



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

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

Antimykotika

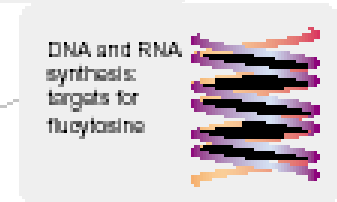
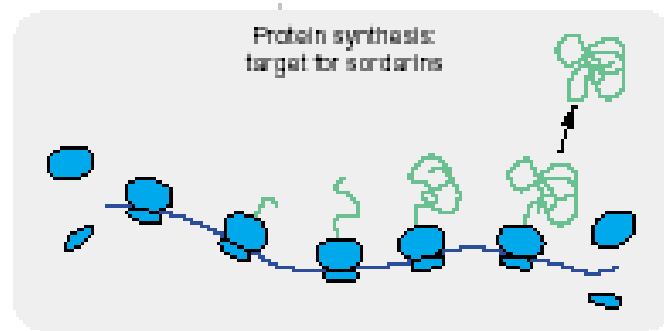
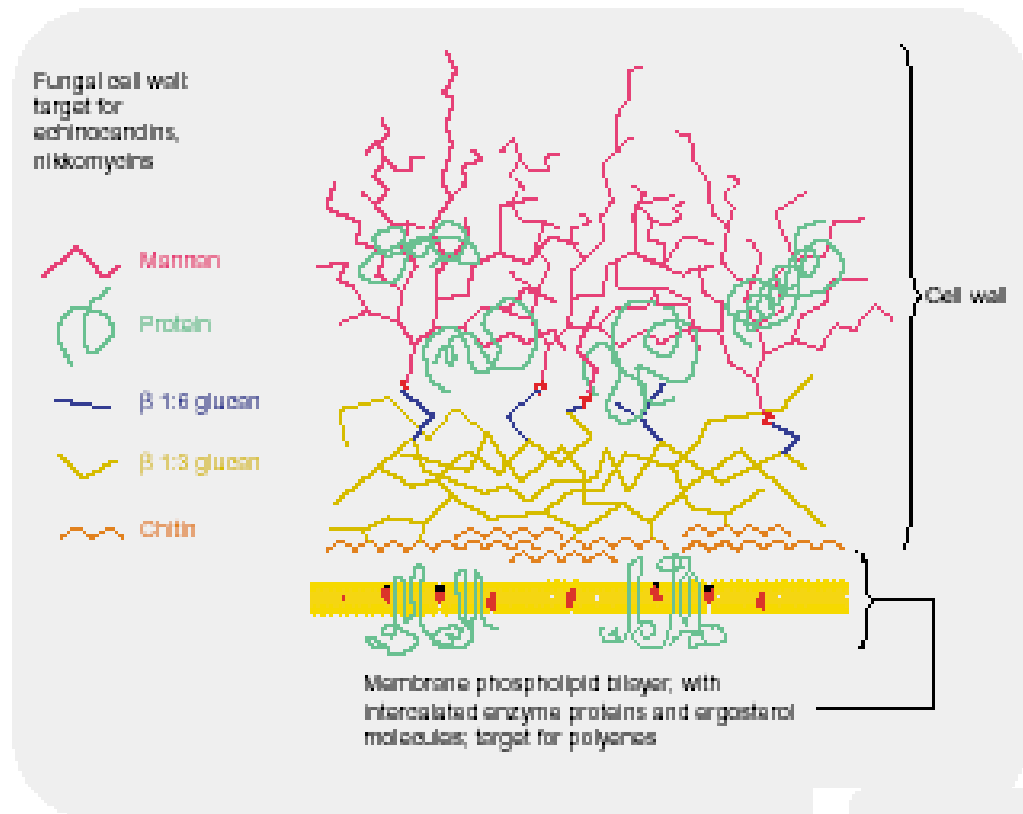
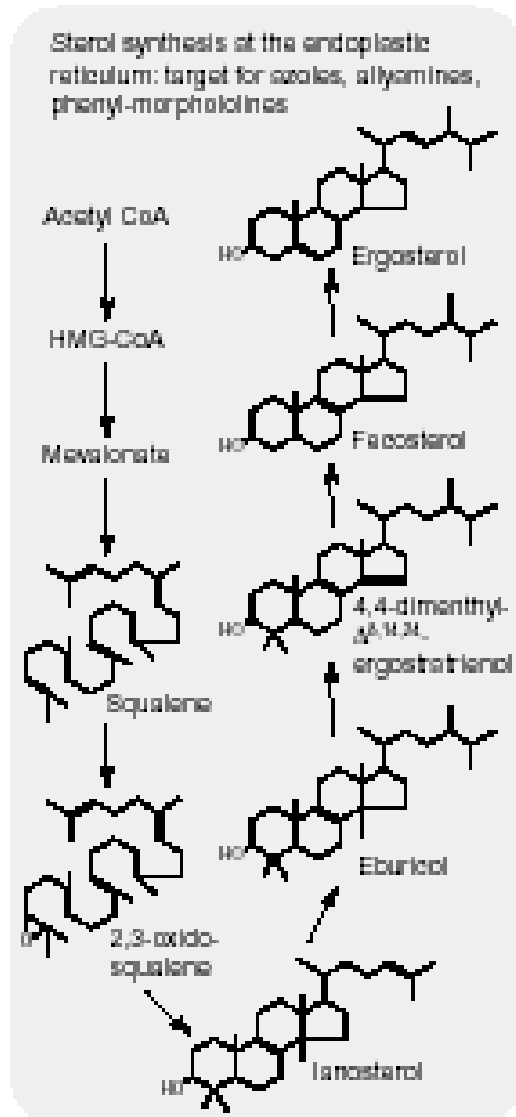
= látky užívané k léčbě plísňových a kvasinkových onemocnění

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2015

Rozdělení antimykotik

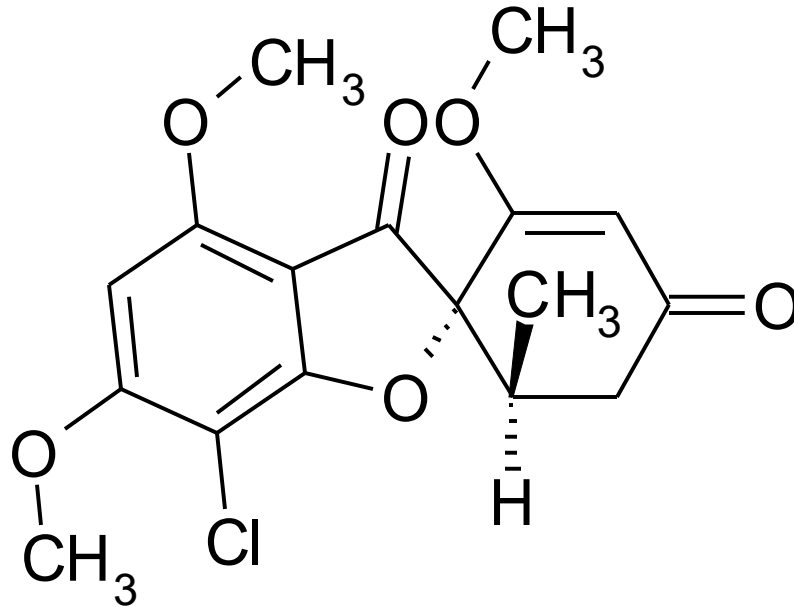
1. Antimykotická antibiotika
 - 1.1 Griseofulvin
 - 1.2 Polyenová antibiotika
 - 1.3 Echinokandiny
 - 1.4 Sordariny
2. Flucytosin
4. Azoly
 - 4.1 Deriváty imidazolu
 - 4.2 Deriváty triazolu
5. Allylaminy
6. Morfoliny
7. Ciklopirox olamin
8. Nenasycené mastné kyseliny a jejich soli
9. Estery glycerolu

