

## РОЗДІЛ 20

# АЛКАЛОЇДИ

Жодна інша група природних сполук не мала такого значення для створення ліків і фармацевтичних препаратів, ніж алкалоїди.

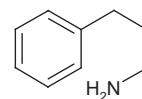
Рослини є багатим джерелом алкалоїдів, але деякі з них можна виявити у тваринах, грибах і бактеріях. Практично всі алкалоїди були відтворені в лабораторіях хімічного синтезу. Як група вони виявляють великий спектр біологічної активності та мають значне поширення. Вони присутні в рослинах, грибах, бактеріях, амфібіях, комах, морських тваринах і організмі людини. Рослини і гриби, які багаті на алкалоїди, здавна використовувалися людством для полегшення болю, стимуляції реакцій або в релігійних церемоніях, щоб досягти змін психологічного стану. Німецький фармацевт Карл Фрідріх Вільгельм Мейснер першим увів термін «алкалоїд» у 1818 році для опису речовин, які мали лужні властивості (звідси алкалоїд — «подібний до лугу»).

**Алкалоїди** — це природні органічні, переважно лужні речовини, які містять один або декілька атомів нітрогену в гетероциклах молекули. Алкалоїди виявляють високу фармакологічну активність і використовуються у фармації та медицині.

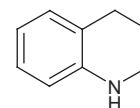
Назви алкалоїдів отримані різними способами: від родової назви рослини з додаванням суфікса «-ін» (атропін); від конкретної назви рослини, що є джерелом одержання алкалоїду (кокаїн); від їх фізіологічної активності (еметин); від першовідкривача (пелетієрин).

Багато алкалоїдів виявляють лужний характер, оскільки вони мають первинну, вторинну або третинну аміну функціональну групу. Лужні (основні) властивості цих груп можуть бути використані при їх виділенні та очищенні. Деякі алкалоїди існують як солі четвертинного аміну, в якому пара електронів від атома нітрогену використовується для формування зв'язків з іншою групою (наприклад, метильною). Позитивний заряд, який знаходиться на нітрогені, робить цю групу істотно нейтральною. Отже, необхідно уважно приймати визначення алкалоїдів як речовин із лужними або основними властивостями, оскільки деякі є нейтральними, особливо амід, а деякі

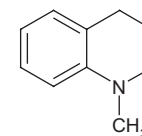
алкалоїди мають фенольні групи, які фактично сприяють кислотності молекули.



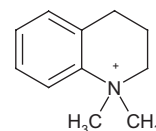
**Первинний амін**  
(основні властивості)



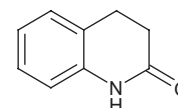
**Вторинний амін**  
(основні властивості)



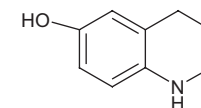
**Третинний амін**  
(основні властивості)



**Четвертинний амін**  
(нейтральні властивості)



**Амід алкалоїд**  
(нейтральні властивості)



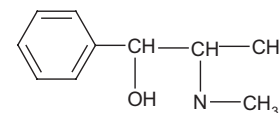
**Фенольний алкалоїд**  
(основні та кислотні властивості)

Біосинтетично алкалоїди утворюються з декількох різних амінокислот, що створює різноманіття їх фундаментальної структури.

### Класифікація

Алкалоїди, як правило, класифікуються відповідно до характеру їх хімічної структури. Загалом є три широкі підрозділи: протоалкалоїди, істинні алкалоїди, псевдоалкалоїди.

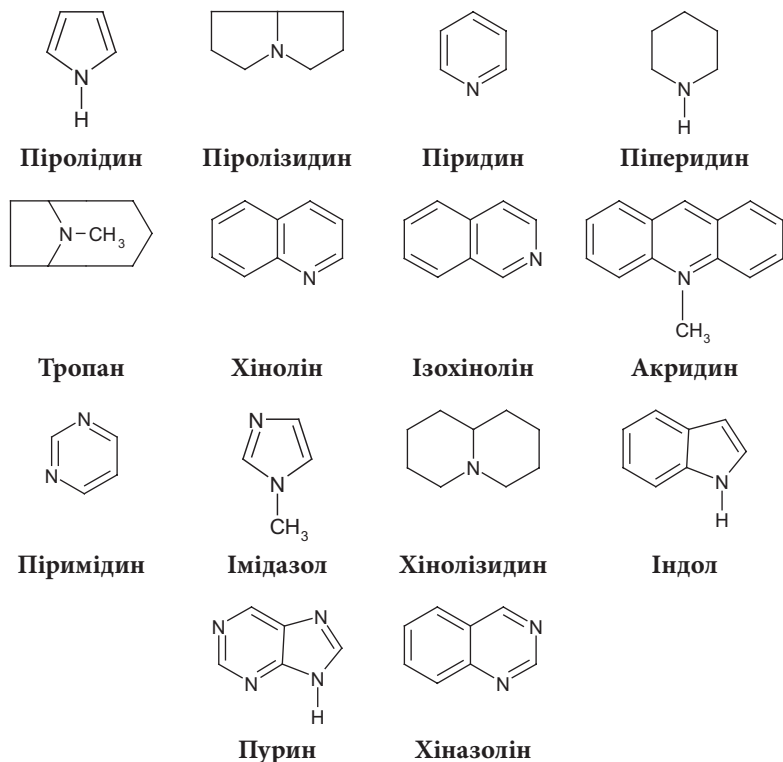
Назва «протоалкалоїди», або «біологічні аміни», застосовується для сполук, таких як капсаїцин, ефедрин і колхіцин, яким не вистачає однієї або декількох властивостей істинних алкалоїдів.



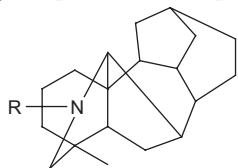
**Ефедрин**

Алкалоїди цієї групи не містять гетероциклічного атома нітрогену. Вони є простими похідними фенілетиламіну і, таким чином, похідними таких амінокислот, як фенілаланін та тирозин.

Істинні алкалоїди є похідними попередників амінокислот, вони є основними та містять один або декілька атомів нітрогену (зазвичай в гетероциклічному кільці) і, як правило, виявляють помітну фізіологічну дію на людину або тварин. Істинні, або гетероциклічні, алкалоїди розділені на 14 груп відповідно до їх кільцевої структури.

