الباب الخامس

مثبطات أو حالات نظير الودي : الاتربين ومخلفاته

PARA SYMPATHOLYTIQUES : ATROPINE ET SUCCEDANES

الاتروبين هو احد قلويدات الفصيلة الباذنجانية ، حيث يوجد مع الهيوسيامين والسكوبولامين في نبات اللفاح Atropa belladonna ، ولقد استخدم في المداواة لاجل تأثيره الموسع لحدقة العين قبل ان يكون قد تطور مفهوم عمل الجملة العصبية المستقلة S. N. Autonome (الودي • نظير الودي) ، ثم اكتشفت فيما بعد خواصه الفارمكولوجية الاخرى •

ان التوصل الى معرفة التأثيرات الفيزيولوجية للجملة العصبية المستقلة وبخاصة العصب نظير الودي Para Sympathique قد ادى الى عد الاتروبين بأنه النموذج Type الكامل الذي يتمتع بخواص فارمكولوجية مضادة لتأثيرات العصب نظير الودي ، ولهذا يطلق عليه وعلى المركبات ذات التأثير المشابه بمثبطات نظير الودي Para Sympatholytiques

ينية قلويدات الفصيلة الباذنجانية :

ان القلويدات الرئيسية في الفصيلة الباذنجانية هي كما وردت اعلاه : الاتروبين ، الهيوسيامين والسكوبولامين ، وبالحقيقة فان الاتروبين والهيوسيامين لهما التركيب الكيميائي نفسه ولكنهما متماكبان فراغيان ، فالاتروبين هو المماكب المترازم بينما الهيوسيامين هو المماكب الميسر •

ان هذه القلويدات هي ايسترات لحمض التروبيك والتروبانول .

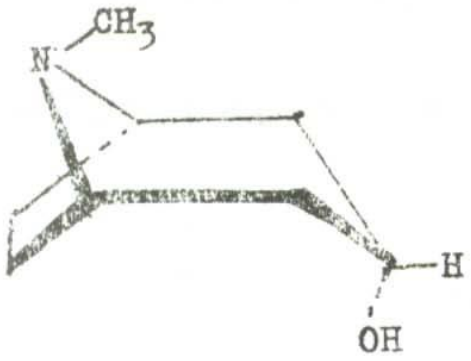
التروبانول Tropanol :

هو غول اميني حلقي يشتق من نواة التروبان Tropane التي تتألف من اندماج حلقتين : بيروليدين Pyrrolidine وبيبيريدين Pipéridine .

يحتوي التربونال على وظيفة غولية على الفحم رقم (٣) وعلى جذر ميتيل على الآزوت وهو غير فعال ضوئيا حيث يملك سطحا متناظرا .

توجد الوظيفة الغولية OH حسب توضعين في الفراغ :

- تحت مستوى السطح : فهي بوضع مفروق Trans بالنسبة لذرة الآزوت (عامودية على مستوى حلقة البيبيريدين) وهو توضع التروبانول .
- فوق مستوى السطح : فهي بوضع مقرون Cis بالنسبة لذرة الآزوت (موازية لمستوى حلقة البيبيريدين) وهو توضع التروبانول الكاذب Pseudo-Tropanol .



تروبانول

تروبانول كاذب

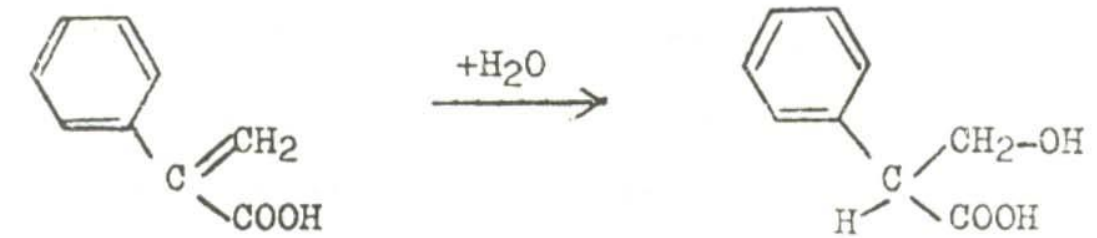
ان اكسدة هذين الغولين المتماكبين فراغيا تعطي المركب السيتوني نفسه : تروبانون ، وان هدرجة هذا الاخير تؤدي الى مزيج من التروبانول والتروبانول الكاذب . ومع ذلك فان الهدرجة بوجود بعض الوسطاء الكيميائية المعدنية تعطي المركب المفروق بنسبة عالية .

ان هذين الغولين المتماكبين (مفروقا ـ مقرونا) ليس لهما أية فعالية ضوئية، لانهما يملكان سطحا متناظرا •

تشتق قلويدات اللفاح الطبيعية من التروبانول •

حمض التروبيك Ac. Tropique :

هو حمض هيدروكسي ـ ٣ فينيل ـ ٢ بروبيونيك : ينتج من انضمام جزيء مـاء Hydratation الى حمض الاتروبيك :

