



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

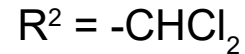
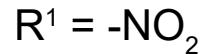
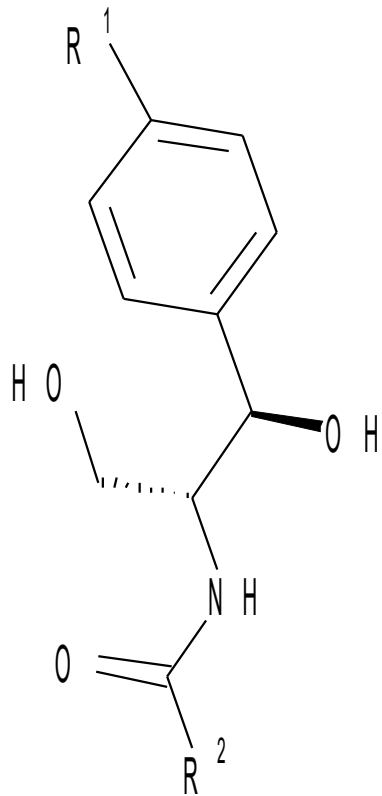
Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Antibakteriální chemoterapeutika 3

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2017

Antibiotika různých struktur

Skupina chloramfenikolu (“amfenikoly”)

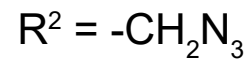
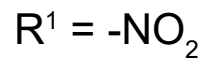


chloramfenikol

- izolován r. 1947 *Streptomyces venezuelae*, připravován synteticky
- spektrum: G^+ i G^- , např. *Salmonela*, *Rickettsia*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Klebsiela*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* ...
- MÚ: inhibice proteosyntézy – blokuje peptidyltransferasu
- NÚ: **irreverzibilní aplastická anémie** \Rightarrow systémové použití silně omezeno

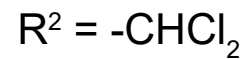
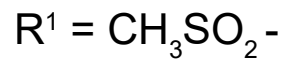
Chloramphenicolum ČL 2005

Ophthalmo-chloramphenicol Léčiva[®] ung., Spersadex[®] gtt. opht. (+dexamethason)



azidamfenikol

Ophthalmo-azaphenicol[®] oph. gtt.



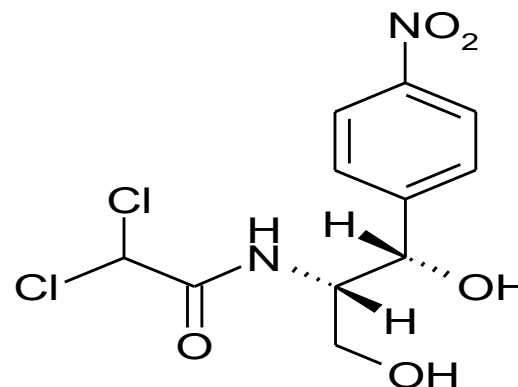
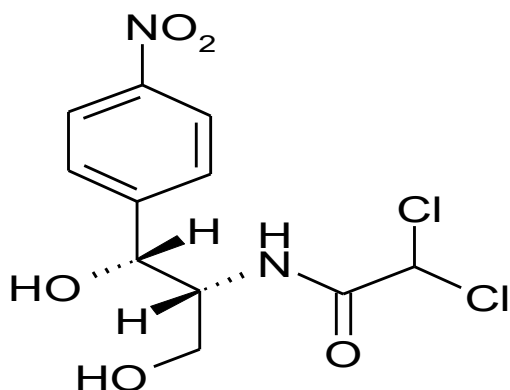
thiamfenikol

Thiamphenicolum ČL 2005

1 R , 2 R (= D - threo)

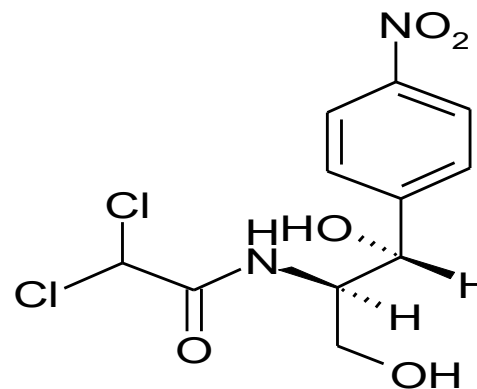
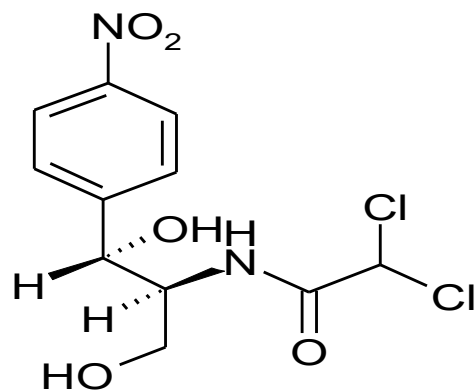
Stereochemie chloramfenikolu

