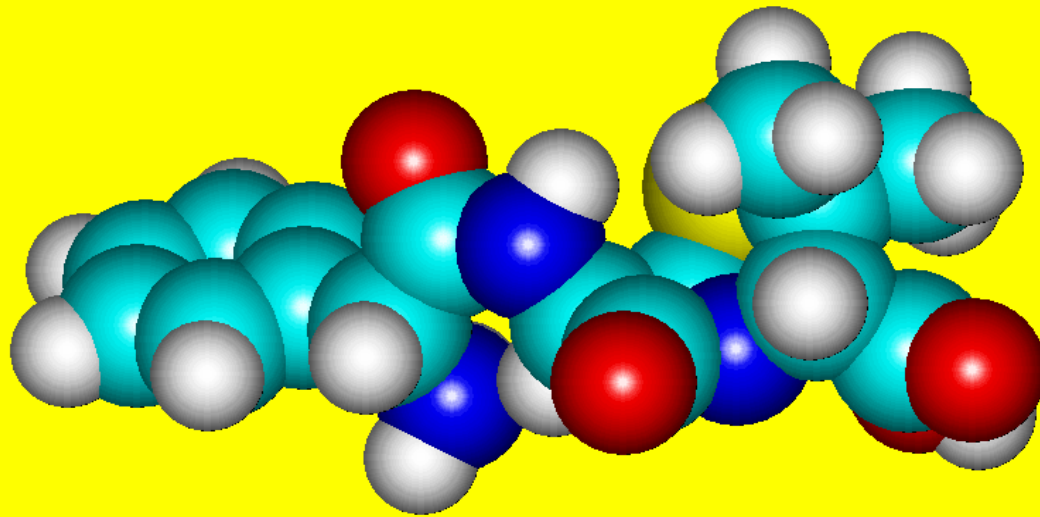


# Penicilline



**Ampicillin**

# Die Geschichte von $\beta$ -Lactam-Antibiotika I

A. **Entdeckung von Penicillin (Fleming, 1928)** Es wurde 1928 von Fleming **durch Zufall** entdeckt. Bei der Anzucht von *Penicillium notatum* wurden benachbarte Bakterien (Staphylokokken) im Wachstum gehemmt.

**Der Metabolit ist instabil und nicht toxisch.** Penicillin wirkte gegen verschiedene Krankheiten (wie Gonorrhö, bestimmte Formen der Meningitis und Septikämie - Blutvergiftung).

B. **Isolierung von Penicillin (Florey und Chain, Oxford, 1941), klinische Anwendung** (gegen Infektionskrankheiten beim Menschen)



# Die Geschichte von $\beta$ -Laktam-Antibiotika II

C. **Herstellung von Penicillin** (1941 durch Fermentation) **Nährmedium für den Pilz**: gewöhnlicher Mais, in Wasser eingeweicht ("corn steep liquor")

Der ergiebigste Stamm für Fermentation: *Penicillium chrysogenum*

**Sterblichkeitsrate an Infektionskrankheiten lag 1910 bei 35 Prozent. Sie sank bis 1990 auf vier Prozent.**

# Die Geschichte von $\beta$ -Laktam-Antibiotika III

- D. 1945 erhalten Fleming, Chain und Florey für ihre Arbeiten den **Nobelpreis für Medizin**
- E. Herstellung von **6-Aminopenicillansäure**  
(Batchelor, 1959): semisynthetische Penicilline
- F. Isolierung von **C-Cephalosporin** aus *Cephalosporium acremonium* (Newton und Abraham)



# Die Geschichte von $\beta$ -Laktam-Antibiotika IV

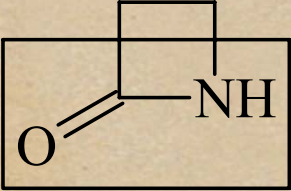
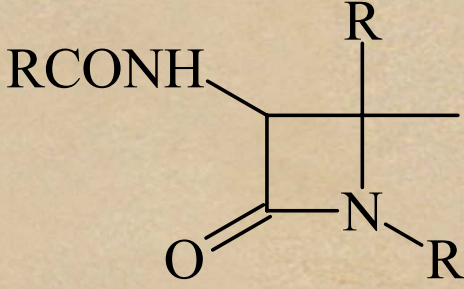
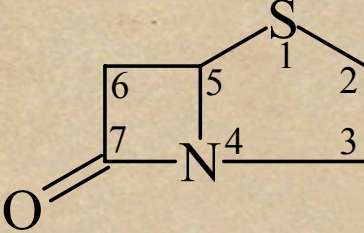
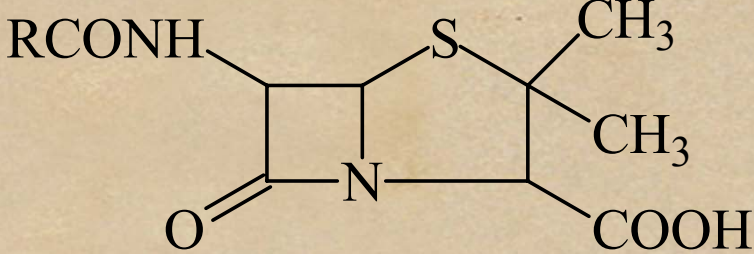
## G. **Synthese von 7-Aminocephalosporansäure**

