

Chamomillae flos : o vrednovanju droge i njezinog ekstrakta

Kalođera, Zdenka; Petričić, Jovan; Starčević, Sanja; Maleš, Željko

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1987, 43, 307 - 314**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:749003>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



FARMACEUTSKI GLASNIK

GLASILO FARMACEUTSKOG DRUŠTVA HRVATSKE

GOD. XLIII

STUDENI

BROJ 11

FAGLAI

Farm. Glas.

YU ISSN 0014-8202

STRUČNI RADOVI

Zdenka Kalodera, Jovan Petričić, Sanja Starčević i Željko Maleš (Zagreb)

Chamomillae flos - o vrednovanju droge i njezinog ekstrakta

(Primljeno 6. srpnja 1987.)

UVOD

Kamilica je najcjenjenija ljekovita biljka blagog učinka. S pravom se može reći da Chamomillae flos ima među drogama blagog učinka ono najznačajnije okje ima digitalis među drogama jakog učinka, odnosno među drogama male terapijske širine.

Cvjetovi kamilice bili su poznati kao lijek već u starom vijeku, a eterično se ulje spominje 1588. god. (1). Iako je kao lijek cijenjena već vijekovima, ta se droga još uvijek istražuje. Naime, nove spoznaje dovodile su i kod kamilice do novih nepoznanica, pa tako i do potrebe za daljnjim istraživanjem.

Smatrati kamilicu pravim lijekom jedino je moguće ako zadovoljava određene zahtjeve o količini djelotvornih tvari i, s tim u vezi, ako postoji prihvatljiv propis za rutinsko vrednovanje djelotvornih tvari. Ovo se odnosi na drogu, ali u istoj mjeri i na često upotrebljavani pripravak kamilice, na njezin ekstrakt, Chamomillae extractum fluidum.

Zadatak je ove radnje da ukaže na nedoumice, odnosno nejasnoće u vrednovanju kamilice. S tim u vezi, prije opisivanja eksperimentalnog rada, navest ćemo glavne sastojine droge, djelovanje droge i njezinih glavnih sastojina te primjenu droge. Ovaj će dio obuhvatiti i bitne poznate podatke o vrednovanju droge i njezinog ekstrakta.

Kemizam

Glavni nosilac djelotvornosti kamilice je eterično ulje. Nalazi se uglavnom u cjevastim hermafroditnim žutim cvjetićima (oko 65%), manje u cvjetištu (oko 25%), a samo oko 10% u jezičastim bijelim cvjetićima. Djelotvorni spojevi pripadaju klasi cikličnih seskviterpena (kamazulen i bisabolol) i poliena (en-in-dicikloeteri, odnosno spiroeteri).

Kamazulen, spoj plave boje, nije u biljci genuino sadržan. Nastaje tek pri destilaciji droge pomoću vodene pare iz bezbojnog proazulena, matricina.

Od ostalih spojeva u drogi važno je spomenuti slabo spazmolitski djelotvoran kumarin umbeliferon, njegov metilni eter herniarin, aciklički seskviterpenski spoj farnezen, te veći broj flavonskih spojeva. (2).

Djelovanje i primjena

Cvjetovi kamilice djeluju antiflogistično, spazmolitski i baktericidno. Protuupalno svojstvo pripisuje se eteričnom ulju. Već je odavno poznato antiflogistično djelovanje kamazulena, dok je djelovanje α -bisabolola i oksida ovog spoja kao i en-in-dicikloetera tek kasnije upoznato (2). Dokazano je da se pri apliciranju bisabolola vrijeme liječenja skraćuje za 25% (3).

U pokusnim ispitivanjima toksičnosti na miševima, štakorima, kunićima i zamorcima utvrđeno je da je peroralna doza bisabolola od 400 mg/kg još podnošljiva. Pri intraperitonealnoj primjeni srednja letalna doza bisabolola je 200 mg/kg. Niže doze pokazale su se kod dugotrajnih pokusnih ispitivanja toksičnosti neopasnima. Bisabolol je djelotvoran u netoksičnoj koncentraciji na opekotine 2. i 3. stupnja (3).

