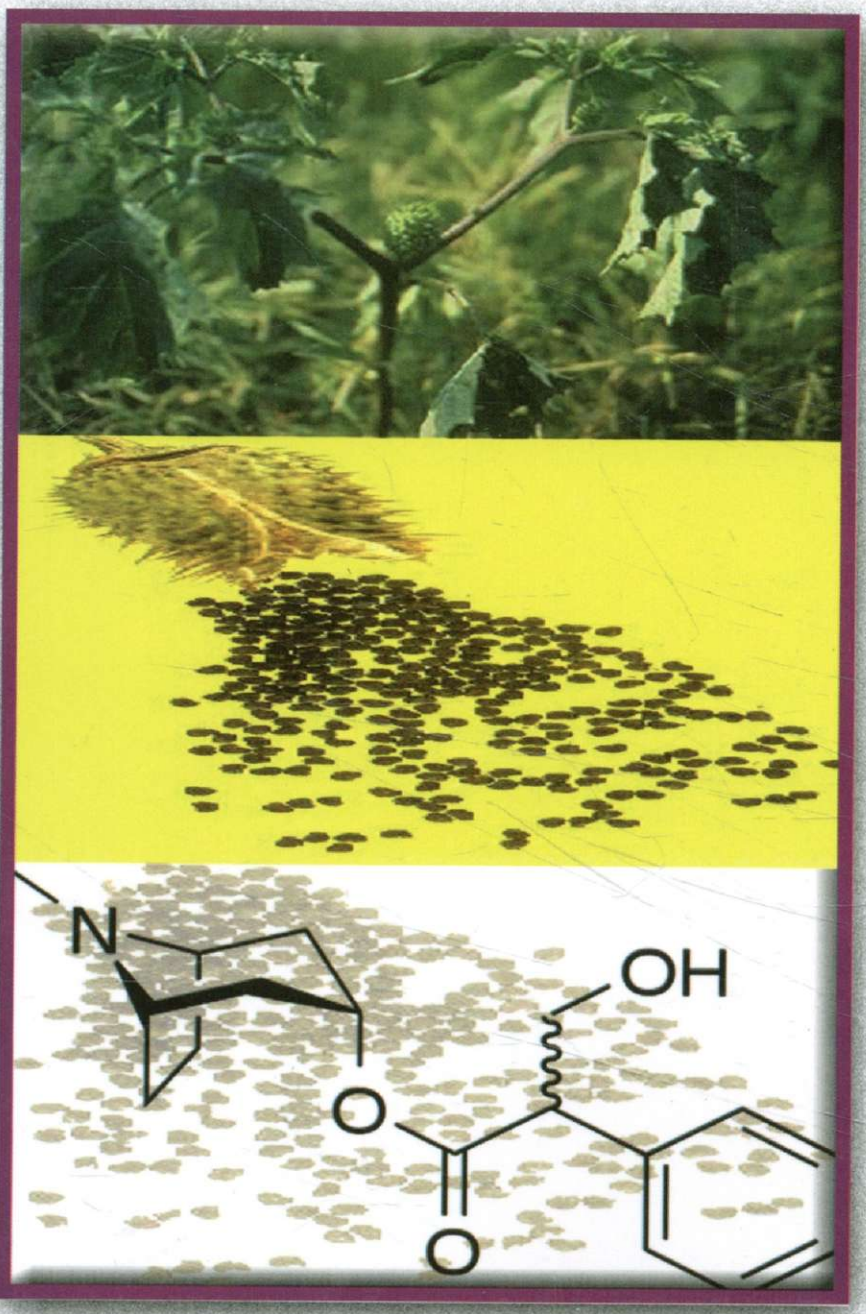
كيمياء النواتج الطبيعية

(القلويدات)



الدكتور
سليمان محمد العليمات

30 عاماً من العطاء
مجدلاوي للنشر والتوزيع

لتحميل المزيد من الكتب

تفضلوا بزيارة موقعنا

www.books4arab.me

كيمياء النواتج الطبيعية
(القلويدات)

كيمياء النواتج الطبيعية
(القلويدات)

بروفيسور سليمان محمد العليمات
كلية الصيدلة – الجامعة الأردنية

جميع الحقوق محفوظة، لا يجوز نشر أو اقتباس أي جزء من هذا الكتاب، أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع، أو نقله عن أي طريق، سواء أكانت إلكترونية، أم ميكانيكية، أم بالتصوير، أم بالتسجيل، أم بخلاف ذلك دون الحصول على إذن المؤلف و الناشر الخطي وبخلاف ذلك يتعرض الفاعل للملاحقة القانونية.

الطبعة الأولى

2014 - 2015م

المملكة الأردنية الهاشمية رقم الإيداع لدى دائرة المكتبة الوطنية (1755/ 4/2014)

615.321

العليمات، سليمان محمد

كيمياء النواتج الطبيعية القلويدات / سليمان محمد العليمات.

- عمان: دار مجدلاوي للنشر والتوزيع، 2014

( ) ص.

ر.إ.: (2014/4/1755).

الواصفات: /الصيدلية// الأدوية// النباتات// القلوانيات/

❖ يتحمل المؤلف كامل المسؤولية القانونية عن محتوى مصنفه ولا يعبّر هذا المصنف عن رأي دائرة المكتبة الوطنية أو أي جهة حكومية أخرى.

ISBN 978 -9957 -02 -568 -7 (ردمك)

Dar Majdalawi Pub.& Dis.
Telefax: 5349497 - 5349499
P.O.Box: 1758 Code 11941
Amman- Jordan

دار مجدلاوي للنشر والتوزيع
تلفاكس: ٥٣٤٩٤٩٧ - ٥٣٤٩٤٩٩
ص.ب ١٧٥٨ الرمز ١١٩٤١
عمان - الأردن

www.majdalawibooks.com
E-mail: customer@majdalawibooks.com

• **الآراء الواردة في هذا الكتاب لا تعبّر بالضرورة عن وجهة نظر الدار الناشرة.**

الاهداء

إلى طلبتي الأعزاء

المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
- تمهيد	**13**
- مقدمة	**15**
1- قلويدات نواة البايريدين والباييريدين	**27**
نيكوتين	27
أنابيسين	33
ريسينين	33
لوبيلين	34
كوناين	36
أريكولين	38
بيلليتايرين	40
بايبيرين	41
2- قلويدات نواة التروبان	**43**
هيوسيامين	54
أتروبين	56
هيوسين (السكوبولامين)	58
هوماتروبين	59
بيوتيل بروميد الهيوسين	59
بروميد الابراتروبيوم	60
بروميد الاوكسيتروبيوم	60
بينزوتروبين	61
أنيسودين	61
أنيسودامين	62
الفا- اناتوكسين	63
ابيباتيدين	63
كاليستيجين ا3	64
كاليستيجين ب2	64

الموضوع	رقم الصفحة
البيرفيللين	65
كوكايين	65
3- قلويدات نواة الكوينيلين	**75**
كوينين	79
كينيدين	82
أكرونايسين	83
4- قلويدات نواة الأيزوكوينولين	**85**
إيميتين	90
سيفالين	90
هايدراستين	62
بيربيرين	93
سانغوينارين	94
كليريثرين	94
باليتين	95
جاتورايزين	95
كولومبامين	95
كلوريد التيوبوكيورارين	97
تيتراندرين	100
بولدين	100
مورفين	106
كودايين	106
ايثيل مورفين	108
اسيتيل مورفين	108
هيروين، ثنائي أسيتيل المورفين (دياسورفين)	109
دايهايدرومورفين	110
ن –أوكساييد المورفين	٩٩٩
اوكسي مورفين	113

الموضوع	رقم الصفحة
بابافيرين	114
نوسكابين	115
كوترانين	115
هيدرو مورفون	116
هيدرو كودون	117
أوكسي كودون	117
هيقينامين	118
أبومورفين هيدروكلورايد	119
5- **قلويدات نواة الإندول**	**121**
ريزيربين	124
سيربينتين	124
ريسينامين	124
ديسيربيدين	125
أسبيدوسبيرمين	126
ميتراجينين	126
راينوكوفيلين	127
فينكامين	127
يوهيمبين	128
أجمالاسين (روباسين)	129
أجمالين	130
ستريكنين	130
بروسين	131
جيلسيمين	132
فينكريستين	133
فينبلاستين	133
فينديسين	133
فاينوريلبين	133

الموضوع	رقم الصفحة
فينفلوفين	133
6- قلويدات مهماز الشيلم (الأرغوت)	**139**
أرغونوفين (الأرغوميترين أو الأرغوباسين)	145
ميثيل الأرغونوفين	149
ميثيسيرجايد	149
أرغوتامين	150
دايهايدروارغوتامين	152
بروموكريبتين	153
أرغوتوكسين	155
أرغوكريستين	155
أرغوكورنين	155
داياثيل حمض الليسيرجيك (ل س د)	156
7- قلويدات نواة البايروراندول	**159**
فايسوستغمين (ايزيرين)	160
8- قلويدات نواة الايميدازول	**163**
بايلوكاربين	164
كريبتوليباين	165
9- القلويدات الأولية	**167**
مسكالين	167
هوردينين	169
كاثينون	169
افيدرين	170
سيلوسين	172
سيلوسابين	172
كولشيسين	174
10- قلويدات الزانثينات	**179**
كافيين	184

الموضوع	رقم الصفحة
ثيوفيللين	186
ثيوبرومين	187
11- القلويدات التيربينويدية	**189**
أكونيتين	18
تاكسول	
12- القلويدات الستيرويدية	**195**
توماتيدين	195
سولاسيدين	195
بروتورفيراترين (أ)	196
بروتورفيراترين (ب)	196
كونيساين	197
باتراكوتوكسين	197
13- **قلويدات البيتا- كاربولين**	**199**
حرمين	199
حرمالون	201
14- قلويدات الأيبوغايين	**203**
إيبوغايين	203
15- **قلويدات العائلة النرجسية**	**205**
هيمانثامين	205
غلانثامين	205
ليكورين	205
16- **قلويدات نواة البايروليزيدين**	**207**
سينوسين	208

تمهيد

يعتبر تأليف الكتب في حقول العلوم الطبية المختلفة أمرا غير شائع بشكل عام، ويعود ذلك إلى أن التعليم الجامعي في غالبية الجامعات العربية يعتمد اللغة الانجليزية بشكل أساسي، وبالتالي فالمراجع المطلوبة تكون في لغة التدريس.

ونشطت في السنوات الخيرة حركة التعريب، والغالبية العظمى من الكتب المعربة هي مؤلفة باللغة الانجليزية وقليل جدا منها بلغات أخرى. والتأليف في أي فرع من فروع المعرفة نتيجة من نتائج الاطلاع والبحث. ومن شأن المؤلف- أيَ مؤلف- أن يكون له منهج واضح في البحث يتناول به حقائق موضوعه وتخصصه لينشىء بينها من العلاقات ما يجعل كتابتها وصياغتها وحدات نظامية ذات روابط داخلية.

حاولت في كتابي هذا أن أتجنب قدر الامكان وضع المصطلحات الأجنبية وأن أصوغها باللغة العربية لاثراء النص اللغوي وللاستفادة من مرونة اللغة العربية في الاشتقاق، والتصريف، والنحو. وعادة ما يكال المديح للمعربين أكثر منه للمؤلفين، لأن التأليف ميدان خصب للاقتراحات والنقد ولا كذلك التعريب، فيتحمل المؤلف وزر الانتقاد ولا كذلك المعرّب الذي لا يحمل وزر أي انتقاد أو اقتراح. وأرحب بجميع الاقتراحات والتعليقات راجيا ارسالها إلى بريدي الاليكتروني.

والله لا يضيع أجر من أحسن عملا.

سليمان محمد العليمات
s.olimat@ju.edu.jo

مقدمة

تعتبر القلويدات من أكثر النواتج الطبيعية الثانوية شيوعا في المملكة النباتية. وعادة ما يطرح السؤال الأكثر شيوعا «ما هو القلويد»؟. وليس من السهل أن تتم الإجابة عن هذا السؤال. والسبب يعود إلى أنّ هناك أكثر من 5000 قلويد تم فصلها وتم التعرف إلى بنيتها الكيميائية المتفاوتة في التركيب. والمختلفة عن النواتج الطبيعية الثانوية الأخرى. فإذا نظرنا إلى الفلافونيدات أو الكيومارينات أو الستيرويدات لوجدنا تبايناً واضحاً في هذه النواتج. ولكن الأمر مختلف في القلويدات. 40٪ من العائلات النباتية تحتوي- على الأقل- على قلويد واحد. وتوجد القلويدات في عدة أجزاء من النبتة. فتوجد في الأوراق مثل النيكوتين. وفي اللحاء مثل السينكوينين و الكوينين وفي البذور مثل الستريكنين وفي الجذور مثل الروالفين.

وقد عرف الإنسان منذ الأزل القلويدات وأهميتها الطبية وكذلك سُمَّيتها الشديدة. وربما استعملها في تسميم رؤوس السهام مثل الكيورار أو لإعداد شراب سام قاتل لتنفيذ حكم الاعدام. وأشهر من أعدم بهذه الطريقة الفيلسوف اليوناني (سقراط) بشربه قدح من شاي الشوكران.

اقترح الصيدلاني (ميسنر) في عام 1819 للميلاد مصطلح قلويد. وتعني شبه قلوي. وهي مأخوذة من الكلمة العربية قلوي حيث يشير التعريف الأولي للقلويدات «بأنها مركبات طبيعية تحتوي على ذرة النيتروجين ضمن مركبات حلقية معقدة من أصل نباتي ولها فاعلية دوائية». وليس من السهل ايجاد تعريف محدد للقلويدات. وهذا ما حدا بأحد العلماء ليقول «إن القلويد مثل زوجتي. استطيع أن أميزها عندما اراها. ولكن لا استطيع تعريفها».

وقد اقترح العالم (لاندينبيرج) التعريف التالي «تعرف القلويدات بأنها مركبات طبيعية من أصل نباتي ذات صفات قلوانية وتحتوي على ذرة نيتروجين واحدة على الأقل ضمن مركب متباين الحلقات». وكانت النباتات هي المصدر الرئيسي للقلويدات في بدايات اكتشافها. ومع التقدم العلمي وتطور طرق الفصل وطرق التعرف إلى المركبات تم معرفة البنية الكيميائية وتحديدها لعدة قلويدات تم عزلها من كائنات حية مختلفة تعيش على الأرض أو في المياه مثل البرمائيات والمفصليات والثدييات والحشرات والأسماك والإسفنجيات والفطريات والبكتيريا.

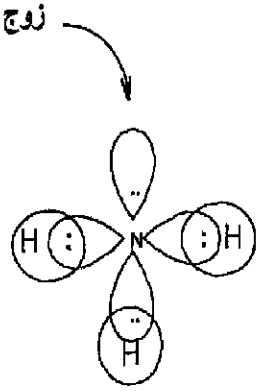
ويوجد على الأقل 22,000 قلويدا معروفا تم عزلها من النباتات العليا. ومجموع القلويدات المعزولة من مختلف المصادر يناهز 30,000 قلويد. وفي وقتنا الحاضر يمكن تعريف القلويدات «بأنها مركبات حلقية تحتوي على ذرة النيتروجين وينحصر تواجدها في الكائنات الحية».

ويعتبر العالم (بيلليتير) (1788-1842) من مؤسسي كيمياء القلويدات . ومعظم أبحاثه كانت مع زميله (جوزيف كافانتو) (1795-1877). حيث قام الاثنان معا بعزل الكلوروفيل عام 1817. بعد ذلك تم تركيزهما على عزل القلويدات بشكل رئيسي، حيث تمكنا من عزل قلويدات البروسين والسينكونين والكولشيسين، والكوينين، والستريكنين، والفيراترين. وقد ساهمت اكتشافاتهما في الابتعاد عن استعمال العقاقير الخام في الطب واستبدال عقاقير معروفة البنية الكيمائية بها ويمكن تصنيعها مخبريا. وهو مما أدى إلى استعمالها بأشكال صيدلانية مختلفة مع تطور العلوم الصيدلانية والصناعة الدوائية. والتعرف إلى البنية الكيميائية لأي قلويد- في تلك الفترة الزمنية- ليس بالأمر السهل حيث يشمل عدة تفاعلات كيميائية وتدرك كيميائي تحت ظروف صعبة. مثل معاملة قلويد الكوينين مع هيدروكسيد البوتاسيوم ينتج قلويد الكوينيلين. وتم اصطناع قلويدات التروبان بطريقة مذهلة عام 1917 التي مهدت الطريق إلى ما يعرف بالنشوء الحيوي.

ما زالت المملكة النباتية تشكل ميدانا خصبا لعزل القلويدات ودراسة تأثيراتها العلاجية المختلفة. تنتشر القلويدات بشكل رئيسي في المملكة النباتية. فمن بين النباتات كاسيات البذور تشمل عدة عائلات مثل القطانية - البقلية- والفوية والخشخاشية و الحوذانية و الباذنجانية والزركشية والدفلية وتعرف بأنها غنية بالقلويدات. بينما العائلة الشفوية والوردية لا تحتوي على القلويدات الا ما ندر. أما النباتات عارية البذور فإنها نادرا ما تحتوي على القلويدات مثل العائلة التكسية. وتشير الأبحاث إلى وجود القلويدات في نباتات وحيدة الفلقة مثل العائلة الأمارلية، والزنبقية.

تحتوي القلويدات على ذرة نيتروجين واحدة على الأقل، وهناك عدة قلويدات تحتوي على أكثر من ذرة نيتروجين. إن النيتروجين قد يكون على شكل

أمين أولي (RNH_2) أو أمين ثانوي (R_2NH) أو أمين ثلاثي (R_3N). وبما أن ذرة النيتروجين تحمل زوجا غير مشترك من الإلكترونات . فان لها صفات قاعدية وخصائص كيمائية مشابهة للأمونيا. شكل (1). وتختلف درجة قاعدية القلويدات اختلافا كبيرا فيما بينها. وذلك حسب وجود مجموعات فعالة أخرى.



شكل (1): أمونيا

تكّون القلويدات أملاحا عند تفاعلها مع الأحماض (الهايدروكلوريد وا لكبريتات والنيترات). وعادة ما تكون الأملاح سهلة الذوبان في الماء مقارنة مع القلويد الأم.

$$R\text{-}NH_2 + HCl \rightarrow R\text{-}NH_4^+Cl^-$$

عند تفاعل أملاح القلويدات مع أيون الهيدروكسيل (HO^-) فإن النيتروجين يعطي أيون الهيدروجين محررا الأمين القاعدي مرة أخرى. ولا تعتبر أملاح النشادر الرباعية ($R_4N^+X^-$) قلويدات كما في حالة هيدروكلوريد التيوبوكورارين. وهايدروكلوريد البيربيرين . وذلك لأن ذرة النيتروجين لا تحمل ذرة هيدروجين. وتختلف الخواص الكيميائية لهذه المركبات. ولكنها تصنف مع القلويدات .

يتراوح الوزن الجزيئي للقلويدات ما بين 100-900. ومعظم القلويدات التي لا تحتوي على ذرات أكسجين تكون سائلة في الحالة الطبيعية مثل قلويد النيكوتين والكوناين. بينما التي تحتوي على ذرات الأكسجين تكون بلورية صلبة. وتقريبا. فإنّ جميع القلويدات البلورية لها القدرة على دوران الضوء المستقطب. ولها درجة انصهار حاد وواضحة وخاصة عندما تكون أقل من 200 درجة مئوية.

تسمية القلويدات:

لا يوجد نظام محدد لتسمية القلويدات، ولكن جرت العادة عند العلماء المنشغلين بالقلويدات على تسميتها حسب الطرق التالية:

1- حسب المصدر:

تستمد القلويدات اسمها من العائلة التي تنتمي اليها النبتة التي عزل منها القلويد. على سبيل المثال: بابافيرين، وايفيدرين.

2- حسب التأثير الفسيولوجي:

تستمد القلويدات اسمها من من تأيرها الفسيولوجي على جسم الانسان، على سبيل المثال: ايميتن، وذلك لأنه يسبب القيئ.

3- حسب النبتة الحصرية التي تنتج القلويد:

على سبيل المثال: الكوكايين، حيث أن مصدره الوحيد أوراق شجرة الكوكا.

4- من الأسم الشائع لمصدر القلويد:

على سبيل المثال: أيرغوتامين، من الاسم الشائع لفطر الأرغوت.

5- حسب اسم المكتشف للقلويد:

تستمد القلويدات اسمها من مكتشفها . على سبيل المثال مجموعة قلويدات البيلليتايرين والتي سميت على اسم مكتشفها العالم (بيلليتير).

وقد أجمع العلماء على أن جميع أسماء القلويدات يجب أن تنتهي بالأحرف الثلاثة (-ine).

أنواع القلويدات:

يوجد ثلاثة أنواع رئيسة من القلويدات، وتشمل جميع التركيب الكيميائي لها وكذلك منشأ ذرة النيتروجين، كما يوضح شكل (2)، وأهم أنواع القلويدات:

1- القلويدات الحقيقية:

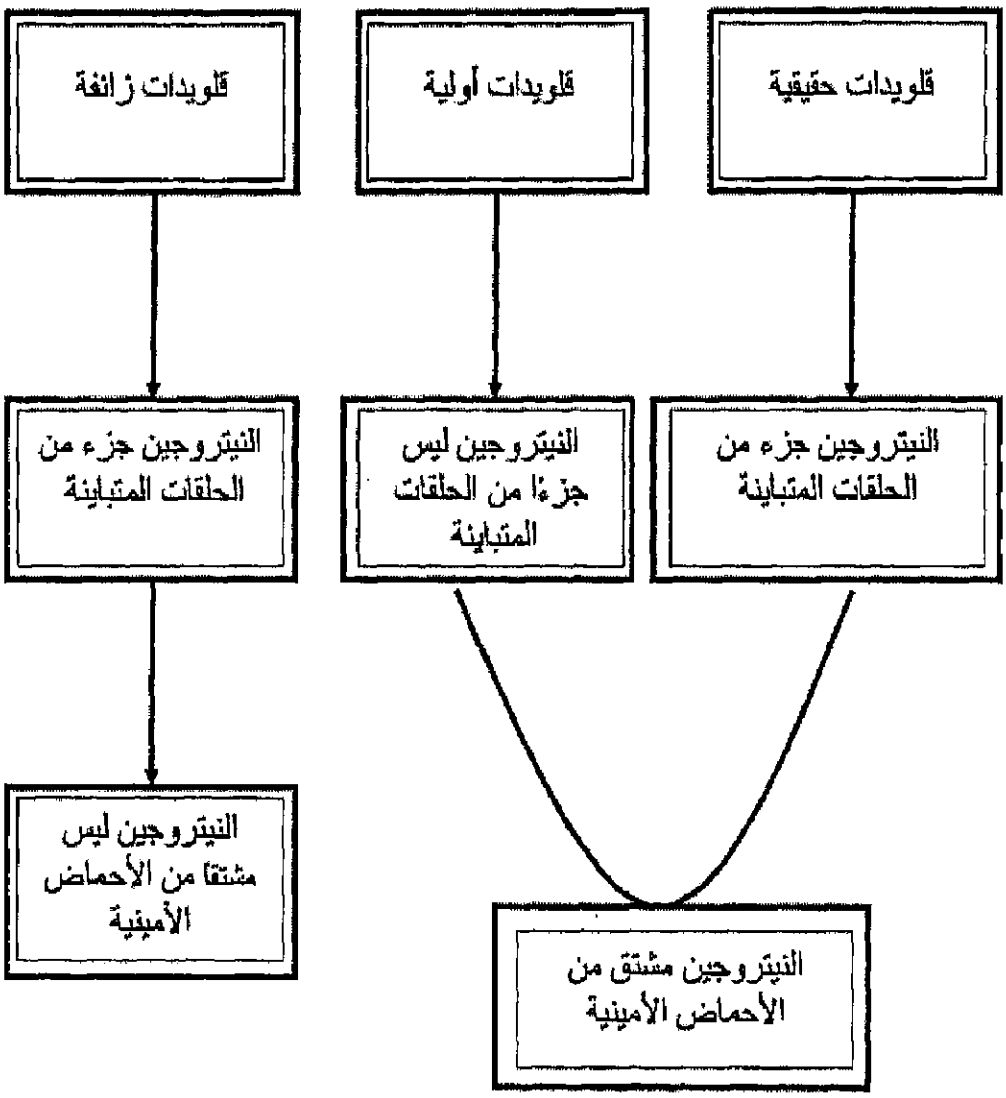
ينحدر النيتروجين من حمض أميني ويكون ضمن مركب متباين الحلقات، مثل: المورفين، والأتروبين. وتنتمي غالبية القلويدات إلى هذا النوع.

2- القلويدات الأولية:

ينحدر النيتروجين من حمض أميني ولا يكون ضمن مركب متباين الحلقات، مثل: الكولشيسين، والافيدرين.

3- القلويدات الزائفة:

لا ينحدر النيتروجين من حمض أميني ولكن يكون ضمن مركب متباين الحلقات. مثل: الكوناين، ومشتقات التيربينات، والبيورينات (الزانثينات).



شكل (2) : أنواع القلويدات.

استخلاص القلويدات وعزلها:

ليس من السهل عزل القلويدات وتنقيتها بشكلها النهائي، وذلك بسبب وجود القلويدات في النباتات على شكل خليط معقد من الأملاح، ووجود مواد غير قلويدية. وقبل عزل القلويدات يمكن الكشف عن وجودها، أو عدمه بوساطة عدة كواشف، واختبارات متعددة وأهمها:

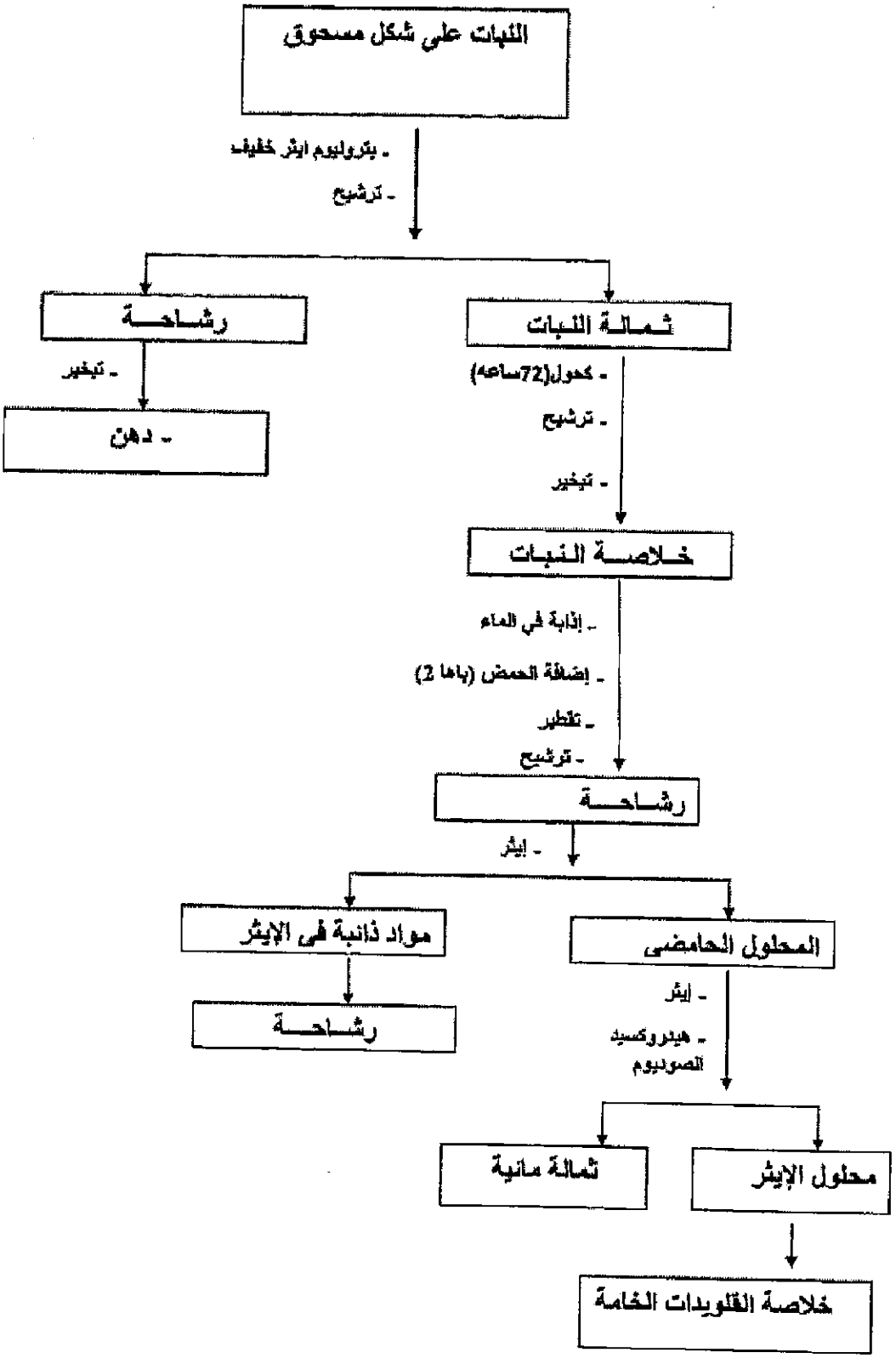
- **اختبار (ماير):** يتكون راسب أصفر باهت اللون عند استعمال نموذج كاشف

ماير.

- **اختبار (دراغيندروف):** يتكون راسب برتقالي اللون عند استعمال نموذج كاشف دراغيندروف.
- **اختبار (واغنر):** يتكون راسب بني أو بني محمر اللون عند استعمال نموذج كاشف واغنر.
- **اختبار (هاغر):** يتكون راسب أصفراللون عند استعمال نموذج كاشف هاغر.
- **اختبار (رينكر) الأموني :** يتكون راسب زهري اللون عند استعمال نموذج كاشف رينكر الأموني مع حمض الهيدروليك.

استخلاص القلويدات:

يمكن السير في عملية الاستخلاص وذلك بعد الكشف عن وجود القلويدات من حيث المبدأ. يسحق النبات على شكل مسحوق ناعم، ويعطن في الكحول لمدة لا تقل عن 72 ساعة. يقطر المذيب بعد ذلك، ويضاف حمض لا عضوي إلى الثمالة حيث تستخلص القلويدات على شكل أملاح مذابة في الطبقة المائية، ويضاف اليها هيدروكسيد الصوديوم لتصبح قاعدية. يتم استخلاص القلويدات بوساطة استعمال مذيبات عضوية مثل الايثر أو الكلوروفورم كما يشير ترسيم (1). تستعمل طرق الكروموتغرافيا المختلفة لعزل القلويدات، وتنقيتها. ويتم تحديد بنيتها الكيميائية باستعمال طرق حديثة مختلفة مثل الرنين المغناطيسي، والأشعة تحت الحمراء، والأشعة فوق البنفسجية، ومطياف الكتلة. وغالبا ما تكون القلويدات على شكل بلورات صلبة عديمة اللون. وهناك بعض القلويدات يكون لونها أصفر مثل قلويد البيربيرين، وقلويدات سائلة مثل قلويد النيكوتين، وقلويد الكوناين. وتمتاز القلويدات بطعمها المر، وبعدم ذوبانها في الماء، يستثنى من ذلك القلويدات السائلة، وتذوب في المذيبات العضوية عموما. وتتصف القلويدات عموما بأن لها خاصية الدوران البصري.

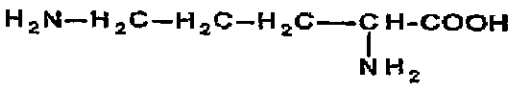


ترسيم (1) : استخلاص القلويدات.

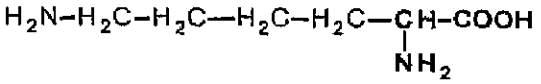
الإنشاء الحيوي العام للقلويدات:

تعتبر الأحماض الأمينية، والألديهايدات الأمينية، ومشتقاتها، الطلائع الرئيسة في تكوين الإنشاء الحيوي للقلويدات. ونظرا للتنوع الكبير في مركبات القلويدات، فإنه من الصعوبة بمكان تحديد فرضية واحدة مناسبة يبنى عليها الإنشاء الحيوي لجميع القلويدات. توجد مسارات متعددة مبنية على فرضيات متنوعة لطلائع مختلفة من أحماض أمينية عديدة، ومتنوعة، تساهم في تشكيل التركيبات الكيميائية المختلفة للقلويدات. وأهم الأحماض الأمينية التي تساهم في الإنشاء الحيوي للقلويدات:

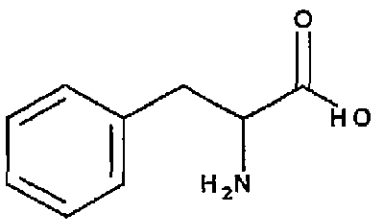
أ- حمض الأورنيثين.



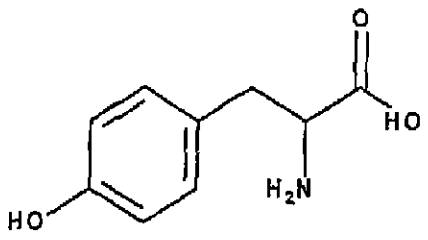
ب- حمض اللايسين.



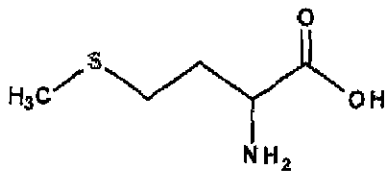
ج- حمض الفينيل الانين.



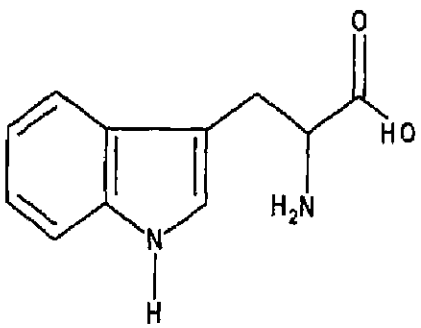
د- حمض التايروسين.



هـ- حمض الميثايونين.

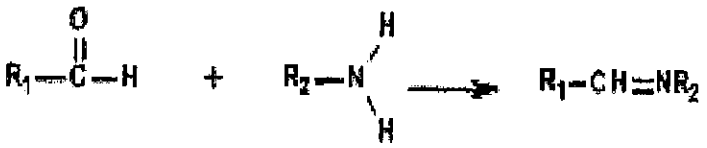


و- حمض التريبتوفان.

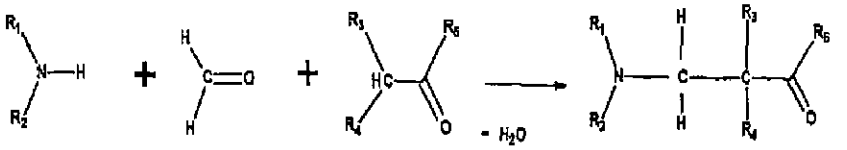


وترافق عملية الإنشاء الحيوي عدة تفاعلات، أهمها:

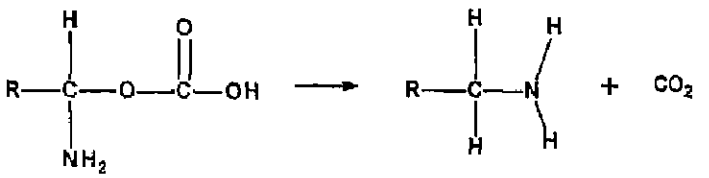
- تشكيل قاعدة شيف.



- تكثيف مانيخ.

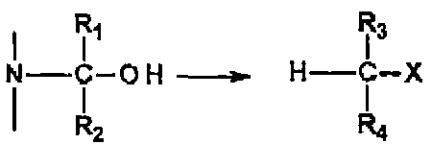


- إزالة الكربوكسيل.

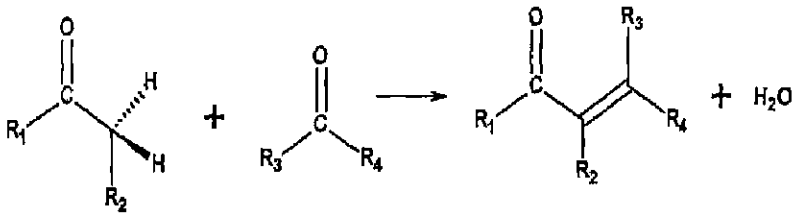


- الأكسدة.

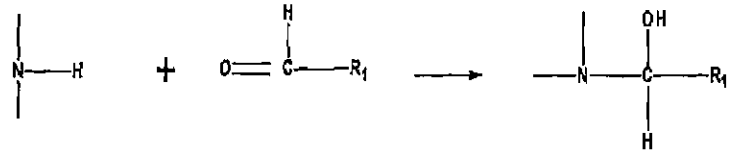
- تكثيف الكربونالامين.



- **تكثيف الألدهايد.**



- **تكثيف الألدهايد – أمين.**



التقسيم الكيميائي للقلويدات:

تقسم القلويدات من حيث البنية الكيميائية إلى مجموعتين رئيستين:

المجموعة الأولى:

تشمل هذه المجموعة القلويدات غير متباينة الحلقات، ولا تحتوي هذه المجموعة من القلويدات في بنيتها الكيميائية أية حلقات متباينة، مثل قلويد الإفيدرين،والهوردينين.

المجموعة الثانية :

تشمل هذه مجموعة القلويدات متباينة الحلقات، وهي الغالبية العظمى من القلويدات، ويمكن تقسيمها إلى فئات متعددة حسب نواتها، على سبيل المثال لا الحصر: نواة البايريدين و البايبيريدين، ونواة التروبين، ونواة الكوينيلين...الخ.

-1-

قلويدات نواة البايريدين والبايبيريدين

تعتبر قاعدة البايريدين أهم نواة في هذه المجموعة من القلويدات. وعند اختزالها تتحول إلى قاعدة البايبيريدين. ويمكن تقسيم قلويدات البايريدين والبايبيريدين إلى أربعة مجموعات:

1- المجموعة الأولى وهي: مشتقات البايريدين والبايروليدين : مثل قلويد النيكوتين من التبغ.

2- المجموعة الثانية وهي: مشتقات الفا- بروبيل بايبيريدين : مثل قلويد الكوناين من الشوكران.

3- المجموعة الثالثة وهي: مشتقات حمض النيكوتينيك : مثل قلويد الأريكولين من جوزة الفوفل.

4- المجموعة الرابعة وهي مشتقات البايبيريدين: مثل قلويد البايبيرين من الفلفل الأسود.

النيكوتين:

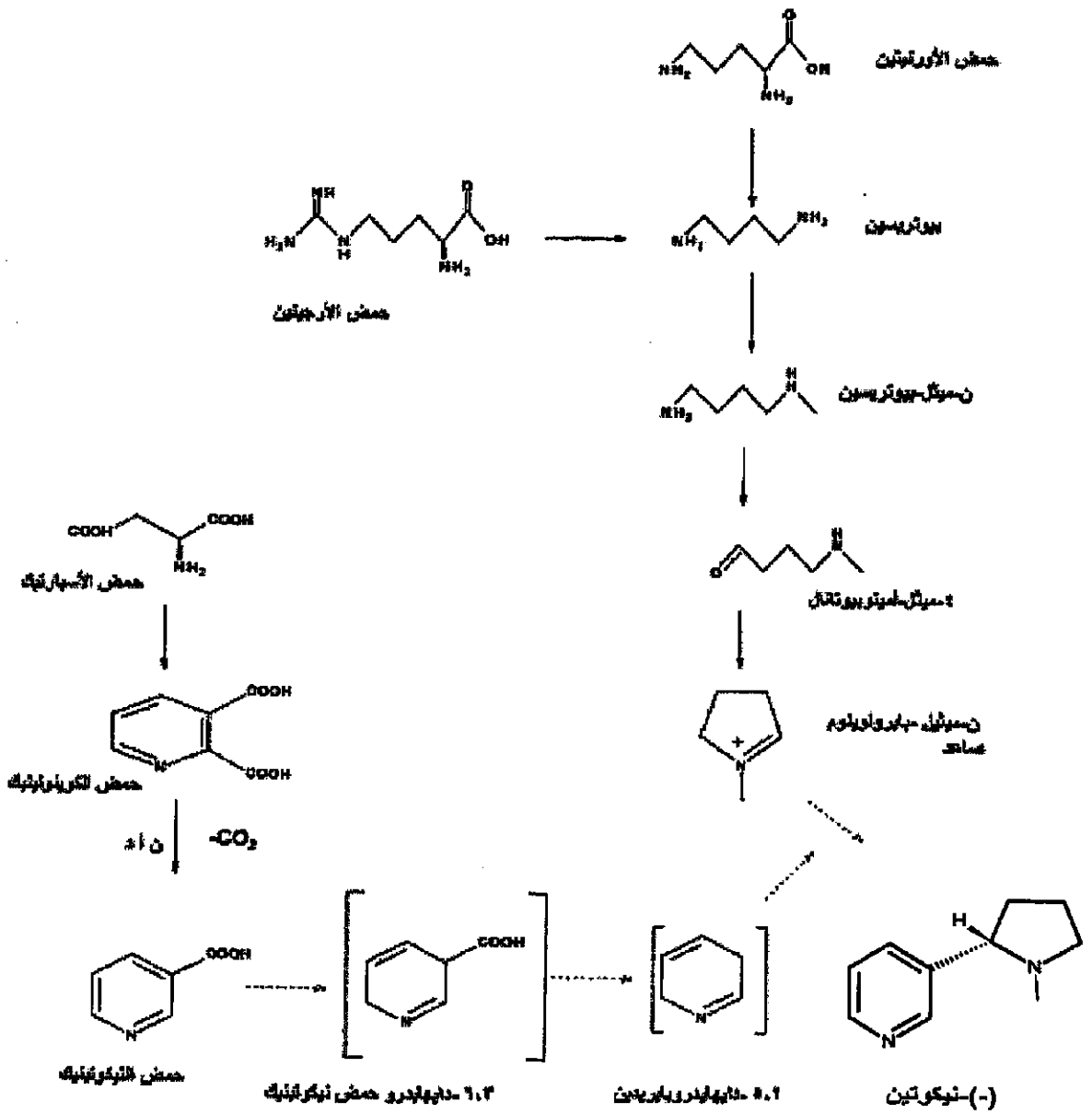
يعتبر قلويد (-)- النيكوتين، $C_{10}H_{14}N_2$، قلويداً أمينياً ثلاثياً، ويتكون من حلقتي البايريدين، والبايروليدين. وهو من القلويدات القليلة التي توجد على شكل سائل عديم اللون، ويتغير لونه إلى اللون الأصفر عند تعرضه للهواء، ويمتاز بخصائصه الطيارة نظرا لصغر وزنه الجزيئي. وقلويد النيكوتين له شكلان من التماثل الصوري. الشكل الأول أيسر الدوران البصري ، وهو الأكثر شيوعا في نبات التبغ، والأكثر فاعلية كذلك. والشكل الثاني ميمن وهو أقل فاعلية عموما وأقل سميّة . والنيكوتين هو القلويد الرئيسي في نبات التبغ جنس نيكوتيانا، ويوجد أكثر من 64 نوعا تنتمي إلى جنس نيكوتيانا، ولكن الأكثر شهرة هو نبات نيكوتيانا تاباكوم *Nicotiana tabacum* L. من العائلة الباذنجانية. وهو نبات حولي يبلغ ارتفاعه حوالي المترين، وموطنه الأصلي أمريكا الجنوبية ويمتاز بأزهاره الوردية اللون، وأوراقه كبيرة الحجم. وهو النوع الوحيد الذي يزرع في جميع أنحاء العالم في الوقت الحاضر لتلبية احتياجات صناعات التبغ. وهناك نوع آخر يدعى نيكوتيانا روستيكا، *N. rustica* L. ويعرف بتبغ الأزتيك ويتميز بقصره ، حيث لا يتجاوز ارتفاعه أكثر من 30 سم، وأوراقه أصغر بكثير من نوع تاباكوم.

نبذة تاريخية:

أدخل التبغ إلى اوروبا عن طريق السفير الفرنسي في البرتغال (جين نيكوت دي فيللاماين) الذي أرسل نبتة التبغ والبذور إلى باريس عام 1560، وموضحا الاستعمالات الطبية، وكيفية زراعتها، وكان مصدر نبات التبغ من البرازيل، وأطلق فيما بعد اسم السفير على جنس النبات نيكوتيانا. وبحلول القرن السابع عشر انتشر التبغ في أوروبا انتشارا واسعا، وأضفيت عليه صبغة "العقار العجيب" الذي يستطيع شفاء أي علة يصاب بها الإنسان وحتى الشفاء من طاعون (دبلي). ويعتقد بأن نبات التبغ أدخل إلى المنطقة العربية مع دخول العثمانيين إلى مصر. والمفارقة العجيبة أن السلطان العثماني مراد الرابع أصدر مرسوما بجر أي شخص - تثبت ادانته بالتدخين- من بيته، وخنقه على الطريق العام.

الإنشاء الحيوي لقلويد للنيكوتين:

يوجد أكثر من حمض أميني يشارك في الإنشاء الحيوي لقلويد النيكوتين. و يعتبر حمض الأسبارتيك هو الطليع في إنشاء (ن أ د). وقلويد النيكوتين عموما من أكثر المستقلبات الثانوية الذي يدخل (ن أ د) في إنشائه الحيوي لتكوين نواة البايريدين والمشتقة من حمض الكوينولينيك، وحمض النيكوتينيك. وأثبتت الدراسات أنّ حمض النيكوتينيك أو مستقلباته مسؤولة بشكل مباشر عن تكوين حلقة البايريدين لقلويد النيكوتين في نبتة التبغ. بينما يشارك في انشاء حلقة البايروليدين حمض الأورنيثين باعتباره طليعاً رئيساً. وهناك بعض الدراسات العلمية تشير إلى مشاركة حمض الأرجينين لتكوين البيوترسين، كما هو موضح في الشكل (3) .



شكل (3): الإنشاء الحيوي لقلويد النيكوتين.

تأثير النيكوتين على الجسم:

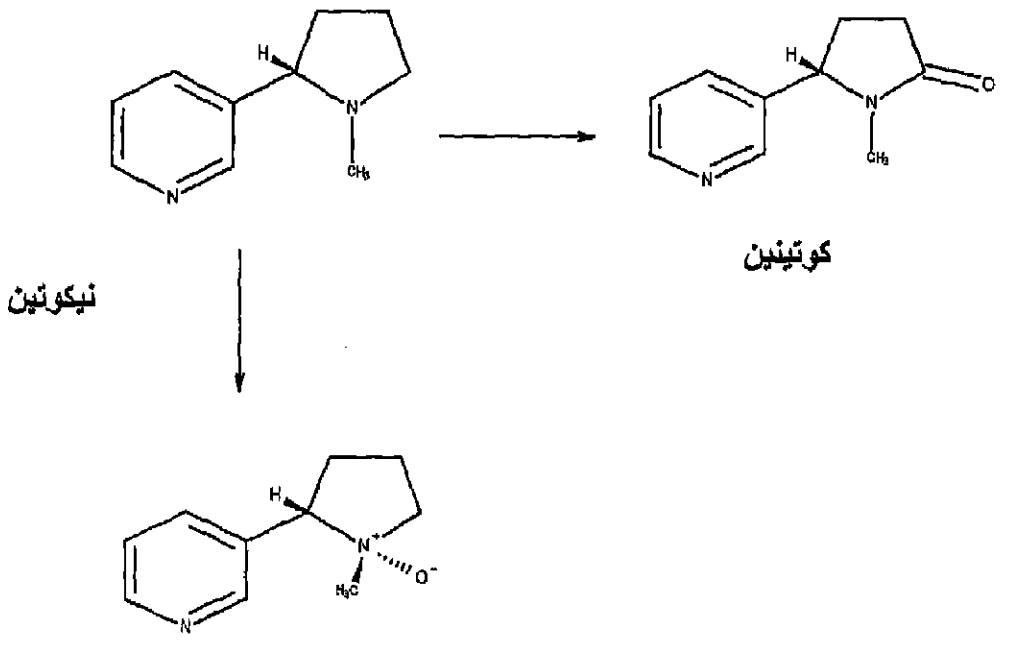
يؤثر(-)- النيكوتين باعتباره منبهاً للجهاز العصبي بطريقة تشبه الطريقة التي تؤثر فيها الأمفيتامينات. أي أنه يزيد في سرعة نبضات القلب، ويرفع ضغط الدم. ويعمل النيكوتين بأسلوب مزدوج لتنبيه الجهاز العصبي. فهو يؤثر أولا مباشرة في المشبك العصبي بأن يقلد الأستيل كولين وهذا لا يتسبب في

حدوث انفعالات كبيرة فقط، ولكنه يسد الطريق على دوافع مهمة ينتجها عادة الأستيل كولين. فبعد أن يهيج النيكوتين هذه الحزم العصبية، تقل قدرة الخلايا العصبية على التجاوب وعندها يحدث انسداد عند المشبك.

والطريق الثانية في تأثير النيكوتين على الجهاز العصبي تتم عبر تأثيره على الغدد الأدرينالية، ويرغم هذه الغدد الصماء على إطلاق هروموناتها لتدور في الدم محدثة انفعالات في الجهاز العصبي الودي، ويطلق النيكوتين الهرمونات نفسها وبذاتها من مواقع أخرى متمّا بذلك فعله المقلد للجهاز العصبي الودي. يرتبط النيكوتين بانتقاء فراغي مع مستقبلات الفعل الكوليني النيكوتيني.

بينما يوجد قلويد (+)- نيكوتين بكميات ضئيلة عند تدخين السجاير، وذلك بسبب ألرزيمة خلال عملية الانحلال الحراري. وعادة ما يكثر استخدامه في أبحاث علم الأدوية، باعتباره شاداً ضعيفاً في مستقبلات الفعل الكوليني.

يكون امتصاص النيكوتين سريعا عند تدخين السجاير حيث يدخل إلى الدوران الشرياني، ويتوزع بسرعة في أنسجة الجسم ويستغرق وصول النيكوتين إلى الدماغ من تسع ثوان إلى عشر، وينخفض مستوى النيكوتين بعد ذلك بسبب قبطه من الأنسجة المحيطية، ومن ثم طرحه من الجسم لاحقا. يتم استقلاب النيكوتين بشكل واسع ورئيسي عن طريق الكبد، ويستقلب 70-80٪ من النيكوتين إلى الكوتينين و 4٪ إلى نيكوتين-ن- أوكسايد ،كما هو موضح في شكل (4). والعمر النصفي للنيكوتين حوالي الساعتين بينما العمر النصفي للكوتينين حوالي 16 ساعة.



شكل (4): استقلاب النيكوتين.

الاستعمالات:

لا يستعمل النيكوتين في معالجة أي مرض حاليا. ولكنه وجد طريقه لمساعدة الأشخاص المدخنين وذلك للإقلاع عن التدخين بما يعرف "المعالجة باستبدال بدائل النيكوتين" وهي تساعد في بدء الهدأة من التدخين ومتابعتها. كما يتم تعزيز الدافع لإيقاف التدخين من خلال خفض أعراض الامتناع، وبواسطة الإرضاء بشكل جزئي للرغبة الملحة للنيكوتين، والمشاعر الحسية المرغوبة الموفرة بواسطة التدخين.

وهناك عدة توليفات صيدلانية موجودة في الأسواق، مثل: علكة المضغ، والرذاذ الأنفي، واللاصقات الجلدية، وجميعها تحتوي على نسب متفاوتة من النيكوتين، وعلى العموم فان جميع هذه المنتجات لا تعطى لغير المدخنين.

علكة المضغ:

تحتوي علكة المضغ على كمية من النيكوتين 2ملغم أو 4ملغم وتوفر امتصاصا مجموعيا من النيكوتين يصل إلى 1ملغم و 2 ملغم ، على التوالي، خلال تناول العلكة لفترة زمنية تتراوح ما بين 20-30 دقيقة. يعطي هذا الامتصاص

فاعلية شخصانية متوسطة، وتأثيراً أقل من تأثير تدخين السجاير. يرتفع مستوى النيكوتين في الدم عند مضغ العلكة وينخفض عند التوقف عن مضغها، وبشكل عام يكون مستوى النيكوتين في الدم أقل مما هو عليه مقارنة بتدخين السجاير لنفس الفترة الزمنية.

الرذاذ الأنفي:

يعطى عن طريق فتحة الأنف ويحتوي على 1ملغم من النيكوتين، حيث يتم امتصاص 0.5 ملغم من النيكوتين. وامتصاص النيكوتين عن طريق فتحة الأنف أسرع منه من استعمال علكة المضغ. ويؤدي استعماله في البداية إلى تهيج في الأنسجة المخاطية للأنف وأعراض غير محببة. يتولد الاعتماد على هذه الأعراض المؤذية بعد بضعة أيام من الاستعمال.

اللاصقات الجلدية:

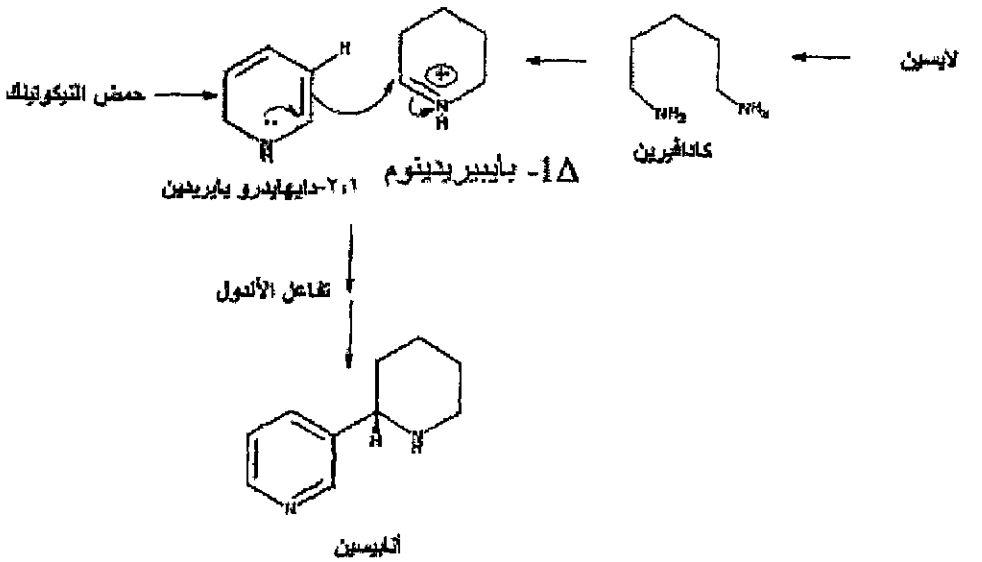
تستعمل نظم إيتاء الدواء بطريق الأدمة- لاصقات جلدية- للنيكوتين باعتبارها كمساعدات في برنامج إيقاف التدخين. وقد ظهر باعتباره عونا فعالا في برنامج وقف التدخين تبعا للاستراتيجيات المنصوص بها للمنتج. توفرنظم إيتاء الدواء بطريق الأدمة للنيكوتين مستويات دموية مستديمة للنيكوتين. تحتوي اللاصقات من 7-21 ملغم من النيكوتين للتطبيق اليومي خلال مساق المعالجة الذي يتراوح من 6 إلى 12 أسبوعا. ويطبق نظام إيتاء الدواء بطريق الأدمة على الذراع، أو الجذع الأمامي العلوي. وينصح المرضى بعدم التدخين عند تطبيق النظام.

النيكوتين من حيث هو مبيد للحشرات:

مع نهاية القرن السابع عشر شاع استعمال النيكوتين باعتباره مبيداً للحشرات ، وقدر الاستهلاك العالمي بعد الحرب العالمية الثانية بحوالي 2500 طن من نيكوتين مبيد الحشرات- وهي المخلفات المتبقية من صناعة التبغ- وقد انخفض إلى 200 طن في ثمانينات القرن الماضي وذلك لسميته الشديدة ووجود مبيدات حشرية أخرى أكثر أماناً، وأقل خطراً. وتستعمل 40٪ كبريتات النيكوتين مغبّراً. واستعملت كذلك كبريتات النيكوتين مادة مغبّرة مبيدة للهوام. ونظرا لسميتها الشديدة سيمنع استعمالها نهائيا في الولايات المتحدة بحلول نهاية عام 2014.

الأنابيسين:

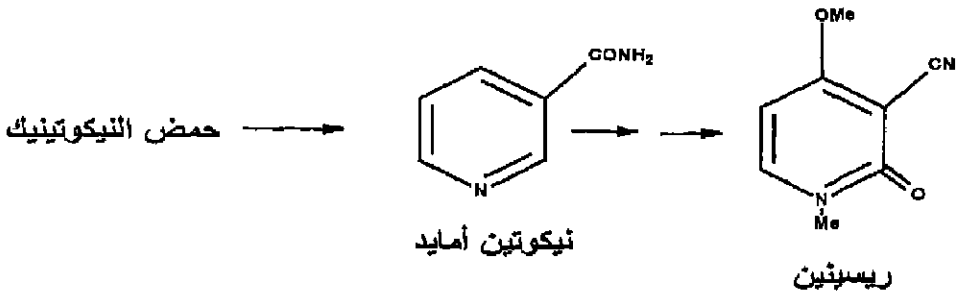
يوجد قلويد الأنابيسين $C_{10}H_{14}N_2$, مصاحبا لقلويد النيكوتين في نبات نيكوتيانا تاباكوم و نيكوتيانا روستيكا ويوجد بكميات كبيرة في نبات نيكوتيانا قلاوسا. *N. glauca* Graham . وقلويد الأنابيسين سام جدا وأكثر سمية من النيكوتين وليس له أي استعمالات طبية أو صيدلانية. ومن ناحية الإنشاء الحيوي، فهو مشابه لقلويد النيكوتين حيث تتحدر حلقة البايريدين من حمض النيكوتينيك بينما تتحدر حلقة البايبيريدين من حمض اللايسين من حيث هو طليع أساسي وكما هو موضح في شكل (5).



شكل (5): الإنشاء الحيوي لقلويد الأنابيسين.

الريسينين:

يوجد قلويد الريسينين في بذور نبات الخروع، ريسينوس كيومينيس , *Ricinus communis* L. من العائلة الفربيونية. ويكوّن قلويد الريسينين مع البيبتايد الريسين المادة السّامة في نبات الخروع، علما بأن زيت الخروع المستعمل طبيا لا يحتوي على هذه المواد السّامة. ومن ناحية الإنشاء الحيوي فإنه ينحدر من حمض النيكوتينيك ومجموعة النيترايل تتكون من هدرجنة النيكوتين امايد، كما هو مبين في شكل (6).



شكل (6): الإنشاء الحيوي لقلويد الريسينين.

اللوبيلين:

تم عزل قلويد (-) اللوبيلين، $C_{22}H_{27}NO_2$، عام 1921 من الأجزاء العلوية من نبات لوبيليا انفلاتا *Lobelia inflata* L. من العائلة الجريسية. وفي عام 1965تم تحديد كيميائيته الفراغية. وهو بلوري الشكل، عديم اللون يذوب لدرجة قليلة جدا في الماء وسهل الذوبان في الكحول الساخن.

ونبات اللوبيليا- ويدعى اللوبيليا الأمريكية- من النباتات الحولية يتراوح ارتفاعها من 0.5إلى 2.5 متر وفي الغالب غير متفرعة، وإذا تفرعت يكون التفرع في النصف العلوي منها. ويعود تسمية النوع-انفلاتا- بسبب انتفاخ ثمرتها، بينما يعود تسمية الجنس تكريما لعالم النبات (ماثيوس دي لاوبيل) (1538-1616). الموطن الأصلي لنبات اللوبيليا هي الولايات المتحدة الأمريكية وفي جنوب كندا وتزرع كذلك في هولندا. وتنتشر عادة في الغابات المفتوحة وعلى جوانب الطرقات والأماكن الرطبة. ومن اسمائها الشائعة : التبغ الهندي والعشبة الهندية و عشبة الريو وعشبة القيء.

اشتهر الهنود الحمر بتدخين نبتة اللوبيليا وكذلك استعمالها في معالجة علل الجهاز التنفسي المختلفة مثل الريو والتهاب القصبات المزمن والشاهوق (السعال الديكي) وبجرعة تتراوح ما بين 2-4 غم. وتعزى الأسماء الشائعة لنبتة اللوبيليا لهذه الاستعمالات. تحتوي نبتة اللوبيليا الأمريكية على 0.2-0.4٪ من قلويد اللوبيلين. وهناك نوع آخر من اللوبيليا يدعى اللوبيليا الهندية، وهو معتمد في الهند ويتكون من الأجزاء العلوية من نبات لوبيليا نيكوتيانافوليا

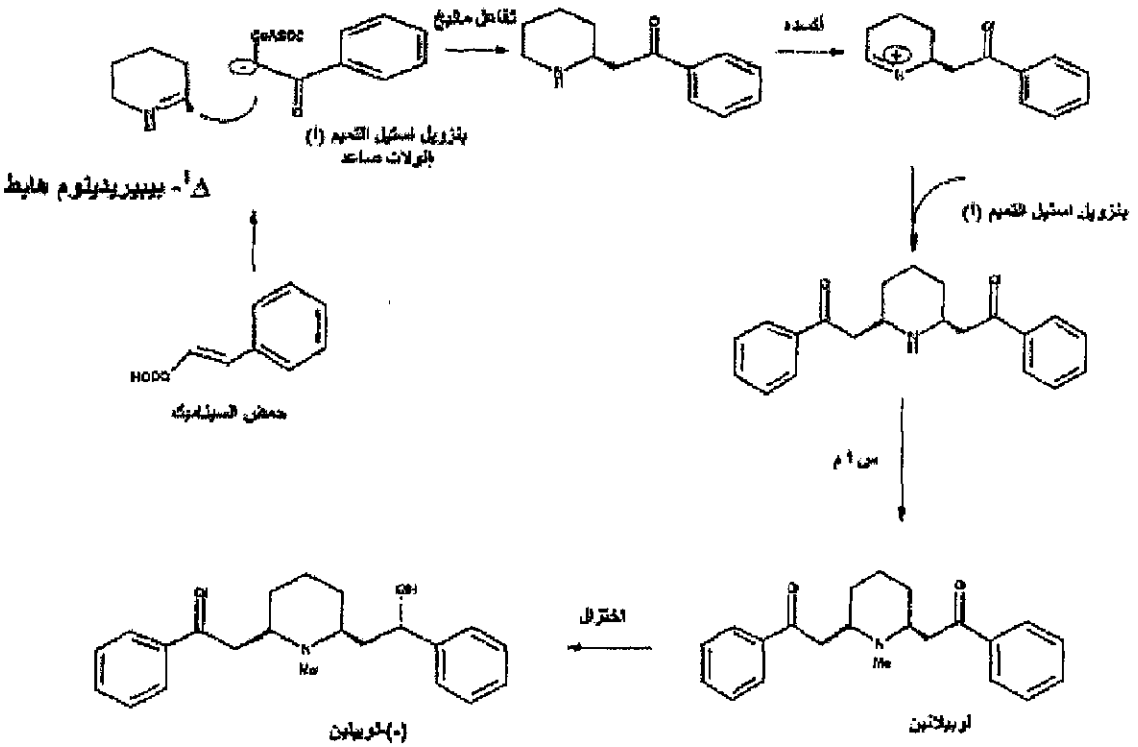
L. nicotianaefolia Roth ex Schult . وهو عشبي ثنائي الحول، أو معمِّر، وأوراق اللوبيليا الهندية وجذوعها أكبر من أوراق اللوبيليا الأمريكية

وجذوعها، وتحتوي ما لا يقل على 0.8٪ من قلويد اللوبيلين.

وبالرغم من أن قلويد اللوبيلين يحتوي على نواة البايبيريدين فهو ليس بقريب من قلويد النيكوتين لا من ناحية التركيب الكيميائي ولا من ناحية الحاملة الدوائية، علما باعتباره عقاراً شاداً وضاداً على المستقبلات النيكوتينية.

الإنشاء الحيوي لقلويد اللوبيلين:

رأينا في الإنشاء الحيوي لقلويد النيكوتين بأن الحمض الأميني الأورنيثين هو الطليع الرئيس والمسؤول عن تكوين حلقة البايرروليدين الخماسية، وتحتوي على أربع ذرات كربون. بينما الحمض الأميني اللايسين هو الطليع الرئيس والمسؤول عن تكوين حلقة البايبيريدين، المحتوية على خمس ذرات كربون، في قلويد اللوبيلين. ترتبط السلسلة الجانبية بحلقة البايبيريدين-كربون-2 وكربون-6- من الجهتين وينحدران من بنزويل أستيل التميم (أ) والمنحدر أصلا من حمض السينامك، وذلك كما هو موضح في شكل (7).



