

JU MSŠ GRAČANICA

Skripta
Botanika s farmakognozijom
IV RAZRED -SMJER FARMCUTSKI TEHNIČAR

Mr.ph. Ajna Grbić

Pojam droga (herbal drug, herbal substances) u farmaciji predstavlja lekovitu sirovinu poreklom iz prirode.

Droge su osušeni delovi biljaka (algi, gljiva i lišajeva) ili organi životinja koji sadrže farmakološki aktivna jedinjenja i zbog njih se koriste u medicini i farmaciji. Danas se, u terapijske svrhe, retko koriste mineralni proizvodi (kompleks mineralnih soli iz morske vode ili algi).

Zbog farmakološki aktivnih sastojaka, droge se koriste za izradu lekovitih pripravaka ili za ekstrakciju delotvornih sastojaka.

Na tržištu se droge pojavljuju:

kao celi komadi (in toto);

sečene (concosa);

sprašene (pulvis).

Ovakve droge se često nazivaju “organizovane, droge sa strukturom”

Naziv droge se izvodi iz latinizovanog imena vrste (ređe roda) koji se stavlja u genitiv i dodaje se latinski naziv biljnog organa koji se koristi kao droga:

Belladonnae radix, Menthae piperitae folium, Stramonii semen, Gentianae radix, Anisi fructus.

Uz naziv droge se uvek navodi biljna vrsta koja je izvor droge i familija kojoj ova vrsta pripada:

Belladonnae radix, Atropa belladonna, Solanaceae,

Gentianae radix, Gentiana lutea, Gentianaceae.

Ukoliko je droga sprášena, označava se imenom biljne vrste u genitivu uz latinski naziv za prašak;

Anisi pulvis, Cinnamomi pulvis, Quercus pulvis.

U širem smislu, droge (herbal drugs preparations) su proizvodi koji iz biljnog ili animalnog organizma mogu biti izdvojeni jednostavnim postupcima i jednostavnim procesom prerade:

zasecanjem, ceđenjem, presovanjem, kuvanjem, destilacijom, maceracijom, ekstrakcijom...

Ljekovite sirovine biološkog porekla se mogu dobiti sakupljanjem iz prirode od samoniklih biljaka, divljih životinja i morskih organizama.

Danas se samo jedan manji broj droga i dalje sakuplja s prirodnih staništa

samo one biljke koje se koriste u ograničenim, manjim količinama,

kada postoje problemi s plantažnom proizvodnjom.

Problemi u vezi s plantažnim gajenjem, mogu biti povezani sa

geografskim, geološkim i klimatskim specifičnostima pojedinih vrsta,

s rentabilnošću i ekonomskom opravdanošću ovakve proizvodnje.

Najveće količine biljne sirovine koja se preradi u droge ili se koristi za različite oblike ekstrakcije, dobija se organizovanom proizvodnjom.

plantaže biljaka,

farme životinja,

fermentacija mikroorganizama,

proizvodnja u bioreaktorima primenom in vitro kultura biljnih tkiva.

dentifikacija biljne droge – uglavom na osnovu podataka iz farmakopejskih monografija

Organoleptički pregled

Morfološka građa
Spoljašnja morfologija - makroskopija
Unutrašnja morfologija – anatomska građa
Analiza spraćenog uzorka
Hemijska analiza
Kvalitativna analiza – dokazivanje sastojaka
- hemijske reakcije
- hromatografija na tankom sloju adsorbensa
...
Određivanje aktivnih sastojaka
Kvantitativna analiza
Kontrola biljne droge

Opšta ispitivanja

organoleptičke karakteristike
količina stranih primesa
stepen usitnjenosti
količina vlage; gubitak sušenjem
količina pepela
količina u kiselini nerastvornog pepela
Sulfatni pepeo
količina ekstraktivnih materija
rezidue fumiganata
Količina sirovih vlakana
Određivanje sadržaja etarskog ulja
Sadržaj tanina
Gorka vrednost
Broj (indeks) bubrenja

Indeks refrakcije
Optička rotacija
Hemijski parametri (kiselinski, estarski, saponifikacioni, jodni, peroksidni broj, Količina nesaponifikovanih materija)

valitet biljnih droga – usaglašenost sa zahtevima farmakopeja ili internim specifikacijama proizvođača
(najčešće za droge koje nisu oficinalne)

Metode za određivanje određenih parametara su, najčešće, definisane u opštem delu farmakopeje.

Vrednosti pojedinih parametara su definisane u okviru pojedinačnih monografije.

Metodologija pripreme uzorka za određivanje količine sastojaka je data u okviru svake pojedinačne monografije.

Podjela ljekovitog bilja

1. Prema farmakološkom dejstvu ljekovite biljke
 - a) ljekovite biljke blagog dejstva, kojima pripada veliki broj biljaka koje su u širokoj i skoro svakodnevnoj upotrebi (nana, kamilica);
 - b) ljekovite biljke jakog djelovanja, toksične vrste od kojih se proizvode vrlo jaki otrovi (morfij, heroin). Njihova upotreba i rukovanje strogo je propisano zakonom o otrovnom bilju. Rukovanje podrazumjeva i upotrebu i skladištenje ljekovitog bilja.
2. Prema načinu djelovanja na ljudski organizam, svrstavaju se u nekoliko grupa:
 - a) biljke koje reaguju na rad srca i krvnih sudova;
 - b) biljke koje nadražujući djeluju na nervni sistem;
 - c) biljke koje umirujući djeluju na nervni sistem;
 - d) biljke za ublažavanje bolova;
 - e) biljke koje regulišu rad sistema za varenje;
 - f) biljke koje olakšavaju iskašljavanje;
 - g) biljke koje ubrzavaju zarastanje rana.

U domaćim uslovima od ljekovitog bilja mogu se preipremiti:

1. čajevi,
2. tinkture,
3. macerati,
4. sokovi,
5. praškovi.

Čajevi-najčešći oblik je čaj, jer ga je najlakše prirediti. Kod priređivanja treba dobro pratiti uputstvo jer o tome ovisi uspjeh liječenja. Može se koristiti korijen (kamilica), cvijet i list.

Tinkture- je najprikladniji oblik lijeka, jer se lahko dozira u kapljicama. Ta ekstrahirana tvar je netopiva u vodi, pa se ona taloži. Zato takve lijekove prije upotrebe treba promućkati. Zato se ekstrahirane tvari otapaju u alkoholu.

Praškovi- možemo ih sami pripremiti mljevenjem, prosijavanjem droge i tako ćemo dobiti grube, polusitne i sitne praškove. Uzimaju se kašikom.

Sirupi-pripremaju se otapanjem šećera u blago zagrijavanoj vodi. 16 dijelova šećera +10 dijelova vode i 10% ekstrakta biljne droge i to se sve kuha.

Macerat- to je jednokratni ekstrakt usitnjene droge koja se natapa definisanim rastvaračem na sobnoj temperaturi.

