

2ej
53

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

LOS ALCALOIDES DE LA Datura Stramonium y SU
EFECTO ANTIDIARREICO EN CERDOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

ROBERTO DE JESUS GONZALEZ ORTIZ

1986





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION.

II.- ANTECEDENTES

1.- Historia.

2.- Descripción general de la planta.

3.- Género Datura.

4.- Generalidades de los alcaloides.

5.- Características físicas y químicas de los alcaloides.

6.- Alcaloides del tropano.

7.- Acción farmacológica.

8.- Usos de los alcaloides.

9.- Determinación cuantitativa de alcaloides por cromatografía en capa fina.

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

1.- Métodos.

- Colección de la planta.

- Presencia de alcaloides.

- Valoración de alcaloides totales.

- Reacciones de alcaloides.

- Determinación de alcaloides totales por cromatografía en capa fina.
- Dosificación de cápsulas.
- Administración de las dosis en cerdos.

IV.- RESULTADOS.

V.- DISCUSION DE RESULTADOS.

VI.- CONCLUSIONES.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N .

El uso de plantas medicinales no ha dejado de ser tradición en nuestros pueblos ya que siempre se han utilizado para diversos fines; nuestros antepasados las utilizaban con fines religiosos y curativos.

Las plantas productoras de alcaloides están sumamente -- distribuidas en la naturaleza y siendo las Fanerógamas las -- que los contienen en mayor cantidad. Los alcaloides se pueden encontrar tanto en las hojas, flores, semillas, raíz y -- corteza. La cantidad de alcaloides que es capaz de producir una planta depende de la clase, el clima, altitud, naturaleza del suelo, cultivo y edad. Una planta completamente desarrollada los contiene en mayor proporción.

El toloache es una de las tantas *Daturas* que contienen -- gran cantidad de alcaloides, a los cuales se les ha atribuido ciertas propiedades farmacológicas que se han estudiado a través de los años.

En el presente trabajo se pretende conocer una de las -- propiedades farmacológicas de los alcaloides del tropano, .conocida como actividad antimuscarínica. Se ha visto que estos alcaloides presentan gran actividad antimuscarínica disminu-yendo las secreciones intestinales producidas por la diarrea causada por el hiperperistaltismo.

Así pues, se tratará de acentuar la importancia de dichos compuestos debido a sus propiedades farmacológicas, y así tener un mejor aprovechamiento de nuestros recursos naturales -- ya que el toloache es una planta muy abundante en algunas zonas del país.

Con ello se pretende que en un futuro pueda servir como materia prima para la obtención industrial de alcaloides.

Con base a lo mencionado anteriormente, esta tesis persigue los siguientes objetivos:

- a) Llevar a cabo la valoración de alcaloides totales en las hojas de la Datura stramonium; partiendo del hecho de que las Daturas generalmente tienen gran cantidad de alcaloides a diferencia de otras plantas.
- b) Identificar los alcaloides por cromatografía en capa fina.
- c) Una vez identificados los alcaloides contenidos en la planta, administrarla en cápsulas a cerdos lechones para verificar su eficiencia antidiarréica.

ANTECEDENTES

HISTORIA

El Toloache es una planta que ha sido conocida y usada por casi todos los pueblos de la tierra.

Ya antes de Cristo en Europa los magos lo usaban para llegar a su "estado profético". Los antiguos pobladores de nuestra República lo llamaban: Nacazcul, Tlapatl y Toloatzin (de Toloa inclinar la cabeza y la partícula Tzin que era símbolo de reverencia en la lengua Náhuatl) que se significa NARCOTICO DIVINO (3).

Algunos de los científicos aseguran que es originario de Europa, otros de Asia y otros más que es originario de América entre ellos Lineo. El Toloache vegeta en el Valle de México y en multitud de puntos de la República, siendo también común en Europa, Asia y en general, en casi todos los pueblos de la tierra (3).

Vulgarmente se le conoce con infinidad de nombres, entre ellos: En nuestra República: se llama Toloache en el Valle de México y Jalisco; Tlapa en Guerrero; Toluachi, Quiebra Plato, Tapete, Tohku y Mehenxtohku en Yucatan; Estramonio, Flor de muerto e Hierba del Diablo en otros puntos (3).

CLASIFICACION BOTANICA

Reino	Vegetal
Sub-reino	Fanerógamas
Tipo	Angiospermas
Clase	Dicotiledóneas
Serie	Gamopétalas o Simpétalas
Familia	Solanáceas
Género	Datura
Especie	stramonium

DESCRIPCION GENERAL DE LA PLANTA.

Dada la descripción que se tiene de las Daturas, se les ha - incluido en la familia de las Solanáceas. En México, existen alre -edor de 300 especies de Daturas, que dependiendo de las regiones, han recibido diferentes nombres vulgares tales como: Floripondio, Chamico, Gigantón, Trompeta de ángel, Trómbita o Campanilla blanca, (4,5).

Las Daturas son árboles pequeños o arbustos grandes, cuya -- altura varía llegando a alcanzar hasta 5 metros. Francisco Clavi -jero indica que "el Floripondio merece el primer lugar por sus di -mensiones grandes, entre las plantas notables por sus flores, - - siendo éstas, blancas, hermosas, olorósísimas y monopétalas"(6).

El tallo es glabro, y se divide en varias ramas portadoras - de hojas alternas, de forma aovada inequilateralmente, acuminadas, de bordes ondulantes o sinudo-dentados. Las flores aparecen en las bifurcaciones de las ramas, soportadas por cortos pedúnculos.

Cada una está formada por un cáliz verde de cinco dientes, - por una corola, estambres y pistilo, que en conjunto tienen una - configuración de campana (5). Acosta escribió en 1606, que la -- flor del Floripondio tiene la forma de campana de mano, que flore -ce durante todo el año, y que su aroma es maravillosamente suave - y agradable, especialmente en el fresco aire de la mañana.

También dice que, el Virrey Don Francisco de Toleb, envió -- algunos de estos árboles al Rey Felipe, como algo digno de plan--tarse en los jardines reales (4).

El fruto es una cápsula espinosa, siendo rara la especie que carezca de ellas, y siendo las espinas inferiores, generalmente - más cortas que las superiores. Las semillas son aplastadas, ne--groparduscas, con albumen oleoso, blanco, rodeando a un embrión - que está curvado paralelamente al borde de la semilla.

·La Datura inoxia se diferencia de otras especies principalmente, en la blanda pubescencia de sus hojas y de sus ramas jóvenes, y en que su fruto tiene espinas débiles y contiene semillas pardas. La Datura ceratocaula tiene un fruto que carece de espinas, es decir, su cápsula es lisa. (7)

Gran parte de las Daturas son nativas de Asia, Africa, - - Perú y Chile, pero se han naturalizado y se cultivan comúnmente en los Estados Unidos, en Canadá, en Europa y en México, encontrándose en este último principalmente desde Sinaloa hasta - - Veracruz, en Oaxaca, en Morelos y en la Ciudad de México.

Los componentes más importantes de muchas Daturas, son -- alcaloides pertenecientes al grupo de tropano, entre los cuales se encuentran: Atropina, Escopolamina, Apoatropina, Hiosciamina, Belladonina y Daturina (mezcla de hiosciamina) además de -- contener en menor proporción, resinas, ácidos grasos, esteroides, etc (7).

GENERO DATURA

Antecedentes: Las Solanáceas, así como otras muchas familias de plantas, están llenas de leyendas y no dejan de tener un interesante pasado que data de la más remota antigüedad. Las Solanáceas adquirieron especial importancia desde el momento en que en algunos integrantes de esta familia, tales como la bella dona (Atropa belladonna), beleño (Hyoscyamus niger), y en varias especies de Daturas, se detectó la presencia de alcaloides poderosos como atropina y escopolamina.

Se decía que éstas plantas fueron materias primas de brebajes de brujas, que provocaban accesos de locura con delirio, o hasta la muerte según la receta.

En América del Sur, las Daturas fueron muy usadas en los ritos mágicos religiosos. Los sacerdotes empleaban en sus operaciones quirúrgicas, cocimiento de la planta, como anestésico que atontaba a los pacientes.

Las Daturas también las utilizaron los antiguos Chibchas, tribu Colombiana, dándole a las mujeres y esclavos para enterrarlos vivos, al lado de sus esposos o jefes muertos. En Centroamérica, los fines para ingerir una cocción de semilla de Datura sanguínea, fueron la detección de oro; se daba el cocimiento a algunas personas y se les hacía caminar durante la primera etapa de excitación, hasta que caían. Ese lugar era el indicado; y como había gran cantidad de oro en ese suelo, frecuentemente coincidía (8).

Algunos autores han nombrado indistintamente a la Datura stramonium, al Floripondio, y al Ololiuhqui, refiriéndose a ellos como hierbas estupefacientes (9). En su Crónica Mexicana, Hernando Alvarado Tezozomoc, indica que: "el tabaco y el Ololiuhqui tienen gran virtud de amortiguar el dolor, y por esto parecía darles efecto de salud y don divino..." (10).

Entre los Aztecas el Ticitl (doctor), recurría en ocasiones al Ololihqui, planta sagrada cuyas semillas provocaban una especie de embriaguez y visiones, dando como resultado final, el - - arrancar rencores y odios inextinguibles entre los familiares del enfermo y los supuestos hechiceros (11).

Las creencias que existen sobre los poderes del toloache, -- son múltiples . Se ha dicho que es una hierba embriagante, que -- produce visiones increíbles, delirio, el enamoramiento de una -- persona, y también se ha escrito: "es tan peligroso que ninguno de los remedios empleados contra la locura es eficaz para combatirlo" (12).

Al lado de todos estos males causados por el estramonio, se puede sin embargo mencionar, que se encontraba entre los medicamentos indígenas siendo un narcótico muy eficaz; por ejemplo, -- empleaban las hojas como poderoso calmante contra los fuertes dolores de cabeza, y la flor colocada debajo de la almohada conducía al sueño (13); las hojas cocidas las aplicaban en cataplasmas sobre las llagas para calmar el dolor y acelerar la supuración, y - también se aplicó alrededor de los huesos rotos(4).

Así pues, el toloache tiene su contribución y una larga historia de usos en medicina popular, debido a los principios activos que contiene.

GENERALIDADES DE LOS ALCALOIDES.