شكل (7): الإنشاء الحيوي لقلويد اللوبيلين.

الاستعمالات:

كان قلويد اللوبيلين يستعمل في السابق - بدون وصفة طبية- بدلامن قلويد النيكوتين وذلك لمساعدة المدخنين على الإقلاع عن التدخين عن طريق الفم، على شكل أقراص صلبة معينية الشكل ، بجرعة 5 ملغم مرتين في اليوم، وجرعة 0.5 ملغم عند الحاجة الملحة للتدخين. الجرعة العلاجية لقلويد اللوبيلين تقترب إلى حد كبير من الجرعة السّامة. ويمكن للإنسان تحمل جرعة 8ملغم عن طريق الفم، ويصاحبه عادة غثيان وألم شرفوسي. وقلويد اللوبيلين مثل قلويد النيكوتين ينبه الجهاز المركزي العصبي يتبعه خمود وأحيانا الموت نتيجة الشلل التنفسي. وتم سحبه من الأسواق عام 1993 بقرار من هيئة الغذاء والدواء الأمريكية، وذلك لعدم توفر الدراسات السريرية الكافية التي تثبت فاعليته، وقلة سميته مقارنة مع قلويد النيكوتين. ويستعمل ملح هيدروكلوريد اللوبيلين زرقا - وخاصة في الهند-لإنعاش الرضع حديثي الولادة.

الكوناين:

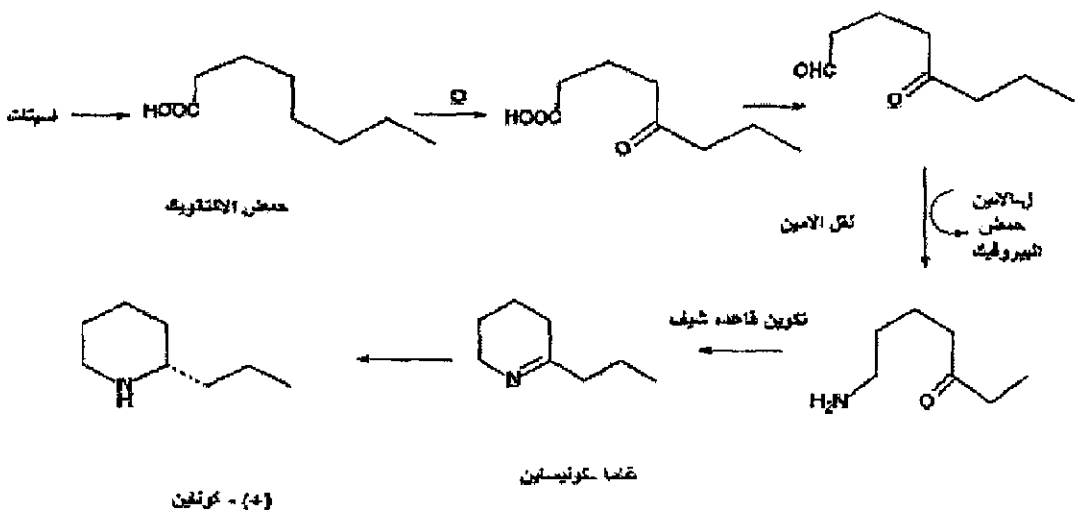
يعتبر قلويد (+)- الكوناين، $C_8H_{17}N$، القلويد الرئيسي في نبات الشوكران، كونيوم ماكيولاتوم *Conium maculatum* L. من العائلة الخيمية. وهو نبات عشبي ثنائي الحول، يعيش من سنتين إلى عدة سنوات، ويزهر وينتج فاكهة ثم يموت. وله فروع عديدة، وسيقان جوفاء عليها بقع أرجوانية. وينمو حتى طول 2,5م ، يزهر من نيسان وحتى حزيران والثمرة صغيرة، تحتوي على بذرتين بنيتي اللون وتنضج ثماره في أواخر الصيف، وتحتوي على بذور صغيرة تشبه في شكلها بذور اليانسون، ولكنها تتميز برائحة كريهة جدا. وتشبه أوراقه أوراق البقدونس، مما يسبب الخلط بينهما عادة. ومن أسمائه الشائعة: البقدونس الزائف، إلا أن الشوكران يمكن تمييزه على الفور من رائحته التي تفوح بقوة عندما تخدش أوراقه، وسيقانه، وتعود رائحة النبات الكريهة والتي تشبه رائحة الفئران النافقة إلى وجود قلويد الكوناين . وموطنه الأصلي حوض البحر المتوسط، وينتشر بشكل واسع في المناطق الرطبة، وعلى أطراف الحقول، والطرقات، وبجانب الأسوار، وخاصة في المناطق المهجورة، والأثرية. وكان قديما يستعمل - على شكل دهون- في معالجة الأمراض الجلدية مثل الجرب والصدفية والحكة و في

معالجة داء النقرس. وكان قدماء اليونانيين يعدون شرابا مخمرًا سامًا من الشوكران لتقديمه إلى المحكوم عليهم بالإعدام من المجرمين، والسياسيين المعارضين. ولعل أشهر من أعدم بهذه الطريقة الفيلسوف اليوناني سقراط بعد تناوله قدحا من هذا الشراب.

وقلويد الكوناين سائل عديم اللون، يذوب في الماء، والمذيبات العضوية الأخرى مثل الكحول، والإيثر.

الإنشاء الحيوي لقلويد الكوناين:

إذا نظرنا إلى البنية الكيميائية لقلويد الكوناين يتبين لنا بأن حلقته تشبه حلقة قلويد اللوبيلين، ولهما نفس المنشأ الحيوي من حمض اللايسين باعتباره طليعاً رئيساً. ولكن طبيعة الإنشاء الحيوي لقلويد الكوناين مغايرة تماما لقلويد اللوبيلين. يشترك قلويد الكوناين مع الأحماض الدهنية بأن لهما نفس الطليع "الأسيتات". يتكون حمض الكبريك (حمض الاوكتانويك) بداية، ومن ثم يتحول إلى كيتوألديهايد من خلال عمليات أكسدة، واختزال مكثفة. تخضع مجموعة الكيتوألديهايد إلى عملية تفاعل نقل الأمين، ومصدر مجموعة الأمين هو حمض الألانين. تتلاحق تفاعلات التحول لتكون حلقة غاما- كونيساين ومن ثم اختزاله ليكون قلويد الكوناين كما هو موضح في شكل (8). ونظرا لعدم وجود أي حمض أميني باعتباره طليعاً في إنشائه الحيوي يدعى قلويد الكوناين بالقلويد الزائف.



شكل(8): الإنشاء الحيوي لقلويد الكوناين.

سميّة قلويد الكوناين:

تحتوي أجزاء النبات على قلويدات عدة شديدة السّمية أهمها الكوناين، وغاما - كونيساين. يشكل الكوناين نحو 98٪ من مجموع القلويدات كافة إذا كان النبات رطباً، أما في النباتات الجافة فلا تزيد نسبته فيها عن 35٪، وتصل نسبة الغاما- كونيساين إلى نحو 20٪. تمتص المكونات السّامة أساساً من خلال الغشاء المخاطي للفم عند مضغ النبات، أو تناوله على شكل شراب، وتظهر علامات التسمم الأولية بعد أكل النبات بساعة واحدة، وتزداد الأعراض سوءًا ما بين 24-48 ساعة. وأهم الأعراض الأولية: عصبية، واكتئاب، وسحن الأسنان، وتكون زبد حول الفم، وارتخاء غشاء رف الجفن في العين، وتكرار التبول، والتغوط، والوسن، وأخيرا يتبع هذه الأعراض ضعف عضلي، ورعاش ورنح، ووهط، وقصور تنفسي، ومن ثم الموت الناتج من شلل الجهاز التنفسي. ويؤدي التسمم غير المميت إلى الإجهاض.

و تشير الدراسات إلى أن رائحة النبات، التي تنتج من الكوناين، سامة عند تنفسها، كما يمكن أن تمتص المكونات السامة عبر الجلد عند فرك النبات. ولا توجد سمية مؤثرة للشوكران على الكبد أو الكلى. وتم زرع كلية وكبد وبنكرياس من جسم فتاة توفيت نتيجة لتناولها كمية كبيرة من الشوكران الطازج عن طريق الخطأ. ولم تظهر التقارير الطبية حدوث أية مضاعفات عند المرضى الذين زرعت لهم هذه الأعضاء.

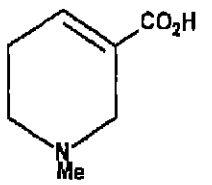
الأريكولين:

قلويد الأروكولين، $C_8H_{13}NO_2$، هو القلويد الرئيسي في نبتة جوز الفوفل أو نخيل الفوفل أو أريكا كاتشو *Areca catechu* L. من العائلة النخيلية . وهو نوع من النخيل وموطنه الملايو وجزر الأرخبيل. يكثر في الغابات الاستوائية في آسيا وبالأخص دول جنوب شرق آسيا، مثل: الفلبين، وتايلاند، وماليزيا، وكذلك الهند، وشرق إفريقيا. وهي نخلة رشيقة عالية، أوراقها ريشية كبيرة، يبلغ ارتفاعها 25 مترا وقطر جذعها من 20 إلى 30 سم، لها ثمار حمراء برتقاليّة بيضاوية الشكل غلافها فليني سهل الانفصال عن البذرة أو " الجوزة" . انتشرت زراعته بالهند والصين من قديم الزمان ، وكلمة كاتشيو تعني العصير القابض. و في الهند حيث تفرى وتخلط بمسحوق الجير، ويلف المخلوط في ورق

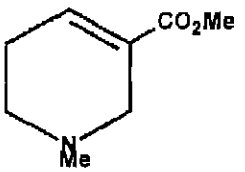
الفلفل التانبول .*Piper betle* L ويمضغ لتعطير الفم ولإسالة اللعاب، ولطرد الديدان، ولشد اللثة، ويتلون الفم والبصاق بلون أحمر داكن، ويكثر استعماله منبهاً في هذه الدول التي يوجد فيها النبات.

قلويد الأريكولين سائل عديم اللون . يذوب في الماء الكحول والايثر. وتصل نسبة القلويدات في النبات حوالي 0.45٪ حيث يشكل الأريكولين النسبة العظمى من القلويدات يليه قلويد الأريكايدين ،وفاعلية هذين القلويدين تزيد 15 مرة عن فاعلية قلويدي القوفاسين والقوفاكولين. ومن ناحية الإنشاء الحيوي فهو مشتق من حمض النيكوتينيك المختزل، كما في قلويد النيكوتين.

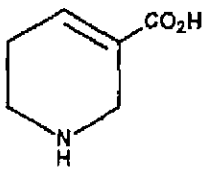
عند استعمال مضغة الفوفل يتحلمه الأريكولين إلى أريكادين في الجوف الفموي وهذا يعلل قصر النصف العمري للقلويد بوجود الجيروتتشكل نيتروساميات متعددة من قلويدات الفوفل التي تسبب سرطان الفم، وأهمها ن- نيتروسوقوفاكولين و ن- نيتروسوقوفاسين .



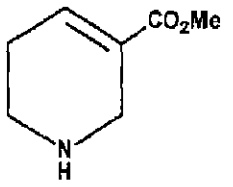
أريكولين



أريكادين



قوفاكولين



قوفاسين

وقلويد الأريكولين شاد كولوني الفعل وهو من القلويدات الثلاثة الطبيعية، بالاضافة إلى قلويد البايلوكاربين، وقلويد المسكارين، التي لها فعل يحاكي الكولين، ويؤخذ الأريكولين عن طريق الفم أو داخل العضلة، أو داخل الوريد، أو عن طريق الأنف. والأكثر شيوعا عن طريق الفم، ولكن للأسف غير فعال في الدراسات السريرية لأنه سريع الاستقلاب في الفم.

ويعتبر الأريكولين شاداً تامّاً للمستقبلات المسكارينية الأستيل

كولونية. والأريكادين هو المستقلب الرئيسي للأريكولين، وليس له فعل محاك للودي مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات محاكية للكولين مثل: بطء القلب، وانخفاض الضغط، وتشنج قصبي، وتقبض الحدقة، وافرازات الغدد الدمعية والقصبية. تكون التأثيرات لفترة قصيرة عند بطء القلب، وانخفاض الضغط، يتبعه تسارع في سرعة القلب، وزيادة في ضغط الدم.

الاستعمالات:

يستعمل قلويد الأريكولين طارد للديدان، أو اختبار وجودها، وبالذات في الحيوانات المنزلية الأليفة مثل الكلاب، والقطط، وينصح عند استعماله تناول زيت الخروع لإسراع عملية الإخراج.

البيلليتايرين:

يكون قلويد البيلليتايرين، $C_8H_{15}NO$ ، و كذلك ن- ميثل بيلليتايرين والبيلليتايرين الزائف مجموعة قلويدات قشور ولحاء الرمان، بيونيكا قراناتوم *Punica granatum* L. من العائلة الرمانية. وهي شجرة صغيرة توجد بصورة طبيعية في شمال غرب الهند واستوطنت في حوض البحر المتوسط ومنها انتشرت زراعتها في معظم أنحاء العالم.

والمواد الفعالة الرئيسة هي حمض البيونيكو العفصي حيث يشكل 22٪ من إجمالي المواد الفعالة. وعادة ما تكون قلويدات الرمان مرتبطة بهذا الحمض حيث يشار إليها بعفصات البيلليتايرين. وتم فصل قلويد البيلليتارين عام 1877 وسمي بهذا الأسم تشريفا للعالم (بيلليتير). وهو قلويد سائل عديم اللون و يذوب في الماء والكحول، والإيثر، والكلوروفورم.

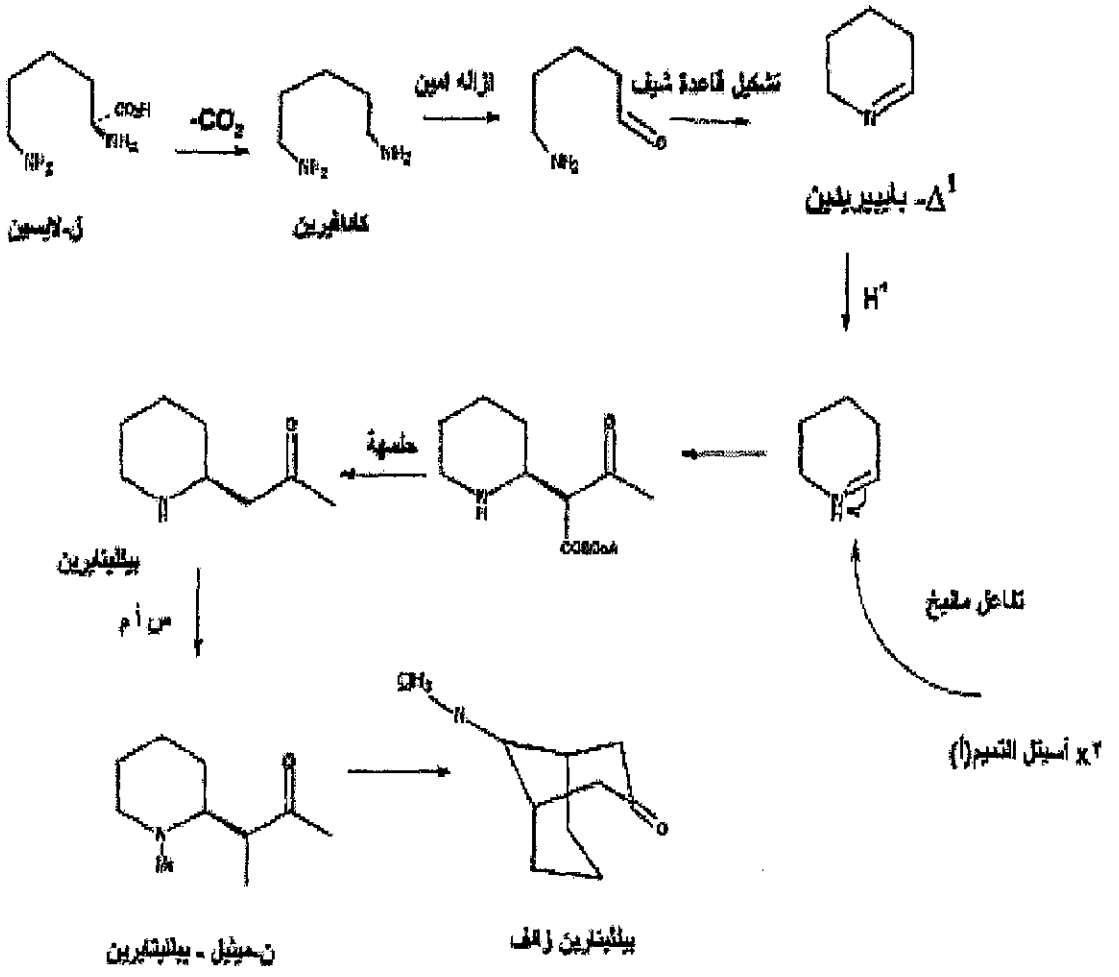
الإنشاء الحيوي لقلويد البيلليتايرين:

يعتبر الحمض الأميني اللايسين هو الطليع في الإنشاء الحيوي لهذه القلويدات، ويفقد حمض اللايسين مجموعة الأمين القريبة من مجموعة الكربوكسيل الحمضية خلال عملية الإنشاء الحيوي، واما مجموعة البروبانون فهي منحدرة من الأسيتات، كما هو موضح في شكل (9).

الاستعمالات:

كانت كبيريتات عفصات البيلليتايرين عقاراً رسمياً في دستور الأدوية البريطاني والأمريكي في السابق باعتبارها طاردة للديدان وبالأخص سام جدا

للدودة الشريطية. وقد وجد بأن الجرعة السامة لقلويد البيلليتايرين تشابه في مفعولها جرعة الكيورار. ونظرا لسميته فمن النادر استعماله طبيا الآن.



شكل(9): الإنشاء الحيوي لقلويدات البيلليتايرين.

البايبيرين:

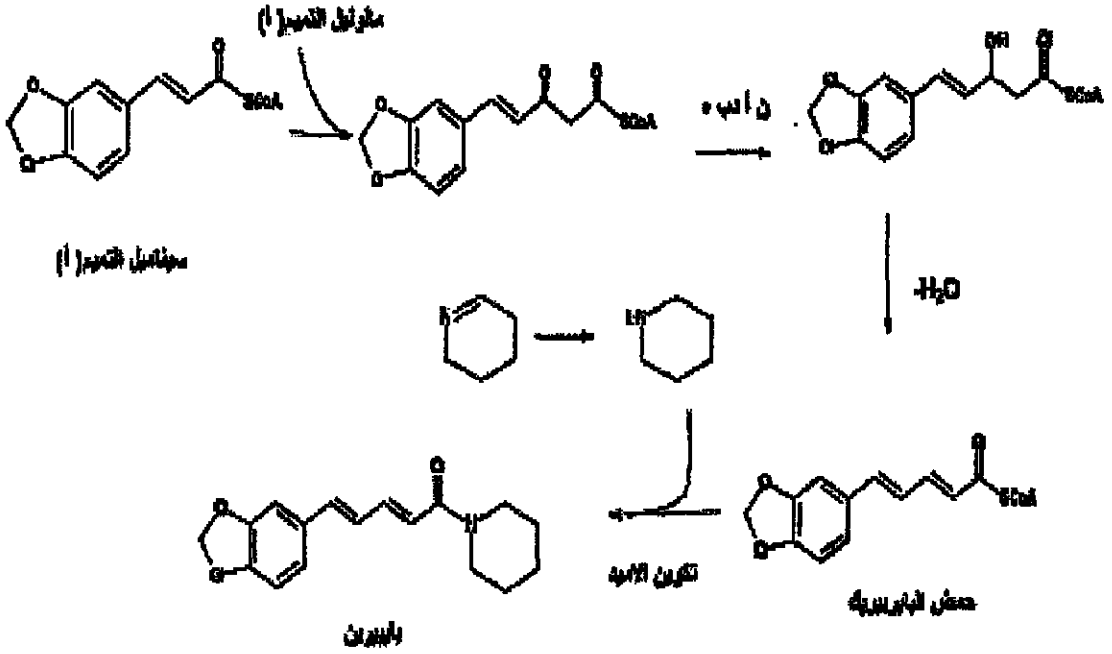
يعتبر قلويد البايبيرين , $C_{17}H_{19}NO_3$, القلويد الرئيسي في نبات الفلفل الأسود, بيبير نايغروم *Piper nigrum* L. وهو شجيرة من عائلة الفلفليات, وموطنها الأصلي ساحل ملابار بجنوب غربي الهند. وهي ذات ثمرة عنبية الشكل، تسمى حبوبها بالفلفل, وهو على ثلاثة أصناف: فلفل أخضر إن وقع جنيه قبل نضجه, وفلفل أسود إن تركت الثمرة حتى تجف, وفلفل أبيض إن نزع عن الثمرة قشرتها. ويعود الطعم الحار للفلفل إلى قلويد البايبيرين, وهو من أكثر التوابل استعمالا في العالم . وله استعملات طبية كثيرة في المعالجات التقليدية

أهمها في معالجة الربو، والأرق، واضطرابات الجهاز الهضمي.

قلويد البابيرين صلب ولا يذوب في الماء وهو قاعدي ضعيف. وأثبتت التجارب بأن قلويد البابيرين محسّن حيوي، ويزيد التوافر الحيوي لكثير من العقاقير التي لها فاعلية دوائية مختلفة، وبنية كيميائية متنوعة، اما بزيادة الامتصاص، أو بتأخير الاستقلاب أو كليهما.

الإنشاء الحيوي لقلويد البابيرين:

يشارك في الإنشاء الحيوي لقلويد البابيرين حمض السيناميك، والمالونات - مالونيل التميم (ا) - ليكون حمض البابيريك ومن ثم قلويد البابيرين ، كما هو موضح في شكل (10).



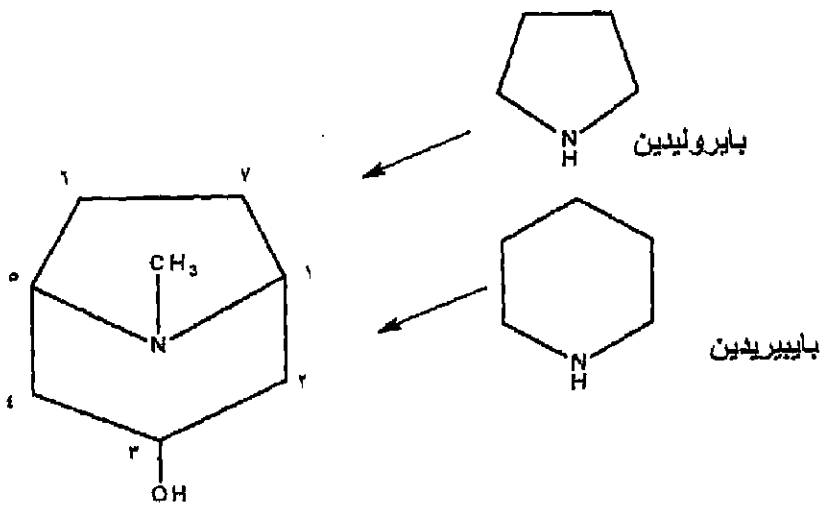
شكل(10): الانشاء الحيوي لقلويد البابيرين.

الاستعمالات:

تجري الأبحاث حاليا على قلويد البابيرين لمعالجة البهاق، حيث وجدوا بأن المعالجة الموضعية للبابيرين يحفز خلايا صباغ الجلد، وبالتحديد الخلايا الميلانية، ويزيد من إنتاج الصباغ إذا تم التعرض إلى الأشعة فوق البنفسجية. ويعتقد كثير من الباحثين بأنه يتفوق على العقاقير التقليدية التي تستعمل لمعالجة البهاق، ويقلل بشكل كبير جدا من مخاطر حدوث سرطان الجلد.

-2-
قلويدات نواة التروبان

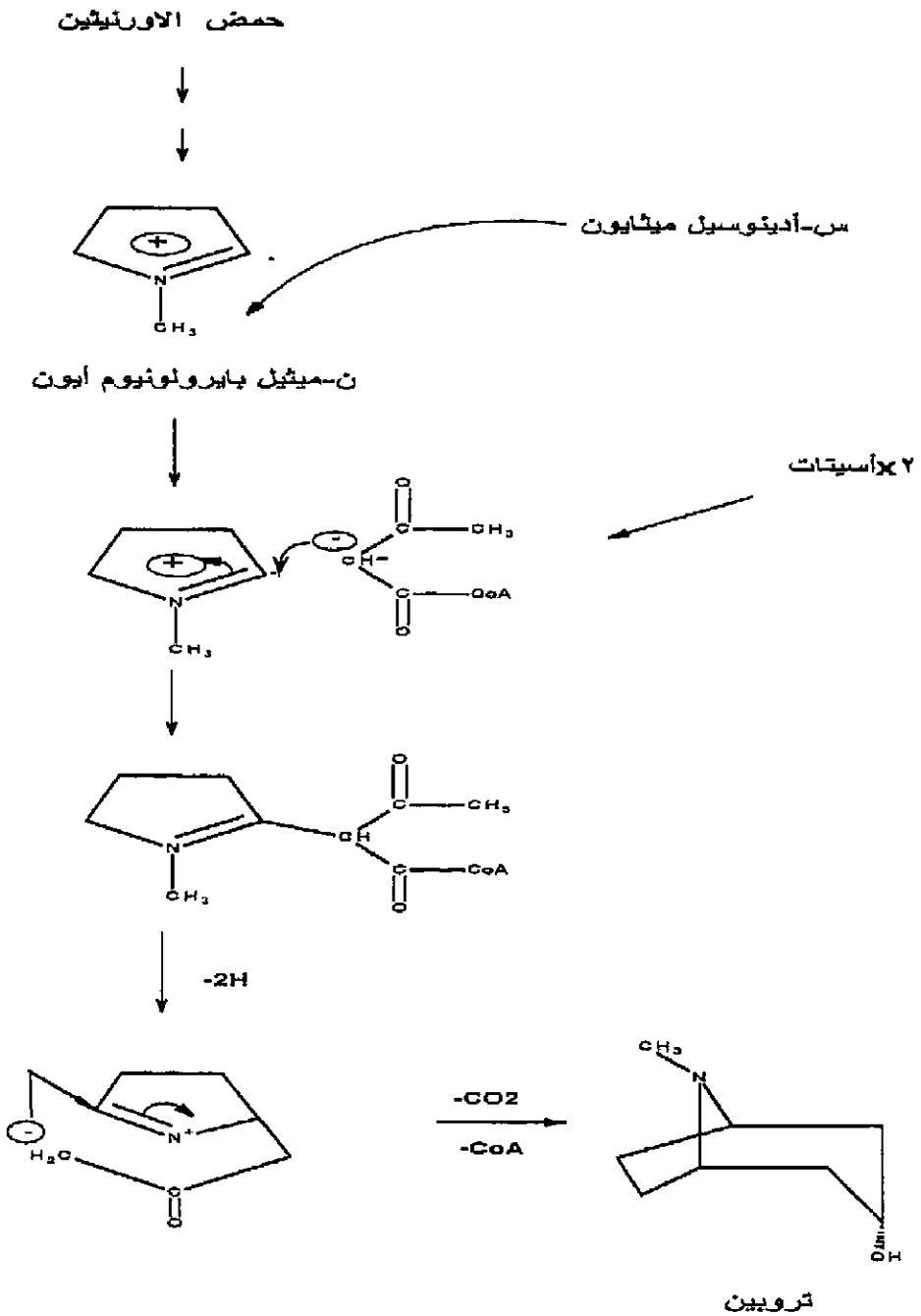
تمتاز قلويدات التروبان بوجود نواة التروبان لبنة أساسية في البنية الكيميائية لجميع قلويدات التروبان، ومشتقاتها الطبيعية. والتروبان مركب ذو حلقتين تكونتا باندماج حلقة البايرروليدين وحلقة البايبيريدين. إذا أضيفت مجموعة الهيدركسيل إلى ذرة الكربون-3 يدعى تروبين، كما هو موضح في شكل (11).



شكل (11): تكوين نواة التروبين.

الإنشاء الحيوي لنواة التروبين:

أوضحت الدراسات بالنظائر المشعة أن حمض الأورنيثين، ومجموعة الأسيتات عبارة جزئيات طليعية لنواة التروبين، وأن دمج الأورنيثين كان بشكل فراغي نوعي في المسلك الرئيس في الإنشاء الحيوي لنواة التروبين. واضافة مجموعة ن- مثيل لنظام نواة التروبان بواسطة الميثيونين، كما هو موضح في شكل (12) .



شكل (12): الإنشاء الحيوي لنواة التروبين

أهم النباتات التي تحتوي على قلويدات التروبان:

ما زالت النباتات تشكل المصدر الطبيعي والرئيس لقلويدات التروبان، وتمت محاولات عديدة لاصطناع قلويدات التروبان، ولكن كمية المنتج النهائي تكون قليلة، وبكلفة عالية، بينما تكون التكلفة قليلة عند الحصول عليها من النباتات، ومن زراعتها، وأهم النباتات التي تحتوي على قلويدات التروبان.

نبات ست الحسن:

نبات ست الحسن، أتروبا بيللا- دونا *Atropa bella-donna* L.، من العائلة الباذنجانية عبارة عن شجيرة دائمة الخضرة يصل ارتفاعها إلى 1.5 متر ذات أوراق كبيرة بيضاوية الشكل، وأزهارها قمعية على شكل جرس بلون مخضر إلى بنفسجي، ثمارها على هيئة عنبات ذات لون أسود . الموطن الأصلي للنبات أوروبا وغرب آسيا وشمال أفريقيا. يكثر نموها في الأراضي الجيرية في مصر، وأمريكا، وآسيا. تجنى الأوراق في الصيف، أما الجذور فيمكن استخدامها بعد عام من عمر النبات، وتجمع في فصل الخريف. والأجزاء المستخدمة للحصول على القلويدات هي الأجزاء العلوية والمزهرة. ويمكن إضافة الجذع، ولكن يجب أن لا تزيد نسبته عن 3٪ .

تتطلب كثير من دساتير الأدوية أن تكون نسبة القلويدات تتراوح ما بين 0.30-0.35٪ . وعادة ما يحتوي نبات ست الحسن على نسبة تتراوح ما بين 0.3٪ إلى 0.6٪ من القلويدات وأهمها قلويد الهيوسيامين والأتروبين وبكميات قليلة السكوبولامين. ويتم ضبط عشب نبات البيللادونا المحضر لتحتوي على 0.28 – 0.32٪ من إجمالي القلويدات.

ويثبط نبات ست الحسن، بسبب وجود قلويدات التروبين، الجهاز العصبي المركزي اللاودي الذي يتحكم في مختلف أنشطة الجسم اللاإرادية، وذلك عن طريق خفضها للسوائل مثل اللعاب، وافرازات المعدة، والأمعاء، والقصبات الهوائية، فضلاً عن نشاط المسالك البولية، والمثانة. كما أن هذه القلويدات تزيد من ضربات القلب، وتوسّع حدقة العين. وقلويدات ست الحسن مضادة للتشنج، وبالأخص العضلات الملساء، وكما تقلل التعرق.

نبذة تاريخية:

يدعى نبات ست الحسن بالإنجليزية (Deadly nightshade) أي

"ظل الليل القاتل"، وذلك لشدة سُمّيتها ، إذ يتراكم مفعول السم ولا يظهر فجأة ، وله أعراض، وعلامات قد تبدو طبيعية، ولا يشك فيها أي انسان. ويعتقد بأنها النبتة التي تسمم بها جيش (ماركوس أنطونيوس) في الحروب البارثية وأدت إلى وفاة الكثير من الجنود. واسم الجنس أتروبا مأخوذ من اسم إحدى الآلهات الاغريقيات الثلاث (أتروبوس) والمسؤولة عن القدر، حيث دائما تحمل المقص في يدها لتقص خيط الحياة عندما يحين موت الإنسان. وأطلق على صنف النبات "بيللا- دونا" وتعني السيدة الحسناء، وذلك بسبب استخدام عصارة النبات من قبل سيدات ايطاليا، ومصر، وبابل، في توسيع حدقة العين والذي يعتبر سمة من سمات الجمال في تلك الحقبة الزمنية.

نبات الداتورة أو نبات البرش:

يوجد حوالي 25 نوعا من جنس الداتورة منتشرة في أوروبا، وأفريقيا وجنوب شرق آسيا، واواسط وجنوب أمريكا الجنوبية، والمكسيك وفي الولايات المتحدة الأمريكية. وأهم نوع هو داتورة سترامونيوم *Datura starmonium* L. من العائلة الباذنجانية. تفضل النمو في المناطق المعتدلة، والمائلة للحرارة. والداتورة نبات حولي، أو ثنائي الحول. الساق دائرية المقطع يتراوح طولها من 0.3 -2.0 متر. الأوراق متعاقبة، وكبيرة، وطويلة خضراء متعرجة، أو مسننة باسنان حادة، وعروقها واضحة. تحتوي أوراق السترامونيوم على قلويدات نسبتها في الأوراق تتراوح ما بين 0.2٪ إلى 0.45٪ وأهمها الهيوسيامين، والسكوبولامين. توجد هذه القلويدات عادة أثناء وقت الحصاد بنسبة حوالي جزئين من الهيوسيامين إلى جزء من السكوبولامين، بينما في النبات الغض يكون قلويد السكوبولامين هو السائد.

وتتكون الأوراق الجافة المتداولة تجاريا من الأوراق والقمم المزهرة الجافة لنباتات أخرى غير السترامونيوم مثل داتورة انوكسيا *D. innoxia* Mill وداتورة ميتيل *D.metel* L. ، ومصدرها الهند وتحتوي على 0.5٪ من القلويدات، وتحتوي بذورها على نسبة 0.2٪ قلويدات أهما السكوبولامين وبنسبة اقل الهيوسيامين والأتروبين. ويحتوي نبات داتورة فيروكس *D. ferox* L. - وهو نوع ذو اشواك كبيرة على حافظاته- على قلويد السكوبولامين كقلويد أساسي.

نبذة تاريخية:

يعتقد بأن اسم نبات الداتورة مشتق من شجرة "Tatora" . وكلمة "Tat" تعني الحذر وهي من أصل سنسكريتي . ومن أسمائها الشائعة في اللغة الأنجليزية "Thornapple". وهذا بسبب شكل االحافظات الشائكة للنبات التي تحتوي على البذور. ومن أسمائها الشائعة أيضا " Jimssonweed". في عام 1676 تمركز جنود بريطانيون في بلدة " جيمس تاون" في ولاية فرجينيا الأمريكية وأصيبوا بالتسمم نتيجة تناولهم خضارا تحتوي على أوراق الداتورة حيث تم تحضيرها من قبل الطاهي دون معرفته بتأثيرها. بعد ذلك تعارف عليها الناس " عشبة جيمس تاون" ومع مرور الزمن أصبحت تعرف " عشبة جيمسون".

نبات السيكران أو البنج:

يعتبر نبات السيكران, هيوسياموس *Hyoscyamus* L. من العائلة الباذنجانية. من النباتات الخاصة بالمناطق معتدلة الحرارة، إلا أن نموه الخضري والزهري يكون سريعاً ومبكراً تحت الظروف الدافئة كما في مصر, والهند. وينمو بصورة جيدة صيفاً لإرتفاع الحرارة، ويكون محتواها من القلويدات مرتفعاً بعكس الشتاء البارد ذي النمو الضعيف والمحتوى من المواد الفعالة قليل. والأجزاء المهمة في النبات هي الأوراق الجافة, أو الأوراق, والقمم المزهرة. ويجب أن تحتوي على نسبة لا تقل عن 0.05٪ من القلويدات الكلية تحسب على نسبة قلويد السكوبولامين. بينما تحتوي بذور السيكران على 0.06- 0.10 ٪ هيوسيامين, وقليل من السكوبولامين.

وأهم أنواع السيكران:

السيكران المصري: يتكون من الأوراق والقمم المزهرة لنبات هيوسياموس ميوتيكوس *H. Muticus L.* وهو دائم الخضرة، ويصل ارتفاعه حتى 60 سم. وموطنه المناطق الصحراوية في مصر والجزيرة العربية، وايران، والهند، وأفغانستان، والبنجاب وتمت زراعته في الجزائر . يحتوي السيكران على قلويد الهيوسيامين باعتباره القلويد الأساس. وخليط السيكران الذي ينمو في أفغانستان يحتوي على 75٪ هيوسيامين و 15٪ أبواتروبين و 5٪ سكوبولامين.

السيكران الهندي: يتكون من الأوراق، والقمم المزهرة لنبات هيوسياموس نايجر *H. niger* L. . وتحت هذا الإسم تم توريد كميات كبيرة منه إلى بريطانيا في الحرب العالمية الثانية، وينمو في الهند، والباكستان، و يقارب من الناحية المجهرية، والمكونات الفعالة نبات هيوسياموس ريتيكيولاتوس *H. reticulatus* L. ، ويشكل قلويد السكوبولامين القلويد الرئيس فيهما. وهناك نوعان آخران ينتجان قلويد السكوبولامين بشكل رئيس هما هيوسياموس اوريوس *H. aureus* L. ، و هيوسياموس بيوسيللوس *H. pussillus* L.

بوق الملاك (بروغمانزيا):

يختلف هذا الجنس عن جنس الداتورة بأنه شجر ويمكن أن يصل ارتفاعه إلى 11 مترا. وهي أشجار دائمة الخضرة، موطنها الأصلي أمريكا الجنوبية، وتزرع باعتبارها نبات زينة في كثير من بلدان العالم . وتمتاز أزهارها عموما بأنه على شكل البوق، كما في أزهار الداتورة، مع اختلافات في الألوان من أحمر، وزهري، وأصفر، ولهذا تسمى "بوق الملاك". وأهم جنس هو جنس بروغمانزيا سانغوينيا، *Brugmansia sanguinea* (Ruiz & Pav.)D. Don، من العائلة الباذنجانية. وأهم مكوناتها هي قلويدات الأتروبان حيث تنتج حوالي 0.8٪ . يعتبر قلويد السكوبولامين قلويداً أساسياً. وتمت زراعتها في بلدان كثيرة، وخصوصا في الإكوادور وذلك

لأغراض تجارية.

الديبويزيا:

يعتبر نبات الديبويزيا من النبتات المستوطنة في استراليا, وهي المصدر الرئيس لقلويدات التروبان في هذه القارة منذ أكثر من 50 عاما. وتوجد ثلاثة أنواع من الديبويزيا: *Duboisia myoporoides* R. Br. و *D. leichhardtii* F. Muell. والنوع الثالث *D. hopwoodii* F. Muell. ويحتوي هذا النوع على قلويد النيكوتين, والقلويدات القريبة منه, والمشابهة له.

قلويدات الهيوسيامين, والسكوبولامين في أوراق كلا النوعان, *D. myoporoides* و *D. leichhardtii* وهي أشجار كثيفة وتتميز بأنها يمكن حصادها عدة مرات في العام الواحد من نفس النبات. تزال الأغصان الصغيرة وتربط في حزم, وتبقى في الظل لتجف. ويمكن بعد ذلك إتمام إزالة الأوراق بالضرب.

اليبروح, تفاح المجانين, :

يعتبر نبات اليبروح , ماندراغورا اوفيشينااليس *Mandragora officinarum* L. من العائلة الباذنجانية, من أشد النباتات سمية. أوراق اليبروح كبيرة خضراء, قاتمة يصل طول الورقة إلى حوالي 30 سم ، وعرضها نحو 10 سم, وتشبه أوراق التبغ وأزهاره تشبه أزهار الباذنجان, ويزهر في الربيع, والثمرة صغيرة تكون في غير نضجها خضراء اللون, وتتحول عند النضوج إلى اللون الأصفر. وإذا أكلت الثمار وهي خضراء اللون تسبب هلساً وإذا كانت الكمية المتناولة كبيرة فمن الممكن أن تؤدي إلى الموت بسبب شلل الجهاز التنفسي, وذلك لوجود قلويدات الهيوسيامين, والسكوبولامين. ونبات اليبروح معدوم الساق, وتتفرع أصوله (جذر كبير متشعب) على شكل الجسم البشري, منه المذكر ومنه المؤنث. ولعل هذا هو السبب في الاعتقاد في الموروثات الشعبية المختلفة بأنه مفيد في حالة العجز الجنسي. وصاحب هذا النبات خرافات كثيرة في دول عديدة ومختلفة, وكذلك في المنطقة العربية, وذكره ابن داود الأنطاكي في مذكرته , وأشار بأن اليبروح كلمة سيريانية معناها "عايز روح" وذلك بسبب كثرة التشابه ما بين النبات وجسم الإنسان. وهناك نوع, *M. autumnalis*

Bertol. , يكثر بريا في الأردن وبلاد الشام وحوض البحر المتوسط. ولا يعتبر اليبروح مصدراً تجارياً لقلويدات التروبان.

سكوبوليا:

يكثر نبات السكوبوليا، *Scopolia carniolica* Jacq. من العائلة الباذنجانية،وموطنها الأصلي دول وسط وشرق اوروبا وخاصة ليتوانيا وسلوفانيا، واكرانيا، ولاتفيا، وجبال الألب والقوقاز. والنبات يشبه في شكله نبات البيللادونا ولكنه أصغر منه إلى حد ما حيث لا يتجاوز ارتفاعه عن 60سم. والجذامير سوداء اللون وتشبه جذامير البيللادونا وتحتوي على أعلى نسبة من القلويدات، وبالذات الهيوسيامين والسكوبولامين. تضاف خلاصة الجذامير إلى بعض المستحضرات الطبية باعتبارها مضادة للغثيان في بعض البلدان التي يوجد فيها النبات.

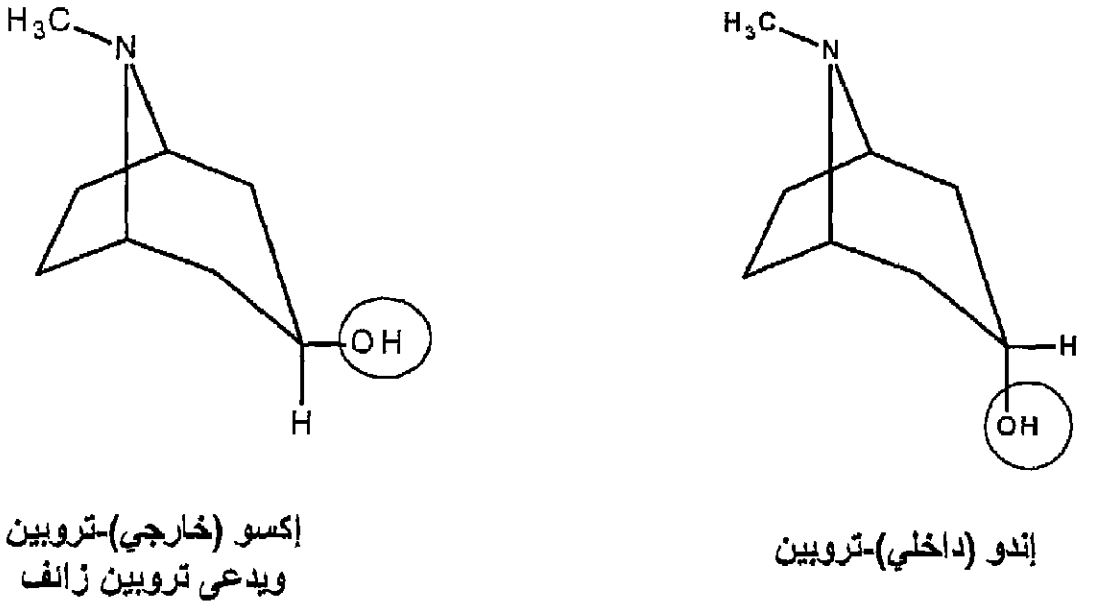
وهناك عدة أنواع من السكوبوليا مثل: *S. lurida* Dunal . و *S. caucasia* Maxim. و *S. tangutica* Maxim. و Maxim. *S. japonica* وجميع هذه الأنواع غنية بالهيوسيامين، والسكوبولامين، وخاصة في الأوراق، والجذامير وتحتوي على قلويدات أخرى، مثل الأنيسودامين، والأنيسودين. وهناك نبات، *Przewalskia tangutica* Maxim. من العائلة الباذنجانية، وشكله مقارب لأشكال النباتات التي تحتوي على قلويدات التروبان. موطنه الأصلي مرتفعات التبت، ويستعمل في الطب الشعبي التيبيتي لمعالجة التشنجات العضلية ومسكّناً للألم . يحتوي على قلويدات التروبان حيث تتراوح نسبتها ما بين 2.06-4.01٪ ويشكل قلويد الهيوسيامين ما نسبته 1.67-3.82٪ من المجموع الكلي للقلويدات.

وأهم القلويدات الأساسية ذات الأهمية الطبية والصيدلانية في هذه المجموعة هي: قلويد (-)-الهيوسيامين ورزيمه الأكثر ثباتا قلويد(±)-الأتروبين وقلويد الهيوسين (السكوبولامين). وقبل التعرف إلى صفاتها العلاجية يجب التعرف إلى خصائصها الكيميائية، وبالذات خصائص نواة التروبين .

كيمياء التروبين:

كان السؤال الأكثر تداولا، وجدلا حول مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون-3 من نواة التروبان. هل هي داخليه "Endo" أم خارجية "Exo" ؟. وقد أثبتت الأبحاث التطبيقية بأن مجموعة الهيدروكسيل

المرتبطة بذرة الكربون-3 توجد على الشكل الداخلي وذلك خلافا للمتعارف عليه في علم الكيمياء بأن يكون خارجياً . علما بأن الارتباط خارجيا يحتاج إلى طاقة أقل من الارتباط الداخلي. وتم تعريف نواة التروبين بأنها تروبين داخلي (إندو- تروبين) شكل (13) , وأثبتت الدراسات كذلك بأن جميع القلويدات التي لها فاعلية دوائية وتأثيرات فسيولوجية هي مشتقات نواة التروبين الداخلي. وجميع مشتقات التروبين الخارجي- يدعى أيضا تروبين زائف- ليس لها فاعلية دوائية أو تأثيرات فسيولوجية.



إكسو (خارجي)-تروبين ويدعى تروبين زائف

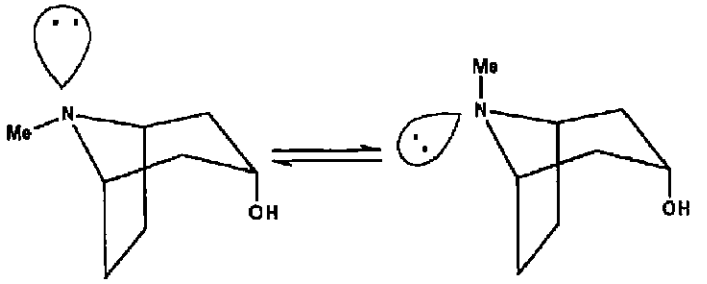
إندو (داخلي)-تروبين

شكل (13): إرتباط مجموعة المثيل بكربون- 3.

من المعروف في الكيمياء بأن أي مركب حلقي يحتوي على ست ذرات من الممكن أن يتشكل بأشكال مختلفة مثل: القارب، والملتوي، والكرسي. وشكل الكرسي هو الشكل الدارج لأن تشكيله يحتاج إلى طاقة اقل من تشكيل الأشكال الأخرى. وإذا نظرنا إلى نواة التروبين نجد جسرا من الاثيلين (كربون6 و 7) يربط ما بين ذرتي الكربون 1 و5. ويكون شكل التروبين جامدا بوجود هذا الجسر حيث يمنع تشكيله أو إلتواءه إلى أي شكل آخر.

الأمر الآخر هو تحديد موقع مجموعة المثيل وزوج الإلكترونات غير المشترك المرتبطة بذرة النيتروجين. نلاحظ بأن مجموعة المثيل المرتبطة بذرة النيتروجين ممكن أن تتوازن فيما بينهما، إما أن تكون على شكل محوري أو شكل استوائي، وبالمقابل يكون زوج الإلكترونات غير المشترك مغايرا لوضع مجموعة المثيل كما هم موضح أدناه في شكل (14).

في حالة عدم وجود أية مجموعات مرتبطة بالجسر فإن مجموعة المثيل تكون بالوضع الإستوائي كما نرى في البنية الكيميائية لقلويد (-)- الهيوسيامين. بينما نرى مجموعة المثيل في الموضع المحوري في البنية الكيميائية لقلويد (-)-الهيوسين، نظرا لوجود مجموعة الايبوكسي مرتبطة بذرتي الكربون 6 و 7. إذا أضيفت مجموعة الايبوكسي لذرتي الكربون 6 و 7 من نواة التروبين فتسمى نواة السكوبين. ويلاحظ بأن غالبية أملاح الأتروبين ومشتقاته هي الكبريتات بينما أملاح الهيوسين ومشتقاته هي البروميدات، وهذا راجع إلى الخصائص الكيميائية لنواة التروبين، ونواة السكوبين.



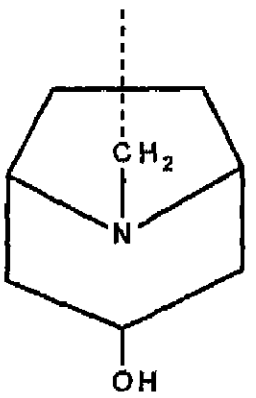
ميثيل محوري ميثيل استوائي

(يفضل في الهيوسين) (يفضل في الهيوسيامين)

شكل (14): ارتباط مجموعة الميثيل بذرة النيتروجين

الدوران البصري:

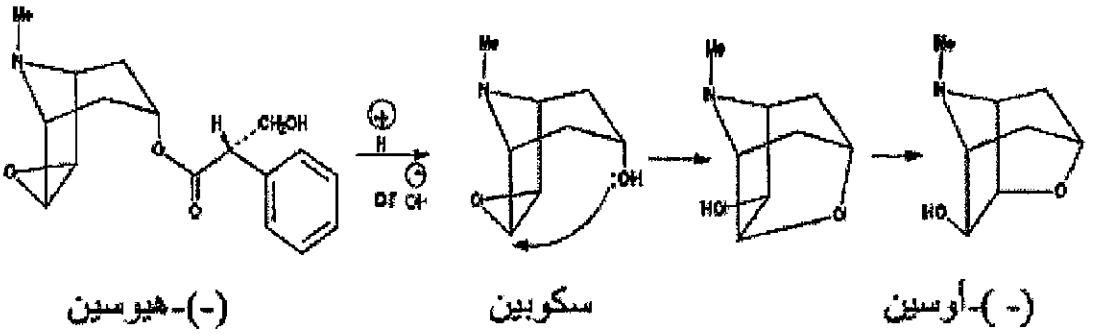
تفتقر قاعدة التروبين لأي مركز يدواني كما هو موضحا بشكل (15). وكذلك قاعدة السكوبين لا تحتوي على أي مركز دوراني. وفاعلية القلويدين في الدوران البصري ناجمة عن وجود مركز دوراني في حمض التروبيك. وقلويد الأتروبين لا يوجد أصلا في النبات وإنما يوجد قلويد (-)- الهيوسيامين والذي يترزيم إلى قلويد (±)- الأتروبين خلال عملية الاستخلاص.



شكل (15): نواة التروبين لا تحتوي على مركز يدواني.

حلمهة القلويدات:

تتكون القلويدات من استرات تتحلمه بالتسخين عند درجة حرارة 60 مئوية في وجود ماء الباريتا. يعطي قلويدي الهيوسيامين، والأتروبين حمض التروبيك، والتروبين، ويعطي الهيوسين حمض التروبيك، والاوسين، والسكوبين. يتكون السكوبين عادة بواسطة الحلمهة الإنزيمية، ولكن المعالجة الكيميائية تحوله إلى المصاوغ الأكثر ثباتا وهو الأوسين، كما هو مبينا في شكل (16).

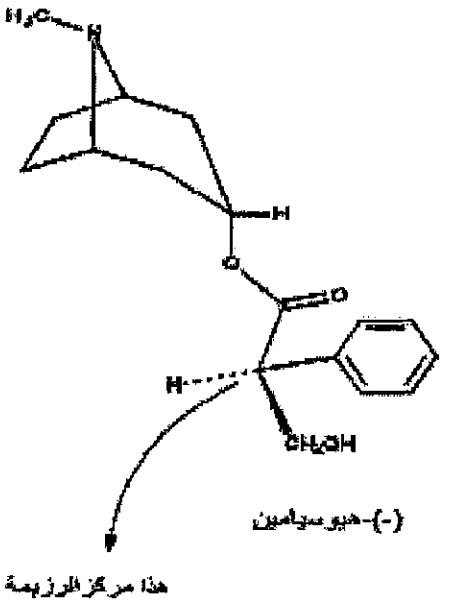


شكل (16): نتاج حلمهة السكوبولامين.

الهيوسيامين:

يتكون قلويد (–)- الهيوسيامين، $C_{17}H_{23}NO_3$ ، من تفاعل حمض التروبيك اليساري مع قاعدة التروبين. وهو سهل التحلل في محاليل حامضية، أو قاعدية مخففة ليعطي المركبات الأساسية المتكون منها.

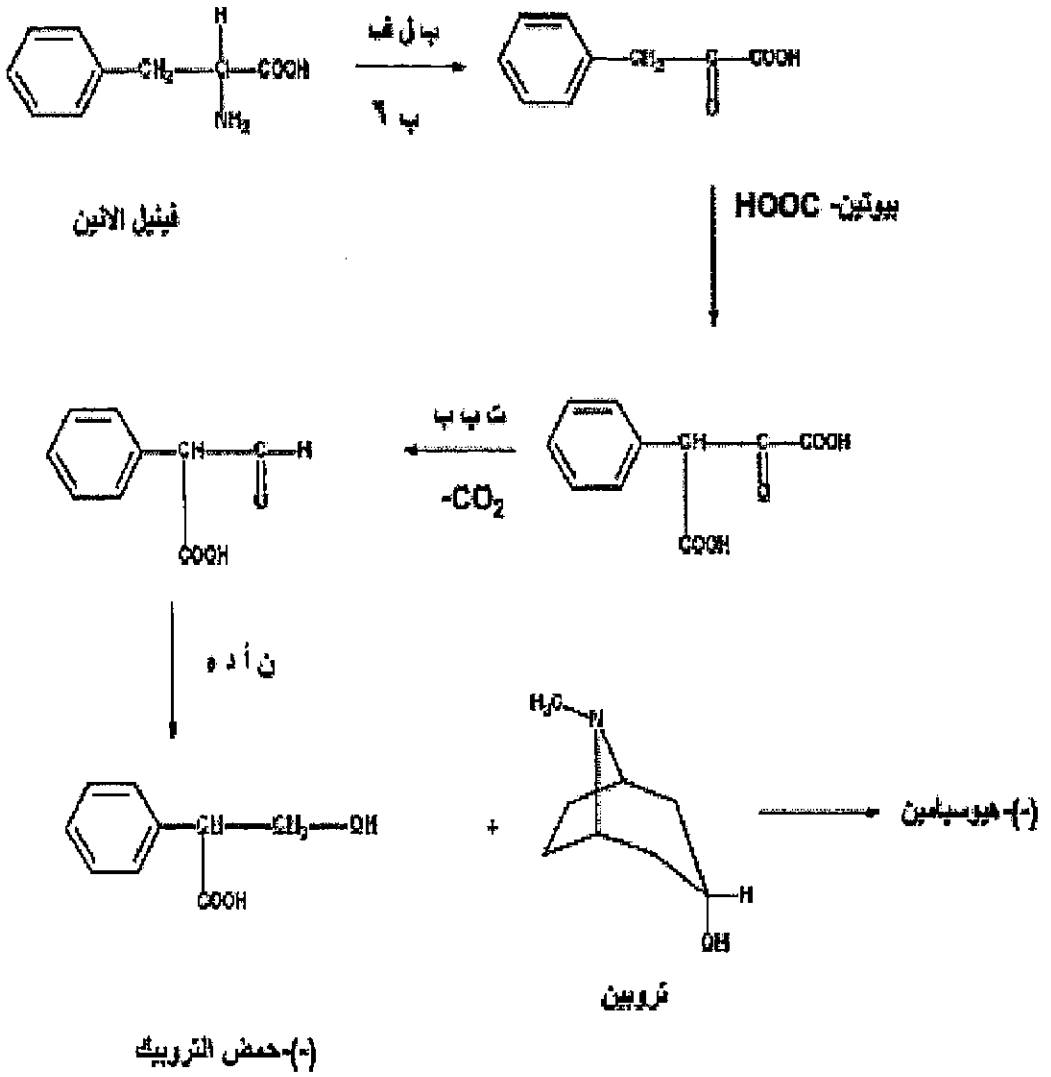
يحتوي الهيوسيامين على مركز يدواني مركزه ذرة الكربون المجاورة لمجموعة الكربونيل من شطر حمض التروبيك. وأثناء عملية الأستخلاص تتحول كميات كبيرة من الهيوسيامين إلى مزيج رزيمي غير فعال بصريا ويسمى (±)- الأ تروبين كما هو موضح في شكل (17). ولا نستطيع أن نفرق بين الفاعلية الدوائية والفسيولوجية أو أية تأثيرات أخرى ما بين قلويد الهيوسيامين، والأتروبين.



شكل (17): مركز الرزيمة في قلويد (-)- هيوسيامين.

الإنشاء الحيوي لقلويد (-)- هيوسيامين:

كما رأينا في السابق أن الهيوسيامين عبارة عن استر التروبين مع حامض التروبيك. والطليع الرئيس لحمض التروبيك هو الحمض الأميني العطري فينيل الانين. ورأينا في شكل (12) الإنشاء الحيوي لنواة التروبين. ويوضح شكل (18) الإنشاء الحيوي لقلويد (-)-الهيوسيامين.



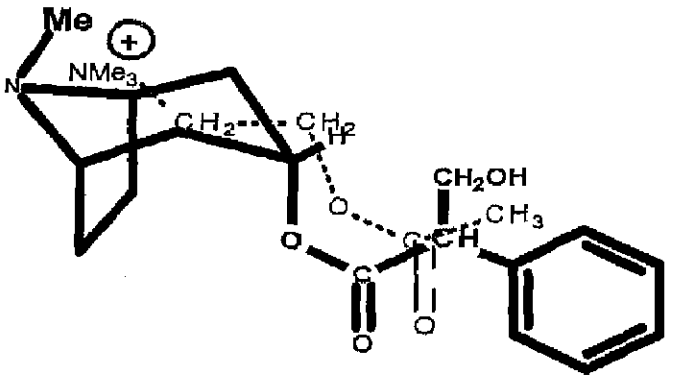
شكل (18): الإنشاء الحيوي لقلويد (–) – هيوسيامين.

الأتروبين:

لا يوجد قلويد (±)- الأتروبين، $C_{17}H_{23}NO_3$، في النبات إلا بنسب ضيئلة جداً، وكما رأينا سالفا، فإنه يتكون من الهيوسيامين عند الاستخلاص. ويوجد الأتروبين على شكل بلورات أبرية عديمة اللون . يصنف الأتروبين باعتباره عقاراً حالاً اللاودي ومضاد الفعل الكوليني. والأتروبين مثبط تنافسي لمقر مستقبلات الأستيل كولين، والمسكارين. ويلاحظ زيادة النشاط الودي عند إعطاء الأتروبين، وهذا بدوره يعود إلى تأثيره حال اللاودي.

ويبين شكل (19) مقارنة ما بين الأتروبين، والأستيل كولين، والتشابه

فيما بينهما. ويرتبط الأتروبين بمقر مستقبلات الأستيل كولين والمسكارين بشكل أقوى من الأستيل كولين نفسه.



شكل (19): التشابه ما بين الأتروبين والأستيل كولين باعتبارهما مثبطات تنافسية لمقر مستقبلات الأستيل كولين.

كبريتات الأتروبين:

يسوق الأتروبين على شكل أملاح الكبريتات. ويستعمل في معالجة الحالات التالية:

- مضاداً لإفراز اللعاب في ما قبل التخدير وذلك لمنع أو لتقليل سرعة التنفس.
- لتصحيح سرعة القلب والضغط الشرياني خلال التخدير عندما ينتج تنبيه المبهم داخل أثناء الجراحة مما يسبب انخفاض فجائي في سرعة النبض وفعل القلب.
- بطء القلب العرضي. وتوقف الانقباض.
- ترياق للوهط القلبي الوعائي. والناتج من استعمال عقاقير لها خصائص كولينية الفعل.
- ترياقاً سريع المفعول في حالات التسمم بفطر *Amanita muscaria* بسبب احتوائها على قلويد المسكارين.
- في معالجة التسمم بمضادات الكولينستيراز مثل الفسفورات العضوية والكاربامات الموجودة في الكثير من المبيدات الحشرية.

وله خصائص موسعة لحدقة العين وشالة للعضلة الهدبية. ويعتبر تأثيره طويل الأمد. ويستمر التاثير إلى 7 أيام. وأكثر.

الهيوسين (السكوبولامين):

قلويد الهيوسين، ويدعى بالسكوبولامين، $C_{17}H_{21}NO_4$، ويعرف كذلك باسم أيسر- ديبوسين و هيوسين وله صفات مضاد الفعل الكوليني، وكذلك فاعلية ضادة للمسكارين.

الاستعمالات :

يستعمل للوقاية، أو لتخفيف من الغثيان والتقيؤ المصاحب لداء السفر(داء الحركة)، ويعطى على شكل رقاع توضع على الجلد، ويحرر الهيوسين تدريجيا. ويعطى عن طريق إيتاء الدواء بطريق الأدمة بإطلاق عقار الهيوسين على مدار ثلاثة أيام. وهو فعال بكميات صغيرة جدا حيث تبلغ الجرعة المحررة من الرقعة 330 مايكروغرام يوميا. وتوضع الرقعة خلف الأذن مباشرة ولا يجوز وضع الرقعة على أي جزء من الجسم يحتوي على شعر.

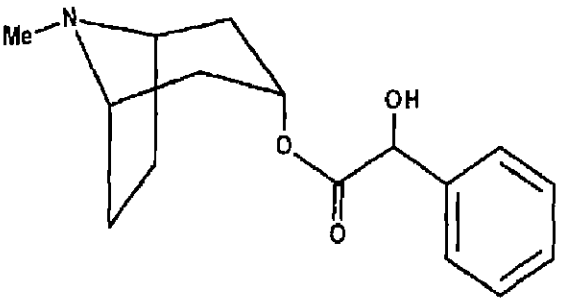
وله خصائص موسعة لحدقة العين وشالة للعضلة الهدبية، ويعتبر تأثيره متوسط الأمد، ويستمر التاثير إلى 3 أيام وأكثر.

الأعراض الجانبية لقلويدات التروبان:

تشمل الأعراض الجانبية جميع الأعراض العامة التي تسببها عقاقير ضادات الفعل الكوليني على مستقبلات ما بعد المشبكي اللاودية، مثل: جفاف الفم، وتلعثم في الكلام وعطش، وعدم وضوح في الرؤية، والحساسية للضوء، والإمساك، والصعوبة في التبول، وتسرع القلب، وتظهر أعراض أخرى نتيجة الجرعة المفرطة وأهمها: البيغ، والحمى، والإثارة، والتململ، والهلس أو الهذيان. تظهر هذه الأعراض في العادة عند تناول عقار السكوبولامين عن طريق الفم، أو الزرق ولا تظهر عند أخذه موضعيا. وفي الجرعات العالية من الممكن أن تؤدي إلى ظهور أعراض وخيمة تشمل الهذيان، والتوهم، وارتفاعاً خطيراً في درجة حرارة الجسم، والذهول، والموت.

الهوماتروبين:

يوجد قلويد الهوماتروبين، $C_{16}H_{21}NO_3$، بكميات قليلة في النباتات مصاحبا للهيوسيامين، والهيوسين، ويمكن تحضيره اصطناعيا. وقلويد الهوماتروبين عبارة عن استر التروبين مع حمض المنديليك. له خصائص موسعة لحدقة العين وشالة للعضلة الهدبية، مثل الأتروبين، والهيوسين. يعطى على شكل محلول قطرة عينية (2٪) كل 10 دقائق. ويصل أوج مفعوله بعد 60 دقيقة، ويستمر التاثير ما بين 36 إلى 48 ساعة. ويستعمل الهوماتروبين كذلك مع عقار الهايدروكودون في معالجة السعال الجاف. ويسوق على شكل أملاح الهيدروبروميد.

