العقاقيرالنباتية الحاوية على القلويدات

Alkaloids

القلويدات هي مركبات عضوية تحوي في بنيتها على ذرة آزوت واحدة او اكثر و في اغلب الاحيان ضمن حلقات غير متجانسة و يمكن لذرة الآزوت ان تتواجد بشكل :

- امين ثا نوي
- امين ثالثي
- املاح امونيوم رباعية
- بشكل اوكسيد الامين
- مجموعة اميدية

و هي على الاغلب مركبات نباتية المنشا و توجد بشكل قليل جدا عند الحيوانات او الاحياء الدقيقة .
و تتمتع النباتات الحاوية على قلويدات بتاثيرات سمية على الانسان و الحيوان
سبب تسميتها قلويدات لان معظمها يتمتع بخواص قلوية .

تصنيف القلويدات :

عرف حتى الآن حوالي ١٢٠٠٠ مركب قلويدي و لكن القلويدات الهامة طبيا عددها محدود
و تصنف القلويدات :

- حسب الفصائل النباتية التي تحويها
- حسب الاصطناع الحيوي
- حسب البنية الكيميائية :
  - تملك حلقات لامتجانسة ناتجة عن حموض امينية (مثل المورفين)
  - تملك حلقات لامتجانسة ناتجة عن الاسس البورينية (الكافيئين)
  - منها ما يتشكل بادخال الآزوت على فئة اخرى من المركبات (قلويدات تربينية)
  - منها ما يكون غير حلقي (قلويدات الفليفلة)

تواجد القلويدات :

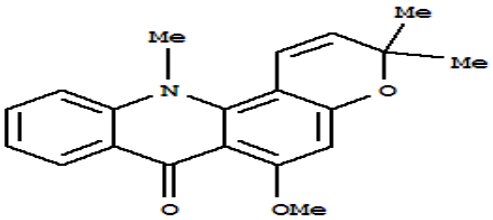
توجد في النباتات غالبا بشكل مرتبط مع الحموض العضوية و احيانا بشكل حر
من اهم الحموض التي ترتبط مع القلويدات : حمض اللبن – حمض الخل – حمض الليمون – حمض الحماض – حمض العفص – حمض التفاح

- توجد القلويدات بشكل اساسي في المملكة النباتية
- يمكن ان توجد في الجراثيم (عصيات القيح الازرق)
- يمكن ان توجد في الفطور (فطر مهماز الشيلم)
- يمكن ان توجد في الطحالب
- في النباتات يمكن ان توجد في انواع نباتية معينة مثل المورفين الذي يقتصر وجوده على انواع جنس الخشخاش
- او ينتشر القلويد في عدة فصائل مثل الكافئين الذي يوجد في نباتات الفصائل التالية : – Theaceae Rubiaceae – Sterculiaceae – Aqiufoliaceae

اهمية القلويدات :

١ – بالنسبة للنبات :

اعتقد العلماء في البداية انه ليس للقلويدات أي اهمية للنبات ثم استنتجوا انها هامة لحمايته من الكائنات الدقيقة مثل قلويد اكرونياسين Acronycine المستخرج من نبات *Acronychia bauri* من فصيلة Rutaceae و الذي يعتبر مثبط للانقسام الخلوي

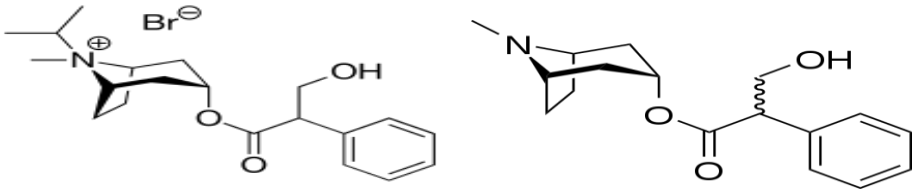


كما يلاحظ بان الحيوانات العاشبة تتجنب تناول بعض الاعشاب بسبب سميتها مثل نبات خانق الذئب *Aconitum napellus* و نبات اللحلاح الخريفي *Colchicum auttumnale*

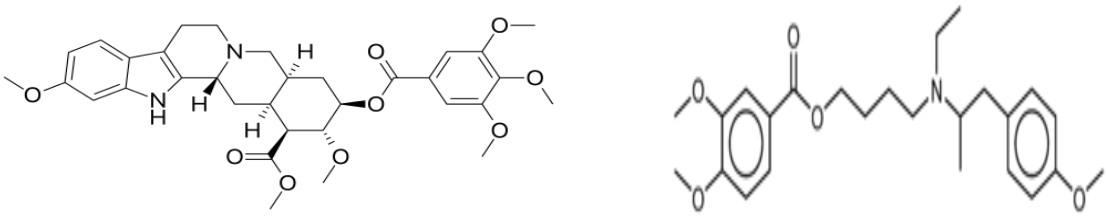
٢ – بالنسبة للانسان و الادوية :

اول قلويد تم عزله بشكل نقي هو المورفين في عام ١٨٠٥ و بالاستفادة من خواصه تم التعرف على طرق عزل باقي القلويدات . و قد قام العلماء بتعديل البنية الكيميائية لبعض القلويدات و الحصول على مركبات افضل تاثيرا و اقل آثار جانبية او تاثير مغاير تماما لتاثير القلويد الاساسي :

- مركب Ipratropium bromide ناتج عن الاتروبين يستخدم كمضاد تشنج موضعي في حالات الربو التشنجي



- مركب mebeverine (مضاد للتشنج) ينتج عن مركب الريزربين reserpine (خافض ضغط)

