

615.3
1953

DL

Ministerul Sănătății din Republica Moldova
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Octavian DIUG • Eugen DIUG

SPECIA CHELIDONIUM MAJUS L.

*sursă de noi
forme farmaceutice*



201 314 10
3

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Octavian Diug
Eugen Diug

Specia
Chelidonium majus L. –
sursă de noi forme farmaceutice

694007

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicală

dep. leg.

Chișinău • 2010

Lucrarea a fost aprobată la Consiliul de experți ai Ministerului Sănătății din Republica Moldova (proces verbal nr.3 din 4 iunie 2010)

Autori: **Octavian Diug**, doctor în farmacie, cercetător științific, Laborator de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului Științific în domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemițanu”

Eugen Diug, doctor habilitat în farmacie, profesor universitar, șef catedră Tehnologie medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți: **Anatolie Nistreanu**, doctor în farmacie, profesor universitar, șef catedră Farmacognozie și Botanică farmaceutică a USMF „Nicolae Testemițanu”

Veaceslav Gonciar, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Farmacologie și Farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

*În lucrare sunt expuse, caracteristica generală a speciei *Chelidonium majus* L., istoricul utilizării, încadrarea sistematică, compoziția chimică, acțiunea farmacologică, utilizarea în clinică. Sunt descrise rezultatele cercetărilor experimentale a speciei, referitor la obținerea și studiul produselor extractive din plantă, elaborarea metodelor de dozare a principiilor active, standardizarea formelor farmaceutice cu conținut de coptizină, studiul activității antimicrobiene, antifungice, antivirale și a toxicității acute. Lucrarea mai conține date despre utilizarea plantei în medicina populară și homeopatie, adresându-se cercetătorilor din domeniul plantelor medicinale, farmaciștilor, medicilor și publicului larg interesați de utilizarea corectă a fitopreparatelor.*

Redactor: Leo Butnaru

Machetare computerizată: Natalia Dorogan

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Diug, Octavian

Specia *Chelidonium Majus* L. – sursă de noi forme farmaceutice / Octavian Diug, Eugen Diug; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». – Ch.: «Digital Hardware» SRL, 2010. – 162 p.

Bibliogr.: p. 150. – 200 ex.

ISBN 978-9975-4022-2-4.

615:633.88

CUPRINS

Introducere.....	5
Abrevieri.....	9
I. CARACTERISTICA GENERALĂ A SPECIEI CHELIDONIUM MAJUS L.	10
1.1. Din istoricul utilizării	10
1.2. Încadrarea sistematică a genului <i>Chelidonium</i>	14
1.2.1. <i>Reprezentanții genului</i>	14
1.2.2. <i>Arealul de răspândire</i>	20
1.2.3. <i>Caractere macroscopice ale produsului vegetal</i> <i>Chelidonii herba</i>	23
1.2.4. <i>Caractere microscopice ale produsului vegetal</i> <i>Chelidonii herba</i>	23
1.3. <i>Compoziția chimică</i>	26
1.4. <i>Acțiunea farmacologică</i>	29
1.4.1. <i>Farmacologie experimentală</i>	29
1.4.2. <i>Farmacologie clinică</i>	36
1.4.3. <i>Utilizarea în clinică</i>	40
II. OBȚINEREA ȘI STUDIUL PRODUSELOR EXTRACTIVE DIN SPECIA CHELIDONIUM MAJUS L.	44
2.1. <i>Obținerea produsului vegetal</i>	44
2.2. <i>Identificarea compușilor chimici</i>	44
2.3. <i>Dozarea alcaloizilor în produsele extractive</i>	47
2.3.1. <i>Dozarea totalului de alcaloizi exprimat în chelidonină</i>	47
2.4. <i>Elaborarea metodei de dozare a coptizinei în produsele vegetale și extractive</i>	53
2.5. <i>Dinamica acumulării coptizinei și chelidoninei în plantă</i>	59
2.6. <i>Obținerea produselor extractive</i>	64
2.6.1. <i>Optimizarea obținerii extractului fluid</i>	64
2.6.2. <i>Tehnologia tincturii</i>	69

2.7. Obținerea și standardizarea sucului proaspăt	71
2.8. Validarea metodelor de dozare a coptizinei în produsul vegetal și produsele extractive de <i>Rostopască</i>	77
III. STUDIUL PRECLINIC AL SPECIEI CHELIDONIUM MAJUS L. ..	87
3.1. Studiul activității antimicrobiene și antifungice	87
3.2. Studiul acțiunii citotoxice și activității antivirale	93
3.3. Studiul toxicității acute	95
IV. FORME FARMACEUTICE ELABORATE ȘI STANDARDIZATE CONFORM CONȚINUTULUI DE COPTIZINĂ	98
V. FORME FARMACEUTICE CU CONȚINUT DE ROSTOPASCĂ....	99
5.1. Formule magistrale	99
5.2. Formule industriale.....	119
5.3. Formule homeopate	133
Adnotare.....	144
Резюме.....	146
Abstract.....	148
Bibliografie.....	150

INTRODUCERE

Specia *Chelidonium majus* L., denumită popular rostopască, „buruiană de cele sfinte”, negelariță sau iarbă de nevi, este cunoscută din antichitate, fiind amintită în lucrările lui Dioscorides, Plinius, Paracelsus. Dioscorides atribuie plantei denumirea de „larba rândunicii”, deoarece înflorește odată cu sosirea rândunecilor (luna mai) și se veștejește la plecarea lor. Imaginea plantei este legată de numele ilustrului gravor Albrecht Dürer (1471–1528), care în jurul anului 1520 s-a vindecat cu ajutorul ei de malarie cronică și de hepatomegalie, iar drept recunoștință pentru proprietățile binefăcătoare ale plantei, a immortalizat-o printr-o schiță ce se poate vedea și astăzi în muzeul din Albertina.

Faptul că *rostopasca* se întâlnește în vechile cărți sub numele de „buruiană de cele sfinte”, vorbește de prestigiul de care se bucura odinioară în popor această plantă medicinală considerată astăzi, adesea, toxică. Aversiunea prezentă față de rostopască se poate explica doar prin faptul că la începutul industriei farmaceutice au fost condamnate și renegate cu hotărâre multe plante medicinale valoroase, pentru a-i îndrepta pe oameni spre medicamentele obținute prin sinteză

Este o plantă răspândită pe larg în Asia, America de Nord și în toată Europa, inclusiv în Republica Moldova. Crește pe lângă case, printre ruine, prin păduri umbroase și se găsește în cantități însemnate, ca sursă de materie primă vegetală.

Principalii metaboliți în plantă sunt alcaloizii care după structura lor chimică fac parte din diferite subgrupuri ale isochinolinei: *chelidonina*, *cheleritina*, *sanguinarina* (derivați ai benzfenantridinei); *berberina*, *coptizina* (derivați ai protoberinei) și *protopina*, *alocriptopina* (derivați ai protopinei). Alcaloizii se pot găsi în plantă atât în stare liberă cât și în formă legată cu acidul chelidonic. Conform datelor din literatura de specialitate numărul lor diferă de la 20 până la 30, în funcție de metodele de extracție, izolare și dozare folosite.

Această diversitate de principii biologice active oferă plantei și produselor obținute din ea un spectru foarte larg de acțiuni farmacologice: antihepatotoxică, antioxidantă, asupra sistemului nervos central, antimicrobiană, muco-protectoare gastrică, colagogă, antiinflamatoare, antitumoral, antidiabetică, acțiuni confirmate experimental pe animale de laborator. Cercetările de farmacologie clinică au dovedit eficacitatea produselor obținute din rostopască în afecțiuni: hepatobiliare, tumorale, bronho-pulmonare, virale, hepatită cronică C, SIDA, fiind recomandate în terapia unor maladii ale ficatului, vezicii biliare, tractului gastro-intestinal etc.

Concomitent cu acțiunile benefice pe care le manifestă produsele din rostopască asupra organismului, au fost semnalate și efecte toxice ale plantei, cum ar fi: tulburări nervoase și digestive, stomatite, gastroenterite, anemii hemolitice, hepatite acute, dermatite de contact. Astfel, la Congresul din mai 2003, în baza raportului prezentat de TGA (Therapeutic Goods Administration), Comitetul de Evaluare a Medicamentelor Complementare (CEMC) a atenționat asupra necesității de a se utiliza cu precauție preparatele din *Chelidonium majus L.*, în mod special, la pacienții cu maladii ale ficatului, datorită faptului că nu a fost elucidat până la capăt mecanismul acțiunii hepatotoxice a preparatelor, în funcție de forma farmaceutică și doza folosită. Se recomandă a se efectua tratamentul sub supravegherea personalului medical. Acest deziderat impune a folosi doar produse farmaceutice standardizate, cu un conținut bine cunoscut de compuși biologici activi.

Astfel, specia *Chelidonium maus L.*, este de un interes deosebit pentru medicină și farmacie, datorită conținutului bogat și diferit de substanțe biologice active, însă această plantă este foarte puțin valorificată de industria farmaceutică a Republicii Moldova. Până în prezent, nu sunt elaborate și standardizate noi forme farmaceutice ale plantei în cauză, astfel că valoarea terapeutică prețioasă nu este utilizată deplin. Produsul vegetal se regăsește doar în componența unor produse fitoterapice, cum ar fi specii, tincturi, extracte.

Reieșind din cele expuse, elaborarea noilor forme farmaceutice din *Chelidonium maus L.* cu conținut standardizat de alcaloizi este

imperios actuală pentru cercetarea farmaceutică, în vederea optimizării tratamentului, manifestat prin efecte terapeutice maxime cu acțiuni secundare minime.

În lucrare sunt descrise: caracteristica generală a speciei, cu prezentarea unor date din istoricul utilizării plantei, încadrarea sistematică a genului *Chelidonium*, compoziția chimică, acțiunea farmacologică. Într-un compartiment sunt prezentate rezultatele cercetărilor refritor la obținerea și studiul produselor extractive din plantă. Alt compartiment este consacrat cercetărilor preclinice efectuate de autori cu suportul specialiștilor din diferite domenii. Este efectuată o scurtă prezentare a formelor farmaceutice obținute din produsele extractive ale speciei. Sperăm să prezinte interes și datele referitoare la formulele magistrale și industriale cu conținut de rostopască, întâlnite în literatura de specialitate. Sunt descrise și unele formule homeopate.

MULȚUMIRI

Pe această cale aducem sincerele noastre mulțumiri specialiștilor din diferite domenii care prin consultanța lor au contribuit la efectuarea unor cercetări specifice, inclusiv recenzențelor lucrării:

- Nistreanu Anatolie – doctor în farmacie, profesor universitar, șef catedră Farmacognozie și Botanică farmaceutică a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Spânu Constantin – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, vicedirector în probleme de știință și inovare al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă;
- Gonciar Veaceslav – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Prisacari Viorel – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Mușet Gheorghe – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Dermatovenerologie a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Casian Igor – doctor în farmacie, crecetător superior al Centrului Științific în domeniul Medicamentului al USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Ghidirim Victoria – doctor în medicină, laboratorul de diagnosticare a poliomielitei și enterovirozelor al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă.

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

HPLC	– High Performance Liquid Chromatography
MFT	– monografie farmaceutică temporară
RTF	– regulament tehnologic de fabricare
FR X	– Farmacopeea Română ed. X
Eur Ph	– European Pharmacopoeia
UV–VIS	– ultraviolet-vizibil
Rs	– valoarea de rezoluție
CMB	– concentrație minimă bactericidă
CMF	– concentrație minimă fungicidă
CMI	– concentrație minimă de inhibiție
DL ₅₀	– doză letală 50%
HPMC	– hidroxipropilmetilceluloză
CBP	– carbopol
ARM	– analiza regresională multiplă
DF	– design-ul factorial
MAO	– monoaminoxidaza
PV	– produs vegetal

CARACTERISTICA GENERALĂ A SPECIEI CHELIDONIUM MAJUS L.

1.1. DIN ISTORICUL UTILIZĂRII

Denumiri: *Chelidonium majus* L. – rostopască, negelariță, Greater Celandine (engleză), familia Papaveraceae. Alte denumiri populare: *română* – ai de pădure, buruiană de negi, buruiană sfântă, iarba rândunicii, mac sălbatic, măselariță, negelăriță, scânteită și a.; *maghiară* – arannyal versengo, rozstopastfii, vere hullo, feskefu și a.; *germană și sășească* – feig warsen kraut, christleiden gekrautig; *rusă* – чистотел большой. În limba arabă, *chelidonium* (khard-doun) înseamnă suc galben. Denumirea genului provine de la cuvântul grecesc „helidonous” (rândunea) (British Herbal Pharmacopoeia, 1983; Farmacopeea Română, ed.X., 1993; Ciulei I. și colab., 1993; Bisset N.G. , 1994; Plants for a future; Herb CD, 2003).

Faptul ca *rostopasca* se întâlnește în vechile cărți sub numele de „buruiană de cele sfinte” sau „buruiană sfântă”, vorbește de prestigiul de care se bucura odinioară în popor planta medicinală în cauză considerată astăzi, adesea, toxică. Aversiunea prezentului față de rostopască se poate explica doar prin faptul că la începutul industriei farmaceutice au fost condamnate și renegate multe plante medicinale valoroase, pentru a îndrepta oamenii spre medicamentele obținute prin sinteză.

Rostopasca este o plantă medicinală întrebuintată din cele mai vechi timpuri. Dioscorides îi atribuie denumirea de „rândunică”, deoarece înflorește odată cu sosirea rândunelelor și se veștejește după plecarea lor, iar datorită unor observații puișorii orbi de rândunele erau tratați de mamele lor cu suculet secretat de această vegetală.

În Evul Mediu, este des amintită în glosarele germane cu numele *scelli*, *scella*, *schellinwurtz*. În lucrările lui Dioscorides și Plinius, *rostopasca* este menționată ca remediu în tratamentul icterului, ma-

larii, edemelor, în afecțiuni oftalmice. *Rostopasca* a fost folosită și în Roma antică. În Evul Mediu alchimiștii au căutat în sucul ei lăptos galben substanțe inițiale pentru "*sintetizarea*" aurului (cit. Benigni R. și colab., 1962).

Imaginea plantei este legată de numele ilustrului gravor Albrecht Dürer (1471–1528), care în jurul anului 1520 s-a vindecat cu ajutorul ei de malarie cronică și de hepatomegalie. Maestrul a trimis medicului un autoportret cu indicația locului dureros, iar drept recunoștință pentru proprietățile binefăcătoare ale plantei Albrecht Dürer a imortalizat-o printr-o schiță ce se poate vedea și astăzi în muzeul din Albertina, Viena, Austria: Lessing Photo Archive (*fig. 1.1. [1]*) (www.lessing-photo.com).

Sucul proaspăt de *Chelidonium majus*, fiind picurat în ochi, înălătura albeața și contribuia la îmbunătățirea vederii (Gerard, 1633). Același lucru îl confirmă și Manasseh Cutler (1785), care dilua sucul galben cu lapte, iar picăturile le folosea pentru înlăturarea spotului opac format pe suprafața oculară. Studiul britanic (Garden herbs), Josselyn (1672) descrie rostopasca (Kenningwort – denumirea veche în engleză) ca plantă benefică în tratamentul maladiilor oftalmice. Hildegard a recomandat-o pentru "*curățirea salivei și a mucusului*", iar Paracelsus pentru tratamentul bolilor hepatice. Von Heller atribuie rădăcinii un rol important în vindecarea icterului, a edemelor, în dezinfectarea ulcerățiilor.

Pulberea de rădăcină a fost folosită multă vreme ca antihelmințic, purgativ, diuretic, diaforetic, în afecțiuni oculare, cutanate și nervoase. Hecker indică întrebuințarea plantei sub formă de herba sau rădăcină în diferite maladii: malarie, boli hepatice, boli venerice, iar Hufeland a utilizat-o în tratamentul sifilisului. Schaeffer a folosit-o împotriva icterului după gută, iar Wend și Gottingen relevă acțiunea terapeutică a plantei în caz de lues, indurații abdominale, icter, tumori și cataracte (cit. Benigni R. și colab., 1962).

Rock scria: "*Seva de negelariță vindecă ficatul bolnav, alungă icterul. De asemenea ar fi un bun medicament pentru ochi, ar vindeca cancerul, lupusul și durerile dentare*". Pentru Rademacher, *Che-*

Chelidonium majus L. constituie un mijloc terapeutic foarte important în tratamentul bolilor hepatice cronice, afecțiuni ale sânelui și nevralgii

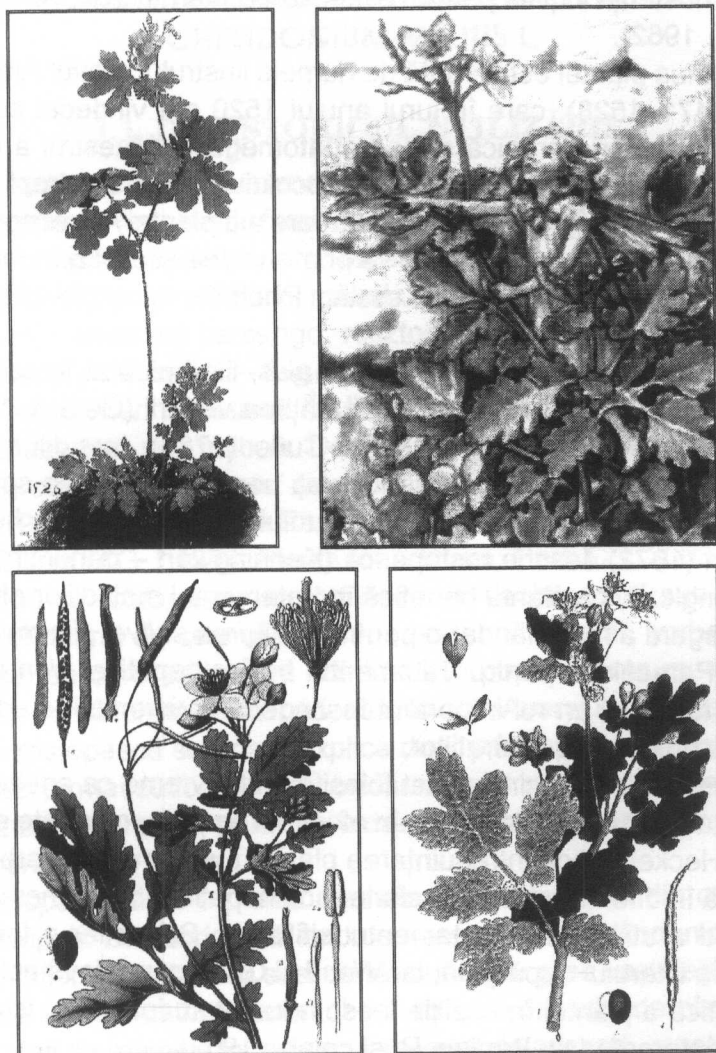


Fig. 1.1. Imagini ale *Chelidonium majus* L.: 1 – planta pictată de Albrecht Durer; 2 – gravură din antichitate cu imaginea zânei din povești și a plantei (www.flower-fairies-pictures.co.uk); 3, 4 – imagini ale plantei în diferite manuale de botanică (www.illustratedgarden.org), (www.wisplants.uwsp.edu).

faciale. Bazându-se pe indicațiile vechilor medici, Bohn o întrebuințează împotriva petelor corneene sub formă de picături de sevă foarte diluată, în afecțiuni hepatice, colecistite și icter cataral. De asemenea menționează acțiunea spasmolitică a plantei, pe care o compară cu cea a mătrăgunei. Mai târziu, Hanzlik constată că sub acțiunea preparatelor de *rostopască* se micșorează contractibilitatea musculaturii netede și tensiunea arterială (cit. Benigni R. și colab., 1962).

Cazin recomandă *rostopasca* la edeme, afecțiuni cronice ale pielii, în aplicații pe ulceratii atone și fistule, iar Stiff – la spasmele glotice ale copiilor, ca urmare a afecțiunilor hepatice. Denissenko observă reducerea la jumătate sau chiar dispariția totală a epitelioamelor prin administrarea orală a extractului de *rostopască* și în urma injecțiilor. Dacă Robinson și Andrew au obținut experimental rezultate pozitive în domeniu, Schoemecker, Winter și Freudenberg s-au îndoit de acțiunea citostatică a plantei, semnalând-o doar pe cea de diminuare a hemoragiilor, a mirosului secrețiilor. Valoarea terapeutică a plantei a găsit un deosebit ecou în medicina populară din diferite țări; estonienii folosesc pasta obținută din albuș de ou și latexul de *rostopască* împotriva petelor corneene; rușii utilizează planta în tratamentul nevilor, a petelor corneene, durerilor dentare, icter și erupții cutanate; slovacii cred în capacitatea ei de a vindeca orbirea (cit. Benigni R. și colab., 1962).

În România este cunoscută ca remediu contra nevilor de unde-i provine denumirea de *iarba nevilor*. Cei care aveau pecingine se ungeau cu sucul plantei ori o spălau mai întâi cu zeamă caldă de *rostopască*, iar după aceea puneau frunza pe ea. Cu *rostopască* se mai făcea lăutoare pe cap contra mătreței. În multe regiuni, latexul se punea pe bube dulci, se făceau cu el oblojeli la umflături și scăldători contra durerilor de picioare, se fierbea și se punea cu mălai la umflături și în comprese la ochi, contra albeții. Pentru sugel și beșică se luau frunze și se aplicau pe ele, ori se spălau cu decoct, însă numai când nu erau răni deschise. Deși toxică, dozată cu grijă, *rostopasca* a avut variate întrebuințări interne. În multe regiuni, ceaiul din tulpinile florifere sau planta macerată în rachiu se luau contra

gălbînării, frigurilor și vătămăturii. Ceaiul se dădea la boli de ficat și rinichi. În unele zone ale Moldovei se adăuga în apa cu care se spălau pe cap. Se folosea contra mușcăturilor de șarpe și de insecte, se dădea vacilor mulgătoare, ca să aibă lapte mult și bun, să fie untul galben. Unele femei obișnuiau a opări și spăla cu ea oalele în care se puneau laptele. Se mai dădea vacilor în caz de sângerări sau se adăuga pisată în lăturile porcilor bolnavi (Ciulei I. și colab., 1993).

1.2. ÎNCADRAREA SISTEMATICĂ A GENULUI CHELIDONIUM

1.2.1. Reprezentanții genului

Din punct de vedere sistematic (Duke J.A., et al., 2002) *Chelidonium majus* L. se încadrează în următorul ansamblu prezentat în tab.1.1.

Tabelul 1.1.

Încadrarea sistematică a speciei *Chelidonium majus* L.

Încadrarea sistematică (engleză /română)	Denumirea în latină	Denumirea în engleză
Kingdom/regnul	Plantae	Plants
Subkingdom/subregnul	Tracheobionta	Vascular plants
Division/încrângătura	Magnoliophyta	Flowering plants
Class/clasa	Magnoliopsida	Dicotyledons
Subclass/subclasa	Magnoliidae	
Order/ordinul	Papaverales	
Family/familia	Papaveraceae	Poppy family
Genus/genul	<i>Chelidonium</i> L.	Celandine
Species/specia	<i>Chelidonium majus</i> L.	Greater celandine
Varies/varietatea	<i>Chelidonium majus</i> var. <i>laciniatum</i> (P. Mill.) Syme	Celandine
Varies/varietatea	<i>Chelidonium majus</i> var. <i>majus</i> L.	Celandine
Varies/varietatea	<i>Chelidonium majus</i> var. <i>plenum</i> Wehrhahn	Celandine

Genul *Chelidonium* este considerat monotipic, însă au fost descrise și alte varietăți (vezi tabelul 1.1.), dar ele sunt mutații care, din punct de vedere morfologic, diferă foarte puțin, și se întâlnesc doar în zonele de tranziție ale arealului de răspândire a speciei *Chelidonium majus* L..

La această specie se întâlnește deseori polimorfismul care, mai frecvent, se observă în funcție de lățimea segmentelor frunzei, prezența sau lipsa perișorilor pe partea inferioară a frunzei, mărimea semințelor ș. a. (Чиков П.С., Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР, Москва, 1980, с.327) .

Descrierea botanică

Rostopasca este o plantă erbacee, vivace, având în pământ un rizom bine dezvoltat și ramificat de formă conică, cărnos, care, prin uscare obține multe zbârcituri datorită numărului mare de canale laticifere (fig. 1.2, fig. 1.3).

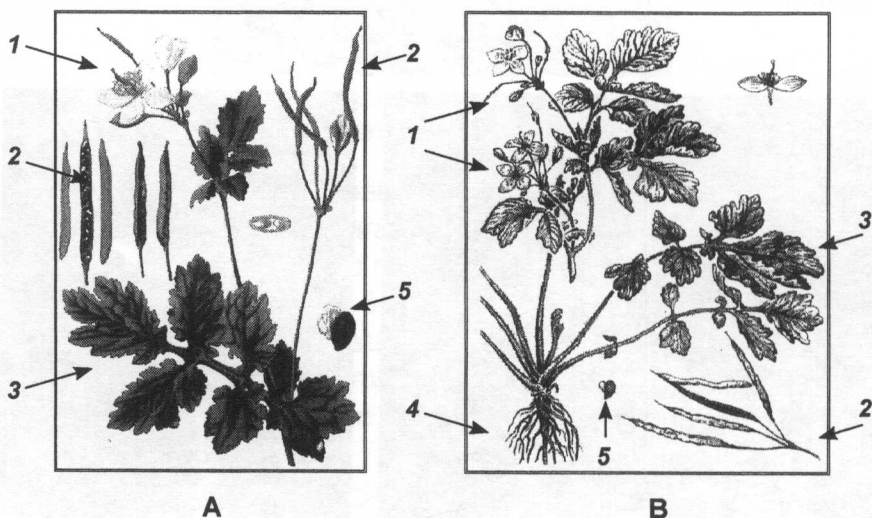


Fig. 1.2 Descriere botanică a speciei *Chelidonium majus* L.: 1 – flori; 2 – fructe; 3 – frunze; 4 – rădăcină; 5 – semințe; **A** (Nisteanu A., *Farmacognozie, Chișinău, 2001, p.395*); **B** (Чиков П.С. *Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР, Москва, 1980, с.327*) .

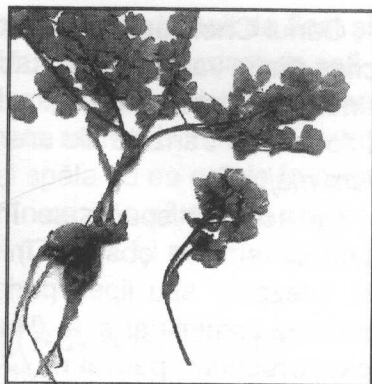


Fig. 1.3. *Chelidonium majus* L. în faza de înflorire în masă și începutul etapei de fructificare (1) (foto, autor); planta uscată (2) (www.unav.es).

Rădăcinile secundare însoțesc în număr mare rădăcina principală, fiind de culoare brun-cenușie exterior și galben-portocalie interior.

Tulpina dreaptă, ramificată, înaltă până la 100 cm, acoperită cu peri lungi și rari (fig.1.4)

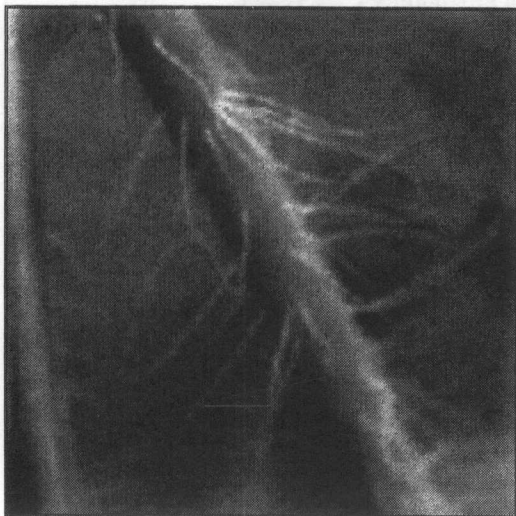


Fig. 1.4. Tulpini de specia *Chelidonium majus* L. (www.homeoint.org, foto. Dr. Michel Séret)

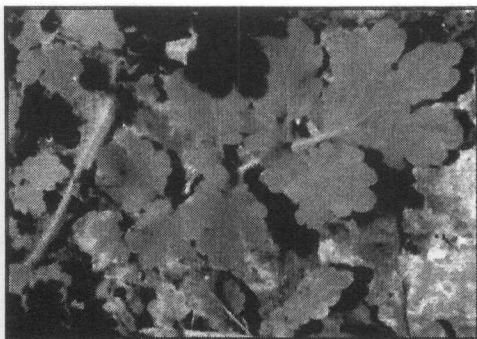


Fig. 1.5. Frunzele speciei *Chelidonium majus* L. (rozetă bazală, frunză bazală, frunză cu inflorescență), (www.bioimages.org.uk/ VC: foto, Berks UK).

Frunzele sunt moi la pipăit, glabre, verzi pe fața superioară, verzi-albăstrui pe cea inferioară. Sunt divizate prin 3-5 lobi rotunjiți, cu dinți rari, lobul terminal fiind mai mare.

Florile sunt în număr de 3-8, reunite în umbrelute, așezate la vârful ramurilor. Fiecare floare este formată din două sepal de culoare galben-verzuie, ce cad în momentul când floarea se deschide, lăsând să apară patru petale galbene, care înconjoară numeroase stamine (fig. 1.6).

Fructul reprezintă o capsulă lungă de 3-5 cm, de forma unei păstăi. Semințele sunt aranjate (două rânduri) în păstaie de formă ovoidală cu lungimea de 1,5 mm și diametrul de 1 mm, de culoare cafeniu-neagră, lucioase, cu o hexă albă carnoasă.

694007

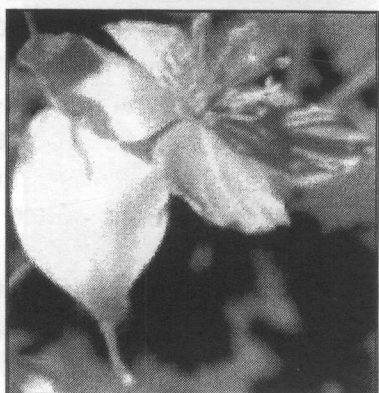
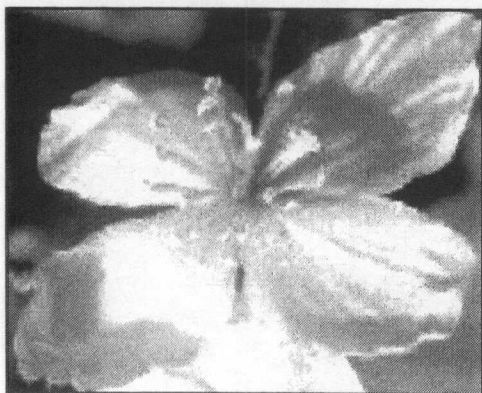
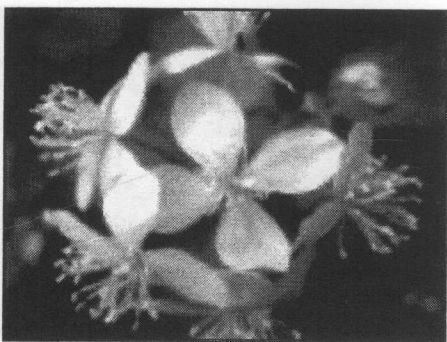


Fig. 1.6. Florile speciei *Chelidonium majus* L.
(www.bioimages.org.uk/ VC: foto, Berks UK, 16 aprilie 2002).

Universitatea de Științe Medicale
București
Biblioteca Științifică Medicină

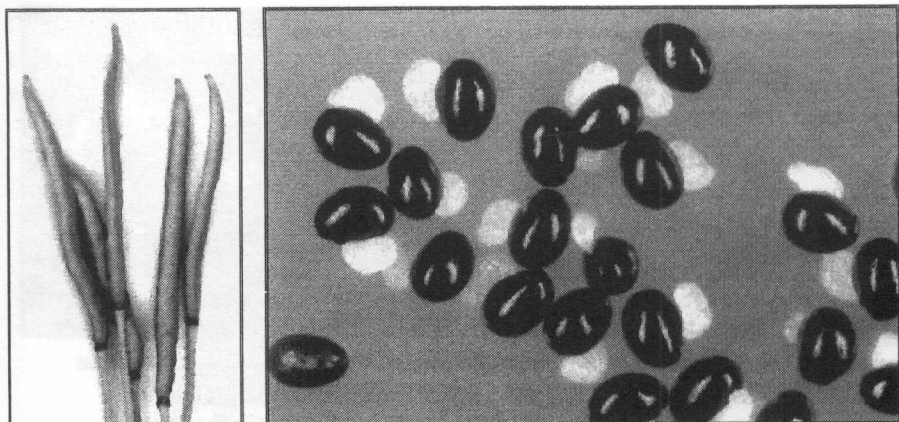


Fig. 1.7. Fructele și semințele speciei *Chelidonium majus* L.
 (www.bioimages.org.uk/ VC:Berks UK, 1 iunie 2003; 24 iunie 2004).

Întreaga plantă conține un suc lăptos de culoare galben-portocalie (fig.1.8, fig.1.9). Înflorște începând cu luna aprilie până în septembrie (Gleason H.A. et al.,1991). Este o plantă comună (Constantinescu D.Gr. și colab., 1979; Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР, Москва, 1980, с.327; Plants for a future: The illustrated encyclopedia, 1993; Bruneton J., 1993; Bisset N.G. and Wichtl M., 1994; Grieve M., 1998).

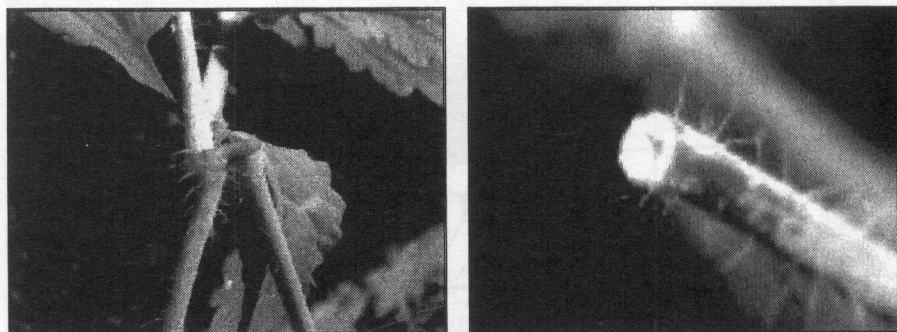


Fig. 1.8. Fragmente în secțiune ale unei frunze și a unei tulpini din specia *Chelidonium majus* L.(suc lăptos): (www.kuleuven-kortrijk.be/);
 (www.homeoint.org, foto, Dr. Michel Séret).

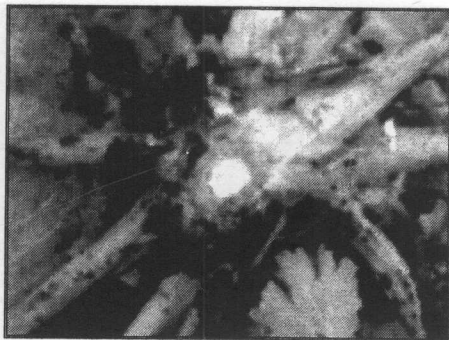


Fig. 1.9. Fragmente în secțiune ale părții bazale a unei tulpini din specia *Chelidonium majus* L. (suc lăptos): (www.sisu.typepad.com); (www.webapps.lib.uconn.edu).

1.2.2. Arealul de răspândire

Chelidonium majus L. este o plantă de origine euro-asiatică, fiind răspândită în Asia, America de Nord și toată Europa (Fig.1.10, fig.1.11), inclusiv în Republica Moldova (fig.1.13). Principala cerință ecologică este evitarea luminii directe și necesitatea unei umidități

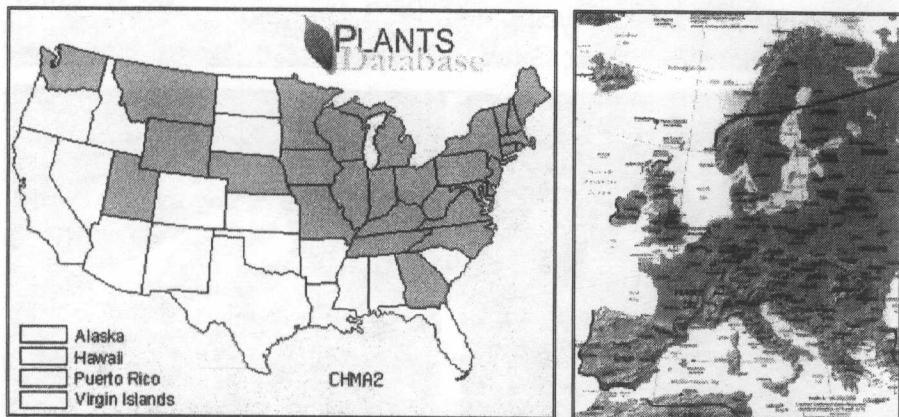


Fig. 1.10. Arealul de răspândire geografică a speciei *Chelidonium majus* L.:
 1 – America de Nord, zonele colorate (www.plants.usda.gov);
 2 – Europa centrală, de nord, sud-estică, sud-vestică și apuseană (www.lib.utexas.edu). Notă: « - » zona de demarcare a arealului

ceva mai accentuate. Planta se dezvoltă foarte bine pe soluri ușoare, chiar nisipoase. Se întâlnește în zona de câmpie, dar și în cea montană, la altitudinea de 800-1000 m.

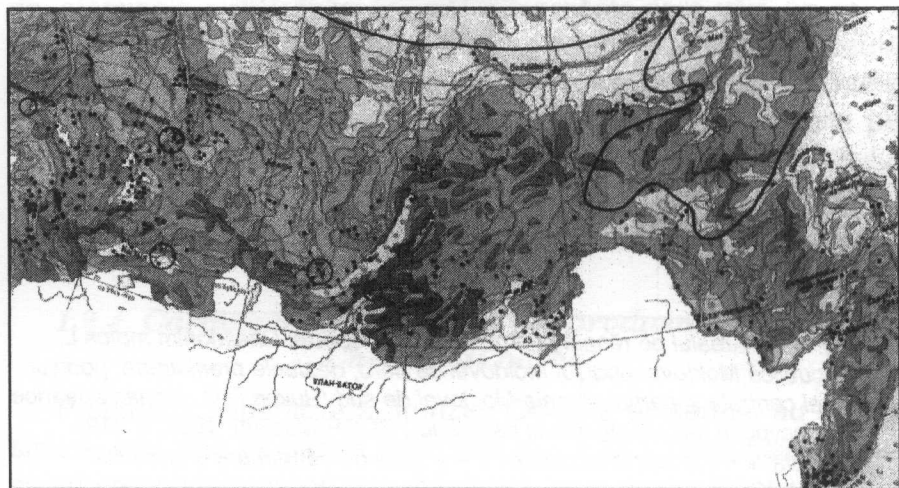
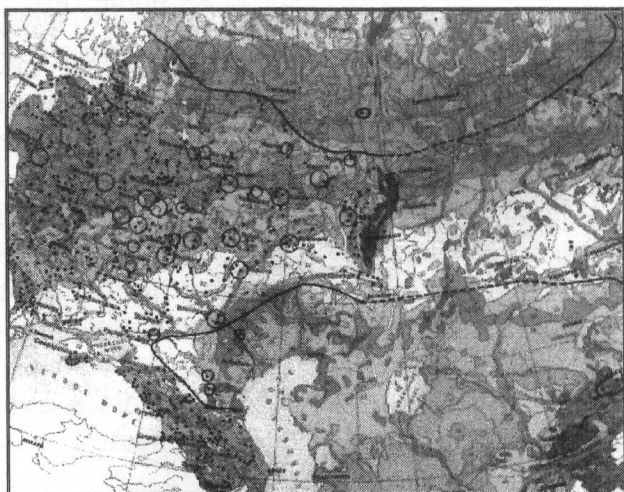


Fig. 1.11. Arealul de răspândire geografică a speciei *Chelidonium majus* L.:
1 – Europa orientală și partea euro-asiatică; 2 – partea asiatică a Federației Ruse
(Чиков П.С. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР, Москва, 1980, с. 119).

Notă: – « • » localizarea plantei: « – » zona de demarcare a arealului

Rostopasca preferă vecinătatea zidurilor, a gardurilor, a grohotișurilor de pantă, precum și livezile sudice. Oricât ar fi vara de seacă și marginile de sud ale pădurilor de uscate, din plantă tot va curge sucul vâscos, galben-portocaliu, în cantități suficiente. Dar și în timpul iernii, când zăpada acoperă pământul, putem găsi *rostopască*, dacă am reținut locul unde crește.

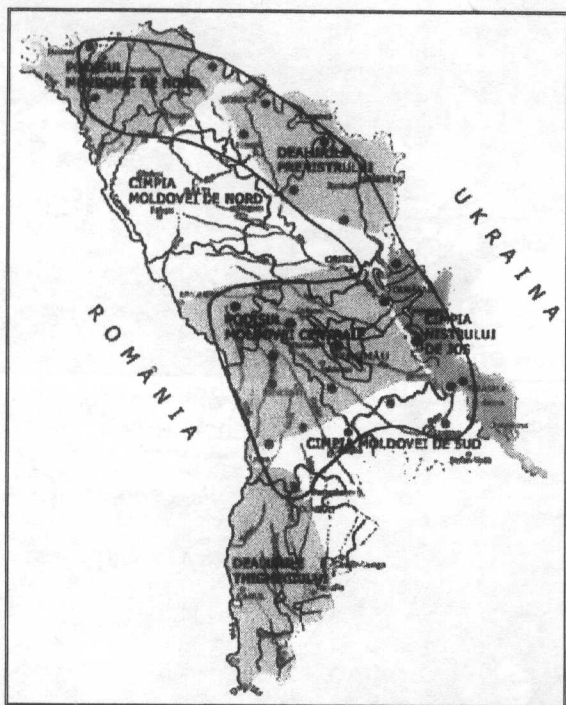


Fig. 1.12. Arealul de răspândire geografică a speciei *Chelidonium majus* L. în Republica Moldova: podișul Moldovei de nord, dealurile prenistrene, podișul Moldovei centrale și parțial câmpia Moldovei de sud (Чуков П.С. Ареалы и ресурсы лекарственных растений СССР, Москва, 1980, с. 119).

Notă: « • » localizarea plantei; « - » zona de demarcare a arealului.

Este o specie care se pretează eficient la spontaneizare prin împrăștierea de sămânță din care crește (Bisset N.G. and Wicthl M., 1994; Bown D., 1995; Grieve M., 1998).

