

Catedra de farmacognozie a I.M.F. din Tg.-Mureș (cond.: prof. Elemér Kopp)

## SANTONINA ȘI PLANTE NOI CU CONȚINUT ÎN SANTONINA

Elemér Kopp

Santonina are și astăzi o largă utilizare terapeutică. În primul rând se întrebuințează ca vermifug în combaterea ascariozei (*ascaris lumbricoides*). Medicamentul nu omoară ascarizii, în schimb cauzează spasme intestinale atât de puternice încât aceștia sînt siliți să se refugieze în intestinul gros, de unde se pot elimina apoi cu laxative. Față de *enterobius vermicularis*, santonina are un efect slab și nesigur. Intrucît paraziții intestinali sînt foarte răspîndiți, e deosebit de important să dispunem de acest medicament întotdeauna și în cantități suficiente.

Mai de mult santonina se prepara exclusiv din capitulele nedezvoltate de *Artemisia Cina* (*Berg. Willkomm*). Această plantă crește într-o singură regiune a globului, anume în Asia Centrală, în deșerturile Kazahstanului, în împrejurimile orașului Tașkent și mai ales ale Cimkentului. Aici ea acoperă mii de hectare.

În general aprovizionarea cu santonină nu întîmpină nici o greutate, deoarece cantitatea produsă în Asia Centrală asigură cu prisosință cerințele mondiale, evaluate cam la 12 milioane de kg de *Artemisia Cina* anual. Din aceste 12 milioane de kg de plantă s-au putut prepara ușor cele 12 mii de kg de santonină, cantitate de care avea nevoie lumea în fiecare an. În ultimul timp însă unii cercetători au atras atenția asupra faptului că există anumite plante cu conținut în santonină care se găsesc și la noi în țară.

La drept vorbind ar fi fost mai simplu să se încerce cultivarea *Artemisiei Cina*, deoarece terenuri și condiții climatice similare se află și în Europa, chiar dacă într-o măsură mai mică. Asemenea încercări au fost făcute în Olanda, Anglia, Franța și America de Nord dar experiențele ulterioare au dovedit fie că planta cultivată nu a fost de fapt *A. Cina*, fie că experiențele naturale nu au dus la rezultate pe baza cărora să se înceapă fabricarea santoninei. Alte cercetări și-au fixat drept obiectiv descoperirea unor plante noi care să conțină santonina. În primul rând, astfel, de plante au fost căutate printre cele aparținînd speciei *Artemisia*. Cea dinții a fost *A. Gallica Willd.*, în 1885, dar valorificarea ei practică nu s-a făcut. Aceasta era situația în preajma izbucnirii primului război mondial cînd a intervenit o mare lipsă de santonină. Experiențele au fost continuate și după terminarea războiului. În 1921 a devenit cunoscută *A. brevifolia Wallica* din India de nord, iar în 1922 *A. maritima* din Europa. Aceasta din urmă a început să fie repede cultivată în Germania, procedîndu-se în același timp la fabricarea santoninei. Mai tîrziu cultivarea și fabricarea santoninei a început atît în Japonia cît și în Polonia.

După cel de al doilea război mondial, cercetările în domeniul santoninei au fost efectuate cu un avînt și mai mare. S-au cunoscut noi plante conținînd santonină, ca de ex.: *Artemisia Kurramensis* — Qazilbash (1952) a cărei patrie de origine e versantul occidental al munților Himalaia, *A. camphorata Willd* din Persia și *A. pauciflora*

Weber din Afganistan. Dintre speciile de artemisă ce cresc în America, santonină conțin următoarele: *A. mexicana* Willd., *A. neomexicana* Wooton și probabil *A. wrightii* Gray. De asemenea s-a găsit santonină în *A. ramosa* C. Sm. originară din Insulele Canare. În Bulgaria (1951), prezența santoninei a fost pusă în evidență în una din varietățile *A. maritima* (var. *salina* Koch). Unu cercetători susțin că santonină conține și *A. coerulescens* L. care crește în Dalmația, alții neagă acest lucru. Probabil explicația constă în faptul că speciile de artemisă cu conținut în santonină au unele varietăți biologice care nu conțin această substanță. Acest fenomen trebuie luat în considerare în cursul eventualelor cercetări ce s-ar efectua la noi în țară.

În ceea ce privește conținutul în santonină al diferitelor specii de artemisia, cel mai ridicat se află în *Artemisia Cina* (1,6—3,5%). *Artemisia brevifolia* conține numai 0,8—1,0% santonină, iar *A. maritima* și gallica 1,2%.

Trecind la problema posibilităților autohtone, trebuie să constatăm de la început că *Artemisia maritima* e o denumire generică, larg cuprinzătoare care după Hegi are 4 subspecii: *Subs. walesiaca* All., *Subs. maritima* (L.), *subs. salina* (Willd) și *subspecia monogyjna* (Waldst et Kit.). Aceste plante se pot găsi în Europa, atît în regiunile de litoral, cit și în ținuturile saline.

În țara noastră asemenea teritorii sînt litoralul Mării Negre și Cîmpia Transilvaniei. Prin urmare aici trebuie să căutăm speciile de artemisia cu conținut în santonină.

