كيمياء النواتج الطبيعية
(الجزء الأول)

القلويدات

بروفيسور سليمان محمد العليمات
كلية الصيدلة – الجامعة الأردنية
E-mail: s.olimat@ju.edu.jo

تمـهيد

مقدمة:

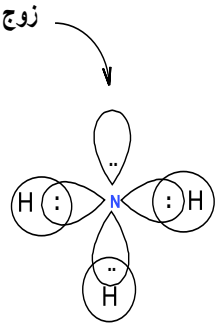
تعتبر القلويدات من أكثر النواتج الطبيعية الثانوية شيوعا في المملكة النباتية. وعادة ما يطرح السؤال الأكثر شيوعا " ما هو القلويد؟". وليس من السهل أن تتم الإجابة على هذا السؤال, والسبب يعود بأن هناك أكثر من 5000 قلويد تم فصلها وتم التعرف إلى بنيتها الكيميائية المتفاوتة في التركيب والمختلفة عن النوتج الطبيعية الثانوية الأخرى. فإذا نظرنا إلى الفلافونيدات أو الكيومارينات أو الستيرويدات لوجدنا تباين واضح 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 الستريخنين وفي الجذور مثل الروالفين. وقد عرف الإنسان منذ الأزل القلويدات وأهميتها الطبية وكذلك سميتها الشديدة. وربما استعمالها في تسميم رؤوس السهام مثل الكورار أو لإعداد شراب سام قاتل لتنفيذ حكم الأعدام , وأشهر من أعدم بهذه الطريقة الفيلسوف اليوناني سقراط بشربه قدح من شاي الشوكران.

وقد اقترح الصيدلاني ميسنر في عام 1819 للميلاد مصطلح قلويد, وتعني أشباه القلويات, 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 تعريفا محددا للقلويدات, وهذا ما حدى بأحد العلماء للقول " إن القلويد مثل زوجتي, استطيع أن أميزها عندما اراها, ولكن لا استطيع تعريفها". وقد اقترح العالم لانديبيرج التعريف التالي " تعرف القلويدات بأنها مركبات طبيعية من أصل نباتي ذات صفات قلوية 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 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. ويوجد على الأقل 22000 قلويدا معروفا تم عزلها من النباتات العليا. ومجموع القلويدات المعزولة يناهز 30000 قلويدا. وفي وقتنا الحاضر يمكن تعريف القلويدات" بأنها مركيات حلقية تحتوي على ذرة النيتروجين وينحصر تواجدها في الكائنات الحية".

ويعتبر العالم بيلليتير (1842-1788) من مؤسسي كيمياء القلويدات . ومعظم أبحاثه كانت مع زميله جوزيف كافانتو (1877-1795). حيث قاما الأثنان معا بعزل الكلوروفيل عام 1817. بعد ذلك تم تركيزهم على عزل القلويدات بشكل رئيسي حيث تمكنا من عزل قلويدات البروسين والسينكونين والكولشيسين

والكوينين والستريخنين والفيراترين. وقد ساهمت إكتشافاتهم في الإبتعاد عن استعمال العقاقير الخام في الطب واستبدالها بعقاقير معروفة البنية الكيمائية ويمكن تصنيعها مخبريا, ومما أدى إلى استعمالها بأشكال صيدلانية مختلفة مع تطور العلوم الصيدلانية والصناعة الدوائية. والتعرف على 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 بالنشؤ الحيوي.
ما زالت المملكة النباتية تشكل ميدانا خصبا لعزل القلويدات ودراسة تاثيراتها العلاجية المختلفة. تنتشر القلويدات بشكل رئيسي في المملكة النباتية, فمن بين النباتات الكاسيات البذور تشمل عدة عائلات مثل القطانية (البقلية) والخشخاشية و الحوذانية والفوية و الباذنجانية والزركشية والدفلية 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 الأماريلية و الزنبقية.

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 , فإن لها صفات قاعدية مشابهة للأمونيا, شكل (1), وبخواصها الكيمائية, وتختلف درجة قاعدية القلويدات إختلافا كبيرا فيما بينها وذلك حسب وجود مجموعات فعالة أخرى.



شكل (1): أمونيا

تكون 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 يعطي أيون الهيدروجين محررا الأمين القاعدي مرة أخرى. ولا تعتبر أملاح النشادر الرباعية ($R_4N^+X^-$) قلويدات كما في حالة هايدروكلوريد التيوبوكورارين

وهايدروكلوريد البيربيرين , وذلك لأن ذرة النيتروجين لا تحمل ذرة هيدروجين وتختلف خواص هذه 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 جميع القلويدات البلورية لها القدرة على دوران الضوء المستقطب, ولها درجة إنصهار 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 تسميهتا حسب الطرق التالية:

1- حسب المصدر:

تستمد القلويدات اسمها من العائلة التي تنتمي اليها النبتة التي عزل منها القلويد. على سبيل المثال بابفيرين وبونارنافين و ايفيدرين.

2- حسب التأثير الفسيوبوجي:

تستمد القلويدات اسمها من من تأيرها الفسيولوجي على جسم الأنسان. على سبيل المثال ايميتن وذلك لأنه يسبب القياء.

3- حسب النبتة الحصرية التي تنتج القلويد. على سبيل المثال الكوكايين.

4- من الأسم الشائع لمصدر القلويد. على سبيل المثال ايرقوتامين.

5- حسب المكتشف للقلويد:

تستمد القلويدات اسمها من مكتشفها . على سبيل المثال جموعة 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 رئيسية من القلويدات وتغطي جميع التركيب الكيميائي لها وكذلك منشأ ذرة النيتروجين, كم يوضح (شكل 2), وأهم أنواع القلويدات.

1- القلويدات الحقيقية:

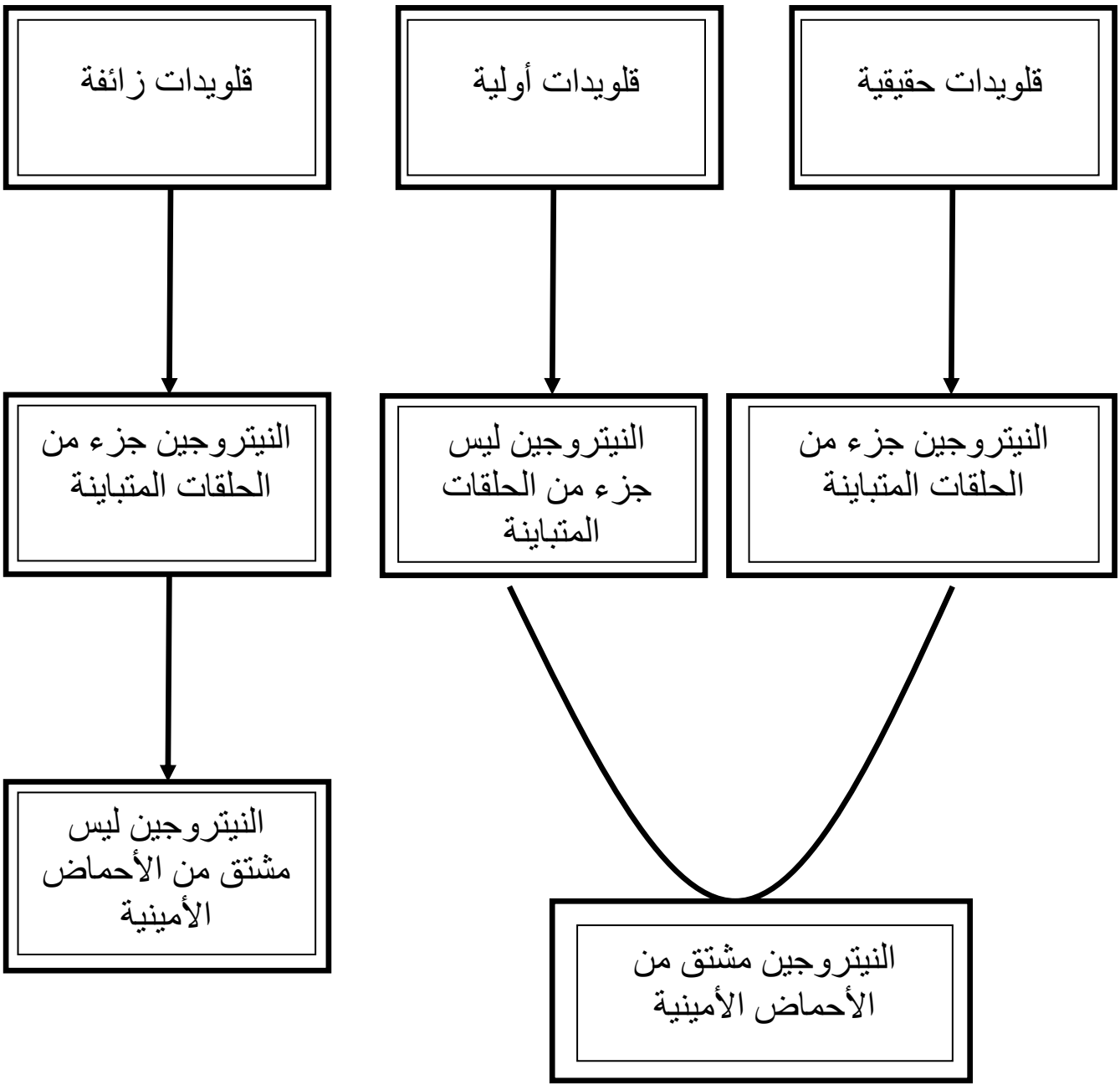
ينحدر النيتروجين في من حمض أميني ويكون ضمن مركب متباين الحلقات. مثل المورفين والأتروبين. وتنتمي غالبية القلويدات إلى هذا النوع.

2- القلويدات الأولية:

ينحدر النيتروجين من حمض أميني ولا يكون ضمن مركب متباين الحلقات. مثل الكولشيسين والأفيدرين.

3- القلويدات الزائفة:

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



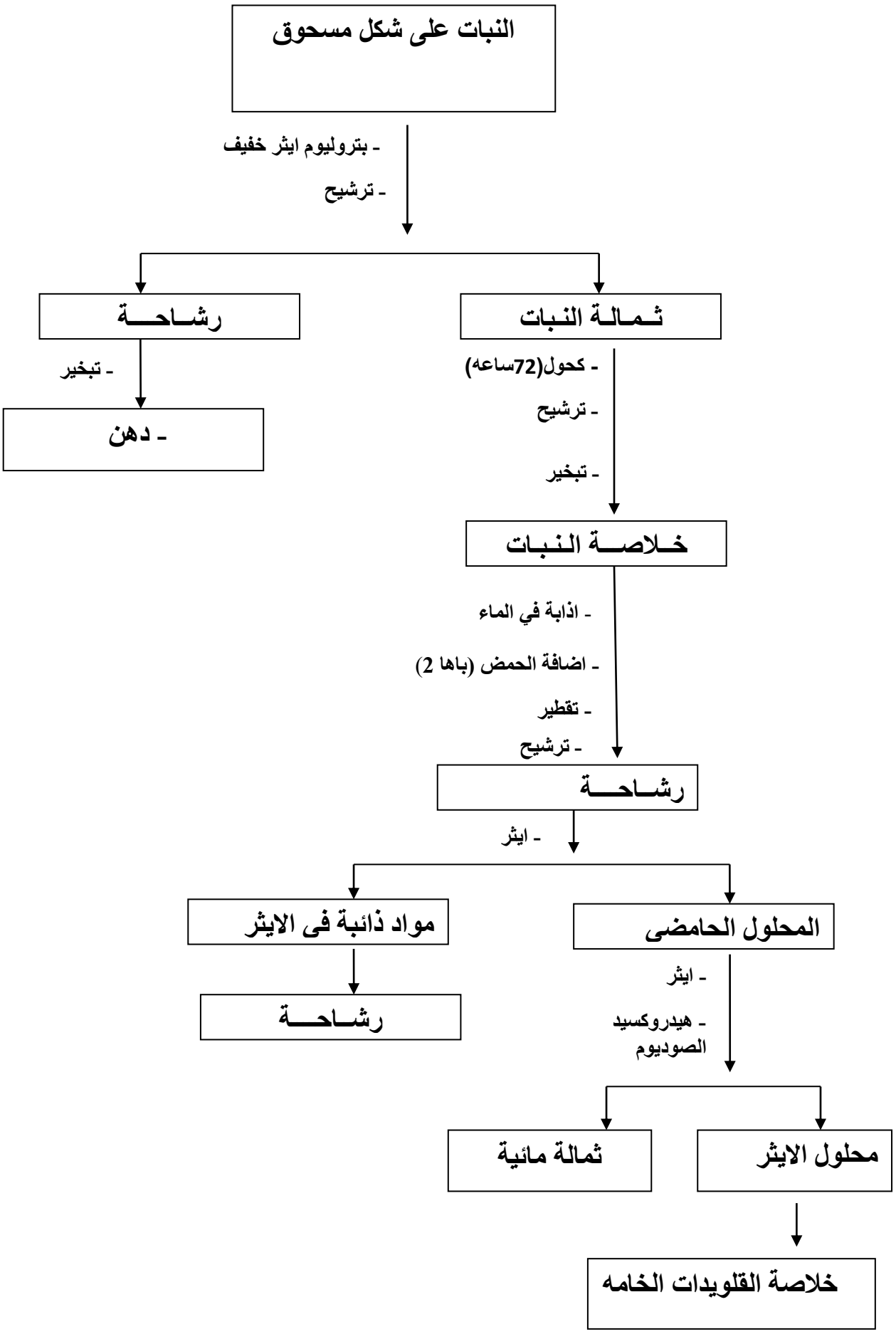
شكل (2) : أنواع القلويدات

إستخلاص وعزل القلويدات:
ليس من السهل عزل وتنقية القلويدات 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 بواسطة عدة كواشف وإختبارات متعددة وأهمها:

- **إختبار ماير: يتكون راسب أصفر باهت اللون عند استعمال نموذج كاشف ماير.**
- **إختبار دراغيندروف: يتكون راسب برتقالي اللون عند استعمال نموذج كاشف دراغيندروف.**
- **إختبار واغنر: يتكون راسب بني أو بني محمر اللون عند استعمال نموذج كاشف واغنر.**
- **إختبار هاغر: يتكون راسب أصفراللون عند استعمال نموذج كاشف هاغر.**
- **إختبار رينكر الأموني : يتكون راسب زهري اللون عند استعمال نموذج كاشف رينكر الأموني مع حمض الهايدروليك.**

إسخلاص القلويدات:

بعد الكشف عن وجود القلويدات من حيث المبدأ,يمكن السير في عملية الإستخلاص. 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 كأملاح مذابة في الطبقة المائية, ويضاف اليها هيدروكسيد الصوديوم لتصبح قاعدية. يتم استخلاص القلويدات بواسطة 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.

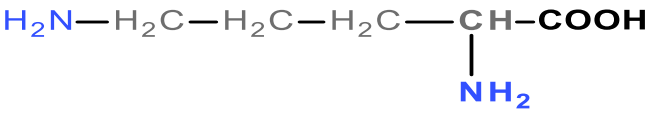


ترسيم (1) : إستخلاص القلويدات

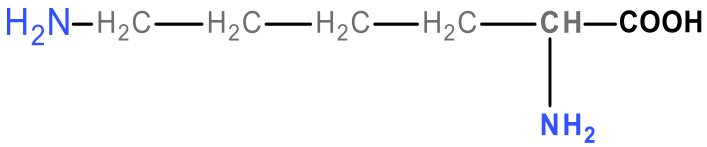
الإنشاء الحيوي للقلويدات:

تعتبر الأحماض الأمينية والألديهايدات الأمينية ومشتقتها الطلائع الرئيسية 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:

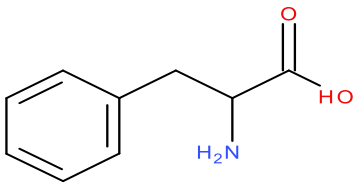
أ- حمض الأورنيثين:



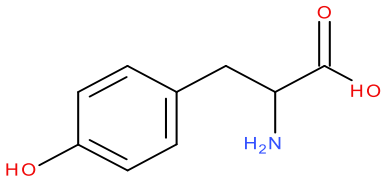
ب- حمض اللايسين:



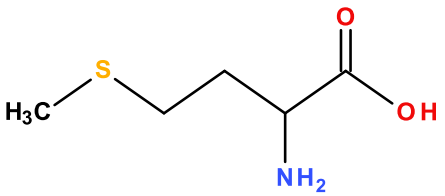
ج- حمض الفينيلالانينك:



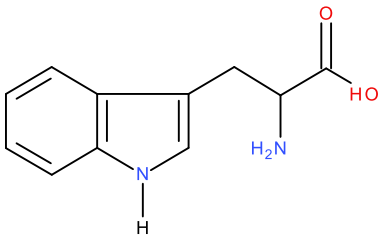
د- حمض التايروسين:



ه- حمض الميثايونين:

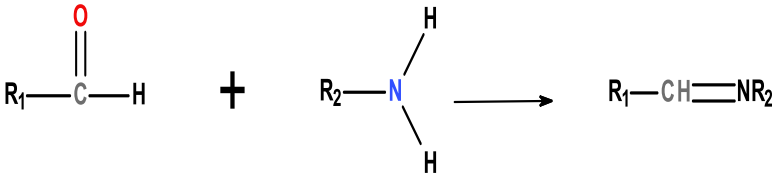


و- حمض التريبتوفان:

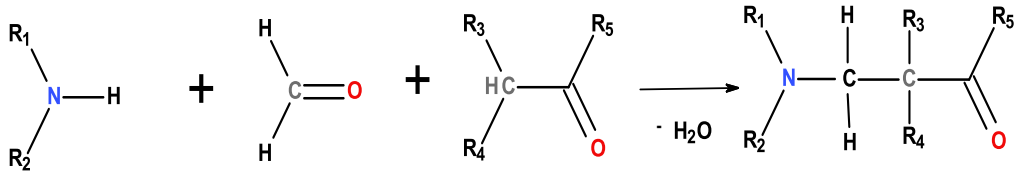


وترافق عملية الإنشاء الحيوي عدة تفاعلات, أهمها:

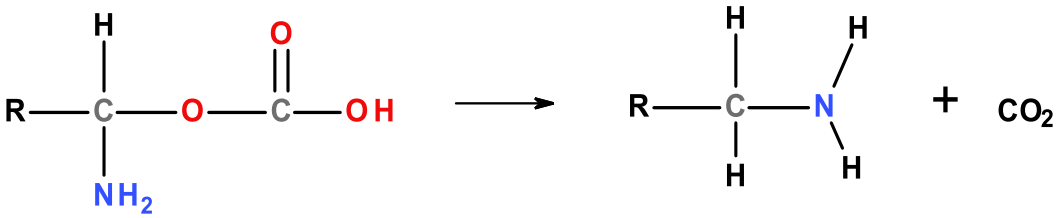
- تشكيل قاعدة شيف:



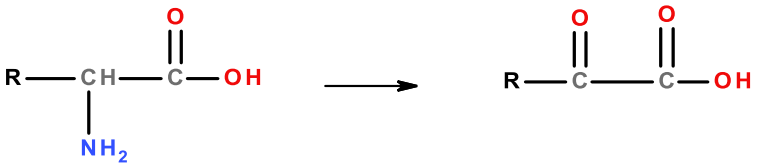
- تكثيف مانيخ:



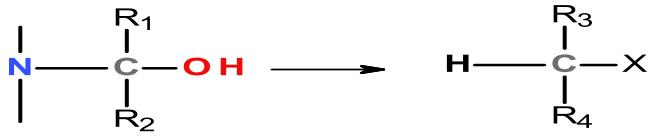
- ازالة الكربوكسيل:



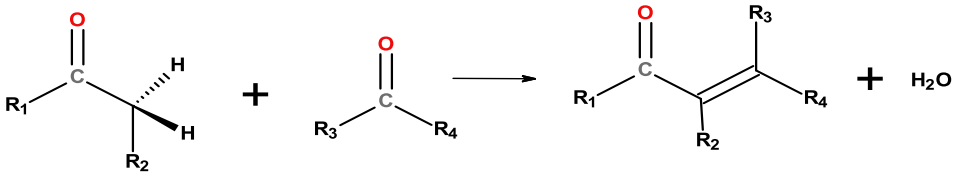
- الأكسدة:



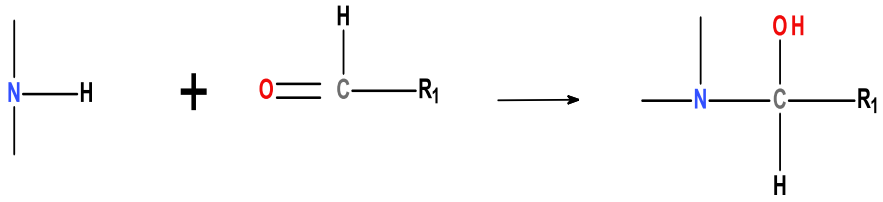
- تكثيف الكربونالامين:



- تكثيف الألدهايد:



- تكثيف الألدهايد – امين:



التقسيم الكيميائي للقلويدات:

تقسم القلويدات من حيث البنية الكيميائية إلى مجموعتين رئيسيتن:

المجموعة الأولى:

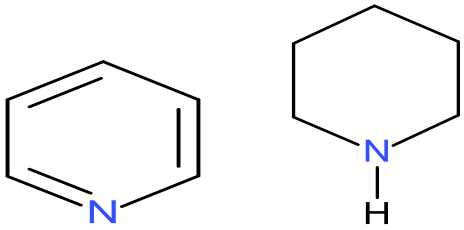
تشمل هذه المجموعة القلويدات غير متباينة الحلقات, ولا تحتوي هذه المجموعة من القلويدات في بنيتها الكيميائية أية حلقات متباينة, مثل قلويد الإفيدرين والهوردينين.

المجموعة الثانية :

تشمل هذه مجموعة القلويدات متباينة الحلقات, وهي الغالبية العظمى من القلويدات, ويمكن تقسيمها إلى فئات متعددة حسب نواتها:

1- نواة البايريدين و البايبيريدين:

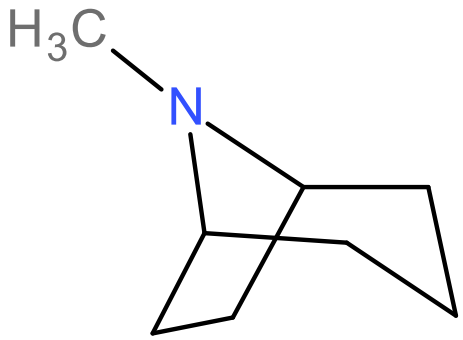
تحتوي مجموعة القلويدات هذه على قاعدة البايريدين أو البابيريدين أو كلاهما معا, مثل قلويد النيكوتين واللوبيللين.



بايبيريدين **بايريدين**

2- نواة التروبين:

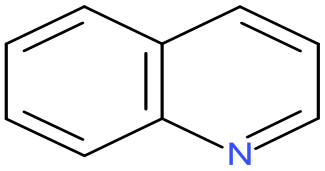
تحتوي مجموعة القلويدات هذه على قاعدة التروبين. مثل قلويد الأتروبين والسكوبولامين.



تروبين

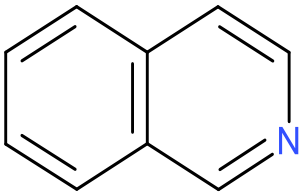
3- نواة الكوينيلين:

تحتوي مجموعة القلويدات هذه على قاعدة الكوينيلين, مثل الكوينين والكوينيدين.



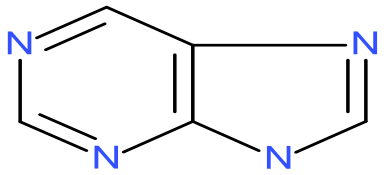
كوينيلين

4- نواة الأيزوكوينولين:
تحتوي مجموعة القلويدات هذه على قاعدة الأيزوكوينولين.



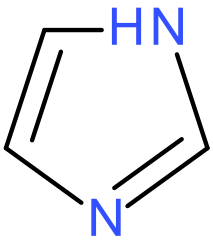
أيزوكوينولين

5- نواة الإندول: تحتوي هذه المجموعة على قاعدة الإندول, مثل قلويد السيفالين والإميتين.



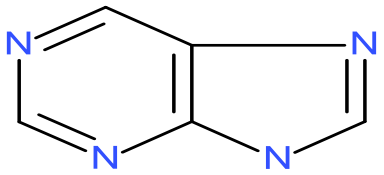
إندول

6- نواة الإيماديزول: تحتوي هذه المجموعة على نواة الإيماديزول, مثل قلويد البايلوكاربين.



إيماديزول

7- نواة البيورين: تحتوي مجموعة القلويدات على قاعدة البيورين, مثل الكافيين والثيوبرومين.



بيورين

قلويدات البايريدين والبايبيريدين

تعتبر قاعدة البايريدين أهم نواة في هذه المجموعة من القلويدات. وعند إختزالها 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.

قلويد النيكوتين

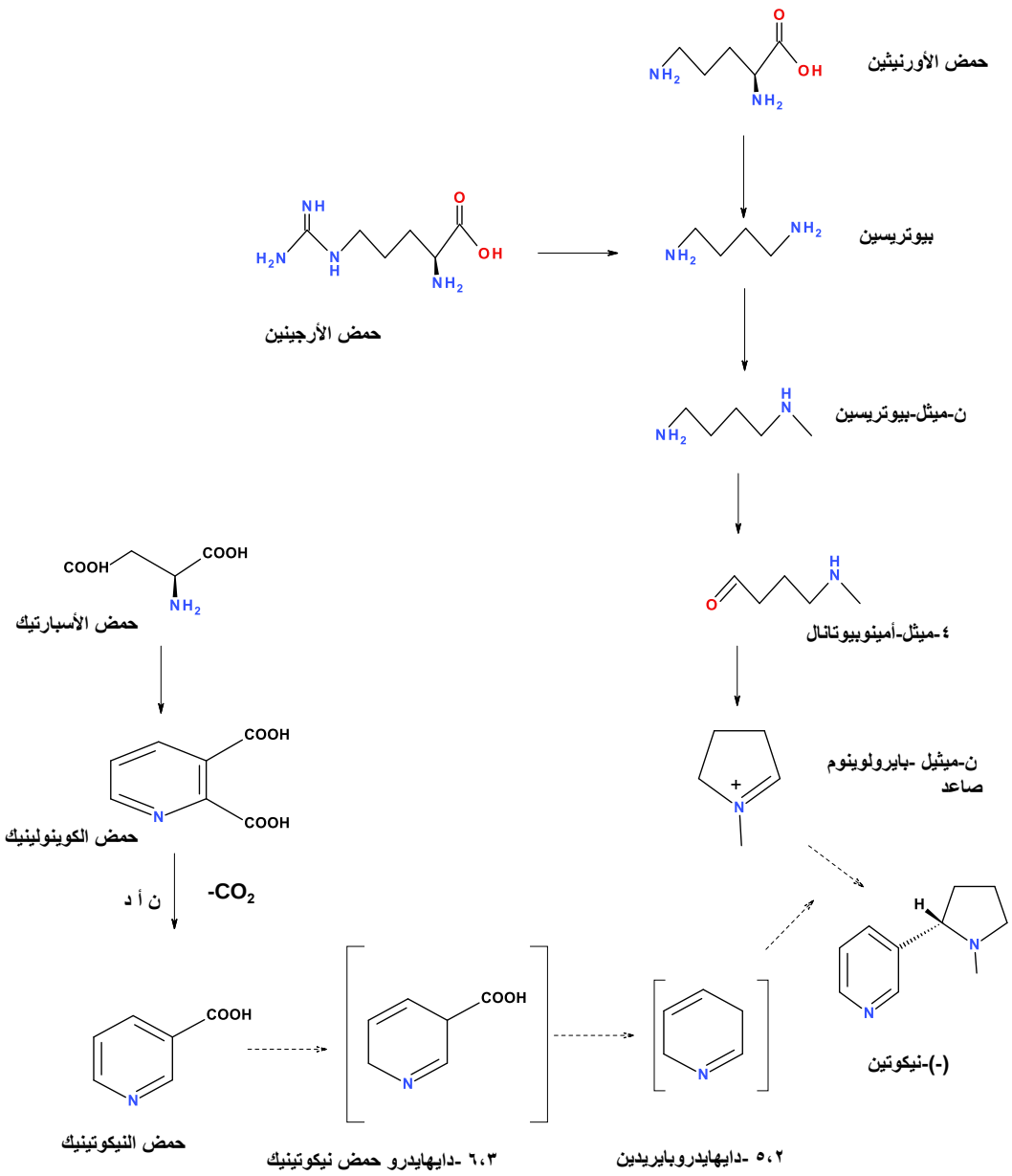
يعتبر (-)- النيكوتين, $C_{10}H_{14}N_2$, قلويد أمين ثلاثي ويتكون من حلقتي البايريدين والبايروليدين. وهو من القلويدات القليلة التي توجد على شكل سائل عديم اللون ويتغير لونه إلى اللون الأصفر عند تعرضه للهواء, ويمتاز بخصائصه الطيارة نظرا لصغر وزنه الجزيئي. وقلويد النيكوتين له شكلين من التماثل الصوري. الشكل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

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 الإستعمالات الطبية وكيفية زراعتها وكان مصدر نبات التبغ من البرازيل. وأطلق فيما بعد اسم السفير على جنس النبات بنيكوتيانا. وبحلول القرن السابع عشر انتشر التبغ في أوروبا انتشارا واسعا في أوروبا 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 بأن السلطان العثماني مراد الرابع أصدر مرسوما بجر أي شخص تثبت إدانته بالتدخين من بيته وخنقه على الطريق العام.

الإنشاء الحيوي للنيكوتيين:

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 المشتقة من حمض الكوينولينيك وحمض النيكوتينيك. وأثبتت الدراسات بأن حمض النيكوتينيك أو مستقلباته مسؤولة بشكل مباشر عن تكوين حلقة البايريدين لقلويد النيكوتين في نبتة التبغ. بينما يشارك في انشاء حلقة البايروليدين حمض الأورنيثين كطليع رئيسي, وهناك بعض الدراسات العلمية تشير إلى مشاركة حمض الأرجينين لتكوين البيوترسين, كما هو موضحا في الشكل (3) .



شكل (3): الإنشاء الحيوي لقلويد النيكوتين.

تأثير النيكوتين على الجسم:

يؤثر(-)- النيكوتين كمنبه في الجهاز العصبي بطريقة تشبه الطريقة التي تؤثرفيها الأمفيتامينات, أي انه يزيد في سرعة نبضات القلب ويرفع ضغط الدم. ويعمل النيكوتين باسلوب مزدوج لتنبيه الجهاز العصبي فهو يؤثر أولا مباشرة في المشبك

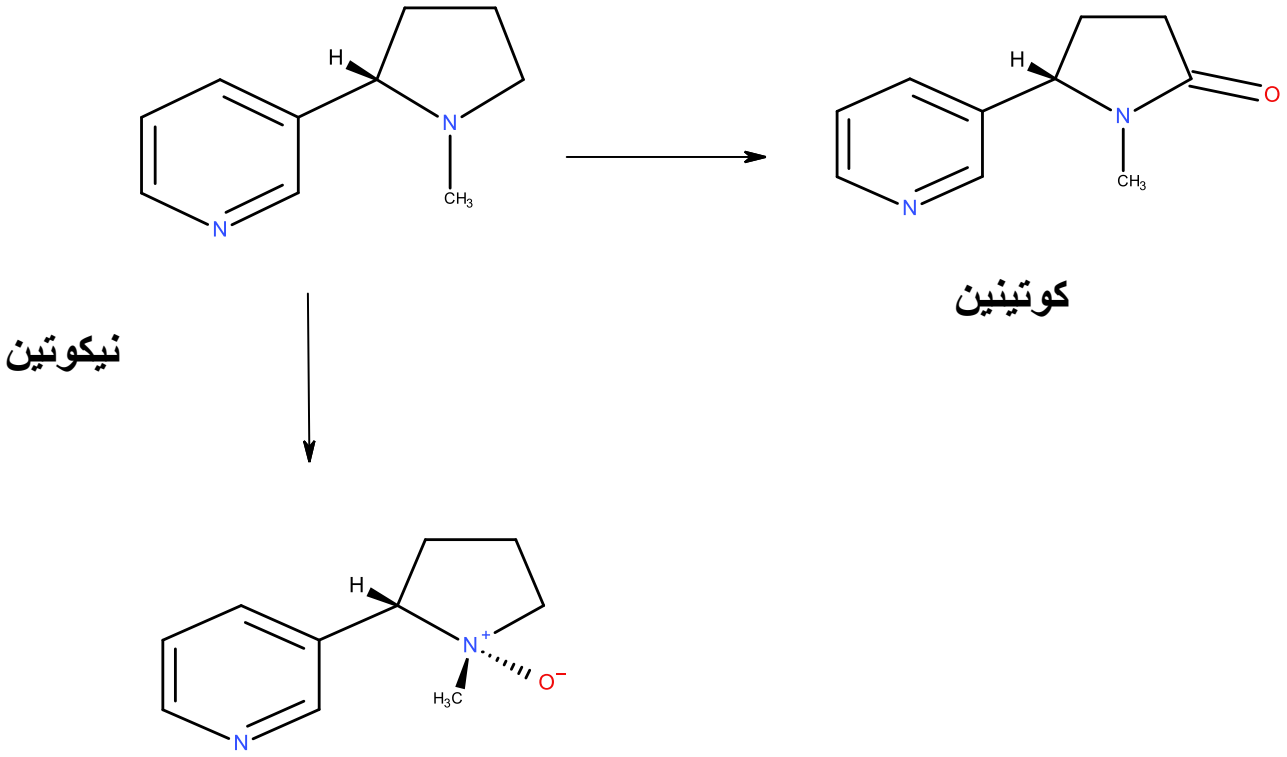
العصبي بأن يقلد الأاستيلكولين وهذا لا يتسبب في حدوث إنفعالات كبيرة فقط ولكنه يسد الطريق على دوافع مهمة ينتجها عادة الأستيلكولين. فبعد أن يهيج النيكوتين هذه الحزم العصبية, تقل قدرة الخلايا العصبية على التجاوب وعندها يحدث إنسداد عند المشبك.

والطريق الثانية في تأثير النيكوتين على الجهاز العصبي فتتم عبرـاثيره على الغدد الأدرينالية. ويرغم هذه الغدد الصماء على إطلاق هروموناتها لتدور في الدم محدثة إنفعالات في الجهاز العصبي الودي. ويطلق النيكوتين ذات نفسها الهرمونات من مواقع أخرى متتما بذلك فعله المقلد للجهاز العصبي الودي.

يرتبط نيكوتين بانتقاء فراغي مع مستقبلات الفعل الكوليني النيكوتيني.

بينما يوجد (+)- نيكوتين بكميات ضئيلة عند تدخين السجاير وذلك بسبب ألرزيمة خلال عملية الإنحلال الحراري, وعادة ما يكثر إستخدامه في أبحاث علم الأدوية ويصنف كشاد ضعيف في مستقبلات الفعل الكوليني.

يكون إمتصاص النيكوتين سريعا عند تدخين السجاير حيث يدخل إلى الدوران الشرياني ويتوزع بسرعة في أنسجة الجسم و يستغرق وصول النيكوتين إلى الدماغ 9من تسعة إلى عشرة ثواني. ينخفض مستوى النيكوتين بعد ذلك بسبب قبطه من الأنسجة المحيطية ومن ثم طرحه من الجسم لاحقا. يتم استقلاب النيكوتين بشكل واسع ورئيسي عن طريق الكبد. يستقلب 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.



نيكوتين-ن -أوكسايد

شكل (4): استقلاب قلويد النيكوتين.

الإستعمالات:

لا يستعمل النيكوتين في معالجة أي مرض حاليا, ولكنه وجد طريقه لمساعدة الأشخاص المدخنين للإقلاع عن التدخين بما يعرف "المعالجة بإستبدال النيكوتين" وهي تساعد في بدء ومتابعة الهدأة من التدخين. كما يتم تعزيز الدافع لإيقاف التدخين من خلال خفض أعراض الإمتناع 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 . وعموما جميع هذه المنتجات لا تعطى لغير المدخنين.

علكة المضغ:

تحتوي علكة المضغ على كمية من النيكوتين 2ملغم أو 4ملغم وتوفر إمتصاص مجموعي من النيكوتين يصل إلى 1ملغم و 2 ملغم , على التوالي , خلال تناول العلكة لفترة زمنية تتراوح ما بين 20-30 دقيقة. يعطي هذا الإمتصاص فاعلية شخصانية متوسطة وتأثير 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 إمتصاص 0.5 ملغم من النيكوتين. وإمتصاص النيكوتين عن طريق فتحة الأنف أسرع منه عند إستعمال علكة المضغ. ويؤدي إستعماله في البداية إلى تهيج في الأنسجة المخاطية للأنف وأعرض غير محببة. يتولد الإعتماد على هذه الأعراض المؤذية بعد بضعة أيام من الإستعمال .

اللاصقات الجلدية:

تستعمل نظم إيتاء الدواء بطريق الأدمة, لاصقات جلدية, للنيكوتين كمساعدات في برنامج إيقاف التدخين, وقد ظهر كعون فعال في برنامج وقف التدخين تبعا للإستراتيجيات المنصوص بها للمنتج. توفر نظم 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.

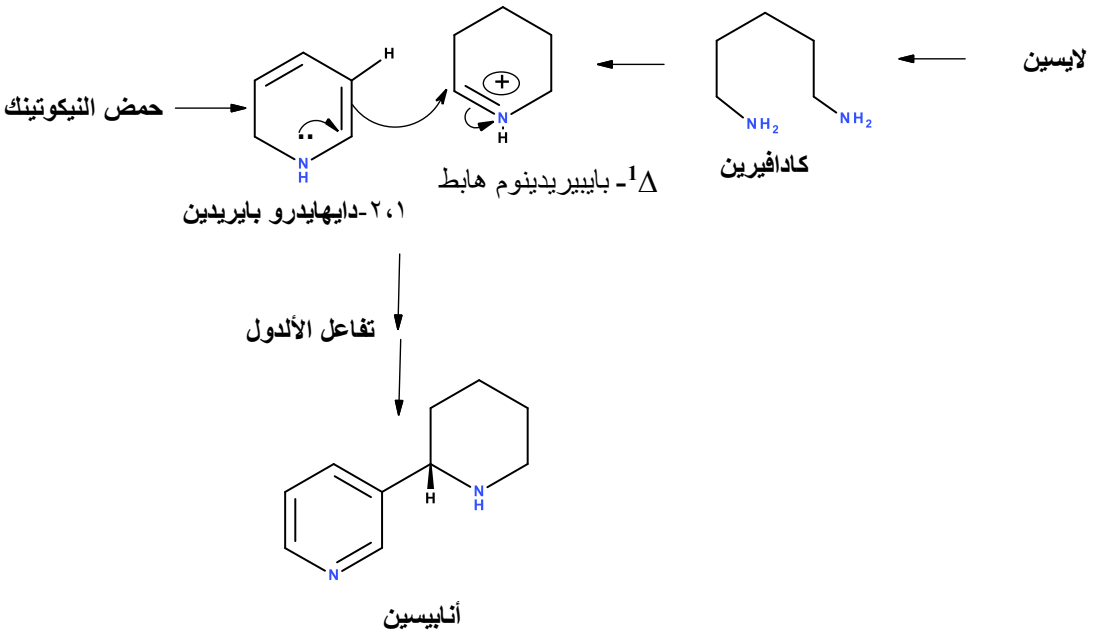
النيكوتين كمبيد للحشرات:

مع نهاية القرن السابع عشر شاع استعمال النيكوتين كمبيد 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 أمانا وأقل خطرا. وتستعمل 40% كبريتات النيكوتين كمغبر. وأستعملت كذلك كبريتات النيكوتين كمادة مغبرة مبيدة للهوام. ونظرا لسميتها الشديدة سيمنع استعمالها نهائيا في الولايات المتحدة بحلول نهاية عام 2014.

قلويد الأنابيسين:

يوجد قلويد الأنابيسين مصاحبا لقلويد النيكوتين في نباتات التبغ, *N. tabacum* و *N. rustica*, ويوجد بكميات كبيرة في نبات *N. glauca* Graham .

