

۶۱۳۸

شماره پایان نامه ۱۶۱۴

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

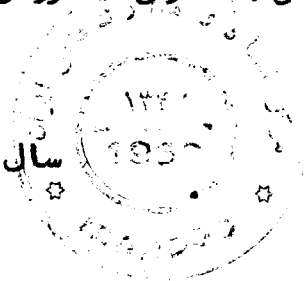
برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع: سنتز بیحس کننده های موضعی جدید از گروه استانیلید

استاد راهنما: جناب آقای دکتر ایرج لاله زاری

نگارش: ادمون نیک روش

سال تحصیلی ۴۷ - ۱۳۴۸



تقدیم به :

جناب آقای دکتر ایرج لاله زاری استاد
دانشمند شیمی آلی که مراد تمام دوران —
تحصیل در دانشکده راهنما بوده اند
و در تهیه و تنظیم این رساله از هیچگونه
راهنمایی و کمک علمی دریغ نفرموده اند .

تقدیم ہے :

خانم دکتر گل گلاب .

تقدیم ہے :

دکتر شفیمی کہ از ہیچگونہ راہنمائی و کمک علمی

در پیغ فرمودہ اند .

تقدیم ہے :

دکتر فرانکو

تقدیم به :
هیات محترم قضات

تقدیم به :
دانشجویان دانشکده داروسازی

فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۱	مقدمه
۳	تاریخچه
۴	طرق مختلف ایجاد بیحسی بو سیله داروهای بیحس کننده موضعی
۵	مکانیسم عمل فارماکودینامی " " "
۷	عمل داروهای بیحس کننده موضعی موقعی که داخل بافت تزریق میشود
۸	اثر داروهای بیحس کننده موضعی بر روی الیاف عصبی
۱۱	عواملی که در سمیت داروهای بیحس کننده موضعی موثراند
۱۱	روش های آزمایش سمیت عمومی بدن که در اثر مصرف داروهای بیحس کننده موضعی بوجود میآید .
۱۲	بکار بردن روشها و نکات لازم جهت جلوگیری از سمیت
۱۳	ساختمان شیمیائی داروهای بیحس کننده موضعی
۱۴	آلکلهائی که خاصیت بیحس کننده موضعی دارند
۱۴	استرهای که " " " "
۱۷	جسدول مقایسه چند داروی بیحس کننده موضعی
۱۹	داروهای متفرقه ای که خاصیت بیحس کننده موضعی دارند

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۲۱	سنتز اولین ترکیب بیحس کننده موضعی
۲۱	طرق مختلف سنتز ترکیبات بیحس کننده گروه استانیلید
۲۵	سنتز مواد اولیه
۲۶	سنتز ترکیبات واسطه شامل :
۲۶	تهیه N بنزیل انیلین
۲۷	ارتوفلوروانیلین " N "
۲۸	متافلوروانیلین " N "
۲۹	پارافلوروانیلین " N "
۳۰	سنتز مواد جدید
۳۰	سنتز N بنزیل N فنیل کاب-واستامید
۳۱	ارتوفلوروفنیل لکرواستامید N " N "
۳۱	متافلوروفنیل " " N " N "
۳۲	پارافلوروفنیل " " N " N "
۳۲	تهیه داروهای بیحس کننده موضعی جدید
۳۳	جدول داروهای سنتز شده در آزمایشگاه شیمی [آی]
۳۴	سنتز N بنزیل N فنیل دی متیل آمینواستامید

صفحه	موضوع
۳۴	سنتز N بنزیل N فنیل دی اتیل آمینه استامید
۳۵	پیپریدینواستامید " N " N "
۳۵	" مروفولینو " N " N "
۳۶	" پیرولیدینو " N " N "
۳۷	ارتوفلوروفنیل دی متیل آمینواستامید N " N "
۳۷	ارتوفلوروفنیل دی اتیل آمینواستامید N " N "
۳۸	ارتوفلوروفنیل پیپریدینواستامید N " N "
۳۹	" مورفولینو " " N " N "
۳۹	" پیرولیدینو " " N " N "
۴۰	متا فلوروفنیل دی متیل آمینواستامید N " N "
۴۱	" اتیل " " N " N "
۴۱	" پیپریدینو " " N " N "
۴۲	" مروفولینواستامید " " N " N "
۴۳	" پیرولیدینواستامید " " N " N "
۴۳	پارا فلوروفنیل دی متیل آمینواستامید N " N "
۴۴	" اتیل " " N " N "

