

Sonstige Antibiotika

Antifungische Medikamente

Allylamine

Antifolate (Trimethoprim)

Azole

Griseofulvin (Antibiotikum)

Polyenemacrolide (Antibiotika)

Pyrimidine

Neuere antifungische Medikamente

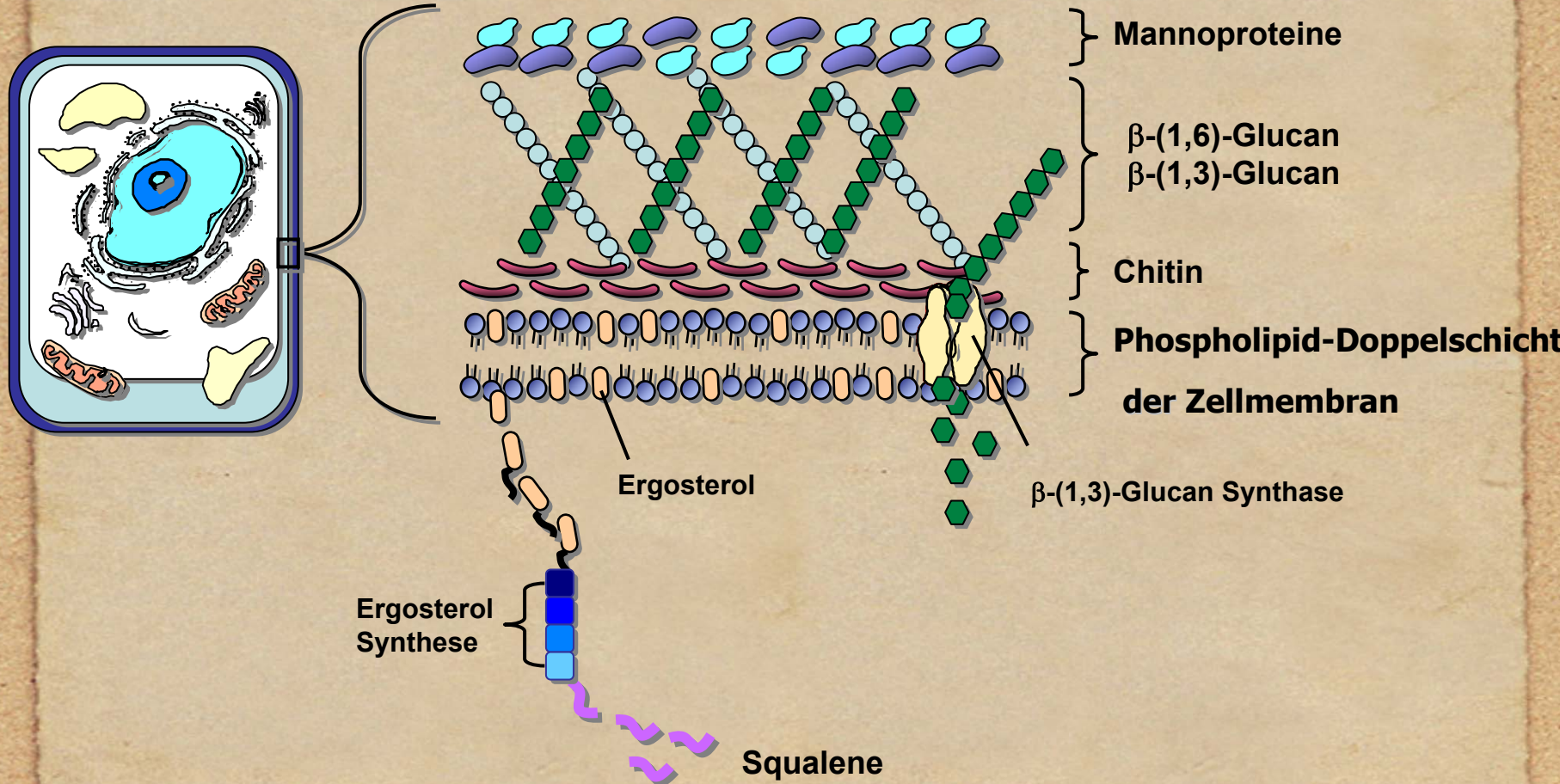
Echinocandine (Antibiotika)

Nikkomycine (Antibiotika)