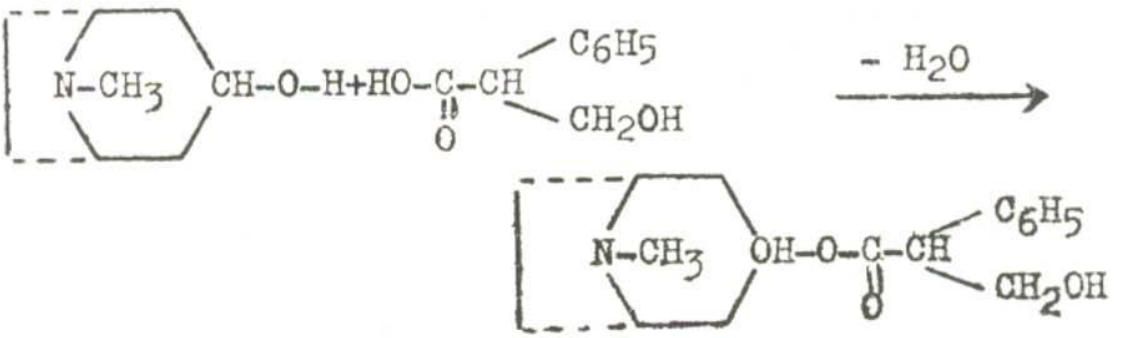


acide atropique — acide tropique

حمض اتروبيك — **حمض تروبيك**

تحتوي بنية حمض التروبيك على فحم واحد غير متناظر •

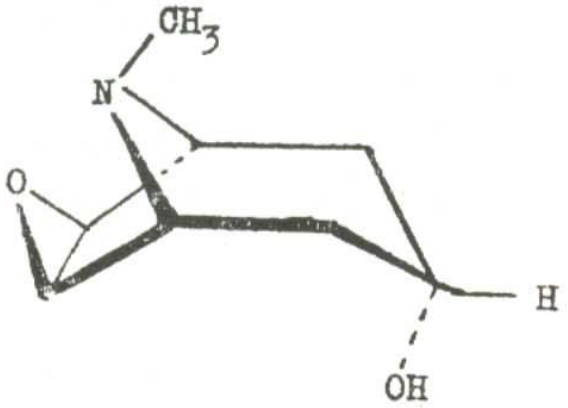
١ ـ الاتروبين والهيوسيامين Atropine et Hyoscyamine .



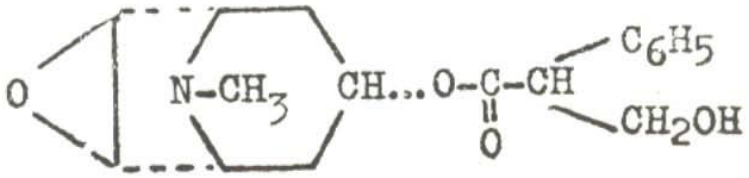
الاتروبين هو ايستر حمض التروبيك المترازم (الرزيـم) • والهيوسيامين هو ايستر حمض التروبيك الميسر •

٢ ـ **السكوبولامين** Scopolamine :

هو ايستر غول السكوبانول وحمض التروبيك الميسر • أمـا السكوبانول فهو ايبوكسي ـ ٦ بيتا ، ٧ بيتا تروبانول ـ ٣ الفا •

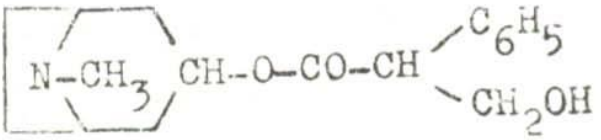


سكوبانول



سكوبولامين

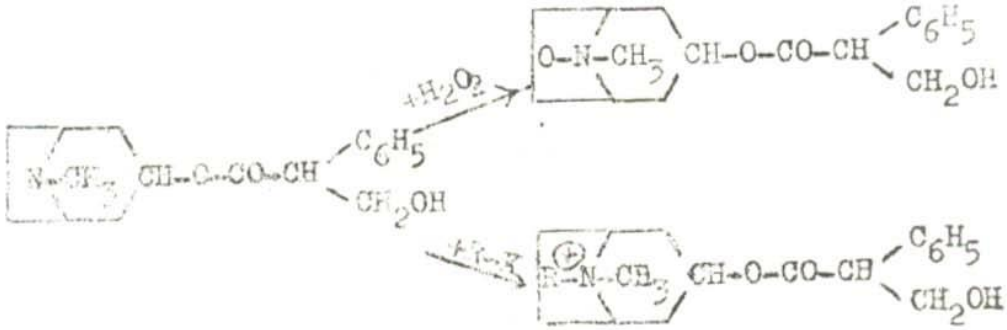
الاتروبين ATROPINE



الصفـات :

يكون الاتروبين الاساس بشكل بلورات ابرية عديمة اللون ، ذات طعم مر ، قليلة الانحلال في الماء ، تنحل في الفول والكلوروفورم والبنزين •

وهو أساس قوي لوجود وظيفة امينية ثالثية في بنية حلقة البيبيريدين ، لهذا يعطي أملاح امونيوم رباعي وامينو اوكسيد يدعى جيناتروبين ، ويعطي تفاعـلات اشباه القلويات :



الـذاتيـة Identité :

١ ــ تفاعل فيتالي ــ موران Vitali-Morin :

يعالج (١) ملغ من الاتروبين أو أحد أملاحه مع عدة قطرات من حمض الآزوت المدخن ، ويبخر على حمام مائي حتى الجفاف • ثم تذاب البقية في (٢) مل خلون ، ويضاف قليل مـن محلول البوتاس الميتانولي (٥٪) فيبدو لـون بنفسجي ثابت •

٢ ــ تفاعل لابا Labat :

تذاب بضع ميليغرامات من الاتروبين أو احد املاحه في (٢) مل من حمض الكبريت الممدد، وتضاف قطرة من محلول ثاني كرومات البوتاسيوم ، يسخن ببطء فتنتشر رائحة الدهيد الجاوي Aldéhyde benzoïque .

المعايرة :

يسلك الاتروبين الاساس سلوك الاسس وحيدة المعادل (المكافىء) Base monovalente القوية نسبيا ، فيمكن معايرته مباشرة في محلوله الغولي المائي بحمض معاير • اما من الناحية العملية فانه يعاير في وسط لا مائي وذلك باذابته في حمض الخل الثلجي ومعايرته بحمض فوق الكلور Ac. perchlorique عشر النظامي بوجود البنفسجية المبلورة Cristal violet

اما كبريتات الاتروبين فتعاير اما مباشرة بالصود على اعتبار انها ملح لحمض قوي واساس ضعيف • أو معايرتها في وسط لامائي كما جاء في معايرة الاساس •

التأثير الفيزيولوجي :

الاتروبين والهيوسيامين من مثبطات العصب نظير الودي ، أي انهما يؤثران بشكل مضاد لتأثير الاسيتيل كولين . وذلك بتثبتهما على مواضع تأثير هذا الأخير•

ان فعالية الهيوسيامين اقوى من فعالية الاتروبين . ومع ذلك فان الاخير هو الأكثر استعمالا •

