PHYTOCHEMISTRY & NATURAL PRODUCTS

كيمياء العقاقيروالمنتجات الطبيعية

CPPH403

Dima MUHAMMAD

2023-2024

[Type the abstract of the document here. The abstract is typically a short summary of the contents of the document. Type the abstract of the document here. The abstract is typically a short summary of the contents of the document.]

المحتوى النظري
- التربينات الأحادية والأحادية والنصف والثنائية وأهم العقاقير الحاوية عليها - الزيوت الطيارة والراتنجيات - الصابونينات وأهم العقاقير الحاوية عليها - الغليكوزيدات القلبية وأهم العقاقير الحاوية عليها - الغليكوزيدات السيانوجينية والغلوكوزينولات وأهم العقاقير الحاوية عليها - القلويدات وأهم العقاقير الحاوية عليها - مثبطات الأورام النباتية وأهم العقاقير الحاوية عليها
المراجع
1- Trease and Evans Pharmacognosy, William C. Evans, Saunders Elsevier, 2009, sixteenth edition., ISBN 978-0 -7020 -2934-9. *2- Pharmacognosy.Phytochemistry, medicinal plants. Bruneton Jean, Lavoisier; 2009 4th edition; ISBN 978-2743011888.* *3- Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. Paul M Dewick, John Wiley & Sons, 2009,3rd edition, ISBN 978-0-470-74168-9.* *4- Textbook of pharmacognosy & phytochemistry, Biren Shah & A.K. Seth, Elsevier, 2010, 1st edition, ISBN: 978-81-312-2298-0.*

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

التربينات والستيروئيدات

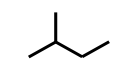
عموميات و تعاريف

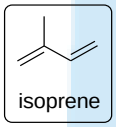
A. تقديم :

- اكبر مجموعة من المركبات الطبيعية المعروفة (30000 <عدد الجزيئات المدروسة)
- أهمية كبيرة في الصيدلة, صناعة العطور الخ.
- توجد بشكل أساسي في المملكة النباتية, لكن أيضا في المملكة الحيوانية (الفيرمونات pheromones عند الحشرات, المركبات المستعملة كوسائل دفاعية عند اللافقاريات البحرية)

تعريف و تنوع كيميائي :

(1) الوحدة البنيوية الأساسية


isoprene unite C_5

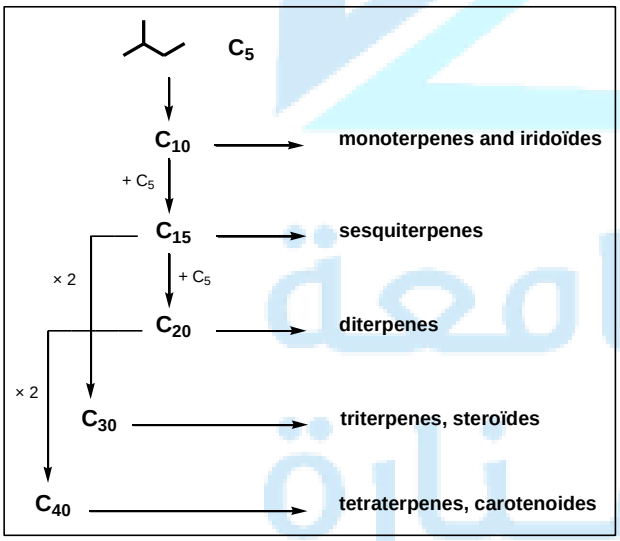


طريق تصنيع حيوي مشترك اعتبارا من وحدة بنيوية من 5 ذرات كربون

(2) تعريف

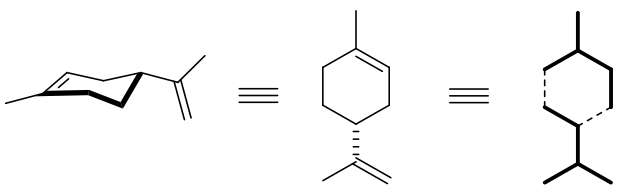
- **التربينات :** تنشأ من اجتماع عدة وحدات بنيوية من الإيزوبرين
- **تصنيف التربينات :**

B. حسب عدد الوحدات المؤلفة من 5 ذرات كربون.



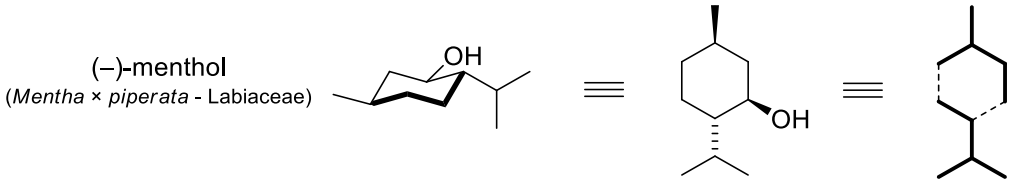
- هذه الجزيئات قد تكون لا حلقية لكن في أغلب الأحيان تكون حلقية(مثال الزيت العطري/ قشور الليمون)

(+)-*R*-limonene
(*Citrus limon* - Rutaceae)

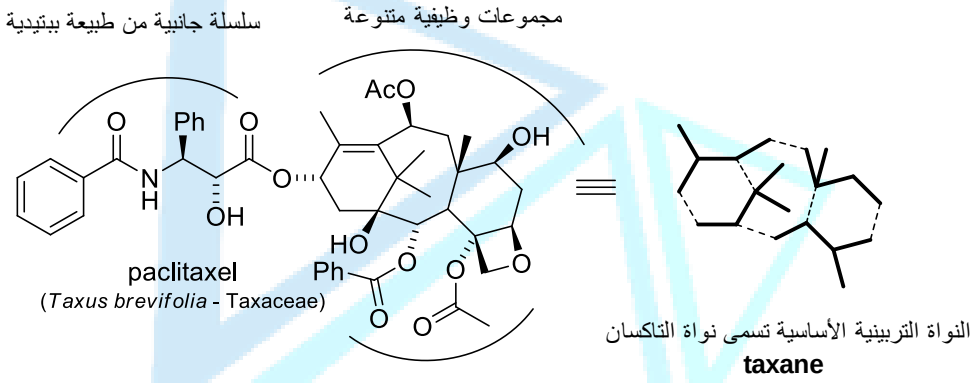


MANARA UNIVERSITY

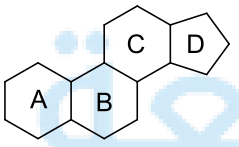
- أغلب الأحيان تكون حاملة لمجموعات وظيفية عن طريق الجزيئات المتخالفة (أوكسجين, آزوت...) (مثال الزيت العطري / النعنع الفلفلي)



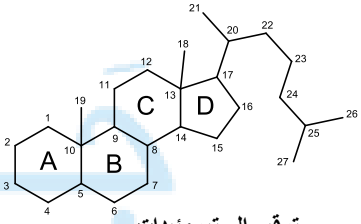
- التربينوئيدات : مركبات طبيعية تحتوي جزء تربينيا في بنيتها : مثال : paclitaxel (Taxol®, مضاد سرطان) .



- الستيروئيدات : مركبات تشخص بوجود نظام رباعي الحلقات = " نواة ستيروئيدية"



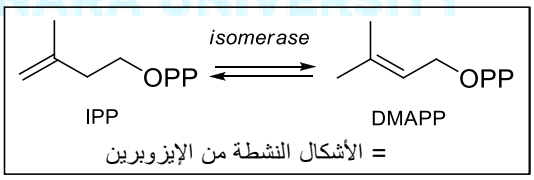
نواة ستيروئيدية



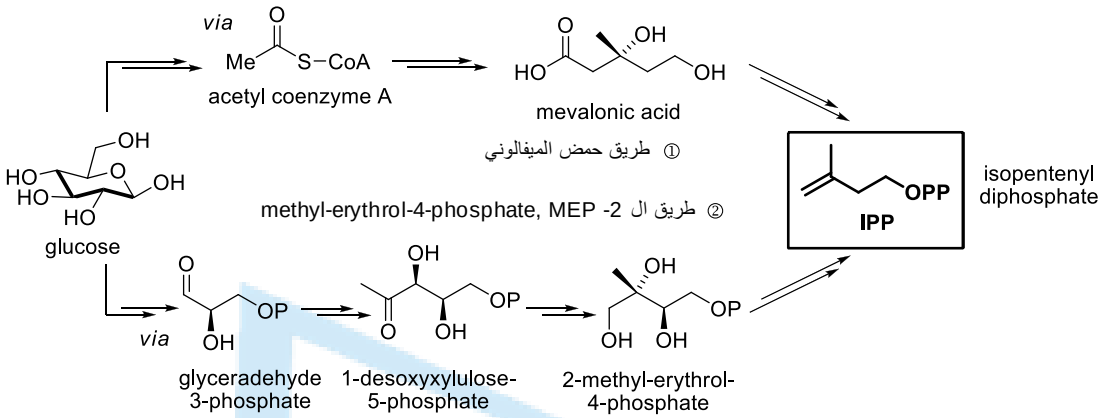
ترقيم الستيروئيدات
مثال هيكل الكوليستان

<u>الإيزوبرين في الطبيعة.</u>

■ الوحدات الفعالة بيوكيميائيا الداخلة في التصنيع الحيوي للتربينات = دي متيل أليل ثنائي الفوسفات DMAPP dimethylallyldiphosphate و الإيزوبنتينيل ثنائي الفوسفات (isopentenyl diphosphate (IPP



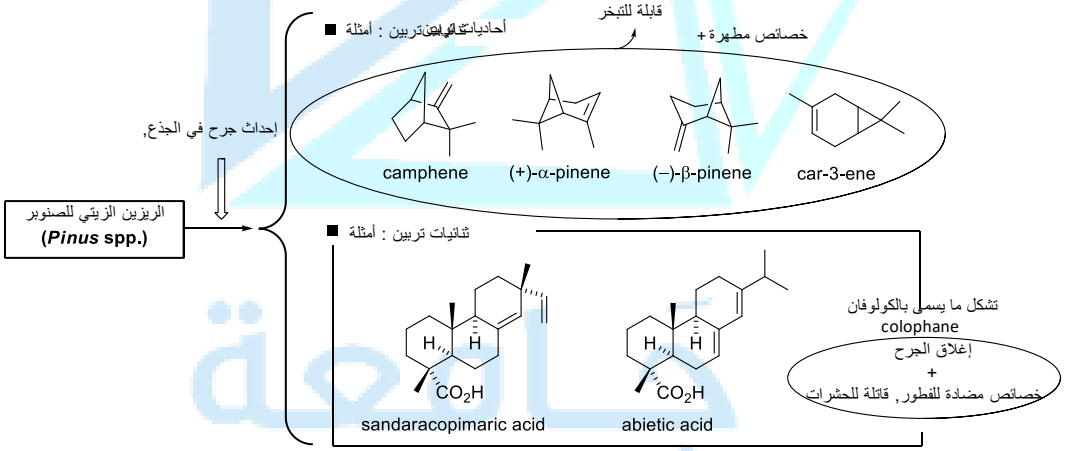
■ تصنيع ال IPP [1]:



■ عملية نقل وحدات من 5 ذرات كربون(C_5) (وحدة برينيل) = تسمى « prenylation ».

■ ملاحظة: التربينات هي مركبات توجد عادة في الطبيعة بشكل خلائط معقدة (زيوت عطرية, ريزينات ..الخ)

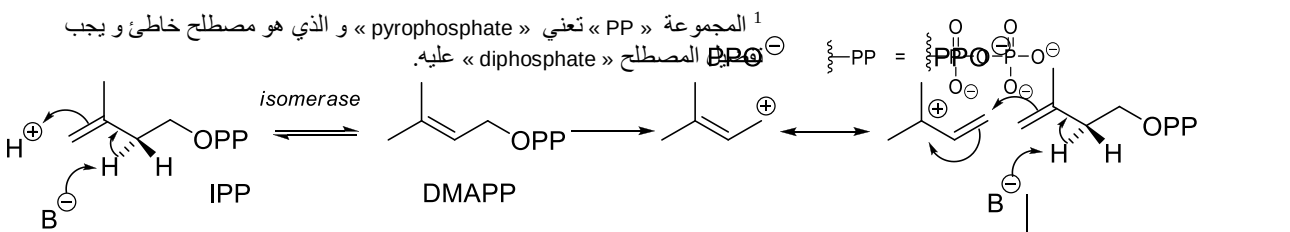
المثال المجيد على ذلك هو نسغ الصنوبر (*Pinus* spp , Pinaceae)



أحاديات التربين و الإيريدوئيدات Monoterpnes and iridoids

A. المنشأ الحيوي : الجيرانيل ثنائي الفوسفات geranyldiphosphate

■ التصنيع الحيوي للجيرانيل ثنائي الفوسفات :



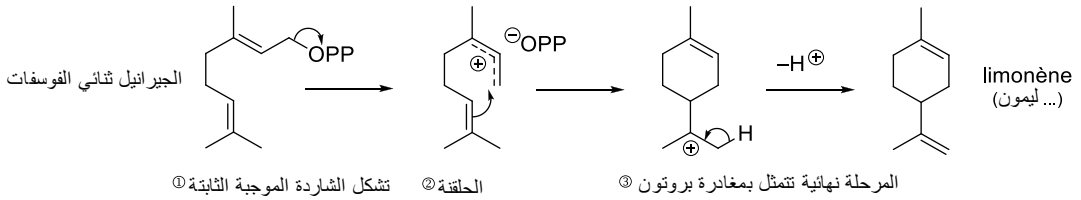
B. أحاديات التربين Monoterpenes

■ ستدرس لاحقا بمزيد من التفصيل في بحث " الزيوت العطرية ".

[1] المجموعة « PP » تعني « pyrophosphate » و الذي هو مصطلح خاطئ و يجب تجنب المصطلح « diphosphate » عليه.

§ الجذر ذي الطبيعة الأساسية للموقع الفعال من الإيزوميراز

■ سنكتفي هنا بإعطاء مثال عن التصنيع الحيوي لليمونين limonene :



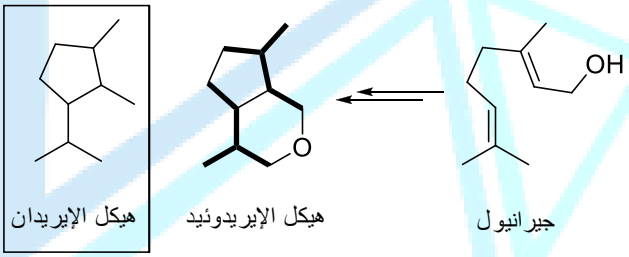
C. الإيريدوئيدات Iridoids

(1) تعريف

■ البنية العامة : - هيكل إيريدان « iridane » ← حلقة سيكلو بنتان

- هيكل الإيريدوئيد « iridoide » ← حلقة سيكلو بنتان + حلقة سداسية.

حلقة مؤكسجة + إمكانية إضافة مجموعات وظيفية متنوعة (حاوية على أوكسجين).



(2) التوزع

عند مغلفات البذور ثنائية الفلقة و بشكل خاص عند ملتحمة التويجيات gamopetalous حيث تشكل هذه المركبات علامات تصنيفية كيميائية في الفصائل المنتمية لثنائيات الفلقة ملتحمة التويجيات.

توجد على شكل غليكوزيدات مثل اللوغانوزيد = لوجانين (loganine = loganoside)

(3) أمثلة عن نباتات حاوية على إيريدوئيدات ذات أهمية

a- الفاليريان *Valeriana officinalis* , Valerianaceae

- الجانب النباتي :

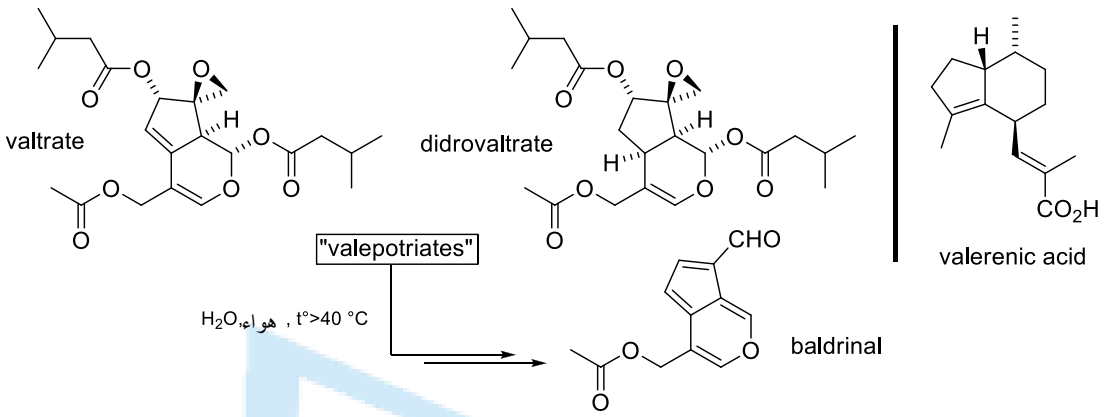
■ نبات عشبي معمر ذي ساق مخددة و أوراق مجتمعة على شكل تورد في الأسفل و متوضعة بشكل متعاكس على طول الساق. الأزهار مجتمعة بشكل خيمي.

■ يتم جمع الأجزاء المنطمرة في الربيع للنبات البري و في الخريف للنبات المزروع.

- التركيب الكيميائي :

■ الإيريدوئيدات : إيبوكسي إيريدوئيدات = فاليبوتريات valepotriates ← استرات غير منحلة في الماء و غير ثابتة نسبتها (0.5 – 2 %).

■ أحاديات تربين و نصف من نمط حمض الفاليريني valerenic acid (0.3 %)



■ زيوت عطرية بتركيب متغير جدا

■ وجود الغلوتامين glutamine و الغابا GABA

- المراقبة

■ أهمية التجفيف : على درجة حرارة منخفضة

■ يصف دستور الأدوية الأوروبي « **جذور الفاليريان** » كالتالي : الزيت العطري 4 مل / كغ ,نسبة أحاديات التربين و النصف > 0.17 %

صبغة الفاليريان « valeriane teinture » : المحتوى من أحاديات التربين و النصف > 0.015 %

الخلاصة الكحولية المائية الجافة للفاليريان : المحتوى من احاديات التربين و النصف > 0.25 %

δ - الخصائص الفارماكولوجية و الاستعمال :

■ الخصائص الفارماكولوجية للمكونات :

الفاليبوتريات Valepotriates : تأثير مهدئ لكنها سامة خلويا و مسببة للطفرات.

الحموض الفاليرينية : مهدئة و مضادة للإختلاجات, تؤثر على مستقبلات الغابا (GABA-A).

■ الاستعمال : الاضطرابات العصبية و في حالات اضطرابات النوم الخفيفة, يستعمل عادة بالمشاركة مع نباتات أخرى.

لم يتم رصد تأثيرات غير مرغوبة مهمة أو أي نوع من التداخلات الدوائية عند الاستعمال النظامي لهذا النبات.

b – الهارباغوفيتون harpagophyton, *Harpagophytum procumbens*, Pedaliaceae,

جذور.

- الجانب النباتي

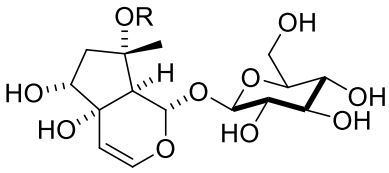
■ يسمى « مخلب الشيطان, *Devil's claw* », نبات معمر ذي ساق متسلقة و أوراق متوضعة بشكل متعاكس.

■ الأصل : أفريقيا الجنوبية, ناميبي...

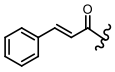
■ الأجزاء المستعملة : الجذور الجانبية المتدرنة المقطعة و المجففة.

- التركيب

وفق الدستور الأوروبي المحتوى من الهارباغوزيد (استر لإريدوئيد يسمى الهارباغيد harpagide) > 1.2 % ,
كما يوجد مركبات أخرى (تربينات و ستيرولات).



R = H : harpagide

R =  : harpagoside

δ - الخصائص الفارماكولوجية و الاستعمال :

■ خصائص مضادة للروماتيزم عائدة للتأثير المضاد للالتهاب.

■ الفعالية متواضعة لكنها مثبتة في حالات الآلام الناتجة عن التهاب المفاصل, كما يساعد على إنقاص جرعة مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية (AINS).

■ لم يتم رصد أي تأثيرات جانبية خطيرة (خصوصا في حالات الاستعمال على المدى الطويل).

□ مدة المعالجة : التأثير ليس فوريا بل يظهر بعد مدة تمتد من 3 أسابيع إلى 2 شهر.

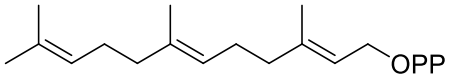
□ من باب الاحتياط, هذا العقار غير منصوح به للنساء الحوامل و المرضعات.

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

أحاديات التربين و النصف Sesquiterpenes

A. تعريف و صفات

■ الطليعة : الفارنسيل ثنائي الفوسفات .(FPP, C_{15})



■ من الممكن أن تكون أحادية – ثنائية – أو ثلاثية الحلقة, الهيكل الكربوني عادة مؤكسج و يحتوي في أغلب الأحيان وظيفة لاكتونية (لاكتونات أحادية التربين و النصف sesquiterpenic lactones).

B. امثلة عن النباتات المستخدمة في المعالجة النباتية والحاوية على أحاديات تربين ونصف لاكتونية.

(1) البابونج *Chamomilla recutita*, Asteraceae, الأزهار.

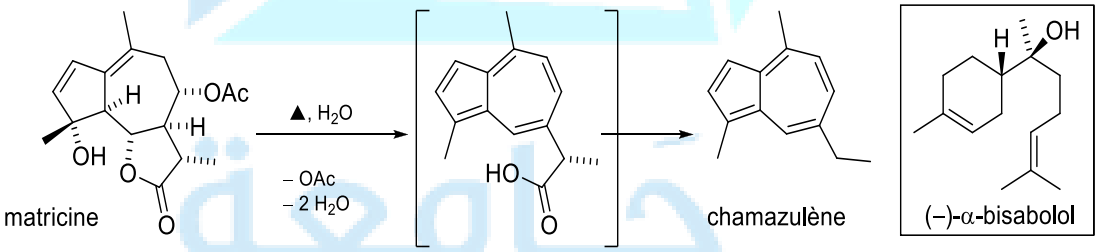
■ نبات عشبي سنوي منتشر بكثرة كما تتم زراعته أيضا.

■ غني بالفلافونوئيدات, يحتوي على زيت عطري (> 4 مل/كغ) ذي لون أزرق.

■ يوجد من هذا النبات مستحضرات دستورية :« خلاصات » سائلة و « زيت عطري ».

■ الخصائص :- مستعمل تقليديا في العلاج العرضي للاضطرابات الهضمية..

- يستعمل خارجيا كملطف و كمضاد حكة.
- في مجال التجميل : شامبو, الزيت العطري يستخدم في صناعة العطور و الصوابين.



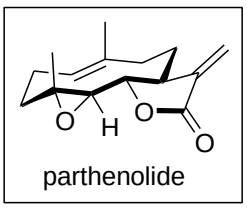
(2) البابونج الكبير *Tanacetum parthenium*, Asteraceae, الأجزاء الهوائية.

■ نبات عشبي معمر تعود أصوله لآسيا الصغرى.

■ التركيب الكيميائي :- لاكتونات أحادية التربين و نصف و بشكل أعظمي البارتينوليد parthenolide

- زيوت عطرية و فلافونوئيدات.
- طعم شديد المرورة.

اختلافات مهمة في المحتوى من البارتينوليد بسبب قلة ثبات هذا الأخير.



MANARA UNIVERSITY

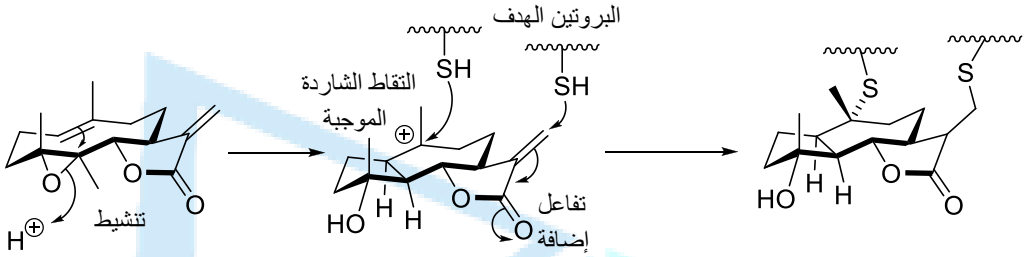
الخصائص الفارماكولوجية :

- فعالية مضادة لتجمع الصفيحات.

- تثبيط اصطناع الترومبوكسان thromboxanes و البروستغلانديات prostaglandines .

- مثبط للسيروتونين.

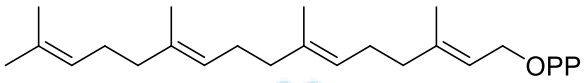
■ آلية التأثير : موضحة في التفاعل التالي



■ الاستعمال : الوقاية من نوبات الشقيقة, لكن استعمال هذا النبات يجب أن يتم تحت رأي طبي و يجب أن يكون محصورا على البالغين, كما يجب تجنب استعمال النبات الطازج الذي يسبب تقرحات فموية و اضطرابات هضمية مؤلمة.

ثنائيات التربين Diterpenes

الصفات و المنشأ



■ الطليعة = الجيرانيل- جيرانيل ثنائي الفوسفات GGPP, C_{20}

■ أغلب الأحيان تكون ذات بنية متعددة الحلقات.

A. الجنكة ذات الشفتين (الجينكو), *Ginkgo biloba*, Ginkgoaceae, الأوراق.

(1) الجانب النباتي

■ شجرة من أصل آسيوي, تتم زراعتها الآن.

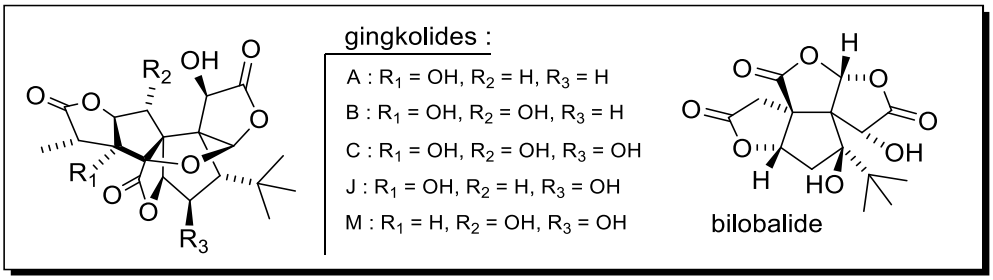
■ الأوراق بشكل مروحي , ثنائية الفصوص بشكل عام.

■ الثمار ذات رائحة غير محببة.

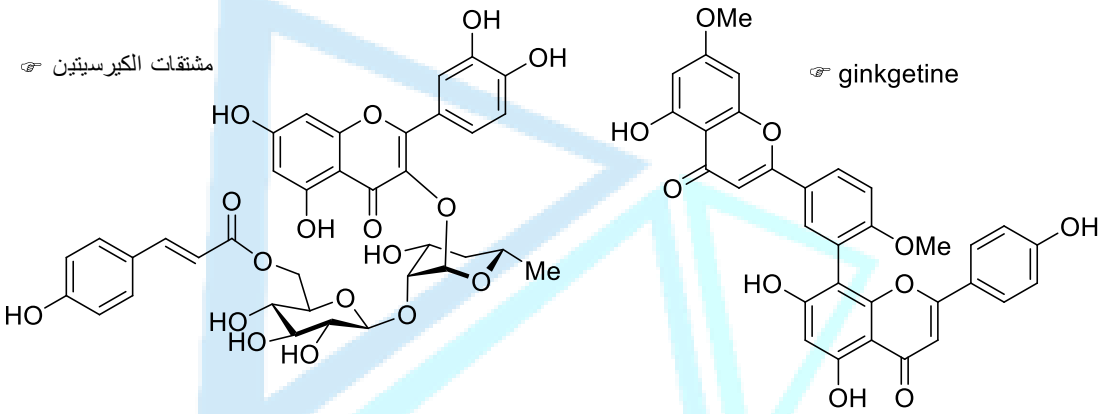
(2) التركيب الكيميائي : محتوى معقد جدا

■ ثنائيات التربين = جينكوليدات A, B, C, J, M

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY



■ فلافونوئيدات : منها مشتقات الكيرسيتين و الجينكجيتين.



(3) الإنتاج و المراقبة

■ الزراعة هي المصدر الأساسي لهذا النبات (الصين, فرنسا, USA).

■ الخلاصات النظامية (الموافقة لمتطلبات الدستور): يتم استخلاص الأوراق الخضراء الجافة بواسطة مزيج أسيتون/ماء متبوع بعمليات تنقية و تركيز للخلاصة بالأمواج فوق الصوتية من أجل الحصول على خلاصات جافة و نظامية (6% من التربينات متمثلة بالجينكوليدات, 24 % من الفلافونوئيدات).

(4)الخصائص الفارماكولوجية

■ قد تكون عائدة للفلافونوئيدات لكن توافرها الحيوي ضعيف.

■ عائدة للجينكوليدات : التوافر الحيوي يصل ل 80-90 %, نصف الحياة 3-5 ساعات.

■ تأثير مضاد للالتهاب, تأثير منشط للجملة العصبية المركزية تأثير مضاد للإقفار و الالتهاب الدماغي

(5) الاستعمال (الخلاصة الجافة النظامية)

منصوح في حالات المعالجة العرضية للنقص المرضي للأنسجة الضامة و الحسية المزمنة لكبار السن.

يعطى كمعالجة داعمة في حالات نقص الرؤية و السمع من منشأ وعائي, في القصور الوريدي اللمفاوي, المعالجة الوظيفية لنوبات البواسير.

(6) احتياطات الاستعمال.

انتباه إلى خطر النزف بسبب الخاصية المضادة لتجمع الصفيحات, لذلك يجب تجنب الاستعمال من قبل المرضى الذين يتناولون مضادات لتجمع الصفيحات, مضادات تخثر, أو بعد التدخل الجراحي

B. النبات الحلو في الباراغواي (استيفية) *Stevia rebaudiana*, Asteraceae

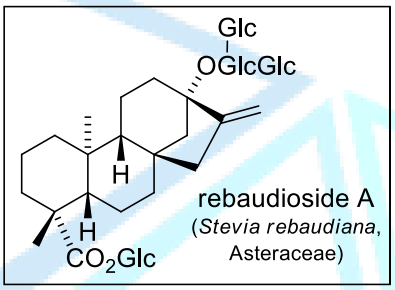
(1) المنشأ و الصفات النباتية

نبات عشبي معمر ذي أوراق متطاولة, منشؤه في البرازيل و الباراغواي.

استعمل منذ آلاف السنين من قبل السكان الأصليين كمحلي. تمت زراعته في آسيا.

(2) التركيب الكيميائي : ثنائيات تربين حلوة الطعم

- غليكوزيدات عديدة, المركب الأعظمي : ستيفيوزيد stevioside , ريبوديوزيدA rebaudioside A



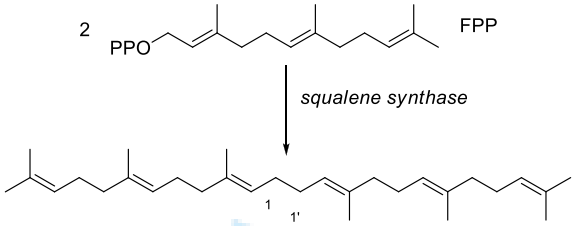
(3) استعمال ال rebaudioside A

- القدرة المحلية ≈ 300 مرة السكاروز, غير سام, غير مسرطن, لا يعطي حريرات.
- خصائص أخرى : مضاد سكري, خافض لضغط الدم.
- منذ أيلول 2009 : بدأ استعماله في الصناعات الغذائية (عصائر, حلويات, مربيات).
- منذ كانون الثاني 2010 : كمحلي .

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

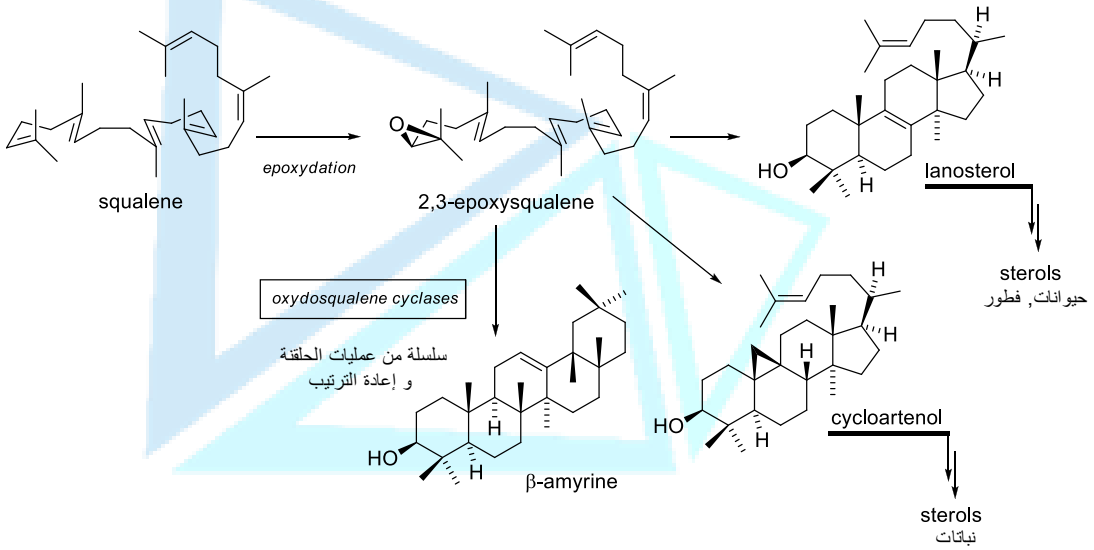
ثلاثيات التربين, الستيروئيدات و السابونوزيدات Triterpenes, steroides and saponosides

عموميات و اصطناع حيوي



■ المنشأ : حلقنة السكوالين (C_{30}).

■ نشوء السكوالين ← عملية ال **Epoxydation** ← تطور الإيبوكسي سكوالين **Epoxysqualene** و بالتالي تحول ثلاثيات التربين إلى ستيروئيدات.



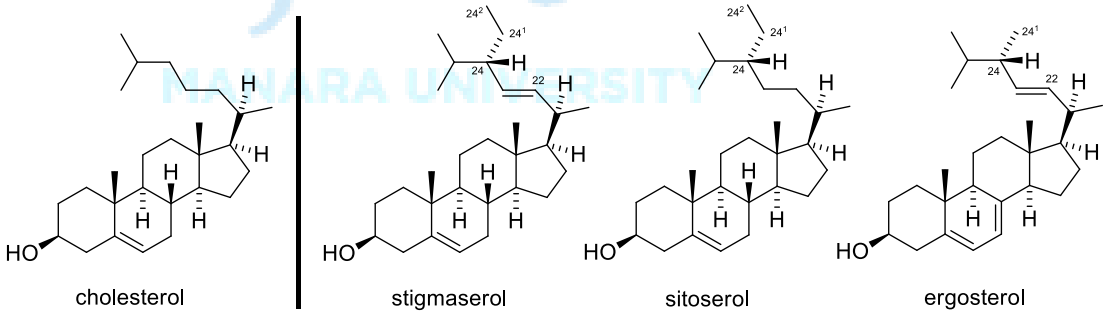
A. الستيرولات النباتية

(1) التعريف

توجد عند النباتات و الفطور و الطحالب و تعادل الكوليسترول عند الحيوانات.

(2) البنى الكيميائية

كربون أو أثنين إضافيين بالإضافة إلى رابطة غير مشبعة على السلسلة الجانبية, نذكر على سبيل المثال :



جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

يوجد بشكل حر أو بشكل استر.

المصدر الصناعي للستيرولات النباتية : الصويا (الحبوب 0.2 %), بقايا صناعات الأخشاب, عجينة الورق ...

ملاحظة : ستانولات stanols = ستيرولات نباتية مشبعة بشكل كامل (طبيعية أو لا)

خصائص بيولوجية :

الوقاية من الأمراض الإكليلية عن طريق إنقاص معدل الكولسترول في الدم (LDL), و من الممكن لأسباب أخرى.

يوجد العديد من المنتجات الغذائية المدعمة بالستيرولات النباتية و الستانولات النباتية (زبدة, مشتقات الحليب..)

B. الغليكوزيدات السابونينية و أهم العقاقير الحاوية عليها

(1) تعريف و صفات عامة

← الغليكوزيدات السابونينية = السابونينات : غليكوزيدات يكون فيها القسم اللاسكري أو الأغليكون عبارة عن ثلاثي تربين (C_{30}) أو ستيروئيد (C_{27}) تتميز بشكل خاص بخصائصها الفعالة على السطح :

- تخفض التوتر السطحي
- قدرة مولدة للرغوة (***Saponaria officinalis***, **Caryophylaceae**)

← التوزع في نباتات عديدة

← الخصائص الفيزيوكيميائية : انحلالية في الماء و الكحولات.

