



السلام عليكم

نكمل معكم أصدقائي بالمحاضرة الرابعة من الكيمياء الصيدلانية، لساتنا بمسكنات الألم ومضادات الالتهاب الغير ستيررويدية، ولح نحكي فيا عن مشتقات الحموض العطرية (الأريلية).

مقدمة:

← حمض البروبانويك $\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

← حمض الإيتانويك (الأسيتيك) $\text{H}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

هل لهذين الحمضين تأثير مسكن ألم وخافض حرارة ومضاد التهاب؟

👉 لا، ليس لهما أي من هذه التأثيرات.

👉 أما إذا قمنا بإجراء تعديلات على الصيغة الكيميائية كإضافة مجموعة أريل عوضاً عن الهيدروجين ، نستطيع الحصول على التأثير الفارماكولوجي المطلوب.

👉 تضم زمرة الحموض العطرية نوعين من المركبات:

١- مشتقات الآريل - ٢ بروبيونيك $\text{CH}_3-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{COOH}$: حمض البروبيونيك هنا يكون بشكل أيزو بروبيونيك (أسيد).

٢- مشتقات الآريل أسيتيك $\text{R}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

👉 عندما نحذف H من ذرة الكربون الثانية في حمض البروبانويك يتحول إلى حمض البروبيونيك.



👉 وعندما نقوم بإضافة أريل على القسم الثاني الذي ينقصه رابط، نحصل على مشتقات الآريل - ٢ بروبيونيك.



مشتقات الحموض العطرية

مشتقات
الآريل
أسيتك

مشتقات
الآريل- ٢
بروبيونيك

اندوميتاسين

ديكلوفيناك

كلوميتاسين

حمض
الميتازينيك

سولينداك

✓ هي مركبات مشتقة من

حمض ٢- بروبيونيك $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$

✓ المستعمل هو المشتقات العطرية

على الوظيفة الفحمية الثانية.

الإيبوبروفين

كيتوبروفين

نابروكسين

حمض التيابروفينيك

أمينوبروفين

حمض البروتيزينك

سوبروفين

بيبروفين

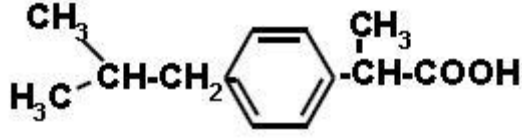
فلوريبيروفين

فينوبروفين



الإيبوبروفن Ibufprofen

الصيغة:



حمض (إيزوبوتيل - ٤ فينيل) - ٢ بروبيونيك
أو أريل - ٢ إيتانويك أسيد.

الاصطناع

استبدال H في البروبيونيك أسيد بفينيل، ومن ثم إجراء عملية ضم للإيزوبوتيل على حلقة فينيل، أي تتم بإحدى الطريقتين:

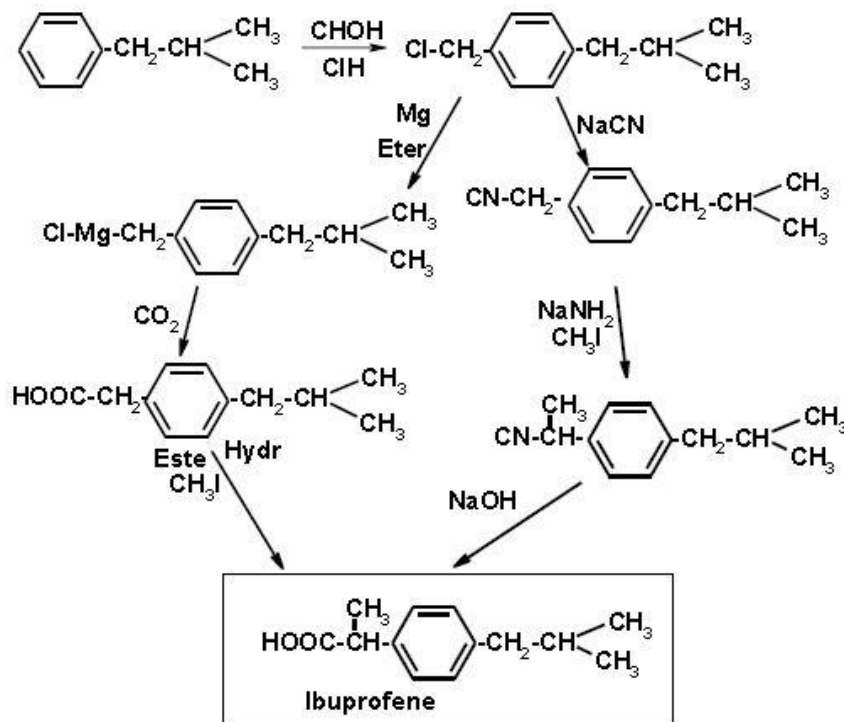
← فينيل إيزوبوتيل + حمض البروبيونيك.

