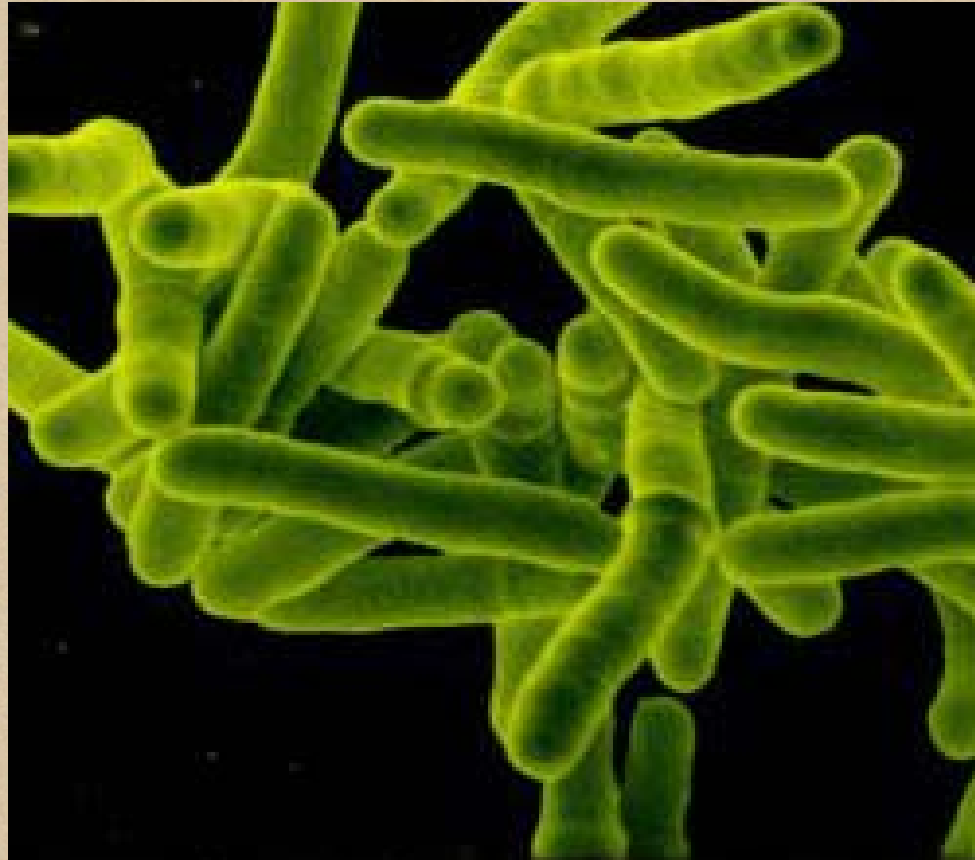


Ansamycine



Scanning Electron Micrograph of
Mycobacterium tuberculosis

Einleitung I

Tuberkulose ist seit dem Altertum bekannt.

Das Bazillus *Mycobacterium tuberculosis* wurde am 24. März 1882 durch Robert Koch beschrieben.

1815 war in England einer von vier Todesfällen und 1918 ein Sechstel der Todesfälle in Frankreich durch Tuberkulose verursacht.

1946 mit der Entwicklung des Antibiotikums Streptomycin wurde neben der Prävention die aktive Behandlung möglich.

