

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	3
2. Προέλευση κινίνης και συσχετισμός της με την ελονοσία.....	3
3. Προσπάθειες σύνθεσης της κινίνης.....	5
4. Από την κινίνη...στην μωβεΐνη;.....	6
5. Απομόνωση δραστικής ουσίας της κινίνης.....	6
6. Δομή της κινίνης.....	7
7. Χημική σύνθεση της κινίνης.....	8
7.1. Σύνθεση Rabe-Kindler (1918).....	9
7.2. Σύνθεση Woodward-Doering (1944).....	9
7.3. Σύνθεση Hoffmann-La Roche (1970).....	10
7.4. Σύνθεση Stork (2001).....	10
8. Μηχανισμός δράσης της κινίνης και άλλα ανθελονοσιακά φάρμακα.....	11
9. Βιβλιογραφία.....	12

1. Εισαγωγή ^[1]

Η κινίνη είναι ένα μικρό και σχετικά απλό μόριο με ποικίλες εφαρμογές σε διάφορους τομείς με αξιοσημείωτες αυτές στον τομέα της ιατρικής. Η χημική της διάσταση απασχόλησε ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα ωστόσο η ολοκληρωμένη στερεοεπιλεκτική σύνθεση της άργησε να πραγματοποιηθεί. Επιπροσθέτως θα μπορούσαμε να πούμε ότι η μελέτη της κινίνης είχε θεμελιώδη ρόλο στην διαμόρφωση της σύγχρονης χημικής βιομηχανίας.

2. Προέλευση κινίνης και συσχετισμός της με την ελονοσία ^[1]

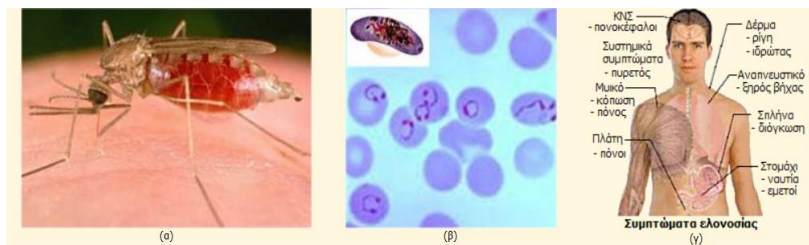
Η κινίνη εξήχθη από το φλοιό του δέντρου κιγχόνη (cinchona) το οποίο βρίσκεται στα τροπικά δάση που καλύπτουν την ανατολική πλευρά της οροσειράς των Άνδεων.



^[2]Εικόνα 1: (α) Το δέντρο κιγχόνη, (β) Το άνθος της κιγχόνης, (γ) Παλιά δείγματα φλοιού κιγχόνης, (δ) «Το Περού προσφέρει κλαδιά κιγχόνης στην επιστήμη»

Χρησιμοποιήθηκε

για να θεραπεύσει τους θανάσιμους πυρετούς που προκαλούσε η ελονοσία για περίπου 400 χρόνια. Η ελονοσία (malaria), το όνομα της οποίας προέχεται από την ιταλική φράση mal aria (κυριολεκτική σημασία: κακός αέρας), υπήρχε ήδη από τα αρχαία χρόνια. Αναφορές της υπάρχουν τόσο στα γραπτά των Ινδιάνων όσο και στα χειρόγραφα του Ιπποκράτη τα οποία χρονολογούνται 3.600 και 2.500 χρόνια πριν, αντίστοιχα. Αυτή η εξουθενωτική παρασιτική ασθένεια αποδεκάτισε μεγάλο μέρος του πληθυσμού και εμπόδισε την πληθυσμιακή αύξηση πολλών πολιτισμών. Κάποιοι πιστεύουν ότι ο Μέγας Αλέξανδρος κατέληξε από ελονοσία σε ηλικία 32 ετών διακόπτοντας έτσι τη μεγαλοπρεπή πορεία του.



^[2]Εικόνα 2: (α) Το κουνούπι anopheles κατά τη στιγμή «άντλησης αίματος», (β) Το Plasmodium falciparum (από το λατινικό falx: δρεπάνι) και αιμοσφαίρια σε ορισμένα από τα οποία διακρίνεται το πλασμώδιο, (γ) Κύρια συμπτώματα ελονοσίας

Τα πρωτόζωα που προκαλούν την ελονοσία (Plasmodium) μεταφέρονται από θηλυκά κουνούπια του γένους Anopheles. Όταν το έντομο αυτό προσλαμβάνει την ποσότητα αίματος

