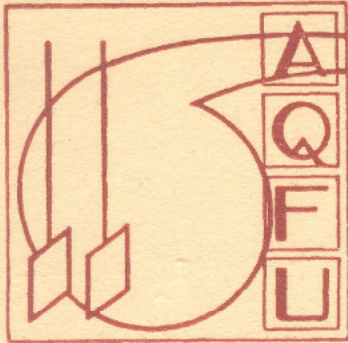


75/B

69/1

ANALES



DE LA ASOCIACION DE QUIMICA Y FARMACIA DEL URUGUAY



SUMARIO

CANO MAROTTA C. R.
Dosificación Hidrovolumétrica de Cloruros en la Leche 1

RODRIGUEZ REGULI JUAN
El Electrodo de Vidrio y el Signo de los Potenciales 45

ROLANDO SUAREZ LUIS
Investigación de Alcaloides (Atropina) y Determinación de la Acción Tensional de los Extractos Acuosa de las Hojas y Flores del "Datura Arborea" (Variedad Cultiv.) 48

SAREDO JUAN F.
Investigación de Sacarosa en Mostos 56

TOMO 52

N.º 1

AÑO 1952

Investigación de Alcaloides (Atropina) y Determinación de la Acción Tensional de los Extractos Acuosos de las Hojas y Flores del "Datura Arborea" (Variedad Cultiv.)

LUIS ROLANDO SUÁREZ

Profesor Agregado de Farmacia Química

INTRODUCCIÓN

El Datura Arborea es una variedad que pertenece a la familia de las "**Solanáceas**".

Nombres Vulgares: Flor de Campana en Cuba; Campana de París en Puerto Rico; Floripondio en Colombia, Perú, Ecuador, México; Floripón en el Uruguay, Paraguay, etc. (1).

Es **originario** de Sud América y se le cultiva en Puerto Rico y en las Antillas Menores.

Los autores le asignan a esta variedad **propiedades narcóticas** y **venenosas** y expresan que debe utilizarse con cuidado.

La parte más empleada del vegetal es la hoja. Se indica las **hojas frescas** molidas en forma de cataplasma contra dolores de llagas, de sabañones, de almorranas o cuando proviene de grietas en el pezón de mujeres que amamantan. También las **hojas secas** en los casos de asma bajo forma de cigarrillos y se han obtenido buenos resultados especialmente en el asma nervioso acompañado de disnea. También en forma de **cocimiento** de 1 a 2 hojas en 100 grs. de agua para combatir estados espasmódicos dolorosos como cólicos intestinales hepáticos o nefríticos y aún como calmante en los casos de tos espasmódicas (asma o coqueluche) y en afecciones convulsivas (epilepsia, tétanos, etc.). Se indicó también bajo forma de **tintura** partiendo de 50 grs. de hoja fresca y 100 grs. de alcohol y abandonando 10 días; luego de lo cual se filtra y se usa a la dosis.

de X a XV gotas en un poco de agua tres veces al día. Esta forma se puede utilizar aún localmente en forma de fricción en neuralgias o artralgias. Además de la hoja se preconizó el uso del **cocimiento de las flores** para enfermedades del pecho.

Composición: Los autores indican la presencia de un alcaloide la **Daturina** o **atropina** como principio activo pero existiendo en una proporción mucho menos que en la **belladona** ($\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{3}$).

Y establecen que existe una relación entre las propiedades terapéuticas del floripón y el porcentaje de alcaloide contenido en la especie. Expresan que es la hoja el órgano vegetal que le contiene en mayor proporción; luego le sigue el pecíolo; ovario; corola; etc. (2).

Teniendo en cuenta que los diversos autores le atribuyen la presencia de atropina o Daturina y aún otros de escopolamina o hioscina (3), realicé diversas experiencias aplicando procedimientos usuales de extracción de alcaloides sobre varias plantas correspondientes a la "Datura Arborea" variedad cultivada.

