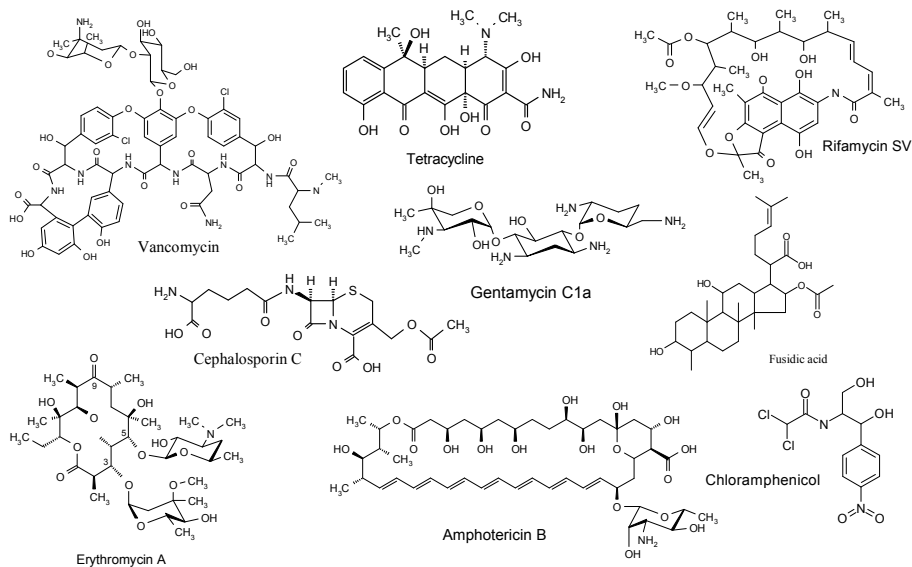
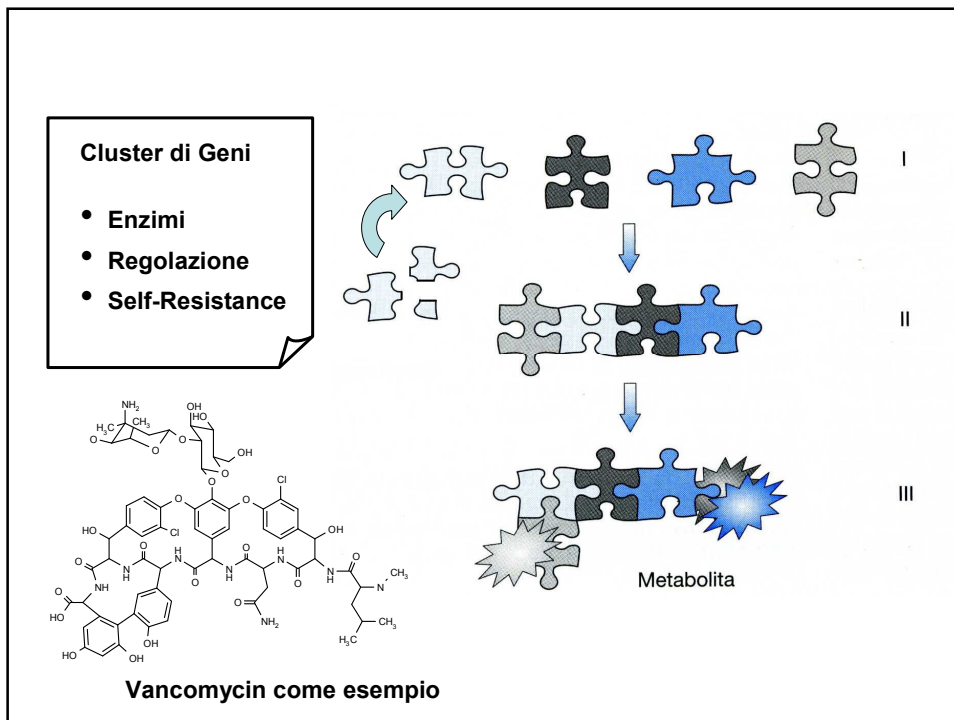
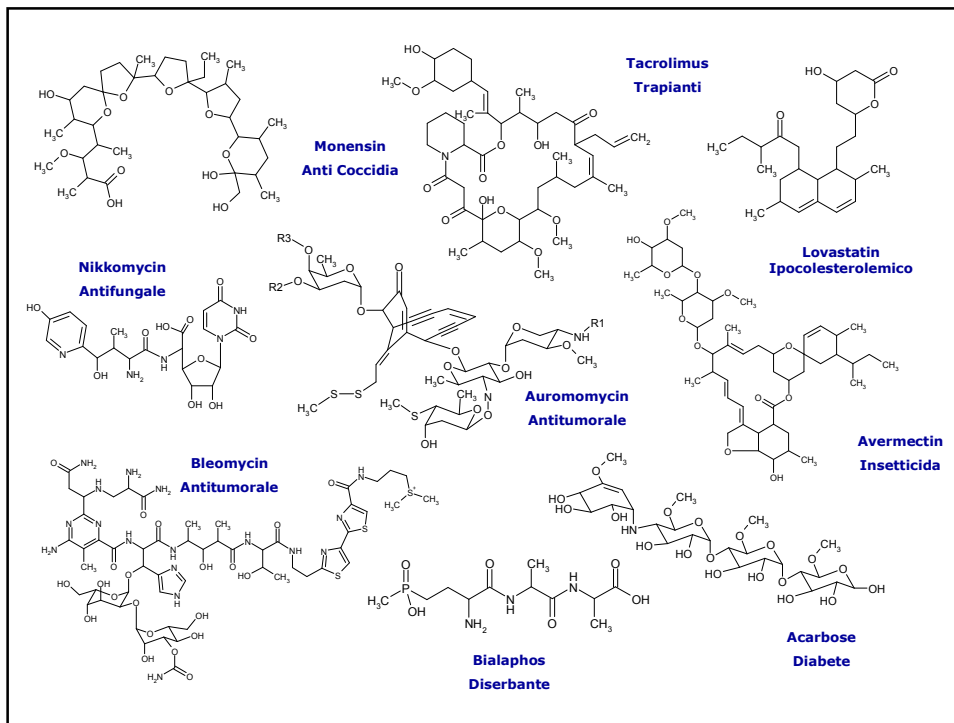