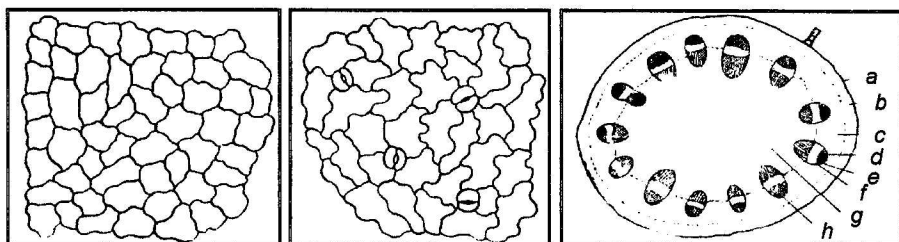
1.2.3. Caractere macroscopice ale produsului vegetal Chelidonii herba

Ca produs vegetal se folosesc tulpini cu frunze și flori, butoni și fructe nemature. Tulpinile au coastele ușor reliefate, sunt ramificate la vârf, între noduri cavitate, acoperite cu peri mari și fini. Frunzele lirate, imparipenat-partite în segmente ovale lobate. Segmentele inferioare ale frunzei sunt lung-pețiolate, mici, cele superioare – sesile, mai mari; segmentul terminal impar este mai mare decât cele laterale, divizat în trei lobi. Fața inferioară a frunzelor este albăstruie, cea superioară – verde-aprinsă. Pețiolul frunzelor și limbul de pe partea inferioară sunt acoperite pe nervuri cu peri moi. Ramurile pleacă de la tulpini din subsuoara frunzelor. Florile formează câte 4 – 6 (uneori 2 – 10) inflorescențe umbelifere pe pedunculi pufoși. Butonii sunt puțin aplecați, invers-ovați, de culoare verde-gălbuie, pufoși, acoperiți cu 2 sepale care cad la deschiderea florilor. Petalele în număr de 4 sunt galbene-deschise, rotunde, staminele numeroase au fibrele îngroșate spre vârf, brusc, și îngustate la anteră. Ovalul superior – liniar. Fructul – o capsulă lungă (3,5–5,8 cm) cu 2 valve și numeroase semințe. Semințele sunt mici, cafenii (nemature), sau negre (mature) cu gropițe pe suprafață, prevăzute cu o hexă albă cămoasă. Gustul produsului vegetal este iute-amăru, mirosul excitant (mai ales la mărunțire) (Nistreanu A., 2001).

1.2.4. Caractere microscopice ale produsului vegetal Chelidonii herba

Preparatul superficial al frunzei. Celulele epidermei au contur sinuos, mai ales pe partea inferioară (fig. 1.13.). Stomatele, dispuse cu preponderență pe fața inferioară, sunt ovale, înconjurate de 4 – 7 celule ale epidermei. La vârful fiecărui dinte al frunzei se află un aparat special de eliminare a apei – hidatoda. Aici, pe capătul fasciculului conducător, toate celulele epidermei sunt alungite, formând mameloni; există stomate apoase foarte mari. Semnul dia-

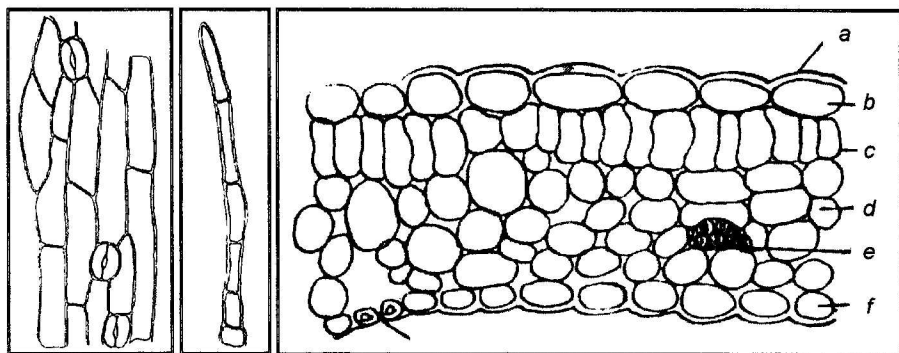
gnostic de bază la rostopască îl reprezintă laticiferele umplute cu un conținut brun-gălbui, care trec în fascicule conducătoare. Toate nervurile frunzei, chiar și cele mai mici ramificații ale lor, sunt însoțite de laticifere. Țesutul lacunar formează și el laticifere mari (are caracter de aerenchimă). Pe nervuri, mai ales pe fața inferioară, se observă peri tectori pluricelulari (din 7 – 20 celule cu nuclee vizibile în fiecare celulă). Membranele perilor sunt subțiri, astfel că ei pot fi răsuciți, mototoliți, cu segmente căzute (James E.R., 1996; Nistrea-nu A., 2001).



1

2

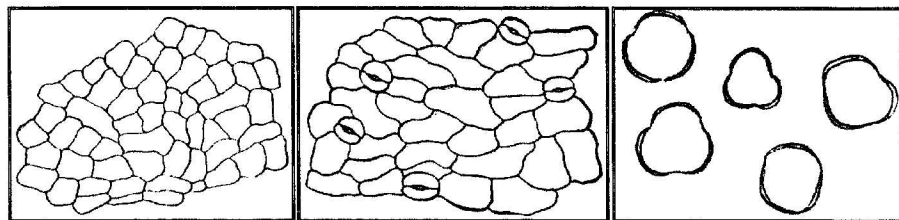
3



4

5

6



7

8

9

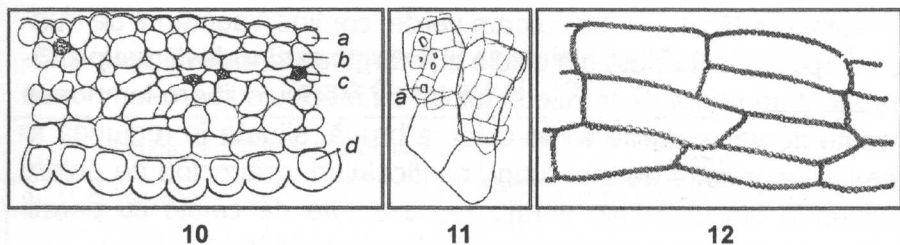


Fig. 1.13. *Chelidonii herba L.* Caractere microscopice (X 230):
 1 – epiderma părții superioare a frunzei; 2 – epiderma părții inferioare a frunzei; 3 – secțiunea transversală a tulpinii (X 25): a – epiderma; b – parenchimul cu perete subțire; c – parenchimul cu perete îngroșat; d – grupa de steriede a fascicolului conducător; e – floema; f – xilema; g – măduva; h – laticifere; 4 – epiderma tulpinii; 5 – perișor; 6 – secțiunea transversală a frunzei: a – cuticula; b – epiderma superioară; c – țesut palisadic; d – țesut spongios; e – vase; f – epiderma inferioară; g – stomate; 7 – epiderma superioară a corolei; 8 – epiderma inferioară a corolei; 9 – polen; 10 – secțiunea transversală a tegumentului seminal: a – epiderma superioară; b – țesutul parenchim; c – laticifere; d – epiderma inferioară; 11 – tegumentul seminal superficial: a – cristale în adâncimea țesutului; 12 – epiderma inferioară a fructului (Терпило Н.И., Анатомический атлас лекарственных растений, Киев, 1961, с. 88-89).

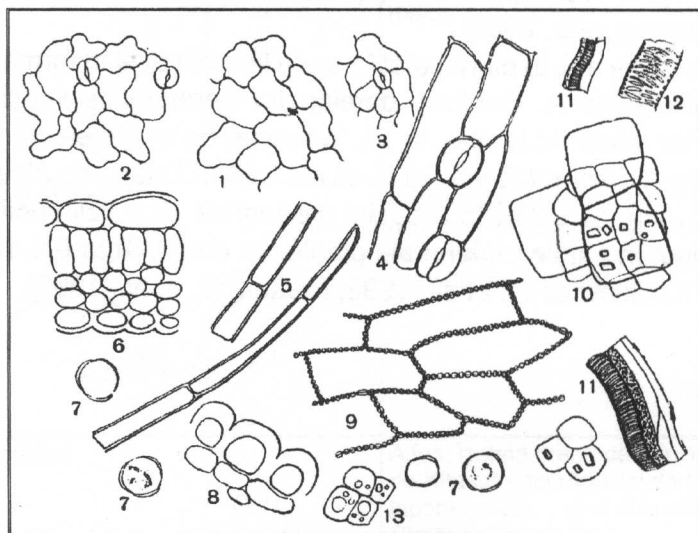


Fig. 1.14. *Chelidonii majus L.*, pulbere. Caractere microscopice (X 230):
 1 – epiderma părții superioare a frunzei; 2 – epiderma părții inferioare a frunzei; 3 – epiderma părții inferioare a petalei; 4 – epiderma tulpinii; 5 – perișor; 6 – structura transversală a fragmentului de frunză; 7 – polen; 8 – fragment al țesutului fructifer; 9 – epiderma inferioară al tegumentului fructifer; 10 – fragment al tegumentului seminal; 11 – fragmente de vas, laticifer și floema; 12 – vas în formă de scară; 13 – endospermul seminal cu picături de ulei gras (Терпило Н.И., Анатомический атлас лекарственных растений, Киев, 1961, с. 90).

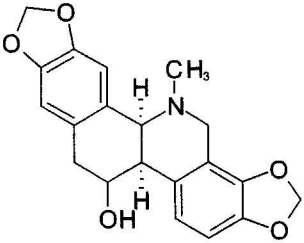
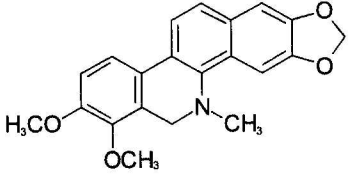
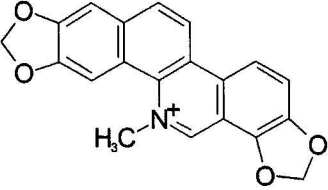
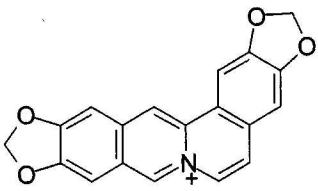
Pulberea (fig.1.14), de culoare verde, conține fragmente de frunze cu epiderma formată din celule cu marginea sinuoasă de tip anomic, fragmente de frunze și tulpini cu fascicule libero-lemnoase însoțite de vase laticifere, de culoare brună, situate în regiunea liberului, fragmente de peri lungi, multicelulari, grăunciori de polen, fragmente din umbelele florare reprezentate de celule cu pereții subțiri și numeroase picături de ulei (Терпило Н.И., 1961).

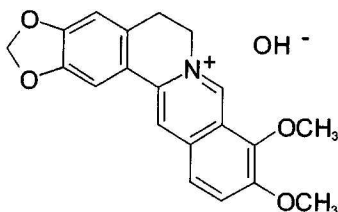
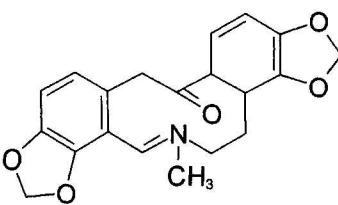
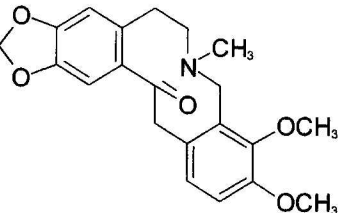
1.3. COMPOZIȚIA CHIMICĂ

Principalii metaboliți secundari în plantă sunt alcaloizii care, ca structură chimică, fac parte din diferite subgrupuri ale isochinoliniei: *chelidonina*, *cheleritina*, *sanguinarina* (derivați ai benzfenantridinei); *berberina*, *coptizina* (derivați ai protoberinei) și *protopina*, *alocriptopina* (derivați ai protopinei) (Bisset N.G. and Wichtl M., 1994; ESCOP monographs, 2003).

Alcaloizii se află în plantă atât în stare liberă, cât și în formă legată cu acidul chelidonic. Conform datelor din literatura de specialitate, numărul lor diferă de la 20 – la 30, în funcție de metodele de extracție, izolare și dozare (Táborská E. et al., 1994). Totalul de alcaloizi în rădăcină este de 2-3%. În rădăcini predomină alcaloizii *chelidonina* și *coptizina*. În părțile aeriene ale plantei se conțin circa 0,5-1,5% de alcaloizi (Golkiewicz W. et al., 1993; Pietta P.G. et al., 1995).

**Structura alcaloizilor principali ai speciei *Chelidonium majus* L.
(după Opexov A.П., 1955)**

Nr. d/r	Structura chimică. Denumirea	Anul izolării, sursa de obținere, autorul
1.	<p>Chelidonina</p> 	A fost pentru prima dată izolat în 1824
2.	<p>Cheleritina</p> 	A fost descoperit prima dată în 1839 de Probst în rădăcini de <i>Chelidonium majus</i> L.
3.	<p>Sanguinarina</p> 	A fost obținut prima dată în 1829 de Dann din rădăcini de <i>Sanguinaria canadensis</i> L., apoi și din <i>Chelidonium majus</i> L.
4.	<p>Coptizina</p> 	A fost izolată prima dată în 1926 de Kitasato din rădăcini de <i>Coptis japonica</i> Mak., apoi obținută și din <i>Chelidonium majus</i> L.

Nr. d/r	Structura chimică. Denumirea	Anul izolării, sursa de obținere, autorul
5.	Berberina 	A fost obținută prima dată în 1826 de Shevalier și Peltan din Xanthoxylon cava Herculi (numit xantopicrit), apoi în 1835 a fost izolată de Buchner din Berberis vulgaris L.
6.	Protopina 	A fost descoperită prima dată în 1870 de Gesse în opiu, apoi a fost izolată de Walp din Chelidonium majus L.
7.	Alocriptopina 	A fost descoperită prima dată în Chelidonium majus L. sub denumirea de β-homochelidonin, numită apoi de Hadammer, alocriptopina (formele α și β).

Pe toată perioada de vegetație conținutul de bază îl constituie coptizina, pe când restul alcaloizilor se modifică substanțial pe parcursul dezvoltării plantei (Tămaș M. și colab., 1987; Bruneton J., 1993; Taborska A.E. et al., 1995; Stănescu U. și colab., 2002; Phytochemical Database, 2004). Pe lângă acidul chelidonic, descoperit de Probst în 1839, s-au semnalat și alți acizi organici: acidul malic, acidul citric, acidul succinic, acidul formic, acidul nicotinic, acidul hidroxicinamic (Hahn R., 1993; USDA, NRCS. The Plants Database, 2001).

S-a identificat acidul ascorbic, al cărui conținut este mai ridicat în frunze în perioada de înflorire (834 – 1000 mg%) și mai scăzut în perioada de cădere a fructelor (241 mg%) (Ciulei și colab., 1993).

Planta se mai conține: ulei volatil 0,012% în părțile aeriene; caroten 14,9 mg%, care se găsește în toate organele ei, conținutul cel mai ridicat în caroten fiind atins în timpul înfloririi; saponină neutră slab emolientă cu indicele hemolitic egal cu 0,118 și indicele de spumificare egal cu 770, rășini (Bruneton J., 1993; Taborska A.E. et al., 1995). În suc galben au fost identificați fermenți proteolitici, săruri minerale (Bisset N.G. and Wichtl M., 1994; Wagner H. and Blatt S., 1996; ESCOP monographs, 2003; Nistoreanu A., 2001).

Specia *Chelidonium majus* L. este oficializată în FS ed. XI., 1990, FR ed. X., 1993, Farmacopeea Germană (Deutsches Arzneibuch, 2000) și Eur. Ph., ed. 4, 2002.

1.4. ACȚIUNEA FARMACOLOGICĂ

1.4.1. *Farmacologia experimentală*

Acțiunea antihepatotoxică. Mitra S. și colab.(1992) au publicat rezultatele conform cărora extractul hidro-etanolic, obținut din părțile aeriene de *Rostopască* cu conținut de 41-45% etanol, a manifestat *in vivo*, proprietăți hepatoprotectoare însemnate față de toxicitatea provocată de tetraclorura de carbon la șobolani. Studiul histo-patologic al celulelor hepatice a confirmat o micșorare considerabilă a celulelor necrotizate. Ridicarea nivelului de bilirubină, cât și sporirea activității amino-transferazei, amino-transferazei aspartat, dehidrogenazei lactat, alaninei și fosfatazei alcaline, indusă de acțiunea tetraclorurii de carbon, au fost cu mult diminuate de acțiunea extractului. Nivelul de colesterol, care inițial se micșora sub influența tetraclorurii de carbon, a crescut semnificativ la acțiunea extractului.

Acțiunea spasmolitică. Conform datelor prezentate de Piacente S. și colab. (1997), coptizina, protopina, chelidonina, berberina și alocriptina din extractul hidro-etanolic al părților aeriene de *rostopască*, *in vitro*, au demonstrat acțiune spasmolitică asupra intes-

tinului iliac izolat și fundului de stomac al cobaiului și șobolanului. Rezultatele experimentale obținute de Ko F.N. și colab. (1992) au confirmat că protopina în concentrație de 25–100 μg/ml a fost eficientă în cazul contracțiilor ileonului izolat de șobolan provocate de noradrenalină.

Berberina și coptizina, în concentrație de 0,1 mmol au avut acțiuni antagoniste contracțiilor mușchiului izolat al fundului de stomac al șobolanului, induse de carbacol. Mai activă s-a dovedit berberina care a avut o acțiune de relaxare de 60%, pe când coptizina doar de 5% (Lin W.C. and Chang H.L., 1995).

Folosind ileonul izolat de cobai, în diferite modele, Hiller K.O. și colab. (1998) au observat un efect spasmolitic de 50% a extractelor uscate ale părților aeriene ale plantei cu conținut de 250–500 μg/ml de alcaloizi. Spasmele provocate de carbacol au fost înlăturate sub acțiunea coptizinei, chelidoninei și protopinei. În experiențele cu stimularea intestinului iliac sub influența clorurii de bariu, chelidonina și protopina au avut acțiune miotropă, asemănătoare papaverinei, în același timp coptizina, în concentrație de 3×10^{-5} g/ml, în acest model a fost inefficientă. Toți trei alcaloizi au fost activi în cazul contracțiilor provocate de carbacol și câmpul electric

Boegge S. și colab. (1996) au demonstrat acțiunea spasmolitică a extractului hidro–metanolic (3:2), obținut din părțile aeriene ale plantei uscate prin înghețare, în concentrație de 200 mg/ml, asupra ileonului izolat de șobolan, contracțiile căruia au fost provocate de acetilcolină.

Shi G.Z. și colab. (1992) constată în cazul chelidoninei o acțiune antispastică, dar diferită de cea a atropinei ce se manifestă prin paralizia receptorilor colinergici, iar la chelidonină prin intermediul unui punct de atac muscular complet diferit.

A fost studiat efectul extractelor de *Chelidonium* la broaște, șoa-reci, șobolani și s-a observat că ele determină ușor o acțiune senzorială, dar fără narcoză pronunțată, acțiune antispastică pe mușchi bronhiali, acțiune hipotonică pe intestin subțire și creșterea contracțiilor uterine (Boegge S.C. et al., 1996; Jagiello W. E. et al., 1998).

Pe uterul izolat de broască reacția extractului uscat produce o contracție durabilă, în timp ce chelidonina provoacă o reacție total opusă; pe intestinul izolat de șobolan, atât extractul uscat cât și chelidonina, manifestă o acțiune hipertonică, în timp ce pe intestinul gros chelidonina determină o diminuare a tonusului, iar extractul uscat – o acțiune paralizantă (Fik E. et al., 1995; Haberlein H. et al., 1996).

Acțiune asupra sistemului nervos central. Kleinrok Z. și colab. (1992) au observat acțiunea analgezică a extractului obținut din *Chelidonii herba*, în doză de 9,5 mg/kg al fracțiunii sumare de alcaloizi, fiind administrat la șoareci intraperitoneal. Jagiello W. E. și colab. (1992) au demonstrat că alcaloizii din *rostopască* amplifică acțiunea opiatelor (efectul analgezic al morfinei), fiind administrați intraperitoneal, la șoareci, sub formă de extract, în doză de 19,5 mg/kg.

Colombo M.L. și Bosisio E. (1996) studiază acțiunea chelidoninei, făcând un paralelism între acțiunea acestui alcaloid și cea a morfinei. După acești autori, chelidonina acționează asupra centrilor nervoși superiori, producând narcoză, fără ca să reducă reflexele, inducând sensibilitate și anestezie ce provoacă paralizia terminațiilor nervoase periferice, după excitarea centrelor medulare fără alterarea acestora. La multe animale cu sânge rece, chelidonina determină o paralizie similară cu cea a morfinei, fără faza de excitabilitate.

Acțiunea anticonvulsivă a extractului din plantă, în doză de 9,5 mg/kg, administrat intraperitoneal, a fost demonstrată la șobolani (Jagiello W. E. et al., 1992).

A fost investigată acțiunea de inhibiție a monoaminoxidazei (MAO) tip A și tip B de către coptizina în experiență la creier de șobolan. Coptizina manifestă o inhibiție de 54,3% al MAO tip A, activitate în doză de 2 μM. Coptizina nu inhibă activitatea MAO tip B., astfel ea își asumă funcția de reglare a conținutului de catecolamină (Ro J.S. et al., 2001). Chelidonina este de asemenea un inhibitor al MAO tip A, manifestând o puternică acțiune antidepresantă (Ягодина О.В. и сотр., 2003).

Acțiune antioxidantă. A fost studiată acțiunea derivaților tiofosforici ai alcaloizilor din *Chelidonii herba* asupra funcției antioxidan-

te a ficatului și intensității oxidării peroxidice a lipidelor la șobolani (Melniczenco N. et al., 2003). S-a observat: micșorarea conținutului de glutation, diminuarea acțiunii antioxidante, micșorarea capacității de rezistență reacțiilor de peroxidare și acțiunii catalitice a glutati-on-peroxidazei. În același timp, în fracțiunea postmitocondrială a ficatului la șobolani, activitatea reductazei GSH a sporit cu 43% față de grupa de control.

Folosind metoda FRAP (ferric reducing and antioxidant power), a fost confirmată activitatea antioxidantă a extractului etanolic (20% și 40%) din părțile aeriene de Rostopască. S-a dovedit că această acțiune nu depinde de conținutul de alcaloizi pe faze de vegetație și de conținutul de elemente ale metalelor de tranziție (Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P și Zn). Astfel, extractul etanolic 20% cu conținutul totalului de alcaloizi de 0,172 %, manifestă activitate antioxidantă de 90,6 $\mu\text{mol/l}$, iar extractul etanolic 40% cu conținutul totalului de alcaloizi de 0,380 % manifestă aproximativ aceeași activitate antioxi-dantă – 91,4 $\mu\text{mol/l}$ (Then Maria et al., 2000).

Acțiune antimicrobiană. Fraacțiunea cromatografică a părților aeriene de plantă a manifestat acțiune față de *Candida albicans* (CMI=50 $\mu\text{g/ml}$ pe placă de agar), *Escherihia coli* (CMI=250 $\mu\text{g/ml}$), *Streptococcus specis* (CMI=10–20 $\mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus aureus* (CMI=5 $\mu\text{g/ml}$) (Ulrichova J. et al., 1984).

Acțiunea bacteriostatică a extractului de *Chelidonium* a fost obser-vată pe culturi de *Streptococcus viridans*, *Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (Carpano S.M. et al. 1995; Pa-vao M.L. et al., 1995; Ceibiada I. et al., 1996; Kokoska L. et al., 2002).

Au fost experimentate extractele apoase de *Chelidonium* pe co-bai infectați cu bacili Koch și s-a constatat că perioada medie de su-praviețuire la cobaii netratați, a fost în jur de 10 zile, iar la cei tratați – de 129 zile. S-au făcut referiri importante la efectul antimicotic al extractului proaspăt și decoct de plantă pe *Trichophyton rubrum*, *Tri-chophyton metagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* (Taborska E. et al., 1995; Colombo M.L. and Bosisio E., 1996). Mecanismul acțiunii antimicrobiene a alcaloizilor din *Rostopască* a fost cercetat cu ajutorul

sistemului „BIOARENA” față de biotestul fitopatogen *Pseudomonas savastanoi* pv. *phaseolicola* (Ágnes Sárközi et al., 2005).

A fost studiată acțiunea in vitro a extractului de *Chelidonium* (0,25% alcaloizi) asupra fungilor fitopatogeni *Botrytis cinerea* izolat din *Dahlia pinnata*, *Sclerotium tuliparum* și din Tulipa gesueriana. Efectul antifungic al extractului s-a dovedit a fi proporțional cu conținutul în alcaloizi. Acțiunea fungicidă a extractelor vegetale asupra celor două ciuperci a fost evidentă la concentrația minimă de 250 μg/ml (Carpano S.M. et al., 1995; Taborska E., et al., 1995).

Acțiune antivirală. Mlinaric A. și colab. (2000) au stabilit acțiunea de inhibiție a transcriptazei reversibile HIV-1 sub influența extractului hidro-metanolic 10% (1:1) obținut din părțile aeriene uscate de *rostopască*. Sub influența extractului apos 6% obținut din flori și frunze uscate de *Chelidonium* introdus intraperitoneal la șoricel s-a manifestat activitate față de encefalita virală provocată de căpușe (Ceibiada I., et al., 1996).

Latexul proaspăt de culoare galbenă, obținut din plantă, manifestă acțiune antivirală (Dickson C., 1996).

Acțiune muco-protectoare gastrică. Coptizina și 8-oxocoptizina manifestă activitate de protecție a membranei mucoasei gastrice în doză ED₅₀ de 0,1 mg/kg, fiind mai înaltă decât activitatea cimetidinei și sucralfatului (Hirano H. et al., 2001). Cercetările efectuate de Khayyal M.T. și colab. (2001) au demonstrat că extractul hidro-etanolic (1:1) al părților aeriene uscate de plantă are acțiune anti-ulceroasă, fiind administrat intra-stomacal la șobolani masculi în doză de 2,5 ml/kg.

Acțiune colagogă. În rezultatul perfuziei ficatului izolat de șobolan, cu extract hidro-metanolic de *Chelidonii herba* (5:1, 70%), Vahlensieck U. și colab. (1995) au stabilit acțiunea colagogă a acestuia. Peste 40 minute de la începutul perfuziei, cantitatea de bilă s-a dublat, având o creștere în volum de 20% cu un debit al extractului de 10 mg/ml/min.

Acțiune antiinflamatoare. Tanaka T., și colab. (1993) au studiat inhibarea elastazei din sputa umană (ESU) și a elastazei pancrea-

tice la porcine (EPP) sub influența alcaloizilor din părți aeriene de *rostopască*. Alcaloizii au manifestat acțiune de inhibare a elastazei în diferite concentrații (CI50): sanguinarina – 6,2 μmol (ESU) și 16 μmol (EPP); coptizina – 2,5 μmol (ESU) și 16 μmol (EPP); berberina – 3,2 μmol (ESU) și 22 μmol (EPP).

Vavrecková C. și colab. (1996) au studiat in vitro acțiunea alcaloizilor benzofenantridinici din *rostopască* asupra inhibiției 5- și 12-lipoxigenazei prin mecanisme non-redox. A fost cercetat suc proaspăt din plantă și alcaloizii: chelidonina, berberina, chelitrina și sanguinarina. Cel mai activ inhibitor, față de ambii fermenți, s-a dovedit a fi sanguinarina, în concentrații de inhibiție (CI50) 0,4 μmol pentru 5-lipoxigenază și 13 μmol pentru 12-lipoxigenază. Următorul alcaloid, după activitate, a fost chelitrina cu CI50, respectiv de 0,8 μmol și 33 μmol . Chelidonina și berberina nu au manifestat activitate. Extractul cu conținutul totalului de alcaloizi de 0,68%, recalculat la chelidonină, a inhibat activitatea 5-lipoxigenazei în CI50 de 1,9 μmol . Saeed S.A. și colab. (1997) au stabilit activitate antitrombotică și antiinflamatoare a protopinei.

Cercetările efectuate de Jang și colab. (2004) au demonstrat că alcaloidul stilopina, care este componentul principal din frunzele de *Chelidonium*, posedă acțiune de suprimare a prostaglandinei E_2 .

Acțiune antitumorală. Sotomayor E.M. și colab. (1992), în experiență pe culturile celulare de șoareci DA-3, au observat sporirea acțiunii antitumorale a macrofagilor sub influența derivaților tiofosforici ai alcaloizilor din părțile aeriene de *rostopască* în concentrație de 2,5 μmol .

SHI G.Z. și colab. (1992) au publicat informația referitor la acțiunea de blocare a inducerii cancerului și mutagenezei provocate de substanțele cancerigene (furapromid, zengdingmicin, metilnitro-nitrozoguanidin, metil-metansulfonat) sub influența principiilor biologice active din *Chelidonium majus L.* și *Glycyrrhiza uralensis*.

Vavrecova C. și colab. (1996) au stabilit un efect potențial de inhibare a keratinocitelor umane sub influența alcaloizilor benzofenantridinici din *rostopască*.

Inhibarea cancerogenezei în stomacul șobolanilor sub influența extractului apos fierbinte de *Chelidonii herba*, adăugat în concentrație de 0,1 % la hrana animalelor, a fost stabilită de Kim D.J. și colab. (1997).

Ahmad N., și colab. (2000) au constatat în cazul sanguinarinei un răspuns diferențial antiproliferativ și apoptozic la celulele canceroase față de cele normale.

La coptizină și preparatul „Ukrain” s-au observat rezultate citotoxice bune, in vitro, asupra celulelor tumorale (Liepins A. et al., 1996; Panzer A. et al., 2000; Colombo M.L. et al., 2001; Iwasa K., 2001). Concomitent cu acțiunea antimicrotubulară (Wolff J. and Knipling L., 1993), chelidonina, cheleritina și sanguinarina manifestă acțiune antineoplazică și apoptozică, sporesc rezistența celulelor cervicale (Panzer A. et al., 2001; Ding Z. et al., 2002). Plus la aceasta, la cheleritrină s-au descoperit funcții antagoniste Bcl-x_L antiapoptozice, cât și inhibiție, similară cu omologul structural sanguinarina, antiapoptozică a activatorului mitogenic, proteinei fosfatat kinazei (Hoffman T.K. et al., 2002; Chan S.L. et al., 2003; Nakajima T. et al., 2004; Vogt A. et al., 2005;).

Alcaloizii din *rostopască* cu conținut de atom de azot cuaternar încărcat pozitiv, cum ar fi cheleritina, sanguinarina, berberina și coptizina, manifestă o inhibare semnificativă în respirație mitocondrială (Adhami V.M., 2003; Barreto M.C. et al., 2003).

Debiton E. și colab. (2003) au înregistrat capacitatea sanguinarinei de a induce apoptoza în asociere cu o evacuare prematură a glutationei celulare.

Jyoti B.S. și Rahman K.B.A. (2004), in vivo, au stabilit acțiunea antitumorală la diferite grupuri de șoareci sub influența produselor homeopate obținute din părțile aeriene de *Chelidonium*, în două microdoze (C-30 și C-200). În hrana animalelor a fost adăugat cancerogenul hepatic – p-dimetilaminoazobenzolul (azocolorant), ca inițiator și fenobarbitalul, ca stimulator.

Lin C.C. și colab. (2004) au demonstrat o acțiune severă de inhibiție a proliferării celulelor în caz de hepatom și leucemie, acțiune a

berberinei și coptizinei cu CI₅₀, având valori de la 1,4 la 15,2 μmol și de la 0,6 la 14,1 μmol, respectiv.

Coptizina inhibă proliferarea celulelor mușchilor vasculari netezi. Cu toate că berberina are structură chimică asemănătoare cu coptizina, s-au observat diferențe mari în activitatea acesteia. Coptizina este unicul alcaloid, care manifestă acțiune dublă de blocaj a proliferării ciclului celular a mușchilor vasculari netezi (Tanabe H., et al., 2005).

Kemeny-Beke A. și colab. (2006) au remarcat un răspuns apoptotic la celulele melanomului uveale în rezultatul acțiunii alcaloizilor benzofenantridinici: sanguinarina, chelitrina și chelidonina. Acest studiu este o primă implicare în posibila utilizare a acestor alcaloizi în terapia melanoamelor.

Acțiune antidiabetică. Wielosz-Tokarzewska E. și Jagiello-Wojtowicz E. (2003), în experiențe pe șoareci cu diabet provocat de streptozotocină, au observat că, în rezultatul administrării derivaților tiofosforici din *Chelidonii herba*, se mărește considerabil nivelul de insulină în plasmă. Preparatul influențează creșterea nivelului polipeptidei vasoactive intestinale care la rândul ei stimulează eliminarea insulinei, reducând astfel disfuncția hormonală.

1.4.2. Farmacologie clinică

Afecțiuni hepatobiliare. Ardjah H. (1991) aduce date referitor la influența a două preparate obținute din *Chelidonii herba* (extract hidro-metanolic și suc proaspăt) asupra stării a 206 pacienți care sufereau de disconfort epigastric după rezecția vezicii biliare sau cu pietre biliare. Preparatele au fost folosite zilnic în doze de 125 mg extract (corespunzător la 0,675 mg chelidonină) și 3x20 picături suc (corespunzător la 0,15 mg chelidonină). La toți pacienții s-au semnalat ameliorarea simptomelor legate de flatulență, diaree, constipații, algii abdominale și intoleranța alimentelor. După 6 luni de tratament, au revenit la indicii normali viteza de sedimentare a eritrocitelor și conținutul de γ-glutamyltransferază.

Kniebel R. și Urlacher W. (1993) au făcut un studiu asupra a 608 pacienți, care timp de 22 zile au folosit extractul hidro-etanolic al părților aeriene de plantă în cantități de 375–500 mg, doză zilnică (conținutul de alcaloizi totali, respectiv 9–12 mg). Extractul a fost eficient la 85% de pacienți cu dispepsii și spasme în partea superioară a tractului gastro-intestinal.

Extractul hidro-etanolic de *Chelidonii herba* (conținutul de alcaloizi totali– 24 mg) în doză de 700 mg zilnic, timp de 6 luni, a fost administrat unui număr de 60 pacienți cu disconfort și spasme ale căilor biliare în cazul majorității pacienților s-a observat o ameliorare sau dispariție a simptomelor (Ritter R. et al., 1993).

Infuzia din părți aeriene de *rostopască* (0,5–1,0 %) este recomandată la hepatite cronice și colici hepato-biliare (Botez M. și colab., 2005).

Hepatita cronică tip C. Sologub T.V. și colab. (2003) le-au administrat intravenos la 75 pacienți cu hepatită cronică tip C derivați tiofosforici ai alcaloizilor din *rostopască* în doze unice de 0,5 mg, 2,5 mg, 5 mg și 7 mg. Grupul de control din 25 pacienți a folosit interferon uman recombinant (IFN- α 2b). Rezultatele au confirmat că derivații tiofosforici ai alcaloizilor sunt mai eficienți decât monoterapia cu IFN- α 2b, iar dozele mai mici sunt mai efective.

Afecțiuni tumorale. În ultimii ani, tot mai multe substanțe derivate din plante sunt folosite în oncologie. Produsul *acid tiofosforic-alcaloid*, derivat din planta *Chelidonium majus L. (Ukrain)* (fig. 1.15), a fost obținut în 1978 de Wassyl J. Nowicky.

S-a dovedit că acest medicament poate exercita efecte terapeutice în maladiile canceroase prin modularea sistemului lor imunitar (Lohninger A. et al., 1992; Ernst E., 2005). A fost evaluată, in vitro, posibilitatea preparatului Ukrain de a influența limfocitele subpopulate izolate de la donatori sănătoși (Slesak B. et al., 1992; Stainiszewski A. et al., 1992; Kleinrok Z. et al., 1992). În cercetări preclinice s-a dovedit că preparatul Ukrain exercită efect citostatic selectiv asupra celulelor tumorale fără efecte secundare asupra celulelor normale și țesuturilor (Hohenwarter O. et al., 1992), induce

apoptoza celulelor cancerului de prostată și a carcinomului epidermic (Roublevskaia I.N. et al., 2000; Roublevskaia I.N. et al., 2000). Acest preparat s-a dovedit eficient în protejarea fibroblaștilor umani normali de efectul citotoxic al radiației ionizante (Cordes N. et al., 2002). A fost observată interacțiunea alcaloizilor protoberinici cu celulele de animale și ciuperci (Slaninova I., et al., 2001). Efecte benefice au fost observate în tratamentul astrocitomului cu preparatul Ukrain (Steinacker J., 1996).

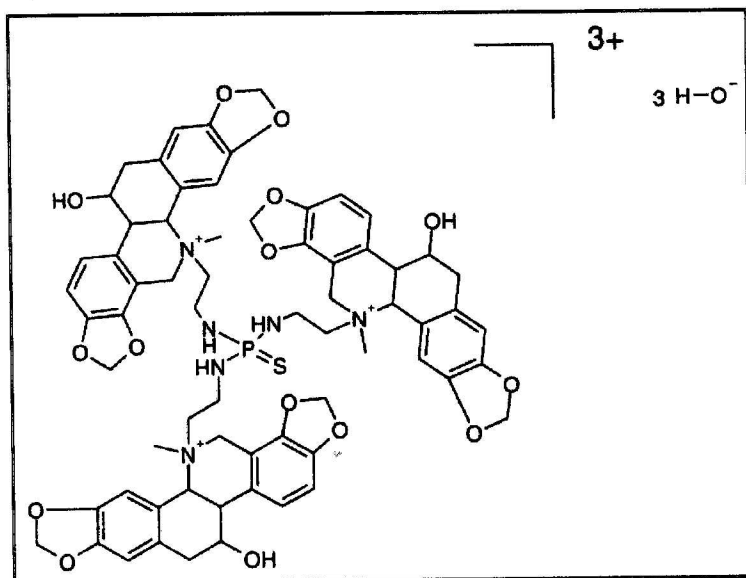


Fig. 1.15. Structura trimerică a moleculei „Ukrain” (NSC-631570; chelidonine thiophosphorotriamide), formula moleculară: $C_{66}H_{72}N_6O_{15}PS$ (cation); masa monoizotopică: 1251,45 Da (Panzer A. et al., 2000).

Recent, a fost stabilită inhibiția creșterii tumorii și metastazelor la șoareci în carcinomul Lewis C57Bl6 (Grinevich Y. et al., 2005).

A fost evaluat efectul citostatic al preparatului antihipuric Olifen (polioxiarilene) în comparație cu agentul citostatic și imunomodulator Ukrain. Au fost folosite celule tumorale, culturi normale de celule din rinichi și fibroblaști din plămânul uman. Efectul citodistructiv al preparatului a fost considerabil la ambele tipuri de celule tumorale

la toate testele. Activitatea proliferativă a ambelor culturi a scăzut în prezența Olifenului și Ukrainului (Voltchek I.V. et al., 1996).

Preparatul poate fi util la îmbunătățirea condiției generale și de prelungire a vieții, prin reducerea dezvoltării tumorii și efectelor sale imunomodulatorii asupra organismului (Nowicky J.W. et al., 1992; Pengsaa P. et al., 1992; Musianowycz J. et al., 1992; Boyko V.N., 1996, 1998; Gansauge F. et al., 2002).

Timp de 2,5 ani Aschoff B. (2000), a studiat 203 pacienți afectați de seminoame și cancer de prostată tratați cu preparatul Ukrain. La 20,2% s-a observat o remisiune totală, la 60,1% – remisiune parțială și 19,7% nu au răspuns la tratament.

Habermehl D., și colab. (2006) au stabilit că efectul puternic proapoptozic al Ukrainului se datorează nu atât „presupusei molecule” a acestui preparat, cât efectului citotoxic al alcaloizilor din extractul de *Chelidonium majus* L. Separat de sanguinarină și chelitrină, chelidonina s-a dovedit a fi un inductor potențial al apoptozei, prin declanșarea distrugerii celulei la concentrații de 0,001 mM, pe când protopina și alocriptopina sunt mai puțin eficiente. Similar Ukrainului, apoptoza semnalată de chelidonină se manifestă prin modificările mitocondriale Bcl-2 controlabile și prin activarea caspazei (cistein proteaza intracelulară specializată).

Zemskov V.S. și colab. (2000) au stabilit un efect de prelungire a vieții pacienților cu cancer de pancreas în rezultatul tratamentului cu preparatul Ukrain, cu 21,86 luni față de gupa de control – 8,92 luni. Preparatul a fost tolerat bine de pacienți.

Infuzia din părți aeriene de *rostopască* (0,5–1,0 %) este recomandată la cancer de ficat (Botez M. și colab., 2005).

Afecțiuni bronho-pulmonare. Zahriyчук O. (2003) a efectuat un studiu la 38 de copii cu patologie bronho-pulmonară recidivantă, din aria contaminată după accidentul de la Cernobîl. Copiilor le-a fost administrat intravenos câte 5 mg de preparat, derivat al alcaloizilor din *Chelidonii herba* cu acidul tiofosforic. La pacienți s-a observat o acțiune antiinflamatoare semnificativă, manifestată prin mărirea rapidă a numărului de formele albe ale sângelui, vi-

tezei de sedimentare a eritrocitelor și printr-un efect puternic imunomodulator.

SIDA. Ukrain a fost folosit în tratamentul pacienților cu SIDA. Preparatul administrat intravenos prezintă ca efect o îmbunătățire a stării imunohematologice, o creștere a leucocitelor, a limfocitelor și a numărului T supresori. În acest caz crește și numărul limfocitelor T-helperi (Slesac B. și colab., 1992; Voltchek I.V. și colab., 1996).

Afecțiuni virale. Extractele de *Chelidonium majus L.* și preparatul Ukrain au fost studiate pentru efectul antiviral *in vitro* împotriva adenovirusilor tip 12 și 5, virusul herpes simplex, extractul având activitate antivirală pe herpes simplex (Lozjuk R.M., și colab., 1996; Colombo M.L., Bosisio E., 1996).

1.4.3. Utilizarea în clinică

Preparatele de *Chelidonium* sunt indicate în terapia unor maladii ale ficatului, vezicii biliare, tractului gastro-intestinal (Ardjah H., 1991; Kniebel R. and Urlacher W., 1993; Ritter R. et al., 1993).

Acțiunea coleretică și colecistochinetică demonstrată experimental contribuie la precizarea indicațiilor terapeutice ale totalului de alcaloizi, și anume, pentru ameliorarea fluxului biliar în perioada de convalescență după hepatita acută, hepatită cronică, diskinezii biliare, în vederea eliminării calculilor biliari mici, hipotonie și atonie veziculară, colici biliare (Grigorescu E. și colab., 1986; Mitra S., și colab., 1992; Ciulei I. și colab., 1993; Laza D., 1997; Bojor O., Popescu O., 1998; Stănescu U. și colab., 2002).

Preparatele din *rostopască* s-au folosit în tratamentul spasmei tractului gastro-intestinal și căilor biliare (Blumenthal M. et al., 1998; ESCOP monographs, 2003), ca sedative ușor, antiinflamatoare, precum și în relaxarea mușchilor netezi intestinali și bronhiali (Chevallier A., 1996).

