

نعود معكم أصدقاءنا في المحاضرة السادسة من مقررننا الجميل *-*

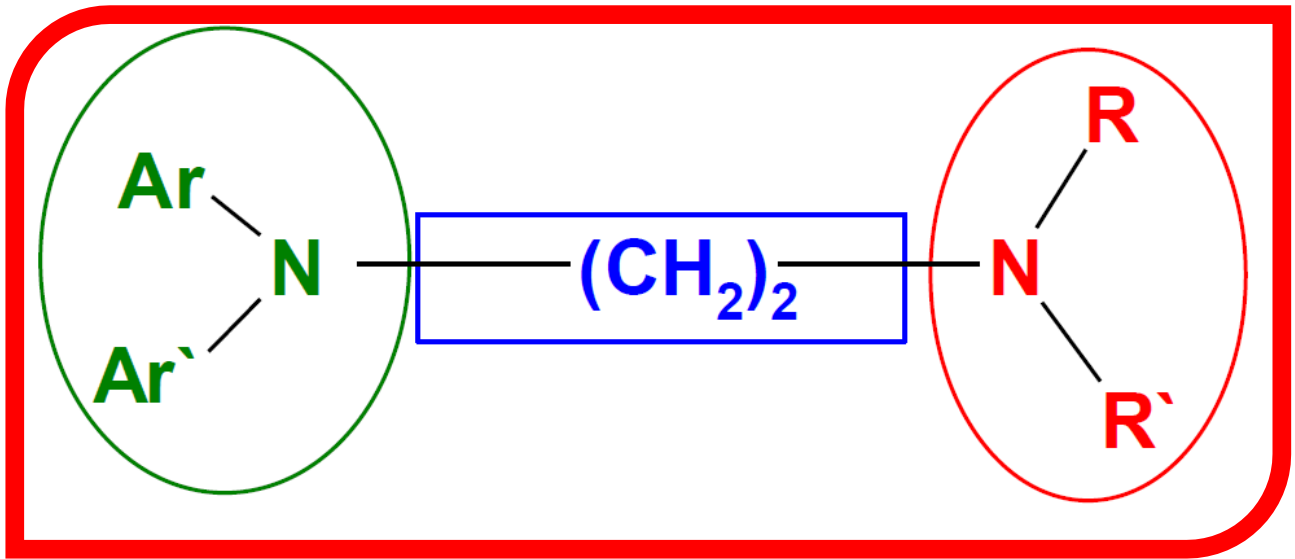
نرجو من المولى أن تنال إعجابكم ورضاكم ...

فلنبدأ...

فهرس المحاضرة

• مشتقات البروبيلين أمين	15	• مشتقات الاليتيلين دي أمين	2
• فينرامين ماليات	16	• تري بلنامين	4
• مشتقات الفينوتيازينات	24	• مشتقات الببيرازين	10
• برومتازين هيدروكلوريد	27	• هيدروكلوريد السيكلزين	7

مشتقات الإيتيلين دي أمين Ethylenediamine



😊 تتميز مضادات الهيستامين من زمرة الإيتيلين دي أمين بوجود ذرة الآزوت مرتبطة بذرة ¹(X) وسلسلة تتألف من ذرتي كربون كجزيئة رابطة بين جذري أريل وجزيئة الأمين الثالثة .

😊 إن جميع المركبات في هذه السلسلة هي مركبات إيتيلين دي أمين بسيطة ما عدا antazoline حيث يكون الأمين النهائي وجزء من سلسلة الكربون موجودة في حلقة imidazoline ولذلك يختلف بشكل واضح في فعاليته الدوائية، لايصنف antazoline دائما على أنه من مشتقات الإيتيلين دي أمين .

😊 يعتبر Phenbenzamine أول عنصر فعال سريريا من هذه المجموعة، كما يعد النوع البدئي لتطوير مشتقات أكثر فعالية، إن استبدال جزيئة الفنول في Phenbenzamine بجذر 2- pyridyl ينتج (tripelennamine) حاجب مستقبل هيستامين أكثر فعالية .

😊 إن إدخال متبادل (ميتوكسي) في الموضع بارا كما في (pyrilamine or mepyramine) أو كلورو كما في (chloropyramine) أو برومو (bromtripelennamine) يزيد الفعالية، كما أن استبدال جذر البنزيل في tripelennamine بمجموعة 2- thienylmethyl ينتج methapyrilene مع

¹ نلاحظ أن N=X

إدخال متبادل بارا ميتوكسي ينتج عن ذلك Pyrirnidinyl مجموعة 2- pyridyl
كما أن استبدال مجموعة thonzylamine وكلا هاتين الوظيفتين تلعبان دور
مضادات H₁ فعالة في جميع المركبات .

😊 وإن مجموعة الأمين النهائية أو الأليفاتية أكثر أساسية من ذرة الآزوت
المتصلة بجذري أريل لأنه يتم سحب الإلكترونات غير المرتبطة على الآزوت
المتصلة بجذري أريل بواسطة الحلقة العطرية مما ينتج عن ذلك تناقص في
الكثافة الالكترونية وذلك يؤدي إلى تناقص في القلوية.

😊 إن المجموعة الأمينية الأليفاتية في الإيتلين دي أمين قلوية بشكل كاف في
الصيغة لتكوين أملاح فعالة صيدلانية، لقد كانت مجموعة الإيتلين دي أمين إحدى
مجموعات مضادات الهيستامين النافعة حيث أنها مضادات هيستامين H₁ فعالة
لكنها أيضا تسبب تثبيط عالي لـ CNS² ونسبيا و آثار هضمية GI جانبية، كما أن
التأثيرات المضادة للكولينرجية والمضادة للإقياء ضعيفة نسبيا مقارنة مع
مضادات الهيستامين التقليدية.

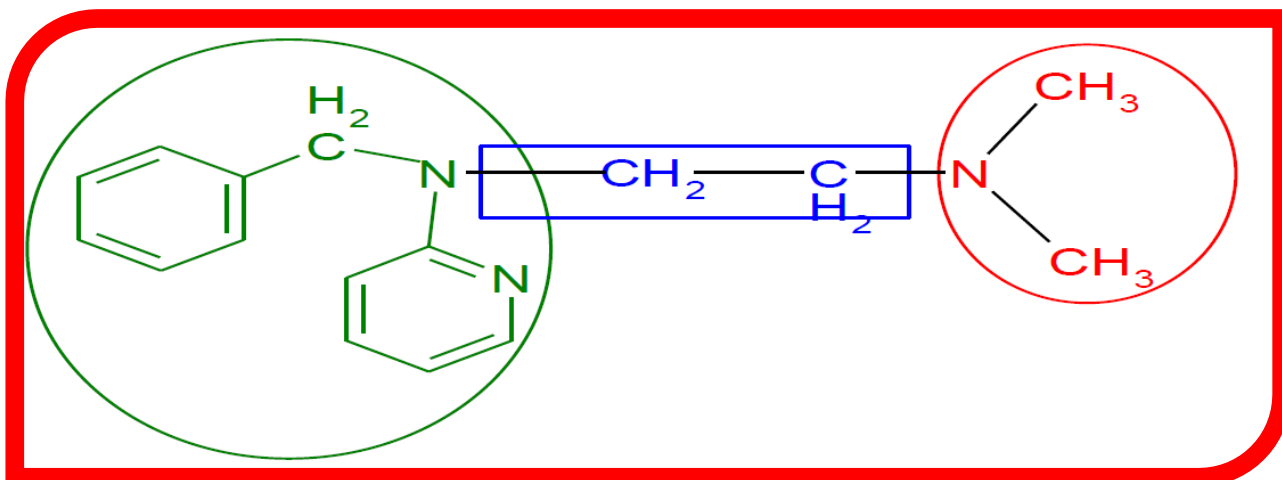
😊 تحتوي مضادات الهيستامين من نمط piperazine و phenothiazine أيضا
على جزيئة الإيتلين دي أمين سيتم نقاش هذه الأدوية بشكل مفصل لاحقا لأنها
تمتلك خواص فارماكولوجية مختلفة مميزة.

😊 هناك معلومات قليلة متوفرة نسبيا مرتكزة على الحركية الدوائية لهذه المجموعة
من المركبات N-glucuronidation في الجسم عن طريق الإنضمام الغلوكوروني
Tripeleennamine حيث يستقلب والأكسدة N-oxidation وأكسدة البيريدل
pyridyl متبوعة بانضمام غلوكوروني للفينول وقد سبق الحديث بأن العناصر
الأخرى من هذه المجموعة تستقلب بطريقة مشابهة.

😊 إن الأطروحات التالية ستزودنا بمعلومات عن بنية الأشكال الملحية لمضادات
الهيستامين من نمط الإيتلين دي أمين مع الصفات الفيزيوكيميائية ومعلومات عن
الفعالية العلاجية الأساسية ومعلومات عن الأشكال الجرعية

² نلاحظ وجود مجموعتين أمينيتين يستطيع المركب النفاذ عبر أغشية متعددة بما فيها "الحاجز الدماغي الدموي، والمشيمة"،
لذلك هذه المركبات تسبب النعاس بشكل أكبر من سابقتها، كما أن الامتصاص والإنطراح قد يتغير.

تري بنامين Trielennamine Citrate or HCl



2-[benzyl[2-(dimethylamino)ethyl]aminopyridine]citrate (1: 1),
PBZ (Pyribenzamine Citrate)

الخصائص الفيزيائية:

مركب صلب ، له لون مصفر "يملك
Chromophor"....الخ.

غير منحل بالماء، ينحل عندما يكون
بشكل ملح "سيترات -كلورهيدرات ..."

يمتص UV.

لا يحرف الضوء المستقطب.

Log P أكبر من 1

مثل ما تعودنا، رح
نستنتج الخصائص
الفيزيائية والكيميائية من
خلال المحاكمة العقلية،
لهيك باقي المركبات
أصبح من السهل استنتاج
هذه الخصائص.

• الخصائص الكيميائية:

1. الذاتية:

- كواشف القلويدات: ماير و دراجندروف³
- امتصاص UV.
- يمكن استخدام IR "الاشعة تحت الحمراء".

2. المعايير:

- حمض - اساس في وسط لا مائي.
- تفاعلات الإستبدال على الحلقة العطرية "مقياس البروم مثلاً...".
- نلاحظ أن تفاعلات الديأزة غير ممكنة، فلا يوجد امين عطري أولي.

• الخصائص الفارماكولوجية:

الامتصاص جيد.

يتخرب قليلاً بحموضة المعدة، ويذهب الباقي للأمعاء، ويمكن ان يحضر بشكل ملبس.

الاستقلاب الكبدي: سهل نوعاً ما، حيث تقوم الانزيمات في الكبد بنزع مجموعات الميثيل demethylation فيتحول الأمين الثالثي إلى ثانوي، ثم امين أولي حر، ويطرح بشكل نشادر.

الارتباط بروتينات البلازما: جيد لانه يملك خصائص جيدة محبة للدهن و البروتين، كذلك يملك جزء محب للدهن، ايضاً نعلم أن الشكل المرتبط هو الشكل الغير فعال ولكن بشكل تخزين للمركب.

يمكن ان يصاغ على شكل شرابات أو محاليل حقن، بعد تحويله للشكل الملحي.

يمكن ايضاً على شكل تحاميل، ولكن من دون تحويله للشكل الملحي.

³ مرت معنا سابقاً.



