

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**



GRADO EN FARMACIA

PROMOCIÓN 2010-2015

**ANTIBACTERIANOS. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y  
QUIMICOFARMACÉUTICOS**

AUTOR: PABLO ANDRÉS PINOS BECERRA

DNI: 51493660-H

TUTOR: GIORGIO GIORGI

CONVOCATORIA: 30 junio de 2015

# INDICE

---

<b>INDICE .....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSION .....</b>	<b>7</b>
REVISION Y PANORAMA ACTUAL DE LAS SULFAMIDAS ANTIBACTERIANAS.....	7
PARTE EXPERIMENTAL. SINTESIS DE SULFATIAZOL .....	13
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>16</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>17</b>

# RESUMEN

---

En la actualidad y gracias a los continuos avances de la investigación farmacológica muchas de las terapias antibacterianas tradicionales han quedado relegadas a un segundo plano tanto por su ineficacia como por la aparición de mejores alternativas. No obstante, grupos como las sulfamidas son un nicho magnifico para la investigación al ser moléculas con un enorme potencial y cuya manipulación química lleva años siendo objeto de estudio, tanto de forma científica como didáctica. El objetivo será demostrar la relevancia de las sulfamidas como antibacterianos e intentar reproducir un experimento para comprobar si es posible implementarlo para estudiantes universitarios. Los resultados son claros. Las sulfamidas son actualmente una terapia de segunda elección en casi todas las patologías en las que están indicadas, pero en los últimos años han aparecido nuevas indicaciones por diferentes actividades recientemente descubiertas. En cuestión al protocolo experimental, es posible que la modificación de las condiciones empíricas condicionase desde un principio el fracaso del experimento.

# ABSTRACT

---

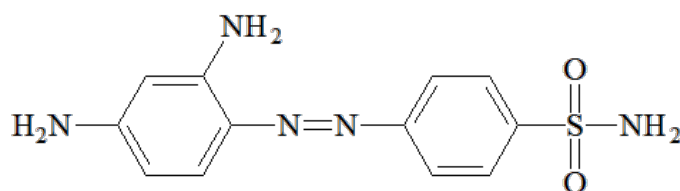
Nowadays thanks to the relentless advances in drug development many of the antibacterial therapies have been left aside due to both their inefficacy and the surge of better alternatives. However, terapeutical groups such as sulphonamides are an excellent niche for research because they are molecules which hold a great potential and whose chemical manipulation has been widely studied, both from a scientific and a didactic point of view. The main objective will be to prove the relevanceas antibacterial entities and to try to conduct an experiment in order to prove if it is possible to implement it with university students. Results leave no place for doubt. Sulphonamides are currently a second-choice drug in nearly every single disease in which they are prescribed, but in the last years new prescriptions have appeared due to recently discovered actions. Regarding the experimental protocol used, it is likely that the modification of the empirical conditions led from the beginning to the failure of the experiment.

# INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

---

La época actual, en lo que se refiere a terapia antimicrobiana, no tiene nada que ver con las terapias utilizadas años atrás. En los primeros años del siglo XX el médico alemán Paul Ehrlich pensó que un producto químico con toxicidad selectiva que pudiera matar a microorganismos patógenos pero no a células humanas sería un gran avance. Esa molécula todavía no descubierta fue descrita como una “bala mágica”. Fue en 1904 cuando encontró el colorante tripán rojo como una sustancia activa contra el protozoo de la especie *Trypanosoma brucei*.<sup>1</sup>

Años más adelante, la industria química alemana I.G Farbenindustrie comenzó una larga búsqueda de agentes antimicrobianos. Se estudiaron decenas de productos, hasta que se descubrió cierto tinte para cueros, el rojo Prontosil (figura 1) resultaba inocuo para los animales y protegía por completo a los ratones contra los estreptococos y estafilococos patógenos<sup>1</sup> Estos resultados se publicaron en el año 1935, y en ese mismo año los científicos franceses Jaques y Therese Trefouel demostraron que el rojo Prontosil se metabolizaba en sulfanilamida, dando lugar a la aparición de los profármacos.<sup>234</sup>



**Fig. 1** Estructura del rojo Prontosil

La historia continuo, y a finales de los años 40 dos investigadores de la universidad de Oxford, Howard Florey y Chain reiniciaron los trabajos comenzados por Alexander Fleming 12 años atrás, logrando aislar la penicilina pero solo a un 10% de pureza. No obstante, sí que se consiguió demostrar su eficacia en infecciones estreptocócicas. Tiempo después mediante avances en técnicas de fermentación desarrolladas por la Clínica Mayo y la universidad de Yale permitieron producir la penicilina a gran escala, hasta tal punto que rápidamente formo parte del arsenal médico de las fuerzas aliadas en la segunda guerra mundial<sup>5</sup>