După Jávorka, următoarele specii de *Artemisia* din patria noastră conțin santonină:

1. *A. salina* Willd, care crește pe terenurile saline din Cîmpia Transilvaniei;
2. *A. monogyjna* W. et K.;
3. *A. pendula* Schurr;
4. *A. laciniata* Willd, care se găsește în regiunile saline din jurul orașului Turda;

Această enumerare nu exclude eventualitatea ca și alte specii de *Artemisia* să conțină santonină într-o cantitate mai mică sau mai mare, cu atît mai mult cu cît unele specii de *A.* manifestă predispoziție spre produsele hibride.

Cercetarea noilor plante cu conținut în santonină e ușurată mult de faptul că pentru punerea în evidență a santoninei avem la dispoziție mai multe procedee simple.

1. Produsul brut pulverizat se colorează imediat în portocaliu închis dacă se introduce într-o soluție alcoolică de hidroxid de potasiu. Acest procedeu de a efectua reacția nu prezintă însă o certitudine totală deoarece în multe cazuri rezultatul e negativ chiar la plantele care conțin în mod sigur santonină.

E mult mai indicată varianta *Bradrup*, și anume: punem pe o hîrtie de filtru mică cca 2 g de produs brut pulverizat extrăgînd apoi substanța încet cu cca 5 g de cloroform. Evaporăm filtratul apoi umectăm cu o soluție alcoolică n/5 de hidroxid de potasiu.

Colorația portocalie sau roșatică apare întotdeauna.

2. Dacă fierbem 1 g de produs brut cu 10 ml alcool, adăugînd în filtrat o bucată de hidroxid de sodiu soluția devine roșie.

3. În metilat de sodiu cu alcool metilic (10 g de sodiu metalic dizolvat în 50 g de alcool metilic), praful se colorează în roșu-carmîn și la rece, dar cu atît mai bine de cald. (Reacția Gilg—Schürhoff). După L. Rosenthal această reacție e sigură.

4. După N. A. Qazibash e și mai bun reactivul de metilat de K (se dizolvă 5 g de K metalic la cald în 50 g de alcool metilic, aplicînd metoda răcirii în circuit). 0,5 g praful de produs brut se agită 5 minute în 5 ml de benzol, apoi se filtrează. Soluția filtrată se evaporază în baie marină pînă la uscare. Pipetăm pe marginea rezidului 2—3 picături de metilat de K și încălzim iarași vasul în baie marină. În prezența santoninei, apare o culoare roșie-portocalie, roșie-vie sau roșie-carmînă. Tratate în același fel, drogurile care nu conțin santonină se colorează în galben închis sau într-o nuanță închisă.

5. Am tratat prin microsublimare puține părți ale plantei. În sublimat au apărut mai întîi nuci prăfuri incolore, apoi cristale mărunte și însușit cristale acuiforme de santonină. Cu aceste cristale se pot efectua examinările de la punctul 1 și 3.

Prezența santoninei e certă numai dacă toate reacțiile enumerate mai sus sînt pozitive.

Astăzi, pentru fabricarea santoninei se folosește în afară de *Artemisia Cina*, numai una din varietățile pelinului de mare (*A. maritima*). Dar pelinul de mare nu crește liber nicăieri în cantități așa de mari încît să satisfacă necesitățile de fabricație. Tocmai de aceea prima problemă ce a trebuit să se rezolve a fost cultivarea acestei plante. Pelinul de mare se găsește în stare sălbatică, fie în regiunile saline, fie în cele sempustii. Experiențele ce s-au făcut arată însă că el se poate cultiva cu succes și în alte locuri. Prielnice pentru creșterea lui sînt în primul rînd terenurile lutoase bogate în substanțe organice, cu o stratificație adîncă și puțin nisipoase. Conținutul în sare ceva mai ridicat decît cel normal e favorizant, dar nu absolut necesar. Terenurile saline nu sînt prielnice nici pentru cereale, și nici pentru plantele de prășit, dar pot fi bine folosite pentru cultivarea pelinului. Practic înmulțirea lui se face exclusiv prin însămînțare. De obicei nu se crește puieți, ci se seamănă direct. Semănăturile se fac în august-septembrie sau în aprilie, aplicîndu-se straturile indicatoare.

În general semințele germinează repede și planta trebuie prășită. Prășitul se repetă de mai multe ori. La sfîrșitul celui de al doilea an (septembrie), cultura e atît de dezvoltată încît se poate face strîngerea recoltei prin secerîș. Secerîșul trebuie efectuat înainte de deschiderea capitulelor deoarece atunci planta are cel mai bogat conținut în santonină. Pelinul de mare secerat la înălțimea unui lat de palmă se usucă pe cîmp. Cultura trebuie reimprospătată după 4 ani. Paraziți nocivi prea periculoși nu are. Pelinul de mare se cultivă astăzi pe scară largă în R. D. Germană și în Japonia, dar experiențe foarte încurajatoare sînt în curs de desfășurare atît în R. P. Polonă cît și în R. Cehoslovacă. În primele două țări, fabricarea santoninei a și început.

