

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Adam, doctor farmacist), Disciplina de industria medicamentelor (cond.: șef de lucrări dr. Gyöngyi Dudutz, doctor farmacist), Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Răcz-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de organizare farmaceutică (cond.: șef de lucrări dr. I. Formanek, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tirgu-Mures

OBȚINEREA RENTABILĂ A UNUI PREPARAT CU ACȚIUNE LAXATIVĂ DIN ȘTEVIA ȘTINELOR (*RUMEX ALPINUS*)

L. *Ádám*, Gyöngyi *Dudutz*, Sara *Ádám*, M. *Giurgiu*, Eva *Szánthó*,
Zamfira *Csath Stinzel*, I. *Formanek*

Ștevia știnelor (*Rumex alpinus* L.) este o plantă fracventă în toate ținuturile muntoase ale țării noastre, la altitudini de peste 1 000 m, în jurul știnelor, cabanelor, în locuri însorite, pe sol bogat în azot. Are un rizom bine dezvoltat, care conține 1,3—2,5% derivați antraceni (2, 3). După aprecierile lui *Csedő* și colab. (7), numai din bazinul Ciucului s-ar putea recolta peste 38 000 kg de rizomi și rădăcini. Frunzele acestei specii nu sînt păscute de nici un animal, astfel recoltarea părților subterane s-ar putea îmbina cu acțiunile de defrișare, efectuate în vederea îmbunătățirii calității pășunilor subalpine.

Cu două decenii în urmă am studiat posibilitățile de valorificare a șteviei, propunînd utilizarea extractelor uscate ca succedanee ale preparatelor de revent, apoi am arătat că din acest drog se poate obține și un produs asemănător crizarobinei (2, 3). În 1971, *Cucu* și *Tarpo* au brevetat (9) un procedeu de obținere a glicozidelor antrachinonice din *Rumex alpinus*. Totuși, acest produs vegetal, care ne stă la dispoziție în cantități atât de mari, nu se utilizează încă în industrie, iar într-o țară vecină, din flora căreia lipsește această specie, din anul 1980 se fac experiențe pentru introducerea ei în cultură (4, 5), pentru a dispune de încă o materie primă cu acțiune laxativă, cunoscînd faptul că efectul drogurilor antrachinonice combinate se însumează (12). Aceste considerente ne-au determinat să reluăm studiul posibilităților de a obține cît mai rentabil un preparat cu acțiune laxativă certă.

În acest scop s-au experimentat diferite metode (2, 8, 9) de fracționare a extractelor totale, respectiv purificarea extractelor înainte de concentrare, sau debarasarea lor de substanțele balast după concentrare, urmărind randamentul extracției și eficacitatea preparatelor, prin dozarea conținutului în derivați antraceni, taninuri și determinarea activității lor laxative.

Dozarea derivaților antraceni s-a realizat prin metoda fotocolorimetrică *Auterhoff* (1), determinînd separat conținutul în glicozide antrachinonice și glicozide antranolice, precum și antrachinonele și antranolii liberi. Taninurile s-au dozat prin metoda fotocolorimetrică *Nick* (11), iar activitatea laxativă s-a determinat printr-o metodă asemănătoare cu cea

utilizată de Cresseri (6), pe șoareci albi, administrând prin sondă gastrică, la loturi de câte 10 animale, câte două doze de substanță de analizat suspendată în apă și două doze de 1,8 — dihidroxiantrachinonă (Istizin), folosită ca substanță de referință. Pe baza coeficientului de activitate s-a calculat eficacitatea procentuală a preparatului față de Istizin și după testarea paralelismului dreptelor de regresie, s-au determinat limitele de încredere la o probabilitate de eroare de 5% ($p=0,05$), conform F.R. IX (13).

Rezultatele sint prezentate în figurile nr. 1 și 2.