← الخصائص البيولوجية و الفارماكولوجية : تمتلك خصائص متعددة (في الزجاج *in vitro*)

- خصائص حالة للدم (التفاعل مع الستيرولات الغشائية)
- خصائص مضادة للفيروسات, مضادة للفطور, مضادة للجراثيم (ضعيفة).
- في بعض الأحيان سمية خلوية قد تصل لحد كونها مضادة للسرطان.
- سمية على الحيوانات ذات الدم البارد.
- مخرشة للخلايا← خصائص مدرة, ملينة ..)
- خصائص واقية للأوردة و الشعيرات الدموية

← تأثير مضاد للوذمة

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

(2) الجينسينغ

Ginseng *Panax ginseng* Araliaceae الجذور

a - جانب نباتي

الانواع المعنية هي الأنواع التالية :

- الجينسغ الكوري : *Panax ginseng*, Araliaceae.

- *P. notoginseng*

- الجينسنغ ذي الخمس ورقات *P. quinquefolius* يزرع في أمريكيا الشمالية

- أنواع الجينسغ الياباني مثل *P. pseudoginseng*.

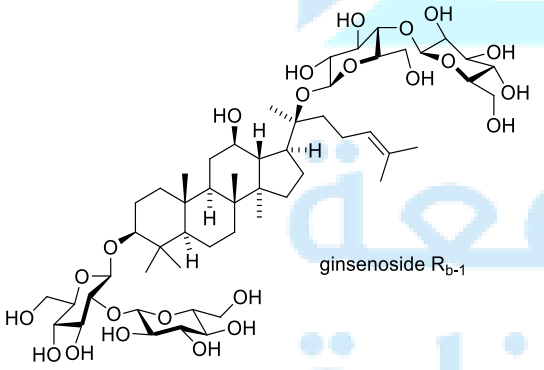
الجزء المستعمل : الجذور, نبات عشبي ذي أوراق كفية مفصصة ذات أزهار بيضاء, الثمار عنبية حمراء.

من الملاحظ أن هناك العديد من الأنواع النباتية التي لا تنتمي أصلا لجنس الجينسنغ و التي تباع على أنها الجينسنغ مثل : *Eleutherococcus senticosis* = الجينسنغ الروسي, *Pfaffia paniculata* = الجينسغ البرازيلي.

■ الجذور : مغزلية الشكل أو اسطوانية, متشعبة بدرجات مختلفة, ذات كثافة منخفضة, لها شكل بشري أحيانا.

■ الإنتاج : الزراعة (آسيا, أمريكيا الشمالية).

b - التركيب الكيمائي



■ مختلف حسب النوع.

جينسينوزيدات : يعرف منها أكثر من 30 مركب.

■ مكونات أخرى : زيوت عطرية (5 مل / كغ)

غنية بأحاديات التربين و النصف.

c - المراقبة (دستور الأدوية الأوروبي)

معايرة (HPLC), الكشف ب UV

d - الخصائص الفارماكولوجية و الاستعمال

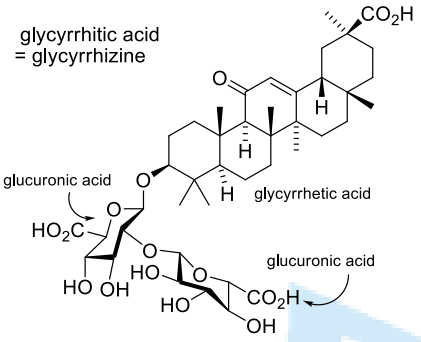
■ خصائص يطلق عليها " مولدة للتأقلم " adaptogenic " = قادر على تنشيط المقاومة الغير نوعية للعضوية (تأثير منبه للجهاز العصبي المركزي, مقاومة التعب و الضغط النفسي ...).

■ مستخدم تقليديا في حالات الوهن الوظيفي. الكثير من الاستطبابات الأخرى لا تعتبر مثبتة لحد الآن.

■ الجرعة : 2 غ/يوم, المعالجة أقل من 3 أشهر.

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

(3) عرق السوس *Glycyrrhiza* sp , Fabaceae



a - الجانب النباتي

شجيرة صغيرة منتشرة في أوروبا, حوض المتوسط و جنوب غرب آسيا.

الأنواع الدستورية الواردة في دستور الأدوية الأوروبي : *G. glabra, G. inflata, G. uralenis*

الجذر و الرئد : لهما رائحة و طعم وصفية, المقطع ذي لون أصفر.

الإنتاج : حصرا بالزراعة (تركيا, الصين ..).

b - التركيب الكيميائي

سابونينات : بشكل أعظمي الغليسيريزين glycyrrhizine 3- 5 %.

فلافونوئيدات : (0.6 - 2 %), مركبات عطرية طيارة.

نشاء, سكاروز.

c - المراقبة

جذور عرق السوس يجب أن تحتوي على الأقل 4 % من حمض glycyrrhetic acid ,

المعايرة تتم بواسطة ال HPLC

الخصائص البيولوجية و الاستعمال

مستخدم تقليديا في معالجة السعال

له فعالية مضادة للقرحة المعدية, الآلية غير معروفة بشكل جيد.

خصائص مضادة للإلتهاب عن طريق زيادة فعالية الكورتيكوئيدات الداخلية.

القدرة المحلية للغليسيريزين تفوق القدرة المحلية للسكروز ب 50 مرة.

الآثار الجانبية

الإسراف في الاستعمال للعقار و الأشكال المشتقة منه يؤدي إلى :

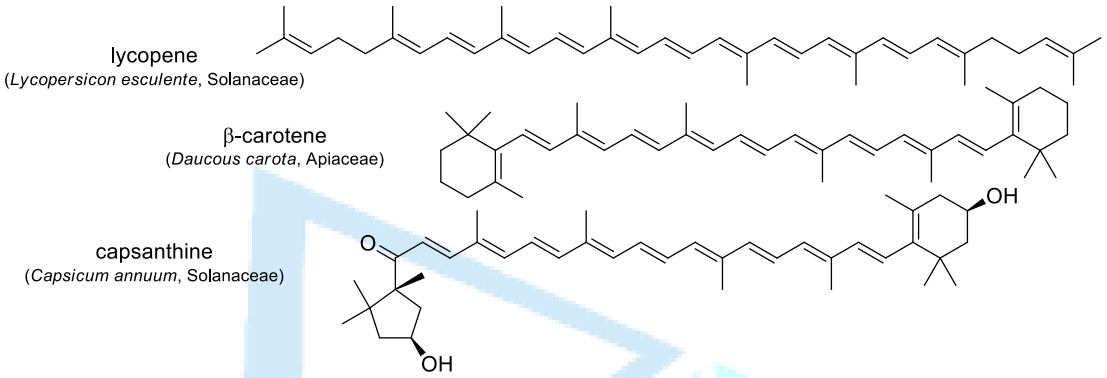
- وذمة, ارتفاع ضغط, نقص في شوارد الكالسيوم, اضطراب النظم القلبي.
- هذه الآثار عائدة للفعالية حمض glycyrrhetic الشبيهة بالكورتيكوئيدات المعدنية.

MANARA UNIVERSITY

رباعيات التربين (C_{40}) = الكاروتينوئيدات : carotenoides = Tetraterpenes

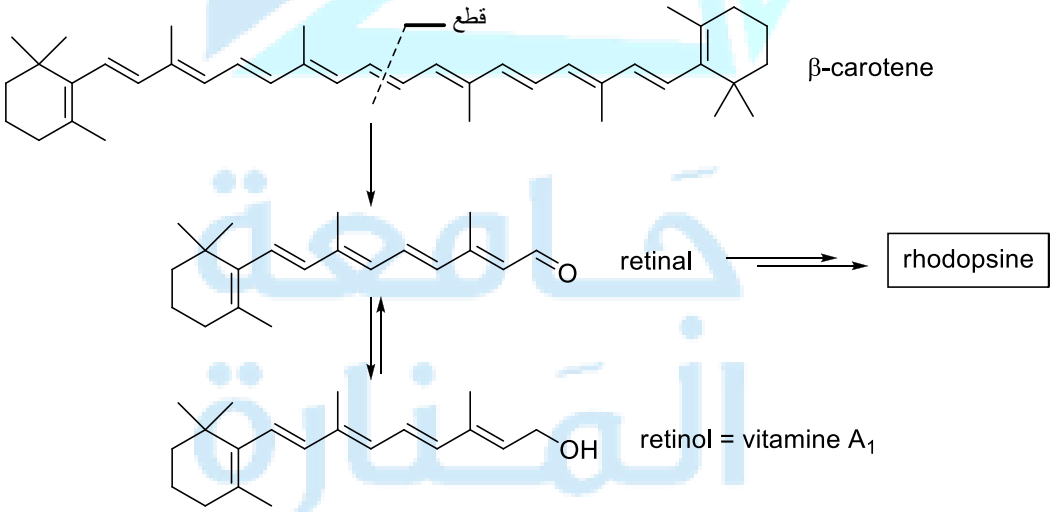
A. البنية

➥ حلقية أو غير حلقية ➥ حاوية على العديد من الروابط المضاعفة المترافقة ← مركبات ملونة



➥ الكاروتينوئيدات : دورها في الطبيعة

- دور في الصباغ المشاركة في عملية التركيب الضوئي.
- الحماية من الأشعة الضوئية, الجذور الحرة.
- طلائع فيتامينات **A**.



B. خصائص و استعمال الكاروتينوئيدات

الوقاية من الإصابات التنكسية degenerative, السرطان.

الخضار و الفواكه غنية بالكاروتينوئيدات.

ضرورية من اجل سلامة الرؤية (يوجد مستحضرات صيدلانية لهذا الغرض حاوية عليها).

تناول كميات كبيرة منها يؤدي إلى تلون الجلد (أشكال صيدلانية عن طريق الفم من أجل الحصول على **bronzing**).

في الصناعات الصيدلانية و الغذائية : الكاروتينوئيدات = ملونات طبيعية غير سامة.

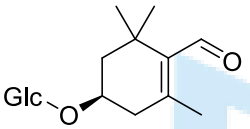
- خلاصات طبيعية (البابريكا **E160c**).

MANARA UNIVERSITY

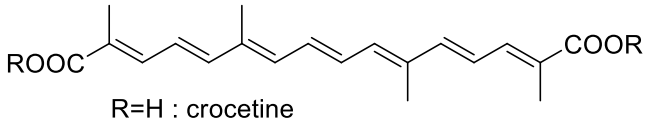
- يتم استعمال الكاروتوينوئيدات المستخلصة من مصادر طبيعية أو بالاصطناع الكيميائي.
- أهم النباتات الحاوية على كاروتينوئيدات و المستعملة من أجل تحضير خلاصات مُلوّنة :

- الزعفران *Crocus sativus* , Iridaceae , المياسم

كاروتينوئيدات, أحاديات تربين غليكوزيدية (بيكروسين picrocine) أو حرة (زيوت عطرية).



picrocine



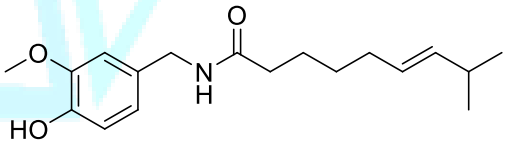
R=H : crocetine
R=β–D–Glc–β–D–Glc : crocine
responsable de la coloration

الأشكال و الاستعمال : شراب, جيل ← تدليك المنطقة المصابة في لحظة الألم.

سام بالطريق الفموي (5 غ), هذا العقار مستخدم في التوابل/ كملون غذائي سعره مرتفع ← غش و تزوير هذا العقار شائع, يستخدم في التجميل التقليدي (الشرق الأوسط).

- *Capsicum annuum* فليفلة شائعة, من الفصيلة Solanaceae , الثمار.

يحتوي على مجموعات مركبات تدعى capsaicinoides بنسبة 0.4 % مثل ال capsaicin.



capsaicine

التأثير الدوائي : محمر للجلد (موسع وعائي موضعي) مع إحساس بالحرارة الموضعية أو حتى بحس الحرق ثم تأثير أو فعل مخدر ← نقص الحساسية للحرارة و المنبهات الأخرى.

الاستعمالات : معالجة التظاهرات المفصلية المؤلمة لإلتهاب المفاصل, الآلام الناتجة عن شد أو تمدد الأربطة والآلام العضلية (استعمال محصور على البالغين).

تحذيرات الاستعمال : تجنب التماس مع الأغشية وخصوصا الأعين, غسل اليدين جيدا بعد التطبيق.

الجرعة : يتم إدخال الخلاصات في الكريمات بحيث يكون التركيز النهائي من 0.25-0.75 % من ال capsaicinoides الكلية, تطبيق موضعي من 1-3 مرات مع التدليك الموضعي للمنطقة المؤلمة.

تأثيرات جانبية : حس بالحرق, إمكانية حدوث تفاعلات تحسسيه.

MANARA UNIVERSITY

الزيوت العطرية

1. مقدمة

1. 1. تعريف : العلاج بالزيوت العطرية هو استخدام الزيوت العطرية الدستورية, إن هذه المعالجة تنطوي على بعض الأخطار والتي نذكر بعضها حسب <u>طريق الاستعمال:</u>

- تنفسي (استنشاق) ← خطر التسمم عند الأطفال.
- جلدي : تدليك (تمديد بزيوت نباتية أو استخدامها نقية).

←خصائص محسسة أو كاوية لبعض الزيوت العطرية.

←سمية جهازية كامنة.

- فموي : ←خطر تخريش الأنبوب الهضمي.

←سمية جهازية كامنة.

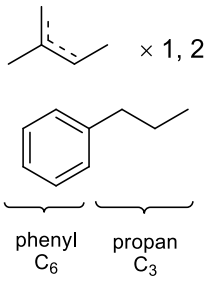
- مهبلي, مستقيمي: ← كاوي, محسس

← سمية جهازية كامنة.

1. 2. الزيوت العطرية:الجانب الكيميائي, النباتي والبيئي

1. 2. 1**. تركيب الزيوت العطرية والتوزع لدى النباتات**

الزيوت العطرية هي مزيج من مركبات طيارة غير قطبية ذات رائحة عطرية تنتمي للفئات الكيميائية التالية:



- تربينات بكتلة جزيئية منخفضة : نصف تربينية , وحيدة التربين , و وحيدة التربين و نصف
- مشتقات الفنيل بروبان←أحيانا تركيب مختلط.
- ألكانات, مركبات كبريتية أو آزوتية بأوزان جزيئية منخفضة.
- ملاحظة : في بعض المراجع المختصة يتم تعريف أو تقسيم الزيوت العطرية حسب الوظائف الكيميائية الحاوية عليها مثلا : زيوت طيارة كربونية : وحيدة التربين أو وحيدة التربين و نصف - غولية تربينية - ألدهيدية تربينية - سيتونية تربينية - فينولية تربينية - استرات تربينية.....
- الزيوت العطرية بشكل عام هي سوائل في درجة حرارة الغرفة, كثافتها < كثافة الماء, نادرا ما تكون ملونة.

MANARA UNIVERSITY

1. 2. 2**. عقاقير نباتية حاوية على زيوت عطرية**

<u>التوزع :</u> أكثر من 15000 نوع نباتي عطري:

- عاريات البذور gymnospermes (Pinaceae - Cupressaceae), كاسيات البذور angiospermes: [Asteraceae – Apiaceae, قنوات مفرزة], [الفصيلة الشفوية Lamiaceae , أشعار مفرزة], [Rutaceae - Myrtaceae, جيوب مفرزة], [Piperaceae - Rosaceae - Annonaceae - Poaceae .... تربينات].

- الفصيلة الغارية Lauraceae و الفصيلة الزنجبيلية Zingiberaceae تحتوي على مشتقات الفنيل بروبان.
- كـلا مـن الفصـيلة Apiaceae و الفصـيلة Zingiberaceae و الفصـيلة Piperaceae تحتوي على مزيج معقد, بينما الفصيلة Brassicaceae تتميز باحتوائها على زيوت عطرية كبريتية.
- الزيـوت العطريـة توجـد فـي الأعضـاء النباتيـة المختلفـة: أقسـام هوائيـة (أوراق مثـل , Lamiaceae, Myrtaceae, Rutaceae), (أهـار مثـل Rosaceae), (ثمـار مثـل Apiaceae, Myrtaceae, Rutaceae), قشـور (منهـا راتنجـات عاريـات البـذور), الخشب..
- يتغير المحتوى (الكمية) والتركيب من الزيت العطري بين عضو و آخر للنبات نفسه.

اصطناع, تخزين, إفراز : في بنى مختصة (تجنب التسمم الذاتي و السماح بتركيز الزيوت العطرية كمستقلبات دفاعية في أماكن ثابتة). عاريات البذور : قنوات للريزين (راتنج), مغلفات البذور : شعيرات, قنوات لبنية و بنى غدية أخرى هذه البنى تشكل عناصر مهمة للتعرف المجهري على العقار.

1. 2. 3. الجانب البيئي والاستعمال الشعبي للنباتات الحاوية على زيوت عطرية

دور لدى النبات في جذب الحشرات التي تساعد على التلقيح, سمية مباشرة على الأعداء بإبعاد المعتدين أو بجذب أعداء الأعداء, دور في التأقلم عند الأحياء الأخرى.

الاستعمال من قبل البشر للنباتات بالزيوت العطرية المستخلصة قديما جدا, Alambic الألامبيك وجد منذ القرن ال10 من قبل طبيب وكيميائي عربي, نستطيع التقدير بأن الحصول على الزيوت العطرية بواسطة التقطير المائي أو العصر ظهر منذ الأزل.

- استعمالات عديدة : صحة جسدية (زيوت عطرية), الزيوت العطرية أو النباتات الحاوية عليها ←طب الحميات التقليدية, النباتات الحاوية على زيوت عطرية تستخدم كبهارات أو منكهات غذائية وصناعية.
- الاستعمالات الأساسية الحالية : مجال العطور , التجميل, الصناعات الغذائية.
- جانب ثقافي.
- سوق الزيوت العطرية : استهلاك سنوي في فرنسا 200 طن إكليل الجبل, 1200 طن كبش القرنفل بشكل أساسي من أجل استخلاص الزيوت العطرية, الإنتاج العالمي من الزيوت العطرية يقدر ب 2500 طن من البرتقال الحلو, 4000طن من النعنع الفلفلي.

1. 3. استخلاص الزيوت العطرية

1. 3. 1. زيوت عطرية دستورية

يتم الحصول العطرية الدستورية ب – جرف ببخار الماء – عصر – تقطير جاف.

1. 3. 2. زيوت عطرية غير دستورية

في صناعة العطور: خلاصات concrete **essence,** تستخدم لصناعة العطور حيث يتم استخدام المواد الأولية الطازجة حيث يتم الاستخلاص بمحل غير مائي.

- نميز أيضا دهون عطرية زهرية : عبارة عن جسم دسم معطر عن طريق انتشار أو تبعثر المكونات العطرية في جسم دسم (تعطير على البارد) أو عن طريق الهضم في جسم دسم ذائب.
- على عكس الزيوت العطرية الدستورية فإن الزيوت العطرية غير الدستورية تحوي جزيئات غير قطبية (غير أو قليلة التطاير), إذا كانت منقاة بشكل جيد فهي يمكن أن تستعمل في الصناعات الغذائية, بكل الأحوال لا تستعمل في تحضير الأدوية.

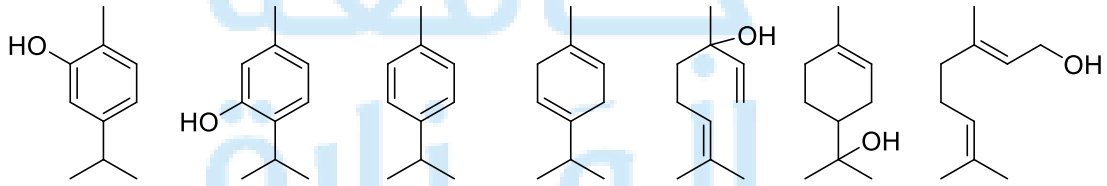
<u>وجود الزيوت العطرية في المعالجات النباتية :</u>

- الزيوت العطرية حلولة في معظم المحلات العضوية مثل الأغوال لذلك فهي توجد في الخلاصات الكحولية أو المائية الكحولية.
- عمليا غير منحلة في الماء ← وجود كميات ضئيلة في الشايات المحضرة بالنقع (بشكل مستحلبات).
- توجد بكميات ضئيلة في الحلالات المائية (المحضرة بتقطير الخلاصات المائية) ولكن الانحلالية كافية لإعطاء الرائحة والطعم : ماء الورد, ماء زهر البرتقال.....
- موجودة في مساحيق النباتات المحضرة بالتجفيف, مساحيق النباتات المحفوظة بشكل جيد.

1. 3. 3. الزيوت العطرية الدستورية / التنوع/ الاختلافات

<u>اختلافات مهمة في التركيب:</u>

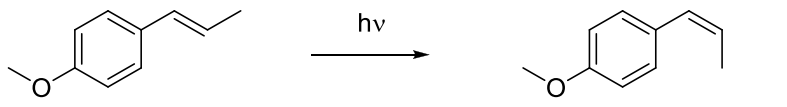
- نمط كيميائي chemotype : اختلافات المستقلبات ضمن النوع الواحد (اختلافات وراثية) مثلا الزعتر(*Thymus vulgaris*, Lamiaceae) يوجد له 8 أنماط كيميائية : حسب المكون الأعظمي للزيت العطري : تيمول, كارفاكرول ....الخ



carvavrol thymol γ-terpinene p-cymene linalol α-terpineol geraniol

دستوريا يوجد نمطين معرفين هما الزعتر الحاوي على تيمول و الزعتر الحاوي على كارفاكرول

- شروط الجمع : حسب المكان و الوقت : اختلافات في التركيب (نوعية و كمية).
- شروط التخزين : تطاير, أكسدة (أوكسجين, ضوء), مثلا مشاكل حفظ الزيوت العطرية الحاوية على ترانس أنيتول المكون الأساسي للزيت العطري لليانسون (84-90 %).

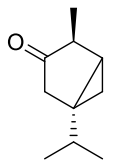


trans-anethole (E-anethole)

cis-anethole (Z-anethole)
toxic > 0,5%

ملاحظة : الجرعة العظمى من السيس أنيتول *cis*-anethole تعادل 2.5ملغ / يوم. قد يصل الاستهلاك اليومي الطبيعي ل 60 ميكروغرام, أما بالنسبة لمتعاطي المشروبات الكحولية المعطرة بأحد الزيوت الحاوية عليه حتى 250 ملغ / يوم.

- تأثير طريقة التحضير أو المعالجة / الشكل الصيدلاني / شكل الاستعمال على المحتوى النهائي بالزيت العطري.
- مشاكل الأسماء المحلية أو الشائعة والوصف غير التام أو الدقيق ← يجب استخدام التسمية العلمية للأصناف بشكل إجباري. مثلا : يوجد 450 نوع من النبات المسمى مريمية sage (جنس *Salvia* , الفصيلة Lamiaceae) بعض الأنواع مثل ال sage الاسباني (*Salvia lavandulifolia*) يكون غير حاوي على ال thuyone وبعضها الأخر مثل ال sage الدستوري (*Salvia officinalis*) تحتوي على ال thuyone بنسبة 40-65 %.



((-)-3-thuyone)

1. 4. رقابة الزيوت العطرية الدستورية

الرقابة : ←قياسات فيزيائية : قرينة الانكسار, الكثافة...

← قياسات كيميائية : قرينة الإستر, قرينة الحموضة...

← التركيب : TLC وخصوصا كروماتوغرافيا في طور غازي.

ملاحظة : الغش ممكن دائما مثلا : الزيت العطري للوردة الشامية *Rosa damascena* من الفصيلة Rosaceae يحتوي على 275 مركب منها كمركبات أعظمية geraniol و citronelol (30%).

1. 5. حفظ الزيوت الطرية والزيوت العطرية الدستورية

- 1 سنة كحد أعظمي.
- بمعزل عن الضوء, الهواء, الحرارة, في البراد).
- حفظ تحت الآزوت.

2. الخصائص الفارماكولوجية والسمية

2. 1. مقدمة: النباتات الحاوية على زيوت عطرية هي نباتات قد يكون فيها الزيت العطري هو المركب الفعال الأساسي أو قد تكون حاوية على مركبات فعالة أخرى بالإضافة للزيت العطري.

الزيوت العطرية هي محبة للدسم, ممتصة بشكل جيد جدا عبر الجلد والأغشية المخاطية (سبب حوادث عرضية), تجتاز الحاجز الدموي الدماغي والحاجز المشيمي, تعبر عبر الحليب, استقلاب و اطراح سريع بشكل عام.

2. 2. خصائص فارماكولوجية, بشكل عام الزيوت العطرية هي:

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- مطهرات : مضادات جرثومية, مضادات فطرية مثل القرفة, اللافاندر, القرنفل.

ملاحظة : في اطار المعالجة بالزيوت العطرية نستخدم بشكل كبير مصطلح *aromatogramme* من أجل وصف الفعالية (والذي يشير إلى قطر منطقة تثبيط نمو الأحياء في علبة بيتري).

- محمرات للجلد ومخرشات : مثل الزيوت العطرية التربينية ← استعمال خارجي في حالات الآلام.
- مهضمة : فهي مضادة لتشنج و طاردة للريح ← خواص مهدئة مثل أزهار البرتقال, المليسة الدستورية.

ملاحظة : تأثير النبات الطبي الحاوي على زيت عطري غير مرتبط دائما بالزيت العطري مثل إكليل الجبل حيث إن الأجزاء الهوائية لها تأثير مفرغ للصفراء في حين أن الزيت العطري مطهر.

2. 3. سمية الزيوت العطرية

سمية مهمة أحيانا خارج شروط الاستعمال الطبيعية :

← موضعية أو جهازية.

← اختلاف مهم بالنسبة للمعالجة التقليدية بالنباتات.

← عادة حوادث موت بسبب استعمال كميات كبيرة.

2. 3. 1. سمية حادة :

عن طريق الفم: LD_{50}

← عادة > من 5 غ / كغم , البابونج, السيترونيلا, مارجولين, لافاندر.

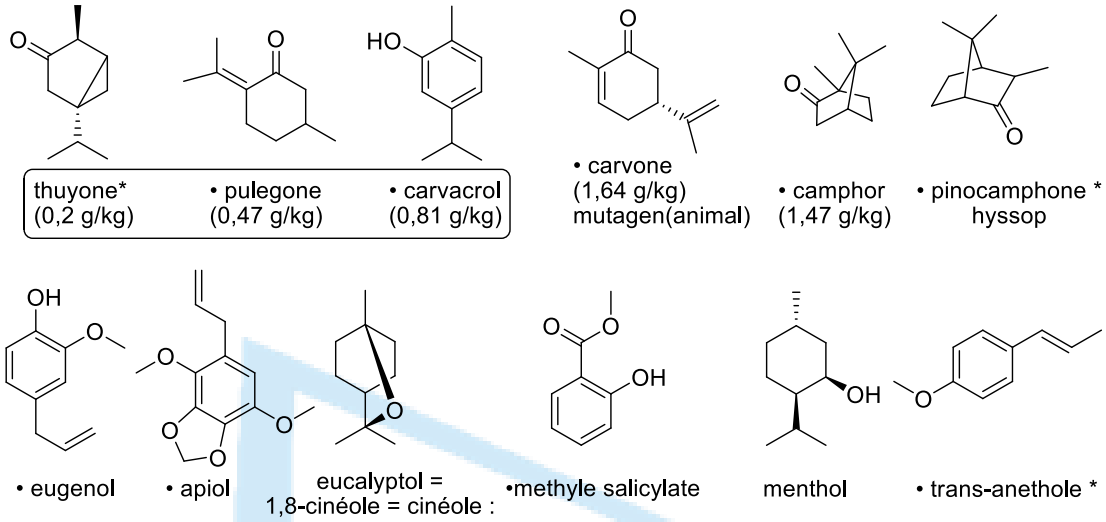
← من 2-5 غ /كغم : يانسون, اوكاليبتوس, قرنفل, الجرعة القاتلة (LD) حوالي 10مل من الزيت العطري عند الإنسان.

← 1-2 غ / كغم : حبق, طرخون, زوفاء, أوريغانو

← < 1غ / كغم : بولدو, خردل , الجرعة القاتلة قد تعادل ملعقة صغيرة. يوجد زيوت عطرية سامة باستخدامات استثنائية : اللوز المر, الأرنيكا, الخردل *Brassica nigra*.....

فيما يأتي بعض المركبات السامة مع قيمة DL_{50} عن طريق الفم, المركبات ضمن الإطار هي الأكثر سمية.

MANARA UNIVERSITY

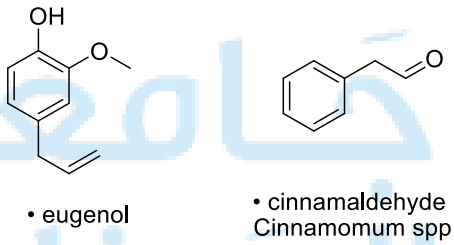


* جزيئات سامة عصبيا ومخلجة.

- Apiol ؟ موجود في البقدونس, (*Petroselinum crispum* Apiaceae), تأثير مطمث و مجهض بجرعات عالية.
- المنتول : تشنج تنفسي عند الرضع لدى تطبيقه على المخاطيات الأنفية (النعنع الفلفلي).

2. 3. 2. مكونات الزيوت العطرية ذات التأثير الكاوي

- أوجينول : كاوي- سمية جلدية (موجود في كبش القرنفل).
- فينولات أخرى- ألدهيدات عطرية : تأثير كاوي أقل أهمية مثل : ألدهيد القرفة (القرفة)



- زيوت عطرية أخرى مخرشة : الخردل, الزعتر.
- ملاحظة 1 : الزيوت العطرية الحاوية على هذه الجزيئات هي ممنوعة عند المرأة الحامل و الأطفال < 7 سنوات, عمليا لا نستخدمها عبر الفم إلا عند البالغين.
- ملاحظة 2 : خطورة الزيت العطري لا تعني خطورة العقار الحاوي عليه (بقدونس, زعتر).
- النباتات الحاوية على زيوت عطرية سامة :

1. الاوكاليبتوس *Eucalyptus globulus* , Myrtaceae : الاوراق ≈ 30 مل/ كغ, المركب الأعظمي Eucalyptol, الجرعة السامة من الزيت العطري 4 مل عن طريق الفم. الاستخدام : مطهر في التجميل(كريمات, هلام, زيوت تدليك, شامبو).
2. العفص , ***Thuja*** *spp.* , Cupressaceae , الأوراق, المركب الأعظمي : thuyone

MANARA UNIVERSITY

3. أبسنتين *Artemisia absithium* ,Asteraceae , المركب الأعظمي : thuyone .

4. الزوفاء , *Hysopus officinalis* , Lamiaceae , الأقسام الهوائية, بين 3-10مل / كغ, المركب الأعظمي : camphor 34-50 %, isocamphor 5-17 %, pinocamphone

5. النعنع الفلفلي, *Mentha* x *piperata* , Lamiaceae , الأجزاء الهوائية, 10-30مل / كغ, المركب الأعظمي : menthol 30-50 %, انتانات ENT.

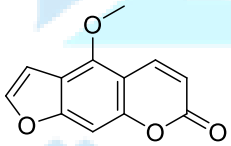
6. كبش القرنفل *Syzygium aromaticum* , Myrtaceae , القمم المزهرة, 150 مل / كغ, المركب الأعظمي : eugenol , مطهر, مخرش أو حارق للجلد ← مضاد استطباب في حالات الأكزيما, هشاشية جلدية, يستخدم في التجميل كمطهر مراهم, جيل, زيوت تدليك, شامبو, غسولات فموية.

ملاحظة : سمية مزمنة عند التعرض المزمن, يستخدم كمعطر و منكه في الصناعات الغذائية, عديم الضرر في الظروف الاعتيادية للاستعمال.

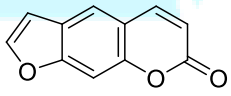
2. 3. 3. محسسات ضوئية: كومارينات فورانية

مركبات مصادفة بشكل خاص عند Apiaceae و عند الليمونيات *(Citrus)* من Rutaceae, مركبات قليلة التطاير, تتواجد بشكل خاص في الزيوت العطرية المستخلصة بالعصر, المحتوى الأعظمي المسموح : 0.15-0.35 %.

مثال :النارنجvar *Citrus aurantium* , Rutaceae , القسم المستعمل غلاف الثمرة = pericarp



bergaptene



psoralene

← محسسات ضوئية ومسممات ضوئية تسبب التهاب الجلد (dermatitis) التبقع, الحد الأعظمي في التجميل : 1-10 ppm .

← ال bergaptene يستخدم في المعالجة المسماة PUVAtherapy (معالجة كيميائية للصداف ب UVA على طول موجة 320-380نانومتر)

← أذية للحمض النووي ADN مؤدية لسرطانات جلدية.

مثال : عشبة الملائكة ,*Angelica archangelica* ,Asteraceae ,الزيت العطري قليل الاستعمال جدا بسبب احتوائه على الكومارينات الفورانية.

<u>الحدود القصوى من هذه المركبات</u> : الوارد الغذائي 1.45 ملغ / يوم, المستوى الخطر: 14 ملغ / اليوم.

2. 3. 4. الحساسية

بعض مكونات الزيوت العطرية لها مقادير محددة في التجميل < 10 ppm للمركبات الغير مغسولة, < 100 ppm للمركبات المغسولة : غول سينامي (البلاسم), ليمونين limonene (الحمضيات), ألدهيد القرفة (القرفة),

لينالول linalol (كزبرة, لافاندر), أوجينول (قرفة, قرنفل), كحول بنزيلي, فارنيسول (ورد), جيرانيول, بنزوات البنزيل, سينامات البنزيل, ساليسيلات البنزيل.

2. 3. 5. محاذير و تشريعات

المحاذير :

- الرضع : تجنب أو استعمال مع الحذر , الحمامات و الإعطاء الفموي برأي طبي, الطريق الجلدي مسموح على شكل نقط للزيوت غير السامة (كتلة جسمية قليلة وعدم نضوج أنزيمي)
- النساء الحوامل, الأطفال : تجنب الزيوت العطرية الحاوية على camphor و eucalyptol و الزيوت العطرية المخلجة.
- الاستخدام بالطريق الفموي : مضاد استطباب للزيوت الأكثر سمية (الجرعة السمية 1-4 مل) ← الجرعة القصوى عند الإعطاء : 10قطرات.
- الزيوت العطرية الكاوية : الحاوية أوجينول و فينولات أخرى, تيمول كارفاكرول والزيوت العطرية المحسسة جلديا : لا استخدام جلدي.

3. الزيوت العطرية: طرق الاستخدام والاستطبابات

3. 1. 1. مشاكل الهضم

للمشاكل الهضمية نستخدم بشكل عام الزيوت العطرية من الفصيلة Apiaceae مثل اليانسون الأخضر ونباتات الفصيلة Lamiaceae, يفضل استخدام العقار كاملا.

- التطبل و الانتفاخ :

النعنع الفلفلي طارد للريح و حال للتشنج, الجرعة : 8-12 سنة 0.2 مل من 1-3 مرات/ اليوم في محافظ مقاومة للمعدة, > 12 سنة 0.2-0.4 مل 3 مرات يوميا في محافظ مقاومة للمعدة لمدة 1-2 أسبوع , حتى 3 أشهر كحد أعظمي.

مضادات الاستطباب : مشاكل تحسسيه, النساء الحوامل و المرضعات, الأطفال.

تداخلات دوائية : غير معروفة, أعراض جانبية : غثيان, تفاعلات تحسسيه.

اليانسون الأخضر *Pimpinella anisum* , Apiaceae , طارد للريح, مضاد للتشنج, الجرعة : 50-200ميكروليتر 3 مرات / اليوم , للبالغين فقط , 2 أسبوع كحد اعظمي.

مضادات الاستطباب : مشاكل تحسسية, النساء الحوامل و المرضعات, الأطفال.

تداخلات دوائية : غير معروفة , أعراض جانبية : غثيان, تفاعلات تحسسية.

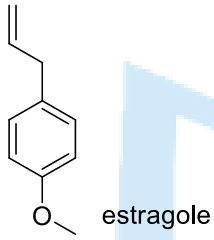
وصفة :الزيت العطري لكل من: حبق (2مل) + مرتكوش (2مل) + نعنع فلفلي (1مل) ممدة في زيت اللوز الحلو حتى الحصول على حجم 50مل, 6-8 نقط ← تدليك البطن.

- غثيان و مشاكل الاطراح : نعنع فلفلي 3 قطرات على قليل من السكر ← يمكن إعادتها.
- الهقة : نبات الطرخون (estragon) قطرة على اللسان.

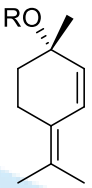
نباتات الفصيلة الشفوية المستخدمة للاضطرابات الهضمية:

1. **النعنع الفلفلي *Mentha x piperata* var. *officinalis*** : الأجزاء الهوائية : 10-30 مل/كغ, منتول (-)-menthol(30-50 %, منتون menthone-(-) 15-25 % اسيتات المنتيل ..

