



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح ورقلة

كلية الرياضيات و علوم المادة

قسم الكيمياء

مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي في الكيمياء

التخصص: كيمياء تحليلية

من إعداد: بلعالم ياسمين - مرغاد رانيا



تحت عنوان:

المساهمة في تعديل الوسط الحمضي بواسطة *Vicia faba* مستخلص نبات

تمت المناقشة يوم: 12 / 06 / 2022

أمام لجنة المناقشة :

رئيس	أستاذ محاضرة (أ)	هادف الدراجي
مناقش	أستاذ تعليم عالي	ذوادي علي
مؤظرا	أستاذة تعليم عالي	رحماني زهور
مساعدة المؤظر	دكتورة	رحماني زينب

2022/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَى
إِنَّ رَبَّهُ لَسَدِيدٌ
إِلَىٰ عَرْشِهِ الرَّحِيمُ
الَّذِي يُرْسِلُ الرِّيَّاحَ
تُحْمَلُهُ السَّحَابُ فَتَنزِلُ
مِنْهُمُ الْمَاءَ فَيُخْرِجُ
بِهِمُ النَّخْلَ وَإِنَّ لَهُمُ
عِنْدَهُ لَآيَاتٍ لِّمَنْ
يَعْقِلُ

إهداء "1"

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله ومن وفى أما بعد
الحمد لله الذي وفقنا لنتمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية بمذكرتنا هذه
ثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى مهداة إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله
وأدامهما نورا لدربي، إلى أمي الغالية "فاطمة" التي بفضل دعائها أتممت
هذا البحث، إلى أبي الغالي "أحمد" الذي كان سندا وداعم دائم لي.
لكل العائلة الكريمة التي ساندتني ولا تزال من إخوة وأخوات أدامكم الله سندا
لي.

إلى رفيقات المشوار اللاتي قاسمتني لحظاته رعاهن الله ووفقهن.
إلى زوج أختي "إبراهيم بلعالم" حفظه الله ورعاه لأولاده الذي كان عوننا لي
طيلة هذا العمل، إلى التي ساندتني ولم تبخل عليا بالدعم المعنوي والفكري
صديقتي الغالية ودكتورة المستقبل "جهاد صياغ".
إلى كل من علمني حرفا وأشار لي بنصح، إلى أستاذتي الكرام عبر جميع
أطوار الدراسة وخاصة أستاذتي المحترمة "رحماني زينب" التي كونتنا ولم
تبخل علينا بعلمها.

أشكر نفسي على المثابرة والاجتهاد والتمسك

بحلمي حتى آخر لحظة.

إلى كل من كان لهم أثر في حياتي، إلى كل من أحبهم قلبي ونسيم قلبي.

"بلعالم ياسمين"

إهداء "2"

إلى سكان قلبي

إلى رجل الكفاح ، إلى من زرع القيم والمبادئ الإسلامية، إلى من أفنى زهرة شبابه في تربية أبنائه والدي الحبيب " سليمان".

إلى القلب النابض ، إلى رمز الحنان والحب والتضحية، إلى من كانت دعواتها الصادقة سر نجاحي أمي الغالية " فتيحة".

إلى أخواتي " سهيلة، صفاء، نور، حنين " وإلى سندي في الحياة أخي " عز الدين".

إلى رفقاتي في الدرب، إلى من أحبهم قلبي صدقاتي الغاليات "ياسمين" و " آمال".
إلى جميع الأساتذة الأفاضل في مخبر البحث العلمي اللذين لم يبخلوا علينا بالمعلومات وبالأخص أستاذتي الكريمة " رحمانى زينب " على ما بذلته من جهد لإتمام هذا العمل التطبيقي.

أشكر نفسي لتمسكي بهذا الدرب وإصراري على إتمام هذا المشوار.

إلى كل من ساعدني في إتمام هذا العمل ولو بدعاء أو ابتسامة، إلى جميع الرفاق والأصدقاء.

" مرغاد رانيا "

الشكر والعرفان

قد تكون هذه العبارات قليلة في عددها بسيطة في كلماتها لكنها غزيرة في معانيها،
وبادئ ذي بدء الحمد لله الذي وفقنا في انجاز هذا العمل المتواضع، راجين منه
الإفادة والاستفادة فياربي لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد بعد الرضا ولك الحمد إذا
رضيت.

لا يسعنا في هذا المقام العلمي إلا أن نتقدم بخالص الشكر والعرفان للمشرفتين
المحترمتين "رحماني زينب" و "رحماني زهور" اللتان كانتا عون لنا ونعم الموجهتان
والمرشدتان طيلة إنجاز هذا البحث العلمي المتواضع.

كما نتقدم بأجمل عبارات الشكر والتقدير إلى جميع الأساتذة الأفاضل الذين
تلقينا منهم العلم والمعرفة والتوجيه طيلة مسار الدراسة.

نتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء اللجنة المناقشة التي أخذت من وقتها

لتتمين هذا العمل: الأستاذ القدير "نوادي علي" والأستاذ الفاضل

"هادف الدراجي"

وإلى كل أساتذة قسم الكيمياء وطلبة ماستر كيمياء تحليلية.

قائمة الأشكال

الصفحة	العنوان	رقم
5	خريطة تواجد البقوليات في العالم	الشكل 1
8	يمثل صور لأجزاء من نبات الفول	الشكل 2
13	أنواع القلويدات	الشكل 3
16	مركبات الفينول	الشكل 4
17	مركبات الغير الفينولية	الشكل 5
22	رسم تخطيطي يوضح تأثير الأستيل كولين والهيستامين والگاسترين والبروستاغلاندين على افراز الحمض المعدي على الخلية الجدارية	الشكل 6
32	صورة لنتيجة اختبار التتبع بدراجندروف أثناء الاستخلاص	الشكل 7
32	صورة لنتيجة اختبار التتبع بدراجندروف النهائي	الشكل 8
33	مخطط عملية استخلاص القلويدات من نبات الفول	الشكل 9
34	صورة لدواء RANIMEX	الشكل 10
36	مخطط عملية استرجاع الرانيتيدين	الشكل 11
37	صورة لمستخلص القلويدات لنبات الفول	الشكل 12
38	صورة للرانيتيدين المسترجع	الشكل 13
39	كروماتوغرام لمستخلص الرانيتيدين تحت مصباح الأشعة فوق البنفسجية	الشكل 14

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	الرقم
6	جدول يوضح وصف لنبات الفول	جدول 1
9	الدول المنتجة للفول حول العالم لسنة 2009 / 2010 بالطن	جدول 2
10	توزيع الفول وطنيا	جدول 3
30	الادوات والمواد المستعملة في الجانب التطبيقي	جدول 4

1	مقدمة عامة	
3	مراجع المقدمة	
	الجانب النظري	
	الفصل الأول: دراسة نباتية لنبات <i>Vicia faba</i> والقلويدات	
4	تمهيد	
4	البقوليات fabaceae	
4	تعريف البقوليات	1. I
4	التوزيع الجغرافي	2. I
5	نبات الفول <i>Vicia faba</i> L	
5	موطن وأصل نبات الفول	1 II
6	التصنيف لنبات الفول	2 II
6	وصف نبات الفول	3 II
8	التركيبية الكيميائية	4 II
8	القيمة الغذائية	5 II
9	الأهمية الاقتصادية	6 II
9	الإنتاج العالمي للقول	1. 6 II
10	الإنتاج الوطني للقول	2. 6 II
10	الأهمية البيئية	3. 6 II
11	الأهمية العلاجية	4. 6 II
11	أهم مركبات الأيض الثانوي الموجودة في نبات الفول	
12	القلويدات (أشباه القلويدات)	1. III
13	تسمية القلويدات	2. III
13	تصنيف القلويدات	3. III
14	الخصائص العامة للقلويدات	4. III
14	دور القلويدات	5. III
14	بعض القلويدات ومكان تواجدها	6. III
15	القلويدات المفصولة من نبات الفول	7. III
16	دراسات سابقة	

16الدراسة الأولى	.1	IV
17الدراسة الثانية	.2	IV
18مراجع الفصل الأول		

الفصل الثاني: المعدة ومادة RANITIDINE

20تمهيد		
20	المعدة		
21Histamine الهستامين	.1	I
21أنواع مستقبلات الهستامين Histamine	.1	.1 I
22تنظيم إفراز الحمض المعدي	.2	I
23مضخات الحموضة	.1	.2 I
23العوامل المحصنة للمخاطية	.2	.2 I
23القرحة الهضمية	.3	I
24مضاد المستقبلات H2	.4	I
24الأفعال	.1	.4 I
25الاستعمالات العلاجية	.2	.4 I
25مثبطات مضخة البروتون (ppls-H+/K+ ATPase)	.5	I
26	Ranitidine		
26تعريفه وتاريخه	.1	II
26الخصائص الكيميائية والفيزيائية لرانيتدين	.2	II
27كيفية تصنيع الرانيتدين	.3	II
28آثاره الجانبية	.4	II
28خطورة آثاره الجانبية	.5	II
28سبب سحب دواء الرانيتدين من الصيدليات	.6	II
29مراجع الفصل الثاني		

الجواب التطبيقي

30المادة النباتية		I
31تحضير المستخلصات		II
31استخلاص القلويدات لنبات Vicia faba	.1	II
31استخلاص صلب سائل	.1	.1 II
31استخلاص بماء محمض HCl	.2	.1 II

32	- استخلاص في وسط قاعدي	.3	.1	II
34	- Ranitidine من دواء الرانيتيدين	.2	.2	II
34	- وصف وتعريف بالدواء	.1	.2	II
34	- عملية الترشيح والتععيد	.2	.2	II
34	- استخلاص سائل - سائل	.3	.2	II
37	-	النتائج والمناقشة			III
37	- مردود استخلاص الفول	.1	.1	III
38	- مردود استرجاع الرانيتيدين	.2	.2	III
40	- مرجع الجانب التطبيقي			
41	-	خلاصة عامة			

مقدمة عامة

الكيمياء موجودة في كل شيء يفعله البشر، حيث أنها مرتبطة بالبشر بشكل كبير ابتداء من أجسامهم وانتهاء بأكبر شيء اخترعوه واكتشفوه. فهي علم نشط وامتزاد باستمرار موجودة عمليا في جميع أنشطة حياتنا اليومية، بالإضافة إلى إنها تدخل في كثير من الصناعات العضوية والبولاستيكية وعلاج العديد من الأمراض.