يجب التمييز بين تأثيرات الاتروبين المحيطية والتأثيرات المركزية •

التأثيرات المحيطية هي :

- توسيع حدقة العين •
- القدرةعلى تثبيط تشنج العضلات الملساء وبخاصةفي مستوىالقناةالهضمية• فالاتروبين يبطىء الحركة الحولية للامعاء ، ويضاد تشنج القصبات والطرق الصفراوية والطرق البولية والرحم • تدعى هذه التأثيرات الحالة للتشنج Spasmolytique بالتأثيرات الاتروبينية ، تمييزا لها عن التأثير المضاد للتشنج الذي يبديه البابافرين الذي يؤثر بصورة مباشرة على الالياف الملساء •
- انقاص الافرازات اللعابية والدمعية ، الافرازات المعدية والمعوية والبولية وافرازات القصبات •

التأثيرات المركزيـة :

يؤثر الاتروبين اذا استعمل بمقدار كبير منبها عاما مع ظهور اعراض الهذيان Délir والهلس Halucination • اما بمقادير متوسطة فانه يؤثر مركنا Sédative ويستعمل لاجل ذلك في معالجة مرض باركنسون Parkinsonn .

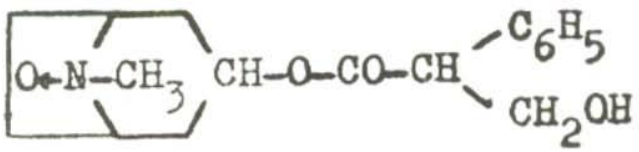
الاستعمـال :

ـ موسع للحدقة Mydriatique : بشكل قطرة عينية (١٪) •

ـ حالّ للتشنج Spasmolytique : في معالجـة القرحـة (هنا يتداخل ايضا تأثيره المنقص للافرازات) وفي معالجة تشنجات الكبـد والكلية والجهاز البولي والقصبات • يعطى بمقدار (٢٥ر٠ ـ ٥ر٠) ملغ عن طريق الفم أو حقنا تحت الجلد أو في الوريد (محلول كبريتات الاتروبين) •

ـ مضاد للافراز Antisécrétoire : في معالجة كثرة التعرق وفي بعض حالات التحسسات الانفية •

جينا تروبين Genatropine



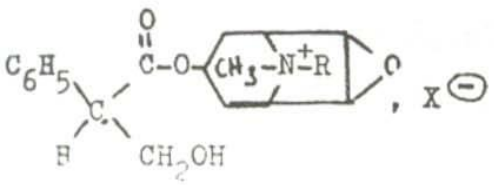
يستحصل الجيناتروبـين بأكسدة الاتروبـين بواسطة الماء الاوكسجيني • ويستعمل في مواضع استعمال الاتروبين ويمتاز عن هذا الاخير بأنه أقل سمية • يعطى بمقدار (٣ ـ ٦) ملغ عن طريق الفم أو حقنا تحت الجلد •

سكوبولامين ـ هيوسين

Scopolamine = Hyocine

يستعمل الهيوسين بشكل أملاح امونيوم رباعية التالية :

- بروموز N ـ بوتيل هيوسين Bromure de N-Butyl Hyocine
- بروموز هيوسين Bromure de Hyocine
- بروموز ميتو هيوسين Bromure de Methohyocine
- نترات ميتو هيوسين Nitrate de Methohyocine
- كبريتات ميتو هيوسين Sulfate de Methohyocine



$R = CH_3$ $X = Br^{\ominus}$ bromure de methscopolamine (15mg (1.5 mg)

$R = CH_3$ $X = NO_3^{\ominus}$ ds SCONITRON

$R = CH_3$ $X = CH_3SO_4^{\ominus}$ DRIX

$R = C_4H_9$ $X = Br^{\ominus}$ bromure de N-butyl hyoscine (BUSCOPAN-30mg)

الاستعمـــال :

تعد هذه الاملاح من سلسلة مركبـــات الامونيوم الرباعيـــة المثبطة للجملة العصبية نظير الودي (Anticholinergiques) .

ـ بروموز ـ N ـ بوتيل هيوسين (Buscopan)

تتشابه التأثيرات الدوائية لهذا المركب مع التأثيرات المحيطية للاتروبين ولكنها أقل مدة • فهو يؤثر بشكل نوعي منقصا لافراز المعـــدة وليس له تأثير يذكر في افراز اللعاب أو العرق • يستعمل بمقدار (٢٠) ملغ حقنا في العضل أو في الوريد ويمكن ان تكرر الجرعة بعد (٣٠) دقيقة اذا لزم الامر•ويعطى بمقدار(٢٠ـ٨٠)ملغ عن طريـــق الفم يوميا مثبطا لافراز المعـــدة في حالـــة القرحة المعديـــة والاثنى عشرية • يستعمل ايضا مضادا للتشنج في جهاز الهضم والكلية والكبد وفي حالة عسر الطمث •

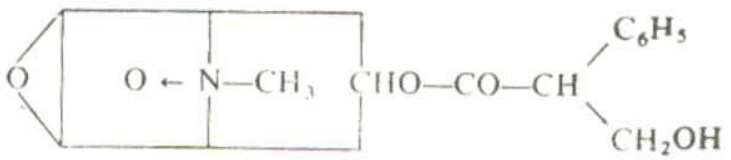
ـ بروومور ميتو هيوسين :

يستعمل بالاستعمالات السابقة نفسها ويعطى بمقدار (٢ ــ ٧) ملغ في اليوم عن طريق الفم أو حقنا في العضل •

ـ نترات متيو هيوسين :

يستعمل بالاستعمالات السابقة نفسها ويعطى بمقدار (٢ ــ ١٢) ملغ في اليوم عن طريق الفم أو حقنا في العضل •

جينوسكو بولامين Genoscopolamine



Génoscopolamine

يتمتع الجينو سكوبولامين بتأثيرات الهيوسين ويستعمل بشكل خاص في مرض باركنسون Parkinsone ويعطى بمقدار (١ر٢٥) ملغ باليوم •

□ □ □

مثبطات أو حالات نظير الودي الاصطناعية

يعد الاتروبين كما ذكرنا سابقا نموذجا لمثبطات (لحالات) نظير الودي ، أي انه يتمتع بفعالية فيزيولوجية واسعة جدا ، وهي قد تكون عائقا عندما يراد معالجة احد اعضاء الجسم أو بشكل ابسط عندما يراد معالجة منطقة محددة في العضوية.