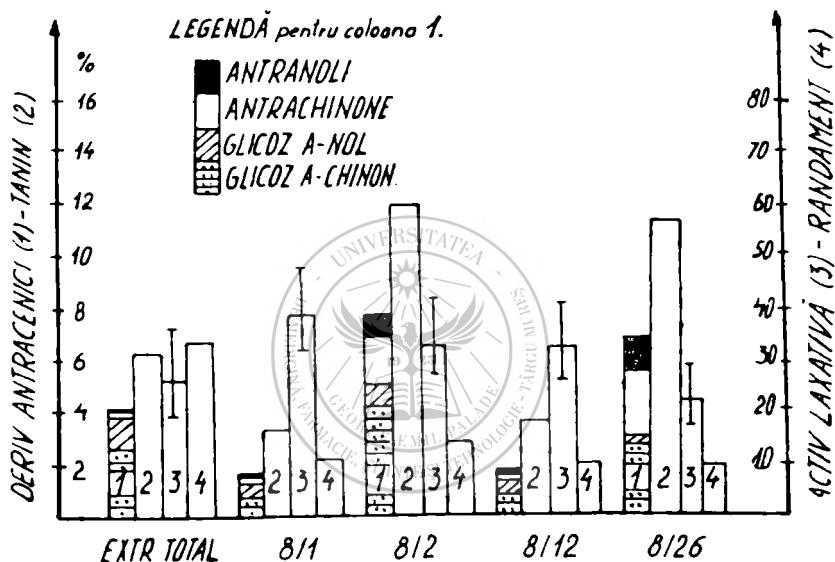


Fig. nr. 1: Conținutul în derivați antraceni, taninuri și eficacitatea, precum și randamentul, la un extract total și 4 fracțiuni obținute din extractul metanolic.

Din fig. nr. 1 reiese că preparatele fracționate se pot grupa în două: o primă grupă (8/1 și 8/12) cu un conținut de derivați antraceni de 3 ori mai redus decât la extractul total, dar cu o activitate laxativă cu 20—40% mai intensă și o a doua grupă (8/2 și 8/26), care conține de cca 5 ori mai multe substanțe active decât preparatele precedente, dar cu o activitate laxativă mai redusă sau cel mult asemănătoare cu preparatele 8/1 și 8/12.

În figura nr. 2 sînt inserate datele obținute la dozarea a două extracte purificate (6/10 și 11), precum și a preparatului „G.A” (glicozide antrachinonice) obținut prin metoda brevetată de Cucu și Tarpo (9) și a unui produs bogat în antrachinone libere (S 1).

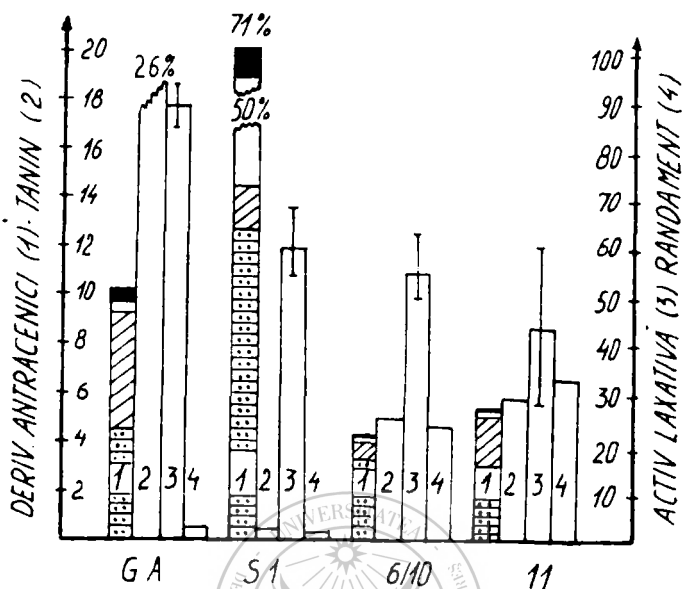


Fig. nr. 2: Conținutul în derivați antraceni și taniniuri, activitatea laxativă și randamentul obținerii preparatelor G.A., S1, 6/10 și 11.

Datele prezentate în fig. nr. 2 demonstrează clar să activitatea laxativă cea mai intensă a avut-o preparatul G.A., cu toate că conținutul în derivați antraceni a depășit numai cu puțin 10%, dar în mare parte aceste substanțe erau prezente sub formă glicozidică. Preparatul S1 conține peste 70% derivați antraceni, totuși are o eficacitate cu 30% mai redusă decât preparatul G.A., ceea ce s-ar putea explica prin conținutul ridicat în antrachinone libere (peste 50%), care au o acțiune laxativă de 8—10 ori mai redusă decât glicozidele primare (6, 10). Dar preparatul S1 conține cantitate mai mare de glicozide decât conținutul total de derivați antraceni în preparatul G.A. Probabil că în produsele în care formele libere sînt prezente într-o proporție mai mare, între glicozide domină glicozidele secundare de tipul frangulinei, care au efect laxativ de 3—4 ori mai redus decât glicozidele primare de tipul glucofrangulinei (6), iar prin metoda de dozare utilizată nu se pot determina separat glicozidele primare de cele secundare.