PROIZVODNJA VRIJEME BRANJA

Za proizvodnju droga, veoma je važno dobro poznavanje gajenja ljekovitog bilja, zatim sakupljanja, sušenja, rezanja sitnjenja, pakovanja i čuvanja.

Gajenje ljekovitog bilja

Velika medicinska i terapijska vrijednost biljnog svijeta, vremenom je nametnula potrebu da se iz obilja biljnih vrsta gaje one koje sadrže najviše ljekovite supstance koje se mogu lahko sakupljati, sušiti, presađivati i one koje su ekonomičnije.

Nekada se smatralo da jedino samonikle biljke imaju određenu medicinsku vrijednost, međutim,

vremenom se dokazalo da i gajene biljke ne zaostaju. Veliku ulogu u gajenju ima pravilan odabir biljnih vrsta, podešavanje zemljišta, klima, razna đubriva.

Branje bilja

Vrijeme i način branja i sakupljanja ljekovitog bilja veoma su značajni da bi dobili kvalitetnu drogu. Pravilo je da se biljke skupljaju po lijepom vremenu, zato što po kiši biljke imaju vlage. Vrijeme sakupljanja je različito za različite biljke. Biljke treba da bere stručno lice. Jedno lice može u toku dana da bere i sakuplja samo jednu biljnu vrstu, da ne bi došlo do miješanja.

Biljke treba da budu čiste, odnosno bez primjesa. Bilje dalje treba razvrstavati u vreće, korpe i istog dana pripremati za sušenje. Ako se bilje u sirovom stanju ostavi preko noći ili duže, ono mijenja hemijski sastav, boju, ako se ne može sušiti istog dana, onda se treba rasporediti u tanke slojeve u prostorijama gdje je obezbjeđeno provjetranje.

Cvjetovi se beru kad biljka tek počne da cvjeta. Ako se sakupljaju procvjetali cvjetovi, njihova vrijednost je mnogo manja, pa je i manja procjena eterskog ulja.

Lišće se bere kad je najkrupnije i najsočnije, jer tada sadrži najviše ljekovite supstance. Kasnije kada biljka procvjeta, sokovi struje u cvijet i to daje na štetu lišća. Nije dobro brati lišće suviše mlade biljke jer je nedovoljno razvijen.

Herba se bere kada biljka treba da procvjeta ili je u prvom cvatu.

Plodovi treba ih brati i skupljati kada su potpuno zreli.

Mesnati plodovi beru se kada su sasvim zreli sa izuzetkom maline, kupine, ribizle i šipka. Oni se počnu skupljati prije potpunog sazrijevanja, npr. šipak tada sadrži najviše C vitamina.

Podze ni organi vade se ili skupljaju u jesen ili u rano proljeće.

Kora uglavnom se skuplja u rano proljeće, prije nego što biljka olista i kada sadrži najviše sokova.

Sušenje ljekovitog bilja

Prije sušenja ljekovitog bilja postoje određeni kriteriji kojih se proizvođač mora pridržavati. Sakupljeno sirovo bilje treba što prije sušiti. Sušenje nježnijih dijelova biljke (list, cvijet) obavlja se na promajnom mjestu, u hladovini a nikako na suncu. Sušenje se mora obavljati i u posebnim sušionicama i tada je najbrže. U njima se može regulisati potrebna temperatura, a to je značajno jer svaka biljka ima optimalnu temperaturu sušenja. Ako se sušenje obavlja nestručno, droga gubi na svojoj vrijednosti. Sakupljeno bilje se rasporedi na hartije, daske. Podvrgavaju se promaji i određenoj temperaturi da bi došlo do oslobađanja vlage. Biljke treba često prevrtati.

Rezanje i sitnjenje droga

Droge dolaze u promet u različitim oblicima i veličinama. Mogu doći kao cijeli biljni organ, ili u komadima određene veličine. Imamo 3 vrste usitnjenosti:

1. grubo sječenje,
2. polusitno sječenje,
3. sitno sječenje.

Prvo se obavlja rezanje dok je biljka još uvijek malo svježja, a kad se potpuno osuši, onda ide sitnjenje. Rezanje se obavlja različitim uređajima i noževima koji mogu biti na električni pogon ili obične ručne mašine.

Stabilizacija droga

Mnoge droge su prilikom sušenja nestabilne i mijenjaju svoj sastav, odnosno dolazi do razaranja

aktivnog principa. Da bi se to izbjeglo pribjegava se stabilizaciji droga postupkom brzog sušenja na povišenoj temperaturi.

Pakovanje i čuvanje droga

Mnoge droge se mogu duže čuvati a neke imaju ograničeno vrijeme čuvanja, najščešće 1 godinu. Usljed dužeg čuvanja droga gubi svoj kvalitet. Izuzetak je frangulae cortex ili krušina. Ova biljka treba prvo da odstoji i godinu i tek se onda može koristiti zato što ima previše aktivnog principa i potrebno je da se sve to slegne. Ova biljka se nalazi u čajevima za mršanje.

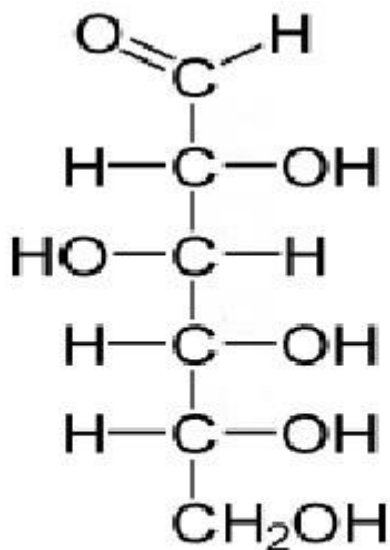
Poslije sušenja droga se zapakuje i čuva na suhom mjestu da bude čista i na provjetrenom mjestu. Cvjetovi, lišće pakuju se u metalne kutije koje se hermetički zatvore. Mogu se čuvati i u manjim ili većim kesama od deblje hartije koje su sa unutrašnje strane obložene impregniranom hartijom. Na taj način se sprečava isparavanje eteričnih ulja iz droga i ono štiti od vanjskih faktora, prožeta je nepropusnom tvari.