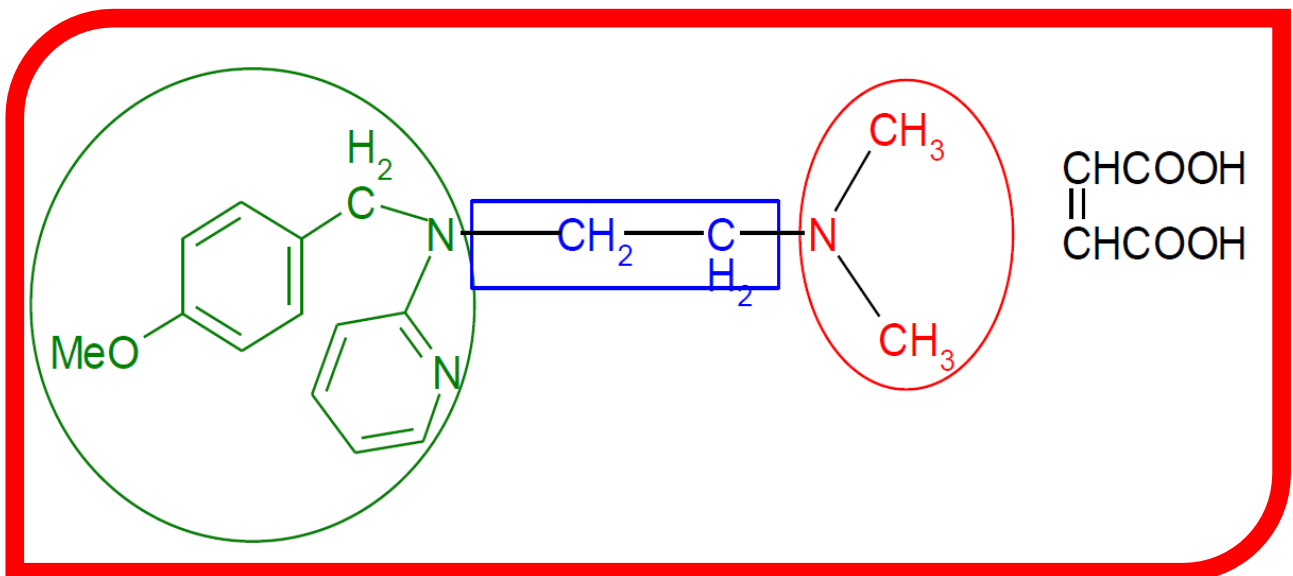
تأثير الاستقلاب الكبدي "المرور الكبدي الاول" الدوران
البابي على الادوية التي تعطى بالطريق الحقني
و الشرجي (تأثير ضئيل)، لكنه موجود.
و لا يؤثر على المركب

يمكن أن يحدث النعاس وقد يسبب خلل في القدرة على أداء المهام التي تتطلب التركيز.

يجب أن يمنع الإعطاء المتواقت للمشروبات الكحولية الروحية مع هذه المركبات

الجرعة الاعتيادية للبالغين : فمويا 25-50 ملغ كل 4-6 ساعات

ماليات بيريلامين Pyrilamine Maleate

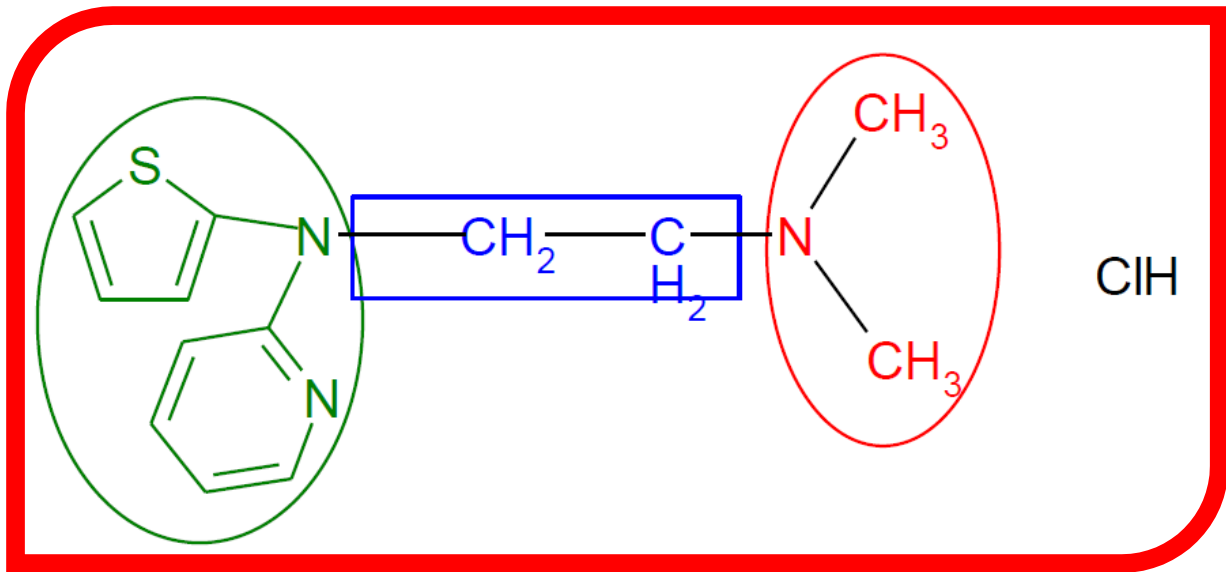


2-[2-(dimethylamino) ethyl]P-methoxybenzyl) ainino]- pyridine
maleate (1:1)

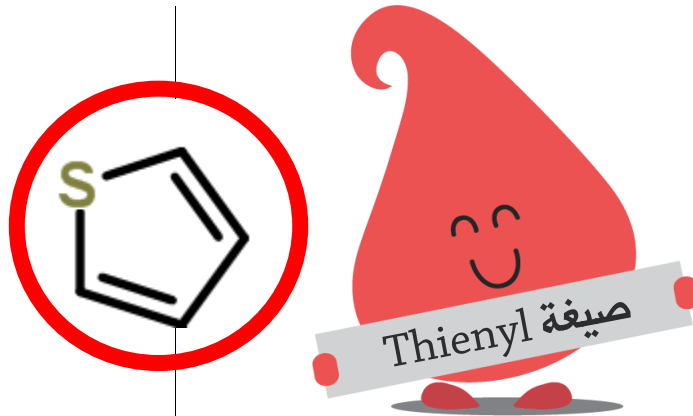
⊗ نلاحظ إضافة جذر ميتوكسي ← الاستقلاب والامتصاص قد أصبح أفضل،
والخصائص الأخرى بقيت نفسها.

⊗ الجرعة الإعتيادية اليومية : فمويا 25-50 ملغ كل 6-8 ساعات

هيدروكلورايد ميتايريلين Methapyrilene Hydrochloride



2-[[2-(dimethylamino)ethyl]-2-thienylaminopyridine
monohydrochloride (Histadyl)



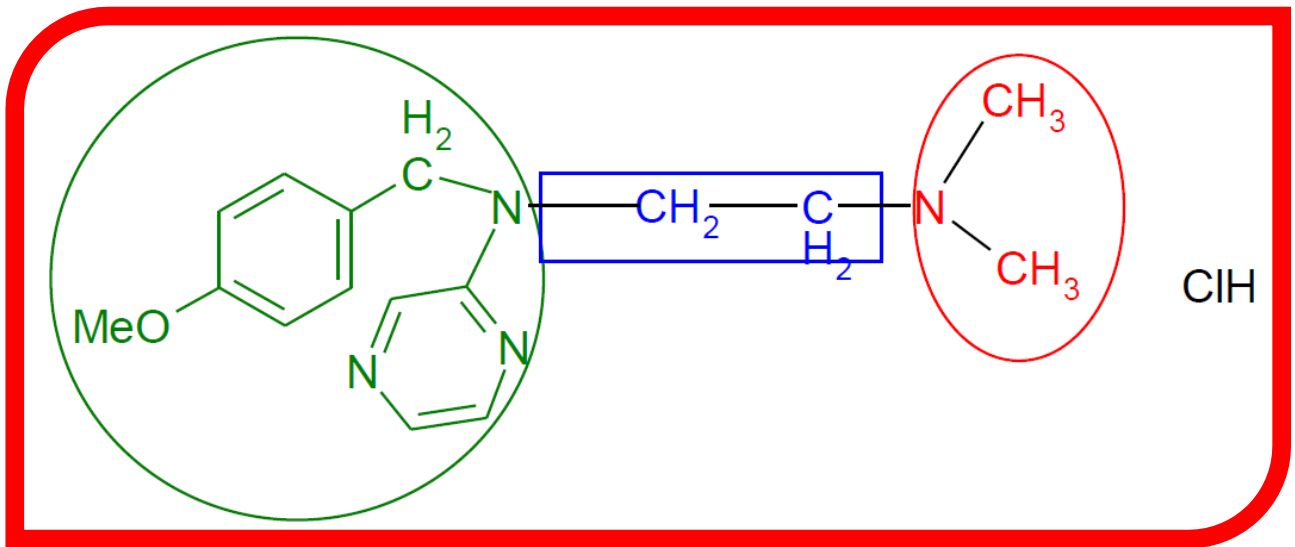
⊗ إن نواة Thienyl تملك خصائص محبة للنواة ((لا ننسى أن الكبريت S يملك
مزدوجين الكترونين)) لذلك يمكن لهذا المركب أن يؤثر على بعض الحموض

الأمينية والأنزيمات، لذلك تم استخدام هذا المركب فترة من الزمن، ثم سحب من الاسواق حيث تبين أن له تأثير مسرطن.

☺ تعتبر حلقة التيوفين مصاوعة لحلقة البنزن كما أن المتصاوغات تبدي فعالية متشابهة تظهر بأن التكوين ميثايريلين Methapyrilene hydrochloride .
☺ إن دراسة حالة التكوين الصلب لل Trans في ذرتي الآزوت الموجودة في زمرة الإيتلين دي أمين.

☺ يملك تأثير مسرطن كامن فقد أوضحت منظمة الغذاء والدواء بذلك في عام 1979 Methapyrilene وقد ذكرت جميع المركبات المحتوية عليه.

هيدروكلورايد تونزيلامين Thonzylamine Hydrochloride



2- [[2-(dimethylamino)ethyl] (p-methoxybenzyl) arninolpyrimidine hydrochloride

☺ مشابه في الفعالية لل tripelennamine
لكن يعتقد بأنه أقل سمية.⁴ تبلغ الجرعة الإعتيادية: 50 ملغ أربع مرات في اليوم.

If it doesn't
challenge you... it
doesn't change
you.



تملك أيضاً خصائص محبة للنواة ← ولكن مازال هذا المركب يستخدم.



