

O djelovanju fermentata u drogama

Akačić, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1948, 4, 194 - 200**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:776930>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



O djelovanju fermentata u drogama

Predavanje održano u Farm. društvu Hrvatske 25. X. 1948.

Kod pripravljanja droga dolazi zbog uginuća protoplazme u stanicama do post-mortualnih zbivanja u stanici i po tome do promjena u djelotvornim i nedjelotvornim tvarima. Neke su od ovih promjena vidljive, kao na pr. ona, koja nastaje sušenjem, t. j. gubitkom vode. Druge promjene nastaju u boji, mirisu i u okusu. Većina nevidljivih promjena ide među one, koje nastaju u kemijskom sastavu droge. Međutim i u gotovim drogama nema mirovanja, stalno se vrše neke promjene, t. j. reakcije bilo kemijskog bilo fizikalnog karaktera ne prestaju. Često su nam takve promjene potrebne, a često moramo nastojati da ih zaustavimo, želimo li imati punovrijedne droge. Zbog toga su te promjene za farmakognosta neobično važne i zanimljive i on stalno mora voditi o njima računa.

Do promjena u djelotvornim i nedjelotvornim tvarima dolazi uglavnom zbog djelovanja fermentata (uvjetovanog promjenom pH), zraka, svjetlosti i vlage. Ova tri posljednja faktora potiču rad fermentata tako, da droge često ne smiju biti njima izložene.

Da možemo lakše shvatiti utjecaj i rad fermentata u drogama, treba da kažemo najprije nekoliko riječi o samim fermentima i o njihovoj ulozi u organizmu.

Fermenti se nalaze rasprostranjeni po cijelom životinjskom i biljnom svijetu. Oni su organski katalizatori žive stanice i po svoj su prilici koloidne naravi. Oni su katalizatori svih važnijih promjena u živom organizmu, pospješuju kemijske reakcije, a da se pri tome ne mijenjaju i ne troše. Premda još nije pošlo za rukom izolirati drukčije fermente, nego samo iz žive stanice, njihovo djelovanje nije uvjetovano životom.

Fermentativne reakcije bile su već odavno zapažene. Pod starim pojmom »fermentatio« razumijevalo se najprije vrenje, a poslije je taj pojam označivao sve procese, koji su bili skopčani s razvijanjem plinova. Kasnije su se tako nazivale reakcije, koje mi već danas smatramo da su katalizirane od fermentata (Spalanzani 1783.). Pasteur (1852.) je razlikovao fermente koji su vezani za živu stanicu, od enzima, koji nisu bili vezani za živu protoplazmu. Međutim je Buchner (1895.) dokazao, da iscejeden stanični sok može izvan stanice također proizvesti vrenje i tako je morala biti napuštena razlika između enzima i fermentata. Fermenti i enzimi su posve identični pojmovi.

Riječ ferment dolazi od lat. riječi »fermentum« kvas, kiselo tijesto i jednakog je značenja kao i enzym, koja je grčkog porijekla.

Živa materija sastoji od spojeva (masti, proteini, ugljikohidrati), kojih su molekule razmjerno vrlo velike. Zbog toga se oni lako raspadaju u jednostavnije organske a konačno na anorganske spojeve, t. j. na vodu, ugljični dvokis i amonijak. Prema svojoj kemijskoj strukturi jednostavnije supstancije izgrađuju kompileirane, a i obratno, već prema potrebi dotičnog organizma. Ove se promjene u živim bićima stalno zbivaju i teku razmjerno jednostavno i to zahvaljujući nazočnosti odnosno pomoći fermentata ili enzima. Moderna biokemija došla je do spoznaje, da je sve kemijsko zbivanje, normalno ili patološko, uvjetovano djelovanjem fermentata.

Fermente možemo definirati kao produkte živih stanica, koji u njima samima ili izvan stanica djeluju na određene kemijske reakcije tako, da određuju smjer i brzinu tih procesa i drže kemijsku ravnotežu. Ovo posljednje potrebno je kod dijeljenja molekula, dakle kod procesa razgradnje, kod promjene koncentracije proizvodnih i razgradnih produkata. Fermenti mogu uz razgradne procese uzrokovati i procese obratnog smjera, t. j. procese izgradnje. Ovo je važno, jer intenzivnim studijem fer-

menata biće s vremenom omogućeno da će se i izvan žive stanice moći izgraditi različni komplicirani biljni spojevi. Tako je engleski biokemičar Hanes (1940.) uspio umjetnim putem prirediti škrob iz groždanog šećera. To je prvi puta da je pošlo za rukom napraviti jedan visokomolekularan prirodan produkt izvan stanice. Kod takvih sinteza organska se kemija služi jakim kiselinama, bazama i visokom temperaturom, dok se u živom organizmu sve to zbiva vrlo jednostavno, bez tih energičnih sredstava, već samo uz pomoć fermentata — tiho i brzo.