2. **الحبق *Ocimomum basilicum*** : الأجزاء الهوائية ,التركيب : estragole 60-80% , linalol و أسيتات ال linalyle, eugenol 0.5 % , ال estragolee يسبب طفرات بجرعات عالية عند الحيوانات. الزيت العطري يستخدم كحال للتشنج, مضاد جرثومي, ضد التعب - مضادات الاستطباب : النساء الحوامل.



estragole



linalol and linalyle acetate
(R = H ; R= COCH3)

3. **المارجولين *Origanum majorana*** , الأوراق و القمم المزهرة, terpin-1-en-4-ol, α-terpineol , linalol , العقار كاملا و الزيت العطري الحاوي عليه يستخدم في انتانات ENT, اضطرابات الهضم يستخدم بالطريق الفموي وعلى شكل غسولات فموية.

4. **الشمرة أو الشمار الحلو**

Foeniculum vulgare var.dulce, Apiaceae : ثمار, المحتوى من الزيوت العطرية 20-60 ملغ/كغم, نسبة الترانس أنيتول 70%. الاستعمال الدستوري : طارد للريح ومضاد تشنج يساعد على الهضم

5. **المليسة الدستورية (الطرنجان)**

Melissa officinalis الأوراق

التركيب :نسبة الزيوت العطرية< 0.5 مل/كغ منها ألدهيدات تربينية (سيترال) .

الخصائص : طارد للريح – حال للتشنج – له خصائص مهدئة – يلائم المرضى الذين يعانون مشاكل هضمية من منشأ عصبي

الجرعة : Infusion 10 غ/لتر لمدة 15 دقيقة 250ثم يتم تناول250-500 مل/يوم

6. **الكراوية (Apiaceae) *Carum carvi*** ,ثمار, نسبة الزيت العطري 3-7 %, يحتوي على carvone, terpene, limonene

تستخدم لخواصها المضادة للتشنج

1,5 -6 غ ثمار باليوم أو 3-6 نقط من الزيت العطري باليوم

3. 1. 2. انتانات ال ENT والانتانات القصبية و الرئوية

3. 1. 2. 1. النباتات الحاوية على منتول, أوكاليبتول, كافور, بينينات

- له تأثير **مطهر** يستخدم في حالات انسداد و احتقان الأنف.

MANARA UNIVERSITY

- لا تحسن التنفس الأنفي لكن يشعر المريض بالارتياح نتيجة لشعور الانتعاش و انفتاح الأنف. تساعد على النوم عند المرضى الذين يعانون من الأنف المسدود.
- أغلب الأشكال الصيدلانية تكون بشكل قطرات أنفية, مراهم أنفية, عندما تكون تراكيز هذه الأشكال > 0.5 % فإنها تؤدي إلى تخريش موضعي.
- الأشكال المعدة للاستنشاق Inhalations : مع تفضيل الاستنشاق الرطب في حالات الرشح.

تحذيرات الاستعمال :

- المنتول : تشنج قصبي عند الرضع لدى التطبيق الوجهي.
- بينينات pinenes : تشنج قصبي عند مرضى الربو.
- أوكاليبتول : خطر حدوث اختلاجات عند الأطفال الصغار.
- الأطفال دون 2 عام ← مضاد استخدام لهذه العقاقير.
- الزيوت العطرية المستخدمة بشكلها المعزول أو الأشكال الصيدلانية المحتوية عليها توصف بموجب رأي طبي عند الأطفال < 7 سنوات.
- العقاقير الحاوية أوكاليبتول, بينينات تستعمل موضعيا فقط.

1. اكليل الجبل *Rosmarinus officinalis* , Lamiaceae , القمم المزهرة (10-25 % / كغ) , يحتوي : camphor (15-25 %) يوجد نمطين كيميائيين في دستور الأدوية الفرنسي : نمط اسباني : يحتوي على ال **cineole** ≈ 20 % + α-pinene, camphene و نمط مغربي حيث ال **cineole** هو أعظمي ≈ 40 % .

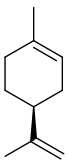
يستخدم كمقشع , حال للتشنج, مطهر, لكن له سمية كامنة على الجهاز العصبي المركزي ←10 قطرات كحد أعظمي, كما له تأثير مجهض محتمل ← الحمل مضاد استطباب.

2. الغار *Laurus nobilis* , Myrtaceae , الأوراق, يحتوي eucalyptol 30-70 %, terpineol , eugenol , حساسية جلدية ملاحظة.

3. الريحان *Myrtus communis*, Myrtaceae,يحتوي eucalyptol 45 % و بينينات pinenes , مقشع في التهاب القصبات.

4. اللافندر *Lavandula angustifolia* = *L. officinalis*, Lamiaceae , القمم المزهرة 8 مل / كغ, يحتوي : اسيتات ال linalyle (30-55 %), linalol (20-35 %), camphor 3 %, يستخدم في حالات الرشح, مسكن عصبي, مخدر. في التجميل : مطهر, معقم, تحسيس ضوئي نادر الحدوث, يسبب مشاكل جلدية, يجب تحديد المحتوى منه في المستحضرات الصيدلانية.

5. **الصنوبر *Pinus sylvestris*** , Pinaceae , الأوراق, أحاديات التربين ألفا و بيتا α وβ-pinenes (50 %), limonene (25-30 %), borneol, أسيتات ال bornyle . يستعمل في الرشح, التهاب القصبات, مطهر. عند الاستعمال الجلدي فهو قوي التأثير جدا , قد يسبب تشنج قصبي , مضادات الاستطباب : النساء الحوامل, الأطفال الصغار, القصور الكلوي, الربو.



(-)-limonene

6. **<u>الليمون *Citrus limonum*</u>** , Rutaceae , أحاديات التربين مثل limonene أعظمي (60-70 %),
حفظ صعب, لا استعمال خارجي بسبب وجود كميات ضئيلة من الكومارينات الفورانية.

3. 1. 2. 1.. النباتات الحاوية على تيمول

يعطي إحساس خفيف بانفتاح الطرق التنفسية, فعالية مطهرة, العديد من الأنواع المهمة المستخدمة في الطب الشعبي.
ملاحظة الزيوت العطرية هي مضاد استطباب عند المرأة الحامل إذا كان الكارفاكرول موجود فيها بكثرة.

- **<u>الزعتر *Thymus vulgaris*</u>** , من الفصيلة Lamiaceae , الأجزاء الهوائية

يوجد منه 8 أنواع رئيسية, المحتوى من الزيت العطري ≈ 12 مل / كغ من الزيت العطري.
انواع الزعتر الدستورية - حاوي بشكل رئيسي على تيمول (36-50 %)
- حاوي بشكل رئيسي على كارفاكرول.
الزيت العطري و العقار يستعملان في الالتهابات التنفسية و كمقشعات.
العقار كاملا يستعمل بشكل غراغر للمشاكل الفموية.

- **<u>الأوريغانو *Origanum vulgare*</u>**, من الفصيلة Lamiaceae , الأوراق و القمم المزهرة.

يحتوي تيمول أو كارفاكرول (الزيت العطري مضاد استطباب لدى المرأة الحامل).
استعمالات العقار و الزيت العطري الأساسية : رشح, اصابات الجهاز التنفسي العلوي.
هذا العقار مستعمل في مجال التجميل كملطف.

3. 1. 3. الآلام الرضية:

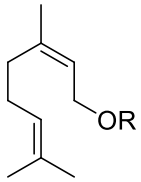
- النعنع الفلفلي + اللافندر + شاي كندا *Gaultheria procumbens* + ذهب الشمس (خالدة) *Helichrysum italicum* ←مساج بمزيج الزيوت عطرية ممدة
- الآلام العضلية : اللافندر 5 مل في 50 مل سواغ ← مساج 3-4 مرات / اليوم عند الضرورة.
- الكدمات و الرضوض : نعنع فلفلي, بضع قطرات نقية ثم يتم مدها على الجلد (لا يستعمل عند النساء الحوامل و الأطفال أقل من 7 سنوات).
- إلتهاب الأوتار: اوكاليبتوس ليموني (9 مل) + عنب القط (gaultheria) (1 مل)←بضع قطرات على المنطقة المؤلمة 3-4 مرات/يوم.

3. 1. 4. آلام المفاصل

- لآلام الروماتيزم : أوكاليبتوس ليموني *E. citriodora* + صنوبر + زعتر ← 3-4 قطرات ممدة 3-4 مرات / اليوم

<u>النباتات المستعملة في حالات الرضوض :</u>

ذهب الشمس*Helichrysum italicum* , Asteraceae , القمم المزهرة, تحتوي : تربينات : اسيتات ال neryle (35 %), nerol , neryle propionate

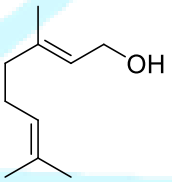


(R = H, $COCH_3$, $COCH_2CH_3$)

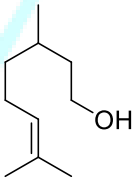
شاي كندا *Gaultheria procumbens* , Ericaceae , الزيت العطري يسمى (wintergreen) يحتوي : ساليسيلات الميتيل : تأثير مضاد للالتهاب, مسكن (طريق جلدي), يجب تطبيق كميات قليلة على مساحة قليلة. كما يمكن استخدامه عن طريق الاستنشاق, الطريق الفموي غير منصوح, الجرعة القاتلة عن طريق الفم عند الأطفال : 5 مل, يوجد حوادث موت مترافقة مع تطبيق المراهم.

الأوكاليبتوس الليموني *Eucalyptus citriodora*, المركب الأعظمي : eucalyptol

الجيرانيوم *Pelargonium asperum* , Geraniaceae , الأزهار, استخدام مهم في صناعة العطور, يسبب تحسس. يحتوي geraniol و citronellol



geraniol



citronellol

3. 1. 5. الجلد

- حروق من الدرجة الأولى و ضربات شمس : لافاندر (3-4) نقط ضمن سواغ مناسب.
- لسعات الحشرات : لافندر 2 -3نقطة نقية على قطن ثم تطبيق مكان الإصابة, تجديد العملية كل 10دقائق حتى الحصول على ألم و احمرار أقل.

3. 1. 6. مشاكل عصبية

<u>اللافندر له فعالية سريرية في الاضطرابات العصبية و الهيجان خصوصا عن الطريق الجلدي, قد يسبب مشاكل تحسس.</u>

- الأرق : زيت اللافندر توضع قطرة على كل راحة يد ثم يتم تدليك الضفيرة البطنية, يتم التطبيق قبل النوم بثلاثين دقيقة, بديهيا عند الأطفال يجب التمديد للنصف بزيت اللوز الحلو.
- حالات القلق : المندرين (*Citrus reticulata*), البرتقال المر (*Citrus aurantium* ssp) , المارجولين (*Origanum marjolana*), تعطى جميعها بالطريق الفموي.
- عصبية (امتحان) : الغار + نعنع فلفلي (1/1) في ملعقة عسل 1-2 مرة / يوم.
- تشنج : حبق 30 ملغ + يانسون أخضر 30 ملغ + estragon 30 ملغ + *Mentha suaveolens* 10 ملغ في كبسولات 1-4 مرات / اليوم.

3. 1. 7. الآلام :

- ألم الرأس : - ليمون, لافاندر بشكل مساج للجبهة و الصدغ , 3 قطرات.

- الزيت العطري للنعنع الفلفلي له استعمال دستوري بالطريق الجلدي, مستحضرات 10 % من الزيت العطري, حيث يتم عمل مساج للصدغين و الجبهة, يمكن تجديده, تجنب التماس مع المناطق الحساسة (العيون).

- آلام سنية : قرنفل (2مل) + نعنع فلفلي (0.5 مل) ← قطرة على المنطقة المؤلمة, يمكن استخدام كبش القرنفل كما هو.

3. 1. 8. الزيوت العطرية في التجميل

- مطهرات : كثيرة العدد, فعالية مضادة للجراثيم (حبق, قرفة, قرنفل, اوكاليبتوس, لافاندر, زعتر....
- مخدرات ومضادات التهاب : حبق, كبش القرنفل, بابونج, زنجبيل, لافاندر, نعنع, صنوبر, زعتر ...
- مرممة و حامية للجلد.

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

الصابونينات

Saponins

I. مقدمة :

مجموعة واسعة من الغليكوزيدات, شائعة جدا عند النباتات, تملك صفات فعالة على السطح حيث تنحل في الماء وتشكل محاليل ذات رغوة. أغلب السابونينات تملك خصائص حالة للدم وهي سامة بالنسبة لحيوانات الدم البارد (الأسماك) .

تكمن أهميتها في الناحية الصناعية من كونها مواد أولية للتصنيع النصفي لجزيئات دوائية ستيروئيدية, أيضا من أجل خصائصها الدوائية كما تستعمل في التجميل من أجل خصائصها المنظفة.

II. بنية السابونينات

❖ **القسم اللاسكري:** تقسم السابونينات من ناحية البنية إلى مجموعتين رئيسيتين حسب طبيعة القسم اللاسكري:

- سابونينات ستيروئيدية : الأغليكون ذي بنية ستيروئيدية و هي شبه حصرية على أحاديات الفلقة مثل:

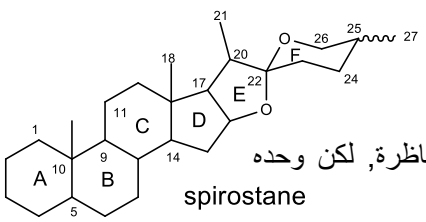
Dioscoreaceae - Alliaceae - Agavaceae

- سابونينات ثلاثية التربين: الأغليكون ذي بنية ثلاثية التربين ,هي الأكثر عددا و عمليا غير موجودة عند عاريات البذور ,توجد بشكل خاص عند مغلفات البذور ثنائية الفلقة:

- Caryophyllaceae- Primulaceae - Rosaceae - Sapindaceae - Araliaceae Ranunculaceae

- يضاف إليها مجموعة ثالثة تدعى الأمينات الستيروئيدية لكن البعض يصنفها مع زمرة القلويدات.

1. **سابونينات ستيروئيدية :** هيكل مكون من 27 ذرة كربون مكونة من 6 حلقات, الحلقة E فورانية و الحلقة F بيرانية.

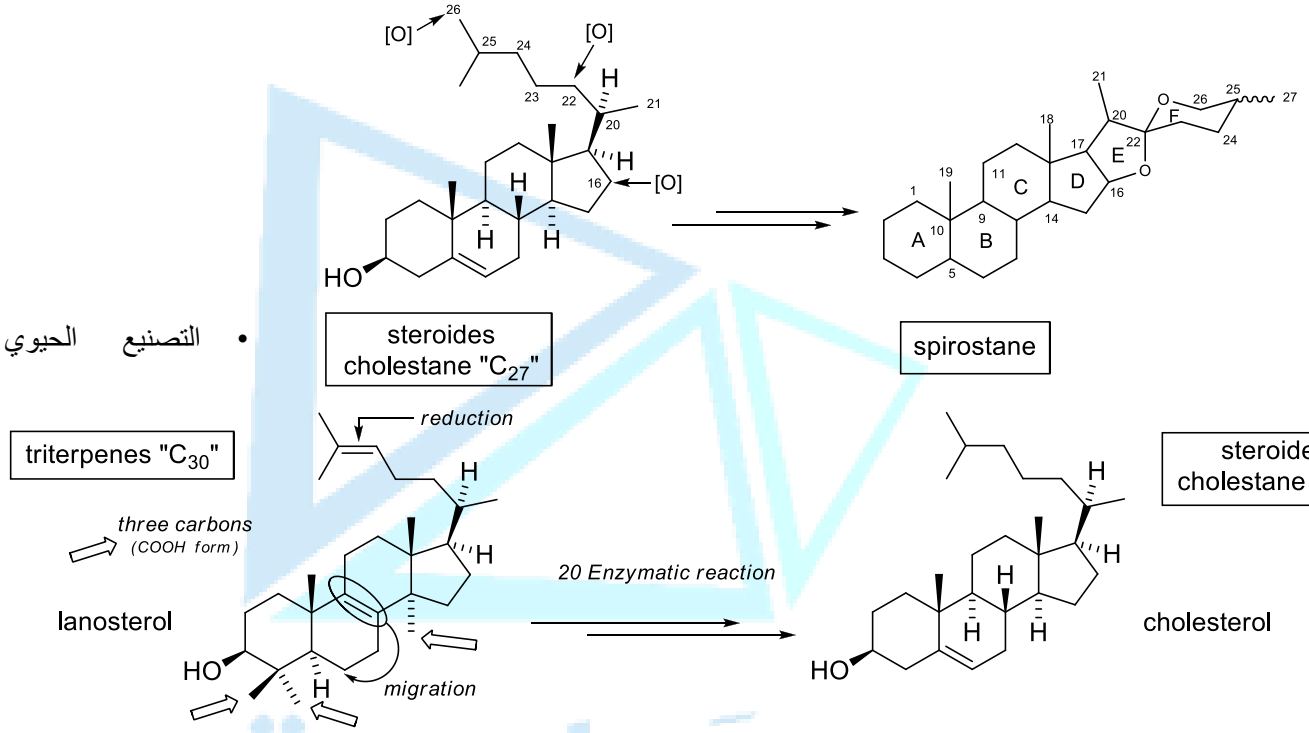


spirostane

- الاختلافات البنيوية بين سابونين و آخر محدودة :
- النواة السداسية الحلقات تحمل العديد من ذرات الكربون اللامتناظرة, لكن وحده الكربون في C-25 يختلف من بنية لأخرى

- الرابطة المضاعفة بين 5 و 6 توجد في بعض المركبات
- الهيدروكسيل المحمول على C-3 (ثابت), لكن قد يوجد مجموعات هيدروكسيل على ذرات كربون أخرى

التصنيع الحيوي : تشتق من نواة الكوليستان بعد أكسدة المواقع C-16, C-22 , C-26



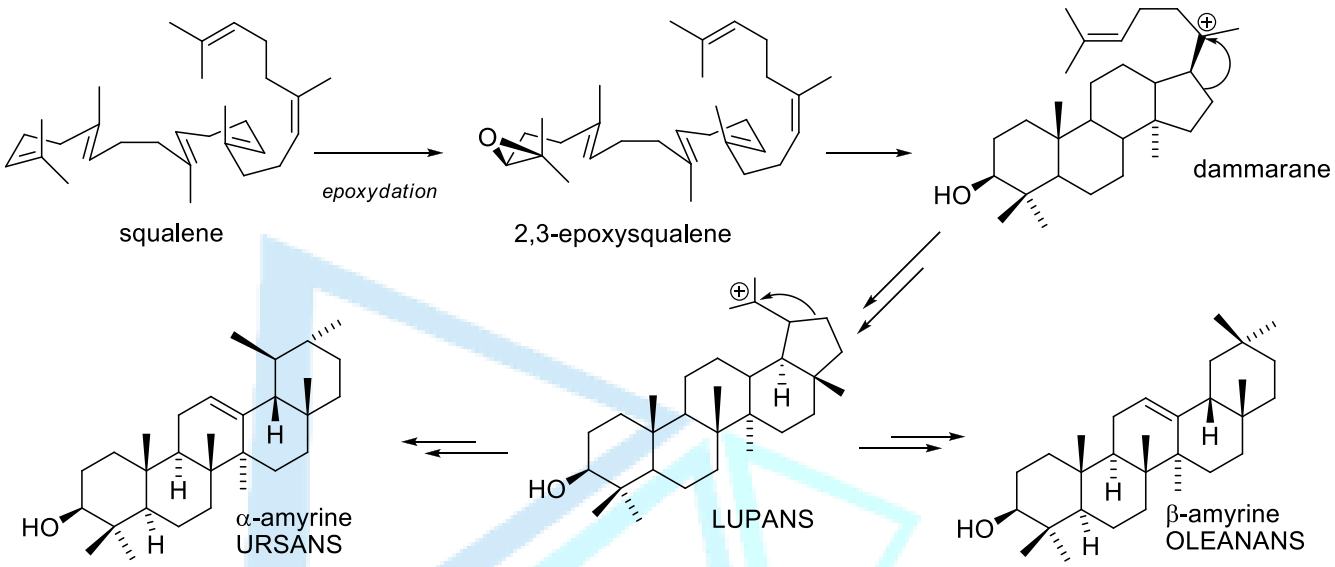
- التصنيع الحيوي لنواة الكوليستان

2. سابونينات ثلاثية التربين:

- تنشأ من حلقة السكوالين الذي ينتج عنه بنية رباعية الحلقات تدعى Dammarane
- الجزيئات الحاوية على هذه البنية رباعية الحلقات لها توزع محدود, توجد في نبات الجينسنغ بشكل غليكوزيدات.
- جزيئة الدماران تعتبر كوسيط للتصنيع الحيوي لهيكل خماسي الحلقات.

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- تعتبر نواة الأوليناان oleanane, الاورسان ursane و اللوبان Lupane أكثر الهياكل مصادفة و



التي تشكل القسم اللاسكري من الصابونينات ثلاثية التربين

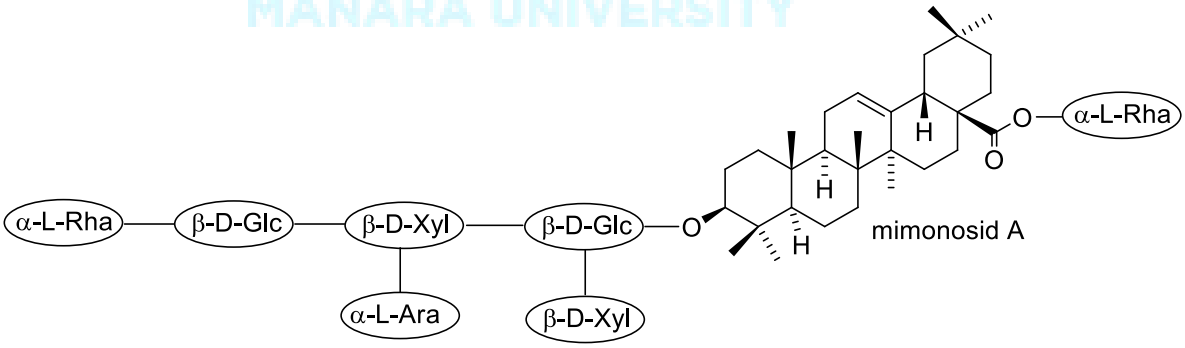
- أكثر من 50 % من الصابونينات المعروفة مشتقة من نواة الأوليناان

❖ **بنية القسم السكري :** السكاكر المكونة للسلسة السكرية هي سكاكر شائعة مثل :

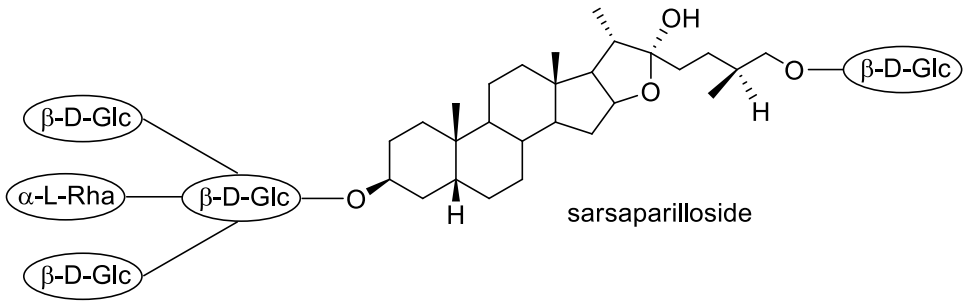
L-Rhamnose, L-Arabinose, D-Glucose, D-Galactose

بشكل عام القسم السكري مكون من سلسلة أو من سلسلتين سكريتين, السلسلة السكرية قد تكون خطية أو متشعبة و السكر قد يرتبط بالأغليكون برباط من نمط إيتر أو من نمط أستر.

- عندما تحتوي الجزيئة على سلسلة واحدة فإن الارتباط يتم عبرالهيدروكسيل الموجود على الكربون رقم 3
- عندما تحتوي الجزيئة على سلسلتين سكريتين فإن الارتباط يتم مع مجموعة الكربوكسيل المحمولة على ذرة الكربون رقم 28 (حالة الصابونينات ثلاثية التربين) ,ويكون الارتباط مع مجموعة الهيدروكسيل المحمولة على الكربون رقم 26 في الصابونينات الستيروئيدية



MANARA UNIVERSITY



sarsaparilloside

III. الاستخلاص

- يستخلص مسحوق العقار بمحلول لا قطبي مثل الهكسان أو إيتر البترول للتخلص من المواد الدسمة ثم يجفف
- تستخلص البقية الجافة بالميتانول أو الإيتانول أو مزيج ماء- كحول.
- تركز الخلاصة عن طريق تبخير الكحول للحصول على البقية المائية.
- تستخلص البقية المائية بالكلوروفورم لنزع المواد قليلة القطبية.
- تستخلص البقية المائية بالبوتانول النظامي (الذي يذيب الصابونينات) لعدة مرات ثم ترسب السابونينات من المحل السابق بإضافة الإيتر الإيتيلي

IV. الكشف عن الصابونينات

- قياس القدرة الحالة للدم : بشكل عام نقوم بقياس تغير الامتصاص للسائل الطافي لمعلق الدم بعد مزجه بصابونين أو بنبات حاوي على صابونين .
- قرينة الرغوة : تعبر عن درجة التمديد لمنقوع النبات الذي يعطي في شروط معينة رغوة ثابتة ,يحضر المنقوع بوضع 1 غ نبات في 100 مل ماء يغلى لمدة 30 دقيقة
- التفاعلات الملونة : غير نوعية و تستعمل للكشف على الطبقة الرقيقة :

- بلاماء حمض الخل + حمض الكبريت (تفاعل ليبرمان) : مع الصابونينات ثلاثية التربين يعطي لون زهري إلى أحمر مع الصابونينات الستيروئيدية يعطي لون أزرق-أخضر
- مع الفانيلين, ألدهيد اليانسون وألدهيدات عطرية اخرى في وسط من حمض معدني قوي (حمض الكبريت) تتشكل مركبات ملونة بشدة تنتج من تفاعلات الألدهيدات مع الأغليكون منزوع الماء.

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

V. الخصائص البيولوجية و الفارماكولوجية

- خصائص حالة للدم عائدة لتفاعل الصابونينات مع ستيرولات الجدران الخلوية حيث تزيد النفوذية الغشائية وحركة الشوارد مما يؤدي لانفجار هذه الجدران ,لكنها ذات سمية ضعيفة على ذوات الدم الحار.

- الصابونينات تؤمن وسيلة للحماية و الدفاع عند النباتات الحاوية عليها من الاصابة الفطرية.

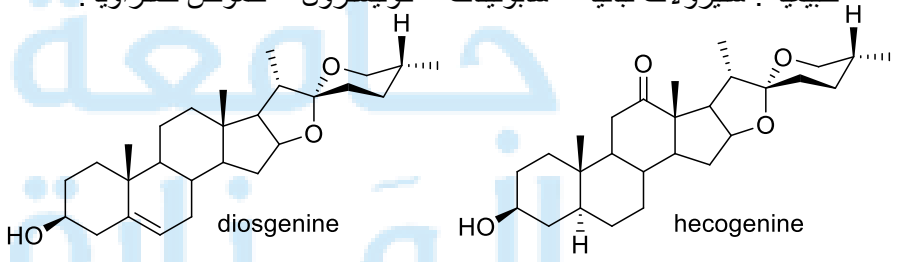
- تملك الصابونينات العديد من الخصائص الفارماكولوجية التي تتنوع من نبات لآخر والتي سنقوم بدراستها لاحقا.

VI. مواد أولية للاصطناع النصفي للستيروئيدات

- في البداية استخلصت الهرمونات العلاجية من الأعضاء الحيوانية (مبايض)أو حتى من البول لكن الكميات كانت ضعيفة و عملية الاستخلاص معقدة ومكلفة.

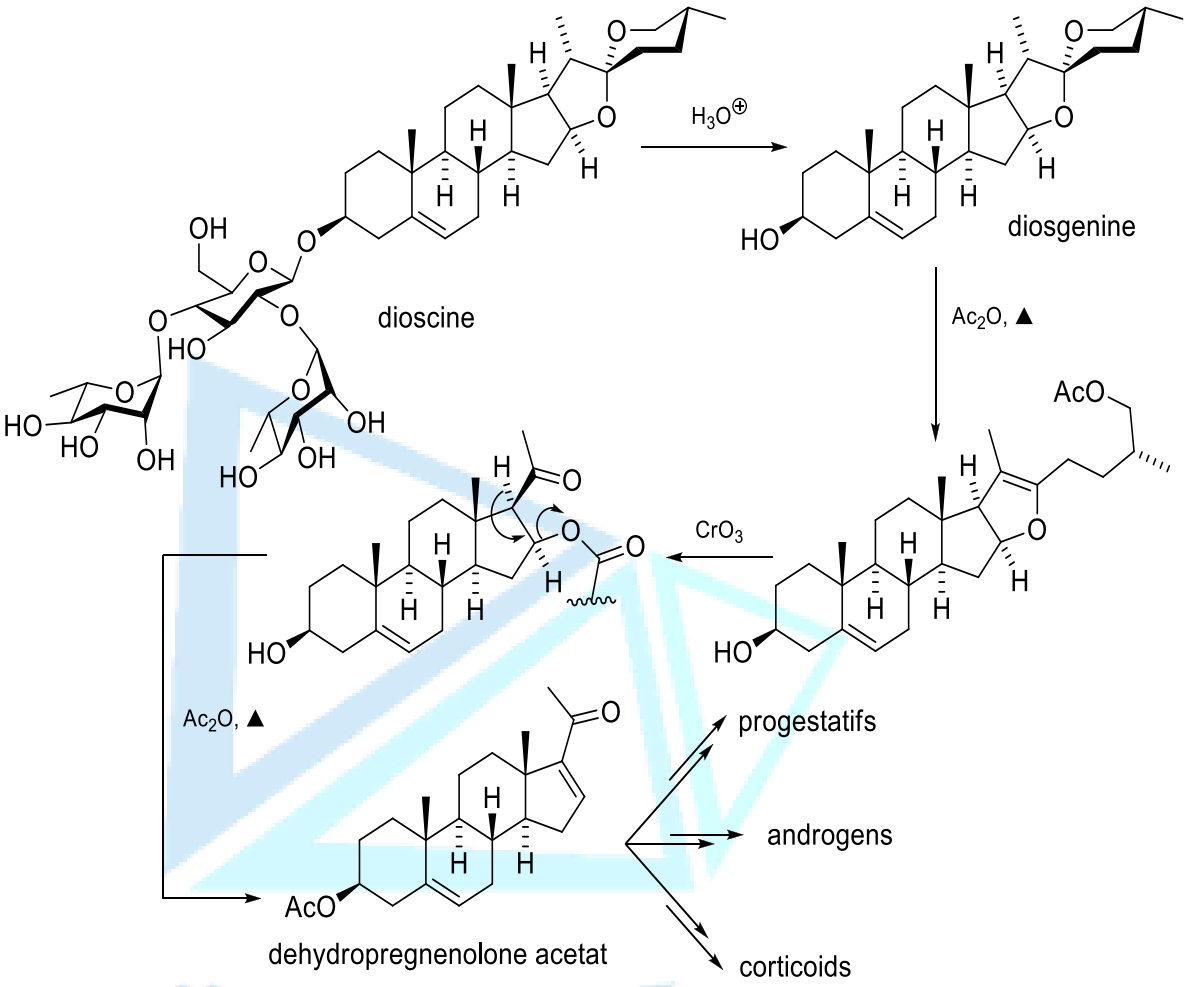
- بعدئذ ظهرت الحموض الصفراوية كبدائل جيدة ,لكن منذ العام 1939 و في جامعة واقعة في ولاية بنسلفانيا لوحظ وجود كمية مهمة من الديوسجينين في نوع من أنواع البطاطا الحلوة المكسيكية و الذي استعمل بعدئذ كمادة أولية للاصطناع النصفي للستيروئيدات.

- الآن الغالبية العظمى من الستيروئيدات المنتجة صناعيا (مانعات الحمل – مضادات الإلتهاب – أندروجينات – بروجيسترونات – إيستروجينات) يحصل عليها بالتصنيع النصفي ابتداء من مركبات طبيعية : ستيرولات نباتية – سابونينات – كوليسترول – حموض صفراوية.



- إذا الصابونينات هي من أوائل الجزيئات المستخدمة لصناعة الستيروئيدات مثل الديوسجينين – الهيكوجينين – سميلاجينين.

MANARA UNIVERSITY



❖ **أهم مصادر الديوسجينين**

البطاطا الحلوة *Dioscoria spp.* من الفصيلة Dioscoriaceae

- أنواع مكسيكية : *D. composita, D. mexicana*
- أنواع هندية : *D.deltoidea*
- أنواع صينية : *D. zingiberensis*

استخلاص الديوسجينين :

- يوجد في النبات بشكل غليكوزيدي و الذي يسمى Dioscine

dioscine = diosgenine + 2X rhamnose + 1X D-glucose

- في البداية تتم المعالجة بحمض معدني من أجل حلمهة الغليكوزيدات متبوعة بعملية ترشيح.

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- القسم الغير منحل يتم تعديل حموضته ثم يغسل و يعالج بمحل لا قطبي (إيتر البترول – تلوين) لاستخلاص الديوسجينين.
- هناك طريقة أخرى و التي تتضمن حلمهة حامضية متبوعة بتخمير لمدة 48-72 ساعة للدرنات الطازجة متبوعة بعملية تجفيف ثم استخلاص بمحل عضوي.

❖ **أهم مصادر الهيكوجينين**

1. الاغاف (السيزال) من الفصيلة : Agavaceae

- الأنواع الأمريكية: *Agave sisalana Perrine* أو *A. fourcroydes Lemaire*
- الأنواع المكسيكية : *Agave rigida*

يزرع هذا النبات بشكل رئيسي في أفريقيا من أجل الحصول على أليافه المسماة سيزال

استخلاص الهيكوجينين من الأغاف

- يخضع عصير الأوراق لعملية تخمر طويلة متبوعة بمعالجة تحت الضغط و التي تساعد على الحلمهة لفصل جسم الأغليكون عن القسم السكري. الأقسام الغير منحلة ترشح و تجفف, البقية الجافة تحتوي على هيكوجينين 12% و اغليكونات أخرى.

يبدو أن الهيكوجينين لم يعد يملك أهمية اقتصادية في البلاد الغربية.

2. مصادر محتملة (كامنة) للديوسجينين

- بعض ثمار الفصيلة القرنية Fabaceae و خصوصا ثمار نبات الحلبة *Trigonella fonume groecum*والتي تتميز فضلا عن الكمية المعتبرة من السابونينات الستيروئيدية بحلقة زراعية قصيرة .

كما تحتوي على مركبات أخرى (بروتينات – ليبيدات)والتي يمكن أيضا الاستفادة منها على شرط أن لا تكون عملية استخلاص الصابونينات غير مخربة لهذه المكونات.

VII. أهم النباتات الحاوية على صابونينات

نباتات حاوية على صابونينات ذات تأثير مضاد للإلتهاب - نباتات حاوية على صابونينات مستعملة في معالجة السعال - نباتات حاوية على صابونينات مولدة للتأقلم - نباتات حاوية على صابونينات ذات قدرة منظفة

1. نباتات حاوية على صابونينات بتأثير مضاد للإلتهاب

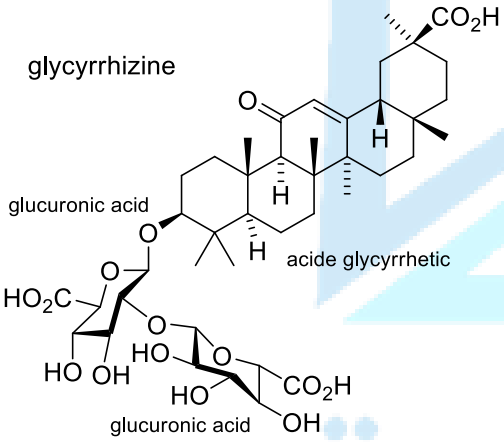
1.1. عرق السوس *Glycyrrhiza* spp ,من الفصيلة Fabaceae ,الجذور و السوق المنطمرة (رئد)

الأنواع الدستورية الواردة في دستور الأدوية الأوروبي : *G. glabra, G. inflata, G. uralenis*

الوصف النباتي : شجيرة صغيرة منتشرة في أوروبا ,حوض المتوسط و جنوب غرب آسيا. الجذر و الرئد لهما رائحة و طعم وصفية, المقطع ذي لون أصفر. تنتج حصرا بالزراعة (تركيا, الصين ..).

التركيب الكيميائي:

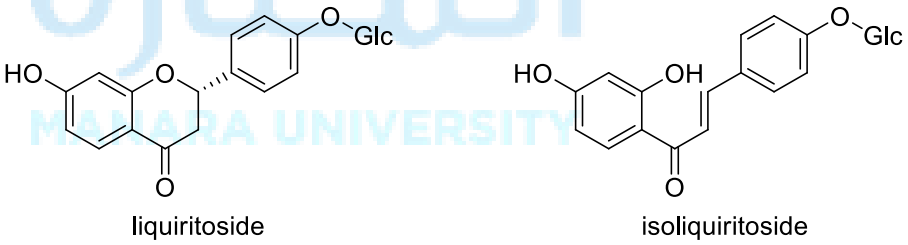
- سابونينات : بشكل أعظمي الغليسيريزين glycyrrhizine 3- 5 %.
- نشاء ,سكاروز و مركبات عطرية طيارة.
- السابونينات ممثلة بحض الغليسيريزينيك Glycyrrhizinic acid أو غليسيريزين Glycyrrhizine 3-5% , قد يصل المحتوى حسب المنشأ إلى 12-14 %.



