

## **Antibakteriální chemoterapeutika 2**

### 1. $\beta$ -laktamová antibiotika

#### 1.1 Peniciliny

#### 1.2 Cefalosporiny

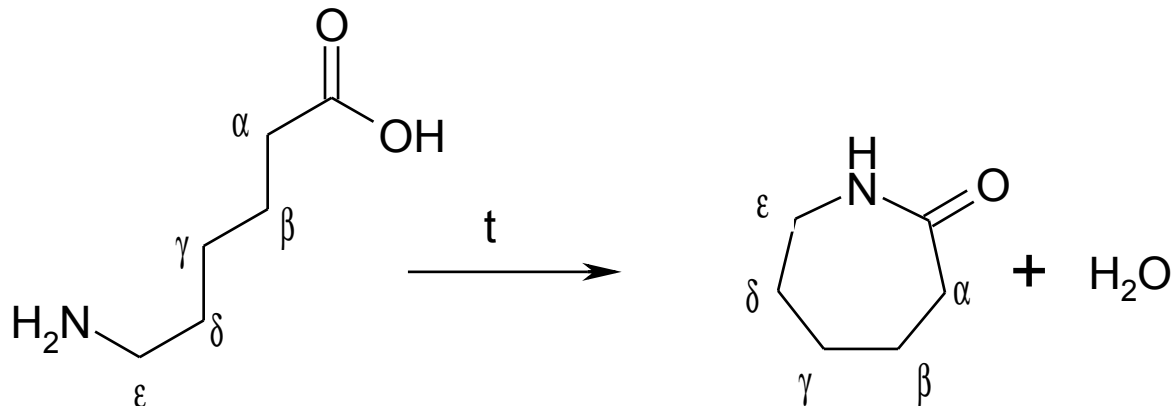
### 2. Polypeptidová antibiotika

### 3. Makrolidová antibiotika

### 4. Aminoglykosidová antibiotika

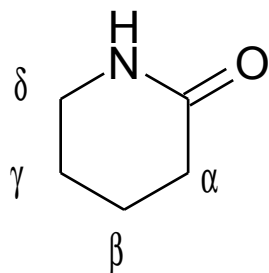
# $\beta$ -laktamová antibiotika

Laktamy = vnitřní amidy aminokyselin

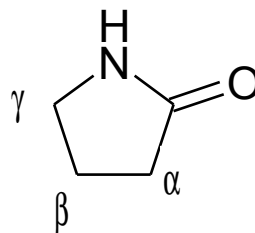


6-aminohexanová kys.  
 **$\epsilon$ -aminokapronová kys.**

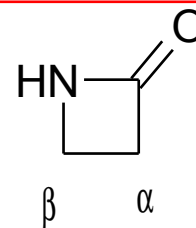
azepan-2-on  
 **$\epsilon$ -kaprolaktam**



piperidin-2-on  
 **$\delta$ -valerolaktam**

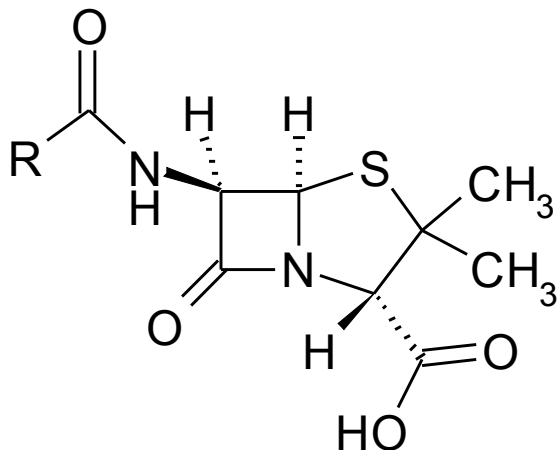


pyrrolidin-2-on  
 **$\gamma$ -butyrolaktam**



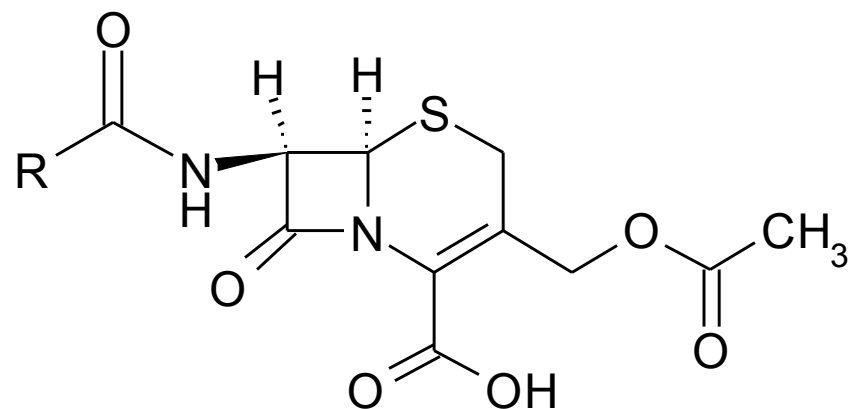
azetidin-2-on  
 **$\beta$ -propiolaktam**

## $\beta$ -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

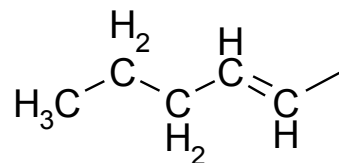
1943 – Málek, Fragner, Herold, Hais aj. – Mykoin BF 510

# Peniciliny

## Původní „amorfní penicilin“

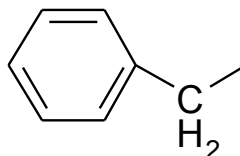
R

Penicilin



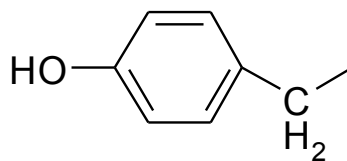
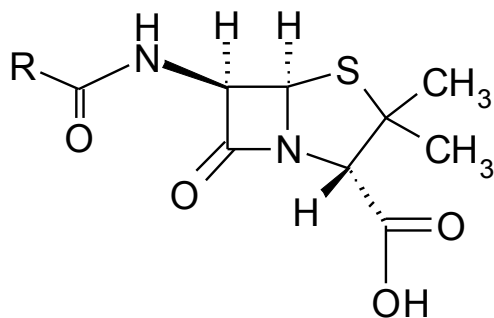
pentenyl-

F



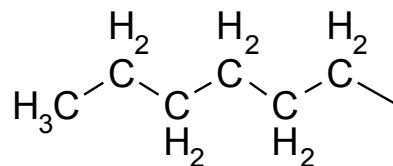
benzyl-

G



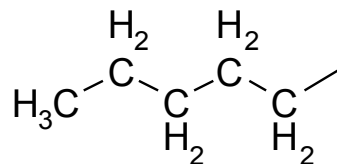
*p*-hydroxybenzyl-

X



heptyl-

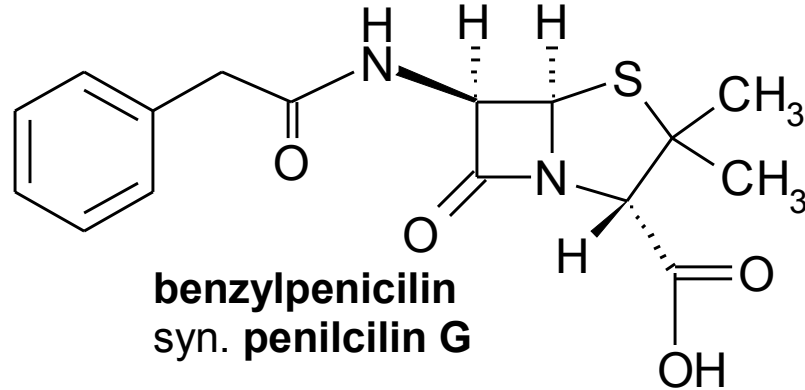
K



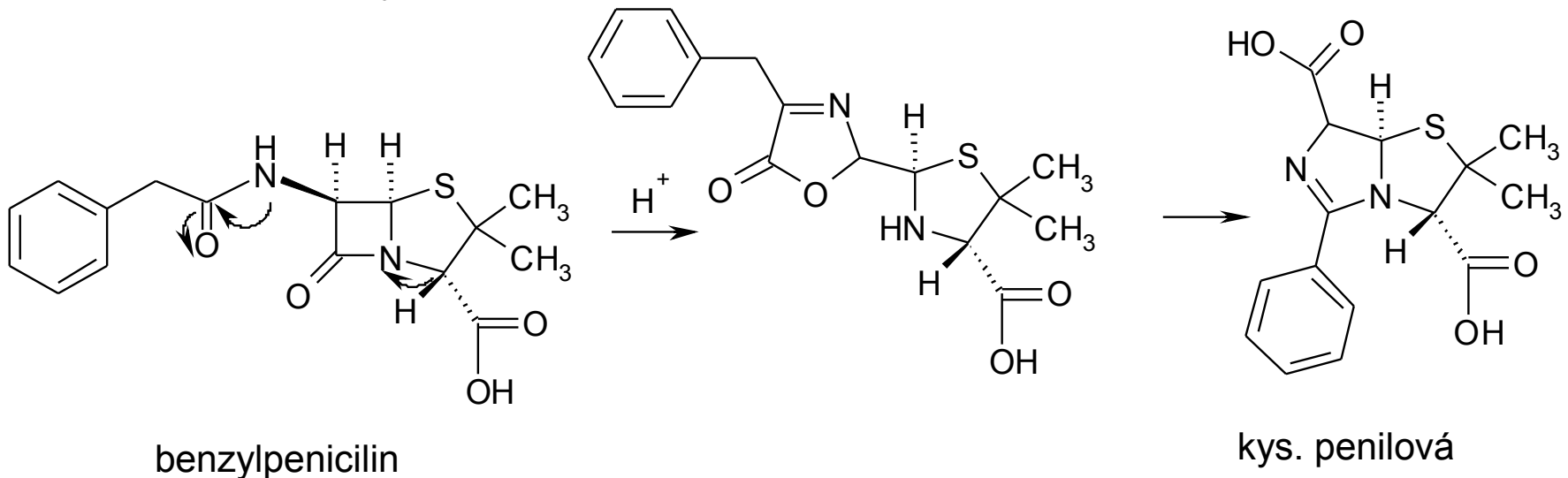
amyl-

dihydro-F

Peniciliny  
**Benzylpenicilin a jeho problémy**



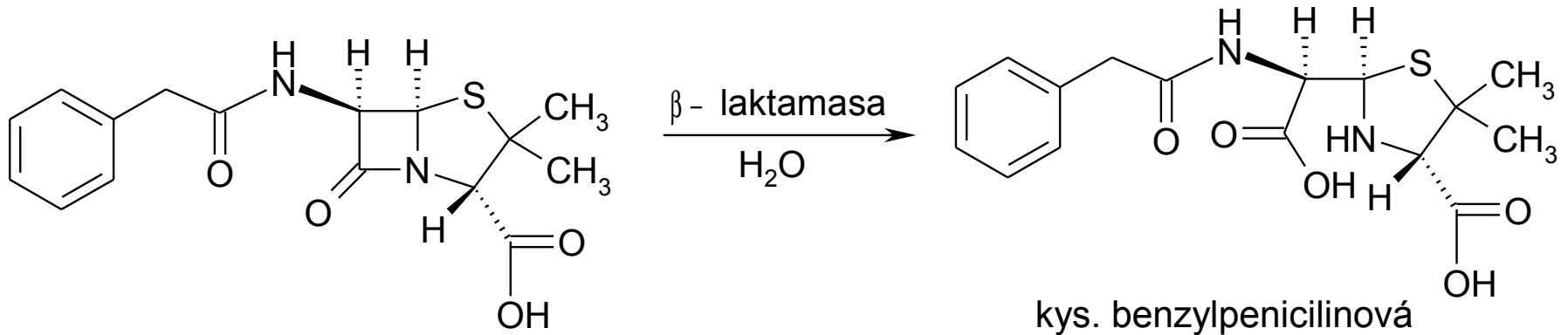
- produkce benzylpenicilinu  $\uparrow$  přidáním fenylactoové kys. do živné půdy
- Problémy:
- slabá vazba na bílkoviny  $\Rightarrow$  rychlé vylučování  $\Rightarrow$  nutné časté podání
  - nestálost v kyselém prostředí – viz reakční schéma  $\Rightarrow$  nempžnost p.o. aplikace



# Peniciliny

## Benzylpenicilin a jeho problémy

3. Citlivost vůči penicilinasám ( $\beta$ -laktamasám) – viz schéma



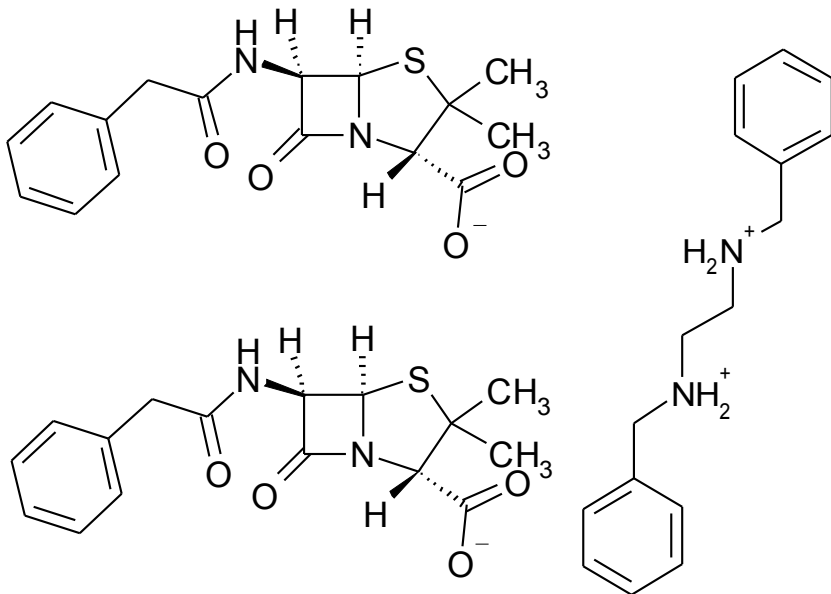
4. Rel. úzké spektrum – jen  $G^+$  (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis* ...)