Kemijska struktura fermentata još je uglavnom vrlo slabo poznata. Kako su oni po svoj prilici koloidi, a usto dolaze u vrlo malim količinama, to je njihova ekstrakcija vrlo otežana i to zbog nedostatka pogodnih metoda. Oni se nalaze u protoplazmi vezani za različne druge koloide, a mogu se ekstrahirati tako, da se iz vodene iscrpine biljke ili glicerinskog ekstrakta obore alkoholom. Često ih možemo ekstrahirati tek nakon potpune mehaničke razgradnje stanične strukture ili pomoću autolize. Kod autolize valja pripaziti, da sami proteolitički procesi ne razore fermente.

Autoliza, samoprobava stanića, služi kao vrlo shodna metoda za ispitivanje djelovanja fermentata. Premda više fermentata zajedno djeluju, ipak se razmjerno lako može razlikovati djelovanje jednoga od drugoga. U mrtvoj naime stanici fermenti razgrađuju druge fermente, t. j. nastaju tvari, kojih nema kod normalnog fiziološkog procesa. Nakon smrti stanice ne prestaje djelovanje enzima, koji su vezani za stanicu, ali im se supstrat više ne dovodi. Zato oni počinju svoje vlastito tijelo napadati, razgrađivati, tako da se ono pomalo raspada i prelazi u tekućinu. Ovu pojavu nazivamo autolizom t. j. samoraspadanjem. Ona nastupa u svakom staniću, koje nije umrtvljeno toplinom (raspadanje lešina i t. d.). Ovu unutrašnju razgradnju pomoću autolize prati i izvanjsko raspadanje pomoću mikroba. Kod toga nije potrebna voda, pa se taj proces može zbivati i u osušenom staniću, t. j. u našem slučaju kod droga. Sterilizacijom pomoću topline možemo fermente razoriti i tako zaustaviti, kad nam je potrebno, škodljive procese autolize.

Tvari, spojeve koje napadaju fermenti, odnosno na kojima izvršuju djelovanje, nazivamo supstratima. Ferment dobiva ime od imena supstrata, na koji on napada, uz nastavak -aza na kraju riječi. Na pr. ferment, koji dijeli maltozu zove se maltaza, ferment koji napada proteine naziva se proteinaza i t. d.

Za fermente je karakteristična njihova specifičnost. Razlikujemo supstratnu i djelatnu specifičnost.

Za supstratnu specifičnost odgovoran je apoferment. Od njegove prirode zavisi, koje će tvari napasti holoferment (masti, ugljikohidrate, peptide i t. d.). O apsolutnoj specifičnosti govorimo, kad ferment napada samo jedan supstrat, o relativnoj pak onda, kad biva napadnuto više supstrata, koji pripadaju istoj grupi. Tako na pr. li-paza pankreasa dijeli masti, ali može dijeliti i neke druge estere.

Naglasiti se mora naročito optička ili stereokemijska specifičnost fermentata. Racemički fermenti napadaju naime samo jednu i to prirodnu komponentu, t. j. onu koja se nalazi u živoj materiji. U prirodi je kod optički aktivnih supstancija nazočan uvijek samo jedan antipod. Pomoću enzima je prema tome moguće dobiti iz racemskog spoja upravo onu neprirodnu komponentu. Spram prostornog smještaja atoma fermenti su mnogo više osjetljivi, negoli spram kemijske razlike u strukturi supstrata.

Ukratko ćemo spomenuti podjelu fermentata.

Fermente odnosno fermentne sisteme dijelimo na dvije glavne grupe:

1. Hidrolaze ili hidrolitički fermenti, koji dijele složene visokomolekularne tvari na njihove komponente. Dioba se vrši u nazočnosti vode, pa se takav proces

označuje kao hidroliza. No ovi fermenti mogu djelovati i obrnuto, pa iz komponenata razgradnje stvarati visokomolekularne tvari, t. j. vršiti sintetske reakcije. Kod reakcija, u kojima sudjeluju hidrolaze niti se oslobađa, a niti troši znatnija količina energije.