يتعرض جسم الإنسان إلى الكثير من المشاكل الصحية والأمراض، قد تكون أعراض مرضية خطيرة وقد تكون مجرد أعراض يمكن معالجتها بما يوجد في الطبيعة. مما يدفع العلماء و الباحثين على بذل قصارى جهدهم لإيجاد أدوية تعالج هذه المشاكل و الأمراض، و من بين هذه المشاكل حموضة المعدة حيث توصل العلماء بعد أبحاث علمية إلى دواء يعالج هذه المشكلة و المتمثل في مادة رانيتيدين المعروف باسمه التجاري زانتاك [1].

و استعمل هذا الأخير من قبل الملايين و ساعدهم على معالجة الحموضة و لكن في الآونة الأخيرة صدر قرار من منظمة الصحة العالمية على سحب الدواء من الصيدليات بسبب ظهور أعراض جانبية خطيرة تهدد صحة الإنسان [2]، مما جعل من الضروري البحث عن بديل له لا يسبب أعراض خطيرة على الجسم، فمن المتوارث إن في القديم كان يستعمل نبات الفول لتخفيض الحموضة [3] و كان معتمد من طرف العامة لنجاعته الكبيرة فهو معالج فوري بنسبة كبيرة [4].

و من أجل تقدير كمية القلويدات الموجودة في نبات الفول و معرفة الاسباب الحقيقية وراء سحب مادة الرانيتيدين من دواء Ranimex ، قمنا بدراسة نظرية التي تتضمن فصلين، حيث تطرقنا في الفصل الأول بدراسة نباتية حول نبات *Vicia faba L* ومعلومات حول القلويدات. وفي الفصل الثاني تحدثنا عن المعدة وأهم الامراض التي تسببها والتعريف بالرانيتيدين.

أما بالنسبة للجانب التطبيقي فمنا فيه باستخلاص القلويدات من نبات الفول وعملنا على استرجاع وتنقية الرانيتيدين من دواء RANIMEX بعدها مناقشة النتائج والخلاصة العامة.

مراجع المقدمة

1. *Bachmann, K., et al., Drug interactions of H2-receptor antagonists. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1994. 29(sup206): p. 14-19.*
2. *Hohnjec, M., et al., Ranitidine, in Analytical profiles of drug substances 1986, Elsevier. p. 533-561.*
3. *Méndez-López, L.F., et al., Phytochemicals From Vicia faba Beans as Ligands of the Aryl Hydrocarbon Receptor to Regulate Autoimmune Diseases. Frontiers in Nutrition, 2022: p. 82.*
4. *Abbas, Z., et al., Medicinal plants used by inhabitants of the Shigar Valley, Baltistan region of Karakorum range-Pakistan. Journal ethnobiology and ethnomedicine of, 2017. 13(1): p. 1-15.*



الجانب النظري



الفصل الأول

دراسة نباتية لنبات *Vicia*

faba و القلويدات



تمهيد:

منذ القدم، عرفت البشرية نجاعة الطب الشعبي في معالجة الأمراض والمشاكل الصحية التي يتعرض لها الإنسان، وذلك استنادا على ما هو موجود في الطبيعة. وقد وقع اختيارنا في هذه الدراسة على نبات الفول *Vicia faba* L والذي ينتمي للبقوليات.

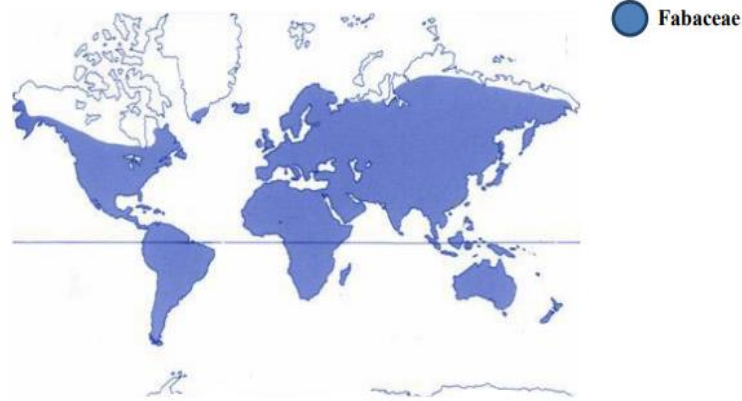
1. البقوليات fabaceae:**1.1. تعريف البقوليات:**

تعتبر البقوليات fabaceae التي كانت تسمى سابقا Légumineuses، من أكبر العائلات النباتية تنوعا وتعد مصدر عالي للبروتينات والأحماض الأمينية والمعادن والفيتامينات والألياف الغذائية. يأتي مصطلح البقول من légume والتي ظهرت بالفرنسية عام 1530 حيث تشير إلى الأطعمة من أصل نباتي في شكل بذور جافة أو أعشاب طازجة. و في اللاتينية تعني كلمة Legumen البذور التي تتكون في قرون بعض النباتات ، و لهذا السبب سميت Légumineuse بالبقوليات[1].

عادة ما تحتوي نباتات هذه الفصيلة fabaceae على عقد جذرية، هذه الأخيرة تحتوي بداخلها على البكتيريا المثبتة للأزوت كالبكتيريا العضوية (*Rhizobium leguminosafum*) و بذلك فهي تحتوي على مركبات أزوتية كالأحماض الأمينية والقلويدات[2].

1.2. التوزيع الجغرافي:

تتوزع البقوليات في جميع أنحاء العالم تقريبا ، حيث تنتشر في المناطق الاستوائية و الشبه الاستوائية و الغابات و المناطق المعتدلة و حول البحر الأبيض المتوسط[2, 3].



الشكل 1: خريطة تواجد البقوليات في العالم [4]

II. نبات الفول *Vicia faba* L

يعد الفول le féve والمعروف بالاسم العلمي *Vicia faba* من البقوليات الغذائية الرئيسية وكذا الخضراوات العلفية المزروعة لاستخدامات متعددة بسبب قيمتها الغذائية العالية وقدرته على النمو في مجموعة واسعة من الفروق المناخية , ويفضل خصائصه في المجال الاجتماعي و الاقتصادي و الزراعي يعد الفول مكونا أساسيا في أنظمة الإنتاج الزراعي , بالإضافة إلى هذه الفوائد, يعد الفول أحد المصادر الرئيسية للبروتين لاحتوائه على حوالي 25 إلى 35% من البروتين [5, 6].

II.1. موطن و أصل نبات الفول:

منذ العصر الحجري الحديث (7000 سنة قبل الميلاد) يقوم الإنسان بزراعة نبات الفول. وتعد مناطق البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط هما موطنه الأصلي. حيث يعتبر أحد أقدم الخضراوات المزروعة (10000 عام) توازيا مع البازلاء والعدس. وفي مصر، تم العثور على بذور الفول في مقابر الأسرة الثانية والعشرين من الفراعنة (2002_2004 قبل الميلاد).

انتشر نبات الفول *Vicia faba* من مركزه الأصلي باتجاه أوروبا على طول نهر النيل حتى أثيوبيا و

من بلاد ما بين النهرين باتجاه الهند [7, 8].

2.11. التصنيف لنبات الفول: [8]

المملكة: النباتات

الشعبة: حقيقيات النوى

الشعبة الفرعية: مستورات البذور

الطائفة: نباتات الفلقة

الرتبة: الفوليات

الفصيلة: البقولية

الجنس: البقية *Vicia*النوع: الفول *faba*الاسم العلمي: *Vicia faba*

3.11. وصف نبات الفول :

جدول (1): جدول يوضح وصف لنبات الفول [7, 8]

الجزء السفلي (الجزري)
<p>جذر نبات الفول وتدي يتعمق في التربة إلى مسافات قد تصل من 60 إلى 80 سم، يتفرع من الأعلى إلى جذيرات تمتد بشكل أفقي إلى مسافة تصل 50 سم تقريبا، هذا التفرع يساعد النبات على امتصاص غذائه من التربة كما يساعد على الزيادة في تكوين العقد البكتيرية المثبتة للأزوت الجوي في أطراف الجذيرات.</p>
الجزء العلوي (الهوائي)

الساق قائمة مضلعة ذات أربعة أوجه طولها من 60 إلى 160 سم تتفرع من الأسفل من 3 إلى 6 أفرع فوق سطح التربة وهي جوفاء لونها أخضر يسود عند الجفاف.	الساق
الورقة ريشية مركبة من ثلاث أو خمسة أو سبعة وريقات ذات شكل بيضوي كاملة الحواف متقابلة.	الأوراق
الأزهار عادة ما تكون بيضاء بجانبها بقع سوداء، في أزواج تتكون من خمس مجموعات صغيرة.	الأزهار
ثمار قرنية طويلة خضراء تحتوي على بذور بيضوية كبيرة، عدد الحبات في القرن الواحد يتراوح بين 1 إلى 8 حبات حسب الصنف وظروف الزراعة.	الثمار
البذور مستطيلة الشكل مدورة الحافة ومفلطحة تشبه الكلية لونها بني يميل إلى الاخضرار أو أخضر باهت عند بدء النضج ثم يميل إلى اللون البنفسجي الفاتح عند التقدم فيالنضج، وهي بذور ذات فلقنتين، وذات قشرة جلدية متجددة أو ملساء أو قليلة التجعد بحسب الصنف والظروف الزراعية.	البذور



الزهرة



بذور جافة



الثمرة (القرن)

الشكل2: يمثل صور لأجزاء من نبات الفول

4.11. التركيب الكيميائي:

ترجع القيمة الغذائية للحبوب إلى محتواها العالي من البروتين (20-41%)، ومعظم هذه البروتينات هي الجلوبيولين (79%)، الألبومين (7%)، الجلوتلين (7%) و البرولامين.

الفول: تحتوي بذوره على بروتينات عالية ليسين ومنخفضة في ميثيونين وسيستينوتريبتوفان.

ويعتبر الفول أيضاً مصدراً جيداً لكربوهيدرات (51-68%) و المعادن (بين 1% و 3.5%)، و كونه غني بشكل خاص بالكالسيوم والحديد و الألياف و الفيتامينات مقادير توكوفيرول الثيامين و النياسين و حمض الفوليك مرتفع فيه . بينما فيتامين C والريبوفلافين والفيتامينات الأخرى التي تذوب في الدهون منخفضة هذا من ناحية ومن ناحية أخرى نسبة الدهون منخفضة إذ تقدر بحوالي 2.5%. و بوجه خاص غني بحمض اللينوليك الدهني و يعد الفول مصدر للطاقة (344 سعرة حرارية/ 100 جرام) و يمكن أن تحل بشكل فعال محل البروتين الحيواني في البلدان الفقيرة [9].

