



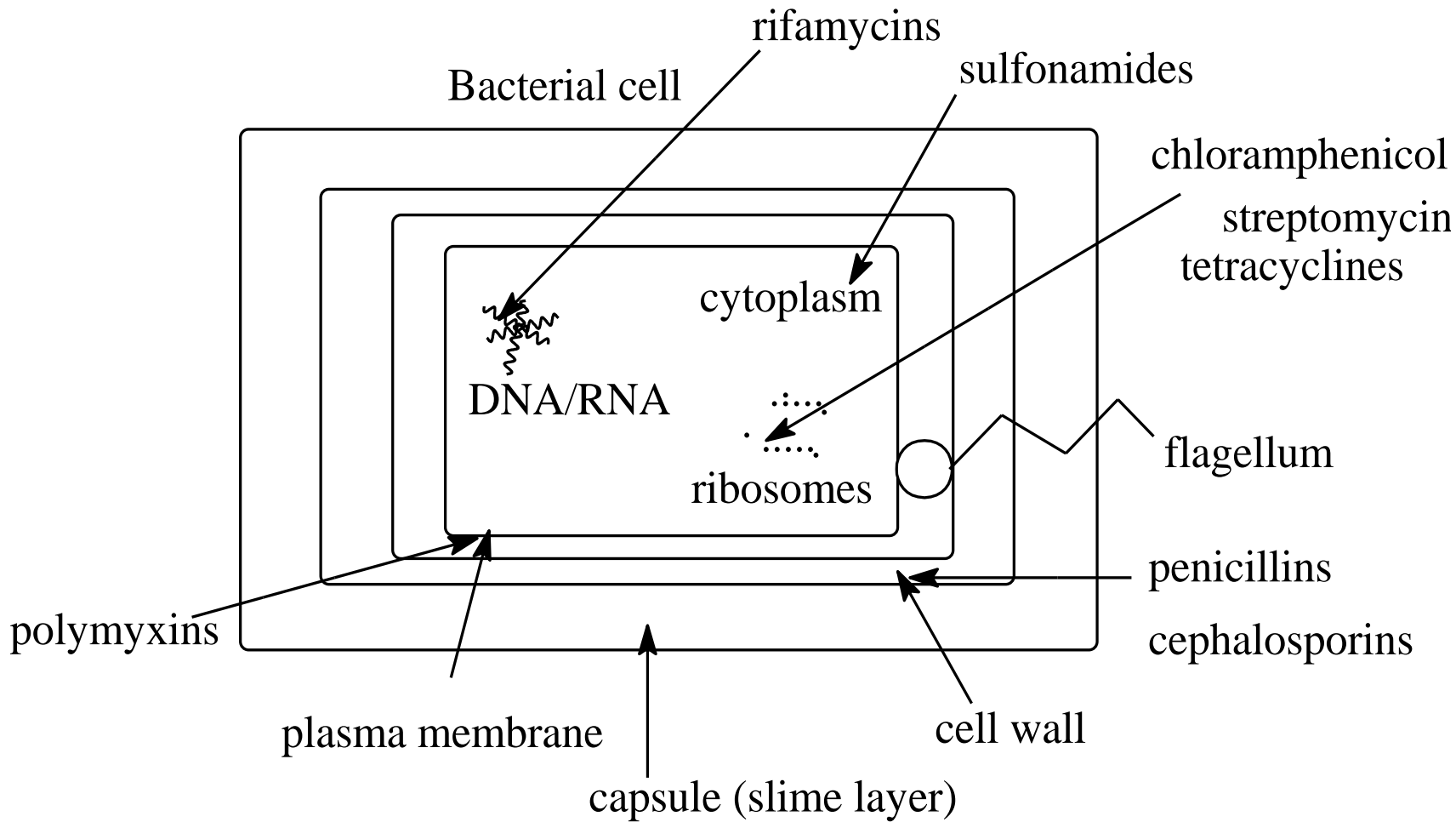
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

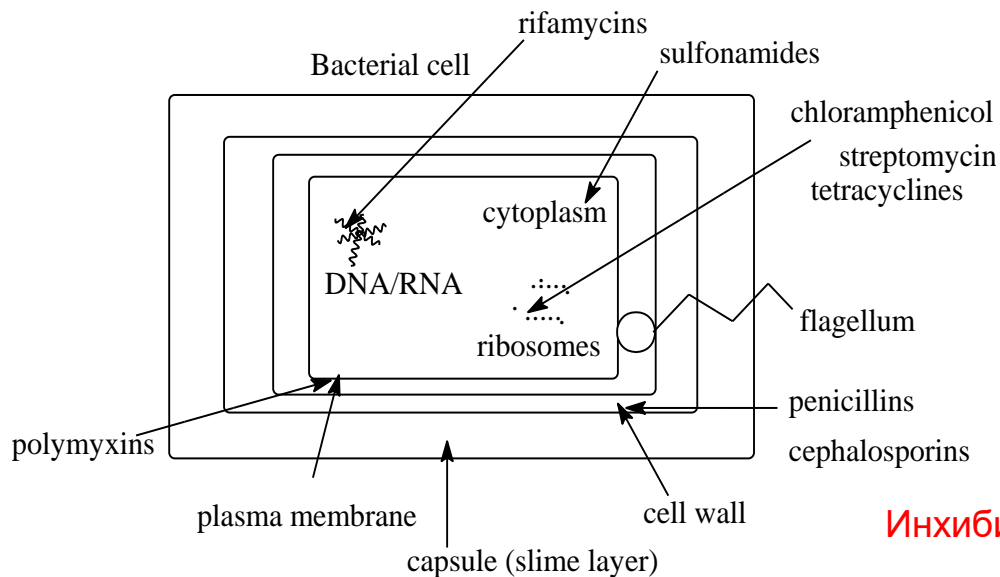
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 24

**АНТИИНФЕКЦИОЗНИ
СУЛФОНАМИДИ**

Проф. Пламен Пейков, дф





Пет основни механизми антибактериално действие.

Инхибиране на клетъчния метаболизъм – сулфонамиди.

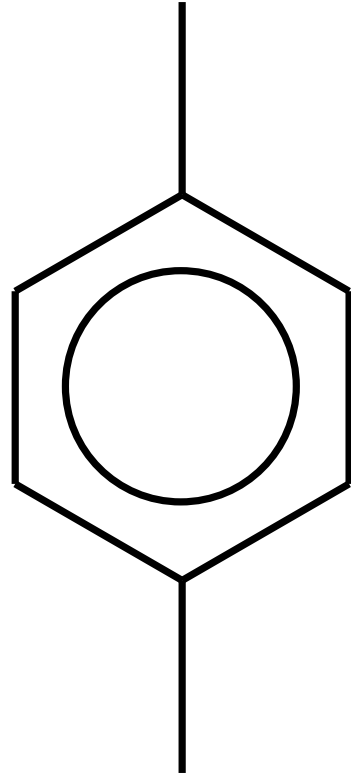
Инхибиране синтеза на бактериалната клетъчна стена – бета-лактамни антибиотици.

Взаимодействие с плазмената мембрана – полимиксини.

Прекъсване белтъчния синтез – рифамицини, аминогликозиди, тетрациклини и Chloramphenicol.

