

Průmyslově vyráběná antibiotika - současný stav

RNDr. VLASTA MATELOVÁ, CSc., Výzkumný ústav antibiotik a biotransformací, Roztoky u Prahy

Klíčová slova: *antibiotika, prognóza, spektrum účinnosti, aplikace.*

Antibiotika počínajíc padesátými léty mají největší podíl na ekonomických a etických přínosech moderní farmakoterapie. Z celosvětového hlediska si v odbytu farmaceutických produktů stále zachovávají vedoucí postavení a podle prognostických studií si tyto pozice udrží minimálně do roku 2000 [1].

Do současnosti bylo objeveno již několik tisíc antibiotik, avšak pouze několik desítek z nich má zásadní význam. Přesto úsilí ve vyhledávání nových antibiotik nadále pokračuje. Po aplikaci nových screeningových programů, po zavedení supercitlivých testovacích organismů, po rozšíření antibiotických zdrojů rozšířilo se i spektrum vlastností objevovaných antibiotik. Byly získány látky s účinností na rezistentní patogenní kmeny, na nádorové buňky, s pesticidními, insekticidními, herbicidními, antikokcidiozními, antihelmicidními, imunoregulačními vlastnostmi, byla objevena antibiotika vhodná k ochraně potravin, urychlující růst, inhibující enzymovou aktivitu, mající farmakologickou aktivitu atd. Dále jsou zlepšovány vlastnosti známých antibiotik, snižuje se jejich toxicita, zvyšuje se absorpce, účinnost atd. Je všeobecně známo, že získávání nových antibiotických látek není vázáno pouze na objev nových produkčních kmenů, nýbrž k jejich získání se využívá metod chemických, polosyntetických, enzymových, mutasyntetických a metod genetického inženýrství [2]. Počet derivátů antibiotik připravených některou z uvedených metod jde dnes již do desítek tisíců.

V tabulce 1 je uveden přehled ekonomicky nejdůležitějších antibiotik [3, 4].

Počet známých výrobců antibiotik převyšuje 200, antibiotika jsou vyráběna ve všech vyspělých státech světa. Ve vyhledávání nových antibiotik má vedoucí postavení Japonsko, Amerika, Sovětský svaz a Velká Británie. Většina všech nových antibiotik jsou semisyntetické deriváty odvozené od antibiotik připravených klasickým způsobem.

Nejvíce semisyntetických antibiotik bylo připraveno od betalaktamů (od cefalosporinu: cephalotin, cephaloridin, cephalexin, cefazolin, cephacetril, cephapirin, cephradín, cefamandol, cefaclor, cefuroxim, cefadroxil atd., od penicilinu: pheneticillin, propicillin, carbenicillin, piperacillin, amoxicillin, augmentin (= amoxicillin + kys. clavulanová), ampicillin, pivampicillin, methicillin, oxacillin atd.). Na důležitosti také nabývají deriváty rifamycinu a linkomycinu. Deriváty odvozené od adriamycinu, zejména 4'-O-tetrahydropyranyladriamycinu (prubicin) zaujímají důležitou úlohu v chemoterapii nádorů.

Největší progres v přípravě antibioticky účinných látek byl zaznamenán u antibakteriálních látek, méně u antifungálních a minimální u antivirových, jak je patrné z uvedené tabulky.

Antiamoebální, antitrichomonální a antinematodální aktivita bývá zjišťována jako vedlejší vlastnost u známých antibiotik.