1R, 2R
D-(-)-threo
aktivní
rel. aktivita 100



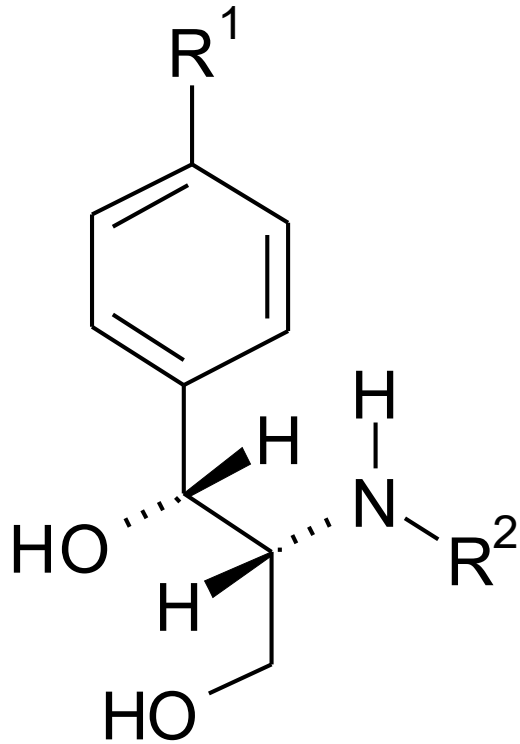
1S, 2S
L-(+)-threo
rel. aktivita < 0,4
též dextromycín

1R, 2S
D-(+)-erythro
rel. aktivita < 0,4



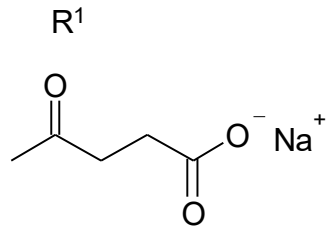
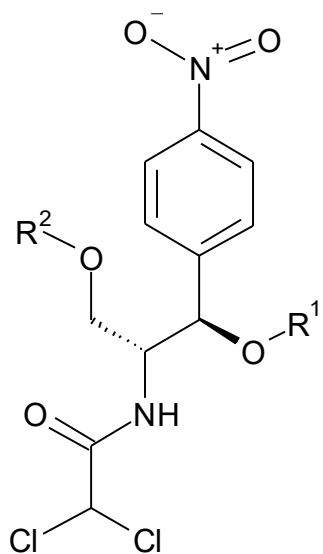
1S, 2R
L-(-)-erythro
rel. aktivita 1-2

Vztahy mezi strukturou a aktivitou ve skupině amfenikolů (SAR)



- strukturní fragment nezbytný pro účinek: (1R, 2R)-2-amino-1-fenyl-1,3-propandiol
- R¹ = -NO₂, ale též -SCH₃ nebo -SO₂CH₃ (téměř stejná aktivita jako chloramfenikol)
- v amidovém postranním řetězci musí být N-H; R² ovlivňuje účinek podle objemu a elektronegativity (R²=OCCHBr₂ má 80 % aktivity chloramfenikolu)
- esterifikace primární -OH ⇒ vymizení nebo výrazné ↓ účinku *in vitro*; estery se však v organismu rychle hydrolyzují (⇒ esterová proléčiva)
- absolutní konfigurace má pro účinek zásadní význam; jen 1R, 2R (= D-*threo*) vysoce aktivní, u 1S, 2R (=L-*erythro*) zachována min. aktivita, 1S, 2S (= L-*threo*) a 1R, 2S (=D-*erythro*) prakt. inaktivní ⇒ aktivita více závisí na konfiguraci opt. akt. C1

Proléčiva chloramfenikolu optimalizovaná pro určitý způsob aplikace

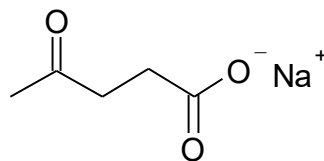


R²

H

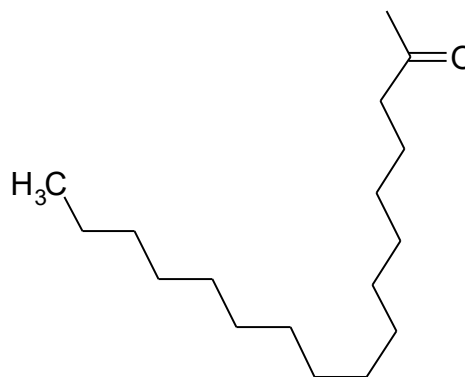
chloramfenikol-sukcinát sodný
Chloramphenicoli natrii succinas ČL
2009