Místa zásahu jednotlivých skupin antimykotik



Antimykotická antibiotika

Griseofulvin



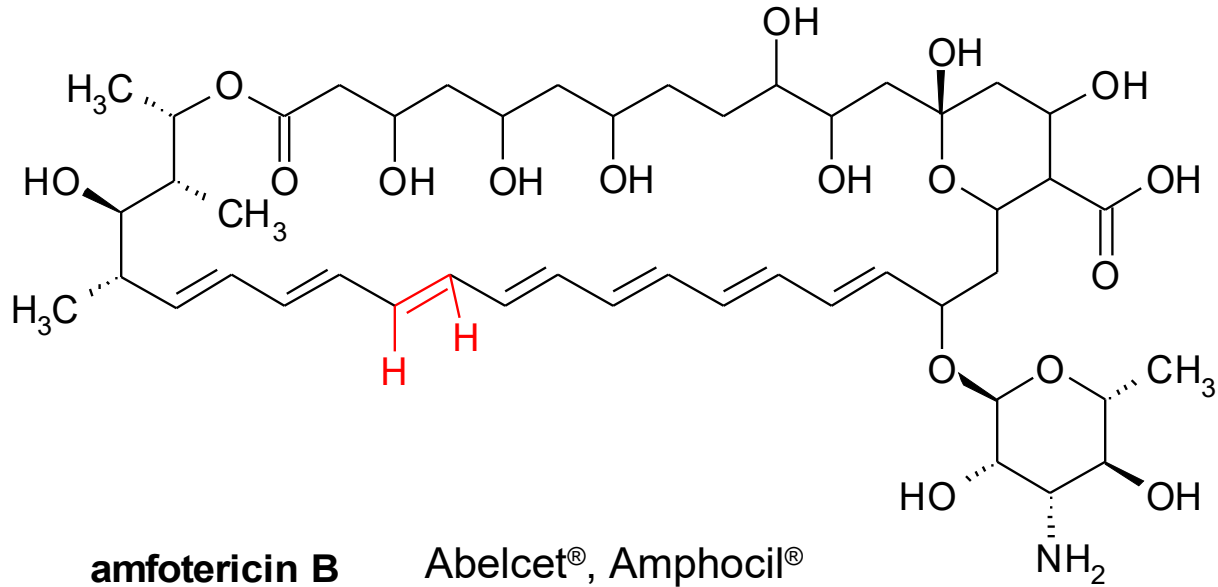
·antibiotikum izolované r. 1939 z *Penicilium griseofulvum*

·místo zásahu: tvorba mikrotubulů

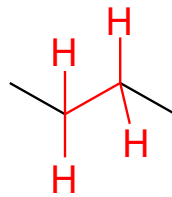
·značná toxicita (játra)

·spektrum: dermatofyty

Antimykotická antibiotika
Polyenová antibiotika



·systémové kandidózy a aspergilózy,
septikémie způsobené houbami

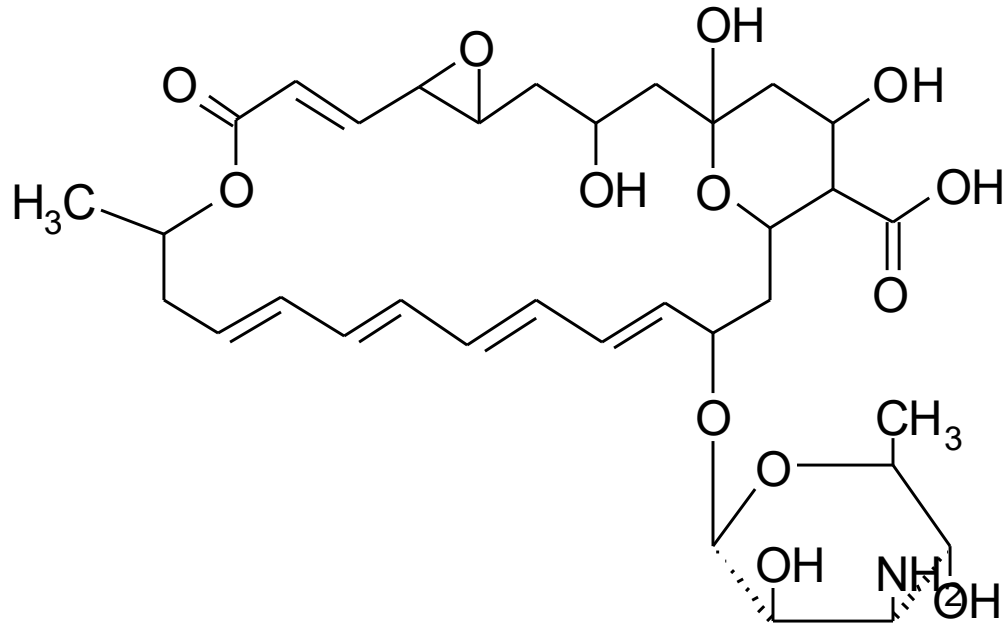


Fungicidin[®] ung., Macmiror complex[®] ung., sup. (+
furazolidon)

·účinný na rody *Aspergillus*, *Rhodotamba*, *Torulopsis*,
Trichosporon, *Candida*, *Malassezia*, *Geotrichum* aj.