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

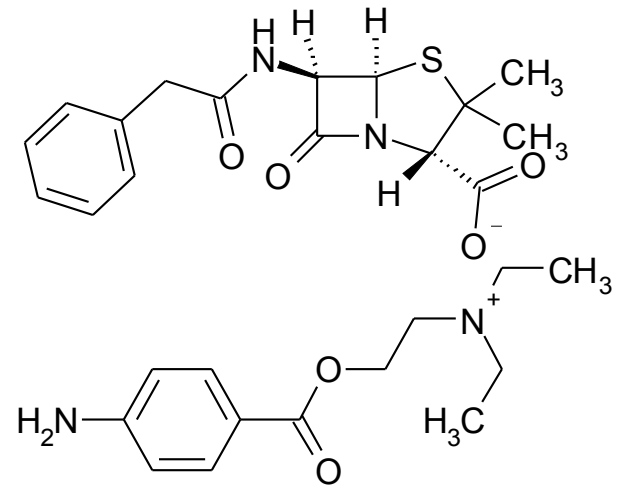
# Peniciliny

## Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 1. – špatně rozpustné soli s org. bazemi



**benzathin-benzylpenicilin**  
Pendepon® inj. sic.



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

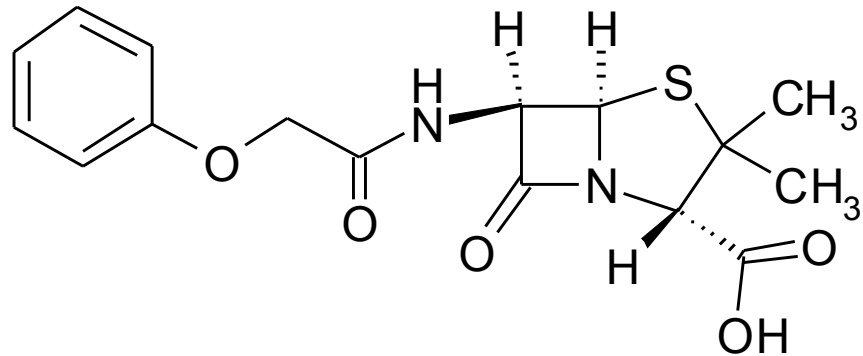
•depotní formy pro i.m. injekce



# Peniciliny

## Řešení problémů benzylpenicilinu

Ad 2. – ↑ stálosti v kyselém prostředí



### fenoxymethylpenicilin

syn. **penicilin V**

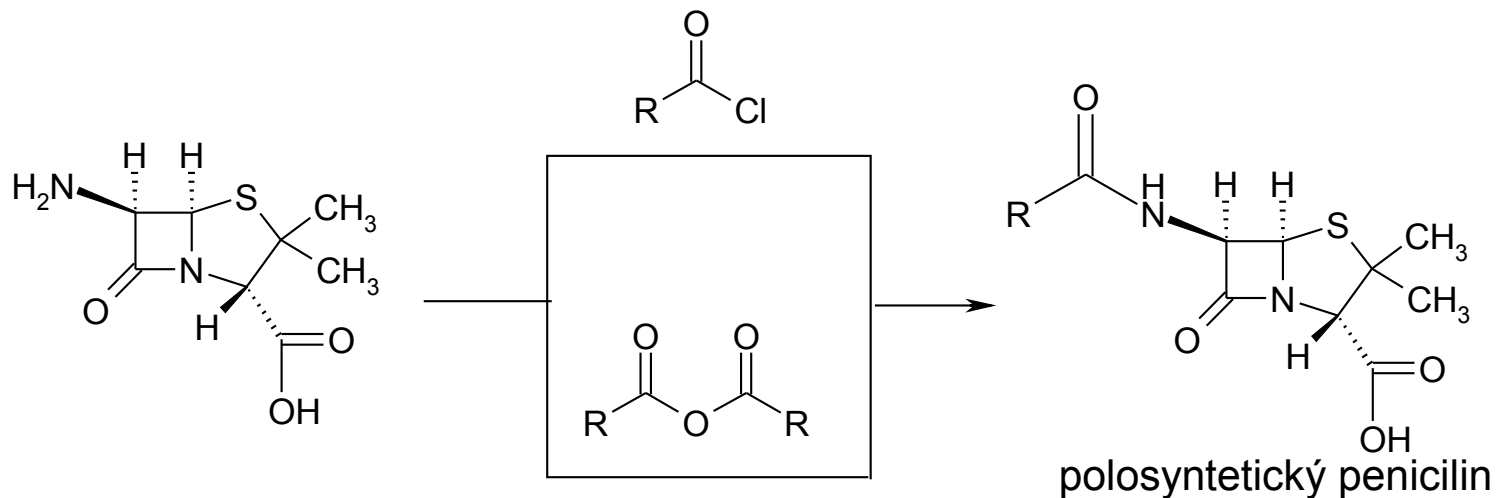
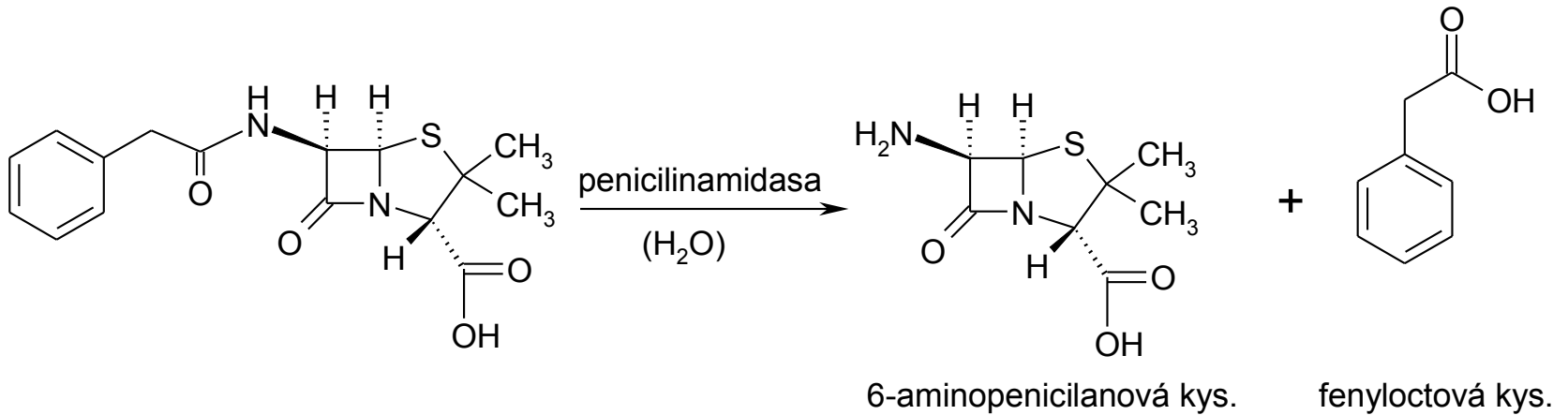
- získán přidáním fenoxyoctové kys. do živné půdy
    - vhodný pro p.o. aplikaci
- V-Penicilin<sup>®</sup>, Ospen<sup>®</sup>

# Peniciliny

## Řešení problémů benzylpenicilinu – **polosyntetické peniciliny**

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

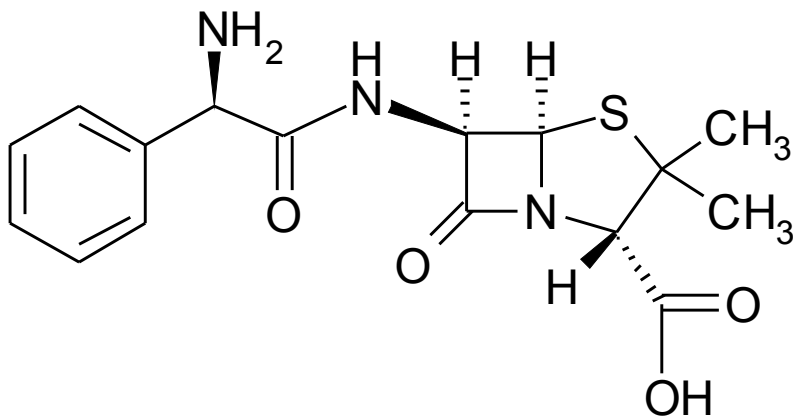
• používám mikrob, který ji produkuje (např. *E. coli*)



## Peniciliny

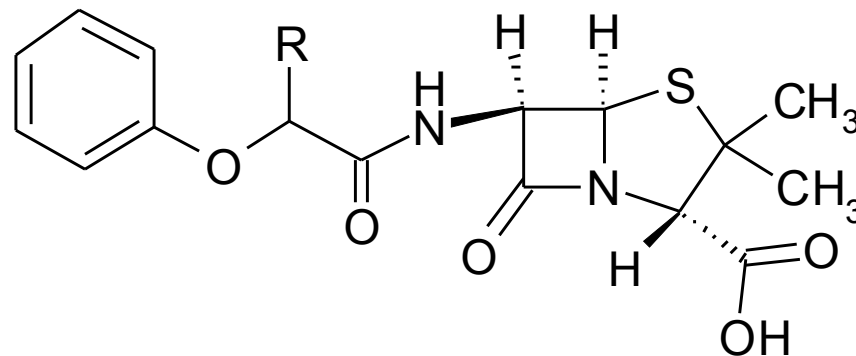
### Převážně polosyntetické peniciliny stálé v kyselém prostředí

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



**ampicilin**

Ampicilin<sup>®</sup> cps., inj sic.



R = -H

**fenoxymethylpenicilin**

V-Penicilin<sup>®</sup> tbl., Oспен  
tbl. obd.

R = -CH<sub>3</sub>

**fenethicilin**

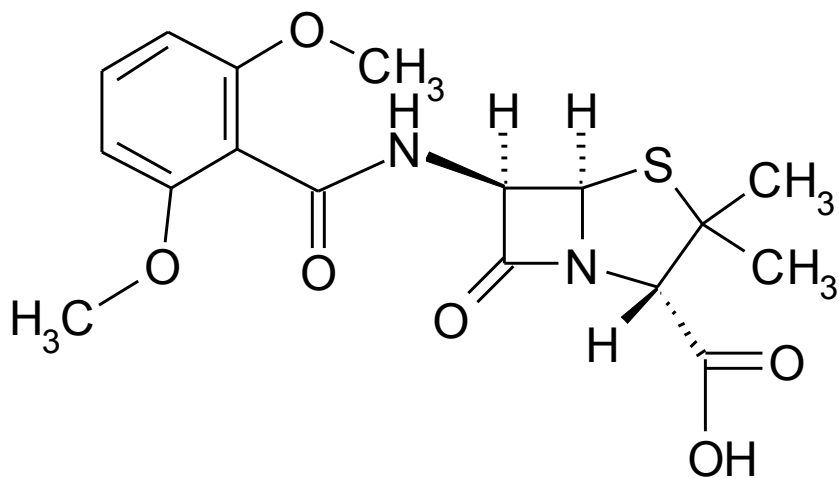
R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**propicilin**

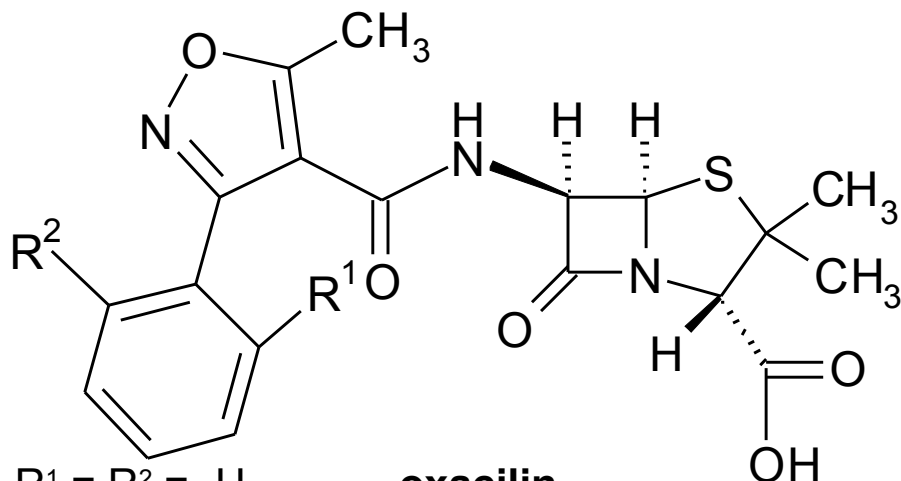
# Peniciliny

## Polosyntetické peniciliny odolné vůči $\beta$ -laktamasám

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



**metcilin**



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = -H

**oxacilin**

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

R<sup>1</sup> = -Cl, R<sup>2</sup> = -H

**kloxacilin**

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = -Cl

**dikloxacilin**

R<sup>1</sup> = -Cl, R<sup>2</sup> = -F

**flukloxacilin**

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

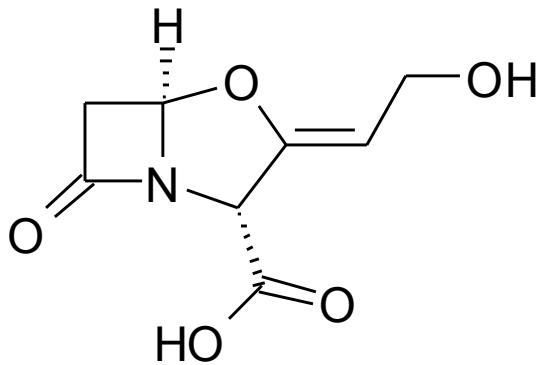
# Peniciliny

Jiný přístup ke ↑ odolnosti vůči  $\beta$ -laktamasám –

## inhibitory $\beta$ -laktamas

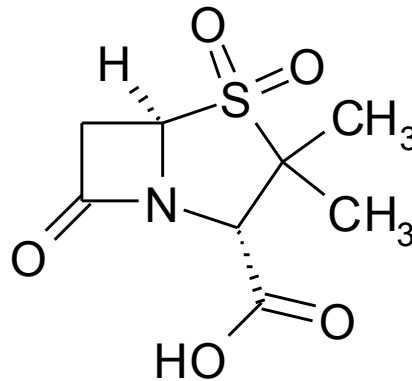
• látky s  $\beta$ -laktamovým kruhem, vážou se na akt. místo enzymu s větší afinitou než antibiotikum a blokují ho

• používány v kombinaci s peniciliny



### klavulanová kyselina

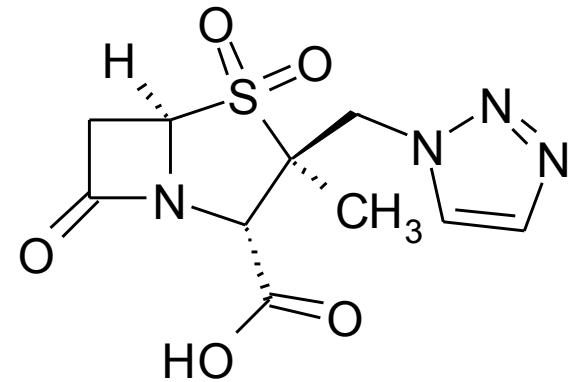
• izolována ze *Streptomyces clavuligerus*  
+ amoxicilin (Amoxiklav<sup>®</sup>, Augmentin<sup>®</sup>)  
+ tikarcilin (Timentin<sup>®</sup> inj. sic.)



4,4-dioxopenicilanová kys.

### sulbaktam

Betrimon<sup>®</sup>  
+ ampicilin (Ampisucillin<sup>®</sup> inj. plv. sol.)

