

OEȚINEREA UNUI PREPARAT SIMILAR CRIZAROBINEI DIN PRODUS VEGETAL INDIGEN

L. *Adám*, *Margareta Hints*, *Emanuela Pețeanu*

Crizarobina (*Chrysarobinum*, *Acidum chrysophanicum*, *Araroba depurata*) este un produs obținut din pulberea care se depune în lemnul arborelui *Andira araroba* Aguir, originar din Brazilia. Fiind folosită în dermatologie pentru tratamentul psoriazei și a unor micoze (13, 14, 16), crizarobina este oficială în numerose farmacopei. Ca produs chimic nu este o substanță unitară, ci un amestec de derivați antracenici, în care predomină formele reduse ale crizofanolului (5, 6, 8, 11, 15, 17, 27).

Cu ocazia studierii unei specii indigene de *Rumex* (*R. alpinus* L. — ștevia știinelor) am constatat între derivații antracenici prezenți în organele subterane ale plantei, substanțe de tip crizofanol în mare proporție (3). Acest fapt ne-a determinat să încercăm obținerea din *Rumex alpinus* L. a unui produs asemănător crizarobinei.

Un studiu asemănător a fost publicat de *Romanova* și *Bankovskii* (22, 23), arătând că din rizomul de revent (*Rheum palmatum*) se poate prepara un produs analog cu crizarobina. În cazul speciei *Rumex alpinus* L. această metodă nu este rentabilă, produsul obținut fiind mult mai scump decât crizarobina din import. De aceea am încercat să elaborăm o metodă mai puțin costisitoare, în care scop am studiat următoarele probleme:

- hidroliza glicozidelor,
- extracția cât mai selectivă și totală a agliconilor,
- purificarea avansată a extractului,
- transformarea antrachinonelor în antranoli și antrone.

Partea experimentală

Pentru hidroliza glicozidelor și extracția agliconilor, ținând seama de proprietățile fizico-chimice ale derivaților antracenici și de metodele preconizate pentru izolarea lor (9, 10, 12, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28), am considerat următoarele procedee ca mai accesibile.

1. *Extracția drogului prin fierbere cu soluții alcaline.* Drogul mărunțit s-a fiert cu o soluție 1% de KOH, apoi porțiuni egale de soluții extractive alcaline au fost tratate cu diferite cantități de acid clorhidric pentru a determina condițiile precipitării cât mai selective a antrachinonelor. Rezultatele obținute la analiza acestor precipitate erau foarte slabe, cel mai bogat în antrachinone conținând numai 1,90% derivați antracenici, determinat prin metoda *Auterhoff* (1).

2. *Extracția drogului cu solvenți polari sau semipolari și hidroliza ulterioară a glicozidelor în extract.* Într-o lucrare anterioară (4) am stabilit că metanolul este solventul cel mai corespunzător pentru extracția glicozidelor din *Rumex alpinus* L. Percolind drogul cu acest solvent și hidrolizând glicozidele cu acid clorhidric, am obținut preparate cu un conținut de circa 12% derivați antracenici. Pentru o purificare mai avansată, preparatele au fost extrase cu aparat Soxhlet cu cloroform, apoi soluțiile cloroformice s-au trecut succesiv prin 2 coloane cromatografice, după metoda descrisă de *Lin Ci So* (21). Prin acest procedeu am obținut un produs cu 74,04% antrachinone, însă randamentul a fost numai de 3,4%, așa că metoda este prea costisitoare. Folosind eter de petrol în loc de cloroform am ajuns la rezultate asemănătoare.

3. *Extracția drogului cu solvenți semipolari sau nepolari, concomitent cu hidroliza glicozidelor.* Acetona fiind un bun dizolvant al derivaților antracenicici, am preparat extracte prin fierberea drogului cu acetona acidulată cu acid sulfuric. După concentrarea soluției extractive, antrachinonele au fost precipitate cu apă. Aceste produse conțineau 9—10% derivați antracenicici, iar randamentul extracției era de 50—60%. Deci și în acest caz este necesară purificarea ulterioară a preparatului, fapt care scumpește mult produsul.

4. *Hidroliza glicozidelor în drog și extracția agliconilor cu solvenți semipolari sau nepolari.* Pentru hidrolizarea glicozidelor înainte de extracție, am încercat metoda „autohidrolizării” (7), care constă din umectarea drogului pulverizat și menținerea amestecului la o temperatură de 40° timp de câteva ore. Procedul s-a dovedit a fi destul de corespunzător: majoritatea glicozidelor s-au hidrolizat fără modificarea conținutului total în derivați antracenicici. După autohidroliză, drogul a fost extras cu acetona prin diferite metode (fierberi repetate, percolare, epuizare în aparat Soxhlet). Soluțiile acetoneice au fost concentrate pînă la greutate egală cu drogul din care s-au preparat, apoi au fost menținute la rece un timp mai scurt sau mai lung. După filtrare, antrachinonele au fost precipitate cu diferite cantități de apă. Produsele astfel obținute conțineau între 43,4 și 73,8% derivați antracenicici, iar randamentul a variat între 15 și 28,7%. Produsul cel mai corespunzător (A/13) a fost cel preparat prin percolare, sedimentare 7 zile și precipitarea agliconilor cu o cantitate de apă de 2 ori mai mare decît extractul concentrat. (Conținutul în derivați antracenicici: 61,0%, randamentul extracției: 28,7%).