← إيزوبوتيل + أريل بروبيونيك.

١- إيزوبوتيل بنزين بتفاعل Blanc بوجود الفورمول CHOH وبوسط HCL ← كلورو الإيزوبوتيل ٤ - بنزيل (هو نقطة الانطلاق)، حيث يسلك طريقتين إما:

✓ يتفاعل الشكل الكلوريدي مع المغنزيوم العضوي ← نطول السلسلة ← نضيف جذر متيل ← الإيبوبروفن.

✓ مع سيانور الصوديوم ← نطول السلسلة ← نضيف متيل ← إيبوبروفن
وفق التفاعل التالي :





الخصائص الكيميائية

الذاتية:

- ✓ **لا يمكن** إجراء تفاعل استبدال على الحلقة العطرية لوجود إعاقة فراغية من الجهتين.
- ✓ تفاعلات الكشف عن الوظيفة الحمضية كما مر معنا سابقاً.
- ✓ قرينة انكسار وحرف للضوء معينة.
- ✓ يشكل أملاح مع قلوي.

المعايرة:

- (١) حمض- أساس في وسط لامائي أو مائي.
- (٢) GC, HPLC, UV.

الخصائص الفيزيائية

- مسحوق بلوري أبيض، عديم الرائحة، طعمه حمضي
- غير منحل بالماء، منحل في الكلوروفورم والغول و الايتر والمحاليل القلوية
- يتخرب بتعرضه للهواء والضوء
- قادر على حرف الضوء بسبب وجود C^* لامتناظر
- يشكل متصاوغات
- يمتص UV
- محب للدسم أكثر من الماء $(\log p = \frac{\text{دسم}}{\text{ماء}} = ٣-٥)$

الخصائص الفارماكولوجية

- يوجد للايوبروفين متصاوغين ميمين وميسر، لكن الميمين أقوى، وضمن الجسم يتحول الشكل الميسر إلى الشكل الميمين، حيث يقوم الكبد باستقلابه وتحويله إلى شكل واحد وهو الشكل الفعّال النهائي الذي يعطي التأثير.
- عند وصول الدواء إلى المعدة قسم يمتص وقسم يتخرب بسبب الحموضة العالية ((٥٠٪ من الدواء يتخرب))
- القسم الآخر يذهب للأمعاء حيث قسم يتشرد وقسم يتخرب ٩٠٪.





القسم المتبقي الغير متشرد هو الذي يمتص ويذهب للدورة الدموية ويمر على الكبد، ومنه إلى الدم، حيث:

← قسم يرتبط بالمستقبلات

← قسم يرتبط ببروتينات الدم كمخزن له.

كما أي أن هناك مخزون من الايبوبروفن مرتبط ببروتينات الدم يطرح كمية من المركب لترتبط بالمستقبل.

← لذلك يجب علينا معرفة عمر النصف للمركب من خلال :

$$K' \text{ (الدالة على التركيز، التي تساوي)} = \frac{[\text{المعقد بروتين-دواء}]}{[\text{الدواء}] \times [\text{بروتين}]}$$

← بروتين + دواء ← معقد (بروتين- دواء)

حيث يبقى المركب فعال ويعطي التأثير من خلال كل من: ((المستقبل، و المخزون)).

← الجرعة:

١٢٠٠ - ١٤٠٠ ملغ (عالية إلى حد ما).

← الاستعمال:

١) مضاد التهاب.

٢) مسكن ألم (تأثيره المضاد للالتهاب أقوى بقليل من التأثير المسكن).

٣) خافض حرارة، مسكن آلام النقرس.

٤) التهاب المفاصل والروماتيزم وعسر الطمث

■ أقوى من الأسبرين، أقل قوة من الاندومييتاسين.

← الآثار الجانبية:

اضطرابات معوية معدية معتدلة واضطرابات عصبية.

← مضادات الاستطابات:

١- لا يعطى للمقروحين والحوامل.