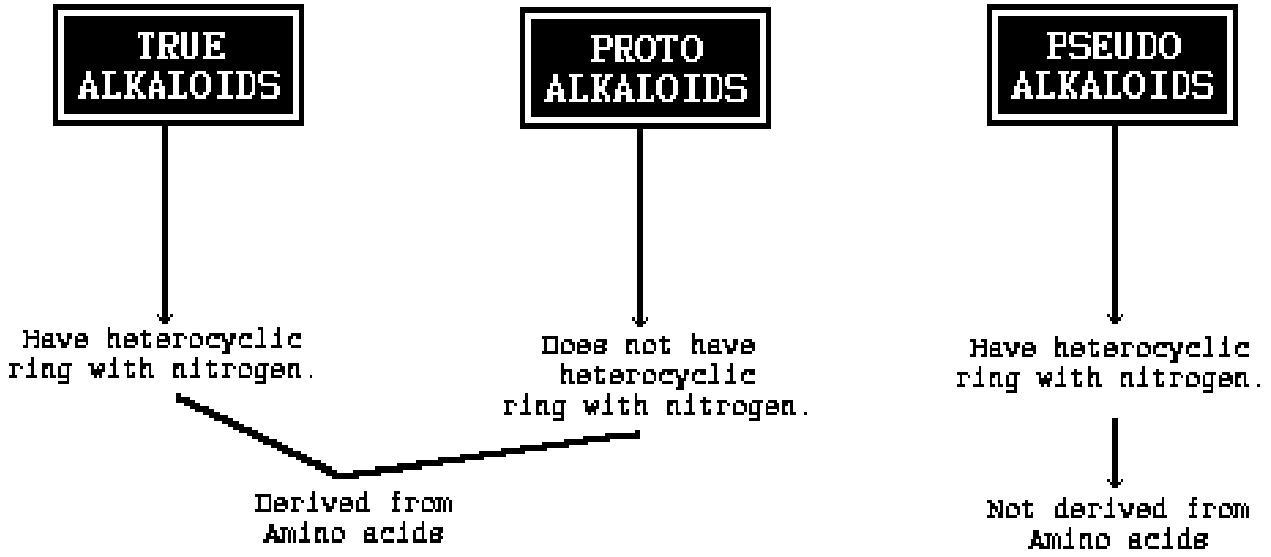


تسمية القلويدات :

- التسمية الشائعة : وجود اللاحقة Ine مثل Atropine
- يمكن ان يكون الاسم مشتق من اسم النبات : Papaverin من جنس *Papaver*
- حسب الخواص الفيزيائية مثال Hygrine اي ماص للرطوبة
- حسب التاثير الفيزيولوجي مثل Emetine اي مقيء
- او يكون الاسم مترافق مع سابقة او لاحقة مثل Nornicotine (عدم وجود مجموعة ميتيل على الآزوت)
- او تسمى باسماء العلماء

المجموعات الكيميائية للقلويدات :

يمكن اجمال المجموعات الكيميائية بالشكل التالي :



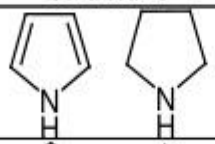
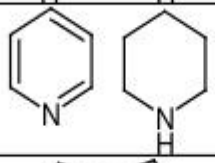
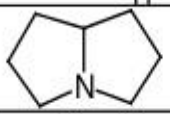
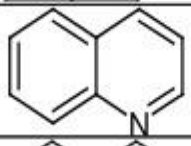
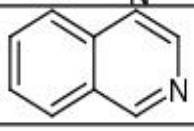
Examples

(*i*) Pyrrolidine alkaloids *e.g.*, **Hygrine;**
(*ii*) Piperidine alkaloids *e.g.*, **Lobeline;**
(*iii*) Pyrrolizidine alkaloids *e.g.*, **Senecionine;**
(*iv*) Tropane alkaloids *e.g.*, **Atropine;**
(*v*) Quinoline alkaloids *e.g.*, **Quinine;**
(*vi*) Isoquinoline alkaloids *e.g.*, **Morphine;**
(*vii*) Aporphine alkaloids *e.g.*, **Boldine;**
(*viii*) Indole alkaloids *e.g.*, **Ergometrine;**
(*ix*) Imidazole alkaloids *e.g.*, **Pilocarpine;**
(*x*) Diazocin alkaloids *e.g.*, **Lupanine;**
(*xi*) Purine alkaloids *e.g.*, **Caffeine;**
(*xii*) Steroidal alkaloids *e.g.*, **Solanidine;**
(*xiii*) Amino alkaloids *e.g.*, **Ephedrine;**
(*xiv*) Diterpene alkaloids *e.g.*, **Aconitine.**

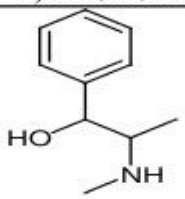
Classification of alkaloids

Chemical classification

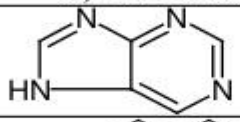
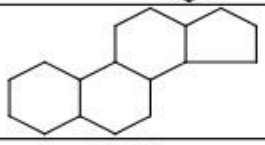
A) True alkaloids

Sr. no.	Type	Structure	Examples
1.	Pyrrole and pyrrolidine		e.g. Hygrine, coca species
2.	Pyiridine and piperidine		e.g. Arecoline, anabasine, lobeline, conine, trigonelline
3.	Pyrrolizdine		e.g. Echimidine, senecionine, seneciphylline
4.	Tropane		e.g. Atropine, hyoscine, hyoscyamine, cocaine, pseudopelletirine
5.	Quinoline		e.g. Quinine, quinidine, cinchonine, cupreine, camptothecine
6.	Isoquinoline		e.g.Morphine, codeine, emetine, cephaline, narcotine, narceine, d-tubocurarine