Otro gran paso hacia la terapéutica actual fue el estudio del suelo desarrollado por el microbiólogo Selman Waksman y sus colaboradores, que iniciaron un estudio del suelo para encontrar sustancias que antagonizaran el crecimiento de bacterias patógenas. De esa manera, dichos científicos lograron aislar 10 microorganismos

potencialmente productores de efectos antibióticos. Waksman llamo a esta sustancia “estreptomina”, cuya efectividad se probó en enfermedades que la penicilina no podía tratar, como infecciones urinarias, la tularemia o la tuberculosis. Había nacido una nueva familia de antibióticos, los aminoglucósidos, que, si bien presentaban un

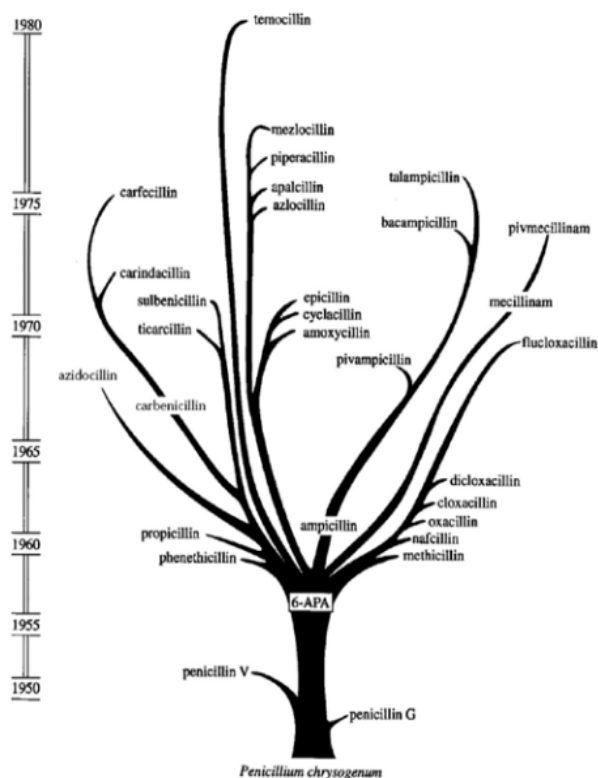
perfil de toxicidad distinto y más relevante que las penicilinas, se mantienen dentro del arsenal terapéutico actual<sup>6</sup>. Al mismo tiempo, en 1948 Benjamín Duggar estudiaba una nueva sustancia de “amplio espectro”, la clortetraciclina, que es su momento fue nombrada como aureomicina.

Después de todos estos descubrimientos la investigación en diferentes laboratorios alrededor del mundo dio sus frutos en los años subsiguientes con la introducción de la mayor parte de los antibióticos conocidos (Tabla 1)<sup>7</sup>.

Año	Evento
1929	Descubrimiento de la penicilina
1932	Descubrimiento del prontosil. Identificación de las sulfonamidas
1939	Descubrimiento de la gramicidina
1942	Introducción de la penicilina
1943	Descubrimiento de la estreptomina (aminoglucósidos)
1943	Descubrimiento de la bacitracina
1945	Descubrimiento de las cefalosporinas
1947	Descubrimiento del cloranfenicol
1948	Descubrimiento de la clortetraciclina
1952	Descubrimiento de la eritromicina
1956	Descubrimiento de la vancomicina
1957	Descubrimiento de la rifampicina
1959	Introducción de los nitroimidazoles
1960	Síntesis e introducción de la metilicina
1961	Introducción de la ampicilina
1962	Introducción del ácido nalidixico
1963	Descubrimiento de la gentamicina
1964	Introducción de las cefalosporinas
1970	Introducción de la trimetoprima
1972	Introducción de la minociclina
1980	Introducción de la norfloxacina (fluoroquinolonas)
1993	Azitromicina y claritromicina
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas)
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos)

**Tabla 1.** Cronología del descubrimiento e introducción en la terapéutica de los antimicrobianos

En paralelo al descubrimiento de los antibióticos naturales, la síntesis química continuó a través del camino iniciado por las sulfonamidas y sus derivados. Las posibles modificaciones de las que era susceptible el núcleo químico 6-aminopenicilánico (6-APA) permitió incorporar distintas cadenas laterales, iniciando el camino para las penicilinas semisintéticas con la metilicina en 1960 y la ampicilina en 1961 (figura 2)<sup>8</sup>.



**Fig. 2** Desarrollo de las penicilinas semisintéticas (adaptado de Rollison G.N.)

# OBJETIVOS

---

Los objetivos planteados para este trabajo de fin de grado (TFG) engloban tres grandes puntos:

- Realizar una revisión actualizada de uno de los grupos terapéuticos antimicrobianos más importantes: Las sulfamidas.  
Detallar su relevancia vigente mediante la investigación de la terapéutica actual .y comparar con los medicamentos comercializados actualmente para estimar sus posibles futuras indicaciones.
- Elaborar en una parte experimental un protocolo de prácticas enfocado a alumnos de la asignatura “Química Farmacéutica”, correspondiente al plan Bolonia de la Facultad de Farmacia (Universidad Complutense de Madrid)
- Demostrar la adquisición de las competencias, tanto básicas, generales y transversales detalladas en la ficha docente del programa de la asignatura, necesarias para la adquisición de las diferentes capacidades, conocimientos, habilidades y pensamientos que de manera integral conforman al estudiante como un profesional cualificado.  
De manera más estricta, este TFG tiene como finalidad demostrar todo el conocimiento adquirido de vanguardia en determinadas ramas del conocimiento, y, apoyándose en el, formular una hipótesis y contestarla de manera razonada. Asimismo, otro de los puntos más importantes es la obtención de razonamiento crítico.