S-au semnalat date referitor la eficiența preparatelor din plantă în tratamentul colecistitelor, colelitiazei, afecțiunilor de ficat (Liningier S.W. et al., 1999; Неумывакин И.П., 2005), în regenerarea țesutu-

rilor afectate, în calitate de hipoglicemiante, antitusive, hipotensive, diuretice și sudorifice (The review of natural products, 2002).

În China planta este folosită la menstruații neregulate și ca contraceptiv (Bown D., 1995; Fleming T., 2000).

Toxicologie. Simptomele intoxicației cu *Chelidonium majus* L. sunt: tulburări nervoase și digestive (greață, vărsături, gastralgii, diaree), hematurie, comă, moartea survenind prin paralizia centrelor respiratori. Pulberea plantei uscate este iritantă pentru ochi și poate fi inhalată, provocând aceleași fenomene toxice. Sucul plantei (latexul) este de asemenea iritant pentru ochi, iar dacă nimereste în organism provoacă stomatită și gastroenterite (Duke J.A., 2002). A fost descris un caz de apariție la pacient a anemiei hemolitice după administrarea extractului de plantă. La un alt pacient s-au semnalat trombocitopenia, citoliza ficatului, insuficiența renală și hemoliza intravasculară. S-au depistat de asemenea și hepatite acute provocate de alcaloizii din *Chelidonii herba* (Greving I., et al., 1998; Benninger N.G. et al., 1998, 1999; Crijns A.P., 2002; Stickel F. et al., 2003; Barreto M.C., 2003). După utilizarea externă a părților aeriene de plantă la un pacient a apărut dermatită de contact, balanopostită alergică și parafimoză (Farina L.A. et al., 1999; Etxenagusia M.A. et al., 2000).

Alcaloidul protopina provoacă bradicardie și inițial contribuie la creșterea presiunii sanguine, care ulterior scade cu consecința de afectare a inimii și centrului vasomotor. Chelitrina este componentul toxic principal, care poate provoca paralizie și spasme musculare. Chelidonina și homochelidonina posedă acțiuni asemănătoare celor ale morfinei (Duke J.A., 2002).

Alcaloizii chelitrina și sanguinarina, în doze de 0,04% și 0,01 % respectiv, pot provoca la șobolani, *in vivo*, o hepatotoxicitate semnificativă (Ulricova J. et al., 1996). Frațiunea de alcaloizi, obținută din părțile aeriene de *rostopască*, administrată intraperitoneal în doze de 19 și 4,75 mg/kg masă corporală, sporește activitatea alanin-aminotransferazei și provoacă inducția aspartat-aminotransferazei (Jagiello W. E. et al., 1992). La administrarea intraperitoneală

a extractului de *Chelidonium*, LD₅₀ a constituit 280 mg/kg (Kleinrok Z. et al., 1992).

La administrarea preparatelor din rostopască pe o perioadă ce depășește 4 săptămâni, se recomandă verificarea activității enzimice a ficatului (Benninger J. et al., 1999). Luând în considerație toxicitatea alcaloizilor, se cere precauție maximă la prelucrarea produsului vegetal. Administrarea preparatelor din *Chelidonii herba* este contraindicată pe perioada sarcinii (Bown D., 1995; Chevallier A., 1996). În unele țări utilizarea plantei este reglementată de restricții juridice (Chevallier A., 1996).

Recapitulare

Specia *Chelidonium maus L.* este o plantă foarte valoroasă pentru medicină și farmacie, datorită conținutului bogat și diferit de compuși biologic activi. Planta este răspândită pe larg în Asia, America de Nord și în toată Europa, inclusiv în Republica Moldova, și se găsește în cantități considerabile ca sursă de materie primă vegetală.

Principalii metaboliți secundari în plantă sunt alcaloizii, care, conform structurii lor chimice, fac parte din diferite subgrupuri ale isochinoliniei: *chelidonina*, *cheleritina*, *sanguinarina*, *berberina*, *coptizina*, *protopina*, *alocriptopina*. Statistica de specialitate demonstrează că numărul lor diferă de la 20 la 30, în funcție de metodele de extracție, izolare și dozare folosite. Pe toată perioada de vegetație conținutul de bază îl constituie coptizina, pe când restul alcaloizilor se modifică substanțial pe parcursul dezvoltării. Aceasta ar putea explica diferențe de intensitate de acțiune înregistrate uneori la administrarea preparatelor din *rostopască*. Pe lângă acidul chelidonic, s-au găsit și alți acizi organici: acidul malic, acidul citric, acidul succinic, acidul formic, acidul nicotinic, precum și alți compuși, cum ar fi acidul ascorbic, ulei volatil, carotenul etc.

Această diversitate de principii biologic active oferă plantei și produselor obținute din ea un spectru foarte larg de acțiuni farmacologice: *antihepatotoxică*, *spasmolitică*, *asupra sistemului nervos central*, *antioxidantă*, *antimicrobiană*, *antivirală*, *muco-protectoare gastrică*, *colagogă*, *antiinflamatoare*, *antitumorală*, *antidiabetică*,

acțiuni confirmate experimental pe animale de laborator. Cercetările de farmacologie clinică au demonstrat eficacitatea produselor obținute din *rostopască* în *afecțiuni hepatobiliare, hepatită cronică C., afecțiuni tumorale, afecțiuni bronho-pulmonare, SIDA, afecțiuni virale*, fiind recomandate în terapia unor maladii ale ficatului, vezicii biliare, tractului gastro-intestinal etc.

Concomitent cu acțiunile benefice, pe care le manifestă produsele din *rostopască* asupra organismului, au fost semnalate și efecte toxice, cum ar fi: tulburări nervoase și digestive, stomatite, gastroenterite, anemii hemolitice, hepatite acute, dermatite de contact. Cheliritrina este considerată componentul toxic principal, care poate provoca paralizie și spasme musculare. Astfel, Comitetul de Evaluare a Medicamentelor Complementare (CEMC) la Congresul din mai 2003, în baza raportului prezentat de TGA (Therapeutic Goods Administration), a recomandat folosirea cu precauție a preparatelor din *Chelidonium majus L.*, în mod special, la pacienții cu maladii ale ficatului, datorită faptului că nu a fost elucidat până la capăt mecanismul acțiunii lor hepatotoxice, în funcție de forma farmaceutică și doza folosită. Se recomandă efectuarea studiilor de farmacovigilență și includerea în instrucțiunile de utilizare precauțiile pentru produsele de uz oral, și efectuarea tratamentului sub supravegherea personalului medical.

Rostopasca este valorificată destul de puțin de industria farmaceutică și intră doar în componența unor produse fitoterapeutice: specii, tincturi, extracte.

Reieșind din cele expuse, elaborarea formelor farmaceutice noi din *Chelidonium maus L.* cu conținut standardizat de alcaloizi este destul de actuală pentru știința farmaceutică. Cercetările acestei specii, efectuate la catedra Farmacognozie și Botanică farmaceutică și catedra Tehnologia medicamentelor a USMF "Nicolae Testemițanu", ce vor fi descrise în continuare, sperăm să contribuie la acumularea de date noi, necesare unei farmacoterapii optimele cu această plantă, considerată una dintre "**cele mai puternice**" vegetale medicinale.

II

OBȚINEREA ȘI STUDIUL PRODUSELOR EXTRACTIVE DIN SPECIA CHELIDONIUM MAJUS L.

2.1. OBȚINEREA PRODUSULUI VEGETAL

Recoltarea părților aeriene ale plantei a fost efectuată în diferite faze de vegetație: butonizare; prima înflorire; fructificare; a doua înflorire cu apariția primelor fructificații uscate. Rădăcinile au fost colectate toamna după a doua înflorire. Părțile aeriene au fost uscate pe cale naturală, fiind aranjate în straturi subțiri în încăperi uscate și bine aerisite. În timpul uscării părțile aeriene au fost întoarse cu grijă, deoarece frunzele se usucă înaintea ramurilor și a tulpinilor, fărâmițându-se ușor. Planta s-a considerat uscată atunci când partea cea mai groasă a tulpinii se frângea cu zgomot. Din 6-8 kg de plantă proaspătă se obține un 1 kg de produs uscat.

Având în vedere că *rostopasca* este o plantă toxică, s-au luat măsurile de precauție pentru a preveni acțiunea iritantă a prafului de rostopască asupra mucoaselor.

Produsele vegetale uscate au fost păstrate în ambalaje din hârtie și cutii de carton în locuri uscate, bine aerisite și ferite de lumină.

2.2. IDENTIFICAREA COMPUȘILOR CHIMICI

Reacții chimice de precipitare. Datorită prezenței atomilor protonabili de azot din heterociclul benzofenantridinic și cel izochinolinic, alcaloizii din *rostopască* formează precipitate cu diferiți reactivi cu anioni complecși și/sau voluminoși. Din aceste considerente s-au luat în studiu reactivii generali pentru precipitarea alcaloizilor, și anume: reactivul Dragendorff (precipitat portocaliu), reactivul Mayer (albui), acidul fosfowolframic (precipitat portocaliu-pal), acidul fosfomolibdenic (precipitat galben), acidul silicowolframic (opalescență), acidul picric (albui), taninul (albui). Dat fiind că ultimii precipită și unele substanțe heterociclice cu conținut de azot, s-au verificat și reacțiile generale de culoare

pentru depistarea alcaloizilor. Prezența saponozidelor în tinctură a fost demonstrată prin reacțiile cu cloroform în acid sulfuric (colorație galbenă) și cu soluție de vanilină 1% în acid sulfuric (colorație roșie).

Reacții specifice de culoare. Majoritatea alcaloizilor din *rostopască* conțin în structura moleculei grupa dioximetilenică ($-O-CH_2-O-$), care se transformă în aldehydă formică (fig.2.1) cu formarea compușilor xantini colorați în violet în prezența acidului cromotropic în mediul acid (1968; Tămaș M. și a., 1987). În baza acestei reacții, Damaschin N. și colab. (1995) au elaborat metoda de identificare a alcaloizilor din *rostopască*. Conform acestei tehnici de lucru se iau 10 ml produs extractiv de *Chelidonium* și se alcalinizează cu 0,5 ml soluție concentrată de amoniac într-o pâlnie de separare și se agită cu 10 ml cloroform timp de 10 min. După stratificare, 2 ml soluție cloroformică se evaporă la sec pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 1 ml soluție acid cromotropic 0,5% în acid sulfuric concentrat. După încălzire pe baia de apă timp de 5 min, apare o *colorație violetă*.

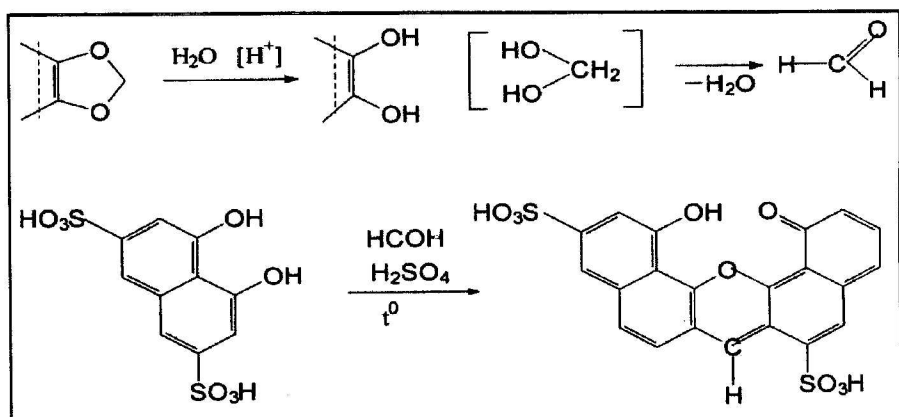


Fig. 2.1. Chimismul reacției de formare a compușilor xantini

Reacția cu difenilamină. 15 ml produs extractiv se evaporă la sec pe baia de apă; reziduul se reia în 5 ml amestec de alcool etilic 96%, cloroform și apă (4:1:1). La 1 ml soluție obținută se adaugă 1 ml soluție difenilamină; apare o colorație *albastră trecătoare*, iar în lumina UV la lungimea de undă 366 nm – *fluorescență portocalie*.

Reacția cu soluție de permanganat de potasiu 1%. 1 ml produs extractiv de *Chelidonium* se diluează cu apă purificată (1:5). La 2 ml soluție obținută se adaugă o picătură soluție permanganat de potasiu 1%; se observă decolorarea soluției.

Cromatografie în strat subțire. Această metodă este folosită frecvent la identificarea alcaloizilor (Первушкин С.В., 1998; Waksmundzka H. M., 2000). În studiu s-a folosit silicagel G (Merck), în strat de 0,25 mm grosime. În vederea analizei, se iau 30 ml soluție A, rezultate de la determinarea cantitativă, și se aduce la un pH slab alcalin cu hidroxid de amoniu, se extrage de 2 ori cu câte 30 ml cloroform, într-o pâlnie de separare. Fazele organice se reunesc, se trec peste sulfat de sodiu anhidru și se concentrează la sec sub presiune redusă. Reziduul se ia cu 1 ml alcool metilic. Pe linia de start se aplică 20 μl din probă, în spoturi liniare de la 1 cm lățime și 10 μl dintr-o soluție etalon de chelidonină în soluție metanolică 0,01%. Ca fază mobilă s-a utilizat amestecul alcool n-propilic:acid formic:apă (90:1:9), iar prezența alcaloizilor s-a observat atât în lumină UV (365 nm), cât și prin relevare cu reactiv Dragendorff.

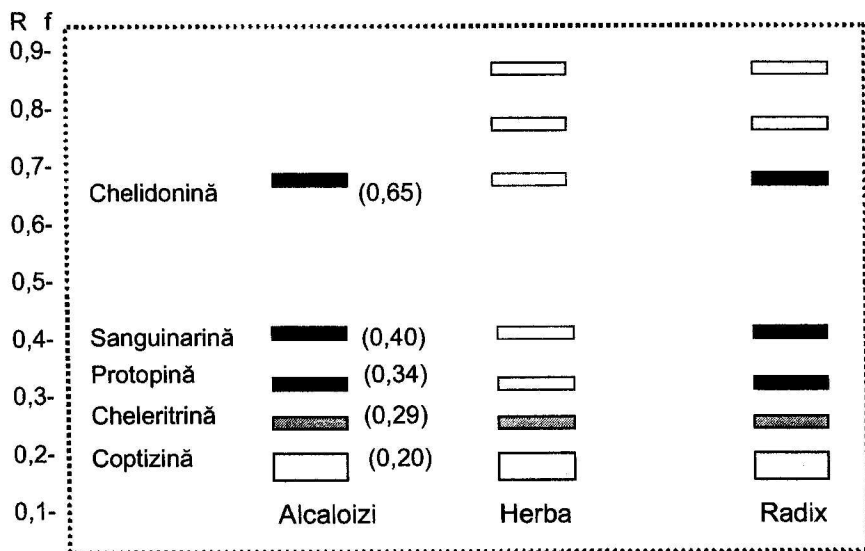


Fig. 2.2. Cromatografia pe strat subțire a alcaloizilor din *Chelidonium majus* L.

Pin studiul cromatografic pe strat subțire (fig.2.2.) s-au constatat deosebiri în compoziția chimică a părților aeriene și rădăcini. În rădăcini predomină *chelidonina* ($R_f=0,65$). În același timp, în părțile aeriene ea prezintă doar urme. *Chelidonina* nu fluorescează în lumina UV și poate fi vizualizată numai în urma revelării cu reactivul Dragendorff. În rădăcini sunt prezenți 4 alcaloizii cu R_f cuprins între 0,2-0,4: *coptizina* ($R_f=0,20$); *cheleritrina* ($R_f= 0,29$; *protopina* ($R_f= 0,34$) și *sanguinarina* ($R_f =0,40$), care fluorescează în galben-portocaliu.

În partea aeriană se conțin doar coptizina și cheleritrina. Analiza cromatografică efectuată prin tehnica indicată permite o identificare rapidă a alcaloizilor principali din *Chelidonium majus L.* cu o diferențiere la conținutul lor în rădăcini și părțile aeriene. Aceasta dă posibilitate de a stabili din ce materie primă au fost obținute produsele farmaceutice.

2.3. DOZAREA ALCALOIZILOR ÎN PRODUSELE EXTRACTIVE

2.3.1. Dozarea totalului de alcaloizi exprimat în *chelidonină*

Metoda spectrofotometrică. Dozarea a fost efectuată conform Specificației de Calitate „*Chelidonii herba, materie primă*” (S.C. „Plantavorel”, România), metodă specifică pentru atare tip de măsurări. În lucru a fost folosit spectrofotometrul „SF-46”. Reactivi: hidroxid de sodiu, 300 g/l; cloroform (R); acid acetic, 120 g/l; metanol absolut. Într-un balon cu șlif, la 0,05 g produs vegetal fragmentat (proba exactă) (sita V, FR ed. X) se adaugă 40 ml soluție acid acetic 120 g/l și se refluxează pe baia de apă 60 minute. După răcire, conținutul se filtrează într-un balon cotat de 50 ml și se aduce cantitativ până la semn cu același solvent (soluția A).

Soluția A se alcalinizează cu hidroxid de sodiu, 300 g/l până la $pH = 9,5$, apoi se extrage într-o pâlnie de separare, de 3 ori cu câte 20 ml cloroform. Extractele cloroformice reunite se aduc la sec pe baia de apă (prin distilare la presiune redusă). Reziduul se preia

cu metanol absolut și se aduce la balon cotat de 50 ml cu același solvent (soluția B). Se citește extincția la 289 nm, în cuva de 1 cm față de metanol absolut.

Conținutul totalului de alcaloizi exprimat în chelidonină %, g/g se calculează după formula:

$$X = \frac{A_p \times 353,57 \times 50 \times 25}{a \times 8170 \times 1000 \times 5} \times 100, \quad (2.1)$$

în care: A_p – absorbanța probei la 289 nm;

8170 – coeficient molar de extincție a unei soluții de 1 mol chelidonină/l;

353,37 – masa unui mol de chelidonină, g;

50/5 – raport de diluție;

a – masa probei, g.

Tabelul 2.1.

Evaluarea statistică a dozării totalului de alcaloizi în produs vegetal de rostopască, recalculat la chelidonină

Nr. de probe	Absorbanța	Conținutul de alcaloizi totali, %	Parametrii statistici
1	0,630	0,5453	$X = 0,544$
2	0,625	0,5409	$S = 0,0028$
3	0,631	0,5461	$S_x = 0,0011$
4	0,628	0,5435	$\epsilon_{95} = 0,0029$
5	0,624	0,5401	$t_{99} = 4,032$
6	0,632	0,5470	$E_{rel.} = 0,52\%$

Conținutul totalului de alcaloizi, exprimat în chelidonină, conform monografiei nr. 1861 din Eur. Ph., trebuie să fie cel puțin 0,6%. Datele din tabel ne confirmă că acest conținut este sub cerințele farmacopeii ($0,544 \pm 0,003\%$).

Metoda HPLC. În literatura de specialitate se propun diferite metode de dozare a alcaloizilor din *Chelidonium majus L.*, cum ar fi: spectrofotometria (Ивахно С.Ю., 1995; Первушкин С.В., 1998,

1999; Сохина А.А., 2002 Eur. Pharm., 2002; Chen W.H., 2005); electroforeza capilară (Stuppner H., 1995; Sturm S., 1998); HPLC (Freytag W.E., 1986; Freytag W.E. and Stapf W., 1993; Haberlein H., 1994; Fulde G. and Wichtl M., 1994) ș. a. Pentru cercetări, părțile aeriene de *rostopască* au fost colectate în faza de înflorire și uscate în mod natural. Din produsul vegetal uscat au fost obținute produsele extractive model: tinctură (1:5) preparată cu diferite concentrații de etanol prin metoda de percolare și extract fluid (1:2) obținut cu etanol 70% prin metoda de repercolare cu ciclu terminat. Alcaloizii în produsele extractive obținute au fost dozați prin metoda de cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), care este mult mai selectivă, fiind adaptată la cerințele de studiu efectuat.

Condițiile HPLC au fost următoarele: în lucru s-a folosit cromatograful firmei "Jasco" (Japonia) dotat cu detector în UV cu lungime de undă alternativă; coloana cu faza inversă Zorbax SB C18,5 μm, 150x2,1 mm; temperatura coloanei 30°C; viteza volumetrică a fazei mobile de 0,5 ml /min; lungimea de undă a detectorului 280 nm; volumul probei injectate de 20 μl.

Au fost pregătite soluții standard de lucru (SSL) ale alcaloizilor: *chelidonină*, *coptizină*, *sanguinarină* și *berberină*. Fiecare soluție conținea câte 100 μg /ml de alcaloid. (Substanțele standard de alcaloizi au fost transmise cu amabilitate din partea catedrei de Botanică farmaceutică a UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România, Dr., Profesor, Mircea Tămaș).

Prepararea fazei mobile. Componentul A: acetonitril "pentru cromatografie". Componentul B: în 1 l apă bidistilată se dizolvă 0,576 g (2 mMoli) de dodecilsulfat de sodiu "ch.p" și se adaugă 2,5 ml de acid o-fosforic 85% "ch.p". Aceste componente se amestecă la volum în raport de 40:60 (A:B). Faza mobilă obținută se filtrează prin membrană de capron cu mărirea porilor de 0,45 μm și se eliberează de gaze prin una din metodele accesibile.

Modalitatea de eluare a alcaloizilor. Câte 0,1 ml soluție de fiecare alcaloid se trec în baloane cotate cu capacitatea de 25 ml și se aduc la cotă cu soluția fazei mobile. Soluțiile obținute se cromatogra-

fiază și se măsoară timpul de retenție al fiecărui alcaloid. La dozarea alcaloizilor în probele de cercetat eluarea are loc în aceeași consecutivitate ca și la soluțiile pure, însă cu o mică deosebire a timpilor de retenție, de aceea pentru raportarea picurilor la dozare se folosește metoda de adaos a standardelor. Consecutivitatea de eluare se determină din nou la schimbarea coloanei sau a fazei mobile.

Din studiul cromatogramei HPLC (fig.2.3) s-a constatat că în tinctura de rostopască 1:5 preparată pe etanol 70% se depistează 2 alcaloizi principali: chelidonina și coptizina, pe când sanguinarina și berberina se găsesc doar urme.

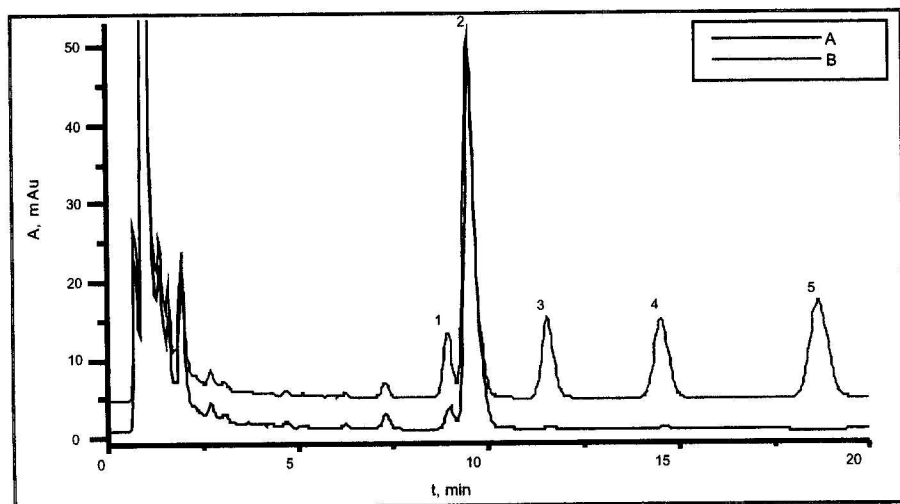


Fig. 2.3. Cromatograma tincturii de rostopască preparată pe etanol 70% (A) și a probei cu conținut de alcaloizi standard (B): 1 – chelidonină, 2 – coptizină, 3 – sanguinarină, 4 – berberină, 5 – cheleritrină.

De asemenea a fost studiată influența concentrației etanolului la conținutul de alcaloizi în tinctură. Conținutul de chelidonină este în funcție directă cu concentrația etanolului în tinctură, observându-se o extracție maximă 6,5 mg % la concentrația etanolului de 90 %. Cantitatea maximă de berberină (0,29 mg %) extrasă se depistează la concentrația etanolului de 60%. La creșterea concentrației etanolului cantitatea de berberină extrasă scade și la 90 % constituie

doar 1,7 mg % (fig. 2.4). Conținutul fiecărui alcaloid în probele de cercetat a fost determinat conform formulei 2.2.

$$X_i = \frac{S_{1,i} \times 25 \times 0,5 \times 25 \times 1000 \times 1000}{(S_{0,i} - S_{1,i}) \times V \times 25 \times 25 \times 25} = \frac{S_{1,i} \times m_{st,i} \times 2000}{(S_{0,i} - S_{1,i}) \times V} \quad (2.2)$$

în care: X_i – conținutul i alcaloid în preparat, %; $S_{1,i}$ și $S_{0,i}$ – aria picului fiecărui alcaloid corespunzător de pe cromatograma probelor de analizat și a probelor cu conținut standard de alcaloizi; $m_{st,i}$ – proba de SML al alcaloidului corespunzător, g; V – volumul probei preparatului de cercetat, ml.

Pentru coptizină se observă o dinamică de extragere în creștere până la concentrația etanolului de 70 %, care apoi se află în scădere. O dinamică mai lentă de extragere se depistează la sanguinarină și atinge maximul la concentrația etanolului de 80 % care apoi este în scădere (fig.2.5).

La compararea tincturii 1:5 (70% etanol) și a extractului fluid 1:2 (70 % etanol) (tabelul 2.2) se observă o diferență cantitativă a alcaloizilor.

Tabelul 2.2.

**Conținutul de alcaloizi în produsele extractive obținute din
*Chelidonii herba***

Alcaloidul	Tinctura (1:5) preparată pe diferite concentrații de etanol				Extract fluid (1:2), 70% etanol
	30%	50%	70%	90%	
Chelidonină*	2,28	3,77	4,75	6,57	6,38
Coptizină**	352	894	1384	994	773
Sanguinarină**	2,56	3,35	6,20	5,73	24,3
Berberină*	0,133	0,283	0,266	0,168	0,351
Cheliritrină**	-	1,43	1,27	0,76	5,92

Notă: * – valorile concentrațiilor, mg %; ** – valorile ariilor picurilor, mEa·c.

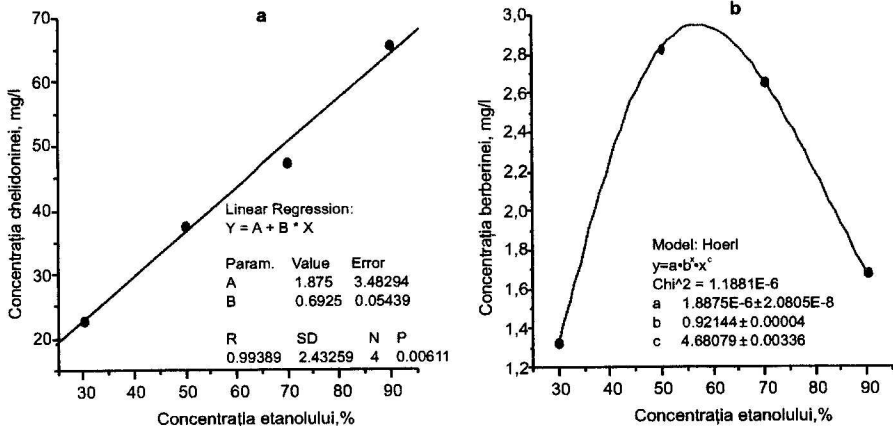


Fig. 2.4. Conținutul de chelidonină (a) și berberină (b) în tincturile de rostopască în funcție de concentrația etanolului

Față de tinctură, o cantitate mai mare de alcaloizi o conține extractul fluid: chelidonină 6,38 mg % (4,75%); sanguinarină – 24,3 mEa·c (6,20 mEa·c); cheleritrină – 5,92 mEa·c (1,27 mEa·c).

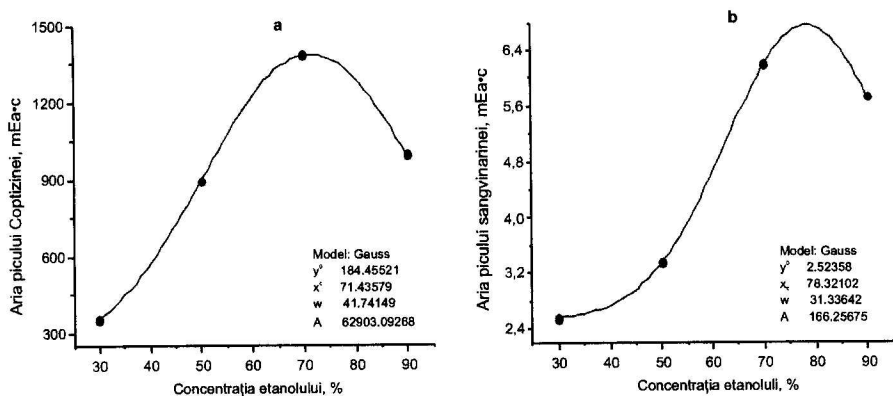


Fig. 2.5. Ariile picurilor cromatografice ale coptizinei (a) și sanguinarinei (b) în tincturile de Chelidonii herba preparate pe diferite concentrații de etanol.

Excepție face coptizina care în tinctură se află în cantitate aproape dublă. Aceste rezultate dovedesc că, pentru a obține produse farmaceutice cu acțiune farmacologică dorită, este necesară standardizarea tincturii și extractului fluid la conținutul de alcaloizi.

2.4. ELABORAREA METODEI DE DOZARE A COPTIZINEI ÎN PRODUSELE VEGETALE ȘI EXTRACTIVE

Pentru o apreciere corectă a conținutului de principii active în produsele vegetale, este importantă selectarea adecvată a metodelor de standardizare a lor. Conform datelor recente alcaloidul principal din *rostopască*, este *coptizina* și nu *chelidonina*, cum era considerat la început (Сохина А.А., 2002), fapt ce a fost confirmat și de primele cercetări efectuate de noi. Una dintre cauze constă în folosirea diferitelor metode de izolare și dozare (Taborska A. et al., 1995; Сорокина А.А. и др., 1995; Первушкин С.В. и др. 1999; Сохина А.А., 2002). Astfel, *coptizina*, fiind alcaloidul dominant în produs vegetal și tinctură, practic nu este depistată în totalul alcaloizilor, obținut prin metoda F.S., ed. XI, 1990, vol. 2 p.310-311 din compartimentul "Determinarea cantitativă", sau folosind titrarea potențiomtrică (Ивахно С.Ю. и др., 1995, Первушкин С.В. и др. 1998).

Reieșind din aceste considerări, și din faptul că *coptizina* este alcaloidul cel mai puțin studiat din specia *Chelidonium majus L.*, ne-am propus scopul de a elabora o metodă rapidă, specifică și exactă de dozare a *coptizinei* în produsele vegetale și cele extractive obținute din această plantă.

Material și metode:

Dozarea *coptizinei* a fost efectuată prin cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC).

Obținerea picratului de *coptizină*. În calitate de substanță standard pentru dozarea *coptizinei* s-a folosit picratul de *coptizină*, ca fiind mai stabil. Pentru aceasta s-au examinat două metode de izolare a *coptizinei* și obținere a picratului de *coptizină*.

Metoda 1. Două probe de părți aeriene de *rostopască* a câte 25,0 g, se extrag consecutiv cu 250 ml metanol în aparatul Soxlet, până la obținerea unui extract incolor. După 12 ore, se decantează precipitatul și metanolul este antrenat în rotovapor. Soluția apoasă rămasă se transferă în pâlnia de separare, se spală consecutiv cu 20+10+10 ml de etilacetat și se trece prin coloana cu 10,0 g oxid de

aluminii. La soluția obținută se adaugă 1/3 din volum soluție saturată de acid picric, precipitatul format se supune centrifugării, se spală de 3 ori cu apă purificată, apoi cu o cantitate mică de etanol, după care se dizolvă la încălzire în 100 ml de acetonitril. Soluția caldă (la 30°C) se trece prin coloană cu 5,0 g de oxid de aluminiu, apoi se evaporă la rotovapor până la volumul de circa 30 ml, după care se răcește lent până la temperatura de -20°C și se lasă în repaus 12 ore. Cristalele de picrat de coptizină se spală cu 2 ml de acetonitril răcit și apoi se usucă la 60°C.

Metoda 2. Două probe de părți aeriene de *rostopască* a câte 25,0 g, se extrag consecutiv cu 250 ml metanol în aparatul Soxhlet, până la obținerea unui extract incolor. După 12 ore, extractul se decantează de pe precipitat și se trece prin coloana cu 20,0 g oxid de aluminiu. Metanolul se antrenează în rotovapor. După răcire soluția apoasă de consistența siropului se supune decantării, se strecoară prin vată și se diluează cu cantitate dublă de apă purificată. Precipitatul format se separă prin centrifugare, la care se adaugă 1/2 din volum, soluție saturată de acid picric, precipitatul format se supune centrifugării, se spală de 5 ori cu apă purificată, apoi se suspendă în 5 ml de acetonitril și se trece prin coloană cu 5,0 g de oxid de aluminiu. Coloana se spală cu acetonitril la temperatura de 60°C până la obținerea unui lichid aproape incolor. Soluția rezultată (circa 50 ml) se răcește lent până la temperatura de -20°C și se lasă pe 12 ore. Cristalele de picrat de coptizină se spală cu 2 ml de acetonitril răcit și se usucă la 60°C.

Prepararea soluției standard de picrat de coptizină. Aproximativ 0,051 g picrat de coptizină (proba exactă) se trece în balon cotat de 100 ml și se dizolvă la o încălzire de până la 40-50°C în 70 ml de acetonitril, apoi se răcește până la 20°C și se aduce cu același solvent până la cotă (sol. A). Soluția conține aproximativ 0,3 mg/ml coptizină recalculat la substanța bază; este stabilă timp de 30 de zile în condiții normale de păstrare 1 ml sol. A se trece în balon cotat de 25 ml și se aduce la cotă cu fază mobilă (sol. B). Soluția conține aproximativ 12 mg/l coptizină recalculat la substanța bază și se folosește proaspăt preparată.

Au fost evaluate două variante de dozare a coptizinei, care se deosebesc prin natura fazei mobile și componența eluentului.

Varianta 1. Extractul lichid se diluează de 50 – 250 ori cu fază mobilă (în funcție de raportul produs vegetal:extragent), apoi se filtrează prin membrană din capron (0,45 μm) și se injectează în cromatograf în volum de 10 μl. Paralel se cromatografiază soluția B standard de lucru a picratului de coptizină.

Condiții de cromatografiere: coloana Uptispher C8, 5 μm, 150x3mm; faza mobilă: acetonitril – 0,1M KH₂PO₄ + 0,02 M K₂HPO₄ + 0,02M clorhidrat de dietilamină (35:65), viteza volumetrică a fazei mobile – 0,8 ml/min; detector în UV cu lungime de undă 365 nm. Spectrul UV-VIS a picratului de coptizină în diapazonul 300–408 nm este prezentat în fig. 2.24.

Varianta 2. Modalitatea de pregătire este identică primei variante. Condiții de cromatografiere: coloana Extrasil C6, 3 μm, 75x4 mm; faza mobilă: acetonitril – 0,05 M KH₂PO₄ + 0,01 M K₂HPO₄ (50:50), viteza volumetrică a fazei mobile – 1,5 ml/min; detector în UV cu lungime de undă 365 nm.

Conținutul de coptizină în produsele extractive X mg/ml (recalculat la substanța bază) se determină conform formulei:

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot V_{pr} \cdot 1000}{S_{st} \cdot V_{ex} \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot V_{pr} \cdot 0,2332}{S_{st} \cdot V_{ex}} \quad (2.3)$$

În care: S_{pr} și S_{st} – ariile picurilor cromatografice a probei de analizat și a standardului; m_{st} – masa probei standard de picrat de coptizină, g; V_{ex} – volumul produsului extractiv luat pentru analiză; V_{pr} – volumul probei de analizat după diluare, ml; 0,583 – coeficientul de recalculare a masei de picrat de coptizină la substanța bază.

Au fost construite graficele de etalonare pentru varianta a doua de analiză (fig.2.6) și obținute cromatogramele picratului de coptizină, a extractului de Chelidonium și a acidului picric (fig.2.7, fig.2.8).

Dozarea coptizinei în produsele vegetale. În calitate de produse vegetale au fost folosite părțile aeriene de *rostopască* culese

în faza de înflorire, fragmentate și cernute prin sita cu mărirea diametrul orificiilor de 3 mm și rădăcini fragmentate și trecute prin sita cu diametrul orificiilor de 1 mm.

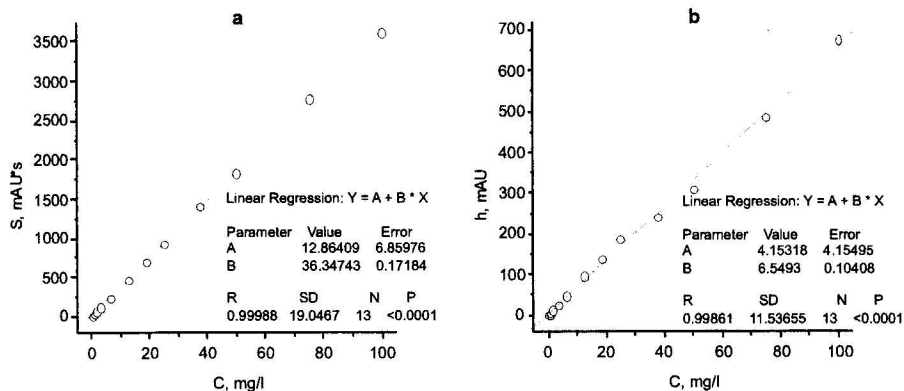


Fig. 2.6. Graficile de etalonare ale coptizinei după ariile (a) și vârful picurilor (b).

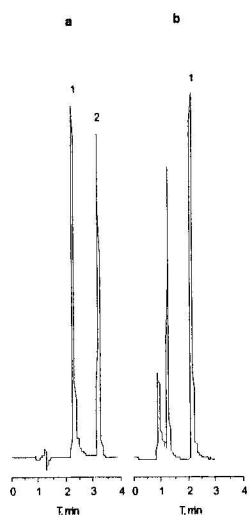


Fig. 2.7 Cromatogramele soluției standard de picrat de coptizină (a) și a extractului de Chelidonium (b) obținute după prima variantă: 1 – coptizină; 2 – acid picric.

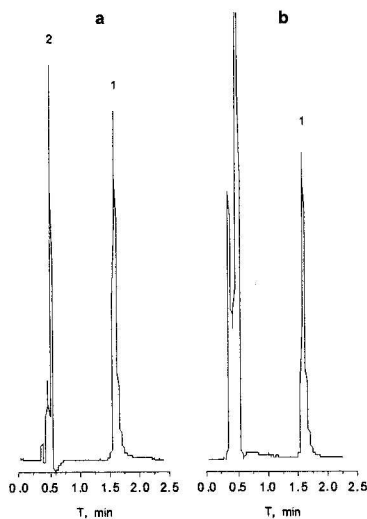


Fig. 2.8. Cromatogramele soluției standard de picrat de coptizină (a) și a extractului de Chelidonium (b) obținute după a doua variantă: 1 – coptizină; 2 – acid picric

A fost cercetată cinetica de extragere a probelor de fiecare produs vegetal cu masa de 0,5 g cu câte 100 ml alcool etilic 70% la temperatura de 60 °C (fig. 2.9). Drept parametru optimal a fost luat timpul de extragere de 30 minute, deoarece mărirea perioadei nu duce la un randament sporit al coptizinei.

În continuare a fost cercetat randamentul de extragere a coptizinei în funcție de numărul de extrageri consecutive a produsului vegetal cu porțiuni a câte 100 ml de extragent. Valorile concentrațiilor coptizinei în fracțiile de extracte obținute au fost integrate consecutiv și approximate sub formă de funcție exponențială $y_t = y_{max} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$, în care valoarea y_{max} corespunde extragerii depline a coptizinei din produsele vegetale (fig. 2.10). Extragerea dublă asigură o plenitudine a extragerii coptizinei pentru ambele produse vegetale, nu mai puțin de 97%. Conținutul coptizinei în produsele vegetale (recalculat la substanța bază) se determină după formula 2.4.

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot 250 \cdot 100}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 5,83}{S_{st} \cdot m_{pr}} \quad (2.4)$$

în care: m_{st} este masa produsului vegetal de cercetat, g; restul sunt aceleași ca și în formula 2.3.

Tabelul 2.3.

Evaluarea statistică a măsurării arilor picurilor soluției standard de picrat de coptizină (12,0 mg/ml)

Nr. de măsurări	Valorile arilor picurilor (S, mAU's)	Parametrii statistici	
1	485.300	Media aritmetică	M = 482,375
2	479.800	Dispersia	D = 10,4964
3	480.500	Deviația standard	S = 3,23982
4	483.900	Deviația standard a mediei	$S_1 = 1,14545$
5	487.000	Amplitudinea de variație	R = 10,1000
6	482.200	Coefficient de variație, %	CV = 0,67164
7	476.900	Num. gradelor de libertate	F = 7
8	483.400	Coefficient de asimetrie	A = -0,26587
		Coefficient de exces	E = -0,78886

Conținutul de coptizină în produsele vegetale îl constituie: 0,49% în părți aeriene și 0,58 % în rădăcini, ceea ce este de 2-3 ori mai ridicat decât indicii obținuți prin metoda farmaceutică (0,2%).

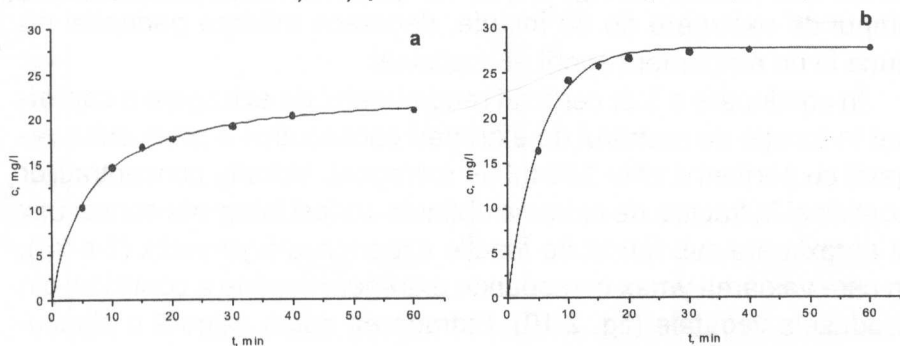


Fig. 2.9. Cinetica de extragere a 0,5 g părți aeriene (a) și rădăcini (b) de *Chelidonium* cu 100 ml alcool etilic 70% la temperatura de 60 O C.