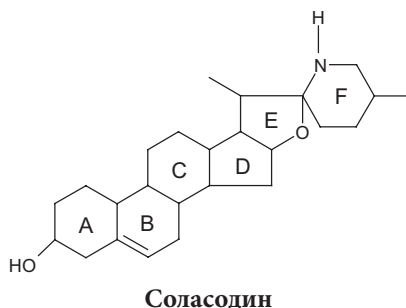


Термін «псевдоалкалоїди» був уведений для алкалоїдів, які утворюються з терпенів. Вони поділяються на дві групи:



Аконітин

1. Терпенові алкалоїди, серед яких виділяють монотерпенові, сесквітерпенові та дитерпенові (наприклад, алкалоїди рослин *Aconitum*, *Delphinium* і *Taxus* spp.). Аконіт, який викликає лікарський інтерес, містить аконітин.



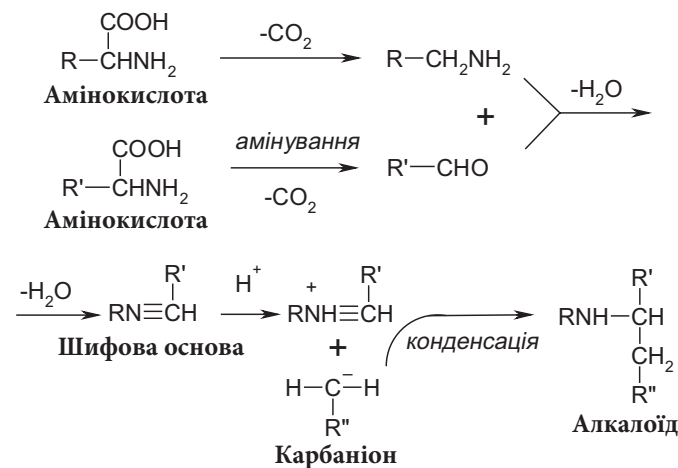
Соласодин

2. Стероїдні алкалоїди, які характеризуються наявністю циклопентанпергідрофенантренового ядра. Соласодин, вератрум, естери аміноспиртів та їх глікозиди є основними алкалоїдами цієї групи. Вони зустрічаються у представниках родів *Solanum*, *Veratrum*.

## Функції алкалоїдів у рослинах та біосинтез

Алкалоїди, можливо, захищають рослини від комах і травоїдних тварин, є кінцевими продуктами реакцій детоксикації, а також регуляторними факторами росту або резервними речовинами, які здатні постачати нітроген або інші елементи, що є необхідним для росту рослин.

### Загальні реакції біосинтезу алкалоїдів



Біосинтез алкалоїдів можна представити за допомогою простих хімічних реакцій, в яких беруть участь амінокислоти. Амінокислотами, які найчастіше бувають попередниками алкалоїдів, є фенілаланін, тирозин, триптофан, гістидин, кислота антранілова, лізин та орнітин. Особливе значення мають хімічні реакції декарбоксилування та переамінування амінокислот з отриманням відповідного аміну або альдегіду.

### Утворення і поширення

Алкалоїди неоднорідно поширені в рослинному царстві. Вони майже відсутні у водоростях і в нижчих рослинах, за винятком декількох родин грибів. Гриби *Streptomyces* spp. продукують антибіотики-алкалоїди хлороміцетин (хлорамфенікол) та еритроміцин. Алкалоїди є звичайним явищем у однодольних (*Amaryllidaceae* і *Liliaceae*). Серед покритонасінних родин рослин *Apocynaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rubiaceae*, *Solanaceae* і *Berberidaceae* є основними, які містять алкалоїди. Рослини родин *Lamiaceae* і *Rosaceae* майже не містять їх. Було визначено, що принаймні 15% всіх судинних рослин містять алкалоїди.

Алкалоїди локалізуються у різних органах рослини: їх можна знайти або в усіх органах (беладонна) або тільки у певних, наприклад, у корі (гранат, хінне дерево), у коренях (аконіт), плодах (болиголов, перець чорний), у насінні (чилибуха, арека), в листі (блекота), у кореневищах і коренях (іпекакуана та жовтокорінь).

Слід зазначити, що в рослинах, як правило, тільки один або два органи містять алкалоїди. Наприклад, алкалоїди тютюну утворюються в коренях і переміщуються до листя, де й накопичуються. У маці снотворному накопичення алкалоїдів відбувається в молочному соку коробочок (опіумі), а насіння позбавлене алкалоїдів. У пізньоцвіті осінньому (*Colchicum autumnale*) алкалоїди зустрічаються в насінні, а також у бульбоцибулинах.

У деяких випадках вміст алкалоїдів може змінюватися у різних органах рослини протягом вегетаційного періоду або протягом доби. В інших випадках, особливо у багаторічних рослин, вміст алкалоїдів в одному або двох окремих органах підвищується зі збільшенням віку рослини.

Накопичення алкалоїдів залежить від віку і фази розвитку рослини та від факторів зовнішнього середовища (світло, ґрунт, кліматичні умови, географічний фактор тощо). У надземних органах найбільший вміст алкалоїдів спостерігається у фазі цвітіння, а восени їх вміст зменшується. Найбільша кількість алкалоїдів накопичується в рослинах південних регіонів, у північних їх вміст зменшується.

Специфічні алкалоїди зазвичай обмежені конкретною родиною рослин (гіосціамін у *Solanaceae*, колхіцин у *Liliaceae*). Родина може містити більше одного структурно не пов'язаного алкалоїда, наприклад, *Solanaceae* містить нікотин у тютюні, гіосціамін у блекоті, соланін у пасльоні та капсаїцин у перці. Вони можуть бути сконцентровані в одному органі, одній тканині (наприклад, беладонні лист — епідерміс, жилки), вміст алкалоїдів у рослинах невеликий і коливається від тисячних часток відсотка до кількох відсотків. Наприклад, кора хінного дерева містить 15–20% алкалоїдів. Вміст алкалоїдів у ЛРС часто коливається від 0,1 до 2%.

Зазвичай алкалоїди зустрічаються в рослинах у вигляді солей кислот оцтової, яблучної, щавлевої, винної, бурштинової, дубильної та інших. У деяких випадках алкалоїди поєднуються зі специфічними кислотами, наприклад, аконітин з'єднується з кислотою аконітовою, алкалоїди опію — з кислотою меконовою, алкалоїди хінного дерева — з кислотами хінною або хінодубильною, алкалоїди лобелії — з кислотою хелідоновою. Солі неорганічних кислот також можуть бути присутніми, наприклад, морфін в опіумі частково має вигляд сульфатів.