Od hidrolaza istaknucemo najprije esteraze. One razgrađuju u stanicama estere. Od ovih su najznatnije lipaze (razgrađuju masti), lecitaze, holesteraze, fosfataze i t. d. Poliaze hidroliziraju velike molekule polisaharida, a proteaze — proteine, peptide odnosno polipeptide. Među sulfataze pripadaju tanaze i klorofilaza. Tanaze dijele depside, a klorofilaza odcjepljuje iz klorofila alkohol fitol. Fosfataze vežu fosfornu kiselinu za organske spojeve, ili je od njih odcjepljuju. Karbohidraze razgrađuju (oligaze) ili izgrađuju polisaharide i glikozide.

2. Desmolaze (grč. riječ desmos = vez). One mogu uz prikladni supstrat odcjepljivati odnosno otpuštati vodik (dehidraze) ili CO_2 (karboksilaze). Desmolaze su grupa fermentnih sistema, koji sudjeluju kod razvezivanja i vezivanja uz sudjelovanje energije (desmos = vez, lya = razvezujem). Ova energija prelazi dalje u toplinu i radnju. Najpoznatija grupa desmolaza jesu redoksidaze. One vrše oksidoredukcijske procese, t. j. oduzimaju ili dodaju vodik spojevima. Prema tome one mogu biti ili akceptor ili donator vodika. Zbog toga je mehanizam njihova djelovanja vrlo kompliciran. Kod redoks-sistema radi se o recipročnim (reverzibilnim) procesima, kod kojih sudjeluju dva supstrata. Ili se kisik prenosi iz jednog na drugi, ili obratno, kod čega se donator reducira, a akceptor oksidira. To je suradnja dvaju supstrata, koji su izvrgnuti protivnim utjecajima.

Važni procesi kod bioksidacija jesu hidriranje i dehidriranje u stanicama. Dehidraze prenose vodik ili na kisik ili na druge akceptore. Desmolaze napadaju komponente, iz kojih nastaju proteini, ugljični hidrati, masti, fosfatidi i t. d.

Peroksidaze imaju za zadaću ukloniti H_2O_2 , koji je nastao staničnom izmjenom tvari. 2 mol. H_2O_2 pretvore se u 2 mol. H_2O i 1 mol. O . Molekularni kisik na koji ne djeluju peroksidaze može se prenijeti na različite spojeve. Katalaza razara H_2O_2 u H_2O i O i tako uklanja za stanice otrovni H_2O_2 . Djelovanjem peroksidaza oslobođen kisik stupa odmah u akciju i biva upotrebljen za oksidaciju, dok kod katalaza ostaje slobođen.

Ima desmolaza koje dehidriraju aminokiseline. To je prvi korak k dezaminiranju aminokiselina i k izmjeni tvari stanice (amino- u imidokiseline).

Fermenti dakle svojom nazočnošću određuju pravac i brzinu kemijskih promjena u živoj stanici, a da se pri tome ne mijenjaju i ne troše. Utjecaj na brzinu reakcije je često milijun puta veći, negoli je to kod običnih anorganskih katalizatora. Fermenti su vrlo osjetljivi prema temperaturi i imaju svaki svoj temperaturni maksimum i optimum. Kiseline i lužine djeluju na njih već u razmjerno slabim koncentracijama. Kod rada s fermentima može se pomoću pufera dulje vremena zadržati isti pH.

Kako su fermenti razmjerno slabo ispitani, to još nema nikakve internacionalne fermentne jedinice, već gotovo svaki istraživač postavlja svoju jedinicu. Pod jednom enzimatičkom jedinicom razumijeva se ona količina fermenta, koja kod posve određenih uslova, t. j. kod optimalnog pH i optimalne temperature napada određenu količinu supstrata.

*

A sada da pogledamo kakve sve promjene mogu fermenti izvesti kod droga.

Kod sušenja droga pri razmjerno niskoj temperaturi smatra se obično, da ne dolazi do enzimatičkih promjena (premda neki proteolitički fermenti u jetri bakalara

obavljaju izvjesnu hidrolizu kod temperature oko 0°). Optimalne temperature za djelovanje fermentata leže između 35°–50°. Smatra se obično, da već temperatura oko 60° razara fermente, premda se mogu zbiti neke promjene i iznad ove temperature. Povišena temperatura ubrzava djelovanje fermentata i dosta oštro graniči s onom temperaturom, koja već razara fermente.