⁴ نلاحظ وجود نواة البيريميدين



/groups/RBCs2019



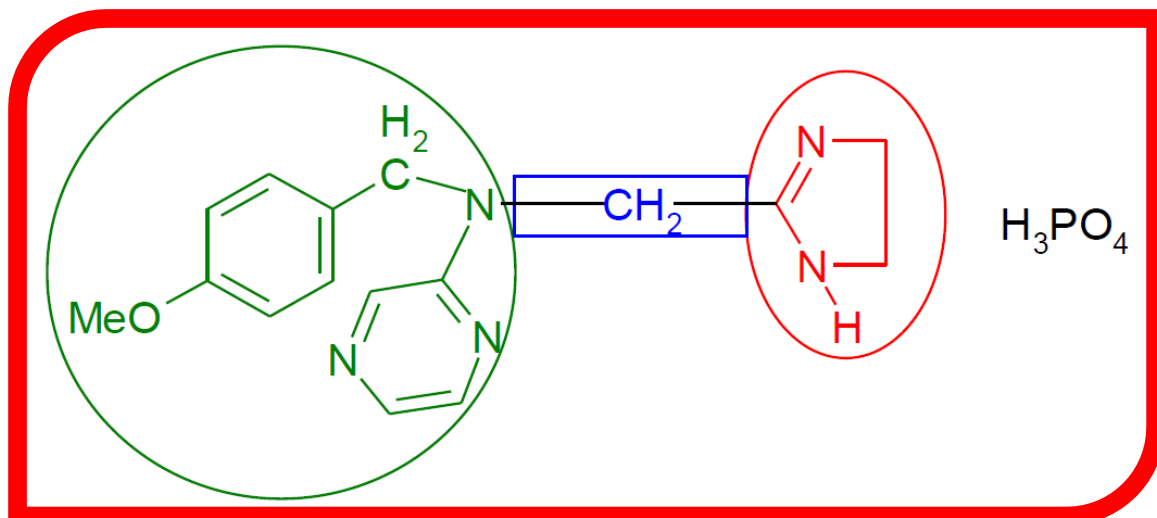
rbcsteam.org



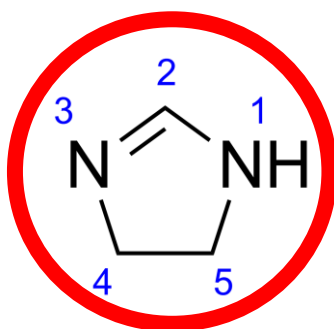
@RBCsPharmacy2019

8

Antazoline Phosphate انتازولين فوسفات



2-[(Nbenzylanilino) methyl]-2-imidazoline dihydrogen phosphate



لذلك استخدم موضعياً

سيفقد المركب فعاليته

تتخرب نواة الإيميدازول

هذا المركب عندما يؤخذ داخلياً *--*

ولا ننسى أيضاً أن كثرة "N" يجعل عبوره عبر الأغشية المخاطية سهل.

يشبه الأنتازولين إيتلين دي أمينات بأنها تحوي ذرتي كربون متصلة بذرة آزوت

أساسية عبر سلسلة N-benzylanilino.

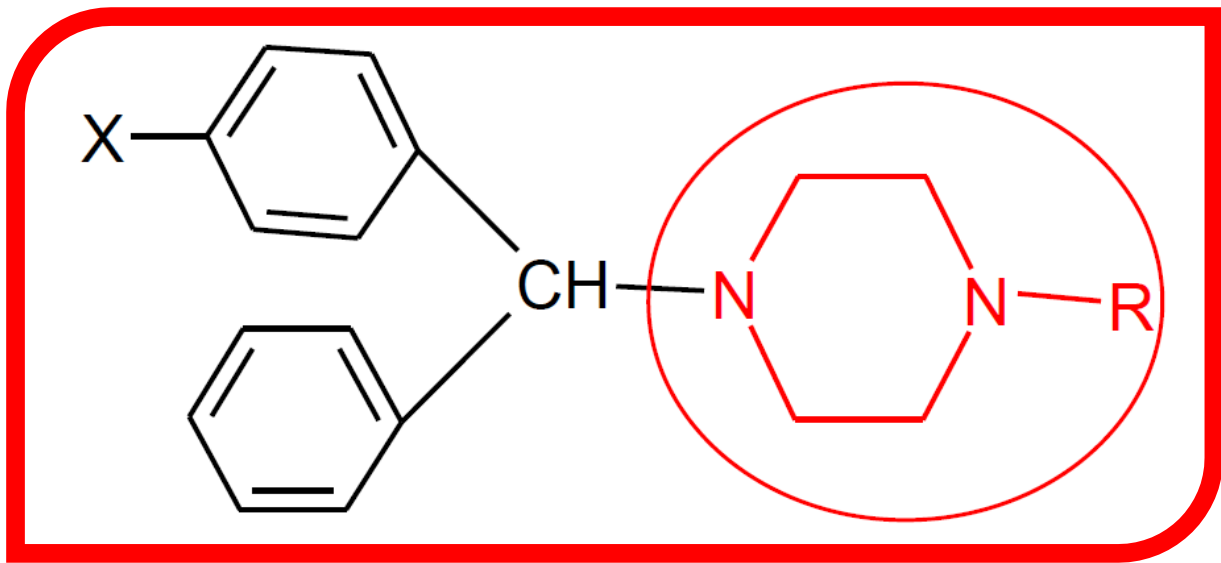
يعتبر الأنتازولين أقل فعالية من مضادات الهيستامين الأخرى ولكنه يتميز بنقص

التخريش الموضعي.

😊 **يضاف ملح الفوسفات الأكثر انحلالية موضعيا إلى العين على شكل محلول 0.5 %**
بينما يعطى ملح الهيدروكلوريد الأقل انحلالا فمويا.

😊 **يملك الأنتازولين بالإضافة إلى كونه مضاد هيستامين فعالية مخدرة موضعية**
تبلغ أكثر من ضعف الفعالية للبروكائين Procaine، ويؤدي أيضا تأثيرات مضادة
للكولينرجية

مشتقات البيرازين (CYCLIZINES) PIPERAZINES



😊 **يعتبر البيرازين أو السيكليزين من مشتقات الإثيلين دي أمين أو من زمرة**
الإثيلين دي أمين الحلقية، قد تكون الجزيئة الرابطة في هذه السلسلة X ←
CHN، ويوجد سلسلة كربون و وظيفة أمين نهائية وتكون ذرة الآزوت في
المجموعة الرابطة كلها جزء من حلقة البيرازين.

😊 **كما أن كلا ذرتي الآزوت الموجودة في هذه المركبات أليفاتية وتشكل أسس**
للمقارنة وبشكل أكثر أهمية في طبيعة المتبادلات على الآزوت (H or Cl) يكمن
الاختلاف البنيوي الأولي في طبيعة (المتبادلات على الحلقة العطرية) في
الموقع بارا النهائي في جزيئة البيرازين.

تعتبر البرازينات من مضادات الهيستامين معتدلة الفعالية ونسبة حدوث النعاس مع هذه المركبات أقل، كما قد يلاحظ احتمال حدوث بعض **البلادة** (ايواه) في الانتباه الذهني.



تبدى هذه المركبات فعالية مضادة للمسكارينية مركزية ومحيطية⁵ وقد تكون بدورها مسؤولة عن التأثيرات المضادة للغثيان والمضادة للدوار.

تنقص هذه الأدوية من التنبيه الدهليزي وقد تؤثر على زناد منطقة المستقبلات الكيميائية النخاعية.

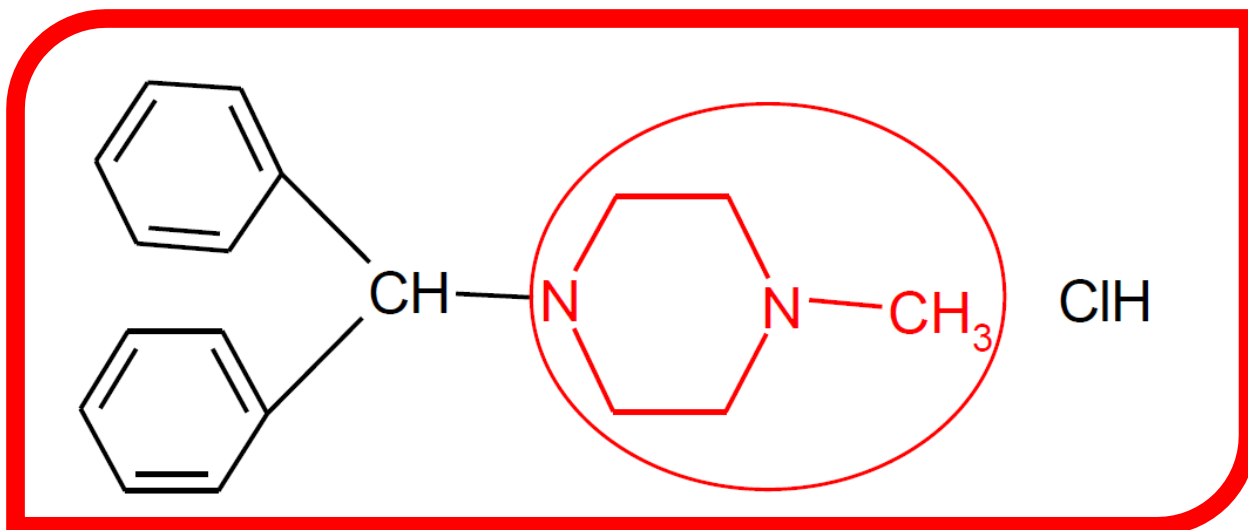
تعد هذه الأدوية كمجموعة أكثر نفعا كمضادة للقيء والغثيان وفي معالجة دوار السفر.

لقد أبدت بعض العناصر في هذه المجموعة تأثيرات مشوهة قوية مسببة عدد من الأخلال الوظيفية في الفئران ولقد اعتقد بأن Norchlorcyclizine مستقلب هذه البرازينات المسؤول عن التأثيرات المشوهة للمركب الأصلي، ولقد تركزت الدراسات الإستقلابية في هذه السلسلة على Chlorcyclizine و Cyclizine وتخضع هذه المركبات لتحولات حيوية ويتضمن الطريق الأولي أكسدة (N-oxidation) و نزع متيل (N-demethylation).

وكلا هذين المستقلبين يسببان تراجع في الفعالية المضادة للهيستامين، أما بالنسبة لبنى الأشكال الملحية التجارية لمضاد (البرازين) مع الصفات الفيزيوكيميائية ومعلومات عن الفعالية العلاجية الأساسية والأشكال الجرعية ستذكر في المقاطع اللاحقة.

⁵ نلاحظ أن هذا المركب يتمتع بخصائص مضادة للاسيتيل كولين أكثر من غيره، كذلك الخاصة المضادة للقيء، فكل مضادات الهيستامين تملك خصائص مضادة للقيء ولكن هنا بشكل أكبر.

هيدروكلوريد السيكليزين Cyclizine Hydrochloride

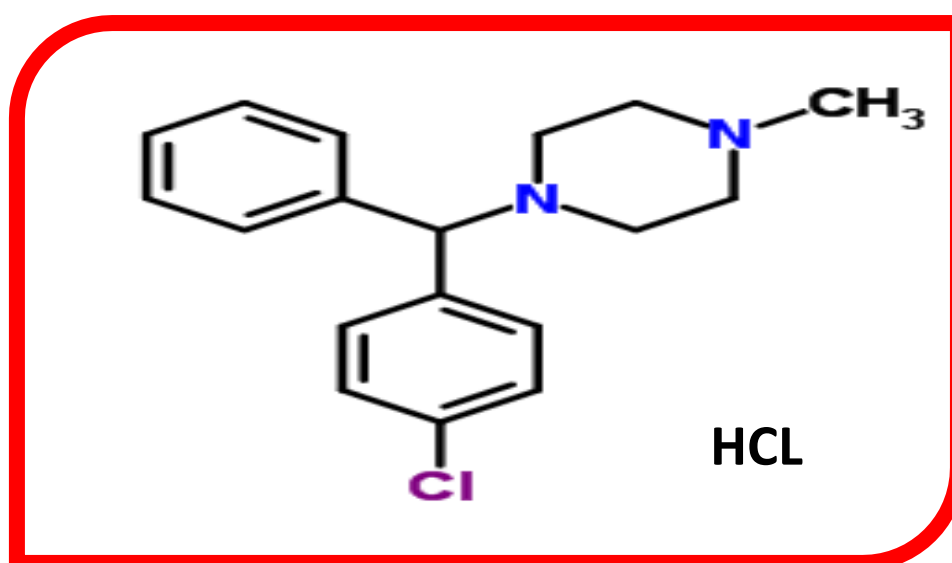


1-(diphenylmethyl)-4-methylpiperazine monohydrochloride

⊗ تستخدم في وقاية ومعالجة دوار السفر، يمكن أن يستعمل من قبل الحوامل.

