

Pharmazeutische Chemie

Teil 5

Antibiotika

Penicilline, Cephalosporine

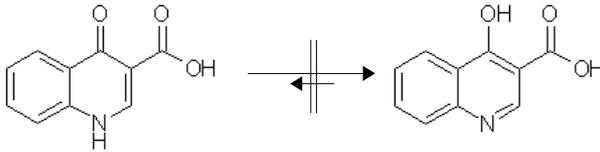
- Durch elektronenziehende Substitution am α -Kohlenstoff der Amidbindung der 6-Aminopenicillansäure kann die sauer katalysierte Hydrolyse des β -Lactams verhindert werden. Auch der Aminosubstituent des Ampicillins ist ein elektronenziehender Substituent, da er bei physiologischem pH protoniert vorliegt.
- Die Penicilline sind ansich ausgesprochen hydrophile Substanzen, für die man eine schlechte Resorbierbarkeit annehmen würde. Spezielle Dipeptidtransporter mißinterpretieren das Cystein-Leucin-Kondensat jedoch und transportieren die Penicilline aktiv aus dem Darm heraus.
- Da die Penicilline aktiv renal sezerniert werden, haben sie nur eine geringe Halbwertszeit. Eine Komedikation mit Probenecid zur Hemmung der renalen Säuretransporter ist heutzutage obsolet.
- Neben den Isoxazolylpenicillinen besitzen auch die Acylureidobenzylpenicilline eine Stabilität gegenüber β -Lactamasen. Die Acylureidobenzylpenicilline werden jedoch aufgrund ihrer mangelnden Säurestabilität nur in der Notfallmedizin genutzt.
- Die meisten Penicilline und Cephalosporine werden renal eliminiert. Nur Ceftriaxon wird biliär ausgeschieden, wobei die relativ lange Halbwertszeit von 8 Stunden auf einen enterohepatischen Kreislauf schließen läßt.
- Imipenem unterliegt einer starken Metabolisierung durch renale Dehydropeptidasen und wird daher nur in fixer Kombination mit Cilastatin, einem Hemmstoff der DHP, verabreicht.

Makrolide

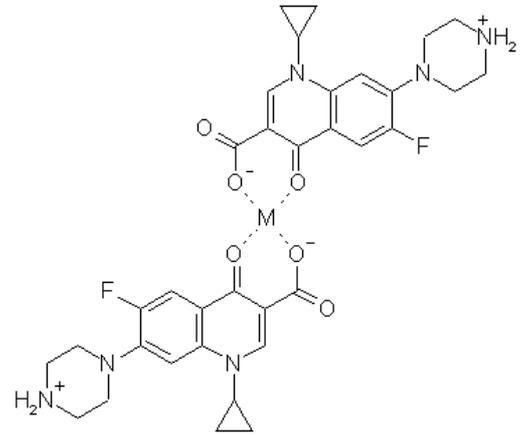
- *Erythromycin*
 - Erythromycin weist einige unangenehme Eigenschaften auf, die durch entsprechende galenische Zubereitung oder Derivatisierung beseitigt werden können.
 - HWZ 2 – 3h
 - Sehr bitterer Geschmack
 - Säurelabilität infolge intramolekularer Katalyse.
 - *Magensaftresistente Kapsel* als Applikationsform.

Chinolone

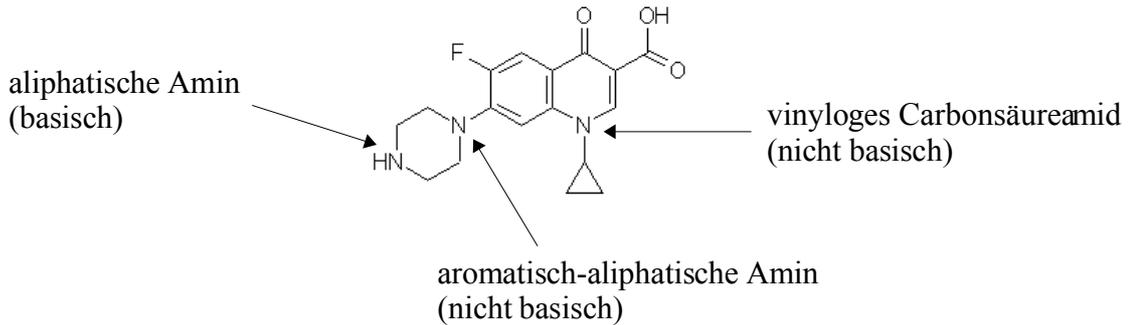
- Die N-Alkylsubstitution verhindert die Tautomerie zum Chinolin-Ringsystem, das unwirksam ist.