που χρειάζεται για να τραφεί, ωριμάζουν τα αυγά του και εγχέει ουσία μέσω των αδένων του σάλιου στα θύματά του. Εάν το κουνούπι είχε ήδη τραφεί από άνθρωπο που είχε ελονοσία τότε η ουσία αυτή ήταν πιθανό να περιείχε πρωτόγονα παράσιτα της ελονοσίας που ονομάζονται sporozoites. Το παράσιτο αυτό μέσα στο αίμα του ξενιστή έχει πολύπλοκο κύκλο ζωής και παρουσιάζονται μικρές διαφορές ανάμεσα στα διάφορα στελέχη που προκαλούν την ελονοσία. Σε κάθε περίπτωση ο ξενιστής έχει προσβληθεί καθώς υπάρχει ραγδαίος πολλαπλασιασμός του παράσιτου προκαλώντας στον πρώτο υψηλό πυρετό, αδυναμία στους μύες και άλλα συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά μιας απλής γρίπης τα οποία ωστόσο μπορούν να οδηγήσουν σε πιο σοβαρές και μακροχρόνιες ασθένειες όπως νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, ίκτερο και επιληψία εάν φυσικά ο ασθενής δεν λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η εξάρτηση των κουνουπιών από το ανοιχτό νερό για το στάδιο της προνύμφης εξηγεί γιατί η ελονοσία συνδέεται συχνά με υδάτινα σώματα όπως βάλτοι, έλη και ποτάμια.

Οι ευρωπαίοι άποικοι έφεραν την ελονοσία στον Νέο Κόσμο σχετικά πρόσφατα, όταν άρχισαν να αποικίζουν σε μέρη της Νότιας Αμερικής στα 1500. Οι Ίνκας, δηλαδή οι ιθαγενείς αυτής της περιοχής, ανακάλυψαν την κινίνη παρέχοντας στον κόσμο το πρώτο και το πιο ανθεκτικό φάρμακο στην μάχη κατά αυτής της ασθένειας. Στην αρχή του 1.600, η δούκισσα της Κιγχόνης, σύζυγος του Ισπανού βασιλιά του Περού, σώθηκε από βέβαιο θάνατο από την χορήγηση ενός τοπικού αντιπυρετικού τονωτικού. Το σκεύασμα αυτό παρασκευάστηκε από τον φλοιό ενός δέντρου, γνωστού ως quina- quina στους ντόπιους. Οι Ιησουίτες Ιεραπόστολοι επέστρεψαν στη Ευρώπη, συγκεκριμένα στην Ρώμη, για να διαδώσουν την νέα θαυματουργή θεραπεία για την ελονοσία. Σύντομα η κινίνη έγινε δημοφιλής ως θεραπευτική αγωγή κατά της ελονοσίας και για αυτό ο φλοιός της κιγχόνης σύντομα εξήχθη πέρα από τον Ατλαντικό Ωκεανό σε σημαντικές ποσότητες. Πολλοί πλούσιοι επωφελήθηκαν από τις θεραπευτικές ιδιότητες της, ωστόσο πολλοί ήταν και εκείνοι που αμφισβήτησαν την νέα αυτή θεραπεία. Στους τελευταίους συγκαταλέγονται και οι προτεστάντες της Βόρειας Ευρώπης και συγκεκριμένα της Αγγλίας, οι οποίοι ως αποτέλεσμα της επιλογής τους – εναντιωμένοι στον παπισμό- υπέφεραν από τις θανατηφόρες συνέπειες της ελονοσίας.

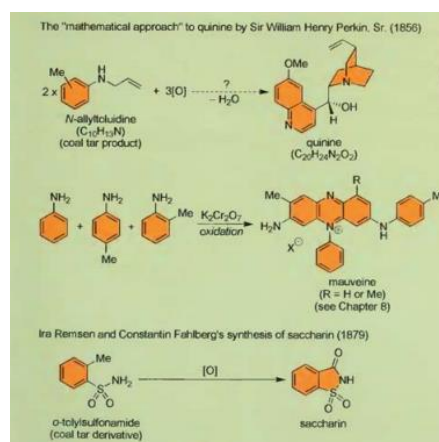
Ο Oliver Cromwell, ο αρχηγός των Πουριτανών, ο οποίος ανέτρεψε τον βασιλιά Κάρολο Ι κατά τη διάρκεια του αγγλικού εμφυλίου πολέμου τον 17ο αιώνα, προτιμούσε να θεραπεύει τον πυρετό του με την κατανάλωση υδραργύρου παρά με τη χορήγηση τονωτικού που περιείχε κινίνη. Όπως ήταν αναμενόμενο, σύντομα πέθανε ωστόσο δεν μπορεί με σιγουριά ο θάνατός του να αποδοθεί στην ελονοσία ή στην θεραπεία που ακολούθησε. Όσο τα ευρωπαϊκά έθνη εξαπλώνονταν σε μέρη όπου επικρατούσε η ελονοσία, τόσο η κινίνη γινόταν ευρύτερα αποδεκτή ως θεραπεία ενάντια στον πυρετό της ελονοσίας. Παρόλο που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο ακριβής αριθμός, η κινίνη έχει σίγουρα σώσει εκατομμύρια ζωές ανά τον κόσμο.

