

Proleki antybiotyków β -laktamowych *Prodrugs of β -lactam antibiotics*

Jakub Dzitko^{1,2}, Mikołaj Mizera¹, Judyta Cielecka-Piontek¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² PozLab sp. z o.o., Poznań

Streszczenie

Antybiotyki β -laktamowe posiadają liczne ograniczenia (niską biodostępność i trwałość chemiczną, niekorzystne właściwości fizykochemiczne istotne z punktu prowadzenia badań preformulacyjnych i formułacyjnych oraz specyficzny smak), które mogą zostać wyeliminowane poprzez zastosowanie ich proleków, w efekcie zestryfikowania ugrupowania karboksylowego. W pracy zaprezentowano proleki występujące w najważniejszych subgroupach antybiotyków β -laktamowych: pochodnych penamu (penicylin), cefemu (cefalosporyn) i penemu (karbapenemów) oraz wskazano możliwe kierunki poszukiwania kolejnych proleków dla analogów β -laktamowych. (*Farm Współ* 2015; 8: 220-226)

Słowa kluczowe: proleki, antybiotyki β -laktamowe, stan aktualny, perspektywy rozwoju

Summary

The many limitations of β -lactam antibiotics such as their low bioavailability, poor chemical stability, unfavorable physicochemical properties vital for preformulation and formulation studies, and peculiar taste may be overcome by obtaining prodrugs as a result of carboxyl group esterification. The paper profiles prodrugs that belong to the most important subgroups of β -lactam antibiotics including derivatives of penam (penicillins), cephem (cephalosporins), and penem (carbapenems) and proposes future directions for developing new prodrugs for β -lactam analogs. (*Farm Współ* 2015; 8: 220-226)

Keywords: prodrugs, β -lactam antibiotics, actual state, perspective of development

Wstęp

Leczenie zakażeń o etiologii bakteryjnej stanowi nadal jeden z najczęstszych celów współczesnej farmakoterapii. Mimo upływu prawie 100 lat (1928 r. – odkrycia penicyliny przez A. Fleminga), antybiotyki β -laktamowe są nadal grupą najczęściej stosowanych leków przeciwbakteryjnych, zarówno podczas leczenia w warunkach domowych, ambulatoryjnych i tych zakażeń, które wymagają hospitalizacji [1]. Coraz częściej jednak β -laktamowe analogii okazują się być nieskuteczne. Długi czas ich funkcjonowania w lecznictwie doprowadził bowiem do wytworzenia skutecznych mechanizmów oporności u bakterii. Do najważniejszych należą aktywność różnego rodzaju

laktamaz oraz zjawisko bakteryjnego *effluxu* [2]. Ze wzrostem doniesień o nieskuteczności bakteriobójczego działania analogów β -laktamowych nie pojawiają się jednak w lecznictwie nowe chemioterapeutyki, które mogłyby w skuteczny i bezpieczny sposób je zastąpić w leczeniu zakażeń o etiologii bakteryjnej. W konsekwencji aktualnie obserwujemy etap możliwości leczenia chorób bakteryjnych określane jako „era postantybiotykowa” [3].

Z punktu ambulatoryjnego/klinicznego zastosowania do najistotniejszych stosowanych podgrup antybiotyków β -laktamowych należy zaliczyć: pochodne penamu – penicyliny, pochodne cefemu – cefalosporyny oraz pochodne penemu – karbapenemy

(rycina 1). W wszystkich tych pochodnych, za działanie bakteriobójcze odpowiada β -laktamowy pierścień.

Natomiast rodzaj pierścienia z nim połączonego pozwala wyróżnić odpowiednio kolejne pochodne:

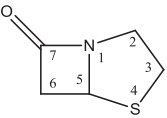
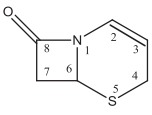
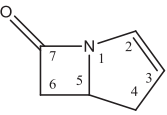
- pochodne penamu (β -laktamowy pierścień połączony z 5-członowym pierścieniem tiazolowym),
- pochodne cefemu (β -laktamowy pierścień połączony z 6-członowym pierścieniem dihydrotiazynowym),
- pochodne karbapenemu (β -laktamowy pierścień połączony z 5-członowym pierścieniem dihydropirolowym) (rycina 1).