B) PROTOALKALOID

1.	Alkyalamine		Ephedrine, Pseudoephedrine

C) Pseudoalkaloid

1.	Purine		e.g. Caffeine, thophylline, theobromine
2.	Steroidal		e.g. Solanidine, conessine, protoveratrine
3.	Diterpene	$C_{20}H_{32}$	e.g. Aconitine, aconine, hypoaconine

العقاقيرالحاوية على القلويدات المشتقة من التروبان

تتميز باحتوائها على حلقة التروبان (تحوي ٧ ذرات كربون) و اهمها :
- Atropine – Scopolamine – Hyosyamine توجد في نباتات الفصيلة الباذنجانية مثل اجناس :
- (*Datura – Hyosyamus - Scopolia - Atropa*)

و الكوكائين Cocaine الذي يوجد في نباتات فصيلة حمراوات الخشب Erythroxylaceae

نبات البلادونا او ست الحسن

Atropa belladonna من الفصيلة **Solanaceae**

يسمى الباذنجان المميت

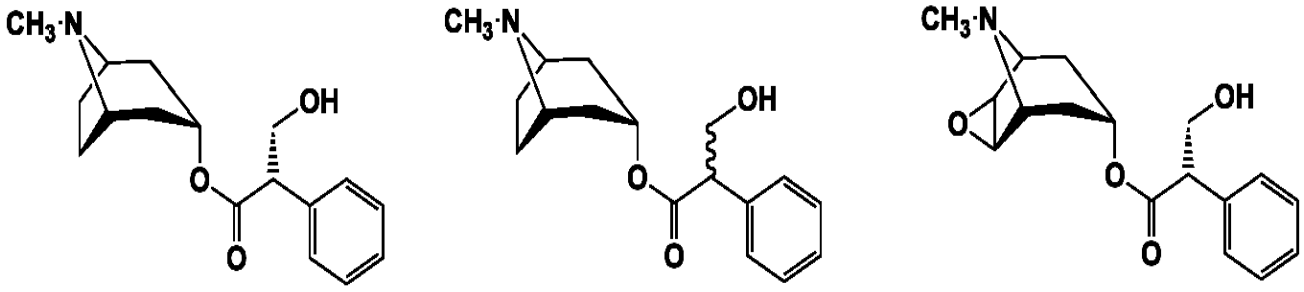
ينتشر النبات في اوروبا و غرب آسيا و شمال افريقيا

القسم المستعمل : الاوراق المجففة و القمم الزهرية و يمكن ان تستخدم الجذور ايضا (تجمع عندما يكون عمر النبات ٤ سنوات و تجفف بحرارة ٥٠ درجة مئوية)

المكونات الفعالة :

قلويدات التروبان و تتواجد في النبات بنسبة (1% – 0.3) و اهمها :

- الهيوسيامين Hyoscyamine الموجود بالشكل الفعال الميسر و يتحول اثناء التجفيف او التخزين جزئيا الى الاتروبين Atropine
- السكوبولامين Scopolamine و هو ثابت نوعا ما و لكن يمكن اثناء التجفيف ان يتحول جزء ضئيل منه الى مزيج راسيمي هو اتروسسين Atroscine
- تبلغ نسبة الهيوسيامين الى السكوبولامين في العقار ٢٠: ١ (لصالح الهيوسيامين)



ملاحظة : يجب ان يضبط تركيز القلويدات في مسحوق العقار (0.33% – 0.28)

نبات البنج الاسود Henbane

Hyoscyamus niger

موطنه الأصلي أوروبا وآسيا وحوض المتوسط وهو الآن منتشر أيضاً في المغرب العربي وأمريكا وأستراليا.

القسم المستعمل : الاوراق

المكونات الفعالة :

قلويدات التروبان و تبلغ نسبتها (1% – 0.5)

- القلويد الاساسي في النبات هو الهيوسيامين و يتواجد مع السكوبولامين بنسبة ١ : ١ او ٢ : ١ (لصالح الهيوسيامين)

نبات الداتورا Jimsonweed (Thorn apple)

Datura stramonium

القسم المستعمل : الاوراق

المكونات الفعالة :

قلويدات التروبان بنسبة 1 -6%

- يتواجد الهيوسيامين و السكوبولامين بنسبة ٤ :١ لصالح الهيوسيامين

التاثيرات الفيزيولوجية للهيوسيامين و الاتروبين :

١ – تاثير حال لنظير الودي اي انها تعاكس تاثير الاسيتيل كولين و هذا يؤدي الى :

- توسع حدقة العين
- انقباض الاوعية الدموية و ارتفاع الضغط الدموي
- تثبيط افراز اللعاب و جفاف الفم و مفرزات جهاز الهضم و المفرزات القصبية
- ارتخاء العضلات الملساء لذلك تستخدم كمضاد للتشنجات الهضمية و القصبات

٢ – السكوبولامين يشبه بتاثيره تاثيرات الهيوسيامين :

- مضاد للتشنج

– مسكن للالم بجرعات عالية

٣ – في حال التسمم بالاتروبين او السكوبولامين نحصل على حالة ضعف الذاكرة و سببه نقص الاسيتيل كولين في الدماغ .