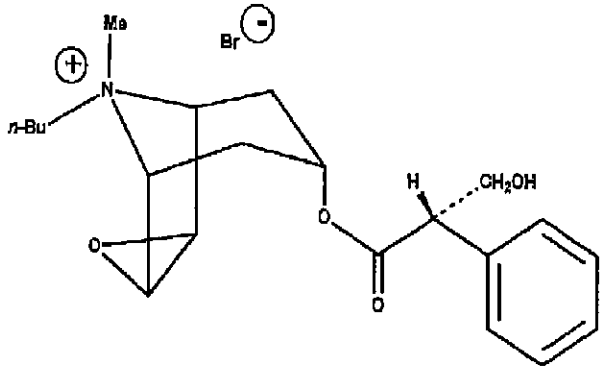


هوماتروبين

بيوتيل بروميد الهيوسين:

قلويد رباعي الأمين نصف اصطناعي يتم تحضيره من قلويد الهيوسين بإضافة مجموعة بروميد البيوتيل إلى ذرة النيتروجين . إن إضافة مجموعة ألكيل إلى ذرة النيتروجين في قلويدات التروبين تتم عادة بالوضع الاستوائي.

يستعمل قلويد هايدروبرومايد الهيوسين مضاداً للتشنجات المعوية المعدية. يعطى على شكل أقراص وشراب عن طريق الفم وكذلك على شكل لبوسات ويعطى أيضا بالعضل وبالوريد.

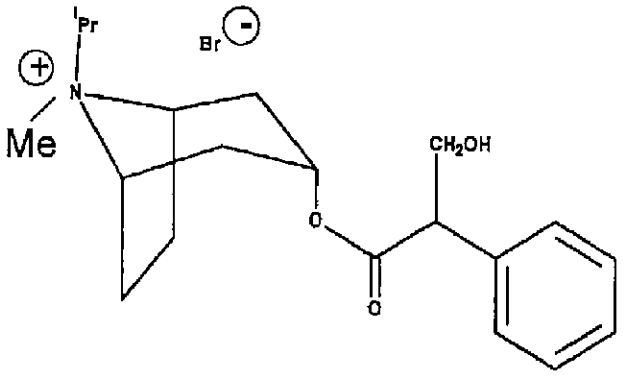


بيوتيل بروميد الهيوسين

بروميد الابراتروبيوم:

قلويد رباعي الأمين نصف اصطناعي يتم تحضير بروميد الابراتروبيوم من مركب نور أتروبين بإضافة مجموعة الأيزوبروبيل ومؤلكلة مجموعة الميثيل إلى ذرة النيتروجين.

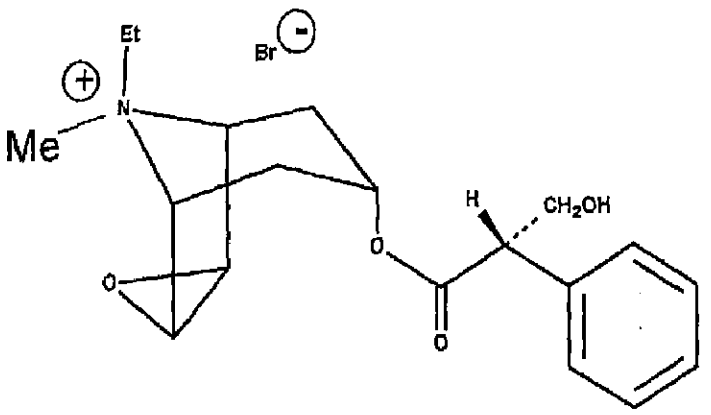
يستعمل بروميد الابراتروبيوم موسِّعاً للقصبات الهوائية. وخاصة في معالجة مرض الانسداد الرئوي المزمن . ويعطى على شكل بخاخ عن طريق الفم.



بروميد الابراتروبيوم

بروميد الاوكسيتروبيوم:

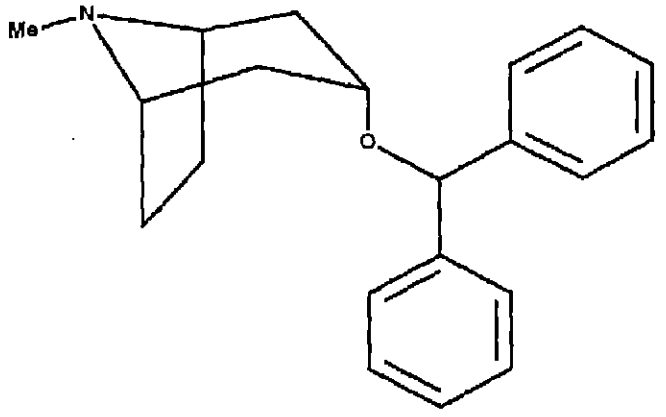
قلويد رباعي الأمين نصف إصطناعي. يتم تحضيره من نور هيوسين بأثيلة ذرة النيتروجين بداية ثم يتبع ذلك مثيلتها. يستعمل بروميد الاوكسيتروبيوم في معالجة إلتهاب القصبات المزمن. ويعطى على شكل بخاخ عن طريق الفم.



بروميد الاوكسيتروبيوم

البينزوتروبين:

عبارة عن ايثر الأتروبين له القدرة على اعادة قبط الدوبامين ويستعمل في معالجة مرض باركنسون.



بينزوتروبين

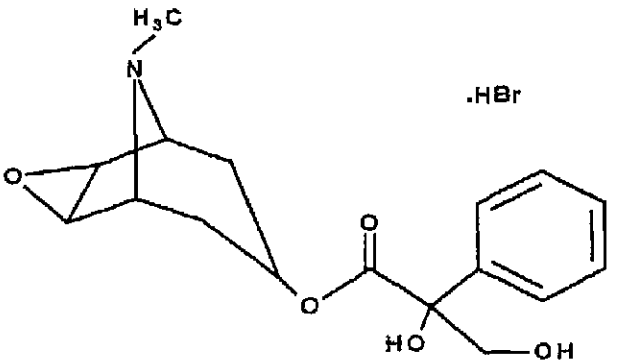
قلويدات السكوبوليا:

إن أهم قلويدات السكوبوليا هما قلويدا الأنيسودامين، و الأنيسودين وتم عزلهما من جنس السكوبوليا *Scopolia spp.*، ونسبتها في نوع *S. tangutica* أعلى من بقية أنواع السكوبوليا الأخرى.

الأنيسودين:

قلويد الأنيسودين $C_{17}H_{21}NO_5$ ، ويدعى أيضا هايدرو بروميد الداتورامين وكذلك هايدرو بروميد الفا – هايدروكسي سكوبولامين، ويمكن تحضيره اصطناعيا باضافة مجموعة

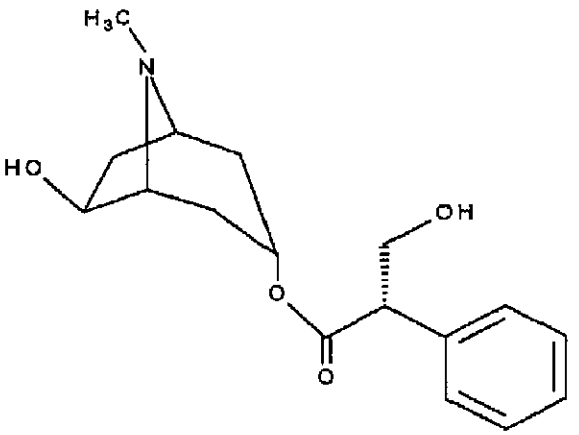
الهيدروكسيل إلى ذرة الكربون –الفا من شطر حمض التروبيك من قلويد السكوبولامين. وله صفات مماثلة لقلويد الهيوسيامين باعتباره مضاداً للفعل الكوليني. وكذلك فاعلية ضادة للمسكارين. وتأثيره على الجهاز المركزي المحيطي أضعف من تأثير التروبين. والهيوسين. ويستعمل في معالجة الشقيقة. ومعالجة أمراض قاع العين الناتجة من التشنجات الوعائية. ويستعمل كذلك في معالجة التسمم بالفسفورات العضوية وهو مركب رئيسي من مكونات التخدير في الطب الصيني .



انيسودين

الأنيسودامين:

قلويد الأنيسودامين، $C_{17}H_{23}NO_4$ ، ويدعى 6- هايدروكسي اتروبين ويمكن تحضيره بإضافة مجموعة الهيدروكسي على ذرة الكربون- 6 ، ويسوق على شكل أملاح الهيدروبروميد . وفعله مشابه لفعل الأتروبين وبينت الدراسات بأن تأثيره على الجهاز العصبي المركزي أضعف ما بين 25 إلى 66 مرة من تأثير الأتروبين، و يستعمل بكثرة في الطب الصيني لمعالجة الصدمة الإنتانية. ومن ناحية إنشائه الحيوي فهو يماثل الإنشاء الحيوي للأتروبين .

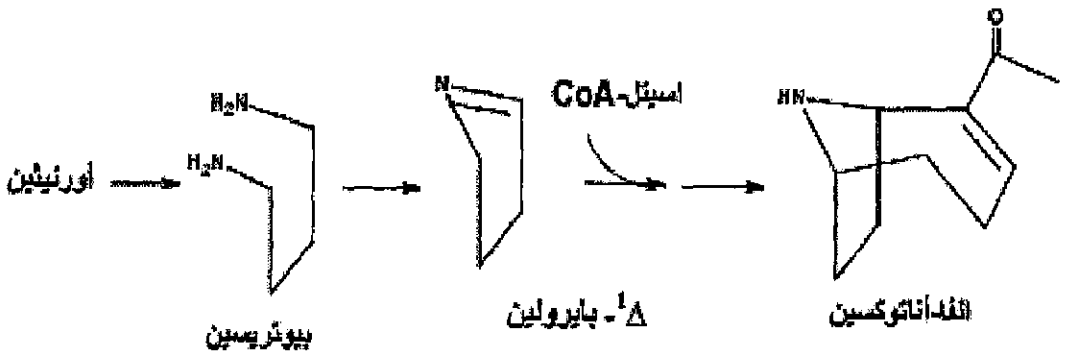


انيسودامين

الفا-اناتوكسين:

ينتمي قلويد الفا- اناتوكسين إلى مجموعة قلويدات التروبين , وهو نتاج من عدة أنواع من السيانو بكتيريا مثل *Anabaena flos-aquae* و *Aphanizomenon flos-aquae* وهذه الأنواع تتكاثر في البحيرات والمستودعات الرطبة, وخصوصا خلال الطقس الحار. تسببت هذه البكتيريا بنفوق كثير من الحيوانات التي شربت الماء الملوث بالسيانو بكتيريا والذي يحتوي على مادة ألفا- أناتوكسين والسام للأعصاب.

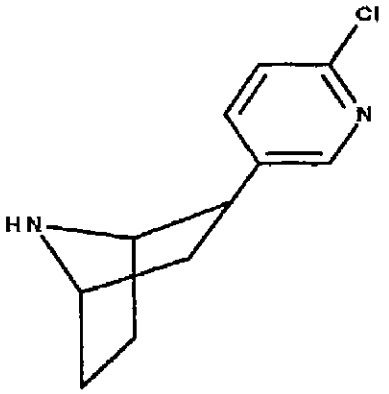
وتشبه حلقة الفا- الاناتوكسين نواة الهوماتروبين والمنحدرة من حمض الأورنيثين ومن ثم البيوتريسين والبايروليدين كما في الإنشاء الحيوي في التروبين, كما هو مبين في شكل (20).



شكل (20): الإنشاء الحيوي لقلويد الفا- اناتوكسين.

الابيباتيدين:

تم عزل قلويد الابيباتيدين من ضفدع الاكوادور السامة *Epipedobates tricolor* ويمتلك قلويد الإبيباتيدين خصائص مسكنة للألم تفوق خصائص المورفين بحوالي 200- 500 مرة, ولايعمل من خلال آلية عمل المورفينات المعروفة.

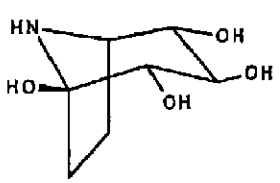


الابيباتيدين

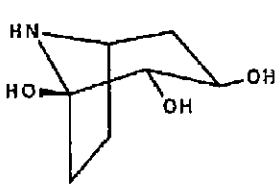
الكاليستيجينات:

الكاليستيجينات عبارة عن مجموعة من القلويدات تم إكتشافها حديثاً. وتذوب في الماء وهي مركبات عديدة الهيدروكسيل، ثلاثية، أو رباعية، أو خماسية الهيدروكسي، مشتقة من نواة نور التروبان. وتم عزل هذه القلويدات بداية من جذور نبات اللبلاب كاليستيجيا سيبيوم *Calystegia sepium* (L.) R. Br. من العائلةاللبلابية وأهمها كاليستيجين ا3 وكاليستيجين ب2. وتوجد هذه القلويدات كذلك في أوراق وجذور عدة نباتات تنتمي إلى العائلة الباذنجانية مثل ست الحسن، والبنج، واليبروح. ومن ناحية الإنشاء الحيوي فأنها تتبع مسار نواة التروبين ولكن كيميائيتها الفراغية ناتجة من اختزال التروبينون، أو نور التروبينون ليعطي بيتا-3- كحول، ومن ثم اضافة مجموعات الهيدروكسيل.

وبدأ الاهتمام بهذه القلويدات عندما لاحظ الباحثون بأنها مثبطة قوية لإنزيم الفليكوسيدايز مما يجعلها مفيدة في تطوير عقار لمعالجة متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS).



كاليستيجين ب2

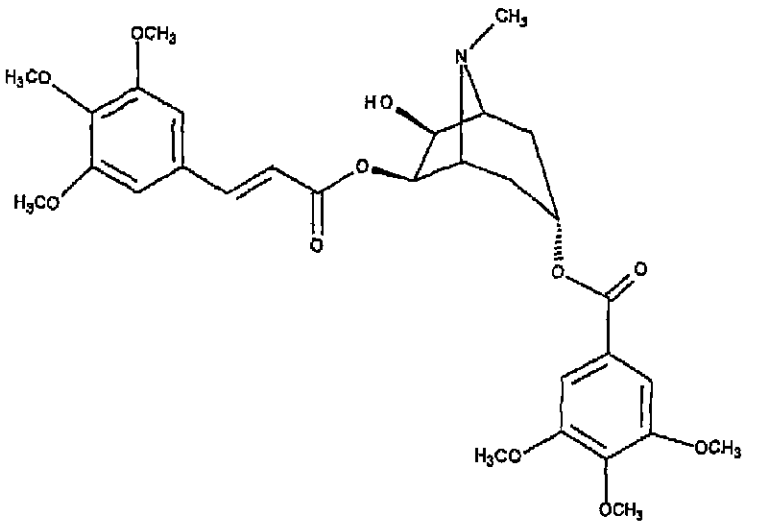


كاليستيجين ا3

البيرفيللين:

أدت نتائج الأبحاث الحالية إلى عزل ستة قلويدات من البيرفيلليتات من لحاء ساق النبات المداري اريثروزايلوم بيرفيللاي *Eryhtroxylum pervillei* Baillon من عائلة حمراوات الخشب، والمستوطنة في جزيرة مدغشقر. أشارت الأبحاث بأن لهذه القلويدات نشاطا في تثبيط تنامي مقاومة العقاقير في علاجات السرطان.

ووجد بأن قلويد البيرفيلين أ يصحح تحسس خلايا إبيضاض الدم السرطانية في المعالجة الكيميائية، وربما من خلال تثبيط غلايكوبروتين- ب.



بيرفيللين أ

الكوكايين:

يوجد قلويد الكوكايين في أوراق نبات الكوكا اريثروزايلوم كوكا *Erythroxylum coca* Lamarck وتدعى الكوكا البوليفية أو كوكا الهوانوكو. ويوجد نوع آخر هو *E. truxillense* Rusby وتدعى الكوكا البيروفية أو كوكا التروكسيللو. والنوعان ينتميان إلى عائلة حمراوات الخشب.

تمتاز أوراق الكوكا البوليفية بأنها قصيرة العنق، بيضاوية الشكل

بطول يتراوح ما بين 2.5 إلى 7.5 سم وبعرض من 1.5 إلى 4 سم وفي الغالب تكون الأوراق كاملة. بينما تمتاز أوراق الكوكا البيروفية بلونها الأخضر الفاتح، وبكثافتها وتكون في الغالب مكسرة.

الموطن الأصلي لنبات الكوكا هي مرتفعات الأنديز وتزرع في بوليفيا، والبيرو، وكولومبيا، على ارتفاع يبلغ 500- 2000 متر من سطح البحر. ونبتة الكوكا عبارة عن شجيرة يتم تقليمها باستمرار بحيث لا يزيد ارتفاعها عن مترين. ويجمع المحصول ثلاث مرات في العام. المرة الأولى من الغصينات المقلمة والمرة الثانية في شهر تموز والمرة الثالثة في شهر تشرين الثاني. وشجيرة الكولا سهلة النمو في المناخ المناسب لها. تمت زراعتها في نهاية القرن التاسع عشر في جزيرة جاوا الأندونيسية، وفي سيريلانكا، وفي تايوان. وبحلول عام 1920 أصبحت جزيرة جاوا من أكثر المصدرين لنبات الكوكا لاستخلاص الكوكايين، وهو أقرب إلى الكوكا البيروفية ولذلك أطلق العلماء عليه اسم كوكا جاوا "*Javanese coca*" . وتم زراعة شجيرات الكوكا في الكونغو من القارة الأفريقية.

نبذة تاريخية:

تعتبر أوراق الكوكا من أقدم المنبهات الطبيعية وأقواها وأخطرها. فقد كان استعمالها منتشرا في حضارة الأنكا في مرتفعات الأنديز، وذلك بمضغ أوراق الكوكا للحصول على أكسجين أكثر والسرعة في استنشاقه في ظل عيشهم في الجبال الشاهقة. وسكان البيرو كانوا يمضغون أوراق الكوكا فقط في مواسم الاحتفالات الدينية . ولكن هذا النمط تغير مع اجتياح الجيش الأسباني للبيرو عام 1532، واجبروا العمال الهنود على العمل في مناجم الفضة الأسبانية وتزويدهم بأوراق الكوكا لسهولة السيطرة عليهم، وانجازهم العمل بسرعة أكبر.

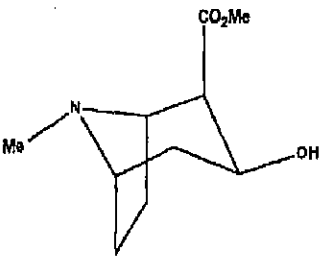
وتم عزل الكوكايين من أوراق الكوكا عام 1859 من قبل العالم الألماني (البيرت نيمان). وفي بدايات 1880 بدأ انتشاره في المجتمعات الطبية. وبداية من العالم النمساوي (سيغموند فرويد) - الذي يعتبر أبا علم النفس الحديث وواضع أسسه ومبادئه- كان يصفه لإصدقائه المقربين منشطاً ولمعالجة الاكتئاب والعجز الجنسي. ونشر في عام 1884 مقالة بعنوان " عن الكوكا" حيث أوضح

محاسن الكوكايين ووصفه بانه " العقار السحري". وكان يعتقد بأن الجرعة القاتلة عالية جدا ولا يمكن الوصول إليها. ولسوء حظه توفي أحد أصدقائه المقربين منه نتيجة تناوله جرعة زائدة. وفي عام 1884 استعمله الطبيب (كارل كوللير) مخدراً سطحياً في جراحة العيون. وشاع بعد ذلك استعماله مخدراً سطحياً وخصوصا عند أطباء الأنف. والأذن. والحنجرة.

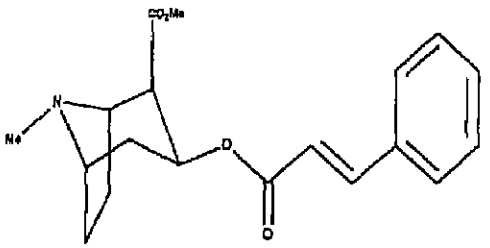
قلويدات أوراق الكوكا:

تحتوي أوراق الكوكا على ثلاثة أنواع من الكوكا:

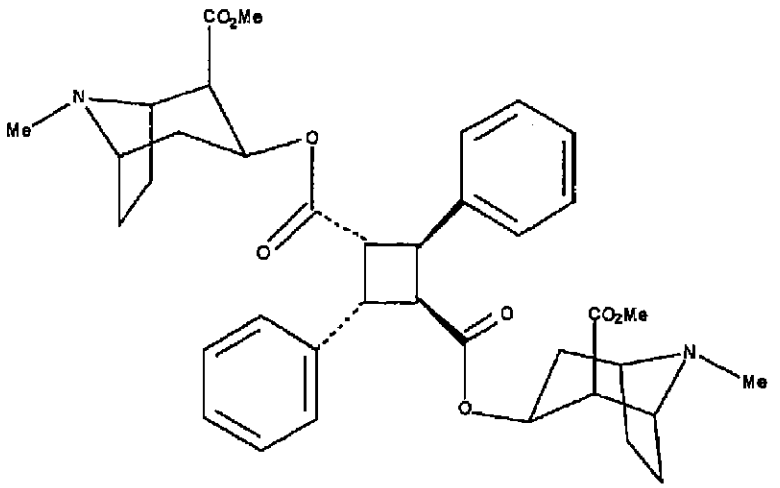
1- **مشتقات نواة الايجونين:** مثل الكوكايين وسينااميل الكوكاايين والفا وبيتا-التروكسيللين. وتتحلمه هذه القلويدات عند غليها. وإضافة حمض الهيدروليك المخفف. تنتج حلمهة الكوكايين قاعدة الايجونين والكحول المثيلي وحمض البنزويك. و ينتج سينااميل الكوكايين قاعدة الايجونين والكحول المثيلي وحمض السيناميك. وينتج الفا-التروكسيللين قاعدة اللايجونين والكحول المثيلي وحمض الفا-التروكسيلليك.



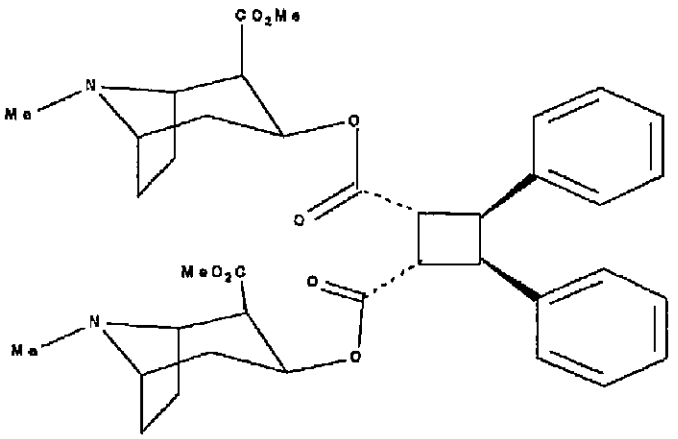
سيناميل كوكايين



ميثيل ايجونين

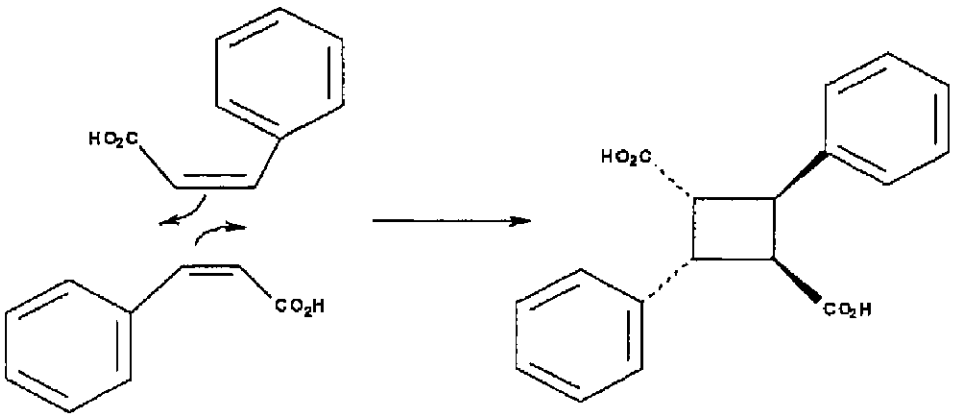


الفا- تروكسيللين



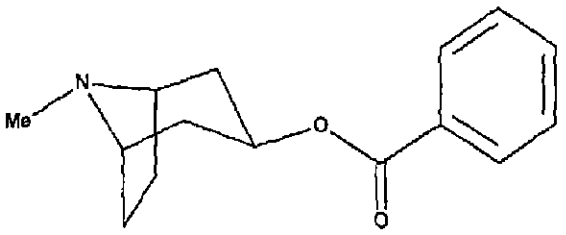
بيتا- تروكسيللين

ويتكون حمض الفا- تروكسيلليك نتيجة تفاعل جزئين من حمض السيناميك كما يبين شكل (21).



شكل (21): تكوين حمض الفا- تروكسيلليك.

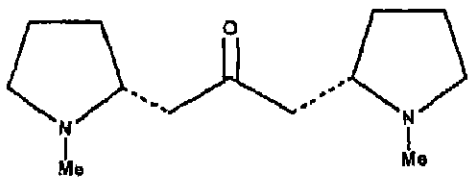
2- **مشتقات نواة بيتا-التروبين:** مثل التروبوكوكايين.



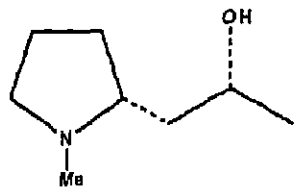
تروبو كوكايين

3- **مجموعة الهايجرينات:** مثل الهايجرين، والهايجرولين، والكسكوهايجرين.

ومن بين المجموعات الثلاث التي لها فاعلية دوائية وفسيولوجية هي المجموعة المشتقة من نواة الإيجونين، وخاصة الكوكايين.



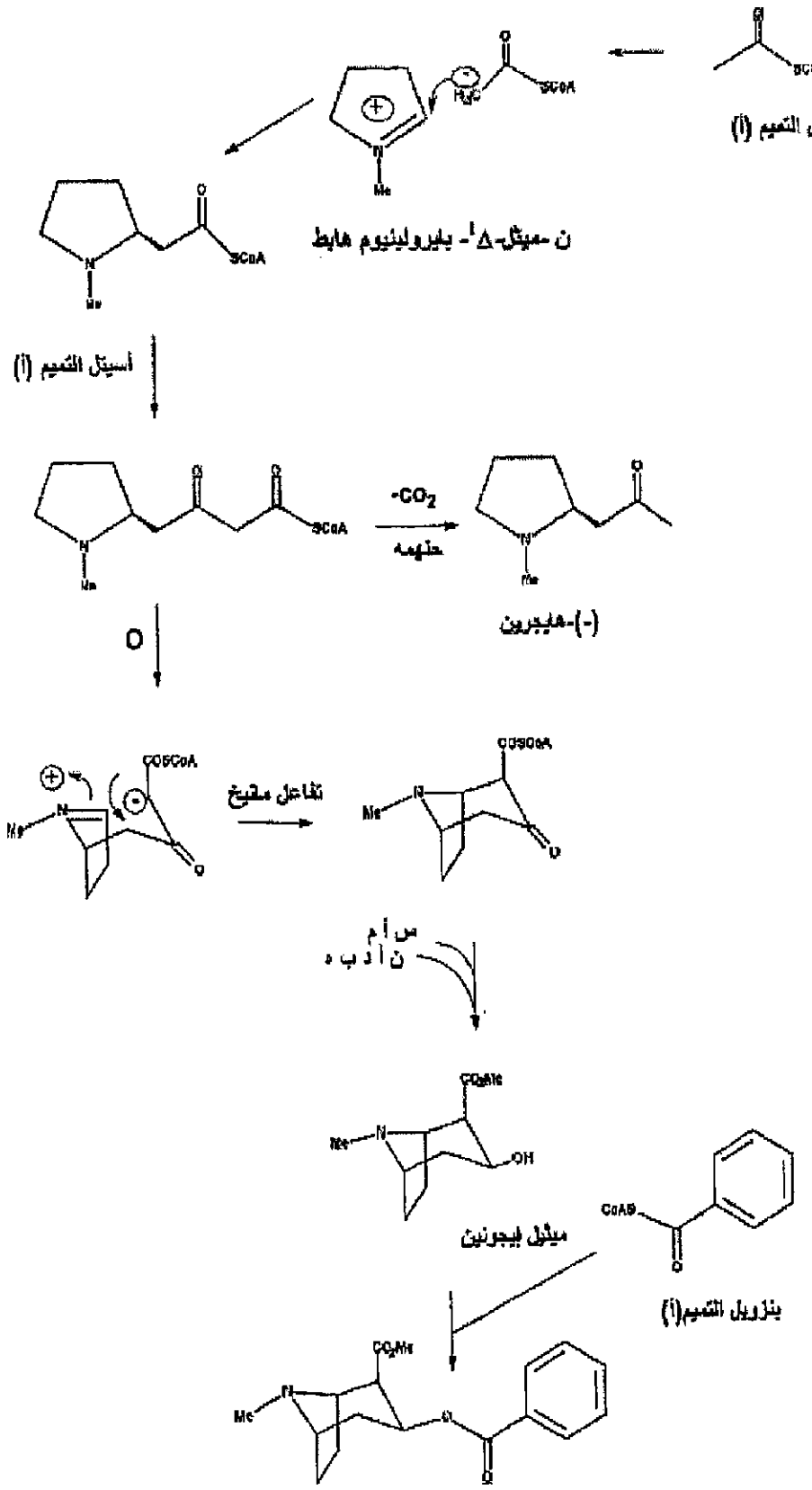
كسكوهايجرين



هايجرولين

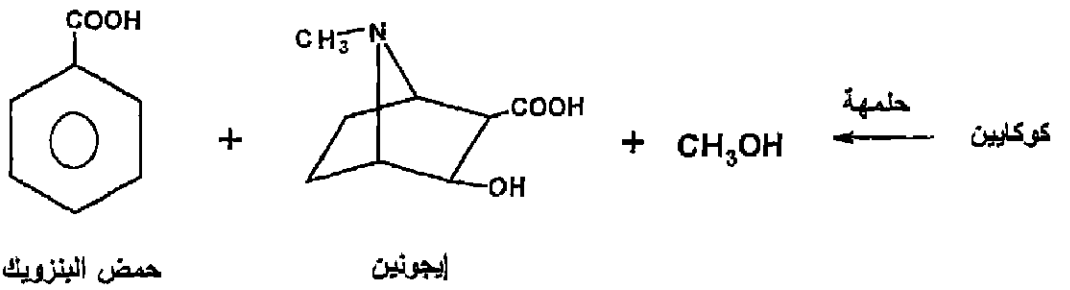
الإنشاء الحيوي للكوكايين:

رأينا سابقا بأن حمض الأورنيثين هو الطليع في تكوين حلقة البيروليدين ومن ثم إضافة مجموعة المثيل إليها لتكون هابطة ن- مثيل- - بايروليونيوم والذي يتفاعل مع جزيء استيل التميم (أ) منتجا مركبا تكون كيميائيته الفراغية إما (س) أو (ر). وفي الإنشاء الحيوي للكوكايين يكون المسار من خلال (س). والإضافة الثانية للأستيل التميم (أ) تكون بتكثيف (كلايسون) لزيادة طول السلسلة الجانبية ، ثم يتبعه أكسدة ليكون هابطة البيروليونيوم ومن ثم تفاعل مانيخ داخل الجزيء ليكون حلقتي البايبيريدين والبايروليدين. يتبع ذلك تكوين مثيل استر واختزال فراغي نوعي لمجموعة الكريونيل لتعطي كحول بيتا-3- وبالنتيجة تكوين قاعدة الايجونين والذي يتفاعل مع بنزويل التميم (أ) مكونا قلويد الكوكايين كما هو مبين في شكل (22).



شكل (22): الإنشاء الحيوي لقلويد الكوكايين.

ويتحلمه الكوكايين منتجا الكحول المثيلي و قاعدة الايجونين وحمض البنزويك كما هو موضحا بشكل (23).



شكل (23): نتاج حلمهة الكوكايين.

آلية عمل الكوكايين:

يولد الكوكايين من الناحية الدوائية تفاعلين مختلفين لا علاقة لأحدهما بالآخر. فهو أولاً يعمل بنجاً سطحياً . فالكوكايين عند استعماله بنجاً سطحياً يوقف انتشار الإشارات الكهربائية في الحزم العصبية لمدة تتراوح ما بين بين 20 دقيقه و 40 دقيقه بسبب مقدرته على اعاقة انتقال أيونات الصوديوم عبر الألياف العصبية . والكوكايين من ناحية ثانية منبّه قوي للجهاز العصبي المركزي. ويبدأ هذا الاثر في قشرة المخ والجهاز العصبي الودي. وربما ذلك عائد إلى الانسداد التنافسي للقنوات اللازمه لاسترجاع الناقل العصبي الدوبامين إلى داخل العصبونات في الدماغ الأمامي.

ويولد فعل العقار في الجهاز العصبي المركزي شعوراً بالنشوة، والإثارة، وتعتبر هذه التأثيرات الدافع الأول إلى استعمال الكوكايين. ومن الناحية الفسيولوجية يتسبب الكوكايين في زيادة النبض، وتسارع التنفس، وفي ارتفاع درجة حرارة الجسم، وضغط الدم، وفي تقلص الأوعية الدموية، وتوسع حدقة العين.

مفعول الكوكايين:

الكوكايين عقار قوي جداً ، يستطيع تغيير الحالة النفسية الفسيولوجية لمن يتناوله إلى حد بعيد. وكانت نبته الكولا تستعمل عبر التاريخ منشطاً بدنياً. فمقدرة أوراق الكولا على تخفيف الجوع، والتعب، وتنشيط العضلات كانت معروفة على نطاق واسع . وبفرضية بأن هذا الأثر ربما عاد إلى

ما يرافق العقار من ارتفاع درجة حموضة الدم وازالة حامض اليوريك منه، وينشط هذا العقار تحويل النشويات الى طاقة في الأنسجة. وعلى الرغم من تأثير العقار في عملية التمثيل في الجسم، فإن تأثيره على مستعمله يظل يعتمد على عده عوامل. فأثر الجرعة الدنيا- كما هي الحال مع أي عقار- تختلف باختلاف الوضع العقلي، والوضع الصحي لمن يستعمل العقار، إذ إن الأثر سيكون أعمق إذا كانت صحة المرء دون المستوى أو إذا كان يشعر بالجوع أو التعب. وستكون الآثار في أدناها إذا كانت النشوة العادية تقترن بوجود صحة جيدة . وقد تبين أن للكوكايين أثرا إيجابيا في نشاط العضلات بصورة عامة، وفي الزمن اللازم لحدوث التفاعلات، وقوة العضلات بصورة خاصة. ولم يتمكن الباحثون من إظهار أي أثر مباشر للكوكايين على الأعصاب الحركية، أو مجموعات العضلات.

سوء استعمال الكوكايين:

الكوكايين في شكلة النقي مسحوق ابيض بلوري يبدو كالسكر ومن هنا سمي " الثلج" وهو يستنشق على شكل مسحوق، أو يحضر على شكل محلول ويحقن، أو يحول إلى قاعدة حرة، ويدخن، وتحويل الكوكايين إلى قاعدة حرة يزيل المواد المغشوشة القابلة للذوبان في الماء بغية زيادة درجة ذوبان العقار في الدهون من أجل تحقيق امتصاص أفضل، ولإنتاج مادة أفضل للتدخين. وتدخين القاعدة الحرة يولد النشوة القوية بعد فتره وجيزه من التدخين لأن العقار يدخل الدم بصورة أسرع مما لو أخذ بواسطه الفم أو الأنف. ذلك أن استنشاق الكوكايين يؤدي إلى تدمير الاغشية المبطنه للممرات الأنفية ، وبالتالي إلى تلف الحاجز الانفي.

وكان إنتاج القاعدة الحرة يتم -حتى سنة 1983 - بواسطة طريقة الإيثر. وهذه الطريقة سريعة نسبياً غير أن الإيثر يتبخر بسرعة، ولذلك كان حدوث الانفجارات أمرا ليس بنادر الحدوث. أما في الاونة الأخيره، فإن القاعدة الحرة تصنع عن طريق استخدام كربونات الصودا بدلا من الايثر. والمادة الناتجة من هذه الطريقة تسمى" كراك" أو"راش"شبيهة بنشارة الخشب الصلبة، وتماثل شرائح الصابون.

الإعتماد على الكوكايين:

اعتبرت التفسيرات العملية الأولية بأن الكوكايين عقار لا يتسبب في حدوث إدمان، وأن الاعتماد عليه جسدياً، وحدوث ظاهرة الامتناع عن تعاطية أمران غير واردين . أما الان فإن هذه الفرضيات هي موضع تمحيص بعد أن بدأت اثار الإستعمال المزمن تظهر بوضوح على مستعملي الكوكايين، وأن قوة الاحتمال والامتناع تشكل خواص قاطعة في الاستعمال المزمن للكوكايين.

ويتميز الكوكايين- بالإضافة إلى حدوث التحمل البدني والاعتماد- بميل مستعملية ميلا قويا إلى الاستمرار في استعماله . وهو يتسبب في مستوى عال من الاعتماد النفساني .

يحدث بعد تناول العقار بوقت قصير فقدان الشعور في تجويف الفم، كما ينشأ في كثير من الأحيان شعور بأنه لم يعد هناك أي وجود للسان في الفم. وينشأ شعور لذيذ بالدفء في مختلف أنحاء الجسم، يتبعه شعور بتهيج قوي. ويشعر مستعمل الكوكايين بأنه قوي، ومرح يستطيع القيام بأي عمل يطلب منه، ويضمحل التعب، ويشعر المرء بأنه يمتلك الثروة، والسلطة. ويستمر هذا الشعور بالبهجة مدة تتراوح بين 45 دقيقة وساعتين- وفقا لنوعية الكوكايين- وعندما تتلاشى أثار الكوكايين يبدأ الشعور في أحيان كثيرة بالكآبة، والتعب. وكثيرا ما يؤدي الصداع والانزعاج والكآبة إلى رغبة قوية في الانتشاء مرة ثانية.

الجرعات:

لما كانت مدة مفعول الكوكايين قصيرة فان في الامكان استعماله بصورة متكررة ويمكن أخذ كميات زائدة (تبلغ في أقصاها 10 غرامات) في يوم واحد. والجرعة المميته تبلغ ما يقرب من 1.2 غرام بالنسبة إلى معظم الأفراد أذا أخذت الكمية كلها مرة واحده وبوساطة الفم . وقد تسبب جرعة لا تزيد على 30 ملليغراما في الموت إذا أستعمل الكوكايين بوضعة على الأغشية المخاطية. ويعود الموت في هذه الحالة إلى توقف الجهاز التنفسي عن العمل، وان يكن هذا الحدث نادر الوقوع. وقد تؤدي جرعات كبيرة من الكوكايين أو استعماله بصورة مزمنه إلى قلق، وهلس، وعجز جنسي، وأرق. وهناك بعض الوفيات عند متعاطي الكوكايين كانت نتيجة لخلل وراثي بعدم وجود إنزيم بلازما الكولينيستيراز والمسؤول عن تفكيك الكوكايين في الجسم.

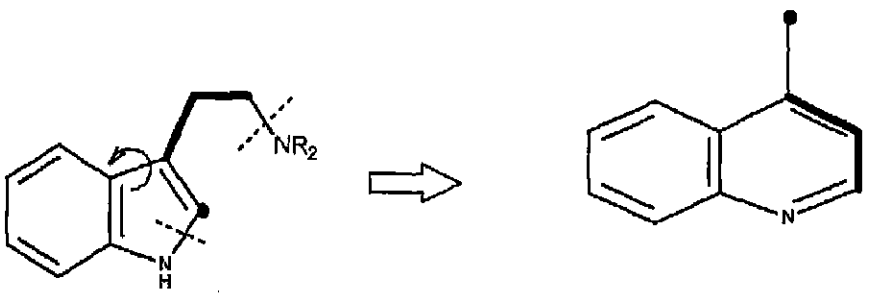
الاستعمال الطبي للكوكايين:

يستعمل محلول هايدروكلوريد الكوكايين (2٪) مخدراً سطحياً في العمليات الجراحية وخاصة جراحات العين، والأنف، والأذن، والحنجرة، وذلك بسبب سرعة امتصاصه من الأغشية المخاطية. والكوكايين أحد مكونات كوكتيل برومتون (كوكايين و مشتقات الأفيون وكحول) ويستعمل في تسكين الألم وخاصة عند مرضى السرطان وذلك في المراحل الأخيرة من المرض.

-3-

قلويدات نواة الكوينيلين

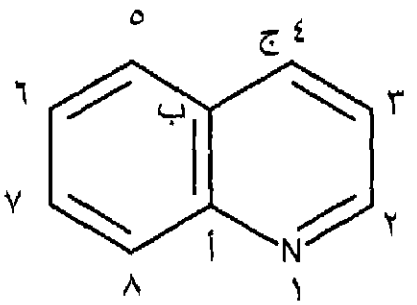
يوجد القليل من القلويدات المشتقة من نواة الكوينولين، وانتشارها في الطبيعة محدود مقارنة مع قلويدات الأيزوكوينيلين، وقلويدات الإندول الواسعة الانتشار . وأهم القلويدات التي تنتمي إلى هذه المجموعة، هي: قلويدات الكينا. وتم عزل أكثر من 25 قلويدا من لحاء شجرة الكينا ولكن أهمها أربعة قلويدات هي: الكينين، والكوينيدين، والسينكونين، والسينكونيدين. ونواة الكوينولين في قلويدات الكينا ليست حقيقية وإنما ناتجة من تعديل نواة الإندول التربينية، كما يبين شكل (24).



نواه الاندول

نواه الكوينولين

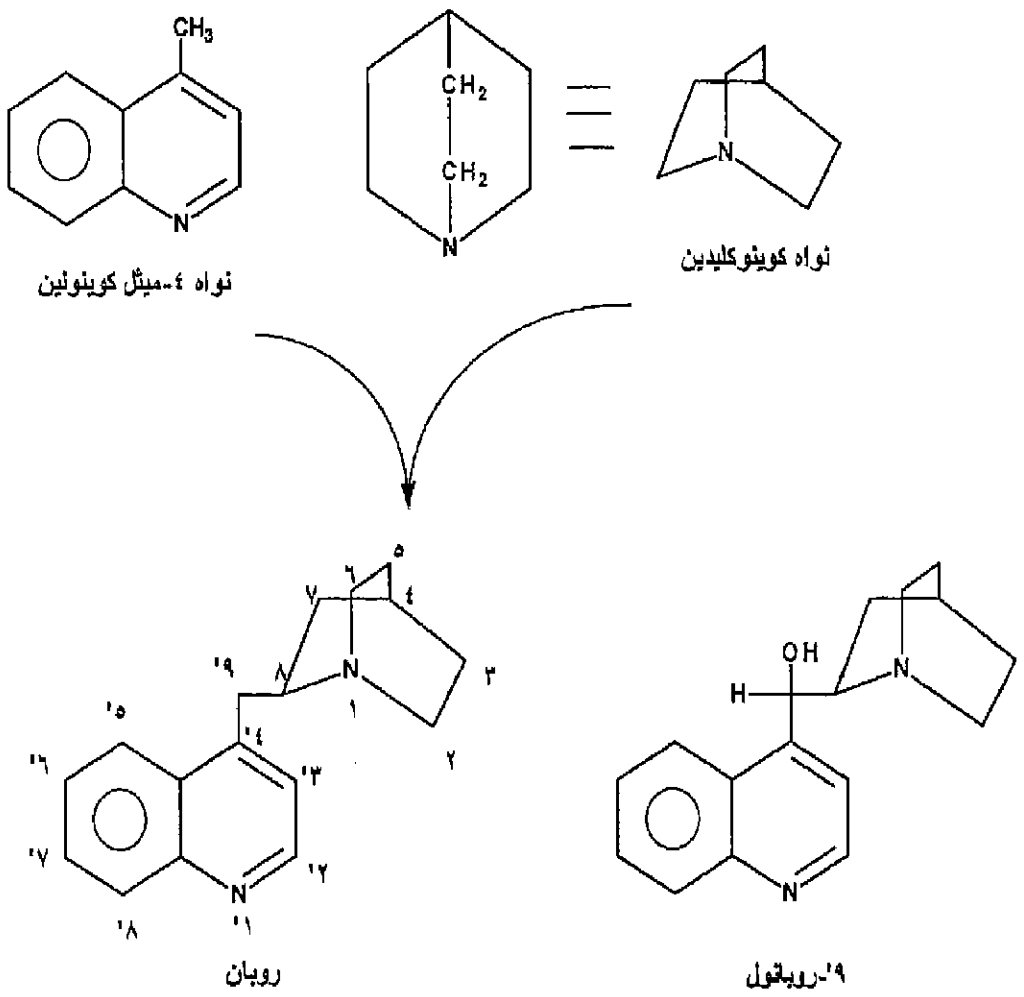
شكل (24): نواة الكوينولين المعدلة من نواة الإندول.



نواة قلويدات الكوينولين

بنزو[ب] بايريدين

ومن الملاحظ بأن جميع قلويدات لحاء شجرة الكينا لها نفس الهيكل- 9′- روبانول- والمشتق من نواة الروبان. وتتكون قاعدة الروبان من التحام نواة 4- مثيل الكوينولين ونواة الكوينوسيلدين كما هو مبين في شكل (25).



شكل (25): تكوين نواة الروبان.

لحاء شجرة الكينا:

يتكون لحاء الكينا أو لحاء شجرة الكينا من قشور السيقان، والجذور المجففة للنبات. ويتالف لحاء الكينا من هجائن، وسلالات، وأنواع متنوعة من جنس الكينا، والذي يضم أكثر من 23 نوعا، ولكن أشهرها الأنواع الأربعة التالية:

- *Cinchona succirubra* Pavon ex Klotzsch ، ويكون لون المسحوق بنياً محمراً، وتعرف تجاريا بالكينا الحمراء.
- *C. ledegriana* Moens ex Trimen ،ويكون لون المسحوق بنياً قرفياً.
- *C.calisaya* Wedd. و يكون لون المسحوق بنياً قرفياً، وتعرف تجاريا بالكينا الحمراء .
- *C. officinalis* L. ويكون لون المسحوق مصفراً، وتعرف تجاريا بالكينا الصفراء. وجميع الأنواع تنتمي إلى العائلة الفوية.

الموطن الأصلي لأشجار الكينا هي المنحدرات الشرقية من جبال الأنديز، وبالخصوص في بوليفيا، و الأكوادور، والبيرو. وتزرع حاليا في كثير من المناطق الاستوائية. أدخل الهولنديون زراعتها إلى جزيرة جاوا اللاندونيسية. وزرعها البريطانيون في الهند، وانتشرت زراعتها بعد ذلك في دول أفريقية عدة مثل كينيا. وتتراوح نسبة القلويدات في لحاء الكينا الجاف كما يلي: الكوينين (5.7٪) والكوينيدين (0.1- 0.3٪) والسينكونين والسينكونيدين (0.2- 0.4٪).

لحاء الكابريا:

يتكون لحاء الكابريا من قشور *Remijia pedunculata* (H. Karst.)Flueck. من العائلة الفوية، وموطنها الأصلي كولومبيا. وتدعى بالكابريا النحاسية بسبب لون قشور اللحاء الضاربة إلى اللون النحاسي. وتحتوي على 2-6٪ من القلويدات، ثلثها تقريبا كينين وتعتبر من أهم المصادر الطبيعية لاستخلاص قلويد الكينيدين. ولا يحتوي لحاء نبات الكابريا الزائف- *R. purdieana* Wedd. - على الكينين ويحتوي على كميات قليلة من السينكونين، والسينكونامين.

نبذة تاريخية:

استمدت شجرة الكينا شهرتها بعد إصابة الكونتيسا شينشون (Chinchon)، زوجة نائب الملك الأسباني في البيرو، بالحمى عند زيارتها للبيرو عام 1630 وتمت معالجتها بلحاء شجرة الكينا. وتشريفا لهذه الكونتيسة أطلق عالم التصنيف النباتي كارل لينيه عام 1742 اسمها على هذا الجنس، مع ملاحظة عدم وجود حرف"h" في إسم الجنس *Cinchona*. وبعد تتبع تاريخ الملاريا وعلاجها باستعمال لحاء الكينا، تبين في الأدبيات الحديثة بأن الكونتيسة لم تصب بالمرض.

وقد لاحظ القساوسة اليسوعيون عندما يصاب أحد السكان الأصليين بالملاريا يهرع إلى الشرب من المياه الراكدة تحت شجرة الكينا. وانتقلت من خلال القساوسة إلى اوروبا وإلى اصقاع الأرض المختلفة وكانت تعرف باسم بودرة اليسوعيين أو البودرة البيروفية. وأعتبرت نبتة رئيسية في دستور الأدوية البريطاني في عام 1677 مضاداً للملاريا. وفي عام 1820 تم فصل قلويد الكوينين من قبل العالمين (بيلليتير) و (كافينتو). ومع نهاية القرن السابع عشر تم ملاحظة تأثيراللحاء على القلب، وتم استعمال الكوينين من بدايات النصف الأول من القرن الثامن عشر وفي النصف الثاني من القرن التاسع عشر أصبح الكوينين الدواء المعتمد في معالجة الأضطرابات القلبية. وتم بعد ذلك اكتشاف حقيقة أن قلويد الكوينيدين هو المسؤول عن السيطرة على الأضطرابات القلبية.

يعتبر لحاء شجرة الكينا من أهم المصادر الطبيعية لقلويدات الكوينولين. وكانت جزيرة جاوا الأندونيسية تصدر ما نسبته 90٪ من الانتاج العالمي للحاء الكينا. وقام اليابانيون عند احتلالهم جزيرة جاوا- وخلال الحرب العالمية الثانية- بقطع إمدادات لحاء الكينا عن أوروبا، و أمريكا الشمالية ، مما حدا بالعلماء إلى اصطناع عدة مركبات لمعالجة الملاريا، مثل عقار أترابين، وعقار كلوروكوين.

الكوينين:

يعتبر قلويد الكوينين، $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ، من المركبات الشديدة القاعدية وهو مشابه جزيئي لقلويد الكينيدين. يوجد على شكل بلورات، أو مسحوق بلوري، عديم الرائحة، وطعمه مر جدا، قليل الذوبان في الماء، ولكنه سهل الذوبان في الكحول، والكلوروفورم والإيثر. ويتوفر على شكل أملاح مختلفة مثل أملاح الكلوريدات، والكبريتات و الغلوكونات. وأهم الأملاح المستخدمة طبيا هي ثنائية الكلوريدات وتعطى عن طريق الفم، بينما ثنائية الكبريتات تعطى زرقاً.

تتراوح نسبة قلويد الكوينين في لحاء شجرة الكينا من 4 – 13٪ وذلك حسب النوع كما يبين جدول (1)، ونلاحظ بأن النوعين *C. succirubra* و *C. ledegriana* يحتويان على أكثر نسبة من قلويد الكوينين ويفضل زراعة هذين النوعين.

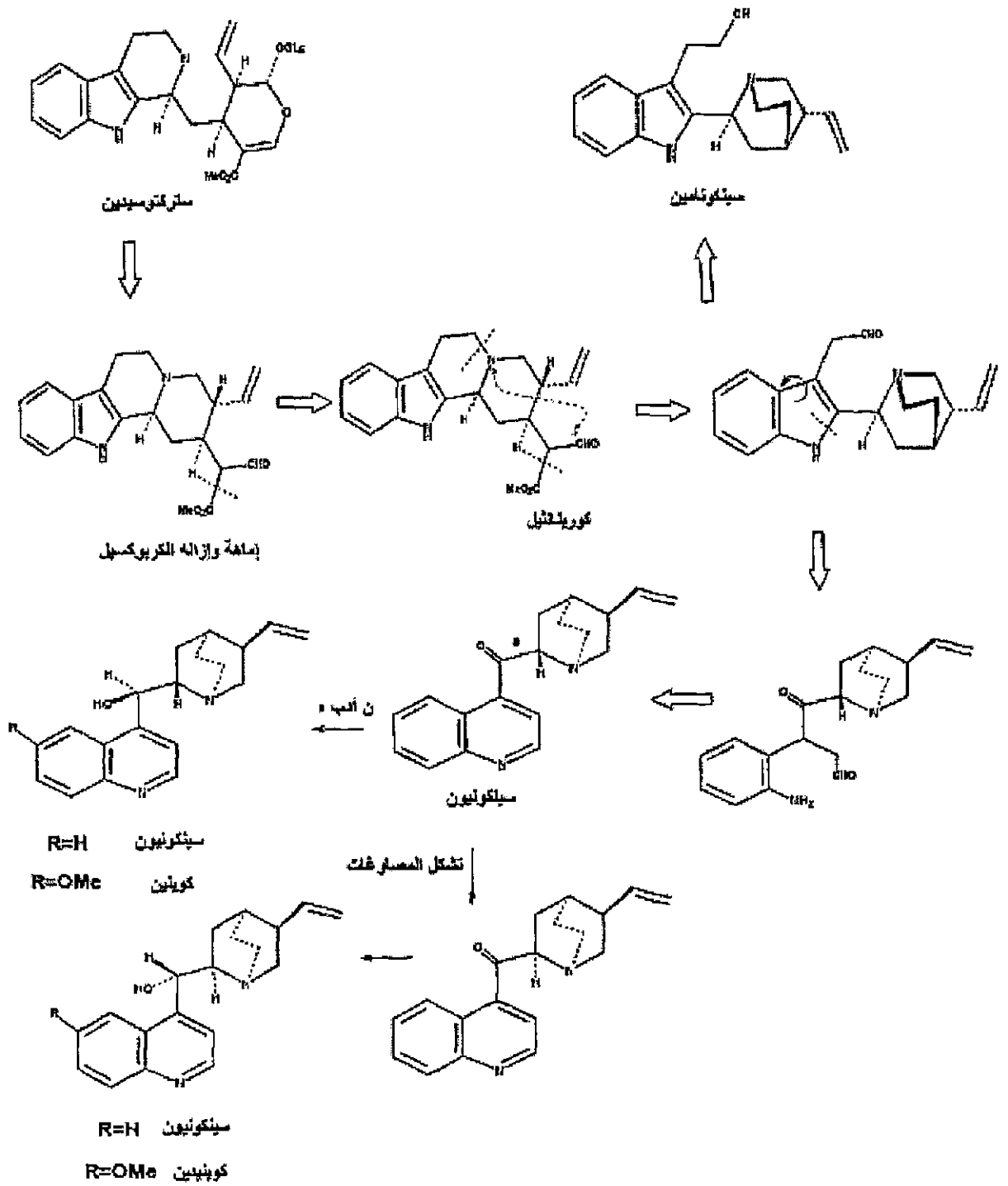
جدول (1): نسبة قلويد الكوينين في أنواع الكينا.

النوع	نسبة القلويدات الإجمالية ٪	نسبة قلويد الكوينين ٪
C.succirubra	16-6	14-4
C. ledegriana	14-5	13-3
C.calisaya	7-3	4-0
C. officinalis	8-5	7.5-2

الإنشاء الحيوي لقلويد الكينين:

كما ذكرنا بداية أنّ نواة الكوينولين ناتجة من تعديل نواة الإندول. وأثبتت التجارب بأن قلويد الإندول **السينكونامين** يترافق وجوده مع وجود قلويدات الكوينولين. ويتم التحويل عكسيا ما بين القلويدات. حيث تساهم الأمينات بالإضافة إلى الألديهايدات، أو الكيتونات، و الإمينات (قواعد شيف) ونواتجها المختزلة في هذه التعديلات من الإندولات التربينية إلى الكوينولات. يتم نزع ذرة كربون واحدة نتيجة حلمهة، وإزالة مجموعة الكربوكسيل من جزيء الإيريدويد ليكون **الكورينانثيل**. ويتكون وسيط **السينكونامين** نتيجة انشقاق السلسلة الجانبية من التريبتامين المجاورة لذرة النيتروجين، ويرتبط النيتروجين

بمجموعة الأستيل الديهايد . يؤدي اختزال مجموعة الكيتون إلى تكوين **السينكونيدين** و**السينكونين**. يتبع ذلك عدة تفاعلات مثل الهيدروكسلة والمثيلة، كما يبين شكل (26).



شكل (26): الإنشاء الحيوي لقلويد الكينين.

الاستعمالات:

كان الكوينين- لفترة تزيد عن قرن- هو مضاد الملاريا المعتمد في جميع بلدان العالم وخاصة الملاريا المنجلية- *P. falciparum*- إلا أن ظهور مضادات الملاريا الاصطناعية - والتي في معظمها تحتوي على نواة الكوينولين- أو مشتقات 4-مثيل- كوينولين، مثل الكوناكرين والكلوروكوين وحديثا الميفلوكوين. ومع تطور مقاومة بلازموديوم فالسيباروم للكلوروكوين وبعض مضادات الملاريا الأخرى، فقد عاد عقار الكوينين إلى الواجهة في معالجة الملاريا.

يسبب مرض الملاريا طفيلي أحادي الخلية يُدعى المتصوّرة. وينتقل المرض، وأعراضه عن طريق أنثى البعوض، التي تحمل أبواغ فيروس الملاريا في غددها اللعابية. عندما تقوم الأنثى بلسع المريض فإنها تدخل الفيروس الذي يكون في حالة سبات إلى مجرى دم المريض، ثم يشرع في التكاثر في الكبد، ويغزو كريات الدم الحمراء بعد ذلك. ويترافق ذلك مع مجموعة من الأعراض، والعلامات أهمها: الحمى، وفقر الدم، وتضخم الطحال.

ينتشر هذا المرض في بلدان العالم الثالث الفقيرة ، وينتقل إلى الأطفال عبر أكثر من طريقة ، أهمها عن طريق البعوض ، الذي يكثر بعد هطول الأمطار ، وخاصة في المناطق الفقيرة، والمهملة ، والتي لا يوجد فيها تصريف صحي جيد لمياه الأمطار والمجاري. الملاريا هي واحدة من الاسباب الرئيسية في العالم للموت ، وتقدر منظمة الصحة العالمية اصابة نصف مليار بالمرض، وموت حوالي 780.000شخص سنويا في جميع أنحاء العالم. يوجد أكثر من 200 نوعا من بروب الملاريا ولكن فقط أربعة أنواع تصيب الأنسان:

Plasmodium vivax, P. falciparum, P. malarie , P. ovale.

آلية عمل الكوينين مضاداً للملاريا:

يمتلك قلويد الكوينين فعل انتقائي ضد البلازموديا وذلك نتيجة وجود اختلاف ما بين المضيف والطفيلي، وتبعا لذلك توجد آليتي عمل للكوينين. تعتمد الآلية الأولى على أن الكوينين يتراكم في الطفيلي بتراكيز أعلى من تلك الموجودة في خلية المضيف. تقوم طفيليات الملاريا- التي تنمو في كريات الدم

الحمراء- بهضم الهيموجلوبين في فجوة غذائية حمضية. وبما أن الكوينين عبارة عن قلويد قاعدي فإنه يتركز في الفجوة الحمضية وذلك عبر آلية " إصطياد الأيون". وآلية العمل الثانية هي تحلل الهيموجلوبين في الفجوة الغذائية إلى أحماض أمينية، والتي يمكن أن يستعملها الطفيلي غذاءً . تاركا الهيم- حلقة الدم- باعتبارها ثمالة غير مرغوب فيها. ويعتبر الهيم ساما كما أنه يتحلل في خلايا الثدييات بواسطة إنزيم الأوكسيدايز، وهذ الإنزيم غير موجود في طفيليات الملاريا. يقوم الطفيلي بتحويل الهيم- للتخلص من سميته- إلى مادة بلمرية تدعى الهيموزين وتسمى أيضا "صباغ الملاريا". إن الكينين وبعض مضادات الملاريا الأخرى- مثل الكلوروكوين والميفلوكوين- ترتبط بالهيم، وبالتالي تمنع تكوين الهيموزين. علما بأن الناتج المعقد والمتكون من العقار والهيم سام ويتسبب في موت الطفيلي.

الجرعات:

يتراوح معدل الجرعة ما بين 325 ملغم إلى 1 غم ثلاث مرات يوميا ولمدة تتراوح ما بين 6- 12 يوما.

ولقلويد الكينين تأثير مرخ للعضلات الهيكلية، ويستعمل في معالجة تشنجات عضلات القدم الليلية وتأثر العضل الولادي وبجرعة تتراوح ما بين 200 إلى 325 ملغم من كبريتات الكوينين عند النوم .

الكينيدين:

قلويد الكينيدين، $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ، عبارة عن مادة بلورية بيضاء عديم الرائحة، وطعمه مر جدا . ويسوق على عدة أشكال من الأملاح وأفضلها ملح غلوكونات الكينيدين. ويستعمل علاجاً وقائياً من لانظمية القلب، ولمعالجة الرجفان الأذيني ويعطى عادة على شكل أقراص عن طريق الفم بجرعة تتراوح ما بين 200-400 ملغم من 3-5 مرات يوميا ولمدة تتراوح ما بين يوم إلى ثلاثة أيام.

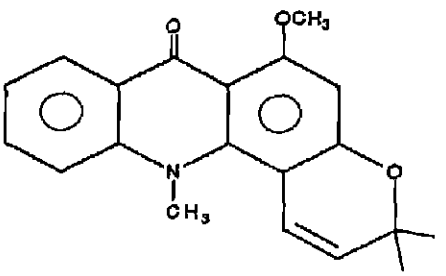
السينكونيزم أو الكوينزم:

يتكون السينكونيزم أو الكوينزم جراء تناول الكوينين أو الكويندين أو لحاء شجرة الكينا وارتفاع نسبته في البلازما أكثر من 4 ملغم لكل لتر. ويمكن تقسيم السينكونيزم إلى ثلاث أنواع: هيّن، ومعتدل، ووخيم، جميعها تعتمد على الأعراض المصاحبة لها. واهم أعراض السينكونيزم الهيّن: تعتيم الرؤية و صمم عابر، وقهم، وغثيان، ووهن، ودوار، وطنين، واسهال، وصداع. وأهم أعراض السينكونيزم المعتدل: تقيؤ، وانخفاض في الضغط، وزيادة من 25٪ إلى 50 ٪ في مدة QRS وتزداد حدة هذه الأعراض لتكون السينكونيزم الوخيم وتصل مدة QRS إلى أكثر من 50٪ ويصاحبه تلف العصب الثامن مما يؤدي إلى حدوث صمم دائم.

أكرونايسين:

يوجد قلويد الأكرونايسين في قشور نبات الأكرونيكا باوراي، *Acronychia bauri* Schott من العائلة السذابية. وهي نبتة دائمة الخضرة، ويصل ارتفاعها إلى حوالي 15- 20 مترا، ومستوطنة في أستراليا.

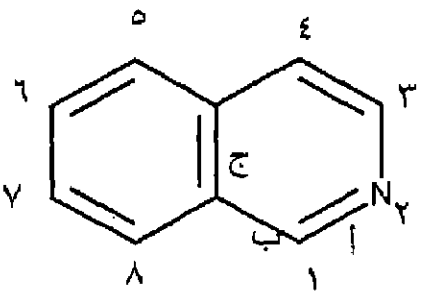
أظهرت الدراسات المخبرية بأن لقلويد الأكرونايسين نشاط مضاد للخلايا السرطانية . وكانت نتائج التجارب السريرية محدودة بسبب الفاعلية المتوسطة للقلويد، وقلة ذائبيته في الماء.



أكرونايسين

-4-
قلويدات نواة الأيزوكوينولين

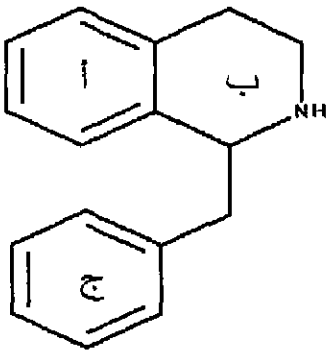
تعتبر نواة الأيزوكوينولين، بنزو[ج] بايريدين، ونواة التتراهايدرو أيزوكوينولين هي الأساس في مجموعة قلويدات الأيزوكوينولين، و تكونان قاعدة عريضة لعدة مركبات قلويدية، ومنها يشتق العديد من القلويدات تبعا للإنشاء الحيوي لكل مجموعة . و قلويدات الأيزوكوينولين ومشتقاتها من أكثر القلويدات شيوعا في المملكة النباتية.