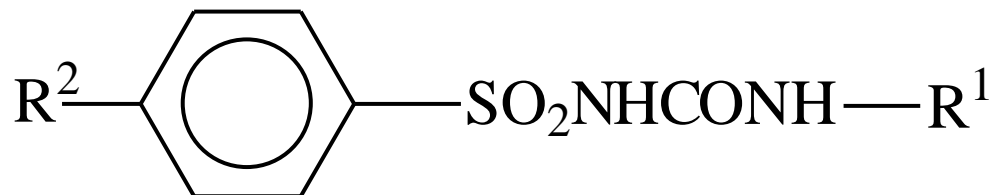
Инхибирането на нуклеинова киселина - Nalidixic acid, хинолони и флуорохинолони.

Сулфонамиди



Антиинфекциозни

Антидиабетни



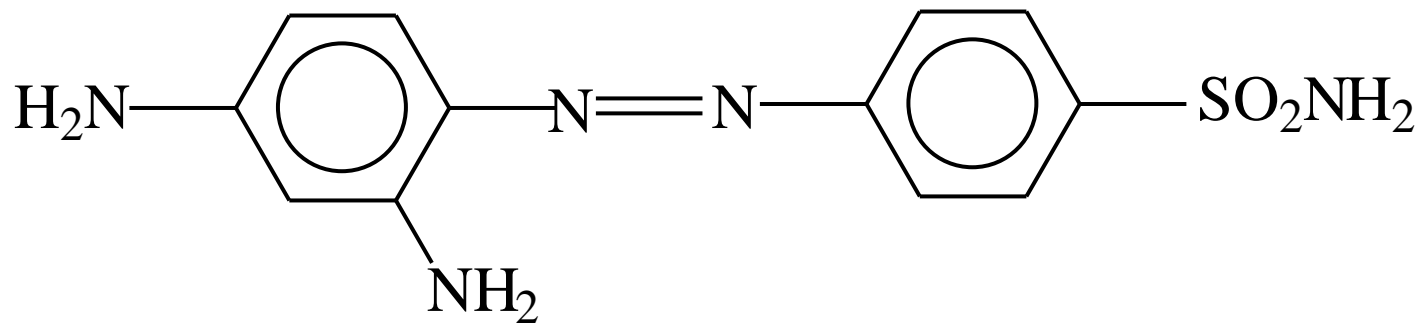
R¹ = циклоалкил, хетероцикъл

R² = алкиламинокарбонил-хетероцикъл (ароматна система),
алкил

Диуретици

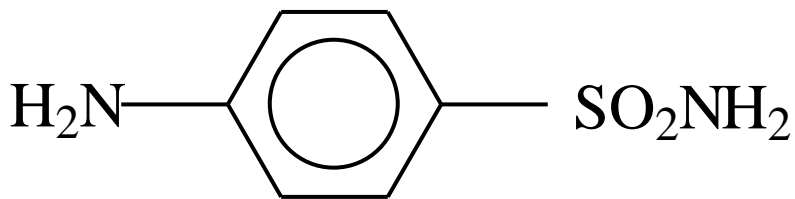


1932 г. Domagk



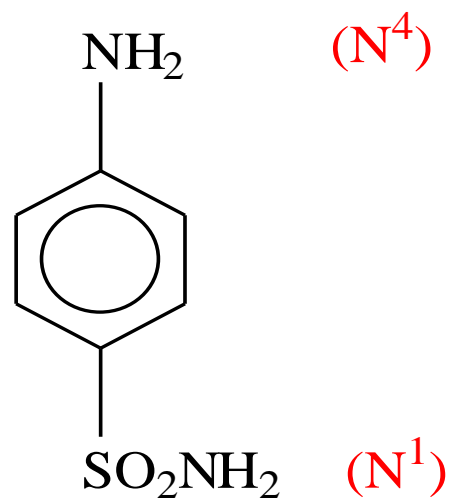
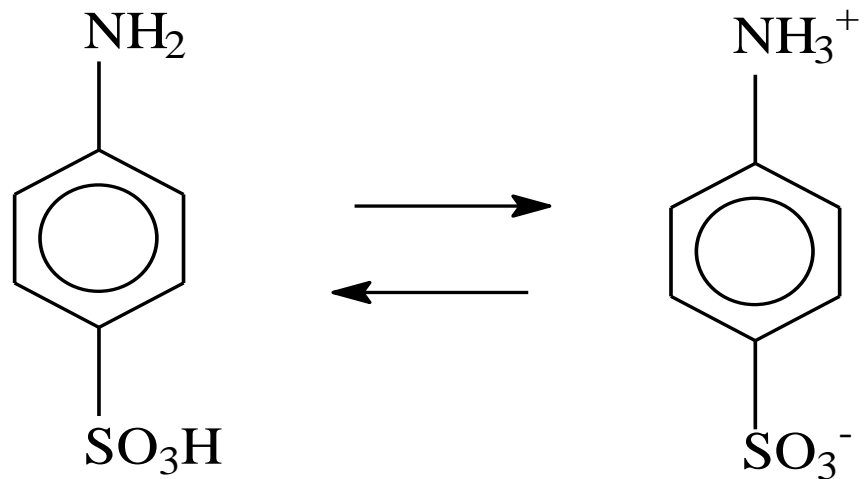
Prontosil

