



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России)
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

Специальность «Фармация»

Дисциплина «Фармацевтическая химия»

Тема лекции

Поиск и введение в медицинскую практику сульфаниламидных препаратов

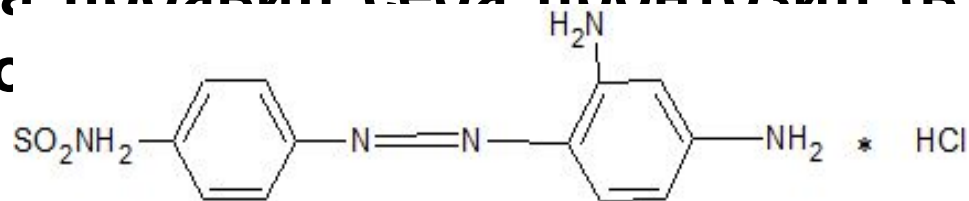
Илларионова Елена
Анатольевна
д.х.н., профессор




заболеваний, вызываемых простейшими, терапия бактериальных инфекций в течении ряда лет оставалась неразрешимой задачей. После создания элементарорганических соединений мышьяка, поиск велся на основе фенолов. Однако при введении синтезированных, на основе фенолов лекарственных веществ в организм человека, они утрачивали способность действовать на микробную клетку, в то время как в опытах *in vitro* это действия было значительным. Этот период поиска можно назвать периодом расширения номенклатуры дезинфицирующих средств.

Успехи Пауля Эриха и его работы в области красителей и элементарноорганических соединений возбудили интерес исследователей. Кроме того, в начале 20 века стала развиваться химия синтетических красителей и особенно азокрасителей, т.к. химическая технология располагала методами их синтеза.

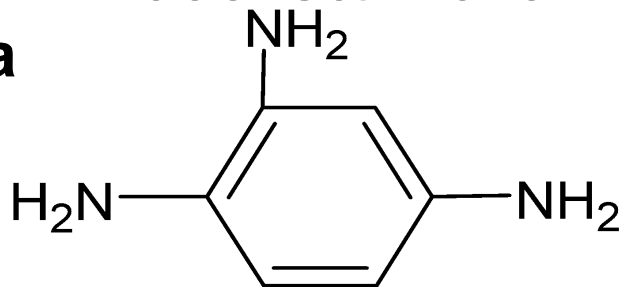
Под влиянием этих фактов в 30-х годах 20 века Домагком было сделано открытие – ряд синтетических азокрасителей в опыте на экспериментальных животных, зараженных стрептококком дали хороший терапевтический эффект. В качестве наиболее интересного вещества проявил себя пронтозип (в виде соли гидрохлс



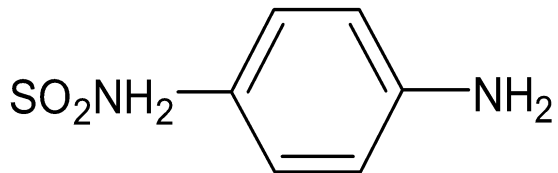


Он был передан на клинические испытания и после получения положительных результатов был введен в медицинскую практику. В нашей стране сотрудниками ВНИХФИ в 30-ые годы был получен на основе пронтозила красный стрептозид, который стал использоваться в медицинской практике для лечения кокковых инфекций.

Изучали действие препаратов в организме, при этом было установлено, что пронтозил подвергается в организме ферментативному гидролизу по азогруппе . В результате образуется триаминобензол токсичный для макроорганизма



и парааминобензолсульфамид, оказавший влияние на микробную клетку.



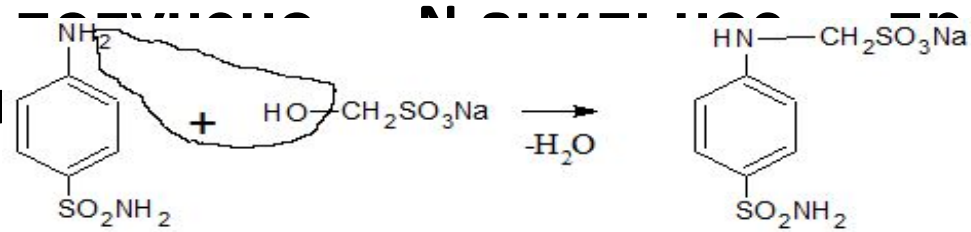
Это вещество под названием белый стрептоцид было введено в медицинскую практику для лечения кокковых инфекций.

Установление взаимосвязи между химической структурой стрептоцида и его фармакологическим действием показало следующее:

1. Оказалось, что взаимное расположение первичной ароматической аминогруппы и аминосульфогруппы изменить нельзя, т.к. это приводит к потере терапевтической активности.

2. Алкилирование по аминогруппе не приводит к получению ценного химиотерапевтического средства, т.к. для проявления эффекта необходимо, чтобы она освобождалась при введении вещества в организм. Оказалось возможным N-ацилирование, причем N-ацильные производные получали с различной целью.

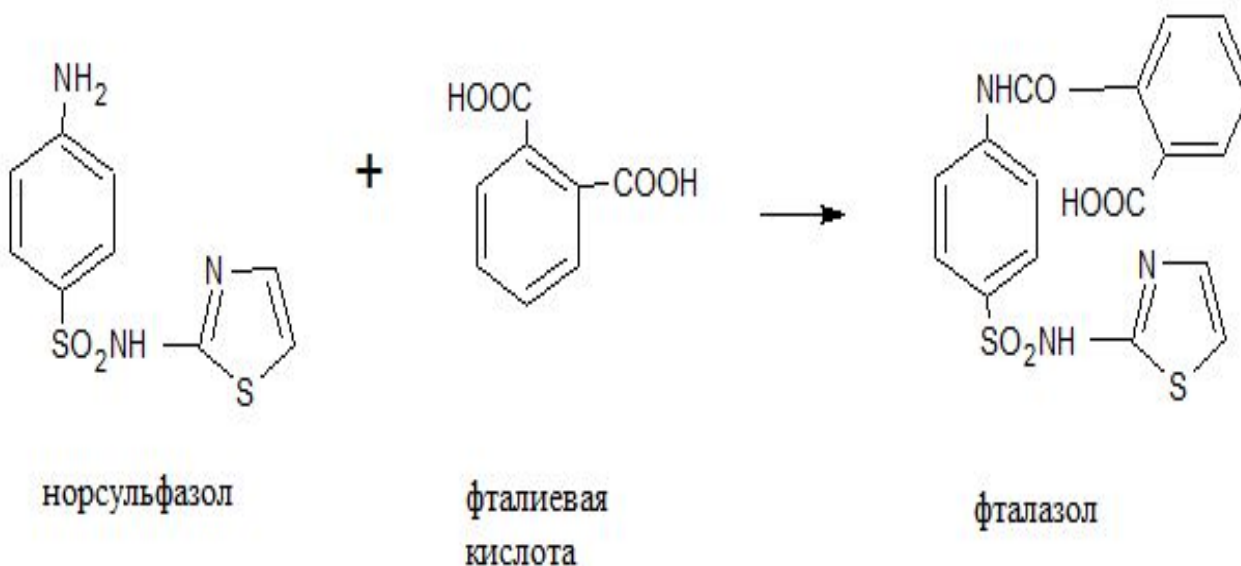
А) С целью улучшения растворимости вещества было



белый
стрептоцид

стрептоцид
растворимый

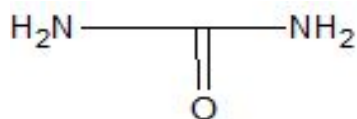
Б) N-ацилирование фталиевой кислотой было получено вещество целенаправленного действия – фталазол, устойчивый при прохождении желудка и действующий в просвете кишечника.