نواة الأيزوكوينولين

بنزو[ج] بايريدين

وتعتبر قاعدة التتراهايدرو أيزوكوينولين أهم قاعدة في الإنشاء الحيوي لجميع قلويدات مشتقات، ومتحورات بنزيل أيزوكوينولين مثل: البابافيرين،وقلويدات التتراهايدرو أيزوكوينولين مثل: الناركوتين، والكندين، والبيربيرين، والهايدرستين، وقلويدات ثنائي بنزيل ايزوكوينولين مثل: التيوبوكورارين، و تيتراندرين . وقلويدات الأبورفين مثل: البولدين، وقلويدات البروتوبين مثل: البروتوبين و السانغوينارين، والكليريارثرين، والألوكريبتبين، وقلويدات الفينانثيرين مثل: المورفين، والكودايين، والثيبايين.



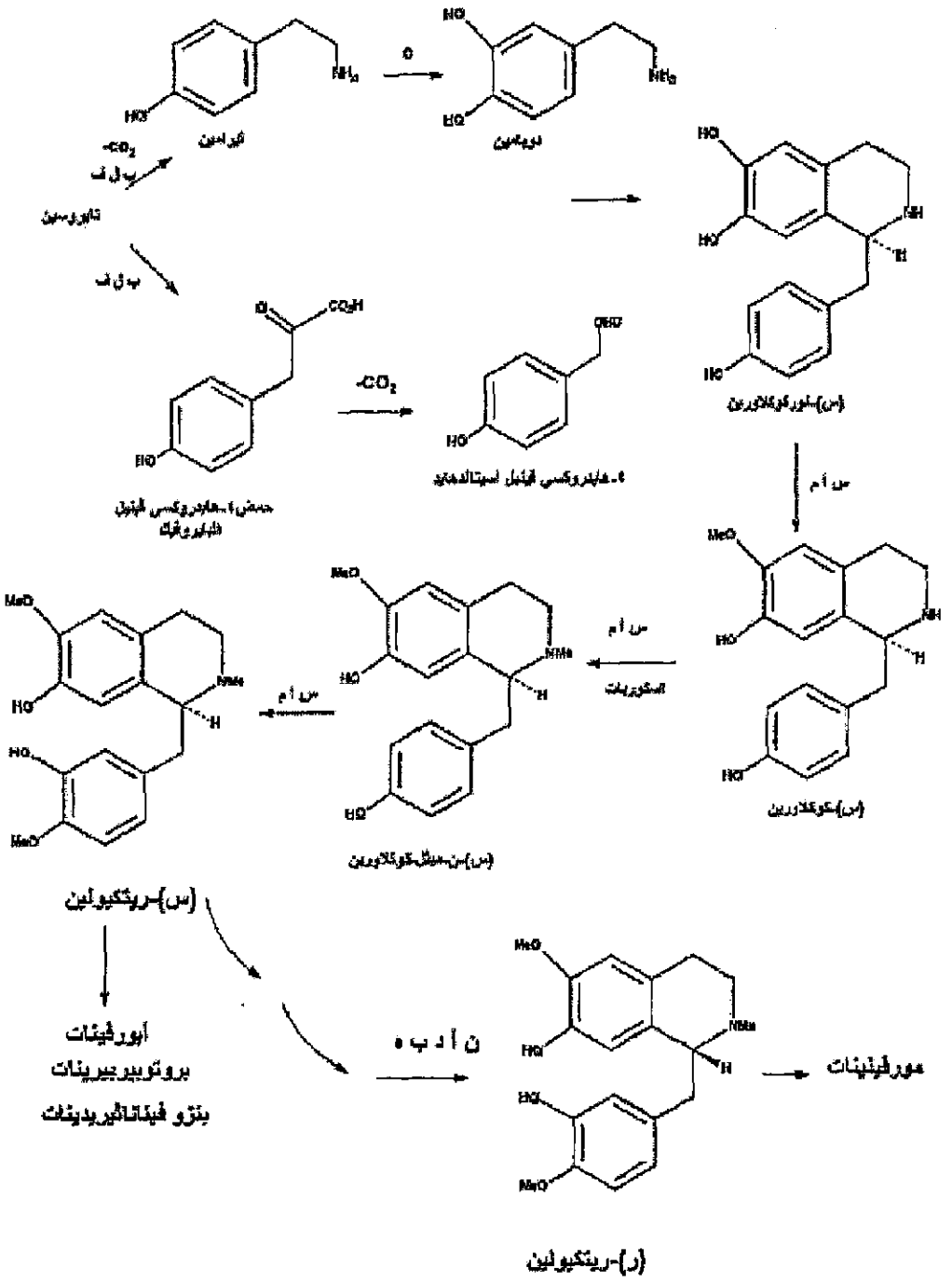
قاعدة تتراهايدرو أيزوكوينولين

الإنشاء الحيوي العام لقلويدات الأيزوكوينولين:

إن انجبال وحدة الفينيل اثيل إلى الفينيل إثيل أمين يكون هيكل بنزيل التتراهايدرو أيزوكوينولين، الذي بدوره يخضع إلى تحويرات إضافية لينتج أنواعاً مختلفة من القلويدات . إن التغييرات الأساسية التي تطرأ على الهيكل الأساسي تزيد من التنوع البنيوي للقلويدات بما يدعى " بنزيل تتراهايدرو أيزوكوينولين المتحورة". غالبية المركبات المشتقة، والمتحورة من بنزيل تتراهايدرو أيزوكوينولين تحتوي على *أورثو* ثنائي الأكسجين في كل حلقة عطرية- حلقة (أ) وحلقة (ج) - وهذا ناتج من استخدام جزيئين من الدوبا. وعلى الرغم من أن جزيئين من التايروسين يستخدمان في مسار الإنشاء الحيوي، يتكون فقط شطر الفينيل إثيل أمين من بنزيل التتراهايدرو أيزوكوينولين من مركب الدوبا، وتتكون ذرات الكربون المتبقية من التيروسين من خلال حمض 4-هايدروكسي فينيل البايروفيك و 4- هايدروكسي فينيل أستيل ألديهايد، كما يبين شكل (27). يتكون القلويد نوركوكلاورين- ثلاثي الهايدوكسيل- من تفاعل شبيه بتفاعل مانيخ منتجا مركبا ذا انتقاء فراغي مثل (س)- المقابل الضوئي.

وتتم عملية إحلال أربع مجموعات من الهايدروكسيل من خلال هيدركسلة حلقة البينزيل، يتبع ذلك مثيلة الأوكسجين (س)- كوكلاورين ومن ثم مثيلة النيتروجين، تتتابع الخطوات بعد ذلك لتكون (س)- ريتيكيولين والذي يعتبر وسيطاً محورياً مهماً في مسار الإنشاء الحيوي لكثير من القلويدات مثل: الأبورفينات، والبيربيرينات والبنزو فينانثريدينات. ومع استمرار سلسلة التفاعل بمساعدة(ن ا د ب ه) يتكون (ر)- ريتيكيولين والذي منه تشتق قلويدات

المورفينينات، كما هو موضح في شكل (27) .



شكل (27): الإنشاء الحيوي لقاعدة قلويدات التترا هايدرو أيزوكوينولين.

قلويدات عرق الذهب (قلويد السيفالين والإيميتين):

توجد قلويدات في الجذور والجذامير المجففة للنبات سيفاليس ايبيكيكوانا, *Cephaelis ipecacuanha* (Brotero) A. Richard - والمعروف تجاريا باسم عرق الذهب البرازيلي أو عرق ذهب ريو- أو من نبات سيفاليس اكيوميناتا, *Cephaelis acuminata* Karsten , والمعروف تجارياً بعرق ذهب بنما أو عرق الذهب القرطاجيني. وجميعا تتبع العائلة الفوية. ويجب أن لا تحتوي على اقل من 2٪ من القلويدات الذائبة بالإيثر. وكلمة *Cephalis* مشتقة من كلميتين يونانيتين تعني رأس وجمع وهذا يعود إلى تفتح أزهار النبات. بينما *ipecacuanha* كلمة برتغالية مأخوذة من الكلمة البرازيلية الهندية *ipekaaguene* وتعني النبات الزاحف الذي يسبب القيء. وكلمة *acuminata* تعود إلى شكل قمة الورقة الحادة.

والنبتة عبارة عن شجيرة تنبت طبيعياً في البرازيل ومنها يصدر حالياً ، وقد أمكن زراعته بصورة محدودة في ماليزيا, والهند. وأما نبات*C. acuminata* فإنه ينبت في الأجزاء الشمالية من كولومبيا وتمتد إلى بنما, ونيكاراغوا ، وهو يصدر من قرطاجنة. ويبدو أن عرق الذهب كان يستعمل من قبل الهنود الحمر في أمريكيا الجنوبية وأن العقار ذكر لأول مره عام 1601 واستعمل طبياً عام 1690.

أهم مكونات جذور عرق الذهب وجذاميره:

تحتوي جذور عرق الذهب وجذاميره على عدة قلويدات تتراوح نسبتها ما بين 2-2.5٪ ,وتعزى الفاعلية الدوائية والصيدلانية إلى وجود قلويدين أساسين الإيميتين والسيفالين ووقلويدات مصاحبة تكون نسبتها قليلة مثل قلويد السايكوترين, وتوجد بصورة رئيسية في القشور حيث تصل نسبتها إلى حوالي 90٪ من القلويدات الكلية التي يحتويها العقار. ويحتوي العقار أيضاً على حوالي 40٪ من النشا.

إن نسبة القلويدات الموجودة في الأنواع التجارية تكاد تكون متقاربة, ولكن عرق الذهب البرازيلي يحتوى على نسبة عالية من الإميتين ، إذ أن ثلثي قلويداته إيميتين والثلث الآخر سيفالين ، بينما تحتوي الأنواع التجارية الأخرى على نسب عالية من السيفالين، إذ أن ثلثي قلويداتها سيفالين, والثلث الآخر إميتين.

الاستعمالات:

شراب عرق الذهب:

يستعمل شراب عرق الذهب مقيئاً ، ويجب التمييز بين شراب عرق الذهب والخلاصة السائلة منه، إذ أن الخلاصة أقوى أربع عشرة مرة من الشراب وأكثر سمية. ويستعمل كثيرا في حالات التسمم , حيث يحدث القيء خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 20- 30 دقيقة. يحدث التقيؤ عند 85٪ من الأشخاص عند تناولهم شراب عرق الذهب في الجرعة الأولى وعند 95٪ منهم عند تناولهم الجرعة الثانية.

تعزى فاعلية القيء لوجود قلويدي السيفالين والإيميتين. ويشكلان 90٪ من مجموع القلويدات الموجودة في الشراب. تحتوي الجرعة الاعتيادية (30 مللتر) من شراب عرق الذهب- تقريبا- على 24 ملغم من الإيميتين وعلى 31 ملغم من السيفالين. ويحدث شراب عرق الذهب القيء من خلال آلية عمله المركزية والمحيطية, والتي هي بالعادة ثنائية الطور. يعتمد الطور الأول على امتصاص كمية كافية من قلويدي السيفالين, والإيميتين, ويستغرق الوقت لامتصاصهما حوالي 25 دقيقة, وتحفز هذه القلويدات المستقبلات الحسية المخاطية المعدية, والتي تنشط مركز التقيؤ في الدماغ. والطور الثاني يعتمد على التحفيز المباشر لمستقبلة كيميائية منطقة الزناد في الدماغ ومن ثم إحداث القيء. يزيل شراب عرق الذهب حتى 80٪ من القيء اذا أعطي خلال خمس دقائق من تناول المادة السامة. وعموما يزيل ما نسبته 30 ٪ إذا أعطي بعد ذلك.

ويمتلك شراب عرق الذهب خصائص طاردة للبلغم إذا أعطي بكميات قليلة , وإذا زادت عن الحد المسموح به فيصبح مقيئا.

سوء إستعمال شراب عرق الذهب:

يعتبر شراب عرق الذهب آمنا إذ أستعمل حسب الجرعات المنصوص عليها وللأغراض التي يستعمل من أجلها.

وغالبية الأشخاص الذين يسيئون استعمال شراب عرق الذهب هم أولئك الذين يعانون من قهم عصابي أو من نهام عصابي, حيث يلجأون إلى شراب عرق الذهب لإحداث القيء بعد كل وجبة يتناولونها أو لشعورهم بتخفيف الوزن من خلال إفراغ المعدة. وحدثت عدة حالات وفاة نتيجة لسوء الاستعمال ونتيجة لتراكم

القلويدات، وبالذات السيفالين، والإيميتين في أنسجة الجسم مما يسبب اعتلالاً عضلياً واعتلال عضلة القلب.

الجرعات:

- تبلغ الجرعة للبالغين وللأطفال الذين أعمارهم أكثر من 12 عاما 30 مللتر، ويجب تناول 240 مللتر من الماء مباشرة.
- تبلغ الجرعة للأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 1-12 عاما 15 مللتر، ويجب تناول 120- 240 مللتر من الماء مباشرة.
- تبلغ الجرعة للأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 6- 12 شهرا من 5-10 مللتر، ويجب تناول 120- 240 مللتر من الماء مباشرة.
- وبالنسبة للأطفال الذين تقل أعمارهم عن ستة أشهر فيجب استشارة الطبيب.

يمكن تكرار الجرعة مرة أخرى إذا لم يحدث القيء خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 20-30 دقيقة. وليس هناك أي تعارض ما بين شراب عرق الذهب وتناول الحليب أو العقاقير المضادة للقيء. يعطى شراب عرق الذهب فقط للأشخاص المستيقيظين، ولا يعطى في حالة الغيبوبة، أو فقدان الوعي، أو الذين يعانون من اختلاجات، وتشنجات، ولا يعطى اذا كانت المادة السامة أكالة.

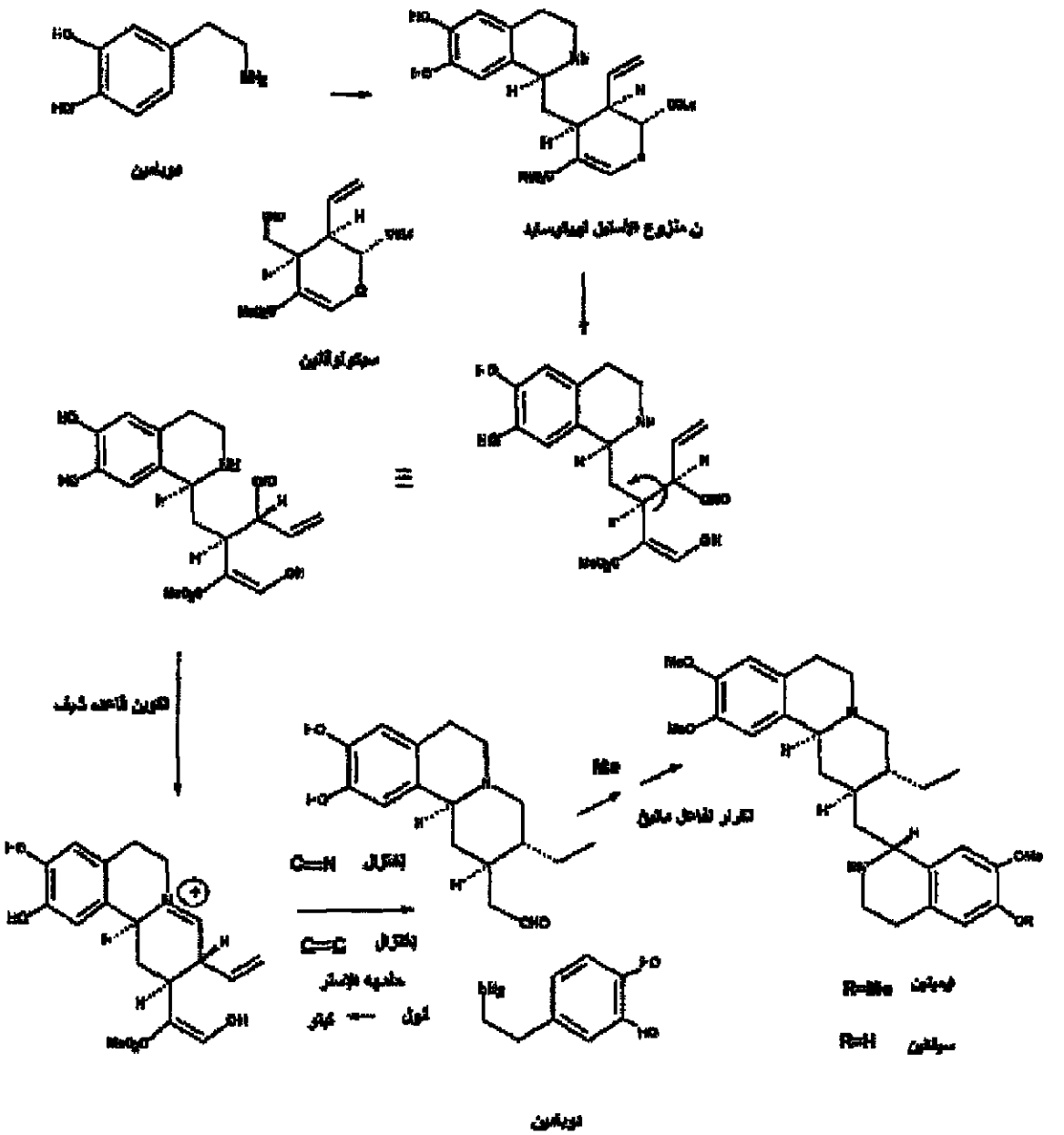
الإيميتين:

يوجد قلويد الإيميتين، $C_{29}H_4N_2O_4$ ، طبيعيا في جذور نبات عرق الذهب وجذاميره، أو يحضر اصطناعيا بإضافة مجموعة المثيل الى السفالين. تم فصله بداية من قبل (بلليتير) عام 1819. ويسوق على شكل ملح هايدروكلوريد الإيميتين، وهو مسحوق أبيض عديم الرائحة ،يصفر تدريجيا عند تعرضة للضوء، سهل الذوبان بالماء والكحول.

الإنشاء الحيوي لقلويدي السيفالين والإيميتين:

يتكون الإنشاء الحيوي لقلويدي السيفالين والإيميتين بداية من انجبال الدوبامين والسيكولوقانين وتكوين ن- استيل ليبوكوسايد. يوجد مركب الايبوكوسايد في جذر عرق الذهب ولذلك يعتبر وسيطاً مهماً في عملية الإنشاء الحيوي، بينما يحمل مركب السيكولوقانين مجموعة الاستيل والتي تحتفظ بتكوين مجموعة الألديهايد ومجموعة الكحول نتيجة حلمهة الغلايكوسايد. وترتبط مجموعة الألديهايد الجديدة مع مجموعة الأمين الثنائية مكونة قاعدة

شيف. وتستمر سلسلة التفاعلات معتمدة في الأساس على مركب السيكولوقانين والذي يطلق مجموعة أخرى من الألديهايد والذي يساهم مجددا في تكوين حلقة التتراهايدرو ايزوكوينولين بمشاركة جزيء ثاني من الدوبامين كما هو موضح بشكل (28).



شكل (28): الإنشاء الحيوي لقلويدي الإيميتين. والسيفالين.

الاستعمالات:

يستعمل قلويد الإيميتين ضد الأميبة المتحولة. والجرعة الاعتيادية منه داخل العضلة أو تحت الجلد 1 ملغم/ كغم من وزن الجسم. وعلى أن لا تزيد

الجرعة عن 65 ملغم يوميا ولمدة 3- 10 أيام .

كان يستعمل هيدروكلوريد الاميتين ضد الأوالي بكثرة، وبصورة خاصة في علاج الزحار الأميبي، وتقيح اللثة السنخي، وأمراض أميبية متحولة أخرى، وله أيضا خواص مقشعة، ومقيئة. ونظرا لسميتة الشديدة، وتاثيره على القلب أصبح عقارا مهجورا في الوقت الحاضر.

ختم الذهب (هايدراستيس):

يتكون نبات الهايدراستيس , ويدعى أيضا خاتم الذهب الكندي، من الجذور والجذامير المجففة لنبات هايدراستيس كنداديسيس:

Hydrastis canadensis L. , من العائلة الحوذانية. وتحتوي العينات التجارية على قلويدي الهايدرستين (1.5- 4٪) والبيربيرين (0.5- 6٪).

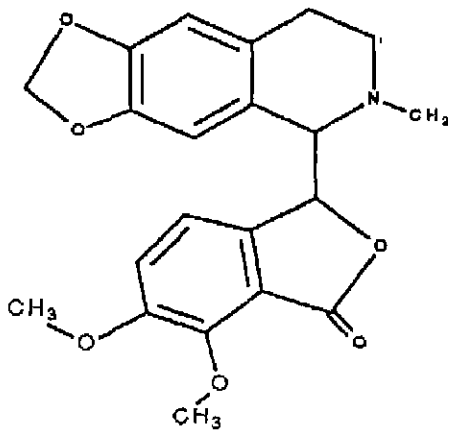
ونبات الهايدراستيس عبارة عن نيات عشبي معمر ينتشر بصورة طبيعية في مناطق عديدة من أمريكا وكندا ويصدر من الولايات المتحدة الأمريكية. والنبات معروف لدى الهنود الحمر حيث كانوا يستعملونه في الأصباغ، ويستعمل قابضاً في التهابات الأغشية المخاطية. وهذا يعود لوجود عدة قلويدات في النبات، وأهمها قلويدي الهايدرستين، والبيربيرين.

الاستعمالات:

يستعمل نبات الهايدرستيس في فحص نزيف الرحم، وفي معالجة حالات القسطرة في المسالك البولية، والتناسلية. ولها خصائص مطهرة، وتستعمل في حالات الجروح البسيطة، وتستعمل في مستحضرات غسولات الفم، وكذلك في معالجة نزلات البرد والرشح، وعادة ما تخلط مع نبات الإشكيناسيا لتخفيف تقرحات الحلق .

الهايدراستين:

قلويد الهايادراستين، $C_{21}H_{21}NO_6$، سهل الذوبان في الكلوروفورم والكحول والايثر ولكنه لا يذوب في الماء. . يستعمل الهايدرستين في فحص نزيف الرحم،



هايادراستين

البيربيرين :

يوجد قلويد البيربيرين في نبات الهايدراستيس وتم عزله من نبات القبطيس، *Coptis chinensis* Franch، من العائلة الحوذانية ومن نبات عنب اوريغون، *Berberis aquifolium* (Pursh) Nutt ومن نبات الباربارس، *B. vulagaris* L. ، ومن نبات شجرة الكركم، *B. aristata* Sims . من العائلة الزركشية.

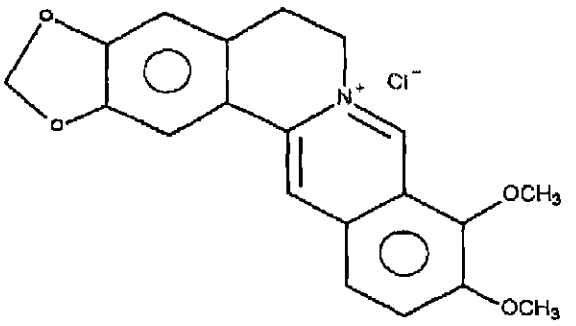
وقلويد البيربيرين، $C_{20}H_{18}NO_4^+$ ، سهل الذوبان بالماء ولكنه لا يذوب بالإيثر، وأن أملاحه بلورية ملونه (صفراء اللون) ذات طعم مر جداً .

الاستعمالات:

يستعمل في الهند لمعالجة الملاريا وفي علاج داء الليشمانيا الجلدي، واثبت الدراسات السريرية بأنه يزيل ليشمانيا ميجور السوطية، *Lishmanai major*. ولقلويد البيربيرين نشاط قوي مخبريا ضد بلازموديوم فالسيباروم والمسبب للملاريا، *Plasmodium falciparum*، وله نشاط ضعيف ضد بلازموديوم بيرجي، *P. berghei*. والبيربيرين مسؤول عن النشاط ضد المقاومة المتعددة لعصيات السل *Mycobacterium tuberculosis* . وأوضحت الدراسات التي أجريت على المستخلصات النباتية التي تحتوي على البيربيرين أو قلويد البيربيرين بأن لها قدرة على تثبيط نمو الطفيليات المعوية مثل *Giardia lamblia* . ويثبط قلويد البيربيرين نمو البكتيريا المسببه للإسهال وخاصة *Vibrio cholera* و

Escherichia coli. وللبيربيرين خصائص مضادة للبكتيريا، والفيروسات، والالتهابات، ويستعمل في معالجة الالتهابات المعوية والمعدية. وتشير الدراسات الحديثة بأنه من الممكن أن يكون البيربيرين من المكونات الطبيعية من نظام إيصال الدواء للجسيمات النانونية في المعالجة السرطانية.

ويعتبر قلويد البيربيرين سام جداً، وإذا أخذ بكميات كبيرة، فإنه يسبب شللا في الجهاز التنفسي.



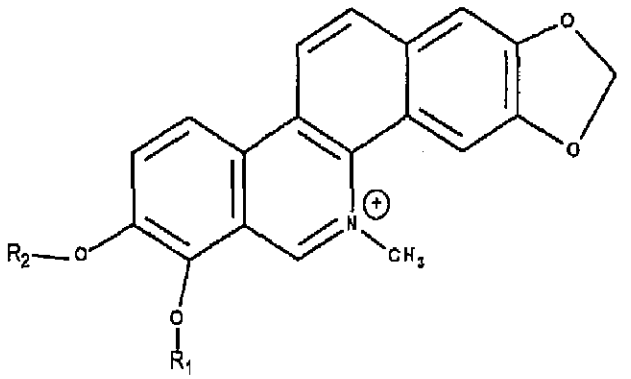
بيربيرين

جذر الدم:

ويسمى أيضاً الدموية **(سانغوينارية)** ويتكون من الجذامير المجففة لنبات سانغوينارية كنادينسيس *Sangunaria canadensis* L. من العائلة الخشخاشية. ويعني اسم جنس النبات (*Sangunaria*) دموي، اشارة إلى لون العصارة التي يحتويها النبات والتي يميل لونها إلى لون الدم. والنبات عشب معمر ينتشر في غابات أمريكا الشمالية قرب نهر المسيسيبي، وكان يستعمل من قبل الهنود الحمر لصباغ ملابسهم وأجسامهم. ويستعمل علاجيا مقيّئاً. ويحتوي جذر الدم على قلويدات الأيزوكوينيلين من مجموعة البروتوبين، وأهمها: السانغوينارين، والكليريثرين، والبروتوبين. إن كافة هذه القلويدات هي عديمه اللون، ولكنها تعطي أملاحاً ملونة. فالسانغوينارين يعطى أملاحاً حمراء اللون مع حامض النيتريك والكبريتيك بينما **الكليريثرين** يعطي أملاحاً صفراء اللون.

ويستعمل قلويد السانغوينارين، $C_{20}H_{14}NO_4$, منبّهاً ومقشعاً ومقيئاً.

ومعدل الجرعة تعادل 125 ملغم يوميا. ويسبب قلويد السانغوينارين مضاعفة الصبغيات في الخلايا, على غرار قلويد الكولشيسين.



سانغوينارين: $R_1+R_2=CH_2$

كليريثرين: $R_1=R_2=CH_3$

جذر كالومبا:

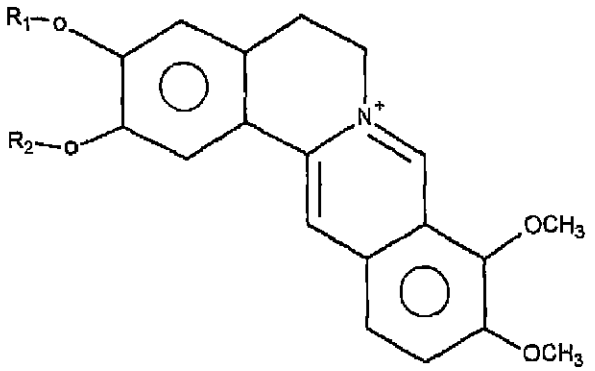
يتكون جذر كالومبا من الجذر المجفف لنبات جاتورايزا بالماتا, *Jateorhiza palmata* ويدعى ايضا *J. columba* من العائلة القمرية.

والنبات متسلق يكثر في غابات موزمبيق, ومدغشقر. وتعتبر تنزانيا أكثر الدول المصدرة للعقار. بينما كانت كولومبو(سيريلانكا) المصدر الرئيس للجذر والتي منها أشتق أسم النوع columba .

يحتوي جذر كالومبا على عدة قلويدات من الايزوكوينولين (2-3٪) وأهمها: **الباليتين, والجاتورايزين, والكولومبامين.**

الاستعمالات:

يستعمل العقار شراباً منشطاً, وطعمه مر, ويمكن تناوله مع أملاح الحديد لأنه لا يحتوي على مادة التانين.



باليتين: $R_1=R_2=CH_3$

جاتورايزين: $R_1=H, R_2=CH_3$

كولومبامين: $R_1=CH_3, R_2=H$

الكيورار:

كلمة الكيورار مصطلح تجاري عام يطلق على مختلف أنواع السموم السهمية في أمريكا الجنوبية. وتتكون من الخلاصة الخام المجففة لقشور وسيقان عدة نباتات من جنس ستريكنوس *Strychnos* L. تنتمي إلى العائلة الكشلية. وتم التعرف إلى حوالي عشرين نوعا تحتوي على الكيورار ,وتنتشر هذه النباتات في غوايانا وفنيزويلا, و كولومبيا. وأهم الأنواع هي: *S. jobertiano* و *S. toxifera* و *S.peckii* و *S. guianensis* . وكذلك من نبات تشينوديندرون تومينتوسوم *Chondodendron tomentosum* Ruiz and Pav. من العائلة القمرية والذي ينتشر في البرازيل, والبيرو.

تحضر خلاصة الكيورار بنزع القشور الفتية من النبتة, وتمزج مع مواد أخرى, وتسخن مع الماء, ثم تصفى. أو أنها تحضر بنقع القشور بالماء، ثم يبخر الماء ليحول المحلول إلى عجينة راتنجية سمراء, أو سوداء اللون, ولّماعة, و طعمها مر, وسهلة الذوبان في الماء البارد, والكحول المخفف.

توجد أربعة أنواع من الكيورار- تختلف باختلاف الوعاء الذي تجفف فيه الخلاصه- واهمها:

1- كيورار القصب: تعبأ خلاصة الكيورار في أنابيب قصبية ومصدرها نباتات العائلة القمرية , ويأتي من البرازيل والبيرو. تم عزل قلويد التيوبوكيورارين من كيورار القصب عام 1895 من قبل العالم (بوهيم).

2- كيورار الفخار: وتعبأ خلاصة الكيورار في أوعية فخارية، ومصدرها خليط من نباتات العائلة القمرية، والكشلية، ولم يعد هذا النوع ذا قيمة تجارية الآن.

3- كيورار القرع: وتعبأ خلاصة الكيورار في القرع (اليقطين) ومصدرها نباتات العائلة الكشلية، وتأتي من غوايانا، وفنيزويلا، وكولومبيا.

4- كيورار القصدير: وتعبأ خلاصة الكيورار في علب قصدير تحتوي عادة على كغم واحد من الخلاصة اللزجة ذات اللون البني الغامق، أو الضارب إلى السمرة. ولها رائحة خفيفة، ومذاقها شديد المرارة. ومصدرها الرئيسي البيرو، وهي تشبه كيورار القصب حيث تم عزل قلويد التيوبوكيورارين منها عام 1948 من قبل العالم (كينغ).

مفعول الكيورار:

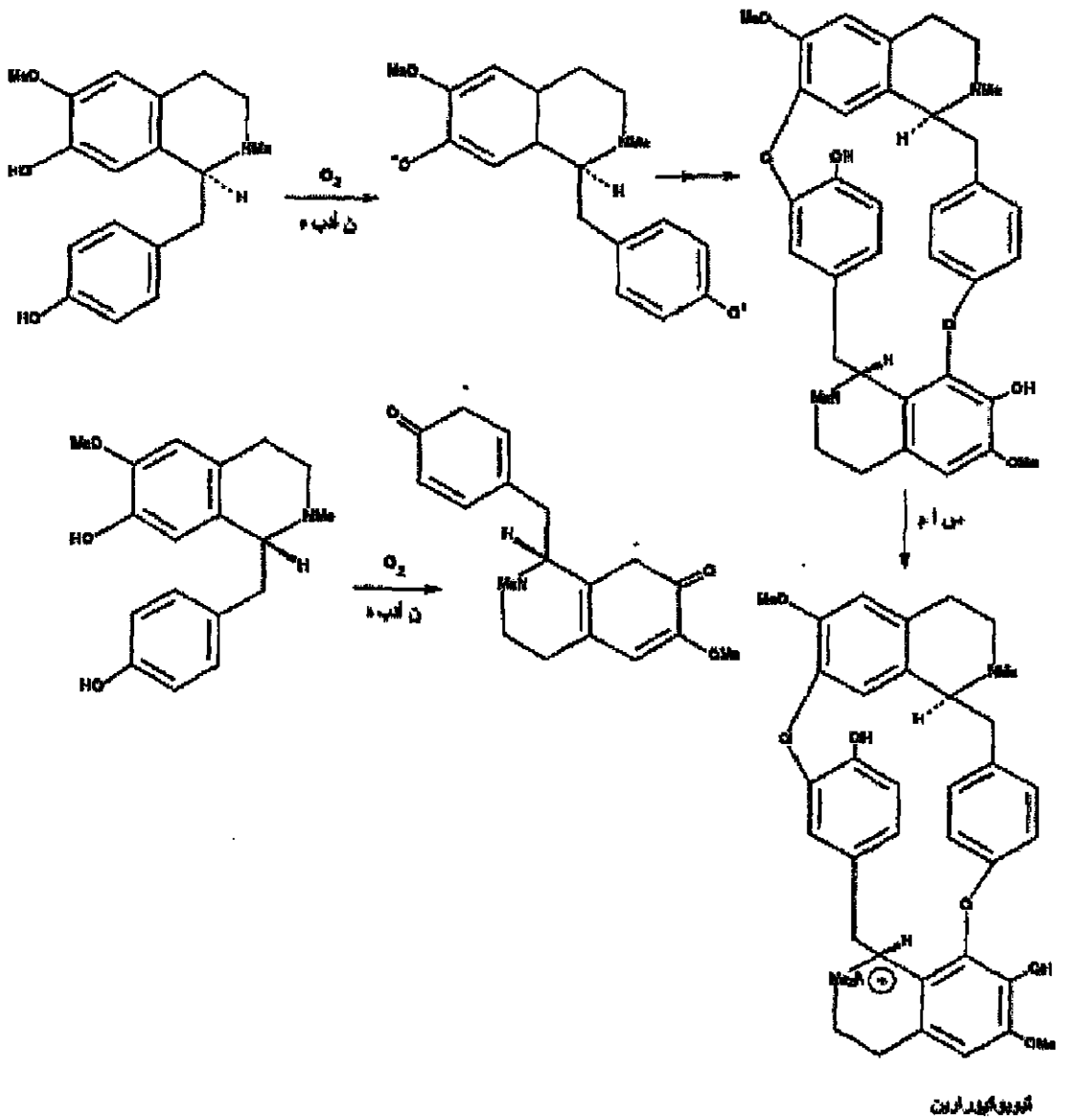
أهم فعل لمفعول خلاصة الكيورار الرئيسة هو شل العضلات الإرادية، ومنه أشتق مصطلح " مفعول مشابه الكيورار". وله أيضا مفعول سام على الأوعية الدموية، وله أيضا مفعول مشابه للهيستامين. ولقد أدخلت النماذج الأولى من هذا العقار إلى إنكلترا من قبل السير (والتير رالي) عام 1595 .ولعدم توفر خلاصة الكيورار دائماً واختلاف مكوناتها ومعايرة طبيعتها ، أدت إلى قلة استعمالاتها الطبية.

كلوريد التيوبوكيورارين:

إن قلويد كلوريد التيوبوكيورارين اليميني، $C_{37}H_{40}N_2O_6$ ،عبارة عن قلويد رباعي ينتمي إلى مجموعة ثنائي بنزيل الأيزوكينولين، وهو من أهم مكونات خلاصة نباتات الكيورار، وهو مسحوق بلوري أبيض أو أبيض، مصفر قليلاً، وعديم الرائحة ، وقد تم عزله أولا من الكيورار القصبي من قبل (بوهيم) عام 1895 ثم من قبل (كينغ) عام 1948 الذي استخلصه من نبات *C. tomentosum* وتتراوح نسبته في النبات ما بين 4-7٪. وأثبت صيغة التركيبية باعتباره ملحاً رباعياً من مركبات الأمونيا، وفي الحقيقة شطر واحد عبارة عن أمونيوم رباعي بينما الشطر الآخر عبارة عن أمين ثلاثي. يذوب بالماء، والكحول، ولكنه لا يذوب في الاسيتون والكلوروفورم والإيثر.

الإنشاء الحيوي لقلويد التيوبوكيورارين :

تتكون قلويدات ثنائي بنزيل الأيزوكينولين- التيوبوكيورارين والتيتراندرين- من التحام جزءين من حلقة التتراهايدرو ايزوكوينولين، ويرتبطان مع بعضهما من خلال رابطة اثيرية (-O-) ونادرا من خلال رابطة كربونية (-C-). ونرى بأن المركبين المتناظرين س-ن- مثيل- كوكلاورين و ر- ن- مثيل-كوكلاورين هما السائدان في عملية الإنشاء الحيوي لقلويد التيوبوكيورارين، كما هو موضح في شكل (29).



شكل (29): الإنشاء الحيوي لقلويد التيوبوكيورارين.

آلية عمل التيوبوكيورارين:

يعمل التيوبوكيورارين على شل العضلات الهيكلية بوساطة احتلال مقرات مستقبلات الفعل الكوليني في الموصل العصبي العضلي، ونتيجة لذلك يحصر عمل الأستيل كولين الناقل العصبوني. يسبب التيوبوكيورارين شللا لجميع العضلات الهيكلية. تتأثر في البداية عضلات العينين، واصابع الأيدي، والقدمين، ثم يتبعها عضلات الأطراف، والرقبة، والجذع. تليها العضلات الوربية ونهاية شلل عضلات الحجاب.

ولا يعبر التيوبوكيورارين الحائل الدماغي الدموي بسهولة، ولذلك ليس له أية تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي عندما يعطى ضمن الجرعة العلاجية. ولا يعبر الحائل المشيمي ولذلك يعتبر آمنا عند استعماله في تخديرات الولادة.

الاستعمالات:

يستعمل مرخياً للعضلات الهيكلية وليؤمن ارتخاء العضلات في العمليات الجراحية دون الحاجة إلى استعمال التخدير العام. ويستعمل أيضا للسيطرة على اختلاجات التسمم بالستريكنين، والكزاز، وهو يستعمل أيضا عقاراً مساعداً لمداواة الصدمات العصبية، وفي تشخيص الوهن العضلي الوبيل.

الجرعات:

تحقق الجرعة الواحدة شللا خلال 3- 5 دقائق ويستمر ما بين 20- 30 دقيقة. ويطرح ما يقارب من ثلث الجرعة المعطاة عن طريق الكلى- دون تغيير- خلال عدة ساعات.

يعطى في العضلة أو في الوريد بجرعة 100- 300 ملغم/كغم من وزن الجسم على أن لا تزيد الجرعة عن 27 ملغم، ثم تعقبها جرعة أخرى بمقدار 25- 100 ملغم/ كغم عند الضرورة.

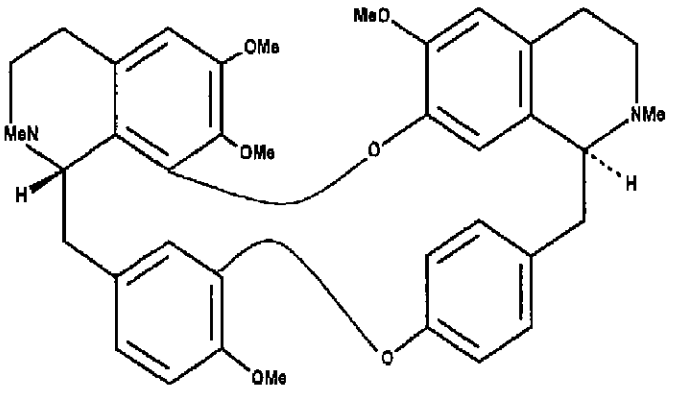
تطوير مضاهئات التيوبوكيورارين:

نظرا لكثرة الطلب على قلويد التيوبوكيورارين، وعدم القدرة على تلبية الاحتياجات الطبية ، فقد تم تحضير العديد من مضاهئات التيوبوكيورارين مثل ميفاكوريوم وباناكوريوم وفيكورونيوم وروكورونيوم والكورونيوم، وبغض النظر عن البنية الكيميائية لهذه المضاهئات، فإن هناك عاملا واحدا مشتركا فيما بينها، وهي المسافة ما بين ذرتي النيتروجين- وهي نفس المسافة بين ذرتي

النيتروجين في قلويد التيوبوكيورارين- ويجب أن تكون A14°، وهذه نفس المسافة الموجودة واللازمة في مستقبلات الفعل الكوليني.

التيتراندرين:

تم عزل قلويد التيتراندرين من نبات ستيفانيا تيتراندرا *Stephania tetrandra* S. Moore من العائلة القمرية. وينتمي قلويد التيتراندرين إلى مجموعة ثنائي بنزيل الأيزوكينولين. وله استعمالات عديدة في الطب الصيني مضاداً للالتهابات، والأكسدة، وتكوّن الألياف. وله فاعلية في معالجة الربو، وفرط ضغط الدم الرئوي والتهاب القصبات المزمن. وتشير الأبحاث الحديثة بتثبيطه لخلايا سرطان الثدي. وتم اعتماده من قبل إدارة الدواء الصينية في معالجة السحار السيليسي.



تيتراندرين

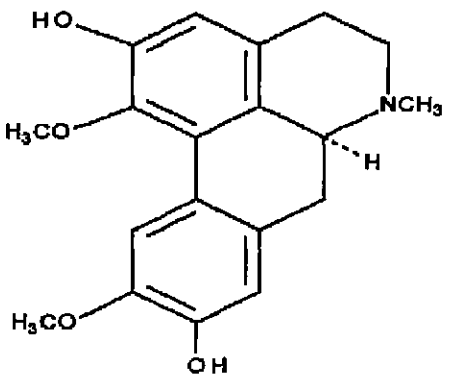
البولدين:

تم عزل قلويد البولدين $C_{19}H_{12}NO_4$، من أوراق نبات البولدو Molina *Peumus boldus* من العائلة المنعمية. ويرجع أصلها إلى تشيلي.

وهي عبارة عن شجيرات دائمة الخضرة، بطيئة النمو، ويتراوح ارتفاعها ما بين 6-8 أمتار، وذات نسيج متين، وهي مستوطنة في تشيلي، والبيرو، والمغرب. وتمت زراعتها في البرازيل، وشمال أفريقيا. تتميز برائحة كمفورية، ليمونية، وهذا راجع إلى وجود زيوت طيارة بالاضافة إلى وجود قلويدات تنتمي إلى نواة الأبورفين واهمها قلويد البولدين.

وتوجد نسبته في الأوراق حوالي 0.1٪ بينما في اللحاء تتراوح ما بين 6-10٪.

تمتلك الأوراق، وكذلك قلويد البولدين، خواص مدرة للبول، ومضادة لتسمم الكبد. ولها فاعلية ضد الدودة المعوية. ولها فاعلية أيضا في كبح الشهية، وتدخل في توليفات عدة لفقدان الوزن. وفاعلية الخلاصة الكلية للقلويدات أقوى من فاعلية البولدين نفسه.



بولدين

الخشخاش:

يطلق اسم الخشخاش على نوع *Papaver somniferum* L. من العائلة الخشخاشية، ويعني جالب النوم. وهو نبات حولي يصل ارتفاعه إلى 150 سم. وتتراوح الفترة الزمنية ما بين زراعته وجنيه من 3-4 أشهر. تتكون الزهرة من أربع بتلات ليليكية اللون وارتباط هذه الزهرات بثمرة الخشخاش ضعيف. وعادة ما تعرف ثمرة الخشخاش بالكبسولة (الحافظة) أو البرعم. وكل نبتة تحمل ما بين 3-8 حافظات. والحافظات تحتوي على القلويدات الفعالة ويتم حصادها من 3-7 أيام بعد سقوط البتلات. وكل حافظة تحتوي على أكثر من مائتي بذرة تشبه الكلية في شكلها. والبذور لا تحتوي على أية مواد مخدرة.

تخضع زراعة الخشخاش إلى المراقبة الدولية وهناك على الأقل 19 دولة مسموحاً لها بزراعة الخشخاش للأغراض الصيدلانية وهي: استراليا، والنمسا، والصين، وجمهورية الشيك، واستونيا، وفرنسا، والمانيا، وهنغاريا، واليابان، والهند، وهولندا، وبولندا، ورومانيا، وسلوفاكيا، وكوريا الجنوبية، واسبانيا، ومكدونيا،

وتركيا، والمملكة المتحدة.

تعتبر استراليا- جزيرة تسمانيا- أكبر منتج للأفيون حيث تنتج 40٪ من الانتاج العالمي الشرعي.

وأهم الأصناف المعروفة:

- *P. somniferum* var. *glabrum* Boiss ، يزرع هذا النوع في تركيا ولون أزهاره أرجوانية وأحيانا تكون بيضاء، والحافظة كروية ويبلغ عدد المياسم من 10-12 والبذور بيضاء إلى أرجوانية داكنة.
- *P. somniferum* var. *album* D.C. ، يزرع في الهند ولون أزهاره وبذوره بيضاء، والحافظة بيضاوية الشكل.
- *P. somniferum* var. *nigrum* D.C. ، يزرع في أوروبا من أجل البذور ذات اللون الرمادي الضارب إلى الأرجواني.
- *P. somniferum* var. *setigerum* D.C. ، هذا النوع بري ويوجد في جنوب أوروبا.

الأفيون:

يطلق اسم الأفيون على العصارة الحليبية الموجودة في الحافظات ما بين القشرة الخارجية والداخلية. ويتم الحصول على العصارة بكشط القشرة الخارجية للحافظة من قبل عمال مهرة متمرسين في هذا العمل. ويقال بأن عاملا واحدا يمضي اسبوعا يعمل فيه طوال 40 ساعة كي يجمع حوالي نصف كيلو غرام من الأفيون. يستخرج الأفيون من الحافظات في كوريا الجنوبية، والصين، والهند، واليابان.

بعد أن يجمع الإفيون من الحقل يعرض للهواء ليجف وتصل كميه الماء فيه الى مستوى مقبول للبيع. وهو في هذا الشكل الخام بني اللون، وله رائحة نفّاذه، وقد يدخن، أو يستنشق، أو يؤكل.

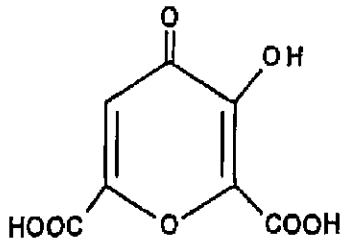
والخطوه الثانية المتبعه في التصنيع هي تبخير ما تبقى من الماء حتى يرتفع وزن كميه المورفين فيه بنسبه 10 ٪. وتزال الشوائب العضوية، وترتفع نسبة المورفين بما يتراوح بين 50 – 70 ٪ عن طريق تشبيع الأفيون بالماء، وترشيحه باضافة الجير المطفأ، وكلوريد النشا اليه.

قلويدات الأفيون:

يحتوي الأفيون على قلويدات عديدة أكثر من 25 قلويدا وأهمها:

المورفينن وتتراوح نسبته ما بين 4-21٪. والكودايين وتتراوح نسبته ما بين 0.8-2.5٪. والنوسكابين وتتراوح نسبته ما بين 4- 8٪. و البابافيرين وتتراوح نسبته ما بين 0.5-2.5٪. والثيبايين وتتراوح نسبته ما بين 0.5-2٪.

ويتميز الأفيون بوجود حمض الميكونيك وتتراوح نسبته ما بين 3-5٪. ويوجد متحدا مع المورفين أو مع الكودايين أو مع قلويدات أخرى أو بشكل حر. و حمض الميكونيك يوجد فقط في الأفيون وعادة ما يستعمل للكشف عن وجود الأفيون أو عدمه. يتفاعل مع محلول كلوريد الحديديك معطيا لون أحمر. وهذ اللون لايتغير عتد اضافة حمض الهيدروكلوريك المخفف.



حمض الميكونيك

استخلاص المورفين والكودايين باستعمال طريقة غريغوري:

لا تعتمد طريقة (غريغوري) على استعمال العصارة الحليبية للخشخاش في استخلاص القلويدات وانما تؤخذ جميع أجزاء النبتة- ما عدا الجذور والأوراق- و تغرق بالماء البارد المقطر بنسبة تتراوح ما بين 5-10 أضعاف وزن النبات. يلي ذلك تبخير السائل حتى يصبح ناعما نوعا ما وتضاف- ولمرة واحدة- كمية من الماء البارد المقطر وهذا يساعد على ترسيب الشوائب. يتم الترشيح بعد ذلك باستعمال القطن وليس أوراق الترشيح المعروفة حيث يسبب السائل انسداد مساماتها. يتم تبخير السائل حتى تصبح كثافته 10 درجات- على مقياس (باوم) - يتم غليه وتضاف إلى كل كيلو غرام 120 غراما من كلوريد الكالسيوم المذاب في 120 ملليتر ماء. يتكون راسب من كبريتات وميكونات الكالسيوم ويتم التخلص منها بواسطة الترشيح. يركز السائل مرة أخرى ويتكون راسبا حصريا من ميكونات

الكالسيوم. وتتم إزالته بالترشيح. يترك سائل الرشاحة جانبا لعدة أيام حيث تتكون كتل بلورية من كلوريد المورفين والكودايين.

وهناك عدة مستحضرات من مشتقات الأفيون وأهمها:

- **اوبيويد:**

يشير إلى كافة المركبات المشابهة للمورفين والتي يتم اصطناعها مخبريا. وإن عددت من هذه المركبات تعطي نفس مفعول المورفين باعتباره مخدراً ومسكناً ولكنها لا تولد الإدمان. ومركبات أخرى لها مفعول الكودايين ضد السعال ولا تولد الإدمان.

- **بانتويون:**

وهو مستحضر من أملاح قلويدات الهيدروكلوريدات الموجودة في الأفيون ونسبة مكوناته من القلويدات هي نفس النسب التي توجد طبيعيا في الأفيون. وهو مستحضر خال من المواد غير الفعالة.

- **مسحوق الأفيون:**

وهو مسحوق من الأفيون الخام يحتوي على ما لا يقل عن 10٪ ولا يزيد على 10.5٪ من المورفين. ويستعمل في صنع مسحوق (دوفر) وصبغة الأفيون الزعفرانية.

- **صبغة الأفيون الزعفرانية:**

وتستعمل بشكل خاص في معالجة التحوي المعوي . ومعدل الجرعة 5-10 ملليتر من 1 -4 مرات يوميا.

- **مسحوق دوفر:**

يتكون من مسحوق عرق الذهب، ومسحوق الأفيون، وسكر الحليب. يستعمل معرقاً. والأفيون يساعد في زيادة فعالية عرق الذهب بتوسيع أوردة الجلد. ومعدل الجرعة اليومية 300 ملغم.

- **بذور الخشخاش:**

وهي البذور المجففة لنبات الخشخاش، *P. somniferum var. nigrum* ولون البذور أزرق مسود، أو أبيض مصفر. وتحتوي على 50٪ زيوت ثابتة- زيت بذور الخشخاش- ويتسعمل مذيباً في بعض توليفات محاليل الزرق، ولا يحتوي على قلويدات الأفيون.

نبذة تاريخية:

أول من اكتشف الخشاش (الأفيون) هم سكان وسط آسيا في الألف السابعة قبل الميلاد ومنها انتشر إلى مناطق العالم المختلفة، وقد عرفه المصريون القدماء وعرفه كذلك السومريون وأطلقوا عليه اسم نبات السعادة. وعرفه البابليون والفرس، كما استخدمه الصينيون والهنود، ثم انتقل إلى اليونان والرومان.

وعرف العرب الأفيون منذ القرن الثامن الميلادي، وقد وصفه ابن سينا لعلاج التهاب غشاء الرئة الذي كان يسمى وقتذاك "داء ذات الجُنب" وبعض أنواع المغص، وذكره داود الأنطاكي تحت اسم الخشخاش.

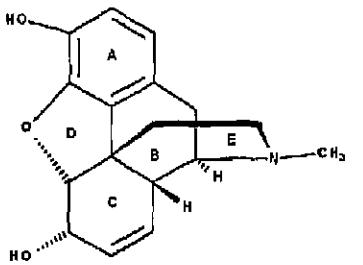
وفي الهند عرف نبات الخشاش والأفيون منذ القرن السادس الميلادي، وظلت الهند تستخدمه في تبادلاتها التجارية المحدودة مع الصين إلى أن احتكرت شركة الهند الشرقية التي تسيطر عليها إنجلترا في أوائل القرن التاسع عشر تجارته في أسواق الصين .وقد قاومت الصين إغراق أسواقها بهذا المخدر، فاندلعت بينها وبين إنجلترا حرب عرفت باسم حرب الأفيون (1839 - 1842) انتهت بهزيمة الصين وتوقيع معاهدة نانكين عام 1843 التي استولت فيها بريطانيا على هونغ كونغ، وفتحت الموانئ الصينية أمام البضائع الغربية بضرائب بلغ حدها الأقصى 5٪.

واستطاعت الولايات المتحدة الأميركية الدخول إلى الأسواق الصينية ومنافسة شركة الهند الشرقية في تلك الحرب، فوقعت اتفاقية مماثلة عام 1844، وكان من نتائج تلك المعاهدات الانتشار الواسع للأفيون في الصين، وفي عام 1906 قدر عدد المدمنين بـ 27٪ من مجموع الذكور في المدن الصينية. وقدر الإنتاج العالمي في تلك الفترة حوال 41000 طن من الأفيون. واستهلاك الصين وحدها بلغ 39000 طن.

واستمرت معاناة الصين من ذلك النبات المخدر حتى الحرب العالمية الثانية . بعدها انخفض استهلاك الصين بعد عام 1950 عندما أعلنت الحكومة الصينية بدء برنامج فعال للقضاء على تعاطيه. وتنظيم تداوله. ولكن زاد الإنتاج العالمي من الإفيون واعتبرت منطقة المثلث الذهبي. دول جنوب شرق اسيا. أكثر المناطق عالميا في تجارة الأفيون غير الشرعية.

المورفين:

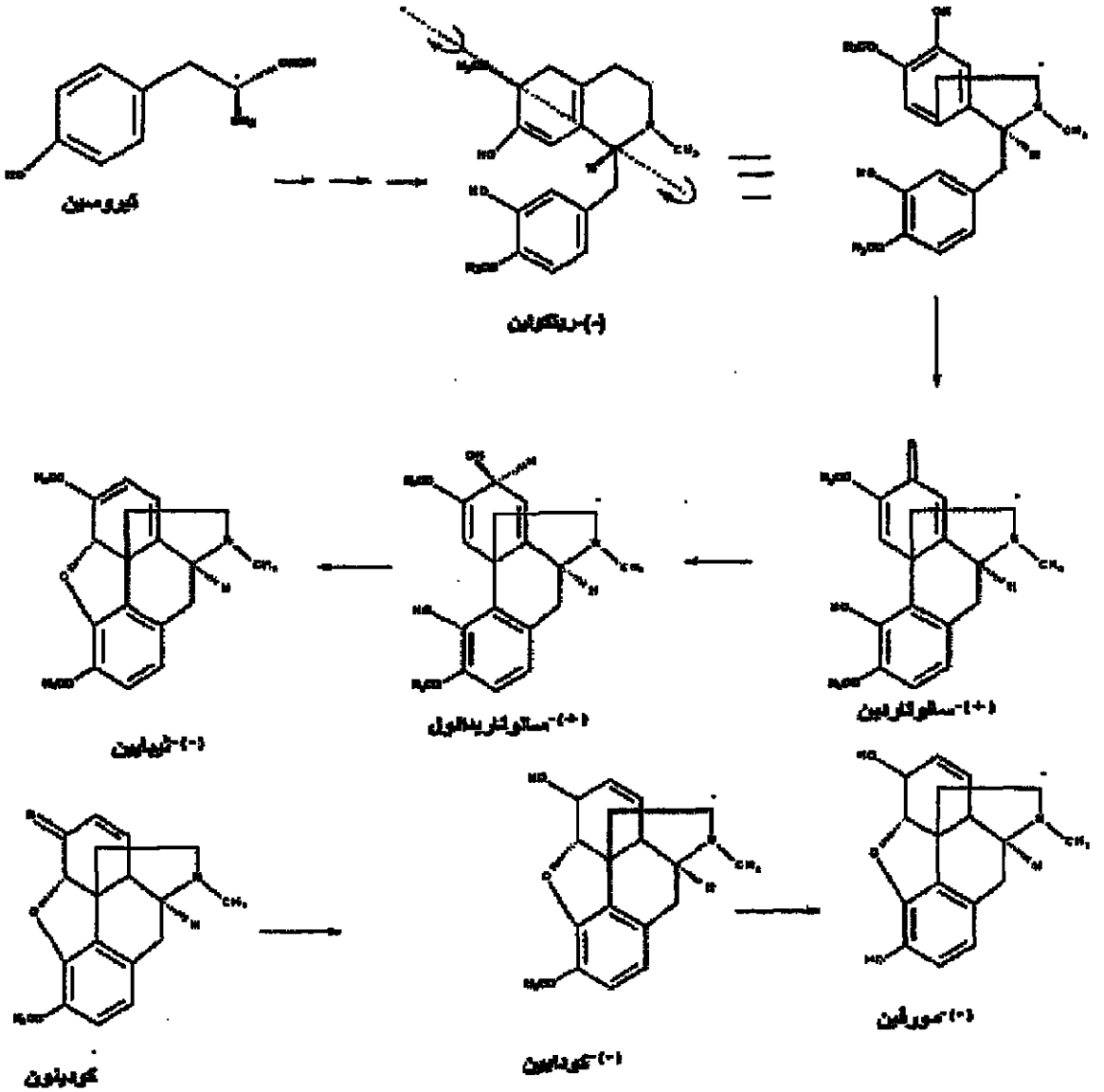
يعتبرقلويد المورفين، $C_{17}H_{19}NO_3$، النموذج الأمثل لقلويدات الأفيون المسكنة للألم والمخدرة. يحتوي المورفين على مجموعة هايدروكسيل فينولية واخرى كحولية شكل (30). يوجد المورفين وأملاحه على شكل بلورات بيضاء ناعمة لا تتأثر بالضوء، وهو عديم الرائحة، وطعمه مر. والمورفين مادة مسكنة للألم، قوية المفعول ومنومة، وله تأثير قوي على الجسم يولد الإدمان. تعطى أملاح كبريتات المورفين زرقا بمعدل 10 ملغم لكل جرعة 6 مرات يوميا وعند الضرورة.



شكل (30): البنية الكيمائية لقلويد المورفين.

الإنشاء الحيوي للمورفين:

يعتبر مركب (ر)- ريتكيولين أهم وسيط في الإنشاء الحيوي للمورفينات كما هو مبين سابقا في شكل (27). تحدث بداية أكسدة- الكترون واحد- لمجموعتي الفينول المتواجدة في حلقتي الريتكيولين، يتبع ذلك التحام مجموعة اورثو- فينول من جزيء التتراهايدروايزوكوينولين مع بارا- فينول من جزيء البنزيل مكونة مركب سالوتاردين- يوجد بكميات ضئيلة جدا في نبات الخشخاش-. ويتكون قلويد الثيبايين من مركب السالوتاريدانول بواسطة الاختزال الفراغي الخاص لمجموعة الكربونيل. يتبع ذلك غلق الحلقة لتكوين قلويد الثيبايين. يلي ذلك تسارع في تكوين قلويد المورفين، مروراً بتكوين قلويد **الكودايين**، وبدون مساهمة أي إنزيمات كما هو موضح بشكل (31).

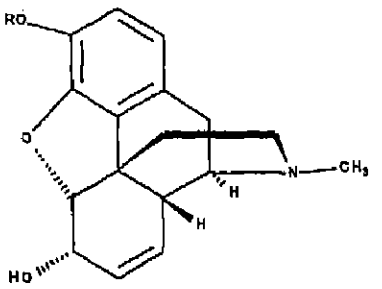


شكل (31): الإنشاء الحيوي للمورفين.

علاقة الفاعلية بالبنية الكيميائية:

إن أول واسهل مضاهئات المورفين التي يمكن عملها هي تلك التغييرات الجانبية التي لا تمس جوهرهيكل المركب. وسوف يتم التعرج إلى أهم المجموعات الكيميائية وما إذا كانت تؤثر على الفاعلية أم لا؟.

- **مجموعة الفينول (OH):**

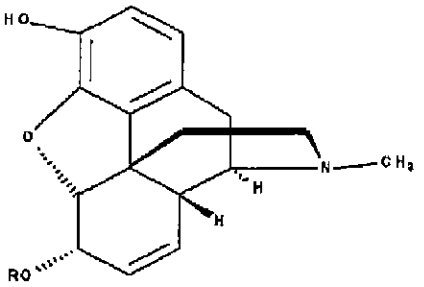


كودايين R= Me، ايثيل مورفين R= Et، اسيتيل مورفين R= Acetyl

يوجد قلويد الكودايين، في الأفيون بشكل طبيعي وهو مثيل إيثر المورفين. ويستعمل في معالجة الألم المتوسط الشدة، وكذلك السعال، وبخاصة السعال الجاف (غير المنتج)، والاسهال. عند مثيلة مجموعة الفينول تنخفض فاعلية تسكين الألم بشكل كبير جدا وتوازي فاعلية الكودايين 0.1٪ من فاعلية المورفين. هذا الانخفاض في الفاعلية لوحظ عند استعمال مضاهئات أخرى للمورفين تم حجب أو تعديل على مجموعة الفينول. هذه النتائج مبنية على دراسات المستقبلات المعزولة مخبريا. إذا أن مجموعة الفينول مهمة جدا في فاعلية المورفين لتسكين الألم.

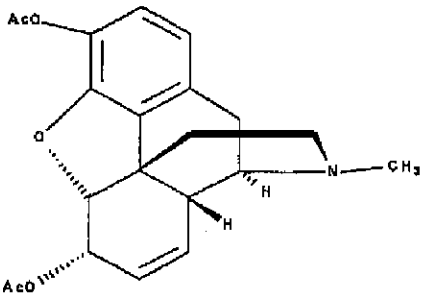
إذا أعطي الكودايين للمرضى من أجل تسكين الألم فإن فاعليته تعادل 20٪ من فاعلية المورفين. وهذا يعود إلى استقلاب الكودايين في الكبد إلى المورفين. ويعتبر الكودايين طليع للمورفين. وليس للكودايين أي فاعلية مسكنة لألم عند إعطائه زرقا مباشرة في الدماغ. وعند حقن الكودايين مباشرة في الجهاز العصبي المركزي فإنه بهذه الطريقة لا يمر عبر الكبد ولا تحدث إزالة لمجموعة المثيل. وهذا ما يفسر فاعلية الكودايين تعادل 0,1٪ من فاعلية المورفين مخبريا.

- **مجموعة الكحول (OH-6):**



أظهرت الدراسات التي أجريت في الحي (*in vivo*) على أن تقنيع مجموعة الكحول أو استبدالها بمجموعة المثيل(CH_3)، هيتيروكوداين، أو بمجموعة الاثيل (-CH_3CH_2)، 6-اثيل مورفين. أو الاسيتيل (-CH_3CO)، 6-اسيتيل مورفين، أو 6- كيتو (كيتون)، لم تقلل من فاعلية المورفين في تسكين الألم.

