

نظري

كلية الصيدلة

السنة الرابعة

مضادات الهيستامين 2

د. أحمد حسن

الكيمياء الصيدلانية | Pharmaceutical Chemistry | RB Pharmac

السلام عليكم

مكملين معكم أصدقائي بمضادات الهيستامين ولح نحكي هالمرة عن مضادات الهيستامين الجيل الأول والمشتقات يلي بتحوي وأنواعا، ونفصل كل مركب لحالو، وبهي المحاضرة لح ندرس أول أربع أنواع من مضادات الهيستامين ..

.. يلا نبلش .. ☺

مضادات الهيستامين الجيل الأول نمط ((H1))

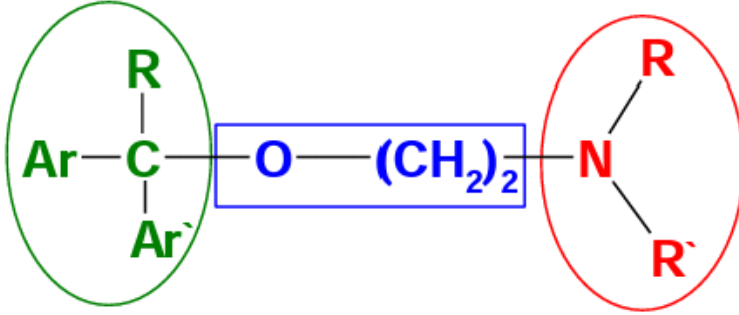
First-Generation H1 Antagonist

تضم هذه المجموعة المركبات التالية:

i.	مشتقات إيترات الكيل أمين (ايتانول أمينات).
ii.	مشتقات الايتلين دي امين.
iii.	مشتقات البيبيرازين.
iv.	البروبيلين أمين.
v.	مشتقات الفينوتيازينات.
vi.	مشتقات دي بنزوسيكلو هيبتين و بنزوسيكلو هيبتان.

مشتقات إيثرات الكيل أمين (إيثانول أمينات)

Amino Alkyl Ethers (Ethanolamines)



♥ تتميز مضادات الهيستامين من زمرة أمينو ألكيل إيثرات بوجود:

(١) CHO المتصلة بجزيئة X التي قد تكون ((O أو N أو C))

وفي هذه المجموعة: X هي أوكسجين، لذلك تسمى مشتقات إيثرات ألكيل أمين أو (إيثانول أمينات)

أي تبديل في Ar أو Ar' أو R أو R' فنحصل على مشتقات واسعة لها خواص معينة تختلف عن بعضها البعض بـ ① الامتصاص و ② الإطراح و ③ الاستقلاب.

(٢) سلسلة تتألف من ذرتين أو ثلاث ذرات كربون تشكل الجزيئة الواصلة بين جذري دي أريل (٣) مجموعات الأمين الثلاثي.

♥ إن معظم المركبات في هذه السلسلة هي مشتقات N,N-dimethylethanolamine.

♥ يختلف Clemastine و Diphenylhydramine عن نموذج البنية الأساسية بأن:

☑ ذرة الآزوت الأساسية وجزء واحد على الأقل من سلسلة الكربون تشكل جزء من نموذج الحلقة غير المتجانسة.

☑ ويوجد ثلاث ذرات كربون بين ذرات الأوكسجين والآزوت.

♥ لقد كان مشتق الدي فينيل البسيط (diphenhydramine) العنصر الأكثر نفعاً سريرياً من مجموعة الإيثانول أمين، كما انه يلعب دور بأنه أول نوع.

♥ وقد تم الحصول على المشتقات الأكثر نفعاً علاجياً من خلال إدخال متبادلات في الموضع باراً على إحدى حلقات الفينيل، مثل:

← المتيل كما في (methyldiphenhydramine).

← الميتوكسي كما في (medrylamine).

← الكلور كما في (chlorodiphenhydramine).

← البروم (bromodiphenhydranine).





لقد تبين أن هذه المشتقات أكثر فائدة علاجياً من diphenhydramine لأن تأثيراتها الجانبية أقل.

♥ إن استبدال إحدى حلقات الفينيل في diphenhydramine بمجموعة ٢-pyridyl كما في ①doxylamine و ②Carbinoxamine:

☑ يزيد الفعالية المضادة للهيستامين ٤٠ مرة.

☑ يستمر ضعف المدة أكثر من diphenhydramine كما هو متوقع في الحيوانات.

♥ ونتيجة لكون كربون البنزيل المتبادل غير متناظر، فإن معظم مركبات أمينو الكيل إيترات فعالة ضوئياً.

♥ تشير معظم الدراسات بأن المتصاوغات الفردية تختلف عن بعضها في الفعالية المضادة للهيستامين، مع بقاء الفعالية الترياقية في المتصاوغ S.

♥ تتميز بنى ثنائية الأريل ثلاثية أمينو ألكيل إيترات بأن هذه المركبات تلعب دور العنصر الفعال فارماكولوجياً على المستقبلات الموسكارينية، ونتيجة لذلك:

← تمتلك الأدوية في هذه المجموعة فعالية مضادة للكولينرجية مميزة.

← مما يعزز الفعل الحاجب لـ H1 على إفرازات الغدد خارج الصم.

♥ يعتبر النعاس تأثير جانبي شائع في مركبات ثلاثية أمينو الكيل إيترات، نتيجة لـ:

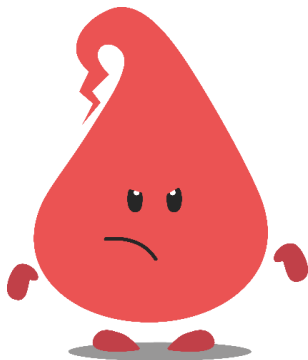
١. قدرة هذه المركبات على اجتياز الحاجز الدماغي الشوكي.

٢. وتأثيراتها على مستقبلات H1 المركزية.

♥ على الرغم من استغلال هذا التأثير الجانبي لهذه المركبات كعوامل مساعدة للنوم، نظراً لكونها مركبات تعطى دون وصفة طبية OTC، لكنها يمكن أن تتدخل في أداء المهام التي تتطلب اليقظة العقلية.

♥ إن تواتر التأثيرات على القناة الهضمية GI قليلة نسبياً مقارنةً مع مضادات الهيستامين من زمرة إيتيلين دي امين ethylenediamine.

♥ وبالرغم من الاستخدام الزائد لهذه المركبات، لكن البيانات الفارماكولوجية عن هذه المجموعة من المركبات محددة نسبياً.

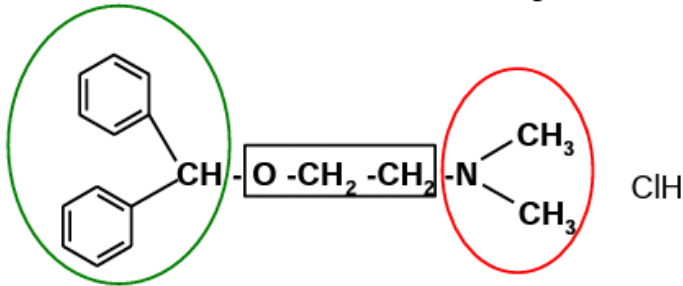


♥ تستقلب معظم عناصر هذه المجموعة على ما يبدو بشكل كبير بطرق أهمها:

- أكسدة N N-oxidation.
- ونزع ألكيل تأكسدي ناجح Oxidative N-dealkylation.
- ثم يليه ضم مجموعة أمينية إلى بقايا الحموض المستقلبة.



