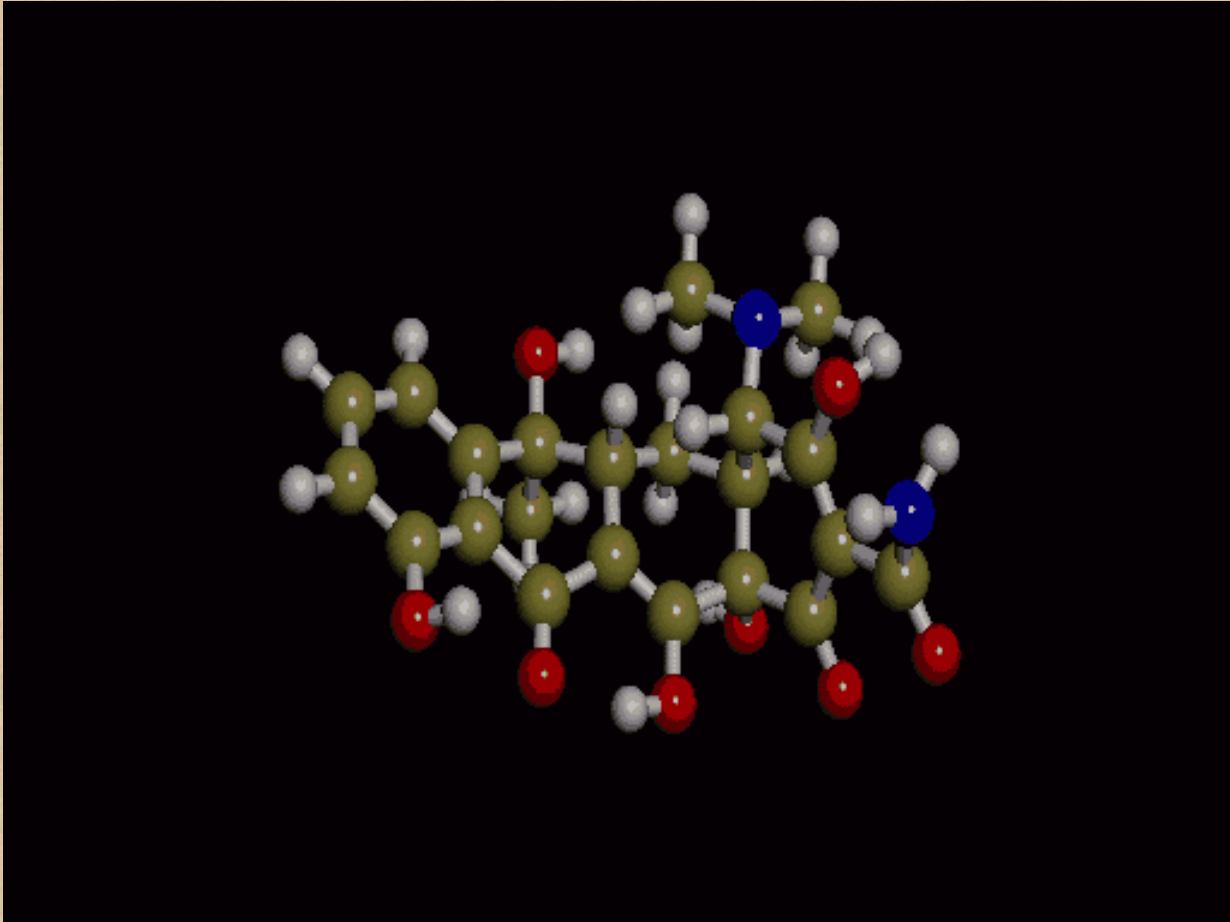


Tetracycline



Tetracyclin

Geschichte

Die Tetracycline sind Antibiotika, die aus **Streptomyces-Arten** gewonnen werden. Sie kommen in der Erde, im Staub, im Getreide vor.