⊗ الجرعة الإعتيادية اليومية: فمويا : 50 ملغ 4-6 ساعات .حقن عضلي 50 ملغ 4-6 ساعات.

هيدروكلوريد كلور السيكليزين Chlorcyclizine Hydrochloride

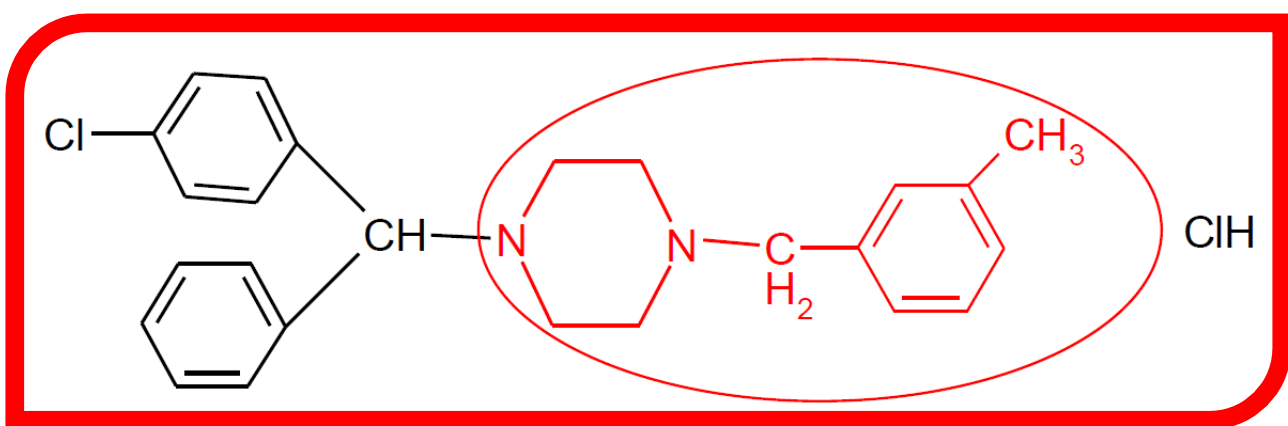


1-(p-chloro-a-phenylbenzyl)-4-methylpiperazine monohydrochloride

😊 إن استبدال أو إضافة هالوجين⁶ في الموضع 2 أو 3 في حلقات البنزيل هيدريل ينتج عنه مركبات أقل فعالية⁷

😊 يستخدم Chlorcyclizine في التخلص العرضي من الشرى Urticaria و حمى الكلا hay fever وحالات تحسسية معينة أخرى.

مكليزين هيدروكلوريد Meclizine Hydrochloride

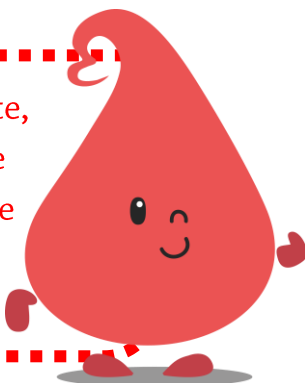


1-p-chloro-a-phenylbenzyl-4-(m-methylbenzyl)piperazine dihydrochloride

😊 يختلف عن الكلور سيكليزين باحتوائه على مجموعة N-m-methylbenzyl مكان مجموعة N-methyl كما أنه يعتبر أيضا من مضادات الهيستامين متوسطة الفعالية ويستخدم المكليزين بشكل أولي كمضاد غثيان في وقاية ومعالجة دوار السفر وفي معالجة الغثيان والإقياء المرتبط بالدوار والأمراض الإشعاعية

😊 الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 25-50 ملغ .

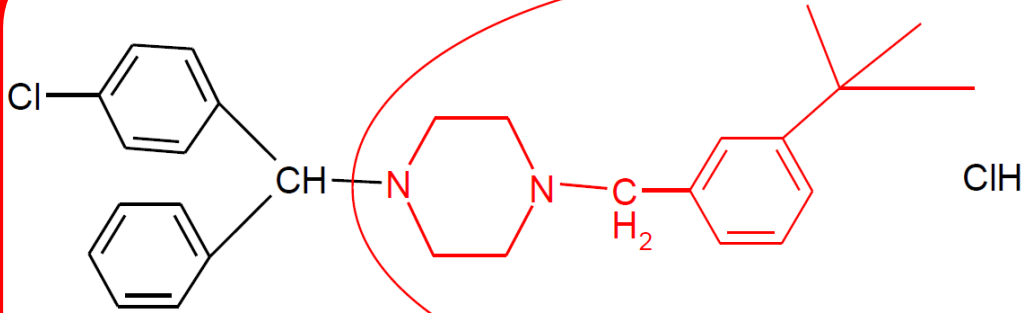
Studying in 30-50 minute, intervals with 10-minute breaks in between... Is the most effective way to retain information.



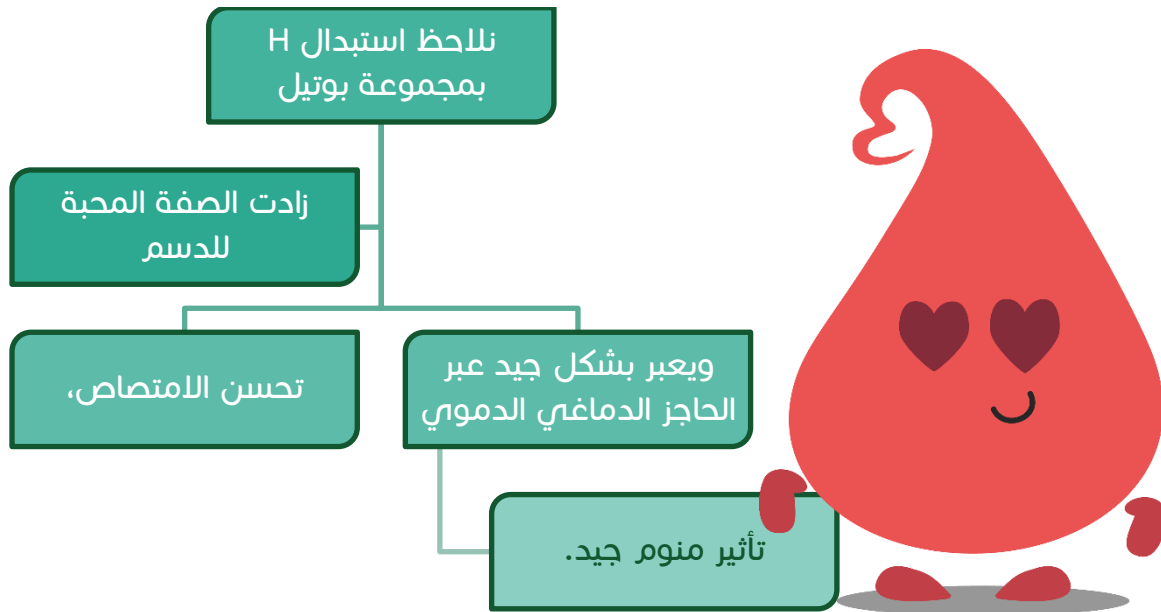
⁶ CL الكلور يساعد في النفاذ إلى الجملة العصبية المركزية.

⁷ هذه المركبات ((مشتقات البيبازين)) بالأصل تمتص وتعطي توافر حيوي جيد، فإضافة الكلور أعطت هذا المركب قدرة استقلابية أكثر ← قلت الفعالية.

هيدروكلوريد البيكليزين Buclizine Hydrochloride



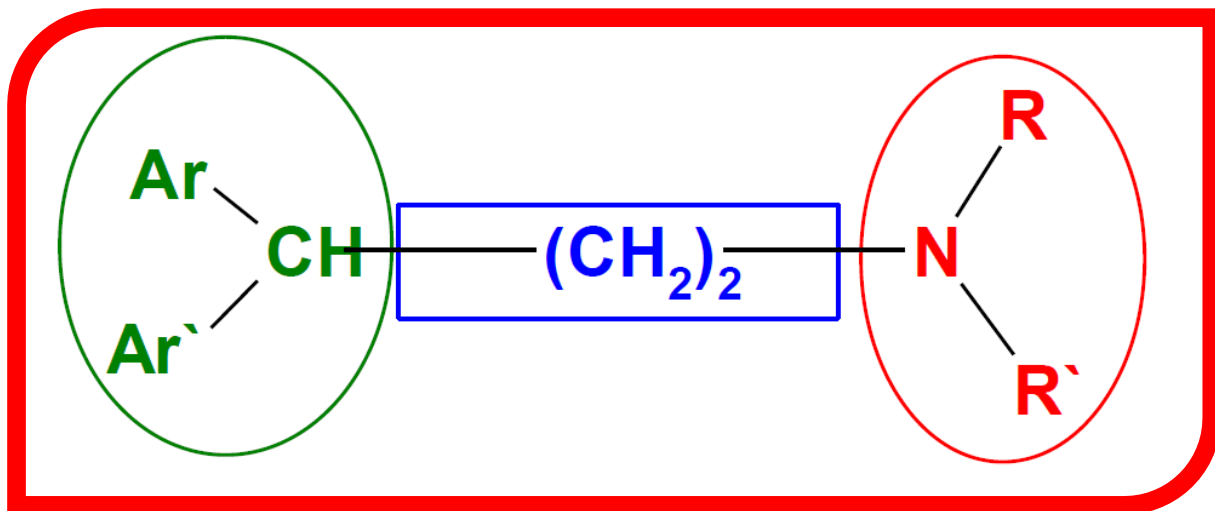
1-p-tertbutylbenzyl)-4-(p-chloro- α -phenylbenzyl)piperazine dihydrochloride (Bucladin-S)



يملك البيكليزين المنحل بشكل عالي بالدهن خواص مثبطة للـ CNS و مضادة للإقياء ومضادة للهستامين .

تبلغ الجرعة الإعتيادية 50 ملغ قبل السفر ب 30 دقيقة وتعاد 4 إلى 6 ساعات عند الحاجة والجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 50 ملغ 4-6 ساعات

PROPYLAMINES DERIVATIVES (MONOAMINOPROPYL) مشتقات البروبيلين أمين



تتصف مضادات الهيستامين من نمط البروبيلين أمين بنيويا بإحتوائها على ذرة كربون من نمط SP_2 أو SP_3 مرتبطة مع سلسلة كربون مؤلفة من ذرتين كربون إضافيتين، حيث أنها تشكل مفتاح الربط بين وظيفة الأمين الثالثة وجزيئات ثنائية الأريل الدوائية.

يشار عادة إلى مجموعة البروبيلين أمينات ذات جزيئة كربون رابطة مشبعة بالفينيرامينات pheniramines.