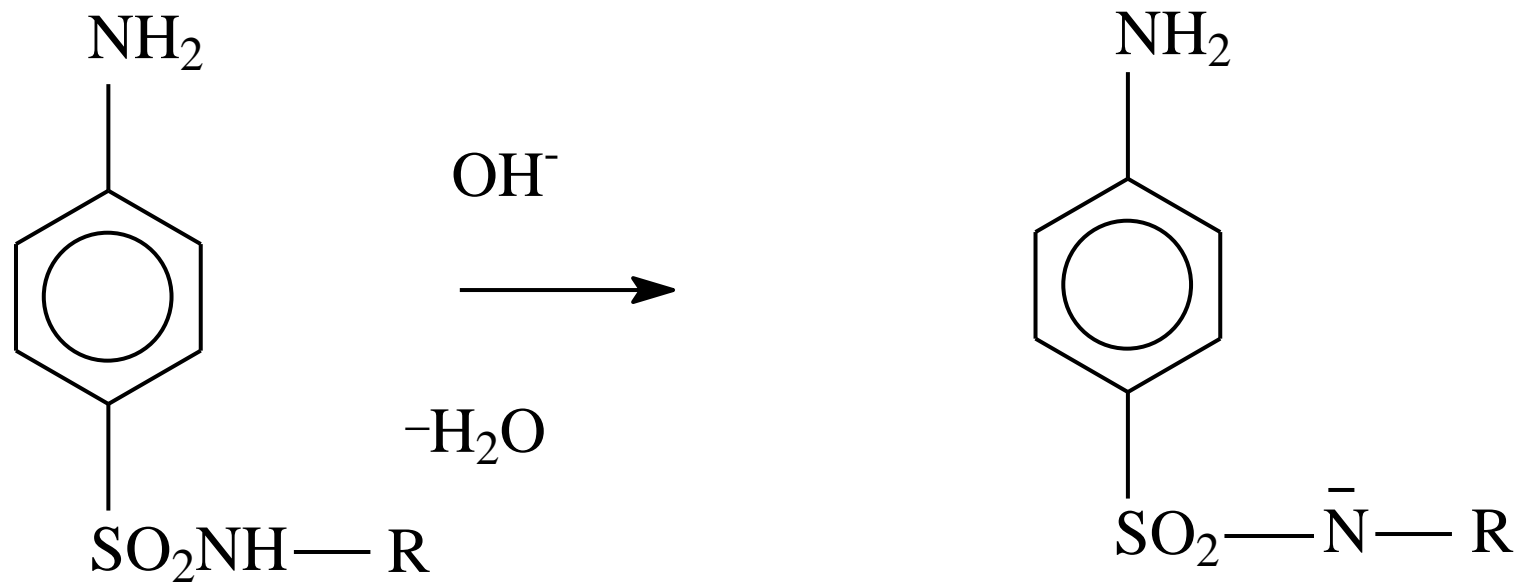
in vivo



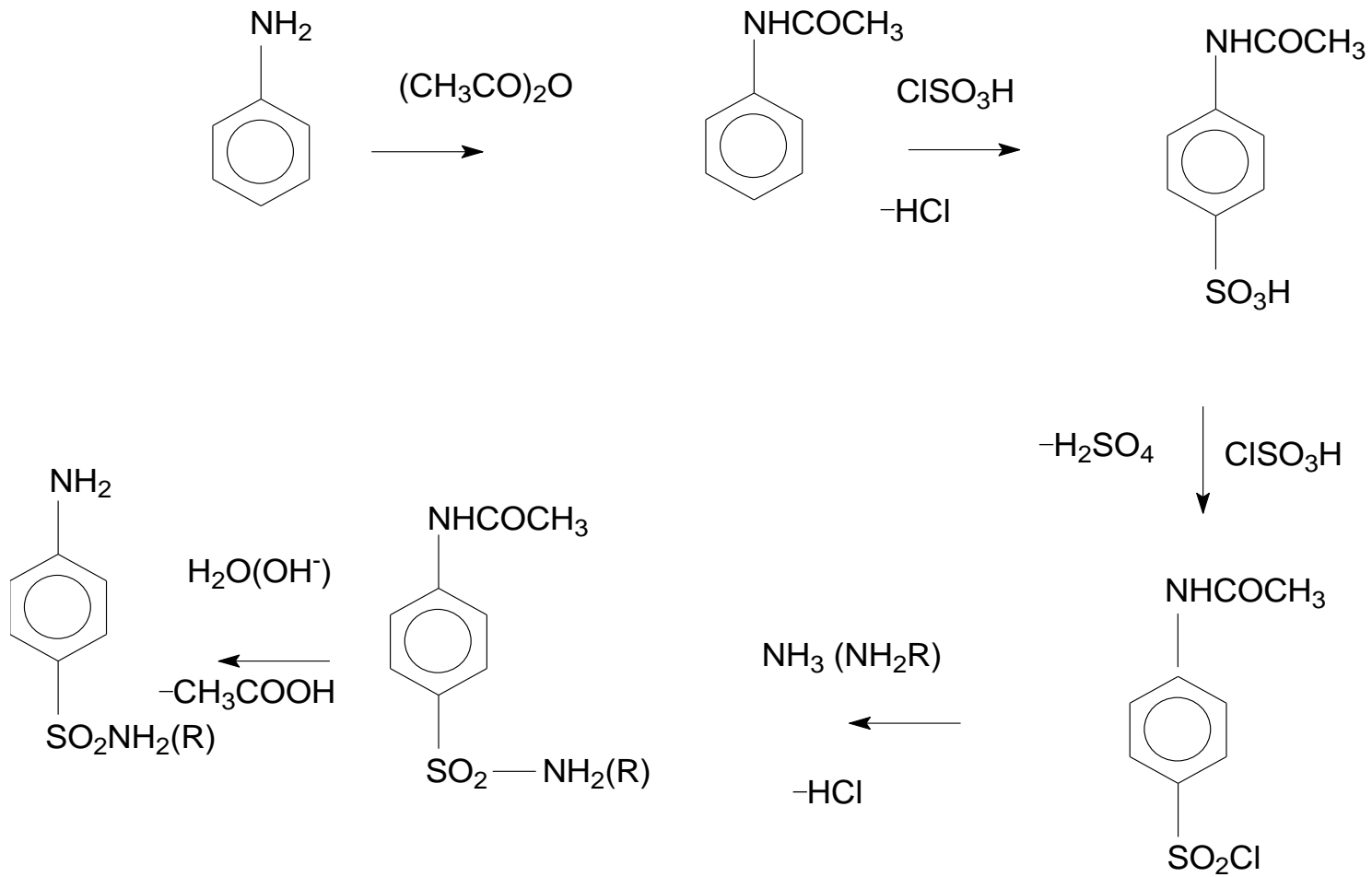
pKa 10.4

Sulfanilamide

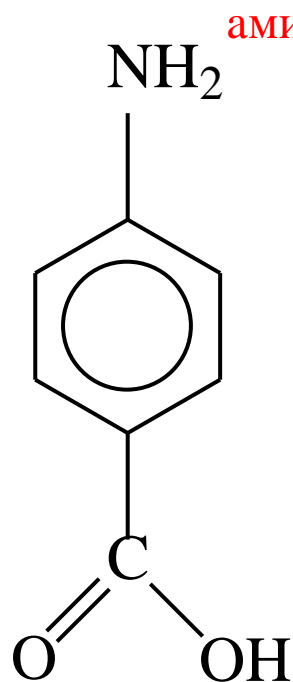




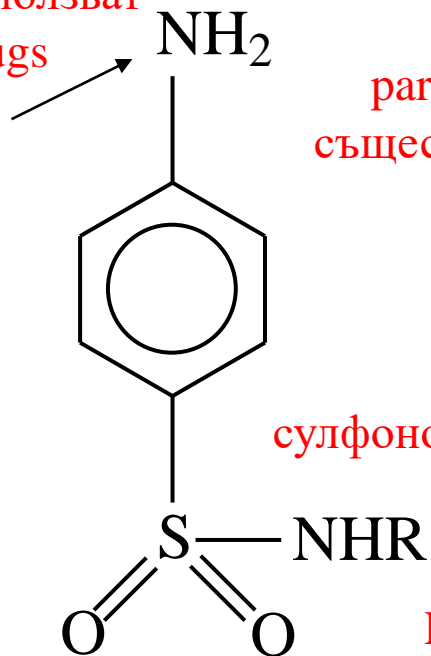
Вследствие на силния $-I$ на сулфо-групата,
реагират киселинно и образуват алкални
соли.



