الباب الثالث

مسكنات الألم المركزية

LES ANALGESIQUES CENTRAUX

يعد الافيون Opium من أقدم مسكنات الالم التي استعملت في المداواة ، والمورفين هو احد قلويداته الرئيسة التي عزلت في اوائل القرن الماضي • بعد معرفة الخواص الفارمكولوجية المتعددة للمورفين اتجهت البحوث نحو اصطناع مركبات تتغلب فيها احدى هذه الخواص او بعضها على الخواص الفارمكولوجية الاخرى • وقد تحقق ذلك في مركبات تحوي في بنيتها على النواة الرئيسة في المورفين أو قسم من هذه النواة •

ان اول مركّب اصطناعي من سلسلة مخلفات المورفين ظهر في عام ١٩٣٩ هو البيتيدين وهو من مشتقات γ فينيل بيبيريدين التي تشكل قسما من بنية المورفين ، ثم ظهر الميتادون ومشتقات المورفينان ، والعديد من المركبات الاصطناعية الأخرى •

المورفـين ومشتقاتـه

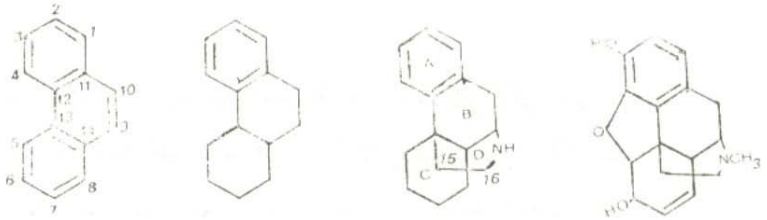
Morphine et Dérivés

المورفيـن Morphine

البنية العامـة :

يحوي المورفين في بنيته المشتقة من الاوكتاهيدروفيناتريـن على الوظائف الكيميائية التالية :

- وظيفة هيدروكسيلية فينولية على الفحم (٣) في الحلقة (A) •
- وظيفة هيدروكسيلية غولية على الفحم (٦) في الحلقة (C) •
- وظيفة ايتيرية مكونة جسرا اوكسيجنيا بين الفحمين (٤ ــ ٥) •
- رابطة مضاعفة بين الفحمين (٧ ــ ٨) في الحلقة (C) •
- وظيفة امينية ثالثية تحمل جذر ميتيل •



الاستحصال :

يستحصل المورفين عمليا بطريقة الاستخلاص Extraction من الافيون على الرغم من انـه قد امكن اصطناعه كيميائيا ، ولكن تبقى عملية الاستخلاص اقـل كلفة من ناحية اقتصادية •

الصفـات Caractères :

الفيزيائيـة :

يتبلور المورفين الطبي مع جزيء ماء واحد ، ويوجد بشكل بلورات لماعـة عديمة اللون ، مرّة الطعم ، تفقد ماءها البلوري بالدرجة (١١٠)° • قليلة الانحلال

في المـاء والايتر ، تنحل في الغـول ، لا تنحل في الخلون • محاليل المورفـين الغولية (١٪) تحرف النور المستقطب نحو الايسر •

الكيميائيـة :

يعطي المورفين تفاعلات الوظائف الكيميائية الموجودة في بنيته :

أ ــ تفاعلات الوظيفة الامينية الثالثية (آزوت عضوي) :

ــ يعد المورفين اساسا وحيد المعادل Base monovalente يعطي املاحا مـع الحموض المعدنية ، ويرسب بكواشف أشباه القلويات •

ــ تعطي الوظيفة الامينية الثالثية بالاكسدة بواسطة الماء الاوكسجيني وظيفة امينو اوكسيد ، ويسمى المورفين عندئذ جينومورفين Genomorphine .

ب ــ تفاعلات الوظيفية الفينولية :

ــ ينحل المورفين في المحـاليل القلويـة ويعطي مركبات تـدعى المورفينات (صوديوم ، بوتاسيوم ، كالسيوم) ، ولكنه لا ينحل في النشادر ولهـذا يترسب المورفين من محاليله القلوية عند اضافة كلور الامونيوم •

ــ يعطي المورفين مشتقات ايتيرية وايستيرية •

ــ يعطي المورفين مع فوق كلور الحديد لونا بنفسجيا ويحول وجود الحموض والاغوال والحرارة دون ظهور اللون •

ــ يعطي المورفين تفاعلات الارجاع فهو يرجع فـرى سيانور البوتاسيوم الى فـرو سيانور البوتاسيوم ويحـرر اليود من حمض فـوق اليود (HIO_4) (امكانية المعايرة) ، ويرجع محلول السلفوموليبدي مع اعطاء لون بنفسجيّ يتغيّر بالحرارة ، ويعطي مع الماء الأوكسجيني والنشادر وقليل من كبريتات النحاس لونا زهريا يتحول الى احمر •

جـ ــ تفاعلات الوظيفة الغولية الثانوية :

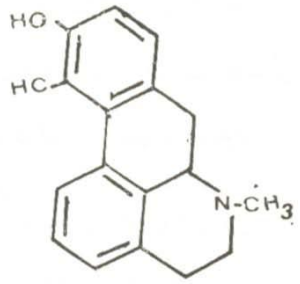
ــ يكوّن المورفين ايسترات مع الحموض العضوية •

ــ يتأكسد المورفين ويتحول الى مورفينون Morphinone .

د ــ تفاعلات الرابطة المضاعفة :

يعطي المورفين بالهدرجة مركب الدي هيدرومورفين Dihydro morphine .

هـ ــ يتحول المورفين بتأثير الحموض أو القلويات المركزة بالحرارة الى الابومورفين Apomorphine الذي ليس له أي تأثير مسكن انما يستعمل مقيئا Vomitif .



ابومورفين

كلوريدرات المورفين Chlorhydrate de Morphine

$Mor, HCl, 3H_2O$

تتبلور كلوريدرات المورفين مع ثلاث جزئيات ماء تفقدها بالدرجة (١٠٠)° .