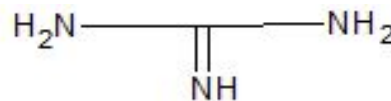
3. Следующий тип преобразований затрагивал амидную группу. Оказалось возможным изменять характер амина, используемого для аминирования парааминосульфокислоты.

Наиболее ценными оказались:

1) Алифатические амины

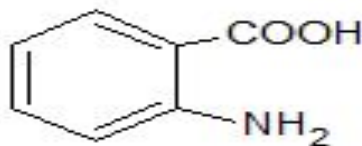


мочевина



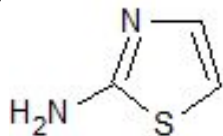
гуанидин

2) Ароматические амины

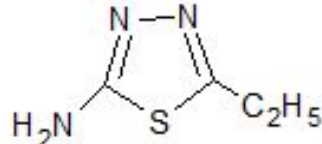


антраниловая
кислота

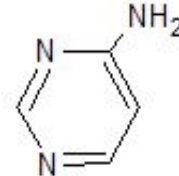
Однако наибольшей активностью характеризовались сульфаниламиды, полученные с помощью аминов гетероциклического ряда - 5-ти - и 6-ти членными гетероциклическими аминами такими как



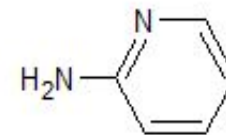
2-аминотиазол



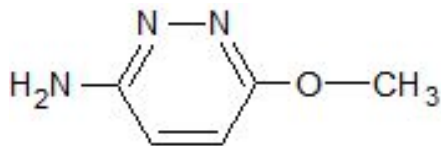
2-амино-5-этилтиодиазол



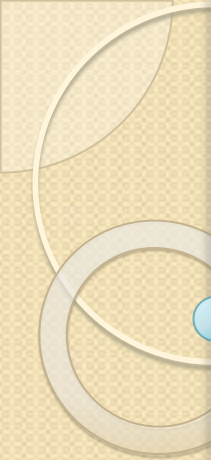
аминопиридин



6-аминопиразин




3-метокси-6-аминопиридазин

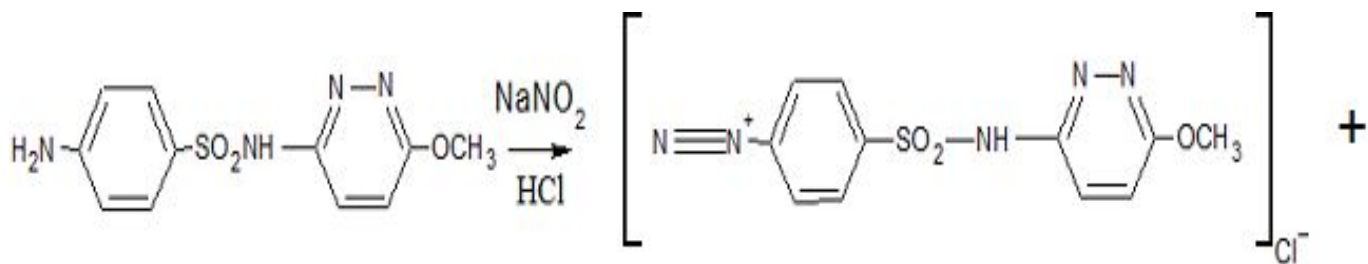


Использование мочевины и гуанидина привело к получению препаратов узкого спектра действия. Они применяются при заболеваниях мочеполовой сферы. При использовании гетероциклических аминов в синтезе сульфаниламидов спектр их действия расширяется. Кроме того, некоторые из них имеют длительное действие.

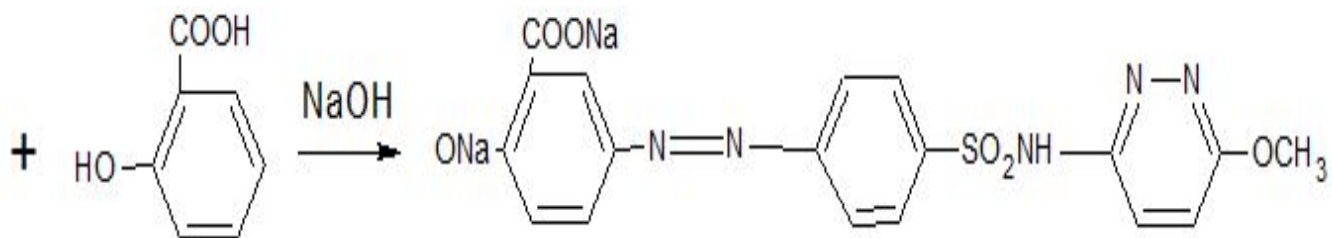
В связи с тем, что в 30-ые годы были открыты антибиотики, интерес к сульфаниламидам упал. Однако, когда стало известно, что антибиотики вызывают появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, исследователи вновь вернулись к изучению сульфаниламидов, особенно действующих при мочеполовых заболеваниях и для лечения менингита.



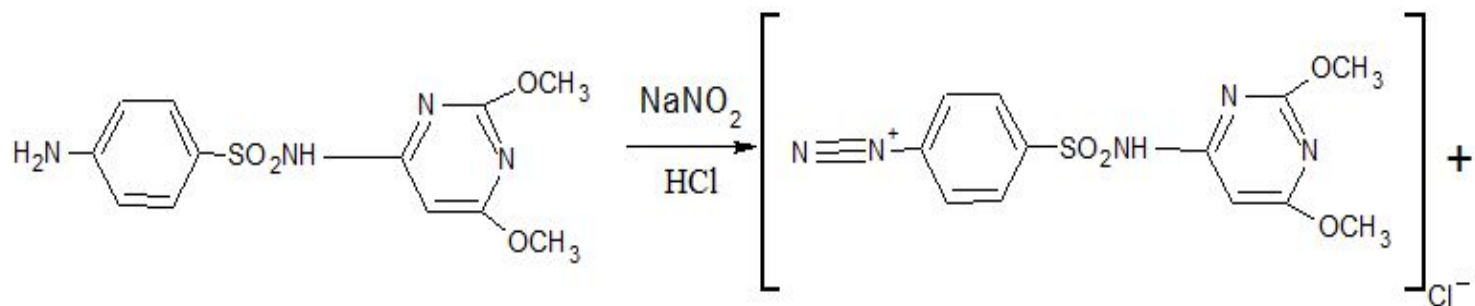
В дальнейшем поиск сульфаниламидов велся на основе эффективных сульфаниламидов для получения препаратов длительного действия. Удачными оказались преобразования, проведенные по ароматической аминогруппе. А именно были получены азокрасители, а в качестве азосоставляющего использовали салициловую кислоту, не являющуюся токсичной для макроорганизма. Таким образом, в результате целенаправленного поиска были получены салазопиридазин и салазодиметоксин на основе сульфопиридазина и сульфодиметоксина