ISPITIVANJE SREDSTAVA SA UGLJIKOHIDRATIMA

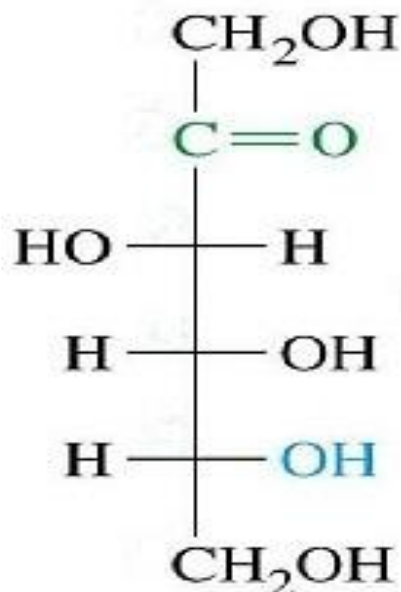
Ugljikohidrati su polihidroksilni aldehidi ili polihidroksilni ketoni koji su veoma rasprostranjeni u prirodi, a sastoje se od ugljika, vodika i kisika. Dijelev se na:

1. monosaharide (glukoza, fruktoza),
2. disaharide (saharoza-1 molekula glukoze + 1 molekula galaktoze)
3. polisaharide (škrob, celuloza, pektin, gume, sluzi)

Struktura:



D-Glucose



D-fructose

Disaharidi nastaju spajanjem 2 molekule monosaharida (saharoza). Saharoza je rasprostranjena u svim biljnim vrstama, organima, sjemenu, stabljikama...

Polisaharidi su spojevi izgrađeni od velikog broja monosaharidnih jedinica. Ukoliko u građi učestvuje 1 vrsta šećera, to su homopolisaharidi, a ako učestvuje više vrsta, onda su heteropolisaharidi. U građi polisaharida mogu učestvovati i uronske kiseline. Uronske kiseline nastaju oksidacijom monosaharida, gdje aldehidna skupina ostaje nepromjenjena, a alkoholna skupina na 6. ugljikovom atomu prelazi u karboksilnu kiselinu (COOH).

U biljci gume nastaju kao proizvod patološkog procesa djelovanja bakterija, koje pretvaraju škrob i celulozu u gumu. Nakon prskanja, nagomilana guma iscuri. Značajni su za biljke kad rezervna hrana, kao zaštita ozlijeđene biljke od mikroorganizama, i od isparavanja vode kroz ozlijeđeno mjesto, čime se sprečava sušenje biljke.

Sluzi su ugljikohidratne komponente koje se javljaju kad normalan produkt metaboličkih procesa u biljnom organizmu. Za biljke, sluzi su značajne jer služe kao rezerve ugljikohidrata, ne otapaju se u alkoholu, a u vodi bubre. Na osnovu njihove osobine bubrenja, zasniva se ispitivanje broja bubrenja i viskoznost.

Određivanje broja bubrenja

Broj bubrenja je veličina kojom se vrednuje droga sa sluzima. Predstavlja volumen koji zauzima 1g. Droge određenog stepena usitnjenosti nakon 4 sata bubrenja u vodi.

Postupak: 1g droge u prahu navlaži je u graduisanoj menzuri sa 1ml koncentrovanog etanola i doda se 25ml vode. Taj sadržaj menzure u toku prvog sata se promućka svakih 10 minuta, i onda se ostavi još 3 sata da stoji. Nakon toga očitava se volumen istložene droge, zajedno sa sluzi, npr. sjeme lana, koje služi kao laksans, ili sljez protiv kašlja.

Određivanje viskoznosti

Viskoznost je jedna od karakteristika sluzi. Nastaje kada se tečnost nađe u stanju gibanja i predstavlja trenje koje se dešava unutar same tečnosti. Zavisí od gustine i temperature, što je temperatura veća viskoznost je manja. Mjeri se pomoću viskozimetra.

ISPITIVANJA MASTI I MASNIH ULJA

Da bi se prirodna ljekovita sredstva mogla koristiti za dobivanje lijekova, moraju ispunjavati potrebne zahtjeve za njihov kvalitet. Za droge se određuje:

1. kiselinski stepen,
2. kiselinski broj,
3. esterski broj,
4. broj saponifikacije,
5. jodni broj,
6. peroksidni broj.

Određivanje navedenih hemijskih vrijednosti provodi se kod ispitivanja masti, masnih ulja, voskova, balzama itd. Tako se kod masti i masnih ulja može određivati prisustvo slobodnih masnih kiselina. One su prisutne kao normalne hemijske konstante. Međutim, usljed nepravilnog čuvanja, djelovanja temperaturnih promjena, stvara se veća količina slobodnih kiselina. To rezultuje promjenom kiselinskog broja. Takva mast ima manju vrijednost i ne može se koristiti u farmaceutske svrhe.

Lipidi

Masti i ulja su važna skupina spojeva u ljudskoj prehrani, a služe organizmu kao izvor energije

potrebne za njegovu aktivnost. To su esteri trovalentnog alkohola i višemasnih kiselina, koje mogu biti zasićene ili nezasićene, jednake ili različite.

G-masne kiseline

L

I

C-masne kiseline

E

R

O

L-masne kiseline

CH₂ - OH

|

CH - OH

|

CH₂ - OH

Glicerol

O

CH₂ - O - C - R₁

| O

||
CH - O - C - R₂

| O

||
CH₂ - O - C - R₃

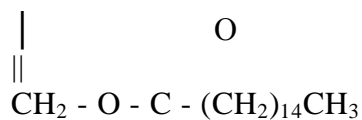
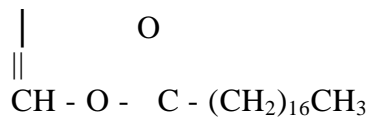
Struktura masti (trigliceridi)

Mastima nazivamo trigliceride koji su uglavnom životinjskog porijekla i pri sobnoj temperaturi su čvrste tvari. Karboksilne kiseline koje nalazimo u mastima pretežno su zasićene masne kiseline.

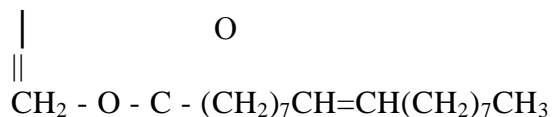
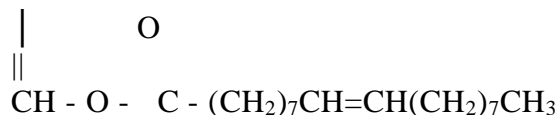
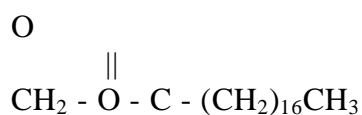
Ulja su obično biljnog porijekla, tekući trigliceridi, jer su masne kiseline u uljima nezasićene. Prirodne nezasićene masne kiseline organizam nemože sam sintetisati pa se moraju unositi hranom.

O

CH₂ - O - C - (CH₂)₁₆CH₃



Hemijska struktura masti



Hemijska struktura ulja

Biljna ulja se lahko kvare na zraku (zbog oksidacije sa kisikom na dvostrukoj vezi), zato se prevode u polutvrde masti (margarin).

Zasićene masti su uzrok povećanog kolesterola u krvi, što može uzrokovati opasne bolesti.

Zato se savjetuje više ulja u prehrani. Međutim ni masti se ne smiju potpuno izbaciti, jer se neki vitamin (A, D) otapaju samo u mastima, pa bi njihov nedostatak narušio zdravlje. Masti I ulja se ne otapaju u vodi, nego u organskim rastvaračima (hlorofol, eteri).