٢- لا يعطى للأشخاص الذين لديهم تحسس للأسبرين.



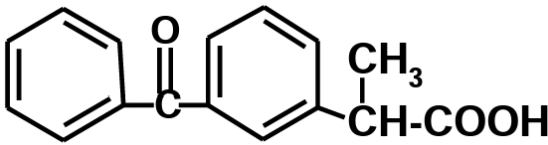


((ها(م))

ينطرح هذا المركب بشكل أساسي عن طريق البول وبشكل قليل عن طريق البراز، حيث لا يستقلب كثيراً في الكبد وينتقل للدم ويتحول لدواء حر يرتبط بـ غلوكورنيك أسيد ← ليطرح مع البول ولذلك يمكن أن يعطى للأطفال كمسكن لأن تأثيراته الجانبية الناتجة عن الاستقلاب خفيفة.

كيتوبروفن

الصيغة:



حمض (البنزويك ٣ فينيل) ٢ بروبيونيك .

نلاحظ، تم استبدال الجذر الجانبي المرتبط بالفينيل، أي

تم استبدال (ايزوبوتيل) بـ (البنزويك)

أي المركب يتألف من: كربوكسيل - كيتون - حلقتين عطريتين.

الخصائص الكيميائية

مبدأ الاصطناع:

← تفاعل ضم benzoyl pnyl مع الإيزو بروبيونيك أسيد.

← نواة البنزويل نضيف لها نواة فينيل مرتبطة مع حمض البروبيونيك.

الذاتية:

نفس تفاعلات الذاتية الخاصة بالايوبروفن، لكن هنا يمكن إجراء تفاعلات استبدال على الحلقة العطرية لأنها لا تعاني من إعاقة فراغية.

المعايرة:

كما ذكرنا سابقاً في الايوبروفن بالإضافة لـ مقياس اليود والبروم.

الخصائص الفيزيائية

مسحوق بلوري أبيض، غير منحل بالماء ينحل بالمحلات العضوية، يحرف الضوء المستقطب.



الخصائص الفارماكولوجية

يتمتع هذا المركب بإلفة أكبر للدسم بكثير، بسبب وجود حلقتين، وذلك على حساب الكيتون المؤكسد.

يملك عمر نصف أكبر من عمر النصف للايبوبروفن، فنصف العمر يتعلق بالاستقلاب والقدرة على الانحلال بالدسم

يملك توافر حيوي وامتصاص أكبر من الايبوبروفن، ولكن يملك تأثيرات جانبية أكثر، لأن الحلقة العطرية صعبة الاستقلاب

✓ الجرعة:

(١٠٠-٢٠٠) mg نلاحظ انخفاض الجرعة لتحسن الامتصاص

✓ الاستعمال:

نفس التأثير للايبوبروفن بالإضافة إلى:

(١) مثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين.

(٢) مثبط الاصطناع الحيوي لليكوترينات.

(٣) مثبط لهجرة الكريات البيض للمفاصل.

يعطى للأطفال بحذر شديد لأن الرابط بين الحلقتين رابط كيتوني، وبالتالي يستقلب ويعطي آثار جانبية.

نابروكسين

📌 الصيغة:

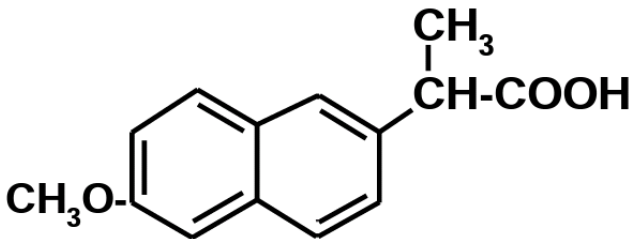
Ⓜ حمض (ميتوكسي-٦ نافثيل-٢) ٢ بروبيونيك

Ⓜ نلاحظ أن المركب يحوي على:

← ايزوبروبونيك.

← نواة نافثيل (حلقتين متصلتين).

← مجموعة ميتوكسي





عدم وجود مجموعة ميتوكسي يجعل المركب سام، وبالتالي هذه المجموعة قللت من سمية المركب وحبه للدسم، لأنها تتحول إلى هيدروكسيل \Rightarrow وبذلك تحسن استقلاب المركب.

الخواص الفيزيائية:

مسحوق أبيض بلوري، يحرق الضوء، قليل الانحلال بالمحلات الحمضية، ينحل في القلويات.