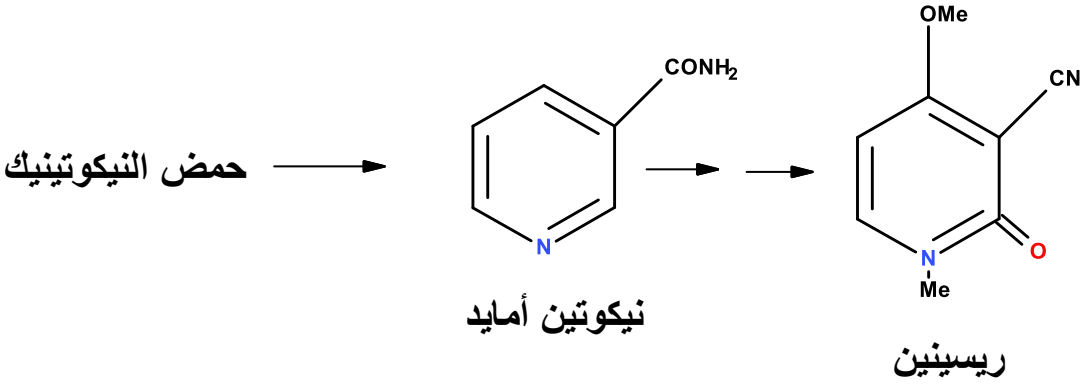
وقلويد الأنابيسين سام جدا وأكثر سمية من النيكوتين وليس له أي إستعمالات طبية أو صيدلانية. ومن ناحية الإنشاء الحيوي فهو مشابه لقلويد النيكوتين حيث تنحدر حلقة البايريدين من حمض النيكوتينيك بينما تنحدر حلقة البايبيريدين من حمض اللايسين كطليع أساسي وكما هو موضحا في شكل (5).



شكل (5): الإنشاء الحيوي لقلويد الأنابيسين

قلويد الرايسينين:

يوجد قلويد الرايسينين في بور نبات الخروع, *Ricinus communis* L. من العائلة الفربيونية. وقلويد الرايسينين مع البيتايد الريسين يكونان المادة السامة في نبات الخروع, علما بأن زيت الخروع المستعمل طبيا لا يحتوي على هذه المواد السامة. ومن ناحية الإنشاء الحيوي فإنه ينحدر من حمض النيكوتينيك ومجموعة النيترايل تتكون من هيدرجنة النيكوتيناميد, كما هو مبين في شكل (6).



شكل (6): الإنشاء الحيوي لقلويد الرايسينين

قلويد اللوبيلين:

تم عزل قلويد (-)اللوبيلين , $C_{22}H_{27}NO_2$, عام 1921 من الأجزاء العلوية من نبات اللوبيليا *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, إنفلاتا, بسبب انتفاخ ثمرتها, بينما يعود تسمية الجنس إلى عالم النبات ماثيوس دي لاوبيل (1538-1616). موطنها الأصلي في 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 الربو وعشبة القياء.

اشتهر الهنود الحمر بتدخين نبتة اللوبيليا وكذلك استعمالها في معالجة علات الجهاز التنفسي المختافة مثل الربو والتهاب القصبات المزمن والشاهوق (السعال الديكي) وبجرعة تتراوح ما بين 2-4 غم. وتعزى الأسماء الشائعة لنبتة اللوبيليا لهذ الإستعمالات. تحتوي نبتة اللوبيليا الأمريكية على 0.2-0.4% من قلويد اللوبيلين.

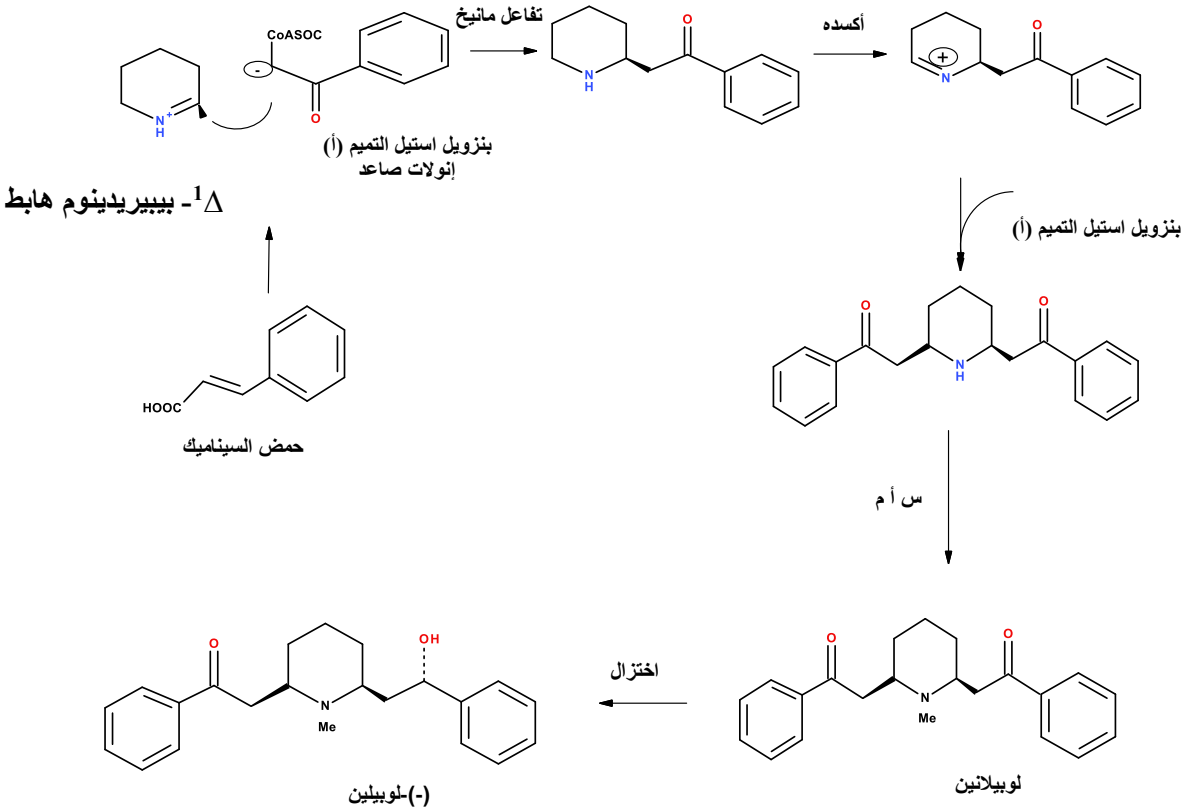
وهناك نوع آخر من اللوبيليا يدعى اللوبيليا الهندية, وهو معتمد في الهند ويتكون من الأجزاء العلوية من نبات

L. nicotianaefolia Roth ex Schult . وهو عشبي ثنائي الحول أو معمر وأوراق وجذوع اللوبيليا الهندية أكبر من أوراق وجذوع اللوبيلي الأمريكية,وتحتوي نبتة اللوبيليا الهندية ما لا يقل على 0.8% من قلويد اللوبيلين.

وعلى الرغم 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 بأنه يصنف كعقار شاد و كضاد على المستقبلات النيكوتينية.

الإنشاء الحيوي لقلويد اللوبيلين:

رأينا في الإنشاء الحيوي لقلويد النيكوتين بأن الحمض الأميني الأورنيثين هو الطليع الرئيسي والمسؤول عن تكوين حلقة البايرولين الخماسية وتحتوي على أربع ذرات كربون. بينما الحمض الأميني اللايسين هو الطليع الرئيسي والمسؤول عن تكوين حلقة البايربيريدين, المحتوية على خمسة ذرات كربون, في قلويد اللوبيلين. ترتبط السلسلة الجانبية (كربون-2-كربون6-) في حلقة البايبيريدين من الجهتين وينحدران من بنزويل أستيل التميم (أ) والمنحدر أصلا من حمض السينامك كما هو موضحا في شكل (7).



شكل (7): الإنشاء الحيوي لقلويد اللوبيلين.

الإستعمالات:

كان يستعمل قلويد اللوبيلين في السابق ,بدون وصفة طبية , بدل قلويد النيكوتين لمساعدة المدخنين عن 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 السامة. 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 هايدروكلوريد اللوبيلين زرقا , وخاصة في الهند, لإنعاش الرضع حديثي الولادة.

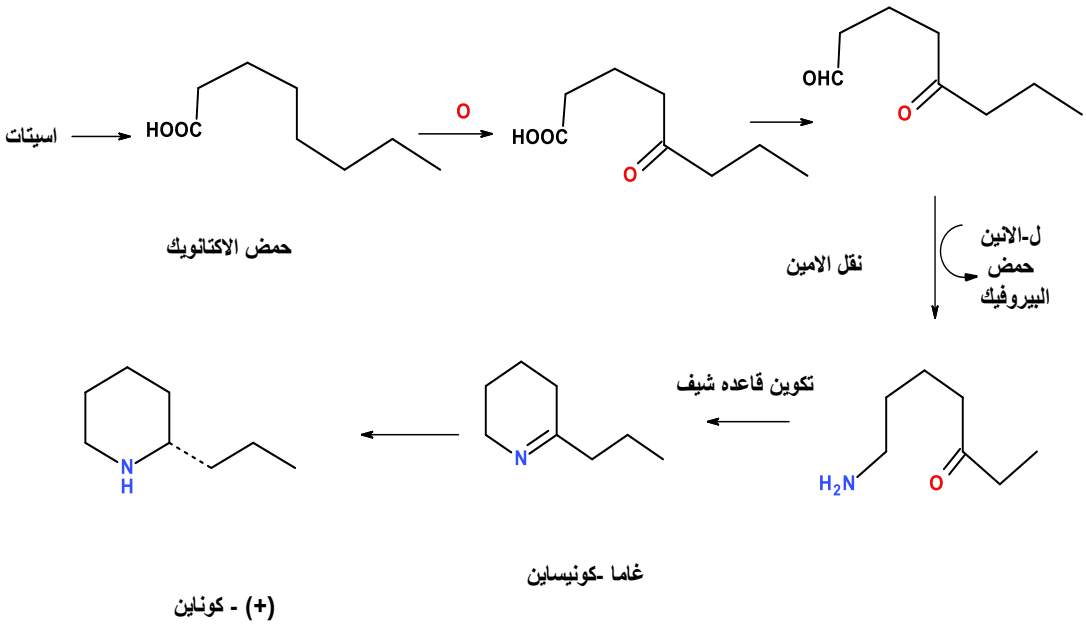
قلويد الكوناين

يعتبر قلويد (+)- الكوناين, $C_8H_{17}N$, القلويد الرئيسي في نبات الشوكران *Conium maculatum* L. من العائلة الخيمية. وهو نبات عشبي ثنائي الحول يعيش من سنتين إلى عدة سنوات يزهر وينتج فاكهة ثم يموت. وله فروع عديدة، وسيقان جوفاء عليها بقع أرجوانية. وينمو حتى طول 2,5م ، يزهر من نيسان وحتى حزيران والثمرة صغيرة وتحتوي 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 شرابًا 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 والايثر.

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 كطليع رئيسي. ولكن طبيعة الإنشاء الحيوي لقلويد الكونين مغايرة تماما لقلويد اللوبيلين. يشترك قلويد الكوناين مع الأحماض الدهنية بأن لهما نفس الطليع "الأسيتات". يتكون حمض الكبريك (حمض الأوكتانويك) بداية ومن ثم يتحول إلى كيتوالديهايد من خلال عمليات أكسدة وإختزال مكثفة. تخضع مجموعة الكيتوالديهايد إلى عملية تفاعل نقل الأمين, ومصدر مجموعة الأمين هو حمض الألانين. تتلاحق تفاعلات التحول لتكون حلقة غاما-كونيساين ومن ثم إختزاله ليكون قلويد الكوناين كما هو موضح في شكل (8). ونظرا لعدم وجود أي حمض أميني كطليع في إنشائه الحيوي يدعى قلويد الكوناين بالقلويد الزائف.



شكل(8):ا لإنشاء الحيوي لقلويد الكوناين

سمية قلويد الكوناين:

تحتوي أجزاء النبات على قلويدات عدة شديدة السمية أهمها الكوناين و غاما -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 السامة 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 سوءا ما بين 24-48 ساعة. وأهم الأعراض الأولية: عصبية واكتئاب و سحن الأسنان وتكون زبد حول الفم وإرتخاء غشاء رف الجفن في العين وتكرار التبول والتغوط ووسن, 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 بأن 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 اللذين زرعت لهم هذه الأعضاء.

قلويد الأريكولين

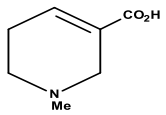
قلويد الأروكولين, $C_8H_{13}NO_2$, هو القلويد الرئيسي في نبتة جوز الفوفل أو نخيل الفوفل أو أريكا كاتشو .*Areca catechu* L من العائلة النخيلية . وهو نوع من النخيل وموطنه الملايو وجزر الأرخبيل. يكثر في الغابات الاستوائية في آسيا وبالأخص دول جنوب شرق آسيا مثل الفلبين وتايلاند وماليزيا وكذلك الهند وشرق إفريقيا. وهي نخلة رشيقة عالية, أوراقها ريشية كبيرة, يبلغ ارتفاعها 25 مترا وقطر جذعها من 20 إلى 30 سم، له ثمارها حمراء برتقاليّة بيضية الشكل غلافها فليني سهل الانفصال عن البذرة أو " الجوزة" . إنتشرت زراعته بالهند والصين من قديم الزمان ، وكلمة كاتشيو تعني العصير القابض. و في الهند حيث تفري 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 كمنبه في هذه الدول التي يوجد فيها النبات.

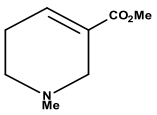
قلويد الأريكولين سائل عديم اللون . يذوب في الماء الكحول والايثر. وتصل نسبة القلويدات في النبات حوالي 0.45% حيث يشكل الأريكولين النسبة العظمى

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.

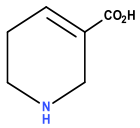
عند استعمال مضغة الفوفل يتحلمه الأريكولين إلى أريكادين في الجوف الفموي وهذا يعلل قصر النصف العمري للقلويد بوجود الجير.وتتشكل نيتروساميينات متعددة من قلويدات الفوفل التي تسبب سرطان الفم وأهمها ن- نيتروسوقوفاكولين و ن- نيتروسوقوفاسين .



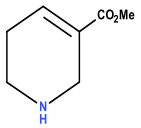
أريكولين



أريكادين



قوفاكولين



قوفاسين

وقلويد الأروكيلين شاد كولوني الفعل وهو من القلويدات الثلاث الطبيعية, بالاضافة إلى قلويد البايلوكاربين وقلويد المسكارين, التي لها فعل محاكي الكولين. ويؤخذ الأريكولين بالفم أو داخل العضلة أو داخل الوريد أو بالأنف. والأكثر شيوعا بالفم ولكن للأسف غير فعال في الدراسات السريرية لأنه سريع الأستقلاب في الفم.

ويعتبر الأريكولين شاد تام للمستقبلات المسكارينية الأستيلكولونية. والأريكادين هو المستقلب الرئيسي للأريكولين وليس له فعل محاكي للودي مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات محاكي الكولين مثل بطء القلب وإنخفاض الضغط وتشنج قصبي وتقبض الحدقة وإفرازات الغدد الدمعية والقصبية. تكون التأثيرات لفتر قصيرة عند بطء القلب وإنخفاض الضغط يتبعه تسارع في سرعة القلب وزيادة في ضغط الدم.

الإستعمالات:

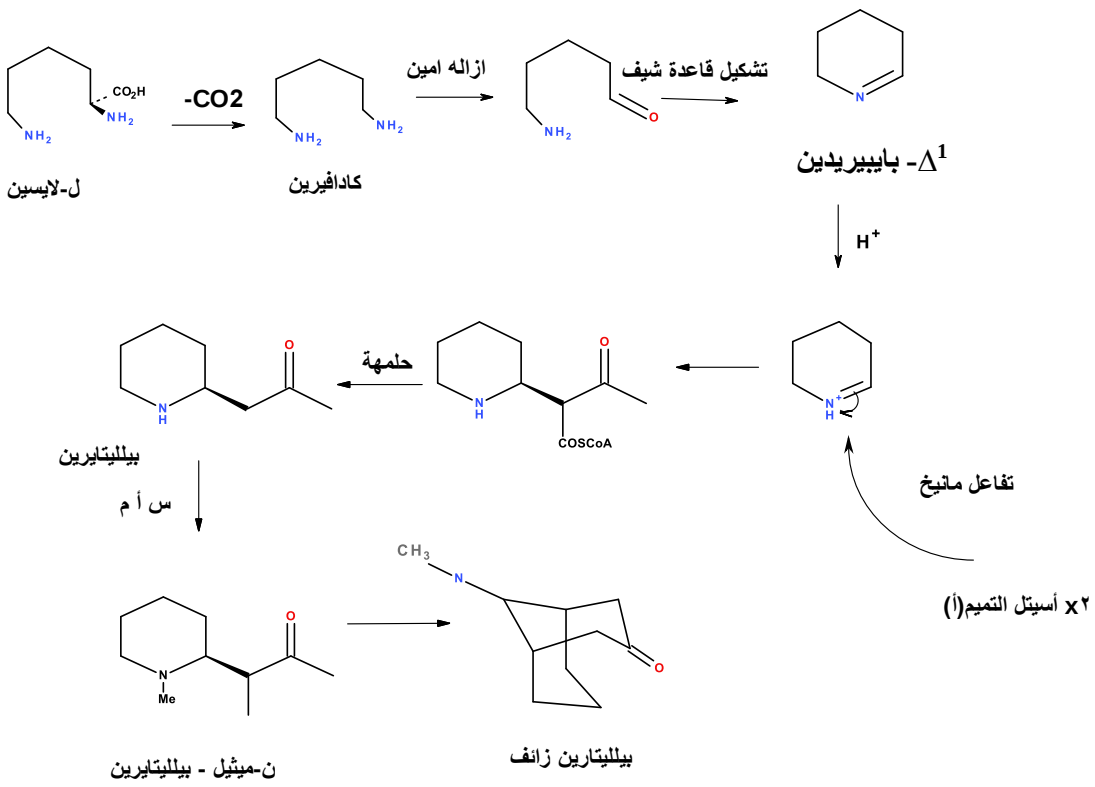
يستعمل قلويد الأريكولين كطارد للديدان, أو إختبار وجودها, وبالذات في الحيوانات المنزلية الأليفة مثل الكلاب والقطط, وينصح عند استعماله تناول زيت الخروع لإسراع عملية الإخراج.

بيلليتايرين

يكون قلويد البيلليتايرين, $C_8H_{15}NO$, و ن-ميثلبيلليتايرين والبيلليتايرين الزائف مجموعة قلويدات قشور ولحاء الرمان .*Punica granatum* L من العائلة الرمانية. وهي شجرة صغيرة توجد بصورة طبيعية في شمال غرب الهند وأستوطنت في حوض البحر المتوسط ومنها انتشرت زراعتها في معظم أنحاء العالم.
والمواد الفعالة الرئيسية في نبتة الرمان هي حمض البيونيكو العفصي حيث يشكل 22% من إجمالي المواد الفعالة. وعادة ما تكون قلويدات الرمان مرتبطة بهذا الحمض حيث يشار إليها بعفصات البيلليتارين. وتم فصل قلويد البيلليتارين عام 1877 وسمي بهذا الأسم تشريفا للعالم بيلليتير. وهو قلويد سائل عديم اللون و يذوب في الماء الكحول والايثر والكلوروفورم.

الانشاء 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, شكل (9).



شكل(9): الإنشاء الحيوي لقلويدات البيلليتايرين

الإستعمالات:

قد كانت كبيريتات عفصات البيلليتايرين عقار رسمي في دستور الأدوية البريطاني والأمريكي في السابق كطارد للديدان وبالأخص سام جدا للدودة الشريطية. وقد وجد بأن الجرعة السامه لقلويد البيلليتايرين تشابه في مفعولها جرعة الكورار. ونظرا لسميته فمن النادر إستعماله طبيا الآن.

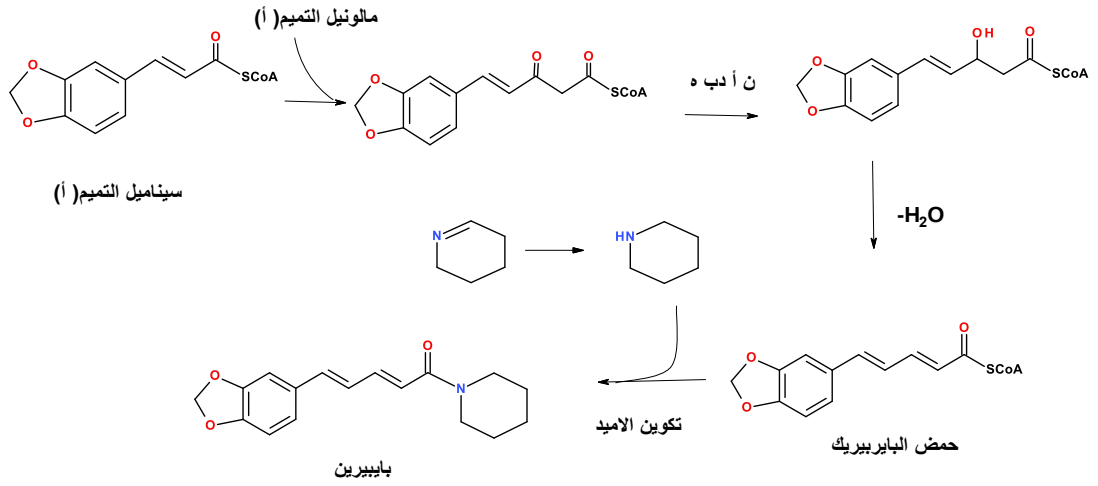
بايبيرين

يعتبر قلويد البايبيرين , $C_{17}H_{19}NO_3$, القلويد الرئيسي في نبات الفلفل الأسود *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 إستعمالا في العالم . ولها إستعملات طبية كثيرة في المعالجات التقليدية أهمها في معالجة الربو والأرق وإضطرابات الجهاز الهضمي.

قلويد البابيرين صلب ولا يذوب في الماء وهو قاعدي ضعيف. وأثبتت التجارب بأن قلويد البايبيرين محسن حيوي ويزيد التوافر الحيوي لكثير من العقاقير التي لها فاعلية دوائية مختلفة وبنية كيميائية متنوعة إما بزيادة الإمتصاص أو بتأخير الإستقلاب أو كليهما.

الإنشاء الحيوي لقلويد البايبيرين:

يشارك في الإنشاء الحيوي لقلويد البايبيرين حمض السينامك والمالونات, مالونيل التميم (ا), ليكون حمض البايبيريك ومن ثم قلويد البايبيرين , كما هو موضح في شكل (10).



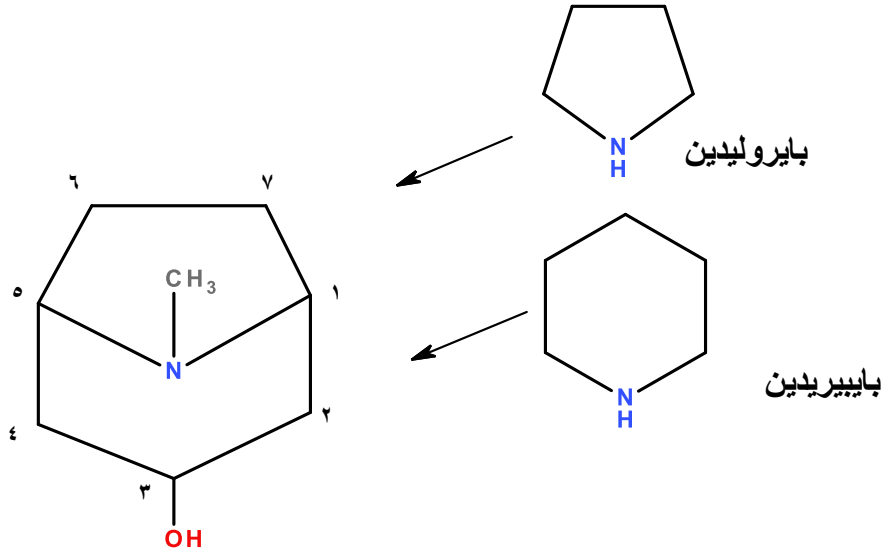
شكل(10): الانشاء الحيوي لقلويد البايبيرين

الإستعمالات:

تجري الأبحاث حاليا على قلويد البايبيرين 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.

قلويدات التروبان:

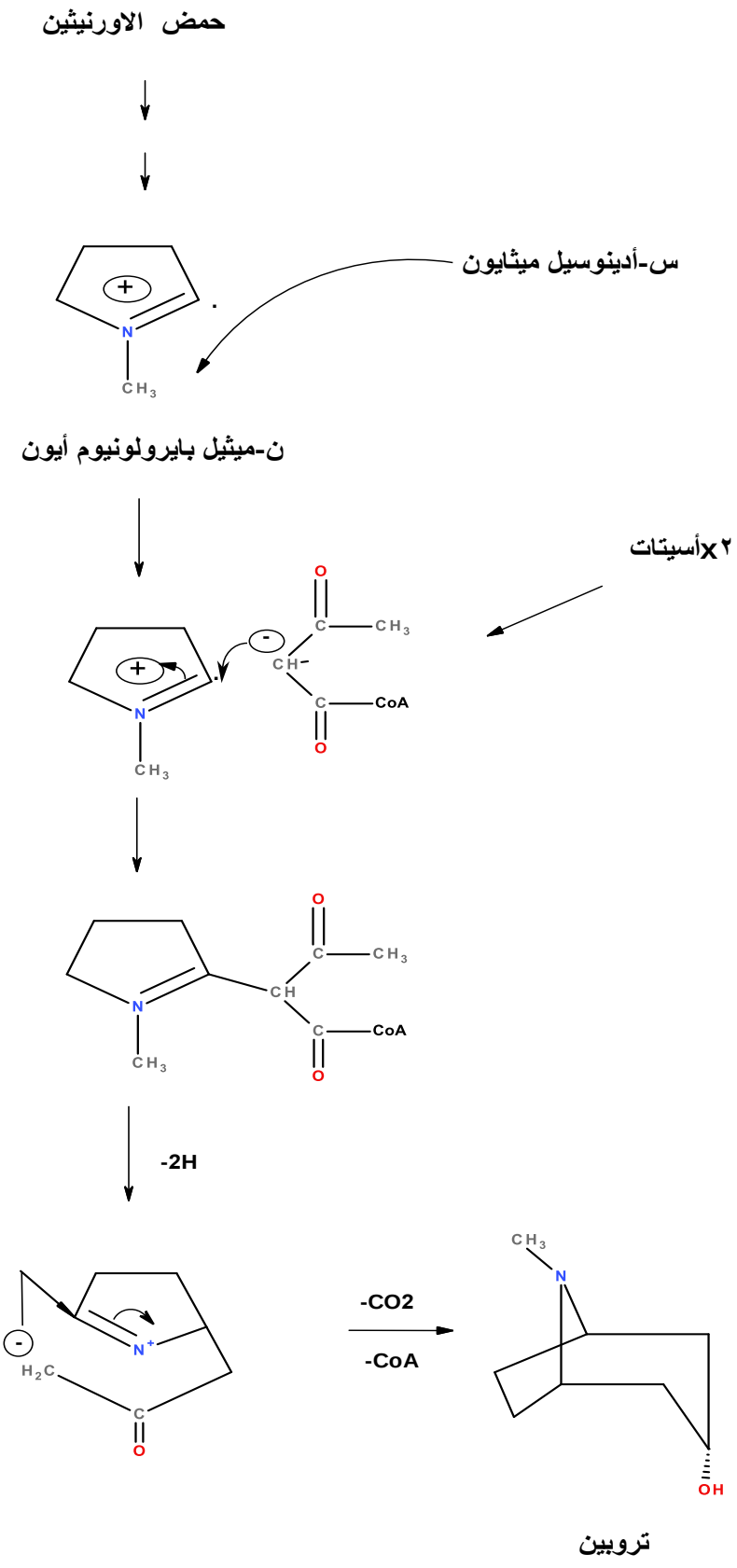
تمتاز قلويدات التروبان بوجود نواة التروبان كلبنة أساسية في البنية الكيميائية لجميع قلويدات التروبان ومشتقاتها الطبيعية. والتروبان مركب ذو حلقتين تكونتا بإندماج حلقة البايروليدين وحلقة البايبيريدين إذا أضيفت مجموعة الهيدركسيل إلى ذرة الكربون-3 يدعى تروبين, كما هو موضح في شكل (11).



شكل (11): تكوين نواة التروبين

الإنشاء الحيوي لنواة التروبين:

أوضحت الدراسات بالنظائر المشعة أن حمض الأورنيثين ومجموعة الأسيتات كانت جزئيات طليعية لنواة التروبين, وأن دمج الأورنيثين كان بشكل فراغي نوعي في المسلك الرئيسي في الإنشاء الحيوي لنواة التروبين. ويمكن إضافة ن- مثيل لنظام 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 المصدز الطبيعي والرئيسي لقلويدات التروبان, وتمت محاولات عديدة لإصطناع قلويدات التروبان ولكن كمية المننج النهائي تكون قليل وتكلفنته 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,.L *Atropa belladonna*, 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 وغربي آسيا وشمال أفريقيا. يكثر نموها في الأراضي الجيرية في مصر وأمريكا وآسيا. تجني الأوراق في الصيف أما الجذور يمكن إستخدامها 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% . وتتطلب 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 وإفرازات المعدة والأمعاء والقصبة الهوائية فضلاً عن نشاط المسالك البولية والمثانة. كما أن هذه القلويدات تزيد من ضربات القلب وتوسع حدقة العين. كما أن قلويدات ست الحسن مضادة للتشنج وبالأخص العضلات الملساء كما تقلل التعرق.

نبذة تاريخية:

يدعى نبات ست الحسن في بالإنجليزية (Deadly nightshade) أي "ظل الليل القاتل"، وذلك لشدة سميتها ، إذ يتراكم مفعول السم ولا يظهر فجأة ، وله أعراض وعلامات قد تبدو طبيعية ولا يشك فيها أي إنسان. ويعتقد بأنها النبتة التي تسمم بها جيش ماركوس أنطونيوس في الحروب البارثية وأدت إلى

وفاة الكثير من الجنود. وجنس أتروبا مأخوذ من اسم إحدى الآلهات اليونانيات الثلاث (أتروبوس) والمسؤولة عن القدر, حيث دائما تحمل المقص في يدها لتقص خيط الحياة عندما يحين موت الإنسان. وذلك بسبب شدة سمية النبات. 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.

نبات الداتورة أو نبات البرش:

يوجد حوالي 25 نوعا من جنس الداتورة منتشرة في أوروبا وأفريقيا وجنوب شرق آسيا وأواسط وجنوب أمريكا الجنوبية والمكسيك وفي الولايات المتحدة الأمريكية. وأهم نوع *Datura starmonium* L. من العائلة الباذنجانية. تفضل النمو في المناطق المعتدلة والمائلة للحرارة. والداتورة نبات حولي أو ثنائي الحول. الساق دائرية المقطع يترواح طولها من 0.3 -2.0 متر. والأوراق 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 *D. innoxia* Mill و*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 *D. ferox* L. , وهو نوع ذو اشواك كبيرة على كبسولاته, على قلويد السكوبولامين كقلويد أساسي.

نبذة تاريخية:

إسم نبات الداتورة مشتق من شجرة "Tatora" . وكلمة "Tat " تعني الحذر وهي من أصل سنسكريتي . ومن أسمائها الشائعة في اللغة الأنجليزية "Thornapple", وهذا بسبب شكل الكبسولات 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 الطباخ 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,.L *Hyoscyamus* 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 ذو النمو الضعيف والمحتوى من المواد الفعالة قليلاً. والأجزاء الهامة في النبات هي الأوراق الجافة أو الأوراق والقمم المزهرة. ويجب أن تحتوي على نسبة لا تقل عن 0.05% من القلويدات الكلية تحسب كسكوبولامين. بينما تحتوي بذور السيكران على 0.06-0.10 % هيوسيامين وقليل من السكوبولامين.

وأهم أنواع السيكران:

- السيكران المصري: يتكون من الأوراق والقمم المزهرة لنبات *H. muticus L.*. وهو دائم الخضرة ويصل إرتفاعه حتى 60 سم. وموطنه المناطق الصحراوية في مصر والجزيرة العربية وايران والهند وأفغانستان والبنجاب وتمت زراعته في الجزائر . يحتوي السيكران على قلويد الهيوسيامين كقلويد أساسي. وخليط السيكران الذي ينمو في أفغانستان يحتوي على 75% هيوسيامين و 15% أبواتروبين و 5% سكوبولامين.
- السيكران الهندي: يتكون من الأوراق والقمم المزهرة لنبات *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 *H. reticulatus* L. , ويشكل قلويد السكوبولامين القلويد الرئيسي فيهما. وهناك نوعان آخران ينتجان قلويد السكوبولامين بشكل رئيسي هما *H. aureus* L. و *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 كنبات زينة في كثير من بلدان العالم . وتمتاز أزهارها عموما بأنه على شكل البوق, كما في أزهار الداتورة, مع إختلافات في الألوان من أحمر وزهري وأصفر ولهذا تسمى "بوق الملاك". وأهم جنس هو جنس بروغمانزيا, .D *Brugmansia sanguinea* (Ruiz & Pav.) Don, من العائلة الباذنجانية. وأهم مكوناتها هي قلويدات الأتروبان حيث

تنتج حوالي 0.8% قلويد السكوبولامين كقلويد أساسي. وتمت زراعتها في بلدان كثيرة وخصوصا في الإكوادور لأغراض تجارية.

الديبويزيا:

يعتبر نبات الديبويزيا من النبتات المستوطنة في استراليا, وهي المصدر الرئيسي 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.

وتتمركز 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 يتم إزالة الأوراق بالضرب.

اليبروح, تفاح المجانين, :

يعتبر نبات اليبروح *Mandragora officinarum* L., من العائلة الباذنجانية, من أشد النباتات سمية. أوراق اليبروح كبيرة خضراء قاتمة يصل طول الورقة إلى 30حوالي 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 فتسبب هلس 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 الإعتقاد في الموروثات الشعبية المختلفة بأنه مفيد في حالة العجز الجنسي. وصاحب هذا النبات خرافات كثيرة في دول عديدة ومختلفو 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 مصدر تجاري لقلويدات التروبان.

سكوبوليا:

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

وهناك عدة أنواع من السكوبوليا مثل: *S. lurida* Dunal . و

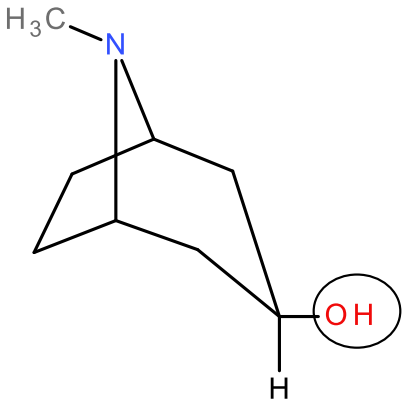
S. caucasia Maxim. و *S. tangutica* Maxim. و *S. japonica* Maxim. وجميع هذه الأنواع غنية بالهيوسيامين والسكوبولامين وخاصة في الأوراق والجذامير وتحتوي على قلويدات أخرى مثل النيسودامين والأنيسودين.

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 ومسكن للألآم . 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.

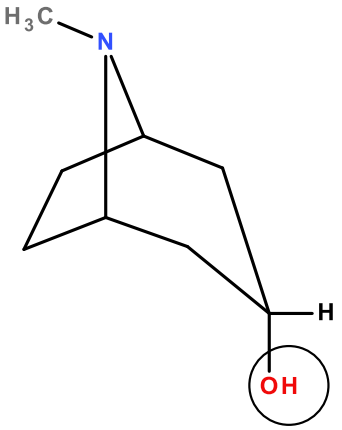
وأهم القلويدات الأساسية ذات الأهمية الطبية والصيدلانية في هذه المجموعة هي: قلويد (-)-الهيوسيامين ورزيمه الأكثر ثباتا قلويد(±)-الأتروبين وقلويد الهيوسين (السكوبولامين). وقبل التعرف على صفاتها العلاجية يجب التعرف على خصائصا الكيميائية وبالذات خصائص نواة التروبين .

كيمياء التروبين:

كان السؤال الأكثر تداولا وجدلا حول مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكربون-3 من نواة التروبان, هل هي داخليه "Endo" أم خارجيه " 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 خارجي , علما بأن الإرتباط خارجيا يحتاج إلى طاقة أقل من الإرتباط 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 , ويدعى أيضا بالتروبين الزائف, مشتقاته لا دوائيا ولا فسيولوجيا.



إكسو (خارجي)-تروبين
ويدعى تروبين زائف

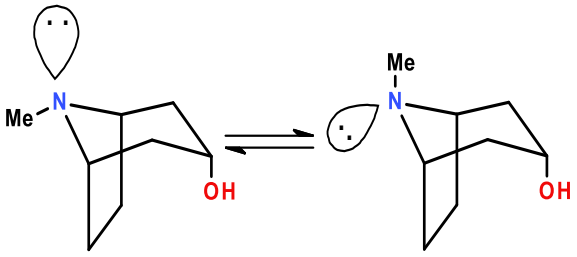


إندو (داخلي)-تروبين

شكل (13): إرتباط مجموعة المثيل بكربون 3.

ومن 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 الإثيلين (كربون6 و 7) يربط ما بين ذرتي الكربون 1 و 5. ويكون شكل التروبين جامدا بوجود هذا الجسر حيث يمنع تشكيله أو إلتوائه إلى أي شكل آخر.

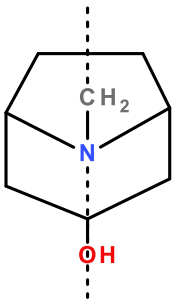
الأمر الآخر هو تحديد موقع مجموعة المثيل وزوج الإلكترونات غير المشترك المرتبطة بذرة النيتروجين. نلاحظ بأن مجموعة المثيل المرتبطة بذرة النيتروجين ممكن أن تتوازن فيما بينهما, إما أن تكون على شكل محوري أو شكل إستوائي, وبالمقابل يكون زوج الإلكترونات غير المشترك مغايرا لوضع مجموعة المثيل كما هم موضحا أدناه. 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 الإيبوكسي مرتبطة بذرتي الكربون 6 و 7. إذا أضيفت مجموعة الإيبوكسي 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.



ميثيل محوري **ميثيل إستوتئي**
(يفضل في الهيوسين) **(يفضل في الهيوسيامين)**

الدوران البصري:

وتفتقر قاعدة التروبين لأي مركز يدواني كما هو موضحا بشكل**(14).** وكذلك قاعدة السكوبين لا تحتوي على أي مركز دوراني. وفاعلية القلويدين في الدوران البصري ناجمة عن وجود مركز دوراني في حمض التروبيك. وقلويد الأتروبين لأ يوجد أصلا في النبات وإنما يوجد قلويد (-)-الهيوسيامين والذي يترزيم إلى قلويد (±)- الأتروبين خلال عملية الإستخلاص. ومن الناحية العلاجية والتأثيرات الفسيولوجية لا يمكن أن نميز ما بين تأثير الهيوسيامين والأتروبين.

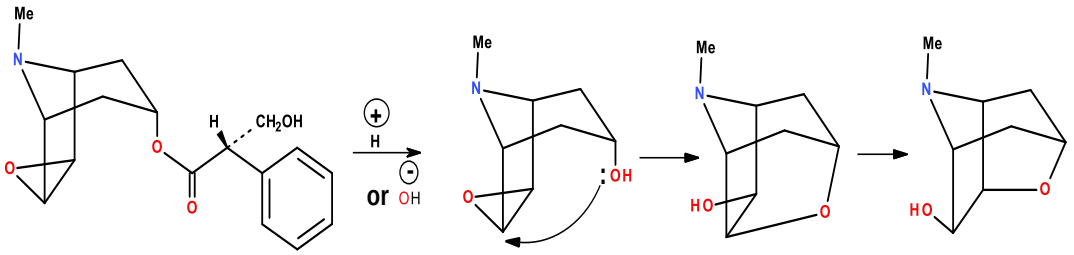


شكل (14): نواة التروبين وعدم وجود مركز دوراني.

حلمهة القلويدات:

وتتكون القلويدات من إسترات تتحلمه بالتسخين عند درجة حرارة 60 مئوية في وجود ماء الباريتا. يعطي قلويدي الهيوسيامين و الأتروبين حمض التروبيك والتروبين, ويعطي الهيوسين حمض التروبيك والأوسين والسكوبين (يتكون

السكوبين عادة بواسطة الحلمهة الإنزيمية ولكن المعالجة الكيميائية تحوله إلى المصاوغ الأكثر ثباتا وهو الأوسين), شكل (15).



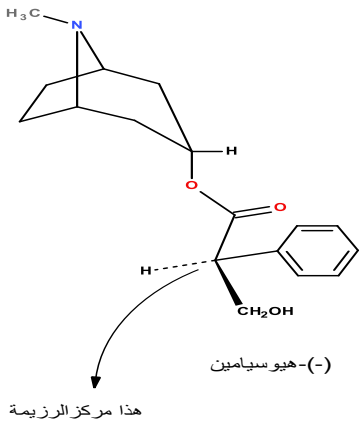
(-)-هيوسين سكوبين ( )-أوسين

شكل (15): نتاج حلمهة السكوبولامين.