- **الهيروين، ثنائي أسيتيل المورفين (دياسورفين):**



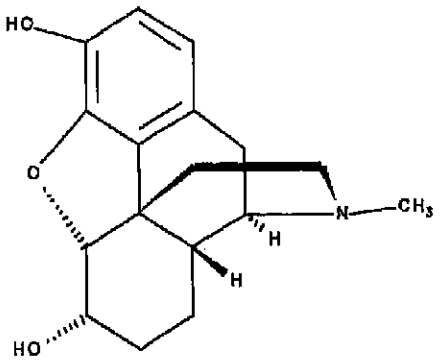
ومن المهم جدا أن نقارن ما بين المورفين و 6- أستيل مورفين و ثنائي أستيل مورفين (الهيروين). إن أكثر عقار فعال ما بين الثلاثة عقاقير، وأكثرها خطورة، هو عقار 6- أستيل مورفين. حيث أن فاعليته أكثر بأربع مرات من فاعلية المورفين، وإذا علمنا بأن فاعلية الهيروين تزيد بمقدارين عن فاعلية المورفين. ولكن يبقى الهيروين أقل فاعلية من 6- استيل مورفين.

يدخل 6- استيل مورفين إلى الدماغ أسرع من المورفين وبتراكيز أكثر، وذلك لأنه أقل قطبية من المورفين. وبسبب وجود مجموعة الفينول طليقة فإنها تتفاعل مباشرة مع المستقبلات المسكنة للألم. اذ أن ملليغرامين الى خمسه من الهيروين- تعطى بالعضل- يعادل أثر ما يتراوح بين ثمانية ملليغرامات و 16 ملليغراما من المورفين تعطى بالطريقة ذاتها أو ما يتراوح بين 300 ملليجرام و 600 من الأفيون تعطى بواسطة الفم.

يمتلك الهيروين مجموعتين مستقطبتين مقنعتين مما يؤهله بأن يكون العقار الأكثر فاعلية ونشاطا في عبور الحائل الدموي الدماغي. تتم إزالة مجموعة الأستيل من على مجموعة الفينول في الدماغ بواسطة إنزيم الإستيرايز و قبل أن يرتبط بالمستقبل. وهذا يبين لنا بأن فاعلية الهيروين أقوى من فاعلية المورفين لأنه يلج الدماغ أسرع منه. ولكن ما يزال أقل فاعلية من 6-أستيل مورفين بسبب أن مجموعة 3- أستيل يجب ازالتها قبل إرتباطها في المستقبل.

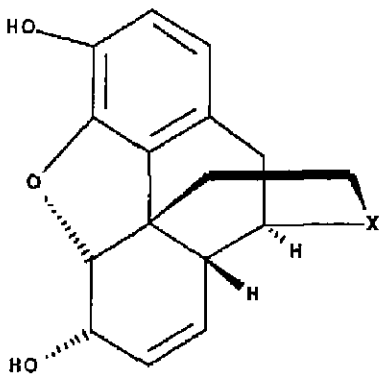
يتبين فيما سبق بأن 6-أستيل المورفين و الهيروين أكثر فاعلية باعتبارها مسكّنات للألم من المورفين. ولكن في المقابل الآثار الجانبية لهما أكثر بكثير من المورفين وكذلك اثار التحمل والاعتماد. والنتائج هي نشوة، ومرح في المزاج وشعور بالطمأنينة، والارتياح، والسكينة، والإحساس بزوال عناء البيئة داخلياً وخارجيا على السواء. وهذا من أهم الأسباب التي تجعل الإدمان على الهيروين أقوى منه على أيه عقاقير أخرى غير مشروعة.

- **الرابطة المزدوجة ما بين ذرتي الكربون 7- 8 (دايهايدرومورفين):**



تم تحضير عدة مضاهئات للمورفين من بينها دايهايدرو مورفين، وذلك بإزالة الرابطة المزدوجة ما بين ذرتي الكربون 7-8. وأظهرت التجارب بأن وجود الرابطة المزدوجة ليس ضروريا لفاعلية تسكين الألم.

- **مجموعة ن- مثيل:**



أظهرت الدراسات بأن أملاح ن –أوكساييد وأملاح ن – مثيل الرياعية للمورفين غير فاعلة . وهذا يقودنا بأن من المحتمل بأن ادخال الشحنة يعطل الفاعلية المسكنة للألم.

وعند احلال بروتون بدلا من مجموعة ن- مثيل (نورمورفين) تقل الفاعلية بنحو 25٪ . والمجموعة الثنائية (NH) أكثر استقطابا من مجموعة ن- مثيل الثلاثية ولهذا تجد صعوبة في عبور الحائل الدموي الدماغي , مما يؤدي إلى انخفاض الفاعلية. وعند احلال مجموعة ن-أكساييد أو الأملاح الرياعية فإن الفاعلية تنخفض إلى الصفر.

إن وجود ذرة النيتروجين عامل أساس في فاعلية المورفين. وإذا ما تمت إزالتها فإن جميع الفاعلية المسكنة للألم تختفي. ووجود النيتروجين مهم جدا لارتباطه بالمستقبل على شكل متأين.

- **الحلقة العطرية:**

إن وجود الحلقة العطرية ضروري جدا في البنية الكيميائية للمورفين. وأظهرت التجارب بأن المركبات التي لا تحتوي على حلقة عطرية ليس لها أية فاعلية في تسكين الألم. ويجب أن تكون الحلقة العطرية متصلة مباشرة بذرة كربون مركزية غير متصلة بأية ذرة هيدروجين (C-13).

- **جسر الايثر:**

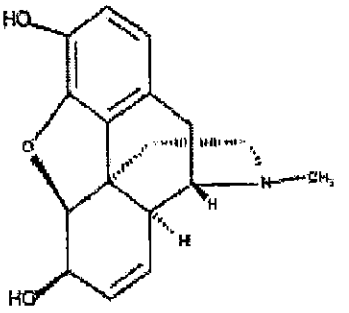
بينت التجارب بأن جسر الايثر غير ضروري لتسكين الألم.

- **الكيمياء الفراغية للمورفين:**

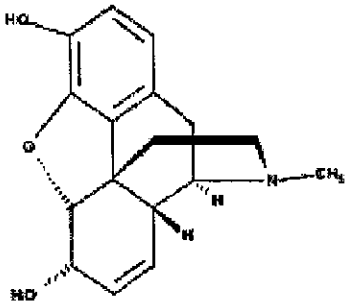
إنه من الأهمية بمكان أن نتحدث، ولو بنبذة مختصرة، عن الكيمياء

الفراغية لقلويد المورفين.

يوجد المورفين بشكله الطبيعي على شكل مقابل ضوئي مفرد. وهو عبارة عن جزيء لا متناظر يحتوي على عدة مراكز يدوانية. وعندما تم اصطناع المورفين لأول مرة كان الناتج خليطاً رزيميّاً من المقابل الضوئي بالإضافة إلى صورته المعكوسة. وتبين بأن صورته المعكوسة غير الطبيعية ليس لها فاعلية مسكنة للألم على الاطلاق. وهذا ليس بمستغرب إذا أخذنا بعين الاعتبار التفاعل الذي يجب أن يحدث ما بين المورفين والمستقبل.



المورفين الطبيعي



المورفين غير الطبيعي

تم التعرف إلى ثلاثة تفاعلات تحدث في جزء المورفين: التفاعل مع مجموعة الفينول ومع الحلقة العطرية ومع مجموعة الأمين. يمتلك المستقبل المجموعات الرابطة واللازمة للتفاعل مع مجموعات المورفين الثلاثة في آن واحد. وإذا أخذنا بالمقابل الصورة المعكوسة للمورفين- المورفين غير الطبيعي- فإنه يستطيع أن يتفاعل مع جهة واحدة فقط في آن واحد. وهذا يبين عدم فاعليته في تسكين الألم.

عند المصاوغة الصنيوية لأحد المراكز اليدوانية- وعلى سبيل المثال لو أخذنا مركز (C-14) - وجد بأن التغيير في الكيمياء الفراغية ,والذي يولد مركزا يدوانيا جديدا, يغير تغييرا صارخا في شكل المركب مما يجعله من المستحيل أن يرتبط بالمستقبلات المسكنة للألم.

الآثار الدوائية:

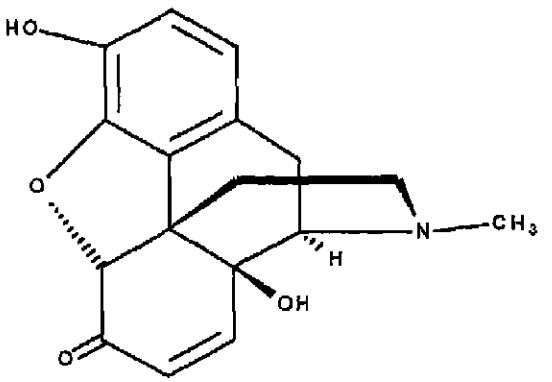
الأفيونات عبارة عن مركبات مخدره تترك أثرها بتخميد الجهاز العصبي المركزي وعلى الأخص في مناطق الحس في المهاد وقشره المخ. وتعمل هذه الفاعليه المخمده لتخفيف الألم وللتنويم اذا هي اخذت بجرعات كبيرة. وتسبب

الجرعة الزائدة في الوفاة بسبب اثر المخدر المثبط في النخاع المستطيل.

أدى اكتشاف الهضميدات العصبية الداخلية- التي تشبه الأفيونات- الى معرفة جهاز افراز داخلي في الجهاز العصبي المركزي. فالهضميدات العصبية للهورمون الحافز (ACTH) نشيطة في عملية السبب والعناية ، وللاندورفين علاقة بملاحظة الألم وعلم الألم المرضي. والاضطرابات النفسانية المرضية، كما أن للهرومون النخامي اثره في عمليات الذاكره . وتمتلك الأفيونات القدرة على تقليد افرازات الدماغ والحلول محلها مولدة الاعتماد سواءً الاعتماد الجسماني، أوالاعتماد المسلكي أومتلازمه التعزيز السلبي للامتناع.

تطوير مضاهئات المورفين:

يعتمد تطوير مضاهئات لمورفين على عدة عوامل أساسية، وأهمها: اختلاف المجموعات الفاعلة، والاطالة، وتبسيط وجمودية المركّب . ويعتبر اطالة المركب من أهم المضاهئات مثل: أوكسي مورفين.



أوكسي مورفين

يتم تحضير أوكسي مورفين بادخال مجموعة الهايدروكسي على ذرة الكربون-14. وفاعلية اوكسي مورفين أكثر من فاعلية المورفين بمرتين ونصف. ويعزى ارتفاع الفاعلية إلى احتمال وجود رابطة هايدروجينية ما بين مجموعة الهايدروكسيل في المركب ومجموعة الأمين في المستقبل.

وتعتبر ذرة النيتروجين من أكثر المواقع التي يمكن إطالتها، واستبدال مجموعة المثيل. وأهم مركبين تم تحضيرهما هما النالورفين والنالوكسون. عقار النالوكسون ليس له أية فاعلية في تسكين الألم . بينما عقار النالورفين له فاعلية ضعيفة في تسكين الألم. واهم ما يميز هذين المركبين بأنهما يعملان ضادين

للمورفين وذلك عبر ارتباطهما بمستقبلات المورفين دون تفعيلها، مبطلة بذلك مفعول المورفين باعتباره مسكناً للألم.

بابافيرين:

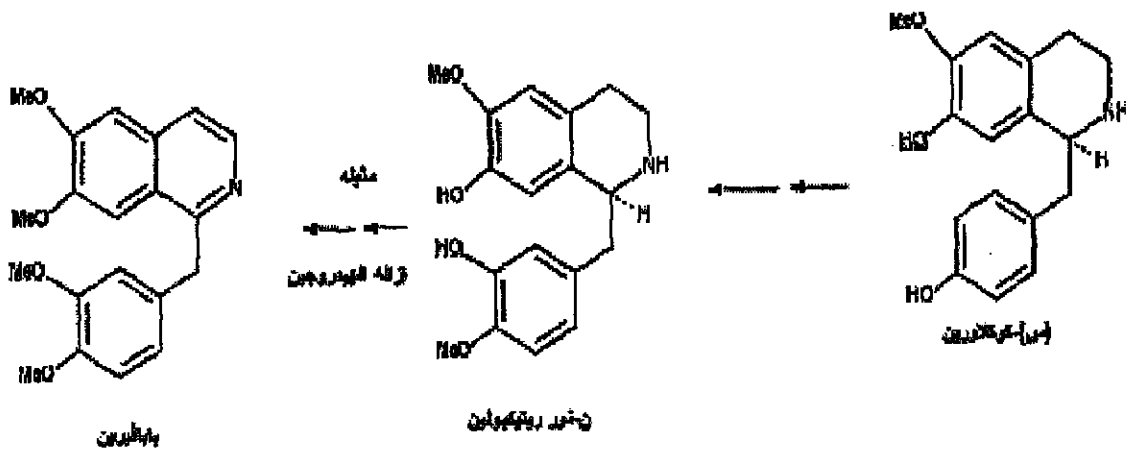
يوجد قلويد البابافيرين، $C_{20}H_{21}NO_4$، بصورة طبيعية في الأفيون، وبنسبة تصل إلى 1٪، وكما يمكن اصطناعه كيميائيا. ويسوق على شكل ملح هايدروكلوريد البابافيرين، وهو عبارة عن بلورات أو مسحوق بلوري أبيض عديم الرائحة، وطعمه مر. والبنية الكيميائية لقلويد البابافيرين تختلف عن البنية الكيميائية لقلويدات الخشخاش الأخرى مثل: المورفين، والكودايين، والثيبايين، ولا يمتلك أية خصائص مسكنة للألم، أو أي تأثير مخدر.

الإنشاء الحيوي لقلويد البابافيرين:

يعتبر مركب (س) - كوكلاورين أهم وسيط في الإنشاء الحيوي لقلويد البابافيرين كما هو موضح سابقا في شكل (27). يتبع ذلك تكوين مركب ن- نور ريتيكيولين يليه مثيلة وازالة الهيدروجين كما هو مبينا في شكل (32).

الاستعمالات:

يستعمل هايدروكلوريد البابافيرين مرخياً للعضلات الملساء. معدل الجرعة 150 ملغم عن طريق الفم و 30 ملغم داخل العضل. وله فاعلية قليلة مضاداً للسعال ومضاداً للتشنجات المعوية المعدية. ويستعمل أيضا في معالجة القصور الجنسي عند الذكور.



شكل (32): الإنشاء الحيوي للبابافيرين.

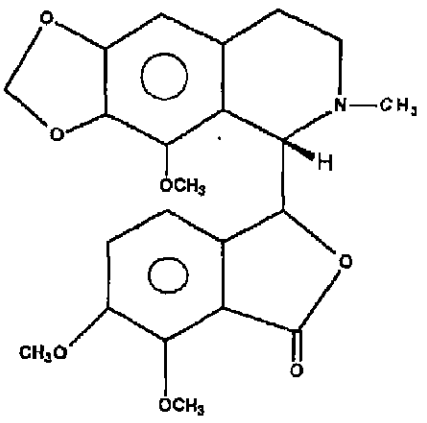
النوسكابين:

يوجد قلويد النوسكابين، $C_{22}H_{23}NO_7$، ويدعى أيضا ناركوتين- بصورة طبيعية حرة في الأفيون وبنسبة تتراوح ما بين 1.3 -10٪. وليس له أية خصائص مخدرة،لذلك يطلق علية أحيانا أناركوتين. ويسوق على شكل ملح هايدروكلوريد النوسكابين.

الاستعمالات:

يستعمل مضاداً للسعال وبجرعة تتراوح ما بين 15 -30 ملغم يوميا للبالغين وللأطفال 7.5 ٪ملغم.

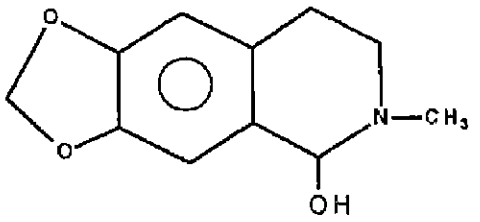
أثبتت الأبحاث بأن النوسكابين يحدث تعدد الصيغة الصبغية (زيادة في عدد الكروموسومات) في خلايا الثدييات. ولم يتم التأكد ما مدى تأثيرها على الإنسان ولا يمكن كذلك استثناء حدوث السمية الجينية. أوقفت طواعية الغالبية العظمى من شركات الأدوية إنتاج النوسكابين وتم سحبه من الأسواق، وكذلك تم سحب جميع الأدوية التي تحتوي على نوسكابين في تركيباتها مثل عقار البابافيرتوم وهو عبارة عن خليط من قلويدات الأفيون، والبابافيرين، والكودايين، والمورفين، والنوسكابين.



نوسكابين

الكوترانين:

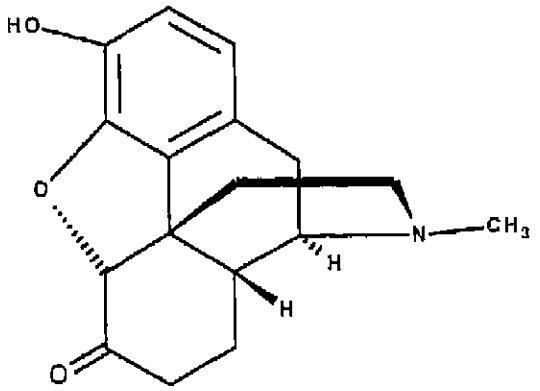
وهو مركب نصف اصطناعي يحضر من أكسدة النوسكابين، ويستعمل قاطعاً لنزيف الرحم، وللنزيف الموضعي، وخاصة نزيف الشعيرات الدموية الصغيرة. ويعطى عن طريق الفم على شكل مسحوق أو أقراص، وكذلك تحت الجلد، ومعدل الجرعة منه 6 ملغم.



كوترانين

الهيدرو مورفون:

وهو مركب نصف اصطناعي يحضر من المورفين بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية مع حذف الرابطة المزدوجة المجاورة لها. يُسوَّق على شكل ملح الهيدروكلوريد. ويستعمل مسكناً ومخدراً قوياً، ومضاداً للسعال. وله تأثير على عملية التنفس. وامتصاصه عن طريق الفم أفضل من امتصاص المورفين. ويوجد على شكل أقراص (8 ملغم) وعلى شكل شراب (5 ملغم / ملعقة صغيرة). ويعطى تحت الجلد 2 ملغم كل 4 ساعات عندالضرورة. وجرعته أقل من جرعة المورفين و نادرا ما يسبب الغثيان، والإمساك، ويولد إدمانا أقل من المورفين.



هيدرو مورفون

الأوكسي مورفين:

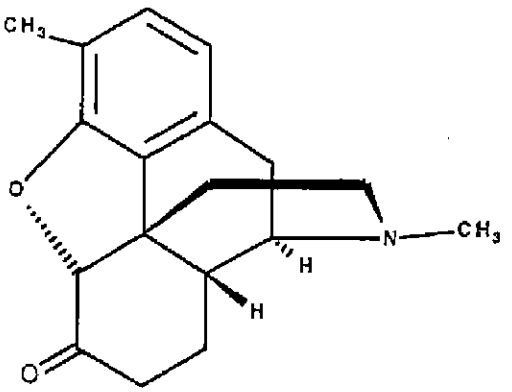
وهو مركب نصف اصطناعي يحضر من المورفين بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية و إدخال مجموعة الهايدروكسي على ذرة الكربون-14.

يماثل مفعول الأوكسي مورفين مفعول الهايدرو مورفون ما عدا أنه ليس

له خصائص مضادة للسعال ويسكن الألم بجرعات أقل من المورفين، ويمكن اعطاؤه بالعضل وبالوريد وتحت الجلد، وعلى شكل لبوسات شرجية.

الهيدرو كودون:

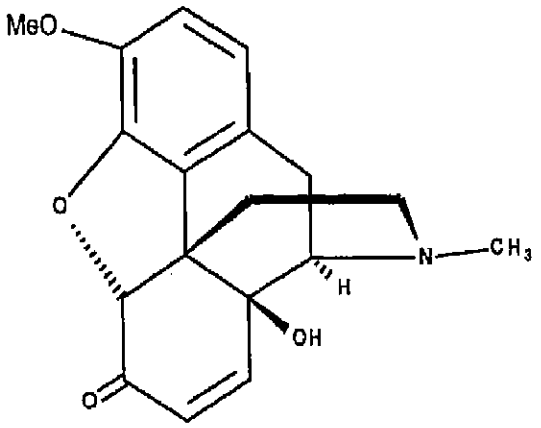
وهو مركب نصف اصطناعي يحضر من الكودايين بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية وتشبع الرابطة المزدوجة المجاورة لها. ويسوق على شكل ملح الترتارات، وفي الغالب يخلط مع عقاقير أخرى لمعالجة السعال، أو تسكين الألم أو مضادات الهيستامين. ويستعمل مضاداً جيداً للسعال، وتأثيره أقوى من تأثير الكودايين، وله تأثير في تسكين الألم أخف من تأثير المورفين. تتراوح الجرعة ما بين5-10 ملغم من 3-4 مرات يوميا.



هيدرو كودون

الأوكسي كودون:

وهو مركب نصف اصطناعي يحضر من الكودايين ن بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية وإدخال مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون-14. وفي الغالب يعطى مع عقاقير أخرى مثل الأسبيرين والكافيين والاسيتومينوفين لمعالجة السعال أو تسكين الألم. وامتصاصه عن طريق الفم أفضل من امتصاصه عن طريق الأغشية المخاطية. ويوجد على شكل أقراص (5 و10و20 ملغم) وعلى شكل شراب (5 ملغم / 5 مللتر). وهناك سوء استعمال للأوكسي كودون بسبب تأثيره المخدر وعادة ما يضاف إليه مادة الأسيتومينوفين لتقليل ذوبانه في الماء وتقليل تناوله زرقا. والتوليفات الحديثة تقلل من سوء استعماله حيث تنتفخ عند وضعها في الماء وتكون مادة هلامية غير ذائبة في الماء، ولا يمكن حقنها.

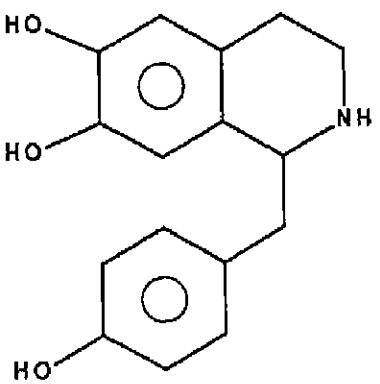


أوكسي كودون

الهيقينامين:

يوجد قلويد الهيقينامين، $C_{16}H_{17}NO_3$، في ثمار نبات النانتين *Nadina domestica* Thunb. من العائلة الحوذانية. وفي جذور نبات خانق الذئب الصيني *Aconitum carmichaelii* Debeaux من العائلة الحوذانية. وفي سيقان نبات الغاليوم *Galium divaricatum* Pourr. ex Lam. من العائلة الفوية. وفي بذور نبات السفرجل الهندي *Annona* squamosa L. من العائلة الأنونية وفي بذور نبات اللوتس الهندي *Nelumbo nucifera* Gaertn. من العائلة النيلومبونية.

وتعزى الاستعمالات للنباتات والمنتشرة في أفريقيا، والهند، والشرق الأقصى، لوجود قلويد الهيقينامين. وتشير الأبحاث-على الحيوانات المخبرية- بأن قلويد الهيقينامين شاد لمستقبلات أدرنيالية الفعل بيتا-2. وتأثيره على الإنسان غير معروف تماما. ويستعمل في كثير من مستحضرات المكملات الغذائية- منبهاً للجهاز العصبي المركزي- وفقدان الوزن.



هيقينامين

الأبومورفين هيدروكلورايد:

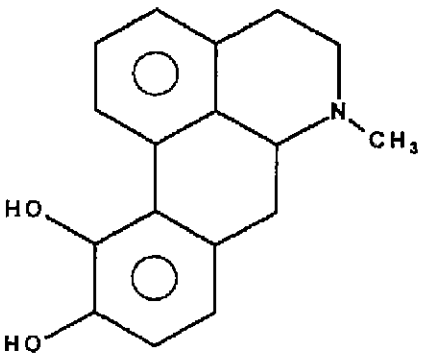
لا يوجد قلويد الأبومورفين هيدروكلورايد في الطبيعة، وهو نصف اصطناعي ويتم تحضيره بغلي قلويد المورفين مع حمض الهيدروكلوريك المركز في انبوب مغلق، والأسم مشتق من المورفين والسابقة- أبو- من نواة الأبورفين التي ينتمي لها، والبنية الكيميائية لقلويد الأبومورفين لا تشبه بنية المورفين، ولا يرتبط بمستقبلات الأفيونات.

الاستعمالات:

يستعمل قلويد الأبومورفين مقيئاً، ويحدث التقيؤ بواسطة التحفيز المباشر لمنطقة زناد المتقبل الكيميائي النخاعي، ويعطى للبالغين وللصغار تحت الجلد بجرعة مقدارها 0.1 ملغم/ كغم، ويجب تناول كمية من الماء (200-300 مللتر) وكذلك يجب تناول مضادات قيء أثناء تناوله مثل عقار الدومبيريدون.

وتم تسويقه سابقا في معالجة الباه عند الذكور وذلك بتحفيزه لمستقبلات الدوبامين، ويبدو بأنه ضعيف الفاعلية مما حدا بالشركات المنتجة بعدم تجديد تراخيص إنتاجه بعد عام 2006.

ويستعمل حاليا في معالجة داء باركينسون وذلك لأنه شاد لمستقبلات الدوبامين، وله نفس الخصائص السريرية والدوائية لمركب الدوبامين، ويتميز عن الدوبامين بسرعة فاعليته. ويعطى تحت الجلد بجرعة تحتوي على 1 و 2 و 4 و5 ملغم من محلول يحتوي على 10 ملغم / مللتر وبفاصل زمني مقداره 30 دقيقة بين الجرعات.

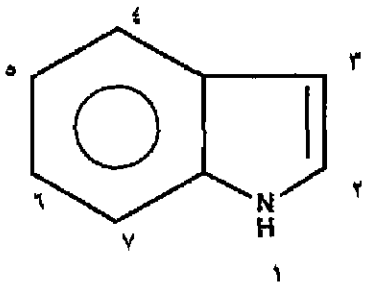


أبومورفين

-5 -

قلويدات الإندول

تعتبر القلويدات التي تنتمي إلى نواة الإندول من أكثرأنواع القلويدات شيوعا في الطبيعة. ويكثر وجودها في العائلة القطانية والفوية والدفلية. وكذلك توجد في الفطريات.

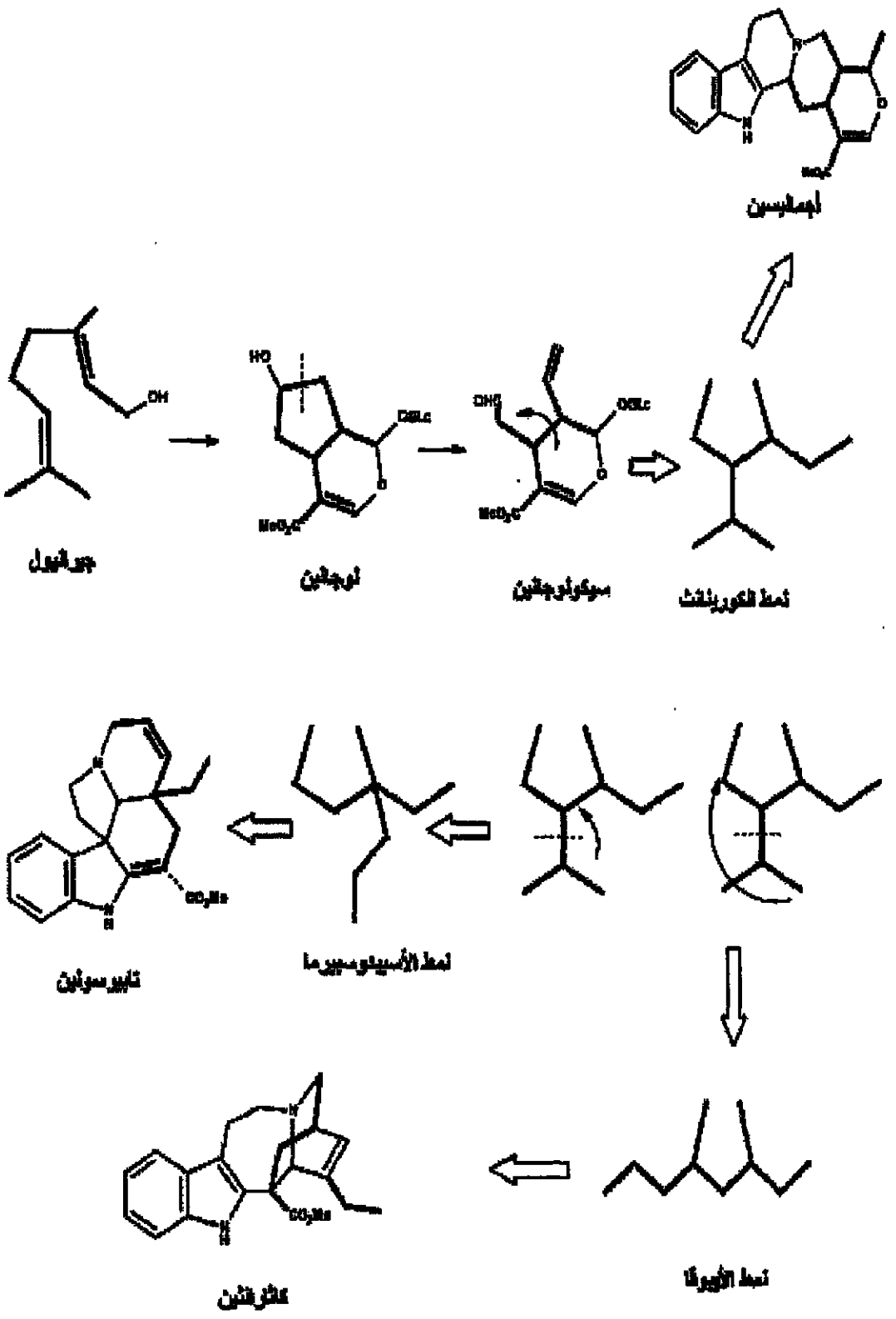


نواة الإندول

الإنشاء الحيوي لقلويدات الإندول:

يشكل الحمض الأميني التريبتامين الطليع الرئيسي في الإنشاء الحيوي لنواة قلويدات الإندول والأجزاء المتبقية من هيكل النواة تتكون من 9 أو 10 كربونات. وتتكون ثلاثة أنماط خلال الإنشاء الحيوي. يدعى النمط الأول **الكوريناثث** كما في قلويد الأجمالاسين. ويدعى النمط الثاني **الأسبيدوسبيرما** كما في قلويد تابيرسونين . ويدعى النمط الثالث **الأيبوقا** كما في قلويد الكاثارانثين.

الأجزاء التي تحتوي على 9 أو 10 كربونات تنحدر من التيربنبات مثل مركب السيكولوجانين-إيريدويد يحتوي على 10 ذرات كربون- ويتحد مع حمض التريبتامين مشكلا نمط الكوريناثث. ويتكون نمطا الأسبيدوسبيرما والأيبوقا من إعادة ترتيب الكوريناثث . وهذا يتكون من انفصال 3 ذرات كربون والتي تعود وتتحد مجددا مع 7 ذرات الكربون السابقة بطرق أخرى. والمركبات الأخرى التي تحتوي على 9 ذرات كربون هي في الواقع ناتجة من ازالة مجموعة الكربوكسيل من السيكولوجانين كما هم موضح بشكل (33).



شكل (33): الإنشاء الحيوي لقلويدات الإندولات.

الراولفيا الثعبانية:

يتكـوت نبـات الراولفيـا مـن الجـذور والجـذامير لنبـات راولفيـا

سيربينتينا *Rauvolfia serpintina* (L.) Benth. ex Kurz من العائلة الدفلية. ونبات الرولفيا عبارة عن شجيرة موطنها الأصلي شبه القارة الهندية، وتكثر في الهند، والباكستان، وبورما، وتايلاند، وجزيرة جاوا في إندونيسيا.

نبذة تاريخية:

يعود استعمال نبات الراولفيا في أفريقيا إلى مئات السنين، وفي الهند يعود تاريخ استعمالها لأكثر من 3000 عام خلت. ويتنوع استعمالها من معالجة لدغة الأفعى إلى مس الجنون. ولم يجد نبات الراولفيا اهتماما من قبل العلماء الغربيين إلا في نهاية الأربعينات وبداية الخمسينات من القرن الماضي ، عندما أشارت الدراسات السريرية لقدرة النبات على تخفيض ضغط الدم العالي وكذلك تمتاز بفاعلية مهدئة. وتم تسمية الجنس تشريفا للعالم النباتي والطبيب الألماني (ليونارد راوولف) والذي اشتهر في القرن السادس عشر. وأما أسم النوع سيربينتينا فيشير إلى شكل الجذور والتي تشبه الأفعى. ويجب الإشارة بأن إسم الجنس وإسم العقار الذي جاء منه مختلفان في الكتابة . يكتب أسم الجنس بالحرف (v)، *Rauwolfia*، بينما إسم العقار بالحرف (w)، *Rauwolfia* ، وربما هذا عائد بأن الحرف W في اللغة الألمانية يماثل الحرف V في اللغة الإنجليزية.

قام (بيشون) في عام 1947 بتصنيف 110 نوع من السربينتينا التي تنتمي إلى جنس الروالفيا، وقام (وودسون) عام 1957 بتخفيضها إلى 86 نوعا. وتم حاليا رصد 91 نوعا موزعة على أكثر من منطقة جغرافية، ويمكن حصر مناطقها الجغرافية كما يلي: وسط وجنوب أمريكا 34 نوعا،وأفريقيا 20 نوعا، والشرق الأقصى 24 نوعا، والهند وبورما 7 أنواع ، هاواي، وغينيا الجديدة، وكاليدونيا الجديدة 6 أنواع. وتعتبر الهند، وتايلاند، أكبر مصدرين لنبات الروالفيا.

ويمكن تمييز الأنواع المختلفة من الراولفايا بوساطة الفحص المجهري للمقاطع المستعرضة للجذور وخاصة فحص الفلين، والقشرة، واللحاء، والخشب.

تحتوي راولفيا سيربينتينا على قلويدات الإندول المختلفة، وتتراوح نسبتها ما بين 0,7-2,4٪، وتتراوح نسبة القلويدات الفعالة من الناحية العلاجية ما بين 0,15-0,2٪ . وأهم القلويدات في نوع السيربينتينا هي الريزيربين، والريسينيامين، والديسيربيدين، وبكميات أقل قلويدات السيربينتين، والأجمالاسين (روباسين)، و الأجمالين. و تم عزل أكثر من 50 قلويدا من نوع السيربينتينا

ولكن أهمها الريزيربين، والديسيربيدين، والريسينامين. ومعايرة القلويدات الكلية في خلاصات أنواع نباتات الروالفيا المختلفة تعتمد على وجود قلويد الرزيربين، والريسينامين، بشكل رئيس.

ينتشر نبات *R. tetraphylla* L. و *R. canescens* L. و *R.* , *hirsutea Jacq.* في مناطق شاسعة من جنوب أمريكا الاستوائية وبلدان الكاريبي، والهند، واستراليا. ويعتبر هذا النوع بديلا عن نوع السيربينتينا في بعض الأحيان ، ويمكن تمييزه بمشاهدة الفلين غير المنضد في طبقات، ومجموعات متصلبة في اللحاء الداخلي. ويعتبر مصدرا تجاريا لقلويدي الريزيربين، والديسبيريدين.تم عزل ما يقارب 33 قلويديا إندوليا-من ضمنها الريزيربين، والديسبيريدين- من لحاء جذر نبات *R. nitida* Jacq. والمستوطن في جزر الهند الغربية.

الروالفيا الأفريقية:

يتكون نبات الروالفيا الأفريقية من الجذور الجافة من روالفيا فوميتوريا *R. vomitoria* Afzel. ونبات الروالفيا الأفريقية عبارة عن أشجار قد يصل طولها إلى حوالي 10 أمتار، ويمتد انتشارها بشكل واسع من إفريقيا الاستوائية إلى موزامبيق. ويمكن تمييز نبات الروالفيا الأفريقية عن السيربينتينا بواسطة وجود مجموعات متصلبة في اللحاء مرتبة لغاية 5 حزم متقطعة (غير متواصلة). تسبب أوراق الراولفيا الأفريقية القيء عند تناولها، ولهذا أطلق على النوع إسم *Vomitoria*.

مسحوق راولفيا سيربينتينا:

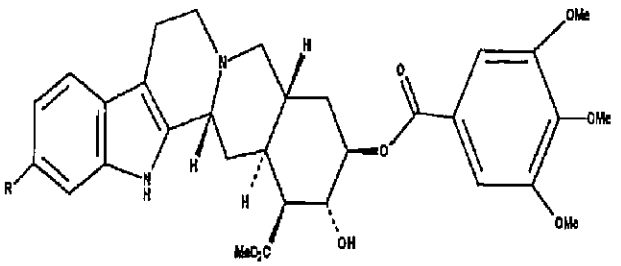
عبارة عن مسحوق جذر نبات روالفيا سيربينتينا ومعاير ليفي بمتطلبات نسبة قلويدات الروالفيا (تكون نسبة القلويدات لا تقل عن 0.15٪ ولا تزيد عن 0.2٪ معايرة لقلويد الريزيربين).

الزيروسايلون:

وهو عبارة عن خلاصة روالفيا سيربينتينا القاعدية (1 ملغم من الخلاصة يعادل 0.1 ملغم من الريزيربين تقريبا).

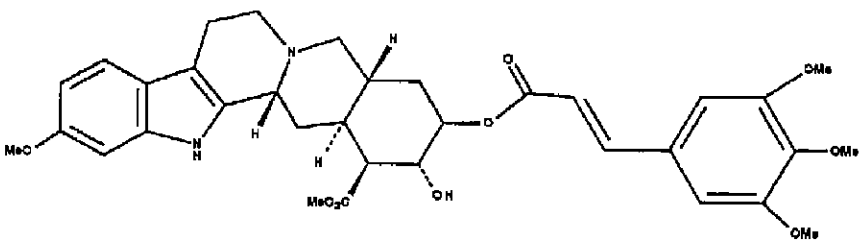
الإنشاء الحيوي لقلويدات الروالفيا :

تحتوي قلويدات الروالفيا- الريزيربين، والديسيربيدين، والريسينامين- على حلقة مرتبطة بها مجموعة الكاربوكسيل. يحتوي قلويدي الريزيربين، والديسيربيدين على ثلاث مجموعات من ميثوكسي استرات البنزويل، كما في قلويد اليوهيمبين. بينما يحتوي الريسينامين على ثلاث مجموعات من ميثوكسي إسترات السيناميل. وتتبع قلويدات الراولفيا نمط **الكورينانث** في الإنشاء الحيوي.

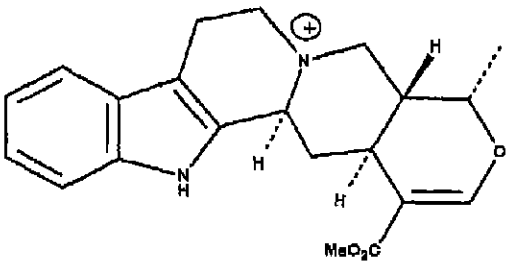


ريزيربين: R=OMe

ديسيربيدين: R=H



ريسينامين



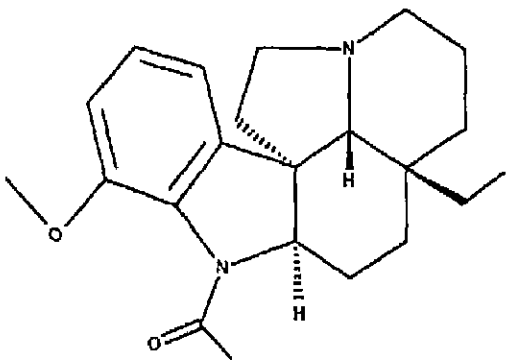
سيربينتين

الستونيا:

تم عزل قلويد الريزيربين بكميات لا بأس بها عام 1955 من لحاء جذر نبات أليستونيا كونستريكتا *Alstonia constricta* F. Muell. Bitterbark ونبات *A. venenata* R. Br. من العائلة الدفلية. وهناك 12 نوعا ينتمي إلى جنس أليستونيا تحتوي على قلويدات الإندول.

أسبيدوسبيرما:

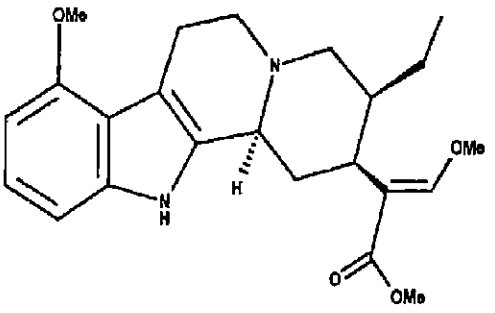
يضم جنس الأسبيدوسبيرما *Aspidosperma* Mart. & Zucc. على أنواع كثيرة تحتوي على قلويدات الإندول مثل الرزيربين، واليوهيمبين، والأسبيدوسبيرمين الذي يتبع نمط السبيدوسبيرما في مسار الإنشاء الحيوي.



الأسبيدوسبيرمين

الميتراجينين:

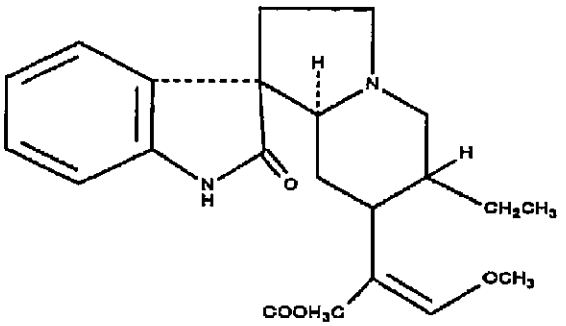
تم عزل قلويد ميتراجينين من أوراق نبات ميتراجينا سبيسيوسا *Mitragyna speciosa* Korth. من العائلة الفوية. وينتشر نبات ميتراجينا في غرب وشرق إفريقيا والهند وجنوب شرق آسيا. وقلويد الميتراجينين له خوص مسكنة للألم تشبه خواص قلويد الكودايين.



ميتراجينين

أونكاريا:

تشبه قلويدات الأونكاريا *Uncaria* Schreb. قلويدات الميتراجينا ، وتحتوي قلويداتها عموما على مركبات إندولية أو أكسي إندولية مختلفة وتوجد في أشكال مصاوغية مختلفة. وتستخدم الجذور والكلابات المتسلقة لنبات أونكاريا ساينيسيس *U. sinesis* (Oliv.) Havil. في الطب الصيني للتخلص من الصداع والدوخة التي يسببها ارتفاع ضغط الدم وكذلك في معالجة الإختلاجات لدى الأطفال. وأهم القلويدات الموجودة في الأونكاريا قلويد الراينوكوفيلين، وتعزى اليه الفاعلية العلاجية.



راينوكوفيلين

العناقية الكبيرة والعناقية الصغيرة:

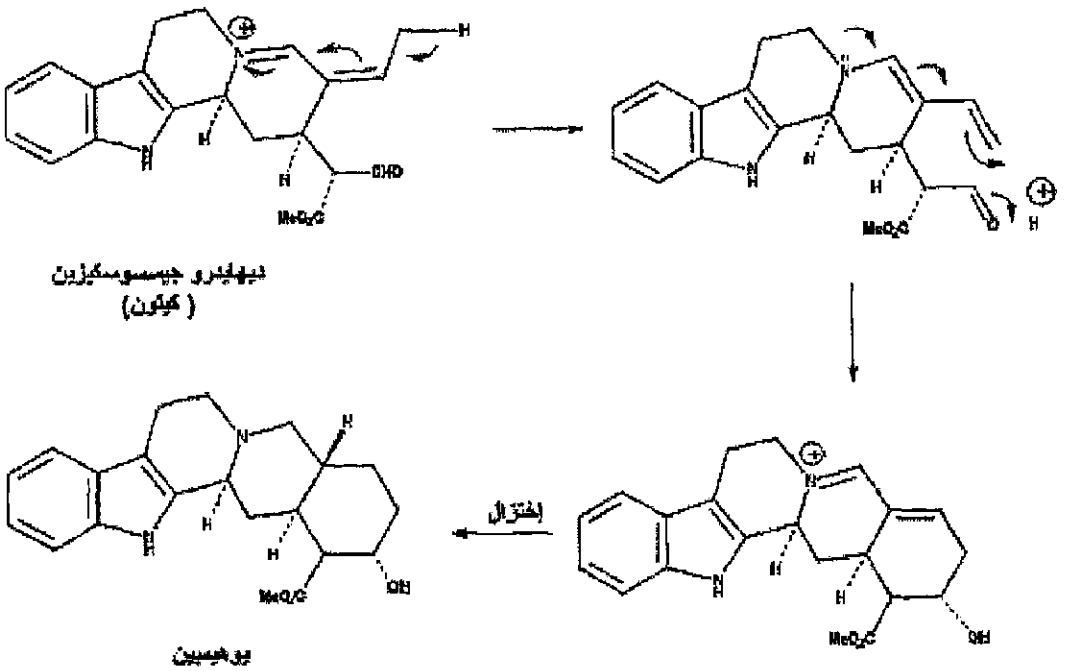
تعتبر زهرة نبات العناق وبالذات العناقية الكبيرة *Vinca major* L. و العناقية الصغيرة *V. minor* L. النبتتات الوحيدتان في العائلة الإستوائية وتحت الإستوائية المنتميتان للعائلة الدفلية. ويتنشر نبات العناقية في براري الجزر البريطانية . وكان النبات يستعمل سابقا لمعالجة غزارة الطمث وموضعيا لمعالجة البواسير. ونبات العناقية غني بقلويدات الإندول مثل الريزيربين والفينكامين والذي يستعمل كموسع للأوعية الدموية.

اليوهيمبين:

يعتبر قلويد اليوهمبين، $C_{21}H_{26}N_2O_3$، القلويد الرئيسي لنبات اليوهيمبي، *Pausiinystalia yohimbe* (K. Schum) Pierre ex Beille من العائلة الروبياسية ولها إسم مرادف أيضا هو *Corynanthe johimbe*. ونبات اليوهيمبي شجرة كبيرة تنمو في عدة دول في غرب أفريقيا مثل الكاميرون والغابون والكونغو. ويستعمل لحاء شجرة اليوهيمبي في الطب التقليدي في هذه الدول الأفريقية كباهي وفي معالجة ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية. وتدخين اللحاء يسبب الهلس . وتعود هذه التاثيرات لوجود قلويد اليوهمبين. يحتوي لحاء شجرة اليوهيمبي على نسبة حوالي 6٪ من القلويدات ويشكل قلويد اليوهيمبين ما بين 10-15٪ منها. ويوجد قلويد اليوهيمبين في نبات *Aspidosperma quebracho-blanco* وفي نبات *Raowolfia serpintina*.

الإنشاء الحيوي لقلويد اليوهيمبين:

يشابه قلويد اليوهيمبين في إنشائه الحيوي قلويد الأجمالاسين وكذلك قلويدات الروالفيا. وتحتوي البنية الكيميائية لليوهيمبين على حلقة مرتبطة بها مجموعة الكاربوكسيل. ويتكون قلويد اليوهيمبين من ديهايدرو جيسسو سكيزين، كما هو مبينا في شكل (34).



شكل (34): الإنشاء الحيوي لقلويد اليوهمبين.

الاستعمالات:

يستعمل قلويد اليوهيمبين في كثير من المكملات الغذائية في بناء الأجسام ولكن الدراسات السريرية أثبتت بأن ليس له أي تأثير في بناء كتلة الجسم أو كتلة العضل ولكنه يقلل من شحوم الجسم.

يعمل اليوهيمبين على احصار أدرينالي الفعل لمستقبلات الفا-2 الأدرينالية الفعل في الجسم الكهفي ومركزيا في نظام الفعل السيروتونيني. ولهذا يستعمل في معالجة الخلل الوظيفي الناعط (القصور الجنسي) عند كلا الجنسين. وكذلك له فاعلية في السيطرة على اللاإغافية (الخلل الوظيفي الإيغافي).

أثبتت التجارب على الحيوانات المخبرية وعلى عدد محدود من المتطوعين فاعلية اليوهيمبين في معالجة جفاف الفم، حيث يزيد من إفرازات اللعاب وعمل ضد مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات أو مضادات الذهان التي تسبب جفاف الفم.

الجرعات:

يعطى 6 ملغم من اليوهيمبين ثلاث مرات يوميا في حالة جفاف الفم. وفي حالة القصور الجنسي 30 ملغم مجزأة على ثلاث جرعات على أن لا تتجاوز الجرعة اليومية 50ملغم.

الأعراض الجانبية:

ذكرت الدراسات السريرية بعض الأعراض الجانبية لليوهيمبين وأهمها: متلازمة مماثلة للذأب، وتشنج قصبي، ولانظمية، واحتمال الموت.

الأجمالاسين (روباسين):

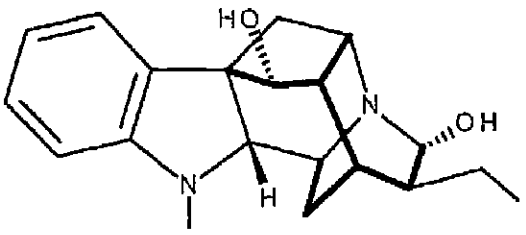
قلويد الأجمالاسين، $C_{21}H_{24}N_2O_3$ ، عبارة عن بلورات صفراء اللون، لا يذوب في الماء، ويذوب في الكلوروفورم، وفي الكحول، ولا يذوب في الإيثر.

الاستعمالات:

يستعمل مضاداً لارتفاع ضغط الدم، وله خصائص مضادة إقفارية (فقر الدم الموضعي) سواءا كانت مخيّة، أو محيطيّة، ويستعمل في حالات الإقفار المخي، والعرج المتقطع، ومرض رايوند، والارتعاج، وما قبل الارتعاج، وزراق الأطراف.

الأجمالين:

تم عزل قلويد الأجمالين، $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ، عام 1931 من جذور روالفيا سيربينتينا وسمي بهذا الأسم تكريما للحكيم (أجمل خان) الذي يعتبر أفضل ممارس للطب الإسلامي في جنوب آسيا.



أجمالين

الاستعمالات:

يصنف قلويد الأجمالين عقاراً مضاداً للانظمية، حيث يحدث تاثيرات فعالة في احصار قناة الصوديوم، والعمر النصفي للعقار قصير، ولهذا يعتبر عقاراً جيداً عند اعطائه بالوريد. وفي بعض البلدان يستعمل في معالجة الرجفان الأذيني في المرضى اللذين يعانون من متلازمة وولف- باركينسون- وايت.

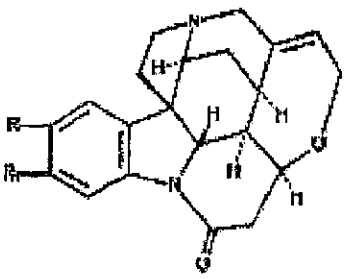
يستعمل قلويد الأجمالين في إختبار **متلازمة بروجادا**، داء وراثي يتميز بنتائج شاذة في مخطط كهربائية القلب، ويؤدي إلى الموت المفاجيء غير المتوقع. ويبين أي تغير في مخطط كهربائية القلب، إذا كانت الخلايا القلبية طبيعية عند المرضى فإن العقار لا يحدث أي تغيير في مخطط كهربائية القلب.

جوز القيء

يتكون نبات جوز القيء من البذور الناضجة المجففة لشجرة ستريكنوس نوكس فوميكا *Strychnos nux-vomica* Linn. من العائلة الكشلية. يتراوح ارتفاع شجرة جوز القيء ما بين 10 إلى 30 مترا، وتوجد في سيريلانكا، والهند، وبنغلاديش، وبورما، وتايلاند، ولاوس، وكمبوديا، وفيتنام. وتعتبر الهند أكثر الدول المصدرة للنبات. وبذور جوز القيء قاسية، ومسطحة، ويبلغ قطرها 10-30 ملم وسماكتها 4-6 ملم.

كان عقار جوز القيء معروفا في أوروبا منذ القرن السادس عشر وبخاصة في تسميم الحيوانات. تحتوي البذور على قلويدات الإندول بنسبة 1.8-5.3٪، وتم عزل قلويد الستريكنين عام 1817 وقلويد البروسين عام 1819. ويعتبر

قلويد الستريكنين أكثر نشاطا من الناحية الفيسيولوجية من قلويد البروسين. ويوجد مركب لوغانين في البذرة بكميات قليلة جدا ولكن تصل نسبته إلى 5٪ في لب الثمرة، ويكون مصاحبا لمركب السيمولوجانين. وهذان المركبان- اللوجانين، والسيمولوجانين- يعملان وسيطين في مسار الإنشاء الحيوي للقلويدات من أنماط الستريكنين.



ستريكنين $R=R_1=H$

بروسين $R=R_1=OMe$

فول إغناطيوس:

وهي بذور نبات ستريكنوس إغناتي .*S. ignatii* Berg ، ويوجد في الفلبين، وفيتنام، وثمار هذا النبات أكبر حجما من ثمار جوز القيء وقد تحتوي على 30 بذرة. تحتوي البذور على حوالي 2.5-3.0٪ من مجموع القلويدات وتشكل نسبة الستريكنين حوالي 46-62٪ . وتستعمل هذه البذور بشكل رئيس في تحضير الستريكنين، والبروسين. وتحتوي بذور نبات *S. tieute* Lesch. ، من جاوا، على 1.5٪ ستريكنين ولا يوجد فيها بروسين. بينما تحتوي بذور *S. hainanensis* Merrill& Chun. -من جنوب بحر الصين- على بروسين بشكل رئيس، وعلى كمية قليلة من الستريكنين.

يعتبر البروسين أكثر ذوبانا بالماء، والكحول، من الستركنين، ولكن كبريتات الستريكنين هي أكثر ذوبانا من كبريتات البروسين.

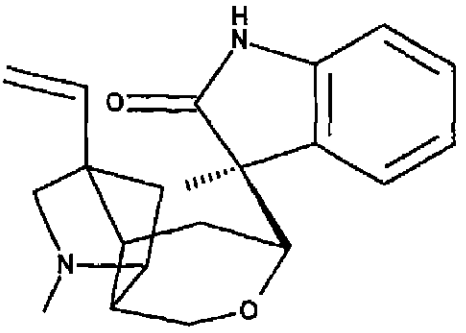
يستعمل قلويد الستريكنين كثيرا في الأبحاث الفسيولوجية وتشريح الجهاز العصبي، وله مفعول باعتباره منبهاً عصبياً. وكان يستعمل سابقا مادّة ممرّرة. ويستعمل في معالجة ارتفاع نسبة الغلايسين غير الكيتوتوني عند الأطفال. وهو سام جداً، والجرعة الاعتيادية منه 60-90 ملغم كافية أن تسبب الموت. ويستعمل مبيداً للحشرات، والحيوانات الضارة. أما قلويد البروسين فهو أقل سمية

من قلويد الستريكنين، ويضاف إلى الكحول لجعله غير صالح للشرب بسبب مرارته الشديدة .

الياسمين الأصفر:

يتكون الياسمين الأصفر من جذور وجذامير المجففة لنبات جيلسيميوم سيمبيرفايرنز *Gelsemium sempervirens* (L.)J. St.-Hil. و جيلسيميوم نيتيدوم *G. nitidum* Michx. من العائلة الشكلية. والنبات متسلق له أزهار صفراء ذات رائحة عطرية. والموطن الطبيعي لهذا النبات جنوب الولايات المتحدة الأمريكية. والعقار على شكل قطع اسطوانية يتراوح طولها من 3-20 سم وقطرها حوالي 3-30ملم.

يحتوي نبات الياسمين الأصفر على عدة قلويدات سامة، وأهمها القلويد الرئيس الجيلسيمين والذي تمت دراسته أكثر من القلويدات الأخرى. وهو سام جدا وآلية سميته تشبه آلية سمية الستريكنين.



جيلسيمين

يستعمل عقار الياسمين الأصفر في معالجة الآم الوجه، وبخاصة ألم العصب المثلث التوائم، ومسكن للألم في حالت الصداع النصفي (الشقيقة)، ويستعمل في معالجة الربو. ويجب توخي الحذر الشديد عند استعماله حيث تتطور آثار جانبية خطيرة إذا تناول الشخص كميات كبيرة منه . وله فاعلية على الجهاز العصبي ويسبب الشلل الحركي. وله خواص في معالجة السرطان.

ويستخدم عقار *G. elegans* Benth. في الطب الشعبي الصيني لنفس الأغراض العديدة التي يستعمل من أجلها عقار *G. nitidum*.

قلويدات الونكة:

نبات الونكة، كاثارانثوس روزيوس *Catharanthus roseus* (L) G. Don، من العائلة الدفلية، عبارة عن شجيرات عشبية صغيرة يتراوح ارتفاعها ما بين 40-80 سم. وهي خشبية عند القاعدة وأوراقها مرتبة بوضع متقابل ذات شكل مستطيل وقمة الورقة مستدقة أو مستديرة الطرف، ولها حافة كاملة. ونبات الونكة كان يصنف سابقا *Vinca rosa* و *Lochnera rosea*. تعتبر جزيرة مدغشقر الموطن الأصلي لنبات الونكة ويزرع الآن في مناطق مختلفة من العالم، مثل: الهند، وأفريقيا، وتايوان، وأوروبا الشرقية، واستراليا، والولايات المتحدة.

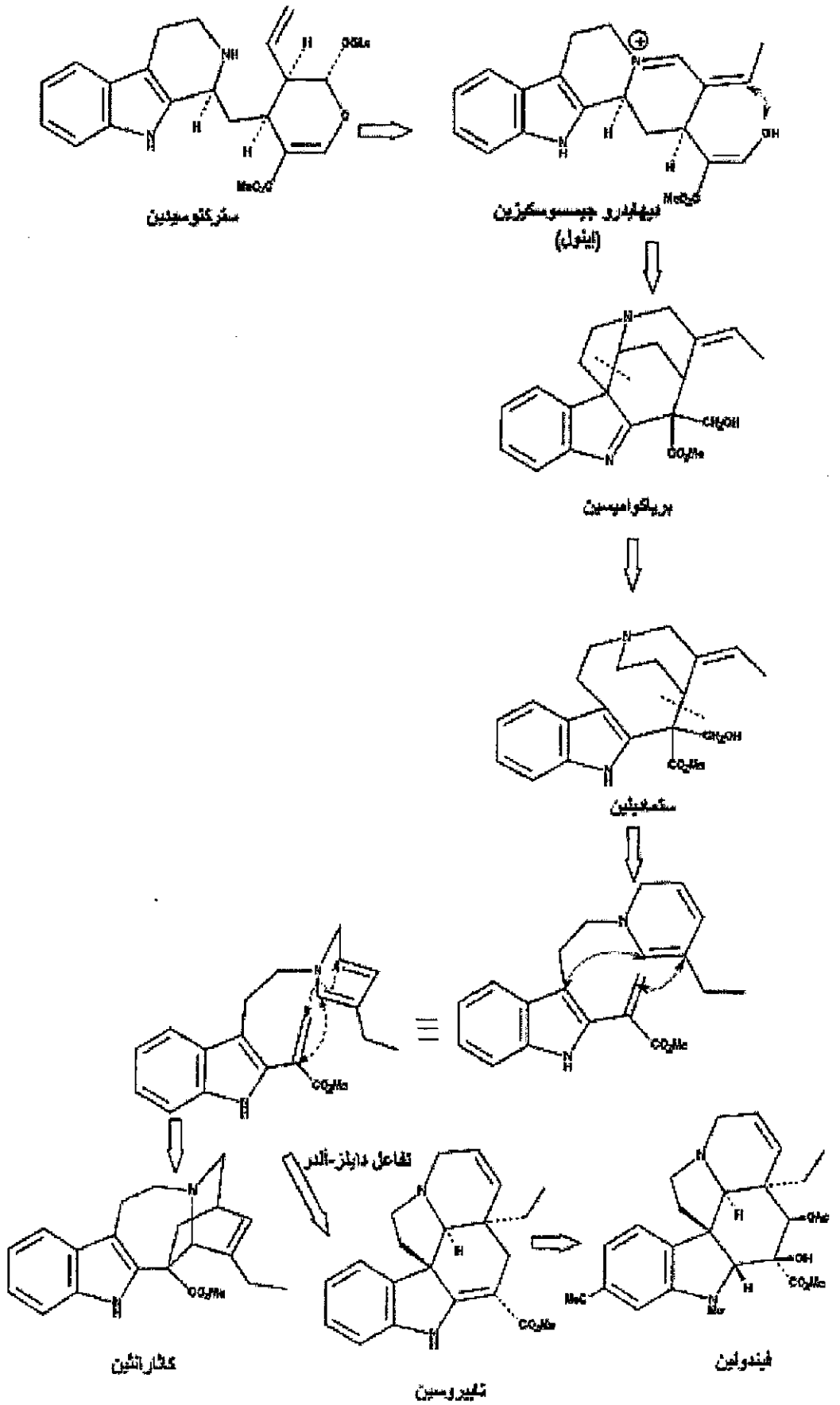
نبذة تاريخية:

ذاعت شهرة نبات الونكة في العالم بداية على أنه عقار يستعمل في معالجة السكري وله قدرة سحرية على تخفيض نسبة السكر في الدم. وبتمويل من شركة (ايلاي ليللي) قامت مجموعة من العلماء الكنديين ما بين عام 1955-1960 بدراسة تأثير النبتة على خفض نسبة السكر في الدم. فكانت النتيجة مخيبة للآمال حيث لم تظهر خلاصة النبتة أي تأثير يذكر ولكن في المقابل لاحظ العلماء بان لها تأثيرات مخفضة لعدد الكريات البيضاء عند الجرذان. وتبين بأن هذه الفاعلية المضادة للورم تعزى لوجود قلويدات مثنوية الإندول مثل ليوروكريستين، و فينكريستين، و فنكاليوكوبلاستين، وفينبلاستين. ويعتبر قلويدي الفينكريستين، والفينبلاستين أشهر القلويدات المستعملة في المعالجة. يختلف قلويد الفينكريستين عن قلويد الفينبلاستين بوجود مجموعة الفورميل عوضا عن مجموعة المثيل المرتبطة بذرة نيتروجين الإندول في جزء الفندولين. وتمت دراسة كيمياء أنواع مختلفة من الونكة، *C. longifolius* و*C. trichophy*، *C. lanceus*، وتبين بأنها تحتوي على قلويدات مثنوية من نوع الفوندولين.

هناك خمسة قلويدات رئيسة تستعمل سريريا: فينكريستين، وفينبلاستين، وفيندسين، وفاينوريلبين، وفينفلوفين.

الإنشاء الحيوي لقلويدات الونكة :

تتشابه قلويدات الونكة فيما بينها من ناحية بنيتها الكيميائية, وتتشكل من مثنوي لا متناظر يتكون من حلقة الفيندولين (نمط **الأسبيدوسبيرما**) ومن حلقة الكاتارانتين (نمط **الأيبوقا**) مرتبطة فيما بينهما من خلال رابطة كربونية. ويعتقد بأن حلقة الكاتارانتين تتعرض للأكسدة بتحفيز من البايروكسيداز مكونا البايروكساييد من حيث هي مجموعة مغادرة للمركب ونتيجة كذلك لتفاعل مانيخ المعكوس وتكسر الرابطة الكربونية. يهاجم الفيندولين النيكليوفينيك الوسيط المتكون الإليكتروفيليكي ويهيئه لتقبل مجموعة الميثوكسي ونيتروجين الإندول. وبعد سلسلة تفاعلات يتكون الفينبلاستين والفينيكريستسن, كما هو مبين في شكل (35).



شكل (35): الإنشاء الحيوي لقلويدات الونكة.

آلية عمل قلويدات الونكة:

تتداخل قلويدات الونكة بفنيات انقسام الخلية. يتكرر (دنا) الخلية خلال الانقسام الفتيلي ومن ثم ينقسم إلى خليتين جديدتين. ويشمل هذا الانقسام الألياف المغزلية والمبنية من الأنيبيبات، والتي تتكون من سلاسل طويلة من وحدات تحتية من البروتينات تدعى نبيبات. ولا تستطيع الخلية الانقسام من دون فاعلية الانقسام الفتيلي، وبالتالي يؤدي إلى موتها. تثبط قلويدات الونكة تكاثر الخلية بارتباطها مع الأنيبيبات، معيقة بذلك الانقسام الفتيلي. تسبب قلويدات الونكة قتل الخلايا السرطانية والسليمة وأعراضها الجانبية كثيرة وغير مريحة للمريض، ولهذا السبب هناك تراجع واضح في استعمال هذه القلويدات في معالجة الأورام المختلفة.