(Morin, 1962): semisynthetische Cephalosporine

## H. **Isolierung von Clavulansäure** (Howarth, 1976)

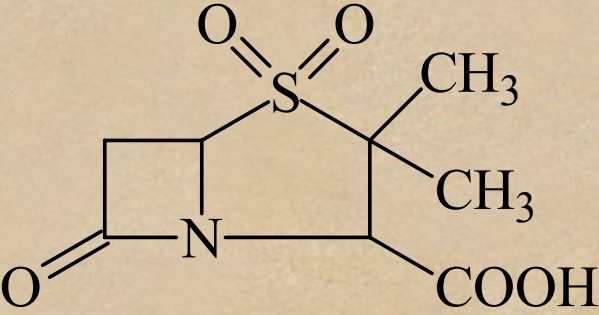
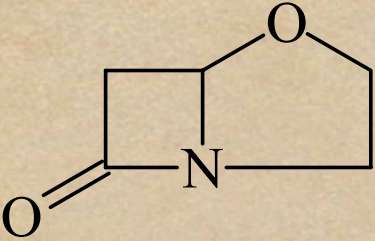
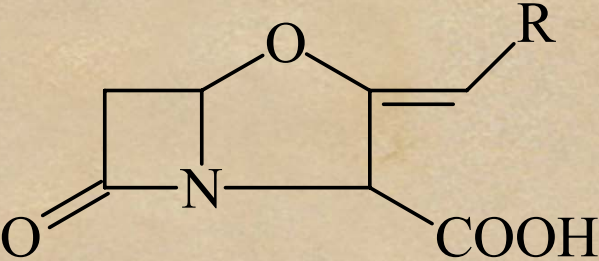
## I. **Isolierung von Monobactamen** (Imada, 1981)

# Die Nomenklatur und Einteilung von $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Grundgerüste I)

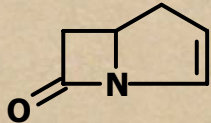
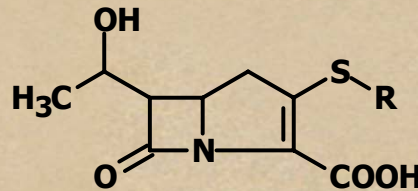
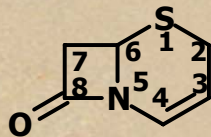
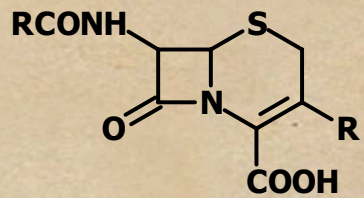
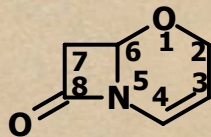
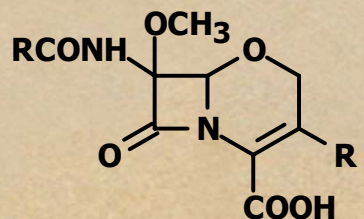
Grundgerüst	Allgemeine Formel für die Gruppe	Name der Gruppe (ein Vertreter)
 <p><math>\beta</math>-Lactam</p>		<p><b>Monobactame</b> (z.B. Aztreonam)</p>
 <p>Penam</p>		<p><b>Penicilline</b> (z.B. Penicillin G)</p>



# Die Nomenklatur und Einteilung von $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Grundgerüste II)

Grundgerüst	Allgemeine Formel für die Gruppe	Name der Gruppe (ein Vertreter)
		<b>Penicillin-4,4-oxide</b> (z.B. <b>Sulbactam</b> )
 <p data-bbox="87 1114 440 1155"><b>Oxapenam (Clavam)</b></p>		(z.B. <b>Clavulansäure</b> )

# Die Nomenklatur und Einteilung von $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Grundgerüste III)

Grundgerüst	Allgemeine Formel für die Gruppe	Name der Gruppe (ein Vertreter)
 <p><b>Carbapenem</b></p>		<b>Thienamycine</b> (z.B. Imipenem)
 <p><b>Cefem</b></p>		<b>Cefalosporine</b> (z.B. Cefalexin)
 <p><b>Oxacefem</b></p>		<b>Oxacefalosporine</b> (z.B. Latamoxef)