الهيوسيامين:

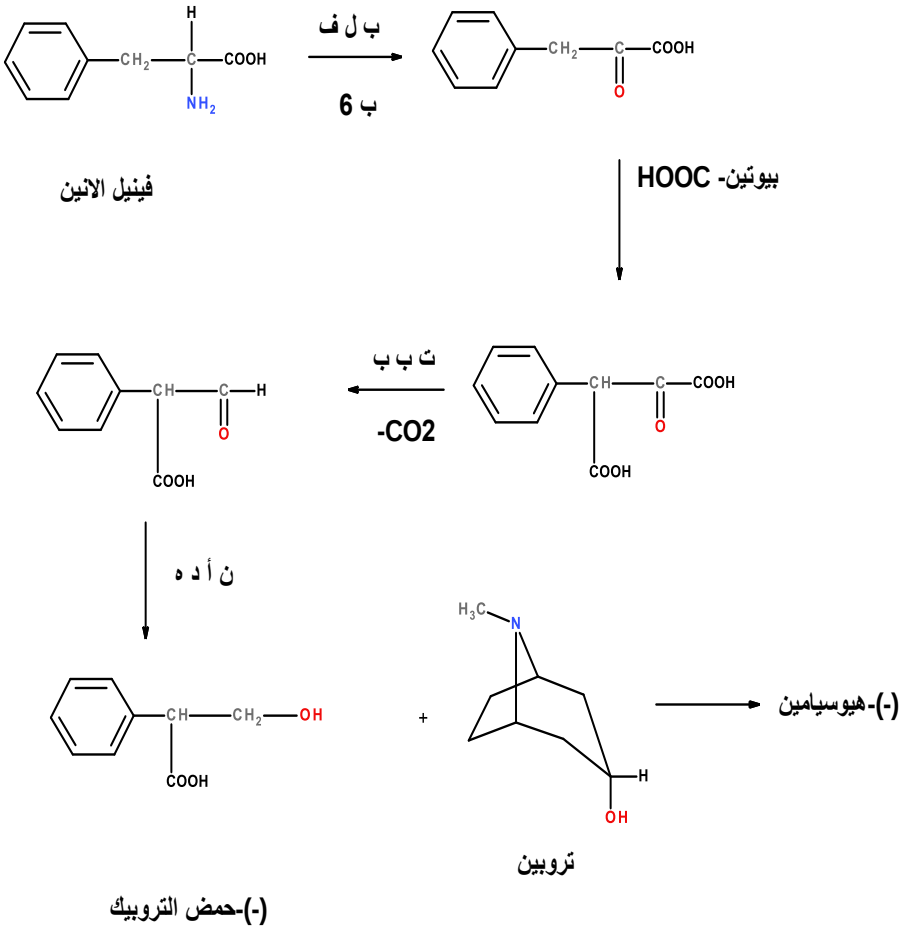
يتكون قلويد (-)-الهيوسيامين, $C_{17}H_{23}NO_3$, من تفاعل حمض التروبيك اليساري مع قاعدة التروبين. وهو سهل التحلل في محاليل حامضية أو قاعدية مخففة ليعطي المركبات الأساسية المتكون منها.

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 (16). ولا نستطيع أن نفرق بين الفاعلية الدوائية والفسيولوجية أو أية تأثيرات أخرى مل بين قلويد الهيوسيامين والأتروبين.



شكل (16): مركز الرزيمة في قلويد (-)- هيوسيامين

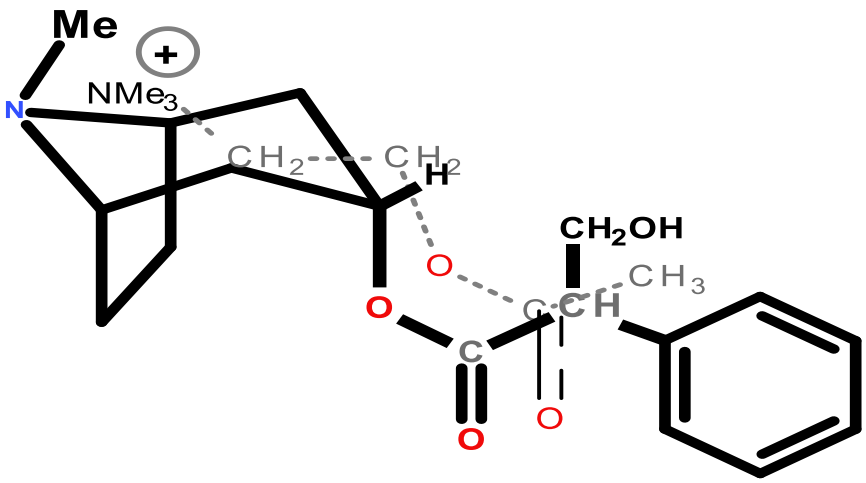
الإنشاء الحيوي لقلويد (-)- هيوسيامين:
كما رأينا في السابق بأن الهيوسيامين عبارة عن إستر التروبين مع حامض التروبيك. والطليع الرئيسي لحمض التروبيك هو الحمض الأميني العطري فينيل الانين, وراينا في شكل (12) الإنشاء الحيوي لنواة التروبين. ويوضح شكل (17) الإنشاء الحيوي لقلويد (-)-الهيوياميين.



شكل (17): الإنشاء الحيوي لقلويد (-)-هيوسيامين.

الأتروبين:
لا يوجد قلويد (±)- الأتروبين, $C_{17}H_{23}NO_3$ في النبات إلا بنسب ضيئلة جدا وكما رأينا سالفا فإنه يتكون من الهيوسيامين عند الإستخلاص. ويوجد الأتروبين على

شكل بلورات أبرية عديمة اللون . يصنف الأتروبين كعقار حال اللاودي ومضاد الفعل الكوليني. والأتروبين مثبط تنافسي لمقر مستقبلات الأستيل كولين والمسكارين. ويلاحظ زيادة النشاط الودي عند إعطاء الأتروبين وهذا يعود إلى تأثيره حال اللاودي.
ويبين شكل (18) مقارنة ما بين الأتروبين والأستيل كولين والتشابه فيما ينهما ويرتبط الأتروبين بمقر مستقبلات الأستيل كولين والمسكارين بشكل أقوى من الأستيل كولين نفسه.



شكل (18): التشابه ما بين الأتروبين والأستيل كولين كمثبطات تنافسية لمقر مستقبلات الأستيل كولين.

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

- كمضاد لإفراز اللعاب في ما قبل التخدير وذلك لمنع أو لتقليل سرعة التنفس.
- لتصحيح سرعة القلب والضغط الشرياني خلال التخدير عندما ينتج تنبيه المبهم داخل البطن الجر الجراحي مما يسبب انخفاض فجائي في سرعة النبض وفعل القلب.
- بطء القلب العرضي وتوقف الإنقباض.
- كترياق للوهط القلبي الوعائي والناتج من استعمال عقاقير لها خصائص كولينية الفعل.

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

-

- كترياق 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.

الهيوسين (السكوبولامين):

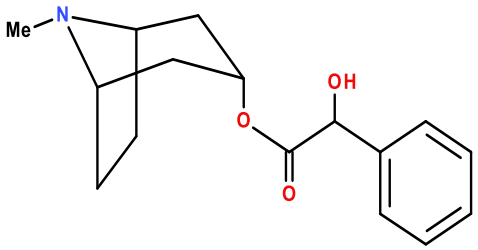
الهيوسين ويدعى بالسكوبولامين ويعرف كذلك باسم أيسر-ديبوسين و هيوسين وله صفات مضاد الفعل الكوليني وكذلك فاعلية ضادة للمسكارين.
الإستعمالات :

يستعمل للوقاية أو لتخفيف من الغثيان والقياء 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 مضادات الفعل الكوليني على مستقبلات ما بعد المشبكي اللاودية, مثل: جفاف الفم وتلعثم في الكلام وعطش وعدم وضوح في الرؤيا 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 وارتفاع خطير في درجة حرارة الجسم والذهول والموت.

هومأتروبين:

يوجد قلويد الهوماتروبين بكميات قليلة في النباتات مصاحبا للهيوسيامين والهيوسين, ويمكن تحضيره إصطناعيا. وقلويد الهومأتروبين عبارة عن إستر التروبين مع حامض المنديليك. له خصائص موسعة لحدقة العين وشالة للعضلة الهدبية, مثل الأتروبين والهيوسين. يعطى على شكل محلول قطرة عينية (2%) كل 10 دقائق. ويصل مدى مفعوله بعد 60 دقيقة, ويستمر التـاثير ما بين36 إلى 48 ساعة. ويستعمل الهومأتروبين كذلك مع عقار الهايدروكودون في معالجة السعال الجاف.

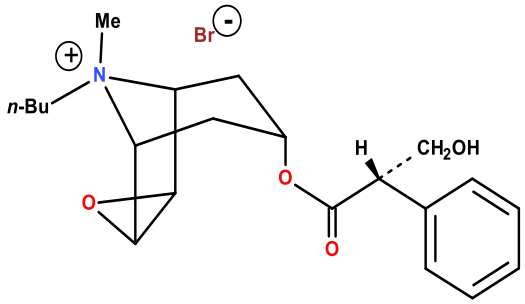


هومأتروبين

بيوتيل بروميد الهيوسين:

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

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

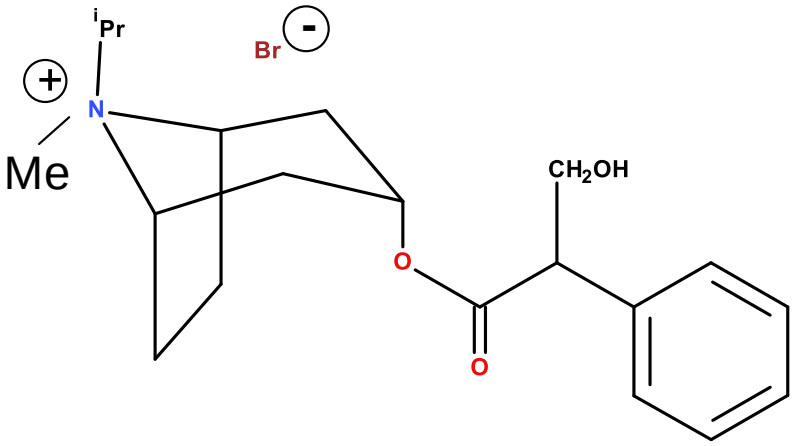


بيوتيل بروميد الهيوسين

بروميد الإبراتروبيوم:

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

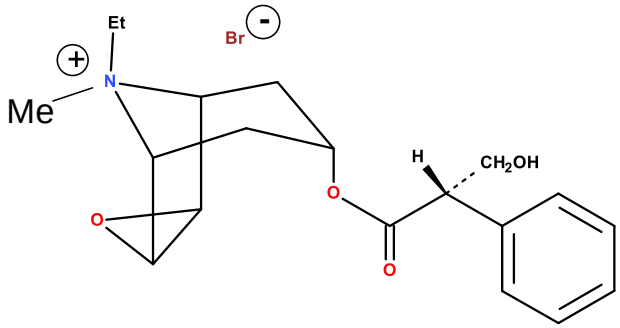
يستعمل بروميد الإبراتروبيوم كموسع للقصبات الهوائية وخاصة في معالجة مرض الإنسداد الرئوي المزمن . ويعطى على شكل بخاخ عن طريق الفم.



بروميد الإبراتروبيوم

بروميد الأوكسيتروبيوم:

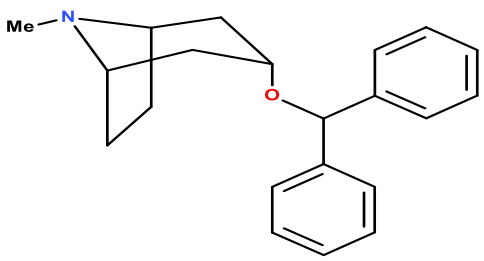
قلويد رباعي الأمين نصف إصطناعي يتم تحضيره من نور هيوسين بأثيلة ذرة النيتروجين بداية ثم يتبع ذلك مثيلتها. يستعمل بروميد الأوكسيتروبيوم في معالجة إلتهاب القصبات المزمن.
ويعطى على شكل بخاخ عن طريق الفم.



بروميد الأوكسيتروبيوم

بينزوتروبين:

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

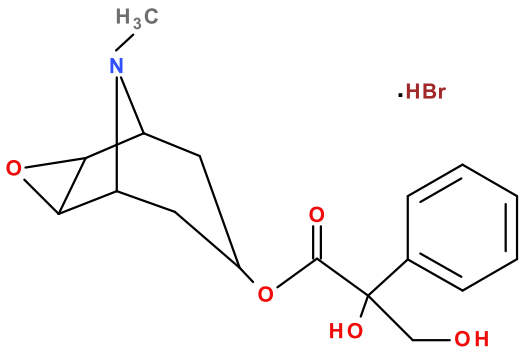


بينزوتروبين

قلويدات السكوبوليا:

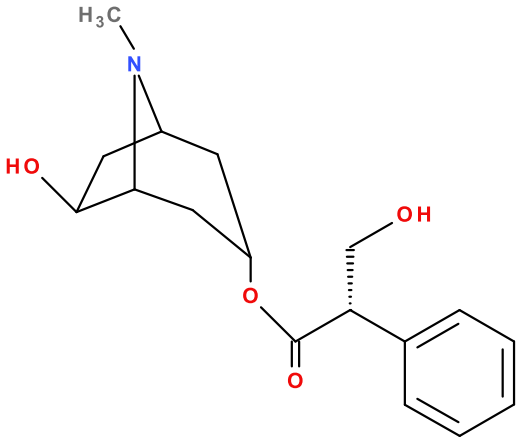
إن أهم قلويدات السكوبوليا هما قلويدا الأنيسودامين و الأنيسودين, وتم عزلهما من جنس السكوبوليا *Scopolia spp.*, ونسبتها في نوع *S. tangutica* أعلى من بقية أنواع السكوبوليا.

قلويد الأنيسودين, $C_{17}H_{21}NO_5$, ويدعى أيضا هايدرو بروميد الداتورامين وكذلك هايدرو بروميد الفا- هايدروكسي سكوبولامين. ويمكن تحضيره إصطناعيا بإضافة مجموعة الهيدروكسيل إلى ذرة الكربون – الفا من شطر حمض التروبيك من قلويد السكوبولامين. وله صفات مماثلة لقلويد الهيوسيامين مضاد الفعل الكوليني وكذلك فاعلية ضادة للمسكارين. وتأثيره على الجهاز المركزي المحيطي أضعف من تأثير التروبين والهيوسين. ويستعمل في معالجة الشقيقة ومعالجة أمراض قاع العين المتسببة من التشنجات الوعائية, ويستعمل كذلك في معالجة التسمم بالفسفورات العضوية وهو مركب رئيسي من مكونات التخدير في الطب الصيني .



أنيزودين

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

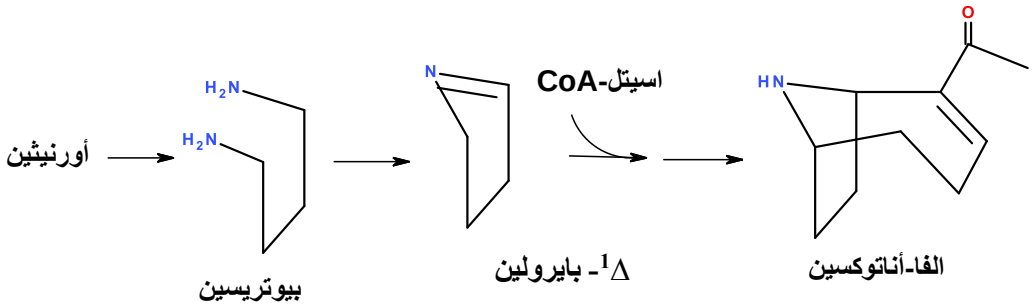


انيسودامين

قلويد الفا-أناتوكسين (Anatoxin-alpha).

ينتمي قلويد ألفا- أناتوكسين إلى مجموعة قلويدات التروبين , وهو ناتج من عدد 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.

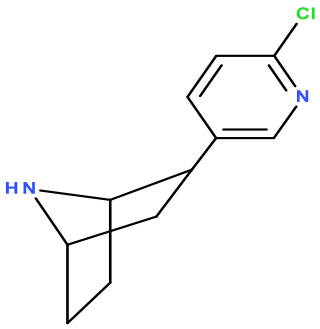
وتشبه حلقة الفا- الأناتوكسين نواة الهومأتروبين والمنحدرة من حمض الأورنيثين ومن ثم البيوتريسين و البايروليدين كما في الإنشاء الحيوي في التروبين شكل (19).



شكل (19): الإنشاء الحيوي لقلويد ألفا- أناتوكسين

قلويد الإبيباتيدين:

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

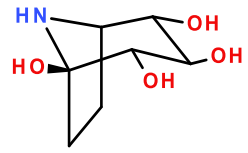


قلويد الإبيباتيدين

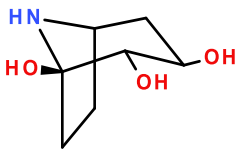
الكاليستيجينات Calystegines

الكاليستيجينات عبارة عن مجموعة من القلويدات تم إكتشافها حديثا 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 *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 إختزال التروبينون أو نور التروبينون ليعطي 3بيتا-كحول ومن ثم إضافة مجموعات الهيدروكسيل.
وبدأ الإهتمام بهذه القلويدات عندما لاحظ الباحثون بأنها مثبطة قوية لإنزيم الغليكوسيداز مما يجعلها مفيدة في تطوير عقار لمعالجة متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS).



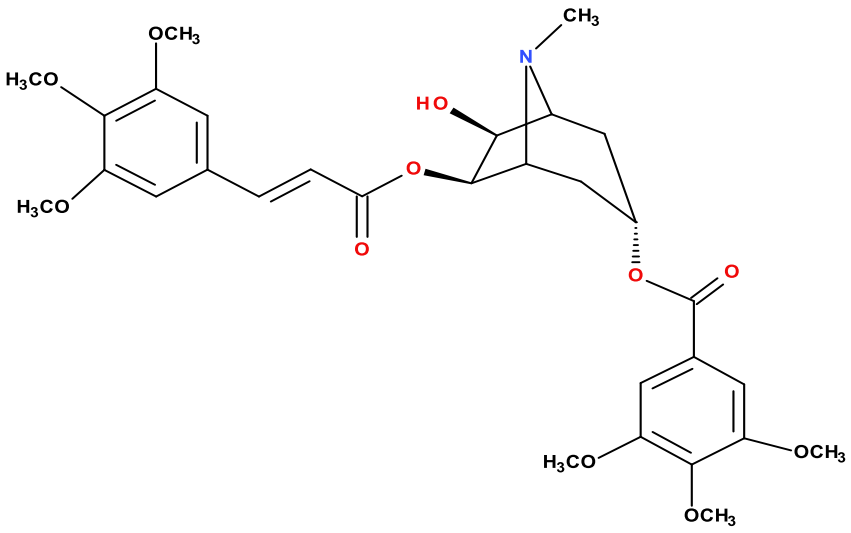
كاليستيجين ب2



كاليستيجين ا3

قلويد البيرفيلين:

أدت نتائج الأبحاث الحالية إلى عزل ستة قلويدات من البيرفيلين من لحاء ساق النبات المداري *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.



بيرفيلين أ

الكوكايين

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

تمتاز أوراق الكوكا البوليفية بأنها قصيرة العنق بيضاوية الشكل بطول يترواح ما بين 2.5 إلى 7.5 سم وبعرض من 1.5 إلى 4 سم, وفي الغالب تكون الأوراق كاملة. بينما تمتاز أوراق الكوكا البروفية 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 لإستخلاص 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 وأقوى وأخطر المنبهات الطبيعية. 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 يمضغوا أوراق الكوكا فقط في مواسم الإحتفالات 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.

وقد تم عزل الكوكايين من أوراق الكوكا عام 1859 من قبل العالم الألماني البيرت نيمان, وفي بدايات 1880 بدأ إنتشاره في المجتمعات الطبية. وبداية من العالم النمساوي سيغموند فرويد, الذي يعتبر أبو علم النفس الحديث وواضع أسسه ومبادئه, فقد كان مدمنا في البداية على الأفيون ورأى أن يعالج نفسه بإستعمال الكوكايين. وكان يصفه لإصدقائه المقربين كمنشط ولمعالجة الإكتئاب 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 المفربين نتيجة

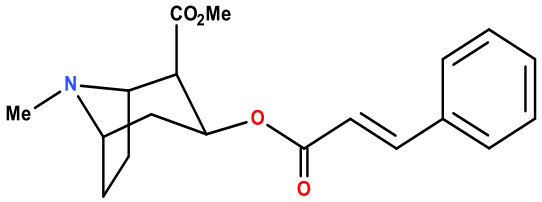
تناوله جرعة زائدة. وفي عام 1884 استعمله الطبيب كارل كوللير كمخدر سطحي في جراحة العيون, وشاع بعد ذلك استعماله كمخدر سطحي وخصوصا عند أطباء الأنف والأذن والحنجرة.

وزادت شعبية الكوكايين في عام 1886 عندما أدخل جون بيمبيرتون عصارة أوراق الكوكا في مشروبه المنعش الجديد " كوكا- كولا". ووجد المشروب الجديد رواجا ساحقا من قبل المستهلكين. وتم ازالته من مشروب الكوكا عام 1903 نتيجة للضغوط الشعبية. وكان خلط الكوكايين مع النبيذ, أو خلط عصارة الأفيون مع النبيذ, أمرا شائعا في تلك الحقبة, ومما ساعد على انتشاره بين الناس استعماله من قبل أفراد يتعبروا كمثال يحتذى بهم واشهرهم توماس اديسون, مخترع المصباح الكهربائي, و سارة بيرنهارديت نجمة الأفلام الصامتة في هوليوود.

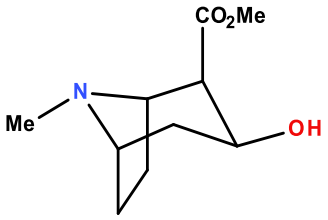
قلويدات أوراق الكوكا:

تحتوي أوراق الكوكا على ثلاثة أنواع من الكوكا:

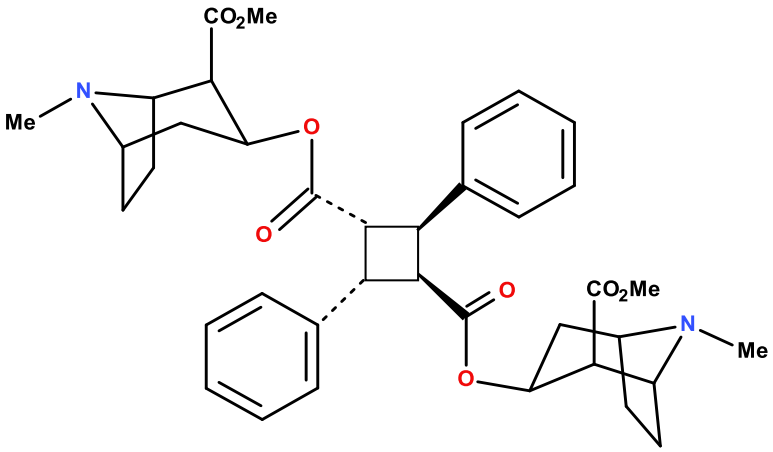
1. **مشتقات نواة الإيجونين: مثل الكوكايين وسينااميل الكوكاييين والفا وبيتا- التروكسيللين. وتتحلمه هذه القلويدات عند عند غليها وإضافة حمض الهيدروليك المخفف. تنتج حلمهة الكوكايين قاعدة الإيجونين والكحول المثيلي وحمض البنزويك, وسينااميل الكوكايين ينتج قاعدة الإيجونين والكحول المثيلي وحمض السينااميك والفا-التروكسيللين ينتج قاعدة الإيجونين والكحول المثيلي وحمض الفا-التروكسيلليك.**



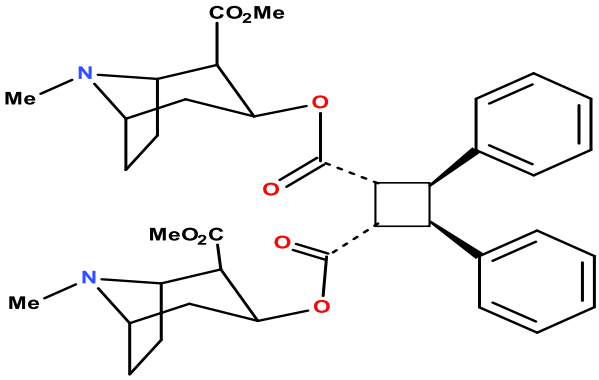
سيناميل كوكايين



ميثيل ايجونين

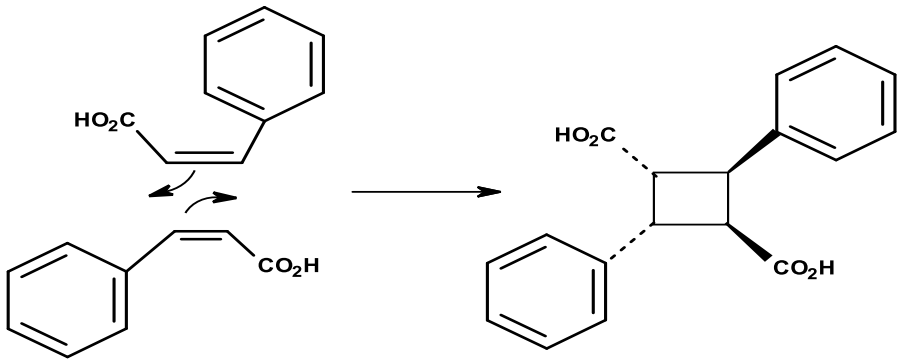


الفا- تروكسيللين



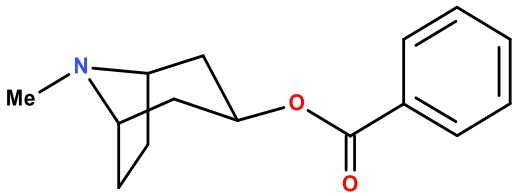
بيتا-تروكسيللين

ويتكون حمض الفا-تروكسيلليك نتيجة تفاعل جزئين من حمض السينامبك كما يبين شكل (20).



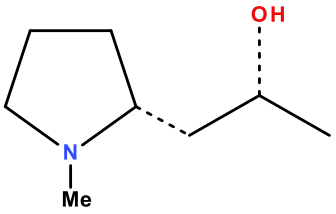
شكل (20): تكوين حمض الفا-تروكسيلليك.

2- مشتقات نواة بيتا-التروبين: مثل التروبوكوكايين.

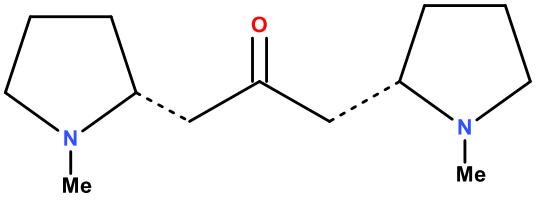


تروبو كوكايين

3- مجموعة الهايجرينات: مثل الهايجرين والهايجرولين والكسكوهايجرين.
ومن بين المجموعات الثلاث التي لها فاعلية دوائية وفسيولوجية هي المجموعة المشتقة من نواة الإيجونين, وخاصة الكوكايين.



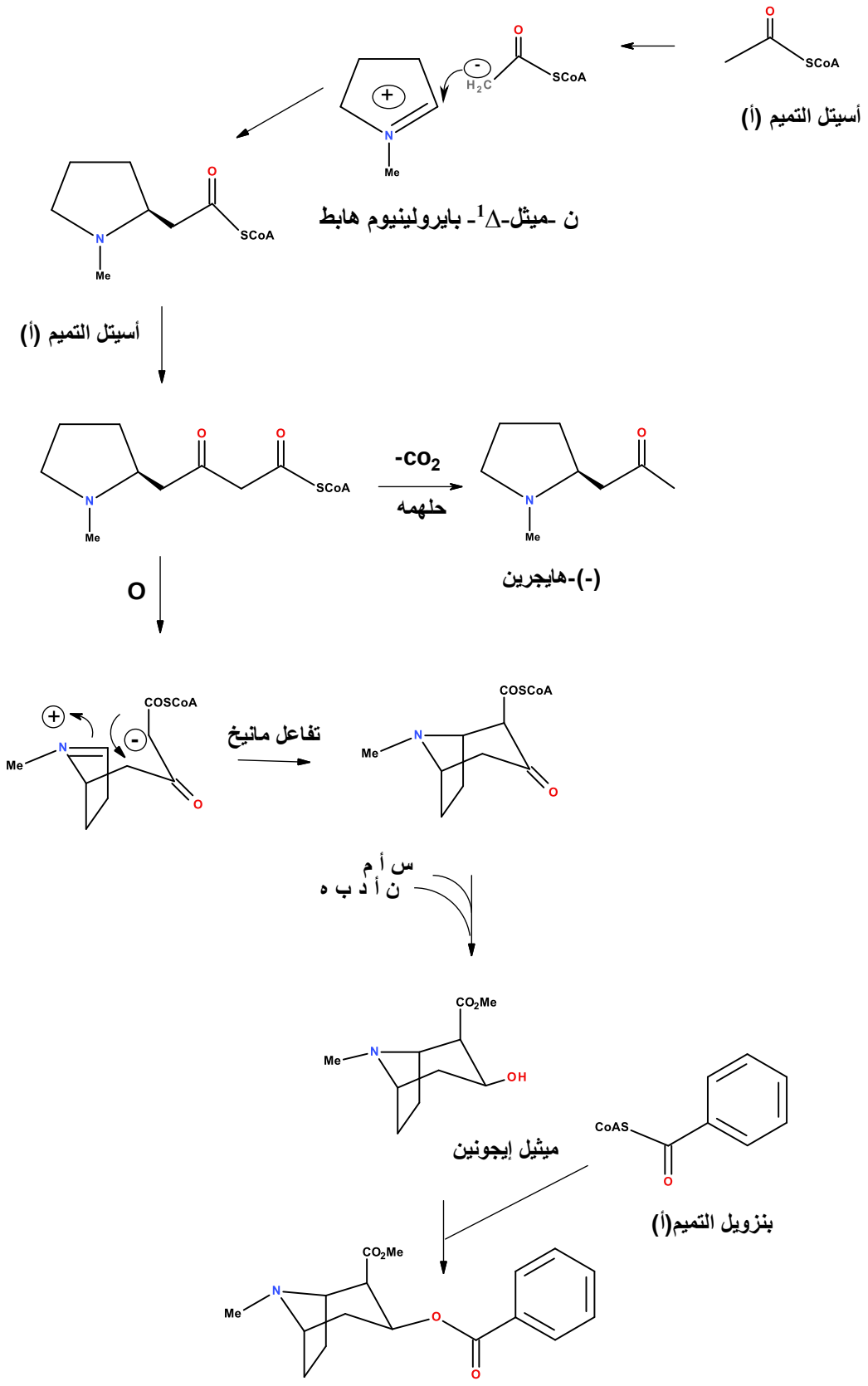
هايجرولين



كسكوهايجرين

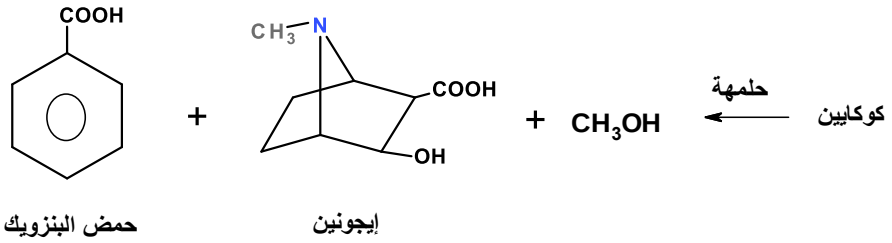
الإنشاء الحيوي للكوكايين:

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 أستيل 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 0 ثم يتبعه أكسدة ليكون هابطة البيروليونيوم ومن ثم تفاعل مانيخ داخل الجزيء ليكون حلقتي البايبيريدين والبايروليدين. يتبع ذلك تكوين مثيل إستر وإختزال فراغي نوعي لمجموعة الكربونيل لتعطي كحول-3--بيتا-وبالنتيجة تكوين قاعدة الإيجونين والذي يتفاعل مع بنزويل التميم (أ) مكونا قلويد الكوكايين كما في شكل (21).



شكل (21): الإنشاء الحيوي لقلويد الكوكايين

ويتحلمه الكوكايين منتجا الكحول المثيلي و قاعدة الإيجونين وحمض البنزويك كما هو موضحا بشكل (22).



شكل (22): نتاج حلمهة الكوكايين

آلية عمل الكوكايين:

يولد الكوكايين من الناحية الدوائية تفاعلين مختلفين لا علاقة لاحدهما بالآخر. فهو أولاً يعمل كبنج سطحي . فالكوكايين بعد إستعماله كبنج سطحي يوقف إنتشار الإشارات الكهربائية في الحزم العصبية لمدة تتراوح ما بين بين 20 دقيقه و 40 دقيقه بسبب مقدرته على إعاقة إنتقال أيونات الصوديوم عبر الألياف العصبية . والكوكايين من ناحية ثانية منبه قوي للجهاز العصبي المركزي. ويبدأ هذا الاثر في قشرة المخ والجهاز العصبي الودي. وربما ذلك عائد إلى الإنسداد التنافسي للقنوات اللازمه لإسترجاع الناقل العصبي الدوبامين إلى داخل العصبونات في الدماغ الأمامي.
ويولد فعل العقار في الجهاز العصبي المركزي شعوراً بالنشوة والإثاره وتعتبر هذه التأثيرات الدافع الأول إلى إستعمال الكوكايين. ومن الناحية الفسيولوجية يتسبب الكوكايين في زيادة النبض وتسارع التنفس وفي إرتفاع 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 كمنشط بدني.فمقدرة الكولا على تخفيف الجوع والتعب وتنشيط العضلات كانت معروفة على نطاق واسع . وافترض بأن هذا الأثر ربما عاد إلى ما يرافق العقار من إرتفاع درجة حموضة الدم وإزالة حامض اليوريك منه، وينشط هذا العقار تحويل النشويات الى طاقة في الانسجة. 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 بإختلاف الوضع العقلي والوضع الصحي لمن يستعمل العقار، إذ إن الاثر 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 ، مما حملهم على الخلوص إلى أن أثره ربما كان غير مباشر حيث يعمل على زيادة الشعور العام بالرفاه والاستعداد للعمل.

سوء إستعمال الكوكايين:

الكوكايين في شكلة النقي مسحوق ابيض بلوري يبدو كالسكر ومن هنا سمي " الثلج" وهو يستنشق كمسحوق، أو يحضر على كشل 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 إمتصاص 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. ولما كان إستنشاق الكوكايين يؤدي إلى تدمير الاغشية المبطنه للممرات الأنفية ، وبالتالي إلى تلف الحاجز الانفي. وكان إنتاج القاعدة السوقي يتم كلياً حتى سنة 1983 بواسطة طريقة الايثر. وكانت هذه الطريقة سريعة نسبياً غير أن الايثر يتبخر بسرعة ولذلك كان حدوث الإنفجارات أمرا ليس بنادر الحدوث. أما في الاونة الأخيره فان القاعدة التي توزع في السوق تصنع عن طريق إستعمال كربونات الصودا بدلا من الايثر. والمادة الناتجة من هذه الطريقة تسمى" كراك" أو"راش"شبيها بنشارة خشب صلبة تماثل شرائح الصابون.
ويباع في قوارير أو في أوراق مطوية او في صفائح رقيقة من القصدير. ويدخن في غليون أو مخلوطاً مع الماريجوانا ويولد نشوه كوكايين فورية قد تستمر خمس دقائق أو عشرا أو مدة أقصاها نصف ساعة.

الإعتماد على الكوكايين:

أعتبرت التفسيرات العملية الأولية بأن الكوكايين عقارا لا يتسبب في حدوث إدمان أي أن الاعتماد عليه جسدياً وحدوث ظاهرة الإمتناع عن تعاطية أمران غير واردين . أما الان فإن هذه الاراء هي موضع تمحيص بعد أن ظهر مدخنوا القاعدة الحره للكوكايين بدأت اثار الإستعمال المزمن تظهر بجلاء . يعتقد الخبراء أن قوة الإحتمال والإمتناع تشكل خواص قاطعة في الإستعمال المزمن للكوكايين.
ويتميز الكوكايين بالإضافة إلى حدوث التحمل البدني والإعتماد بميل مستعملية ميلا قويا إلى الإستمرار في إستعماله . وهو يتسبب في مستوى عال من الإعتماد

النفساني . وهناك تقارير كثيره تتبع النمط العام التالي: 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 والإنزعاج والكآبة إلى رغبة قوية في الانتشاء مرة ثانية.

الجرعات:

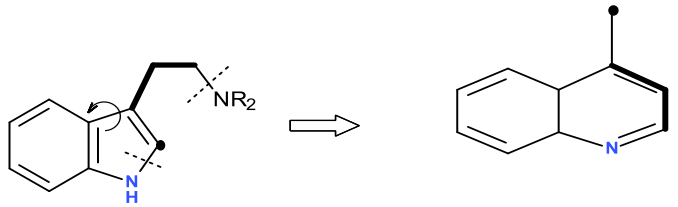
ولما كانت مدة مفعول الكوكايين قصيرة فان في الامكان إستعماله بصورة متكررة ويمكن أخذ كميات زائدة (تبلغ في أقصاها 10 غرامات) في يوم واحد. والجرعة المميته تبلغ ما يقرب من 1.2 غرام بالنسبة إلى معظم الأفراد أذا أخذت الكمية كلها مرة واحده وبواسطه الفم . وقد تسبب جرعة لا تزيد على 30 ملليغراما في الموت إذا أستعمل 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 إستعماله بصورة مزمنه إلى قلق وهلوسه وعجز جنسي وارق. تولد الجرعات الكبيرة كذلك شعورا بقوة عضلية وعقلية وبهلوسات بصرية وسمعية . وقد يحول شعور خادع بالعظمة يقترن بشعور مفرط بالقوة الذاتية لدى الشخص الذي يتناول جرعات كبيرة من الكوكايين وعلى الاخص إذا أعطى بواسطة الحقن. وتحدث تغيرات سريعة ومتكررة في قوة الإدراك، وتتعرقل المقدرة على إتخاذ القرارات، واصدار الأحكام وتتحرر الكوابت. ويتصف من يستعمل الكوكايين بالعدوانية وبتفاعلات جنونية واخيراً تحدث حالة من الكأبة تقترن بالهيجان يتميز بها من يسيء إستعمال الكوكايين. وهناك بعض الوفيات عند متعاطين الكوكايين كانت نتيجة لخلل وراثي بعدم وجود إنزيم بلازما الكولينيستيراز والمسؤول عن تفكيك الكوكايين في الجسم.

الإستعمال الطبي للكوكايين:

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

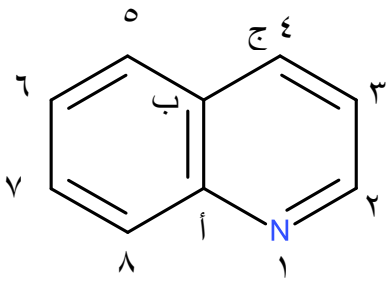
قلويدات نواة الكوينيلين

يوجد القليل من القلويدات المشتقة من نواة الكوينولين وإنتشارها في الطبيعة محدود مقارنة مع قلويدات الأيزوكوينيلين وقلويدات الإندول الواسعة الإنتشار . 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 (23).