الصفات :

بلورات ابرية طويلة عديمة اللون ذات طعم مر شديد تنحل في الماء والغول . تحرف محاليلها المائية (٢٪) النور المستقطب نحو الايسر Levogyre .

اذا عولجت المحاليل المائية بالبوتاس أو الصود يترسب المورفين ، ولكنه ينحل بزيادة القلوي ، اما اذا عولجت بالنشادر فيترسب المورفين .

المعايرة :

تعاير كلوريدرات المورفين في وسط لامائي ، باذابتها بحمض الخل المبلور ،

يضاف قليل من محلول خلات الزئبق في حمض الخل ، وتعاير بحمض فوق الكلور عشر النظامي بوجود البنفسجية المبلورة • تسلك كلوريدرات المورفين سلوك الاسس وحيدة المعادل Base monovalente .

الاستعمال والتاثير الفيزيولوجي للمورفين واملاحه :

يؤثر المورفين على الجملة العصبية المركزية فهو مسكن للالم ، مثبط لمركز التنفس ، منوّم ، مضاد للسعال Antitussif .

يؤثر المورفين ايضا مثبطا على بقية المراكز العصبية الاخرى ، ولكن بصورة أخف ويؤدي تناوله الى الشعور بالنشوة (الشمق) Euphorie والابتعاد عن العالم الخارجي ويحرض على التخيلات اللاواقعية ويضعف القدرة الارادية للانسان • وهو من مسببات التسمم بالادمان Toxicomanie .

ملاحظة :

عند تناول المورفين بمقادير خفيفة وبخاصة في بداية المعالجة فان الكمية المتصة منه تكون قليلة نسبيا فيؤثر بهذه الحالة تأثيرا منبها Stimulant للجملة العصبية المركزية ويسبب الهيجان Excitation والغثيان حتى الاقياء •

يستعمل المورفين في تسكين الآلام الناتجة عن التشنجات الحشوية Spasme viceraux وفي حالة الأرق Insomnie المؤلم قبل العمليات الجراحية وبعدها •

يبدأ تأثير المورفين بعد (٢٠) دقيقة من تناوله ويستمر مدة (٤ ــ ٦) ساعات • يستعمل المورفين أو كلوريدراته بمقدار (١٠) ملغ حقنا تحت الجلد من محلول (١٪) أو بشكل شراب (٥ر٠٪) •

التأثيرات الجانبية للمورفين :

يعد المورفين نموذج المركبات المنومة والمسكنة المركزية • ولكنه يبدي بعض العقبات التي تحول دون استعماله المتكرر ، فله تأثيرات عديدة جانبية :

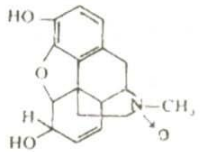
- تأثير منبه في بداية العلاج ويسبب القيء •
- يسبب الامساك Constipation ، اذا أخذ عن طريق الفم ، وذلك نتيجة تأثيره المباشر على عضلات الامعاء •
- يطور بسرعة عند المعالجين به نوع من الاعتياد والادمان على طلب المزيد منه فيسبب التسمم بادمان المورفين Morphomanie .

مشتقات المورفين

لقد امكن الحصول على مشتقات عديدة للمورفين وذلك باجراء بعض التعديلات الكيميائية في مستوى المجموعات الوظيفية في بنيته • والمشتقات الناتجة تتمتع بخواص فارمكولوجية مختلفة بقليل او كثير من خواص المورفين •

أما أهم هذه المشتقات ذات التأثير المسكّن هي : الجينومورفين ومشتقات المورفين الايتيرية •

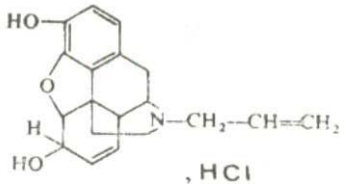
جينو مورفين Genomorphine



هو امينواوكسيد المورفين • يستحصل عليه بتأثير الماء الاوكسجيني على المورفين •

يتمتع الجينومورفين بالخواص الفارمكولوجية للمورفين نفسها ، ولكن بشكل اضعف ، فهو قليل السمية ولا يسبب الاعتياد الا بعد فترة طويلة من الاستعمال • يستعمل مهدئا • وفي معالجة المتسممين باعتياد المورفين حيث يعطى بدلا منه بمقدار (٤٠) ملغ حقنا بالعضل وهذا ما يعادل (١٠) ملغ من المورفين •

كلوريدرات النالورفين Chlorhydrate de Nalorphine



هو أليل المورفين N. allyl Nor Morphine حيث يحل الجذر آلليل بدلا من جذر ميتيل على الآزوت في بنية المورفين •

الصفات :

بلورات دقيقة بلون ابيض أو ابيض مصفر ، طعمها مر ، تتلون ببطء عند تعرضها الى النور • تنحل في الماء ، قليلة الانحلال في الغول ولا تنحل في الايتر ولا في الكلوروفورم • تحرف النور المستقطب نحو الايسر •

تعطي تفاعلات شاردة الكلور • وتعطي مع محلول السلفوموليبدي لونا ارجوانيا غامقا يتحول الى اخضر • وتعطي مع محلول فوق كلور الحديد لونا أزرق •

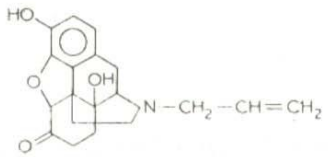
الاستعمال :

يختلف تأثير كلوريدرات النالورفين باختلاف حالة المريض ، فعند المرضى غير الخاضعين للمعالجة بالمورفين فان تأثيرها الفارمكولوجي يكون خفيفا جدا اذا ما قورن بتأثير المورفين •

