

**ALKALOIDI, opšte karakteristike, definicija;
Pirolidinski alkaloidi (derivati ornitina)
Piperidinski alkaloidi (derivati lizina)**



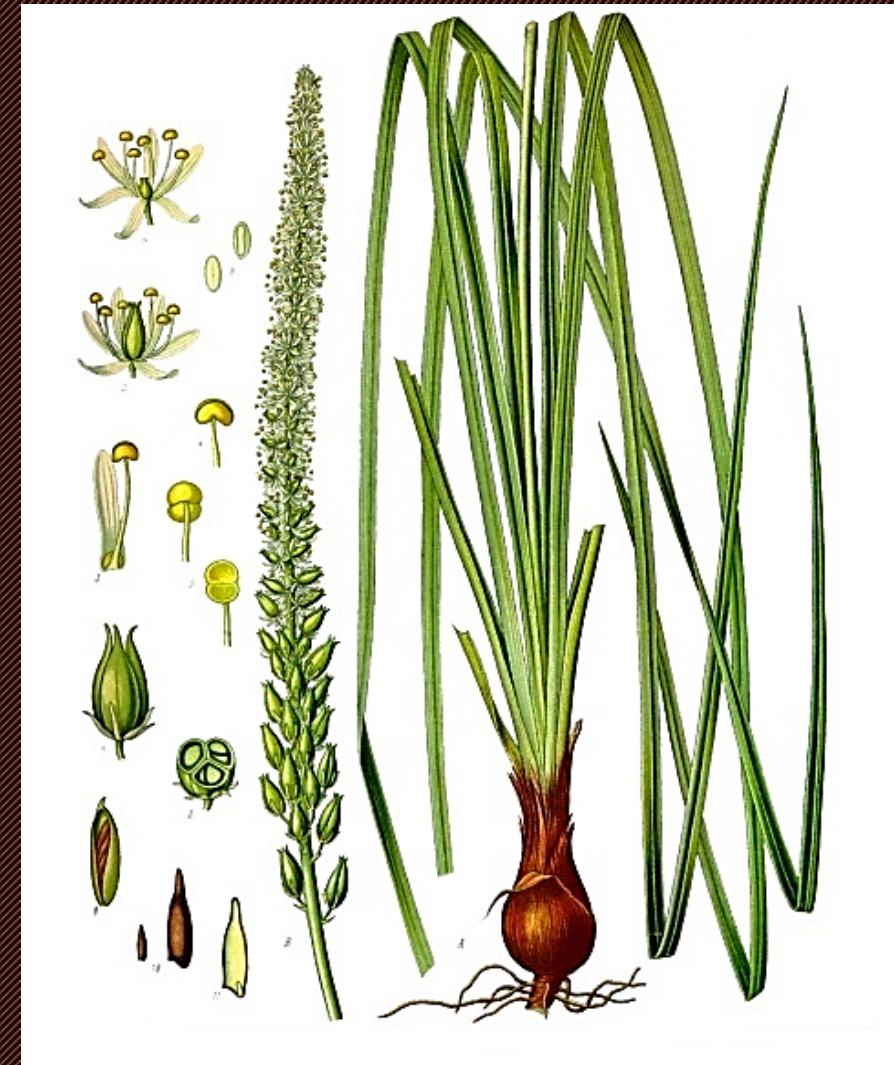
ALKALOIDI

Alkaloidi su specifični sastojci biljaka, produkti njihovog sekundarnog metabolizma. Poseduju izuzetnu farmakološku aktivnost. Zbog njih se veliki broj droga koriste kao lekovi, ali su isto tako uzrok otrovnosti nekih biljaka. Struktura alkaloida je poslužila kao model za sintezu određenih grupa lekovitih supstanci (morfin=analgetici, kokain=lokalni anestetici, hinin=antimalarici, tubokurarin=miorelaksansi, kodein=antitusici).

Biljne droge danas, uglavnom, predstavljaju samo sirovinu za ekstrakciju alkaloida. Retko se koriste u obliku galenskih preparata.

Biljke sintetišu veoma različita hemijska jedinjenja, a među njima su i brojni alkaloidi. Po svojoj hemijskoj prirodi, alkaloidi se međusobno jako razlikuju, ali sve ove strukture poseduju i nešto zajedničko, nešto što ih objedinjuje. To je prisustvo azota u njihovom molekulu.

Naziv alkaloid je izveden iz arapske reči "*al kali*" (baza) i grčkog izraza "*ejdos*" (sličan), pa u jednostavnom prevodu znači "sličan alkalijama". Po prvi put ga je upotrebio početkom XIX veka *Mejsner* (da bi označio biljne sastojke baznih osobina, otkrivene u semenu sabadile).



Schoenocaulon officinale
(sabadila)

Definicija

Pravi alkaloidi

Alkaloidi su prirodni sastojci biljaka koji imaju više ili manje kompleksnu strukturu u kojoj dominira molekul azota. Heterociklični azot vodi poreklo od odgovarajućih aminokiselina i odgovoran je za bazne osobine ove grupe jedinjenja. Alkaloidi poseduju izrazitu i specifičnu farmakološku aktivnost na humani i animalni organizam.

Protoalkaloidi

Ovim pojmom su obuhvaćeni jednostavni amini kod kojih azot nije heterocikličan. Ovakva jedinjenja poseduju baznost i nastaju metabolizmom aminokiselina. Primeri za ovakve strukture su meskalin, katin i dr.

Pseudoalkaloidi

Po većini osobina odgovaraju definiciji alkaloida, ali ne nastaju metabolizmom aminokiselina. Primer za ovu grupu su izoprenski molekuli (terpenski i steroidni alkaloidi).