Należy także zaznaczyć, że wszystkie β -laktamowe antybiotyki zaliczamy do pochodnych kwasów karboksylowych z racji obecności odpowiedniej grupy funkcyjnej w pozycji C-2 układu pierścieniowego zawierającego β -laktamową strukturę. Proleki β -laktamowych analogów powstają w wyniku zeestryfikowania ugrupowania karboksylowego przy C-2 układu skondensowanych pierścieni.

W budowie chemicznej podstawników w β -laktamowym pierścieniu na szczególną uwagę zasługują podstawniki przy C-6 w pochodnych penam i penem oraz C-7 w pochodnych cefemu, które mogą stanowić zawadę sferyczną, na tyle trudną do

pokonania, że w wybranych przypadkach może ona uniemożliwiać destrukcyjne działanie β -laktamaz bakteriowych (ryciny: 2-4). Podstawniki, które pojawiają się w kolejnych położeniach pierścieni są łączone ze zmianami w spektrum aktywności bakteriobójczej, uzyskaniu różnych parametrów farmakokinetycznych oraz wywołaniem naprężeń wewnątrzpierścieniowych układów skondensowanych pierścieni, które są łączone z nietrwałością chemiczną antybiotyków β -laktamowych.

Obecnie pojawiają się tendencje poszukiwania nowych zastosowań terapeutycznych bazujących na „starych” analogach β -laktamowych. Do „dobrych” kierunków badań nad analogami β -laktamowymi należy zaliczyć: otrzymanie hydrid strukturalnych analogów penamu, cefemu i penemu (np. otrzymywanie tiopenemów, przykład faropenemu), poszukiwanie układów dostarczania antybiotyków zwiększających ich biodostępność oraz ograniczających wytwarzanie mechanizmów oporności bakteryjnej (połączenia antybiotyków z pluronikiem F68, przykład ceftazydymu) czy modyfikacje w obrębie subgrup istniejących analogów, w kierunku otrzymania analogów charakteryzujących się uzyskaniem istotnych zmian właściwości fizykochemicznych (np. otrzymywanie

A 	4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-7-on
B 	5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-8-on
C 	1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-7-on

Rycina 1. Budowa chemiczna układów β -laktamowych pochodnych penamu (A), cefemu (B) i penemu (C)
Figure 1. Chemical structures of β -lactam systems of penam, cephem and penem derivatives

proleków pozwalających na doustne podanie analogu, przykład tebipenemu piwoksyli) [4-7].

Dobrze zdefiniowany profil bezpieczeństwa terapeutycznego oraz doniesienia o istotnym wpływie stężenia antybiotyków β -laktamowych na siłę ich działania bakteriobójczego należą do najważniejszych czynników, które należy uznać za uzasadnienie w opracowywaniu proleków dla kolejnych analogów β -laktamowych. Udane próby modyfikacji budowy chemicznej analogów β -laktamowych w kierunku otrzymania proleków są obserwowane dla wszystkich z omawianych podgrup. W konsekwencji prowadzonych działań na przestrzeni lat możliwe było wprowadzenie do lecznictwa proleków β -laktamowych antybiotyków z poszczególnych subgrup, które charakteryzowały się: (i) uzyskaniem lepszej biodostępności analogów w porównaniu do form kwasowych (ii) polepszeniem ich przenikalności przez barierę krew-mózg, (iii) modyfikacją parametrów farmakokinetycznych czy wreszcie (iv) zmiany właściwości fizykochemicznych istotnych z punktów widzenia prowadzenia badań preformulacyjnych i formulacyjnych β -laktamowych antybiotyków.