تتألف كل الفينيرامينات من مجموعة فنيـل و-2 بيريديل أريل وجزيئة دي متيل أمينو نهائية، تختلف هذه المركبات عن بعضها بوجود متبادلات على جذر الفنيل في الموقع بارا.

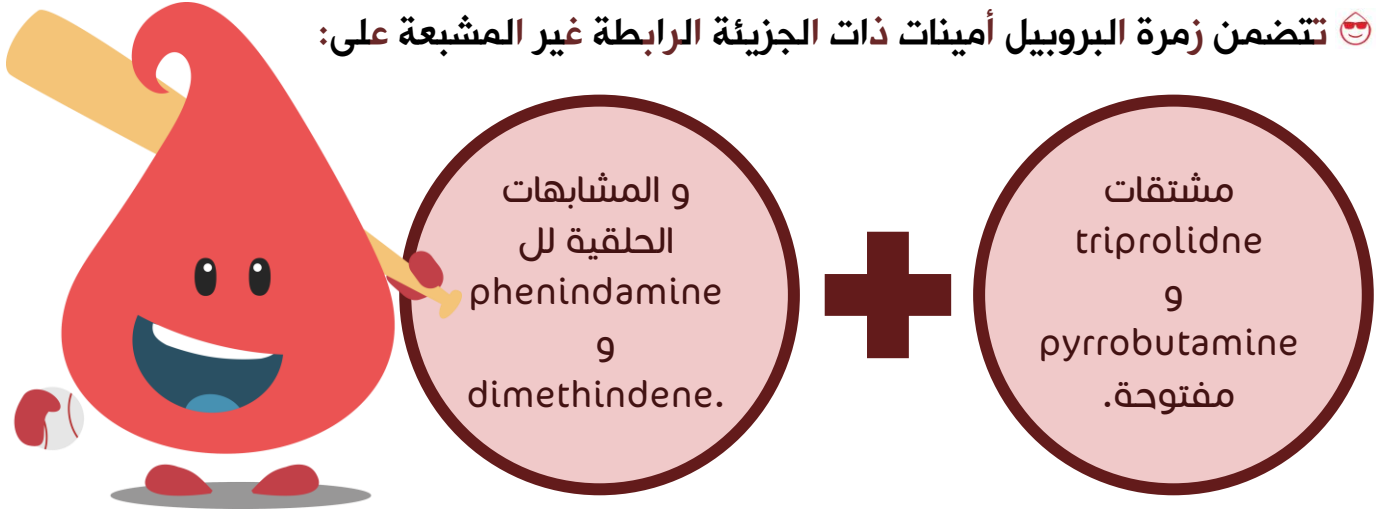
فعندما يكون المتبادل H ينتج مركب pheniramine وعندما يكون المتبادل Cl ينتج مركب chlorpheniramine وعندما يكون المتبادل هو Br ينتج مركب bromopheniramine.

تتميز الفينيرامينات المهلجنة بأنها مستحضرات متميزة وأكثر فعالية ب 20 إلى 50 مرة وتملك مدة تأثير أطول.

إن كل الفينيرامينات مركبات مصاوعة يعاد حل المشتقات المهلجنة ببلورة الأملاح المتشكلة بإضافة حمض الطرطير،

تستقر الفعالية المضادة للهستامين بشكل خاص في المتصاوغات الفراغية S.

تتضمن زمرة البروبيل أمينات ذات الجزيئة الرابطة غير المشبعة على:



يبدو نمط الروابط المضاعفة المستوية في سلسلة البروبيل أمينات المفتوحة عامل

هام للفعالية المضادة للهستامين و تشكل مجموعة Pyrrolidino في هذه المركبات سلسلة الأمين الثالثة الجانبية التي تمنحها الفعالية العظمى المضادة للهستامين .

يشكل التكوين الصلب لزمرة البروبيل أمين غير المشبعة نموذجاً نافعا لتحديد المسافة بين جذري ثنائي الأريل والجزيئات الثالثة الدوائية في مضادات مستقبلات الهستامين H₁ و تبلغ المسافة 5 إلى 6 انغستروم .

تعتبر مضادات الهستامين في هذه المجموعة من بين مضادات الهستامين الأكثر فعالية كما أن الأدوية في هذا الصف ينتج عنها:

كما أنها قد تبدي فعالية مضادة للكولينرجية مميزة ولو أنها أقل من إيترات أمينو ألكيل والفينوتيازينات في سلاسل البروبيل أمين.

كما أنها تملك تأثير أقل مضاد للإقياء،

تركين أقل من مضادات (الهستامين التقليدية الأخرى) وذلك تبعاً لنسبة مميزة من المرضى جربت هذا التأثير

وقد تم دراسة الحرائك الدوائية للكلور فينرامين بشكل واسع في البشر، فالتوافر

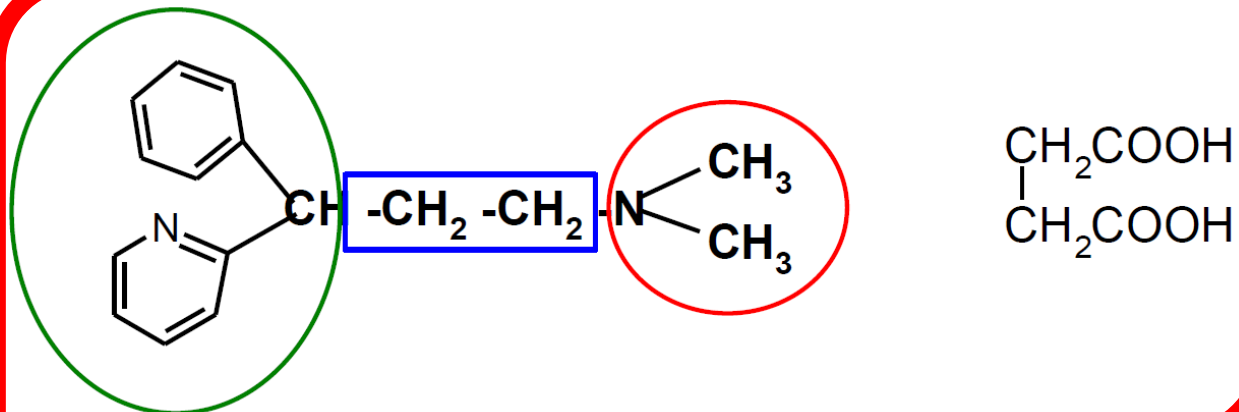
الحيوي الفموي منخفض نسبياً ويبلغ 30 إلى 50% وقد يكون محدد بالمرور الكبدي

الأول إن المستقبلات الأولية لهذا المركب وغيره من عناصر هذه المجموعة هي

products mono- and di-N-dealkylation يلي الأكسدة التامة لجزيئة الأمين

الثالثة انضمام مجموعة غليسين.

الفينرامين مالات Pheniramine Maleate



2-[α -12-dimethylaminoethyl -benzyl)pyridyl-bimaleate(Trimeton, Inhiston)

يعني أصبح موضوع دراسة الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفارماكولوجية في غاية السهولة
بالنسبة لنا * _ *

فمثلاً: نلاحظ أنه:

يحرف الضوء المستقطب.

له امتصاص جيد كونه محب للدهن.

يعتبر هذا الدواء أقل فعالية من بين مركبات هذه المجموعة ويسوق على شكل مزيج راسيمي⁸ وتبلغ الجرعة الإعتيادية 30-40 ملغ 3 مرات في اليوم

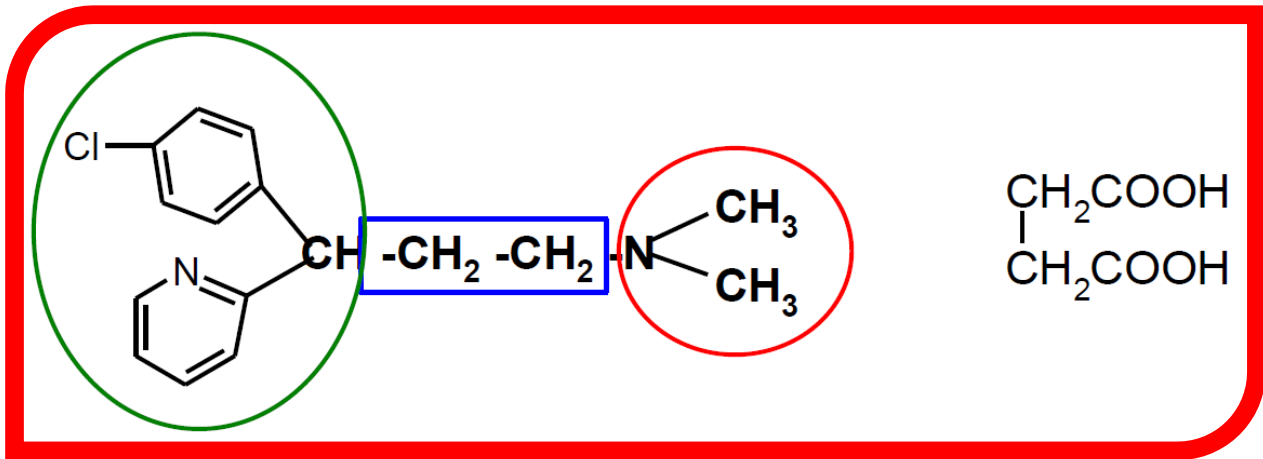
استخدم بشكل مزيج راسيمي لتخفيف التأثيرات الجانبية من نعاس وتأثيرات على الجملة العصبية المركزية، أي أن المزيج الراسيمي ضابط للإيقاع.

⁸ أي مزيج من المصاوغ الميمن dextro و الميسر Levo.



اخواتي.... اخواتي اذكرو شغلة:
الإفيدرين له مصاوغين ميمن وميسر،
لكن الميسر يملك تأثيرات
أقوى من الميمن ((أقل تأثير)).

الكلور فينيرامين مالات Chlorpheniramine Maleate



(+)-2-[p-chloro-α-[2-dimethylamino)ethyl]benzyl]- pyridine
bimaleate (Chlor-Trimeton)

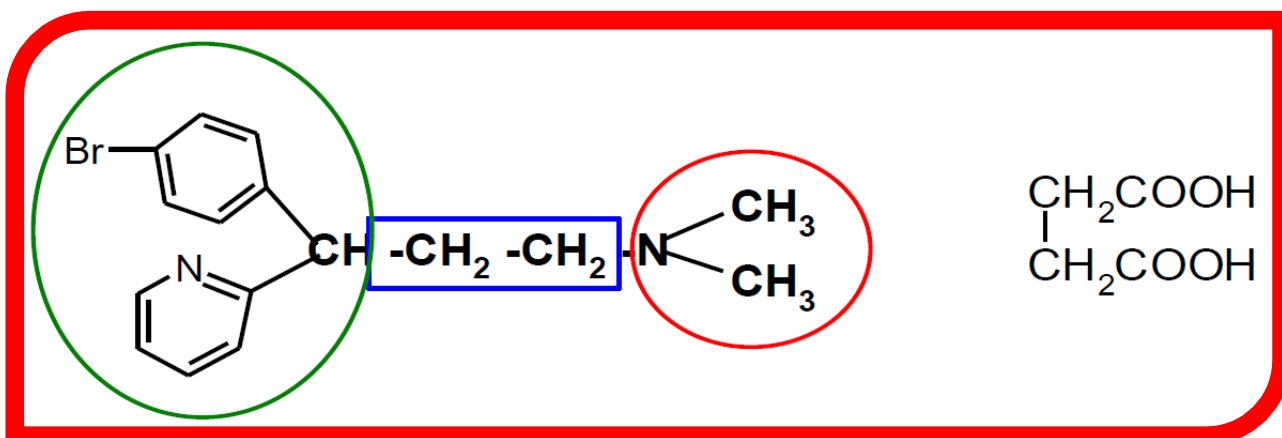
كما إن إدخال جذر كلور في
الموضع بارا من حلقة الفينيل
يزيد الفعالية 10 مرات بدون
أي تغيير معتبر في السمية



😊 تستقر الفعالية المضادة للهيستامين في المتصاوغ الميمن dextro و تبلغ الجرعة الإعتيادية من 2-4 ملغ 3-4 مرات باليوم، كما أنه يملك عمر نصفي من 12 إلى 15 ساعة الجرعة الإعتيادية اليومية فمويا 4 ملغ كل 4-6 ساعات.