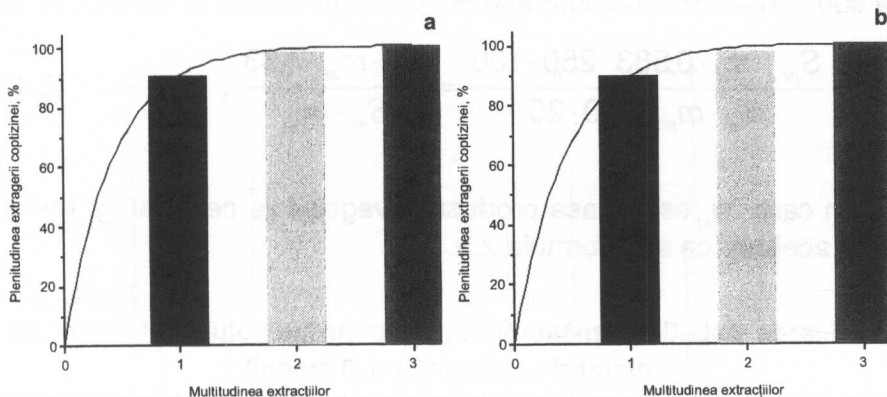


Fig. 2.10. Plenitudinea extragerii coptizinei din părți aeriene (a) și rădăcini (b) de *Chelidonium* în funcție de multitudinea extracțiilor.

2.5. DINAMICA ACUMULĂRII COPTIZINEI ȘI CHELIDONINEI ÎN PLANTĂ

Un șir de cercetători au observat modificări în conținutul de alcaloizi pe parcursul dezvoltării speciei *Chelidonium majus* L. (Kustrak D. et al., 1982; Булатов А.А. и др., 1990; Бузык Г.Н. и др., 1991; Spegazzini E. et al., 1993; Tome F. et al., 1995). Astfel, a fost propus scopul efectuării unui studiu al conținutului de coptizină și chelidonină în părțile aeriene ale plantei la diferite faze de vegetație.

Pentru cercetare au fost colectate părțile aeriene ale plantei din flora spontană în fazele principale, distincte de vegetație pe parcursul anului: *butonizare* (aprilie); *prima înflorire* (mai); *prima fructificare* (iunie); *a doua înflorire* (octombrie) și *a doua fructificare* (octombrie). Părțile aeriene colectate au fost uscate în condiții naturale, ferite de acțiunea razelor directe ale soarelui. Produsul uscat a fost fragmentat și trecut prin sita cu mărimea ochiurilor de 3 mm. Coptizina și chelidonina au fost dozate și în semințe.

Dozarea coptizinei și chelidoninei a fost efectuată prin cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC). Aproximativ 0,5 g (proba exactă) de produs vegetal fragmentat se trec în balon cu capacitatea de 250 ml la care se adaugă 100 ml alcool etilic 70%, apoi balonul se ține la baia de apă cu temperatura de 60° C timp de 30 min., periodic amestecând. Extracția obținută se filtrează prin vată în balon cotat cu capacitatea de 250 ml. Vata cu conținut de produs vegetal se trece din nou în balon, la care se adaugă 100 ml alcool etilic 70%, în prealabil spălând fragmentele de produs vegetal de pe pâlnie în balon, repetând extragerea precum a fost indicat mai sus. Conținutul balonului se trece în același balon cotat. Produsul vegetal de pe filtru se spală cu 40 ml alcool etilic 70%. După răcire, volumul din balon se aduce cu alcool 70% până la cotă. O parte din soluție se filtrează prin membrană din capron (0,45 μm) și se injectează în cromatograf în volum de 10 μl. Paralel, se cromatografiază soluțiile standard de lucru ale picratului de coptizină (5 mg/l) și chelidoninei (6 mg/l).

Condiții de cromatografiere: coloana Extrasil C6, 3 μm, 75x4 mm; faza mobilă: acetonitril – 0,05 M KH₂PO₄ + 0,01 M K₂HPO₄ (63:37), viteza volumetrică a fazei mobile – 1,5 ml/min.; detector în UV cu lungimea de undă 365 nm (pentru coptizină) și 280 nm (pentru chelidonină).

Prepararea soluției standard de picrat de coptizină: aproximativ 0,051 g picrat de coptizină (proba exactă) se trece în balon cotate de 100 ml și la o încălzire de până la 40-50° C se dizolvă în 70 ml de acetonitril, apoi se răcește până la 20 ° C și se aduce cu același solvent până la cotă. Soluția conține aproximativ 0,3 mg/ml coptizină recalculat la substanța bază; este stabilă timp de 30 zile în condiții normale de păstrare.

Prepararea soluției standard de chelidonină: aproximativ 0,05 g chelidonină (proba exactă) se trece în balon cotate de 100 ml și se dizolvă în 70 ml de acetonitril, care se aduce cu același solvent până la cotă. Soluția conține aproximativ 0,5 mg/ml chelidonină și este stabilă timp de 30 zile în condiții normale de păstrare.

Prepararea soluțiilor standard de lucru: câte 1 ml soluție standard de picrat de coptizină și 0,5 ml soluție standard de chelidonină se trec în baloane cotate de 50 ml și se aduc până la cotă cu faza mobilă. Soluțiile se folosesc proaspăt preparate.

Conținutul coptizinei în produsele vegetale în % (recalculat la substanța bază) s-a calculat după formula 2.5.

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot V_{pr} \cdot 100}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot 100 \cdot 50} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 2,915}{S_{st} \cdot m_{pr}}, \quad (2.5)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – ariile picurilor cromatografice ale probei de analizat și ale standardului la lungimea de undă 365 nm; m_{st} – masa probei standard de picrat de coptizină, g; V_{pr} – volumul probei de analizat după diluare, ml; m_{pr} – masa produsului vegetal de cercetat, g; 0,583 – coeficientul de recalculare a masei de picrat de coptizină la substanța bază;

Conținutul chelidoninei în produsele vegetale (%) a fost calculat după formula 2.6.

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,5 \cdot V_{pr} \cdot 100}{S_{st} \cdot m_{pr} \cdot 100 \cdot 50} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 2,5}{S_{st} \cdot m_{pr}}, \quad (2.6)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – ariile picurilor cromatografice ale probei de analizat și ale standardului la lungimea de undă 280 nm; m_{st} – masa probei standard de chelidonină, g; V_{pr} – volumul probei de analizat după diluare, ml; m_{pr} – masa produsului vegetal de cercetat, g;

Rezultatele dozării chelidoninei și coptizinei la diferite faze de vegetație sunt prezentate în tabelul 2.5.

Pentru a urmări acumulările de alcaloizi în diferite părți ale plantei (fig. 2.20) au fost separate frunzele și florile (51,2 g) de tulpini (48,8 g), apoi s-a analizat și amestecul acestor părți, în faza primei înfloriri.

Tabelul 2.4

Conținutul de coptizină și chelidonină în fazele principale de vegetație și părți ale plantei

Nr. de ordine	Fazele de vegetație	Conținutul de coptizină, mg/g	Conținutul de chelidonină, mg/g
1	Părți aeriene(butonizare)	3,570±0,063	0,127±0,003
2	Părți aeriene (prima înflorire)	3,470±0,047	0,136±0,002
3	Părți aeriene (prima fructificare)	10,300±0,054	1,200±0,018
4	Părți aeriene (a doua înflorire)	3,810±0,038	0,906±0,013
5	Părți aeriene (a doua fructificare)	3,78±0,027	0,523±0,004
6	Rădăcini (a doua înflorire)	2,57±0,023	8,07±0,039
7	Rădăcini (a doua fructificare)	3,33±0,028	5,67±0,040
8	Semințe	0,072±0,002	0,047±0,001
9	Frunze	5,55±0,052	0,197±0,001
10	Tulpini	2,87±0,032	0,512±0,002
11	Amestec de frunze și tulpini	4,29±0,034	0,349±0,002

Datele obținute denotă că acumulările de alcaloizi în părțile aeriene și semințe se modifică în funcție de fazele de vegetație principale de dezvoltare ale plantei. Se observă și o diferență considerabilă în conținutul de chelidonină și coptizină. Astfel, în faza de butonizare conținutul de coptizină (3,570 mg/g) este de circa 28 ori mai ridicat față de chelidonină care constituie doar 0,127 mg/g. Aceeași diferență se observă la prima înflorire (circa 25 ori) și la a doua înflorire (circa 4 ori). Este necesar a se menționa că acumulările de coptizină în aceste faze sunt mai constante (cu excepția primei faze de fructificare) fiind respectiv de 3,57 mg/g (butonizare), 3,47 mg/g (prima înflorire), 3,81 mg/g (a doua înflorire) și 3,78 mg/g (a doua fructificare). Chelidonina se acumulează diferit în fazele de înflorire, astfel la a doua înflorire conținutul ei este de circa 7 ori mai ridicat, respectiv – 0,136 mg/g și 0,906 mg/g.

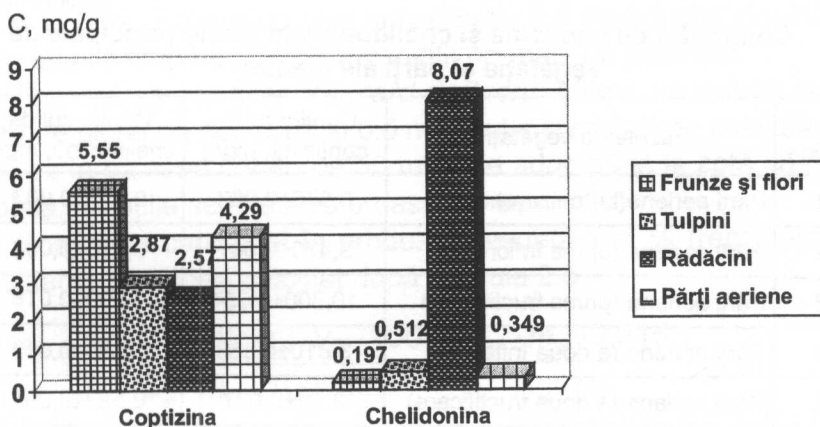


Fig. 2.11. Conținutul de coptizină și chelidonină în diferite părți ale plantei

Cel mai ridicat conținut de alcaloizi se depistează în prima fază de fructificare, atât al coptizinei, cât și al chelidoninei, respectiv de 10,3 mg/g și 1,2 mg/g. După cum rezultă, și la această fază conținutul de coptizină este mai mare de circa 8 ori. În rădăcini, în cantități mai mari se conține chelidonina atât în faza înfloririi a doua (8,07 mg/g), cât și în faza celei de a doua fructificări (5,67 mg/g). Cele

mai mici acumulări se găsesc în semințe, coptizină – 0,072 mg/g și chelidonină – 0,047 mg/g.

Conținutul de coptizină se modifică în creștere, de la rădăcini spre frunze și flori, iar chelidonina se acumulează cel mai mult în rădăcini, micșorându-se spre frunze și flori.

Rezultatele cercetărilor demonstrează că principalii alcaloizi în *rostopască* sunt coptizina și chelidonina, – de altfel, dacă în rădăcini predomină chelidonina, în părțile aeriene acest alcaloid se regăsește în cantități mici, iar alcaloidul principal este coptizina. Conținutul celorlalți alcaloizi este nesemnificativ. Astfel, părțile aeriene de *rostopască*, cât în produsele extractive obținute se recomandă să fie standardizate după conținutul de coptizină, iar rădăcinile – după conținutul ambilor alcaloizi.

În același timp, metoda farmaceutică (FR ed.X., p. 225), care include etapa de extragere a alcaloizilor cu cloroform din mediul alcalin, nu permite dozarea coptizinei (la fel ca și a berberinei), deoarece acești alcaloizi, fiind baze de amoniu cuaternare, prezente sub formă de cationi, nu se extrag cu cloroform. Din această cauză, datele obținute cu metoda farmaceutică sunt mai scăzute de circa 2 ori la analiza rădăcinilor, iar la analiza părților aeriene nu redă conținutul real al alcaloizilor. Produsul vegetal uscat, fiind extras de două ori cu alcool etilic 70%, în raport de 1:250 asigură o extragere a alcaloizilor de 97% și mai mult.

2.6. OBȚINEREA PRODUSELOR EXTRACTIVE DIN ROSTOPASCĂ

2.6.1. Optimizarea obținerii extractelor fluide

În vederea realizării unui produs extractiv standardizat la conținutul de coptizină ne-am propus să efectuăm un studiu comparativ al metodelor de obținere a extractelor fluide (ca produse extractive model) și a factorilor care influențează extracția.

Material și metode

Pentru cercetări *rostopasca* a fost colectată în faza de înflorire și uscată în mod natural. Dozarea coptizinei a fost efectuată prin cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC).

Conform metodei, extractul fluid se diluează de 50 – 250 ori cu fază mobilă (în funcție de raportul produs vegetal : extragent), apoi se filtrează prin membrană din capron (0,45 μm) și se injectează în cromatograf în volum de 10 μl. Paralel, se cromatografiază soluția B, standard de lucru a picratului de coptizină. Condiții de cromatografiere: coloana Extrasil C6, 3 μm, 75x4 mm; faza mobilă: acetonitril – 0,05 M KH₂PO₄ + 0,01 M K₂HPO₄ (50:50), viteza volumetrică a fazei mobile – 1,5 ml/min; detector în UV cu lungime de undă 365 nm.

Conținutul de coptizină în produsele extractive X mg/ml (recalculat la substanța bază) se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot V_{pr} \cdot 1000}{S_{st} \cdot V_{ex} \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot V_{pr} \cdot 0,2332}{S_{st} \cdot V_{ex}}, \quad (2.7)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – ariile picurilor cromatografice ale probei de analizat și ale standardului; m_{st} – masa probei standard de picrat de coptizină, g; V_{ex} – volumul produsului extractiv luat pentru analiză; V_{pr} – volumul probei de analizat după diluare, ml; 0,583 – coeficientul de recalculare a masei de picrat de coptizină la substanța bază.

În studiul comparativ al extracției coptizinei au fost folosite 3 metode de repercolare: *repercolarea după metoda Squibb*; *repercolarea după metoda Ciulcov* și *percolare* (Popovici lu., 1997). În toate

metodele a fost folosită o baterie din 3 percolatoare. În afară de aceasta, a fost cercetat și gradul de epuizare a produsului vegetal și influența umectării produsului cu solvent asupra randamentului de extracție al coptizinei.

Conform metodei *Squibb*, cu unele modificări, 20,0 g de produs vegetal (părți aeriene de *rostopască*) fragmentat și trecut prin sita cu diametrul ochiurilor 3 mm a fost repartizat în 3 percolatoare, corespunzător: 10,0; 6,0 și 4,0 g (fig. 2.11).

Solventul (alcool etilic 70%) s-a adăugat în primul percolator cu ajutorul unei pompe cu viteza constantă de 0,025 ml/min. După macerare, din primul percolator a fost obținută prima fracțiune de lichid (8 ml), iar din al doilea percolator a fost obținută a doua fracțiune de lichid extractiv (12 ml) și, în cele din urmă, din al treilea percolator a fost obținută ultima fracțiune (20 ml). În total au fost obținuți 40 ml de lichid extractiv care corespund raportului produs vegetal: lichid extractiv 1:2. Durata extracției – 8 ore. Conținutul de coptizină în produsul extractiv a fost de 1,03 mg/ml și corespunde randamentului de 60 % (față de conținutul inițial în produsul vegetal).

Conform metodei *Ciulkov* cu unele modificări, 10,0 g produs vegetal (părți aeriene de *rostopască*) fragmentat și trecut prin sita cu ochiurile de 3 mm a fost repartizat în 3 percolatoare.

Alcoolul etilic 70% a fost adăugat în primul percolator cu ajutorul unei pompe cu o viteză de 0,05 ml/min. Au fost obținute 3 fracțiuni de lichid extractiv cu conținutul corespunzător de coptizină: în prima fracțiune – 1,63 mg/ml; în a doua – 1,35 mg/ml și a treia fracțiune – 1,17 mg/ml, care corespund produsului finit (extract fluid 1:2). Randamentul coptizinei îl constituie 48%, față de conținutul în produsul vegetal (4,9 mg/g părți aeriene). Prin metoda de *percolare* a fost obținut extract fluid în raport 1:2. În prealabil, produsul vegetal a fost umectat și repartizat uniform în bateria de extracție din 3 percolatoare. La început, au fost obținute 85 % de percolat ca produs finit și s-a continuat percolarea până la epuizarea produsului vegetal (s-a apreciat după obținerea unui lichid extractiv incolor). Percolatul rezultat s-a evaporat până la obținerea a 15% de extract fluid.

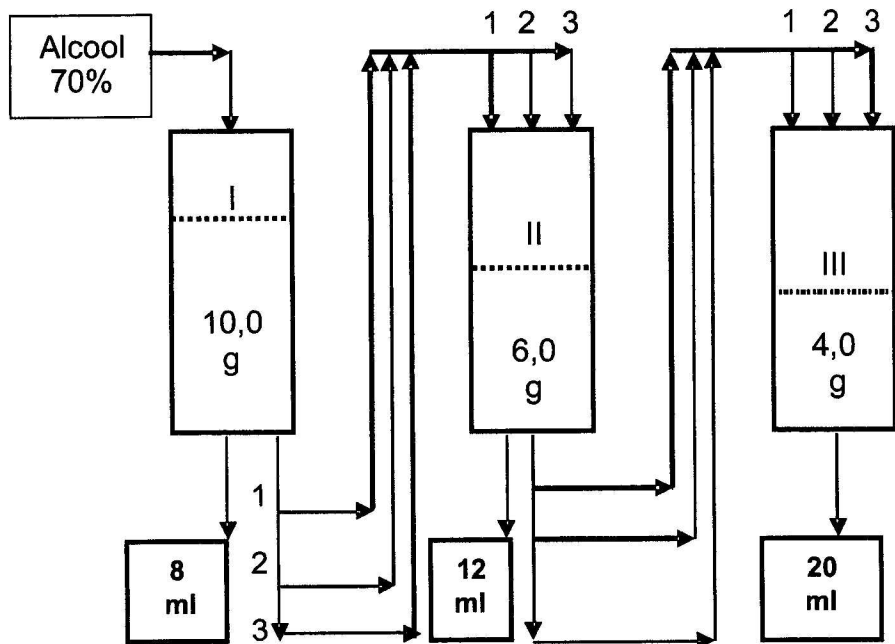


Fig. 2.12. Schema re-percolării cu fracționarea produsului vegetal în părți neegale (tehnica Squibb)

În acest caz, conținutul de coptizină a fost determinat pe parcursul procesului de extracție. Astfel, lichidul extractiv din primul percolator conținea 0,12 mg/ml coptizină, din al doilea – 0,17 mg/ml, din al treilea – 0,26 mg/ml și în produsul finit – 0,83 mg/ml care corespundea randamentului de 34% de coptizină. Rezultă, că nu s-a ajuns la epuizarea maximală a coptizinei, apreciată după decolorarea produsului extractiv.

În continuare, a fost studiat gradul de epuizare a produsului vegetal. Pentru aceasta 1,0 g produs vegetal a fost trecut în coloană cu diametrul de 10 mm, la care s-a adăugat alcool etilic 70% până la acoperirea produsului vegetal. După 24 ore a fost obținută prima fracțiune de lichid extractiv (2,5 ml), astfel pe parcursul a 96 de ore au fost obținute 10 fracțiuni.

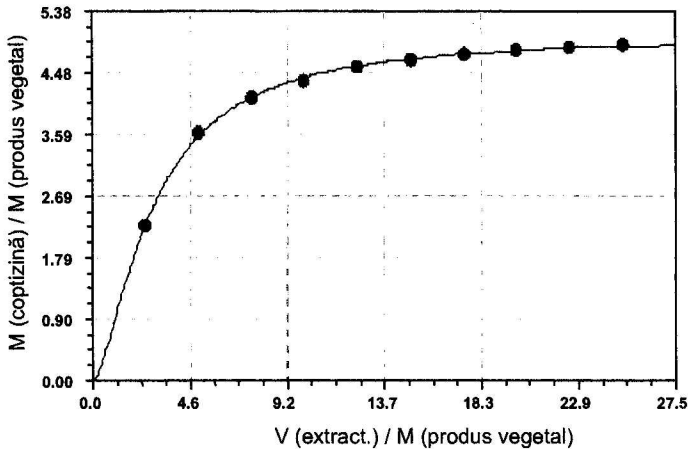


Fig. 2.13. Curba de epuizare a produsului vegetal în conținut de coptizină extras cu alcool etilic 70%

MMF Model: $y = (a * b + c * x^d) / (b + x^d)$
 Coefficient Data: $a = -0.0022412699$;
 $b = 4.9682895$; $c = 5.0385594$; $d = 1.5486228$

Pentru comparare, în calitate de solvent a fost folosit alcoolul metilic, în total obținându-se 9 fracțiuni. În toate probele a fost dozată coptizina. Datele sunt prezentate în fig. 2.12 și fig. 2.13.

Valorile concentrațiilor coptizinei în fracțiunile de extracte au fost integrate consecutiv, iar curbele extrapolate la ∞ în rezultat obținându-se pentru extracția cu alcool etilic 70% – 5,04 mg/g și extracția cu alcool metilic – 4,50 mg/g coptizină.

S-a observat că la extracția coptizinei un rol important îl are umectarea preventivă a produsului vegetal. Pentru verificarea influenței umectării asupra randamentului coptizinei s-au studiat 3 variante: extracția fără umectare, acoperirea cu extragent a produsului vegetal în percolator și umectarea preventivă a produsului vegetal. Datele sunt prezentate în fig. 2.14. Rezultatele denotă că un randament mai ridicat de extracție al coptizinei apare atunci când produ-

sul vegetal nu este în prealabil umectat cu solvent și procesul de extracție se face cu o viteză constantă a solventului. După părerea noastră, acest randament sporit este, probabil, rezultatul *solubilizării coptizinei* în prezența substanțelor extractive ușor solubile, prezente în produsul vegetal la prima etapă a procesului de extracție.

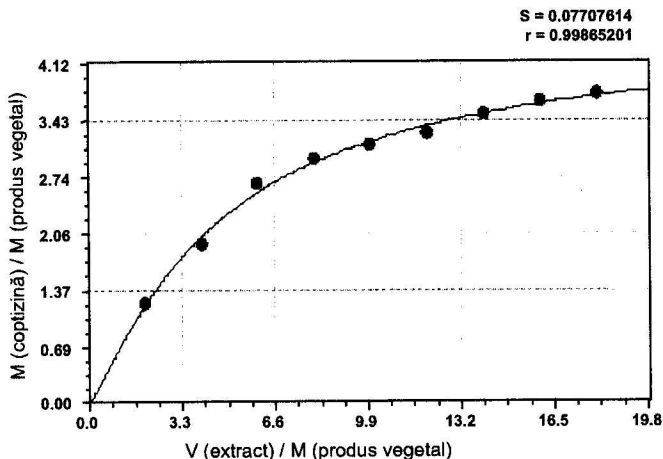


Fig. 2.14. Curba de epuizare a produsului vegetal în conținut de coptizină extras cu alcool metilic

$$\text{MMF Model: } y = (a \cdot b + c \cdot x^d) / (b + x^d)$$

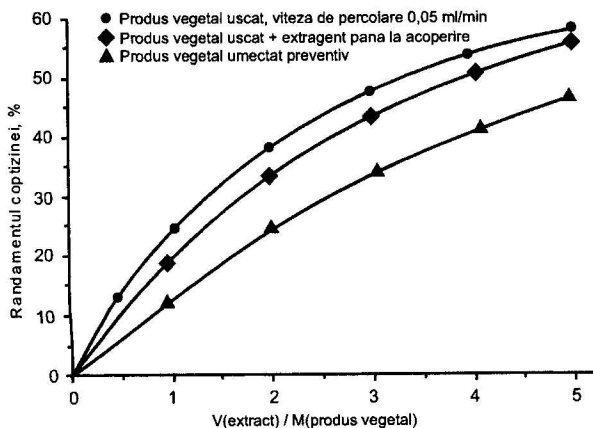


Fig. 2.15. Randamentul coptizinei în funcție de modalitatea de pregătire a produsului vegetal

2.6.2. Tehnologia tincturii

Reieșind din datele obținute la studiul extracției coptizinei din produsul vegetal de *rostopască*, tinctura a fost obținută din părțile aeriene prin metoda de percolare în raport de 1:10. Percolarea se referă la metodele dinamice de extracție și urmărește epuizarea progresivă a produsului vegetal prin scurgerea lentă, regulată și repetată a extragentului.

Etapetele procesului tehnologic de preparare a tincturii sunt următoarele:

Pregătirea amestecului hidroetanolic.

Pentru prepararea tincturii se obține cantitatea necesară de alcool etilic 70% (v/v) prin diluarea etanolului 96,3% (v/v) cu apă purificată.

Fragmentarea produsului vegetal.

Produsul vegetal (părți aeriene de *rostopască*) se fragmentează la dimensiunea particulelor, trecute prin sita cu dimensiunea laturilor interioare ale ochiurilor de 7 mm și lipsit de praf.

Umectarea produsului vegetal.

În vasul pentru macerare peste produsul vegetal, în prealabil cântărit, se toarnă etanol 70%. Se utilizează aproximativ 400-600 ml de solvent la 1 kg produs vegetal. Se lasă la macerat 2-4 ore în sistem închis pentru a nu se evapora solventul.

Introducerea amestecului umectat în percolator.

În percolator se introduce un filtru din țesătură peste care se pune amestecul umectat. Acesta se presează ușor, pentru a se evita formarea golurilor sau a unor straturi inegal tasate. Tasarea se efectuează în scopul curgerii uniforme a solventului prin produs vegetal. Dacă produsul vegetal este prea compact, extracția va fi dificilă.

Adăugarea solventului și macerarea.

Produsul vegetal tasat este acoperit cu un filtru, peste care se aplică un disc metalic perforat, pentru a se evita dislocarea produsului la adăugarea solventului. Se deschide robinetul de evacuare din partea de jos a percolatorului și se adaugă solvent. Astfel, aerul este substituit de solvent. Solvent se adaugă până peste nivelul produsului

vegetal cu 30-40 mm (formarea de "oglină"). Robinetul se închide, apoi se închide și percolatorul. Masa se lasă la macerat 24 ore.

Percolarea propriu-zisă.

După macerare se deschide robinetul percolatorului și se reglează debitul, astfel încât lichidul să curgă timp de o oră în proporție de 1/24-1/48 din volumul de lucru al percolatorului. Cu aceeași viteză, concomitent se adaugă și etanol curat. Se obține prima fracțiune de percolat care constituie $\frac{1}{4}$ din cantitatea de produs finit. În percolator se adaugă din nou solvent, lăsându-se pentru extragere 1-1,5 ore, după care se percolează o cantitate de percolat egală cu prima fracțiune. În așa mod se obțin în total 4 fracțiuni. La sfârșitul operației se lasă să curgă tot lichidul din percolator. Reziduul produsului vegetal epuizat se spală cu apă purificată. În soluția hidro-etanolică obținută se determină concentrația etanolului, apoi soluția poate fi folosită. Reziduul se scoate din percolator și se presează sau se centrifughează pentru a înlătura resturile de percolat. Se verifică volumul total obținut și, în caz de necesitate, se aduce cu etanol 70% până la volumul cerut. Toate fracțiunile se întrunesc și se trec în vasul de sedimentare.

Sedimentarea la rece, decantarea și filtrarea percolatului.

Vasul de sedimentare cu percolat se pune în frigider și se lasă în repaus la temperatura de 5-8° C timp de 24-48 ore. Se ia proba pentru controlul calității și, dacă rezultatul este pozitiv, tinctura se decantează și se filtrează.

Conținutul coptizinei în tinctura se află în limitele de la 0,95 mg/ml la 1,05 mg/ml.

2.7. OBȚINEREA ȘI STANDARDIZAREA SUCULUI PROASPĂT

Material și metodă. Pentru cercetări, *rostopasca* a fost colectată în faza de înflorire. Părțile aeriene proaspăt colectate au fost trecute prin toculator. Terciul a fost pus într-un sac de pânză deasă, apoi sub presă, obținându-se suc, cu un randament de 65%. Sucul a fost obținut prin 2 metode: *prima* – la 85 părți de suc s-a adăugat 15 părți alcool etilic 96 % și conservant (nipasol) 0,05% (proba 1). În altă probă s-a adăugat suplimentar antioxidant (metabisulfid de sodiu, 0,1%) (proba 2). Ambele probe au fost ținute la baie de apă (80°C) timp de 30 minute și apoi răcite rapid cu un jet de apă. Sucurile obținute au fost centrifugate; *metoda a doua* – la 50 de părți de suc s-au adăugat 50 de părți de alcool etilic 96% și conservant (nipasol) 0,05% (proba 3), la altă probă s-a adăugat suplimentar metabisulfid de sodiu – 0,1% (proba 4). Ambele probe au fost puse la păstrare timp de 8 zile. În această perioadă s-a urmărit modificarea conținutului de coptizină în toate probele de suc, obținute cu ambele metode.

Dozarea coptizinei a fost efectuată prin cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC). Sucul s-a diluat de 50 – 250 ori cu fază mobilă (în funcție de probe), apoi s-a filtrat prin membrană din capron (0,45 μm) și s-a injectat în cromatograf, în volum de 10 μl. Paralel, s-a cromatografiat soluția B, standard de lucru a picratului de coptizină.

Condiții de cromatografiere: coloana Extrasil C6, 3 μm, 75x4 mm; faza mobilă: acetonitril – 0,05 M KH₂PO₄ + 0,01 M K₂HPO₄ (50:50), viteza volumetrică a fazei mobile – 1,5 ml/min; detector în UV cu lungime de undă 365 nm.

Conținutul de coptizină în sucuri, X mg/ml (recalculat la substanța bază), s-a calculat conform formulei 2.8.

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot V_{pr} \cdot 1000}{S_{st} \cdot V_{ex} \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot V_{pr} \cdot 0,2332}{S_{st} \cdot V_{ex}}, \quad (2.8)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – ariile picurilor cromatografice a probei de analizat și a standardului; m_{st} – masa probei standard de picrat de coptizină, g; V_{ex} – volumul sucului luat pentru analiză, ml; V_{pr} – volumul probei de analizat după diluare, ml; 0,583 – coeficientul de recalculare a masei de picrat de coptizină la substanța bază.

Probelor de sucuri le-au fost cercetate conținutul de coptizină timp de 8 zile, fiind dozată în ziua preparării, în a doua, în a patra și a opta zi. Datele sunt prezentate în fig. 2.16.

Rezultatele denotă, că pe parcursul perioadei de cercetare, în probele sucului, obținut după prima metodă, nu există modificări esențiale în conținutul coptizinei. Metabisulfitul de sodiu, adăugat ca antioxidant, contribuie la formarea unui conținut mai înalt de coptizină 0,12 mg/ml, față de proba fără antioxidant (0,09 mg/ml). Modificări evidente se observă la probele de suc obținute prin metoda a doua. Astfel, peste 8 zile în proba 3 conținutul de coptizină este de 0,164 mg/ml, adică de 2,2 ori mai ridicat decât la momentul preparării (0,072 mg/ml). Același lucru se observă și la proba 4, însă în acest caz metabisulfitul de sodiu duce la obținerea unor rezultate mai scăzute, decât în proba 3 (fără conținut de antioxidant) și la a opta zi conținutul de coptizină este cu 0,024 mg/ml mai scăzut.

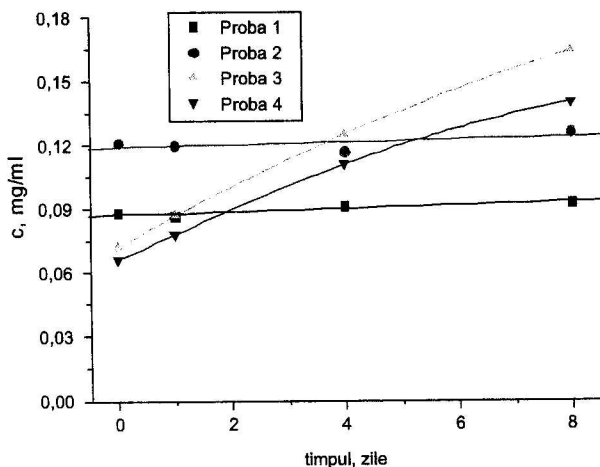


Fig. 2.16 Cinetica modificării conținutului de coptizină în suc proaspăt de *Chelidonium majus* L.

Pentru a urmări modificările conținutului de coptizină pe o perioadă mai îndelungată, au fost puse la păstrare 4 probe de suc obținute prin diferite procedee. Rezultatele sunt prezentate în fig. 2.17.

În conținutul de coptizină modificări mai esențiale se observă în probele de suc nr.3 și nr. 4. În toate probele conținutul de coptizină se mărește pe perioada a 36 zile, după care este în scădere.

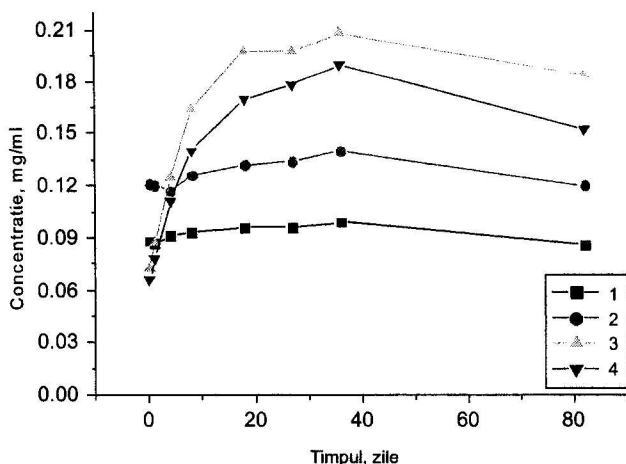


Fig. 2.17. Curbele cinetice de acumulare a coptizinei (mg/ml) în suc de rostopască obținut la sfârșitul fazei de înflorire

Notă: 1 – suc încălzit la 80°C; 2 – suc încălzit la 80°C și stabilizat cu metabisulfid de sodiu; 3 – suc diluat cu etanol 96% (1:1); 4 – suc diluat cu etanol 96% (1:1) și stabilizat cu metabisulfid de sodiu. Pentru probele nr. 3 și nr. 4 conținutul de coptizină a fost recalculat la suc inițial, nediluat.

Astfel, pentru obținerea sucului proaspăt standardizat din rostopască se recomandă metoda a doua, folosind alcool etilic 96% în părți egale, ceea ce contribuie la obținerea unui conținut mai ridicat de coptizină (0,209 mg/ml), păstrat timp de 36 zile. Luând în considerație faptul că, pe parcursul păstrării conținutul de coptizină se mărește, s-a încercat a explica acest lucru. Se știe că în rostopască, împreună cu coptizina, se conține și un derivat al ei, 8-oxocoptizina (Sato F. et al., 2001; Hirano H. et al., 2001).

Se poate presupune că această modificare pe perioada păstrării are loc în rezultatul trecerii, în anumite condiții, a 8-oxocoptizinei în coptizină. În rezultatul examinării cromatogramei HPLC s-a observat că la lungimea de undă de 304 nm apare un pic, cu mult mai mare decât picului coptizinei, înregistrat la 368 nm. Pentru a confirma această presupunere, au fost examinate modificările picurilor pe cromatograma HPLC, în funcție de temperatura de păstrare.

Condițiile cromatografice de dozare: Coloana Extrasil C6, 3 μm , 4x75 mm; faza mobilă: acetonitril : 0,06 M sol. tampon fosfat, pH 6,2 (56:44), viteza – 1,2 ml/min. Suc stabilizat cu alcool etilic 96% (3:1). Înainte de dozare sucii s-au diluat de 10 ori și s-au introdus în coloană în cantitate de 10 μl .

În probele ținute la congelator (-12°C) pe perioada examinată (fig. 2.18) nu se observă modificări în suprafața picurilor cromatogramelor față de proba examinată inițial. În cantitate mai mare se găsește 8-oxocoptizina cu un maxim la $\lambda=304$ nm, iar coptizina are un maxim la $\lambda=368$ nm și se află în cantități mici. În probele ținute la temperatura de $+6^{\circ}\text{C}$ se observă modificări ale suprafețelor picurilor cromatogramelor, astfel suprafața picului 8-oxocoptizinei se micșorează și, respectiv, crește suprafața picului coptizinei, maximul acestor modificări observându-se la $+35^{\circ}\text{C}$.

În funcție de conținutul de 8-oxocoptizină în probele de suc poate fi prognozată modificarea concentrației coptizinei la păstrarea ulterioară. De asemenea, în rezultatul studiului cineticii reacției la diferite temperaturi, poate fi stabilită temperatura optimală și timpul de păstrare a sucii, înainte de a fi utilizat în producerea formelor farmaceutice. De altfel, pentru determinarea valorilor absolute ale concentrațiilor de 8-oxocoptizină este necesar să se obțină substanța standard, însă, luând în considerație instabilitatea acestui component, poate apărea o problemă greu de rezolvat.

Pentru a studia modificările de transformare a 8-oxocoptizinei în coptizină, sucii proaspăt de *rostopască* a fost păstrat timp de 10 zile la patru temperaturi diverse – 35°C , 40°C , 50°C și 60°C . Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.5 și fig. 2.20.

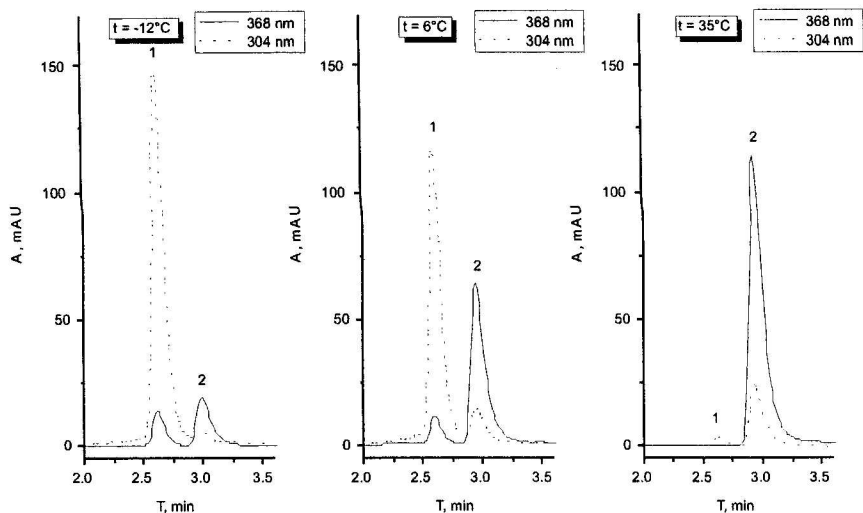


Fig. 2.18. Cromatogramele probelor de suc proaspăt din părți aeriene de *Chelidonium*, păstrate timp de 11 zile la diferite temperaturi (-12°C ; 6°C ; 35°C):
1 – 8-oxocoptizină; 2 – coptizină.

Tabelul 2.5

Conținutul 8-oxocoptizinei și coptizinei în suc proaspăt de *Chelidonium* în timpul păstrării la diferite temperaturi

Temenul de păstra-re, zile	Temperatura de păstrare							
	35°C		40°C		50°C		60°C	
	8-oxocoptizină (aria picului, mAU*s)	Coptizină, mg/ml	8-oxocoptizină (aria picului, mAU*s)	Coptizină, mg/ml	8-oxocoptizină (aria picului, mAU*s)	Coptizină, mg/ml	8-oxocoptizină (aria picului, mAU*s)	Coptizină, mg/ml
0	154	182	154	182	154	182	154	182
1	103	198	88,3	209	34,0	273	12,2	302
2	71,9	263	51,4	273	10,3	310	3,5	318
3	52,1	263	30,4	292	6,5	311	3,0	282
6	18,4	293	6,3	277	-	272	-	269
10	5,3	271	2,3	270	-	276	-	273

Notă: a fost cercetat suc proaspăt obținut fără adaos de stabilizatori.

Studiul dat confirmă faptul că, în planta proaspătă coptizina se află preponderent sub formă de 8-oxocoptizină, care, sub influența temperaturii și reducătorilor naturali din plantă, în procesul obținerii sucului proaspăt, trece în coptizină, rezultat ce nu a fost consemnat până în prezent în literatura de specialitate (fig. 2.19).

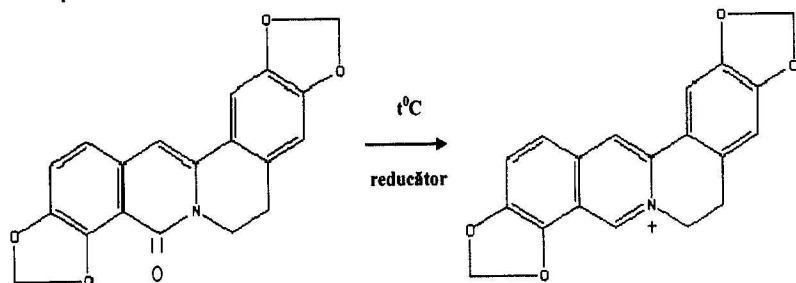


Fig. 2.19. Chimismul probabil al reacției de trecere a 8-oxocoptizinei în coptizină

Aceasta lămurește și situația, din ce cauză alcaloidul principal din *rostopască* era considerat chelidonina. În aspect teoretic și aplicativ rezultatele obținute v-or servi ca punct de reper pentru modificările corespunzătoare în standardele referitoare la produsele vegetale și produsele farmaceutice obținute din *rostopască*, la compartimentul dozarea substanțelor active.

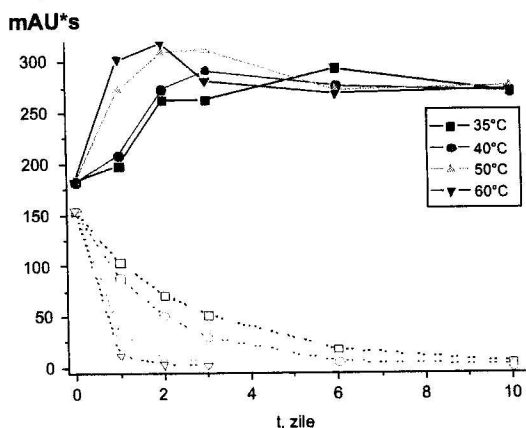


Fig. 2.20. Diagrama modificărilor conținutului de 8-oxocoptizină și coptizină în sucul proaspăt de *rostopască* la diferite temperaturi de păstrare.

Prin urmare, pentru obținerea sucului proaspăt cu conținut standard de coptizină se recomandă menținerea sucului timp de 2 zile la temperatura de 50° C sau timp de o zi la temperatura de 60° C.

2.8. VALIDAREA METODELOR DE DOZARE A COPTIZINEI ÎN PRODUSUL VEGETAL ȘI PRODUSELE EXTRACTIVE DIN ROSTOPASCĂ

Din motive obiective, această validare a metodelor de dozare a coptizinei a fost efectuată fără a lua în considerație și alți parametri de dozare, cum ar fi reproductibilitatea rezultatelor la efectuarea analizelor în diferite zile, de către diferiți operatori, la diferite aparate, în diferite laboratoare, cu folosirea reactivilor de la diferiți producători și a.