·převážně zevně

Antimykotická antibiotika
Polyenová antibiotika



natamycin

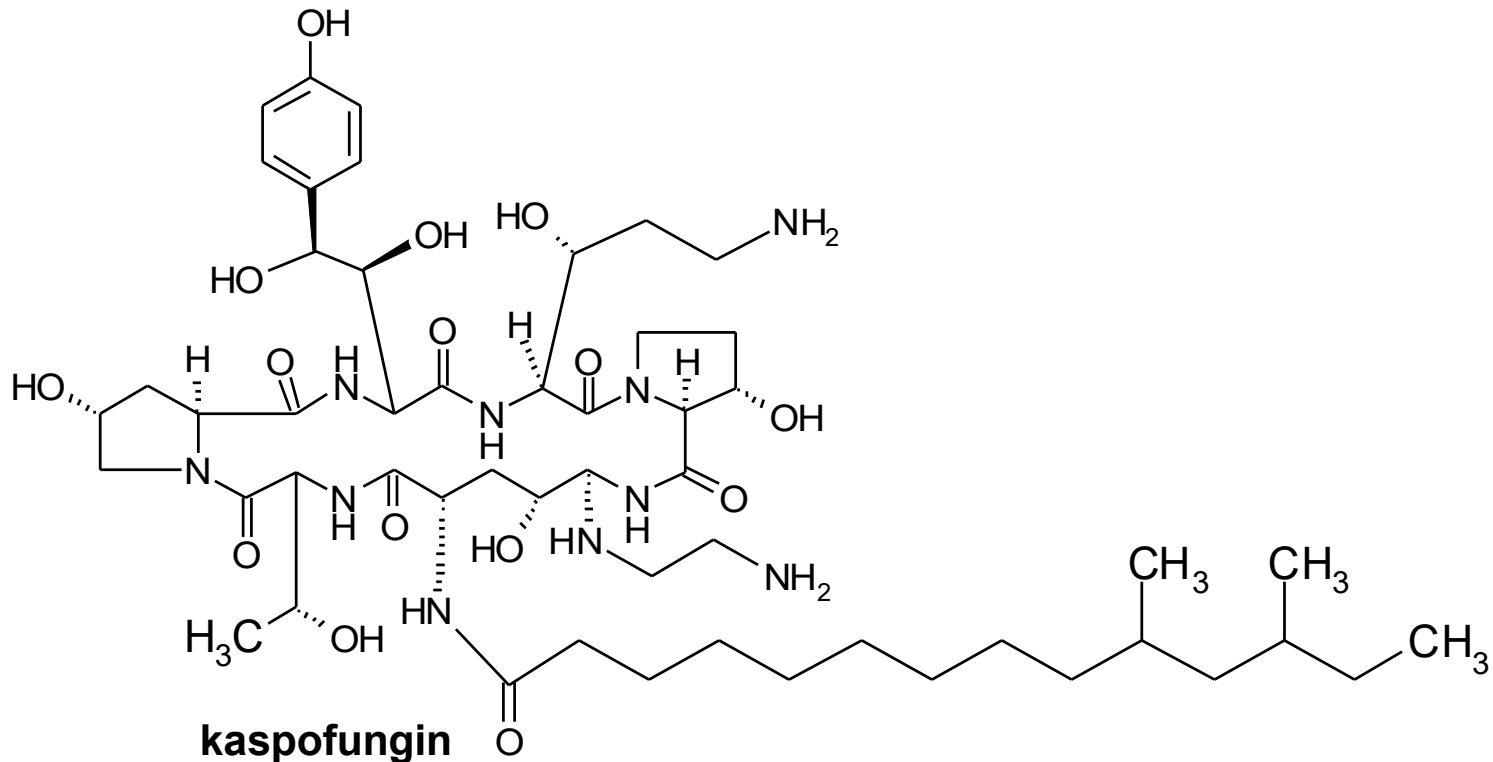
Pimafucin, Pimafucort

zevní aplikace

Antimykotická antibiotika

Echinokandiny

- cyklické hexapeptidy, převládá OH-Pro, s lipofilním postranním acylovým řetězcem
- místo zásahu: komplex proteinů zodpovědný za syntézu β -1,3-glukanů buněčné stěny



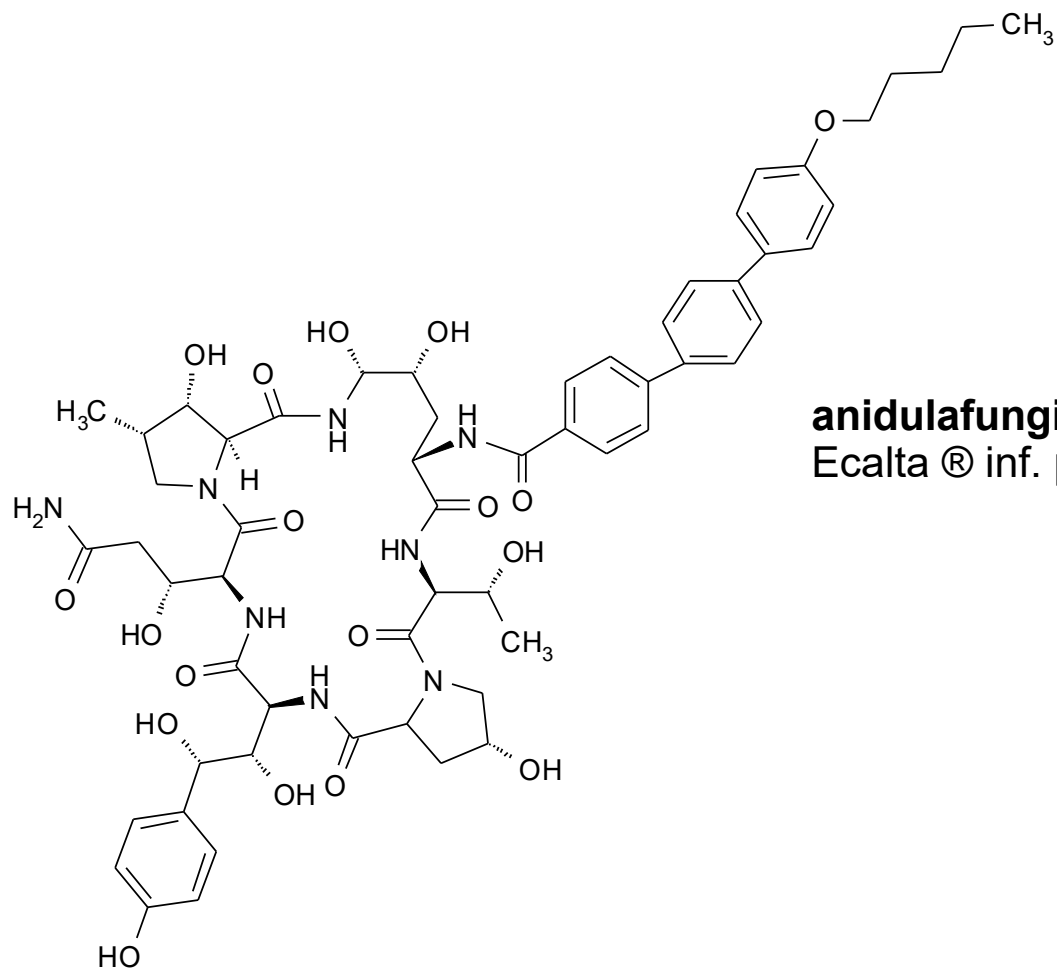
Cancidas plv. inf. sol (jako acetát)

