

# **Prilog određivanju viskoziteta iscrpina nekih droga porijekla roda Malva**

---

**Petričić, Jovan**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 1948, 5, 69 - 84**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:531281>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-18**



*Repository / Repozitorij:*

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



# FARMACEUTSKI GLASNIK

APR. 1948.



## **Nauka i praksa**

J. Petričić:

### **Prilog određivanju viskoziteta iscrpina nekih droga porijekla roda Malva**

(Iz Zavoda za farmakognoziju Farm. fakulteta u Zagrebu. Predstojnik prof. dr.  
Branka Akačić)

#### **U V O D**

Već duže vremena vlada težnja da se izradi pogodna metoda za određivanje vrijednosti sluznih droga. Ni nauka, ni praksa, i pored velikog zalađanja, nijesu još do danas uspjele da nadu jedinstvenu metodu za kvantitativno određivanje sluzi i da tako utvrde valjanost jedne sluzne droge. Istina je, da se tu radi o lijeku dosta slabog fiziološkog djelovanja, osim toga o jeftinom lijeku, pa te osobine i nijesu zahtijevale nekih analitički tačnih metoda. No bez sumnje je, da i tu mora postojati jedno mjerilo vrijednosti, to prije što se radi o tvarima veoma promjenljivim, kako u kemijskom, tako i u fizikalno-kemijskom, a onda i u fiziološkom pogledu.

Sluzi su amorfne tvari, koje imaju sposobnost da stvaraju s vodom gусте koloidne otopine, u vodi bubre, prema njoj počazuju općenito, kao i svi hidrofilni koloidi veliki afinitet; na hladnoći često prelaze u želatinozan oblik.<sup>(1)</sup> Farmakolog ih dovodi u vezu s njihovim blagim djelovanjem na sluznicu, uopće s prigušivanjem i smanjivanjem živčanih utisaka na najrazličitije načine. Sluzi ga interesuju i kao uzročnici smanjivanja rezorpejje štetnih i korisnih tvari.<sup>(2)</sup> Sluzi je teško pripremiti u čistu stanju, i zato se u njihovu kemijsku prirodu malo prodrlo.<sup>(3)</sup> Zna se, da su to tvari vrste ugljičnih hidrata, kod hidrolitičkog cijepanja s kiselinama daju heksoze i pentoze, većinom galaktozu i arabinozu, a pod izvjesnim okolnostima i kiseline.<sup>(4)</sup> Biljne sluzi većinom su polisaharidi, koji poslije otapanja ili bubrenja u hladnoj vodi daju viskozne tekućine, koje za razliku od guma, nijesu ni ljepljive, ni nitaste (ipak sluz crnog sljeza u velikim koncentracijama teži stvaranju nitastih čestica<sup>(5)</sup>). Njihova različita kemijska svojstva ne dopuštaju da u dokazivanju u stanicama budu obuhvaćeni jednim reagensom.<sup>(6)</sup> Općenito je znanje o sluzima još uvijek krnjje. I Ruhlandova definicija iz 1906. god., da se sluzima smatraju svi polisaharidi koji bubre, ne razvlače se, a stvaraju membrane, nije mnogo proširena.<sup>(7)</sup>

Za farmaceuta je prije svega važno da se nade i primijeni jedna tačna metoda za određivanje vrijednosti sluznih droga. No kako je sluz zbog različitih, često nepoznatih uzroka, podložna brzim promjenama, načrto u otopini, to je ovdje, više nego igdje, važno da se nade i brza me-

toda za određivanje vrijednosti. U farmakopejama se za sluzne droge nalaže uglavnom mikroskopski i makroskopski opisi, određivanje pepela, određivanje krivotvorina, kao i za sve slične droge biljnog porijekla. No ni jedan od ovih podataka ne daje sliku o sadržini droge, ni o njezinoj terapeutskoj vrijednosti. Niz postupaka s ciljem da se kvantitativno odredi sluz, donio je u većini slučajeva jaloće rezultate. Kirchner i Tolles(<sup>8</sup>) talože sluz iz vodene otopine alkoholom zakiseljenim sonom kiselinom, talog suši i važu. Pohl(<sup>9</sup>) isoljuje sluz bijelog sljeza pomoću amonijeva fosfata, no pri tome dobiva malo taloga. Mulder(<sup>10</sup>) talozi sluz iste droge dodatkom olovnog acetata čineći tako opet griešku, jer istaložene čestice vežu i sredstvo za taloženje koje se ne da isprati, a osim toga talog ne predstavlja samo sluz, već i druge supstance koje je mučno odijeliti, a da se ne povrijedi i sluz. Kabay(<sup>11</sup>) smanjuje iscrpinu bijelog sljeza isparivanjem, taloži je alkoholom, talog otapa u vrućoj vodi, isparava i vaganjem određuje sluz. Elektrodijaliza, kojom bismo mogli očistiti sluzne iscrpine od molekulski dispergiranih čestica, zahtijeva duže vrijeme, a to izlaze sluz encimatičkim utjecajima, a prema tome i neminovnim promjenama.<sup>(12)</sup> Skretanja hidroliziranih ili nehidroliziranih iscrpina nijesu dala smjer za određivanje vrijednosti, a niti određivanje specifične težine, jer je ona uvijek veoma blizu specifičnoj težini vode, a iz eventualnih promjena ne može se razabrati, da li one stoje u kakvom odnosu s količinom otopljene tvari. Ovo su naša ispitivanja naročito pokazala. Histočemiske metode, koje su u posljednje vrijeme usvojene, daju doista dokaza o naznačnosti djelotvorne tvari, ali ne i o njezinoj količini. Određivanje Cu-broja hidrolizirane sluzi u iscrpini ili taložene, nije unijelo nikakve zakonitosti u pogledu količine sluzi. I niz drugih metoda, bilo u vezi s određivanjem raspadačnih produkata sluzne iscrpine, ili taložene sluzi, ili pak suhog ostatka, nije bilo moguće prihvati, jer su sve te metode manje ili više nepotpune.

Kao hidrofilni koloidi pokazuju iscrpine sluznih droga svojstvo, koje pripada svim žilavim, sluznim i ljepljivim sistemima,<sup>(13)</sup> a to je vidljiva promjena njihova viskoziteta, unutrašnjeg trenja, koje je dobrim dijelom proporcionalno koncentraciji čestica u otapalu. Mjerenje viskoziteta vrši se pomoću viskozimetara, koji mogu biti gradeni na principu protjecanja tečnosti kroz kapilaru, ili pak na principu kretanja čvrstog tijela kroz tečnost; u oba slučaja ipak se mjeri trenje slojeva tečnosti.<sup>(14)</sup> Viskozetet se može izraziti u apsolutnom sistemu mjera ili relativno, u odnosu na poredbenu tekućinu. Mi ćemo se u farmaciji najčešće zadovoljavati s relativnim viskozitetom, naročito kad se radi o tečnostima koje predstavljaju otopine sluznih droga tako promjenljivih, i u kemijskom, i u fizikalno-kemijskom pogledu.