Връзка структура/активност



амиди могат да се използват
само като prodrugs



para-амино групата е
съществена за активността

сулфономидният *N* е вторичен

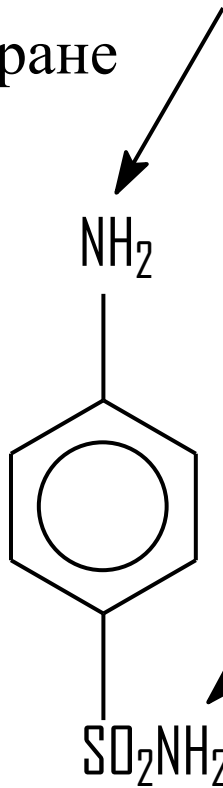
R може да варира

ароматното ядро и сулфономидната
група са необходими за активността

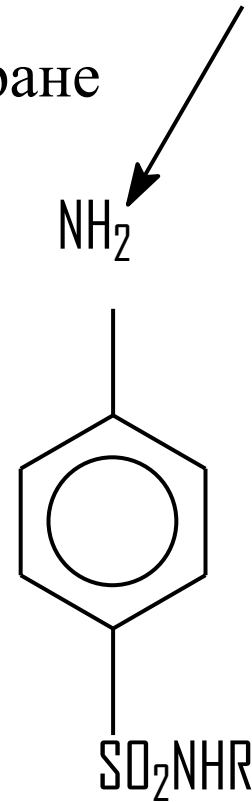
ароматното ядро – само para заместено

Метаболизъм

ацетилиране

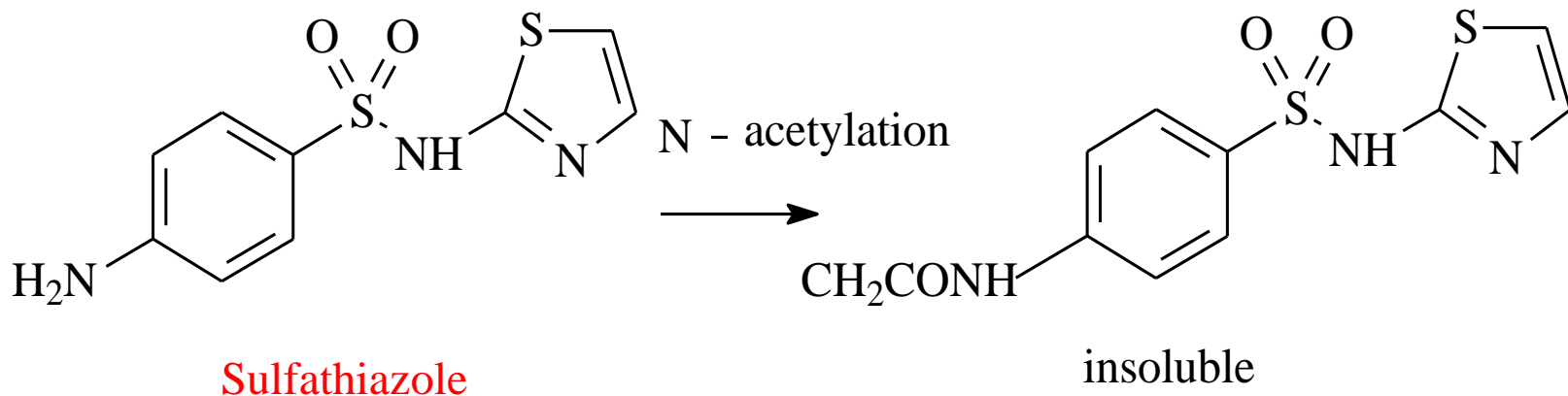


ацетилиране



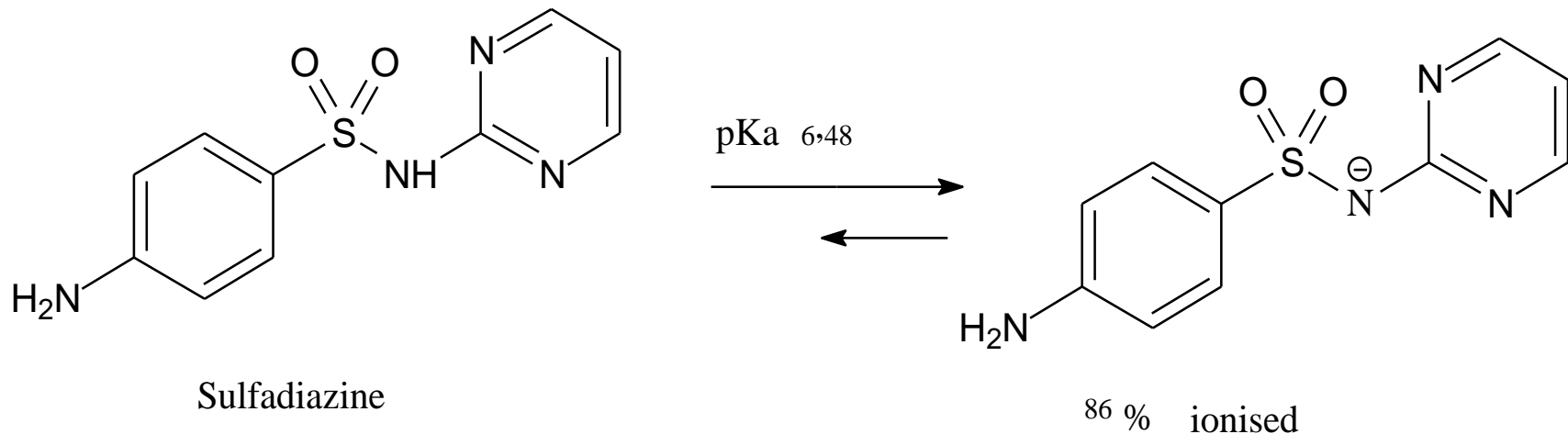
хидролиза

Суфонамидите са неразтворими във вода. Това е проблем.
Причината за една подобрена р-римост е киселинността на
суфонамидния *NH* протон.



При **Sulfathiazole**, този протон не е много киселинен (висока рКа). Ето защо, **Sulfathiazole** и неговите метаболити в по-голямата си част са **не-**йонизирани при рН на кръвта.

между 7,35 и 7,45



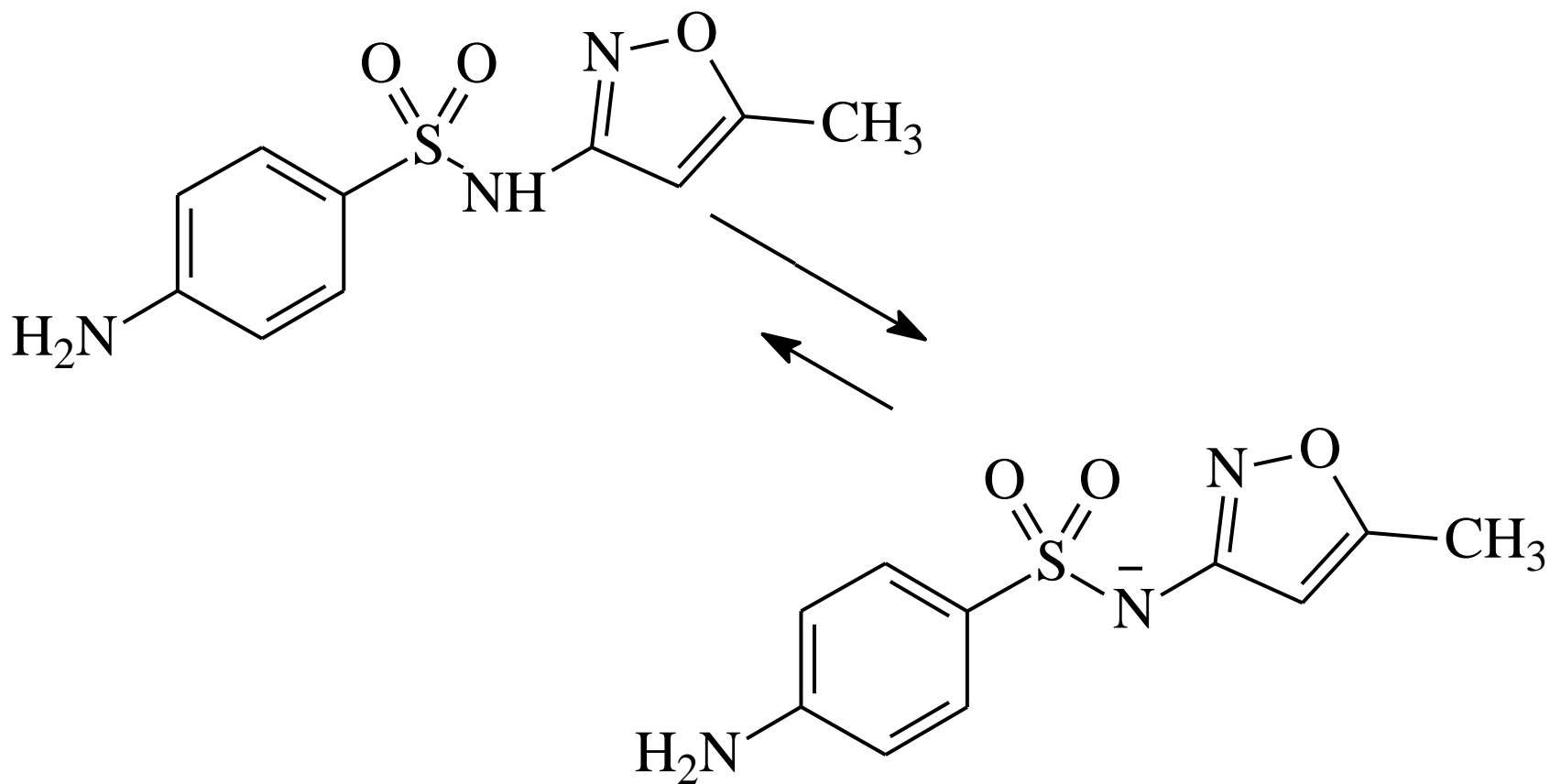
Замяната на тиазоловия пръстен с
 в по-голяма степен електроно изтеглящ пиримидинов
 пръстен (**Sulfadiazine**) увеличава киселинността на
 NH-протона в резултат стабилизиране на аниона.
 Така, **Sulfadiazine** и неговите метаболити са
 в по-голяма степен йонизирани при рН на кръвта.
 В последствие, те са по-разтворими и по-малко токсични.