Jakovlev i sur. (4) podvrgli su antiflogistični učinak bisabolola kritičkoj ocjeni. Utvrdili su da učinak bisabolola odgovara redu veličina koji daju kamazulen, guajazulen i soli guajazulena sa sulfatnom kiselinom. Bisabolol je međutim kod miša izrazito manje toksičan nego spomenuti azuleni. Na temelju svojih istraživanja autori svode protuupalni učinak kamilice najvećim dijelom na (-)- α -bisabolol.

Prema Holubu, Heroutu i Šormu (5) bisabolol ima spazmolitički učinak sličan papaverinu. U pokusima na izoliranom crijevu štakora pokazali su se (-)- α -bisabolol iz kamilice i sintetski (-)- α -bisabolol identičnima. Naprotiv, dihidrodesmetilderivat bisabolola manje je djelotvoran. Kamazulen i farnesen nisu pokazali spazmolitski učinak.

Vrijedno je spomenuti da (-)- α -bisabolol iz biljke *Populus tacamara* pokazuje in vitro antimikrobni učinak prema *Mycobacterium tuberculosis* i drugim mikroorganizmima. Kienholz (6) je utvrdio da ovaj spoj djeluje antibakterijski prema stafilokokima i bacilu sijena.

Prema Herrmannu (7), u procjeni terapijske djelotvornosti preparata s ekstraktom kamilice (-)- α -bisabolol zauzima dominantno mjesto, jer po svojem antiflogističnom učinku znatno premašuje (+)- α -bisabolol, sintetski bisabolol-racemat kao i bisabololske okside (A i B). Sadržaj (-)- α -bisabolola važan je parametar kvalitete preparata kamilice.

En-in-dicikloeter ima u usporedbi s kamazulenom i bisabololom jače antiflogistično djelovanje. Sprečava stvaranje dekstranedema kod štakora i smatranje plazmakinogena uzrokovanog dekstranom (protuupalni učinak) (8). Dicikloeter ipak ne sprečava stvaranje edema na šapi štakora poslije injekcije serotonina, histamina ili bradikinina. Kod injekcije u šapu štakora dicikloeter uzrokuje lokalni upalni proces. Ovaj spoj djeluje, kao i bisabolol, spazmolitski. Smatra se da je 50% djelotvorniji od papaverina. Za ovu aktivnost u drogi su svakako odgovorni i flavonoidi. Hörhammer i sur. utvrdili su jasnu muskulotropnu aktivnost ovih spojeva (9).

U Komentaru Ph. Helv. VI (10), o djelovanju i primjeni kamilice navodi se: djeluje protuupalno, spazmolitski i stimulativno na žlijezde probavnog trak-

ta. Primjenjuje se izvana za kupke, kao kataplazma, kao sredstvo za ispiranje ustiju kod upala i infekcija te kod upale sluznice; interno, u obliku čaja, kod smetnji u želučano-crijevnom traktu.

Poznati podaci o vrednovanju droge i ekstrakta droge

U monografiji cvijeta kamilice (*Chamomillae flos*), koja se nalazi u mnogim farmakopejama, navodi se postupak određivanja eteričnog ulja sa zahtjevom o najmanjoj količini koju droga mora sadržavati. Tako Ph. Jug. IV (11a) donosi zahtjev da droga mora sadržavati najmanje 0,3% eteričnog ulja, DAB 8 (12) zahtijeva 0,4%, a Ph. Helv. 6. (10) 0,5%.

Za ispitivanje ekstrakta farmakopeje donose propis o određivanju količine etanola i zahtjev o najmanjoj količini eteričnog ulja, koju ekstrakt mora sadržavati. Ph. Jug. IV (11b), donosi propis o određivanju eteričnog ulja i zahtjev da ekstrakt mora sadržavati najmanje 0,15% eteričnog ulja. Ph. Helv. VI (10) propisuje da ekstrakt mora sadržavati između 0,20% i 0,30% eteričnog ulja.