Struktur der Pilzzellwand

Pilzzelle

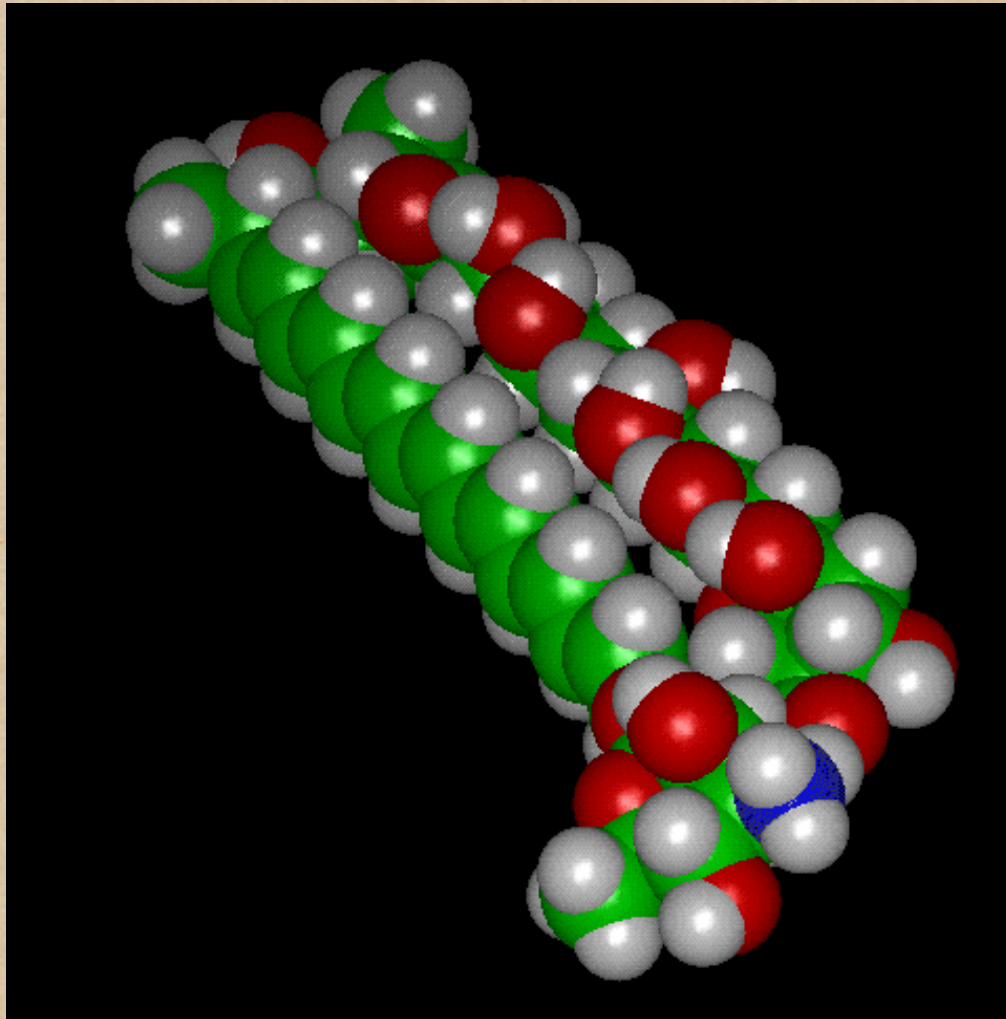
Zellmembran



Die originelle Abbildung ist in der Vorlesung:

http://www.medschool.lsuhsu.edu/pharmacology/courses/medpharm/Fox_2007.ppt ■

Polyenemakrolide



Amphotericin B

Einleitung

Struktur Sie besitzen ein **Polyensystem** in einer sehr komplexen Struktur. Sie enthalten **20-44-gliedrige Lactonringe**, die auf der einen Seite eine **unterschiedliche Zahl von Doppelbindungen** (4, 5, 6, oder 7) und auf der anderen Seite **ein Polyolsegment** aufweisen, wobei eine OH Gruppe mit einem **Aminozucker** (Mykosamin) **glycosyliert** ist.

Einteilung: nach der Anzahl von Doppelbindungen

Physikalische-chemische Eigenschaften

Sie besitzen **konjugierte Doppelbindungen** (farbige, gelbe Feststoffe). Sie können **leicht oxidiert werden** oder gehen **einer Photoisomerisierung** ein. Wegen ihrer apolarer Eigenschaft **lösen sie sich schlecht im Wasser** (**amphipatisch**). Sie haben sowohl hydrophile als auch hydrophobe Gruppen (**amphoter**).

Amphotericin B II

Struktur und chemische Eigenschaften

Es hat **Heptaengerüst** und es besitzt ein Zuckereinheit in glykosidischer Bindung, **amphoter** und **amphipatisch**.

Amphotericin B III

Kinetik I

Bei **oralen** oder **i.m.** Abgabe keine Absorption, nur i.v.
Halbwertszeit: 10-24 h, später 15 Tage.

Verteilung von **Amphotericin-B-Cholesterylkomplex** und **konventionellem Amphotericin B** deutlich **verschieden**, daher **geringere Nephrotoxizität** verglichen mit konventionellem Amphotericin.

Amphotericin B IV

Kinetik II

AmBisome ist die liposomale Formulierung von Amphotericin (geringere Nephrotoxizität und gut verträglich).

Ausscheidung: Amphotericin wird im Gewebe abgebaut und sehr langsam renal (5 %) und biliär ausgeschieden.

Amphotericin B V

Wirkungsmechanismus I

Störung der Permeabilität der Zellmembran. Die Bindung von Amphotericin B an Ergosterin (dem häufigsten Sterin der Pilzzellwand) bewirkt **Zerstörung der Zellwände von Pilzen, gesteigerte Membranpermeabilität** (Mg^{2+} , K^+ , usw.) und eventuell Zelluntergang.