В заключение,

Различните заместители R, могат да повлияят разтворимостта на сулфонамидите или степента, в която те се свързват с плазмените протеини.

Тези вариации засягат фармакокинетиката на лекарството, а не механизма на действие.

Sulfamethoxazole $pK_a = 6,1$



Как да станат по-р-рими в урината?

Много вода.

Алкализиране на урината.

Синтез на производни с по-ниско pK_a от pH на урината.
Хетероциклични групи, които при $N1$ са електроизтеглящи,
водещи до стабилни солеви форми.

$$\text{pH} = -\lg \text{CH}^+$$

Водороден показател

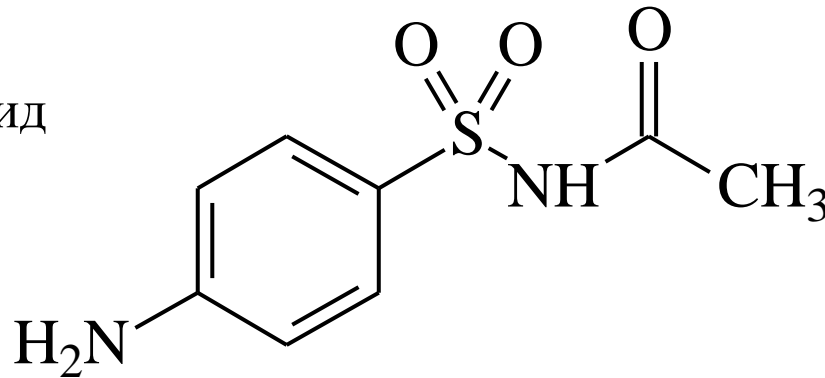
константата на киселинна дисоциация K_a

pK_a като отрицателен десетичен логаритъм от
стойността на K_a

Представители С късо действие

Sulfacetamide

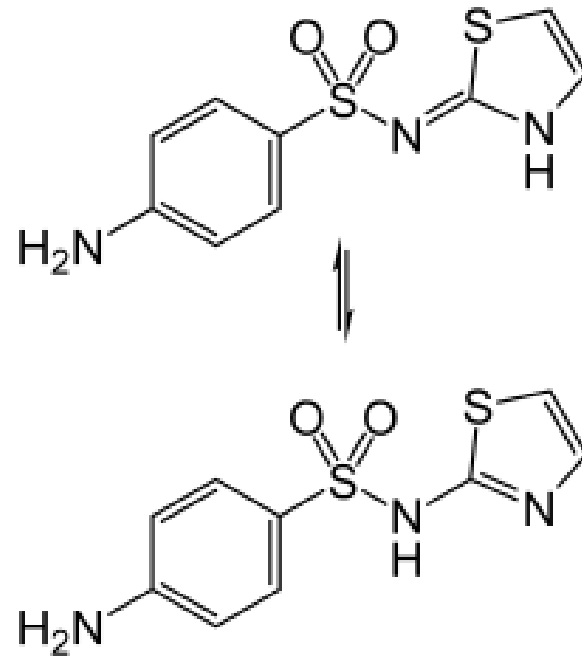
N-сулфанилацетамид



Ph Eur **Sulfacetamide Sodium**

N-[(4-aminophenyl)sulphonyl]acetamide

Sulfathiazole — 4-амино-N-2-
тиазолилбензенсульфонамид или N¹-2-
тиазолилсульфаниламид



Тавтомерни форми: имино и амини

4-amino-N-(thiazol-2-yl)benzenesulphonamide

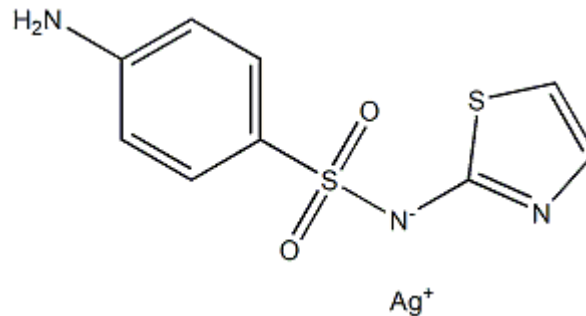
Ph Eur

Дермален прах и унгвент

Silver sulfathiazole (Argosulfan)

Локално: ускорява заздравянето на изгарянията, предпазва от инфекции, премахва болката и усещането на раната.

Крем

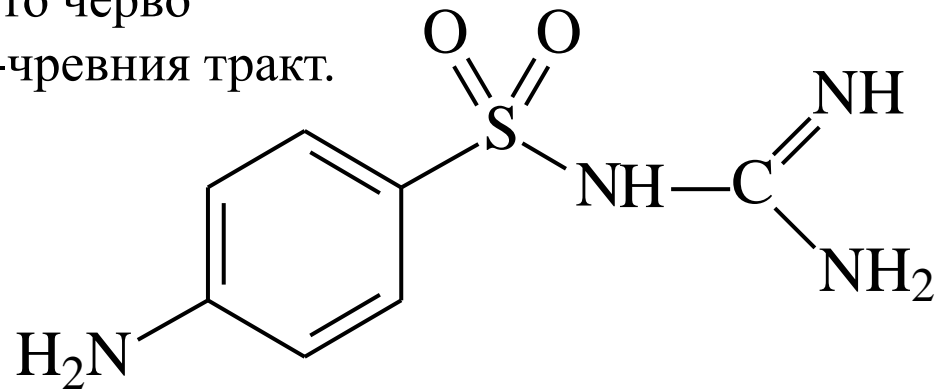


Silver sulfathiazole разрушава бактериите чрез увреждане на клетъчната мембрана и клетъчната стена, а не чрез инхибиране синтеза на фолиева киселина.

Silver sulfathiazole има широк спектър от бактерицидна активност както срещу грам-положителните, така и с грам-отрицателните организми.

Sulfaguanidine

Чревен антибактериален сулфонамид
за третиране на дизентерия и за
стерилизация на дебелото черво
преди хирургия на стомашно-чревния тракт.