الاستعمالات:

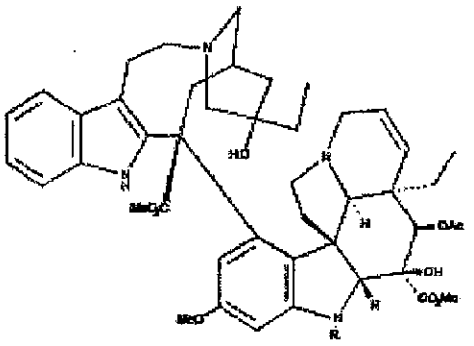
يستعمل الفينبلاستين بشكل رئيس لمعالجة مرض هودجكن والأورام اللمفاوية غير نوع هوجكن وسرطان الثدي وأورام جرثومة الخلية. وعادة ما يستعمل مع مضادات أورام أخرى (A B V D Adriamycin; Bleomycin; Vinblastine; Dacarbazine).

ويستعمل الفينكريستين لمعالجة ابيضاض الدم اللمفاوي لدى الأطفال وفي معالجة الأورام اللمفاوية، وسرطان الرئة ذي الخلية الصغيرة، وسرطانات العنق، والثدي، وغرن العضل المخطط. وعادة ما يستعمل مع مضادات أورام أخرى (MVPP Mechlorethamine; Vincristine ; Procarbazine; Prednisone) وعموما تتعتبر فاعلية الفينكريستين مضاداً للأورام أفضل من الفينبلاستين، ولكنه سام أكثر للعصب.

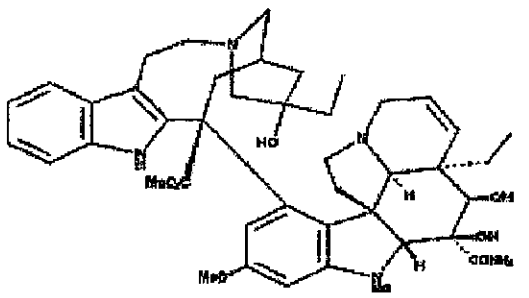
يعطى قلويد الفاينوريلبين-النصف اصطناعي مشتق من '8- نور فينبلاستين اللامائي- عن طريق الفم بسبب ذائبيته في الدهون وله نشاط واسع النطاق ضد الأورام، وبالذات على سرطان الثدي، وسرطان الخصية، وسرطان الرئة ذات الخلايا غير الصغيرة، وسرطان المبيض الظهاري. وتأثيره على الجهاز العصبي أقل من بقية قلويدات الونكة.

ويستعمل قلويد الفيندسين- نصف اصطناعي مشتق من الفينبلاستين- في معالجة ابيياض الدم الليمفاوي الحاد وسرطان الرئة، وسرطان الثدي، وابيضاض الدم المزمن نقوي المنشأ، وسرطان الشرج، والمستقيم.

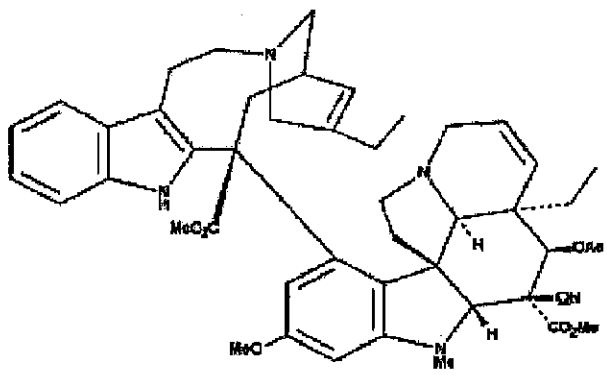
ويعتبر قلويد الفينفلوفين من الجيل الثالث من قلويدات الونكة. وهو نصف اصطناعي يحضر من قلويد الفاينوريلبين بإدخال ذرتي فلورين على ذرة الكربون-20'. وأعطى نتيجة مبشّرة خلال تجربته في المراحل السريرية المختلفة، وبالذات في معالجة سرطان المثانة المتقدم.



فينبلاستين R=Me
فينكريستين R=CHO



فيندسين



فاينوريلبين

-6 -

قلويدات مهماز الشيلم (الأرغوت)

نبذة تاريخية:

يعود تدوين تأثير مهماز الشيلم المسبب للهلس إلى الحضارات القديمة مثل الحضارة اليونانية, والحضارة الصينية, وكذلك تمت معرفته في الحضارات المصرية وحضارات بلاد الرافدين, مثل: الحضارة الأشورية, والسومرية. ووصف أبوقراط وأرسطو فوائده الطبية. ولعل أهم ما يميز المهماز تسببه في وفاة الآف الأشخاص وخصوصا في أوروبا.

وأول توثيق تاريخي يذكر وباء الأرغوتية كان في عام 944-945 للميلاد , عندما توفي 20,000 شخصا- تقريبا نصف سكان البلدة- من منطقة أكويتان الفرنسية نتيجة تأثير مهماز الشيلم. بعدها بخمسين عاما توفي 40,000 شخصا نتيجة تأثير النار المقدسة. يطلق على وباء التسمم بالأرغوت مصطلح الأرغوتيزم. واجتاح أوروبا منذ القرون الوسطى واندلع الأرغوتيزم في ألمانيا في الأعوام 1581 و 1587 و 1596. تعود هذه الوبائيات جزئيا إلى زراعة الشيلم- نوع من أنواع الشعير لا قشر له- بكميات كثيرة في العصور الوسطى واستهلاك طحين الشيلم الملوث بالمهماز من قبل السكان المحليين وبالذات الفقراء منهم. واتسم اندلاع وباء التسمم إلى نوعين من الأرغوتيزم, وهما:

- **النوع الأول ويدعى الأرغوتيزم المواتي:**

ويعرف عادة بالنار المقدسة أو النار الجهنمية, حيث اعتقد الأشخاص الذين أصابهم الوباء بأن هذه نار مقدسة أصابتهم نتيجة خطاياهم الدنيوية. وعرفت كذلك بنار القديس (أنطونيوس) الذي عرف عنه في القرون الوسطى بشفاعته للمعذبين لتخفيف الآلام الحارقة التي يشعر بها المصاب, وانتشرت المستشفيات التي تحمل أسم هذا القديس لمعالجة المصابين بالأرغوتيزم. انتشر هذا النوع في فرنسا وأهم أعراضه تضيق واضح في الأوعية الدموية المحيطة بالأطرف, وانتفاخ القدمين, واليدين, ويصاحب الانتفاخ ألم حارق عنيف- يشبه ألم الحرق بالنار- ويؤدي أخيرا إلى المواتي الجاف مما ينتج عنه فصل الأطراف عن الجسد تباعا وبداية من فصل القدم.

- **النوع الثاني ويدعى الأرغوتيزم الإختلاجي:**

انتشر هذا النوع في المانيا بشكل خاص, ويتسم بالهذيان, والهلس, وألم شديد عند ثني الأطراف, وتشنجات عضلية, واختلاجات واسهال حاد.

تتميز قلويدات مهمازالشيلم عن غيرها من القلويدات بأنها تؤخذ من الفطر الذي ينمو على نبات الشيلم أو الجاودار الذي كان يعتبر البديل الأول عن القمح في القارة الاوروبية. وينمو الفطر على جميع المحاصيل النجيلية, مثل: القمح, والشعير, والشوفان, والذرة, والسرغوم, والأرز, وغلب الأسم الشائع للفطر بالمهماز. ومصطلح المهماز مشتق من الكلمة الفرنسية (argot) وتعني مهماز, لأن شكل الفطر يشبه شكل المهماز حيث يبرز إلى الخارج كالقرن بلونه البني الغامق من بين ثنايا الشيلم الناضج, ويعرف في المناطق العربية أيضا بصدأ القمح.

حتى القرن الثامن عشر كان علماء النبات يعتقدون بأن المهماز عبارة عن شيلم مميز وذي نوعية خارقة غير عادية, وله نواة كبيرة, و بأنه جزء من نبات الشيلم . وفي عام 1764 استطاع العالم (فون مونشهاوسين) أن يتعرف إلى أن حقيقة المهماز عبارة عن فطر. حيث تم التعرف إلى طبيعتة وتم التوصل بأنه مرض يصيب محصول الشيلم.

وقد كان يعرف سابقاً في دساتير الأدوية بأنه يتكون من المتصلبة, السكلروتيوم, المجففة من المهماز *Claviceps purpurea* من عائلة الهايبوكريسي والذي ينمو على نبات الشيلم من العائلة النجيلية. وبما أن المستحضرات الغالينيكية للعقار الخام نادراً ما تستعمل الآن في الصيدلة، لذا تم حذفه من معظم دساتير الأدوية الطبية .

وتحضرقلويدات مهمازالشليم في الوقت الحاضر على مستوى تجاري من مصدرين هما : الطفيلي و الرمام العفن .

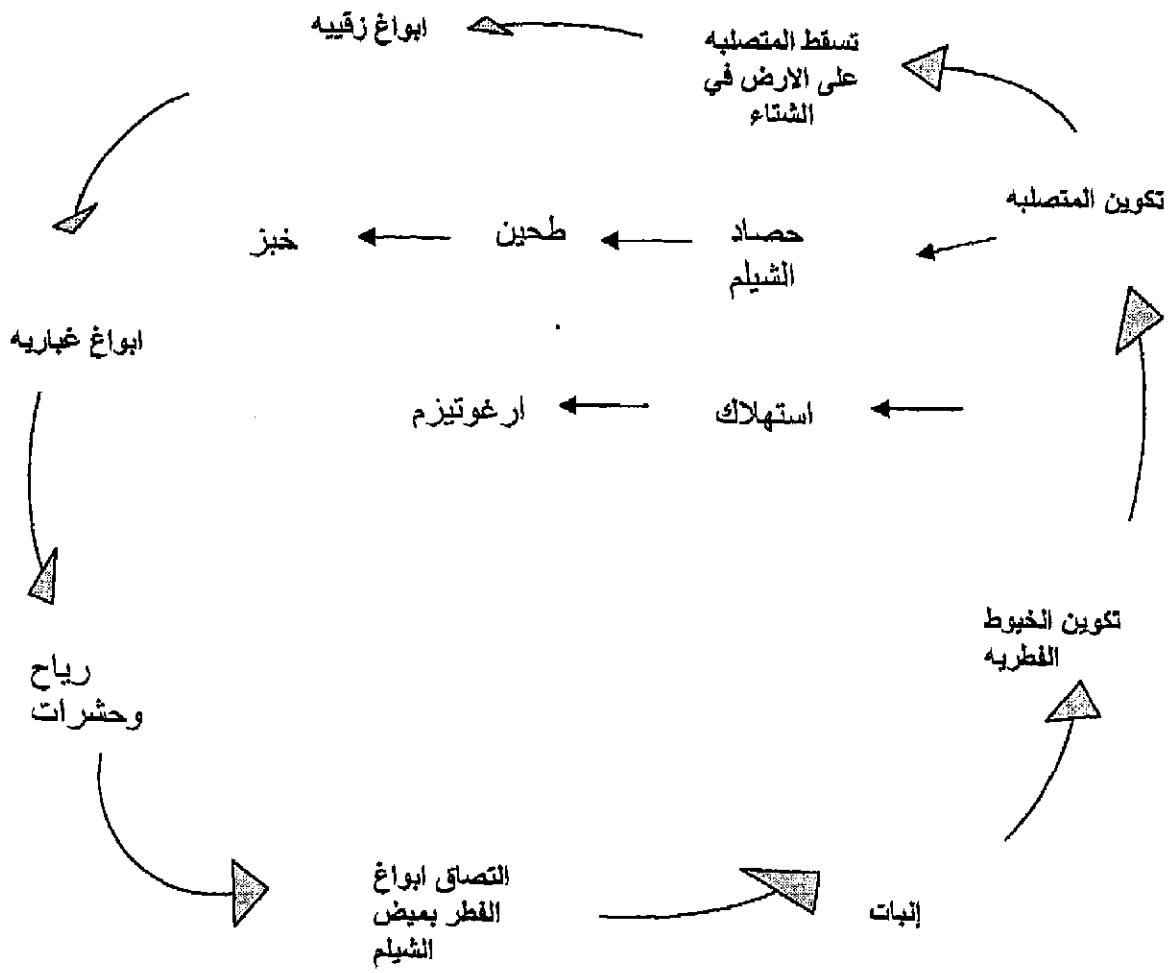
دورة حياة الفطر:

ومن الضروري بمكان معرفة بعض المعلومات عن دورة حياة طفيلي مهماز الشليم المعقدة لمعرفة الطرق المختلفة في تكوين قلويدات الأرغوت.

يوجد الفطر طُفيلياً في الطبيعة وتنتقل إحدى أبواغه في فصل الربيع لتلتصق في مبيض نبات الشيلم ، حيث ينبت ويكون خيوطاً فطرية تشق طريقها في أنسجة المضيف, نبات الشيلم. تتحور هذه الخيوط لتكون كتلاً من الأنسجة

تدعى بالحصيرة الفطرية والتي تحل محل المبيض. تكُّون أجزاء من هذه الخيوط الفطرية أبواغا لاجنسية تعرف بأبواغ غبيري. وتكون على شكل عالق بمحلول لزج سكري يعرف بالرحيق. الذي يفرز من الحصيرة الفطرية وهذا ما يجذب الحشرات إليها و التي تساعد على نقل الأبواغ إلى نباتات مضيفة أخرى لتعيد فيها العملية مرة ثانية. تدعى هذه المرحلة من نمو الكائن الحي للفطر بالمرحلة اللاجنسية .

أما في المرحلة الثانية من النمو فان الحصيرة الفطرية تحل محل المبيض تماما ثم تبدأ بالتصلب تدريجيا ، ويصبح لونها بنياً داكناً لتكّون جسماً هامداً يعرف بالمتصلبة. السكلروتيوم. وهذا بدوره يسقط على الارض بصورة طبيعية خلال الخريف. وفي الربيع تتكّون أبواغ جنسية- وتدعى أيضا الأبواغ الزقيّية- التي تعيد الدورة بكاملها. ويطلق عليها طور المرحلة الجنسية. كما هو مبين في شكل (36).



شكل (36): دورة حياة فطر الشيلم.

النمو الرمّي:

عند انبات أبواغ المهماز في وسط مُغذّ ملائم في المختبر- نمو رمّي- تتكون الخيوط الفطرية والتي بدورها تكون الحصيرة الفطرية والأبواغ الغبيرية فقط حيث ينتهي النمو عند هذه المرحلة. تتكون القلويدات المهمة طبيا في المراحل الأخيرة من تكوين المتصلبات. ويبدو واضحا صعوبة تكوينها بهذه الطريقة . إن طريقة تكوين المهماز رميّا يعود إلى ما نشر عام 1948 من قبل (ماتازو آبي) من شركة تاكيدا اليابانية. وفي عام 1960 تكونت مشتقات من حمض الليسيرجيك على نطاق واسع في مستنبت رمّي من قبل مجموعة تونولو في ايطاليا باستعمال الفطر الطفيلي *Claviceps paspali*.

مصادر قلويدات مهماز الشيلم:

المصدر الأول: المتصلبة المجففة من *Claviceps purpurea* الذي ينمو على نبات الشيلم بشكل خاص وعلى نباتات المحاصيل النجيلية بشكل عام. ويتفاوت عدد المهاميز وحجمها المنتجة على كل سنبلة من سنابل الحبوب ويحمل الشيلم عادة عددا كبيرا من المتصلبات بينما يحمل القمح عددا قليلا جدا.

والمصدر الثاني هو العفن: يتم تحضير القلويدات بهذه الطريقة من اختمار المرق الذي تنمو فيه رميّا الحصيرة الفطرية من سلالات منتخبه من الطفيلي *Claviceps paspali*.

إن نوعية وكمية القلويدات المحضرة من أي من المصدرين تتأثر بعوامل عديدة, وبصورة خاصة بنوع سلالة الميكروب المعني.

بدأ الإنتاج الصناعي لقلويدات الأرغوت عام 1918 عندما بدأ عندما سجل العالم (ارثر ستول) براءة إختراع في عزل ترتارات الأرغوتامين, والذي تم تسويقه من قبل شركة ساندوز السويسرية عام 1921. سيطرت شركة ساندوز على السوق العالمي في إنتاج قلويدات الأرغوت حتى الخميسنات من القرن الماضي عندما ظهر لها منافسان آخران. وفي وقتنا الحالي تهيمن شركة نوفارتيس- خليفة شركة ساندوز- على الإنتاج العالمي لقلويدات المهماز. ويقدر الإنتاج العالمي من 5000-8000 كغم من جميع الأرغوبيبتينات و 10,000-15,000 كغم من حمض الليسيرجيك. يتم الحصول على جزء كبير من هذا الإنتاج (60٪) من خلال الاختمار, والبقية من الزراعة الحقلية لنبات القمحيلم (Tritcale) , وهو نبات هجين ما بين الشيلم والقمح.

الاستعمالات الطبية:

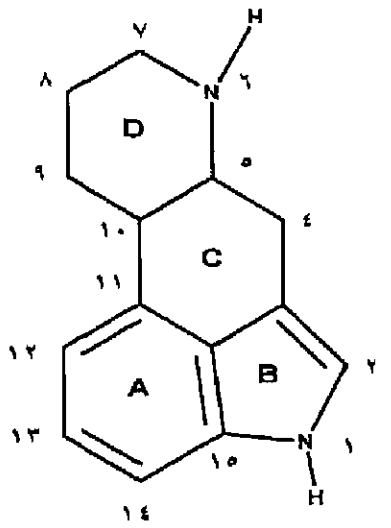
بدأ استعمال قلويدات مهماز الشيلم طبيا عام 1582 بجرعات قليلة من قبل القابلات لإحداث تقلصات رحمية قوية. ولقي استعمال مهماز الشيلم رواجا كبيرا في فرنسا, والمانيا, والولايات المتحدة باعتباره معجلاً للولادة. وفي المقابل ارتفع عدد وفيات الأطفال نتيجة تناول هذا العقار. وأوصي عام 1824 في استعمال مهماز الشيلم فقط للسيطرة على نزيف ما بعد الولادة.

كيمياء قلويدات مهماز الشيلم:

تنتمي قلويدات الأرغوت إلى نواة الإندول والذي ينحدر إنشاؤه الحيوي من الحمض الأميني التريبتوفان. وتعتبر هذه القلويدات أكبر مجموعة طبيعية ناتجة من مستقلبات فطرية. تم عزل أكثر من 80 قلويدا وغالبيتها من أنواع *Claviceps* (أكثر من 70 قلويدا). والبقية من فطريات أخرى. تتراوح نسبة القلويدات في المهماز ما بين 0.15-0.5٪ ويمكن تقسيمها إلى فئتين:

الفئة الأولى : القلويدات الذائبة في الماء . وهي مشتقات الكحول الأميني. وتشكل 20٪ من مجمل خليط القلويدات.

الفئة الثانية: القلويدات غير الذائبة في الماء. وهي مشتقات البيبتايد وتشكل 80٪ من مجموع القلويدات. وتشترك الفئتين بقاعدة واحدة ذات أربع حلقات تدعى الأرغولين.

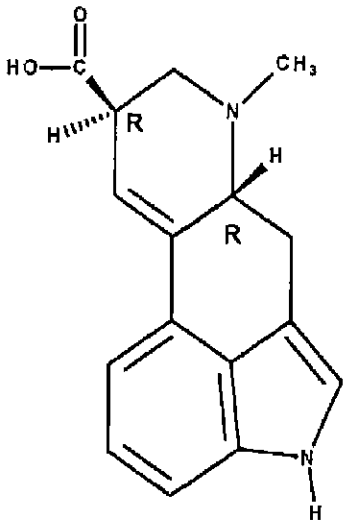


أرغولين

ويمكن تقسيم القلويدات إلى ثلاث مجموعات رئيسة: مجموعة الكالفينات. ومجموعة أميدات حمض الليسيرجيك. ومجموعة البيبتايدات. وتدعى أحيانا أرغوبيتيدات أو أرغوبيبتينات.

تحتوي قلويدات مهماز الشيلم على عدة مراكز يدوانية. والمركز C -5 دائما وابدا ثابت وغير متغير يدواني يميني. وهذا يعكس الإنشاء الحيوي لنواة الاندول لهذه القلويدات من الحمض الأميني ل- تريبتوفان (طليع حلقة الإندول).

جميع قلويدات الأرغوت المفيدة طبيا من مشتقات (+)- حمض الليسيرجيك ومشتقاته الأميدية والبيبتايدية ويدواني يميني في ذرة الكربون رقم 8.



(+)-حمض الليسيرجيك

قلويدات مجموعة الكلافينات:

تتميز هذه القلويدات بأنها مستبدلات 8,6- ثنائي مثيل الأيرغولين وتم عزل والتعرف على البنية الكيميائية لحوال 35 قلويدا. وهذه القلويدات ليست من مشتقات حمض الليسيرجيك وليس لها أية فاعلية دوائية. جميع أسماء القلويدات في هذه المجموعة تنتهي بالمقطع كلافين مثل أرغوكلافين واليموكلافين .

قلويدات مجموعة أميدات حمض الليسيرجيك:

تنتج أميدة مجموعة الكربوكسيل الموجودة على ذرة الكربون رقم 8 مجموعتين من المركبات. المجموعة الأولى وتتكون من أميدات بسيطة غير بيبتايدية وتقريبا عبارة سلاسل كربونية قصيرة. والمجموعة الثانية تتكون من أميدات بيبتايدية وتكون في العموم ثلاثية البيبتيدات. يحتوى المهماز الطري دائما على قلويدات ذات مفعول طبي قوي مشتقة من حمض الليسرجيك. وهي تتصف بكونها ذات دوران يساري أو يميني ضعيف. وتمتاز مشتقات أميدات حمض الليسيرجيك بأن لها فاعلية دوائية كقلويد الأرغونوفين ومشتقاته النصف اصطناعية. والتي لها كذلك خصائص طبية فاعلة.

تتغير شاكلة حمض الليسيرجيك نتيجة لوجود الكربون اليدواني رقم

8 من حمض الليسيرجيك مجاورا لمجموعة الكربونيل, ويحدث هذا التغير إما بفعل الحرارة أو بفعل تحفيزوسط قاعدي , وخصوصا بوجود مذيب عال القطبية, يولد وسيط متناظر مواكب من حمض (+)- ايزوليسيرجيك ومشتقاته, وكلها يمينية قوية في دورانها لمستوى الضوء المستقطب وغير ذات فائدة طبية.و يحتوي المهماز القديم ، أو المواد المستخلصة بطرق استخلاص غير صحيحة على كميات كبيرة من القلويدات المشتقة من حمض الايزوليسرجيك. إن كلا الحمضين الليسرجي والايزوليسرجي والقلويدات المشتقة منهما تتتحول بسهولة فيما بينها وتصل بسرعة إلى حالة توازن خاصة في وسط قاعدي.

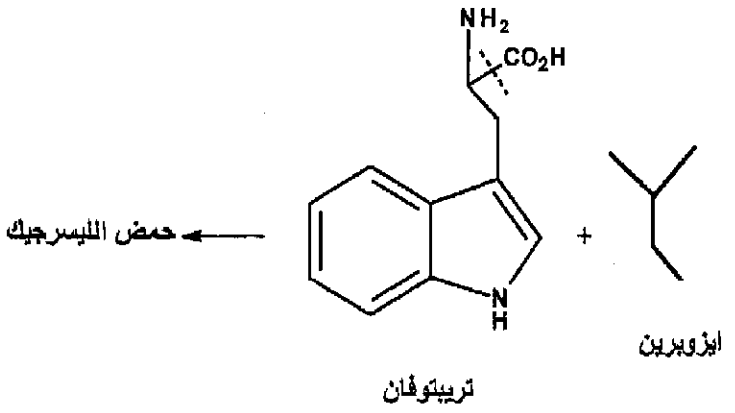
تكون مجموعة الأميد المتصلة بكربون رقم 8 في الوضع الإستوائي في جميع مشتقات حمض الليسيرجيك. بينما في مشتقات حمض الأيزوليسيرجيك- غير الفاعلة- تكون في الوضع المحوري. وجرت العادة بأن جميع مشتقات حمض الليسيرجيك تنتهي ب (ine-), بينما مشتقات حمض الايزوليسيرجيك تنتهي ب (inine-).على سبيل المثال أرغونوفين (Ergonovine) وأرغونوفينين (Ergonovinine).

قلويدات مجموعة البيبتايدات (الأرغوبيبتينات):

عادة ما تكون هذه القلويدات بيبتايدات رباعية- نتيجة إنشائها الحيوي- ويكون حمض الليسيرجيك العنصر الأول من سلسلة البيبتايد. وتتكون العناصر الثلاثة الأخرى من أحماض أمينية مختلفة وأهما: حمض ل- الانين وحمض ل- فينيل الانين و حمض ل- فالين وحمض ل- ليوسين وحمض ل- ايزوليوسين و حمض ل- برولين وكذلك حمض 2-امينو- بيوتيريك. على سبيل المثال يتالف قلويد الأرغوتامين يتكون من حمض (+)- ليسيرجيك و حمض ل- برولين.

الإنشاء الحيوي لقلويدات مهماز الشيلم:

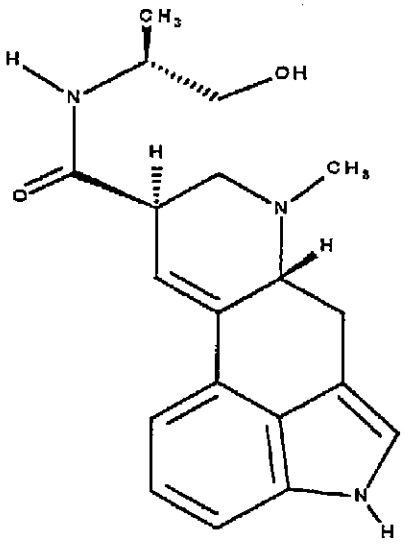
يشكّل حمض الليسيرجيك لبنة الأساس في الإنشاء الحيوي لجميع قلويدات مهماز الشيلم. ويعتبر الحمض الأميني التريبتوفان طليعاً رئيساً لتكوين حمض الليسيرجيك بتفاعله مع وحدة الأيزوبرين. كما هم مبين في شكل (37). يخضع حمض الليسيرجيك بعد ذلك لعدة تفاعلات, وحسب نوع القلويد المنتج كما ذكر سالفاً.



شكل (37): الإنشاء الحيوي لحمض الليسيرجيك.

قلويدات أميدات حمض الليسيرجيك ذات الفاعلية الطبية

الأرغونوفين (الأرغوميترين أو الأرغوياسين):



أرغونوفين

تم عـزل قلويـد الأرغونـوفين,$C_{19}H_{23}N_3O_2$ في أربعـة مختبرات مختلفـة

,تقريبا في نفس الفترة الزمنية، وسمي بأربعة أسماء مختلفة هي: الأرغوميترين، والأرغوتوسين، والأرغوستيرين، والأرغوباسين . شاعت أسماء قلويد الأرغوميترين والأرغوباسين في أوروبا ، بينما انتشر اسم الأرغونوفين في الولايات المتحدة. وقلويد الأرغونوفين عبارة عن مسحوق بلوري أبيض، أو مصفر اللون قليلاً، عديم الرائحة ، ويتأثر بالضوء، وسريع الذوبان بالماء، وأقل ذوبانا بالكحول، ويسوق على شكل ملح ماليات الأرغونوفين.

تم تحديد بنيته الكيمائية في عام 1935 ونتاج حلمهته كانت (+)- حمض الليسيرجيك و (+)-2- امينو بروبانول، وادخل إلى السوق الدوائي عام 1936. ويمكن الحصول عليه بثلاثة طرق: إما عزله من المهماز أو عزله من اختمار المرق أو تصنيعه مخبريا من تفاعل (+)- حمض الليسيرجيك مع (+)-2- امينو بروبانول.

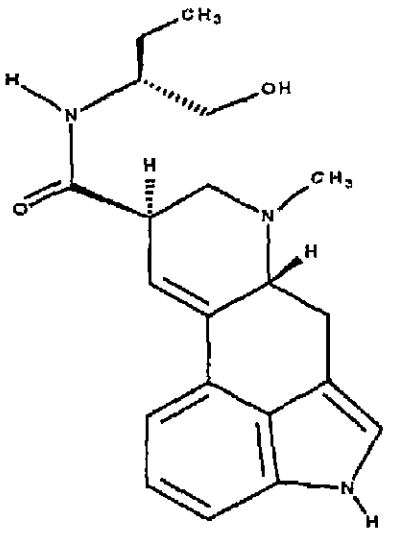
ويتميز قلويد الأرغونوفين بأنه له قدرة انتقائية متوسطة باعتباره ضاداً لمستقبل الفعل التريبتاميني في العضلات الملساء المختلفة، علما بأن له تاثيرا متوسطا شادا أوضادا على مستقبلات الفعل التريبتاميني في الجهاز العصبي المركزي وعلى الأوعية الدموية. قلويد الأرغونوفين له تأثير ضاد ضعيف على مستقبلات فعل الدوباميني وتأثير جزئي شاد على مستقبلات فعل الفا- الأدرينالييني. ولعل أكثر تأثيرا جليا لقلويد الأرغونوفين هو تحفيزه المباشر للمجموع العضلي الأملس للرحم. وتأثيره التحفيزي ناتجا عن تأثيره الشاد أو تأيره الشاد جزئيا على مستقبلات ($5\text{-}HT_2$).

الاستعمالات :

يستعمل في المعالجة، والوقاية من النزيف الآجل، أو الكثيف بسبب مضاعفات الإجهاض، و يستعمل لوقاية، ومعالجة النزيف ما بعد الولادة المسبّب عن وني الرحم . ولا يستعمل العقار محرّضاً للولادة ، بسبب تاثيره على جريان الدم المشيمي وتزويد الجنين بالأكسجين.

يعطى الأرغونوفين داخل العضلة أو داخل الوريد وعادة ما يعطى داخل الوريد في الحالات الطارئة فقط.

ميثيل الأرغونوفين:

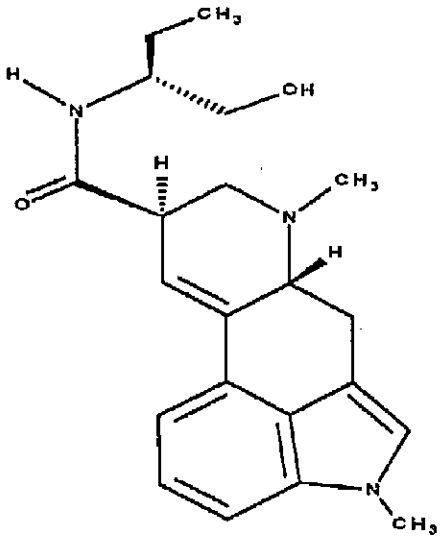


ميثيل أرغونوفين

لا يوجد قلويد ميثيل الأرغونوفين في الطبيعة ولكنه يحضر اصطناعيا من التفاعل ما بين (+)-حمض الليسيرجيك و ل- (+)- امينوبيتانول . وقد أدخل للاستعمال الطبي عام 1946. وهو عبارة عن مسحوق بلوري أبيض مسمر. وذوبانه في الماء قليل مقارنة مع الأرغونوفين. ويسوق على شكل ملح الماليات الذائبة في الماء. ويستخدم مثل الأرغونوفين.وغالبا في السيطرة على أو معالجة نزيف ما بعد الولادة المسبّب عن وني الرحم .

الميثيسيرجايد:

لا يوجد قلويد الميثيسيرجايد في الطبيعة ولكنه يحضر اصطناعيا من من (+)-حمض الليسيرجيك أو مثيلة الأرغونوفين باضافة مجموعة ميثيل إضافية متصلة بذرة النيتروجين رقم 1 . وقد أدخل للاستعمال الطبي عام 1960. ويسوق على شكل ملح الترترات الذائبة في الماء. يعتبر قلويد الميثيسيرجايد ضاداً قوياً للمستقبل ($5\text{-}HT_2$). و يفترض بأنه يثبت النقل العصبي في النظام الوعائي الثلاثي ويبطل تنامي الالتهاب العصبي.



ميثيسيرجايد

الاستعمالات :

يستعمل قلويد الميثيسيرجايد في الوقاية من الصداع الوعائي، ويبدو بأن المعالجة محصورة بالمرضى الذين يعانون من كثرة الاصابة، أو شدّتها، وعدم السيطرة على الصداع الوعائي، وعدم الاستجابة لعقاقير وقائية أخرى. لا يستعمل هذا العقار في حالات الصداع الحاد. ويسبب هذا العقار- عند استعماله لفترة طويلة- صفاقاً خلفياً، وجنبوياً رئوياً، وتليفاً شغافياً، عند نسبة ضئيلة من المرضى (0.02٪).

يعطى عقار الميثيسيرجايد عن طريق الفم على شكل أقراص (2 ملغم)، ولا يعطى بشكل متواصل لأكثر من ستة اشهر. ويجب تخفيف الجرعة قبل 4 أسابيع من وقف العقار. ويجب وقف العقار فورا عند الشعور بألم في الصدر، والشعور بالبرودة، أو ازرقاق الاطراف، وألم في الربلة.

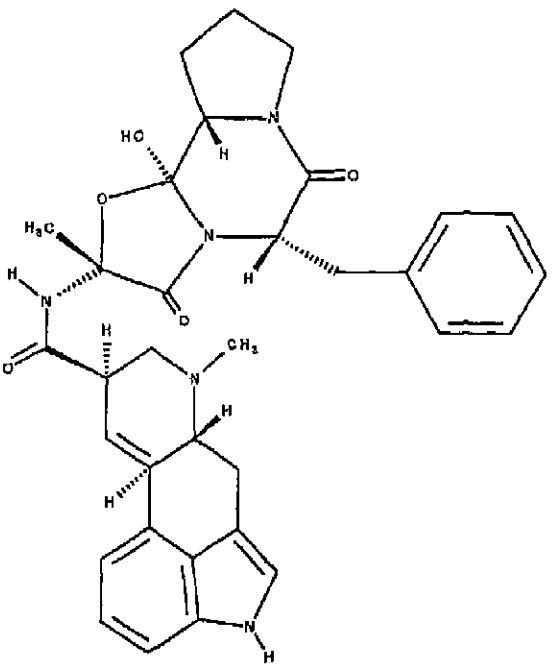
القلويدات البيبتيدية:

الأرغوتامين:

تم عزل وتسمية قلويد الأرغوتامين، $C_{33}H_{35}N_5O_5$ ، من قبل العالم (ستول) عام 1925 ولكن لم يتم التعرف إلى بنيته الكيميائية الصحيحة الا في عام 1951، وبعد عدة سنوات تم اصطناعه مخبريا من (+)- حمض الليسيرجيك والبيبتيدات المناسبة. وفي وقتنا الحاضر يتم الحصول عليه إما من مهماز الشيلم أو من اختمار المرق أو اصطناعيا. وهو عبارة عن بلورات عديمة اللون، قليل الذوبان

في الماء، وفي الكحول، ويسوق على شكل ملح الترتيرات الذائبة في الماء.

قلويد الأرغوتامين شاد جزيئا على مستقبلات الفعل التريبتاميني المختلفة ، بما في ذلك مستقبل السيروتنين ($5\text{-}HT_2$) وعلى مستقبلات الفا- الفعل الأدرينالييني المختلفة في الأوعية الدموية وفي العضلات الملساء المختلفة. وقلويد الأرغوتامين والقلويدات الشبيهة به لها فعل شاد قوي على مستقبلات (5- $HT_1B/1D$) ، كما في عقاقير التريبتان المضادة للشقيقة.



أرغوتامين

الاستعمالات:

يستعمل قلويد الأرغوتامين في الوقاية من الصدعات الوعائية مثل الشقيقة، (الصداع النصفي) والصداع النصفي المتغير، وألم الرأس الهيستاميني. يعتبر قلويد الأرغوتامين فعالا في معالجة نوبات الشقيقة المتوسطة، والوخيمة، ويعمل عل تضييق الأوعية الدموية داخل القحف، ويثبط تنامي الالتهاب العصبي في النظام الوعائي الثلاثي. يحدث كلا من التضيق الشرياني، والوريدي، عند تناول الجرعة العلاجية. وتكون الفاعلية العلاجية للأرغوتامين أفضل عند حدوث نوبة الشقيقة.

الأعراض الجانبية:

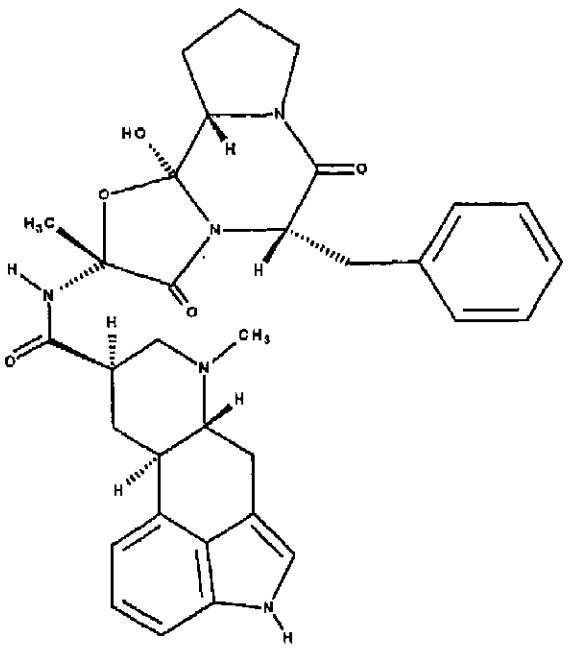
من أهم الأعراض الجانبية الغثيان، والتقيؤ، وضعف العضلات ووهن، ومذل، وضيق في الصدر، واسهال.

الجرعات:

تتوفر ترترات الأرغوتامين على شكل أقراص عن طريق الفم تحتوي على (1 ملغم) بالإضافة إلى 100 ملغم كافيين). وعلى أقراص تحت اللسان (2ملغم) وعلى لبوسات شرجية (2 ملغم بالإضافة إلى 100ملغم كافيين). يضاف الكافيين للإسراع في امتصاص العقار وكامناً للتسكين.

يعطى العقار عن طريق الفم بواقع(2ملغم) عند حدوث نوبة الشقيقة ومن ثم (1-2 ملغم) كل 30 دقيقة، حسب الحاجة، وبأعلى مستوى للجرعة 6 ملغم في اليوم أو (10ملغم) في الأسبوع. وفي حالة اللبوسات يعطى (1-2 ملغم) يتبعه (1-2 ملغم) كل ساعة ولا تتجاوز (4 ملغم) في اليوم أو (10 ملغم) في الأسبوع.

دايهايدروارغوتامين:



دايهايدروأرغوتامين

لا يوجد قلويد دايهايدروارغوتامين في مهماز الشيلم، وانما يحضر نصف اصطناعي إما بهدرجة الرابطة المزدوجة في ذرة الكربون رقم 9 من الأرغوتامين أو من دايهايدرو حمض الليسيرجيك مع البيبتيدات المناسبة. وأدخل

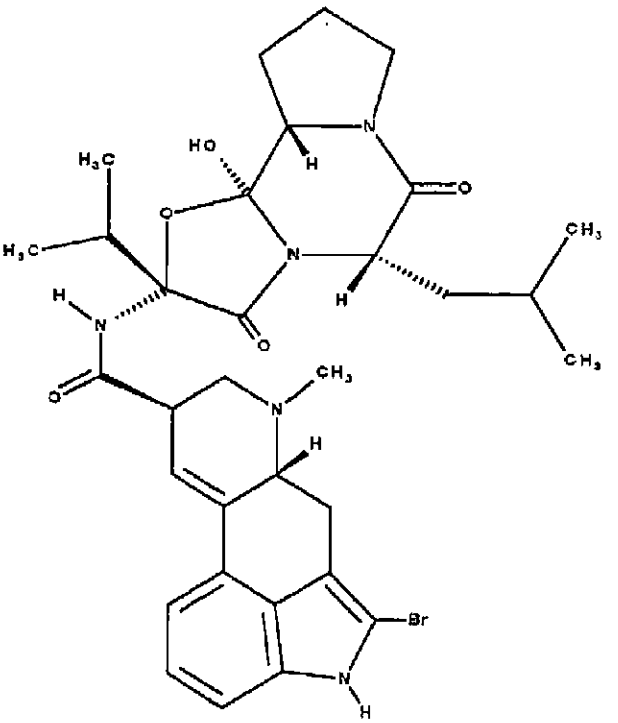
إلى السوق الدوائي في عام 1946. ويسوق على شكل ملح المسيلات. ويمتاز بقلة ذوبانه في الماء. ولذلك لا يعطى عن طريق الفم.

الاستعمالات:

يستعمل عقار الدايهايدروارغوتامين في معالجة أعراض الصداع النصفي الحادة. والنوبات الحادة للصداع العنقودي . وهو أكثر تأثيرا من العقار الأم. ويتقبله المريض أفضل.

يمتاز العقار بضعف امتصاصه من السبيل المعدي المعوي. ولهذا السبب يتوفر بأشكال صيدلانية مختلفة ليتم إيصاله من داخل الأنف. أو زرقا (داخل الوريد أو داخل العضلة أو تحت الجلد) (1ملغم) ويمكن أن يعاد بعد ساعة ولغاية (3 ملغم). وله نفس الأعراض الجانبية لعقار الأرغوتامين.

البروموكريبتين:



بروموكريبتين

لا يوجد قلويد البروموكريبتين في المهماز. وإنما يحضر نصف اصطناعي من القلويد البيبتايدي الطبيعي أرغوكريبتين بإضافة البرومين على كربون- الفا. ويسوق على شكل ملح المسيلات الذائبة في الماء. وأدخل إلى السوق الدوائي في عام 1975 . وتعتبر فترة زمنية طويلة مقارنة مع تسويق قلويدات المهماز الأخرى. ومن هنا

جاءت تسمية العقار" أرغوكريبتين" وكلمة كريبتين مأخوذة من الكلمة اليونانية "كريفتوس" أي المخفي . حيث يعتقد بأن بعض العلماء اخفوا هذا العقار ولم ير النور إلا متأخراً.

يمتلك قلويد الأرغوكريبتون خصائص تفاعلات ضادة ضعيفة مع مستقبلات الفعل التريبتاميني وفعل الفا- الأدرينالييني. والعقار فعال جدا وشاد لمستقبلات الدوبامين من خلال تنشيط بعض مستقبلات الدوبامين D_2 المركزية. يحفّز قلويد البروموكريبتين كلا من ما قبل وما بعد المقرات المشبكية, ويعزز من تحرير الدوبامين, ويثبط كذلك قبط الدوبامين.

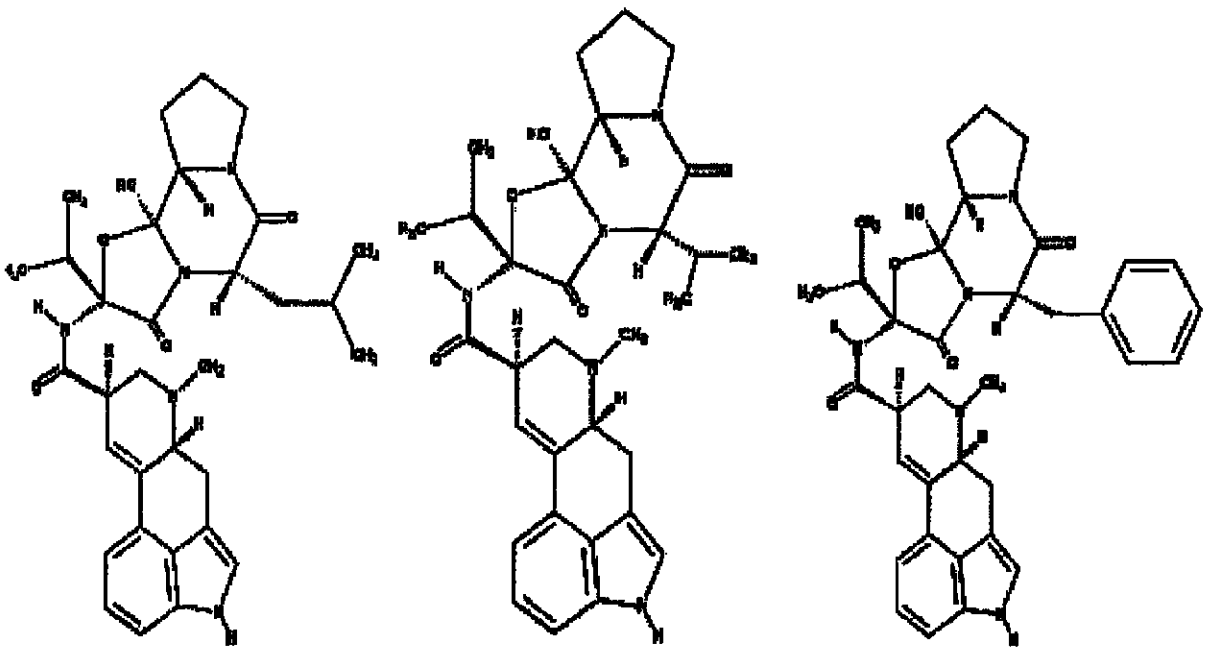
الاستعمالات:

يستعمل قلويد البروموكريبتين في معالجة فرط برولاكتين الدم والبرولاكتين النخامي. ويثبط اطلاق البرولاكتين بالتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين ما بعد المشبكي في المهاد. ويستعمل في معالجة ضخامة النهائيات, وكذلك مضاف إلى ل- دوبا لمعالجة مرض باركينسون, وبالذات عند المرضى الذين تكون استجابتهم لعقار ل- دوبا متردية, أو في المرضى الذين تكون استجابتهم لعقار ت- دوبا بطيئة أو محدودة.

تتمثل الأعراض الجانبية- وهي محصورة في الجرعة- في حالات غثيان, وانخفاض في ضغط الدم, وتركين, وأحلام زاهية, وتخليط, وهلس.

يعطى على شكل أقراص عن طريق الفم، بجرعة (2.5 ملغم).

قلويدات المهماز الدايهايدروجينية:



أرغوكريستين　　أرغوكريبتين　　أرغوكورنين

كان يعتقد بأن قلويد البيبتايد الأرغوتوكسين عبارة عن مركب مفرد، ولكن تبين بأنه خليط من ثلاثة قلويدات بيبتايدية متساوية النسب، هي: **الأرغوكريستين** (30-36.5٪) والأرغوكريبتين 30-36.5٪) والأرغوكورنين (30-36.5٪). تم عزل قلويد الأرغوكريستين عام 1937 من المهماز الأيبيري وفي عام 1943 تبين بأنه جزء من قلويد الأرغوتوكسين. وكلا القلويدين الأرغوكريبتين **والأرغوكورنين** اكتشفا بداية باعتبارهما جزءًا من خليط الأرغوتوكسين عام 1943. وفيما بعد تبين بأن قلويد الأرغوكريبتون عبارة عن خليط من الفا-أرغوكريبتين و بيتا- أرغوكريبتين بنسبة 1:2.5. جميع قلويدات الأرغوتوكسين تحتوي على حلقة ثلاثية البيبتايد تشترك فيما بينهما بحمضين أمينين (حمض الفالين وحمض البرولين) بينما البيبتايد الثالث يختلف من مركب إلى آخر. يهدرج الخليط بكميات متساوية من هذه القلويدات لإزالة الرابطة المزدوجة في ذرة الكربون -9 في نواة حمض الليسيرجيك لتعطي مزيجاً مماثلاً من الداهايدروارغوكريستين والداهايدروأرغوكريبتين والداهايدروأرغوكورنين.

الاستعمالات:

تستعمل مسيلات الداهايدروأرغوتوكسين- وتعرف عادة بمسيلات الأرغولويد- في المعالجة العرضية للخرف، وبالذات في كبار السن الذين تظهر

عليهم أعراض وعلامات انحطاط غامض في قدراتهم العقلية. وعادة ما يظهر تحسن في حالات الأشخاص الذين يعانون من الخرف الأولي, وخرف الزايمر, وخرف الشيخوخة. وآلية عمل العقار ليست معروفة بالضبط. والتوافر الحيوي للعقار يكون أفضل عندما يكون على شكل كبسولات سائلة من أن يكون على شكل أقراص صلبة. ويتوفر العقار بالأشكال الصيدلانية التالية:

- كبسولات سائلة تؤخذ عن طريق الفم (1ملغم).
- أقراص فموية (1ملغم).
- أقراص تحت اللسان (0.5 و 1 ملغم).
- محلول فموي (1ملغك لكل 1 مللتر). يظهر التحسن على المرضى بعد أربعة اسابيع من أخذ العقار ويستمر حتى ستة أشهر.

مشتقات الأرغوت المسببة للهلس:

دياثيل حمض الليسيرجيك (ل س د, LSD -25 أوLSD):

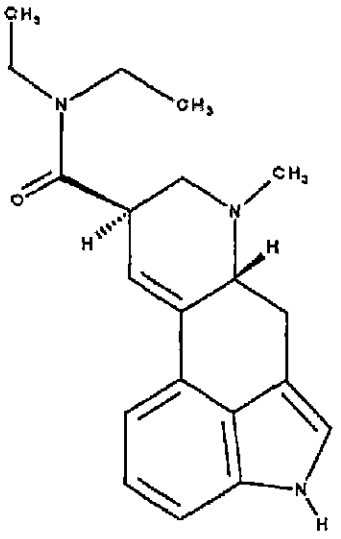
لا يوجد هذا العقار في الطبيعة, وتم تحضيره عام 1938 من قبل الدكتور (البيرت هوفمان) ضمن مشروع شركة ساندوز للبحث عن عقاقير معجلة للولادة. وتم اصطناعه من تفاعل (+)-حمض الليسيرجيك مع دياثيل امين وكان يحتل رقم 25 ضمن سلسلة المركبات التي تم تحضيرها. وأختبرت فاعليته الدوائية معجلاً للولادة وكانت النتائج منخفضة بالمقارنة مع قلويد الأرغونوفين. وتمشيا مع سياسة شركة ساندوز تم وقف اصطناع وتجربة عقار (ل س د). وفي عام 1943 أخذ الدكتور هوفمان على عاتقه اعادة اصطناعه,لاحساسه الغريب بأن (ل س د) عقار منعّش وكان اهتمامه فحص الفاعلية المنعّشة للعقار مقارنة مع عقار نيكيثامايد لما لهما من تشابه في تركيبهما الكيميائي. ويصف الدكتور هوفمان شعوره بعدما شعر به نتيجة تناوله كمية قليلة جدا من (ل س د). شعرت بدوار, وبحالة تشبه أحلام اليقظة, زاهية ذات ألوان صاخبة متداخلة مع بعضها . وعدم الإحساس بالوقت, وتتطاير الأشياء من حولي على شكل أمواج, وذات أبعاد مختلفة, وغير اعتيادية.

تأثير (ل س د):

من المعروف بأن عقار (ل س د) والمهلوسات الشبيهة به تتداخل مع مستقبلات المخ 5-HT لتنتج فعل شاد أو ضاد جزئيا على مستقبلات السيروتنين. وهذا يشمل كلا المستقبلات ما قبل المشبكي 5-HT_1A و 5-HT_1B - والمستقبلات ما بعد المشبكي 5-HT_2 . ومن الناحية النظرية يعزز عقار (ل س د) اطلاق الغلوتيمات في نهائيات المهادي القشري، وبالمحصلة يتكون تفارق ما بين التنواب الحسي والنتاج القشري. وبرهنت التجارب بأن (ل س د) يتفاعل مع مستقبلات 5-HT أخرى مثل المستقبلات المستنسخة والتي لم تعرف وظائفها بعد.

يعتبر عقار (ل س د) من أقوى العقاقير وأفضلها التي عرفت حتى الآن باستعمالها في مجال التحليل النفسي وله أهمية بالغة في تجارب الطب النفسي. ويعتبر من أكثر العقاقير المساء انتشارها.

تبلغ الجرعة المؤثرة منه في الإنسان عن طريق الفم (30-50 مكغم). ويبدأ مفعوله بعد 30-60 دقيقة من تناوله، وتستمر الذروة من 1-6 ساعات، وتتلاشى بعد 8-12 ساعة. ويباع عبر أشكال مختلفة مثل الأقراص، والحافظات، والسوائل. وتوضع قطرات منه على أوراق نشّافة تأخذ شكل الطابع البريدي وأشكال أخرى، وتوضع بالعادة على اللسان ليتم امتصاصها.

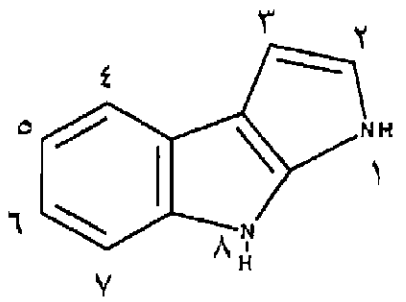


داياثيل حمض الليسيرجيك (ل س د)

-7 -

قلويدات نواة البايرواندول

تتكون نواة البايرواندول من قاعدة الإندول ملتحمة بها قاعدة البايرين.ويعتبر قلويد الفايسوستغمين النموذج الأمثل لهذه المجموعة.



بايرو أندول

فول كالابار أو لوبياء المحنة:

عبارة عن البذور المجففة الناضجة لنبات فايسوستيغما فينينوسوم *Physostigma venenosum* Balfour من العائلة القطانية. وهي نبتة متعرشة خشبية توجد على ضفاف الجداول في غرب أفريقيا وتحمل أزهارا شكلها يشبه شكل الفراشة, وله قرون يبلغ طولها حوالي 15 سم وتحتوي على 2-3 بذور. والبذرة مسطحة نوعا ما وكلوية الشكل يبلغ طولها 15-30 ملم وعرضها 10-15 ملم وسمكها 15 ملم وهي قاسية للغاية, وناعمة الملمس.

نبذة تاريخية:

تم تعرف العالم الغربي إلى فول كالابار- ويعرف ايضا بنبات الازيرين- من قبل الطبيب الانجليزي (وليام دانييل) الذي سافر في عام 1846 إلى منطقة (كالبار) القديمة والواقعة على دلتا نهر النيجر, بما يعرف حاليا بنيجيريا. ومما ذكره أستعمال فول كالابار في المحكمة لإدانة المتهم أو تبرئته. تطحن بذور نبتة فول الكالابار وتنقع بعد طحنها في الماء حتى يتكون سائل أبيض حليبي. يجب على كل سجين أن يشرب من هذه العصارة وأن يمشي من حوله حتى يأخذ السم مفعوله. إذا توفي السجين فهذا دليل على أنه مذنب. وإذا تقيأ وأفرغ المادة السامة

فهذا دليل على براءته.

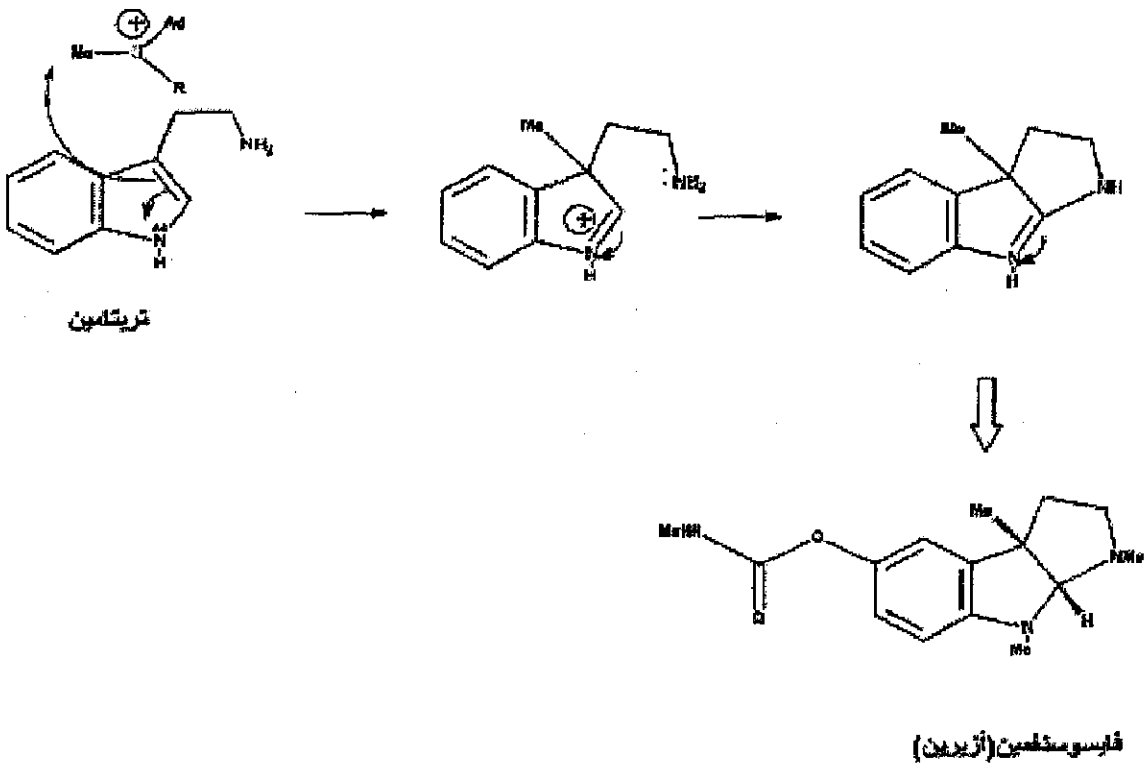
وقد لاحظ علماء التصنيف بأن ميسم الزهرة يحمل ملحقا صلبا غير عادي يشبه المثانة ولذلك تم تسمية الجنس *Physostigma* مشتق من الكلمة اليونانية physo وتعني مثانة, ومن كلمة stigma وتعني ميسماً. أما اسم النوع فهو مشتق من الكلمة اللاتينية venenum وتعني سماً. وتم عزل المادة الفعالة غير متبلورة بداية وتبن بأنها قلويدية وتم تسميتها بالإيزيرين وتم عزلها لاحقا عام 1864على شكل بلورات نقية وتم تسميتها بالفايسوستغمين. وأول استعمال للعقار كان في طب العيون قابضاً لحدقة العين وضاداً لفعل الأتروبين.

الفايسوستغمين (ايزيرين):

قلويد الفايسوستغمين , $C_{15}H_{21}N_3O_2$, عبارة عن بلورات بيضاء اللون وتتحول إلى اللون الأحمر, أو الزهري عند تعرضها للحرارة, أو الضوء, أو الهواء, أو المعادن الثقيلة. ومن الناحية الكيميائية يعتبر الفايسوستغمين من مشتقات اليوريثان (استر الكربامايت, $RO(CO)NHR'$). ويصنف قلويد الفايسوستغمين باعتباره مثبطاً عكوساً للكولينستيرايز مانعا التخريب الطبيعي للأستيل كولين, ويعززالنشاط الكوليني الفعل.

الإنشاء الحيوي لقلويد الفايسوستغمين:

يمكن إعتبار كربون-2 وكربون-3 في نواة الإندول أليف النواة. ولكن معظم التفاعلات في الإنشاء الحيوي تستخدم كربون-2. وهناك بعض الحالات يستثمر أليف النواة كربون- 3 في الإنشاء الحيوي لنواة البايرواندول ومنها ينحدر قلويد الفايسوستغمين. ويعتبر الحمض الأميني التريبتامين الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويد الفايسوستغمين. يبدأ الإنشاء الحيوي بمثيلة كربون- 3 من التريبتامين يتبعها تشكيل الحلقة والذي ينطوي على مهاجمة الأمين الأولي على أيون الإيمينيوم, يتبع ذلك إحلال المجموعات اللازمة لتكوين الفايسوستغمين كما هو موضح بشكل (38).



شكل (38): الإنشاء الحيوي لقلويد الفايسوستغمين.

الاستعمالات:

- يستعمل الفايسوستغمين ترياقاً في حالات التسمم بقلويدات التروبينات أو الشبيهة بها. ويعمل عكوساً مناهضاً للعقاقير المرخية للعضلات مثل قلويد التيوبوكيورارين.
- يستعمل الفايسوستغمين في معالجة ونى العضلات الملساء للسبيل المعوي، ومثانة البول. بعد خضوع المريض لجراحة البطن تكون حركة الأمعاء غالبا خاملة ولا يستطيع التبول. إن الفعل الكوليني للفايسوستغمين يحفز العضلات الملساء على العمل، ويبطل الخمول.
- يستعمل الفايسوستغمين في معالجة الزرق (غلوكوما). يزداد الضغط داخل المقلة، وإذا استمر الضغط وزاد ارتفاعه فإنه يؤدي إلى تخريب القرص البصري وبالتالي يودي إلى العمى الدائم. يوجد ثلاثة أنواع من الزرق: الأولي، والثانوي، والولادي. يفيد الفايسوستغمين في معالجة الزرق الأولي. ويمكن الزرق الأولي أن يكون ذا زاوية ضيقة (احتقان حاد) و ذا زاوية واسعة (بسيط مزمن). يستعمل الفايسوستغمين في معالجة الاحتقان الحاد ، وعادة الجراحة ضرورية

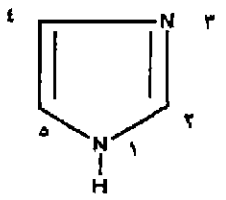
لمثل هذا النوع. يعطى على شكل ملح كبريتات الفايسوستغمين لمستحضرات المراهم العينية وملح ساليسيلات الفايسوستغمين لمستحضرات المحاليل العينية. وغالبا ما تم استبدال عقاقير أخرى بقلويد الفايسوستغمين. لها آلية عمل مختلفة مثل النيو ستيغمين، والبايلوكاربين، وحاصرات- بيتا، ومثبطات الأنهايدريز الكربوني، والبروستوغلاندينات، وشادات الفعل الأدرينالييني.

- ويستعمل في معالجة الوهن العضلي الوبيل. ويعتقد حاليا بأنه اضطراب منيع للذات حيث يهاجم جهاز المناعة ومستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية، ونتيجة لذلك عدم وصول الأستيل كولين إلى العضلات الإرادية.
- ويستعمل في معالجة رنح فريدرايخ، والرنح الوراثي ، وهو من الحالات العصبية النادرة . تعطى ساليسيلات الفايسوستغمين بالوريد، وعن طريق الفم.
- ويستعمل في معالجة الزايمر- والذي أصبح ليس من الأمراض النادرة- وبعض أعراضه ناتجة من عجز انتقال العصبونات الكولينية في الدماغ. وله نتائج ايجابية والعيب في استعماله هو قصر مدة فاعليته وللتغلب على هذه المعضلة تم تحضير إحدى مشتقاته (ريفاستيغمين) وله مفعول طويل الأمد. علما بأن جميع مشتقات الفايسوستغمين تحتوي على جزيء اليوريثان($RO(CO)NHR'$).
- ويستعمل في معالجة متلازمة غايلز دي لا توريت، وهي ناتجة عن حالة اضطرابات جينية، وتتميز بأعرض عجيبة مختلفة عن بعضها البعض، و منها التشنجات اللاإرادية في الوجه. ويعمل الفايسوستغمين على تقليل العُرَات الحركية.

-8 -

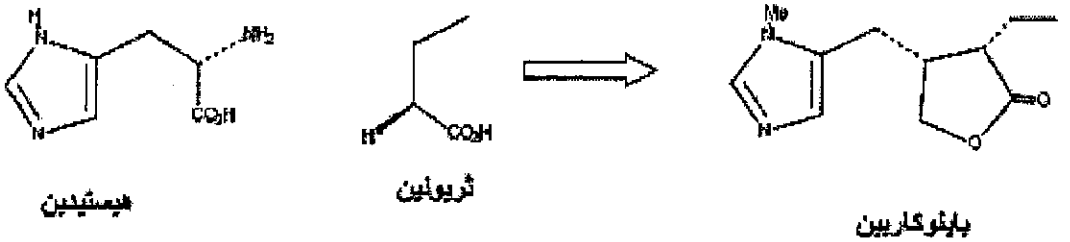
قلويدات نواة الايميدازول

إن حلقة الاميدازول أو الغليوزايلين هي النواه الاساسية في قلويد البايلوكاربين، وهو قلويد أحادي الحموضه وثلاثي القاعدة يحتوي على مجموعة لاكتونية بالاضافة إلى نواه الايميدازول.