5.11. القيمة الغذائية:

يعتبر الفول من البقوليات التي تستخدم للاستهلاك البشري والحيواني، وهي تشكل غذاءً مهماً للغاية خاصة للسكان ذوي الدخل المنخفض الذين لا يستطيعون دائماً توفير البروتين من أصل حيواني. تعتبر هذه البقوليات مصدراً ممتازاً للألياف القابلة للذوبان و غير القابلة للذوبان و الكربوهيدرات المعقدة و الفيتامينات

C و B9 و المعادن (خاصة البوتاسيوم والفوسفور والكالسيوم و المغنيسيوم و النحاس و الحديد والزنك) و تحتوي على نسبة عالية من البروتين [8].

6.11. الأهمية الاقتصادية :

6.11.1. الإنتاج العالمي للقول:

يمثل القول إنتاجا عالميا يبلغ 3515748 طن، و يتوزع إنتاجه على مجموعة من الدول، كما هو

موضح في الجدول التالي [8]:

الجدول (2): الدول المنتجة للقول حول العالم لسنة 2010/2009 بالطن [8]

الترتيب	الدولة	الإنتاج بالطن
1	الصين	1650000
2	إثيوبيا	610845
3	فرنسا	438338
4	مصر	297620
5	المغرب	153040
6	استراليا	192000
7	السودان	112500
8	المملكة المتحدة	100000
9	إيطاليا	97408
10	تونس	70210
11	بيرو	69634
12	سوريا	37782

2.6.11. الإنتاج الوطني للقول:

يحتل الفول في الجزائر مساحة قدرها 43000 هكتار من المساحة المخصصة للبقوليات خلال عام 1994، حيث بلغ الإنتاج الوطني للحبوب الجافة 15500 طن، أي ما يعادل 0.3 طن للهكتار الواحد مقارنةً مع متوسط العائد الدولي الذي يتراوح من 3 إلى 4 أطنان للهكتار [7].

يلاحظ أن العائد الوطني منخفض جداً. ويتم توزيع نبات الفول في الجزائر على النحو التالي [7-9]:

الجدول (3): توزيع الفول وطنياً

الولاية	نسبة الإنتاج %
تلمسان	15.5
الشلف	9.59
سكيكدة	8.80
عين تيموشنت	7.74
بسكرة	7.40

3.6.11. الأهمية البيئية:

تحتوي جذور نبات الفول على مجموعة مختلفة من البكتيريا العقدية، التي تقوم بعملية تحويل النيتروجين الموجود في الجو إلى مركبات نيتروجينية في التربة، كما تزيد خصوبة التربة بفضل فوائده المتعددة. مثال على ذلك، زيادة قدرة التربة على الاحتفاظ بالماء وتحرير عنصر الفسفور المرتبط بالتربة وتحسين التركيب البنائي للتربة [8].

4.6.11. الأهمية العلاجية:

في الآونة الأخيرة، لوحظ نجاعة بذور الفول في علاج الكثير من الأمراض حيث تم استخدامه في الطب الشعبي لاحتوائه على العديد من الخصائص والفوائد العلاجية العظيمة.

تبين أن الفول هو غذاء مناسب لمرضى السكري وله القدرة على الوقاية من أمراض القلب و الأوعية الدموية و تقليل مستويات السكر في الدم[9].

تم تحديد مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية النباتية ، بما في ذلك مركبات المتعددة الفينول و غير الفينولية ، في *V.faba* التي يمكن أن تكون لها أنشطة بيولوجية مثل مضادات الأكسدة و مضادات الميكروبات وكذا مضادة للسرطان[9, 10].

يستخدم نبات الفول أيضاً من طرف الهنود في معالجة مرض الباركنسون كونه غني بـDOPA-الذي يساهم في بناء هرمون الدوبامين في الجسم[9, 11].

ومن المهم بعد ذكر الأهمية العلاجية لنبات الفول أن نشير إلى عدد من الأنواع الخطرة، ولقد وجد في معظم الأحيان أن حالات التسمم سببها البذور حيث تتجمع العناصر السامة، وسنذكر كمثال (فولكالابار) الذي ينتشر في غرب إفريقيا ويستعمل بين السكان المحليين كسم.

وبالرغم من ذلك تستخدم مادة physostigmine المفصولة من هذا النوع عام 1864 م، في علاج الوهن العضلي كما تعطى للمتسممين بالفوسفات العضوي، ويتم استعمالها أيضاً لاسترجاع الذاكرة لمرضى الزهايمر و ذلك عن طريق الفم أو الحقن الوريدي [2, 12].

11. أهم مركبات الأيض الثانوي الموجودة في نبات الفول:

نبات الفول هو عنصر غذائي ثمين لاحتوائه على كميات كبيرة من العناصر الغذائية القيمة من بينها المركبات الثانوية التي تلعب دور مهما في المساهمة الرئيسية لرائحة و لون و مذاق أجزاء النباتات من أهمها : القلويدات متعددة الفينول ومشتقات الاحماض الفينولية و مركبات الفلافونويد[13, 14].

III.1. القلويدات (أشباه القلويدات):

الكيمياء النباتية هي علم يعالج المكونات والتركيبات الكيميائية الحيوية للنباتات ونشاطها البيولوجي. تصنف مكونات النبات إلى مستقلبات أولية كالكسريات والاحماض الامينية... إلخ، ومستقلبات ثانوية كالفلافونويد والتربينويدات والقلويدات التي تعتبر أهم مجموعة في المستقلبات الثانوية الموجودة في النبات. على الرغم من صعوبة إعطاء تعريف جيد للقلويدات، نظراً للعديد من الحالات الخاصة، يمكننا أن نكتب أن القلويدات (حرفياً "المركبات التي تشبه القلويدات") هي مركبات ذات أصل طبيعي ازوتي قاعدية ذات الأنشطة البيولوجية القوية، السامة في معظمها، والتي يتم استخلاصها في الغالب من النباتات المزهرة (8.7% من phanerogams، ثنائية الفلقة)، ولكن أيضا:

الفطريات مثل L'ergot du seigle من ergine

- الطحالب مثل الليكوبودين من Lycopodium Complanatum.

- البكتيريا مثل البيوسيانين من الزائفة الزنجارية.

- وحيوانات أعلى مثل الأدرينالين ، البيفيرامين من غزال المسك.

للقلويدات أنواع تختلف في التركيب والخصائص والأنشطة. حيث تحتوي معظم القلويدات على

النيتروجين بالإضافة إلى الكربون والهيدروجين والكبريت والفسفور والأكسجين.

عرف التاريخ عدة تجارب كيميائية لعزل وتحضير القلويدات أهمها coniine من

Conitunmaculatum سنة 1886، وقلويدات أخرى منها: الكافئين والبيبيرين والكينين وكولكين وسينكونين.

معظم القلويدات تستق من الأمين عن طريق نزع الكربوكسيل من الأحماض الأمينية و هي مركبات

بيولوجية نشطة تستعمل في التخدير و كمهدئات و كمنبهات [15].

1.III. تسمية القلويدات:

تنتهي جميع أسماء القلويدات بـ"ine" وهي النقطة المشتركة الوحيدة بينها. يشتق الاسم، إما من اسم الكيميائي الذي عزل القلويد مثل pelletierine من العالم Pelletier، أو من النباتات التي يتم استخلاصها منها مثل كوكايين من الكوكا، والأتروبين من *Atropa belladonna*، أو من النشاط البيولوجي الذي يميز القلويد مثل emetine (مقيء، مركب يسبب القيء) [16].

2.III. تصنيف القلويدات:

يعد تصنيف القلويدات مختلف مقارنة مع تصنيف مركبات طبيعية أخرى، حيث لا توجد بنية موحدة لها، وفي وقتنا الحالي يتم تصنيف القلويدات على أساس الهيكل الكربوني الموجود فيها. كما هو موضح في

الشكل التالي [15]:

القلويدات الحقيقية True Alkaloids

تحتوي على حلقة متغايرة مع ذرة النتروجين وتشتق من الأحماض الأمينية وغالباً تتشكل في الطبيعة على شكل أملاح مثل المورفين

بروتوقلويدات Proto Alkaloids

لا تحتوي على حلقة متغايرة بذرة نيتروجين وتشتق من الأحماض الأمينية و هي بسيطة التركيب يطلق عليها بالأمينات البيولوجية مثل الأدرينالين

القلويدات الكاذبة Pseudo Alkaloids

تحتوي على حلقة متغايرة بذرة نيتروجين و لا تشتق من الأحماض الأمينية وعلى الرغم أنها تتصف بالقاعدية يندرج تحتها أشباه القلويدات الستروبيدية و البيورينات مثل الكافيين

شكل 3: أنواع القلويدات

3.III. الخصائص العامة للقلويدات [15, 16]: معظم القلويدات:

- ✓ لها كتل مولية تتراوح بين 100 و 900 غ/مول.
- ✓ ذات طعم مر ، عديمة اللون أو بيضاء والقليل منها بلون أصفر مثل البربرين والكولشيسين.
- ✓ قليلة الذوبان في الماء وقابلة للذوبان في المذيبات العضوية مثل ثنائي إيثيلإيثر والكلوروفورم وغيرها...إلخ .
- ✓ تتحلل القلويدات في الحرارة بإستثناء الإستركنين و الإيفين.
- ✓ شكلها الفيزيائي عبارة عن مواد صلبة بلورية وقليل منها مواد صلبة غير متبلورة والتي لا تحتوي على الأوكسجين مثل النيكوتين.

4.III. دور القلويدات :

القلويدات هي مركبات تحتوي على النيتروجين مشتق من الأحماض الامينية موجودة كمستقلبات ثانوية في حوالي 20% من الأنواع النباتية ، حيث تلعب دورا دفاعيا ضد آكلة الأعشاب و هجمات مسببات الأمراض ، و قد يكون عملها متغير تماما فبعضها يؤثر على الجهاز العصبي و بعضها يؤثر على تخليق البروتين و البعض الآخر يؤثر على الغشاء و أنشطة الإنزيم [17].

5.III. بعض القلويدات و مكان توأجدها [17]:

1-Benzyl-isoquinolinealkaloid: هذه مجموعة قلويدات نشطة دوائيا موجودة في
 و Magnoliaceae،Menispermaceae،Papaveraceae،Fumariaceae
 و ranunculaceae families حيث تساعد النباتات ضد هجمات مسببات الأمراض.
 2-Tropanealkaloids: تحتوي على 8-azabicyclo نواة الاوكتان موجودة في العائلات
 و onvolvulaceae و solanaceae و erthroxyllaceae كاسيات البذور حيث تكون هذه القلويدات سامة و
 نادرا ما تكون دوائية.

3-Purinealkaloids: تشمل هذه القلويدات الشاي و الكافيين و الثيوبرومين .