هذه الجزيئة تعطي بالحلمهة جزيئين من حمض D-glucuronic + اغليكون هو عبارة عن حمض غليسيريتيك Glycyrrhetic, هذا الأخير يحمل هيكل أولينان Oleanane حاوي على مجموعة كيتون مترافقة مع رابطة مضاعفة في 12-13 و مجموعة كاربوكسيل في الموضع 20

- فلافونوئيدات (0.6 - 2 %) و إيزوفلافونوئيدات (العديد منها) و من أهمها

- ليكويريتوزيد Liquiritoside = D-Glucose+ ليكويريتيجينين Liquiritigenine
- شالكونات : إيزوليكويريتين isoliquiritoside = إيزوليكويريتيجينين + Glucose



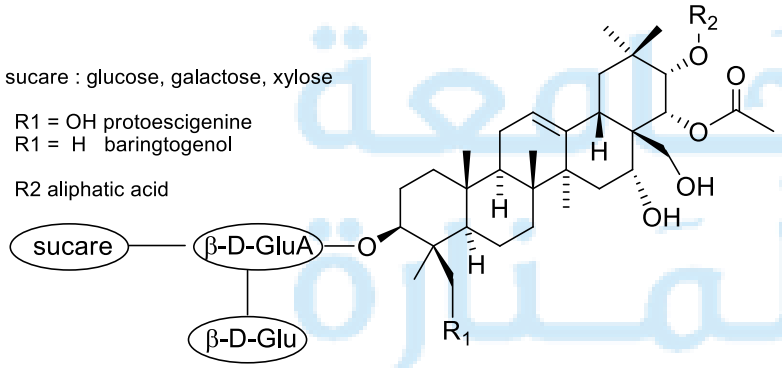
الاستعمال

- مستخدم تقليديا في معالجة السعال
- له فعالية مضادة للقرحة المعدية ,الآلية غير معروفة بشكل جيد.

- خصائص مضادة للإلتهاب عن طريق زيادة فعالية الكورتيكوئيدات الداخلية.
- القدرة المحلية للغليسيريزين تفوق القدرة المحلية للسكروز ب 50 مرة.
- حمض الغليسيريتيك يستعمل موضعيا بسبب خصائصه المضادة المضادة للإلتهاب حيث يدخل في تركيب الكريمات الجلدية (عناية جلدية – كريمات شمسية) و المستحضرات المستخدمة لمعالجة الالتهابات الفموية.
- يستعمل في صناعة التبغ لغناه بالألياف حيث يساعد على استمرار اشتعال السيجارة.
- يستخدم في صناعة المشروبات المنعشة
- الافراط في تناول عرق السوس و الأشكال المشتقة منه يؤدي إلى:
  - وذمة ,ارتفاع ضغط ,نقص في شوارد الكالسيوم واضطراب النظم القلبي.
  - هذه الآثار عائدة للفعالية حمض glycyrrhetic الشبيهة بالكورتيكوئيدات المعدنية.

1.2. كستناء الهند *Aesculus hippocastanum* من فصيلة كستناء الهند Hippocastanum -

القسم الستعمل : البذور



التركيب الكيميائي : بشكل رئيسي يحتوي على صابونينات متعددة, إجمالي الصابونينات يدعى Aescine وهو عبارة عن مزيج صابونينات مشتقة من جزيئتي أغليكون من نمط ثلاثي تربين تسميان : Proto-aescigenine و baringtogenol , تتميز كل من هاتين الجزيئتين باحتوائها على مجموعة أستر مع حموض أليفاتية منخفضة الكتلة مثل حمض الأنجيليك.

كما تحتوي بذور كستناء الهند على فلافونوئيدات, كومارينات ومواد عفصية.

- خلاصة بذور كستناء الهند تملك خواص مضادة للالتهاب والوذمة ,هذه الخصائص مثبتة سريرا.
- الإسين له خواص مضادة للالتهاب عائدة لقدرته على تثبيط الأنزيمات الحالة (هيالورونيداز – إيلاستاز) , كما أن له تأثير مقلد للهرمونات القشرية.

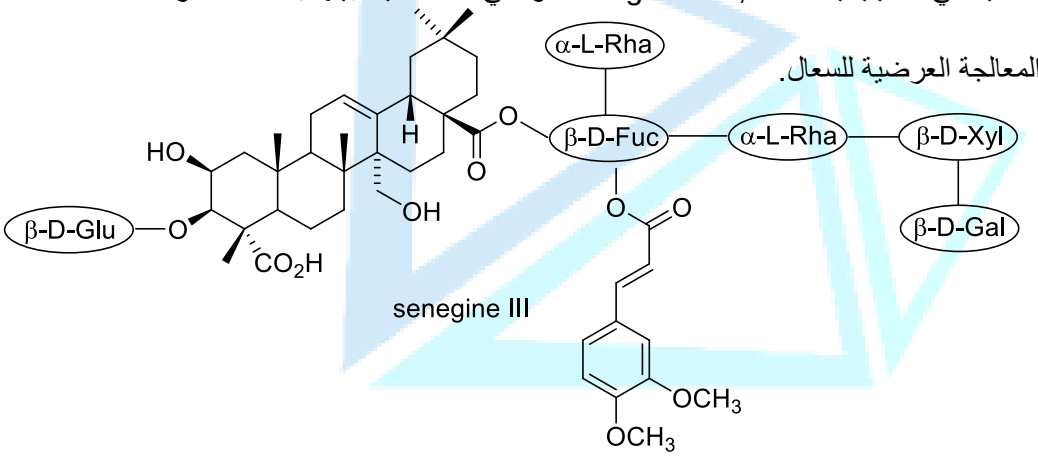
MANARA UNIVERSITY

- كما أن بعض الباحثين وجدوا أن فعالية الإسين تعود لتداخله مع البروستغلاندينات.
- تستخدم لمعالجة أعراض القصور الوريدي المزمن (أرجل ثقيلة – بواسير).

2. نباتات حاوية على سابونينات مستعملة في معالجة السعال

1.2. مستدرة فرجينيا , الجذور

- التركيب : ليبيدات – ساليسيلات الميتيل – حموض فينولية – عديدات سكاريد
- سابونينات 5-10% بشكل غليكوزيدات, الأغليكون يدعى البريزينجينين presenegenine . المكونات الأساسية هي السينيجينات senegines II , III و التي تختلف فيما بينها بعدد السكاكر .
- تستعمل في المعالجة العرضية للسعال.

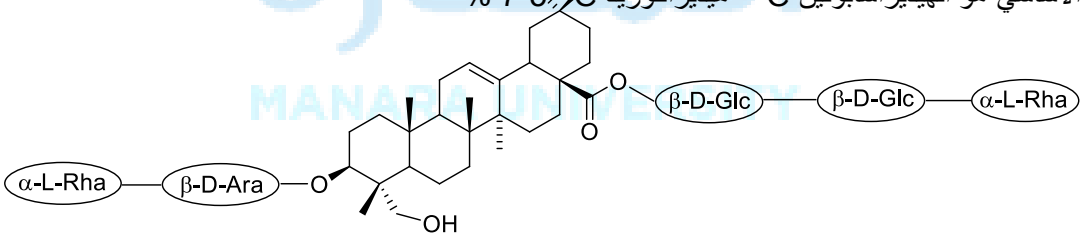


2.2. اللبلاب المتسلق *Hedera helix* من الفصيلة Araliaceae

القسم المستعمل : الأوراق المقطوفة في الربيع + الخشب

<u>التركيب</u> : ستيرولات – استرات لحموض عضوية – فلافونوئيدات (Rutoside) –سابونينات 5-8 % تدعى الهيديراسابونينات الاغليكون فيها مشتق من حمض الاوليانوليك Oleanolic و الذي يرتبط مع سلسلتين سكريتين.

المركب الأساسي هو الهيديراسابونين C = هيديراكوزيد C 5-7 %



hederacoside C

α-hederine

hederagenine

التاثير و الاستعمال : خلاصة الخشب لها تأثير مقشع و مضاد للتشنج القصبي حيث تستعمل داخليا في المعالجة العرضية للسعال ,كما تعطى في أثناء معالجة الانتانات القصبية الحادة الحميدة.

الأوراق: استعمال خارجي كمرافق للأنظمة المنحفة وكمعالجة معتمدة للإصابات الجلدية حيث يدخل في تركيب العديد من المستحضرات التجميلية : كريمات ,غسولات ,شامبو ,كريمات للتنحيف.

زهرة الربيع المرجية *Primulia veris = P. officinalis = P. elatior* من الفصيلة الربيعية Primulaceae

القسم المستعمل : الجذور و الجذامير. تسمى CowLipsلأن أوراقها خشنة الملمس ومثنية الحواف بشكل شفاه.

التركيب : تحتوي بشكل رئيسي على فلافونوئيدات بشكل غليكوزيدات للكيرسيتول Quercetol و الكايمبفيرول Kaempferol– كاروتينوئيدات ,بالإضافة للسابونينات 2 % المشتقة من نواة الأولينان ,تكون على شكل غليكوزيدات لحمض primulic acid A

الاستعمال : مقشع في معالجة السعال , في حالة الانتانات الجلدية ,كغسول فموي.

3. النباتات الحاوية على سابونينات مولدة للتأقلم

الجينسنغ *Panax ginseng* من الفصيلة Araliaceae أنواع الجينسنغ تأتي من الطب الآسيوي

كلمة panax آتية من pan (كل) + akos (مرض) = panakeia (دواء لكل مرض)= panax

العقار عبارة عن الجذر الجاف الكامل أو المقطع, نميز الجينسنغ الأبيض الخاضع (للمعالجة بالبخار ثم التجفيف) أو الجينسنغ الأحمر

العقار الأصلي هو النبات البري الكوري (shanshen) و الذي أصبح نادرا جدا ليحل محله الجينسنغ المزروع ,لكن هذا الجينسنغ لم يعد الجينسنغ الوحيد المستعمل حيث نميز أنواع أخرى :

- الجينسنغ ذي الخمس ورقات *P. quinquefolius* يزرع في أمريكيا الشمالية
- أنواع الجينسغ الياباني مثل *P. pseudoginseng*.بعض عينات جذور الجينسنغ لها شكل بشري لذلك فهي المفضلة و الأغلى ثمنا

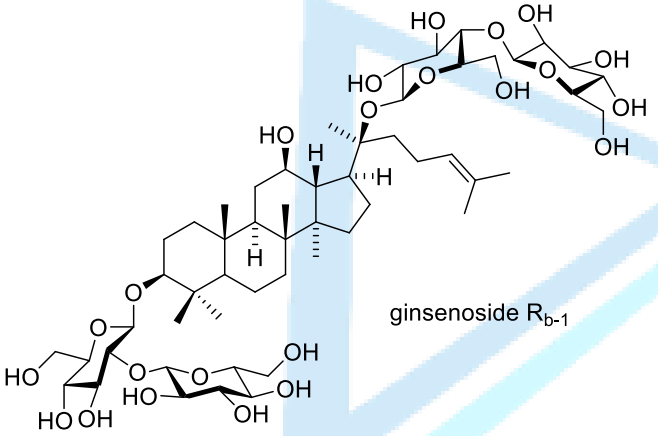
التركيب : تم تشخيص العديد من المركبات : عديدات السكاريد – غليكوبروتينات – فيتامينات – ستيرولات – حموض امينية – ببتيدات – زيت عطري – مركبات أستيلينية مثل panaxytriol و panaxynol .

يحوي عدد كبير من السابونينات (30) في الأغلبية العظمى (ما عدا مركب واحد) تكون عبارة عن غليكوزيدات لأغليكون رباعي الحلقات من سلسلة داماران Dammaran , إذا القسم اللاسكري عبارة عن رباعي الحلقات و مشتق من نواة الداماران حيث نميز :

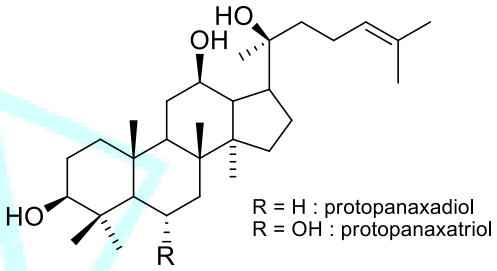
-مجموعة حاوية على مجموعات هيدروكسيل في 3, 12 , 20 تدعى protopanaxadiol

-مجموعة حاوية على مجموعات هيدروكسيل في 3,6, 12 , 20 تدعى protopanaxatriol

الاختلاف بين السابونينات (و التي تدعى ginsennosides) تكمن في طبيعة السلسلتين السكريتين في C3 و C20 أو في C6 و C20



ginsenoside R_{b-1}



ملاحظة : إن حلمهة السابونوزيدات : الآنفة الذكر تؤدي لتشكل الباناكساديول و الباناكساتريول حيث ان تحرير وظيفة الكحول الثالثية يؤدي لتشكل حلقة هيدروبيران.

التأثير و الاستعمال : يجب القول أولا انه يوجد الكثير من المنشورات و الدراسات حول فعالية الجينسنغ ,من الملاحظ التفاوت في نوعية هذه الدراسات و في قيمتها العلمية ,من أهم نواحي الفعالية التي تمت دراستها بكثرة نذكر:

الفعالية الجسدية و العقلية – السكري - انتانات الطرق التنفسية العليا - الأخطار القلبية الوعائية

4. النباتات الحاوية على صابونينات ذات قدرة منظفة

1.4. خشب بنما = قشر الكلاجة *Quillaja saponaria* من الفصيلة Rosaceae ,قشور الجذوع

القدرة المولدة للرغوة عائدة لمحتواه من السابونينات 9-10 % ,والتي هي عبارة عن مزيج معقد جدا من السابونينات ثلاثية التربين ,حيث أن الأغليكون هو عبارة عن Oleanene متعدد الوظائف و الذي يدعى حمض الكيلاييك quillayic acid.

الخواص : خافض للكولسترول ,حيث يشكل معقدات مع الكولسترول مما يمنع امتصاصه المعوي. كما أنه تم اختبار هذه السابونينات من حيث قدرتها على تحفيز الاختراق عبر الأغشية المخاطية للببتيدات الدوائية وغيرها من الخصائص.

الاستعمال : موضعيا كمطري و مضاد للحكة في حالات الانتانات الجلدية. بفضل خصائصه المولدة للرغوة و المنظفة و المستحلبة فإنه يستعمل في صناعة الشامبو و منتجات معالجة الشعر و المنتجات التجميلية الأخرى (غسول للجسم ,مزيل للمكياج ,ماسك)

2.4. سابوناريا *Saponaria officinalis* من الفصيلة Caryophyllaceae ,الأجزاء الهوائية – الجذور و الجذامير

يحوي العديد من السابونينات مثل الغليكوزيدات ثنائية السلسلة السكرية لحمض الكيلاييك (سابوناريوزيدات saponariosides A,B) و حمض الجيبسوجينيك gypsogenic acid saponariosides C, I, L, M)) .

الاستعمال : خصائص ملينة ,يستعمل في ألمانيا في حالات انتانات الطرق التنفسية العليا

2.5. العشبة المغربية, السارسابيلا *Smilax aristolochiaefolia* Smilacaceae, Liliaceae, الجذور.

التركيب:

الستيرولات النباتية : sarsasapogenin, smilagenin, sitosterol, stigmasterol, pollinastanol

سابونينات ستيروئيدية:sarsasaponin, smilasaponin, sarsaparilloside

الاستعمال:

- بشكل خاص خارجيا لمعالجة الصداف ومشاكل جلدية أخرى
- التهاب المفاصل الرثياني
- استخدم كمدر
- استعمل قديما لمعالجة الجذام ومرض الزهري.
- أظهرت العديد من الأبحاث تأثير إيجابي على النظام المناعي كما وجد له تأثير واقي للكبد.

MANARA UNIVERSITY

الغليكوزيدات المقوية للقلب

Cardioactive glycosides

Heterosides cardiotoniques

مقدمة

هي غليكوزيدات ستيرولية لها فعل مقوي للقلب واضح, موجودة في بعض الفصائل النباتية, تتألف من جزء لا سكري فعال و جزء سكري غير فعال و لكنه يزيد من فعالية الجزء اللاسكري بزيادة انحلاليته في الماء.

تشكل أدوية مهمة لعلاج القصور القلبي الطويل الأمد حيث يبقى الديوجوكسين مع بعض مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين والسبيرولاكتون وبعض حاصرات بيتا الأدوية المرجعية لعلاج القصور القلبي المزمن.

الفعالية المقوية للقلب معروفة منذ القرن 16, بينما عرفت خصائص الديجيتال في أواخر القرن 18. عدم المعرفة بالخصائص الكامنة العلاجية لهذه النباتات لم تمنع ان الكثير من هذه النباتات كانت معروفة ومستعملة بسبب سميتها القلبية فقد استعملت بعض نباتات الفصيلة الدفلية (بذور الستوفانتوس) منذ القديم كسموم للسهام.

للنباتات الحاوية على غليكوزيدات قلبية توزع محدود على بضع العشرات من الأجناس المتوزعة على 15 فصيلة نباتية :

- Fabaceae - Celastraceae - Brassicaceae - Apocyanaceae - Asclepiaceae - Liliaceae - Tiliaceae - Plantaginaceae - Ranunculaceae - Iridaceae Scrophulariaceae

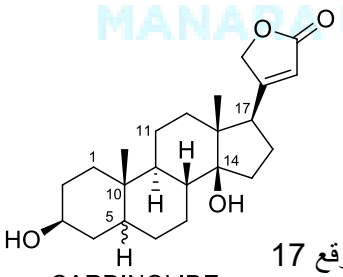
I. البنية :

تتميز بكونها متجانسة , الأغليكون ذي بنية ستيروئيدية من نمط : كاردينوليد 23 ذرة كربون أو من نمط بوفادينوليد 24 أما القسم السكري فهو مكون على الأغلب من بضع سكاكر .

❖ **بنية الأغليكون :**

1. **<u>الكاردينوليدات : تتميز ب</u>**

- حقلة لاكتونية خماسية غير مشبعة (حلقة بوتينوليد)
- جسم ستيروئيدي (سيكلوبنتانوفينانترين), حلقة لاكتونية الموقع 17
- هيدروكسيل في 14 – 3 - ميتيل في 10-13



CARDINOLIDE
digitoxigenine (H-5β)
uzarigenine (H-5α)

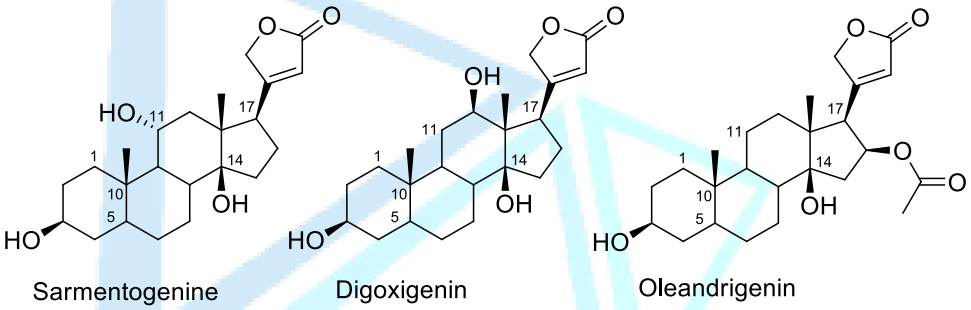
- 23 ذرة كربون

أمثلة عن الكاردينوليدات

السارمنتوجينين : هيدروكسيل في 11

الديجوكسي جينين : هيدروكسيل في 12

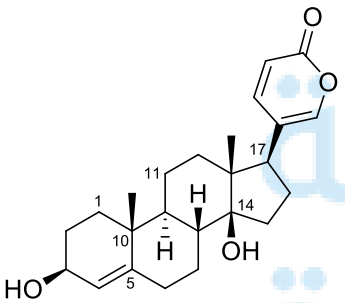
أوليأندري جينين : كربوكسيل في 16



2. **ا**

بوفادينوليدات : تتميز ب

- حلقة لاكتونية سداسية غير مشبعة
- رباط مضاعف في 4
- جسم ستيروئيدي (سيكلوبنتانوفينانترين), حلقة لاكتونية في الموقع 17
- هيدروكسيل في 14 – 3 - ميتيل في 10-13
- 24 ذرة كربون - مثال : السيلارينين



❖ **بنية القسم السكري :**

- سلسلة سكرية واحدة, ترتبط بالهيدروكسيل في الموقع 3
- سكاكر نوعية :

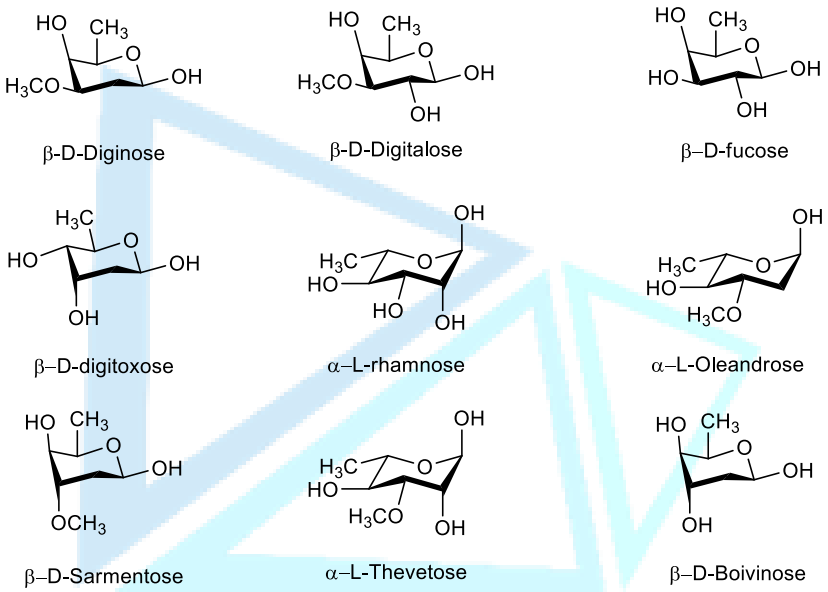
- سكاكر منقوصة الأوكسجين في 2 و 6 مثل : D-digitoxose – D- biovinose
- سكاكر منقوصة الأوكسجين في 2 و 6 مع جذر ميتوكسي في الموقع 3 مثل :

D-diginose , D-sarmentose, L-oleandrose

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- سكاكر منقوصة الأوكسجين في 6 L-rhamnose , D-fucose
- سكاكر منقوصة الأوكسجين في 6 مع جذر ميتوكسي في الموقع 3 مثل :D- , D-digitalose thevetose

- الغلوكوز (إن وجد) : في نهاية السلسلة



- ترتبط السلسلة السكرية بالموقع 3 , العدد من 1 (نادر) حتى 4
- الغليكوزيد الأولي يوجد في النبات الطازج
- الغليكوزيد الثانوي (يخسر غلوكوز)

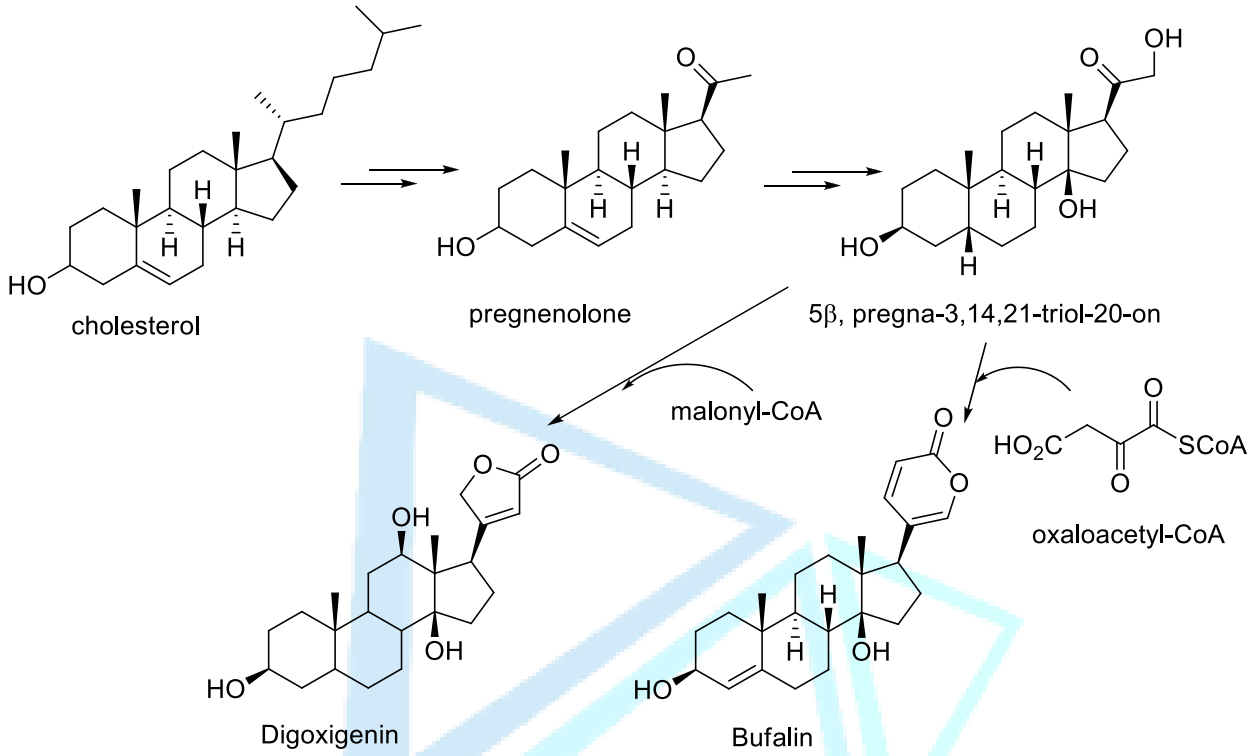
II. التصنيع الحيوي

النواة الأساسية تصنع ابتداء من نواة الكوليسترول (27 كربون) التي تخسر 6 ذرات كربون لتعطي البريغنينولون pregnenolone و الذي يتصف باحتوائه على : OH في 3 , رابط مضاعف في 5, سلسلة كيتونية في 17

MANARA UNIVERSITY

<u>في المرحلة الأولى</u> : - يدخل هيدروكسيل على pregnenolone في المواقع 21, 14

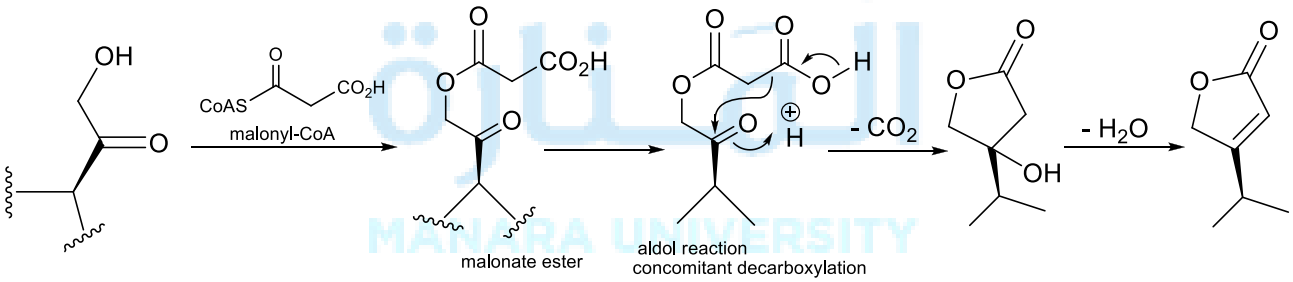
- ترجع الرابطة المضاعفة في 5 مما يؤدي لتشكل مركب 5□-pregna-3,14,21 triol-20-on



في المرحلة الثانية : - يضاف جذر المالونيل كوأنزيم في 20

- عملية حلقنة : تشكل لاكتون بين كاربوكسيل و هيدروكسيل ← حلقة لاكتونية خماسية غير مشبعة

- البوفادينوليدات : نفس المراحل السابقة , يستبدل المالونيل كوأنزيم بإستر الأوكزالو أسيتيل



III. الخصائص الفيزيوكيميائية

- ❖ منحلة في الماء و بشكل خفيف في الإيتانول والكلوروفورم , لكن الانحلالية تختلف من مركب لآخر.
- ❖ وجود حلقة لاكتونية يقلل من الثباتية وذلك بسبب قابليتها للإنفتاح في وسط قلوي.

❖ عند الكشف نستهدف كلا من : الحلقة اللاكتونية - الجسم الستيروئيدي - السلاسل السكرية

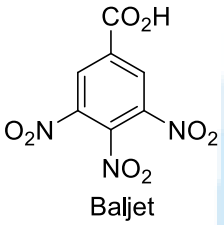
تحضير الخلاصة للقيام بالكشف : يستخلص مسحوق العقار بالإيتانول 50 % + خلات الرصاص ← غليان نصف ساعة و تبريد ← فصل الرشاحة (تبريد او تثفيل) ← استخلاص بالكلوروفورم (تطبق تفاعلات الكشف على المحلول الكلوروفورمي).

- تفاعلات لونية خاصة بالسكر (منقوص الأوكسجين 2,6)

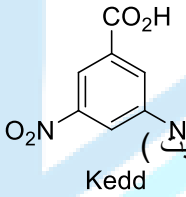
- تفاعل الكزانتدرول (Pesez) : إضافة الكزانتدرول على محلول الغليكوزيد في حمض الخل المركز ثم التسخين على حمام مائي حتى الحصول على اللون الأحمر في حال كان التفاعل إيجابيا.

- تفاعل كيلر-كيلياني KELLER-KILIANI

- تفاعلات خاصة بالقسم اللاسكري



Baljet



Kedd

- تفاعلات متعلقة بوجود حلقة البوتينوليد (كيد و بالجيت)
- الكشف عن الجسم الستيروئيدي (غير نوعية)

- تفاعلات التألق : تعطي الغليكوزيدات القلبية في وسط حمضي مشتقات متألقة منزوعة الماء في 14-15 أو 14-15 و 16-17 (يعود التألق إلى تشكل روابط مضاعفة متناوبة) تطبق هذه التفاعلات على ال TLC

- من هذه التفاعلات نذكر تفاعل JENSEN حيث ترذ صفيحة الكروماتوغرافيا الحاوية على غليكوزيد قلبي بحمض الخل ثلاثي الكلور في وسط من الإيتانول و إذا أضيف الكلورامينT فإن التألق يحدث بألوان مختلفة مما يسهل معرفة نوع الغليكوزيد (وصفي)

IV. المعايرة

التركيب المعقد للنباتات الحاوية على الغليكوزيدات القلبية والمحتوى الضعيف من هذه المركبات يجعل من عملية المعايرة أمر صعب , تصف دساتير الأدوية في أغلب الأحيان طرق لمعايرة الأغليكون تكون هذه المعايرات لونية في أغلب الأحيان (تفاعلات لونية لوظيفة اللاكتون) مثل تفاعلات كيد – بالجيت

و لتحضير محلول المعايرة نقوم بالآتي :

MANARA UNIVERSITY

- معالجة العقار بمحلول لخلات الرصاص
- إماهة حامضية في وسط من HCl لفصل الأغليكون
- استخلاص بالكلوروفورم ثم تبخير الكلوروفورم
- تحل البقية الجافة بالإيتانول ثم يضاف حمض 3 -5 دي نتروبنزوئيك
- يقاس الامتصاص على طول موجة 540 نم و يحضر في نفس الوقت شاهد باستخدام غليكوزيد نقي يعالج بنفس الطريقة.

V. التأثير العلاجي : فعالية قلبية على عدة مستويات :

قوة و سرعة التقلصات القلبية – تنظيم سرعة النظم – تأثير سلبي على الناقلية وبالحصيلة زيادة نتاج القلب

VI. الاستعمال

- لا تستعمل النباتات بحالتها الطبيعية , كما أن الأشكال المحضرة من النباتات الحاوية عليها لم تعد مستعملة (عدم ثبات الفعالية)
- تستعمل الآن الغليكوزيدات النقية المستخلصة من النباتات

VII. النباتات المستعملة لاستخلاص الغليكوزيدات المقوية للقلب

1. أنواع الديجيتال *Digitalis spp.* من الفصيلة الخنازيرية Scrophulariaceae

- **الديجيتال الأرجواني *Digitalis purpurea*** الأوراق, يحتوي على كاردينوليدات (ديجيتوكسين)

الوصف النباتي : نبات معمر ينتشر في أوروبا يتميز بأوراقه المعلاقية البيضاوية يحوي على شمراخ زهري ينتهي بأزهار أرجوانية منقطة من الداخل, قد يصل ارتفاعه إلى المتر, يجمع العقار في العام الثاني من العمر.

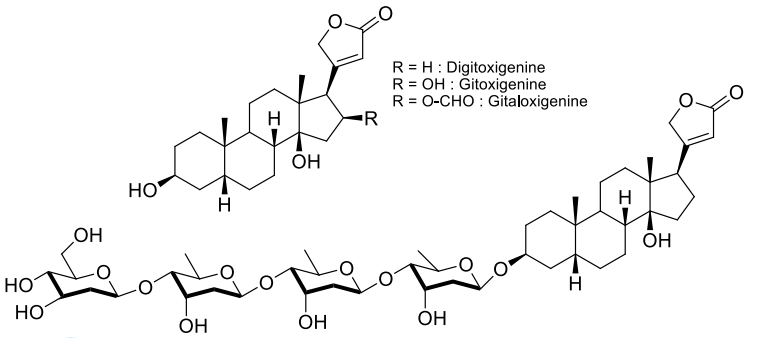
التركيب : فلافونوئيدات, أنتراكينونات, سابونينات, غليكوزيدات مقوية للقلب 0,1 – 0,4 % (30 مركب)

- غليكوزيدات أولية (نبات طازج) متمثلة بمجموعة البوربوريا غليكوزايدات purpurea glycosides والتي تتألف من

قسم لا سكري + 3 X D-digitoxose + X1 غلوكوز (نهائي)

- غليكوزيدات ثانوية (توجد في النبات الجاف- □-glucosidase) تتألف من قسم لا سكري + 3 X D-digitoxose

MANARA UNIVERSITY



Purpureaglycoside A

Digitoxine (= digitoxoside = digitalin)

تتوزع الكاردينوليدات الأولية في ثلاث مجموعات حسب بنية الأغليكون :

- المجموعة A: الأغليكون = ديجيتوكسي جينينDigitoxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = البوربوريا غليكوزيدPurpurea glycoside A A
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = الديجيتوكسين Digitoxine= ديجيتالين Digitaline
- المجموعة B: الأغليكون = جيتوكسي جينينgitoxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = البوربوريا غليكوزيد Purpurea glycoside B B
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = الجيتوكسين gitoxine
- المجموعة E: الأغليكون = جيتالوكسي جينينgitaloxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = البوربوريا غليكوزيد Purpurea glycoside E E
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = الجيتالوكسين gitaloxine

- **الديجيتال الصوفي *Digitalis lanata* الأوراق, كاردينوليدات (اللاناتوزيدات)**

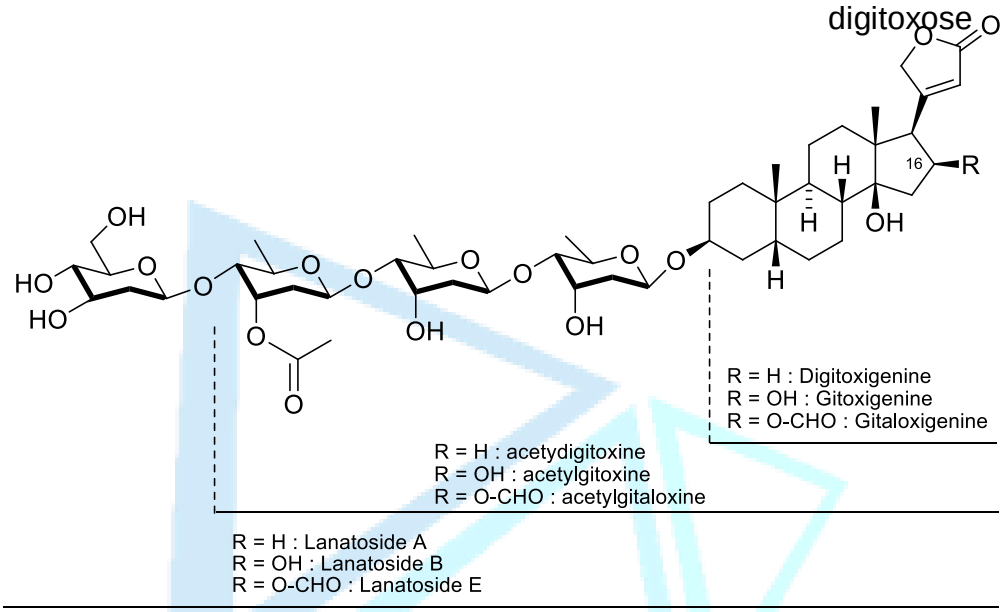
الوصف النباتي : نبات معمر أوراقه متطاولة , معلاقه أقصر من الديجيتال الأرجواني, أزهاره بلون أصفر ضارب للبرتقالي وتكون منقطة وموبرة بشدة.