نبات الكوكا

Erythroxylum coca من الفصيلة Erythroxylaceae

القسم المستعمل : الاوراق

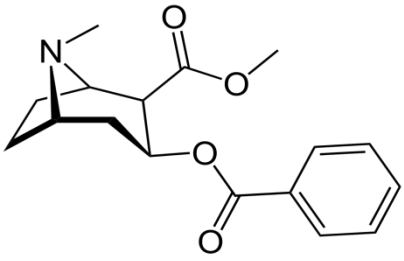
تشبه اوراق الغار و تتميز عنه بوجود حزمتين موازيتين للعصب المركزي للورقة (مثل ورقة كبيرة و بداخلها ورقة صغيرة) و يتواجد في امريكا الجنوبية

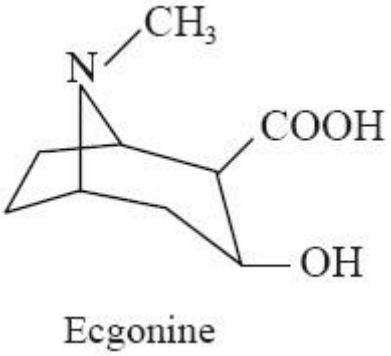
المكونات الكيميائية :

١ – القلويدات : نسبتها في الاوراق حوالي ٢% و هي تنتمي لثلاث زمر كيميائية :

- مشتقات Ecognine و هي توجد بشكل كبير في اوراق الكوكا و يتم تحويلها الى كوكائين بالتفاعلات الكيميائية . تتميز باحتوائها على مجموعة هيدروكسيل على الفحم ٣ و مجموعة كاربوكسيل على الفحم رقم ٢ و لكنها لا توجد بشكل حر .

و اهم مركبات هذه الزمرة : Cocaine ، Cinnamylcocaine ، α truxilline





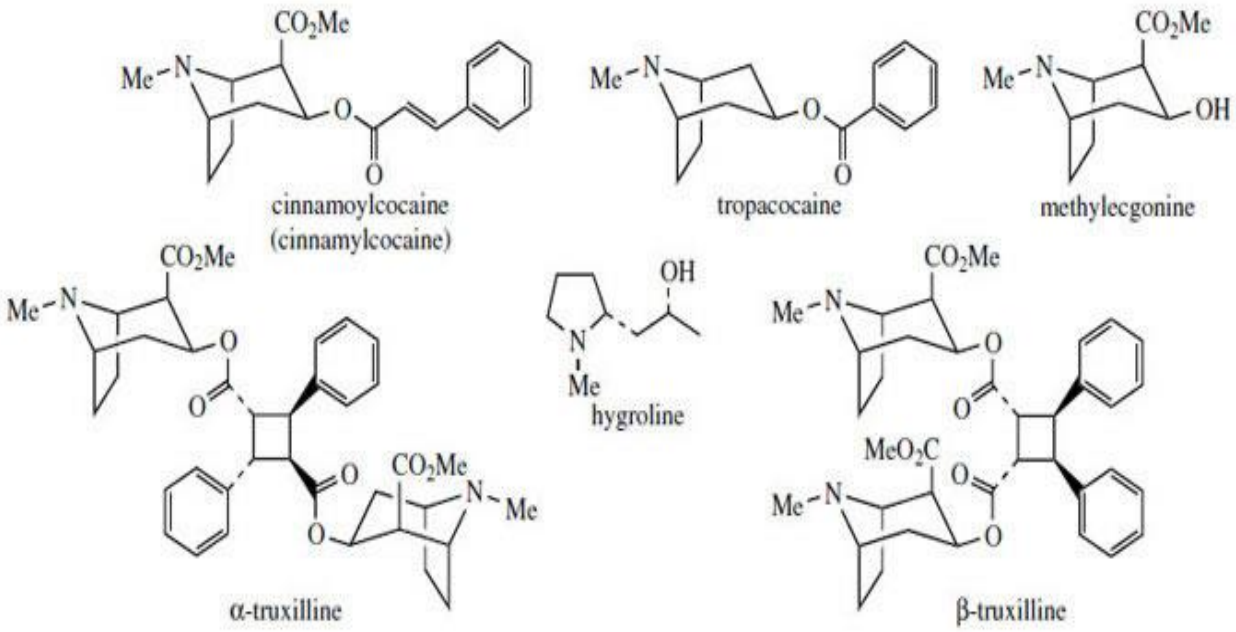
Ecgonine

- مشتقات التروبين و هي لا تحوي زمرة كاربوكسيل على الفحم ٢
- مشتقات الهيغرين Hygrine و هي بيروليدينات احادية الحلقة

٢ – مركبات فينولية بسيطة

٣ - غليكوزيدات الفلافونول

٤ – زيوت طيارة بكمية قليلة



عزل الكوكائين :

لا يتم عزله بشكل مباشر و انما يعزل مركب ecognine و من ثم بعمليات الاصطناع نحصل على قلويد الكوكائين النقي .

التاثيرات الفيزيولوجية للكوكائين و استخداماته :

- يثبط عود التقاط الدوبامين و النورادرينالين و السيروتونين فيزداد تركيزها في منطقة المستقبلات و تؤدي لزيادة تنبه فيها
- يظهر عندها شعور النشوة و الفرح نتيجة تنبيه مستقبلات الدوبامين
- تنبيه مستقبلات السيروتونين يؤدي الى تغيرات مزاجية و اضطراب عادات النوم
- مرضى الفصام يزداد عندهم حدة المرض لدى تعاطي الكوكائين
- تناول الكوكائين بكميات كبيرة يمكن ان يسبب الفصام
- متعاطي الكوكائين يشعر بانه ذو قدرة اكبر على التحمل بسبب تنبيه مستقبلات الادرينالين المرتبطة بالاعصاب التي تنشأ من النخاع الشوكي و تعصب عضلات الاطراف
- للكوكائين التاثيرات المحيطية التالية :
  - تسارع ضربات القلب
  - انقباض الاوعية الدموية و ارتفاع الضغط و ارتفاع الحرارة
  - يوسع الحدقة
- يستخدم طبيا كمخدر موضعي حيث يقطع السيالة العصبية موضعيا عن طريق تثبيط قنوات الصوديوم في مستوى غشاء الخلية العصبية الحسية
- يستخدم تحت اشراف طبي حصرا