Los alcaloides fueron conocidos muchos siglos antes de la era cristiana por sus efectos sobre el organismo. Pero no fue sino hasta 1803, en Francia donde Derosne aisló por primera vez un alcaloide del opio al que llamó sal de opio. Más tarde F.W. Sertüerner en 1817 logró obtener por primera vez un alcaloide en estado de pureza; la morfina. Robiquet en el mismo año aisló la narcotina. En 1820 Pelletier y Caventou aislaron la estricnina, la quinina, la brucina y la cinchonina. En el mismo año Runge aisló la cafeína. Otto y Stas también contribuyeron al estudio de los alcaloides aportando su procedimiento de extracción de los alcaloides muy usado en toxicología (3).

Actualmente, se ha llegado a la conclusión de que el nombre de alcaloides no indica una familia de compuestos de función uniforme, sino una gran diversidad de substancias de origen vegetal, de propiedades básicas, de constitución muy variada pero siempre nitrogenadas y que tienen la propiedad de provocar alteraciones muy intensas en los organismos animales.

Los alcaloides no se encuentran libres sino combinados; con los ácidos orgánicos que normalmente se encuentran en las plantas como el ácido cítrico, mecónico, málico o bien se pueden encontrar combinados con taninos (3).

CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS DE LOS ALCALOIDES.

Los alcaloides tienen propiedades sumamente variables, siendo por lo general, cuerpos sólidos y en su mayoría cristalizados, pocos son líquidos como la nicotina, conina y esparteina. De enérgico o débil carácter básico, oxigenados o no; unos son volátiles otros no los son, pudiendo hervirse sin descomposición apreciable.

La mayoría de los alcaloides son insolubles o escasamente solubles en agua, siendo su mejor disolvente el alcohol, comúnmente solubles en cloroformo, éter, benzol, éter de petróleo,

alcohol amílico y éter acético.

Los alcaloides se combinan directamente con los ácidos para formar sales que generalmente son cristalinas, solubles en agua y alcohol e insolubles en éter y cloroformo (3).

ALCALOIDES DEL TROPANO.

Los alcaloides llamados así por ser parecidos a los álcalis, son un grupo heterogéneo de bases nitrogenadas que se encuentran en las plantas, y que tienen acción fisiológica más o menos intensa sobre los animales y el hombre (14).

Generalmente los alcaloides están localizados en las semillas, hojas, corteza o raíces de las plantas, siendo frecuente que en cada lugar se encuentren varios alcaloides estrechamente relacionados entre sí. Se puede considerar que la atropina, la escopolamina y la cocaína, son los miembros más importantes del grupo de alcaloides que derivan de la base fundamental denominada tropano, la cual tiene un anillo de 7 átomos de carbono con un puente interior de nitrógeno que fija el esqueleto.

Casi todos los alcaloides del tropano al hidrolizarse en presencia de barita o ácidos minerales acuosos, dan como resultado aminoalcoholes monohidroxilados. La atropina por hidrólisis produce ácido d-1-trópico y el alcohol secundario conocido como tropina. El alcaloide L-hiosciamina, se hidroliza dando ácido L-trópico y tropina (15).

Comercialmente, la atropina puede prepararse por racemización de la L-hiosciamina, utilizando álcali o por calentamiento en una solución de cloroformo. Este compuesto se purifica y se obtienen prismas incoloros cuyo punto de fusión es de 110°C.

La atropina cuando está pura es ópticamente inactiva; sin embargo, el alcaloide comercial debido a la presencia de hiosciamina, es ligeramente levorrotatorio (16).

La cocaína, produce por hidrólisis ácido benzóico, metanol, y un β -oxiácido (ecgonina), que se oxida y se descarboxila produciendo tropina. La escopolamina, punto de fusión - 59°C, produce por hidrólisis enzimática el ácido L-trópico y escopina. Al tratar la escopina con ácidos o bases se transforma en una nueva base, llamada escopolamina.

Para el conocimiento de este tipo de alcaloides se han intentado numerosas técnicas.

La cromatografía en cualquiera de sus opciones (en capa delgada, de gases, en columna, etc.), han contribuido bastante al estudio de estos compuestos. Se han llevado a cabo infinidad de experimentos sobre este tema, observando las ventajas y desventajas que presenta cada tipo de cromatografía. Finalmente, se llegó a la conclusión de que, para obtener resultados satisfactorios, deben elegirse cuidadosamente muchos factores, tales como: forma de extracción, disolvente de la muestra, tipo (s) de cromatografía, fase móvil, fase estacionaria, sistema de detección, con el propósito de conseguir una separación adecuada de los componentes de la muestra y facilitar su identificación (17, 18, 19, 20).

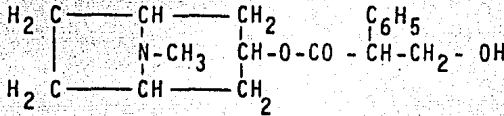
Existen otras técnicas analíticas, aplicables a los alcaloides como por ejemplo: Espectroscopía de Infrarrojo, RMN, -- reacciones de identificación típicas de determinadas sustancias y estudios polarográficos (21).

ALCALOIDES DE IMPORTANCIA.

A T R O P I N A

(⁺) Hiosciamina.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$.

P.M. = 289.4

% de C = 70.56; % de H = 8.01; % de O = 16.59;

% de N = 4.84

Es un alcaloide obtenido a partir de Atropa belladonna L., Datura stramonium L., y de otras plantas Solanáceas. También puede ser preparado sintéticamente.

Durante su extracción, se lleva a cabo una racemización parcial de la l-hiosciamina, la cual es completada por tratamiento con bases diluidas y calentamiento con cloroformo.

Es un polvo blanco cristalino que funde a 115°- 118°. Sublima en vacío a 93-110° pK = 4.35; K = 4.5×10^{-5} , pH de una solución 0.0015 molar = 10. (1)

Espectro de absorción en ultravioleta: la atropina en ácido sulfúrico 0.1N presenta los siguientes máximos: a 252μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 5$), a 258μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 6$), y a 264μ ($E^{1\%}_{1\text{cm}} = 5$). (2)

Solubilidad: 1 gramo se disuelve en 455 ml de agua, 90 ml de agua a 80°, 27 ml de glicerol, 25 ml de éter, 1 ml de cloroformo; también es soluble en benceno y ácidos diluidos.

Puede ser diferenciada de la Hioscina por la forma de los cristales obtenidos con solución de triyoduro de potasio.

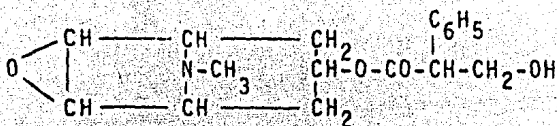
USOS:

La atropina es un alcaloide anticolinérgico con acción -- central y periférica. Primero estimula y luego deprime el Sistema Nervioso Central y tiene acción antiespasmódica sobre el músculo liso. También es usada como cicloplégico y midriático (2).

E S C O P O L A M I N A .

(-) Hioscina.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada: C₁₇H₂₁NO₄

P.M. = 303.4

% de C = 67.31; % de H = 6.98; % de O = 21.10;

% de N = 4.62

Es un alcaloide encontrado en varias plantas Solanáceas, particularmente en las especies de Datura, Scopolia y Dubosia. La escopolamina es extraída por disolventes orgánicos de soluciones acuosas-alcalinas.

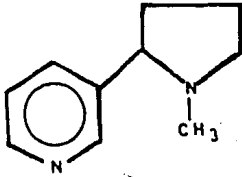
Es un líquido viscoso el cual en forma monohidratada forma cristales que presentan un punto de fusión de 59°C.

Espectros de absorción en ultravioleta: la Hioscina en ácido sulfúrico 0.1N presenta los siguientes máximos: a 251μ.

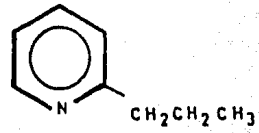
(E^{1%_{1cm} = 12); a 257.5μ (E^{1%_{1cm} = 14); y a 263.5μ (E^{1%_{1cm} = 11.2).}}}

Solubilidad: 1 en 10 de agua, muy soluble en etanol, éter y cloroformo (1).

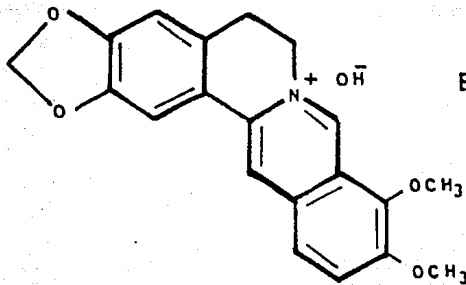
ESTRUCTURA DE ALGUNOS ALCALOIDES REPRESENTATIVOS.



NICOTINA

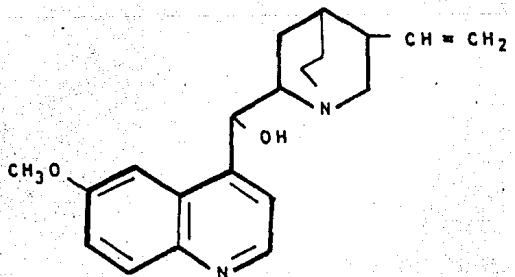


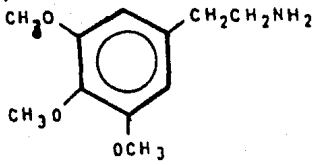
CONIINA



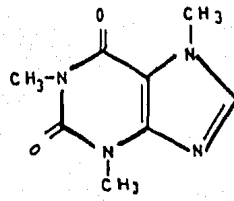
BERBERINA

QUININA

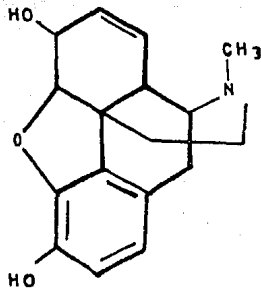




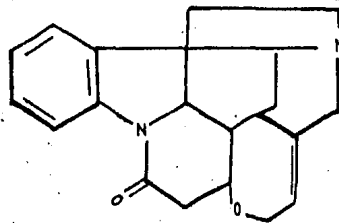
MEZCALINA



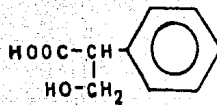
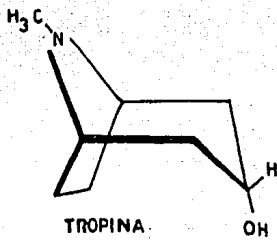
CAFEINA



MORFINA



ESTRICNINA



ACCION FARMACOLOGICA.

Entre los agentes antimuscarínicos se encuentran la atropina y la escopolamina, que son antagonistas competitivos de la acetilcolina, a nivel de los lugares receptores en músculo liso, músculo cardíaco y células glandulares exócrinas.