Od kapilarnih viskozimetrova poznati su Ostwaldov, Ubbelohdeov i Vogel Ossagov. Za mjerenje sluznih iscrpina kapilarni je viskozimetar, različito modificiran, primjenjivalo već nekoliko autora: Waldstätten,<sup>(15)</sup> Wratschko i Wetzel,<sup>(16)</sup> Rojahn i Böhm.<sup>(17)</sup> No svi ti aparati, kojih su kapilare različite širine, ne daju, naročito kad se radi o tečnostima kao što su sluzne iscrpine, s istom tečnošću i jednake rezultate: količnik između vremena protjecanja tečnosti koja se ispituje i vremena protjecanja poredbene tekućine vrijedi samo za određeni viskozimetar.

U drugoj grupi viskozimetara, gdje se pokreće čvrsto tijelo u tečnosti, spominje se torzioni viskozimetar od Conetta<sup>(18)</sup>, H a t s h e c k a<sup>(19)</sup> i G a r e t Mac M i c h a e l a,<sup>(20)</sup> te viskozimetri koji se osnivaju na padanju čvrstog tijela u tečnosti. Njihovi su prvi autori V a l e n t a,<sup>(21)</sup> S t a n g e<sup>(22)</sup> i L a w a c z e k.<sup>(23)</sup> Mi smo naša ispitivanja vršili uglavnom s drugim tipom, u kojem kugla pada ekscentrično kroz cijev nagnutu pod konstantnim kutom, u kojoj je tekućina koje se viskozitet mjeri. Autor ovog viskozimetra je Höppeler.\* U svrhu održavanja konstantne temperature kod ovog se viskozimetra primjenjuje Höpplerov ultratermostat; kod njega se temperatura može održavati s tačnošću od 0,01°C.<sup>(24)</sup>

Izražavanje viskoziteta mjerenog Höpplerovim viskozimetrom u apsolutnom sistemu u centipoazama vrši se prema formuli:

$$\eta = F (s_k - s_l) \cdot K$$

gdje  $F$  označava vrijeme padanja kugle,  $s_k$  specifičnu težinu kugle,  $s_l$  specifičnu težinu ispitivane tečnosti,  $K$  konstantu kugle;  $s_k$  i  $K$  zadani su za svaku kuglu kod jednog baždarenog aparata. Kako je specifična težina naših iscrpina bila uvijek blizu 1, to smo u svim ispitivanjima tu vrijednost kod računanja i uzimali u obzir u formulama. Kako je pak onda čitav izraz ( $s_k - s_l$ )  $K$  konstantan za jednu određenu kuglu i iznosi za kuglu broj 1 0,00857, to je  $\eta = F \cdot 0,00857$ . Za kuglu broj 2  $\eta = F \cdot 0,0752$ . Izrazimo li naše vrijednosti relativno, u odnosu na sredstvo za otapanje, dakle vodu, koje je specifična težina praktički jednak 1, onda je relativni viskozitet

$$\frac{\eta}{\eta_1} = \frac{F}{F_1} \cdot \tau_1,$$

gdje  $\eta_1$  označava viskozitet vode,  $F$  vrijeme padanja kugle u ispitivanoj tekućini, a  $F_1$  vrijeme padanja u destiliranoj vodi. Kako je apsolutni viskozitet vode  $\eta_1$  jednak 1,005 cP, dakle okruglo 1, to je relativni viskozitet praktički jednak, ako se radi o istoj kugli, količniku između vremena padanja kugle u ispitivanoj tečnosti i vremena padanja u destiliranoj vodi. Vrši li se mjerenje sluzne iscrpine s kuglom broj 2, vode s kuglom broj 1, moramo kod računanja uzeti u obzir konstante obiju kugala. Dakle

$$\frac{\eta}{\eta_1} = \frac{F \cdot 0,0752}{F_1 \cdot 0,00857}; \quad \eta = \frac{F \cdot 0,0752}{F_1 \cdot 0,00857} \cdot \eta_1.$$

Kako je vrijednost nazivnika blizu 1, a  $\eta_1 = 1$ , to je čitav izraz = F.0,0752.

Vrijeme padanja kugle mora biti iznad 30 sekundi, jer kod većih brzina padanje nije laminarno već turbulentno, a za nj vrijede drugi, zanimeniji zakoni.<sup>(25)</sup> Ta je turbulentnost kod naših ispitivanja, doduše, uslovljena i osobinom same iscrpne, koja predstavlja otopinu visoko-molekulskih tvari, ne loptastih, već možda končastih. No ako ovo kod mjerenja zanemarimo, već mislimo samo na brzinu padanja kugle, onda

\* I ovom prilikom zahvaljujem prof. Ječmenu, koji mi je stavio na raspolaganje Höpplerov viskozimetar iz Zavoda za farm. tehnologiju, te prof. Težaku, čijom sam sretljivošću primjenjivao Höpplerov ultratermostat, vlasništvo Zavoda za fizikalnu kemiju.

se prema Höppleru ima smatrati turbulentnim ono gibanje, gdje količnik između vremena padanja kugle i dužine staze ne iznosi manje od 6.<sup>(26)</sup> Mi smo u gotovo svim našim mjeranjima uzimali za rad najveću kuglu, br. 1; pomenuti količnik bio je uvjek veći od broja 6, pa s te strane nije bilo bojazni od turbulentnog kretanja.

Poneki otopljeni koloidi, naročito u visokim koncentracijama, pokazuju svojstvo da u mirnom stanju stvaraju elastične gelove, koji zbog mehaničkog obradivanja, mučkanja, utiskivanja u kapilaru itd., prelaze u sol-oblik i tako osjetno gube na viskozitetu. Došlo je dakle u mirnom stanju do stvaranja strukturalnih agregata, štapića, lanaca, mreža (kod cvijeta crnog sljeza, u velikim koncentracijama, do stvaranja niti). Ovi se agregati povećanim trenjem razaraju, te vremena padanja kugle kod mjerjenja viskoziteta tečnosti s tim tvarima bivaju sve niža. W. Ostwald je za vladanje ovakvih i sličnih tvari stvorio naziv strukturalni viskozitet.<sup>(27)</sup> Ovdje se dakle radi zapravo o dva različita stanja koloidne otopine, koja se naoko ne mogu zamijetiti, pa otuda i o dvije vrste viskoziteta. Mjerenje prvog vremena padanja daje nam vrijednost t. zv. gel-viskoziteta, mjerenje vremena padanja nastalog ustaljivanjem zbog višekratnog padanja kugle, daje nam uvid u vrijednost t. zv. sol-viskoziteta. To su razlozi da dvije kugle različite veličine, odnosno različitih konstanta, ne daju isti apsolutni viskozitet kod ovakvih tekućina. Te su se razlike u vremenima padanja mogle i kod naših ispitivanja zamijetiti. No kod malenih koncentracija iscrpina one su ipak bile minimalne, i za praktične svrhe nema značaja pominjati ih.

