



السلام عليكم

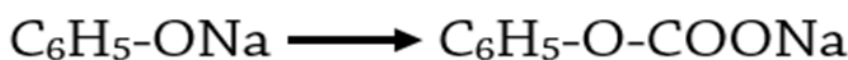
المحاضرة السابقة كانت بمثابة أساس لنا، لتبين كيف ندرس المركبات الدوائية من وجهة نظر الكيمياء الصيدلانية، وسنكمل في هذه المحاضرة الحديث عن المسكنات التي تتضمن مشتقات حمض الصفصاف وخصائصها. شدو الهمة لنبلش

كيفية الحصول على حمض الصفصاف

✓ قديماً كان يستحصل طبياً باستخلاصه من لحاء وقشور أشجار الصفصاف.

✓ صناعياً، يصنّع وفق طريقة Kolb كما يلي:

✓ تمرير غاز CO_2 على فينات الصوديوم C_6H_5ONa بدرجة حرارة أقل من $90^\circ C$ ، وعندما تستهلك كمية الغاز يتشكل فينيل كربونات الصوديوم $C_6H_5-OCOONa$.



✓ نسخن فينيل كربونات الصوديوم تحت ضغط الـ CO_2 بدرجة حرارة بين $140^\circ C$ - $130^\circ C$ فتحدث عملية تصاوغ Isomerization ، ويتحول فينيل كربونات الصوديوم إلى ساليسيلات الصوديوم.



✓ ثم يتم تحرير حمض الصفصاف من هذا الملح بإضافة حمض معدني.



- وكما ذكرنا سابقاً لم يعد يستخدم حمض الصفصاف داخلياً لألم الرثية كونه خرس، واقتصر استخدامه خارجياً كمطهر ومضاد عفونة.
- اكتسب خواصه المطهرة من زمرة الفينول.
- أما خواصه المضادة للجراثيم والفتور من الزمرة الكربوكسيلية.

تذكرة



يعاير حمض الصفصاف بإحدى الطرق التالية:

حمض - أساس في وسط لامائي.

ملح لحمض الصفصاف - أساس في وسط مائي (بالرجوع).

مقياس البروم حيث :

نقوم بإضافة مزيج من برومات وبروميد البوتاسيوم، فيتحرر البروم آنياً ويتثبت على الحلقة العطرية كميّاً، ثم نعامل الفائض من البروم بـ يوديد البوتاسيوم فيتحرر اليود الذي يعاير بـ تحت كبريتيت الصوديوم.

GC- HPLC- UV

عندما ندرس أي مركب دائماً ننطلق من مركب يدعى المركب الأم وهكذا ننطلق من حمض الصفصاف الذي لم يعد يستخدم بسبب آثاره الجانبية، ولكن وجدت مجموعات تنتمي له دُعيت بالمجموعات الساليسيلية، تمتلك نفس الخواص العلاجية، وقد تكون هذه المركبات أكثر فائدة بآثار جانبية أقل

لن سنبدأ الآن بدراسة مشتقات حمض الصفصاف ...

"صفصات الصوديوم sodium salicylate"

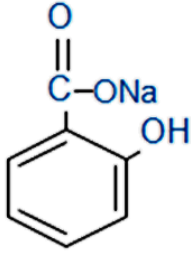
ملح معدي لحمض الصفصاف نحصل عليه من من تفاعل حمض الصفصاف + فحمات الصوديوم.

يتمتع بنفس التأثير الفارماكولوجي لحمض الصفصاف تماماً، لأنه يتشرد عند وصوله للمعدة ويعطي حمض الصفصاف، وبالتالي لهما نفس الامتصاص ونفس الآثار الجانبية





يختلف عن حمض الصفصاف بالخصائص الفيزيائية من جهة الانحلالية، فصفصات الصوديوم **ملح منحل بالماء** ويعاير **معايرة مباشرة** في وسط مائي.



✓ الصفات الكيميائية:

تجمع بين حمض الصفصاف والصوديوم.

✗ الصفات الفيزيائية:

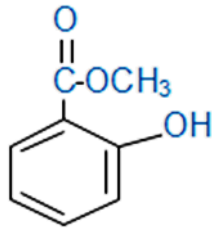
بلورات إبرية أو مسحوق ناعم عديم الرائحة ذو طعم حمضي، ينحل بالماء والغول ولا ينحل بالإيتر.

