

المحاضرة الرابعة

مضادات الإنتان

Anti-infective agents

تتضمن مضادات الانتان:

١- المطهرات والمعقمات

- الكحولات والالدهيدات
- الفينولات ومشتقاتها
- العوامل المؤكسدة
- المشتقات الهالوجينية
- العوامل الفعالة على السطح الموجبة
- الأصبغة
- المشتقات الرنبيقية

٢- المواد الحافظة

٣- مضادات الفطور

٤- المضادات الجرثومية الصناعية:

- الكينولونات
- النتروفونات
- ميتينامين وأملاحه
- مضادات السل

٥- المضادات الحيوية المضادة للسل

٦- مضادات الاوالي

٧- مضادات الديدان

٨- مضادات الجرب والقمل

٩- السلفوناميدات المضادة للجراثيم ومثبطات Dihydrofolate reductase

١٠- السلفونات

١١- مضادات الملاريا

12- المضادات الحيوية (تدرس في الكيمياء الصيدلانية ٢)

١٣- مضادات الفيروسات

الخلية الجرثومية وأهداف الدواء.

آليات تأثير المضاد الجرثومي *Mechanisms of antibacterial action*:

يوجد خمس آليات رئيسية لتأثير العوامل المضادة للجراثيم.

- **تنشيط استقلاب الخلية:** تدعى العوامل المضادة للجراثيم التي تثبط استقلاب الخلية بمضادات الاستقلاب. تثبط هذه المركبات استقلاب العضويات دون أن تثبط استقلاب المضيف. يمكنها القيام بذلك عن طريق تنشيط التفاعل المحرض بالأنزيم الموجود في الخلية الجرثومية وغير الموجود في الخلايا الحيوانية. الأمثلة الأكثر معرفة عن العوامل المضادة للجراثيم المؤثرة بهذه الطريقة هي السلفوناميدات. ومن الممكن أيضاً للعوامل المضادة للجراثيم أن تظهر انتقائية ضد الأنزيمات الموجودة في كل من الخلية الجرثومية والثديية كونها تمتلك اختلافات ملحوظة في البنية.
- **تنشيط اصطناع جدار الخلية الجرثومية.** ويؤدي إلى تحلل الخلية الجرثومية وموتها. العوامل التي تؤثر بهذه الطريقة هي البنسلينات و السيفالوسبورينات و الفانكومييسين. وبما أن الخلايا الحيوانية لا تمتلك جداراً خلوياً فإنها لا تتأثر بمثل هذه العوامل.
- **التداخل مع الغشاء البلازمي:** بعض العوامل المضادة للجراثيم تتداخل مع الغشاء البلازمي للخلية الجرثومية ليؤثر على نفوذية الغشاء. وهذا يمتلك نتائج قاتلة على الخلية. تعمل البولي ميكسينات و التيروتريزين بهذه الآلية.
- **تخريب اصطناع البروتين.** ويعني أنه لا يتم اصطناع البروتينات والأنزيمات الأساسية المطلوبة من أجل بقاء الخلية على قيد الحياة. العوامل التي تخرب اصطناع البروتين تشمل الريفاميسينات و الأمينوغليكوزيدات و النتراسكلينات و الكورامفينيكول.
- **تنشيط انتساخ الحمض النووي وتضاعفه.** فهو يمنع انقسام الخلية و/أو اصطناع البروتينات الأساسية. العوامل المؤثرة بهذه الطريقة تشمل حمض الناليديكسيك و البروفلافين.

مفهوم المطهرات والمعقمات والتمييز بينهما (هام):

يطلق على العامل المضاد للخمج المستخدم موضعياً مصطلح *germicide* ويتضمن هذا المصطلح بشكل رئيسي مجموعتين بناءً على تطبيق المادة المضادة للخمج على نسيج حي (مطهرات *antiseptic*) أو لا (معقمات *disinfectant*) إضافة لتعاريف أخرى من مفهوم التطهير *sanitization* (للاطلاع).

Antisepsis	Application of an agent to living tissue for the purpose of preventing infection
Decontamination	Destruction or marked reduction in the number or activity of microorganisms
Disinfection	Chemical or physical treatment that destroys most vegetative microbes or viruses, but not spores, in or on inanimate surfaces
Sanitization	Reduction of microbial load on an inanimate surface to a level considered acceptable for public health purposes
Sterilization	A process intended to kill or remove all types of microorganisms, including spores, and usually including viruses with an acceptably low probability of survival
Pasteurization	A process that kills nonsporulating microorganisms by hot water or steam at 65°C–100°C

Antiseptics are compounds that kill (*-cidal*) or prevent the growth of (*-static*) microorganisms when applied to *living tissue*.