Enrico Selva

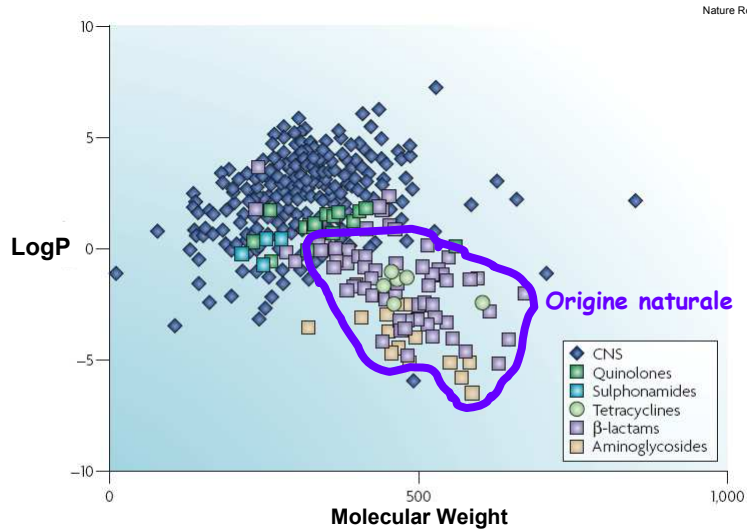
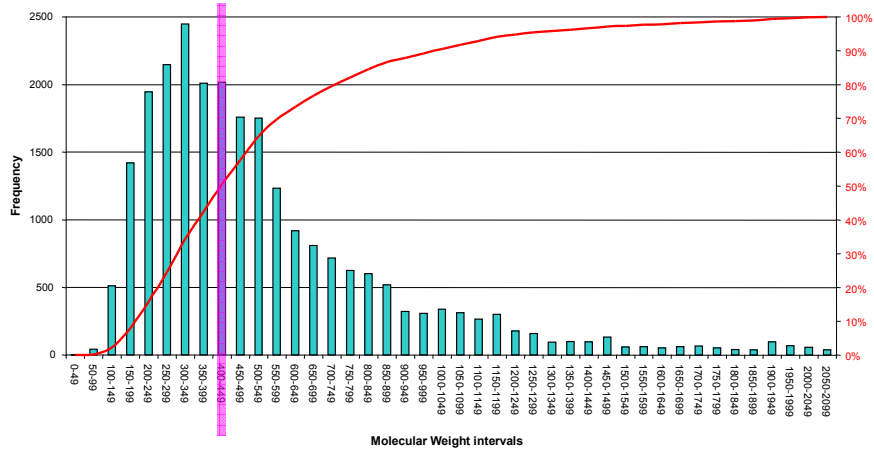
enrico.selva@unipv.it

Classi di Antibiotici in Uso Terapeutico



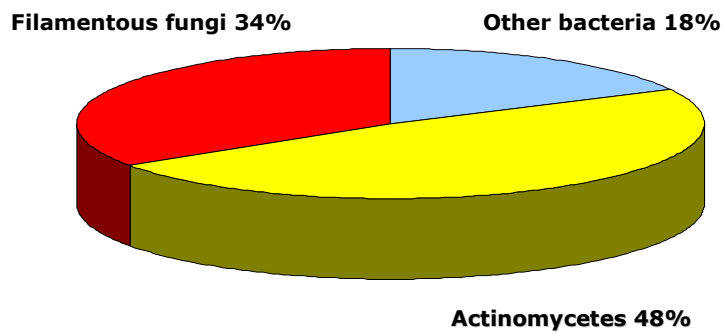


MW Distribution of Known Microbial Products (> 31000 molecules)



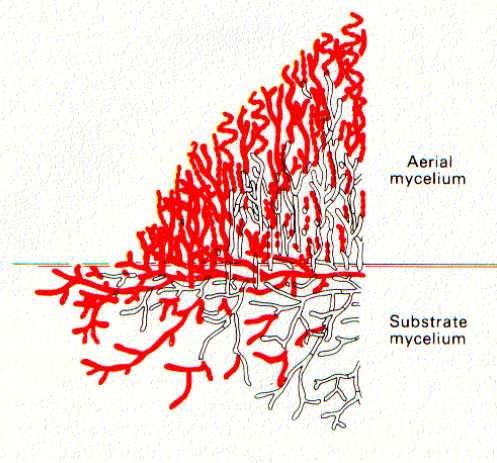
The chemical diversity of antibacterials is different to other drugs. A plot of calculated logP and molecular mass of marketed drugs for central nervous system disorders compared with marketed antibacterial classes. CNS drugs (similar observations for other mammalian target classes; data not shown) closely follow Lipinski's rule of five. Antibacterial molecules are on average more hydrophilic and slightly larger.

**Distribution by classes of producers
(20.200 bioactive secondary metabolites)**



Source: Vicuron database ABL (2004)

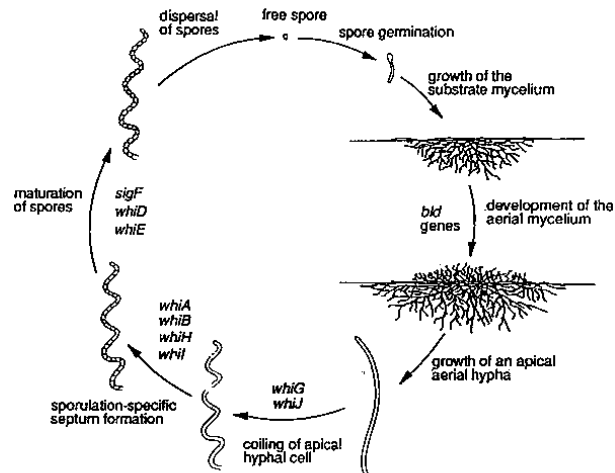
Streptomyces coelicolor



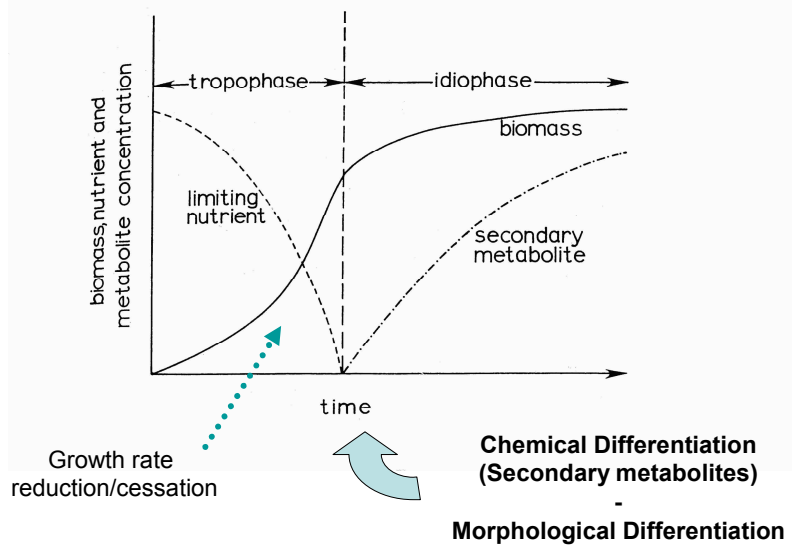
In colore bianco : le ife in fase di lisi