✗ الاستخدام:

لم يعد يستخدم لألم الرثية كونه مخرش واقتصر فقط خارجياً.

لهـ هـلاً لح نجرب نضيف جذر عضوي بدل الصوديوم الذي أضفناه في صفصات الصوديوم ☺

صفصات المثيل methyl salicylate " (استر)



نحصل عليه من أسترة حمض الصفصاف مع الغول الميثيلي.

✗ الصفات الكيميائية:

تجمع بين حمض الصفصاف والميثانول.

✗ الصفات الفيزيائية:

سائل ذو رائحة واخزة (هالم)، عديم اللون ، قليل الانحلال بالماء، ينحل بالغول والإيتر.

✗ الاستعمال:

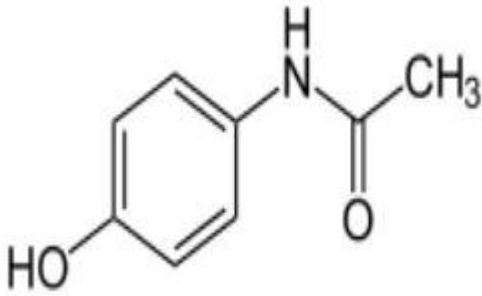
- لا يؤخذ داخلياً، لأن هذا المركب يتحول عند الاستقلاب إلى حمض صفصاف و ميثانول -CH₃
- OH ، وكما نعلم الميثانول مركب سام يؤذي العصب البصري.
- يستخدم خارجياً كحمض الصفصاف.

■ ملاحظة: معظم الاسترات سائلة ولها رائحة مميزة، وقسم منها صلب





نظراً لاقتصار استخدام المركبات السابقة خارجياً، كان لابد من تعديل آخر على حمض الصفصاف، وهو إضافة مجموعة عضوية غير CH_3 ولتكن بارا استيل امينو فينول (الباراسيتامول)، فيصبح لدينا مركب السالوفين.



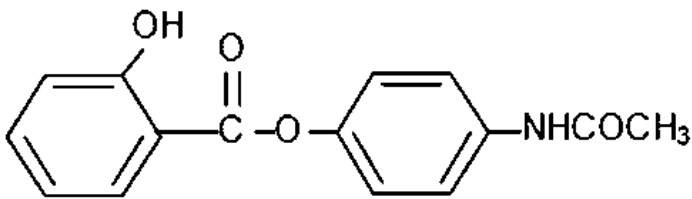
بارا استيل
امينو فينول

"سالوفين salophen" سالييلات بارا استيل امينو فينول

وهو استر لحمض الصفصاف مع بارا استيل امينو فينول (باراسيتامول)

الخصائص الكيميائية

مبدأ الاصطناع:



أسترة حمض الصفصاف مع الباراسيتامول.

ذاتية المركب:

نستطيع الكشف عن السالوفين من خلال الكشف عن المجموعات التي يحتويها:

(١) نفاعل المجموعة الفينولية مع فوق كلور الحديد

(٢) نفاعل الحلقة العطرية تفاعلات تبادل (سلفنة وهجنة ..)

(٣) بحلقة الرابطة الاستيري ينتج لدينا حمض الصفصاف الذي يكشف عنه بكافة الطرق التي ذكرناها سابقاً الخاصة بهذا الحمض.

(٤) إرجاع الرابطة الأميدي فنحصل على أمين عطري حر ثم نقوم بتفاعل ديازة (تفاعل لوني).

المعايرة:

١ - مقياس حمض - أساس في وسط لامائي.

٢ - مقياس البروم.

٣ - UV - HPLC - GC

٤ - إرجاع الرابطة الأميدي ليعطي أمين عطري حر ← نجري تفاعل ديازة ملونة.

٥ - حلقة المركب ليعطي حمض الصفصاف الذي يعاير كما ذكرنا سابقاً.



الخصائص الفيزيائية

مركب صلب لونه أبيض، عديم الرائحة، وزنه الجزيئي مرتفع إلى حد ما، كثافته أعلى من الماء محب للدسم، كاره للماء، انحلاله ضعيف بالماء، ينحل بالمحلات العضوية.
PH حمضي ضعيف لأنه مركب فينولي ولكن أقل حموضة من حمض الصفصاف.

