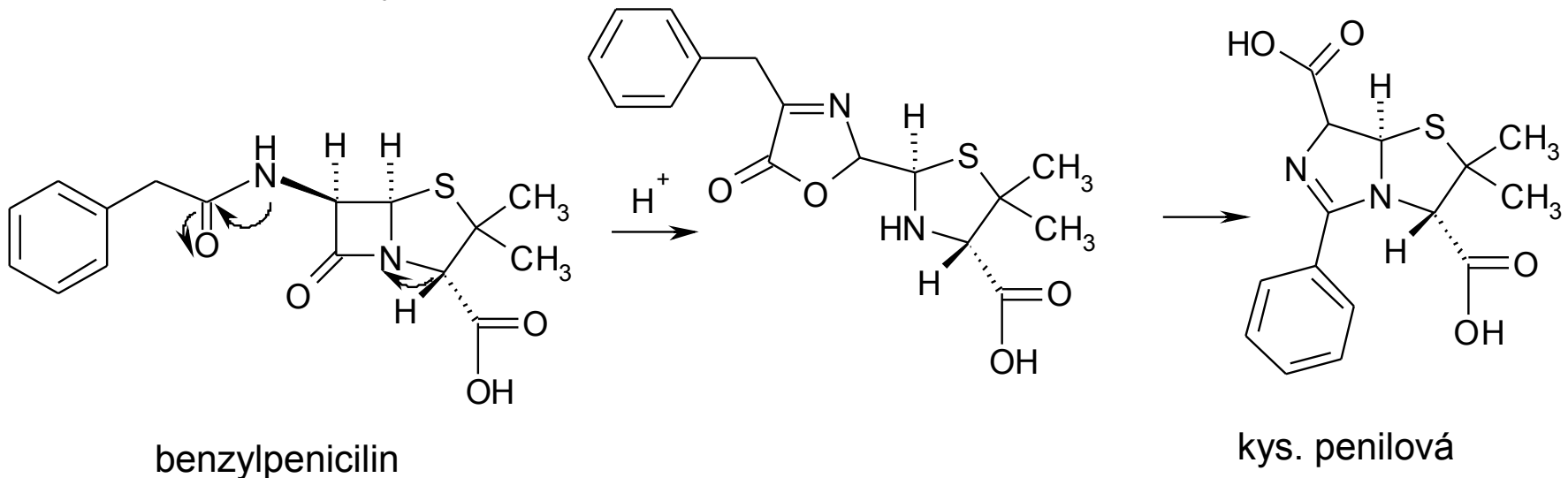
amyl-

dihydro-F

Peniciliny
Benzylpenicilin a jeho problémy



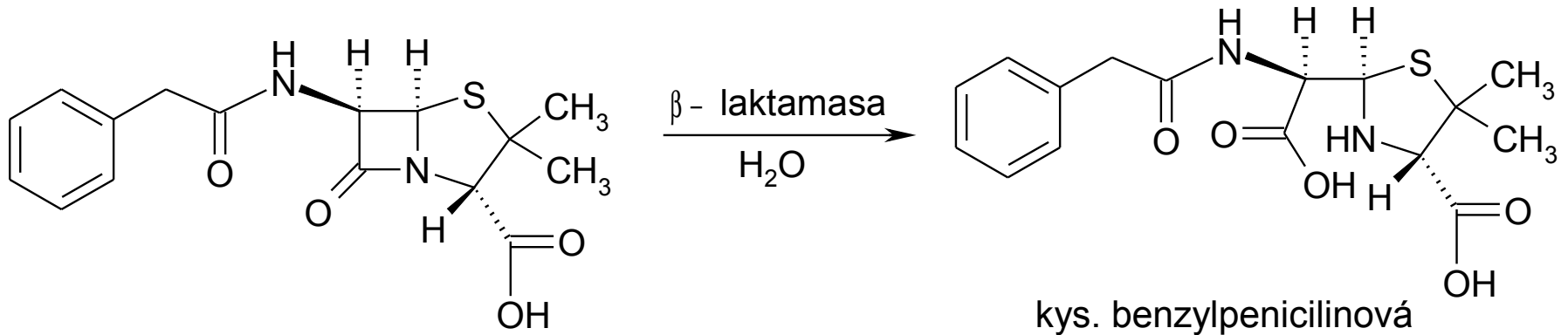
- produkce benzylpenicilinu \uparrow přidáním fenylactoové kys. do živné půdy
- Problémy:
- slabá vazba na bílkoviny \Rightarrow rychlé vylučování \Rightarrow nutné časté podání
 - nestálost v kyselém prostředí – viz reakční schéma \Rightarrow nempžnost p.o. aplikace



Peniciliny

Benzylpenicilin a jeho problémy

3. Citlivost vůči penicilinasám (β -laktamasám) – viz schéma



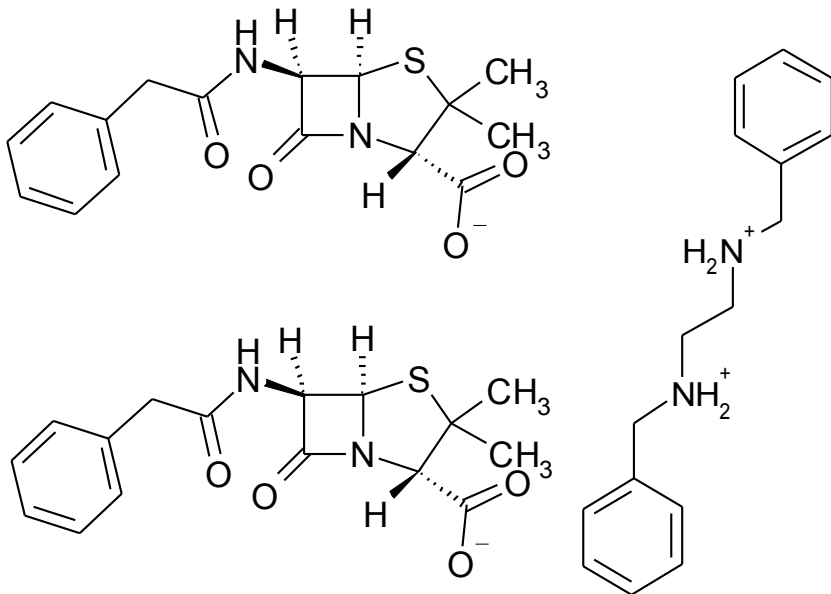
4. Rel. úzké spektrum – jen G^+ (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis* ...)

5. Vyvolává alergie – anafylaktický šok – způsoben příměsí 6-aminopenicilanové kys.

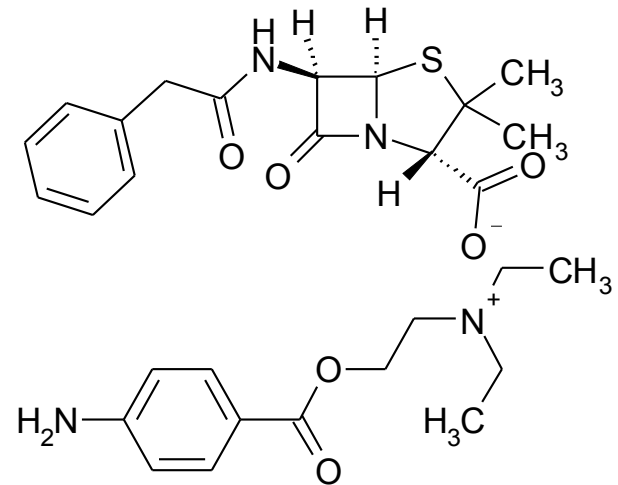
Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 1. – špatně rozpustné soli s org. bazemi



benzathin-benzylpenicilin
Pendepon® inj. sic.



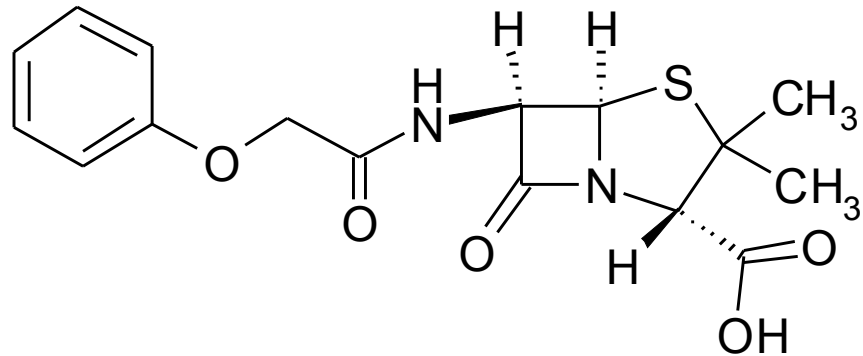
prokain-benzylpenicilin
Prokain Penicilin G® Biotika inj. sic.

•depotní formy pro i.m. injekce

Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 2. – ↑ stálosti v kyselém prostředí



fenoxymethylpenicilin

syn. **penicilin V**

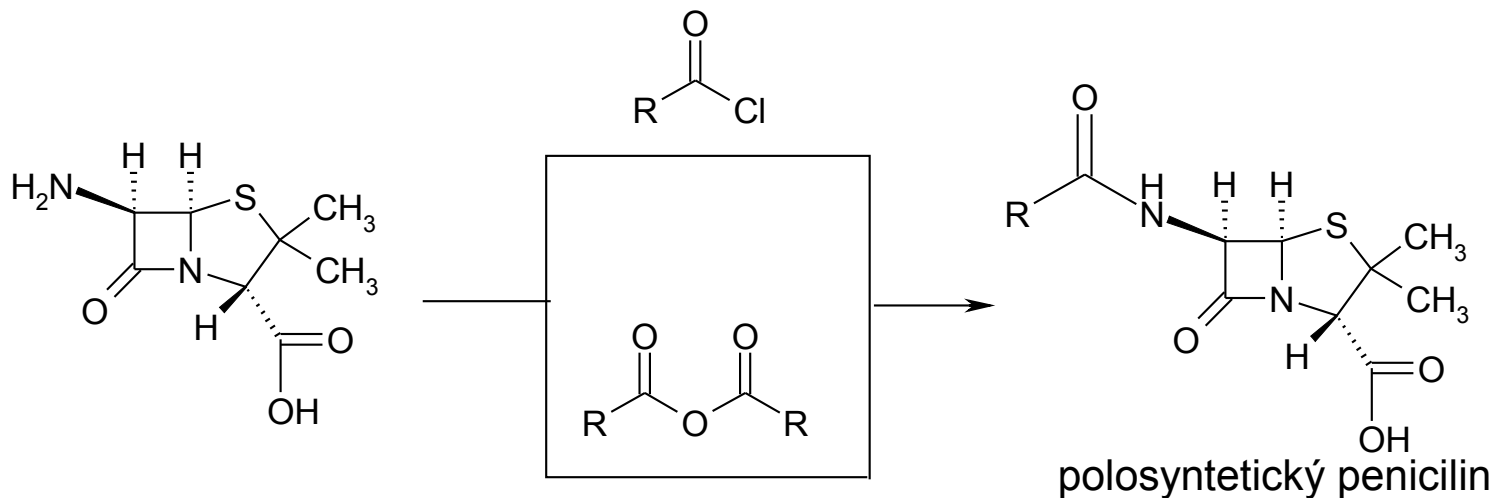
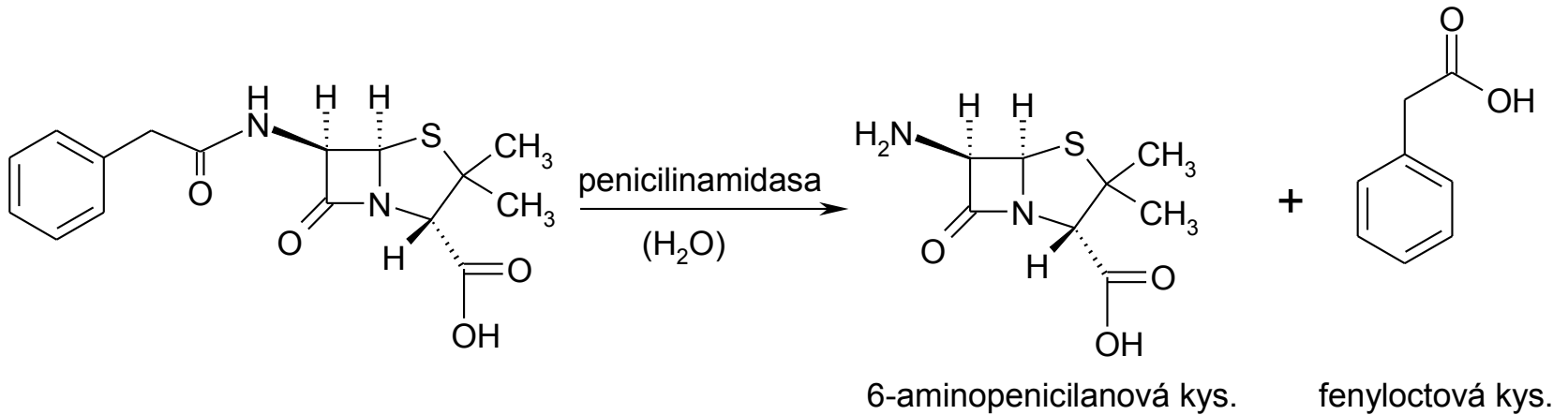
- získán přidáváním fenoxyoctové kys. do živné půdy
 - vhodný pro p.o. aplikaci
- V-Penicilin[®], Ospen[®]

Peniciliny

Řešení problémů benzylpenicilinu – **polosyntetické peniciliny**

• **penicilinamidasa (penicilinacylasa)** – štěpí acyklickou amidickou vazbu, nikoliv β -laktamový kruh

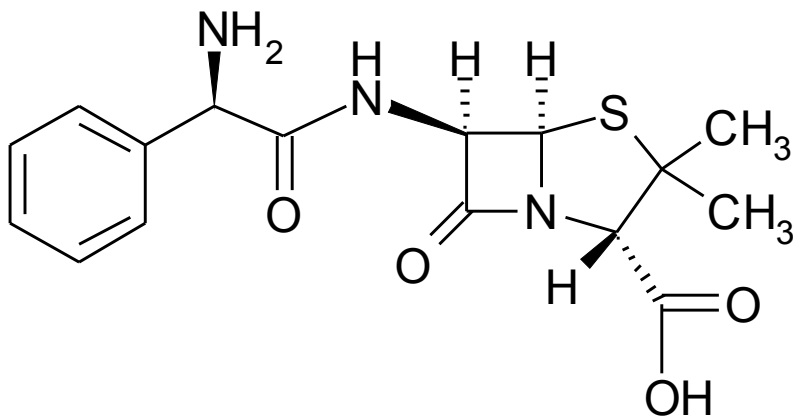
• používám mikrob, který ji produkuje (např. *E. coli*)



Peniciliny

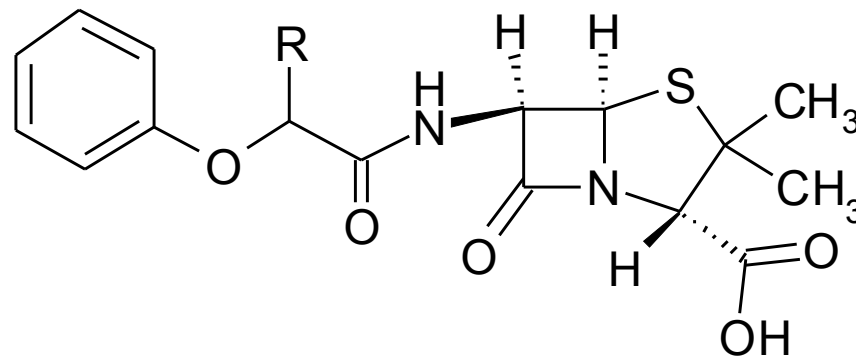
Převážně polosyntetické peniciliny stálé v kyselém prostředí

- stabilitu vůči kyselinám ↑ elektrondonorové substituenty v N-acylovém postranním řetězci (I+ anebo M+ efekt)



ampicilin

Ampicilin[®] cps., inj sic.