Kod sušenja droga uzrokuje toplina promjene u staničnom soku i gubitak vode, a ovo oboje može utjecati i na djelovanje fermentata.

U vremenu između branja i sušenja droge mogu se zbiti promjene, i to poželjne, na pr. kod Rhiz. Iridis, Sem. Cacao, kao i nepoželjne, na pr. kod Fol. Digitalis, Rad. et Fol. Belladonnae i t. d.

U suhim drogama enzimi su otporniji spram topline.

Ako je potrebna akcija fermentata, droga se suši polaganije, a ako ta akcija nije poželjna, droga se mora brže posušiti.

Da se promjene u drogama spriječe, može se provesti t. zv. stabilizacija ili sterilizacija droga, ako na pr. želimo da u drogi sačuvamo djelotvorne principe upravo u onakovom molek. spoju, kakav je u svježoj biljci. Kod velikih količina droga takav je postupak dosta teško provesti. Osim toga ima u tom procesu i nedostataka, pa stoga treba da usavršimo način sušenja droga. Za stabiliziranje upotrebljava se vreo alkohol ili njegove pare, vrela voda, vreo aceton i t. d. Ovi agensi brzo unište fermente.

Kod drugih opet droga želimo enzimatičke promjene i pomažemo djelovanje fermentata. Tako fermenti izazivaju na pr. pojavu mirisa kod Rad. Senegae, Fol. Gaultheriae, Sem. Sinapis i t. d., ili promjenu boje kod Rad. Ratanhiae, Filix mas i t. d.

Osvrnućemo se samo na najtipiskije primjere i izabrati samo važne droge iz pojedinih skupina. Droge ćemo naime svrstati u skupine prema kemijskoj strukturi djelotvorne tvari.

Na prvom mjestu spomenućemo droge sa glikozidima, kojih su vjerni pratioci fermenti. Takva je droga na pr. Fol. Digitalis, lijek za insuficijentno srce.

Drogu je potrebno stabilizirati, da sačuva svoj primarni glikozidni sastav. Stabilizacija se vrši alkoholnim parama u autoklavu kod određene temperature i pritiska, ili pak kod većih količina droge brzim sušenjem kod 50°–60°. Više temperature valja se kloniti, jer tada droga gubi mnogo svojih djelotvornih tvari. Ovako, odmah nakon berbe stabilizirana odnosno sušena droga može najmanje 6 godina uz propisno čuvanje zadržati punu svoju vrijednost, ukoliko ne sadržava više od 3% vlage.

Na gubitak vrijednosti Fol. Digitalis utječu fermenti, koji uz povoljne uvjete t. j. uz pomoć izvanjskih faktora (vlage i zraka) razgrađuju djelotvorne glikozide.

Vrlo je važno također da znamo, u koje doba valja drogu sabirati. Lišće se može sabirati kroz cijelu vegetacionu periodu, a ne samo za vrijeme dok biljka cvate, i to od jednogodišnje kao i od dvogodišnje biljke, ali samo poslije podne. Glikozidi se u listu stvaraju utjecajem sunčane svjetlosti kod asimilacije, dok ih preko noći fermenti opet razgrađuju. Mnoge od tih fermentata još ne poznamo, ali njihova je nazočnost svakako dokazana.

Droga sadržava oko 1% glikozida, koji su u svježoj biljci i u drogi vezani za klorogensku kiselinu, te se nalaze u tzv. glikozid-tanoidnom kompleksu. Ovaj kompleks razgrađuju kod povoljnih uslova različni fermenti, koji se u drogi nalaze. Na prvom je mjestu digipurpidaža, koja odejepljuje 1 mol glukoze iz primarnih genuinih glikozida, dok ostali: oksidaze, peroksidaze, katalaze, invertaze i t. d. vrše daljnju razgradnju.

Primarne glikozide izolirao je Stoll sa suradnicima nakon pažljive i brze ekstrakcije. Oni su amorfni, tope se u vodi (1:3000), a enimi ih dijele na aglukone (di-

gitoksin, gitoksin i gitalin), koji su kristalinični, u vodi netopljivi, i koji daljnjim hidrolitičkim djeljenjem daju gotovo nedjelotvorne genine uz otpuštanje 3 mol. digitoksoze (=dezoksi-metil-pentoza). Genini ne samo da slabije djeluju, nego se i slabije rezorbiraju od glikozida. Glikozidi digitoksinke stepenice svakako su stabilniji negoli primarni.