Procesului de validare a fost supusă următoarea metodă de analiză:

Condiții de analiza cromatografică.

Coloana cromatografică: Zorbax Eclipse XDB C-8, 5 μm, cu diametru intern 4-4,6 mm și lungimea 125-200 mm, sau analogică cu faza C-8, dacă se respectă cerințele testului pentru utilitatea sistemului cromatografic. Temperatura coloanei 30°C.

Faza mobilă: Se amestecă 300 ml acetonitril și 700 ml soluție acid tricloracetic 0,1%. Soluția se filtrează prin membrană de capron (0,45 μm) și se degazează. Viteza volumetrică a fazei mobile e de 1,5 ml/min.

Detecția în UV la 365 nm.

Prepararea soluției standard de coptizină.

Circa 0,051 g (masa exactă) picrat de coptizină se dizolvă în 70 ml acetonitril într-un balon cotat de 100 ml la temperatura de 40-50°C și, după răcirea până la 20°C, se completează cu același solvent (soluția A). Soluția este stabilă timp de o lună și se păstrează la temperatura camerei.

1 ml soluție A se introduce într-un balon cotat de 25 ml și se completează cu faza mobilă (soluția B). Soluția conține circa 12 mg/l copzitina în recalcul la bază și se folosește timp de o zi.

Dozarea coptizinei în suc din părți aeriene proaspete de rostopască.

1 ml suc de analizat se introduce într-un balon cotat de 25 ml și se completează cu faza mobilă. Alicota soluției se filtrează prin membrană de capron (0,45 μm). Câte 10 μl de soluție obținută și de soluție standard B se injectează schimbându-se pe rând în coloana cromatografică, obținând cel puțin 3 cromatograme în condițiile indicate mai sus.

Conținutul coptizinei (în mg/ml) în proba analizată se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot 25 \cdot 1000}{S_{st} \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 5,83}{S_{st}}, \quad (2,9)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – valorile medii ale ariei picului coptizinei pe cromatogramele probei de analizat și soluției standard; m_{st} – masa substanței de referință picrat de coptizină, luată în lucru, g; 0,583 – coeficientul pentru recalcularea masei picratului de coptizină în coptizină-bază.

Dozarea coptizinei în tinctură și extractul fluid de rostopască.

0,6 ml proba de analizat se introduce într-un balon cotat de 50 ml și se completează cu faza mobilă. Alicota soluției se filtrează prin capron (0,45 μm). Câte 10 μl de soluție obținută și de soluție standard B se injectează, schimbându-se pe rând în coloana cromatografică, obținând cel puțin 3 cromatograme în condițiile indicate mai sus.

Conținutul coptizinei (în mg/ml) în proba analizată se calculează conform formulei:

$$X = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 0,583 \cdot 50 \cdot 1000}{S_{st} \cdot 0,6 \cdot 100 \cdot 25} = \frac{S_{pr} \cdot m_{st} \cdot 19,43}{S_{st}}, \quad (2,10)$$

în care: S_{pr} și S_{st} – valorile medii ale ariei picului coptizinei pe cromatogramele probei de analizat și soluției standard; m_{st} – masa substanței de referință picrat de coptizină, luată în lucru, g; 0,583 – coeficientul pentru recalcularea masei picratului de coptizină în coptizină-bază.

Cromatogramele tipice sunt prezentate în fig. 2.21, 2.22 și 2.23.

Numărul de talere teoretice pentru picul de coptizină este de 6646 ± 187 ; valoarea factorului de asimetrie la nivelul 0,05 al înălțimii picului este de $1,30 \pm 0,08$.

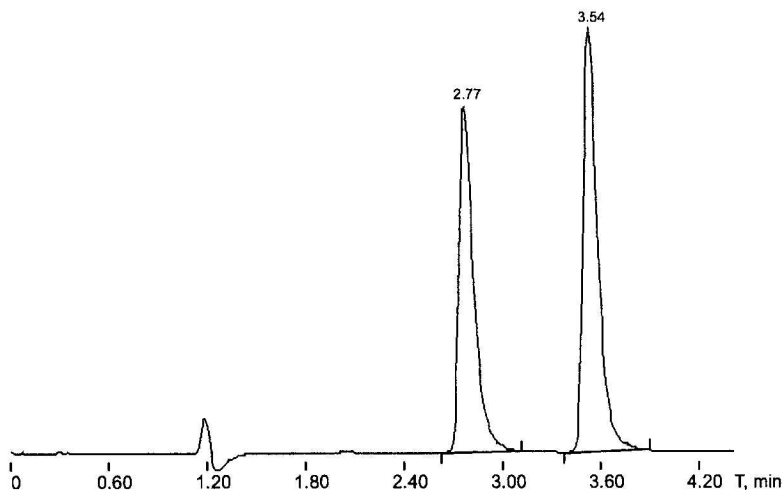


Fig. 2.21. Cromatograma soluției standard a picratului de coptizină (picul 1 – acidul picric; picul 2 – coptizina)

Confirmarea selectivității metodei.

Pentru substanțele standard selectivitatea se determină prin valoarea de rezoluție (R_s) a picurilor acidului picric și a coptizinei. Pentru cromatograma din fig. 2.21, $R_s = 3,76$.

De obicei, pentru forme farmaceutice și substanțe biologice indicele de selectivitate este prezentat prin lipsa de pe cromatograme a picurilor componentelor matriței, care interferează cu anumite substanțe. Pentru produsele extractive de origine vegetală acest indice este dificil de verificat în mod direct, deoarece nu se reușește

obținerea unei matrițe care ar conține toate componentele, în afară de cele de analizat. Astfel, selectivitatea acestei metode a fost confirmată indirect, în baza verificării purității picului cromatografic și identității spectrelor în UV.

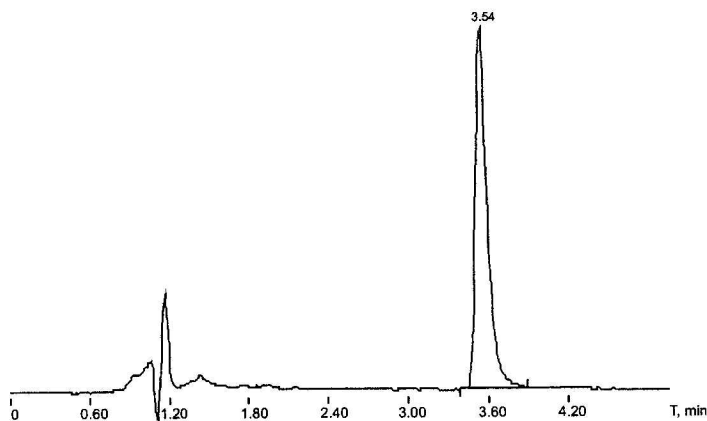


Fig. 2.22. Cromatograma sucului din părțile aeriene proaspete din rostopască

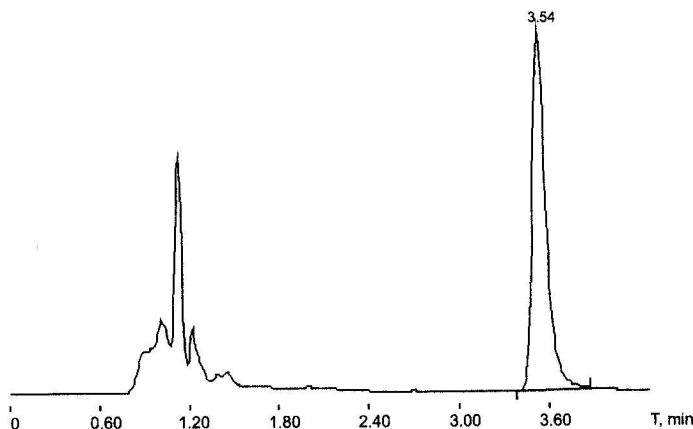


Fig. 2.23. Cromatograma tincturii de rostopască

Puritatea picului *coptizinei*, exprimat prin coeficientul de corelare geminată a spectrelor în punctele de curbură a picului cromatogra-

fic: pentru suc acest coeficient (r) este egal cu 0,997, iar pentru tinctură, $r = 0,9999$. Identitatea spectrelor în UV a picului coptizinei pe cromatogramele produselor extractive analizate și soluției standard, exprimată prin coeficientul de corelare geminată a spectrelor în vârful picului cromatografic: pentru suc, $r = 0,9999$ și pentru tinctură $r = 0,9999$.

În consecință s-a obținut următoarea ecuație a linearității graficului de calibrare: $y=bx+a$; $y=26,72 * 18,56 + (- 8,566)$ (2.11.)

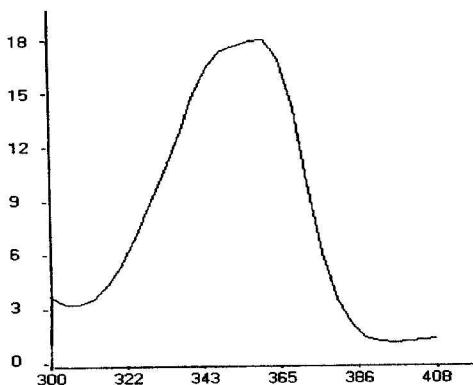


Fig. 2.24. Spectrul în UV-VIS a soluției standard de coptizină în diapazonul 300-408 nm.

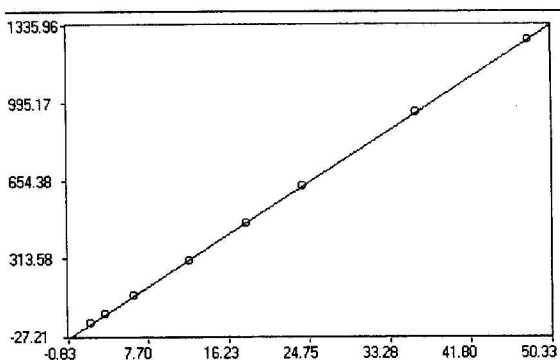


Fig. 2.25 Graficul de calibrare pentru coptizină

Verificarea linearității calibrării.

Linearitatea a fost verificată cu soluțiile standard în diapazonul concentrației coptizinei de la 1,5 mg/l la 48 mg/l, deci de la $\frac{1}{4}$ – la 4 ori din concentrațiile nominale. Acest diapazon larg a fost selectat reieșind din considerentele unei posibile variabilități considerabile a conținutului de coptizină în produsul vegetal (tabelul 2.6).

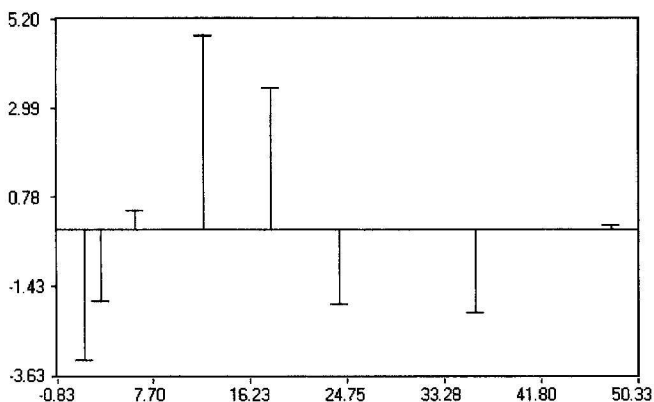


Fig. 2.26. Graficul de dispersie a rezidualelor

Tabelul 2.6

Datele pentru verificarea linearității graficului de calibrare a coptizinei

Datele inițiale pentru calibrare		Parametrii analizei regresionale liniare	Valorile
C, mg/l	Suprafața ariei picului, mEa * s	Coeficientul a	-8,566
1,5	34,75	Deviererea standard a coeficientului a	1,696
3,0	73,36	Intervalul de încredere pentru coeficientul a	4,150
6,0	151,30	Valoarea coeficientului a deosebit de zero cu probabilitatea de încredere	0,9977
12,0	307,30	Coeficientul b	26,72
18,0	468,90	Deviererea standard a coeficientului b	0,0700
24,0	634,60	Intervalul de încredere pentru coeficientul b	0,1714

Datele inițiale pentru calibrare		Parametrii analizei regresionale liniare	Valorile
C, mg/l	Suprafața ariei picului, mEa * s	Coefficientul a	-8,566
36,0	955,50	Valoarea coeficientului b deosebit de zero cu probabilitatea de încredere	1,0000
48,0	1274,00	Coefficientul de corelare r	1,0000
		Numărul de valori perechi	8
		Valoarea medie x	18,56
		Devierea standard x	16,62
		Valoarea medie y	487,50
		Devierea standard y	444,30
		Devierea standard a valorilor experimentale	3,081

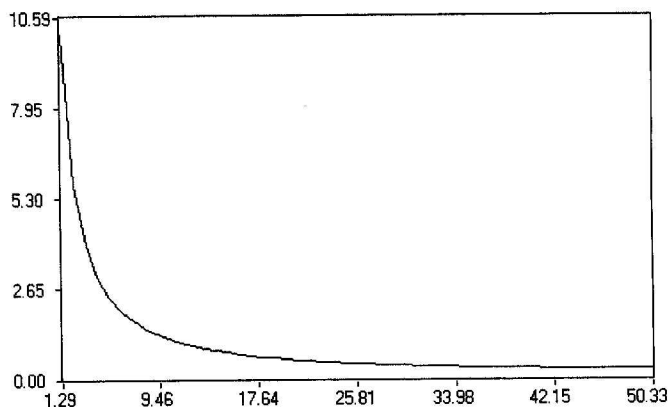


Fig. 2.27. Dependența devierii standard relative a rezultatelor calculate după graficul de calibrare (%) în funcție de concentrația teofilinei

Verificarea convergenței rezultatelor dozării teofilinei în suc și tinctură din părți aeriene de rostopască.

A fost determinată experimental convergența (tabelul 2.7) în probe paralele și anume – eroarea sumară a metodei (S_m), care include și eroarea preparării probelor și analizei cromatografice, cât și eroarea comisă de aparatul HPLC (S_a) la injectarea consecutivă

a unei probe. Eroarea preparării probelor (S_p) nu poate fi măsurată nemijlocit și de aceea a fost calculată conform formulei:

$$S_p = \sqrt{S_m^2 - S_a^2}, \quad (2.12)$$

Datele din tabel demonstrează că ponderea principală a erorilor sumare revine erorilor obținute la etapa de preparare a probelor de analizat.

Tabelul 2.7.

**Rezultatele convergenței rezultatelor dozării coptizinei
în produsele extractive din rostopască**

Suc proaspăt			Tinctură		
1. Convergența dintre probele paralele			1. Convergența dintre probele paralele		
Valorile individuale ale conc. coptizinei	Parametrii statistici	Valorile	Valorile individuale ale conc. coptizinei	Parametrii statistici	Valorile
0,2628	Media aritmetică (av)	0,2589	0,8708	Media aritmetică (av)	0,8588
0,2620	Devieria standard (sd)	0,00457	0,8550	Devieria standard (sd)	0,00809
0,2585	Coeficientul de variație (cv)	1,77%	0,8491	Coeficientul de variație (cv)	0,942%
0,2598			0,8616		
0,2513			0,8575		
2. Convergența la injectarea consecutivă a unei probe			2. Convergența la injectarea consecutivă a unei probe		
Valorile individuale ale concen-trației coptizinei	Parametrii statistici	Valorile	Valorile individuale ale concen-trației coptizinei	Parametrii statistici	Valorile
0,2513	Media aritmetică (av)	0,2512	0,8575	Media aritmetică (av)	0,8563
0,2525	Devieria standard (sd)	0,00077	0,8583	Devieria standard (sd)	0,00151

0,2510	Coeficientul de variație (cv)	0,31%	0,8558	Coeficientul de variație (cv)	0,176%
0,2508			0,8550		
0,2505			0,8550		
3. Eroarea preparării probelor			3. Eroarea preparării probelor		
Devierea standard	sd = $\sqrt{0,00457^2 - 0,00077^2} = 0,004505$		Devierea standard	sd = $\sqrt{0,00809^2 - 0,00151^2} = 0,007948$	
Coeficientul de variație	cv = $0,004505/0,2589 * 100 = 1,74\%$		Coeficientul de variație	cv = $0,007948/0,8588 * 100 = 0,925\%$	

Recapitulare:

Cu metoda HPLC au fost dozați alcaloizii în tinctură (1:5) și extractul fluid (1:2), obținute din *rostopască*. S-a constatat că în tinctura de *rostopască*, preparată pe etanol 70%, se depistează 2 alcaloizi principali – *coptizina* și *chelidonina*. Conținutul de *chelidonină* este în funcție directă cu concentrația etanolului în tinctură. Cantitatea maximă de *berberină* extrasă se depistează la concentrația etanolului de 60%, de *coptizină* – 70% și *sanguinarină* – 80%. Cu creșterea concentrației etanolului, cantitățile de alcaloizi extrase scad.

La compararea tincturii și a extractului fluid se observă o diferență cantitativă a alcaloizilor, conținutul lor fiind mai mare în extractul fluid.

Reieșind din considerentele că pe toată perioada de vegetație a plantei conținutul de bază îl constituie *coptizina*, față de restul alcaloizilor, care se modifică substanțial pe parcursul dezvoltării, s-a decis a studia mai detaliat acest alcaloid, cu scopul de a-l folosi ca parametru pentru evaluarea calitativă și cantitativă a produsului vegetal și preparatelor farmaceutice de *Chelidonium*.

A fost elaborată metoda rapidă de dozare a *coptizinei* în părți aeriene, rădăcini și produse extractive obținute din *Chelidonium*. Pentru dozarea *coptizinei* în produsele vegetale și extractive se propune varianta 2 de cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC). Conținutul de *coptizină* în produsele vegetale îl

constituie: 0,49% în părți aeriene și 0,58 % în rădăcini, cea ce este de 2-3 ori mai mult decât rezultatele obținute cu metoda farmaco-peică (0,2%).

Metoda HPLC permite dozarea comună a chelidoninei și coptizinei în produsele vegetale de *Chelidonium majus* L. Metoda de dozare elaborată este specifică, reproductibilă, caracterizată printr-un grad înalt de exactitate, care poate fi influențată doar de erorile apărute la etapa de preparare a probelor.

În părțile aeriene de *rostopască*, colectate la fazele de butonizare, la prima și a doua înflorire se determină acumulări constante de coptizină în cantități ce le depășesc cu mult pe cele de chelidonină, respectiv de circa 28, 25 și 4 ori. Rezultatele obținute confirmă datele din ultimii ani care constată că alcaloidul principal este *coptizina* și nu chelidonina, cum se considera încă de la primele cercetări.

O acumulare mai ridicată de coptizină (10,3 mg/g) se depistează în faza de fructificare, care se și recomandă ca fază de colectare a produsului vegetal în calitate de materie primă pentru obținerea produselor farmaceutice cu conținut de coptizină.

Pentru extracția *coptizinei* din părți aeriene de *rostopască* se recomandă metoda de repercolare Squibb fără umectarea preventivă a produsului vegetal, ea fiind mai eficientă, asigurând un randament de obținere a coptizinei de până la 60%.

Utilizarea alcoolului etilic 70% pentru extracție permite obținerea unui randament mai ridicat de coptizină – 5,04 mg/g față de alcoolul metilic – 4,50 mg/g coptizină.

Pentru obținerea sucului proaspăt standardizat din *rostopască* se recomandă metoda de diluare a sucului proaspăt stors cu alcool etilic 96% în părți egale și stocat timp de 24 ore la temperatura de 60°C, ceea ce contribuie la un conținut mai ridicat de coptizină egal cu 318 mg/ml.

În părțile aeriene de *rostopască*, cât și în produsele extractive obținute din plantă, se recomandă standardizarea după conținutul de *coptizină*, iar rădăcinile de *rostopască*, după conținutul ambilor alcaloizi.

STUDIUL PRECLINIC AL SPECIEI CHELIDONIUM MAJUS L

3.1. STUDIUL ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE ȘI ANTIFUNGICE

În patologia umană infecțiile septico-purulente, provocate de diverse microorganisme, ocupă un loc aparte. Important este faptul că deseori microflora devine rezistentă la antibiotice și scade efectul tratamentului. În acest aspect este actual studiul principiilor biologice active de origine vegetală cu acțiune antimicrobiană (Valica V., 2003).

Acțiunea bacteriostatică a extractului de *Chelidonium majus* L. a fost observată pe culturi de *Streptococcus viridans*, *Streptococcus hemolyticus* și pe *Staphylococcus aureus* (Colombo M.L. end Bosisio E., 1996).

S-au făcut referiri importante la efectul antimicotic al extractului proaspăt și decoct de *Chelidonium majus* L. pe *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton metagrophytes* și *Epidermophyton floccosum* (Taborska A.E. et al., 1995).

Scopul studiului a fost de a cerceta activitatea antibacteriană și antifungică a extractului fluid și a sucului proaspăt standardizat, obținute din specia *Chelidonium majus* L. Cercetările au fost efectuate în laboratorul de infecții intraspitalicești a USMF "Nicolae Testemițanu" (consultant – doctor habilitat în medicină, profesor universitar Viorel Prisacari).

Material și metode.

Sucul proaspăt standardizat și extractul fluid au fost obținute din părțile aeriene de *rostopască* colectate în faza de înflorire și uscate în condiții normale, conform metodei descrise în capitolul 2. În produsele extractive prin metoda HPLC a fost dozată coptizina, care este alcaloidul principal din plantă. Conținutul de coptizină în suc constituie 0,198 mg/ml, iar în extract – 1,18 mg/ml.

Activitatea bacteriostatică și bactericidă a fost evaluată în cazul microorganismelor: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209), *Streptococcus faecalis* (tulpina de la bolnav), *Escherichia coli* (tulpina 0-111), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (tulpini de muzeu). Studiul a fost efectuat prin metoda diluției în serie în mediu nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%, pH – 7,0). Produsele extractive au fost amestecate cu bulion peptonat din carne în raport de 1:1, ulterior obținându-se încă 5 diluții. Culturile de microorganisme, crescute timp de 24 ore pe agar peptonat înclinat, au fost spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu și diluate până la nivelul standardului optic de turbiditate cu obținerea inoculatei ce conțin 1 mln de corpi microbieni în 1 ml de mediu. Inoculatele obținute au fost diluate cu soluțiile de produse extractive în raport de 1:1. Ulterior culturile rezultate au fost supuse termostatării la temperatura 37°C, timp de 24 ore. Concomitent, s-a efectuat controlul sterilității mediului nutritiv și al vitalității culturilor.

Tabelul 3.1

Activitatea antibacteriană a produselor extractive de *Chelidonium majus* L.

Produse extractive	Activitatea antimicrobiană față de microorganismele test (diluțiile)									
	<i>Staphylococcus aureus</i> (tulpina 209)		<i>Streptococcus faecalis</i> (tulpina de la bolnav)		<i>Escherichia coli</i> (tulpina 0-111)		<i>Proteus vulgaris</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Extract fluid	1:4	1:4	1:2	1:2	1:2	1:2	1:4	1:4	1:4	1:4
Suc proaspăt	1:1	1:1	1:2	1:2	1:1	1:1	1:4	1:4	1:2	1:2
Control	1:4	1:2	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1	1:2	1:1

Notă: *amestec etanol 96% și apă (1:1)

Activitatea fungistatică și fungicidă a fost evaluată față de fungii: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*. Studiul a fost efectuat prin metoda diluțiilor duble în bulion Saburo, obți-

nându-se câte 5 diluții. Inoculatele au fost pregătite din culturi de șapte zile de fungi. După amestecarea inoculatelelor cu diluțiile de produse extractive, tuburile au fost expuse în termostat la temperatura de 28° C pe durata a 14 zile (pentru *Candida albicans* pe – 48 ore).

În calitate de mostră de control a fost folosit amestecul de alcool etilic 96% cu apă purificată în raport de 1:1, ulterior obținând 5 diluții.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică (concentrația minimă de inhibiție – CMI) a fost stabilită în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid.

Activitatea bactericidă (concentrația minimă bactericidă – CMB) a fost stabilită în baza lipsei creșterii microorganismelor după însă-mânțarea repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24 ore. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.1.

Rezultatele studiului au demonstrat că *extractul fluid de Chelidonium L.* a manifestat activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209), *Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa* în diluția 1:4, iar față de *Streptococcus faecalis* (tulpina de la bolnav) și *Escherichia coli* (tulpina 0-111) – în diluția 1:2. *Sucul proaspăt de Chelidonium* a manifestat activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209) și *Escherichia coli* (tulpina 0-111) – în diluția 1:1, față de *Streptococcus faecalis* (tulpina de la bolnav) și *Pseudomonas aeruginosa* – în diluția 1:2, iar față de *Proteus vulgaris* – în diluția 1:4. Soluția apoasă de etanol 96% (1:1), folosită în calitate de control, manifestă activitate antimicrobiană mai pronunțată față de *Staphylococcus aureus* (tulpina 209) – CMI fiind la diluția 1:4 și CMB – la diluția 1:2, față de restul test-culturile cercetate CMI se manifestă la diluția 1:2, iar CMB – la cea de 1:1.

Activitatea fungistatică a fost evaluată după lipsa creșterii fungilor în mediul nutritiv lichid. Activitatea fungicidă s-a determinat după lipsa creșterii fungilor la o însă-mânțare repetată pe geloză Saburo cu incubare timp de 5-7 zile (pentru *Candida albicans* pe parcursul a 48 ore). Darele experimentale sunt expuse în tabelul 3.2.

Rezultatele studiului au demonstrat că *extractul fluid de Chelidonium* posedă activitate antifungică față de toate test-culturile de fungi în diluție de 1:1.

Activitatea antifungică a produselor extractive de Rostopască

Produse extractive	Activitatea antifungică față de ciuperci-test (diluțiile)							
	Candida albicans		Aspergillus niger		Aspergillus fumigatus		Penicillium	
	CMI	CMF	CMI	CMF	CMI	CMF	CMI	CMF
Extract fluid	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Suc proaspăt	1:1	1:1	1:1	1:1	1:2	1:2	1:2	1:2
Control*	1:1	1:1	1:1	1:1	1:2	1:2	1:2	1:2

Notă: *amestec etanol 96% și apă (1:1)

Sucul proaspăt de *Chelidonium* are activitate antifungică în diluție de 1:1 față de *Candida albicans* și *Aspergillus niger*, iar față de *Aspergillus fumigatus* și *Penicillium* – în diluție de 1:2, fiind aceeași ca și la soluția control.

Cercetări similare au fost efectuate și în laboratorul secției de analize microbiologice (șef secție Valentina Ciupac) a Laboratorului de control și certificare a medicamentelor a Institutului Național de Farmacie al MS (actual: Agenția Medicamentului al MS).

Activitatea antimicrobiană s-a determinat microbiologic prin aplicarea diluțiilor succesive în mediul lichid Nr.1 cu microorganismul-test *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P și activitatea antifungică în mediul lichid nr. 2 (Sabouraud) cu microorganismul-test *Candida albicans* ATCC 885-653. Microorganismele-test au fost cultivate la 35-37° C timp de 18-20 ore. Din coloniile obținute au fost pregătite suspensii de microorganisme-test, standardizate după standardul de turbiditate 5 M.B., care în continuare este adus până la 25 000 m/o/ml. Pentru examinare s-au luat 2 șiruri a câte 4 eprubete. Prima eprubetă din primul șir conținea 9 ml mediu Nr.1, iar din al doilea mediu Nr.2 (Sabouraud). În aceste eprubete se introduceau câte 1 ml produs extractiv de cercetat, apoi se efectuau diluții succesive până la raportul de 1:80. În toate eprubetele au fost introduse câte 0,2 ml inocul din suspensia de microorganisme-test de 25 000 m/o/ml. Interpretarea rezultatelor

a fost efectuată după incubare la 35-37° C timp de 24 ore pentru *Staphylococcus aureus* și 48 ore – pentru *Candida albicans*. Activitatea antimicrobiană și antifungică a produselor extractive a fost evaluată vizual, comparând transparența fiecărei eprubete cu concentrația minimă de inhibiție a creșterii microorganismelor-test față de proba martor. Paralel, se efectuează studiul cu proba martor, set similar de eprubete, fără probele de examinat. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.3.

Tabelul 3.3.

Activitatea antimicrobiană și antifungică a produselor extractive din Rostopască

Microorganismul test	Extract fluid				Suc proaspăt			
	Diluții				Diluții			
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:10	1:20	1:40	1:80
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 P	+	+	+	0	+	+	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	+	+	0	0	+	0	0	0

Notă: + – inhibiția dezvoltării microorganismelor; 0 – prezența dezvoltării microorganismelor

Extractul fluid posedă activitate antimicrobiană la diluția 1:40 și activitate antifungică la diluția 1:20. Sucul de rostopască posedă activitate antimicrobiană la diluția 1:20 și activitate antifungică la diluția 1:10.

Extractul fluid și sucul proaspăt standardizat de rostopască au fost testate pe fungi izolate de la pacienți. Cercetările s-au efectuat în laboratorul bacteriologic al Dispensarului republican de Dermatovenerologie al MS (consultant – doctor habilitat în medicină, profesor univ. Gheorghe Mușet). Culturile de microorganisme: *Microsporum canis*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton rubrum* și *Candida albicans* au fost colectate de la pacienți cu micoze cutanate. Aceste specii de fungi au fost testate la sensibilitatea lor față de produsele extractive cercetate. Datele sunt prezentate în tabelul 3.4. și denotă

că, sucul proaspăt integru are acțiune de inhibare totală asupra fungilor *Microsporium canis* și *Trichophyton gypsum*, față de *Trichophyton rubrum* posedând o inhibare subtotală, iar *Candida albicans* nu este sensibilă față de sucul integral și nici de diluțiile respective.

Sucul proaspăt în diluție de 1:2, inhibă subtotal fungii *Trichophyton gypsum* și *Trichophyton rubrum*, iar *Microsporium canis* este inhibat parțial. Față de diluția 1:4 sunt sensibili parțial doar *Trichophyton gypsum* și *Trichophyton rubrum*, iar *Microsporium canis* nu reacționează. Extractul fluid integru, la fel ca și sucul proaspăt, nu inhibă fungii *Candida albicans*, însă posedă o inhibare totală față de restul fungilor, acțiune similară având față de *Trichophyton gypsum*, în diluția de 1:2.

Tabelul 3.4

Activitatea antifungică *in vitro* a extractului și sucului proaspăt de *rostopască*

Speciile de fungi	Numărul de tulpini	Suc proaspăt			Extract fluid			Martor (mediul Sabouraud)
		diluții			diluții			
		Integru	1:2	1:4	Integru	1:2	1:4	
Micro-sporum canis	3	0	++	+++	0	+	+++	+++
Tricho-phyton gypsum	3	0	+	++	0	0	++	+++
Tricho-phyton rubrum	1	+	+	++	0	+	++	+++
Candida albicans	3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Notă: 0 – inhibare totală;

+ – inhibare subtotală, prezența pe geloză până la 10 colonii;

++ – inhibare parțială, prezența a mai mult de 10 colonii;

+++ – lipsă de inhibare, creștere abundentă a fungilor

La aceeași diluție, se observă o inhibare subtotală la fungii *Microsporium canis* și *Trichophyton rubrum*. Diluția de 1:4 are acțiune asemănătoare cu cea a sucului proaspăt în aceeași diluție.

3.2. STUDIUL ACȚIUNII CITOTOXICE ȘI ACTIVITĂȚII ANTIVIRALE

Luând în considerație informația referitor la toxicitatea pe care o posedă substanțele biologic active din rostopască (vezi cap.1), a fost propus scopul de a efectua un studiu asupra posibilei acțiuni citotoxice. Cercetările au fost efectuate în laboratorul de diagnosticare a poliomielitei și enterovirozelor al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă al MS și PS (consultant – doctor habilitat în medicină, profesor universitar Constantin Spănu, executor Victoria Ghidirim, dr. med.).

Evaluarea posibilei acțiuni citotoxice s-a efectuat în mediul de cultivare a culturilor celulare Eagle MEM. Extractul fluid și suc proaspăt au fost diluate în limitele de la 1:5 până la 1:320 și testate pe cultura de celule HEP-2. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.5. și demonstrează că, atât extractul fluid, cât și suc proaspăt în diluții de la 1:5 până la 1:80, manifestă acțiune citotoxică evidentă.

Pentru testarea acțiunii antivirale s-au folosit diluțiile produselor de 1:320, care nu au demonstrat efect citopatic.

Tabelul 3.5.

Evaluarea in vitro a acțiunii citotoxice a produselor extractive din rostopască

Denumirea produsului extractiv	Diluțiile						
	1:5	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
Efectul citotoxic							
Extract fluid	4+	4+	4+	4+	4+	2-3+	0
Suc proaspăt	4+	4+	4+	4+	4+	2-3+	0
Control, celule	0	0	0	0	0	0	0

Notă: [4+] – acțiune toxică evidentă; [3+] – acțiune toxică; [2+] – acțiune toxică nesemnificativă; [0] – lipsă de acțiune toxică.

Acțiunea antivirală a produselor cercetate a fost evaluată prin utilizarea în calitate de tulpină virală de referință virusul poliomieltic vaccinal (P) tip 3 (Leon 12ab), reprezentant al virușilor cu ARN.

Testarea cu utilizarea virusului respectiv s-a efectuat în cultura de celule HEp-2. În scopul excluderii efectelor nespecifice, testarea s-a efectuat prin utilizarea diferitelor procedee.

Tabelul 3.6.

Evaluarea acțiunii antivirale a produselor extractive din *rostopască* față de virusul poliomieltic de tip 3 (Leon 12ab),

Denumirea produsului	Diluțiile produsului	Diluțiile virusului poliomieltic tip 3 (lg ECP 50/ml)										Control produse		
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	1	2	
Extract fluid (1)	1:40	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:80	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:160	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:320	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	0	0	0	0	0	0
Suc proaspăt (2)	1:40	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:80	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:160	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
	1:320	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	0	0	0	0	0	0
Martor P.3		4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	0	0	0			
Martor (monostrat de celule intacte)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

Notă: [4+] – efect citopatic evident; [2+] – efect citopatic nesemnificativ; [0] – lipsă de efect citopatic.

- Contactul virusului cu produsele examinate pe o perioadă de incubare de 2 ore la temperatura de 37°C, apoi suplimentarea suspensiei de celule cu incubarea plăcii de polisterol la temperatura de 37°C și evaluarea zilnică a rezultatelor;
- Contactul virusului cu produsele examinate pe o perioadă de incubare de 2 ore la temperatura de 37°C cu inocularea acestui amestec în monostratul de celule deja format și examinarea microscopică, zilnică, a celulelor;
- Cultivarea celulelor în prezența produselor testate cu suplimentarea virusului în diluții zecimale.

Testarea acțiunii antivirale a produselor examinate în prezența virusului nominalizat a demonstrat rezultate identice în toate cele trei variante de procedee utilizate. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.6.

Diluțiile de 1:320 ale produselor cercetate nu au demonstrat efect antiviral.

3.3. STUDIUL TOXICITĂȚII ACUTE

Toxicitatea acută a sucului proaspăt stabilizat din *rostopască* a fost evaluată cu *metoda bazată pe răspunsuri cuantale* (FR ed. X., p. 1151). Conform acestei metode, reacția unui lot de animale cărui i s-a administrat o anumită doză dintr-un preparat, se exprimă prin procentul animalelor care răspund pozitiv (mor) la această doză. Dozele au fost selectate astfel, încât să se evite procentele de răspuns 0% și 100%.

Pentru testarea toxicității acute s-a folosit sucul proaspăt de *rostopască*, care ulterior a fost evaporat până la conținutul de coptizină de 1,0 mg/ml în experiențe cu șoareci și de 1,735 mg/ml în experiențe cu șobolani. După evaporare, sucul capătă un aspect de suspensie care a fost administrată intraperitoneal în funcție de masa corporală a animalelor de laborator. Studiul s-a efectuat pe 2 specii de animale: șoareci albi și șobolani. În lucru au fost luați 50 de șoareci și 50 de șobolani, inclusiv câte 25 de femele și 25 de masculi, cu masa corporală de 25,0–30,0 g, în fiecare lot. Animalele au fost întreținute conform regulilor sanitaro-igienice în condiții de vivariu.

După un studiu preventiv în experiențele pe șoareci s-au selectat următoarele doze de coptizină: 22 mg/kg; 25 mg/kg; 28 mg/kg; 30 mg/kg și 32 mg/kg.

După un studiu preventiv în experiențele pe șobolani de rasă Wistar s-au selectat următoarele doze de coptizină: 23 mg/kg; 25 mg/kg; 27 mg/kg și 30 mg/kg. Tabloul intoxicației acute la șobolani a demonstrat aceleași manifestări clinice ca și în cazul șoarecilor. Intoxicația acută se instalează peste 5 – 12 minute de la administrare.

Rezultatele obținute au demonstrat că, la administra intraperitoneală, toxicitatea acută a coptizinei în sucul de rostopască, este aproximativ aceeași atât la șoareci, cât și la șobolani (raportul de toxicitate fiind de 1,01). DL_{50} este în mediu de 24,8 mg/kg, având aceleași valori ca și la berberină, DL_{50} fiind de 24,3 mg/kg, la administrarea intraperitoneală (date din literatură). Rezultatul poate fi explicat prin faptul că ambii alcaloizi sunt din aceeași grupă (derivați ai protoberinei), având structură chimică asemănătoare. În cazul afecțiunilor hepato-biliare, pentru coptizină se pot recomanda dozele terapeutice asemănătoare cu cele pentru berberină, constituind circa 5 mg pe unitate farmaceutică (capsulă, comprimat). Dozele de coptizină se cer ajustate după efectuarea cercetărilor clinice. Materialele au fost publicate în Revista Farmaceutică a Moldovei, 2007, Nr.1-4, p. 15-21.

Recapitulare

Activitate antibacteriană față de microorganismele tulpini standard *Staphylococcus aureus* (tulpina 209), *Streptococcus faecalis* (tulpina de la bolnav), *Escherichia coli* (tulpina 0-111), *Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa* manifestă *extractul fluid* în diluții de la 1:2 la 1:4, iar *sucul proaspăt standardizat* – în diluții de la 1:1 la 1:4.

Sucul proaspăt de Chelidonium a avut activitate antifungică în diluție de 1:1 față de *Candida albicans* și *Aspergillus niger*, iar față de *Aspergillus fumigatus* și *Penicillium* – în diluție de 1:2, fiind aceeași ca și la soluția control, în același timp, *extractul fluid de Chelidonium* (1:5) manifestă activitate antifungică față de toate culturile bacteriene de fungi în diluție de 1:1.

Cercetările efectuate pe microorganismele-test *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P și *Candida albicans* ATCC 885-653 au demonstrat activitate antimicrobiană la *extractul de rostopască* în diluția 1:40 și activitate antifungică în diluția 1:20, iar la *sucul de rostopască* – activitate antimicrobiană la diluția 1:20 și activitate antifungică la diluția 1:10.

Studiul sensibilității culturilor de microorganisme colectate de la pacienți cu micoze cutanate față de produsele extractive cercetate

au evidențiat că atât *sucul*, cât și *extractul de rostopască* nu inhibă fungii de *Candida albicans*. Mai activ s-a dovedit *extractul integru*, care posedă o inhibare totală față de fungii *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum* și *Trichophyton gypsum*, iar față de ultima acțiunea se observă și în diluția de 1:2.

Ambele produse extractive cercetate manifestă acțiune citotoxică evidentă asupra culturilor celulare RAMT HEp-2 cultivate pe mediul Eagle MEM, în diluții de la 1:5 până la 1:80, iar diluțiile de 1:320, fără efect citopatic, dar care nu au demonstrat efect antiviral față de tulpinile de referință ale virusului poliomielitico vaccinal (P) tip 3 (Leon 12ab).

Gradul de manifestare a farmacotoxicității sucului proaspăt standardizat de rostopască este dependent de doză. DL_{50} la administrarea intraperitoneală la șoareci fiind de 24,82 mg/kg (lim. super. = 27,27 mg/kg masă corporală; lim. inf. = 22,59 mg/kg masă corporală), iar la șobolani de 24,79 mg/kg (lim. super. DL_{50} = 27,59 mg/kg masă corporală; lim. inf. DL_{50} = 22,27 mg/kg masă corporală).

IV

FORME FARMACEUTICE ELABORATE ȘI STANDARDIZATE CONFORM CONȚINUTUL DE COPTIZINĂ

În baza sucului proaspăt de *rostopască* au fost obținute 7 formule de hidrogeluri cu hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) și carbobol 940 (CBP). Studiul reologic a demonstrat că gelurile prezintă sisteme ti-xotrope cu curgere plastică non-Newtoniană, dependentă de dura-ta temporală. Rezultatele au fost publicate în „*Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2004, vol.1, p. 311-319.*”

Folosind metoda de analiză regresională multiplă (ARM) de planificare a experiențelor, conform design-ului factorial 3^3 (DF), a fost optimizată compoziția capsulelor operculate cu suc proaspăt de *rostopască*, având parametri caracteristici pentru un amestec de pulberi cu o curgere acceptabilă pentru tipul 1 de mașini de umplut capsule. Cedarea a 93,43 % de coptizină din capsule timp de 45 minute este caracteristică pentru formele cu cedare rapidă. Datele experimentale au fost publicate în *Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2005, nr.1, p. 26-31.*

În bază de HPMC și CBP 940 s-a optimizat formula comprimate-lor de tip matriță cu conținut de suc proaspăt de *rostopască* cu ceda-re controlată a coptizinei. Timpul de dezagregare cu cele mai mari valori este caracteristic comprimatelelor cu CBP 940 și variază de la 19 la 54 minute, în funcție de concentrație și forța de comprimare. Timpul necesar pentru cedarea a 50% de coptizină din comprimate-le cu conținut de 10% CBP 940 este de 120 minute, specific pentru comprimatele cu cedare prelungită. Materialele au fost publicate în *Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2005, nr.2, p. 34-41.*

Conform studiului efectuat s-au elaborat DAN (monografiile farma-copeice temporare) și DTN (regulamente tehnologice de fabricație) la următoarele produse farmaceutice cu conținut de coptizină: tinc-tură de *rostopască*, extract fluid de *rostopască*, *rostopască* capsule, *rostopască* comprimate și suc de *rostopască* standardizat.

FORME FARMACEUTICE CU CONȚINUT DE ROSTOPASCĂ

5.1. FORME MAGISTRALE

Dintre formele magistrale cel mai frecvent sunt întâlnite: *soluțiile extractive apoase*: macerate; infuzii, decocturi; *digestiile* (ca solvent servesc: uleiurile vegetale, mai rar apa sau alcoolul); *sucurile proaspete*; *cataplasmele*.