التركيب : أنتراكينونات, سابونينات (تيجونوزيد) - غليكوزيدات مقوية للقلب حتى 1 % (60 مركب)

- غليكوزيدات أولية (نبات طازج) تدعى اللاناتوزيدات Lanatosides A – E تتألف من قسم لا سكري + D-digitoxose X 3 + غلوكوز X1 (نهائي)

جزيئة D-digitoxose الأقرب للغلوكوز تحوي مجموعة أستيل في الموقع 3

- غليكوزيدات ثانوية (توجد في النبات الجاف- glucosidase-□) تتألف من قسم لا سكري + 3 X D-

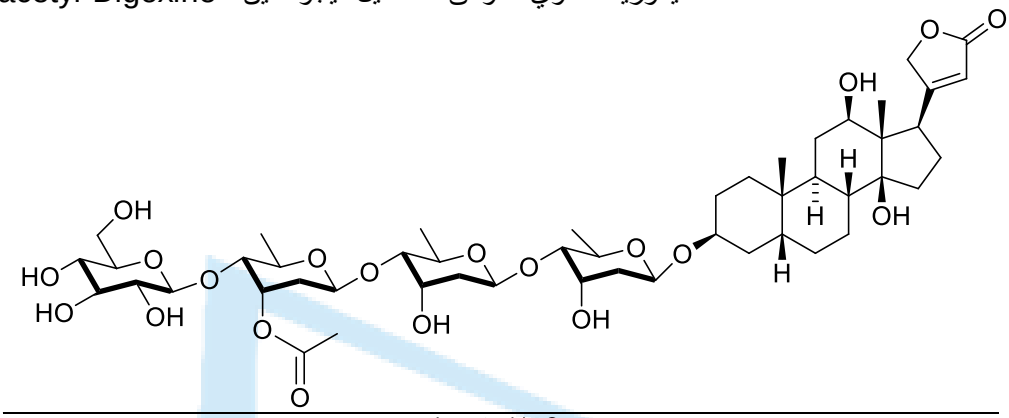


تتوزع الكاردينوليدات الأولية في ثلاث مجموعات حسب بنية الأغليكون :

- المجموعة A: الأغليكون = ديجيتوكسي جينينDigitoxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = اللاناتوزيدA lantanoside A
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = أستيل ديجيتوكسين acetyl-Digitoxine
- المجموعة B: الأغليكون = جيتوكسي جينينgitoxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = اللاناتوزيد B lanatoside B
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = أستيل جيتوكسين acetyl gitoxine
- المجموعة E: الأغليكون = جيتالوكسي جينين gitaloxigenine
  - الغليكوزيد الأولي = اللاناتوزيد E lanatoside E
  - الغليكوزيد الثانوي الموافق = أستيل الجيتالوكسين acetyl gitaloxine
- المجموعة C: المركب الأكثر أهمية يحتوي على جذر أستيل في الموضع 3 من سكر الديجيتوكسوز النهائي الأغليكون = ديجوكسي جينينDigoxigenine

MANARA UNIVERSITY

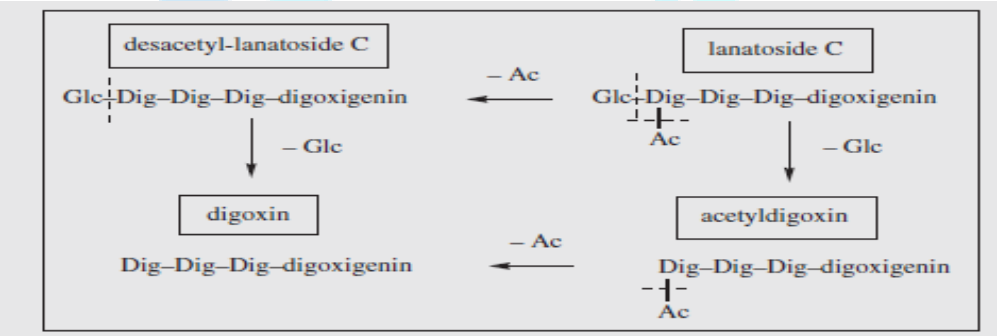
- الغليكوزيد الأولي = اللاناتوزيد C lanatoside C
- الغليكوزيد الثانوي الموافق = أستيل ديجوكسين acetyl-Digoxine



Lanatoside C

acetyldigoxine

- ابتداء من اللاناتوزيد C يتم الحصول على الديجوكسين و هذا يتم بطريقيتين : - نزع الأستيل ثم نزع الغلوكوز- نزع الغلوكوز ثم نزع الأستيل



<u>الجرعة</u>

- إن اختيار المقوي القلبي (فعل سريع – متوسط – بطيء) يكون بحسب نمط ومرحلة المشكلة القلبية, الحالة الكلوية والتوازن الشاردي للمريض .
- الديجوكسين : حبوب 0,25 ملغ أو 0,125 ملغ – محلول معد للحقن أو للشرب , الجرعة الهجومية : 1-2 ملغ / اليوم ثم 0,25 ملغ/يوم
- الديجيتوكسين = ديجيتالين : مضغوطات 0,1 ملغ, الجرعة الهجومية : 0,8 – 1,2 ملغ/يوم ثم 0,4 - 0,8 ملغ/ يوم

MANARA UNIVERSITY

- اللاناتوزيد C منزوع الأستيل : محلول معد للحقن , 0,4 ملغ/الأمبولة, الجرعة المعطاة في حالات الدجتلة السريعة = 0,8 ملغ (وذمة رئوية حادة)

2. العنصل *Scilla maritima = Drimia maritima* من الفصيلة الزنبقية Liliaceae

يوجد نوعين من العنصل : الأبيض يحتوي على scillirenine و الأحمر الحاوي على scilliroside

الوصف النباتي : نبات معمر له بأوراق شريطية وبصلة عملاقة, ينتشر في البيئة المتوسطية (سوريا) وفي أوروبا وجنوب أفريقيا.

التركيب :

- تانينات متكاثفة, فلافونوئيدات, بوفادينوليدات حتى 4%
- فلافونوئيدات (غليكوزيدات الكيرسيتين والكمفيرول)
- السنسترين : عديد سكاريد للفركتوز من خصائصه : مدر لايستقلب من قبل الجسم بل يطرح كما هو لذلك يستخدم لقياس التصفية الكلوية .
- مواد لثأية على شكل غلوكوغالاكتان : عبارة عن عديد سكاريد مكون من الغلوكوز والغالاكتوز
- أنتوسيانيدات
- المكونات الأساسية عبارة عن غليكوزيدات السيلارينين (غلوكوسيلارين A وغلوكوسيلارين B)

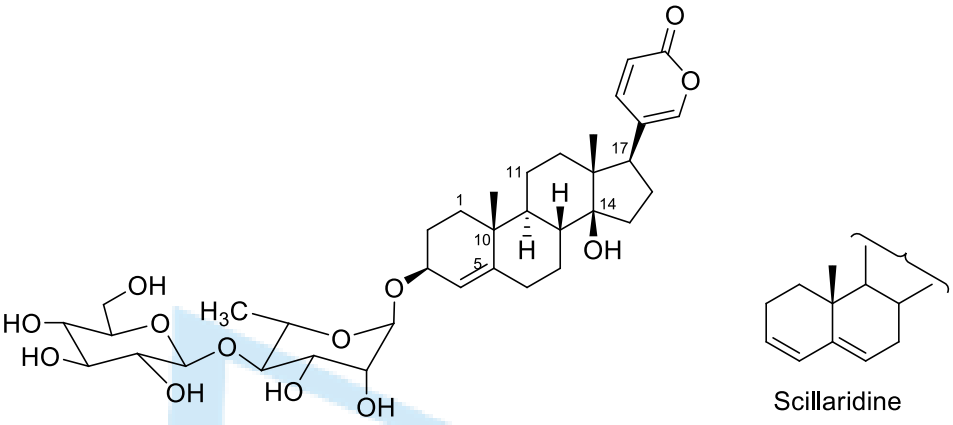
- بالحلمهة الأنزيمية (سيلاريناز) يفقد السيلارين A جزيئة غلوكوز معطيا البروسيلارين A
- البروسيلارين A لا يعطي بالحلمهة الحامضية الأغليكون الموافق بل يعطي مركب ناتج من نزع جزيئة ماء يدعى سيلاريدين
- غلوكوسيلارين A = سيلارين A + غلوكوز

= بروسيلارين A +2 غلوكوز

= أغليكون (سيلاريدينA) + رامنوز + 2 غلوكوز

– رامنوز + غلوكوز = سيلابيوز

MANARA UNIVERSITY



Scillaridine

scillaren A

proscillaridine A

الفعالية :

- البروسيلاريدين : مقوي للقلب فعال فمويا, يطرح بسرعة من الجسم, له تأثير مدر خاص.
- تقليديا يستعمل العنصل الأحمر كقاتل للقوراض, عمليا السيليروزيد (احد مكونات العنصل الأحمر) يدخل في تركيب المستحضرات القاتلة للقوارض.
- بسبب خواصه السمية يسبب العديد من حوادث الموت عند الحيوانات المنزلية مثل الكلاب
- البروسيلاريدين هو مقوي قلبي فعال فمويا, سريع الإطراح, لذلك فهو قليل التراكم.
- الحلقة السداسية حساسة للحمض والقلوي ← تنقص الفعالية (لا ينجح التلبيس في حماية الجزيئات من التخرب)
- بجرعات قليلة تسبب تخريش هضمي وتتسبب في حدوث إفراز انعكاسي للمفرزات القصبية (مقشع)
- تأثير مقيء بجرعات عالية.
- تأثير قصير الأمد (عمر نصفي قصير)
- يستعمل كمدر

3. الستروفانتوس = *Strophantus spp.* من الفصيلة الدفلية Appocyanaceae القسم المستعمل : البذور

الأنواع المستخدمة : *S. hispidus - S. gratus - S. kombe - S. sarmentosus* بشكل خاص ال *S. gratus* هو الذي يشكل مصدرا لاستخلاص الأوبائين

- *Strophantus komb* , البذور, دستورية في دستور الأدوية البريطاني,

المكونات : غليكوزيدات مقوية للقلب من نمط كاردينوليدات : Strophanthoside K و Strophanthine K و Cymarine

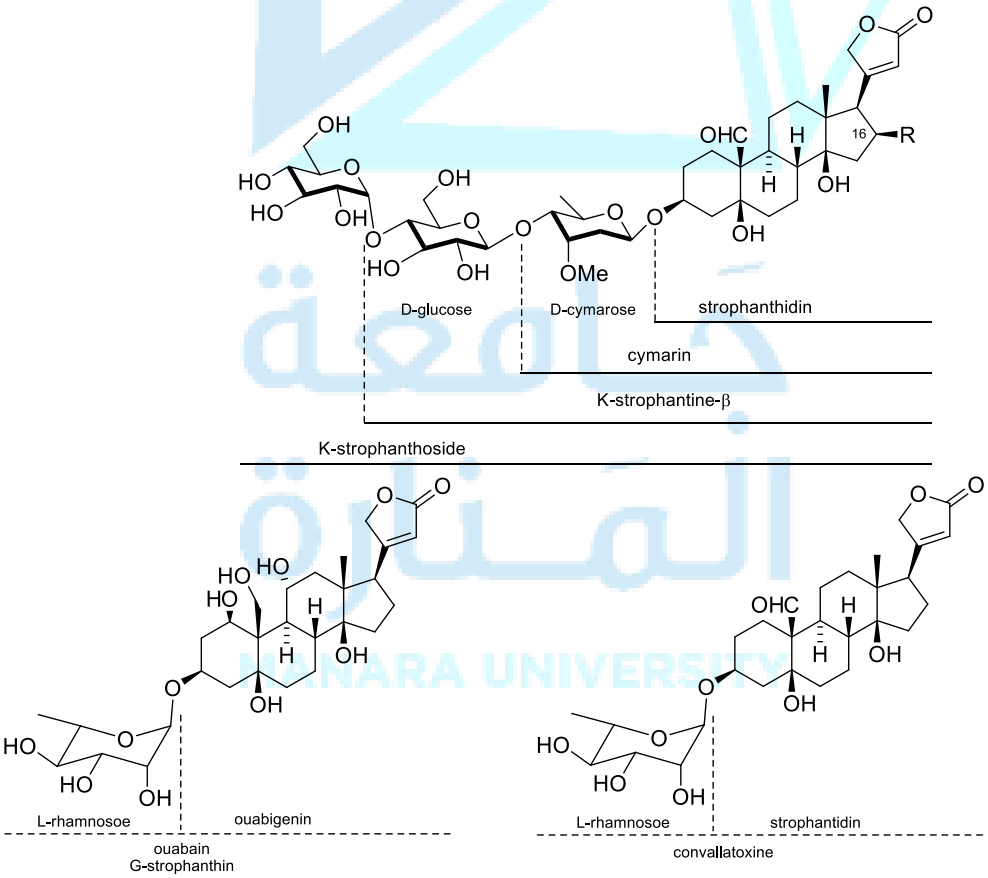
الاغليكون المشترك بين الغليكوزيدات السابقة هو الستروفانتيدين

- *Strophanthus gratus* , البذور

المكونات :

- الوبائين Ouabaine4 - 8 % و الذي يسمى ستروفانتين ج strophanthine G وهو غليكوزيد مقوي للقلب من نمط كاردينوليد

الوبائين جزيئة عالية القطبية, لها تأثير مقوي قلبي ذي تأثير سريع جدا و قصير (تعطى حقنا وريديا في الإسعاف)



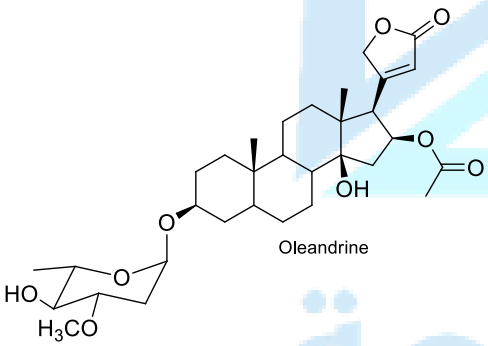
بنية الوبائين Ouabaine:

- جسم الأغليكون يحتوي على 5 جذور هيدروكسيل
- سلسلة سكرية مكونة من الرامنوز فقط ترتبط بجسم الأغليكون في الموضع 3
- يستخدم أيضا في الاختبارات المخبرية و لتحضير المستحضرات الزرقية.

VIII. النباتات السامة الحاوية على غليكوزيدات قلبية

الكثير منها ينتشر في بيئتنا و بعضها يشكل وسيلة للانتحار مثل الدفلة الزهرية والحمراء, لكن حوادث التسمم بهذه النباتات قليلة بسبب طعمها المر.

1. **الدفلة الزهرية *Nerium oleander*,** من الفصيلة الدفلية Apocyanaceae, الأوراق التي تحتوي على 1,5 % من الكاردينوليدات.



Oleandrine

التركيب: الأولياندرين oleandrine: الأغليكون هو الأولياندريجينين (oleandrigenin) والذي يحتوي على جذري هيدروكسيل في 3 و 14 و جذري ميتيل في 13 و 10

الجزء السكري مؤلف من جزيئة سكر واحدة منقوصة الأوكسجين في 2 و 6 ويحتوي مجموعة ميتوكسي في الموقع 3, يدعى هذا السكر الأولياندروز oleandrose

- استخدم سابقا لخواصه المقوية للقلب - استعمل كمجهض

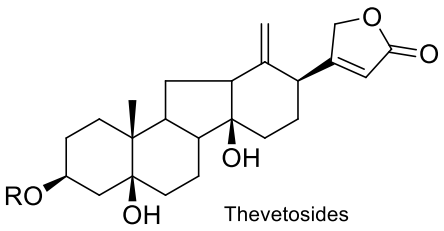
2. **الدفلة الصفراء *Thevetia nerriifolia* - *Theveta peruvian*** , البذور خاص بالمناطق الاستوائية والحارة, ذي تركيب معقد.

التركيب: يحتوي مركبات تدعى التيفيتوزيدات thevetosides مثل التيفيتين thevetine A و B .

التيفيتين غير فعال حيث يتحول بالحلمهة الأنزيمية وبنزع جزيئتي غلوكوز إلى بيروفوزيد peruvoside الفعال قلبيا

البذور شديدة السمية حيث أن 3-4 حبات قادرة على إحداث الموت (يستعمل في سيريلانكا للإنتحار)

MANARA UNIVERSITY



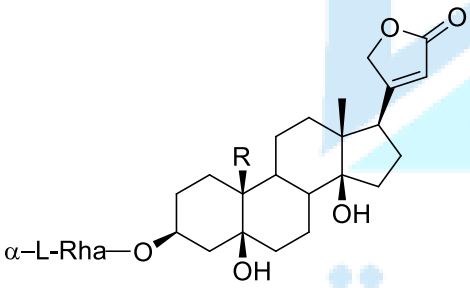
Thevetosides

3. **لؤلؤة الوادي *Convallaria majalis***, أو زنبق الوادي من فصيلة زنبق الوادي convallariaceae, يستعمل كامل

النبات. لكن الكاردينوليدات تتركز بشكل أساسي في القمم المزهرة و البذور.

المكونات الفعالة :

- الكونفالاتوكسين convallatoxine : غليكوزيد مقوي للقلب يعطي بالحلمهة الستروفانتيدين strophantidine وسكر الرامنوز يحتوي مجموعتي هيدروكسيل في 5 و 14 و مجموعة CHO في 10 ← قطبية أعلى و ثباتية أقل



R = CHO : convallatoxine
R = CH2OH : convallatoxol

- الكونفالوزيد convalloside : غليكوزيد موجود في البذور يعطي بالحلمهة الأنزيمية (ستروفانتوبياز) الكونفالاتوكسين وسكر الغلوكوز
- الأوراق تحتوي على فلافونوئيدات
- الجذور تحتوي عل صابونينات ستيروئيدية ثنائية الغليكوزيد مثل الكونفالاماروزيد convallamaroside

4. **الخربق الأسود *Helleborus niger***, الفصيلة الحوذانية Ranunculaceae, الجذامير

المكونات : غليكوزيدات مقوية للقلب من فصيلة البوفادينوليدات اهمها :

- الهيليبورين helleborine
- الهيليبرئين hellebrein
- الهيليبرينhellebrin

- لها تأثيرات مشابهة لنبات الديجيتال لكن تأثير الهيليبرين أقوى ب 20 مرة من تأثير الهيليبورين

استعمالات الخريق الأسود :

- يستخدم كمجهض (يحتوي على مركبات تؤثر على العضلات الملساء والجملة العصبية المركزية)
- فعالية مقوية للقلب قوية جدا لكنه يعد ساما وخطيرا وليس له استخدامات طبية.

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

القلويدات

Alkaloids/ alcaloides

مقدمة : مصطلح قلويد أدخل في القرن الرابع عشر من قبل MEISNER (1792-1853) الذي يصف فيه مركبات طبيعية ذات تصرف قلوي.

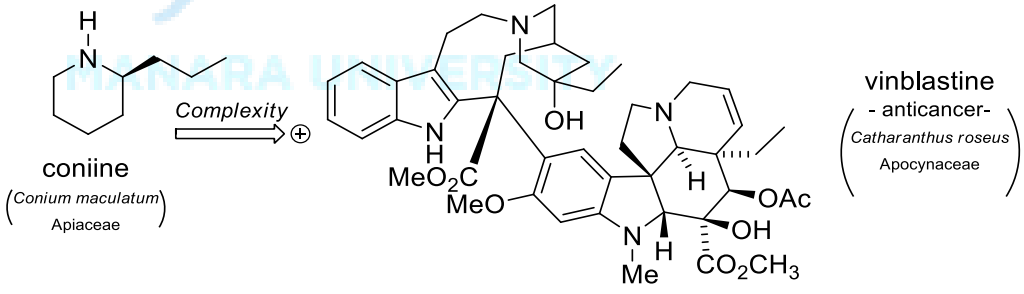
كلمة قلويد مؤلفة من شقين : alcalis + eidos الشق الأول : آتي من العربية alkaly (القلي) والذي يطلق على الصود الشق الثاني eidos : آتي من اللاتينية والذي يعني الخاصية أو الصفة

لايوجد تعريف بسيط ودقيق للقلويدات و في بعض الأحيان من الصعب تحديد الحدود التي تفصل القلويدات عن المستقلبات الأخرى الآزوتية الموجودة في الطبيعة.

تعريف : مركبات طبيعية من مصدر طبيعي (أغلب الأحيان نباتي) حاوية ذرة آزوت, ذات تفاعل قلوي متراوح في القوة, ذات توزع محدود وتملك تأثير فارماكولوجي مميز بجرعات ضعيفة. تشترك بصفة القيام بتفاعلات ترسيب مع الكواشف العامة للقلويدات

نظرة تاريخية : تعريف أو مصطلح حديث نسبيا مع أن المعرفة بسمية القلويدات وخصائصها قديمة جدا .

- 1803: DEROSNE ← أول من استخلص مزيج من المورفين والناركوتين من الأفيون
- 1806: SERTURNER ← قام بعزل المورفين و كشف طبيعته القلوية وأعطاه أسمه.
- 1820: PELLETIER و CAVENTOU ← يكتشفان سلسلة من المركبات الفعالة (الكافئين, الستركنين, إيميتين, كينين)
- في خمسينيات القرن الماضي ← : تحديد البنى الكيميائية



I. **البنية الكيميائية** تتميز بتنوع كبير

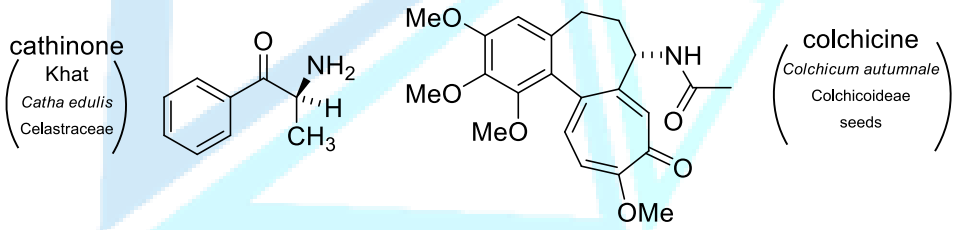
❖ **التصنيف :**

- قلويدات حقيقية : تتشكل من الحموض الأمينية تحتوي على آزوت ثانوي أو ثالثي يقع ضمن حلقة, توجد على شكل أملاح.

- قلويدات غير نظامية:

– قلويدات كاذبة : لها خصائص القلويدات الحقيقية لكنها ليست مشتقة من الحموض الأمينية. على الأغلب لها منشأ تربيني حيث نسميها القلويدات التربينية

– البروتوقلويدات proto-alkaloids (قلويدات أولية): أمينات بسيطة حيث أن الآزوت ليس ضمن حلقة



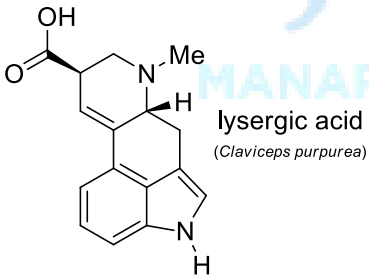
عمليا من المتعارف عليه أن كلا مما يأتي ليس قلويدا :

الأمينات البسيطة ,البيتالئينات* ,الببتيدات ,الحموض الأمينية ,السكاكر الأمينية ,البورفيرينات ,الألكيل أمين و الأريل أمين.

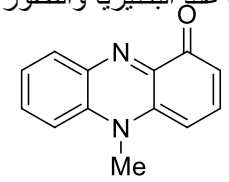
البيتالئينات هي أصبغة نباتية مميزة لبعض الفطور (تعادل الأنتوسيانوزيدات عند الأزهار) ذات بنية مشتقة من الحموض الأمينية

II. **التواجد في الطبيعة, التوزع, التوضع**

- نادرة عند البكتيريا والفطور

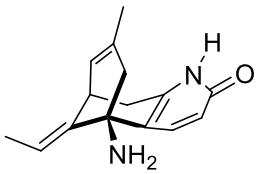


lysergic acid
(*Claviceps purpurea*)



pyocyanine
(*Pseudomonas aeruginosa*)

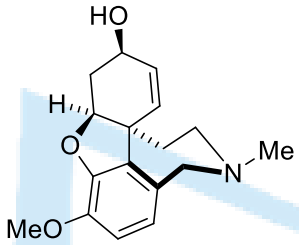
- عند المشريات نادرة أيضا



huperzine A = selagine
(*Huperzia serrata*
Lycopodiaceae)

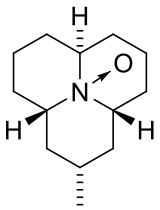
- تتواجد بشكل رئيسي عند مغلفات البذور:

- وحيدات الفلقة مثل: *Amaryllidaceae - Liliaceae*
- ثنائيات الفلقة مثل: *Apocynaceae - Lauraceae - Rutaceae*
  Rubiaceae - Solanaceae

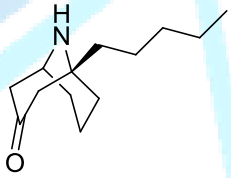


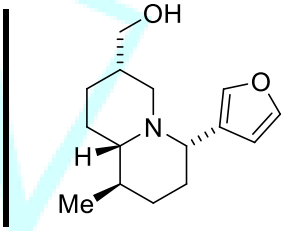
galanthamine
(*Galanthus* sp. Amaryllidaceae fruit)
acetylcholineserase inhibitor

- توجد عند الحيوانات: من الأمثلة عند الحشرات و الثدييات



coccinelline and adaline
(coccinelle *Coccinella* sp. Coccinelidae)





castoramine
(castor *Castor canadensis* Castorideae)

❖ **المحتوى من القلويدات :**

- يتراوح من بضع أجزاء من المليون إلى عدة غرامات

– 3غ من الفنبلاستين في 1 طن من الفنكة, 15 % في قشور الكينا الحمراء

- توجد عادة بشكل مزيج من القلويدات مع وجود مركب رئيسي
- القلويدات في النبات الواحد لها نفس المنشأ الحيوي حتى لو بدت بنيتها مختلفة
- المحتوى من القلويدات يختلف حسب العضو النباتي و حسب فترة القطاف

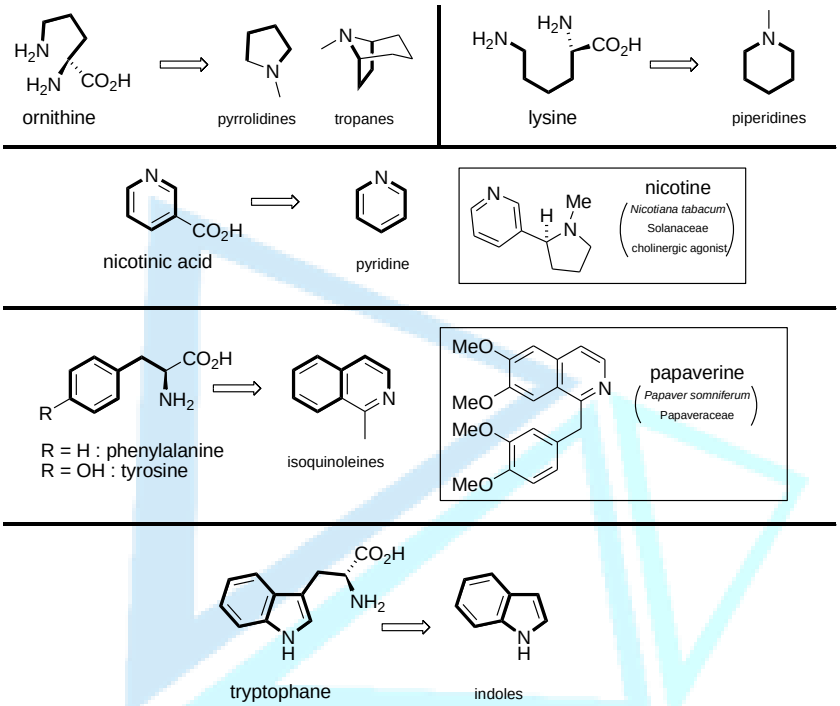
❖ **التوضع :** أغلب الأحيان في النسج المحيطية, الصفة القلوية و الفعل المضاد للاستقلاب الذي تمارسه أغلب القويدات يفرض على النبات تجميعها حيث أنها تخزن في فجوات خلوية بعد تصنيعها.

❖ **الوظيفة** : كما هو حال بقية المستقلبات الثانوية فإنه من الصعب تحديد وظيفة القلويدات في النبات, لكن هناك عدة فرضيات لهذا الدور:

- تتدخل في علاقة النبات بالمعتدين عليه حيث تقوم بحمايته ضد هؤلاء.

MANARA UNIVERSITY

- تكون عبارة عن مستقلبات نهائية للفضلات غير المستخدمة.
- قد تكون عبارة عن مستقلبات وسطية ؟ مركبات تخزين ؟ منظمات للنمو ؟



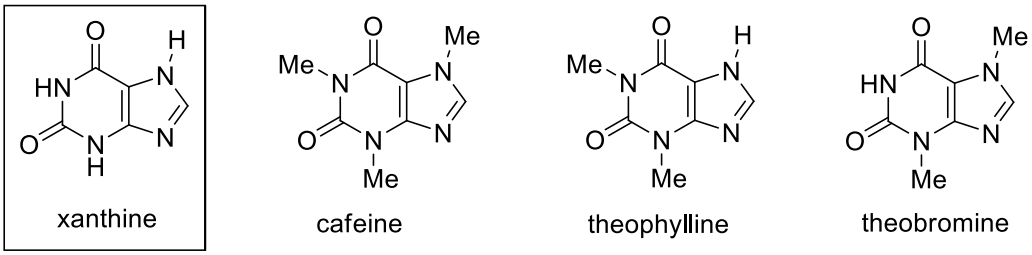
III. النشوء الحيوي نميز حالتين:

1. القلويدات المشتقة من الحموض الأمينية :

- بنيات متنوعة, يختلف الهيكل الأساسي بإختلاف الحمض الأميني الذي يشتق منه القلويد.
- يشكل تفاعل مانيش المرحلة الأساسية في آليات التصنيع الحيوي.
- في المخطط الآتي نستعرض النوى الأساسية والحوض الأمينية المشتقة منها:

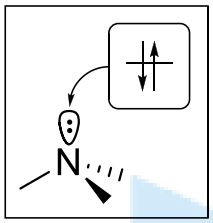
2. حالات خاصة للتصنيع الحيوي

- إضافة أمين للتربينات أو لعديدات الكيتيد (البولي أسيتات)
- حالة الأسس البورينية



V. الخصائص الفيزيوكيميائية

القلوية: ذات قوة مختلفة و تتبع :



- توافر الزوج الألكتروني الحر
- التأثيرات الالكترونية

- بالنتيجة :

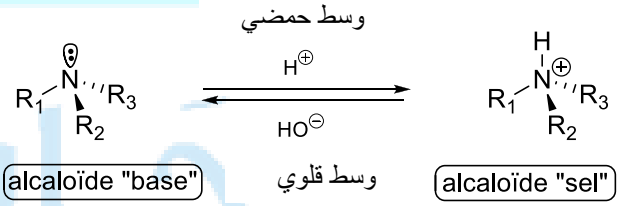
- تواجد القلويد بشكلين : ملحي (مرتبط) أو أساسي (حر)
- الصفات :

  - الأسس : سائلة أو صلبة, محاليلها قليلة الثبات.

  الأملاح : متبلورة (كلورهيدرات, سلفات)

<u>انحلالية كل شكل من الأشكال تتبع حموضة الوسط.</u>

- التواجد في الطبيعة : إما أشكال ملحية مع الحموض العضوية أو أشكال مرتبطة مع المواد العفصية



⊕	⊖	H_2O
⊖	⊕	محاليل عضوية لاقطبية CH_2Cl_2, $CHCl_3$
⊕	⊕	محاليل عضوية قطبية (كحولات)

1. الذاتية : كواشف خاصة بالقلويدات = الارتباط بالمعادن

- زئبقات رباعية اليود البوتاسية : كاشف مايرMAYER يعطي راسب أبيض
- بيزموتات رباعية اليود البوتاسية : دراجندروفDRAGENDROF يعطي راسب أحمر إلى بني
- محلول يودات البوتاسيوم اليودي : BOUCHARDAT يعطي راسب بني

MANARA UNIVERSITY

- كواشف خاصة ببعض مجموعات القلويدات :
  - باراديميتيل امينوبنزألدهيد من اجل قلويدات مهماز الشيلم.
  - تفاعل فيتالي مورين الخاص بأسترات حمض التروبيك.
- تستخدم تقنيات كروماتوغرافية مثل TLC, HPLC, GCP

2. استخلاص القلويدات: بغض النظر عن الطريقة المتبعة تكون المراحل دائما وبالترتيب إزاحة – استخلاص – تنقية

المبدأ: تغيير درجة حموضة الوسط من أجل تعديل الانحلالية

- في حال الشكل الأساسي, تكون القلويدات منحلة في المحلات العضوية, غير منحلة في الماء.
- في حالة الشكل الملحي, تكون القلويدات منحلة في الماء و في الكحولات, و غير منحلة في المحلات العضوية اللاقطبية

وبالتالي نميز نمطين من الاستخلاص تبعا لدرجة حموضة الوسط:

- قلوي: استخلاص بمحل عضوي بعد قلونة الوسط بمادة قلوية و بذلك نحصل على محلول عضوي للقلويدات بشكل أساس
- حمضي: استخلاص بمحلول مائي حمضي لنحصل على محلول لأملاح القلويدات

ننتقل بعد ذلك للتنقية عن طريق نقل القلويد من الطور العضوي للطور المائي بعد التحميض, أو بالعكس بنقله من الطور المائي إلى الطور العضوي بعد القلونة. بهذه العملية نتخلص من الشوائب المنحلة في المحلات العضوية (ليبيدات, ستيرولات, كلوروفيل ...) و أيضا من الشوائب المنحلة في الوسط المائي (السكاكر, الأملاح المعدنية و العضوية)

إذا التقنيات المتبعة للاستخلاص و التنقية هي:

- الاستخلاص بمحل عضوي في وسط قلوي
- الاستخلاص بمحلول مائي حمضي

MANARA UNIVERSITY

3. معايرة القلويدات

❑ معايرة مجمل القلويدات : (غير نوعية)

- معايرة حجمية

- معايرة حمض-أساس مباشرة أو غير مباشرة
- معايرة Protometry في وسط لا مائي

- معايرة وزنية :

- معايرة لونية :

❑ معايرة مجموعة من القلويدات أو معايرة قلويد محدد :

- تقنيات طيفية بالأشعة فوق البنفسجية أو المرئية UV/visible ,قياس التألق

- HPLC

VI. استخدام القلويدات

لها استخدامات مهمة و عديدة وذلك لكون القلويدات تملك خصائص تأثيرات بيولوجية متنوعة منها:

- الجهاز العصبي المركزي : مثبطات (مورفين)/محرضات (الكافئين)
- الجهاز العصبي الإعاشي: مقلد للودي (الإفدرين), مقلد لنظير الودي (فيزوستغمين), حال لنظير الودي مضاد للأستيل كولين (أتروبين)..
- مخدر موضعي, مضاد سرطان, مضاد للطفيليات ...