١. دي فينيل هيدرامين هيدروكلوريد *Diphenhydramine Hydrochloride*



🧐 الصيغة:

2-(diphenylmethoxy)-N,N-dimethylethanamine hydrochloride (Benadryl)

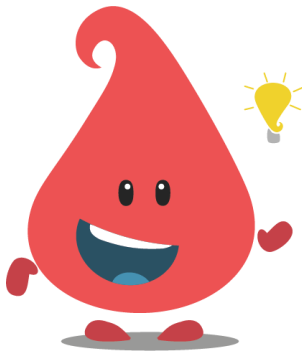
🧐 نحصل على هذا المركب عند استبدال Ar و Ar` ب نواتي فينول واستبدال R و R` ب

CH3 كما في الصيغة، فالمركب يحتوي على:

- ١ - نواتي فينول (خواص الفينولات).
- ٢ - جسر اتيري (خواص الايترات).
- ٣ - أمين ثالثي (خواص أشباه القلويدات).
- ٤ - HCL ملح ⇨ المركب منحل بالماء.

🧐 الاصطناع:

يمكن الاصطناع انطلاقاً من أمين، نضيف له ايتانول، ثم نضيف مجموعة دي فينيل المتيل.





📌 الخواص الفيزيائية:

- ♣️ مركب صلب، أبيض مائل للأصفر أو الرمادي قليلاً،
- ♣️ بشكله الملحي منحل بالماء، أما شكله غير الملحي: ضعيف الانحلال بالماء، منحل بالمحلات العضوية.
- ♣️ pH: قلوي، لا يحرف الضوء، يمتص UV، لا يشكل مصاوغات مميزة.
- ♣️ $\log p > 5$.

📌 الذاتية:



- (١) تفاعلات استبدال.
 - (٢) تفاعلات أشباه القلويدات (مع ماير، دراجندروف، بوشاردا).
 - (٣) تفاعلات الإيترات:
- ← نحطم الرابط الإيتري فنحصل على مشتق يحمل OH ← تفاعلات المجموعة الفينولية.
- ← أيضاً للإيترات خاصة إرجاع الكواشف (نضيف الزئبق + نترات الفضة) ← راسب.

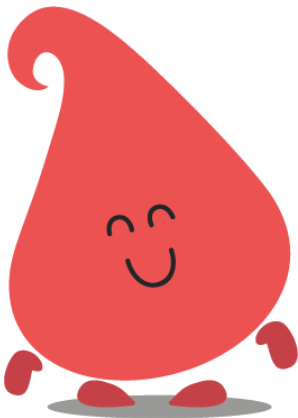
📌 المعايير:

- ١ - مقياس البروم.
 - ٢ - مقياس اليود.
 - ٣ - UV
 - ٤ - حمض - أساس في وسط لامائي (شكله الغير ملحي)، ويكون هو الأساس والوسط الامائي:
- الخلون أو متيلات الصوديوم.**

٥ - حمض - أساس بوسط مائي بوجود مشعر هو مقياس pH (الشكل الملحي).

((هالم)) لا يحل ب الكلوروفورم لأنه يتخرب فوراً.

📌 الخصائص الفارماكولوجية:



- ♣️ يؤثر ك أساس Base ولا يؤثر ك ملح (أي يمتص كأساس).
- ♣️ امتصاص جيد في الأمعاء ونفاذية جيدة.
- ♣️ في الكبد يخضع للمرور الأول فإما:
 - ١ - يتخرب ويطرح بالصفراء.
 - ٢ - إضافة وخسف مجموعات وظيفية.
 - ٣ - ابقاءه كما هو.



♣ جزء منه يذهب للدم ثم للكلية ويطرح بالبول، وجزء منه يرتبط بـ الألبومين ← يذهب إلى مكان التأثير

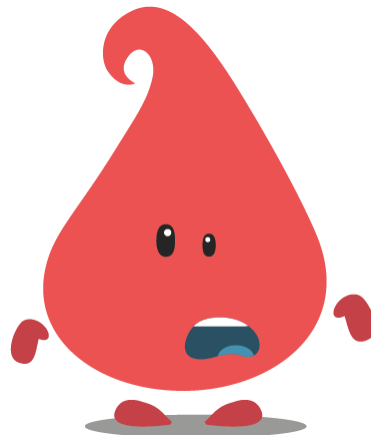
⇐ القسم الأكبر من الدواء يطرح عن طريق البول.

⚠️ استعمالاته:

- ♣ مضاد للحكة والشرى، مضاد للسعال التحسسي، وفي أدوية الرش.
- ♣ له تأثيرات قليلة على الجملة العصبية المركزية فهو ينفذ لـ CNS قليلاً وينفذ للمشيمة بشكل قليل أيضاً.
- ♣ بالإضافة للفعل المضاد للهيستامين يبدي diphenhydramine خواص مركنة ومضادة للسعال وللقىء ولضعف الحركة.
- ♣ يتراوح المجال الجرعي العادي بين ٢٥ و ٤٠٠ ملغ.
- ♣ لا يعتبر diphenhydramine مضاد هيستامين H1 فعال بشكل كبير، ولكنه يملك خواص مركنة ومضادة للكولينرجية.
- ♣ وإن تحويلها إلى أملاح أمونيوم رباعية لا يعدل كثيراً في الفعل المضاد للهيستامين، ولكنه يزيد من التأثير المضاد للكولينرجي (ولكن ليست بدرجة تأثير المناهضات الانتقائية).
- ♣ ينصح باستخدام مضاد الهيستامين diphenhydramine في الحالات التحسسية وبدرجة أقل كمضاد تشنج.
- ♣ يقدم فموياً أو حقناً لمعالجة الشرى والأرجية الفصلية (حمى الكلاً) والعديد من الأمراض الجلدية Dermatoses.

⚠️ تأثيرات جانبية:

- ♣ مرن، مرخي، منوم.
- ♣ إن التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً هو النعاس لذلك يجب أن يمنع الاستخدام المتواقت مع المشروبات الكحولية الروحية وغيرها من مثبطات الـ CNS.





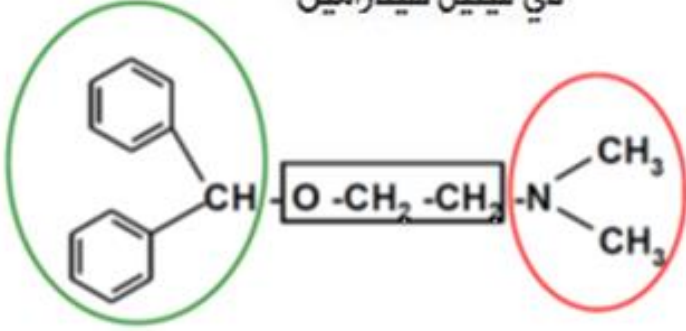
~ ملاحظة هامة ~



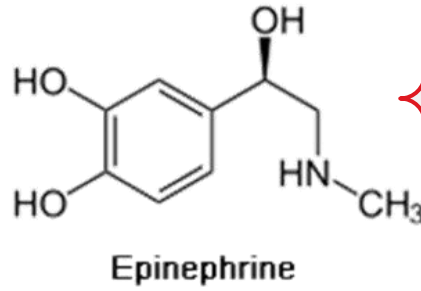
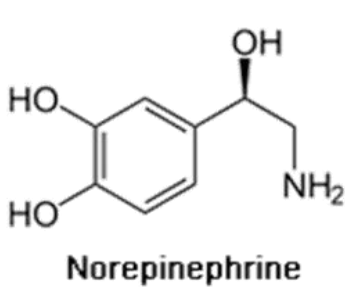
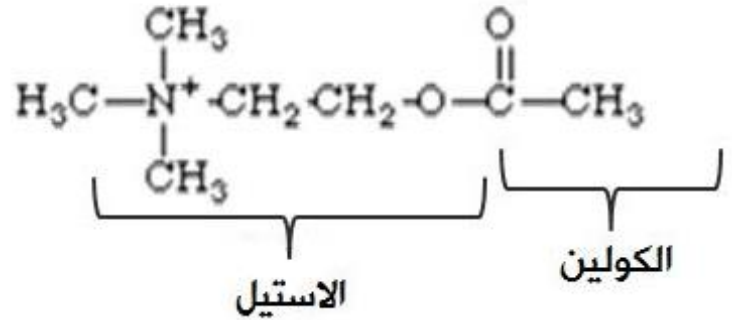
✓ يوجد تشابه بين صيغة الأستيل كولين ودي فينيل هيدرامين، فقد يحل محله بالمستقبلات، لذلك يسبب ارتخاء العضلات الملساء فتخفف التشنجات (مضاد تشنج / مرن) أو يستخدم كـ مضاد إقياء ودوار السفر.