Pentru prepararea acestor forme ținem să facem unele recomandări, deoarece față de componentele formelor magistrale sunt înaintate anumite cerințe.

Produse vegetale. Preparatele extractive apoase (infuzii, decocturi, macerate etc) se obțin prin dizolvarea extractivă a principiilor active din produse vegetale (PV) uscate și fragmentate. Procedeele de extracție se selectează în funcție de tipul PV supus extracției, care este diferit de la o specie de plantă la alta: *frunze, flori, părți aeriene, rădăcini, rizomi, scoarțe, fructe, semințe*.

Este important să folosim PV ce corespund cerințelor de calitate recomandate de farmacopee. **Colectarea și uscarea corectă** a plantelor medicinale este prima condiție. Colectarea diferitelor părți de plantă se face după un calendar care corespunde conținutului cel mai înalt de principii active. Plantele trebuie să provină din zone nepoluante și cât mai îndepărtate de locuri intens circulate, de așezările rurale sau urbane. Uscarea PV se face la temperatura ambianță, la locuri ferite de influența directă a razelor solare sau cu ajutorul căldurii în instalații speciale. Materialul uscat se condiționează în cutii de carton închise etanș, saci de hârtie sau material textil, asigurându-se păstrarea lor în încăperi bine aerisite, la temperaturi și umiditate corespunzătoare.

Calitatea soluției extractive depinde în mare măsură și de *gradul de fragmentare* a PV. De obicei fragmentarea se efectuează înainte

de preparare. Prin fragmentare se ajunge la o suprafață mare de contact solid-solvent, sporindu-se randamentul extracției. Însă, gradul de finețe nu trebuie să depășească anumite limite, deoarece se distruge un număr mare de celule, ca urmare având loc o dizolvare neselectivă a conținutului, astfel în extracție trecând o serie de substanțe-balast (amidon, pectine, mucilagii etc) care se pot sedimenta la păstrare.

Mărimea particulelor se selectează în funcție de structura PV și de originea substanțelor active. Unele farmacopei recomandă la modul general următorul grad de fragmentare: pentru flori, frunze, părți aeriene – **nu mai mult de 5 mm**; pentru rădăcini, rizomi, scoarțe – **nu mai mult de 3 mm**; pentru fructe și semințe – **până la 0,5 mm**. Pulberea care rezultă după fragmentare se înlătură.

Notă: O lingură de supă conține: 5-7 g rădăcini, rizomi; 2-3 g frunze; 3-4 g flori; 4-5 g părți aeriene; 5-6 g fructe, 8-10 g semințe; 6-7 g scoarță, coji.

Solventul. Pentru obținerea soluțiilor extractive apoase se recomandă apa distilată, care este un solvent ce permite gonflarea celulelor vegetale uscate. Datorită conținutului de celuloză, hemiceluloză, pectine, albumine, pereții celulari absorb apa și o rețin. Cantitatea de apă îmbibată depinde de textura PV. Pentru a obține volumul cerut de extracție se recomandă a se lua volumul inițial de apă ceva mai mare în funcție de coeficientul de îmbibare, valoarea căruia exprimă cantitate de apă reținută de 1,0 g de PV. La modul general sunt recomandate următoarele valori: pentru scoarță, rădăcini și rizomi – **1,5**; pentru frunze și părți aeriene – **2,0**; pentru flori – **2,5**.

Exemplu: pentru a obține 200 ml de infuzie din 5,0 g de părți aeriene se iau $200 + 10 (5,0 \times 2,0) = 210$ ml apă.

O cană de ceai obișnuită conține 200-250 ml apă.

Tehnologia formelor magistrale

Macerate. Maceratele sunt soluții extractive apoase ce se obțin prin procedeul de *macerare*. Macerarea reprezintă operația de

dizolvare extractivă a principiilor active, prin care produsul vegetal fragmentat este pus în contact cu apa la temperatura camerei (18° – 21°C) un timp determinat. Produsul lichid rezultat se numește **macerat**.

Maceratul la rece se prepară din semințe, rădăcini, tulpinițe sau frunze care conțin principii active ușor alterabile la cald, în special mucilagii (rădăcina de Nalbă mare (*Althaea radices*), semințe de In (*Lini semina*). Astfel, se evită extragerea substanțelor balast și obținerea unei soluții vâscoase.

Procedeele de preparare: peste PV fragmentat și spălat sub jet de apă se adaugă cantitatea de apă calculată și se menține (4-8 ore) la temperatura camerei, agitându-se de 5-6 ori, după care lichidul se decantează și se trece prin strecurătoare acoperită cu tifon. Reziduul se spală cu apă, fără a presa, pentru a completa soluția la volumul de extracție cerut. Pentru a acoperi pierderile de solvent datorate îmbibării PV sau prin strecurare, se utilizează o cantitate de apă în exces, conform coeficientului de îmbibare corespunzător produsului respectiv. Nu trebuie depășit timpul de macerare recomandat (maxim 8 ore), deoarece aceasta poate duce la contaminarea microbiană a produsului. Din aceleași considerente maceratul se prepară *ex tempore* și va fi păstrat la frigider nu mai mult de 48 ore.

Infuzii. Infuziile sunt soluții extractive apoase care se obțin prin procedeul de *infuzare*. Infuzarea reprezintă operația de dizolvare extractivă, prin care PV uscat și fragmentat, umectat în prealabil, este pus în contact cu apa la temperatura de fierbere un timp determinat și menținut în continuare, până la răcire, la temperatura obișnuită. Produsul lichid rezultat se numește **infuzie**.

Acest procedeu de infuzare se folosește la extragerea principiilor active din PV care conțin țesuturi friabile: flori, frunze, părți aeriene și uneori părți de plantă cu textură dură, lemnoasă, rădăcini, scoarțe, semințe.

Înainte de infuzare, PV fragmentat se umectează cu apă (circa 3 ml la 1,0 g de produs) timp de 5 minute, ceea ce permite o extracție

mai completă a principiilor active. Produsele vegetale ce conțin uleiuri volatile se vor umecta cu 0,5 ml alcool diluat (70%), pentru 1 g produs vegetal. Produsul vegetal prelucrat astfel se trece în infuzor (de obicei o cană de 200-250 ml din porțelan, faianță, inox sau smălțuită) peste care se toarnă apă clocotită în cantitate necesară, luând în calcul și valoarea coeficientului de îmbibare pentru produsul respectiv. Infuzorul se ține pe baia de apă fierbândă timp de **15 minute**, apoi se scoate de pe baie și se răcește până la temperatura camerei (circa **45 minute**). Lichidul rezultat se trece printr-o strecurătoare acoperită cu tifon. Se măsoară volumul de infuzie obținut și, dacă este necesar, reziduul de pe tifon se spală cu apă clocotită până la volumul cerut.

Decocturi. Decocturile sunt soluții extractive apoase care se obțin prin procedeul de *decocti* care reprezintă operația de dizolvare extractivă prin care produsul vegetal, umectat în prealabil, este pus în contact cu apa la fierbere și menținut 30 minute la această temperatură. Produsul lichid rezultat se numește **decoct**.

Acest procedeu de dizolvare extractivă este indicat mai ales pentru extragerea principiilor active termostabile din PV cu textură dură, lemnoasă, rădăcini, rizomi, scoarțe sau frunze coriacee, aduse la un grad de diviziune avansat.

Înainte de decoctie, PV fragmentat se umectează cu apă (circa 3 ml la 1,0 g de produs) timp de 5 minute, permițând o extracție mai completă a principiilor active. PV prelucrat astfel se trece în infuzor (de obicei o cană de 200-250 ml din porțelan, faianță, inox sau smălțuită) peste care se toarnă apă clocotită în cantitate necesară, luând în calcul și valoarea coeficientului de îmbibare pentru produsul respectiv. Infuzorul se ține pe baia de apă fierbândă timp de **30 de minute**, apoi se scoate de pe baie și se răcește în mod artificial timp de **10 minute**. Unele decocturi se strecoară imediat după luarea de pe baia de apă. Decocturile din revent se răcesc până la temperatura camerei (circa 45 minute). Lichidul rezultat se trece printr-o strecurătoare acoperită cu tifon. Se măsoară volumul de decoct obținut și, dacă este necesar, reziduul de pe tifon se spală cu apă clocotită până la volumul cerut.

Digestii. Digestiile sunt forme farmaceutice extractive lichide obținute prin procedeu de *digestie*. Digestia este operația de dizolvare extractivă, prin care un PV sau de natură animală, mărunțit, este menținut în contact cu un lichid extractiv, încălzit sub temperatura de fierbere timp prelungit, de la o oră la câteva zile. Produsul lichid rezultat se numește *digestie*.

Solvenții utilizați pentru extracție sunt apa, alcoolul și cel mai frecvent uleiurile vegetale (uleiul de floarea soarelui, uleiul de soia ș.a.). PV este fragmentat în funcție de textură și se pune în contact cu lichidul extractiv la baia de apă de 60-70°C, în general, dar temperatura de digestie poate varia între 40-90°C, din când în când agitând amestecul.

Acest procedeu este recomandat pentru părțile aeriene de su-nătoare, părțile aeriene de rostopască, florile de mușețel, mugurii de plop, fructele de cătină, fructele de măceș ș.a.

În cazul digestiei cu uleiuri vegetale, PV trebuie să fie adus la un grad de fragmentare foarte avansat, deoarece solventul nu traversează membranele celulare ale plantei. De asemenea, este necesară și o umectare prealabilă cu alcool sau amestec de alcool și amoniac, pentru a facilita dizolvarea principiilor lipofile.

Digestiile sunt lichide limpezi, colorate în funcție de componentele extrase, cu miros caracteristic.

Soluțiile extractive apoase se prepară *ex tempore*, păstrându-se la temperatura de 5-8°C, ferite de lumină.

Suc proaspăt. Sucul proaspăt de Rostopască se obține din planta proaspătă folosind 2 procedee. Primul procedeu prevede smulgerea plantei cu rădăcina întregă, înlăturarea solului și tăierea la vârful rădăcinii. În locul tăieturii se elimină suc galben (latexul) care se folosește imediat pentru aplicarea pe locurile afectate (numai extern). Cu timpul, datorită oxidării, latexul devine consistent și capătă o culoare portocalie. Pentru a obține o altă cantitate de suc se face o nouă incizie la vârful rădăcinii ș.a.m.d..

Al doilea procedeu prevede obținerea sucului fermentat, ce poate fi păstrat timp mai îndelungat. Se folosește planta întregă,

proaspătă, care se curăță de sol, de frunzele îngălbenite și uscate, se spală, apoi se lasă pe un timp pentru a se zvânta. Planta se trece prin mașina de tocat carne apoi masa obținută se trece prin storcătoare de suc. Sucul se trece într-un vas în cantitate de 2/3 din capacitatea vasului. Vasul se închide cu capac dotat cu un tub de evacuare, un capăt al căruia trece în alt vas cu apă pentru a stabili timpul final de fermentație (încetarea eliminării gazelor). După fermentare, sucul capătă culoarea chihlimbarului. Sucul se păstrează la loc răcoros în vas închis etanș și ferit de lumină.

Cataplasme. Termenul de catapasmă se referă la aplicarea externă pe diferite zone ale corpului a plantelor sau a altor remedii naturale sub forma de pastă, obținută din pulberea PV cu apa, sau a plantelor în stare proaspătă. Acest amestec se poate aplica pe o perioadă de la 5-10 minute până la câteva ore, în funcție de conținutul principiilor active din plantă și scopul tratamentului. Venind în contact cu derma, aceasta este macerată și devine permeabilă pentru substanțele biologic active, care la rândul lor pot acționa topic sau pot fi antrenate de rețeaua de capilare în circuitul sistemic. Aceste substanțe pot fi preluate și de circuitul limfatic local, de unde se răspândesc, treptat, în țesuturile și chiar organele învecinate.

Cataplasme reci

În prealabil PV se transformă în pulberi cu ajutorul râșniței electrice. Pulberea din rostopască este iritantă de aceea se lucrează cu precauție. De obicei pentru o catapasmă se folosesc de la 30,0 până la 100,0 g de pulbere, în funcție de natura PV (părți aeriene, rădăcini, flori etc.) și suprafața de aplicare. Cantitatea de pulbere se trece într-un vas curat din porțelan sau sticlă, peste ea turnându-se puțină apă, la temperatura camerei, apoi se amestecă, adăugând treptat apă până se obține o pastă omogenă. Pasta rezultată se trece pe un tifon, care se aplică în strat subțire, de circa 3-5 mm, pe suprafața pielii. Peste pastă se aplică un alt strat de tifon și se acoperă cu o peliculă curată, apoi totul se strânge cu o fașă.

Cataplasme calde

Acest tip de cataplasme se folosește în cazul când este necesară încălzirea locală sau apariția transpirației. În acest scop, plantele întregi se pun pe o sită și se introduc deasupra, în vasul cu apă în clocot, menținându-se astfel până când se încălzesc și se înmoaie. Se aplică pe zona afectată în modul descris mai sus.

Cataplasme cu plante proaspete

Cu ajutorul unui mixer electric sau a mașinii de tocat din plantele proaspete se obține o pastă. Pasta rezultată se învelește într-un strat de tifon și se aplică pe locul afectat timp de 1 oră în modul indicat mai sus.

Cataplasmele cu rostopască se folosesc în tratamentul unor afecțiuni ca: abscese ale pielii și cancer al pielii (de una singură sau în asociere cu gălbenele, coada șoricelului, tătăneasă); conjunctivită (de una singură sau în asociere cu albastrele, coada șoricelului). **Atentie, rostopasca, este foarte iritativă pentru ochi și se aplică pe ochii închiși.**

Atenție! Pentru uz intern, rostopasca și preparatele obținute din această plantă, pot fi utilizate doar la recomandarea și sub supravegherea medicului.

Formule magistrale cu conținut de Rostopască

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Formule pentru uz intern			
Mono-specie	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască)	20,0	În tratamentul icterului, se consumă câte 2 linguri la 3 ore. A se evita supradozarea, deoarece pot apărea efecte toxice.
Din 5,0 g PV se prepară 200 ml de macerat			
Specie pentru ceai în hepatită acută și cronică	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Hepatită acută și cronică. Câte 200 ml de 2 ori pe zi după mesele principale.
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coada șoricelului)	15,0	
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	25,0	
	<i>Serpylly herba</i> (părți aeriene de Cîmbrîșor)	10,0	
	<i>Melliloti herba</i> (părți aeriene de Sulfină)	25,0	
	<i>Menthae herba</i> (părți aeriene de Izmă bună)	15,0	
Se obține un amestec din PV în prealabil fragmentate. Din 5,0 g (o lingură de supă) amestec se prepară 200 ml de infuzie.			
Specie pentru afecțiuni hepatice	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Fitoterapia disfuncțiilor hepatobiliare
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coada șoricelului)	15,0	
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	25,0	
	<i>Serpylly herba</i> (părți aeriene de Cîmbrîșor)	25,0	
	<i>Melliloti herba</i> (părți aeriene de Sulfină)	25,0	
Se obține un amestec din PV în prealabil fragmentate. Din 5,0 g amestec se prepară 200 ml de infuzie.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie pentru afecțiuni hepatice cu acțiune imuno-stimulatoare	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	15,0	Disfuncții hepatobiliare și pancreatice cu necesitate de imunostimulare (200 ml pe zi timp de 3 săptămâni)
	<i>Sylbi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu)	20,0	
	<i>Echinaceae herba</i> (părți aeriene de Echinacee)	10,0	
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	10,0	
	<i>Chamomillae flores</i> (flori de Mușețel)	30,0	
	<i>Calendulae flores</i> (flori de Gâlbenele)	15,0	
Din 2,5 g amestec de fructe și scoarță se prepară 100 ml de decoct, iar din 2,5 g amestec de restul PV se prepară 100 ml de infuzie. Ambele soluții se unesc (200 ml).			
Specie Meyer	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	Gastrite, duodenite, afecțiuni biliare și hepatice (dimineaja și seara câte 250 ml).
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	20,0	
	<i>Melissae folia</i> (frunze de Roiniță)	20,0	
	<i>Agrimoniae folia</i> (frunze de Turniță mare)	10,0	
	<i>Rhei rhizomata cum radicibus</i> (rădăcini cu rizomi de Revent)	15,0	
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	15,0	
Din 2,5 g amestec de rădăcini și scoarță se prepară 100 ml de decoct, iar din 5,0 g amestec de restul PV se prepară 150 ml de infuzie. Ambele soluții se unesc (250 ml).			
Specie pentru ceai hepatic nr. 1.	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Insuficiența biliară, colecistite subacute, cronice, în ciroză hepatică (2 infuzii pe zi, prima folosindu-se pe stomacul gol)
	<i>Chamomillae flores</i> (flori de Mușețel)	15,0	
	<i>Calendulae flores</i> (flori de Gâlbenele)	15,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	20,0	
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	20,0	
	<i>Cynarae folia</i> (frunze de Anghinare)	20,0	
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie pentru ceai în afecțiuni hepatice	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	30,0	Dischinezii biliare și hepatocolecistite cronice (4 linguri de soluție extractivă de 3 ori în zi cu ½ oră înaintea meselor)
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	20,0	
	<i>Leonuri herba</i> (părți aeriene de Talpa găștei)	30,0	
	<i>Gentianae radices</i> (rădăcini de Ghițura)	20,0	
Din 2,0 g de rădăcină se prepară 100 ml de decoct, iar din 5,0 g amestec de restul PV se prepară 200 ml de infuzie. Ambele soluții extractive se unesc (300 ml).			
Specie pentru ceai hepatic nr. 2	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	15,0	Adjuvant în dischinezii biliare și hepato-colecistite cronice (2-3 pahare a câte 250 ml cu ½ oră înaintea meselor principale)
	<i>Maydis stigmata</i> (stigmatate de Porumb)	5,0	
	<i>Taraxaci radices</i> (rădăcini de Păpădie)	10,0	
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	15,0	
	<i>Convolvuli herba</i> (părți aeriene de Volbură)	15,0	
	<i>Agrimoniae herba</i> (părți aeriene de Turniță mare)	5,0	
	<i>Cynosbati fructus</i> (fructe de Măceș)	10,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	5,0	
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	15,0	
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coadă șoricelului)	10,0	
Din 2,0 g amestec de scoarță, fructe și rădăcini se prepară 100 ml decoct, iar din 3,0 g amestec de restul PV se prepară 150 ml de infuzie. Ambele soluții extractive se unesc (250 ml).			
Specie pentru ceai în calculoză biliară	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Calculoză biliară. Se bea câte 200 ml de 2-3 ori pe zi.
	<i>Maydis stigmata</i> (stigmatate de Porumb)	15,0	
	<i>Cyani flores</i> (flori de Albăstrele)	30,0	
	<i>Agrimoniae herba</i> (părți aeriene de Turniță mare)	10,0	
	<i>Cynosbati fructus</i> (fructe de Măceș)	15,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	10,0	
	<i>Chamomillae flores</i> (flori de Mușețel)	10,0	
Din 5 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie pentru ceai cu acțiune colagogă	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Dischinezii biliare. Se bea 100 ml dimineața pe stomacul gol. Celelalte 100 ml – seara înainte de culcare.
	<i>Agrimoniae herba</i> (părți aeriene de Turîță mare)	10,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	20,0	
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	10,0	
	<i>Melissae folia</i> (frunze de Roiniță)	20,0	
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coada șoricelului)	30,0	
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			
Specie pentru ceai hepato-biliar	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Disfuncții hepatobiliare. Se bea 200 ml pe zi.
	<i>Valerianae rhizomata cum radicebus</i> (rizomi cu rădăcini de Odolean)	10,0	
	<i>Centaurei herba</i> (părți aeriene de Țintaură)	20,0	
	<i>Inulae rhizomata cum radicebus</i> (rizomi cu rădăcini de Iarbă mare)	20,0	
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			
Specie pentru ceai în cistite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Cistite Se bea câte 200 ml de 2-3 ori pe zi.
	<i>Ononidis radices</i> (rădăcină de Osul iepurelui)	30,0	
	<i>Valerianae rhizomata cum radicebus</i> (rizomi cu rădăcini de Odolean)	10,0	
	<i>Centaurei herba</i> (părți aeriene de Țintaură)	20,0	
	<i>Graminis rhizomata</i> (rizomi de Pîr medicinal)	30,0	
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice	
Specie pentru ceai în dischinezii biliare	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Dischinezii biliare. Se beau câte 200 ml, dimineața și seara	
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coadă șoricelului)	30,0		
	<i>Cynarae folium</i> (frunze de Anghinare)	20,0		
	<i>Menthae herba</i> (părți aeriene de Izmă bună)	10,0		
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.				
Specie pentru ceai în disfuncții hepatobiliare.	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	5,0	Disfuncții hepato-biliare. Câte 200 ml de 2 ori pe zi.	
	<i>Millefolii flores</i> (flori de Coadă șoricelului)	10,0		
	<i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare)	15,0		
	<i>Serpilli herba</i> (părți aeriene de Cimbrisor)	15,0		
	<i>Melliloti herba</i> (părți aeriene de Sulfină)	15,0		
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.				
Nr.1				
Specii pentru ceai cu acțiune colagogă și coleretică	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	Dischinezii biliare și hepato-colecistice cronice. Nr.1. dimineața pe stomacul gol și seara înainte de masă cu ½ oră câte 200 ml Nr.2 dimineața și seara câte 200 ml înainte de masă	
	<i>Agrimoniae herba</i> (părți aeriene de Turniță mare)	20,0		
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	20,0		
	<i>Melissae folia</i> (frunze de Roiniță)	20,0		
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	20,0		
	Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			
	Nr. 2			
	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	5,0		
	<i>Chamomillae flores</i> (flori de Mușețel)	20,0		
	<i>Cynarae folia</i> (frunze de Anghinare)	25,0		
Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.				

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeuțice
Specie antitusivă	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Combaterea tusei în faza iritativă. Se bea câte 2-3 linguri de infuzie la fiecare 2 ore cel mult 400 ml în 24 ore.
	<i>Rhoeados flores</i> (petale de Mac roșu)	30,0	
	<i>Leonuri herba</i> (părți aeriene de Talpa găștii)	40,0	
	<i>Foeniculi fructus</i> (fructe de Fenicul)	20,0	
Din 5,0 g amestec PV se prepară 200 ml de infuzie			
Specie pentru ceai indicat în bolile aparatului respirator	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Tusea spastică și convulsivă (dimineata și seara câte 200 ml înainte de masă).
	<i>Serpylli herba</i> (părți aeriene de Cimbrisor de câmp)	20,0	
	<i>Eryngii plenii herba</i> (părți aeriene de Scai)	40,0	
	<i>Foeniculi fructus</i> (fructe de Fenicul)	30,0	
Din 5,0 g amestec PV se prepară 200 ml de infuzie			
Specie pentru ceai antiast-matic	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Astm bronșic (200 ml soluție extractivă în 24 de ore în mai multe reprize)
	<i>Veronicae herba</i> (părți aeriene de Veronica)	30,0	
	<i>Hederae helcicis folia</i> (frunze de Iedera)	10,0	
	<i>Primulae flores</i> (flori de Ciuboțica cucului)	20,0	
	<i>Cetrariae Islandicus lichen</i> (tal fructulos de lichen)	10,0	
	<i>Juniperi fructus</i> (fructe de Ienupăr)	10,0	
<i>Anisi fructus</i> (fructe de Anason)	10,0		
Din 2,5 g amestec de fructe și tal de lichen se prepară 100 ml decoct, iar din 2,5 g amestec de restul PV se prepară 100 ml de infuzie. Ambele soluții extractive se unesc (200 ml).			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie hepatobiliară pentru infuzie	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	15,0	Afecțiuni hepatobiliare și pancreatice (se urmărește și realizarea unei imunostimulări) (<i>minim 3 infuzii pe zi timp de 3 săptămâni</i>)
	<i>Echinaceae herba</i> (părți aeriene de Echinaceae)	10,0	
	<i>Calendulae flos</i> (flori de Gălbenele)	15,0	
	<i>Chamomillae flos</i> (flori de Mușețel)	30,0	
	<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu)	20,0	
	<i>Frangulae cortex</i> (scoarță de Crușin)	10,0	
<i>Din 2,5 g amestec de fructe și scoarță se prepară 100 ml decoct, iar din 2,5 g amestec de restul PV se prepară 100 ml de infuzie. Ambele soluții extractive se unesc (200 ml).</i>			
<i>Tinctura compositae</i> cu efect colagog	Tincturae Chelidonii (Tinctură de Rostopască)	30 ml	Colice și calculoze biliare. Câte 20 picături de 3 ori pe zi, luate cu puțină apă, după mesele principale
	<i>Tincturae Cardui marianae</i> (Tinctură de Armurariu)	40 ml	
	<i>Tincturae Valerianae</i> (Tinctură de Odolean)	30 ml	
<i>Tincturile se amestecă și se păstrează la loc ferit de lumină.</i>			
Specie în tratamentul psoriazisului	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Adjuvant în tratamentul psoriazisului. Se consumă în câteva reprize pe parcursul a 24 ore. Atenționare! scade presiunea sanguină
	<i>Juglandis folia</i> (frunze de Nuc)	20,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	10,0	
	<i>Rubi caesi folia</i> (frunze de Mur)	30,0	
<i>Din 5,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.</i>			
Specie în tratamentul urticăriei	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	Urticărie. Se beau câte 200 ml de 2 ori în zi
	<i>Fumariae herba</i> (părți aeriene de Fumăriță)	20,0	
	<i>Viola tricoloris herba</i> (părți aeriene de Trei frați pătați)	20,0	
	<i>Betulae folia</i> (frunze de Mesteacăn alb)	20,0	
	<i>Centaurei herba</i> (părți aeriene de Tîntaură)	10,0	
	<i>Solidaginis herba</i> (părți aeriene de Splinuță)	10,0	
<i>Din 5,0 g amestec de produse vegetale se prepară 200 ml de infuzie</i>			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Sucuri din plante proaspete (<i>Sucul se ține la frigider, cel mult 24 de ore</i>)	<i>Chelidonium majus</i> (suc din tije proaspete de Rostopască)	2 ml	Tratamentul dereglărilor hormonale la femei. Jumătate din cantitate se bea dimineața și jumătate se bea seara pe stomacul gol. O cură durează 21 de zile.
	<i>Apium graveolens</i> (suc din frunze proaspete de Telină)	20 ml	
	<i>Aneflum graveolens</i> (suc din tulpini proaspete de Mărar)	20 ml	
	<i>Alchemilla vulgaris</i> (suc din tulpini proaspete de Crețșoară)	10 ml	
Vin de Rostopască	<i>Chelidonii herba et radices</i> (părți aeriene și rădăcini de Rostopască) Vin alb sec	50,0 1000 ml	În tratamentul icterului. Câte o lingură de macerat din oră în oră.
Peste PV fragmentat se toamnă vinul și se macerează timp de 3-4 ore. Maceratul se separă.			
Formule pentru uz extern			
Suc proaspăt	<i>Chelidonii radices</i> (rădăcini proaspete de Rostopască)	q. s.	Verucoze. Sucul se aplică pe veruci (negi) de 3-4 ori pe zi timp de 2 săptămâni.
			Sucul celular (latexul galben) se recoltează de la rădăcina proaspătă, în prealabil spălată. 1/3 de suc proaspăt se amestecă cu 2/3 de glicerol (glicerolul protejează sucul de oxidare rapidă). Se păstrează la loc răcoros, în flacon din sticlă închis etanș.
Balsam	Suc proaspăt din Rostopască	5,0	Conjunctivită granuloasă
	Miere de albini florală	5,0	
Amestecul de suc proaspăt cu mierea de albini se ține la foc slab până se obține o masă consistentă (balsam).			
Unguent	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască)	40,0	Se aplică în leziuni cutanate cu fofosirea unor comprese sterile
	<i>Lanolini hydrici</i> (Lanolină hidrică)	20,0	
	<i>Vaselini</i> (Vaselină)	20,0	
Se topește la baie de apă vaselina și lanolina la care se adaugă pulberea fină de rostopască și se amestecă până la omogen. Se ia de pe baie și se continuă amestecarea până se obține un unguent omogen.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie pentru băi la picioare	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	30,0	Epidermofitie interdigitală
	<i>Equiseti herba</i> (părți aeriene de Coada calului)	20,0	
	<i>Millefolii herba</i> (părți aeriene de Coada șoricelului)	30,0	
	<i>Urticae folia</i> (frunze de Urzică)	20,0	
Din 20,0 g amestec de PV se prepară 200 ml de infuzie.			
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Tincturae Propolisii</i> (Tinctură de Propolis)	20,0 ml	
	<i>Tincturae Menthae</i> (Tinctură de Izmă bună)	20,0 ml	
Se amestecă tincturile la care se adaugă pulberea din părțile aeriene de Rostopască și se macerează timp de 3 zile.			
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Bardanae radices</i> (rădăcini de Brusture)	10,0 g	
	<i>Urticae radices</i> (rădăcini de urzică)	10,0 g	
	<i>Glicerini</i>	40,0 g	
Se amestecă pulberile din produsele vegetale cu glicerol și se macerează la cald timp de 7 zile.			
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Tincturae Propolisii</i> (Tinctură de Propolis)	40,0 ml	
	<i>Tincturae Menthae</i> (Tinctură de Izmă bună)	20,0 ml	
	<i>Glicerini</i>	30,0 g	
Pulberea de rostopască se amestecă cu tinctura de propolis și tinctura de Mentă și se macerează timp de 3 zile. La amestec se adaugă glicerolul și se ține la cald și loc ferit de lumină timp de 7 zile.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeuțice
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Cynosbati fructus</i> (Fructe de măceș proaspete fără semințe)	40,0 g	
	<i>Hippophaës olei</i> (ulei de Cătină)	50,0 g	
Pulberile de plante medicinale se amestecă cu uleiul de Cătină și se ține la cald și loc ferit de lumină timp de 7 zile.			
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	5,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Urticae radices</i> (rădăcini de urzică)	5,0 g	
	<i>Tincturae Menthae</i> (Tinctură de Izmă bună)	20,0 ml	
	<i>Parafini solijci</i> (Parafină)	50,0 g	
Pulberile de PV se amestecă cu tinctura de Mentă, preparată cu alcool 20% și se macerează timp de 3 zile. Parafina se topește, apoi se adaugă maceratul de plante și se amestecă până la răcire. Sub formă de turte mici se aplică pe locul afectat			
Specii calmante în dermatite	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	25,0 g	Dermatite. Se aplică pe locurile urticante
	<i>Bardanae radices</i> (rădăcini de Brusture)	20,0 g	
	<i>Amyli tritici</i> (Amidon)	25,0 g	
	<i>Vaselini</i> (Vaselină)	50,0 g	
Pulberile de PV se amestecă cu amidonul. Vaselina se topește într-un vas și se adaugă amestecul de pulberi, se omogenizează și se păstrează la cald timp de 4 zile.			
Specie pentru tratarea plăgilor trofice	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0 g	Plăgi trofice. Se aplică pe porțiunea afectată.
	<i>Urticae radices</i> (rădăcini de urzică)	20,0 g	
	<i>Charmomillae fiores</i> (flori de mușețel)	10,0 g	
	<i>Polygonii avicularis herba</i> (părți aeriene de Troscot)	10,0 g	
	<i>Eucalypti folia</i> (frunze de Eucalipt)	40,0 g	
	<i>Hippophaës olei</i> (ulei de Cătină)	150 ml	
<i>Spiritus aethylici</i> , 40% (alcool etilic, 40%)		250 ml	

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
PV fragmentat se amestecă, se toarnă alcool etilic 40% și se macerează la temperatura de cameră, timp de 14 zile, la loc ferit de lumină. Amestecul rezultat se adaugă la uleiul de cătină încălzit și se ține la baie de apă timp de 10 minute, apoi se mai ține timp de 7 zile la loc ferit de lumină.			
Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)			
Specie în tratamentul psoriazisului	<i>Juglandis folia</i> (frunze de Nuc)	40,0	Psoriazis. Se aplică pe locul afectat sub formă de cataplasma
	<i>Millefolii herba</i> (părți aeriene de Coada șoricelului)	40,0	
		20,0	
	Miere de albine florală	q. s.	
La amestecul de pulberi de PV se adaugă miere de albine florală în cantitate necesară până la obținerea unui produs de consistența ugentului.			
Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)			
Specie în tratamentul psoriazisului	<i>Juglandis folia</i> (frunze de Nuc)	40,0	Psoriazis. Se aplică pe locul afectat sub formă de cataplasma
	<i>Ononidis radices</i> (rădăcini de Osul iepurelui)	20,0	
		10,0	
	<i>Ichthyoli</i> (ihtiol)	q. s.	
La amestecul de pulberi de PV se adaugă ihtiol în cantitate necesară până la obținerea unui produs de consistența ugentului.			
Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)			
Specie în tratamentul psoriazisului	<i>Melliloti flores</i> (flori de Sulfina)	10,0	Psoriazis. Se aplică pe locul afectat
	<i>Lavandulae flores</i> (flori de Levănțică)	10,0	
		10,0	
Din 10,0 g amestec de PV se prepară 100 ml de infuzie. Se amestecă în părți egale cu ihtiol sau catran.			
Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)			
Specie în tratamentul exemei	<i>Juglandis folia</i> (frunze de Nuc)	15,0	Exeme. Se aplică pe locul afectat
	<i>Urticae radices</i> (rădăcini de urzică)	20,0	
	<i>Linariae vulgaris flores</i> (flori de Linariță)	10,0	
	<i>Helianthi olei</i> (ulei de Floarea soarelui)	30,0	
		q. s.	
Din 10,0 g amestec de produse vegetale se prepară 100,0 de digestie (vezi partea generală).			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie în tratamentul exemei	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	Exeme. Se aplică pe locul afectat
	<i>Chamomillae fiores</i> (flori de Mușețel)	25,0	
	<i>Menthae folia</i> (frunze de Izmă bună)	15,0	
	<i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de Pelin amar)	10,0	
	<i>Bardanae radices</i> (rădăcini de Brusture)	30,0	
Din 10,0 g amestec de produse vegetale se prepară 100,0 g de digestie (vezi partea generală).			
Specie în tratamentul exemei	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	Exeme. Se aplică pe locul afectat
	<i>Juglandis folia</i> (frunze de Nuc)	40,0	
	<i>Quercus cortex</i> (scoarță de Stejar)	10,0	
	<i>Melissae herba</i> (părți aeriene de Roiniță)	15,0	
	<i>Millefolii herba</i> (părți aeriene de Coada șorcelului)	20,0	
	<i>Bardanae radices</i> (rădăcini de Brusture)	30,0	
<i>Olivarum olei</i> (ulei de Măslin)	q. s.		
Din 20,0 g amestec de produse vegetale se prepară 200,0 g de digestie (vezi partea generală).			
Specie în tratamentul exemei	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	10,0	Exeme Se aplică pe locul afectat
	<i>Ononidis radices</i> (rădăcini de Osul iepurelui)	10,0	
	Miere de albine florală	q. s.	
La amestecul de pulberi de PV se adaugă miere de albine florală în cantitate necesară până la obținerea unui produs de consistența unguentului.			
Specie în tratamentul paraproctitei	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	30,0	Paraproctit. Se aplică pe zona afectată.
	<i>Bardanae folia</i> (frunze de Brusture)	10,0	
Din 10,0 g amestec de PV se prepară 100 ml de infuzie.			

Denumirea preparatului	Compoziție, preparare	Cantitatea, g	Indicații terapeutice
Specie în tratamentul hemoroizilor	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	30,0	Hemoroizi.
Din 40,0 g amestec de PV se prepară 1000,0 ml de infuzie.	Menithae folia (frunze de Izmă bună)	10,0	Se folosesc băi cu infuzie
	Formula nr. 1		
	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască)	20,0	
	Equiseti herba (părți aeriene de Coada calului)	15,0	
	Millefolii herba (părți aeriene de Coada șoricelului)	15,0	
	Geranii robertiani herba (părți aeriene de Năpraznic)	15,0	
	Althaeae folia (frunze de Nalbă mare)	15,0	Psoriazis.
Specie în tratamentul psoriazisului	Calendulae flores (flori de Gâlbenele)	20,0	Maceratul obținut în prealabil se încălzește și se face baie la locul afectat timp de 20 minute.
	Din 200,0 g amestec de PV se prepară un macerat (12 ore) la temperatura de cameră cu 5 l de apă.		După baie se aplică extracția uleioasă (digestia).
	Formula nr. 2		
	Calendulae flores (flori de Gâlbenele)	10,0	
	Symphyti radices (rădăcini de Tătăneasă)	10,0	
	Olivarum olei (ulei de Măslin)	q. s.	
	Din 20,0 g amestec de produse vegetale se prepară 200,0 g de digestie (vezi partea generală).		

5.2. FORMULE INDUSTRIALE

Dintre formele industriale cel mai des sunt întâlnite: formele farmaceutice solide dozate (comprimat, drageuri, capsule) și formele farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)

Tabelul 5.2.

Medicamente industriale (specialități) cu conținut de Rostopască

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimat, drageuri, capsule)			
Aristolchol Koncentrat (capsule)	Steiner (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de rostopască) – extract uscat (15-25 mg)	Deregări funcționale ale organelor digestive
		<i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) . extract uscat (1,65-2,5 mg)	
		<i>Aloë capensis</i> (frunze de Aloe) – extract uscat (100-125 mg)	
Ardeyholian® N (capsule)	Ardeypharm, (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de rostopască) – extract (300mg)	Deregări spastice slabe în regiunea vezicii biliare și a tractului gastro-intestinal
Billisan®C 3 (comprimat filmat)	Repha (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat (100 mg)	Hepatite cronice; ciroze ale ficatului; colelitiaze; Colangite; dischinezii ale căilor biliare.
		<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – extract uscat (85 mg)	
		<i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) –extract uscat (25 mg)	

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drageuri, capsule)			
Chelidophyt® (drajeuri)	Galenica Hetterich (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat (200 mg)	Obturarea căilor biliare
Cholagogum F Natterman® (capsule)	Natterman (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat (104 mg) Curcumae longae radices (rădăcini de Curcuma) – extract uscat (45 mg)	Spasme ușoare ale stomacului provocate de dereglări funcționale ale căilor biliare
Chol-4000® Lichtenstein (comprimate filmate)	Lichtenstein (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat (200 mg)	Spasme ușoare ale căilor biliare și tractului gastro-intestinal
Cholapret® forte (comprimate filmate)	Bioronica (Germania)	Peumus boldus folia (frunze de Peumus)- extract uscat (152 mg) Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat (180 mg)	Spasme puternice ale căilor biliare și tractului gastro-intestinal
Cholarist® (comprimate)	Steiner (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat (100-150 mg)	Spasme ale căilor biliare și tractului gastro-intestinal
Cholhepan®N (drajeuri)	Schuck (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat. (15 mg) Silybi mariani folia (frunze de Armurariu) – (30 mg) Aloë folia (frunze de Aloe) – (40 mg)	În constipații ca spasmolitic și coleretic
Choli-Kugelletten® Neu (drajeuri)	Dolorgiet (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat. (50 mg) Aloe vera (Aloe) – extract uscat (50 mg)	Spasme ușoare ale căilor biliare

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drajeuri, capsule)			
Cholosom-Phyto® (drajeuri)	Hevert (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat- (100 mg) <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) – extract uscat (45 mg) <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene și rădăcini de Păpădie) – extract uscat (10)	Colecticopatii Meteorism; adjuvant în tratamentul hepatopatiilor
Chol-truw® S (drajeuri)	Truw (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat- (90 mg) <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) – extract uscat (9,5 mg)	Spasme ușoare ale fundului stomacului, provocate de afecțiuni ale căilor biliare
Cynarzym® N (drajeuri)	Roland (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat- (20 mg) <i>Cynarae folia</i> (frunze de Anghinare) – extractn uscat (50 mg) <i>Peurnis boldus folia</i> (frunze de Peumus) – extractn uscat (30 mg)	Dereglări ale digestiei și activității fermentative în afecțiuni hepatice
Esberigal® (drajeuri)	Schaper&Brimmer	<i>Cnicus benedictus herba</i> (părți aeriene de Schinell) – extract uscat (20 mg) <i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat- (40 mg) <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – extract uscat- (20 mg) <i>Camomillae flores</i> (flori de Muștel) – extract uscat (40 mg)	AntiinflamatorDereglări ale funcției vezicii biliare, căilor biliare și ale tractului gastro-intestinal.
Gallemolan® forte (capsule)	Redel, (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat – (100 mg) <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene și rădăcini de Păpădie) – extract uscat. (20)	Dispepsii provocate de dereglări funcționale ale căilor biliare

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drajeuri, capsule)			
Gallopas tabl./-trofen® (comprimate filmate)	Pascoe (Germania)	Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat – (118-211 mg)	Spasme ușoare ale căilor biliare și ale tractului gastro-intestinal, colecistite, colangite.
Galloselect M (drajeuri)	Dreluso (Germania)	<p>Chelidonii herba (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat</p> <p>Taraxaci herba cum radicibus (părți aeriene și rădăcini de Pădăie) – extract uscat</p> <p>Silybi mariani folia (frunze de Armurariu) – extract uscat</p> <p>Camomillae flores (flori de Mușețel) – extract uscat</p> <p>Menthae piperitae olei (ulei de Mentă)</p> <p>Chelidonium majus (Rostopască)</p>	Deregări funcționale ale căilor biliare
Hepatobil V (comprimate din pulberi de plante)	PlantaVorel (România)	<p>Cynara solymus (Anghinare)</p> <p>Hypericum perforatum (Sunătoare)</p> <p>Humulus lupulus (Hamei)</p> <p>Valeriana officinalis (Odolean)</p>	Dischinezie biliară hipotonă; Colecistită nelitiazică cronică; Colită spastică; Hepatită cronică.