Genini djeluju kvalitetno jednako kao i njihovi glikozidi, samo kvantitativno mnogo slabije. U digitalisu se još nalaze saponini, tanini i šećer kao komponente koje doduše ne djeluju na sree, ali su potrebne. Saponini naime, a donekle i tanini, izazivaju hiperemiju i hiperprodukciju mukoreje i time olakšavaju apsorpciju djelotvornih glikozida. Šećeri su također važni, jer omogućuju vezanje djelotvornih glikozida na mišić, olakšavaju topljivost i umanjuju podražajno djelovanje. Ove naoko balastne supstancije od bitne su važnosti za farmakodinamski efekt.

Aglukoni su nosioci farmakoloških svojstava, a šećeri omogućuju jakost i trajanje njihova djelovanja.

Kod droge i infuza djelovanje je potpunije negoli kod pročišćenih preparata. Kod droge djeluje cijeli kompleks, a kod preparata samo genini glikozida. Glikozidi se u organizmu vežu sporije, ali trajnije, genini pak brže, no kratkotrajno. Stoga dolazi zbog glikozida (digitoksin) do kumulacije, koja nam je katkada do izvesne mjere poželjna, a katkada je moramo ukloniti, dok se genini mnogo slabije kumuliraju.

Analogne slučajeve imamo i kod ostalih droga s kardiotoničnim djelovanjem, na pr. kod Sem. Strophanthi, Bulb. Scillae i dr. Njihova je djelotvorna supstancija, po svojoj kemijskoj strukturi, tijelo sterinskog karaktera (ciklo-pentano-perhidro-fenantren). Kod digitalisa se na mjestu 17 nalazi petoročlani laktonski prsten, koji je kod scille šesteročlan. Važno je, da je taj prsten sačuvao jedan dvostruki vez.

Sem. Strophanthi Kombé je najjednoličnija vrsta od cijelog roda Strophantus. Droga se već za dozrijevanja dobro osuši, te joj posebno neko sušenje gotovo nije ni potrebno. Zbog toga djelotvorni kompleks nije prošao neke naročite sekundarne promjene, koje bi uvjetovali aktivirani fermenti. To dakako uslovljuje ispravno čuvanje droge.

U dobroj drogi prevladava glavni glikozid K-strofantozid (=triozid strofantina), a uza nj produkti hidrolize K-strofantin i eimarín, Reichstein i dr. našli su još jako djelotvorne glikozide eimarol, periplocimarin i emicimarin. U drogi ima mnogo fermentata i to strofantobijaze (-d-glikozidaze), lipaze, peroksidaze, esteraze i katalaze. Oni uz povoljne uvjete (H_2O) hidrolitički razgrađuju glikozide i stvaraju alo-spojeve mjesto steričkih promjena na C_{17} , za koje nije poznato, da li se nalaze u suhoj drogi ili moguće i u svježoj. Strofantus-glikozidi djeluju brže od digitalisovih glikozida, povišuju volumen udara, ali ne usporavaju puls.

Kod Bulb. Scillae farmakopeja preferira bijelu varijetetu, dok zapravo obje djeluju kardiotonički gotovo jednako, jer je scilaren-kompleks isti. Droga se sakuplja za vrijeme sušne periode, jer je u to doba staničje najsiromašnije vodom, brže se suši i manje je izvrgnuto fermentativnom djelovanju. Treba je sušiti na suncu ili kod temperature 50° – 60° , a čuvati nad vapnom. Droga se ušćuva najbolje, ako se cijele lukovice sprema na hladnom mjestu.

Sadržava više kardiotoničkih glikozida označenih kao scilarení, od kojih je poznat i izoliran kristalinični scilaren A, koji sačinjava preko polovine glikozidne smjese. Ostatak je amorfni scilaren B. U svježoj se drogi nalaze glikozidi u kompleksu s treslovinom, dakle kao tanoidi. Sušenjem i priređivanjem droge brzo nastupa hidrolitska razgradnja uvjetovana fermentima, naročito scilarenazom. Zbog toga u trgovačkoj drogi ima već vrlo malo djelotvornih primarnih glikozida. Daljnjom potpunom

fermentativnom razgradnjom dobivamo posve nedjelotvorne aglukone i 4o seldaridin A, koji je više otrov za štakore negoli kardiotonik.