Promjenljivo svojstvo sluznih otopina zahtijeva da se kod svih određivanja tačno preciziraju uslovi, pod kojima se odredivanje vršilo, jer se upoređivanja vrijednosti mogu tačno vršiti samo pod istim okolnostima. Širina kapilare kapilarnog viskozimetra, razdaljina između kugala i čjevi, u kojoj one padaju u Höppel rovu viskozimetru, od velikog je utjecaja na vrijednost rezultata jedne iste sluzne iscrpne. Zato je i nemoguće unijeti pravilnost u mjerenu različitih koncentracija različitim sluzi s različitim viskozimetrima.

Schöne je na temelju svojih fizioloških eksperimenata došao do zaključka da viskozitet nema onakve uloge, kakva mu se dotle pripisivala,<sup>(28)</sup> no mi bismo dodali, da se viskoziteti različitih droga ne mogu upoređivati u pogledu terapeutke vrijednosti, ali da su viskoziteti istih, ili vrlo sličnih droga, ipak mjerila njihove vrijednosti.

Da dopunimo naša izlaganja o viskozimetriji i viskozimetrima, navođemo da je danas već u industrijske svrhe primijenjen aparat, t. zv. viskograf, koji automatski bilježi na krivulji vrijeme, temperaturu i viskozitet ispitivane tečnosti.<sup>(29)</sup>

## EKSPERIMENTALNI DIO

### Predmet ispitivanja

U ljekare često dolaze kao droga listovi i cvjetovi crnog sljeza, *Malva silvestris L.*, različite kakvoće, a da ljekarnik, a prije njega ni velika drogerija ne određuju njezinu vrijednost, kako bi spriječili da bezvrijedan lijek dode u ruke bolesnika. Različita kakvoća tih droga ponukala nas je da istražimo niz primjeraka, i da utvrdimo koje od njih i pod ko-

jim uslovima sadržavaju najviše sluzi, da bi se samo takve mogle u praksi primjenjivati.

Velika primjena ovih droga razlogom je da se biljka, od koje potječu, kultivira u mnogim zemljama. U kulturi su se razvile različite podvrste, koje se odlikuju velikim i lijepim cvjetovima ljubičaste boje, te se zbog njih biljka sadi i kao ukrasna. Već se više od dvadeset godina odgaja u južnoj Belgiji i sjevernoj Francuskoj podvrsta *Malva silvestris L. var. glabra* ili *Malva glabra Desr.*<sup>(30)</sup> Poznata je i pod imenom sjeverne malve (La Mauve du Nord).<sup>(31)</sup> Ta se kultura odomaćila u navedenim zemljama. Koliko se u Francuskoj cijeni cvijet crnog sljeza, vidi se po tome da su Francuzi, i pored kultura, veliku količinu droge i uvozili.<sup>(32)</sup>

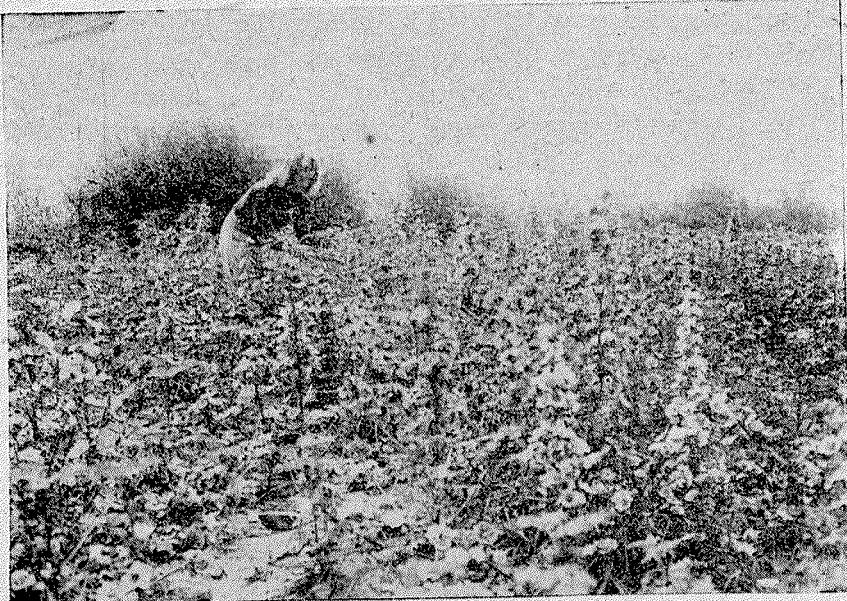


Sl. 1. *Malva Mauritanica L.*

Podvrsta *Malva silvestris var. glabra Bertol.*, zvana *Malva silvestris spp. Mauritanica Thellung* ili *Malva Mauritanica L.*, poznata je kao biljka Sredozemlja, a u sjevernijim predjelima kultivira se kao ljekovita i ukrasna. Waldstätten<sup>(33)</sup> je svojevremeno dokazao da se cvjetovi

podvrste *Malva Mauritanica* ističu po količini sluzi među ostalim evjetovima dobivenim od *Malva silvestris L.*

Kako je navedena podvrsta, *Malva Mauritanica L.*, općenito poznata u kulturi, a da bi naša ispitivanja bila potpunija, odgajali smo ovu biljku u Botaničkom vrtu Ljekov. bilja našeg fakulteta u Zagrebu, te u vrtu u Podravskoj Slatini, u godinama 1946. i 1947. Uslova, pod kojima smo kulturu vršili, ne ćemo ovdje iznositi, već ćemo se ograničiti na podatke o



Sl. 2. Uzgajanje podvrste *Malva Mauritanica* u Bot. vrtu Ljek. bilja Farm. fakulteta

ispitivanjima valjanosti droge dobivene sijanjem sjemena na zemljiju kakvo je nadeno, a uz brižno okopavanje i eventualno polijevanje (u 1946. vrlo sušnoj godini polijevanje je bilo prijeko potrebno). Ispitivanju droga dobivenih od ove biljke posvetili smo naročitu pažnju, već i zbog toga, što je prirod biljke u obje godine bio veoma zahvalan, a pokušna ispitivanja u pogledu količine sluzi dala su dokaza da se zaista radi o dobroj drogi.