Amphotericin B VI

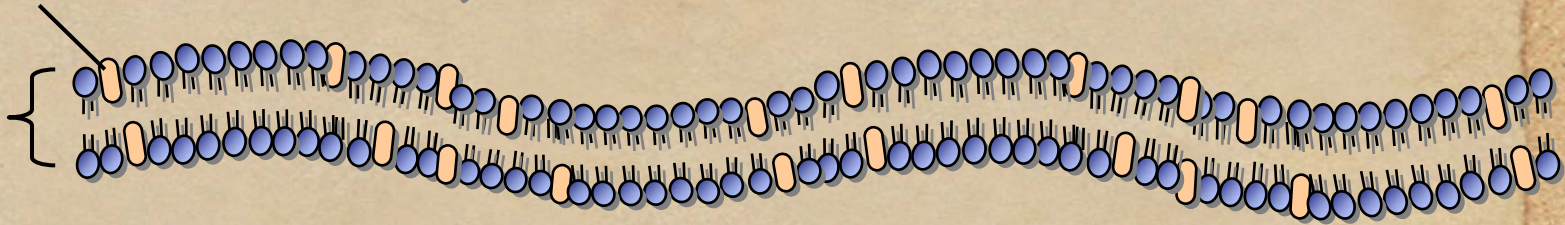
Wirkungsmechanismus II

Die Bindung von Amphotericin an Ergosterin ist 10-mal stärker als die an Cholesterin. Diese Interaktion trägt vermutlich zur Toxizität von Amphotericin B bei.

Amphotericin B VII (Wirkungsmechanismus III)



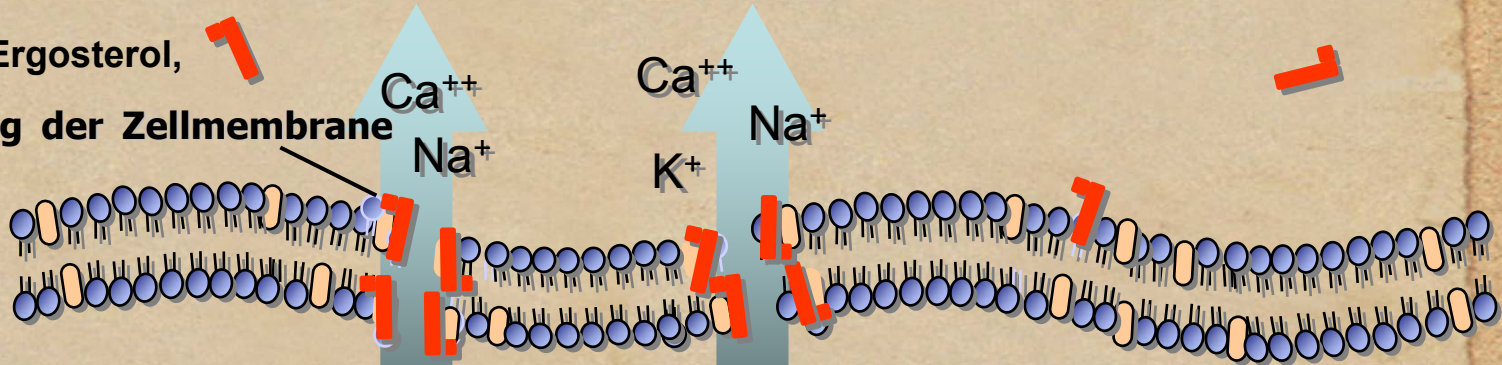
Ergosterol



Zellmembran

Bindung zu Ergosterol,

Einschiebung der Zellmembrane



Ca^{++}

Na^+

K^+

Ca^{++}

Na^+

K^+

gesteigerte Membranpermeabilität

Amphotericin B VIII

Struktur-Aktivität bei Polyenmakroliden

Je grösser der macrocyclischer Ring, desto höher ist die Toxizität. Wenn sich die all-trans-Konfiguration der Doppelbindungen cis ändert, dann wird die antifungische Wirkung erniedrigt, aber die Toxizität ändert sich nicht. Die Polyene sind nicht wirksam ohne Aminozuckergerüst. Die Anzahl von OH-Gruppen ist bedeutend in der Wirkung. Die Epoxy-Gruppen erhöhen die Wirkung.

Amphotericin B IX

Wirkungsspektrum und Indikationen

Amphotericin B kann bei den Mykosen verursacht durch *Candida albicans*, *Candida crusei*, *Aspergillus* spp. *Cryptococcus neoformans* verwendet werden.

Es kann zur **topischer Behandlung** verwendet werden (Candida-Infektionen von Haut und Schleimhaut inkl. genitaler Soor).