nebo



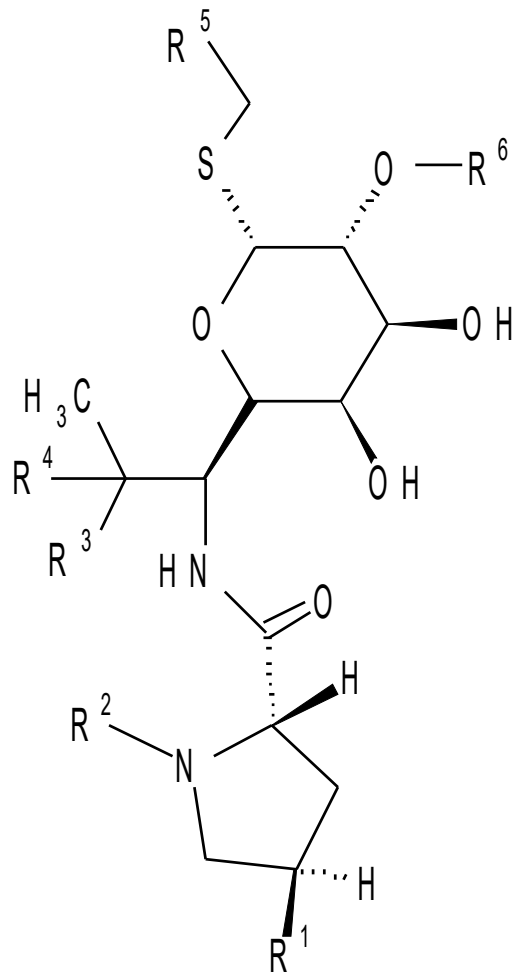
H

H



chloramfenikol-palmitát
Chloramphenicoli palmitas ČL 2009
● ve vodě prakt. nerozpustný, potlačena
hořká chuť

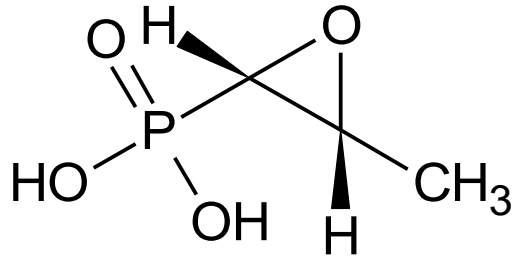
Linkosamidy



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	
C_3H_7	CH_3	OH	H	H	H	linkomycin izolován ze <i>Streptomyces lincolnensis</i> var. <i>lincolnensis</i> <i>Lincomycini hydrochloridum monohydricum</i> ČL 2009 Lincocin [®] inj. sol., Lekomycin P [®] a.u.v. plv. sol., Neloren [®] cps. (baze)
C_2H_5	CH_3	OH	H	H	H	linkomycin B (v lékopisném linkomycinu do 5 %)
C_3H_7	CH_3	H	Cl	H	H	klindamycin <i>Clindamycini hydrochloridum</i> ČL 2009
C_3H_7	CH_3	H	Cl	H	$OPO(OH)_2$	klindamycin-dihydrogen-fosfát <i>Clindamycini dihydrogenphosphas</i> ČL 2009 Dalacin C [®]
C_2H_5	CH_3	H	Cl	H	H	klindamycin B (v lékopisném klindamycinu max. 2 %)

- MÚ: inhibice proteosyntézy
- bakteriostatické
- spektrum: úzké; G^+ a anaerobi, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides* ...