### Uvod u mjerjenja

Za mjerjenja smo primijenili viskozimetar od Höpplera s utvrđenim konstantama. Pri ispitivanju droga uzimali smo u obzir one činjenice koje su značajne za farmaceuta dopunivši rad podacima o utjecaju nekih elektrolita na viskozitet iscrpina koji možda zasada nijesu od praktičnog značaja.

Svakodnevna primjena baš ove vrste droga sa sluzima dala nam je opravdanje da sistematski istražimo viskozitet pojedinih iscrpina s obzi-

rom na važne okolnosti: u pogledu količine sluzi, u pogledu pripreme i čuvanja droge, kao i pripreme same iscrpine.

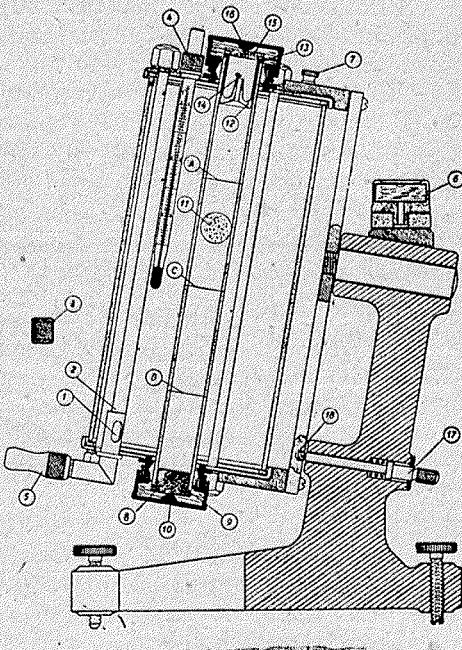
Naš je, dakle, zadatak bio da odredimo valjanost čitavog niza droga, koje potječu od pomenute vrste, s osobitim obzirom na podvrstu *Mauritanica*, da nademo koja je temperatura menstruuma najpogodnija za ekstrakciju, da odaberemo ono usitnjenje koje će dozvoliti maksimalno iscrpljivanje, zatim da odredimo vrijeme trajanja ekstrakcije, utjecaj sredstva za konzerviranje na očuvanje sluzi, odnosno viskoziteta, utjecaj temperature na sluz kod pripreme droge, utjecaj sunčanog svijetla na djelotvornu tvar kod čuvanja droge i, na koncu, da odredimo koja je koncentracija najpogodnija za pripremu iscrpine za terapeutske svrhe.

U svim smjerovima ispitivanja izvršen je niz mjerenja, koja su kod rada pod istim uslovima pokazivala manja odstupanja, te smo otuda uzeli prosječne vrijednosti, koje donosimo u tablicama.

Prije pripremanja iscrpina droge su 24 sata sušene u vakuum-ekskluktoru iznad CaO. Pokazalo se da pomno osušena droga, a zatim čuvana na suhom i zračnom mjestu, gubi poslije toga sušenja relativno malo na težini. Taj je gubitak, i kod listova, i kod evjetova iznosio najviše 2%.

Da bi se sluz iz droge maksimalno iscrplja potrebno je kod kvantitativnog određivanja sluzi uzeti što manju količinu droge, a opet dovoljnu, da se dobiju dobri uporedni rezultati, kako u odnosu na vodu kao poredbenu tekućinu, tako i u odnosu na pojedine vrste droge s različitom količinom sluzi. Mislimo da smo zadovoljili oba zahtjeva primjenjujući za mjerenja 1% iscrpine.

Kod pripreme macerata pokazalo se da se najveći viskozitet postiže redovnim blagim okretanjem posude u kojoj se ekstrakcija vrši. U tu svrhu dobro poslužile Erlenmayer-tikvice s nešto širim grlo. Napomenuli bismo da samo blago okretanje, pa čak ni snažno mučkanje, nije dovoljno ako su se kod prelijevanja menstruumom pojedine nakupine droga obavile sluznim slojem, jer je tako ekstrakcija droge potpuno spriječena; zato je bilo potrebno, naročito kod primjene droge većeg usitnjenja, već u početku maceracije staklenim štapom pomno promiješati i razoriti stvorene čvorove i tako omogućiti pristup menstruuma svakoj čestici.



Sl. 3. Model Höpplerova viskozimetra  
(Iz: Forschungsberichte, Gebrüder Haake,  
Meldungen)

# Utjecaj pojedinih činilaca na viskozitet iscrpne

## 1. Temperatura menstruma

Prva određivanja pokazala su da se sluz veoma dobro ekstrahirala, i hladnom, i toplo vodom. Infuzi su, doduše, pokazivali nešto viši viskozitet kod svih primjeraka; no kako je taj prirast bio ipak minimalan, za određivanje valjanosti droga primijenili smo hladne macerate. Tablica br. 1 pokazuje da je porast viskoziteta infuza kod četiri različita primjerka droga, *Flos Malvae Mauritanicae* i *Folium Malvae Mauritanicae*, tekao pravilno.

Tablica br. 1

1% iscrpna droga koje potječu od <i>Malva Mauritanica</i> Volovčica 1946.	Vrsta iscrpine	Relativni viskozitet s viskozimetrom od Höpplera, kugla 1, $(s_k - s_f) \cdot K = 0,00857$							
		cvijet				list			
		hladna	1,457	1,428	1,446	1,438	1,206	1,204	1,208
	topla		1,485	1,464	1,476	1,477	1,239	1,236	1,242
									1,244

## 2. Trajanje maceracije

Kod ispravnog rada prijede gotovo sva sluz u otapalo već poslije jednog sata maceracije. Ispitivanje droga, koje potječu od *Malva Mauritanica L.*, uzgojene na Volovčici kod Zagreba 1946. god., pokazalo je da se nakon tri sata maceracije vrijeme padanja kugle 1 ne povisi ni za 5% (tablica br. 2).