ODREĐIVANJE HEMIJSKIH KONSTANTI

1. Kiseliniski stepen-označava broj ml NaOH potrebnih za neutralizaciju slobodnih liselina u 100g preparata.

Postupak: Uzeti 5-10g ulja. Otopi se u smjesi hloroforma i koncentracije etanola, doda se fenol ftalein (indikator) i titrira sa NaOH do pojave ružičaste boje stalno 15s.

$$K_s = a/c \cdot 10$$

Aa-ml NaOH

Ac-odvaga preparata u g

2. Kiselinški broj- označava mg KOH potrebnih za neutralizaciju slobodnih kiselina u 1g preparata.

Postupak: Propisana količina preparata otopi se u smjesi etanola i etera u odnosu 1:1.

Dod se 1ml fenol ftaleina i titrira sa NaOH do pojave ružičaste boje stalne 15s.

$$K_b = a - b/c \cdot 5,61$$

a-ml NaOH za titraciju

b-ml NaOH utrošeni za slijepu probu

c-odvaga preparata u g.

1ml NaOH~5,61 mg KOH

Fenolftalein je u kiseljoj sredini bezbojan.

3. Broj saponifikacija-označava mg KOH potrebne za neutralizaciju slobodnih kiselina u 1g preparata.

Postupak: Propisana količina preparata otopi se uz zagrijavanje u etanolnom KOH, doda se 1ml fenolftaleina i titrira sa HCl.

$$S_b = a - b/c \cdot 28,06$$

a-ml HCl za slijepu probu

b-ml HCl za titraciju

c-odvaga preparata u g

1ml HCl~28,06mg KOH

4. Jodni broj-označava mg joda koje adira 100g masti ili ulja (adira se na dvostruku vezu).
Postupak: Propisana količina preparata se otopi u hloroformu, doda se određena količina jodo-bromida, začepi se i ostavi na tamnom mjestu. Nakon 30 minuta, doda se kalijum-jodid (KI), titrira sa natrij-dosulfatom ($Na_2S_2O_3$) do svijetložute boje. Onda se doda škrob. Kad se doda, dobije se plavo-ljubičasto obojenje. Nastavi se titrirati sa $Na_2S_2O_3$ dok se plavo-ljubičasta boja ne izgubi.

$$J_b = a - b/c \cdot 1,27$$

a-ml $Na_2S_2O_3$ za slijepu probu

b-ml $Na_2S_2O_3$ za titraciju

c-odvaga preparata u g

1ml $Na_2S_2O_3$ ~1,27mg

5. Peroksidni broj-označava broj milimolova peroksida izraženih na 1000g masti ili ulja.

$$P_b = a - b/c \cdot 10$$

6. Esterski broj-označava mg KOH potrebnih za saponifikaciju estera masnih kiselina u 1g preparata.

Postupak: Propisana količina preparata otopi se u KONC etanolu i doda se fenolftalein kao indikator i etanolna KOH. Nakon toga se doda KOH, kuha se 30 minuta na vodenom kupatilu uz povratno hladilo i vruće se titrira sa HCl.

$$E_b = a - b/c \cdot 28,06$$

OSOBI NE I DOBIJANJE ETERIČNIH ULJA

Eterična ulja su prirodni isparljivi proizvodi karakterističnog mirisa. Topičnost u vodi je neznatna, ali se otapaju u organskim otapalima, eteru, hloroformu, benzenu. Topičnost u

etanolu je specifična jer se u apsolutnom etanolu otapa, a u razblaženom ne otapa. Eterična ulja su produkti biljnog porijekla. Stvaraju se u ćelijskoj plazmi, a mogu se naći u svim biljnim organima, u korijenu, listovima (kod nane), cvjetovima (kamilica). Rezervoari za eterična ulja su:

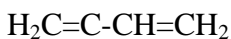
1. Posebne ćelije označene kao masnice imaju oblik vrećice koja se jednim krajem drže za ćelijsku membranu;
2. Intracelularni prostori-to su kanali koji mogu nastati razmicanjem ćelija čijim proširivanjem nastaju kanali, ili otapanjem ćelijske membrane sekretornih ćelija pri čemu nastaju šupljine.
3. Žlijezde

Hemizam eteričnih ulja

Eterična ulja ne predstavljaju hemijski definisanu supstancu. Hemijski, to je smjesa od velikog broja različitih hemijskih spojeva, npr. ugljikovodika, alkohola, fenola, ketona itd. Hemijske komponente koje se nalaze u eteričnom ulju mogu se grupisati u 3 skupine:

1. Derivati terpena,
2. Fenil-propanski derivati,
3. Ostali spojevi.

Derivati terpena-predstavljaju glavne komponente koje se nalaze u eteričnom ulju i daju mu osnovu. Osnovna gradivna komponenta je izopren (C_5H_8 -2 metil 1,3 butadien)



Fenil-propanski derivati su prirodni spojevi koji mogu biti u formi aldemida, fenola i fenil-etera.

Ostali spojevi obuhvataju lančane ugljikovodike i njihove derivate sa kisikom, nitrogenom i sumporom.

Dobijanje eteričnih ulja zavisi od niza faktora:

1. Koji biljni dio se koristi kao sirovina,
2. Gdje su lokalizovana ulja,
3. Da li se obrađuje svjež, suh ili polusuh materijal,
4. Da li su u eteričnom ulju prisutne termostabilne ili termolabilne supstance.

Dobijanje eteričnih ulja

Metode dobivanja eteričnih ulja mogu se svrstati u 3 grupe:

1. Cijedenje,
2. Destilacija,
3. Ekstrakcija.

Cijedenje- Postupak cijedenja predstavlja mehanički način dobivanja eteričnih ulja, a najviše se provodi iz spoljašnjeg omotača ploda, jer je eterično ulje lahko dostupno. Dobiveno ulje je veoma kvalitetno jer zadržava svasvoja prirodna svojstva.

Destilacija- Ovo je najčešće primjenjivana metoda za dobijanje eteričnih ulja. Da bi se destilacija što lakše provela potrebno je biljni materijal prethodno mehanički obraditi (usitnjavanje). Nježnije strukture (listovi, cvjetovi, pupoljci) podvrgavaju se destilaciji bez prethodne obrade, dok se sjemenke sa otpornim omotačem moraju izgniječiti. Tvrde strukture (korijen, kora, stablo) prethodno se moraju usitniti, međutim to dovodi do gubitka ulja. Sam

postupak destilacije može se provoditi na nekoliko načina:

- a) Vodena destilacija-provodi se pomoću ljučale vode u koju je biljni materijal uronjen ili pluta (to zavisi od specifične težine, tj. gustine)
- b) Vodno-parna destilacija- za razliku od prethodnog postupka, biljni materijal nije u direktnom kontaktu sa vrelom vodom, nego sa vodenom parom.
- c) Destilacija parom- najčešće se primjenjuje. Destilacioni aparat je prostorno odvojen od izvora toplote koji zagrijava vodu. Destilacija se može provoditi pri višim ili nižim temperaturama, zavisno od vrste biljnog materijala.