- Alle Chinolone verlängern die Q,T-Phase im EKG (Trovafloracin ist daher a.H.) und eine Komedikation mit Antiarrhythmika ist daher kontraindiziert.
- Aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen dürfen Chinolone nicht bei Epileptikern zum Einsatz kommen.
- Chinolone neigen aufgrund ihrer chemischen Struktur zu Komplexierung von zwei- und dreiwertigen Metallionen, weshalb eine Einnahme nicht mit Milch (Ca^{2+}) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Antacida (Al^{3+} , Mg^{2+}) erfolgen sollte.

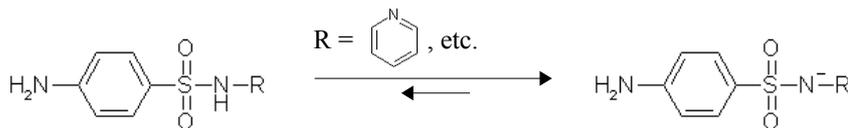


- Strukturanalytik basischer und nicht basischer Stickstoffatome am Beispiel des Ciprofloxacins.



Sulfonamide

- Die Acidität der Sulfonamide und damit die Wirksamkeit als Analogon der p-Aminobenzoesäure bei der Synthese der Tetrahydrofolsäure hängt stark von der Substitution ab. Elektronenziehende Substituenten, insbesondere Heteroaromaten steigern die Acidität und damit die Wirksamkeit.



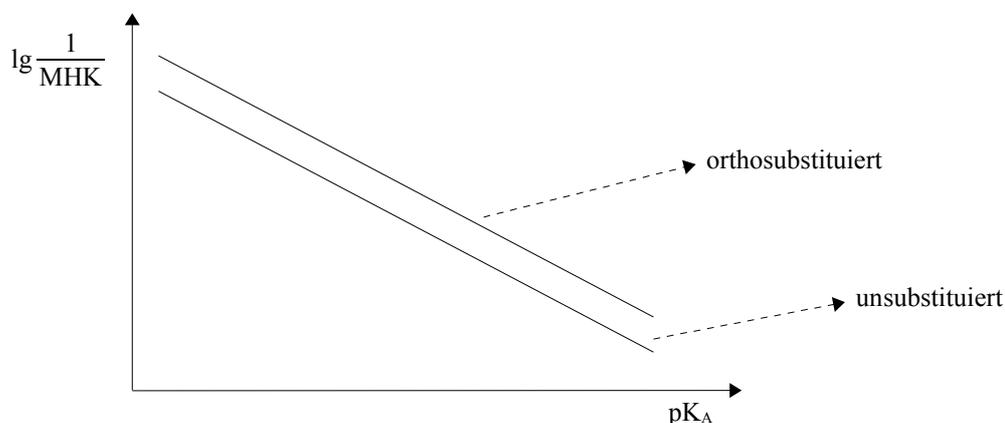
- QSAR zeigt, dass eine Orthosubstitution des Heteroaromaten eine deutliche Steigerung der Wirksamkeit mit sich bringt. Man macht hierbei die Annahme, dass die freie Energie respektive die Wirkung – quantifiziert durch die MHK – gemäß dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik mit dem Logarithmus der Aktivitätskonstanten – quantifiziert durch den pK_a -Wert – korreliert.