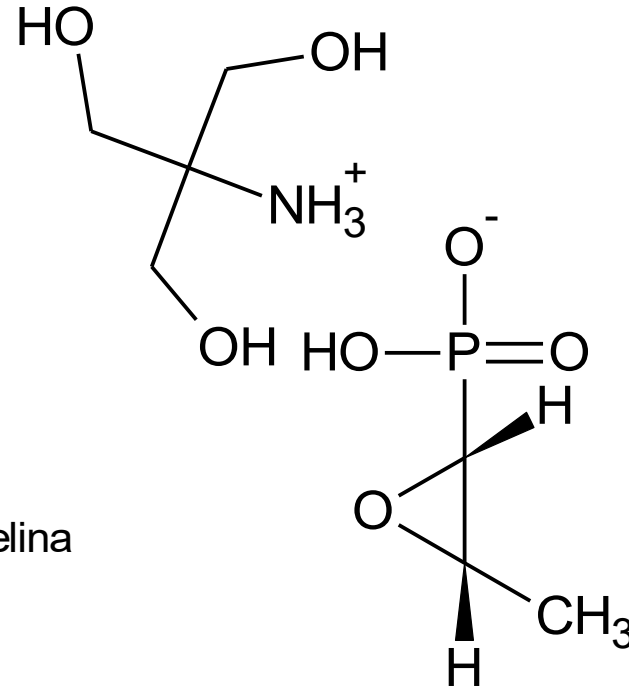
Fosfomicin



[(2*S*,3*R*)-3-methyloxiran-2-yl]fosfonová kyselina

fosfomicin

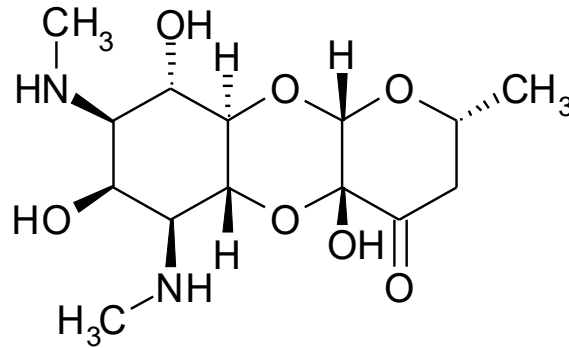
- izolován ze *Streptomyces fradiae*
- baktericidní
- MÚ: blokuje výstavbu buněčné stěny inhibicí fosfoenolpyruvát transferasy, která katalyzuje tvorbu kyseliny *N*-acetylmuramové z *N*-acetylaminoglukosy a fosfoenolpyruvátu.
- léčba nekomplikovaných infekcí dolních močových cest, preventivně při zákrocích tamtéž
- spektrum: G⁺ aeroby: *Staphylococcus saprophyticus*; G⁻ aeroby: *Escherichia coli*; druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence: G⁺ aeroby: *Enterococcus faecalis*; G⁻ aeroby: *Proteus mirabilis*



fosfomicinum trometamoli

Urifos® 3g granule pro p.o. roztok

Spektinomycin

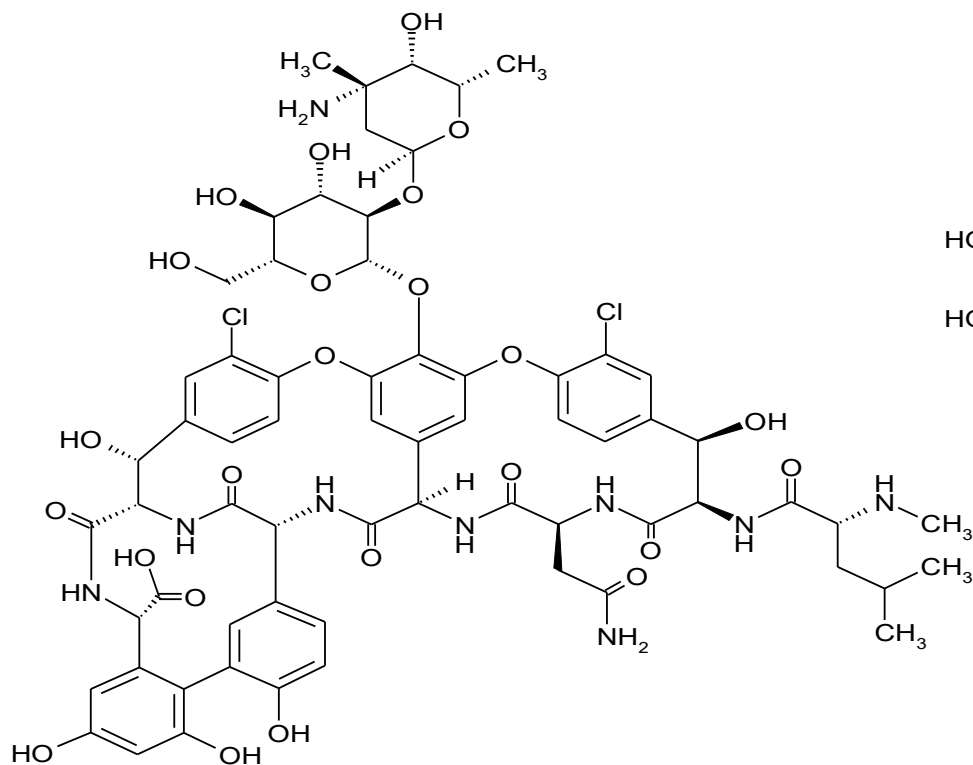


(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)decahydro-4H-pyran[2,3-b][1,4]benzdioxin-4-on

spektinomycin

- baktericidní
 - MÚ: inhibice proteosyntézy
 - spektrum: ***Neisseria gonorrhoeae***, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Bacteroides*
- Spectam scour halt[®] a.u.v. gel, Mucospectom[®] a.u.v. (+linkomycin.HCl)