نواه الاندول نواه الكوينولين

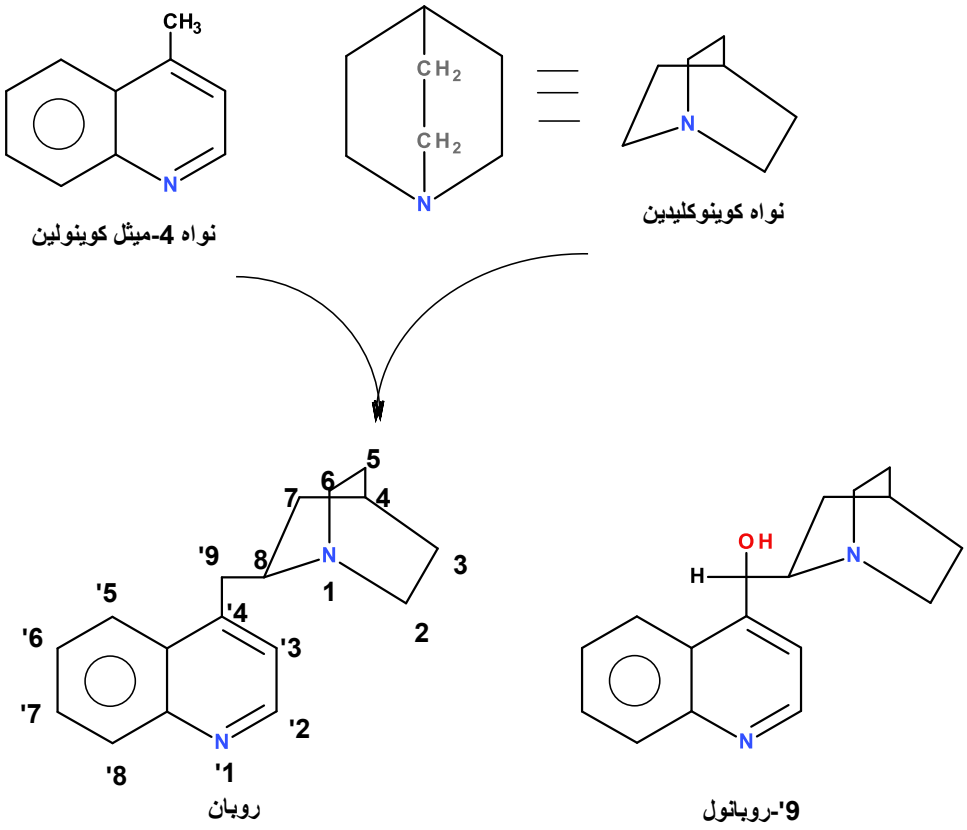
شكل ( ): نواة الكوينولين المعدلة من نواة الإندول



نواة قلويدات الكوينولين

بنزو بايريدين]ب[بنزو

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



شكل ( ): تكوين نواة الروبان

لحاء 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 بني محمر وتعرف تجاريا بالكينا الحمراء.
- *C. ledegriana* Moens ex Trimen, ويكون لون المسحوق بني قرفي.
- *C.calisaya* Wedd. و يكون لون المسحوق بني قرفي وتعرف تجاريا بالكينا الحمراء .
- *C. officinalis* L. ويكون لون المسحوق مصفر . 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 الأستوائية. أدخل الهولنديون زراعتها إلى جزيرة جاوا الأندونيسية

والبريطانيون زرعوها في الهند, وانتشرت زراعتها بعد ذلك في دول أفريقية عدة مثل كينيا. وتتراوح نسبة القلويدات في لحاء الكينا الجاف كما يلي:
الكوينين (5.7%) و الكوينيدين (0.1-0.3%) والسينكونين والسينكونيدين (0.2-0.4%).

لحاء الكابريا

يتكون لحاء الكبريا من قشور *Remijia* (H. Karst.)Flueck. *pedunculata* من العائلة الفوية, وموطنها الأصلي كولومبيا. وتدعى بالكابريا النحاسية بسب لون قشور اللحاء الضاربة إلى اللون النحاسي. تحتوي على 2-6% من القلويدات, ثلثها تقريبا كينين وتعتبر من أهم المصادر الطبيعية لإستخلاص 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 تبين في الأدبيات الحديثة بأن الكونتيسة لم تصب بالمرض.
وقد لاحظ القساوسة اليسوعيين عندما يصاب أحد السكان الأصليين بالملاريا يهرع إلى شرب الماء الراكدة تحت شجرة الكينا. وانتقلت من خلال القساوسة إلى اوروبا وإلى صقاع الأرض المختلفة وكانت تعرف باسم بودرة اليسوعيين أو البودرة البيروفية. واعتبرت نبتة رئيسية في دستور الأدوية البريطاني في عام 1677 كمضاد للملاريا. وفي عام 1820 تم فصل قلويد الكوينين من قبل العالمين بيير بيلليتير و جوزيف كافينتو. ومع نهاية القرن السابع عشر تم ملاحظة تأثير اللحاء 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 بأن 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 غلإنتاج العالمي للحاء الكينا, وقام اليابانيون عند إحتلالهم حزيرة جاوا ,خلال الحرب العالمية الثانية, بقطع إمدادات لحاء الكينا عن أوروبا و أمريكا الشمالية , مما حدا بالعلماء إلى إصطناع عدة مركبات لمعالجة الملاريا مثل عقار أترابين وعقار كلوروكوين.

قلويد 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 الحكول والكلوروفورم والايثر. 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 زرقا.

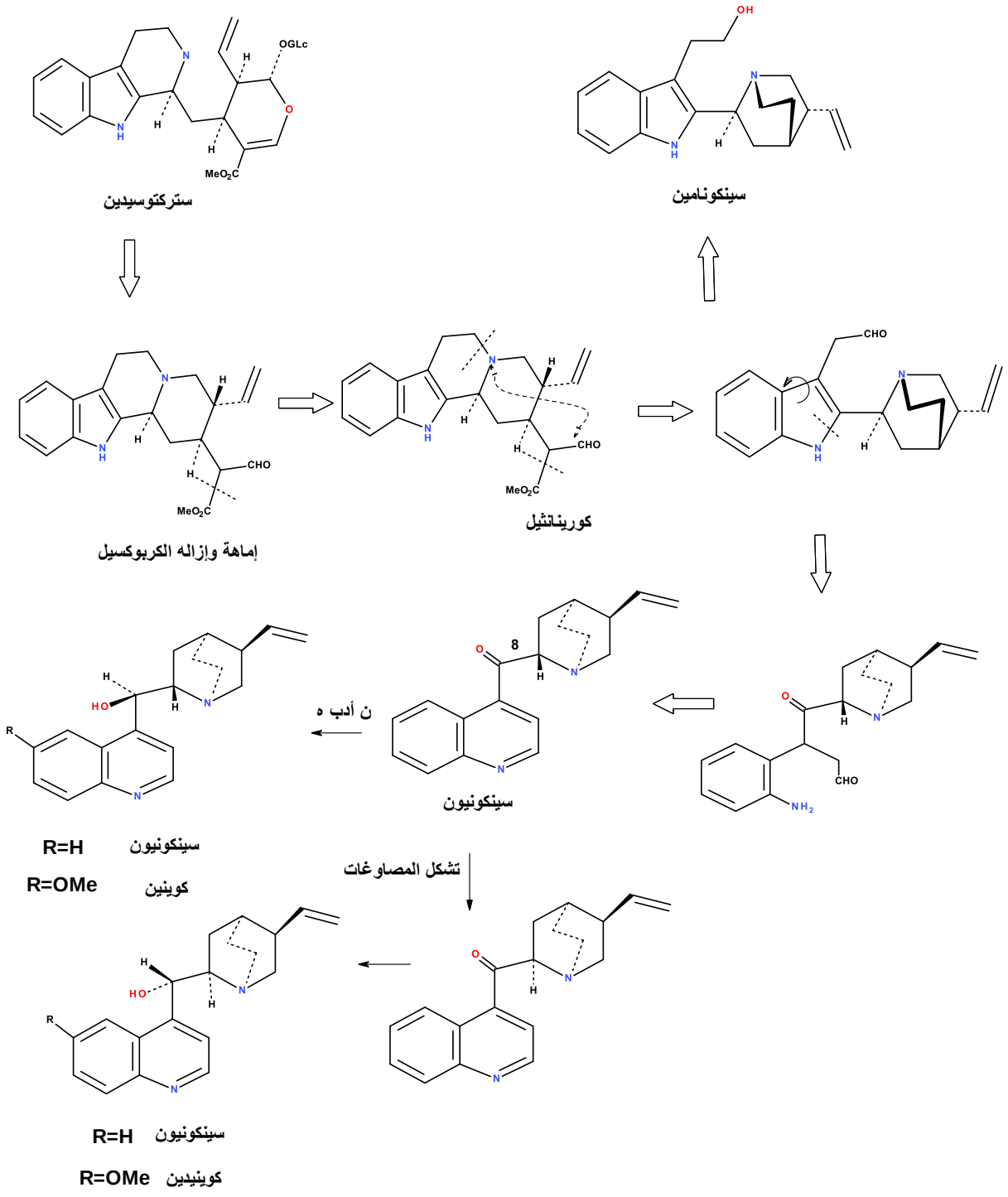
تتراوح نسبة قلويد الكوينين في لحاء شجرة الكينا من 4 - 13% وذلك حسب النوع كما يبين جدول (1), ونلاحظ بأن النوعين *C. succirubra* و *C. ledegriana* يحتويان على أكثر نسبة من قلويد الكوينين ويفضل زراعة هذين النوعين.

جدول ( ): 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 بأن نواة الكوينولين ناتجة من تعديل نواة الإندول. وأثبتت التجارب بأن قلويد الإندول **السينكونامين** يتزامن وجوده مع قلويدات الكوينولين. والتحويل ما بين القلويدات يتم عكسيا حيث الأمينات بالإضافة إلى الألديهايدات أو الكيتونات و الإمينات (قواعد شيف) ونواتجهم المختزلة تساهم في هذه التعديلات من الإندولات التربينية إلى الكوينولات. نزع ذرة كربون واحدة نتيجة حلمهة وإزالة مجموعة الكربوكسيل من جزيء الإيريدويد ليكون **الكورينانثيل**. يتكون وسيط **السينكونامين** نتيجة انشقاق السلسلة الجانبية من التريبتامين المجاورة لذرة النيتروجين ويرتبط النيتروجين بمجموعة الأستيل الديهايد . يؤدي إختزال مجموعو الكيتون إلى تكوين **السينكونيدين** و**السينكونين**. يتبع ذلك عدة تفاعلات مثل الهيدروكسلة والمثيلة لتكوين قلويدي **الكوينين** و**الكوينيدين** كما هو موضح في شكل ( ).



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد الكينين.

الإستعمالات:

قلويد قلويد الكينيين:

قلويد الكينين, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, عبارة عن مادة بلورية بيضاء عديم الرائحة

يسبب مرض الملاريا طفيلي أحادي الخلية يُدعى المتصوّرة. ينتقل 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 0 78000 شخص 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.

لفترة تزيد عن قرن كان الكوينين هو مضاد الملاريا المعتمد في جميع بلدان العالم وخاصة الملاريا المنجلية (*P. Falciparum*) إلا أن ظهور مضادات الملاريا الإصطناعية , والتي في معظمها تحتوي عل نواة الكوينولين أو مشتقات 4-مثيل-كوينولين, مثل الكويناكرين والكلوروكوين وحديثا الميفلوكوين. ومع تطور مقاومة بلازموديوم فالسيباروم للكلوروكوين وبعض مضادات الملاريا الأخرى, فقد عاد عقار الكوينين إلى الواجهة في معالجة الملاريا.
آلية عمل الكوينين كمضاد للملاريا:
يمتلك قلويد الكوينين فعل إنتقائي ضد البلازموديا وذلك نتيجة وجود إختلاف ما بين المضيف والطفيلي, وتبعا لذلك توجد أليتي عمل للكوينين. تعتمد الآلية الأولى على أن الكوينين يتراكم في الطفيلي بتراكيز أعلى من تلك الموجودة في خلية المضيف. إن طفيليات الملاريا , التي تنمو في كريات الدم الحمراء, تقوم بهضم

الهيموجلوبين في فجوة غذائية حمضية, وبما أن الكوينين عبارة عن قلويد قاعدي فإنه يتركز في الفجو الجمضية وذلك عبر آلية " إصطياد الأيون". وآلية العمل الثانية هي تحلل الهيموجلوبين في الفجوة الغذائية إلى أحماض أمينية, والتي يمكن أن يستعملها الطفيلي كغذاء , تاركا الهيم (حلقة الدم) كثمالة غير مرغوب فيها.
يعتبر 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". أن 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:
معدل الجرعة تتراوح ما بين ملغم إلى 1 غم ثلاث مرات يوميا 325 ولمدة تتراوح ما بين 6-12 يوما.
ولقلويد الكينين تأثير مرخي 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 .
ويستعمل كمادة منكهة في كثير من المشروبات الغازية.

قلويد 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 كعلاج وقائي 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.**

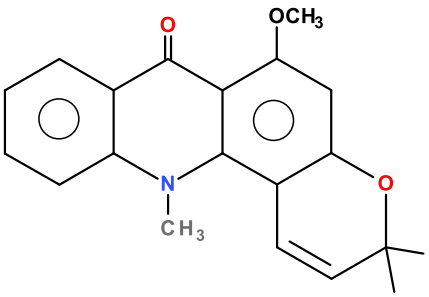
السينكونيزم أو الكوينزم:

يتكون السينكونيزم أو الكوينزم جراء تناول الكوينين أو الكويندين أو لحاء الكينا وارتفاع نسبته في البلازما أكثر من 4 ملغم لكل لتر. ويمكن تقسيم السينكونيزم إلى ثلاث أنواع, هين ومعتدل ووخيم, جميعها تعتمد على الأعراض المصاحبة لها. واهم أعراض السينكونيزم الهين: تعتيم الرؤية و صمم عابر و قهم وغثيان ووهن ودوار وطنين وإسهال وصداع. وأهم أعراض السينكونيزم المعتدل: قياء و إنخفاض 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, *Acronychia bauri* Schott من العائلة السذابية. وهي نبتة دائمة الخضرة ويصل إرتفاعها إلى حوالي 15-20 مترا, ومستوطنة في استراليا.

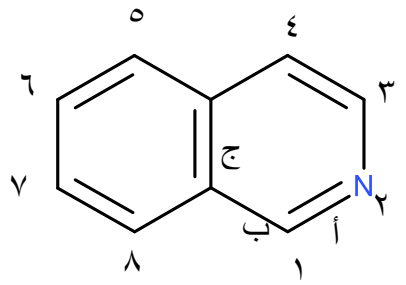
أظهرت الدراسات المخبرية بأن لقلويد الأكرونايسين نشاط مضاد للخلايا السرطانية , وكانت نتائج التجارب السريرية محدودة وذلك بسبب الفاعلية المتوسطة للقلويد وقلة ذائبيته في الماء.



أكرونايسين

قلويدات 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.

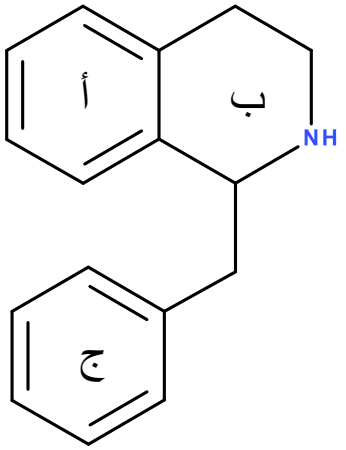


نواة الأيزوكوينولين

بايريدين]ج[بنزو

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 والكليرياريثرين والألوكريبتبين, وقلويدات الفينانثيرين مثل المورفين والكوداايين والثيبايين.

.

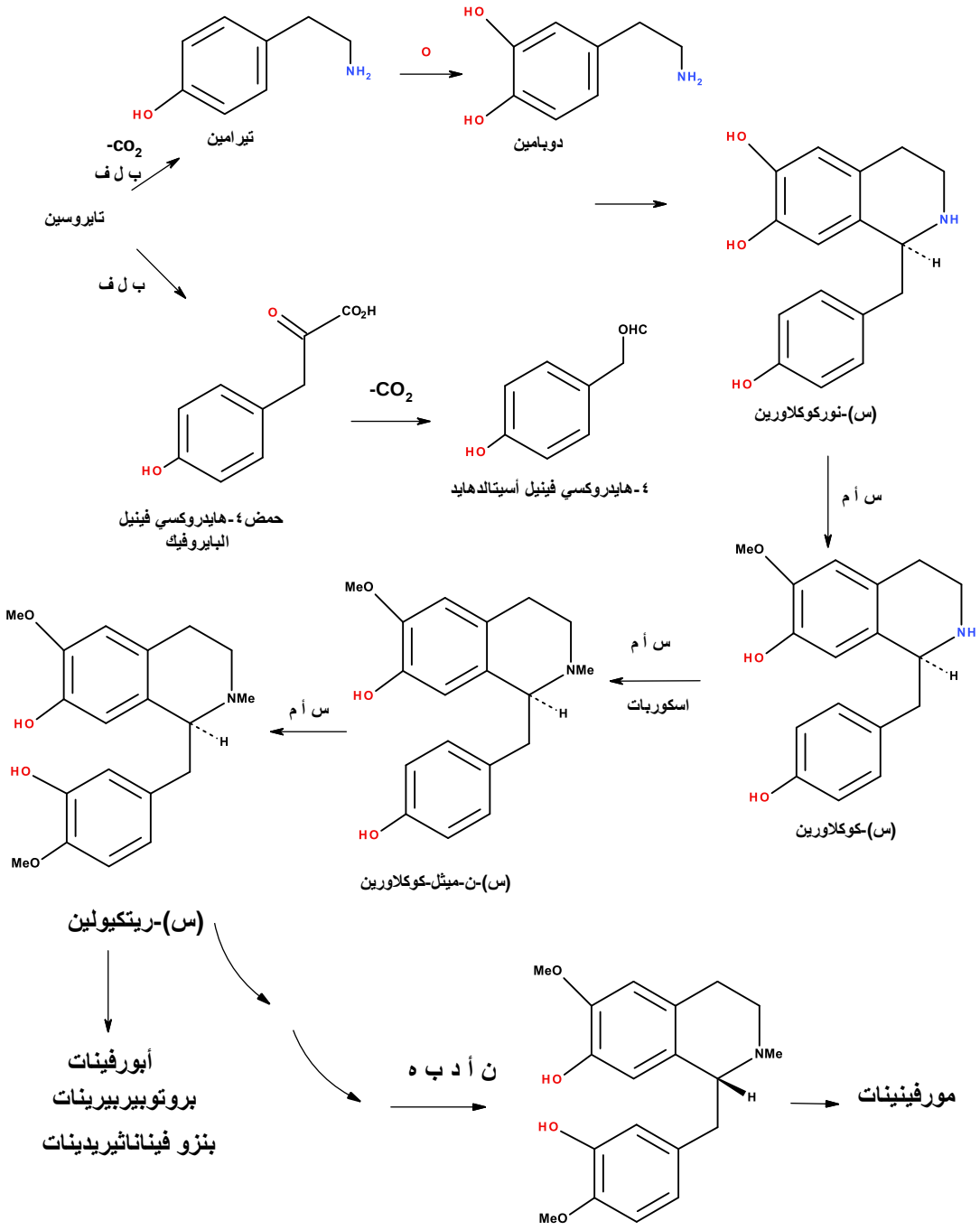


قاعدة التتراهايدرو أيزوكوينولين

الإنشاء الحيوي:

إن إنجبال وحدة الفينيل اثيل إلى الفينيل اثيل أمين يكون هيكل بنزيل التتراهايدرو أيزوكوينولين, الذي بدوره يخضع إلى تحويرات إضافية لينتج أنواع 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 إستخدام جزيئين من الدوبا. وعلى الرغم من أن جزيئين من التايروسين يستخدمان في مسار الإنشاء الحيوي, يتكون فقط شطر الفينيل اثيل أمين من بنزيل التتراهايدرو أيزوكوينولين من مركب الدوبا, وتتكون ذرات الكربون المتبقية من التياروسين من خلال حمض 4-هايدروكسي فينيل البايروفيك و 4-هايدروكسي فينيل أستيل ألديهايد, كما يبين شكل ( ). يتكون القلويد نوركوكلاورين,ثلاثي الهايدوكسيل, من تفاعل شبيه بتفاعل مانيخ منتجا مركبا ذوإنتقاء فراغي مثل (س)-اينانتيوميرر.

وتتم عملية إحلال أربع مجموعات من الهايدروكسيل من خلال هايدركسلة حلقة البينزيل, تعطي مثيلة الأوكسجين (س)- كوكلاورين ومن ثم مثيلة النيتروجين. تتتابع الخطوات بعد ذلك لتكون (س)-ريتيكيولين والذي يعتبر وسيط محوري مهم في مسار الإنشاء الحيوي لكثير من القلويدات مثل الأبورفينات والبيربيرينات والبنزو فينانثريدينات. ومع إستمرار سلسلة التفاعل بمساعدة(ن ا د ب ه) يتكون (ر)-ريتيكيولين والذي منه تشتق قلويدات المورفينينات, كما هو موضح في شكل ( ) .



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقاعدة قلويدات التترا أيزوكوينولين

قلويدات عرق الذهب (قلويد السيفالين والإيميتين):

توجد قلويدات في الجذور والجذامير المجففة للنبات, *Cephaelis ipecacuanha* (Brotero) A. Richard , والمعروف تجاريا باسم عرق الذهب البرازيلي أو عرق ذهب ريو, او من نبات, , *Cephaelis* Karsten *acuminata*, والمعروف تجارياً بعرق ذهب بنما أو عرق الذهب القرطاجيني. وجميع النباتات تتبع العائلة الفوية ، ويجب أن لا تحتوي على اقل من 2% من القلويدات الذائبة بالايثر. 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 وان العقار ذكر لأول مره عام 1601 واستعمل طبياً 1690.

أهم مكونات جذور وجذامير عرق الذهب:
تحتوي جذور وجذامير عرق الذهب 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.
الإستعمالات:

شراب عرق الذهب:

يستعمل شراب عرق الذهب كمقيء ، ويجب التمييز بين شراب عرق الذهب والخلاصة السائلة منه، إذ أن الخلاصة أقوى أربعة عشر مرة من الشراب وأكثر سمية. ويستعمل كثيرا في حالت التسمم , حيث يحدث القيء خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 20-30 دقيقة. يحدث القياء عند 85% من الأشخاص عند تناولهم شراب عرق الذهب في الجرعة الإولى وعند 95% منهم عند تناولهم الجرعة الثانية.
تعزى فاعلية القيء لوجود قلويدي السيفالين والإيميتين, ويشكلان 90% من مجموع القلويدات الموجودة في الشراب. تحتوي الجرعة الإعتيادية (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 إمتصاص كمية كافية من قلويدي السيفالين والإيميتين, ويستغرق الوقت لإمتصاصهما حوالي 25 دقيقة, وتحفز هذه القلويدات المستقبلات الحسية المخاطية المعدية والتي تنشط مركز القياء 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 إذغ أعطي خلال خمسة 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.

غالبية لأشخاص الذين يسيؤون إستعمال شراب عرق الذهب هم أولئك الذين يعانون من قهم عصابي أو من نهام عصابي, حيث يلجأون على شراب عرق الذهب لإحداث القيء بعد كل وجبة يتناولونها أو لشعورهم بتخفيف الموز من خلال إفراغ المعدة. وحدثت عدة حالات وفاة نتيجة لسوء الإستعمال ونتيجة لتراكم القلويدات, وبالذات السيفالين والإيميتين في أنسجة الجسم مما يسبب إعتلال عضلي وإعتلال عضلة القلب.

الجرعات:

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

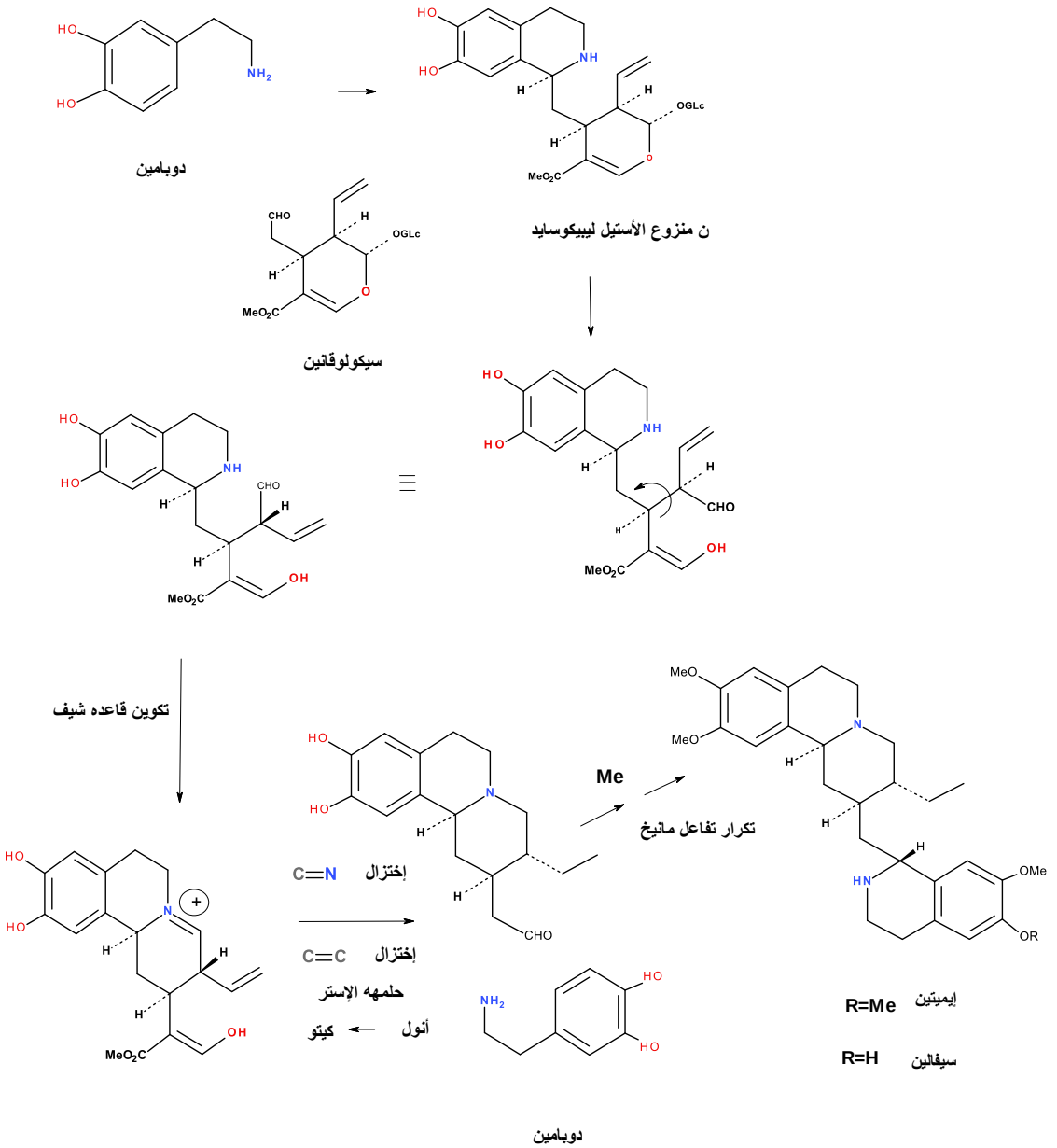
يمكن تكرار الجرعة مرة أخرى إذا لم يحدث القيء خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 20-30 دقيقة. . وليس هناك أي تعارض ما بين شراب عرق الذهب وتناول الحليب أو العقاقير المضادة للقيء. يعطى شراب عرق الذهب فقط للأشخاص المستيقيظين, ولا يعطى في حالة الغيبوبة أو فقدان الوعي أو الذين يعانون من إختلاجات وتشنجات, ولا يعطى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

- إن العقار يمزج مع الافيون في مسحوق الدوفر (Dovers Powder) ويستعمل كمعرق.

قلويد الإيميتين:

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

الإنشاء الحيوي لقلويد الإيميتين:



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويدي الإيميتين والسيفالين

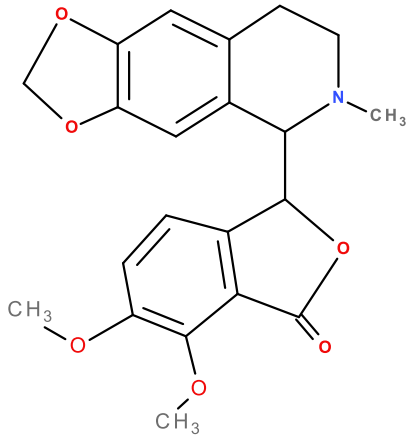
الإستعمالات:
يستعمل قلويد الإيميتين ضد الأميبة المتحولة, والجرعة الاعتيادية منه داخل العضلة أو تحت الجلد 1 ملغم/ كغم من وزن الجسم وعلى أن لا تزيد الجرعة عن 65 ملغم يوميا، ولمدة 3-10 أيام . ان هيدروكلوريد الاميتين كان يستعمل ضد الأوالي بكثرة وبصورة خاصة في علاج الزحار الأميبي |وتقيح اللثة السنخي وأمراض أميبية متحولة أخرى وله أيضا خواض مقشعة ومقيئة. ونظرا لسميتة الشديدة وتاثيره على القلب أصبح عقار الإيميتين مهجورا في الوقت الحاضر.

هايدراستيس

يتكون نبات الهايدراستيس , ويدعى أيضا خاتم الذهب الكندي, من الجذور والجذامير المجففة لنبات,.*Hydrastis canadensis* L , من العائلة الحوذانية. وتحتوي العينات التجارية هايدرستين (1.5-4%) و بيربيرين (0.5-6%).

ونبات الهايدراستيس عبارة عن نيات عشبي معمر ينتشر بصورة طبيعية في مناطق عديدة من أمريكا وكندا ويزرع في مناطق عديدة ويصدر من الولايات المتحدة الأمريكية. والنبات كان معروفا عند الهنود الحمر حيث كانوا يستعملونه في الأصباغ و ويستعمل كقابض في إلتهابات الأغشية المخاطية. وهذا يعود لوجود عدة قلويدات في النبات وأهمها قلويدي الهيدراستين والبيربيرين. يستعمل نبات الهايدرستين في فحص نزيف الرحم, وفي معالجة حالات القسطرة في المسالك البولية والتناسلي, 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 للتخفيف من تقرحات الحلق .

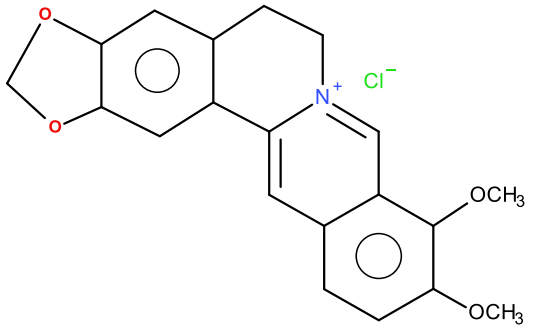
هيدراستين:



هايادراستين

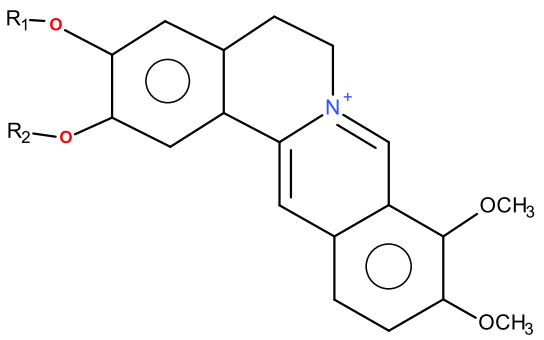
قلويد الهايادراستين, $C_{21}H_{21}NO_6$, سهل الذوبان في الكلوروفورم والكحول والايثر ولكنه لا يذوب في الماء. . يستعمل الهايدرستين في فحص نزيف الرحم.

بيربيرين :



بيربيرين

يوجد قلويد البيربيرين في نبات الهايدراستيس وكذلك تم عزله من نبات القبطيس, *Coptis chinensis* Franch, من العائلة الحوذانية ومن نبات عنب أوريغون, *Berberis aquifolium* (Pursh) Nutt ومن نبات الباربايريس, *B.* L. *vulagaris* , ومن نبات شجرة الكركم,*B. aristata* Sims . من العائلة الزركشية.
قلويد البيربيرين, $C_{20}H_{18}NO_4^+$, سهل الذوبان بالماء ولكنه لا يذوب بالايثر وأن أملاحه بلورية ملونه (صفراء اللون) ذات طعم مر جدا . ويستعمل في الهند لمعالجة الملاريا
وفي علاج داء الليشمانيا الجلدي وقد أثبت الدراسات السريرية بأنه يزيل ليشمانيا ميجور السوطية, *L. major*. ولقلويد البيربيرين نشاط قوي مخبريا ضد بلازموديوم فالسيباروم والمسبب للملاريا, *Plasmodium falciparum*, وله نشاط ضعيف ضد بلازموديوم بيرجي, *P. berghei*. والبيربيرين مسؤول عن 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 والإلتهابات ويستعمل في معالجة الإلتهابات المعويو 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 جدا وإذا أخذ بكميات كبيرة فإنه يسبب شللا في الجهاز التنفسي.

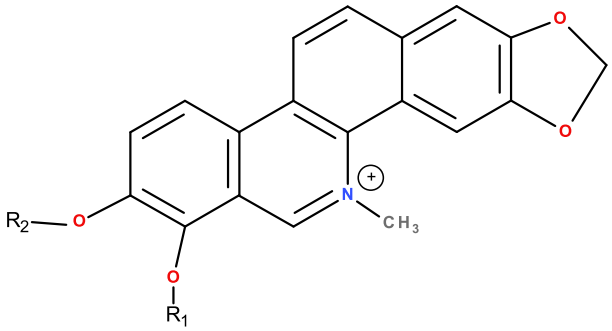


بالميتين: $R_1=R_2=CH_3$

جاتورايزين: $R_1=H, R_2=CH_3$

كولومبامين: $R_1=CH_3, R_2=H$

جذر الدم:



سانغوينارين: $R_1+R_2=CH_2$
كليريثرين: $R_1=R_2=CH_3$

ويسمى أيضاً الدموية (سانغوينارية) ويتكون من الجذامير المجففة لنبات *Sangunaria canadensis* L. من العائلة الخشخاشية. إن اسم الجنس(*Sangunaria*)معناه دموي وهو يشير 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 كمقيء. ويحتوي جذر الدم على قلويدات الأيزوكوينيلين من مجموعة البروتوبين وأهمها السانغوينارين و الكليريثرين والبروتوبين. أن كافة هذه القلويدات هي عديمه اللون ولكنها تعطي أملاحاً ملونه فالسانغوينارين يعطى أملاحاً حمراء اللون مع حامض النتيريك والكبريتيك ،و الكيلريثرين يعطي أملاحاً صفراء اللون.

قلويد السانغوينارين, $C_{20}H_{14}NO_4$,

أهم إستعمالاته: يستعمل كمنبه ومقشع ومقيء. ومعدل الجرعة تعادل 125 ملغم يوميا. ويسبب قلويد السانغوينارين مضاعفة الصبغيات في الخلايا, على غرار قلويد الكولشيسين.

الكيورار:

إن كلمة الكيورار هي مصطلح تجاري عام ينطبق على مختلف أنواع السموم السهمية في أمريكا الجنوبية. وتتكون من الخلاصة الخام المجففة لقشور وسيقان عدة نباتات من جنس .Strychnos L تنتمي من العائلة الكشلية. وقد تم التعرف على 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 *Chondodendron tomentosum* Ruiz and Pav. من العائلة القمرية والذي ينتشر في البرازيل والبيرو.

وتحضر خلاصة الكيورار بنزع القشور الفتية من النبته ثم تمزج مع مواد أخرى وتسخن مع الماء ثم تصفى ، أو أنها تحضر بنقع القشور بالماء، ثم يبخر الماء ليحول المحلول إلى عجينة وهو مادة راتنجية سمراء أو سوداء اللون و لماعة و طعمها مر و سهلة الذوبان في الماء البارد والكحول المخفف.

وهناك أربعة أنواع من الكيورار تختلف بإختلاف الوعاء الذي تجفف فيه الخلاصه.

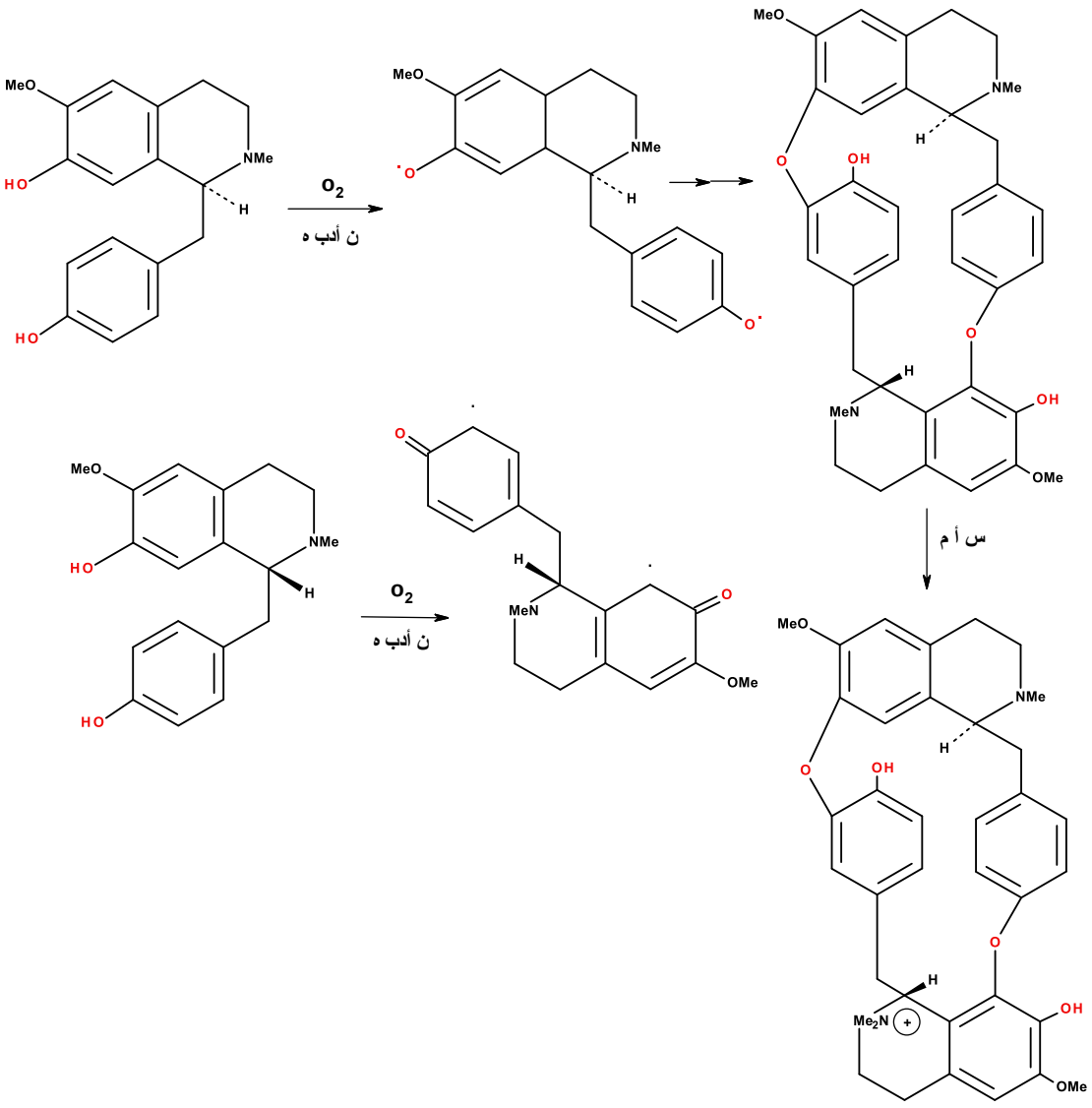
1- كيورار القصب: تعبأ خلاصة الكيورار في أنابيب قصبية ومصدرها نباتات العائلة القمرية , وتأتي من البرازيل والبيرو. تم عزل قلويد التيوبوكيورارين منه عام 1895 من قبل العالم بوهيم.
2- كيورار الفخار: وتعبأ خلاصة الكيورار في أوعية فخارية ومصدرها خليط من نباتات العائلة القمرية والكشلية, ولم يعد هذا النوع ذو قيمة تجارية الآن.
3- كيورار القرع: وتعبأ خلاصة الكيورار في القرع (اليقطين) ومصدرها نباتات العائلة الكشلية, وتأتي من غوايانا وفنيزويلا و كولومبيا.
4- كيورار القصدير: وتعبأ خلاصة الكيورار في علب قصدير تحتوي عادة على واحد كغم 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.

إن مفعول خلاصة الكيورار الرئيسية 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 والتيررالي عام 1595 .ولعدم توفر خلاصة الكيورار دائماً وإختلاف مكوناتها وتعاير طبيعتها ، كل هذه العوامل أدت إلى قله إستعمالاتها الطبية.

قلويد 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 إستخلصه من نبات *C. tomentosum* وتتراوح نسبته في النبات ما بين 4-7%. وأثبت صيغتة التركيبية كملح رباعي 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 الأسيتون والكلوروفورم والايثر.

الإنشاء الحيوي:



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد التيوبوكيورارين

آلية عمل التيوبوكيورارين:

يعمل التيوبوكيورارين عل شل العضلات الهيكلية بواسطة إحتلال 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 وأصابع 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 إستعماله في تخديرات الولادة.

الإستعمالات:

يستعمل كمرخي للعضلات الهيكلية وليؤمن إرتخاء العضلات في العمليات الجراحية دون الحاجة إلى إستعمال التخدير العام. ويستعمل أيضا للسيطرة على إختلاجات التسمم بالستريكينين والكزاز وهو يستعمل أيضا كمادة مساعدة 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 معدل الجرعة منه مبدئياً يعطى بالعضلة أو بالوريد 100-300 ملغم/كغم من وزن الجسم على أن لا تزيد الجرعة عن 27 ملغم، ثم تعقبها جرعة بمقدار 25-100 ملغم/ كغم عند الضرورة.

