



## **II. Kolinergik aktiviteyi baskılayan ilaçlar (Antikolinergikler, Parasempatolitikler)**

- A. Muskarinik antagonistler
- B. Nikotinik antagonistler

---

**Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya AD

## II. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİKOLİNERJİKLER)

**Düz kas, dış salgı bezi ve kalp hücreleri** gibi efektör hücrelerin **Muskarinik tipteki** (kolinerjik) reseptörlerini bloke eden ilaçlardır. Kolinerjik reseptörlerin Nikotinik tipte olanlarını (sempatik ve parasempatik ganglion hücrelerindeki reseptörler) bloke etmezler.

Bu grup ilaçlara aynı zamanda **Anti-Muskarinik ilaçlar** adı da verilmektedir. Veziküllerden salınan **Asetilkolin ile muskarinik reseptör için yarışmalar ve dışarıdan verilen asetilkolin ve antikolinesterazların sadece muskarinik etkilerini önlerler..**

Etkilerini düz kaslar üzerinde spazm gidererek te gösterdiklerinden ayrıca **Spazmolitikler** olarak ta adlandırılırlar.

## II. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİKOLİNERJİKLER)

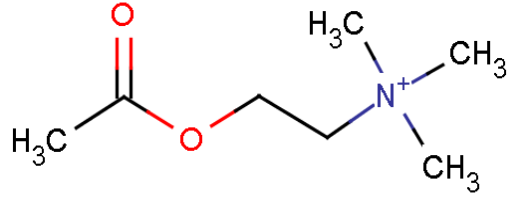
Bu bileşikler **seçici etki** gösterirler. Seçici etkilerinin nedeni, çok kesin olmamakla beraber, etki yöresine ulaşabilmeleri ile ilgilidir.

Bu ilaçlarla oluşturulan antikolinergik etki, bu bileşiklerin **asetilkolinle etkileşebilecek serbest reseptörlerin sayısını veya endojen nörotransmitterin etkinliğini azaltabilme özelliklerine** bağlıdır.

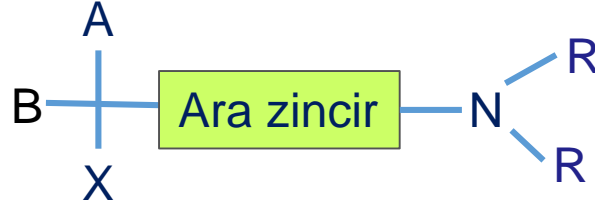
Bu bileşikler yani kolinerjik bloke edici ilaçlar, **parasempatolitikler** veya **kolinolitikler** olarak tanımlanırlar. Bu grup bileşikler iki alt sınıfta incelenecektir.

- Muskarinik Antagonistler
- Nikotinik Antagonistler

## A. Muskarinik Antagonistler



## Yapı-Aktivite İlişkileri



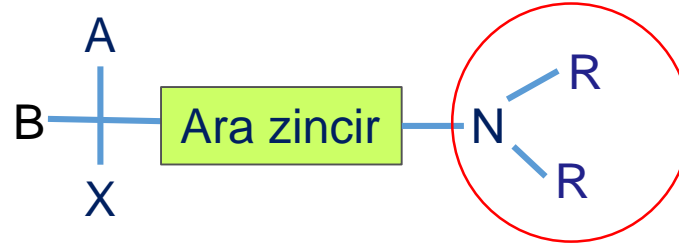
A, B: Sikloalkil, aromatik halka  
X: H, OH, CONH<sub>2</sub>

Antikolinerjik bileşikler, **asetilkoline benzerliği olan moleküller olmakla beraber, ondan farklı olarak kolinerjik reseptöre bağlanmayı kolaylaştırıcı gruplar taşırlar.**

- **Katyonik bölge:** Antikolinerjik moleküllerin, kolinerjik bölgeye bir katyonik grup (pozitif yüklü azot atomu) aracılığıyla bağlandıkları düşünülmektedir. **Yapı kuaterner olduğu zaman bağlanma direkt, azot atomu tersiyer olduğu zaman ise fizyolojik şartlarda bir protonizasyonu takiben olur.** Katyonik kafanın bazikliği arttıkça etki de artar.

## A. Muskarinik Antagonistler

### Yapı-Aktivite İlişkileri



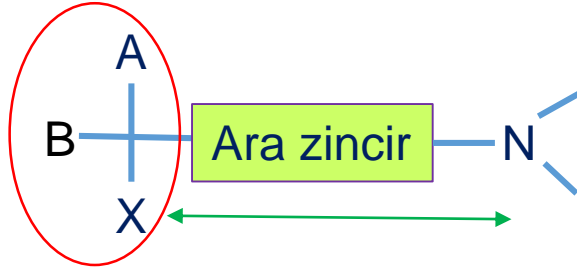
**A, B:** Sikloalkil, aromatik halka  
**X:** H, OH, CONH<sub>2</sub>

### Katyonik bölge:

- Azota bağlı alkil grupları (**R**) metilden daha büyük olabilir (agonistlerin aksine). N'a bağlı gruplar etil veya izopropil olunca etki maksimum'a çıkar ancak toksisite de artar.
- Kuaterner N yapısı halka içinde {örn.; piridin, piperidin, pirolidin vb.} olabilir.  
**Agonistler, kuaterner azot taşımak zorundayken, antagonistin azotu tersiyer veya kuaterner olabilir.** Bununla beraber, tersiyer azot atomunun reseptörle etkileştiğinde yüklü hale geldiğine dikkat edilmelidir.

## A. Muskarinik Antagonistler

### Yapı-Aktivite İlişkileri



A, B: Sikloalkil, aromatik halka  
X: H, OH, CONH<sub>2</sub>

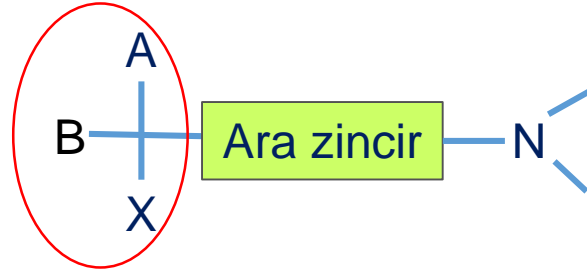
- **Hidroksil grup** : Aktivite için çok önemli olmasa da antikolinergik bileşiklerde **bir alkolik hidroksil grubunun bulunması aktiviteyi arttırmaktadır**. Bu hidroksil grubunun azot atomuna uzaklığı oldukça kritik olup reseptör yüzeyindeki elektronca zengin bölge ile hidrojen bağı oluşturarak reseptörle etkileşmesinde **önemli rol oynadığı** ortaya konmuştur.

N ile O arası **iki C** [5-7 A°] olunca etki maksimum'a çıkmaktadır.

3 Yada 4C olduğunda etki vardır ve 5-6C'a çıktıkça etki giderek azalır.

**Ara zincirde dallanma olması, etkiyi azaltmaktadır.**

## Yapı-Aktivite İlişkileri



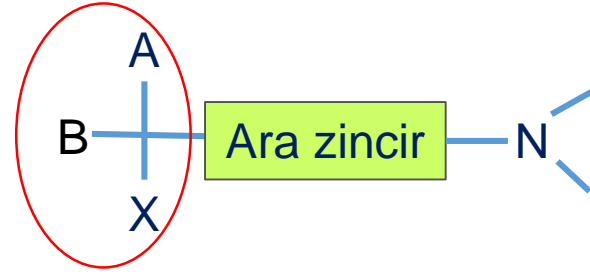
A, B: Sikloalkil, aromatik halka  
X: H, OH, CONH<sub>2</sub>

- **Esteratik grup** : Güçlü antikolinergik etkileri olan bileşiklerin çoğu, reseptöre bağlanmaya katkısı olan bir ester grubu taşımaktadırlar.

Ancak, **eter ve aminoalkol** gibi farklı gruplar taşıyan moleküllerinde antikolinergik etki göstermeleri nedeniyle ester grubunun aktivite için gerekli olmadığı ortaya konmuştur.

-

## Yapı-Aktivite İlişkileri



A, B: Sikloalkil, aromatik halka  
X: H, OH, CONH<sub>2</sub>

- **Siklik sübstitüsyon** : Hemen hemen bütün antikolinerjik bileşiklerde, en azından siklik bir grup, (fenil , tiyenil gibi) bulunmaktadır. **Aromatik sübstitüsyon genellikle, *esteri oluşturan asidik grup* ile bağlantıyı sağlamak amacı ile kullanılmaktadır.**



Hacimli asitler {Mandelik, Tropik, Benzilik vb.} etki için gereklidir. (**Çok büyük açıl grupları bulunabilir** (A ve B= aromatik veya heteroaromatik halka). Bu durum sadece asetil gruplarının kabul edilebildiği **agonistlerin tersine bir durumdur.**



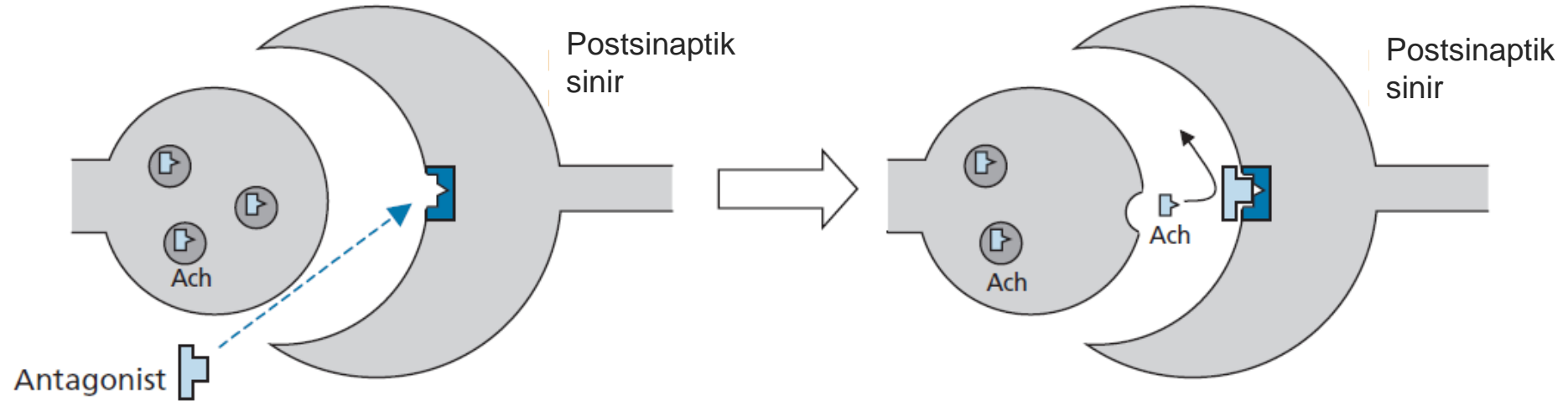
## II. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİKOLİNERJİKLER)

### A. Muskarinik Antagonistler

#### Muskarinik kolinerjik reseptörün antagonistleri

#### Muskarinik antagonistlerinin etkileri ve kullanımları

- **Kolinerjik reseptör antagonistleri** reseptöre bağlanan fakat reseptörleri aktif hale getirmeyen yani bloke eden ilaçlardır.



Reseptörü bloke etmek için bir antagonistin aksiyonu

## Muskarinik antagonistlerinin etkileri ve kullanımları

### Muskarinik antagonistlerin klinik etkileri:

- salgıların ve gastrik sekresyonların azalması
- düz kasların gevşetilmesiyle gastrointestinal ve üriner yol motilitesinin azaltılması
- göz pupillerinin dilatasyonu

### Klinik kullanımlar:

- ameliyat süresince gastrointestinal ve üriner yol faaliyetlerinin durdurulması
- oftalmik incelemeler
- parkinson hastalığının tedavi edilmesi
- antikolinesteraz zehirlenmesinin tedavisi
- hareket hastalığının tedavisi

## II. PARASEMPATOLİTİK İLAÇLAR (ANTİKOLİNERJİKLER)

### A. Muskarinik Antagonistler

---

#### Sınıflandırılmaları

1. Solanaceae alkaloidleri ve sentetik türevleri
2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar
  - Aminoalkol esterleri
  - Aminoalkol eterleri
  - Aminoalkoller
  - Aminoamitler
  - Kuaterner amin türevleri
  - Değişik yapıdaki bileşikler
  - Papaver alkaloidleri ve sentetik türevleri

# 1. Solanaceae alkaloidleri ve sentetik türevleri

İlk muskarinik antagonistler doğal ürünlerden (özellikle alkaloidler: Belladon alkaloidleri) e.e.

## Solanaceae alkaloidleri;

- **Atropin,**
- **(-)-Hiosiyamin**
- **Skopolamin**

Parasempatolitik ilaçların öncüleridir.

Bütün solanaceae alkaloidleri **bisiklik aminoalkol esterleridir.**

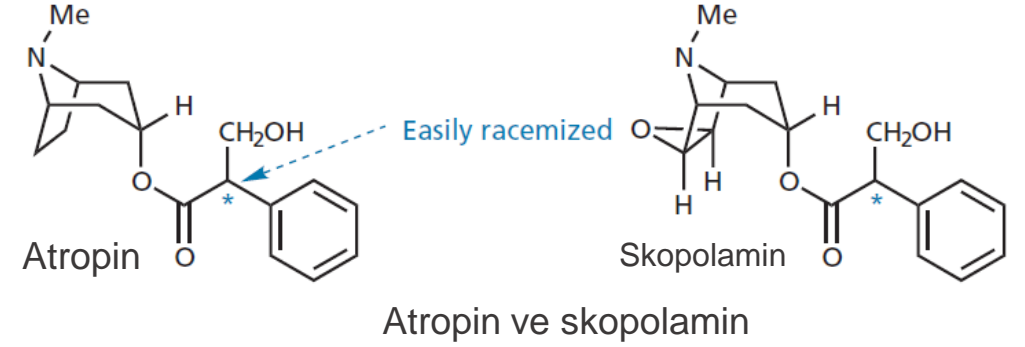
Solanaceae alkaloidleri rasemik karışımlar halinde bulunur. Bu yüzden aktivite için uygun enansiyomerin seçimi gerekmektedir.