😊 يعتبر **الكسيتروفينرامين مالات** Dexchlorpheniramine Maleate **متصاوغ** دوراني ميمن للكلورفينرامين لقد أظهرت دراسات التصاوغ الشكلي للكلور فينرامين في الزجاج وفي العضوية بأن الفعالية المضادة للهيستامين تتركز في المتصاوغ الميمن

البروم فينرامين مالات Brompheniramine Maleate



(+)-2-[p-bromo-α [2-(dimethylamino)ethyl]benzyl]pyridine bimalate (Dimetane)

😊 يختلف عن الكلورفينرامين باستبدال ذرة البروم مكان ذرة الكلور⁹ كما أن تأثيراته واستخداماته تشبه الكلورفينرامين.

😊 يملك **عمر نصفي** يبلغ 23 ساعة والذي يعادل تقريبا ضعف العمر النصفي للكلورفينرامين، الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 4 ملغ.



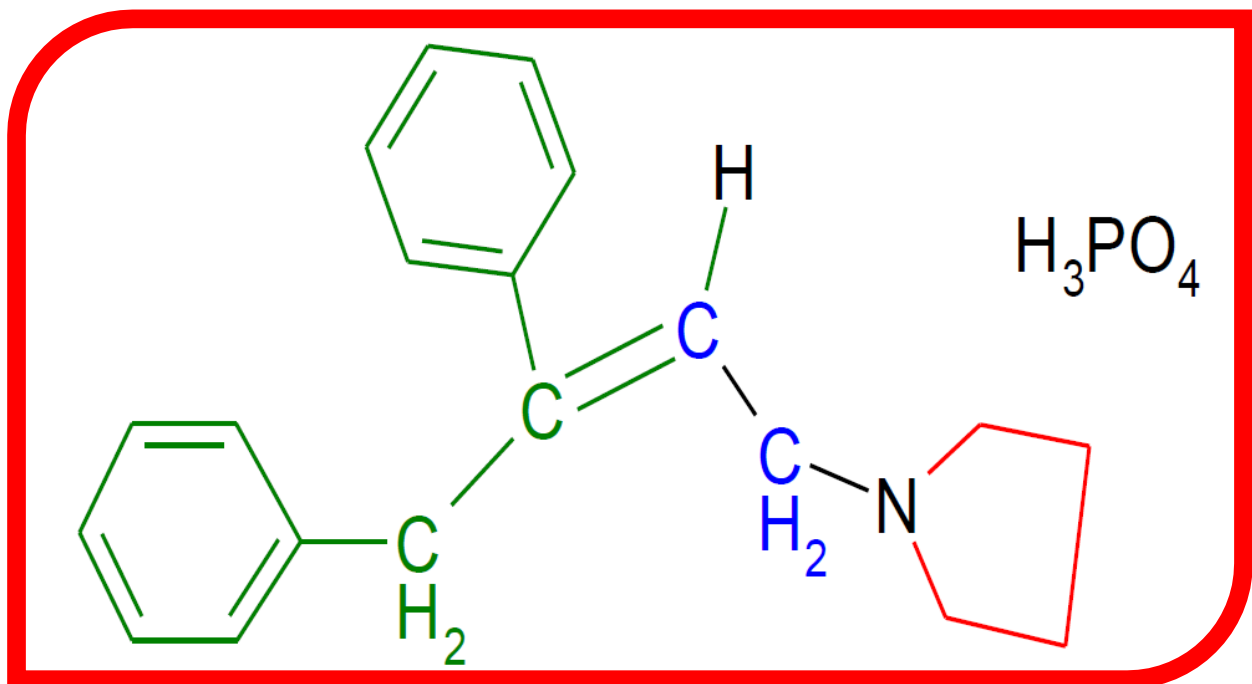
⁹ Br يملك تأثير منوم أكثر بقليل من Cl.

دكسبروم فينيرامين مالات Dexbrompheniramine Maleate

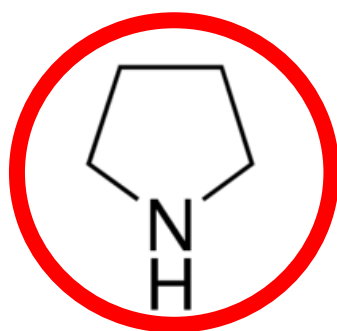
المزيج (الراسيمي) أخذ بجرعة 30-40 ملغ،
حيث المتصاوغ اليمين Dextro هو الأكثر فعالية، لذلك عند استخدام
ديكسبروم فينيرامين سوف تقل الجرعة، أما عند استخدام المصاوغ الميسر
Levo لوحده نزيد الجرعة ويمكن ان تصل إلى 400 ملغ.

يشبه متبادلات الكلورو تتركز الفعالية المضادة للهستامين للبروم فينيرامين
بشكل رئيسي في المتصاوغ اليمين وتكمن الفعالية بالنسبة ويملك فعالية
مشابهة للدكسبروم فينيرامين مالات في المتصاوغ اليمين (Disomer)

البيروبوتامين فوسفات Pyrrobutamine Phosphate



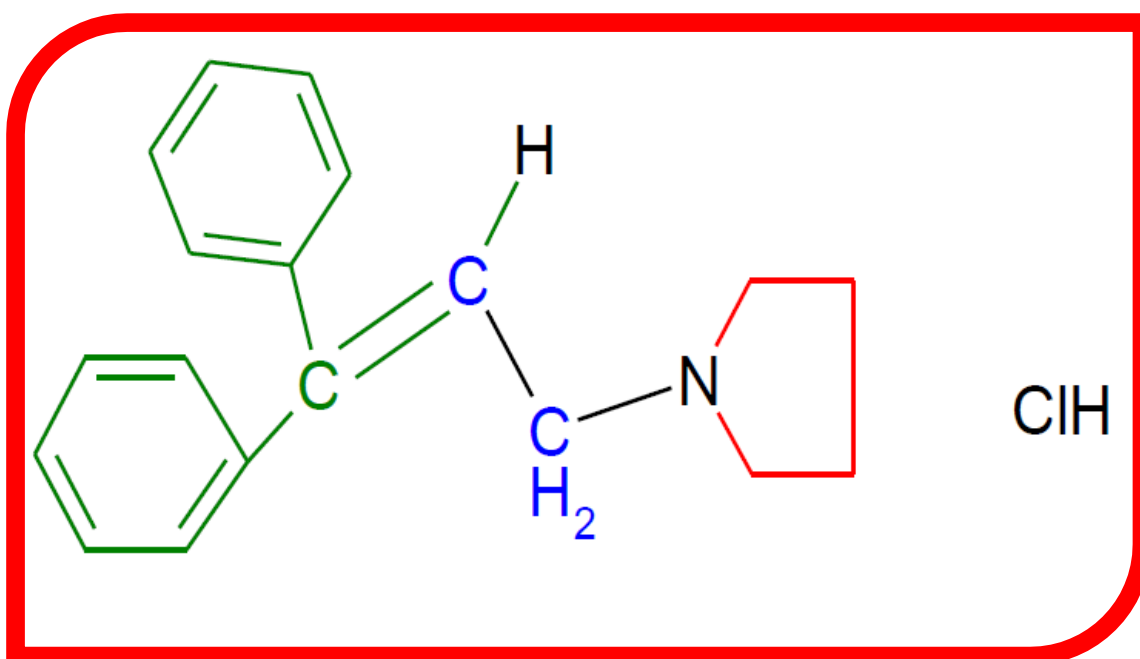
(E)- 1-[4-(4-chlorophenyl)-3-phenyl-2-butenyl]pyrrolidine
diphosphate (Pyronil),



😊 ولقد استخدم البيروبوتامين أصلا على شكل ملح هيدروكلوريد، ولكن تبين أن ملح ثنائي فوسفات يمتص تماما و بشكل أفضل.

تشير الدراسات السريرية بأنه يملك تأثير طويل مع امتصاص بطيء و بداية تأثير بطيئة نسبيا.

التيربوليدين هيدروكلوريد Triprolidine Hydrochloride

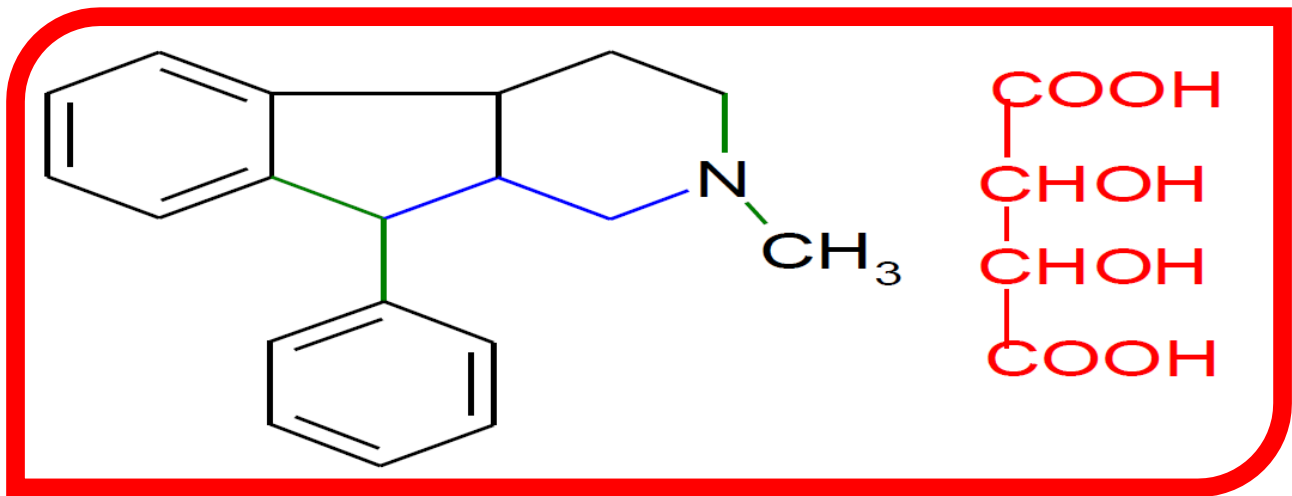


(E)-2-[3(1-pyrrolidinyl)-1-p-tolylpropenyl]pyridine monohydrochloride monohydrate (Actidil)

⊕ تتركز الفعالية بشكل رئيسي في المتصاوغ الهندسي حيث تكون مجموعة Pyrrolidinomethyl بالنسبة لمجموعة-2 بيريديل في الوضع ¹⁰ trans. ⊕ تؤكد الدراسات الفارماكولوجية 29 بأن الفعالية العالية تتركز في التيربولىدين وخاصة كمضادات هيستامين (E) أكثر من المتصاوغات هيستامين (Z) ، لقد كانت إلفة التيربولىدين على مستقبلات H في أمعاء خنزير غينيا أكبر 1000 مرة من إلفة قرينها (Z).