La escopolamina ejerce una fuerte acción sobre el iris, - cuerpo ciliar y algunas glándulas secretorias, (salivales, bronquiales y del gusto); y la atropina es más potente sobre el corazón, intestino y músculo bronquial, teniendo además, una acción más prolongada. Se ha dicho que la atropina, a dosis clínicas, estimula el sistema nervioso central, y la escopolamina la deprime, por lo que en ocasiones, ésta última es utilizada como preanestésico o combinada con morfina se usa para la analgesia obstétrica (22).

Uno de los usos más importantes que tiene la atropina, es como midriático, debido a su capacidad de dilatar la pupila del ojo. Esta dilatación puede inducirse por administración interna o por aplicación directa sobre el ojo, de soluciones de atropina.

La escopolamina, tiene una acción similar a la atropina, aunque más transitoria. Sin embargo, como ya se mencionó actúa - en forma diferente a nivel del sistema nervioso central. El isómero L- de la escopolamina, es más eficaz cuando se emplea a nivel periférico y ambos isómeros tienen el mismo alcance al utilizarlos a nivel central (16).

En el tratamiento del Mal de Parkinson, la escopolamina -- fue muy útil, basandose en sus efectos clínicos, pero actualmente, la han venido a sustituir otros compuestos de tipo sintético(22).

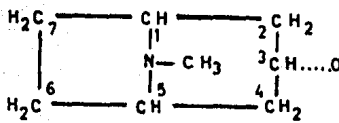
RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD.

La base de la selectividad o selectiva acción antimuscarínica de la atropina no radica en la tropina, relativamente inactiva, sino en un éster del ácido trópico y un aminoalcohol terciario.

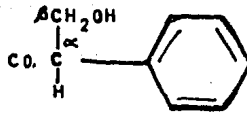
La presencia de un átomo asimétrico de carbono en el ácido trópico, da actividad óptica y la estereoisimetría. La escopolamina y la L-hioscina son mucho más activas que la d-hioscina. La atropina experimenta racemización durante la extracción y consiste en una mezcla de partes iguales de d-hiosciamina y la L-hiosciamina, pero la actividad antimuscarínica depende casi exclusivamente de la forma levógira que se presenta en la naturaleza, forma L. Por eso la L-hiosciamina tiene doble potencia que la atropina en su actividad antimuscarínica. En actividad central la L-hiosciamina tiene menor actividad que el isómero d (22, 24).

ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ALCALOIDES.

ATROPINA

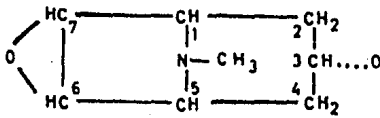


TROPANOL O TROPINA
3- α HIDROXITROPANO

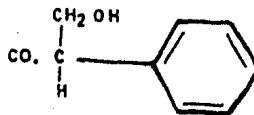


ACIDO TROPICO
ACIDO α FENIL β HIDROXIPROPIONICO

ESCOPOLAMINA



ESCOPIA U OSCINA
6,7 EPOXI-3-HIDROXITROPANO



ACIDO TROPICO

DROGAS BLOQUEADORAS MUSCARINICAS Y ANTICOLINERGICAS.

Las drogas que antagonizan selectivamente las respuestas mediadas por el receptor muscarínico para la acetilcolina se denominan agentes muscarínicos.

Los alcaloides de la belladona como la atropina y escopolamina son los más usados como bloqueadores muscarínicos; inhibiendo las acciones de la acetilcolina endógena y antagonistas muscarínicos a nivel de receptores muscarínicos de los tejidos efectos y del Sistema Nervioso Central.

Los receptores muscarínicos también están altamente distribuidos en el Sistema Nervioso Central en lugares de transmisión colinérgica como el cuerpo estriado y el hipocampo (23).

Se les conoce como drogas bloqueantes colinérgicas, anticolinérgicas o parasimpaticolíticas aquellas que actuando sobre las células efectoras inhiben las respuestas de éstas a los impulsos de las fibras colinérgicas posganglionares y a la acetilcolina, transmisor químico parasimpático, bloqueando los receptores colinérgicos (24).

LUGAR DE ACCION DE LOS ALCALOIDES.

Estos alcaloides inhiben la acción muscarínica de la acetilcolina y no la acción nicotínica, también bloquean las respuestas a la estimulación de las fibras colinérgicas posganglionares.

La acción de la atropina se produce directamente sobre el órgano efector. Se ha demostrado que el transmisor químico de las fibras colinérgicas posganglionares, la acetilcolina, se libera aún, pero no produce efecto sobre estructuras atropinizadas.

MECANISMO DE LA ACCION ANTIMUSCARINICA.

Existe un antagonismo entre la acetilcolina y la atropina, dicho antagonismo es de competición, en donde los alcaloides -- parasimpaticolíticos ocupan los receptores muscarínicos impidiendo su unión con el transmisor químico, la acetilcolina.

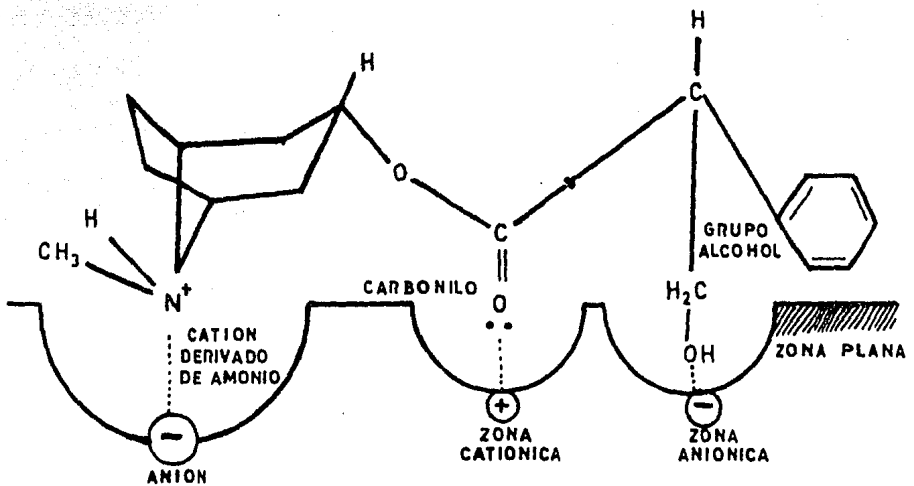
La acción principal de los antimuscarínicos es un antagonista competitivo y superable con la acetilcolina y otras sustancias muscarínicas. Los receptores afectados son los elementos anatómicos periféricos que estimula o inhibe la muscarina, es decir glándulas exócrinas, musculatura lisa y miocardio.

El bloqueo del parasimpático por la atropina puede ir precedido por una fase transitoria de leve estimulación que se -- aprecia especialmente en el corazón, donde la atropina en pequeñas dosis disminuye la frecuencia cardíaca antes de que aparezca la taquicardia correspondiente o característica.

La atropina tiene moderada capacidad para aliviar la broncoconstricción por histamina en el hombre y en los animales de experimentación. La atropina en grandes dosis (1.4 a 4 mg/kg) deprime la contracción de la membrana nictitante del gato causada por la noradrenalina (22).

MODELO DEL RECEPTOR MUSCARINICO.

a) La cavidad principal que contiene la zona aniónica se une por un enlace electrovalente con el catión amónico, que a pH fisiológico se forma en los alcaloides; b) la zona catiónica del receptor se une con el oxígeno del carbonilo por un enlace probablemente dipolar; c) el grupo hidróxilo alcohólico de la droga se une con una zona aniónica del receptor posiblemente -- por un enlace de hidrógeno; d) el anillo bencénico se une a la zona plana por un enlace de Van der Waals.



Si se compara éste modelo con el receptor muscarínico, puede notarse la intervención de una cuarta zona (la plana), que puede explicar la potencia de la unión de la larga duración de la atropina (24)

ABSORCION, METABOLISMO Y ELIMINACION.

Los alcaloides de las Solanáceas se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, por las vías parenterales, por la aplicación a las mucosas, incluyendo la del ojo; se absorben -- también a través de la membrana conjuntival, atravesando la -- barrera hematoencefálica y las membranas biológicas.

La atropina desaparece con rapidéz del torrente sanguíneo después de su administración. Aproximadamente 80% de la dosis es excretada en la orina con vida media de 2 horas. Alrededor - de 1/3 de la dosis es excretada sin modificación, parte en forma de atropina base libre, y parte como metabolitos del ácido gluconónico que representan el resto.

Alunas especies, en particular los roedores, (conejos) tienen una enzima específica llamada atropiesterasa que les confiere una protección casi completa contra los efectos tóxicos de la atropina. Estos alcaloides se distribuyen en un lapso de 30 minutos a 1 hora obteniéndose concentraciones importantes en el Sistema Nervioso Central y es posible que limite la dosis tolerada cuando el medicamento se toma por sus efectos periféricos. (23,24,25).

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ALCALOIDES.

Estas drogas también perturban la secreción gástrica y la motilidad gastrointestinal; ambos procesos están en parte bajo control del nervio vago, afectan las secreciones y la actividad muscular lisa en el sistema respiratorio, pueden bloquear el -- efecto vagal y provocar broncodilatación.

ACCION SOBRE ORGANOS Y SISTEMAS.

1.- Sistema Nervioso Central.

En las dosis generalmente empleadas en la clínica, la atropina tiene efectos estimulantes leves sobre los centros bulbares, en particular el núcleo del vago, y un efecto sedante de acción más lenta y prolongada la escopolamina tiene efectos sedantes más notables produciendo somnolencia, amnesia y luego sueño, la somnolencia se produce cuando es administrada en las dosis recomendadas y amnesia en los individuos sensibles. El temblor de la enfermedad Parkinsoniana es reducido por los medicamentos antimuscarínicos que actúan centralmente y la atropina en forma de extracto de belladona es la que se usa en la terapéutica de ésta enfermedad. La rigidéz Parkinsoniana es el resultado de un exceso de actividad colinérgica y una deficiencia de actividad dopaminérgica en el sistema de ganglios basales. (23,25).

2.- Ojos.

El músculo constrictor pupilar depende de la activación colinérgica de los receptores muscarínicos. Esta activación es bloqueada de una manera eficaz por la atropina tópica y por otros medicamentos antimuscarínicos terciarios y trae como consecuencia una actividad dilatadora simpática sin oposición y midriásis.

El segundo efecto importante de la atropina es la parálisis del músculo ciliar o ciclopejía, la cual es la pérdida de la capacidad para la acomodación; el ojo atropinizado por completo no enfoca objetos cercanos.

El tercer efecto ocular de los medicamentos antimuscarínicos es la reducción de la secreción lacrimal en la que las personas se quejan de ojos secos o arenosos cuando reciben dosis altas de éstos medicamentos. (23,25).

