

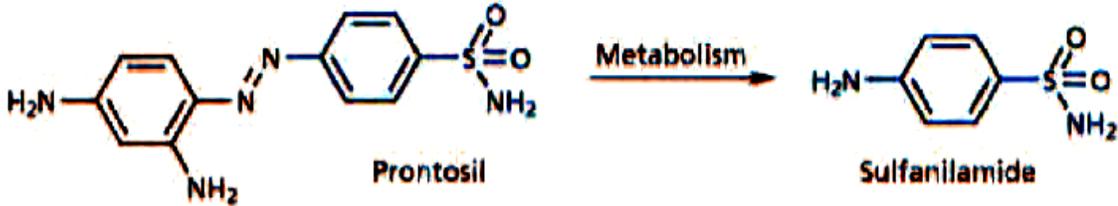
السلفوناميدات والكينولونات

أولاً: السلفوناميدات *Sulfonamides*:

تاريخ السلفوناميدات *History of sulfonamides*:

المثال الأفضل عن العوامل المضادة للجراثيم التي تعمل كمضادات الاستقلاب هي السلفوناميدات (والتي تدعى في بعض الأحيان مركبات السلفا). بدأت قصة السلفوناميد عام ١٩٣٥ عندما اكتشف أن الصبغة الحمراء البرونتوزيل تمتلك خواصاً مضادة للجراثيم في العضوية (عندما تعطى للحيوانات المخبرية). ومن الغريب إلى حد ما أنه لم يلاحظ أي تأثير مضاد للجراثيم في الزجاج. وبمعنى آخر فإن البرونتوزيل لم يتمكن من قتل الجراثيم النامية في أنبوب الاختبار. وهذا الأمر بقي لغزاً حتى تم اكتشاف أن البرونتوزيل يستقلب بالجراثيم الموجودة في الأمعاء الدقيقة لحيوان التجربة لتعطي مركباً يعطى السلفونيل أميد. وهذا المركب هو العامل المضاد للجراثيم الصحيح. وبالتالي فإن البرونتوزيل كان مثلاً مبكراً عن طليعة الدواء *prodrug*. يصطنع السلفانيل أميد في المختبر وأصبح أول عامل مضاد للجراثيم صناعياً يكون فعالاً ضد مجال واسع من الالتهابات. أدت التطورات إلى مجال من السلفوناميدات التي حققت فعالية ضد العضويات إيجابية الغرام وخاصة المكورات الرئوية والمكورات السحائية.

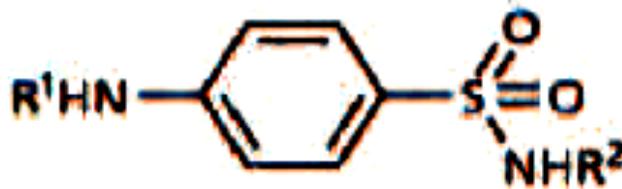
وبالرغم من أن فوائدها غير القابلة للشك فإن مركبات السلفا أثبتت عدم فعاليتها ضد التهابات مثل السالمونيلا وهي العضوية المسؤولة عن التيفوئيد. نتجت المشاكل الأخرى عن الطريق التي تتم بها استقلاب هذه الأدوية كونه يتم الحصول على مركبات سامة. وهذا أدى إلى استبدال السلفوناميدات بالبندسولين.



استقلاب البرونتوزيل

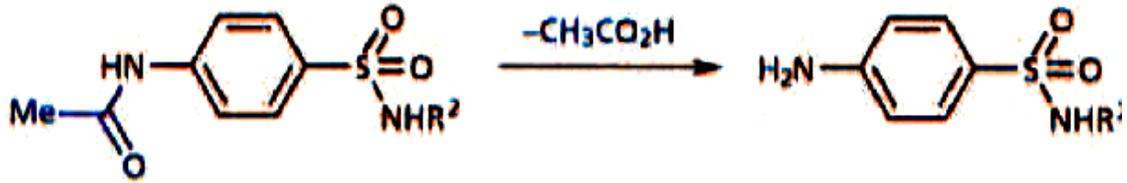
علاقة البنية بالتأثير *Structure-activity relationships*:

أدى اصطناع عدد كبير من مضاهئات السلفوناميد إلى النتائج التالية:

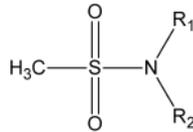


مضاهنات السلفوناميد المستخدمة في دراسات علاقة البنية بالتأثير

- زمرة البارامينو ضرورية من أجل الفعالية ويمكن أن تكون غير متبادلة ($R^1=H$). الاستثناء الوحيد هو أن تكون R^1 هي الأسيل (أي الأميدات). فالأميدات بذاتها غير فعالة لكنها يمكن أن تستقلب في الجسم لتولد المركب الفعال. ولذلك فمن الممكن استخدام الأميدات كطلائع أدوية.
- الحلقة العطرية والزمرة الوظيفية للسلفوناميد مطلوبتان.
- يجب أن ترتبط كل من زمرة السلفوناميد وزمرة الأمينو بالحلقة العطرية بشكل مباشر.
- يجب أن تكون الحلقة العطرية متبادلة في الموقع بارا حصراً. البدائل الإضافية تلغي الفعالية لأسباب فراغية.
- يجب أن يكون النتروجين في السلفوناميد أولياً أو ثانوياً.
- R^2 هو الجذر الوحيد الذي يمكن أن يتغير في السلفوناميدات.

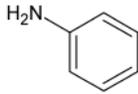


استقلاب زمرة N -أسيل لتوليد السلفوناميد الفعال

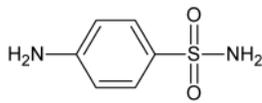
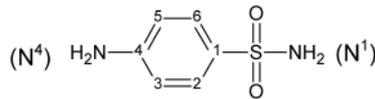


General Sulfonamide Structure

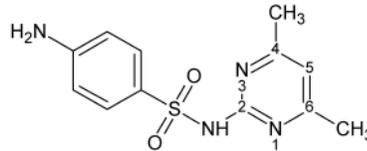
Aniline



Sulfanilamide



Sulfanilamido-



Sulfamethazine:

N^1 -(4,6-Dimethyl-2-pyrimidyl)sulfanilamide

مضاهنات السلفانيل أميد *Sulfanilamide analogues*:

في مضاهنات السلفانيل أميد يكون R^2 غالباً متغيراً بالتداخل مع البنى العطرية أو الحلقات غير المتجانسة والتي تؤثر على مدى ارتباط الدواء ببروتين البلازما. وهذا يتحكم بدوره بالمستويات الدموية وزمن الدواء. وبالتالي فإن الدواء الذي

يرتبط بقوة بروتين البلازما سوف يتحرر ببطء بالدوران البلازمي وسوف يستمر فترة أطول. يمكن لـ R^2 المتغير أن يؤثر على انحلالية السلفوناميدات. وبالتالي فإن التغيرات في R^2 تؤثر على حرائك الدواء وليس على آلية تأثيره.