· všechny běžné patogenní houby kromě
Cryptococcus neoformans

· FDA schválen r. 2001 k léčbě aspergilózy

· jen i.v. podání

Antimykotická antibiotika
Echinokandiny

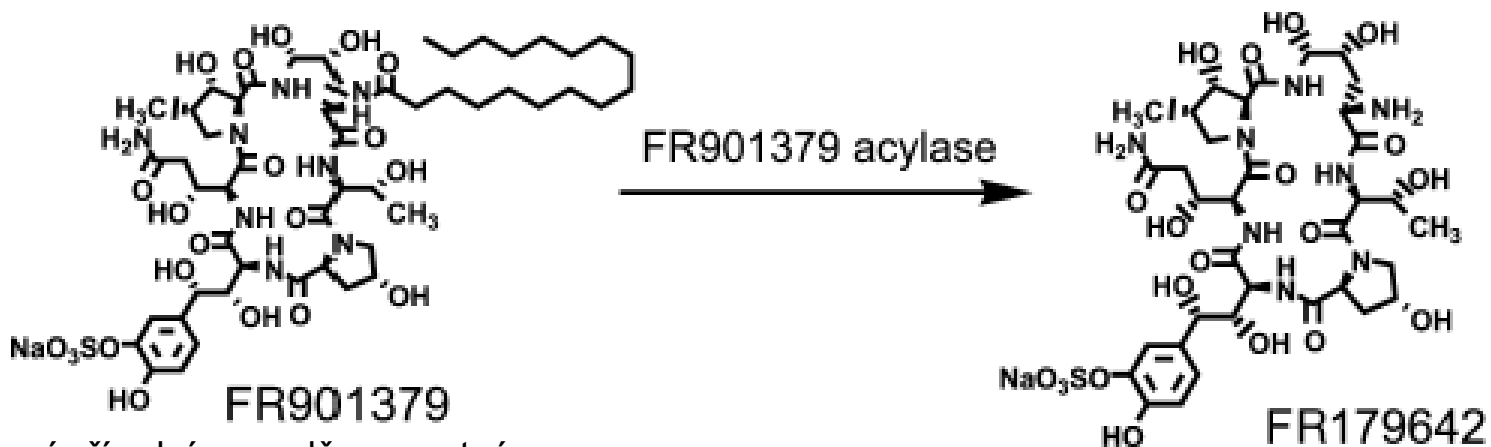


anidulafungin
Ecalta® inf. plv.

Antimykotická antibiotika

Echinokandiny

příprava polosyntetického mikafunginu (FK 463)



První přírodní ve vodě rozpustný echinokandin

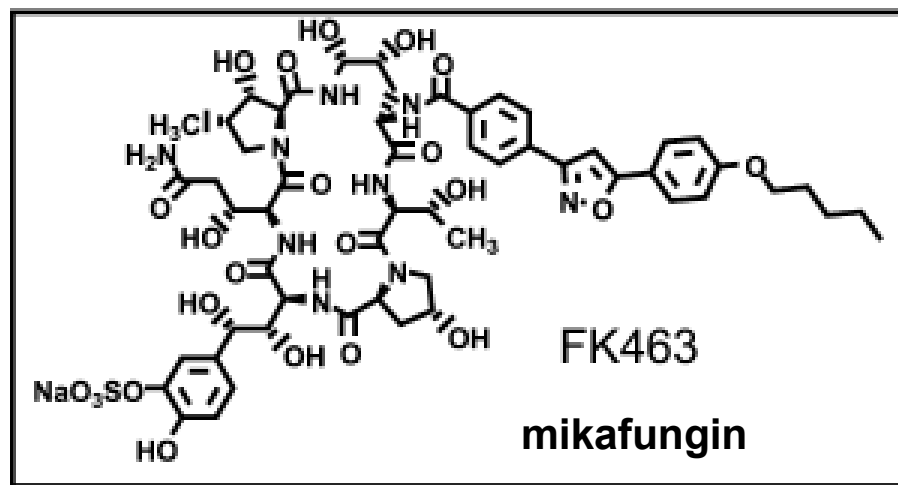
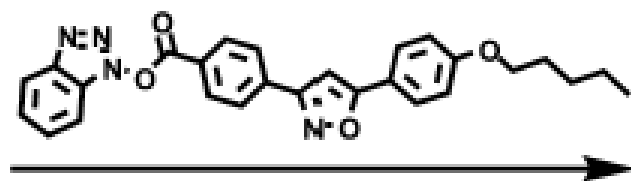
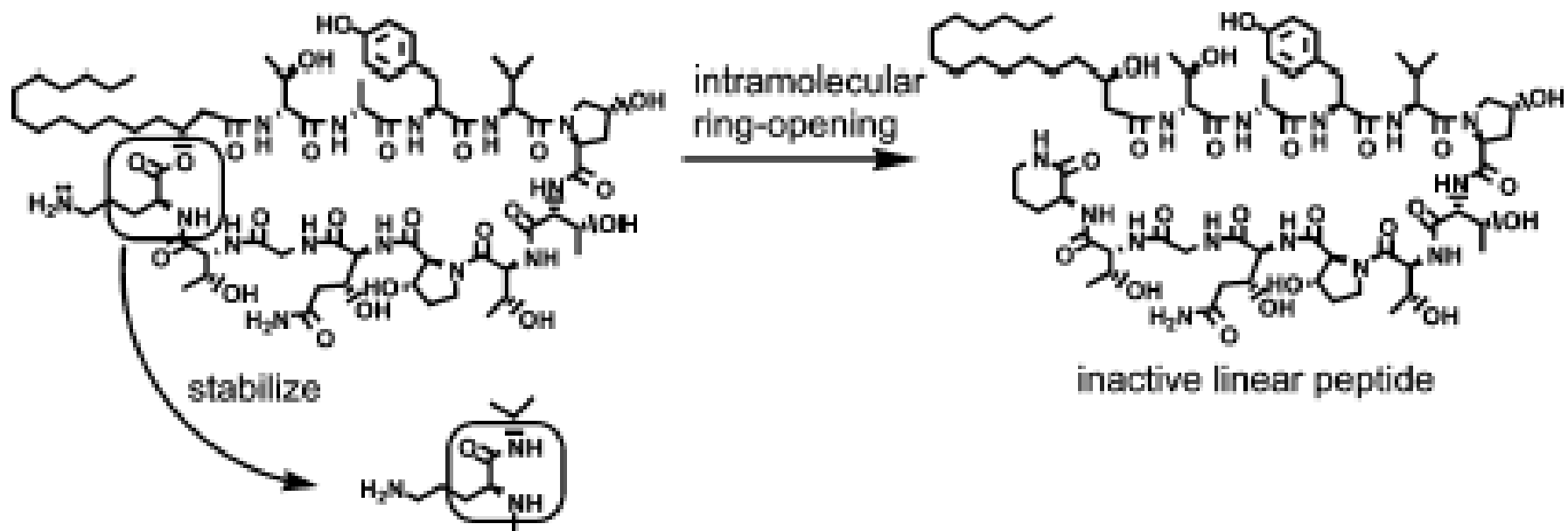


Fig. 8. Deacylation of FR901379 and synthesis of FK463.