# MATERIAL Y METODOS

---

La principal herramienta para el estudio de las sulfamidas y su uso en la clínica actual fue el acceso a artículos científicos publicados en bases de datos científicas como “pubmed” o “sciencedirect”. Debido a que muchos artículos son de pago, se accedió a su contenido mediante el consorcio madroño, que es un convenio existente por el cual la Universidad Complutense de Madrid permite el acceso a los estudiantes de forma gratuita.

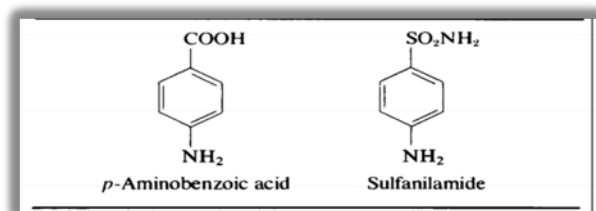
Para la parte experimental, se empleó un protocolo descrito en Journal of chemical education, titulado “A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes.”<sup>22</sup>

## RESULTADOS Y DISCUSION

---

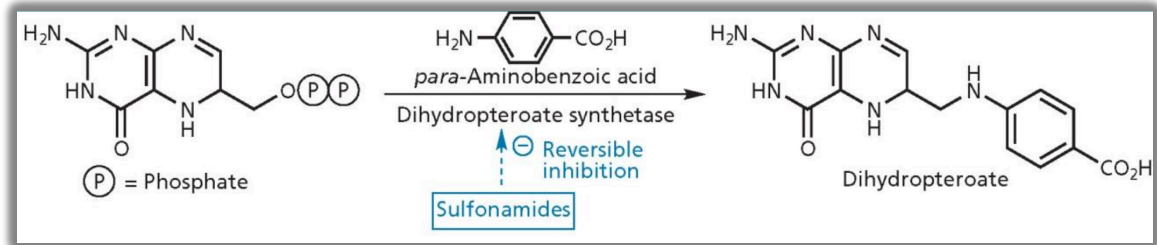
### REVISION Y PANORAMA ACTUAL DE LAS SULFAMIDAS ANTIBACTERIANAS

La actividad de las sulfamidas como compuestos antibacterianos se debe principalmente a su analogía estructural con precursores naturales del ciclo de las purinas. Esta analogía permite inhibir selectivamente un punto en concreto de la síntesis de un derivado del ácido fólico que es indispensable para la supervivencia celular. Además, las diferencias cualitativas en el equipo enzimático de agentes microbianos y los seres humanos nos proporciona un lecho magnífico para la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos.



**Fig. 3.** Analogía entre las sulfamidas y el ácido aminobenzoico

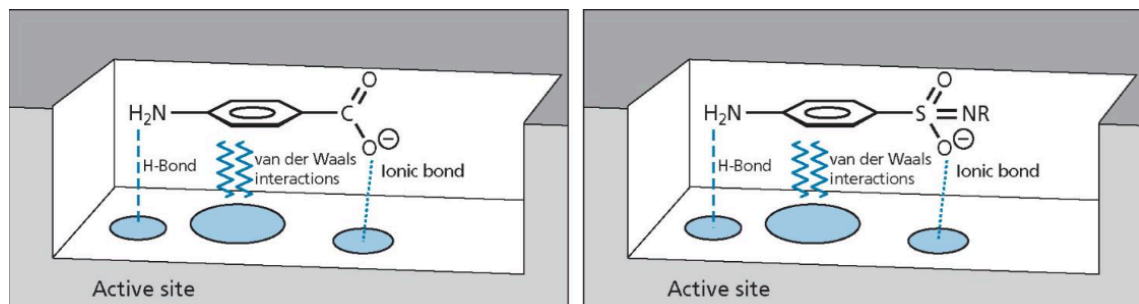
Estas diferencias se basan en la impermeabilidad de las bacterias con respecto al ácido dihidrofólico, precursor de las purinas. Su forma de obtenerlo es sintetizarlo a partir del ácido *p*-aminobenzoico mediante rutas enzimáticas que pueden inhibirse competitivamente.