مضاهنات السلفوناميد ذات السمية المخفضة

Sulfonamid analogues with reduced toxicity

تتم أسئلة الزمرة الأمينية الأولية من السلفوناميدات في الجسم، والأميدات الناتجة تقلل من الانحلالية مما يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات سمية. فالمستقلب المتشكل من **السلفاتيازول** (من أوائل السلفوناميدات) على سبيل المثال قليل الانحلالية ويمكن أن يكون قاتلاً إذا أغلقت النبيبات الكلوية. من المثير للاهتمام ملاحظة أن أشخاصاً محددين يكونون أكثر عرضة لهذا من الآخرين. فاليابانيون والصينيون على سبيل المثال يستقلبون السلفاتيازول بشكل أسرع من الأمريكيين، ولذلك فهم أكثر عرضة للتأثيرات السمية.

لقد تم اكتشاف أنه من الممكن التغلب على مشاكل الانحلالية باستبدال حلقة التيازول في السلفاتيامازول بحلقة البيريميدين لتعطي **السلفاديازين**. سبب تحسن الانحلالية هو حمضية بروتون NH السلفوناميد. في السلفاتيازول لا يكون هذا البروتون شديد الحمضية (pK_a مرتفع). ولذلك فإن السلفاتيازول ومستقلبه غير منتشر غالباً في pH الدم. إن استبدال حلقة التيازول بحلقة البيريميدين الأكثر سحياً للإلكترون يزيد من حمضية بروتون NH بنتيبت الشاردة الناتجة. ولذلك فإن السلفاديازين ومستقلبه يتشردان بشكل ملحوظ في pH الدم. ونتيجة لذلك فإنه أكثر انحلالية وأقل سمية. لقد وجد أيضاً أن السلفاديازين أكثر فعالية من السلفاتيازول وتم استبداله لاحقاً في العلاج. لا يزال كريم سلفاديازين الفضة يستخدم موضعياً للوقاية من التهابات الحروق بالرغم من أن شوارد الفضة هي التي تعطي التأثير المضاد للجراثيم فعلاً.



FIGURE 1 Metabolism of sulfathiazole.

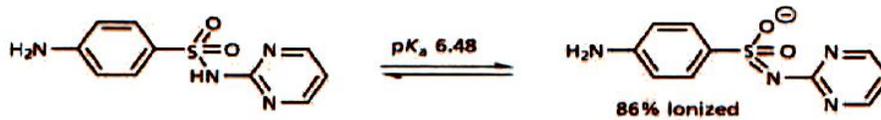


FIGURE 2 Sulfadiazine.

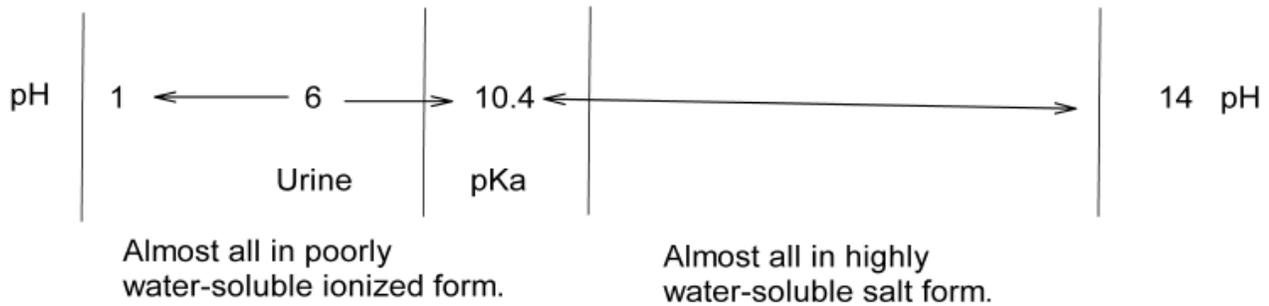


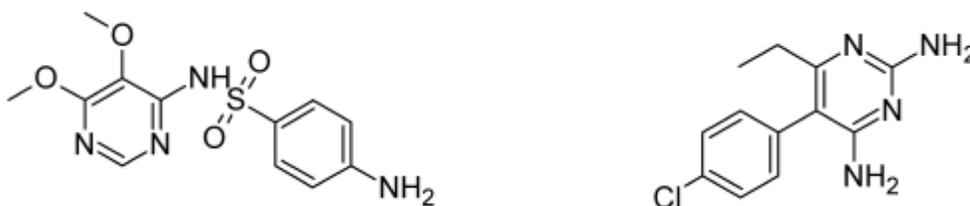
TABLE 6.8 pK_a Values for Clinically Useful Sulfonamides

Sulfonamide	pK_a
Sulfadiazine	6.5
Sulfamerazine	7.1
Sulfamethazine	7.4
Sulfisoxazole	5.0
Sulfamethoxazole	6.1

تطبيقات السلفوناميدات *Applications of sulfonamides*

لقد حلت البنسلينات بشكل كبير محل السلفوناميدات وقد أخذت السلفوناميدات مكاناً متراجحاً لفترة كبيرة. وقد تجدد الاهتمام على أية حال مع اكتشاف "جيل" جديد من السلفوناميدات طويلة المفعول. أحد الأمثلة عن هذا الجيل الجديد هو السلفادوكسين الثابت جداً في الجسم والذي يحتاج الفرد إلى جرعة وحيدة منه كل أسبوع. تدعى موالفة السلفادوكسين مع البيريميثامين باسم فانيسداز *fanisdar* ويستخدم لمعالجة الملاريا.

The mixture of sulfadoxine and pyrimethamine (Fansidar) is used for the treatment of *P. falciparum* malaria in patients in whom chloroquine resistance is suspected. It is also used for malaria prophylaxis for travelers to areas where chloroquine-resistant malaria is endemic.



