

PRIRODNE LJEKOVITE SIROVINE - DROGE



Farmakognozija I
Mijat Božović

Šta je droga?



Pojam u farmaciji predstavlja ljekovitu sirovinu porijeklom iz prirode.

- Suvi biljni ili životinjski djelovi ili organi (rjeđe mineralni proizvodi) koji sadrže farmakološki aktivna jedinjenja;
- Uglavnom su biljnog porijekla: *herbal drugs, herbal substances*;
- Cijele, usitnjenje ili sprašene droge se koriste za izradu ljekovitih pripravaka ili za ekstrakciju djelotvornih sastojaka.



Primjeri droga

– Biljne droge:

- korijen i/ili rizom, krtola, lukovica,
- list,
- herba (nadzemni dio biljke u cvijetu),
- cvast ili cvijet, dio cvijeta,
- plod ili dio ploda,
- sjeme,
- drvo i kora drveta.



Croci stigma

Primjeri droga

- Životinjske (animalne) droge:
 - tireoidna žljezda,
 - trbušne žljezde mošusnog jelena.



*Moschus
moschiferus*



Primjeri droga

- Mineralne droge:
 - talk,
 - bijela glina,
 - azbest,
 - kreda.



bijela glina



azbest

Droge u širem smislu

- Preparati droga – *herbal drugs preparations;*
- U širem smislu: proizvodi koji iz biljnog i/ili životinjskog organizma mogu biti izdvojeni jednostavnim postupcima i jednostavnim procesom prerađe: *zasijecanjem, cijedanjem, presovanjem, kuhanjem, destilacijom, maceracijom, ekstrakcijom;*
- Po novijim definicijama, to su i svi tipovi ekstraktivnih preparata.



Droge u širem smislu

- Biljne droge:
 - masna ulja,
 - voskovi,
 - etarska ulja,
 - smole,
 - balzami,
 - gume,
 - skrobovi.



Smola (resina) benzoe iz
Styrax benzoin



vosak,
cera alba



guma iz
Astragalus tragacantha



arapska guma iz
Acacia senegal



Droge u širem smislu

– Životinjske droge:

- riblje ulje,
- goveđi loj,
- svinjska mast,
- lanolin,
- želatin,
- ambergris.



svinjska mast



riblje ulje



ambergris



lanolin



želatin



Problem podjele droga

- Droga kao osnovni predmet izučavanja farmakognozije;
- Droga se upotrebljava za lijek jer sadrži izvjesne hemijske supstance poznate *hemijske konstitucije i fiziološkog dejstva*;
- Anatomska elementa imaju presudnu ulogu za **mikroskopsku identifikaciju droge**, ali je hemijski sadržaj droge od primarnog značaja za farmakognoziju:
 - npr. *digitoksozid* i drugi *heterozidi* u listu biljke *Digitalis*.
- **Hemijska podjela droga** kao najadekvatnija, iako nije idealna.



Imenovanje droga

- Osnovni princip je da se naziv droge izvodi iz latinskog imena vrste (ili roda) koji se stavlja u genitiv i latinskog naziva za biljni organ koji se koristi kao droga:

Primjer: *Menthae piperitae folium*

Mentha piperita,
pitoma metvica/nana



Imenovanje droga

- Uz naziv droge se uvijek navodi biljna vrsta koja je izvor droge i porodica kojoj ista pripada;

Primjer:

Gentianae radix, Gentiana lutea, Gentianaceae



izgled droge



Gentiana lutea,
lincura

Imenovanje droga

- Nekad se botanički srodne vrste koriste kao izvori droga:
Primulae radix et rhizoma, Primula veris, P. elatior, Primulaceae
- Ako je droga sprašena, koristi se latinski naziv za prašak:
Cinnamomi pulvis, Quercus pulvis



Imenovanje droga

Dio/organi biljke	Latinski naziv	Primjer droge
korijen	radix	<i>Althaeae radix</i>
rizom	rhizoma	<i>Tomentillae rhizoma</i>
drvo/ksilem	lignum	<i>Juniperi lignum</i>
kora	cortex	<i>Frangulae cortex</i>
gomolj	tuber	<i>Salep tuber</i>
list	folium	<i>Salviae folium</i>
cvijet	flos	<i>Chamomillae flos</i>
nadzemni dio	herba	<i>Hyperici herba</i>
plod	fructus	<i>Anisi fructus</i>
sjeme	semen	<i>Lini semen</i>
vršni dio biljke	summitas	<i>Crataegi summitas</i>



Proizvodnja droga



- Na tržištu se droge pojavljuju kao:

- cijeli komadi – *in toto*,
- siječene – *concisa*,
- sprašene – *pulvis*.