ايميدازول

ولوضوح تشابه صيغته مع مركب الهيستيدين، فانه يعتقد بأن إنشائه الحيوي ينحدرمن الهيستيدين أو من مستقلبات مماثلة له، كما يبين شكل (39).



هيستيدين ثريونين بايلوكاربين

شكل (39): الإنشاء الحيوي لقلويد البايلوكاربين.

الجابوراندي:

يطلق اسم الجابوراندي على وريقات أنواع مختلفة من جنس الملبودة (بايلوكاربوس) .*Pilocarpus* spp من العائلة السذابية. وهو نبات شجيري يتراوح ارتفاعه ما بين 3- 7 أمتار. يوجد بشكل رئيس في أمريكا الجنوبية وبشكل أقل على امتداد جزر الهند الغربية، ووسط أمريكا. وأهم نوع هو المعروف بالجابوراندي البرازيلي

Pilocarpus microphllus Stapf ex Wardleworth المعروف بجابوراندي مرنهم، ويمثل نحو 90٪ من الورقة البرازيلية.

جابوراندي برينامبوكو. ويتكون من وريقات *P. jaborandi* Holmes أو من نبات جابوراندي الباراغواي *P. pennatifolius* Lem . ويوجد كذلك نوع آخر يدعى جابوراندي سيارا، *P.trachylophus Holmes* ووريقات هذا النوع أصغر من تلك *P. jaborandi* ،ويصدر من البرازيل من ولايتي سيرا ومرنهاو. ويمتاز النبات برائحة عطرة وهذا يعود بسبب إحتوائها على 0.5٪ زيوتاً طيارة مثل الليمونين، والبايلوكاربيدين، والبايلوكاربان.

وكلمة جابوراندي مأخوذة من لغة هنود التيوبي وتعني " ماذا يسبب اللعاب؟". وهذا يعود بأن العقار يسبب التعرق والتبول وسيلان اللعاب.

البايلوكاربين:

تم عزله قلويد البايلوكاربين، $C_{11}H_{16}N_2O_2$ ، عام 1875 . و تتراوح نسبة قلويد البايلوكاربين في وريقات الجابوراندي ما بين 0.5-1.0٪. وعند حفظ الاوراق- حتى في أحسن الظروف- تقل كمية القلويدات للنصف في مدة سنة واحدة وذلك لسرعة تلفها. أما الأوراق المحفوظة لمدة سنتين فإنها عملياً لا تنفع شيئاً.

الاستعمالات:

تستعمل أملاح البايلوكاربين (الهيدروكلوريد والنيترات) في طب العيون.

هيدروكلوريد البايلوكاربين عبارة عن بلورات شفافة عديمة اللون والرائحة ولها طعم مر. تذوب جيدا في الماء، والكحول، وأقل ذوبانا في الكلوروفورم، ولا تذوب في الإيثر.

نيترات البايلوكاربين عبارة عن بلورات ساطعة، و عديمة الرائحة، وله طعم مر، وسهلة الذوبان في الماء، وأقل ذوبانا في الكحول، ولا تذوب في الكلوروفورم والإيثر.

للبايلوكاربين فعل مناهض لفعل الأتروبين . فهو يؤدي إلى تضيق حدقة العين.

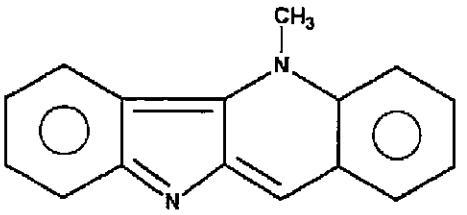
ويستخدم في معالجة الزرق (غلوكوما) وخاصة ذي الزاوية الواسعة (بسيط مزمن) سعيا في زيادة تروية العين وفي تفريج الضغط . ويمكن أن يستعمل في معالجة الزرق ذي الزاوية الضيقة (احتقان حاد) وعادة مع أدوية أخرى كولونية

الفعل.

وتكون المستحضرات العينية إما على شكل محلول عيني ويعطى 2-4 مرات يوميا. أو على شكل هلام عيني ويعطى مرة واحدة يوميا. وأجيز استعماله عام 1994 من قبل دائرة الغذاء والدواء الأمريكية عن طريق الفم في معالجة الأشخاص الذين يعانون من جفاف الفم نتيجة لتعرضهم للمعالجة الإشعاعية لسرطان الرأس والرقبة والتي تسبب تلف الغدد اللعابية وبجرعة تتروح ما بين 5-10 ملغم 3 مرات يوميا. وأجيز المستحضر الفموي عام 1998 في معالجة متلازمة سجورغين- وهو من أمراض المناعة الذاتية، ويسبب تلف الغدد اللعابية والدمعية- وبجرعة 5ملغم 4 مرات يوميا .

الكريبتوليباين:

يوجد قلويد الكريبتوليباين في جذور نبات كريبتوليبس سانغوينولينتا، *Crypytolepis sanguinolenta* (Lindl.) Schltr من العائلة الصقلابية. وهو نبات متسلق، ويستعمل في منطقة غرب افريقيا لمعالجة الملاريا. وهذا يعود لوجود قلويد الكريبتوليباين والذي أظهر نشاطا قويا في المختبر ضد المتصوّرة المنجلية بلازموديوم فالسيباروم *P. falciparum* .



كريبتوليباين

-9-

القلويدات الأوليّة

يطلق على هذا النوع من القلويدات اسم القلويدات الأوليّة، وذلك لأن ذرة النيتروجين تنحدر من حمض أميني، ولا تكون ضمن مركب متباين الحلقات، كما في القلويدات الحقيقية والزائفة.

المسكالين:

يعتبر قلويد المسكالين، $C_{11}H_{17}NO_3$، واحداً من عدة قلويدات رئيسة موجودة في نبات البايوت،

Lophophora wilimasaii (Lem. ex Salm-Dyck) J.M. Coult. من العائلة الصبارية. ويتكون البايوت من القمم الجافة من تاج الصبار، وتدعى أيضا الأزرارالجافة، وموطنه الأصلي شمال المكسيك، وجنوب غرب أمريكا. يستعمل هذا النبات من قبل الهنود الحمر في احتفالاتهم وطقوسهم الدينية. ومن أهم تأثيراته اضطراب الأعمال الإرادية الاعتيادية يصاحبها الهلس والجذل. وعند تناوله يعمل على توسع الحدقة العينية يصاحب ذلك تغير وتداخل في الألوان، وتكون زاهية، ومتوهجة، يتبعها تعتيم، ويشعر الشخص بنعاس مما يؤدي إلى النوم. وهذه التأثيرات ناتجة عن وجود قلويد المسكالين والذي يصنف ضمن العقاقير المهلسة.

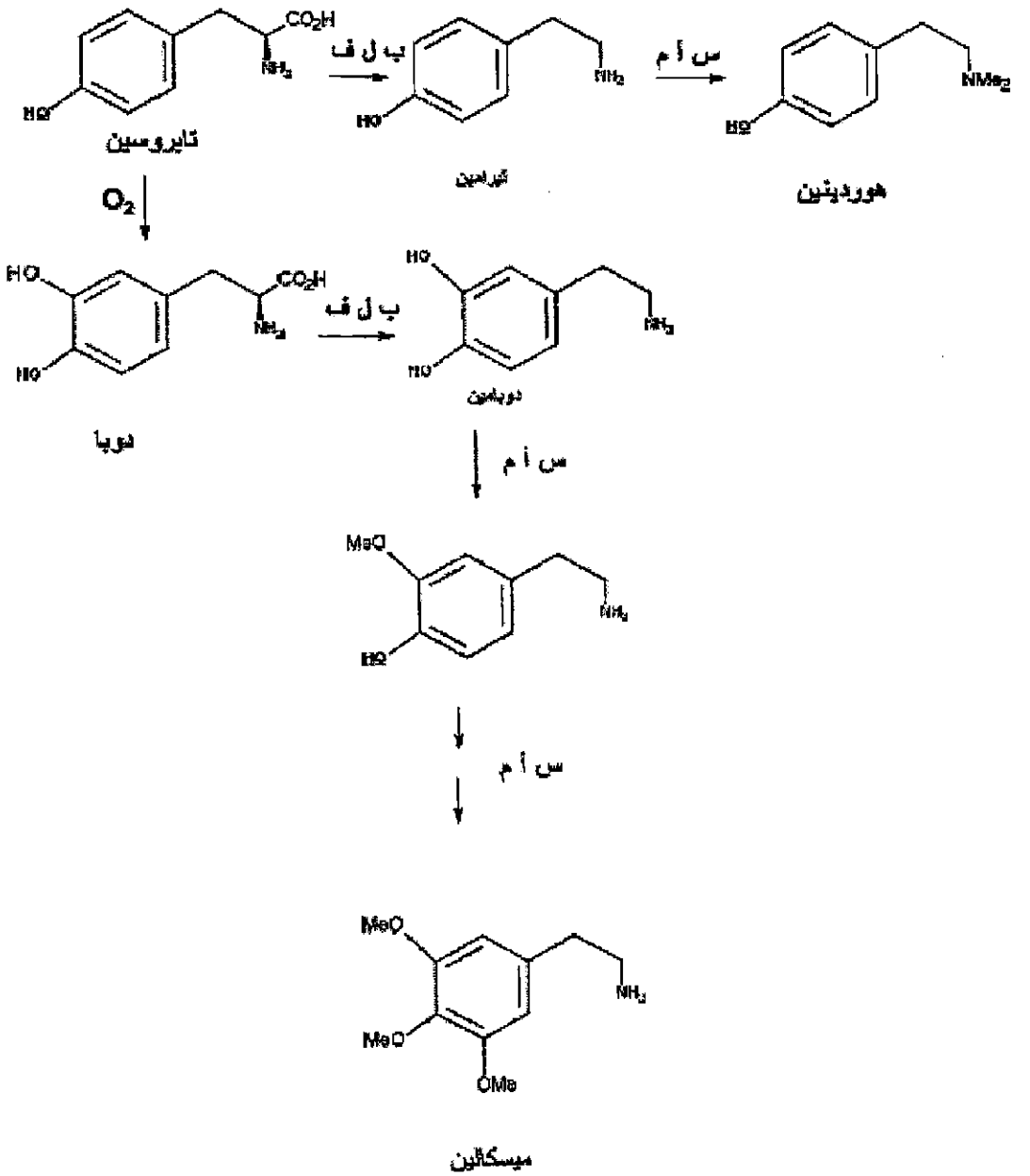
والتسمم بواسطة البايوت يختلف نوعا ما عن التسمم بواسطة قلويد الميسكالين ، بسبب احتواء البايوت على قلويدات أخرى غير المسكالين. فجرعة تتراوح ما بين 300-600 ملغم من المسكالين تحدث اثآر مهلوسة، بينما يحتاج إلى أكثر من 50 ضعف هذه الكمية من البايوت لإحداث نفس التاثير، ويمتد تأثير الميسكالين لمدة تتراوح ما بين 5-12 ساعة.

الإنشاء الحيوي لقلويدي الهوردينين والمسكالين:

يعتبر الحمض الأميني التايروسين الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويدي الهوردينين والمسكالين. يتحول التايروسين بداية إلى التيرامين ومن ثم يتكون قلويد الهوردينين.

بينما في الإنشاء الحيوي لقلويد المسكالين يتحول التيرامين إلى الدوبا ومن ثم إلى الدوبامين. يلي ذلك عدة تفاعلات تؤدي بالنهاية إلى تكوين قلويد

المسكالين، كما هو موضح في شكل (40).



شكل (40):الإنشاء الحيوي لقلويدي الهوردينين والمسكالين.

الهوردينين:

يوجد قلويد الهوردينين، $C_{10}H_{15}NO$ في نباتات عديدة أشهرها الشعير، *Hordeum spp.*، ومنه أشتق اسم القلويد. ويوجد أيضا في نبات صبار البايوت، وفي نبات البرتقال المر، وكذلك في الأعشاب البحرية مثل الألجا.

يشابه قلويد الهوردينين في تركيبه الكيميائي الحمض الأميني التيرامين، ويزيد عنه فقط بوجود مجموعتي المثيل على ذرة النيتروجين، ولهذا يتشاركان في كثير من الصفات البيولوجية، والتأثيرات على جسم الإنسان، والفاعلية الدوائية.

يعتبر قلويد الهوردينين منبهاً للجهاز العصبي المركزي ذا تأثير خفيف، وقصير المدى، ويسبب في تحرير النور ابينيفرين. ويعبر قلويد الهوردينين الحائل الدموي الدماغي ويثبط إنزيمات (MAO-B) في الجسم والدماغ، وفاعليته قصيرة الأمد. ولا يوجد استعمالات طبية، أو صيدلانية لقلويد الهوردينين، وهو واسع الانتشار، والاستعمال في كثير من المكملات الغذائية، وبالذات التي يروج لها بأنها تساعد على فقدان الوزن وبجرعة تبلغ 50-400 ملغم يوميا.

الكاثينون:

يوجد قلويد الكاثينون $C_9H_{11}NO$ ، في نبات القات من الأوراق الغضة *Catha edulis* (Vahl) Forssk. ex Endl. ، من العائلة القاتية. يعتبر القرن الإفريقي الموطن الأصلي لنبات القات، ويزرع على نطاق تجاري في الحبشة، وفي أجزاء من شرق وجنوب أفريقيا، واليمن، وجنوب الجزيرة العربية. وهناك عدد من أصناف القات يختلف محتواها من مادة قاتامين بين 0,1-0,5٪.

تحتوي الأوراق الجافة على 1.0٪ من (+)- نور الافيدرين الزائف. ولسنين عديدة كان يعتقد بأن هذا المركب مسؤول عن التأثير المنبه للنبات، حتى عام 1975 عندما تم عزل مركب (+)- كاثينون وتبين بأنه له خصائص منبهة للجهاز العصبي المركزي وإليه تعزى فاعلية القات. ومركب (+)- كاثينون يشبه مركب (+)- أمفيتامين من ناحية البنية الكيميائية وتأثيراته على الجهاز العصبي المركزي.

يستعمل القات بشكل واسع في الدول التي يزرع فيها على شكل تخزين ومضغ الأوراق الغضة داخل تجويف الفم. له تأثير منبه، ويخفف الاكتئاب،

والإحساس بالجوع، والإرهاق. لايوجد أي استعمال طبي أو صيدلاني لنبات القات أو لمركب الكاثينون.

الافيدرين:

يوجد قلويد الافيدرين، $C_{10}H_{15}NO$ في نبات الافيدرا *Ephedra* من العائلة الافيدرية . وموطنه الأصلي قرب ساحل البحر جنوب الصين. ويعود استعمال نبات الافيدرا في الطب الصيني إلى أكثر من خمسة الآف عام، ويعرف بالصين باسم (ما هوانق).

تم عزل مركب الافيدرين عام 1887 وبدأ استعماله في الطب الحديث عام 1923 عندما أكتشفت خصائصه العلاجية وذلك بسبب وجود القلويدات مثل الافيدرين والافيدرين الزائف.

تستعمل أنواع مختلفة من نباتت الإفيدرا من بينها النوع الصيني *Ephedra sinica* Stabf. و*E. equisetina* Bunge والأنواع الهندية والباكستانية *E. geradiana* Wall. Ex و *E. intermedia* و *E. major* وجميع هذه الأنواع تنتمي إلى العائلة الافيدرية.

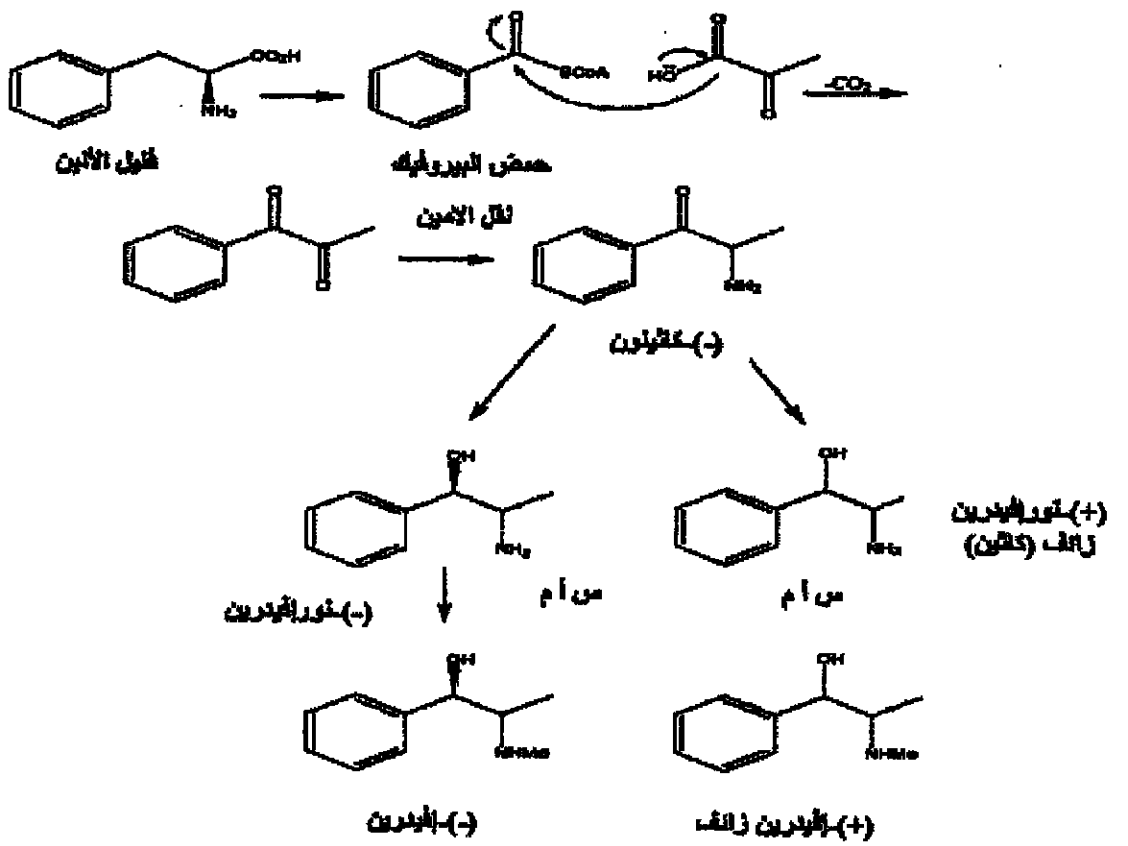
نبات الافيدرا ثنائي المسكن ويتألف العقار من الأجزاء العلوية للنبات ويتراوح طولها ما بين 25-200 سم، حسب النوع. وهي خشبية، ومتفرعة كثيرا عند القاعدة وأوراق الافيدرا صغيرة، وملتحمة عند القاعدة، وتكون عادة ملتفة حلزونيا من ورقتين، ومرتبة على الجذع بشكل متصالب. يتم جمع النبات في فصل الخريف حيث يحتوي على أعلى نسبة من القلويدات في هذا الفصل،وتتغير نسبة القلويدات حسب اختلاف فصول السنة. يحتوي نبات الافيدرا على حوالي 0.5-2.0٪ من القلويدات ويشكل قلويد الافيدرين ومصاوغاته على 30-90٪ ،وتبعا للنوع.

الإنشاء الحيوي لقلويدي الكاثينون والافيدرين:

الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويدي الكاثينون والافيدرين هو الحمض الأميني فينيل الانين والذي يتحول إلى حمض البيروفيك. يتبع ذلك ازالة مجموعة الكربوكسيل ونقل الأمين مكونا قلويد الكاثينون.

يخضع قلويد الكاثينون لعدة تفاعلات مشكلا مسارين رئيسين في عملية الإنشاء الحيوي. يتكون من المسار الأول قلويد (+)- نور افيدرين زائف (كاثين)، ومن ثم يتكون قلويد (+)- الافيدرين الزائف. والمسار الثاني يؤدي إلى

تكوين قلويد (-)- نور افيدرين ومن ثم تكوين قلويد الافيدرين، كما هو مبين في شكل (41).



شكل (41): الإنشاء الحيوي لقلويدي الكاثينون والافيدرين.

الاستعمالات:

يستعمل الافيدرين للتفريج من الربو، وحمّى القش، ومفعوله أطول من مفعول الأدرينالين، ومن حسناته بأنه يعطى عن طريق الفم، وليس زرقا. ويستعمل مضاداً للالتهابات ويعزى هذا المفعول إلى وجود مركب الأوكسازوليدون المتعلق بقلويد الافيدرين.

السيلوسين والسيلوسابين:

يوجد قلويدا السيلوسين والسيلوسابين في عدة أنواع من الفطر أشهرها فطر سايلوسايب مكسيكانا *Psilocybe mexicana* وفطرستروفاريا كوبينسيس *Stropharia cubensis* وهناك عدة أنواع من الفطر القريب لهذين الجنسين وليس من السهل التفريق بينهما. ويوجد فطر آخر يدعى أمانيتا موسكاريا *Amanita muscaria*، والذي يتميز عن بقية الأنواع بلون قلنسوته الحمراء مغطاة بحسفات بيضاء اللون، ويحتوي على قلويد الموسكامول المشتق من حمض الأيبوتينيك. يوضع الفطر في أوروبا في صحون مفتوحة لقتل الذباب، وربما يخدر الذباب بداية ويستطيع الذباب أن يطير بعد ذلك. ويمكن تمييزه بسهولة عن بقية الأنواع السامة الأخرى مثل فطر القلنسوة المميتة،أمانيتا فالويديس *A. phalloides*، و فطر الملاك المميت،أمانيتا اوكرياتا *A.ocreata* ، و فطر فهد الأمانيتا، أمانيتا بانثيرينا *A. pantherina*. وقلويد الموسكامول ليس له أي تأثير نفسي. وهذه الأنواع من الفطر لها قدسية خاصة في حضارات الإنكا والمايا والأزتيك في المكسيك ووسط وجنوب أمريكا، وتستعمل في الاحتفالات والطقوس الدينية عند هذه الشعوب وتساعدهم في الإتصال مع الآلهة ويدعى الفطر في معتقداتهم بلحم الآلهة.

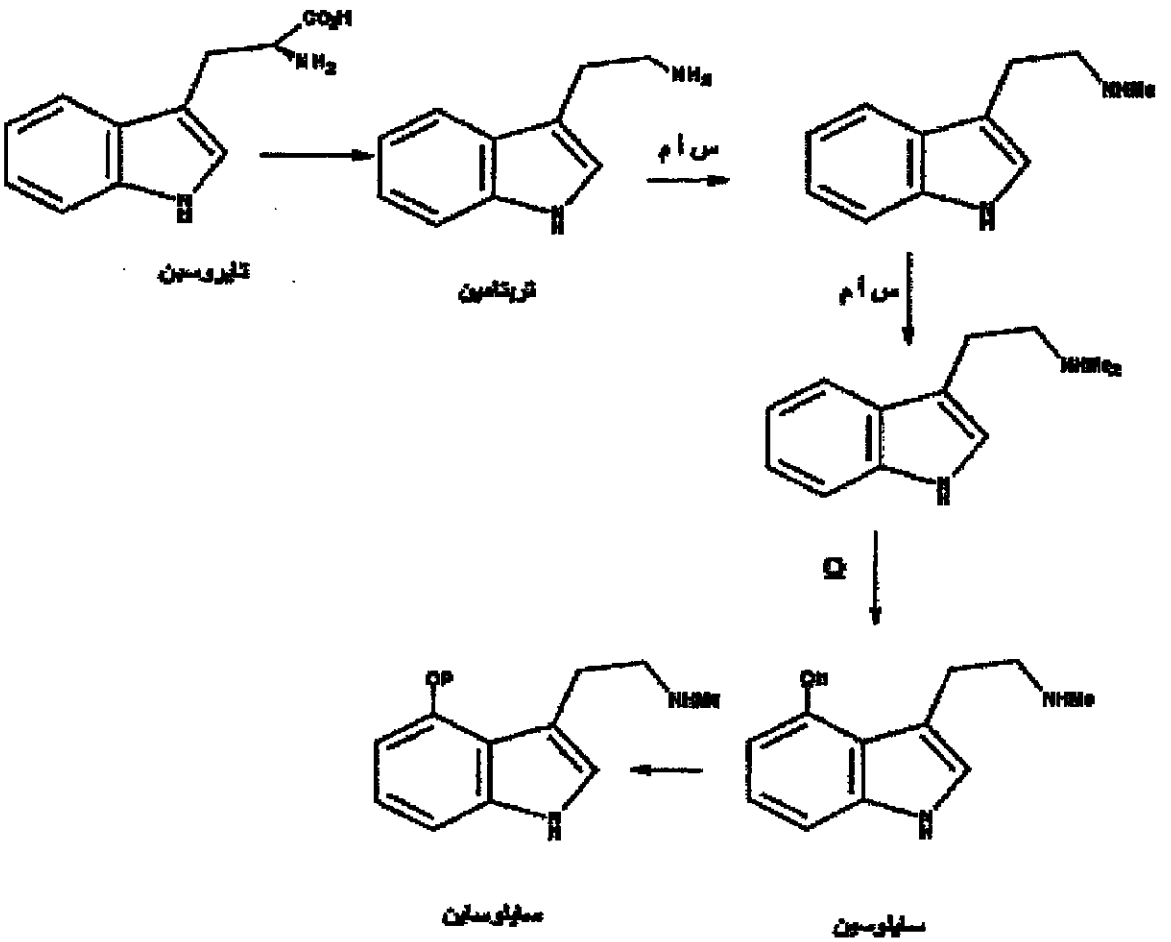
والتأثير النفسي للفطر يعزى لقلويدي السيلوسين والسيلوسابين وتم عزلهما من فطر سايلوساب مكسيكانا عام 1958 من قبل العالم السويسري الشهير (البيرت هوفمان). وتأثيرهما النفسي هو نفس تأثير قلويد المسكالين وعقار (ل س د) ولكن عموما تأثيرهما أضعف.

وتأثير الفطر كذلك له نفس تأثير نبات البايوت. قلويد السيلوسابين من القلويدات الطبيعية النادرة التي تحتوي على مجموعة الفسسفور، بينما قلويد السيلوسين لا يحتوي على هذه المجموعة وهو أقوى بعشر مرات من قلويد السيلوسابين، عند تناول قلويد السيلوسابين يتحول إلى قلويد السيلوسين في الجسم خلال ساعة. ويوجد قلويد السيلوسابين بنسبة تتراوح ما بين 0.2-0.4٪ في الفطر، بينما يوجد قلويد السيلوسين بكميات ضئيلة. تتراوح الجرعة المسببة للهلس لكلا القلويدين ما بين 4-8 ملغم- أو غرامين من مسحوق الفطر- وتستمر الفاعلية حتى 6 ساعات. ويعتقد بعض الباحثين بأن لويس كارول- مؤلف القصة

الشهيرة " اليس في بلاد العجائب"- كتب قصته تحت تأثير فطر أمانيتا موسكاريس. حيث تجلس اليس على قلنسوة الفطر المرقطة باللون الأحمر والأبيض.

الإنشاء الحيوي لقلويدي السيلوسين والسيلوسابين:

يعتبر الحمض الأميني التايروسين الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويدي السيلوسين والسيلوسابين. يخضع التايروسين إلى إزالة مجموعة الكربوكسيل مكونا التريبتامين. والذي بدوره يخضع لعدة تفاعلات مكونا قلويد السيلوسين. يتم بعد ذلك إزالة مجموعة الهيدروكسيل من قلويد السيلوسين واستبدالها بمجموعة الفوسفور مكونة قلويد السيلوسابين. كما هو موضح في شكل (42).



شكل (42):الإنشاء الحيوي لقلويدي السيلوسين والسيلوسابين.

الكولشيسين:

يوجد الكولشيسين في بذور نبات اللحلاح وبصيلاته *Colchicum autumnale* من العائلة الزنبقية. ويعرف أيضا باللحلاح الخريفي أو العصفر الخريفي أو زعفران المروج. اللحلاح نبات عشبي معمر له بصيلات أرضية، وأوراقه شريطية وردية اللون، بذوره مستديرة يتراوح قطرها ما بين 2- 3 ملم ذات سطح منقط عديمة الرائحة، طعمها مر غير مقبول. وتحتوي البذور على نسبة 0.6-1.2٪ من قلويد الكولشيسين. ويتم قطفها عند نضوجها في شهري تموز وآب.

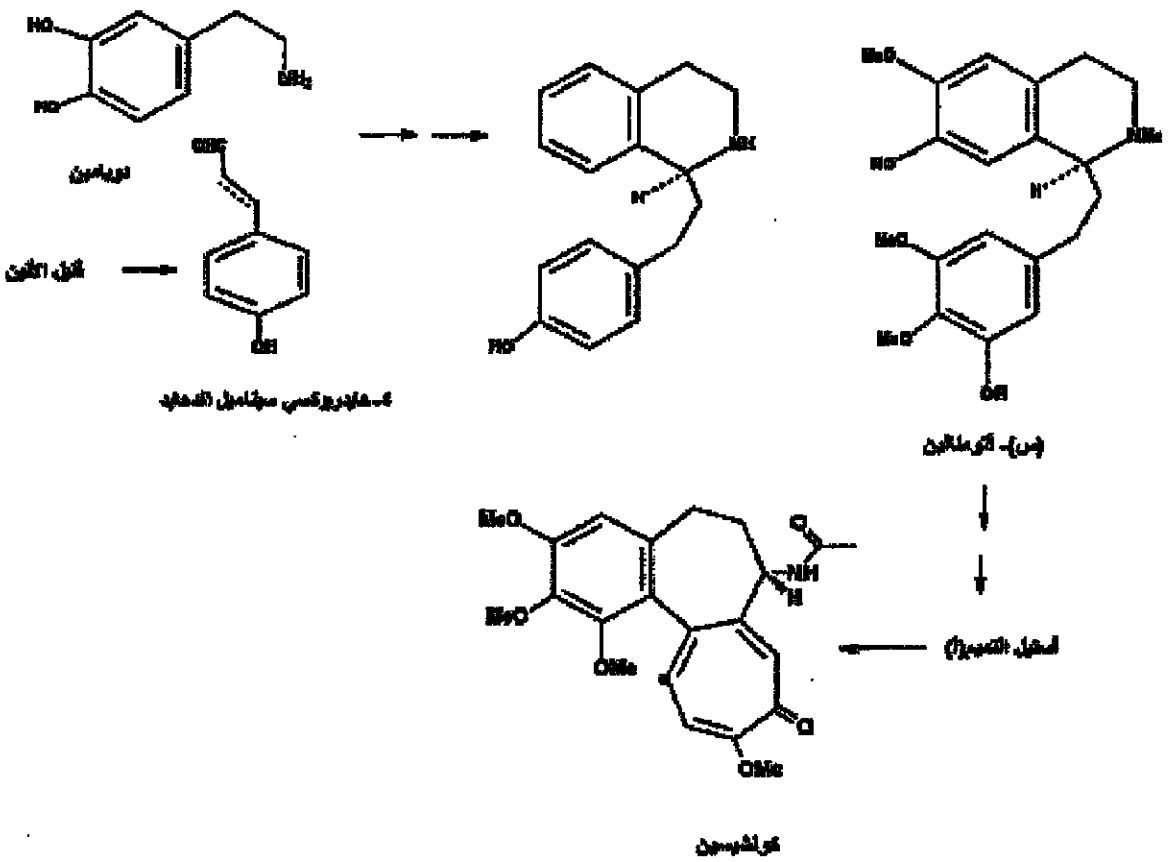
ويبلغ قطر البصيلات ما بين 2-3 سم وبسمك يبلغ ما بين 2-5 ملم وسطح القشرة الخارجية بني اللون، ومتجعد قليلاً، ومن الداخل أبيض اللون. يتم قطف البصيلات في شهر تموز وتحتوي على نسبة 0.6٪ من قلويد الكولشيسين.

يكثر االحلاح على سواحل دول البحر الأبيض المتوسط. وأشتق اسم الجنس *Colchicum* من اسم منطقة تدعى Colchis تقع على ساحل البحر الأسود. وأهم الدول المنتجة للعقار هي بولندا، وهولندا. وأوصت المخطوطات العربية باستعماله في معالجة النقرس.

قلويد الكولشيسين: قلويد الكولشيسين، $C_{22}H_{25}NO_6$ ، قلويد لا بلوري، أبيض اللون ضارب إلى الصفرة، ويغمق لونه عند تعرضه للضوء. وهو قاعدة ضعيفة سريع الذوبان في الماء، والكحول، والكلوروفورم، وقليل الذوبان في الإيثر. وتم فصله في عام 1820.

الإنشاء الحيوي لقلويد الكولشيسين:

يساهم في عملية الإنشاء الحيوي لقلويد الكولشيسين مركب الدوبامين و مركب 4- هيدروكسي سينناميل الديهايد، والمشتق من الحمض الأميني فينيل الانين. يلتحم الدوبامين مع 4- هيدروكسي سينناميل الديهايد ليكونا مركب (س)- اتومنالين، والذي يخضع لعدة سلاسل من التفاعلات تنتهي باضافة مجموعة استيل التميم(أ) مكونة قلويد الكولشيسين، كما هو مبين في شكل (43).



شكل (43): الإنشاء الحيوي لقلويد الكولشيسين.

الاستعمالات:

يعتبر الكولشيسين- بشكل عام- من الأدوية الآمنة. وكذلك يمكن وصفه لفترات طويلة. هناك بعض الأعراض الجانبية الخفيفة للكولشيسين نادراً ما تضطر المريض للتوقف عن العلاج بسببها. وهي تشمل ضعفاً عضلياً بسيطاً وحساً بخدر. وتتمثل في اليدين والقدمين وبالأخص عند كبار السن أو المرضى الذين لديهم مشكلات مرضية أخرى مثل أمراض الكبد. والكلى .

يستعمل قلويد الكولشيسين في معالجة النقرس. والعقار لا يصنف باعتباره مسكناً للألم رغم أنه يفرج الآم نوبات النقرس الحادة. والكولشيسين ليس عاملا مدرا لليوريك ولا يمنع من استفحال أعراض النقرس مكونا التهاب المفصل النقرسي.

الجرعات:

يؤخذ عن طريق الفم بجرعة أولية مقدارها 1.2 ملغم عند أول علامات وهج النقرس ويتبعها بساعة جرعة أخرى مقدارها 0.6 ملغم بعد ساعة. ويجب أن لا تتجاوز الكمية 1.8 ملغم في الساعة. وأن لا تتجاوز الكمية 10 ملغم على مدى ثلاثة أيام. وتكرر الجرعة بعد مرور ثلاثة أيام. يعطى زرقا بالوريد بجرعة 1- 2 ملغم وأن لا تتجاوز 4 ملغم في اليوم.

يستعمل قلويد الكولشيسين في معالجة حمى حوض البحر المتوسط. وهو عبارة عن اضطراب وراثي مجهول السبب. ويعتقد بأن سبب هذا المرض طفره موروثه في أحد الجينات MEFV-Gen . ويصيب هذا المرض سكان مناطق حوض البحر الأبيض المتوسط وبالأخص الأرمن. والعرب. واليهود الشرقيين.

الجرعات:

البالغين:

يؤخذ عن طريق الفم بجرعة مقدارها 1.2-2.4 ملغم يوميا إما مرة واحدة أو مقسمة إلى جرعتين.

الأطفال:

من 1- 6 سنوات: يؤخذ عن طريق الفم بجرعة مقدارها 0.3-1.8 ملغم يوميا إما مرة واحدة أو مقسمة إلى جرعتين.

من 6 -12 عاما: يؤخذ عن طريق الفم بجرعة مقدارها 0.9- 1.8 ملغم يوميا إما مرة واحدة أو مقسمة إلى جرعتين.

6 سنوات وأكبر: مثل جرعة البالغين.

يستعمل قلويد الكولشيسين في معالجة مرض (بهجت) أو داء (بهجت). وهو التهاب مناعي يصيب الأوعية الدموية . مسبباً تقرحات في الفم والأعضاء التناسلية تكون مصحوبة باصابات في العين. والمفاصل. والجلد. والجهاز الهضمي، ولا يعرف له سبب حقيقي حتى الآن. والكولشيسين مفيد جدا في الاصابات الجلدية. وغير مفيد في الاصابات العينية. يؤخذ عن طريق الفم بجرعة مقدارها 0.5-1.5 ملغم يوميا.

يستعمل قاويد الكولشيسين في الإنتاج الزراعي لمضاعفة الصبغيات (الكرموسومات) في الخلايا النباتية لانتاج الطفرات الصناعية المتميزة بغزارة

الانتاج, و تحسين الصفات سواء كانت أزهارا أو ثمارا لبعض النباتات الطبية, والاقتصادية.

يمتص الكولشسين بسهولة عند تناوله عن طريق الفم. وتدخل كميات كبيرة من العقار و مستقلباته السبيل المعوي في الصفراء, والإفرازات المعوية. يتركز بكميات كبيرة في الكلى, والكبد, والطحال. ولا يرتبط قلويد الكولشيسين بشدة بمصل البروتين ونتيجة لذلك يغادر العقار بسرعة مجرى الدم.

آلية عمل الكولشيسن:

إن آلية عمل الكولشيسن في معالجة النقرس غير معروفة تماما, ولكن من المحتمل أن تكون:

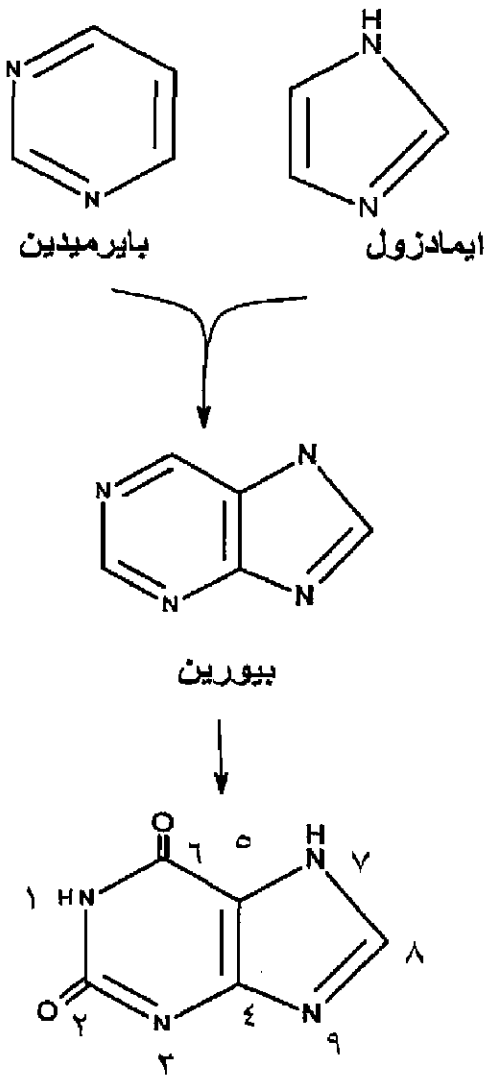
1- انخفاضاً في انتاج حمض اللاكتيك بواسطة الكريات البيضاء مما يسبب نقصاناً في ترسب حمض اليوريك.
2- انخفاضاً في الفطار الأشبي مما يسبب خفة الأعراض في استجابة الالتهابات.

-10 -

قلويدات الزانثينات

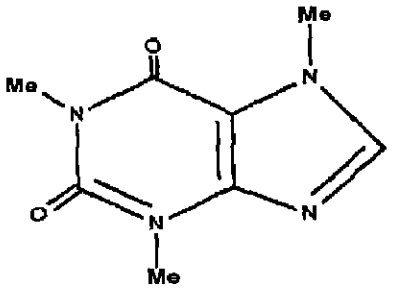
قلويدات نواة البيورين:

تنحدر نواة البيورينات من نواة حلقية غير متجانسة تتألف من حلقة البايميريدين السداسية ملتحمة مع حلقة الايميدازول الخماسية. تتعرض نواة البيورين الى الأكسدة على كربون-2 وكربون- مكونة قاعدة الزانثين، كما هو مبين في شكل (44).

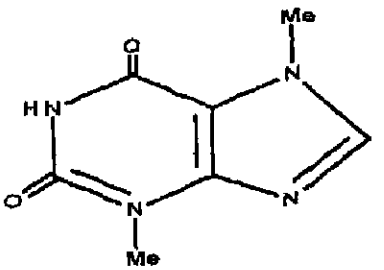


شكل (44): تكوين نواة البيورين وقاعدة الزانثين.

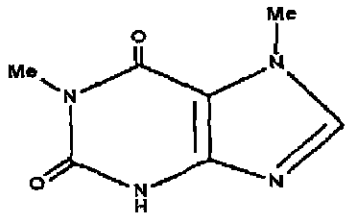
تساهم قاعدة البيورين في الفاعلات الحيوية للنباتات التي توجد فيها وفي إنشائها الحيوي . والقواعد ذات الفائدة الصيدلانية والتأثيرات الفسيولوجية والحيوية هي مشتقات البيورين وتحديدا 6,2- داي اكسي بيورين ويطلق عليها " الزانثينات". وهي الكافيين، والثيوفيللين، والثيوبرومين، وجميعا مشتقات مجموعة ميثيل الزانثين، حيث يحتوي الكافيين على ثلاث مجموعات من الميثيل، بينما الثيوفيللين، والثيوبرومين يحتويان على مجموعتين من الميثيل. ومن الناحية الدوائية، والعلاجية تؤثر المثيل زانثينات على الجهاز العصبي المركزي، وعلى الجهاز القلبي الوعائي، وعلى الجلد، وعلى الكلى، وتعمل مثبطات دايستيرايز الفوسفور.



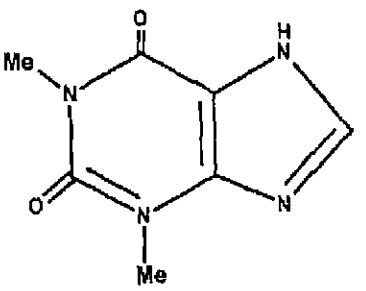
كافيين



ثيوبرومين



بارازانثين



ثيوفيللين

وفيما يلي أهم النباتات التي تحتوي على قلويدات الزانثينات:

بذور القهوة:

تتكون القهوة من البذور المجففة لنبات القهوة العربية، *Coffea arabica* L. من العائلة الفوية. تنمو شجيرة البن طبيعياً في المناخ الاستوائي الذي يكون حاراً رطباً في موسم النمو، وحاراً جافاً في موسم القطاف. وهي شجيرة دائمة الخضرة تنمو طبيعيا في الحبشة، واليمن ومنها امتدت زراعتها في المناطق الاستوائية في اندونيسيا، وسيريلانكا، وأمريكا الوسطى، والجنوبية، وخاصة

البرازيل، وكولمبيا. يبلغ ارتفاع شجرة البن ستة أمتار طولاً أو أكثر، لكنها تقلم كي لا ترتفع أكثر من نحو أربعة أمتار، وأزهارها بيضاء اللون، وثمراتها حمراء ويكون تلقيحها ذاتيا، تستكمل الشجرة نموها في ستة أعوام أو ثمانية. تحتوي بذور القهوة على 1-2٪ من الكافيين و 0.25٪ ترايجونولين و 5٪ مواد عفصية. وبذور القهوة الجافة عديمة الرائحة وتظهر رائحتها العطرية المميزة أثناء التحميص، وذلك بسبب وجود المادة الطيارة الكافيول.

نبذة تاريخية:

عرف أهل اليمن، ومكة، القهوة ومنها انتشرت إلى القاهرة، واسطنبول ثم بقية أرجاء العالم . ومع أن القهوة لم تكن معروفة عند العرب قبل القرن السابع الهجري- القرن الثالث عشر الميلادي- إلا أن كلمة (قهوة) كانت موجودة في اللسان العربي كاسم من أسماء الخمر، وقيل سميت بذلك لأنها تقهي أي تذهب بشهوة الطعام ومنها أشتق المصطلح قهم (فقدان الشهية، aneroxia).

أوراق الشاي:

يتكون الشاي من أوراق نبات كاميليا ساينينسيس وبراعمها *Camellia sinensis* (L.) Kuntze ,من العائلة الشاهية. ونبات الشاي عبارة عن شجيرات ذات أوراق دائمة الخضرة، ويزرع بكثرة في الصين، واليابان، والهند، وسيريلانكا. وهناك ثلاثة أنوع من الشاي:

الشاي الأخضر: ويتم تحضيره بتجفيف الأوراق الطرية في صحون من النحاس فوق حرارة معتدلة. وهذا النوع واسع الإنتشار في الصين، واليابان. عرفت الصين الشاي الأخضر أولا، ومنها انتقل إلى اليابان في عام 800 قبل الميلاد عندما عاد رهبان بوذا اليابانيون من الصين الذين ذهبوا إليها للدراسة وهم يحملون معهم الشاي الأخضر الذي استعملوه عشباً طبياً معتقدين بأن الشاي هو دواء إعجازي يحافظ على الصحة، وله قوة غير عادية في إطالة العمر.

الشاي الأسود: يحضر الشاي الأسود بتكديس أوراق الشاي الطرية ثم إخمارها وتجفيفها بعد ذلك بسرعة بواسطة الحرارة. عندما استعمر الإنجليز هذه المناطق وعرفوا الشاي، شحنوه بانتظام إلى بلادهم في سفن تبحر لفترات طويلة في جو حار ورطوبة شديدة. وتحولت أوراق الشاي الخضراء إلى اللون الأسود بفعل الأكسدة نتيجة الحرارة والرطوبة التي يتعرض لها أثناء الشحن، ومن هنا عرف

الشاي الأسود.

شاي اوولونق: يكثر استعمال هذا النوع من الشاي في الصين ويتم تحضيره بواسطة الإخمار الجزئي لأوراق الشاي وبراعمها وسويقاتها، حيث تتراوح نسبة الأكسدة ما بين 65-85٪. تكون نسبة الكافين في شاي الاولوونق أقل منها في أنواع الشاي الأخرى، بينما تكون نسبة المركبات متعددة اليفينولات أعلى منها. وهو الشاي المفضل عند لاعبي (الكونغ فو) ويستعمل غالبا في فقدان الوزن.

يحتوي الشاي عموما على نسبة 1-4٪ من الكافيين وكميات قليلة من الثيوفيللين والثيوبرومين. ويحتوي كذلك على حوالي 15٪ من حمض الغالوتينيك. ويعود تأثير الشاي المنبه إلى وجود الكافيين وخواصه القابضة لاحتوائه على المواد العفصية.

بذورالكولا:

تتكون الكولا من فلقات البذور المجففة لنبات الكولا نايتيدا *Cola nitida* (Vent.) Schott & endl. من العائلة البرازية. والكولا عبارة عن شجرة كبيرة تنمو طبيعيا في المناطق الإستوائية في غرب أفريقيا، وسريلانكا، واندونيسيا، والبرازيل، وجزر الهند الغربية، وبالذات في جامايكا.

تصل نسبة الكافين في بذور الكولا لغاية 3.5٪ وأقل من 1٪ ثيوبرومين. توجد أعلى نسبة لمركبات الزانثينات في البذور الطرية مرتبطة مع مادة عفصية تدعى كولا كاتيكين و يتجزأ هذا المركب المعقد أثناء التجفيف ليعطي الكافيين والثيوبرومين بصورة حرة مع تحوله من كولا كاتيكين عديم اللون إلى الكولا الحمراء البنية اللون .

وتعتبر بذور الكولا منبها بسبب احتوائها على الكافيين. وتدخل في تحضير كثير من المشروبات الغازية.

بذور الكاكاو:

شجرة الكاكاو، ثيوبروما كاكاو .*Theobroma cacao* L من العائلة الخبازية. وهي عبارة عن شجرة صغيرة معمرة دائمة الخضرة يبلغ ارتفاعها من 4-8 أمتار تنمو في المناطق الاستوائية من أمريكا الجنوبية منذ 4000 سنة قبل الميلاد موطنها الأصلي أمريكا الجنوبية. وتتميز شجرة الكاكاو بأوراقها العريضة، وتستخدم بذورها في صناعة الكاكاو، والشيكولاتة. تستخرج البذور

من الثمار الكبيرة، و في كل ثمرة يوجد على الأقل 30-50 بذرة صغيرة من بذور الكاكاو. تتميز ثمار شجرة الكاكاو عن غيرها من الثمار بأنها كتل مجتمعة وملتصقة مباشرة على جذع الشجرة أو على الأغصان المعمرة. وتسمية الجنس ثيوبروما وتعني "طعام الآلهة" مشتق من كلمتين، ثيو من الكلمة اليونانية (ثيوس) وتعني إله، وكلمة بروما وتعني طعام. ويمكن زراعتها في أي بلد استوائي، تتوفر فيه الرطوبة طيلة السنة، وتم زراعتها في غانا، وتستمر في الإنتاج حوالي 40 سنة.

عجينة الغوارانا:

تتكون الغوارانا من العجينة المجففة الناتجة من طحن بذور نبات باولينا كوبانا Kunth *Paullinia cupana* من العائلة السندسية. ونبات الغورانا عبارة عن شجيرة متسلقة تنمو في البرازيل، والأروغواي، وحوض الأمازون. كانت البذور تجمع من قبل السكان الأصليين، وتحمص على النار، ويخلط طحينها مع الماء، ويجفف على النار على شكل قوالب اسطوانية. تحتوي البذور على كافيين تتراوح نسبته ما بين 3.6-5.8٪. من المعروف بأن سكان تلك المناطق يستخدمون مجروش البذور علاجاً طبيعياً- على شكل مشروب- في حالات الاسهال، وعلاج الفتور العام، وتقليص الشعور بالجوع، وفي الآم المفاصل. كما تستخدم الغوارانا في معالجة إدمان الكحول، والصداع المصاحب للدورة الشهرية.

أوراق الماتيّه (شاي البارغواي، شاي الماتيّة) :

يتكون شاي الماتيّة من أوراق نبات اليكس بارغواينسيس *Illex paraguariensis* A. St.-Hil. ينمو شجر الماتيّة بريا في الجبال الجنوبية للبرازيل، وفي الباراغواي، والاورغواي، والارجنتين، وهي شجرة دائمة الخضرة يصل ارتفاعها إلى 18 مترا. أوراقها بيضاوية الشكل، ويتراوح طولها ما بين 10-12 سم، وحافتها مسنّنة تشبه أوراق الشاي. تقطع الفروع الصغيرة مع أوراقها بعناية ثم تعرض للشمس، وعند جفافها تضرب بالعصى حتى تنفصل الأوراق عن الفروع اليابسة، ثم تجفف الأوراق في أفران خاصة، وتنخّل بعد طحنها. تحتوي أوراق الماتيّة على الكافيين، وتتراوح نسبته ما بين 2.9-3.9٪، وتحتوي على مواد عفصية بنسبة 0,05٪. لون شاي الماتيّة أخضر ذو رائحة مقبولة، وطعمه مر قليلاً، وله خاصية منبهة، ومنعشة.

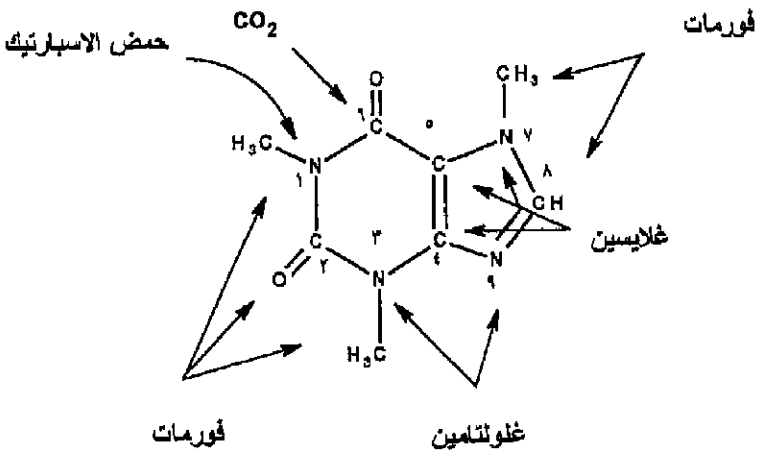
كافيين:

قلويد الكافيين، $C_8H_{10}N_4O_2$ ،عبارة عن مسحوق ثابت أبيض اللون، عديم الرائحة، ومر الطعم. ذوبانه في الماء قليل، ويذوب في الكلوروفورم، وبدرجة أقل في الكحول، والاسيتون وبدرجة أقل في الإيثر، والبنزين. يتوافق مع الأحماض والقواعد القوية.

الإنشاء الحيوي لقلويد للكافيين:

يمتاز الكافيين عن بقية القلويدات بأن لا يوجد حمض أميني طليعي رئيس واحد مسؤول عن إنشائه الحيوي. يكون الإنشاء الحيوي للكافيين في القهوة العربية من نفس المواد الأساسية التي تتكون منها قواعد البيورين في الأنظمة الحيوية الأخرى.

تنحدر ذرتا الكربون-2 و 8 من الفورمات أوأي مركب آخر من الممكن أن يعطي جزءً فعالا مؤلفا من كربون واحد مثل السيرين و الغلايسين و الفورمالدهايد والميثانول والميثايونين، وتعتبر جميعها مصدراً لمجموعات المثيل المتصلة بذرات النيتروجين. وذرة الكربون- 6 منحدرة من ثاني أكسيد الكربون، بينما ذرتا الكربون-4 و 5 بالإضافة إلى ذرة النيتروجين التي في الموضع 7، جميعها تنحدر من الغلايسين. تنحدر ذرة النيتروجين في الموضع 1 من حمض الأسبارتيك بينما تنحدر ذرتا النيتروجين في المواضع 3 و 9 من النيتروجين الأميدي للغلوتامين، كما هو مبين في شكل (45).



شكل (45): الإنشاء الحيوي لقلويد للكافيين.

آلية عمل الكافيين:

يعبر الكافيين الحائل الدموي الدماغي بسهولة. وعندما يستقر في الدماغ يعمل بشكل رئيس كضاد غير انتقائي لمستقبلات الأدينوزين. ونظرا للتشابه ما بين البنية الكيميائية للكافيين والأدينوزين فغالبا ما يرتبط الكافيين على أسطح خلايا مستقبلات الأدينوزين دون تفعيلها. وبالمحصلة يعتبر الكافيين مثبطاً منافساً للأدينوزين. وتعود بعض الفاعليات الثانوية للكافيين إلى:

- الكافيين مثبط منافس غير انتقائي للفوسفوداياستيرايز حيث يعمل على زيادة حلقة أحادي فوسفات الأدينوزين داخل الخلايا. وينشط بروتين كاينار(أ) ويثبط اصطناع الليكوترايين ويقلل من الالتهابات. والمناعة.
  يضاف الكافيين إلى الأغار. وسيط لنمو الجراثيم. حيث يمنع جزئيا نمو *Saccharomyces cerevisiae* , وذلك بتثبيط حلقة أحادي فوسفات الأدينوزين.
- يعمل الكافيين ضاد غير انتقائي لمستقبلات الأدينوزين.
- يوجد تشابه- إلى حد ما- ما بين البنية الكيميائية لقلويد الستريكنين والكافيين- ولكن الكافيين أقل قدرة منه- ويعمل ضاداً منافساً على مستقبلات غلايسين الأيونات المنحازة.

والكافيين هو المركب الوحيد. من بين الزانثينات المختلفة. الذي له تأثير مركزي. يعمل بداية على القشرة المخية ويحفز الوظائف النفسية. والحسية.

الاستعمالات:

يستعمل الكافيين غالبا مع عقاقير مسكنة. ومضادات الهيستامين. حيث يساهم في سرعة امتصاصها. وزيادة فاعليتها العلاجية. ويستعمل كذلك في معالجة انقطاع النفس عند الأطفال حديثي الولادة.

استقلاب الكافيين:

يستقلب الكافيين في الكبد بواسطة إنزيم أوكسيدايز سايتوكروم (P450) إلى ثلاثة مستقلبات:

1- بارازانثين (84٪): وهو مسؤول عن تحلل الشحم والذي يحرر الغليسيرول والأحماض الدهنية في الدم. وتستعمل مصدر وقود بواسطة العضلات.

ويمكن استعماله في الصناعة التجميلية- نظرا لخاصيتة في تحلل الشحم- في السيطرة على السيللولايت.

2- ثيوبرومين (12٪).

3- ثيوفيللين (4٪).

وتستقلب هذه المستقلبات مرة أخرى، وتطرح مع البول.

العمر النصفي للكافيين:

توجد عدة عوامل تؤثر على العمر النصفي للكافيين، مثل السن وسلامة الكبد والحمل، والأدوية التي يأخذها المريض ومستوى الإنزيمات في الكبد التي يحتاجها الكافيين. يبلغ العمر النصفي للكافيين عند البالغين الأصحاء 4.9 ساعة ويزداد عند النساء اللواتي يتناولن موانع الحمل، ويكون ما بين 5-10 ساعات. ويبلغ عند النساء الحوامل 9-11 ساعة. يتراكم الكافيين عند الأشخاص الذين يعانون من أمراض في الكبد، ويصل العمر النصفي إلى 96 ساعة. ويكون العمر النصفي عند الأطفال واليافعين أعلى منها عند البالغين، ويبلغ عند حديثي الولادة 30 ساعة. ويقلل التدخين من العمر النصفي للكافيين.

ثيوفيللين:

قلويد الثيوفيللين، $C_7H_8N_4O_2$ ، عبارة عن مسحوق أبيض اللون، عديم الرائحة، ومر الطعم. قليل الذوبان في الماء والكحول، واكثر ذوبانا في محلول الأمونيا.

خصائص قلويد الثيوفيللين:

يمتلك الثيوفيللين فعلي تمدد في المسالك الهوائية في المرضى الذين يعانون من الربو القصبي العكوس. حيث يعمل على ارتخاء العضلات الملساء (توسيع القصبات) و كبت استجابة المسالك الهوائية للمحفز (فاعلية وقائية لا توسيع القصبات).

يرخي الثيوفيللين المسالك الهوائية للقصبات والأوعية الدموية الرئوية، ويقلل استجابة المسالك الهوائية للهيستامين والأدينوزين والمستأرج.

يثبط الثيوفيللين تنافسيا النوع الثالث والنوع الربع من إنزيم الفسفودايستيرايز والمسؤول عن تحطيم دورة أحادي فوسفلت الأدينوزين في خلايا

العضلات الملساء ونتيجة لذلك تتوسع القصبات. ويرتبط الثيوفيللين مع مستقبل الأدونيزين A_2B ويحصر الأدونيزين وسيط المضيق القصبي. وفي حالات الالتهابات ينشط الثيوفيللين الدياستيلاز (منزوع الأستيلاز) الهيستون ليمنع انتساخ الجينات الإلتهابية اللازمة لأستلة الهيستونات لبدء الانتساخ.

يمتص الثيوفيللين سريعا وكاملا عند اعطائه على شكل محلول عن طريق الفم أو تحرير مباشر في الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة.

يستقلب الثيوفيللين عن طريق الكبد إلى عدة مركبات، وأهمها من الناحية العلاجية الكافيين و 3-مثيل زانثين.

ثيوبرومين:

قلويد الثيوبرومين، $C_7H_8N_4O_2$. عبارة عن مسحوق أبيض اللون يميل إلى الصفرة، عديم الرائحة، ومر الطعم، قليل الذوبان في الماء، والكحول، ولا يذوب في الكلوروفورم، والإيثر، والبنزين. وله خصائص قاعدية، وحامضية ضعيفة.

خصائص قلويد الثيوبرومين:

ينبه الثيوبرومين النخاعي والمبهمي والمحرك الوعائي ومراكز التنفس ومن ثم يعزز بطء القلب، وتضيق الأوعية، ويزيد من سرعة التنفس، ويعتقد حاليا بأن الثيوبرومين والزانثينات الأخرى تعمل ضاداً على مستقبلات الأدينوزين ضمن أغشية البلازما لكل خلية. وخصائصه عموما مشابهة لخصائص الثيوفيللين، ويصنف قلويد الثيوبرومين على أنه مدر للبول.

-11 -

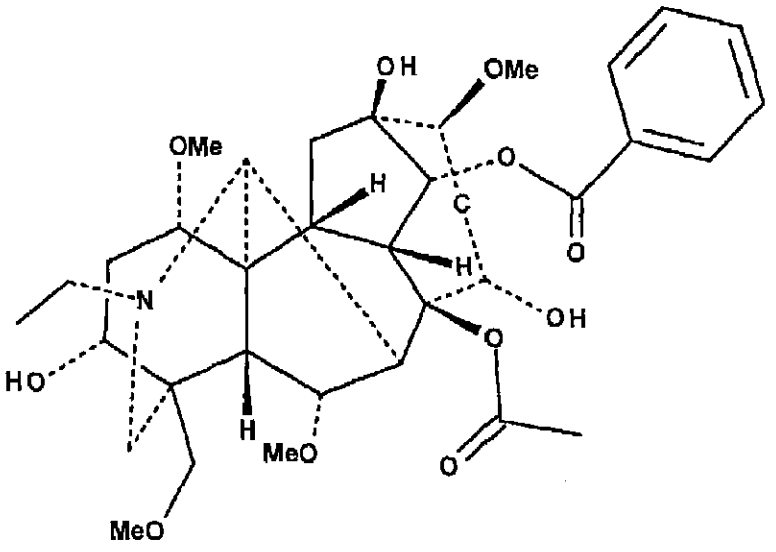
القلويدات التيربينويدية

تكون القلويدات التيربينويدية اما أحاديات التربين, أو أحاديات ونصف التربين, أو ثنائية التربين.

جذر خانق الذئب:

يتألف نبات خانق الذئب من الجذورالجافة لنبات.*Aconitum* L *napellus* من العائلة الحوذانية. ونبات خانق الذئب عبارة عن كداسة عديدة الأشكال تمتد من أوروبا الغربية, وحتى الهملايا. ويستخرج الجزء الأكبر من العقار التجاري من النباتات البرية التي تنمو في وسط وجنوب أوروبا وخاصة في اسبانيا. يحتوي خانق الذئب على قلويدات ثنائية التيربينات, وأهمها قلويد الأكونيتين وهناك عدة أنواع من نبات خانق الذئب, وأهمها:

- نبات خانق الذئب الياباني ويتكون من جذور نبات *A. japonicum* Hort ex Steud .
- نبات خانق الذئب الصيني ويتكون من ثلاثة أنواع تستخدم في الطب الصيني *A. brachypodum* Diels و*A. kusnezofii* Rehder و *A. carmichaelii* Debeaux .
- نبات خانق الذئب الهندي- الباكستاني ويتكون من جذور نبات . *A. chasmanthum* Stapf ex holmes. وكان يستعمل جذر خانق الذئب سابقا مسكناً للألم وخافضاً للحرارة ومخففاً للألم العصبي. ونظرا لسميته الشديدة يجب استعماله بحذر شديد حيث أن الجرعة العلاجية تقارب جدا من الجرعة السامة.



أكونيتين

تاكسول:

يوجد التاكسول في نبات الطقسوس الباسيفيكي، تاكساس بريفيفوليا *Taxus brevifolia* Nutt. ، من العائلة التاكسية. ونبات الطقسوس عبارة عن شجيرة بطيئة النوم توجد في غابات شمال غرب كندا، وفي غابات الولايات المتحدة الأمريكية. وعلى الرغم من أن النبات ليس نادرا فان وجوده ليس كثيفا.

ويوجد التاكسول في لحاء نبات تاكساس بريفوليا بكميات قليلة جدا (0.01٪) وتبين بأن كشط لحاء النبات يؤدي إلى موتها. هذا مما حدا بالعلماء للبحث عن مصادر أخرى متجددة، حيث تم عزل التاكسول من أوراق نبات *T. media* Hicksii وقطف الأوراق لا يؤدي إلى موت النبات .