Iz ovih primjera vidimo, da se droge s kardiotoničkim glikozidima moraju čuvati od vlage iz zraka, da se spriječi raspadanje djelotvornih supstanciija, što ga izvode fermenti hidrolaze i desmolaze.

Droge s antraglikozidima podvrgnute su djelovanju redoksidaza.

Djelotvorne supstancije u *Cort. Frangulae* i u drugim antrahinonskim drogama jesu oksimetilni antrahinonski derivati i njihovi reduceloni produkti — antranoli. Ove pretvorbe t. j. ovi redoks-procesi zbivaju se prvenstveno u živim biljkama, a kasnije se nastavljaju i u drogama. Za *Rheum*, *Frangulu* i dr. dokazano je na pr. da u proljeće sadržavaju reducirane, a u jesen i zimi oksidirane spojeve. Reducirani su spojevi terapijski važni, ali kako im djelovanje mogu pratiti neugodne nuspojave (povraćanje, krvarenje), to baš nisu u drogi poželjni. U svježoj frangulinoj kori nalaze se antranoli, a u farmakopejskoj (odležanoj) antrahinoni. U svježoj je drogi antranolski glikozid frangularozid, koji je, čini se, glavni uzrok neugodnom djelovanju kore. U drogi su antraglikozidi podvrgnuti raspadanju zbog nazočnosti fermenta ramninaze odn. ramnodiastaze, peroksidaze i oksidaze. Ramninaza dijeli glukofrangulin na komponente. Čini se da su antraglikozidi potrebni tim biljkama za prenošenje klorofila, kao neki pigment za dihanje.

U drogama s antraglikozidima prelaze antranoli, duljim ležajem droge, utjecajem fermentata u kinone ili stvaraju polimerizacijske spojeve, a time se umanjuje vrijednost tih droga.

Kod droga s treslovinama imamo također očit učinak fermentata, koji ujedno umanjuju terapijski efekat tih droga. U *Cort. Quercus* ili *Rad. Ratanhiae* treslovine se djelovanjem sulfataze tanaze dijele, a utjecajem oksidaza oksidiraju na flobafene (oksidacioni produkti). Ovi su, kao i eventualno nastali kondenzacioni spojevi, terapijski manje vrijedni ili gotovo nedjelotvorni. Ova kemijska promjena očituje se na promjeni boje droge. Takve droge poprime crvenkasto smeđu boju, što nam je ujedno znak, da droge više ne odgovaraju propisima farmakopeje.

Da sačuvamo tano-alkaloidni kompleks u *Semen Colae*, moramo drogu stabilizirati, ako je nemamo pri ruci svježe za izradu preparata. U drogi je do 2,5% kofeina dosta labavo vezano na kola-katehin. On se utjecajem hidrolaza uz pomoć vlage odmah raspada na kofein i na katehin. Stoga moderne farmakopeje zahtijevaju stabiliziranu drogu, koja se prepoznaje od crveno smeđe nestabilizirane po bjelkasto ružičastoj boji. Tamnu boju dobiva droga oksidiranjem treslovine.

Kod droga sa gorkim tvarima, koje su obično glikozidnog karaktera, moramo nastojati da zapriječimo raspadanje glikozida, jer se time gubi gorčina droge, što je u punoj mjeri traži farmakopeja.

Tako se *Rad. Gentianae* mora brzo osušiti kod 50°—60°. Time se fermenti posve ne unište i oni nastavljaju, doduše polaganije, svoje razgradno djelovanje u drogi. U svježoj drogi nalazi se glikozid genciopikrin, koji se djelomično dijeli, a djelomično prelazi u genciamarin. Time postaje gorki ukus droge dosta neugodan. U svježoj se drogi nalazi i glikozid genciin, kao i neki drugi, a svih njih dijele fermenti invertin, emulgin, oksidaze i peroksidaze. Djelovanje tih fermentata moramo nastojati da zapriječimo, jer se dijeljenjem glikozida gubi njihova gorčina zbog oslobađanja šećera i droga postaje manje vrijedna.

Jednako je i kod saponinskih droga. Razgradnjom saponinske molekule djelovanjem fermentata uz pomoć izvanjskih faktora gubi droga na vrijednosti.