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drajeuri, capsule)			
Hepaticum-medice®H (comprimate, drajeuri)	Medice Arzneimittel Putter (Germania)	<i>Chinae cortex</i> (scoarță de China) <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) <i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) <i>Gentianae radices</i> (rădăcini de Ghințura) <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma)	Hepatocole-cistopatii, meteorism, constipații
Hepaticum-medice®N (comprimate, drajeuri)	Medice Arzneimittel Putter (Germania)	<i>Chinae cortex</i> (scoarță de China) -20 mg <i>Aloë folia</i> (frunze de Aloe) – 70mg <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – 25 mg <i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 50 mg <i>Gentianae radices</i> (rădăcini de Ghințura) – 25 mg <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) – 70 mg <i>Methionini</i> (Metionină) – 25 mg	Hepatocole-cistopatii, meteorism, Constipații; Adjuvant în terapia psoriazisului și exemelor endogene
Hepar-Pasc® (comprimate filmate)	Pascoe (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat- 18-27 mg <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – extract uscat– 47-53 mg	Tratamentul afecțiunilor acute și cronice ale ficatului

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drajeuri, capsule)			
Hepatimed® N (comprimate filmate)	Medice Arzneimittel Putter (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat -180-200 mg <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Amurariu) – extract uscat standardizat – 81 mg <i>Curcumae longae radices</i> (Curcuma) – extract uscat standardizat – 75 mg	Adjuvant în tratamentul colecistocolan-giopatilor, colecistitelor cronice și acute
Hepatofalk® planta (capsule)	Falk Pharma Gmb (Germania)	<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Amurariu) – extract uscat – 132, 1-162, 8 mg <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) – extract uscat – 25 mg <i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat -90-100 mg.	În cazuri de afecțiuni toxice ale ficatului; Ciroza ficatului; Spasme ușoare ale căilor biliare și tractului gastro-intestinal
Hepar® NT (pulbere 2,0 în sachete)	Heumann (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat – (68 mg). <i>Peumus boldus folia</i> (frunze de Peumus) – extract uscat (60 mg) <i>Menthae piperitae olei</i> (ulei de Izmă bună) – 4 mg	Hepatoprotector în terapia afecțiunilor căilor biliare
Horvila® N (drajeuri)	Schning-Berlin (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat – (60-90 mg). <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) – extract uscat – 25,9 mg <i>Menthae piperitae olei</i> (ulei de Izmă bună) – 20 mg	Adjuvant în terapia afecțiunilor neinflamatoare ale căilor biliare, stomacului provocate de dereglări digestive

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drajeuri, capsule)			
Marienbader Pillen (drajeuri)	Palmicol (Germania)	<i>Aloë capensis</i> (Aloe capensis) – suc uscat – (20 mg)	Constipații acute și cronice
		<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat – (35 mg)	
		<i>Sal marinum factitii</i> (sare de mare) – 28 mg	
		<i>Phenolphthaleini</i> (Fenolftaleină) – 50 mg	
Neurochol® C (drajeuri)	Kyitta-Siegfried, (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat-132-138 mg	Deregări funcționale ale sistemului de secreție biliară
		<i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene și rădăcini de Păpădie) – extract uscat -75,2 mg	
		<i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de pelin amar) – extract uscat – 30,4 mg	
Panchelidon® N (capsule)	Heumann (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat-200 mg (4,4 mg suma de alcaloizi)	Spasme ușoare ale căilor biliare și ale tractului gastro-intestinal
		<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 80 mg <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene și rădăcini de Păpădie) – 20 mg <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – 175 mg	
Presselin Hepaticum P Leber-Galle-tabletten (comprimate)	Presselin (Germania)		Deregări funcționale și inflamații ale vezicii biliare și ale căilor biliare

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice solide dozate (comprimate, drageuri, capsule)			
Schwahepan (drajeuri)	Pharma Schwaher (Germania)	<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – extract uscat -125 mg	Intoxicări ale ficatului; Afecțiuni inflamatoare și cronice ale ficatului
		<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat- 170 mg	
Spasmo gallo sanat®	Sanol (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract uscat standardizat	Spasme ușoare ale căilor biliare și ale tractului gastro-intestinal
		<i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) –extract uscat	
Sedocalm (comprimate din pulberi de plante)	PlantaVorel (România)	<i>Chelidonium majus</i> (Rostopască)	Stări de hiperexcitabilitate nervoasă; Anxietate; Distonie neurovegetativă; Tulburări de climax.
		<i>Hyssopus officinalis</i> (Isop)	
		<i>Origanum vulgare</i> (Sovârv)	
		<i>Leonurus cardiaca</i> (Talpa găștei)	
		<i>Crataegus monogina</i> (Păducel)	
		<i>Tilia species</i> (Specii de Tei)	
		<i>Arnica montana</i> (Arnică)	
		<i>Foeniculi aetherolei</i> (ulei volatil de Fenicul)	

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Agrimonas®N (extract fluid, 72 ml)	Niedermaler (Germania)	<p><i>Taraxaci herba cum radicebus</i> (părți aeriene cu rădăcini de Păpădie) – 3,3 g</p> <p><i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 3,0 g</p> <p><i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de pelin amar) – 4,4 g</p>	Deregări funcționale ale tractului gastro-intestinal
Aristochol®N (picături)	Steiner (Germania)	<p><i>Tinctura herbae Chelidonii</i> (tinctură din părți aeriene de Rostopască) – 54,7 ml</p> <p><i>Tinctura folii Sennae</i> (tinctură de Siminichie) – 17 ml</p> <p><i>Tinctura herbae cum radicebus Taraxaci</i> (tinctură din părți aeriene cu rădăcini de Păpădie) – 17 ml</p> <p><i>Tinctura herbae Absinthii</i> (tinctură din părți aeriene de Pelin amar) – 15 ml</p> <p><i>Extractum fluidi (1:1) semini Silybii mariani</i> (Extract fluid (1:1) din semințe de Armurariu) – 2,2 ml</p> <p><i>Extractum fluidi (1:1) herbae Chelidonii</i> (Extract fluid (1:1) din părți aeriene de Rostopască) – 67 ml</p> <p><i>Extractum fluidi (1:1) herbae Bursae pastoris</i> (Extract fluid (1:1) din părți aeriene de Traista ciobanului) – 8,3 ml</p> <p><i>Extractum fluidi (1:1) radices Echinaceae pallida</i> (Extract fluid (1:1) din rădăcini de Echinacee) – 2,5 ml</p> <p>Combinatie din 5 preparate homeopate din Armurariu, Echinacee, Păpădie, Ami visnaga și sulfat de atropină</p>	Deregări ale digestiei după consumul de alimente, dereglări ale secreției pancreatice, colecistite, dischinezii ale căilor biliare
Bomagall forte S (picături)	Hevert (Germania)		în dureri provocate de afecțiuni ale ficatului și căilor biliare; Constipații hepatogene.

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Cefachol®N (picături) (100 ml soluție extractivă etanolică 1:5, obținută din amestecul de produse vegetale)	Cefak (Germania)	<i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene cu rădăcini de Păpădie) – 40 g	Deregări nesemnificative ale căilor biliare. Terapie de întreținere în caz de afecțiuni inflamatorii cronice ale ficatului
		<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 30 g <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – 30 g	
Chelidonium-Strath® (picături) (100 ml extract hidroetanolic sumar (1:25))	Strath-Labor (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 2,0 g	În colecistopatii, dischinezii ale căilor biliare și hepatopatii.
		<i>Salviae folia</i> (frunze de Jaleș de grădină) – 0,6 g <i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare) – 0,6 g <i>Agrimoniae herba</i> (părți aeriene de Tunia mare) – 0,8 g	
Cholagogum N Natterman® (picături)	Natterman (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 2,5 g (20 ml extract fluid 1:2)	În colecistopatii, Colangite cronice, colelitiază și dischinezii ale căilor biliare.
		<i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) – 7,5 g (20 ml extract fluid 1:2) <i>Menthae piperitae olei</i> (ulei de Izmă bună) – 0,18 ml	
Cholagutt® N (picături) Tinctură din amestec de produse vegetale luate în părți egale	Albert-Roussel (Franța)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască)	Afecțiuni acute și cronice ale vezicii și căilor biliare. Diskinezii. Colelitiază.
		<i>Lavandulae flores</i> (flori de Levănțică) <i>Menthae piperitae folia</i> (frunze de Izmă bună)	

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Choleloron® (picături)	Weleda (Germania)	<i>Chelidonii radices</i> (rădăcini de Rostopască) – extract fluid (1:1,8) <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) – decoct etanolic 1:10	Coleretic în afecțiuni ale ficatului însoțite de dereglări de secreție biliară
Cholosim SL (soluție)	Hevert (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract fluid (1:1) – 40 g <i>Curcumae longae radices</i> (rădăcini de Curcuma) – extract fluid (1:1) – 20 g <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (frunze și rădăcini de Păpădie) – extract fluid (1:1) – 20 g	În colecistopatii. Meteorism. Terapie adjuvantă în hepatopatii.
Gallemlolan® G (soluție) Extract fluid sumar obținut pe etanol 44%.	Redel (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 1,0 g <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene și rădăcini de Păpădie) – 2,4 g <i>Chamomillae fiores</i> (flori de Muștel) – 2,4 g <i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de pelin amar) – 2,4 g <i>Peumus boldus folia</i> (frunze de Peumus) – 2,4 g	În dispepsii provocate de dereglări funcționale ale căilor biliare
Jucholan S (picături, 10 ml) Extract fluid preparat pe etanol 45%.	Jukunda (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – 1,2 g <i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – 11,6 g <i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare) – 2,0 g <i>Taraxaci herba cum radicibus</i> (părți aeriene cu rădăcini de Păpădie) – 1,2 g <i>Menthae piperifae folia</i> (frunze de Izmă bună) – 0,8 g	Malații ale ficatului, vezicii biliare și căilor biliare

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Legapas® comp (picături)	Pascoe (Germania)	<i>Rhamnus purshiani cortex</i> (scoarță de Verigar purșian) – (500 mg / 1 g soluție) – extract fluid standardizat	Afețiuni ale ficatului însoțite de constipații și colagog
		<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – (4 mg / 1 g soluție) – extract fluid standardizat	
		<i>Chelidonii radices</i> (rădăcini de Rostopască) – (3 mg / 1 g soluție) – extract fluid standardizat	
		<i>Taraxaci herba cum radicebus</i> (părți aeriene cu rădăcini proaspete de Păpădie) – 3,0 g – extract fluid	
Paschohepan novo (picături)	Pascoe (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – (300 mg / 1 g soluție) – extract fluid standardizat	În hepatopatii și secreție insuficientă a bilei.
		<i>Taraxaci radices</i> (rădăcini de Păpădie) – (300 mg / 1 g soluție) – extract fluid	
		<i>Silybi mariani fructus</i> (fructe de Armurariu) – (400 mg / 1 g soluție) – extract fluid standardizat	
Paverysat® forteBurgen (picături)	Ysaftabrik (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract fluid standardizat – 25 ml	În spasme ușoare ale zonei epigastrice, provocate de dereglări funcționale ale sistemului secretor și căilor biliare
<i>Curcumae longae radices</i> (rădăcină de Curcuma) – tinctură standardizată – 5,0 g			

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Silugital-Tropfen (picături)	Bio-ce-be (Germania)	<i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) – extract fluid standardizat – 10 ml	În hepatopatii și colecistopatii, dischinezii ale căilor biliare
	Suma extractelor fluide (1:1), obținute pe etanol 40%	<i>Silybi marianii fructus</i> (fructe de armurariu) extract fluid standardizat – 50 ml	
		<i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de Pelin amar) – 5 g	
	<i>Millefolii herba</i> (părți aeriene de Coada șoricelului) – 10 g	<i>Curcumae longae herba</i> (părți aeriene de Curcuma) – 5 g	
	<i>Chelidonii elixirum</i> (Elixir din Rostopască) Notă: Se utilizează cu precauție, provoacă arsuri. Este strict contraindicat în înlăturarea alunițelor!	Pentru înlăturarea negilor, calozităților uscate și papiloamelor.	

Denumirea preparatului (forma farmaceutică)	Producător	Compoziție calitativă (cantitativă)	Indicații terapeutice
Forme farmaceutice lichide (soluții buvabile, picături, tincturi etc.)			
Витаон бальзам Каравева (Balsam oleios, 25, 30, 50 și 500 ml) (Se obține o soluție extractivă uleioasă din produsele vegetale)	АО ПО „ТОС” (Россия)	<i>Mentae folia</i> (frunze de Izmă bună) <i>Chamomillae flores</i> (flori de Mușețel) <i>Chelidonii herba</i> (părți aeriene de Rostopască) <i>Absinthii herba</i> (părți aeriene de Pelin amar) <i>Pinii sylvestris turtones</i> (muguri de Pin) <i>Foeniculi fructus</i> (fructe de Fenicul) <i>Rosae majalis fructus</i> (fructe de Măceș) <i>Carvi fructus</i> (fructe de chimen) <i>Millefolii herba</i> (părți aeriene de Coadă șoricelului) <i>Serpyllii herba</i> (părți aeriene de Cimbrisor de câmp) <i>Hyperici herba</i> (părți aeriene de Sunătoare) <i>Calendulae flores</i> (flori de Gâlbenele) <i>Camphora</i> (Camforă) <i>Mentae piperitae aetheroleum</i> (ulei volatil de Izmă bună) <i>Foeniculi vulgare aetheroleum</i> (ulei volatil de Fenicul)	Regenerator al țesuturilor, antiinflamator analgezic și antimicrobian în afecțiuni și leziuni ale pielii. Arsuri termice.

Formulele au fost selectate din următoarele surse: Ciulei I. și a., 1993; Bojor Ov., Alexan M., 1997; Цинкина Н. П., 1997; Istudor V., 1998; Bojor Ov., Popescu O., 1998; Tâmaș M., 2000; Grigorescu E. și al., 2001; Stănescu U. și a., 2002; Max W., 2004; Botez M. V. și a. 2005; Неумывакин И.П., 2005; Зузук Б.М., и др., 2006; Laza D., 2007; paginile WEB ale firmelor producătoare de medicamente, indicate în tabel.

5.3. FORMULE HOMEOPATE

Termenul "homeopatia" provine din grecescul "homoios" – asemănător, similar, identic și "pathos" – boală, suferință. Deși concepția similitudinii a fost expusă în operele lui Hippocrate („similia similibus curantur”) și Paracelsus, iar acest mod de tratament constituia strategia medicală utilizată de maia, incași, azteci, egipteni, chinezi, greci și indieni antici formal, doctrina homeopată științifică modernă a fost întemeiată de medicul german Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843) la sfârșitul secolului al XVIII-lea. Principiile de bază ale medicinei homeopate sunt completate și descrise în "Organon der rationellen Heilkunde" ("Organon al artei vindecării") în 6 ediții, "Die chronischen Krankheiten" ("Bolile cronice") și "Reine Arzneimittellehre" ("Materia Medica Pura") [Kayne, Steven, 2006].

Potrivit OMS, homeopatia ocupă locul doi ca raspandire între formele de practică medicală. În Anglia, de exemplu, este utilizată generații la rând chiar de familia regală. În Franța, apelează la homeopatie circa 39% din populație. Circa 20% din medicii germani practică homeopatia. O situație asemănătoare se întâlnește și în alte țări ale Europei: Belgia, Austria, Elveția, Grecia, Spania.

Medicamentele homeopate sunt recunoscute de legislația farmaceutică a Uniunii Europene (directivele 92/73/EEC și 92/74/EEC), care confirmă natura particulară a remediului homeopat și-i acordă un statut special. În unele țări, recunoașterea homeopatiei se manifestă în legiferarea Farmacopeii homeopate. În Republica Moldova, din anul 1992 homeopatia este recunoscută de Ministerul Sănătății și practică oficial, iar din 2001 este inclusă la specializarea "Medicina netradițională" în nomenclatorul specializărilor pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ universitar și postuniversitar, la profilurile medical și farmaceutic.

Homeoterapia reprezintă o formă a medicinei energetice (vibraționale) care folosește substanțe naturale, de origine vegetală, animală, minerală ș. a., însoțite de dinamizare, până la doze infinitezimale care nu mai păstrează urme palpabile din substanța chimică, pentru a stimula mecanismele proprii de auto-apărare și regenerare

a organismului. Homeopatia tratează *persoana*, nu boala, *cauza* – nu simptomele [Bunghetzianu Gh., Chirilă P., 1983; Ducot E., 1999 și a.]. Homeopatia clasică se bazează pe o serie de principii, legi, doctrine și practici testate, cum ar fi:

- a) *legea similitudinii* – simptomele produse persoanelor sănătoase de o substanță sau de un agent terapeutic în doză mare sunt aceleași și la persoane bolnave, care vor putea fi, în egală măsură, tratate de o doză extrem de mică (infinitesimală) din acea substanță sau agent terapeutic (asemănările se vindecă prin asemănări);
- b) *doctrina potenței* – procesul de diluare repetată, însoțită de agitare energetică a substanțelor dăunătoare, adaugă activitate terapeutică sau penetrantă în organism și-l eliberează de toxicitate;
- c) *regula pentru un singur remediu* – la un bolnav, pentru suferința respectivă, se administrează un singur remediu;
- d) *principiul individualizării în terapie* – administrarea strict individualizată a remediei care întrunește în patogeneza lui toate simptomele bolnavului, sau cel puțin majoritatea lor, cu aceleași caractere morbide ca la bolnav;
- e) *doctrina “forțelor vitale”* – remediu homeopat acționează asupra energiei organismului și restaurează “forțele vitale” (sistem defensiv natural al organismului viu), afectate de boală;
- f) *legea de “dovedire”* – cercetările remediilor în doze mari pe voluntari sănătoși, precum și datele bibliografice asupra toxicității substanțelor studiate, permit identificarea tabloului complet al simptomelor lor [Persek A., 1987; Aurian-Blăjeni C., 1994; Kayne S.B. et al., 2000 ș. a.].

Pe parcursul a mai bine de 200 de ani de la apariție, homeopatia și-a dovedit pe deplin eficiența și avantajele, fiind probabil cel mai important sistem alternativ de medicină, folosit în toată lumea, mai ales, în tratamentul bolilor cronice, care nu pot fi tratate de medicina alopatică, în tratarea unor stări emoționale, mentale sau probleme de creștere, în afecțiuni acute sau în tratamentul dentar.

Tehnologia produselor homeopate

Dr. Hahnemann a introdus în practica farmaceutică medicamente preparate din plante proaspete, din părțile lor componente și din

substanțe de diversă origine, ce nu se utilizează în medicina alopată. Prin diluare succesivă, urmată de fiecare dată de o agitare puternică (prin lovirea energetică a flaconului ce conține soluția respectivă de ceva dur) sau de o mojarare intensă, numite de Hahnemann, „dinamizare”, de fapt, un fel de energizare, preparatul capătă o uriașă putere (potență) de pătrundere la nivelul celor mai fine pârgii ale reactivității organismului, la energia vitală care reglează toate firele vieții [Kayne Steven, 2006].

Nomenclatorul medicamentelor homeopate se îmbogățește continuu și conține substanțele foarte variate ca proveniență. Din punct de vedere homeopat, orice substanță existentă în natură este un remediu potențial homeopat și nu există substanțe cu calitate preexistentă de medicament, care trebuie descoperite, ci există o infinitate de substanțe, la care trebuie descoperite simptomele, pe care le pot induce la om, deci orice remediu, în orice diluție, este activ, el are forța vitală reglatoare, corespunzătoare patogenezei sale proprii. Actualmente, peste 3000 de produse homeopate sunt documentate ca eficiente și inofensive pentru tratamentul celor mai variate boli umane și animale, dintre care, în practica curentă, se folosesc circa 500 [Cook T.M., 1989]. Cele mai răspândite produse homeopate, mai mult de 60%, sunt de origine vegetală, preparându-se din produse vegetale proaspete sau uscate (plante în întregime, frunze, muguri, flori, tulpini, scoarță, rădăcini, bulbi, fructe, bace, semințe, gumă sau sevă proaspăt stoarsă), precum și din ciuperci, licheni și alge.

Denumirea preparatului homeopat corespunde denumirii botanice, biologice sau chimice din latină a materiei prime. Actualmente, a fost propus sistemul internațional nou al nomenclaturii de medicamente homeopate, care corespunde Registrului internațional de Nomenclatură Botanică, Zoologică și Chimică. Produsul homeopat este un medicament preparat într-un laborator specializat, cu procedee care respectă standardele și regulile internaționale prevăzute de Farmacopeile homeopate.

Deși prepararea și aplicarea preparatelor homeopate sunt fundamental diferite, formele lor farmaceutice sunt asemănătoare cu omo-

logii lor alopatici. Preparatele homeopate clasice prezintă diluții sub formă de picături și granule, preparate din lactoză și îmbibate cu substanța activă, care este diluată în soluție alcoolică și apoi dinamizată. Astăzi, farmaciile homeopate și întreprinderile farmaceutice specializate în domeniul preparatelor homeopate produc esențe, tincturi-mamă, soluții, trituratii, granule (inclusiv cu înveliș), globule (granule foarte mici), pastile, unguente, soluții de uz extern, supozitoare, diluții lichide de vin, picături nazale și oftalmice, mixturi, creme, linimente, siropuri. Vehiculele utilizate pentru prepararea lor trebuie să fie cât mai pure. Preparatele homeopate (individuale și complexe) se produc la fabrici de medicamente, conform prevederilor GMP.

Prepararea produsului homeopat se realizează în condiții de deplină sterilitate și puritate și include două etape de bază:

- 1) prepararea materialului brut (esența, tinctura-mamă sau diluția decimală primă), adică a preparatului homeopat în forma sa cea mai concentrată;
- 2) prepararea diluțiilor.

Din materia primă „vie” (animală sau vegetală) se prepară esențele cu conținut de substanță activă în raportul de $\frac{1}{2}$ sau $\frac{1}{3}$. Tinctura-mamă se prepară prin percolarea sau macerarea materiei prime, uscate, ori prin diluarea esențelor în proporție $\frac{2}{8}$ sau $\frac{3}{7}$ și se notează cu abrevierea „TM”, cu litera greacă “Θ” sau cu semnul “Ø”. Vehiculul cel mai des utilizat este amestecul de alcool etilic și apă purificată, în proporții diferite, uneori cu adăugarea glicerolului. În cazul substanțelor minerale, insolubile în alcool și apă, se face “diluție” decimală primă prin triturarea substanței active într-un vehicul solid (lactoză) [Cook T.M., 1989, Зеликсон Ю. И., 1991 și a.].

Din tincturile-mamă sau trituratiile inițiale se fac deconcentrările (diluțiile) treptate, pentru a se ajunge la dozele infinitezimale (de $\frac{1}{100}$ sau mai jos), proprii homeopatiei, care nu se obțin printr-o singură operațiune. Fiecare diluție se prepară prin dinamizarea (agitarea energetică s-au triturarea îndelungată) a unei părți de diluție precedentă cu 9 părți de vehicul, obținând diluție decimală, care se notează cu “D” sau “X”, sau cu 99 părți a vehiculului, obținând diluție

centezimală, care se notează cu "C". Pentru prepararea succesivă a diluțiilor există două metode:

- metoda Hahnemann constă în diluarea, într-un număr oarecare de flacoane (câte unul pentru fiecare diluție), acesta fiind un procedeu mai exact;
- metoda Korsakoff – diluarea în același flacon, procedeu mai rapid și mai economicos.

În practica homeopată, paralel cu diluțiile decimale și centezimale, se utilizează acele cincuantamiesimale (LM), care au fost descrise de Hahnemann în ultima ediție a „Organonului” (§ 270) și au acțiune mai puternică și mai profundă. La nivelul de diluție la care se ajunge, în soluție nu va mai rămâne nici o urmă chimică din substanța inițială. Acest fapt stă la bază scepticismului științific, referitor la terapia homeopată. Totodată, potențarea provoacă o exaltare a puterii curative în funcție de numărul diluțiilor, la care a fost supusă substanța, ne având efectul “placebo” sau autosugestie [Bunghet-zianu Gh., Chirilă P., 1983; Cooke T.M., 1989; Ducot E., 1999; Ernst E., 2001; Kayne Steven, 2006].

Ipoteza principală referitoare la substratul activ al diluțiilor înalte și foarte înalte se bazează pe “memoria apei”. Substanța activă la diluare și dinamizare lasă „amprente” de informație pe echilibrul structurilor apei. Moleculele de apă înconjoară fiecare moleculă a substanței dizolvate într-un mod specific pentru fiecare substanță, formând lanțuri lungi de “polimeri” cu o energie anumită a vibrației de molecule. Fiecare diluție ulterioară adaugă moleculele apei în lanțurile de polimeri [Aurean-Blăjeni, 1994; Ella V., 1999; Kayne Steven, 2006].

Rostopasca a fost introdusă în practica homeopată chiar de Hahnemann în anul 1819, iar homeopatul german Buchmann a continuat cercetările acestei specii.

Descrierea speciei conform îndrumarului „MATERIA MEDICA”, după lucrarea: Bunghet-zianu Gh., Chirilă P., (Manual de Homeopatie, Editura Medicală, București, 1983, p.175-176).

Chelidonium majus.

Caracterizare generală: remediu important al afecțiunilor hepato-biliare, cu iradiere dureroasă în vârful omoplatului drept.

Date semiologice:

Simpptome și semne generale: senzație de frig la extremități și occiput, lentoare, totul este lent: psihicul, mersul, gândirea.

Sistemul nervos. Organe de simț: cefalee supraorbitară dreaptă; vertij cu tendința de cădere anterioară; are impresia că este urmărit peste tot de un miros dezagreabil; colorație galben-murdară a conjunctivelor, dureri oculare la privitul în sus.

Tegument, mucoase: prurit generalizat, tegument palid mai mult la față și palme; transpirații la cel mai mic efort; pruritul se ameliorează după masă; tegumentul piciorului drept este mai rece.

Aparat respirator: accese de tuse și dispnee paroxistică în jurul orelor 16.

Aparat digestiv: dureri acute în epigastru, iradiind transfixiant spre vârful omoplatului drept; senzație de presiune în hipocondrul drept; senzația că este strâns cu o coardă de jur-împrejur la nivelul abdomenului superior; distensie abdominală; intoleranță gastrică mare; tolerează bine lichide fierbinți (laptele); prurit și senzație de constricție anală; gust amar; materii fecale gleroase de colorație galben-aurie; constipație alternând cu diaree; limbă uscată, încărcată cu depozite gălbui; marginile roșii păstîind amprenta dinților.

Aparat urogenital: ciclul prelungit; flux menstrual abundent prelungit; leucoree cu tentă gălbuie.

Tip psihosomatic: remediul convine la orice vîrstă, orice sex, orice temperament; Duprat afirmă că ar fi preferat la blonzi, apatici, longilini.

Modalități:

Agravare: la orele 16; mișcarea; atingerea.

Ameliorarea: repausul, ingestia de alimente (lichide) calde, căldura în general.

Simpptome particulare: iradierea durerilor epigastrice și din hipocondria drept în virful omoplatului drept.

Indicații clinice frecvente:

Herpes, acnee, prurit, umăr dureros, nevralgii intercostale, astm bronșic, hepatită acută, cronică; colecistită: diskinezie biliară.

Diagnostic diferențial

Migrenă biliară:

Iris versicolor: precedată de senzația de ceață în fața ochilor; periodicitatea de 5–7 zile

Magnesia muriatica: cefalee cu lăcrimare; periodicitate la 4–6 săptămâni

Durere la baza hemitoracelui drept:

Kalium carbenicum: caracter lancinant orele 2–3 noaptea *Lycopodium:* tuse cu expectorație cu gust sărat.

Sanguinaria: asociată cu dureri și redoare a cefei.

Chelidonium prezintă un produs homeopat important în tratamentul afecțiunilor hepatobiliare (icter, hepatita, colecistita, colecistopatie), al algiiilor cardiorespiratorii și cardiorespiratorii (angina pectorala, astm, bronșite spastice), și al afecțiunilor pielii și mucoaselor (herpes, acne, prurit, negi). Modalitățile și simptomele particulare principale sunt: iradierea durerilor epigastrice, a celor din hipochondrul drept în vârful omoplatului drept; senzația de frig la talpa dreaptă; gust amar; limbă uscată; agravare la orele 4 și 16, de la mișcare, de la atingere, de la schimbarea timpului; ameliorare de la repaus, de la ingestia alimentelor, [Clarke J.H., 1987, Bunghetianu Gh., Chirilă P., 1983; Cook T.M., 1989; Ducot E., 1999;]. Microdozele *Chelidonium* (30CH și 200CH) sunt efective în tratamentul cancerului de ficat [Biswas S., et al., 2002]. *Chelidonium* este un remediu important în drenajul homeopat organo-histotrop cu acțiune asupra ficatului [Bunghetianu Gh., Chirilă P., 1983; Aurian-Blăjeni C., 1994; Kayne S.B. et al., 2000 și a.].

Preparatele homeopate de *Chelidonium* sunt:

- esența din rădăcini proaspete;
- tinctura-mamă;
- diluțiile homeopate;
- preparatele complexe.

Unele produse farmaceutice cunoscute, în compoziția căror diluțiile homeopate de *Chelidonium*, sunt prezentate în tabel.

Tabelul 5.3

Preparate cu conținut de diluții homeopate *Chelidonium*

Denumirea produsului	Diluții de Chelidonium	Producător	Indicații
Hepar compositum, soluție injectabilă	D4		Stimularea funcțiilor de dezințoxicare ale ficatului
Hepeel®, comprimate, soluție injectabilă	D4		Tulburări ale funcțiilor și deteriorări ale ficatului
Injeel-Chol®, soluție injectabilă	D10, D30, D200		Colecistită, hepatită cronică, dischinezie biliară
Atropinum Compositum, soluție injectabilă, supozitoare	Ø		Colici abdominale (biliare, renale, ombilicale la copii), dismenoree
Chelidonium Homaccord® picături	Chelidonium majus: 10X; 30X;200X (0,6 ml fiecare); Belladonna 10X; 30 X; 200X; 1000X (0,3 ml fiecare); Carduus marianus: 10X; 30X;200X (0,1 ml fiecare)	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Germania Heel (Germania)	Notă: 1X= 1:10 diluție; 2X= 1:100; 3X=1:1000 etc. Colangite; colecistite; colici biliare; hepatite acute și cronice; remediu adjuvant în aritmii
Chelidonium Homaccord® Soluție injectabilă	Chelidonium majus: 10X; 30X;200X (0,6 ml fiecare); Belladonna 10X; 30 X; 200X; 1000X (0,3 ml fiecare); Fel tauri: 10X; 30X;200X		Notă: 1X= 1:10 diluție; 2X= 1:100; 3X=1:1000 etc. Colangite; Colecistite; Colici biliare; Hepatite acute și cronice;

Denumirea produsului	Diluții de Chelidonium	Producător	Indicații
Sedalia®, comprimate	C6	Laboratoires Boiron, Franța	Nervozitate, stres
Dolisos Headache, granule	C4	Laboratoires Dolisos Belgia	Dureri de cap
Dolisos Indigestion & Flatulence, granule	D3		Indigestie cu balonare, senzație de plenitudine abdominală
Gaistena, picături	D6	Richard Bittner GmbH, Austria	Afecțiuni hepato-biliare
Zhelchevom, granule	C200	Materia Medica, Rusia	Colecistită, dischinezie biliară, dispepsie
Belacholum, granule	D10, D30		Afecțiuni hepato-biliare cronice
Gepatonorm, granule	D6	Alkoy, Rusia	Colecistită și hepatită cronică, dischinezie biliară
Edas-113, picături	C3		Colecistită și hepatită cronică, dischinezie biliară
Edas-953 (Hepa-Edas), granule	C3	Edas, Rusia	Hepatită, transformare distrofică a ficatului
Boiron Chelidonium majus (80 pelete)	Potențe: 3X; 6X; 12X; 30X; 200X	Laboratoires Boiron (Franța)	Indigestie, greață
Boiron Chelidonium majus (80 pelete)	Potența 9C	Laboratoires Boiron (Franța)	Hepatite, indigestie, greață, vomă
Sedalia®, comprimate	C6	Laboratoires Boiron (Franța)	Nervozitate, stres

Denumirea produsului	Diluții de Chelidonium	Producător	Indicații
Chelidonium Plex (30 ml) picături - Chelidonium majus - Carduus marianus - Solidago virgaurea - Berberis vulgaris - Dolichos pruriens - Iris versicolor - Ptelea trifoliata - Taraxacum officinale	-10X -3X -3X -10X -10X -10X -10X -10X	Seroyal/Unda	Detoxifiant și drenant renal, hepatic, limfatic, intestinal
Chelidonium majus	Potențe: 12C, 15C, 21C, 100C, 500C, LM1, LM5, LM6, LM8 etc.	Hahnemann Laboratories, Inc. (SUA)	Afecțiuni hepato-biliare
Celandine (30 ml), extract din plantă proaspătă	-	Herb Pharm (SUA)	Afecțiuni hepato-biliare

Informația și formulele homeopate au fost selectate din următoarele surse: *Bungetzianu Gh., Chirilă P., 1983; Ducoț E., 1999; Aurian-Blăjeni C., 1994; Hershoff Asa, 2000; Biswas S.J., 2002; www.epinions.com.; www.healthnews.com.; www.homeopathy.org.*

Conform indicațiilor manualului W. Schwabe produsele homeopate *Chelidonium* se pot prepara în modul următor:

Esența homeopată *Chelidonium*. Se iau 100 g rădăcini proaspete de rostopască, colectate înainte de înflorire, fărămițate până la terci subțire, la care se adaugă alcool etilic 90% (m/m) în proporție de 2 părți la o parte din greutatea de sevă ce se conține în masa vegetală dată, calculată conform formulei de mai jos și se macerează timp de 14 zile.

Sv = 100 x U/100 - R, în care:

U – pierdere prin uscarea a produsului vegetal, %;

R – reziduu prin evaporare al sevei stoarse de curând din produsul vegetal, %.

Maceratul obținut se decantează și se reunește cu lichidul stors prin presarea masei epuizate, se lasă la loc răcoros și ferit de lumină timp de 8 zile, apoi se filtrează.

Tincturile-mamă homeopate *Chelidonium* se prepară prin amestecarea simplă a 3 părți esență *Chelidonium* cu 7 părți alcool etilic 60% (m/m).

Identificarea tincturii-mamă *Chelidonium* se efectuează prin reacții redox (Damaschin N., 2006):

- cu soluție de difenilamină (R) apare o colorație albastră trecătoare, iar în lumina UV, la lungimea de undă 366 nm, apare o fluorescență portocalie;
- cu soluție de permanganat de potasiu 1% – are loc decolorarea soluției.

Dozarea principiilor active (alcaloizi) în tinctura-mamă se efectuează prin metoda HPLC, elaborată de Damaschin N. (2006). Standardizarea se efectuează după conținutul de chelidonină (154,3 μg/ml) și sanguiritrină (19,6 μg/ml).

Tincturile-mamă servesc în continuare pentru obținerea diluțiilor respective.

ADNOTARE

Lucrarea se referă la studiul complex al speciei *Chelidonium majus* L., fam. Papaveraceae (Rostopască) în vederea elaborării metodelor de dozare a alcaloizilor în produsele vegetale și extractive, formulării și optimizării tehnologiei formelor farmaceutice cu conținut standardizat de alcaloizi, elaborarea Documentelor Analitice de Normare a calității.

Folosirea metodei HPLC de dozare a alcaloizilor, ce se conțin în plantă într-un număr de până la 30 de unități, oferă posibilitatea de a se evidenția 2 alcaloizi principali, coptizina și chelidonina. A fost elaborată metoda rapidă și exactă de dozare a coptizinei în părți aeriene, rădăcini și produse extractive obținute din rostopască. Cel mai ridicat conținut de coptizină și chelidonină se obține în tinctură preparată pe etanol de 70%.

Pentru dozarea coptizinei în produsele vegetale și extractive este propusă o nouă varianta de cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță (HPLC). Conținutul coptizinei în produsele vegetale constituie 0,49 % în părțile aeriene și 0,58 % în rădăcini, ceea ce e de 2-3 ori mai ridicat decât rezultatele obținute prin metoda farmaceutică (0,2%). A fost studiată cinetica și plenitudinea extragerii coptizinei din *Chelidonii herba*.

Pentru extracția coptizinei din *Chelidonii herba* este recomandată metoda de repercolare Squibb, fără umețirea preventivă a produsului vegetal, ea fiind mai eficientă, asigurând un randament de obținere a coptizinei de până la 60%.

S-a studiat dinamica acumulării coptizinei și chelidoninei în părțile aeriene, rădăcini și semințe de *rostopască*, colectate la fazele de butonizare, prima și a doua înflorire, prima și a doua fructificare, determinându-se acumulări constante de coptizină în cantități ce le depășesc cu mult pe cele de chelidonină. Rezultatele obținute confirmă datele din ultimii ani conform cărora alcaloidul principal din *rostopască* este anume coptizina și nu chelidonina, cum se considera. În planta proaspătă, coptizina se află preponderent sub formă

de 8-oxocoptizină, care în procesul de uscare și prelucrare a produsului vegetal trece în coptizină pură, date confirmate de noi pe cale experimentală. Prima fază de fructificare este recomandată drept una de colectare a produsului vegetal ca materie primă pentru obținerea produselor farmaceutice cu conținut de coptizină.

Propunem metoda de obținere a sucului proaspăt standardizat din *Chelidonium majus* L., folosind alcool etilic 96% în părți egale, care contribuie la un conținut mai ridicat de coptizină.

Am cercetat activitatea antimicrobiană și antifungică, cât și acțiunea citotoxică a sucului proaspăt și extractului fluid de *rostopască*.

Pentru prima dată a fost determinat DL_{50} pentru suc proaspăt de *rostopască*, recalculat la coptizină, efectuat pe șoareci și șobolani și care este, respectiv, de 24,82 și 24,79 mg/kg.

Au fost elaborate DAN și DTN la următoarele produse farmaceutice: *tinctură de rostopască*, *extract fluid de rostopască*, *rostopască capsule*, *rostopască comprimate* și *suc de rostopască standardizat*.

De asemenea, lucrarea conține date despre utilizarea plantei în medicina populară și homeopatie.

РЕЗЮМЕ

В данной работе проведено комплексное исследование растения *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae) с целью разработки методов количественного анализа алкалоидов в растительном сырье и экстрактивных препаратах, разработки состава и оптимизации технологии лекарственных форм со стандартным содержанием алкалоидов и разработки соответствующей НТД.

Используя метод ВЭЖХ количественного определения алкалоидов, которые в растении находятся до 30, дало возможность выделить 2 главных алкалоида, коптизин и хелидонин. Разработан быстрый и точный ВЭЖХ метод количественного определения коптизина в траве, корнях и экстрактивных препаратах, полученных из *Chelidonium majus* L. Самое высокое содержание коптизина и хелидонина определяется в настойки из травы чистотела, полученной на 70 % этаноле.

Для количественного определения коптизина в растительном сырье и экстрактивных препаратах предлагается новый вариант ВЭЖХ. Содержание коптизина в растительном сырье составляет: 0,49% в надземной части и 0,58% в корнях, что в 2-3 раза больше, чем согласно данным, полученных фармакопейным методом (0,2%). Исследована кинетика и полнота экстрагирования коптизина из травы чистотела.

Для экстракции коптизина из травы рекомендуется метод реперколяции *Squibb* без предварительного замачивания сырья, который является более эффективным и позволяет получить выход коптизина до 60%.

Исследована динамика накопления коптизина и хелидонина в надземной части, корнях и семенах чистотела по фазам вегетации: бутонизации, первого и второго цветения, первого и второго плодоношения. Наблюдается постоянное накопление коптизина по фазам вегетации, за исключением фазы первого плодоношения и находится в больших количествах, чем хелидонин. Полученные результаты подтверждают данные послед-

них лет о том, что главным алкалоидом является коптизин а не хелидонин, как считалось до сих пор. Подтверждение тому является и тот факт, что коптизин в свежем сырье находится преимущественно в виде его производного, 8-оксокоптизина, который, в процессе высушивания и переработки сырья, переходит в коптизин, данные которые были получены нами экспериментально. Фаза первого плодоношения рекомендуется для сбора травы чистотела, в качестве сырья, для получения фармацевтических препаратов, содержащие коптизин.

Предложен метод получения свежего сока чистотела с использованием этилового спирта 96% в равных соотношениях, с наиболее высоким содержанием в нем коптизина.

Исследована противомикробная и противогрибковая активность, а также цитотоксическое действие свежего сока и жидкого экстракта чистотела.

Впервые была определена острая токсичность (LD_{50}) свежего сока чистотела, по коптизину, на мышах и крысах, что составляет соответственно 24,82 и 24,79 мг/кг.

Были разработаны НАД и НТД на следующие лекарственные формы, стандартизованными по коптизину: настойка, жидкий экстракт, свежий сок, капсулы и таблетки.

В работе также приведены данные о применении чистотела в народной медицине и гомеопатии.

ABSTRACT

In the monograph the complex study of species *Chelidonium majus* L, fam. Papaveraceae (Greater Celendine) has been performed, the method of alkaloids' dosing in vegetal and extractive products has been elaborated, the technology of medicines with standardized content of alkaloids has been formulated and optimized, the analytical documentation has been elaborated.

The HPLC method of alkaloids' dosing, whose content in plant is up to 30, gives us an opportunity to emphasize two main alkaloids, coptisine and chelidonine. Quick and exact method of coptisine dosing in aerial parts, roots and extractive produces, obtained from *chelidonium majus* L., has been elaborated. Maximum content of coptisine and chelidonine in *chelidonii herba* tincture, prepared using 70% ethylic alcohol has been determined.

The new method of high performance liquid chromatography for determination of coptisine quantity in vegetal and extractive products has been proposed by authors. The vegetal products' content of coptisine is 0,49% in aerial parts and 0,58% in roots, which is 2-3 times higher than results obtained using pharmacopoeia's method (0,2%). The kinetics and fullness of extraction of coptisine from *chelidonii herba* have been studied.

The Squibb method of repercolation, without preventive moistening of vegetal produce has been recommended for extraction of coptisine from *chelidonii herba*. This method is more efficient and gives an output of coptisine over 60%.

Dynamic of accumulation of coptisine and chelidonine in aerial parts of *Chelidonium majus* L., collected in bud, first and second phases of blooming has been studied. Constant accumulation of coptisine in quantity higher than chelidonine was determined. Obtained results confirm the data obtained during the past years, which demonstrates that the main alkaloid in *chelidonium majus* is coptisine and not chelidonine, as considered before. Coptisine is prevalent in form of 8-oxocoptisine in fresh juice, which in process of drying

of vegetal produce passes into coptisine. These data are confirmed by the experiments.

First fructification phase was recommended as phase for collecting of vegetal products used as primary substance for obtaining coptisine content pharmaceutical products.

To obtain fresh standardized juice from *Chelidonium majus* L., a method with 96% ethylic alcohol added to fresh juice in equal parts which contributes to a higher content of coptisine in product has been proposed.

DL_{50} for fresh juice from *chelidonii herba*, recalculated to coptisine, was determined on mice and rats. DL_{50} is – 24,82 mg/ml and 24,79 mg/ml respectively.

For following pharmaceutical forms: tincture, fluid extract, capsules, tablets and fresh juice, the temporary Pharmacopeia's monographs and Technological regulations of manufacture have been elaborated. Also, the monograph contains the information about the Greater celandine's usage in the popular medicine and homeopathy.