Porijeklo droga

- Ljekovite sirovine biološkog porijekla mogu se dobiti iz prirode od samoniklih biljaka, divljih životinja i morskih organizama;
- Danas se samo mali broj droga sakuplja u prirodi; eksploatacija samoniklih biljaka moguća je samo onda kada se koriste u ograničenim, manjim količinama;
- Najveća količina sirovine koja se preradi u droge se dobija organizovanom proizvodnjom:
 - *plantaže biljaka,*
 - *farme životinja,*
 - *fermentacija mikroorganizama,*
 - *proizvodnja u bioreaktorima primjenom *in vitro* kulture tkiva.*

Prednost organizovane proizvodnje

- Plantažnim gajenjem štite se prirodni resursi a obezbjeđuje dovoljna količina sirovine, ujednačenog i postojanog kvaliteta.



Prednost organizovane proizvodnje

- Visok kvalitet proizvedene biljne sirovine postiže se:
 - *izborom najprikladnije vrste i sorte za gajenje,*
 - *izborom odgovarajućeg zemljišta,*
 - *pravilnom obradom i pripremom zemljišta,*
 - *izborom najoptimalnijeg načina za uspostavljanje zasada,*
 - *primjenom odgovarajućih agrotehničkih mjera za obradu i zaštitu zasada,*
 - *berbom u fazi ontogenetskog razvoja kada je kvalitet droge optimalan,*
 - *pravilnom obradom sirovine u smislu sušenja i*
 - *pravilnim pakovanjem i čuvanjem droge.*



Prednost organizovane proizvodnje

- Novije biotehnologije se još uvijek malo koriste;
- Fermentacijom se dobijaju antibiotici i alkaloidi ražane glavnice;
- *In vitro* kulture biljaka i njihovo gajenje u bioreaktorima koristi se za dobijanje:
 - naftohinonskih pigmenata,
 - antiinflamatornih jedinjenja (*šikonin i alkanin iz suspenzije Lithospermum erythrorhizon*),
 - poluproizvoda za sintezu alkaloida (*putrescin u čelijskoj suspenziji duvana*).



Prednost organizovane proizvodnje

- Transgene biljke;
- Primjer su visoko produktivne linije biljaka koje produkuju tropanske alkaloide (*Duboisia spp.*);
- Gajenje transgenih biljaka *regulisano je Zakonom*;
- Animalne droge se sve manje koriste;
- Životinje se uglavnom gaje na farmama: *mošusni jelen* za dobijanje sekreta iz trbušnih žljezda – **mošusa**.

Uticaj na kvalitet droga

- Metabolički procesi u živoj ćeliji su genetski definisani;
- Producija određenih farmakološki aktivnih jedinjenja je specifičnost određene vrste, ALI različiti sredinski i biološki faktori mogu uticati i izmijeniti procese rasta, razvića i produkcije određenih metabolita u biljci;
- Količina i kompozicija kompleksa metabolita u pojedinim djelovima biljke zavisi od ontogenetske faze razvoja – što određuje optimalno vrijeme za sakupljanje materijala;



Uticaj na kvalitet droga

- Uticaj faktora sredine na metabolične procese u biljci:
 - temperatura,
 - količina padavina i vlage u zemljištu,
 - mineralni sastav podloge,
 - nadmorska visina,
 - kvalitet vazduha,
 - osvijetljenost i kvalitet svjetlosti.



Uticaj na kvalitet droga

- Efekti ekoloških faktora na metaboličke procese mogu biti iskorišteni za povećanje prinosa i kvaliteta kod gajenih vrsta;
- *Selekcijom visokoproduktivnih jedinki* sa prirodnih staništa, moguće je vegetativnim putem umnožiti materijal i uspostaviti linije (**klonove**) ovih biljaka koje se onda mogu gajiti;
- Visokoproduktivne sorte se mogu proizvesti i procesima *namjerno izazvanih mutacija* (poliplodijom, ekstrahromozomalni tipovi, mutacije DNK), *hibridizacijom i uvođenjem novih segmenata u biljni genom* (transgene biljke);
- **Hemiske sorte:** i selekcijom iz prirode ali i vještačkim putem.