3.- Sistema Cardiovascular, Corazón.

En el animal intacto y en el hombre, pequeñas dosis 0.5mg en éste último provocan habitualmente disminución discreta de la frecuencia cardíaca que se distribuye a estimulación del -- centro del vago; a dosis mayores 2 mg y más, debido al bloqueo de los impulsos vagales al nódulo sinoauricular, la frecuencia cardíaca aumenta, pudiendo llegar a 150 pulsaciones por minuto en el hombre; 250 en el perro. La taquicardia producida depende del tono vagal, y es máxima en personas jóvenes, lo mismo -- que en el perro y poco manifiesta en los niños pequeños y en -- los ancianos, lo mismo que en el conejo.

Vasos . Las dosis pequeñas de atropina en los animales y en el hombre no modifican la presión arterial; las dosis media nas pueden elevarla un poco por estimulación del centro vasom tor, mientras que las dosis altas, tóxicas, la presión cae por depresión de dicho centro. Pero las dosis comunes antagonizan y evitan el descenso de la presión arterial producido por los ésteres de la colina, como la acetilcolina.

4.- Sistema Respiratorio.

La atropina es estimulante del sistema nervioso central y por lo tanto posee alguna acción en ese sentido sobre el centro respiratorio. Las dosis terapéuticas pueden aumentar algo la -- frecuencia y amplitud de la respiración, cuando el centro res-- piratorio está deprimido, la atropina no es capaz de estimular -- lo. Por lo contrario, dosis altas deprimen este centro y la -- muerte por intoxicación atropínica se produce por parálisis de la respiración. Los alcaloides del grupo de la belladona inhi-- ben las secreciones del tracto respiratorio, incluidas las de la nariz, faringe y bronquios, pero no en forma acentuada con las dosis terapéuticas.

5.- Riñon y Tracto Urinario.

La atropina posee acción antiespasmódica a nivel del uréter en los animales y en el hombre, y capaz de antagonizar el aumento del tono y de las contracciones provocadas por la morfina.

Sobre la vejiga, dicho alcaloide tiene una acción depresora en la musculatura -detrusor- especialmente si existe hiperactividad, como la producida por drogas colinérgicas; en el hombre, esta depresión de la motilidad puede llevar a la disminución de la frecuencia de las micciones, sobre todo en los pacientes - - afectados de adenoma o hipertrofia de la próstata.

6.- Piel y Glándulas Sudoríparas.

La atropina y la escopolamina son potentes inhibidores de la secreción de las glándulas sudoríparas -acción anhidrótica- que, como se sabe reciben inervación de las fibras colinérgicas (24).

7.- Aparato Digestivo.

Las drogas antimuscarínicas se utilizan como complemento -- del tratamiento de la úlcera péptica porque pueden reducir la secreción ácida del estómago. Al inhibir la motilidad gastrointestinal también pueden reducir el dolor ulceroso. Los antimuscarínicos pueden administrarse en pacientes con úlcera duodenal antes de cada comida y por la noche, para suprimir la secreción ácida gástrica nocturna. Otro uso de las drogas antimuscarínicas es por síndrome de intestino irritable el cual aparece en 3 formas: - - a) colon espástico con dolor abdominal, b) diarrea indolora y -- c) alternativas de diarrea y estreñimiento. El motivo de utilizar los anticolinérgicos es para disminuir la motilidad de las vías digestivas con la esperanza de aliviar el estreñimiento - - (que acompaña al aumento de tono del intestino grueso),el

dolor abdominal y la diarrea. La movilidad del músculo liso gastrointestinal es afectada de manera más extensa que la actividad secretoria en el intestino. En general las paredes de las vísceras están relajadas y el tono y los movimientos propulsores están disminuidos. Por lo tanto se prolonga el tiempo de vaciamiento gástrico y la duración del tránsito gastrointestinal.

Se considera que varios de los agentes antimuscarínicos sintéticos tienen una actividad espasmolítica además de sus efectos antimuscarínicos. (23, 25).

REACCIONES ADVERSAS.

Los antimuscarínicos raramente afectan solamente el sistema sobre el cual interesa que actúen. Según la dosis de droga utilizada un paciente puede tener boca seca (fotofobia y visión borrosa), estreñimiento, dificultad para orinar, taquicardia, bradicardia y efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

CONTRAINDICACIONES.

Los agentes bloqueadores muscarínicos están contraindicados en el glaucoma del ángulo estrecho, también se debe tener precaución en individuos con glaucoma del ángulo abierto, cardiopatías e individuos con hipertrófia prostática (23).

TOLERANCIA.

El hombre adquiere cierto grado de tolerancia al estramonió. Esto se ha observado en pacientes de parkinsonismo que lleguen a recibir dosis diarias de atropina y escopolamina que si les hubieran administrado desde un principio les habrían causado envenenamiento. No se produce hábito ni adicción, aunque algunos pacientes de parkinsonismo han tenido vómitos, malestar en la audición, y salivación al suprimirles de súbito las grandes dosis necesarias para obtener efecto terapéutico (26).

SINDROME DIARREICO.

Por diarrea se entiende la expulsión de heces fluidas -pastosas o líquidas generalmente con aumento del número de deposiciones diarias, aunque este último dato no sea completamente imprescindible. Deben diferenciarse de las diarreas las llamadas pseudodiarreas o diarreas espúreas, fáciles de confundir -- con las primeras si el interrogatorio es poco meticulouso o no va acompañado de la oportuna comprobación visual. La diarrea -- surge fácilmente siempre que existe una desarmonía entre el -- trabajo secretor, absorbente y motor del intestino con paso -- acelerado por el colon, lo que impide el espesamiento del quimo enteral y formación de heces sólidas. Una consecuencia del hiperperistaltismo diarreico es la insuficiencia en la asimilación de los alimentos, lo que se manifiesta por aparecer en -- las heces abundantes residuos mal digeridos.

Cuando la diarrea dura menos de un mes, se califica de aguda, si continúa más tiempo, como sin intermitencias, se considera ya crónica y se investigará la posible presencia de una infección específica o de algún proceso neoplásico como causas comunes. Son diarreas hiperagudas y hasta fulminantes las estafilocócicas y salmonelósicas por enterocolitis agudas bacterianas.

Cuando la causa de la diarrea afecta, sobre todo, al intestino delgado, el ciego, actuando como reservorio, la compensa en cierta medida, y por ello el número diario de deposiciones no suele ser abundante, sino solo de dos o tres, aunque, desde -- luego, voluminosas.

Las diarreas de causa cólica se caracterizan por la expulsión frecuentísima -y a menudo con urgencia- de heces, por lo general poco voluminosas y ocasionalmente acompañadas de moco, -- sangre o pus. Desde una perspectiva patogenética, se aceptan diarreas por alteraciones de la secreción (hipersecreción), - digestión (maldigestión), absorción (malabsorción) y motilidad

(hiperperistaltismo); pero los factores patogenéticos mencionados acostumbran a actuar conjuntamente, y no por separado, por lo que tal clasificación resulta artificiosa. Desde el punto de vista etiológico se pueden distinguir varios tipos de diarreas: diarreas exógenas, diarreas orgánicas por lesiones de la pared y diarreas endógenas de causa extrayeyunoileal y colónica, que a su vez se subdividen etiológicamente.(27)

CLASIFICACION CLINICOETIOLOGICA DE LAS DIARREAS

1.- A G U D A

- a) Toxiinfecciones alimentarias
 - Salmonella
 - Estafilococo
 - Clostridium welchii
 - Clostridium botulinum

- b) Infecciosas
 - 1. Shigella
 - 2. Escherichia coli
 - 3. Vibrio cholera
 - 4. Hongos: candida, actinomices
 - 5. Virus (enterovirus, adenovirus)
 - 6. Helmintos

- c) Tóxicas
 - 1. Venenos químicos
 - As
 - Pb
 - Cd
 - Hg
 - 2. Alimentos irritantes

- d) Medicamentosas
 - (Laxantes, catárticas, colinérgicos, tiroxina, etc).

- e) Alérgicas
 - Alergia a la leche de vaca, clara de huevo, juno de naranja.


2.- C R O N I C A S

- a) Afecciones gástricas.
 - 1. Patología del estómago operado
Vagotomía
Gastrectomía
 - 2. Carcinoma gástrico
 - 3. Enfermedad de Menetrier

- b) Afecciones del intestino delgado.
 - 1. Procesos inflamatorios
 - a) Enfermedad de Crohn
 - b) Enterítis postirradiación
 - 2. Resecciones intestinales
 - 3. Malabsorción.
 - a) Malabsorción primaria Esprue
Celiaquía
Defecto de disacaridasas.
 - b) Malabsorción secundaria
 - 1. Lipodistrofia intestinal de Whipple
 - 2. Linfoma abdominal
 - 3. Insuficiencia pancreática
 - 4. Enfermedad de Addison
 - 5. Diabetes mellitus
 - 6. Hipoparatiroidismo
 - 7. Hipogammaglobulinemia
 - 8. Neumatosis cística intestinal.

- c) Afecciones del Colon.
 - 1. Procesos inflamatorios
 - a) Colitis ulcerosa
 - b) Colitis urémica
 - 2. Carcinoma del colon derecho

d) Alteraciones de la
Motilidad Intestinal
(27)

- 
1. Colon irritable
 2. Pelagra
 3. Acrodimia
 4. Tabes dorsal
 5. Hipertensión endocraneal.

U S O S D E L O S A L C A L O I D E S .

El uso más antiguo de estas sustancias por sus efectos centrales en el tratamiento de parkinsonismo y durante mucho tiempo fueron los únicos fármacos útiles en estado patológico. La escopolamina es el profiláctico más eficaz para breve exposición (4 a 6 horas) al movimiento intenso y probablemente también dá buenos resultados para varios días.

La sedación, la tranquilización y la amnesia que produce la escopolamina son útiles en el parto, delirium tremens, las psicosis tóxicas y los estados maníacos. Los alcaloides del estramonio son un componente de la medicación preanestésica.

El objeto principal es suprimir la salivación y la secreción de las vías respiratorias debidas a irritación por el anestésico.

En terapéutica ocular los alcaloides del toloache pueden emplearse para dilatar la pupila y de este modo facilitar el examen oftalmológico en los casos en que el orificio ocular pupilar sea muy estrecho. Provocan dilatación bronquial, principalmente cuando se administran por inhalación, pero la acción es menos intensa que la de los otros medicamentos (28). La resistencia respiratoria en los pacientes de asma bronquial disminuye cuando se aplican aerosoles de isoproterenol acompañado de metilnitrato de atropina.