3. Προσπάθειες σύνθεσης της κινίνης ^[1]

Η σύνθεση της κινίνης στο εργαστήριο ήταν μια από τις φιλοδοξίες του πρωτοπόρου χημικού August Wilhelm von Hofmann. Το 1849, όσο ηγούταν του New Royal College of Chemistry στο Λονδίνο, δημοσίευσε την ιδέα ότι η κινίνη μπορούσε να απομονωθεί από πίσσα άνθρακα. Αυτό το υλικό ήταν διαθέσιμο ως παραπροϊόν από την παραγωγή αερίου άνθρακα – μιας κύριας πηγής καυσίμου- από άνθρακα. Πρότεινε ότι δύο ισοδύναμα ναφθυλαμίνης μπορούν να μετατραπούν σε κινίνη με την προσθήκη δύο ισοδύναμων νερού μέσω «...της ανακάλυψης μιας κατάλληλης μεταμορφικής διαδικασίας...».

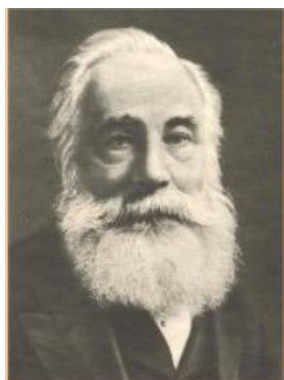
Ο Hofmann δεν ήταν ο μόνος που αναζητούσε την σύνθεση της κινίνης. Τεράστια ποσά είχαν προσφερθεί ως αντάλλαγμα για την πετυχημένη σύνθεσή της και ο ανταγωνισμός ήταν μεγάλος. Το 1854, ο Γερμανός χημικός Adolf Strecker ταυτοποίησε τον μοριακό τύπο της κινίνης (C₂₀H₂₄N₂O₂). Ο δεκαοκτάχρονος William Henry Perkin, μαθητής του Hofmann, προσπάθησε να συνθέσει την κινίνη στο εργαστήριο του το 1856. Ακολουθώντας την αριθμητική προσέγγιση του μέντορά του, θεώρησε ότι ίσως είναι πιθανό να παραλάβει την κινίνη από τον συνδυασμό 2 mol N-αλλυλοτολουιδίνης (2 × C₁₀H₁₃N) με 3 mol ατομικού οξυγόνου (3 × O) και ακόλουθη απώλεια νερού (-H₂O). Το προϊόν της αντίδρασης ήταν μια μαύρη ουσία, η οποία κάθε άλλο παρά φαινόταν να έχει σχέση με την κινίνη και έτσι οδηγήθηκε στην ανακάλυψη της πρώτης οργανικής χρωστικής ουσίας, της μωβείνης. Σε μια άλλη απρόσμενη ανακάλυψη οι Ira Remsen και Constantin Baltimore (USA) ήταν οι πρώτοι που συνέθεσαν τη σακχαρίνη, το 1879, από μία ουσία που απομονώθηκε από την πίσσα. Ως αποτέλεσμα αυτών, το σημαντικότερο επίτευγμα της χημικής επεξεργασίας της πίσσας ήταν η γέννηση της φαρμακοβιομηχανίας.

Σημαντικό είναι να αναφερθούν και οι προγενέστερες αποτυχημένες προσπάθειες σύνθεσης της κινίνης – με στόχο την καταπολέμηση της ελονοσίας –αυτή του κόμη Claude Toussaint de la Garaye το 1746, που τον οδήγησε στην απομόνωση μιας κρυσταλλικής ουσίας που αργότερα έγινε γνωστό ότι ήταν ένα άλας του κινινικού οξέος, καθώς και εκείνη του Antoine Francois Fourcroy, το 1790, ο οποίος απομόνωσε μια κόκκινη ρητίνη η οποία δεν ήταν αποτελεσματική ενάντια στην ελονοσία και επομένως δε θα μπορούσε να είναι η κινίνη.



^[1]Εικόνα 3: Η «μαθηματική προσέγγιση» της κινίνης από τον Sir William Henry Perkin, Sr. (1856) και η σύνθεση της σακχαρίνης των Ira Remsen και Constantin Fahlberg (1879)

4. Από την κινίνη...στην μωβεΐνη; [2]



[2] Εικόνα 4: Ο William Henry Perkin (1838-1907)

Ο Perkin χρησιμοποίησε αιθανόλη για να καθαρίσει τη φιάλη που χρησιμοποίησε για το πείραμά του και είδε να δημιουργείται ένα όμορφο ιώδες διάλυμα που μπορούσε να βάψει μεταξωτά και άλλα υφάσματα. Να σημειωθεί ότι μέχρι τότε η βαφή των νημάτων και των υφασμάτων γινόταν αποκλειστικά με ουσίες φυσικής προέλευσης και η έννοια των συνθετικών χρωστικών ουσιών ήταν άγνωστη.

Ο Perkin αντιλήφθηκε την αξία της ανακάλυψής του, εγκατέλειψε τον αρχικό στόχο της σύνθεσης της κινίνης και άρχισε συστηματικά πειράματα με τη βοήθεια φίλων του και κρυφά από τον επιβλέποντα καθηγητή του, αφού το θέμα ήταν άσχετο με

αυτό που του είχε αναθέσει ο Hofmann. Τα πειράματά του πάνω σε οξειδώσεις μιγμάτων αρωματικών αμινών (ανιλίνης, ο- και π-τολουιδίνης) σύντομα οδήγησαν στη σύνθεση της μωβεΐνης (mauveine), γνωστής και ως ιώδες της ανιλίνης (aniline purple), που είναι και η πρώτη συνθετική οργανική χρωστική ουσία.