BIBLIOGRAFIE

1. ADHAMI V.M, AZIZ M.H., MUKHTAR H. et al. *Activation of prodeath Bcl-2 family proteins and mitochondrial apoptosis pathway by sanguinarine in immortalized human HaCaT keratinocytes*. Clin. Cancer Res., 2003, vol. 9, no. 8, p. 3176-3182.
2. AHMAD N., GUPTA S., HUSAIN M.M., et. al. *Differential antiproliferative and apoptotic response of sanguinarine for cancer cells versus normal cells*. Clin. Cancer Res. 2000, vol. 6, no.4, p. 1524-1528.
3. ARDJAH H. *Therapeutische Aspekte der funktionellen Oberbauchbeschwerden bei Gallenwegserkrankungen*. Fortschritte der Medizin, 1991, vol. 109 (Suppl.II5), p. 2-8.
4. AURIAN-BLĂJENI CORNELIU. *Homeopatia*, Impr. De Vest, Oradea, 1993, 570 p.
5. BARRETO M.C., PINTO R.E., ARRABACA J.D. et al. *Inhibition of mouse liver respiration by Chelidonium majus isoquinoline alkaloids*. Toxicol Lett., 2003, Dec., 15, v. 146, no.1, p. 37-47.
6. BENIGNI R., CARPA C., CATTORINI P.E. *Plante medicinale. Chimica, farmacologia e terapia*. vol. 1, Inverni de della Beffa, Milano, 1962, p. 276-282.
7. BENNINGER J., SCHNEIDER H.T., SCHUPPAN D. et al. *Severe Hepatitis Induced by Greater Celandine Chelidonium majus: Biennial Scientific Meeting of the International Association for the study of the liver Chicago, Illinois, USA, November 4-10, 1998*, Hepatology, 1998, vol. 28, no. 4, Part. 2, p. 433A.
8. BENNINGER J., SCHNEIDER H.T., SCHUPPAN D. et al. *Acute hepatitis induced by greater celandine (Chelidonium majus)*. Gastroenterology, 1999, vol. 117, no.5, p.1234-1237.
9. BISSET N.G., WICHTL M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. 2nd ed. Stuttgart (Germany): medpharm GmbH Scientific Publishers; 2001.
10. BISWAS S., KHUDA-BUKHSH. *A effect of homeopathic drug, Chelidonium in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2002, vol.2, no.1, p.4.
11. BLUMENTHAL M., BUSSE W.R., GOLDBERG A. et al., editors. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin (TX): American Botanical Council; 1998.
12. BOEGGE, S. C., KESPER S., et al. *Reduction of ACh-induced contraction of rat isolated ileum by coptisine, (+)-caffeoylmalic acid, Chelidonium majus, and Corydalis lutea extracts*. Planta Medica, 1996, vol. 62, no. 2, p. 173-174.
13. BOJOR O., ALEXAN M. *Plantele medicinale de la "A" la "Z"*. ed. V-a, Ed. Ulpia Traiana, București, 1997, 273 p.
14. BOJOR O., POPESCU O. *Fitoterapie tradițională și modernă*. București, Ed. FIAT LUX, 1998, 396 p.
15. BOLTON S. *Pharmaceutical Statistics*, 2nd ed., New York, NY: Marcel Decker Inc., 1990. 234 p.
16. BOTEZ M.V., BODNAR V., RADU M. și a. *Fitoterapie clinică (o alternativă tămăduitoare a unui viitor mereu prezent)*, Iași, 2005, 450 p.

17. BOWN D. *Encyclopedia of herbs and their uses*. London, Dorling Kindersley, 1995.
18. BOYKO V.N., VOLTCHER I.V., PETROV A.S. et al. *Action of Ukrain, a cytostatic and immunomodulating drug, on effect of irradiation*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no.3-5, p. 167-171.
19. BOYKO, V. N., ZHOLUS R. B. *A comparative evaluation of the influence of the complex drug Ukrain and its components on the effects of radiation*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1998, vol. 24, no. 5-6, p. 331-333.
20. BOYKO, V. N., VOLTCHER I. V., et al. *Action of Ukrain, a cytostatic and immunomodulating drug, on effects of irradiation*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 167-171.
21. BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA. Scientific committee of the British Medicine Association, 1983.
22. BRUNETON J. *Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes medicinales*, Lavoisier, 1993, 744 p.
23. BUNGETZANU GH., CHIRILĂ P. *Manual de Homeopatie*, Editura Medicală, București, 1983, 304 p.
24. CALALB T., BODRUG M., *Botanica farmaceutică*. Ch.: CEP, "Medicina", 2009, 472 p.
25. CARPANO S.M., SPEGAZZINI E.D., NAJERA M.T. *Antibacterial and antifungal activity of Chelidonium majus L. (Papaveraceae)*. Rev. Farm. (Buenos Aires), 1995, vol. 137, no. 1, p. 9-11.
26. CASIAN I., DIUG O., DIUG E., NISTREANU A. *Dozarea coptizinei în produsele vegetale și extractive din specia Chelidonium majus L.* Materialele Conferinței științifice anuale „Ziua Medicamentului la INF” cu tema „Medicamentul de la idee la farmacie” Chișinău, 2003, p. 186-194.
27. CHAN S.L., LEE M.C., TAN K.O. et al. *Identification of chelerythrine as an inhibitor of BclXL function*. J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, no. 23, p. 20453-20456 .
28. CHEN W.H., QIN Y., CAI Z., et al. *Spectrometric studies of cytotoxic protoberberine alkaloids binding to double-stranded DNA*. Bioorg Med Chem. 2005, Mar 1, vol. 13, no. 5, p. 1859-1866.
29. CHEVALLIER A. *The encyclopedia of medicinal plants*. London, Dorling Kindersley, 1996.
30. CHITKARA, H.L. *New Comprehensive Homeopathic Materia Medica of the Mind*. New Delhi. 1998
31. CHUNG H.S., AN H.J., JEONG H.J., et al. *Water extract isolated from Chelidonium majus enhances nitric oxide and tumour necrosis factor-alpha production via nuclear factor-kappaB activation in mouse peritoneal macrophages*. J Pharm Pharmacol., 2004, vol. 56, no. 1, p. 129-134.
32. CIEBIADA, I., KORCZAK E., et al. *Estimation of direction influence of Ukrain preparation on influenza viruses and the bacteria E. coli and S. aureus*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 219-223.
33. CIEBIADA, I., KORCZAK E., NOWICKY J.M. et al. *Does the Ukrain preparation protect mice against lethal doses of bacteria?* Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no.3-5, p. 207-211.

34. CIULEI I., GRIGORESCU E., STĂNESCU U. *Plante medicinale fitochimice și fitoterapice*. Ed. Medicală, 1993, vol. 2, p. 492-493.
35. CLARKE J.H. A *Dictionary of Practical Materia Medica*. London, 1987, 2586 p.
36. COLOMBO M.L., BOSISIO E. *Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae)*. Pharmacological Research, 1996, vol. 33, no. 2, p.127-134.
37. COLOMBO M.L., BUGATTI C., MOSSA A. et al. Cytotoxicity evaluation of natural coptisine and synthesis of coptisine from berberine. *Farmaco*, 2001, May-Joule, vol. 56, no. 5-7, p. 403-409.
38. CONSTANTINESCU D., HAȚIEGANU E. *Plante medicinale*. București, Ed. Medicală, 1979, p.161.
39. COOK T.M. *Homeopathic Medicine Today.: A survey*. New-York:McGraw-Hill Trade, 1989, 240 p.
40. CORDES N., PLASSWILM L., BAMBERG M. et al. *Ukrain, an alkaloid thiophosphoric acid derivative of *Chelidonium majus* L. protects human fibroblasts but not human tumour cells in vitro against ionizing radiation*. Int J Radiat Biol., 2002, vol. 78, no. 1, p. 17-27.
41. CRIJNS A.P., SMET P.A., HEUVEL M. et al. *Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus* L.)*. Ned Tijdschr Geneesk, 2002, Jan 19, vol. 146, no 3, p. 124-128.
42. DAMASCHIN N. *Analiza și standardizarea unor forme farmaceutice homeopate*. Teza de doctor în farmacie, Chișinău, 2006, 196 p.
43. DAMASCHIN N., BABILEV F.V. *Determinarea conținutului de alcaloizi totali, exprimați în sanguinarină din *Chelidonium majus* radix și din tinctura-mamă homeopatică *Chelidonium**. Revista farmaceutică a Moldovei, 1995, nr. 3, p. 49-51.
44. DEBITON E., MADELMONT J.C., LEGAULT J. et al. *Sanguinarine induced apoptosis is associated with an early and severe cellular glutathione depletion*. Cancer Chemother Pharmacol., 2003, vol. 51, no. 6, p. 474-482.
45. DEUTSCHES ARZNEIBUCH, 2000, „Schollkraut”.
46. DICKSON C. *Food, medicinal and other plants from the 15th century drains of Paisley Abbey, Scotland*. Veg Hist Archaeobot, 1996, no. 5, p. 25-31.
47. DING Z., TANG S.C., WEERASINGHE P. et al. *The alkaloid sanguinarine is effective against multidrug resistance in human cervical cells via bimodal cell death*. Biochem Pharmacol., 2002, vol. 63, no. 8, p. 1415-1421.
48. DIUG O., NISTREANU A., DIUG E. *Studies of extractive substances in *Chelidonium Herba**, Acta Phytotherapica Romanica, Revista Societății de Fitoterapie din România. 2000, anul VI, no. 1-2, p.52.
49. DIUG O., CASIAN I., DIUG E., NISTREANU A., CIOBANU N. *Dozarea alcaloizilor în produsele farmaceutice obținute din *Chelidonii herba**. Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", vol. I. „Probleme medico-biologice și farmaceutice”. Zilele Universității. Chișinău, 2001, ed. II, p. 301-306.
50. DIUG O., CASIAN I., NISTREANU A., DIUG E.. *Contribuții la studiul chimic al speciei *Chelidonium majus* L.* Al XII-lea Congres Național de Farmacie cu participare internațională, 17-19 octombrie 2002. București, România. Rezumatele lucrărilor, vol.1, 2002, p. 225-227.

51. DIUG O. *Chelidonium majus* L. – sursă valoroasă de medicamente (sinteza literaturii). Revista farmaceutică a Moldovei. Chişinău, 2002, nr. 1-4, p. 42-53.
52. DIUG O. *Technology of two formulation with extractive substances from Chelidonium herba*. ARCHIVES of the Balkan Medical Union, vol.37, nr 2 – supliment. Chişinău, 2002, p. 133.
53. DIUG O., CASIAN I., DIUG E., NISTREANU A. *Studiul extracţiei coptizinei din Chelidonium majus* L. Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi, Supliment dedicat Simpozionului de Fitoterapie, Iaşi, mai 2003; aprilie – iunie, 2003, vol. 107, nr. 2, Supliment 1, p. 86-89.
54. DIUG O., CASIAN I., DIUG E., NISTREANU A. *Dosing of the coptisine in the Chelidonium majus* L. fresh juice. PROCEEDINGS of the 8th National Symposium „Medicinal plants- present and perspectives”. Piatra Neamţ, 2003, p. 80-82.
55. DIUG O. *Proprietăţile reologice ale gelurilor cu suc proaspăt din Chelidonium majus* L. Analele ştiinţifice ale USMF "Nicolae Testemiţanu", vol.1., Probleme medico-biologice, farmaceutice, de sănătate publică şi management. Chişinău, 2004, p. 311-319.
56. DIUG O., CASIAN I., DIUG E., NISTREANU A. *Dinamica acumulării coptizinei şi chelidoninei în Chelidonium majus* L. Materialele Conferinţei ştiinţifico-practice „Ziua Medicamentului la INF” cu tema „Medicamentul de la idee la farmacie”. Chişinău, 2004, p.63-68
57. DIUG O. *Optimizarea formulării conţinutului capsulelor operculate cu suc proaspăt din Chelidonium majus* L. Revista farmaceutică a Moldovei. Chişinău, 2005, nr. 1, p.26-31.
58. DIUG O. *Studiul comprimatelor tip matriţă cu suc proaspăt din specia Chelidonium majus* L. Revista farmaceutică a Moldovei. Chişinău, 2005, nr. 2, p. 34-41.
59. DIUG O., DIZDARI Ana, PRISACARI V., DIUG E., NISTREANU A. *Studiul activităţii antibacteriene şi antifungice al produselor extractive din specia Chelidonium majus* L. Analele ştiinţifice ale USMF "Nicolae Testemiţanu", Chişinău, 2005, ed. VI, Vol.1, p. 412-415.
60. DIUG OCTAVIAN, GONCIAR VEACESLAV, DIUG EUGEN. *Studiul toxicităţii acute a sucului proaspăt din specia Chelidonium majus* L. Revista Farmaceutică a Moldovei, Chişinău, ed. „Universul” nr. 1-4, 2007, p. 15-21.
61. DUKE J.A., BOGENSCHUTZ-GODWIN M.J., du CELLIER J. et al. *Handbook of Medicinal Herbs*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 2002.
62. DUCOT E. *Incursiune în homeopatie*. Editura POLIROM, Iaşi, 1999, 200 p.
63. ERNST E., SCHMIDT K. *Ukrain – a new cancer cure? A systematic review of randomised clinical trials*. BMC Cancer, 2005, vol. 5, no. 1, p. 69.
64. ESCOP monographs. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy. The scientific foundation for herbal medicinal products*, 2-nd ed, Thieme, New York, 2003, 556 pp.
65. ETXENAGUSIA M. A., ANDA M. et al. *Contact dermatitis from Chelidonium majus (greater celandine)*. Contact Dermatitis, July, 2000, vol. 43, no. 1, p. 47.
66. EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 4th Edition, 2002, supliment, „Greater Celandine” p. 1270-1271.

67. FARINA L.A. et al. *Contact-derived allergic balanoposthitis and paraphimosis through topical application of celandine juice*. *Adas Urologicas Espanolas*, 1999, vol. 23, p. 554-555.
68. FARMACOPEEA ROMÂNĂ, Ed. Medicală, 1993, ed. X.,-1315 p.
69. FIK E., GOZDZICKA-JOZEFIAK A., KEDZIA H. *Isolation and characterization of lycoproterins from milky juice leaves and roots of *Chelidonium majus* L.* *Herba Pol.*, 1995, vol. 41, no. 2, p. 84-95.
70. FLEMING T., ed. *Physician desk reference (PDR) for herbal medicines*. Montvale, Medical Economics Company, 2000.
71. FREYTAG W.E. *Celandine alkaloids: quantitative assay of the alkaloids chelidonine, chelerythrine and sanguinarine in *Chelidonium majus* L. with the aid of HPLC*. *Dtsch. Apoth. Ztg.*, May 22, 1986, vol. 126, p.1113-1117.
72. FREYTAG W.E., STAPF W. *Quantitative HPLC-determination of chelidonium-alkaloids*. *PZ Pharmazeutische Zeitung Wissenschaft*, 1993, vol. 138, no. 5-6, p. 126-133.
73. FULDE G., WICHTL M. *Analysis of *Chelidonium majus*: main alkaloid is coptisine*. *Dtsch. Apoth. Ztg.*, Mar. 1994. vol. 134, no. 24, p.17-21.
74. GANSAUGE F. et al. *NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial*. *Langenbeck's Archives of Surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*, 2002, 386, p. 570-574. 11.
75. GHIDIRIM V., DIUG O., SPĂNU C., DIUG E. *Studiul acțiunii citostatice și activității antivirale a produselor extractive din specia *Chelidonium majus* L.* *Analele științifice*, ed. VIII-a, vol. 2 „Probleme medico-biologice și farmaceutice”, Zilele USMF consacrate anului „Nicolae Testemițanu” cu prilejul aniversării a 80 ani de la naștere, Chișinău, 2007, p. 243-247
76. GLEASON H.A. CRONQUIST A.C.. *Manual of Vascular Plants of the Northeastern United States and Adjacent Canada*. 2nd ed. New York Botanical Garden, Bronx, New York. 1991.
77. GOLKIEWICZ W., GADZIKOWSKA M. et al. *Micropreparative chromatography of some quaternary alkaloids from the roots of *Chelidonium majus* L.* *Journal of Planar Chromatography Modern TLC*, 1993, vol. 6, no. 5, p. 382-385.
78. GRANGEORGE D. *Spirit of Homeopathic Medicines*. Essential Insights to 300 Remedies. Berkeley, CA. 1998
79. GREVING I., MEISTER, V. MONNERJAHN C. et al. **Chelidonium majus*: A rare reason for severe hepatotoxic reaction*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1998, no. 7, Suppl. 1, S66-S69.
80. GRIEVE M. *A modern herbal*. Level CF (edit). London, Tiger Books International, 1998.
81. GRIGORESCU E., CIULEI I., STĂNESCU U. *Index fitoterapeutic*. Ed. Medicală. 1986, 104 p.
82. GRIGORESCU E., LAZĂR M., STĂNESCU U., CIULEI I. *Index fitoterapeutic.*, ed. II-a, Ed. Cernei, 2001
83. GRINEVICH Y., SHALIMOV S., BENDYUH G. et al. *Effect of Ukrain on the growth and metastasizing of Lewis carcinoma in C57BL/6 mice*. *Drugs Exp Clin Res.*, 2005, vol. 31, no. 2, p. 59-70.

84. HABERLEIN H., TSCHIRSCH K. P. *Effects of surface structure of reversed phases on the separation of alkaloids by HPLC*. Pharmazie, 1994, vol. 49, no. 10. p.769-775.
85. HABERLEIN H., TSCHIRSCH K.P., BOONEN G., HILLER K.O. *Chelidonium majus L.: components with in vitro affinity for the GABAA receptor. Positive cooperation of alkaloids*. Planta Med., 1996, vol. 62, no. 3, p. 227-231.
86. HABERMEHL D., KAMMERER B., HANDRICK R. et al., *Proapoptotic activity of Ukrain is based on Chelidonium majus L. alkaloids and mediated via a mitochondrial death pathway*. BMC Cancer, 2006, vol. 6, no. 14, 22 p.
87. HAHN R., NAHRSTEDT A. *Hydroxycinnamic acid derivatives, caffeoylmalic and new caffeoylaldonic acid esters, from Chelidonium majus*. Planta Medica, 1993, vol. 59, no.1, no. 71-75.
88. HILLER K. O., GHORBANI M., SCHILCHER H. et al. *Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and Chelidonium majus extracts on isolated guinea-pig ileum*. Planta Medica, 1998, vol. 64, no. 8, p. 758-760.
89. HIRANO H, OSAWA E, YAMAOKA Y. et al. *Gastric-mucous membrane protection activity of coptisine derivatives*. Biol Pharm Bull., Nov., 2001, vol. 24, no.11, p. 1277-1281.
90. HOFFMAN T.K., LEENEN K., HAFNER D. et al. *Antitumor activity of protein kinase C inhibitors and cisplatin in human head and neck squamous cell carcinoma lines*. Anticancer drugs, 2002, vol. 13, no. 1, p. 93-100.
91. HOHENWARTER O., STRUTZENBERGER K., KATINGER H. et al. *Selective inhibition of in vitro cell growth by the antitumour drug Ukrain*. Drugs Exp Clin Res., 1992, vol. 18, (Suppl), p. 1-4.
92. ISTUDOR V. *Farmacognozie. Fitochimie. Fitoterapie*. Vol.1, București, 1998.
93. IWASA K, MORIYASU M, YAMORI T. et al. *In vitro cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids*. J Nat Prod., Joule., 2001, vol. 64, no. 7, p. 896-898.
94. JAGIELLO W.E., FELDO M., KLEINROK Z. *Studies on the participation of the gaba-ergic system in the central effects of alkaloids from Chelidonium majus L. in mice*. Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1992, vol. 44, (SUPPL.), p. 144.
95. JAGIELLO W.E., KLEINROK Z., CHODKOWSKA A., FELDO M. *Effects of alkaloids from Chelidonium majus L. on the protective activity of antiepileptic drugs in mice*. Herba Pol., 1998, vol. 44, no. 4, p. 383-385.
96. JAMES E. R. , MARILYN K. S., VARROE T. *Pharmacognosy and pharmacobiotechnology*. Williams & Wililins, 1996, p. 161-162.
97. JANG et al. *Stylophine from Chelidonium majus inhibits LPS-induced inflammatory mediators in RAW 264.7 cells*. Archieve of Pharmacological Research, 2004, vol. 27, p. 923-929.
98. JYOTI B.S., RAHMAN K.B.A. *Evaluation of protective potentials of a potentized homeopathic drug, Chelidonium majus, during azo dye induced hepatocarcinogenesis in mice*. Indian Journal of Experimental Biology, 2004, vol. 42, p. 698-714.
99. KAYNE S.B., KAYNE L.R. *Homeopathy*. The Pharmaceutical Journal, 2000, vol. 246, no. 7079, p.94

100. KEMENY-BEKE A., ARADI J., DAMJANOVICH J. et al. *Apoptotic response of uveal melanoma cells upon treatment with chelidonine, sanguinarine and che- lerytrine*. Cancer Letters, 2006, Jun. 8, v. 237, no.1, p. 67-75.
101. KERY A., HORVATH J., NASZ I. et al. *Antiviral alkaloids in Chelidonium majus L.* Acta Pharm. Hung., 1987, vol. 57, no.1-2, p.19-25.
102. KHAYYAL M.T. et al. *Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination*. Arzneimittel-Forschung, 2001, vol. 51, p. 545-553.
103. KIM D.J. et al. *Potential preventive effects on Chelidonium majus 1. (Papavera- ceae) herb extract on glandular stomach tumour development in rats treated with n-methyl-n'-nitro-n nitrosoguanidine (MNNG) and hypertonic sodium chloride*. Cancer Letters, 1997, vol. 112, p. 203-208.
104. KIM S. W., MIN B. W., et al. *High frequency plant regeneration from immature ovule-derived embryogenic cell suspension cultures of Chelidonium majus var. asiaticum*. Plant Cell Tissue and Organ Culture, 1999, vol. 56, no. 2, p. 125-129.
105. KLEINROK Z., JAGIELLO W. E., MATUSZEK B., et al. *Basic central pharmacologi- cal properties of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from Chelidonium majus L.* Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, 1992, vol. 44, no. 3, p. 227-239.
106. KNIEBEL R., URLACHER W. *Therapie krampfartiger Abdominalschmerzen. Hochdosierter Schollkraut-extrakt bei krampfartigen Abdominalschmerzen*. Zeit- schrift fur Allgemeine Medizin, 1993, v. 69, p. 680-684.
107. KO F.N. et al. *Ca²⁺ channel blockade in rat thoracic aorta by protopine isolated from Corydalis tubers*. Japanese Journal of Pharmacology, 1992, vol. 58, p.1-9.
108. KOKOSKA I., POLESNY Z., RADA V. et al. *Screening of some Siberian medicinal plants for antimicrobial activity*. J Ethnopharmacol. , 2002, vol. 82, p. 51-53.
109. KUSTRAK D., PETRICIC J., KALODERA Z., HOLIK L. *Seasonal changes of al- kaloid contents in celandine (Chelidonium majus L.)*. Acta Pharm. Jugosl., 1982, vol. 32, no. 3, p. 225-230.
110. LAZA D., *Îndreptar profilactic și terapeuțic de medicină naturistă*. Ch.: „Sănătate și educație” SRL., 2007, 296 p.
111. LIEPINS A., NOWICKY J. W. *Modulation of immune effector cell cytolytic activity and tumor growth inhibition in vivo by Ukrain (NSC 631570)*. Drugs Exp. Clin. Res., 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 103-113.
112. LIEPINS A., NOWICKY J.W., USTAMANTE J.O., LAM E. *Induction of bimodal programmed cell death in malignant cells by the derivative Ukrain (NSC-631570)*. Drugs Exp Clin Res., 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 73-79.
113. LIN C.C., NG L.T., HSU F.F. et al. *Cytotoxic effects of Coptis chinensis and Epi- medium sagittatum extracts and their major constituents (berberine, coptizine and icariin) on hepatoma and leukemia cell growth*. Clin.Exp. Pharmacol. Physiol., 2004, vol. 31, no. 1-2, p. 65-69.
114. LIN W.C., CHANG H.L. *Relaxant effects of berberine on the rat fundus*. Research Communications of Molecular Pathology and Pharmacology, 1995, vol. 90, p. 333-346.
115. LINDE K., CLAUDIUS N., RAMIREY G. et al. *Are the clinical effects of Homeo- pathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials*. The Lancet, 1997, vol. 350, pp. 824-825; 834-842.

116. LININGER S.W. et al., eds. *The natural pharmacy*. Rosevill, USA, Healthnote, 1999.
117. LOHNINGER A., HAMLER F. *Chelidonium majus L. (Ukrain) in the treatment of cancer patients*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1992, vol. 18, (Suppl.), p. 73-77.
118. LOZJUK R.M., LISNYAK O.I., LOZJUK L.V. *Theoretical grounds and experimental confirmation of the antiviral effect of the preparation Ukrain*. Drugs Under Experimental & Clinical Research, 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 213-217.
119. MAX Wichtl. *Herbal Drugs and Phitopharmaceuticals*. A handbook for practice on a scientific basis. Stuttgart, 1994, p. 143-145.
120. MELNICZENCO N. et al. *Antioxidative status and lipid peroxidation in rats after administration of Ukrain*. International Journal of Immunotherapy, 2003, vol. 19, p. 115-119.
121. MITRA S., GOLE M., SUR R.K. et al. *Antihepatotoxic activity of Chelidonium majus*. International Journal of Pharmacognosy, 1992, vol. 30, no. 2, p. 125-128.
122. MLINARIC A. et al. *Screening of selected plant extracts for in vitro inhibitory activity on HIV-1 reverse transcriptase (HIV-1 RT)*. Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 75-77.
123. MUSIANOWYCZ J., JUDMAJER F., et al. *Clinical studies of Ukrain in terminal cancer patients (Phase II)*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1992, vol. 18, (Suppl.), p. 45-50.
124. NAKAJIMA T., ZUKAWA O., AZUMA C. et al. *Involvement of protein kinaze C related anti-apoptosis signaling in radiation-induced apoptosis in murine thzmic lymphoma (3SBH5) cells*. Radiat Res. 2004, vol. 161, no. 5, p. 528-534.
125. NISTREANU A. *Farmacognozie*. Chişinău, F.E.P. „Tipografia Centrală”, 2001, 672 p.
126. NOWICKY J. W., MANOLAKIS G., MEIJER D. et al. *Ukrain both as an anticancer and immunoregulatory agent*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1992, vol. 18, (Suppl.), p. 51-54.
127. ORIGON V. *Properties of proteins contained in milk juuce from Chelidonium majus L.* International Pharma. Abstracts, 1994, vol. 31, no. 10, 310 5880, p. 929.
128. PANZER A., HAMEL E., JOUBERT A.M. et al. *Ukrain(TM), a semisynthetic Chelidonium majus alkaloid derivative, acts by inhibition of tubulin polymerization in normal and malignant cell lines*. Cancer Let., 2000, vol. 160, no. 2, p. 149-157.
129. PANZER A., JOUBERT A. M., et al. *The antimitotic effects of UkrainTM, a Chelidonium majus alkaloid derivative, are reversible in vitro*. Cancer Letters. March, 2000, vol. 150, no.1, p. 85-92.
130. PANZER A., JOUBERT A.M., BIANCHI P.C. et al. *The effects of chelidonine on tubulin polymerisation, cell cycle progression and selected signal transmission pathways*. Eur J Cell Biol., 2001, vol. 80, no. 1, p. 111-118.
131. PANZER A., JOUBERT A.M., ELOFF J.N. et al. *Chemical analyses of Ukrain, a semi-synthetic Chelidonium majus alkaloid derivative, fail to confirm its trimeric structure*. Cancer Letters., 2000, v. 160, no.2, p. 237-241.
132. PAVAO M. L., PINTO R. E. *Sensitivity of Bacillus subtilis to water soluble alkaloid extracts of Chelidonium majus L. (Papaveraceae) roots from Azores*. Arquipelago

- Boletim da Universidade dos Acores Ciencias Biologicas e Marinhas, 1995, no. 13a, p. 93-97.
133. PENGSA P., WONGPRATOOM W., VATANASAPT V. et al. *The effects of thio-phosphoric acid (Ukrain) on cervical cancer, stage IB bulky*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1992, vol. 18, (Suppl.), p. 69-72.
134. PERSEKA. *Terapia naturistă*. București, 1987, p.236-244.
135. PHYTOCHEMICAL DATABASE, USDA – ARS – NGRL, Beltsville Agricultural Research Center,Beltsville,Maryland, 25.01.2004; www.ars-grin.cgi-bin/duke/chemical.pl/COPTISINE
136. PIACENTE S. et al. *Different effects of some isoquinoline alkaloids from Argemone mexicana on electrically induced contractions of isolated guinea-pig ileum*. Phytotherapy Research, 1997, no. 11, p. 155-157.
137. PIETTA P. G., MAURI P. L. et al. *Capillary electrophoresis of isoquinoline alkaloids from Chelidonium majus L*. Phytochemical Analysis, 1995, vol. 6, no. 4, p. 196-202.
138. PLANTS FOR A FUTURE: http://www.ibiblio.org/pfaf/D_search.html
139. PUZA V., NOVAK L., FIALA B., CERNA H. *In vitro reactions of cells to sanguinarine and chelitrine*. Hradec Kralove. Czech. 1988, vol. 31, Suppl.1, p. 53-59.
140. RITTER R. et al. *Clinical trial on standardized celandine extract in patient with functional epigastric complaints: results of a placebo-controlled double-blind trial*. Complementary Therapies in Medicine, 1993, no. 1, p. 189-193.
141. RO J.S., LEE S.S., LEE K.S. et al. *Inhibition of type A monoamine oxidase by coptisine in mouse brain*. Life Sci. 2001, Dec 28; vol. 70, no. 6, p. 639-645.
142. ROUBLEVSKAIA I.N., HAAKE A.R., LUDLOW J.W., POLEVODA B.V. *Induced apoptosis in human prostate cancer cell line LNCaP by Ukrain*. Drugs Exp Clin Res 2000, vol. 26, no. 5-6, p. 141-147.
143. ROUBLEVSKAIA I.N., POLEVODA B.V., LUDLOW J.W., HAAKE A.R. *Induced G2/M arrest and apoptosis in human epidermoid carcinoma cell lines by semisynthetic drug Ukrain*. Anticancer Res., 2000, vol. 22, no. 17, p. 2621-2631.
144. SAEED S.A., GILANI A.H., MAJOO R.U., SHAH B.H. *Anti-thrombotic and anti-inflammatory activities of protopine*. Pharmacol Res., 1997, vol. 36, no. 1, p. 1-7.
145. SANKARAN, *An Insight into Plants*, Vol.2. Homeopathic Medical Publishers. 2007
146. SÁRCÖZIA., MORICZA. M., PETER G. O. et al. *Antimicrobial activity of Chelidonium majus alkaloids investigated by bioarena system*, Joint Meeting on Medicinal Chemistry, June 20-23, 2005 , Vienna, Austria, (poster presentation, PO-34).
147. SATO M., YOKOYAMA S. et al. *Gamma-Irradiation damage to leaf vacuole membranes of Chelidonium majus*. Environmental and Experimental Botany, 1995, vol. 35, no. 1, p. 71-81.
148. SHI G. Z. *Blockage of Glycyrrhiza uralensis and Chelidonium majus in MNNG induced cancer and mutagenesis*. Chinese Journal of Preventive Medicine, 1992, vol. 26, no. 3, p. 165-167.
149. SIEKEL P., MICIETA K. *Demonstration of proteolytic activity secreted from plant cells*. Biologia Bratislava, 1998, vol. 53, no. 6, p. 791-793.

150. SLANINOVA I., TABORSKA E., BOCHORAKOVA H., SLANINA J. *Interaction of benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids with animal and yeast cells.* Cell Biol Toxicol., 2001, vol. 17, no. 1, p. 51-63.
151. SLESACK B., NOWICKY J.W., HARLOZINSKA A. *In vitro effects of Chelidonium majus L. alkaloid thiophosphoric acid conjugates (Ukraine) on the phenotype of normal human lymphocytes.* Drugs Under Experimental & Clinical Research, 1992, Vol. 18, Suppl., p. 17-21.
152. SOLOGUB T.V. et al. *Efficacy and safety of the drug Ukraine in chronic hepatitis C patients.* International Journal of Immunotherapy, 2003, vol. 19, p. 55-59.
153. SOTOMAYOR EM, RAO K, LOPEZ DM, LIEPINS A: *Enhancement of macrophage tumoricidal activity by the alkaloid derivative Ukraine. In vitro and in vivo studies.* Drugs Exp Clin Res, 1992, vol. 18, (Suppl), p. 5-11.
154. SPEGAZZINI E., NAJERA M., CARPANO S. et al. *Valuation of chelidonine in Chelidonium majus L. (Papaveraceae) cultivated in Argentina.* Acta Farmaceutica Bonaerense, 1993, vol. 12, no. 2, p. 69-72.
155. STANISZEWSKI A. et al. *Lymphocyte subsets in patients with lung cancer treated with thiophosphoric acid alkaloid derivatives from Chelidonium majus 1. (Ukraine).* Drugs in Experimental and Clinical Research, 1992, vol. 18, p. 63-67.
156. STĂNESCU U., MIRONA., HÂNCEANU M., APROTOSOAI C. *Bazele farmaceutice, farmacologice și clinice ale fitoterapiei.* Iași, Ed. „Gr. T. Popa”, vol. 1, 2002, 360 p.
157. STEINACKER J., KROISST T., KORSH O.B et al. *Ukraine therapy in a frontal anaplastic grade III astrocytoma (case report).* Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no.3-5, p. 275-277.
158. STICKEL F., POSCHL G., SEITZ H.K. et al. *Acute hepatitis induced by Greater Celandine (Chelidonium majus).* Scand J Gastroenterol. 2003, vol. 38, no. 5, p. 565-568.
159. STUPPNER H. and GANZERA M. *Application of beta-cyclodextrin for the analysis of the main alkaloids from Chelidonium majus by capillary electrophoresis.* Journal of Chromatography, 1995, 717, no. 1-2, p. 271-277.
160. STURM S. and STUPPNER H. *Analysis of isoquinoline alkaloids in medicinal plants by capillary electrophoresis: Mass spectrometry.* Electrophoresis, 1998, vol. 19, no. 16-17, p. 3026-3032.
161. TABORSKA A.E., BOCHORAKOVA H., DOSTAL J., PAULOVA H. *The greater celandine (Chelidonium majus L.) – review of present knowledge.* Ceska a slovenska Farmacie, 1995, vol. 44, p. 71-75.
162. TABORSKA A.E., BOCHORAKOVA H., et al. *Separation of alkaloids in Chelidonium majus by reversed phase HPLC.* Planta Medica, 1994, vol. 60, no. 4, p. 380-381.
163. TANABE H., SUZUKI H., MIZUKAMI H., INOUE M. *Double blockade of cell cycle progression by coptisine in vascular smooth muscle cells.* Biochem Pharmacol. 2005, Oct 15, vol. 70, no. 8, p. 1176-1184.
164. TANAKA T. et al. *Inhibitory effects of berberine-type alkaloids on elastase.* Planta Medica, 1993, vol. 59, p. 200-202.

165. TĂMAȘ M., CHINDRIS E., ROMAN L., ȚUIA M. *Alkaloids of Chelidonium majus L.* Clujul Medical, 1987, vol.60, no. 3, p. 256-260.
166. TĂMAȘ M., ONIGA I. *Produse fitoterapeutice românești*, Cluj-Napoca, 2000.
167. THE ILLUSTRATED ENCYCLOPEDIA OF HERBS: THEIR MEDICINAL AND CULINARY USES. Bunney S. (edit.). London, Chancellor Press, 1993.
168. THE REVIEW OF NATURAL PRODUCTS, 2-th ed. St. Louis, USA, Facts and Comparisons, 2002.
169. THEN M., SZENTMIHALYIK., SARKOZIA. et al. *Effect of sample handling on alkaloid and mineral content of aqueous extracts of greater celandine (Chelidonium majus L.)*. J. Chromatogr. A., Aug 11, 2000, vol. 889, no.1-2, p. 69-74.
170. THEN M. ; HAJDU M. ; JASZTRAB P. ; SZENTMIHALYI K. *Element transfer from extract of greater celandine (Chelidonium Majus L.)*. Acta alimentaria, 2007, vol. 36, no. 2, pp. 237-240.
171. TOME F. and COLOMBO M. L. *Distribution of alkaloids in Chelidonium majus and factors affecting their accumulation*. Phytochemistry Oxford, 1995, vol. 40, no. 1, p. 37-39.
172. ULRICHOVA J. et al. *Cytotoxicity of benzophenanthridinium alkaloids in isolated rat hepatocytes*. Phytotherapy Research, 1996, vol. 10, p. 220-223.
173. ULRICHOVA J., WALTEROVA D., SIMANEK V. *Molecular mechanisms of the biological activity of quaternary benzophenanthridine and protoberberine alkaloids*. Acta University Palacki Olomuc Faculty of Medicine, 1984, vol.106, p. 31-37.
174. USDA, NRCS. *The PLANTS Database, Version 3.1*. (<http://plants.usda.gov>). National Plant Data Center, Baton Rouge, LA 70874-4490 USA., 2001.
175. VAHLENSIECK U., HAHN R., WINTERHOFF H., et al. *The effect of Chelidonium majus herb extract on choleresis in the isolated perfused rat liver*. Planta Medica, 1995, vol. 61, no. 3, p. 267-271.
176. VAVRECKOVA C., GAWLIK I., MULLER K. *Benzophenanthridine alkaloids of Chelidonium majus; II. Potent inhibitory action against the growth of human keratinocytes*. Planta Med. 1996, vol. 62, no. 6, p. 491-494.
177. VAVRECKOVA C., GAWLIK I., MULLER K. *Benzophenanthridine alkaloids of Chelidonium majus; I. Inhibition of 5- and 12-lipoxygenase by a non-redox mechanism*. Planta Med. 1996, vol. 62, no. 5, p. 397-401.
178. VOGT A., TAMEWITZ A., SKOKO J. et al. *The benzo[c]phenanthridine alkaloid, sanguinarine, is a selective, cell-active inhibitor of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1*. J Biol Chem., Mar 7, 2005, vol. 280, no. 19, p. 19078-19086.
179. VOLTČEK I.V., KAMYŠHENTSEV M., LAVINSCHY Y. et al. *Comparative study of the cytostatic effects of Oliphen and Ukrain*. Journal of Chemotherapy, 1996, vol. 8, no. 2, p. 144-146.
180. VOLTČEK, I. V., LIEPINS A., NOWICKY J.W. et al. *Potential therapeutic efficacy of Ukrain (NSC 631570) in AIDS patients with Kaposi's sarcoma*. Drugs under Experimental and Clinical Research, 1996, vol. 22, no. 3-5, p. 283-286.
181. WAGNER H., BLADT S. *Plant drug analysis – A thin layer chromatography atlas*, 2nd ed. New York, Springer Verlag, 1996.
182. WAKSMUNDZKA H. M., GADZIKOWSKA M., et al. *Special modes of development of Chelidonium majus L. alkaloids in systems of the type polar adsor-*

- bent-multicomponent mobile phase by TLC*. Journal of Planar Chromatography Modern TLC, May–June 2000, vol. 13, no. 3, p. 205-209.
183. WIELOSZ-TOKARZEWSKA E., JAGIELLO-WOJTOWICZ E. *The effect of Ukrain on the serum vasoactive intestinal polypeptide level in diabetic mice*. International Journal of Immunotherapy, 2003, vol. 19, p. 189-191.
 184. WOLFF J., KNIPLING L. *Antimicrotubule properties of benzophenanthridine alkaloids*. Biochemistry, 1993, vol. 32, no. 48, p. 13334-13339.
 185. YANG M. S., Ha Y. L., et al. *Screening of domestic plants with antibacterial activity*. Agricultural Chemistry and Biotechnology, 1995, vol. 38, no. 6, p. 584-589.
 186. ZAHRIYCHUK O. *Ukraine, a thiophosphoric acid derivative of alkaloids of Chelidonium majus L., is effective in the treatment of recurrent bronchopulmonary pathology in children from areas contaminated after the Chernobyl accident*. International Journal of Immunotherapy, 2003, vol. 19, p. 47-53.
 187. БУЗУК Г.Н., БУЛАТОВ А.А., ЛОВКОВА М.Я. и др. *Влияние температуры сушки на содержание и состав алкалоидов чистотела (Chelidonium majus L.)*. Фармация, 1991, том. 40, № 2, с. 15-16.
 188. БУЗУК Г.Н., ЛОВКОВА М.Я., САБИРОВА Н.С. и др. *Изменчивость состава алкалоидов чистотела из различных мест произрастания*. Фармация, 1991, том. 40, № 5, с. 37-40.
 189. БУЛАТОВ А.А., БУЗУК Г.Н., ЛОВКОВА М.Я. и др. *Изменчивость качественного и количественного состава алкалоидов чистотела большого в течение вегетации*. Химико-фармацевтический журнал, 1990, том. 24, № 5, с. 50-53.
 190. Г.Ф. СССР, вып.2., *Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье*. 11 изд. М., Медицина, 1990, 400 с.
 191. ЕРОФЕЕВА Л.Н., БУБЕНЧИКОВА В.Н. и др. *Биологически активные субстанции и их фармакологическая активность*, Фармация, 1997, том. 46, № 6, с. 39-41.
 192. ЗУЗУК Б.М. и др. *Чистотел большой. Chelidonium majus L.. Аналитический обзор*. Лекарственные растения тысячелетия, 2006, N 11.
 193. ИВАХНО С.Ю., ГОЛОВАНОВА Л.В., СТАНИЛОВСКАЯ Е.В. и др. *Выделение алкалоидов из чистотела большого*. Современные аспекты изучения лекарственных растений. Научные труды НИИ Фармации, Москва, 1995, том. 34, с.184-189.
 194. НЕУМЫВАКИН И.П. *Чистотел. Мифы и реальность*. СПб, изд-во, «ДИЛЯ», 2005, 128 с.
 195. ОРЕХОВ А.П. *Химия алкалоидов*. Изд-во АН СССР, Москва, 1955, 859 с.
 196. ПЕРВУШКИН С.В., СОХИНА А.А. и др. *Количественное определение алкалоидов, содержащихся в лекарственном препарате «Настойка чистотела»*. Растительные ресурсы, 1998, том. 35, № 1, с. 123-128.
 197. ПЕРВУШКИН С.В., СОХИНА А.А. и др. *Некоторые аналитические и технологические аспекты исследования лекарственного сырья Chelidonium majus L.* Растительные ресурсы, 1998, том. 35, № 1, с. 97-104.
 198. ПЕРВУШКИН С.В., СОХИНА А.А., КУРКИН В.А. и др. *Новые подходы к стандартизации травы чистотела большого*. Фармация, 1999, том. 48, № 2, с. 26-27.

199. СОХИНА А.А. *Трава чистотела большего: новые подходы к стандартизации и разработка лекарственных средств на основе данного сырья*. "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения" VI Международный съезд, 4-6 июля 2002, Санкт-Петербург, 2002, с. 304-306.
200. ТЕРПИЛО Н.И. *Анатомический атлас лекарственных растений*. Киев, 1961, 362 с.
201. ЦИНКИНА Н.П. *Книга для мужчин*, Симферополь, «Таврида», 1997, 288 с.
202. ЧИКОВ П.С. *Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР*, Москва, 1980, 340 с.