La atropina es útil en el tratamiento inicial de algunos casos de infarto agudo del miocardio, donde la bradicardia acompañada del descenso de la presión sanguínea es un rasgo sobresaliente. Los alcaloides se han empleado y recomendado en muchos estados patológicos que según se sabe o se supone, implican aumento del tono y la motilidad del tracto gastrointestinal.

Las mujeres Yaquis y de otras tribus del norte usan el cocimiento de las hojas para atenuar el o los sufrimientos del parto.

Además hacen una especie de unguento con manteca de semillas y hojas molidas para untárselo en el estómago (7).

Para dolores reumáticos y neurálgicos usan fricciones con un líquido que se prepara macerando 15 días 60 g de semilla en 250 ml de alcohol a 21°C.

DETERMINACION CUANTITATIVA DE ALCALOIDES POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

Rara vez ocurre que una muestra naturalmente contenga una sola sustancia. Una mezcla de sustancias relacionadas o grupos de sustancias relacionadas son encontradas predominantemente, difícil de separar con los métodos que generalmente utilizaban antiguamente.

Es cierto que los alcaloides pueden ser separados de otras sustancias haciendo uso de sus propiedades básicas, pero la de terminación más amplia de morfina en opio, requiere la aplica - ción de cromatografía en columna lo cual se asocia con una pér - dida más o menos considerable, además de que se requiere de una cantidad más o menos considerable mayor de material. La cromatografía en papel ofrece la primera posibilidad de una determi - nación microcuantitativa de alcaloides en mezcla.

Un número de métodos han sido empleados aparte de la cro - matografía en papel, para la determinación individual de alca - loides o de otras sustancias; algunos de éstos métodos pueden ser adaptados para cromatografía en capa fina, para la cual la cantidad necesaria es tan pequeña como para la cromatografía en papel. Algunos de los métodos para la separación de alcaloides son los siguientes:

- 1.- El área de la mancha es cuantificada por planimetría.
- 2.- El área de la mancha es fotografiada (blanco y negro) en luz, la luz del día o luz ultravioleta, ambos direc - tamente o después de la detección con algún reactivo. El tamaño e intensidad de las manchas fotografiadas son evaluadas fotométricamente.
- 3.- La zona y el adsorbente son raspados de la placa y trans feridos cuantitativamente a un extractor. El metanol es generalmente empleado para la extracción y se tiene que - llegar a una concentración conocida.

Esta sustancia se determina por: colorimetría, polarografía y espectrofotometría. El método más indicado es el espectrofotométrico en donde la sustancia presenta un máximo de absorción. - Es necesario hacer un blanco sobre el adsorbente en éste método, la cantidad de sustancia puede ser calculada por el coeficiente de extinción. Esta combinación de cromatografía en capa fina y la determinación espectrofotométrica de la sustancia eluída, es un método analítico potencialmente amplio tanto en biología como en química.

4.- Determinación de la sustancia eluída por titulación.

5.- Radioactivamente marcando sustancias evaluadas directamente radiométricamente o también después del raspado de la placa (29).

Oswaldo y Fluck realizaron cromatografía con hiosciamina y otros alcaloides de éste material, principalmente belladonna, apoatropina, apoescopolamina, escopina y escopolamina. Para ésta separación se utilizaron seis disolventes, de los cuales el mejor que se encontró fue butanona-metanol- 7.5% de hidróxido de amonio (60 + 30 + 10); utilizando el reactivo de Dragendorf para la detección. Se encontró una relación lineal entre el área de la mancha y la cantidad de alcaloide, con tal de que la cantidad de sustancia no fluctuó por más de \pm 20%.

Ikram también trabajó con un método cuantitativo de cromatografía en capa fina sobre capa de alúmina libre (29). Esta zona es raspada, extraída con cloroformo, el extracto se evapora a sequedad, el residuo se disuelve en etanol y finalmente se titula con ácido sulfúrico 0.01N (indicador rojo de metilo).

Schneckenburge usó cromatografía en capa fina para establecer cual método farmacopéico es preferible para la determinación cuantitativa de los principios activos en las hojas de belladonna; empleando placas de sílica gel G ó GF 254 y como disolvente dietilamina-dimetilformamida-acetato de etilo (5 + 5 + 30 + 60) detectando las manchas en luz ultravioleta - - -

o por visualización con el reactivo de Dragendorff o con el ----
reactivo de iodo platino (29).

CROMATOGRAFIA.

La cromatografía es una técnica de separación basada en la diferente velocidad con que se mueven los solutos a través de un medio estacionario mediante el flujo de un disolvente llamado Eluente. (30)

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

La técnica de cromatografía en capa fina ofrece ventajas considerables sobre la cromatografía en columna y la cromatografía en papel. En la cromatografía en capa fina, la elución del disolvente ocurre en una fase plana. Aunque muchos modelos de cromatografía en capa fina son similares a la de papel, cromatografía en capa fina es extremadamente más versátil, además de que ofrece mayor número de materiales disponibles como fase estacionaria.

La naturaleza del tamaño de las partículas del material utilizado en placa fina como fase estacionaria, permiten la detección de cantidades más pequeñas de soluto; además de que el tiempo en el que se lleva a cabo es menor que el empleado en cromatografía en columna y en cromatografía en papel.

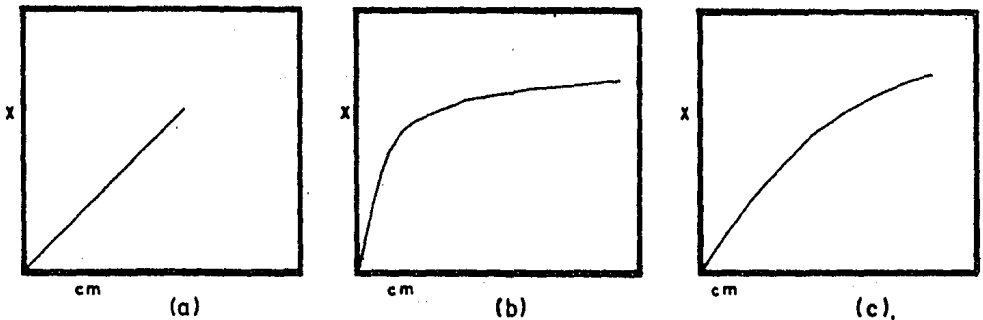
La cromatografía en capa fina puede ser utilizada como una técnica piloto para algunas formas de cromatografía en columna.

El número máximo de platos teóricos es de 2000 para cromatografía en capa fina, comparados con 100,000 en cromatografía en columna debido a que la última es una técnica continua. Así los compuestos no resueltos completamente por cromatografía en capa fina, pueden ser separados en columna de composición similar.

Debido a las características del tamaño de partícula de los materiales que se utilizan en capa fina, se pueden llevar a cabo diferentes mecanismos de separación tales como: Absorción, Partición, Intercambio Iónico, Filtración de Gel y Electroforesis.

La polaridad de las sustancias a separar dictan la combinación de Sorbente y Disolvente a ser utilizado (2).

La cromatografía en capa fina está considerada como cromatografía de adsorción (cromatografía líquido-sólido CLS), el proceso de distribución es un equilibrio de distribución del soluto entre el solvente fase móvil y la superficie sólida, donde puede estar enlazado (no covalentemente) por interacciones, entre grupos funcionales sobre la molécula y sobre la superficie. Es posible tratar isotermas de distribución (isotermas de adsorción) -- análogas a las isotermas de partición para sistemas líquido-líquido. A continuación se pueden observar los tipos comunes de isotermas: a) Isoterma lineal; b) Isoterma de Langmuir; c) Isoterma de Freundlich. En donde C_m es la concentración de la solución de equilibrio y X , el peso de soluto adsorbido por gramo de adsorbente.



En la figura (a) se representa una isoterma lineal, lo cual significa que el coeficiente de distribución, que está definido por $K = X/C_m$ es constante.

En la figura (b) se muestra la isoterma de adsorción que -- más comúnmente se halla, la isoterma de Langmuir.

La ecuación que describe esta curva se deduce a partir de las suposiciones de que la superficie del sólido es homogénea y - de que las fuerzas en la superficie adsorben una película de sólo una molécula de grosor. La ecuación es:

$$X = \frac{K_1 K_2 C_m}{1 + K_1 C_m}$$

en donde las bajas concentraciones, hacen que la ecuación que de finalmente así: $X = K_1 K_2 C_m$ y la isoterma se aproxima a la linealidad, mientras que a la concentración la ecuación llega a ser $X = K_2$, lo que indica que la cantidad de soluto adsorbido alcanza un máximo.

En la figura (c) se observa la isoterma de Freundlich, - que tiene por ecuación la siguiente $X = K C_m^n$, en donde n - es menor que 1.

El coeficiente de distribución K, es la pendiente de la línea que va desde el origen a un punto de la isoterma de adsorción para cualquier valor dado de C_m .

Para la isoterma de Langmuir, la pendiente disminuye cuando crece la concentración; por tanto, K decrece cuando aumenta la concentración. El soluto en una zona cromatográfica únicamente se desplaza cuando está en la fase móvil, y ya se ha visto que a menor coeficiente de distribución, mayor fracción de soluto en la fase móvil. Por consiguiente, se concluye que a mayor emigración de zona, menor valor de K.

Se han utilizado diferentes sólidos para la cromatografía líquido-sólido. El adsorbente más usual es el óxido de aluminio (alúmina, Al_2O_3). La superficie de éste sólido es altamente polar y su naturaleza concreta depende de las condiciones de

pretratamiento. Adsorbe todas las moléculas polares, incluidos los hidrocarburos no saturados y, con una acertada selección del eluyente, la mayor parte de los solutos.

El dióxido de silicio o gel de sílice, SiO_2 , es un adsorbente útil. Se activa por calentamiento o por prelavado de la columna con un solvente anhidro para separar el agua adsorbida.

El carbón activo es un poderoso adsorbente, se ha utilizado ampliamente para separar impurezas de soluciones durante purificaciones de cristales o de recristalización; efectivo en la separación de impurezas coloreadas, a causa de que los compuestos coloreados siempre son moléculas muy polares. La fuerza de adsorbancia relativa de una serie de materiales depende, en parte, del soluto y del solvente seleccionado para la comparación.

Se pueden mencionar otros solutos empleados para la cromatografía líquido-sólido: Tierra de Fuller, Acido silícico-activo, Oxido magnésico, Carbonato cálcico, Carbonato potásico, Talco, Almidón, etc. (31).

