

# Prilog farmakologiji *Aetheroleum Millefolii* kao azulenskog preparata

---

**Benzinger, Franjo; Hauptfeld, Rikard; Hohnjec, Sofija**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 1957, 13, 467 - 472**

**Journal article, Published version**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:292848>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



Es wurde gefunden, dass das neue von der Firma E. Merck jetzt in den Handel gebrachte Präparat unter dem Namen Eupaverin (IV), nicht die angegebene Reaktion gibt.

Eine Übersicht über die Untersuchungsergebnisse der Farbreaktionen mit Brom- und Ammoniakdämpfen am Filtrierpapier zum Nachweis von neuem Eupaverin (IV), dessen Unterscheidung von dem alten Eupaverin, sowie auch von Papaverin und Perparin, ist in der beiliegenden Tabelle wiedergegeben.

(Institut für pharmazeutische Chemie, Pharmazeutische Fakultät, Zagreb, Kroatien)

#### Literatura — Schrifttum

- (1) D. Barković, Farm. glas. 2, 207 (1946).
- (2) Dtsch. Apoth.-Ztg. 97, 39 (1957).

*Franjo Benzinger, Rikard Hauptfeld i Sofija Hohnjec:*

### **Prilog farmakologiji Aetheroleum Millefolii kao azulenskog preparata**

(Predavanje održano u Beogradu na II. kongresu farmaceuta FNRJ 1956.)

Prije nešto više od trideset godina došla je kamilica, jedna od najpopularnijih biljnih droga, a naročito njezino modro obojeno eterično ulje, u središte interesa medicinske nauke i prakse. W. Heubner (1) naime i njegovi suradnici F. Grabe i W. Albath (2) upozorili su, na temelju provedenih farmakoloških pokusa, da poznato antiflogističko djelovanje kamilice, koja daje parnom destilacijom tamnomodro obojeno eterično ulje, treba pripisati u prvom redu modro obojenoj komponenti toga ulja kamazulenu, koji je već g. 1863. francuski kemičar D. Piesse poznavao i nazvao azulen. L. Ružička i E. A. Rudolph (3) (1926) dokazali su svojim istraživanjima, da postoje različni azuleni, a ujedno su ustanovili identičnost kamazulena u ulju kamilice i stolisnika. P. A. Plattner i A. St. Pfau (4) svojim radovima o azulenima razjasnili su njihovu kemijsku strukturu. U njihovim radovima osnovni je azulen s bruto-formulom  $C_{10}H_8$  biciklički seskviterpenski spoj, a to su poslije njih dokazali i drugi istraživači sintezama različnih azulena. Azuleni su građeni od dva međusobno vezana prstena, petoročlanog i sedmoročlanog (ciklopentanocikloheptan). Dvostruki vezovi odgovorni su za veoma modro obojenje ove skupine ugljovodikovih spojeva. Do danas je objelodanjen velik broj radova o azulenima, a izrađeni su i mnogi supstitucijski azulenski spojevi. Prirodni azuleni — među koje pripada kao najpoznatiji i u terapiji prvi uspješno upotrebljavani kamazulen iz kamilice — kao jako nezasićeni spojevi, lako se mijenjaju na zraku i svijetlu gubeći svoju modru boju. Pri čuvanju u mraku i bez pristupa zraka dosta se dobro drže. Ista svojstva pokazuju i sintetski azuleni.

Kamazulen je prema najnovijim radovima Meiselsa i Weizmana a 1,4-dimetil-7-etil-azulen, dok gvajazulen ima na mjestu etilne grupe jednu izopropilnu grupu.

Ispitivanjem primjene prirodnog kamazulena, kamiličina modrog ulja i pripravaka kamilice, pa sintetskih azulenskih preparata, bavi se danas znatan broj farmakologa i kliničara s različnim uspjehom.

Za gvajazulen i kamazulen ustanovljeno je, da su terapijski jednako vrijedni. Od brojnih istraživača ljekovite vrijednosti azulena najpoznatiji su: Jung, Schoetensack, Bruno (5), H. Janistyn (6), A. Herz (7), S. Blazso (8), M. Vargha (9), J. Parzer (10), G. Schimert i K. Schwarz (11), zatim naši zemljaci: Pavao Stern, Ratko Košak, R. Milin, A. Nikulin, A. Misirlija, M. Ciglar (12—19).