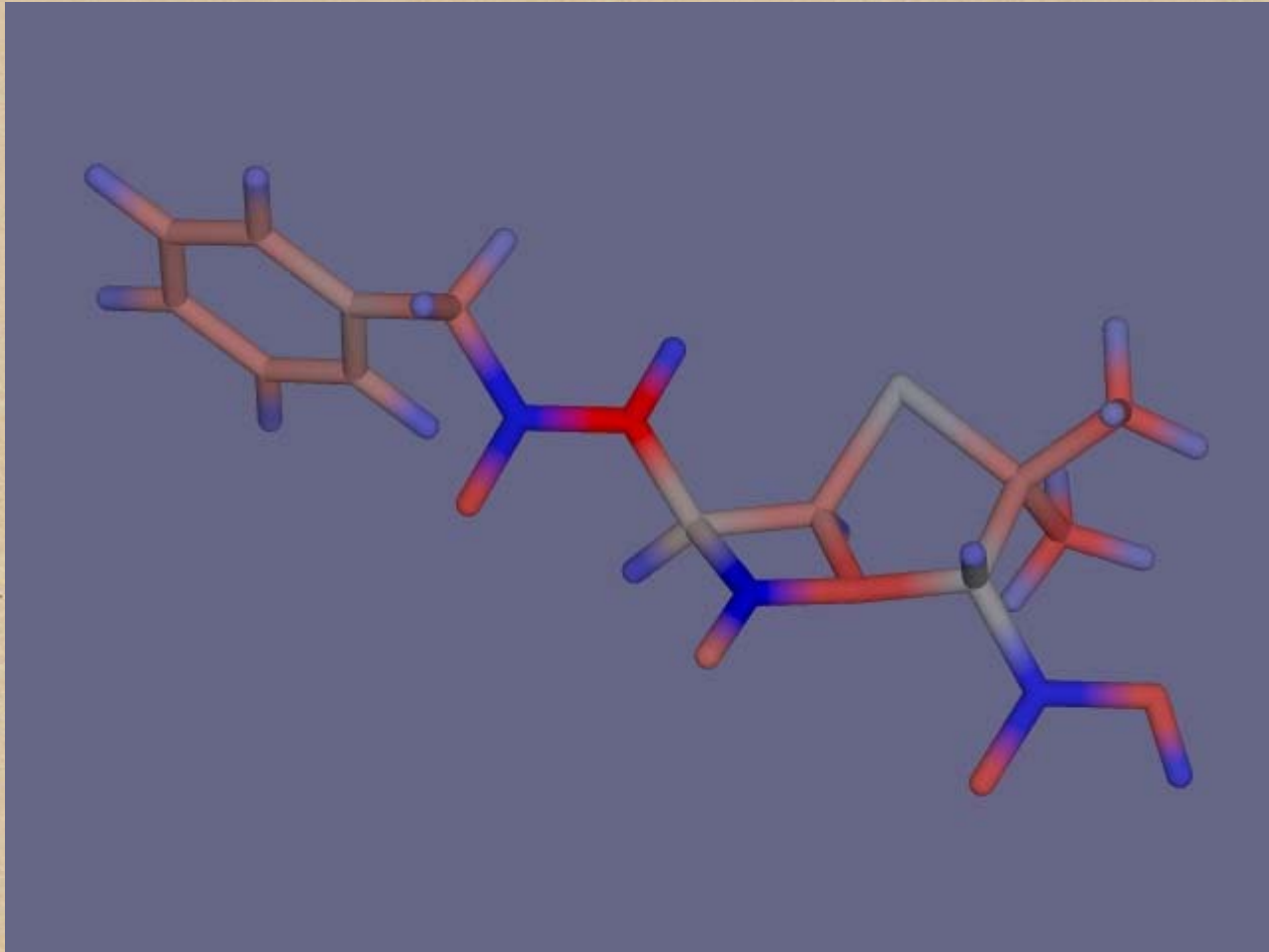
# Physikalische und chemische Eigenschaften von Penicillinderivaten I

Sie sind farblose oder gelbe Feststoffe. Penicilline sind mit Ausnahme von Amoxicillin und Ampicillin **als freie Säuren nicht**, als **Kalium-** und **Natriumsalze** dagegen **gut wasserlöslich**.

## Chemische Eigenschaften von Penicillinderivate

Die Carboxylfunktion der Penicilline hat eine Säurekonstante ( $pK_s$ ): 2,6 - 2,8, die Aminofunktion der Seitenkette der amphoteren Penicilline (Ampicillin, Amoxicillin) hat einen  $pK_s$  von 7,0 - 7,4.