Tablica br. 2

1% hladna iscrpina	Trajanje maceracije	Rel. viskozitet s visk. od Höpplera, kugla br. 1	
		cvijeta	lista
<i>Malva</i> <i>Mauritanica</i> Volovčica 1946.	1 sat	1,433	1,201
	1,5 sata	1,451	1,208
	2 sata	1,475	1,219
	2,5 sata	1,490	1,229
	3 sata	1,495	1,234

## 3. Koliranje ili filtriranje

Da bismo prišli određivanju valjanosti pojedinih primjeraka droga, potrebno je bilo utvrditi, hoće li se iscrpne prije mjerjenja samo kolirati, eventualno kroz dvostruko laneno platno, ili također filtrirati. Pokazalo se da kolirane iscrpne pokazuju uvijek viši viskozitet od filtriranih. Kod manjih koncentracija ta razlika nije velika, no viskozije iscrpne u tome su dosta odstupale. Naslućujemo da se tu radi, s jedne strane o prijelazu sitnih dijelova droge kroz platno u otopinu, pa te čestice usporavaju prolaz tečnosti kroz kapilaru, začepljuju je, ili kod Höpplerova viskozimетra smetaju pravilnom padu kugle 1, a slabije kugle 2. S druge strane radi se o zaustavljanju pojedinih koloidnih čestica (strukturnih

agregata) na filtru, jer je redovno opaženo da tečnost brže prolazi kroz filter u početku, a mnogo sporije na kraju filtriranja. Nakon filtriranja zamjećuje se opipom na papiru za filtriranje sluzni sloj u obliku koloidne skramice, dakle u stvari koloidni filter, koji sprečava prolaz koloidnih čestica. Određuje li se viskozitet pojedinih frakcija filtrata, opaža se da je najviskozniji dio tečnosti onaj, koji je prvi prošao kroz filter. Kod kasnijih frakcija viskozitet se postepeno i naglo gubi. To je bilo naročito očigledno kod 3% macerata cvijeta *Malva Mauritanica* (tablica br 3a). Zato se za terapeutiske svrhe, gdje se redovno primjenjuju viskozne iscrpine, i ne smiju macerati, već samo kolirati. No kako smo mi u svrhu ispitivanja valjanosti droga primjenjivali 1% iscrpinu, to smo, da bi otopina bila potpuno bistra i pružala sigurnost u pravilan pad kugle, filtrirali tečnosti kroz rijedak papir za filtriranje (koji odgovara Schl. u. Schüll-u br. 595) i uzimali za mjerjenje prvih 50 ccm filtrata, koji su, kao što se to u tablici vidi, neznatno izgubili od viskoziteta (tablica br. 3b).

Tablica br. 3a

3% iscrpina cvijeta <i>Malva Mauritanica</i> Slatina 1946.	Relativni viskozitet s visk. od Ostwald-a			
	kolirano	filtrirano		
		I. 10 ccm	II. 10 ccm	III. 10 ccm
	2,208	2,267	1,640	1,243

Tablica br. 3b

1% iscrpina cvijeta <i>Malva Mauritanica</i> Slatina 1946.	Relativni viskozitet s visk. od Ostwald-a		
	kolirano	filtrirano	
		I. 50 ccm	II. 50 ccm
	1,427	1,405	1,340

Viskoziteti pojedinih frakcija odredeni su Ostwaldovim U-viskozimetrom prema formuli  $\eta_{\text{rel.}} = \frac{t}{t_0} \cdot \eta$ , pri čemu  $t$  označava vrijeme protjecanja ispitivane iscrpine, to vrijeme protjecanja destilirane vode. (Mjerenje smo izvršili Ostwaldovim viskozimetrom, da bismo postigli potpuno iste uslove za sva ova ispitivanja, jer bi ovdje, zbog različito viskoznih tečnosti, morali primijeniti i dvije različite kugle Höpplerova viskozimatra, što ne bi dalo pravilnu sliku kod poređenja.)

#### 4. Usitnjjenje droge

Kod određivanja sluzi pojedinih droga trebalo je naći ono usitnjjenje, koje će dozvoliti maksimalno iserpljivanje. Pokazalo se da je veličina čestica ispod 0,75 (sito br. IV) najpovoljnija, da bi se kod iste količine droge uz pomno miješanje dobio maksimalan viskozitet. U tu su svrhu opet ispi-

tivane droge cvjetova i listova, koje potječu od *Malva Mauritanica* (tablica br. 4).

Tablica br. 4

1% iscrpina <i>Malva Mauritanica</i>	Usitnjene	Rel. viskozitet s visk. od Höpplera	
		cvijeta	lista
Slatina 1946.	0,75 mm	1,439	1,201
	2 mm	1,403	1,171
	3 mm	1,375	1,148
	8 mm	1,306	1,117

### 5. Način pripreme droge za primjenu i mjerjenje

Viskozitet jedne iscrpine zavisi i od visine temperature, kod koje je droga pripremljena, te o mjestu na kome se droga čuva. Najpovoljnije rezultate dala je droga pripremljena sušenjem kod sobne temperature. Višemjesečno izlaganje droge sunčanim zracima smanjivalo je vrijednost viskoziteta (tablica br. 5).

Tablica br. 5

D r o g a	Droga sušena kod ° C			Tromjesečno izlaganje sunčanim zrakama
	20	50	100	
<i>Fol. Malvae Maur.</i> Slatina, 1946.	1,196	1,143	1,074	1,130
<i>Ilos Malvae Maur.</i> Slatina, 1946.	1,433	1,398	1,211	1,393

### 6. Utjecaj konzervansa na čuvanje sluzi

Naglasili smo da se kod sluzi radi o veoma promjenljivoj tvari; te promjene mogle su se pratiti mjerjenjem viskoziteta jedne iste iscrpine nakon različitih vremenskih razmaka. Za toplih ljetnih mjeseci sluzna se iscrpina listova u toku od 24 sata toliko izmijenila da je bila gotovo potpuno neupotrebljiva. To je i razumljivo; sluz je veoma dobra podloga za razvoj plijesni. Iscrpina cvjetova duže se držala nepromjenljivom. Kod nje je nakon 24 sata primjećen tek slabiji mutež. Vjerovatno neka tvar iz cvijeta utječe kao konzervans: možda tu ulogu igra boja malvin ili njegini raspadajni produkti, derivati cijanidina. (Prije izvjesnog vremena nađen je nov antibiotik litmocidin, derivat cijanidina<sup>(34)</sup>, pa nije isključeno da i pomenute boje, kojih ima u cvijetu u velikoj količini, a kemijski su srodne litmocidinu, imaju izvjesno antiseptičko djelovanje.)

Primjena fenola i nipagina kao konzervansa učinila je sluz duže vremena nepromjenljivom (tablica br. 6). Dodavano je 0,05% Phenolum liquefactum ili 0,1% nipagina otopljenog u četvorostrukoj količini alkohola. Uopće kod ovakvih i sličnih pripravaka, koliko se upotrebljavaju više od 24 sata, bilo bi potrebno uvijek propisati konzervans.