الجرعة:

(٠,٥ - ٠,٧٥) غ

لا له نفس الاستعمالات.

لا يعطى للأطفال والحوامل والمرضعات.

لا له نفس الآثار الجانبية للايبوبروفن.

حمض التيابروفينيك

❑ حمض (بنزونيل-٥ تينيل) ٢ بروبيونيك

❑ هو المعروف ب ((SURGAM))

❑ يختلف عن الكيتوبروفن، فبدلاً من احتوائه على البنزن يحوي

حلقة التينيل (حلقة خماسية غير متجانسة تحوي S).

❑ لا يعطى للأطفال واستقلابه أصعب من الايبوبروفن.

❑ هذا المركب مائل للرمادي لوجود الكبريت.

الخواص الكيميائية

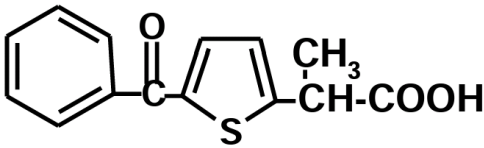
الذاتية:

لا الكشف عن نواة التينيل.

لا تفاعلات استبدال على الحلقة.

الجرعة:

٣٠٠-٦٠٠ ملغ .





((هاااا))

لو كان هذا المركب غير مرتبط بنواة البنزيل لكن المركب سام نظراً لأن نواة التينيل لها تأثيرات ضارة على DNA و RNA لذلك لا يعطى للأطفال 😊.

امينوبروفن

🔥 حمض (أمينو ٤ - فينيل) ٢ - بروبيونيك

🔥 يشبه الايبوبروفن ، لكن بدلاً من مجموعة

الايزوبوتيل وضعنا مجموعة NH₂

🔥 نلاحظ أن المركب عبارة عن أنيلين +

ايزوبروبيونيك أسيد

🔥 تم سحب هذا المركب من الأسواق بعد طرحه لفترة بسبب:

✓ يعد حمض أميني ويحتوي على أمين أولي حريته تفاعل مع الحموض الأمينية الأخرى المشكلة للمستقبلات الموجودة على سطح الخلايا ويشكل أميدات، فيرتبط بالمستقبل ولا يتخلل عنه.

✓ يتفاعل مع الحموض النووية والأمنية والأنزيمات.

✓ يستقلب إلى انيلين وهي مادة سامة.

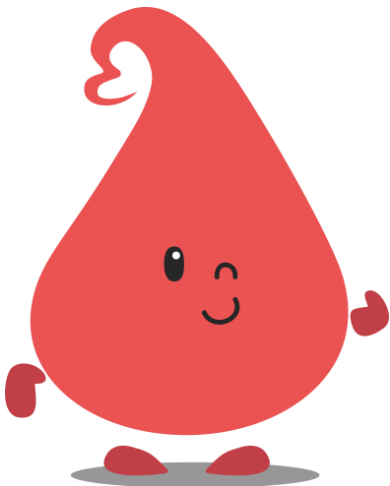
🔥 الفته للماء عالية لوجود (NH₂ / COOH) فتم تحويل الأمين الأولي إلى ثانوي أو ثالثي وطرحه بالسوق.

👉 الذاتية:

ديأزة لوجود أمين أولي 😊.

👉 الجرعة:

٦٠٠ - ٩٠٠ ملغ، له استخدامات بيطرية فقط.



حمض البروتيزنيك

حمض (ميتوكسي-٦ فينوتيازين)-٢ بروبيونيك

■ نلاحظ أن المركب يحوي

← مجموعة ميتوكسي

← نواة الفينوتيازين التي لها خواص.

(١) مضاد هستامين

(٢) مهدئ

(٣) منوم

(٤) مسكن للألم ومضاد التهاب

(٥) مرخي للعضلات.

■ مركب ملون لوجود N,S

■ له انحلال جيد.

■ لا يعطى للأشخاص الذين يعانون من اضطرابات نفسية أو أثناء القيادة.