النباتات الحاوية على القلويدات المشتقة من الكينولين

قشور الكينا

Cinchona pubescens

من الفصيلة Rubiaceae

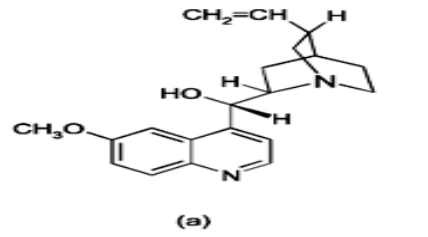
الموطن الرئيسي و سط و جنوب امريكا

القسم المستعمل : القشور

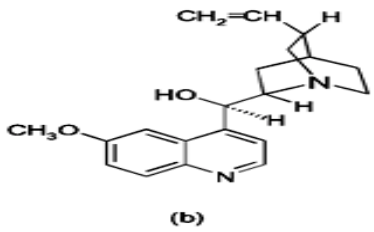
المكونات الفعالة :

- قلويدات مشتقة من الكينولين : اهمها (كينين – كينيدين – سينكونين – سينكونيدين)
- قلويدات مشتقة من الاندول : من نمط السينكونان Cinchonan مثل قلويد Cinchonamine

تحدد نسبة القلويدات في القشور دستوريا بنسبة 6.5%

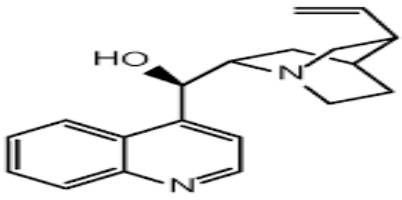


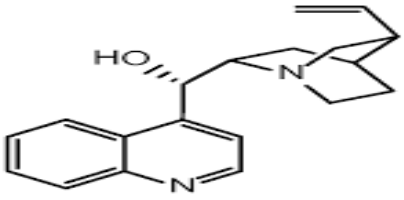
(a)

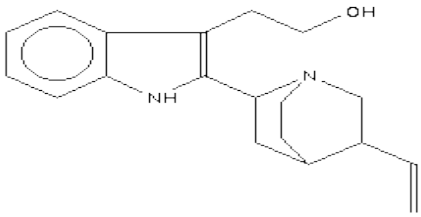


(b)

Fig. 1 - Quinine (a) and quinidine (b).







التاثيرات الفيزيولوجية و الاستعمال :

الكينين Quinine يوجد دستوريا بشكل كبريتات او هيدروكلوريد

- مخرش موضعي يسبب عند تناوله عبر الفم الغثيان و الاقياء
- منبه للاعصاب الحسية في البداية ثم يؤدي الى الشلل فيها (يعمل كمخدر موضعي) و يدوم تاثيره لفترة طويلة
- مضاد للطفيليات وحيدة الخلية مثل البلاسموديوم و يقضي عليه داخل الكرية الحمراء لذلك يستعمل في علاج الملاريا
- يستفاد منه غذائيا بفضل طعمه المر
- من تاثيراته الجانبية (اضطرابات هضمية) و نادرا ما يسبب تحسس

الكينيدين Quinidine يوجد دستوريا بشكل كبريتات :

- ينتج من الكينين
- يستعمل لعلاج اضطرابات نظم القلب

الشجرة السعيدة Happy Tree

Camptotheca acumintana

من الفصيلة Cornaceae (Nyssaceae)

تسمى الشجرة كذلك Tree of life او Cancer tree

شجرة يصل طولها الى ٢٠ م موطنها الاصلي الصين

القسم المستعمل :القشور

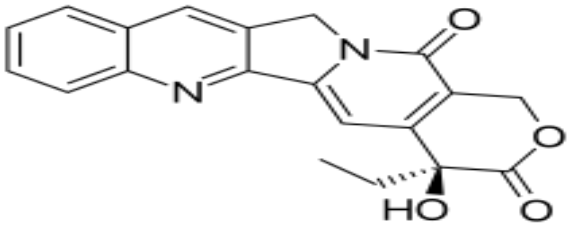
المكونات الفعالة :

- قلويد Camptothecin (من مشتقات الكينولين) يوجد في النبات بنسبة لا تتجاوز 0.01%

و يوجد في انواع نباتية اخرى :

- *Mappia foetida* من الفصيلة Icacinaceae
- *Ophiorrhiza mungos* من الفصيلة Rubiaceae
- *Ervatamia hyneana* من الفصيلة Apocyanaceae

يحوي النبات على Hyperoside و Trifolin



التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

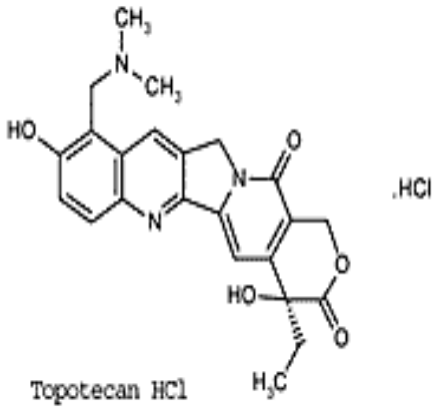
- القلويد ذو تاثير مثبط لاصطناع ال DNA عن طريق تثبيط انزيم DNA topoisomerase و هو بالتالي مثبط لنمو الخلايا
- يستعمل في الطب الصيني كمضاد للسرطان
- التجارب التي اجريت عليه بينت انه لا يمكن استعماله سريريا كمضاد للسرطان لسميته الشديدة