Amphotericin B X (Nebenwirkungen)

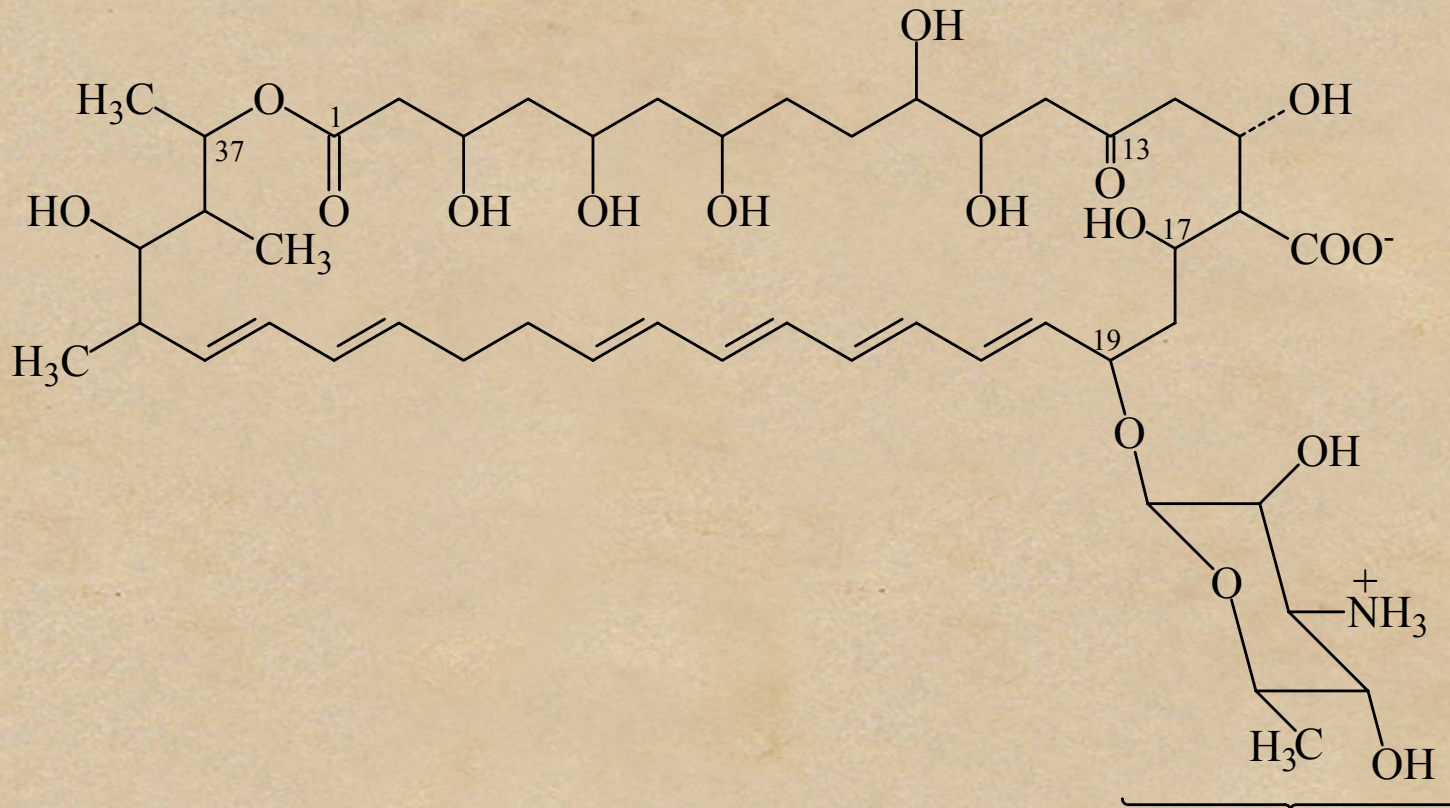
Wie Schüttelfrost, Fieber und – durch die notwendigen hohen Dosen ist – mit einer **beträchtlichen Nephrotoxizität** verbunden. Durch den Einsatz der **Lipid-Formulierungen von Amphotericin B** können die **Toxizität** zwar reduziert, doch längst nicht verhindert werden.

Neuere Amphotericin Derivate

N-Methyl-N-D-fructopyranosyl-amphotericin-B

Diese Verbindung hat eine Zuckereinheit mit dem Stickstoffatom des Mycosamins verknüpft. Die akute Toxizität wurde erniedrigt und die Aktivität wurde nicht reduziert.

Nystatin (*Moronal*) I



Mykosamin

Isolierung aus *Streptomyces noursei* (1950)

Nystatin II

Struktur: es gehört zu den Tetraen-dien-polyene, all trans Konfiguration, Hemiketal-Struktur.

Physikalische-chemische Eigenschaften

Es ist ein gelbes Pulver, praktisch unlöslich im Wasser, amphoterisch.