السلفادوكسين والبيريميثامين

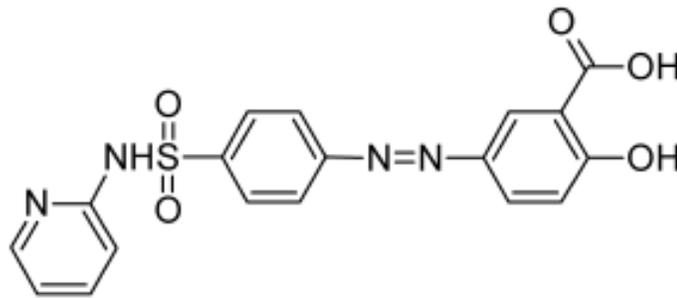
TABLE 6.9 Characteristics of Absorbable Short- and Intermediate-Acting Sulfonamides

Sulfonamide	Half-Life	Oral Absorption
Sulfisoxazole	Short (6 hours)	Prompt (peak levels in 1–4 hours)
Sulfamethizole	Short (9 hours)	Prompt
Sulfadiazine	Intermediate (10–17 hours)	Slow (peak levels in 4–8 hours)
Sulfamethoxazole	Intermediate (10–12 hours)	Slow
Sulfadoxine	Long (7–9 days)	Intermediate
Pyrimidine		
Trimethoprim	Intermediate (11 hours)	Prompt

تمتلك مركبات السلفا حالياً التطبيقات التالية في الطب:

- معالجة التهابات الجهاز البولي
- الغسولات العينية
- معالجة التهابات الأغشية المخاطية
- معالجة التهابات الأمعاء.

يستخدم السلفاسالازين لعلاج التهاب الكولون التقرحي وهنا يجب كون المركب ضعيف الامتصاص.



Disease/Infection	Sulfonamides Commonly Used
Relatively Common Use	
Treatment and prophylaxis of <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Treatment and prophylaxis of cerebral toxoplasmosis	Pyrimethamine-sulfadiazine
First attack of urinary tract infection	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Burn therapy: prevention and treatment of bacterial infection	Silver sulfadiazine and mafenide
Conjunctivitis and related superficial ocular infections	Sodium sulfacetamide
Chloroquine-resistant malaria (Chapter 9)	Combinations with quinine, others Sulfadoxine Sulfalene
Less Common Infections/Diseases	
Nocardiosis	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Severe traveler's diarrhea	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Meningococcal infections	Sulfonamides, only if proved to be sulfonamide sensitive; otherwise, penicillin G, ampicillin, or (for penicillin-allergic patients) chloramphenicol should be used
Generally Not Useful	
Streptococcal infections	Most are resistant to sulfonamides
Prophylaxis of recurrent rheumatic fever	Most are resistant to sulfonamides
Other bacterial infections	The low cost of penicillin and the widespread resistance to sulfonamides limit their use; sulfonamides are still used in a few countries
Vaginal infections	The FDA and USP-DI find no evidence of efficacy
Reduction of bowel flora	Effectiveness not established
Ulcerative colitis	Corticosteroid therapy often preferred Relapses common with sulfonamides Salicylazosulfapyridine Side effects of the sulfanilamides sometimes mimic ulcerative colitis

وقد كان من القيم ملاحظة أن السلفوناميدات قد وجدت استخدامات أخرى في حالات طبية أخرى (كخافضات السكر الفموية والمدرات).

معالجة الالتهابات المعوية

Treatment of intestinal infections

لقد كانت السلفوناميدات فعالة بشكل خاص تجاه الالتهابات المعوية، ويمكن الحصول عليها باستخدام طليعة الدواء. سكسينيل السلفاتيازول على سبيل المثال هو طليعة السلفاتيازول. يحتوي شطر السكسينيل على زمرة حمضية مما يعني أن طليعة الدواء يتشرد في الأوساط القلوية الخفيفة في الأمعاء. ونتيجة لذلك فإنها لا تمتص في الدوران الدموي ويحتفظ بها في الأمعاء. الحلمة الأنزيمية البطينية لزمرة السكسينيل هذه يحرر بعد ذلك السلفاتيازول الفعال عند الحاجة إليه.

لقد أعطى متبادل البنزوثيل على نتروجين الأنيلين طليعة دواء فعالة، يتم امتصاصه بشكل ضعيف عبر جدار الأمعاء كونه شديد الكره للماء. يمكن استخدامه بنفس الطريقة.

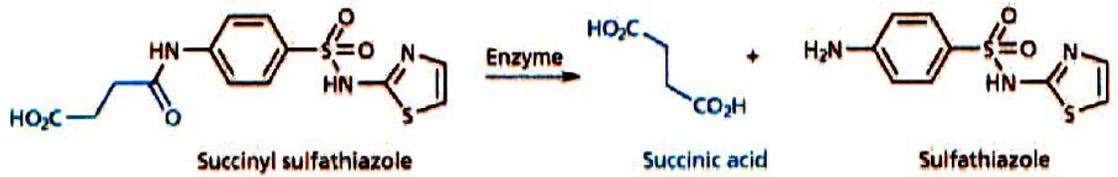


FIGURE 1 Succinyl sulfathiazole is a prodrug of sulfathiazole.