Αυτή ήταν η αρχή της βιομηχανικής παρασκευής οργανικών χρωμάτων που έμελλε να οδηγήσει σε βιομηχανίες-κολοσσούς. Πενήντα χρόνια μετά την ανακάλυψη της μωβεΐνης ήδη είχαν παρασκευασθεί 2000 συνθετικές χρωστικές ύλες.



[2] Εικόνα 5: Αριστερά: Παλαιό φιαλίδιο με στερεή μωβεΐνη. Δεξιά: Τυπικό φόρεμα βαμμένο με μωβεΐνη.

5. Απομόνωση δραστικής ουσίας της κινίνης [2]



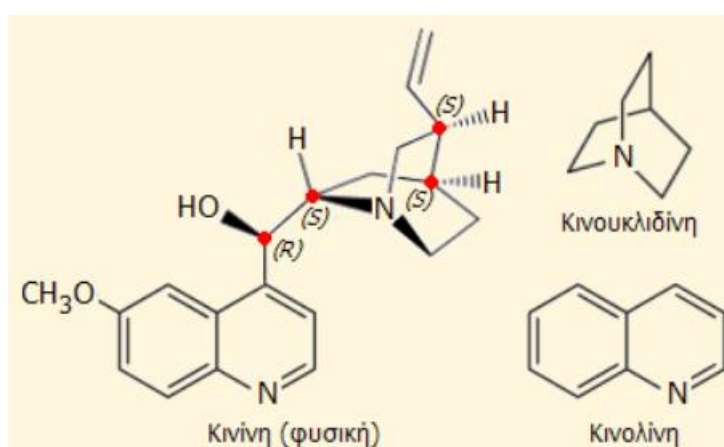
[2] Εικόνα 6: Οι Γάλλοι Joseph Caventou (1795-1877) και Pierre Palletier (1788-1842) που ανακάλυψαν την κινίνη

Επιστημονικές μελέτες για την κινίνη έγιναν για πρώτη φορά και δημοσιεύθηκαν από τον διάσημο Γερμανό φυσιοδίφη Alexander von Humboldt και τον Alme Bonpland στις αρχές του 18ου αιώνα. Η κινίνη παρελήφθη σε καθαρή μορφή από τη σκόνη του φλοιού του κορμού το 1820 από τους Γάλλους χημικούς-φαρμακοποιούς Pierre Joseph Pelletier και Joseph Bienaime Caventou και τότε ονομάστηκε για πρώτη φορά κινίνη (quinine).

Χρησιμοποιώντας τις σύγχρονες αναλυτικές τεχνικές όπως η φασματομετρία μάζας, φασματοσκοπία NMR και η κρυσταλλογραφία X-ray, οι χημικοί σήμερα θα χρειάζονταν ίσως μόνο λίγες μέρες να καθορίσουν την δομή μιας ένωσης όπως η κινίνη.

6. Δομή της κινίνης [2]

Η κινίνη είναι ένα τυπικό αλκαλοειδές. Ως αλκαλοειδή χαρακτηρίζεται μια τεράστια ποικιλία οργανικών ενώσεων που συναντώνται στους ζώντες οργανισμούς (και κυρίως στο φυτικό κόσμο). Κοινά χαρακτηριστικά των αλκαλοειδών είναι η παρουσία ετεροκυκλικών αζωτούχων δακτυλίων στο μόριό τους, η ελαφρώς αλκαλική έως αλκαλική αντίδραση των υδατικών τους διαλυμάτων (από την οποία προέρχεται και η ονομασία τους), η έντονα πικρή γεύση τους και η ισχυρή φυσιολογική δράση τους (συνήθως είναι τοξικότερες). Τα μόρια της κινίνης αποτελείται κατά βάση από δύο ετεροκυκλικά δικοκλικά τμήματα: την αρωματική κινολίνη και την αλεικυκλική κινουκλιδίνη. Το μόριο της κινίνης διαθέτει 4 ασύμμετρα άτομα άνθρακα, επομένως υπάρχουν 16 εναντιομερείς μορφές της.