الخصائص الفارماكولوجية

⑤ مركب حمضي ضعيف امتصاصه بالمعدة ضعيف ((ضمن الوسط الحمضي القوي يحدث إمالة للمركب ويخربه، وضمن الوسط الحمضي الضعيف تأخذ المعدة كمية قليلة من المركب وتمتصه)).

معظم الأدوية تفضل

امتصاصها عند $PH = ٨,٢$

في الأمعاء الدقيقة

⑤ جيد الامتصاص بالأمعاء ((ضمن وسط $PH=١٣$

يحصل تخرب، وضمن $PH=٩$ يحصل تشرد))، يمتص ٥٠٪ تقريباً من الدواء في الأمعاء عند $PH=٨$.

⑤ يدخل للكبد الذي يستقلب المركب (عملية إمالة) ويحوله إلى حمض الصفصاف + باراسيتامول ويضخهم إلى الدم ليعملا كمسكنات للألم.

- يعطى هذا الدواء بحذر عند الأطفال، وعند مرضى الكبد والكلى لأن الباراسيتامول يستقلب مرة ثانية إلى مركبات سامة وهي:
- ١- مشتقات استياناليد ٢- مركبات انيلين

👉 وبما أن امتصاص المركب جيد في الأمعاء لذلك تكون جرعته عادية تقريباً بين ١٠٠٠-٥٠٠ mg (الأرقام ليست للحفظ) وليست كجرعة حمض الصفصاف الذي يتطلب ٥ g تقريباً ليعطي التأثير المسكن.



سؤال طرحه الدكتور:

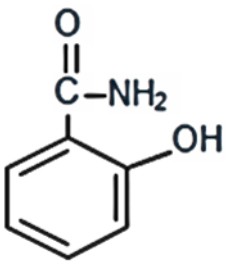
سالفين

- A. يمتص في الأمعاء الدقيقة . صح
 B. جرعة بين ١٠٠٠ - ٥٠٠ mg . صح
 C. لا يعطى للأطفال . صح (لأنه يعطي بحذر شديد جداً)
 D. سميته قليلة . صح (بالنسبة للأشخاص العاديين الغير مرضى)
 E. يمتص بالمعدة كثيراً . خطأ
 F. يعطى لمرضى القصور الكبدي . خطأ

" الساليسيلاميد Salicylamide "

في هذا المركب تم إزالة المجموعة الحمضية نهائياً
 واستُبدلت بمجموعة أميدية.

الخواص الفيزيائية



١. مركب صلب، أبيض اللون، له خواص حمضية ضعيفة (PH قريب من ٥,٥).
 ٢. قليل الانحلال في الماء، لكن انحلاله أفضل من السالفين.
 ٣. وزنه الجزيئي غير مرتفع (أقل من السالفين) وبالتالي امتصاصه أفضل.
 ٤. درجة انصهاره قريبة من حمض الصفصاف،

الخواص الكيميائية

٢ مبدأ الاصطناع:

يصنّع الساليسيلاميد بتحويل حمض الساليسيك إلى مركب أميدي.

٢ الذاتية:

- ١- نكشف عن الوظيفة الفينولية بالطرق التي ذكرناها سابقاً.
 ٢- تفاعلات الاستبدال على الحلقة العطرية.
 ٣- إرجاع المركب فيتحول لأمين عطري أولي ونجري تفاعلات الديأزة الملونة (نوعي).



المعايرة:

١- ديازة

٢- مقياس البروم واليود.

٣- UV, HPLC

عند معايرة أي مركب يجب أن يكون هذا المركب منحل في الوسط الذي نعاير فيه ولهذا نعاير الساليسيلاميد بوسط لا مائي (أغوال / حمض الخل ..)

سؤال:

يعاير الساليسيلاميد بـ:

A. ديازة

B. مقياس البروم

C. حمض - أساس بوسط لامائي

D. معايرة لونية مع فوق كلور الحديد × خطأ، لأنه تفاعل الوظيفة الفينولية مع فوق كلور الحديد تفاعل (أكسدة- إرجاع)، وتفاعلات الأكسدة والإرجاع تعطي ألوان غير ثابتة.

(((هاااا)))

المركب يستخدم كمسكن ألم وعلى الرغم من أنه يمتص بشكل جيد لكن أقتصر استخدامه خارجياً فقط لأنه يستقلب إلى مركب يحوي أمين حر (هيدروكسي أنيلين) وهو مركب سام جداً.