**Fig. 4.** Paso sintético del PABA a dihidropteroato

Un añadido es la capacidad del hombre y los animales de formar el ácido dihidrofólico a partir del ácido fólico presente en la dieta, y que las sulfamidas no interfieran en su metabolismo, apareciendo así una toxicidad selectiva (Fig. 4)

Como cualquier otro compuesto químico, la forma ionizada se encuentra en equilibrio con una forma protonada. Solo las formas ionizadas interactúan con la enzima, al situarse las cargas espacialmente de una forma determinada (Fig. 5). No obstante, dichas formas no se transportan bien al interior celular, de forma que el pKa debe ser regulado mediante la sustitución adecuada en el nitrógeno del grupo sulfonamida. La ionización aumenta con un grupo atrayente de electrones.

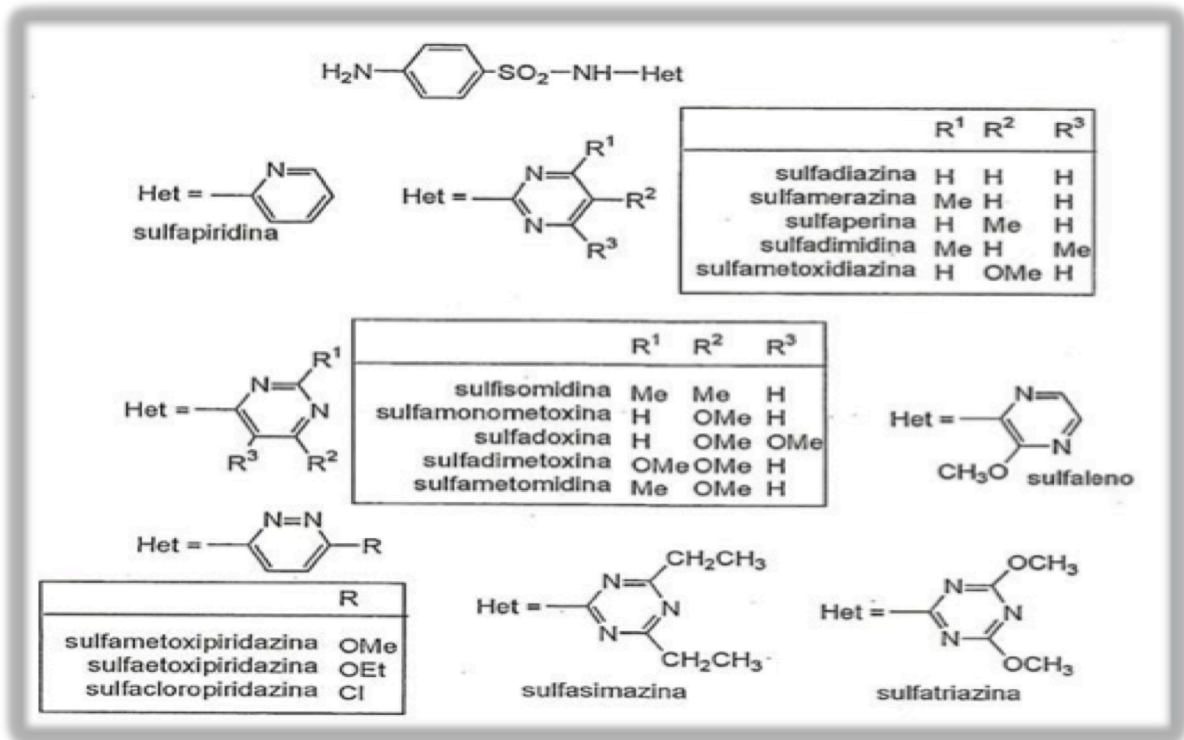


**Fig. 5.** Analogía espacial entre el ácido *p*-aminobenzoico y las sulfamidas

Desde su desarrollo, existen sulfamidas que no poseen grupos ionizables adicionales, por lo que pueden utilizarse en infecciones gastrointestinales, ya que



permanecen en el intestino. Las formas mas hidrosolubles en cambio se pueden emplear en infecciones urinarias y para infecciones sistémicas se utilizan formas mas lipófilas, ya que esta propiedad les confiere una semivida mayor.<sup>9</sup>



**Fig. 6.** Diferentes sulfamidas en función de los sustituyentes.

La disposición espacial nos permiten conocer los centros activos de las moléculas y la capacidad de inhibir competitivamente a la enzima Dihidropteroato sintasa. La figura 6 muestra ejemplos de sulfamidas antibacterianas en función del sustituyente que presentan en el nitrógeno del grupo sulfonamida.

Un punto clave en la evolución de estos medicamentos ha sido la manifestación del efecto hipoglucemiante descrita en los enfermos tratados con los primeros antiinfecciosos. Esto fue debido a que las sulfonilureas presentan en su estructura el anillo en posición *para* estimulaba células beta de los islotes de Langerhans, aumentando los niveles de insulina en sangre, si bien este efecto tampoco es de utilidad en la actualidad por la presencia de otras moléculas de mejor perfil farmacológico.