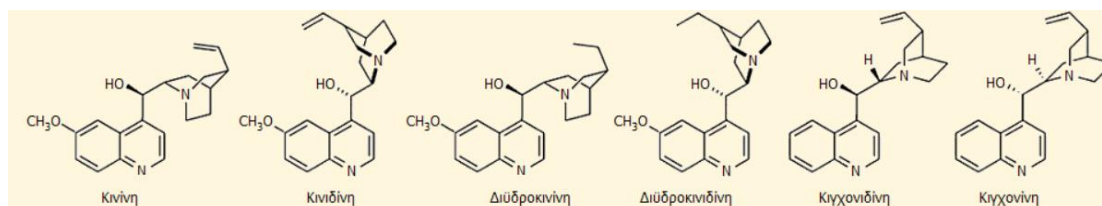
[2] Εικόνα 7: Η στεreoχημεία της φυσικής κινίνης

Η στεreoχημεία της φυσικής κινίνης δείχνεται αριστερά. Η φυσιολογική δράση των επιμέρους εναντιομερών μορφών βιολογικά δραστικών μορίων είναι γνωστό ότι μπορεί να είναι τελείως διαφορετική. Έτσι, η δεξιόστροφη εναντιομερής μορφή της κινίνης, η κινιδίνη (quinidine) δρα ως φάρμακο κατά της καρδιακής αρρυθμίας, διατηρώντας όμως και την

ανθελονοσιακή δραστηριότητά της.

Η περιεκτικότητα του ξηρού φλοιού της κιγχόνης σε αλκαλοειδή κυμαίνεται σε μεγάλα όρια ανάλογα με την ποικιλία, τον τρόπο καλλιέργειας και τις κλιματικές συνθήκες. Σε διάφορες πηγές αναφέρονται περιεκτικότητες σε κινίνη που φτάνουν το 14% και πλέον.

Από τον φλοιό της κιγχόνης έχουν απομονωθεί συνολικά περίπου 30 αλκαλοειδή, με την κινίνη πάντοτε πρώτη σε περιεκτικότητα. Παρακάτω δείχνονται οι χημικοί τύποι της κινίνης και των συγγενών με τη κινίνη αλκαλοειδών, που βρίσκονται επίσης σε σχετικά μεγάλα ποσοστά στον φλοιό της κιγχόνης. Όλων οι δομές κατά βάση είναι ίδιες. Διαφέρουν ως προς την παρουσία Η ή μεθοξυ-ομάδας (CH_3O -) στη θέση 6 της κινολίνης και ως προς την ομάδα που συνδέεται με το την κινουκλιδίνη που μπορεί να είναι βινύλιο ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ή αιθύλιο ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

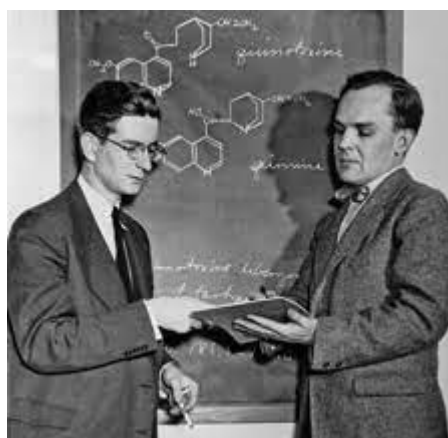


[2] Εικόνα 8: Τα κυριότερα αλκαλοειδή του φλοιού της κιγχόνης

7. Χημική σύνθεση κινίνης [2]

Η χημική σύνθεση της κινίνης υπήρξε ήδη από τα μέσα του 19ου αιώνα επιδίωξη πολλών διάσημων χημικών, λόγω των μεγάλων απαιτούμενων ποσοτήτων για τη θεραπεία της ελονοσίας, του μεγάλου κόστους της ουσίας και της αδυναμίας καλλιέργειας της κατάλληλης ποικιλίας κιγχόνης (*C. ledgeriana*) έξω από τις περιοχές φυσικής ανάπτυξής της.

Η ολική σύνθεση της κινίνης αποδίδεται στους Robert Burns Woodward και William E. Doering, ωστόσο αυτό αμφισβητήθηκε από αρκετούς. Οι δύο

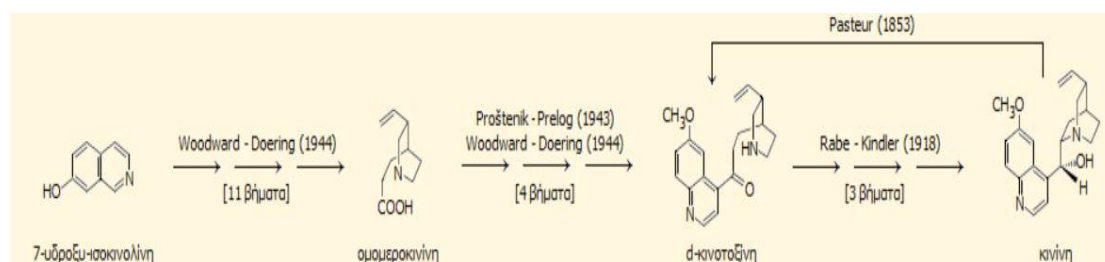


[2] Εικόνα 9: Οι R. B. Woodward (αριστερά) και W. E. Doering (δεξιά) σε φωτογραφία του 1944

επιστήμονες κατέληξαν το 1944 σε ένα προϊόν αποσύνθεσης της κινίνης την d-κιντοξίνη. Από εκεί και πέρα υποτίθεται πως ήταν πλέον γνωστός ο τρόπος μετατροπής της d-κιντοξίνης σε κινίνη με βάση μια παλαιότερη δημοσίευση (1918) των P. Rabe και K. Kindler. Σε καμιά όμως περίπτωση οι Woodward και Doering δεν κατέληξαν στην κινίνη, παρά τον τίτλο της δημοσίευσής τους.