# Stereochemie von Penicillin-G



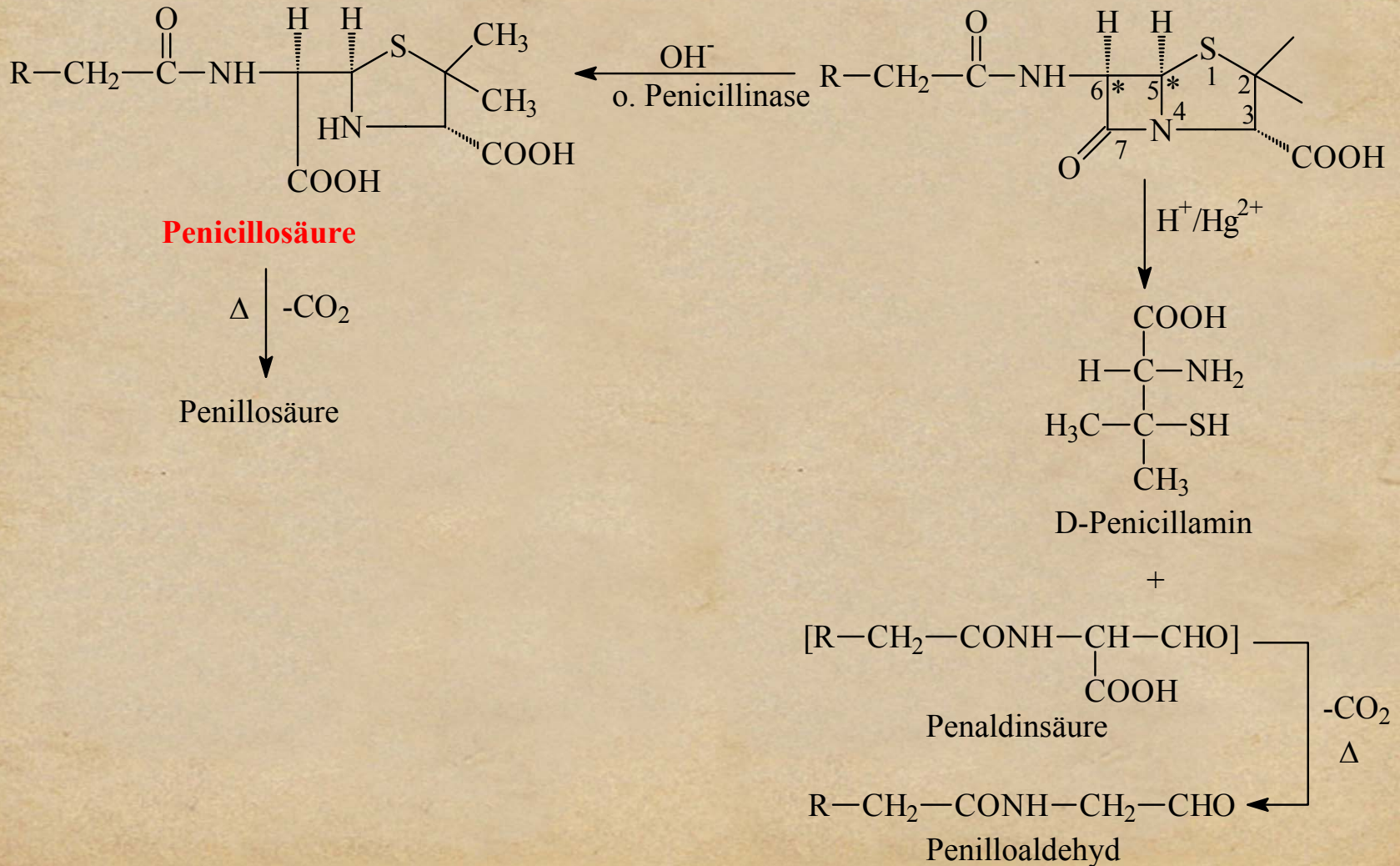


# Chemische Eigenschaften von Penicillinderivaten II

## Stabilität (Zeretzungsreaktionen)

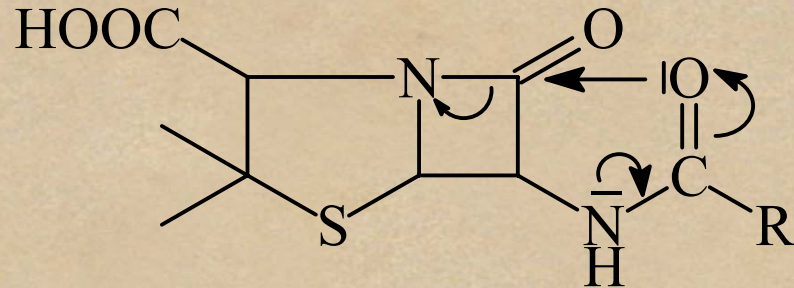
- I Die Reaktionen mit **Basen** oder **Nukleophilen** oder mit  $\beta$ -**Laktamase Enzymen** ergeben unwirksame **Penicillosäure** (**Ringöffnung**).
- II. Die **Säureeinwirkung**/ $\text{Hg}^{2+}$  führt zu **Penaldinsäure**.
- III. Die **Säureeinwirkung** kann **zu Penicillensäure oder zu Penillsäure** führen (Umlagerung). Dieser Weg hat eine medizinische Bedeutung (**Zersetzung im Magen zu Oxazolonderivat**).

# I-II. Die Reaktion mit Basen oder Enzymen



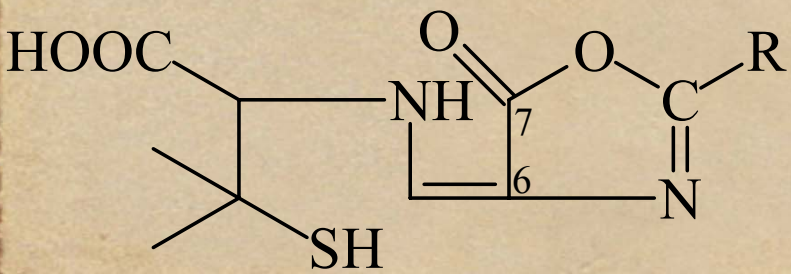


# III. Die Säureeinwirkung

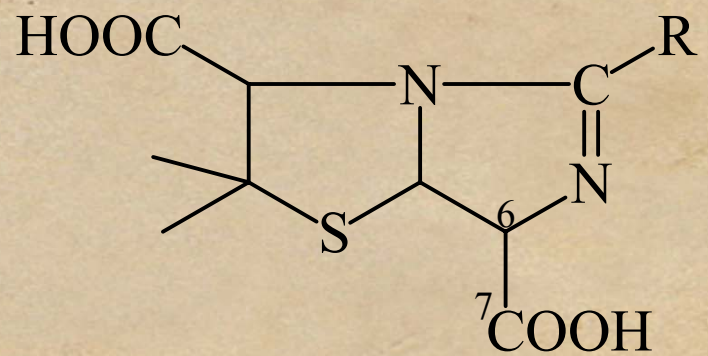


pH=2-7

pH=0-2



**Penicillensäure**



**Penillsäure**

# Chemische Eigenschaften von Penicillinderivate III

## Stabilität von Salzen (Zersetzungsreaktionen)

Die Natrium und Kalium Salze in wässriger Lösung sind nicht stabil (pH=6-8). Die **Tockensubstanz-Präparate der Na- und Kaliumsalze sind stabil.**



# Wirkungsmechanismus und Wirkungstyp

## Wirkungsmechanismus von $\beta$ -Laktame

Sie **hemmen** die Peptidoglykansynthese (Sie blockieren die **Transpeptidase Enzym** aufgrund struktureller Ähnlichkeit, irreversible Hemmung, sie binden kovalent an das aktive Zentrum). Überdies wird die Funktion des Enzym **Carboxypeptidase auch blockiert**.

**Wirkungstyp** Sie sind **bakterizid**. Abgetötet werden jedoch nur die proliferierende Keime, da nur bei diesen die Mureinsynthese stattfindet.