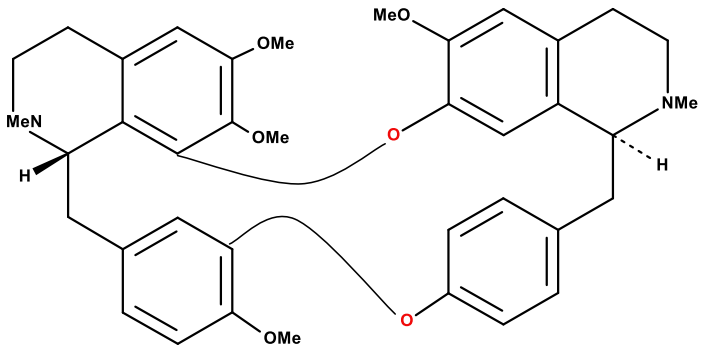
تطوير مضاهئات التيوبوكيورارين:

نظرا لكثرة الطلب على قلويد التيوبوكيورارين وعدم القدرة على تلبية الإحتياجات 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, يجب أن تكون A14°, وهذه نفس المسافة الموجودة واللازمة في مستقبلات الفعل الكوليني.

.

تيتراندرين:

تم عزل قلويد التيتراندرين من نبات *Stephania tetrandra* S. Moore من العائلة القمرية. وينتمي إلى مجموعة ثنائي بنزيل الأيزوكينولين. وله إستعمالات عديدة في الطب الصيني كمضاد للإلتهابات والأكسدة وتكون الألياف. وله فاعلية في معالجة الربو وفرط ضغط الدم الرئوي و إلتهاب القصبات المزمن, وتشير الأبحاث الحديثة بتثبيطه لخلايا سرطان الثدي. وتم إعتماده من قبل إدارة الدواء الصينية في معالجة السحار السيليسي.



تيتراندرين

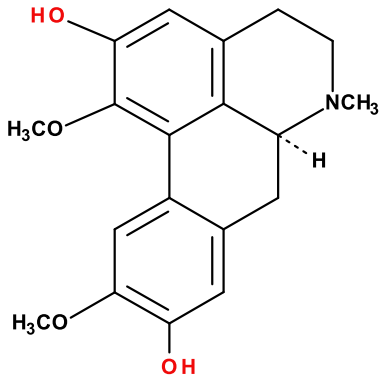
قلويد البولدين:

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 إرتفاعها ما بين 6-8 أمتاروذات نسيج متين. وهي مستوطنة في تشيلي والبيرو والمغرب. وتمت زراعتها في البرازيل وشمال أفريقيا. تتميز برائحة كمفورية ليمونية, وهذا راجع لوجدود زيوت طيارة بالإضافة إلى وجود قلويدات تنتمي إلى نواة الأبورفين واهمها قلويد البولدين.

وتوجد نسبته في الأوراق حوالي 0.1% بينما في اللحاء تتروح 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

الأفيون

تشتق الأفيونات من نبته هي نبته الخشخاش المنومه Papaver somniferum ومن نتحتها الخام – الأفيون . وتزرع حقول الخشخاش في الخريف او في أوائل الربيع في المنطقة التي تمتد من هضبة الأناضول في تركيا عبر باكستان وشمال الهند الى المثلث الذهبي الذي يتألف من بورما ولاوس وتايلاند. وبعد ذلك بثلاثة أشهر تزهر هذه النبتات وعندما تتساقط الأوراق يتكشف قرن نبته الخشخاش. وهنا وفي هذا الوقت بالذات (اي قبل أن ينضج قرن البذور) يخدش العمال القرن بطريقة عرفت بتجارب الأجداد طوال قرون. ونتيجة لهذه العملية يسيل نتاج (عصاره) أبيض كالحليب يكشطه عمال حقول الخشخاش خلال الساعات الأربع والعشرين التالية. ويقال أن عاملا واحدا يمضي أسبوعا يعمل فيه طوال 40 ساعة كي يجمع حوال نصف كيلو جرام من الأفيون.

وبعد أن يجمع الإفيون من الحقل يعرض للهواء ليجف وتصل كميه الماء فيه الى المستوى مقبول للبيع. وهو في هذا الشكل الخام بني اللون ولن رائحة نفاذه وقد يدخن او يستنشق او يؤكل. لى انه في هذه المرحلة لا يستعمله غير السكان المحليين في مناطق زراعته.

والخطوه الثانية المتبعه في التصنيع هي تبخير ما تبقى من الماء حتى يرتفع وزن كميه المورفين فيه بنسبه 10 بالمثة. وتزال الشوائب العضوية وترتفع نسبة المرفين بما يتراوح بين 50 بالمثة و70 بالمثة عن طريق تشبيع الافيون بالماء وترشيحه باضافة الجير المطفأ وكلوريد النشا اليه . وهذا عباره عن نتاج متوسطه لا يمتصه الجسم بسهولة ولذلك فانه يحول الى مركبات املاح المورفين او الى هيروين.

والاول هو الشكل الذي يستخدم فيه المورفين في أغراض طبية هيدروكلوريد المورفين وسلفات المورفين واسيتات المورفين.

الآثار الدوائية

الهيروين والافيونات الأخرى 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.
وللهروين فاعليه سريعة لتخفيف الألم . والنتائج هيو نشوه ومرح في المزاج وشعور بالسلام والإرتياح والطمأنينه عندما يزيل العقار عناء البيئة داخلياً وخارجيا على السواء.
ويعتبر هذا من أهم الأسباب التي تجعل الإدمان على الهيروين أقوى منه على أيه عقاقير أخرى غير مشروعة. فأثره المخفف للألم يعادل ثلاثة أضعاف أثر المورفين. اذ أن ملليجرامين الى خمسه من الهيروين تعطى بواسطة العضل يعادل أثر ما يتراوح بين ثمانية ملليجرامات و 16 ملليجراما من المورفين تعطى بالطريقة ذاتها او اثر ما يتراوح بين 300 ملليجرام و 600 من الأفيون تعطى بواسطة الفم. ولا يزال الألم لفترة قصيرة. وهو يقاول الإسهال وقد استعمل في معالجة مرضى السرطان.

تاريخ الافيونات

تسبب الافيون ومشتقاته من الناحية التاريخيه في خوف عميق في المجتمع الاميريكي من الادمان والمدمنين على المخدرات. وعلى الرغم من أن التاريخ لم يقدم رداً على مشكلة الهيروين عندنا فانه يسهل عملية فهم كيفية نشوؤ المشكلة. وعندها يمكن ان يكون هذا الفهم فعالا في تطوير وسيلة جديدة وفاعلة لمشكلة الاعتماد في بلادنا.
بدأت مشكلة الافيون قبل قرون من ميلاد السيد المسيح(3500 قبل الميلاد) في بلاد سومر(العراق الان) حيث كان الافيون يستعمل في معالجة الزحار(الدوزنطاريا) وقد نقل السومريون هذا العقار الى مصر وبلاد الفرس، ونقله التجار البرتغاليون بمرور الوقت الى الهند. وشق العقار طريقة الى الصين في القرن العاشر. وكان طوال هذا الوقت يؤخذ بواسطة الفم كدواء ولا يساء استعماله بوجه عام. غير ان عادة تدخين الافيون الغريبة غزت أسيا في القرن السابع عشر وبات تدخين الافيون امرا شائعا. واسيء استعمال الافيون على نظاق واسع لاول مرة في الهند وكان ذلك في القرن السابع عشر حين كان تعاطي الكحول امرا ممنوعا. وما اسرع ما أصبح تدخين الأفيون عادة رذيله صينية على الرغم من المراسيم الحكومية التي منعت استعماله وبيعه. وهكذا وعندما احتكرت شركة الهند الشرقية الانكليزية تجارة الافيون في الهند لم تعد تطلب الذهب والفضة ثمنا لما تبيعه من شاي وحرير وانما راحت تستورد الافيون. وفي سنه 1729(حين اصدر الامبرطور مرسوما ضد الافيون) كانت الصين تستورد حوالي 15 طنا من الافيون في السنة غير ان كيمة الوردات بلغت في سنة 1790 ما يقرب من 400 طن بسبب اشتراك شركة الهند الشرقية في هذه التجارة.
ونشبت حربا افيون في عام 1839 وعام 1856 حين ارادت الصين تنفيذ مرسوم صدر عام 1800 ومنع استيراد الافيون. وحاربتها بلدان اوروبية(مصدره الافيون بغيه الحصول على شروط تجارية افضل وكانت النتيجة ان ارغمت الصين من

ناحية اقتصادية على اضفاء الصبغة الشرعية على تجاره الافيون وكان ذلك عاملاً أدى الى انتشار تدخين الافيون على نطاق واسع والى الادمان عليه.
يصح بصورة خاصة بالنسبة الى من يستعمل الهيروين ذلك لان الافيونات تستطيع خلق شخصية متكاملة ذات رغبات وحاجات وقيم معينة قد تختلف كل الاختلاف عن تلك التي يمتلكها الفرد حين لا يكون مدمنا. وقد اضفت ابحاث اخيره على هذا الفرض القائم من زمن بعيد.
أدى اكتشاف الهضميدات العصبية الداخلية التي تشبه الافيونات الى معرفة جهاز افراز داخلي في الجهاز العصبي المركزي. فالهضميدات العصبية للهورمون الحافز (ACTH) نشيطة في عملية السبب والعناية ، ولـ بي- اندروفين علاقة بملاحظة الألم وعلم الألم المرضي والاضطرابات النفسانية المرضية، كما أن للهومون النخامي (Vasoprenin) اثره في عمليات الذاكره . وتشير هذه الاكتشافات الى انه نظرا الى قدره الافيونات على تقليد افرازات الدماغ والحلول محلها فانها تستطيع التأثير في الالام وتجاوب المكافأة وبالتالي فانها تعزز ذاتها وهكذا تكون للافيونات القدرة على تنظيم المسلك الذي يؤدي الى استمرار استعمالها وهذا يشكل تعريفاً واحداً للإعتماد.
ويتضمن تعريف الاعتماد عدة مقاييس بينها الاعتماد الجسماني والاعتماد المسلكي ومتلازمه التعزيز السلبي للامتناع والعوامل المكتسبة التي تعزز ايجابياً. ويمكن فهم التفاعل المعقد للشخصية والبيئة واثار المخدرات على افضل وجه كاستمرار للطريق التي تسهم فيها هذه العوامل المختلفه بدرجات متفاوته في مسلك الاعتماد.
ويمثل اعتماد الافيونات مثالا كلاسيكيا للتكيف فاذا كانت هناك حالة سابقة معينة فانها تنتزع ردا يتعزز فيما بعد. وتصبح الافيونات عامل تعزيز ايجابياً فاعل ويصبح الاطار البيئي الذي يؤخذ فيه العقار واحدا من الحالات السابقة بالاضافة الى كونه منبها ثانويا مكتسبا للتقوية. ويتوجب على المعالجة الناجمه واعادة تاهيل الافراد الذين اعتمدواعلى العقاقير ان تأخذ بعين الاعتبار الامثلة المسلكية التي اوجزت اعلاه.

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.

يطلق اسم الأفيون 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 الأفيون ضعيف. وعادة ما تعرف ثمرة الأفيون 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 الأفيون إلى المراقبة الدولية وهناك على الأقل 19 دولة مسموح لها بزراعة الأفيون للأغراض الصيدلانية وهي: استراليا والنمسا والصين وجمهورية الشيك واستونيا وفرنسا والمانيا وهنغاريا واليابان والهند وهولندا وبولندا ورومانيا وسلوفاكيا وكوريا الجنوبية واسباتيا ومكدونيا وتركيا والمملكة المتحدة. تعتبر استراليا, جزيرة تسمانيا, أكبر منتج للأفيون حيث تنتج 40% من الإنتاج العالمي الشرعي.

وأهم الأصناف المعروفة:

- *P. somniferum* var. *glabrum* Boiss , يزرع هذا النوع في تركيا ولون أزهاره إرجوانية وأحيانا تكون بيضاء والمحفظة 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 والمحفظة بيضوية 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.

يستخرج الأفيون من الكبسولات فقط في كوريا الجنوبية والصين والهند واليابان. والهند هي الدولة المسموح لها بتصدير الأفيون بالطرق الشرعية.

استخلاص المورفين والكوداايين باستعمال طريقة غريغوري:

في هذه الطريقة لا تستعمل 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 اضعاف 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 اخرى ويتكون راسبا حصريا من ميكونات الكالسيوم, وتتم إزالته بالترشيح. يترك سائل الرشاحة جانبا لعدة أيام حيث تتكون كتل بلورية من كلوريد المورفين والكوداايين. وهناك عدة مستحضرات من مشتقات الأفيون وأهمها:

- أوبيويد Opioid

يشير إلى كافة المركبات المشابهة للمورفين والتي يتم إصطناعها مخبربا. وإن عددت من هذه المركبات تعطي نفس مفعول المورفين كمخدر ومسكن ولكنها لا تولد الإدمان. ومركبات أخرى لها مفعول الكوداايين ضد السعال ولا تولد الإدمان.

- بانتوبون Pantopon

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

- مسحوق الأفيون Powdered Opium

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. Camphorated Opium Tincture

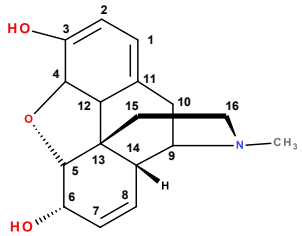
وتستعمل بشكل خاص في معالجة التحوي المعوي , ومعدل الجرعة 5-10 مللتر من 1 -4 مرات يوميا.

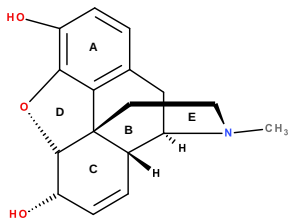
- مسحوق دوفر:

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

- **بذور الخشخاش: Poppy Seeds**

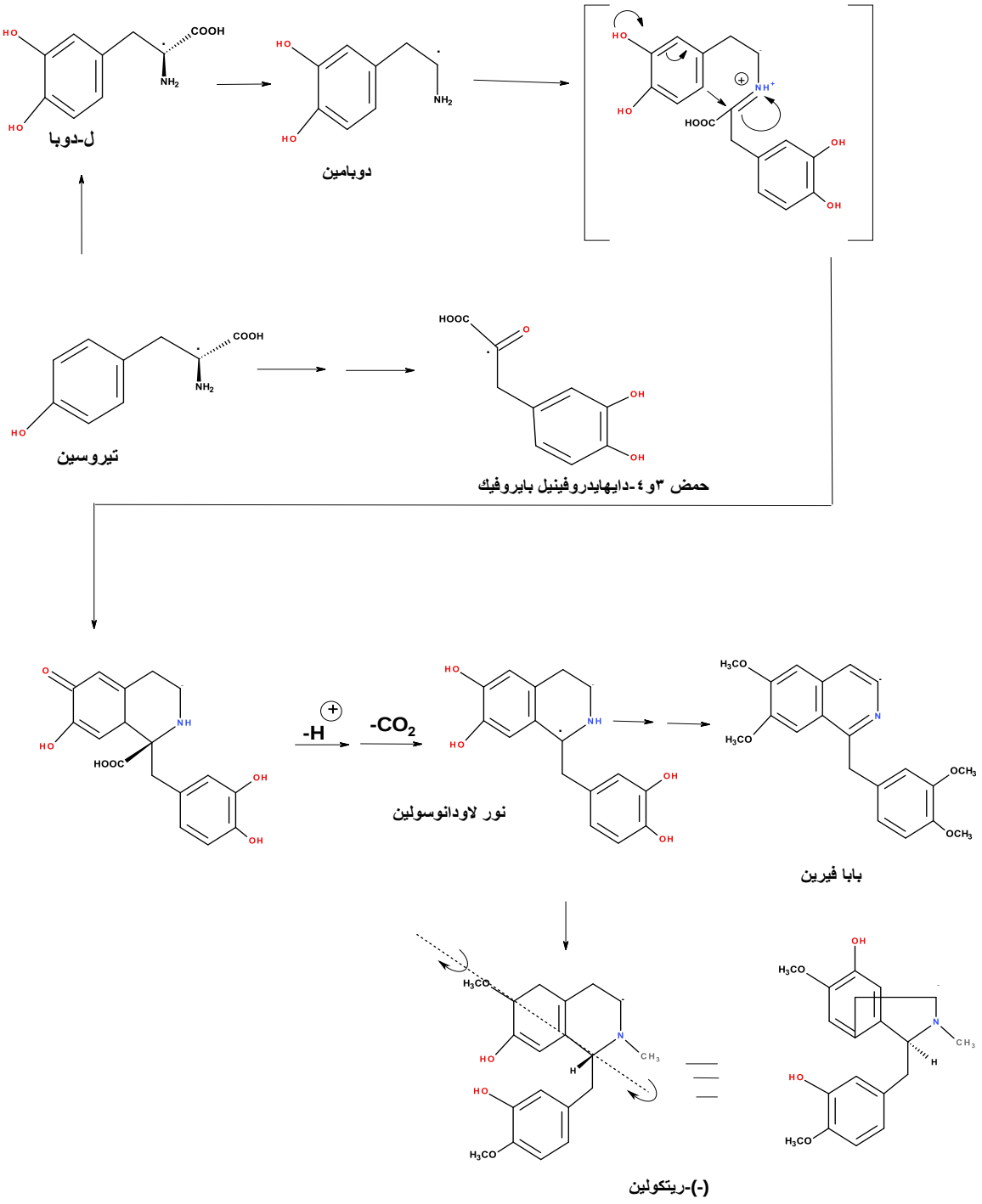
وهي البذور المجففة لنبات الخشخاش, *P. somniferum var. nigrum* ولون البذور أزرق مسود أو أبيض مصفر. وتحتوي على 50% زيوت ثابتة, زيت بذور الخشخاش, ويتسعمل كمذيب في بعض توليفات محاليل الزرق, ولا يحتوي على قلويدات الأفيون.

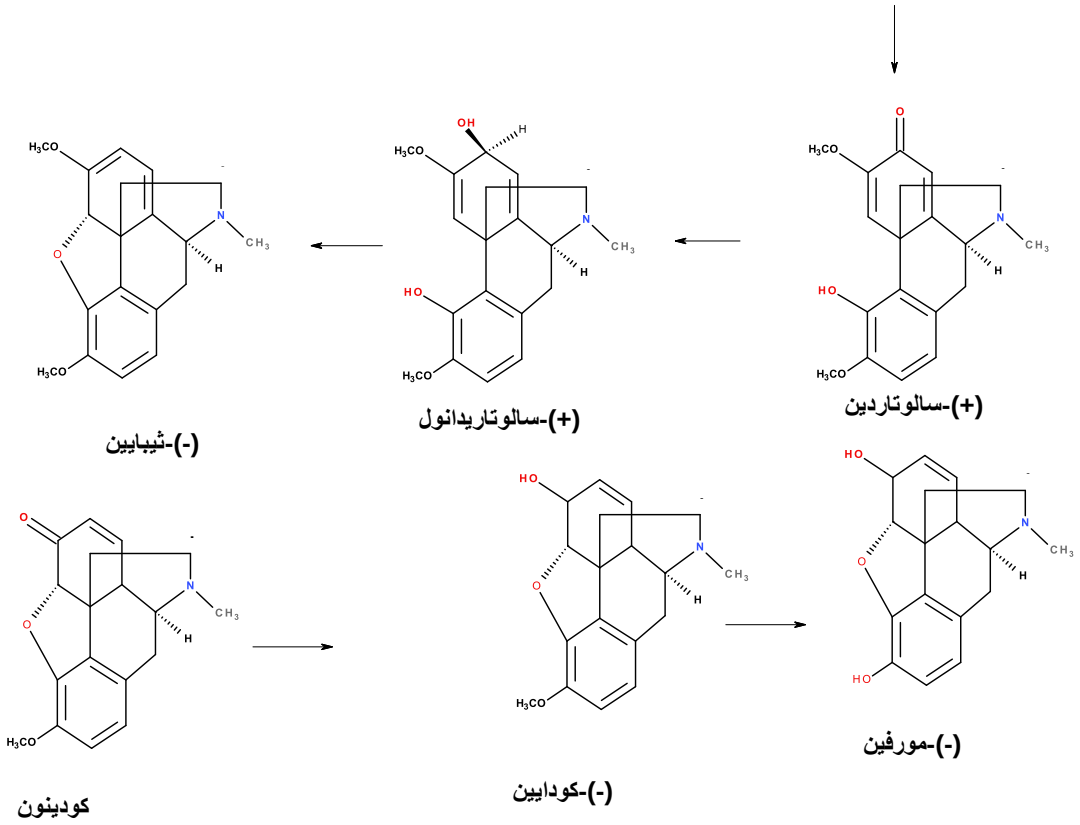




شكل ( ): البنية الكيمائية لقلويد المورفين

الإنشاء الحيوي للمورفين:



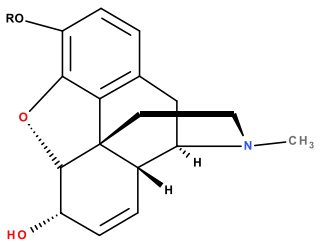


شكل ( ): الإنشاء الحيوي للمورفين

علاقة الفاعلية بالبنية الكيميائية:

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

- **مجموعة الفينول (OH):**

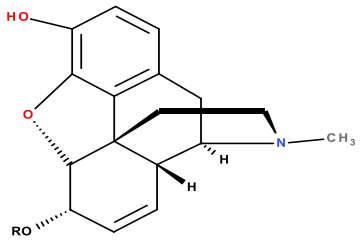


كودايين R= Me, ايثيل مورفين R= Et, 3-اسيتيل مورفين R= Acetyl

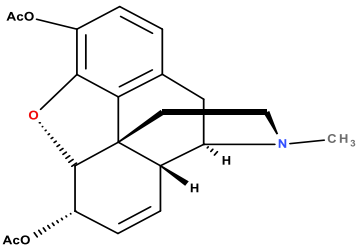
يوجد قلويد الكودايين في الأفيون بشكل طبيعي وهو مثيل ايثر المورفين. ويستعمل في معالجة الألم المتوسط الشدة وكذلك السعال , وبخاصة السعال الجاف (غير المنتج), والإسهال. عند مثيلة مجموعة الفينول تنخفض فاعلية تسكين الألم بشكل كبير جدا وتوازي فاعلية الكودايين 0.1% من فاعلية المورفين . هذا الإنخفاض في الفاعلية 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 إستقلاب 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 يحدث 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), هيتيروكودايين, 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.



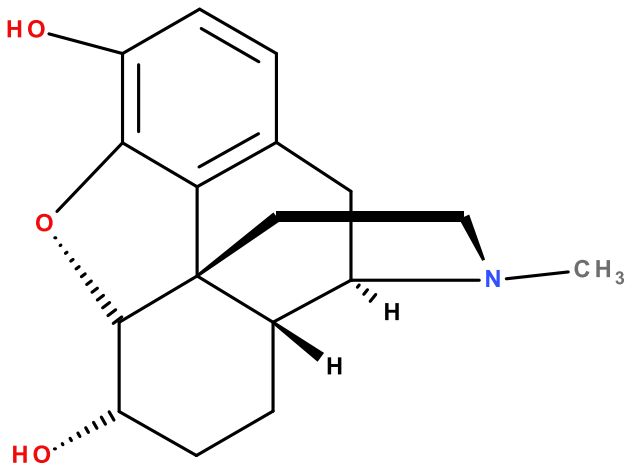
الهيروبين, ثنائي أسيتيل المورفين (ديامورفين)

ومن المهم جدا أن نقارن ما بين المورفين و 6-أستيل مورفين و ثنائي أستيل مورفين (الهيروبين). 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.
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 إزالتها قبل إرتباطها في المستقبل.
يتبين فيما سبق بأن 6-أستيل المورفين و الهيروين أكثر فاعلية كمسنات للألم من المورفين. ولكن في المقابل الآثار الجانبية لهما أكثر بكثير من المورفين وكذلك اثار التحمل والإعتماد.

الرابطة المزدوجة ما بين ذرتي الكربون 7-8:

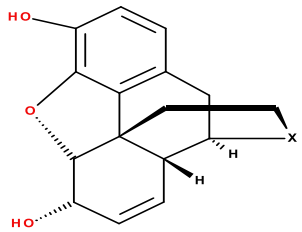
تم تحضير عدة مضاهئات للمورفين من بينها دايهايدرو مورفين, وذلك بإزالة الرابطة المزدوجة ما بين ذرتي الكربون 7-8. وأظهرت التجارب بأن وجود الرابطة المزدوجة ليس ضروريا لفاعلية تسكين الألم.



دايهايدرومورفين

- **مجموعة ن- مثيل:**

أظهرت الدراسات بأن أملاح ن –أوكسايد وأملاح ن – مثيل الرباعية للمورفين غير فاعلة , وهذا يقودنا بأن من المحتمل بأن إدخال الشحنة يعطل الفاعلية المسكنة للألم.
وعند إحلال بروتون بدلا من مجموعة ن- مثيل (نورمورفين) تقل الفاعلية بنحو 25% . والمجموعة الثنائية (NH) أكثر إستقطابا من مجموعة ن- مثيل الثلاثية ولهذا تجد صعوبة في عبور الحائل الدموي الدماغي , مما يؤدي إلى إنخفاض الفاعلية. وعند إحلال مجموعة ن-أكسايد أو الأملاح الرباعية فإن الفاعلية تنخفض إلى الصفر.
إن وجود ذرة النيتروجين عامل أساسي في فاعلية المورفين. وإذا ما تمت إزالتها فإن جميع الفاعلية المسكنة للألم تختفي. ووجود النيتروجين مهم جدا لارتباطه بالمستقبل على شكل متأين.



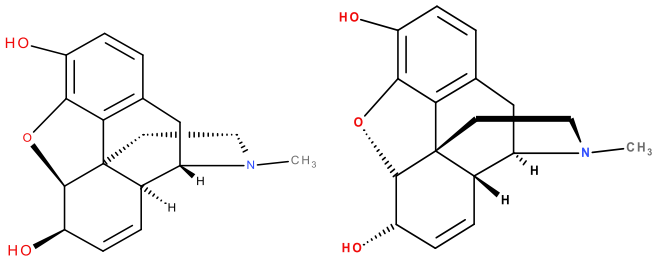
الحلقة العطرية:
إن وجود الحلقة العطرية ضروري جدا في البنية الكيميائية للمورفين. وأظهرت التجارب بأن المركبات التي لا تحتوي على حلقة عطرية ليس لها أية فاعلية في تسكين الألم. ويجب أن تكون الحلقة العطرية متصلة مباشرة بذرة كربون مركزية غير متصلة بأية ذرة هيدروجين (C-13).

جسر الايثر:
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, إنانتيومر, مفرد. وهو عبارة عن جزيء لا متناظر يحتوي على عدة مراكز يدوانية. وعندما تم إصطناع

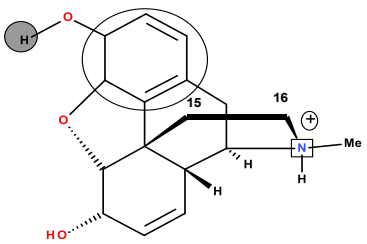
المورفين لأول مرة كان الناتج خليط رزيمي من المقابل الضوئي بالإضافة إلى صورته المعكوسة. وتبين بأن صورته المعكوسة غير الطبيعية ليس لها فاعلية مسكنة للألم على الإطلاق. وهذا ليس بمستغرب إذا أخذنا بعين الإعتبار التفاعل الذي يجب أن يحدث ما بين المورفين والمستقبل.



المورفين الطبيعي المورفين غير الطبيعي

تم التعرف على 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, ابيميرايزاشين, لأحد المراكز اليدوانية, وعلى سبيل المثال لو أخذنا مركز (14-C) , 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.

. ويمكن تلخيص أهم المجموعات الهامة والضرورية لفاعلية تسكين الألم بشكل ( ).

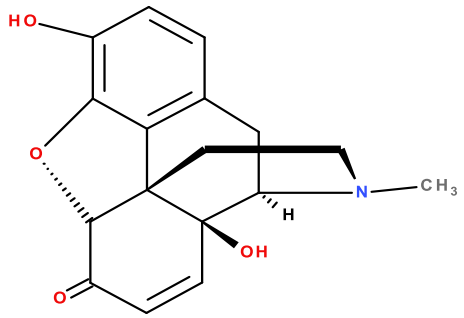


تطوير مضاهئات المورفين:

يعتمد تطوير مضاهئات لمورفين على عدة عوامل أساسية وأهمها: إختلاف المجموعات الفاعلة والإطالة وتبسيط وجمودية المركب . ويعتبر إطالة المركب من أهم المضاهئات مثل أوكسي مورفين.

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

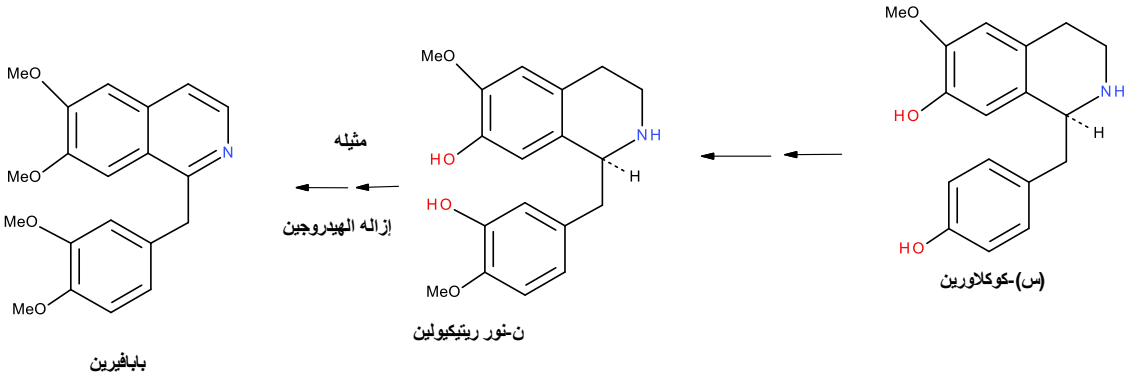
وتعتبر ذرة النيتروجين من أكثر المواقع التي يمكن إطالتها وإستبدال مجموعة المثيل. وأهم مركبين تم تحضيرهما هما النالورفين والنالوكسون. عقار النالوكسون ليس له أية فاعلية في تسكين الألم , بينما عقار النالورفين له فاعلية ضعيفة في تسكين الألم. واهم ما يميز هذين المركبين بأنهما يعملان كضادين للمورفين وذلم عبر إرتباطهما بمستقبلات المورفين دون تفعيلها. مبطلة بذلك مفعول المورفين كمسكن للألم.



بابافيرين:

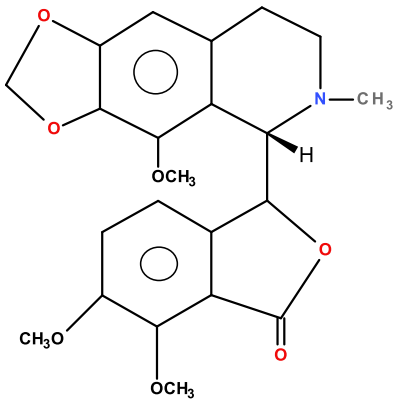
يوجد البابافيرين, CHNO , بصورة طبيعية في الأفيون وبنسبة تصل إلى 1%, وكما يمكن إصطناعه كيميائيا. ويسوق على شكل ملح هايدروكلوريد البابافيرين, وهو عبارة عن بلورات أو مسحوق بلوري أبيض عديم الرائحة وطعمه مرا. والبنية الكيميائية لقلويد البابافيرين تختلف عن البنية الكيميائية لقلويدات الخشخاش الأخرى مثل المورفين والكودايين والثيبايين, ولا يمتلك أية خصائص مسكنة للألم أو أي تأثير مخدر.

يستعمل هايدروكلوريد البابافيرين كمرخي للعضلات الملساء. معدل الجرعة 150 ملغم عن طريق الفم و 30 ملغم داخل العضل. وله فاعلية قليلة كمضاد للسعال وكمضاد للتشنجات المعوية المعدية. ويستعمل أيضا في معالجة القصور الجنسي عند الذكور وذلك بالزرق مباشرة في العضو الذكري.



شكل ( ): الإنشاء الحيوي للبابافيرين

نوسكابين:



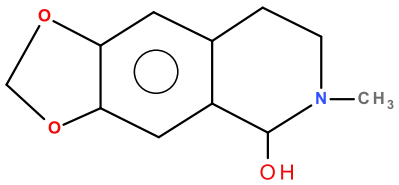
نوسكابين

يوجد النوسكابين, $C_{22}H_{23}NO_7$,ويدعى أيضا ناركوتين, , يوجد 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 ويستعمل كمضاد السعال وبجرعة تتراوح ما بين 15 -30 ملغم يوميا للبالغين, بينا للأطفال 7.5 %ملغم.

أثبتت الأبحاث في الزجاج بأن النوسكابين يحدث تعدد الصيغة الصبغية (زيادة في عدد الكروموسومات) في خلايا الثدييات. ولم يتم التأكد ما مدى تأثيرها على الإنسان, ولا يمكن إستثناء 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.

كوتارنين Cotranine

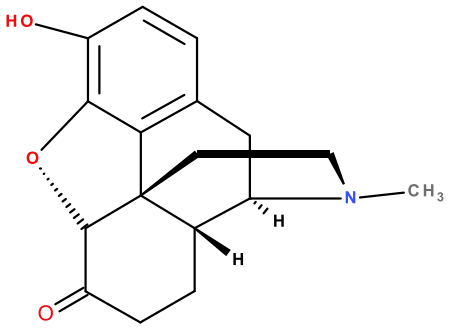
وهو مركب نصف إصطناعي يحضر من أكسدة النوسكابين, ويستعمل قاطع لنزيف الرحم وللنزيف الموضعي وخاصة نزيف الشعيرات الدموية الصغيرة. ويعطى عن طريق الفم على شكل مسحوق أو أقراص وتحت الجلد, ومعدل الجرعة منه 6 ملغم.



كوتارنين

هيدرو مورفون:

وهو مركب نصف إصطناعي يحضر من المورفين بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية مع حذف الرابطة المزدوجة المجاورة لها. ويسوق على شكل ملح الهيدروكلوريد. ويستعمل كمسكن ومخدر قوي وكمضاد للسعال وله تأثير على عملية التنفس. وإمتصاصه عن طريق الفم أفضل من إمتصاص 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 و نادرا ما يسبب الغثيان والإمساك ويولد إدمانا أقل من المورفين.



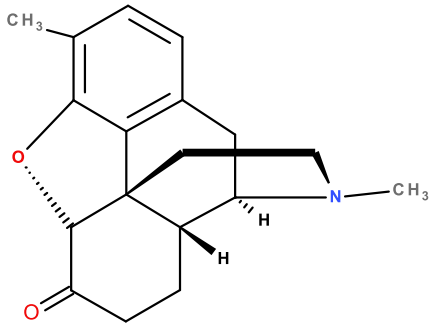
هيدرو مورفون

أوكسي مورفين:

وهو مركب نصف إصطناعي 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 إعطائه بالعضل وبالوريد وتحت الجلد ولبوسات شرجية.

هيدرو كودون:

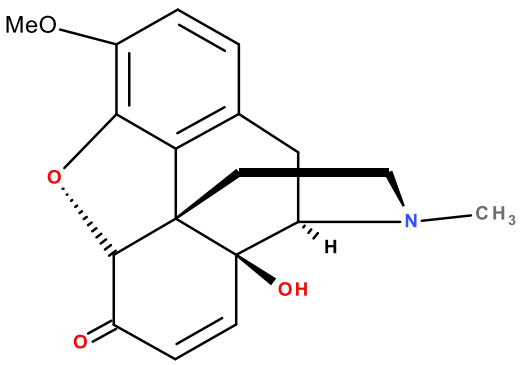
وهو مركب نصف إصطناعي يحضر من الكودايين ن بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية وتشبع الرابطة المزدوجة المجاورة لها. ويسوق على شكل ملح الترتارات. وفي الغالب يحضر مع عقاقير أخرى لمعالجة السعال أو تسكين الألم أو مضادات الهيستامين. ويستعمل كمضاد جيد للسعال وتأثيره أقوى من تأثير الكودايين, وله تأثير في تسكين الألم أخف من تأثير المورفين. تتراوح الجرعة 5-10 ملغم من 3-4 مرات يوميا.



هيدرو كودون

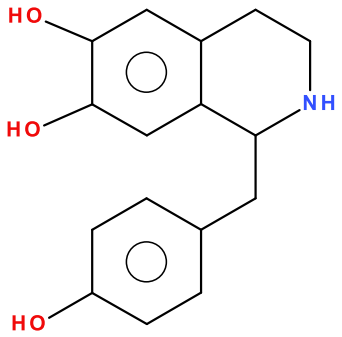
أوكسي كودون:

وهو مركب نصف إصطناعي يحضر من الكودايين ن بأكسدة مجموعة الهيدروكسيل الكحولية و إدخال مجموعة الهايدروكسي على ذرة الكربون-14.وفي الغالب يعطى مع عقاقير أخرى مثل الأسبيرين والكافيين والأسيتوامينوفين لمعالجة السعال أو تسكين الألم. وإمتصاصه عن طريق الفم أفضل من إمتصاصه عن طريق الأغشية المخاطية. ويوجد على شكل أقراص (5 و10و 20 ملغم) وعلى شكل شراب (5 ملغم / 5 مللتر). وهناك سوء إستعمال للأوكسي كودون بسبب تأثيره المخدر وعادة ما يضاف إليه مادة الأسيتوامينوفين لتقليل ذوبانه في الماء وتقليل تناوله زرقا.
والتوليفات الحديثة تقلل من سوء إستعماله حيث تنتفخ وتكون مادو هلامية غير ذائبة في الماء ولا يمكن حقنها.



قلويد الهيقينامين: Norcoclautrine Higenamine

يوجد قلويد الهيقينامين, $C_{16}H_{17}NO_3$, في ثمار نبات النانتين *Nadina domestica* Thunb. من العائلة الحوذانية. ومن جذور نبات خانق الذئب الصيني *Aconitum carmichaelii* Debeaux من العائلة الحوذانية. ومن سيقان *Galium divaricatum* Pourr. ex Lam. من العائلة الفوية. ومن بذور نبات السفرج الهندي *Annona squamosa* L. من عائلة Annonaceae ومن بذور نبات اللوتس الهندي *Nelumbo nucifera* Gaertn. من عائلة Nelumbonaceae وتعزى الإستعمالات 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 كمنبه للجهاز العصبي المركزي وفقدان الوزن.



هيقينامين

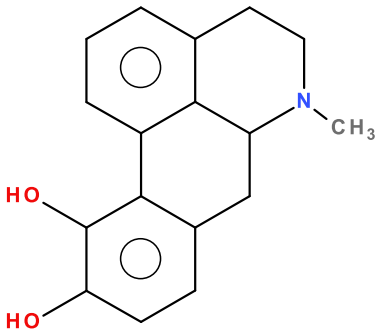
أبومورفين هايدروكلورايد:

لا يوجد قلويد الأبومورفين هايدروكلورايد في الطبيعة, وهو نصف إصطناعي ويتم تحضيره بغلي قلويد المورفين مع حمض الهايدروليك المركز في أنبوب 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.

- يستعمل لقلويد الأبومورفين كمقيء, ويحدث القيء بواسطة التحفيز المباشر لمنطقة زناد المتقبل الكيميائي النخاعي. ويعطى للبالغين وللصغار تحت الجلد بجرعة مقدارها 0.1 ملغم/ كغم, ويجت تناول كميةمن 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 حدى بالشركات المنتجة بعدم تجديد تراخيص إنتاجه.