The life cycle of *Streptomyces coelicolor* A3(2)

K. F. Chater, E. Takano and N. J. Ryding
John Innes Centre, Norwich, UK



Tipico Time Course in Ferm. di Metaboliti Secondari



Secondary metabolites are compounds that the microorganism can synthesize but are not essential for metabolic processes such as growth and reproduction.

Bu'lock (1961)

**GENOMA dello *Streptomyces avermitilis*
Produttore di Ivermectin**

Cromosoma lineare (più un plasmide lineare)

Dimensioni: 9 025 608 coppie di basi

Contenuto in G + C: 70,7%

Sequenze codificanti: 7 574

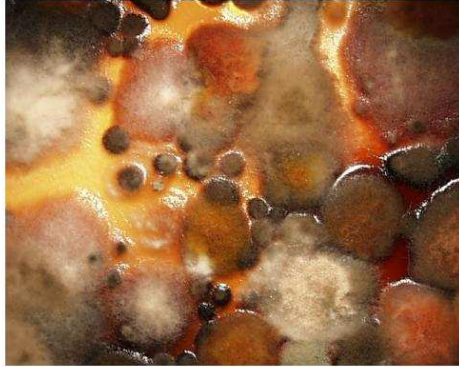
I geni essenziali localizzati nella regione centrale (6,5 megabasi)

Ca 1000 geni specifici di *S. avermitilis* nelle zone subtelomeriche.

- geni per il trasporto transmembrana
- geni regolatori a due componenti
- trasposoni
- metaboliti secondari, esoenzimi

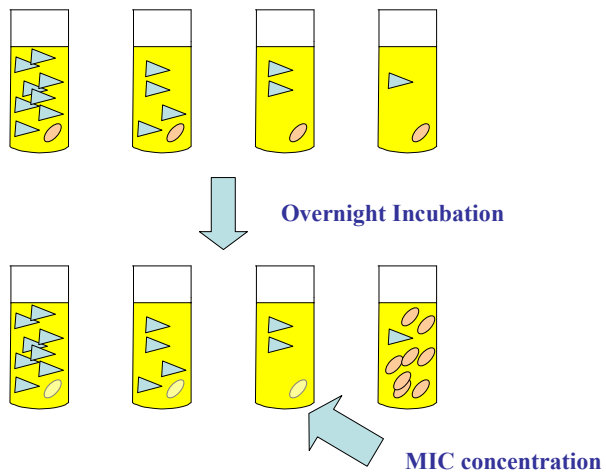
30 cluster di geni (6,6% del genoma) metabolismo secondario



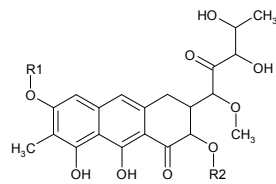
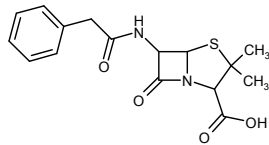


**Piastra di un campione di suolo su terreno
privo di agenti di selezione**

**L'attività di un antibiotico viene valutata
determinando la MIC (Minimal Inhibitory Concentration)**



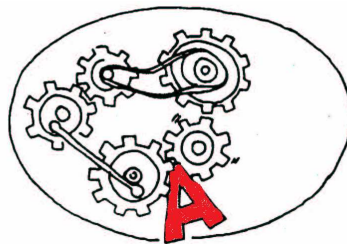
**Gli Antibiotics sono tossici per i patogeni
in modo selettivo**