Örn; (+)-hiosiyamin, (-)-hiosiyamine göre çok daha az aktiftir.

Solanaceae alkaloidleri antimuskarinik etkilidirler. Zayıf lokal anestezi etkileri nedeniyle hemoroidde de kullanılmışlardır. Doğrudan solunum merkezini uyarırlar.

Midriyazise yol açarlar. Antispazmodik olarak kullanımları yaygındır.

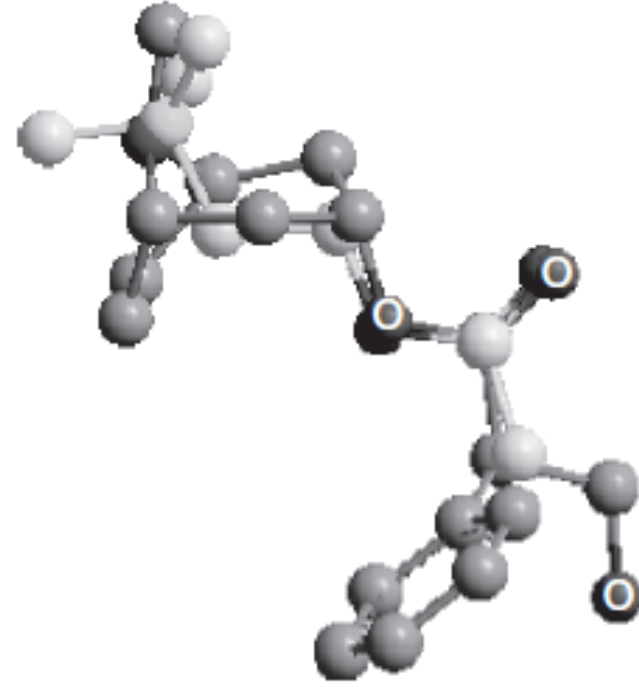
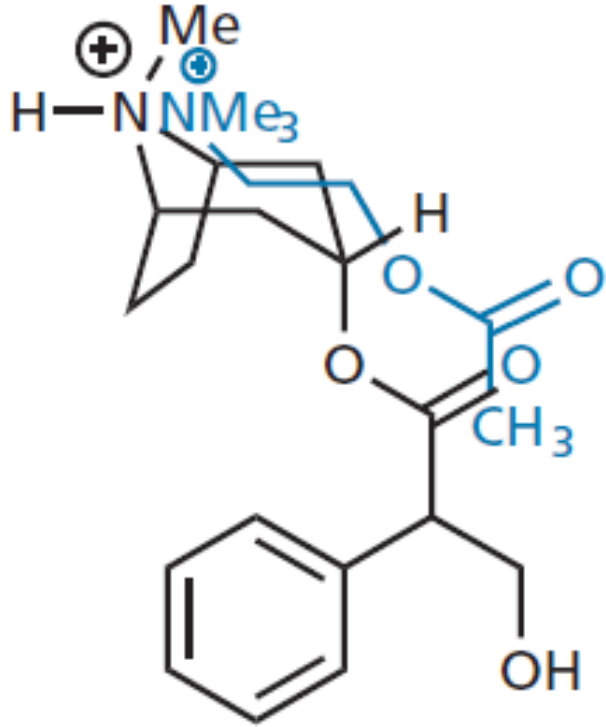
## Atropin ve Skopolamin (Hiosin)



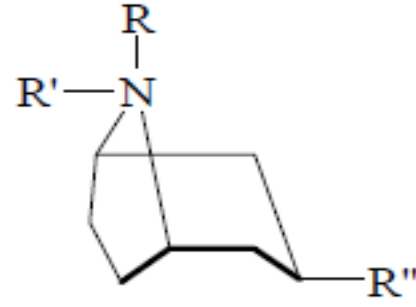
**Skopolamin;** Atropin' in epoksit türevidir.

**Atropin;** Hiosiyamin' in rasemik şeklidir (D,L – Hiosiyamin).

# Atropin

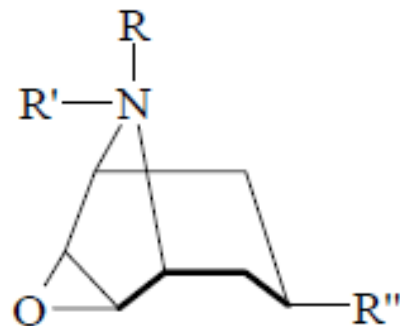


Asetilkolin iskeletinin atropin yapısı ile üst üste çakıştırılmış durumu



Tropin yapısı taşıyan alkaloidler ve sentetik türevler ;

Bileşik	R	R'	R''
<b>Atropin<sup>+</sup></b> (+/-)- $\alpha$ -(Hidroksimetil)benzen asetikasit 8-metil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il ester	-CH <sub>3</sub>	-	-OCOCHCH <sub>2</sub> OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>Hiyosiyamin<sup>+</sup></b> (-)- $\alpha$ -(Hidroksimetil)benzen asetikasit 8-metil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il ester	-CH <sub>3</sub>	-	-OCOCHCH <sub>2</sub> OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>Homatopin<sup>+</sup></b> $\alpha$ -Hidroksibenzen asetikasit 8-metil-8-aza-bisiklo[3.2.1]okt-3-il ester	-CH <sub>3</sub>	-	-OCOCHOH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>İpratropiyum bromür<sup>+</sup></b> 3-(3-Hidroksi-1-okso-2-fenilpropoksi)-8-metil-8-izopropil-8-azoniyabisiklo[3.2.1]oktan bromür	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCOCHCH <sub>2</sub> OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

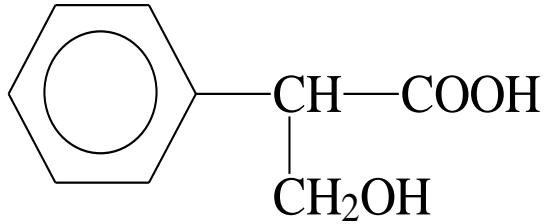


Bileşik	R	R'	R''
<b>Skopolamin<sup>+</sup></b> [7(S)-(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )]- $\alpha$ -(Hidroksimetil) benzenasetik asit 9- metil-3-oksa-9-azotrisiklo [3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]non-7-il ester	-CH <sub>3</sub>	-	-OCOCHCH <sub>2</sub> OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>N-Butilskopolamin<sup>+</sup></b>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-OCOCHCH <sub>2</sub> OH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

# ATROPİN = TROPİN TROPAT

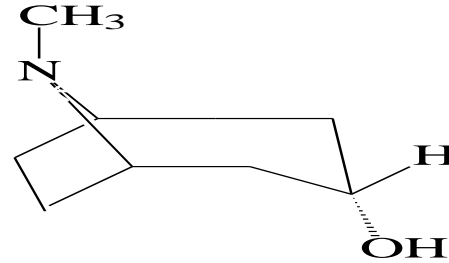
ATROPİN<sup>R</sup>, ATROPA<sup>R</sup>, ATRASOL<sup>R</sup>

Atropin, tropin halkası ile tropik asitten oluşan bir ester ve **Tropin-Tropat** olarak da adlandırılır.



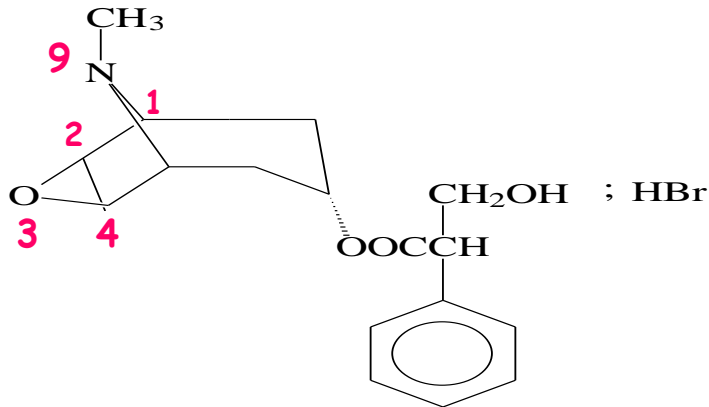
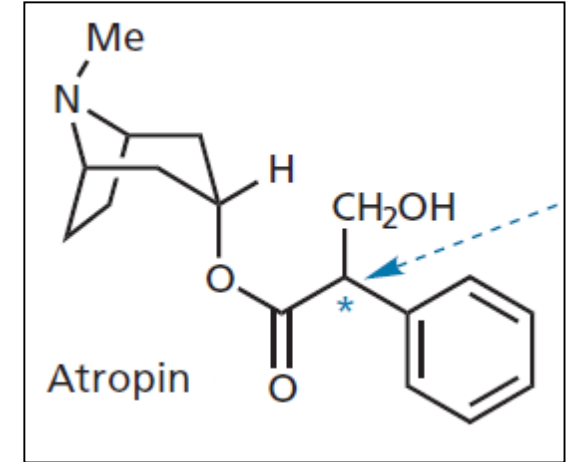
**Tropik Asit**

( $\alpha$ -(hidroksimetil)-benzenasetik asit)



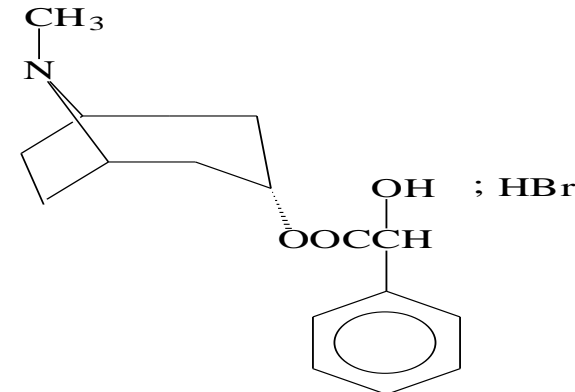
**Tropin**

(8-metil-8-azabisiklo-[3.2.1]oktan-3-ol)



**Skopolamin**

$\alpha$ -(hidroksi-metil)benzenasetik asit-9-metil-3-oksa-9-azatrisiklo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]non-7-il ester



**Homatropin**

(Tropin-mandelat)



# ATROPİN



- *Atropa Belladonna* ve diğer Solanaceae familyası türlerinden elde edilen Atropin sentetik olarak ta elde edilmektedir.
- **Bitkilerde l-hiyosiyamin şeklinde oluşur, ancak izolasyon sırasında rasemik şekle dönüşür.** HCl, Metilnitrat, Met-Br ve en çok Sülfat tuzu şeklinde kullanılır.
- **Kullanılışı:** Düz kaslı organlarda ve özellikle gastrointestinal kanal ve mesane spazmlarında spazm çözücü olarak, astımda bronş spazmlarını çözmek amacıyla ve Vagus sinirinin aşırı duyarlı hale geçtiği araç/deniz tutmalarında, bulantıyı gidermek amacıyla kullanılır, midriazis yapar, ter ve tükürük bezlerinin salgısını azaltır. **Organofosfat zehirlenmesini tedavi etmek için kullanılır.**

## ➤ Atropin Zehirlenmesi ;

Göze damlatılan atropin çözeltisi bile **konsantrasyona bağlı olarak**, sistemik dolaşıma karışarak, zehirlenmelere neden olabilir.

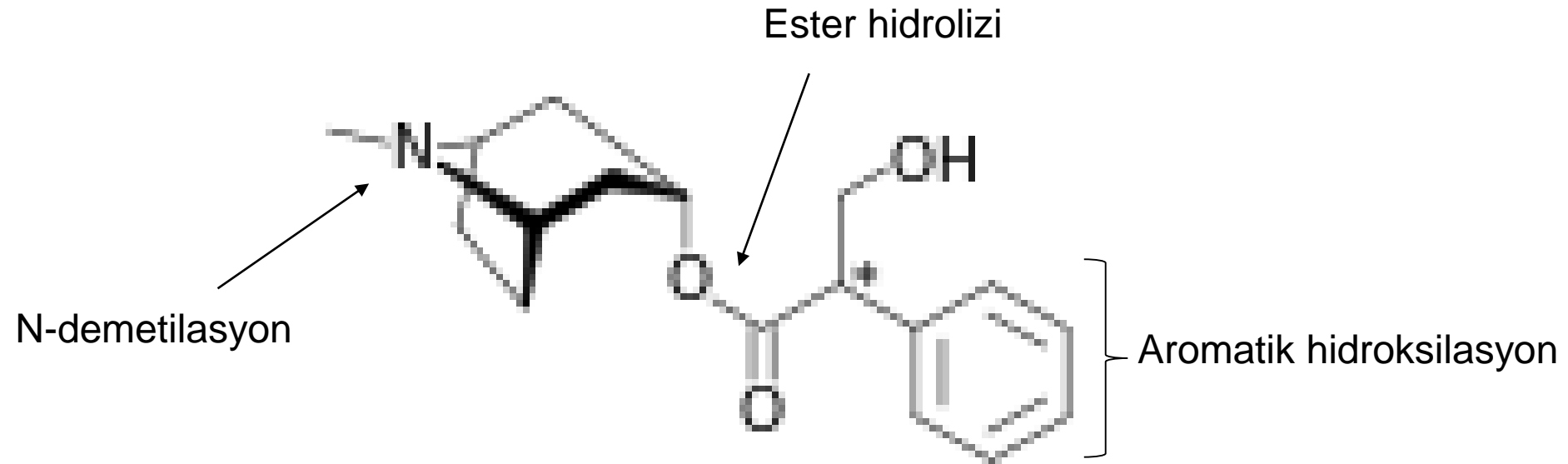
**Zehirlenmede ilk belirtiler;** Ağız, boğaz ve ciltte kuruluştur. Daha sonra midriazis ve taşikardi gözlenir. Doz [5mg ve üstü]' ne çıkarsa vücut ısı yükselir, dışkılama güçleşir ve doz daha da yükselecek olursa, nörolojik belirtiler (halüsinasyonlar, deliryum hali) gözlenir, ve daha sonra da konvülsiyonlar, solunum felci ve koma ile yaşam sonlanır.

**Tedavi amacıyla;** Mide yıkanır, fizostigmin (Anti-AChE) verilir ve ayrıca santral etkili sedatifler verilerek hasta sakinleştirilir. Solunum felcine karşılık mekanik solunum ve oksijen tatbik edilir.