له أي له تأثيرات مضاد مسكاريني = مضاد استيل كولين.

دي فينيل هيدرامين



استيل كولين

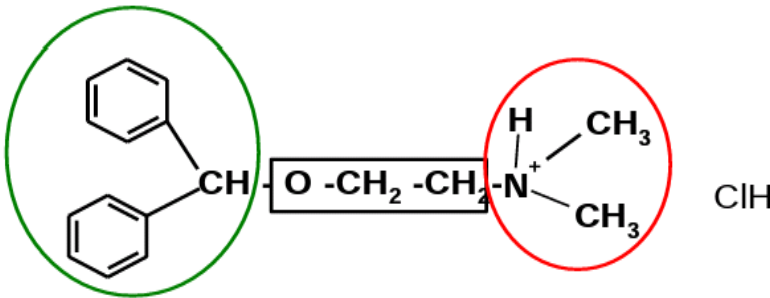


✓ وبنفس الآلية كذلك للكاتيكول أمينات كالأدرينالين والنورأدرينالين.

٢. دي مين هيدرينات Dimenhydrinate

★ يختلف عن المركب السابق بـ إضافة H إلى ذرة N فأصبح لدينا مركب أمونيوم رباعي لذلك يعد **مضاد مسكاريني بالمطلق** ← زادت الخاصية المضادة للإقياء ودوار السفر.

⚠️ **لاحظ:**



١- الأستيل كولين أيضاً يحوي أمونيوم رباعي.

٢- إضافة H زادت انحلالية المركب قليلاً ← جرعة أكبر تقريباً.

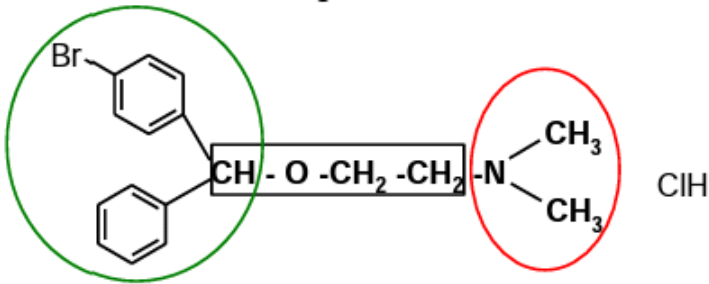
★ ينصح باستخدام الديمينهيدريات لمعالجة الغثيان الناجم عن دوار السفر والقيء المفرط الحلمي (غثيان الحمل).



- ★ لمنع دوار السفر يجب أن تأخذ الجرعة قبل نصف ساعة من بداية الرحلة.
- ★ كما يجب أن تؤخذ الإحتياطات الموجودة في قائمة الـ diphenhydramine (المركب السابق) بعين الإعتبار.
- ★ الجرعة الدوائية فمويًا ٥٠ - ١٠٠ ملغ/ كل ٤ ساعات IM أو IV ٥٠ ملغ/ كل ٤ ساعات، شرجياً ١٠٠ ملغ.

٣. بروم ديفين هيدرامين هيدروكلوريد *Bromodiphenhydramine Hydrochloride*

2-{(4-bromophenyl)-phenylmethoxyl-N,N-dimethylethanamine hydrochloride



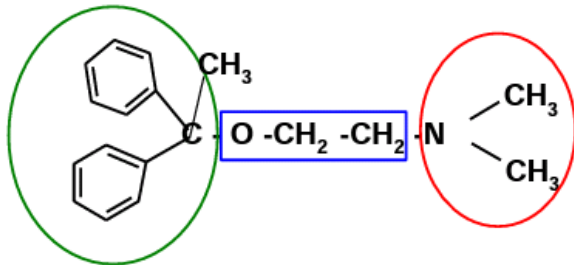
❖ جرعة البالغين الاعتيادية: فمويًا ٢٥ ملغ/ كل ٤ - ٦ ساعات.

⚠ إضافة Br لهذا المركب أدت إلى:

- ١ - زيادة الاستقلاب والإطراح.
 - ٢ - المركب في الوسط المائي ← يسلك سلوك محب للماء.
 - ٣ - في الوسط الدسم ← يسلك سلوك محب للدسم.
- ⇐ يجتاز الحاجز الدماغي الدموي أكثر من المركبات السابقة ⇐ قدرة منومة أكثر ⇐ جرعة أقل.

■ الاختلاف الأهم: هذا المركب له قدرة على حرف الضوء المستقطب، لاحتوائه على كربون غير متناظر.

٤. دوكسيلامين سوكينات *Doxylamine Succinate*



2-{a-[2-(dimethylamino)ethoxyl-a-methylbenzyl]pyridine bisuccinate

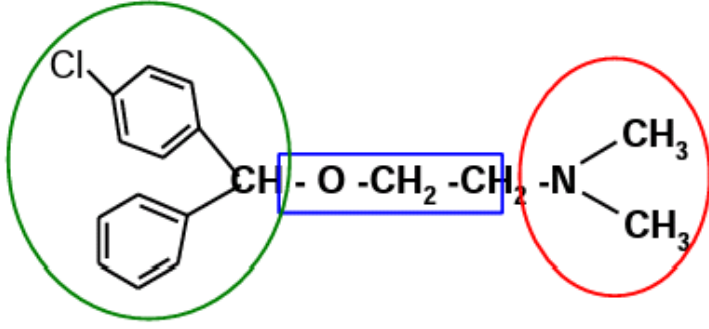
❖ يملك قدرة منومة جيدة في الليل مقارنةً بـ Secobarbital لذلك يجب أن يمنع

الاستخدام المتواقت للدواء مع الكحول ومثبطات الـ CNS .

❖ الجرعة الدوائية فمويًا ١٢,٥ - ٢٥ ملغ/ كل ٤ - ٦ ساعات.

❖ لا يحرف الضوء المستقطب.

٥. كاربينوكزامين *Carbinoxamine Maleate*:



(d, 1)-2-[p-chloro-a-[2-]
(dimethylamino)
ethoxy benzylpyridine
bimaleate

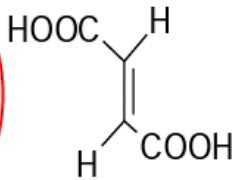
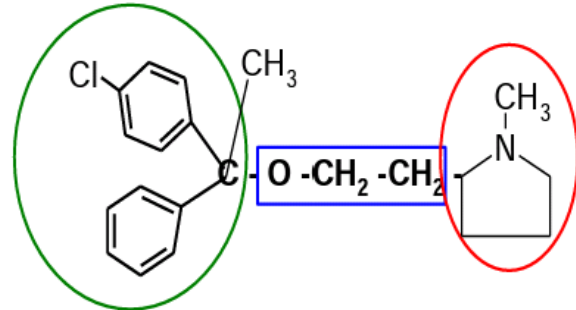
- ★ يوجد **Carbinoxamine** على شكل مزيج راسيمي، كما أنه مضاد للهيستامين فعال.
- ★ جرعة البالغين الاعتيادية: فمويًا ٤-٨ ملغ.

~ هالام ~

- ♥ إضافة الهالوجين لمركب معين ينقص الجرعة ١٠ أضعاف.
- ♥ المركبات الراسيمية يوجد منها ميمن وميسر، وأحياناً يكون أحدهما أقوى من الآخر أما هذا لهما نفس الفاعلية.
- ♥ يفضل معايرة المركبات الدوائية التي تكون على شكل ملح لحمض ضعيف (كحمض الطرطر/الماليات/ السوكسينات) في أوساط لا مائية، كونها ضعيفة الانحلال في الأوساط المائية (أي لا تنحل بشكل كامل).