Warto bowiem zaznaczyć, że hydrofilowy charakter kwasowych pochodnych w grupie β -laktamowych antybiotyków w istotny sposób rzutuje na ich niską biodostępność oraz często ogranicza osiągnięcie stężenia bakteriobójczego w obrębie wybranych struktur układu nerwowego. Zastosowanie proleków dla analogów z każdej z omawianych subgrup zwiększało ich biodostępność, gwarantując sukces terapeutyczny w leczeniu infekcji określonych układów. Odpowiednimi przykładami są: aminopochodne z grupy penicylin, gdzie po wprowadzeniu pochodnych estrowych biodostępność wzrosła do $\sim 90\%$ z 30 – 50% charakteryzujących ampicylinę, z grupy cefalosporyn, gdzie aksetyl cefuroksymu ma biodostępność $\sim 35\%$, aż w końcu tebipenem pivoksyli z grupy karbapenemów, gdzie w efekcie zstryfikowania ugrupowania karboksylowego uzyskana odpowiednią biodostępność ($\sim 57\%$) i trwałość chemiczną zapewniającą możliwość doustnego podania jako pierwszego analogu karbapenemowego z tej grupy [8-11].

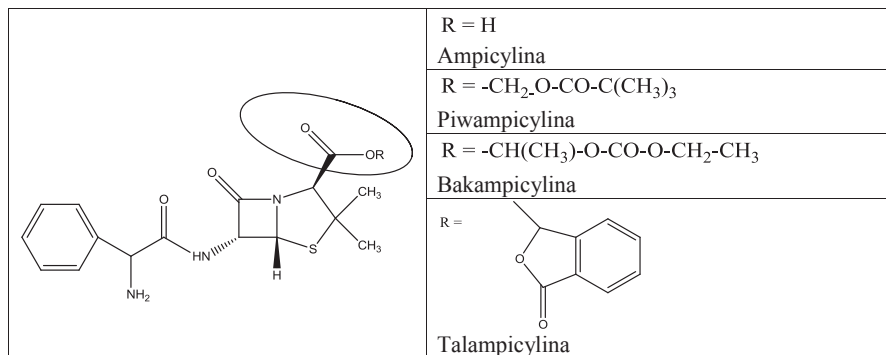
Odnosząc się do definicji proleku, która stanowi, że postać aktywna powstaje w efekcie określonych przemian chemicznych i enzymatycznych, uwagę zwraca fakt sukcesyjności tych procesów, co się pozytywnie przekłada na osiągnięcie efektywnego stężenia bakteriobójczego formy aktywnej antybio-

tyku przez dłuższy czas. Otrzymanie proleków wśród antybiotyków β -laktamowych jest także ukłonem w kierunku możliwości ich doustnego stosowania. Istnieją przykłady, gdzie dany analog β -laktamowy w formie kwasowej jest przeznaczony do podań parenteralnych, podczas gdy jego postać estrowa jest składnikiem doustnej postaci leku (np. cefuroksym). Musimy jednak pamiętać, że poza odpowiednim stopniem biodostępności lek przeznaczony do podania doustnego musi wykazywać odpowiednią trwałość chemiczną w kwasowym środowisku żołądka oraz posiadać właściwości fizykochemiczne pozwalające na przeprowadzenie prac technologicznych niezbędnych dla opracowania określonej doustnej postaci farmaceutycznej leku. Podczas opracowania postaci doustnej leku (np. zawiesiny antybiotykowej) ważne jest też osiągnięcie określonych parametrów organoleptycznych. Stosowanie proleków znacząco przyczynia się do polepszania smaku w porównaniu do form aktywnych wybranych antybiotyków (np. klindamycyny) [12].

Analogi penamu – penicyliny

Z grupy analogów penamu najczęściej aktualnie stosowane są aminopenicyliny. Do estrów będących pochodnymi aminopenicylin należy zaliczyć: piwampicylinę, bakampicylinę, talaampicylinę. Estryfikacja ugrupowania kwasowego przy C-2 pierścieniu 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptanu-7-onu pozwoliła na zwiększenie biodostępności ($\sim 90\%$) w porównaniu do ampicyliny ($< 50\%$), przy zachowaniu spektrum działania bakteriobójczego (rycina 2). Wprowadzenie natomiast ugrupowania hydroksylowego w pozycję C-6 pierścienia fenyloвого ampicyliny przyczyniło się do powstania amoksycykliny, która aktualnie w lecznictwie jest jedną z najczęściej stosowanych pochodnych z tej subgrupy [13].