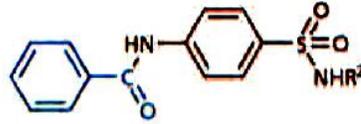
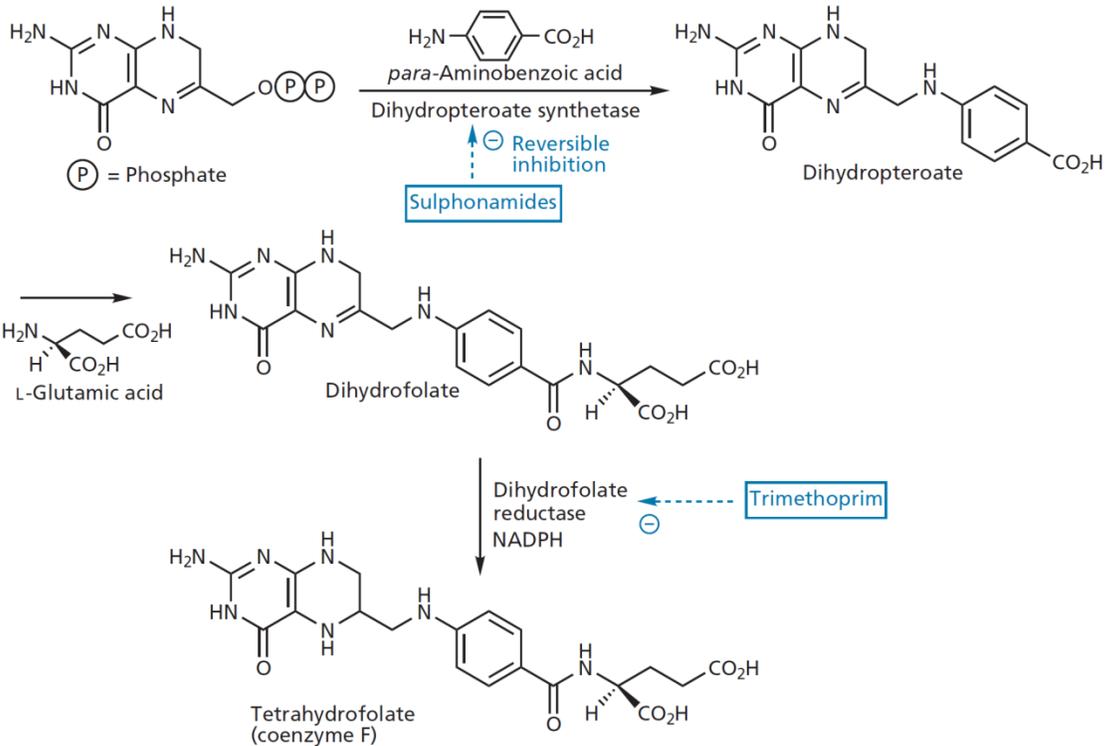


FIGURE 2 Substitution on the aniline nitrogen with benzoyl groups.

آلية التأثير *Mechanism of action*:

تعمل السلفوناميدات كمثبطات تنافسية لأنزيم **الديهيدرو بتيرووات سينثيتاز** وتنشط الاصطناع الحيوي لرباعي هيدرو الفولات في الخلايا الجرثومية. رباعي هيدرو الفولات هام في كل من الخلايا البشرية والجرثومية كونه تميم أنزيمي يقدم وحدات كربون واحدة لاصطناع البيريميدينات الضرورية من أجل اصطناع الـ *DNA*. وإذا تم منع اصطناع الـ *DNA* والبيريميدين فإنه لا يمكن للخلية أن تنمو وتتقسم.



آلية تأثير السلفوناميدات

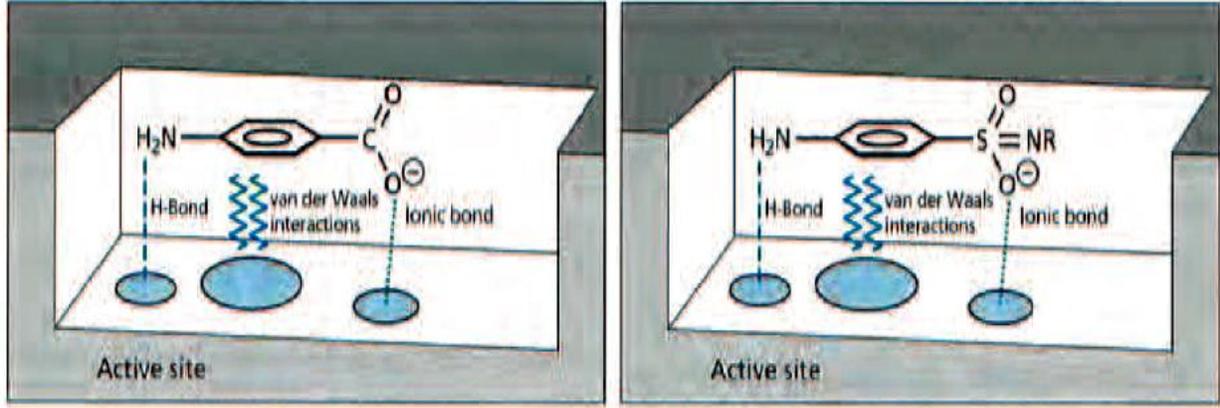
نلاحظ أن السلفوناميدات لا تقتل الخلايا الجرثومية بشكل فعال، لكنها تمنع على أية حال نمو الخلايا وتكاثرها، وهذا يعطي أجهزة الدفاع الذاتية للجسم الوقت الكافي للتعامل مع مصادرها وطردها من الجسم. العوامل المضادة للجراثيم التي تثبط نمو الخلية تصنف على أنها كابحة للجراثيم بينما تصنف العوامل كالبنسلين التي تقتل الخلايا الجرثومية بأنها قاتلة للجراثيم. وبما أن السلفوناميدات تعتمد على الجهاز المناعي السليم لإكمال العمل الذي بدأته فإنها ليست مقترحة للمرضى ذوي الجهاز المناعي الضعيف. وهذا يشمل مرضى الإيدز والمرضى الخاضعين للمعالجة الكيماوية للسرطان أو الذين تم نقل أعضاء لهم ويتناولون أدوية مثبطة للمناعة.

تعمل السلفوناميدات كمثبطات عن طريق محاكاة حمض البارامينو بنزويك (*PABA*) وهو أحد الركازات الطبيعية لأنزيم الديهيدرو بتيرواوت سينثيتاز. جزيئة السلفوناميد مشابهة بما يكفي في البنية للـ *PABA* لدرجة أن الأنزيم يتوهم فيستقبلها ضمن موقعه الفعال. وحالما تقوم بالارتباط فإنها تمنع الـ *PABA* من الارتباط. ونتيجة لذلك لا يتم اصطناع الديهيدرو بتيرواوت. وقد يتساءل المرء لماذا لا يربط الأنزيم السلفوناميد بمكون آخر من الديهيدرو بتيرواوت ليعطي مضاهناً للديهيدرو بتيرواوت حاوياً على هيكل السلفوناميد. هذا يحدث في الحقيقة لكن هذا يجعل الخلية غير جيدة على الإطلاق لأن المضاهني لا يتم قبوله في الأنزيم التالي في سبيل الاصطناع.