<u>الاستعمال :</u>

- النباتات الحاوية على قلويدات :

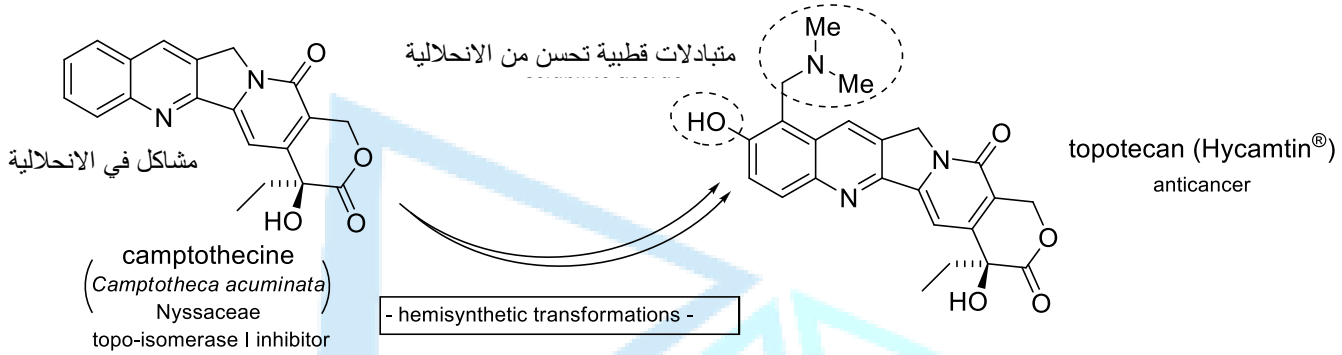
  – مستحضرات صيدلانية محضرة من النباتات لها استخدام متناقص تدريجيا

  – مصدر للمواد الأولية من أجل الاستخلاص

- تستعمل القلويدات كما هي بعد استخلاصها

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

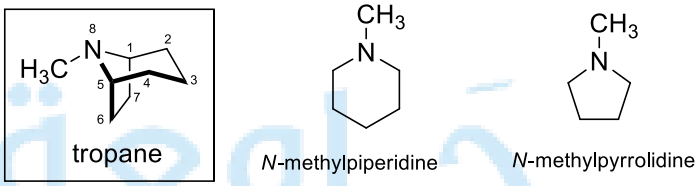
- تعديل بنيتها بالاصطناع النصفي من أجل :
  - تحسين الخصائص
  - تحويل بعض الجزيئات غير الفعالة إلى أدوية

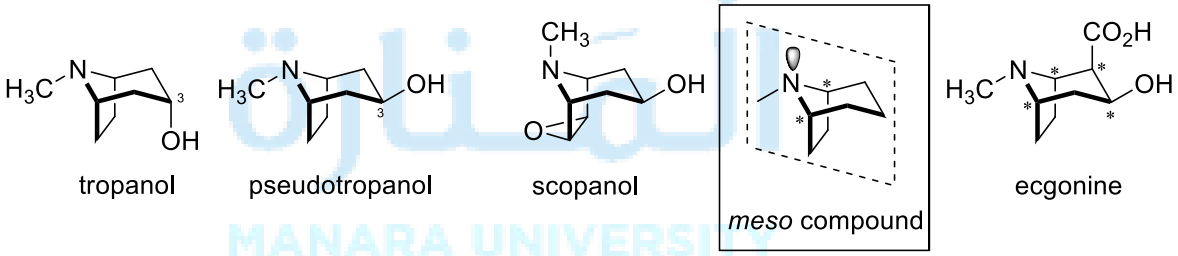


I. القلويدات المشتقة من نواة التروبان

1. مقدمة:

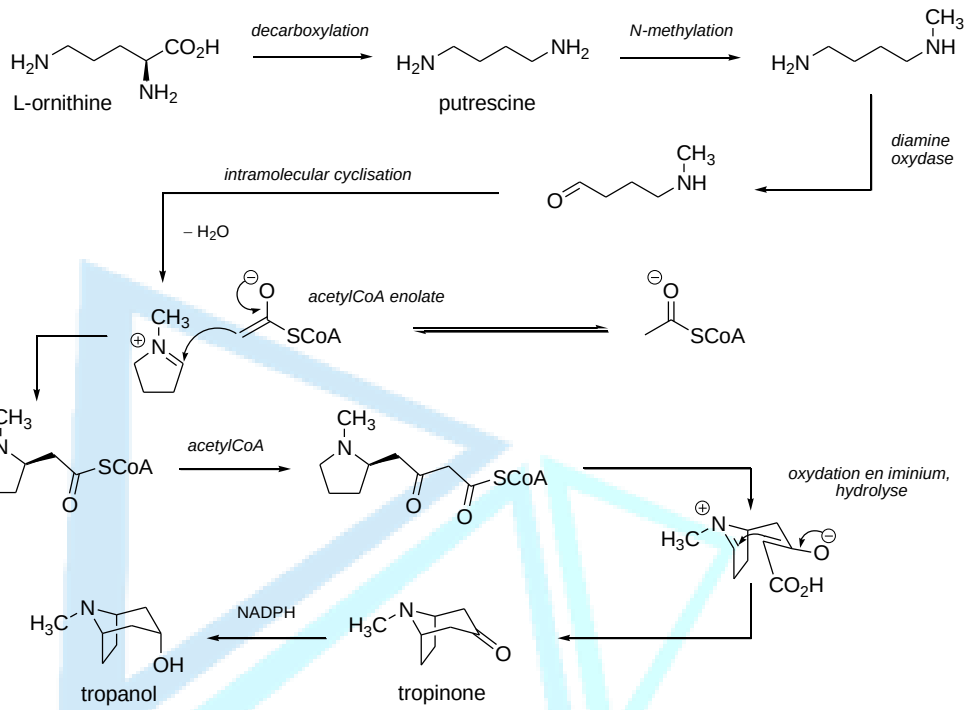
- نواة التروبان تتشكل من التحام نواة N-methylpiperidine و N-methylpyrrolidine مما يؤدي لتشكل نواة aza-8-bicyclo[3,2,1]octan





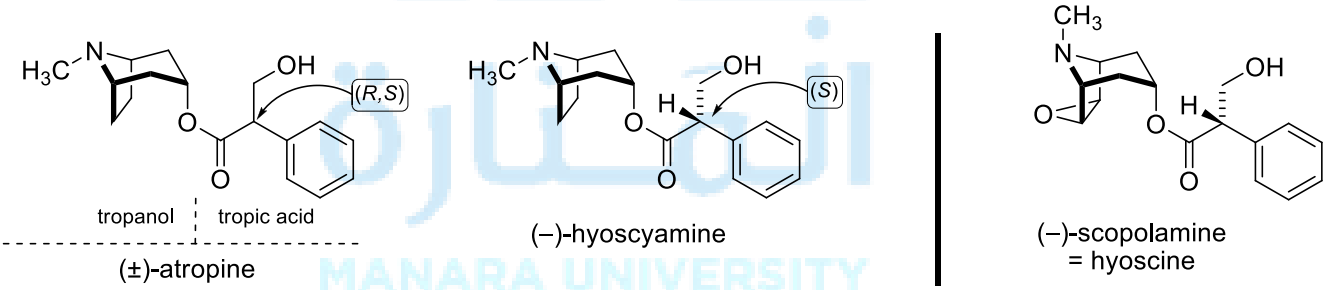
- في الطبيعة :توجد على شكل أسترات لاغوال تروبانية و لحموض ذوات بنية متنوعة.
- غالبا غير ثابتة لذلك يجب الحذر عند استخلاص النباتات وعند التجفيف.
- التوزع النباتي : نسبيا, توزع محدود: **Solanaceae, (البروطيات) Erythroxylaceae, Convolvulaceae Proteaceae(محموديات)**

الاصطناع الحيوي للنواة التروبانية :



2. الناحية الكيميائية :

❖ البنية



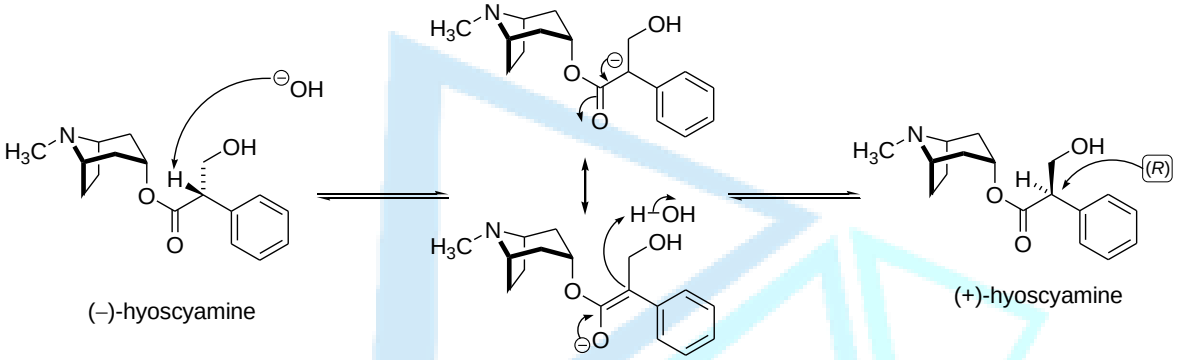
❖ قلة الثبات

- حلمهة في وسط حمضي أو قلوي معطية غول تروباني و حمض تروباني

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- يتصف الهيوسيامين الميسر hyoscyamine-(-) بعدم الثبات حيث يترازم معطيا أتروبين و ذلك في حالات :

- الظروف السيئة للحفظ والاستخلاص.
- وسط قلوي, حرارة.
- الآلية



❖ تفاعلات الكشف/الذاتية :

- الكواشف العامة:

- دراجندروف : لون برتقالي – كاشف ماير : راسب أبيض كريمي – كاشف واغنر : راسب أحمر – حمض العفص : راسب أصفر – كلور الزئبق : راسب أبيض

- التفاعلات الخاصة بالأتروبين :

– تفاعل فيتالي مورين : محلول للاتروبين في الكلوروفورم أو الكحول يبخر حتى الجفاف, بعد التبريد تضاف قطرتين من حمض الآزوت الكثيف و نبخر حتى الجفاف, نبرد و نضيف محلول البوتاس الغولي 10 % فنحصل على لون بنفسجي

– تفاعل مع بارا دي ميتيل أمينو بنز ألدهيد : محلول القلويد في الكلوروفورم يضاف إليه بضع قطرات من الكاشف فنحصل على لون كرزي بعد التسخين.

– تفاعل جيراد : يضاف للقلويد محلول لكلور الزئبق في الإيتانول 50 % ←: مع الأتروبين لون أحمر – مع الهيوسيامين لون أحمر – لون أبيض مع الهيوسين

❖ **الاستخلاص** : قلويد بشكل استر !

3. المصادر :

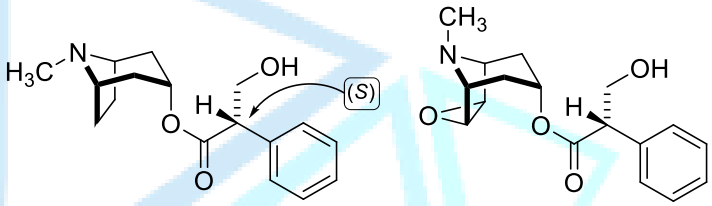
1.4. الفصيلة الباذنجانية (في أغلبها نباتات دستورية)

- أهمية تاريخية في الصيدلة
- الناحية السمية : هذه النباتات تعتبر نباتات سامة, بجرعات عالية كل أجزاء النبات سامة.

❑ *نباتات الفصيلة الباذنجانية الحاوية على قلويدات تروبانية*

- اللفاح (ست الحسن) : ***Atropa belladonna*** , الأوراق

المحتوى من القلويدات الكلية : 0,3-0,6%, يشكل الهيوسيامين أكثر من 90 %, السكوبولامين أقل من 2 %



(–)-hyoscyamine (–)-scopolamine = hyoscine

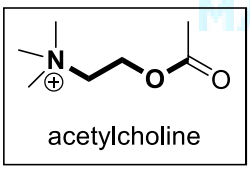
- الداتورا (البرش) ***Datura stramonium*** , الأوراق, القلويدات الكلية 0,2-0,45 % , هيوسيامين/سكوبولامين 2/1
- البنج ***Hyoscyamus niger*** , الأوراق

القلويدات الكلية 0,015-0,045 % , الهيوسيامين هو المركب الرئيسي, نسبة السكوبولامين حتى 25 %

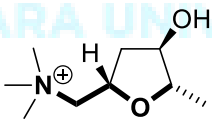
❑ *الخصائص الفارماكولوجية:* خصائص حالة لنظير الودي

- hyoscyamine > atropine > scopolamine

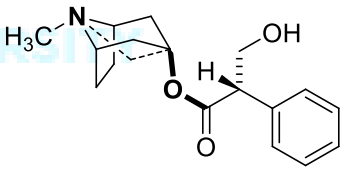
حاصر تنافسي للمستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية



acetylcholine



muscarine
(*Amanita muscaria*)

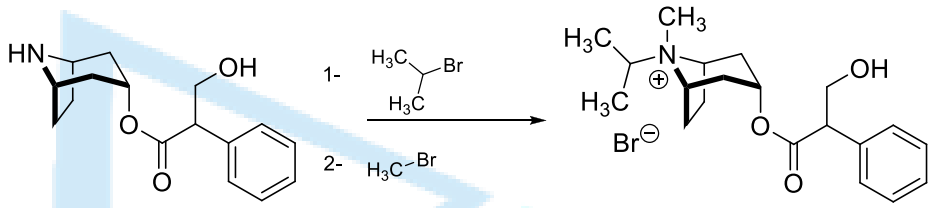


(–)-hyoscyamine

❑ *الاستعمال الدوائي:*

- الأتروبين :

- التخدير/الإنعاش
- طب العيون/موسع للحدقة (لفحص قعر العين)
- علاج الإفرازات الزائدة للعاب
- معالجة الأعراض الجانبية لداء باركينسون
- مضاد تشنج (مغص - نوبات الحصاة الكلوية - القرحة العفجية)
- يستعمل النور أتروبين كمادة أولية في الاصطناع النصفي لالمستعمل كموسع قصبي, مضاد احتقان أنفي



nor-atropine

بروم الإيبراتروبيوم

- السكوبولامين : مضاد للتشنج (آلام بطنية مجهولة) - في حالات التعرق و إفراز اللعاب الزائدين - في حالات التعب العام

2.4. نباتات الفصية الكتانية الحاوية على قلويدات تروبانية

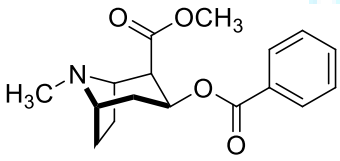
- **نبات الكوكا *Erythroxylum spp.*, من الفصيلة Linaceae)Erythroxylonaceae)**

نباتين مهمين من أجل استخلاص الكوكائين هما: *E. coca* و *E. novogranatense*

القسم المستعمل : الأوراق المجففة التي تتميز بوجود خطين موازيين للعصب المركزي

المنشأ: أمريكا الجنوبية حيث استعملت من قبل السكان الأصليين الذين كانوا يمضغون الأوراق لمساعدتهم على تحمل الجوع و العطش, و السبب عائد لكون أوراق الكوكا ذات تأثير مخدر موضعي تثبط الخلايا القاعدية في المعدة و تمنع إفراز حمض كلور الماء

التركيب الكيميائي : قلويدات 2,5 % , يشكل الكوكائين 50 % من هذا المزيج القلويدي.



cocaine

الكوكائين عبارة عن أستر لحمض البنزوئيك مع تروبانول من نمط ecgonine

الخواص الفيزيوكيميائية :

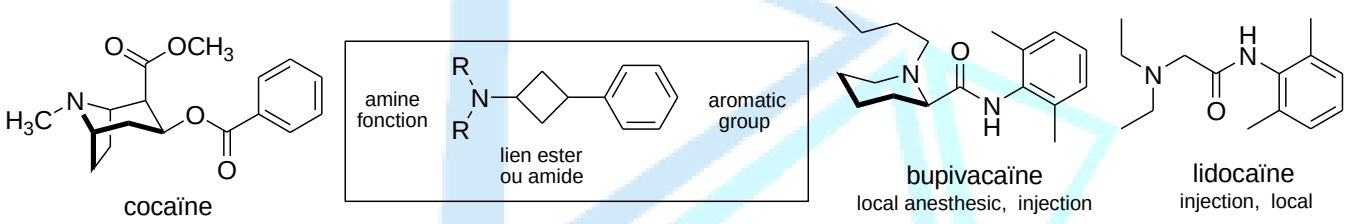
- بشكل كلورهيدرات : يعطى عن طريق الحقن الوريدي.

- بشكل حر : يكون طيار, لذلك يستعمل من قبل متعاطي المخدرات عن طريق الشم , قابل للامتصاص بشكل كبير عن طريق الرئتين.

الخصائص الفارماكولوجية

- تثبيط التقاط السيروتونين و الدوبامين و النورأدرينالين, تثبيط MAO← تأثيرات مركزية و محيطية
- تثبيط قنوات الصوديوم الغشائية ← تأثير مخدر موضعي

- ملاحظة : بنية الكوكائين اعطت نموذجا بنيويا و أوحت للكيميائيين باصطناع مواد مخدرة هامة مثل الليدوكائين



II. القلويدات المشتقة من نواة البيريدين و البيبيريدين

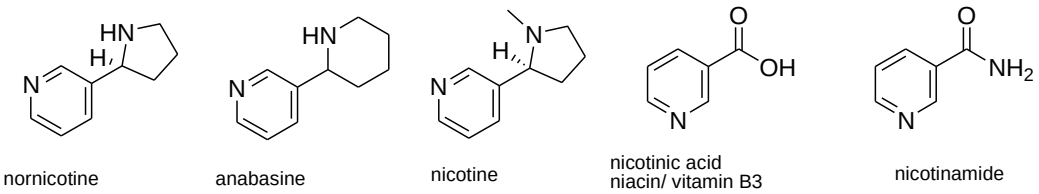
1. قلويدات التبغ *Nicotiana tabacum* من الفصيلة : Solanaceae

نبات عشبي ثانوي يعود لمناطق أمريكيا الجنوبية لكنه يزرع الآن بشكل واسع

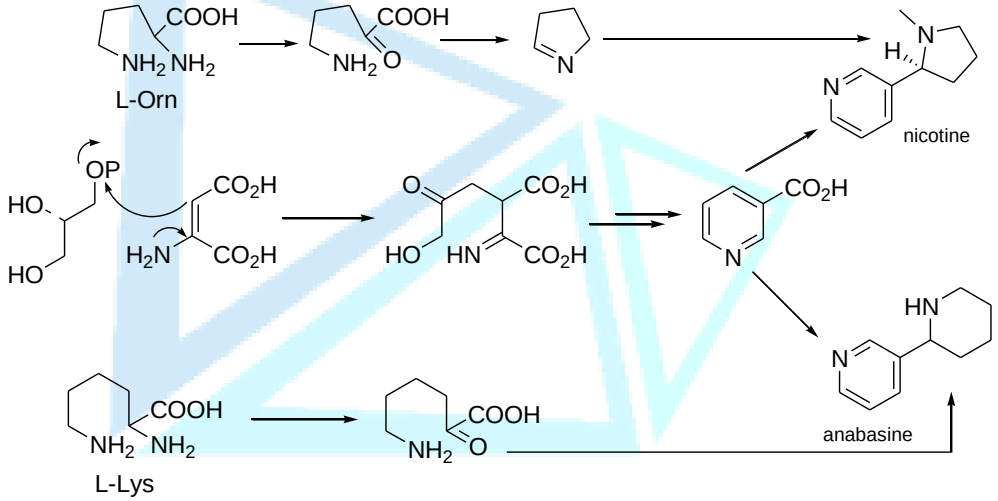
يحتوي 0,6 – 9 % (-)-نيكوتين الذي هو عبارة عن زيت طيار و الذي يشكل 93 % من القلويدات الاجمالية. كما نجد قلويدات أخرى ذات بنى قريبة مثل النورنيكوتين 3 % من مجمل القلويدات, الأنابازين 0,5 % و الأناتابين 4 %

تتواجد هذه القلويدات على شكل أملاح لحمض الماليك و حمض السيتريك

- بنية النيكوتين: مؤلف من حلقة بيريدين إلى جانب حلقة بيروليدين
- الأنابازين : حلقة بيريدين + حلقة بيبيريدين



- **التصنيع الحيوي**



النيكوتين و بجرعات قليلة له تأثير منبه للتنفس على عكس الجرعات الكبيرة التي تسبب تثبيط التنفس.

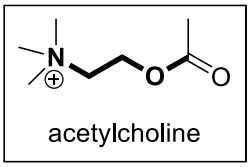
التبغ المعد للتدخين يحوي أكثر من 4000 مركب من ضمنها أكثر من 60 مركب معروفة بتأثيرها المسرطن و التي تتشكل نتيجة عملية الاحتراق غير الكامل.

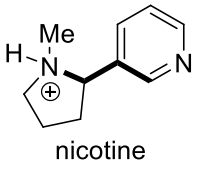
يسبب التدخين أيضا التصلب العصيدي , التهاب القصبات الحاد, النفاخ الرئوي, و يظل التدخين أول سبب للوفيات في المجتمعات المتحضرة

يستعمل النيكوتين من قبل المدخنين لمساعدتهم على وقف التدخين (علكة – بخاخات انفية – لصاقات)

استعمل مسحوق أوراق التبغ لفترة طويلة كقاتل للحشرات, القلويد الحر أشد سمية من الشكل الملحي لذلك استعمل الصابون مع الوصفات لضمان الوسط القلوي و لإعطاء صفات فعالة على السطح.

قلويدات التبغ الأخرى لها صفات قاتلة للحشرات أيضا.





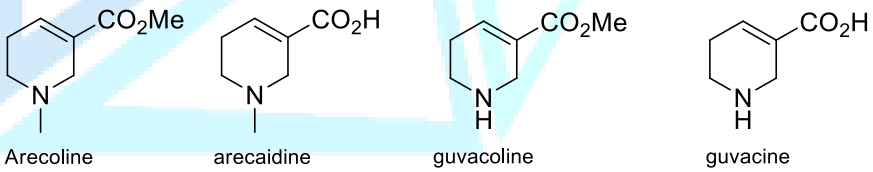
سمية النيكوتين الشديدة على الإنسان تعود لتأثيره على الجهاز العصبي المركزي حيث يؤثر على مستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية و يعود هذا التأثير للشبه البنيوي بين بنية الأستيل كولين و النيكوتين. التدخين يحسن الذاكرة عن طريق تحريض نقل الإشارات العصبية لذلك نجد أن مرض الزهايمر قليل الحدوث عند المدخنين.

2. الأريكا (فوفل/ كوثل) *Areca cateuchu*, من الفصيلة palmea/Arecaceae, الأوراق

نوع من النخل المزروع في الهند و دول آسيوية أخرى. تمزج ثماره مع الليمون و نباتات منكهة أخرى ثم تمضغ من أجل الحصول على التأثير المنبه و الإحساس بالنشوة, تبقى أسنان و لعاب الأشخاص المتعاطين حمراء فاقعة.

القلويد الأساسي ذي الفعل المنبه هو الأركولين (حتى 0,2 %) بقية القلويدات (0,45 %) تتركب من جزيئات قريبة البنية و حاوية على نواة بيريدين (مهدرجة) مثل الأريكايدين arecaidine و ال guvacine(تتراهيدرونيكوتينيك أسيد) و ال guvacoline

استعمل الأركولين في الطب البيطري كطارد للديدان



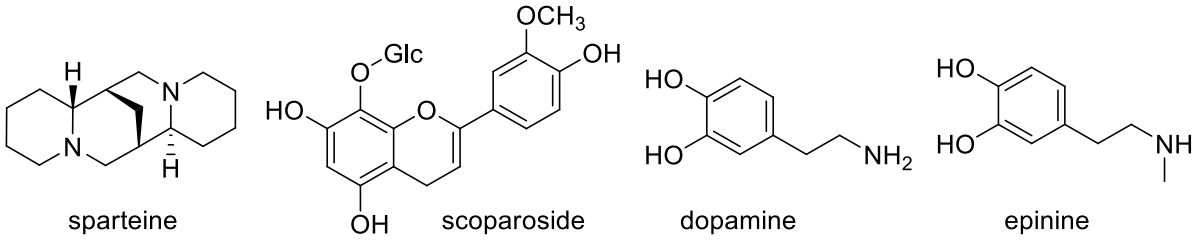
3. نبات الوزال *Sarothamnus Scopairus*, من الفصيلة القرنية Fabaceae, الأجزاء الهوائية

نبات تزييني جميل, الأزهار بلون أصفر فراشية الشكل.

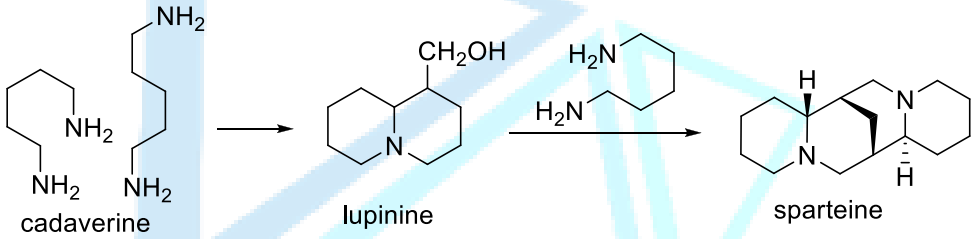
- التركيب:

- السبارتئين sparteine: (قوام سائل) يتكون من ثلاث جزيئات من الأمين المسمى كادافيرين.
- الإيزوسبارتئين iso sparteine: نظير, لكنه غير فعال
- فلافونوئيدات : سكوباروزيدscoparoside
- أمينات عطرية : دوبامين, إيبينين Epinine التي تملك تأثير رافع لضغط الدم (شبيه بالادرينالين)
- حمض التيروزين الذي يشتق منه عدد من القلويدات

MANARA UNIVERSITY



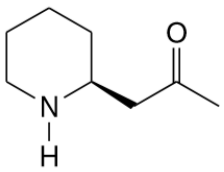
- الاصطناع الحيوي للسبارتئين : بدءا من الحمض الأميني الليزين والذي يتحول بتأثير الدي الكاربوكسيلاز إلى كادافيرين. اتحاد جزيئي كادافيرين ينتج عنه نواة اللوبينين , هذه الأخيرة تتحد مع جزيئة كادافيرين ثالثة فينتج السبارتئين.



- الاستعمال:

- يستعمل السبارتئين بشكل كبريتات 50 – 100 ملغ/يوم/حقن عضلي.
- مقوي غير حقيقي للقلب يعالج تسرّع القلب بطريقة غير مباشرة (التأثير على العصب المبهم), يعطى في فترات الراحة من الأدوية الديجيتالية

4. قلويدات الرمان:



Punica granatum L. Punicaceae

يستخدم غذائيا بشكل كبير

الاستخدام الطبي لقشور الجذع وقشور الثمار والبذور

- المركبات الكيميائية (القشور)
- 0.5–0.9%: pelletierine & pseudo-pelletierine

22% of tannin مشتقات عفصية

الاستخدام (القشور)

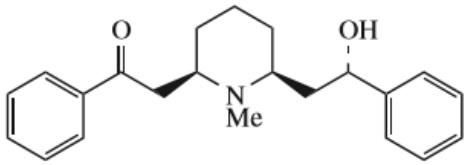
- حسب دستور الادوية البريطاني (BP 1948) :
- Pelletierine tannate
- تستخدم كطارد للديدان خاصة ضد الديدان الشريطية

MANARA UNIVERSITY

5. *Lobelis inflate* التبغ الهندي – يستعمل النبات كاملا

Campanulaceae

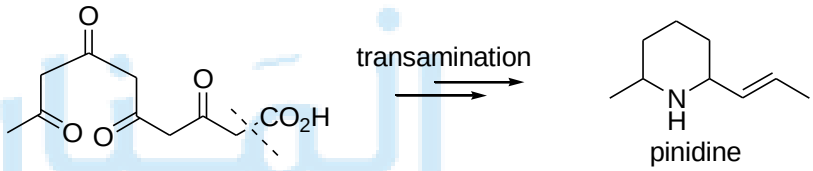
- قلويدات : لوبيلين – لوبيليدين – لوبيلانين – لوبيلانيدين – إيزولوبيلانيدين
- اللوبيلين: منبه لمستقبلات الأستيل كولين النيكوتينية بطريقة مشابهة للنيكوتين لكن بتأثير أضعف
- الاستعمال: التشنجات المصاحبة للربو والنزلات الصدرية
- حقن كلوريد اللوبيلين تستعمل لتبيه التنفس عند انعاش حديثي الولادة (منبه للتنفس)
- مستحضرات وقف التدخين ومعالجة الافراط في تناول الامفيتامين



lobeline

III. القلويدات البيبيريدينية غير المشتقة من استقلاب الليزين

عبارة عن قلويدات ذات بنية حاوية على حلقة بيبيريدين مع سلسلة أليفاتية جانبية قصيرة أو طويلة. تصنع حيويا من البولي أسيتات التي ينضم إليها ذرة آزوت نذكر البينيدين كمثال على هذا النمط من القلويدات.



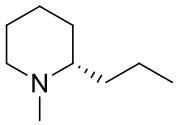
pinidine

1. نبات الشوكران *Conium maculatum* , من الفصيلة المظلية Apiaceae, الثمار

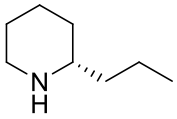
يشتهر هذا النبات بكونه سبب موت سقراط.

- المواد الفعالة تتمثل بالكونين coniine وال conhydrine و مشتقاتهما. الثمار الناضجة تحوي حتى 1,5 % من القلويدات.
- في الأعضاء النباتية الأخرى يكون ال Y-coniceine هو المركب الرئيسي خصوصا في النبات الفتي (هذا المركب أكثر سمية من الكونين ب 6-8 مرات).

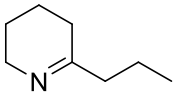
- يمنع الكونين النقل العصبي في مستوى العقد و الوصل العضلي العصبي مما يسبب شلل تدريجي ينتهي بالموت.



N-methyconiine



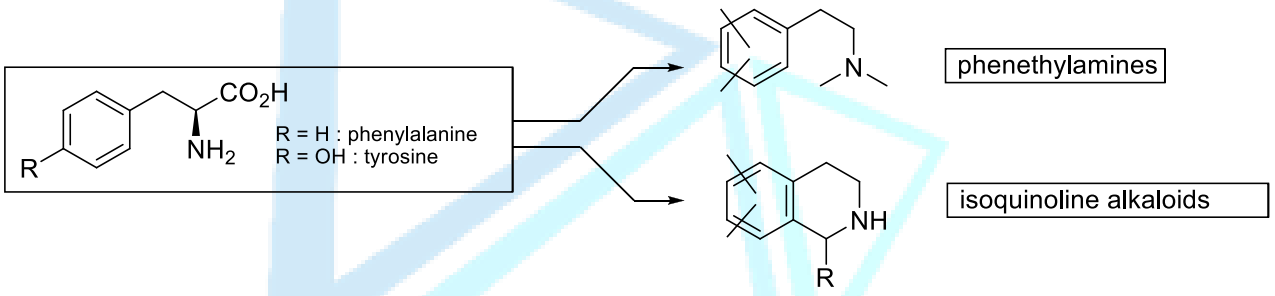
(+)-coniine



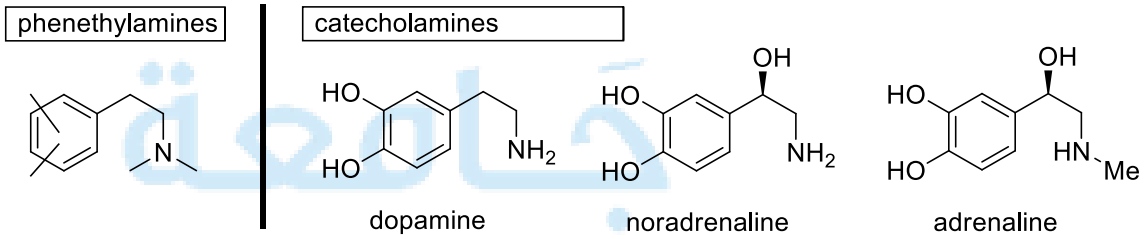
γ-coniceine

IV. القلويدات المشتقة من التيروزين و الفنيل ألانين

- مقدمة, البنية العامة



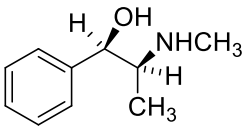
- شبيهة بالكاتيكول أمينات مما يعطيها فعالية بيولوجية



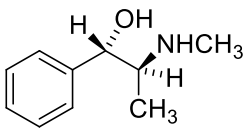
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

1. القلويدات المشتقة من الفينيل ألانين

- الأفيدرا: *Ephedra equisetina* و *E. sinica* من الفصيلة Ephedraceae, القسم المستعمل : الأغصان



(–)-ephedrine



(+)-pseudoephedrine

نبات شجيري من أصل آسيوي (الأنواع الحاوية على قلويدات)

التركيب الكيميائي: 2 % قلويدات بشكل رئيسي : الإيفدرين ephedrine و البسيدوإيفدرين pseudoephedrine , الآن يتم الحصول على هذه القلويدات بالاصطناع الكامل

الخصائص الفارماكولوجية: تأثير مقلد للودي غير مباشر : موسع قصبي, تنبيه الحملة العصبية المركزية, بجرعات عالية يسبب قلق, رجفان, اضطرابات نفسية

الاستعمال :

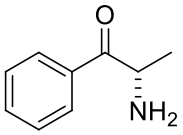
- النبات: من أجل المساعدة على فقد الوزن, يستعمل كمنشط عند الرياضيين
- الإفدرين: احتقان أنفي , التهاب الأذن الخارجي, محاليل للحقن في العناية القلبية, استعمالات عند أطباء الأسنان
- البسيدوإفدرين (أقل سمية): احتقان أنفي وحيداً أو بالمشاركة مع الباراسيتامول, في مضادات الاحتقان النهارية مع الباراسيتامول لا يسبب النعاس (ليلا باراسيتامول + ديفينيل هيدرامين), يعطى بالمشاركة مع الإيبوبروفين, أو بالمشاركة مع مضاد هيستامين

- القات *Catha edulis* , من الفصيلة *Celastraceae* , الأوراق

شجيرة من أصل أفريقي (الصومال, السودان, أثيوبيا, كينيا) و من جنوب شبه الجزيرة العربية (اليمن)

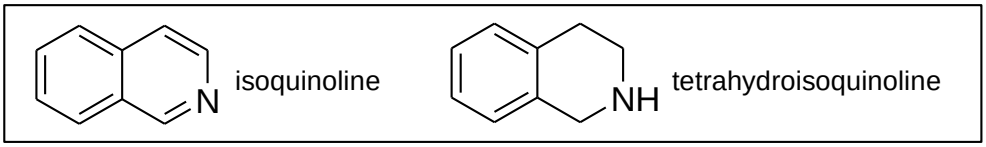
التركيب الكيميائي: جزيئات من نمط كاتينون cathinone بكميات شديدة التغاير (حوالي 0,3 %)

تستعمل الأوراق الطازجة, له فعالية أمفيتامينية و يسبب اعتمادا نفسياً (معتدل).

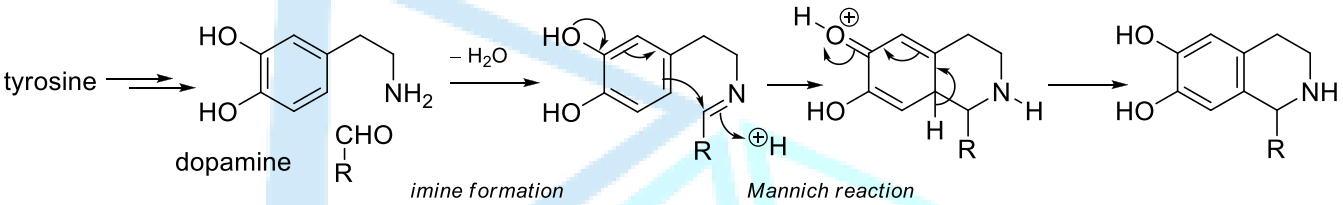


cathinone

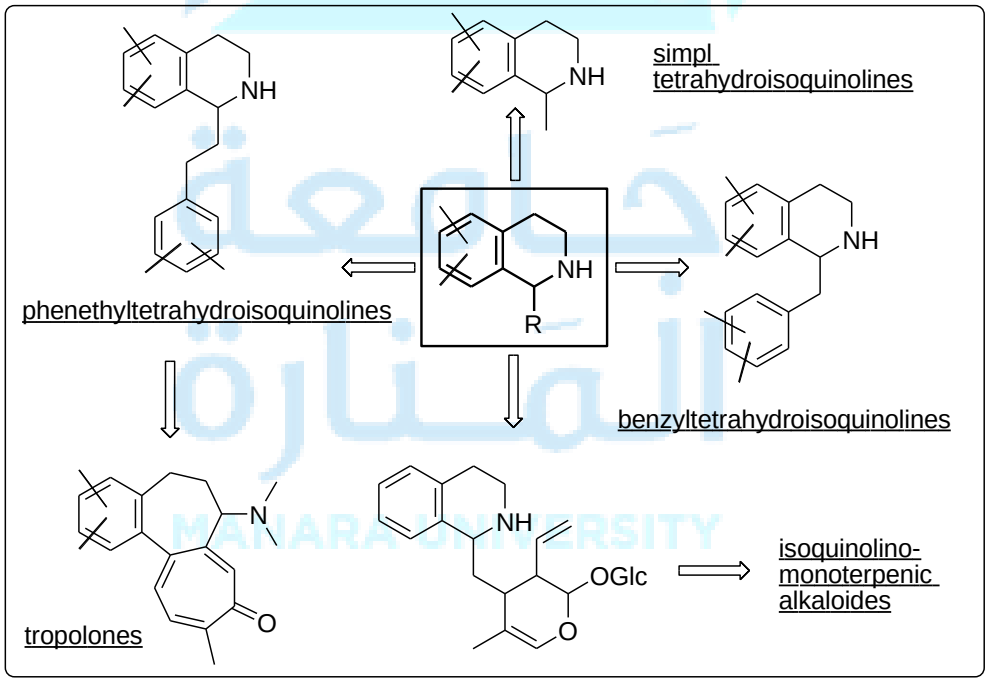
2. القلويدات الإيزوكينولية:



- **البنية الأساسية و الاصطناع الحيوي**: الخطوة الأساسية في التصنيع هي تشكل حلقة التترهيدروإيزوكينولين بواسطة تفاعل *Pictet-Spengler*



- تظهر في المخطط الآتي الأنماط البنيوية الموجودة في المركبات الطبيعية , تختلف فيما بينها باختلاف الجذر R

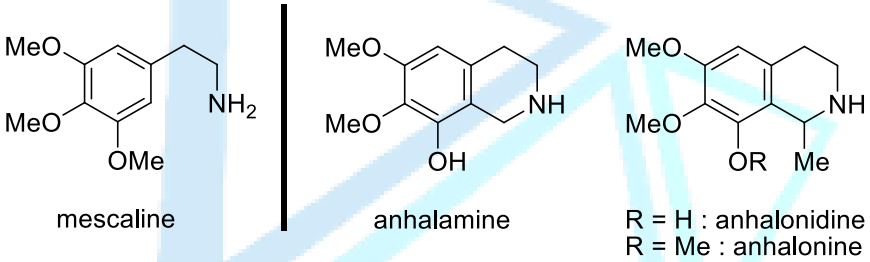


1.2. القلويدات التتراهيدروإيزوكينولية البسيطة

- **الصبار الأمريكي** Peyotl, *Lophophora williamsii*, من الفصيلة Cactaceae , الاجزاء الهوائية

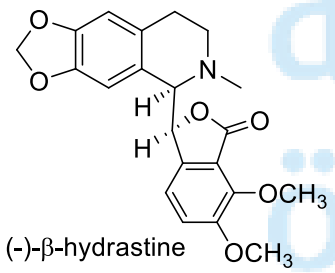
الوصف النباتي: نبات صحراوي (من الصباريات) منتفخ و طري غير أبري , الساق طرية, المنشأ من شمال المكسيك وتكساس يتم تقطيع الأجزاء الهوائية إلى شرائح و من ثم تجفيفها تحت الشمس قبل استعمالها, نمو هذا النبات بطيء

التركيب الكيميائي: قلويدات : 8-9 % منها الميسكالين , التتراهيدروإيزوكينولات البسيطة



الخصائص الفارماكولوجية و الاستعمال : استعمال تقليدي قديم جدا > 3000 عام حيث استعمل من قبل الهنود الحمر المكسيكيين في الطقوس الدينية من أجل الحصول على تأثير مهلوس مما يسمح لهم –بحسب اعتقادهم – بالتواصل مع الآلهة و يتراءى للمتعاطين خيالات ملونة غريبة. يصنف هذا العقار مع المهلوسات الممنوعة

2.2. القلويدات المشتقة من نواة البنزيل تتراهيدروإيزوكينولين



- **نبات خاتم الذهب** *Hydrastis canadensi* , من الفصيلة الحوذانية Ranunculaceae, الجذامير المجففة.