R = -H

fenoxymethylpenicilin

V-Penicilin[®] tbl., Oспен
tbl. obd.

R = -CH₃

fenethicilin

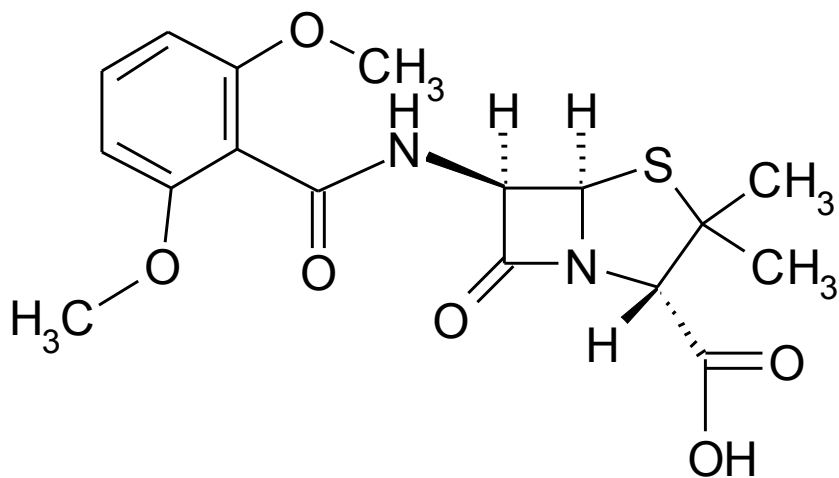
R = -CH₂CH₃

propicilin

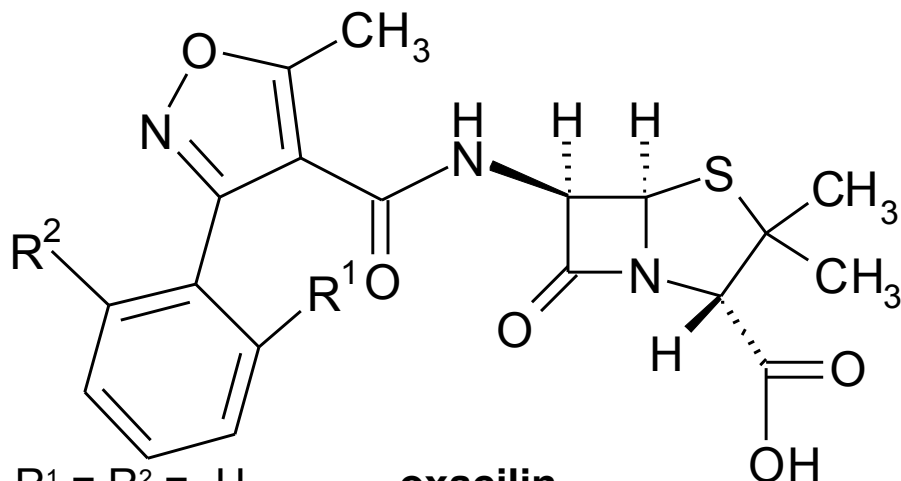
Peniciliny

Polosyntetické peniciliny odolné vůči β -laktamasám

• vznik acylací aminoskupiny 6-aminopenicilanové kys. objemným acylovým zbytkem;
laktamový kruh je pak stericky bráněn



metcilin



$R^1 = R^2 = -H$

oxacilin

Prostaphlin[®] cps., inj. sic.; Oxacilin[®] cps., inj. sic.

$R^1 = -Cl, R^2 = -H$

kloxacilin

$R^1 = R^2 = -Cl$

dikloxacilin

$R^1 = -Cl, R^2 = -F$

flukloxacilin

• odolné též vůči kys. prostředí; odolnost stoupá
oxacilin < kloxacilin < dikloxacilin = flukloxacilin

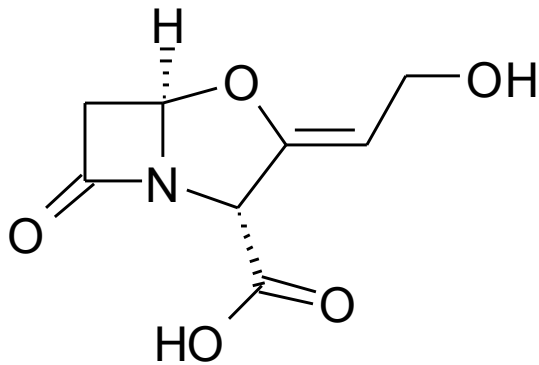
Peniciliny

Jiný přístup ke ↑ odolnosti vůči β -laktamasám –

inhibitory β -laktamas

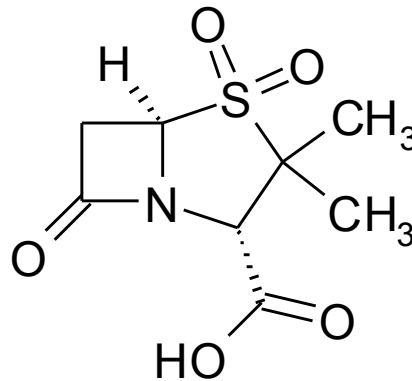
• látky s β -laktamovým kruhem, vážou se na akt. místo enzymu s větší afinitou než antibiotikum a blokují ho

• používány v kombinaci s peniciliny



klavulanová kyselina

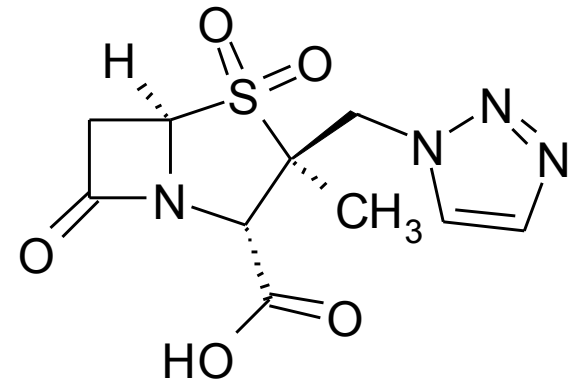
• izolována ze *Streptomyces clavuligerus*
+ amoxicilin (Amoxiklav[®], Augmentin[®])
+ tikarcilin (Timentin[®] inj. sic.)



4,4-dioxopenicilanová kys.

sulbaktam

Betrimon[®]
+ ampicilin (Ampisucillin[®] inj. plv. sol.)

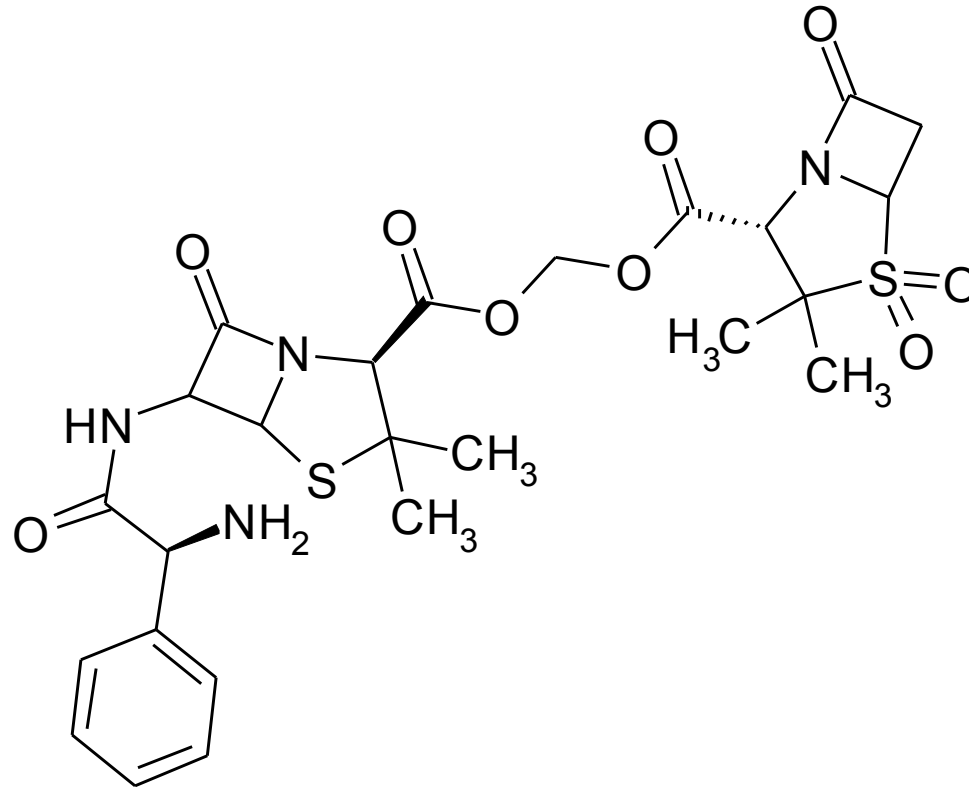


tazobaktam

+ piperacilin (Tazocin[®] inj. sic.)

Peniciliny

Kombinace penicilinu s inhibítořem β -laktamasy v jedné molekule



smíšený ester ampicilinu a sulbaktamu s methandiolořm

•proléčivo obou složek

sultamicilin

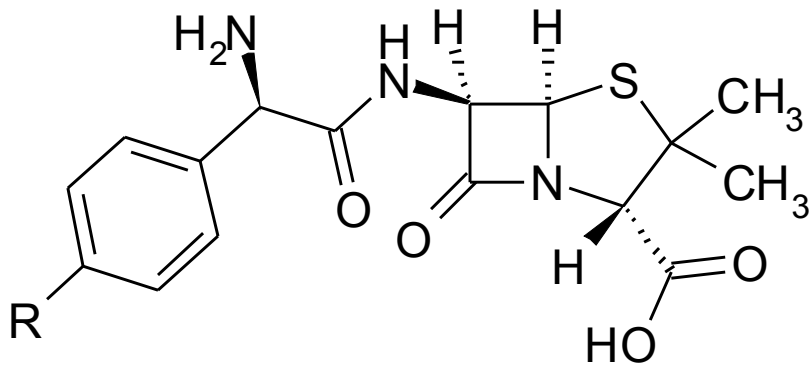
Bitamon[®] inj. sic., Unasyn[®] tbl. obd.

Peniciliny

Peniciliny s rozšířeným spektrem

Ad 4. – zavedení hydrofilního substituentu do ∞ -polohy acylu na aminoskupině 6-aminopenicilanové kys. \Rightarrow **rozšíření spektra penicilinů i na G⁻**

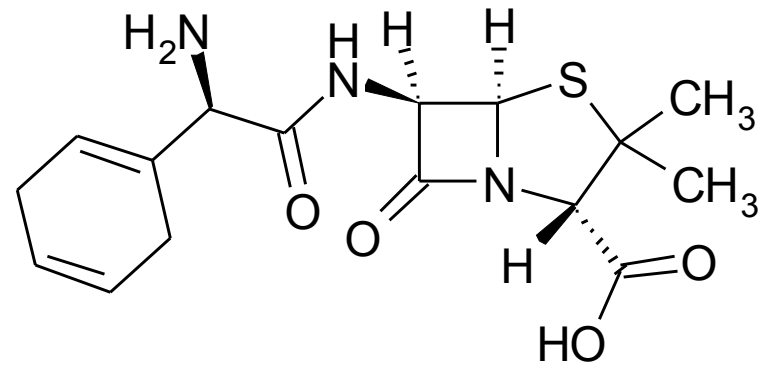
Látky s volnou primární aminoskupinou



R = -H **ampicilin**

R = -OH **amoxycilin**

Amoclen[®], Amopen[®]