Antimykotická antibiotika

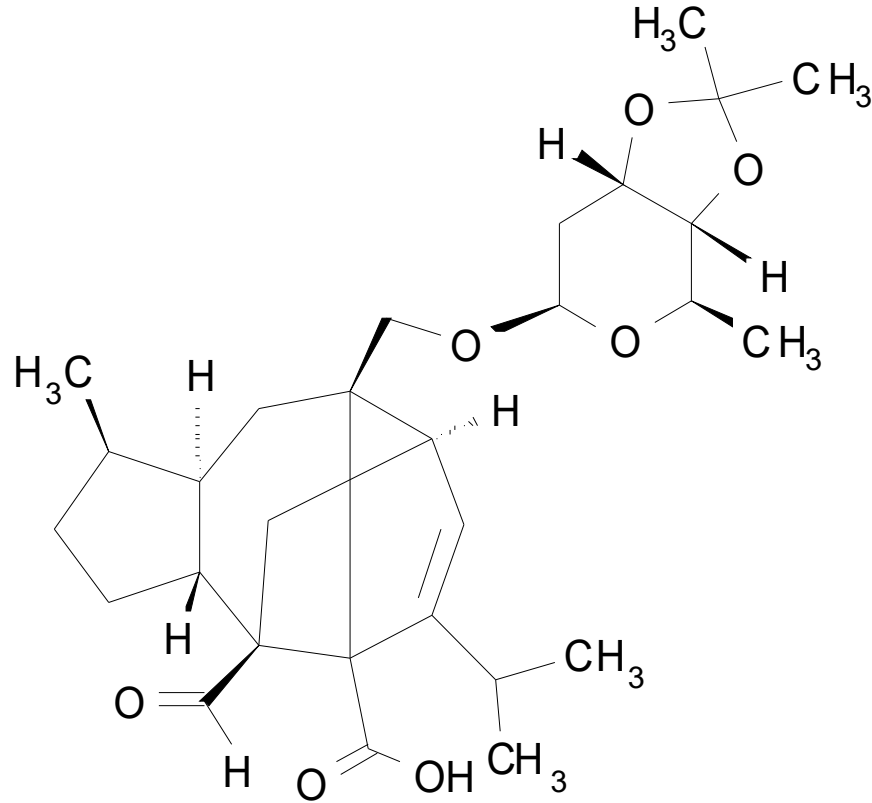
Echinokandiny

Intramolekulární štěpení laktonového kruhu –
aminolýza laktonu – u látky FR901469



Antimykotická antibiotika

Sordariny

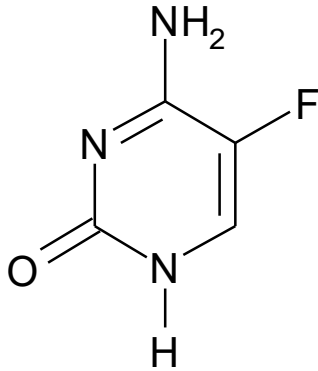


GM 193663

MÚ: inhibice proteosyntézy blokádu fungálního elongačního faktoru 2 (EF2) při translaci (sekvence aminokyselin EF2 u *Candida albicans* z 85 % stejná jako u člověka)

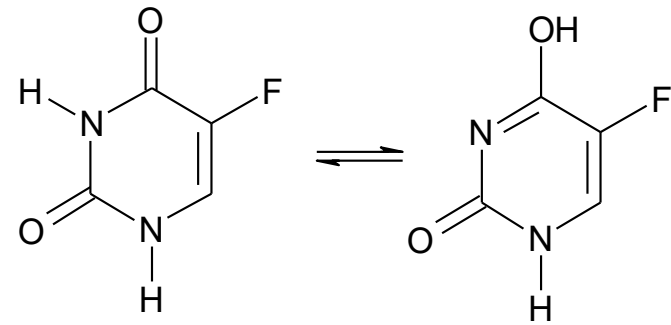
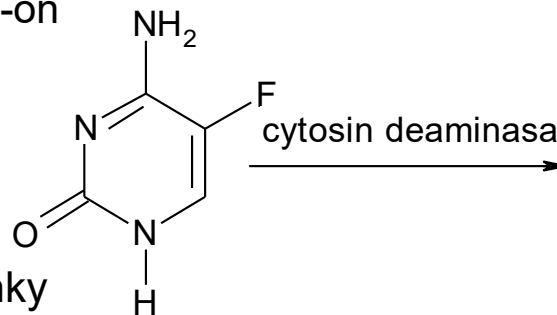
Spektrum: *Candida albicans* aj.

Flucytosin



4-amino-5-fluor-1H-pyrimidin-2-on

5-fluorocytosin
flucytosin
Ancotil®



5-fluorouracil

Spektrum: patogenní kvasinky
(*Candida*, *Cryptococcus*),
původci chromomykóz
Mechanismus působení:
přeměna buňkami hub na 5-
fluorouracil ⇒ včleněn do RNA
⇒ inhibice thymidylát synthasy
⇒ blokace syntézy DNA

Azoly
deriváty imidazolu
deriváty triazolu

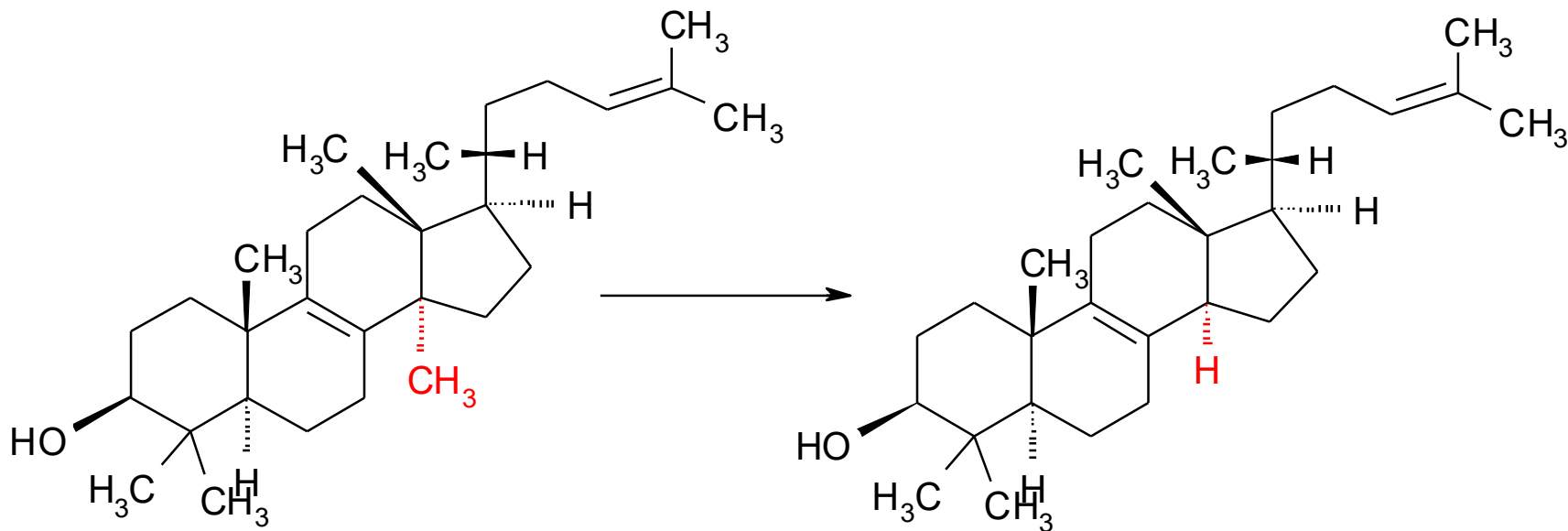
· Nejrozsáhlejší skupina antimykotik

· Mechanismus účinku: inhibice 14α -demethylace lanosterolu v biosyntéze ergosterolu