Uticaj klimatskih faktora

- Uticaj **temperature**;
- Uticaj **vlage**;
- Intenzitet **svjetlosti**;
- **Nadmorska visina i**
- Režim **vjetrova**.



Uticaj edafskih faktora

- Uticaj zemljišta:

- *sadržaj mineralnih materija,*
- *sadržaj organskih materija,*
- *poroznost,*
- *pH vrijednost,*
- *dimenzije čestica,*
- *mikroflora.*



Prikupljanje biljnog materijala

- Branje ljekovitih biljaka se vrši po suvom i lijepom vremenu, obično u kasnim prijepodnevnim ili poslijepodnevnim satima;
- Berač mora odlično poznavati biljku koju bere;
- Sakuplja se samo jedna vrsta biljke;
- Plantažno sakupljanje je mehanizovano.



Mijat Božović



Prikupljanje biljnog materijala

- Optimalno vrijeme za prikupljanje biljnog materijala:

Podzemni organi	<i>jesenji mjeseci</i>
Kora	<i>proljećni mjeseci kada započinje novi životni ciklus, rjeđe u jesen</i>
Listovi	<i>u početnim fazama cvjetanja biljke</i>
Herba	<i>u početnim fazama cvjetanja biljke</i>
Cvijet	<i>kada pupoljci počinju da se otvaraju</i>
Sušni plodovi	<i>neposredno pred sazrijevanje</i>
Sočni plodovi	<i>kada su potpuno zreli</i>
Sjemena	<i>kada su potpuno zrela</i>

- *Biljarski kalendari.*

Prikupljanje biljnog materijala

- Racionalno sakupljanje materijala;
- Oprez sa otrovnim biljkama;
- Materijal stavljati u korpe, kutije ili sanduke – **bez nabijanja**;
- Što prije transportovati do mjesta sušenja.



Obrada biljnog materijala

- Obrada podrazumijeva:
 - *prečišćavanje,*
 - *usitnjavanje,*
 - *sušenje,*
 - *pakovanje,*
 - *skladištenje i/ili*
 - *specijalne postupke:*
 - stabilizacija,
 - fermentacija i
 - sterilizacija.



Obrada biljnog materijala

- **PREČIŠĆAVANJE** nakon sakupljanja:
 - odstranjivanje stranih primjesa,
 - odstranjivanje oštećenih djelova,
 - pranje ili otresanje,
 - struganje i guljenje,
 - pranje podzemnih organa.
- **USITNJAVANJE:**
 - siječenje ili
 - rjeđe mljevenje.

Obrada biljnog materijala

- SUŠENJE je najbrži i najjednostaniji način konzervisanja sakupljenog biljnog materijala;
- Sušenjem se od sirovog materijala dobija droga;
- Predstavlja proces maksimalnog smanjenja vlage u ćelijama:
 - 60-95% slobodne vode se nalazi u biljnoj ćeliji,
 - prisustvo vode u drogi je glavni uzrok njenog kvarenja,
 - količina vlage treba da bude oko 10%, izuzetno i manja,
 - vlaga zaostala iz sirovog materijala je *primarna vlaga*,
 - poprimanje vlage uslijed neadekvatnog čuvanja – *sekundarna vlaga*.



Obrada biljnog materijala

- Tehnologija sušenja je značajna sa komercijalnog gledišta;
- Način sušenja zavisi od vrste, klime, mogućnosti i namjene;
- Vrši se prirodnim i vještačkim putem.



Obrada biljnog materijala

- **Prirodno sušenje:**
 - u tankom, rastresitom sloju,
 - na odgovarajućim podlogama,
 - na sjenovitom i promajnom mjestu ili (rijetko) direktnom izlaganju sunčevoj svjetlosti,
 - u različitom trajanju.



Obrada biljnog materijala

- **Vještačko sušenje:**
 - u termičkim sušarama,
 - uz cirkulaciju toplog vazduga i
 - stalno odvođenje vodene pare.



Obrada biljnog materijala

- **Liofilizacija i kriodesikacija:**
 - Zamrzavanje na -20 do -80°C a potom
 - Sublimacija leda u vakuumu.



Obrada biljnog materijala

– SPECIJALNI POSTUPCI

Fermentacija

(omogućavanje enzimskih aktivnosti):

- ostavljanje materijala nekoliko sati do nekoliko dana prije sušenja omogućava djelovanje enzima i fermentaciju određenih sastojaka (*Vanillae fructus, Cacao semen*),
- sušenje na niskim temperaturama (20-30°C) omogućava se postepena fermentacija i sušenje.



