B. König, K. Metzger, P. Mürmann, H. Offe, W. Schröck

Azlocillin: Ein neues Penicillin gegen *Pseudomonas aeruginosa* und andere gramnegative Bakterien

Zusammenfassung: Azlocillin (Securopen®) ist ein neues parenterales Acylureidopenicillin mit besonders guter Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* und andere gramnegative Bakterien. Im Wirkungsspektrum liegen auch Enterokokken und *Bacteroides fragilis*. Azlocillin ist sehr gut verträglich. Die gute Verträglichkeit ergibt zusammen mit der im Vergleich zu Carbenicillin vier- bis achtfach besseren Wirkung gegen *P. aeruginosa* einen erweiterten Therapiebereich.

Azlocillin (BAY e 6905) ist in den pharmazeutischen Forschungslaboratorien der Bayer AG entwickelt worden. Es ist ein parenteral anwendbares, gut verträgliches, halbsynthetisches Penicillin aus der neuartigen Gruppe der Acylureidopenicilline. Chemisch und von der antibakteriellen Wirkung her stellt es eine wesentliche Weiterentwicklung der Breitspektrumpenicilline dar. Bei Ratten führten die dreiwöchigen intravenösen sowie die sechsmonatigen intraperitonealen Applikationen bis zu 800 mg/kg/Tag und bei Hunden die dreizehnwöchigen intravenösen Verabreichungen bis zu 800 mg/kg/Tag nicht zu systemischen Organveränderungen. Die lokale Verträglichkeit an den Injektionsstellen (8%ige bzw. 20%ige Lösungen) war in diesen Versuchen sehr gut. Bis zu 20%ige Lösungen hatten eine geringere hämolytische Wirkung als physiologische Kochsalzlösung.

Im antibakteriellen Wirkungsspektrum liegen gramnegative und grampositive Bakteriengattungen. Besonders auffällig ist die hervorragende Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme, von denen bei niedrigen Konzentrationen um 10 mcg/ml mehr als 75% gehemmt werden; es ist damit 4–8fach wirksamer als Carbenicillin. Durch diese niedrigen Hemmwerte kommen auch gegen Carbenicillin resistente *Pseudomonas*-Bakterien in den Therapiebereich. Gegen *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (indolpositiv und indolnegativ), *Serratia*, *Haemophilus influenzae* und *Bacteroides fragilis* werden ebenfalls niedrige In-vitro-Hemmwerte gemessen, z. B. sind bei *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris* schon mit 32 mcg/ml über 90% der Stämme gehemmt.

Bei den grampositiven Bakterien werden u. a. Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken abgetötet. Die Ampicillin-ähnliche Aktivität gegen Enterokokken ist hervorzuheben.

Im Vergleich zu Carbenicillin ist Azlocillin deutlich wirksamer gegen *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Haemophilus* und Enterokokken. Obwohl Azlocillin von β -Lactamasen abgebaut wird, ist es dennoch stabiler als z. B. Ampicillin. Azlocillin ist wie die bekannten Penicilline bakterizid, wirkt jedoch nicht so stark lysierend wie Ampicillin. Pseudo-

Summary: Azlocillin: A New Penicillin against *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-Negative Bacteria. Azlocillin is a new parenteral acylureidopenicillin which is particularly effective against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria, and also against enterococci and *Bacteroides fragilis*. Azlocillin is well tolerated. Azlocillin thus provides an additional means of treatment due to the fact that it is well-tolerated, and shows in comparison to carbenicillin a four to eight fold increase in activity against *P. aeruginosa*.

Abb. 1: *Pseudomonas aeruginosa*: Vergleich der minimalen Hemmkonzentrationen für Azlocillin $\blacktriangle$ - $\blacktriangle$ und Carbenicillin $\circ$ - $\circ$. Die Hemmwerte wurden im Röhrenverdünnungstest in Kompletmedium bei pH 7,4 (Klein) ermittelt (N = 22).

monas-Bakterien bilden in vitro unter Azlocillin-Einwirkung Filamente, die aber in aktivem Humanserum nicht gefunden wurden.

In Infektionsversuchen mit Mäusen ist Azlocillin z. B. gegen *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *P. vulgaris* und Staphylokokken wirksam. Nach oraler Gabe wird Azlocillin kaum resorbiert; nach parenteraler Applikation werden bei der Maus und auch beim Menschen etwa 50% der Substanz unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Serumkinetik ist bei Maus und Mensch (Halbwertszeit nach intravenöser Gabe etwa 60 Min.) der des Carbenicillins ähnlich. In der Galle von Versuchstieren wird Azlocillin in Konzentrationen gefunden, die um ein Vielfaches über denen anderer Penicilline und auch Cephalosporine liegen. Gegen gramnegative Bakterien aktive Metaboliten sind nicht nachgewiesen worden.

Erhalten: 24. Januar 1977.

Dr. B. König, Dr. K. Metzger, Dr. P. Mürmann, Prof. H. Offe, Dr. W. Schröck, Pharmaforschungszentrum der Bayer AG, Aprather Weg, D-5600 Wuppertal 1.

Vorläufige Mitteilung; ausführlicherer Bericht mit Untersuchungen an Probanden in Vorbereitung.