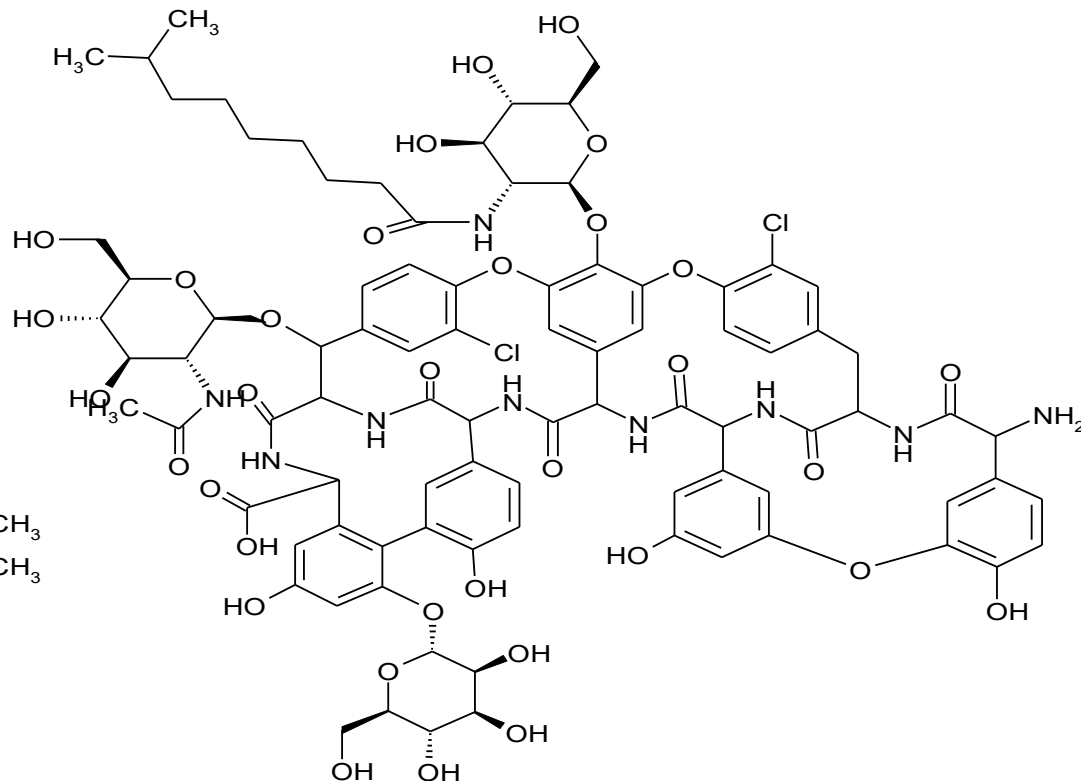
Glykopeptidy



vankomycin

● izolován ze *Streptomyces orientalis*

Edicin® inj. plv. sol., Vancocin CP® inj. sic.