السلفوناميدات هي مثبطات أنزيم تنافسية وبالتالي فإن تثبيطها قابل للعكس *reversible*. وهذا يتوضح بعضويات محددة مثل العنقوديات والمكورات الرئوية والمكورات البنية التي يمكن أن تكتسب مقاومة باصطناع المزيد من *PABA*. وكلما زادت *PABA* الموجودة في الخلية كلما تمكنت من المنافسة بفعالية أكبر مع مثبط السلفوناميد ليصل موقع تأثير الأنزيم. وفي مثل هذه الحالات يجب زيادة مستويات جرعة السلفوناميد لتعيد نفس المستوى من التثبيط. يمكن للمقاومة تجاه السلفوناميدات أن ترتفع أيضاً بالطفرات التي تعدل الأنزيم الهدف كتلك التي تمتلك إلفة أقل تجاه السلفوناميدات أو بتناقص نفوذية غشاء الخلية تجاه السلفوناميد.

رباعي هيدرو الفولات ضروري بشكل واضح لبقاء الخلايا الجرثومية لكنه أيضاً حيوي لبقاء الخلايا البشرية، و هنا نتساءل لماذا لا تكون مركبات السلفا سامة للبشر؟ الجواب يكمن في حقيقة أن الخلايا البشرية تصطنع رباعي هيدرو الفولات بطريقة مختلفة فهي لا تحتوي على أنزيم الديهيدرو بتيرواوت سينثيتاز. ففي الخلايا البشرية يتم اصطناع رباعي هيدرو الفولات من حمض الفوليك الذي يتم الحصول عليه من الغذاء كفيتامين. يدخل حمض الفوليك عبر الأغشية الخلوية بواسطة البروتين الناقل.

يمكننا الآن التساؤل "إذا كان من الممكن للخلايا البشرية أن تكتسب حمض الفوليك من القوت، فلماذا لا يمكن للخلايا الجرثومية أن تفعل الشيء ذاته ثم تحوله إلى رباعي هيدرو الفولات؟" في الحقيقة فإن الخلايا الجرثومية غير قادرة على اكتساب حمض الفوليك لكونها تفتقر إلى البروتين الناقل الضروري المطلوبة من أجل نقلها عبر غشاء الخلية.



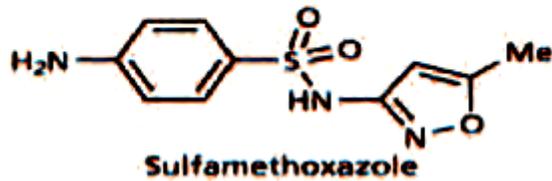
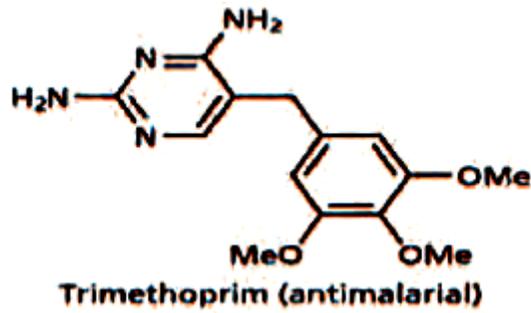
السلفوناميد يمنع *PABA* من الارتباط عن طريق محاكاة الـ *PABA*

وبالمختصر فإن نجاح السلفوناميدات تعود إلى اختلافين استقلابيين أساسيين بين الخلايا الثديية والجرثومية.

- تمتلك الجراثيم أنزيماً مناسباً غير موجود في الخلايا الثديية.
- تقتقر الجراثيم إلى البروتين الناقل الذي يسمح لها باكتساب حمض الفوليك من خارج الخلية.

أمثلة عن مضادات الاستقلاب الأخرى:

مضادات الاستقلاب الأخرى في الاستخدام الطبي تشمل التريميتوبريم ومجموعة من المركبات المعروفة باسم السلفونات والتي تستخدم كمضادة للجذام.



أمثلة عن مضادات الاستقلاب في الاستخدام الطبي

التريميتوبريم *Trimethoprim*:

موافقة الـ *FDA* عام ١٩٨٠ ويمكن استخدامه دون مشاركة مع *SMX*

التريميتوبريم *TMP* هو بنية ثنائي أمينو البيريبيدين الفعالة فموياً التي تمت المصادفة عليها لتكون مضاد جراثيم عالي الانتقائية، وعامل مضاد للملاريا. وهي تؤثر على **ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات** وهو الأنزيم الذي يقوم بتحويل ثنائي هيدرو الفولات إلى رباعي هيدرو فولات، مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الـ *DNA* ونمو الخلية.

ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات موجود في الخلايا الثديية وكذلك في الخلايا الجرثومية لكن الطفرات عبر ملايين السنين قد أدت إلى اختلاف ملحوظ في البنية بين الأنزيمين ولذلك فإن التريميتوبريم يعرف ويثبط الأنزيم الجرثومي بشكل أقوى. وفي الحقيقة فإن التريميتوبريم أكثر فعالية بمئة ألف مرة في الإنزيم الجرثومي.

التريميتوبريم يعطى غالباً بالمشاركة مع السلفوناميد السلفاميتوكسازول *SMX* في محضر يدعى باسم الكوتريموكسازول. يثبط السلفوناميد اندماج الـ *PABA* ضمن ثنائي هيدرو بتيرواوت بينما يثبط التريميتوبريم أنزيم ريدوكتاز ثنائي هيدرو الفولات. ولذلك فإنه يتم تثبيط أنزيمين في طريق اصطناع حيوي واحد. وهذه طريقة فعالة جداً في تثبيط طريق الاصطناع الحيوي وتمتلك ميزة أن جرعات الدوائين تصبح أقل لتبقى في المستوى الآمن. وللحصول على نفس المستوى من التثبيط باستخدام دواء مفرد فإن مستوى الجرعة يجب أن يكون أعلى بكثير مما يؤدي إلى تأثيرات جانبية محتملة. وهذه الطريقة توصف بأنها "الحجب المتوالي" *sequential blocking*.

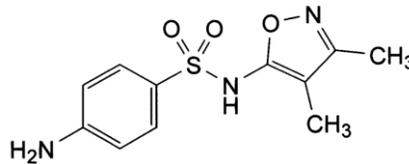
لقد لوحظ وجود مقاومة تجاه التريميتوبريم في ذراري الإشريكية القولونية التي تنتج نوعاً جديداً من الأنزيم الهدف الذي يمتلك فعالية أقل تجاه الدواء.

الكشف والمعايرة:

تكشف المجموعة الامينية الاولية العطرية بتفاعل الديأزة
تكشف نواة البنزن بالتفاعل مع ماء البروم حيث يزول لون البروم.
يكشف الكبريت بالاكسدة بالماء الاوكسجيني الكثيف بوجود حمض الكبريت وهنا تترسب الكبريتات الناتجة بالباريوم.
يعتبر طيف ما تحت الأحمر بمثابة البصمة لكل مركب.