Način djelovanja azulena pri upalama i alergijama nije dosada razjašnjen. N. Jancso (20) (1947), uvodeći kamazulen u internu i parenteralnu praksu, pokušava pri alergičnim stanjima tumačiti mehanizam djelovanja tako, da se pod utjecajem kamazulena u tkivu organizma dulje vrijeme oslobađa histamin, koji regulira obrambene sposobnosti stanica prilikom različitih upala, a na histamin preosjetljiv alergični organizam se histaminom postepeno desenzibilizira, te time upalno-alergična reakcija tkiva brzo nestaje. Pavao Stern (12) nasuprot smatra, da azulen treba upravo da sprečava oslobađanje histamina i da time razvija svoje antialergično djelovanje, kojim nadmašuje antihistaminike.

Danas se azuleni u čistu obliku kao i u obliku prirodnih eteričnih ulja i ekstrakata iz biljnih droga (uglavnom iz cvijeta kamilice) primjenjuju u terapiji interno (tablete, otopine, sirupi, tekući ekstrakti), eksterno (pomasti, ulja, emulzije, puderi, zubne paste, sapuni), pa i parenteralno (uljana otopina). Azulenskim preparatima pripisuje se antiflogističko, antialergično i regenerativno djelovanje.\*) Azulenski su preparati u upotrebi (u inozemstvu) u dermatologiji, oftalmologiji, pri oboljenju grla, nosa, uha, u ginekologiji kao i u internoj praksi, a i neki kozmetički preparati sadržavaju azulena.

Povoljni rezultati s azulenom i preparatima kamilice u liječenju upalnih stanja zanimaju nas s obzirom na to, što je kamilica kao samonikla biljka kod nas veoma raširena, jednako kao i stolisnik (hajdučka trava, *Achillea millefolium*), koji je također biljna sirovina s azulenogenom tvari. Poput kamilice daje i stolisnik pri parnoj destilaciji tamnomodro azulensko eterično ulje, koje je prema našim dosadašnjim iskustvima pače mnogo bogatije azulenom negoli ulje kamilice. Zato smo obrađujući stolisnik uključili i neka ispitivanja o farmakološkoj vrijednosti stolisnikova azulenskog eteričnog ulja, u poredbi s čistim sintetskim gvajazulenom, koji se, kako spomenusmo, prema literaturi smatra terapijski jednako vrijednim kao i kamazulen.

Ova ispitivanja smatrali smo potrebnima to više, što se upravo u posljednje vrijeme pojavljuju sumnje (čak i potpuno negiranje) (21) u tako povoljno djelovanje azulenskih preparata, koje su prijašnjih kao i posljednjih godina zabilježili različiti autori. Tako na primjer G. Wegner (22) sumnja u antiflogističko djelovanje azulena kamilice smatrajući, da u ulju i iscrpinama kamilice mora postojati još neka tvar, koja djeluje protiv upala. Tako i Oettel i Wilhelm-Kollmansperger (23) kritički obrađuju antiflogističko djelovanje azulena podvrgavši dva najviše upotrebljena farmakološka testa iznovičnom ispitivanju. To je kemoza izazvana s *Aetherol. Sinapis* na

\*) Na ovom mjestu zahvaljujemo tvrtki DRAGOCO-Holzminden, što nam je ustupila za naš rad uzorak čista gvajazulena.