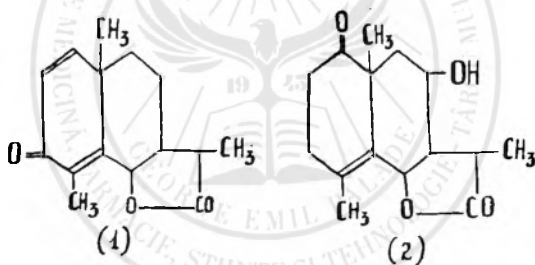


Fig. Nr. 1.

În R. Cehoslovacă, pelinul de mare se cultivă în împrejurimile Troppaului din Silezia. Cercetătorii care efectuează aceste experiențe sînt de părere că pelinul e singura plantă cu conținut de santonină, care se poate cultiva acolo. Ei au studiat conținutul în santonină al plantelor în diferitele lor faze de dezvoltare, ajungînd la concluzia că acest conținut prezintă cea mai ridicată valoare înainte de deschiderea capitulelor. (În herba 1,45%). În R. P. Polonă s-au făcut culturi de *Artemisia curramensis*. S-a constatat că această plantă se poate cultiva cu succes în condițiile de acolo. Ea se dezvoltă bine, înfloarește frumos, dar nu dă fruct. Prin urmare, deocamdată nu se poate înmulți decît vegetativ.

Fabricarea santoninei se face extrăgîndu-se la rece din materia primă cu ajutorul benzolului, extractul se purifică apoi pe o coloană de oxid de aluminiu activ. Dacă extracția se efectuează la o temperatură mai ridicată, atunci santonina se descompune în parte și datorită acestui fapt cantitatea ce se obține e mai mică. Același lucru se întîmplă și dacă santonina e transformată în sare de Ca, precipitîndu-se apoi cu acizi.

După un alt procedeu (cînd se lucrează cu *A. maritima*), drogul se alcalinizează cu amoniac și se extrage apoi cu benzol. După distilarea benzolului, se toarnă lapte de

var peste extractul restant și se cristalizează în alcool 70%. Prin aplicarea acestui procedeu, se obține un randament de numai 0,25%.

În stare naturală, santonina e incoloră, lucitoare, formează plăci cu gust amar, nesolubile în apă rece, ușor solubile în apă fierbinte, dar bine solubile în alcool, eter, benzol, cloroform și uleiuri grase. Sub acțiunea luminii devine galbenă.

Mai de mult se credea că formula santoninei ( $C_{25}H_{18}O_3$ ) e aceea a unui derivat al naltalinei. Astăzi se știe că santonina e un lacton sesquiterpentic, avînd următoarea formulă (Fig. 1.). În speciile de artemisie s-a găsit *santonina B.*, pe lângă santonină sau eventual în locul ei.

Acesta e un izomer al santoninei. S-a mai găsit de asemenea o substanță denumită pseudosantonină ( $C_{15}H_{10}O_4$ ), care nu e însă izomer (2). Grupul cetonc are o altă poziție, conține numai o legătură dublă, cuprinzînd în același timp încă un grup O. H.

În concluzie putem spune că santonina e un medicament atît de important încît aproape că nu ne putem dispensa de el. Descoperirea unor noi plante cu conținut în santonină, cultivarea lor și fabricarea în țară la noi a santoninei constituie o sarcină foarte importantă. Pentru traducerea în viață a acestei sarcini, în acțiunea de cercetare a specilor de *Artemisia* cu conținut de santonină din țara noastră, un rol cu totul important le revine tuturor farmaciștilor care lucrează în regiunile de cîmpie și pe litoralul Mării Negre.

Procedeele descrise mai sus cu ajutorul cărora se poate face punerea în evidență calitativă a santoninei, au rostul de a ușura realizarea acestei sarcini. În eventualitatea că procedeele menționate de noi nu se pot aplica, am dori să ni se trimită cît mai multe probe de analiză, cu indicarea precisă a locului, în scopul efectuării examinărilor necesare.

Sosit la redacție : 3 aprilie 1959.

### Bibliografie

1. *Berger*: Hb. der Drogenkunde, Vol. 1. Viena, 1949. 272;
2. *Borsuchi*: Arch. Pharm. 288, 336 (1955.);
3. *Brandrup*: Pharm. Ztg. 262, (1931.);
4. Enciklopediceszkij Szlovarj lekarsztvennih, Moskva 1951;
5. *Hajkova—Kocokova*: Farmacia (CSR), 27, 35 (1958.);
6. *Heeger*: Hb. des Arznei. u. Gewürzpflanzenbaues, 280, (1956.);
7. *Kaczmarek*: Acta polon. Pharm. 12, 173, (1955.);
8. *Kosch*: Diss. Pharm. 9, 319, (1957.);
9. *Maszagetov*: Industr. Chim. Farm. nr. 2—3 (1932);
10. *Moszagetov*: J. Pharm. Pharmacol. nr. 4, (1938.);
11. *Qazibash*: J. Pharm. Pharmacol. 3, 105, (1951.);
12. *Rosenthaler*: Pharm. Zhalle, 211 (1926.);
13. *Szahnazarov*: SPb. 1899.