1) — **TÉCNICA DE FIJACIÓN Y AGOTAMIENTO DE BOURQUELOT (4)**

Se usó 200 grs. de hojas cortadas en trozos pequeños que se fué agregando poco a poco en una balón de dos litros provisto de refrigerante ascendente conteniendo un litro de alcohol a la ebullición y un poco de carbonato de calcio para neutralizar los ácidos del vegetal. La estabilización se logra instantáneamente por la acción coagulante del alcohol y del calor. Se mantuvo una hora a la ebullición. Se repitió el tratamiento con un nuevo volumen de alcohol. Por evaporación de los líquidos alcohólicos se tuvo un extracto. El residuo se aciduló con ácido tartárico y se trató con alcohol absoluto que disuelve los alcaloides sin tocar las grasas. Filtrando se obtuvo una solución oscura que se evaporó bajo campana al vacío sulfúrico. Quedó así un residuo oscuro y brillante que se tomó por agua destilada y se filtró.

Purificación de la solución:

Se separó impurezas tratando en medio ácido primero con éter de petróleo y luego con el éter sulfúrico (tres veces).

La solución acuosa mediante adición de bicarbonato de sodio se llevó a la neutralidad y se agotó con éter; luego se hizo alcalina con hidróxido de sodio 0,1 N y se agotó con otra porción del mismo disolvente. Los líquidos etéreos de agotamiento en medio neutro y

alcalino reunidos se evaporaron al aire. Se obtuvo un residuo pequeño grasoso que se trató con HCl 0,01 N y en la sol. acuosa ácida filtrada, se investigó **Alcaloides** con los reactivos generales (solución yodo yodurada, Mayer, etc.) y el resultado fué débilmente positivo. Las reacciones de Vitali que es característica de la atropina y la del ácido pícrico con gérmenes de picrato de atropina fueron completamente negativas (5).

II) — **TÉCNICA DE LA FARMACOEPA FRANCESA** (6)

Indicada para la **Extracción** de los alcaloides en el "**polvo de hoja de belladona**".

Efectuadas las reacciones generales de alcaloides prácticamente el resultado fué negativo y tampoco se obtuvo reacción de atropina con los reactivos especiales.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA DEL EXTRACTO ACUOSO

El resto de la solución se inyectó en un perro vía venosa registrándole la presión arterial y los mov. respiratorios que no experimentaron variación alguna.

III) — Se hizo una nueva **extracción** siguiendo la **técnica de Lebeau** (7) indicada para la obtención de la atropina.

Se trató 10 grs. de polvo de hoja en 50 ml. de solución de carbonato de sodio al 10%, luego se abandonó 6 horas en la estufa a 60° y finalmente se agotó con eter durante 4 hs. en un Soxhlet. El residuo de la evaporación del eter dió resultado prácticamente negativo con los reactivos generales de alcaloide y especiales de la atropina.

Acción farmacológica:

Inyectado a un perro vía venosa no le provocó variación alguna en la respiración y presión arterial.

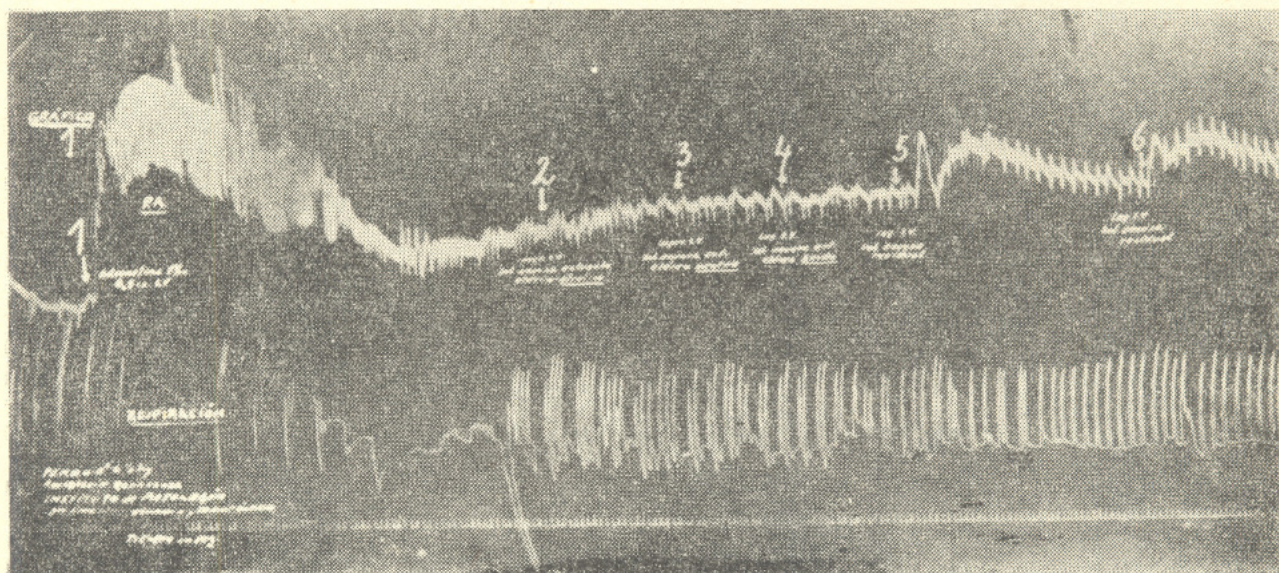
IV) — **TÉCNICA DE EXTRACCIÓN DE STAS OTTO** (8)