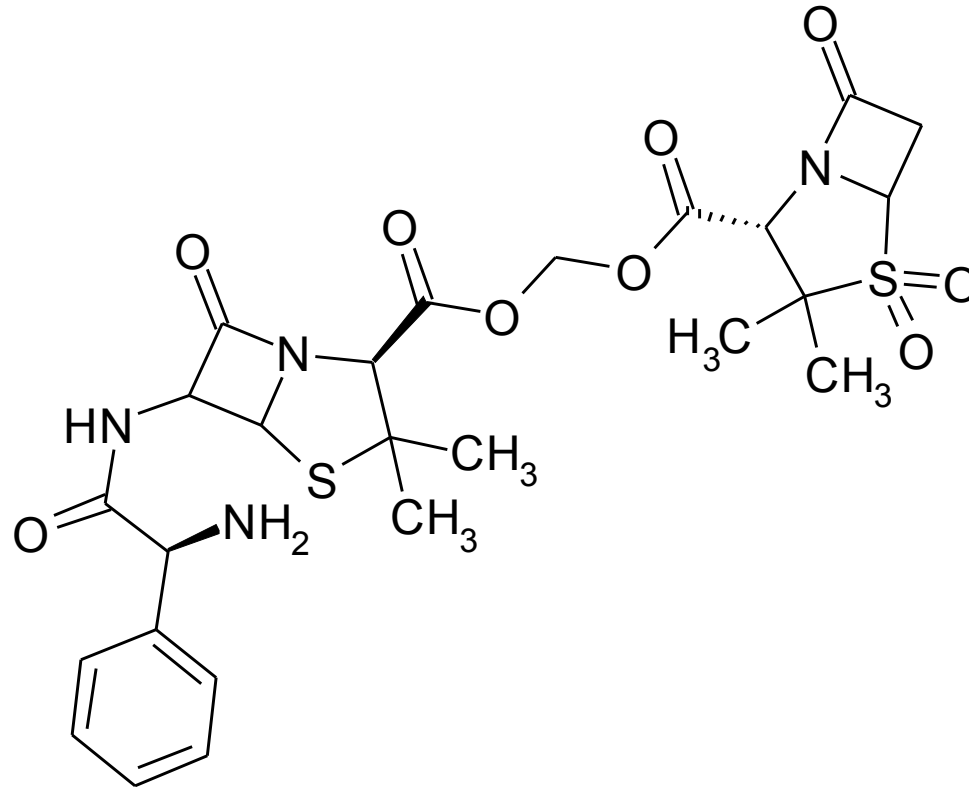


### tazobaktam

+ piperacilin (Tazocin<sup>®</sup> inj. sic.)

## Peniciliny

Kombinace penicilinu s inhibítořem  $\beta$ -laktamasy v jedné molekule



smíšený ester ampicilinu a sulbaktamu s methandiolořem

•proléčivo obou složek

**sultamicilin**

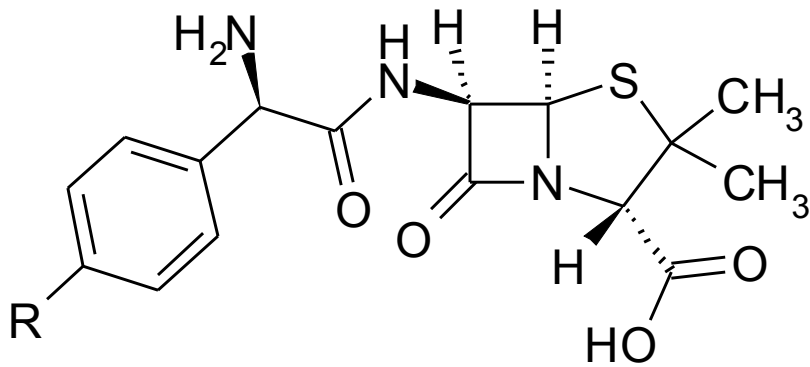
Bitamon<sup>®</sup> inj. sic., Unasyn<sup>®</sup> tbl. obd.

## Peniciliny

### Peniciliny s rozšířeným spektrem

Ad 4. – zavedení hydrofilního substituentu do  $\infty$ -polohy acylu na aminoskupině 6-aminopenicilanové kys.  $\Rightarrow$  **rozšíření spektra penicilinů i na G<sup>-</sup>**

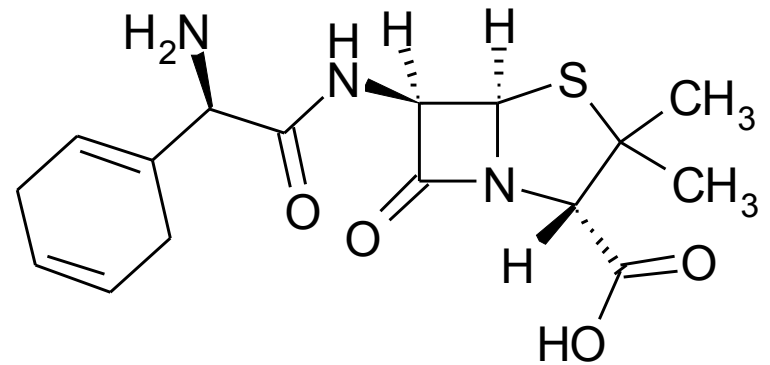
Látky s volnou primární aminoskupinou



R = -H    **ampicilin**

R = -OH    **amoxycilin**

Amoclen<sup>®</sup>, Amopen<sup>®</sup>

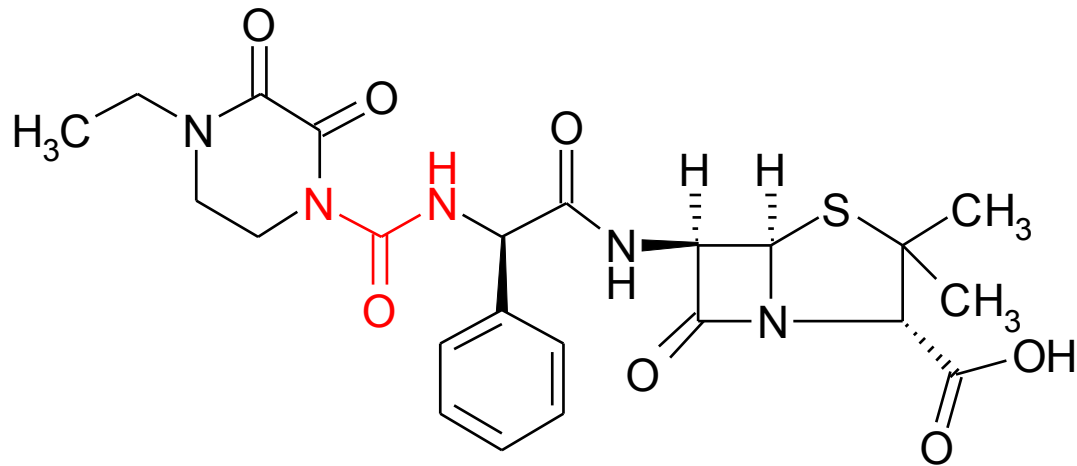


**epicilin**

## Peniciliny s rozšířeným spektrem- ureidopeniciliny

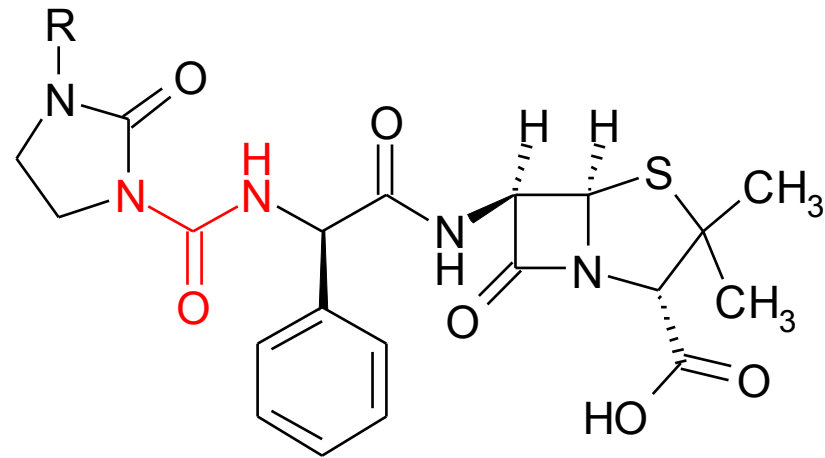
Látky, u nichž je aminoskupina v  $\alpha$ -poloze acylu součástí močovinnového seskupení = **ureidopeniciliny** = „antipseudomonádové“ peniciliny

•spektrum zahrnuje *Pseudomonas aeruginosa*



**piperacilin**

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



R = H-

**azlocilin**

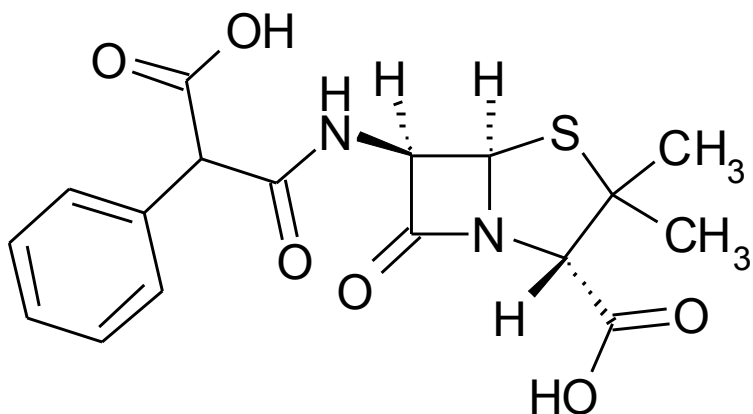
R = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-

**mezlocilin**

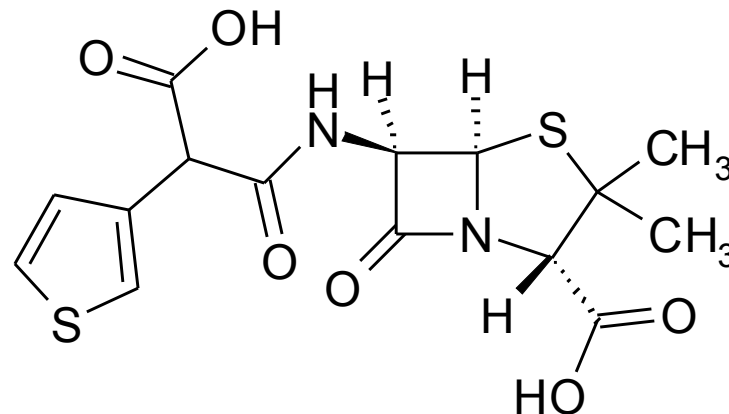
•závažné infekce včetně *otitis media*, CNS ...



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



**karbenicilin**



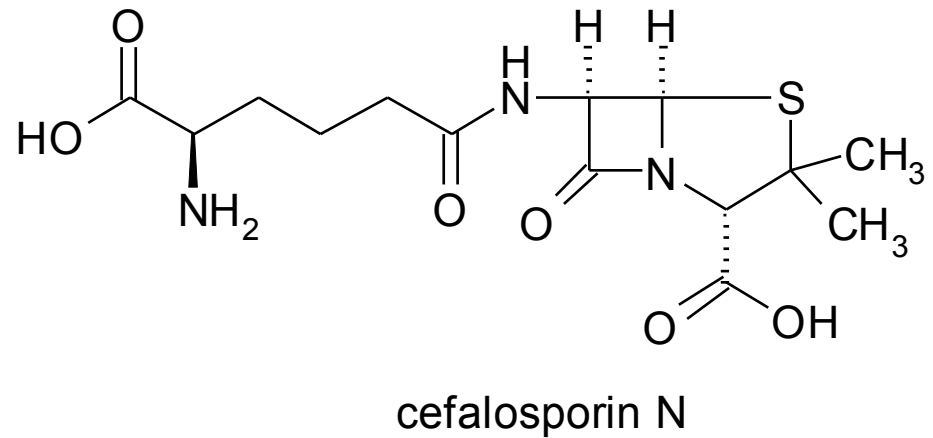
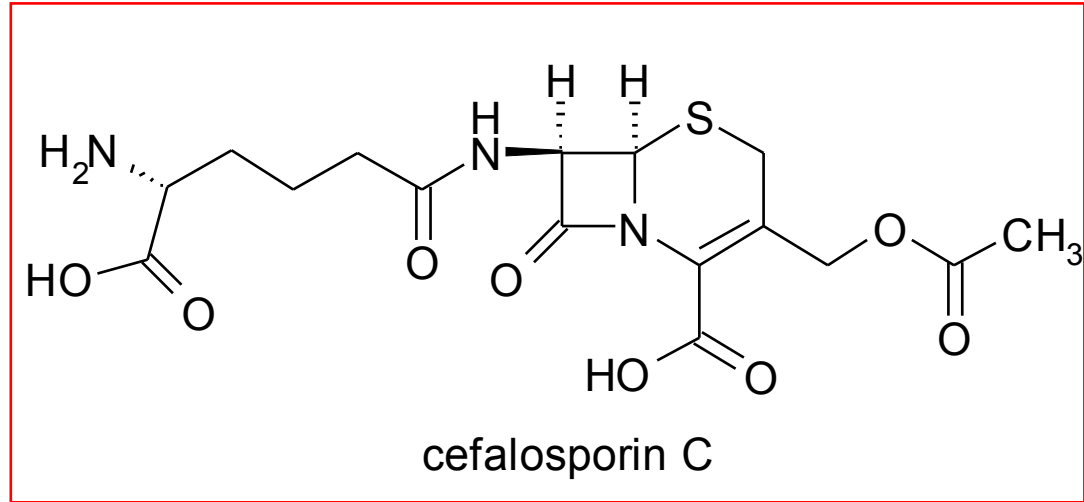
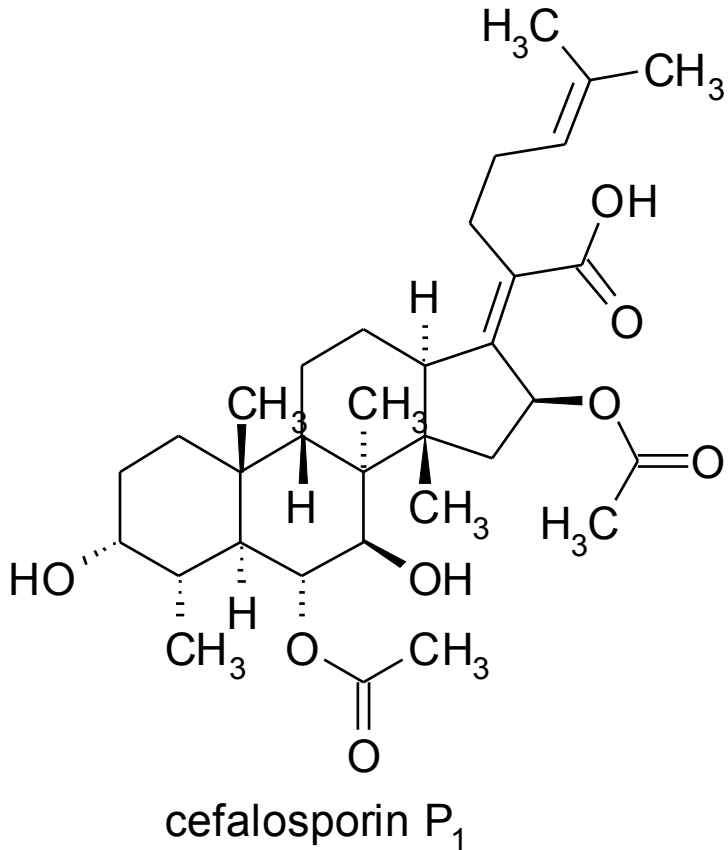
**tikarcilin**

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

•analogie kruhů (benzen – thiofen)