لاجل الحصول على تأثير نوعي أو على تأثيرات اصطفائية من بين تأثيرات الاتروبين فلقد كانت هناك محاولات كثيرة للحصول على تلك النوعية وذلك باصطناع مركبات شبيهة أو متقاربة مع بنية الاتروبين . ان هذه المحاولات لم تؤد الا الى مركبات ذات تأثيرات عامة تشبه تأثيرات الاتروبين مع اختلاف في قوة احدى هذه التأثيرات أو ضعفها بالنسبة للاخرى ، وفي كلتا الحالتين ينتج نوع من الاصطفاء في التأثير .

يمكن ان تقسم مثبطات نظير الودي الاصطناعية الى ثلاثة اقسام :

١ــ ايسترات اغوال امينية Esters d'amino-alcool

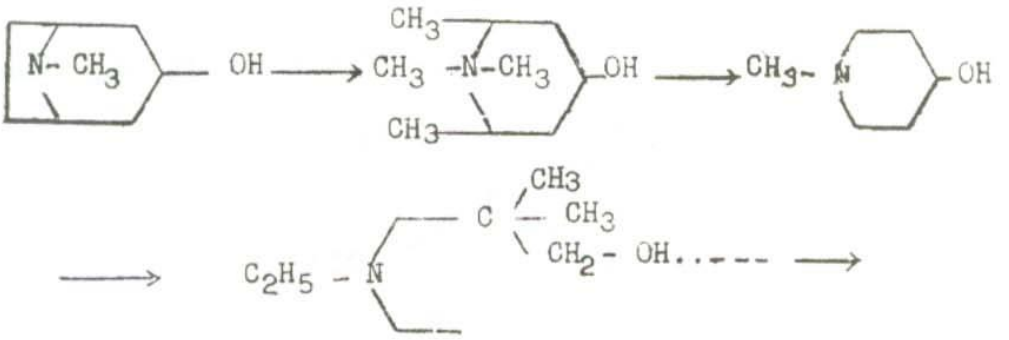
٢ ــ امينات لا تحمل اية مجموعة ايسترية .

٣ ــ مركبات امونيوم رباعي Ammoniums quaternaires .

تنتج هذه المركبات عن تعديلات كيميائية في بنية الاتروبين وذلك اما من :

ــ جهة الحمض : استبدال حموضا غولية أخرى بحمض التروبيك ، أو من

ــ جهة الغول الاميني : استبدال بالتروبانول اغوالا امينية ذات بنية كيميائية مبسطة كما هو موضح في الصيغ التالية :



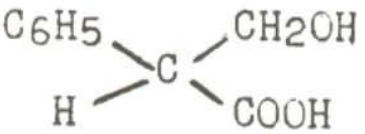
ملاحظـة :

ان كثيرا مـن هـذه الاغوال الامينية وبخاصة الحلقية منهـا ، كانت قـد استحضرت لأجل الحصول على المخدرات الموضعية الاصطناعية .

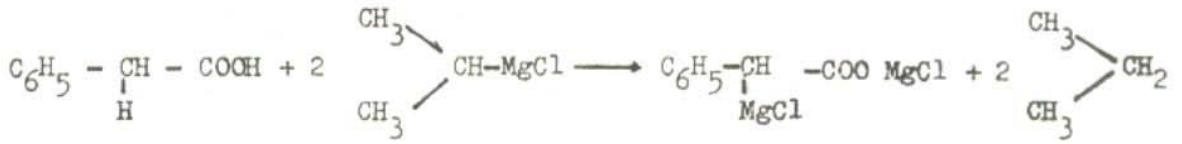
اهـم الحموض المستعملة

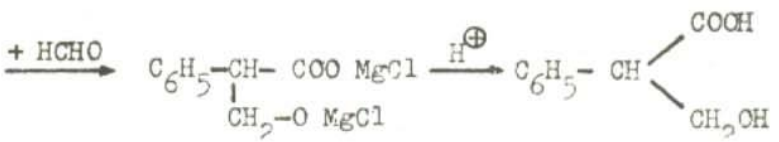
يلاحظ التشابه البنيوي بين الحموض المستعملة من خـلال البنية الفراغية لهذه الحموض :

١ ـ حمض التروبيك Ac. Tropique :



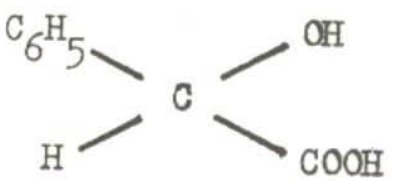
يستحصل عليه من معالجة جزيء من حمض فينيل الخل مع جزيئين من كلور ايزو بروبيل المغنزيوم ، ثم معالجة المشتق الناتج بالفورمول كما يلي :





حمض التروبيك المترازم

٢ ـ حمض الماندليك Ac. Mandélique :



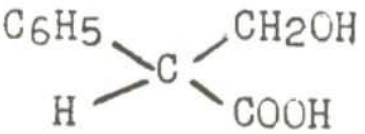
ملاحظـة :

ان كثيرا مـن هـذه الاغوال الامينية وبخاصة الحلقية منهـا ، كانت قـد استحضرت لأجل الحصول على المخدرات الموضعية الاصطناعية .