La función del desarrollador (eluyente) es obligar a -- que las zonas desciendan selectivamente por la columna. Esto se produce por la competencia que entablan los solutos -- con la superficie adsorbente y en alguna parte, por desplazamiento de los centros activos del adsorbente. Por lo tanto los disolventes altamente polares son agentes eluyentes más poderosos que los compuestos poco polares. A continuación se da una lista de eluyentes más comunes, en orden creciente de polaridad: Eter de petróleo, Tetracloruro de carbono, Benceno, Eter, Cloroformo, Acetona, Acetato de etilo, Etanol, - Metanol, Agua, etc. (31).

PARTE
EXPERIMENTAL

- 1.- Los patrones de Atropina y Escopolamina fueron proporcionados por el Departamento de Química Farmacéutica y productos naturales de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, UNAM.
- 2.- Para la cromatografía en capa fina realizada, se utilizó Gel de Sílice 60 G, como fase estacionaria.
- 3.- Los sistemas utilizados para el desarrollo de las placas fueron las siguientes:

SISTEMA I. Eluyente: Solución de acetona, agua, hidróxido de amonio al 25% (80:15:5).

Patrones: Atropina, Escopolamina y Estricnina.

Detección: Luz U.V., y reactivo de Dragendorff.

SISTEMA II. Eluyente: Solución de acetona, agua, hidróxido de amonio al 25% (92:7:1).

Patrones: Atropina, Escopolamina y Estricnina.

Detección: Luz U.V., y reactivo de Drangendorff.

SISTEMA III. Eluyente: Solución de acetona, agua, hidróxido de amonio al 25% (90:7:3).

Patrones: Atropina, Escopolamina y Estricnina.

Detección: Luz U.V. y reactivo de Drangendorff.

MATERIALES Y METODOS

MATERIALES:

Embudos de separación de 500 ml
Equipo Soxhlet
Matraces E.M. de 250 ml
Embudos de filtración rápida
Placas para cromatografía en capa fina de 20 x 20 cm.
Probetas graduadas
Vasos de precipitados de 1,000 ml
Buretas graduadas
1 Rotavapor
1 Estufa
Pipetas graduadas
Balanza granataria
Balanza analítica
Agitadores de vidrio
Resistencia eléctrica

SUSTANCIAS:

Hojas secas y molidas de Datura stramonium
Rojo Metilo
Reactivo de Mayer
Reactivo de Dragendorff
Reactivo de Wagner
Solución de Hidróxido de amonio al 25%
Cloroformo
Eter
Alcohol etílico absoluto
Acetona
Acido sulfúrico al 5%
Solución de Hidróxido de sodio 0.02N

Hidróxido de amonio concentrado
Solución de ácido clorhídrico al 5%
Sílica Gel específica para alcaloides 60 G de Merck,
como fase estacionaria.
Solución de ácido sulfúrico al 0.02N
Solución de ácido sulfúrico al 0.01N
Cápsulas de gelatina dura tamaño 0
Cápsulas de gelatina dura tamaño 00

Reactivos utilizados para la prueba de alcaloides.

Dragendorff:

Solución Stock.- 2.6 g de Carbonato de Bismuto y 7 g de Ioduro de Sodio se ponen a hervir durante 4 ó 5 minutos con -- 25 ml de Acido Acético Glacial. Se deja en reposo durante 12hrs. se filtra. 20 ml del filtrado (café rojizo), se mezclan con -- 8 ml de Acetato de Etilo y se guarda en frascos ámbar.

Spray:

10 ml de la solución Stock más 25 ml de Acido Acético Glacial más 60 ml de Acetato de Etilo.

Mayer:

Se disuelven 1.36 g de Cloruro de Mercurio en 60 ml de -- agua destilada y 5 g de Ioduro de Potasio en 10 ml de agua destilada. Se mezclan las soluciones y se aforan a 100 ml.

Wagner:

Se disuelven 1.27 g de Iodo (resublimado) y 2 g de Ioduro de Potasio en 20 ml de agua destilada; la solución se afora -- a 100 ml con agua destilada.

M E T O D O S

1.- COLECCION DE LA PLANTA ESTUDIADA.

La planta fué colectada en el pueblo de Ozumba, Estado de México en el mes de mayo; siendo la hoja la parte de la planta la que se utilizó, por contener 0.3% de alcaloides totales (24).

La clasificación de la planta se realizó en el Herbario Nacional del Instituto de Biología de la UNAM.

2.- PRESENCIA DE ALCALOIDES.

Se pesan 20 g de la planta (hojas) finamente molidas, se maceran por un período de 12 a 15 horas mínimo en 200 ml de etanol al 95%. Colocar a reflujo durante 1 hora; filtrar en frío y lavar el residuo con 500 ml de etanol al 95%, evaporar el disolvente del filtrado y extraer a 60°C con 20 ml de ácido clorhídrico al 5%, filtrar en frío y colocar en 4 tubos de ensayo un mililitro del filtrado, adicionar 4 ó 5 gotas de cada reactivo (Dragendorff, Mayer y Wagner); dando en el primer caso un precipitado café-rojizo, en el segundo caso un enturbiamiento blanco de la solución, y en el tercer caso un precipitado color naranja, en caso de que las reacciones den positivas (14).

3.- VALORACION DE ALCALOIDES TOTALES.

5 g de la planta molida se extrajeron con 250 ml de cloroformo, previamente colocados en un Soxhlet durante 48 horas, y humedecidos con 2 ml de una solución de hidróxido de amonio al 25% hasta que el extracto clorofórmico no presente reacción de alcaloides.

El cloroformo obtenido se concentró por destilación a - - vacío en un rotavapor a baja temperatura, ya que los alcaloides del tropano son ésteres que con un aumento brusco de temperatura pueden descomponerse, además de que tanto la clorofila como otros residuos de naturaleza alcaloidea presentes en el --- extracto, pueden dificultar los pasos posteriores.

El volumen de cloroformo se filtró y se extrajo con 100 ml de una solución de ácido sulfúrico al 5%, repitiendo ésto tres -- veces con el fin de que la fase clorofórmica quede exenta de - alcaloides. Se añade cloroformo a la solución ácida, posterior_u mente se alcaliniza con una solución de hidróxido de amonio -- concentrado hasta alcanzar un pH de 14 y se agita con porciones de cloroformo, siendo éstas en cada extracción por lo menos la mitad del volumen de la solución ácida. Se extrae hasta que los alcaloides no esten presentes en la capa acuosa, repitiendo -- ésto tres veces.

La parte clorofórmica se lava varias veces con agua desti_lada y se seca perfectamente con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se destila el cloroformo a un volumen de 30 ml aproxi_madamente; estos extractos se evaporan a sequedad a baño maría, se agregan 20 ml de cloroformo y se repite ésta operación tres veces.

El residuo se disuelve en 40 ml de cloroformo y se le adi_cionan 15 ml de ácido sulfúrico 0.02N, se evapora el cloroformo, se enfría y se titula el ácido sulfúrico en exceso con hidróxido de sodio 0.02N, utilizando rojo de metilo como indica_dor hasta un color amarillo como punto final.

Cada mililitro de ácido sulfúrico 0.02N equivale a 5.787mg. de alcaloides totales:

$$\% \text{ de alcaloides} = \frac{(\text{ml de } H_2SO_4 \times 0.02N) \times 0.005787 \times 100}{\text{peso de la muestra}}$$

REACCIONES DE ALCALOIDES.

Se disuelve en un tubo de ensayo una porción del extracto clorofórmico con ácido clorhídrico R.A., y se añaden una o dos gotas del reactivo de Dragendorff y del reactivo de Mayer, en el primer caso se obtiene un precipitado café-rojizo y en el segundo enturbiamiento blanco de la solución en caso de que las reacciones sean positivas (32).

4.- DETERMINACION DE ALCALOIDES TOTALES POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

1 g de hojas finamente pulverizadas se extraen con 15 ml de una solución 0.1N de ácido sulfúrico por espacio de una hora y se filtra. El filtrado se trata con una solución de hidróxido de amonio al 25% hasta alcanzar un pH de 14.

La solución se extrae con éter y la capa etérea se extrae con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se procede a la evaporación del éter en baño maría. El residuo se disuelve en 0.25 ml de metanol se aplican 30 ó 50 μ l en cada punto de la placa (las placas se hicieron en las condiciones de trabajo ya mencionadas); una vez terminado el tiempo de corrimiento se revelan las placas con luz ultravioleta, marcando la zona de las manchas, las cuales se raspan y se extraen con 5 ml de cloroformo y se filtran; el filtrado se recoge en un matraz previamente tarado, se evapora el cloroformo y se pesa nuevamente; se adicionan 5 ml de cloroformo y 5 ml de ácido sulfúrico 0.02N; evaporar la fase clorofórmica y titular el exceso de ácido con una solución de hidróxido de sodio 0.02N utilizando como indicador rojo de metilo hasta llegar a una coloración amarilla como punto final.

5.- DOSIFICACION DE CAPSULAS.

Para la dosificación de las cápsulas a los cerdos, se consideró la dosis normal de atropina para un adulto de 70 kg la cual es de 20 mg por kg de peso.

Los cerdos lechones presentan un peso aproximado de 5 kg, con base a esto se determinó la relación de alcaloides para administrarse en éste peso, y además se consideraron 2 dosis por debajo de la dosis media y dos arriba, de la siguiente manera:

$$70 \text{ kg} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 20 \text{ mg de Atropina}$$

$$1 \text{ kg} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad X$$

$$X = 0.2857 \text{ mg de Atropina}$$

Se multiplicó esta cantidad por 5 kg obteniéndose 1.42 mg/kg de Atropina, considerándose esta cantidad como la dosis media.

$$0.355 \text{ mg} \leftarrow 0.71 \text{ mg} \leftarrow \boxed{1.42 \text{ mg}} \rightarrow 2.84 \text{ mg} \rightarrow 5.68 \text{ mg}$$

6.- ADMINISTRACION DE LAS DOSIS EN CERDOS.

El estudio se llevó a cabo en la Granja "ALEJANDRA", localizada en Uriangato Gto. Las cápsulas fueron administradas tomando en cuenta las siguientes consideraciones: Dosis, peso, --

edad y condiciones en que se encontraba el estado diarréico de los cerdos; como se puede observar en los cuadros correspondientes a cada dosis. Se aplicó la misma dosis a 10 lechones, con el fin de hacer el análisis repetitivo.

NOTA: La diarrea tratada a los cerdos lechones fue provocada debido al cambio de alimento; o sea fue originada ya que los cerdos fueron sometidos a lo que se le conoce en el campo de la porcicultura como destete, el cual les provoca la diarrea mecánica.