أما عند المرضى الخاضعين للمعالجة بالمورفين أو أحد مخلفاته (ميتادون) فان تأثيرها يكون عكسيا تماما وبخاصة تأثيرها المضاد لتأثير المورفين على مركز التنفس • ولهذا فان كلوريدرات النالورفين تستعمل عند المتسممين بالمورفين بمقدار (٥ ــ ١٠) ملغ كل (١٠ ــ ١٥) دقيقة حقنا بالوريد ، حيث تنشط مركز التنفس • وبكل الاحوال يجب أن لا يزيد المقدار على (٤٠) ملغ في اليوم •

كلوريدرات النالوكسون Chlorhydrate de Naloxone

(Narcan)



naloxone

هو الليل نورمورفين N-allyl Nor Morphine كما هو في بنية النالورفين انما يحمل مجموعة هيدروكسيل على الفحم (١٤) • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الصفات :

مسحوق بلون أبيض ، ينحل في الماء وفي محاليل الحموض الممددة ، وفي محاليل القلويات المركزة • قليل الانحلال في الغول ، لا ينحل في الكلوروفورم والايتر • تحرف محاليله المائية النور المستقطب نحو الايسر •

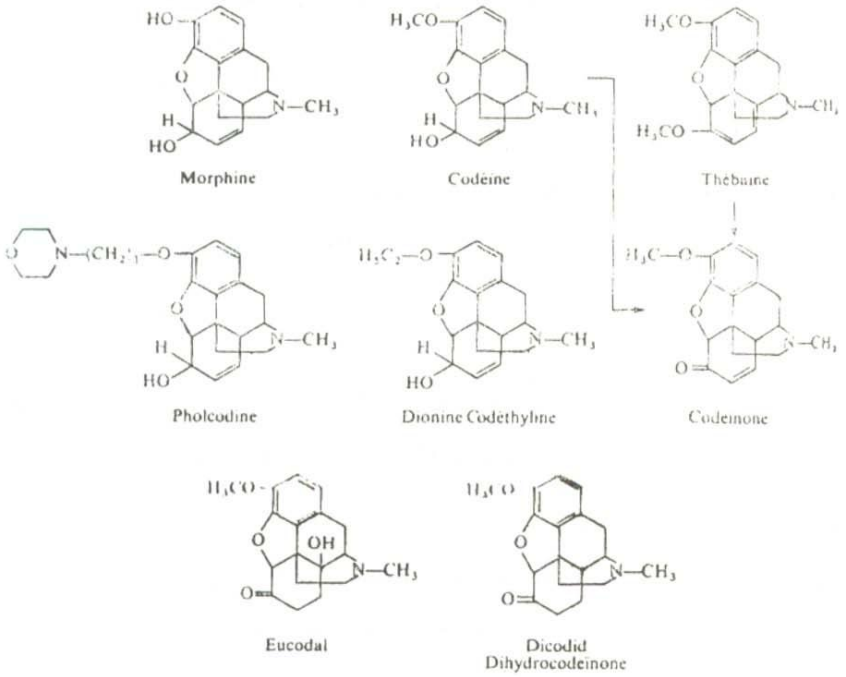
الاستعمال :

يعد النالوكسون من المضادات النوعية للمورفين ومشابهاته الاكثر فعالية وبخاصة في مركز التنفس • وهو أقوى بـ (١٠ ــ ٣٠) مرة من النالورفين وليس له أي تأثير مشابه للمورفين •

يستعمل في معالجة المتسممين بالمورفين والمدمنين على الهيروئين ، فاذا أعطي حقنا يبدأ تأثيره بعد (٢ ــ ٣) دقائق • أما عن طريق الفم فيلزم مقدار أكبر • تستعمل كلوريدرات النالوكسون بمقدار (٤٠٠) ميكرو غرام حقنا تحت الجلد ، أو في العضل أو في الوريد ، يمكن ان تكرر بعد عدة دقائق اذا لزم الامر •

ايتيرات المورفين ومشتقاتهـا

هي عبارة عن المشتقات الايترية للوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية للمورفين أو للمورفينون ، وبعضها مثل التيبائين Thébaine عبارة عن مشتقات ايترية للوظيفتين الهيدروكسيلية الفينولية والغولية معا • وفيما يلي أهم هذه الايترات :



ايتيرات المورفين الدستوريـة

وهي ايتيرات الوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية للمورفين وأهمها :

الكـودئين Codéine :

هو الايتر الميتيلي للمورفين • يستعمل بشكله الاساس الذي يتبلور مع جزئي ماء أو بشكل أملاح : فوسفات الكودئين أو كلوريـدرات الكودئين أو كبريتات الكودئـين •

الـديونين Dionine :

هو الايتر الايتيلي للمورفين • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الفولكوديـن Pholcodine :

وهو ايتر مورفولين ايتيل مورفين • يستعمل بشكله الاساس أو بشكل ملح طرطرات الفولكودين •

الاستحصـال :

تستحصل بطريقة استحصال الايتيرات العامـة : تأثير هـالوجين أو كبريتات الالكيل على المورفين في وسط قلوي •

الصفـات :

الفيزيائيـة :

الاسس Bases (كودئين ــ فولكودين) :

بلورات عديمة اللون والرائحة ذات طعم مر ، تفقد الماء البلوري بالدرجـة (١٠٠)° • اذا سخنت بالماء فانها تنصهر وتشكل قطرات زيتية • لا تنحل في الماء. تنحل بالغول • تحرف النور المستقطب نحو الايسر •

الاملاح Sels : (فوسفات الكودئين ــ كلوريدرات الديونين)

تنحل في الماء وفي المذيبات العضوية •

الكيميائيـة :

ــ لا تعطي تفاعلات الوظيفة الفينولية للمورفين ، فالاسس لا تنحل في المحاليل القلوية ، أما الاملاح المنحلة فانهـا تترسب بمعالجتها بالصود ، ولكنهـا لا تترسب باضافة النشادر (اختلاف مع المورفين) •

ــ عندما تعالج مـع حمض الكبريت وبالحرارة فانهـا تعطي التفاعلات الملونة للمورفـين •

الاستعمـال :

ان تحويل الوظيفة الفينولية الى وظيفـة ايتيريـة يؤدي الى انقاص الفعالية بشكل عام مع الاحتفاظ بالتأثير المضاد للسعال كما هو الحال في المورفين ولهـذا تستعمل هذه الايتيرات مضادة للسعال Antitussifs .