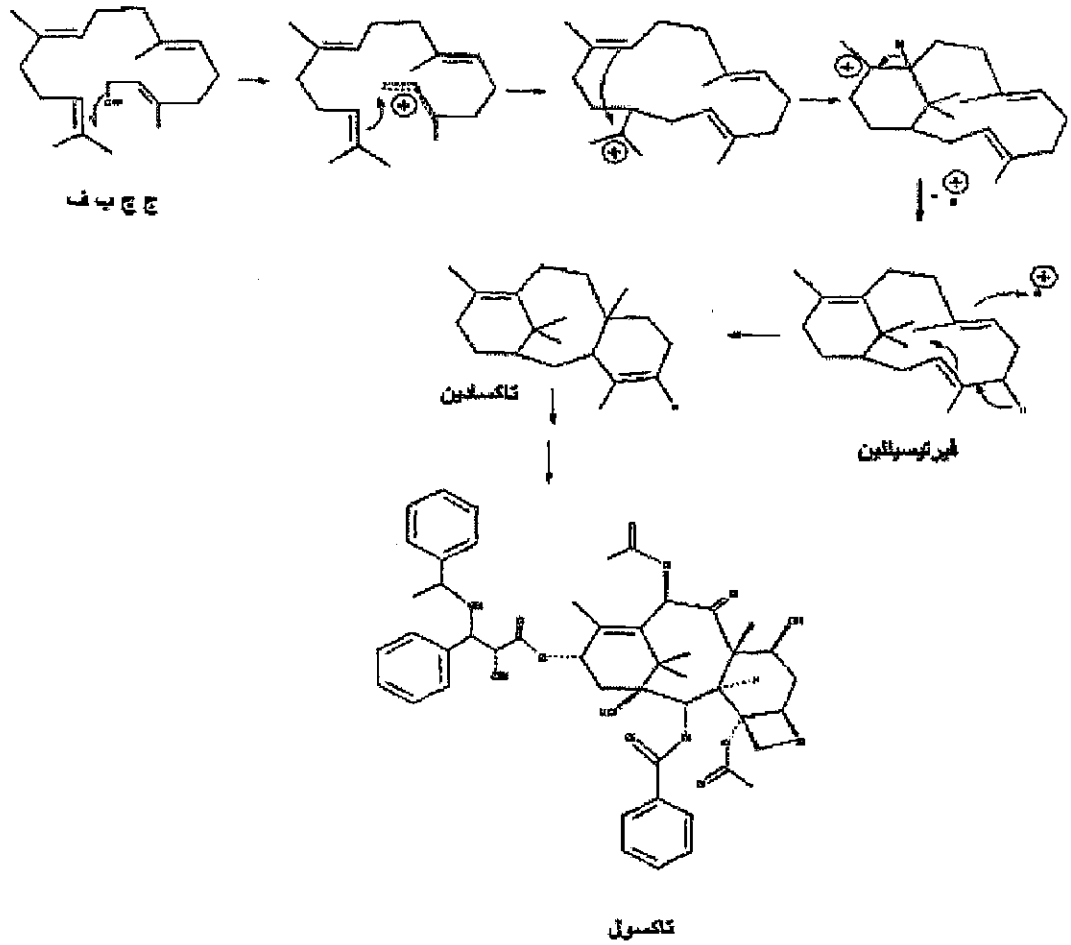
يحتاج نبات الطقسوس ليكون مكتمل النمو إلى مئة عام. وفي هذا العمر يكون ارتفاع الشجرة 6-9 أمتار وقطر جذعها 25سم. يتم ازالة اللحاء ما بين شهر أيار إلى شهر آب، وتنتج الشجرة 3 كغم من اللحاء (ما يعادل 300 ملغم من التاكسول). وتقدر حاجة مريض السرطان إلى لحاء ثلاثة أشجار.

يطلق أسم تاكسول على الاسترثنائي التربين والذي تم عزله عام 1971 وأعطى نتائج مبشرة ضد الأورام السرطانية. وعندما تم تسويق هذا المركب تجاريا تم تسجيل علامته التجارية تاكسول وعليه أعطي الأسم الجنيس

باكليتاكسيل للمركب. تم عزل التاكسول من عدة أنواع من نبات الطقسوس، مثل الطقسوس الأوروبي *T. baccata* L. وطقسوس الهمالايا *T. wallichiana* Zucc والطقسوس الصيني *T. celebica* (Warburg) Li والطقسوس الياباني *T. cuspidatata* Sieb et Zucc. والطقسوس المكسيكي *T. globosa* Schlechtd. وطقسوس فلوريدا *T. floridana* Nutt. والطقسوس الكندي *T. Canadensis* Marsh. و *T. media* Rehd. و *T. humewelliana* Rehd.

الإنشاء الحيوي لقلويد التاكسول:

يعتبر مركب جيرانيل جيرانيل بايروفوسفات (ج ج ب ف) الطليع الرئيس في تكوين قلويد التاكسول ثنائي التربين. يطرأ على مركب (ج ج ب ف) اعادة ترتيب واغنر-ميروين، وبعد ذلك تتكون الحلقة بواسطة اضافة أليف الاليكترون ليعطي هابطاً (كاتيون) ثلاثياً . بعد ذلك يتكون مركب ثنائي التربين الفيرتيسيللين. تعتبر المادة السامة الموجودة في نبات تاكساس باكاتا خليطاً من إحدى عشرة مادة على الأقل، ويشبه هيكلها مركب تاكساداين مشوي التربين. يصنف التاكسول باعتباره قلويداً بسبب احتوائه على ذرة النيتروجين في السلسلة الجانبية والتي تنحدر من مسار حمض الشيكيميك، كما هم موضح في شكل (46).



شكل (46): الإنشاء الحيوي لقلويد التاكسول.

آلية عمل التاكسول:

يرتبط التاكسول ببنى خلوية تعرف بالنبيبات المكروية (الأنيبيبات) والتي تعد جزءًا من الهيكل الداخلي للخلية. وفي الحالة العادية تمثل النبيبات المكروية مكونات مرنة لها أهمية حاسمة في الإنقسام الخلوي ذات الفعالية المستمرة. وتعد النبيبات من المكونات الرئيسة في الجهاز الخلوي والذي يعرف بالمغزل التفتلي. والذي يساعد على فصل الصبغيات (الكروموسومات) أثناء الانقسام التفتلي. عندما يرتبط التاكسول بالنبيبات المكروية فإنها تصبح على درجة شديدة من السكون. والاستقرار مانعا بذلك انقسام الخلية. وبالتالي تموت الخلايا بمجرد أن تبدأ انقسامها. وبما أن الخلايا السرطانية تنقسم بتواتر أكبر من الخلايا السليمة فان التاكسول يهاجم بشكل رئيسي الأورام التي يتم فيها

الانقسام الخلوي بسرعة فائقة. ولكن بعض الخلايا السرطانية التي تنقسم بسرعة- مثل خلايا الدم البيضاء وخلايا الشعر- تتأثر أيضا مما يجعل التاكسول لا يخلو من الأعراض الجانبية مثل كبت جهاز المناعة ومما يؤدي إلى موت الأعصاب الحسية، والغثيان، وفقدان الشعر.

يستعمل التاكسول في معالجة سرطانات المبيض والثدي والمعدة والمثانة وسرطان الرئة غير الخلية الصغيرة.

تاكسوتير:

تم عزل التاكسوتير بعد عدة سنوات من عزل التاكسول، وذلك من الأوراق الابرية للشجيرة الطقسوس الأوروبية تاكساس باكاتا.

الاستعمالات:

كلا الدواءين متشابهان من حيث نطاق الفاعلية المضادة للسرطان في سرطان الثدي و سرطان الرئتين، وسرطان المعدة، وسرطان المثانة، وسرطان المبيض، وسرطان الخصية. ومع ذلك، فهنالك فوارق بينهما في طريقة العلاج،من حيث الجرعة والآثار الجانبية المحتملة.

يتطلب العلاج بواسطة التاكسول معدات خاصة (مثل كيس التسريب وانبوب صغير) لا تحتوي على بولي فينيل كلوريد،لأن تلامس التاكسول مع هذه المادة قد يؤدي الى ترسب التاكسول. وبغية منع حدوث تفاعل أرجي للتاكسول، يجب اعطاء عقاقير مناسبة قبل تستيل الدواء (تمهيد التخدير)، بما فيها اعطاء عقاقير مضادة للهيستامين.

يتم اعطاء التاكسول مع فوارق زمنية محددة، ولفترات زمنية مختلفة: مرة واحدة في الاسبوع لمدة ساعة واحدة، أومرة واحدة كل ثلاثة اسابيع لمدة 3 ساعات، أو لمدة 24 ساعة. يعطى التاكسوتير مثل التاكسول، بواسطة حقنه مرة واحدة في الاسبوع، أو مرة واحدة كل ثلاثة اسابيع ، بواسطة التسريب الوريدي لمدة ساعة واحدة.

العلاج بواسطة التاكسوتير لا يحتاج الى معدات خاصة، لكنه يستوجب دمج عقاقير ستيرويدية- مثل الديكساميثازون- قبيل اعطاء التاكسوتير وبعده، وذلك لمنع تخزين السوائل، وهو ما قد يحدث كلما ازدادت الجرعة الكلية للتاكسوتير. ومن الممكن أن يسبب متلازمة نفاذ الشعيرات- بعد عدد من

الدورات العلاجية- واهم الأعراض السريرية لهذه المتلازمة تشمل: ارتفاع الوزن، والوذمة، والاستسقاء، والانصبابات الجنبية. قد يسبب التاكسوتير تغييرات في الاظافر،وقد تكون صعبة جدا، ويصاحبها التهاباً وألم، وتشوه في الظفر. يمكن تقليص الضرر عن طريق تغطيس اليدين في ماء مثلج خلال تستيل التاكسوتير.

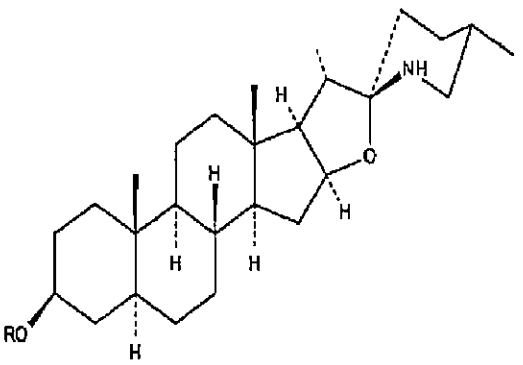
من المهم الانتباه الى الضرر الحاد في عضلة القلب في حالات معينة عند إعطاء التاكسول مدمجا مع عقار الأدريامايسين، وهذا الضرر معدوم عند دمج التاكسوتير مع الأدريامايسين.

-12 -

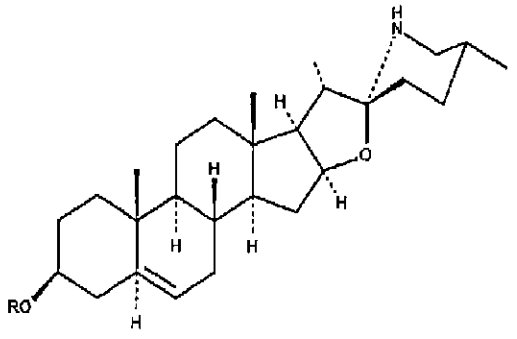
القلويدات الستيرويدية

تظهر القلويدات الستيرويدية عن طريق اندماج نيتروجين قاعدي مع جزيء الستيروييد عند نقطة ما من المركب. وتشمل هذه المجموعات قلويدات العائلة الباذنجانية والتي تحتوي على 27 ذرة كربون، مثل: قلويد التوماتيدين والذي يوجد في نبات البندورة، *Lycooersicon esculente*، وقلويد السولاسيدين والذي يوجد في عدة أنواع من من جنس السولانم *Solanum spp.* . هي تشابه في بنيتها الكيميائية الصابونينات الستيرويدية.

وهناك قلويدات الخريق(*Veratrum spp.*)، وقلويدات الدفليات (*Holarrhena spp.* و *Funtumia spp.*)



توماتيدين



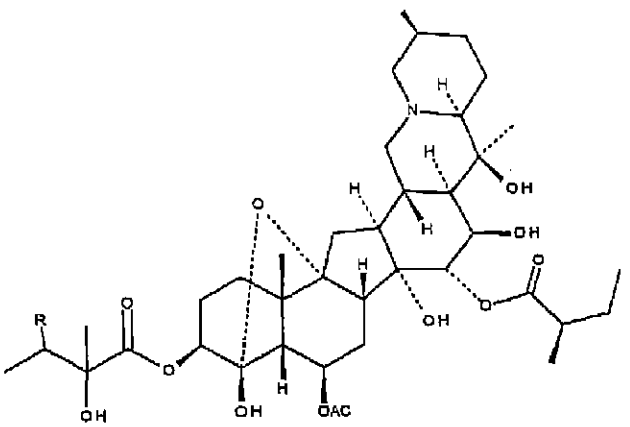
سولاسيدين

بروتورفيراترين (أ) وبروتورفيراترين (ب):

توجد قلويدات البروتورفيراترين أ و البروتورفيراترين ب في نبات الخريق.

وتوجد ثلاثة أنواع من الخرابق: الخريق الأمريكي ويدعى الخريق الأخضر *Veratrum viride* Aiton، والخريق الأوروبي (الألماني) ويدعى الخريق الأبيض *V. album* L.، والخريق المكسيكي، سابادياللا (*V. sabadilla*)، *V. officinale* Schtdl.& Cham. ، وهي من العائلة الزنبقية. ونبات الخريق يشبه الأعشاب المعمرة ولا يمكن التفريق ما بين جذورها وجذاميرها. ويطلق اسم الفيراترين على الخليط القاعدي المستحضر من الخريق المكسيكي (سابادياللا) والذي يحضر باستخلاص القلويدات بواسطة الكحول واضافة الأمونيا للخليط. ويستعمل خارجيا مسكناً للألم في حالات الروماتيزم، والألم العصبي. وإذا أخذ عن طريق الفم فانه يسبب التقيؤ والاسهال الشديدين، وتوسع في الأوعية الدموية، وكذلك له تأثير قوي على القلب حيث تصبح تقلصاته أقل وأطول من المعتاد، ويتوقف عن الانقباض.

وتحتوي نباتات الخريق على عدة قلويدات ستيرويدية وأهمها بروتورفيراترين (أ) و بروتورفيراترين (ب) وسيفادين. ويستعمل الخريق مبيدات للحشرات، والهوام، والقمل.

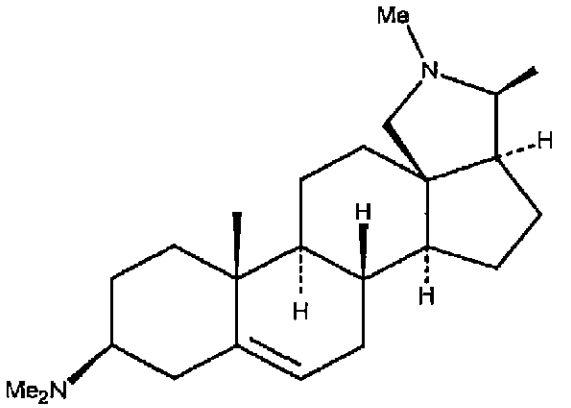


بروتورفيراترين أ، R=H

بروتورفيراترين ب، R=OH

كونيساين:

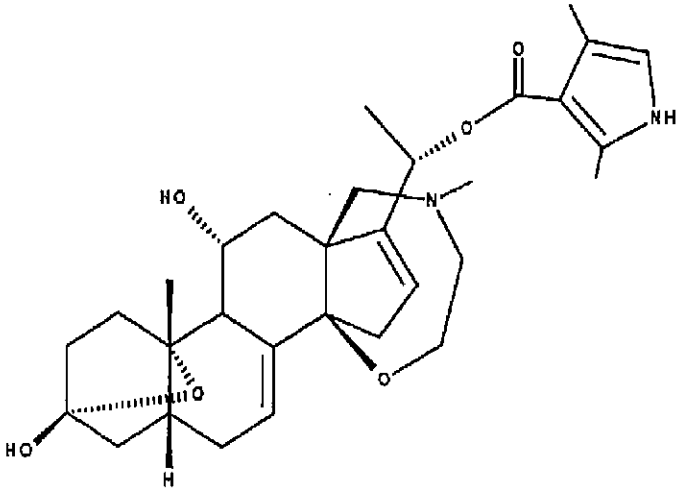
يستخلص قلويد الكونيساين من لحاء نبات *Holarrhena pubescens* Wall. ex G. Don من العائلة الدفلية، ويعرف كذلك بلحاء كورشي. ويستخدم النبات في الهند لمعالجة الزحار الأميبي، وهذا يعود لوجود قلويد الكونيساين، والذي بدوره أظهر نشاطا- في المختبر- ضد المتحولة الحالّة للنسيج، *Entamoeba histolytica*. ويوجد قلويد الكونيساين أيضا في عدة أنواع من نبات *Funtumia spp.* من العائلة الدفلية.



كونيساين

باتراكوتوكسين:

تم عزل قلويد الباتراكوتوكسين من جلد الضفدع والذي ينتمي إلى جنس *Phyllobates*، وبالذات في نوع *P. terribilis*. ويعتبر قلويد الباتراكوتوكسين من أشد وأقوى المركبات الطبيعية سميّة. ملغم واحد من القلويد كاف لقتل عشرة رجال.

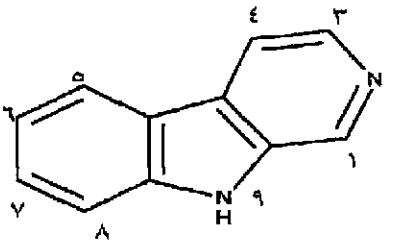


باتراكوتوكسين

-13 -

قلويدات البيتا-كاربولين

تحتوي هذه المجموعة على حلقة اضافية مضافة الى نواة الاندول مكونة قاعدة البيتا-كاربولين ثلاثية الحلقات. وهي تشبه من ناحية تركيب البنية الكيميائية والإنشاء الحيوي للحمض الأميني التريبتوفان. وتحتوي قلويدات البيتا-كاربولين على مجموعة الميثوكسي، مما يجعلها قريبة في بنيتها الكيميائية من مركب السيروتانين ومركبات التريبتامينات. وأهم قلويدات البيتا- كاربولين الحرملين والحرمين وتيتراهيدرو الحرمين والحرمانول.



بيتاكاربولين

الصفات العامة لقلويدات البيتا- كاربولين:

عند تناول قلويدات البيتا- كاربولين- أو النباتات التي تحتوي عليها- تزداد نسبة السيروتانين في الجسم ونتيجة لذلك تثبيط عمل انزيم أوكسيدايز أحادي الأمين، وهذا بدوره يعمل على تدرك الناقلات العصبونية السيروتانين و الدوبامين والإبينفرين. يؤثر تثبيط انزيم أوكسيداز أحادي الأمين على كيمياء المخ. وتسبب قلويدات البيتا- كاربولين الهلس وبالذات الهلس البصري، وربما يعود هذا إلى حقيقة أنها تعمل ضاداً للسيروتانين .

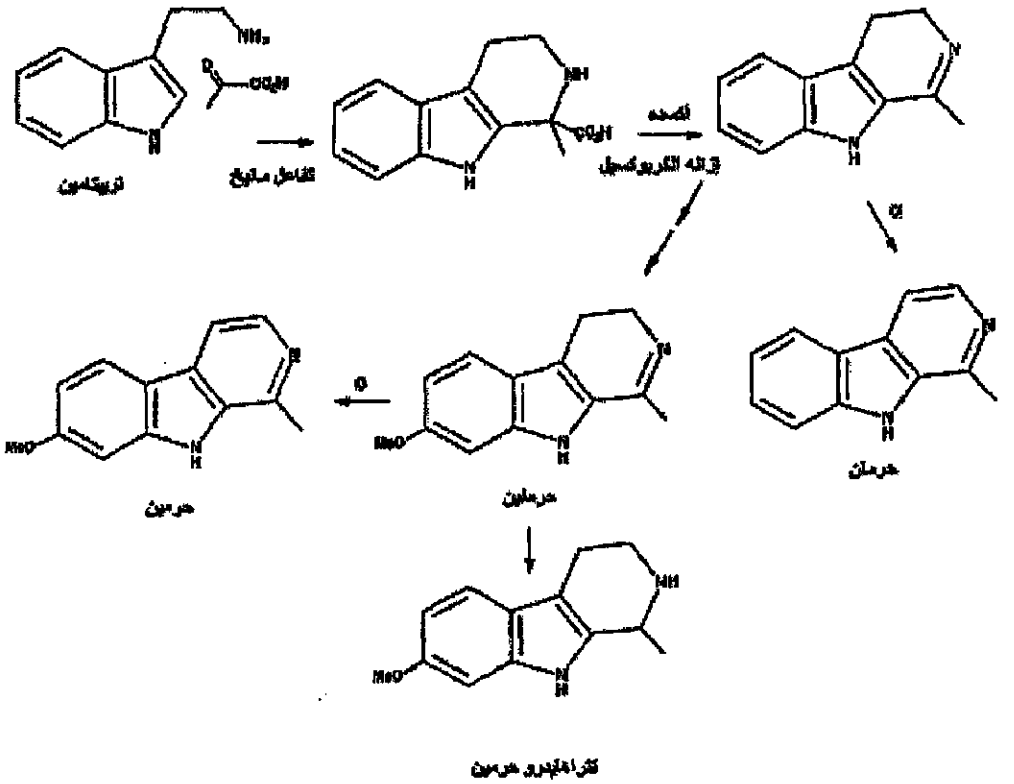
تم عزل قلويد الحرملين بداية عام 1841 من نبات الحرمل1841. وفي عام 1919 تم تحديد بنيته الكيميائية، وتم اصطناعه عام 1927. وفي عام 1923 تم عزل عدة قلويدات من نبات الآياهوسكا وتبين فيما بعد بأنها نفس قلويدات نبات الحرمل. هذه المواد موجودة أيضا في السجاير و في الغدة الصنوبرية عند الإنسان والثدييات. وتنشط الغدة الدرقية عند ممارسي رياضة (اليوغا) في المراحل المتقدمة منتجة على الأقل أحد القلويدات الحرملية وبالأخص قلويد 10-

ميثوكسي حرملين . تم تحديد 10-20 ميكروغرام من الحرمان ونور الحرمان في السيجارة الواحدة. أي ما يعادل اكثر من 40-100 ميكروغرام في اوراق التبغ.

يتحول الحرملين إلى الحرمين عند الأكسدة. واذا تعرض الحرملين إلى الاختزال. فإنه يتحول إلى تيتراهيدروحرمين. وجميعها لها تأثيرات نفسانية. جميع القلويدات سامة وسمية الحرملين تعادل ضعف الحرمين.والجرعة المميتة في الحيوانات المخبرية- كلاب وقئران- تبلغ 200ملغم/كغم. وليس هناك أي تقارير تشير إلى موت اشخاص نتيجة تناولهم هذه القلويدات أو النباتات التي تحتويها.

الإنشاء الحيوي لقلويدات البيتا- كاربولين :

يعتبر الحمض الأميني التريبتامين الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويدات البيتا- كاربولين. تتكون الحلقة السداسية الجديدة- الملتحمة مع نواة الإندول- نتيجة تفاعل مانيخ ما بين سلسلة الشيل الجانبية لحمض التريبتامين ومجموعة ألديهايد أو حمض كيتوني. يتبع ذلك أكسدة المركب الناتج. وازالة مجموعة الكربوكسيل. يلي ذلك أكسدة للمركب الناتج معطيا قلويد الحرمان. أو يخضع لعدة تفاعلات مكونا قلويد الحرملين. والذي بدوره يخضع للأكسدة مكوناً قلويد الحرمين. أو قلويد التتراهايدروحرمين. كما هو موضح في شكل (47).



شكل (47): الإنشاء الحيوي لقلويدات البيتا- كاربولين.

الحرمل:

نبات الحرمل *Pganum harmala* L. وينتمي الى العائلة الغردقية. وهو نبات عشبي معمر يبلغ ارتفاعه 60 سم ويعتقد بأن موطنه الأصلي آسيا الصغرى، وينمو النبات بريا في معظم البلدان العربية وحوض المتوسط، ومنها انتشر الى معظم بلدان العالم. أوراقه مفصصة، ورائحتة مميزة، وأزهاره بيضاء كبيرة، ويعطي ثمارا علبية بيضاوية، بها بذور سوداء صغيرة.

تحتوي بذور الحرمل على قلويدات الحرملين ، والحرمين ، والحرمالون، وفي مجموعها تكون حوالي 4٪ من وزن البذور الجافة. والحرملين يمثل ثلثي هذه الكمية.

الآياهوسكا:

يطلق مصطلح الآياهوسكا في لغة "الكيشوا" على الشراب المهلّس والمصنوع من نبتة الكرمة *Banisteriopsis caapi (Spruce ex Griseb.)*

Morton من العائلة المابيغية عبارة عن شجيرة أو كرمة واسعة الانتشار في الغابات الاستوائية وخاصة في حوض نهر الأمازون. لون الساق بني غامق وناعم الملمس. الأوراق متعاكسة، خضراء بيضاوية الشكل، يتراوح طولها من 8-18 سم وعرضها من 3،5-8 سم، والأزهار ابطية في الغالب وبتلاتها وردية. الثمرة تشبه الجوزة تحتوي بذورا لها شكل المروحة تكون خضراء اللون عندما تكون غضة وتتحول الى اللون البني مع مرور الوقت.

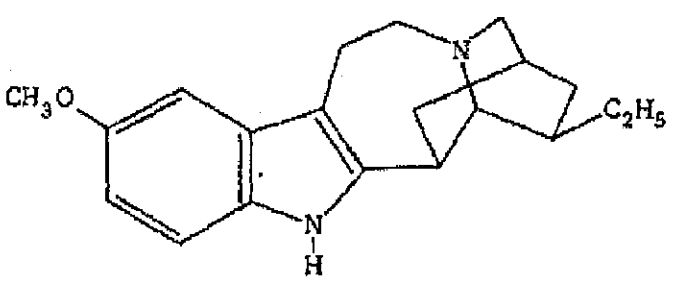
وكلمة الآياهوسكا مكونة من كلمتين، "هوسكا" وتطلق على أي نوع من نبات الكرمة، وكلمة "آيا" وتعني الروح المنفصلة وربما تشير إلى روح الشخص الميت. ويكثر استعمال مصطلح الآياهوسكا في البيرو والاكوادور، بينما في كولومبيا يستعمل مصطلح ياجاي yaje' أو 'yage". إن استخدام طقوس شراب الآياهوسكا هو خيط مشترك يربط بين الدين والروحانية للشعوب الأصلية في منطقة الأمازون العليا من البرازيل، وفنزويلا، وكولومبيا، والاكوادور، وبيرو، وبوليفيا، حيث تشكل منطقة ثقافة دينية واحدة.

-14 -

قلويد الإيبوغايين

نبات الإيبوغا،تابيرنانثي إيبوقا *Tabernanthe iboga* Vault، من العائلة الدفلية. عبارة عن شجيرة معمرة تنمو في الغابات المطرية الأفريقية، ومستوطنة في غرب وسط أفريقيا وبخاصة في الكونغو، والغابون. يتراوح ارتفاعها حوالي المترين، ومن الممكن أن يصل إلى 10 أمتار، إذا نمت في ضروف مناخية ملائمة، وعناية فائقة. أوراقها خضراء صغيرة، والأزهار بيضاء وردية اللون، وثمارها بيضاوية أو دائرية الشكل، وبرتقالية اللون. الجذور صفراء اللون، ذات طعم مر، ويتمركز قلويد الإيبوغايين في الجذور وبخاصة في لحاء الجذر. يمضغ السكان المحليين الجذور- حيث تنمو النبتة- لمعالجة مختلف الأمراض، وكذلك في الاحتفالات الدينية، وخاصة احتفالات البلوغ. ويسبب خدران في الفم عند مضغ النبتة وكذلك عند وضعها على الجلد. ويمتلك هذا النبات خواص منبهة قوية في الجرعات المنخفضة. وأما في الجرعات العالية، فإنه يسبب عموما الهلس، وخاصة الهلس البصري، وهذه التأثيرات بسبب وجود قلويد الإيبوغايين . وهناك بعض الدراسات السريرية تشير إلى امكانية استخدامه في معالجة الإدمان على الأفيونات والكحول والنيكوتين. وتناول جرعات كبيرة من قلويد لإيبوغايين تسبب شلل الجهاز التنفسي.

وتم العثور على كميات قليلة من قلويد الإيبوغايين وطلائعه في نبات فواكانغا أفريكانا، *Voacanga africana* Stapf ex S. Elliot. من العائلة الدفلية.



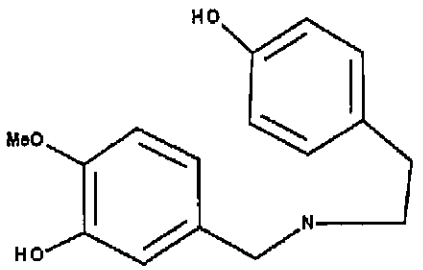
إيبوغايين

-15 -

قلويدات العائلة النرجسية

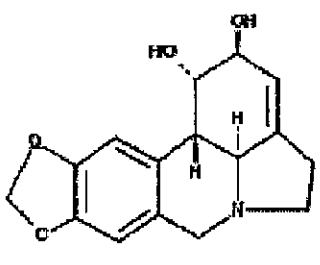
تتشابه قلويدات العائلة النرجسية فيما بينها. وعادة تتمركز القلويدات في أبصال هذه العائلة النرجسية بسميتها الشديدة وإذا أخذت بكميات كبيرة، فإنها تؤدي إلى الموت.

ينحدر الإنشاء الحيوي لقلويدات العائلة النرجسية من جزيء من الفينيل الانين و جزيء من جزء التيرامين وتتكون الحلقة الثانوية نتيجة التزاوج الفينولي التأكسدي لمركب O- ميثيل نور بيللادين.

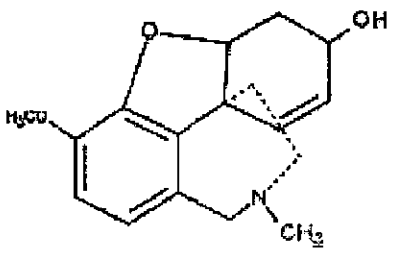


O- ميثيل نور بيللادين

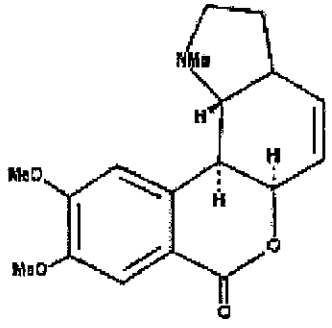
ويمكن تقسيم قلويدات العائلة النرجسية إلى ثلاثة أنماط: نمط الليكورين، ونمط الهيمانثامين، ونمط الغلانثامين، وغالبا ما تحدث هذه الأنماط الثلاثة معا في نوع واحد.



ليكورين



غلانثامين



هيمانثامين

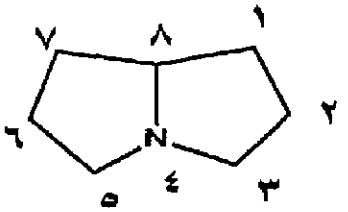
وتنصب الأبحاث حاليا على قلويد الغالانثامين.

تم عزل قلويد الغالانثامين، $C_{17}H_{21}NO_3$. عام 1952 من زهرات نبات قطرات الثلج القوقازي، غالانثوس ورونواي *Galanthus woronowii*

Losinsk. من العائلة النرجسية. وتم عزله بعد ذلك من زهرات نبات قطرات الثلج العادية *G. nivalis* L. ويوجد في نباتات أخرى من العائلة النرجسية مثل *Narcissus pseudonarcissus* L. و *Leucojum aestivum* L. و *Lycoris radiata* Herb. ولقلويد الغالانثامين خصائص مثبطة للأستيل كولينستيرايز وتم استعماله بكثرة منذ منتصف القرن الماضي في دول الاتحاد السوفيتي سابقا ودول أوروبا الشرقية في التخدير. وكذلك كعامل لابطال مفعول الكيورار وكذلك في معالجة التهابات سنجابية النخاع. ويعمل قلويد الغالانثامين مركزيا على اختراق الحائل الدموي الدماغي ليعمل موجهاً للمستقبلات الكولنية والنيكوتينية الفعل. وتم تسويقه في السوق الأوروبية لمعالجة المرضى المصابين بأعراض خفيفة إلى متوسطة بمرض الزايمر.

قلويدات نواة البايروليزيدين

لا توجد للنباتات التي تحتوي على قلويدات البايروليزيدين أية أهمية طبية أو صيدلانية في الوقت الحاضر. والنباتات التي تحتوي على قلويدات البايروليزيدين عبارة عن نباتات عشبية معمرة ربما يصل ارتفاع بعضها متراً أوأكثروتنتشر بشكل كبير في المراعي والحقول حيث تقوم الماشية برعيها ما يؤدي إلى نفوقها بسبب وجود قلويدات البايروليزيدين والتي تعتبر من أكثر القلويدات سمية للماشية- وخصوصا الأبقار والخيول- والتي يعزى إليها التأثير المتلف للكبد. و هي قلويدات مسرطنة وتسبب السرطانات والتحول الخَلقي.



نواة البايروليزيدين

وأهم هذه النباتات التي تحتوي على قلويدات البايروليزيدين (على سبيل المثال وليس الحصر):

-**السنفيتون**: سيمفيتوم أوفيشينال *Symphytom officinale* L. Comfery من العائلة الحمحمية. وهو نبات عشبي معمر. يصل طوله إلى حوالي متر تقريباً.له أوراق سميكة معرقة. وأزهار جرسية الشكل ذات لون بنفسجي مع اصفرار بسيط في قاعدتها. لقد كانت- ولمدة طويلة- تستعمل جذور النبات وأجزاؤه العلوية في معالجة الحالات الرئوية. والمعدية. والروماتيزم.

- **سلع البقر**: ويعرف أيضا بنبات الشيخة أو زهرة الشيخ أوالسينيسيو. *Senecio spp.* من العائلة المركبة. وهي عبارة عن نباتات متسلقة على الأشجار التي تنمو بجوارها. وقد يصل ارتفاعها إلى عدة امتار. وأزهارها كثة في قمم الأغصان ذات لون أصفر زاهٍ. وهي واسعة الانتشار في الحقول. وشديدة السمية.

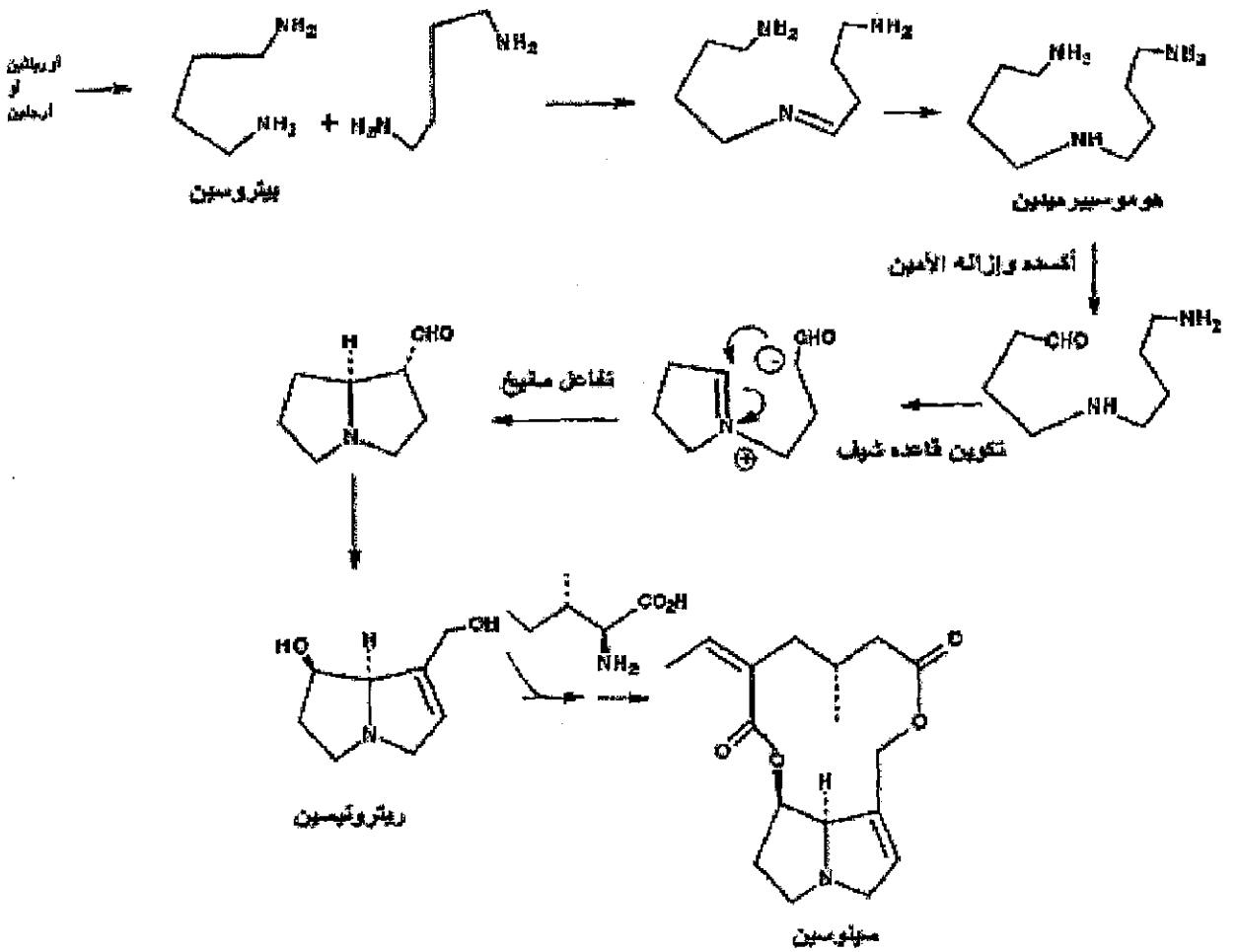
-**الرضع**: ويعرف أيضا بنبات الهبرادي أوالكلينيا *Klenia spp.* من العائلة

المركبة. نبات معمر له ساق لحمي يشبه في شكله الثعبان، والساق اسطوانية مستدقة الأطراف تحمل نتوءات ورقية صغيرة. وفي نهاية كل غصن تظهر زهرة جميلة المنظر ذات لون أحمر إلى برتقالي تشبه في لونها لون مياسم الزعفران.

- **الرمرام:** ويعرف أيضل بنبات رقيب الشمس أوهيليوتروبيوم *Heliotropium spp.* من العائلة الحمحمية. وهي عبارة عن نباتات عشبية لا يزيد ارتفاع أي منها عن 50سم. الأوراق عادة ذات عروق غائرة في الوجه العلوي وبارزة في الوجه السفلي. ونورتها عنقودية ملتفة على شكل العقرب. وثمرتها بندقية الشكل. والرمرام من أكثر النباتات انتشارا في الحقول. وهو من أشد النباتات سمية.
- **حشيشة السعال:** *Tussilago farfara* L. من العائلة المركبة. وهي عشبة ثنائية الحول تتكاثر بواسطة البذور. والجذامير. ويتراوح ارتفاعها ما بين 10-30سم.
- **زهرة الأفعى:** *Echium spp.* من العائلة الحمحمية. وهي عبارة عن أعشاب حولية. أومعمرة يتراوح ارتفاعها ما بين 30-60 سم. وساق النبات قائمة. أو مائلة. واوراقها السفلية أكبر من تلك العلوية.

الإنشاء الحيوي لقلويدات البايروليزيدين :

يعتبر الحمض الأميني الأورنيثين الطليع الرئيس في الإنشاء الحيوي لقلويدات البايروليزيدين. بداية يلتحم جزآن من حمض الأورنيثين ليكونا مركب البيتروسين. يتبع ذلك تكوين الوسيط الأول في عملية الإنشاء الحيوي. مركب الهوموسبيرميدين والذي بدوره لأكسدة وازالة الأمين. يلي ذلك تكوين قاعدة شيف والتي تتعرض أيضا لأكسدة وإزالة الأمين مكونة الوسيط الثاني في عملية الإنشاء الحيوي- مركب الريترونيسين- ومن ثم تكوين قلويد السينوسين والذي يعتبر النموذج الأمثل لقلويدات البايروليزيدين والأكثر شيوعا. كما هو مبين في شكل (48).



شكل (48):الإنشاء الحيوي لقلويدات البايروليزيدين.

سمية قلويدات البايروليزيدين للإنسان:

تسبب قلويدات البايروليزيدين للإنسان مرض " مسد الوريد الكبدي" ويعرف أيضا " مرض جيرماك" أو " بطن الجمل" أو " مرض جولران" نسبة إلى منطقة جولران في ولاية هيرات الأفغانية. وهو من الأمراض غير الشائعة. ويصيب الإنسان نتيجة تناوله الخبز الملوث ببذور نبات الرمرام- ويعرف في تلك المناطق باسم الجيرماك- *Heliotropium spp*. ونتيجة تناول الخبز الملوث بهذا النبات فانه يسبب وبسرعة حشو الحبن (ويعرف كذلك بسائل الجوف الصفاقي أو زيادة السائل الصفاقي أو الاستسقاء البطني).

أدى وباء الجيرماك إلى وفاة 17 شخصا في منطقة جولران من ولاية هيرات في أفغانستان عام 2007. وفي عام 2008 تم تشخيص أكثر من 270

شخص مصاب بمرض مسد الوريد الكبدي وجميعهم في منطقة هيرات. ويعود تاريخ الوباء في هذه المنطقة في منتصف السبعينات من القرن الماضي.

تكون الأعراض الأولية للمرض: قهماً, وفقدان الوزن, وتعباً, وآلاماً شديدة في البطن, وتقيؤاً. يتبعه تخريب الكبد, ويرقان وانتفاخ كبير في المعدة (ولهذا يطلق عليه بطن الجمل) وتظهر هذه الأعراض بعد عدة أسابيع من ظهور الأعراض الأولية. وتخريب الكبد ناتج عن انسداد الأوردة الرئيسية في الكبد بسبب قلويدات البايروليزيدين. وإذا لم تتم معالجة المصاب فإنه يموت ما بين 3-9 أشهر بعد ظهور أعراض انتفاخ المعدة. وتتم المعالجة عادة باعطاء أملاح الصوديوم والفيتامينات والمكملات الغذائية التي تحتوي على المعادن, وسحب السوائل من المعدة قدر المستطاع.

أسماء العائلات النباتية

Annonaceae	الأنونية
Amaryllidaceae	الأمارلية
Apocynaceae	الدفلية
Asclepiadaceae	الصقلابية
Berberidaceae	الزركشية
Cactaceae	الصبارية
Convolvulaceae	اللبلابية
Ephedraceae	الافيدرية
Erythroxylaceae	ذوات حمر الخشب
Euphorbiaceae	الفيربيونية
Labiatate	الشفوية
Leguminosae	القطانية (البقلية)
Liliaceae	الزنبقية
Lobeliaceae	الجريسية
Loganiaceae	الكشلية
Menispermaceae	القمرية
Monimiaceae	المنعمية
Nelumbonaceae	النيلومبونية
Palmae	النخيلية
Papaveracceae	الخشخاشية
Piperaceae	الفلفلية
Punicaceae	الرمانية
Ranunculaceae	الحوذانية
Rosaceae	الوردية
Rubiacea	الفوية
Solanaceae	الباذنجانية
Taxaceae	التكسية
Umbelliferae	الخيمية

مختصرات الإنشاء الحيوي

AcetylCoA: acetyl Conenzyme A	أستيل التمييم (أ)
BenzylCoA: benzyl Conenzyme A	بنزيل أستيل التميم (أ)
Chiral:	يدواني
Conenzyme A CoA:	التميم (أ)
GGPP: geranylgerany1 diphosphate(gerany1 gerany1 Pyrophosphate	ج ج ب ف
MalonylCoA: malonyl Conenzyme A	مالونيل التمييم (أ)
inctinamide adenine dinucleotide (reduced) NAD+ :	ن أ د
nicotinamide adenine dinucleotide phosphate NADP+:	ن أ د ف
incotnamide adenine dinucleotide NADPH: phosphate	ن أ د ف ه
O : Oxidation- in scheme	أكسدة
Pyridoxal 5-phosphate : PLP	ب ل ف
δ-adenosyl methionine SAM :	س أ م
thiamine diphosphate(thiamine pyrophosphate) TPP	ت ب ف

الفهرس

أ

أبومورفين	119
إبيباتيدين	63
اتروبا بيللادونا	45
أجمالاسين (روباسين)	129
أجمالين	130
أرغوباسين	147
أرغوبيبتينات	146
أرغوتامين	150
أرغوتوسين	148
أرغوتيزم	139
أرغوستيرين	148
أرغوكريبتين	155
أرغوكريستين	155
أرغوكورنين	155
أرغولين	144
أرغوميترين	148
أرغونوفين	147
أرغونوفينين	147
أريكادين	39
أريكولين	38
ازيرين	160
أسبيدوسبيرما	126
أسبيدوسبيرمين	126
افيدرا	170
افيدرين	170
افيون	102

أكرونايسين 83
أكرونيكا 83
أكونيتين 190
امانيتا موسكاريا 57
أمونيا 17
أنابيسين 33
انيسودامين 62
أنيسودين 61
اوبيويد 104
أورنيثين 22
أوكسي كودون 117
أوكسي مورفين 116
اوكسيتروبيوم 60
أونكاريا 127
اياهواسكا 201
إيبوغايين 203
إيجونين 71
ايميتين 91,90
الزيروسايلون 125
الستونيا 126
الفا- تروكسيللين 68
الفا- أناتوكسين 63
الوكريبتوبين 127

ب

باليتين 96
بايبيريدين 28
بايروليدين 28

برش 46
بروتورفيراترين (أ) 196
بروتورفيراترين (ب) 196
بيربيرين 93
بينزوتروبين 61
بيوتريسين 29
بابافيرين 114
بارازانثين 185
بانتوبون 104
بابيريدين 27
بابيرين 41
بايلوكاريوس 164
بايلوكاربين 164
بايوت 167
بذور الخشخاش 104
بروسين 131
بروموكريبتين 153
بروميد الإبراتروبيوم 60
بروميد الأوكسيتروبيوم 60
بلازموديوم 81
بوق الملاك (بروغمانزيا) 48
بولدو 100
بولدين 100
بيتا- تروكسيللين 68
بيربيرين 93
بيرفيلين 65
بيرفيلين أ 65
بيلليتايرين 40

بينزوتروبين 61
بيوتيل بروميد الهيوسين 59
بيورين 179

ت

تاكسوتير 193
تاكسول 190
تايروسين 23
تبغ 27
تتراهايدرو أيزوكوينولين 86
تروبان 44
تروبو كوكايين 69
تروبين 44، 51
تريبتوفان 23
تكثيف الألدهايد 25
تكثيف الألدهايد – امين 25
تكثيف الكربونالامين 24
تكثيف مانيخ 24
توماتيدين 195
تيتراندرين 100
تيتراهيدرو حرمين 201
تيوبوكيورارين 97

ث

ثيوبرومين 187
ثيوفيللين 186

ج

جابوراندي 163
جاتورايزين 95
جذر الدم 94
جوز القيء 130
جيلسيمين 132

ح

حرمانول 201
حرمل 201
حرملين 201
حرمين 201
حشيشة السعال 208
حمض السينناميك 35
حمض الليسيرجيك 145
حمض ايزوليسيرجيك 145

خ

خانق الذئب 189
ختم الذهب 92
خريق 196
خشخاش 101

د

داتورة (برش) 46
داياثيل حمض الليسيرجيك (ل س د) 156
دايهايدروأرغوتامين 152
دايهايدرومورفين 110

دموية 94
ديبويزيا 49
ديسيربيدين 125

ر

راولفيا سيربينتينا 122
ريسينين 33
راينوكوفيلين 127
رضع 207
رقيب الشمس 208
رمرام 208
روبان 76
ريزيربين 125
ريسينامين 125

ز

زانثين 179
زهرة الأفعى 208
زهرة الشيخ 207

س

سانغوناريا 94
سانغونارين 95
ست الحسن 45
ستريكنين 131
ستيفانيا 100
سفرجل هندي 118
سكوبولامين 58

سكوبوليا 50،61
سلع البقر 207
سنفيتون 207
سيانو بكتيريا 63
سيربينتين 126
سيفالين 91
سيكران (بنج) 47
سيلوسابين 172
سيلوسين 172
سينكونيدين 80
سينكونيزم 83
سينكونين 80
سينيسيو 207

ش

شاي 181
شاي البارغواي 183
شاي الماتيّة 183
شراب عرق الذهب 89
شعير 169
شيخة 207

ص

صبغة الأفيون الزعفرانية 104

ط

طقسوس 190

ع

عرق الذهب 88
عناقية الصغيرة 127

عناقية الكبيرة 127

غ

غاليوم 118
غلانثامين 205
غوارانا 183

ف

فايسوستغمين 160
فايسوستيغما فينينوسوم 159
فاينوريلبين 137
فول اغناطيوس 131
فول كالابار 159
فينبلاستين 137
فينديسين 137
فينفلوفين 137
فينكريستين 137
فينيل الانين 22

ق

قات 169
قبطيس 93
قلويدات البايروليزيدين 207
قلويدات الإندول 121
قلويدات الأيزوكوينولين 85
قلويدات الايميدازول 163

قلويدات البايريدين والبايبيريدين 27
قلويدات البيتا- كاربولين 199
قلويدات الزانثينات 179
قلويدات العائلة النرجسية 205
قلويدات أولية 167،18
قلويدات تيربينويدية 189
قلويدات حقيقية 18
قلويدات زائفة 19
قلويدات ستيرويدية 195
قلويدات مهماز الشيلم (الأرغوت) 139
قلويدات نواة البايرواندول 159
قهوة 180
قوفاسين 39
قوفاكولين 39

ك

كابريا 77
كاثينون 169
كافيين 184
كاكاو 182
كالومبا 95
كاليستيجين ا3 64
كاليستيجين ب2 64
كاليستيجينات 64
كريبتوليباين 165
كسكوهايجرين 69
كلافينات 145
كليريثرين 95
كلينيا 205
كوترانين 115

كوتينين 31
كودايين 108
كوكا 65
كوكايين 65
كولا 183
كولشيسين 174
كولومبامين 96
كوناين 36
كونيسين 197
كوينزم 83
كوينيلين 75
كوينين 79
كينا 77
كينيدين 82
كيورار 96

ل

لايسين 22
لحلاح 174
لوبياء المحنة 159
لوبيلانين 35
لوبيلين 34
لوتس هندي 118
ليكورين 205

م

ماتيّه 183
مسحوق الأفيون 104
مسحوق دوفر 104
مسكالين 167

مورفين 106
ميتراجينين 127
ميثايونين 23
ميثيسيرجايد 149
ميثيل أرغونوفين 149

ن

نوسكابين 115
نيكوتيانا 27
نيكوتين 27
نيكوتين- ن- أوكسايد 31

هـ

هيدرو مورفون 116
هيمانثامين 205
هيدرو كودون 117
هوردينين 169
الهيقينامين 118
هيوسيامين 54
هيروين 109
هومأتروبين 59
هايجرين 69
هايجرولين 69
هايدراستيس 92
هيدارستين 92

و

ونكة 133

ي

ياسمين أصفر 132
يبروح (تفاح المجانين) 49
يوهيمبين 128

A

Aconitine *190*
Aconitum spp. *189*
Acronychia bauri *83*
Acronycine *83*
Alpha-Anatoxin *63*
Alseroxylon *125*
Alstonia spp. *126*
Amanita muscaria *57*
Anabaena flos-aquae *63*
Anabasine *33*
Anatoxin-alpha *63*
Annona squamosa *118*
Apomorphine *119*
Areca catechu *38*
Arecaidine *39*
Arecoline *38*
Argot *139*
Aspidosperma *126,128*
Atropa belladonna *45*
Atropine *56*
Auscine *54*
Ayahuasca 201

B

Banisteriopsis caapi *201*
Berberine *93*
Berberis spp. *93*
Benzotropine *61*
Beta-Carbolines *199*
Brugmansia sanguine *48*

C

Caffeine *184*
Calystegia sepium *64*
Calystegines *64*
Camellia sinensis *181*
Camphorated Opium Tincture *104*
Catha edulis 169
Catharanthus spp. *133*
Cephaelis spp. *88*
Cephaline *91*
Chelerythrine 95
Chondodendron tomentosum 96
Cinchnidine *80*
Cinchona spp. *77*
Cinchonine *80*
Cinchonism *83*
Claviceps purpurea *140*
Clyrethrine *95*
Cocaine *65*
Codeine *108*
Coffea Arabica *108*
Cola nitida *183*
Colchicine 174
Colchicum autumnale *174*
Columbamine 96
Comfery 207
Conesine 197
Coniine 36
Conium maculatum *36*
Coptis chinensis *93*
Corynanthe johimbe *128*
Cotinine 31
Cotranine 115
Crypytolepine *165*
Crypytolepis sanguinolenta *165*

Curare 96

Cuscohygrine 69
Cyanobacteria 63

D

Datura spp. *46*
Dihydromorphine 110
Dover's powder 104
Duboisia spp. *49*

E

Echium spp. *208*
Ergot 139
Emetine 90,91
Ephedra spp. *170*
Epibatidine 63
Ergoline 144
Ergonovine 147
Ergonovinine 147
Eryhtroxylum spp. *65*

F

Funtumia spp. 197

G

Galanthus spp. *205*
Galium divaricatum *118*
Gamma-coniceine 37
Gelsemium spp. *132*
Guvacine 39
Guvacoline 39

H

Haramnol 201
Harmal 201
Harmaline 201
Harmine 201
Heliotropium spp *209*
Heroine 109
Higenamine 118

Homatropine 59
Hordeum spp *169*
Hydrastine 92
Hydrastis Canadensis *92*
Hydrocodone 117
Hydromorphone 116
Hygrine 69
Hyocyamine 54
Hyoscine 58
Hyoscine butylbromide 59
Hyoscyamus spp. *47*

I

Iboga 203
Ibogaine 203
Ignatius Beans 131
Illex paraguariensis 183
Imidazole 163
Ipecac syrup 89
Isoquinoline 85

J

Jateorhiza *95*
Jatrorrhizine 96

K

Klenia 207
Klenia spp *207*

L

Leucojum aestivum 35
Lobelanine 35
Lobelia spp. *34*
Lobeline 34
Lochnera rosea *133*
Lophophora wilimasaii *169*
Lycoris radiata *206*

M

Mandragora spp *49*
Mate 183
Mescaline 167
Methionine 23
Mitragyna speciosa *126*
Morphine 106

N

Nadina domestica *118*
Narcissus spp. *206*
Nelumbo nucifera *118*
Nicotiana spp. *27*
Nicotine 27
Nicotine-N-oxide 31
Nicotinic acid 29
Noscapine 115
Nux-vomica 130

O

Opioid 102
Opium 102
Ornithine 22
Oxycodone 117
Oxymorphine 116

P

Palmetine 96
Pantopon 104
Papaver spp. *101*
Papaverine 114
Paullinia cupana *183*
Pausiinystalia yohimbe *128*
Pelletirine 40
Peumus boldus *100*
Peganum harmala

Phenylalanine 22
Physostigma venenosum *159*
Pilocarpine 164
Piper nigrum *41*
Piperideine 41
Pilocarpus spp *163*
Piperine 41
Plasmodium spp. *81*
Poppy 101
Poppy seeds 104
Powdered Opium 104
Proto alkaloids 18
Pseudo alkaloids 19
Psilocybe Mexicana *172*
Punica granatum *40*
Purine 179
Putrescine 29
Pyridine 28
Pyrollizidine 205

Q

QRS 83
Quinidine 82
Quinine 79
Quinism 83
Quinoline 75

R

Rauvolfia spp. *122*
Remijia pedunculata *77*
Rhyncophylline *127*
Ricinine 33
Ricinus communis *33*
Ruban 76

S

Sangunaria 94
Sangunaria canadensis 94
Sangunarine 95
Scopine 54
Scopolamine 58
Scopolia spp. *50,61*
Senecio 207
Senecio spp. *207*
Solanum spp. 195
Stephania tetrandra *150*
Stropharia cubensis *172*
Strychnos spp. *96,130,131*
Symphytom officinale *207*

T

Tabernanthe iboga 203
Taxotere 193
Taxus spp. *190*
Tea 181
Tetrandrine 100
Theobroma cacao *182*
Theobromine 187
Theophylline 186
True alkaloids 18
Tryptophan 23
Tubocurarine 97
Tussilago farfara 208
Tyrosine 23

U

Uncaria spp. *127*

V

Veratrum spp. *196*
Vinca major 127

Vinca minor *127*
Vinca rosa *133*
Voacanga africana 203

X

Xanthine 179

Y

Yohimbine 128

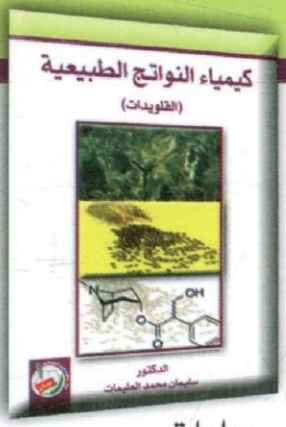
أهم المراجع

- Amar Singh and Amar Deep, Piperine (2011), *International Journal of Pharmacy Research and Technology*; 1(1): 01-05.
- Ara Der Marderosian and Lawrence Liberti (1988). *Natural Product Chemistry*, George F. Stickley Co. Philadelphia, pp. 23-42.
- Bruneton, J. (1995), *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Paris, France: Technique & Documentation, Lavoisier, pp. 797–814.
- C. M. Halpin, C. Reilly and J. J. Walsh (2010), *J. Chem. Educ.*, 87, 1242-1243
- Cordell, GA (1981), *Introduction to Alkaloids*. New York, NY: John Wiley & Sons, pp. 622–655.
- D.R. Varma and T.L. Yue (1986), *British Journal of Pharmacology*, 87 (3): 587–594.
- Dwoskin LP. And Crooks PA (2002), A novel mechanism of action and potential use fro lobeline. *Biochem. Pharmacol*; 63(2):89-98.
- E. Eich and H. Pertz (1995), *Pharmazie*; 49(12):867-77.
- Eduardo Sobarzo-Sánchez, Patricio González Soto, Cristóbal Valdés Rivera,Georgina Sánchez and María Eliana Hidalgo (2012), *Molecules*, 17, 10958-970.
- Filip R. Petronijevic and Peter Wipf (2011), *JACS*,133(20):7704-7.
- Hamburger M. and Hostettman K. (1991), Bioactivity in plants: The link between phytochemistry and medicine. *Phytochemistry*, 30, 3864-3874.
- Hasegawa, T., and Akutsu, K., Kishi, Y., Nakamura K. (2011), *Nat Prod Commun*; 6:371-4.
- htt://www.uptodate.com
- Joseph P. Michael (2007), *Nat. Prod. Rep.*, 24, 191–222.
- Paul L. Schiff (1987), *J. Nat. Prod.*;50(4):529-99.
- Paul L. Schiff (2006), *American Journal of Pharmaceutical Education*,70(5):98.
- Paul M. Dewick (1997), Medicinal Natural Products, John Wiley & Sons, New York, pp.270-371.
- Peigen X. and Liyi H. (1982), *Planta Med.*; 45(2):112-5.
- S. Srivastava and A.K Srivastava (2013), *Natural Products*, pp 215-245

- Sarbani Giri, Jeffrey Idle, Chi Chen, Mark Zabriskie, K. Krausz and Frank Gonzales, (2006), *Chem Res Toxicol*; 19(6):818-827.
- Silva, G.L.; Cui, B.; Chavez, D.; You, M.; Chai, H.; Rasoanaivo, P.; Lynn, S.M.; O'Neill, M.J.; Lewis, J.A.; Besterman, J.M.; Monks, A.; Farnsworth, N.R.; Cordell, G.A.; Pezzuto, J.M.; Kinghorn, A.D. (2001), *J. Nat. Prod.* 64, 1514-1520.
- Stadler, PA.; Stütz, P (1975). The ergot alkaloids. In: Manske RHF. , editor. *The Alkaloids*. Vol. XV. New York, NY: Academic Press, Inc;pp.1–36.
- Stoll, A.; Hofmann, A (1965). The Ergot Alkaloids. In: Manske RHF. , editor. *The Alkaloids*. Vol. VIII. New York, NY: Academic Press, Inc.; pp. 725–83.
- T. A. Geissman and D.H.G.Crout (1969). *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*. Freeman, Cooper & Company. San Franciso. USA. pp. 428-530.
- Tom Reynolds (2005), *Phytochemistry*; 66 (12): 1399-1406.
- Trease, GE.; Evans, WC (1983), *Pharmacognosy*. 12th ed. London, England: Bailliere Tindall, pp. 599–605.
- Tytgat GN. (2007), *DRUGS*, 67 (9):1343-5.
- V. Tyler, L. Brady and J. Robers, (1988). *Pharmacognosy*, 9th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia. pp. 186-244.
- World Health Organization (WHO) (2010). World Malaria Report 2010. Geneva, WHO Press.

أهم المراجع العربية

- أحمد سمير النوري، محمد عصام حسن آغا، عصام الشماع (2012). **العقاقير وكيمياء العقاقير(1)**. منشورات جامعة دمشق. الجمهورية العربية السورية.
- تريز وايفانز (2003). **علم العقاقير**. ترجمة: منصور سليمان السعيد، محمد بن عبد العزيز اليحيى، محمد عصام حسن آغا، عبد الناصر عمرين. منشورات جامة الدول العربية.
- دورثي دوسيك ودانييل جيردانو (1989). **المخدرات حقائق وأرقام**. ترجمة: عمر شاهين، وخضر نصار. الطبعة الرابعة. مركز الكتب الأردني، عمان.
- روبرز و تايلور. **العقاقير وكيمياء النباتات الطبية** (1989). ترجمة: علي الشماع. جامعة بغداد. الجمهورية العراقية.
- فاروق قنديل (1975). **الكيمياء العضوية**. منشورات جامعة حلب. الجمهورية العربية السورية.
- **المعجم الطبي الموحد** (2006). دار لبنان ناشرون. بيروت. الطبعة الرابعة.
- هوارد انسل، ميود الين و نيكولاس بوبوفيتش (2001). **الأشكال الصيدلانية الجرعة ونظم إيتاء الدواء**. ترجمة: أحمد جنيدي، وهشام أبو عودة، وهند الزين، وعبد الحكيم نتوف. المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف. دمشق.
- هيام شهاب و أحمد سمير النوري (1998). **العقاقير (1)**. منشورات جامعة دمشق. الجمهورية العربية السورية.
- هيام شهاب و أحمد سمير النوري (1998). **العقاقير (2)**. منشورات جامعة دمشق. الجمهورية العربية السورية.



هذا الكتاب

تعتبر القلويدات من أكثر النواتج الطبيعية الثانوية شيوعا في المملكة النباتية.

كانت النباتات هي المصدر الرئيسي للقلويدات في بدايات اكتشافها، ومع التقدم العلمي وتطور طرق الفصل وطرق التعرف على المركبات تم عزل وتحديد البنية الكيميائية لعدة قلويدات تم عزلها من كائنات حية مختلفة تعيش على الأرض أو في المياه مثل البرمائيات والمفصليات والثدييات والحشرات والأسماك والإسفنجيات والفطريات والبكتيريا. وتوجد القلويدات في معظم اجزاء النبات، فتوجد في الأوراق مثل النيكوتين، وفي اللحاء مثل السينكوينين و الكوينين وفي البذور مثل الستريكنين وفي الجذور مثل الروالفين. وتم التطرق إلى بحث الإنشاء والنشوء الحيوي لغالبية القلويدات الشائعة في الاستعمال الطبي.

وقد عرف الإنسان منذ الأزل القلويدات وأهميتها الطبية وكذلك سميتها الشديدة. وربما استعملها في تسميم رؤوس السهام مثل الكيورار أو لإعداد شراب سام قاتل لتنفيذ حكم الإعدام، كما حصل مع الفيلسوف اليوناني الشهير سقراط بشربه قدح من الشوكران. والقلويدات عبارة عن مركبات حلقية على ذرة النيتروجين وينحصر تواجدها في الكائنات الحية.

وفي هذا الكتاب .... وجدت المتعة في جمال اللغة ومرونتها من الاشتقاق والتصريف والنحو. راجيا أن يكـ الكتاب مساهمة في اثراء المكتبة العلمية العربية.

Design By Majdalawi
ISBN 9957025686
9 789957 025687

Dar Majdalawi Pub.& Dis
Telefax : 5349497 - 5349499
P.O.Box : 1758 Code 11941
Amman - Jordan
www.majdalawibooks.com
E-mail:customer@majdalawibooks.com

دار مجدلاوي للنشر والتوزيع
تليفاكس : ٥٣٤٩٤٩٧ - ٥٣٤٩٤٩٩
ص.ب : ١٧٥٨ الرمز ١١٩٤١
عمان - الاردن