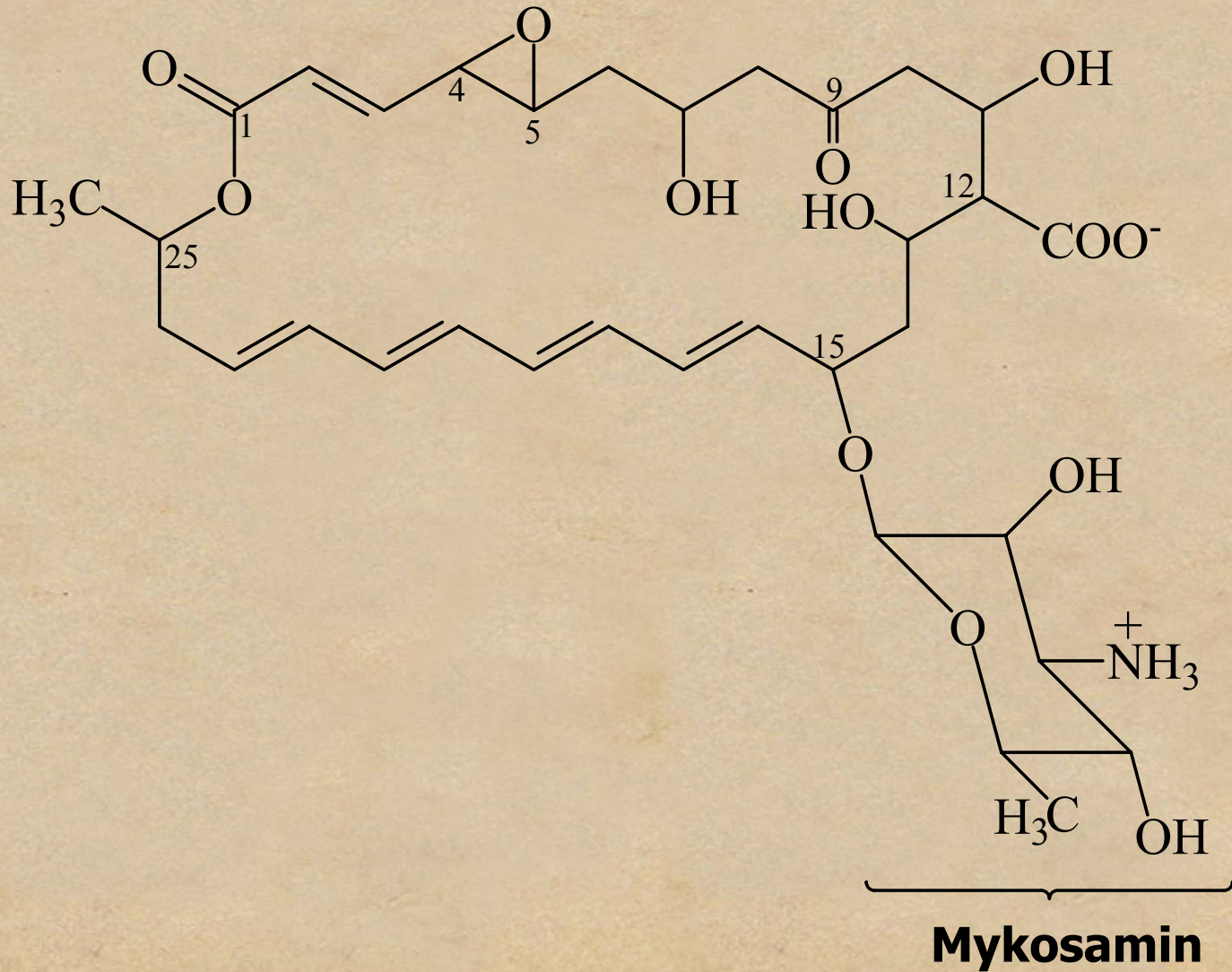
Nystatin III

Wirkungsspektrum: Es wird gegen Infektionen durch *Candida spp.* und *Cryptococcus neoformans* angewendet.

Anwendungsgebiete

Entzündungen durch Hefepilze (Haut, Mund, Nasen-Rachenraum, Speiseröhre, Magen-Darm-Trakt)

Natamycin I (*Pimafucin*)



Natamycin II

Struktur: es gehört zu den Tetraen-dien-polyene (26 gliedriger Ring), all trans Konfiguration von C=C Bindungen, Hemiketal-Struktur, Epoxy-Gruppe.