الكودئين : يعطي بمقدار (٢٠ ــ ١٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم •

الديونين : يعطى بمقدار (١٠٠) ملغ باليوم بشكل شـراب ، مضغوطات ، تحـاميل •

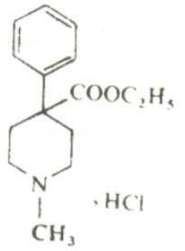
الفولكودين : يعطى بالمقادير السابقة نفسها •

مسكنات الألم المركزية الاصطناعية

Analgesiques Centraux de Synthèse

١ ــ كلوريدرات البيتيدين Chlorhydrate de Péthidine

(Dolosal) (Dolantine) (Mépridine)



التركيب :

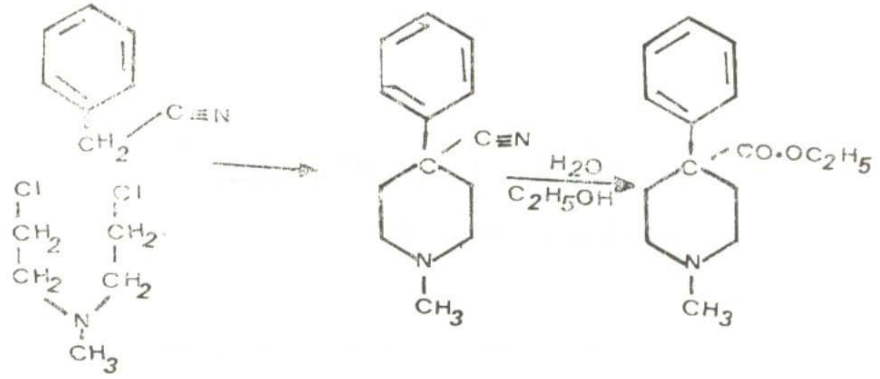
كلوريـدرات ميتيل ــ ١ فينيل ــ ٤ بيبيريـدين ــ كـاربوكسيلات ــ ٤ الايتيل •

استعمـل البيتيديـن في بـداية الامـر لأجـل تأثـيره المضـاد للتشنج

Anti Spasmodique تحت اسم دولانيتين Dolantine ثم اعترف به مسكنا مركزيا للالم واستعمل تحت اسم دولوزال Dolosal •

الاستحصـــال :

توجد طرق عديدة لاستحصال البيتيدين اعتبارا من تتريل فينيل حمض الخل الذي يقدم الجزء الاعلى من البنية • وابسط هذه الطرق تعتمد على معالجة تتريل فينيل حمض الخل مع سلسلة امينية ثنائيـــة الهالوجين (دي كلـــور دي ايتيل — ميتيل امين) ثم تحويل الوظيفة النتريلية في المشتق الناتج الى وظيفة ايسترية •



الصفـــات :

مسحوق مبلـــور ابيض ذو طعـــم خفيف وواخز ، ينحل في المـــاء والغول والخلون • يعطي تفاعلات اشباه القلويات • يعطي مع حمض الكبريت الفورمولي لونا وورديا يمكن استخدامه في المعايرة • يعطي تفاعلات شاردة الكلور •

المعـــايرة :

هي معايرة ملح اساس ضعيف في وســـط لا مائي Non aqueux : يـــذاب حوالي (٢٥٠) ملغ موزونة بدقة في (٤٠) مل من الخلون ثم يضاف (٥) مل محلول خلات الزئبق (٥٪ في حمض الخل) وعدة قطرات من الهيليانتين • يعاير بحمض فوق الكلور عشر النظامي • تسلك كلوريدرات البيتيدين سلوك الاسس وحيدة المعـــادل Base monovalente .

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال :

يملك البيتيدين بعض خواص المورفين الفارمكولوجية ، فهو مسكن مركزي للالم ($\frac{1}{5}$ فعالية المورفين) ولكنه اقل سمية وأقل تأثيرا على مركز النوم والتنفس من المورفين ، وليس له أي تأثير مقيء • يتمتع أيضا ببعض خواص الاتروبين فهو حال للتشنج Spasmolytique (قصبات ، امعاء ، اوعية) فيستعمل مسكنا للالم الناتج عن التشنج العصبي والعضلي ، ويعطى بمقدار (٥٠ ــ ١٠٠) ملغ بشكل مضغوطات ، أو تحاميل ، أو حقنا بالعضل •

٢ ــ مشتقــات البيتيديــن :

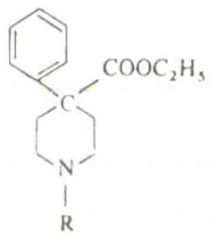
علاقــة البنية ــ التاثير :

نظرا للخواص الدوائية التي يتمتع بها البيتيدين كأول مركب مسكن للالــم مركزي اصطناعي ، فقد تمت دراسة هذا المركب بعناية من حيث علاقــة البنية ــ التأثير وذلك بغية الحصول عــلى مركبات ذات فعالية دوائيــة اصطفائية اكثر أو الحصول على مركبات ذات فعالية قوية مسكنة مركزية للالم •

نذكر هنا التعديلات الرئيسية التي تمت على هذه البنية والمركبات المستعملة•

١ ــ استبدال مجموعات الكيلية مختلفة بمجموعة الميتيل المحمولة على الازوت :