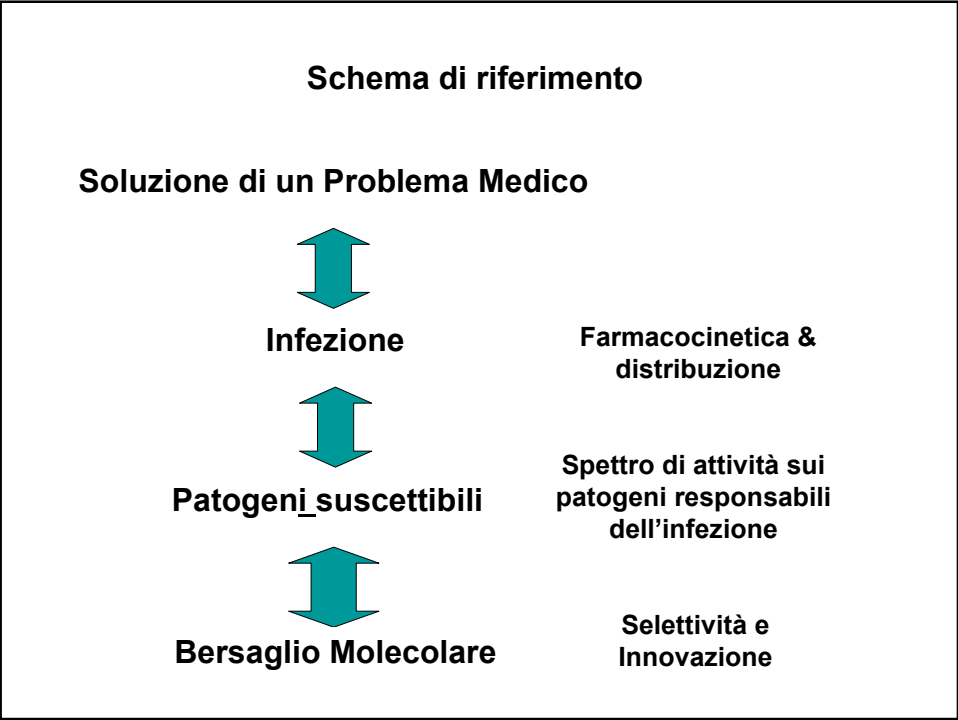
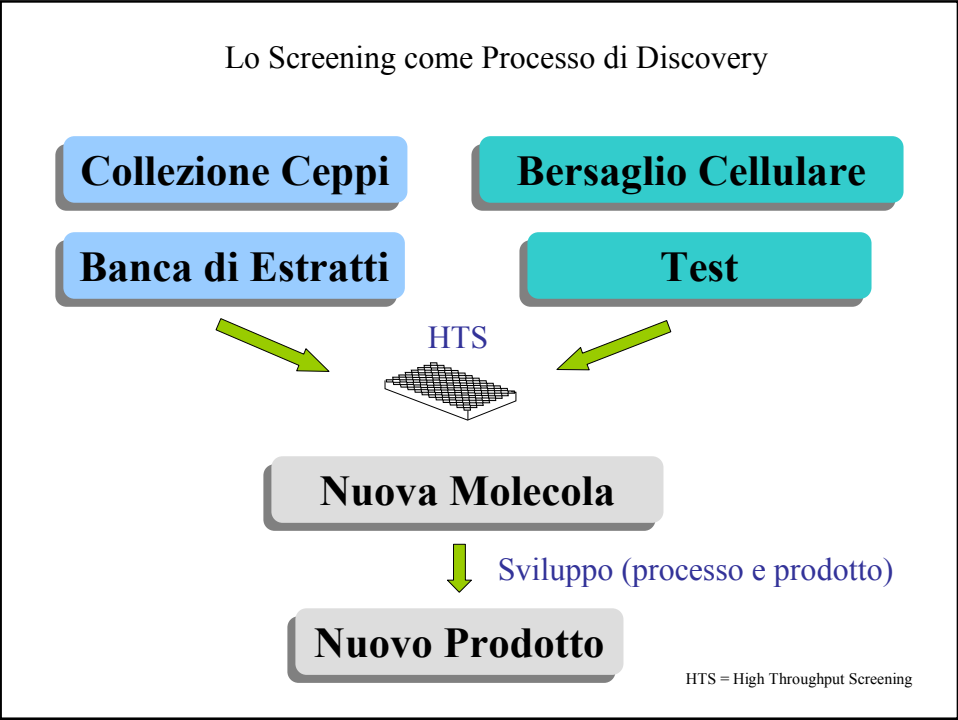


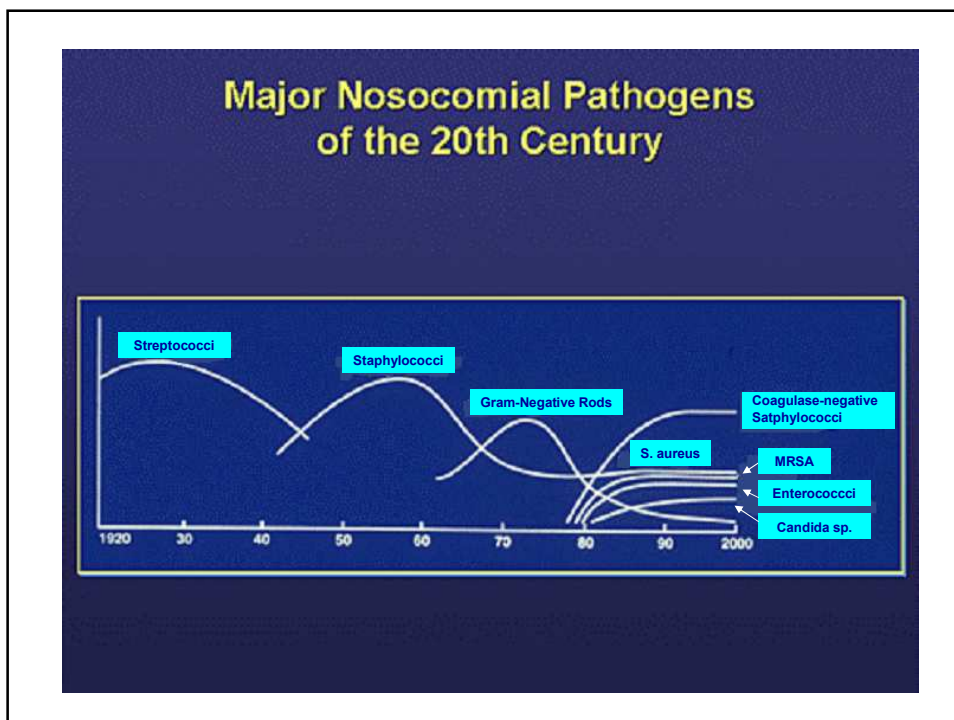
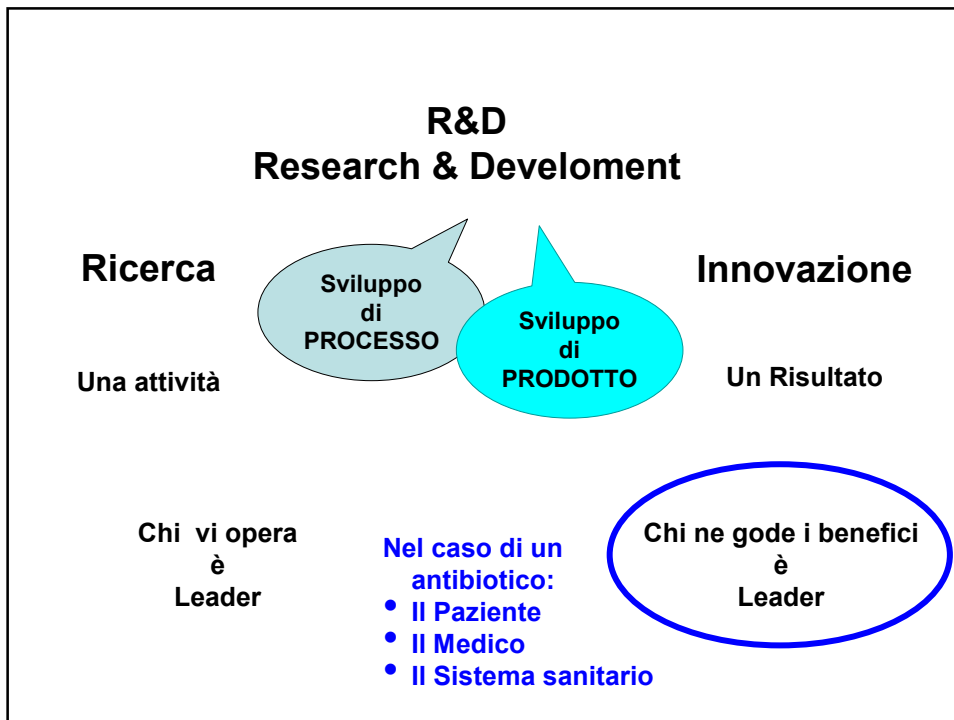
	<i>S. aureus</i> MIC (mg/L)	LD50 mice/ip (mg/kg)
Penicillin G	0,03	>200
Chromomycin	0,1	0,24