## Atropin'in metabolizması ;

- Aromatik hidroksilasyon,
- Ester hidrolizi ve açığa çıkan alkol fonksiyonu üzerinden glukuronat oluşumu,
- N-demetilasyon



(8-metil-8-azabisiklo-[3.2.1]oktan-3-il)- $\alpha$ -hidroksimetilbenzenasetat

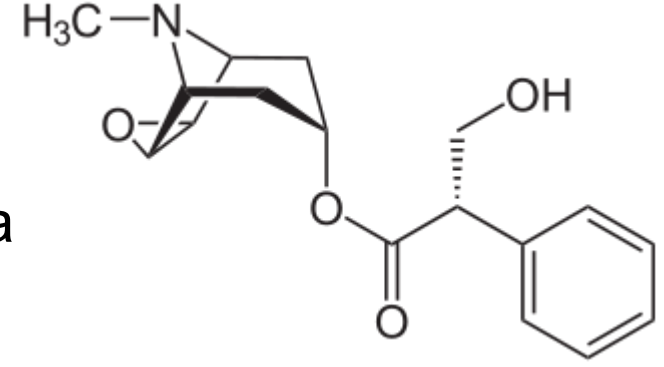
## SKOPOLAMİN

ANTIMAREN / ANTINOZAN

Atropinden daha güçlü etkili.

Ağrılı spazmlarda, eklem ağrılarında ve taşıt tutmalarında kullanılır.

Doz aşımında [1 mg] konuşma bozukluğu, hareketlerde ve zihinsel faaliyetlerde azalma görülür.



**N-BUTİLSKOPOLAMİN** (Hyosin-N-bütıl Br);

BUSCOPAN, BUSKAS, BUSKALGİN, BUSCOTEK,  
BUSKOPLAN, PANKOPAN, SPAZMOL, TRANCO-BUSCOPAN

Yarı-sentetik bir bileşik. Güçlü bir spazm çözücü.

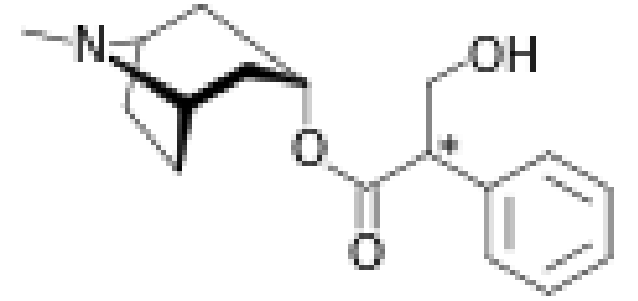
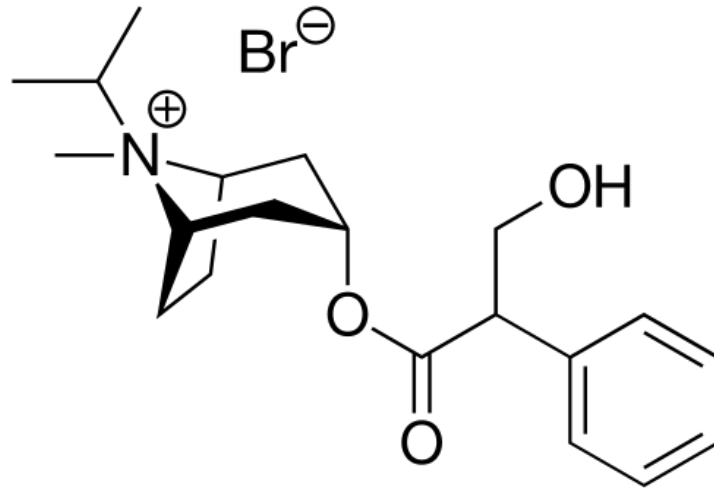
Ağızdan alındığında düşük oranda absorbe olduğundan, parenteral kullanımı tercih edilmektedir.

GI spazmları ve özellikle safra ve böbrek koliklerinde kullanılmaktadır.

## İPRATROPYUM:

Atropinin kuaterner türevidir.

**İpratropiyum** adrenerjik agonistleri kullanamayan astımlı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda inhalasyon yolu ile kull. Yapısında pozitif yük taşıması nedeniyle MSS'ne giremez.



Atropin

## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

- **Aminoalkol esterleri**

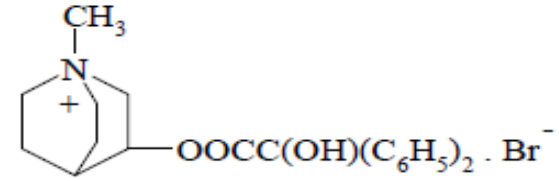
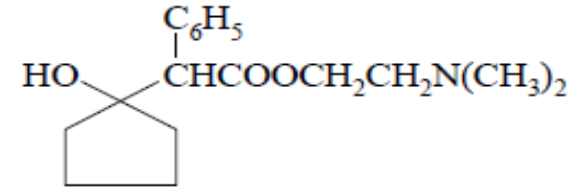
Bu grup bileşikler büyük ölçüde **antispazmodik, midriyatik ve antiparkinson** olarak kullanılmaktadır.

Sentetik antikolinerjik bileşiklerin çoğunda bulunan diğer bir özellik, aktivitede önemli bir artışa yol açan kuarterner azot atomunun varlığıdır.

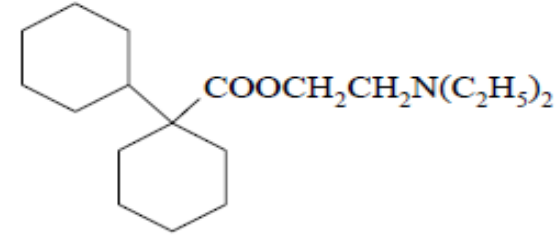
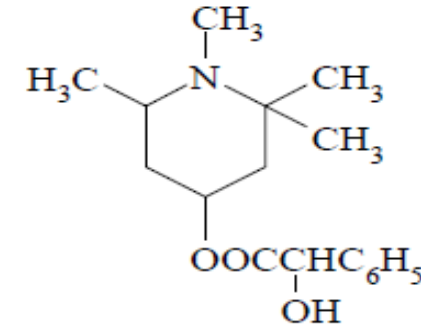
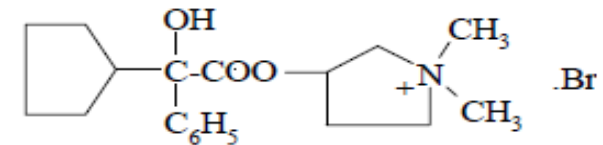
Bu bileşiklerde antimuskarinik tipteki antikolinerjik aktivite; gangliyonik bloke edici etkiyle birlikte görülmektedir.

**Bileşik****Formül****Klidinyum bromür<sup>+</sup>**

3-Hidroksi-1-metilkinuklidinyum benzilat bromür

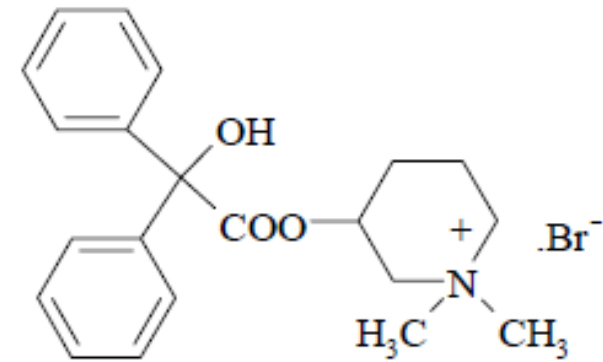
**Siklopentolat<sup>+</sup>**2-(Dimetilamino)etil 1-hidroksi- $\alpha$ -fenilsiklopentanasetat**Disiklomin<sup>+</sup>**

2-(Dimetilamino)etil [1,1'-bisikloheksil]-1-karboksilat

**Ökatropin<sup>+</sup>** $\alpha$ -Hidroksibenzenasetikasit 1,2,2,6-tetrametil-4-piperidinil ester**Glikopirolat Bromür<sup>+</sup>**1-Metil-3-pirolidil- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -siklopentilglikolat metilbromür

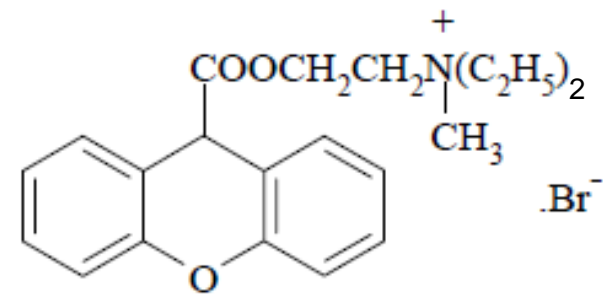
**Meponzolat bromür<sup>+</sup>**

N-Metil-3-piperidil- benzilat metil bromür



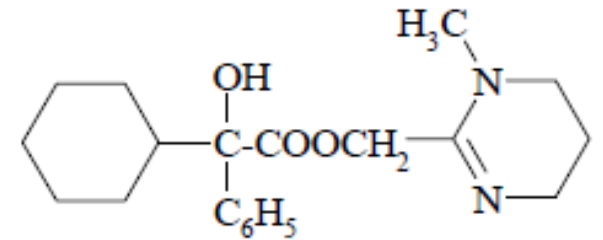
**Metantelin bromür<sup>+</sup>**

Dietil(2-hidroksietil)metilamonyum bromür ksanten-9-karboksilat



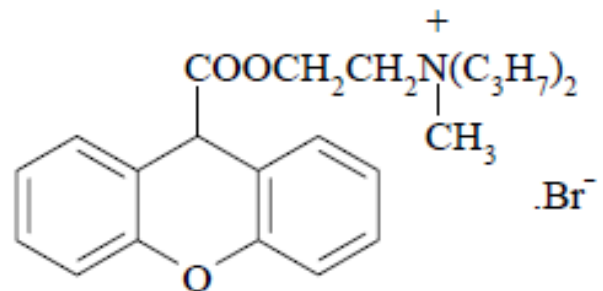
**Oksifensiklimin<sup>+</sup>**

1-Metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidilmetil α-sikloheksil-α-fenil glikolat



**Propantelin bromür<sup>+</sup>**

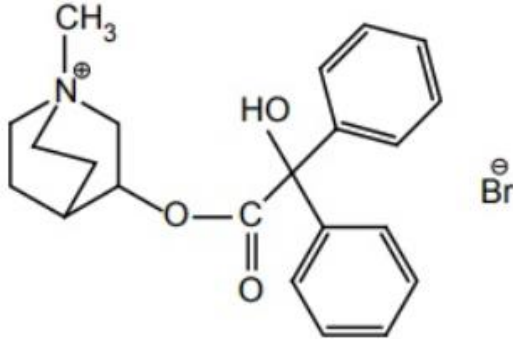
(2-Hidroksietil)diizopropilmetilamonyum bromür ksanten-9-karboksilat



## Klidinyum Br

LIBRAX PRODARTAL

Kuaterner amin türevi



(*N*-metil-3-kinüklidinil)benzilat bromür

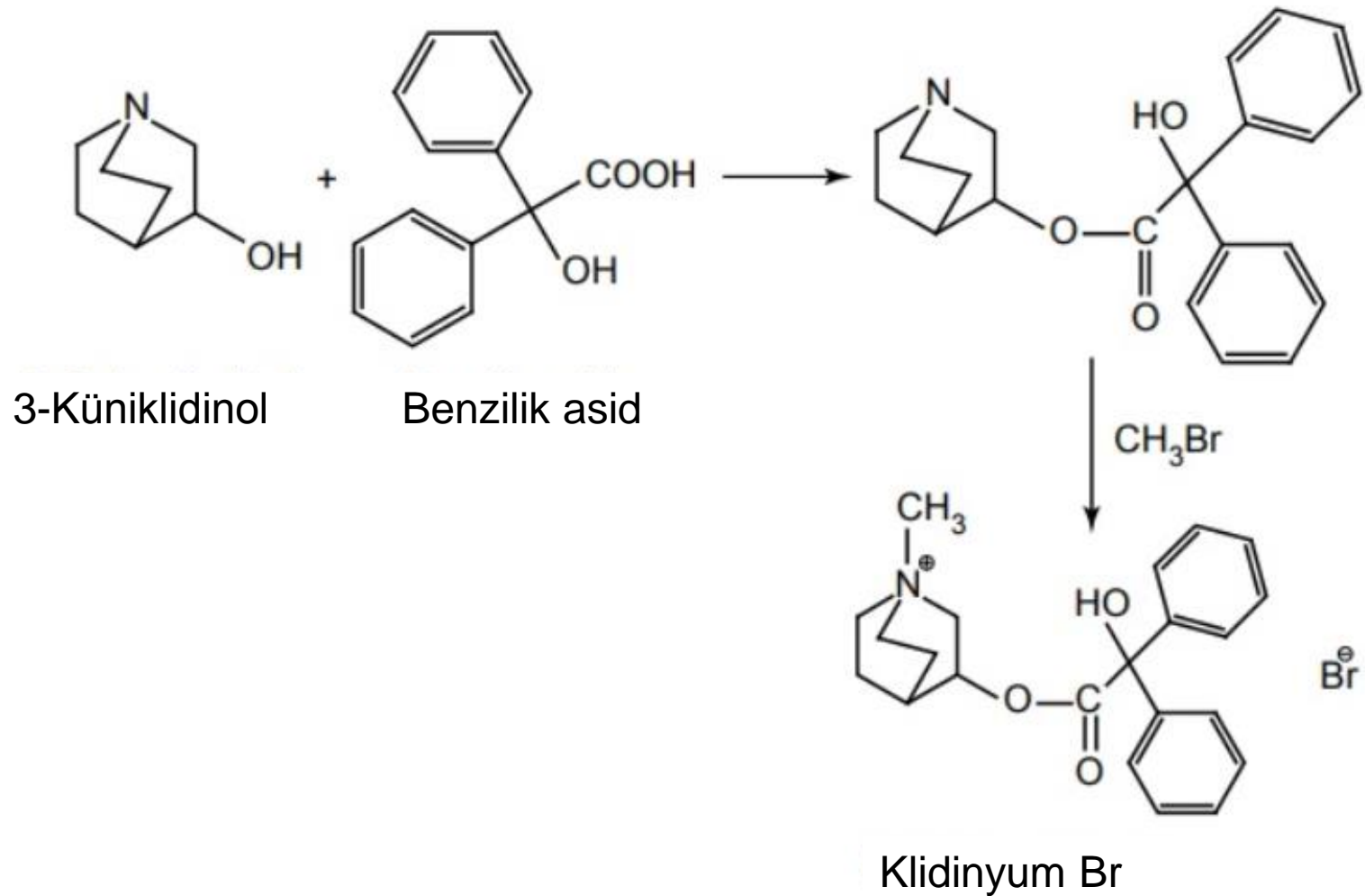
3-[(2-hidroksi-2,2-difenilasetil)oksi]-1-metil-1-azabisiklo[2.2.2]oktan-1-yum bromür

- ✓ Mide, düedonum ülseri, gastrit, kardiospazm, sinirsel disfaji (yutma güçlüğü) ve dispepsi (sindirim güçlüğü), safra yolları diskinezileri (istemsiz kas hareketleri), spastik ve irritabl kolon kolikleri, ishal ve dumping sendromu (hızlı gastrik boşalma), üreter spazm, irritabl mesane kolikleri, gece işemeleri, dismenor ve serviks genişlemelerinde kullanılır.
- ✓ Ağız kuruluğu, idrar tutukluluğu, kabızlık ve bağımlılık yapabilir. Alkol, psikotrop ilaçlar ve MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
- ✓ Uyku hali yarattığından kullanacak kişiler uyarılmalıdır.