# Einteilung von Penicilline

## I **Natürliche Penicilline**

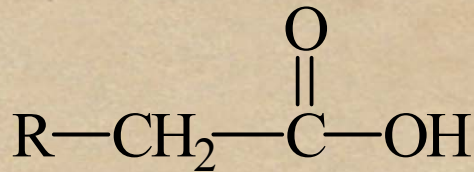
## II **Halbsynthetische Penicilline**

I Sie werden **durch Fermentation** hergestellt. (Sie wurden mit Buchstaben oder mit römischen Zahlen bezeichnet.)

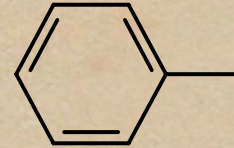
Die **Struktur** des Penicillins **hängt von dem Gehalt der Nährlösung** (Benzylpenicillin beim Phenyllessigsäure.)



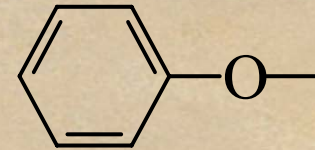
# Natürliche Penicilline I



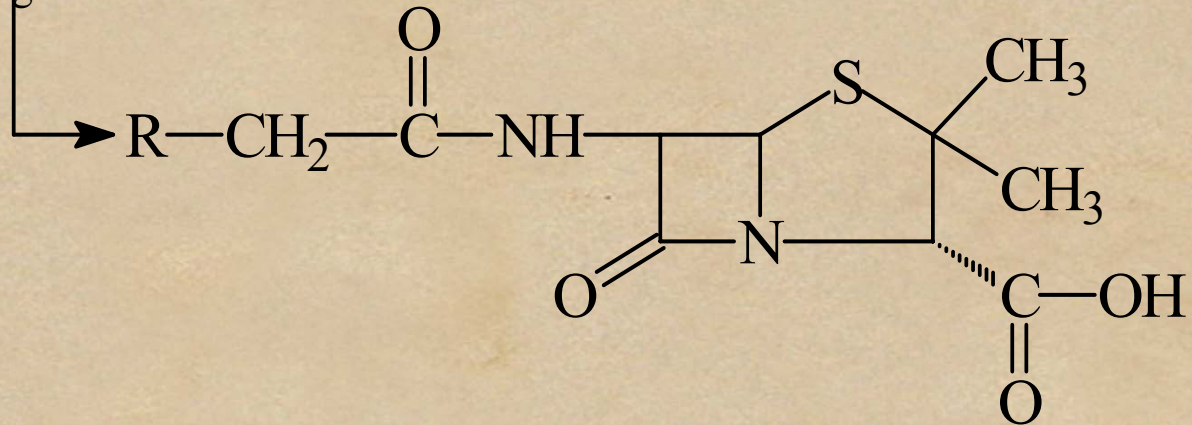
R =  
(PENICILLIN G)



R =  
(PENICILLIN V)



Fermentierung



Benzyloxyphenylpenicillin (Penicillin-G), Phenoxymethylpenicillin

(Penicillin-V) sind nur bedeutende Antibiotika. Die Struktur (Acyl-Gruppe) kann nicht nach Belieben variiert werden.

# Grundbegriffe der Nomenklatur I

**Internationale Freinamen** (INN – International Non-Proprietary Names)

Die **Internationale Freinamen** werden **von der WHO vorgeschlagen**. Sie stellen **einfache Nennungen** für den betreffenden Wirkstoff dar und orientieren sich an dessen **chemischem Aufbau** und/oder an der **Wirkungsweise**. Der Sinn des **Internationalen Freinamens** liegt in der **Vereinfachung der komplizierten chemischen Nomenklatur**.



# Grundbegriffe der Nomenklatur II

## Handelsnamen (*HN*)

Sie sind die von einem Unternehmen zur Kennzeichnung des Unternehmens selbst benutzten Namen.

# Natürliche Penicilline II

## Penicillin-G (*Penicillin G Jenapharm*)

Die Nachteile: Säureempfindlichkeit, darum hohe Resorptionverluste bei oraler Gabe.

Inaktivierung durch Penicillinasen und Unwirksamkeit gegen die meisten gramnegativen Keime.

**Antibakterielles Spektrum:** Es ist noch immer ein wichtiges Antibiotikum gegen grampositive Kokken (Streptokokken, Pneumokokken; gegen gramnegative Kokken (Gonokokken, Meningokokken); gegen Spirochetten. (Die meisten Staphylokokken sind resistent gegen Penicillin G).



# Natürliche Penicilline III

## Penicillin-G II

**Kinetik:** es wird **bei oraler Gabe zerstört**. Es muss injiziert werden. Es verteilt sich schlecht in Stützgewebe (Kochen, Gelenken), auch die Liquorgängigkeit ist gering. Plasmaproteinbindung: 50%. Die Ausscheidung ist rasch. (Die Halbwertszeit beträgt 30-60 Minuten).

**Penicillin-V (*Isocillin*)** hat eine **erhöhte Säurestabilität** und **ähnliches Wirkungsspektrum**. Die **erhöhte Säurestabilität** beruht auf der verminderten Nukleophilie des Carbonylsauerstoffs.