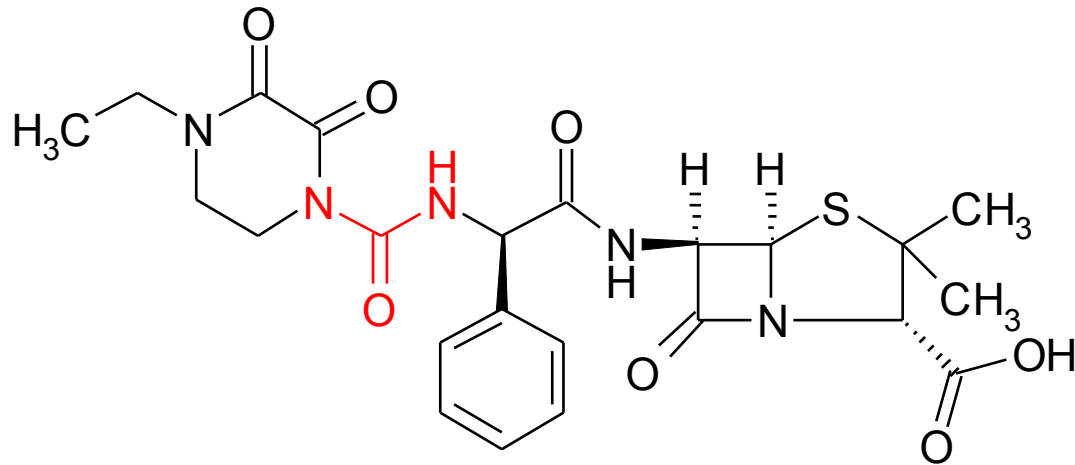


epicilin

Peniciliny s rozšířeným spektrem- ureidopeniciliny

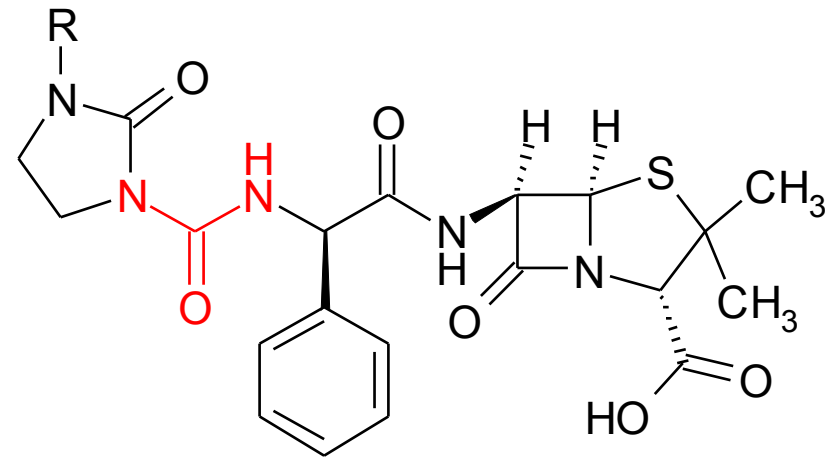
Látky, u nichž je aminoskupina v α -poloze acylu součástí močovinového seskupení = **ureidopeniciliny** = „antipseudomonádové“ peniciliny

•spektrum zahrnuje *Pseudomonas aeruginosa*



piperacilin

Pipril® inj. sic., Tazocin® inj. plv. sol.(+ tazobaktam)



R = H-

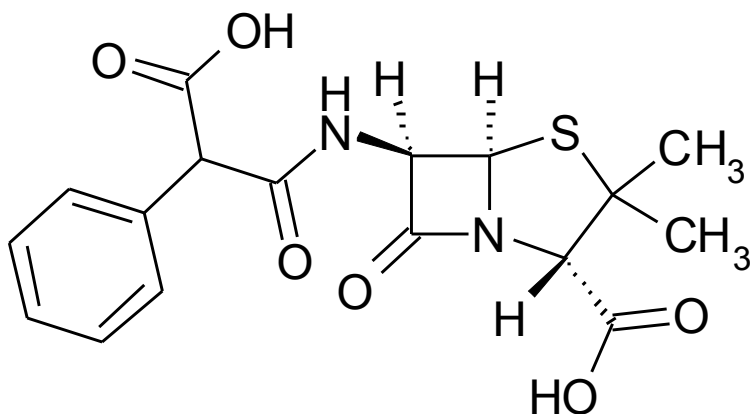
azlocilin

R = CH₃SO₂-

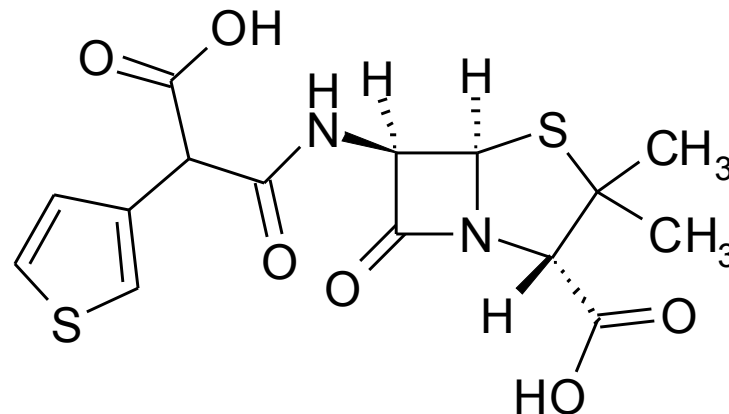
mezlocilin

•závažné infekce včetně *otitis media*, CNS ...

**Peniciliny s rozšířeným spektrem-
látky s dalším karboxylem v acylu na aminoskupině v poloze 6**



karbenicilin

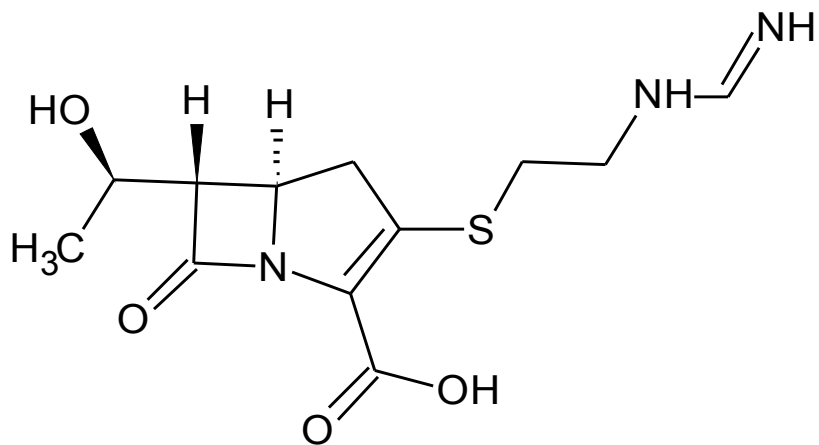


tikarcilin

Timentin® inj. sic. (+ kys. klavulanová)
•kostní a kloubní infekce (*Staphylococcus aureus*), gyn. a břišní infekce ...

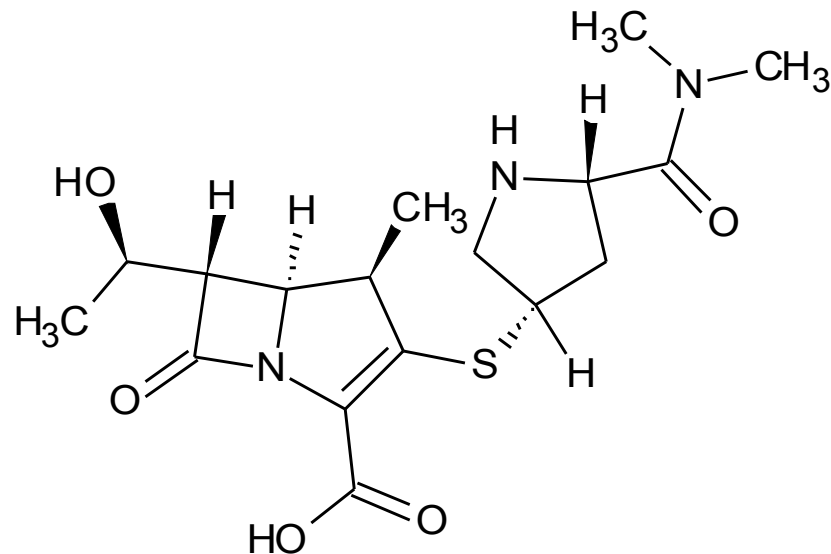
•analogie kruhů (benzen – thiofen)

(Karba)penemy



imipenem

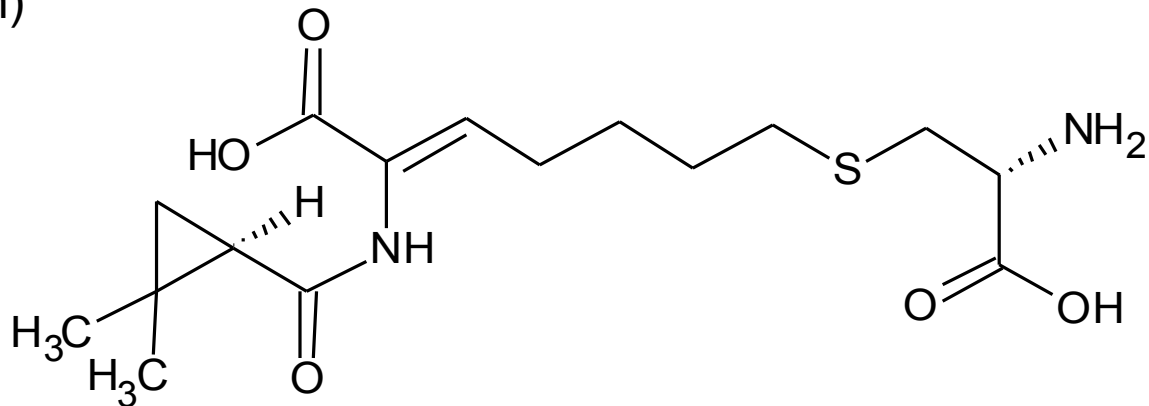
Tienam® plv. inf. sol.
(+ cilastatin)



meropenem

Inhibitory dehydropeptidasy 1

- β -laktamový kruh penemů hydrolyzován dehydropeptidasou 1 z kartáčového lemu ledvinných buněk
- ›syn. membránová nebo mikrozomální dipeptidasa, EC 3.4.13.19
- ›jediná savčí β -laktamasa; hydrolyzuje kruh v *trans*-konfiguraci (penemy + thienamycin)

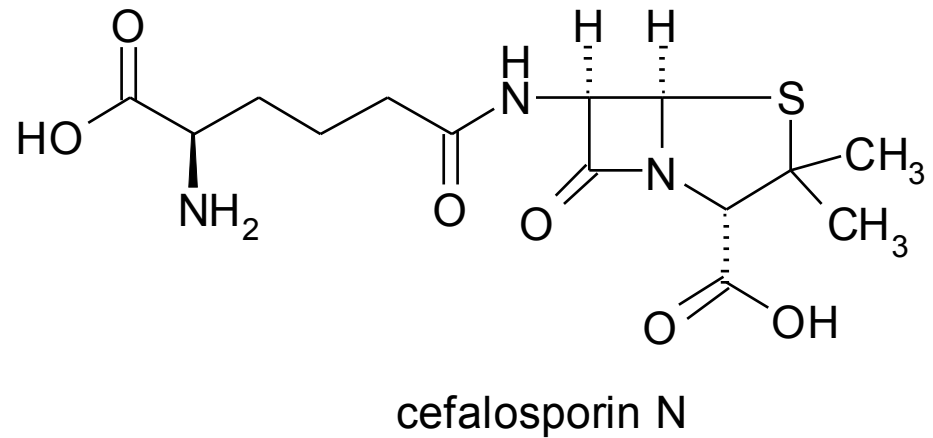
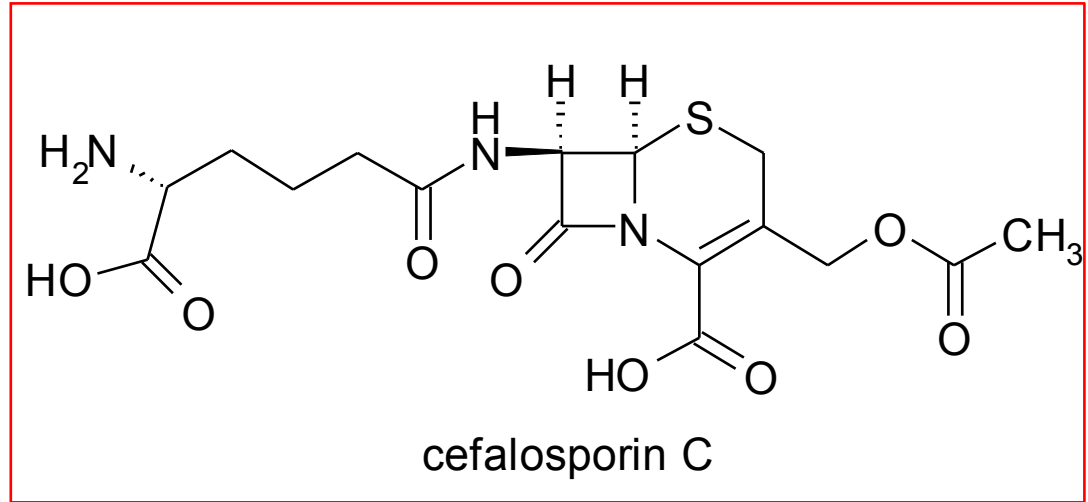
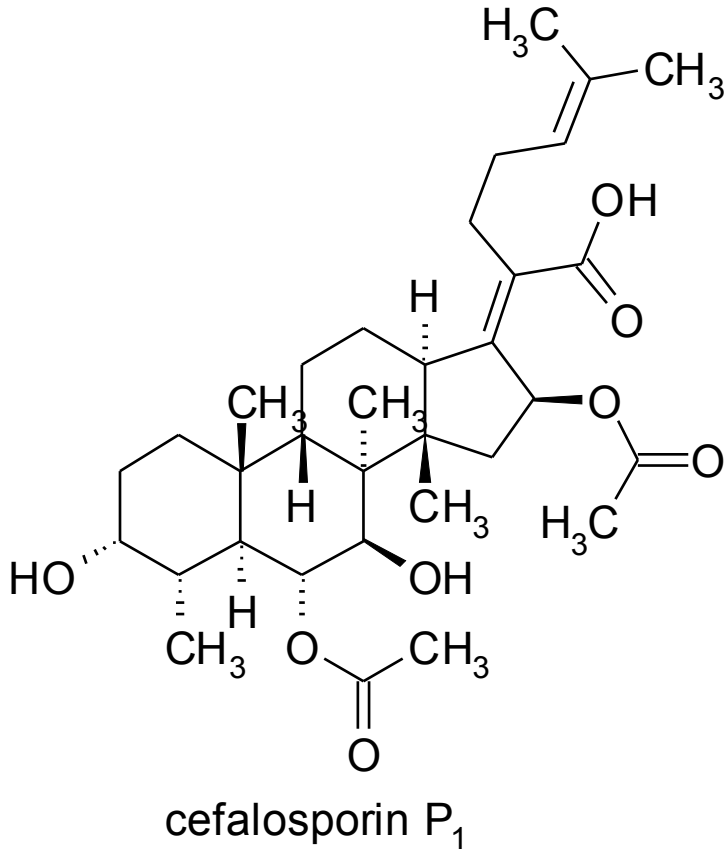