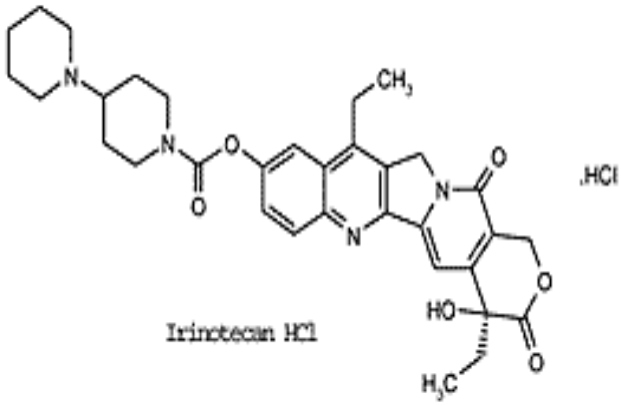
و لقد تم تطوير عدة مركبات كيميائية منه لعلاج السرطان اهمها :

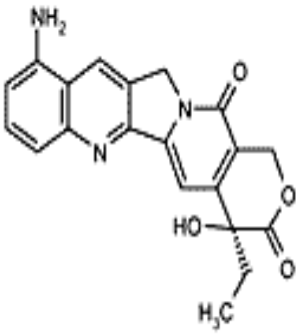
Topotecan لعلاج سرطان المبيض و الرئة

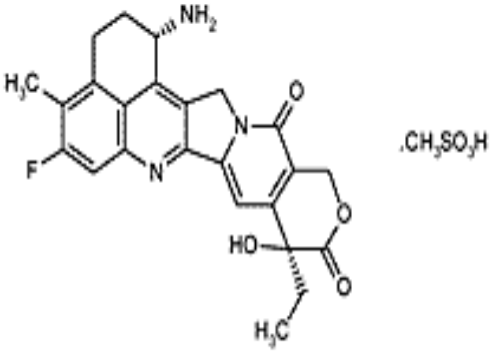
Irinotecan لعلاج سرطان الكولون

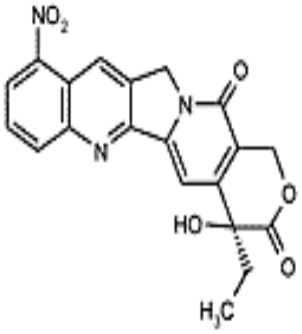
Rubitecan









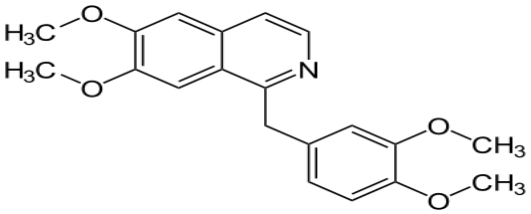


النباتات الحاوية على القلويدات المشتقة من الايزوكينولين

القلويدات قد تحوي حلقة ايزوكينولين Isoquinoline او حلقة Tetrahydroisoquinoline و من اشهرها :

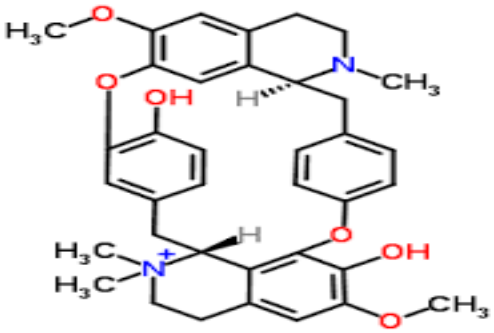
- **نمط بنزيل ايزوكينولين :Benzylisoquinoline**

من هذا النمط قلويد بابافيرين papaverine له تاثير مضاد للتشنج يستعمل في التشنجات الهضمية كما يضاف للعوامل المقشعة . احيانا يستعمل لعلاج الضعف الجنسي عند الرجال



- **نمط Bisbenzyltetrahydroisoquinoline :**

من هذا النمط قلويد توبوكورارين Tubocurarine



يعزل من نبات الكورار Curare

Chondrodendrum tomentosum **من الفصيلة Menispermaceae**

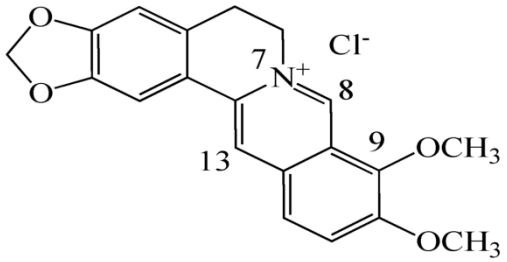
يعزل من الجذور و الساق

الموطن الاصلي للنبات في الغابات المطيرة من امريكا الجنوبية

لهذا القلويد تاثير مضاد للمستقبلات النيكوتينية لذلك له مفعول مرخي للعضلات الهيكلية و يمكن ان يستعمل في العمليات الجراحية لتقليل جرعة المخدر
استعمل القلويد قديما للصيد او القتل عند الهنود الحمر الذين كانوا يطلون السهام بخلاصة الكورار و التي تسبب شلل العضلات و تؤدي للموت (نتيجة شلل عضلة الحجاب الحاجز) و قد سميت هذه السهام بالموت الطائر .