Στη δημοσίευση των Rabe και Kindler υπήρχαν πολλά κενά, γεγονός το οποίο παρέσυρε σε αμφισβήτηση την πρόταση των Woodward και Doering. Γεγονός επίσης είναι ότι οι συνθέσεις αυτές δεν ελάμβαναν υπόψη τη στερεοχημεία της κινίνης και οδηγούσαν σε ρακεμικό μίγμα των διάφορων εναντιομερών μορφών της. Το 2001 κατέστη δυνατή η εναντιοεκλεκτική σύνθεση της κινίνης από τον Gilbert Stork μέσω ρετροσυνθετικής ανάλυσης.

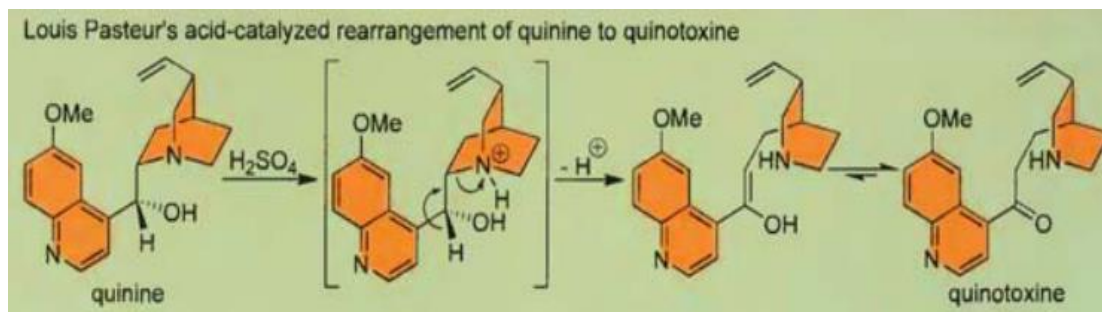
Οι παραπάνω συνθέσεις της κινίνης είναι πραγματικά αριστουργήματα οργανικής σύνθεσης, αλλά ποτέ δεν θα μπορούσαν να εξυπηρετήσουν την αρχική επιδίωξη, δηλαδή τη βιομηχανική παραγωγή συνθετικής κινίνης.



[2] Εικόνα 10: Το γενικό διάγραμμα ροής της ολικής σύνθεσης της κινίνης

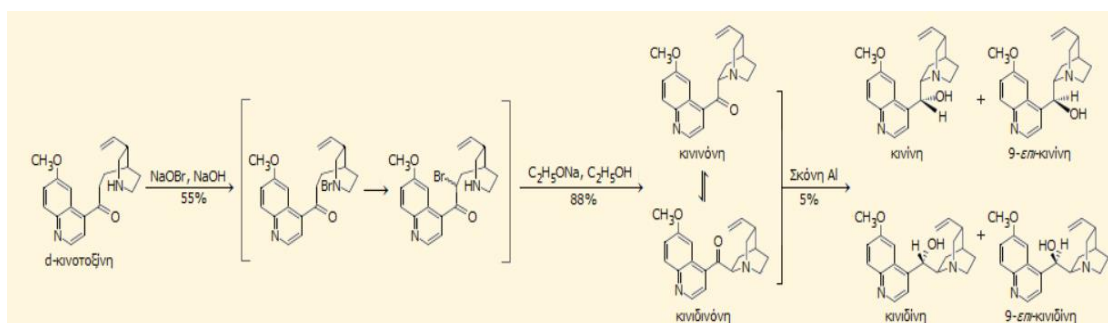
7.1 Σύνθεση Rabe - Kindler (1918) [2]

Παρακάτω δείχνεται η αλληλουχία αντιδράσεων για τη σύνθεση κινίνης ξεκινώντας από τη δεξιόστροφη κιντοξίνη (d-κιντοξίνη) ένα προϊόν αποσύνθεσης της κινίνης, το οποίο είχε παρασκευάσει ο Pasteur το 1853 με θέρμανση κινίνης παρουσία ισχυρού οξέος.



[1] Εικόνα 11: Η αναδιάταξη της κινίνης σε κιντοξίνη με κατάλυση οξέος του Louis Pasteur

Το πρώτο βήμα είναι η προσθήκη βρωμίου μέσω υποβρωμιώδους νατρίου (Br σε οξειδωτική κατάσταση +1) στην κιντοξίνη. Ακολουθεί σχηματισμός του δακτυλίου της κινουκλιδίνης με επίδραση αιθοξειδίου του νατρίου. Λόγω του βασικού περιβάλλοντος, το προϊόν κινινόνη (μέσω της ενολικής μορφής) βρίσκεται σε ισορροπία με την εναντιομερή της κινιδινόνη. Ακολουθεί αναγωγή με αργίλιο (με μικρή απόδοση) που οδηγεί σε αναγωγή των καρβονυλίων και το σχηματισμό κινίνης, αναπόφευκτα όμως σε μίγμα με άλλες εναντιομερείς μορφές (κινιδίνη, 9-επι-κινίνη και 9-επι-κινιδίνη).