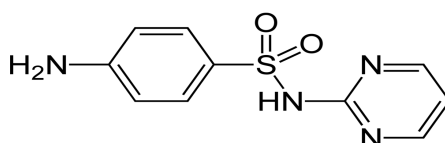
Recientemente también se ha descrito por el grupo de De Clercq un compuesto dodecacíclico que presenta actividad antivírica frente a VIH al disminuir la expresión del receptor CD4+.<sup>10</sup>

Conjuntamente, la síntesis química ha conseguido conseguir compuestos tan variados como los triptanes, que se usan como agentes antimigrañosos<sup>11</sup>; edulcorantes, al incorporar el grupo sulfonamida a un ciclo e incluso derivados con cierta actividad ansiolítica como la ipsapirona<sup>12</sup>.

Para centrarnos específicamente en la disponibilidad clínica de los derivados de sulfamidas con actividad bactericida y/o bacteriostática, se consultaran medicamentos autorizados en el territorio español gracias al servicio de información de medicamentos (CIMA) dependiente de la AEMPS. Las especialidades comercializadas son las siguientes:

➤ **SULFADIAZINA (nombre IUPAC: 4-amino-N-(2pirimidil) bencenosulfonamina ) (Fig. 7)**

Sulfamida de perfil bacteriostático; por la presencia actual de resistencias es de uso limitado. Existen dos tipos de formas farmacéuticas comercializadas, una en crema que esta indicada en el tratamiento y prevención de infecciones en quemaduras de segundo y tercer grado<sup>13</sup>, y otra en comprimidos de 500mg indicados en la profilaxis de fiebre reumática, nocardiosis y toxoplasmosis en pacientes con VIH aunque el avance de otras terapias ha relegado a esta especialidad a ser una alternativa en caso de que los fármacos de primera línea fallen.



**Fig. 7.** Estructura de la sulfadiazina

➤ **SULFAMETIZOL (nombre IUPAC: 4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamina**

Antibiótico bactericida que abarca gérmenes habituales en infecciones urinarias. Principalmente cistitis, pielitis, pielonefritis. En combinación con fenazopiridina, que se excreta en forma activa por vías urinarias ejerciendo un efecto tópico selectivo, alivia el dolor y la disuria.<sup>14</sup>

➤ **SULFAMETOXAZOL (nombre IUPAC: 4-amino-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il) bencenosulfonamina)**

Utilizado únicamente en una asociación fija (5/1) con otro antibiótico de acción sinérgico, el trimetoprim. Actúa interfiriendo dos pasos de la síntesis bacteriana de ácido fólico. Hoy en día, su uso en clínica está limitado a un pequeño grupo de indicaciones.

Las formas farmacéuticas IM/IV están indicadas para tratar infecciones renales, urinarias, respiratorias y cutáneas producidas por gérmenes sensibles, como *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemofilus influenzae* y algunos anaerobios.

La forma farmacéutica oral es de 2ª elección en otitis media, exacerbación aguda de bronquitis crónica, infecciones genitourinarias, profilaxis de toxoplasmosis. Es un fármaco de 1ª línea en el tratamiento y prevención de neumonía por *Pneumocystis carinii*. También se emplea en el cancroide (granuloma inguinal venéreo), gonorrea y shigelosis.<sup>15</sup>

#### **CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS<sup>16</sup>**

Como contraindicación conjunta a los tres medicamentos está la alergia a sulfamidas, alergia a sulfonilureas antidiabéticas, tiazidas o inhibidores de la anhidrasa carbónica

La sulfadiazina es un medicamento que está contraindicado en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o diagnosticado de porfiria. Las reacciones adversas son infrecuentes, aunque moderadamente importantes. Las más habituales son molestias gastrointestinales, alteraciones psiquiátricas (depresión, insomnio, confusión, agitación) y ya raramente aparecen alteraciones sanguíneas, inmunológicas o dermatológicas.

El sulfametizol solo está contraindicado en embarazadas o mujeres en período de lactancia (previsiblemente por su falta de experiencia de uso en estos casos) y en pacientes con una insuficiencia renal grave.

Las reacciones adversas son molestias gastrointestinales; de manera ocasional vértigo y cefaleas; y excepcionalmente se presentan síndromes epidérmicos como el de Steven-Johnson, urticaria o prurito.

El sulfametoxazol es el medicamento con más experiencia de uso de los tres, por lo que su información es mucho más detallada.

Es un medicamento que esta contraindicado en pacientes con historial de porfiria, deficiencia con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, niños prematuros o menores de un mes, embarazadas o discrasias sanguíneas, especialmente anemia megaloblástica.

En relación a las reacciones adversas a esta especialidad, son en general leves y transitorias, aunque ocasionalmente pueden ser graves. El porcentaje de algún efecto adverso se eleva desde un 15% un 80% en pacientes afectados por el SIDA.

Las reacciones descritas son molestias gastrointestinales, dermatológicas, sanguíneas, problemas genitourinarios, hepatobiliares, neuropsiquiátricas, osteomusculares y otorrinolaringológicas.