Ph. Jug. IV (11b) donosi također propis za identifikaciju ekstrakta utvrđivanjem nazočnosti kamazulena, bisabolola, bisabololoksida A i B i en-in-dicikloetera.

Više se autora do sada bavilo određivanjem aktivnih komponenata u ekstraktu kamilice. Glasl i Wagner (13) primjenjuju plinsku kromatografiju, pomoću koje se mogu obuhvatiti sve komponente izuzev prokamazulena kvalitativno i kvantitativno. Ispitivanje obuhvaća odjeljivanje i određivanje bisabololoksida, bisabolola, spiroetera (en-in-dicikloetera). Obuhvaćeno je i određivanje herniarina. Herrmann (7) je određivao bisabolol, a Isaac i sur. (14) određuju bisabolol i kamazulen, te posebno bisabolol u ekstraktu kamilice. Isti autori kromatografijom na tankom sloju silikagela utvrđuju nazočnost kamazulena i bisabolola u eteričnom ulju kamilice. Linde i Cramer (15) određuju plinskom kromatografijom bisabolol u ekstraktima kamilice iz prometa. Uz bisabolol određuju i količinu spiroetera (en-in-dicikloetera). Donose vrijednosti za spomenute tvari u većem broju uzoraka. Zaključili su da ima uzoraka koji ne sadržavaju bisabolol, kao i uzoraka koji ne sadržavaju dicikloeter. Ima, međutim, uzoraka koji ne sadržavaju nijedan od ta dva spoja.

Nijedan autor ne donosi prijedlog o minimalnoj količini pojedinih spojeva.

EKSPERIMENTALNI DIO

1. Ispitivani materijal

Ispitivano je više uzoraka kamilice sabranih 1984. različitog geografskog porijekla:*

Beograd »Biljna apoteka«
Prizren
Ušće
Banatsko Miloševo

* Za većinu uzoraka zahvaljujemo se mr. Mileni Mihajlov, Institut za ispitivanje lekovitog bilja Beograd.

Pančevo
Slavonski Brod
Bregana

Analize su obavljene 3 mjeseca nakon sakupljanja uzoraka.

2. Metode

a) *Određivanje eteričnog ulja u drogi.* Sadržaj eteričnog ulja u drogi određivan je destilacijom eteričnog ulja pomoću vodene pare u aparatu za destilaciju prema postupku Ph. Jug. IV. (11c). U monografiji je navedeno da droga mora sadržavati najmanje 0,30% eteričnog ulja.

b) *Pripremanje ekstrakta.* Ekstrakt je pripremljen po propisu Ph. Jug. IV (11b) uz neznatno modificiranje. Stoga modificirani postupak izrade ekstrakta donosimo u cijelosti:

Chamomillae flos	50 g
Amonii hydroxydi solutio 10%	q. s.
Aethanolum concentratum	q. s.
Aqua purificata	q. s.

Zdrobljene cvjetne glavice, bez prethodnog kvašenja, unesu se u perkola-torsku cijev i preliju sa 180 ml smjese iz 3 dijela amonij-hidroksida, 67 dijelova koncentriranog etanola i 30 dijelova vode. Pomoću staklenog štapića, koji na kraju ima nasaden pluteni čep, droga s otapalom blago se sabije da se dobije jednoličan stupac. Nakon 12 sati droga se perkolira i skupi 60 g perkolata. Zatim se droga s tekućinom tiješti da bi se skupio drugi dio ekstrakta u količini od 40 g. Na stupac se po potrebi dodaje otapalo u porcijama po 10 g, dok se ne skupi spomenutih 40 g, koji se pomiješaju s prvih 60 g perkolata. Ekstrakt se ostavi 72 sata na hladnom mjestu, zaštićenom od svjetlosti, a zatim filtrira.

c) *Određivanje sadržaja eteričnog ulja u ekstraktu.* Ovo je određivanje obavljeno po propisu Ph. Jug. IV (11b). U propisu se zahtijeva da ekstrakt sadržava najmanje 0,15% eteričnog ulja plave ili zelenoplave boje.

d) *Plinska kromatografija eteričnog ulja i ekstrakta.* Plinska kromatografija obavljena je na plinskom kromatografu Pye Unicam Series 104. Kolona: staklena, duljine 1,5 m, unutrašnjeg promjera 4 mm, punjena sa 2% OV-101 na Chromosorbu G; temperatura: kolone 158°C, injektora 200°C, detektora 280°C; detektor: plameno-ionizacijski; protok zraka: 400 ml/min; protok vodika: 40 ml/min; plin nosilac: dušik - 40 ml/min; pisač: Philips PM 8202; integrator: Spectra Physics SP 4000.