RESULTADOS

RESULTADOS.

METODO 1: Con la clasificación que se le hizo a la planta, se determinó que se trata de Datura stramonium L.

METODO 2: La presencia de alcaloides en la planta fue positiva en los tres casos.

METODO 3: Volumen de hidróxido de sodio para titular 15 ml de ácido sulfúrico, blanco = 17.7 ml.

Volumen de hidróxido de sodio para la muestra problema = 16.0 ml.

Normalidad de ácido sulfúrico = 0.024

Normalidad de hidróxido de sodio = 0.02

Fórmula:

$$\% \text{ de alcaloides} = \frac{(X_1 - X_2) \times 5.787 \times 100}{\text{peso de la muestra} \times 0.02N}$$

$$X_1 = 15 \text{ ml} \times 0.024 = 0.36$$

$$X_2 = 16 \text{ ml} \times 0.020 = 0.32$$

$$\% \text{ de alcaloides totales} = \underline{0.2314.}$$

METODO 4:

$$\text{gramos de alcaloides} = \frac{\text{meq.} \times \text{volumen de H}_2\text{SO}_4 \text{ reaccionado}}{\text{Normalidad de NaOH}}$$

ATROPINA

Volumen de hidróxido de sodio para la muestra = 5.7 ml

5 ml de ácido sulfúrico x 0.024 = 0.12.

5.7 ml de hidróxido de sodio x 0.02 = 0.114

0.12 - 0.114 = 0.006.

Gramos de ATROPINA = 1.7361

ESCOPOLAMINA

Volumen de hidróxido de sodio para la muestra = 5.8 ml

5 ml de ácido sulfúrico x 0.024 = 0.12

5.8 ml de hidróxido de sodio x 0.02 = 0.116

0.12 - 0.116 = 0.004.

Gramos de ESCOPOLAMINA = 1.1574

Sumados: 1.7361
 1.1574
 2.8935 g

2.8935 g ————— 100% 2.8935 g ————— 100%

1.7361 g ————— X 1.1574 g ————— X

X = 60%

X = 40%

ATROPINA = 60%

ESCOPOLAMINA = 40%

Cromatografía en Capa Fina de Alcaloides:

En la cromatografía en capa fina, realizada a los alcaloides, se encontró una mancha para atropina con un Rf igual a 0.66 que coincide con la mancha del estándar de atropina. Para la escopolamina se encontró una mancha con un Rf igual a 0.58 que coincide con el estándar de escopolamina. Los Rf de los alcaloides presentes en la planta, coinciden con los Rf de los estándares correspondientes, así como en intensidad de color.

METODO 5: Los resultados de la Dosificación de Cápsulas - se mencionan en la página 48 .

METODO 6: Los resultados se anotan en los cuadros siguientes:

CUADRO 1

Manifestaciones de diarrea en lechones confinados a las 4hrs.
después del tratamiento con cápsulas de Datura Stramonium L.
(0.355 mg/Kg de peso)

Nº CERDOS	PESO (Kg)	EDAD (meses)	D I A R R E A.			
			INTENSA	MEDIA	LIGERA	CONTROLADA
1	1	2		X		
2	1.75	1.5			X	
3	1.75	2		X		
4	1.50	1.5			X	
5	1.75	2			X	
6	2.25	2		X		
7	3	2			X	
8	1.75	2	X			
9	3	2		X		
10	2	2	X			

CUADRO 2

Manifestaciones de diarrea en lechones confinados a las 4 hrs:
después del tratamiento con cápsulas de Datura Stramonium L.
(0.71 mg/Kg de peso)

Nº CERCOS	PESO (Kg)	EDAD (meses)	D I A R R E A			
			INTENSA	MEDIA	LIGERA	CONTROLADA
1	3	1.8				X
2	4	1.5			X	
3	4.50	2			X	
4	4.5	2			X	
5	4.75	2.5			X	
6	5	2		X		
7	4	2			X	
8	4.75	2	X			
9	4	2	X			
10	4	2.5	X			

CUADRO 3

Manifestaciones de diarrea en lechones confinados a las 4 hrs.
después del tratamiento con cápsulas de Datura Stramonium L.

(1.42 mg/Kg de peso)

Nº CERDOS	PESO (Kg)	EDAD (meses)	D I A R R E A			
			INTENSA	MEDIA	LIGERA	CONTROLADA
1	5	2.5				X
2	6	2.5				X
3	6.5	3				X
4	6	3				X
5	6	3				X
6	6	2			X	
7	5.25	2.5			X	
8	6.25	2.5			X	
9	5.5	3				X
10	5.75	3				X

CUADRO 4

Manifestaciones de diarrea en lechones confinados a las 4 hrs.
después del tratamiento con cápsulas de Datura Stramonium L.

(2.84 mg/Kg de peso)

N° CERDOS	PESO (Kg)	EDAD (meses)	D I A R R E A			
			INTENSA	MEDIA	LIGERA	CONTROLADA
1	7	2				X
2	7	2.5				X
3	7.5	2.5				X
4	8	3			X	
5	8	3			X	
6	7.5	3			X	
7	8	3.5		X		
8	8.5	3.5		X		
9	10	4		X		
10	9	4				X

NOTA — TODOS LOS CERDOS PRESENTARON SIGNOS DE
INTOXICACION EXCEPTO EL 8 Y EL 9.

DISCUSION
DE
RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS:

1.- El Toloache es una planta fácil de identificar y localizar, principalmente por sus frutos, los cuales presentan una estructura en forma esférica, rodeados por espinas que pueden ser de diversa magnitud, sus flores son blancas, hermosas olorosas y monopetalas (6).

El tallo es glabro y se divide en varias ramas portadoras de hojas alternas de forma ovalada inequilateralmente, acuminadas, de bordes ondulados o sinudo-dentados. Las flores aparecen en las bifurcaciones de las ramas, soportadas por cortos pedúnculos. Cada una está formada por un cáliz verde de 5 dientes, por una corola, estambres y pistilo que en conjunto tienen una configuración de campana. (5)

La planta abunda en gran cantidad en una población cercana al Distrito Federal, conocida con el nombre de Ozumba Estado de México principalmente en los meses de mayo y junio. El suelo del lugar, presenta las condiciones adecuadas para que la planta se desarrolle en forma propicia. Las plantas que tienen la capacidad de producir alcaloides, se encuentran en abundancia en la naturaleza, esto se evidenció cuando se trató de conseguir el toloache de características comunes. Dicha planta se encuentra en una variedad de climas y lugares de ahí que se escogiera Ozumba Estado de México. En este sitio se presentaron las Daturas con menor variación y alta cantidad de alcaloides.

La clasificación de la planta se llevó a cabo en el Herbario Nacional del Instituto de Biología de la U.N.A.M., el cual determinó que se trata de la "Datura stramonium" L, contribuyendo con esto a una identificación más de las tantas Daturas productoras de alcaloides y que se pueden conseguir fácilmente en varias regiones de la República mexicana (3).

2.-La planta contiene alcaloides que pueden ser identificados mediante el uso de reacciones específicas que -- presentan los alcaloides del tropano ante reactivos específicos: Dragendorff, Mayer y Wagner (14).

Estas reacciones se llevaron a cabo utilizando material extraído de las hojas de la planta en estudio. La técnica de extracción de alcaloides desarrollada fue aquella recomendada por Domínguez X. (14), la cual presenta ciertas ventajas como son: mucho material extraído de la planta, - la cantidad de disolvente empleado es menor en comparación con otras técnicas, y el ensayo cualitativo final es aceptable en cuanto a las reacciones de identificación.

La técnica original recomienda un periodo de maceración de las hojas en etanol al 95% que oscila entre las 20 y 25 hs, en éste estudio no fue necesario tanto tiempo de maceración, unicamente se utilizó un periodo de 12 a 15 hs necesarias para extraer la totalidad de los alcaloides presentes en la planta en estudio. Los resultados obtenidos - al respecto con esa variación, son similares a los encontrados por otros autores (14). Las reacciones cualitativas que se llevaron a cabo fueron como sigue: con el reactivo de Dragendorff el precipitado obtenido fue de color - café-rojizo, con el Mayer la solución presentó un enturbiamiento de color blanco y con el reactivo de Wagner el precipitado formado en la solución problema fue de color - - naranja. Y con esto se corroboró a la presencia de alcaloides en la planta en cuestión, y al mismo tiempo servía como indicativo cuando la planta ya no poseía alcaloides.

3.- Una de las técnicas más utilizadas para llevar a cabo la valoración total y completa de los alcaloides del tropano es mediante la extracción con disolventes orgánicos (32).

Esta extracción se basa en las propiedades químicas y físicas que tienen los alcaloides ante la presencia de disolvente o de cambios bruscos de temperatura, de lo contrario causarían grandes bajas en los resultados finales del análisis.

Con el método de titulación seguido en éste trabajo se pueden obtener porcentajes muy cercanos a los citados por otras bibliografías que son de 0.25 a 0.3% de alcaloides totales en las hojas de la "Datura stramonium L" (24). Según se observa en los resultados obtenidos (página 50) el porcentaje es de 0.2314% de alcaloides totales; se obtuvo después de llevar a cabo varias veces el análisis y tomando en cuenta todas las precauciones pertinentes para el desarrollo de la técnica. El resultado es preciso y exacto tomando en cuenta la procedencia de la planta cotejando los valores obtenidos por otros autores al respecto (24).

Es importante señalar las posibles fallas cometidas durante la técnica para evitar contratiempos y un mal uso de los reactivos. En primer término se debe mencionar el tiempo que permanece la muestra en el Soxhlet para la extracción de los alcaloides, algunas bibliografías mencionan -- que debe permanecer de 10 a 15 horas pero en éste lapso en realidad no se extraen totalmente los alcaloides. En la -- técnica seguida el tiempo de extracción fue de 48 horas.

Ello se comprobó al verificar constantemente que el extracto clorofórmico no presentara la reacción positiva de alcaloides mencionada en el método tres; se recomienda regular la temperatura inicial que debe ser alrededor de - 200 a 250°C para que la evaporación del cloroformo sea continua y recircule constantemente sobre la muestra problema. Al momento de llevar a cabo la concentración por destilación a vacío en un rotavapor, es importante mantener la

temperatura baja (20 a 25°C) de lo contrario los alcaloides se pueden descomponer en otros compuesto y además se puede reseca la muestra en el matraz del rotavapor trayendo como consecuencia una pérdida razonable en la muestra final.