De forma muy ocasional se han producido defunciones, debido a síndromes graves como el de Steven-Johnson, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas

## **RESISTENCIAS A SULFAMIDAS ANTIBACTERIANAS**

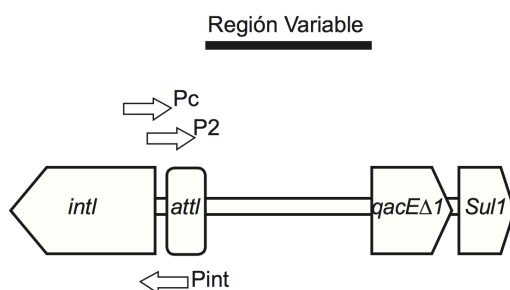
No cabe duda de que la situación mundial de resistencias a los antimicrobianos es un hecho preocupante, y ha sido abordado por su interés y actualidad por los especialistas en publicaciones de máximo prestigio<sup>17</sup>. Este hecho es mas relevante en nuestro país, lo cual tiene una relación directa con el elevado consumo de antibióticos que tiene lugar en nuestro entorno según han demostrado diversos estudios, ya que han probado que el aumento de la prevalencia en las resistencias, aunque no solo producidas por el aumento del consumo, sino también por otros factores.

El uso de las sulfamidas en la actualidad esta limitado exclusivamente a patologías muy concretas precisamente por el gran numero de resistencias que se han descrito. De no considerarlas, las sulfamidas serian un magnifico grupo de antibacterianos por su amplio espectro de actividad. La resistencia es un proceso creciente y generalizado, donde diferentes mecanismos de reducen la actividad de las sulfamidas. Entre estos mecanismos encontramos la disminución de la permeabilidad a los antibióticos, presencia de mecanismos de expulsión activa o la hiperproducción de la maquinaria enzimática que permiten producir la síntesis de acido fólico incluso a concentraciones sobreterapeuticas del fármaco<sup>18</sup>

La mayoría de las resistencias descritas se ocasionan por la adquisición de genes mutantes mediante elementos móviles. En el caso de las sulfonamidas se han descrito los genes *sul1*, *sul2* y *sul3*, que están relacionados con integrones y que codifican formas mutantes de la enzima dihidropteroato sintasa que no puede ser inhibida por el antibiótico.

Los integrones son piezas genéticas con tres elementos necesarios para la inserción y expresión de genes exógenos. Un fragmento que codifica una integrasa (intI) , una secuencia *attI* a la que se unen los genes en casetes que codifican diferentes mecanismos de resistencias y dentro de la intI, en el extremo 3', una secuencia

promotora (pc) a partir de la cual se transcriben los casetes de resistencia integrados (Fig. 8)<sup>19</sup>



**Fig. 8.** Estructura de los integrones

En ciertos estudios, se observan entre el 20 y el 40 % de bacterias resistentes, incluyendo *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas* spp, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* y *Streptococcus*. Cabe destacar el meningococo con más del 80 % de cepas resistentes.<sup>20</sup>

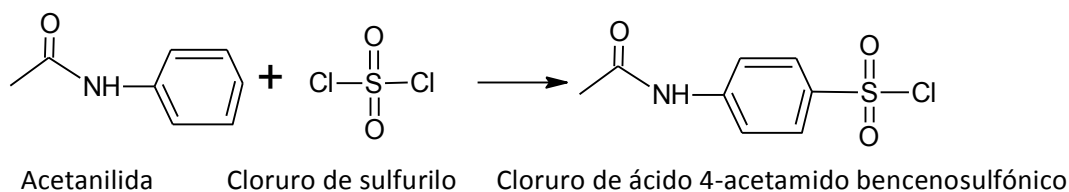
En resumen, se puede decir que las sulfonamidas son antimicrobianos económicos y eficaces para el tratamiento de infecciones debido a que sigue siendo efectivo en determinados microorganismos. Un buen ejemplo de ello es la dapsona para el tratamiento de pacientes en profilaxis de infecciones por *P. Carinii* en infectados por el VIH. No obstante, las resistencias y los efectos secundarios han conducido a un decrecimiento en el uso de sulfonamidas en el mundo industrializado en las últimas dos o tres décadas.<sup>21</sup>

## PARTE EXPERIMENTAL. SINTESIS DE SULFATIAZOL

La parte experimental realizada en este TFG ha sido propuesta por parte del tutor Giorgio Giorgi. Debido a los inconvenientes que causaba la síntesis de sulfanilamida como el largo refluo al que debía estar sometido el ácido 4-acetamidobenzenosulfónico o el trabajar con el amoníaco a temperatura de ebullición y sus consiguientes vapores, se ha propuesto la modificación de la síntesis de sulfanilamida por sulfatiazol, siguiendo un protocolo recogido en "A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes".