Деякі алкалоїди зустрічаються у формі глікозидів, утворюючи глюкоалкалоїди. Токсичний соланін, знайдений у паростках бульб картоплі, належить до цієї групи. Він утворюється приєднанням цукрів до аглікону соланідину.

### Фізико-хімічні властивості

Алкалоїди, як правило, не мають запаху, це безбарвні, кристалічні, нелеткі, гіркі, тверді речовини. Лише деякі з них забарвлені, наприклад, берберин і колхіцин мають жовтий колір, однак безбарвні алкалоїди можуть мати кольорові солі, наприклад, солі гідрастину є жовтими, солі сангвінаріну червоні.

Більшість алкалоїдів, крім таких елементів, як карбон, гідроген та кисень, містять принаймні один атом нітрогену, хоча деякі з них, зокрема ерготамін, можуть містити до п'яти. Ці атоми нітрогену зазвичай існують в гетероциклічних кільцях. Але в ряді алкалоїдних амінів (ефедрин, мескалін і колхіцин), які розглядаються як алкалоїди, нітроген міститься в бічному ланцюзі зазвичай у формі третинного аміну ( $R_3N$ ), рідше у вторинній формі аміну ( $R_2NH$ ), як в ефедрині, рідко в первинній формі аміну ( $RNH_2$ ), як у норпсевдоефедрині. Вторинні та третинні аміни, як правило, є циклічними. Іноді нітроген зустрічається у формі четвертинного аміну ( $R_4N^+(X)^-$ ), як у тубокурарину хлориді. Четвертинні сполуки амонію не є алкалоїдами, оскільки атом нітрогену не приєднує до себе атом гідрогену та їх хімічні властивості зовсім різні. Однак для зручності їх часто об'єднують з алкалоїдами.

Багато алкалоїдів містять у молекулі один або декілька асиметричних атомів карбону, отже виявляють оптичну активність, (–)-ізомер (лівообертальний) має значно більшу фармакологічну активність, ніж (+)-ізомер (правообертальний) деяких алкалоїдів.

Традиційні позначення l- і d- для ліво- та правообертальних ізомерів відповідно, будуть відрізнятися від позначення L- і D-, які належать до стеричних конфігурацій по відношенню до умовно прийнятої еталонної сполуки.

Наприклад, D-(–)-ефедрин приблизно у три з половиною рази активніший за D-(+)-ізомер. Ерготамін, який є (–)-формою, виявляє у три-чотири рази більшу фармакологічну активність, ніж ерготамінін, який є (+)-ізомером ерготаміну. Винятком є D-тубокурарин, який використовують у медицині.

У деяких алкалоїдів як (–)-, так і (+)-форма є фармакологічно активними. Хінін — (–)-форма і хінідин — (+)-форма є прикладами цього. Хінін в основному використовується як антималярійний препарат, хінідин — для відновлення нормального ритму серця при аритмії.

Розчинність алкалоїдів та їх солей має важливе фармацевтичне значення. Різниця в розчинності між алкалоїдами та їх солями є значною і суттєво впливає на методи їх ізоляції та очищення від супутніх речовин. Вільні алкалоїди, як правило, розчинні в органічних розчинниках, таких як хлороформ, етер та інших неполярних сполуках, але практично нерозчинні у воді.

З іншого боку, солі алкалоїдів, як правило, розчинні у воді, менше у спирті та майже нерозчинні в органічних розчинниках.

Із вищезазначеного узагальнення є багато винятків. Деякі алкалоїди-основи майже не розчиняються в органічних розчинниках. Морфін розчиняється в етері у співвідношенні 1:5000, а пілокарпін є нерозчинним. Деякі алкалоїди-основи розчинні у воді. Це кофеїн, ефедрин, колхіцин, пілокарпін і четвертинні алкалоїди-основи тубокурарин та берберин.

Усі алкалоїди мають різний ступінь лужності, який залежить від впливу нітрогену в їх молекулі, бічних ланцюгів і різних замісників, структури молекули, наявності та розташування інших функціональних груп. Одним із важливих факторів, що сприяє різному ступеню лужності алкалоїдів є наявність у них вторинного, третинного або четвертинного атома нітрогену. Така різниця у ступені лужності відображена в константах дисоціації ( $pK_a$ ) для різних алкалоїдів. Слабким основам (низькі значення  $pK_a$ ) потрібне більш кисле середовище для утворення солей з кислотою, ніж сильно основним алкалоїдам (високі значення  $pK_a$ ). Таким чином, у слабокислом середовищі деякі сильноосновні алкалоїди можуть бути перетворені у форми солей, тоді як алкалоїди, які є слабкими основами, можуть все ще бути у формі вільних основ. Така ситуація іноді використовується для розрізнення алкалоїдів з близькими значеннями  $pK_a$  з іншими алкалоїдами, які мають набагато вище або набагато нижче значення  $pK_a$ .

### **Одержання і виділення алкалоїдів**

Є кілька методів, які можуть бути використані для вилучення алкалоїдів із рослинної сировини. Тим не менше, загальні процедури багато в чому засновані на основності характеру більшості алкалоїдів; їх здатності утворювати солі з кислотами; відносній розчинності алкалоїдів та їх солей у воді й різних органічних розчинниках.

Перед початком екстракції рослинний матеріал має бути подрібнений до грубозернистого порошку за допомогою відповідних засобів для сприяння ефективному контакту з розчинником тканин і клітин, які містять алкалоїди. Алкалоїди зустрічаються у рослинах в основному як солі кислот. Коли рослинний матеріал поміщають в лужне середовище, алкалоїди-солі перетворюються

в алкалоїди-основи; як правило, для цього використовується найбільш придатний мінеральний лужний розчин. Розчин амоніаку гідроксиду — найбільш широко застосовуваний луг. Цей розчинник дозволяє вилучити більшу частину алкалоїдів з мінімальними труднощами. Він також є летючим і легко видаляється при випаровуванні розчинника. У зв'язку з наступним етапом вилучення алкалоїдів з водного розчину етером, важливо, щоб амоніак був ретельно вимитим і випареним. Використовують також інші луги — натрію карбонат і натрію бікарбонат, кальцію гідроксид та магнію оксид. Екстрагують алкалоїди-основи органічними розчинниками — хлороформом, етиловим етером та ізопропіловим естером.