٦. كلماستين فومارات *Clemastine Fumarate*:

2-{2-[1-(chlorophenyl)- 1-phenylethoxy]ethyl}- l methylpyrrolidine
hydrogen



- ★ عبارة عن **Clemastine** ميمن الدوران
- ★ يملك مركبين يدوين كل واحد منهما له تهايو R المطلق.

★ بالمقارنة إلى ما تشير إليه فعاليات

- عكس التقاطب **antipodes**، نجد بأن ذرة الكربون المتناظرة الأقرب إلى سلسلة الآزوت الجانية أقل أهمية في الفعالية المضادة للهيستامين.

- * يتميز هذا العنصر من سلاسل الإتاناول أمين:
- ☑ بطول مدة التأثير.
- ☑ وجود فعالية تصل إلى الحد الأعظمي بـ ٥-٧ ساعات وتستمر إلى ١٠-١٢ ساعة.
- * تمتص بشكل جيد عندما تعطى عن طريق الفم وتنطرح بشكل بدئي في البول.
- * كما أن التأثيرات الجانبية مصادفة عادةً في مجموعة مضادات الهيستامين.
- * ولذلك لا يستغرب بان Clemastine يملك فعالية مضادة للمسكارينية مميزة.
- * جرعة البالغين الاعتيادية الفموية: ١,٣٤ ملغ أو ٢,٦٨ ملغ.
- * لا يعطى بشكل إسعافي لأن ① تأثيره مديد و② يحتاج فترة زمنية لكي يبدأ بالتأثير.
- 🔗 نلاحظ أن المركب عبوره سهل فيجب ان يعبر خلال نصف ساعة، ولكنه لا يعبر خلال

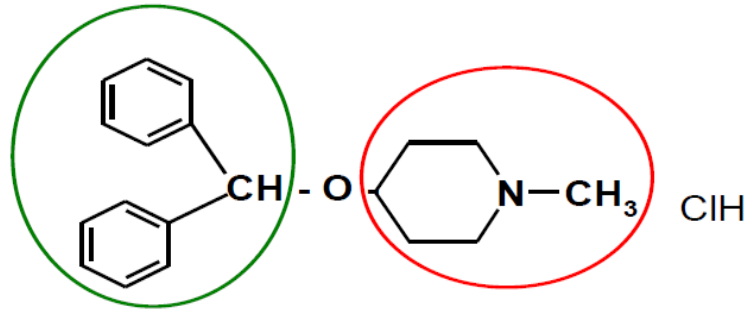
نصف ساعة لماذا؟

← لأنه يملك ألفة (محبّة) للارتباط.

٧. دي فينيل بيرولين هيدروكلوريد *Diphenylpraline Hydrochloride*:

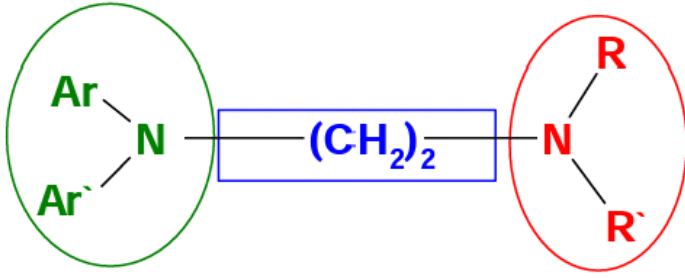
4-(diphenylmethoxy)-1 - methylpiperidine hydrochloride

☑ تبلغ الجرعة الاعتيادية الفموية ٥ ملغ كل 12 ساعة.





مشتقات الـإيتلين دي أمين Ethylenediamine



** في هذه المركبات زادت القلوية \Rightarrow زاد الامتصاص وزادت النفاذية وبالتالي قلت الجرعة.

** تتميز مضادات الهيستامين من زمرة الإيتلين دي أمين بـ:

- 1 وجود ذرة الأزوت مرتبطة بذرة (X).
- 2 سلسلة تتألف من ذرتي كربون كجزيئة رابطة بين جذري أريل.
- 3 جزيئة الأمين الثالثة.

** إن جميع المركبات في هذه السلسلة هي مركبات دي إيتلين دي أمين بسيطة ما عدا antazoline.

لـ حيث يكون الأمين النهائي وجزء من سلسلة الكربون موجودة في حلقة imidazoline.
لـ ولذلك يختلف بشكل واضح في فعاليته الدوائية.

** لا يصنف antazoline دائماً على أنه من مشتقات الإيتلين دي أمين.

** يعتبر **Phenbenzamine** أول عنصر فعال سريرياً من هذه المجموعة، كما يعد النوع البدئي لتطوير مشتقات أكثر فعالية

** إن استبدال جزيئة الفينول في **Phenbenzamine** بحذر 2-Pyridyl ينتج **tripelennamine** حاجب مستقبل هيستامين أكثر فعالية.

** إن إدخال متبادل:

← ميثوكسي في الموضع بارا كما في (**pyrilamine** أو **mepyramine**).

← أو كلورو كما في (**Chloropyramine**).

← أو برومو كما (**bromtripelennamine**) مما يزيد الفعالية.

** إن استبدال جذر البنزيل في **tripelennamine** بمجموعة-2

thienylmethyl ينتج **methapyrilene**.

** إن استبدال مجموعة 2-Pyridyl بمجموعة **pyrimidiny** مع

إدخال متبادل بارا ميثوكسي ينتج عن ذلك **thonzylamine**.

وكلا هاتين
الوظيفتين تلعبان
دور مضادات H1
فعالة في جميع
المركبات



✱✱ إن 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 الإلكترونية، 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:

1. مضادات هيستامين H1 فعالة.

2. لكنها أيضاً تسبب تثبيط عالي لـ CNS نسبياً وآثار هضمية GI جانبية.

3. كما أن التأثيرات المضادة للكولينرجية والمضادة للإقياء ضعيفة نسبياً مقارنة مع مضادات الهيستامين التقليدية.

✱✱ تحتوي مضادات الهيستامين من نمط Piperazine و Phenothiazine أيضاً على جزيئة الإيتلين دي أمين.

سيتم نقاش هذه الأدوية بشكل مفصل لاحقاً لأنها تملك خواص فارماكولوجية مختلفة مميزة.

✱✱ هناك معلومات قليلة متوفرة نسبياً مرتكزة على الحركية الدوائية لهذه المجموعة من المركبات في الجسم، عن طريق الانضمام الغلوكوروني N-glucuronidation والأكسدة N-Oxidation.

↪ حيث يستقلب Tripelennamine بأكسدة البيريدل pyridyl متبوعة بانضمام غلوكوروني للفينول

↪ وقد سبق الحديث بأن العناصر الأخرى من هذه المجموعة تستقلب بطريقة مشابهة.

✱✱ إن الأطروحات التالية ستزودنا بمعلومات عن:

① بنية الأشكال الملحية لمضادات الهيستامين من نمط الإيتلين دي أمين مع

② الصفات الفيزوكيميائية و ③ معلومات عن الفعالية العلاجية الأساسية

و ④ معلومات عن الأشكال الجرعية.



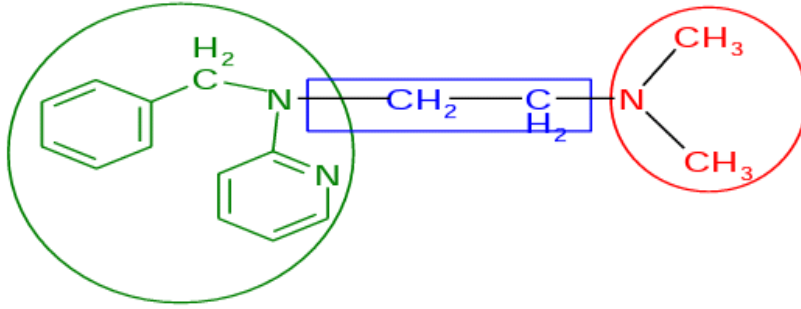
فيما يلي أهم المركبات المشتقة:

١. تري بلنامين *Tripelennamine Citrate or HCl*

2-benzyl[2-(dimethylamino) ethyllaminolpyridinecitrate (1:1), PBZ (P yribenzamine Citrate)

الخصائص الفيزيائية:

- ✓ مركب صلب، له لون مصفر (يملك Chromophor).
- ✓ غير منحل بالماء بشكله الأساسي، ينحل عندما يكون بشكل ملح (سيترات / كلوريدرات).
- ✓ يمتص UV.
- ✓ لا يحرف الضوء المستقطب.
- ✓ $1 < \text{Log P}$



الخصائص الكيميائية:

(١) الذاتية:

- ✓ كواشف القلويدات (ماير / دراجندروف / ..).
- ✓ امتصاص UV.
- ✓ يمكن استخدام الأشعة تحت الحمراء IR.