· U některých druhů hub též inhibice následné $\Delta 22$ desaturace



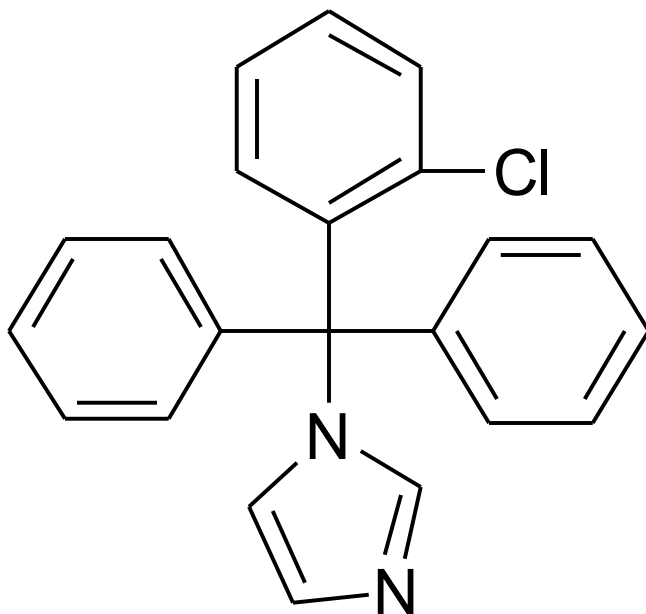
· Ergosterol nahrazen nefunkčními steroly \Rightarrow změněna permeabilita a fluidita buněčné membrány \Rightarrow ztížena vazba membránových enzymů, m.j. potřebných pro syntézu buněčné stěny



lanosterol

14α -desmethyl lanosterol

Azoly
Deriváty imidazolu



1-[(2-chlorfenyl)difenylmethyl]imidazol

klotrimazol

Canesten, Candibene...

použití převážně externí

Azoly

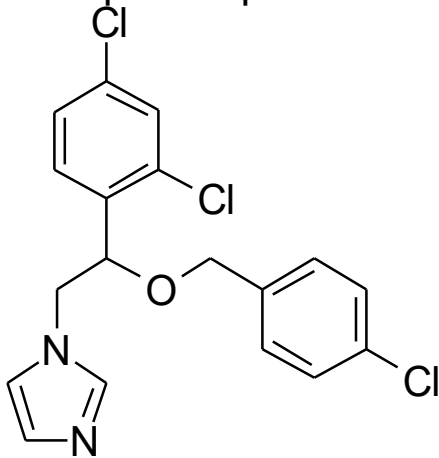
Deriváty imidazolu

Látky s fragmentem 1-[2-(fenylmethoxy)-2-fenyl]ethylimidazolu

·spektrum: dermatofyty, *Candida*, *Malassezia*, *Geotrichum* ...

·kandidózy kožní, vaginální

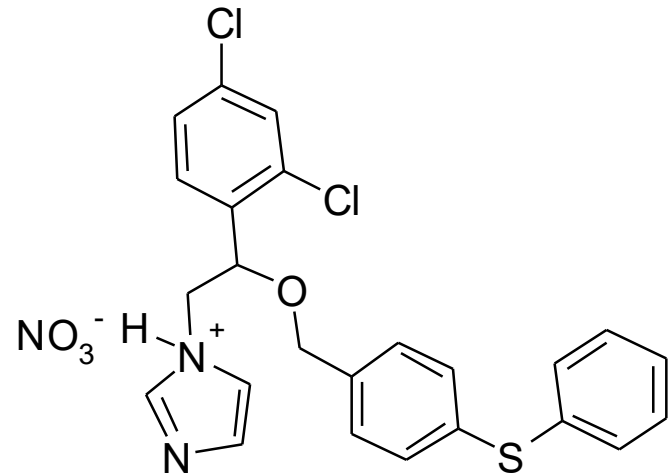
·použití převážně externí



econazol

Gyno-Pevaryl® supp.
vag.

·nitrát

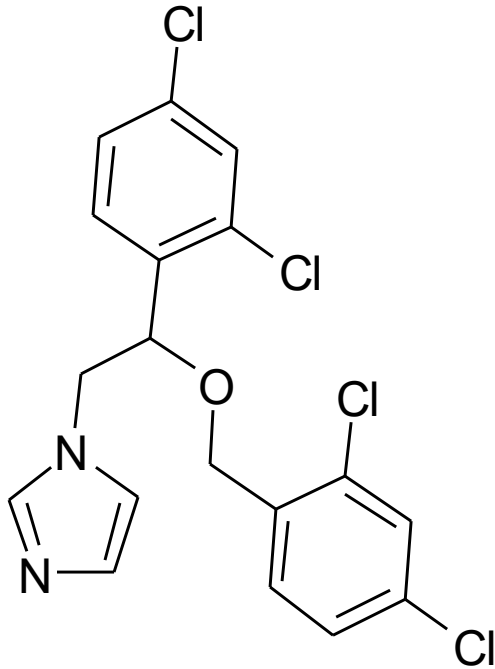


fentikonazol

(fentikonazolium nitrát)

Lomexin® crm. vag.