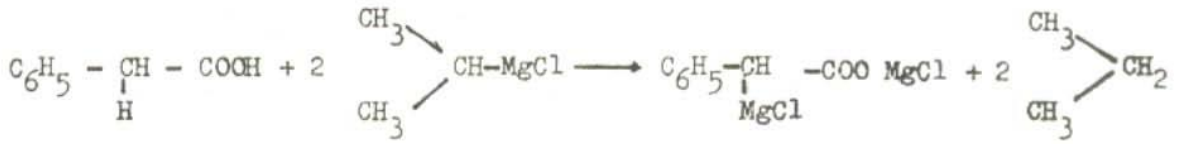
اهـم الحموض المستعملة

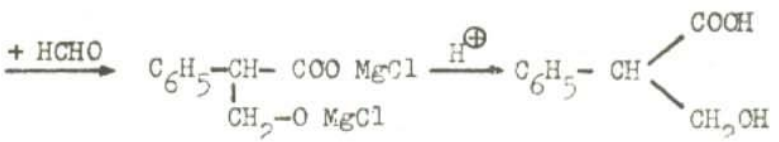
يلاحظ التشابه البنيوي بين الحموض المستعملة من خـلال البنية الفراغية لهذه الحموض :

١ ـ حمض التروبيك Ac. Tropique :



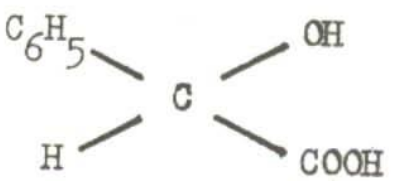
يستحصل عليه من معالجة جزيء من حمض فينيل الخل مع جزيئين من كلور ايزو بروبيل المغنزيوم ، ثم معالجة المشتق الناتج بالفورمول كما يلي :





حمض التروبيك المترازم

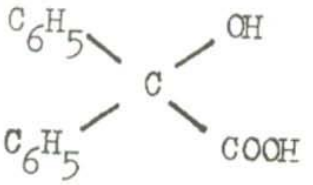
٢ ـ حمض الماندليك Ac. Mandélique :



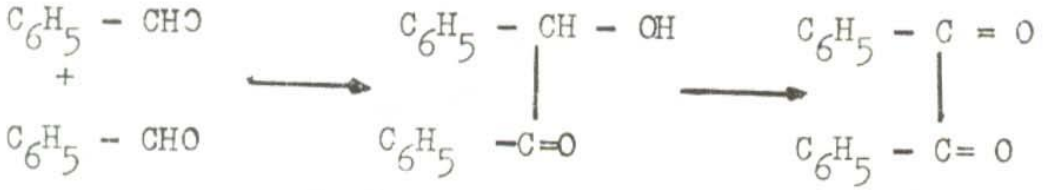
يستحصل بمعالجة الـدهيد حمض الجاوي مـع حمض HCN ثم حلمهة المشتق النتريلي الناتج :

$$C_6H_5-CHO \xrightarrow{HC\equiv N} C_6H_5-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-C\equiv N \xrightarrow{H_2O} C_6H_5-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-COOH$$

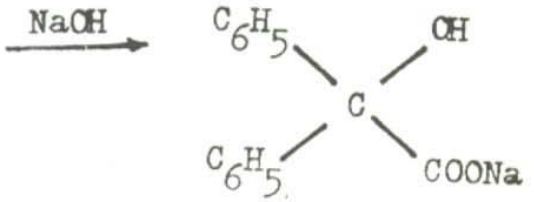
٣ ـ حمض البانزيليك



يستحصل عليه بأكسدة البانزوئين Benzoine الناتج من انضمـام جزيئين من الدهيد الجاوي :

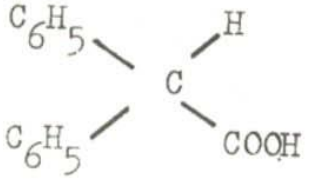


بانزوئين بانزيل

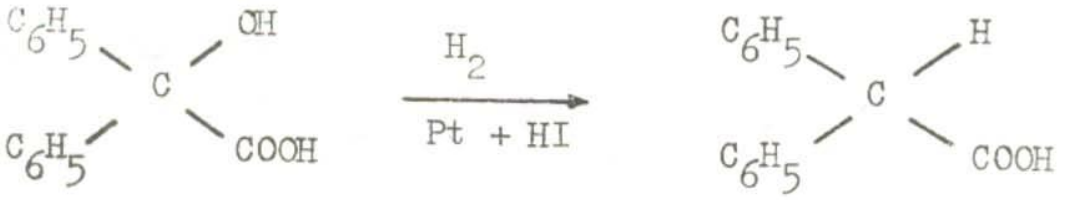


حمض بانزيليك (ملح)

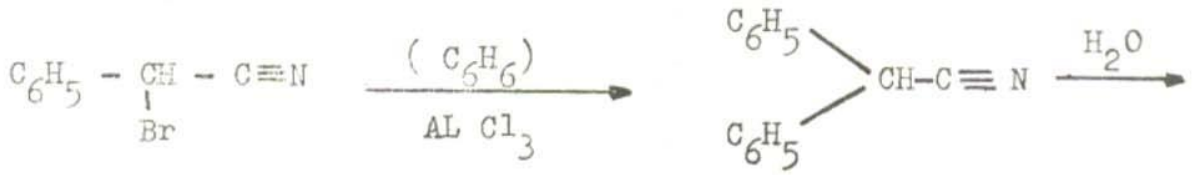
٤ ـ حمض دي فينيل اسيتيك : Ac. Diphenyl acétique



يستحصل بارجاع حمض البانزيليك بوجود حمض يود الماء والبلاتين :

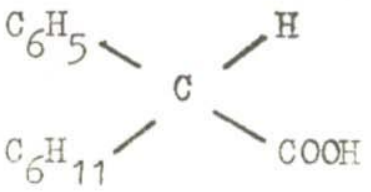


أو من حلمهة النتريل الموافق للحمض :