oku kunića i zamorčeta. Ustanovili su, da u obje metode postoje znatna odstupanja, pa i na oba oka istih pokusnih životinja. Ispitivali su kamazulen, gvajazulen, infuz kamilice i četiri sintetska azulena. Oni smatraju, da se pomoću obiju metoda postignuti pozitivni rezultati, koje su prijašnji autori zabilježili, ne mogu smatrati dokazima za dosadašnje mišljenje, da su azuleni ona sastavina kamilice odnosno njezina ulja, koja sprečava upale. Tako bi otpalo i tumačenje o odnosima između kemijske građe i antiflogističkog djelovanja prirodnih i sintetskih azulena. N. Brock i suradnici: J. Kottmeyer, D. Lorenz i H. Veigel (24) (1954) uopće poriču antiflogističko djelovanje azulena u životinjskom pokusu. Svoje mišljenje podupiru opsežnijim pokusima, koje su vršili na kunićima i zamorčadi primjenom poznate Heubnerove i Grabeove metode izazivanjem upalne reakcije na konjunktivalnoj vrećici oka kunića, te Jungove metode na konjunktivalnoj vrećici oka zamorca. Ustanovili su, da kamazulen, pa A 18 (1-izopropil-5-metilazulen), kao ni ulje od kamilice, nemaju djelovanja u lokalnoj primjeni na upalu izazvanu s Aetherol. Sinapis na oku kunića, a niti po Jungovoj metodi nije se na oku zamorca mogao ustanoviti kakav terapijski efekt. Autori nisu opazili kakav terapijski efekt ni pri upali oka kunića izazvanoj UV-zračenjem, pa zaključuju, da se azulen ne može smatrati antiflogistički djelotvornim principom preparata kamilice, te se tako i postavljene teorije o odnosu između kemijske konstitucije i antiflogističkog djelovanja moraju napustiti.

U želji da pridonesemo raščišćavanju ovog pitanja, naše smo započete radove, koje ovdje iznosimo, izvodili uljem stolisnika, koje je sadržavalo 15% azulena. Za usporedbu odnosno kao testsubstanciju uzeli smo čisti gvajazulen, koji se u posljednje vrijeme često upotrebljava. Eterično ulje dobili smo parnom destilacijom pri normalnom tlaku od nadzemnih dijelova *Achillea millefol.* u cvatu s područja Zagreba. Sadržaj azulena određen je Kaisеровom i Freyovom fotometrijskom metodom (25).

Aetherol. Millefolii i gvajazulen upotrebljeni su u ovom našem prvom dijelu istraživanja, o kojemu ovdje kratko izvješćujemo, u obliku otopine u neutralnom maslinovu ulju, i to Aetherol. Millefolii toliko, da je gotova otopina sadržavala 2% azulena, a gvajazulena u omjeru 2:100, tako da su obje otopine s obzirom na sadržaj azulena imale otprilike jednaku vrijednost. Osim toga primijenjena su oba ova azulenska preparata u obliku 2%-tne vodene otopine (Aetherol. Millefolii u količini koja je odgovarala 2% azulena.) Topljivost u vodi postignuta je dodatkom 15% preparata Tween 20.\*

### EKSPERIMENTALNI DIO

Za ispitivanja antiflogističkog djelovanja — prema sredstvima, kojima smo raspolagali — činila se najzgodnijom metoda Heubnera i Albatha s izazivanjem eritema UV-svjetiljkom. Kod ljudi, ukupno 5 pokusnih osoba, pokrivena je podlaktica maskom od kartona, u kojoj je bilo izrezano 6 okruglih otvora, Ø 12 mm, i podlaktica je kroz masku podvrgnuta osvjetljivanju malom Hanau-kremenom svjetiljkom za vrijeme od 2,5—3,5 minute. Kod svih pokusnih osoba nastao je već nakon jednog sata vidljiv eritem — crveni

\* Tween 20 — poliokestilensorbitanmonolaurat. Zahvaljujemo tvornici Atlas-Goldschmidt u Essenu na ustupljenom uzorku ovoga preparata.