Tablica br. 6

D r o g a	Relativni viskozitet s visk. od Höpplera 1% -tne iscrpine, kugla br. 1					
	odmah	nakon 24 sata			nakon 2 dana	
		bez konzerv.	s feno-lom	s nipa-ginom	s feno-lom	s nipa-ginom
<i>Flos Malvae Maur.</i> Slatina, 1946.	1,388	1,353	1,385	1,386	1,370	1,373
<i>Fol. Malvae Maur.</i> Slatina, 1946.	1,173	—	1,163	1,165	1,130	1,125

### 7. Maksimalna koncentracija iscrpina za terapeutsku primjenu

Za terapeutsku primjenu propisuju farmakopeje 5% iscrpina za sluzne droge. Viskozitet se neće povećati primjenom većeg postotka droge. Da ferti Fuchs gelb<sup>(12)</sup> nalaze na osnovu svojih eksperimenata da je za *Radix Althaeae* najpovoljnija koncentracija 6%. Naša su ispitivanja pokazala da su 6% iscrpina cvijeta i 7% iscrpina lista veoma malo viskoznije nego 5%. No kod primjene droge većeg usitnjenja dobiva se kod ovih koncentracija premalo iscrpina, a dodavati, prelijevanjem preko droge na lijevku, novu količinu vode, značilo bi iscrpinu suviše razrijediti, dakle izgubiti na viskozitetu. Zato bi bilo najbolje, koliko se navedena droga propisuje u obliku iscrpina, ne prelaziti 4% macerata kod cvijeta i 5% kod lista, s tim da se uzima droga prosijana kroz sito II, dakle ne ni previše sitna, da se ne dobije premalo iscrpina, ni previše krupna, da iscrpina ne bude suviše rijetka.

Mjerenja, koja pokazuju tablica br. 7, izvršili smo s iscrpinom kolirnom kroz dvostruko laneno platno, primjenjujući kod Höpplerovog viskozmētra kuglu 2, dakle manju, sa konstantom ( $s_k - s_f$ ).  $K = 0,0753$ , koje pravilnom padu ipak ne smetaju malene čestice koje su eventualno prošle kroz platno. Iako su iscrpini bile veoma viskozne, utjecaj trenja te i veće razlike između dva pomenuta viskoziteta bili su primjenom ove kugle izbjegnuti.

Tablica br. 7

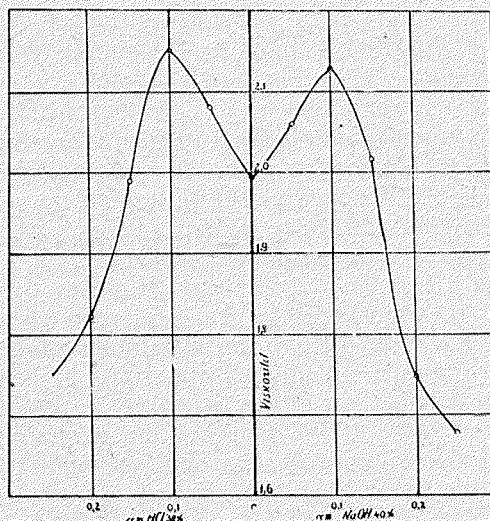
D r o g a	Relativni viskozitet s visk. od Höpplera kugla br. 2, ( $s_k - s_f$ ) . K = 0,0753			
	4%	5%	6%	7%
<i>Fol. Malvae Mauritanicae</i> , Slatina 1946.	2,200	2,475	2,490	2,532
<i>Flos Malvae Mauritanicae</i> , Slatina 1946.	4,200	4,455	4,650	4,652

## 8. Utjecaj elektrolita na viskozitet iscrpina

Jack Loeb<sup>(35)</sup> ispitivao je utjecaj sone kiseline na viskozitet proteina, koji također stvaraju koloidne otopine, te je utvrdio da se kod dodatka malenih količina HCl viskozitet povećava, jer raste provodljivost proteina. Dalnjim dodatkom sone kiseline viskozitet se smanjuje, jer se povećava koncentracija klorid-aniona, kojih inaktiviranje dovodi do dehidratacije albumina.

O povećanju viskoziteta nekih sluznih iscrpina dodatkom malenih količina otopine Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ili amonijaka, već su u svoje vrijeme referirali Rojahn i Böhm. I naša su ispitivanja pokazala da pripremljeni 5% macerati povećavaju viskozitet dodatkom pomenutih tvari.

No zanimljivije će biti, ako se pomenu ispitivanja o utjecaju HCl (38%) i NaOH (40%) na viskozitet iscrpina. Već filtriranim iscrpinama dodavali smo postepeno male količine HCl i NaOH i mjeranjem utvrdili da se kod malenih količina, i kiseline i lužine, viskozitet nešto povećava, kod većih količina on naglo pada. Nismo ulazili u to da objasnimo teorijsku podlogu tih pojava, jer je to povećanje viskoziteta ipak minimalno da bi imalo vidnog utjecaja na fiziološko djelovanje (ako se i isključi fiziološki utjecaj samog elektrolita, što je praktički nemoguće). Ova smo ispitivanja vršili Ostwaldovim viskozimetrom, jer bi mjerjenje kiselih iscrpina sa viskozimetrom od Höpplera oštetilo metalne kugle. Viskozitet smo i ovdje izražavali relativno u odnosu na poredbenu tekućinu, vodu (tablica br. 8 i grafikon I.).



Grafikon I.

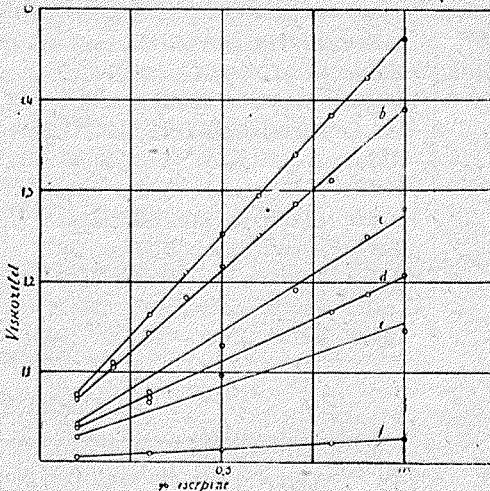
Tablica br. 8

D r o g a	Količina dodata HCl %	Rel. visk. s Ostw. visk.	Količina dodata NaOH %	Rel. visk. s Ostw. visk.
2% iscrpina	—	1,997	—	1,997
<i>Flos Malvae</i>	0,05 ccm	2,081	0,05 ccm	2,060
<i>Maur.</i>	0,10	2,154	0,10	2,125
Slatina	0,15	1,933	0,15	2,008
1946.	0,20	1,827	0,20	1,750
	0,25	1,756	0,25	1,680

## Odredivanje valjanosti pojedinih droga

Mjerenja su izvršena na 1%-tним hladnim iscrpinama pripremljenim jednosatnom maceracijom droga prosijanih kroz sito br. IV (vel. čestica 0,75 mm).