teikoplanin

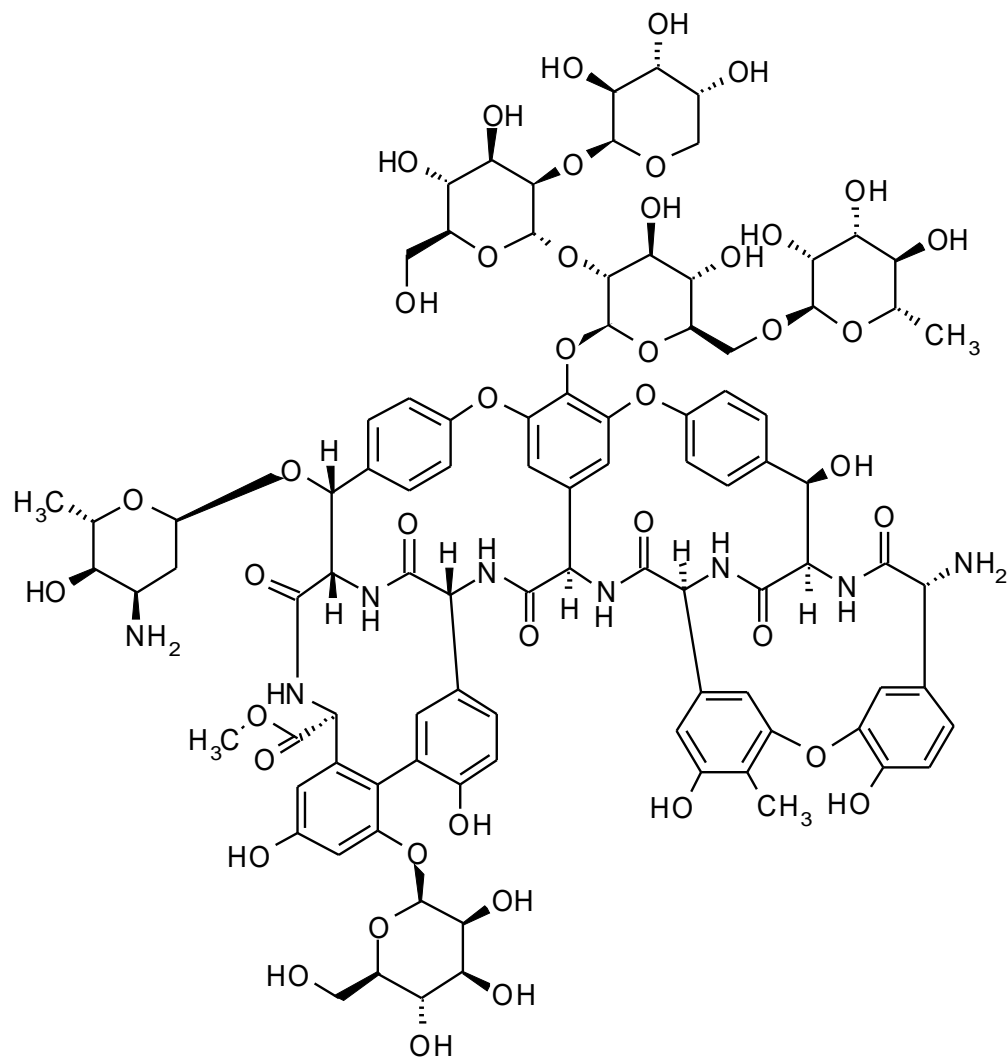
● izolován z *Actinoplanes*

teichomyceticus

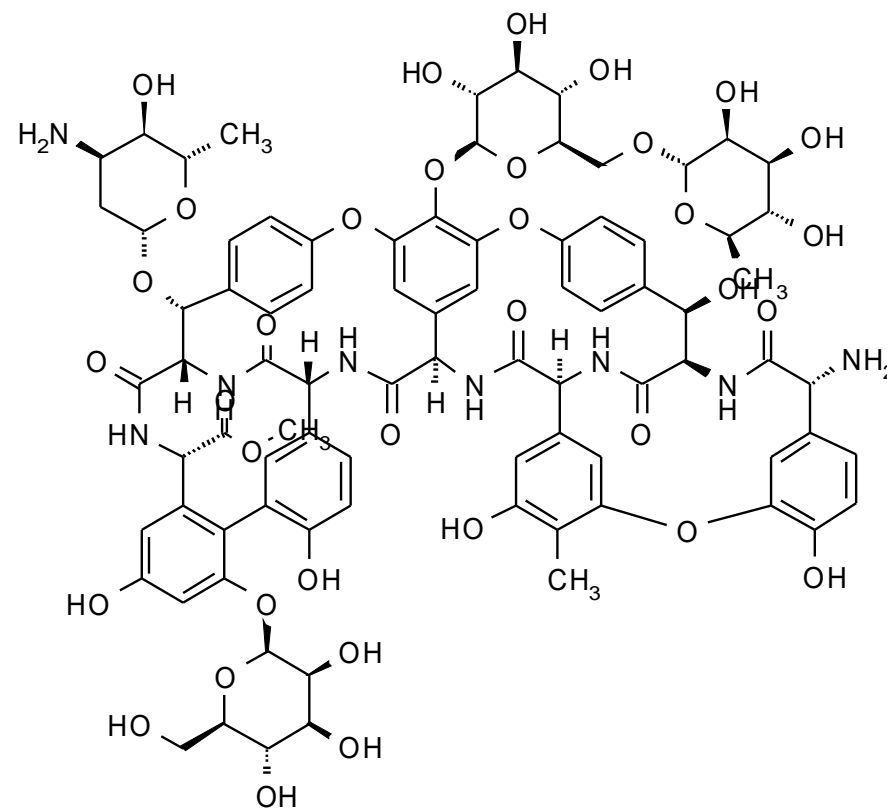
Targocid® inj. sic.

- MÚ: inhibice tvorby buněčné stěny bakterií
- rezistence není nutně zkřížená
- baktericidní
- jen parenterální podání
- spektrum: úzké; G⁺: *Staphylococcus*,
Streptococcus, *Enterococcus*, *Clostridium* ...