إلى الآن لم نصل إلا إلى مركب واحد يستخدم داخلياً وهو السالوفين.

الآن سنلقي المجموعة الكربوكسيلية كما هي ونجري تغييرات على المجموعة الفينولية

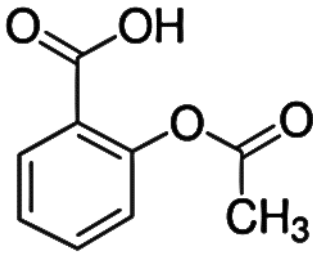


الاسبرين aspirin " أستيل سالسيك أسيد"

الخصائص الكيميائية

❖ مبدأ الاصطناع:

يحضر بإضافة مجموعة استيل إلى حمض الصفصاف وذلك بمفاعله مع (حمض الخل / كلور استيل / بلا ماء حمض الخل).



❖ الذاتية:

❑ نكشف عن المجموعة الكربوكسيلية بالطرق التالية:

✓ أسترة

✓ تحويل المجموعة الكربوكسيلية إلى مجموعة أميدية.

✓ نفاعلها مع قلوي تعطي ← ملح منحل.

❑ أما المجموعة الاستيرية فنجري عليها عملية حلمهة فتعطي:

✓ حمض الخل (له رائحة مميزة).

✓ حمض الصفصاف نكشف عنه بالطرق التي ذكرناها (كمفاعلة الـ OH مع فوق كلور الحديد).

❖ المعايرة:

١- معايرة حمض - أساس (بالرجوع)

حيث نضيف كمية زائدة ومحددة من NaOH ، جزء منها يتفاعل مع الأسبرين، والجزء الفائض يعاير بمحلول معاير من HCl.

٢- UV

٣- مقياس البروم.

■ سؤال:

يعاير الاسبرين بـ:

✓ A. UV

✓ B. بروم

✓ C. حمض - أساس بالرجوع

✓ D. ترسيب . ×

الخصائص الفيزيائية

مركب صلب وزنه الجزيئي مرتفع إلى حد ما، عديم اللون، يمتص الضوء في مجال الـ UV ، وزنه ودرجة انصهاره وغليانه أعلى من حمض الصفصاف، قليل الانحلال في الماء لأنّه يحوي مجموعات كارهة للماء ((انحلاله أقل من حمض الصفصاف)). الـ PH الخاص به حمضي

(((H)))

كلما كان المركب يحوي مجموعات كارهة للماء كلما كان امتصاصه من قبل النسيج أكثر لأن طبيعة الأنسجة دسمة والاسبرين يمتص بشكل أكبر من حمض الصفصاف لأنه يحوي مجموعات كارهة للماء أكثر \Rightarrow جرعته أقل.

الخصائص الفارماكولوجية

عندما يصل الاسبرين للمعدة يمتص بشكل قليل.

عند وصوله للأمعاء قسم منه يتخرب، وقسم منه يمتص بشكله الاستري ((امتصاصه أفضل من حمض الصفصاف لأنه أكثر حياً للدسم)).

عند وصوله للكبد يتحلّمه، ويعطى حمض الخل + حمض الصفصاف،

 ينتقل للدم معطياً تأثيرات حمض الصفصاف.

وهذا النوع من الأدوية يدعى بـ **Pro-Drugs** **الأدوية** **طلائع**

الاستعمال والجرعة:

(استعمالات المركبات السالسيية بشكل عام)

١- مسكن للألم من خلال تأثيره على البروستاغلاندين.

٢- خفض حرارة من خلال تأثيره على الوطاء Hypothalamus.

٣- مضاد تكديس الصفائح (حتى ٢٠٠ mg).

٤- مضاد لتركيز حمض البول.

٥- مضاد التهاب جرعة (٢ g).

٦- مضاد أكسدة ومضاد سرطان، الجرعة بين (٥, ١٠ - ٤) غ وتعمد على الاستعمال.