Ekstrakcija- se primjenjuje za dobijanje eteričnih ulja koja su u malom procentu zastupljena u biljnom materijalu, kao i onih ulja koja sadrže termolabilne supstance koje se razaraju postupkom destilacije.

Čuvanje eteričnih ulja

Da nebi došlo do promjena u kvalitetu eteričnih ulja, potrebno je voditi računa o pravilnom čuvanju. Eterična ulja je potrebno čuvati od spoljašnjih faktora, kao što su vlaga, svjetlost, toplota. Male količine eteričnih ulja se čuvaju u staklenim bočicama od tamnog stakla a velike količine stavljaju se u metalne bubnjeve. Prije zatvaranja pakovanja, na površinu se ubaci ugljendioksid ili azot, da bi se spriječila oksidacija. Čuvaju se na suhom, hladnom mjestu zaštićeni od svjetlosti i uz dodatak antioksidansa kako bi zadržali svoje fizičko-hemijske osobine i potreban kvalitet.

Djelovanje i upotreba

Djeluju kao blagi sedativi, antimikrobici, diuretici, korigensi okusa i mirisa. Upotreba eteričnih ulja za inhalaciju se označava kao aromaterapije. Mogu imati i neželjena dejstva, tako npr. veće količine mogu izazvati glavobolje, iritiranje kože ili alergiju.

ISPITIVANJE ETERIČNIH ULJA

Voda u eteričnim uljima

Pomiješa se 10 kapi eteričnog ulja sa 1 ml ugljendisulfida. Otopina ostaje bistra i nakon stajanja.

Masna ulja u eteričnim uljima

1 kap eteričnog ulja kapne se na filter papir. Kap ispari kompletno nakon 24 sata bez zaostajanja bilo kakve prozirne ili masne mrlje.

Miris i okus eteričnih ulja

Mješavina 3 kapi eteričnog ulja sa 5 ml 90%-tnog alkohola, rastrlja se u 10g šećernog praška. Miris i okus odgovaraju biljci ili dijelu biljke iz kojeg je dobijeno eterično ulje.

Određivanje fizičkih i hemijskih konstanti eteričnog ulja

Osim prethodno opisanih osobina, ispitivanje kvaliteta pojedinih eteričnih ulja, zahtijeva određivanje izvjesnih osobina koje se kao konstante navode za određeno ulje i na osnovu kojeg se određuje njihov kvalitet. Tako se određuje tačka ključanja, relativna gustina i ugao skretanja. Od hemijskih konstanti se određuje kiselinski broj estera,aldehida, ketona.

1. Tačka ključanja-kod ove vrijednosti ne dobija se tačno određena vrjednost tačke ključanja, već je to temperaturni interval u koje se estersko ulje predestiliše. S obzirom na kompleksan sastav eteričnih ulja, temperaturni interval zavisi od tog hemizma (destiliše se na temperaturi od 150°C-preko 300°C).
2. Relativna gustina-je odnos mase određenog volumena eteričnog ulja i mase istog volumena vode kod temperature od 20°C, određuje se pomoću piknometra. Ova konstanta određuje kvalitet i čistoću eteričnog ulja. Označava se na tri decimale. Piknometar je staklena posuda kruškastog oblika, zatvara se staklenim zatvaračem kroz čiju sredinu prolazi kapilarni otvor.
3. Ugao skretanja-je sposobnost supstance da zakreće ravan polarizovane svjetlosti u desnu i u lijevu stranu (na temperaturi od 20°C).

Određivanje hemijskih supstanci u eteričnom ulju

Mnoga eterična ulja sadrže izvjesnu količinu slobodnih kiselina čiji se sadržaj određuje i izražava preko vrijednosti kiselinskog broja. Sadržaj estera može se odrediti i izraziti pomoću esterskog broja. Alkoholni sastojci 1 eteričnog ulja određuju se acetiliranjem ulja sa anhidriodom acetatne kiseline, pa se odredi sadržaj estera, iz čije vrijednosti se može izračunati procenat alkohola u ulju.

ISPITIVANJE DROGA SA HETEROZIDIMA

Heterozidi ili glikozidi su složeni organski spojevi koji su najviše zastupljeni u biljnom materijalu. Termin „hetero“ odnosi se na složenost strukture, koju čini jedan dio molekule koji je obavezno šećer i zove se šećerni dio ili glikon, dok drugi dio molekule može imati različite hemijske strukture i označava se kao ašećerni ili aglikon.

Prvootkriveni heterozidi imali su kao šećer glukozu, pa je odatle naziv glikozidi. Kasnije se utvrdilo da u građi ovih složenih spojeva mogu učestvovati svi šećeri, pa je zato prikladniji naziv heterozidi.

Osobine: To su čvrste, kristalne ili amorfne neisparljive supstance, optički su aktivni, uglavnom se otapaju u vodi i etanolu. Lahko se hidraliziraju (razlažu pomoću vode) pomoću enzima, kiselina i baza. Najčešće se cijepaju djelovanjem enzima, a najbrže pod uticajem mineralnih kiselina. Okus je gorak.

Zastupljenost u prirodi

Heterozidi su dosta zastupljeni u prirodi, nalaze se u skoro svim vrstama, a takođe mogu biti zastupljeni u svim biljnim organima (korijen, kora, list, cvijet). Ponekad se u jednoj biljci može naći više različitih heterozida. Oni se uvijek nalaze otopljeni u ćelijskom soku, a smatra se da služe kao rezervna hrana.

Hemizam

Heterozidi su složeni organski prirodni spojevi izgrađeni od ugljika, vodika i kisika a neki u svojoj strukturi imaju atome nitrogena i sumpora. Šećerna komponenta ima polarni karakter i omogućava da se heterozidi otapaju u vodi ili etanolu. Međutim, aglikoni su teže ili netopive

u vodi, ali se otapaju u organskim otapalima. Znači, što je više šećera u građi heterozida njihova topivost u vodi je veća. Obzirom da su heterozidi veoma nestabilni, vrlo lahko se razlažu i pod uticajem vlage iz vazduha, pa se mora paziti prilikom sušenja, sakupljanja, kao i čuvanja droga sa heterozidima, kako u pripremnim fazama nebi došlo do hidrolize.