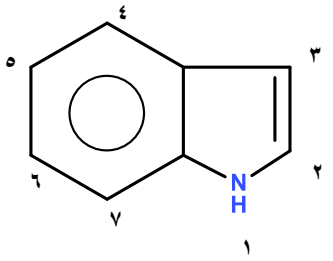
- ويستعمل حاليا في معالجة داء باركينسون وذلك لأنه شاد لمستقبلات الدوبامين, وله نفس الخصائص السريرية والدوائية لمركب الدوبامين, ويتميز عن الدوبامين بسرعة فاعليته. ويعطى تحت الجلد بجرعة تحتوي على 1 و 2 و 4 و5 ملغم من محلول يحتوي على 10 ملغم / مللتر وبفاصل زمني مقداره 30 دقيقة بين الجرعات و ظهور تجاوب إيجابي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



أبومورفين

قلويدات الإندول

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

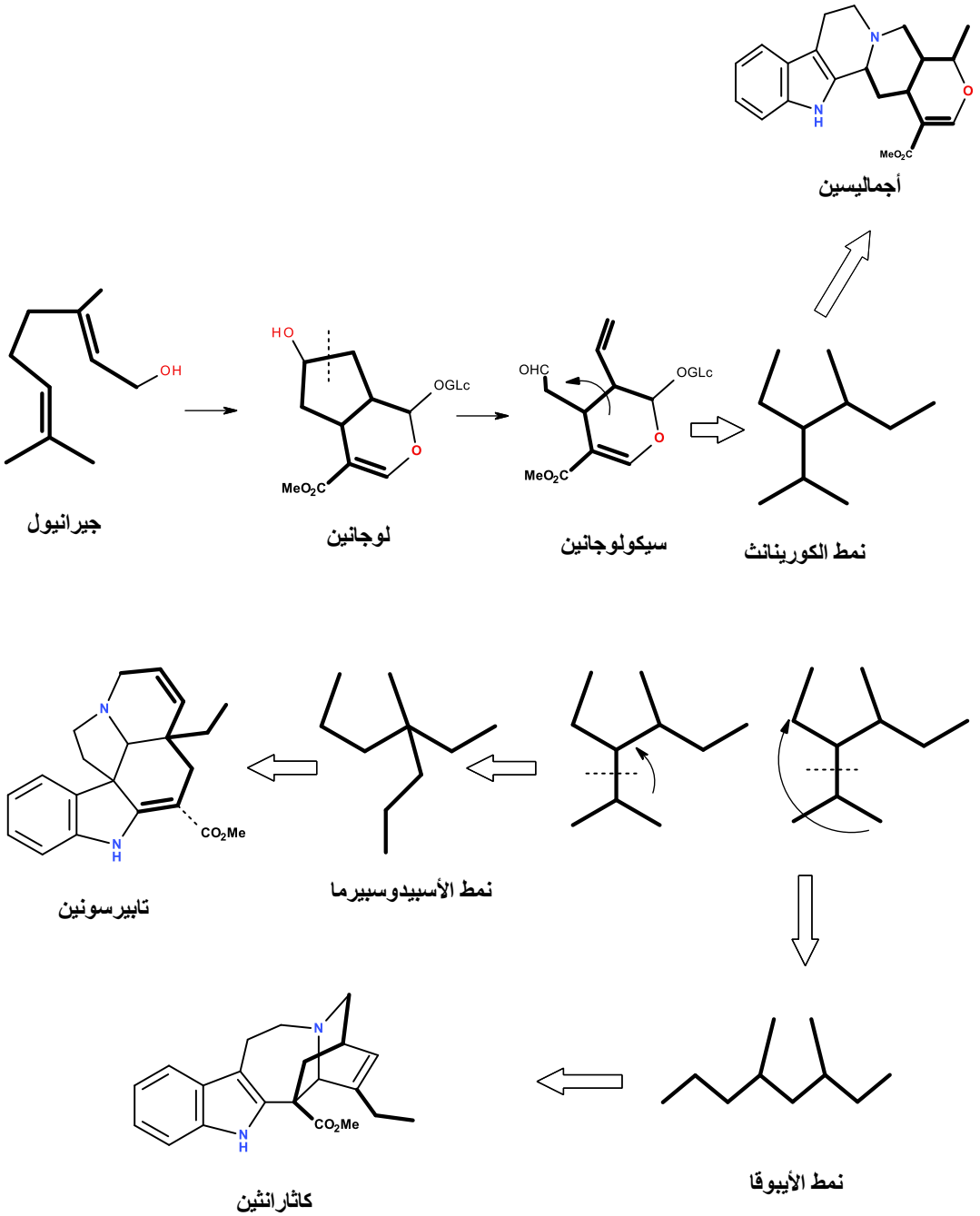


نواة الإندول

الإنشاء الحيوي لقلويدات الإندول:

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

الأجزاء التي تحتوي على 9 أو 10 كربونات تنحدر من التيرينبات مثل مركب السكولوجانين (إيريدويد يحتوي على 10 ذرات كربون) ويتحد مع حمض التريبتاتامين مشكلا نمط الكورينانث. ويتكون نمطي الأسبيدوسبيرما ونمط الأيبوقا من إعادة ترتيب الكورينانث , وهذا يتكون من إنفصال 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 عن إزالة مجموعة الكربوكسيل من السيكولوجانين كما هم موضحا بشكل ( ).



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويدات الراولفيا

الراولفيا الثعبانية

يتكوت نبات الرولفيا من الجذور والجذامير لنبات راولفيا سيربينتينا .Benth (L.) *Rauvolfia serpintina* 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 إستعمال نبات الرولفيا في أفريقيا إلى مئات السنين, وفي الهند يعود تاريخ إستعمالها لأكثر من 3000 عام خلت. ويتنوع إستعمالها من معالجة لدغة الأفعى إلى

مس الجنون. ولم يجد نبات الرولفيا إهتماما 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 (Leonard Rauwolf) والذي أشتهر 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), *Rauvolfia*, 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 الرولفايا بواسطة 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 و الريسينيامين و الديسيربيدين وبكميات أقل قلويدات السيربينتين والأجمالاسين (روباسين) و الأجمالين. و تم عزل أكثر من 50 قلويدا ولكم أهمها: الريزيربين والديسيربيدين والريسينامين. ومعايرة القلويدات الكلية في خلاصات أنواع نباتات الرولفيا المختلفة تعتمد على وجود قلويد الرزيربين والريسينامين.

ينتشر نبات *R. tetraphylla* L. و *R. canescens* L. و *R. hirsutea* , *Jacq.* في مناطق شاسعة من جنوب أمريكا الإستوائية 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 لحاء جذر نبات *R. nitida* Jacq. والمستوطن في جزر الهند الغربية.

الراولفيا الأفريقية:

يتكون نبات الروالفيا الأفريقية من الجذور الجافة من راولفيا فوميتوريا *R. vomitoria* Afzel. ونبات الروالفيا الأفريقية عبارة عن أشجار قد يصل طولها إلى حوالي 10 أمتار, ويمتد إنتشارهل بشكل واسع من إفريقيا الإستوائية إلى موزامبيق. ويمكن تمييز نبات الروالفيا الأفرييقية 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:

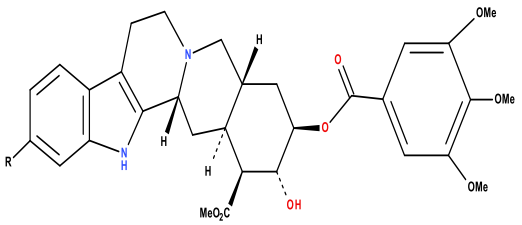
عبارة عن مسحوق جذر نبات راولفيا سيربينتينا ومعاير ليفي بمتطلبات نسبة قلويدات الراولفيا (تكون نسبة القلويدات لا تقل عن 0.15% ولا تزيد عن 0.2% معايرة لقلويد الريزيربين).

الزيروسايلون: Alseroxylon

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

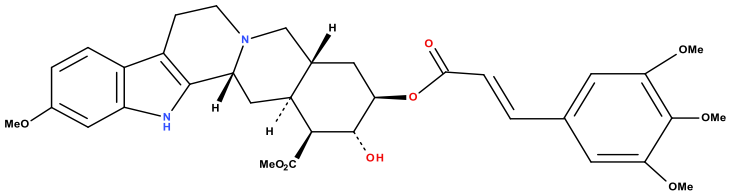
الإنشاء الحيوي لقلويدات الراولفيا :

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

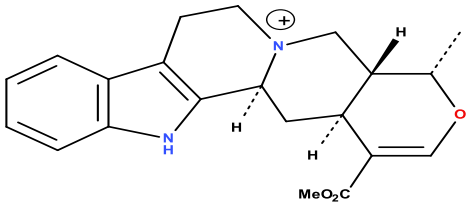


ريزيربين: R=OMe

ديسيربيدين: R=H



ريسينامين



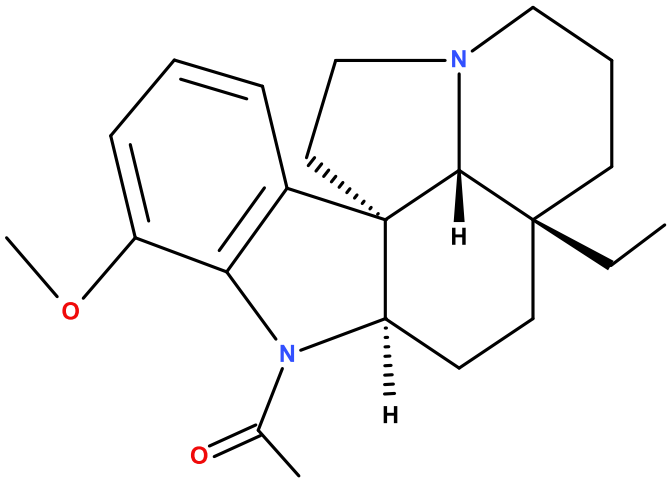
سيربينتين

ألستونيا

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

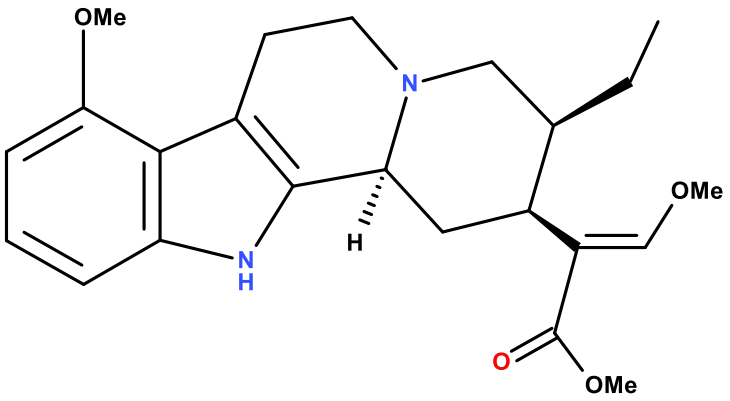
يضم جنس **الأسبيدوسبيرما** *Aspidosperma* Mart. & Zucc. على أنواع كثيرة تحتوي على قلويدات الإندول مثل الرزيربين واليوهيمبين, والأسبيدوسبيرمين الذي يتبع نمط السبيدوسبيرما في مسار الإنشاء الحيوي.



الأسبيدوسبيرمين

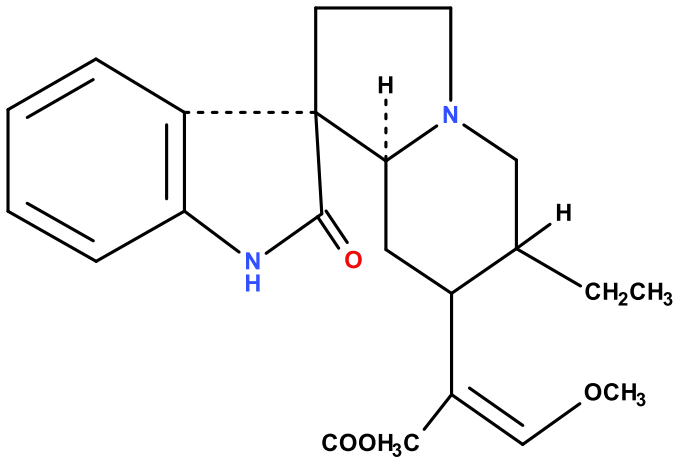
ميتراجينين

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 أندولية مختلفة وتوجد في أشكال مصاوغية مختلفة. وتستخدم جذور والكلابات المتسلقة لنبات أونكاريا ساينيسيس *U. sinesis* (Oliv.) Havil. في الطب الصيني للتخلص من الصداع والدوخة التي يسببها إرتفاع ضغط الدم وكذلك في معالجة الإختلاجات لدى الأطفال. وأهم القلويدات قلويد الراينوكوفيلين. Rhyncophylline alkaloid



راينوكوفيلين

العناقية الكبيرة والعناقية الصغيرة

تعتبر زهرة نبات العناق وبالذات العناقية الكبيرة *Vinca major* و العناقية الصغيرة *V. minor* النبتتات الوحيدتان في العائلة الإستوائية وتحت الإستوائية للعائلة الدفلية. ويتنشر نبات العناقية في براري الجزر البريطانية . وكان النبات يستعمل سابقا لمعالجة غزارة الطمث وموضعيا لمعالجة البواسير. ونبات العناقية

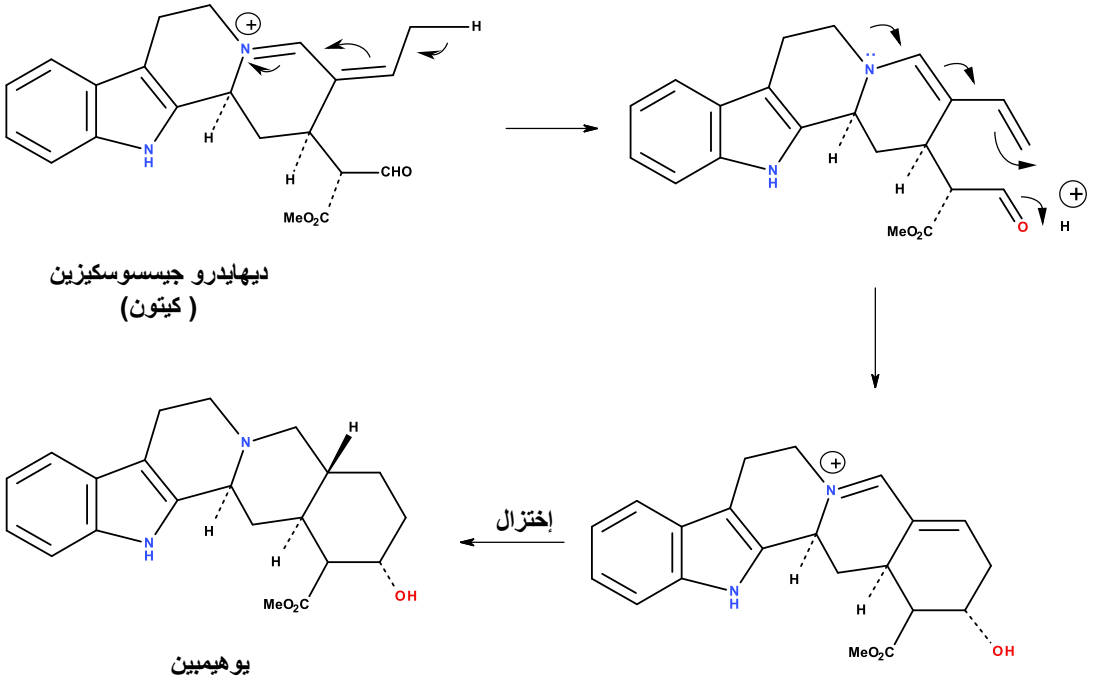
غني بقلويدات الإندول مثل الريزيربين والفينكامين. Vincamine ويستعمل كموسع للأوعية الدموية.

يوهيمبين

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 *Corynanthe johimbe*. ونبات اليوهيمب 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 إرتفاع الضغط 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 ليوهيمبين:

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 ( ).



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد اليوهمبين.

الإستعمالات:

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 إحصار أدرينالي الفعل لمستقبلات الفا-2 الأدرينالیات 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 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 اليوهيمبثين 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 و تشنج قصبي و لانظمية وإحتمال الموت.

أجمالاسين (روباسين):

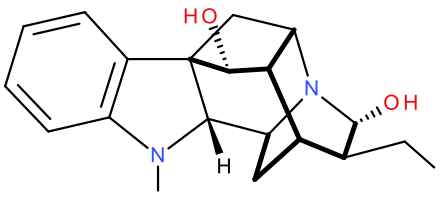
قلويد الأجمالاسين, $C_{21}H_{24}N_2O_3$, عبارة عن بلورات صفراء اللون, لا يذوب في الماء ويذوب في اللكلوروفورم وفي الكحول ولا يذوب في الايثر.

الإستعمالات:

يستعمل كمضاد لإرتفاع ضغط الدم. وله خصائص مضادة إقفارية (فقر الدم الموضعي) سواءا كانت مخية أو محيطية, ويستعمل في حالات :الإقفار المخي والعرج المتقطع ومرض رايوند والإرتعاج وما قبل الإرتعاج وزراق الأطراف.

أجمالين:

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



أجمالين

الإستعمالات:

يصنف قلويد الأجمالين كعقار مضاد اللانظمية, حيث يحدث تاثيرات فعالة في إحصار قناة الصوديوم, ونصف حياته قصيرة ولهذا يعتبر عقار جيد عند إعطائه بالوريد. وفي بعض البلدان يستعمل في معالجة الرجفان الأذيني في المرضى الذين يعانون من متلازمة وولف-باركينسون-وايت.

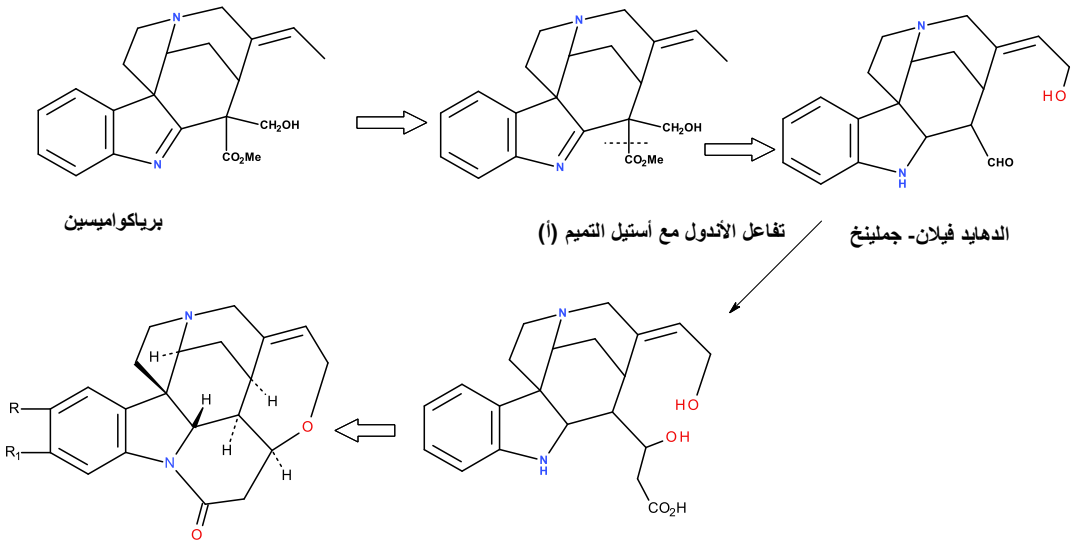
يستعمل قلويد الأجمالين في إختبار **متلازمة بروجادا,** داء وراثي يتميز بنتائج شاذة في مخطط كهربائية القلب ويؤدي إلى الموت المفاجيء غير المتوقع. ويبين أي تغير في مخطط كهربائية القلب, وإذا كانت الخلايا القلبية طبيعية عند المرضى فإن العقار لا يحدث أي تغيير في مخطط كهربائية القلب.

جوز القيء Nux-vomica

يتكون نبات جوز القيء من البذور الناضجة المجففة لشجرة ستريكنوس نوكس فوميكا

Strychnos nux-vomica Linn. من العائلة الكشلية. يترواح إرتفاع 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. وهذين المركبين, اللوجانين والسيمولوجانين, يعملان كوسيطين في مسار الإنشاء الحيوي للقلويدات من أنماط الستريكنين.



ستريكنين R=R1=H

بروسين R=R1=OMe

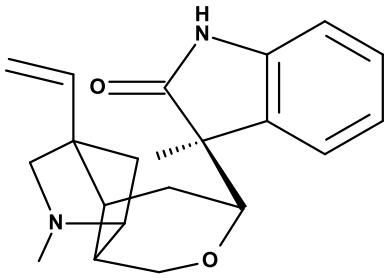
شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد الستريكنين

فول اغناطيوس Ignatius Beans وهي بذور نبات .Bergستريكنوس إغناتي *S. ignatii* 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 رئيسي في تحضير الستريكنين والبروسين. وتحتوي بذور نبات S. Lesch. tieute,من جاوا, على 1.5% ستريكنين ولا يوجد فيها بروسين. بينما تحتوي بذور *S. hainanensis* Merrill& Chun. من جنوب بحر الصين, على بروسين بشكل رئيسي وعلى كمية قليلة من الستريكنين.

إن البروسين أكثر ذوبانا بالماء والكحول من الستركنين, ولكن كبريتات السريكنين هي أكثر ذوبانا من كبريتات البروسين.
يستعمل قلويد الستريكنين كثيرا في الأبحاث الفسيولوجية وتشريح الجهاز العصبي, وله مفعول كمنبه عصبي. وكان يستعمل سابقا كمادة ممرّرة. ويستعمل في معالجة أرتفاع نسبة الغلايسين غير الكيتوتوني عند الأطفال. وهو سام جدا والجرعة الإعتيادية منه 60-90 ملغم كافية أن تسبب الموت. ويستعمل كمبيد للحشرات والحيوانات الضارة. أما قلويد البروسين فهو أقل سمية من قلويد الستريكنين ويضاف إلى الكحول لجعله غير صالحا للشرب بسبب مرارته الشديدة .

السمية:
أ- الإختلاجات الرمعية (تقلص تناوب و أرتخاء العضلات) ويتميز:
- تباين مع إختلاجات موترة (تقلصات متواصلة)
ب- تكزز المثنية وباسط العضلات (إنثناء حاد في المعصم والكاحل) وبما أن الباسطة أكثر من المثنية يتكون التشنج الظهري.
- الرأس إلى الخلف.
- تقوس الظهر.
- تمدد اليدين
- تيبس القدمين
- يتمركز وزن الجسم على مؤخرة الرأس والعقبين.
ج- التكشيرة السردونية
- قبض اليدين
- العيون مفتوحة
- زوايا الفم مشدودة للوراء
- يرتسم تعبير التكشيرة على عضلات الوجه وبما يعرف "بتكشيرة الشيطان"
د- تستمر الإختلاجات من عدة ثواني إلى بضعة دقائق.

الياسمين الأصفر
يتكون الياسمين الأصفر من جذور وجذامير المجففة لنبات جيلسيميوم سيمبيرفايرنز *Gelsemium sempervirens* (L.)J. St.-Hil. و *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 إسطوانية يتراوح طولها من 3-20 سم وقطرها حوالي 3-30ملم.
يحتوي نبات الياسمين الأصفر على عدة قلويدات سامة وأهمها القلويد الرئيسي 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 إستعماله حيث تتطور آثار جانبية خطيرة إذا تناول الشخص كميات كبيرة منه حيث يعمل 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, Catharanthus roseus, من العائلة الدفلية عبارة عن شجيرات عشبية صغيرة يتراوح غرتفاعها ما بين 40-80 سم. وهي خشبية عند القاعدة وأوراقها مرتبة بوضع متقابل ذات شكل مستطيل وقمة الورقة مستدقة أو مستيدرة الطرف ولها حافة كاملة. ونبات الونكة كان يصنف سابقا Vinca rosa و Lochnera rosea. تعتبر جزيرة مدغشغر الموطن الأصلي لنبات الونكة ويزرع الآن في مناطق مختلفة من العالم مثل الهند وأفريقيا وتايوان وأوروبا الشرقية واستراليا والولايات المتحدة.

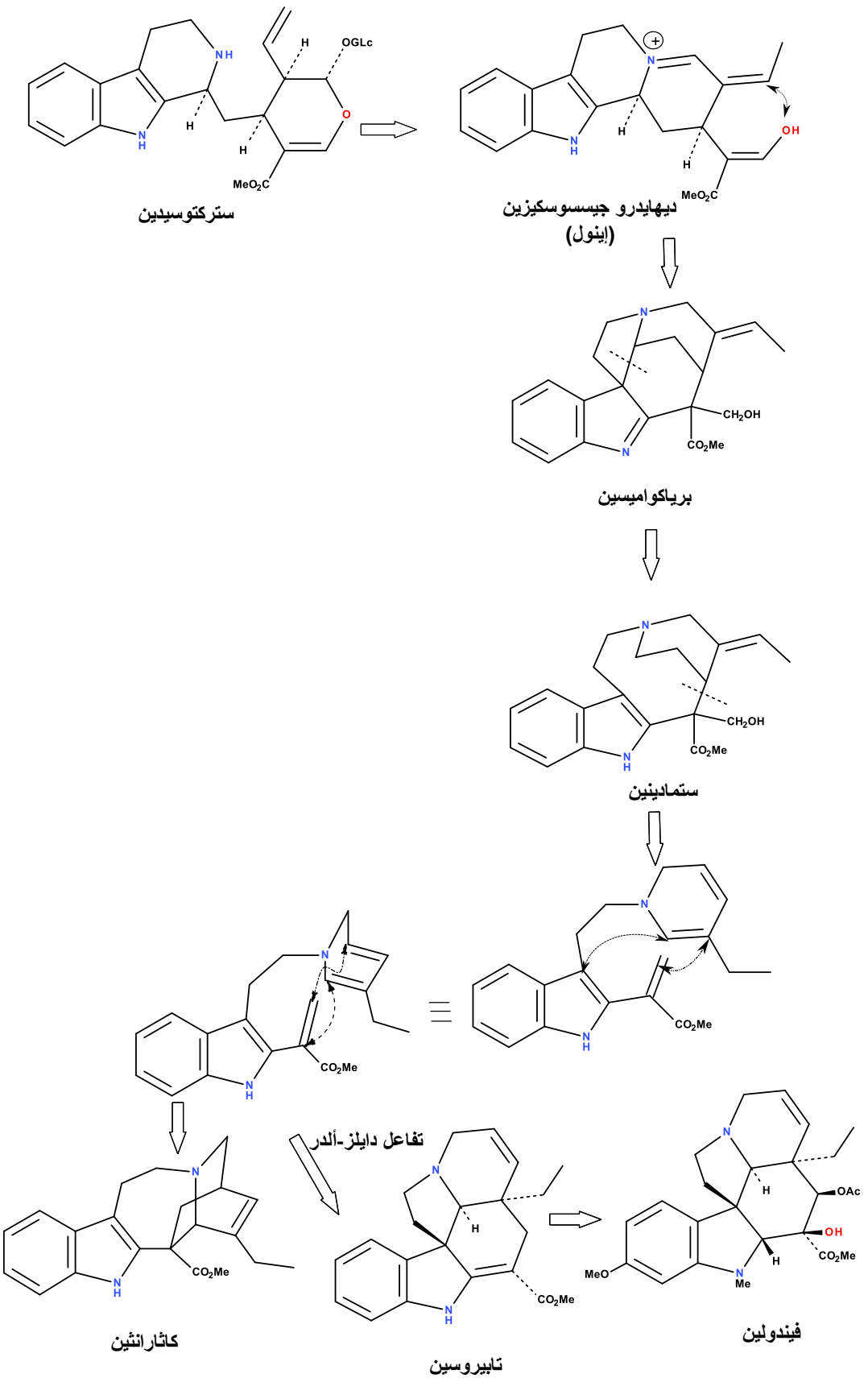
نبذة تاريخية:

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 إيلاي ليللي قامت مجموعة من العلماء الكنديين بقيادة ....., ما بين عام 1955-1960 بدراسة تأثير النبتة على خفض نسبة السكر في الدم. فكانت النتيجة مخيبة 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 ثنائية الإندول مثل ليوروكريستين و فينكريستسن و فنكاليوكوبلاستين وفينبلاستين. وتعتبر قلويدي الفينكريستين و الفينبلاستين اشهر القلويدات المستعمل 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 و C. lanceus, وتبين بأنها تحتوي على قلويدات مثنوية من نوع الفوندولين.

هناك خمسة قلويدات رئيسية تستعمل سريريا: فينكريستين و فينبلاستين و فيندسين وفاينوريلبين و فينفلوفين.

الإنشاء الحيوي :

تتشابه قلويدات الونكة فيما بينها من ناحية بنيتها الكيميائية, وتتشكل من مثنوي لا متناظرا 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 البايروكساید كمجموعة 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 مبينا في شكل ( ).



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويدات الونكة

آلية عمل قلويدات الونكة:

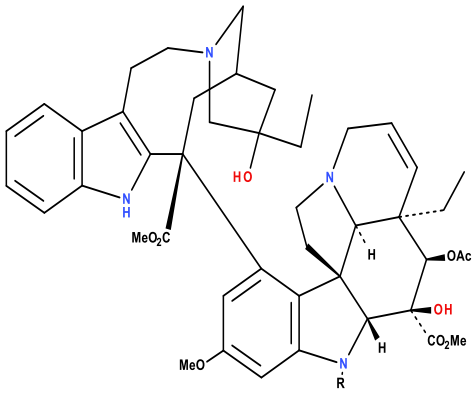
تتداخل قلويدات الونكة بفنيات إنقسام الخلية. يتكرر (دنا) الخلية خلال الإنقسام الفتيلي ومن ثم ينقسم إلى خليتين جديدتين. ويشمل هذا الإنقسام الألياف المغزلية والمبنية من الأنيبيبات, تتكون من سلاسل طويلة من وحدات تحتية من البروتينات تدعى نبيبات. ولا تستطيع الخلية الإنقسام من دون فاعلية الإنقسام الفتيلي, وبالتالي يؤدي إلى موتها. تثبط قلويدات الونكة تكاثر الخلية بإرتباطها مع الأنيبيبات معيقا الإنقسام الفتيلي. تسبب قلويدات الونكة قتل الخلايا السرطانية والسليمة واعراضها الجانبية كثيرة وغير مريحة للمريض, ولهذا السبب هناك تراجع واضح في إستعمال هذه القلويدات.

الإستعمالات:

يستعمل الفينبلاستين بشكل رئيسي 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 إبيضاض الدم اللمفاوي لدى الأطفال وفي معالجة الأورام اللمفاوية وسرطان الرئة ذو الخلية الصغيرة وسرطانات العنق والثدي وغرن العضل المخطط. وعادة ما يستعمل مع مضادات أورام أخرى (MVPP ; Mechlorethamine; Vincristine ; Procarbazine; Prednisone) وعموما تتعتبر فاعلية الفينكريستين كمضاد للأورام أفضل من الفينبلاستين ولكنه سام للعصب أكثر. يعطى قلويد الفاينوريلبين ,النصف إصطناعي من '8-نور فينبلاستين اللامائي, عن طريق اتلفم 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.

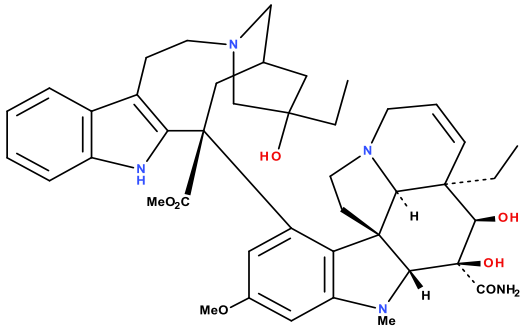
ويستعمل قلويد الفينديسين, نصف إصطناعي من الفينابلاستين, في معالجة إبيياض الدم الليمفاوي الحاد وسرطانة الرئة وسرطان الثدي و إبيضاض الدم نقوي المنشأ المزمن وسرطان الشرج والمستقيم.

فينفلوفين: يعتبر قلويد الفينفلوفين من الجيل الثالث من قلويدات الونكة. وهو نصف إصطناعي يحضر من قلويد الفاينوريلبين بإدخال ذرتي فلورين على ذرة الكربون-20'. وأعطى نتيجة مبشرة خلال تجربته في المراحل السريرية المختلفة وبالذات في معالجة سرطان المثانة المتقدم.

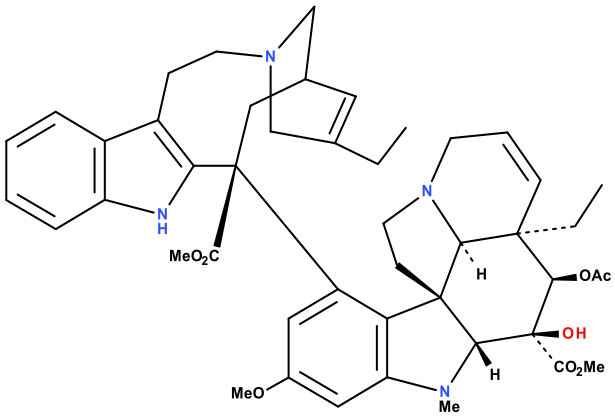


فينبلاستين R=Me

فينكريستين R=CHO



فينديسين



فاينوريلبين

قلويدات مهماز الشيلم (الأرغوت)

نبذة تاريخية:

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

وأول توثيق يذكر وباء الأرغوتية, الأرغوتيزم, عام 944-945 للميلاد , عندما توفي 20000 شخصا , تقريبا نصف سكان البلدة, من منطقة أكويتان الفرنسية نتيجة تأثير المهماز. بعدها بخمسين عاما توفي 40000 شخصا نتيجة تأثير النار المقدسة. يطلق على وباء التسمم بالأرغوت مصطلح الأرغوتيزم. واجتاح أوروبا منذ القرون الوسطى وإندلع 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 وبالذات الفقراء منهم.

اتسم اندلاع وباء الأرغوتيزم بالتعرف على نوعين من الأرغوتيزم, وهما:

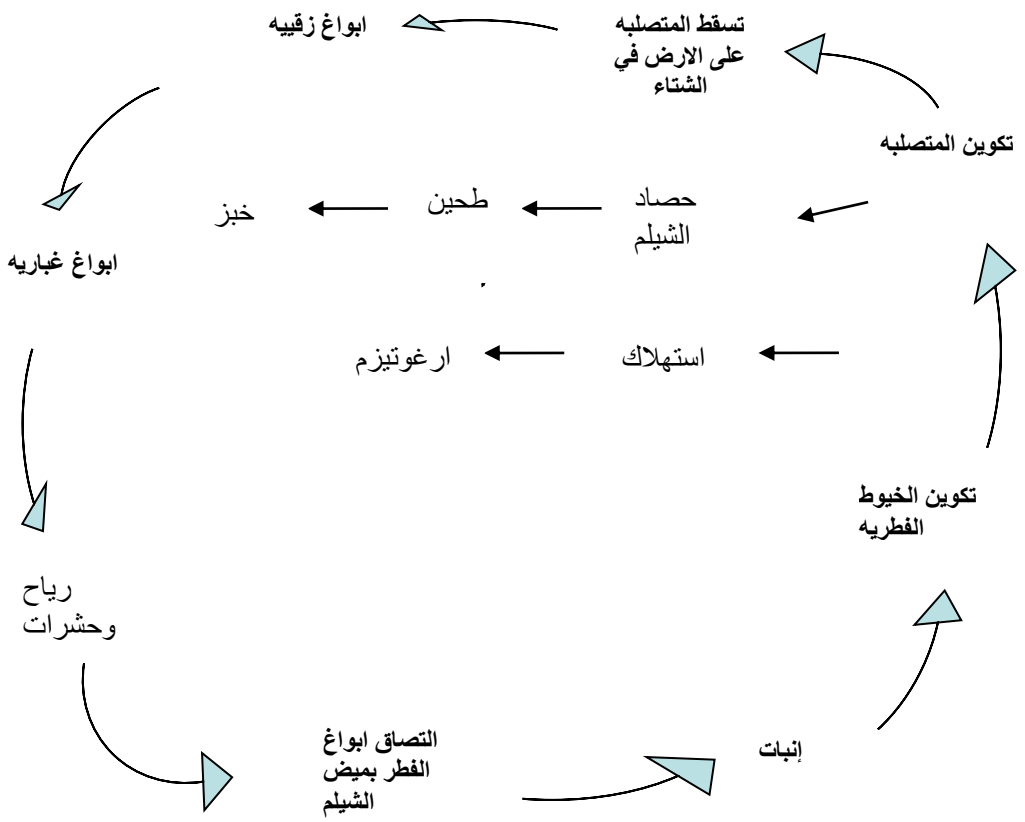
- **النوع الأول ويدعى الأرغوتيزم المواتي:**
  ويعرف عادة بالنار المقدسة أو النار الجهنمية, حيث إعتقد الأشخاص الذين أصابهم الوباء بأن هذه نار مقدسة أصابتهم نتيجة خطاياهم الدنيوية. وعرفت كذلك بنار القديس أنطوني الذي عرف عنه في القرون الوسطى بشفاعته للمعذبين لتخفيف الألآم الحارقة التي يشعر بها المصاب, وانتشرت المستشفيات التي تحمل أسم هذا القديس لمعالجة المصابين بالأرغوتيزم. انتشر هذا النوع في فرنسا واهم أعراضه تضيق واضح في الأوعية الدموية المحيطية للأطرف. إنتفاخ 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 وإختلاجات وإسهال حاد.

تتميز هذه القلويدات 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 (arogt) 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 غير عادية وله نواة كبيرة و بأنه جزءا من نبات الشيلم . وفي عام 1764 استطاع العالم فون مونشهاوسين أن يتعرف بأن المهماز عبارة عن فطر حيث تم التعرف على طبيعتة وتم التوصل بأنه مرض يصيب محصول الشيلم.
وقد كان يعرف سابقاً في دساتير الأدوية بأنه يتكون من المتصلبة, السكلروتيم, 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 .
ان قلويدات مهماز الشليم تحضر بالوقت الحاضر على مستوى تجاري من مصدرين هما : الطفيلي و الرمِام العفن .

دورة حياة الفطر:
ومن الضروري معرفة بعض المعلومات عن دورة حياة الطفيلي مهماز الشليم المعقدة لمعرفة الطرق المختلفة في تكوين قلويدات الارغوت.
يوجد الفطر كطفيلي في الطبيعة. تنتقل إحدى أبواغه في فصل الربيع لتلتصق في مبيض نبات الشيلم ، حيث ينبت ويكون خيوطاً فطرية تشق طريقها في انسجة المضيف, نبات الشيلم. تتحور هذه الخيوط لتكون كتلا من الأنسجة تدعى بالحصيرة الفطرية والتي تحل محل المبيض. تكون أجزءا من هذه الخطيوط 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 بالمرحلة اللاجنسية .
أما في المرحلة الثانية من النمو فان الحصيرة الفطرية تحل محل المبيض تماما ثم تبدأ بالتصلب تدريجيا، ويصبح لونها بنيا داكنا لتكون جسما هامدا يعرف بالمتصلبة, السكلروتيوم, وهذا بدوره يسقط على الارض بصورة طبيعية خلال الخريف. وفي الربيع تتكون أبواغ جنسية, وتدعى أيضا الأبواغ الزقيية التي تعيد الدورة بكاملها, ويطلق عليها طور المرحلة الجنسية.



شكل ( ): دورة حياة الفطر

عند إنبات أبواغ المهماز في وسط مغذي ملائم في المختبر (نمو رمي saprophytic) فان تتكون الخيوط الفطرية والتي بدورها تكون الحصيرة الفطرية والابواغ الغبيرية فقط حيث ينتهى النمو عند هذه المرحلة. تتكون القلويدات المهمة طبيا في المراحل الأخيرة من تكوين المتصلبات, ويبدو واضحا صعوبة تكوينها بهذه الطريقة . إن طريقة تكوين المهماز رميا يعود إلى ما نشر عام 1948 من قبل ماتازو آبي من شركة تاكيدا اليابانية. وفي عام 1960 تكونت مشتقات من حاض اللاسرجيك على نطاق واسع في مستنبت رمي من قبل مجموعة تونولو في ايطاليا باستعمال الفطر الطفيلي *Claviceps paspali*.

مصادر قلويدات الأرغوت:

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

والمصدر الثاني هو العفن: يتم تحضير القلويدات بهذه الطريقة من إختمار المرق الذي تنمو فيه رميا الحصيرة الفطرية من سلالات منتخبه من الطفيلي *Claviceps paspali*.
إن نوعية وكمية القلويدات المحضرة من أي من المصدرين تتأثر بعوامل عديدة وبصورة خاصة بنوع السلاله الميكروب المعني.

بدأ الإنتاج الصناعي لقلويدات اللأغوت 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 منافسين آخرين. 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 10000-15000 كغم من حمض الليسيرجيك.
يتم الحصول على جزء كبير من هذا الإنتاج, 60%, من خلال الإختمار والبقية من الزراعة الحقلية لنبات القمحيلم (Tritcale) , وهو نبات هجين ما بين الشيلم والقمح.

الإستعمالات الطبية:

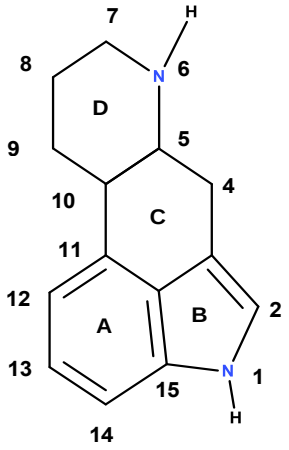
بدأ إستخدام قلويدات الأرغوت طبيا عام 1582 بجرعات قليلة من قبل القابلات لإحداث تقلصات رحمية قوية. ولقي استعمال الأرغوت رواجا كبيرا في فرنسا والمانيا والولايات المتحدة كمعجل للولادة. وفي المقابل ارتفع عدد وفيات الأطفال نتيجة تناول الأرغوت. وأوصي عام 1824 في استعمال الأرغوت فقط للسيطرة على نزيف ما بعد الولادة.