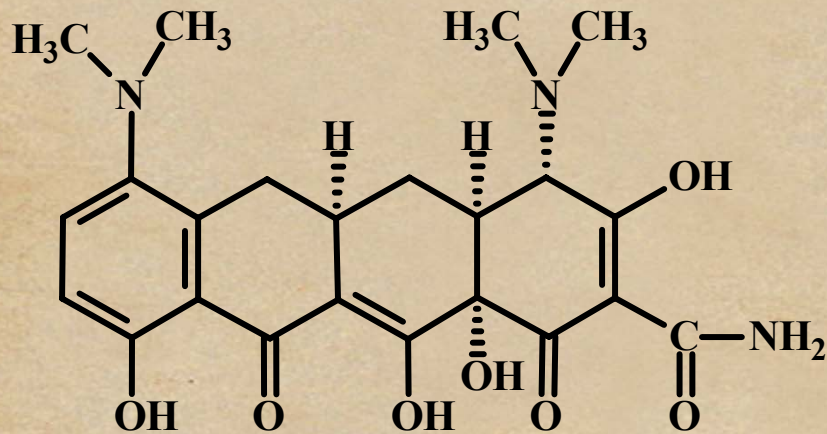
Isolierung

Chlorotetracycline 1948 aus (*Streptomyces aureofaciens*),

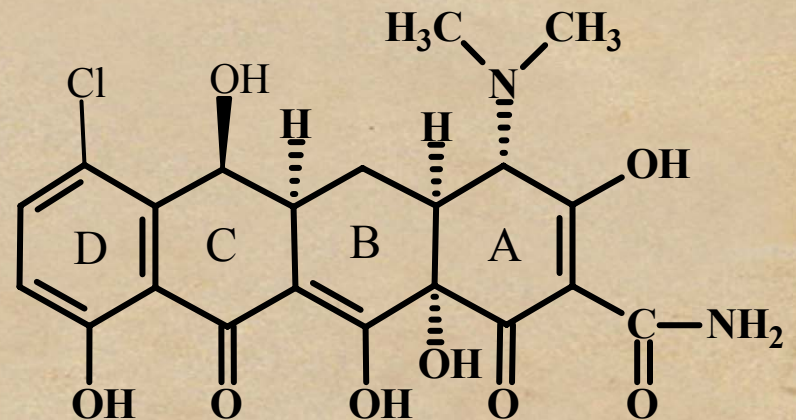
Oxytetracyclin 1950 (*Streptomyces rimosus*).

Tetracyclin synthetische Verbindung (später es wurde auch aus *Streptomyces aureofaciens* gewonnen.)