Habiendo observado que las maceraciones alcohólicas de polvo de flor tenían propiedades hipertensoras, resolví efectuar la técnica de extracción de Stas Otto en dicho material. Se puso en maceración a 60° 10 hs. 10 grs. de polvo de flor con 50 ml. de alcohol a 70° y 1 gr. de ácido tartárico. Luego de filtrado la solución se destiló a presión reducida a pequeño vol. Se hizo dos tratamientos con alcohol 1ro. rectificado y luego absoluto destilando cada vez a presión reducida y filtrando. Al final luego de eliminar el alcohol quedó un residuo acuoso (aprox. de 2 c.c.) que se agotó con éter

primero en medio ácido luego en medio alcalino y finalmente en medio neutro. Se tuvo así tres residuos de agotamiento etéreo y una solución acuosa residual. Los residuos etéreos se tratan con HCl muy diluído llevando a un pH de 5 y se efectúa en las soluciones resultantes las reacciones generales de alcaloides y la de atropina en particular mediante la reacción de Vitali y el reactivo pícrico con gérmenes de picrato de atropina. El resultado fué negativo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

En un perro de 6,5 kgs. anestesiado con cloralosa (0gr7) se determinó la presión arterial carotídea y los movimientos respiratorios. Adjunto la gráfica N° 1 que corresponde a dicha experiencia.