Виділення алкалоїдів може бути здійснене декількома способами: у вигляді основ та солей.

#### **Спосіб 1**

1. Підготовка зразка.
2. Вилучення вільних алкалоїдів-основ шляхом обробки висушеного матеріалу розчином підходящого лугу.
3. Одержання алкалоїдів-основ органічним розчинником.
4. Очищення екстракту алкалоїдів.

#### **Спосіб 2**

1. Підготовка зразка.
2. Перетворення всіх алкалоїдів у солі шляхом обробки висушеного матеріалу відповідною кислотою.
3. Одержання алкалоїдів-солей водою.
4. Очищення екстракту алкалоїдів.

Способи одержання змінюються залежно від масштабу та мети операції, а також від сировини. Для багатьох цілей дослідження використовують хроматографію, яка дає швидкі й точні результати. Також для вилучення алкалоїдів із рослинного матеріалу використовуються іонообмінні смоли. У промисловості водний екстракт прокачується через колонки катіонної смоли, яка забирає всі основи на катіони. Алкалоїди можуть бути змиті за допомогою сильної кислоти, і ті самі колонки можуть бути використані знову і знову.

Рідкі летючі алкалоїди можуть бути одержані методом дистиляції з парою після додавання води і надлишку калію гідроксиду.

Практично кожна рослина містить суміш алкалоїдів, отже виділення окремих алкалоїдів є необхідним. Процес поділу часто буває важким і виснажливим. До недавнього часу метод поділу був заснований на фракційній кристалізації, одержанні похідних з низькою розчинністю в деяких розчинниках і, в дуже рідкісних випадках, фракційної перегонки (для летючих алкалоїдів). Серед сучасних методів застосовують розподіл протитечією і хроматографічні методи.



Щоб визначити ступінь очищення одержаних алкалоїдів зазвичай роблять такі кроки: визначення температури плавлення вільних алкалоїдів і евтектичного плавлення з іншими речовинами, розчинності в різних розчинниках; кристалографічна характеристика алкалоїдів-солей і комплексів з різними осадовими, кольоровими та зі спеціальними реагентами, вивчення питомого обертання, ультрафіолетових та інфрачервоних спектрів поглинання; визначення молекулярної формули, хроматографічних констант ( $R_f$ , час утримання).

### Ідентифікація

**Загальноосадові реакції.** Є кілька загальних реакцій, які можуть бути використані для перевірки наявності алкалоїдів чи допомогти в їх ідентифікації. Вони включають в себе реакції осадження та реакції забарвлення. Крім того, існують кілька спеціальних реакцій, які можуть бути використані для визнання і підтвердження певного алкалоїду.

Багато алкалоїдів у малих кількостях у розчинах можуть утворювати осад або каламуть з певними реагентами, в тому числі дубильними речовинами. Реактиви осадження іноді використовуються при перевірці наявності або відсутності алкалоїдів у сировині, екстрактах із рослинної сировини та у процедурі перевірки повноти екстракції алкалоїдів. Негативна реакція (відсутність осаду або помутніння) може бути прийнятною з причини відсутності алкалоїдів, але позитивний тест може або не може бути пов'язаний з наявністю алкалоїдів, тому що білки, пурини, солі амоніаку, бетаїн також можуть дати позитивну реакцію з осадовими реагентами.

Серед осадових реактивів, які найчастіше використовуються для визначення алкалоїдів є:

- 1) реактив Майєра (розчин ртуті дихлориду та калію йодиду);
- 2) реактив Вагнера та Бушарда (калію трийодид);
- 3) реактив Драгендорфа (розчин вісмуту нітрату основного в калію йодиді);
- 4) реактив Марме (розчин кадмію йодиду та калію йодиду);
- 5) реактив Шейблера (розчин кислоти фосфорновольфрамової);
- 6) реактив Хагера (насичений розчин кислоти пікринової);
- 7) реактив Бертрана (розчин кислоти кремневольфрамової);
- 8) розчин таніну.

**Кольорові реакції.** Кольорові реакції є неспецифічними, але вони часто дуже чутливі й зазвичай залежать від дегідратації або окиснення алкалоїдів з утворенням характерного кольору.

До складу більшості реагентів входить концентрована кислота сульфатна у поєднанні з такими сполуками, як кислота селенова, амонію ванадат, формальдегід, диметиламінобензальдегід.

Реактивами для кольорових реакцій є:

- 1) реактив Фреде (розчин амонію молібдату в кислоті сульфатній);
- 2) реактив Маркі (формальдегід, кислота сульфатна);
- 3) реактив Манделіна (розчин амонію ванадату в кислоті сульфатній);
- 4) реактив Ердмана (кислота нітратна, кислота сульфатна);
- 5) реактив Мекке (кислота селениста, кислота сульфатна).

**Специфічні реакції.** Деякі групи алкалоїдів дають характерні кольори з деякими специфічними реагентами. У певних випадках при стандартних умовах інтенсивність кольору, що утворюється в лінійній пропорції може бути використана в кількісному визначенні цих груп алкалоїдів. Алкалоїди маткових ріжок з реактивом Ван Урка (реактив Ерліха, *n*-диметиламінобензальдегід у 65% кислоті сульфатній) забарвлюються у синій колір; алкалоїди беладонни дають позитивну кольорову реакцію з реактивом Віталі-Морена (з концентрованою кислотою нітратною і спиртовим розчином калію гідроксиду).

### Кількісне визначення

Для кількісного визначення вмісту алкалоїдів використовують об'ємний, гравіметричний і фізико-хімічні методи аналізу.

Усі способи кількісного визначення алкалоїдів складаються із 3 кроків:

- 1) виділення;
- 2) очистка;
- 3) установлення кількісного вмісту.

Проводять екстракцію сухого порошкоподібного матеріалу одним зі способів, описаних вище. Алкалоїди після процесу очищення зазвичай титрують кислотою, надлишок якої відтитровують лугом.

Іноді використовують титрування в неводних розчинниках, таких як кислота оцтова льодяна, хлороформ та інші.

У вагових методах зважують сухий залишок або комплекс, який утворився внаслідок реакції алкалоїдів із реактивом осадження.

Об'ємному визначенню, як правило, надають перевагу перед гравіметричним, оскільки процес є більш швидким.