(٢)المعايرة:

- ✓ حمض - أساس في وسط لامائي.
- ✓ تفاعلات استبدال على الحلقة العطرية (مقياس البروم مثلاً..).

الخصائص الفارماكولوجية:

- ★ امتصاصه جيد.
- ★ يتخرب قليلاً بحموضة المعدة، ويذهب الباقي للأمعاء، ويمكن ان يحضر بشكل ملبس.



★ الاستقلاب كبدي، سهل نوعاً ما:

↪ حيث تقوم الأنزيمات في الكبد بنزع مجموعات الميثيل Demethylation.

↪ فيتحول الأمين الثالثي إلى ثانوي، ثم أمين أولي حر.

↪ ويطرح بشكل نشادر.

★ يرتبط ببروتينات البلازما بشكل جيد، لأنه يملك خصائص جيدة محبة للدهن والبروتين، كذلك يملك جزء محب للدهن

■ نعلم أن الشكل المرتبط هو الشكل الغير فعال، ولكن يشكل تخزين للمركب ^_^

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

★ يجب أن يمنع الإغطاء المتواقت للمشروبات الكحولية الروحية مع هذه المركبات.

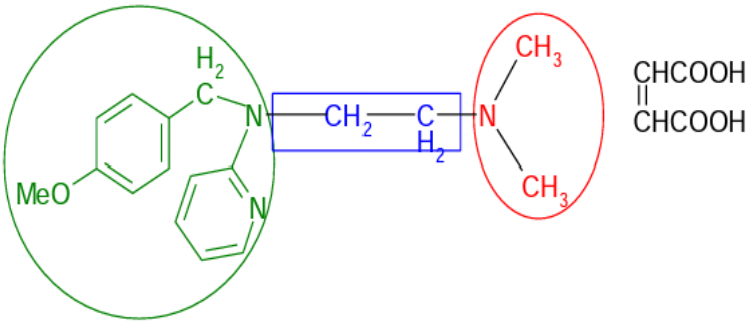
★ وجود CH₂ بين N والفينيل خفف التأثيرات الجانبية المضادة للهيستامين.

★ يحدث تأثير نعاس أكثر من المركبات السابقة لأنه يعطي تأثير مركزي ومسكاريني مسببان للنعاس.

★ الجرعة الاعتيادية للبالغين: فمويّاً ٢٥-٥٠ ملغ كل ٤-٦ ساعات.

★ يمكن أن يصاغ على شكل شرابات أو محاليل حقن بعد تحويله للشكل الملحي.

٢. بيريلامين مالمات Pyrilamine Maleate



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

♣ نلاحظ إضافة جذر ميتوكسي ←

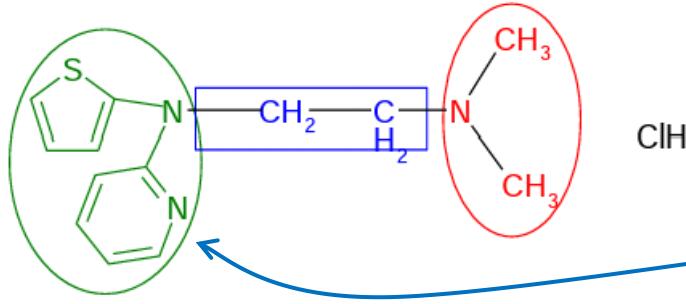
الاستقلاب أصبح أفضل (يمكن أن تتحول

الميتوكسي إلى OH وتستقلب)، والامتصاص أيضاً زادت خواصه المحبة للدهن.

♣ الخصائص الأخرى بقيت نفسها.

♣ الجرعة الاعتيادية اليومية: فمويّاً ٢٥-٥٠ ملغ كل ٦-٨ ساعات.



٣. ميتابيريلين هيدروكلوريد *Methapyrilene Hydrochloride*

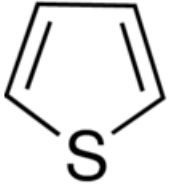
2-[[2-(dimethylamino)ethyl]-2-thienylaminopyridine monohydrochloride (Histadyl)

❁ إن نواة Thienyl تملك خصائص محبة

للنواة ((لا ننسى أن الكبريت S يملك مزدوجين الكترونيين)).

❁ لذلك يمكن لهذا المركب أن يؤثر على بعض الحموض الأمينية والأنزيمات.

❁ وتم استخدام هذا المركب فترة من الزمن، ثم سحب من الأسواق حيث تبين أن له تأثير مسرطن.

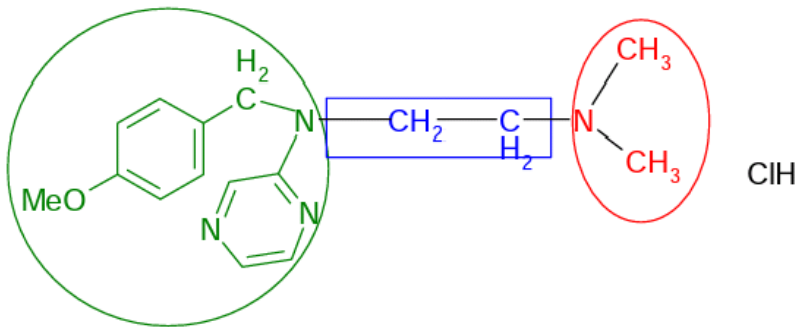


❁ تعتبر حلقة الثيوفين مصاغة لحلقة البنزن، كما أن المتصاوغات تبدي فعالية

متشابهة تظهر بأن التكوين ميتابيريلين *Methapyrilene hydrochloride*.

❁ إن دراسة حالة التكوين الصلب لل-Trans في ذرتي الآزوت الموجودة في زمرة

الإثيلين دي أمين في *Methapyrilene* الذي يملك تأثير مسرطن كامن، فقد أوضحت منظمة الغذاء والدواء بذلك عام ١٩٧٩ وقد ذكرت جميع المركبات المحتوية عليه.

٤. تونزيلامين هيدروكلوريد *Thonzylamine Hydrochloride*

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

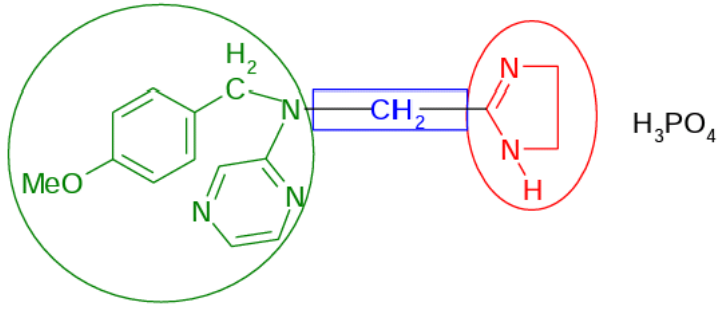
❖ مشابه في الفعالية لل-

tripelennamine ، ولكن يعتقد بأنه أقل سمية

❖ تبلغ الجرعة الاعتيادية: ٥٠ ملغ أربع مرات في اليوم.



٥. أنتازولين فوسفات *Antazoline Phosphate*



◆ يشبه الأنتازولين إيتيلين دي أمينات بأنها تحوي

ذرتي كربون، متصلة بذرة آزوت أساسية عبر

سلسلة *N-benzylanilino*.