Nije uvek jednostavno izvršiti podelu i utvrditi kojoj grupi alkaloida pripada neko farmakološki aktivno jedinjenje. S druge strane, teško je i ograničiti pojam alkaloida, jer se u živim organizmima pojavljuje veliki broj jedinjenja koja, uslovno, ispunjavaju kriterijume koji definišu ovaj pojam.

U praksi je prihvaćen ovakav stav: široko rasprostranjeni jednostavni amini, peptidi, amino-šećeri, porfirini, alkilamini, arilalkil-amini nisu alkaloidi.

ALKALOIDI



Pravi alkaloidi

Protoalkaloidi

Pseudoalkaloidi

Primer: terpenski i steroidni alkaloidi



sadrže heterociklični
azot



jednostavni amini
(kod kojih azot nije heterocikličan)



nastaju metabolizmom aminokiselina

ne nastaju metabolizmom aminokiselina

Istorijat izolacije alkaloida

Krajem XVIII i početkom XIX veka počinje era naučne farmacije koja je povezana sa istorijatom alkaloida i alkaloidnih droga. I pre ovog vremena se znalo da su neke droge primenjene u ograničenim dozama lekovite, a da su u većim dozama toksične (opijum, list koke, koren velebilja).

Po prvi put je francuski hemičar *Derosne* izolovao **narkotin** 1803. god., a iste godine **morfin** je izolovao iz opijuma *Serturner*. U periodu od 1817-1820. god., francuski naučnici *Peltije* i *Kaventu* izolovali su čitavu seriju alkaloida (kofein, emetin, hinin, cinhonin, strihnin).

Prvi uspesi u određivanju strukture povezani su sa **koniin-om**, a to je i prvi alkaloid koji je sintetisan (Sif 1870. god.; Ladeburg 1886. god.).

Struktura većine drugih alkaloida je određena tek sredinom ovog veka kada je bilo moguće primeniti nuklearno-magnetnu rezonantnu spektrometriju i difrakciju X-zraka. Od tada je i najveći broj alkaloida dobijen organskom sintezom. Takođe, delimičnom promenom njihove strukture dobijani su i polusintetski derivati poboljšanih terapijskih svojstava.

Prisustvo u prirodi, rasprostranjenost, lokalizacija alkaloida

Alkaloidi su veoma retko prisutni u bakterijama (*Pseudomonas aeruginosa*), gljivama (*Claviceps*, *Psilociba*), mahovinama i papratima. Retko se nalaze i u golosemenicama ali su široko zastupljeni u skrivenosemenicama. Potvrđeno je da 10-15% skrivenosemenica sintetiše alkaloidne.

Iako su do nedavno alkaloidima smatrani isključivo sastojci biljnih tkiva, nemoguće je zanemariti činjenicu da su iz insekata, mekušaca, vodozemaca i nekih sisara izolovana jedinjenja koja se potpuno uklapaju u definiciju alkaloida. Istraživanjima je potvrđeno da njihovo prisustvo može biti posledica ishrane (neke vrste leptira, dabrovi) ili da su zaista sintetisani u određenim animalnim organizmima (neke vrste guštera, žaba, daždevnjaka, mekušci).

Posle 200 godina istraživanja uočene su neke pravilnosti i zakonitosti sinteze, transporta i lokalizacije alkaloida u biljnom tkivu.

Utvrđeno je da su alkaloidi:

- ✖ nekada vrlo specifično vezani samo za određenom biljnu vrstu (npr. morfin se nalazi samo u biljci *Papaver somniferum*),
- ✖ nekada su prisutni u okviru jednog roda (npr. tebain u vrstama roda *Papaver*),
- ✖ ili u okviru nekoliko rodova jedne familije (npr. tropanski alkaloidi u rodovima *Atropa*, *Hyoscyamus*, *Datura*, *Scopolia*, *Duboisia*, *Mandragora* familije SOLANACEAE).
- ✖ Postoje i takvi primeri da se isti alkaloidi nalaze u biljnim vrstama veoma različitih i filogenetski udaljenih familija.

Poznato je da različiti delovi iste biljke sadrže različitu količinu alkaloida. Kao izvor droga koriste se oni delovi u kojima je koncentracija alkaloida najveća, ali u nekim slučajevima oni delovi čije prikupljanje ne oštećuje biljku.

U biljkama je retko prisutan samo jedan alkaloid, obično se radi o smeši hemijski srodnih alkaloida. Nakada se u istoj biljnoj vrsti mogu naći alkaloidi koji vode poreklo iz različitih biosintetskih puteva.

Koncentracija alkaloida obično se izražava preko količine ukupnih alkaloida preračunato preko dominantnog ili farmakološki najaktivnijeg jedinjenja. Inače, količina alkaloida u drogama je različita i kreće se u širokom rasponu od 0,0002% vinkristina u *Catharanthi herba*, do 15% alkaloida u kori hininovca - *Cinchonae cortex*.

U biljci su alkaloidi lokalizovani u parenhimskim ćelijama perifernih delova tkiva.

Alkaloidi grade soli sa običnim kiselinama prisutnim u biljkama (limunskom, jabučnim, vinskom, izobuternom, benzojevom) ili specifičnim kiselinama (mekonskom, akonitinskom, helidoninskom).

Soli su rastvorene u ćelijskom soku u vakuolama.

Nerastvorni kompleksi alkaloida sa taninima ili šećerima se u obliku amorfnih masa nalaze u citoplazmi ćelija.

Osnovna struktura alkaloida (heterociklični azot), vodi poreklo od aminokiselina (ornitina, lizina, fenilalanina, tirozina, triptofana ili antranilne kiseline).

Mevalonska kiselina je takođe uključena u proces nastanka terpenskih i steroidnih alkaloida.

Biološka funkcija alkaloida

Kao i u slučaju drugih sekundarnih metabolita, na pitanje zašto biljka sintetise • alkaloida, teško je dati pravi odgovor. Postoji nekoliko pretpostavki.