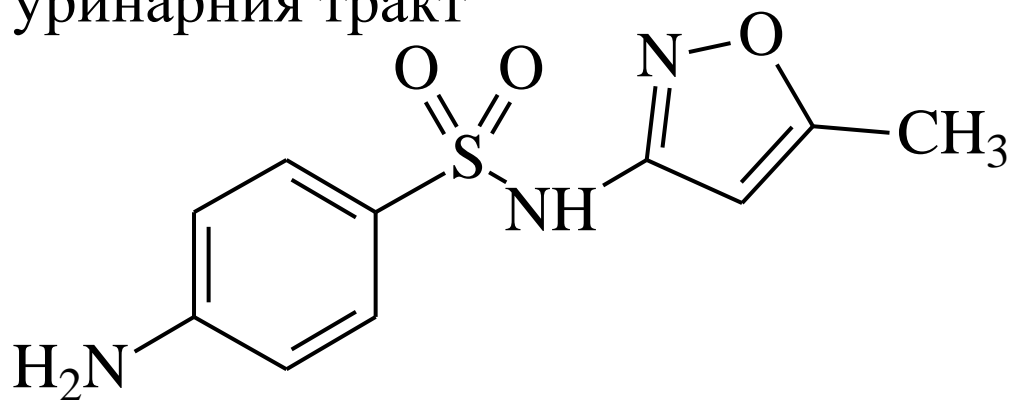
4-амино-N-(аминоиминометил)бензенсулфонамид

Ph Eur (4-aminophenylsulphonyl)guanidine

С дълго действие

Sulfamethoxazole

Инфекции на уринарния тракт

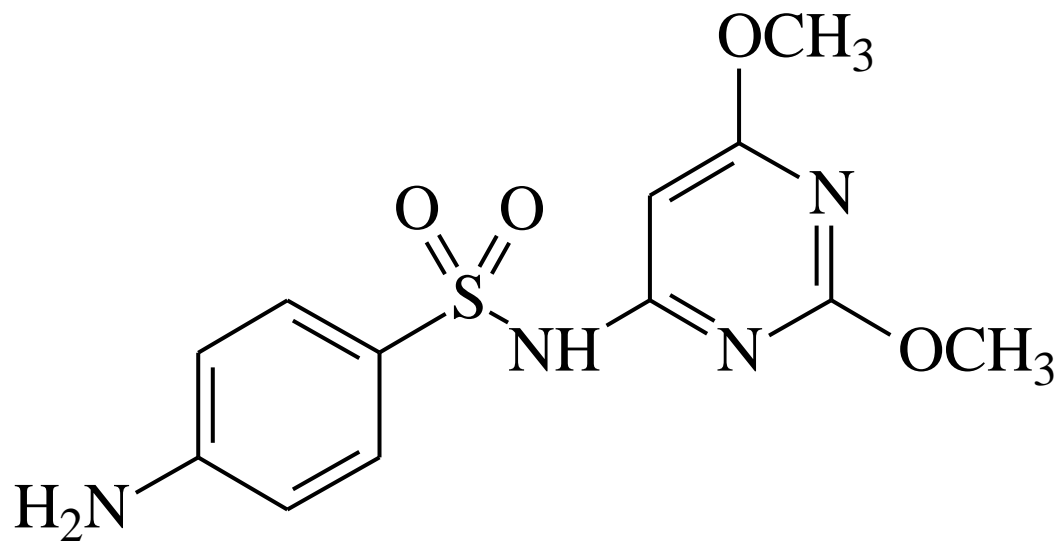


4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)-бензенсулфонамид

Ph Eur

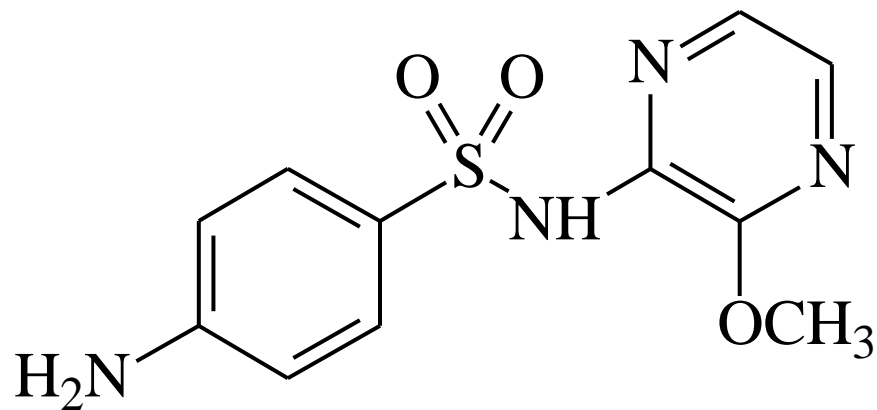
4-amino-N-(5-methylisoxazol-3-yl)benzenesulphonamide

Sulfadimethoxine – 4-амино-N-(2,6-диметокси-4-пиримидинил)бензенсульфонамид



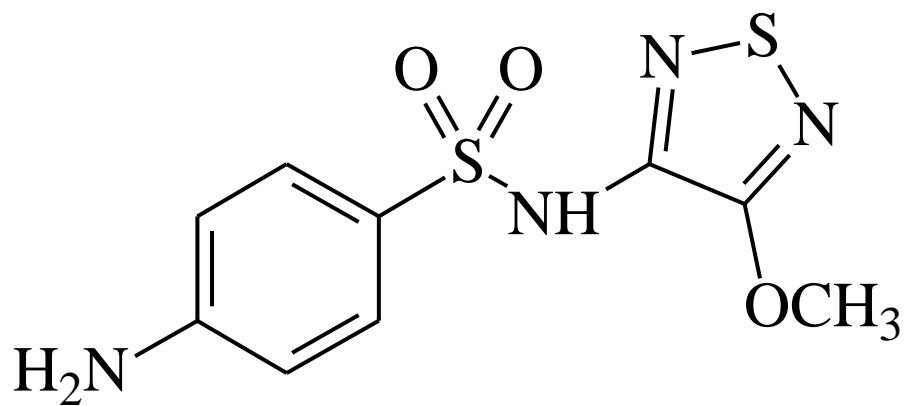
4-amino-N-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)
benzenesulfonamide

Sulfalen— 4-амино-N-(3-метокси-2-
пиразинил)бензенсульфонамид

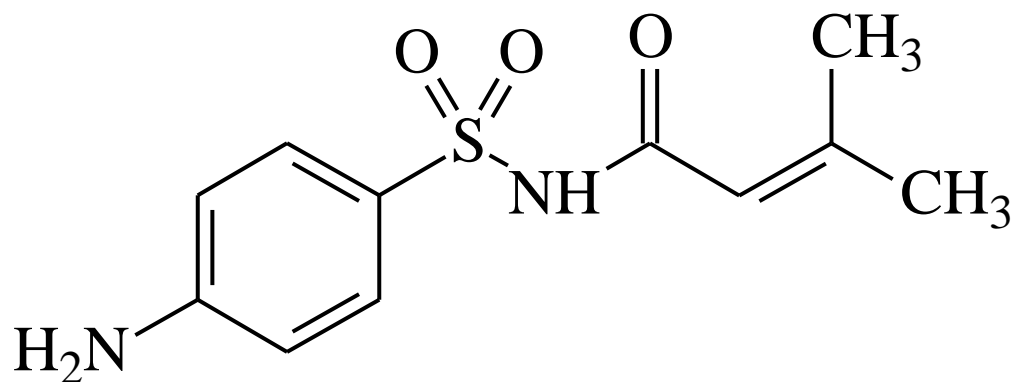


N1-(3-methoxy-2-pyrazinyl)sulfanilamide

Sulfametrol — 4-амино- N-(4-метокси-1,2,5- тиадиазол-3-ил)бензенсульфонамид



Sulfadiazamide – N-[(4-
аминофенил)сульфонил]-3-метил-2-
бутенамид



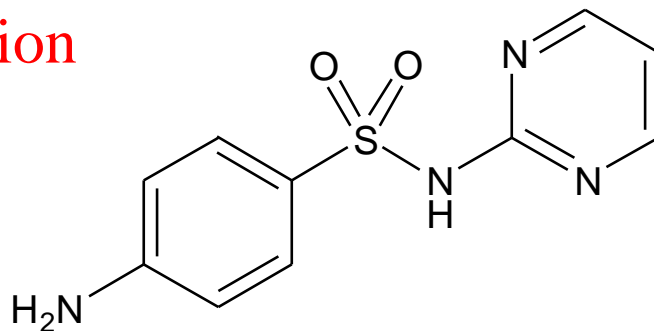
N-(4-aminophenyl)sulfonyl-3-methylbut-2-enamide