4-Pyrrolizidinealkaloids: هذه القلويدات سامة للغاية و تشكل تأثيرات ضارة على الحيوانات ، و

بالتالي ردع أكلة الأعشاب من النباتات ، توجد في العائلات Fabaceae, orchidaceae ، boraginaceae، و هذه مشتقة من البولي امينات .

5-Quinolizidinealkaloids: هذه القلويدات سامة في الطبيعة موجودة في الغالب في عائلة

.Leguminoseae

III-6:القلويدات المفصولة من نبات الفول [18]:

divicine و iso-uramil قلويدات سامة موجودة في بذور الفول و الأوراق و حبوب اللقاح في

الأزهار (خطر التسمم عن طريق الاستنشاق) ، الجزئيات النشطة هي aglycones (La divicine)

و iso-uramil) و ليست الأشكال glycosylées لان aglycones أكثر محبة للدهون.

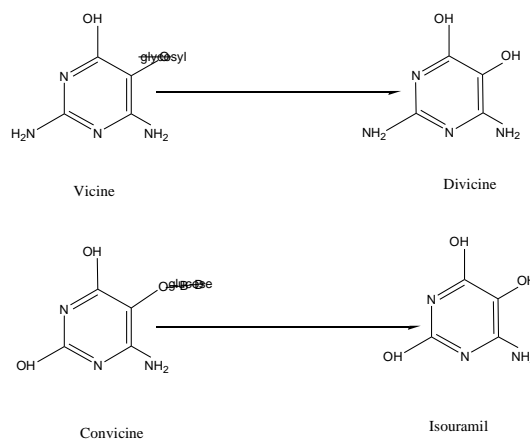
✓ Divicine و هو صيغة سكرية ل vicine (2,6-diamino-5-hydroxy-4(1H)-)

(pyrimidinone) و له اسم اخر vicioside (5-O-D-glucopyranoside) عزل من

Vicia faba و *Vicia sativa*L. و كذلك من *Vicia narbonensis*L.

✓ iso-uramil و هو صيغة سكرية ل convicine (5-O-D-glucopyranoside) عزل

من *Vicia faba* و *Vicia sativa*L. و كذلك من *Vicia narbonensis*L.



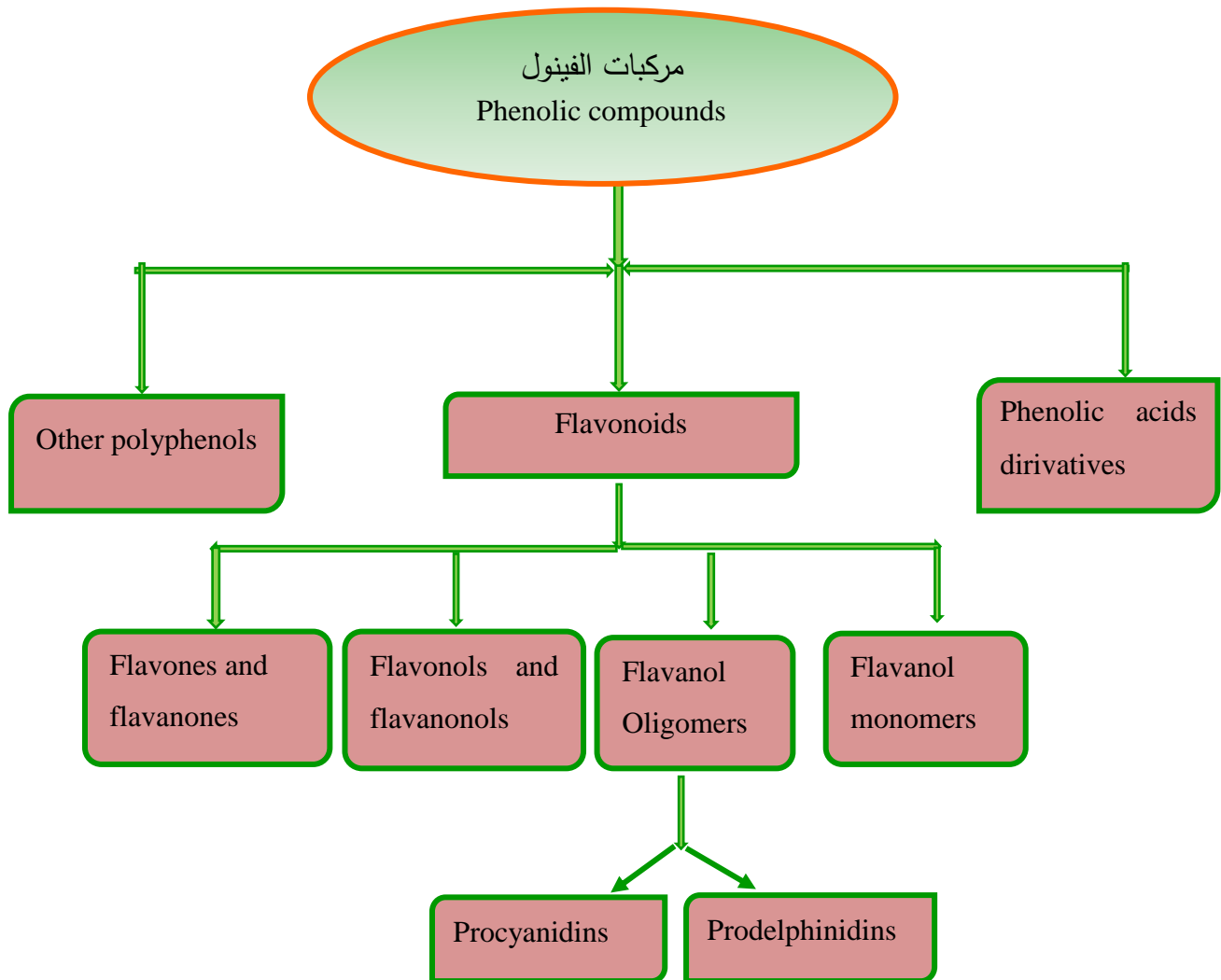
IV.دراسات سابقة:

1.IV.الدراسة الأولى:

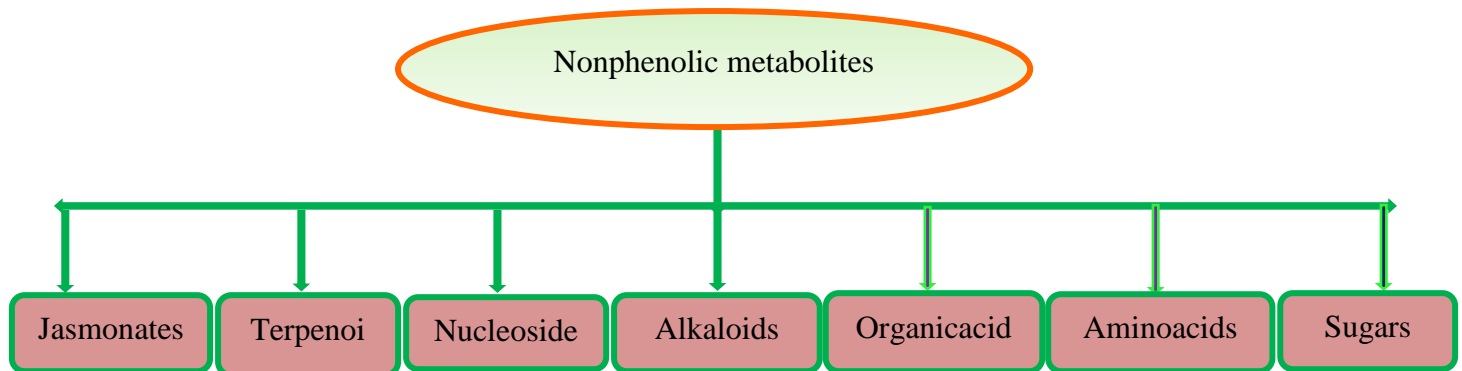
في دراسة سابقة تم التعرف على مجموعة من المركبات في نبات الفول *Vicia faba* L التي تم

فصلها باستخدام تقنية الكروماتوغرافيا عالية الأداء UHPLC-ESI-QTOF-MS، والنتائج كما هي موضحة

الأشكال التالية: [14]



الشكل 4 :مركبات الفينول المفصولة



الشكل 5: المركبات الغير فينولية المفصولة

IV . 2. الدراسة الثانية:

التهاب القولون التقرحي هو مرض التهاب الأمعاء، الضرر الناجم عن حمض الخليك للغشاء لمخاطي للقولون في الفئران هو نموذج حيواني تجريبي شائع الاستخدام، يهدف هذا البحث إلى استكشاف التأثير التحسيني للمكملات الغذائية بالفول لأول مرة على حدوث التهاب القولون التقرحي في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي يحتوي على السكر، في الأخير وجد ان الفول المجفف المطحون، خفف من الضرر التأكسدي وإصابة القولون الناجم عن حمض الاسيتيك، مما أكد خصائصه العالية المضادة للأكسدة والمضاد للحرق [19].

مراجع الفصل الأول

1. Bokhari-Taieb Brahimi, H., *Extraction, dosage et analyse des polysaccharides pariétaux des racines de Retamaraetam*, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf
2. استخلاص، فصل وتحديد بنى نواتج الأيض الثانوي الفلافونيدي وتركيب الزيوت الأساسية، شباح، et al., جامعة الإخوة منتوري قسنطينة، *Genista* (Fabaceae) لنباتات من الجنس.
3. Wafa, N., *Antioxidant and anti-inflammatory activities valorisation of methanol extract of two Fabaceae (Genista pseudo-pilosa and Spartiumjunceum L) growth in East of Algeria*. Int. J. Chem, Pharm, Sci, 2019. **7**(3): p. 60-63.
4. Toubal, L.I. and A. Belkebir, *Etude phytochimique d'une plante de la famille des Fabaceae et évaluation de l'activité antimicrobienne*. 2016.
5. Ouji, A., et al., *The use of reproductive vigor descriptors in studying genetic variability in nine Tunisian faba bean (Vicia faba L.) populations*. African Journal of biotechnology, 2011. **10**(6): p. 896-904.
6. Yahia, Y., et al., *Analysis of agromorphological diversity of southern Tunisia faba bean (Vicia faba L.) germplasm*. African Journal of biotechnology, 2012. **11**(56): p. 11913-11924.
7. Bengouga, K., *Evaluation de la résistance naturelle de quelques cultivars de fève (Vicia faba L.) propres à la région de Biskra à l'égard des thrips (Thysanoptera:Thripidae)*, 2018, Université Mohamed Kheider-Biskra.
8. Ouslim, S., *BNL associées aux légumineuses alimentaires (Vicia faba L) dans l'Ouest algérien «caractérisation et importance»*, 2016, Thèse de doctorat, Université d'Oran.
9. Prabhu, S.D. and D.V. Rajeswari, *Nutritional and Biological properties of Vicia faba L.: A perspective review*. International Food Research Journal, 2018. **25**(4): p. 1332-1340.
10. Valente, I.M., et al., *Unravelling the phytonutrients and antioxidant properties of European Vicia faba L. seeds*. Food Research International, 2019. **116**: p. 888-896.
11. Singh, A.K., et al., *An assessment of faba bean (Vicia faba L.) current status and future prospect*. African Journal of Agricultural Research, 2013. **8**(50): p. 6634-6641.
12. NODE, M., et al., *A formal asymmetric synthesis of calabar bean alkaloids*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1996. **44**(4): p. 715-719.