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln k_A$$

- Wenn eine Orthosubstitution die Wirksamkeit erhöht bedeutet dies, dass

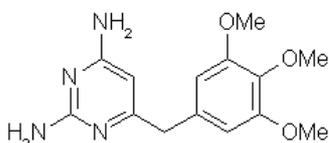
$$\text{MHK} \downarrow \rightarrow \frac{1}{\text{MHK}} \uparrow \rightarrow \lg \frac{1}{\text{MHK}} \uparrow$$

$$\lg \frac{1}{\text{MHK}} = -0,67 \cdot \text{pK}_A + 0,24 \cdot I_o + 4,73 \quad \text{mit} \quad \left\{ \begin{array}{l} I=0 \\ 1 \end{array} \right\}$$



Diaminobenzylpyrimidine

- *Trimethoprim*

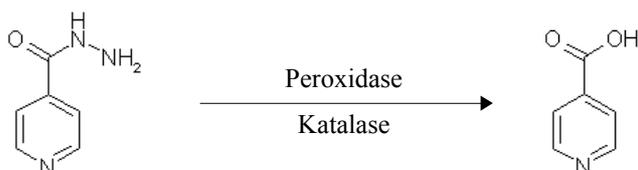


- Der Methoxylierungsgrad des Benzylrestes ist entscheidend für die Selektivität gegenüber der bakteriellen Dihydrofolatreduktase.

Trimethoxybenzyl : Benzyl 10000 : 1

Therapie von Infektionen mit Mycobakterien

- *Isoniazid*



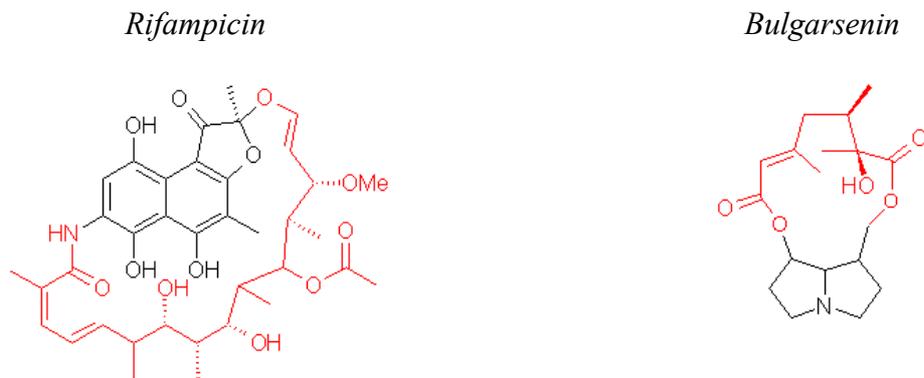
Mycobakterien vermögen im Gegensatz zu menschlichen Zellen das Isonicotinsäurehydrazid zur Isonicotinsäure zu oxidieren. Infolge des entstehenden Konzentrationsgefälles nehmen die Mycobakterien mehr und mehr Isoniazid auf und es kommt zum Einbau von Isonicotinsäure in NAD^+ , dass seine Redoxfunktion als INAD^+ jedoch nicht länger ausüben kann und die Nukleinsäure- und Mykolsäuresynthese beeinträchtigt.



Der menschliche Organismus acetyliert das Isonicotinsäurehydrazid im Rahmen des Metabolismus und man unterscheidet zwei Populationen – die schnellen und die langsamen Acetylierer –, was bei der Therapie berücksichtigt werden muss.

- *Rifampicine*

Rifampicine werden zur Lepratherapie eingesetzt. Sie gehören zu den sogenannten Ansa-Verbindungen (lat. Ansa = **Henkel**) zu denen auch einige Pyrrolizidin-Alkaloide gehören.



Kommt es infolge der Abtötung großer Zahlen von Mycobakterien durch Rifampicine zu allergischen Reaktionen, so können diese durch Gabe von Prednison (Leprareaktion Typ 1) oder Thalidomid (Leprareaktion Typ 2) behandelt werden.