Einleitung II

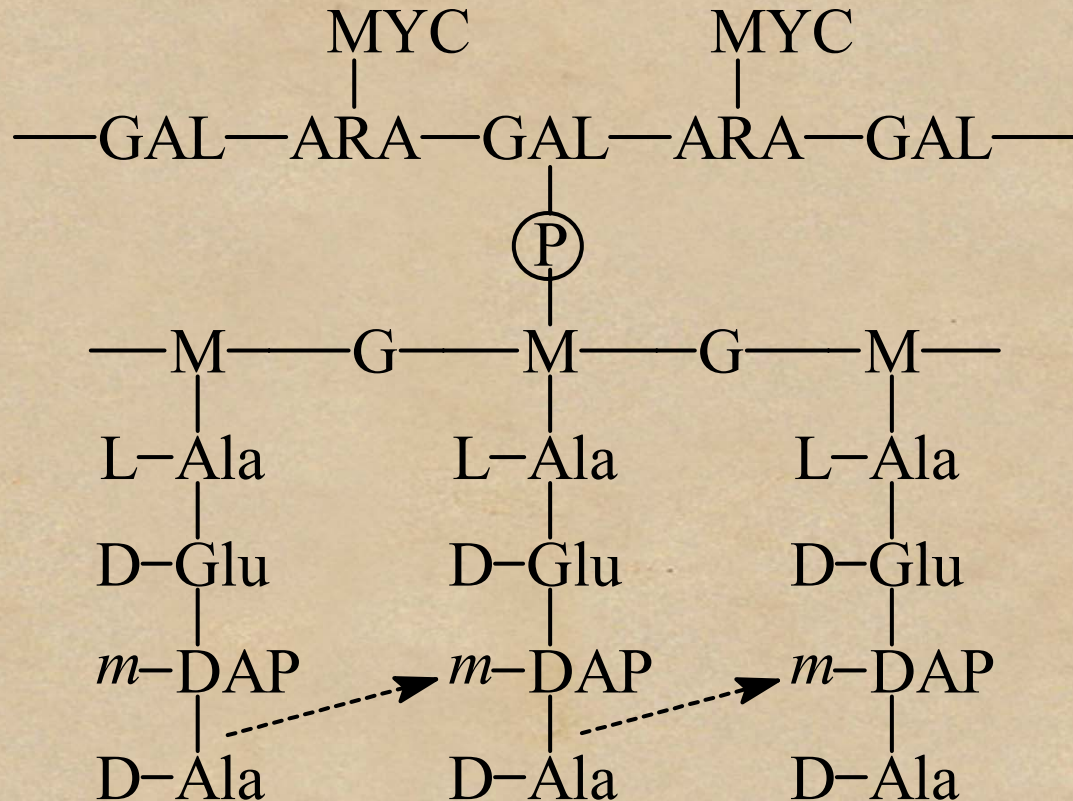
Andere Medikamente in der Therapie: Rifamicyn (1957)

Isoniazid, Ethambutol

Antibiotikaresistenten Stämmen (1980) So gab es um 1955 50.000 Tuberkulose-Fälle in Grossbritannien. 1987 waren es 5.500, aber im Jahre 2001 wieder 7.000 bestätigte Fälle.

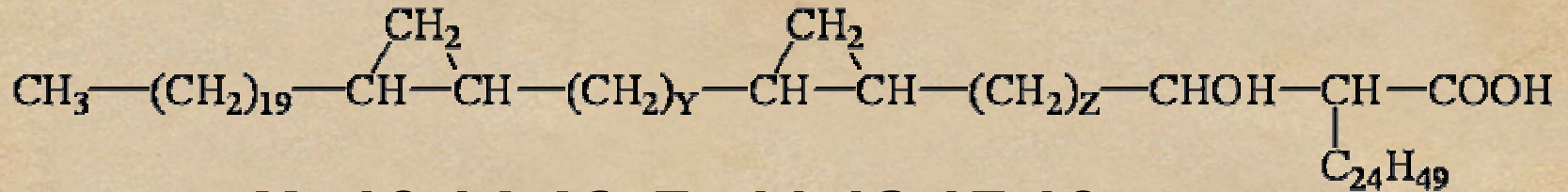
Weltweit wird die Zahl der Todesfälle pro Jahr auf 2 Millionen Menschen geschätzt.

Die Struktur der Zellwand von Mycobacterien



MYC= Micolsäure, GAL= D-Galactose, ARA=D-Arabinose
P=Disaccharidphosphate

Die Struktur von α -Micolensäuren



$$Y=10,14,46; Z=11,13,17,19$$

In anderen Micolensäuren gibt es C=C, C=O, Epoxy-Gruppen. Die Micolensäure ist mit einer kovalenten Bindung mit der Arabinogalactankette verknüpft.

Einige Antituberculotica **hemmen** die **Synthese von Micolensäuren (INH)**.