Obrada biljnog materijala

– SPECIJALNI POSTUPCI

Stabilizacija (inaktivacija enzima):

- Najčešće su hidrolitičke promjene tokom sušenja: uglavnom na heterozide (tako npr. kod *Digitalis purpurea* primarni heterozidi pod dejstvom enzima *digipurpidaze* razlažu se na glukozu i odgovarajući digitoksozid i ditoksozid);
- Esteraze djeluju na gliceride;
- Oksidacije uslovljene enzymskom dehidrogenacijom;
- Pojava racemizacije: (-)-hiosciamin u (+)-hiosciamin, a smješa je racemat: alkaloid **atropin**.

Obrada biljnog materijala

– SPECIJALNI POSTUPCI

Stabilizacija (inaktivacija enzima):

- ako su farmakaloški aktivna jedinjenja etarske prirode, sadrže laktonsku strukturu ili im je na neki drugi način stabilnost smanjena – neophodna je nepovratna **inaktivacija enzima**;
- obavlja se prije sušenja izlaganjem materijala djelovanju **vodene ili etanolne pare**, rjeđe ključalom etanolu;
- **visoka ili nista temperatura** takođe izaziva trenutku inaktivaciju proteina.

Obrada biljnog materijala

– SPECIJALNI POSTUPCI

Stabilizacija (inaktivacija enzima):

- je ponekad nepoželjna: sjeme crne slaćice (*Brassica nigra*) samo u prisustvu enzima daje isparljivi *alilizotiocijanat* koji djeluje rubefacijentno.



Obrada biljnog materijala

– SPECIJALNI POSTUPCI

Sterilizacija:

- uklanjanje svih živih organizama (bakterija, gljiva, insekata i ostalih zglavkaza) iz uzorka;
- najčešće se izvodi jonizujućim zračenjem ili izlaganjem parama etilenoksida ili metil-hlorida/bromida;
- dezinfekcija i deratizacija skladišta i magacina;
- Hloroform ili ugljen-tetrahlorid za zaštitu materijala u apotekama i laboratorijama.

Pakovanje, skladištenje i čuvanje

- Najčešći uzroci kvarenja i smanjenja kvaliteta droge su:
 - povećana vlažnost,
 - temperatura,
 - prisustvo kiseonika i
 - prisustvo insekata/ostalih zglavkara i mikroorganizama.
- Najbolji način da se kvarenje spriječi je adekvatno pakovanje, skladištenje i čuvanje pod ogovarajućim uslovima.

Pakovanje, skladištenje i čuvanje

- Droe se ne mogu čuvati beskonačno:
 - uglavnom se obnavljaju svake godine,
 - izuzeci su:
 - *Frangulae cortex*,
 - *Iridis rhizoma*,
 - *Vanilae fructus*.



Pakovanje, skladištenje i čuvanje

- **Droge se pakaju u različite ambalaže:**
 - drveni sanduci,
 - specijalna burad,
 - jutene tkanine i vreće,
 - papirni džakovi i kese,
 - džakovi od plastičnih vlakana,
 - kartonske kutije,
 - staklene tegle širokog grla itd.



Pakovanje, skladištenje i čuvanje

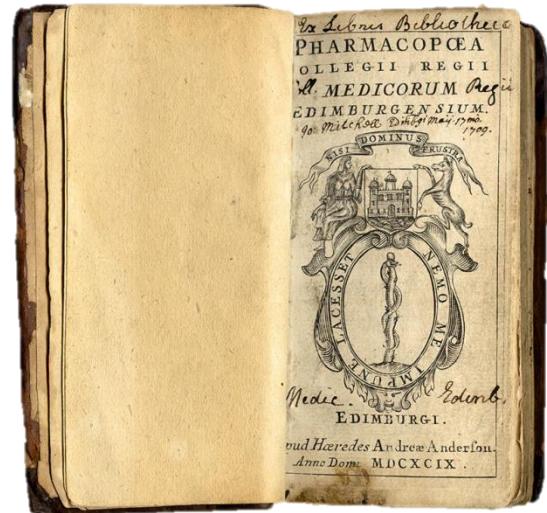
- Etarska i masna ulja pakuju se u specijalnu *aluminijsku burad, balone i flaše*, a *staklena ambalaža* je takođe prihvatljiva;
- Velike količine se skladište u magacine, specijalne prostorije i drogistička skladišta;
- Manje količine u apotekama se čuvaju u određenim prostorijama (materijalka i sl.).