Struktur, chemische Eigenschaften II



MINOCYCLIN



DEMECLOCYCLIN

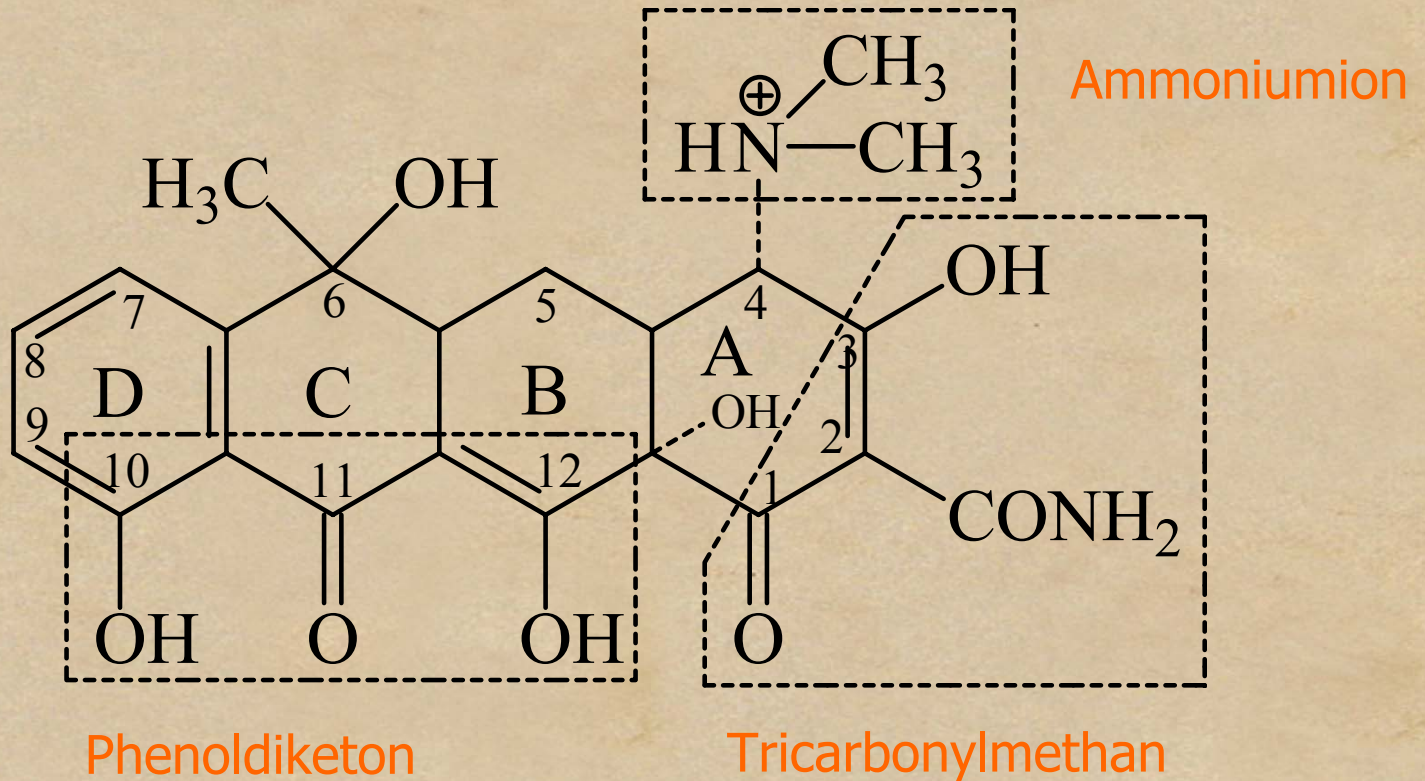
Struktur, chemische Eigenschaften III

Sie besitzen ein gemeinsames Grundgerüst bestehend aus **vier annelierten Sechsringen** (**Octahydrotetracen** früher Naphthacen). Der **Ring D** ist **aromatisch**, die anderen Ringe sind teilweise gesättigt. Die Chiralitätzentren (6): 4, 4a, 5, 5a, 6, 12. Die **verschiedene Vertreter unterscheiden sich** in den Substituenten **in Stellungen 5,6,7**.

Physikalische und chemische Eigenschaften I

Sie sind gelbe Feststoffe ohne Geruch mit bitterem Geschmack. Sie zersetzen sich im Licht und bräunen sich. Sie lösen sich im Wasser schlecht, in polaren Lösungsmitteln besser. Sie besitzen sowohl saure, als auch basische Gruppen (amphoter). Ihre Salze hydrolysieren.