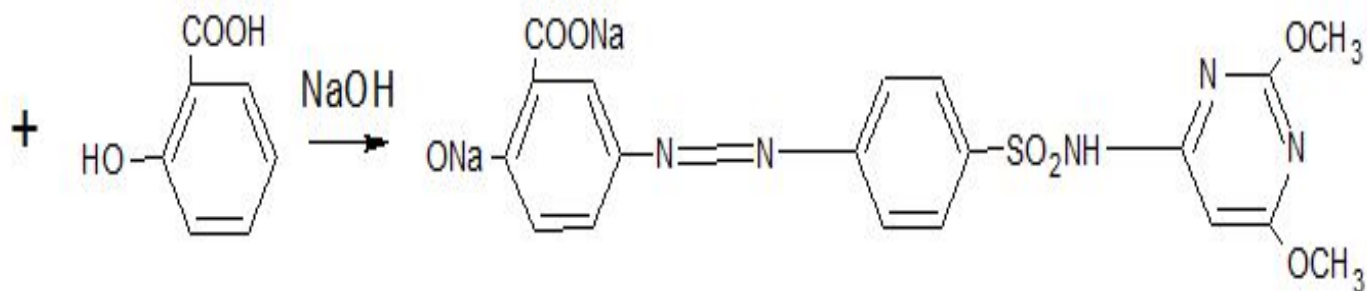
сульфопиридазин




салазопиридазин



сульфодиметоксин

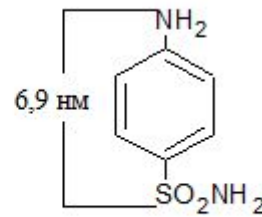
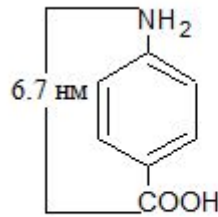


салазодиметоксин



В 1942 г. был установлен механизм действия сульфаниламидных препаратов. Было высказано мнение, что действие сульфаниламидов осуществляется по типу конкурентного ингибирования 4-аминобензойной кислоты (ПАБК). Этот вывод стал возможен благодаря развитию биохимии, в том числе биохимии микробной клетки. Было уже известно, что ПАБК является фактором роста бактериальных клеток и является одним из участников биохимической реакции образования в микробной клетке фолатных ферментов, а именно участвует в синтезе фолиевой кислоты.

Изучая структуру сульфаниламидов и ПАБК была установлена аналогия в их геометрических размерах и распределении электронной плотности.



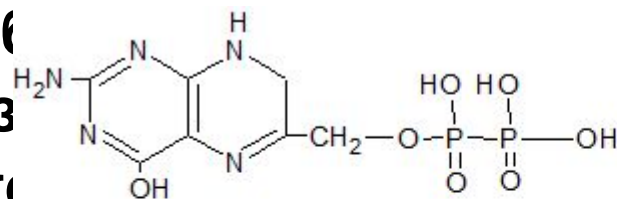
Эти вещества являются химическими аналогами, т.е. имеют одготипные химические свойства, поэтому в биохимических процессах могут подавлять друг друга.

Была установлена прямая зависимость между кислотностью сульфаниламидов и их биохимической активностью в пределах рН 5,3-9,1.

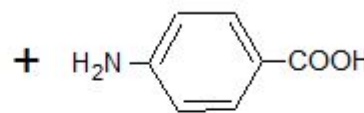
В данном случае это свидетельствовало о зависимости антибактериального действия сульфаниламидов от степени их ионизации. Чем больше способность к ионизации, тем слабее антибактериальная активность. Это связано с тем, что ионизированные сульфаниламиды с трудом проникают через мембраны бактериальной клетки и в таком случае их концентрация становится недостаточной для проявления отчетливого антибактериального действия.

Окончательно механизм действия сульфаниламидов был установлен после того,

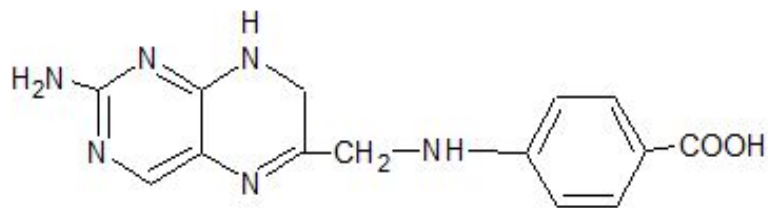
как (образ клетки



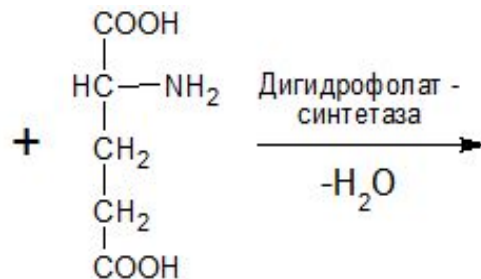
дигидроптеридинпирофосфат



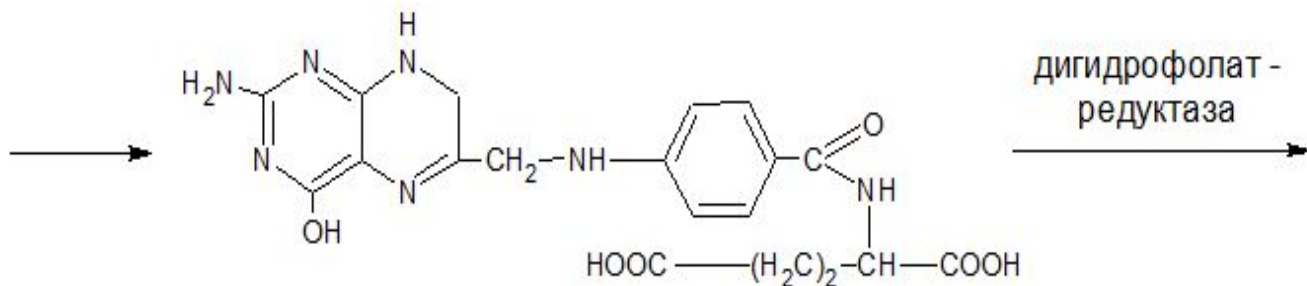
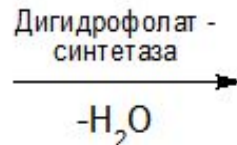
акция
обной



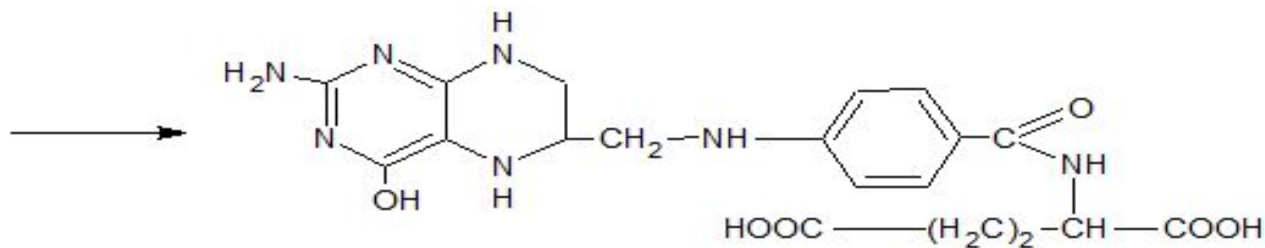
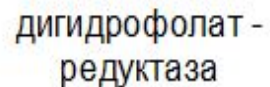
дигидроптероевая кислота



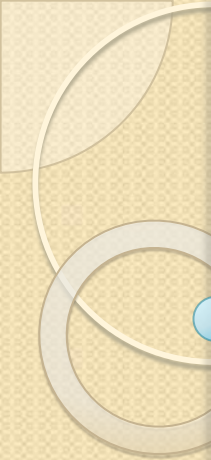
глутаминовая
кислота



дигидрофолиевая
кислота




тетрагидрофолиевая
кислота



На первом изучении считалось, что сульфаниламид реагирует с дигидроптеридинпирофосфатом, при чем реакция идет медленнее, чем с ПАБК. А далее фермент реагирует на подмену, и химическая реакция прерывается. В настоящее время установлено, что скорости реакций с сульфаниламидом и с ПАБК одинаковы.



В результате первой реакции образуется продукт, который действует на фермент фолатсинтетазу, сильно блокирует его и прерывается реакция. Вследствие чего микробная клетка не обеспечивает себя дигидрофолиевой кислотой необходимой для синтеза тетрагидрофолиевой кислоты. Для подавления действия фермента фолатсинтетазы необходима высокая концентрация птеридинсульфаниламидного производного, поэтому все сульфаниамиды вводят в макроорганизм в больших дозах с тем, чтобы обеспечить достаточную концентрацию сульфаниамида в микробной клетке.