cilastatin

- inhibuje též leukotrien D4 dipeptidasu

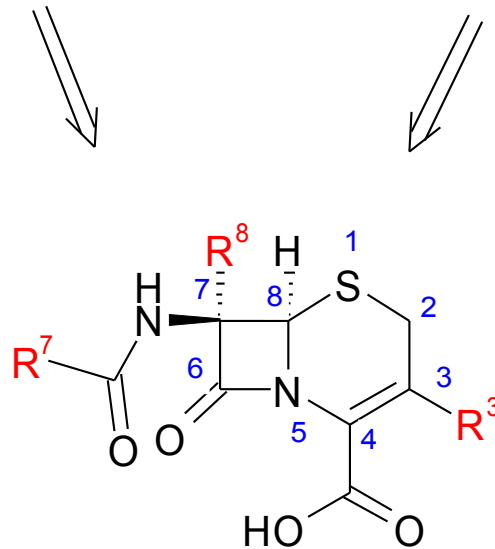
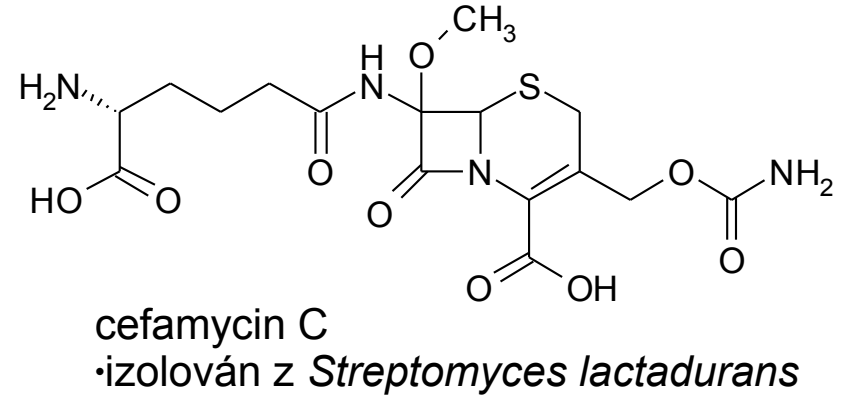
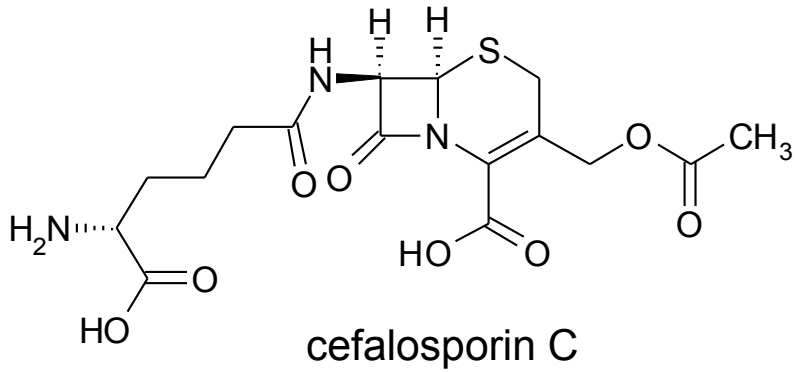
Cefalosporiny

houby *Cephalosporium spp.* (1948)

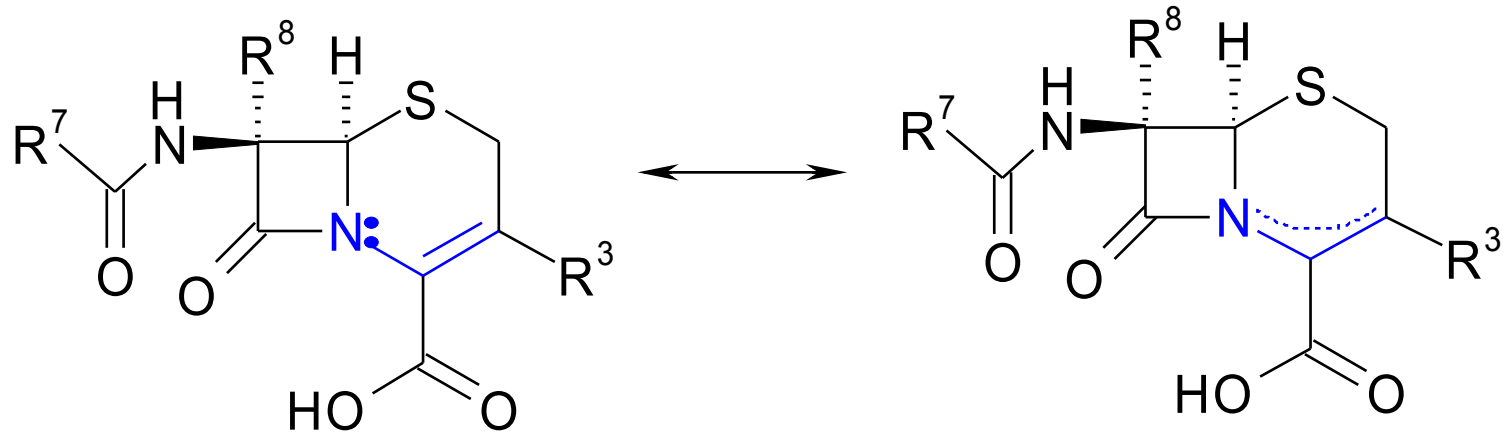


... a další struktury

Cefalosporiny Obecná struktura



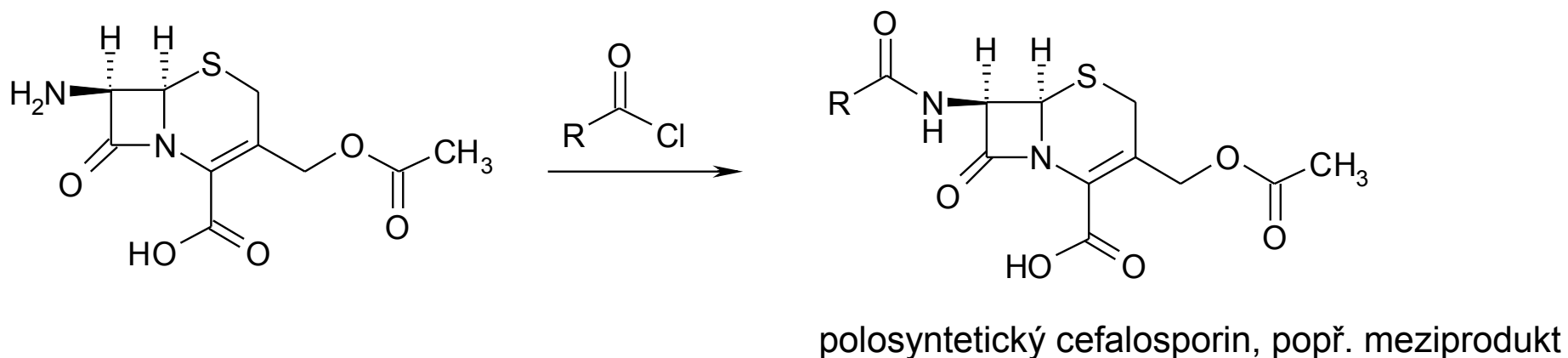
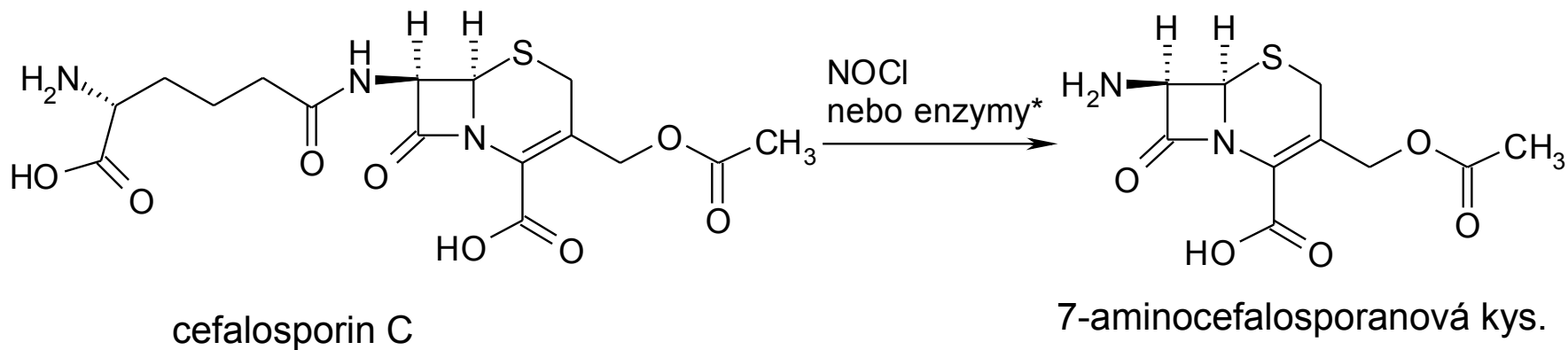
Cefalosporiny Vlastnosti



- elektronový pár na N5 zapojen do konjugace s dvojnou vabou \Rightarrow \downarrow elektronové hustoty na N5 \Rightarrow \downarrow nukleofility N5 \Rightarrow stálost v kyselém prostředí
- též \uparrow odolnost vůči β -laktamasám (cefalosporinasám)

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

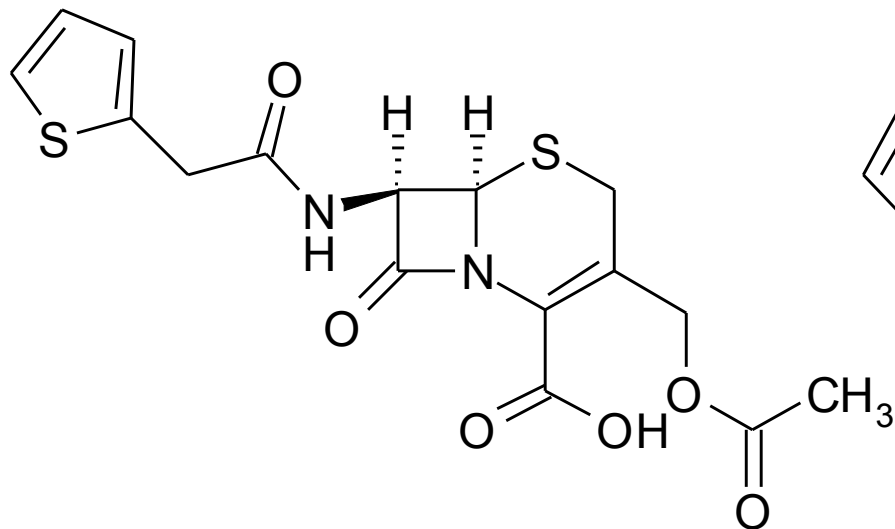


* glutarylacylasa + oxidasa D-aminokyselin

Cefalosporiny

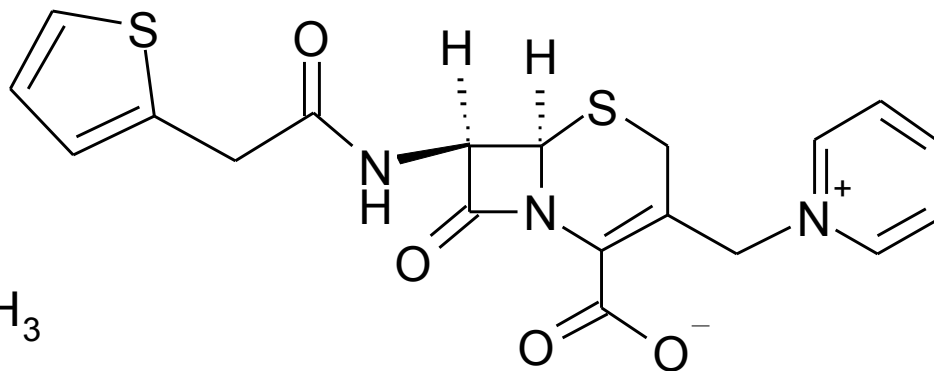
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

1. generace – pro parenterální podání (nevsřebávají se z GITu)



cefalotin

Cefalotin® Biotika inj. sic.

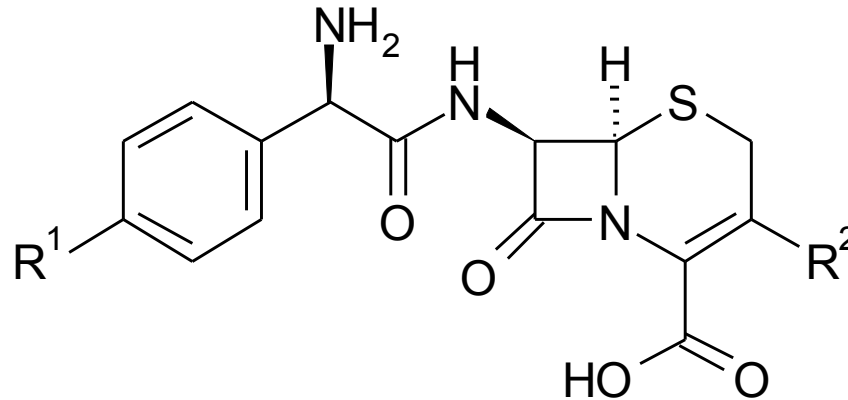


cefaloridin

Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro perorální podání



R¹= -H, R²= -CH₃

cefalexin

Cefaclen[®] cps.

R¹= -OH, R²= -CH₃

cefadroxil

Biodroxil[®] tbl. obd.