Glykopeptidy



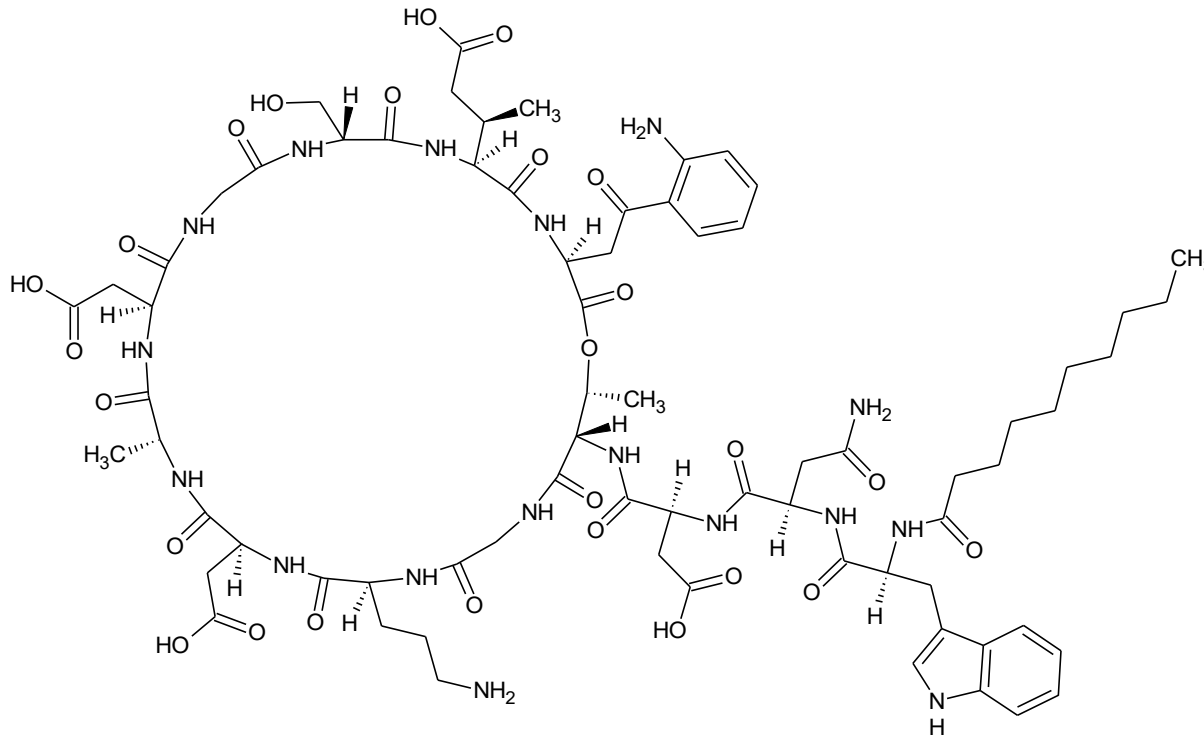
ristocetin A



ristocetin B

- směs izolovaná z *Nocardia lurida*
- toxická, aglutinace trombocytů, srážení krve