☞ Smatra se da ova grupa jedinjenja definiše odnos biljka-predator, u smislu da alkaloidi štite biljku od herbivora.

☞ Pojedini alkaloidi ispoljavaju antimikrobnu aktivnost pa biljku štite od gljivičnih i bakterijskih infekcija.

☞ Novija istraživanja potvrđuju da određene grupe alkaloida vezuju slobodne kiseonične radikale, koji oštećuju biljno tkivo, pa je to još jedan oblik njihove zaštitne funkcije.

☞ U obliku ovih jedinjenja, akumuliran je azot u biljnom tkivu; pitanje je da li on u određenom trenutku iz alkaloida može preći u druga jedinjenja koja su potrebna biljci?

☞ U obliku soli alkaloida omogućen je transport određenih, specifičnih kiselina kroz tkivo biljaka. Moguće je da neki alkaloidi deluju kao regulatori rasta biljaka.

Fizičko-hemiske osobine alkaloida

- ** Alkaloidi su organska jedinjenja čija se molekulska masa kreće između 100 i 900.
- ** Najčešće su to kristalne supstance, ređe su u obliku amorfne mase.
- ** Sastoje se od ugljenika, vodonika, azota, a veliki broj sadrži kiseonik.
- ** Alkaloidi koji ne sadrže kiseonik su tečne konzistencije.
- ** Većina alkaloida je bezbojna, s tim da postoje izuzeci.
- ** Alkaloidi su više ili manje gorki, a kapsaicini, piperin i kavacin su ljutog ukusa.
- ** U biljnom tkivu alkaloidise nalaze u:
 - ✓ slobodnom (baznom) obliku,
 - ✓ u obliku soli kiselina
 - ✓ ili kao N-oksidi.

U **slobodnom obliku**, alkaloidi su rastvorljivi u nepolarnim organskim rastvaračima, a nerastvorljivi u vodi.

Soli alkaloida su rastvorne u vodi. Ovakvo uopštavanje je moguće uz postojanje određenih izuzetaka. Na principu rastvorljivosti zasnovane su metode izolacije i prečišćavanja alkaloida iz biljnog tkiva.

Struktura alkaloida

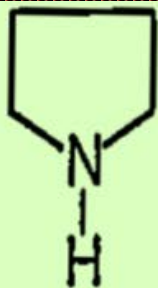
Moguće je primeniti različite sisteme klasifikacije alkaloida.

Ovde je predstavljen hemijski metod klasifikacije, na osnovu heterocikličnog azota koji predstavlja osnovu molekula alkaloida. Delimično je ovakav sistem povezan s njihovom biosintezom, jer heterociklični azot potiče od aminokiselina.