Šta je farmakopeja?



- Farmakopeja (grč. *pharmakopoia*) predstavlja najviši službeni akt, izdat od strane Vlade ili sanitetskih državnih organa, kojim se određuju propisi za izradu ljekova, potvrdu identiteta, ispitivanje njihovog kvaliteta, načini doziranja i čuvanja.



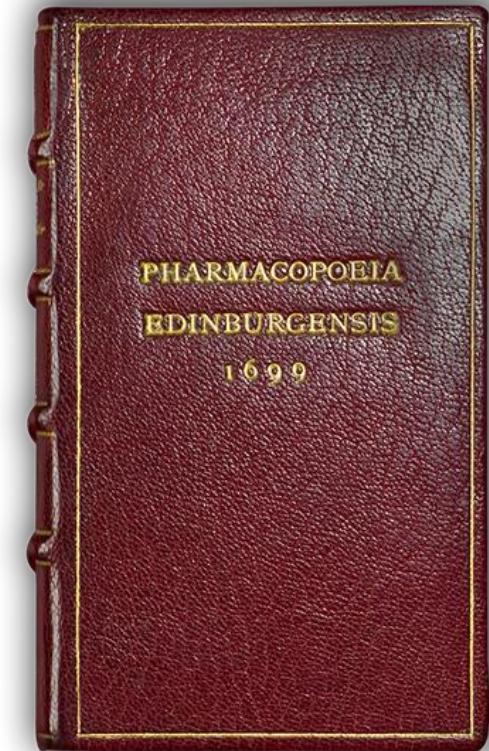
Antidotarium Nicolai

- Prva prava farmakopeja napisana 1200. godine kao udžbenik za studente Medicinske škole u Salernu;
- Sadrži oko 150 recepata za pripremu ljekova od biljaka i minerala;
- lako autor nije sasvim poznat i predmet je raznim spekulacijama, pretpostavlja se da je ljekar iz Salerna *Nicolò Aversano*.



Farmakopejske monografije

- **nacionalne**
(Ph. Jug. V, DAB, BP 2009)
- **regionalne i subregionalne**
(Ph Eur VII) i
- **internacionalne**
(Ph. Int.).

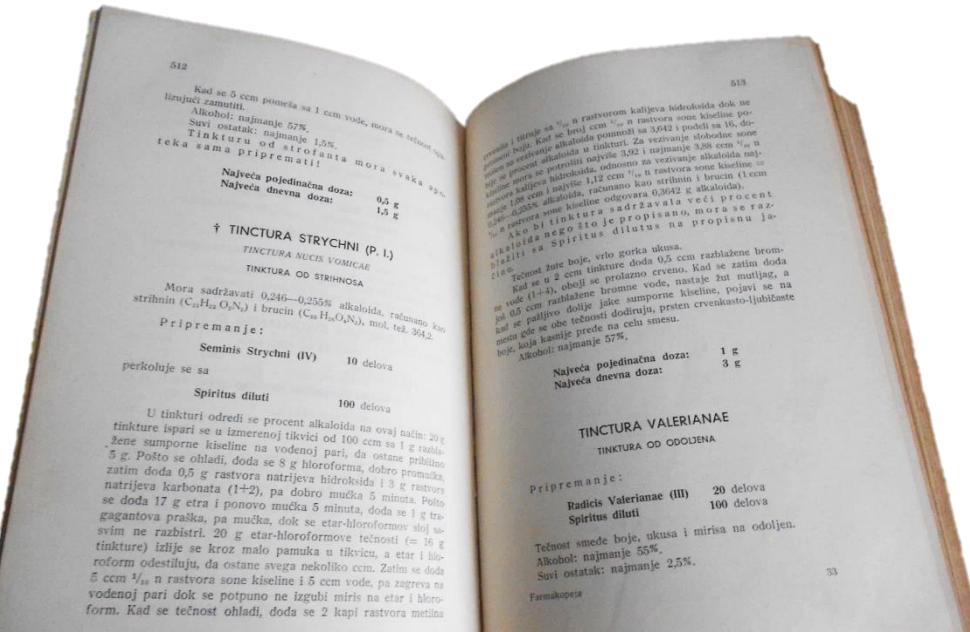


Farmakopejske monografije

- Jugoslovenska farmakopeja 2000 (Ph. Jug. V);
- Izdata od Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja.