يعتبر من أشباه القلويدات لذلك يمكن إجراء تفاعلات القلويدات (ماير، دراجندروف وغيره).
(هاام))

👉 الجرعة:

(١ - ٠,٥) غ

سوبروفن

Ⓜ حمض (تينيل - ٢ بنزويل) - ٢ بروبيونيك

Ⓜ يعتبر مصاوغ لـ السورغام (حمض التيابروفينيك)

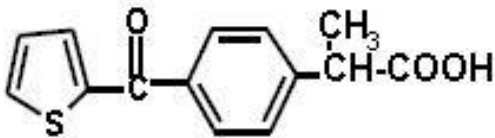
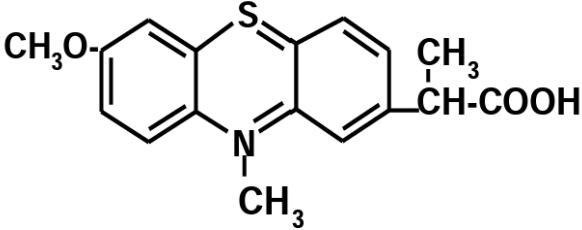
حيث تم تبديل أماكن نواة التينيل ونواة البنزيل.

Ⓜ أقل فاعلية من السورغام

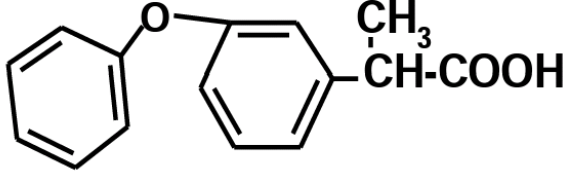
■ هاام: لا يقوم هذا المركب بتفاعل استبدال على الحلقة العطرية.

Ⓜ الجرعة:

٣٠٠ - ٦٠٠ ملغ



الفينوبروفن



↪ حمض (فينوكسي ٣ فينيل) ٢ بروبيونيك

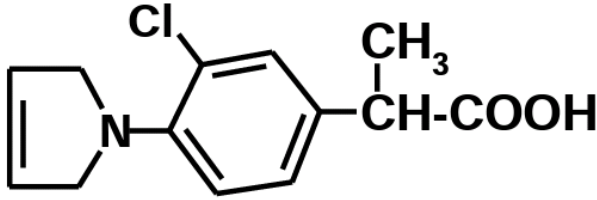
↪ يحوي نواة فينوكسي.

↪ سهل الاستقلاب، جرعته عالية ٩٠٠ - ٢٤٠٠ ملغ.

↪ له استخدام في بعض المستحضرات البيطرية

↪ نلاحظ وجود مجموعه ايترية، مما يجعل المركب سام

بيروفين



🔥 حمض (كلور- ٣ بيرولينو- ٤ فينيل)- ٢ بروبيونيك

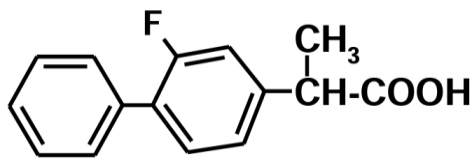
🔥 يحتوي في بنيته على نواة البيروول.

🔥 وجود الكلور في بنيته جعله يمتص ويطرح بشكل

جيد، لكن استقلابه صعب

🔥 تقدر جرعته بحوالي ١٢٠٠ - ١٤٠٠ ملغ في اليوم.

فلوريبيروفين:



📌 حمض (فلورو- ٢ دي فينيل)- ٢ بروبيونيك

📌 استقلاب هذا المركب صعب لأنه يحوي على دي فينيل،

ولكن وجود الفلور فيه أدى إلى تحسين الإطار ولولاه لتحول

المركب إلى سمي.

📌 الاستعمال:

✓ معالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي والفصال العظمي طويل الأمد بشكل مضغوطات.

✓ موضعياً بشكل قطرات عينية لتثبيط تقبض الحدقة.

✓ يدخل في تركيب معاجين الأسنان.

📌 الجرعة:

١٥٠ - ٣٠٠ ملغ يومياً- قطرة واحدة كل ٣٠ دقيقة.



الخصائص الفارماكولوجية لمشتقات الأرييل- ٢ بروبيونيك

الامتصاص هضمي سريع وخلال ٢٠ - ٦٠ دقيقة،

والاستقلاب كبدي،

والانطراح الاساسي بولي ٩٠% متحد و ١٠% حرا،

اما التثبيت فهو بروتيني ونسبة ٩٩%،

ونصف العمر ٣- ٢ ساعات.



مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية:

تحدث بعض هذه
الأدوية:

تأثير على الكبد.

زيادة في تمييع
الدم بسبب التأثير
على
البروستاغلاندين.

تحسسات
هضمية، اقياء،
اسهال.

قروحات هضمية
ونزوفات دموية.