Tabulka 1

Aktinomyciny	Produkční organismus*)	Spektrum účinnosti	Chemický typ
aktinomyciny	<i>S. antibioticus</i> <i>S. chrysomallus</i>	antitumorózní, G+	peptid
adriamycin	<i>S. peuceticus</i> var. <i>caesius</i>	antitumorózní, G+, G—	antracyklin
6-aminopenicilánová kyselina	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus megaterium</i> (z pen. G nebo V)		beta-laktam
anisomycin	<i>S. griseolus</i> , <i>S. roseochromogenes</i>	herbicidní, houby	
ara-A-(9-beta-D-ara-binofuranosyl-adenin)	<i>S. antibioticus</i>	antivirové	nukleosid
asparagináza	<i>Erwinia</i> sp., <i>E. coli</i>	antileukemické	protein (enzym)
avermectiny	<i>S. avermitilis</i>	insekticidní, protihlístové	
6-azauridin	<i>E. coli</i> (z 6-azauracilu)	antivirové	nukleosid
bacitraciny	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus licheniformis</i>	G+, krmné aditivum	polypeptid
bambergmyciny (moenomycin, flavomycin)	<i>S. bambergiensis</i> , <i>S. ghanensis</i>	G+, G—, krmné aditivum	fosfoglykolipid
bioinsekticidy	<i>Bacillus thuringiensis</i> , <i>Baculovirus</i> - <i>ses</i> , <i>Beauveria bassiana</i>	insekticidní	protein
bleomycin	<i>S. verticillus</i>	antikancerogenní, G+, G—	peptid
candididin B	<i>S. griseus</i> , <i>S. globisporus</i>	kvasinky, houby	polyen
cefalosporin C (+ semisynt. cef.)	<i>Acremonium chrysogenum</i>	G+, G—	beta-laktam
cephamycin C	<i>S. lactamdurans</i>	G+, G—	beta-laktam
chloramfenicol	<i>S. venezuelae</i>	G+, G—, rickettsie, antivirové	
clavulánová kyselina	<i>S. clavuligerus</i>		beta-laktam
cycloheximid	<i>S. griseus</i>	houby	
cyclosporin A	<i>Tolypocladium inflatum</i>	imunosupresivní	
daunorubicin	<i>S. peuceticus</i> , <i>S. coeruleorubidus</i>	antitumorózní, antiprotozoální	antracyklin
distamycin	<i>S. distallicus</i>	antitumorózní, antivirové	polyen
erythromycin	<i>S. erythreus</i>	G+, mykobakterie, antivirové	makrolid
fumagillin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	antimoebické, antiprotozoální	polyen
gentamiciny	<i>Micromonospora purpurea</i>	G+, G—, mykobakterie	aminoglykosid
gramicidin A, C, D, S	<i>Bacillus brevis</i>	G+	peptid
griseofulvin	<i>Penicillium griseofulvum</i>	houby, dermatofyta	polyen
hygromycin B (marcomycin)	<i>S. rimofaciens</i> , <i>S. hygrosopicus</i> , <i>S. noboritoensis</i>	G+, G—, protihlístové, krmné aditivum	aminoglykosid
kanamyciny (+ amikacin, kanendomycin B, dibekacin)	<i>S. kanamyceticus</i>	G+, G—	aminocyclitol
kasugamycin	<i>S. kasugaensis</i>	G—, houby, fytopathogenní bakterie	aminoglykosid
lasalocid	<i>S. lasaliensis</i>	kokcidistatikum	polyether
linkomycin (+ clindamycin)	<i>S. lincolniensis</i>	G+, G—, rickettsie	
mitomycin C	<i>S. caespitosus</i> , <i>S. fervens</i> , <i>S. verticillatus</i>	antitumorózní, G+, G—, mykobakterie, antivirové	
monensin	<i>S. cinnamonensis</i>	G+, kokcidistatické	polyether
natamycin (pimaricin)	<i>S. natalensis</i>	houby, ochrana potravin	makrolid
neomyciny (neamin = A, framycetin = B)	<i>S. fradiae</i>	G+, G—, mykobakterie	aminoglykosid
nisin	<i>S. lactis</i> , <i>S. cremoris</i>	G+, ochrana potravin	polypeptid
nystatin	<i>S. noursei</i>	houby, kvasinky	polyen
oleandomycin	<i>S. antibioticus</i>	G+, antivirové, antiprotozoální	makrolid
paromomyciny (neomycin)	<i>S. fradiae</i> , <i>S. chrestomyceticus</i>	G+, G—, protozoa, protihlístové	aminoglykosid
penicilin G	<i>Penicillium chrysogenum</i>	G+	beta-laktam
penicilin V	<i>Penicillium chrysogenum</i>	G+	beta-laktam
semisynt. peniciliny		G+, G—	beta-laktam
polymyxiny	<i>Bacillus polymyxa</i>	G—, anti-pseudomonas	peptid
rifamyciny	<i>Nocardia mediterranei</i>	G+, mykobakterie, antivirové	
salinomycin	<i>S. albus</i>	G+, protozoa, kokcidistatický	polyether
sarkomycin	<i>S. erythrochromogenes</i>	antitumorózní	
streptomycin a dihydrostreptomycin	<i>S. griseus</i> , <i>S. bikiniensis</i>	G+, G—, mykobakterie, zemědělství	aminoglykosid
tetracykliny	<i>S. aureofaciens</i>	G+, G—, rickettsie, antitumorózní, mykobakterie, krmné aditivum	polyketid
chlortetracyklin (aureomycin)	<i>S. aureofaciens</i>		polyketid
oxytetracyklin (terramycin)	<i>S. rimosus</i>		polyketid
tylosin	<i>S. fradiae</i> , <i>S. hygrosopicus</i>	G+, mykobakterie, antivirové	makrolid
tyrothricin	<i>Bacillus brevis</i>	G+	oligopeptid
validamycin	<i>S. hygrosopicus</i> var. <i>limoneus</i>	houby, pesticidní	aminoglykosid
viomycin	<i>S. puniceus</i> , <i>S. floridae</i>	G+, G—, mykobakterie	peptid

*) S. = Streptomyces

Počet popsaných cytotoxických a antitumorózních látek se značně rozšířil po zavedení nového screeningového systému, který popsal Hanka *et al.* [5] a Coetzee a Ove [6].