Были получены сведения, позволяющие использовать знания биохимической реакции образования тетрагидрофолиевой кислоты в микробной клетке. Сущность новых данных сводится к тому, что они позволяют использовать в медицине очень эффективные сочетания сульфаниламидов, ингибирующих реакцию на стадии фермента фолатсинтетазы, с веществами, ингибирующими реакцию на стадии фолатредуктазы. Такие комбинированные сочетания позволяют улучшить эффективность сульфаниламидов, снизить их дозы. Примером такого сочетания является комбинация сульфаметаксазола и триметоприма.

Комбинированные сульфаниламидные препараты

Таблетки “Ко-тримоксазол ICN” или бисептол

Сульфаметоксазол 0,4

Триметоприм 0,08

Аналогичен по фармакологическому действию отечественный сульфатон, содержащий сульфамометоксин 0,25 и триметоприм 0,1.

Такое сочетание обеспечивает высокую бактериостатическую активность, в том числе в отношении бактерий, устойчивых к другим сульфаниламидам

I Классификация по характеру R и R₁.

1. Алифатические производные (R)

Стрептоцид

Стрептоцид растворимый

Сульфацил-натрия

Сульгин

2. Гетероциклические производные (R)

Норсульфазол

Этазол

Сульфодиметоксин

3. Ароматические (R₁) и гетероциклические производные (R)

Фталазол

Салазопиридазин

Салазодиметоксин

II Классификация по характеру антибактериального действия.

1. Создающие высокую концентрацию в крови

Стрептоцид

Стрептоцид растворимый

Этазол

Норсульфазол

Сульфален

Сульфапиридазин

Сульфадиметоксин

2. Создающие высокую концентрацию в кишечнике

- **Фталазол**
- Сульгин**
- Фтазин**

3. Создающие высокую концентрацию в мочевых путях

- Уросульфам**
- Сульфадимезин**

III Классификация по скорости выведения из организма

1. Короткого действия

Стрептоцид

Норсульфазол

Этазол

Сульфадимезин

2. Длительного действия

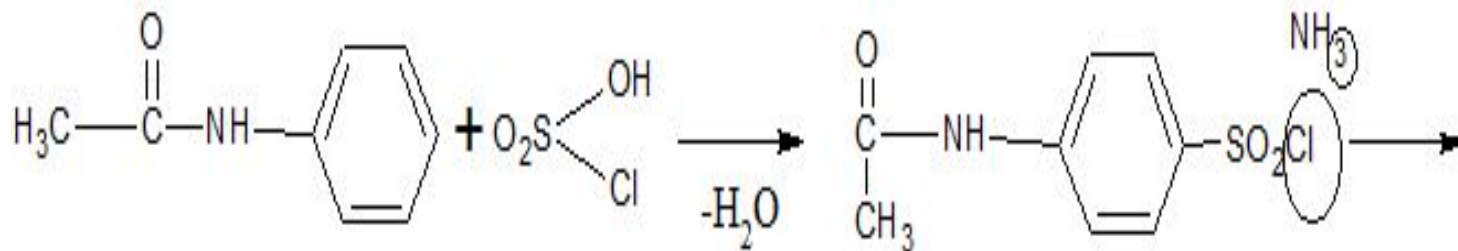
Сульфапиридазин

Сульфадиметоксин

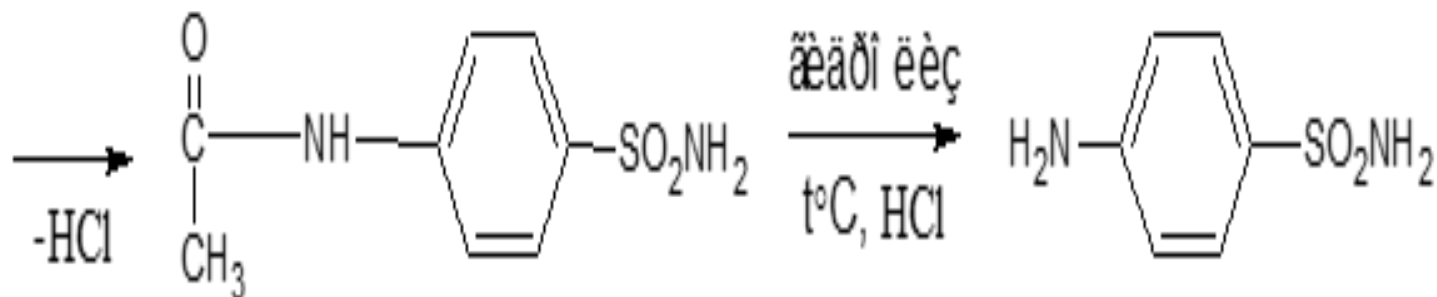
3. Сверхдлительного действия

Сульфален

Схема получения стрептоцида:



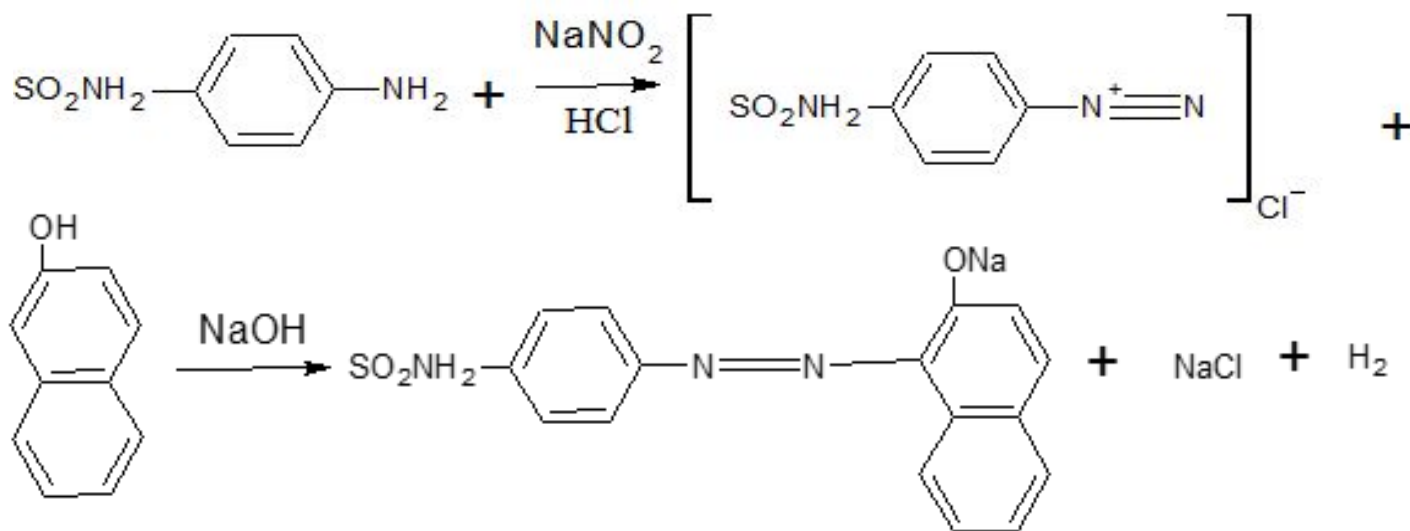
ацетанимид



Анализ сульфаниламидных препаратов

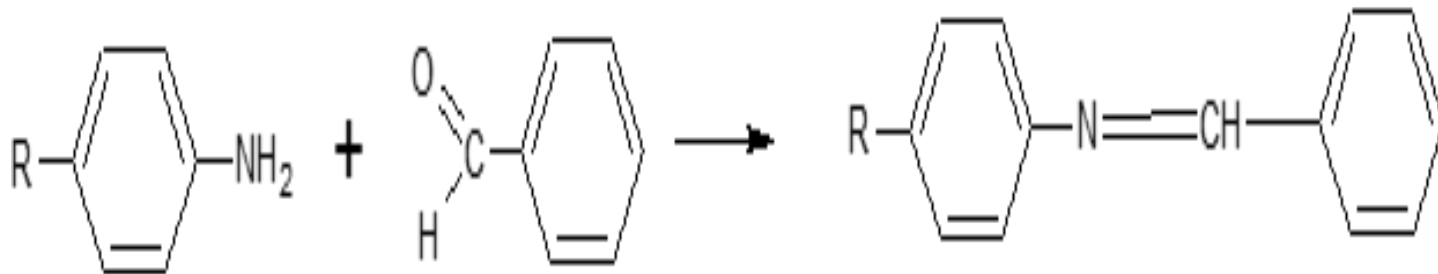
Для испытания на подлинность сульфаниламидных препаратов используют комплекс методов: химический, физический