# Depot Penicilline

Sie sind die Salze von Penicillin-G und einer organischen Base

## INN

Procain-Benzyl-penicillin

Clemizol-Benzyl-penicillin

Benzathin-Benzylpenicillin

## HN

*Bipensar*

*Jenacillin*

*Clemizol-*

*Penicillin i.m. forte Grünenthal*

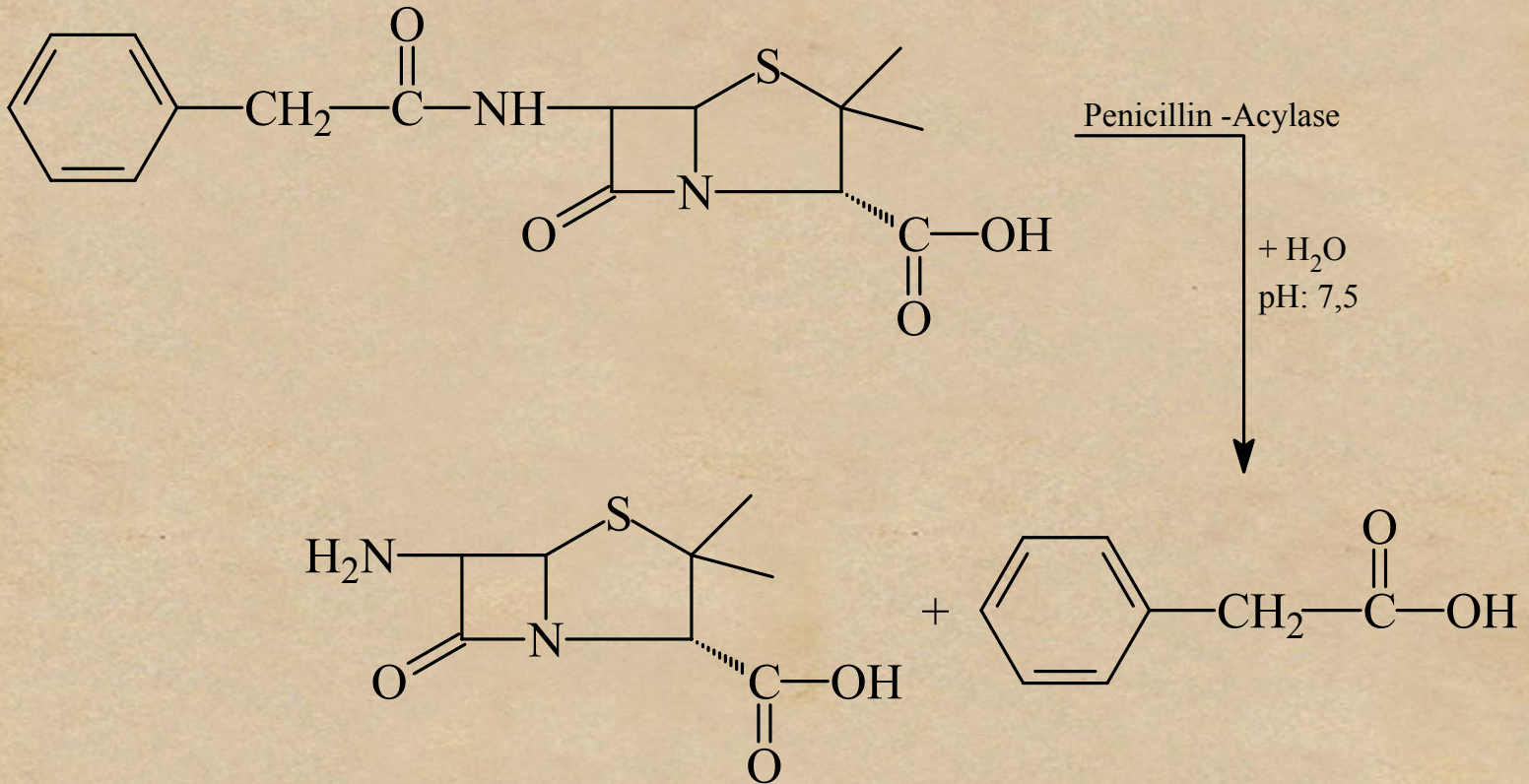
*Tardocillin*

*Pendysin*

Wegen ihrer schlechter Wasserlöslichkeit werden diese Stoffe nur langsam aus der Muskulatur resorbiert. (Bei Tardocillin gibt eine ausreichende Blutspiegel über 8-24 Stunden).



# Semisynthetische Penicilline: aus 6-APS I



**6-Aminopenicillansäure (6-APS)**

# Semisynthetische Penicilline II

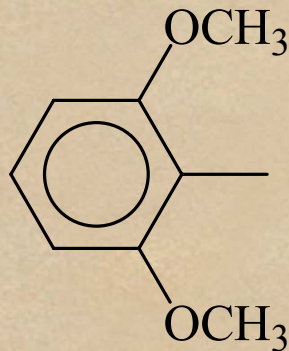
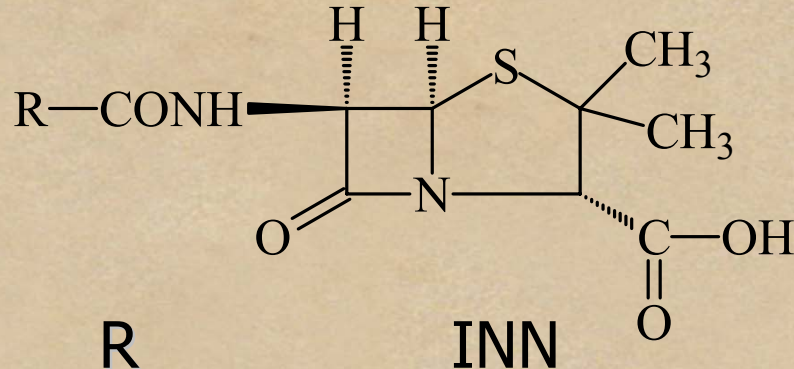
**Industrielle Synthese** der 6-Aminopenicillansäure: ab 1960.