Aminopenicyliny, bez względu jednak na charakter dokonywanych modyfikacji są wrażliwe na działanie bakteriobójczych β -laktamaz. Zwiększenie odporności aminopenicylin na działanie bakteriobójczych β -laktamaz jest realizowane poprzez ich łączenie z wybranymi inhibitorami β -laktamaz (kwasem klawulanowym, sulbaktamem, tazobaktamem), w odpowiednich stężeniach. Obecnie nie funkcjonują połączenia proleków aminopenicylinowych i inhibitorów β -laktamowych, co można tłumaczyć mechanizmem synergicznego działania połączeń tylko z formami kwasowymi. Inhibitory β -laktamaz bowiem same będąc celem działania enzymów bakteriobójczych, wymagają połączeń



Rycina 2. Wzory: ogólny aminopenicylin i wybranych proleków
Figure 2. Chemical structures of aminopenicillins and selected prodrugs

z formami aktywnymi penamu, charakteryzującym się szybkim działaniem bakteriobójczym [14].

Analogi cefemu – cefalosporyny

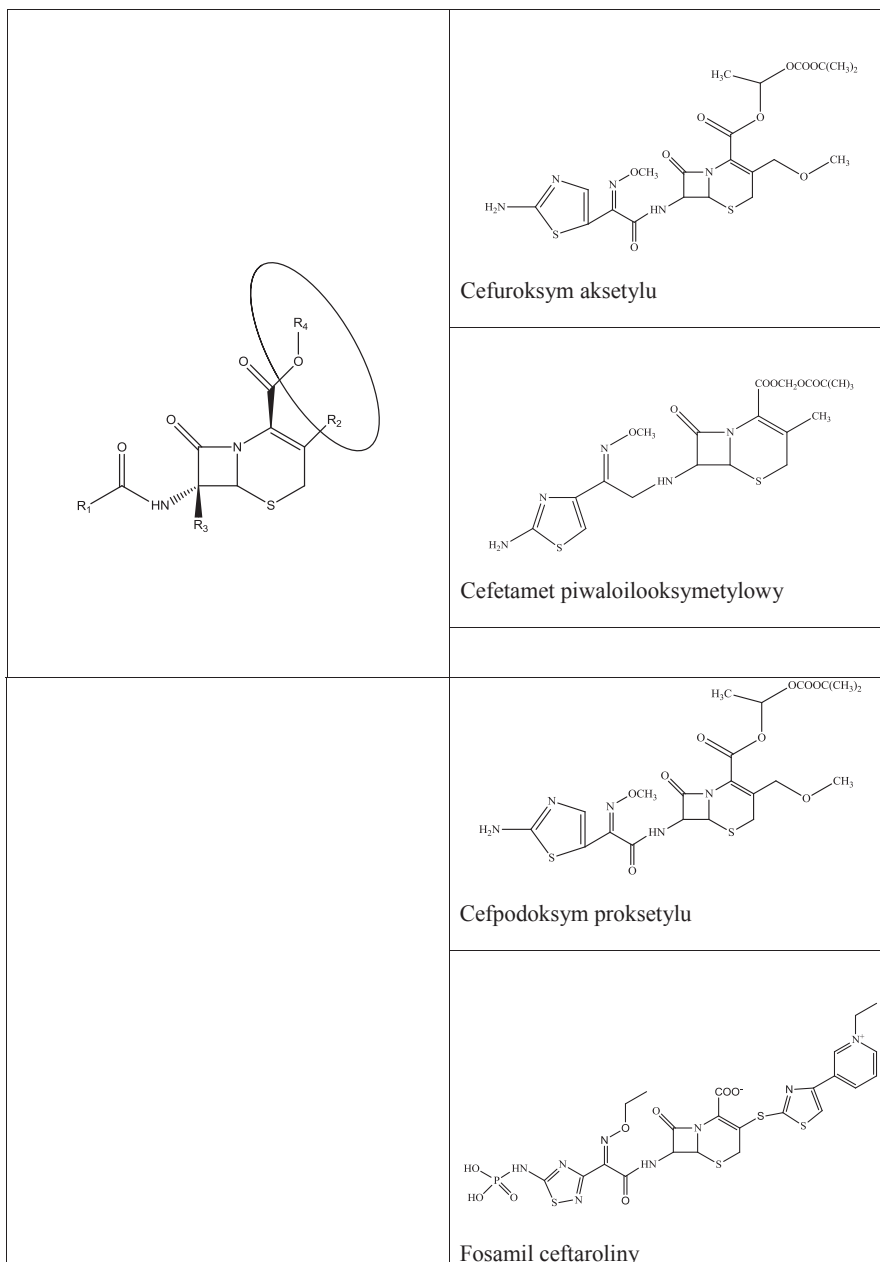
Cefalosporyny wśród β -laktamowych analogów stanowią najliczniejszą grupę. Obecność rozbudowanego ugrupowania przy C-7 warunkuje odporność pochodnych cefemu względem β -laktamaz bakteryjnych. Podczas gdy podstawniki przy C-2 i C-3 różnicują kolejne pochodne w odniesieniu do ich aktywności bakteriobójczej, farmakokinetycznych właściwości oraz trwałości metabolicznej (rycina 3). Jako kryteria podziału cefalosporyn na generację, najczęściej przyjmuje się: (i) ich stopień odporności na działania β -laktamaz bakteryjnych, stosunek aktywności względem bakterii G(-) i G(+) oraz możliwość leczenia infekcji w obrębie układu nerwowego [15]. Estryfikacja ugrupowanie karboksylowego w pozycji C-2 układu pierścieniowego przyczynia się do otrzymania proleków, charakteryzujących się większą lipofilnością w porównaniu do form wyjściowych [16]. Do generacji I cefalosporyn zaliczamy analogii przeznaczone od podań parenteralnych, stąd w tej grupie nie znajdziemy proleków. W pozostałych generacjach występują proleki (np. cefuroksym aksetyl – przedstawiciel II generacji, cefetamet piwaloolooksymetylowy, cefpodoksym proksetyl – przedstawiciele III generacji czy ceftarolina fosamilu – przedstawiciel V generacji), które posiadają różne wskazania terapeutycznego zastosowania i wszystkie są aktywowane w efekcie działania esteraz zlokalizowanych w ścianach układu pokarmowego [17 – 21].