13. Abu-Reidah, I.M., et al., *UHPLC/MS2-based approach for the comprehensive metabolite profiling of bean (Vicia faba L.) by-products: A promising source of bioactive constituents*. Food Research International, 2017. **93**: p. 87-96.
14. Abu-Reidah, I.M., et al., *UHPLC-ESI-QTOF-MS-based metabolic profiling of Vicia faba L.(Fabaceae) seeds as a key strategy for characterization in foodomics*. Electrophoresis, 2014. **35**(11): p. 1571-1581.
15. Madhumitha, G. and J. Fowsiya, *Hand book on: semi micro technique for extraction of alkaloids*. International E-Publication: Indore, India, 2015: p. 9.
16. Maldonado, M.R., *Peumus Boldus M. De La Botanique A La Thérapeutique: Etat Des Connaissances En 2012*, 2012, Thèse De Doctorat. Université Joseph Fourier. Faculté De Pharmacie De Grenoble.
17. Ahmed, E., et al., *Secondary metabolites and their multidimensional prospective in plant life*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2017. **6**(2): p. 205-214.
18. Petit, A.-C., *Toxicité et utilisation de quelques Fabaceae alimentaires et médicinales*, 2011, UHP-Université Henri Poincaré.
19. Eskandrani, A.A., *Effect of supplementing fava bean (Vicia faba L.) on ulcerative colitis and colonic mucosal DNA content in rats fed a high-sucrose diet*. Saudi Journal of Biological Sciences, 2021. **28**(6): p. 3497-3504.



الفصل الثاني

RANITIDINE المعدة ومادة



تمهيد:

يحتوي جسم الإنسان على مجموعة من الأجهزة و الأعضاء التي تعمل بدقة عالية ، من بين أهم هاته الأعضاء هي المعدة حيث تتعرض هذه الأخيرة للعديد من الاضطرابات التي يحاول العلماء بذل قصارى جهدهم لإيجاد حلول لها . من بين أكثر هذه الأمراض انتشارا حول العالم هي القرحة المعدية، وقد وقع اختيارنا في دراستنا على مادة الرانتيدين من دواء Ranimex الموصوف لتعديل حموضة المعدة .

I. المعدة:

تقع المعدة في الحجرة اليسرى تحت الحجاب الحاجز، ولها حجم يختلف حسب الحشوة ، لها شكل J يبلغ متوسط طولها 25سم وعرضها 12سم، تحمل سعة من 1 إلى 1.5 لتر ،ذات pH=2. لها ثلاث وظائف حيوية:

- محرك
- إفراز خارجي (بيبسين، حمض الهيدروكلوريك ، العامل الداخلي)
- إفراز الغدد الصماء (الغاسترين)

تتكون المعدة تشريحيا من 3 أجزاء رئيسية وهي الغار Antre ، الجسم Corps، القاع Fundus

،حيث يتميز هذا الأخير بخلايا ذات وظائف حيوية جد مهمة في المعدة ، نذكر منها:

الخلية الجدارية (Parietalcell) : التي تفرز حمض كلور الماء (الضروري لتفعيل الإنزيمات الأخرى) ، كما تفرز العامل الداخلي (الضروري لامتصاص فيتامين B12) و حمض المعدة الذي يقتل أي بكتيريا تدخل المعدة مع الغذاء .

الخلية ECL :هي الخلية المسؤولة عن إفراز الهيستامين الذي يحفز مضخة البروتون على إفراز الحمض

المعدي [1, 2] .

1.1.I. الهستامين Histamine :

تم تحديد HISTAMINE لأول مرة كوسيط للوظائف البيولوجية في أوائل القرن العشرين عام 1911م، بسبب الخصائص الفعالة في الأوعية الدموية وقد تم استخدام الأدوية التي تعمل على مبدأ الارتباط بمستقبلات الهستامين سريريا لأكثر من 60 عام، فهو من أكثر الجزيئات التي تمت دراستها على نطاق واسع في الطب.

الهستامين مكون طبيعي و مهم في جسم الإنسان يتم التعبير عنه في العديد من خلايا الجسم من بينها الخلايا العصبية للجهاز العصبي المركزي و الخلايا الجدارية للمعدة و الأغشية المخاطية و الخلايا اللعابية ، حيث يلعب هذا الأخير دورا رئيسا في تكوين الدم و تكاثر الخلايا و تمايزها و التجديد و التئام الجروح [3].

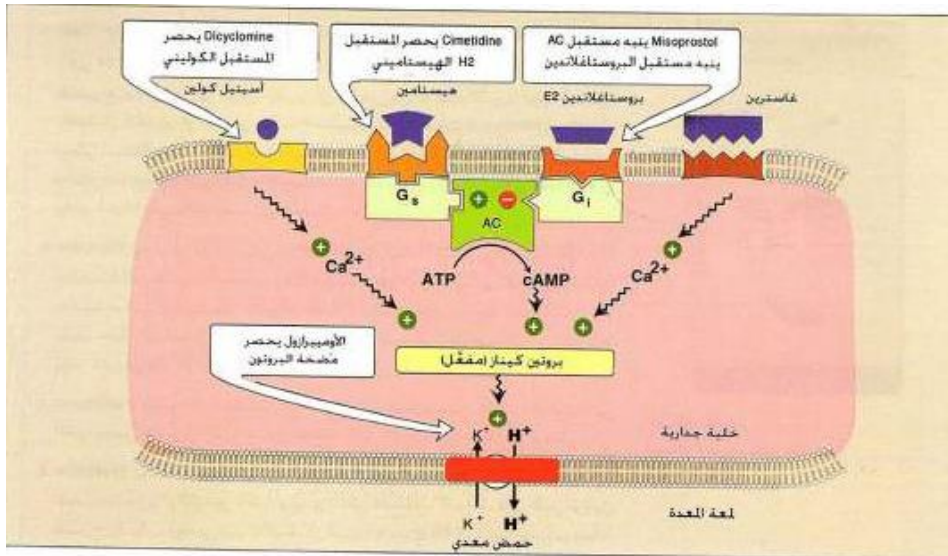
1.1.I. أنواع مستقبلات الهستامين Histamine :

هناك أربعة أنواع رئيسية من مستقبلات HISTAMINE مستقبلات H1 و H2 و H3 و H4 حيث تختلف على حسب تعبيرها و نقل الإشارة و وظيفتها، يتم تعبير عن مستقبلات H1 و H2 على نطاق واسع على عكس مستقبلات H3 و H4، حيث تتواجد هذه المستقبلات على سطح العديد من الخلايا المشاركة في التفاعلات الالتهابية.

حيث تلعب مستقبلات H1 دورا رئيسا في تقوية نشاط الخلايا المناعية المسببة للالتهابات و استجابات المستجيب الرئيسي لرد فعل التحسيسي على سبيل المثال سيلان الأنف و تقلص العضلات و العديد من أشكال الحكة ، و مستقبلات H2 تعمل على تثبيط وظائف الالتهاب ، حيث تم التعرف على مستقبلات H3 في الجهاز العصبي المركزي و المحيطي كمستقبلات ما قبل التشابك العصبي التي تتحكم في إفراز HISTAMINE والناقلات العصبية الأخرى ،في حين البيانات المتعلقة بدور مستقبلات H4 في الاستجابة المناعية محدودة [3].

I. 2. تنظيم إفراز الحمض المعدي:

يتنبه إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية للمخاطية المعدية بواسطة الأستيل كولين و الهيستامين والغاسترين . إن إرتباط الأستيل كولين و الهستامين والغاسترين بواسطة المستقبل يؤدي إلى تفعيل إنزيمات بروتين كيناز التي بدورها تنبه مضخة ATPase بروتونية فتفرز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم إلى داخل لمعة المعدة . تقوم قناة الكلور بالربط بين خروج الكلور و تحرر شوارد الهيدروجين . بالمقابل يؤدي إرتباط البروستاغلاندين E2 و السوماتوستاتين بالمستقبل إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. (يسبب إرتباط الهيستامين تفعيل أدينيل سايكالاز، بينما يؤدي إرتباط البروستاغلاندين E2 إلى تثبيط الإنزيم. يعمل الغاسترين والأستيل كولين من خلال تحريض زيادة مستويات الكالسيوم داخل الخلية)[4].



الشكل 6 : رسم تخطيطي يوضح تأثير الأستيل كولين و الهيستامين و الغاسترين و البروستاغلاندين

على إفراز الحمض المعدي على الخلية الجدارية .

2.1.1. مضخات الحموضة:

هي أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي فتشكل ماء و ملحاً فتتقص الحموضة المعدية . و لأن الببسين يتعطل في pH أكبر من 4 ، فإن مضادات الحموضة تنقص فعاليته أيضا [4].

2.1.2. العوامل المحصنة للمخاطية :

تعرف هذه المركبات بالمركبات المحصنة (الحامية) للخلية، و تمتلك عدة أفعال حيث تعزز آليات حماية المخاطية من الأذية ، و تنقص الالتهاب ، و تشفي القرحة الموجودة .

وجود أي خلل في الوظائف السالفة الذكر قد تؤدي إلى إصابة المعدة باضطرابات و أمراض هضمية مثل القرحة الهضمية [4].

3.1. القرحة الهضمية :

القرحة هي فقدان مادة جدار الجهاز الهضمي التي تصل إلى العضلات. أثناء الشفاء تترك ندبة تصلب. على العكس من ذلك ، تكون التآكل (وتسمى أيضاً السحجات أو الإفرازات) أكثر سطحية ، ولا تصل إلى العضلات ولا تترك ندوباً حتى تلتئم [1].