Physikalische und chemische Eigenschaften II



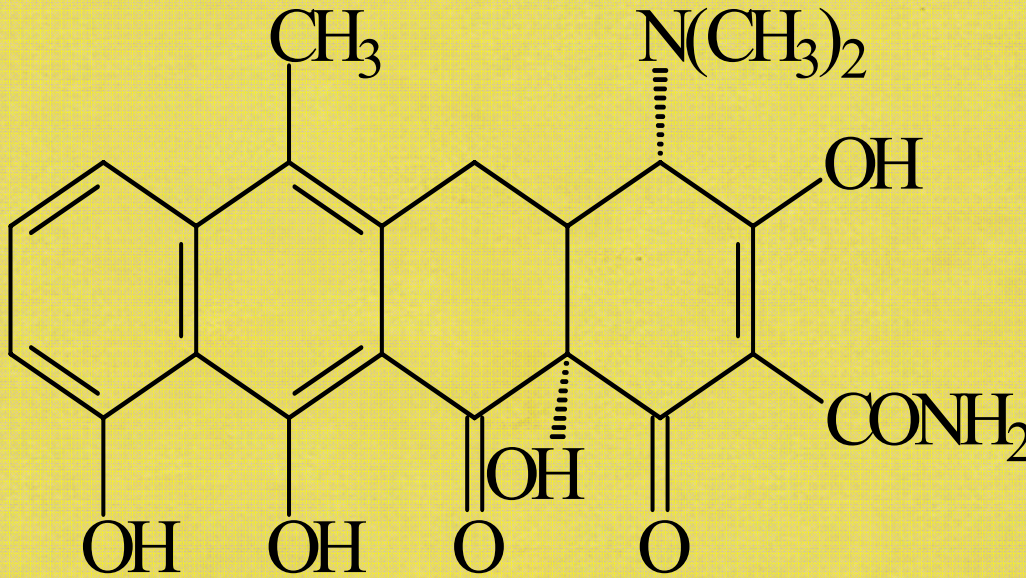
Die pK Werte für Tetracyclin, Oxytetracyclin Chlorotetracyclin. (pK₁ für Tricarbonylmethan 3,3, pK₂ für Phenoldiketon 7,3-7,7, für Ammoniumion 9,1-9,7)

Stabilität I

Es hat die höchste Stabilität bei $\text{pH}=3$. Es gibt unterschiedliche Zersetzung abhängig von pH . In sauerem Milieu ($\text{pH}<2$) kommt es unter Abspaltung der 6-OH-Gruppe zu Anhydrotetracyclinen (B-Ring ist aromatisch.) Doxycyclin ist der stabilste Vertreter (Es ist keine 6-OH-Gruppe für die Lactonbildung.)

Stabilität II

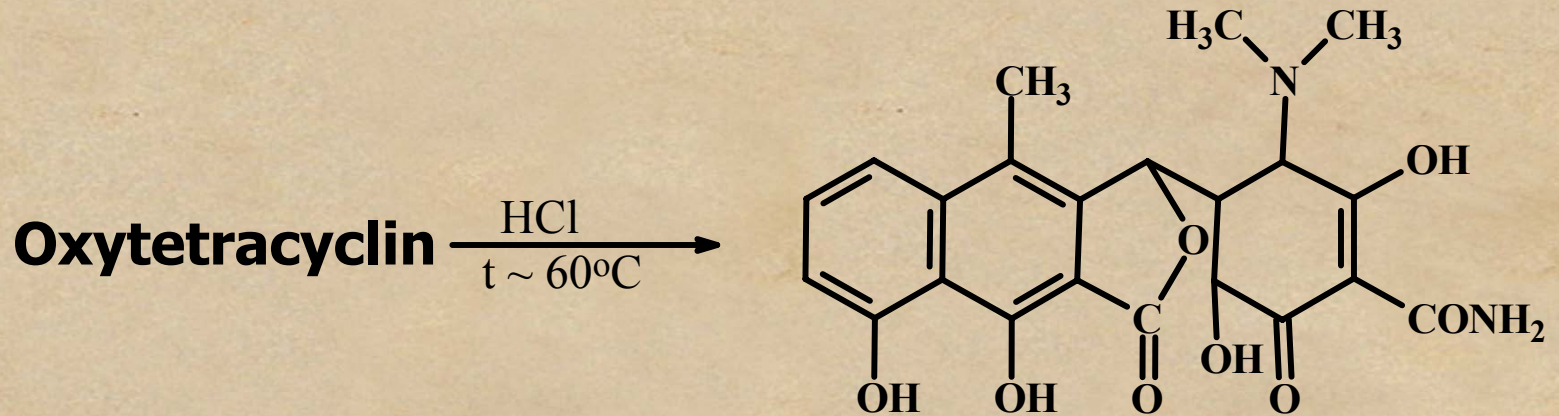
Die Struktur des **Anhydrotetracyclins**