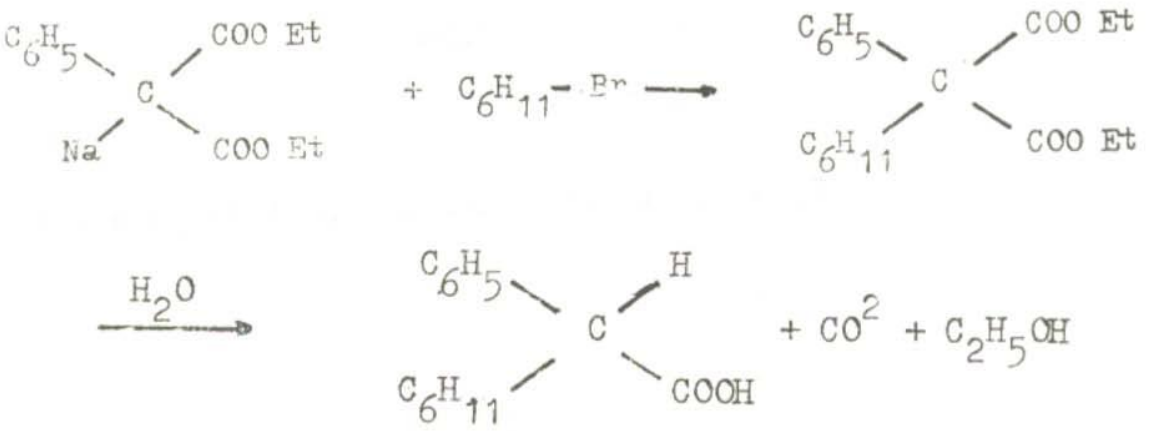


بروموـ نتريل فينيل اسيتيك

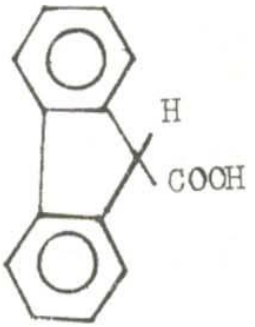
٥ ـ حمض سيكلو هكزيل فينيل اسيتيك Ac. cyclohexylphenylacétique :



يستحصل بهدرجة الحمض السابق بوجود الوسطاء المعدنية ، ويمكن الحصول عليه أيضا من تأثير بروم السيكلو هكزيل على فينيل مالونات الايتيل بوجود الصود :



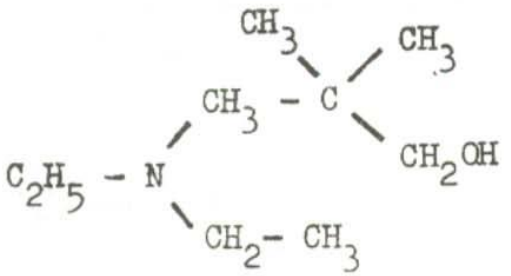
٦ ـ حمض فلورەن كاربو كسيليك Cc. fluorène-carboxylique :



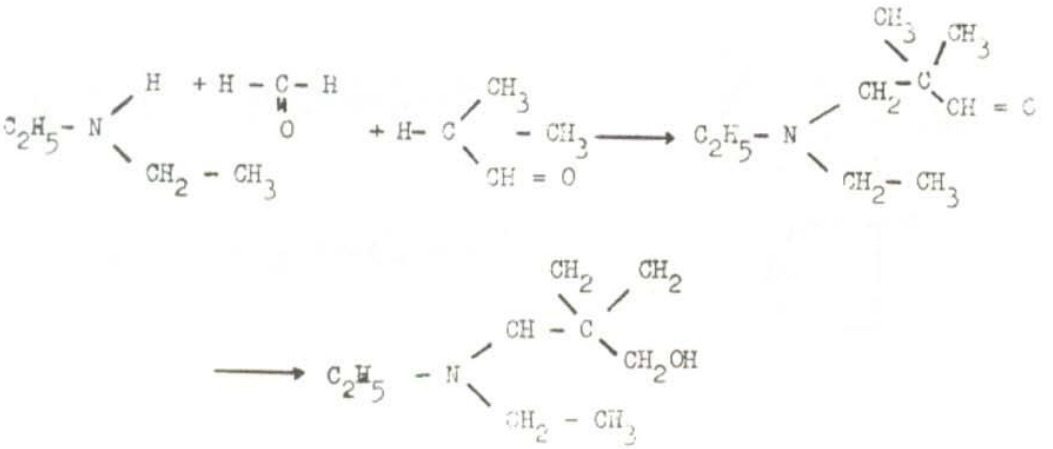
يستحصل عليه اعتبارا من حمض البانزيليك وذلـك بتسخينه مع التيوفه ن وكلور الامونيوم :

اهـم الاغوال الامينية المستعملة

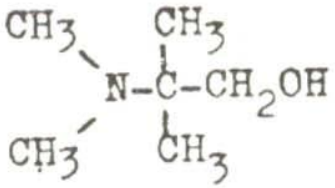
١ ـ دي ايتيل امينو ـ ٣ دي ميتيل ـ ٢ ، ٢ بروبانول ـ ١ :



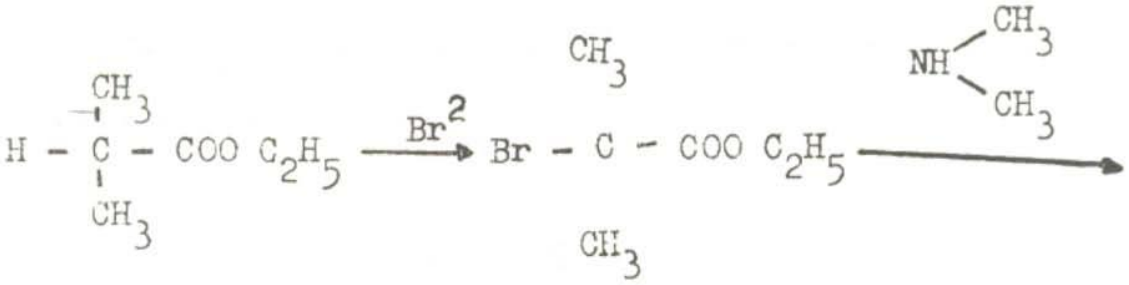
يستحصل بارجاع الالدهيد الناتج من تفاعل مانيش Manniche بين الدبي ايتيل امين والفورمول والايزوبوتانال :