Azoly
Deriváty imidazolu

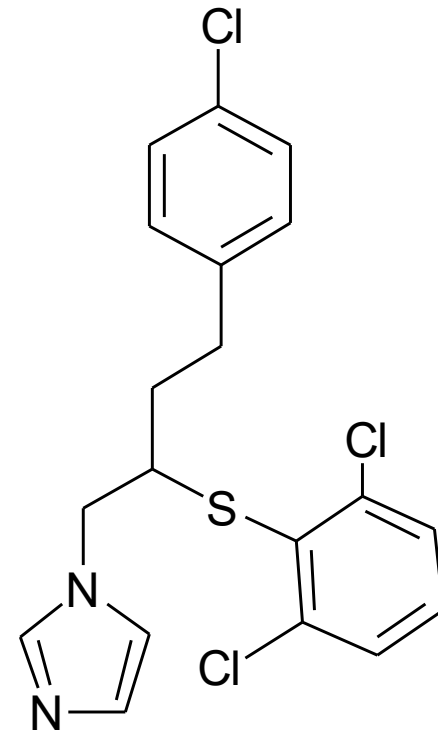


mikonazol

Daktarin® (nereg. v ČR)

·spektrum: *Candida*

·mykózy GITu



butokonazol

Gynazol®

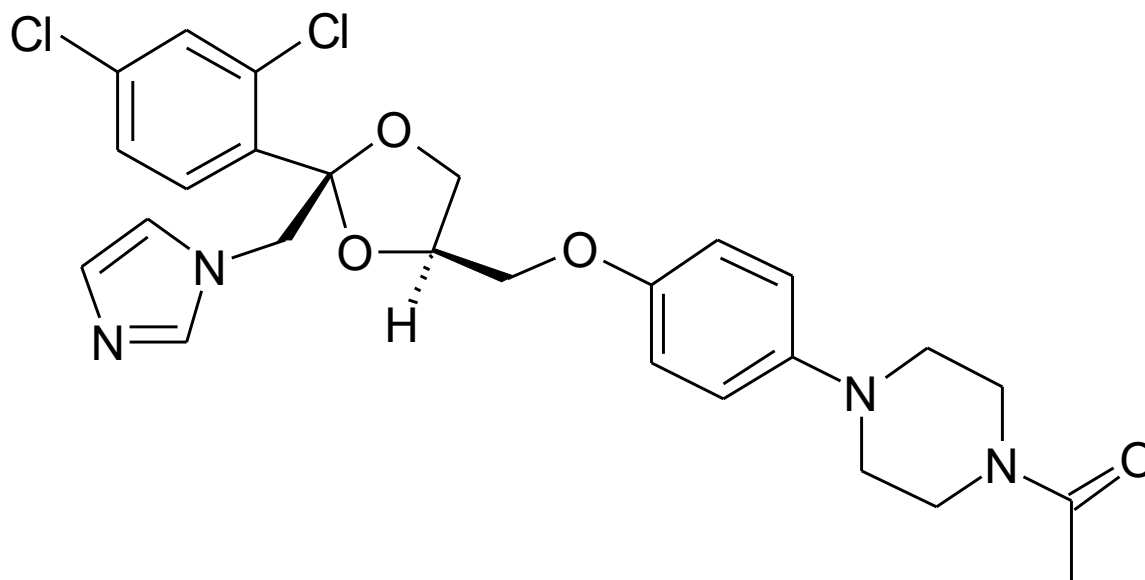
·spektrum: dermatofyty,

Candida, *Malassezia*,

Geotrichum ...

·kandidózy kožní, vaginální

Azoly Deriváty imidazolu



ketokonazol

Ketoderm® crm., Nizoral® tbl. (t.č. nereg. v ČR)

·spektrum: dermatofyty, *Candida*, *Malassezia*, *Geotrichum* ...

·kandidózy kožní, vaginální, GITu

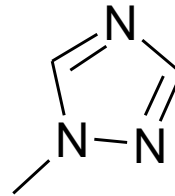
·použití externí i vnitřní

Azoly
Deriváty 1,2,4-triazolu

R¹

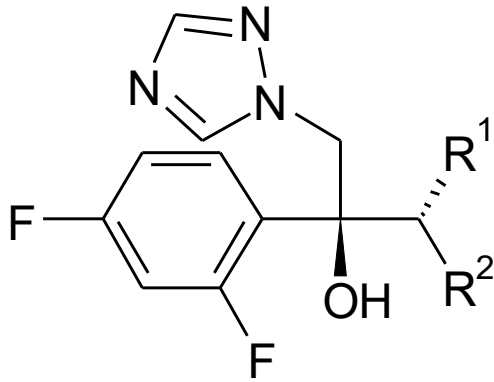
R²

H

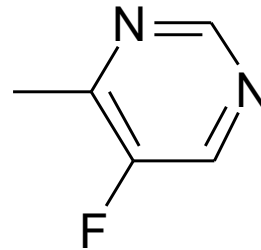


flukonazol

Diflucan cps. ...



CH₃

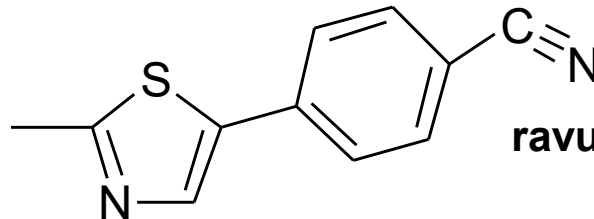


vorikonazol

Vfend tbl.