V posledních letech byla provedena dokumentace účinku mikrobiálních metabolitů, jejich farmakologické působení a fyziologické vlastnosti byly nepřímo prokázány během ověřování toxicity nebo klinického zkoušení [7, 8].

Antibiotické látky našly uplatnění v zemědělství již v šedesátých letech, kdy byly aplikovány k ochraně rostlin, k stimulaci růstu živočichů, ochraně potravin. Vážné problémy nastaly s vývojem antibioticko-rezistentních mikroorganismů, což vedlo k omezení nebo v některých zemích k zákazu aplikace terapeutických antibiotik v zemědělství. Z těchto důvodů jsou antibiotika používaná v zemědělství dělena na terapeutická, používaná jako krmná aditiva, a pesticidní. Největší rozmach ve využití antibiotik jako pesticidů, insekticidů, herbicidů a regulátorů růstu byl zaznamenán v Japonsku [9]. K ochraně potravin se využívá pouze nisin a natamycin (piramycin) [10].

Antibiotika se dále využívají i v dalších vědních oborech, např. mají důležitou úlohu ve vývoji kultivačních technik tkáňových kultur, dále našly uplatnění v biochemii, molekulární biologii, mikrobiologii, genetice, zejména v genetickém inženýrství atd. [11].

Na závěr lze konstatovat, že kontinuální úspěch při získávání nových antibiotik specifických vlastností opravňuje k domněnce, že rezervoár zdrojů nebyl dosud vyčerpán a že i nadále budou získávána antibiotika, která najdou uplatnění v lékařství, zemědělství a dalších oborech.

Literatura

- [1] Skript, č. 509, 10—11, 1980
- [2] AHARONOWITZ, Y., COHEN, G.: Sci. Amer. 245, 1981, 106—119
- [3] GLASBY J. S.: Encyklopedia of Antibiotics, Ed. J. Wiley a sp., 1976

- [4] VANDAMME E. J.: Biotechnology of Industrial Antibiotics, Ed. M. Dekker, 1984
- [5] HANKA, L. J. ET AL.: Lloydia 41, 85—97, 1978
- [6] COETZEE, M. L., OVE, O.: Proc. Biochem. 14, 26—37, 1979
- [7] WODROOFF, H. B.: Science 208, 1225—1229, 1980
- [8] DEMAINE, A. L.: Science 219, 709—714, 1983
- [9] MISATO, T. ET AL.: Adv. Appl. Microbiol. 21, 53—88, 1977
- [10] HURST A.: Adv. Appl. Microbiol. 27, 85—123, 1981
- [11] GALE, E. F. ET AL.: The Molecular Basis of Antibiotic Action, Ed. Wiley, 1981

Matelová V.: Průmyslově vyráběná antibiotika — současný stav. Kvas. prům. 32, 1986, č. 11, s. 267—269.

V publikaci je uveden přehled nejdůležitějších průmyslově vyráběných antibiotik, jejich využití v lékařství, zemědělství a dalších oborech.

Мателова, В.: Антибиотики производимые в промышленности — настоящее состояние. Квас. прум. 32, 1986, № 11, стр. 267—269.

V публикации приведен обзор самых важных антибиотиков, производимых в промышленности и их использования в медицине, сельском хозяйстве и других отраслях народного хозяйства.

Matelová, V.: Industrially Produced Antibiotics — Present Condition. Kvas. prům., 32, 1986, No. 11, pp. 267—269.

The publication represents a review about the most important antibiotics, produced industrially, and their application in medicine, agriculture and other areas of application.

Matelová, V.: Gleichzeitiger Stand industriell erzeugter Antibiotika. Kvas. prům., 32, 1986, Nr. 11, s. 267—269.

In dieser Publikation ist eine Übersicht der wichtigsten industriell erzeugten Antibiotika, ihre Ausnützung in der Medizin, Landwirtschaft und weiteren Bereichen angeführt.