**Synthese von semisynthetischen Penicillinen aus 6-Aminopenicillansäure.**

Die Methode: **Acylierung von 6-APS.**



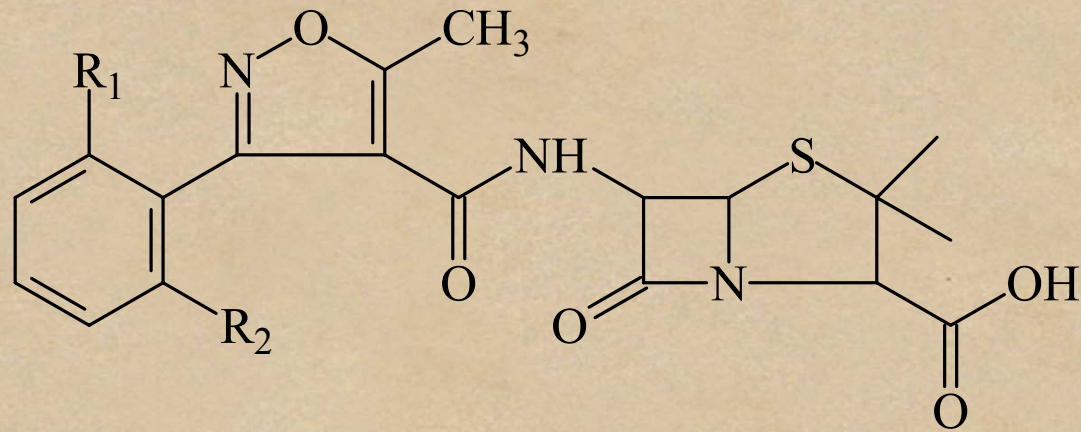
# Methycillin (**nicht mehr im Handel!**)



Methicillin

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (**MRSA**) sind häufig auch gegen weitere Antibiotika unempfindlich. So stellen sie ernstes therapeutisches Problem dar.

# Penicillinase-stabile Penicilline (Isoxalyl-Penicilline) I



**INN**

**HN**

**Oxacillin (*Stapenor*) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H**

**Dicloxacillin (*Dichlorstapenor*) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl**

**Flucoxacillin (*Staphylex*) R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=F**



# Penicillinase-stabile Penicilline (Isoxalyl-Penicilline) II

## Allgemeine Charakterisierung I

**Struktur –Aktivität:**  $\beta$ -Lactamring wird durch die Substituenten (Aryl-isoxazolyl) geschirmt. Darum ist es nicht zugänglich für die  $\beta$ -Lactamase.

**Applikationsart:** orale Abgabe, sie haben Säurestabilität.

# Penicillinase-stabile Penicilline (Isoxalyl-Penicilline) III

## Allgemeine Charakterisierung II

**Das Wirkungsspektrum:** nur Staphylokokken und Streptokokken (sie können nicht die gramnegative Membran durchgehen), aber sie können die Penicillinase-Bildung bei Bakterien induzieren, darum werden sie mit einem  $\beta$ -Lactamase Inhibitor bevorzugt.

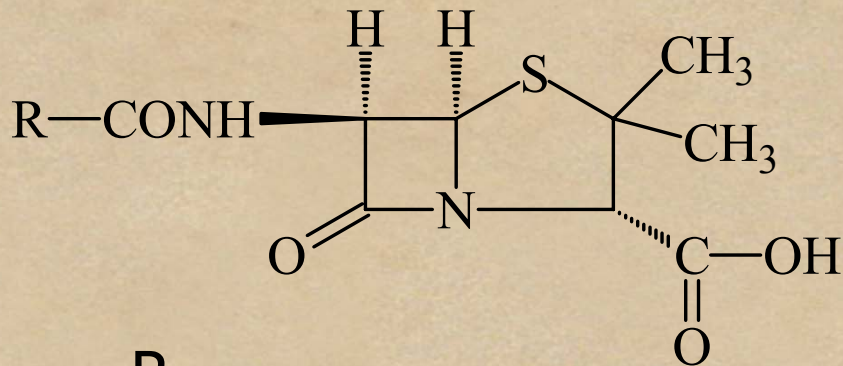
**Kinetik:** Plasmaproteinbindung bei Oxacillin: 93%