Furan

Pilokarpin



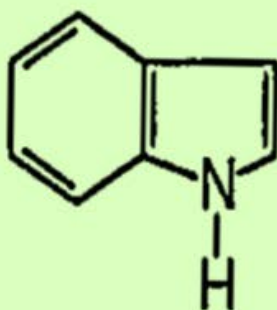
Pirolidin

Atropin
Kokain
Skopolamin



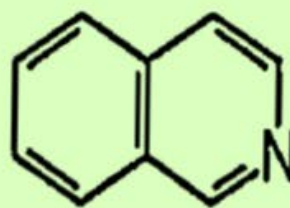
Piridin

Nikotin



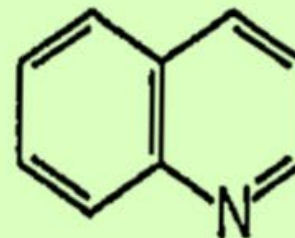
Indol

Fizostigmin
Strihnin
Ergot alkaloidi



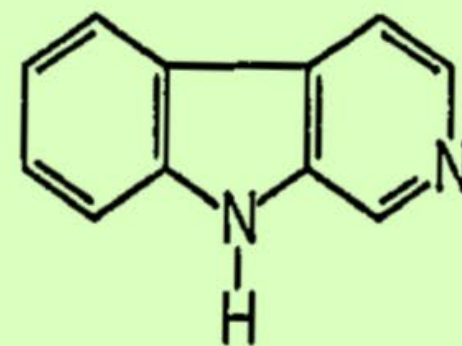
Izohinolin

Papaverin



Hinolin

Hinin



β -Karbolin

Johimbin

Derivati ornitina i lizina (pilodinski i piperidinski alkaloidi)		
Tropanski alkaloidi	<i>Atropa, Datura, Hyoscyamus, Duboisia, Scopolia, Mandragora</i>	parasimpatolitika, spazmolitika midrijatika
Ekgoninski alkaloidi	<i>Erythroxylon coca, E. novogranatense</i>	lokalna anestetika
Pirolizidinski alkaloidi	<i>Borago officinalis, Symphytum officinale, Tussilago farfara, Eupatorium cannabinum, Senecio sp.</i>	–
Indolizidinski alkaloidi	<i>Castanospermum australe, Swainsonia canescens</i>	–
Hinolizidinski alkaloidi	<i>Cytisus scoparius, Laburnum sp., Lupines sp.</i>	–
Piperidinski alkaloidi	<i>Lobelia inflata, Punica granatum, Piper nigrum</i>	antiasmatika, anthelmintika akrija, stomahika
Amidni alkaloidi	<i>Capsicum annuum</i>	akrija, stomahika
Derivati acetata	<i>Conium maculatum</i>	–
Derivati nikotinske kiseline	<i>Nicotiana tabacum, Anabasis aphylla, Areca catechu</i>	insekticida anthelmintici
Derivati fenilalanina i tirozina (fenilaalkilamini i izohinolinski alkaloidi)		
Feniletilamini	<i>Ephedra sinica, Catha edulis</i>	antiasmatika
Tetrahidroizohinolinski	<i>Pejoti</i>	uz uterostiptiku
Bisbenziltetrahidroizohinolinski	<i>Kurare</i>	miorelaksancija
Aporfinoidi	<i>Peumus boldus</i>	–
Morfinski alkaloidi	<i>Papaver somniferum, P. bracteatum</i>	analgetika
Protoberberinski alkaloidi	<i>Hydrastis canadensis, Berberis vulgaris, Chelidonium majus, Sanguinaria canadensis, Eschscholtzia californica, Papaver rhoeas</i>	uterostiptika, uterostiptika, analgetika, analgetika
Fenetilizohinolinski = Troponolinski	<i>Colchicum autumnale</i>	antiurika
Monoterpensko–izohinolinski	<i>Cephaelis ipecacuanha</i>	ekspektorancija, emetika, amebicida
Derivati triptofana (indolni alkaloidi)		
Halucinogeni – indol–etilamini	<i>Agaricaceae, Malpigiaceae, Zygophyllaceae, Convolvulaceae</i>	–
Ezerinski alkaloidi	<i>Physostigma venenosum</i>	parasimpatomimetika
Imidazolni alkaloidi	<i>Pilocarpus jaborandus</i>	parasimpatomimetika
Ergolinski alkaloidi	<i>Claviceps purpurea</i>	uterostiptika, uterotonika
Monoterpenski indolni alkaloidi (johimbanski i ebumanski tip)	<i>Rauwolfia serpentina, Vinca minor</i>	antihipertenziva
Binarni indolni alkaloidi	<i>Catharanthus roseus, Taxus baccata</i>	citostatika
Strihnanski alkaloidi	<i>Strychnos nux vomica</i>	analeptika
Hinuklidinski alkaloidi	<i>Cinchona spp.</i>	antimalarika
Steroidni alkaloidi		
C ₂₁ alkaloidi	<i>Apocynaceae</i>	–
C ₂₄ alkaloidi	<i>Buxaceae</i>	–
C ₂₇ alkaloidi <i>Veratrum</i> alkaloidi	<i>Veratrum spp, Sabadilla officinarum</i>	antihipertenziva antiparazitici
<i>Solanum</i> alkaloidi	<i>Solanum spp.</i>	sirovina za ekstrakciju biljnih steroida
Terpenski alkaloidi		
Mono–, seskviterpenski alkaloidi	<i>Nuphar luteum, Euonymus europaeus</i>	–

Dokazivanje alkaloida

Opšte reakcije kojima se dokazuje većina alkaloida, bez obzira na njihovu hemijsku prirodu, jesu takozvane "opšte taložne reakcije". Zasnovane su na građenju teško rastvornog kompleksa sa odgovarajućim reagensima, što se manifestuje pojavom замуćenja ili taloga u ekstraktu droge.

Najčešće se koriste sledeći reagensi:

- ⇒ Mejerov reagens,
- ⇒ Dragendorfov reagens,
- ⇒ Hagerov reagens (zasicen rastvor pikrinske kiseline),
- ⇒ Vagnerov reagens,
- ⇒ Rastvor taninske kiseline.

Svaka hemijska grupa alkaloida može se dokazati i specifičnim reakcijama. To su, obično, bojene reakcije, bazirane na oksido-redukcijama.

- ✓ Tropanski alkaloidi ⇒ Vitalijevom reakcijom,
- ✓ Ergot alkaloidi ⇒ Van Urkovom reakcijom,
- ✓ Purinski derivati ⇒ mureksidnom reakcijom.

Za dokazivanje alkaloida često se koriste i hromatografske tehnike

Određivanje alkaloida

U drogama se najčešće određuje ukupna količina alkaloida i izražava na jedno jedinjenje koje je dominantno ili farmakološki najaktivnije.

Većina zvaničnih propisa za analizu oficinalnih droga ima ovakav pristup i tada se primenjuju postupci: titracije, gravimetrijskog, kolorimetrijskog, odnosno spektrofotometrijskog i fluorimetrijskog određivanja. Koja metoda će biti primenjena zavisi najviše od hemijske prirode alkaloida.

Savremenim tehnikama mogu se definisati i odnosi pojedinih sastojaka alkaloidnog kompleksa u drogama, što svakako predstavlja dodatni kvalitet u analitičkom pogledu i u pogledu definisanja kvaliteta droga. Tako se sve više primenjuju metode visokorezolutivne tečne hromatografije, hromatografije kapilarne elektroforeze.

Ekstrakcija alkaloida

Metoda ekstrakcije alkaloida zavisi od svrhe ekstrakcije, ali i od same biljne sirovine.

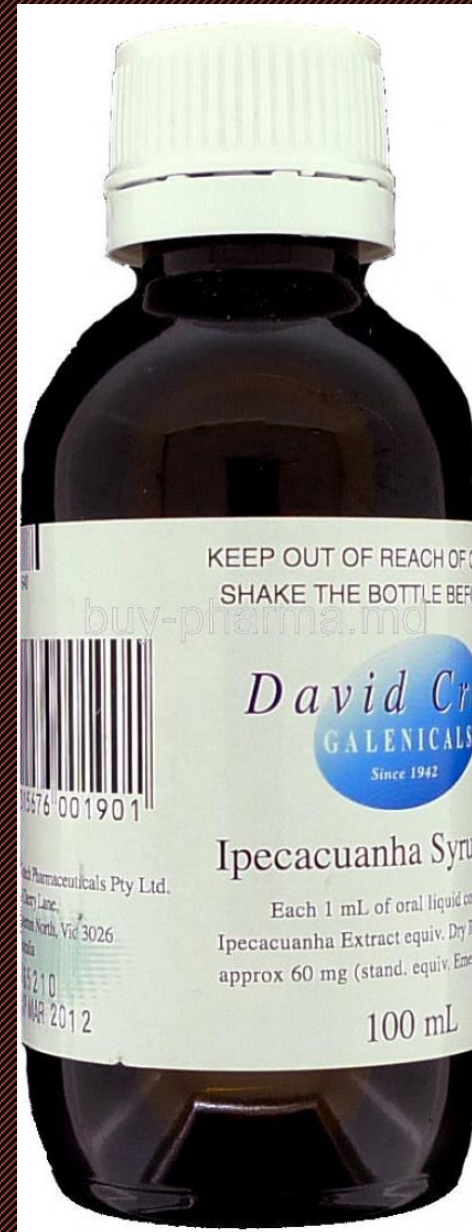
Za istraživačke svrhe oblično se koriste **hromatografske tehnike** koje su relativno brze i efikasne.