Podjela

Najvažnija podjela glikozida je prema građi njihovog aglikona, pa se prema tome svrstavaju u nekoliko grupa:

1. Fenolni heterozidi,
2. Taninske materije,
3. Sumporni heterozidi.

Dobivanje heterozida

Osnovno dobivanje heterozida je ekstrakcijom i izolacijom iz prirodnog biljnog materijala. Obzirom da su heterozidi hemijski veoma reaktivni i raznovrsni, metode ekstrakcije su različite. Mora se voditi računa o fizičko-hemijskim osobinama heterozida i to već kod sakupljanja, sušenja i čuvanja. Dobivanje heterozida provodi se primjenom ekstrakcije i izolacije pomoću vode, etanola i anhidrida acetalne kiseline. Imamo dva procesa:

1. Otapanje,
2. Taloženje.

Heterozidi se otapaju u odgovarajućem otapalu i tako izdvajaju iz biljnog materijala, a zatim se pomoću drugog otapala talože kao sirovi produkt koji se zatim prečišćava do dobivanja čiste supstance.

FENOLNI HETEROZIDI

To su složene supstance prirodnog porijekla koji imaju fenol u strukturi svog aglikona. Zbog prisustva fenolne grupe, imaju jako antiseptično djelovanje, npr. arbutin djeluje kao antiseptik urinarnih puteva gdje hidrolizom arbutina nastaje njihov aglikon hidrokinon koji je nosilac terapijskog učinka.

Tanini-definišu se kao prirodni organski netoksični spojevi. Zajednička svojstva svih taninskih supstanci si opor okus, talože proteine, soli teških metala i alkaloida. Sa proteinima daju netopive spojeve što se koristi kod procesa štavljenja kože, a obzirom da se ovim procesom koža čuva od truljenja. Osim toga, imaju stežuće (adstringentno) djelovanje. Topivi su u vodi, etanolu i acetonu, a netopivi u eteru i petroleteru. Zeleni plodovi biljaka su često opornog okusa koji potiče od taninskih spojeva. Sazrijevanjem plodova, oporo se gubi i ustupa se mjesto slatkome okusu, što je pretpostavka da se tanini deformišu od nivoa šećera. Suprotno tome prezreo plod gubi svoj slatki okus, jer šećerna komponenta učestvuje u heterozidnoj izgradnji drugih spojeva, pa i tanina koji potiče oprog okusa.

Hemijska građa- tanina, u čijoj se strukturi nalazi više fenolnih grupa omogućava im da djeluju kao antiseptici. Osim toga, imaju i antibakterijsko, antiantiinflamatorno (protivupalno), antimikrobno djelovanje. Adstringentno djelovanje vezano je za sposobnost tanina da talože proteine pri čemu se ima u vidu osjećaj stezanja, da se tkivo skuplja. Takođe, primjenjuju se i kao hemostatici jačaju otpornost organizma. Smatra se da imaju antikancerogena svojstva.

Ispitivanje tanina- bazira se na reakcijama na fenolnu grupu tanina, s obzirom da su tanini polifenolni spojevi. Nedostatak ovih reakcija je nedovoljna specifičnost, jer u biljnom

materijalu pored tanina, nalaze se i drugi fenolni spojevi. Takođe reakcija sa željezo (II) solima može poslužiti za dokazivanje prisustva tanina, a boja koja se javlja, plava ili zelena, govori o vrsti tanina. Npr. kad se ekstraktu droge doda otopina strihinina, dobiva se bijelo-žučkast talog. Pored ovih kvalitativnih ispitivanja, kvantitativna (količinska) analiza zasniva se na odobini tanina da grade obojene kompleksne spojeve sa određenim reagensima. Pri tome taloži proteine. Npr. kolorimetrijsko određivanje tanina, pri čemu se stvaraju obojene reakcije koje se dalje mogu fotometrisati.

SAPONSKI HETEROZIDI

Naziv saponini dolazi od lat. Riječi sapo=sapun, odnosno zbog sposobnosti saponina da kao sapuni pjene. U biljkama nalaze se otopljeni u sokovima i prisutni su u skoro svim biljnim organima.

Osobine: u vodi daju koloidne otopne, svi su topivi, u ključalom razblaženom etanolu, odnosno topivost mu se smanjuje sa povećanjem koncentracije etanola. Ne otapaju se u organskim otapalima. Osnovna osobina saponina je sposobnost stvaranja pjene koja se javlja kao posljedica snižavanja površinskog napona. Zbog toga se postiže bolje prodiranje preparata u ćeliju. Uzeti oralno su neotrovni. Ako se suhi materijal plverizira, njegova prašina izaziva jako kihanje što može tokom dužeg vremenskog perioda izazvati oštećenje disajnih puteva.

Hemijska struktura

U svojoj strukturi imaju šećernu komponentu (glikon) i nešećernu komponentu (aglikon) koji može biti sapogenol ili sapogenin. Saponini prema strukturi aglikona dijele se na: triterpenske, terpenske i steroidne saponine. Dobri su ekspektoransi (sredstva koja omogućavaju lakše iskašljavanje), diuretici, emulgatori, a od davnina su se koristili kao sredstvo za pranje. Posjeduju hemolitičku aktivnost, pa mogu djelovati štetno ako se daju prenteralno.

Ispitivanja saponina

U kvalitativno ispitivanje vodena otopina saponina mučkanjem jako jodilno pjenu, lahko se rastvara u vodi, u koncentraciji sulfatnoj kiselini otapa se dajući žutu boju.

Kvantitativno ispitivanje prvo je određivanje broja pjene. Brdo pjene predstavlja najveće razblaženje dekokta saponinske droge koja pod određenim uslovima daje visinu pjene 1cm. U odgovarajuću količinu droge doda se voda koja se zagrijava 30min. Nakon toga se ohladi i doda isparena voda do oznake. Od ove otopine prave se razblaženja. U jednu dodajemo 10 ml otopine, a u drugu stavljamo 5 ml otopine i dodamo do 10 ml vode. Epruvete se mučkaju 15 sekundi i ostave da stoje 4-5 sati. Poslije toga odabere se epruveta u kojoj je visina pjene veća od 1 cm te se ponovo od te epruvete pravi razblaženje. Nakon toga broj pjene izračuna se prema odgovarajućoj formuli.

KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI

To su prirodni, organski, heterozidni spojevi čije je djelovanje specifično za dinamiku i ritmiku srčane muskulature. Kao i ostali heterozidi, tako i kardiotonični, u svojoj strukturi imaju šećernu komponentu i nešećernu. Šećernu komponentu čini jedan ili više različitih

šećera (glukoza, ramnoza).

Osobine: Gorkog su okusa, dobro se otapaju metanolu i etanolu, a slabije u vodi, veoma su nestabilni, pa se lahko hidrolitički cijepaju. Hidroliza se dešava djelovanjem vlage iz zraka, kiselina, alkalija, a naročito pod uticajem enzima.

Djelovanje: Djeluju na tonus srčane muskulature i koriste se u slučajevima aritmičkog rada srca, imaju pozitivno inotropno djelovanje.