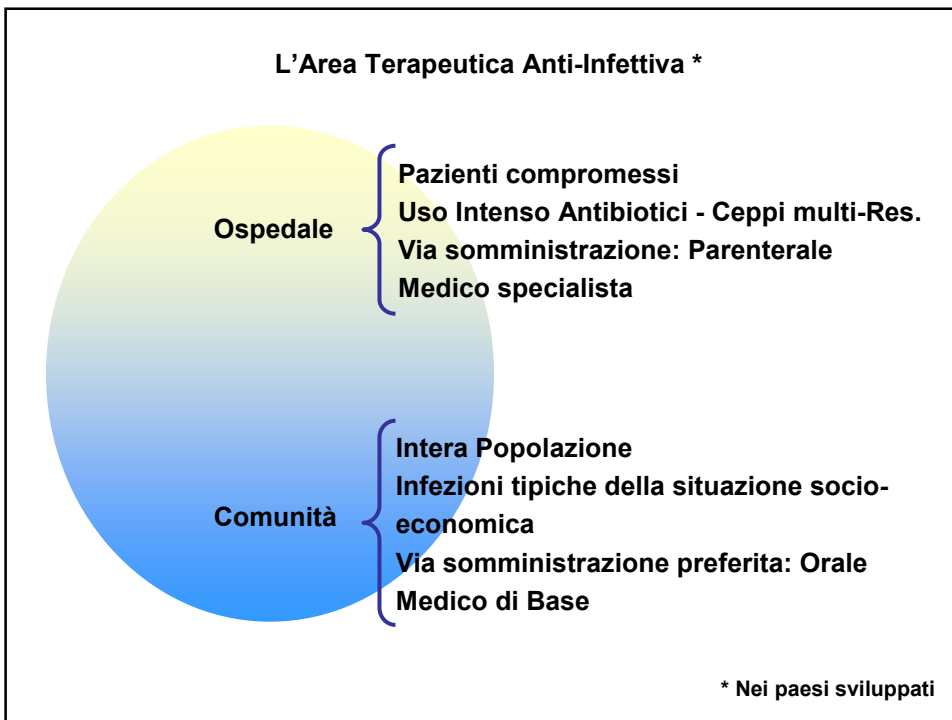
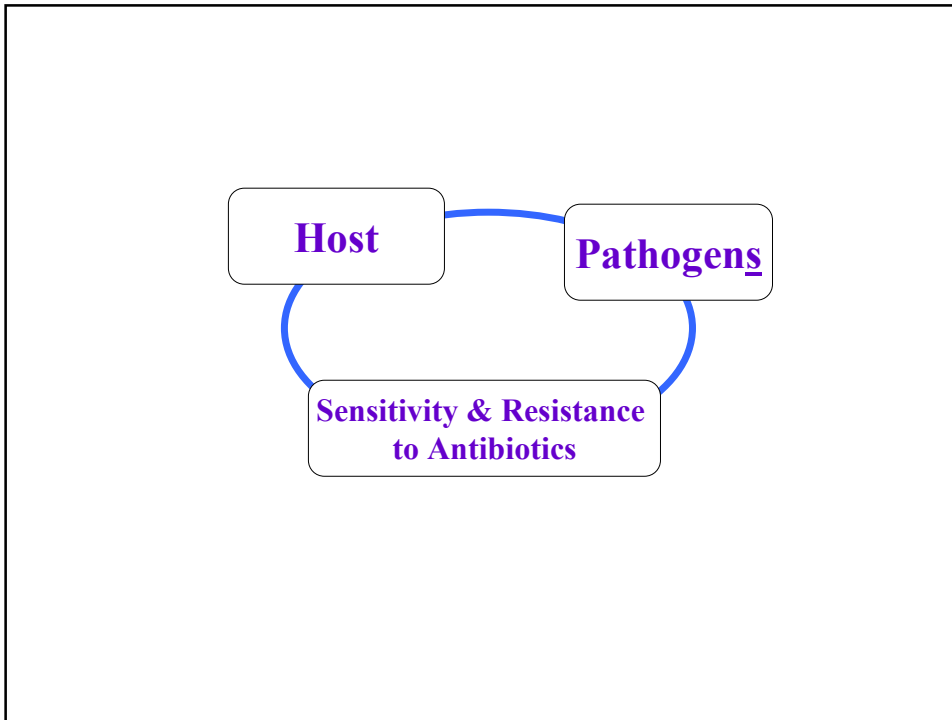
ANTIBIOTICI - DEFINIZIONE

Gli antibiotici sono sostanze organiche di peso molecolare non elevato, prodotte da microrganismi, che a bassa concentrazione inibiscono la crescita di altri microrganismi (e risultano tollerati dalle cellule dell'ospite)



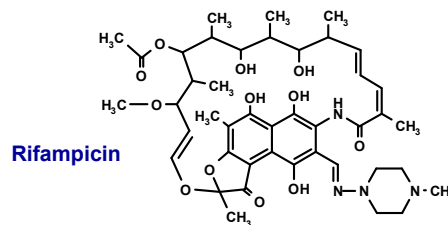






Il caso Rifamicine

Dalla Scoperta al Prodotto
Dal Prodotto alla Terapia Primaria
Sviluppo di nuove Applicazioni