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۴۵	سنتز N بنزپیل N پمارا فلوروفنیل پیپرید ینواستا مید
۴۵	مورفولینواستا مید " " N " N "
۴۶	پیرو لید ینواستا مید " " N " N "
۴۷	خصوصیات یک بیحس کننده موضعی ایده آل
۴۸	انواع بیحسی موضعی
۴۸	انتخاب حیوانات مطلوب جهت تست داروهای بیحس کننده موضعی
۴۹	روش انجام تست های بیحسی موضعی
۵۰	آزمایش فارما کولوژی داروهای سنتز شده در آزمایشگاه شیمی آلی
۵۱	فرم آزمایش چند داروی بیحس کننده موضعی
۵۴	خلاصه و نتیجه
۵۷	خلاصه بزبان انگلیسی
	منابع و مآخذ

هدف از تحقیقات در شیمی آلی در درجه اول بدست آوردن ترکیبات شیمیائی

جدید و در درجه دوم تعیین اثرات دارویی آنها میباشد.

برنامه اصلی، سنتز ترکیبات جدید از گروه استا نیلید بود ولی در عمل به علت

مشاهده اثرات دارویی قابل توجه تصمیم به انجام آزمایشات فارماکولوژی این سری

ترکیبات نیز گرفته شد.

این سری ترکیبات که برای اولین بار ساخته شد شامل ۲۴ ترکیب جدید

است که برای ۲۰ ترکیب آن میتوان اثرات بیحس‌کنندگی موضعی پیش‌بینی نمود.

باتوجه به مجلات شیمی و فارماکولوژی بین‌المللی ملاحظه میشود که تحقیقات

در این رشته اهمیت فراوان داشته و محققان زیادی در این رشته دائماً مشغول کارند

باوجود این تاکنون داروی بیحس‌کننده موضعی ایده آلی ساخته نشده است و از بین

صدها دارو از این دسته که مورد رسیدگی و ملاحظه فارماکولوژیست‌ها قرار گرفته

فقط تعداد معدودی از آنها مورد توجه قرار گرفته اند.

ترکیباتی که در آزمایشگاه شیمی آلی سنتز شد از نظر فرمولی شباهت نزدیک

به گزیلوکائین دارند که اثرات بیحس‌کنندگی موضعی آن آشکار است.

آزمایشات فارماکولوژی که بر روی این سری ترکیبات باتوجه به امکانات و مقدورات

موجود انجام گرفت نشان داد که چند دارو از این سری دارای اثرات بی‌حس‌کنندگی
موضعی بوده و حتی اثرات بعضی از آنها از کواکائین که بعنوان استاندارد بکار می‌رود
نیز بیشتر است.

در خاتمه وظیفه خود میدانم که از جناب آقای دکتر ایرج لاله زاری استاد محترم
رشته شیمی آلی دانشکده داروسازی که سنتز ترکیبات و تنظیم این رساله تحت نظیر
مستقیم ایشان صورت گرفته صمیمانه سپاسگزاری نمایم. *

تاریخچه:

- (I) NIEMANN در سال ۱۸۶۰ متوجه شد که آلكالوئید بی‌نام کوکائین وقتی روی زبان قرار می‌گیرد یک حالت بیحسی ایجاد مینماید و
- VON ANREP در سال ۱۸۷۹ کشف کرد که تزریق زیرجلدی محلولی حاوی کوکائین ایجاد یک حالت بیحسی در محل تزریق مینماید
- گرچه VON ANREP حدس زد که این عمل ممکن است ارزش سودمندی داشته باشد ولی حاصل این حدس و ایده برای KARL KOLLER باقی ماند و او متوجه واقعیت و ارزش این عمل شد و مطالعات KOLLER را میتوان در حقیقت پایه و اساس مطالعات پزشکی در مورد بیحس کننده های موضعی دانست.
- چند هفته بعد HALSTEAD در ایالات متحده آمریکا شروع به جستجو و رسیدگی نمود و نتیجه گرفت این دارو باعث قطع انفلوی عصبی میگردد.
- بعد از ۶ سال که از استعمال دارو گذشت FOLK در سال ۱۸۹۰ -
- ۱۷۶ مورد سمیت که در ده مورد توأم با مرگ بود گزارش داد.
- بالاخره در سال ۱۹۰۴ EINHORN پروکائین (نووکائین) را با سمیت کمتر معرفی نمود و در نمای وسیعی برای سنتز داروهای جدید نمایان نمود.