◆ يكون الأمين النهائي وجزء من سلسلة الكربون

موجودة في حلقة الـ *imidazoline*

◆ يعتبر الأنتازولين أقل فعالية من مضادات الهيستامين الأخرى، ولكنه يتميز بنقص التخريش

الموضعي

◆ يضاف ملح الفوسفات الأكثر انحلالية موضعياً إلى العين على شكل محلول ٠,٥ ٪

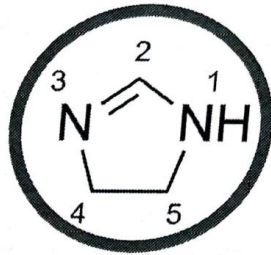
◆ بينما يعطى ملح الهيدروكلوريد الأقل انحلالاً فمويّاً.

◆ يملك الأنتازولين بالإضافة إلى كونه مضاد هيستامين فعالية مخدرة موضعية تبلغ أكثر من

ضعف الفعالية للبروكائين *Procaine* ويبيدي أيضاً تأثيرات مضادة للكولينرجية.

■ تذكر: نواة الإيميدازول موجودة أيضاً في الهيستامين.

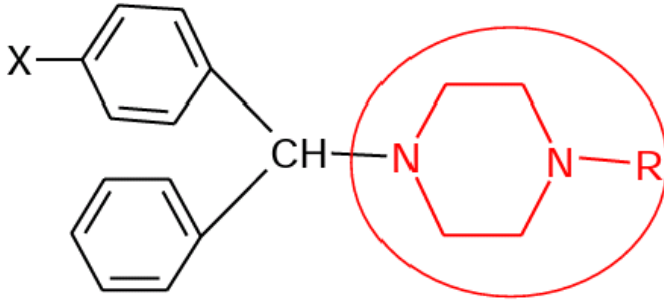
■ وجود الإيميدازول أعطى المركب خواص مخدرة موضعية، ونفاذ جيد عن طريق الأغشية المخاطية.



صيغة *imidazoline*



مشتقات البيرازين (CYCLIZINES) PIPERAZINES



حلقة البيرازين: حلقة سداسية غير عطرية تحوي ذرتي N.

✓ ما يميز هذه المركبات أنها تعمل بشكل أساسي كـ مضاد تشنج مع الحفاظ على تأثيراتها المضادة للهستامين.

✿ يعتبر البيرازين أو السيكليزين من مشتقات الإيثيلين دي أمين أو من زمرة الإيثيلين دي أمين الحلقية.

✿ قد تكون الجزيئة الرابطة في هذه السلسلة X هي CHN.

✿ يوجد سلسلة كربون ووظيفة أمين نهائية، وتكون ذرة الآزوت في المجموعة الرابطة كلها جزء من حلقة البيرازين.

✿ كلا ذرتي الآزوت الموجودة في هذه المركبات أليفاتية، وتشكل أسس للمقارنة وبشكل أكثر أهمية في طبيعة المتبادلات على الآزوت H or CL.

✿ يكمن الاختلاف البنوي الأولي في طبيعة المتبادلات على الحلقة العطرية في الموقع بارا النهائي في جزيئة البيرازين.

✿ تعتبر البيرازينات من مضادات الهيستامين معتدلة الفعالية، ونسبة حدوث النعاس مع هذه المركبات أقل.

✿ يلاحظ احتمال حدوث بعض البلادة في الانتباه الذهني.

✿ تتميز الفعالية في مضادات الهيستامين من نمط البيرازين بـ ① بداية تأثير بطيئة و ② طول مدة التأثير.

✿ تبدي هذه المركبات فعالية مضادة للمسكارينية (مركزية / محيطية).

✿ قد 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 نفعاً 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.

❁ تركزت الدراسات الاستقلابية في هذه السلسلة على **Cyclizine** و **Chlorcyclizine**:
 ← تخضع هذه المركبات لتحولات حيوية.

← يتضمن الطريق الأولي أكسدة (N-Oxidation) ونزع ميثيل (N-demethylation).

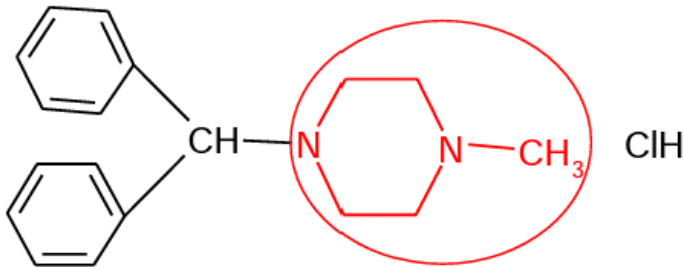
← وكلا هذين المستقلبين يسببان تراجع في الفعالية المضادة للهيستامين.

❁ أما بالنسبة لـ ① بنى الأشكال الملحية التجارية لمضاد الهيستامين (البرازين) مع ② الصفات الفيزيوكيميائية و ③ معلومات عن الفعالية العلاجية الأساسية و ④ الأشكال الجرعية، ستذكر في المقاطع اللاحقة.



١. السيكليزين هيدروكلوريد *Cyclizine Hydrochloride*:

1-(diphenylmethyl)-4-methylpiperazine monohydrochloride



❁ تستخدم في وقاية ومعالجة دوار السفر

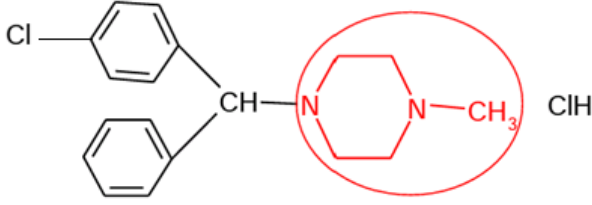
❁ الجرعة الاعتيادية اليومية:

← فمويًا ٥٠ ملغ / ٤-٦ ساعات،

← حقن عضلي ٥٠ ملغ / ٤-٦ ساعات.

٢. كلور السيكليزين هيدروكلوريد *Chlorcyclizine Hydrochloride*

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



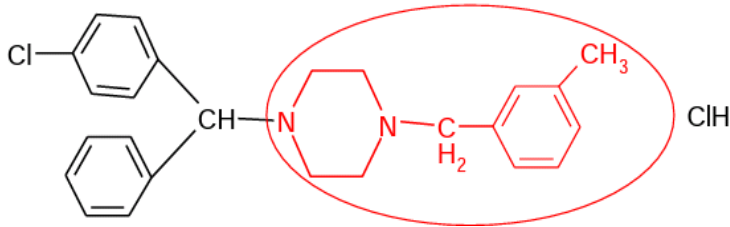
❁ إن استبدال أو إضافة هالوجين في الموضع ٢ أو ٣

في حلقات البنزيل هيدريل ينتج عنه مركبات أقل فعالية.

❁ يستخدم Chlorcyclizine في التخلص العرضي

من الشرى Urticaria وحمى الكلا hay fever وحالات تحسسية معينة أخرى.

٣. هيدروكلوريد مكليزين *Meclizine Hydrochloride*



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

❁ يختلف عن الكلور سيكليزين باحتوائه على

مجموعة N-methyl مكان مجموعة N-M-methylbenzyl.

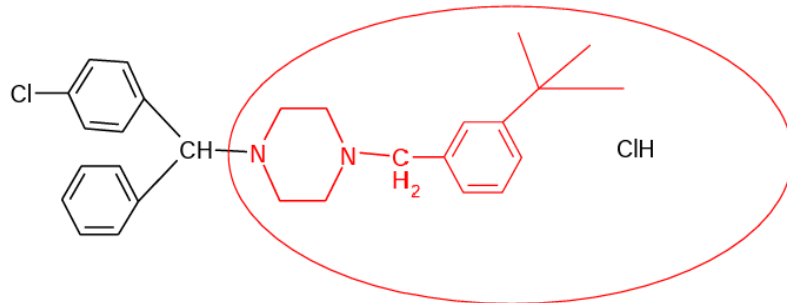
❁ كما أنه يعتبر أيضاً من مضادات الهيستامين متوسطة الفعالية.