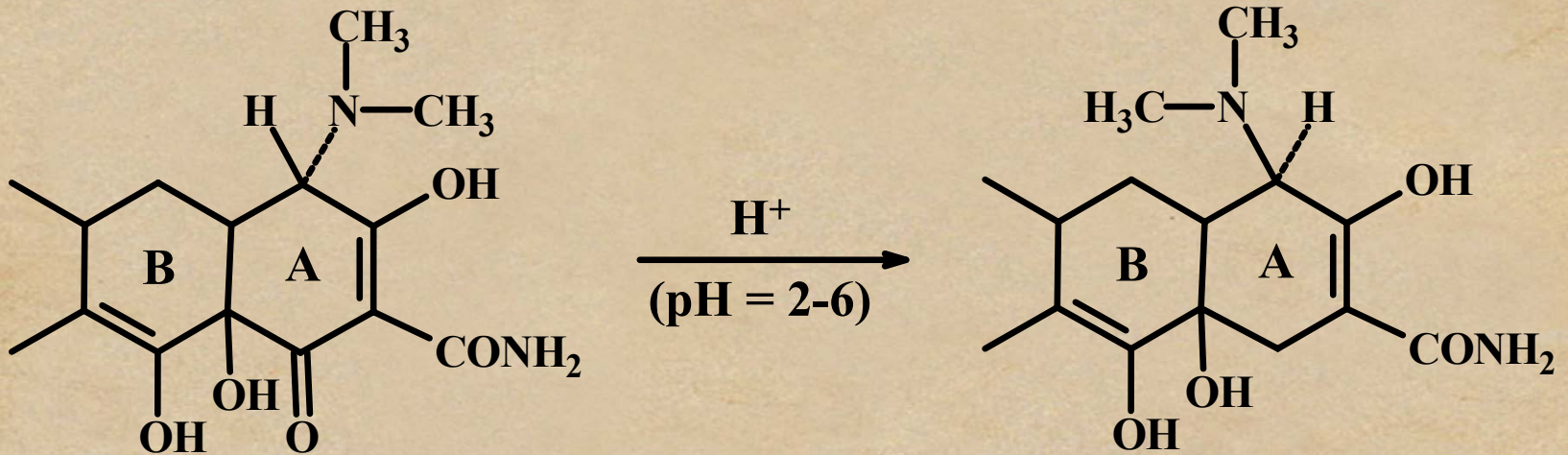
5,6-Anhydrotetracyclin

Stabilität II

Bei **Erwärmung mit Säure** tritt eine ähnliche Reaktion auf, aber **Ring B wird geöffnet** (Apooxytetracyclin).



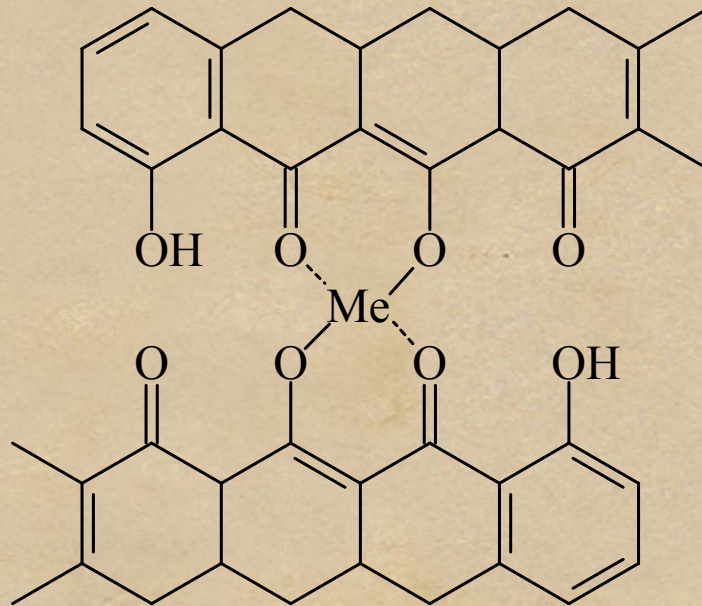
Stabilität III



Im Bereich von pH 2-6 tritt eine Epimerisierung vor (4-Epi-Tetracycline). **Diese Derivate verlieren einen Teil oder die gesamte antibakterielle Wirkung.**