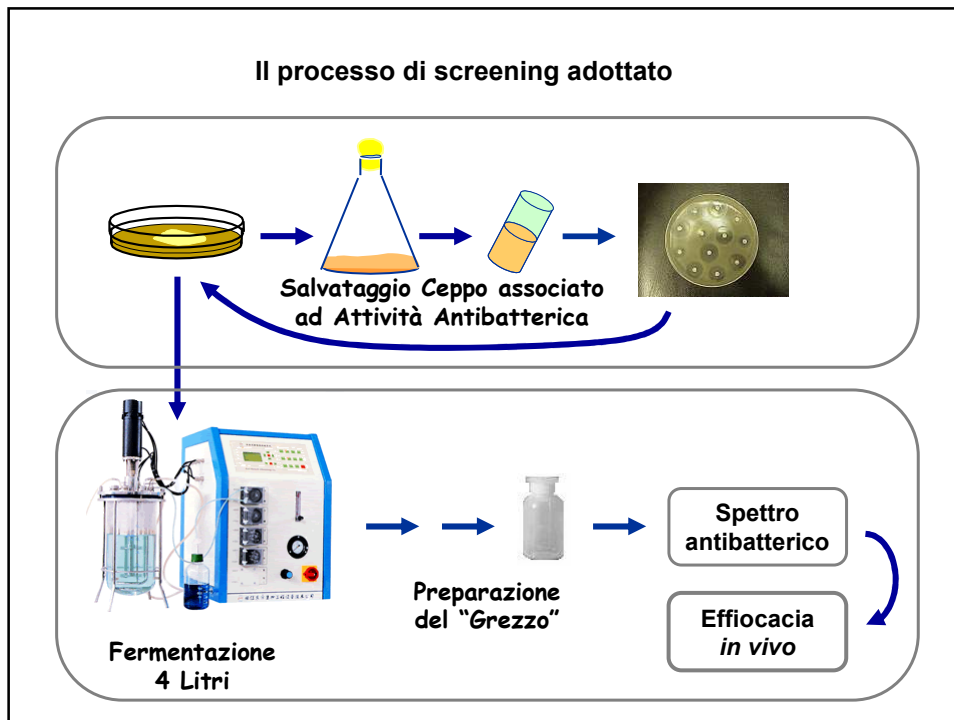
Il caso Rifamicine

La Lepetit era una azienda farmaceutica nata dalla Ledoga (produttore di tannini estratti dal legno di castagno)

Nel primo dopoguerra aveva iniziato a produrre per fermentazione la tetraciclina

Negli anni 50 iniziarono a ricercare nuovi antibiotici
Nei laboratori di Milano





Isolato un ceppo *Amycolatopsis mediterranei* da un campione di terra raccolto in Costa Azzurra

Individuati nel brodo 5 molecole attive: Rifamicina A, B, C, D e E

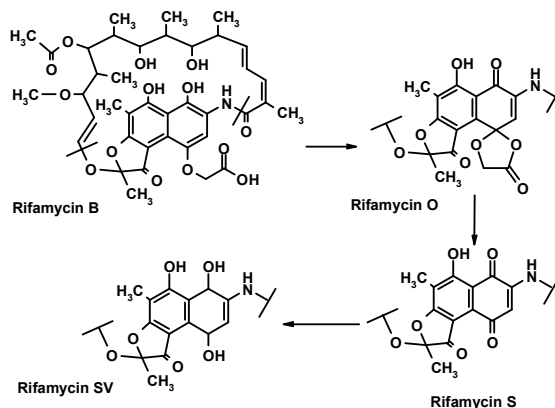
- La Rifamicina B era la più facile da isolare
- Le altre molecole erano attive sui Patogeni ma erano instabili e
- difficili da caratterizzare

Il nome Rifamicina deriva dal film sul ladro Rififi che la polizia non riusciva mai a catturare



Due scoperte casuali e determinanti

- ✓ In presenza di 2 g/litro di barbital, Rifamicina B veniva prodotta selettivamente e con rese migliori
- ✓ L'attività di soluzioni di Rifamicina B aumentava con il tempo. Indicazione di trasformazioni chimiche.



PATENT SPECIFICATION

877,732



Inventors: PIERO SENSI and PINHAS MARGALITH
 Date of filing Complete Specification (under Section 3(3) of the Patents Act 1949): July 30, 1959
 Application Date: August 12, 1958. No. 25905/58
 Application Date: December 19, 1958. No. 41094/58
 Complete Specification Published: September 20, 1961

Index at Acceptance:—Classes 2(3), AA(1B:1C1A:1C1B:1C1C:1C2A:2A3); and 81(1), B(1H:1R2:1S:2H:2R2:2S).

International Classification:—C12d, A61k.

COMPLETE SPECIFICATION

DRAWINGS ATTACHED

The Antibiotic Rifomycin, its Components and Methods of Preparing Same

MIC (µg/ml)

Strain	Rifamycin B	Rifamycin Complex
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,025	0,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1	0,025
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,05	2

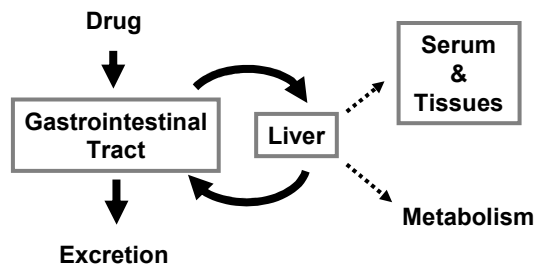
La rifamicina SV è stato il primo antibiotico portato in clinica con il nome **RIFOCIN**