Protozoenverursachte Infektionen und ihre Therapie

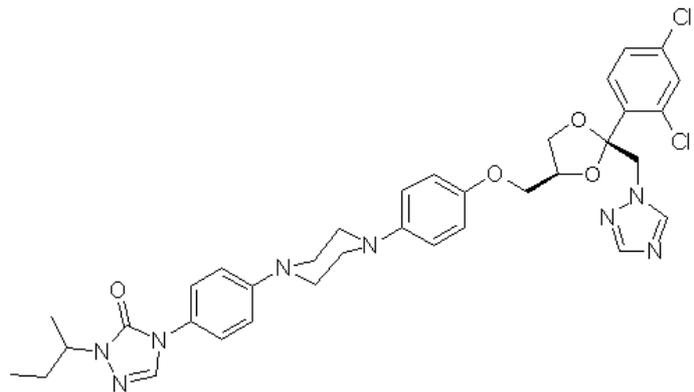
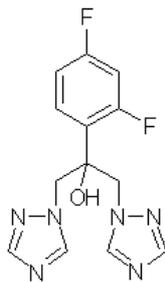
- Werden die Protozoen durch Vektoren übertragen so kommt es in einem Wirt (meist der Mensch) zur asexuellen Vermehrung, im anderen (meist ein Insekt) zur sexuellen Vermehrung.
- *Malaria*
 - Chinidin wirkt im Gegensatz zu Chinin relativ stark antiarrhythmisch.
 - Mefloquin kann Depressionen als Nebenwirkung mit sich bringen.
 - Halofantrin kann die QT-Phase verlängern und so zu einem plötzlichen Herztod führen. Daher wurde die Empfehlung als Notfalltherapeutikum im Rahmen einer Selbstmedikation zurückgenommen.
- *Chagas-Krankheit*
 - Die Diagnose der Chagas-Krankheit erfolgt durch den eigentlichen Vektor, nämlich Raubwanzen. So setzt man dem Patienten trypanosomenfreie Raubwanzen auf und schaut circa 4 Wochen nach dieser Blutmahlzeit ob sich Trypanosomen im Blut der Raubwanzen befinden.

- *Schlafkrankheit*
- Im Gegensatz zu den die Chagas-Krankheit hervorrufenden Trypanosomen können die Trypanosomen, die die Schlafkrankheit hervorrufen, in das zentrale Nervensystem eindringen. Die Schlafkrankheit nimmt daher meist einen tödlichen Verlauf. Die Therapie mit Suramin ist im ersten Stadium, in dem das ZNS noch nicht befallen ist, noch möglich, aber durch die Bindung des Suramins an viele Rezeptoren im Körper kommt es zu starken Nebenwirkungen. Eine Therapie mit Melarsoprol führt infolge des arsenhaltigen Arzneistoffes in 10% aller Fälle zum Tod.
- *Toxoplasmose*
- Da die Toxoplasmen im Körper unbemerkt persistieren können ist vor einer Schwangerschaft unbedingt auf eine mögliche Infektion zu testen und gegebenenfalls zu impfen, denn ein Übergreifen der Toxoplasmen auf den Fetus kann schwerwiegende Folgen für diesen haben.
- *Flagellaten, insbesondere Giardia lamblia*
- Chronische Infektionen mit Giardia lamblia können eine Lactoseintoleranz hervorrufen, die sich beim Patienten durch ein plötzliches Nichtvertragen von Milch und anderen Lactose enthaltenen Produkten bemerkbar macht.

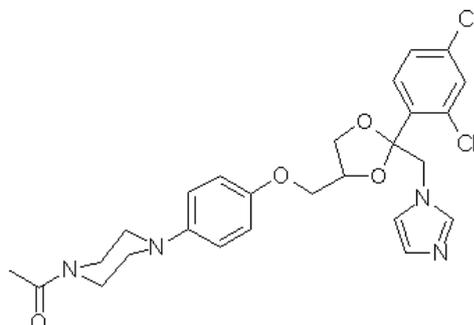
Antimykotika

Azole

- Nur wenige Azole können systemisch verabreicht werden. Hierzu zählen:
- *Fluconazol*
- *Itraconazol*

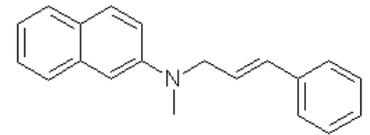


- *Ketoconazol*



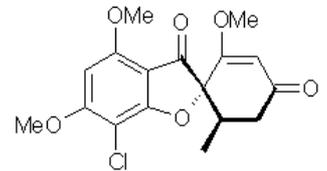
Allylamine

- *Naftifin* kann aufgrund seines extremen first-pass-Effektes nur lokal angewandt werden.