❁ يستخدم المكليزين بشكل أولي كـ ❶ مضاد غثيان في وقاية ومعالجة دوار السفر، و ❷ في

معالجة الغثيان والإقياء المرتبط بالدوار والأمراض الإشعاعية

❁ الجرعة الاعتيادية للبالغين ٢٥ - ٥٠ ملغ.

٤. البيكليزين هيدروكلوريد *Buclicine Hydrochloride*



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

❁ يملك البيكليزين المنحل بشكل عالي

بالدسم ❶ خواص مثبطة للـ CNS

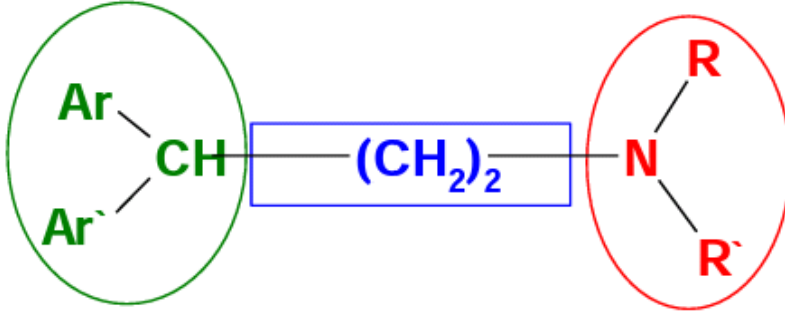
و ❷ مضادة للإقياء، و ❸ مضادة للهيستامين.

❁ تبلغ الجرعة الاعتيادية ٥٠ ملغ قبل السفر بـ ٣٠ دقيقة وتعاد ٤ إلى ٦ ساعات عند الحاجة.

❁ الجرعة الاعتيادية للبالغين ٥٠ ملغ / ٤ - ٦ ساعات.

البروبيلين أمين

PROPYLAMINES (MONOAMINOPROPYL DERIVATIVES)



لاحظ أن X هنا C ذرة كربون فأعطت

الخواص التالية:

- ☑ زادت الثباتية للمركب.
- ☑ استقلاب أصعب.
- ☑ زادت الخواص المحبة للدهن.

❖ يتصف مضادات الهيستامين من نمط البروبيلين أمين بنيوياً باحتوائه على ذرة كربون من نمط SP2 أو SP3 مرتبطة مع سلسلة كربون مؤلفة من ذرتي كربون إضافيتين حيث أنها تشكل مفتاح الربط بين وظيفة الأمين الثالثة وجزيئات ثنائية الأريل الدوائية.

❖ يشار عادةً إلى مجموعة البروبيلين أمينات ذات جزيئة كربون رابطة مشبعة بالفنيرامينات .Phenirarnines

❖ تتألف كل الفنيرامينات من ① مجموعة فينيل و ② - ٢ - بريدل أريل و ③ جزيئة دي مтил أمينو نهائية.

❖ تختلف هذه المركبات عن بعضها باحتوائها فقط بوجود متبادلات على جذر الفينيل في الموقع بارا، فعندما يكون المتبادل:

☑ H ينتج مركب .Pheniramine

☑ CL ينتج مركب .Chlorpheniramine

☑ Br ينتج مركب .brompheniramine

❖ تتميز الفنيرامينات المهلجنة بأنها ① مستحضرات مميزة، و ② أكثر فعالية ب ٢٠ إلى ٥٠ مرة، و ③ تمتلك مدة تأثير أطول.

❖ إن كل الفنيرامينات مركبات مصاوعة، يعاد حل المشتقات المهلجنة ببلورة الأملاح المتشكلة بإضافة حمض الطرطر.

❖ تستقر الفعالية المضادة للهيستامين غالباً بشكل خاص في المتصاوغات الفراغية S



- ❖ تتضمن زمرة البروبيل أمينات ذات الجزئة الرابطة غير المشبعة على:
 - مشتقات **Tripolidine و Pyrrobutamine** مفتوحة
 - المشابهات الحلقية لـ **Phenindamine و dimethindene**
- ❖ يبدو نمط الروابط المضاعفة المستوية في سلسلة البروبيل أمينات المفتوحة عامل هام للفعالية المضادة للهيستامين.
- تشكل مجموعة **Pyrrolidino** في هذه المركبات سلسلة الأمين الثالثة الجانبية التي تمنحها الفعالية العظمى المضادة للهيستامين.
- ❖ يشكل التكوين الصلب لزمرة البروبيل أمين غير المشبعة نموذجاً نافعاً لتحديد المسافة بين **جذري ثنائي الأريل و** **الجزئيات الثالثة الدوائية** في مضادات مستقبلات الهيستامين **H1** ، وتبلغ المسافة ٥ إلى ٦ A (أنغستروم).
- ❖ تعتبر مضادات الهيستامين في هذه المجموعة من بين مضادات الهيستامين الأكثر فعالية، كما أن الأدوية في هذا الصف:
 - ينتج عنها تركين أقل من مضادات الهيستامين التقليدية الأخرى (وذلك تبعاً لنسبة مميزة من المرضى جربت هذا التأثير).
 - كما أنها تملك تأثير أقل مضاد للإقياء.
 - قد تبدي فعالية مضادة للكولينرجية مميزة ولو أنها أقل من إيترات أمينو ألكيل والفينوتيازينات.
- ❖ في سلاسل البروبيل أمين قد تم دراسة الحرائك الدوائية للكلور فينرامين بشكل واسع في البشر:
 - إن التوافر الحيوي الفموي منخفض نسبياً ويبلغ ٣٠ إلى ٥٠%.
 - وقد يكون محدد بالمرور الكبدي الأول.
 - إن المستقبلات الأولية لهذا المركب وغيره من عناصر هذه المجموعة هي **Products mono & di-N-dealkylation**.
 - يلي الأكسدة التامة لجزئة الأمين الثالثة انضمام مجموعة غليسين.

فيما يلي أهم
المركبات المشتقة:

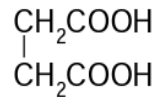
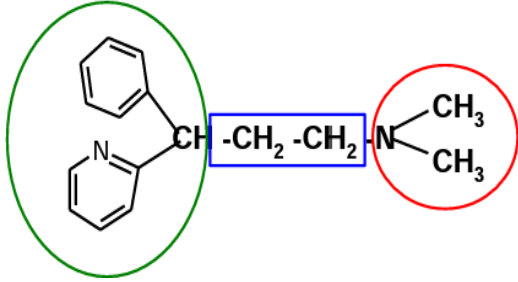




١. الفينيرامين مالات *Pheniramine Maleate*

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

- ♥ يعتبر هذا الدواء أقل فعالية من بين مركبات هذه المجموعة ويسوّق على شكل مزيج راسيمي.
- ♥ استخدم بشكل مزيج راسيمي، لتخفيف التأثيرات الجانبية من نعاس وتأثيرات على الـ CNS (أي أن المزيج الراسيمي ضابط للإيقاع).



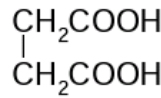
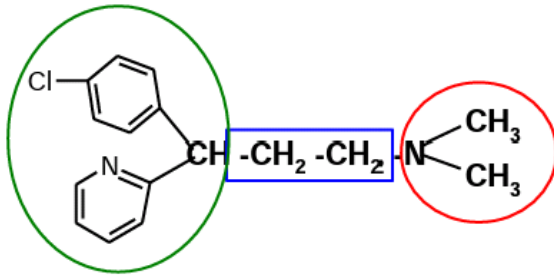
♥ يحرف الضوء المستقطب

♥ له امتصاص جيد كونه محب للدهن.

♥ تبلغ الجرعة الاعتيادية ٣٠ - ٤٠ ملغ ٣

مرات في اليوم.