[2] Εικόνα 12: Η αλληλουχία αντιδράσεων για τη σύνθεση κινίνης ξεκινώντας από την d-κιντοξίνη

7.2 Σύνθεση Woodward - Doering (1944) [2]

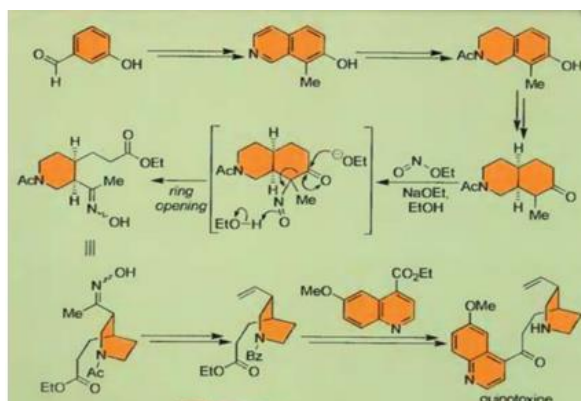
Η σύνθεση των Woodward και Doering μπορεί να θεωρηθεί ως ένα αριστούργημα οργανικής σύνθεσης. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, δεν οδηγούσε στην κινίνη, αλλά στην ομομεροκινίνη (homomeroquinine, *cis*-3-βινυλο-4-πιπεριдино-προπιονικό οξύ) και από εκεί και πέρα οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τα βήματα της σύνθεσης των Proštenik και Prelog (1943) για να καταλήξουν στην d-κιντοξίνη και εκεί τέλειωσε η σύνθεση. Υποτίθεται ότι θα μπορούσε να ακολουθήσει η μετατροπή της d-κιντοξίνης σε κινίνη με τη σύνθεση των Rabe και Kindler που περιγράφηκε προηγουμένως. Παρακάτω δίνεται το γενικό διάγραμμα ροής της σύνθεσης της ολικής σύνθεσης κινίνης.

7.3 Σύνθεση Hofmann- La Roche (1970) [2]

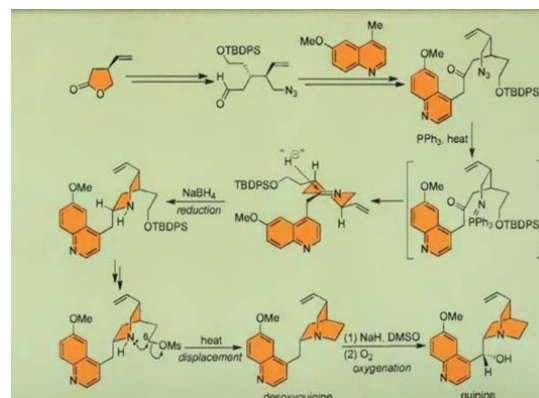
Το 1970, ο Milan R. Uskokovic και οι συνεργάτες του στη φαρμακευτική βιομηχανία Hoffmann-La Roche ανέφεραν μια πλήρη σύνθεση της κινίνης, χωρίς ωστόσο πλήρη στερεοχημικό έλεγχο της σύνθεσης.

7.4 Σύνθεση Stork (2001) [2]

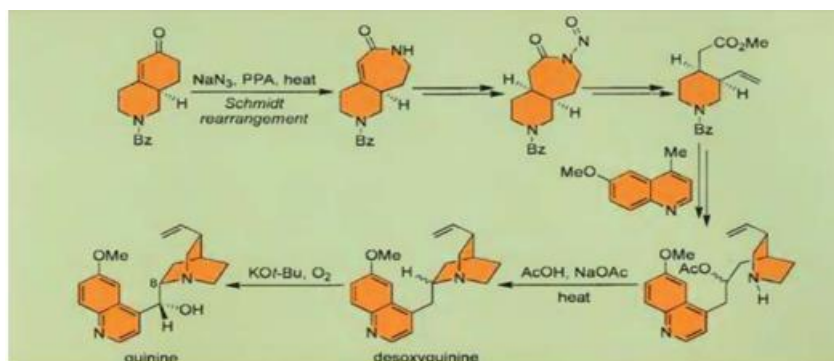
Το 2001 κατέστη δυνατή η εναντιοεκλεκτική σύνθεση της κινίνης από τον Βέλγο Gilbert Stork στο Πανεπιστήμιο της Columbia.