المادة الفعالة: الهدراستين . التأثير و الاستعمال : مضاد بكتيريا (مكورات عنقودية – مكورات عقدية – عصيات تيفية ..), مضاد للحساسية – معالجة القرحة

- **الكورار** : سم سهام استعمل من قبل الهنود في أمريكا الجنوبية يحتوي على أكثر من 30 مركب نباتي مختلف.

هذه التركيبة تختلف بشدة من قبيلة لأخرى لكنه في كل الأحوال يحضر من نباتات الغابات الأمازونية الممطرة.

MANARA UNIVERSITY

تحضر الخلاصات الجافة المعدة من خشب و سوق نباتات عديدة بعد سحقها و من ثم تعطينها بالماء ثم يتم تركيز الخلاصة السائلة بالتسخين على النار, قد يضاف لها مواد نباتية أخرى لإعطائها قوام لزج يساعدها على الالتصاق بالسهام أو غيرها من الأسلحة.

- 3 أنواع من الكورار حسب نوع الوعاء التقليدي

✓ tube curare :نبات *Chondrodendron tomentosum* من الفصيلة القمرية Meinispermaceae

✓ Calabash curare : نبات *strychnostoxifera* من الفصيلة الكشلية Loganiaceae

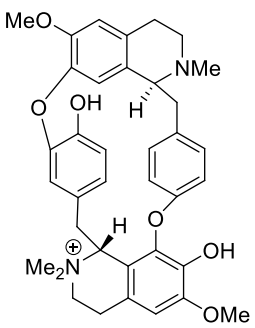
✓ Pot curare : مزيج

- فحص قياس فعالية الكورار (القرود): One-tree curare - tow-tree curare - three-tree curare

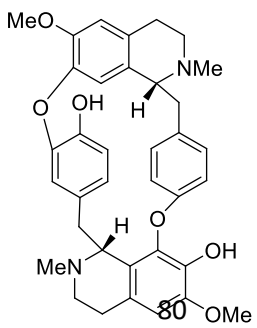
- الآلية : تنافس مع الأستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية, يوقف السيالة العصبية في مستوى اللويحات العضلية-العصبية مسببا الموت نتيجة توقف عضلات التنفس عن القيام بعملها.

- الإسعاف : تنفس اصطناعي + مضادات الأستيل كولين استراز مثل الفيزوستغمين و النيوفيزوستغمين

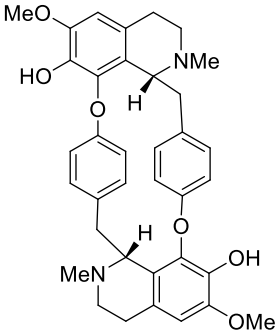
- يستعمل الكورار في الطب كمرخي عضلي في العمليات الجراحية للبطن, كما وجد بأن لخلاصة الكورار تأثير إيجابي في بعض الاضطرابات العصبية كداء باركينسون و الكزاز
- يبلغ المحتوى من القلويدات 4- 7%, أهم مكونات الكورار المعد من نباتات الفصيلة القمرية هي القلويدات من نمط (+)-Bis-benzyltetrahydroisoquinoline مثل (+)-توبوكورارين -(+) tubocurarine الذي يوجد بشكل أمين رابعي منحل في الماء, أيضا الكورين (curine) وال isochondrodendrine
- المكونات الموجودة في الكورار المشتق من نباتات الفصيلة الكشلية أكثر تعقيدا لكن تم تحديد ذاتية حوالي 12 قلويد لها بنيات شبيهة بالستركنين strychnine-like مثل toxiferine



(+)-tubocurarine



(–)-curine

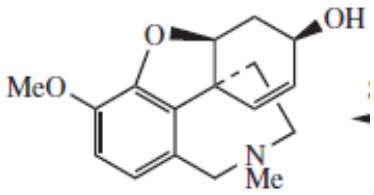


(+)-isochondrodendrine

5.2. قلويدات تربينية تتراهيدروايزوكينولية الغالانتامين

daffodils (Narcissus pseudonarcissus) (*Galanthus)*

القسم المستخدم: البصلة (0.5-0.2 %)***Galanthamine***



galanthamine

يستخلص للاستخدام الدوائي من *Leucojum aestivum Galanthus sp.*

ضرورة إيجاد مصدر صناعي أرخص (biomemtic synthesis)

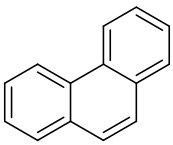
Galanthamine

- مثبط تنافسي عكوس للأستيل كولين إستراز
- يحسن الوصل العصبي عند مرضى الزهايمر
- (بزيادة الاستيل كولين في الدماغ الفقيرة بالأعصاب الكولينيرجية) مثل الفيزوستعمين!!
- يزيد من حساسية المستقبلات النيكوتينية للACH في ال CNS
- كغيرها من الأدوية لا تعالج المرض ولكن تبطئ تفاقم الحالة

MANARA UNIVERSITY

5.3. المشتقة من نواة التترهيدروإيزوكينولين المعدلة

❖ **القلويدات المشتقة من نواة الفينانترين**



phenanthren

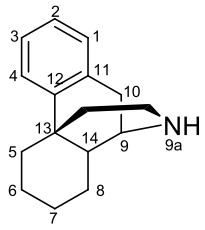
- **الأفيون** : السائل اللزج الحليبي الذي يسيل بعد إجراء شقوق في محافظ نبات الخشخاش *Papaver somniferum* من الفصيلة الخشخاشية.

ينتج الأفيون الخام منذ > 4000 عام, الهند أكبر منتج, 90 % من الانتاج للسوق السوداء (أفغانستان).

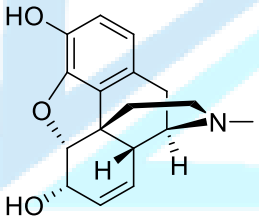
قديما : استعمل الأفيون الخام كمسكن, محرض على النوم و لمعالجة السعال لذلك نجد العديد من التحضيرات و الصيغ

<u>التركيب الكيميائي</u>:

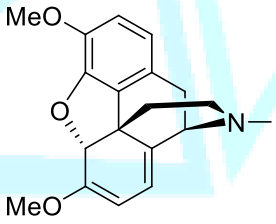
- 25 % قلويدات, أكثرها معروفة البنية (> من 40 مركب).
- يختلف المحتوى و النسبة من القلويدات, 4-21% مورفين, 0,8-2,5 % تيبائين , 0,5 – 2,5 % بابافيرين , 4-8 % نوسكابين (ناركوتين) , 0,1-2 % نارسئين
- الأفيون التجاري : 12 % مورفين
- مسحوق الأفيون العياري يضبط بحيث يحتوي 10 % مورفين و ذلك بإضافة مسحوق ممدد مناسب (لاكتوز)



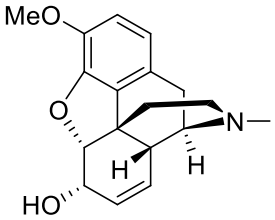
morphinan



morphine

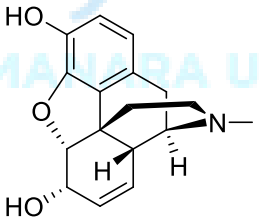


thebaine

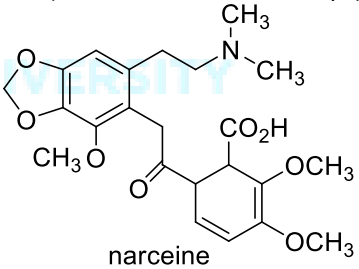


codeine

- توجد القلويدات على شكل أملاح مع حمض الميكونيك meconic acid(مكون ثابت في الأفيون) ذي التوزع المحصور على أنواع الخشخاش papaver species.
- يعطي حمض الميكونيك مع كلور الحديد معقد أحمر غامق ← طريقة سهلة و نوعية للكشف عن الأفيون (طريقة قديمة للكشف عند المتعاطين)
- المورفين و النارسئين هما القلويدان الوحيدان اللذان يملكان صفات حمضية + صفة قلوية مما يسمح بالفصل الانتقائي (استخلاص من طور عضوي بواسطة الماء القلوي).



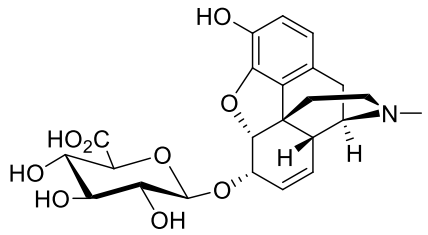
morphine



narceine

- المورفين : مسكن قوي (أهم المسكنات للألم القوي), تناوله يدخل المريض في طور نشوة و اضطراب و تشوش فكري مصاحب بغثيان , اقياء , امساك , مستعمليه بشكل منتظم يعانون من الهيجان ومن آلام

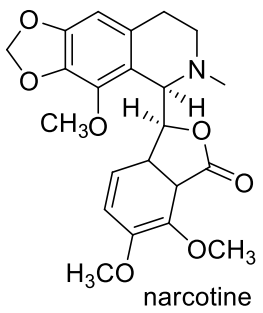
بطنية حادة, إسهال غثيان وإقياء و التي تستمر 10 – 14 يوم مما يؤدي لتطور الاعتماد الفيزيائي الصعب الشفاء.



يستعمل كمسكن ألم (خط نهائي), يستقلب في الجسم إلى morphine-6-O-glucuronide الذي يطرح بعدئذ , وجد أن هذا الأخير أكثر فعالية و ذي تأثير أطول من المورفين مع آثار جانبية أقل (غثيان – إقياء) , أقل فعالية عن طريق الفم و هو الآن في طور التجارب السريرية على مرضى السرطان.

- الكودئين : 3- ميتيل إيتر مورفين, القلويد الأكثر استعمالا من قلويدات الأفيون, نسبة قليلة في الأفيون لذلك يحضر بالتصنيع النصفي (ابتداء من المورفين)
- بالاعتماد على صيغة المورفين كنموذج تم التوصل إلى مركبات صنعية بشكل كامل :
  - الديكستروميتورفان
  - البيتيدين
  - الميتادون
  - ترامادول
  - ديكستروبروبوكسيفين الذي (يستقلب في الكبد معطيا المورفين), 10/1 قوة المورفين, أكثر أمانا, أقل احداثا للإعتماد, يسبب الإمساك عند الاستعمال المتكرر, تأثير مضاد للسعال (مركزي), يعطى بالمشاركة

- التيبائين : فعالية مسكنة, رئيسيا هو مادة أولية للاصطناع النصفي لأدوية أخرى.
- البابافيرين : بنية من نمط بنزيل إيزوكينولين, لا ينتمي لمجموعة القلويدات الحاملة لبنية مورفينان (مورفين, كودئين,تيبائين), تأثير مسكن بسيط, تأثير مرخي للعضلات الملساء في الأوعية الدموية وبالتالي فهو يحسن التروية الدموية
- النوسكابين = الناركوتين : فعالية مضادة للسعال, بدون تأثير مسكن, استعمل لمدة طويلة, تبين أن له تأثير مشوه, دراسات حديثة أظهرت تأثير مضاد للسرطان.



-

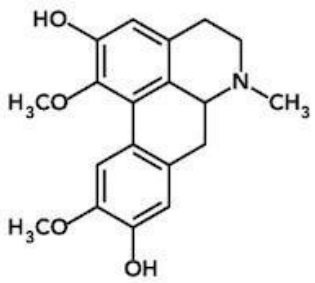
- بابافيرتوم : مزيج من قلويدات الأفيون على شكل كلوريدرات = مورفين 85 % + كودئين 7,8 % + بابافيرين 6,7 % يستعمل كحال للألم في أثناء العمليات الجراحية, يعطى بالمشاركة مع الهيوسين

- الهيروئين : ثنائي أستيل المورفين , تأثير مسكن و مركن قوي و يعطي شعور بالنشوة أكثر من المورفين بسبب زيادة الإنحلالية و بالتالي زيادة الامتصاص, المركب الفعال هو الحاوي على مجموعة أسيتات في 6 حيث تتعرض مجموعة الأسيتات في 3 لحلمهة في مستوى الدماغ, صنع الهيروئين من أجل استعماله كمثبط للسعال و كمسكن في أطوار السرطان النهائية ثم تطور استعماله لاحقا كمادة مخدرة.

- من المشتقات نصف المصنعة للمورفين نذكر : النالورفين, الأبومورفين الذي يملك تأثيرات المورفين الجانبية فقط, يستعمل كمقيئ في حالات التسمم.

بولدو *Penumus boldus* من الفصيلة Monimiaceae ، أوراق

- قلويدات إيزوكينولية 0.2-0.5% (بولدين) يعود إليه التأثير المفرغ والمدر للصفراء
- زيوت عطرية 1-2% و فلافونوئيدات
- ذو تأثير على الجملة العصبية المركزية بجرعات عالية (مركن) غير مستخدم لهذا التأثير
- غير سام في شروط الاستخدام الطبيعي، 4 أسابيع من الاستعمال كحد أقصى.
- إقياءات ملاحظة عند استخدام جرعات عالية.



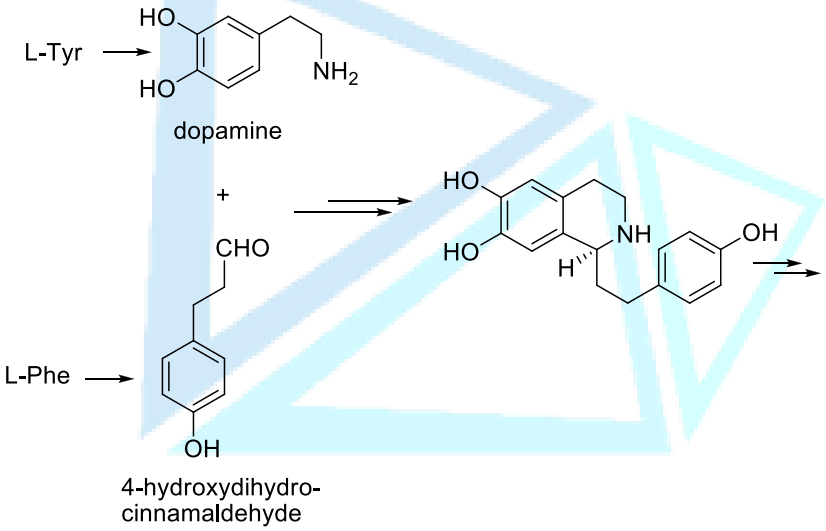
Boldine

3.2. القلويدات المشتقة من نواة فينيتيل إيزوكينولين phenethylisoquinoline

- بعض نباتات الفصيلة الزنبقية معروفة بقدرتها على تصنيع قلويدات شبيهة بقلويدات البنزيل تتراهيدروكينولين و التي تحتوي ذرة كربون إضافية بين التتراهيدروكينولين و الحلقات العطرية.

- التصنيع الحيوي : مشابه لاصطناع نواة البنزيل تتراهيدرو كينولين حيث يتم إبتداء من الفينيل إيتيل أمين (المشتق من الدوبامين) + وحدة إضافية C6C3 مشتقة من الفنيل ألانين

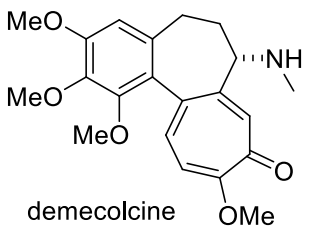
- ملاحظة : تصطنع نواة البنزيل تتراهيدروكينولين من الفينيل إيتيل أمين + C6C2

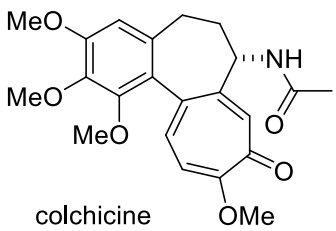


- اللحلاح الخريفي *Colchicum autumnal* من الفصيلة Liliaceae , البذور

نبات عائد لأصول أوروبية, يزرع بكثرة في الحدائق, يزرع في شمال أفريقيا و أوروبا من أجل الاستعمال الدوائي, المكون الأساسي هو الكولشسين 0,8 % , في بنية الكولشسين يوجد الآزوت ضمن مجموعة أميدية و بالتالي ليس له صفات قلوية و لا يشكل أملاح .

الديميكولسين هو قلويد آخر ثانوي يوجد بكميات قليلة في البذور.





جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

استعمل الكولشسين لمعالجة النقرس (ترسب لحمض البول في المفاصل و خصوصا أصابع القدمين حيث تتورم الأصابع. ينتج حمض البول عن تناول كميات كبيرة من اللحوم و البقوليات والمواد التي تحتوي مركبات مشتقة من نواة الكزانتين (شاي, قهوة, متة) حيث تتحول نواة الكزانتين إلى حمض البول.)

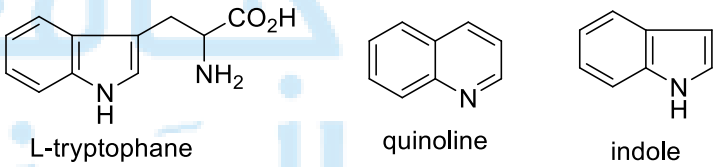
يستعمل في هجمات النقرس على الرغم من سميته الشديدة التي تحد من استعماله, كما أن له تأثير مضاد للالتهاب, لكنه لا يؤثر على اصطناع حمض البول الذي يحتاج للمعالجة بمادة أخرى مثل مثبطات الكزانتين أوكسيداز (أللوبورينول).

السمية الخلوية للكولشسين والقلويدات المشابهة تجعلها مرشحة لتكون مضادات سرطان بآلية تشبه آلية تأثير الفنكريستين والبودوفيلوتوكسين.

التأثيرات الدوائية :

- تأثير مضاد لانقسام الخلية: يوقف الانقسام الخلوي في مرحلة الميتافاز metaphase
- تأثير مضاد للالتهاب
- علاج هجمات النقرس الحادة
- إبعاد نوبات حمى البحر الأبيض المتوسط

V. القلويدات المشتقة من الحمض الأميني التريبتوفان



1. القلويدات المشتقة من نواة الكينولين

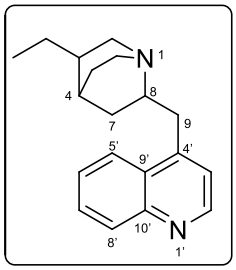
- **نبات الكينا *Cinchona officinalis*** , الفصيلة الفوية Rubiaceae , القسم المستعمل القشور (اللحاء) / أنواع الكينا :

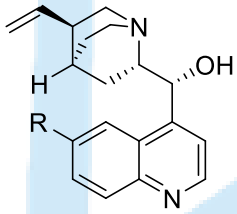
- الكينا الطبية: *Cinchona officinalis*
- الكينا الصفراء: *Cinchona calisaya*
- الكينا الحمراء: *Cinchona succirubra*

ينمو هذا النبات في أمريكيا اللاتينية و أصل تسميته ب Cinchonaهو أسم أميرة في البرازيل أصيبت بالملاريا وعولجت بقشور الكينا. سبب تلون القشور بالأحمر (احمر الكينا – سوكسيريبلا), فلافونوئيدات من نمط أنتوسيانيدين

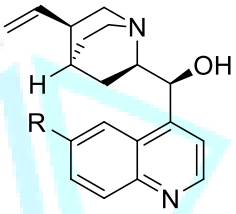
نسبة القلويدات 10 % توجد على شكل املاح مع حمض الكيني من أهمها: الكينين Quinine و نظيره الكينيدين Quinidine السينكونين cinchonine و نظيره السينكونيدينcinchonidine وجود النظائر ناتج عن وجود فحم غير متناظر (C-9, C-8) لا يمكن فصلها عن بعضها بالطبقة الرقيقة

الاصطناع الحيوي: من الحمض الأميني تريبتوفان والجيرانيل ثنائي الفوسفات

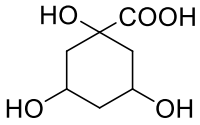




R = OCH_3 : (-)-quinine (8S,9R)
R = H : (-)-cinchonidine (8S, 9R)



R = OCH_3 : (+)-quinidine (8R, 9S)
R = H : (+)-cinchonine (8R, 9S)



خصائص الكينين:

- قليل الانحلال بالماء, ينحل بالإيتانول و الإيتر والبنزين و الكلوروفورم و غيرها من المحلات العضوية.
- يملك و ظيفتين آزوتيتين و بالتالي يشكل نوعين من الأملاح.
- كبريتات الكينين و حيدة الكبريتات : معتدلة غير منحلة بالماء و تتشكل بواسطة حمض الكبريت في وسط حامضي pH = 5
- كبريتات الكينين ثنائية الكبريت حامضة و منحلة بالماء.
- الكينين و السينكونيدين يحرفان النور المستقطب نحو اليسار levoger

استخلاص قلويدات الكينا

- مسحوق القشور + (H_2O +(CaO/NaOH ثم حرارة 70
- استخلاص بالبنزن أوالكلوروفورم ثم إضافة حمض الكبريت فنحصل على طبقة مائية حمضية تحوي قلويدات ثنائية الكبريتات
- إضافة كربونات الصوديوم حتى PH = 6,5

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

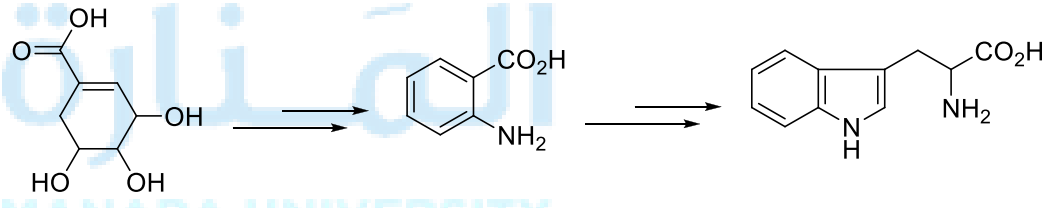
- يتشكل راسب من وحيد سلفات الكينين
- نضيف للمحلول المائي NaOH و إيتر و نستخلص
- تفصل الطبقة الإيترية الحاوية على الكينيدين و السينكودين في حين يبقى السينكونين في الطبقة المائية.
- نضيف للطبقة الإيترية محلول HCl حتى نضبط pH الطبقة المائية على 7 ونضيف طرطرات الصوديوم والبوتاسيوم فتترسب طرطرات السينكونيدين نرشح و تبقى الخلاصة الحاوية على الكينيدين

<u>فحوص ذاتية قلويدات الكينا :</u>

- تفاعل التألق : تتألق قلويدات الكينا تحت UV باللون الأزرق وذلك بإضافة الحموض (حمض الكبريت أو حمض الفوسفور) شدة التألق متناسبة مع كمية القلويد.
- تفاعل التاليوكينين : محلول مائي لملح القلويد + ماء + بروم + ماءات النشادر ← لون أخضر زمردي
- تفاعل أحمر الكينين : محلول مائي لملح القلويد + HCl ممدد + ماء + بروم + كلوروفورم + فروسيانور البوتاسيوم + ماءات النشادر ← لون أحمر في الطبقة الكلوروفورمية (كينين + كينيدين)

2. القلويدات المشتقة من نواة الأندول

- تسمى القلويدات الممرضة نفسيا, حيث تملك كل القلويدات المشتقة من هذه النواة تأثير على الجملة العصبية المركزية و تشوش النفس.
- الاصطناع الحيوي لنواة الأندول : يبدأ من حمض الشيكيميك



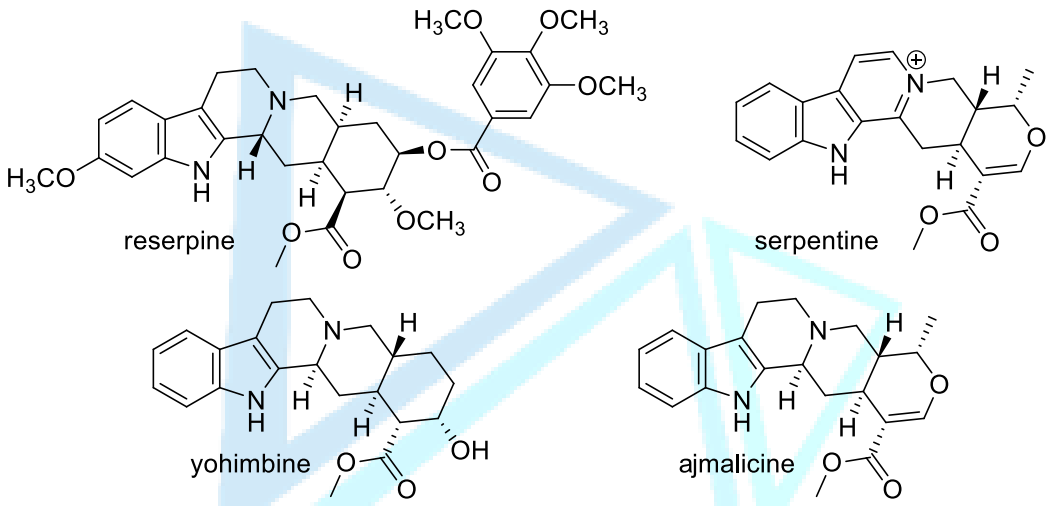
shikimic acid anthranilic acid L-tryptophane

- **الراوالفيا الثعبانية *Rauwalfia serpentin***: من الفصيلة الدفلية Apocyanaceae, القسم المستعمل الجذامير

استخدم هذا النبات في الهند منذ آلاف السنين لعلاج لسعات الأفاعي

التركيب الكيميائي: يحتوي قلويدات هامة جدا و هي: قلويد الريزربين (المركب الأهم) له تأثير خافض لضغط الدم الشرياني, عزل من نبات الراوالفيا واستخدم كأول دواء خافض للضغط الشرياني (قبل استخدام حاصرات بيتا), له تأثير نفسي أيضا, الجرعة : 0,1 – 0,3 ملغ / اليوم

هذا النبات يحوي أيضا اليوهامبين – السيربنتين – الأجمالين, لليوهمبين تأثير مضاد للذهان وخافض للضغط ويستعمل كمقوي جنسي



استخلاص قلويدات الراوالفيا:

معايرة القلويدات:

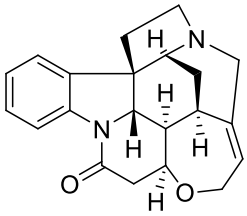
- معايرة وزنية : كمية القلويدات الموجودة في 100 غ من النبات.
- معايرة لونية : بعد عزل القلويدات يطبق كاشف بارا دي ميتيل امينو بنز ألدهيد (PDMA) ← لون بنفسجي ثابت و قابل للقياس

• **الجوز المقيء *Strychnuslnux-vomica*** , من الفصيلة الكشلية Loganiaceae, البذور نبات سام و يصنف ضمن الجدول A

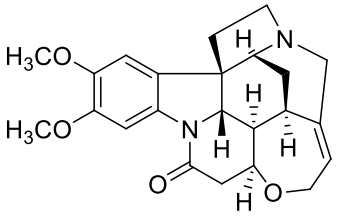
التركيب الكيميائي:

- الستريكنين strychnine: سام جدا (0,6 ملغ/كغ), يؤثر على المادة السنجابية في النخاع و يسبب شلل عضلة الحجاب الحاجز و الموت بوقف التنفس.

MANARA UNIVERSITY



strychnine



brucine

- البروسين brusine: تأثير أقل من الستركنين ب 50 مرة
- لوغانوزيد loganoside

استخلاص قلويدات الجوز المقيء:

في البداية يجب نزع المواد الدسمة بإجراء استخلاص أولي بإيتر البترول باقي العملية يتمثل باستخلاص كلاسيكي للقلويدات

المعايرة: معايرة لونية بواسطة كاشف بارا دي ميتيل امينو بنز ألدهيد (لون بنفسجي)

استخدام قلويدات الجوز المقيء: الستركنين سام جدا لكنه يستخدم في علاج التسممات بالباربيتوريات (تأثير مضاد للباربيتوريات)

- **مهماز الشيلم *Claviceps purpurea*** , الفصيلة الزقية Conidiospore

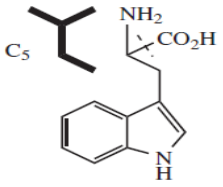
عبارة عن فطر ينمو على نباتات الفصيلة النجيلية (القمح – الشعير – الشوفان – الشيلم)

اكتشف لأول مرة في كنائس أوروبا (القديس أغناطيوس), سام للإنسان والحيوان. في الحالة الطبيعية تصنع القلويدات بمشاركة استقلاب كل من النبات و الفطر.

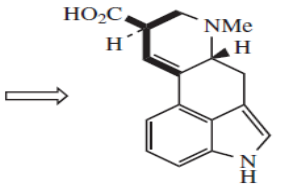
التركيب: قلويدات مشتقة بشكل أساسي من حمض الليزرجي الذي يتصل مع كحول أميني كما هو الحال عند الإيرغومترين أو مع عديد ببتيد كما في بنية الإيرغوتامين. يشتق حمض الليزرجي من التريبتوفان و وحدة إيزوبرين

نميز ثلاث مجموعات من القلويدات المشتقة من الببتيدات:

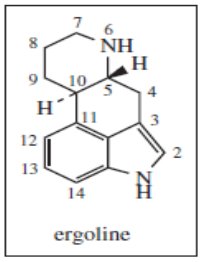
- الإيرغوتامين ergotamine
- الإرغوتوكسين ergotoxine
- الإرغوكسين ergoxine



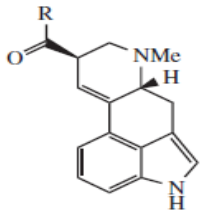
Trp



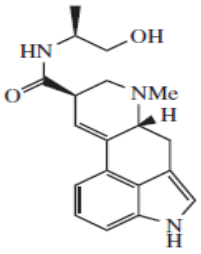
D-(+)-lysergic acid



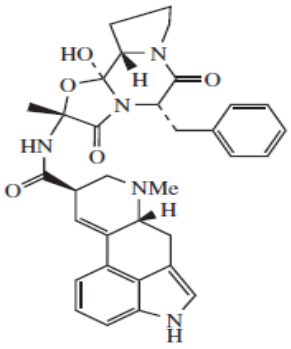
ergoline



R = OH, (+)-lysergic acid
R = NH_2, ergine

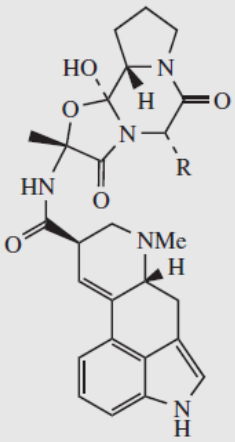


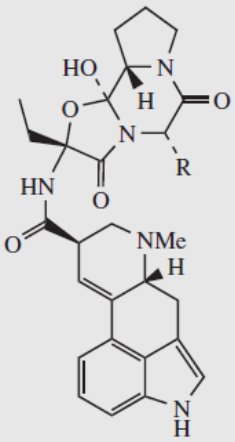
ergometrine

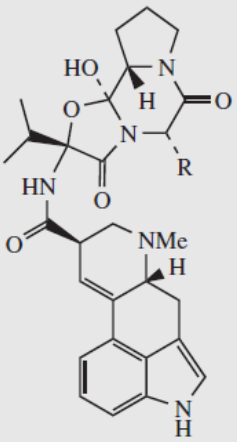


ergotamine

Peptide alkaloids in Ergot:







	ergotamine group	**ergoxine group**	**ergotoxine group**
R = CH_2Ph	ergotamine	ergostine	ergocristine
R = CH_2CHMe_2	α-ergosine	α-ergoptine	α-ergocryptine
R = *S* CH(Me)Et	[β-ergosine]	[β-ergoptine]	β-ergocryptine
R = $CHMe_2$	ergovaline	ergonine	ergocornine
R = Et	ergobine	ergobutine	ergobutyrine

التأثير و الاستعمال:

- طرطرات الإيرغوتامين : مسكن لآلام الشقيقة, مقبض للأوعية بواسطة التأثير على مستقبلات ألفا الأدرنارجية و مستقبلات السيروتونين الجرعة : 10 ملغ / أسبوع – يشارك مع الباراسيتامول أو مع الكافئين (تأثير تآزري)

- الإرغومثرين : يزيد من تقلصات الرحم لذلك يستعمل لتسهيل الولادة (محرض) كما يوقف النزف بعد الولادة حيث يقبض عضلة الرحم

- أعراض التسمم: غثيان , إقياء , إسهال, تثبيط الجملة العصبية المركزية, حمى

- **فول كالابار *Physostigma venenosum***, من الفصيلة القرنية Fabaceae, تستعمل الثمار (بشكل قرون) يسمى عقار الاعتراف

التركيب الكيميائي:

- الفيزوستغمين physostigmine (الإزرين eserine)

- جين إيزيرين geneserine : قلويد أوكسيدي يحوي جسر أوكسجيني, أقل سمية من الإيزيرين ب 50 مرة

التأثيرات:

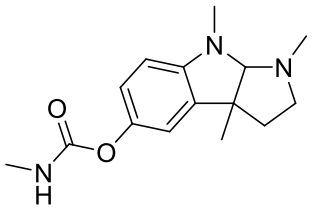
- له تأثير معاكس لتأثير الأتروبين لذلك يستعمل لعلاج التسمم بالأتروبين

- يبطئ ضربات القلب – يسبب شلل العضلات – يحرض الإفرازات في الجسم – يقبض حدقة العين

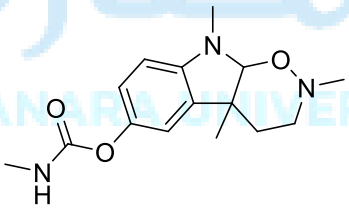
- قطرات عينية لمعالجة الغلوكوما

- معالجة مرض الزهايمر و العته الشيخي

- مثبط لأنزيم كولين أستراز



physostigmine (eserine)

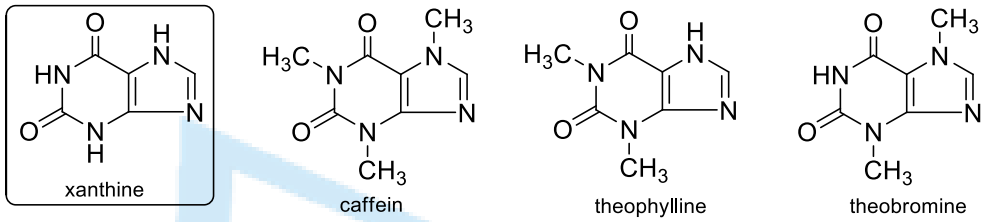


geneserine

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

VI. القلويدات المشتقة من نواة الكزانتين

الكافئين = (1-3-7) ثلاثي ميتيل الكزانتين - **التيوفيللين** = (1-3) ثنائي ميتيل الكزانتين - **الثيوبرومين** = (3-7) ثنائي ميتيل الكزانتين



- **نبات الشاي** *Camellia sinesis* , من الفصيلة الشاهية Theaceae , الاوراق

أنواع الشاي :

- الشاي الأسود : تخمر ذاتي لأوراق الشاي مما ينتج أكسدة قوية للفلافونات و تحول اللون من الأخضر إلى الأسود +رائحة عطرية مميزة
- الشاي الأخضر : بعد قطاف الأوراق يمرر عليها تيار من الهواء الساخن (90 درجة) من أجل تعطيل الانزيمات و إيقاف التخمر فتحافظ الورقة على لونها
- الشاي الأبيض : براعم الشاي قبل التفتح, لا تحوي كافئين و لا مواد عفصية, تحوي زيوت طيارة

المواد الفعالة :

- قلويد الكافئين :
  - منبه و منشط للجملة العصبية المركزية, ينشط مركز التنفس.
  - مشاركة مفيدة مع الباراسيتامول و الكودئين.
  - يوجد في مشروبات الطاقة
- قلويد التيوفيللين : موسع قصبي يستخدم في حالات الربو, المقدار السام: 8-12 ملغ/كغ

المواد العفصية و التي تشكل مع الكافئين الموجود في الشاي معقدات تبطئ من تحرر الكافئين و تؤخر تأثيره المنبه بينما يكون في القهوة بشكل ملح كلوروجيني منحل في الماء لذلك فتأثيره المنبه أسرع

- **نبات القهوة** *Coffea arabica*, الفصيلة الفوية Rubiaceae , الثمار, الثمرة ثنائية المسكن.