REZULTATI I DISKUSIJA

Tablica 1 prikazuje rezultate određivanja količine eteričnog ulja u drogi. Količina eteričnog ulja iznosila je 0,16—0,41%. Od 7 uzoraka samo tri odgovaraju propisu Ph. Jug. IV, koji zahtijeva da droga sadržava najmanje 0,30% eteričnog ulja. Dva su uzorka po količini blizu traženog zahtjeva.

Tablica 2 prikazuje količinu eteričnog ulja u ekstraktu. Vidljivo je da samo dva uzorka odgovaraju propisu Ph. Jug. IV (11b), koji zahtijeva da eks-

Tablica 1. Količina eteričnog ulja u drogi Chamomillae flos (1984)

Uzorak (geogr. porijeklo)	Eterično ulje, ml/100 g droge
Beograd, »Biljna apoteka«	0,41
Ušće,	0,26
Banatsko Miloševo	0,16
Prizren	0,27
Pančevo	0,20
Slavonski Brod	0,40
Bregana	0,31

Tablica 2. Količina eteričnog ulja u Chamomillae extractum fluidum (1984)

Uzorak (geogr. porijeklo)	Eterično ulje, ml/100 g droge
Beograd, »Biljna apoteka«	0,15
Ušće	0,11
Banatsko Miloševo	0,07
Prizren	0,13
Pančevo	0,09
Slavonski Brod	0,15
Bregana	0,13

Tablica 3. Rezultati plinske kromatografije eteričnog ulja dobivenog iz Chamomillae flos (1984)

Uzorak (geografsko porijeklo)	Pojedine komponente (mg %)						
	Azulen	Farnezen	Bisabolol- -oksid B	Bisabolol	Kamazulen	Bisabolol- -oksid A	Spiroeteri
Ušće	—	5,93	18,73	18,26	1,86	47,54	5,13
Banatsko Miloševo	—	7,20	6,50	24,29	0,77	4,59	12,22
Prizren	—	7,29	20,74	21,80	—	22,39	14,00
Pančevo	—	6,28	10,06	30,93	1,55	8,37	14,40
Slavonski Brod	—	—	17,89	18,97	1,81	46,20	5,68
Bregana	—	—	20,11	18,36	1,23	19,65	13,60

trakt sadržava najmanje 0,15% eteričnog ulja. Ph. Jug. IV (11a) zahtijeva da droga sadržava najmanje 0,30% eteričnog ulja. S tim u vezi treba postaviti pitanje može li se iz droge sa sadržajem od 0,30% eteričnog ulja dobiti ekstrakt sa 15% eteričnog ulja. To bi značilo da je droga maksimalno iscrpljena, što se u praksi teško postiže.

Tablica 4. Rezultati plinske kromatografije eteričnog ulja dobivenog iz Chamomillae extractum fluidum (1984)

Uzorak (geogr. porijeklo)	Pojedine komponente (mg %)				
	Farnezen	Bisabolol- -oksid B	Bisabolol	Bisabolol- -oksid A	Spiroeteri
Beograd, »Biljna apoteka«	10,93	3,49	4,89	21,29	56,96
Ušće	10,14	9,20	8,11	43,24	29,29
Ban. Miloševo	23,28	5,61	4,91	22,49	43,69
Prizren	25,10	5,53	6,60	15,59	47,16
Pančevo	10,69	2,35	8,86	4,96	63,90
Slavonski Brod	—	3,46	4,88	21,26	56,90
Bregana	—	5,50	6,57	15,52	47,12

Rezultati analize plinskom kromatografijom iznijeti su u tablicama 3, 4 i 5.