Ph Eur

Sulfadiazine

4-amino-*N*-pyrimidin-2-ylbenzenesulfonamide

Sulfadiazine Injection



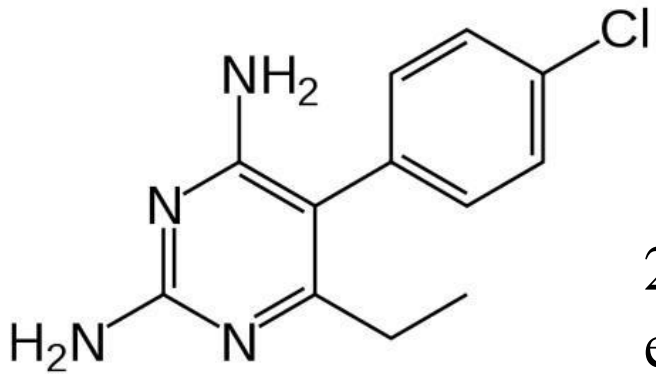
Sulfadiazine е синтетично пиримидинил сулфонамидно производно, късо-действащо бактериостатично лекарство. Използва се в комбинация с PYRIMETHAMINE за лечение на токсоплазмоза.

Токсоплазмозата е паразитоза, която се причинява от *Toxoplasma gondii* и е разпространена в целия свят. При хората често протича без симптоми или с лека симптоматика - увеличени лимфни възли, отпадналост.

Човекът, както и други животни – домашни и диви, се явяват междинни гостоприемници, а крайният гостоприемник на инфекцията са котките.

Животните и човекът се заразяват с паразита чрез заразено месо и при контакт с фекална маса от котки.

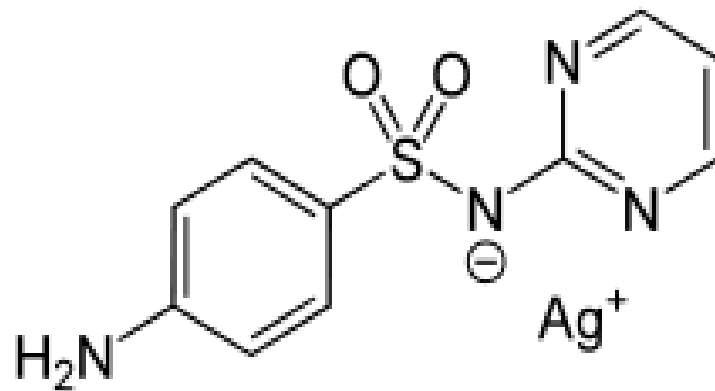
PYRIMETHAMINE



2,4-диамино-5-(4-хлорофенил)-6-етилпиримидин

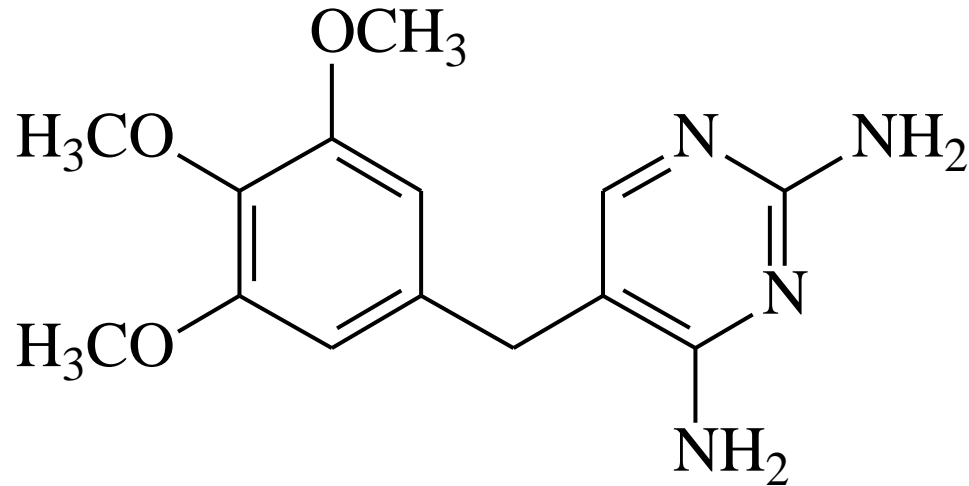
Използва се за лечение на малария. Инхибира превръщането на дихидрофолиевата киселина в тетраhydroфолиева киселина посредством блокиране на ензима дихидрофолат редуктаза на плазмодиите.

Silver sulfadiazine



Локално: II и III степен изгаряния и при акне.

Комбинирани



Trimethoprim – 2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)
пиримидин

Ph Eur 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine

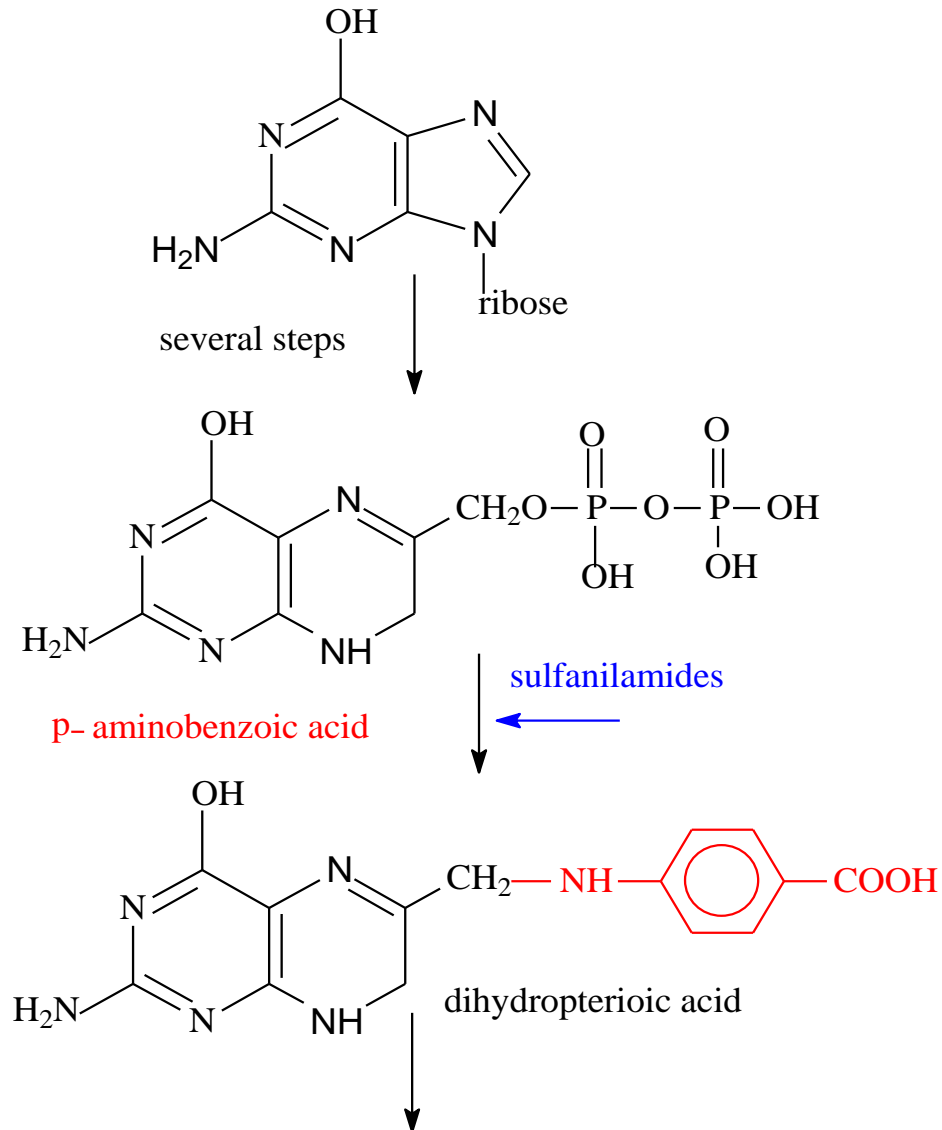
Biseptol = Sulfamethoxazole +
Trimethoprim