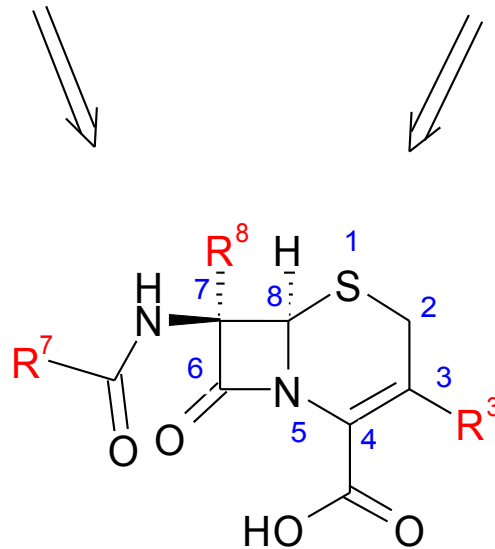
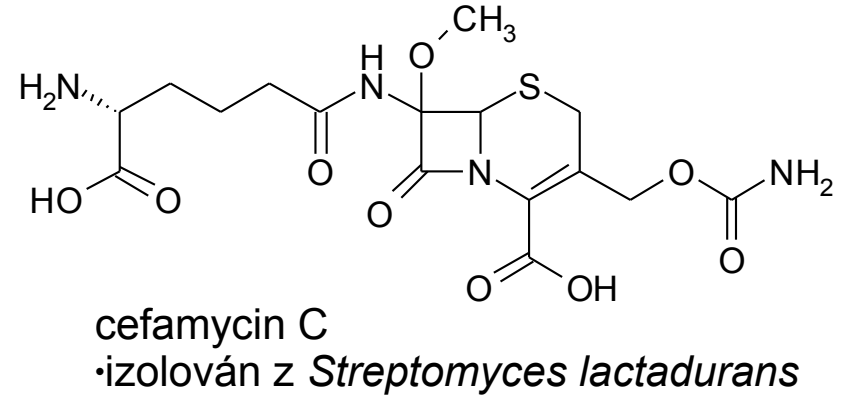
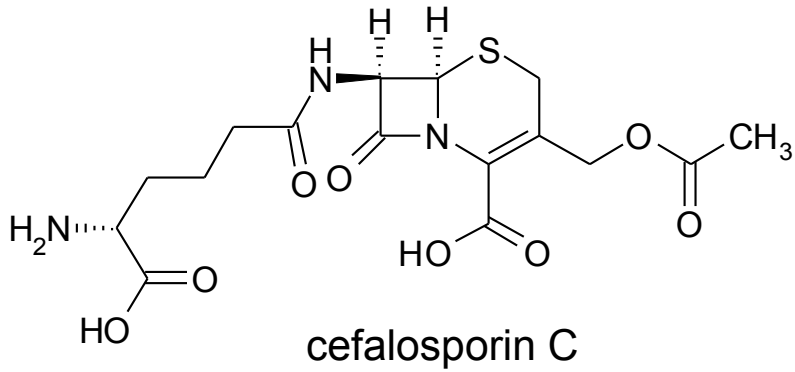
# Cefalosporiny

houby *Cephalosporium spp.* (1948)

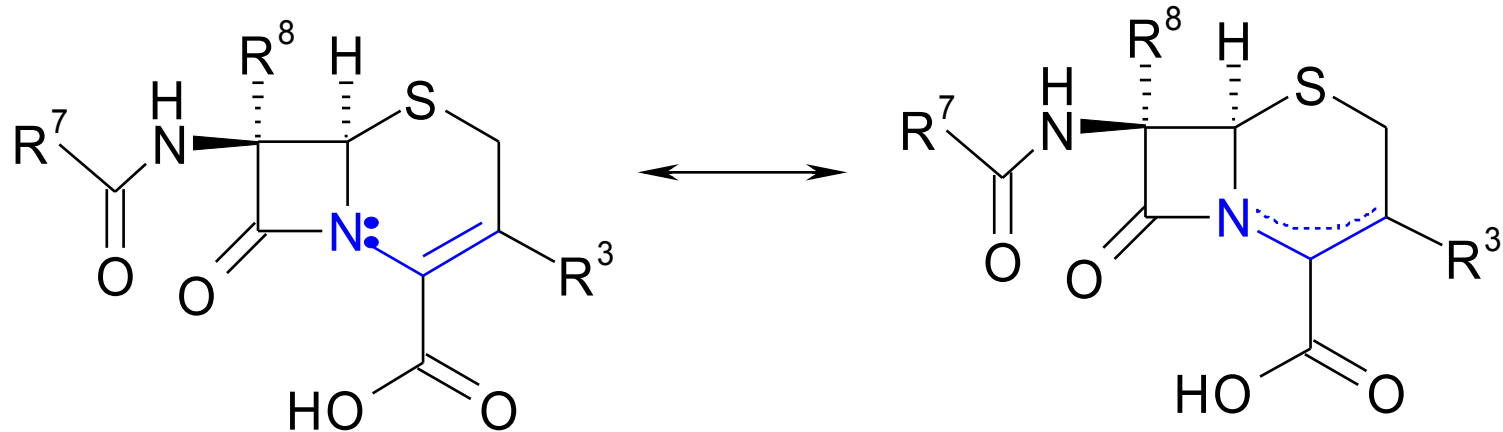


... a další struktury

## Cefalosporiny Obecná struktura



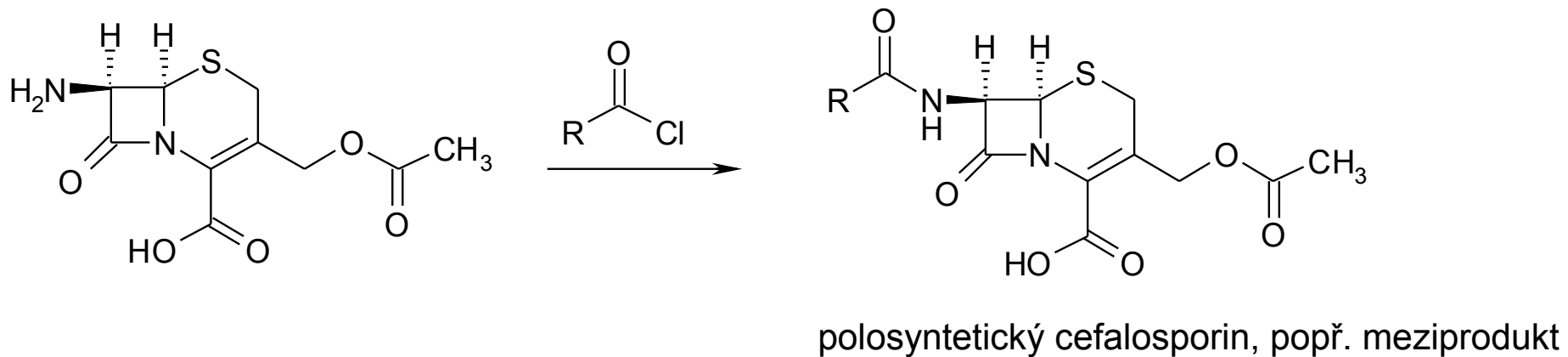
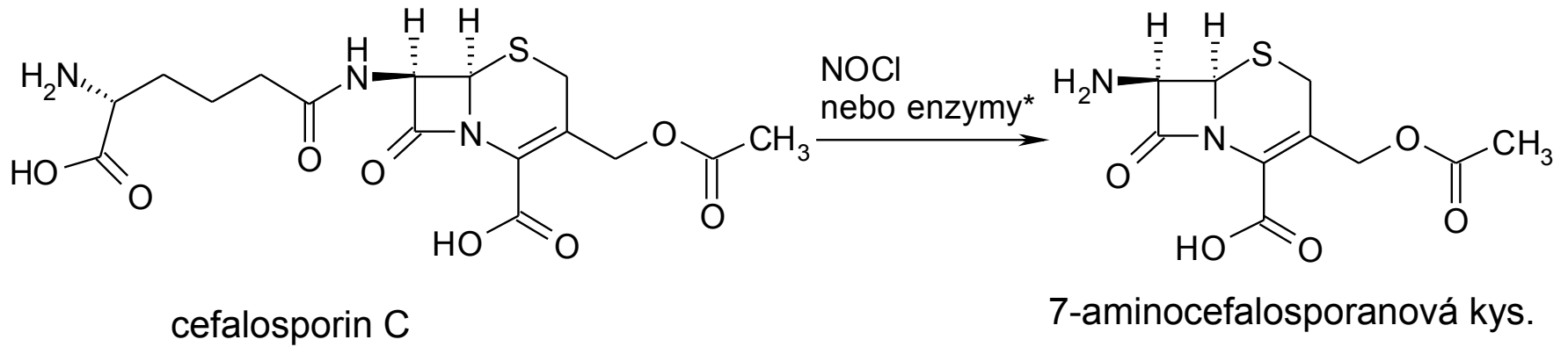
## Cefalosporiny Vlastnosti



- 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  $\beta$ -laktamasám (cefalosporinasám)

## Cefalosporiny

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

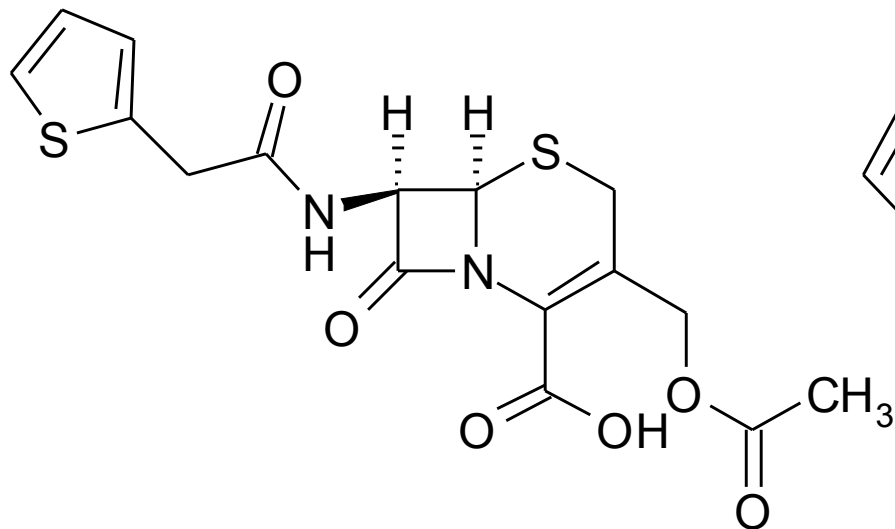


\* glutarylacylasa + oxidasa D-aminokyselin

## Cefalosporiny

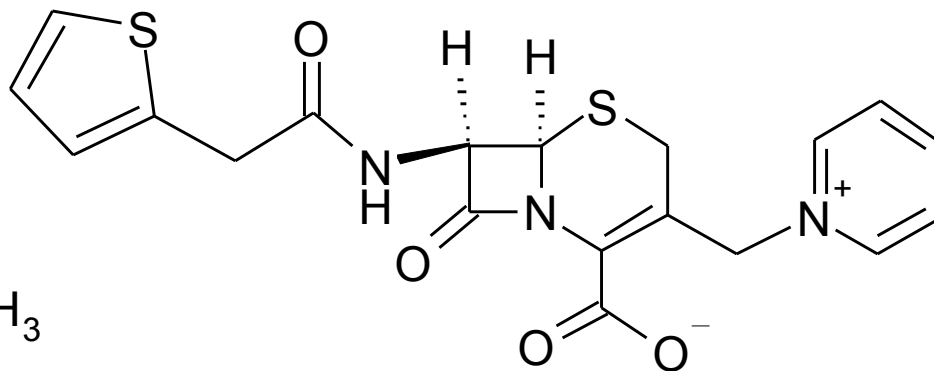
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

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



**cefalotin**

Cefalotin® Biotika inj. sic.

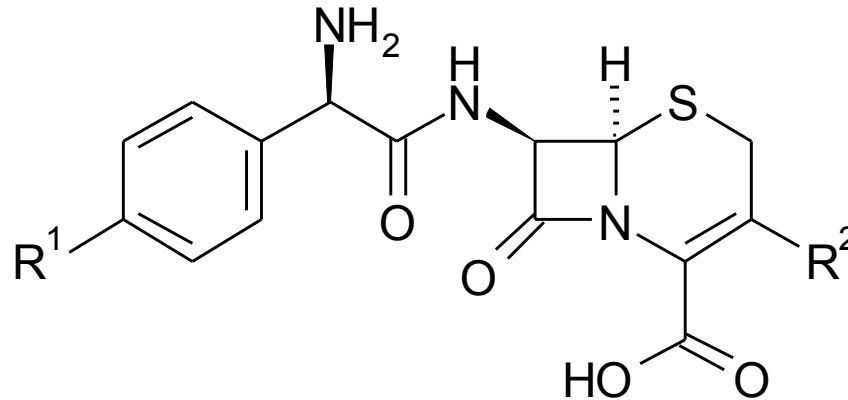


**cefaloridin**

## Cefalosporiny

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

2. generace – pro perorální podání



R<sup>1</sup>= -H, R<sup>2</sup>= -CH<sub>3</sub>

**cefalexin**

Cefaclen<sup>®</sup> cps.

R<sup>1</sup>= -OH, R<sup>2</sup>= -CH<sub>3</sub>

**cefadroxil**

Biodroxil<sup>®</sup> tbl. obd.

R<sup>1</sup>= -H, R<sup>2</sup>=Cl

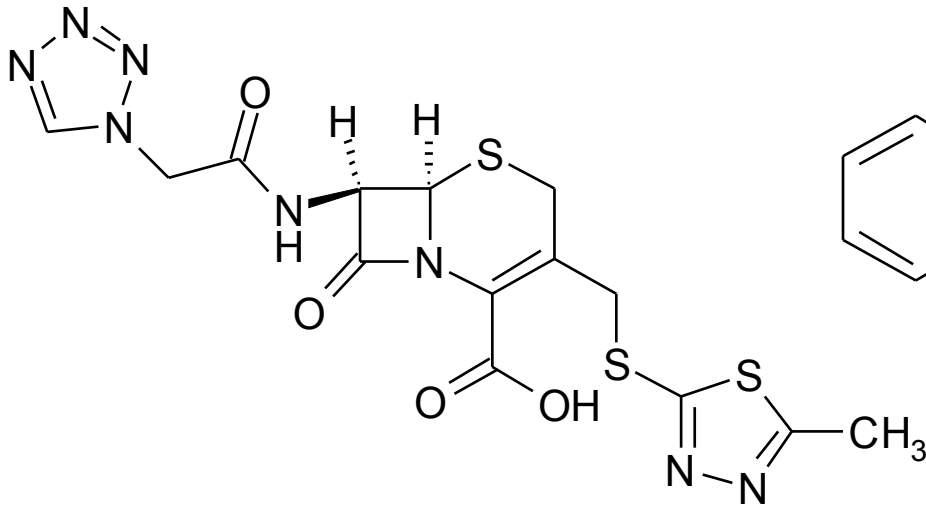
**cefaklor**

Ceclor<sup>®</sup> cps.