krugovi na normalno obojenoj koži. Grupe od po dva crvena kruga liječene su: jedna grupa 2% -tnom otopinom gvajazulena u ulju, druga grupa čistim uljem. Tkanina natopljena otopinom azulena ili ulja stavljena je na kožu i fiksirana ljepilom. Da se spriječi eventualno prelaženje otopine iz jedne grupe u drugu, u nekim je pokusima prostor oko eritematoznih krugova i među njima namazan vrućim cinkovim ljepilom, a na krugove su stavljeni kružići tkanine natopljene otopinom azulena ili uljem, i sve pokriveno gumom od rukavice i fiksirano flasterom. Treća grupa krugova ostavljena je slobodna, bez aplikacije ikakva sredstva. Azulen i ulje primjenjivani su 4—5 dana redom, s timę da se svakog dana zavoj mijenjao i uspoređivao se izgled eritematoznih krugova. Nikakve razlike u intenzitetu eritema, ni u brzini prolaženja eritema, niti u brzini pigmentiranja u smeđi ton, nisu opažene između mjesta, koja su liječena čistim uljem, otopinom gvajazulena u ulju ili uljnom otopinom Aetherol. Millefolii.

Paralelno s tim pokusima na ljudima vršeni su istovrsni pokusi na bijelim štakorima i svijetlim zamorcima, kod kojih je koža na donjoj i lateralnoj strani trbuha ošišana i depilirana. Dva dana nakon toga, kroz sličnu masku kao što je primijenjena na podlaktici čovjeka, koža je podvrgnuta zračenju UV-svjetiljkom. Pojedini parovi krugova obrađivani su nakon pojave eritema jednako kao i kod ljudi uljanom otopinom gvajazulena ili uljanom otopinom Aetherol. Millefolii, a kontrolni krugovi čistim uljem ili suhom krpicom. Ni u pokusnih životinja (5 štakora, 5 zamorčadi) nije se mogla opaziti nikakva razlika između pojedinih krugova. Prema tome ni otopina gvajazulena u ulju, ni otopina Aetherol. Millefolii u ulju s istim sadržajem azulena nisu imale na tok reaktivne upale kože izazvane UV-zrakama — ni kod pokusnih životinja ni kod ljudi — nikakva zamjetljiva efekta.

Zbog toga nisu ni vršena fotometrijska mjerenja, koja su W. Heubner i W. Albath preporučili.

Drugi dio eksperimenta vršen je tako, da su dijelovi kože podlaktice bili namazani uz trljanje uljanom otopinom gvajazulena ili uljanom otopinom Aetherol. Millefolii. Nakon 1—2 sata, na namazano mjesto kože, a i na susjedno nenamazano mjesto utrljana je mala količina 2% -tne alkoholne otopine nifurola (tetrahidrofurfurilnikotinat, bezbojna uljasta tekućina) u krugu od 3 cm promjera.

U drugim pokusima u kožu je utrljana uljana otopina gvajazulena, osim toga koža je pokrivena krpicom natopljenom tom otopinom, i zaštićena listićem gume od rukavice, koja je fiksirana flasterom i ostavljena na koži 24 sata.

Ni u pokusima, prilikom kojih je azulen djelovao 1—2 sata, kao ni onda, kada je azulen bio u kontaktu s kožom 24 sata, nije bilo nikakve razlike u upali azulenom liječenog i neliječenog dijela kože.

Već prema individualnoj osjetljivosti razvilo se na mjestu trljanom nifurolom najprije lagano crvenilo, a zatim eritem, koji je kod nekih osjetljivijih osoba difuzno prelazio na okolinu, a kod drugih bio ostrim uzvišenim rubom odijeljen od ostale nepromijenjene kože. Nastajanje, izgled i nestajanje eritema (u roku od 1—2 sata) bilo je individualno različito, ali kod svake pokusne osobe potpuno jednako na azuleniziranoj i normalnoj koži.

Pokusi s točno jednakim rasporedom ponovljeni su sa 2%<sup>o</sup>-tnom vodenom otopinom gvajazulena i vodenom otopinom Aetherol. Millefolii odgovarajući sadržaju od 2%<sup>o</sup> azulena, kao i kod prijašnje uljane otopine. Solubilizacija gvajazulena i Aetherol. Millefolii u vodi postignuta je dodatkom preparata Tween 20. Ni vodenom otopinom azulena nije se uspjela postići nikakva razlika u stvaranju hiperemije izazvane nifurolom. Liječeni i neliječeni dijelovi kože vladali su se potpuno jednako.