# Acylaminopenicilline oder Ureidopenicilline

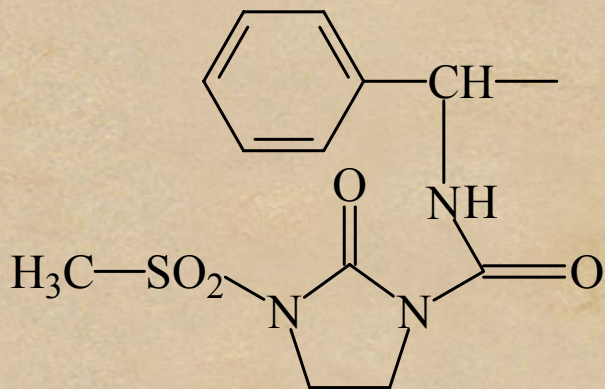
## II



R

INN

HN



Mezlocillin

*Baypen*



# Acylaminopenicilline oder Ureidopenicilline III

## Allgemeine Charakterisierung:

**Struktur:** Die  $\alpha$ -Aminobenzylgruppe von Aminopenicillinen wurde acyliert.

**Wirkungsspektrum:** wurde gegen die gramnegative Bakterien (Pseudomonas, Proteus) erweitert.

# Acylaminopenicilline oder Ureidopenicilline IV

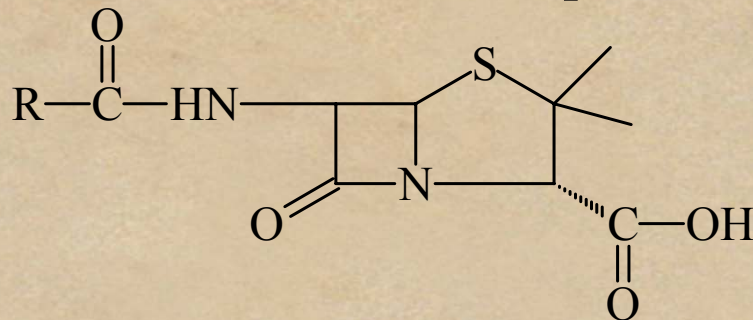
**Applikationsart** : parenterale Abgabe, sie besitzen **keine Säurestabilität**. Sie werden durch die  **$\beta$ -Lactamasen produzierende grampositive Bakterien zerstört**.

Mezlocillin hat eine bessere Wirkung gegen Enterokokken als Breitspektrum-Cephalosporine.

Heute **wird nur Piperacillin in Kombination** verwendet.



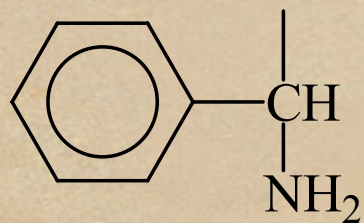
# Aminopenicilline I (Breitspektrum-Penicilline)



R

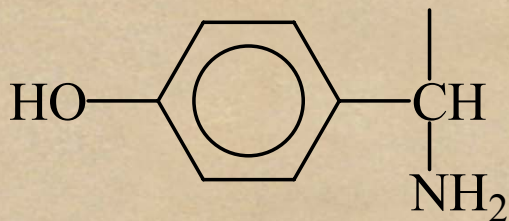
INN

HN



Ampicillin

*Jenampin*  
*Binotal*



Amoxicillin

*Amoxipen*  
*Clamoxyl*

# Aminopenicilline II

## Allgemeine Charakterisierung

**Struktur** Die  $\alpha$ -Aminobenzylgruppe (polare Gruppe) wurde eingeführt.

**Wirkungsspektrum:** Diese Gruppe gehört zu den **Penicillinen mit erweitertem Spektrum**. (gegen zahlreiche gramnegative Bakterien wie *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*)

Sie haben **geringere Aktivität gegen die grampositiven Keime** als Penicillin G.

**Resistente Bakterien gegen Ampicillin:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* und *Proteus vulgaris*.



# Aminopenicilline III

**Applikationsart:** orale Abgabe, sie besitzen eine Säurestabilität.

**Indikationen:** bei Infektionen der Atem-, Harn- und Gallenwege, Otitis media, Gonorrhö.

**Kinetik:** Plasmaproteinbindung bei Oxacillin: 93%, bei Ampicillin nur 18%, Halbwertszeit 1 Stunde. Amoxicillin enthält eine extra phenolische OH-Gruppe (bessere pharmakokinetische Eigenschaften, bessere Resorptionsquote: 70-80%).

# Penicillin Esters

Sie zeigen **keine in vitro Aktivität**, aber sie werden **durch die Esterase Enzyme in vivo hydrolisiert** zu aktivem Penicillin. (Prodrug) Die Hydrolyse der doppelten Ester ist langsamer. (**8-10 Stunden lang dauerhafte Plasmaspiegel**).

Esters von Ampicillin: Wegen der bessere Resorption werden spezielle Ester synthetisiert. **Bacampicillin** (*Ambacamp*), Ethoxycarbonyloxy-ethylester von Ampicillin) wird nahezu vollständig resorbiert und im Organismus wird rasch zu Ampicillin hydrolisiert.



# Nebenwirkungen

Penicilline= die am **wenigsten toxischen Medikamente**.

**Ampicillin** kann die Darmflora beschädigen. Kommen nur Allergien vor, bei mehrmaliger Anwendung, oft bei lokaler Applikation.

**Chemischer Grund:** Der  $\beta$ -Lactamring wird durch körpereigenen Proteine geöffnet ( $\epsilon$ -Aminogruppen von Lysin) und Penicillosäuren bilden sich (Vollantigene).

**Allergie** war öfter, wenn die Medikamente nicht so wohl purifiziert waren (öfter mit **Penicillin G** und **Ampicillin**).

In **Ampicillin** gibt es **einige Zerstörungsprodukte (Polymere)**, die für die Allergie verantwortlich sind.

# Resistenz Mechanismen I

1. Bildung von  $\beta$ -Lactamasen und Acylasen
2. Unempfindliche Penicillin-Bindeproteinen
3. Membranveränderungen

1. Die  $\beta$ -Lactamasen sind Enzyme, die durch die **Spaltung des  $\beta$ -Lactamringes** die **antibakterielle Wirkung aufheben**. Die Einteilung nach der Wirkungsspektrum und nach Lokalisation der Erbinformation (Penicillinase und Cephalosporinase). Die Acylase Enzyme **hydrolysieren die Acylseitenketten**.



# Resistenz Mechanismen II

2. Es liegt eine so-genannte Methycillin-Resistenz vor. Hier haben die Staphylokokkenstämmen **unempfindliche Penicillin-Bindeproteinen**. Diese Stämme sind häufig auch gegen weitere Antibiotika unempfindlich (Aminoglykoside, Tetracycline, Erythromycin, usw.). **MRSA stellen ein grossen therapeutisches Problem dar.** (Bei dem Intensivstationen erfolgt ihre Weiterverbreitung durch die Pflegepersonal.)