Analogi penemu – karbapenemy

Aktualnie w leczeniu stosowane są w przewodzie formy kwasowe penemu, takie jak: imipenem (1968 r.), panipenem (1968 r.), meropenem (1968 r.), ertapenem (1968 r.), dorypenem (1968 r.) i biapenem (1968 r. - Japonia) [22]. Problem enzymatycznej nietrwałości względem dehydrogenazy nerkowej I został rozwiązany poprzez wprowadzenie ugrupowania metylowego w pozycji C3 pierścienia dihydropirolu, stąd grupa metylowa przy C3 stanowi kryterium podziału na:

- H-karbapenemy (wymagające podawania z inhibitorami DHP-I (imipenem, panipenem))
- CH₃-karbapenemy (niewymagające podawania z inhibitorami DHP-I).

Analogi karbapenemu form kwasowych zarezerwowane są do leczenia ciężkich zakażeń szpitalnych indukowanych obecnością pałeczek jelitowych z rodziny *Enterobacteriaceae*, włączając szczepy wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) i szczepy z derepresją AmpC, tj. *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp., szczepy *Haemophilus* spp., paciorkowce z grupy „viridans”, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp. wrażliwe na metycylinę i liczne beztlenowce. Znaczna nietrwałość chemiczna oraz hydrofilowy charakter analogów karbapenemów stanowią ograniczenia dla ich doustnego podawania [23]. Zestryfikowanie ugrupowania kwasowego przy C-2 pierścienia 1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-7-onu spowodowało powstanie pochodnej estrowej: tebipenem piwoksyli, która jest prolekiem formy aktywnej – tebipenemu (wprowadzonym do leczenia w 2009 roku na terenie Japonii). Otrzymanie proleku dla tebipenemu przyczyniło się do zwięk-