⊕ إن الفعالية النسبية للتيربولىدين مماثلة لتلك العائدة لل dexchlorpheniramine وتصل إلى قمة التأثير بعد حوالي 3.5 ساعة بعد الإعطاء الفموي، وتبلغ مدة التأثير حوالي 12 ساعة.

الفينين ديامين طرطرات Phenindamine Tartrate



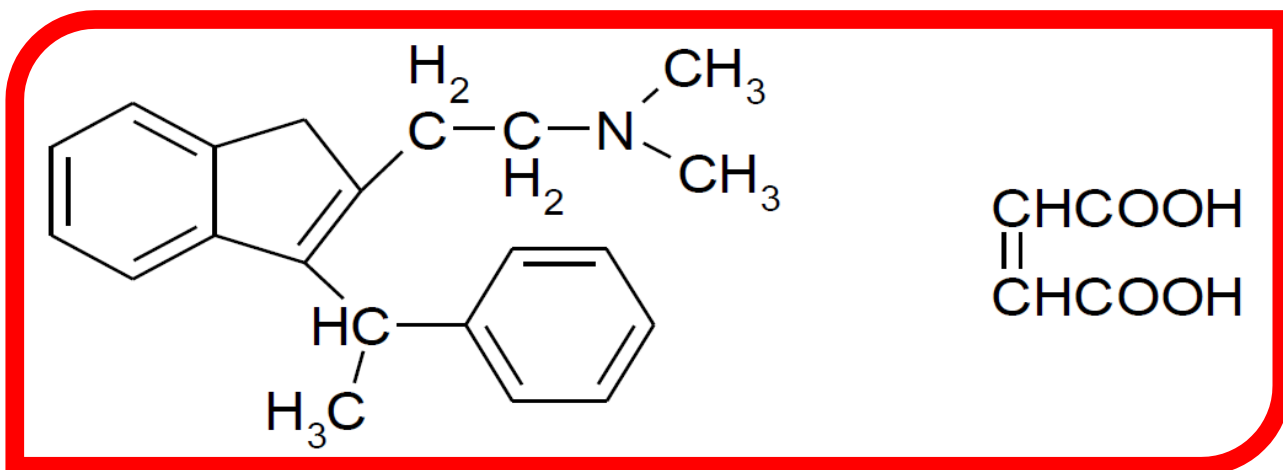
2,3,4,9-tetrahydro-2-methyl-9-phenyl-1H-indenol 2,1-dipyrindine bitartrate

يمكن اعتبار phenindamine بنويًا من مشتقات البروبيلين أمين غير المشبعة، حيث أن نمط الحلقة العطرية الصلب يحتوي على الكين منفصل من نوع trans مثل غيرها من مضادات الهيستامين التقليدية، وقد يسبب النعاس والنوم ويمكن أن

¹⁰ Trans أكثر فعالية من Cis.

يسبب أيضا تأثيرات منبهة معتدلة في بعض المرضى وأرق عندما يؤخذ بالتو قبل وقت النوم، الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 25 ملغ/ كل 4-6 ساعات.¹¹

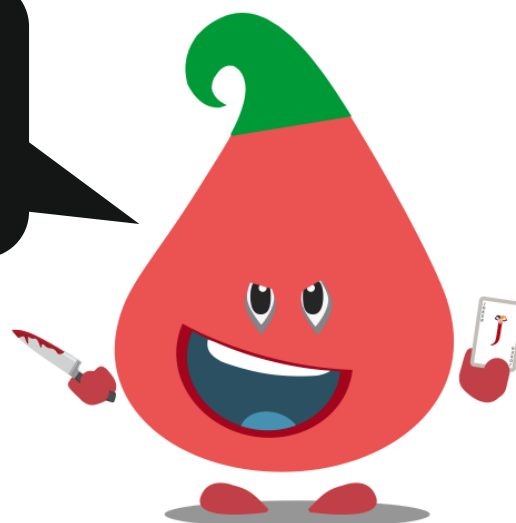
دي متندن مليات Dimethindene Maleate



2- [1 - [2- [2-dimethylamino)ethyl]inden-3-yl]ethyl]pyridine bimalate (1:1) (Forhistal Maleate)

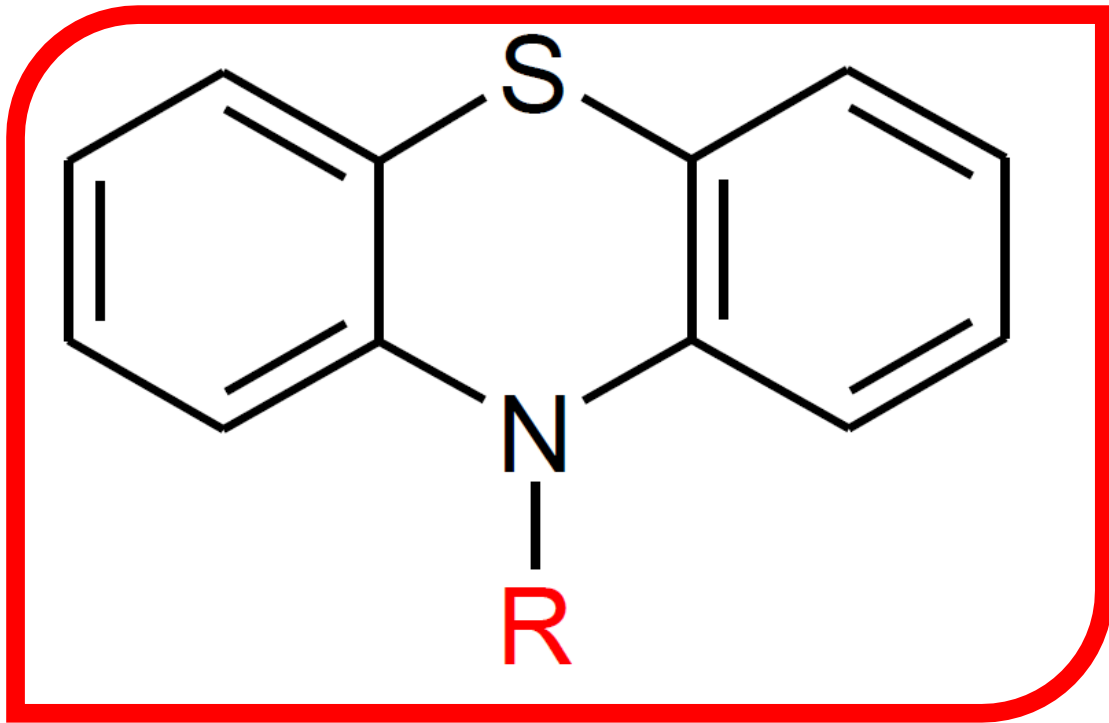
⊕ يمكن اعتباره مضاد هيستامين فعال من مشتقات البروبيل أمين الغير مشبعة.
⊕ إن التأثير الجانبي الأساسي هو حدوث بعض التكرين أو النعاس وتكمن الفعالية المضادة للهيستامين بشكل رئيسي في المتصاوغ الدوراني الميسر.

Knowledge is power, and power corrupts... So study hard and be evil.



¹¹ مركب استقلابه صعب فلا يعطى للأطفال.

مشتقات الفينوتيازينات Phenothiazine



📌 لقد تم اكتشاف العديد من الأدوية المضادة للهستامين بدءاً من منتصف 1940 نتيجة تشكيل جسر بين مجموعات الأريل لهذه الأدوية مع مجموعة الإيثيلين دي أمين، ولقد قاد البحث عن تأثيرات مضادات الملاريا إلى اكتشاف مشتقات الفينوتيازينات التي يكون فيها بداية الجسر هو **كبريت¹²**، وقد وجد في الإختبار اللاحق بأن صف الأدوية من الفينوتيازينات لا تملك أي فعالية مضادة للهستامين كما أن تأثيراته الفارماكولوجية تختلف عن تلك العائدة لمجموعة الإيثيلين دي أمين ويعد بدوره بداية لعصر **الأدوية النفسية النافعة**.

و تختلف بشكل واضح عن
الفينوتيازينات المضادة للذهان

حيث توجد سلسلة بروبيل غير
متفرعة.

إن مشتقات الفينوتيازينات التي تملك
تأثيرات مضادة للهستامين مفيدة
علاجياً هي التي

تحتوي على ذرتين أو ثلاث ذرات
كربون متفرعة عن سلسلة الألكيل
الواصلة بين نظام الحلقة وذرة الأزوت
النهائية،

¹² S تعادل (CH₂-CH₂) في القوة والنفاذية، حسب مبدأ هانش.

☺ إن الفينوتيازينات التي تملك جسر مكون من ثلاث ذرات كربون بين ذرات الآزوت أكثر فعالية في الزجاج.

☺ تملك مضادات الهيستامين حلقة غير متجانسة غير متبادلة على خلاف الفينوتيازينات المضادة للذهان.

☺ لقد تم تحديد متصاوغات البروميتازين كما تبين بأنها تمتلك خواص مضادة للهيستامين مشابهة و فارماكولوجية أخرى بالمقارنة مع نتائج الدراسات لمركبات الفينرامين والكاربنكسامين حيث يكون المركز اليدوي أقرب للحلقة العطرية.

☺ نجد أن التناظر له تأثير أقل على الفعالية المضادة للهيستامين عندما يكون المركز اليدوي قريب من السلسلة الجانبية للآزوت المشحونة إيجابياً

☺ يعد البروميتازين الذي يمثل المركب الأم في هذه السلسلة⁽¹⁾متوسط الفعالية مقارنة مع العياريات الحالية، كما أنه⁽²⁾يملك تأثيرات مطولة و⁽³⁾آثار جانبية واضحة بالإضافة إلى كونه مضاد هيستامين فعال فإنه يملك تأثير فعال كمضاد للقيء ومضاد للكولينرجية ومركن ويزيد فعالية تأثير كل من الأدوية المركنة والمسكنة بشكل مميز.

☺ تملك العناصر الأخرى من هذه السلسلة تأثيرات فارماكولوجية مشابهة كما أنها يمكن أن تسبب النعاس وتسبب خلل في أداء المهام التي تتطلب الإنتباه كما أنه يجب أن يمنع الإعطاء المتواقت للمشروبات الروحية الكحولية ومثبطات الـCNS مع الفينوتيازينات بشكل عام.