Mai trebuie remarcat conținutul ridicat în substanțe tanante al preparatului G.A., fapt ce ne atrage atenția că ar merita să fie studiată mai amănunțit influența polifenolilor asupra activității laxative, cunoscînd că prezența acestor substanțe în preparatele laxative este considerată net dezavantajoasă.

Cele două extracte purificate (6/10 și 11), au avut un conținut în derivați antraceni apropiat de cel al extractului total, totuși efectul

laxativ a fost mai intens (55⁰/₀, respectiv 43⁰/₀ față de 26,6⁰/₀ la extractul total). Luînd în considerare randamentele, precum și faptul că purificarea constă dintr-o singură operație, față de preparatul G.A., la obținerea căruia sînt necesare 3 solvenți și două evaporări pînă la sicitate, elaborarea preparatelor 6/10 și 11 este mult mai rentabilă, cu toate că activitatea lor este cu 30—50⁰/₀ mai redusă.

Concluzii

1. Din părțile subterane ale plantei *Rumex alpinus* L. se pot obține, prin extracție cu metanol și printr-un procedeu simplu de purificare, extracte uscate cu un conținut de 4—5⁰/₀ derivați antraceni, sub formă glicozidică. Preparatele au o acțiune laxativă în jur de 50⁰/₀ față de 1,8-dihidroxiantrachinonă.

2. Conținutul total în derivați antraceni nu reflectă real activitatea laxativă: un preparat conținînd 10⁰/₀ glicozide antrachinonice a avut un efect cu 30⁰/₀ mai intens decît un produs cu 70⁰/₀ derivați antraceni, în mare parte sub formă liberă. La aprecierea calității produselor pe baza dozărilor chimice, trebuie ținut cont neapărat de raportul între formele glicozidice și cele libere. Ar fi de dorit să se elaboreze metode de dozare prin care să se poată determina separat conținutul în glicozide primare și glicozide secundare.

3. Prepararea extractelor purificate este mult mai rentabilă (randament de 8—9 ori mai mare) decît a produsului „glicozide antrachinonice“, care are efect laxativ cel mult de intensitate dublă față de extractele preconizate.

Bibliografie

1. *Auterhoff H.*: Dtsch. Apoth. Ztg. (1951), 91, 415; (1962), 102, 921;
2. *Adam L.*: Contribuții la studiul farmacognostic al plantei *Rumex alpinus* L. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1964; 3. *Adam L.* și colab. *Revista med.* (1962), 8, 316; (1964), 10, 10; (1966), 12, 84; *Farmacia* (1965), 13, 143 și 411; 4. *Babulka P.*: *Acta Pharm. Hung.* (1980), 50, 177;
5. *Babulka P., Nyiredy Sz., Verzárné Petri G.*: *Herba Hung.* (1982), 21, 85;
6. *Cresseri H., Peruta I., Longo R.*: *Arch. Pharm.* (1966), 299, 615;
7. *Csedő K., Fűzi J., Kisgyörgy Z.*: Cartarea plantelor medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc, în „Plantele medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc“, sub redacția G. Rácz, Miercurea Ciuc, 1968;
8. *Cucu V., Tarpo E.*: *Pharmazie*, (1959), 14, 316; 9. *Cucu V., Tarpo E.*: Dosar OSIM 65 864/9.02.1971; 10. *Menssen H. G.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1982), 122, 2317; 11. *Nick R.*: *Pharm. Ind.* (1953), 15, 382; 12. *Vogel G.*: *Arzneimittel Forsch.* (1975), 29, 1356; 13. *** *Farmacopeea Română*, ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976, 875.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1985.

*L. Adám, Gyöngyi Dudutz, Sára Adám, M. Giurgiu, Éva Szánthó,
Zamfira Csath Stincel, I. Formanek*

**INVESTIGATIONS WITH A VIEW TO OBTAIN ADVANTAGEOUSLY A
PREPARATION WITH LAXATIVE ACTION FROM SORREL
(RUMEX ALPINUS L.)**

The authors have studied various methods of fractionation and purification of the primary extracts from the underground parts of *Rumex alpinus*, with a view to elaborate a preparation rich in anthraglycosides, with as high productivity as possible. By a simple procedure of purification, consisting only of a single operation, they managed to obtain a preparation with 4—5% anthraglycoside content, expressed in 1,8 — dihydroxyanthraquinone, the effectiveness being about 50% as compared with the reference substance (1,8 — dihydroxyanthraquinone).

In comparison with the procedures suggested previously, this technology is much more simple and economic.