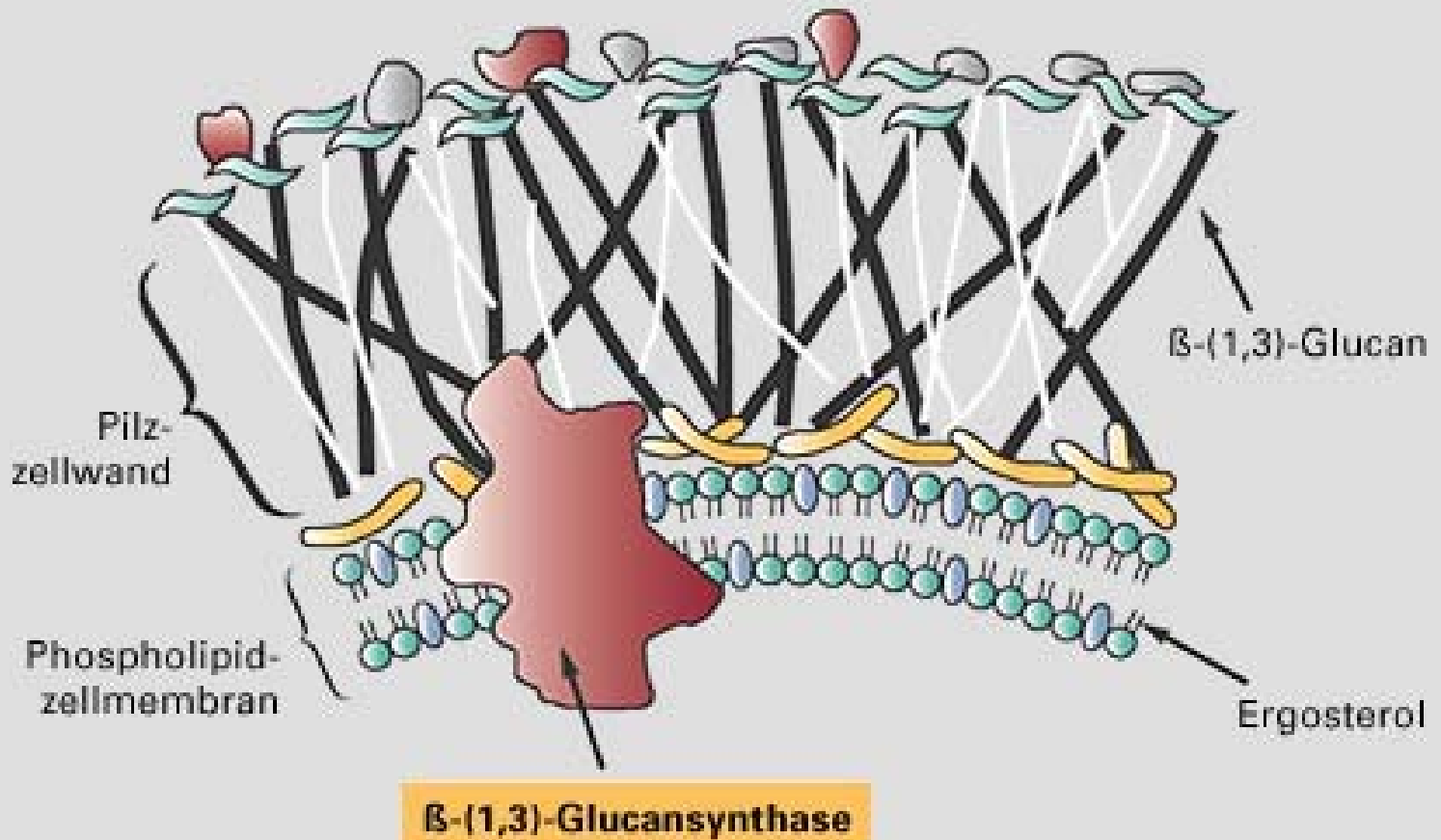
Natamycin III

Es wird verwendet als Arzneimittel (*Pimafucin*) bei Haut- und Schleimhaut Mykosen durch Candida und Trichomonas, topisches Breitbandantimykotikum, z.B bei Mundsoor, inkl. Genitaler Soor.

Noch dazu wird es in der Lebensmittelindustrie verwendet (**Natamycin** -E235 ist als Konservierungsmittel für die Oberflächenbehandlung von Hartkäse, Schnittkäse zugelassen worden.)

Neuere Antibiotika gegen Pilze

Echinocandine



Caspofungin II

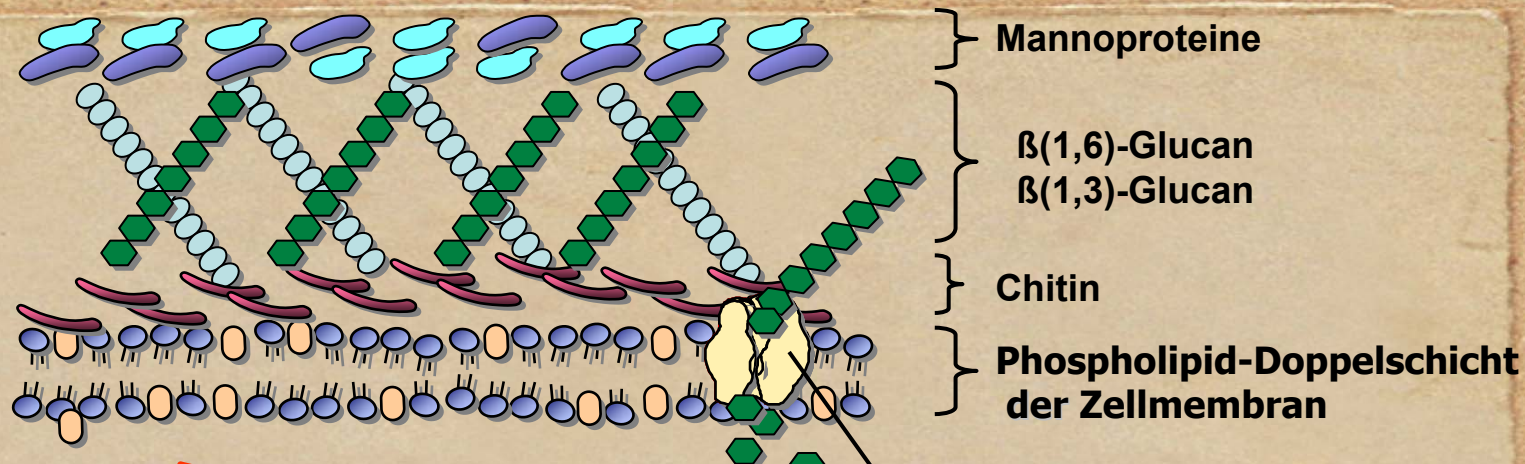
Struktur:

Sie sind Hexapeptidantibiotika, die an der N-terminaler Einheit mit einer apolarer Acylgruppe verknüpft sind.