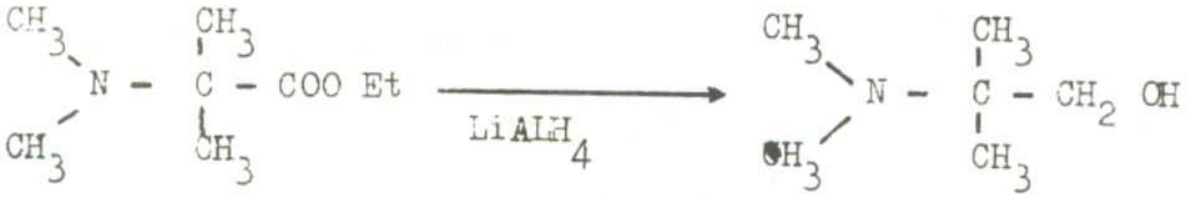


٢ ـ دي ميتيل امينو ـ ٢ ميتيل ـ ٢ بروبانول :

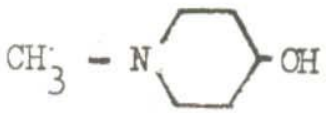


يستحصل عليه ابتداء من ايزوبوتيرات الايتيل كما يلي :

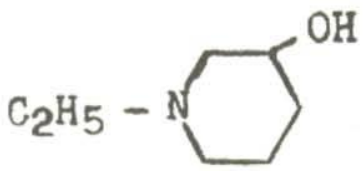




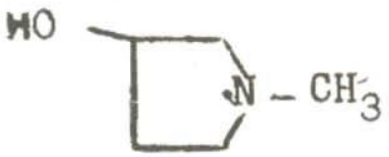
٣ ـ ميتيل ـ ١ بيبريدينول ـ ٤ :



٤ ـ ايتيل ١ ـ بيبريدينول ـ ٣ :



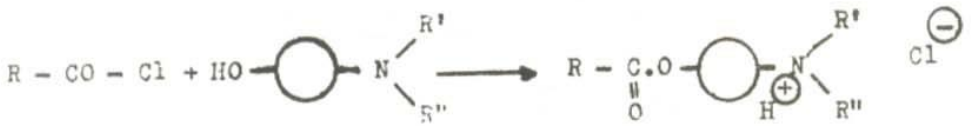
٥ ـ ميتيل ـ ١ بيروليدنول ـ ٣ :



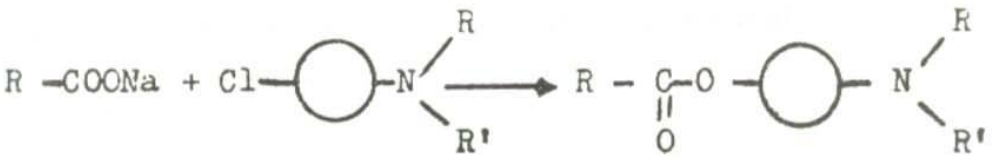
الحصول على ايسترات الاغوال الامينية

يمكن الحصول عليها بطرق ثلاث :

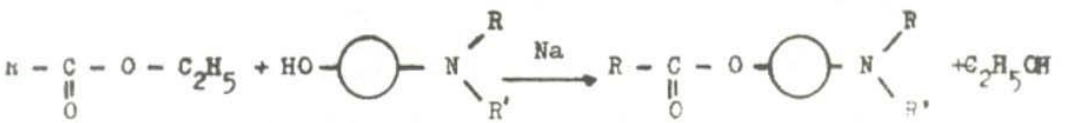
١ ــ معالجة كلورورات الحموض مع الاغوال الامينية باستعمال مذيب خامل كيميائيا ، فنحصل مباشرة على الايستر الموافق بشكل ملح كلوريدرات . تستلزم هذه الطريقة لجم الوظيفة الغولية في الحمض الغولي بغية زيادة المردود :



٢ ــ معالجة الملح الصودي للحمض مع المشتق الكلوري للغول الاميني :



٣ ــ يمكن تسخين الايستر الايتيلي للحمض مع كمية كبيرة من الغول الاميني بوجود معدن الصوديوم :

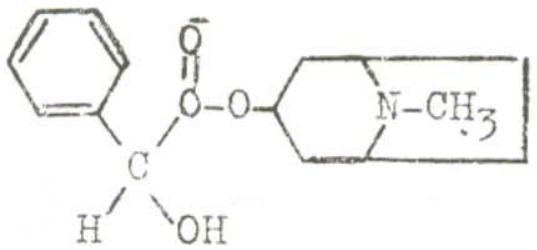


يمكن ان تقسم هذه المركبات حسب بنيتها الكيميائية الى عدة مجموعات :

١ ـ ايسترات التروبانول :

ان المركب الرئيسي من هذه ايسترات هو :

١ـ هوما تروبين Homatropine



homatropine

يستعمل التروبانول بشكل ملح بروميدرات أو بشكل ملح امونيوم رباعي : بروموم ميتيل هوما تروبين Homatropine Methobromide .

الاستعمال :

يتمتع الهوماتروبين بتأثير مثبط للجملة العصبية نظير الودي مشابه لتأثير الاتروبين ولكن بصورة أضعف •

يستعمل بشكل خاص لأجل تأثيره الموسع للحدقة Mydriatique ، ويفضل بذلك على الاتروبين ، لأن تأثيره اسرع وأقصر مدة خاصة في حالات التشخيص في الشعبة العينية • وبشكل عام يفضل استعماله على استعمال الاتروبين لأن تأثيراته السامة لا تظهر إلا بمقدار أكبر كثيرا من المقدار العلاجي •

يستعمل ملح بروميدرات الهوماتروبين بشكل قطرة عينية بتركيز (٢٪) موسعا للحدقة • ويستعمل بروموم ميتيل هوماتروبين في معالجة القرحة المعدية أو المعوية كمركب مساعد في المعالجة ، ويستعمل ايضا مسكنا لآلام التشنجات الحشوية ويعطى بمقدار (١٠ ــ ٤٠) ملغراما في اليوم عن طريق الفم •