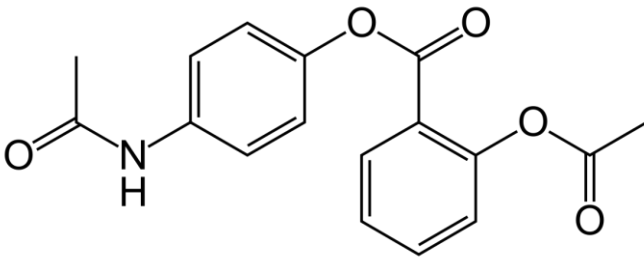


❖ مضادات الاستطابات:

- ١- لا يعطى في حالة القرحة والنزوفات الدموية.
- ٢- يعطى بحذر عند مرضى الربو ومرضى الدم.
- ٣- لا يُجمع مع مميعات الدم أو الهيبارين ومضادات الالتهاب الأخرى.
- ٤- لا يعطى بجمعه مع الكورتيزون.
- ٥- يطيل زمن الحمل.

" بنوريلات Benorilate "

في هذا المركب تمت استرة الوظيفتين (الكربوكسيلية والفينولية) في حمض الصفصاف.



❖ مبدأ الاصطناع:

باراسيتامول + اسبرين ← بنوريلات

❖ ذاتية المركب:

- ١- UV
- ٢- تفاعلات تبادل على الحلقة.
- ٣- عند الحلمة يعطي حمض صفصاف/ حمض خل/ باراسيتامول، يكشف عنها بالطرق المذكورة سابقاً.

له نفس خصائص السالوفين الفيزيائية

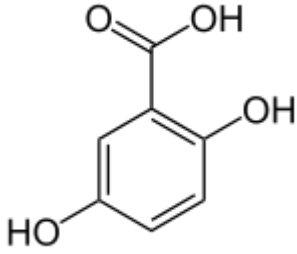
❖ الخصائص الدوائية:

- ⊗ يمتص بشكل جيد في الأمعاء بشكل أفضل من السالوفين، لذلك جرعة أقل.
- ⊗ يتحلله بالكبد ليعطي باراسيتامول + اسبرين ← حمض الصفصاف
- ← حمض الخل
- ⊗ مسكن جيد للألم.



للم والآن ننتقل لمركبات تثبت مجموعة ال-OH و COOH ، ونجري التعديلات على الحلقة

"حمض الجانتزيك gentisic acid"

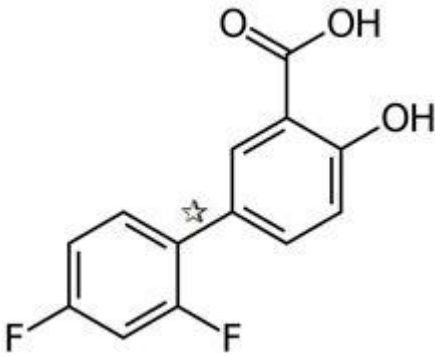


➤ هو عبارة عن مستقلب لحمض الصفصاف

➤ عند طرح حمض الصفصاف من الجسم يطرح على شكل حمض الجانتزيك.

➤ مجموعة OH الزائدة في الموقع بارا زادت حموضة المركب وانحلاليته، لكن بالمقابل يقل امتصاصه لذلك يعامل مثل حمض الصفصاف

"ديفلونيزال Diflunisal"



💧 مركب منحل بالدمس ⇐ امتصاصه جيد ⇐ جرعة أقل.

💧 صعب الاستقلاب في الكبد، له آثار جانبية كثيرة ك مرخي عضلي، لذلك استخدم خارجياً بشكل محلول لالتهاب اللثة.

💧 نلاحظ أن المركب يحوي ذرتي فلور لذلك استخدم في معاجين الأسنان.

(هااام) لا يستقلب لحمض الصفصاف بسبب كون الرابطة ☆ رابطة مشتركة قوية لا تفصم بسهولة

♥ إلى هنا نكون قد أنهينا الحديث عن الساليسيلات ومشتقاتها نلتاكم في رحلة جديدة ☺





فقرة الكريات البيضاء لبلمعة الأخطاء

في شغلتين سهينا عنن بالمحاضرة الي قبل ☹ جيبو المحاضرة لنزبطن سواا
✓ الصفحة ٣

المقصود ب كلمة E: Extraction إطراح الدواء وليس بمعنى استخلاصه.
✓ الصفحة ٧ :

إضافة: تفاعل حمض الصفصاف مع ماءات الكالسيوم هو تفاعل وصفي مميز لحمض الصفصاف
حيث يشكلان راسب غير منحل .

إلى هنا نصل واياكم إلى ختام محاضرتنا أملين أن تنال اعجابكم....
دمتم بخير.....