[1] Εικόνα 13: Η σύνθεση κινίνης του Woodward (1944)



[1] Εικόνα 14: Η στερεοελεγχόμενη συνολική σύνθεση της κινίνης του Stork (2001)



[1] Εικόνα 15: Η συνολική σύνθεση κινίνης Hoffmann-La Roche (1970)

8. Μηχανισμός δράσης κινίνης και άλλα ανθελονοσιακά φάρμακα

[2]

Ο μηχανισμός δράσης της κινίνης, όπως και των άλλων ανθελονοσιακών φαρμάκων που περιέχουν στο μόριο τους την ομάδα της κινολίνης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Γενικά, θεωρείται ότι η κινίνη είναι τοξική προς το πλασμάδιο και ειδικότερα παρεμποδίζει την ικανότητά του να διασπά και να χωνεύει την αιμοσφαιρίνη με αποτέλεσμα τη συσσώρευση σε αυτό τοξικών ποσοτήτων της κυτταροτοξικής αίμης, που τελικά προκαλούν τον θάνατό του. Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης νουκλεϊνικών οξέων του παρασίτου.

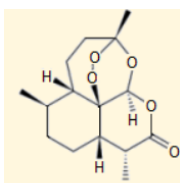
Η κινίνη δεν χορηγείται ως ελεύθερη βάση, αλλά ως άλας (υδροχλωρικό, διυδροχλωρικό, θεικό, όξινο θεικό και γλυκονικό). Μπορεί να χορηγηθεί δια της στοματικής οδού ή με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση, όπως και παρεντερικά. Τυπική δοσολογία για τον ενήλικα είναι 600 mg διυδροχλωρικού ή θεικού άλατος κάθε οκτώ ώρες.

Η κινίνη είναι δραστική και επικίνδυνη φαρμακευτική ουσία που πρέπει να χορηγείται με ιατρική παρακολούθηση, αλλά η χρήση της είναι αποδεκτή δεδομένης της πολύ μεγάλης επικινδυνότητας της ελονοσίας. Παρατεταμένη χρήση της κινίνης ή η λήψη της σε υπερβολικές δόσεις οδηγούν σε ένα σύνδρομο γνωστό ως κιγχονισμός (cinchonism), το οποίο χαρακτηρίζεται από πονοκέφαλο, ναυτία, εμετό, εμβοή (βούισμα στα αυτιά), μερική (στις υψηλές συχνότητες) ή ολική κώφωση, κοιλιακούς πόνους και διάρροια. Σε υπερβολικές δόσεις προκαλεί αιμόλυση και θάνατο. Η χρήση της είναι ακόμη πιο επικίνδυνη για άτομα που αντιμετωπίζουν ορισμένα καρδιολογικά προβλήματα.

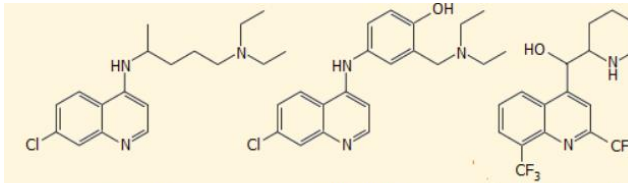
Πέραν από την ίδια την κινίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες ενώσεις (φυσικές ή συνθετικές) για την καταπολέμηση της ελονοσίας. Έτσι, όπως προαναφέρθηκε η κινιδίνη (εναντιομερής μορφή της κινίνης είναι δραστική, όπως και το μίγμα των αλκαλοειδών κινίνης-κινιδίνης-κιγχονίνης-κιγχονιδίνης (γνωστό ως Quinimax) είναι αρκετά δραστικότερο από την ίδια την κινίνη. Από το μεγάλο αριθμό συνθετικών ανθελονοσιακών φαρμάκων, εκείνο που έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγαλύτερες ποσότητες είναι η χλωροκίνη και ακολουθούν η αμοδιακίνη και η μεφλοκίνη, όλα παράγωγα της κινολίνης.

Συχνά τα πλασμάδια της ελονοσίας αναπτύσσουν αντοχή στα συνθετικά ανθελονοσιακά φάρμακα και για τον λόγο αυτό η κινίνη και τα άλλα αλκαλοειδή της κιγχόνης παραμένουν στην πρώτη γραμμή καταπολέμησης της ελονοσίας.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι δεν είναι μόνο τα αλκαλοειδή της κιγχόνης και τα συνθετικά ανάλογα τα μόνα ανθελονοσιακά φάρμακα. Τυπικό παράδειγμα διαφορετικού ανθελονοσιακού φαρμάκου είναι η αρτεμισινίνη, που έχει απομονωθεί από το φυτό *Artemisia annua*. Η αρτεμισινίνη είναι ιδιαίτερα δραστική φαρμακευτική ουσία κατάλληλη για την αντιμετώπιση περιπτώσεων ελονοσίας, στις οποίες έχει αναπτυχθεί αντίσταση προς την κινίνη και τα ανάλογα φάρμακα.



[2] Εικόνα 16:
Αρτεμισινίνη



[2] Εικόνα 17: Τα ανθελονοσιακά φάρμακα Χλωροκίνη, Αμοδιακίνη, Μεφλοκίνη (απο αριστερά προς τα δεξιά)

9. Βιβλιογραφία

1. Κ.Κ. Νικολαου, Tamsyn Montagnon, Molecules That Changed The World, Wiley 2008
2. Η χημική ένωση του μήνα: Κινίνη
(http://195.134.76.37/chemicals/chem_quinine.htm)