Ispitivanje niza droga, koje smo dobili branjem cvjetova i listova *Malva silvestris L.* s različitog zemljišta u godinama 1946. i 1947., daje preglednu sliku o količini sluzi pojedinih droga. Radi uporedenja uzeli smo i pojedine primjerke droga iz ljekare. Tablice br. 9 i 10 jasno pokazuju kolika variranja postoje između pojedinih droga iste vrste *Malva silvestris L.* Kako u pogledu cvjetova, tako i u pogledu listova, dala je najbolje rezultate *Malva Mauritanica* uzgojena na Volovčici 1946. god. Droga iz 1947. god. dala je nešto slabije rezultate, bilo da je uzgojena u Zagrebu, bilo u Podravskoj Slatini. Kako se sluz smatra između ostaloga i kao spremnica za vodu, to bi prema tome njegina količina u sušnim godinama bila povećana. 1946. godina bila je veoma siromašna atmosferskim talozima, pa bi povećana količina sluzi govorila u prilog toj pret-



Grafikon II.

- a) *Flos Malvae Mauritanicae*, sa Volovčice, 1946.
- b) *Flos Malvae Mauritanicae*, iz Alag. ulice, 1947.
- c) *Flos Malvae silvestris*, iz Slatine, 1946
- d) *Fol. Malvae silvestris*, sa Volovčice, 1946.
- e) *Fol. Malvae silvestris*, iz Slatine, 1946.
- f) *Fol. Malvae silvestris*, iz ljekara, 1946.

Tablica br. 9

Prijevještaj droge lista	Rel. visk. s visk. od Höpplera	Spec. težina
<i>Malva silvestris</i> , Slatina 1946., I	1,127	1,002
<i>Malva silvestris</i> , Slatina 1946., II	1,115	1,001
<i>Malva silvestris</i> , ljekara 1946., I	1,029	1,001
<i>Malva silvestris</i> , ljekara 1946., II	1,028	1,0009
<i>Malva silvestris</i> , Ksaver 1946.	1,128	1,002
<i>Malva silvestris</i> , Vel. Gorica 1946.	1,121	1,001
<i>Malva Mauritanica</i> , Slatina 1946.	1,203	1,003
<i>Malva Mauritanica</i> , Volovčica 1946.	1,209	1,003
<i>Malva Mauritanica</i> , Slatina 1947.	1,188	1,002
<i>Malva Mauritanica</i> , Mirogoj 1947.	1,183	1,003
<i>Malva silvestris</i> , Donji Miholjac 1947.	1,099	1,003
<i>Malva silvestris</i> , Slatina 1947.	1,111	1,004
Peteljke <i>M. Maur.</i> , Slatina 1946.	1,039	1,0008
Peteljke <i>M. Maur.</i> , Alagovićeva ul. 1947.	1,046	1,001
List 15 dana star, <i>Malva Maur.</i> , 1946.	1,188	1,004

Tablica br. 10

Porijeklo droge cvijeta	Rel. visk. s visk. od Höpplera	Spec tež na
<i>Malva silvestris</i> , Vel. Gorica 1946.	1,231	1,003
<i>Malva silvestris</i> , Ksaver 1946.	1,239	1,002
<i>Malva silvestris</i> , Slatina 1946.	1,280	1,001
<i>Malva silvestris</i> , Kanal 1946.	1,238	1,002
<i>Malva Mauritanica</i> , Volovčica 1946.	1,467	1,003
<i>Malva Mauritanica</i> , Slatina 1946.	1,433	1,001
<i>Malva silvestris</i> , Slatina 1947.	1,204	1,002
<i>Malva Mauritanica</i> , Slatina 1947.	1,409	1,003
<i>Malva Mauritanica</i> , Alagovićeva ul. 1947.	1,385	1,003
Latice <i>Malva Maur.</i> , Slat. 1946.	1,449	1,004
Čaška <i>Malva Maur.</i> , Slatina 1946.	1,421	1,003

Tablica br. 11a

% iscrpine	Fol. Malvae silv. Slat. 1946.	Fol. Malvae silv. lj+kar. 1946.	Fol. Malvae Maur. Volovčica 1946.	Fol. Malvae Maur. Alag. ul. 1946.
0·1	1·029	1·006	1·042	1·038
0·2				
0·3	1·067	1·010	1·071	
0·4				
0·5	1·099	1·015	1·112	1·099
0·6				
0·7			1·150	
0·8		1·023	1·168	
0·9			1·187	
1·0	1·147	1·028	1·209	1·183

Tablica br. 11b

% iscrpine	Flos. Malvae silv. Slat. 1946.	Flos. Malvae silv. Ksaver 1946.	Flos. Malvae Maur. Volovčica 1946.	Flos. Malvae Maur. Alag. ul. 1947.
0·1	1·041	1·042	1·075	1·068
0·2			1·119	1·107
0·3	1·079	1·088	1·164	1·143
0·4			1·210	1·181
0·5	1·130	1·130	1·253	1·217
0·6			1·297	1·252
0·7	1·190		1·340	1·287
0·8			1·383	1·321
0·9			1·425	1·352
1·0	1·280	1·269	1·467	1·385

postavci.<sup>(16)</sup> No u tome pogledu bio bi potreban niz ispitivanja da bismo i mi toj pretpostavci dali pozitivan prilog. Najgore rezultate dali su primjeri listova *Malva silvestris* iz ljekara. Već po morfološkom izgledu moglo se vidjeti da se radi o veoma lošoj drogi; uz plojke listova koji bi jedino morali sačinjavati drogu našla se tu velika količina peteljaka, stabljike, korijenja, poluzrelih plodova, kao i stranih primjesa. Prikazemo li grafički postepeni porast viskoziteta pojedinih droga, vidi se da najstrmiju liniju daje *Flos Malvae Mauritanicae*, a najmanji nagib ima droga listova iz ljekara (tablica br. 11 a, 11 b i grafikon II).

## ZAKLJUČAK

1. Primjenili smo s uspjehom viskozimetar od Höpplera za mjerjenje sluznih iscrpina nižih koncentracija, označavajući tačno uslove, pod kojima se ispitivanje vršilo. Vrijednosti smo izražavali relativno, u odnosu na poredbenu tekućinu, vodu.

2. Na temelju viskoziteta odredili smo valjanost pojedinih droga koje potječe od *Malva silvestris L.* i *Malva silv. spp. Mauritanica Thellung*. Najbolje rezultate dale su droge listova i cvjetova, koje potječe od *Malva silv. spp. Mauritanica Thellung* (uzgojene na Volovčici 1946. god.), pa bi s obzirom na viskozitet trebalo da se jedino propisuju i u ljekarama zahtijevaju droge porijekla pomenute podvrste. Najlošije rezultate dale su droge kupljene u ljekarama u 1946. god. Droga te kakvoće ne bi se uopće smjela da upotrebljava za pripremu ljekovitog pripravka.