1. Реакция образования азокрасителя



В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета

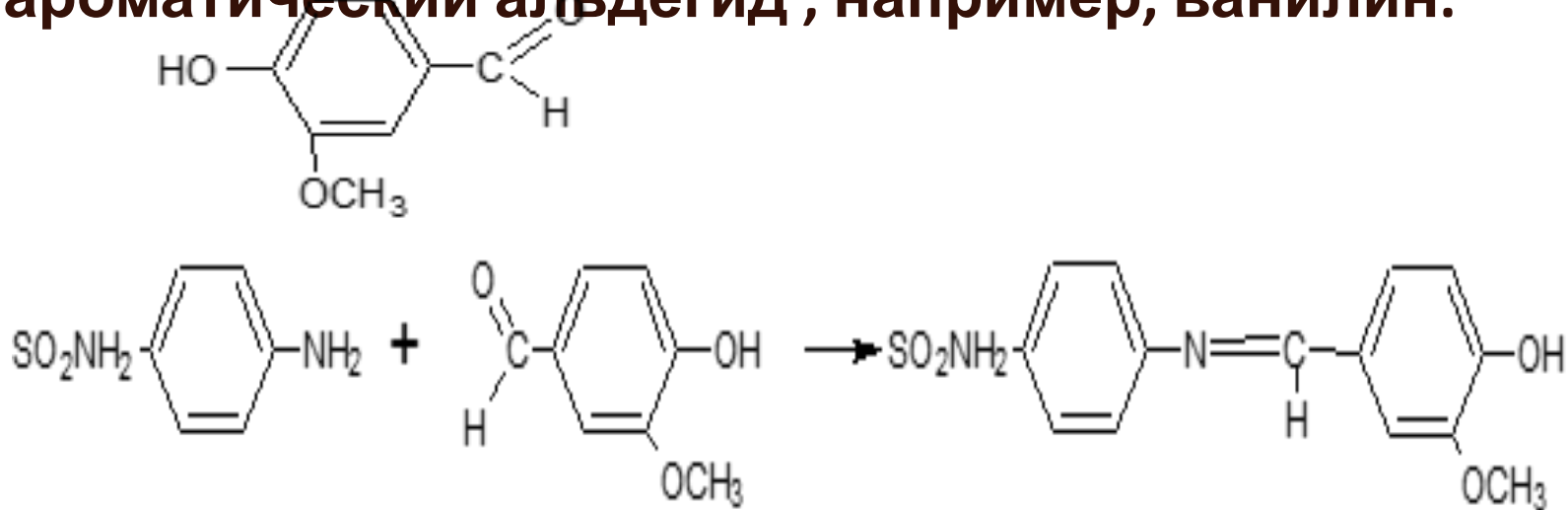
2. Реакция конденсации с ароматическим альдегидом с образованием основания Шиффа желтого цвета



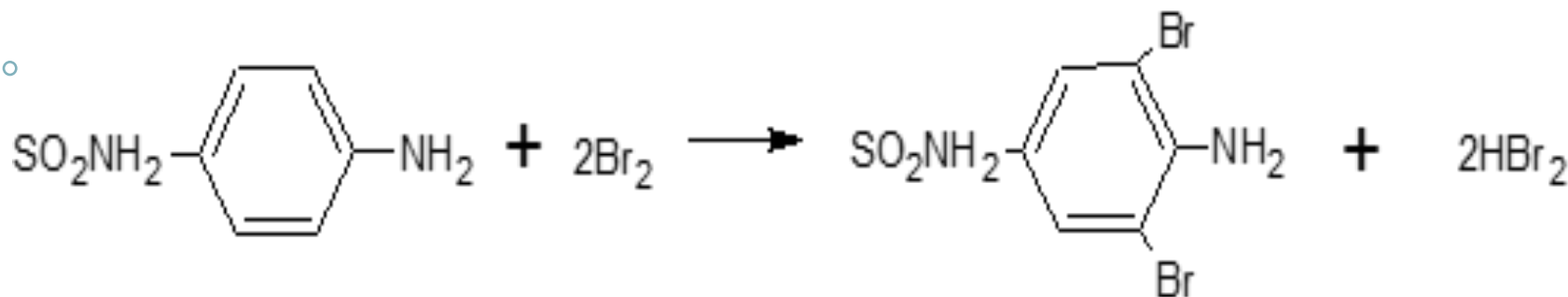
3. Лигниновая проба

Это аналогичная реакция, сопровождается образованием оснований Шиффа. Используется данная реакция для экспресс – анализа. Реакция выполняется на древесине или газетной бумаге, при нанесении на которую сульфаниламидного препарата и разведенной HCl появляется оранжево-желтое окрашивание. Из лигнина образуется

ароматический альдегид , например, ванилин.

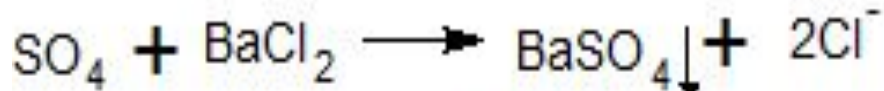


4. Реакция обесцвечивания бромной воды



5. Реакция обнаружения S

Органическая часть молекулы окисляют
концентрированной HNO_3 или сплавлением SO_4
до



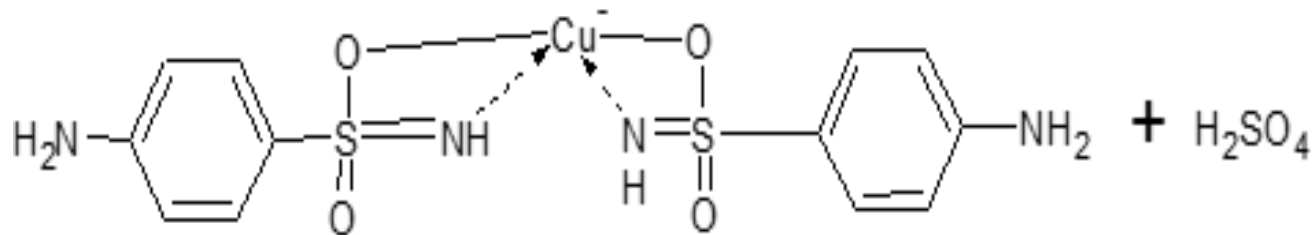
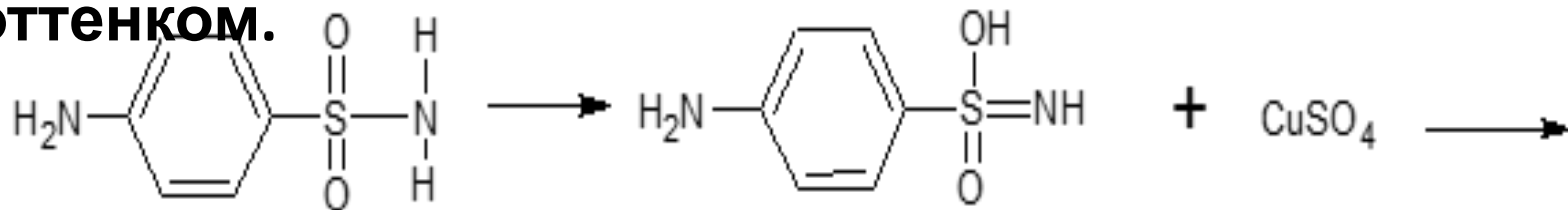
белый осадок

6. Гидролиз сульфаниламидов

При термическом разложении сульфаниламидов в сухой пробирке плавы приобретают различную окраску.