Dokazivanje: Dokazuje se baljetovom reakcijom. Izvodi se tako da se droga u prahu rastvori u etanolu i zagrijava 30 min. Na 60°C, smjesa se zatim ohladi i filtrira. Filtratu se doda acetat, koji se kasnije ukloni taloženjem sa natrijumhidrogenfosfatom (NaHPO₄). Potom se ovom filtratu doda natrijum pikrat koji oboji rastvor u narandžasto.

DROGE SA ALKOLOIDIMA

Alkaloidi su prirodni organski azotni spojevi, naziv im potiče od arapske riječi alkali=baza, lužina i grčke riječi eidos=sličan, što bi značilo da su slični bazama. Međutim, u hemijskom smislu, alkaloid nije baza, ali je sličan bazi. Najviše su zastupljeni u prirodi u velikom broju biljnih vrsta, a lokalizovani su parenhimskim ćelijama. Reakcije za dokazivanje alkaloida mogu se podijeliti u dvije grupe:

_ Opšte ili taložne reakcije

_ Specifične ili bojene reakcije

Kod taložnih reakcija, koriste se oni reagensi koji sa alkaloidima, bez obzira koje su hemijske građe, daje određeni talog.

Specifične reakcije mogu poslužiti za određivanje grupe ili jednog alkaloida koji će sa posebnim reagensom dati boju u reakciji.

Alkaloidi su bazna, azotova organska jedinjenja, heterociklicne strukture i izrazito fiziološkog dejstva.

Hemija alkaloida pocinje 1805. godine, kada je prvi put izolovan morfin. Nova klasa jedinjenja dobila je

tada naziv "biljne alkalije", a 1818. godine Meisner je ovim jedinjenjima dao ime ALKALOIDI.

Sa kiselinama daju bezbojne soli, koje se lako rastvaraju u vodi. Nalaze se u raznim 4 delovima mnogih

biljaka. Od botanickih familija, alkaloidima su najbogatije familije

Papaveraceae, Ranunculaceae,

Solanaceae, Rubiaceae i mnoge, druge.

U biljkama su najcesce vezani za organske kiseline, i to vinsku, jabucnu, limunsku i oksalnu; ili su vezani

za tanine, pa se zato u biljnim tkivima i nalaze u obliku rastvorljivih soli pomenutih kiselina ili tanata.

Kolicina alkaloida u raznim biljnim delovima je razlicita. To je znacajno jer se kao droga najčesće

upotrebljava samo određeni deo biljke koji sadrži najviše alkaloida," .

Alkaloidi su biljnog porekla. Jedna biljka može da sadrži više alkaloida. Oni su obično hemijski srodni i

slični, ali farmakodinamijsko dejstvo im nije uvek isto (atropin, kokain i dr.); Svi su skoro bezbojni, izuzev

solu berberina (koje su zute), zatim sangvinarina (koje su crvene) i helidonina (koji je žutonarandžaste boje)

Alkaloidi koji u svom sastavu nemaju kiseonika najcesce su tecni, lakse rastvaraju u vodi, lako izvetre i imaju svojstven miris (nikotin, koniin i dr.). Neki alkaloidi su tecni iako u svojim molekulama sadrže

kiseonika (pilocarpin, izopele-tijerin i dr.). Alkaloidi se najčešće dobijaju u cvrstom kristalnom stanju; sa

kiselinama daju soli, koje uglavnom dobro kristalizuju. Koriste se razne kiseline (atro-pin-sulfat, strihninnitrat,

emetin-hidrochlorid i dr.). Soli alkaloida su dosta postojane i lako rastvorljive u vodi.

Vecina alkaloida su opticki aktivne materije, i to najcesce levogirne, tj. skreću ravan polarizovane svetlosti

nalevo. Gorkog su ukusa. Zivotinje izbegavaju da se hrane biljkama sa alkaloidima zbog gorcine i

otrovnosti. Unete u organizam u većim količinama, ove biljke su otrovne. Može se zaključiti da je većina

alkaloida jakog "fiziološkog dejstva i da svoje farmakodinamijsko delovanje izrazavaju već u minimalnim

količinama

Medicinska upotreba alkaloidnih droga i alkaloida veoma je raznovrsna jer pojedini alkaloidi imaju

specifne fiziološke osobine i farmakodinamijsku primenu

VITAMINI

To su organske supstance koje se u organizam unose putem hrane. Čovjek ih mora svakodnevno unositi u organizam. Dijelimo ih u dvije grupe:

_ Liposolubilni

_ Hidrosolubilni

Liposolubilni

Vitamin A (akseroftol) pomaže ćelijama kako bi se one mogle nesmetano dijeliti ili diferencirati. Ćelije koje se ne diferenciraju, podložnije su kancerogenim promjenama.

Vitamin A neophodan za zdravlje kože, sluznice, za proces razmnožavanja, za vid.

Avitaminoza vitamina A se manifestuje prestankom rasta, opadanjem tjelesne mase, promjenom na koži i sluzokoži. Koža postaje suha, epitel orožao, što dovodi do poremećaja na sluzokoži oka, na suznim kanalićima, organima za disanje. Usljed orožalog epitela suznih žlijezda, dolazi do sušenja rožnjače, što se naziva kseroftalmija. Na suhu i orožalu rožnjaču djeluju bakterije, pa ona razmekša, što se naziva keratomalacija. Najvažnija avitaminoza vitamina A je kokošije sljepilo, gdje pacijent danju vidi, a noću ne. Izvori vitamina A mogu biti biljnog porijekla (mrkva, špinat, patlidžan, salata), životinjskog porijekla (mlijeko, mliječni proizvodi, riblje ulje, riba, jetra).

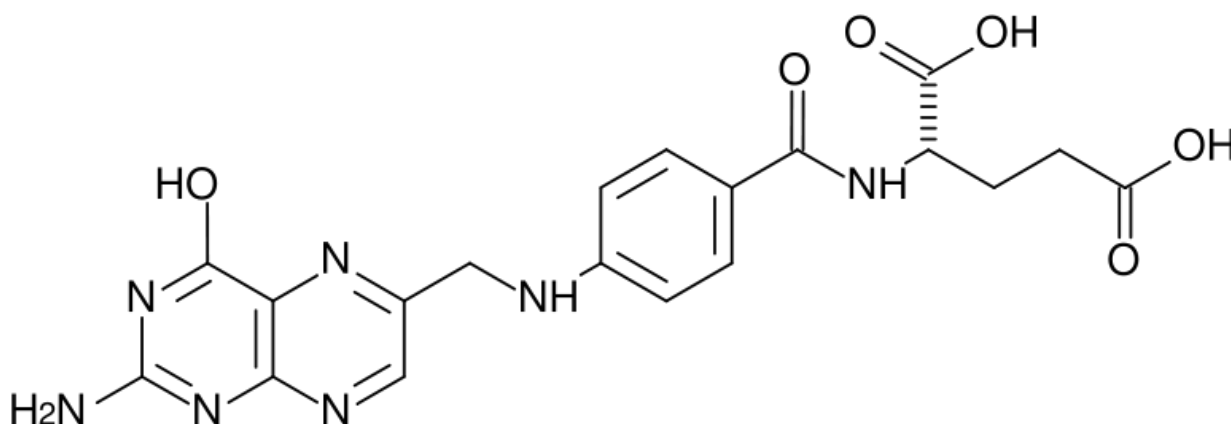
Vitamin D (kalciferol) najvažniji oblici vitamina su ergokalciferol (D2) i dehidroholesterol (D3). Pod uticajem Uv zraka, prevode se u vitamine. Pomažu u apsorpciji i korištenju kalcija i fosfora, za normalan rast kod djece, a kod odraslih za pravilan ritam srca, koagulaciju krvi. U nedostatku vitamina, javlja se rahitis. Rahitične promjene su posljedica poremećaja u

okoštavanju, to jest deponovanju mineralnih soli kosti. Izvori vitamina D su. Riba, riblje ulje, mlijeko, jaja.