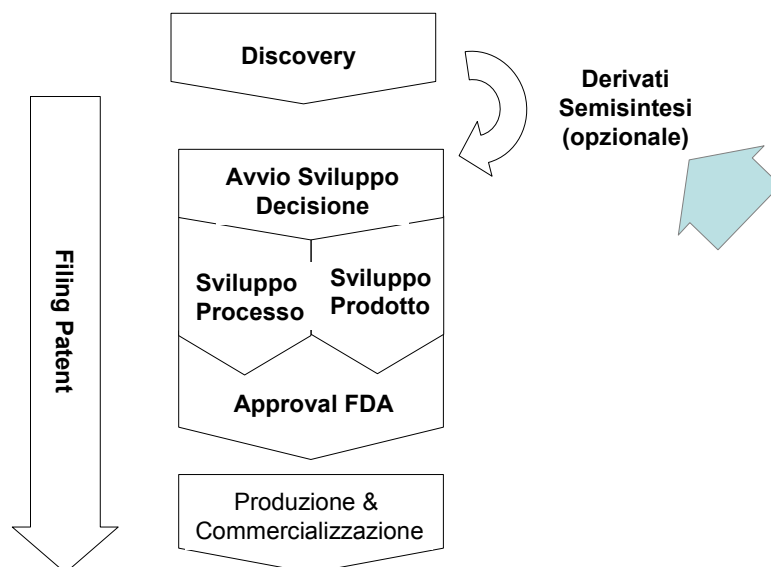
Elevata attività sui patogeni

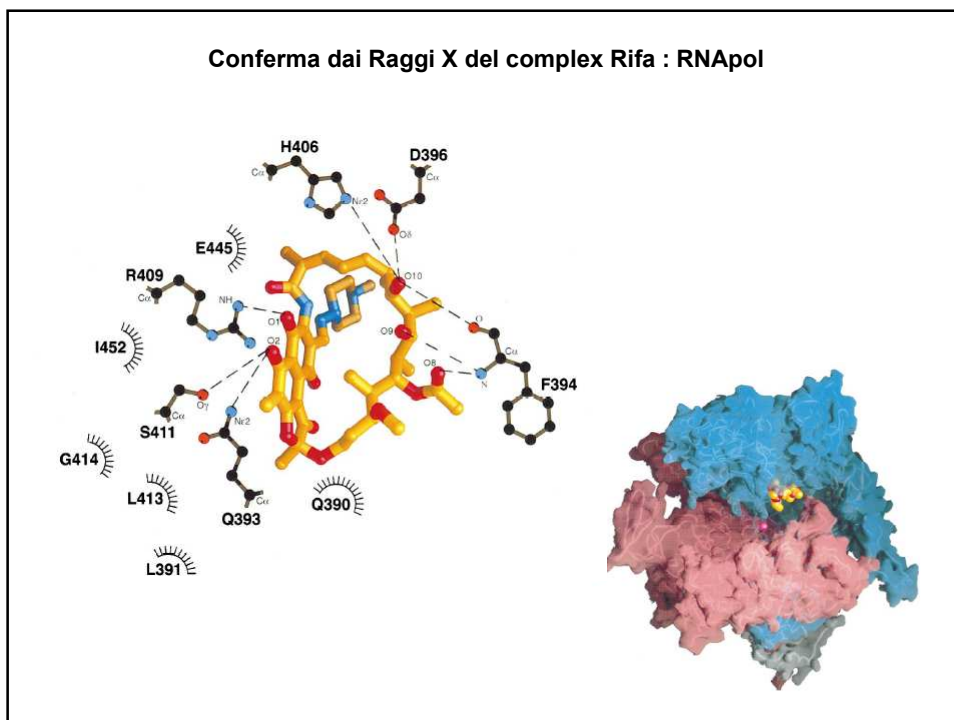
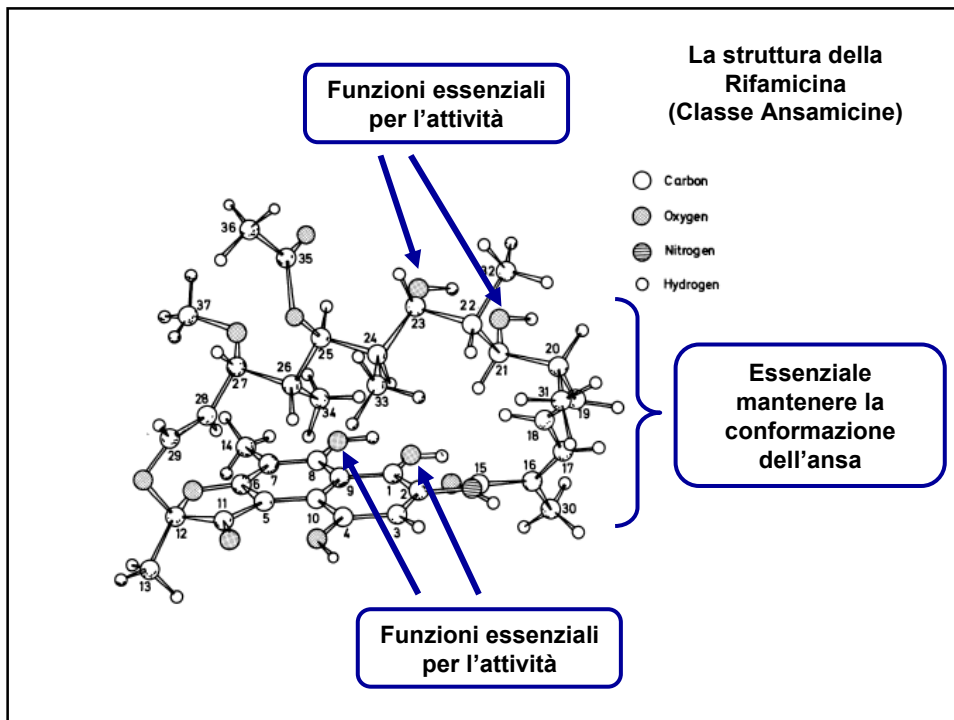
Rapidamente escreto via ciclo enteroepatico

I ridotti livelli nel siero e nei tessuti ne limitano l'impiego
Alta conc. nella bile e efficacia nelle infezioni delle vie biliari

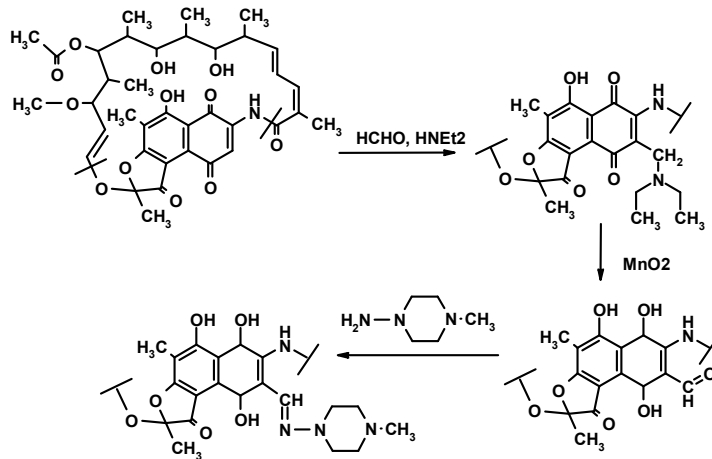


Metaboliti microbici bio-attivi:
Tipico percorso dalla scoperta all'utilizzo



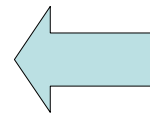


La sintesi della Rifampicina



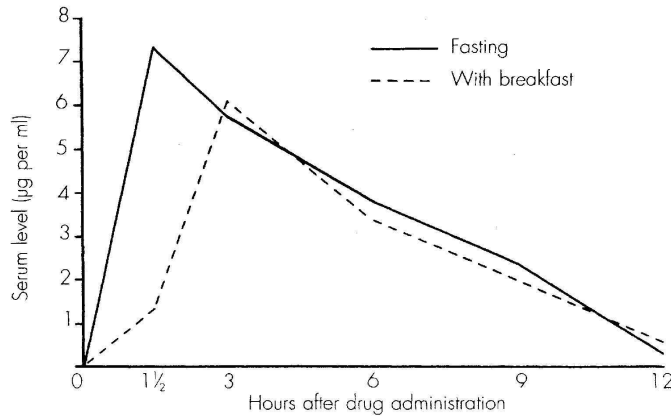
Activity of Rifampicin against common pathogenic bacteria