١ - المعايرة في وسط لاماني

Sulfafurazol



$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ 267.3

ASSAY

Dissolve 0.200 g in 50 ml of acetone R. Titrate with 0.1 M tetrabutylammonium hydroxide using a 4 g/l solution of thymol blue R in methanol R as indicator.

1 ml of 0.1 M tetrabutylammonium hydroxide is equivalent to 26.73 mg of $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

معايرة لحمض ضعيف في وسط لا مائي

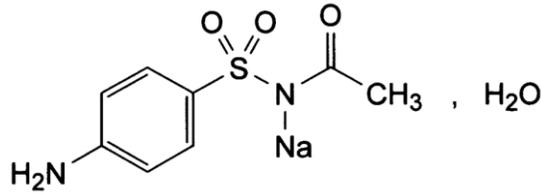
الاسيتون: مذيب محب للبروتون يزيد من حموضة المركب

تترا بوتيل هيدروكسيد كاشف.

٢- معايرات الديازة:

المبدأ: تحويل الأمين العطري الأولي إلى ملح ديازونيوم باستخدام نترت الصوديوم المحمض $NaNO_2$ ، يضاف قليل من اليوديد إلى مزيج المعايرة و عند انتهاء التفاعل فإن اول قطرة من زيادة حمض النتروز تقلب اليوديد إلى يود حر (هلامة النشا).

مثال سلفاسيتاميد (ضمن القطورات العينية):



ASSAY

Dissolve 0.500 g in a mixture of 50 ml of water R and 20 ml of dilute hydrochloric acid R. Cool the solution in iced water and carry out the determination of **primary aromatic amino-nitrogen** (2.5.8), determining the **end-point electrometrically**.

1 ml of 0.1 M sodium nitrite is equivalent to 23.62 mg of $C_8H_9N_2NaO_3S$

٣- مقياس البروم:

وهنا يتفاوت المكافئ من جزيئة سلفا لأخرى (يحتاج السلفاغوانيديين لأربع ذرات بروم أما لسلفاثيازول لست)

٤- الطريقة اللونية:

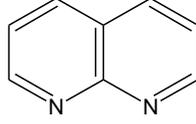
تعطي مركبات السلفا مشتقات الأزو الملونة وهنا نحسب التركيز بتحضير سلسلة عيارية.

ثانياً: الكينولونات:

العوامل المضادة الجرثومية الكينولونية والفلوروكينولونية مفيدة بشكل خاص في معالجة التهابات السبيل البولي وأيضاً في معالجة التهابات التي تطور مقاومة للعوامل الجرثومية الأخرى. فيما يخص التهابات السبيل البولي فإن العوامل التي تستخدم لهذا الغرض تتطلب توافر ثلاث خواص: الامتصاص الجيد عند تقديمها فموياً، الفعالية تجاه سلبيات الغرام الشائعة المسببة لانتانات الجهاز البولي وأن تكون تراكيزها ضمن البول أعلى نسبياً من تلك البلازمية.

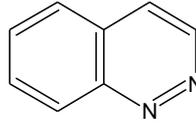
تتضمن الكينولونات وفق البنية الكيميائية ثلاثة زمر وهي

النافثيريديينات (حمض ناليديكسيك، اينوكساسين) تحوي النواة التالية:



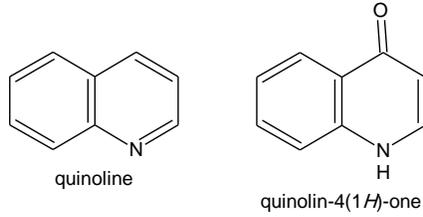
1,8-naphthyridine

السينولونات (سينوكساسين) تحوي النواة التالية:



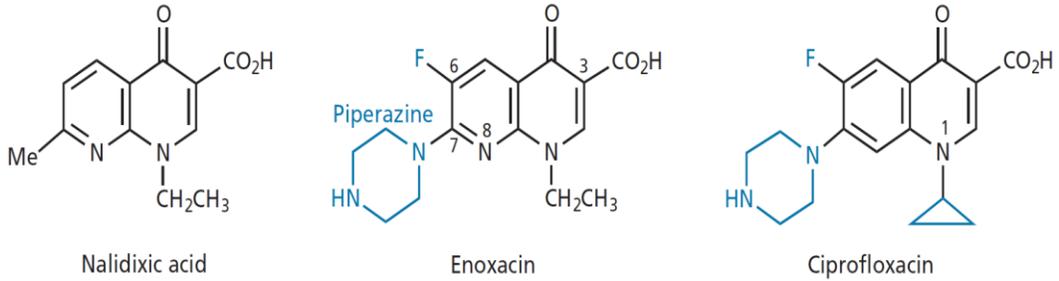
cinnoline

الكينولونات (سيبروفلوكساسين، نورفلوكساسين، لوميفلوكساسين) وتحوي النواة التالية:



quinoline

quinolin-4(1H)-one



Nalidixic acid

Enoxacin

Ciprofloxacin

الكينولونات والفلوروكينولونات (الجيل الأول والثاني)

حمض الناليديكسيك كان أول عامل فعال علاجياً في هذا النوع من المركبات وقد تم اصطناعه عام ١٩٦٢ ومن ثم تم اصطناع مضاھنات مختلفة لكنها لم تقدم أفضلية عظمى وبقي الأمر كذلك حتى تم تطوير الإينوكساسين الذي أظهر تحسناً في الفعالية واسعة الطيف.