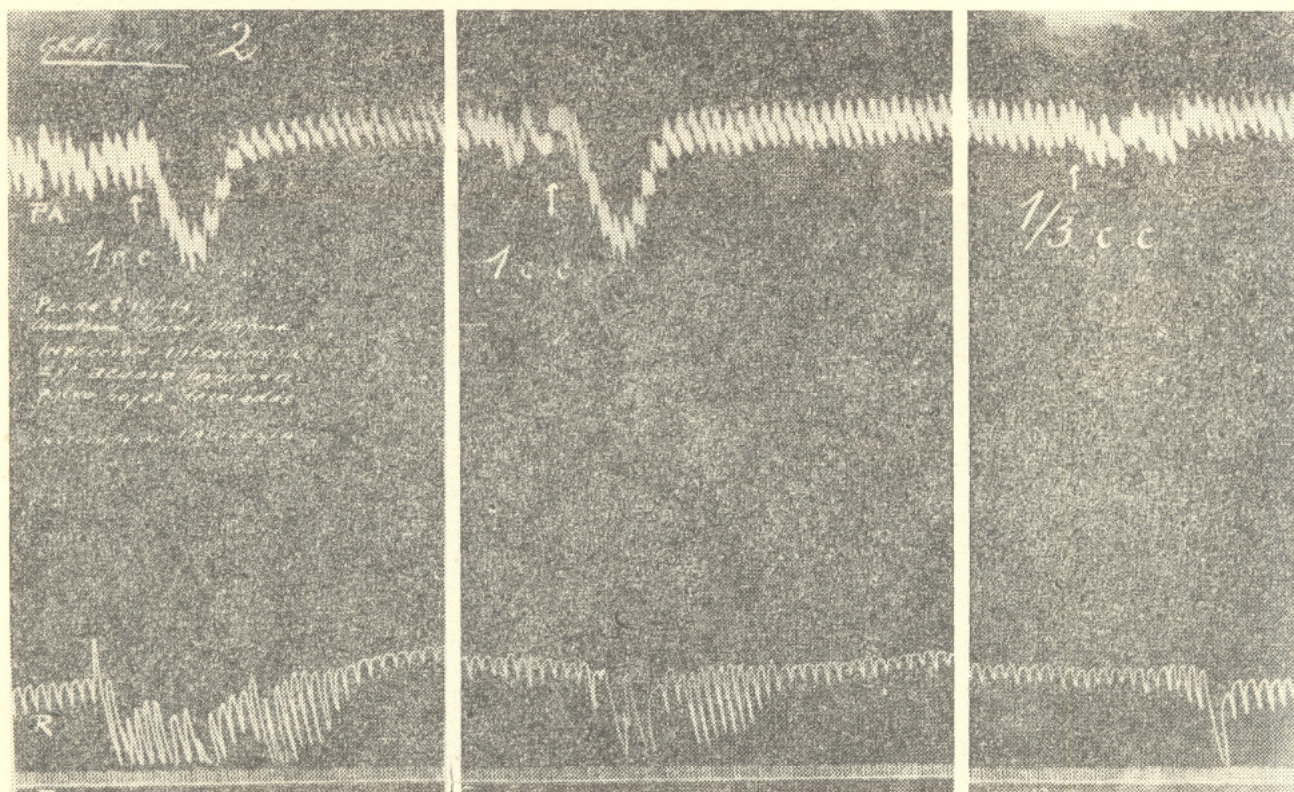


- 1: Inyección de 0,5 c.c. de sol. de adrenalina al 1°/oo.
 2: " " " sol. acuosa prov. del extracto etéreo alcalino.
 3: " " " " " " " " " neutro.
 4: " " " " " " " " " ácido.
 5 y 6: " " " " " residual.

En 1 se observa que la inyección de la sol. de adrenalina produce la respuesta farmacológica clásica de hipertensión arterial brusca acompañada de bradicardia (reflejo vagal compensador de la acción hipertensora). En 2; 3 y 4 la inyección del producto no modifica mayormente la presión arterial. En 5 y 6 hay una discreta hipertensión. Los mov. respiratorios se han hecho más regulares.

Como no pude caracterizar la presencia de alcaloides; traté de determinar si esa acción hipertensora que presenta la solución

acuosa proveniente del tratamiento del polvo de la flor se manifestaba también en las hojas y raíces. Las hojas se desecaron a 40 grados se pulverizaron y con el polvo tamizado (10 grs.) se preparó una tintura de acuerdo con la técnica oficial de la Farmacopea Francesa por lixiviación usando alcohol a 70 grados. El líquido final obtenido se diluyó con agua a partes iguales y se destiló a presión reducida a un vol. de unos 2 a 3 c.c. Finalmente mediante HCl 0,01 N se llevó a un pH de 5 y se inyectó a un perro de 13,5 kgs. anestesiado con cloral morfina. Adjunto la gráfica N° 2 correspondiente a dicha experiencia. Primero se inyectó



1 c.c. de la sol. y se observó descenso de la presión arterial y una mayor amplitud de los mov. respiratorios recuperándose en seguida. Se repitió inyectando otro c.c. observándose igual fenómeno. Finalmente inyectado $\frac{1}{3}$ de c.c. el descenso fué insignificante. Como se ve en lugar de tener una acción hipertensora como había sucedido al operar con la flor se produce la acción contraria; esto es una hipotensión con un aumento de la amplitud de los mov. respiratorios.

Ante tales resultados resolví hacer una nueva experiencia a los efectos de confirmar los datos obtenidos. Hice maceraciones acuosas y alcohólicas de hojas raíces y flores frescas y maceración alcohólica de flor desecada y pulverizada.

1ro) **Maceraciones acuosas de veg. fresco** (Raiz, hoja y flor). Se usó 100 grs. de material; 500 c.c. de agua manteniéndose a la ebullición 1 hora y se filtró. Se redujo la sol. a pequeño vol. evaporando a presión reducida. Se tuvo así un vol. de 5 a 10 ml.

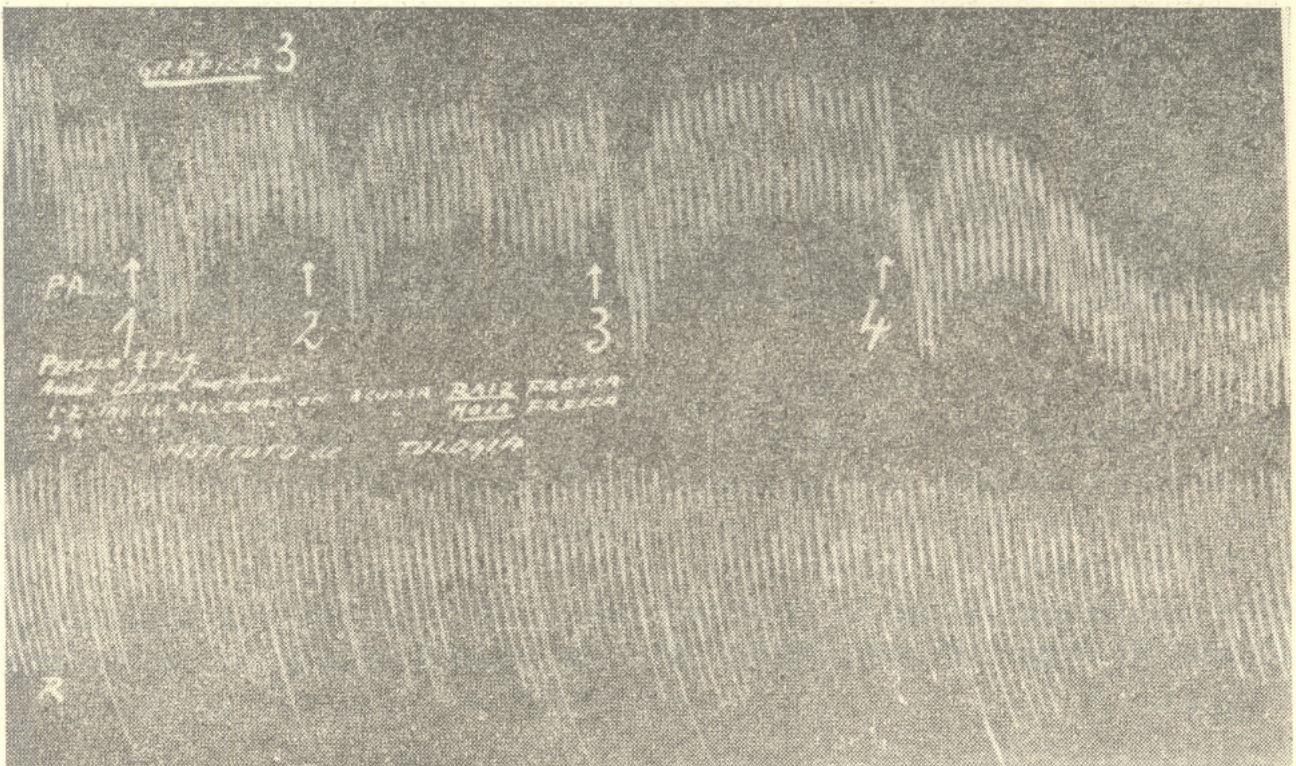
2do) Maceración alcohólica de flor fresca.

Se usó 100 grs. de flor fresca con 200 c.c. de alcohol; un poco de carbonato de calcio y se llevó a la ebullición 5 minutos. Se mantuvo en la estufa a 50 grados 8 horas. Finalmente a la t. ambiente 2 días. Se filtró y se reguló la reacción a un pH de 5. El extracto alcohólico fué sometido a la acción del calor a presión reducida a los efectos de eliminar el alcohol y tener un vol. de unos 5 c.c.

3ro) Maceración alcohólica de flor desecada a 40 grados.

Una vez pulverizado y tamizado se trató 10 grs. del material con alcohol a 70 grados hasta cubrir, se llevó a la ebullición y en seguida se mantuvo 7 hs. a la estufa a 60 grados. Se destiló el alcohol a presión reducida obteniéndose un vol. residual aproximadamente de unos 10 ml. que se filtró.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA



Adjunto la gráfica N^o 3 donde se ve la variación de la presión arterial y respiración correspondiente a un perro de 8 Kgs. anestesiado con sol. de cloral morfina.

1 y 2 corresponde a la inyección intravenosa de 5 c.c. de maceración acuosa de raíz fresca.

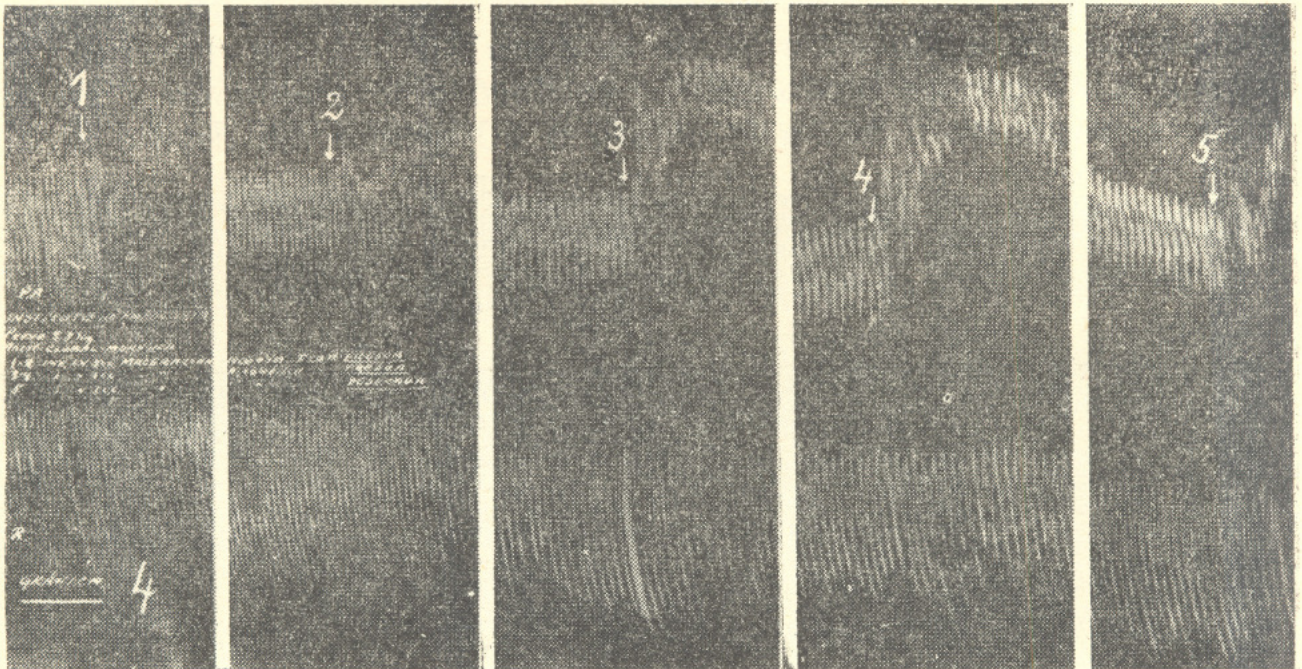
3 y 4 corresponde a la inyección intravenosa de 2 c.c. de maceración acuosa de hoja fresca.

En la gráfica se ve que esas inyecciones provocan un descenso tensional pasajero que se hace sostenido en la 4^a al totalizar un vol. de 14 c.c. de la maceración indicada. No ha habido modificación en la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios.

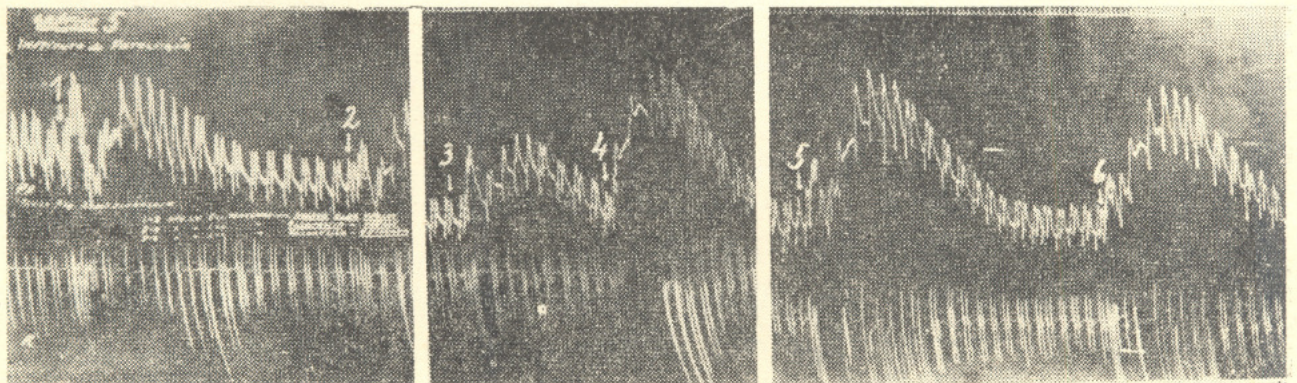
La gráfica N^o 4 corresponde a la inyección en un perro de

8 kgs. anestesiado con cloral morfina, de la maceración acuosa de flor fresca y desecada.

- 1 y 2 inyección intra-venosa de 5 c.c. macer. acuosa de flor fresca.
 3 y 4 " " " " 1 c.c. macer alcohólica de flor "
 5 " " " " 1 c.c. de macer. alcohólica de flor desecada.



Se observa en dicha gráfica que la inyección intravenosa de la maceración acuosa de la flor fresca produce elevación tensional; lo mismo acontece con la maceración alcohólica de flor fresca y de flor desecada sin provocar modificaciones de la frecuencia y amplitud respiratoria. Además la hipertensión provocada por la inyección intravenosa de la maceración alcohólica es más marcada y sostenida que la provocada por la inyección de la maceración acuosa.



La gráfica N° 5 corresponde a una nueva determinación farmacológica hecha sobre un perro de 9 kgs. anestesiado con cloralosa.

- 1 y 2: Inyección intravenosa de 5 c.c. de maceración acuosa de flor fresca.
- 3 y 4: Inyección intravenosa de 1 c.c. de maceración alcohólica de flor fresca.
- 5 y 6: Inyección intravenosa de 1 c.c. de maceración alcohólica de flor desecada.

Estas maceraciones fueron preparadas siguiendo la técnica indicada anteriormente. Observando el gráfico se ve que el resultado obtenido confirma las experiencias precedentes.

CONCLUSIONES

- 1ro.) No he podido caracterizar la presencia de alcaloides en general y en especial de atropina aplicando la técnica de fijación y agotamiento de Bourquelot; la de la farmacopea Francesa y el procedimiento general de Stas Otto; en las hojas flores y raíces (Material fresco o desecado) del "Datura Arbórea" variedad cultivada; en distintas épocas del año.
- 2do.) He observado que haciendo maceraciones acuosas y alcohólicas de hojas y raíces se tiene un extracto que inyectado por vía intravenosa a un perro le provoca ligera hipotensión.
- 3ro.) Haciendo maceraciones acuosas y alcohólicas de la flor fresca o desecada se extrae un principio que no es de naturaleza alcaloídica y que inyectado por vía intravenosa en un perro le provoca evidente acción hipertensora. Esta acción hipertensora es más notable partiendo de maceraciones alcohólicas de polvo de flor desecada.

Agradezco al Profesor Dr. José Estable su colaboración en las determinaciones farmacológicas efectuadas en el Instituto de Patología de la Facultad de Medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Reig y Mesa. — "Plantas Medicinales aromáticas y venenosas de Cuba". 1945.
- (2) Rodríguez P. — "Plantas medicinales del Paraguay". 1915 (6).
- (3) Reuter L. — Traite de Matière Medical et de Chimie Vegetales. 1923 (221).
- (4) Wattiez y Sternon. — Elements de Chimie Vegetal. 1935 (32).
- (5) Saredo Juan F. — Reacciones microcristalinas con gérmenes. Anales de la Asoc. de Química y Farmacia. 1947 (9).
- (6) Pharmacopee Francaise. Tome II. 1937 (100).
- (7) Lebeau et Courtois. — Traite de Pharmacie Chimique. 1947. Tome KV (3467).
- (8) Ogier Kohn Abrest. — Traite de Chimie Toxicologique. Tome I. 1924 (95).