Lipopeptidy

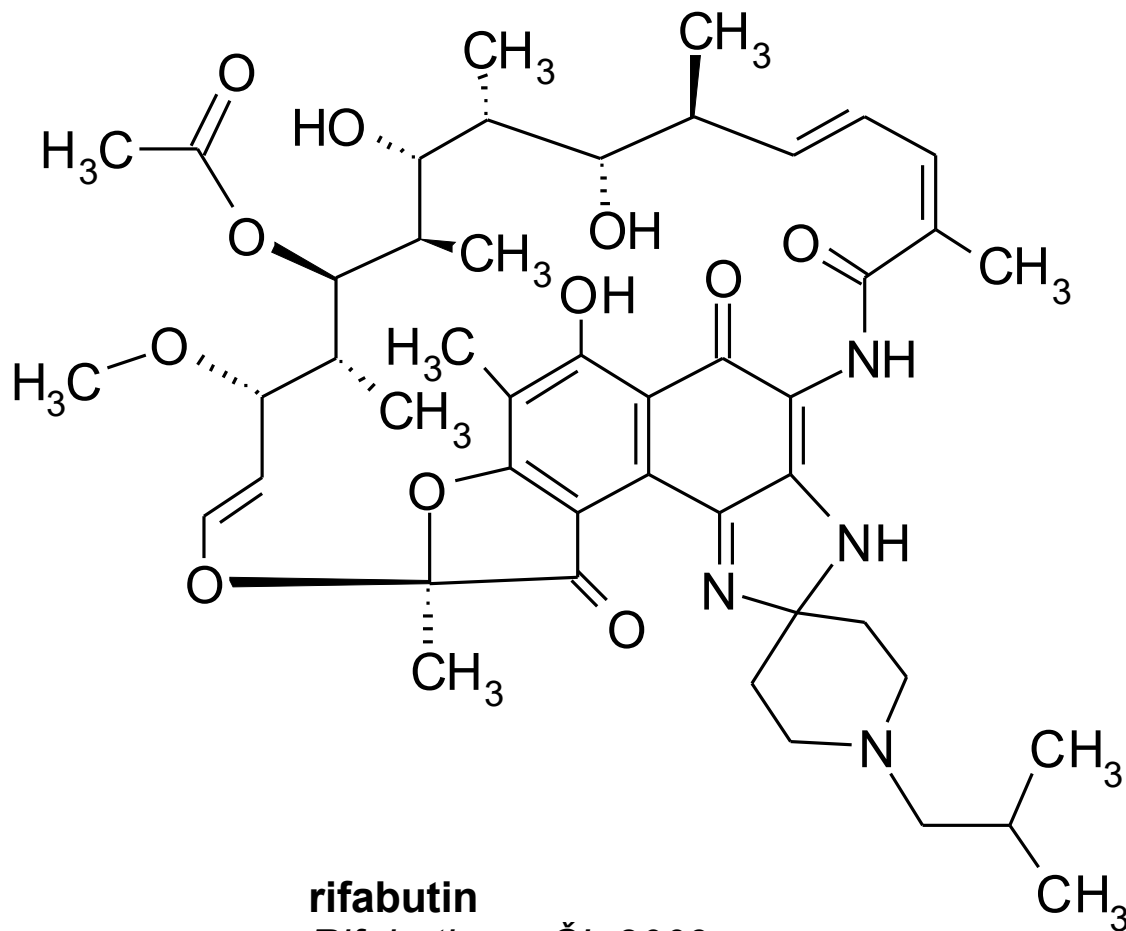


daptomycin

Cubicin® ivn inj/inf plv sol

- MÚ: v přítomnosti Ca^{2+} se váže na membrány bakteriálních buněk \Rightarrow deplorazizace, inhibice syntézy proteinů, DNA a RNA; odumření buňky
- spektrum: jen G^+ : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, koaguláza-negativní stafylokoky, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, subsp. *equisimilis*, *Streptococcus pyogenes*, streptokoky skupiny G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*
- infekce kůže a měkkých tkání, pravostranná infekční endokarditida, bakteriémie

Rifamyciny

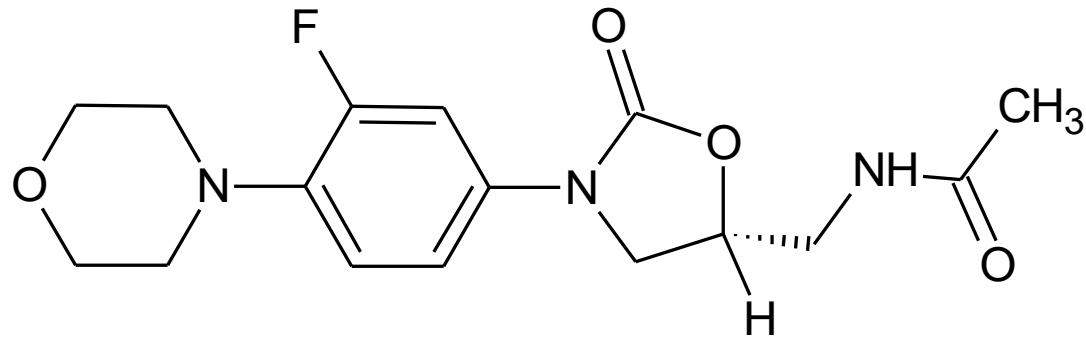


rifabutin

Rifabutinum ČL 2009

● *M. avium-intracellulare*
Mycobutin cps.

Oxazolidin-2-ony



- **linezolid**

- syntetické chemoterapeutikum

- MÚ: inhibuje proteosyntézu vazbou na 23S rRNA 50S podjednotky ribozómu a brání vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, jenž je nezbytnou součástí translačního procesu

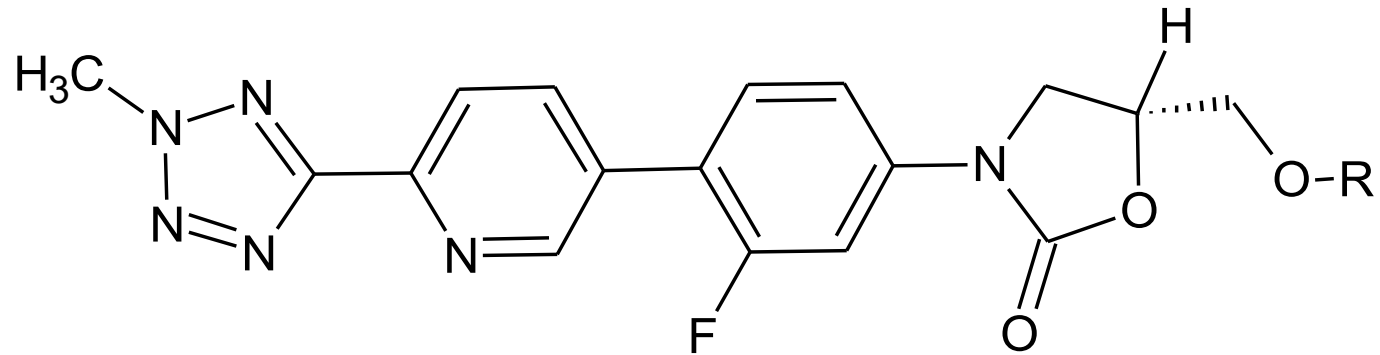
- spektrum: jen G⁺ : aerobi: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*; anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*

- určen pro nozokomiální i „normální“ pneumonie, komplikované záněty kůže a měkkých tkání

- vedlejší účinky: inhibice MAO, myelosuprese

Zyvoxid® por tbl, inf sol

Oxazolidin-2-ony



R = H

tedizolid

R = P=O(OH)₂

tedizolid fosfát

Sivextro ® tbl. obd.

- akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur
- spektrum : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, skupina *Streptococcus anginosus* (zahrnující *S. anginosus*, *S. intermedius* a *S. constellatus*), *Staphylococcus lugdunensis* (citlivost zatím ověřena jen *in vitro*)