*Procedimiento descrito en guía de prácticas de QF II (año)*

**Síntesis del Cloruro de ácido *p*-acetamido bencenosulfónico.**

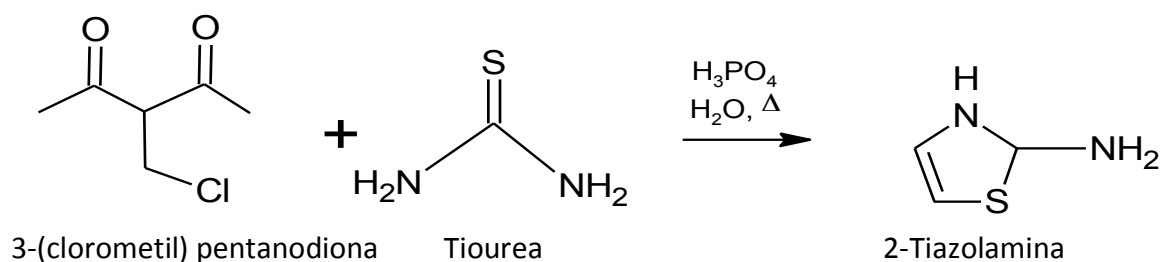


El procedimiento de la primera parte de la practica en estudio era equivalente, puesto que para la síntesis tanto de la sulfanilamida como del sulfatiazol es necesario partir del Acido *p*-acetamido bencenosulfónico.

Se inicio midiendo exactamente 10 mL del cloruro de sulfurilo (nombre IUPAC: dicloruro de sulfurilo) en un matraz de fondo redondo de 100 mL. A continuación se adicionaron 3,5 g de acetanilida (nombre IUPAC: N-fenilacetamida) en pequeñas proporciones para evitar pérdidas. La mezcla se lleva a ebullición con refrigerante durante 45 minutos. Transcurrido el tiempo, el contenido se vierte sobre hielo en un vaso de precipitados de 250 mL. El precipitado es el cloruro de ácido que se recoge por filtración, se pesa y guarda

*Procedimiento descrito en guía de prácticas QF (año)*

**Síntesis de la 2-tiazolamina**



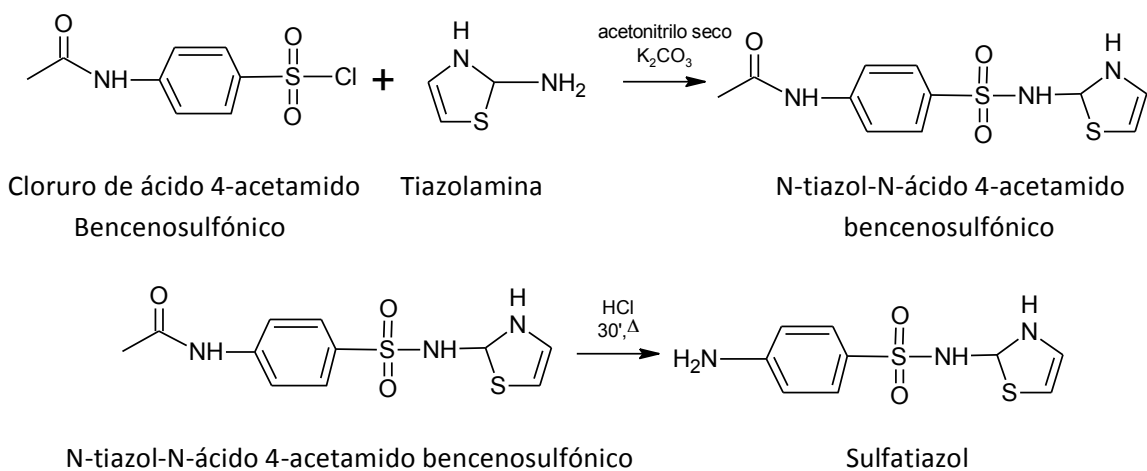
Para la síntesis de la tiazolamina (nombre IUPAC: 2,3 dihidro-1,3-tiazol-2-amina), el otro reactivo necesario para la síntesis del sulfatiazol se añadieron 10 mL de agua (procedentes de la red pública) y 1g de tiourea (nombre IUPAC: Tiourea) en un matraz de fondo redondo de 100 mL

A continuación, se añaden 1,55 mL de 3-(clorometil) pentanodiona y 5 gotas de ácido fosfórico y se ponen a reflujo durante 1 hora. Transcurrido el tiempo, se extrae el matraz, se neutraliza con hidróxido de sodio 12M y el precipitado se filtra a vacio para recogerlo.

Cabe señalar que fueron necesarias dos reacciones para obtener cantidad suficiente de tiazolamina.

*Procedimiento descrito en "A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes"<sup>22</sup>*

### Síntesis del sulfatiazol



Esta reacción se inicia con la pesada de 300 mg de tiazolamina más 1,51 mL de acetonitrilo seco a los que se adicionan 2 equivalentes de base (0,828 g de carbonato potásico) y 0,75 g del cloruro de ácido, todo en un matraz de fondo redondo.

Para iniciar el reflujo, es necesario colocar un tubo de cloruro de calcio ya que la reacción se tiene que dar en un medio totalmente anhidro.