بعد عملية الجني تترك من أجل عملية التخمر الذاتي فتتحرر البذرة من الثمرة . تجري للثمار عملية تحميص و التي تحفز تشكل الملح الكلوروجينيي للكافئين المنحل بالماء, للقهوة تأثير مدر ضعيف جدا

- **نبات الكولا** *Kola nicotina* , الفصيلة البرازية sterculiaceae, البذور

تخمر ثمار الكولا بشكل ذاتي فيتغير لونها من الأبيض المصفر إلى الأحمر (انتوسانين)

المواد الفعالة: الكافئين 2,5 % في العقار الجاف + فلافونوئيدات (كاتشين و إيبي كاتشين) - طليعة الانتوسيانيدين

- **نبات المتة** *Ilex paraguariensis* , من الفصيلة Aquifoliaceae , الأوراق

المواد الفعالة: صابونينات 5-10 %, تعطي الرغوة لشراب المتة - الكافئين 1,7 % - التيوبرومين 0,5 % - فلافونوئيدات و مواد عفصية

- **نبات الكاكاو** *Theobroma cacao*, الفصيلة البرازية Sterculiaceae , البذور

بذور الكاكاو بيضاء اللون تتحول بالتحميص إلى لون بني

التركيب:

- ليبيدات (زبدة الكاكاو 50 %) تستخدم كسواغ في بعض الأشكال الصيدلانية
- كافئين 0,05% - تيوبرومين 1-3 %- مركبات فينولية

VII. القلويدات التربينية

خانق الذئب *Aconithum napellus* Ranunculaceae

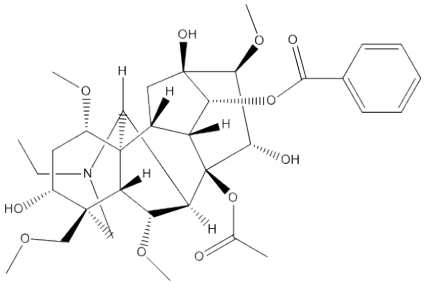
نبات عشبي معمر بجذر درني

الانتشار: في المناطق الجبلية لغرب أوروبا

القسم المستخدم: الجذور المتدرنة الجانبية

المواد الفعالة 0.5 -1.5 % قلويدات الأكونيتين : منبه – شال للنهايات العصبية المحيطية مما يؤدي إلى تباطؤ في التنفس وفصل بطيني أذيني كما يعتبر سم عصبي حيث يعيق عودة الاستقطاب عبر قنوات الصوديوم

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY



الاستعمال:

- تم حذفه من دستور الأدوية الفرنسي 1984 ويقتصر استعماله على المعالجة homéopathie
- لم يبرر استخدامه في ألمانيا للنافذة العلاجية الضيقة
- في دستور الأدوية الصيني استخدمت خلاصات (مائية معالجة حراريا) منه لخصائصها المضادة للروماتيزم والمسكنة للآلام
- الجذور الجانبية من *A. Carmichaeli* كمقو قلبي غير عائد للقلويد الذي يتحلمه إلى مشتق بنزيل ايزوكينولي

VIII. القلويدات اللاكتونية

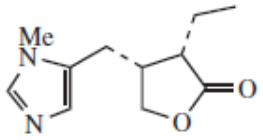
- جابوراندي *Pilocarpus microphyllus* Rutaceae

تقطف أوراق هذه شجيرة في الموسم الجاف لحماية هذا النوع القسم المستخدم الأوراق

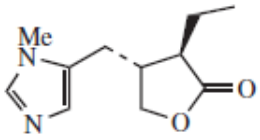
إنتاج رئيسي من أمريكا اللاتينية- برازيل, براغواي و جزر غوادلوب

•تحتوي زيت عطري قلويدات لاكتونية (0.5–1.0 %)

بشكل أساسي البيلوكاربين 3 4R ;S الذي يترازم بالوسط المائي (قلوي) لإعطاء الايزو بيلوكاربين 3R4 ;R



pilocarpine



isopilocarpine

- **البيلوكاربين** مقلد نظير ودي

عامل كولينيرجي يؤثر على المستقبلات الموسكارينية

تقبض القصبات

تباطؤ القلب

يزيد الحركة و الإفرازات الهضمية (جفاف الفم لمتلقي العلاج الشعاعي)

يخفض الضغط داخل العين (تعزيز تدفق الخلط المائي)

يستخدم الزرق.both narrow-angle and wide-angle glaucoma

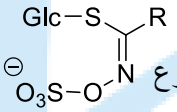
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

مركبات مشتقة من الحموض الأمينية (الغليكوزينولات - الغليكوزيدات المولدة للسيان)

الغليكوزينولات

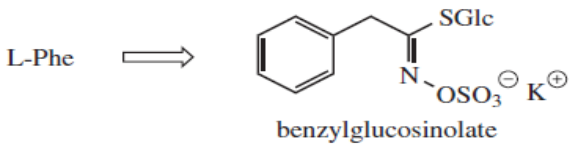
مقدمة: سميت بالغليكوزيدات الكبريتية وهي عبارة عن غليكوزيدات سالبة الشحنة مسؤولة عن اعطاء الرائحة القوية والمميزة المنطلقة من بعض نباتات الفصيلة الخردلية Brassicaceae(خردل – فجل – ملفوف – زهرة – بروكلي) ومن بعض الأنواع النباتية لفصائل قريبة : , Moringaceae , (بليحاويات) Resedaceae (بانيات)

يتغير المحتوى تبعا للنوع النباتي – القسم النباتي – الشروط الزراعية والمناخية – يتراوح قبل الطبخ بين 0,5 - 1غ/كغ وقد يصل حتى 3,9 غ/كغ عند بعض الأنواع

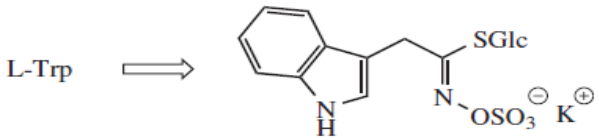


I. **البنية**: غلوكوز + مجموعة سلفات + سلسلة جانبية شديدة التنوع

- توجد على شكل ملح بوتاسي
- التنوع مرتبط بتنوع بنية الحموض الأمينية التي تشتق منها :
  - تيروزين ← 4-هيدروكسي بنزيل غلوكوزينولات ← سينالبين (الخردل الأبيض)
  - تريبتوفان ← 3-أندولوميتيل غلوكوزينولات ← غلوكوبراسيسين glucobrassicine (الملفوف)
  - فينيل ألانين ← بنزيل غلوكوزينولات .....الخ



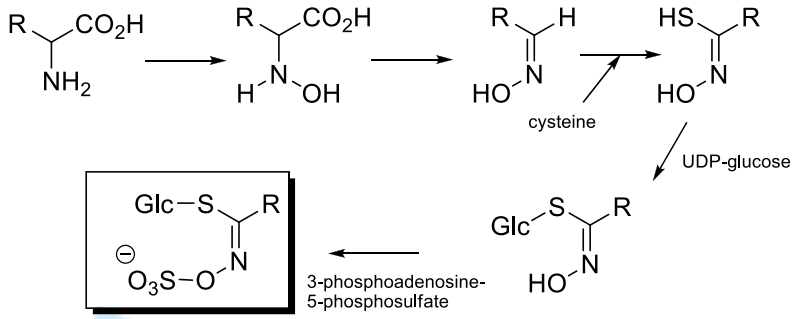
benzylglucosinolate



glucobrassicin

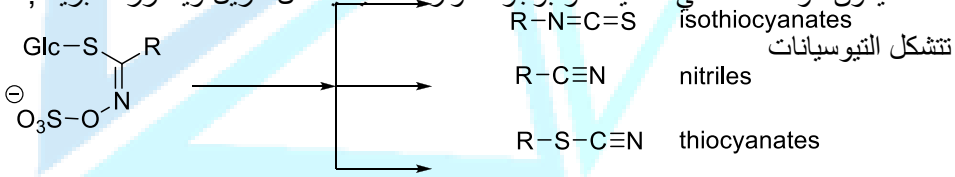
II. التصنيع الحيوي

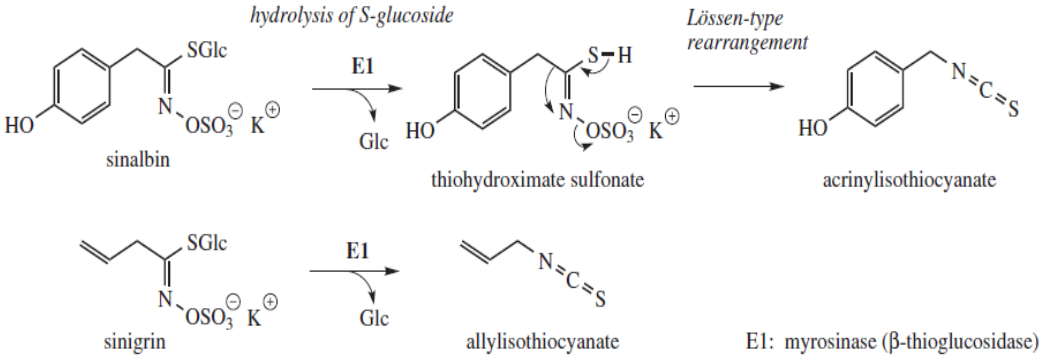
عملية إضافة جذر هيدروكسيل لذرة الآزوت متبوعة بنزع كاربوكسيل الحمض الاميني لتتحول إلى ألدوكسينات والتي يضاف إليها ذرة كبريت متبوعة بإضافة غلوكوز, الخطوة النهائية تتمثل بعملية إضافة مجموعة سلفات



III. حلمهة الغلوكوزينولات

تعرض الأنسجة النباتية لعملية فيزيائية يؤدي لحلمهة الغلوكوزينولات بواسطة خميرة تيوغلوكوزيداز thioglucosidase(الموجودة دائما في النبات). في كل الأحوال يخضع الأغليكون المتحرر لعملية إعادة ترتيب بسبب عدم ثباته. عندما يكون الوسط معتدل يتشكل isothiocyanate شديد الفعالية, متطاير وذي رائحة قوية. عندما يكون الوسط حمضي ضعيف أو بوجود شوارد الحديد يتشكل نتريل ويتحرر الكبريت, كما أنه من الممكن أن تتشكل التيوسيانات





IV. الاستخلاص و المعايرة

يجب تعطيل الأنزيمات (كحول + غليان), بسبب وجود الشحنة في بنيتها نستطيع فصلها بواسطة ريزين مبادل للشوارد.

- المعايرة : طرق عديدة

- معايرة السلفات أو الغلوكوز بعد المعالجة بواسطة خميرة غليكوزيداز
- طرق طيفية بعد التفاعل مع مركبات لإعطاء معقدات ملونة
- كروماتوغرافيا سائلة
- التألق تحت أشعة X

V. سمية الغلوكوزينولات

تناول نباتات الفصيلة الخردلية (الملفوف) بكميات كبيرة جدا من قبل الحيوانات (خراف – أرانب) يسبب قصور درقي وضخامة درقية, إجهاضات و موت الأجنة.

- السبب: التيوسيانات تقنص اليود وتمنع تثبته الدرقي من أجل تشكل التيروكسين, هذا التأثير المضاد للدرق لايمكن إلغاؤه بإعطاء اليود.
- عند الإنسان : يلاحظ تواتر غير طبيعي لضخامة الدرق عند الشعوب التي يكون نظامها الغذائي غني بالخردليات وفقير باليود – تم ملاحظة نفس الشيء عند استهلاك الحليب الآتي من حيوانات تعتمد في تغذيتها على الخردليات.

VI. خصائص الغلوكوزينولات

تأثير واقي من السرطان, المعطيات :

أولا: دراسات عن تأثير نظام غذائي غني بالملفوفيات على حيوانات محدث لديها سرطان او دراسة تأثير الغليكوزينولات على أنواع من السرطانات المحدثة كيميائيا.

الآلية :تثبيط بعض المركبات المولدة للسرطان + ↑أنزيمات استقلابية (الطور الثاني) مثل الكيتون ريدوكتاز NAD(P)H...المسؤولة عن إزالة سمية المستقلبات المحبة للإلكترونات والتي تستطيع تغيير بنية الحموض النووية.

ثانيا: المعطيات الوبائية في نهاية عام 1990 والتي تشير إلى علاقة عكسية بين الاستهلاك المهم والمنتظم من الملفوفيات وازدياد حالات سرطان المعدة, الكولون, المستقيم والرئة.

VII. النباتات الحاوية على غلوكوزينولات

1. الخردل الأسود *Brssica nigra, B. juncea* من Brassicaceae, البذور

التركيب : غنية باللعابيات 20 %, ليبيدات حاوية على حموض دسمة غير مشبعة.

المركب الغليكوزينولي الرئيسي يتمثل بالسينيجروزيد sinigroside 1-2 % (أليل غلوكوزينولات) و الذي يعطي بالحلمهة إيزوتيوسيانات الأليل الطيار.

طبيا : تستعمل بذور الخردل لتحضير لصاقات طبية محمرة للجلد , له تأثير مقشع , و بجرعات كبيرة له تأثير مقيء

2. الفجل الأسود *Raphanus sativus* , الخردلية , الجذور

تركيب الجذور غير معروف بشكل جيد, لكننا نعلم بوجود مركب glucobrassicine

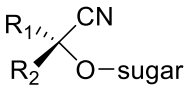
الاستعمال: مفرغ و مدر للصفراء, في حالة الالتهابات القصبية الحادة

3. عصاة الراعي *Capsella bursa-pastoris* , من الفصيلة الخردلية القسم المستعمل : الأجزاء الهوائية المزهرة

تستعمل في التظاهرات المرتبطة بالقصور الوريدي المحيطي, في حالات الرعاف, خارجيا في حالات النزوف و الجروح السطحية.

الغليكوزيدات المولدة للسيان

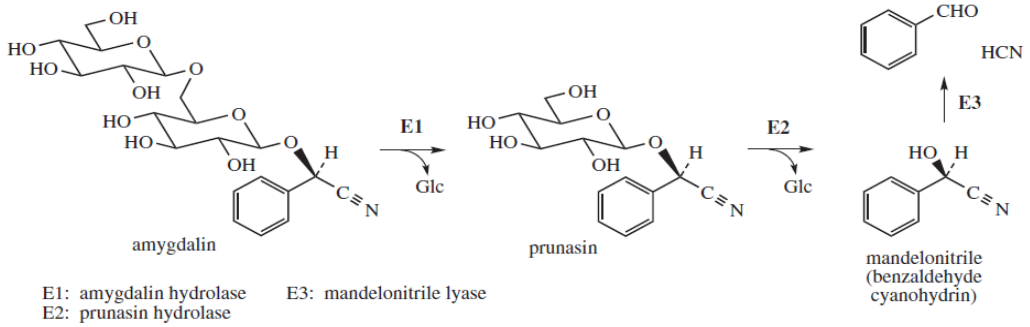
مقدمة: توليد السيان هي الصفة التي تمتلكها بعض العضويات الحية (خصوصا النباتات) المتمثلة بقدرتها ضمن شروط معينة على انتاج حمض السيانهيدريك



المركبات هي دائما غليكوزيدات ل 2 هيدروكسي نتريل (غليكوزيدات مولدة للسيان)

المراحل : حلمهة بأنزيمات الغليكوزيداز الداخلية ثم بحالات الهيدروكسي نيتريلاز.

تحريض العملية: تحطيم الخلايا لسبب فيزيائي ما (تقطيع-سحق-غصابة فطرية....) حيث توضع نتيجة لذلك الغليكوزيدات المولدة للسيان بتماس مع الأنزيمات السيتوبلاسمية

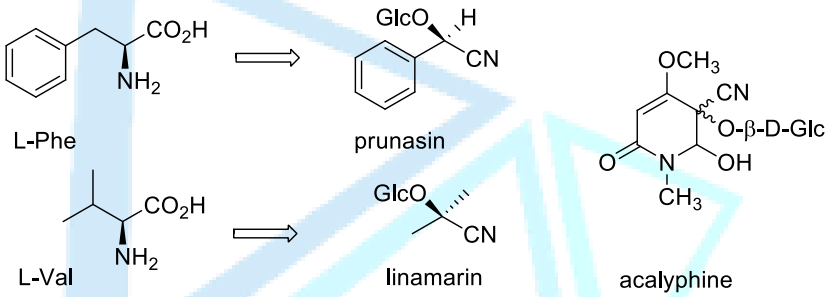


E1: amygdalin hydrolase E3: mandelonitrile lyase
E2: prunasin hydrolase

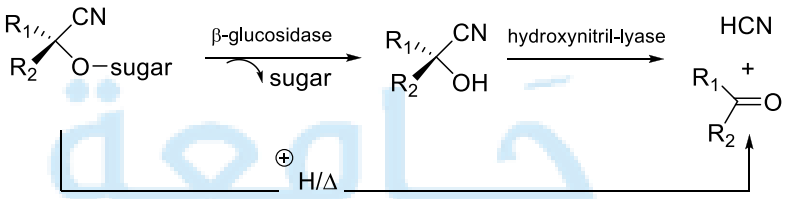
التواجد: شائع عند عاريات البذور و كاسيات البذور خصوصا عند : Fabaceae , Rosaceae , Poaceae

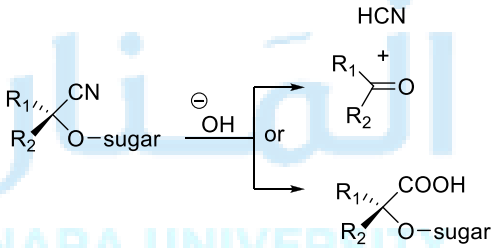
كل أعضاء النبات تستطيع إنتاج هذه المركبات (دور محتمل في حماية النبات) – تنتج من قبل الأعضاء الفتية في طور النمو الفعال.

البنية و التصنيف: تبعا للحمض الأميني الذي تشتق منه : فينيل ألانين, تيروزين (R1 = نواة عطرية), لوسين, إيزولوسين, فالين (R1 أو/و R2 أليفاتية), أحيانا تكون R1 و R2 عناصر ضمن حلقة. السكر المرتبط بالألفا هيدروكسي نتريل هو غالبا ال D-Glucose



الخصائص, الكشف, الاستخلاص:





بسبب هشاشة و ضعف هذا النمط من الغليكوزيدات فإن عملية الاستخلاص و التنقية هي عمليات معقدة وحساسة و تستلزم تعطيل الأنزيمات.

MANARA UNIVERSITY

تكشف بسهولة: استعمال ورقة مبللة بالكاشف الذي يعطي تفاعل ملون مع السيانهيدرين المنطلق من المادة النباتية بعد طحنها.

المعايرة: بسيطة – المبدأ: جرف ببخار الماء مطبق على النبات المغمور في محلول مائي حامضي ثم معايرة حمض السيانهيدرين في القطارة بواسطة نترات الفضة.

الكروماتوغرافيا الغازية: تسمح بالكشف والمعايرة الدقيقة لهذه المركبات.

التصنيع الحيوي: تنشأ هذه المركبات من الحموض الأمينية – تستلزم تدخل معقدات أنزيمية لتضمن عدم تفكك المركبات المتشكلة في كل مرحلة.

سمية HCN و النباتات المولدة للسيان: HCN سم عنيف , لكن تناول النباتات المولدة للسيان لا يحدث بالضرورة تسمم حاد لأن التركيز الخطر 0,5-3,5 ملغ/كغ لا يتم الوصول إليه إلا بعد تناول سريع ومهم لأجزاء النبات الغنية بالغليكوزيدات المولدة للسيان.

- في حالة الفواكه لا خطر
- الأوراق الغنية بهذه المركبات غير جذابة للتناول
- حتى تصبح هذه المركبات سامة بعد تناولها فيجب أن تخضع لعملية حلمهة في الأنبوب الهضمي
- من المعروف أن الجسم البشري له قدرة إزالة سمية السيانور بشكل سريع بتحويلها إلى تيوسيانات تطرح عبر البول.
- لعلاج التسمم : التصرف بسرعة – غسيل المعدة – أكسجة – نتريل الأميل – تخليب شوارد السيانور بالهيدروكسوكوبالامين

- **الغار الكرزي** *Prunus laurocerasus* من الفصيلة Rosaceae

الأوراق الطازجة التي تستعمل لتحضير الماء المقطر من الغار الكرزي الحاوي على 100 ملغ/100 غ من المستعمل كمعطر – حال للتشنج و محفز للتنفس

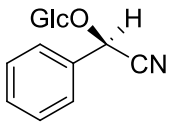
التركيب : المركب السيانوجيني هو البرونازوزيد=برونازين (الأنزيم المرافق prunaside) 0,12 – 0,18 غ/100غ من الأوراق الطازجة

الاستعمال : تقليديا الماء المقطر من الغار الكرزي يدخل في تركيب الشرابات المعدة لمعالجة الإصابات القصبية الرئوية وكمنكه ومنشط للتنفس.

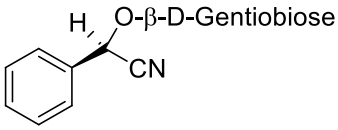
من النباتات التي تشكل خطر للتسمم عند الإنسان أو الحيوان

- **بذور المشمش المر** *Prunus armeniaca*

كبعض الثمار الأخرى من الفصيلة الوردية (دراق – خوخ – لوز مر) قد تكون سببا لحوادث تسمم خطيرة عائدة للأميغدالوزيد amygdaloside الحاوية عليه خصوصا عند الأطفال (خطير لحد الموت)



prunasin



(R)-amygdalosid

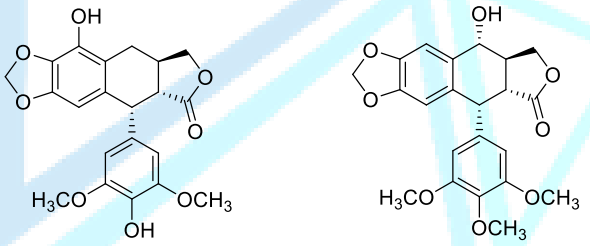
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY

العقاقير المضادة للأورام

- **البودوفيل *Podophyllum hexandrum*** من الفصيلة Berberidaceae, القسم المستعمل : الجذمور, قديما استعملت الراتنجات الموجودة فيه كمليّنات محرضة.

الوصف النباتي : نبات صغير معمر له ساق هوائية (30 سم تقريبا) تنتهي بورقتين متقابلتين بينهما زهرة بيضاء, ينمو هذا النبات بشكل تلقائي في الغابات الرطبة المظلمة.

التركيب الكيميائي: يحتوي الجذمور على 3 -6 % من الريزينات, المكون الأساسي لهذا الريزين هو المركبات من زمرة الأريل تتراهيدرونفتالين المسمى بودوفيللوتوكسين (20 %) و مشتقاته و البيلتاتينات ألفا و بيتا الموجودة بشكل غليكوزيدي أحيانا. هذه المركبات هي متماثرات الليغنان المشتق بدوره من الفينيل بروبان



التأثير الفارماكولوجي: يقوم البودوفيللوتوكسين والبيلتاتين بتثبيط الأورام المحدثة عند حيوانات التجربة, يكون تأثيره في مستوى الميكروتوبول, التأثير يشابه تأثير الكولشيسين فهو يمنع تماثر التوبولين وبالتالي يوقف الانقسام الخلوي في بداية الميتافاز.

البودوفيللين سام جدا عبر الفم أو موضعيا حيث أنه يحدث اضطرابات هضمية و من ثم مشاكل عصبية قد تكون قاتلة.

الاستعمال:

- العقار:

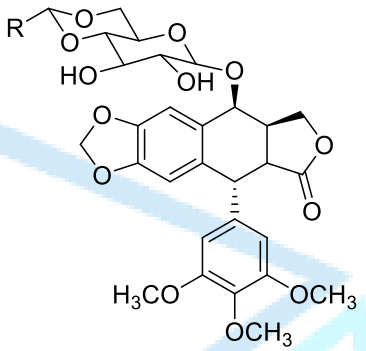
على مدى طويل استعمل العقار كملين ومفرغ للصفراء, الآن لم يعد مستخدما إلا لاستخلاص البودوفيللوتوكسين, وجد الآن نوع نباتي آخر من جنس podophyllum يدعى *P.hexandrum* يحوي كمية أكبر من البودوفيللوتوكسين.

- البودوفيللوتوكسين

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- في معالجة الثآليل الخارجية (سرطانات حميدة من منشأ فيروسي) وبسبب سميته الشديدة فقد كان سببا لتسممات خطيرة جدا استبدل الآن بمحلول كحولي 0,5 % من البودوفيللوتوكسين (3,5 مل)

- من أجل الحصول على مشتقات نصف مصنعة مستعملة في قطاع المشافي تحت المراقبة الحذرة مثل:

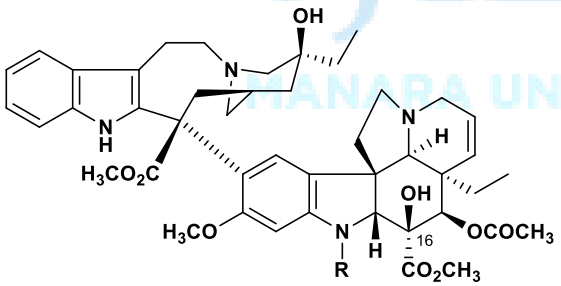


R = CH3, etoposide
R = theinyl, teniposide

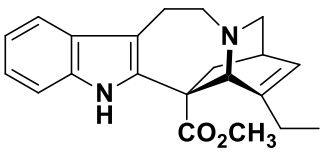
- الإيتوبوزيد etoposide : مستعمل في العلاج الكيميائي لبعض أنواع السرطان
- فوسفات الإيتوبوزيد : مشتق منحل في الماء (يتحلمه بافوسفاتاز المصلية)
- يستمر الآن البحث والمحاولات لإنتاج مشتقات معدلة من الإيتوبوزيد خصوصا المشتقات الحاوية مجموعة وظيفية في C-4 (أسترات, مشتقات أمينية ...) أو أمينوغليكوزيدات, الآن بعض هذه المواد في طور التجارب السريرية.

- **الونكة العناقية *Catharantus roseus*** من الفصيلة Apocynaceae, الأجزاء الهوائية , الجذر

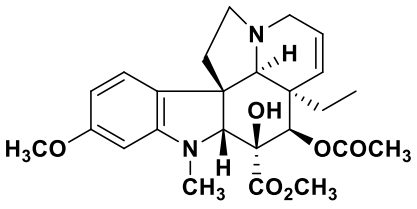
<u>التركيب الكيميائي</u>: الأجزاء الهوائية تحوي 0,2 – 1 % من القلويدات على شكل مزيج شديد التعقيد, تم تحديد بنية حوالي 100 مركب , جميعها ذات بنية أندولية catharantine و ajmalicine أو بنية دي هيدروأندولية vindoline.



R = CH_3 : vinblastine
R = CHO : vincristine



catharantine



vindolin

- الجزيئات ذات الفعالية المهمة هي الجزيئات المؤلفة من تكاثف جزيئة أندولية مع أخرى دي هيدروأندولية والتي تسمى القلويدات ثنائية الأندول من أهمها :

  - الفنكريستين vincristine 0,0003 %, 3 غ/طن من النبات الجاف
  - الفنبلاستين vinblastine: كمية أكثر بقليل

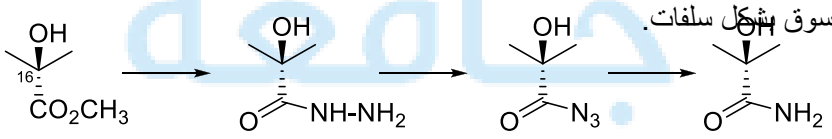
هاتين الجزيئتين مكونتين من تكاثف جزيئة فندولين vindoline و جزيئة أندولية تدعى velbonamine

التأثير: تأثير سام للإنقسام الفتيلي antimitotic حيث تتثبت على التوبولين tubuline مانعة تشكل الميكروتوبول microtubule التي تلعب دورا هاما في تشكيل الشبكة الفتيلية هذا التأثير السام الخلوي يترافق مع أعراض سمية عند التناول (اضطرابات معوية معدية- اضطرابات عصبية-سمية عصبية مركزية ومحيطية)

الاستعمال: استعمل هذا النبات شعبيا لمعالجة الداء السكري. وجد له تأثير سام خلوي, الآن يستخدم لاستخلاص القلويدات التي تستعمل في البروتوكولات العلاجية المركبة في العلاج الكيميائي للسرطان:

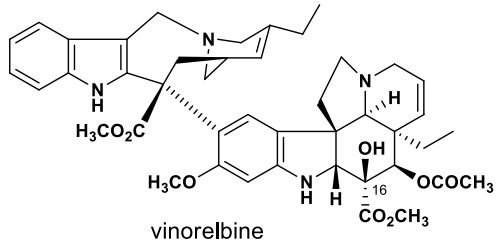
  - الفنبلاستين والفنكريستين تستعمل على شكل سلفات
  - المشتقات النصف مصنعة: هي مشتقات من القلويدات ذات البنية المتماثرة مثال:

- vindesine يحضر ابتداء من الفنبلاستين حيث يتم استبدال مجموعة الاستر في C-16 بوظيفة أميدية, هذا العقار مسوق بشكل سلفات.



- vinorelbine = نور فنبلاستين المنزوع الماء , حيث يتم استبدال الجزء العلوي التريبتاميني Indole-CH2-CH2-N- بجزء آخر من نمط جرامين Indole-CH2-N

يسوق هذا المركب بشكل ثنائي الطرطرات Bitartrate (محاليل معدة للحقن – بشكل كبسولات), يتميز هذا المركب بكونه أقل سمية من الناحية العصبية والهضمية, إلا أن سميته الدموية المهمة تحد من رفع الجرعة المعطاة.



MANARA UNIVERSITY

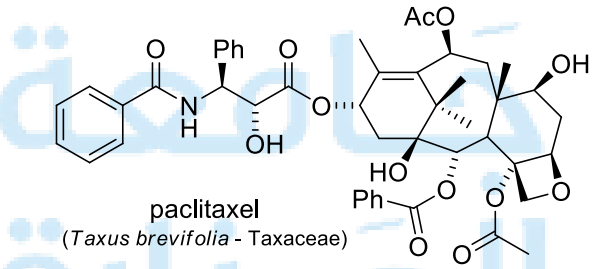
- **الطقسوس** ***Taxus spp.*** من الفصيلة Taxaceae

هذه الفصيلة تحتوي على جنس واحد فقط يضم 8 أنواع نباتية والتي تعيش في نصف الكرة الشمالي .

- *T. bacata* النوع الأوروبي
- *T. canadensis, T. brevifolia* الأنواع الأمريكية الشمالية, هذه الأنواع النباتية مع الأنواع الأخرى قريبة جدا لبعضها البعض وصعبة التمييز.

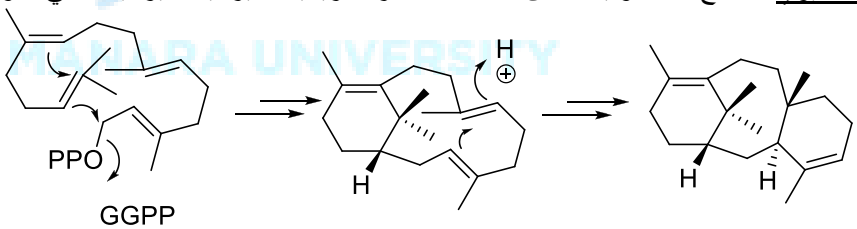
<u>التركيب الكيميائي</u>: سكاكر- عديدات سكاريد – حموض دسمة – ستيرولات – فلافونوئيدات – طلائع الأنتوسيانيدول – ليغنان – غليكوزيدات سيانوجينية

- المركبات الأكثر أهمية عبارة عن ثنائيات تربين ثلاثية الحلقات حاوية على نواة تاكسان مثل التاكسول, الكابسوسين, باكاتين 1 و مشتقاتهما.
- بسبب وجود مجموعة آزوت أميدية فإن هذه الأميدات ثنائية التربين تصنف كقلويدات كاذبة pseudo-alkaloids.



paclitaxel
(*Taxus brevifolia* - Taxaceae)

<u>التصنيع الحيوي</u>: تصنع التاكسوئيدات من الحلقنة المحفزة أنزيميا للجيرانيل جيرانيل ثنائي الفوسفات GGPP



GGPP

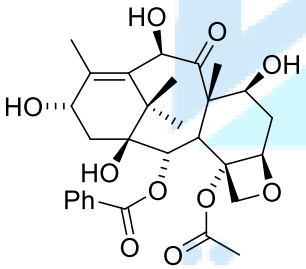
- التاكسول = baclitaxel: عزل في عام 1969 من قشور الساق لنبات *T. brevifolia* حيث نسبته لا تتجاوز 0,01 % في أحسن الأحوال (شجرة بعمر 100 عام تنتج 3 كغ من القشور التي تعطي 300 ملغ من التاكسول, إنتاج 1 كغ من التاكسول يستلزم 7 طن من القشور)

- تم البحث عن مصادر أخرى لاستخلاص التاكسول حيث وجد أنواع أخرى من الطقسوس التي تحتوي أوراقها على كميات قد تصل حتى 0,1 % من التاكسول لكن هذا المحتوى يتعلق بشكل كبير بعملية التجفيف (40-50 درجة)

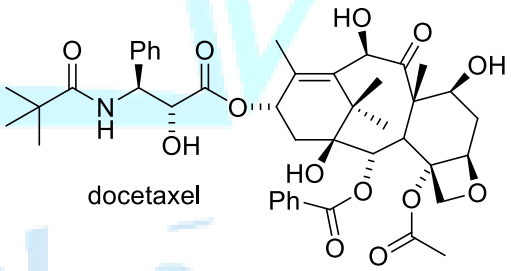
الطقسوس/التاكسول/التاكسوتير:

- الآن يحضر التاكسول بالاصطناع النصفي اعتبارا من مركب آخر (10-desacetylbaccatine III) و الذي يوجد بكيات أكبر في الأوراق (0,1-0,02 % في النوع الأوروبي وأنواع أخرى).

- مشتق آخر من 10-desacetylbaccatine III يدعى docetaxel سوق أيضا في 1996 تحت اسم تاكسوتير ®taxoter



10-desacetylbaccatineIII



docetaxel

آلية تأثير التاكسول ومشتقاته:

- يحرض تجمع التوبولينات بشكل متماثرات الميكروتوبول ويقوم بتثبيتها على هذا الشكل حيث يثبط العملية العكسية (تحول الميكروتوبول إلى توبولين)

- الاستطبابات :

- استعمل التاكسول في البداية لمعالجة سرطان المبيض ثم استخدم لمعالجة سرطان الثدي مع نقائل, يستعمل بالمشاركة مع أملاح البلاتين لمعالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا وغيرها من الاستطبابات.

– سمية التاكسول : سمية مهمة وخصوصا عصبية –دموية-هضمية وتضاف لها سمية المحل المستخدم (زيت الخروع المعدل كيميائيا)

جامعة المنارة MANARA UNIVERSITY

- الدوسيتاكسول/تاكسوتير : لمعالجة أنواع عديدة من سرطان الثدي, سرطان الرئة غير صغير الخلايا, سرطان البروستات.

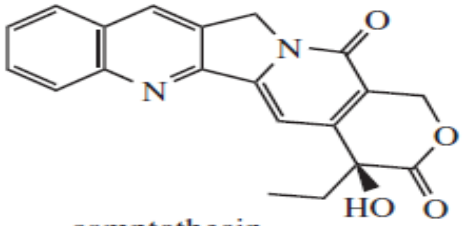
– السمية : مهمة أيضا لكنه يتميز بانحلالية أفضل من التاكسول.

- **نبات الكامبتوتيكا *Camptotheca acuminata***, من الفصيلة Nyssaceae

المادة الفعالة : الكامبتوتيسين camptothecin البذور0,3%- القشور 0,2% - الأوراق 0,4%, يوجد هذا النبات في التيبت وغرب الصين

- التأثير : مضاد لانقسام الخلايا عن طريق تشكيل معقد مع ال DNA لكن سميته العالية و قلة انحلاله منعت من استعماله

- تجرى العديد من محاولات الاصطناع النصفي لتعديل البنية الكيميائية من أجل التخفيف من الآثارالجانبية



camptothecin

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY