

دانشگاه تهران

" دانشکده داروسازی "

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری

از دانشگاه تهران

موضوع :

جستجو و استخراج آرتمیزیینین

از برگ گیاه *Artemisia annua* L.

براهنمائی :

جناب آقای دکتر یعقوب آئینه چی

نگارش :

سرور مهرا نرور

سال تحصیلی: ۶۵ - ۱۳۶۴

شماره پایان نامه: ۲۴۳۴

۱۰۰۰۴

با تشکر و قدردانی از راهنمایی‌های

استاد ارجمندم

جناب آقای دکتر آئینه‌چی

۱۰۰۰

فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	مقدمه
۱	راسته گل مینا
۲	تیره گل مینا (کمپوزیته - کاسنی)
۲	تیره فرعی رادیه ها
۸	جنس آرتمیزییا
۸	گونه
۱۰	Artemisia Annua L.
۱۲	مطالعات انجام شده روی گیاه A. annua L.
۲۰	ترپنوئیدها
۲۲	همی ترپن ها
۲۲	مونوترپن ها
۲۹	سزگوئی ترپن ها
۳۱	دی ترپن ها
۳۴	تری ترپن ها
۳۵	تتراترپن ها
۳۷	سزگوئی ترپن لاکتونها
۳۸	بیوژنر سزگوئی ترپن لاکتونها در کمپوزیته
۴۹	روشهای جداسازی و شناسائی سزگوئی ترپن لاکتونها
۵۷	خواص فارماکولوژیکی و مصارف سزگوئی ترپن لاکتونها
۵۸	اثر ضد مالاریائی آرتمیزیینین
۶۱	رابطه ساختمان شیمیائی با اثرات داروئی
۶۴	شرح کارهای انجام شده روی A. annua L.
۶۹	خلاصه و نتیجه
۷۴	منابع

مقدمه

بشر در طول زندگی خود وسائل گوناگون اما محدودی برای درمان بیماریها و بهبودی صدمات خود بکار میبرد مانند دعا و عبادت، سحر و جادو، موسیقی و همچنین جراحیهای ابتدائی مانند قطع اعضاء و حجامت و یاروان درمانی و درمانهای فیزیکی مثل رژیم، ورزش، هوای تازه و - استراحت و بالاخره درمان بیماریهای داخلی و خارجی با گیاهان، مواد معدنی و یا موادی که از حیوانات بدست میآورد که در میان همه اینها گیاه درمانی بصورت یک شکل مداوم و کلی ارزش خود را حفظ کرده و گیاهان بعنوان منبع اصلی محصولات درمانی چه بصورت رسمی و چه غیر رسمی از سالها پیش تا قرن بیستم بوده اند چنانچه در سال ۱۹۷۳ از ۱/۵۴۲ بیلیون تجویز داروئی در آمریکا ۲/۲۵٪ آنها حاوی ماده مؤثره ای بوده اند که از گیاهان بدست میآیند.

امروزه ثابت شده که استفاده از عصاره گیاهی بصورت کاملاً ابتدائی و دست نخورده میتواند اثرات بهتری نسبت به ماده مؤثره خالص و استخراج شده از گیاه نشان دهد چون موادی که بعنوان مواد بی اثر در گیاه است در اثرات داروئی ماده مؤثره دخالت دارند اما برای تجویز صحیح و مقدار معین با اثرات کاملاً مشخص شده و استفاده آسانتر و پایداری بیشتر این مواد مؤثره را بصورت اشکال داروئی خاصی در اختیار افراد قرار می دهند.

در این پایان نامه بمنظور یافتن یکی از این مواد مؤثره که در آینده بتواند مورد استفاده قرار گیرد تحقیقات خود را روی گیاه *Artemisia annua L.* که از گیاهان تیره کمپوزیته (گل مینا) است انجام رساندیم تا ماده موجود در آن را که دارای اثر ضد مالاریائی است جستجو و استخراج کنیم.

کشف این ماده ضد مالاریا که در لاتین Artemisinin یا
 Arteannuin نامیده میشود و در طب سنتی چینیها به
 Qinghaosu معروف شده است یکبار دیگر ارزش ادامه تحقیقات گیاهی
 و همچنین ارزش درمانی داروهای سنتی چین را نشان داد. گیاه A. annua
 یا Qinghao ابتدا در منطقه‌ای از چین بعنوان ماده‌ای برای علاج
 مالاریا گزارش شد و پس از انتشار آن در مجلات و انجام آزمایشات طولانی
 مدت استفاده کلینیکی از آن نیز مورد حمایت قرار گرفت اما از ارزش
 درمانی واقعی آن در تحقیقات دارویی تا سال ۱۹۷۱ چشم پوشی شده بود.
 از سال ۱۹۳۶ مطالعات شیمیائی ۶۰ گونه آرتمیزیان (شامل
 A. annua) بوسیله شیمی دانان خارج از چین انجام شده است اما
 هیچ گزارشی در مورد اثرات ضد مالاریائی مربوط به آنها داده نشده
 بود و ماده Artemisinin در سال ۱۹۷۲ با ساختمان سزگوئی-
 ترین لاکتونی که دارای پل پراکسیدی است گزارش شد (۱۴).

راسته گل مینا (۳)

راسته گل مینا منحصر " شامل یک تیره بزرگ بنام کمپوزیتیه
 است چون این تیره با همه شباهتهائی که با راسته‌های دیگر دارد بعلمت
 صفات اختصاصی خود نمیتواند در این قسمت قرار گیرد از اینرو امروزه بصورت
 یک راسته مستقل بحساب می‌آید.

تیره گل مینا (کمپوزیتیه - کاسنی) (۳ و ۴)

تیره مهمی از گیاهان گلدار پیوسته گلبرگ است که در دسته
 بازدانگان جای دارد و شامل تقریباً " هزار جنس و در حدود بیست هزار گونه
 است که در تمام نقاط کره زمین حتی در مناطق مختلف یک ناحیه یافت

میشوندولی بیشینه انتشار آنها در نواحی معتدله و سرد کره زمین است. بعضی از گروههای این گیاهان اختصاصاً " در قاره خاصی وجود دارند بنحویکه از یک حد جغرافیائی معین تجاوز نمیکنند در حالیکه برخی دیگر پراکندگی وسیع در کره زمین حاصل نموده اند. بطور کلی با بررسیهایی که بعمل آمده چنین معلوم گردیده است که در بین این گیاهان آن دسته که گلهای زبانهای دارند (Liguliflorae) بیشتر در مناطق معتدله آسیا و اروپا و بقیه در همه نواحی کره زمین مخصوصاً مناطق استوایی انتشار دارند با محاسبه ای که بعمل آمده معلوم گردیده است که $\frac{1}{7}$ گیاهان قاره اروپا و امریکای شمالی بطور تقریب از این گیاهان تشکیل یافته است. در کشور ما نمونه های فراوانی از این گیاهان یافت میگردند که در همه نواحی پراکندگی حاصل نموده اند.

۱۵۰۰ گونه از این گیاهان به *senecio* ها و ۸۰۰ گونه به *Hieracium* ها و ۷۰۰ گونه به *centaurea* ها و ۵۰۰ گونه به *Eupatorium* و *vernonia* تعلق دارد. در بین گیاهان این تیره گونه های داروئی فراوانی متجاوز از ۱۸۰ نمونه در دنیا وجود دارد.

گیاهان این تیره عموماً " علفی، یکساله یا پایا و بندرت بصورت درختچه های کوچک یا درخت میباشند. برگهای آنها دارای شکل و ظاهر بسیار متنوع در گونه های مختلف است بطوریکه کلیه حالات ممکنه سازش برگ با محیط زندگی در آنها قابل تشخیص میباشد و فقط تنها صفتی که در همه آنها عمومیت دارد فقدان زائیده زیر برگ یعنی اسپیتول در آنهاست چنانکه انواعی با برگهای ساده بوضع متناوب یا متقابل و بندرت مرکب از برگچه های شانهای و یا پنجه ای با پهنک منقسم به قطعات مختلف الشکل است در بین آنها انواعی با ساقه های پیچیده و حتی با ظاهر کم و بیش گوشته دار

یافت می‌شوند. شرایط مختلف محیط زندگی آنچنان دروضع دستگاره رویش این گیاهان تاء شیرمی‌نماید که ذکر همه آنها غیر ممکن بنظر میرسد با رزترین اثری که در این موارد باید ذکر شود اثر ارتفاع محل رویش است که موجب پوشیده شدن اعضاء هوایی گیاهان از تارهای فراوان می‌شود. از اختصاصات این گیاهان آن است که عموماً " گل‌های مجتمع بصورت گل آذین کاپیتول دارند و این خود باعث می‌گردد که در همان نظراول پی به تشخیص تیره این گیاهان برده شود. در قاعده کاپیتول‌های این گیاهان نیز تعدادی براكته مختلف الشكل در یک یا چند ردیف دیده میشود که مجموعاً " انولوکرنام دارند علاوه بر براكته‌های مذکور که براكته خارجی نامیده میشوند براكته‌های داخلی نیز در کاپیتولها به تفاوت وجود دارد که در قاعده گلها بر روی نهنج قرار دارند. اینگونه براكته‌ها بعلت فشردگی زیاد بصورت زیانه نازک و ظریف و تارمانند و غیره درآمده‌اند. براكته‌های داخلی ممکن است اصولاً در کاپیتول بعضی از گیاهان این تیره دیده نشود. گل‌های هر کاپیتول ممکن است لوله‌ای، زیانه‌ای یا بهر دو صورت و یا مرکب از دو لب متمایز باشد. تعداد گل‌های کاپیتولها نیز ممکن است کم و یا آنکه خیلی زیاد باشد مانند آنکه در گل آفتاب گردان تعداد گلها به هزار میرسد و در حالیکه در برخی از Xanthium ها کاپیتول دارای بیش از یک گل نیست.

گل‌های روی نهنج کاپیتولها دارای مشخصاتی بشرح زیر است :
 کاسه گل آنها بسیار کوچک و یا اصولاً گل فاقد آن است. جام گل در این گیاهان عموماً پیوسته گلبرگ و مرکب از پنج لب یا دندان (گاهی سه دندان) و به اشکال مختلف زیراست :

۱ - در گیاهانی از این تیره که دونوع گل لوله‌ای و زیانه‌ای دارند، گل‌های لوله‌ای آنها دارای جام منظم و منتهی به پنج دندان است.

۲ - در گیاهانی از این تیره که کاپیتول آنها منحصر " شامل گل‌های لوله‌ای است، جام گل ممکن است لوله‌ای ولی کم و بیش نامنظم و منتهی به دندان‌های نامساوی باشد حالات حد واسط نیز در آنها دیده میشود.

۳ - جام گل ممکن است زبان‌ه‌ای باشد در این گلها زبان‌ه قسمت نسبتاً " پهنی است که از لوله جام منشأ گرفته حالت زاویه‌دار یا آن - پیدا نموده است. گل‌های زبان‌ه‌ای ممکن است منتهی به پنج یا سه دندان‌ه باشند. گیاهان دارای کاپیتول مرکب از گل‌های زبان‌ه‌ای Liguliflorae نامیده میشوند.

۴ - جام گل در کاپیتول بعضی از این گیاهان ممکن است مرکب از دولب (لب بالا شامل دولب و لب پائین شامل سلب) شبیه گیاهان تیره نعناع باشد. این دسته از گیاهان Labiatiflorae نامیده میشوند نافه گل در گیاهان این تیره از پنج پرچم تشکیل می‌یابد که بوضع متناوب با قطعات جام گل قرار دارند بساک آنها معمولاً " بهم پیوسته بوده لوله‌ای را بوجود می‌آورد که خامه را فرامی‌گیرد. میله پرچمها با آنکه به لوله جام پیوسته اند خود از یکدیگر جدا می‌باشند. بساک پرچمها در برخی از این گیاهان دارای زائده‌ای مشخص در قاعده است و بنظر میرسد که این زواید در عمل حفاظت نوش (ماده‌ای که در پای خامه فراهم میشود) نقشی داشته باشند. بساک پرچمها معمولاً " از داخل توسط یک شکاف طولی سرتاسری باز می‌شود و دانه‌های گرده را بیرون می‌ریزند.

مادگی : مادگی این گیاهان از دو بزچه تشکیل می‌یابد که مجموعاً " تخمدان یک خانه، تحتانی و منتهی به یک صفحه مولد نشوش بوجود می‌آوردند تخمدان این گیاهان محتوی یک تخمک از نوع واژگون بوضع ایستاده است بعضی از این گیاهان نیز ندرتاً " تخمدانی محتوی دو تخمک

دارند. میوه آنها بصورت فندقه وغالبا " دارای یک دسته تارباشکال مختلف در قسمت انتهائی (پاپوس) ویافاقد آن است. عدهای از گیاهان این تیره نیز میوه‌هایی پوشیده از زوائد قلاب مانند ویاءزوائد پوشیده از تارهای خشن دارند، دانه آنها دارای جنین راست ولسی فاقد آلبومن است در لپه‌های دانه آنها نیز غالبا " اندوخته‌های روغنی جای دارد.

گرده افشانی: گرده افشانی در گیاهان این تیره بیشتر بکمک حشرات صورت می‌گیرد زیرا در این گیاهان معمولا" بساک پرچمها موقعی که به مرحله رسیدن کامل میرسد ودانه‌های گرده را خارج می‌سازد هنوز مادگی بیعلت عدم رشد کافی آمادگی جذب آنرا ندارد.

معمولا" موقعی بساک پرچمها رشد کامل حاصل می‌کنند که هنوز خامه مادگی وکلاله در داخل لوله‌ای که بساکها بوجود آورده اند قرار دارد و شاخه کلاله نیز در این موقع وضع فشرده ومنطبق بر روی هم دارند. در این هنگام اگر دانه گرده بر روی کلاله ریخته شود هیچگونه اثری از نظر آمیزش نخواهد داشت اما موقعی که مادگی مرحله رسیدن را آغاز نمود خامه آن بسرعت دراز شده واز درون لوله بساک خارج می‌گردد و شاخه کلاله آن نیز که قبلا" بر روی هم منطبق بود پس از خروج از لوله بساک در دو جهت باز شده وضع گسترده پیدا می‌نماید در موقع خروج خامه از درون لوله بساک نیز تارهای زیر کلاله آن بر اثر تماس با بساکهای رسیده دارای دانه‌های گرده فراوان می‌شود در این هنگام اگر حشره‌ای برای استفاده از نوش و وارد گل گردد پس از داخل شدن به درون جام گل، اعضاء بدن آن به دانه گرده تارهای زیر کلاله آلوده می‌شود و به این ترتیب پس از خارج گردیدن از گل و وارد شدن در گل دیگری درکا پیتول دیگر همان گیاه، دانه‌های گرده را به کلاله آن منتقل می‌سازد.

گرده افشانی مستقیم یعنی بدون واسطه حشرات در این گیاهان بسیار نادر است. مداخله با دیاتکانهایی که حشرات نسبتاً " بزرگ ضمن نشستن بر روی شاخه های گل یا روی کا پیتول به آنها وارد می سازند نیز موجبات گرده افشانی را فراهم می سازد.

اختصاصات تشریحی

گیاهان تیره کاسنی دارای صفات تشریحی غیریکسانند بنحویکه انتخاب یک صفت که لاقبل بتوانند در دسته بزرگی از آنها عمومیت داشته باشد کم است. مشخصات تشریحی این گیاهان را می توان بشرح زیر خلاصه کرد:

- ۱ - وجود آبکش داخلی در Liguliflorae ها
- ۲ - وجود تارهای غیر ترشخی با شکال مختلف
- ۳ - وجود تارهای ترشخی که معمولاً شامل یک پایه کوتاه و منتهی به چند سلول در قسمت آزاد خود میباشد.
- ۴ - وجود مجاری ترشخی شیروژن و مجاری شیرابه و یا سلولهای ترشخی.

۵ - وجود دستجات فیبربرروی حلقه ای در خارج آبکش گیاهان علفی.

گیاهان تیره کاسنی را بطوریکه ذکر شد با توجه به نوع گلهای واقع

بر روی نهج به چهار تیره فرعی زیر تقسیم می کنند:

Compositae	{	Tubuliflorae	دارای گلهای لوله ای
		Liguliflorae	دارای گلهای زبانهای
		Radieae	دارای گلهای لوله ای و زبانهای
		Labiatiflorae	دارای گلهای مرکب از دولب

تیره فرعی رادیه‌ها (Corymbiflorae) (۳)

این دسته از گیاهان کاپیتولهای با گل‌های لوله‌ای در مرکز و گل‌های زبانه‌ای در کناره دارند از مشخصات آنها اینست که گل‌های زبانه‌ای آنها منتهی به سه دندان می‌شود از نظر اینکه کاپیتولهای این گیاهان غالباً " بصورت گل آذین دیهیم مجتمع می‌باشند آنها را Corymbiflorae (دارای گل آذین دیهیم) نیز نامیده‌اند.

در این گیاهان خامه در ناحیه زیر کلاله تورم حاصل نمی‌کند و اگر در بین آنها گیاهانی مانند Artemisia و غیره یافت می‌گردد که کاپیتولهای عاری از گل‌های زبانه‌ای دارند بدلیل اختصاصات خامه آنهاست که در ردیف Tubuliflorae ها جای داده نمی‌شوند، میوه این گیاهان دارای دسته‌تار در یکی از دو انتهاست. از اختصاصات تشریحی این گیاهان آنست که مجاری ترشحی شیرابه آنها غالباً " در آندودرم جای دارد.

جنس آرتمیزیانیا (Artemisia) (۴ و ۹)

گیاهانی هستند علفی، یکساله یا دوساله و یا درختچه‌ای و پایا که عموماً " دارای اسانس معطر هستند برگ در آنها متناوب و معمولاً " منشعب است. گل آذین گل‌ها بصورت پانیکول و گاهی خوشه مانند است و کاپیتول گل‌ها گاهی بصورت گل آذین فشرده در انتهای شاخه‌ها دیده می‌شود. کاپیتولهای آنها کوچک و مرکب از گل‌های لوله‌ای هستند که این گل‌ها از نظر جنسیت متفاوت بوده و عده‌ای که در مرکز کاپیتول قرار می‌گیرند و جنسی بوده و یا همگی دارای اندام نر می‌باشند. گریبانه آنها بشکل کشیده تا گرد و برگشته است. تعداد دبراکته‌های پای گل‌ها کم و با حاشیه‌های سخت هستند.

نهج گلها بدون پولک و گاهی بطور محسوسی دارای کرک است . گلها قهوه‌ای ، متمایل به قرمز و یا زرد رنگ هستند و میوه دوکی شکل و اغلب صاف است . کرک پای میوه‌ها معمولا" وجود ندارد و یا حلقه کوچکی از آن دیده می‌شود .

مجموعاً " شامل ۲۵۰ گونه میباشد که بسیاری از انواع آن تولید ترکیبات داروئی می‌کنند که از نظر اهمیت با هم تفاوت دارند و بیشتر در نیمکره شمالی می‌رویند .

گونه‌های متعددی در ایران ، در غالب نواحی یافت میشود . گونه معروفی از این جنس (*A. absinthium*) یا افسنتین نامیده میشود که در نواحی شمالی ایران پای کوه دماوند در ارتفاعات ۲۶۰۰ متری و آستارا وجود دارد از گونه‌های معروف دیگر ایرانی (*A. vulgaris*) برنجاسف که در نواحی شمالی و غربی ایران و (*A. cina.*) درمنه ترکی که در اطراف اراک و کرمان یافت میشود همچنین گونه (*A. maritima*) افسنتین بحری که منطبقه انتشار آن شمال غربی ایران و اطراف دریاچه رضایه است .

گونه *A. herba-alba* در ایران به مقدار بسیار زیاد وجود دارد و بنام درمنه معروف میباشد اینگونه گیاهی است پایا ، سفید رنگ ، درپائین چوبی و در بالا دارای برگهایی که از انشعابات زیادی تشکیل شده است گلهای آن کوچک درکاپیتولهای ریز و به تعداد زیاد بصورت خوشه‌ای در انتهای انشعابات دیده می‌شود بوی مخصوص این گیاه علامت مشخصه بسیار خوبی برای آن است .

ترخون (*A. dracunculus*) گونه دیگری از این جنس است که مصرف خوراکی دارد .

ازگونه‌های غیر موجود در ایران می‌توان:

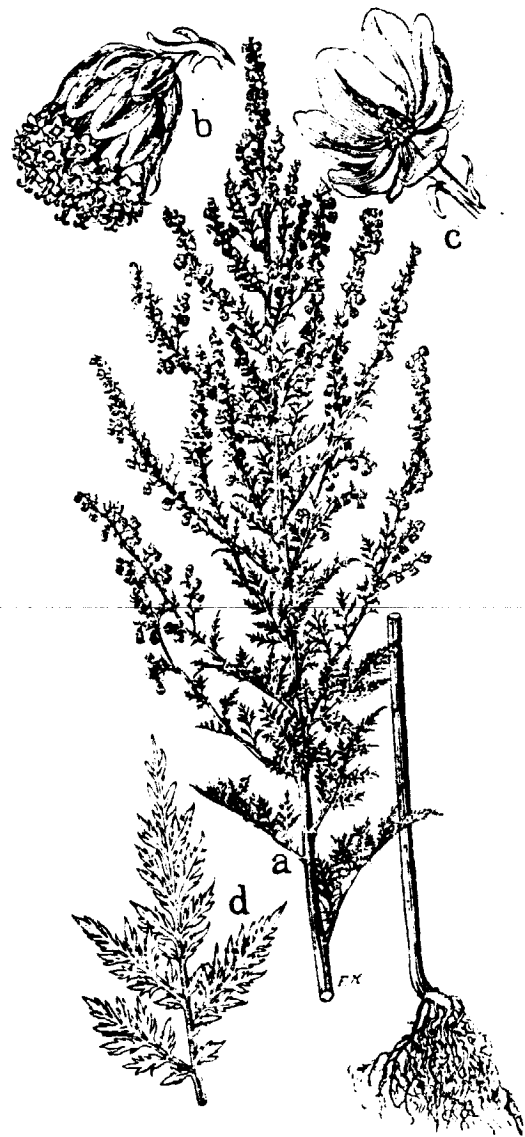
- | | |
|--------------------------|-----|
| A. abrotounum L. | - ۱ |
| A. pontica L. | - ۲ |
| A. filifolia Torr. | - ۳ |
| A. maciverae Hutch. Dalz | - ۴ |
| A. mendozana Dc. | - ۵ |
| A. mexicana Willd | - ۶ |
| A. tridentata Nutt. | - ۷ |

را نام برد.

Artemisia annua L. (۴ و ۹)

گیاهی است یکساله و فراشته با ساقه‌های کرکدار که اغلب قرمز رنگ است برگهای آن دوبار شانه‌ای شده و هر یک از تقسیمات بطور منظم و عمیقی دندان‌دار هستند و گل آذین آن پانیکول گسترده است. کاپیتول آن گرد و دارای تعداد زیادی گل است که هر کدام دو تا چهار میلی‌متر عرض دارند براکته‌های خارجی پای گلها کشیده و براکته‌های داخلی تخم مرغی شکل و کشیده‌اند که بلندتر از براکته‌های خارجی بوده و به شدت چوبی شده‌اند، گل‌های خارجی نخی شکل و ماده و گل‌های داخلی دوجنسی و یانازا هستند. رنگ گل زرد و بدون کرک است این گیاه در چین بناهای Qing Hao ویا Hung Hua hao و در شمال ایران بناهای محلی واش، گندواش ویا گندجارو معروف است همچنین در کتایبهای فرانس تحت عنوان sagebrush یا annual wormwood ذکر شده است. این گیاه در منطقه وسیعی از شمال ایران - سرتاسر سواحل دریای خزر و در اماکن مرطوب و سایه‌دار می‌روید.

در بعضی نواحی گیلان دم کرده رقیق آنرا با افزودن قند شیرین
 نموده و به مقدار بسیار کم بمنظور رفع درد معده و ناراحتی‌های هضمی بکار
 می‌برند که بدین منظور از اعضاء هواشی گیاه استفاده می‌کنند. علاوه بر مسوارد
 بالا از اثرات آنتی سپتیک و آنتی پیرتیک (تب‌بر) این گیاه نیز
 استفاده می‌شود.



- a- سرشاخه
 b- کا پیتول
 c- قسمت داخلی کا پیتول
 d- برگ

Artemisia annual L.

مطالعات انجام شده روی گیاه *Artemisia annua* L.

گیاه خشک شده در مقابل هوا دارای ۹/۷% آب ، ۵/۶% مواد محلول درآتر ، ۲۶/۶% مواد محلول در آب و ۵/۸% مواد محلول در اتانول است همچنین ۱۱/۶% همی سلولز ، ۸/۵% سلولز ، ۹/۶% لیگنین ، ۹/۳% پروتئین ، ۱۰/۱% خاکستر و ۲/۴% تانن در گیاه موجود است (۱۸).

قندهای احیاء کننده از قبیل ساکارز و اینولین نیز در گیاه وجود دارد که با پیوند زدن *A. annua* به افسنتین (*A. absinthium*) مقدار زیادی اینولین در پیوند *annua* تولید شده است البته اینولین در اکثر گیاهان تیره کمپوزیته بویژه در قسمت‌های گوشتی گیاه وجود دارد و به مقدار کمتر در ساقه‌ها و برگ‌های آنهاست اما کاهش در رشد گیاهان سبب کاهش در تولید این ماده می‌گردد.

تمام قسمت‌های این گیاه دارای اسانس است اما حداکثر آن در -
اعضاء هوایی و گلدار آن در زمان شکوفه کردن است که بمقدار ۵/۱۸% و یا ۷/۵ گرم در متر مربع از آن بدست می‌آید. این روغن مایعی بیرنگ با اندیس انکسار ۱۱۸ و وزن مخصوص ۱/۴۶۹۵ میباشد که در الکل ، اتروکلروفرم حل می‌شود.

اسانس شامل α و β پی‌نن (۱%) ، کامفر (۱۳%) ، سینثول (۱۳%) ، کتن آرتمیزیا (۲۱%) ، ایزوآرتمیزیا کتن ، β کاریوفیلین ، بورنیسل استات ، ایزوبورنثول ، پاراسیمول و β میرسن است که این مواد در طول رشد گیاه دچار تغییراتی میشوند چنانکه محتویات ستنی در طی زمان شکوفائی بصورت خیلی سریع ، بالا رفته و تا پائین‌ترین مقدار رسالتا باقی می‌ماند. کتن آرتمیزیا تا قبل از شکوفائی گیاه کاهش یافته و پس از شکوفائی افزایش می‌یابد در حالی‌که کاریوفیلین ، ایزوبورنثول