R¹= -H, R²=Cl

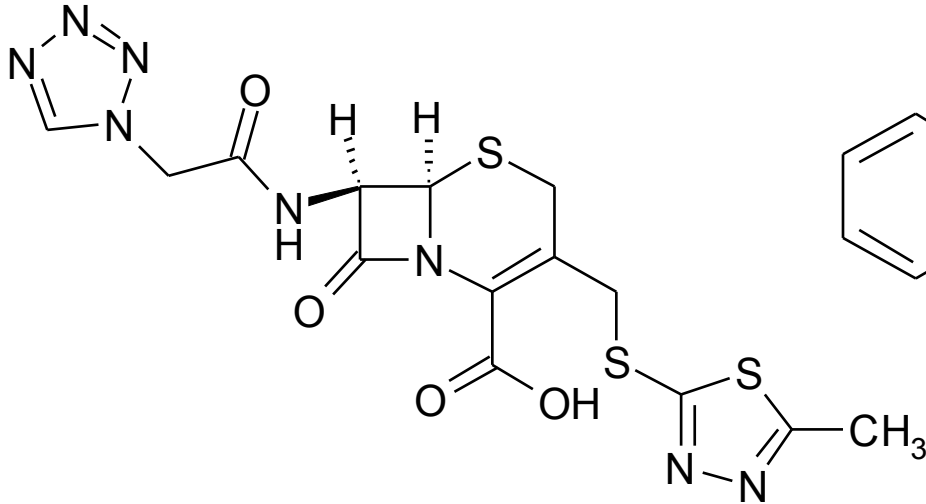
cefaklor

Ceclor[®] cps.

Cefalosporiny

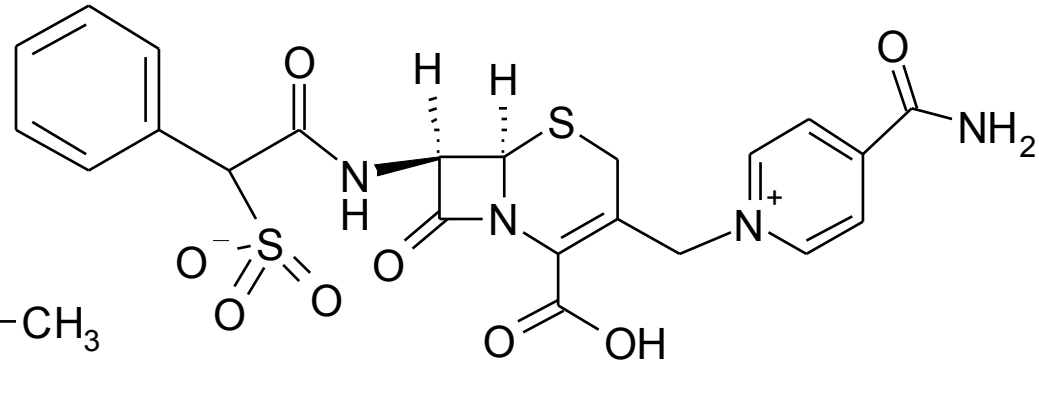
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro parenterální podání - ↑ účinnost na G^- , ↑ rezistence vůči β -laktamasám



cefazolin

Kefzol® inj. sic.



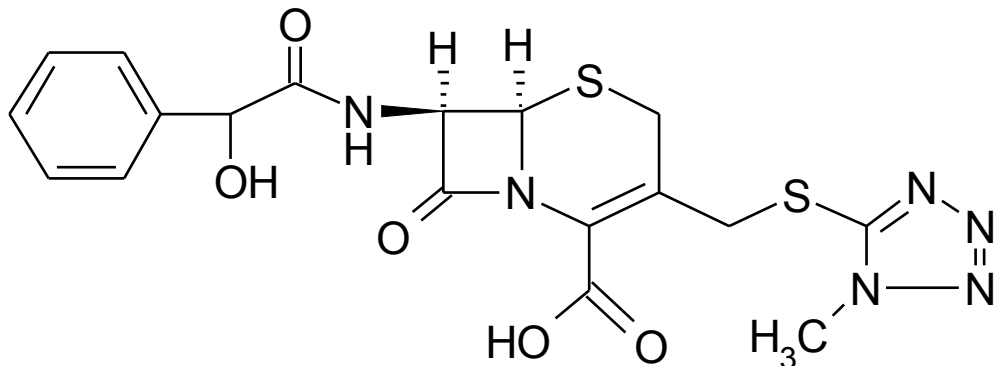
cefsulodin

•*Pseudomonas*

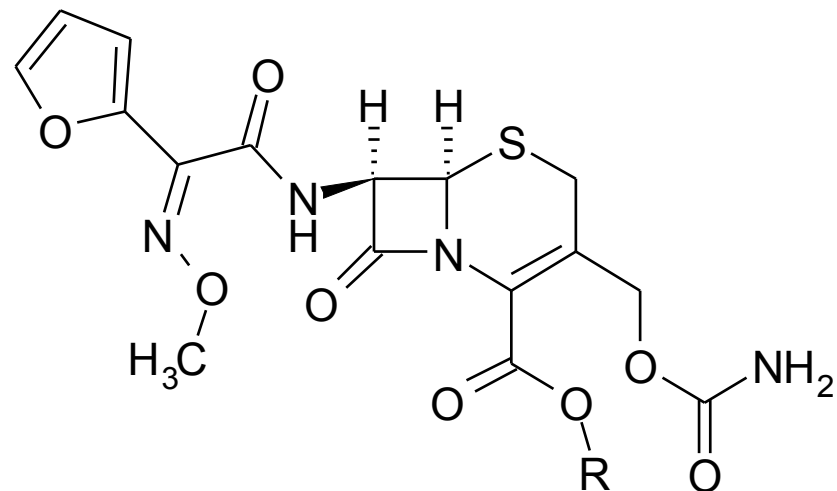
Cefalosporiny

Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

2. generace – pro parenterální i p.o. podání – velmi odolné vůči β -laktamase



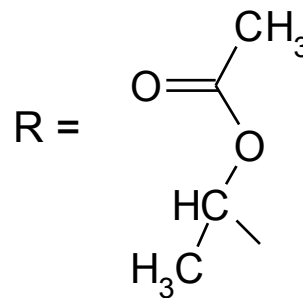
cefamandol



R = H-

cefuroxim

Ceroxim® tbl.



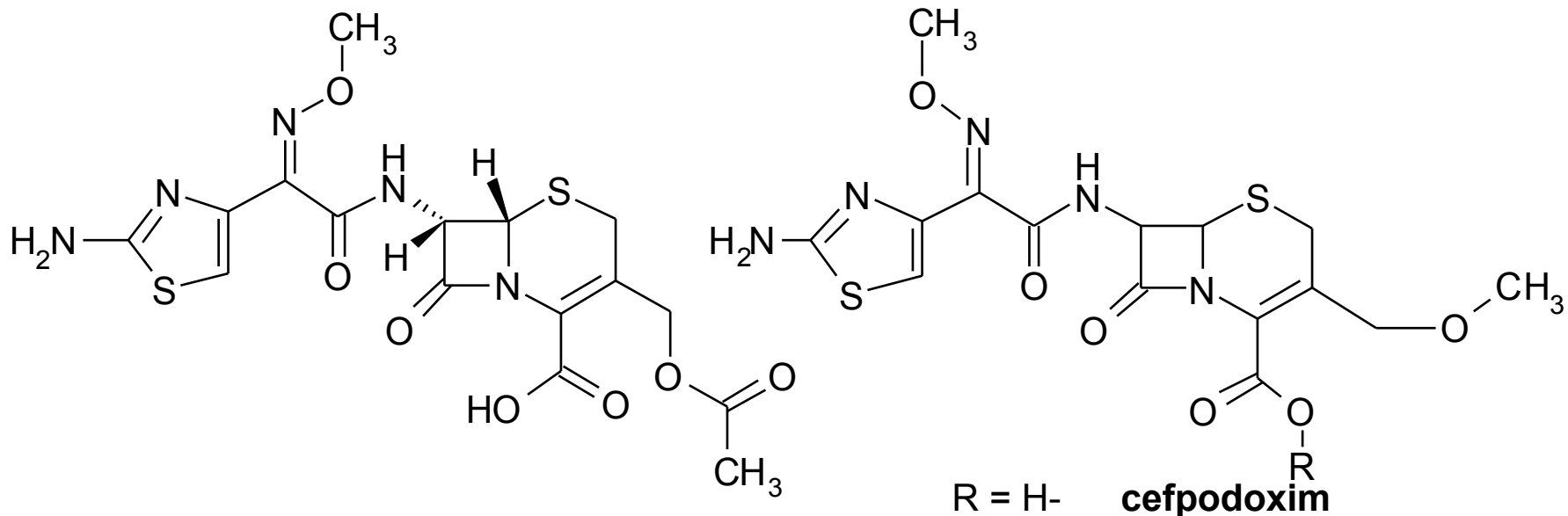
cefuroxim axetil

Zinnat® tbl. obd.

Cefalosporiny

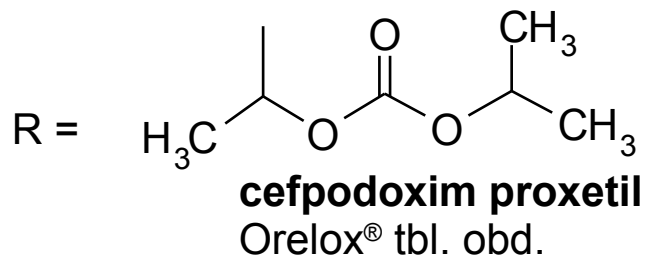
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

3. generace – pro parenterální a p.o. podání – velmi odolné vůči β -laktamase



cefotaxim

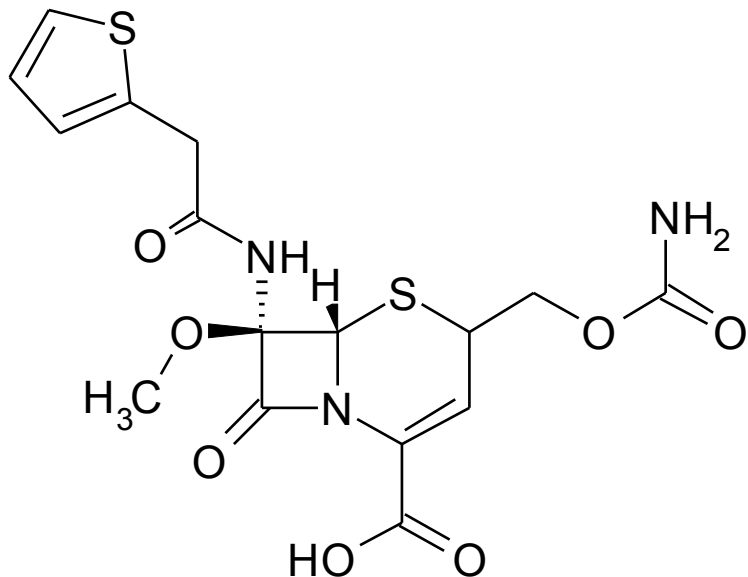
Claforan® inj. sic.



Cefalosporiny

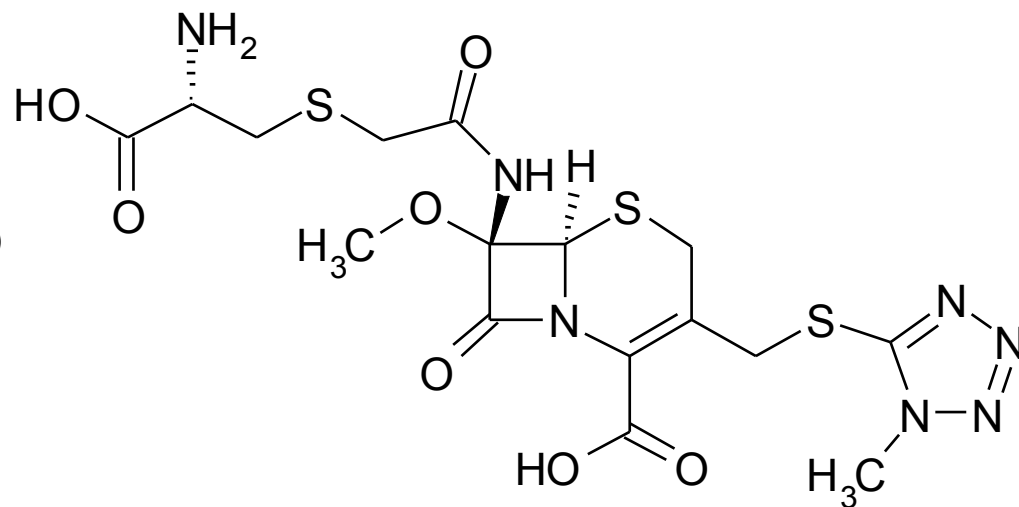
Látky odvozené od cefamycinu C, tj. N-acylderiváty 7-methoxy-7-aminocefalosporanové kys.