تم تصنيف قرحة المعدة وفقاً لموقعهم وما يصاحب ذلك من ارتباط مع قرحة الاثني عشر ، وتحدث قرحة من النوع الأول في معدة الجسم corpus وتتميز بشكل عام بانخفاض إفراز الحمض خاصة في الليل. و تحدث القرحة من النوع الثاني في غار Antre وتتميز بإفراز حمضي منخفض أو طبيعي أو مرتفع. تحدث تقرحات النوع الثالث في غضون 3 سم من البواب بشكل شائع تصاحب قرحة الاثني عشر وتتميز عن طريق إنتاج حامض مرتفع. تحدث القرحة من النوع الرابع في الفؤاد Cardia وتتميز بانخفاض إفراز الحمض [2].

وبسبب هذه التغيرات التي تطرأ على إفراز الحمض في المعدة ، تم صناعة أدوية تعكس عمل الهيستامين و كذا تثبيط مضخة البروتون.

4.I. مضادات مستقبلات H2:

بالرغم من أن مضادات مستقبلات الهيستامين H2 تحصر أفعال الهيستامين على كل مستقبلات H2 فإن استعمالها السريري الرئيسي هو تثبيط إفراز الحمض المعدي ، حيث تكون فعالة بشكل خاص ضد الإفراز الحمضي الليلي ، و تعمل بشكل انتقائي على مستقبلات H2 في المعدة و الأوعية الدموية و مواضع أخرى و ليس لها تأثير على مستقبلات H1.

تنقص هذه الأدوية التراكيز داخل الخلية ل cAMP و بالتالي تنقص إفراز الحمض المعدي ، و ذلك من خلال الحصار التنافسي لإرتباط الهيستامين بمستقبلات H2 . الأدوية الأربعة المستعملة في الولايات المتحدة nizatadine, famotidine , ranitidine, cimetidine تثبط بقوة أكثر من 90% من الإفراز القاعدي للحمضي المعدي و كذلك المحرض بالطعام. السميتيدين هو مضاد مستقبل الهيستامين H2 النموذجي ولكن فائدته محدودة بسبب تأثيراته الضارة و تداخلاته الدوائية[4].

4.I.1. الأفعال:

إن مضادات مستقبل الهيستامين H2 ، وهي famotidine و ranitidine و cimemetidine ، و nizatadine ، تعمل بشكل إنتقائي على مستقبل H2 في المعدة و الأوعية الدموية و مواضع أخرى ، و لكن ليس لها تأثير على مستقبلات H1 . إنها مضادات تنافسية للهيستامين أو الغاسترين ، و لكنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالأسيتيل كولين أو البيثانيكول بشكل جزئي فقط[4] .

4.I. 2. الإستعمالات العلاجية :

تناقص استعمال هذه العوامل مع ظهور مثبطات مضخة البروتون ppls .

• Ranitidine :

يمتلك الرانيتيدين فعلاً أطولاً مع السميديين ، و هو أكثر قوة منه بخمسة إلى عشرة أضعاف، و خلافاً للسميديين ، فإن للرانيتيدين تأثيرات جانبية صغرى و لا يسبب تأثيرات مضادة للأندروجين و منبهة للبرولاكتين ، و لا يثبط جملة الأوكسيجين ازال ميكروزومية المختلطة الوظيفة في الكبد و بذلك فلا يؤثر على تراكيز الأدوية الأخرى .

• Famotidine :

يشبه الرانيتيدين في الفعل الفارماكولوجي، و لكنه أقوى من السميديين بعشرين إلى خمسين ضعفاً ، و من الرانيتيدين بعشرين ضعفاً .

• Nizatidine :

يشبه الرانيتيدين في أفعاله الفارماكولوجية و فاعليته ، و خلافاً للسميديين و الرانتيدين و الفاموتيدين التي تستقلب كبديا ، فإن النيزاتيدين يطرح بشكل رئيسي في الكلية . توافره الحيوي 100% تقريبا بسبب ضالة الإستقلاب بالمرور الأولي النيزاتيدين. لا تتوافر منه مستحضرات للحقن الوريدي[4].

5.I. مثبطات مضخة البروتون H⁺/K⁺ ATPase - (ppls)[4] :

يعد الأوميبرازول الدواء الأول في صنف الأدوية التي ترتبط بجملة إنزيم H⁺/K⁺ ATPase (مضخة البروتون) في الخلية الجدارية . فتثبط إفراز شوارد الهيدروجين إلى اللمعة المعدية . إن مضخة البروتون المرتبطة بالغشاء هي الخطوة الإنتهائية في إفراز الحمض المعدي . تتوافر حاليا أربعة أدوية إضافية من ppls:

Lansoprazole و Pantoprazole و Rabeprazole و Esomeprazole.

: Ranitidine.II

الرانيتيدين هو مضاد للهستامين في مستقبلات المعدة H₂ ، نتيجة لذلك، يمنع الرانيتيدين إفراز

حمض المعدة الأساسي الناجم عن الهستامين و البنتاغاسترين و غيرها من عوامل الإفراز.

1.II. تعريفه وتاريخه :

رانيتيدين هو أحد الأدوية الأكثر استعمالا في جميع أنحاء العالم، فهو دواء محدد لمستقبلات H₂

يستخدم على نطاق واسع في علاج حرقة المعدة وشفاؤها، ولأنه قابل لذوبان في الماء فهو قابل لذوبان في

مذيب عضوي بسهولة[5]، تم تحضير رانيتيدين لأول مرة باسم AH19065 بواسطة John Bradshaw

في صيف 1977 في أبحاث وير مختبرات Allen و Hanburys Ltd وهي جزء من منظمة Glaxo [6].

2.II. الخصائص الكيميائية والفيزيائية لرانيتيدين [5]:

الفئة:مضاد لمستقبلات H₂

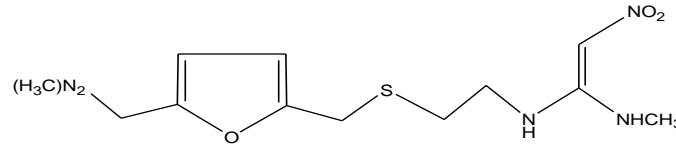
رقم CAS: 66357-59-3

الاسم الكيميائي:

N[2-[[[5-[(dimethylamin) methyl]-2-furanyl] Methyl] ethyl]-N- methyl-2-nitro1,1ethanediamin

الصيغة الكيميائية: C₁₃H₂₂N₄O₃S.HCl

الصيغة الهيكلية:



الوزن الجزيئي: 350.87 غ/مول

نقطة الانصهار: 133-135 °C

طيف الأشعة فوق البنفسجية: 299 nm

نصف عمر البلازما: 2-3 h

الرائحة:عديم الرائحة

الذوبان:قابل للذوبان في الميثانولو الشكل الملحي له يذوب في الماء

المظاهر الفيزيائية:مسحوق بلوري ابيض أو اصفر

3.II.كيفية تصنيع الرانتيدين [7]:

بدأ تصنيع رانتيدين بتفاعل 5-dimethylaminomethyl-2-furanyl-methanol مع

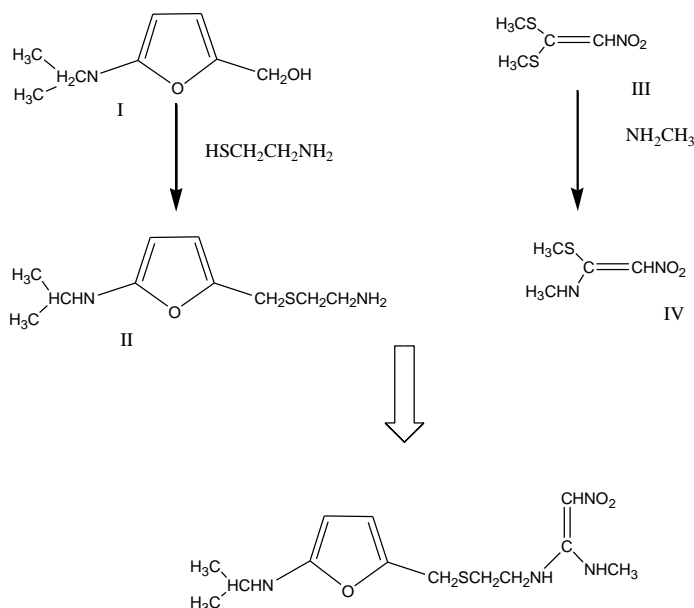
2-mercaptoethylamine بواسطة حمض هيدروكلوريك المائي لإعطاء

2-(5-dimethyl-aminomethyl-2-furanyl)methyl)thio)ethaneamine

يتم بعد ذلك تكثيف هذا الوسيط باستخدام N-methyl-1-methylthio-2-nitro

etheneenine عن طريق التسخين في الماء عند 50 درجة مئوية لمدة 4 ساعات.

كما موضح في المخطط التالي:



4.II. آثاره الجانبية [6]:

- امساك
- اسهال
- غثيان
- قيء
- الم في المعدة
- صداع
- ارق

5. II. خطورة آثاره الجانبية [6]:

- السعال
- مخاط أخضر أو أصفر
- ضعف غير عادي
- مشاكل في الرؤية
- اصفرار الجلد
- البول الداكن
- فقدان الشهية

6.II. سحب دواء الرانيتيدين من الصيدليات:

في الآونة الأخيرة، في 1 ابريل 2020 تم التعرف على وجود ملوثات N-

Nitrosodimethylamine

NDMA مادة مسرطنة محتملة للإنسان، وطالبت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية الشركات المصنعة

بسحب جميع المنتجات، ووجد ان تلوث بعض منتجات الرانيتيدين زاد على مدار الوقت عند تخزينها في

درجات حرارة غرفة أعلى، أجرت إدارة الغذاء والدواء اختبارا شاملا على الرانيتيدين فوجدت مستوى

منخفضا من NDMA و اقترحت تجنب استخدام الرانيتيدين في سبتمبر 2019 [7].

مراجع الفصل الثاني

- .1 LEFEVRE, D.j.-D.z.D.A.C.P.J., HGE HEPATOLOGIE GASTROLOGIE-ENTROLOGIE CHIRURGIE VISCERALEJUILLET 2017.
- .2 Schubert, M.L. and D.A. Peura, Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*, 2008. **134**(7): p. 1842-1860.
- .3 Stojković ,N., et al., Histamine and antihistamines. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 2015. **32**(1): p. 7-22.
- .4 Howland, R.D., et al., *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology2006: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia*.
- .5 Savci, S., Biosorption of ranitidine onto live activated sludge. *Asian Journal of Chemistry*, 2013. **25**(6): p. 3175.
- .6 Bachmann, K., et al., Drug interactions of H2-receptor antagonists. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994. **29**(sup206): p. 14-19.
- .7 Hohnjec, M., et al., Ranitidine, in *Analytical profiles of drug substances1986, Elsevier*. p. 533-561.