Caspofungin III

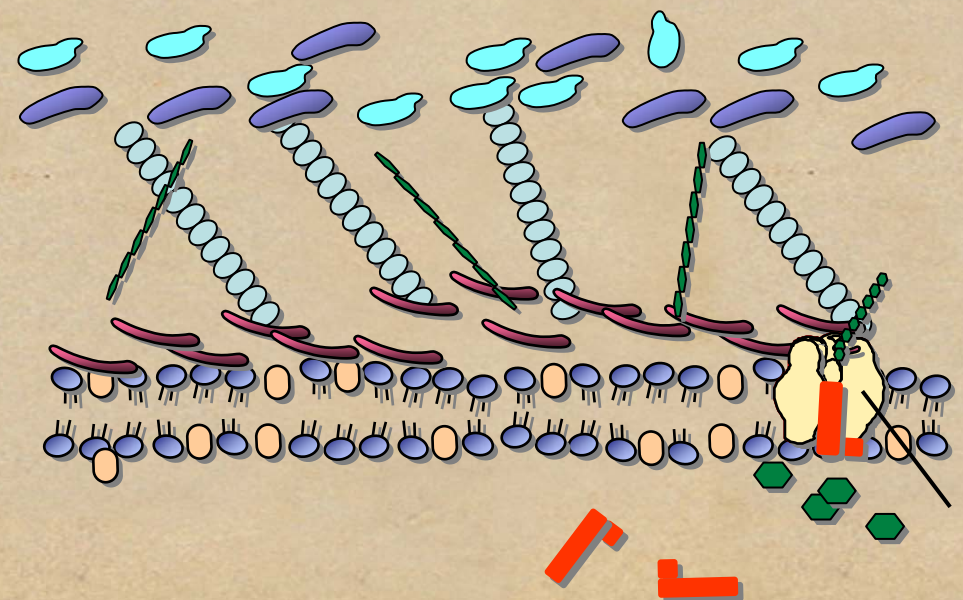
Wirkungsmechanismus

Sie **hemmen die Synthese von 1-3- β -D-Glucan** des Pilzes. Da dieser Angriffsort von Echinocandine beim Menschen nicht vorkommt, ist die **Wirkung selektiv** und folglich ist diese Substanz auch bei längerer Applikation gut verträglich.



Inhibitor der Glucan Synthase

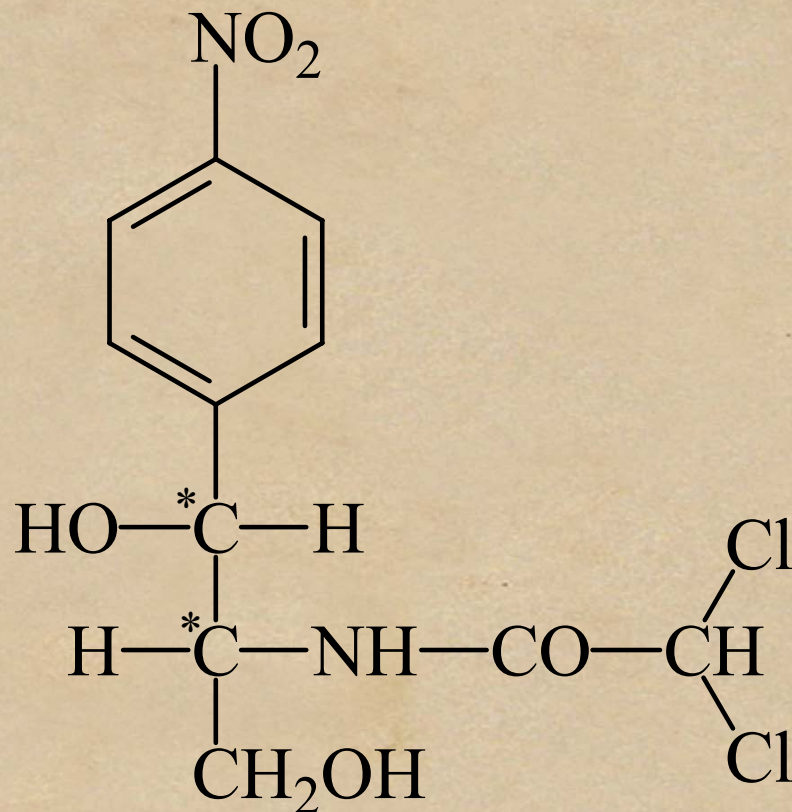
$\beta(1,3)$ Glucan Synthase



Caspofungin IV

Wirkungsspektrum: Es ist ausschließlich i. v. applizierter. Klinisch wirksam ist Caspofungin gegen *Candida* spp., inklusive *C. glabrata* und *C. krusei*, wobei eine fungizide Wirkung hat.