Колориметричний та спектрофотометричний методи застосовуються з використанням спеціального кольорового реактиву. Вимірювання проводять на колориметрі або спектрофотометрі

при певній довжині хвилі. Наприклад, у випадку тропанових алкалоїдів використовують кольорову реакцію Віталі–Морена, для алкалоїдів маткових ріжків — *n*-диметиламінобензальдегід; для морфіну — кислоту нітритну та аліфатичні аміни.

### Біологічна дія та застосування

Фармакологічна дія алкалоїдів коливається у широких межах: деякі (морфін, кодеїн) є анальгетиками та наркотичними речовинами, інші (стрихнін, бруцин) — стимуляторами ЦНС. Деякі (атропін) викликають мідріаз, тоді як інші (фізостигмін, пілокарпін) — міоз. Деякі з алкалоїдів (ефедрин) призводять до підвищення кров'яного тиску, а інші (резерпін) застосовуються при гіпертензії. Алкалоїди також здатні виявляти широку фізіологічну активність, сила якої варіює залежно від їх виду.

## ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ТА СИРОВИНА, ЯКІ МІСТЯТЬ АЛКАЛОЇДИ

### Рослинні джерела протоалкалоїдів



#### ПЕРЦЮ ПЛОДИ — CAPSICI FRUCTUS

**Перець стручковий однорічний** — *Capsicum annuum* L., род. Пасльонові — *Solanaceae*.

**Рос. назва** — перец стручковый однолетний, красный перец.

**Англ. назва** — Cayenne, Chilli Pepper, Hot Pepper, Paprika, Red Pepper.

**Рослина.** Багаторічний кущ, але, як правило, вирощується як однорічна

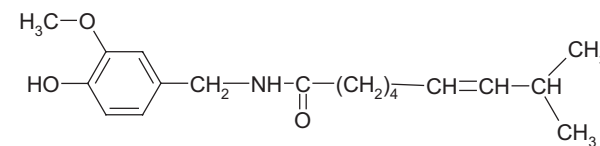
рослина. Корінь стрижневий, дуже розгалужений. Стебло 30–60 см заввишки, трав'янисте, зелене, голе, у вузлах дещо потовщене, при основі дерев'янисте. Листки прості, черешкові, еліптичні або яйцеподібні, загострені, темно-зелені. Квітки досить великі, правильні, сидячі, на довгих квітконіжках, поодинокі, рідше — розташовані по дві у розвилках гілок та в пазухах листків. Чашечка напівкуляста, п'яти-, шестигранна, з короткими прямими зубцями. Віночок майже білий, колесоподібний, з короткою широкою трубкою, з п'ятироздільним відгином, пелюстки ві-

ночка яйцеподібні, загострені, розпростерті; 5 тичинок, прирослих до основи трубки віночка. Маточка гола, зав'язь верхня, майже куляста, стовпчик ниткоподібний. Плід — прямостояча або поникла, роздута, гладенька, багатонасінна ягода, за формою довгаста, яйцеподібна, куляста або конічна; червона, бурочервона, жовто-червона, жовта, фіолетова або іншого кольору. У достиглих плодів чашечка залишається.

**Поширення.** Перець культивують у багатьох країнах світу, таких як Індія і Південна Америка, але найбільше в Африці. Основні світові експортери — Занзібар, Малаві, Сьєрра-Леоне.

**Опис ЛРС.** Зрілі висушені плоди темно-червоного або жовто-червоного кольору, конусоподібні, із блискучою поверхнею, 5–12 см завдовжки, біля основи 2–4 см завширшки; злегка сплюснені, часто трохи вигнуті. Мають плоску п'ятизубчасту зеленувато-коричневу чашечку, яка переходить у плодоніжку, розширену зверху. Усередині плід порожній, у верхній частині одногніздий, знизу розділений на дві порожнини плацентою, до якої прикріплене численне пласке ниркоподібне насіння діаметром 3–5 мм. Запах не визначають. Смак дуже пекучий.

**Хімічний склад.** Перець однорічний містить до 1,5% капсаїциноїдів (обумовлюють гострий присмак), у тому числі 0,1–1% капсаїцину, 6,7-дигідрокапсаїцину, нордигідрокапсаїцину та гомокапсаїцину, жирну олію, каротиноїди, включаючи капсантин, капсорубін,  $\alpha$ - і  $\beta$ -каротин; стероїдні глікозиди, у тому числі капсикозиди А, В, С, і D; 12–15% білків, вітамін С, сліди ефірної олії.



Капсаїцин

**Використання.** Входить до ДФУ, БТФ, БФ, ЄФ, ФСША.

У багатьох країнах перець однорічний є офіційною сировиною, що входить у фармакопеї як складова мазі для полегшення болю при спазмах м'язів верхньої частини тулуба.

Лікарські засоби на основі перцю використовуються для лікування артриту, ревматизму, невралгії, люмбаго та при обмороженні, вони продемонстрували значну ефективність в лікуванні оперізувального лишаю, невралгії трійчастого нерва. Застосовуються також для місцевого лікування артриту, зокрема капсаїцин усуває біль, спричинений запаленням суглобів. Він

може блокувати больові імпульси, знищуючи речовину Р, яка зазвичай є посередником при переданні больових сигналів у мозок. Він також може втручатися в перенесення радикалів кисню, які стимулюють утворення простагландинів, що є продуцентами болю. Хоча механізм дії капсаїцину ще повною мірою не вивчений, ця речовина розглядається як нейропатичне знеболювальне.

Перець використовується як вітрогінний, стимулюючий засіб, а також як засіб, що викликає гіперемію шкіри. Капсаїцин, ізольований з перцю, використовується як компонент різних препаратів з відволікаючою дією, як знеболювальний засіб. Так, при артриті втирають олеорезину перцю (0,025% капсаїцину) у поєднанні з ментолом та гелем алое вера.

Мазі перцю, що містять 0,025 і 0,075% капсаїцину, застосовують зовнішньо для лікування оперізувального лишая (оперізувального герпесу) і постгерпетичної невралгії. Тривалість застосування лікарських засобів на основі перцю — не більше двох днів, не раніше ніж через 14 днів їх можна повторно використовувати на тій самій ділянці (тривале використання на одній ділянці може призвести до пошкодження чутливості нервів).