7. Реакция с солями Cu, Co, Ag, Fe

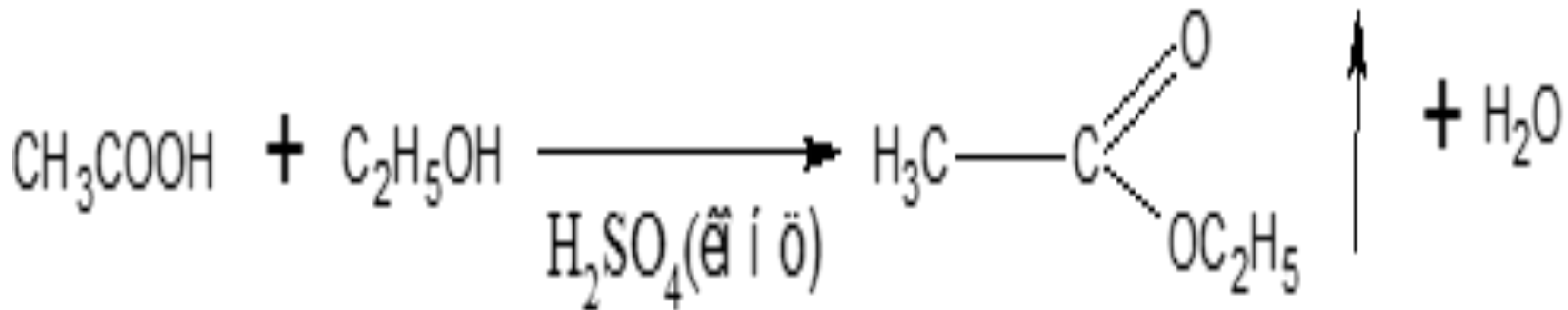
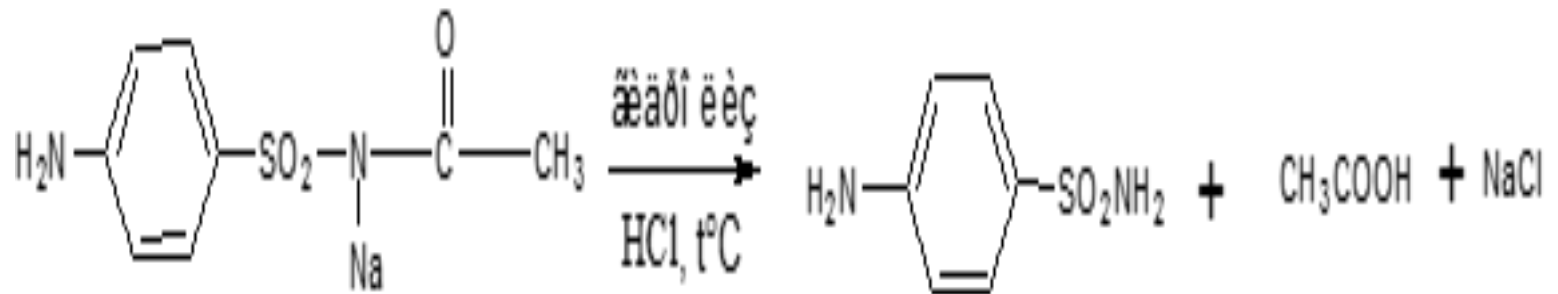
При взаимодействии стрептоцида с образуетя зеленоватый осадок с голубым оттенком.



8. Реакция окисления с образованием продуктов хиноидной структуры типа индофенолов.

9. Обнаружение Na в солях проводят в пламени горелки.

10. На сульфацил-Na



11. Для идентификации сульфаниламидов используют УФ- и ИК- спектрофотометрию.

Стрептоцид в NaOH $\lambda = 251\text{нм}$

в HCl $\lambda = 264$ и 271нм

Испытания на чистоту

Все частовстречающиеся примеси, Pb – в
сульфатной золе

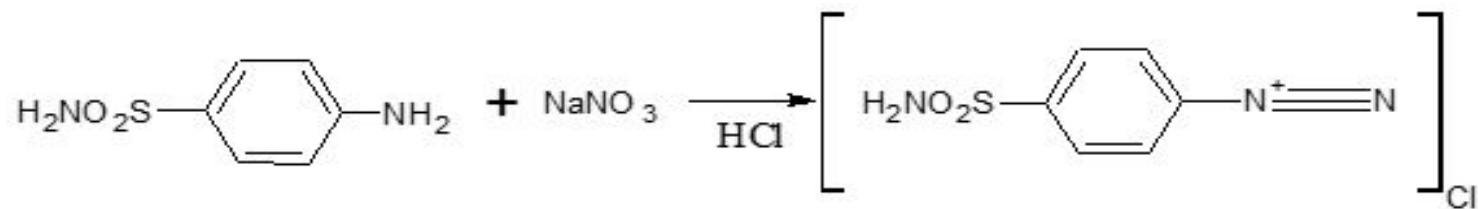
Специфические примеси –ТСХ,
ВЭЖХ, титриметрия

Фталазол, норсульфазол (нитритометрия)

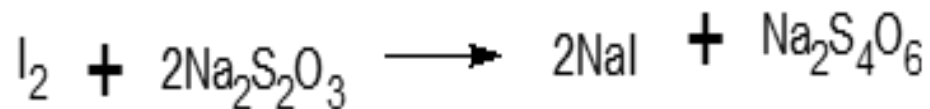
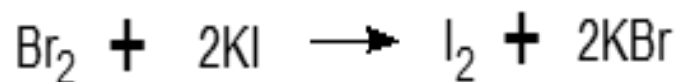
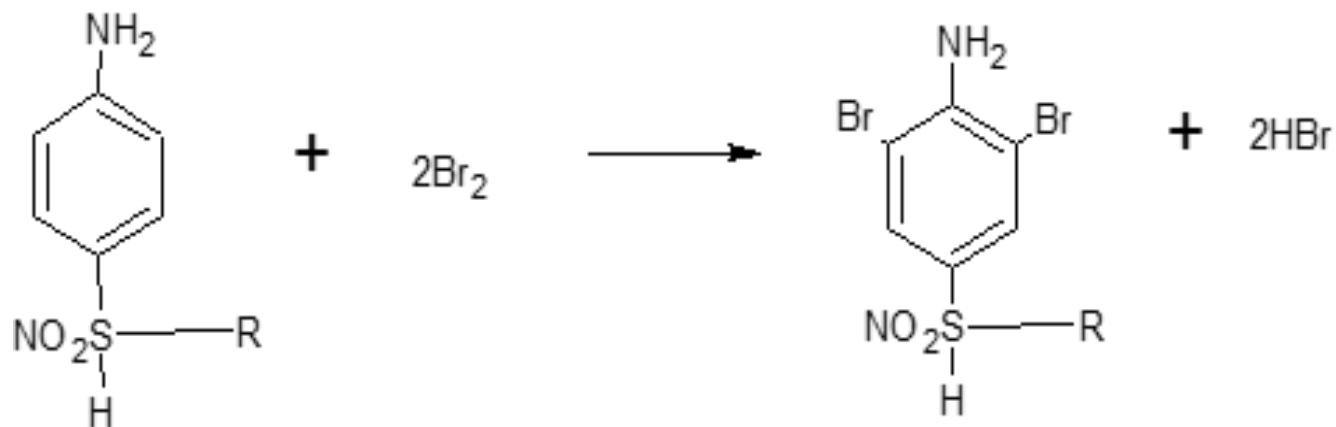
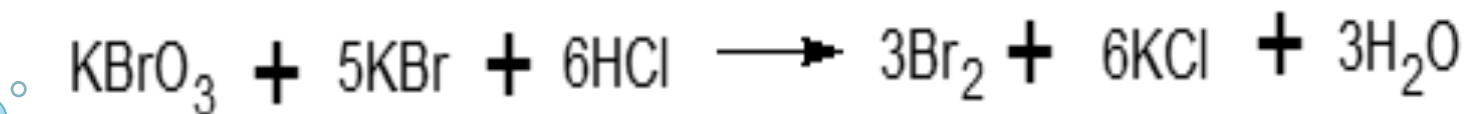
Фталиевая кислота – алкалиметрия