## Cefalosporiny

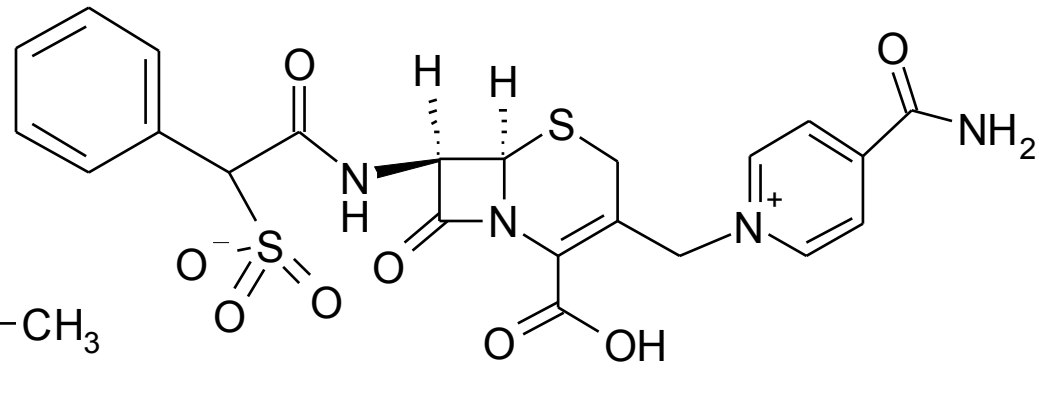
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

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



**cefazolin**

Kefzol® inj. sic.



**cefsulodin**

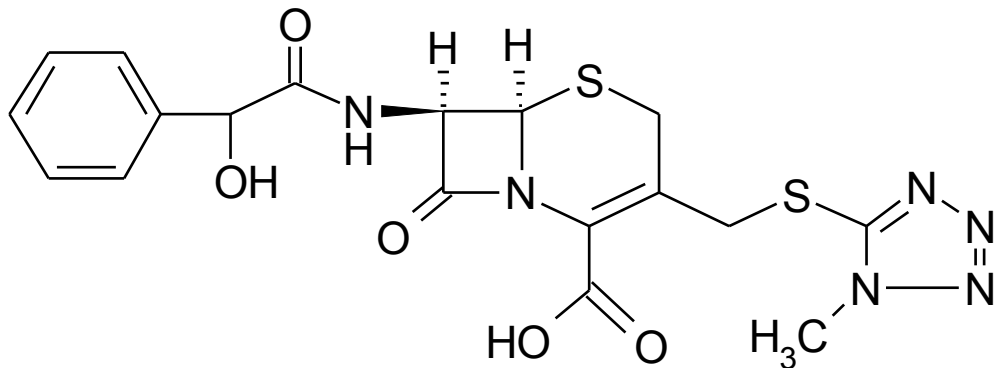
•*Pseudomonas*



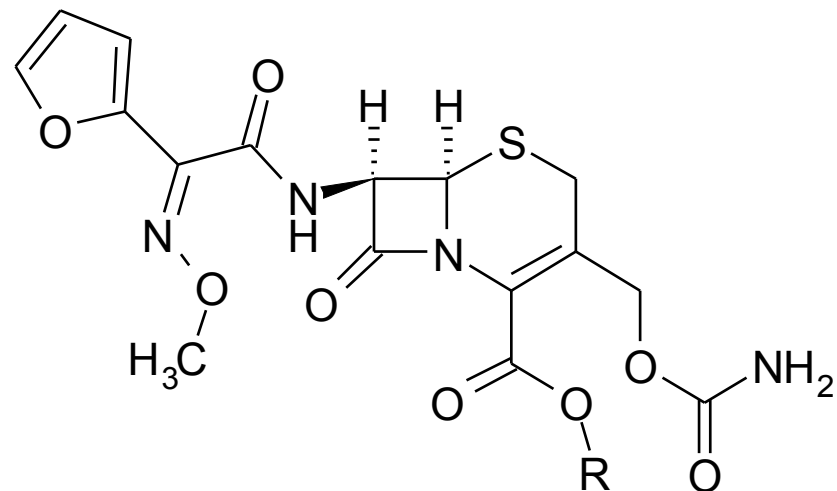
## Cefalosporiny

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

2. generace – pro parenterální i p.o. podání – velmi odolné vůči  $\beta$ -laktamase



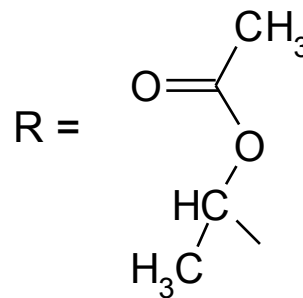
**cefamandol**



R = H-

**cefuroxim**

Ceroxim<sup>®</sup> tbl.



R =

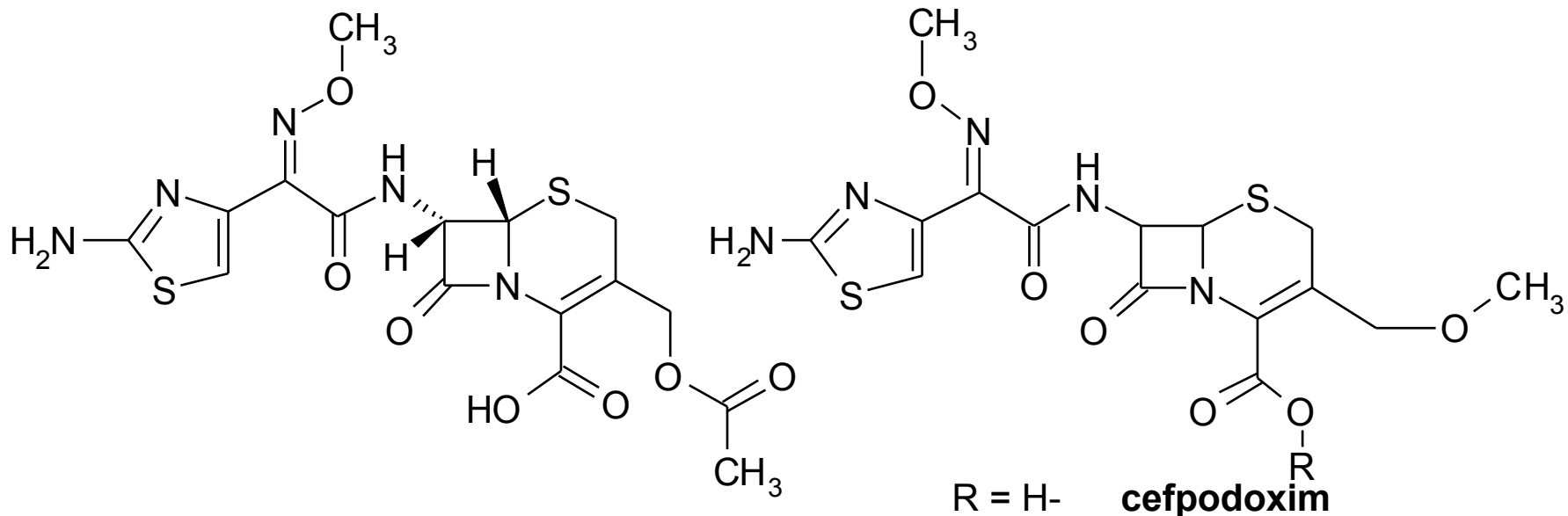
**cefuroxim axetil**

Zinnat<sup>®</sup> tbl. obd.

## Cefalosporiny

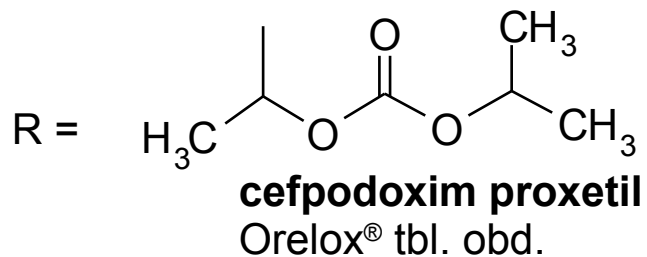
Látky odvozené od cefalosporinu C, tj. N-acylderiváty 7-aminocefalosporanové kys.

3. generace – pro parenterální a p.o. podání – velmi odolné vůči  $\beta$ -laktamase



**cefotaxim**

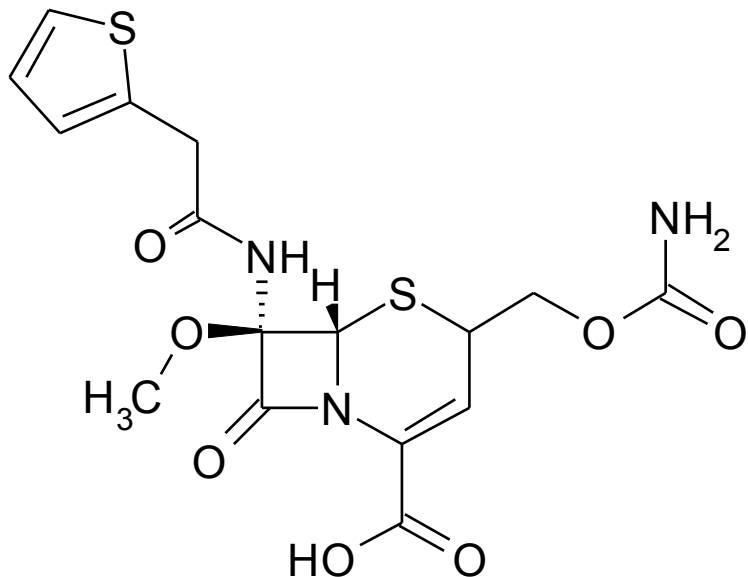
Claforan<sup>®</sup> inj. sic.



## Cefalosporiny

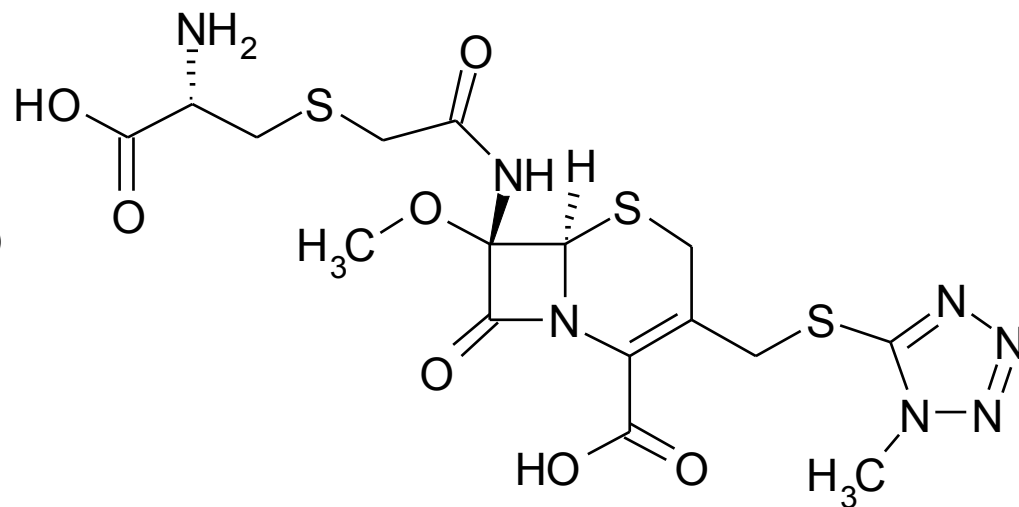
Látky odvozené od cefamycinu C, tj. N-acylderiváty 7-methoxy-7-aminocefalosporanové kys.

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



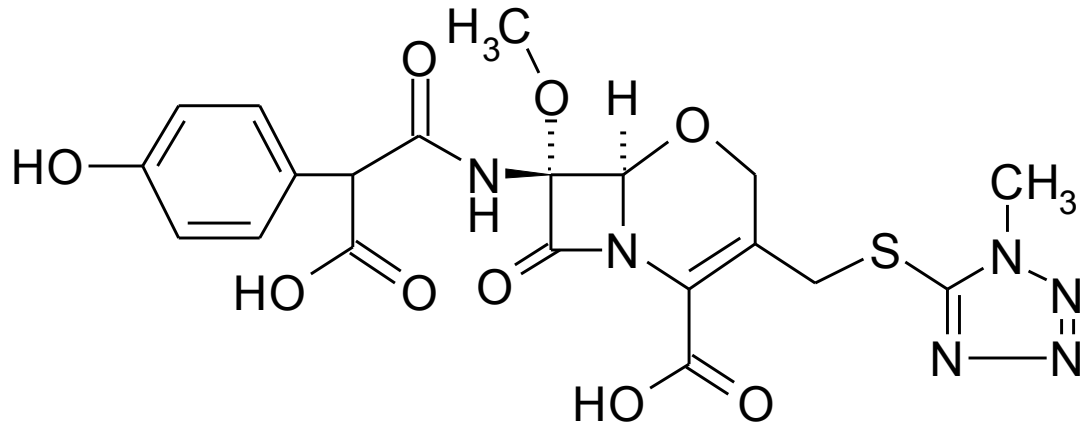
**cefoxitin**

Mefoxin® inj. sic.



**cefminox**

## Analoga cefalosporinů



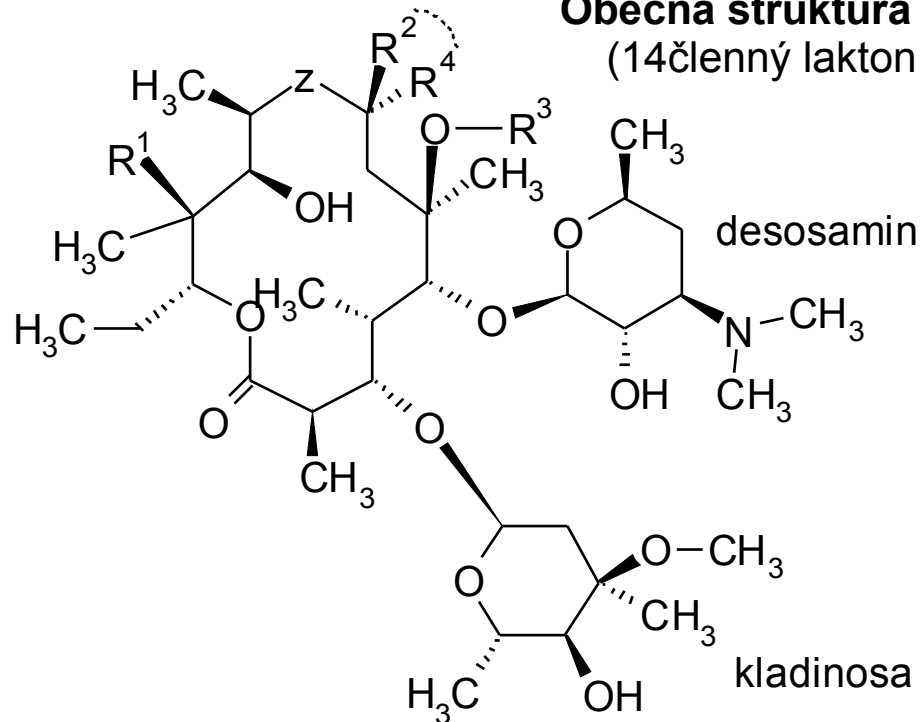
### **moxalaktam**

- 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)



R<sup>1</sup>= -OH, -H

Z = >C=O, >N(CH<sub>3</sub>), >C=N-O-CH<sub>3</sub>, >C=NOCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