Eterično ulje dobiveno iz droge (tablica 3) sadržava visoku količinu bisabolola kod svih uzoraka, a nižu količinu spiroetera. Količina bisabolola iznosi 18,26%, — 30,93%. Količina spiroetera iznosi 5,13% — 14,40%. U eteričnom ulju dobivenom iz droge određivan je i kamazulen. U jednom uzorku eteričnog ulja dobivenog iz droge kamazulen nije dokazan. U drugim uzorcima sadržano ga je 0,77% — 1,86%.

Plinski kromatogrami svih uzoraka eteričnog ulja dobivenog iz ekstrakta (tablica 4) pokazuju nazočnost bisabolola, spiroetera i bisabololoksida. Kod svih uzoraka ekstrakata (tablica 5) također je dokazana nazočnost spomenutih spojeva. Dakle, ekstrakt sadržava bitne komponente odgovorne za djelotvornost, komponente dokazane i u eteričnom ulju.

Kad se ima u vidu što kamilica sadržava od aktivnih komponenata, može se postaviti pitanje: na temelju čega vrednovati drogu, odnosno ekstrakt kamilice?

Još se uvijek smatra da treba određivati količinu eteričnog ulja. Zahtijeva li se da kamilica djeluje protuupalno i spazmolitski, što se prvenstveno pripisuje bisabololu i dicikloeterima, količina eteričnog ulja nije pravi parametar vrijednosti droge. Može se desiti da droga s visokom količinom eteričnog ulja sadržava malo bisabolola, odnosno dicikloetera. Naša su ispitivanja pokazala

da npr. uzorak iz Beograda sadržava mnogo eteričnog ulja, ali da u eteričnom ulju ima gotovo upola manje bisabolola nego u uzorku iz Pančeva, koji je siromašan u eteričnom ulju. Uzorak iz Pančeva bogatiji je i spiroeterima. Iz literature je poznato (14) da ima uzoraka droge koji uopće ne sadržavaju nijednu od dvije spomenute komponente, ali je moguće da droga sadržava dovoljno eteričnog ulja.

Tablica 5. Rezultati plinske kromatografije Chamomillae extractum fluidum (1984)

Uzorak (geogr. porijeklo)	Pojedine komponente (mg %)				
	Farnezen	Bisabolol- -oksid B	Bisabolol	Bisabolol- -oksid A	Spiroeteri
Beograd, »Biljna apoteka«	5,89	2,22	9,23	36,75	44,09
Ušće	2,12	14,92	11,74	62,87	8,33
Ban. Miloševo	6,23	8,31	19,30	15,48	50,66
Prizren	23,95	12,97	11,83	26,24	24,99
Pančevo	15,00	8,23	18,26	17,41	41,10
Slavonski Brod	—	2,28	9,30	34,60	42,12
Bregana	—	11,08	11,24	23,87	21,82

Jasno je da određivanje samo količine eteričnog ulja neće dati pravu sliku o terapijskoj vrijednosti droge. Trebalo bi, dakle, podvrgnuti analizi i sastav eteričnog ulja. Tako Ph. Jug. IV (11b) u monografiji o ekstraktu kamilice zahtijeva kvalitativnu analizu eteričnog ulja dobivenog iz ekstrakta u svrhu identifikacije. U postupku se navodi koje se komponente dokazuju. To su kamazulen, dicikloeteri, bisabolol i bisabololoksidi. Nema, međutim, zahtjeva o minimalnoj količini pojedinih sastojina, pa čak niti zahtjeva da sve komponente moraju biti zastupljene u eteričnom ulju ekstrakta.