„Nová třída“ – pro parenterální i p.o. podání – odolné vůči β -laktamase



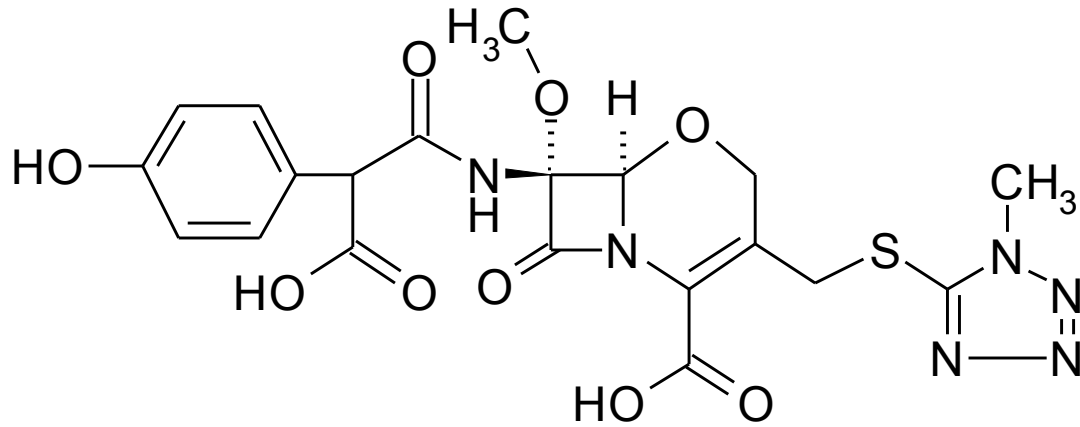
cefoxitin

Mefoxin® inj. sic.



cefminox

Analoga cefalosporinů



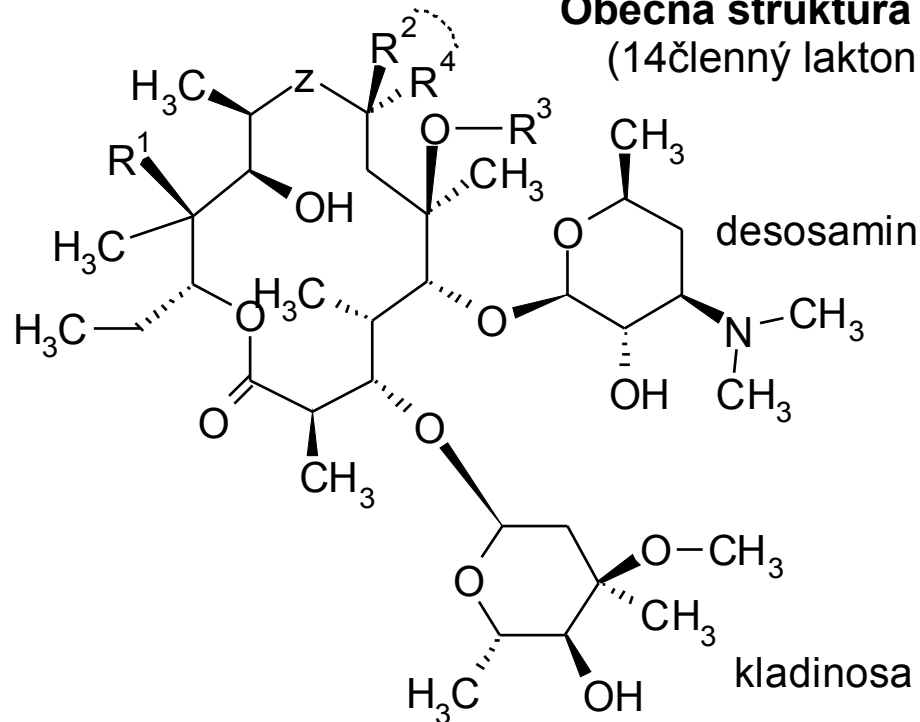
moxalaktam

- dihydrooxazinový derivát odvozený od 4. generace cefalosporinů
- vyvinut speciálně pro léčbu meningitidy (přestupuje HEB) a anaerobních infekcí

Makrolidy

- makrocyclické laktony s 10 – 40 členným kruhem s 1 aminomonosacharidem a 1 „neutrálním“ monosacharidem, na který může být též vázán aminosacharid
- 1. skupina (s větším kruhem)- natamycin, nystatin, amfotericin B – viz antimykotika
- 2. skupina – **skupina erythromycinu** (erythromycin a analogy, spiramycin, tylosin)

Obecná struktura užší podskupiny erythromycinu (14členný laktón. kruh - erythromycin a analogy)



R¹= -OH, -H

Z = >C=O, >N(CH₃), >C=N-O-CH₃, >C=NOCH₂OCH₂CH₂OCH₃

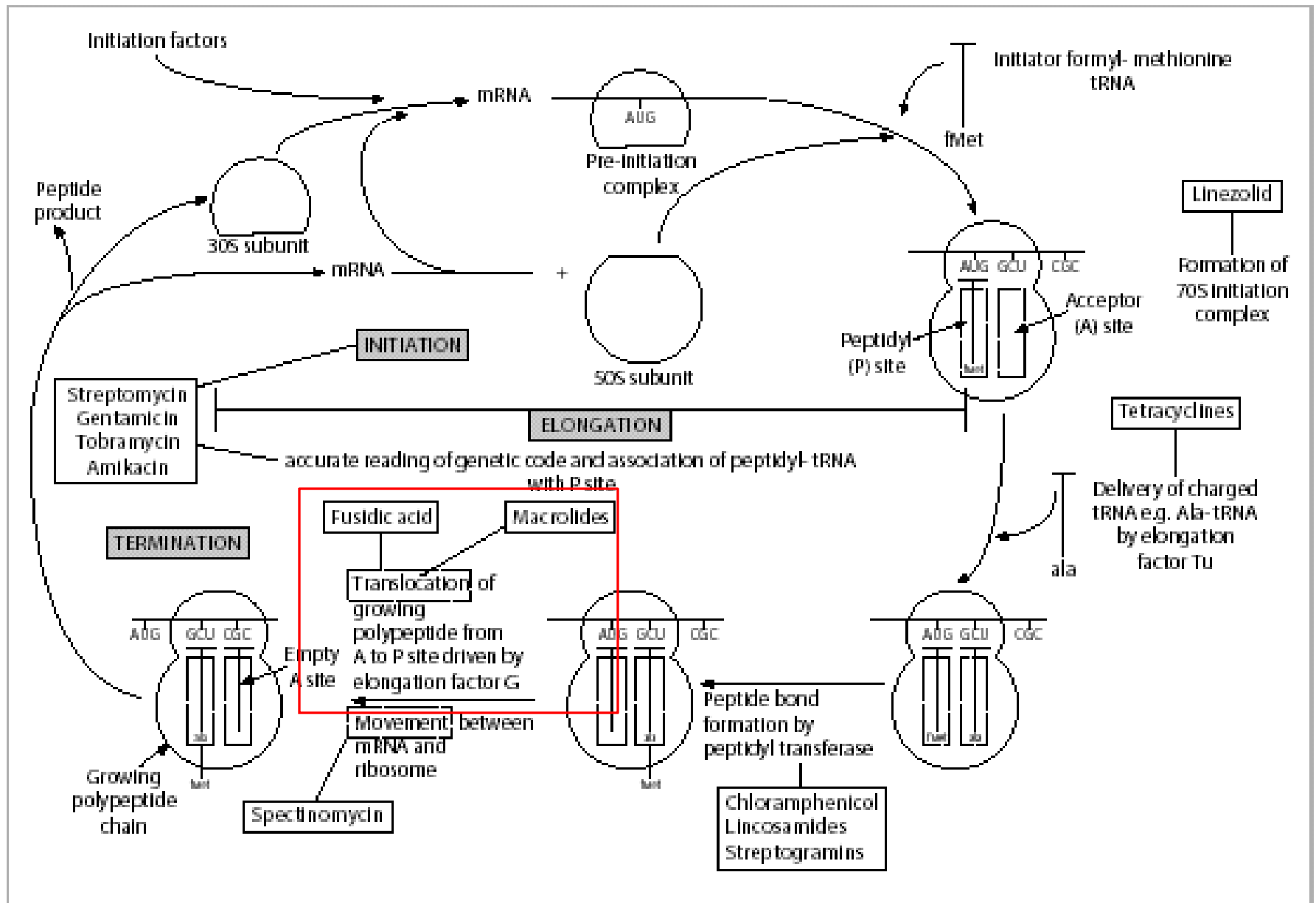
R²= -H, -F

R³= -H, -CH₃

R⁴= -CH₃ nebo R²+R⁴= oxiran

Makrolidy

Místo a mechanismus účinku



Makrolidy

Místo a mechanismus účinku

•inhibice proteosyntézy

•působí na ribozómové podjednotce 50S

•inhibují translokaci rostoucího peptidu z akceptorového místa na peptidové

•účinek bakteriostatický

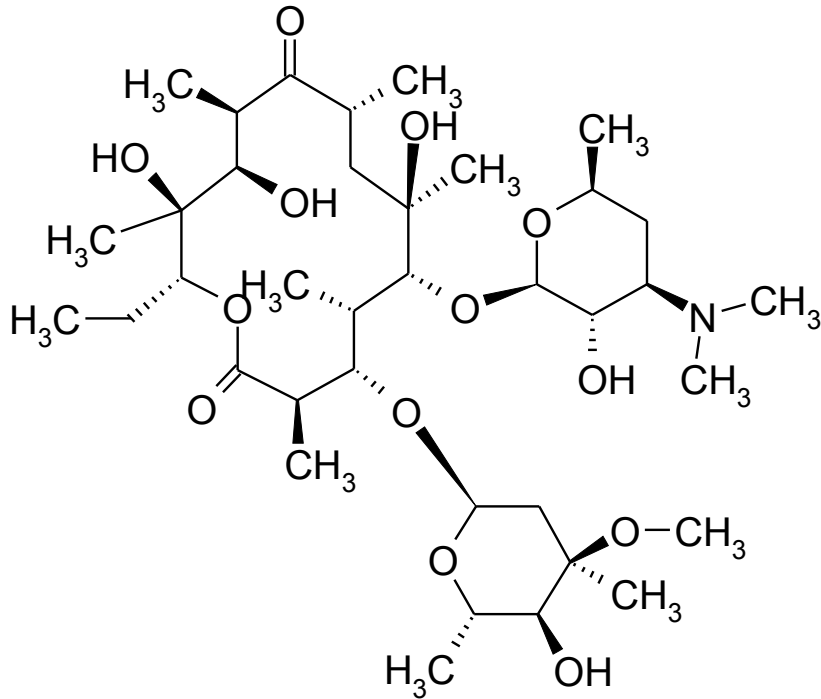
Spektrum:

G⁺ i G⁻

Neisseria, Haemophilus, Brahmanella, Legionella ...

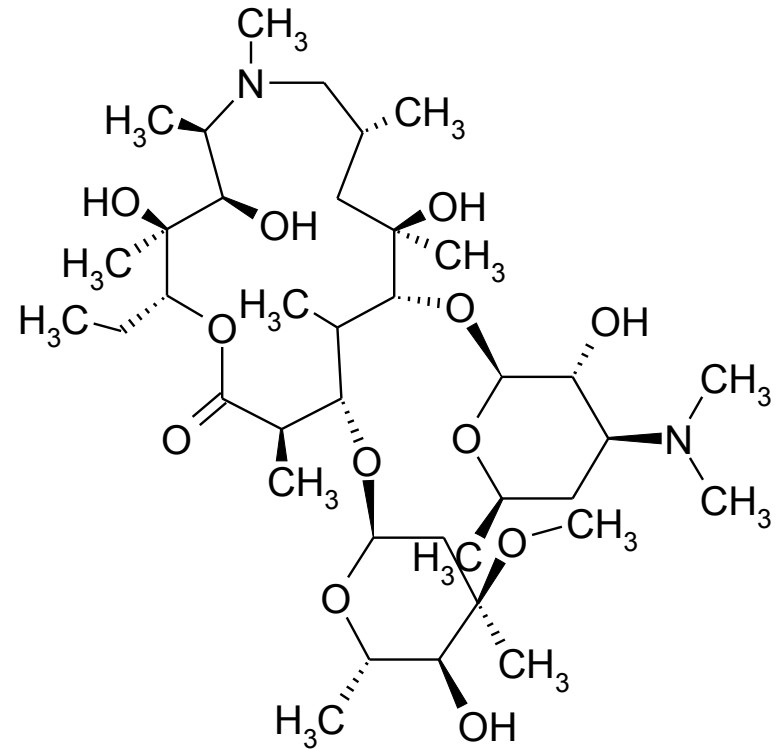
Makrolidy

Erythromycin a analogy



erythromycin

- izolován r. 1952 ze *Streptomyces erythreus*
- špatná biol. dostupnost \Rightarrow lipofilní soli (stearát, ethylsukcinát ...)
- zevní formy (lotia ...) – *acne vulgaris* Porphyrocín® tbl.

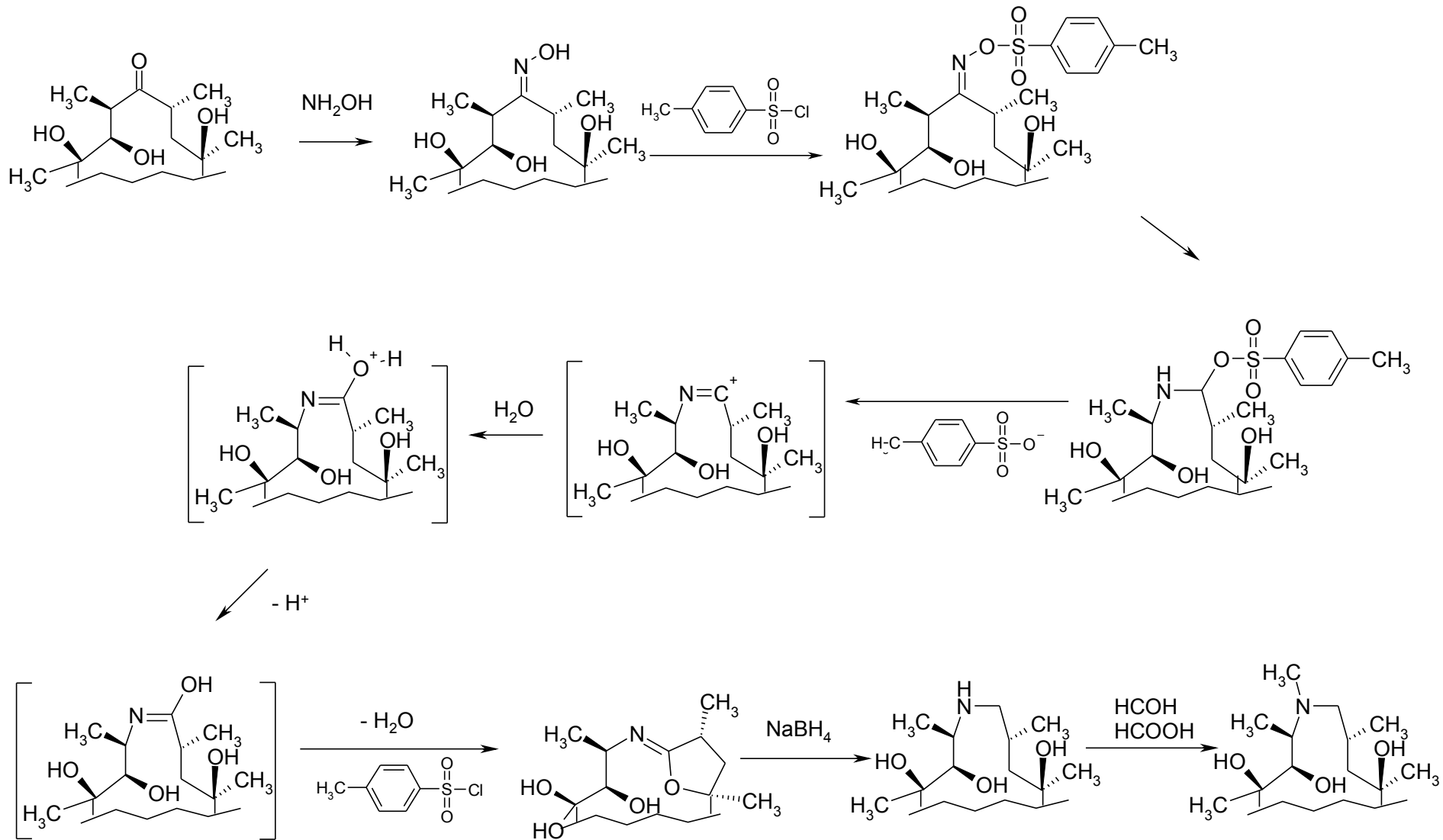


azithromycin

- polosyntetická sloučenina Sumamed® tbl. obd.