كيمياء قلويدات الأرغوت:

تنتمي قلويدات الأرغوت إلى نواة الإندول والذي ينحدر إنشائه الحيوي من الحمض الأميني ل- تريبتوفان. 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.

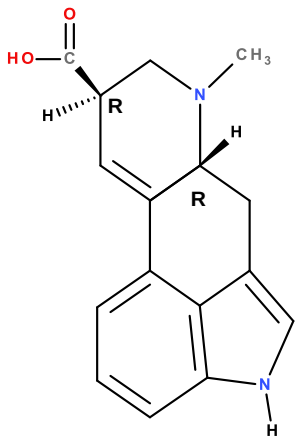
الفئة الثانية: ويمكن القلويدات غير الذائبة في الماء, وهي مشتقات البيبتايد وتشكل 80% من من مجموع القلويدات. وتشترك الفئتين بقاعدة واحدة ذات أربع حلقات تدعى الأرغولين ( ).



أرغولين

ويمكن تقسيم القلويدات إلى ثلاث مجموعات رئيسية: مجموعة الكالفينات ومجموعة أميدات حمض الليسرجيك ومجموعة البيبتايدات, وتدعى أحيانا أرغوبيتيدات أو أرغوبيبتينات.

تحتوي قلويدات المهماز 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 ألكلافينات:

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 اسماء القلويدات في هذه المجموعة تنتهى بالمقطع كلافين مثل اغروكلافين 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 ضغيف.

تمتاز مشتقات أميدات حمض الليسيرجيك بأن لها فاعلية دوائية كقلويد الأرغونوفين ومشتقاته النصف مصنعة, مثل الأرغونوفين و الميثيسيرجايد, 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 الحامضين الليسرجي والايزوليسرجي والقلويدات المشتقة منهما تتتحول بسهولة فيما بينها وتصل بسرعة الى حالة توازن خاصة في الوسط القاعدي.

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

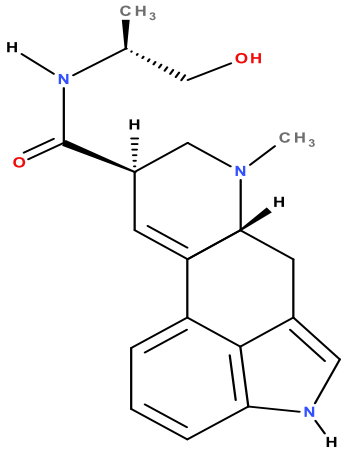
قلويدات مجموعة البيبتايدات (الأرغوبيبتينات):

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- ليوسبن 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 المهماز:

قلويدات أميدات حمض الليسيرجيك ذات الفاعلية الطبية:

قلويد الأرغونوفين (الأرغوميترين أو الأرغوباسين):



أرغونوفين

تم اكتشاف قلويد الأرغونوفين في أربعة مختبرات مختلفة ,تقريبا في نفس الفترة الزمنية, وسمي بأربعة أسماء مختلفة هي: الأرغوميترين والأرغوتوسين وااأرغوستيرين والأرغوباسين) . شاعت أسماء قلويد الأرغوميترين والأرغوباسين في اوروبا , بينما انتشر اسم الأرغونوفين في الولايات المتحدة.

تم تحديد بنيته الكيمائية في عام 1935 ونتيجة اماهته كانت (+)- حمض الليسيرجيك و (+)-2- امينو بروبانول. وادخل إل السوق الدوائي عام 1936. ويمكن الحصول عليه بثلاثة طرق: إما عزله من المهماز أو عزله من إختمار المرق أو تصنيعه مخبريا من تفاعل (+)- حمض الليسيرجيك و (+)-2- امينو بروبانول.

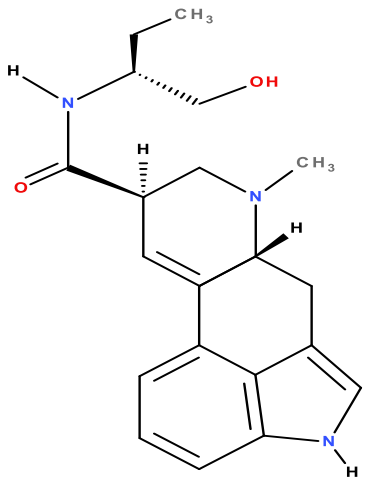
ويتميز قلويد الأرغونوفين بأنه له قدرة إنتقائية متوسطة كضاد لمستقبل الفعل التريبتاميني في عضلات ملساء مختلفة, علما بأن له تاثيرا متوسطا شادا أوضادا على مستقبلات الفعل التريبتاميني في الجهاز العصبي المركزي, وفي الأوعية الدموية. قلويد الأرغونوفين له تأثير ضاد ضعيف على مستقبلات فعل الدوباميني وتأثير جزئي شاد على مستقبلات فعل الفا-الأدرينالليني. 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 ($5\text{-}HT_2$).

وقلويد الأرغونوفين عبارة عن مسحوق بلوري أبيض او مصفر اللون قليلاً، عديم الرائحة ، ويتأثر بالضوء، وهو سريع الذوبان بالماء وأقل ذوبانا بالكحول, ويسوق على شكل ملح ماليات الأرغونوفين.

الأستعمالات : يستعمل في المعالجة والوقاية من النزيف الآجل أو الكثيف بسبب مضاعفات الإجهاض. و يستعمل لوقاية ومعالجة النزيف ما بعد الولادة المسبب عن وني الرحم . ولا يستعمل العقار كمحرض 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.

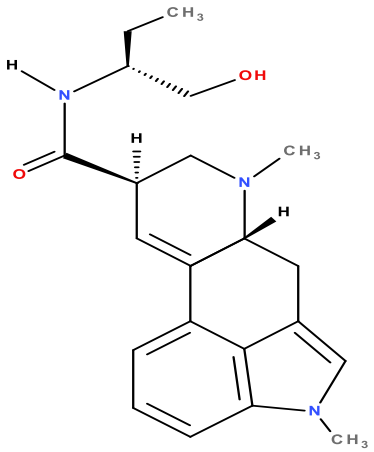
قلويد ميثيل الأرغونوفين:



ميثيل أرغونوفين

لا يوجد قلويد ميثيل الأرغونوفين في الطبيعة ولكنه يحضر إصطناعيا من التفاعل ما بين (+)-حمض الليسيرجيك و ل-(+)-امينوبيتانول . وقد أدخل للإستعمال 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 ومعالجة النزيف ما بعد الولادة المسبب عن وني الرحم .

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



ميثيسيرجايد

الإستعمالات :

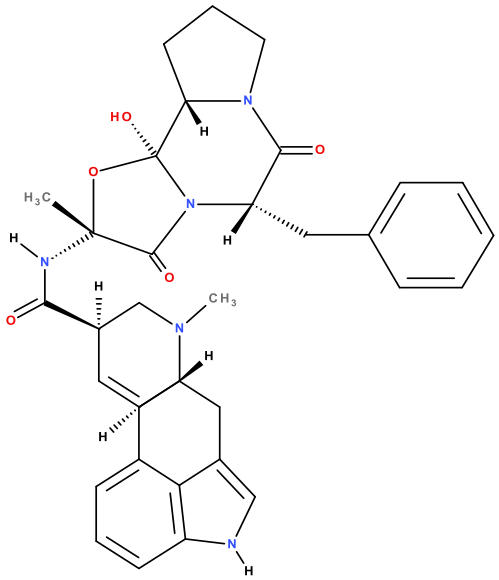
يستعمل قلويد الميثيسيرجايد في الوقاية من الصداع الوعائي, ويبدو بأن المعالجة محصورة بالمرضى الذين يعانون من كثرة الإصابة أو شدتها وعدم السيطرة على الصداع الوعائي وعدم الإستجابة لعقاقير وقائية أخرى. لا يستعمل هذا العقار في حالات الصداع الحاد. يسبب هذا العقار ,عند استعماله لفترة طويلة , صفاق خلفي و جنبوي رئوي و تليف شغافي عند نسبة ضئيلة من المرضى (0.02%).

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

القلويدات البيبتيدية:

قلويد الأرغوتامين: تم عزل وتسمية هذا القلويد من قبل العالم ستول عام 1925, ولكن لم يتم التعرف على بتينته الكيميائية الصحيحة حتى عام 1951, وبعد عدة سنوات تم اصطناعه من (+)- حمض الليسيرجيك والبيبتيدات المناسبة. وفي وقتنا الحاضر يتم الحصول عليه إما من مهماز الشيلم أو من إختمار المرق أو اصطناعيا. وهو عبارة 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 الأدرينالليني المختلفة في الأوعية الدموية وفي العضلات الملساء المختلفة. وأهم فاعلية دوائية لقلويد الأرغوتامين والقلويدات الشبيهة به واحد من اقوى الشدود على مستقبلات ($5\text{-}HT_1B/1D$) , كما في عقاقير التريبتان المضادة للشقيقة.



أرغوتامين

الإستعمالات:

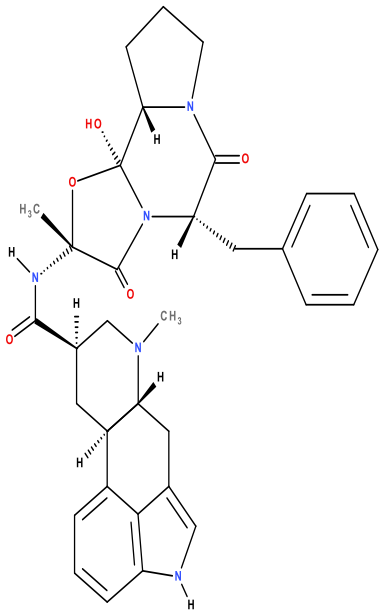
يستعمل قلويد الأرغوتامين في الوقاية من الصدعات الوعائية مثل الشقيقة (الصداع النصفي) والصداع النصفي المتغير وألم الرأس الهيستاميني. يعتبر قلويد الأرغوتامين فعالا في معالجة نوبات الشقيقة المتوسطة والوخيمة ويعمل عل تضييق الأوعية الدموية داخل القحف ويثبط تنامي الإلتهاب العصبي في النظام الوعائي الثلاثي. يحدث 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 والقياء وضعف العضلات ووهن ومذل وضيق في الصدر وإسهال.

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 إمتصاص العقار وكامن التسكين.

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 (2-1 ملغم) يتبعه (2-1 ملغم) كل ساعة ولا تتجاوز (4 ملغم) في اليوم أو (10 ملغم) في الأسبوع.

قلويد الدايهايدروارغوتامين:



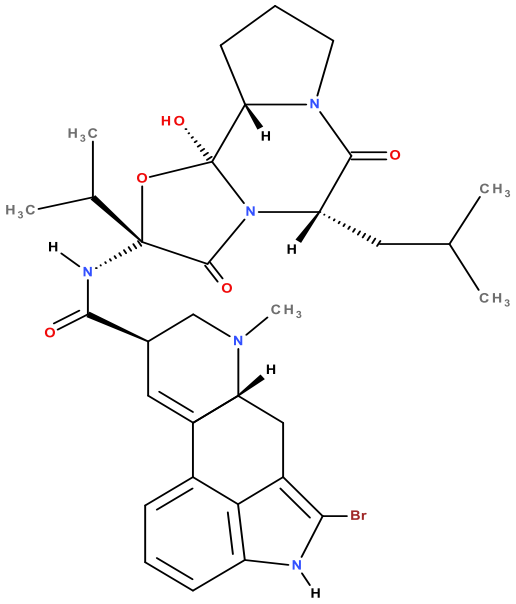
دايهايدروأرغوتامين

لا يوجد قلويد الدايهايدروارغوتامين في المهماز وإنما يحضر نصف إصطناعيا 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.

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

يمتاز العقار بضعف إمتصاصه من السبيل المعدي المعوي ولهذا السبب يتوفر بأشكال صيدلانية 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.

قلويد البروموكريبتين:



بروموكريبتين

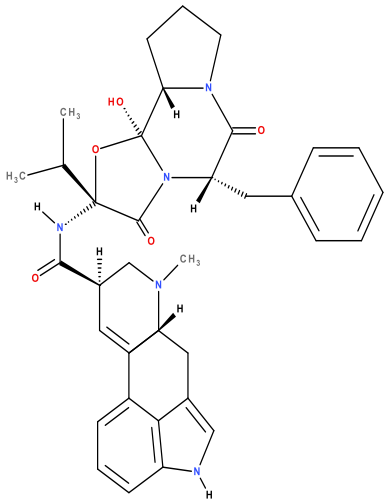
لا يوجد قلويد البروموكريبتين في المهماز وإنما يحضر نصف إصطناعيا من القلويد البيبتايدي الطبيعي الفا-أرغوكريبتين باضافة البرومين على كربون الفا.
وإدخل إلى السوق الدوائي في عام 1975. ويسوق على شكل ملح المسيلات الذائبة في الماء.
يمتلك قلويد الأرغوكريبتون خصائص تفاعلات ضادة ضعيفة مع مستقبلات الفعل التريبتاميني وفعل الفا- الأدرينالييني. والعقار فعال جدا كشاد لمستقبلات الدوبامين من خلال تنشيط بعض مستقبلات الدوبامين D_2 المركزية. يحفز قلويد البروموكريبتين كلا من ما قبل وما بعد المقرات المشبكية, ويعزز من تحرير الدوبامين ويثبط كذلك قبط الدوبامين.

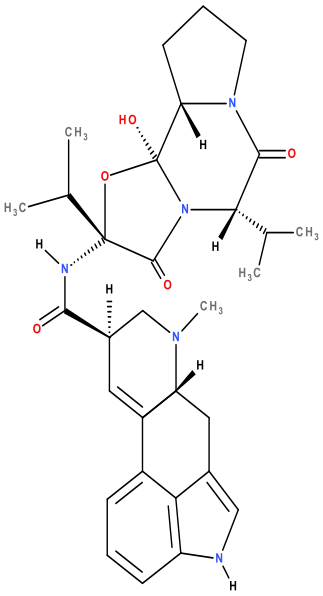
استعمالت الأرغوكريبتين:

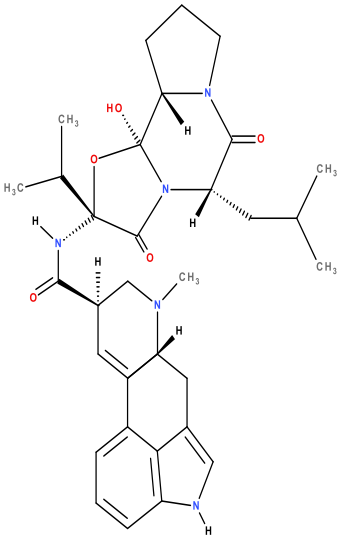
يستعمل الأرغوكريبتين في معالجة فرط برولاكتين الدم والبرولاكتين النخامي. يثبط الأرغوكريبتين إطلاق البرولاكتين بالتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين ما بعد المشبكي في المهاد.
ويستعمل قلويد الرغوكريبتين في معالجة ضخامة النهائيات وكذلك كمضاف إلى ل-دوبا لمعالجة مرض باركينسون, وبالذات عند المرضى الذين تكون استجابتهم لعقار ل-دوبا مترددية. أو في المرضى الذين تكون استجابتهم لعقار ت-دوبا بطيئة أو محدودة.
تتمثل الأعراض الجانبية, وهي محصورة في الجرعة, غثيان وإنخفاض في ضغط الدم وتركين واحلام زاهية وتخليط و هلس.

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

قلويدات المهماز الدايهايدروجينية:







أرغوكريستين **أرغوكريبتين** **أرغوكورنين**

كان يعتقد بأن قلويد البيبتايد ألأرغوتوكسين عبارة عن مركب مفرد ولكن تبين بأنه خليط من ثلاثة قلويدات بيبتايدية متساوية النسب, هي: الأرغوكريستين (30-36.0%) 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 كجزء 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

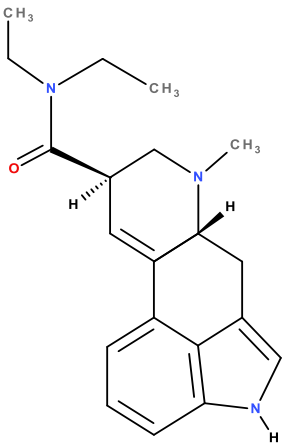
ثلاثية البيبتايد تشترك فيما بينهما بحمضين أمينين (حمض الفالين وحمض البرولين) بينما البيبتايد الثالث يختلف من مركب إلى آخر. يهدرج خليط بكميات متساوية من هذه القلويدات لإزالة الرابطة المزدوجة في ذرة الكربون -9 في نواة حمض الليسيرجيك لتعطي مزيج مماثل من الداهايدروارغوكريستين والداهايدروارغوكريبتي والداهايدروارغوكورنين.

الإستعمالات:

تستعمل مسيلات الداهايدروارغوتوكسين, وتعرف عادة بمسيلات الأرغولويد, في المعالجة العرضية للخرف وبالذات في كبار السن الذين تظهر عليهم أعراض وعلامات إنحطاط 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:**

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



داياثيل حمض الليسيرجيك (ل س د)

لا يوجد هذا العقار في الطبيعة وتم تصنيعه العقار عام 1938 من قبل الدكتور البيرت هوفمان ضمن مشروع شركة ساندوز للبحث عن عقاقير معجلة للولادة. وتم تصنيعه من تفاعل (+)-حمض الليسيرجيك مع داياثيل امين وكان يحتل رقم 25 ضمن سلسلة المركبات التي تم تحضيرها. وأختبرت فاعليته الدوائية كمعجل 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, إعادة تصنيعه, ولإحساسه الغريب وتجربته كعقار منعِّش كان اهتمامه فحص الفاعلية المنعشة لعقار(ل س د-25) مقارنة مع عقار نيكيثامايد لما لهما من تشابه في تركيبهما الكيميائي. وعن غير قصد بلع الدكتور هوفمان كمية صغيرة من (ل س د-25) ولاحقا وصف شعوره, بعدما تبين له بأن ما شعر به نتيجة تناوله (ل س د), شعر بدوار وبحالة تشبه أحلام اليقظة, زاهية ذات ألوان صاخبة متداخلة مع بعضها , وعدم الإحساس بالوقت وتتطاير الأشياء من حوله على شكل أمواج وذات أبعاد مختلفة وغير إعتيادية.

ومن 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-HT1A و 5-HT1B والمستقبلات ما بعد المشبكي 5-HT2 . ومن الناحية النظرية يعزز عقار (ل س د) إطلاق 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.

تبلغ الجرعة المؤثرة منه في الإنسان عن طريق الفم 30 (-50 مكغم), ويبدأ مفعول (ل س د) بعد 30-60 دقيقة من تناوله, وتستمر الذروة من 1-6 ساعات, وتتلاشى بعد 8-12 ساعة.

يعتبر من أقوى وأفضل العقاقير التي عرفت حتى الآن باستعمالها في مجال التحليل النفسي وله أهمية بالغة في تجارب الطب النفسي.

القلويدات الأولية

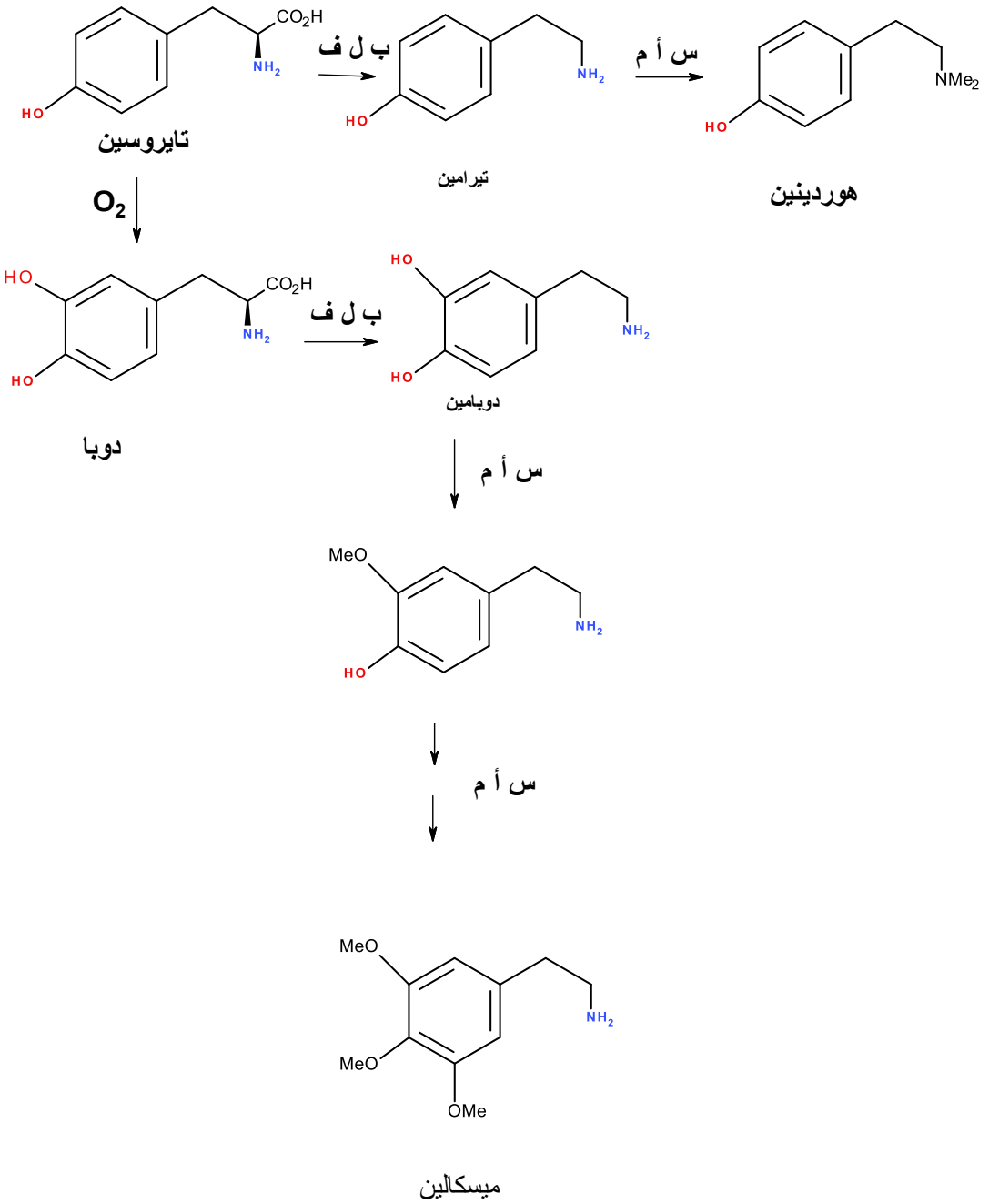
المسكالين

يعتبر قلويد المسكالين, $C_{11}H_{17}NO_3$, واحد من عدة قلويدات رئيسية موجودة في نبات البايوت,

***Lophophora wilimasaii* (Lem. ex Salm-Dyck) J.M. Coult.**

من العائلة الصبارية. وهي الأزرار من تاج الصبار المجفف. يتكون البيوت من القمم المحففة لنبات من العائلة الصبارية وموطنه الأصلي شمال المكسيك وجنوب غرب أمريكا. ويستعمل هذا النبات من قبل الهنود الحمر في إحتفالاتهم وطقوسهم الدينية. ومن أهم تأثيراتها إضطراب الأعمال الإرادية الإعتيادية 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 ويصنف ضمن العقاقير المهلسة.

والتسمم بوسطة البيوت يختلف نوعا ما عن التسمم بواسطة الميسكالين , بسبب إحتواء البيوت على قلويدات أخرى غير الميسكالين. فجرعة تتراوح ما بين 300-600 ملغم من الميسكالين تحدث اثآر مهلسو, بينما يحتاج إلى أكثر من 50 ضعف هذه الكمية من البيوت لإحداث نفس التاثير. ويمتد تأثير الميسكالين لمدة تتراوح ما بين 5-12 ساعة.



قلويد الهوردينين

يوجد قلويد الهوردينين في نباتات عديدة أشهرها الشعير, Hordeum spp. , ومنه أشتق اسم القلويد. ويوجد كمركب طبيعي في نبات صبار البيوت وفي نبات البرتقال المر, Citrus aurantium, وكذلك في الالجا.
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 منبه للجهاز العصبي المركزي ذو 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 إستعمالات طبية أو صيدلانية لقلويد الهوردينين, وهو واسع الإنتشار والإستعمال في كثير من المكملات الغذائية, وبالذات التي يروج لها بأنها تساعد على فقدان الوزن وبجرعة تبلغ 50-400 ملغم يوميا.

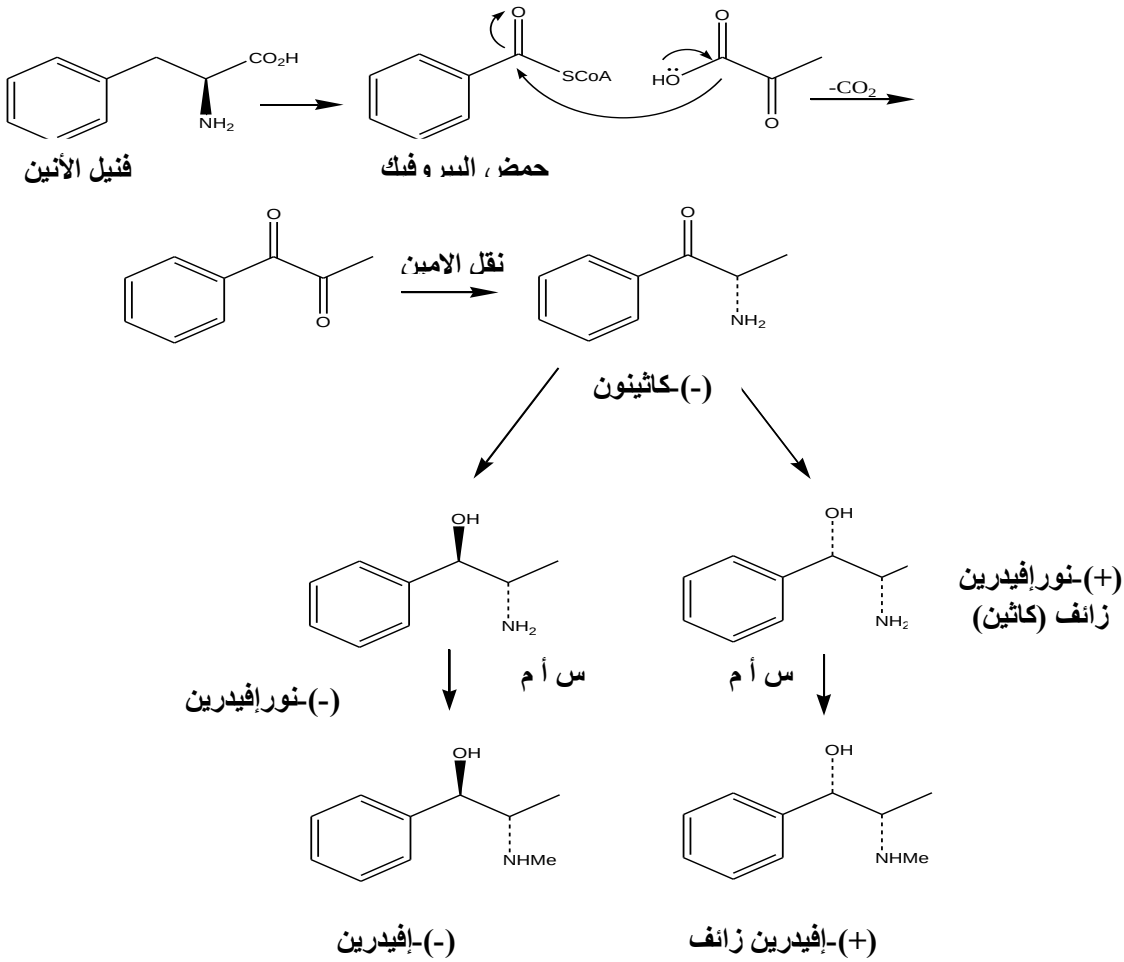
الإفيدرين

الإفيدرا.

تستعمل أنواع مختلفة من نباتات 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* وجميعها تنتمي إلى العائلة الإفيدرية

يستخلص قلويد الإفيدرين من نبات الإفيدرا , من العائلة الإفيدرية . وموطنه الأصلي قري ساحل البحر جنوب الصين. ويعود إستعمال نبات الإفيدرا في الطب الصيني إلى أكثر من خمسة الآف عام, ويعرف بالصين باسم ما هوانق, وتم عزل مركب الإفيدرين عام 1887وبدأ إستعماله في الطب الحديث عام 1923 عندما أكتشفت خصائصه العلاجية وذلك بسبب وجود القلويدات مثل الإفيدرين والإفيدرين الزائف.

نبات الإفيدرا ثنائي المسكن ويتألف العقار من الأجزاء العلوية للنبات ويتراوح طولها ما بين 25-200 سم, حسب النوع. وهي خشبية ومتفرعة كثيرا عند القاعدة و أوراق الإفيدرا 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 إختلاف فصول السنة. يحتوي نبات الإفيدرا على حوالي 0.5-2.0% من القلويدات ويشكل قلويد الإفيدرين ومصاوغاته على 30-90% ,وتبعا للنوع.



الإستعمالات:

يستعمل الإفيدرين للتفريج من الربو وحمى القش, ومفعوله أطول من مفعول الأدرينالين ومن حسناته بأنه يعطى عن طريق الفم وليس زرقا. ويستعمل كمضاد للإلتهابات ويعزى هذا المفعول إلى وجود مركب الأوكسازوليدون المتعلق بقلويد الإفيدرين.

الإفيدرين

يستخلص قلويد الإفيدرين من نبات الإفيدرا , من العائلة الإفيدرية . وموطنه الأصلي قري ساحل البحر جنوب الصين. ويعود إستعمال نبات الإفيدرا في الطب الصيني إلى أكثر من خمسة الآف عام, ويعرف بالصين باسم ما هوانق, وتم عزل مركب الإفيدرين عام 1887وبدأ إستعماله في الطب الحديث عام 1923 عندما أكتشفت خصائصه العلاجية وذلك بسبب وجود القلويدات مثل الإفيدرين والإفيدرين الزائف.

نبات الإفيدرا ثنائي المسكن ويتألف العقار من الأجزاء العلوية للنبات ويتراوح طولها ما بين 25-200 سم, حسب النوع. وهي خشبية ومتفرعة كثيرا عند القاعدة و أوراق الإفيدرا 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 إختلاف فصول السنة. يحتوي نبات الإفيدرا على حوالي 0.5-2.0% من القلويدات ويشكل قلويد الإفيدرين ومصاوغاته على 30-90% ,وتبعا للنوع.

الإستعمالات:

يستعمل الإفيدرين للتفريج من الربو وحمى القش, ومفعوله أطول من مفعول الأدرينالين ومن حسناته بأنه يعطى عن طريق الفم وليس زرقا. ويستعمل كمضاد للإلتهابات ويعزى هذا المفعول إلى وجود مركب الأوكسازوليدون المتعلق بقلويد الإفيدرين.

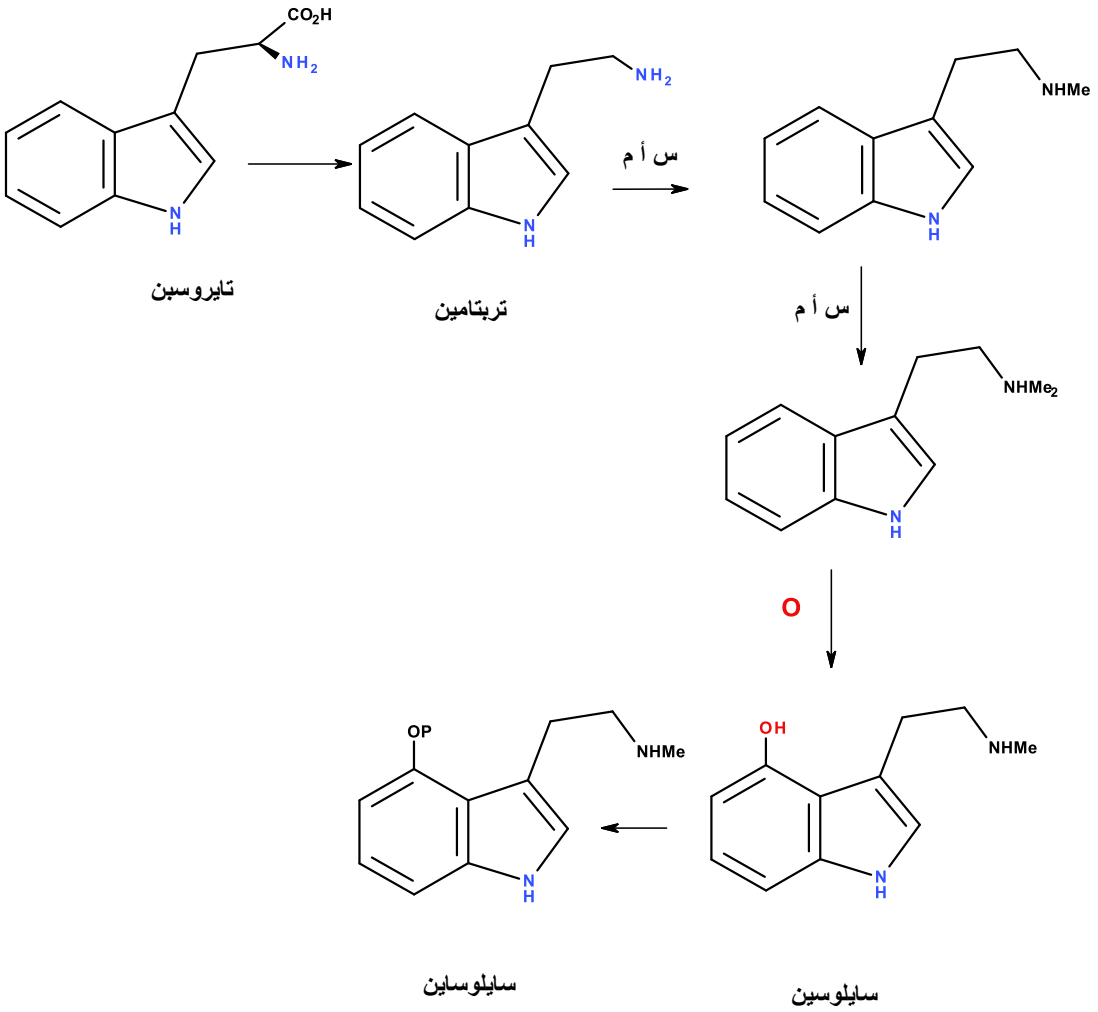
القات

يتكون نبات القات من الأوراق الغضة , *Catha edulis* , 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 عددا من أصناف القات يختلف محتواها من مادة قاتامين بين 0.1% في اليمن ومدغشقر و 0.5% في كينيا. يستعمل القات بشكل واسع في الدول التي يزرع فيها على شكل تخزين ومضغ الأوراق الغضة داخل تجويف الفم. له تأثير منبه ويخفف الإكتئاب والإحساس بالجوع والإرهاق. وتحتوي الأوراق الجافة على 1.0% من (+)-نور الإفيدرين 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. لايوجد أي إستعمال طبي أو صيدلاني لنبات القات أو لمركب الكاثينون.

قلويد السيلوسايبين وقلويد السايلوسين

يوجد قلويد السيلوسايبين وقلويد السايلوسين في عدة أنواع من الفطر أشهرها فطر Psilocybe mexicana وفطر Stropharia cubensis وهناك عدة أنواع من الفطر القريب لهذين الجنسين وليس من السهل التفريق بينهما. ويوجد فطر آخر يدعى Amanita muscaria, يتميز هذا الفطر عن بقية الأنواع بلون قلنسوته الحمراء مغطاة بحسفات بيضاء اللون. يحتوي على قلويد الموسكامول المشتق من حمض الأيبوتينيك. يوضع الفطر في اوروبا 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,A. phalloides, و فطر الملاك المميت, A.ocreata , و فطر فهد الأمانيتا 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 الإحتفالات والطقوس الدينية عند هذه الشعوب وتساعدهم في الإتصال مع الآلهة ويدعى الفطر في معتقداتهم بلحم الآلهة. والتأثير النفسي للفطر يعزى لقلويد قلويد السيلوسايبين وقلويد السايلوسين وتم عزلهما من فطر سايلوساب ماكسيكانا عام 1958 من قبل العالم السويسري الشهير البيرت هوفمان وتأثيرهما النفسي هو نفس تأثير قلويد المسكالين وعقار (ل س د) ولكن تأثيره أضعف منه. وتأثير الفطر كذلك له نفس تأثير نبات البيوت. قلويد السيلوسايبين من القلويدات الطبيعية النادرة التي تحتوي على مجموعة الفسسفور, بينما قلويد السايلوسين لا يحتوي على هذه المجموعة وهو أقوى بعشر مرات من قلويد السيلوسايبين. عند تناول قلويد السيلوسايبين يتحول إلى قلويد السايلوسين في الجسم خلال ساعة. ويوجد قلويد السيلوسايبين بنسبة تتراوح ما بين 0.2-0.4% في الفطر, بينما يوجد قلويد السايلوسين 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.



الكولشيسين

يوجد الكولشيسين في بذور وبصيلات نبات اللحلاح, **Colchicum autumnale** من العائلة الزنبقية. ويعرف أيضا باللحلاح الخريفي أو العصفر الخريفي أو زعفران المروج. اللحلاح نبات عشبى 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.

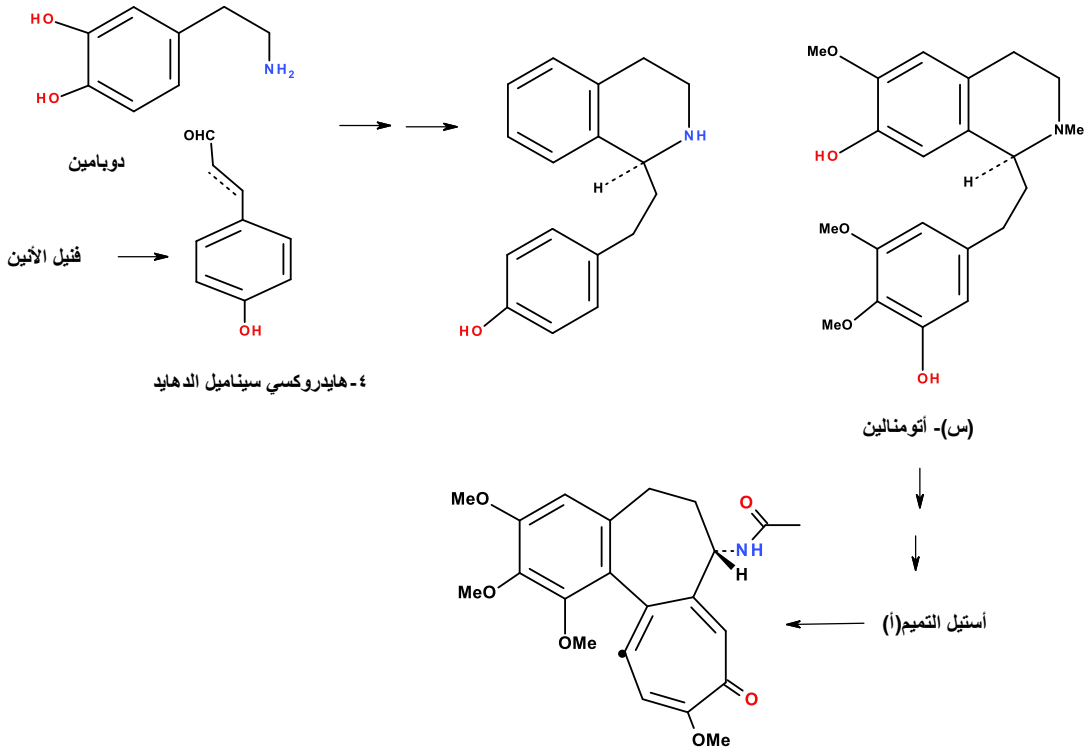
ويبلغ قطر البصيلات ما بين 2-3 سم وبسمك يبلغ ما بين 2-5 ملم وسطح القشرة الخارجية بني اللون ومتجعد قليلا ومن الداخل أبيض اللون. يتم قطف البصيلات في شهر تموز وتحتوي على نسبة 0.6% من قلويد الكولشيسين.

يكثر االحلاح على سواحل دول البحر الأبيض المتوسط. وأشتق اسم الجنس Colchicum من إسم منطقة تدعى Colchis وتقع على ساحل البحر الأسود. وأهم الدول المنتجة للعقار فهي بولندا وهولندا. واوصت المخطوطات العربية بإستعماله في معالجة النقرس.

الكولشيسين

الكولشيسين, $C_{22}H_{25}NO_6$, قلويد لا بلوري, أبيض اللون ضاربا إلى الصفرة ويغمق لونه عند تعرضه للضوء. وهو قاعدة ضعيفة سريع الذوبان في الماء والكحول والكلوروفورم وقيل الذوبان في الايثر. وتم فصله في عام 1820.