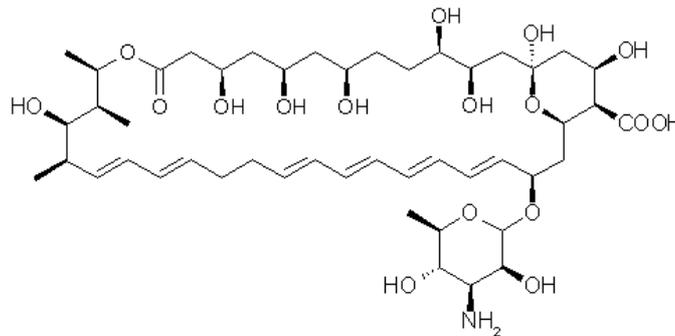
Mitosehemmer

- *Griseofulvin* wird wegen seiner äußerst schlechten Wasserlöslichkeit mikronisiert.

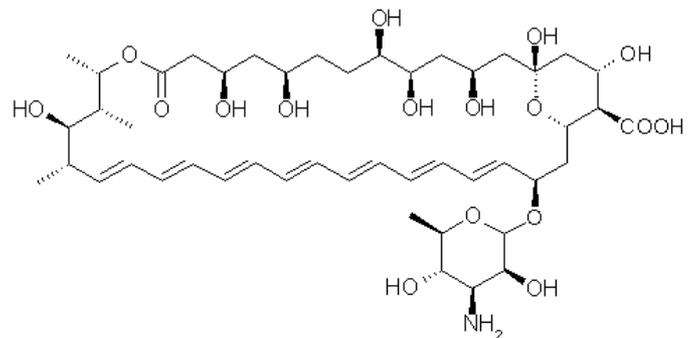


Polyenantibiotika – Porenbildner

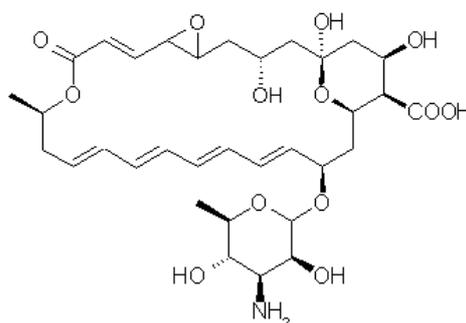
- *Nystatin*



- *Amphotericin B* zeigt bislang kaum Resistenzentwicklungen, wobei seine Pharmakokinetik bislang ungeklärt ist. So findet man einen schnellen Abfall der Plasmaspiegel und eine terminale Halbwertszeit von gut zwei Wochen, was für das Vorhandensein eines tiefen Kompartimentes spricht.



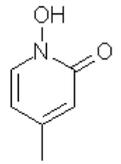
- *Natamycin* ist ebenfalls ein Polyenantibiotikum, das jedoch ausschließlich zur Lebensmittelkonservierung dient – Käserinde.



Hydroxypyridone

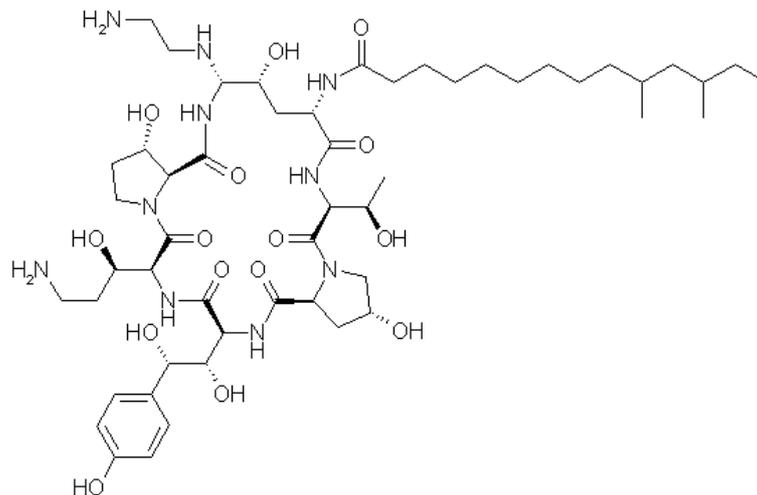
- *Ciclopyrox* (Batrafen®)

Ciclopyrox kann aufgrund seiner starken Metabolisierung nur lokal angewandt werden.