علاقة البنية بالتأثير:

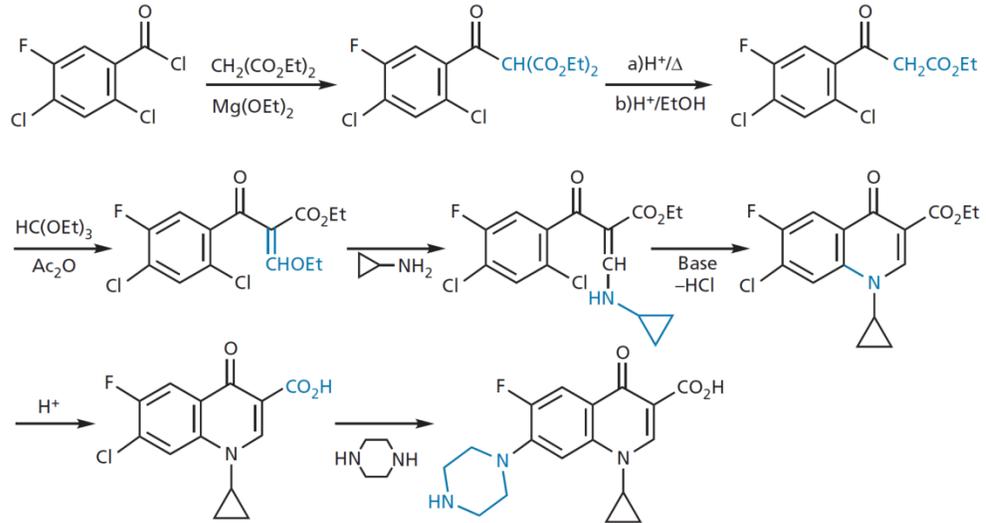
- ذرة الفلور المفردة في الموقع ٦ تزيد بشكل ملحوظ من الفعالية كما تزيد من القبط إلى داخل الخلية الجرثومية.
- المتبادل الأساسي (حلقة البيرازينيل) في الموقع ٧ مفيداً لعدد من الأسباب الحركية الصيدلانية بسبب قدرة هذا المتبادل على تشكيل تذبذب مع زمرة الحمض الكربوكسيلي في الموقع ٣.

- وجود متبادل حلقي البروبيل في الموضع ١ يزيد أيضاً من الفعالية واسعة الطيف.
- يؤدي استبدال النترجين في الموقع ٨ بالكربون (مشتق *isoster*) إلى إنقاص التأثيرات الجانبية وزيادة الفعالية ضد العنقودية المذهبية (هذا أعطى السيبروفلوكساسين ، وهو المركب الأكثر فعالية في الفلوروكينولونات ضد الجراثيم سلبية الغرام).
- وجود متبادل في الموقع ٢ يضعف الفعالية أو يلغيها.

اصطناع السيبروفلوكساسين

Synthesis of ciprofloxacin

اصطناع السيبروفلوكساسين هو سبيل من سبع مراحل وهو قابل للتطبيق في مجال واسع من الفلوروكينولونات. وهو يشمل تركيب حلقة البيريدون على الحلقة العطرية والذي يحتوي بالفعل على متبادل الفلور. يدمج متبادل حلقي البروبيل قبل إغلاق الحلقة، ويتم إضافة متبادل البيبيرازينيل في المرحلة الأخيرة من الاصطناع.



تنشط الكينولونات والفلوروكينولونات انتساخ وتضاعف *DNA* الجرثومي عن طريق تثبيت المعقد المتشكل بين *DNA* وأنزيمات التوبوايزوميراز:

في الجراثيم إيجابية الغرام تبدي المعقدات المثبتة بين *DNA* والتوبوايزوميراز *IV* والأدوية انتقائية أكبر بألف مرة تجاه الأنزيم الجرثومي مقارنة مع المعقد البشري.

في الجراثيم سلبية الغرام يكون الهدف الأساسي للفلوروكينولونات هو المعقد بين *DNA* وأنزيم التوبوايزوميراز *II* الذي يدعى باسم *DNA Gyrase*.

لقد تم اصطناع عدد كبير من الفلوروكينولونات. هذه العوامل التي تمتلك فعالية جيدة وتحتوي جميعها نظام ثنائي الحلقة متضمناً حلقة بيريدون وحمض كربوكسيلي في الموقع ٣.

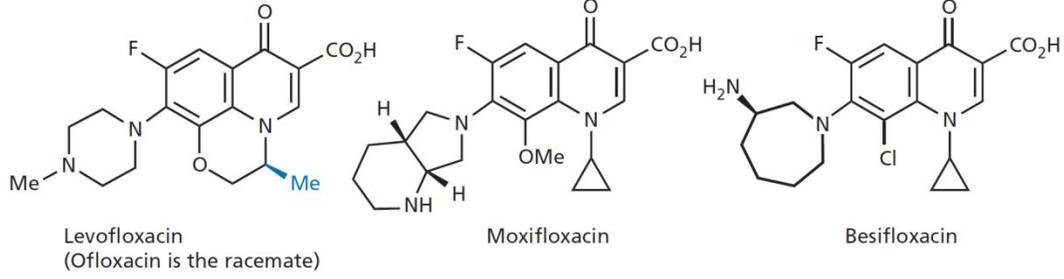
المشكلة في الجيلين الأول والثاني من الفلوروكينولونات:

تظهر بشكل عام فعالية متوسطة تجاه العنقوديات المذهبة مع تطور سريع للمقاومة.

تظهر فعالية ثانوية تجاه الجراثيم اللاهوائية والمكورات الرئوية.

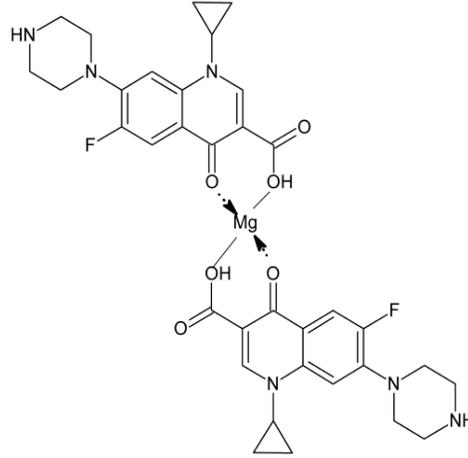
الجيل الثالث من الفلوروكينولونات: الأوفلوكساسين والليفوفلوكساسين والموكسيفلوكساسين

يملك الأوفلوكساسين مركز عدم تناظر وبيع على شكل مزيج راسيمي لكل المتناظرين أحدهما فعال والآخر غير فعال. الليفوفلوكساسين (الميسر) هو المصاوغ *enantiomer* الفعال للأوفلوكساسين وهو أقوى بمرتين من المتوقع.



ملاحظات هامة:

تبدي الكينولونات بشكل خاص سمية ضوئية وحساسية تجاه الضوء وخاصة مركب لوميفلوكساسين. تميل بعض الفوروكينولونات كالسيبروفلوكساسين والنورفلوكساسين لتشكيل بلورات مترسبة في حال كان البول قلوياً. لا يجوز تقديم الكينولونات مع مضادات الحموضة بسبب تشكيل معقد غير قابل للامتصاص. من التأثيرات الجانبية الشائعة للكينولونات حدوث انفصال في الاوتار مما يستوجب توقف المعالجة. تسبب الكينولونات اضطرابات في النوم وارتجافات بسبب تأثيرها المضاد لـ *GABA* في مستوى الدماغ.