Trascurridos una media hora, se acidifica el medio con 10 mL ácido clorhídrico 2M y se recoge el precipitado mediante filtración a vacío.

# CONCLUSIONES

---

Una vez concluida la parte experimental y la revisión bibliográfica las conclusiones que se extraen son las siguientes:

- Las sulfamidas son un grupo de antibióticos con un perfil de efectividad bajo, a pesar de la alta actividad que teóricamente presentan, tanto frente a bacterias gram positivas como gram negativas. La disminución de la actividad es debida principalmente a la aparición de resistencias. No obstante, no se descarta su uso debido a su buen perfil de seguridad avalado por la amplia experiencia de uso y su buena respuesta en patologías con sensibilidad conocida.
- Gracias al conocimiento químico-farmacéutico es probable que en un futuro la sinergia entre las modificaciones a las que son susceptibles las sulfamidas y la comprensión de los mecanismos de resistencias presentes en las bacterias nos aporten nuevamente unos antibacterianos de primera línea para la práctica clínica.
- Al intentar repetir la reacción descrita en el "Journal of chemical education" para la síntesis del sulfatiazol se comprobó que solo con los materiales disponibles en el laboratorio destinado para alumnos el resultado no era satisfactorio, al no precipitar ningún compuesto en el reflujo final. Una posibilidad era que el experimento original se llevo a cabo en un baño de arena para calentar la reacción, mientras que en el experimento realizado para este trabajo se uso un reflujo directo en la llama, cambiando drásticamente las condiciones de elaboración.



# REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- 1) Prescott, Harley, Klein. Microbiología. Quinta Edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2002
- 2) George E. Shambaugh JR. History of Sulfonamides. MD Arch Otolaryngol. 1966; 83(1):1-2.
- 3) Damaso D. Historia de los antibióticos y quimioterápicos. Antibacterianos. Ed. Marketing Pharma, SA. Madrid 1991; 1:1-23
- 4) Mandel GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos. Bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman Ed. Medica Panamericana, México 1991: 1019-1031
- 5) Demonty S. De la penicilline a dessor des  $\beta$ -lactamines. Rev. Liège 1996; 51(1) :47-49
- 6) Belloso W.H. Historia de los antibióticos. Rev. Hosp. Ital. B. Aires. Vol. 29 N<sup>o</sup>2, diciembre 2009
- 7) Belloso W.H. Historia de los antibióticos. Rev. Hosp. Ital. B. Aires. Vol. 29 N<sup>o</sup>2, diciembre 2009
- 8) Rolinson GN. Forty years of betalactam research. J Antimicrob Chemother. 1998;41(6):589-603.
- 9) Avendaño, Carmen. Introducción a la química farmacéutica. Ed. Mc Graw Hill. 2<sup>a</sup> Ed. Año 2001. Pags. 224-228
- 10) Vermeire, K. et al. (2002): «CADA inhibits human immunodeficiency virus and human herpesvirus 7 replication by down-modulation of the cellular CD4 receptor». Virology 302: 342-353.
- 11) Brittain, R. T.; Butina, D.; Coates, L. H.; Feniuk, W.; Humphrey, P. P. A.; Jack, D.; Oxford, A. W. y Petten, M. J. (1987): *Br. J. Pharmacol.* 90: 102P.
- 12) Schreiber, R.; Manze, B.; Haussels, A. y De Vry, J. (1999): «Effect of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist ipsapirone on operant self-administration of ethanol in rat». *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10: 37-42
- 13) Ficha técnica de flammazine cerio, NR: 58354. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58354/FT\\_58354.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58354/FT_58354.pdf)
- 14) Vademecum.es [sede web]. Madrid: UBM Medica Spain; 2010- [acceso 05 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-sulfametizol+%2B+fenazopiridina-j01eb20+p1>
- 15) Vademecum.es [sede web]. Madrid: UBM Medica Spain; 2010- [acceso 05 de junio de 2015]. Disponible en : <http://www.vademecum.es/principios-activos-sulfametoxazol+y+trimetoprima-j01ee01>
- 16) Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. *Catálogo de medicamentos 2014*. Madrid. Ed. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2014
- 17) Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. N Engl J Med. 1991; 324:601-12.

- 18) Perez-Trallero, E., Iglesias, L. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21(9):520-9
  - 19) Sabate M, Guillem P. Estructura y función de los integrones. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:341-5.
  - 20) Aranza, J.R., Sábada, B., Mediavilla, A; Farmacología general. Hospital General universitario Lenin. Disponible en:  
[http://www.hvil.sld.cu/bvs/archivos/659\\_68quinolonas.%20sulfamidas.%20trimetoprima..pdf](http://www.hvil.sld.cu/bvs/archivos/659_68quinolonas.%20sulfamidas.%20trimetoprima..pdf)
  - 21) Sköld, O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug resistance updates.* 2000. 3, 155-160
  - 22) Boyle, J., Otty, S., Sarojini, V.; A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes. *Journal of chemical education.* 2012. Vol 89, Nº1 pags. 141-143
-