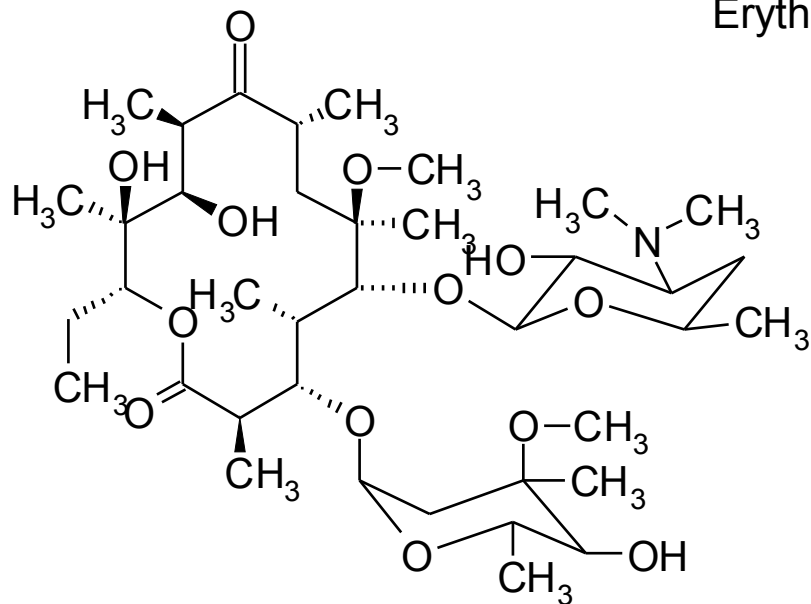
Makrolidy

Azithromycin z erythromycinu



Makrolidy

Erythromycin a analogy

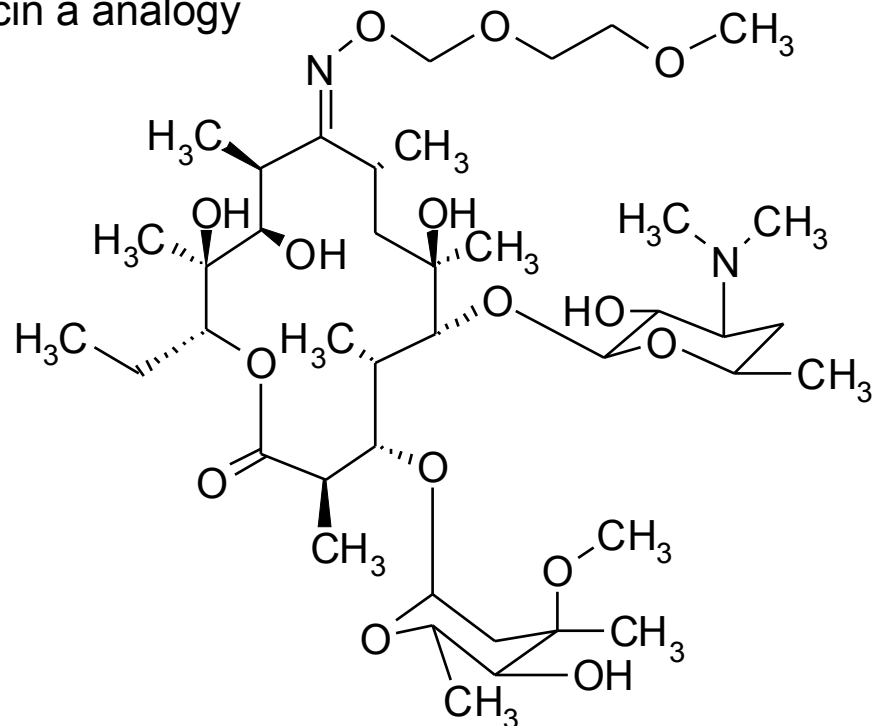


6-O-methylerythromycin

klarithromycin

• na *Mycobacterium avium*

Klacid® tbl. obd.

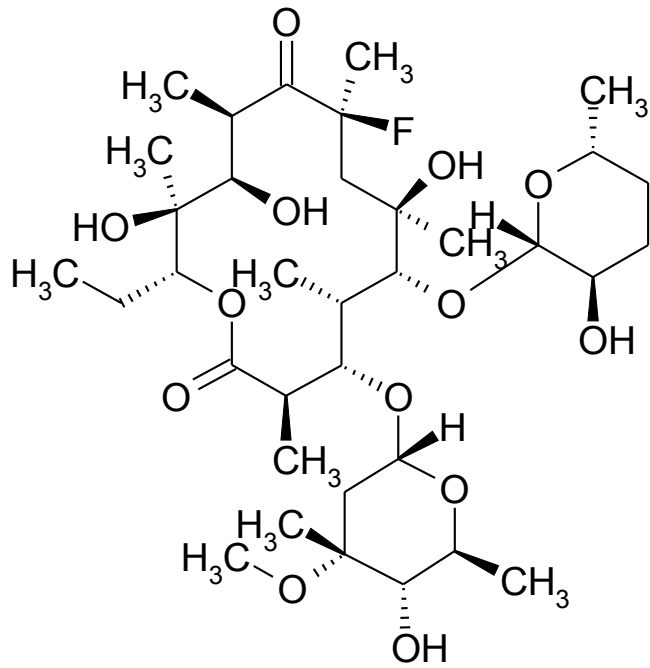


roxithromycin

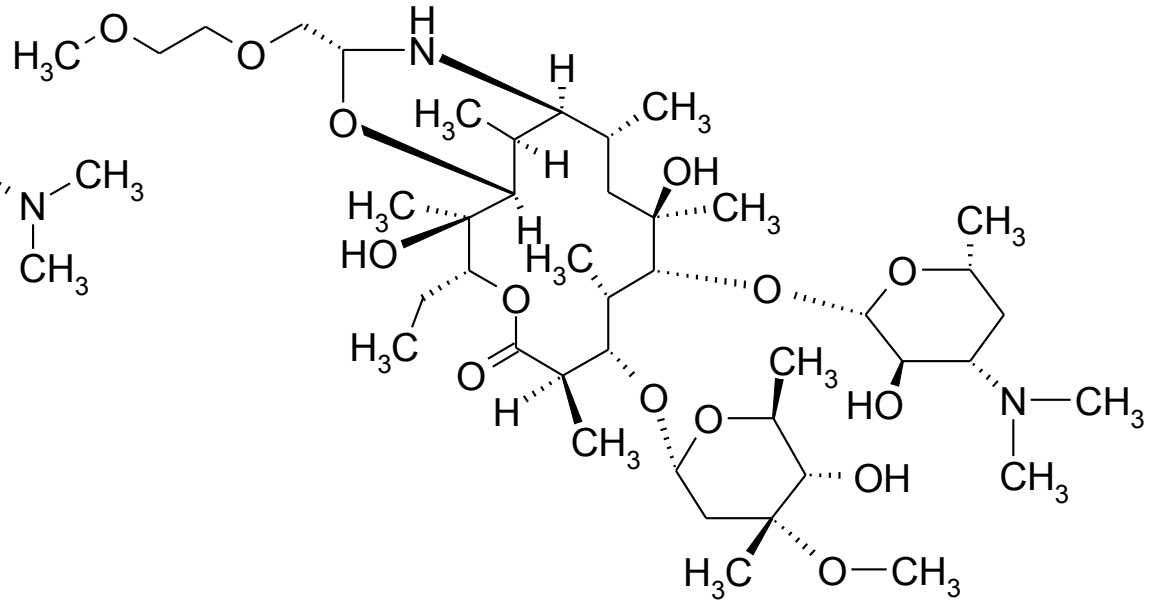
Rulid® tbl.

Makrolidy

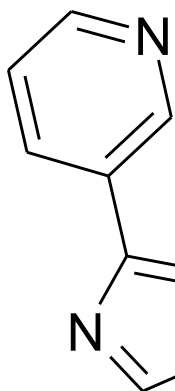
Erythromycin a analogy



8-fluorerythromycin
flurithromycin



dirithromycin

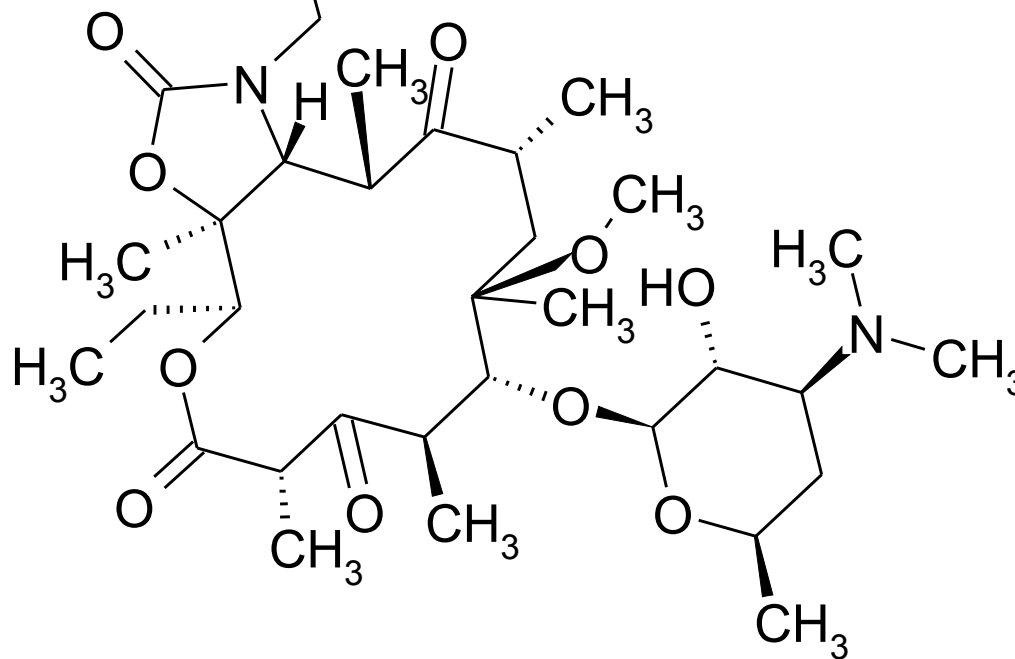


„Vzdálenější“ analoga erythromycinu – **Ketolidy**

- na kruhu ketoskupiny v pol. 2 a 9
- dobrá biol. dostupnost

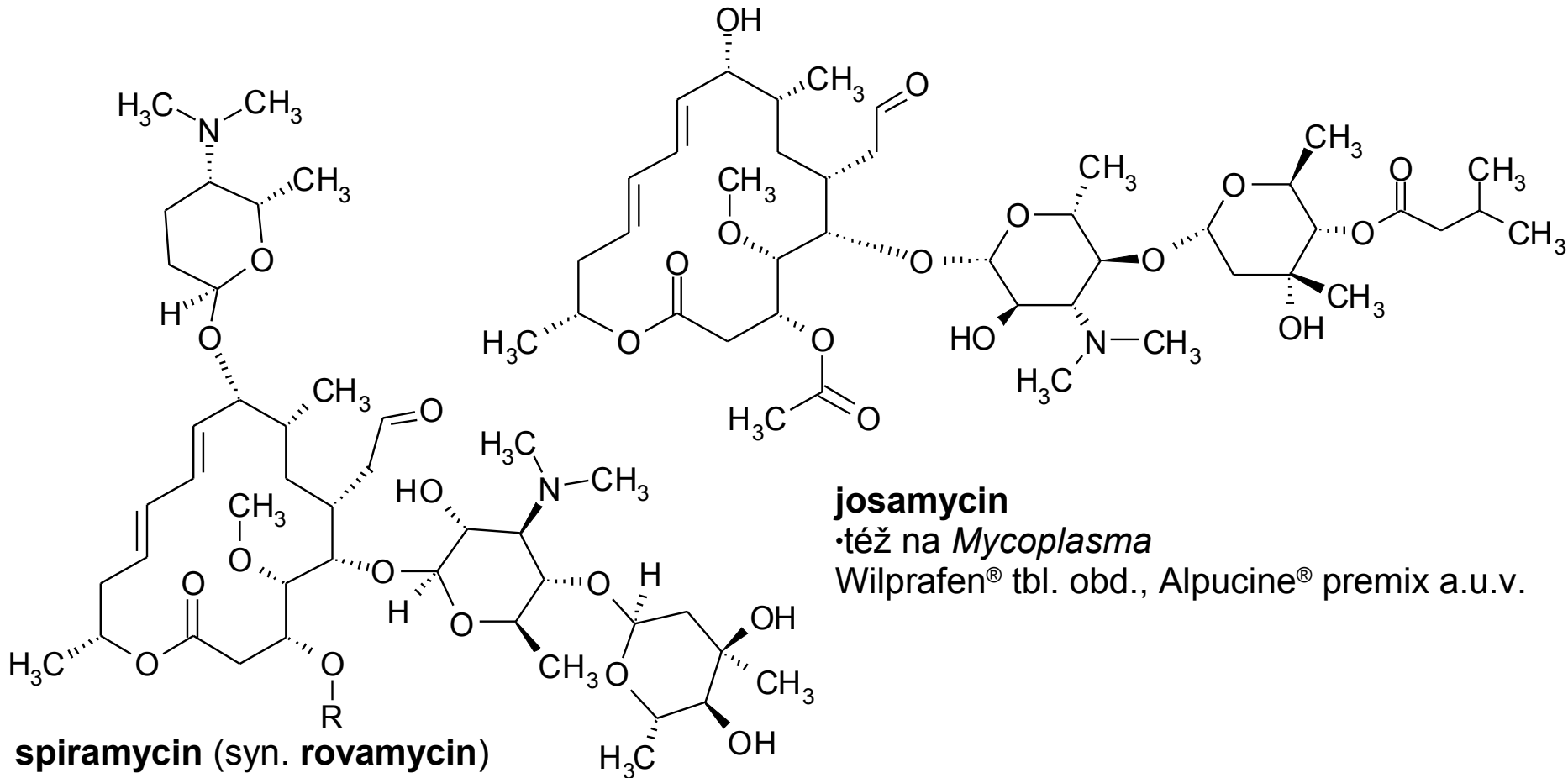
telithromycin

Ketek® tbl.