Настойку перцю стручкового застосовують як відволікаючий та подразнювальний засіб при невралгіях, радикулітах, міозитах, люмбоішіалгіях. Препарат Фітосепт використовують для полоскання рота при пародонтозі та зубному болю. Мазь Еспол виявляє протизапальну активність, її застосовують при артритах, радикуліті, невралгіях, травмах, деформуючому спондиліозі, розтягненні та розривах м'язів; лікуванні наслідків вивихів у поєднанні з масажем. Краплі Інцена® — гомеопатичний препарат, який використовують при гострих та хронічних запальних або дегенеративних захворюваннях опорно-рухового апарату та м'яких тканин, що супроводжуються больовим синдромом: артриті, остеоартриті, поліартриті, артрозі, остеохондрозі, травмах, ранах, у т. ч. післяопераційних з тенденцією до нагноєння, у складі комплексного лікування колагенозів (ревматоїдного артрити, системного червоного вовчака), гломерулонефриту, ревматизму, дерматоміозиту. Гомеопатичні краплі Тонзипрет® застосовують при лікуванні гострих і хронічних запалень глотки, гортані та мигдаликів (тонзиліту, ларингіту, фарингіту). Препарат Солідаго композитум С — при гострих та хронічних захворюваннях нирок та сечовивідного тракту, таких як цистит, цистопієліт, гідронефрози, нічні енурези, нетримання сечі. Препарат Капсиол має місцеву подразнювальну, пом'якшувальну і керато-

літичну дію, що сприяє поліпшенню живлення і росту волосся. Настойка перцю входить до препаратів: Бронхіальний бальзам Белл'с, Бронхомед бальзам, які застосовують при застудних захворюваннях ВДШ. Препарат Ліпонорм використовують для зниження маси тіла шляхом пригнічення апетиту, нормалізації обміну речовин.

**Побічна дія.** У поодиноких випадках можуть виникнути реакції гіперчутливості (кропивниця).

**Протипоказання.** Не застосовувати на пошкоджену шкіру, при алергії на препарати перцю.



## ЕФЕДРИ ТРАВА — EPHEDRAE HERBA

**Ефедра хвощова** — *Ephedra equisetina* Bunge, **е. китайська** — *E. sinica* Stapf, **е. середня** — *E. intermedia* Schrenk et C.A. Mey., род. Ефедрові — *Ephedraceae*.

**Рос. назва** — эфедра хвощевая, э. горная, хвойник хвощевой; э. китайская, э. средняя.

**Англ. назва** — Chinese ephedra, Mahuang, Cao Mahuang.

**Рослина.** Багаторічний дводомний кущ з густими гілочками, до 1,5 м заввишки. Гілки дерев'яністі, спрямовані догори, із супротивно розміщеними нездерев'янілими членистими зеленими річними гілочками. Листки редуковані у вигляді плівчастих червонувато-коричневих утворень. Квітки роздільностатеві, дрібні, зібрані у невеликі колоски. Плід — несправжня шишкоягода. Цвіте у червні, плодоносить у липні–серпні. **Рослина отруйна!**

**Поширення.** Батьківщина — Центральна Азія, поширена по всьому Китаю, Тибету, Індії, Пакистану, Японії та Південному Сибіру, також широко культивується. Росте в районах із сухим кліматом на більшій частині Північної півкулі, включаючи Південну Європу, Північну Африку, південно-західну і центральну частину Азії, південно-західну — Північної Америки; у Південній півкулі – Південну Америку на південь від Патагонії. Для фармацевтичних цілей використовується імпортована сировина.

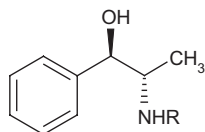
**Опис ЛРС.** Стебла тонкі, циліндричні, блідо-зеленого або жовтаво-зеленого кольору, до 30 см завдовжки та 1–3 мм у діаметрі, поздовжньо-борозенчасті та дещо шершаві; міжвузля вкриваються за довжиною від 1 до 6 см; супротивні, перехресно-парні листки редуковані до піхви, що оточує стебло, мають дуже дрібну



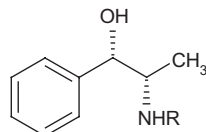
пластинку 1,5–4 мм завдовжки, із дволопатевою (рідше трилопатевою), загострено-трикутною верхівкою сірувато-білого кольору, трубчастою основою червонувато- або чорнувато-коричневого кольору. Злам дещо волокнистий. Запах відсутній. Зважаючи на отруйність сировини, смак не визначається.

**Хімічний склад.** Трава містить алкалоїди (0,5–2,0%), основними з яких є ефедрин (50–90% у більшості видів, за винятком *E. intermedia*), а також псевдоефедрин, (–)-норефедрин, (+)-норпсевдоефедрин, (–)-метилефедрин та (+)-метилпсевдоефедрин; ефірну олію, дубильні речовини (катехіни, кислоту галову), ефедрани (глікани) і кислоти (лимонну, яблучну, щавлеву).

Чистий алкалоїд ефедрин виступає як непрямий симпатоміметик. Його структура схожа на адреналін. Він стимулює серцеву діяльність, виявляє позитивну інотропну дію. Також прискорює і збільшує інтенсивність дихання і виконує функції бронходилататора.



R = H, (–)-норефедрин  
R = CH<sub>3</sub>, (–)-ефедрин



R = H, (+)-норпсевдоефедрин  
R = CH<sub>3</sub>, (+)-псевдоефедрин

**Використання.** Входить до ДФУ.

Траву ефедри використовують внутрішнього як бронхолітик при захворюваннях дихальних шляхів із помірним бронхоспазмом у дітей старше 6 років і дорослих. Лікарські засоби ефедри застосовуються для лікування алергічного та гострого риніту, застуди, синуситу, закладеності носа через сінову лихоманку. У східній медицині трава ефедри, відома як ефедра китайська, використовується понад дві тисячі років для лікування бронхіальної астми, бронхіту, застуди і грипу, лихоманки, ознобу, відсутності потовиділення, головного болю, закладеності носа, болю у суглобах і кістках, кашлю і хрипів.