Ansamycine

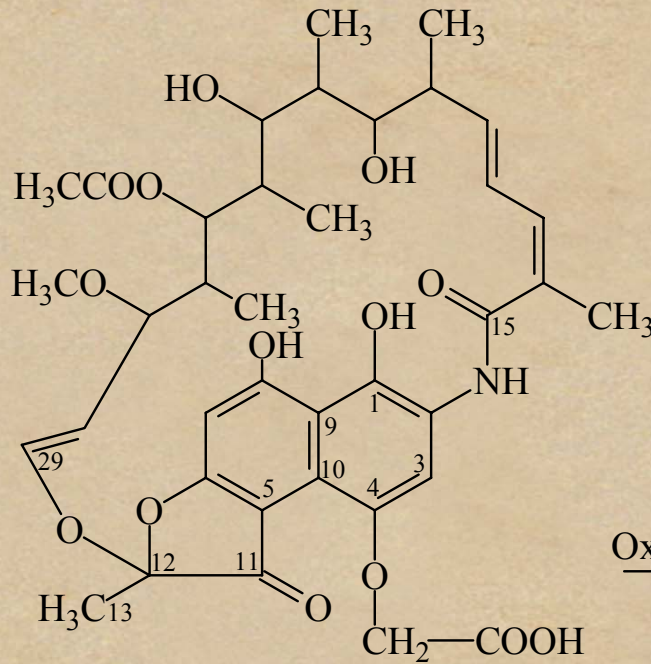
Gemeinsames Strukturelement: ein **planares Ringsystem** (bestehend meistens aus zwei aromatischen Ringen), mit einem **langen aliphatischen Henkel**.

Statt eines Lactonringes findet man hier ein **Lactamring**. (Prelog hat diese Bezeichnung **Ansamycine –Henkel-**vorgeschlagen.)

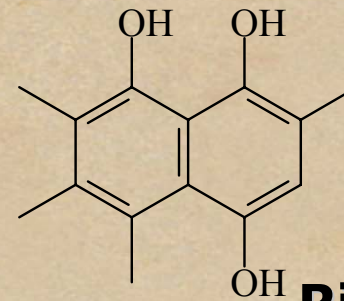
Die Substituenten sind Methoxy-, Hydroxy-, Carboxyl-, Ester und Ether-Gruppen.

Der **aromatischer Teil** enthält ein **Naphthohydrochinoneinheit**. (Keine Zuckereinheiten)

Struktur von Ansamycinen

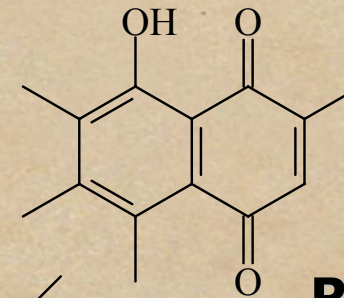


Rifamycin B



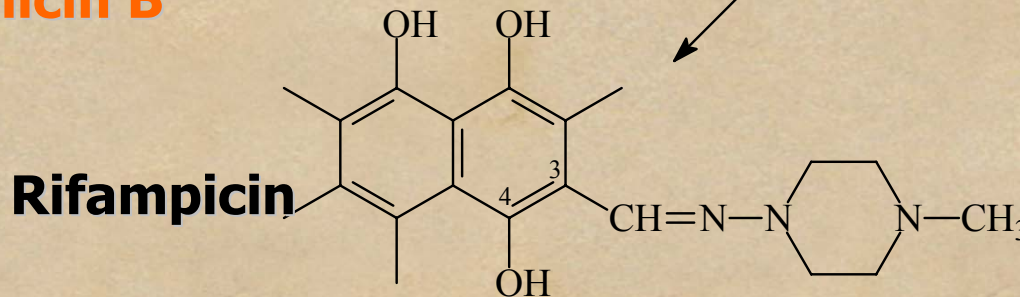
Rifamycin SV

Red. ↓ Ox.



Rifamycin S

Oxidation →



Rifampicin

Isolierung: aus *Streptomyces mediterranae*, (*Nocardia mediterranae*)
(Sensi, 1957)

Natürliche und halbsynthetische Ansamycine

Aus *Streptomyces mediterranae* wurde **Rifamycin B** als Hauptprodukt (A-E) isoliert.

Die Luftoxidation von Rifamycin B (in alkalischem Medium, danach + Säure ergibt **Rifamycin S** (Naphtochinderivat).

Die Reduktion von Rifamycin S liefert **Rifamycin SV**.