Makrolidy

Látky s 16členným lakton. kruhom nenasyceným v polohách 10 a 12



spiramycin (syn. rovamycin)

• izolován r. 1954 ze *Streptomyces ambofaciens*

R = HCO- spiramycin A = spiramycin I

CH₃CO- spiramycin B = spiramycin II

CH₃CH₂CO- spiramycin C = spiramycin III

Rovamycine® tbl. obd.

josamycin

• též na *Mycoplasma*

Wilprafen® tbl. obd., Alpacine® premix a.u.v.

Aminoglykosidy

1. glykosidy aminosacharidů produkované rodem *Streptomyces*
 - Skupina streptomycinu
 - Skupina neomycinu
 - Skupina kanamycinu a gentamycinu

Mechanismus účinku

- **inhibice proteosynézy**
- narušují přesné čtení genetického kódu a vazbu peptidyl-tRNA na peptidové vazebné místo
 - **účinek bakteriostatický – baktericidní**

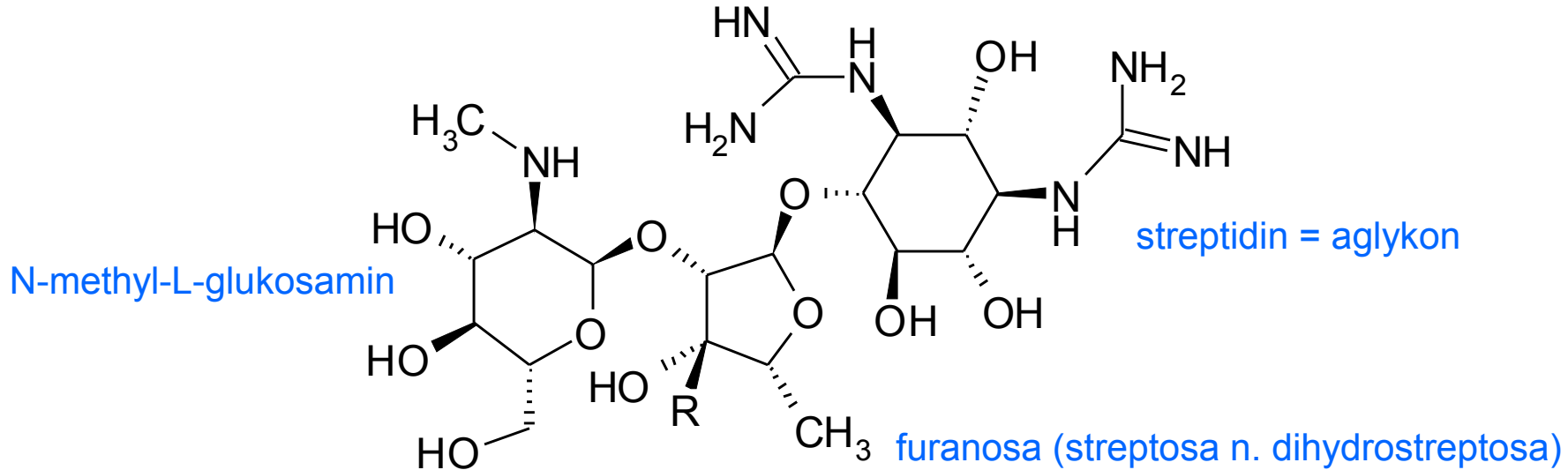
Spektrum

G⁺ < G⁻

Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Brucella, Corynebacterium diphtheriae, E. coli, Enterobacter, Haemophilus, Mycobacterium tuberculosis...

Aminoglykosidy

1. Skupina streptomycinu



R = -CHO **streptomycin**

- izolován r. 1944 ze *Streptomyces fradiae*
- používán na *M. tuberculosis* v kombinaci s dalšími tuberkulostatiky
- baktericidní

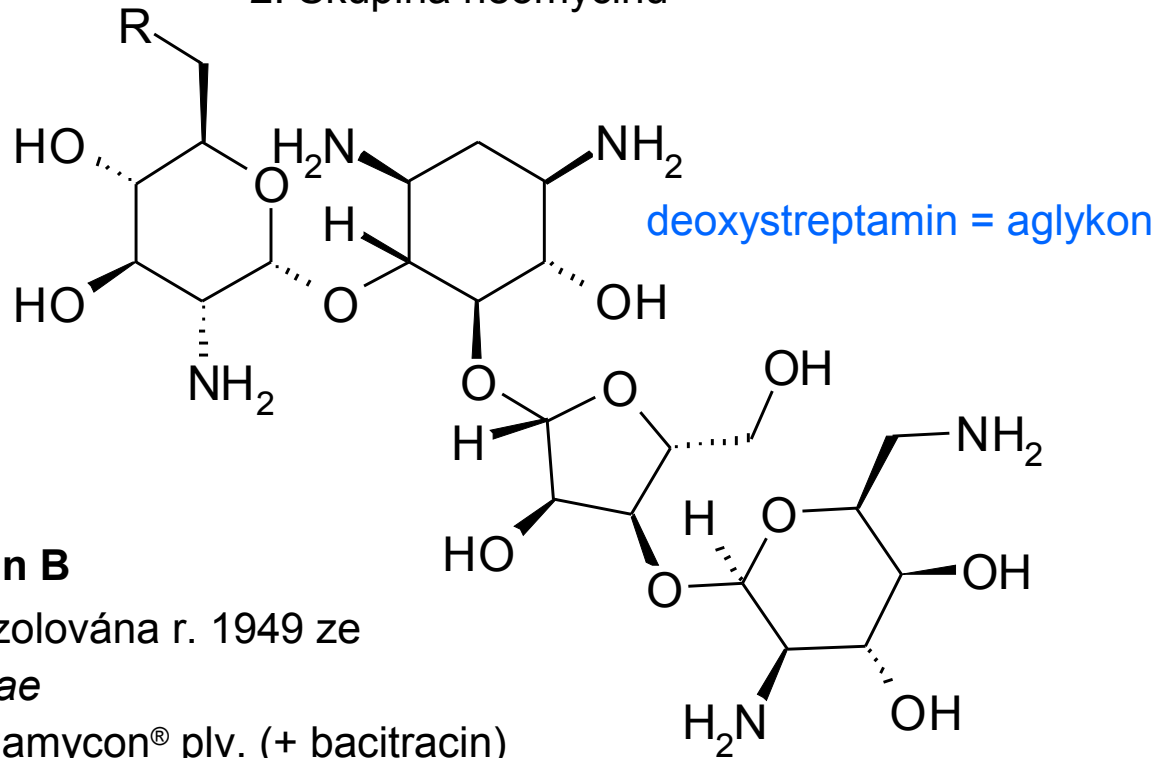
Streptomycin „Grünenthal“[®] inj. sic., Streptowerfft[®] a.u.v

R = -CH₂OH **dihydrostreptomycin**

Depomycine[®] a.u.v. inj. (+ benzylpenicilin)

Aminoglykosidy

2. Skupina neomycinu



R = -NH₂ **neomycin B**

• směs neomycinů izolována r. 1949 ze

Streptomyces fradiae

Framykoin® ung., Pamycon® plv. (+ bacitracin)

R = -OH **paromomycin**

• nevstřebává se z GIT

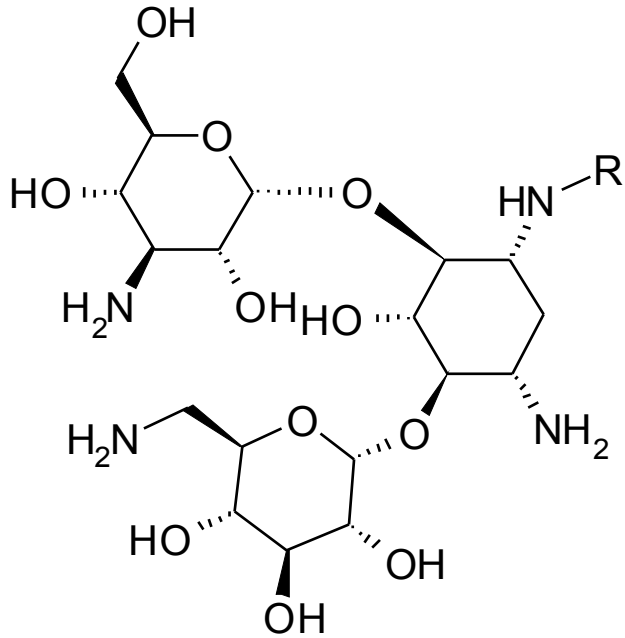
• používán na *Entamoeba histolytica*

Humatin® cps.

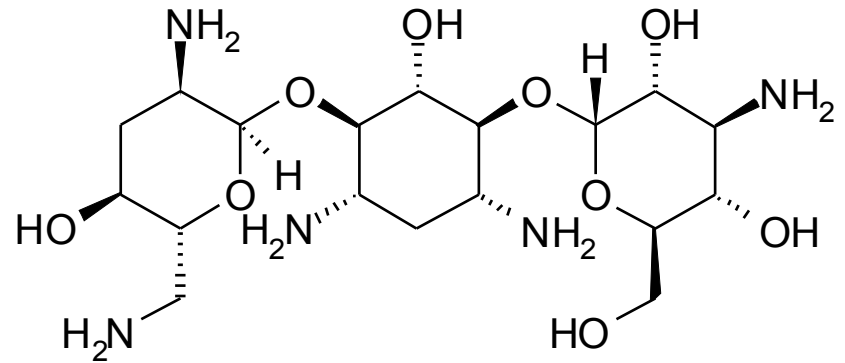
Aminoglykosidy

3. Skupina kanamycinu a gentamycinu

Podskup. kanamycinu



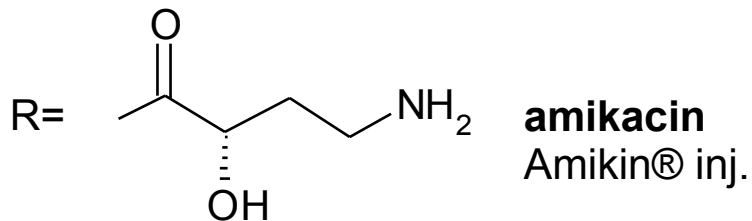
R = -H **kanamycin**
Kanacol® a.u.v. inj.



tobramycin

Tobi Nebuliser Solution® inh. sol.

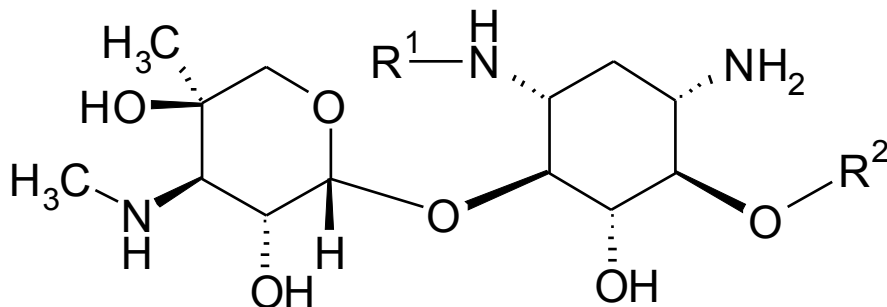
•léčba chronické pseudomonádové pulmonární infekce u pacientů s cystickou fibrózou



R =  **amikacin**
Amikin® inj.

Aminoglykosidy

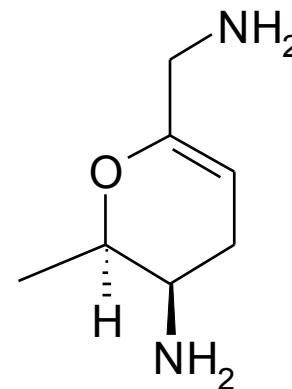
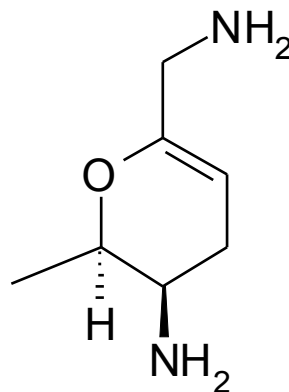
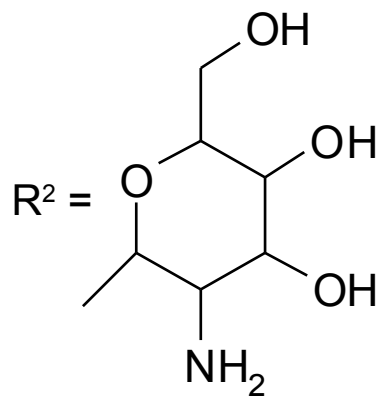
3. Skupina kanamycinu a gentamycinu Podskup.gentamycinu



R¹= H-

H-

CH₃CH₂-



gentamycin

Garasone® gtt. opht.
(+betamethason)
Diagen® a.u.v.

sisomicin

netilmicin

Netromycine® inj.
•těžké infekce, sepse ...