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Staph. aureus</i>	0.008–0.06
<i>Strep. pyogenes</i>	0.03–0.1
<i>Strep. pneumoniae</i>	0.06–4
<i>Ent. faecalis</i>	1–4
<i>M. tuberculosis</i>	0.1–1
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.06–0.5
<i>N. meningitidis</i>	0.01–0.5



Rifampicina

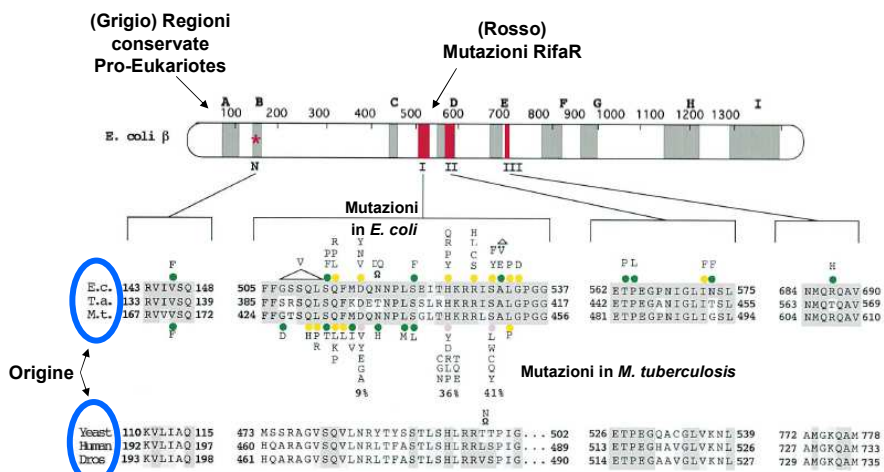
Conc di antibiotico nel siero dopo somministrazione per OS



Resistenza alla Rifampicina

Le regioni RifaR nella subunità β della RNAPol

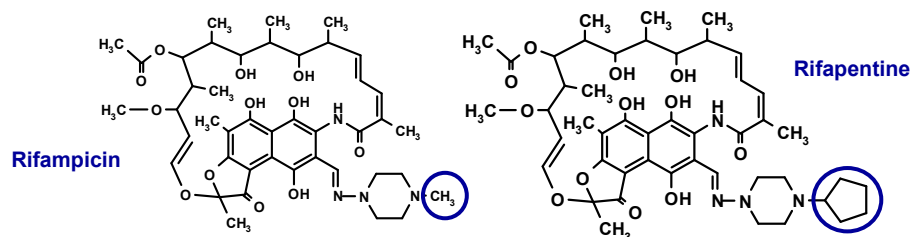
Il problema della resistenza



Cell (2001) 104 901-912

Pharmacokinetic parameters of Rifampicin and of Rifapentine

	Rifampicin (300 mg oral)	Rifapentine (600 mg oral)
C max	4 µg/ml	12 µg/ml
T max	2 h	5 h
T 1/2	2.5 h	13 h
Plasma protein binding	80 %	97 %



Problematika della Resistenza

La resistenza emerge facilmente (Mutazioni Puntiformi)
ma

I microorganismi mutano verso la forma sensibile quando
cessa la somministrazione dell'antibiotico

Questo Meccanismo di Resistenza non è trasferibile

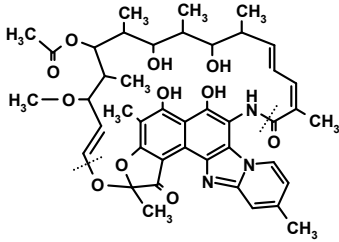
Le autorità sanitarie tendevano a limitare l'uso di farmaci
alla Tubercolosi

Razionale: Prevenire problemi di Resistenza in pazienti
ignari di avere la tubercolosi e trattati con l'antibiotico per
altre infezioni

Rifaximin

Poorly absorbed from the gastro-intestinal tract

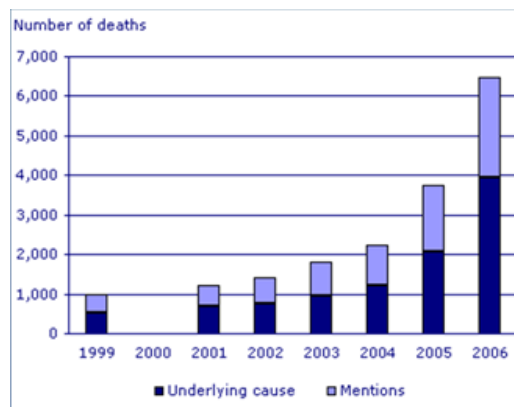
- ✓ 90 % in the gut
- ✓ Less than 0.2 % in the liver and kidney
- ✓ Less than 0.01% in other tissues



Indications:

- Distressed bowel disease
- Travel diarrhea
- Diverticulitis
- Infections caused by *C. difficile*
- Hepatic encephalopathy
- Topical treatment of bacterial vaginitis

UK Statistic: *Clostridium difficile*-Related Deaths



Death certificates mentioning *C. difficile* and recording *C. difficile* as the underlying cause of death

Source: UK Office of national Statistics

Nomi Commerciali della Rifaximina

- Rifaximin,
- Rifacol
- Xifaxan
- Normix
- Fatroximin
- Rifaxidin
- Ritacol
- Xifaxsan
- Flonorm
- Lumenax
- RedActiv

Salix Pharmaceuticals, Ltd
XIFAXAN
79.9 \$m Vendite USA 2008



Xifaxan[®]
(rifaximin) tablets 200 mg