يمكن للمطهر أن يكون قاتلاً أو موقفاً للنمو الجرثومي.

The ideal antiseptic:

low-enough toxicity that it can be used directly on skin or wounds;
exert a rapid and sustained lethal action against microorganisms
low surface tension so that it will spread into the wound;
retain activity in the presence of body fluids (including pus)
nonirritating to tissues
nonallergenic,
lack systemic toxicity when applied to skin or mucous membranes,
not interfere with healing.

لا يوجد مطهر يتمتع بكل الخواص السابقة (نقص السمية وسرعة التأثير وبقاءه مطولاً والمقدرة على الانتشار ضمن الجرح وبوجود السوائل الحيوية إضافة لنقص التأثير المحسس أو المخرش و ألا يؤخر الشفاء ولذلك فهناك طرق تم تأسيسها من قبل أخصاء طبيين لتقييم هذا الأثر الأخير.

A few antibiotics, such as bacitracin, polymyxin, silver sulfadiazine, and neomycin, are poorly absorbed through the skin and mucous membranes and are used topically for the treatment of local infections; they have been found very effective against infections such as these. In general, however, the topical use of antibiotics has been restricted by concern about the development of resistant microbial strains and possible allergic reactions. These problems can reduce the usefulness of these antibiotics for more serious infections.

من المهم التنبيه لوجود مقاومة جرثومية أو ردة فعل تحسسية تجاه العامل الموضعي المستخدم مما يحد من استعماله.

A disinfectant is an agent **that prevents transmission of infection by the destruction of pathogenic microorganisms** when applied to *inanimate objects*.

المعقم يمنع نقل العامل الممرض عن طريق قتله.

The ideal disinfectant:

exerts a rapidly lethal action against all potentially **pathogenic microorganisms and spores**,

has good penetrating **properties into organic matter**,

shares compatibility with organic compounds (particularly soaps),

not inactivated by living tissue,

noncorrosive,

aesthetically pleasing (nonstaining and odorless).

يعتبر غسل اليدين الطريقة الأهم لمنع انتقال العوامل الخمجية من شخص لآخر أو من منطقة عالية الحمل الجرثومي كالفم والأنف والامعاء إلى موقع محتمل لحدوث الخمج.

تقييم فعالية معقم sterilant:

يعتبر ذلك مهمة معقدة تتطلب وضع معايير وبارامترات تتعلق بكل عامل على حدة (التركيز ومكان التطبيق ودرجة الحموضة ومكان التطبيق و...).

The Environmental Protection Agency (EPA) regulates disinfectants and sterilants.

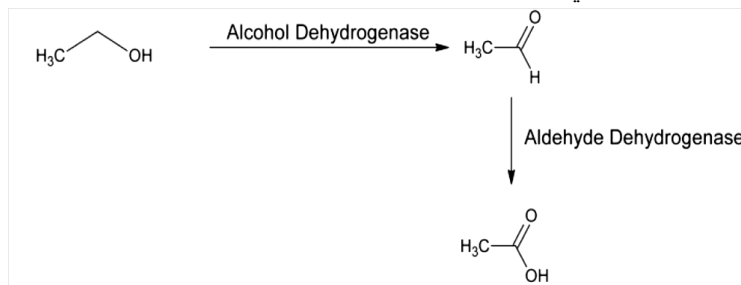
The FDA regulates antiseptics.

و أخيراً يجب التنبيه لإمكانية تلوث المطهرات والمعقمات بحد ذاتها بجراثيم مقاومة و أبواغ مثل الزوائف *Pseudomonas aeruginosa* أو أنواع *Serratia marcescens*. كما ان هناك ضرورة لاتباع تعليمات استخدام المطهر نظراً لتداخله مع شفاء الجرح.

أولاً الكحولات والفينولات: (عودة للعرض التقديمي).