Utjecaj fermentata na droge s mastima i masnim uljima u najmanju je ruku nepoželjan. Lipaza je tipski ferment za razgradnju masti na glicerol i na masne kiseline, koje su uzrok užegnutosi tih droga.

I za neke alkaloidne droge sa supstancijama labave strukture ili za one koje su optički aktivne možda bismo mogli ustvrditi, da djelovanje fermentata uzrokuje promjene, zbog kojih aktivne supstancije nestaju iz droge. Tako se l-hioscjamin nalazi u svježim drogama solanaceja, no on se koliko sušenjem, toliko pogotovu dugim stajanjem pretvara u manje djelotvorni inaktivni atropin. Slično se dešava i s mnogim alkaloidnim drogama, a te pojave mogli bismo svesti na osobitu specifičnost u djelovanju fermentata na stereoizomere.

Različite oksidacione, redukcione i polimerizacione promjene u drogama s eteričkim uljima, u smolama i balzovima svodimo također na fermente uz pomoć vanjskih faktora, zraka i svjetlosti.

Ima eteričkih ulja, koja nastaju djelovanjem fermentata na pr. *O. L. Sinapis*. Sem. *Sinapis* sadržava glikozid sinigrin, koji se nalazi lokaliziran u većini stanica embriona, dok se u ostalima nalazi fermentni kompleks mirozin. Tek nakon razaranja staničnih membrana (žvakanjem, mljevenjem) dolaze u doticaj glikozid i ferment. Ferment mirozin razara sinigrin na tri komponente. Najvažnija je alifni izosulfocijanid ili gorušično ulje, zatim kalijev kiseli sulfat i glukoza. Kako droga sadržava razmjerno malo vode, može se, čuvamo li je na hladnom mjestu, dosta dugo sačuvati ispravnom t. j. s cijelim glikozidom. Za dobivanje pak *O. L. Sinapis* moramo drogu, tiskanjem lišenu masti, nakvasiti mlačnom vodom i pustiti da stoji 1—2 sata, kod čega se djelovanjem mirozina odcijepi iz glikozida eteričko ulje.

Kod droga s polisaharidima različite poliaze, a kod droga s proteinima proteaze učine svoje.

Ima droga, kao što su na pr. različite gume, koje sadržavaju razmjerno mnogo fermentata, a ti ih čine inkompatibilnima spram nekih drugih lijekova. Tako na pr. *arapska guma* ima uz gumaste supstancije (arabin, basorin, cerazin) i slobodnoga šećera, škroba, bjelanjčevine, tanina i fermentata. U fermentnom kompleksu nalaze se oksidaze, peroksidaze, diastaza i dr. Zbog tih fermentata arapska se guma ne podnosi s nekim lijekovima, na pr. s piramidonom i t. d. U takvom se slučaju moraju fermenti inaktivirati.

Predaleko bi nas odvelo kad bismo nastavili nabrojanjem tih djelovanja, ali i iz ovih nekoliko primjera vidimo, da su glavni uzroci željenih ili neželjenih promjena u kemijskoj konstituciji droga fermenti, što ne smijemo gubiti iz vida, želimo li imati punovrijedne droge.

Literatura:

- 1) G. Klein: Pflanzenanalyse, Bd. IV/II, p. 839.
- 2) Frey-Wyssling: Ernährung u. Stoffwechsel der Pflanzen, Zürich 1945.
- 3) Kostičev: Lehrbuch d. Pflanzenphysiologie, Bd. I (1926), p. 47.
- 4) R. Abderhalden: Vitamine, Hormone, Fermente, Basel 1946, p. 191.
- 5) Winterstein u. Trier: Die Alkaloide, p. 913.
- 6) Bubanović: Biokemija, 1948, p. 234.
- 7) Trease: Pharmacognosy, London 1946, p. 26.
- 8) Em. Perrot: Matières premières usuelles du règne végétal I. Paris 1943/4, p. 205.
- 9) Hughes u. Tood: Pharm. J. 158, 276 (1947), ref. Schweiz. Apoth. Ztg. 85, 821 (1947).
- 10) B. Siegfried: Wertverminderung bei Drogen während der Lagerung. Schweiz. Apoth. Ztg. 85, 113 (1947).
- 11) I. Ivančević: Farmakologija, Zagreb 1947, p. 705.
- 12) Kommentar zur Pharmacopoea Helvetica V. 1947.