Количественное определение

1. Нитритометрия

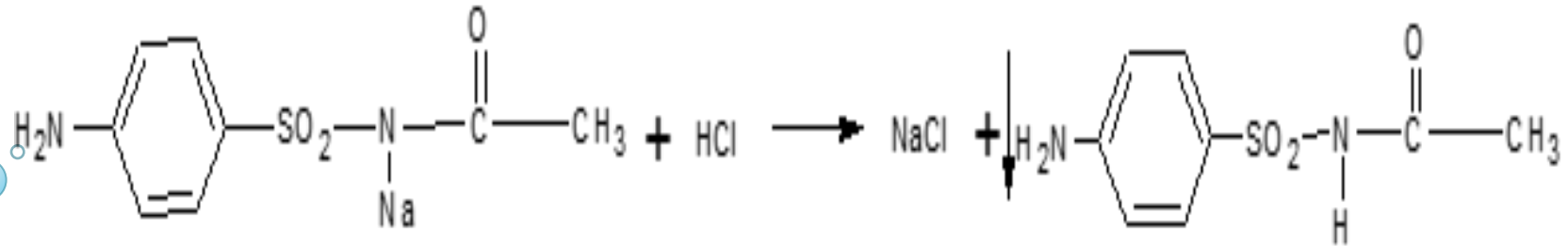


2. Броматометрия



F=1/4

3. Алкалиметрия в водноспиртовой среде

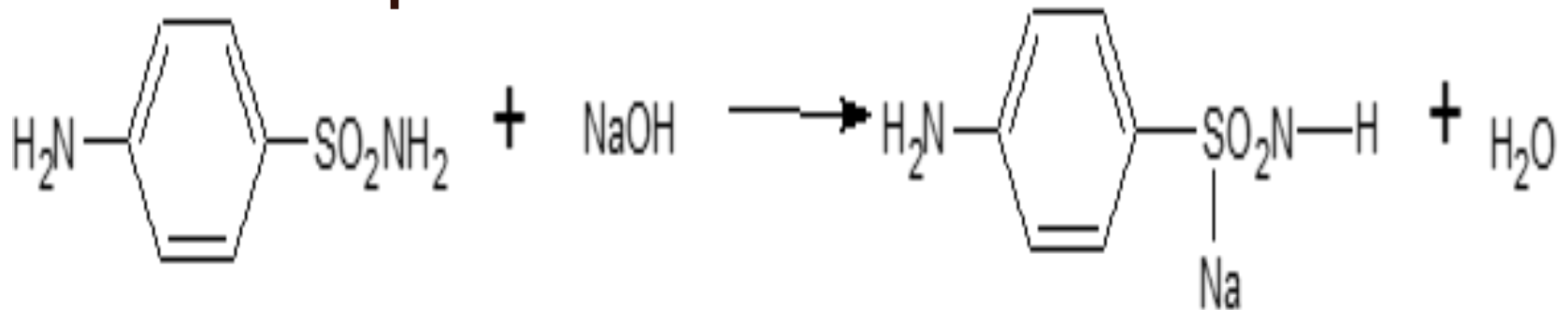


Ind – метиловый оранжевый

4. Ацидиметрия в водноацетоновой среде

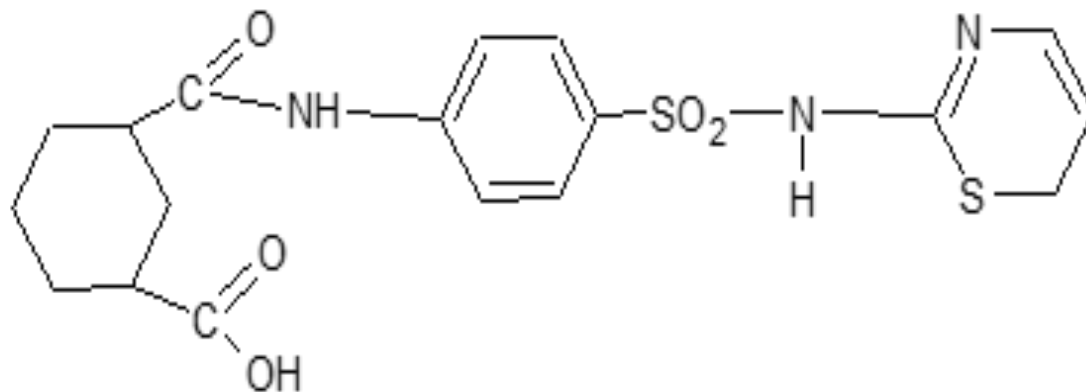
Кд 10^{-7} – 10^{-8} – в водно-ацетоновой среде или этаноле