Komplexbildung I

Tetracycline bilden **nicht resorbierbare Chelate** mit divalenten Kationen, pH 3-7,5: Komplexbildung mit Phenol-Diketon-System; pH > 7,5: zusätzlich Komplexbildung mit Aminstickstoff und 12a-OH.



Komplexbildung II

Vorsicht bei Ca^{2+} , Mg^{2+} Antacida oder Eisenpräparaten, Infusionen. Darum verbietet sich die gleichzeitige Einnahme von von Mg und Al-haltigen Antacida, Eisenpräparaten oder Milch mit Tetracyclinen.

Diese Reaktion spielt eine Rolle im Wirkungsmechanismus.

Wirkungsmechanismus I

Die Tetracycline binden ebenfalls ans intakte **30 S Ribosom** und **hemmen die Elongation der Peptidketten**. Sie verhindern die Anlagerung von Aminoacyl - tRNA an die mRNA in der 30-S-Untereinheit eines Bakterien-Ribosoms. Die **geringe Toxizität** basiert auf der **höheren Affinität der Tetracycline zu Bakterien-** als Säugetier-Ribosomen.

Wirkungsmechanismus II

Noch dazu **spielen in der Wirkung eine Rolle**: die Bildung von Chelat-Komplexen, die Hemmung der bakteriellen Oxidation und die Hemmung der Biosynthese der Nucleinsäuren.

Wirkungstyp: bakterio**statisch**

Wirkungsspektrum

Wirkungsspektrum

Sie sind wirksam gegen **zahlreiche grampositive** (Streptokokken, Pneumokokken, Listerien) und **gramnegative Bakterien** (Neisserien, Yersinien, Haemophilus), sowie Spirochäten.

Es ist klinisch wichtig, dass sie gegen intrazelluläre Keime aktiv sind (Mycoplasmen, Chlamydien).

Doxycyclin bewirkt gegen *Plasmodium falciparum* (**Malaria**), (**Minocyclin ist aktiv gegen einige Mykobakterien**).

Kinetik und Metabolismus I

Sie sind lipophile Substanzen, sie werden **in Zähne und Knochen eingelagert**. Orale Bioverfügbarkeit 75 bzw. 100 % (Doxycyclin und Minocyclin). **Verteilung im gesamten Organismus**, auch in intrazelluläre Räume, (intrazellulär parasitierende Keime) mit der Ausnahmen von Fettgewebe.

Kinetik und Metabolismus II

Metabolismus: **Glukuronidierung** und teilweise Metabolisierung, Plasma-HWZ 12-24 h (Mino- und Doxycyclin)

Exkretion: renal (Tetracyclin) und biliär (Minocyclin und Doxycyclin).

Plasmabindung: **Tetracyclin 40 %**, Oxytetracyclin 40 %, **Doxycyclin 96 %**, Minocyclin 75 %.

Nebenwirkungen

Zahnschmelzschäden, **Knochenentwicklungsschäden**
Chelatbildung mit Ca^{2+} , Kontraindikation in Gravidität und
Kindesalter (nur über 8 Jahre)

Gastrointestinale Symptome, Reizung der
Oesophagasmukosa. Bei der Behandlung von
Tetracyclinen kann durch das Toxin von *Clostridium*
difficile pseudomembranöse Enterocolitis verursacht
werden.

(Lebertoxizität, Photosensibilisierung.)