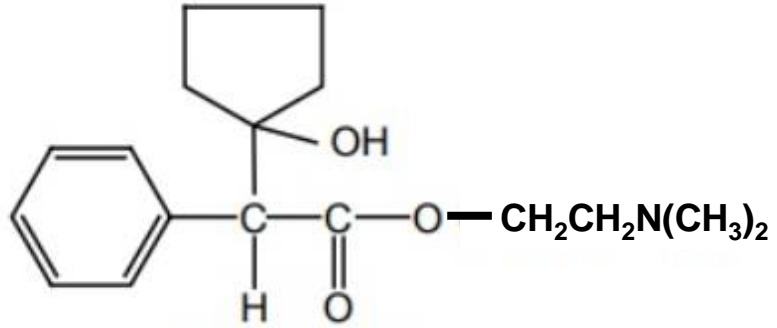
# Klidinyum Br

## Sentez:



# Siklopentolat

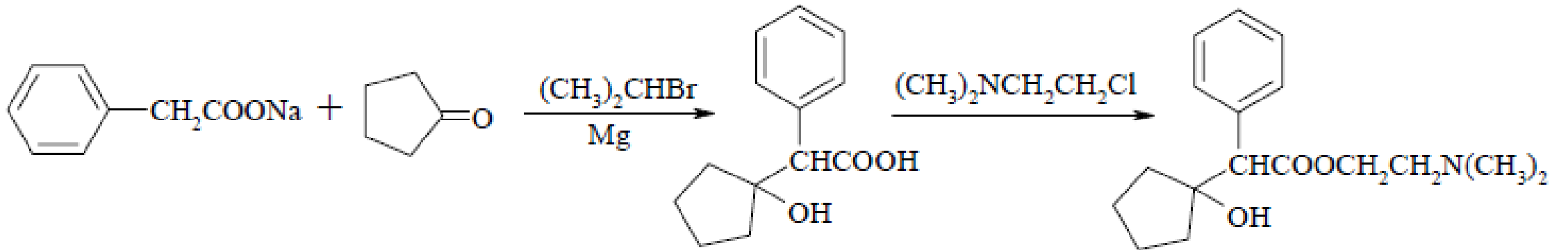
SİKLOMİD, SİKLOPLEJİN



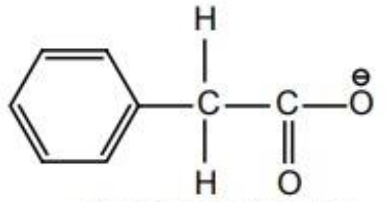
(*RS*)-2-(Dimetilamino)etil 2-(1-hidroksisiklopentil)-2-fenilasetat

Oftalmik çözeltileri şeklinde lokal olarak kullanılır. Etki çabuk başlar, kısa sürede sona erer, gözü tahriş etmez.

## Siklopentolat<sup>+</sup> Sentezi :

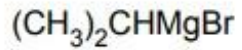


# Siklopentolat<sup>+</sup> Sentezi :

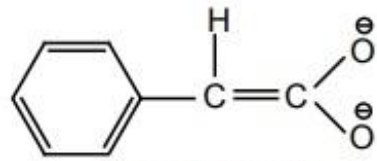


Fenil asetat iyonu

+

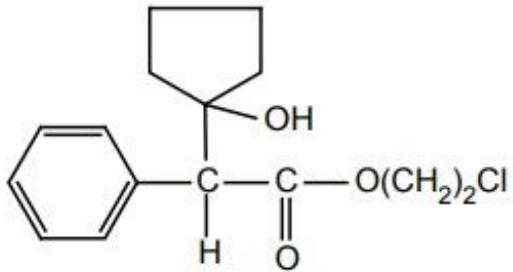
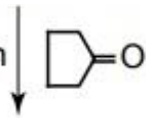


İzopropil magnezyum bromür

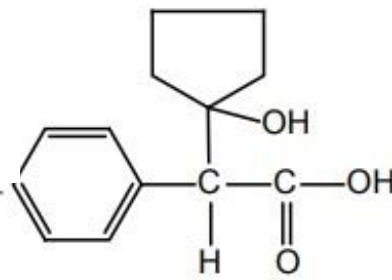


Ivanov rejanı

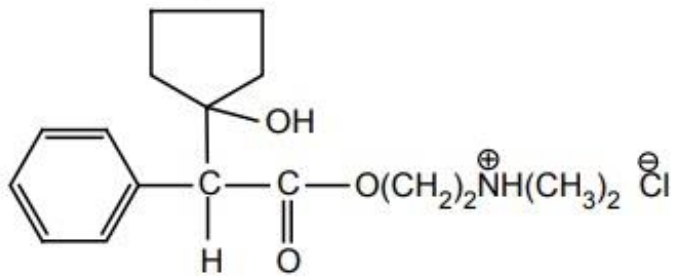
Aldol condensation



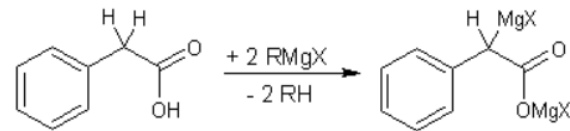
$\xleftarrow{\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}}$



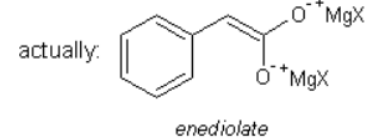
$\xrightarrow{\text{NH}(\text{CH}_3)_2}$



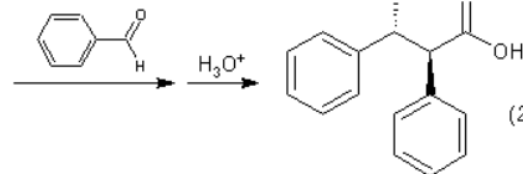
Cyclopentolate hydrochloride



classic formula



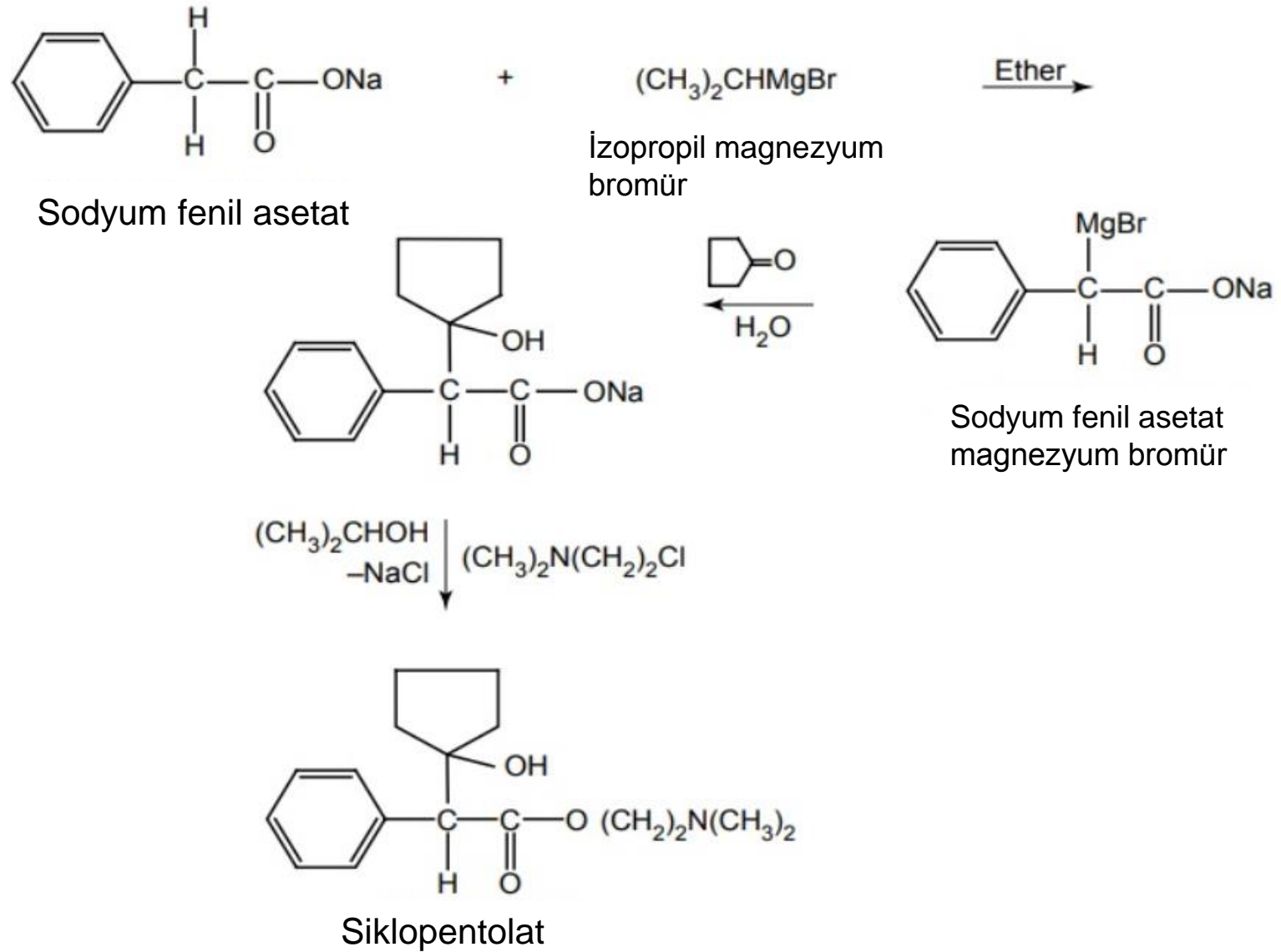
enediolate



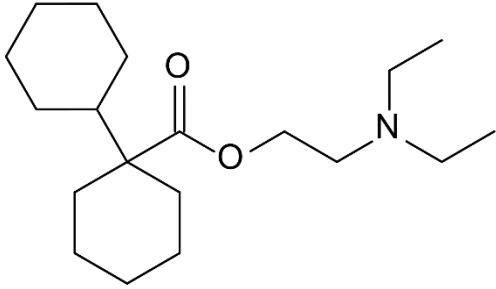
(2S,3R)-3-hydroxy-2,3-diphenylpropanoic acid

The Ivanov reaction

## Siklopentolat<sup>+</sup> Sentezi :



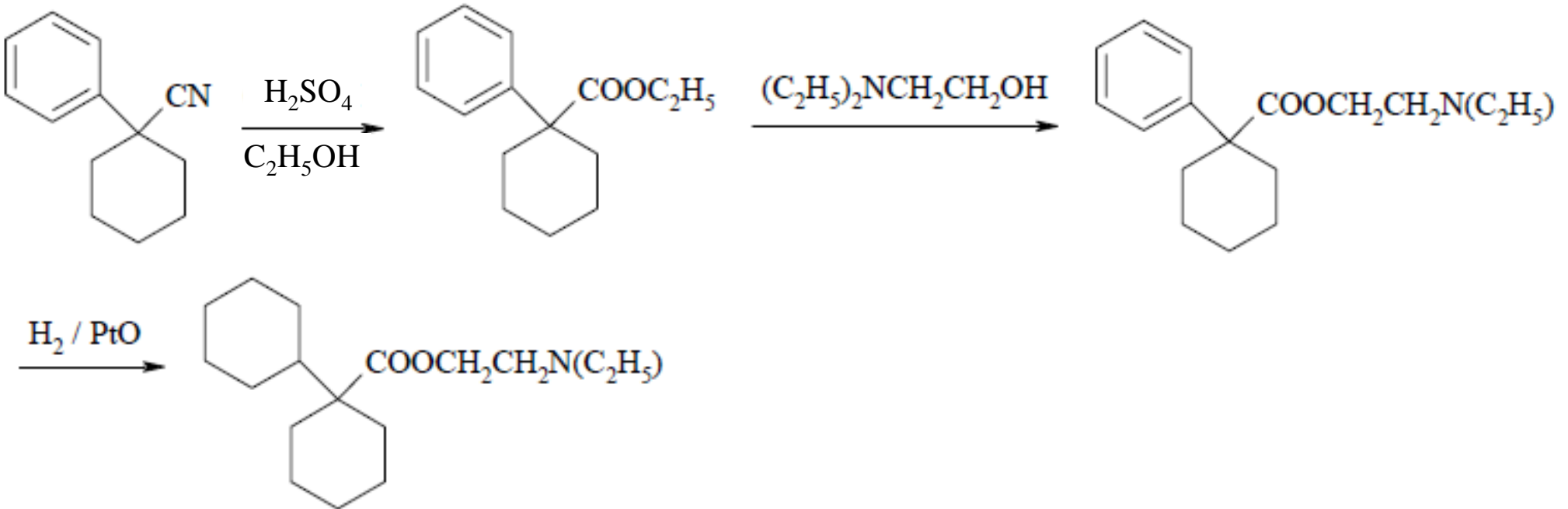
## Disiklomin



2-(Dietilamino)etil 1-sikloheksilsikloheksan-1-karboksilat

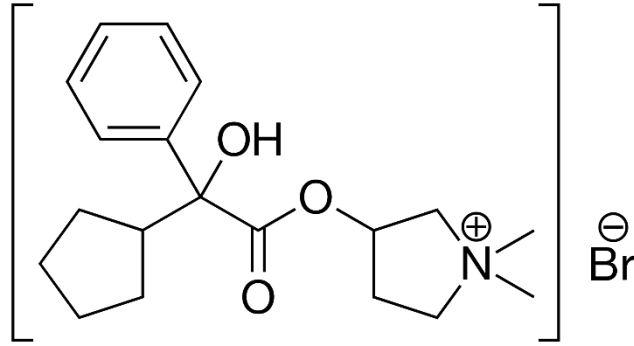
Oral yada parenteral yoldan spazm giderici ve peptik ülser tedavisinde kullanılır.