Chloramphenicol (*Chloramtsaar N, Praxin*) I



Isolierung: aus *Streptomyces venezuleae* (Ehrlich, 1947)

Chloramphenicol II

Struktur

Es handelt sich um ein Diol, D(-)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-dichloracetamido-1,3-propandiol, es enthält zwei Chiralitätzentren. Im Molekül findet man zwei für Naturstoffe ungewöhnliche Gruppen: eine aromatische Nitrogruppe und einen Dichloroacetamido-Rest.

Herstellung: synthetische Methode

Chloramphenicol III

Physikalische und chemische Eigenschaften

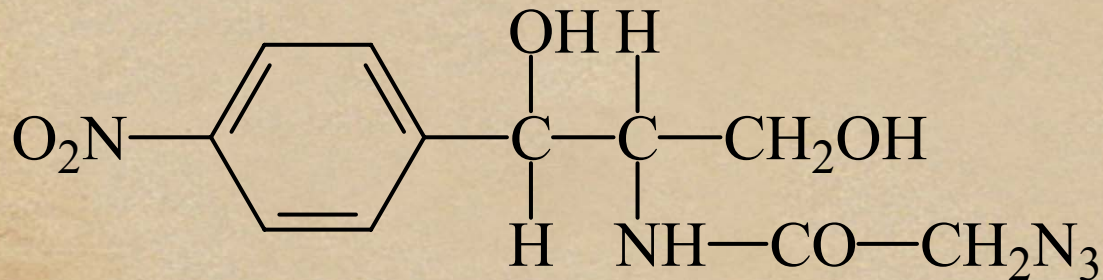
Es ist ein farbloser oder gelber Feststoff mit bitterem Geschmack. Es löst sich nur wenig im Wasser.

Stabilität

Der Feststoff ist stabil, aber die wässrige Lösung hydrolisiert unter $\text{pH} = 7$, und in alkalischer Lösung werden die α, α -Chlorgruppen hydrolisiert.

Chloramphenicol IV

Chloramphenicol Derivate



Azidamphenicol

Sie sind **Ester des Chloramphenicols** mit höheren Fettsäuren (z.b. Palmitat, geschmacklos), oder **Chloramphenicolsuccinat-Natrium** (wasserlöslich).

Azidamphenicol (*Posifenicol*) enthält einen Azidoessigsäurerest, es gibt eine **stabile neutrale wässrige Lösung**. (in Augentropfen)

Chloramphenicol V

Wirkungsmechanismus

Es unterbricht die ribosomale Proteinsynthese durch die Hemmung der Peptidyltransferase in der Elongationsphase. Es wird reversibel an die 50S Untereinheit gebunden. Es bewirkt bakterio­statisch.

Chloramphenicol VI

Wirkungsspektrum

Es hat ein breites Spektrum (grampositive und -negative Bakterien (Streptokokken, Pneumokokken, *H. influenzae*, Meningokokken, Salmonellen).

Chloramphenicol VII

Indikationen

Es ist ein **Reserveantibiotikum**. Es wird nur bei **lebensbedrohlichen Infektionen** verwendet, bei denen besser verträgliche Antibiotika unwirksam sind: **schwere Salmonellosen** (Typhus, Sepsis), **bakterielle ZNS-Infektionen** (Meningitis, Hirnabszeß). Es dient für die Behandlung von **Typhus, Paratyphus**, und wird auch **lokal am Auge** eingesetzt.

Chloramphenicol VIII

Kinetik und Metabolismus

Es wird **rasch und nahezu vollständig** bei oraler Applikation **resorbiert**. Die Ausscheidung erfolgt renal, HWZ: 3-5 Stunden. Es wird **metabolisiert**, es wird **glucuronidiert in der 3-Stellung** (noch dazu Desacetylierung, und Reduktion der Nitrogruppe zu Amin).

Chloramphenicol IX

Nebenwirkungen I

Bei richtiger Dosierung und Beachtung sind sie **relativ selten, teilweise aber besonders schwer**. Die schwersten sind die **Knochenmarksschädigungen** (allergisch bedingte Störung des des gesamten Knochenmarks, ein Nitrobenzylradikal kann auslösen; oder eine dosisabhängige reversible Beeinträchtigung der Erythrozytenbildung).

Chloramphenicol X

Nebenwirkungen II

Bei Neu- und Frühgeborenen trat bei Überdosierung das Grey-Syndrom auf. (Erbrechen, Zyanose, usw.)

Unzureichende Glucuronyltransferase-Aktivität.

Chloramphenicol XI

Interaktionen

Es hemmt die Wirkung von CytochromP₄₅₀ und **verstärkt die Wirkung von Phenytoin, Cumarinderivate und Sulphnylharnstoffe** und erhöht die Toxizität von Methotrexate.

Barbiturate und **Rifampicin** beschleunigen die **Metabolisierung von Chloramphenicol.**