Ind – тимолфталейн



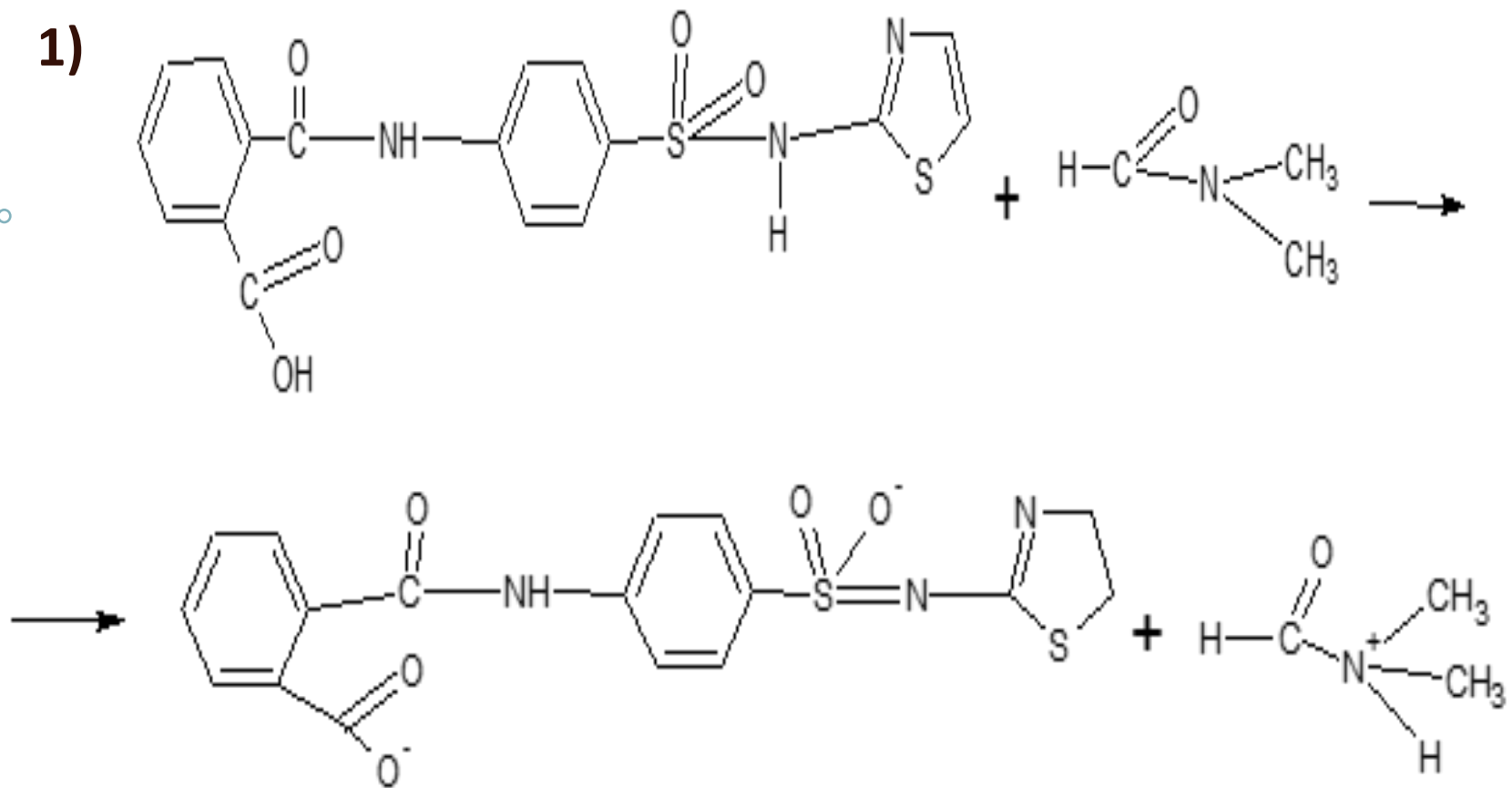
5. Алкалиметрия в ДМФА

Ind – тимоловый синий

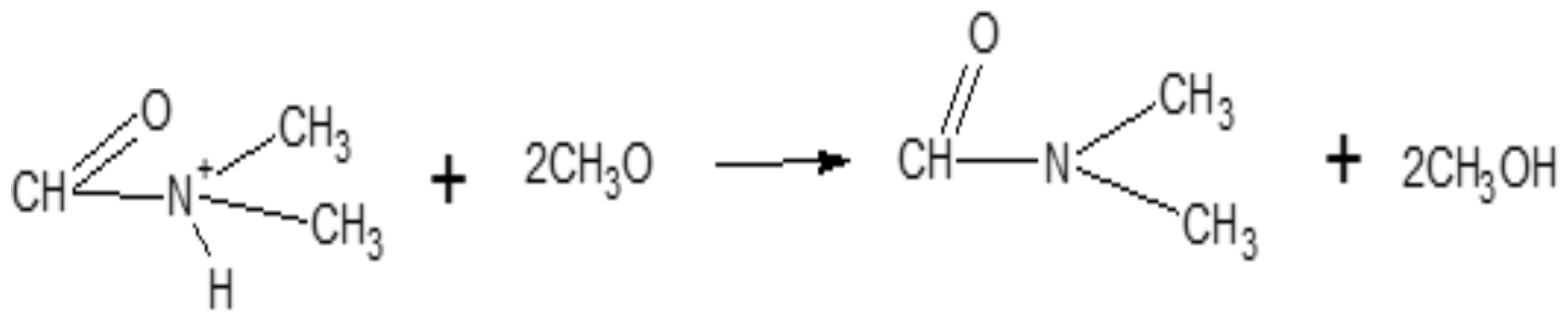
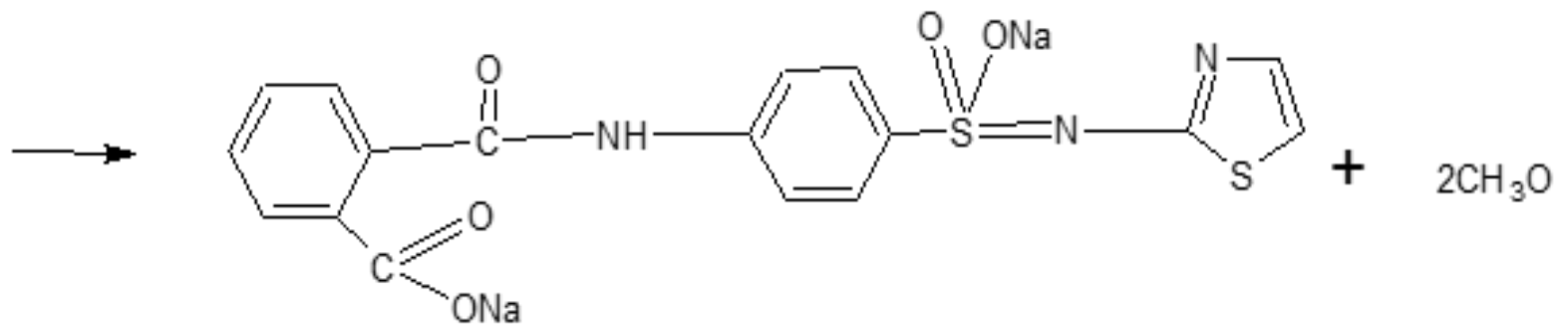
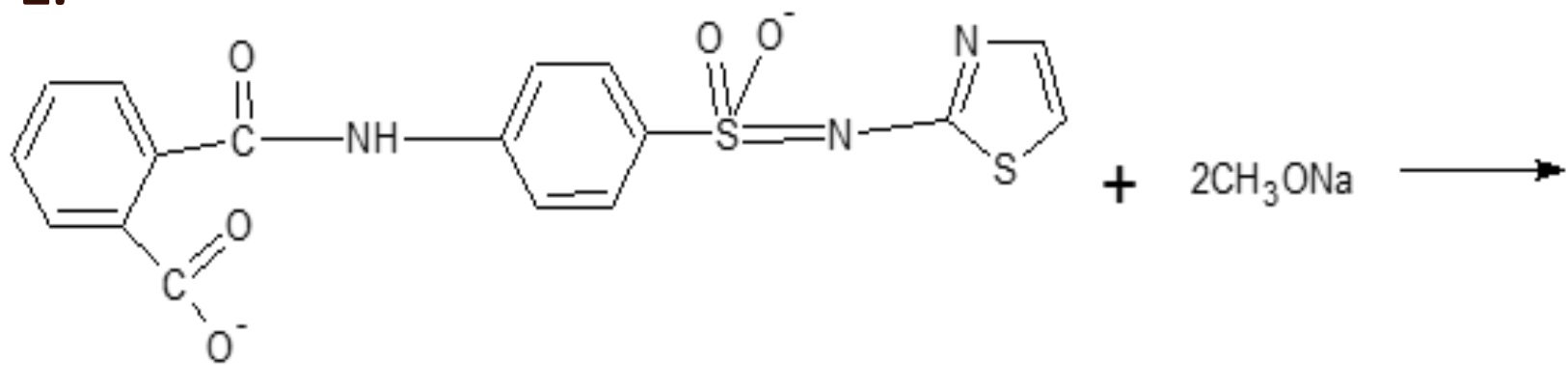


Фталазол – титруется как двухосновная кислота

1)



2.



Хранение

В хорошо укуп.таре, в банках с притертыми пробками, т.к. возможно окисление и гидролиз.



Благодарю за внимание!