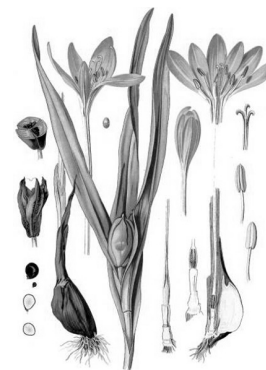
Ефедрину гідрохлорид входить до складу препаратів: Бронхотон, Бронхолітин, Ефедрину гідрохлорид, Бронхоцин, Трифедрин® ІС, Теофедрин ІС®, Т-федрин, які виявляють проти-кашльову, бронхолітичну, спазмолітичну дію і застосовуються при захворюваннях ВДШ. Ефедрину сульфат входить до складу препарату Колдфлю плюс; псевдоефедрину гідрохлорид — Далерон Колд 3®, Риналекс, Псевдоефедрину гідрохлорид, Трайфе-

мол Н, Трайфемол, Кодефемол Н, Ефіна, які використовують при захворюваннях ВДШ, Зестра — при лікуванні сезонних і постійних алергічних ринітів і кон'юнктивітів, синуситів, середніх отитів.

**Побічна дія.** Найбільш частими побічними ефектами ефедрину та псевдоефедрину є тахікардія, тривожність, неспокій і безсоння. Ефедрин може викликати тремор, сухість у роті, порушення кровообігу в кінцівках, артеріальну гіпертензію та серцеву аритмію, псевдоефедрин — висип на шкірі та затримку сечі. У високих дозах — розвиток залежності.

**Взаємодія з ЛЗ.** У поєднанні з серцевими глікозидами або препаратом Галотан ефедрин викликає порушення ритму серця; з гуанетидином — підвищення симпатоміметичного ефекту. Інгібітори МАО значно підвищують симпатоміметичну дію ефедрину. Похідні алкалоїдів спорині або окситоцин при одночасному прийомі з ефедрином викликають розвиток гіпертонії.

**Протипоказання.** Ефедрин (і продукти, що його містять) слід використовувати з обережністю у пацієнтів із цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, гіпертонією, гіпертиреозом, нирковою недостатністю та глаукомою, у пацієнтів з гіперплазією простати ефедрин може викликати ускладнення сечовипускання. Рекомендовано зменшити дозу або припинити лікування, якщо при використанні препаратів ефедри з'являється знервованість, тремор, безсоння, втрата апетиту і нудота. Існує повідомлення про результати допінг-контролю професійного спортсмена, які були позитивними на норпсевдоефедрин після вживання рідкого трав'яного продукту, у складі якого серед 15 інгредієнтів була ефедра.



## ПІЗНЬОЦВІТУ БУЛЬБОЦИБУЛИНИ СВІЖІ — COLCHICI BULBOTUBERA RECENS

**Пізньоцвіт прегарний** — *Colchicum speciosum* Stev., **п. осінній** — *C. autumnale* Linne, род. Мелантієві — *Melanthiaceae*.

**Рос. назва** — безвременник великолепный, б. осенний.

**Англ. назва** — Beautiful meadow saffron, Common autumn crocus.

**Рослина.** Багаторічна трав'яниста рослина заввишки 15 (40–50) см. Бульбоцибулина сидить досить глибоко у ґрунті, щороку змінюється. Відновлення відбувається за рахунок дочірньої

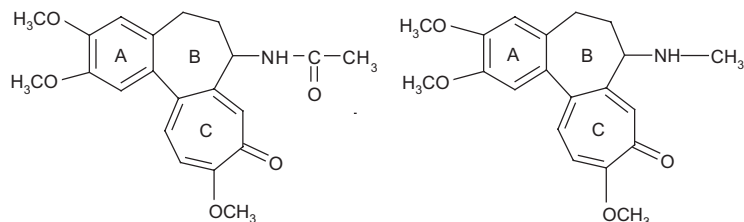


цибулини, яка розвивається при основі материнської влітку, а восени наступного року сягає великих розмірів і цвіте; материнська цибулина влітку перед цвітінням дочірньої виснажується, віддаючи поживні речовини на утворення плодів, і всихає. Листків 3–8, вони широколанцетоподібні, із загостреною верхівкою, завдовжки 12–30 см, завширшки 1,5–4 см. Кожна рослина утворює від 1 до 5 двостатевих лійкоподібних квіток. Листочки оцвітини 4–7 см завдовжки, еліптичні, рожеві або рожево-пурпурові, зрідка білі. Тичинок 6, із них 3 довгі, а 3 короткі. Плід — коробочка завдовжки 3–4 см. Насіння сферичне, зморшкувате, коричневе. Цвіте у вересні–жовтні (як виняток — навесні), плоди дозрівають у травні–липні наступного року.

**Поширення.** Рослина культивується в Англії, Італії та країнах Східної Європи. Пізньоцвіт також використовується як декоративна рослина. Ростає в Карпатах на трав'янистих схилах. Види занесені до Червоної книги України.

**Опис ЛРС. Отруйна рослинна сировина, що входить до списку А (отруйні речовини, наркотики)!** Бульбоцибулини збирають, нарізають поперечними скибочками і сушать при температурі не вище 65 °С. Очищають від зовнішньої плівки. Цілі бульбоцибулини 2–3 см у діаметрі, але висушена сировина складається з дещо ниркоподібних поперечних частин, зустрічаються більш яйцеподібні поздовжні шматочки приблизно 2–5 мм завтовшки. Епідермальна поверхня коричнево-бура, злегка зморшкувата. Внутрішня частина біла та крохмалиста, при ретельному розгляді спостерігаються розкидані судинно-волоконисті пучки. Запах слабкий, неприємний. Смак не визначається через отруйність сировини.

**Хімічний склад.** Пізньоцвіт містить алкалоїд колхіцин (до 0,8% у насінні, до 0,6% в бульбоцибулинах). Колхіцин також був знайдений в інших видах родини Лілійних. Також містяться колхамін, колхіцеїн, колхікозид; флавоноїди, таніни, цукри.



Колхіцин має один амідний атом нітрогену. У сполуці відсутня виражена основність, що ускладнює утворення солей, однак

колхіцин осаджують багато алкалоїдних реактивів, і він умовно вважається алкалоїдом. Відкриття впливу колхіцину на поділ хромосом створює великі перспективи у галузі генетики рослин. Будь-яка зміна числа хромосом тягне за собою мутацію, яка стає очевидною в низці характеристик експериментальної рослини. Взаємозв'язок між дією колхіцину і мітозом вивчається на тваринах; попередні експерименти показали, що ін'єкції колхіцину можуть впливати на поширення пухлин.

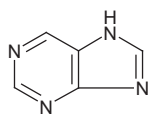
**Використання.** Препарати пізньоцвіту полегшують перебіг подагри, але повинні застосовуватися з обережністю. Пізньоцвіт експериментально використовувався в лікуванні різних пухлинних захворювань.