·systémové mykózy, p.o. aplikace
·hlavně *Candida*, *Cryptococcus*

CH₃



ravukonazol

Azoly

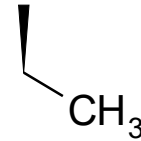
Deriváty 1,2,4-triazolu

X Y R¹ R²

Cl O H CH₃ **itrakonazol**

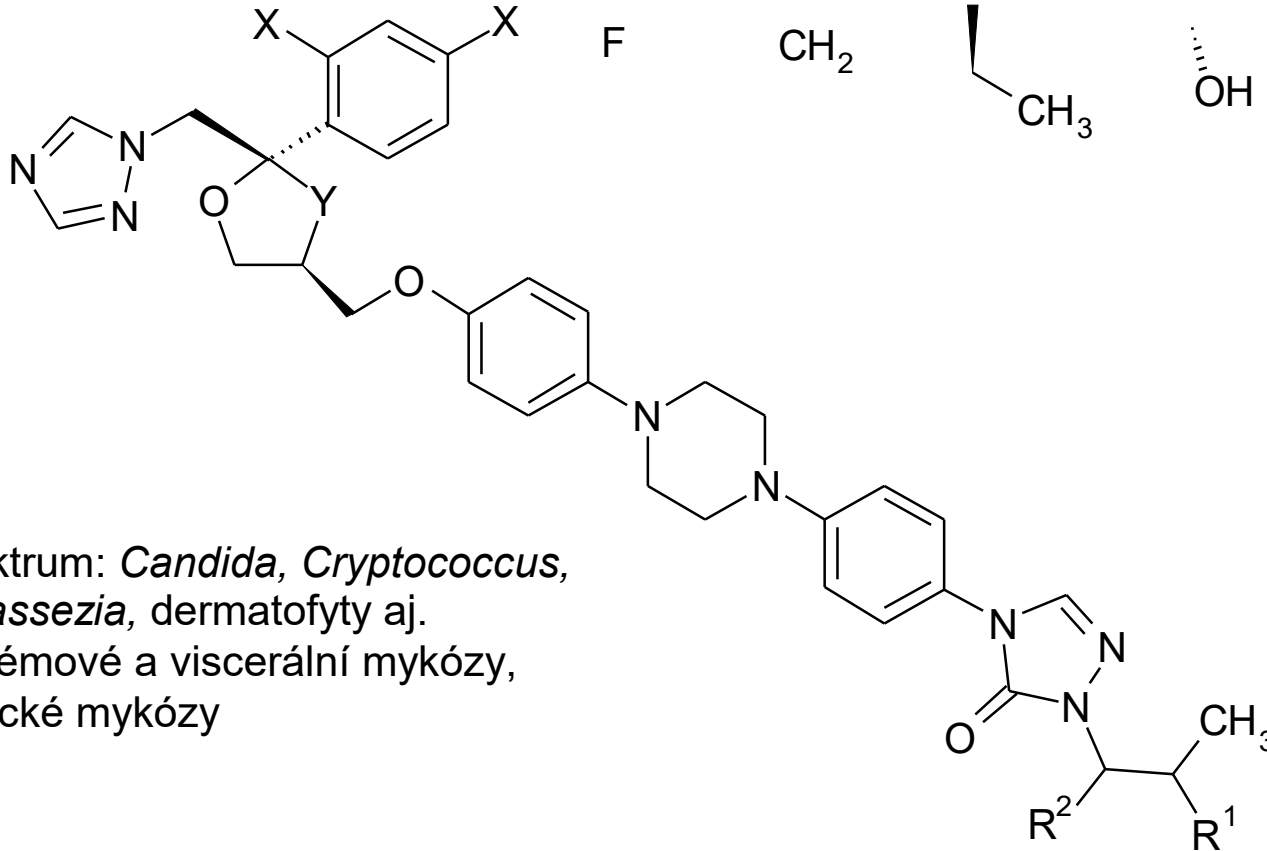
F

CH₂



OH

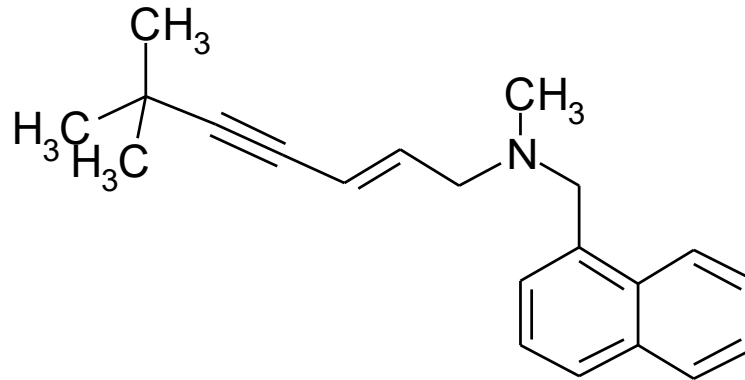
posakonazol



spektrum: *Candida*, *Cryptococcus*,
Malassezia, dermatofyty aj.
systémové a viscerální mykózy,
tropické mykózy

Allylaminy

·mechanismus účinku: inhibice skvalen epoxidasy



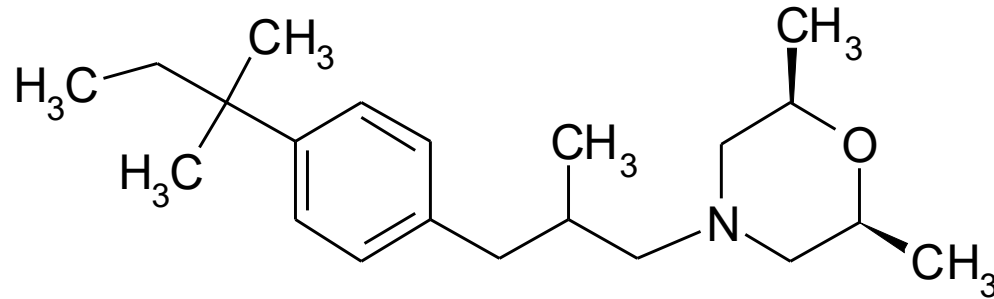
terbinafin

Lamisil®

·spektrum: dermatofyty, *Candida parapsilosis*

Deriváty morfolinu

·mechanismus působení: inhibice 2 enzymů v koncovém stadiu syntézy ergosterolu:
 Δ^{14} reduktasa a Δ^8 - Δ^7 isomerasa

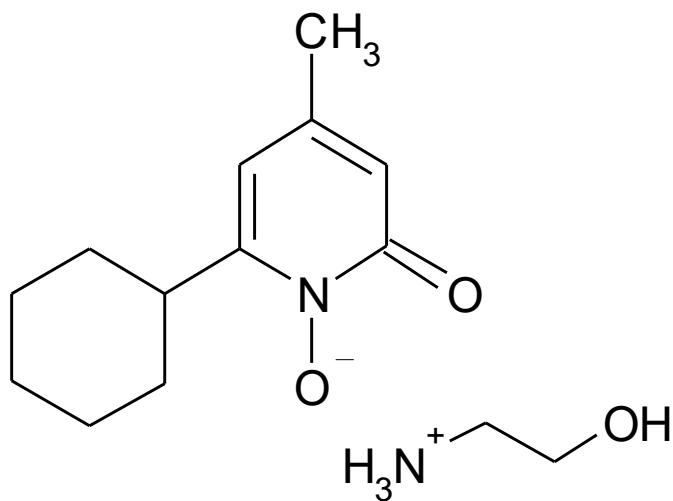


amorolfin

Loceryl®

·spektrum: dermatofyty, *Candida*
·topická léčba povrchových mykóz

ciklopirox olamin

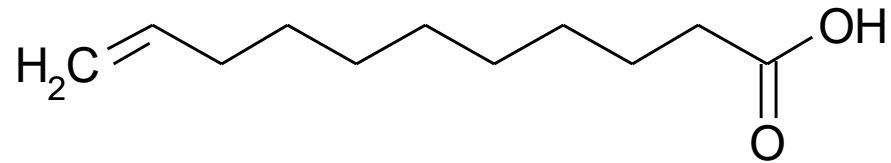


Batrafen ®, Mycoster®

·spektrum: dermatofyty, *Candida*, *Malassezia*

·povrchové kožní mykózy, kandidózy, dermatofytózy

Nenasycené mastné kyseliny a jejich soli



kyselina undecylenová

undec-10-enová kyselina

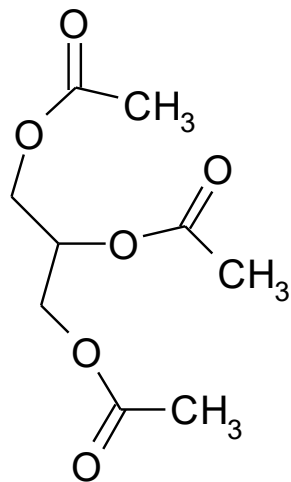
Acidum undecylenicum ČL 2009

tradiční složka MS antimykotických přípravků

používána též zinečnatá sůl

Zinci undecylenas ČL 2009

Estery glycerolu



triacetin

propan-1,2,3-triyl-triacetát

Triacetinum ČL 2009