معلومات إضافية هامة:

يستقلب الكحول بالأكسدة وفق المخطط التالي

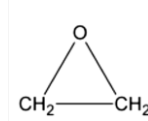


يقوم مركب *disulfiram* بتنشيط خميرة ألدهيد دي هيدروجيناز مما يسبب تراكم الأسيت ألدهيد والذي يؤدي لحدوث الغثيان والإقياء مما يساعد على علاج الإدمان على الكحول.

إن تأثير الكحول القاتل بنسبة ٧٠% غير مدعوم بدراسات حيث لا يوجد فرق جوهري في قتل الجراثيم بين تركيز ٧٠ و ٩٥% كما ويعود التأثير لتخريب البروتينات.

لا يؤثر الكحول على الأبواغ.

الايتلين أوكسيد:



يستخدم لتعقيم بعض المستحضرات الصيدلانية والأدوات حيث لا يمكن استخدام الحرارة.

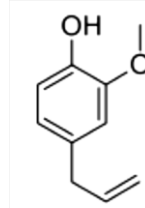
يوجد بتركيز ١٠% ضمن غاز CO2 منعاً لحدوث انفجارات.

يعتبر عامل مؤكل قوي حيث تتفتح الحلقة بتفاعل محب للنواة كما انه غير نوعي ولذلك فهو سام للإنسان ويجب ارتداء كمادات خاصة عند التعامل معه.

كلوروكسيلينول: يستخدم بتركيز ٢% كشامبو وكذلك لعلاج سعفات القدم *tinea*.

Eugenol:

يستخدم لتلطيف ألم الأسنان وفي الغسولات الفموية كما ويملك معادلاً فينولياً يساوي ١٤.

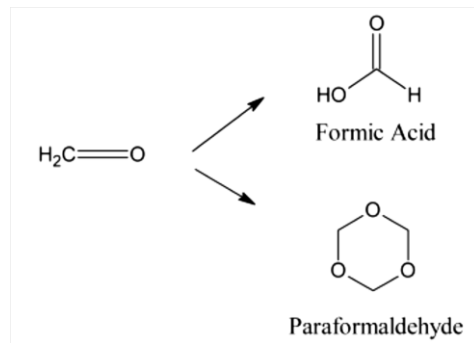


ريزورسينول: معامل الفينول ٠,٤, إلا أنه يستخدم ضمن المراهم بتركيز ٢٠% لعلاج السعفات و الاكزيما والصدف كونه حال للتقرنات مما يسمح لمضادات الفطور بالاختراق.

ثانياً الألهيدات:

الفورم ألدهيد أو الفورمالين: HCHO

يخضع للأكسدة وفق المخطط



يوجد بتركيز ٣٧% كما ويضاف قليل من الميتانول لتأخير التبلر إلى البارافورم ألدهيد.

تعود آلية تأثيره إلى تفاعل أكلة للزمر المحبة للنواة كالهيدروكسيل والأمين والمركابتو الموجودة في البروتين والحموض النووية. يعتبر مخرشاً للجلد والأغشية المخاطية.

يكشف بتفاعل مرآة الفضة حيث يرجع شوارد الفضة إلى الفضة التي تترسب على جدران أنبوب التجربة.

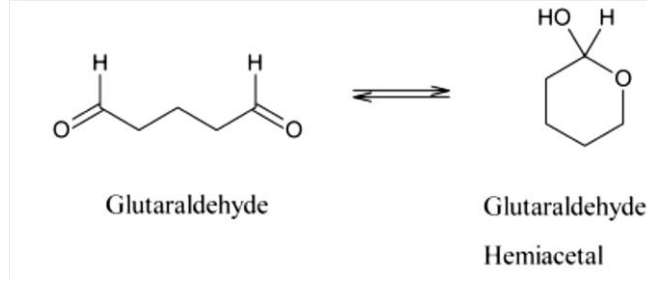
Mix 0.5 ml with 2 ml of water R and 2 ml of silver nitrate solution R2 in a test-tube. Add dilute ammonia R2 until slightly alkaline. Heat on a water-bath. A grey precipitate or a silver mirror is formed.

يُقاس بمقياس الأكسدة والإرجاع حيث يضاف فائض من اليود لأكسدة الفورمالين ثم يعاير الفائض بمحلول ثيوسلفات الصوديوم.

غلوتار ألدهيد:

يستخدم لتعقيم الأدوات التي لا تعقم بالصاد الموصد.