Die **semisynthetische Rifamycine** besitzen verschiedene **Substituenten an der Stellung 3 und 4**.

Der **erste sehr wirksame Vertreter** war das **Rifampicin**. Es ist ein Hydrazidderivat von Rifamycin SV.

Rifampicin I

Physikalische Eigenschaften: farbiger Feststoff mit niedriger Wasserlöslichkeit. Es resorbiert besser als Rifamycin p.o.

Wirkungsspektrum: Es umfasst neben grampositiven und gramnegativen Bakterien auch *Mycobacterium tuberculosis*. Heute wird vor allem als Antituberculothicum verwendet. Sein Wirkungsspektrum umfasst vor allem *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis*.

Rifampicin II

Wirkungsmechanismus

Der Mechanismus beruht auf **die Hemmung von DNS abhängigen RNS Polymerase**.

Der Wirkungstyp ist **bakterizid** bei proliferierenden Keimen mit deutlich weniger Aktivität bei ruhenden Keimen.

Rifampicin III

Indikationen

Sie dienen zur Behandlung von **Tuberculose** in Kombination mit INH.
Rifampicin hat eine Bedeutung in der Therapie von **Lepra** in **Kombination mit Clofazimin**. (Gegen **Bruzellosis** mit **Tetracyclinen**)

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden, Leberfunktionsstörungen,
Zentral-neurologische Störungen (selten), Blutbildveränderungen
(selten), Beeinträchtigung der Nierenfunktion (selten),

Orange-rote Verfärbung von Urin, Schweiß und Tränen

Allergische Reaktionen (selten)

Rifampicin IV

Rifampicin bewirkt als **Induktior von CYP450**, darum **erhöht es den Metabolismus von anderen Medikamenten:**

Orale Antikoagulantien- erhöhte Tromboserisiko,
Hormonale Kontraceptiva – unsichere Kontrazeption,
Theophyllin-verminderter Effekt,
Phenytoin-erhöhter Anfallrisiko (so **ermindert es ihre Wirkungen**).