Za potrebe industrijske ekstrakcije koriste se različiti tehnološki procesi.

Primenom tih tehnoloških procesa, dobija se mešavima alkaloida. Razdvajanje i prečišćavanje pojedinačnih alkaloida radi se preparativnim hromatografskim tehnikama, frakcionom precipitacijom ili frakcionom kristalizacijom soli alkaloida.

Farmakološka aktivnost i primena alkaloida

- Delovanje na centralni nervni sistem
 - ✓ depresivno (morfin, skopolamin),
 - ✓ stimulativno (strihnin, kofein),
- Delovanje na autonomni nervni sistem
 - ✓ simpatikomimetici (efedrin),
 - ✓ simpatikolitici (johimbin, ergot alkaloidi),
 - ✓ parasimpatikomimetici (ezerin, pilokarpin),
 - ✓ antiholinergici (atropin, hiosciamin),
 - ✓ blokatori ganglija (spartein, nikotin),
- Delovanje slično lokalnim anestheticima (kokain, kurare-alkaloidi),
- Citotoksično delovanje (vinkristin, vinblastin, kolhicin),
- Delovanje na izazivača malarije (hinin),
- Antiaritmijsko delovanje (hinidin, ajmalin),
- Antibakterijsko delovanje (berberin, helidonin),
- Amebicidno delovanje (emetin).



Danas alkaloidne droge predstavljaju sirovinu za ekstrakciju i prečišćavanje alkaloida.

Takvi ili delimično promenjene strukture, alkaloidi se koriste za izradu doziranih farmaceutskih oblika (tableta, kapsula, dražeja, injekcionih razstvara).

Veoma retko se alkaloidne droge koriste za izradu nekih galenskih oblika (*Infusum ipecacuanhae radix*).

Postoji 30-tak alkaloida koji danas širom sveta nalaze primenu u savremenoj terapiji:

Ajmalin
Akonitin
Atropin
Berberin
Boldin
Efedrin
Emetin
Ergometrin
Ergotamin
Ezerin
Galantamin
Hidrastin
Hinidin
Hinin
Hioscin
(Skopolamin)
Johimbin
Katin
Kodein

Kokain
Kolhicin
Kofein
Lobelin
Morfin
Narcein
Nikotin
Noskapin
Papaverin
Pilocarpin
Raubazin
(= Ajmalicin)
Rescinamin
Rezerpin
Sangvinarin
Sparteina
Strihnin

Taksol
Teobromin
Teofilin
Tubokurarin
Vinkamin
Vinblastin
Vinkristin

Tubokurarin

Biološki izvor:

Chondodendron tomentosum, *Menispermaceae*, kurare sadrži 2-7% (+)-tubokurarina.

Registrovani lekovi:

Jexin, Tubarine.

Primena:

U hirurgiji, kao mišićni relaksans. Parenteralno se primenjuje za kontrolu mišićnog spazma i tetanusnih konvulzija.

Tradicionalna primena:

Kao otrov za strele.

Mehanizam delovanja:

Tubokurarin je kompetitivni inhibitor nikotinskog tipa holinergičkih receptora na motornim pločama; blokira prenos nervnog impulsa na efektorno mišićno vlakno.

**EKGONINSKI
ALKALOIDI**

DERIVATI ORNITINA

(PIROLIDINSKI ALKALOIDI)

**PIROLIZIDINSKI
ALKALOIDI
(SENECIO-ALKALOIDI)**

Metabolizmom amino kiseline **ornitina**, nastaje pirolidinski skelet, koji predstavlja osnovu nekoliko različitih grupa alkaloida. Sa aspekta savremene terapije, svakako je najvažnija grupa **tropanskih alkaloida**.

TROPANSKI ALKALOIDI

Tropanski alkaloidi u osnovi imaju tropanski skelet koji predstavlja azabiciklo (3,2,1) oktan. Ovakvu strukturu ima preko 200 alkaloida, koji se nalaze u ograničenom broju biljnih vrsta. Oni su karakteristika biljaka iz familije *Solanaceae*:

- 👍 Atropa (*A. belladonna*, *A. acuminata*),
- 👍 Datura (*D. stramonium*, *D. metel*, *D. sanguinea*, *D. ferox*, *D. innoxia*, *D. fastuosa*),
- 👍 Hyoscyamus (*H. niger*, *H. albus*, *H. muticus*, *H. aureus*, *H. pusillus*, *H. reticulatus*),
- 👍 Duboisia (*D. myoporoides*, *D. leichardtil*),
- 👍 Scopolia (*S. carniolica*, *S. lurida*, *S. tangutica*, *S. caucasica*) i
- 👍 Mandragora (*M. officinarum*, *M. autumnalis*).

Tropanski alkaloidi se sporadično mogu naći i u biljnim vrstama nekih drugih familija ali ove biljke nemaju terapijski značaj, niti se koriste za industrijsku ekstrakciju.