3. Ispitivanja su pokazala da je najpovoljnija temperatura za sušenje cvjetova i listova *M. silv. ssp. Maur.* sobna temperatura, a da povisena temperatura uvelike snizuje viskozitet. Drogu treba čuvati na suhom mjestu u dobro zatvorenim posudama. Najpovoljnije usitnjenje za mjerjenje vrijednosti 1%-tnih iscrpina je 0,75 mm, sito br. IV, a vrijeme ekstrakcije jedan sat. Koncentracija iscrpina za terapeutske svrhe bila bi najpogodnija za listove 5%-tna, a za cvjetove 4%-tna, jer koncentrovanije iscrpina ne povećavaju viskozitet. Kako peteljke listova sadržavaju malo sluzi, potrebno je kao drogu primjenjivati samo plojke listova. Čaška se malo razlikuje u pogledu količine sluzi od čitavog cvijeta, zato treba upotrebljavati kao drogu čitav cvijet bez držaka.

4. Vrlo male količine HCl i NaOH povećavaju viskozitet iscrpina, veće količine naglo ga smanjuju.

## SUMMARY

On Determination of Viscosity of Extracts of some Drugs of Genus *Malva*  
by J. Petričić

1. The Höppler's viscosimeter has been successfully applied for the mucous extracts of lower concentrations. The conditions under which the research was done have been exactly indicated. The results have been expressed relatively, with respect to the compared liquid, the water.

2. By means of viscosity the validity of drugs, which are made of *Malva silvestris L.* and *Malva silvestris ssp. Mauritanica Thellung*, has been determined. The best

results were obtained with the drugs of leaves and flowers of *Malva silvestris ssp. Mauritanica Thellung* (grown at Volovčica, 1946.), and with respect to viscosity only the drugs of aforesaid flowers should be used and prescribed in the pharmacy. The drugs that were on sail during 1946. have proved to be of the lowest quality. The drugs of such a bad quality should not be used at all for the preparation of medicaments.

3. The experiments have shown that the best temperature for drying of flowers and leaves of *Malva silvestris ssp. Mauritanica* is the common temperature of a room (cca 20°C), and that the higher temperature reduces the viscosity. The drug ought to be kept in a dry place, in well shut vessels. The best pulverisation for measuring of 1% extracts is 0,75 mm (sieve No IV), and the extraction should last one hour. For therapeutic purposes the best concentration of the extracts should be for leaves that of 5%, and for flowers of 4%, because more concentrated extracts do not increase the viscosity. As the stalk of the leaves has little slime, only the lamina (of leaves) is to be used. The calyx does not differ much from the entire flower, so far as the slime is concerned, therefore the entire flower must be used, without stems.

4. Very small quantities of HCl and NaOH increase the viscosity of the extract, larger quantities decrease it rapidly.

(Institute of Pharmacognosy, Pharm. Faculty, Zagreb. Director Prof. Dr. B. Akačić)

## LITERATURA

- 1) Pousson: Lehrbuch der Pharmakologie für Ärzte und Studierende, S. 279, 194. — 2) Ivančević: Po predavanjima iz farmakologije, toksikologije i patološke fiziologije, str. 130, 1944. — 3) Jarétsky: Die Pharmakognosie, S. 11, 1937. — 4) Klein: Handbuch der Pflanzenanalyse, Spezielle Analyse, II. Teil, S. 63, Wien 1932. — 5) Waldstätten: Scientia Pharmaceutica, Sonderabdruck, Sept. u. Dezemb. 1934, S. 2. — 6) Tunmann-Rosenthaler: Pflanzenmikrochemie, S. 947, Berlin 1931. — 7) Ruhland: Ber. deutsch. bot. Gesellschaft XXIV, S. 393, 1906. Loc. cit. iz br. 6. — 8) Kirchner u. Tollen: Liebigs Annalen d. Chemie 175, 215 (1875). Loc. cit. iz Ph. Monatsh. 1930. — 9) Pohl: Ztschr. physiol. Chemie 14, 151 (1890). Loc. cit. iz Ph. Monatsh. 1930. — 10) Mulder: Liebigs Annalen d. Chemie 190, 271 (1890). Loc. cit. iz Ph. Monatsh. 1930. — 11) Kabay: Különlenyomat a Magyar Gyógyszerészstud. Társaság Értesítője 1928, evi 1, számabol. — 12) Dafert u. Fuchsgelb: Pharm. Monatshefte, 11, 105 (1930). — 13) Bechhold: Einführung in die Lehre von den Kolloiden, Dresden u. Leipzig 1934. — 14) Höppeler: Chemiker Zeitung 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 15) (Vidi br. 5, S. 17). — 16) Wratschko u. Wetzel: Zur Wertbestimmung d. Schleimdrogen, S. 2. — 17) Rojahn u. Böhm: Pharm. Ztg. Nr. 38 u. 40, S. 487 u. 512. — 18) Couette: Ann. Chim. Phys. 1890, Bd. 6, S. 433. Loc. cit. iz Chem. Ztg. 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 19) Hatscheck: Kolloid-Ztschr. 1913, Bd. 12, S. 238. Loc. cit. iz Chem. Ztg. 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 20) Garet Mac Michael: Journ. Ind. Eng. Chem. 1915, Bd. 7, S. 961. Loc. cit. iz Chem. Ztg. 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 21) Valenta: Chem. Ztg. 1906, S. 583. Loc. cit. Chem. Ztg. 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 22) Stangé-Holde: Kohlenwasserstoffe u. Fette. — 23) Lawacek: DRP. 351, 890. Loc. cit. iz Chem. Ztg. 1933, Jahrg. 57, Nr. 7, S. 62. — 24) Das Höpplerviskosimeter, Forschungsberichte, Gebrüder Haake, Medungen, Heft 2, 1942. — 25) Ulich: Udžbenik fizikalne kemije (prev. Podhorsky, Zagreb 1947, str. 28). — 26) Höppeler: Zeitschr. f. techn. Physik, 1933, Jahrg. 14, Nr. 4, S. 165. — 27) Eggert-Hock: Udžbenik fizičke kemije, str. 415. (prijevod Ristića 1947.) — 28) Schöne: Arch. d. Exper. Path. u. Pharmakologie, S. 126, 1928. — 29) The Chemical Age, Nr. 1484, 1947, pag. 790. — 30) Pater: Jb. d. Pharm. 1925, S. 43. — 31) Perrot: Matières premières usuelles du règne végétal, Paris 1943/44, Tome I, pag. 925. — 32) Manceau: Précis de Matière médicale, Paris 1946, pag. 841. — 33) (Vidi br. 5, April 1935). — 34) Gause: J. Bacteriology 51, 649 (1946). Loc. cit. iz Schw. Apoth. Ztg. Nr. 38, 1947. — 35) Bubanović: Kemija I, 1946, str. 338.