### Disiklomin<sup>+</sup> Sentezi :



# Glikopironyum bromür - Glikopirolat

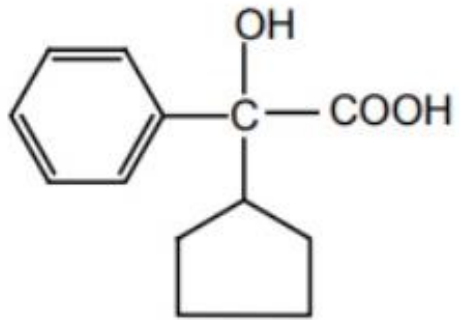
Cuvposa, Glinium, Glycopyrrolate, Panthero, Sebraler



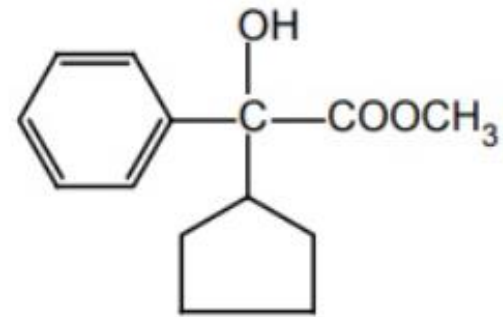
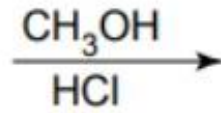
- 3-[2-Siklopentil-2-hidroksi-2-fenilasetoksi]-1,1-dimetilpirolidinyum bromür
- 1-Metil-3-pirolidil- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -siklopentilglukolat metilbromür

## Kuaterner amin türevidir

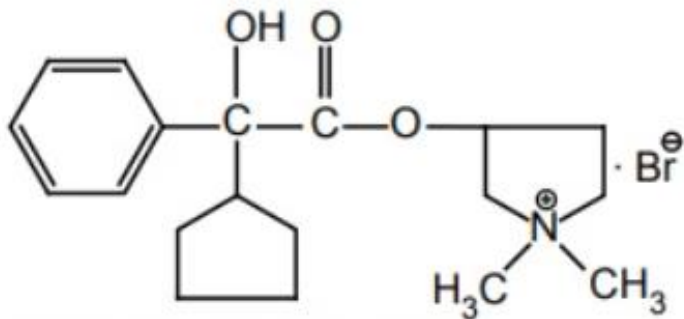
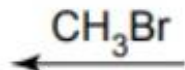
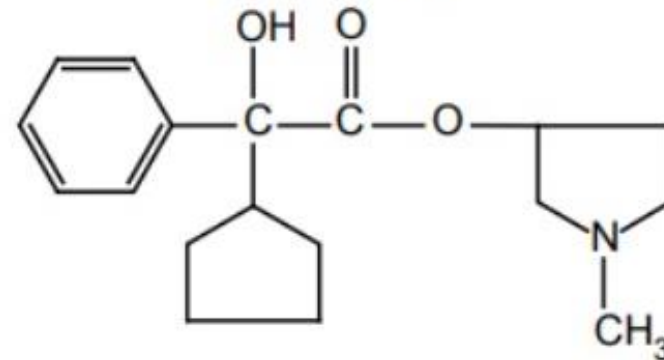
- Glikopirolat, sentetik kuaterner amonyum bileşigidir. 1975'ten beri intravenöz glikopironyum tükürük, trakeobronşiyal ve faringeal sekresyonları azaltmak için ameliyattan önce **preanestezik ve intraoperatif** antimuskarinik bileşik olarak kullanılmaktadır.
- Glikopirolat uzun etkili muskarinik antagonist olarak inhalasyon yolu ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kullanılır. Bu etkisini bronkodilatasyona yol açan düz kasta M3 reseptörünü inhibe ederek gösterir.
- **Topik** olarak hiperhidroz (aşırı terleme) tedavisinde kullanılır.
- Glikopirolat bir kuaterner (yani yüklü) bileşik olduğundan, atropin veya skopolamine kıyasla SSS'ye nüfuz etmesi ve SSS'de yan etkilere neden olması daha azdır.



2-Siklopentil-2-hidroksi-2-fenil asetik asid



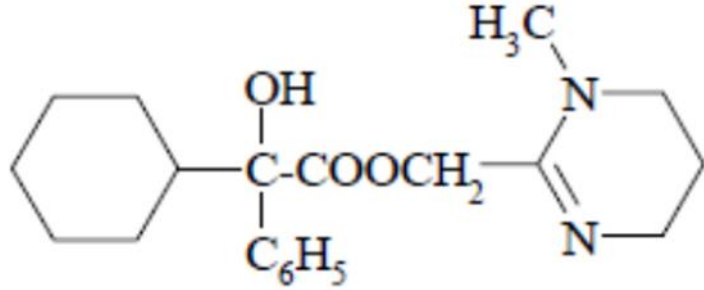
1-Metil-3-hidroksi  
pirolidin



Glikopirolat bromür

## Oksifensiklimin

DARİCON, AN-KOL

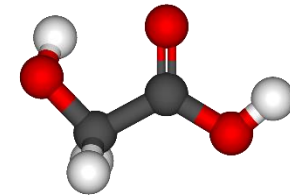


1-Metil-1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidilmetil  $\alpha$ -sikloheksil- $\alpha$ -fenilglükolat

Spazm giderici olarak oral yada parenteral kull.

Etki süresi en uzun bileşiklerden birisidir.

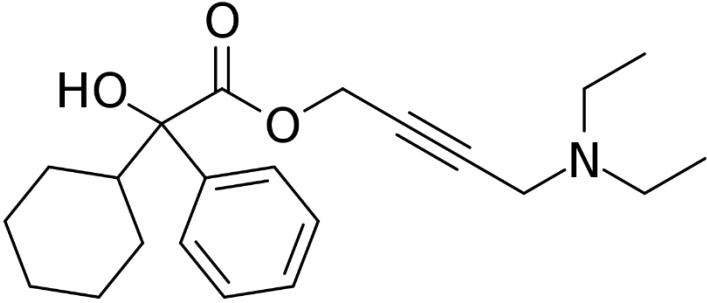
HO-CH<sub>2</sub>COOH  
Glikolik asit





## Oksibutinin

### KENTRA TRANSDEMAL FLASTER



(RS)-4-Dietilaminobut-2-inil 2-sikloheksil-2-hidroksi-2-feniletanoat

(RS)-4-Dietilamino-2-butinil  $\alpha$ -fenilsikloheksanglikolat

(RS)-Sikloheksilhidroksifenilasetik asit 4-dietilaminobut-2-inil ester

Atropine benzer etkileri olan tersiyer amin yapısında Hidroklorür tuzu

olarak kullanılan sentetik antimuskariniktir.

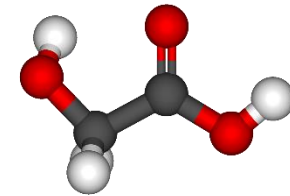
Düz kas üzerinde antispazmodik etkisi vardır.

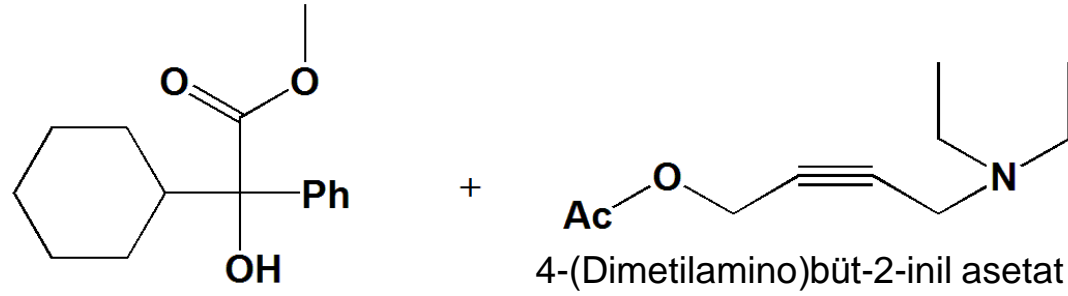
Mesane düz kasını gevşetmek için kullanılır.

Nörojenik mesane olgularında görülen üriner sıkıştırma ve idrar

kaçırma olgularının önlenmesinde kullanılır.

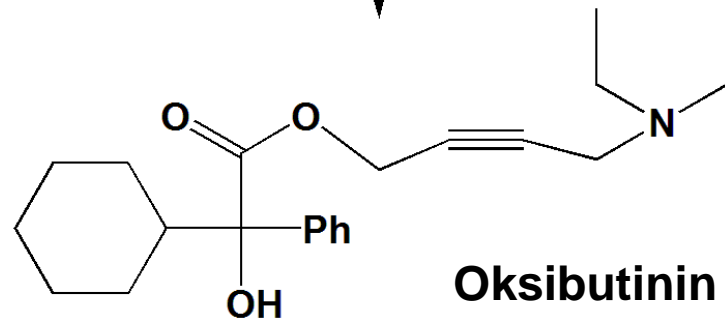
HO-CH<sub>2</sub>COOH  
Glikolik asit





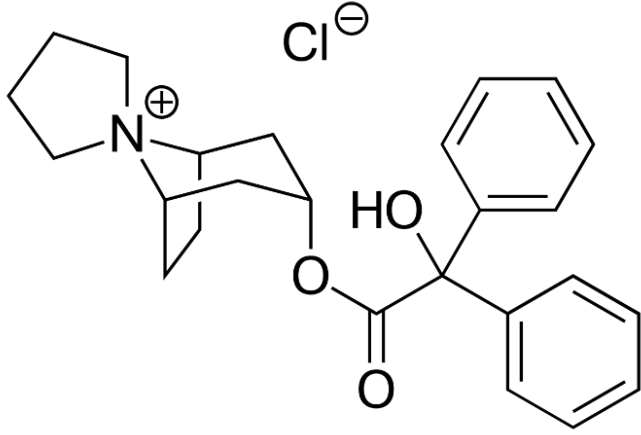
- Metil 2-siklohekszil-2-hidroksi-
- 2-fenilasetat

NaOMe



## Trospiyum klorür

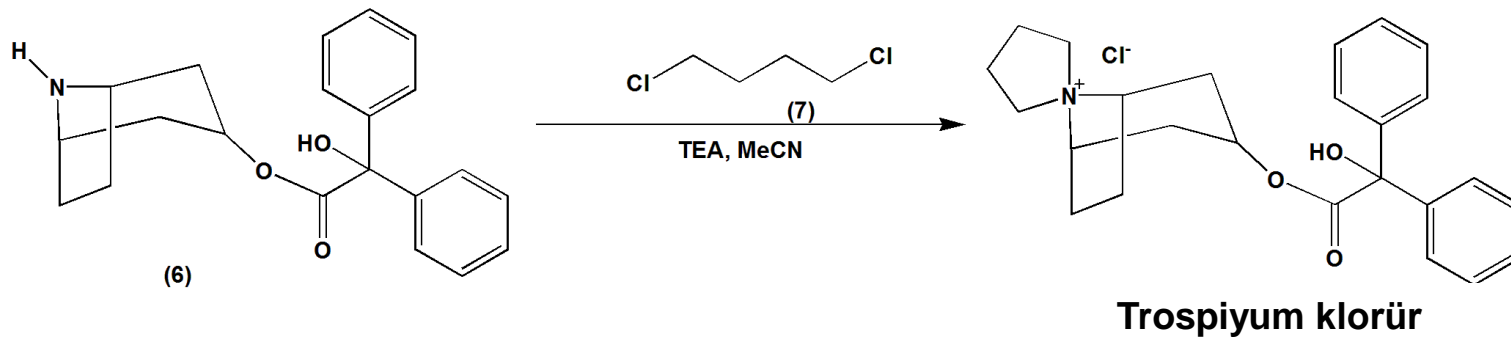
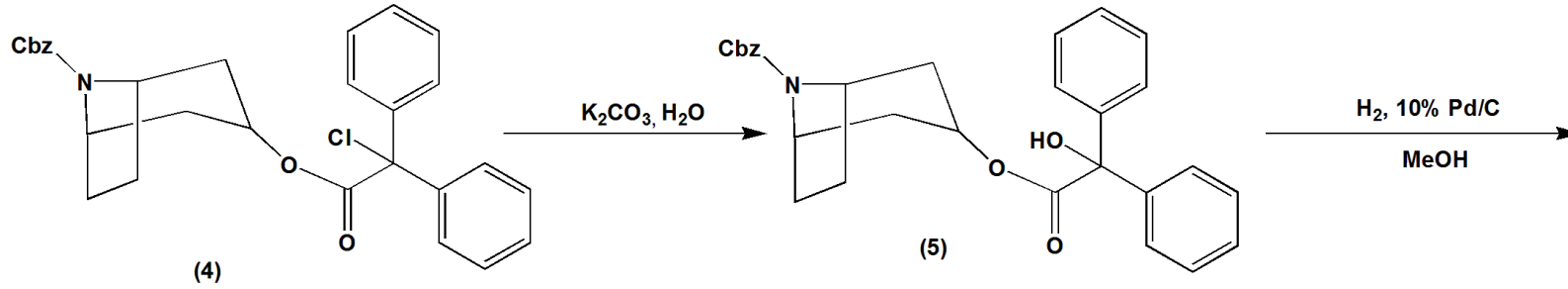
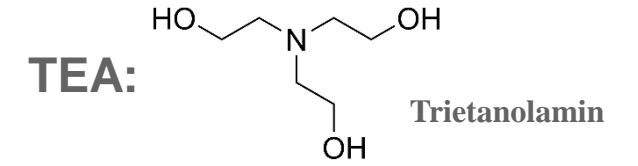
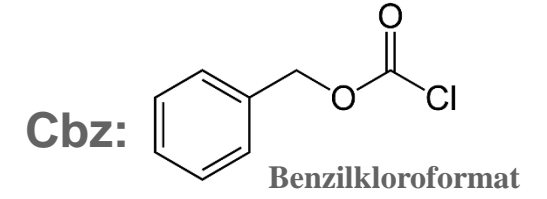
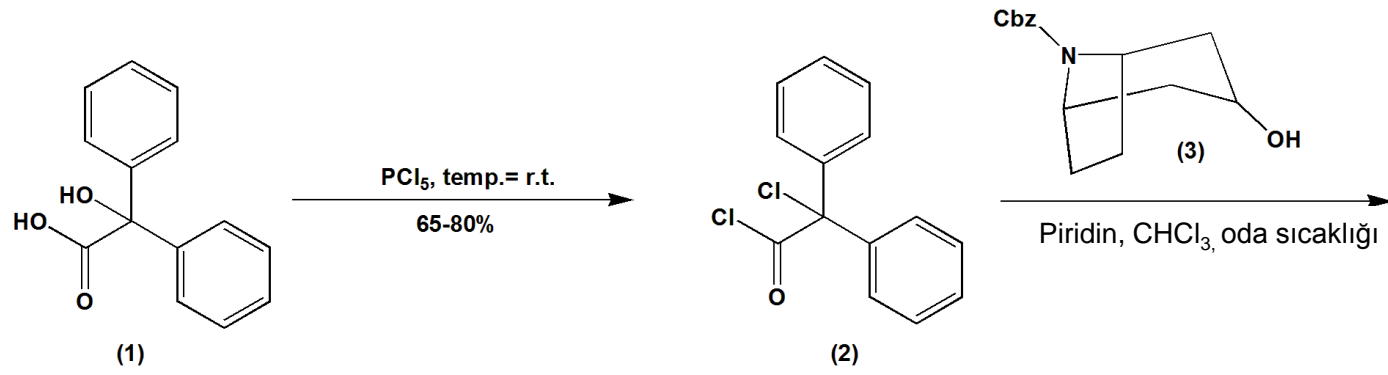
SPASMEX FILM TABLET, SPASMOLYTE FİLM TABLET  
VOLTERRA FİLM KAPLI TABLET