٢. الكلور فينيرامين مالات *Chlorpheniramine Maleate*



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

♥ إن إدخال جذر كلور في الموضع بارا من

حلقة الفينيل يزيد الفعالية ١٠ مرات بدون أي تغيير معتبر في السمية 😊

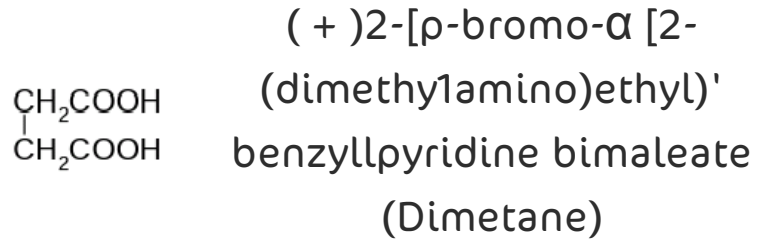
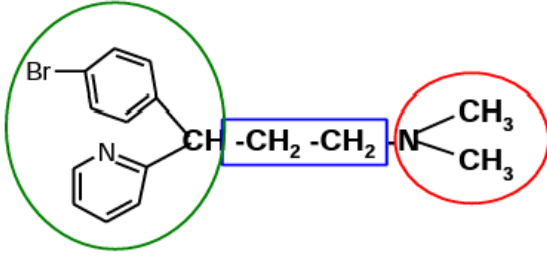
♥ يعتبر الدكسكلورو فينيرامين مالات *Dexchlorpheniramine Maleate* متصاوغ دوائي ميمن للكلور فينيرامين.

♥ لقد أظهرت العضوية بأن الفعالية المضادة للهيستامين تتركز في المتصاوغ الميمن (dextro).

♥ يملك عمر نصفي من ١٢ إلى ١٥ ساعة.

♥ تبلغ الجرعة الاعتيادية من ٢ إلى ٤ ملغ ٣-٤ مرات باليوم.



٣. البروم فينيرامين ماليات *Brompheniramine Maleate*

♥ يختلف عن الكلورفينيرامين باستبدال ذرة البروم مكان ذرة الكلور.

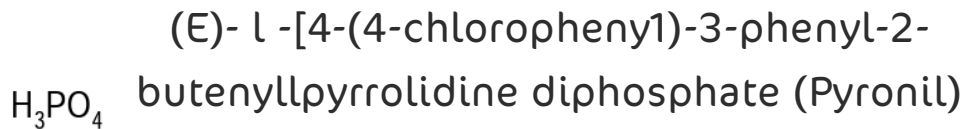
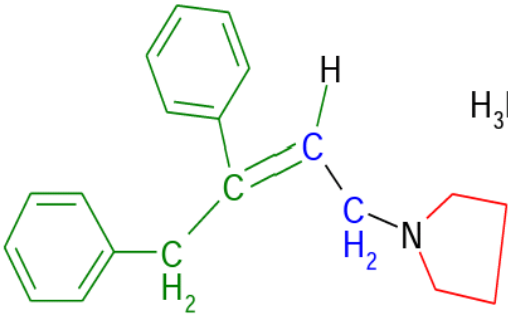
♥ تأثيراته واستخداماته تشبه الكلورفينيرامين.

♥ يعتبر دكسبروم فينيرامين ماليات *Dexbrompheniramine Maleate* = Disomer متصاوغ دوائي ميمن للبروم فينيرامين.

♥ تتركز الفعالية المضادة للهيستامين للبروم فينيرامين بشكل رئيسي في المتصاوغ الميمن.

♥ الجرعة الاعتيادية للبالغين فمويًا ٤ ملغ.

♥ يملك عمر نصفي يبلغ ٢٥ ساعة والذي يعادل تقريباً ضعف العمر النصفي للكلورفينيرامين.

٤. (البيروبوتامين فوسفات *Pyrrobutamine Phosphate*)

♥ ولقد استخدم البيروبوتامين أصلاً على شكل ملح

هيدروكلوريد، ولكن تبين أن ملح ثنائي فوسفات يمتص تماماً وبشكل أفضل.

♥ تشير الدراسات السريرية بأنه يملك تأثير طويل مع بداية تأثير بطيئة نسبياً.

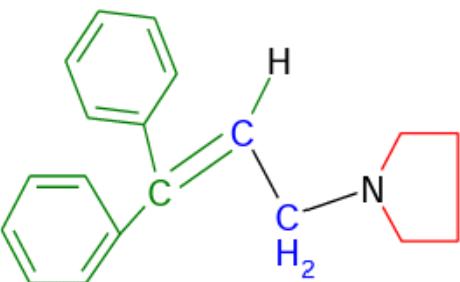
٥. (التيربولىدين هيدروكلوريد *Tripolidine Hydrochloride*)

♥ تتركز الفعالية بشكل رئيسي في المتصاوغ

الهندسي، حيث تكون مجموعة

Pyrrolidinomethyl بالنسبة لمجموعة ٢-

بيريديل في الوضع trans.



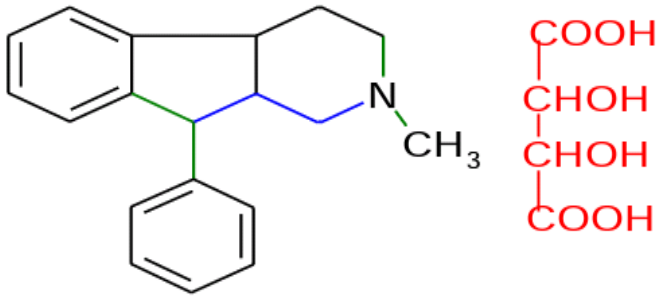
ClH



- ♥ تؤكد الدراسات الفارماكولوجية بأن الفعالية العالية تتركز في التيربولىدين وخاصة كمضادات هيستامين (E) أكثر من المتصاوغات هيستامين (Z).
- ♥ لقد كانت ألفة التيربولىدين على مستقبلات H في أمعاء خنزير غينيا أكبر ١٠٠٠ مرة من ألفة قرينها (Z).
- ♥ إن الفعالية النسبية للتيربولىدين معادلة لتلك العائدة لـ dexchlorpheniramine، وتصل إلى قمة التأثير بعد حوالي ٣،٥ ساعة بعد الإغطاء الفموي، وتبلغ مدة التأثير حوالي ١٢ ساعة.

٦. (الفينين ديامين طرطرات *Phenindamine Tartrate*)

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



♥ يمكن اعتبار phenindamine بنيوياً من

مشتقات البروبيلين أمين غير المشبعة،

حيث نمط الحلقة العطرية الصلب يحتوي

على ألكين منفصل من نوع trans مثل غيرها

من مضادات الهيستامين التقليدية

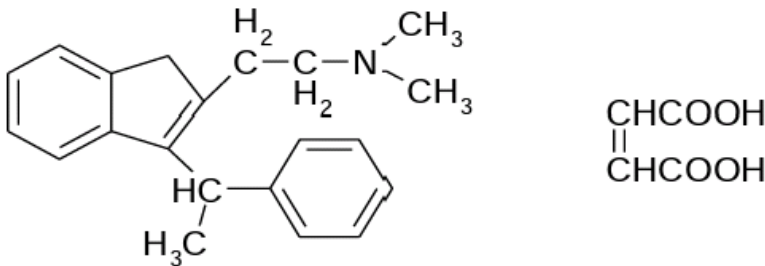
♥ قد يسبب النعاس والنوم، ويمكن أن يسبب أيضاً تأثيرات منبهة معتدلة في بعض المرضى

وأرق عندما يؤخذ قبل وقت النوم.

♥ الجرعة الإعتيادية للبالغين فمويّاً ٢٥ ملغ/ كل ٤-٦ ساعات.

٧. دي متندن مليات *Dimethindene Maleate*

[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 هو حدوث بعض

التركين أو النعاس.

♥ تكمن الفعالية المضادة للهيستامين بشكل رئيسي في المتصاوغ الدوراني الميسر.

* انتهت المحاضرة *