الإنشاء الحيوي:



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد الكولشيسين

الإستعمالات: - 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 ضعف عضلي بسيط وحس بخدر وتتمثل في اليدين والقدمين وبالأخص عند كبار

السن أو المرضى الذين لديهم مشاكل مرضية أخرى مثل أمراض الكبد والكلى .

يستعمل قلويد الكولشيسين في معالجة النقرس. والعقار لا يصنف كمسكن للألم رغم أنه يفرج الآم نوبات النقرس الحادة. والكولشيسين ليس عاملا مدرا لليوريك ولا يمنع من إستفحال أعراض النقرس مكونا إلتهاب 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 ويصيب هذا المرض سكان مناطق حوض البحر الأبيض المتوسط وبالأخص الأرمن والعرب واليهود الشرقيين .ويعتقد بأن سبب هذا المرض طفره موروثه في أحد الجينات -MEFV Gen .

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.

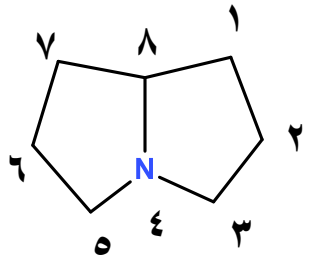
يستعمل قلويد الكولشيسين في معالجة مرض بهجت أو داء بهجت, وهو إلتهاب مناعي يصيب الأوعية الدموية , مسبباً تقرحات في الفم والأعضاء التناسلية تكون مصحوبة بإصابات في العين والمفاصل والجلد والجهاز الهضمي، ولا

يعرف له سبب حقيقي حتى الآن. والكولشسين مفيد جدا بلإصابات الجلدية غير مفيد في الإصابة العينية.

يؤخذ عن طريق الفم بجرعة مقدارها 0.5-1.5 ملغم يوميا.
يستعمل قاويد الكولشيسين في الإنتاج الزراعي لمضاعفة الكرموزومات في الخلايا النباتية لإنتاج الطفرات الصناعية المتميزة بغزارة الإنتاج و تحسين الصفات سواء كانت أزهارا أو ثمارا لبعض النباتات الطبية و الاقتصادية.

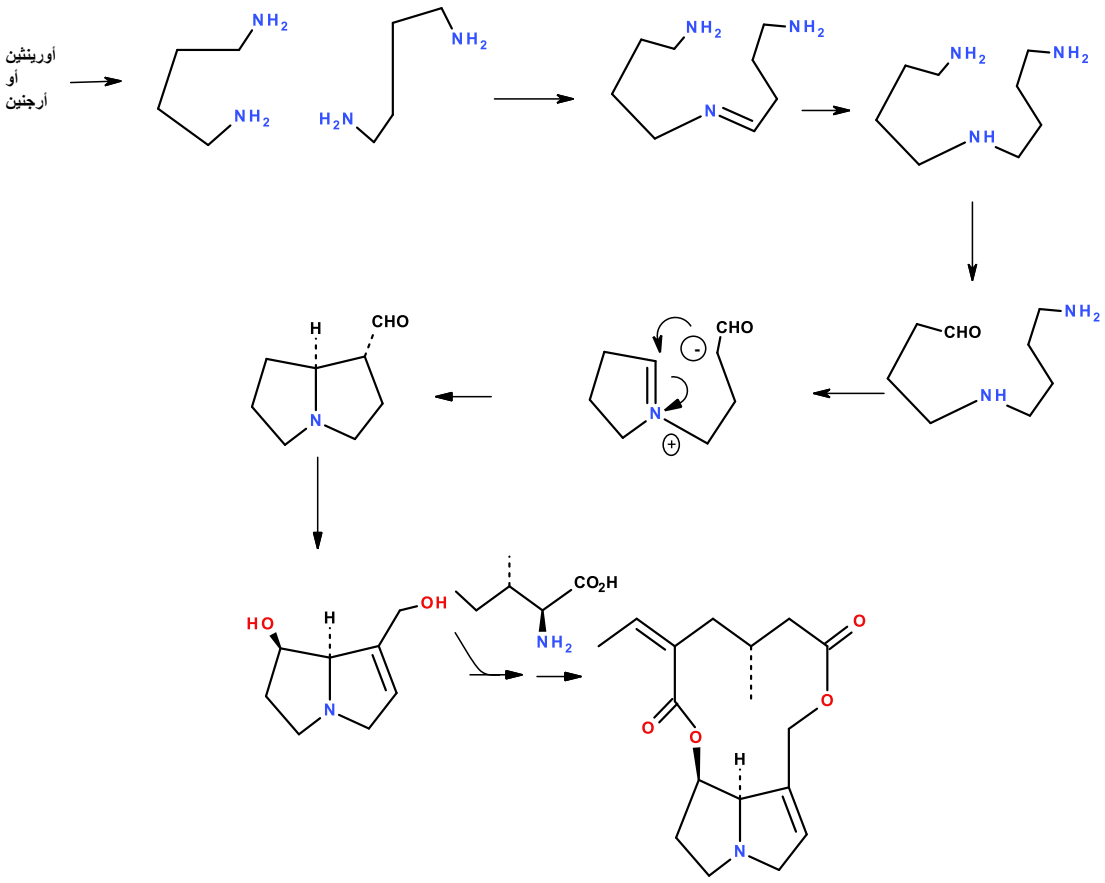
يمتص الكولشسين بسهولة عند تناوله عن طريق الفم. وتدخل كميات كبيرة من العقار و مستقلباته السبيل المعوي في الصفراء والإفرازات المعوية. يتركز بكميات كبيرة في الكلى والكبد والطحال. ولا يرتبط قلويد الكولشيسن بشدة بمصل البروتين ونتيجة لذلك يغادر العقار بسرعة مجرى الدم.
إن آلية عمل الكولشيسن في معالجة النقرس غير معروفة تماما, ولكن من المحتمل أن تكون:
1- إنخفاض في إنتاج حمض اللاكتيك بواسطة الكريات البيضاء مما يسبب نقصان في ترسب حمض اليوريك.
2- إنخفاض في الفطار الأشبي مما يسبب خفة الأعراض في إستجابة الإلتهابات.

قلويدات البايروليزيدين



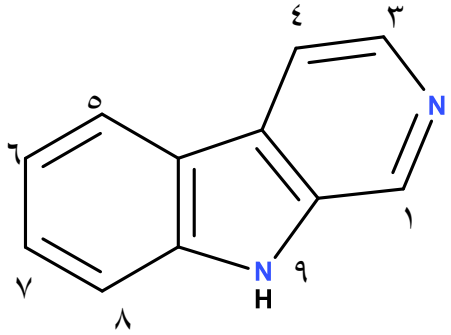
نواة البايروليزيدين

تعتبر قلويدات البايروليزيدين من أكثر القلويدات سمية للماشية وتوجد في كثير من النباتات .
ويسبب 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 الجيرماك , *Heliotropium spp*. , تحتوي على قلويدات البايروليزيدين. ويسبب بسرعة حشو الحبن (ويعرف كذلك بسائل الجوف الصفاقي أو زيادة السائل الصفاقي أو الإستسقاء البطني). وباء الجيرماك أدى 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: قهم وفقدان الوزن وتعب والآم شديدة في البطن وقياء. يتبعه تخريب الكبد ويرقان وإنتفاخ كبير في المعدة (ولهذا يطلق عليه بطن الجمل) وتظهر هذه الأعراض بعد عدة أسابيع من ظهور الأعراض الأولية.
وتخريب الكبد ناتج عن إنسداد الأوردة الرئيسية في الكبد بسبب قلويدات البايروليزيدين. وإذا لم تتم معالجة المصاب فإنه يموت ما بين 3-9 أشهر بعد إنتفاخ المعدة. وتتم المعالجة عادة بإعطاء أملاح الصوديوم والفيتامينات والمكملات الغذائية التي تحتوي على المعادن وسحب السوائل من المعدة قدر المستطاع.


أورينثين
أو
أرجنين
NH2
NH2
NH2
H2N
N
NH2
NH2
NH
NH2
CHO
NH
CHO
N
H
CHO
N
HO
H
OH
N
CO2H
NH2
O
O
O
O
H
N

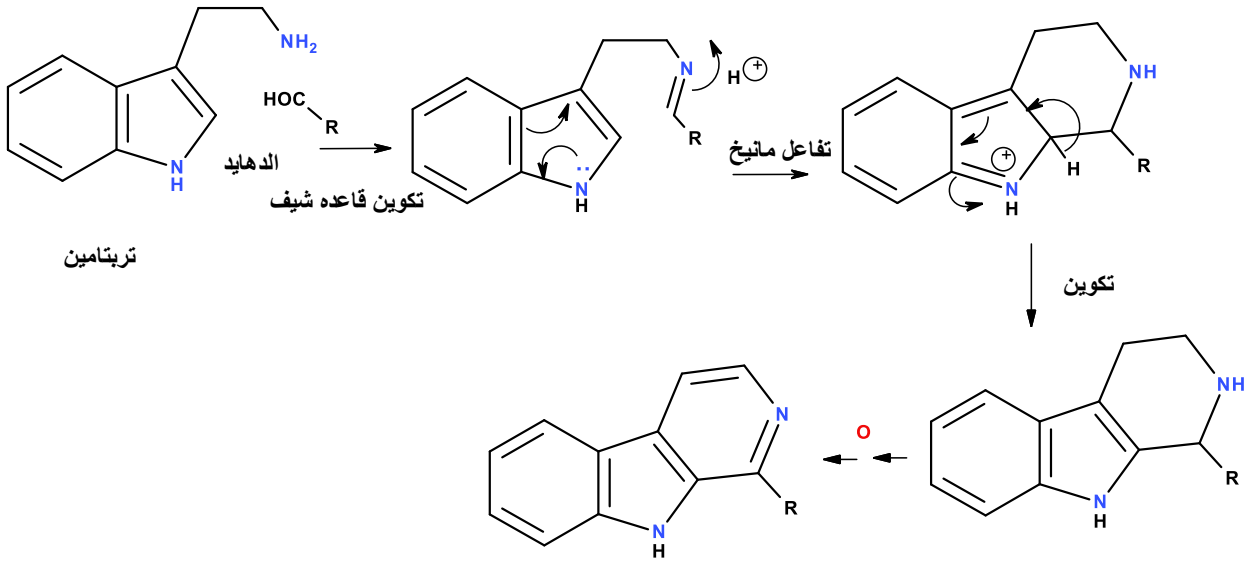
قلويدات البيتا-كاربولين

تحتوي قلويدات البيتا-كاربولين على نواة الإندول وهي تشبه من ناحية تركيب البنية الكيميائية والإنشاء الحيوي للحمض الأميني التريبتوفان.

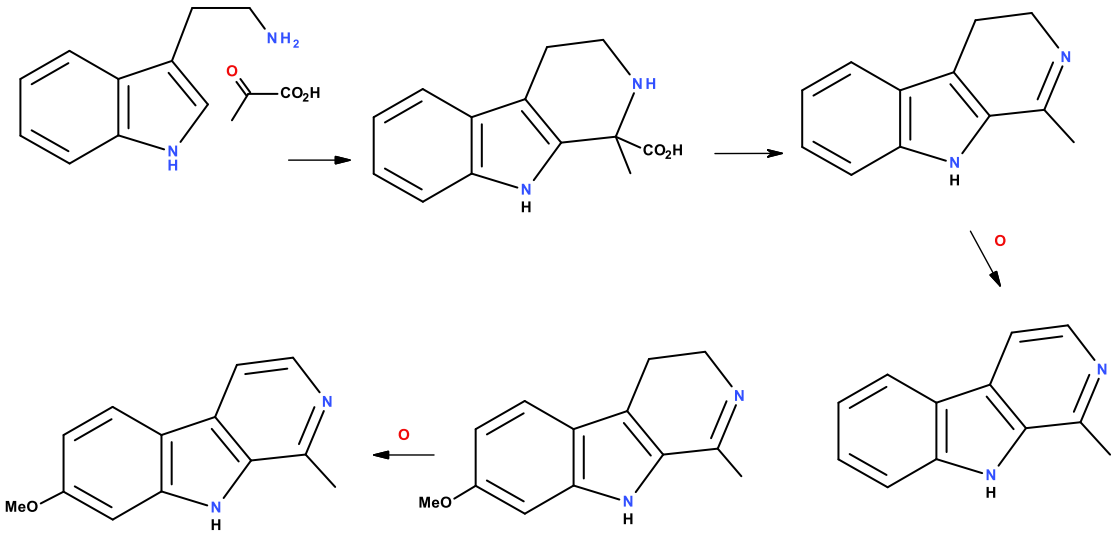


بيتاكاربولين

والدارج لفعل قلويدات البيتا-كاربولين مع السيروتانين. ويبدو عند تناول قلويدات البيتا-كاربولين أو النباتات التي تحتوي عليها تزيد نسبة السيروتانين في الجسم ونتيجة لذلك تثبيط عمل أوكسيداز 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 بأنها تعمل كضاد للسيروتانين .

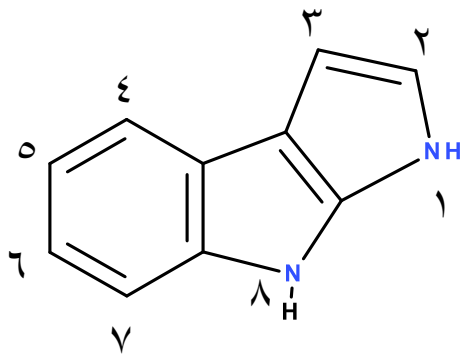


-


NH2
O
CO2H
NH
CO2H
N
H
N
O
N
MeO
N
H
O
N
MeO
N
H
N
H

قلويدات نواة البايرواندول

تتكون هذه النواة من نواة الإندول ملتحمة بها قاعدة البايرين شكل ( ). ويعتبر قلويد الفايسوستغمين النموذج الأمثل لهذه المجموعة.



بايرو أندول

فايسوستغمين (إزيرين):

فول كالابار أو لوبياء المحنة (Ordeal beans) عبارة عن البذور المجففة الناضجة لنبات *Physostigma venenosum* Balfour من العائلة القطانية. وهي نبتة متعرشة خشبية توجد على ضفاف الجداول في غرب أفريقيا وتحمل أزهارا شكلها يشبه شكل الفراشة وله قرونا 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:

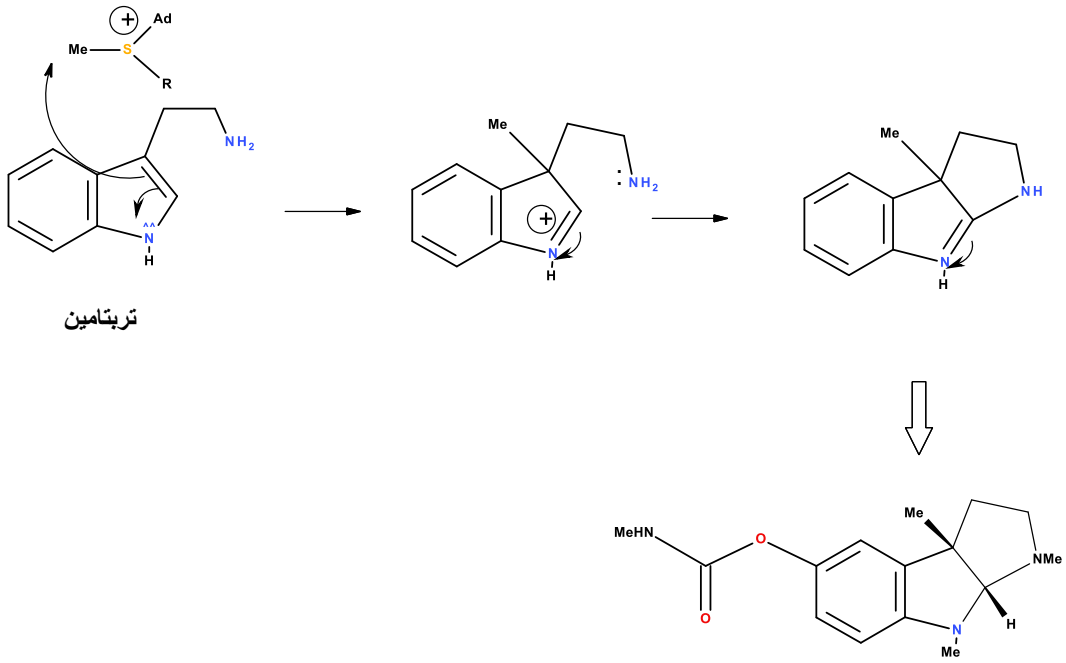
تم تعرف العالم الغربي على فول كالابار من قبل الطبيب الإنجليزي وليام دانييل الذي سافر في عام 1846 إلى منطقة كالبار القديمة والواقعة على دلتا نهر النيجر, بما يعرف حاليا بنيجيريا. ومما ذكره أستعمال فول كالابار في المحكمة لإدانة أو تبرئة المتهم. تطحن بذور نبتة فول الكالابار وتعرف أيضا بنبتة الإزيرين وتدعى أيضا لوبياء المحنة, 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 السجين وأفرغ المادة السامة فهذا دليل على برائته. وقد لاحظ علماء التصنيف بأن ميسم الزهرة يحمل ملحقا صلبا غير عادي يشبه المثانة ولذلك تم تسمية الجنس *Physostigma* ويتكون من الكلمة اليونانية physo وتعني مثانة ومن كلمة stigma وتعني ميسم. أما اسم النوع فهو مشتق من الكلمة اللاتينية venenum وتعني سم. 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 إستعمال له كان في طب العيون كقابض لحدقة العين وكضادا لفعل الأتروبين.

الفايسوستغمين (إيزيرين), $C_{15}H_{21}N_3O_2$, 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, إستر الكربامايت, ($RO(CO)NHR'$). ويصنف قلويد الفايسوستغمين كمثبط عكوس للكولينستيراز مانعا التخريب الطبيعي للأستيل كولين ويعزز نشاط كوليني الفعل.

الإنشاء الحيوي:

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 ومنا ينحدر قلويد الفايسوستغمين. ويعتبر الحمض الأميني التريبتامين الطليع الرئيسي 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 اللزمة لتكوين الفايسوستغمين كما هو موضحا بشكل ( ).



فايسوستغمين(أزيرين)

شكل ( ): الإنشاء الحيوي للفايسوستغمين.

الإستعمالات:

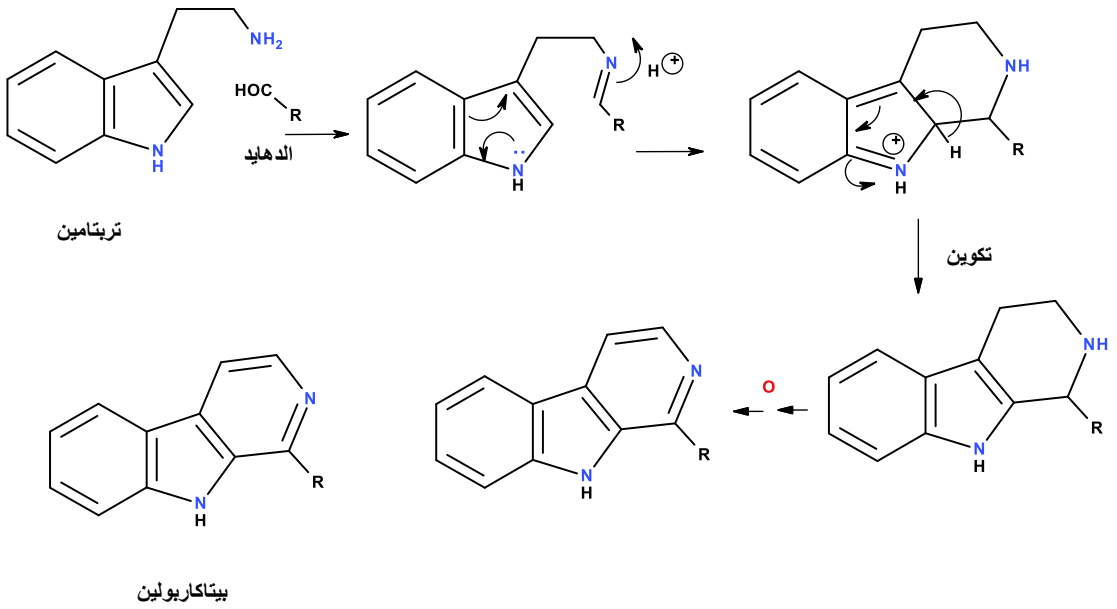
- **يستعمل الفايسوستغمين كترياق في حالات التسمم بقلويدات التروبينات أو المشابهة لها. ويعمل كعكوس مناهض للعقاقير المرخية للعضلات مثل قلويد التيوبوكيورارين.**
- **يستعمل الفايسوستغمين في معالجة ونى العضلات الملساء لسبيل المعوي ومثانة البول. بعد خضوع المريض لجراحة البطن تكون حركة الإمعاء غالبا خاملة ولا يستطيع التبول. إن الفعل الكوليني للفايسوستغمين يحفز العضلات الملساء على العمل ويبطل الخمول.**
- **يستعمل الفايسوستغمين في معالجة الزرق (glaucoma)** . يزداد الضغط داخل المقلة , وإذا استمر الضغط وزاد إرتفاعه 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 ذي زاوية ضيقة (إحتقان حاد) و ذي زاوية واسعة (بسيط مزمن). يستعمل الفايسوستغمين في معالجة الإحتقان 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 إستبدال قلويد الفايسوستغمين بعقاقير أخرى لها آلية عمل مختلفة مثل النيو ستيغمين والبايلوكاربين وحاصرات- بيتا ومثبطات أنهايدريز الكربوني والبروستوغلاندينات وشادات الفعل الأدرينالييني.

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

قلويدات الايميدازول Imidazole Alkaloids

إن حلقة الاميدازول او الجيلوكسالين glyoxailne هي النواه الاساسية في البايلو كاربين Pilocarpine الموجود في Pilocarpus والبيلوكاربين هو قلويد احادي الحموضه وثلاثي القاعدة يحتوي على مجموعة لاكتونية بالاضافة الى نواه الايميدازول ولوضوح تشابه صيغته مع الهيستيدين Histidine، فالمقترح حالياً بانه مشتق منه أو من مستقلبات مماثلة .

الإنشاء الحيوي



شكل ( ): الإنشاء الحيوي لقلويد البايلوكاربين

الجابوراندي
يطلق إسم الجابوراندي على وريقات أنواع مختلفة من جنس الملبودة (بايلوكاربوس) *Pilocarpus* spp. من العائلة السذابية. وهو نبات شجيري يتراوح إرتفاعه ما بين 3- 7 أمتار. يوجد بشكل رئيسي في أمريكا الجنوبية وبشكل أقل على إمتداد جزر الهند الغربية ووسط أمريكا.
وأهم نوع هو المعروف بالجابوراندي البرازيلي *Pilocarpus microphllus* Stapf ex Wardleworth المعروف بجابوراندي مرنهم, Maranham Jaborandi ويمثل نحو 90% من الورقة البرازيلية.
جابوراندي بريناميوكو, Pernambuco jaborandi , ويتكون من وريقات *P. jaborandi* Holmes
أو من النبات
جابوراندي الباراغواي *P. pennatifolius* Lem و يحتوي على

جابوراندي سيارا, Ceara jaborani, *P.trachylophus Holmes*
ووريقات هذا النوع أصغر من تلك *P. jaborandi* ويصدر من البرازيل من ولايتي سيرا ومرنهاو. ويمتاز النبات برائحة عطرة وهذ يعود بسبب إحتوائها على 0.5% زيوت 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% من القلويد بيلوكاربين. وعند حفظ الاوراق ، حتى في أحسن الظروف, فإن كمية القلويدات الموجودة فيها تقل للنصف في مدة سنة واحدة وذلك لسرعة تلفها. أما الأوراق المحفوظة لمدة سنتين فإنها عملياً لا تنفع شيئاً.
الإستعمالات:
تستعمل أملاح البايلوكاربين (الهيدروكلوريد والنيترات) في طب العيون.

البايلوكاربين (الهيدروكلوريد: عبارة عن بلورات شفافة عديم اللون والرائحة وله طعم مر يذوب جيدا في الماء والكحول وأقل ذوبانا في الكلوروفورم ولا يذوب في الايثر.

e

بايلوكاربين النيترات: : عبارة عن بلورات ساطعة و عديم الرائحة وله طعم مر وسهل الذوبان في الماء وأقل ذوبانا في الكحول ولا يذوب الكلوروفورم والايثر

- 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 (إحتقان حاد) وعادة مع أدوية أخرى **كولونية الفعل.**
وتاتي المستحضرات العينية إما على شكل محلول عيني ويعطى 2-4 مرات يوميا, أو على شكل هلام عيني ويعطى مرة واحدة يوميا. وأجيز إستعماله 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, Sjogren Syndrome, وهو من أمراض المناعة الذاتية ويسبب تلف الغدد اللعابية والدمعية وبجرعة 5ملغم 4 مرات يوميا .

الزانثينات

قلويدات البيورين
تنحدر البيورينات من نواة حلقية غير متجانسة تتألف من حلقة البايميريدين السداسية ملتحمة مع حلقة الإيميدازول الخماسية, كما هو مبين في شكل ( ). تساهم قاعدة البيورين في الفاعلات الحيوية للنباتات التي تةجد فيها وفي إنشائها الحيوي .
والقواعد ذات الفائدة الصيدلانية والتأثيرات الفسيولوجية والحيوية هي مشنقات البيورين وتحديدا 6,3- داي اكسي بيورين ويطلق عليها " الزانثينات", وهي الكافيين والثيوفيللين والثيوبرومين. ومن الناحية الدوائية والعلاجية تصنف مثيل الزانثينات ضمن مجموعة عقاقيثر الحليل النفسي. ت}ثر المثيل زانثينات على الجهاز العصبي المركزي وعلى الجهاز القلبي الوعائي وعلى الجلد وعلى الكلى وتعمل كمثبطات دايستيراز الفوسفور.

الإنشاء الحيوي للكافيين:
يمتاز الكافيين عن بقية القلويدات بأن لا يوجد حمض أميني طليعي رئيسي 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 جزءا فعالا مؤلفا من كربون واحد مثل السيرين و الغلايسين و الفورمالدهايد والميثانول والميثايونين, وتعتبر جميعها مصدر لمجموعات المثيل المتصلة بذرات النيتروجين. وذرة الكربون- 6 منحدرة من ثاني أكسيد الكربون, بيناما كلا ذرتا الكربون-4 و 5 بالإضافة إلى ذرة النيتروجين في الموضع 7 من الغلايسين. تنحدر ذرة النيتروجين في الموضع 1 من حمض الأسبارتيك بينما تنحدرا ذرتا النيتروجين في المواضع 3 و 9 من النيتروجين الأميدي للغلوتامين.
آلية عمل الكافيين:
يعبر الكافيين الحائل الدموي الدماغي بسهولة. وعندما يستقر في الدماغ يعمل بشكل رئيسي كضاد غير إنتقائي لمستقبلات الأدينوزين. ونظرا للتشابه ما بين البنية الكيميائية للكافيين والأدينوزين فغالبا ما يرتبط الكافيين على أسطح خلايا مستقبلات الأدينوزين دون تفعيلها, وبالمحصلة يعتبر الكافيين مثبط منافس للأدينوزين. وتعود بعض الفاعليات الثانوية للكافيين إلى:

- الكافيين مثبط منافس غير إنتقائي للفوسفوداياستيراز حيث يعمل على زيادة حلقة أحادي فوسفات الأدينوزين داخل الخلايا, وينشط بروتين كاياناز أ ويثبط إصطناع الليكوترايين ويقلل من الإلتهابات و المناعة.
- يضاف الكافيين إلى الأغار, وسيط لنمو الجراثيم, حيث يمنع جزئيا نمو
- *Saccharomyces cerevisiae* وذلك بتثبيط حلقة أحادي فوسفات الأدينوزين.

- يعمل الكافيين كضاد غير إنتقائي لمستقبلات الأدينوزين.
- يوجد تشابه , إلى حد ما, ما بين البنية الكيميائية لقلويد الستريكنين والكافيين, ولكن الكافيين أقل قدرة منه ويعمل مضاد منافس على مستقبلات الغلايسين الأيونات المنحازة.

والكافيين هو المركب الوحيد, من بين الزانثينات المختلفة, الذي له تأثير مركزي. يعمل بداية على القشرة المخية ويحفز الوظائف النفسية والحسية.
الإستعمالات:
يستعمل الكافيين غالبا مع عقاقير مسكنة ومضادات الهيستامين, حيث يساهم في سرعة إمتصاصها وزيادة فاعليتها العلاجية. ويستعمل كذلك في معالجة إنقطاع النفس عند الأطفال حديثي الولادة.
إستقلاب الكافيين:
يستقلب الكافيين في الكبد بواسطة إنزيم أوكسيداز سايتوكروم P450 إلى ثلاثة مستقلبات:

1- بارازانثين (84%): وهو مسؤول عن تحلل الشحم والذي يحرر الغلاسيرول والأحماض الدهنية في الدم وتستعمل كمصدر وقود بواسطة العضلات.
ويمكن إستعماله 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.
نصف الحياة
يوجد عدة عوامل تؤثر على نصف حياة الكافيين مثل السن وسلامة الكبد والحمل والأدوية التي يأخذها المريض ومستوى الإنزيمات في الكبد التي يحتاجها الكافيين. تبلغ نصف حياة الكافيين 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 وتصل نصف إلى 96 ساعة. وتكون نصف الحياة عند الأطفال واليافيعين أعلى منها عند البالغين, وتبلغ عند حديثي الولادة 30 ساعة. ويقلل التدخين من نصف الحياة.

الثيوفيللين

يمتلك الثيوفيللين فعلي تمدد في المسالك الهوائية في المرضى الذين يعانون من الربو القصبي العكوس: إرتخاء العضلات الملساء (توسيع القصبات) و كبت إستجابة المسالك الهوائية للمحفز (فاعلية وقاية لاتوسيع القصبات).
يرخي الثيوفيللين المسالك الهوائية للقصبات والأوعية الدموية الرئوية ويقلل إستجابة المسالك الهوائية للهيستامين والأدينوزين والمستأرج.
يثبط الثيوفيللين تنافسيا النوع الثالث والنوع الربع من إنزيم الفسفودايستيراز والمسؤول عن تحطيم دورة أحادي فوسفلت الأدينوزين في خلايا العضلات الملساء ونتيجة لذلك تتوسع القصبات. ويرتبط الثيوفيللين مع مستقبل الأدونيزين A2B ويحصر الأدونيزين وسيط المضيق القصبي. وفي حالات الإلتهابات ينشط الثيوفيللين الديأستيلاز (منزوع الأستيلاز) الهيستون ليمنع إنتساخ الجينات الإلتهابية اللازمة لأستلة الهيستونات لبدء الإنتساخ.
يمتص الثيوفيللين سريعا وكاملا عند إعطائه على شكل محلول عن طريق الفم أو تحرير مباشر في الشكال الصيدلانية الفموية الصلبة.
يستقلب الثيوفيللين عن طريق الكبد إلى عدة مركبات وأهمها من الناحية العلاجية الكافيين و 3-مثيل زانثين.
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 كضاد على مستقبلات الأدينوزين ضمن أغشية البلازما لكل خلية.

الكولا
تتكون الكولا من فلقات البذور المجففة لنبات الكولا, *Cola nitida* 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 الكافيين 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 .
الإستعمالات :
تعتبر الكولا منبها بسبب وتدخل في تحضير كثير من المشروبات الغازية بسبب إحتوت ائها على الكافيين.

القهوة:

تتكون القهوة من البذور المجففة لنبات القهوة العربية, *Coffea arabica* من العائلة الفوية. شجرة البن تنمو 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 الإستوائية 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. عرف القهوة أهل اليمن ومكة ومنها إنتشرت إلى القاهرة وإسطنبول 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.و قيل سميت بذلك لأنها تقهي أي تذهب بشهوة الطعام ومنها أشتق المصطلح قهم (فقدان الشهية, aneroxia).

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.

غوارانا

.

الكاكاو

شجرة **الكاكاو Cocoa**، شجرة صغيرة معمرة دائمة الخضرة يبلغ ارتفاعها من 4-8 أمتار وتنمو في المناطق الاستوائية من أمريكا الجنوبية منذ 4000 سنة قبل الميلاد موطنها الأصلي أمريكا الجنوبية. وتتميز شجرة الكاكاو بأوراقها العريضة بذورها 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.

الشاي

يتكون الشاي من أوراق وبراعم نبات *Camellia sinensis* من العائلة الشاهية. ونبات الشاي عبارة عن شجيرات ذات أوراق دائمة الخضرة ويزرع بكثرة في الصين واليابان والهند وسيريلانكا. وهناك ثلاثة أنوع من الشاي:

1- 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 كعشب طبي معتقدين بأن الشاي هو دواء اعجازي يحافظ على الصحة, وله قوة غير عادية في اطالة العمر.

الشاي الأسود: هو أوراق نبات الشاي الطرية كما يتم جمعها في البلاد التي تزرعه، مثل الصين والهند وسيريلانكا. و يحضر الشاي الأسود بتكديس أوراق الشاي الطرية ثم إخمارها وتجفيفها بعد ذلك بسرعة بإستعمال الحرارة. . وعندما 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.

2- **شاي اوولونق:** يكثر إستعمال هذا النوع من الشاي في الصين ويتم تحضيره بلإخمار الجزئي لأوراق وبراعم وسويقات الشاي, حيث تتراوح نسبة الأكسدة ما بين 65-85%. تكون نسبة الكافين في شاي الأوولونق أقل منها في أنواع الشاي الأخرى, بينما تكون نسبة المركبات البوليفينولية أعلى منها. وهو الشاي المفضل عند لاعبي الكونغفو ويستعمل غالبا في فقدان الوزن.

يحتوي الشاي على نسبة 1-4% من الكافيين وكميات قليلة من الثيوفيللين والثيوبرومين. ويحتوي كذلك على حوالي 15% من حمض الغالوتينيك.

يعود تأثير الشاي المنبه لوجود الكافيين وخواصه القابضة لإحتوائه على المواد العفصية.

غوارانا:

تتكون الغوارانا من العجينة المجففة الناتجة من طحن بذور نبات *Paullinia cupana* من العائلة السبندسية. ونبات الغورانا عبارة عن شجيرة متسلقة تنمو في البرازيل والأروغواي وحوض الأمازون. كانت البذور تجمع من قبل السكان الأصليين وتحمص على النار ويخلط الطحين 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 على شكل مشروب كعلاج طبيعي في حالات الإسهال وعلاج الفتور العام وتقليص الشعور بالجوع وفي الآم المفاصل. كمت تسنخدم الغوارانا في معالجة إدمان الكحول والصداع المصاحب للدورة الشهرية.

الماتيه :

و

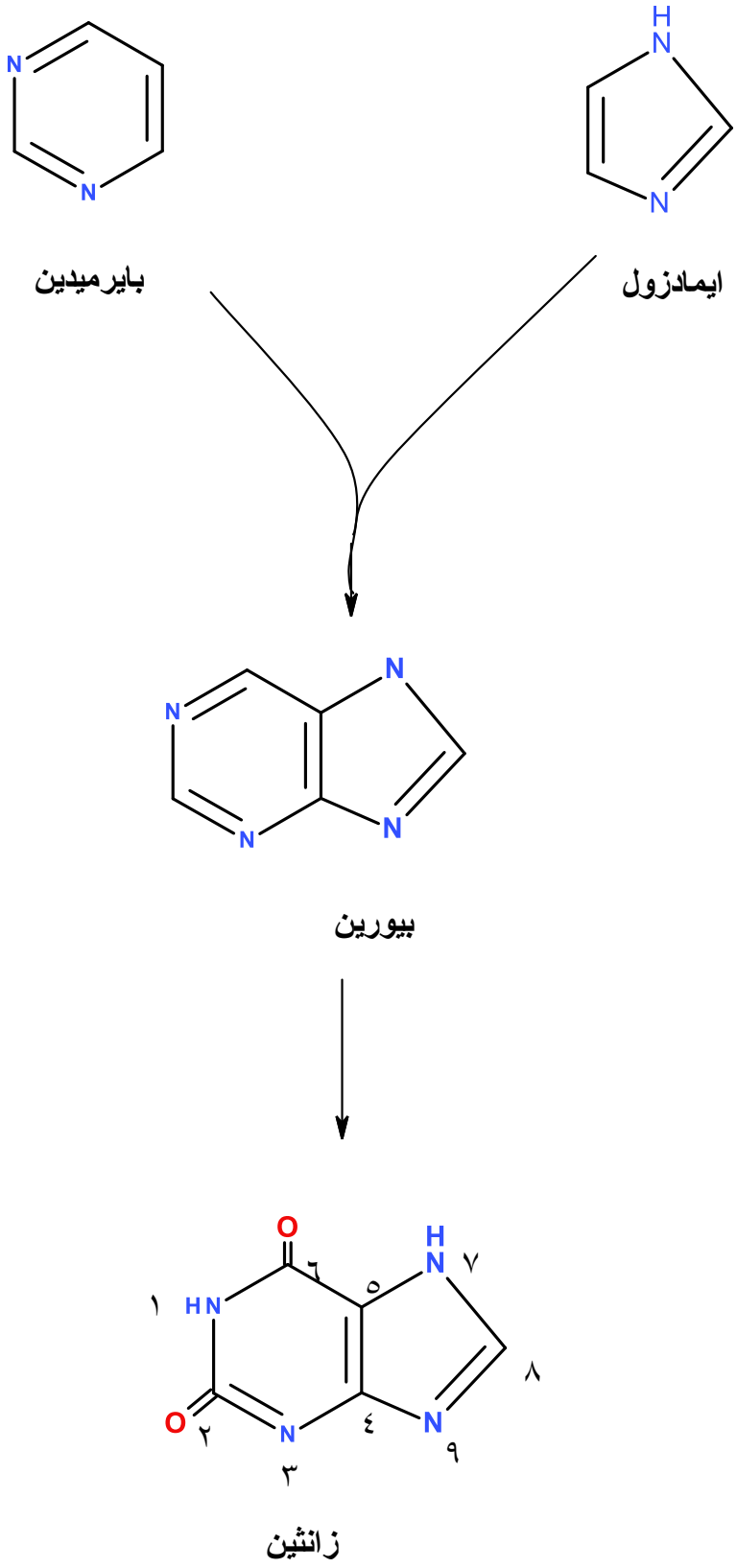
Ilex paraguariensis// of the **holly family** (Aquifoliaceae) America. **ويدعى شاي البارغواي**

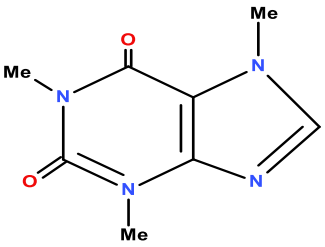
باسم دولة (الباراغواي) ويطلق السكان عليها اسم (المتّة)

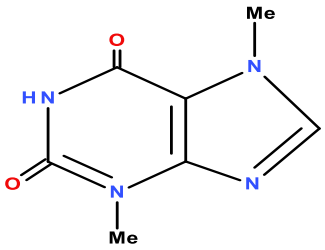
وينمو نبات هذه الشجرة برياً في الجبال الجنوبية في دول البرازيل والباراغوي والأورغواي والارجنتين, وهي شجرة دائمة الخضرة يصل إرتفاعها إلى 18 مترا. أوراقها بيضاوية الشكل، يتراوح طولها بين (10- 12) سنتيمتر، وحافتها مسننة تشبه اوراق الشاي، تقطع الفروع الصغيرة باوراقها بعناية، وتعرض للشمس، حتى إذا ما جفت، وتضرب بالعصى حتى ينفصل الورق عن الفروع اليابسة، ثم تجفف الاوراق في افران خاصة، ثم تنخل بعد أن تدرس، وتحتوي الاوراق على كافيين ما بين 2.9- 3.9% و 0.05% تانينات.

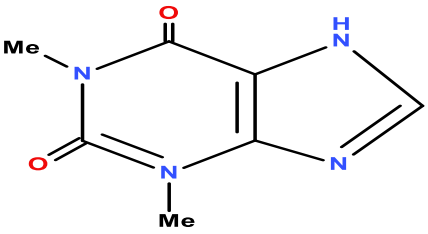
ولون شاي (الباراغواي) أي (المتّة) اخضر ذو رائحة مقبولة، وطعمه مر قليلا، وله خاصية منبهة ومنعشة.

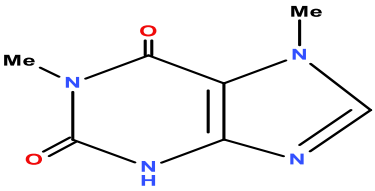
.


بايرميدين
ايمادزول
بيورين
زانثين


Me
O
Me
N
N
O
N
N
Me


Me
O
N
HN
O
N
N
Me


O
H
N
Me
N
O
N
N
Me


Me
O
N
Me
N
O
N
H
N