Želi li se kamilica ili eterično ulje kamilice, odnosno ekstrakt kamilice vrednovati prema količini pojedinih sastojina eteričnog ulja koje su odgovorne za biološku aktivnost, postavlja se pitanje koju komponentu zahtijevati i u kojoj količini. Visoka količina bisabolola, koji djeluje antiflogistično i spazmolitički, mogla bi opravdati primjenu droge, eteričnog ulja, odnosno ekstrakta. Mogu li se pak zanemariti dicikloeteri, ako su ovi spojevi prisutni u visokoj količini? Točni kvantitativni odnosi u pogledu biološke aktivnosti pojedinih komponentata nisu poznati, pa je teško postaviti graničnu vrijednost za bilo koju komponentu u eteričnom ulju. Prema Glaslu i Wagneru (13) sadržaj spomenutih tvari može biti veoma različit, od tragova do visokih količina. Prema Isaacu i sur. (14) količine kamazulena i bisabolola mogu također biti veoma različite. Prema Lindeu i Crameru (15) količine bisabolola i dicikloetera također se mogu bitno razlikovati.

Pravog odgovora s obzirom na vrednovanje kamilice, eteričnog ulja ove droge ili ekstrakta nema. Još će se uvijek morati primjenjivati količina eteričnog ulja kao glavni parametar vrijednosti droge, odnosno ekstrakta, iako ova veličina sama nije dovoljna da se odgovori na pitanje o pravoj vrijednosti određenog uzorka droge Chamomillae flos, odnosno ekstrakta ove droge kao lijeka.

Chamomillae Flos — drug and drug extract evaluations

by Z. Kalodera, J. Petričić, S. Starčević and Ž. Maleš

Summary

Seven samples of chamomile flowers collected from various part of Yugoslavia were examined. The content of aethereal oil in the drug was determined according to Ph. Yug. IV. The extract was obtained from all samples according to Ph. Yug. IV, and the content of aethereal oil in it was also determined. The identification of the extract was performed by means of thin layer chromatography. The analysis of aethereal oil from Chamomillae flos, aethereal oil from Chamomillae extractum and Chamomillae extractum fluidum was done by gas chromatography.

The quantity of aethereal oil is not the right parameter for drug evaluation. It turned out that samples with high quantity of aethereal oil contain a small amount of bisabolol or dicycloaethers. These components are essential for antiflogistic and spasmolytic activity of chamomile. The content of camazulene was not significant in these samples. On the other hand, some samples with lower content of aethereal oil contained a high amount of bisabolol and dicycloaethers.

(Institut of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy and biochemistry, University of Zagreb and Institute for the Control of Drugs, Zagreb.)

Literatura—References

- (1) F. Dörfler, G. Roselt, Unsere Heilpflanzen, Urania-Verlag Leipzig—Jena—Berlin 1962, 263.
- (2) H. Wagner, Pharmazeutische Biologie, 2. Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart—New York 1982, 64.
- (3) Č. Zita, Čas. Lék Čes. 94 (1955) 203.
- (4) V. Jakovlev, A. v. Schlichtegroll, neobjavljeni rad l. c. iz br. 14.
- (5) M. Holub, V. Herout, F. Šorm, Českoslov. farm. 3 (1955) 129.
- (6) M. Kienholz, usmeno saopćenje l. c. iz br. 14.
- (7) R. Herrmann, Deut. Apoth. Ztg. 122 (1982) 1797.
- (8) l. c.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis V. Band, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1976, 718.
- (9) L. Hörhammer, H. Wagner, B. Salfner, Arzneim.-Forsch. 13 (1963) 33.
- (10) Ph. Helv. VI, Pharmacopoea Helvetica, Editio sexta, Band II, 1971, 559.
- (11) Ph. Jug. IV, Pharmacopoea Jugoslavica IV, 1984.; a) 2 sv. 220; b) 2. sv. 221; c) 1. sv. 126.
- (12) DAB 8, Deutsches Arzneibuch 8. Ausgabe 1978; monografija usvojena iz: Europäisches Arzneibuch, Band III, 1978, 326.
- (13) H. Glasl, H. Wagner, Dtsch. Apoth. Ztg. 116 (1976) 45.
- (14) O. Isaac, H. Schneider, H. Eggenschwiller, Dtsch. Apoth. Ztg. 108 (1968) 293.
- (15) H. Linde, G. Cramer, Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 583.