تبين اللوحة التالية مجموعة المركبات المشتقة من البيتيدين المتبادلــة بجذور الكيلية مختلفة على ذرة الازوت في نواة البيبيريدين :



R =
- H = Norpéthidine
- CH_3 = Péthidine-Méperidine-Dolosal
- $-CH_2-CH_2-C_6H_4-NH_2$ = Amléridine
- $-CH_2-CH_2-N(CH_2)_4O$ = Morphéridine
- $-CH_2-CH_2-CHOH-C_6H_5$ = Phénopéridine
- $-(CH_2)_3-NH-C_6H_5$ = Piminodine
- $-CH_2-CH_2-C_6H_5$ = Phénéridine
- $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$ = Etoxéridine

الفينو بيريدين (Operidine) Phenoperidine

يستعمل الفينوبيريدين بشكل ملح كلوريدرات ، ويعطى في مواضع استعمال البيتيدين وفي التخدير بشكل عام بمقدار (٢ ــ ٥) ملغ •

البيمينوديـن Piminodine :

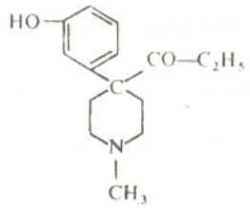
يستعمل مسكنا مركزيا للالـم كما هو الحـال في استعمال المورفين ويعطى بمقدار (٢٥ ــ ٥٠) ملغراما في اليوم •

الانيليريـديـن Anileridine :

يستعمل بشكله الاساس أو بشكل امـلاح : كلوريدرات الانيليريـدين أو كبريتات الانيليريديـن •

يستعمل مسكنا مركزيا للالـم كما هو الحال في استعمال المورفـين ويعطى بمقدار (٢٥ ــ ٥٠) ملغراما في اليوم •

٢ ــ استبدال مجموعة سيتونية بمجموعة الايستر :



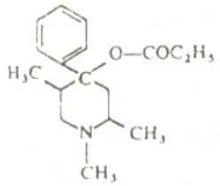
وقد تم ذلك في بنية الستيوبيميدون Cétobimidone حيث يستعمل في مواضع استعمال المورفين ويعطى بمقدار (٥ ــ ١٠) ملغ في اليوم •

٣ ــ ادخال مجموعات مختلفة على النواة العطرية :

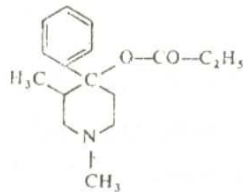
وقد ظهر ذلك في بنية المركب السابق السيتوبيميدون •

٤ ـ استبدال مجموعة غولية بمجموعة الايستر :

وقد تم ذلك في بنية الفابرودين Alphaprodine والتريميبيريدين Trimeperidine حيث يملكان بنية قريبة من بنية البيتيدين التي تكون فيها المجموعة الغولية بشكل ايستر •



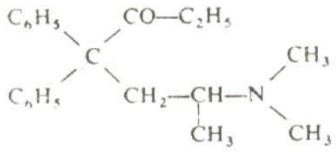
Trimeperidine



Alphaprodine

يستعمل الالفابرودين كمسكن مركزي للالم كما هو الحال في استعمال البيتيدين ولكنه أكثر سرعة في التأثر وأقل مدة • يستعمل قبل العمليات الجراحية قصيرة المدة وبعدها ويعطى بمقدار (٢٠ ــ ٦٠) ملغراما حقنا تحت الجلد حيث يستمر التأثير لمدة ساعتين •

٣ ـ الميتادون Methadone



التركيب :

دي ميتيل امينو ــ ٦ دي فينيل ــ ٤ ، ٤ هيبتانون ــ ٣ • يحوي الميتادون في بنيته على فحم غير متناظر Asymétrique ، فيوجد له مماكبان Isomères ضوئيان (+) و (ــ) • والمركب الطبي هو المركب المترازم (الرزيم) Racémique الذي يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستحصال :

يستحصل على الميتادون اعتبارا من الدي فينيل اسيتو تريل ، ان الهيدروجين

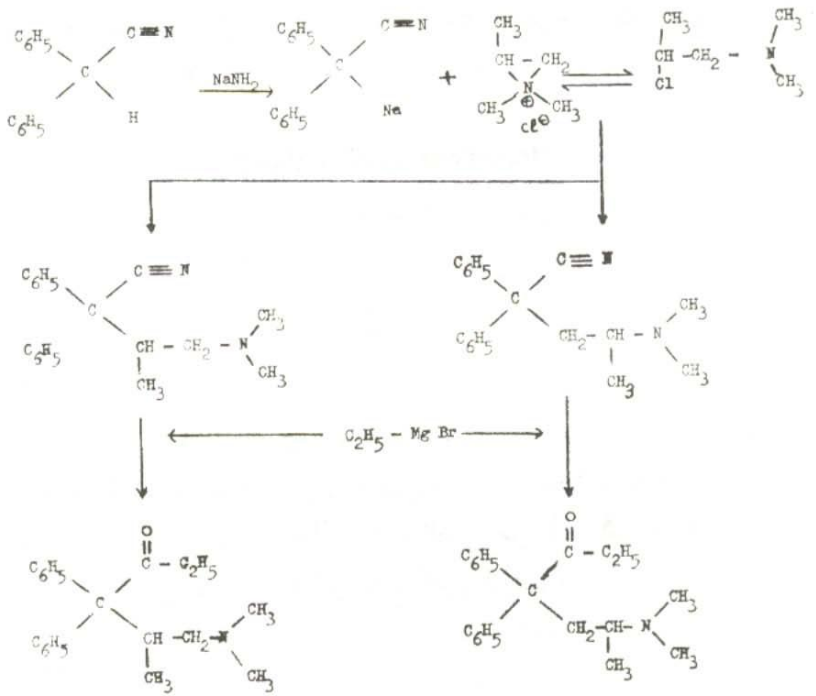
المرتبط بالفحم الوسطي من هذا المركب هو هيدروجين نشيط حيث يمكن استبدال الصوديوم به والمشتق الناتج يمكن ان يتفاعل بسهولة مع المشتقات الهالوجينية .