٢ ـ ايسترات الهيدروكسي بيبيريدين والبيروليدين

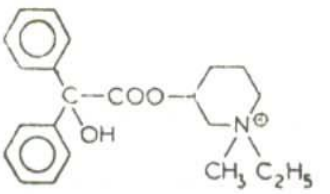
Esters d'Hydroxy Piperidines et Pyrrolidines

علاقـة البنية ـ التأثير :

كما ذكرنا سابقا ان بنية الاتروبين عبارة عن ايستر لحمض التروبيك وللغول الاميني التروبانول ، أي انها بنية ايستر لغول اميني • فعند استبدال غولا أمينيا حلقيا (بيبيريدين ـ بيروليدين) بالتروبانول الذي يعد غولا امينيا حلقيا ، أو عند استبدال أحد الحموض المشابهة بحمض التروبيك والمذكورة انفا فاننا نحصل على ايسترات اغوال امينية جديدة يمكن ان يكون لها التأثيرات نفسها • نذكر من هذه الايسترات المركبات التالية :

بروموز البيبنزولات Bromure de Pipenzolate

(Piptal)



pipenzolate

البنيـة :

هي عبارة عـن ايستر لحمض البانزيليك Acide Benzilique والغول الاميني ايتيل ـ بيبير يديول ـ ٣ •

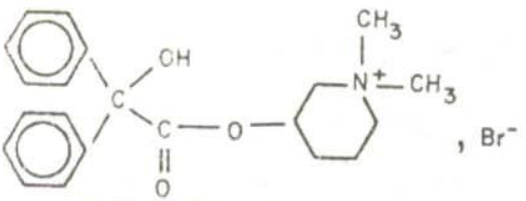
يستعمل هذا المركب بشكل ملح امونيوم رباعي •

الاستعمـال :

يتمتع البيبنزولات بتأثيرات الاتروبين المحيطية • يستعمل بالمشاركـة مـع أدوية القرحة المعدية أو الاثنى عشرية ، وفي معالجة التشنجات الحشويـة ويعطى بمقدار (٥ ـ ٢٠) ملغراما يوميا عن طريق الفم •

برومور الميبنزولات Bromure de Mepenzolate

(Cantil)



mépenzolate bromure
(Cantil*)

البنيـة :

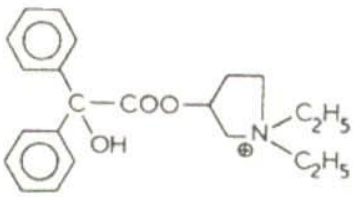
عبارة عن ايستر لحمض البانزيليك والغول الاميني ميتيل-١ بيبيريدينول-٣ يستعمل بشكل ملـح امونيوم رباعي ، ولا يختلف عـن المركب السابق إلا بطبيعة الجذر المتبادل على آزوت نواة البيبيريدين فهو هنا جذر ميتيل بدلا من جذر الايتيل في المركب السابق •

الاستعمـال :

يستعمل كما جاء في المركب السابق مسكنا لالام التشنجات الحشوية ويعطى بمقدار (٧٥ ــ ١٥٠) ميلغرامات في اليوم عن طريق الفم موزعة على عدة جرعات•

برومور البنزيلونيوم Bromure de Benzilonium

(Portyn)



benzilonium

البنيـة :

عبـارة عـن ايستر لحمـض البانـزيليك والغـول الاميني : ايتيل ــ ١ هيدروكسي ــ ٣ بيروليدين ، يستعمل بشكل ملح أمونيوم رباعي •

الاستعمـال :

يستعمل بالمشاركة مع أدوية القرحة المعدية أو الاثنى عشرية وفي معالجة آلالام التشنجات الحشوية • يعطى في بداية المعالجة بمقدار (٣٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم موزعة على ثلاث جرعات ، ثم يمكن زيادة المقدار حسب الحاجة ، حتى (٦٠ ــ ٧٠) ملغ في اليوم •

٣ ــ ايسترات اغوال امينيه اليفاتية Estèrs d'amino-alcools aliphatiques

يوجد العديد من هذه المركبات نذكر منها :

اديفينين Adiphenine

Adiphénine
Trasentine

البنيـة :

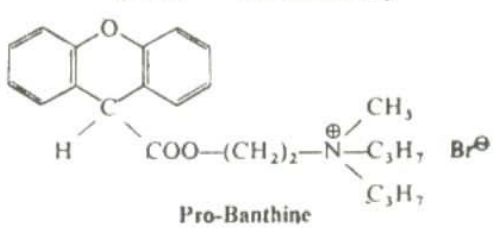
ايستر لحمض الـدي فينيل اسيتيك وللغـول الاميني : دي ايتيل امينو ايتانول • يستعمل بشكل ملح كلوريدرات •

الاستعمـال :

يتمتع الاديفينين بتأثيرات الاتروبين المحيطة ولكن بصورة اضعف ، وبتأثير مباشر مضاد للتشنج وبتأثير مخدر موضعي • يستعمل مسكنا لآلام التشنجات الحشوية ويعطى بمقدار (٥٠ ــ ١٥٠) ملغ في اليوم عـن طريق الفم أو حقنا في العضـل •

بروبانتيلين Propantheline

(Pro - Banthine)



Pro-Banthine

البنيـــة :

ايستر لحمض كسانتين كاربوكسيليك وللغول الاميني : مضاعف ايزوبروبيل امينو ايتانول • يستعمل بشكل ملح امونيوم رباعي •

الاستعمـــال :

يتمتع البروباتيلين بتأثيرات الاتروبين المحيطية • ويستعمل ، بالمشاركة مع أدوية القرحة المعدية والاثنى عشرية، مضادا لتشنجات جهاز الهضم ، ويعطى بمقدار (١٥ ــ ٤٥) ملغ يوميا عن طريق الفم قبل الطعـــام • ويمكن ان يعطى حقنا في العضل • يستعمل ايضا في حالة التهاب المعـــدة الحاد والمزمن ومسكنا لتشنجات الطرق الصفراوية والبولية •