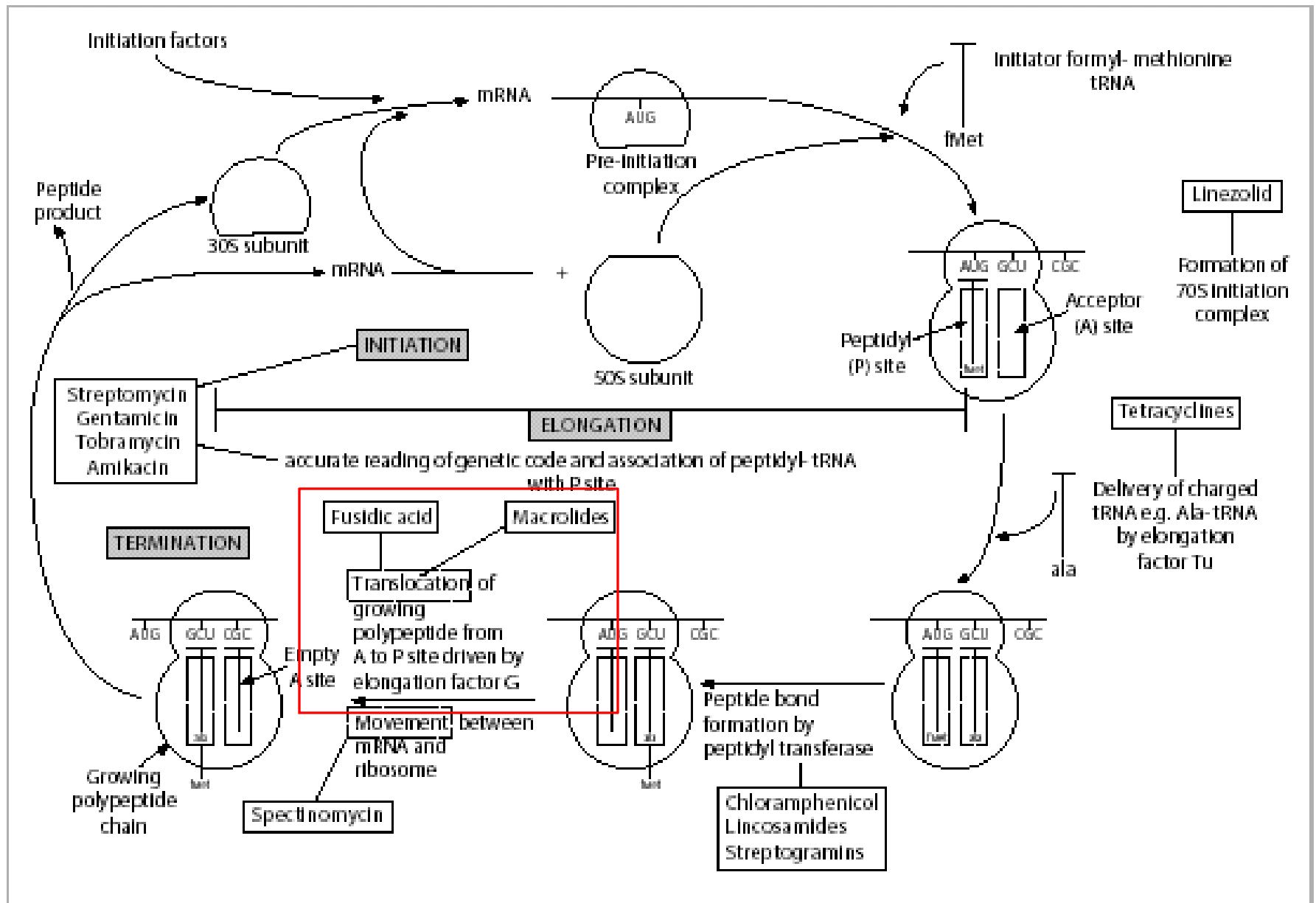
R<sup>2</sup>= -H, -F

R<sup>3</sup>= -H, -CH<sub>3</sub>

R<sup>4</sup>= -CH<sub>3</sub> nebo R<sup>2</sup>+R<sup>4</sup>= 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**

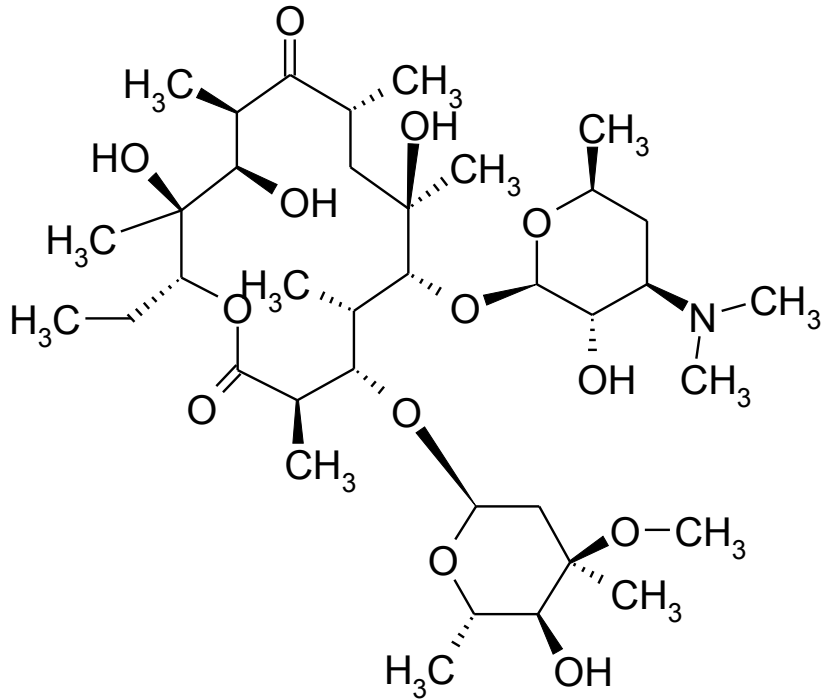
Spektrum:

G<sup>+</sup> i G<sup>-</sup>

*Neisseria, Haemophilus, Brahmanella, Legionella ...*

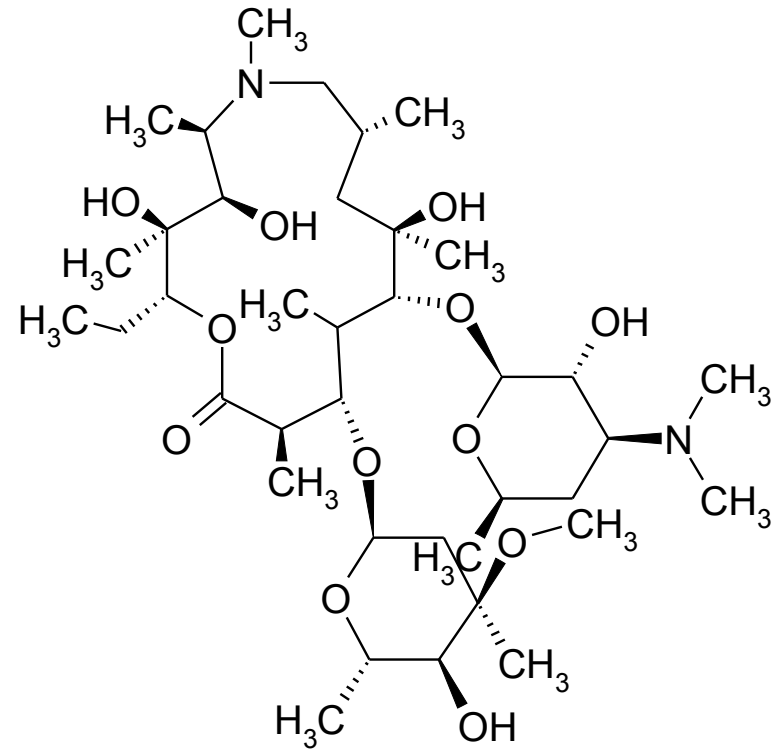
## Makrolidy

### 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.



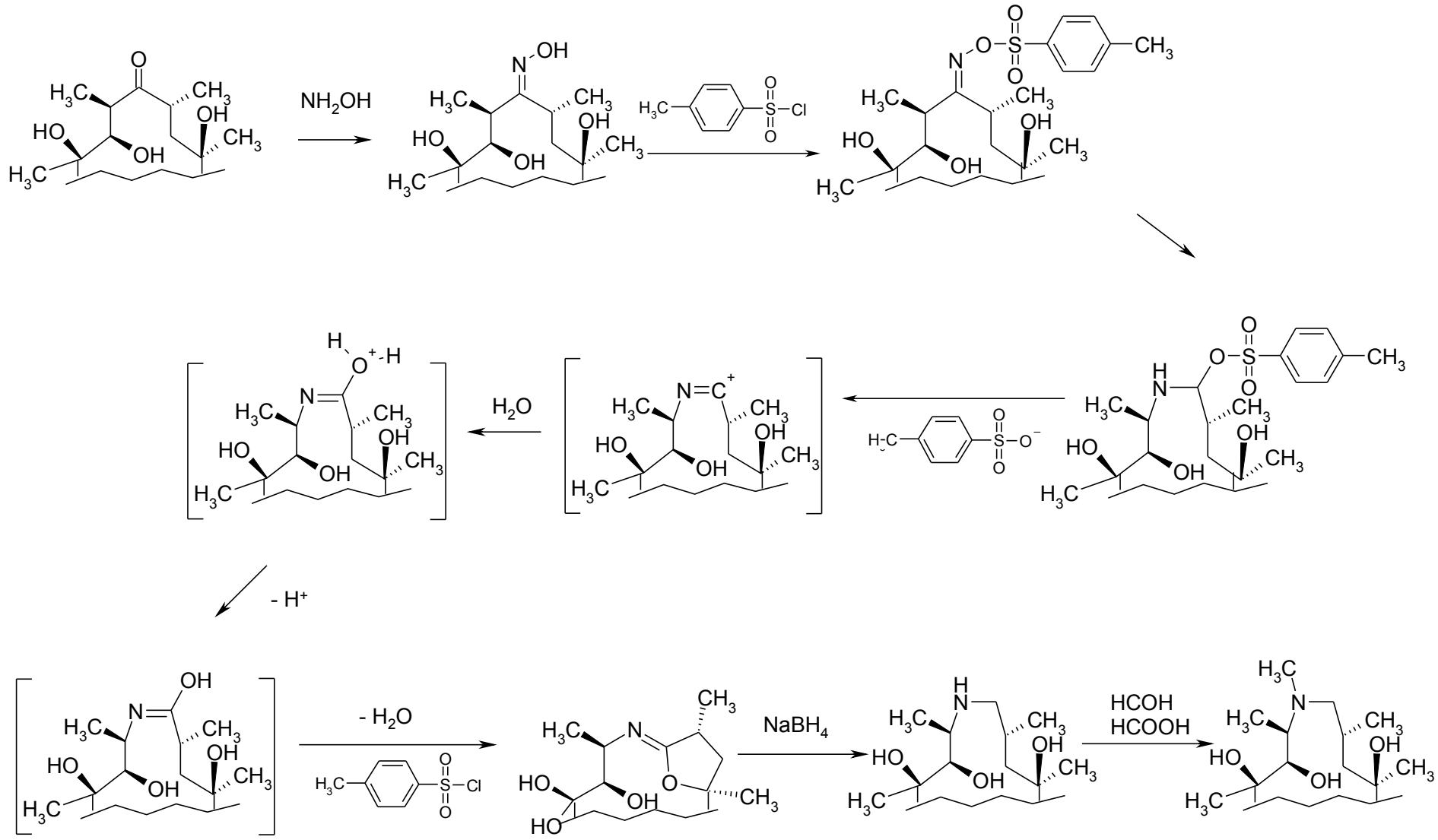
#### azithromycin

- polosyntetická sloučenina Sumamed® tbl. obd.



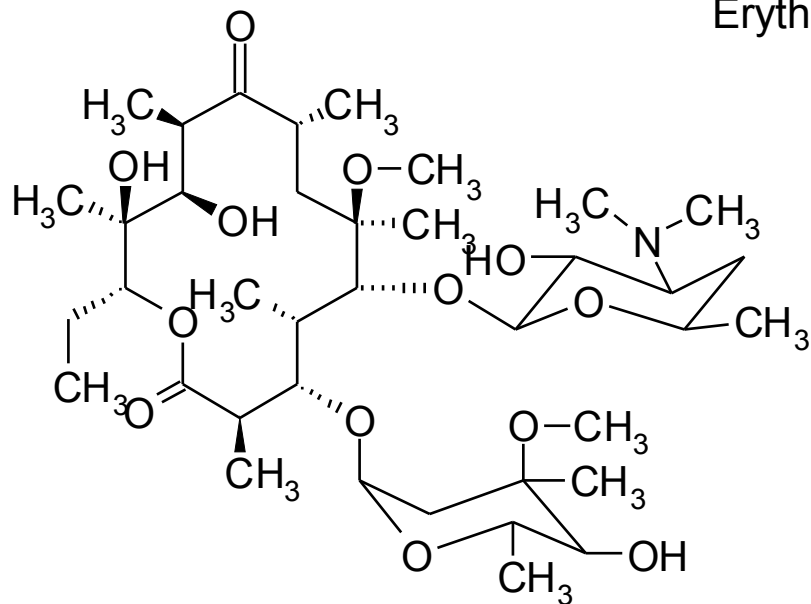
# Makrolidy

## Azithromycin z erythromycinu



## Makrolidy

Erythromycin a analogy

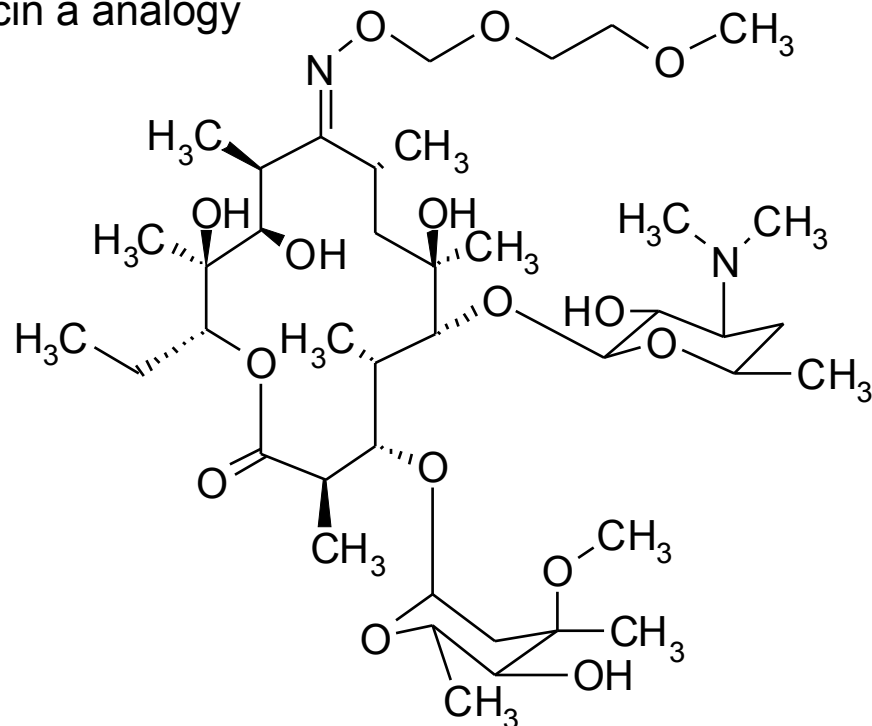


6-O-methylerythromycin

**klarithromycin**

• na *Mycobacterium avium*

Klacid® tbl. obd.