يتم الاستحصال بمرحلتين :

١ ــ انضمام الـدي فينيل اسيتو نتريل مـع كلورو ــ ٢ دي ميتيل امينو ــ ١ بروبان ، بوجود اميدور الصوديوم ($Na\ NH_2$) .

يؤدي هذا التفاعل الى تشكل مماكبين للمشتق النتريلي الناتج ، لان المشتق الكلوري المستعمل يتفاعل تحت شكل ايتلين ــ ايمينيوم éthylène - iminium نتيجة لتشكل ملح داخلي . المماكبان المتشكلان بنسبة متساوية يقودان الى الميتادون وايزوميتادون .

٢ ــ معالجة المشتق النتريلي السابق مع بروم ايتيل المغنزيوم .



الصفـات :

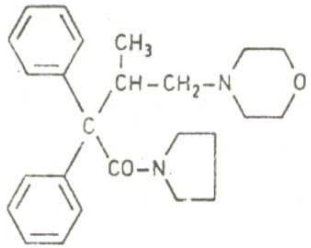
مسحوق ابيض ، مر الطعم ، قليل الانحلال في الماء ، ينحل في الكلورفورم• ان المجموعة الكاربونيلية (—CO—) في بنية الميتادون هي مجموعة ضعيفة النشاط الكيميائي نتيجة لتوضعها الفراغي •

الاستعمـال :

يتمتع الميتادون بتأثير مسكن للالم وبتأثير مضاد لتشنج العضلات ، وتأثيره المسكن أقوى من تأثير المورفـين ، ولكنه اكثر سمية ويسبب الاعـراض الثانوية نفسها (غثيانا ــ قيئا ــ اعتيادا) •

يعطى بمقدار (٢٫٥ ــ ١٠) ملغ باليوم عن طريق الفم أو حقنا بالعضل أو بشكل تحاميل •

٤ ــ ديكسترو موراميد (Palfium) Dextromoramide



البنيـة :

يعد الديكستروموراميد من مشتقات الميتادون مع استبدال وظيفة اميديـة بالوظيفة الكاربونيلية • يحتوي على فحم غير متناظر فيوجد له مماكبان ، المركّب الفعال هو المماكب الميمن Dextrogyr والذي لـه فعالية دوائية اقوى من المماكب الآخر • يستعمل بشكل ملح طرطرات حامضة •

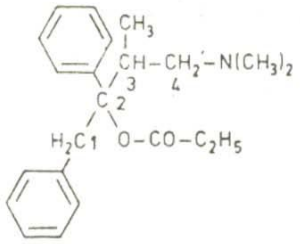
الاستعمـال :

مسكّن مركزي للالم اقوى من المورفين بخمس مرات وسميته معادلـة لهذا

الاخير ، يبدأ التأثير بعد (١٠ ــ ١٥) دقيقة من تناوله ويدوم (٤ ــ ٦) ساعات. يعطى بمقدار (٥ ــ ٢٠) ملغراما عن طريق الفم . يسبب التأثيرات الجانبية نفسها ويعالج المتسممون به بالنالورفين .

٥ ــ ديكسترو بروكسيفين Dextropropoxyphene

(Antalvic) **(Di-Antalvic)** (Doloxen) (Algaphan)



يدعى ايضا بروبروكسيفين D-Propoxyphene D

علاقة البنية ــ التاثير :

يعد الديكستروبروبوكسيفين من مشتقات الديكستروموراميد حيث تم استبدال مجموعة بنزيل (C_6H_5 -CH_2-) بمجموعة الفينيل واستبدال مجموعة ايسترية بمجموعة الاميد . يحتوي هذه المركب على فحمين غير متناظرين فيوجد له مماكبان (زميران) مترازمان Racémiques الفا (α) وبيتا (β) ، ولكل منهما مركبان متخايلان Enantimorphes (ميسر وميمن) . المركب الميمن Dextropropoxyphene هو الاكثر فعالية والمستعمل تجاريا . يستعمل بشكل ملح كلوريدرات أو نابسيلات Napsylate الديكستروبروبوكسيفين .

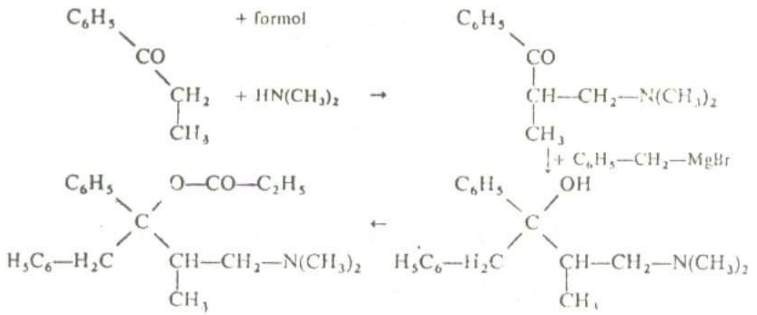
يتمتع هذا المركب بتأثير مسكن للالم أضعف من المورفين ($\frac{1}{5}$ الفعالية) . ولكنه لا يسبب التسمم بالاعتياد ، ولهذا فانه يصنف مع المركبات المسكنة غير المخدرة «Non narcotic analgesics» .