- 3-(2-Hidroksi-2,2-difenilasetoksi)spiro[8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8,1'-pirolidin]-1'-yum klorür

Nortropanolden geliştirilen kuaterner amonyum türevi antikolinergiktir. Asetilkoline ait postsinaptik muskarinik reseptörleri bloke eder. M1 ve M3 reseptörlerine afinitesi yüksek M2 reseptörlerine afinitesi düşüktür. Trospiyum mesane duvarında bulunan kolinerjik reseptörleri bloke ederek asetilkolinin aktivitesini önleyerek mesanenin kontrol dışı kasılmalarını önleyerek sık tuvalete gitme, aniden idrar çıkma gereksiniminin belirlenmesi ve idrar tutamama gibi belirtileri önler.

İlacın büyük kısmı değişikliğe uğramadan böbrek yoluyla atılır. Küçük bir kısmı ester hidrolizi ile oluşan spiro-alkol metaboliti olarak elimine olur.



## Metantelin Br

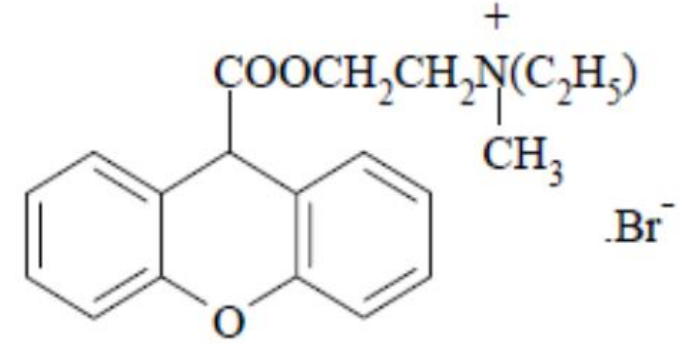
Kuaterner amin türevi

**Metantelin bromür<sup>+</sup>**

Dietil(2-hidroksietil)metilamonyum  
karboksilat

bromür

ksanten-9-



Ksanten halkası taşıyan Metantelinin gastrointestinal kanal üzerindeki spazm çözücü etkisi atropinden daha güçlü ve daha uzun sürelidir. Ganglion bloke edici etkisi belirgindir.

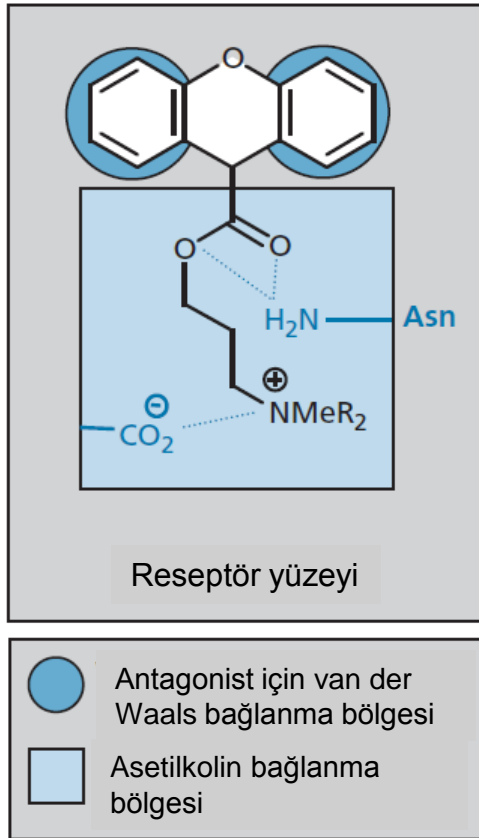
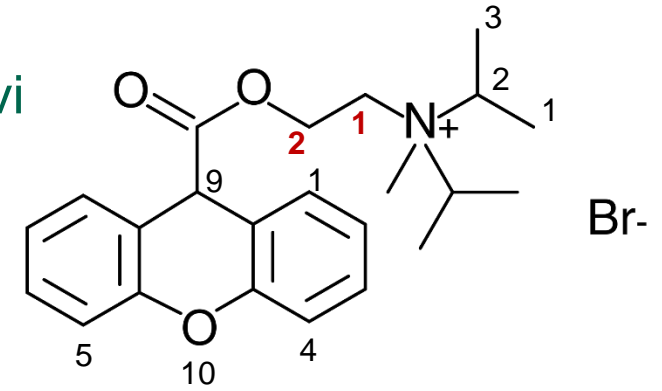
Ancak yan ve istenmeyen etkiler göz önüne alındığında daha avantajlı olan **Propantelin** kullanılır. Türkiye'de preparatı yok.

**Propantelin Bromür** +

**BANTİNOVA**

Kuaterner amin türevi

*N*-izopropil-*N*-metil-*N*-{2-[(9*H*-ksanten-9-il-karbonil)oksi]etil}propan-2-amonyum bromür



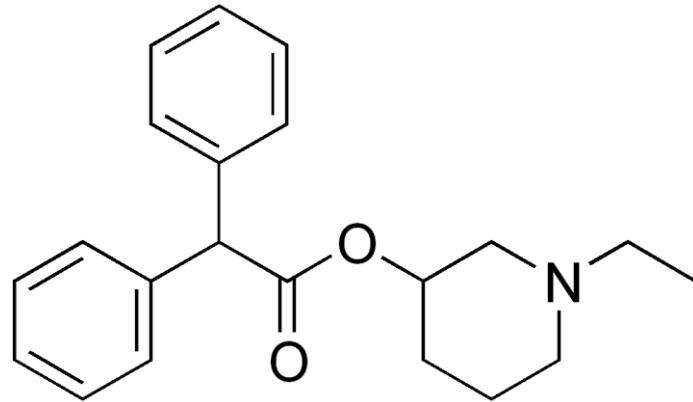
Propantelin'in muskarinik reseptöre bağlanması

Metantelin'e göre 2-5 kez daha aktif, yan etkileri de daha azdır. GI kanalda tonüs ve motiliteyi güçlü bir biçimde inhibe eder.

Midenin asit salgısı üzerindeki inhibitör etkisi de oldukça güçlüdür. Ayrıca enürezis noktüri'ye (**Uykuda istemsiz idrar**) karşı tek doz halinde [15-20 mg] kullanılır.

# Piperidolat

DACTIL

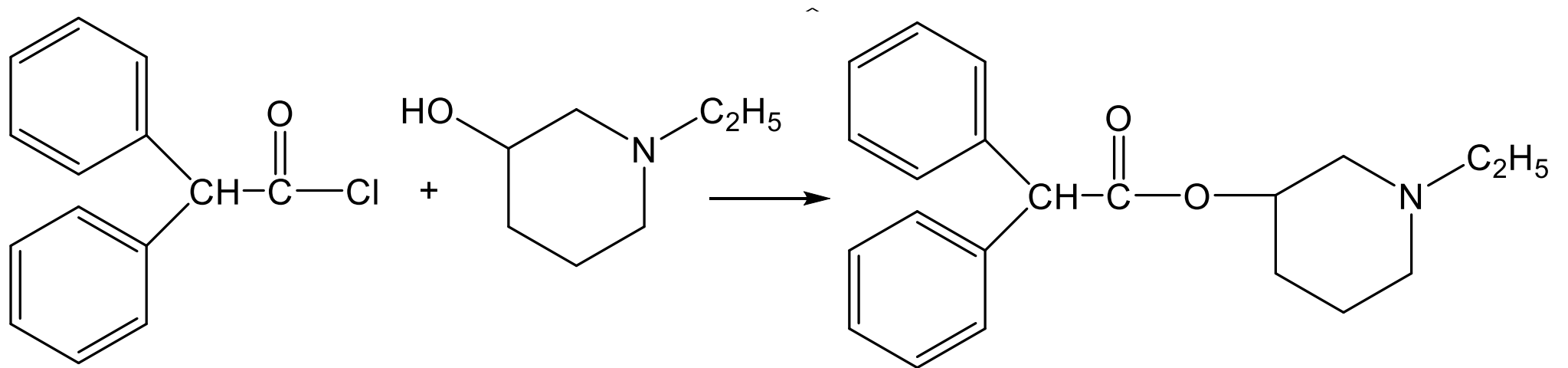


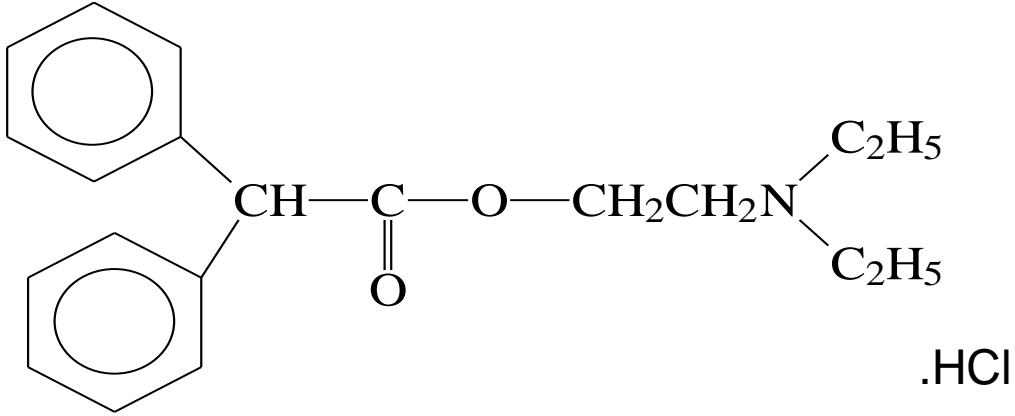
1-Etil-3-piperidil-difenilasetat

Difenilasetik asit-(1-etil-3-piperidil)-ester

Spazm giderici olarak özellikle peptik ülser tedavisinde kullanılır.

## Sentezi





2-(Dietilamino)etil-difenilasetat HCl

Difenilasetikasit-2-dietilamino-etilester HCl

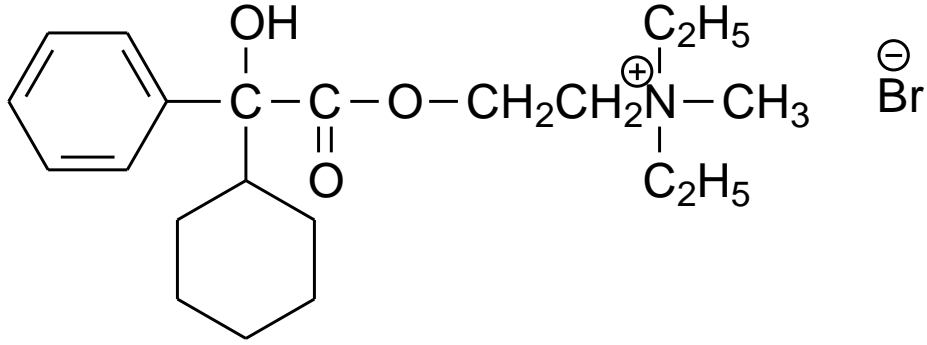
Spazm giderici ve peptik ülser tedavisinde kullanılır.

Spazmolitik etkisi atropine göre 25 kez güçlü iken, papaverinle aynı düzeyde spazm giderici etki gösterir.