Atropa belladonna
(Velebilje) - list i koren -



Datura stramoium
(Tatula) - list i seme -



Hyoscyamus niger
(Bunika) - list i seme -



Duboisia myoporoides



Scopolia carniolica
(Beli bun) – list -



Mandragora



Mandragora

Malo je biljaka toliko obavijenih tajnama i mitovima, kao što je mandragora, jedna od najpoznatijih svetih biljaka, koja je kroz istoriju korišćena u vradžbinama i magijskim obredima ili toliko cenjena kao talisman.

U narodu je sve u vezi s mandragorom i danas jako tajanstveno, pa mnogi narodi o njoj imaju sopstvena predanja.

Tako jedno od predanja mandragoru smatra, ljudskom dušom zarobljenom u telu biljke.



Struktura tropaninskih alkaloida

Tropanski alkaloidi su estri alkohola **tropanola** i **skopanol** i alifatičnih ili aromatičnih kiselina.

U zavisnosti od orijentacije hidroksilne grupe na trećem C-atomu postoje dve serije alkohola:

☀ Trop α -3 β -ol $\Rightarrow$ predstavlja osnovu ekgoninskih alkaloida u listu koke (*Cocae folium*).

☀ Trop α -3 α -ol je mnogo češće zastupljen u prirodi i osnova je tropaninskih alkaloida.

U prirodi su najrasprostranjeniji i najaktivniji estri tropanola i skopanol s tropinskom i atropinskom kiselinom.

Najvažniji alkaloid je **hiosciamin** koji predstavlja estar **tropanola** i **tropinske kiseline**.

hiosciamin estar $\Rightarrow$ **tropanola** i **tropinske kiseline**.

Tokom ekstrakcije ili tokom procesa sušenja biljne sirovine dolazi do njegove izomerizacije i stvaranja racemičnog ($\pm$) atropina.

(-)-**skopolamin** estar $\Rightarrow$ **skopanol** i **tropinske kiseline**

Kao estri, tropanski alkaloidi su nestabilni i podložni su promenama, racemizaciji ili hidrolizi. Ove promene umanjuju količinu farmakološki aktivnih jedinjenja u drogama. Zbog toga bi trebalo izvršiti stabilizaciju biljnog materijala (inaktivisati enzime u biljnom materijalu) pre sušenja.

Proces sušenja se mora obaviti brzo na srednje visokim temperaturama, a količina vlage u drogama mora biti izuzetno niska (do 6%). Takođe, droge se moraju čuvati dobro zapakovane na suvom, hladnom i tamnom mestu.

Farmakološka aktivnost HIOSCIAMINA I ATROPINA

- ⊕ kompetitivno blokiraju vezivanje ACh za muskarinske receptore;
- ⊕ izazivaju ubrzanje rada srca zbog prevage adrenergičke aktivnosti posle blokade muskarinskih receptora;
- ⊕ imaju veoma slab efekat na krvne sudove, ali u visokim dozama izazivaju perifernu vazodilataciju;
- ⊕ izazivaju relaksaciju i smanjuju pokretljivost glatke muskulature;
- ⊕ prouzrokuju gubitak tonusa i peristaltike glatke muskulature organa digestivnog trakta, blokiraju bronhaspazam izazvan acetilholinom;
- ⊕ umanjuju sekreciju pljuvačke, suza, znoja, sluzi u organima respiratornog trakta i enzima u organima digestivnog trakta;
- ⊕ u oku izazivaju pasivnu midrijazu, jer parališu mišiće pupile;
- ⊕ prouzrokuju povećanje intraokularnog pritiska.

Farmakološka aktivnost SKOPOLAMINA

- ⊕ parasimpatolitička aktivnost je identična ali po intenzitetu slabija od aktivnosti hiosciamina;
- ⊕ delovanje na CNS:
 - ✓ sedativno;
 - ✓ u visokim dozama izazivaju delirijum i halucinacije, a zatim depresiju CNS-a;
 - ✓ hipnotički (sa amnezijom) = "serum istine".

Primena tropanskih alkaloida

HIOSCIAMIN I ATROPIN

- ✦ preanestetičko sredstvo;
- ✦ u oftalmologiji za izazivanje midrijaze;
- ✦ za opustanje akutnog bolnog spazma glatke muskulature (buprezne, zucne kolike);
- ✦ kao antidot kod trovanja pecurkama, organofosfornim jedinjenjima i nekim gasovima.

Toksični efekti primene tropanskih alkaloida su povezani s njihovim delovanjem na centralni nervni sistem i muskarinske receptore. Simptomi trovanja se manifestuju kao uznemirenost, dezorijentacija, gubitak refleksa, halucinacije, mentalna konfuzija, gubitak sna, suvoća usta i otežano gutanje.

Primena droga s tropanskim alkaloidima

Droge koje sadrže tropanske alkaloida danas se retko koriste u obliku galenskih preparata. Nekada su se one koristile u terapiji neproduktivnog kašlja i astme (spazmolitički efekat) u obliku cigareta, praška ili sirupa.

Ekstrakt lista velebilja je čest sastojak antacidnih kombinacija koje se koriste u terapiji peptičkog ulkusa.

Uljani dekoka lista bunike se koristio eksterno, kod različitih neuralgija.

U raznim delovima sveta droge sa tropanskim alkaloidima koriste se u religioznim ritualima, za izazivanje halucinacija i stanja transa.

SKOPLAMIN

- ✦ terapija parkinsonizma;
- ✦ za opustanje akutnog, bolnog spazma glatke muskulature;
- ✦ prevencija mucnine prilikom putovanja.

EKGONINSKI ALKALOIDI

Cocae folium - list koke

Erythroxylum spp.