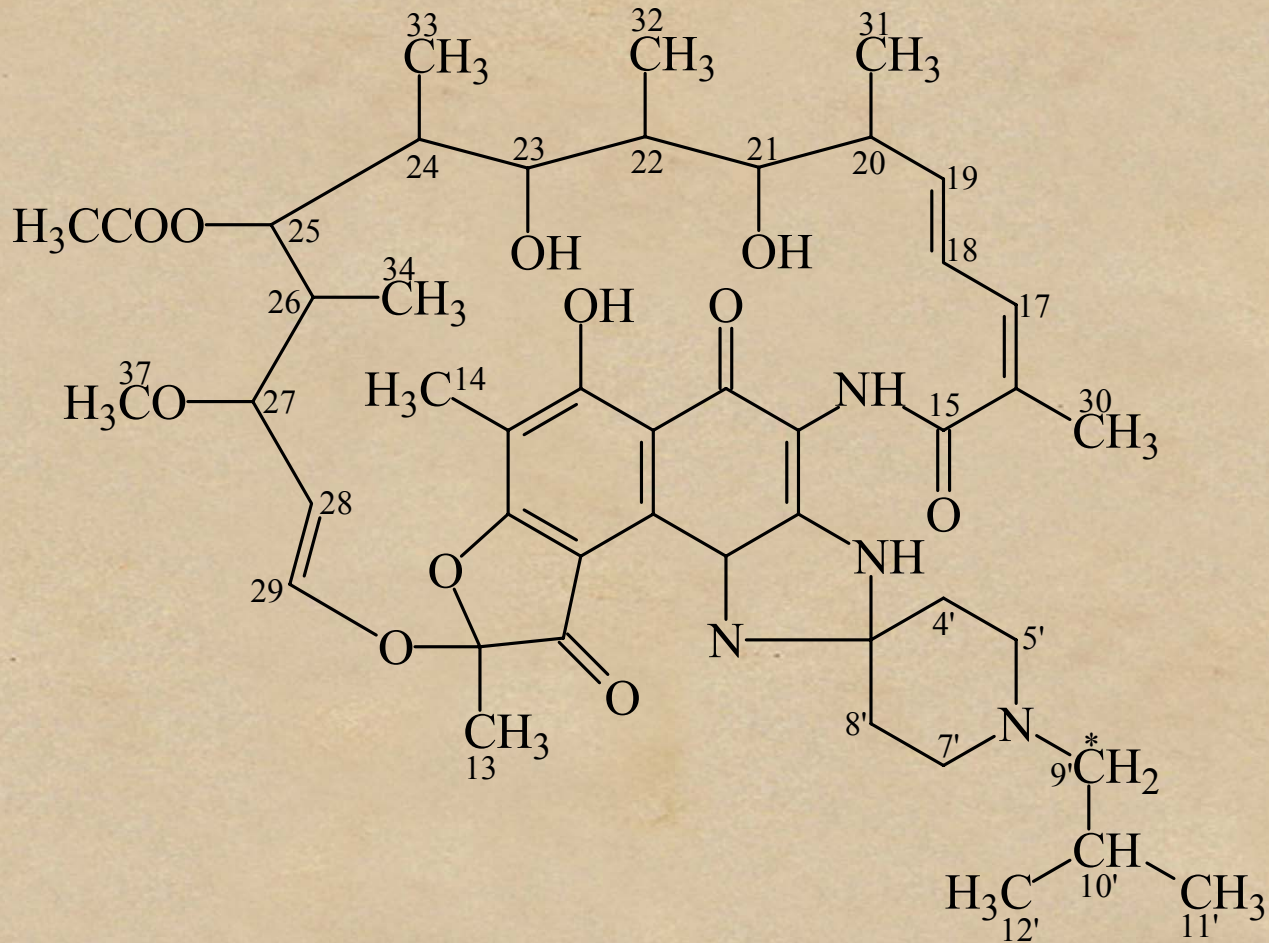
Rifampicin V

Kinetik Rifampicin wird nach oraler Abgabe **rasch resorbiert**. Es gibt fast vollständige Bioverfügbarkeit Es gelangt auch in die Lungen. Es hat **gute Verteilung**, bei Meningitis hat eine bessere Liquorgängigkeit. Die Halbwertszeit ist 2-3 h, die Plasmabindung 70-80 %. Die Ausscheidung ist biliär (40 %) und renal (30 %).

Metabolismus

Es wird desacetyliert.

Rifabutin I



Rifabutin (halosynthetischer Abkömmling) in Stellung 3,4.
Piperidinring mit einer Isobutylgruppe.

Rifabutin II

Wirkungsspektrum: Es wird gegen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* und *Mycobacterium leprae* verwendet.

Kinetik, Metabolismus

Orale Einnahme, maximal 20 %-ige Bioverfügbarkeit, Anreicherung von Rifabutin im Gewebe, Plasma-HWZ von Rifabutin initial bei 38 h.

Es wird **metabolisiert**, desacetyliert zu 25-Desacetylderivat, noch dazu wird es demethyliert (in C-27) und hydroxyliert in C-20, -31 und -32.

Rifabutin III

Indikationen: Rifabutin kann bei der Tuberkulose von AIDS Patienten benutzt werden.

Rifapentin

Es enthält **Cyclopentylgruppe** statt Isobutylgruppe.

Es hat eine ähnliche Aktivität gegen Mycobacteria als Rifampicin.

Es hat nach oraler Abgabe eine **bessere Resorption** als Rifampicin, Plasma-HWZ: 13h.

Struktur-Aktivität Beziehungen

Die Derivaten mit einer freien COOH Gruppe sind nicht aktiv.

Für die **Bindung an der Polymerase** sind der **lipophile aromatische Teil** und die **Hydroxylgruppen** an C-5, C-6 (Naphthohydrochinoneinheit) und die C-17, C-19 OH-Gruppen (am Henkel) verantwortlich.

Nach der Röntgenstrukturanalyse zeigen diese OH-Gruppen in dieselbe Richtung.

Diese Antibiotika haben **keine Affinität gegen die RNS Polymerasen von höheren Lebewesen.**

Resistenz

Es gibt **2 Mechanismen**:

die **Veränderung der Zielstruktur** (Methylierung im Ribosom),

Efflux das heisst Effluxpumpen bewirken und senken so die intrazelluläre Makrolidkonzentration.