Caspofungin

- Da Caspofungin viele unnatürliche Aminosäuren enthält, wird es verhältnismäßig langsam metabolisiert. Die Halbwertszeit liegt bei gut 15 Stunden.
- Ferner sind Arzneimittelinteraktionen mit Ciclosporin A beschrieben, bei denen es zu erhöhten Wirkspiegeln an Caspofungin kam. Bei immunsupprimierten Patienten ist in diesem Fall eine Dosisanpassung erforderlich.



Antidiabetika

Regulation und Wirkung des Insulins

- Bei einem Anfluten von Glucose im Blut kommt es zunächst zu einer der Glucosekonzentrationsänderung proportionalen Insulinausschüttung. Nach einiger Zeit geht die Insulinausschüttung jedoch zurück und ist der Glucosekonzentration proportional.
- Die Aufnahme von Glucose erfolgt über spezielle Glucosetransporter, von denen bislang 13 Subtypen bekannt sind. GLUT1, GLUT2, GLUT3 und GLUT5 sind konstitutiv exprimiert während GLUT4 durch die Wirkung des Insulins auf der Zelloberfläche erscheint. So wird zunächst der Insulinrezeptor durch Autophosphorylierung seitens einer Tyrosin-Kinase-Domäne aktiviert, der dann über die Phosphoinositol-3-Kinase *PI3K* und die Proteinkinasen *PKB* und *PKC* die Freisetzung der GLUT4-Proteine aus Speichervesikeln veranlasst.

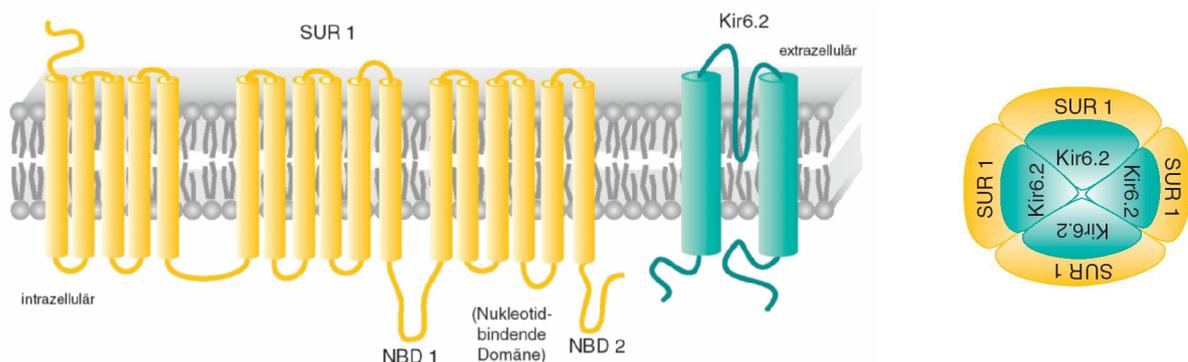
- Zum Nachweis von aufgetretenen Hyperglykämien bei Diabetikern eignet sich der sogenannte HbA_{1c} -Wert besonders gut. Der HbA_{1c} -Wert steht für eine Fraktion des Hämoglobins A, das infolge einer Hyperglykämie glykosiliert wurde. Bei gesunden Menschen liegt der Anteil dieser Fraktion zwischen 0 und 6 Prozent; er sollte bei gut eingestellten Diabetikern nicht über 8% liegen. Aufgrund der begrenzten Lebenserwartung der Erythrocyten lassen sich auf diese Weise nur Hyperglykämien innerhalb der letzten 120 Tage nachweisen.

Modifizierte Insuline

- Durch Mutation einzelner Aminosäuren verhindert man die Ausbildung von Insulin-Oligomeren und es kommt zu einem *schnelleren* Wirkungseintritt.
- Durch Komplexierung des Insulins ($P_i = 5,4$) mit Protamin, einem zu 90% aus Arginin bestehenden Protein ($P_i \sim 9$), und eventuell Zink erzeugt eine schlechtere Löslichkeit und damit einen *langsameren* Wirkungseintritt.
- Bei kristallinen Insulin-Suspensionen ist darauf zu achten, dass diese nicht aufgeschüttelt werden dürfen, da es sonst zur Denaturierung des Insulins kommen kann. Die Suspensionen sind vielmehr durch leichtes Rollen für die Applikation vorzubereiten.