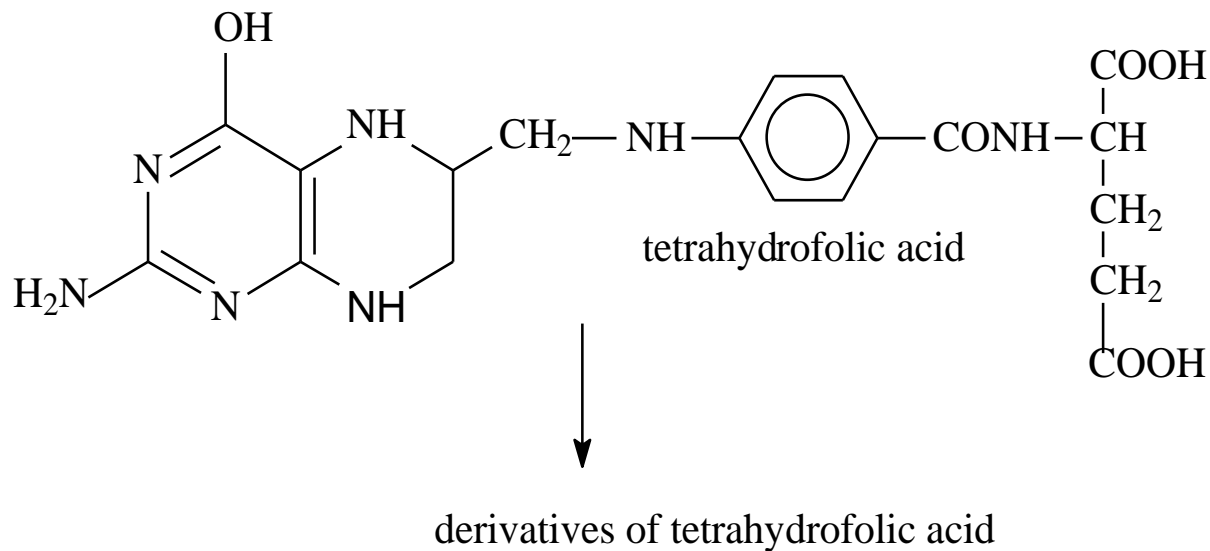
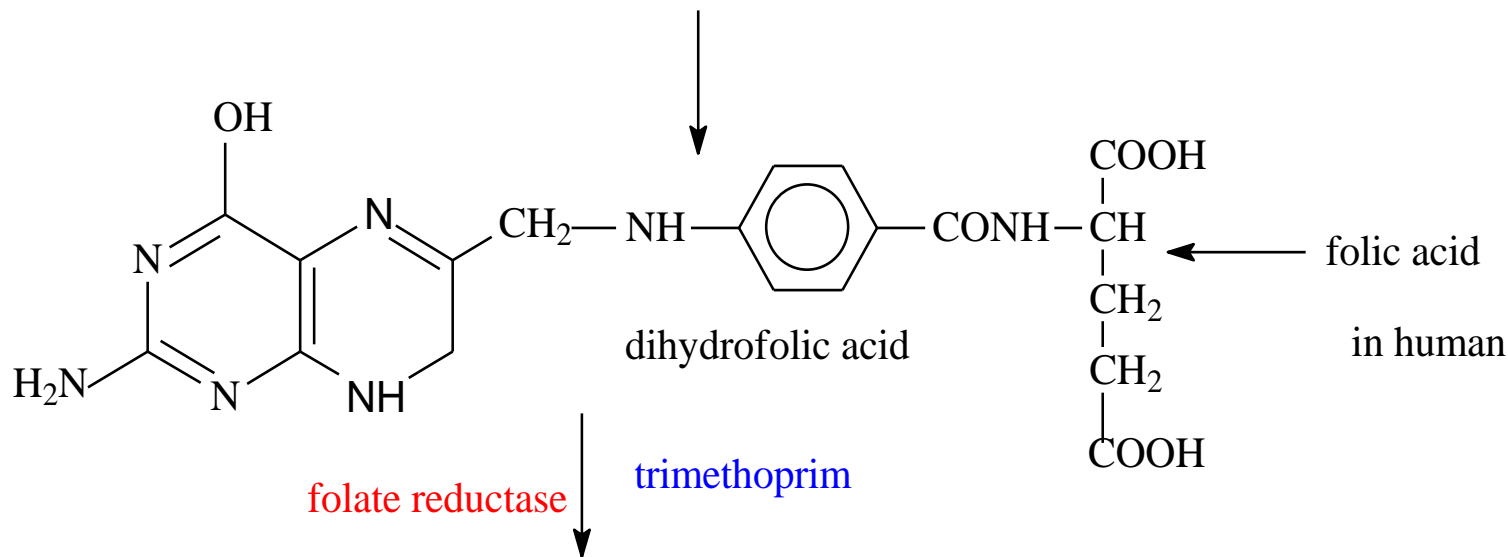
Lidaprim = Sulfametrol + Trimetoprim

Kelfiprim = Sulfalen + Trimetoprim

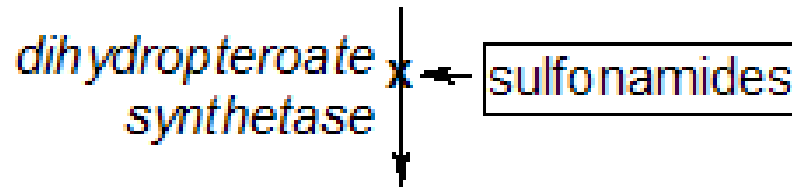
Механизъм на действие

in bacteria





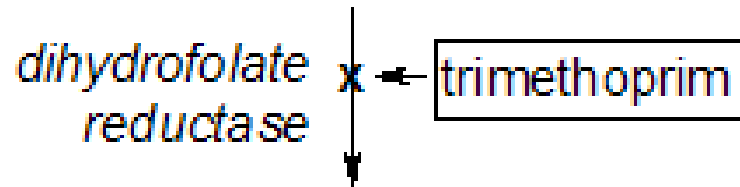
dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)



dihydropteroic acid



dihydrofolic acid



tetrahydrofolic acid