Таблетки Колхіцин використовують для лікування та профілактики загострення подагри в комплексі з препаратами алопуринолу або препаратами, що сприяють виведенню сечової кислоти. Сировина пізньоцвіту входить до складу препаратів: Реструкта про ін'єкціоне С (приймають при подагрі, подагричному артриті у гострій та хронічній формах, сечокам'яному та сечокислому діатезі, кристалурії), Хомвіо-ревман (при гострих та хронічних артритах, поліартриті, подагрі, деформуючому артрозі у стадії загострення), Ескулюс композитум (застосовують у комплексному лікуванні порушень периферичного кровообігу, таких як діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок II–III ступенів, варикозне розширення вен, у тому числі гемороїдальних вузлів, облітеруючий ендартеріїт нижніх кінцівок та їх гангренозний стан, постінсультні та постінфарктні стани, пролежні, дисциркуляторна енцефалопатія), Гінзєнг композитум Н (період реконвалесценції після гострих запальних, у тому числі й інфекційних захворювань). У комплексній терапії хронічних, часто рецидивуючих та прогресуючих захворювань (запальних, дегенеративно-дистрофічних), а також після операцій, травм, довготривалого інтелектуального та фізичного перенапруження), Арніка-Хеель (при гострих та хронічних захворюваннях із вираженим больовим та гарячковим синдромом, що мають бактеріальне та вірусне походження — бронхіт, пневмонія, пієлонефрит, цистит, уретрит, міокардит, ендокардит, ревматизм, ревматоїдні артрити, гепатити, синовіїти, тендовагініти; захворювання артерій та вен), Ренелікс «Спаг» Пекана (при хронічних запальних захворюваннях нирок), Тиреоідеа композитум (дисфункції щитоподібної залози, стимуляція функції залоз, а також захисних систем та функцій сполучної тканини), Убіхінон композитум (при хронічних захворюваннях різної локалізації, у період одужання після інфекційних захворювань,

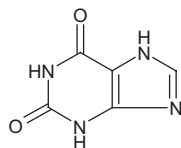
фізичного та психічного виснаження, при гіповітамінозі, ускладненнях після хіміо- та променевої терапії, порушеннях обміну речовин), Уро-гран (при сечокам'яній хворобі, сечокислому діатезі, подагрі, запальних захворюваннях сечовивідних шляхів). Колхамінову (омаїнову) мазь застосовують для лікування раку шкіри.

## Рослинні джерела пуринових алкалоїдів

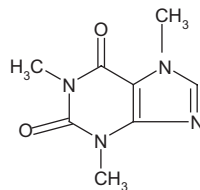
Пурины є похідними гетероциклів, які складаються з 6-членного кільця піримідину, який сконденсований з 5-членим кільцем імідазолу. Пурин сам по собі не зустрічається у природі, а його численні похідні є біологічно значимими. Фармацевтично важливими основами цієї групи є всі метильовані похідні 2,6-діоксипурину (ксантин). Кофеїн — 1,3,7-триметилксантин, теофілін — 1,3-диметилксантин і теобромін — 3,7-диметилксантин.



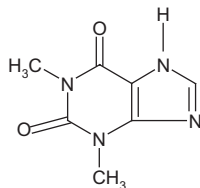
Пурин



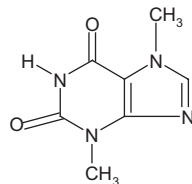
Ксантин



Кофеїн (теїн)



Теофілін



Теобромін

**Кофеїн** діє як конкурентний антагоніст центральних рецепторів аденозину, в результаті чого гальмівна дія аденозину зменшується. *In vitro* в порівняно високих концентраціях (0,1–1,0 мМ) кофеїн пригнічує фермент нуклеотидфосфодієстеразу, який каталізує розпад циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) до АМФ і метаболізм катехоламінів, впливає на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію. Кофеїн виявляє позитивну інотропну дію на міокард (збільшує силу скорочень) та негативну хронотропну (знижує частоту серцевих скорочень),

збільшує серцевий викид. У більш високих дозах кофеїн викликає позитивну хронотропну дію, тобто він підвищує частоту серцевих скорочень. Кофеїн також розширює кровоносні судини (вазодилатація), за винятком судин головного мозку, які звужуються (вазоконстрикція), збільшує діурез, гліколіз та ліполіз, стимулює виробництво кислоти хлоридної у шлунку. Після перорального прийому кофеїн швидко і майже повністю всмоктується. Час напіврозпаду — 2–13 хв. Приблизно через 30–40 хв у плазмі крові досягається максимальна концентрація. Кофеїн легко проходить крізь гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, а також потрапляє у грудне молоко. Період напіввиведення з плазми зазвичай становить 4–6 годин, дія знижується через 2–3 години. Кофеїн і його метаболіти в основному виводяться із сечею. Основні метаболіти — кислота 1,7-метилсечова (близько 44%), кислота 1-метилсечова (12–38%), 1-метилксантин (8–19%) та близько 1,8% незмінного кофеїну.

## ЧАЮ ЛИСТЯ — THEAE FOLIA

Див. розділ 17 «Флавоноїди».



## КАВИ НАСІННЯ — COFFEE SEMINA

**Кавове дерево арабійське** — *Coffea arabica* L., род. Маренові — *Rubiaceae*.

**Рос. назва** — кофейное дерево арабійське, кофе арабійський.

**Англ. назва** — Common coffee, Arabian coffee.

**Рослина.** Маленькі вічнозелені дерева або кущі. Листки ланцетоподібні, загострені, цілокраї, злегка шкірясті,

темно-зелені, на коротких черешках.

**Поширення.** Батьківщиною кави є Ефіопія та інші країни Східної Африки, широко культивується у тропічних країнах, особливо в Індонезії, Шрі-Ланці, Центральній та Південній Америці, зокрема Бразилії, де щорічно заготовляють понад 600 000 т кави. Урожай з одного дерева складає 0,5–5 кг.

**Опис ЛРС.** Плід — невелика куляста або еліпсоїдна кістянка з двома гніздами, кожне з яких містить одну насінину, або кавове зерно. Насіння світло-сіре, тверде, овальної форми, плоскоопукле, на плоскому боці глибока борозенка. Є два способи звільнення насіння від навколоплідника. Перший спосіб: плоди висушують, а потім крихкий навколоплідник видаляють