الجاباب

التطبيقي



I. المادة النباتية :

أجريت دراسات كيميائية نباتية على بذور الفول الجافة في مخبر تثمين و ترقية الموارد الصحراوية VPRS التي تم شرائها من أحد العشابين من منطقة ورقلة في شهر مارس 2022 بكمية تقدر حوالي 500 غ

جدول 4: الأدوات و المواد المستعملة في الجانب التطبيقي.

شركة الصنع	الأدوات و المواد
ISO LAB	<ul style="list-style-type: none"> • السوكسلي • جهاز المبخر الدوراني • جهاز الرج المغناطيسي • قمع الفصل 1000 مل • ورق الترشيح • أنابيب اختبار • بيشر • مخبار مدرج
Honeywell	<ul style="list-style-type: none"> • مذيب ثنائي كلوروميثان
MERCK	<ul style="list-style-type: none"> • HCl
BIOCHEM	<ul style="list-style-type: none"> • NaOH
MERCK	<ul style="list-style-type: none"> • NH₄OH • ورق 2000 مل • كاشف دراجندروف

II. تحضير المستخلصات:

II.1.1. استخلاص القلويدات لنبات *Vicia faba*:

تم طحن كل كمية بذور الفول الجافة باستخدام مطحنة كهربائية حتى يتم الحصول على مسحوق، تم بعد ذلك تععيد 300 غ من المسحوق المتحصل عليه بـ NH_4OH لمدة ليلة كاملة تحت درجة حرارة الغرفة وتركيز 0.5 مولاري .

II.1.1.1. استخلاص صلب - سائل:

تم وضع العينة داخل خرطوش ذو طول 28 سم و عرض 23 سم وغطاء 5 سم ثم يوضع داخل جهاز السوكسلي ، ويركب دورق ذو حجم 2000 مل يحتوي على المذيب ثنائي كلوروميثان بحجم 1500 مل ، ثم يركب المكثف و تضبط درجة الحرارة عند 40 درجة مئوية. و بعد القيام بـ 12 دورة فإن المركب يكون تركز في دورق التقطير فنتحصل على طور عضوي ، فنقوم بتبخير المذيب بعد ذلك باستعمال المبخر الدوراني و نحصل على المستخلص.

II.1.1.2. إستخلاص بماء محمض HCl :

بعد الحصول على المستخلص السابق ، نقوم بإضافة حوالي 500 مل من ثنائي كلوروميثان إلى المستخلص و نضع المحلول في قمع الفصل ، ثم نضيف إليه محلول محمض ذو أس هيدروجيني ما بين 1-2 ، ونباشر بعدها في عملية الاستخلاص على ثلاث مرات و نقوم بتتبع الطور العضوي الحاوي على القلويدات بكاشف دراجندروف حتى نتأكد أن جميع القلويدات انتقلت إلى الطور المائي و تحولت من شكلها الجزيئي إلى شكلها الشاردي .



الشكل 7: نتيجة اختبار التتبع بدراجندروف أثناء عملية الاستخلاص

II.1.3. استخلاص في وسط قاعدي:

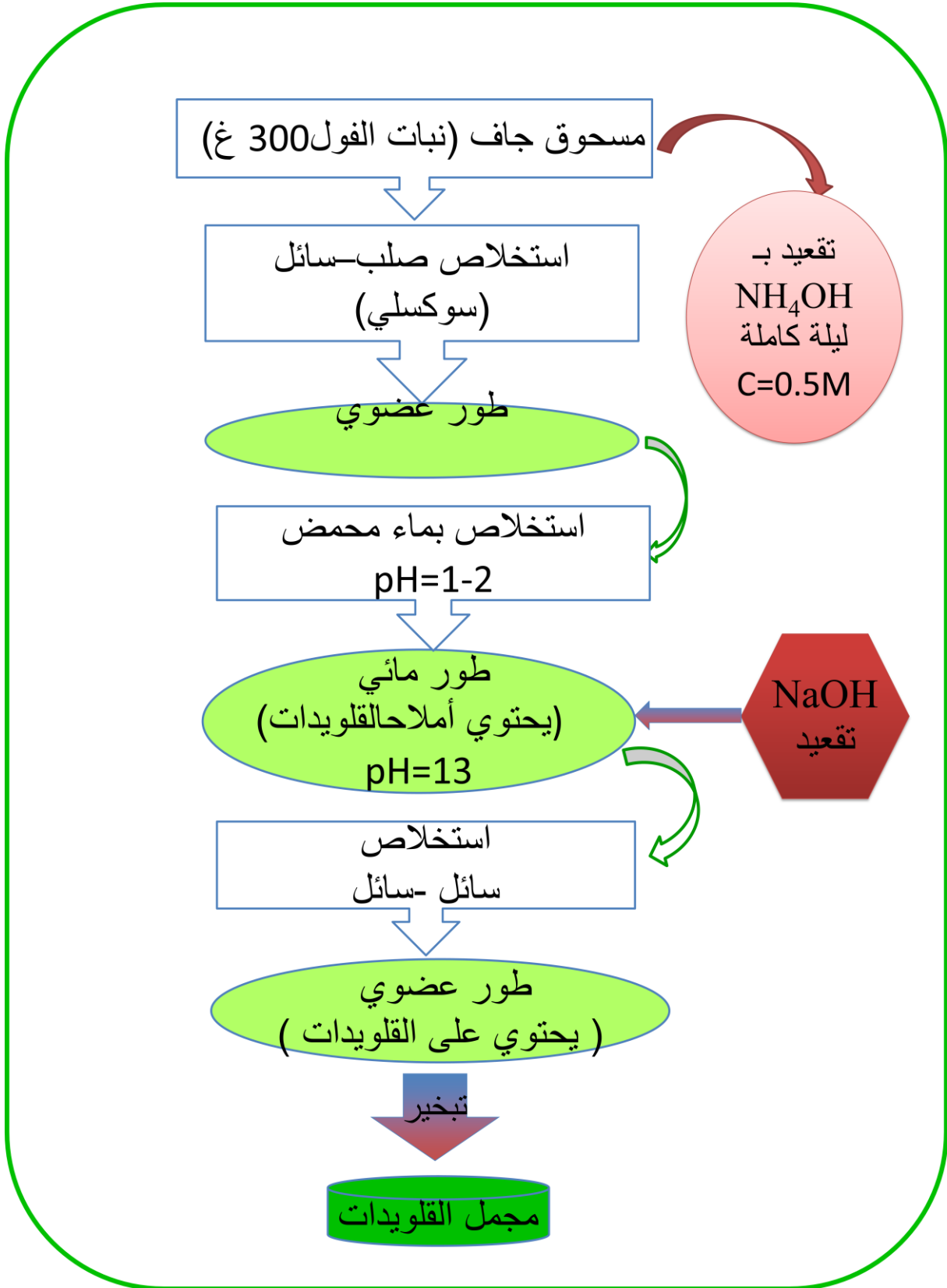
يتم تععيد الطور المائي المتحصل عليه في الاستخلاص الأول بواسطة هيدروكسيد الصوديوم حتى نصل إلى أس هيدروجيني ما بين 12-13 ، نضع 500 مل من المحلول في قمع الفصل و نضيف عليه ثنائي كلوروميثان بحجم 160 مل ، بعد القيام بعملية الاستخلاص لعدة مرات نواصل تتبع الطور المائي بالكاشف دراجندروف حتى نحصل على نتيجة سلبية وبالتالي تكون جميع القلويدات انتقلت من الطور المائي إلى الطور العضوي

نقوم بإزالة المذيب بواسطة المبخر الدوراني فنحصل على مجمل القلويدات .



الشكل 8: نتيجة إختبار التتبع بدراجندروف النهائي

نوضح عملية الإستخلاص التي أجريت في الشكل التالي :



الشكل 9: مخطط عملية استخلاص القلويدات من نبات الفول

2.II. استخلاص المادة الفعالة من دواء الرانيتيدين Ranitidine:

2.II.1: وصف وتعريف بالدواء :

علبة دواء رانيتيدينالتي تم إستعمالها تحت إسم تجاري RANIMEX، تحتوي على 150 ملغ للقرص الواحد و 30 قرص دائري الشكل وأصفر اللون. المادة الفعالة في هذا الدواء تكون على شكل ملح.



الشكل 10 : صورة لدواء RANIMEX

2.II.2. عملية الترشيح و التقعيد :

تم سحق قرصين من دواء الرانيتيدين ذات وزن 0.602 غ و إذابتها في كمية من الماء المقطر بإستخدام الرج المغناطيسي ثم قمنا بعملية الترشيح وقياس درجة حموضة الرشاحة فكانت ما بين 4-5 . قمنا بإضافة قاعدة هيدروكسيد الصوديوم إلى الرشاحة حتى تجاوز الأس الهيدروجيني 10 و ذلك لتحويل المادة الفعالة من الهيئة الشاردية إلى الهيئة الجزيئية .