Nakon toga je kod pokusnih životinja i kod ljudi ispitano antihistaminsko djelovanje azulena. Dijelovi kože podlaktice izvrgnuti su djelovanju uljane ili vodene otopine azulena za vrijeme od 2—24 sata, kao i u prijašnjim pokusima, a zatim su na to mjesto kože i u susjednu neliječenu kožu aplicirane intrakutane injekcije od 0,02 ccm 1%<sup>o</sup>-tne otopine histamina. Urtikarija, koja je nastala, bila je po vremenu izbijanja, brzini širenja eritema i nestajanju jednaka na zdravoj koži, kao i na koži liječenoj azulenom.

Jedamput je dana kao treća injekcija intrakutano smjesa od 1%<sup>o</sup>-tne otopine histamina i 2%<sup>o</sup>-tne otopine azulena u vodi s Tweenom. Urtikarija je i ovdje nastala.

Na neke urtikarije zdrave kože stavljene su nakon izbijanja krpice natopljene vodenom otopinom azulena ili vodenom otopinom antihistaminika. Ni jedno ni drugo nije imalo utjecaja na širinu eritematozne zone, ni na brzinu nestajanja urtikarije, a niti stavljanje obloga — krpice s vodenom ili uljanom otopinom azulena — na eritematoznu kožu izazvanu nifurolom, nije ni najmanje modificiralo tok toga eritema.

Kod zamorčadi izveden je isti pokus tako, da je dio prethodno ošišane i depilirane kože infiltriran vodenom otopinom azulena intrakutano, a dijelom supkutano u promjeru oko 2 cm. Zatim je dana intrakutana injekcija histamina (0,05 ccm 1%<sup>o</sup>-tne otopine histaminofosfata) u to mjesto i u zdravu kožu druge strane.

Nisu opažene nikakve razlike u brzini pojavljivanja i nestajanja urtikarije, samo je eritem na obrađivanom mjestu zbog plave boje azulena, koja je difundirala u okolinu, bilo teže pratiti negoli na zdravoj neobojenoj koži.

Prema tome nismo azulenom uspjeli ni preventivno spriječiti razvijanje eritema nifurolom, ni urtikarije histaminom, niti nakon već izazvanog eritema ili urtikarije modificirati njihov tok.

Naši rezultati potvrđuju nalaze P. S t e r n a i suradnika (1954), da nakon izbijanja eritema i urtikarije azulen više ne djeluje.

Naše ćemo radove nastaviti i nastojati proširiti.

(Iz Zavoda za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu i Istraživačkog instituta tvornice »Pliva« u Zagrebu.)

## Beitrag zur Pharmakologie des Aetheroleum Millefolii als azulenhaltigen Präparates

Von F. Benzinger, R. Hauptfeld und S. Hohnjec

### Zusammenfassung

Es wurde die antiphlogistische Wirkung des Aetheroleum Millefolii mit 15% Azulen im Vergleich mit reinem synthetischen Guaiazulen (Dragoco-Holzminden) als Testsubstanz untersucht, beides in Form einer Lösung in neutralem Olivenöl (entsprechend 2%<sup>o</sup> Schafgarbenölazulen bzw. Guaiazulen), ferner als 2%<sup>o</sup>eige wässrige Lösung (entsprechend 2% Schafgarbenölazulen bzw. Guaiazulen) mit 15% Tween 20.

Die Untersuchungen wurden durch Hervorrufen eines Erythems mit UV-Strahlen an der Haut von Versuchspersonen sowie auch von weissen Ratten und hellfarbenen Meerschweinchen ausgeführt. Weder bei Versuchspersonen noch bei Versuchstieren hatten beide Öllösungen einen sichtlichen Einfluss auf die Entwicklung der durch UV-Strahlen hervorgerufenen Hautentzündung.

Ferner wurde die Haut vorher mit denselben Öllösungen und danach behufs Hervorrufung eines Erythems mit 2%iger weingeistiger Nifurollösung (Tetrahydrofurfurylnikotinat) behandelt. Es konnte auch hier kein sichtlicher Unterschied in der Entzündung auf mit Azulenen behandelten und nicht behandelten Hautstellen festgestellt werden.