Mijat Božović



Farmakopejske monografije

- U farmakopeji su skupljene sve informacije o hemijskim, fizičkim i farmakološkim karakteristikama supstanci koje se koriste za izradu ljekova, kao i metode koje se koriste za njihovo ispitivanje;
- Opisane su **opšte i specifične metode** čijom primjenom se obezbjeđuju kvalitet (dobijanje, pakovanje, skladištenje), odnosno parametri i metode kojima se ispravnost i kvalitet kontroliše;
- Sve što se nalazi u farmakopeji označeno je pojmom **oficinalno**.

Farmakopejske monografije

- Kada je riječ o **drogama**, pored detaljnog opisa, date su i **metode identifikacije i parametri ispravnosti i kvaliteta**;
- **Metode za određivanje određenih parametara** su, najčešće, definisane u opštem dijelu farmakopeje;
- **Vrijednosti pojedinih parametara** su definisane u okviru pojedinačnih monografija;
- **Metodologija pripreme uzorka** za određivanje količine sastojaka je data u okviru svake pojedinačne monografije.



Ispitivanje droga



- Standardni kvalitet droga definisan je u farmakopejama ili nekim drugim standardima kvaliteta (ISO, JUS standard), a ispitivanje droga se vrši na osnovu propisa koji su takođe dati u ovim stručnim aktima.
 - U praksi se javljaju problemi jer se koriste droge koje nijesu oficinalne;
 - Kod njih se prate slični parametri, ali se njihove vrijednosti određuju na osnovu rezultata višegodišnjih ispitivanja;
 - Često se vrijednosti razlikuju u zavisnosti od potrebe korisnika sirovine: pr. *da li se plod kleke koristi u prehrambenoj, kozmetičkoj ili farmaceutskoj industriji.*

Identifikacija biljne droge

- Identifikacija droge se obavlja:
 - organoleptički pregled,
 - ispitivanje morfološke građe (**makroskopski pregled**),
 - ispitivanje anatomske građe i analiza sprašenog uzorka (**mikroskopski pregled, pregled lupom, pregled histološkog preparata**),
 - hemijska analiza: **kvalitativna analiza** (dokazivanje sastojaka),
hemijske reakcije i TLC hromatografija,
 - određivanje aktivnih sastojaka: **kvantitativna analiza**.

Identifikacija biljne droge

- **Ispitivanje ispravnosti (opšteg kvaliteta) droge:**
 - organoleptički pregled,
 - prisustvo stranih primjesa,
 - stepen usitnjenosti,
 - osnovna hemijska ispitivanja: *gubitak sušenjem, količina pepela, količina SiO₂ u pepelu, sulfatni ostatak, količina vodenog ili alkoholnog ekstrakta droge,*
 - zdravstvena ispravnost droge: *prisustvo pesticida, teških metala, radioaktivnosti, fumiganata, mikroorganizama i mikotoksina.*

Identifikacija biljne droge

- **Kontrola specifičnog kvaliteta droge:**
 - zasniva se na analizi prisustva sastojaka odgovornih za djelovanje droge;
 - određuje se ukupna količina aktivnih sastojaka:
 - ukupna količina aktivnih sastojaka izražena kao dominantno ili najaktivnije jedinjenje,
 - količina pojedinačnih komponenti u okviru kompleksa aktivnih sastojaka, te
 - količina marker jedinjenja (ako je prethodno iz nekog razloga onemogućeno, onda se neki drugi sastojak, konstantno prisutan u drogi, koristi kao parametar njenog kvaliteta - *aktivni ili analitički marker*)



Identifikacija biljne droge

- Za dokazivanje prisustva aktivnih sastojaka koriste se: *hemiske, fizičke, hromatografske, organoleptičke metode i fiziološki skrining;*
- Izbor analitičke tehnike zavisi od hemijske prirode jedinjenja koja se određuju i dostupnosti/opremljenosti laboratorije u kojoj se kontrola sprovodi:
 - elektrohemiske, spektroskopske, hromatografske, imunološke (RIA; ELISA), biološke metode, kapilarna elektroforeza, NMR spektroskopija, destilacija vodenom parom i određivanje fizičkih i hemijskih konstanti.



Pitanja?



- Šta je droga?
- Koje su biljne droge?
- Kako se imenuju droge?
- Šta uključuje proizvodnja droge?
- Kako se obrađuje sakupljeni materijal?
- Šta su specijalni postupci obrade?
- Šta je farmakopeja?
- Kako se ispituju droge?
- Kako se identifikuju droge?