- **نمط بروتوبيربيرين Protoberberine و Tetrahydroberberine**

لهذه المركبات تاثير سام للخلايا تتداخل مع بنية ال DNA و تثبيط اصطناع RNA و البروتينات
و اهمها مركب بيربيرين Berberine :



البيربيرين يوجد بشكل كلوريد او كبريتات و له تاثير مضاد للجراثيم و الفطور و خافض لضغط الدم
يستعمل في القطورات العينية في حالات الاصابة الجرثومية

اهم النباتات الحاوية على البيربيرين :

نبات البربريس Barberry

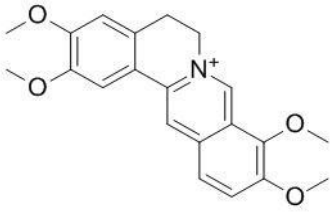
Berberis vulgaris

من الفصيلة Berberidaceae

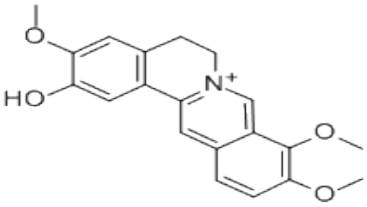
شجيرة يصل طولها الى ٣-٤م موطنها الاصلي غرب آسيا و شمال افريقيا و وسط وجنوب اوروبا
تستعمل في الطب الشعبي لعلاج الاضطرابات الكبدية و اضطرابات الطرق الصفراوية و الهضمية (لها تاثير منشط للكبد و الافرازات الصفراوية)
القسم المستعمل :قشور الجذور الجافة

يحوي نبات البربريس بالاضافة الى البيربيرين على قلويدات اخرى :

Palmatine



Columbamine



نبات عروق الصباغين Greater Celandine

Chelidonium majus

من الفصيلة Papaveraceae

نبات عشبي ثنائي الحول يصل ارتفاعه الى ٧٠سم موطنه الاصلي اوروبا و حوض البحر الابيض المتوسط

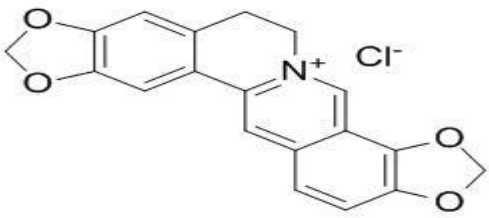
المكونات الفعالة :

- قلويدات مشتقة من الايزوكينولين اهمها :

Berberine

Chelidonine

Copticine



Chelidonine

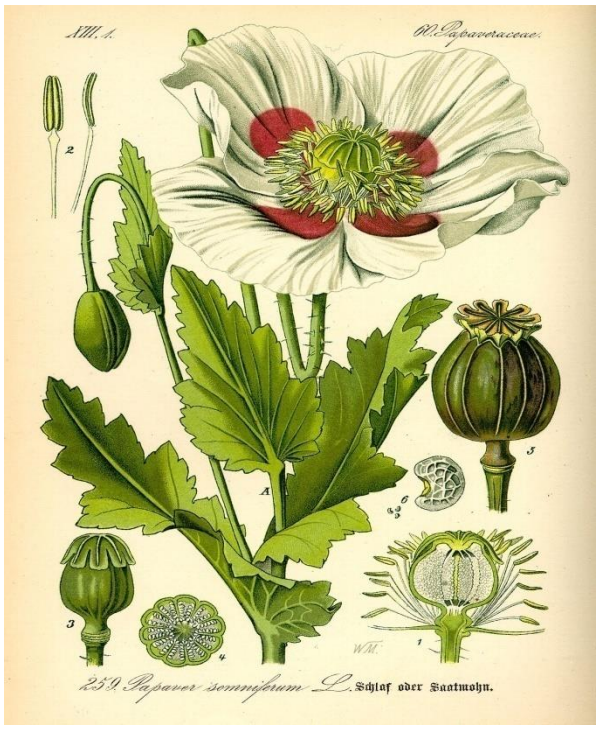
النباتات الحاوية على قلويدات المورفينان Morphinane

تشتق هذه القلويدات من الايزوكينولين و تحوي على اربع حلقات و اشهرها قلويدات الافيون

نبات الخشخاش المنوم

Papaver somniferum

من الفصيلة Papaveraceae



القسم المستعمل :

الثمار و التي تسمى كبسولات

يستخرج منها مفرز لبني يتم الحصول عليه باجراء جروح في المحفظة و يتم اجراؤها ليلا منعا لتاكسد المواد في النبات ثم يجنى الراتنج صباحا (يكون لونه في البداية ابيض سائل يتخثر بالهواء و يتحول الى كتلة صلبة ذات لون بني يعرف باسم الافيون الخام Opium)

المكونات الفعالة :

- توجد قلويدات الافيون بنسبة ٢٠-٢٥% و اهمها :

المورفين ١٢%

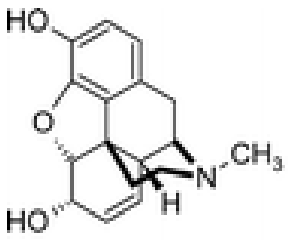
النوسكابين ٥%

الكوديئين ٢%

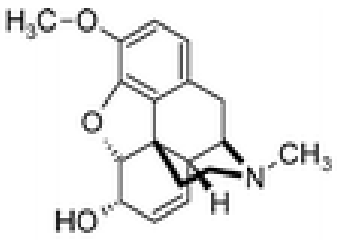
البابافيرين ١%

التيبائين و النارسيئين ٠.٥%

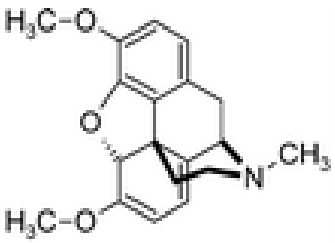
و توجد هذه القلويدات بشكل مرتبط مع حمض اللبن و حمض الميكونيك Meconic (مميز للافيون)