Biljka.- Biljke ovog roda su razgranati žbunovi. Izrastu do 80 cm visine. Cvetovi su beložuti i sakupljeni u pazuhu listova. Plod je crvena koštunica. Kao samonikle biljke rastu širom Južne Amerike. Danas se gaje (legalno i ilegalno) specijalne sorte radi dobijanja listova bogatijih alkaloidima.

Droga.- Drogu predstavlja osušeni list samonikle ili gajene koke. Listovi su duž celog oboda duguljasto-ovalni, na vrhu kratko zašiljeni, više ili manje kožasti, sivozelene boje. Gorkog su ukusa, slabog mirisa.

Sastojci.- U zavisnosti od vrste, varijeteta i geografskog porekla, količina ukupnih alkaloida se kreće od 0.5-1.5%. List koke sadrži ekgoninske alkaloida. Najzastupljeniji i farmakološki najaktivniji je **kokain** (30-50% od ukupnih alkaloida). Alkaloidi koke su derivati ekgonina.



Delovanje.- Kokain je jedan od prvih prirodnih lokalnih anestetika. Na bazi stukture ovog alkaloida sintetisana su brojna jedinjenja anestezirajućeg delovanja, koja se danas koriste. Lokalno anestezirajuće delovanje kokaina povezano je s blokadom transporta jona kroz membranu neurona i ometanjem prenosa signala. Ovaj alkaloid izaziva perifernu vazokonstrikciju.

Primena.- List koke se koristi za ekstrakciju kokaina. Danas se soli kokaina malo koriste u terapiji. Nalaze primenu u oftalmologiji i otorinolaringologiji.

Zloupotreba.- Zvakanje lista koke (kokaizam) i unošenje kokaina usmrkavanjem i ubrizgavanjem (kokainizam), izaziva kratkotrajnu stimulaciju CNS-a, euforiju i osećaj povećane intelektualne sposobnosti. Kasnije dolazi do ispoljavanja depresivnog delovanja kokaina, što se manifestuje psihičkom i fizičkom astenijom ("mlitavošću"), depresijom respiratornih i vazomotornih aktivnosti. U slučaju kokaina, mnogo je važnija njegova hronična toksičnost koja se manifestuje samo psihičkom zavisnošću.



PIROLIZIDINSKI ALKALOIDI (SENECIO-ALKALOIDI)

Pirolizidinski alkaloidi izolovani su iz biljaka porodice *Boraginaceae* i *Asteraceae*. Vrste iz roda *Senecio* su posebno bogate raznovrsnim strukturama ovih alkaloida, pa su po njima i nazvani Senecio-alkaloidi. Potvrđeno je da su uzrok toksičnosti biljaka koje ih sadrže. Po svojoj strukturi to su specifični estarski alkaloidi.

U *in vitro* uslovima potvrđena su brojna delovanja pirolizidinskih alkaloida. U stvari, smatra se da su za sve farmakološke efekte odgovorni pirolni estri koji nastaju kao produkti metabolizma ovih alkaloida. Pirolni estri su jaki alkilirajući agensi i vezuju se za nukleofilne molekule u biološkoj sredini (DNK, proteine). Ovakva aktivnost se manifestuje citotoksičnim, hepatotoksičnim delovanjem alkaloida, izazivanjem mutacija i sl.

Najtoksičniji su makrociklični diestri pirolizidina.

Vrlo su retko zabeleženi primeri akutne intoksikacije.

Hronična trovanja su mnogo značajnija i manifestuju se gubitkom apetita, abdominalnim bolom, edemom ekstremiteta, promenama ćelija jetre (hepatomegalija) i cirozom. Najznačajni su toksični efekti primene nekih droga koje sadrže pirolizidinske alkaloidne (hepatotoksičnost).

Terapijska primena pirolizidinskih alkaloida je za sada minimalna. Najvažnija je korišćenje indiciranih N-oksida kao antikancerogenog agensa.

DERIVATI LIZINA

(PIPERIDINSKI ALKALOIDI)

Aminokiselina lizin i njoj odgovarajući amin $\Rightarrow$ kadaverin, kao i piperidinska kiselina, prekursori su piperidinskih alkaloida.

Lobelia inflata - Lobeliae herba - Indijanski duvan, Lobelija

Biljka.- Lobelija je niska (20-50 cm) jednogodišnja, zeljasta biljka. Lobelija raste u srednjim i istočnim delovima severnoameričkog kontinenta. Danas se u Americi i Evropi gaji radi dobijanja droge.

Droga.- Drogu predstavlja osušeni, nadzemni deo biljke u cvetu.

Sastojci.- Ukupna količina alkaloida kreće se do 0.6%. Najvažniji je **lobelin**, koji je u stvari keto-alkohol.

Delovanje.- Lobelin stimuliše centar za disanje i poboljšava respiraciju. Povećava osetljivost centra za disanje prema ugljen-dioksidu i deluje refleksnim mehanizmom preko karotidnih hemioreceptora. Takođe, deluje kao stimulator ganglija i kao β -adrenergički bronhodilatator.

Primena.- Droga se koristi za ekstrakciju alkaloida. Retko se koristi u obliku galenskih preparata. Parenteralno se lobelin-sulfat koristi za stimulaciju disanja novorođenčadi i kod trovanja nekim gasovima. *Per os* se primenjuje u programima odvikavanja od pušenja.

Tradicionalno, listovi lobelije, indijanskog duvana, koriste se u obliku cigareta za odvikavanje od pušenja, ali i kod astme i nekih drugih plućnih bolesti.



Lobelia inflata

***Punica granatum* - Granati cortex - kora nara**

Biljka.- Nar je nisko listopadno drvo ili žbun. Plod je nepravilna bobica s velikim brojem semena; spoljašnji deo semenjace je socan i jede se. Nar raste u zemljama Sredozemlja, a poreklom je iz Male Azije. Gaji se zbog dobijanja plodova.