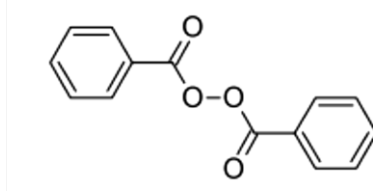
يكون فعالاً بتركيز ٢% ضمن محلول موقى ذو حموضة ٨ حيث يحافظ على ٨٠% من فعاليته لأكثر من شهر. يكون المحلول غير الموقى حمضياً بسبب تشكل هيمي أسيتال ويعتبر المحلول الحمضي ثابتاً إلا أنه غير فعال تجاه الأبواغ



ثالثاً: العوامل المؤكسدة

الماء الاوكسجيني والبرمنغنات (درست سابقاً)

كارباميد بيروأوكسيد: معقد ثابت من اليوريا والماء الاوكسجيني يستخدم كمطهر في التقرحات الفموية بيروكسيد البنزويل المائي: يستخدم بتركيز ٥ أو ١٠% كمقشر في حالات العد الشائع *acne*.



رابعاً: المشتقات اليودية

يعتبر قاتل جراثيم وفطور

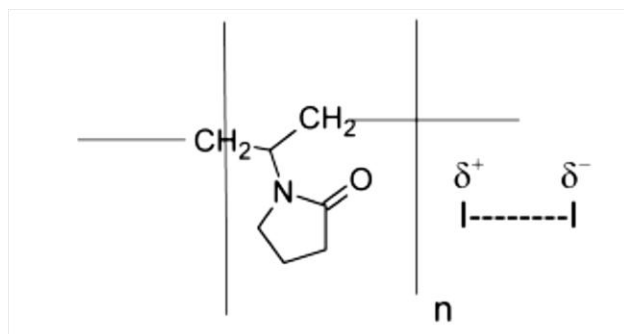
يؤثر اليود بواسطة يوددة النوى العطرية ضمن البروتينات كالتيروسين والفينيل ألانين.

يستخدم بشكل معقدات من أجل منع تطايره وزيادة ثبات المحاليل.

official preparations in the USP:

Iodine tincture (2% iodine in 50% alcohol with sodium iodide),
strong iodine solution (Lugol's solution, 5% iodine in water with potassium iodide),
and iodine solution (2% iodine in water with sodium iodide)

محلول البولي فينيل بيروليدون اليودي: غير سام ولا مخرش كما ويحرر اليود ببطء و يستخدم لتطهير الجروح واليدين وعلى شكل غرغرة ومحاليل رغوية.



خامساً: العوامل الفعالة على السطح الموجبة و الأصبغة والمشتقات الزئبقية والمواد الحافظة والنتروفورانات ومضادات الفيروسات للمناقشة من مرجع:

Wilson and Gisvold's

Textbook of ORGANIC MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY.

سادساً: الميتينامين و أملاحه:

يستخدم كمطهر للمجاري البولية

يحضر بتبخير الفورمالين بوجود النشادر المركز.

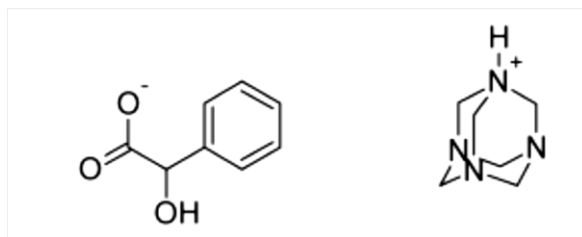


يعتبر أساساً ضعيفاً ذو pKa 4.9 يتصعد بالدرجة ٢٦٠. تعتمد آلية تأثيره على تحرير الفورمالدهيد وتكون تأثيراته المضادة للجراثيم مثلى عند استخدام عوامل محمضة ككلوريد الامونيوم بهدف تخفيض حموضة البول.

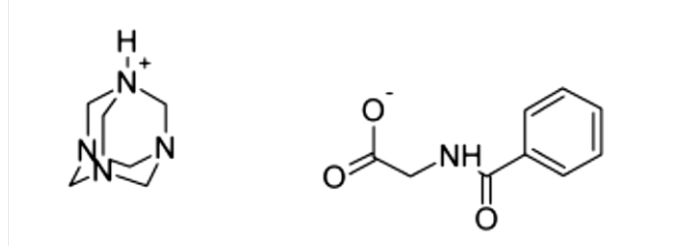
تكتسب بعض السلالات الجرثومية مقاومة عن طريق تحرير أنزيم اليورياز الذي يؤدي لتشكل الامونيا مما يرفع من حموضة البول وهنا لا بد من مشاركة أسيتوهودراكساميك أسيد لتنشيط هذا الانزيم.