Vitamin E (antisterilitetni vitamin) izvori vitamina su klice žitarica. Avitaminoza vitamina E kod životinja manifestuje se promjenama na polnim žlijezdama i maternici. Dolazi do degenerativnih promjena u sjemenim kanalčićima mužjaka, prestaje stvaranje spermatozoida i nastaje sterilitet, a kod ženki se javlja usporen rast uterusa, placente te plod ugrine. Djeluje kao antioksidativno sredstvo, jer štiti ćelijske membrane. Koristi se za normalan tok trudnoće, za liječenje promjena na koži i opekotina, otežava mladalački izgled.

Vitamin K (antihemoragični) uslijed nedostatka dolazi do povećanih krvarenja. Ima važnu ulogu u procesu koagulacije krvi najviše vitamina K ima u jetri, bubrežima, špinatu, zelenoj salati, a sintetišu ga i bakterije debelog crijeva. Avitaminoza se javlja kod osoba koji unose dovoljno vitamina K putem hrane ili kod onih koji duže koriste antibiotike, jer oni uništavaju mikrofloru debelog crijeva. Avitaminoza se manifestuje hemoracijom, odnosno krvarenjem poslije povreda ili spontano krvarenje u unutrašnjim organima zbog smanjene količine protrobiona.

Hidrosolubilni vitamini spadaju vitamini B1, B2, B3 (tiamin, riboflavin, niacin), B5, B6, (pirodiaksin), B9, B12, (cijanokobalamin), C (askorbinska kiselina).



Struktra folne kiseline

MINERALI

To su neorganske supstance koje čine 4-5% ljudskog organizma. Nalazimo ih u našem tkivu, tjelesnim tečnostima, kostima, mozgu, hormonima, enzimima. Svakodnevno se gube iz organizma probavom, znojenjem, pa ih je potrebno nadoknaditi jer se u organizmu ne mogu sintetisati. U minerale spadaju: hlor, fosfor, željezo, Mg, K, Ca.

Hlor je neophodan za zdrave zube i kosti i pomaže stvaranju čvrste cakline koja štiti zube od kvarenja. Sadrže ga morske alge, ribe, sir, meso.

Fosfor zajedno sa kalcijumom i magnezijumom je glavni sastojak naših kostiju. Značajan je za rast, obnavljanje tkiva, za rad srca, bubrega, potiče stezanje mišića.

Magnezij je takođe glavni sastojak kostiju, jer smanjuje opasnost od pojave osteoporoze.

Potreba za magnezijumom se povećava kod bolesti, stresa i slično. Unosi se u organizam najčešće kad dolazi do grčenja mišića.

MATERIJAL ZA PAKOVANJE

(pakirni materijal)

Materijal za unutrašnje pakovanje ako nije pravilno odabrano, može uticati na kvalitet lijeka. Glavni dodatak materijala za unutrašnje pakovanje nije samo da sadrži lijek nego i sigurnost lijeka tokom čitavog vremena skladištenja, transporta i čuvanja. Materijal za unutrašnje pakovanje se sastoji od molekula koje mogu reagovati sa lijekom, bilo da privlači sastojke lijeka na površinu ili da propušta gasove iz vana u unutrašnjost i obratno. Prije nego što se odluči koji tip materijala treba izabrati, mora se znati kakvu zaštitu lijek zahtijeva. Materijal za valjsko pakovanje koje nije u direktnom kontaktu sa lijekom ima drugačiju svrhu. Ova ambalaža mora prezentirati i pružati informacije o lijeku. To je sekundarna ambalaža, ali joj uloga nije sekundarna jer bez ispravnih informacija o lijeku, lijek ponovo postaje opasan za pacijenta.

HOMEOPATIJA

To je umijetnost liječenja. Polazi od načela da se slično sličnim liječi. Homeopatska praksa uključuje izbor i preporuku pojedinačnog homeopatskog preparata koji proizvodi sličnu sliku simptoma bolesti kao kod pacijenta naprimjer, osobe kojima zbog alergije suze oči, kao biljni preparat u liječenju mogao bi se koristiti luk, od kojeg takođe suze i peku oči. Homeopat za razliku od ljekara opšte prakse dnevno može primiti 4-5 pacijenata, jer vrijeme da bi se stvorila anamneza, traje jedan sat i trideset minuta. Nakon toga, traga se za uzorkom i otklanjanjem uzoraka, a ne simptomima bolesti. Homeopatija je usmjerena na stimuliranje tijela da se oporavi vlastitim snagama naprimjer kašalj treba shvatiti kao simptom bez obzira koliko neugodan bio. Umjesto ublažavanja ili otklanjanja simptoma kašlja homeopatija nalaže propisivanje preparata koji bi uzrokovali kašalj te se na taj način bi omogućili da se tijelo oslobodi bolesti.

RAZLIKA IZMEĐU HOMEOPATIJE I KONVENCIONALNE MEDICINE

Glavni cilj konvencionalne terapije je kontrolisati bolest kroz redovnu upotrebu medicinskih preparata. Ako se terapija prekine bolest se vraća naprimjer, osoba koja uzima tablete za snižavanje krvnog pritiska, uopšte se ne liječi nego samo kontroliše simptome. Cilj homeopatije je potpuno vraćanje savršenog zdravlja.

AUTOMEDIKACIJA

To je samostalno liječenje male i prolazne zdravstvene tegobe, koja ne mora uvijek zahtijevati liječničku pomoć, naprimjer glavobolja, temperatura, gripa, proliv. Za ovu kategoriju bolesti mogu se dobiti lijekovi bez recepta u apotekama. Osnovna načela samoliječenja su:

1. Upotrebljavati lijekove prema savjetu farmaceuta,
2. Izbjeći produženu upotrebu tih lijekova,
3. Ne uzimati zaostale lijekove u kući, od prijatelja i rodbine,
4. Izbjegavati upotrebu dva ili više lijekova koje imaju isto djelovanje, ukoliko se smetnje ne riješe u kratkom periodu treba se obratiti ljekaru.