Resistenz

Resistente Bakterien: Staphylococci, Streptococci,
Pneumococci, *Neisseria gonorrhoeae*,

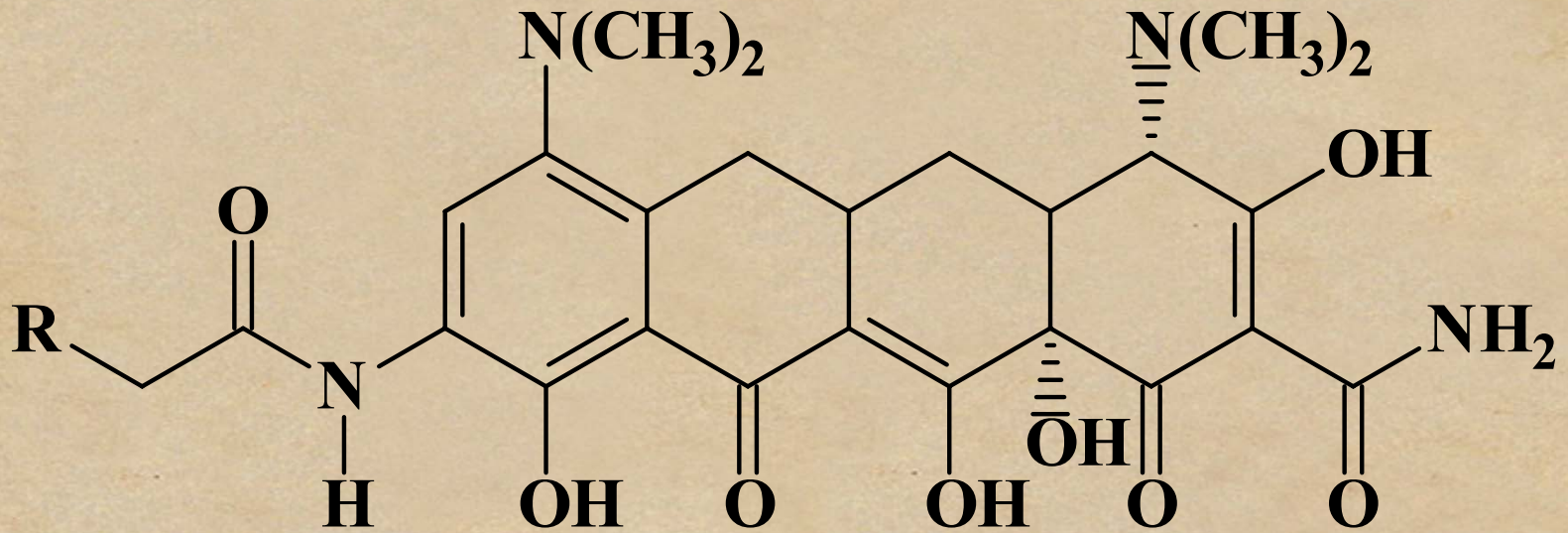
Aktiver Austransport der Tetracycline (**Efflux**)

Hemmung des Eintritts durch **Porinveränderung**

Affinitätsverlust der Bindungsstellen

Enzymatische Oxidation

Neuere Tetracycline (**Tigecyclin 2006**)I



TBG-minocyclin
DMG-minocyclin

$R = t\text{-BuNH} = \text{Tigecyclin}$
 $R = (CH_3)_2N$

Neuere Tetracycline (**Tigecyclin 2006**)II

Tigecyclin (TYGACIL) ist das erste therapeutisch verfügbare Antibiotikum aus der Gruppe der Glycylcycline. Tigecyclin wirkt gegen **grampositive und gramnegative Erreger**, einschließlich solcher Stämme die gegen Tetracycline oder andere Antibiotika resistent sind (u.a. **MRSA** und **VRE** produzierende Bakterien).

Kinetik

Die Gewebegängigkeit ist gut und das Verteilungsvolumen hoch. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 40 Stunden.