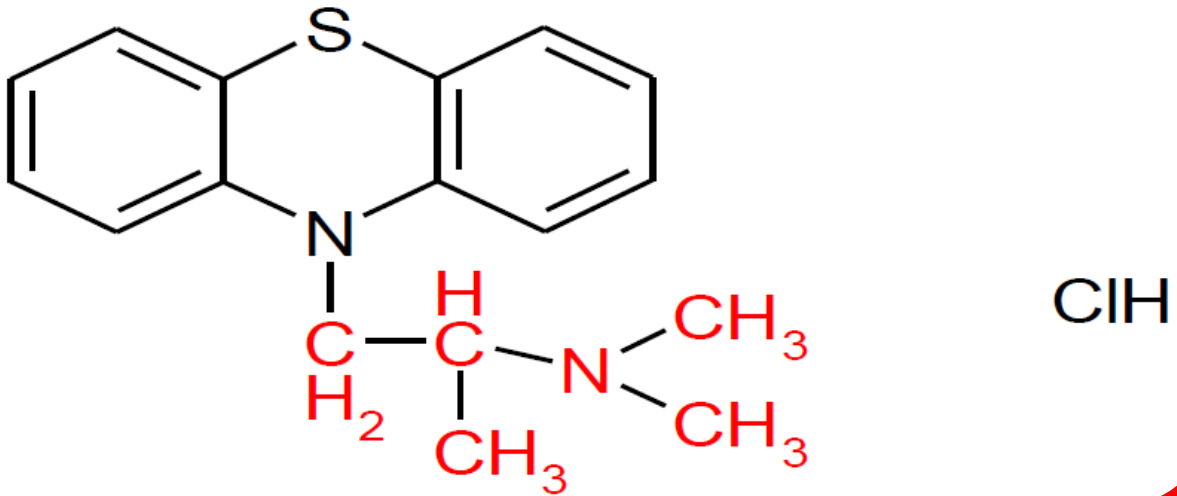
عندما يتم تكوين سلسلة مطولة واجراء استبدال لهذه المجموعة (المحبة للدسم في الموضع 2 من الحلقة العطرية ينتج عن ذلك تناقص في (الفعالية المضادة للهيستامين وزيادة في فعاليته كدواء نفسي

☺ بالرغم من توفر بعض المعلومات الفارماكولوجية للفينوتيازينات كمضادات هيستامين ولكن استقلاب مركبات البروميتازين المشابهة القريبة في البنية قد تم دراستها بالتفصيل.

☺ تخضع هذه المركبات إلى تفاعلات نزع ألكة أحادي أو ثنائي و أكسدة عطرية في الموقع 3من حلقة الفينول و أكسدة N

☺ هناك العديد من المستقلبات وخاصة الناتجة عن الفينول قد تشكل منضعات غلوكورونية، ويعتقد بأن الفينوتيازينات المضادة للهيستامين قد تسلك طريق استقلابي مشابه.

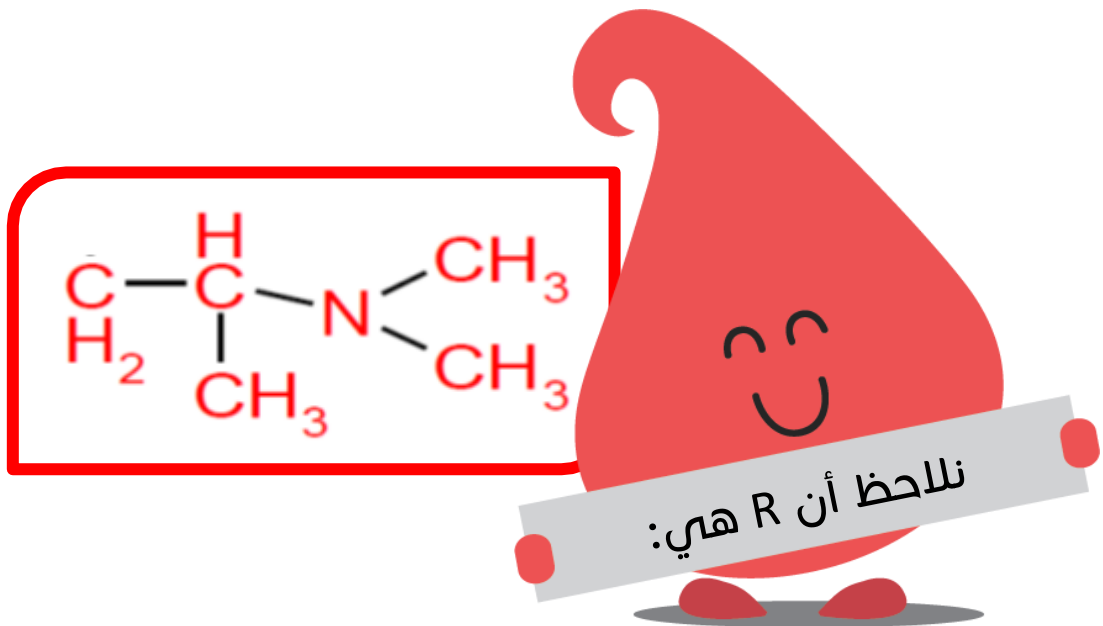
برومتازين هيدوكلورايد Promethazine Hydrochloride



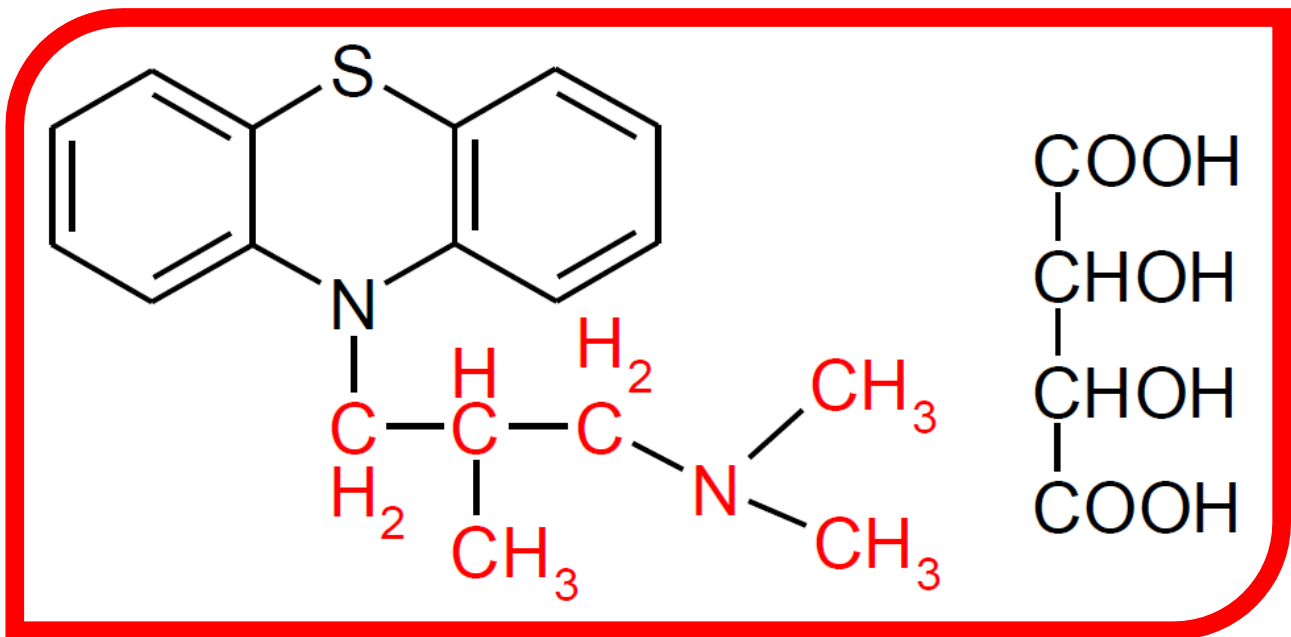
(±) 10-2-dimethylamino)propylphenothiazine monohydrochloride
(Phenergan)

😊 الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويا 12.5 ملغ كل 4-6 ساعات.

😊 لا ننسى أنه يملك خصائص نواة الفينوتيازين.



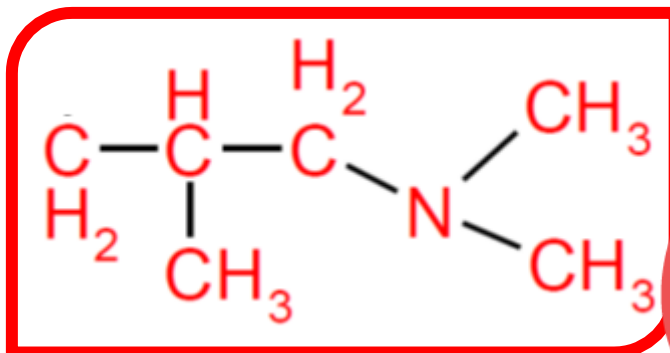
تري مبرازين Trimeprazine Tartrate



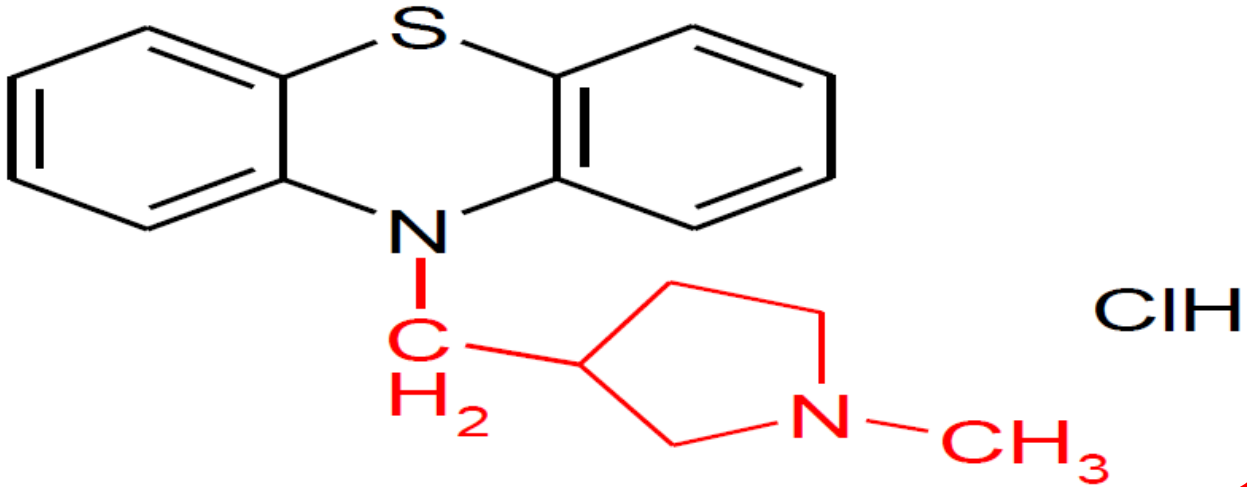
(\pm) 10- [3 - (dimethylamino) -2-methylpropyl] phenothiazine tartrate (Temaril),

☺ وقد تبين أن تأثيره المضاد للهيستامين أكبر من 1.5 إلى 5 مرات من تأثير البروميتازين.

☺ لقد أظهرت الدراسات السريرية بأنها تملك تأثيرات مضادة للحكة واضحة وقد لا يكون هذا التأثير مرتبط بمناهضة خواصه الهيستامينية.



متديلازين Methdilazine



10-[(1-methyl-3-pyrrolidinyl)methyl]phenothiazine (Tacaryl)

يستخدم على شكل اساس حر في مضغوبات قابلة للمضغ Chewable Tablet بسبب انحلاليتها المنخفضة في الماء، لذلك فهي عديمة المذاق وقد نشعر بتأثير مخدر موضعي في المخاطية الشدقية إذا تم مضغ المضغوة ولم يتم بلعها فوراً.

أضف ملاحظتك :

لتحميل محاضراتنا:
www.Rbcsteam.org/lectures



لإرسال ملاحظتكم:
goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92



للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:
RBCs Pharmacy 2019 www.facebook.com/groups/rbcs2019