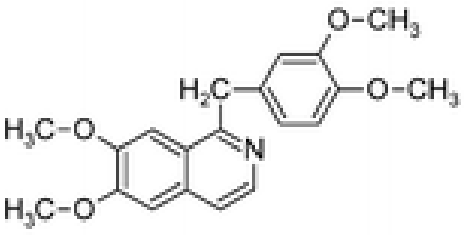
Morphine



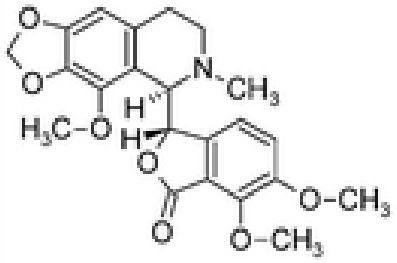
Codeine



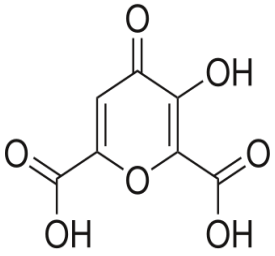
Thebaine



Papaverine



Noscapine



meconic acid

التاثيرات الفيزيولوجية و استعمالات خلاصة الافيون :

- مسكتة مركزية للالم (مورفين – كوديئين)
- مضادة للسعال الجاف (كوديئين - نوسكابين)
- مضادة للتشنج (بابافيرين)
- تسبب الامساك (تستعمل في حالات نادرة لعلاج الاسهال الحاد بشكل صبغة)
- مثبطة للتنفس

المورفين :

هو مسكن الالم الاقوى تاثيرا في الافيون يرتبط بالمستقبلات الافيونية في الدماغ ارتباط قوي و لفترة طويلة و يسبب الادمان

سريريا يستعمل لتسكين الالم الشديد و خاصة في الحروق الشديدة و السرطانات

الكوديئين :

مسكن الم اضعف من المورفين ب١٠ مرات يعطى بالمشاركة مع مسكنات الالم غير المركزية

يستعمل كمضاد للسعال (مثبط مركزي للسعال)

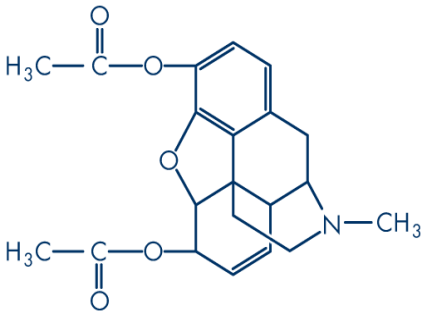
بالجرعات العلاجية لا يسبب الادمان او الامساك

النوسكابين :مضاد للسعال اخف من الكوديئين و ليس له تاثير مسكن للالم

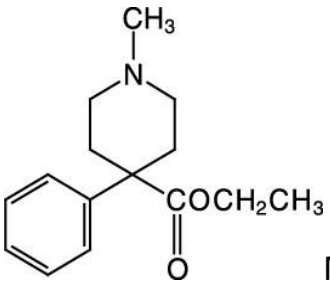
مشتقات نصف صنعية للمورفين :

الهيروئين : دي اسيتيل مورفين

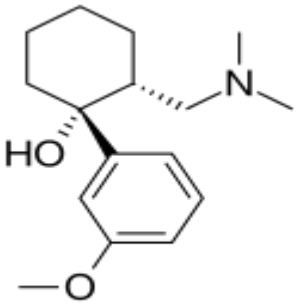
مسكن للالم و لكنه يستعمل كمخدر اكثر (ادوية الادمان)



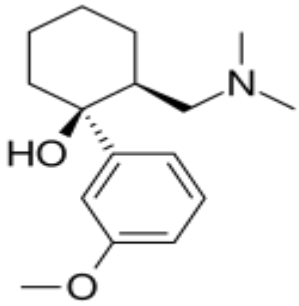
مشتقات صنعية للمورفين :



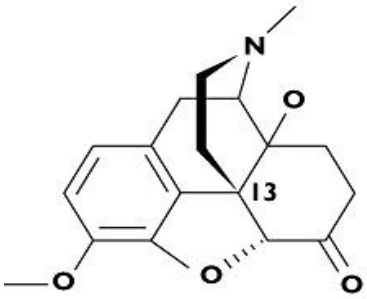
Meperidine



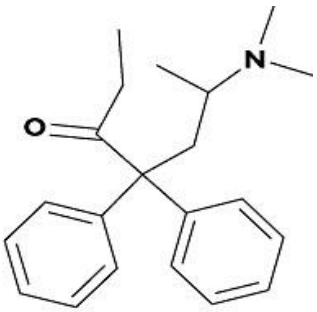
(1*R*,2*R*)-tramadol



(1*S*,2*S*)-tramadol



Oxycodone



Methadone

الخشخاش المنثور
Papaver rhoeas

من الفصيلة الخشخاشية **Papaveraceae**

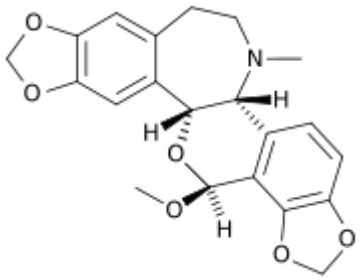
موطنه الاصلي بلاد الشام و مصر و المغرب العربي و اوروبا

القسم المستعمل :

الازهار و الاوراق

المكونات الفعالة :

- هذاالنبات لا يحوي على قلويدات الافيون (مورفين – كوديئين – نوسكابين – تيبائين)
- يحوي على البابافيرين
- يحوي على Rhoeadine



الاستعمال :

- للسعال الجاف
- مسكن للالام الروماتيزية
- مدر للبول