# Oksifenonyum Br

ANTRENYL

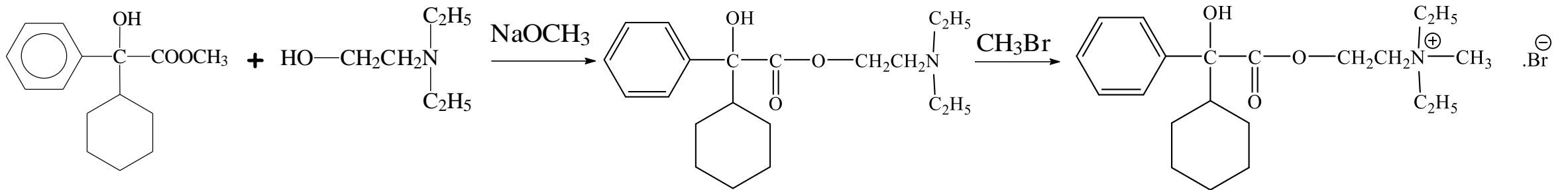


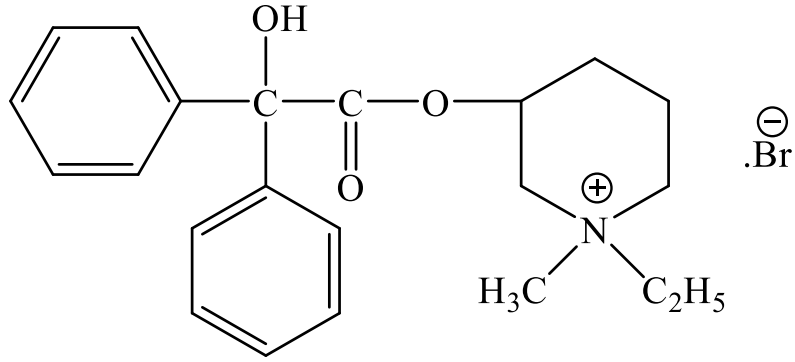
2-(2-Sikloheksil-2-hidroksi-2-fenilasetoksi)-  
*N,N*-dietil-*N*-metiletanamoniyum bromür

## Kuaterner amin türevi

- Gastrik ve duodenal ülser tedavisinde ve viseral (iç organlar) spazmlarda kullanılır.
- Glaukom, prostat hipertrofisi ve stabil olmayan kardiyovasküler vakalarda kontrendikedir.
- Ağız kuruluğu, görme bozukluğu, baş dönmesi vb. yan etkiler görülür.

## Sentezi





1-Etil-3-[2-difenil-2-hidroksiasetoksi]-1-metilpiperidin  
yum bromür

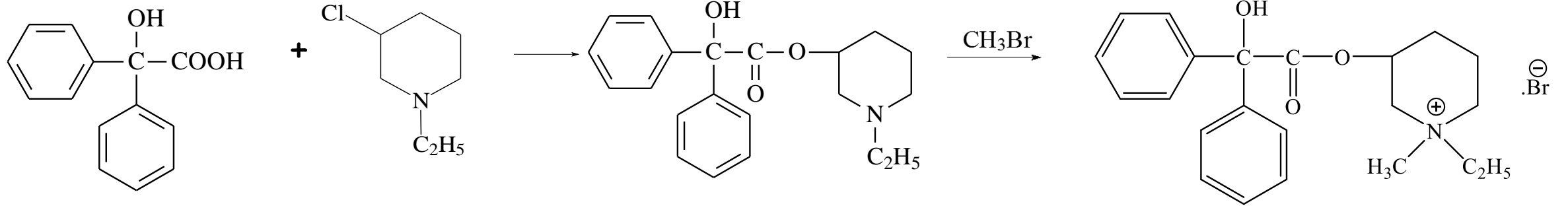
(1-Etil-1-metilpiperidin-1-yum-3-il) 2-hidroksi-2,2-  
difenilasetat; bromür

*N*-Etil-3-piperidinil benzilat metil bromür

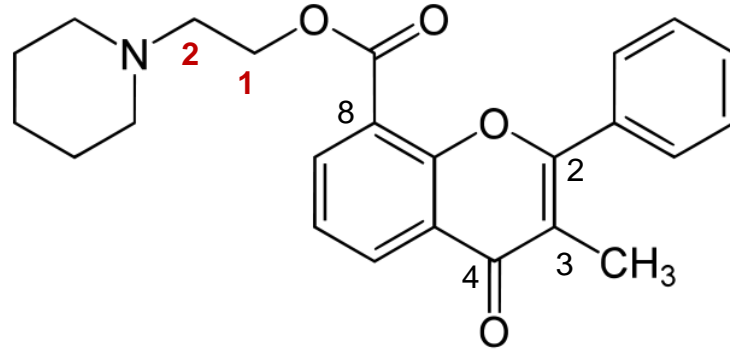
- Mide ve düedonum ülseri; gastrointestinal rahatsızlıklar ve bunlara bağlı hipermotilite, şişkinlik ve spazm şikayetleri irritabl ve spastik kolon ve hiperperistaltik yada ilaçların neden olduğu diyarelerde endikedir. Ayrıca süt çocuklarının gaz ve koliklerinde kullanılır.
- İdrar tutukluğu, kabızlık ve görme bulanıklığı gibi yan etkileri vardır.

# Pipenzolat Br

## Sentezi



Benzilik asit



3-Metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiron-8-karboksilik asit-**2**-piperidino-etil ester

8-(**2**-Piperidino-etil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiron-8-karboksilat

Üriner sistem antispazmodiği olarak kull.

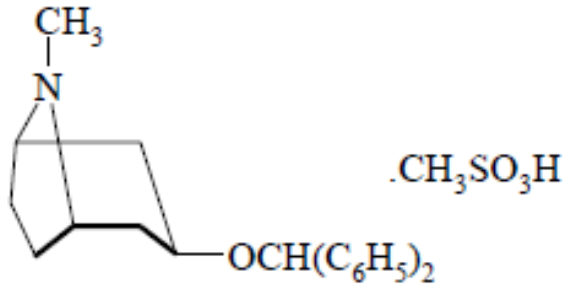
## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

- **Aminoalkol eterleri**

Antikolinerjik (spazmolitik, midriyatik) olmaktan çok antiparkinson amaçla kullanılırlar. Genelde antihistaminiklerle yapısal benzerlik gösteren bu bileşikler antihistaminik özellikleri nedeniyle de kullanılmaktadırlar.

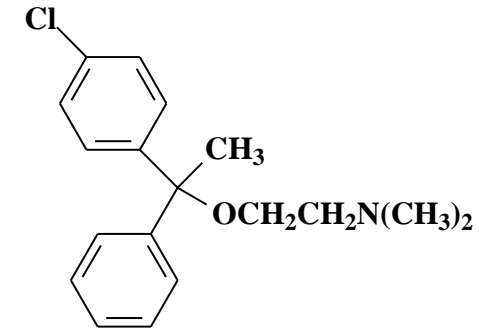
### **Benztropin mezilat<sup>+</sup>**

8-Metil-8-azabisiklo[3.2.1]okt-3-il benzhidril eter metansülfonat



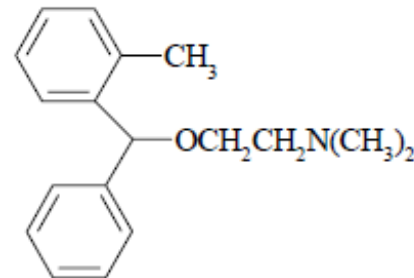
### **Klorfenoksamin<sup>+</sup>**

[1-(p-Klorofenil)-1-fenil]etil (2-dimetilaminoetil)eter

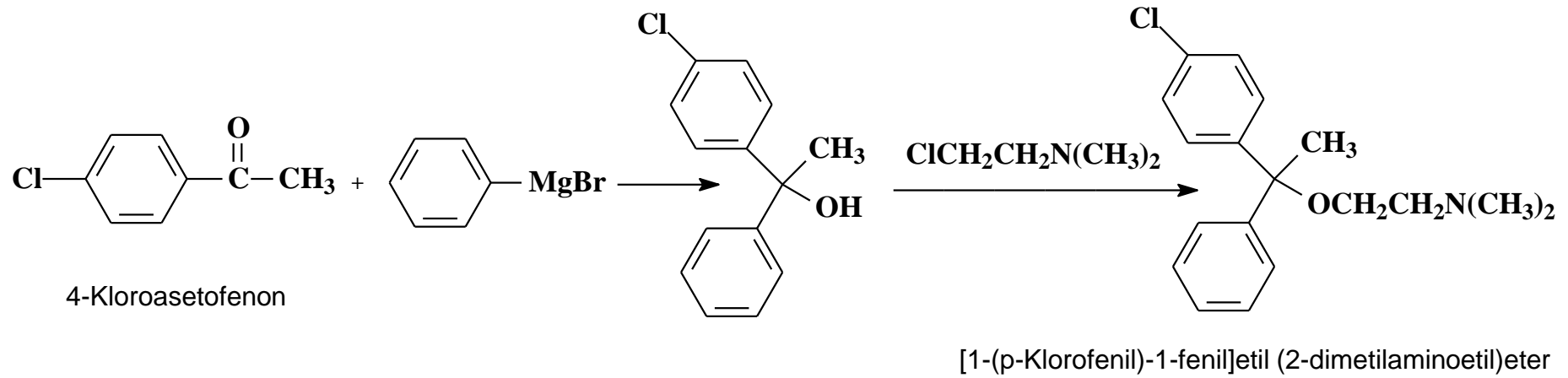


### **Orfenadrin<sup>+</sup>**

$\beta$ -Dimetilaminoetil-2-metilbenzhidril eter



## Klorfenoksamin Sentezi:



## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

### • Aminoalkoller

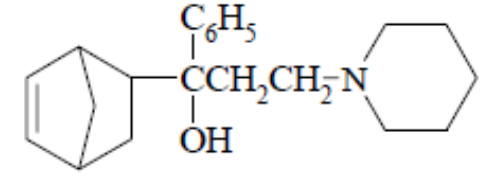
Parasempatolitik aktiviteye sahip bu grup ilaçlar antispazmodik ve antiparkinson amaçla kullanılırlar.

Bileşik

Formül

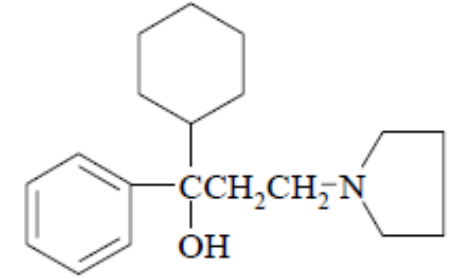
#### Biperiden<sup>+</sup>

$\alpha$ -Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il- $\alpha$ -fenil- $\gamma$ -(1-piperidinil)propanol



#### Proksiklidin<sup>+</sup>

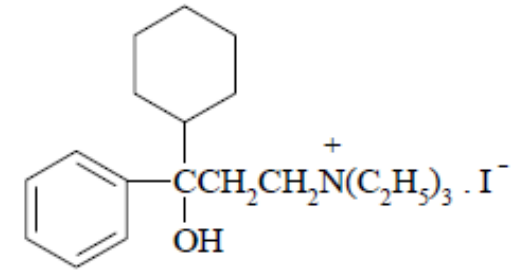
1-Sikloheksil-1-fenil-3-pirolidinilpropanol



#### Tridihekzetil iyodür<sup>+</sup>

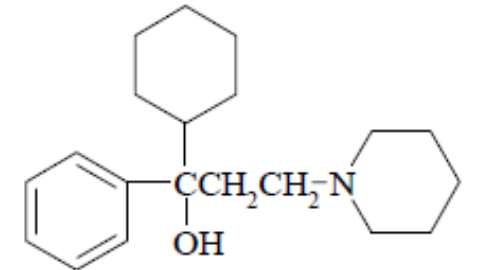
(3-Sikloheksil-3-hidroksi-3-fenilpropil)triethylamonyum iyodür

Kuaterner amin türevi



#### Trihekzifenidil<sup>+</sup>

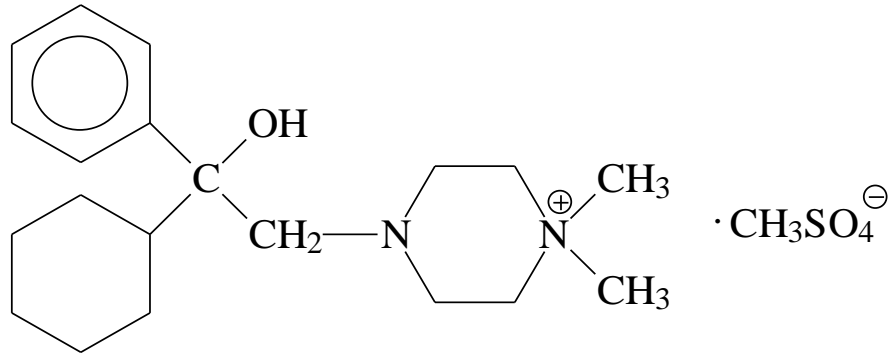
1-Sikloheksil-1-fenil-3-piperidinilpropanol



# Hekzosikliyum Metilsülfat

TRAL TRALIN

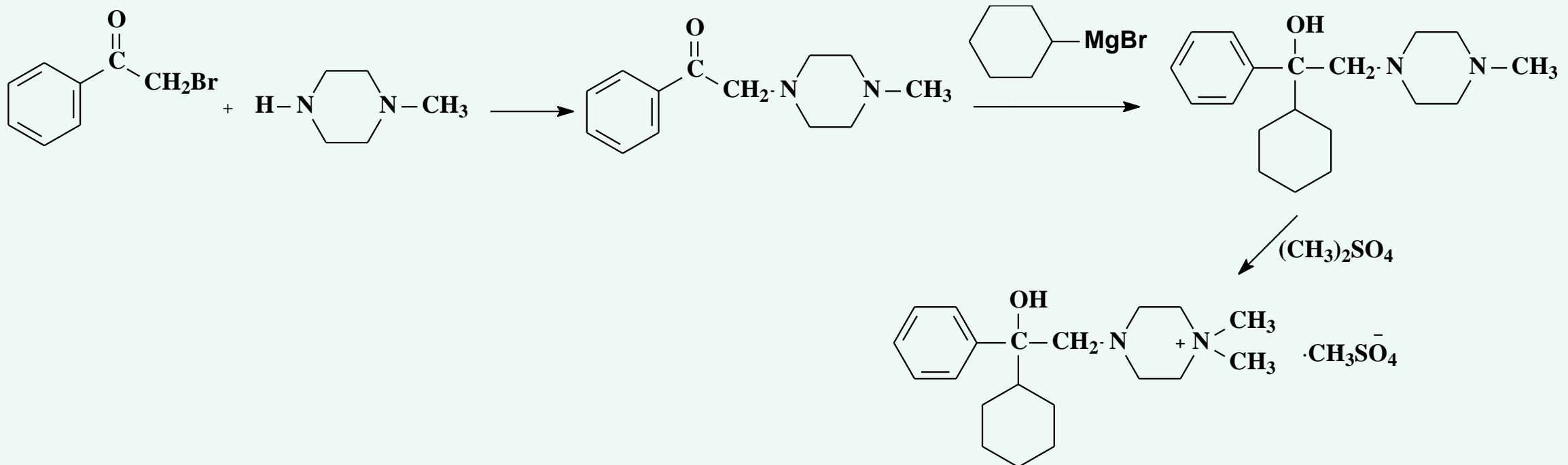
Kuaterner amin türevi



**4-(2-sikloheksil-2-fenil-2-hidroksietil)-1,1-dimetil piperazinyum metil sülfat**

Antikolinerjik amaçla kullanılır.

## Sentezi

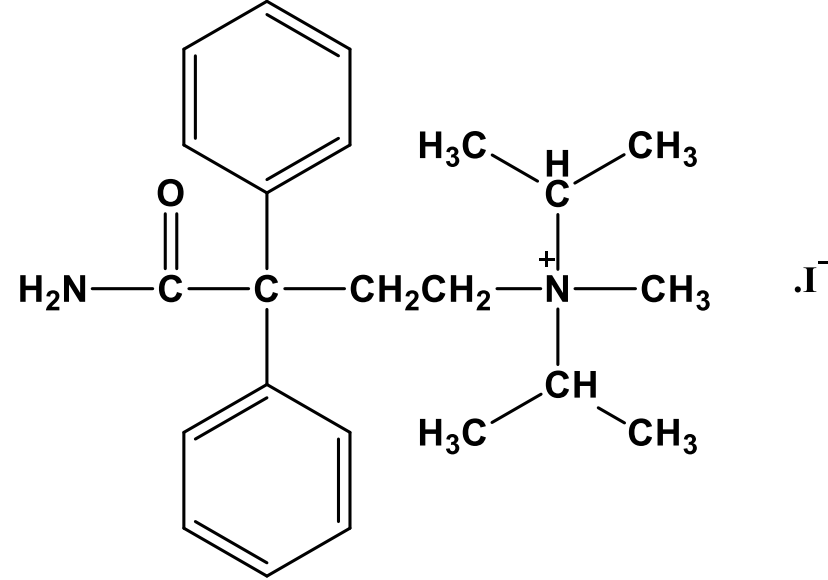




## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

- **Aminoamidler**

**İzopropamit iyodür<sup>+</sup>** : 2,2-Difenil-4-diizopropilaminobutiramit metiliyodür

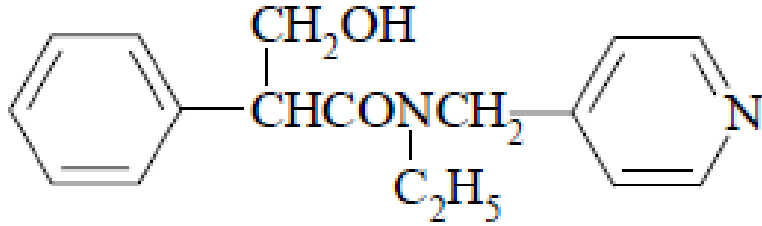


Atropin benzeri etkileri olan güçlü ve uzun etkili bir antikolinerjiktir. Peptik ülser, hiper motilite ve hiper asitide gibi durumlarda tedaviye yardımcı olarak kull.

# Tropikamit<sup>+</sup>

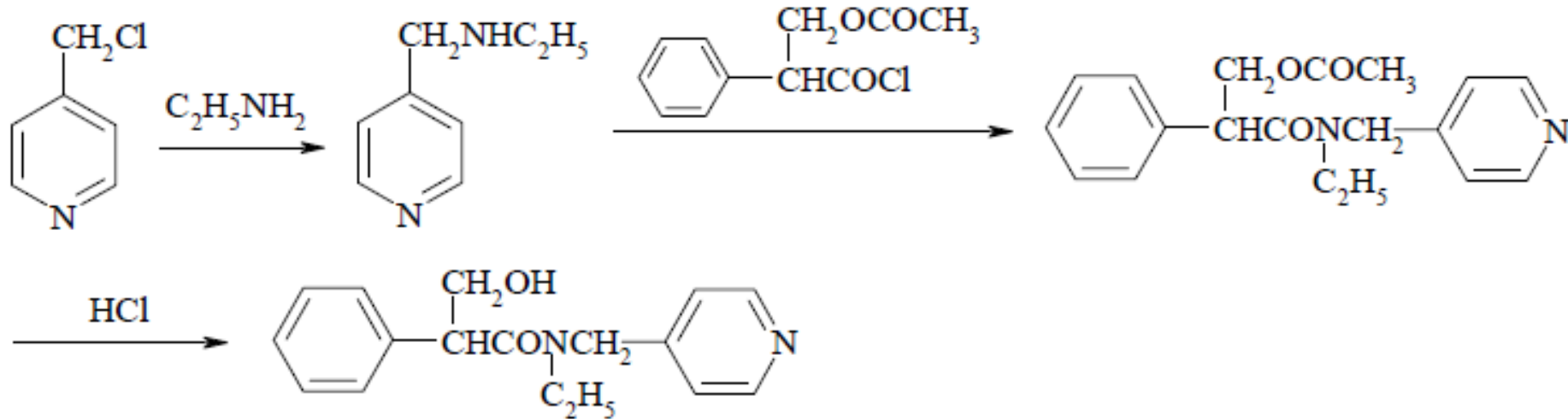
MIDRIACYL

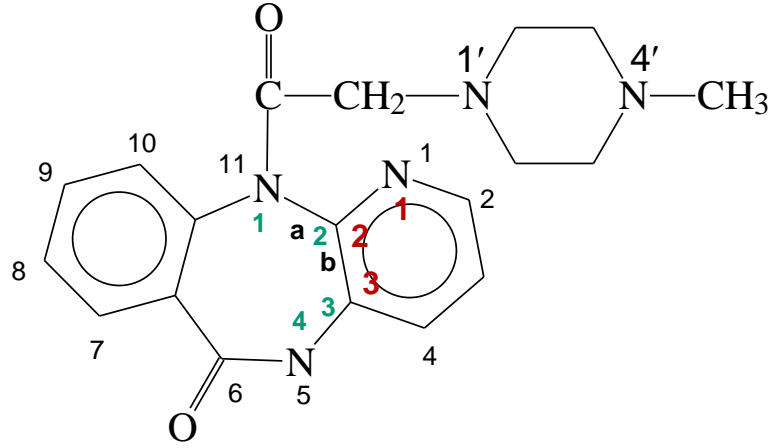
Oftalmik çözeltileri halinde lokal olarak kullanılır. Etkisi en kısa sürede gelişen bileşiklerden birisidir. Midriazis 20 dak.' da maksimuma ulaşır ve 6-12 saat devam eder.



## N-Etil- $\alpha$ -(hidroksimetil)-N-(4-piridinilmetil) benzenasetamit

### Sentezi





5,11-Dihidro-6*H*-pirido-[2,3-*b*] [1,4] benzodiazepin

5,11-Dihidro-11-[(4'-metil-1'-piperazinil)asetil]-6*H*-pirido-[2,3-*b*] [1,4] benzodiazepin-6-on

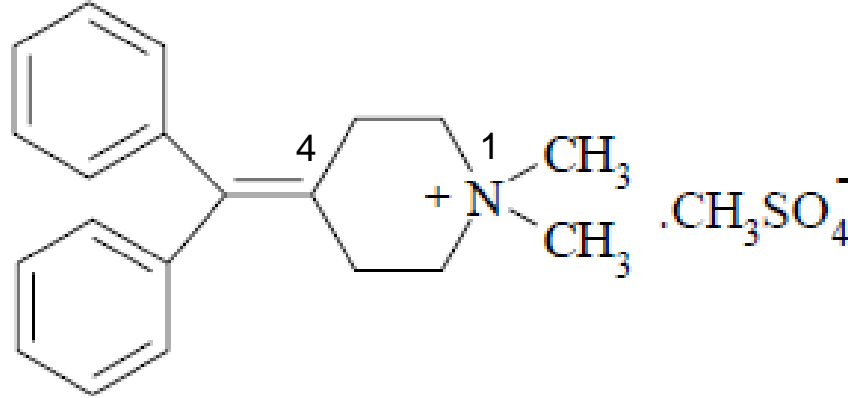
Trisiklik yapı içeren Pirenzepinin önemli özelliği **gastroselektif** oluşudur. Peptik ülser tedavisinde Histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörlerine yakın derecede etkili bulunmuştur.

Gastrik asiti en üst düzeyde inhibe eder. Ülser ve gastritte tedavi değeri yüksek ilaçlardan biridir.

## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

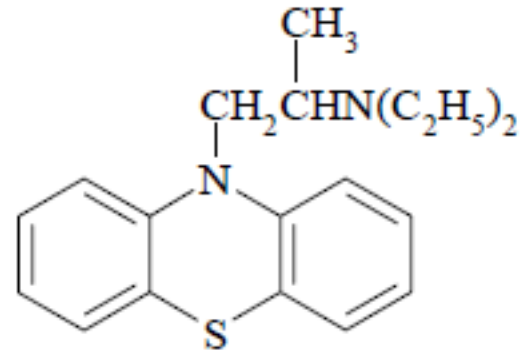
- Değişik yapıdaki bileşikler

**Difemanil metilsülfat<sup>+</sup>** : 4-(difenilmetilen)-1,1-dimetilpiperidinyum metilsülfat



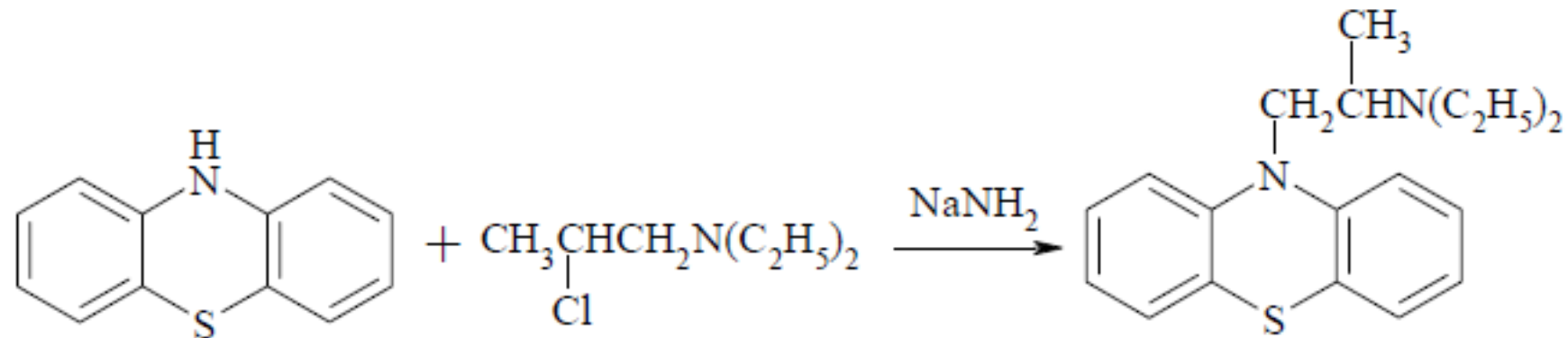
Güçlü bir antikolinerjik bileşiktir. Peptik ülser, hipermotilite ve hiper asitide gibi durumların tedavisinde kullanılır. Bileşiğin ayrıca aşırı terleme tedavisinde de kullanımı vardır.

**Etopropazin<sup>+</sup>**: 10-(2-Dietilaminopropil)fenotiyazin



Parkinsonun semptomatik tedavisinde kullanılır.

**Sentezi :**



Fenotiyazinin sodyum amidür varlığında 2-Kloro-N,N-dietilpropilamin ile reaksiyonu sonucu elde edilir.

## 2. Sentetik kolinerjik bloke edici ilaçlar

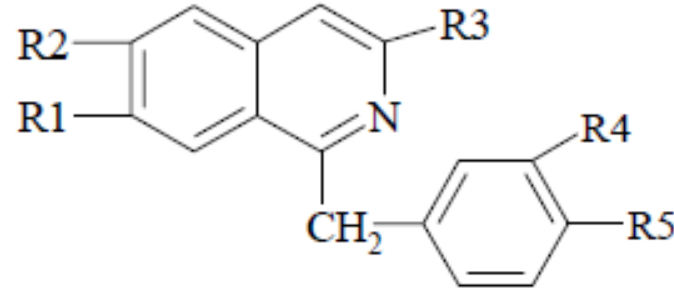
### Kuaterner amin yapısı taşıyan bileşikler için genel bilgi

Bu gruptaki bileşikler, doğal ve sentetik tersiyer amin türevi ilaçlar ile benzerlerinin kuaternizasyonu ile elde edilirler. **Vücut sıvılarında tümüyle iyonize durumda bulunurlar** ve dolayısıyla bundan önceki gruptaki ilaçlardan farklı olarak ;

- Santral sinir sistemine giremezler,
- Göze damlatıldıklarında, göz dokusuna nüfuz edemezler ve bu nedenle oftalmolojide kullanılamazlar,
- Mide-barsak kanalından düşük oranda absorbe edilirler,
- Nikotinik reseptörleride belli oranda bloke edebilirler ve buna bağlı olarak ; idrar retansiyonu ve erkeklerde impotens yapabilirler.

## • Papaver alkaloidleri ve sentetik türevleri

Papaverin düz kaslar üzerinde antispazmodik etkiye sahiptir. Nonspesifik etkisi nedeniyle genellikle “nonspesifik antagonist ” olarak tanımlanır.



Bileşik	R1	R2	R3	R4	R5
<b>Papaverin<sup>+</sup></b> 6,7-Dimetoksi-1-veratrilizokinolin	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
<b>Etaverin<sup>+</sup></b> 1-(3,4-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksiizokinolin	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>Dimoksilin<sup>+</sup></b> 1-(4-Etoksi-3-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3-metilizokinolin	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>