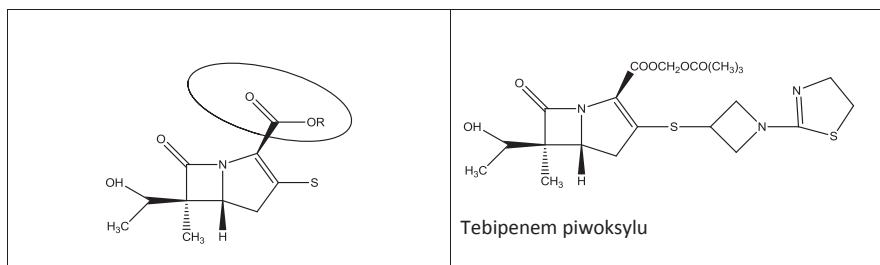


Rycina 3. Wzory: ogólny cefalosporyn i wybranych proleków

Figure 3. Chemical structures of cephalosporins and selected prodrugs

szenia jego biodostępności w porównaniu do formy kwasowej (56% vs 15%) oraz osiągnięciu trwałości chemicznej, ograniczającej rozkład w środowisku kwasowym żołądka [24]. Pierwszemu doustnemu

analogowi karbapenemu przypisuje się szczególną skuteczność w leczeniu zakażeń szczepami bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (*Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter freundii*,



Rycina 4. Wzory: ogólny karbapenemów i proleku
Figure 4. Chemical structures of carbapenems and selected prodrugs

Escherischia. coli, *Klebsiella. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*), z wyłączeniem *Pseudomonas aeruginosa*. Tebipenem pivoksyli stosowany jest w leczeniu zakażeń otolaryngologicznych [25-26].

W literaturze przedmiotu, znajdują się liczne doniesienia o otrzymywaniu proleków dla analogów zarejestrowanych w leczeniu w formach kwasowych: meropenemu czy ertapenemu. Dla kolejnych pochodnych prolekowych karbapenemów, donosi się o korzystniejszych właściwościach fizykochemicznych (w tym poprawie trwałości chemicznej), modyfikacji parametrów farmakokinetycznych przy zachowaniu korzystnego spektrum aktywności bakteriobójczej [27-29].

Podsumowanie

Aktualnie, szacuje się, że ponad 10% leków wprowadzonych do leczenia funkcjonuje jako proleki. Wymagania stawiane prolekom są jednocześnie wyznacznikami, których rozwiązanie spowodowałoby zniesienie wielu ograniczeń dla dotychczasowej terapii β -laktamowymi analogami. Do najważniejszych należy zaliczyć: niską biodostępność i trwałość chemiczną, niekorzystne właściwości fizykochemiczne istotne z punktu prowadzenia badań preformulacyjnych i formułacyjnych oraz specyficzny smak. Dotychczas

wprowadzone proleki analogów β -laktamowych we wszystkich subgroupach: pochodnych penemu, cefemu i penemu charakteryzowały się korzystnym profilem działania bakteriobójczego oraz były przykładami minimalizowania wyżej przytoczonych ograniczeń. Biorąc pod uwagę jednak fakt, znacznej oporności bakterii na analogi β -laktamowe – najdłużej stosowane – penicyliny, należy oczekiwać, że badania nad możliwością otrzymywania proleków z form kwasowych analogów β -laktamowych będą się skupiać na analogach z subgroupy cefemu i penemu.