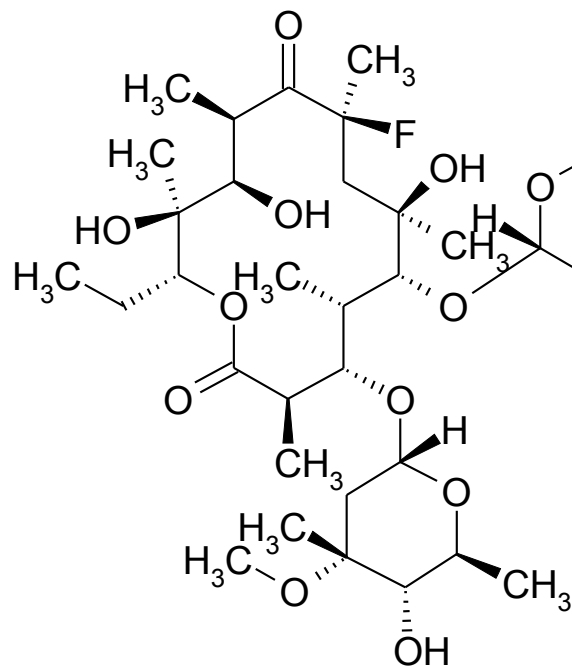


**roxithromycin**

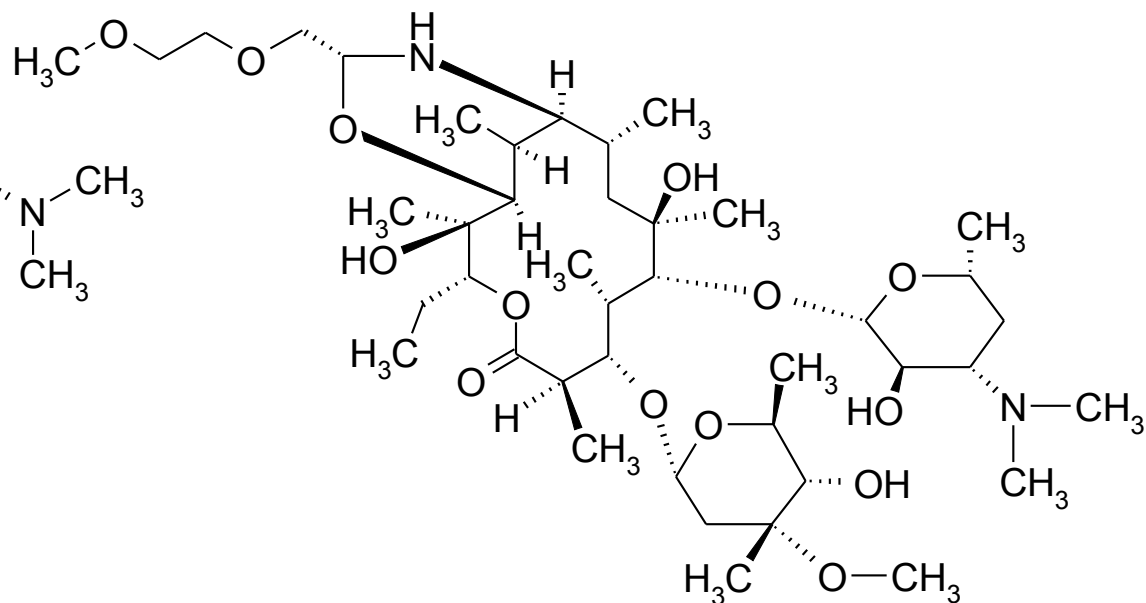
Rulid® tbl.

# Makrolidy

Erythromycin a analogy



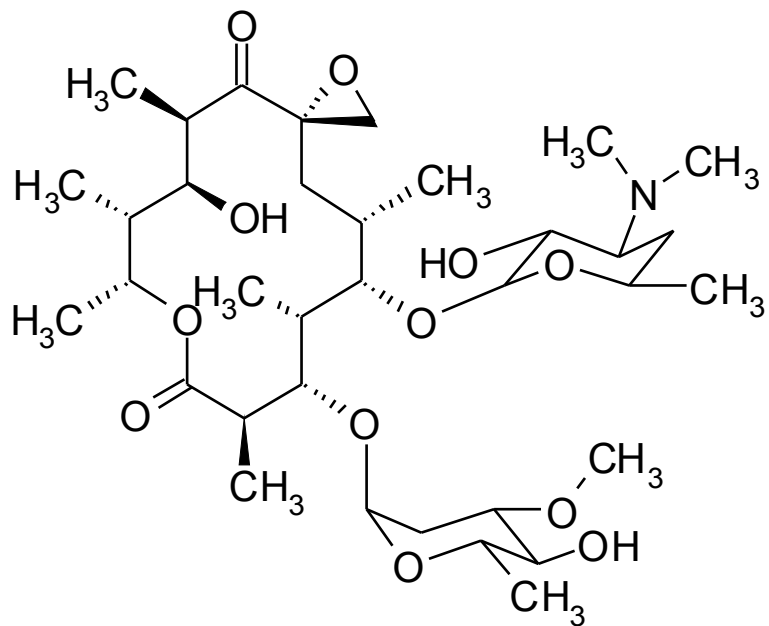
8-fluorerythromycin  
flurithromycin



dirithromycin

# Makrolidy

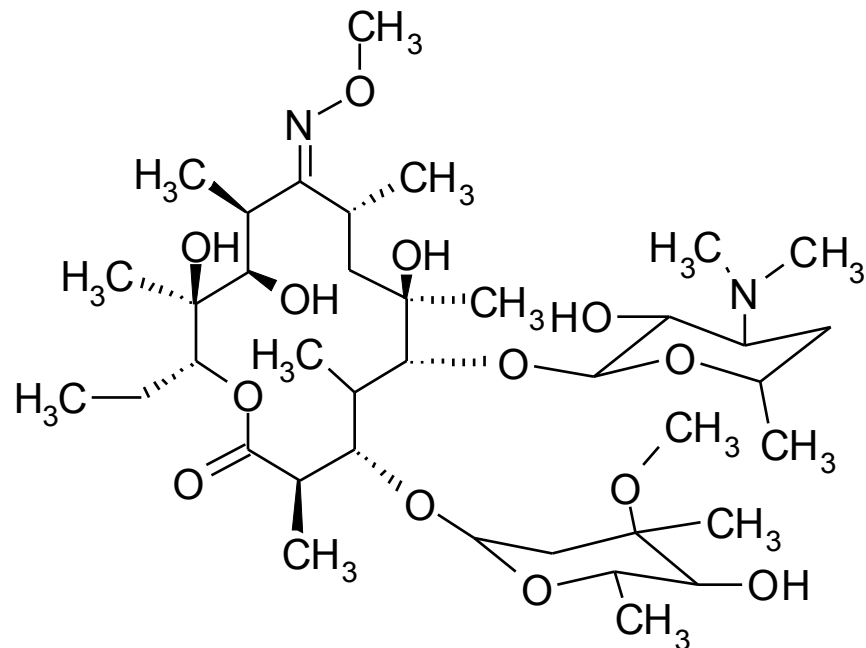
## Erythromycin a analogy



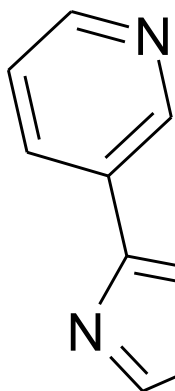
L-oleandrosa

### oleandomycin

•izolován r. 1954 ze *Streptomyces antibioticus*



### lexithromycin

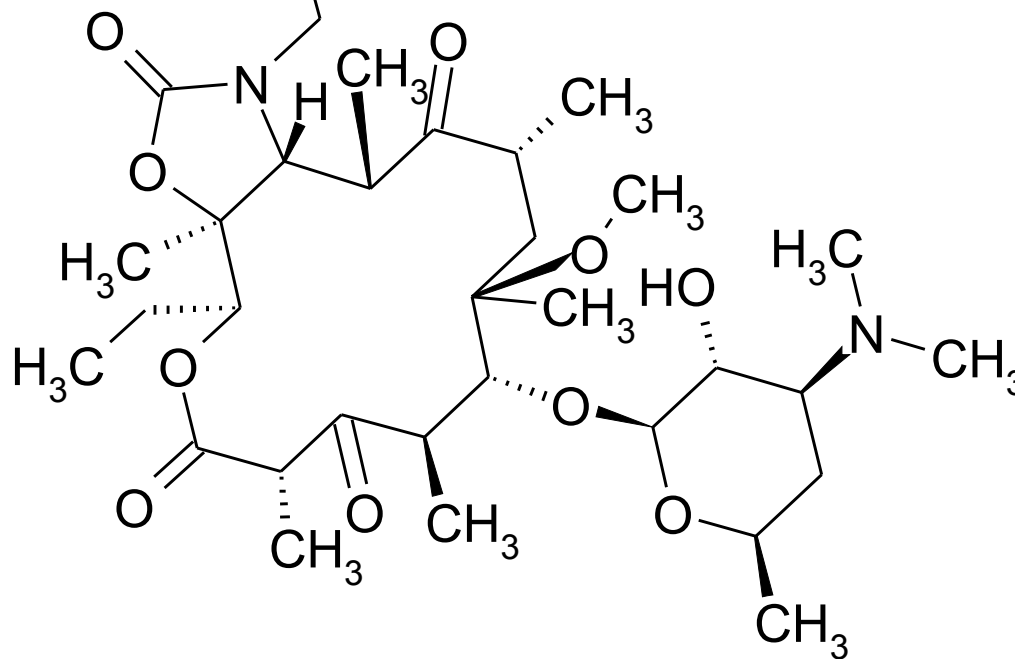


„Vzdálenější“ analoga erythromycinu – **Ketolidy**

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

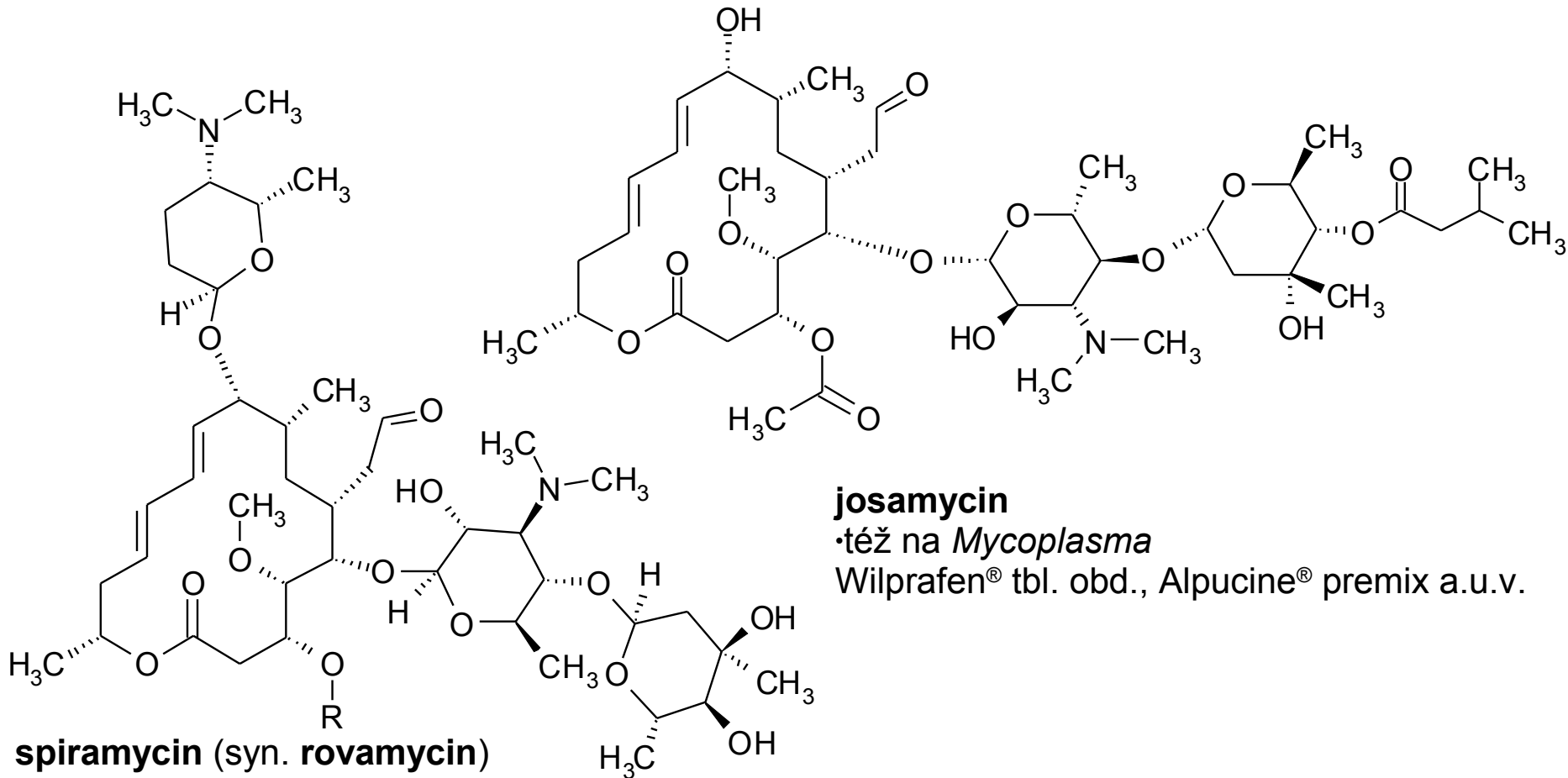
**telithromycin**

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

CH<sub>3</sub>CO- spiramycin B = spiramycin II

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO- spiramycin C = spiramycin III

Rovamycine® tbl. obd.