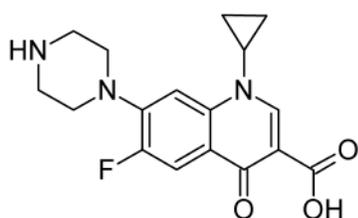


تمتلك الأجيال ٢ و ٣ من الفلوروكينولونات لزمرتي كاربوكسيل ومجموعة بيبيرازين مما يجعلها ثنائية الشحنة *zwitterionic*.

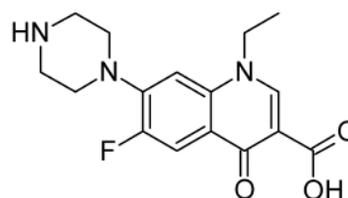
TABLE 6.6 Dissociation and Isoelectric Constants for Antibacterial Quinolones

Quinolone	pK ₁ ^a	pK ₂ ^a	pI ^a	QH ^{+/-} /QH ⁰
Nalidixic acid	6.03	—	—	—
Norfloxacin	6.39	8.56	7.47	118
Enoxacin	6.15	8.54	7.35	238
Ciprofloxacin	6.08	8.73	7.42	444
Ofloxacin	5.88	8.06	6.97	146
Lomefloxacin	5.65	9.04	7.35	3,018

تميل بعض الكينولونات كالسيبروفلوكساسين ونورفلوكساسين بجرعات عالية وضمن شروط بول قلووية للتسبب بسبب قلة انحلالية الشكل ثنائي الشحنة المتشكل.



Ciprofloxacin



norfloxacin

المظاهر السريرية للكينولونات والفلوروكينولونات

Clinical aspects of quinolones and fluoroquinolones

حمض الناليديكسيك فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام ومفيد في المعالجة قصيرة الأمد لالتهابات السبيل البولي غير المعقدة. يمكن تناوله فمويًا، لكن الجراثيم لسوء الحظ يمكن أن تطور مقاومة سريعة له. يعطى بجرعة ٤/غ باليوم للبالغين موزعة على جرعات كما ويسبب آثار جانبية كالاسهال والصداع **ويجب توقف المعالجة لدى التعرض الشديد للشمس أو تمزق الاوتار.**

يمتلك **الإينوكساسين** طيفاً من الفعالية متزايداً بشدة ضد الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام. كما أنه يظهر تحسناً في الامتصاص الفموي والتوزع النسيجي والثباتية تجاه الاستقلاب وكذلك تحسين مستوى وطيف الفعالية خاصة ضد الجراثيم سلبية الغرام كالزائفة الزنجارية.

يستخدم **السيبروفلوكساسين** في معالجة مجال كبيرة من الالتهابات بما يشمل السبل البولية والتنفسية والهضمية (كإسهال المسافرين والتهابات الامعاء الذي تسببه سلبية الغرام كالصمات والشيجيلا والايشيريشيا والسالمونيلا) وكذلك التهابات الجلد والنسج الرخوة والعظام والمفاصل الجرثومي. كما أنه يستخدم في السيلان البني وتجرثم الدم، وكجزء من مجموعات أدوية الجمرة. لقد توضح أن السيبروفلوكساسين قد يكون العامل المضاد للجراثيم الأكثر فعالية في السوق. وعلى عكس حمض الناليديكسيك فإن المقاومة تجاه الفلوروكينولونات بطيئة الظهور لكنها عندما تظهر فإنها تكون غالباً بسبب آليات تدفق الأيونات خارج الخلية. آلية المقاومة الأقل شيوعاً هي الطفرات في أنزيمات التوبوايزوميراز والتي تقلل إفتها لهذه

العوامل، وتغير في البورينات *porins* (بروتينات) في الغشاء الخارجي لسليبات الغرام. يعطى بمقدار ٢٥٠ او ٥٠٠ او ٧٥٠ ملغ موزعة على جرعتين وبمقدار ٧,٥ إلى ١٥ ملغ /كغ من الوزن للطفل.

تظهر فلوروكينولونات الجيل الثالث تحسناً في الفعالية ضد المكورات الرئوية بينما تحافظ على الفعالية ضد الجراثيم المعوية.

يعطى الأوفلوكساسين فموياً او بالتسريب الوريدي لمعالجة التهابات السبيل البولي والتهابات السبيل التنفسي السفلي والتهابات الجلد والنسج الرخوة. وتجرثم الدم والسيلان البني. توافره الحيوي ٩٥ حتى ١٠٠% ويستعمل في التهابات الاحليل وعنق الرحم ويجب ايقاف المعالجة في حال حدوث تمزق اوتار.

يمتلك الليفلوكساسين فعالية أكبر تجاه المكورات الرئوية من السيبروفلوكساسين وهو خط معالجة ثانٍ في التهاب الرئة المكتسب في المجتمع (وليس في المشفى)، كما أنه يستخدم في التهاب الجيوب الحاد والتهاب القصبات المزمن والتهابات الطرق البولية والتهابات الجلد والنسيج المرن.

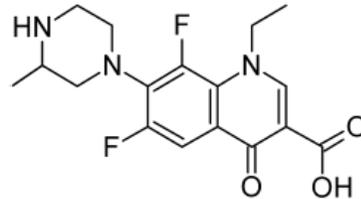
يمتلك الموكسيفلوكساسين فعالية أكبر تجاه المكورات الرئوية من السيبروفلوكساسين. يستخدم في معالجة التهاب الجيوب، وكخط علاج ثانٍ لالتهاب الرئة المكتسب في المجتمع.

لوميفلوكساسين: (يحتوي ذرتي فلور) يعطى بجرعة واحدة يومياً لأجل:

التهاب القصبات الي تسببه المستدمية النزلية

الوقاية من انتانات الجهاز البولي التالية لجراحة الإحليل

يسبب اعلى نسبة إصابة تحسسية.



المقايضة:

يقايس سيبروفلوكساسين كأساس ضعيف في وسط لا مائي حيث تكون ذرة الازوت الطرفية في البيبريدين هي المعنية.

Dissolve 0.300 g in 80 ml of *glacial 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 33.14 mg of $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.