تحتوي بنية الديكسترو بروبوكسيفين من جهة أولى على قسم من بنية مضادات الهيستامين من نموذج الدي فينيل هيدرامين (Benadryl) ، ومن جهة ثانية على قسم من بنية المسكنات المركزية للالم من نموذج الميتادون (ايسترات من نموذج البنزيدرول Benzhydrol التي تملك سلسلة أمينية مشابهة لتلك الموجودة في بنية الميتادون)

الاستحصال :

يتم اصطناع الديكسترو بروبوكسيفين بطرق كيميائية متعددة ، نذكر من هذه الطرق تلك الطرق التي تعتمد على معالجة البروبيوفينون مع الفورمول والدي ايتيل امين حسب تفاعل مانيش Mannich ثم يخضع المركب الامينوسيتون المتشكل الى تفاعل غرينيار Grignard بالمعالجة مع برومور بنزيل المغنزيوم . ثم يؤستر المشتق الغولي الناتج بواسطة كلورور البروبيونيك أو بلا ماء حمض البروبيونيك فيشكل الديكسترو بروبوكسيفين .

يحتوي هذا المركب على فحمين غير متناظرين فله اربعة مماكبات ضوئية ومركبان مترازمان يكون أحدها (الميمن) هو الاكثر فعالية وهو المستعمل تجاريا.



الصفات :

كلوريدرات الديكستروبروبوكسيفين :

مسحوق بلون ابيض أو أبيض مصفر ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر ، ينصهر

بدرجة (١٦٣ ــ ١٦٨)° • ينحل في المـاء والغول والكلوروفورم والخلون ولا ينحل في الايتر • محلوله المائي يحرف الضوء المستقطب نحو الايمن •

نابسيلات الديكسترو بروبوكسيفين :

وهو ملح نافتالين ــ ٢ سلفونـات الديكستروبروبوكسيفين المتبلور مـع جزيء واحد من الماء •

مسحوق بلون أبيض ، عديم الرائحة ، ذو طعم مر ، ينصهر بدرجة حرارة ما بين (١٥٨ ــ ١٦٥)° • كل (١٠٠) ملغ من هذا الملح تعادل (٦٦) ملغ مـن كلوريدرات الديكستروبروبوكسيفين • لا ينحل في المـاء • قليل الانحلال في الغول والكلوروفورم • ينحل في الخلون وفي الغول الميتيلي • محلوله في الغول أو في الكلوروفورم يحـرف الضوء المستقطب نحو الايمـن • يحفظ في أوعية مغلقـة •

الاستعمـال :

يتمتع الديكستروبروبوكسيفين بتأثير مسكن للالم مشابه للميتادون ولكنـه أضعف منه بـ (٥) مرات • يعطى في معالجة الالـم متوسط الشدة ولـه تأثير خفيف كمسكن للسعال •

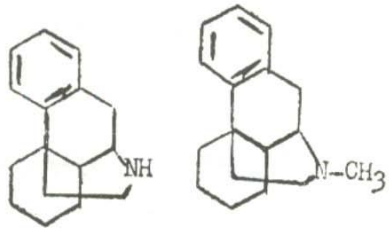
يستعمل بالمشاركة مع مسكنات الالم خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب مثل الاسبيريـن والباراسيتامـول ، ويعطى بمقـدار (٦٥) ملغراما مـن ملح الكلوريدرات أو (١٠٠) ملغ من ملح النابسيلات تكرر على ثلاث مرات أو أربع مرات يوميا • وان استعماله المتكرر ولمدة طويلة يمكن ان يسبب الادمـان مـن النموذج الذي يسببه استعمال المورفين •

يسبب استعماله بالمقـدار العلاجي بعض الاعـراض الثانويـة الخفيفة مثل الاضطرابات المعدية ــ المعوية والكبدية •

٦ ـ مشتقات المورفينان Morphinane

المورفينان هي النواة الموافقة للمورفين ولكنها لا تحوي أية وظيفة كيميائية متبادلة .

ان اول مركب اصطناعي من هذه المشتقات هو ميتيل مورفينان ، ومع ان هذا المركب يتمتع بخواص مسكنة للالم ، إلا أنه لم يستعمل في المداواة .



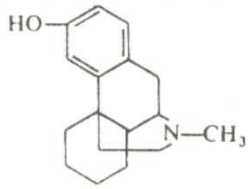
Morphinane — مورفينان

Methylmorphinane — ميتيل مورفينان

أما مشتقات المورفينان المستعملة هي :

Levorphanol ليفورفانول

(Dormoran)



hydroxy-3-N-méthyl Morphinane

التركيب :

هيدروكسي ـ ٣ ميتيل مورفينان . يستعمل بشكل ملح طرطرات .

الاستعمـال :

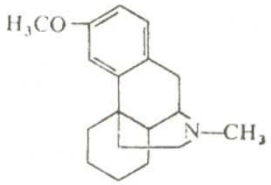
تتمتع طرطرات الليفورفانول بتأثير مركزي مسكن للالـم مشابـه لتأثيرات المورفين إنما بشكل اقوى •

تستعمل في مواضع استعمال المورفين وتعطى بمقـدار (١ر٥ ــ ٤ر٥) ملغ عن طريق الفم أو الحقن ، وتأثيرها المسكن يبدأ بعد (١٠ ــ ٣٠) دقيقة من تناول الجرعة • ويستمر التأثير مدة (٦ ــ ٨) ساعات •

ويمكن ان تستعمل حقنا في التخدير •

ديكستروميتورفان Dextromethorphan

(Romilar)



Méthoxy-3-N-méthyl Morphinane
d - MÉTHORPHANE (HBr)

التركيب :

ميتوكسي ــ ٣ ميتيل مورفينات • ويستعمل بشكل ملح بروميدرات •

لقد تم اصطناع هذا المركب تقليدا لبنية ايترات المورفـين التي تتمتع بتأثير مضاد للسعال • حيث تم تحويل المجموعة الهيدروكسيلية الفينولية في الموضع (٣) الى مجموعة إيترية •

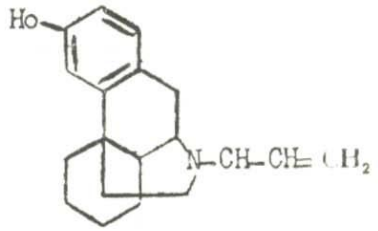
الاستعمـال :

يستعمل الديكسترو ميتورفان في مواضع استعمال الكودئين أو الفولكودين مسكنا للسعال • وليس له أي تأثير مسكن أو مهدىء • يعطى بمقدار (١٥ ــ٣٠)

ملغراما في اليوم للبالغين و (٣ ــ ٧) ملغرامات للاطفال حسب العمر عن طريق الفم بشكل مضغوطات أو شراب أو اقراص مص Lozenges .