Droga.- Drogu *Granati cortex* sačinjava osušena kora nara skinuta sa stabla, grana i korena samoniklih ili gajenih biljaka. Kora se skida u jesen, obrađuje i suši.

Sastojci.- Kora nara sadrži 0.3-0.7 % ukupnih alkaloida. Bogatija je kora skinuta s korena. Pored alkaloida, kora nara sadrži veliku količinu hidrolizujućih tanina (preko 20%).

Delovanje.- Alkaloidi sprečavaju pričvršćivanje crevnih parazita za glatku muskulaturu creva.

Primena.- Danas se kora nara retko koristi u humanoj medicini kao anthelmintik, protiv pantljičara. Veće količine kore ili ekstrakta (do 80 g) mogu izazvati simptome trovanja (hipertonija, poremećaj percepcija, spazam; smrt nastupa usled paralize disanja). Zbog velike količine tanina, kora nara nalazi tehničku primenu kao sredstvo za stavljenje kože.



Piper nigrum - *Piperis fructus* - plod bibera

Biljka.- Biber je visegodišnja zeljasta lijana. Odrvenelo stablo se bočno grana. Plod je koštunica, promera do 8 mm. Tokom zrenja plod menja boju od zelene do crvene. Biber je poreklom je iz jugozapadne Indije. Sada se najviše gaji u Indiji, Indoneziji, Maleziji na Cejlonu i u Brazilu.

Droga.- Drogu predstavlja osušen nedozreo plod gajenih biljaka bibera (crni biber) ili osušen zreo plod s koga je, posle fermentacije, skinut deo perikarpa (beli biber). Crni biber je loptast, prečnika do 5 mm, mrke boje, tvrd, mrežasto naborane površine, s ožiljkom od peteljke. Ukusa je ljutog, mirisa specifičnog, oštrog. Beli biber je sitniji, prečnika do 4 mm, svetložute boje, fino uzduž naborane površine, ljutog ukusa, blažeg mirisa.

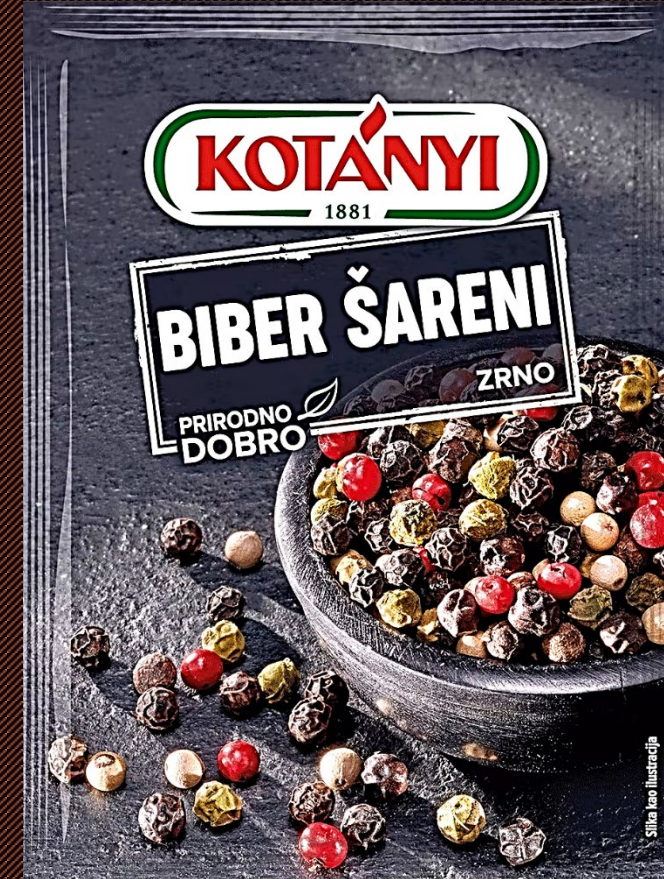
Sastojci.- Glavni delotvorni sastojci bibera su amidni alkaloidi u koncentraciji 5-10%. Najvažniji alkaloidi su **piperin** i **kavicin**. U biberu je po količini zastupljeniji kristalni piperin (do 9%), ali ljutina potiče od kavicina (do 0.8%), koji je smolaste konzistencije. U biberu se nalaze i drugi alkaloidi. Plod bibera sadrži i etarsko ulje, sto je takođe značajno za njegovu primenu kao začina.



Delovanje.- Alkaloid **piperin** izaziva depresiju centralnog nervnog sistema. Eksperimentalno je potvrđeno njegovo antikonvulzivno delovanje kod pacova. Takođe, potvrđena je antioksidativna aktivnost sastojaka bibera.

Primena.- Zbog ljutog ukusa i specifičnog mirisa, plod bibera, ekstrakt i neki preparati se koriste kao sredstvo za poboljšanje apetita i varenja hrane.

U Kini se neki polusintetski derivati piperina koriste kao antiepileptici. Biber je jedan od najznačajnijih začina i najveće količine ove droge se proizvode i prodaju u ovakve svrhe.



P I T A N J A

1. Šta su:

- a. pravi alkaloidi
- b. Protoalkaloidi
- c. Pseudoalkaloidi

2. Nabroj najmanje 3 vrste farmakoloških aktivnosti alkaloida i predstavnike alkaloida koji ispoljavaju odgovarajuću farmakološku aktivnost

3. Koja su 2 najvažnija tropanska alkaloida?

4. List koke (*Cocae folium*) spada u grupu:

- A. tropanskih alkaloida
- B. ekgoninskih alkaloida
- C. pirolizidinskih alkaloida

5. Navedi 2 najvažnija alkaloida bibera (*Piper nigrum*)