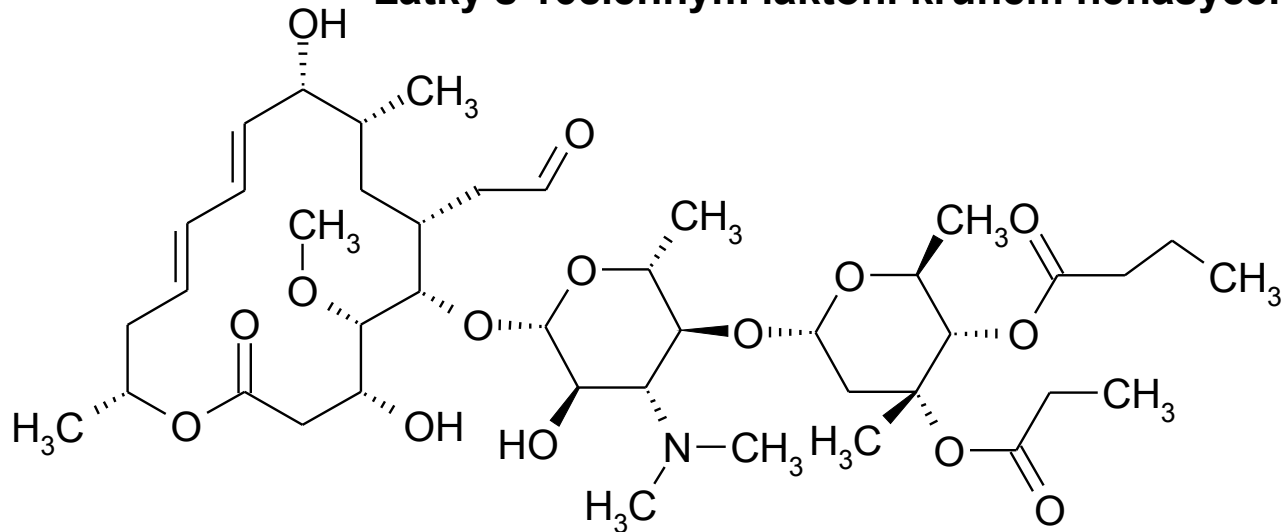
### josamycin

• též na *Mycoplasma*

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

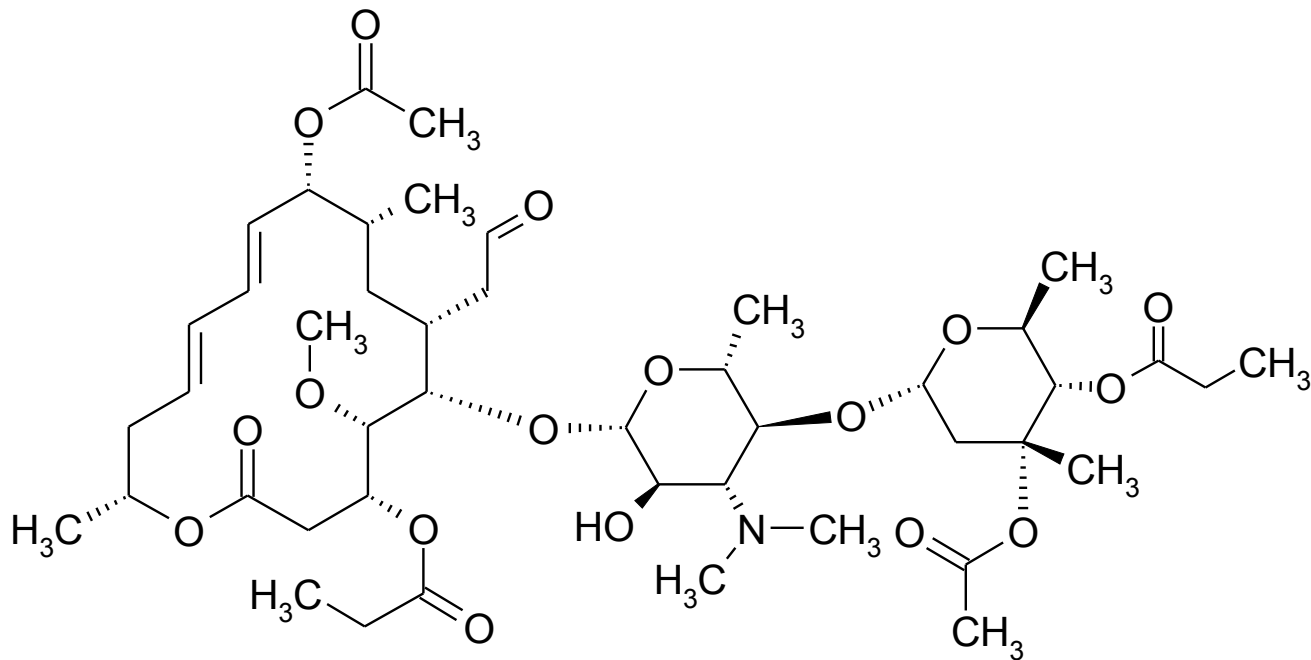
## Makrolidy

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



**rokitamycin**

**miokamycin**



## 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

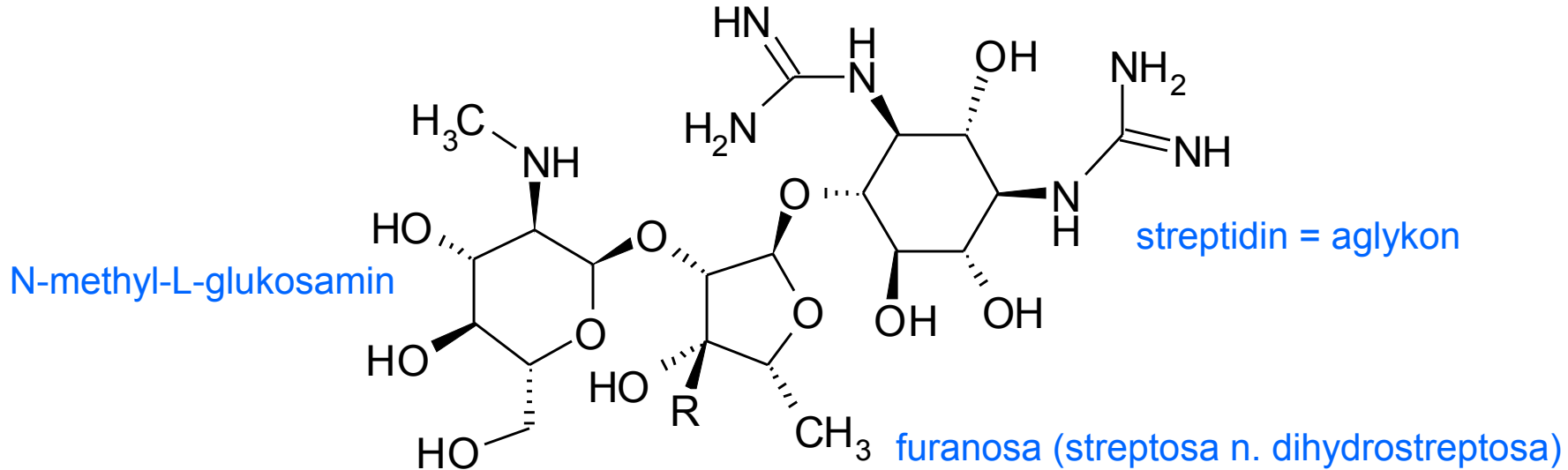
**G<sup>+</sup> < G<sup>-</sup>**

*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

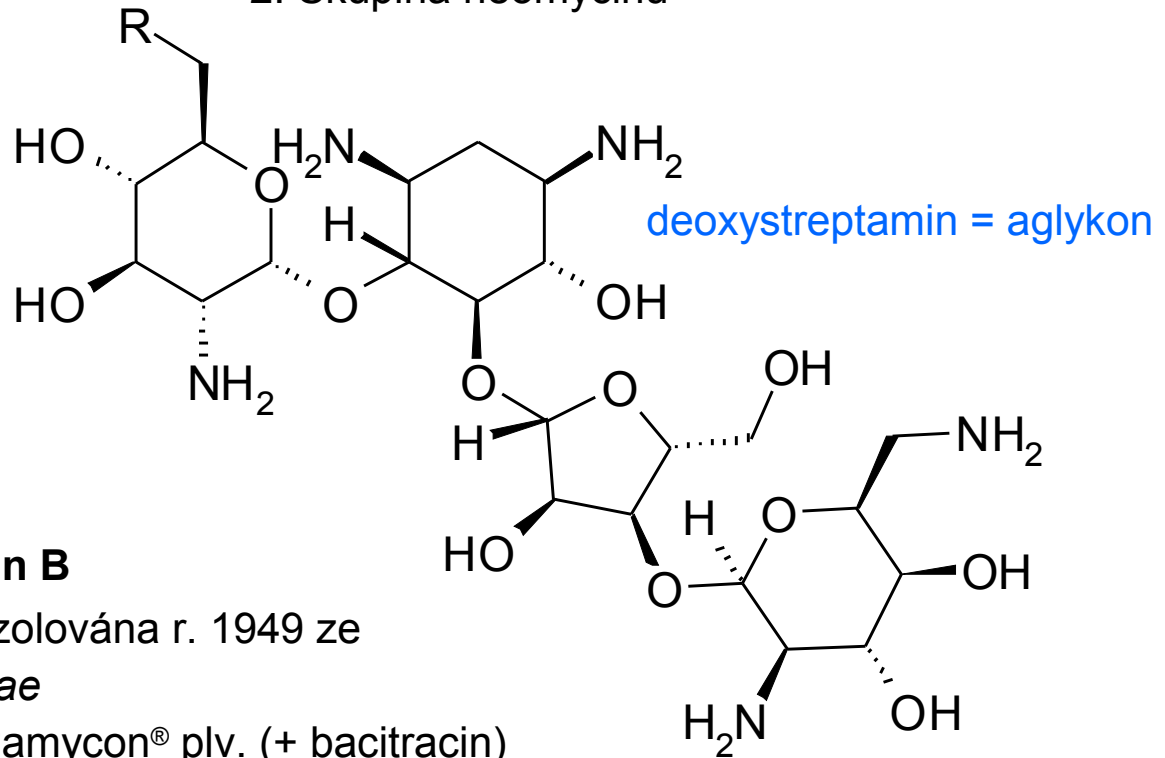
Streptomycin „Grünenthal“<sup>®</sup> inj. sic., Streptowerfft<sup>®</sup> a.u.v

R = -CH<sub>2</sub>OH                      **dihydrostreptomycin**

Depomycine<sup>®</sup> a.u.v. inj. (+ benzylpenicilin)

# Aminoglykosidy

## 2. Skupina neomycinu



R = -NH<sub>2</sub> **neomycin B**

• směs neomycinů izolována r. 1949 ze

*Streptomyces fradiae*

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

R = -OH **paromomycin**

• nevstřebává se z GIT

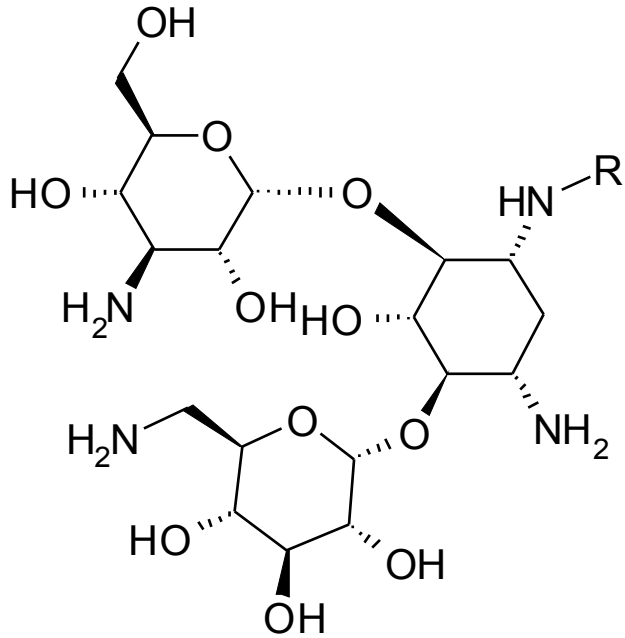
• používán na *Entamoeba histolytica*

Humatin® cps.

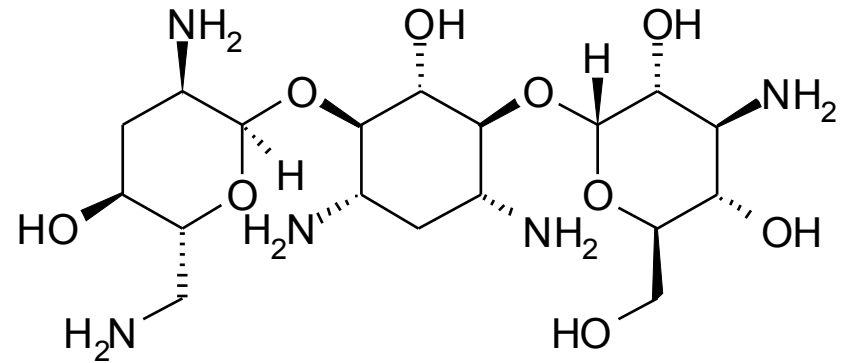
# Aminoglykosidy

## 3. Skupina kanamycinu a gentamycinu

### Podskup. kanamycinu



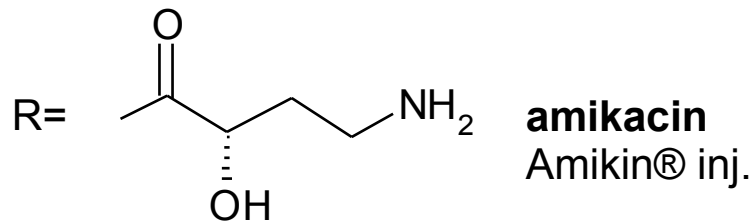
R = -H **kanamycin**  
Kanacol® a.u.v. inj.



### **tobramycin**

Tobi Nebuliser Solution® inh. sol.

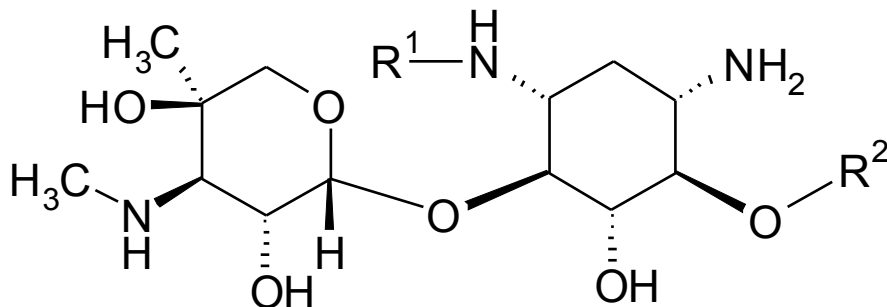
•léčba chronické pseudomonádové pulmonární infekce u pacientů s cystickou fibrózou



R =  **amikacin**  
Amikin® inj.

## Aminoglykosidy

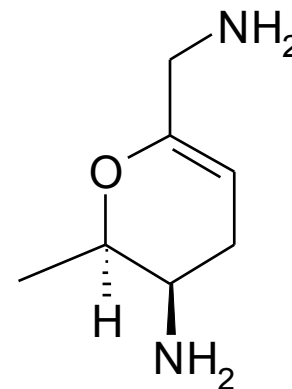
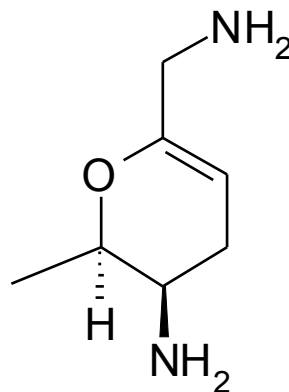
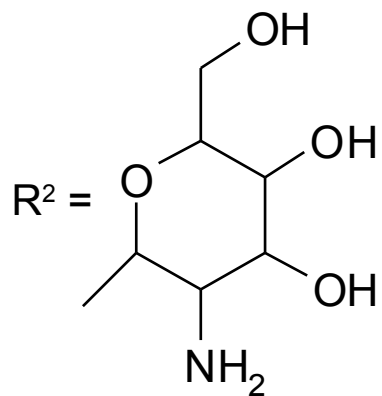
### 3. Skupina kanamycinu a gentamycinu Podskup.gentamycinu



R<sup>1</sup>= H-

H-

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-



#### gentamycin

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

#### sisomicin

#### netilmicin

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