Orale Antidiabetika

- Die Sulfonylharnstoffe leiten sich historisch von den Sulfonamiden ab. Um die antibakterielle Wirkung zu verhindern wurde die anillinartige Aminogruppe durch eine Methylgruppe ersetzt und man erhielt die Verbindung *Carbutamid*, sowie den Nachfolger *Tolbutamid*.
- Die Sulfonylharnstoffe der 2. Generation enthalten zwei Bindungsstellen über die sie alternativ an das SUR binden können – den Sulfonamidharnstoff oder die Amidstruktur.

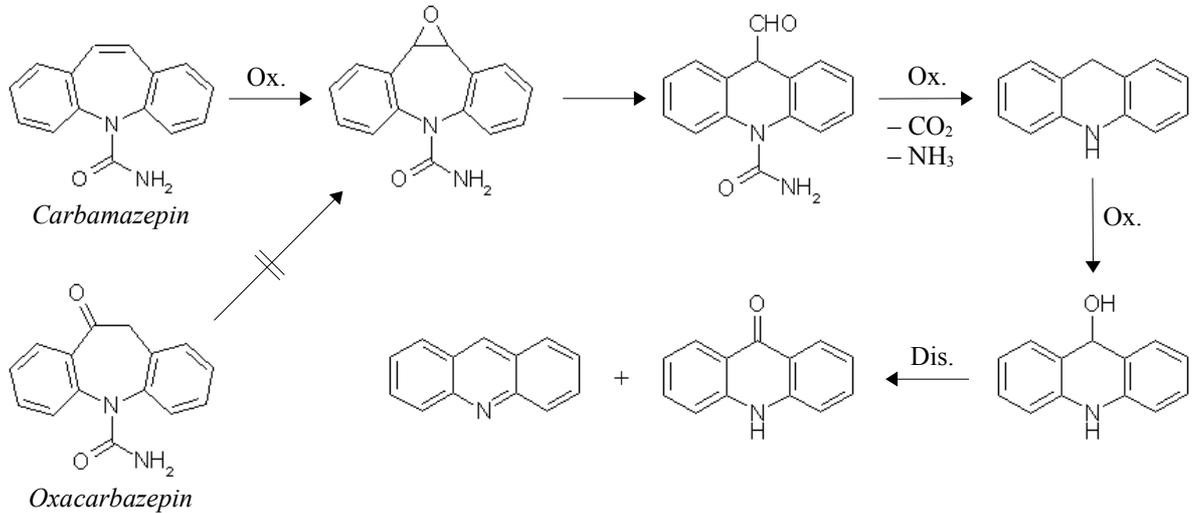


- Sulfonylharnstoffe sind ATP-Agonisten am ATP-abhängigen Kaliumkanal. Der in den β -Zellen des Pankreas physiologisch offene Kanal wird durch die Bindung von ATP aus der Glykolyse oder durch Bindung der Sulfonylharnstoffe geschlossen. Infolge des proteinergen, negativen Ladungsüberschusses innerhalb der Zelle und des steten Kaliuminflusses durch die Natrium-Kalium-ATPase kommt es zur Depolarisierung der Zellmembran. Bei circa -30 mV öffnen spannungsabhängige Calciumkanäle und es kommt zu einem Calciumeinstrom in die Zelle. Durch Bindung des Calciums an Calmodulin werden insulinenthaltende Vesikel zur Zellmembran gebracht und das Insulin wird ausgeschüttet.

Antiepileptika

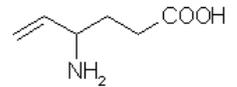
- *Carbamazepin*

- Da einige Nebenwirkungen von Carbamazepin auf eine metabolische Epoxidbildung zurückzuführen sind, wurde Oxacarbazepin entwickelt.



- *Vigabatrin*

- Vigabatrin hemmt die GABA-Monoaminoxidase durch irreversible Alkylierung eines Cysteins im aktiven Zentrum durch seine Vinylgruppe.



- *Valproinsäure*

- Valproinsäure darf aufgrund seiner Teratogenität nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Andernfalls kann es zu einer Schädigung des Neuralrohres und infolgedessen zu einem offenen Rückenmark des Kindes kommen.