طرق مختلف ایجاد بیحسی بوسیله داروهای بیحس‌کننده موضعی (2)

داروهای بیحس‌کننده موضعی را از نظر طریقه ایجاد بیحسی ممکنست به سه گروه کلی

تقسیم نمود :

- ۱ - آنهائیکه با ایجاد سرما باعث بیحسی میشوند مثل اترو اتیل کلراید و غیره .
- ۲ - بعضی از سموم پروتوپلاسمیک مانند آکونیت و آکو نیتین .
- ۳ - آنهائیکه اثرشان کاملاً روی اعصاب حسی مخصوصاً انتهای این اعصاب است
مثل کوکائین و دسته بزرگی از داروهای سنتتیک .

داروهای دو دسته (۱) و (۲) امروزه مصرف نمیشوند ولی داروهای دسته سوم

مصرف فراوان دارند لازم به تذکر است که امروزه برای بعضی از انواع آنها سانرها و بعضی از

داروهای ضد هیستامین اثرات لوکال آنستزیک قائل شده اند .

(3) مکانیسم واقعی اثر داروهای دسته سوم روی رشته های عصبی عبارتست از -

قطع جریان عصبی فقط در موضع است و این قطع در هر قسمت از نرون چه در آکسون و چه در

دندریت یا تنه های عصبی ممکنست پیش آید ولی هنوز این موضوع روشن نشده که آیا این اثر

بصورت قطع عصبی عضلانی است یا قطع گانگلیو نیک . اکنون برای اطلاع بیشتر

در این مورد و احیاً نادرک مکانیسم باید بچند نکته توجه نمود :

۱ - اندازه رشته : رشته های کوچکتر (حسی یا حرکتی) قبل از رشته های بزرگ

تحت تأثیر این داروها قرار می‌گیرند این حالت منحصر^۶ ارتباط با اندازه رشته عصبی داشته و مربوط به ترکیب شیمیائی آن نیست.

۲ - رشته های عصبی میلین دار: رشته های عصبی بدون میلین زودتر از رشته

های عصبی میلین دار تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

۳ - زمان تماس: تماس طولانی باعث نفوذ بیشتر و زیاد شدن غلظت دارو در

عصب میشود.

۴ - زمان تأخیر: زمان نیست در فاصله لحظه اثر دارو و ایجاد قطع انفلوی و این

زمان بوسیله داروهای مؤثر طولانی میشود.

۵ - افزایش گرما: اثر دارو را افزایش میدهد.

۶ - عوامل تقویت کننده: داروهای غیر بیحسی وقتی که با عوامل پورین ها (کافئین

تئوبرومین و غیره) رنگ ها (متیلن بلو) پروتئین ها (البومین و گلوبولین و غیره)

یون ها (پتاسیم و کلسیم) عوامل الکلی (کرینات ها و بی کرینات ها) همراه باشند بدرجات

مختلف اثر این داروها را زیاد میکنند.

بطور کلی مکانیسم عمل فارماکودینامی داروهای بیحس کننده موضعی را در سه قسمت میتوان

خلاصه کرد:

الف - این داروها موجب نقصان و بعضی اوقات حذف کامل قابلیت تحریکی و هدایت

عصبی میشوند (که با اندازه گیری رثوباز و کروناکسی معلوم میشود)

ب - این داروها موجب وقفه سنتز سیترات و کاهش تنفس سلولی میشوند .

ج - این داروها موجب وقفه تمام اعمال حسی و حرکتی اعصاب محیطی میشوند منتهی

عمل رشته های حسی زودتر از بین میرود در صورتیکه عمل رشته های حرکتی دیرتر و با فطرت

بیشتری از بین میرود .

بطوریکه ترتیب بروز بیحسی و وقفه عمل در رشته های مختلف عصبی بقرار زیر است:

اعصاب وازو مو تود

حس درد

حس حرارت و پرودت

حس لمس

حس عضلانی و اعصاب حرکتی

ضمناً در مورد مکانیسم عمل فارماکودینامیک داروهای بیحس کننده موضعی فرضیه هائی نیز

وجود دارد که عبارتند از :

فرضیه اول - عده ای معتقدند داروهای بیحس کننده موضعی آستانه تحریک پذیری را

بر اساس تثبیت پتانسیل فشا و معانعت از خروج پتاسیم (در مقابل ورود سدیم) بالامی

برند ولی اثری روی قابلیت نفوذ عصب ندارند .

فرضیه دوم - عده ای دیگر معتقدند داروهای بیحس کننده موضعی بتوسط رقابت

باسیستم های آنزیمی روی سطح ماده گیرنده موجب وقفه عمل آنها میشود (مخصوصاً در