ليفالورفـــان Levallorphane

(Lorfan)



Levallorphane

التركيب :

ــ N الليل هيدروكسي ــ ٣ مورفينان ، ويستعمل بشكل ملح طرطرات •

لقد تم اصطناع هذا المركب بالمشابهة مع النالورفين ، حيث أدخلت مجموعة الليل Allyle على الازوت في بنيته هيدروكسي ــ ٣ مورفينان •

الاستعمـــال :

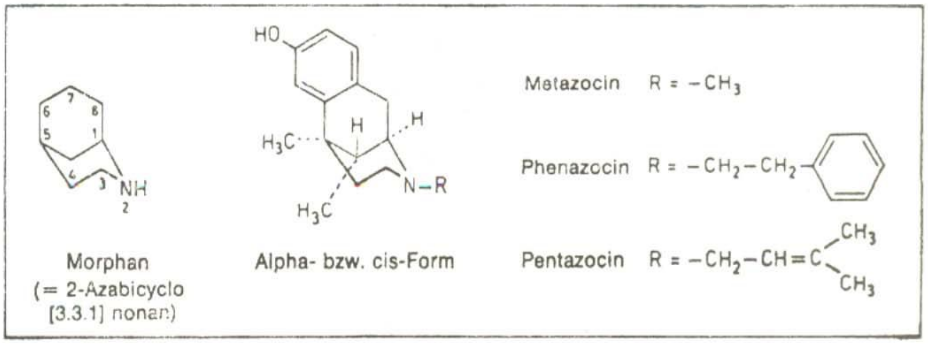
يستعمل الليفالورفان في مواضع استعمال النالورفـــين • فبالمقدار الخفيف نسبيا فان تأثيره يعاكس تأثير المورفين في مركز التنفس ، وبالمقـــدار الاكبر نسبيا فانه يعاكس تأثير المورفين المسكن للالـــم وهكذا يستعمل مضادا للتسمم بالمورفين كما هو الحال في استعمال النالورفين بالنسبة للمورفين • يعطى في بداية العلاج بمقدار (١) ملغ حقنا في الوريد تتبع بمقدار (٥ر٠) ملغ على مرة أو مرتـــين اذا لزم الامر •

٧ ـ مشتقات البنزومورفـان Benzomorphanes

تتألف نواة البنزومورفان من اتحاد نواتين : الاولى هي نواة بنزيـن متبادلة والثانية هي نواة المورفان Morphan المكونة بدورها من اتحاد حلقة سيكلوهكزان مع حلقة بيبيريدين •

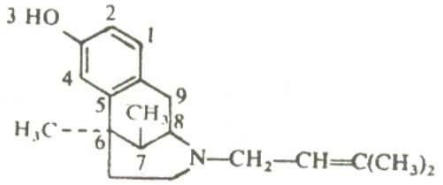
ان اهم مشتقات البنزومورفان هي :

الميتازوسين والفينازوسين والبنتازوسين :



البنتازوسين Pentazocine

(Fortal)



علاقـة البنية ـ التأثير :

لقد كان اكتشاف مشتقات البنزومورفان وبشكل خاص البنتازوسين حصيلة البحوث التي تمت من اجل الحصول عـلى مركبات ذات تأثير اصطفائي أو نوعي لاحد تأثيرات المورفين وبشكل خاص الحصول عـلى مركبات مسكنة للالـم أو

مضادة للسعال لا تسبب الادمان أو ليس لها التأثيرات الجانبية التي يسببها المورفين •

فنجد في بنية البنتازوسين من جهة اولى انه قد تمت المحافظة على قسم كبير من بنية المورفين فيها أي بنية الغاما (γ) فينيل بيبيريدين ، ومن جهة ثانية فان هذه البنية تحوي جذر الليل المتبادل على ذرة الازوت ، وذلك بالمشابهة مع بنية اللورفين ، حيث يشير ذلك الى ان هذا المركب يعاكس أحد تأثيرات المورفين كماهو الحال في تأثيرات النالورفين بالنسبة للمورفين •

الاستعمال :

يستعمل بشكل ملح كلوريدرات أو باليتان •

يتمتع البنتازوسين بفعالية مسكنة للالم مركزية أقل بثلاث مرات أو اربع مرات من المورفين ، ويتمتع ايضا ببعض الفعالية المضادة للمورفين بخاصة في مركز التنفس وذلك لوجود جذر الالليل كما هو الحال في النالورفين •

يستعمل البنتازوسين في معالجة الالم بكل أنواعه ويعطى بمقدار (٣٠ ــ ١٥٠) ملغراما في اليوم على عدة دفعات • لا ينصح باعطائه لفترة طويلة لانه يسبب اعراضا ثانوية كالغثيان والقيء ويمكن ان يسبب الادمان •

فينازوسين (Narphen) Phenazocine

لا تختلف بنية الفينازوسين عن بنية البنتازوسين إلا بطبيعة الجذر المتبادل على الازوت فهو في هذا المركب عبارة عن جذر فينيل ايتيل ، ويستعمل الفينازوسين بشكل ملح بروميدرات •

وهو مسكن مركزي للالم كما هو الحال في البنتازوسين • يعطى في مواضع استعمال المورفين بمقدار (١ ــ ٢) ملغ عن طريق الفم أو حقنا في العضل قبل العمليات الجراحية •

ان الاستعمال الطويل لهذا المركب يسبب الادمان من نموذج ادمان المورفين•