Versuche mit Nifurol wurden in gleicher Weise auch mit 2%igen wässrigen Lösungen des Schafgarbenöls (entsprechend 2% Azulen) und Guaiazulen ausgeführt. Auch hier konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Bei Versuchspersonen und Versuchstieren wurde die Antihistaminwirkung beider Azulenlösungen, der öligen und der wässrigen, durch intrakutanen Injizieren einer 1%igen Histaminlösung in die vorbehandelte und angrenzende nicht behandelte Haut geprüft. Der Nesselausschlag war gleich betreffend die Zeitdauer des Hervortretens und des Verschwindens der Rötung bei der mit Azulen nicht behandelten und behandelten Haut.

Die erzielten Ergebnisse bestätigen die auf Grund der Versuche von P. Stern und Mitarbeitern gemachten Feststellungen, dass nach dem Hervortreten des Erythems und des Nesselausschlages Azulen nicht wirksam ist.

Die Versuche werden fortgesetzt.

(Aus dem Institut für pharmazeutische Technologie der Pharmazeutischen Fakultät in Zagreb und dem Forschungsinstitut-Pharmakologische Abteilung der Fabrik »Pliva« in Zagreb. — Vortrag gehalten am II. Jugoslawischen Pharmazeuten-Kongress 1956 in Beograd).

#### Literatura — Schrifttum

- (1) W. Heubner i F. Grabe, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **171**, 329 (1933); W. Heubner i W. Albath, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **192**, 383 (1939).
- (2) W. Albath, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **193**, 619 (1939).
- (3) L. Ružička i E. A. Rudolph, Helv. Chim. Acta **9**, 113 (1926); **10**, 253 (1927).
- (4) P. A. Plattner i A. St. Pfau, Helv. Chim. Acta **20**, 224 (1937).
- (5) Jung, Schoetensack i Bruno, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **213**, 1 (1951).
- (6) H. Janistyn, Parfumerie u. Kosmetik **32**, 110 (1951).
- (7) A. Herz, Arzneimittel-Forsch. **3**, 253 (1953).
- (8) S. Blazso, Schweiz. Med. Wchschr. **79**, 222 (1949).
- (9) M. Vargha, Psychiatrie, Neurologie u. Mediz. Psychologie, 1950.
- (10) J. Parzer, Ärztliche Praxis **5**, Nr. 35 (1953).
- (11) G. Schimert i K. Schwarz, Ärztliche Forsch. **8**, 185 (1954).
- (12) P. Stern, I. Internat. Allergiekongress, Verlag S. Karger, Basel-New York 1952, str. 542.
- (13) P. Stern, R. Milin i R. Košak, Medicinski pregled **7**, 265, (1954).
- (14) P. Stern, A. Nikulin, A. Misirlija i M. Ciglar, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **227**, 522 (1954).
- (15) P. Stern, Medicinski pregled **9**, 4 (1956).
- (16) P. Stern, R. Milin, R. Košak, Liječn. vjesn. **76**, 633 (1954).
- (17) R. Milin, P. Stern, R. Košak, Compt. Rend. Assoc. Anat. **55**, 438 (1954).
- (18) P. Stern, R. Milin, Arzneimittel-Forsch. **6**, 445 (1956).
- (19) P. Stern, Arch. Internat. Pharmacodyn. **105**, 279 (1956).
- (20) N. Jancso, Orvosok Lapja **3**, 1025 (1947); Nature, London **160**, 228 (1947).
- (21) Kamille-Azulene, eine pharmakologische Streitfrage, Dtsch. Apoth.-Ztg. **96**, 39 (1956).
- (22) G. Wegner, Arch. Pharmaz. **286**, 127 (1950).
- (23) Oettel, Wilhelm-Kollmansperger, Naunyn-Schiedeberg Arch. **222**, 228 (1954); *ibid.* **226**, 473 (1955).
- (24) N. Brock, J. Kottmeyer, D. Lorenz, H. Veigel, Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. **223**, 450 (1954).
- (25) H. Kaiser i H. Frey, Dtsch. Apoth.-Ztg. **53**, 1385 (1938); *ibid.* **54**, 882, (1939).