Źródło finansowania

Praca naukowa finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2015-2018 jako projekt badawczy w ramach programu pod nazwą „Diamentowy Grant”.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Judyta Cielecka-Piontek

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 49

✉ jpiontek@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Page MG. Beta-lactam antibiotics. In: Antibiotic discovery and development.; Springer US; 2012. pp. 79-117.
2. Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):337-418.
3. Gilbert GL. Knowing when to stop antibiotic therapy. *Med J Aust.* 2015;202:121-2.
4. Hamasuna R, Tanaka K, Hayami, H, et al. Treatment of acute uncomplicated cystitis with faropenem for 3 days versus 7 days: multicentre, randomized, open-label, controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1675-80.
5. Dos Santos CA, Ribeiro GB, Knirsch MC Jr, et al. Influence of Pluronic® F68 on ceftazidime biological activity in parenteral solutions. *J Pharm Sci.* 2011;100(2):715-20.
6. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-60.
7. Ren HX, Sun YM, Wu D J, et al. Design and synthesis of novel active phosphonate esters and their application in preparation of ceftriaxone. *Heterocycl Commun.* 2014; 20(3):155-9.
8. Sjövall J, Magni L, Bergan T. Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of ampicillin, pivampicillin, and amoxicillin. *Antimicrob Agents Chem.* 1978;13(1):90-6.
9. Ehrnebo M, Nilsson SO, Boréus LO. Pharmacokinetics of ampicillin and its prodrugs bacampicillin and pivampicillin in man. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1979;7(5):429-51.
10. Williams PE, Harding SM. The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J Antimicrob Chemother.* 1984;13(2):191-6.
11. Kato K, Shirasaka Y, Kuraoka E, et al. Intestinal absorption mechanism of tebipenem pivoxil, a novel oral carbapenem: involvement of human OATP family in apical membrane transport. *Mol Pharm.* 2010;7(5):1747-56.
12. Sharma V, Chopra H. Role of taste and taste masking of bitter drugs in pharmaceutical industries an overview. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010;2(4):123-5.
13. Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, et al. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(1):111-8.
14. Buynak JD. Understanding the longevity of the β -lactam antibiotics and of antibiotic/ β -lactamase inhibitor combinations. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(7):930-40.
15. Kalman D, Barriere SL. Review of the pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use of cephalosporins. *Tex Heart Inst J.* 1990;17(3):203-7.
16. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins—a review. *J. Antimicrob Chemother.* 1990;26(suppl E):13-20.
17. Dalhoff A. First-Generation Cephalosporins. *Pharmacokinetic Selected Antibacterial Agents* 1998;49.
18. Adams DH, Wood MJ, Farrell ID, et al. Oral cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1985;16(3):359-66.
19. Bryson HM, Brogden RN. Cefetamet pivoxil. *Drugs.* 1993;45(4):589-621.
20. Borin MT. A review of the pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil. *Drugs.* 1991;42(3):13-21.
21. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, et al. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J. Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl 4):iv9-iv16.
22. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67(7):1027-52.
23. Takeuchi Y, Takebayashi Y, Sunagawa M, et al. The stability of a novel carbapenem antibiotic, meropenem (SM-7338), in a solid state formulation for injection. *Chem Pharm Bull.* 1993;41:1998-2002.
24. Cielecka-Piontek J, Zalewski P, Barszcz B, et al. M. Stress degradation studies of tebipenem and a validated stability-indicating LC method. *Chromatographia.* 2013;76(7-8):381-6.
25. Muratani T, Kobayashi T, Nakamura T, et al. Antimicrobial activity of tebipenem against various clinical isolates from various specimen, mainly urinary tract. *Jpn J Antibiot.* 2009;62(2):116-26.
26. Sato N, Kijima K, Koresawa T, et al. Population pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem antibiotic, in pediatric patients with otolaryngological infection or pneumonia. *Drug Metab Pharmacokinetic.* 2008;23(6):434-46.
27. Tanaka S, Matsui H, Kasai M, et al. Novel prodrugs of meropenem with two lipophilic promoieties: synthesis and pharmacokinetics. *J Antibiot* 2011;64(3):233-42.
28. Singh SB, Rindgen D, Bradley P, et al. Design, synthesis, and evaluation of prodrugs of ertapenem. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4(8):715-9.
29. Singh SB, Rindgen D, Bradley P, et al. Design, Synthesis, Structure–Function Relationship, Bioconversion, and Pharmacokinetic Evaluation of Ertapenem Prodrugs. *J Med Chem.* 2014;57(20):8421-44.