مانديلات الميتينامين:

تملك عامل حموضة ذاتي من حمض مانديليك ولكن يجب تعزيز الفعل بتحريض البول قبل ٢٤ ساعة من العلاج.

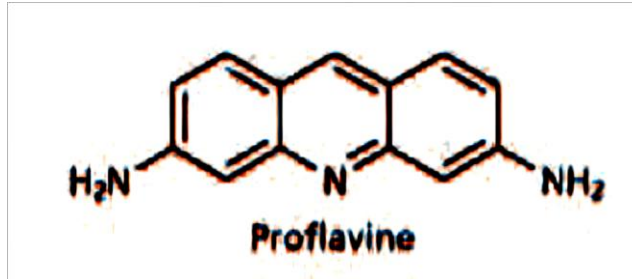


ميتينامين حمض هيبوريك: تتركز في المثانة.



سابعاً: الأمينوأكريدينات *Aminoacridines*:

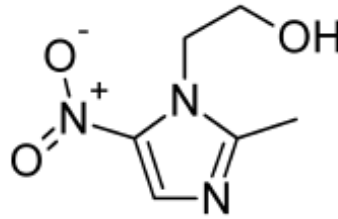
عوامل الأمينوأكريدين مثل البروفلافين ذي اللون الأصفر هي العوامل المضادة الجرثومية الموضعية التي تم استخدامها بشكل خاص في الحرب العالمية الثانية لمعالجة جروح السطوح العميقة. العوامل الأفضل تنتشر بشكل كامل في $pH 7$ وهي تتداخل بشكل مباشر مع *DNA* الجرثومي. بالرغم من نجاح هذه الأدوية كعوامل موضعية فإنها غير مناسبة لمعالجة الالتهابات الجرثومية الجهازية كونها سامة للخلايا المضيفة.



النتروإيميدازولات

Nitroimidazoles

ثامناً: الميترونيدازول هو بنية نتروإيميدازول تم إدخاله عام ١٩٥٩ كعامل مضاد للطفيليات لكن بدء استخدامه كعامل مضاد للجراثيم كان في السبعينات. آلية التأثير تشمل إدخال الدواء إلى الخلية الجرثومية حيث يتم إرجاع زمرة النيترو. هذا يقلل من تركيز الميترونيدازول في الخلية مما يشكل تدرج في التراكيز مما يسمح بمرور المزيد من الأدوية. تسبب آلية الإرجاع سمية للخلية لأن الجذور الحرة المتشكلة تؤثر على *DNA*.



خواص الميترونيدازول:

يملك الميترونيدازول فعالية جيدة في معالجة الالتهابات التي تسببها الجراثيم اللاهوائية والأوالي بما يشمل العضيات صعبة المعالجة كالعضوانية الهشة والمطثية الصعبة. جيد التوزع حول الجسم ويعبر الحاجز الدماغي الدموي، لذا يمكن استخدامه في معالجة خراجات الدماغ والتهابات الجملة العصبية المركزية الأخرى بما فيها الجراثيم اللاهوائية.

يستخدم الميترونيدازول لمعالجة قرحات القدم والتهابات المهبل الجرثومية والأمراض الالتهابية الحوضية، ويمكن أن يستخدم كبديل عن البنسلين في معالجة الالتهابات الفموية بما فيهاخراجات السنية. يعطى مع الأموكسيسيللين (أو التتراسيكلينات والبزموت) في معالجة القرحات المعدية بما فيها الملوية البوابية. أخيراً فإن النتروأيميدازولات تشارك بشكل شائع مع السيفالوسبورينات أو الأمينوغليكوزيدات لمعالجة الالتهابات التي تشمل كلاً من العضيات الهوائية واللاهوائية.

المقايضة:

يعتبر أساساً ضعيفاً ويقايس في وسط لا مائي.

Dissolve 0.150 g in 50 ml of *anhydrous acetic acid R*. Titrate with 0.1 M *perchloric acid*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 ml of 0.1 M *perchloric acid* is equivalent to 17.12 mg of $C_6H_9N_3O_3$.