Ținînd seama de faptul că drogul folosit se poate procura ieftin și că la extracție se folosește un solvent tehnic (acetona) cu preț de cost redus, considerăm că această metodă este mult mai rentabilă decît cele descrise în literatura de specialitate pentru obținerea complexilor antracenicici.

Transformarea antrachinonelor în forme reduse. Comparînd procedeele preconizate de *Auterhoff* (2) și *Romanova* (23), am găsit că următoarea metodă este cea mai corespunzătoare pentru reducerea antrachinonelor: 1 g complex antrachinonic se dizolvă în 50 ml acid acetic glacial și se încălzește pînă la fierbere. Menținînd fierberea timp de 2 ore, se adaugă apoi picătură cu picătură 25 ml soluție de SnCl_2 40% în acid clorhidric concentrat. După răcire, amestecul se tratează cu 500 ml apă, apoi se filtrează, iar precipitatul format se spală cu apă. Produsul obținut după reducere este mai bogat în derivați antracenicici decît complexul folosit, însă în cursul acestei operații randamentul scade cu încă 15—20%.

Compararea conținutului în derivați antracenicici al produselor obținute cu cel al crizarobinei din import. Două preparate (A/13 și A/16) au fost comparate cu 3 mostre de crizarobină din import, procurate de la O.F.R. Tg.-Mureș. Rezultatele dozărilor sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1.

Denumirea probei	„Acidum chrysophanic.”	Chrysa-robinum Bul. anal. 734 958	Chrysa-robinum Bul. anal. 739 958	A 13	A/16
Conț. total în derivați antracenic. (%)	42,5	71,0	77,0	74,7	72,4
Antrancli și antrone („„)	10,9	25,3	27,2	46,1	40,2
Raportul între forme reduse și total	25,6	35,6	33,2	62,5	55,6
	100	100	100	100	100

Din datele prezentate se constată că produsele obținute au un conținut în derivați antracenici asemănător cu crizarobina din import. raportul între „forme reduse“ și „total“ fiind mai favorabil la preparatele noastre.

Concluzii

Din organele subterane ale plantei *Rumex alpinus* L. s-au preparat produse asemănătoare crizarobinei din import, având un conținut de 70--75%, derivați antracenici, exprimați în 1,8 dioxiantrachinonă, din care 50--60% reprezintă antrone și antranoli. Randamentul preparării este destul de scăzut (15--20%), totuși metoda este rentabilă, fiindcă drogul se poate procura ușor, procedeele sunt simple și solvenții folosiți sunt ieftini.

Sosit la redacție: 25 ianuarie 1966.

Bibliografie

1. AUTERHOFF H.: Dtsch. Apoth. Ztg. (1951), 91, 415; 2. AUTERHOFF H., SCHERFF F. C.: Arch. d. Pharm. (1960), 293, 918; 3. ADAM L.: Lucrare de disertație, Tg.-Mureș (1963); 4. ADAM L., HINTS M., KISGYÖRGY Z.: Revista Medicală (1964), 10, 10; 5. BEYRICH T.: Die Pharmazie (1962), 17, 280; 6. BOYMOND P., AMACKER P.: Pharm. Acta Helv. (1964), 39, 223; 7. CIUMBURIDZE B. I.: Aptecinoe Delo (1956), 5, 1, 40; 8. CONSTANTINESCU E.: Farmacognozie-curs. I.M.F. București (1959); 9. CUCU V., TARPO I.: Die Pharmazie (1959), 14, 316; 10. CUCU V., TARPO I.: Die Pharmazie (1962), 17, 364; 11. DENSTON T. C.: Textbook of Pharmacognosy. J. Pitman, London (1946), 437; 12. FACLER S., MARCIAN S.: Farmacia (1957), 5, 410; 13. GHEORGHIU P., STROESCU V.: Elemente de farmacologie aplicată, Ed. Medicală (1965), 508; 577; 14. GOODMAN L., GILMAN A.: Bazele farmacologice ale terapiei, Ed. Medicală (1960), 938; 15. HALMAI J., NOVÁK I.: Farmakognozia, Medicina, Budapest (1963), 289; 16. HAUSCHILD F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB, Thieme, Leipzig, 1960; 17. HOCKING G. M.: Acta Phytotherapeutica (1961), 8, 5, 91; 18. HÖRHAMMER L.: Polyamide Chromatography... in „Method in polyphenol Chemistry“ Pergamon Press, Oxford (1964), 87; 19. KARRER W.: Konstitution u. Vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe, Birkhauser Verlag, Basel (1958), 496; 20. KOVAIEV A. F., TROPP M. J., KOLESNIKOV D. G.: Med. Promisl. S.S.S.R. (1962), 16, 3, 7; 21. LIN CI SO: Aptecinoe Delo (1956), 5, 1, 40; 22. ROMANOVA A. S., BANKOVSKI A. J.: Med. Promisl. S.S.S.R. (1961), 15, 1, 16; 23. ROMANOVA A. S., BANKOVSKI A. J.: Med. Promisl. S.S.S.R. (1963), 17, 8, 26; 24. SCHMERSAHL K. J.: Die Pharmazie (1953), 13, 616; 25. SCHULTZ O. E., MAYER G.: Arzneimittelforsch. (1956), 6, 334; 26. THOMSON R. H.: Naturally Occuring Quinones. Butterworths Sci. Publ. London (1957), 158; 27. WALLIS T. E.: Textbook of Pharmacognosy, Churchill Tld. London (1955), 27; 28. ZBORAY B.: Magyar Gyógysz. Társ. Ért. (1926), 2, 247.