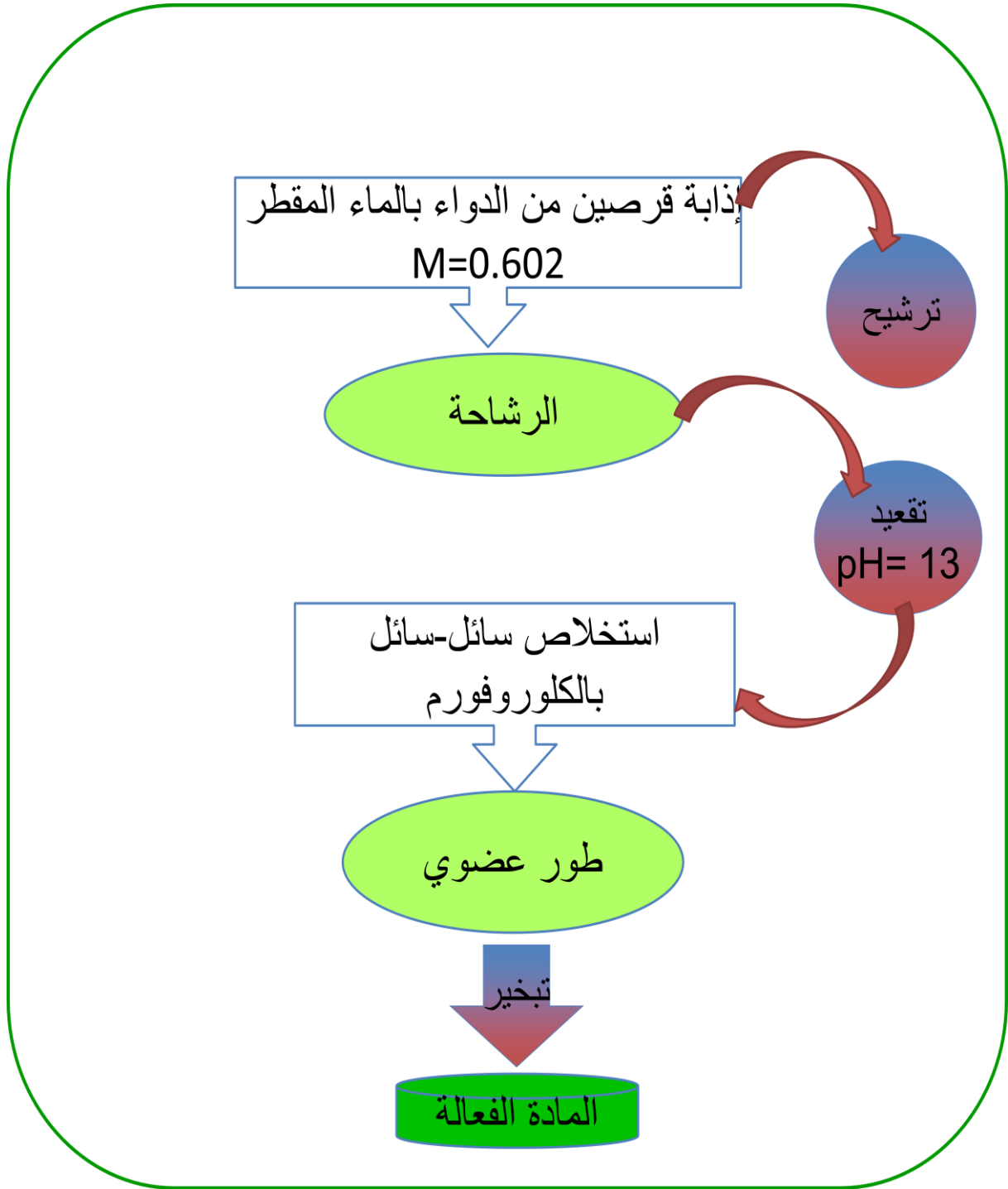
2.II.3. استخلاص سائل – سائل:

تم وضع 30 مل من المحلول في قمع الفصل ذو حجم 250 مل ، ثم أضفنا إليه 10 مل من مذيب الكلوروفورم و نباشر في عملية الاستخلاص .

قمنا بفصل الطور العضوي الحاوي على المادة الفعالة ذات الطبيعة القاعدية عن الطور المائي وتم

استرجاع المذيب بواسطة المبخر الدوراني فنتحصل على المادة الفعالة ممثلة في الرانتيدين الجزيئي .

نوضح عملية الاستخلاص التي أجريت في الشكل التالي:



الشكل 11: مخطط عملية استرجاع الرانتيدين

III. النتائج و المناقشة: 1.III. مردود استخلاص الفول:

قانون حساب مردود استخلاص القلويدات :

$$R = \frac{m(\text{الكتلة المستخلصة})}{m(\text{الكتلة الابتدائية})} \times 100$$

$$R = \frac{0.0279}{300} \times 100$$

$$R = 0.0093\%$$



الشكل 12: مستخلص القلويدات لنبات الفول

في دراستنا الحالية نلاحظ أن نتيجة مردود استخلاص قلويدات قشور و بذور الفول كانت مقارنة نوعا ما من مردود القلويدات لبذور الفول في دراسة سابقة والتي قدرت قيمتها بـ % 0.013 و نفس الدراسة قدرت نسبة القلويدات الموجودة في القشور بـ % 0.003 [1]. حيث أنه بعد إذابة المستخلص في القليل من الكلوروفورم لاحظنا أنه أعطى محلول ذو لون أصفر باهت . نفس نتيجة المردود المحصل عليه (0.0093%) مقارنة بالدراسة السالفة الذكر لطريقة الاستخلاص التي قمنا بها حيث أننا استعملنا الاستخلاص في أوساط مختلفة الـ pH مما يضمن تنقية و انتقائية عالية في استخلاص القلويدات و يؤدي

إلى فقدان كمية من المردود . وبما أن القلويدات تتميز بالسمية فإن توажدها بنسبة في نبات الفول بكمية ضعيفة يؤكد على أن كثرة استخدام الفول كغذاء لا يسبب أي أضرار على صحة جسم الإنسان . باستثناء الأشخاص اللذين قد يسبب لهم تناول الفول آثار جانبية لا ينصح بكثرة تناوله.

2.III. مردود استرجاع الرانيتيدين:

قانون حساب مردود استخلاص القلويدات :

$$R = \frac{m(\text{كتلة الرانيتيدين المسترجعة})}{m(\text{كتلة قرصين من الرانيتيدين})} \times 100$$

$$R = \frac{268,4}{(150 \times 2)} \times 100$$

$$R = 84.46\%$$



الشكل 13 :الرانيتيدين المسترجع

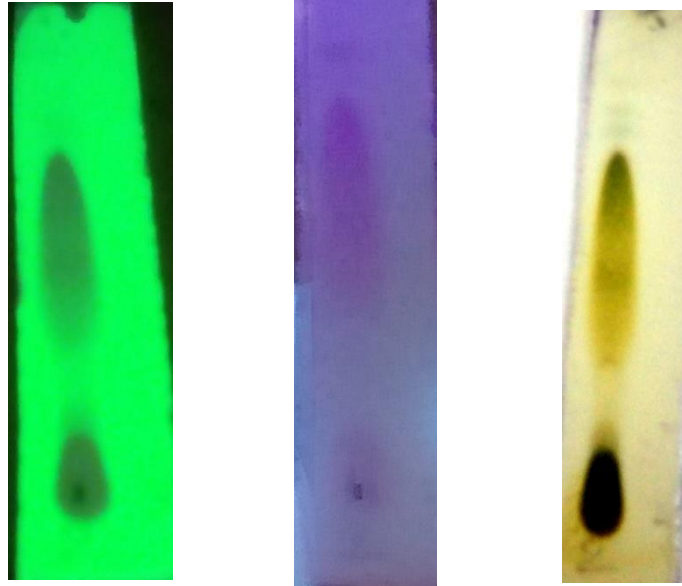
استرجاع الرانيتيدين أعطى محلول مائع ذو لون بني محمر وبمردود جيد. التحليل الكروماتوغرافي بين أنه غير نقي و هذا يدل على وجود مواد ثانوية أثناء عملية التصنيع التي قد تكون هي المسببة للآثار الجانبية و التي أدت على سحبه من الصيدليات.

تم إخضاع مستخلص الرانيتيدين المتحصل عليه لإختبار التحليل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة CCM وتم تمليص المستخلص وفق الأنظمة التالية:

1/ كلوروفورم/ ميثانول (1/1) ثلاث مرات

ثم 2/ ميثانول / حمض الخل (3/1) ثلاث مرات

ثم تم تظهير لوحة (CCM) بمظهر كيميائي مكون من (فانيلين 0.2 غ في 20 مل ايثانول ويضاف له 0.4 مل من حمض الكبريت) والنتائج المحصل عليها موضحة في الصورة رقم 14



الشكل 14: كروماتوغرام لمستخلص الرانيتيدين تحت مصباح الأشعة فوق البنفسجية

مرجع الجانب التطبيقي:

1. Vetter, J., *Chemical composition of seeds and testa of Vicia faba L.* Zeitschrift fur Lebensmittel-untersuchung und-forschung, 1995. **200**(3): p. 229-232.

خلاصة عامة

تعتبر المعدة من الاعضاء المهمة في جسم الإنسان و التي يحاول الأطباء و العلماء جاهدين لاكتشاف أدوية للأمراض التي تصيبها ، و من بين هذه الأمراض القرحة المعدية التي تم وصف دواء الرانيتيدين كمعالج لها و الذي تم سحبه مؤخرا من الصيدليات لخطورة أثاره الجانبية على صحة الإنسان ، من هنا جاءت دراستنا على نبات الفول الذي كان يتم وصفه منذ القدم من قبل أجدادنا لتقليل حموضة المعدة و خصت دراستنا في استخلاص القلويدات الموجودة في نبات الفول و استرجاع الرانيتيدين من دواء RANIMEX فكانت النتائج المتحصل عليها كالتالي :

✓ تحصلنا على مردود جيد قدر ب 84.46% من الرانيتيدين و أظهرت الدراسة

الكروماتوغرافية على عدم نقاوته وهذا ما يثبت وجود مواد ثانوية أثناء التصنيع قد تكون هي

سبب أثاره الجانبية التي أدت بالمنظمة العالمية لصحة بقرار سحبه من الصيدليات .

✓ تحصلنا على مردود ضعيف للقلويدات قدر ب 0,0093% و هذا ما يؤكد على استعمال

نبات الفول كغذاء كامل في الكثير من البلدان دون أن يسبب أي أضرار على الصحة .

من خلال ما توصلنا إليه نرى أن لهذا النبات أفاق مستقبلية عظيمة التي سيتم اكتشافها من خلال تقدير و

فصل المواد الفعالة له التي قد تكون بديل طبيعي لأدوية القرحة المعدية و مثبطات حموضة المعدة دون أن

يسبب أعراض جانبية أو أضرار على صحة الإنسان.

المخلص

وصف دواء الرانيتيدين لعلاج القرحة المعدية لثلاثة عقود و قد تم سحبه مؤخرا من الصيدليات وذلك لأثاره الجانبية الخطرة على الجسم، مما دفعنا لاسترجاعه و البحث عن نقاوته و كذلك المحاولة في إيجاد بديل له من الطبيعة ، فوجدنا نبات الفول *Vicia faba* المعروف عليه منذ القدم انه يستعمل لتخفيض حموضة المعدة لاحتوائه مواد هلامية صمغية و على القلويدات ذات الطابع القاعدي ، و بناءً على ذلك تم إجراء دراسة تطبيقية على نبات الفول متمثلة في استخلاص القلويدات مع دراسة أخرى خصت لاسترجاع الرانيتيدين من دواء RANIMEX.

الكلمات المفتاحية : *Vicia faba* ، الرانيتيدين ، القرحة المعدية ، القلويدات ، RANIMEX

Summary

The drug RANITIDINE was prescribed for the treatment of gastric ulcers for three decades, and it was recently withdrawn from pharmacies due to its dangerous side effects on the body. To reduce the acidity of the stomach because it contains colloidal substances and alkaloids of a basic character, and based on that, an applied study was conducted on the bean plant represented by the extraction of alkaloids with another study that focused on the recovery of RANITIDINE from the drug RANIMEX.

Keywords : *Vicia faba* , RANITIDINE , gastric ulcer , alkaloids , RANIMEX