La extracción se debe hacer en forma repetitiva hasta que la solución no presente la reacción de alcaloides ya mencionada, para este caso se recomienda hacerlas lentamente y teniendo cuidado de que la solución contenida en el embudo de separación no se llegue a emulsificar, para no tener problemas en los pasos siguientes y se pueda ver claramente la separación de las fases y así tener un análisis completo. Siguiendo la técnica se pudo observar después de varias repeticiones, que los errores se pueden corregir y llegar a tener todas las soluciones bien identificadas y así hacer la valoración total de los alcaloides de manera precisa.

En la valoración final de los alcaloides es recomendable hacer un blanco para poder comparar el volumen del titulante, en éste caso el hidróxido de sodio 0.02N.

Como se puede ver en los resultados de la página 50 los volúmenes obtenidos en ambos casos no varían significativamente. En el paso final cuando se titula la muestra -- problema se deben tomar las precauciones necesarias para identificar el vire adecuado de las soluciones, usando como indicador rojo de metilo.

Según la bibliografía se menciona que el valor promedio de alcaloides en Naturas debe ser de 0.25 a 0.3% de alcaloides totales (24), mientras que el valor obtenido en la muestra fue de 0.2314% esto se sugiere pudo ser debido a una incorrecta manipulación de los disolventes, a la extracción incompleta de los alcaloides, a la diferencia -

de identificación de los vires en las soluciones finales y a la variación normal de las especies de las plantas así como a los distintos estados de madurez de la misma y la situación edafológica del suelo donde se haya desarrollado la planta.

4.- La técnica para la determinación de alcaloides totales por cromatografía en capa fina actualmente es muy usada. Es un método confiable además de que no utiliza mucho material en la determinación. Se usa Sílica Gel 60 G - la cual es la más recomendable para estos casos. Los resultados obtenidos con éste método son exactos puesto que se obtiene un 100% como se manifiesta en la página 51 de éste trabajo. La separación de las muestras por cromatografía en capa fina es muy variada, por ello se probaron varios sistemas de elución y así escoger el más indicado para el buen desplazamiento de las manchas. Se probaron 3 sistemas diferentes (ver página 41) de los cuales el más recomendable fue el sistema "3" en donde se utiliza solución de Acetona, Agua, Hidróxido de Amonio 25% (90-7-3); en éste sistema los Rf obtenidos para atropina y escopolamina - - coinciden con los Rf de los estándares correspondientes.

Durante el proceso de extracción de la muestra de alcaloides, se recomienda observar las siguientes precauciones:

- Tomando en cuenta que el éter es muy volátil, debe trabajarse con cuidado para no tener un accidente.
- En la evaporación de los extractos en Baño María, la muestra se puede evaporar totalmente y los alcaloides se - - pueden descomponer a sustancias diferentes.

Para realizar el raspado de las manchas ya identificadas, debe hacerse con cuidado de no perder Sílica Gel que con--

tenga la muestra y no modificar los cálculos. Para titular el exceso de ácido final una vez evaporada la fase cloro-fórmica, se debe considerar el vire de la solución como -- punto final. Los Rf de los alcaloides analizados, coinciden con aquellos reportados en estudios previos (33).

5.- Para considerar la dosis normal de atropina y escopolamina a aplicarse en los animales de prueba, se consultó a dosis terapéuticas recomendada para humanos para -- así no utilizar una sobredosis. La cantidad de alcaloides recomendados por varios autores es de 20 mg por kg de peso (34).

NOTA: Los cálculos para aplicar los alcaloides se hicieron con base a las cantidades presentes en la planta, que fue de 0.2314% en base seca y con la muestra finamente pulverizada.

Como se puede apreciar en la página 48, la dosificación de las cápsulas también toma como base el peso aproximado de los cerdos lechones que es de 5 kg. Se toma en -- cuenta dos dosis por abajo de la dosis media que fue de -- 11.42 mg/kg y dos arriba de ésta.

6.- Los resultados finales de ésta prueba se pueden apreciar en los cuadros del 1 al 4 correspondientes para -- cada dosis, en donde se toman ciertas condiciones que son importantes para obtener resultados satisfactorios como -- son: el número de cerdos lechones, peso, edad y la dosis

adecuada; es importante mencionar el tiempo en el que se llevan a cabo las observaciones de los efectos terapéuticos proporcionados por los alcaloides del tropano el cual se recomienda sea cada 4 horas si no, las observaciones - después de este tiempo no son confiables ya que la corralleta queda completamente escurrida de evacuaciones y no se puede tomar una determinación exacta.

Tomando como base las propiedades antimuscarínicas - que se les atribuyen a éstos compuestos y sus posibles -- efectos secundarios que pueden causar, se pone en consideración las siguientes observaciones: tomar en cuenta la - edad, peso, dosis y estado diarréico de los cerdos, con - el fin de no administrar una sobredosis del compuesto.

Para fines de objetividad se consideró arbitrariamente la siguiente clasificación de diarrea:

- Intensa: que es cuando el número de evacuaciones -- excedía a 10 durante 1 hora y que presenta una consistencia acuosa.
- Media: que es cuando el número de evacuaciones --- excedía a 5 ó 6 durante 1 hora y que presenta una consistencia pastosa.
- Ligera: que es cuando el número de evacuaciones --- excedía de 1 a 2 durante 1 hora y que presenta una consistencia semisólida.
- Controlada: que es cuando el número de evacuaciones es de 2 a 3 al día y que presenta una consistencia sólida.

Como se puede ver en el primer cuadro los resultados no son bastante claros, ya que se trata de una dosis pequeña (0.355 mg), en la que predomina la diarrea media y ligera que presentan los lechones después de 4 horas de -

haber dosificado. En el cuadro número 2 se observa que conforme aumenta la dosis, el efecto se va haciendo favorable ya que la disminución de la diarrea es notoria, en este caso predomina la diarrea ligera, con ello se establece el efecto benéfico de la dosis aplicada. En el cuadro número 3 la dosis administrada de 1.42 mg, indudablemente logra un control total en la diarrea, puesto que -- luego de 4 horas los lechones no presentan escurrimiento en el periné y no se observaban depósitos de excretas en el piso de las corraletas, por lo que posiblemente ésta -- es la dosis que se puede catalogar como la más adecuada -- desde el punto de vista terapéutico.

Los resultados en el cuadro número 4, la dosis aplicada se considera demasiado elevada ya que la mayoría de los cerdos presentaron signos de intoxicación como son: letargia, amontonamiento, decubito external, somnolencia y otros; por lo que no se recomienda definitivamente.

Al principio del experimento se planeó administrar 5 dosis, pero como se vió que en la cuarta dosis, los cerdos presentaban efectos adversos, se decidió no administrar la quinta dosis debido a que ya sobrepasaba la dosis que pudiera catalogarse como tóxica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1.- La *Datura* con mejores características físicas y morfológicas fue aquella localizada en el pueblo de Ozumba Estado de México y que se trata de la "*Datura stramonium* 1"

2.- Las reacciones cualitativas aplicadas para identificar los alcaloides en la planta fueron 3:

1.- Con el reactivo de Dragendorff el precipitado obtenido fue de color café-rojizo.

2.- Con el reactivo de Mayer la solución presentó un enturbamiento de color blanco.

3.- Con el reactivo de Wagner el precipitado formado en la solución problema fue color naranja.

Las reacciones en ambos casos fueron francamente positivas.

3.- La cantidad encontrada de alcaloides totales en la planta fue de 0.2314%, es un resultado preciso y exacto tomando en cuenta la procedencia de la planta cotejando los valores obtenidos por otros autores.

4.- En la determinación de alcaloides por cromatografía en capa fina, los resultados obtenidos son exactos ya que se obtiene un 100% de alcaloides totales. Los R_f de los alcaloides analizados, coinciden con los notificados en los estándares correspondientes.

5.- Luego de aplicadas las distintas dosis de planta a cerdos lechones con diarrea, se determinó que la cantidad de alcaloides más adecuada con efectos terapéuticos benéficos es de 1.42 mg/kg de peso.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Merck Index 9a. ed. Merck & Co.
- 2.- Reminton's Pharmaceutical Sciences.
16 Th. Ed. Mack Publishing, Company 1980.
- 3.- Monroy, Hitron J.
Contribución al estudio y aplicación del Toloache, - -
Tesis de licenciatura Facultad de Química. U.N.A.M.
México 1955.
- 4.- O'Gorman, Hellen.
Plantas y Flores de México.
Primera edición. U.N.A.M. Dirección General de Publica
ciones.
México (1956).
- 5.- Youngken, W.H.
Tratado de Farmacognosia
Editorial Atlante, S.A. México (1956).
- 6.- Clavijero, Francisco J.
Historia Antigua de México.
Tomo I. Libro Primero. Editorial Delfín
México (1944).
- 7.- Martínez , Maximino
Plantas Útiles de la Flora Mexicana
Ediciones Botas
México (1959)
- 8.- Kreig, Margaret B.
Medicina Verde. La búsqueda de las planta que curan.
Primera edición. Compañía Editorial Continental, S.A.
México (1968).

- 9.- Caribay, A. María.
Teogonía e Historia de los Mexicanos. Tratado de los -
dioses y ritos de gentilidad.
Editorial Porrúa, S.A. México (1973).
- 10.- Alvarado, Tezozomoc H.
Crónica Mexicana
Editorial Porrúa, S.A.
México (1975).
- 11.- Soustelle, Jacques.
La Vida Cotidiana de los Aztecas
Fondo de Cultura Económico
México (1955).
- 12.- Egon, Erwin K.
Descubrimiento en México, la locura de una emperatriz.
Editorial Grijalbo, S.A.
México (1959).
- 13.- Pompa, Gerónimo.
Medicamentos Indígenas
45a. edición. Editorial Americana, S.A.
España (1978).
- 14.- Domínguez, Xorge A.
Métodos de Investigación Fitoquímica
Editorial Limusa
México (1973).
- 15.- Fieser, Louis y Mary Fieser
Química Orgánica Superior
Tomos I y II.
Ediciones Grijalbo, S.A.
México (1966).

- 16.- Henry, Thomas A.
The Plant Alkaloids.
Third Edition
P. Blakiston's Son & Co. Inc.
Philadelphia (1939).
- 17.- Evans, W.C., Ghani, A., y Woolley, V.A. Phytochemistry,
11, 470, (1972).
- 18.- Robles, M.A. y R. Wientes. Pharm. Weekblad, 96, 379, -
(1961).
- 19.- Brownlee, G.W. Journal of Pharmacy and Pharmacology,
18, 163, (1945).
- 20.- Brown, N.G., Kirch, E.R., y Webster, G.L. Journal Amer
Pharm. Assoc., 37, 24 (1948).
- 21.- Kirkpatrick, H.F.W. Journal of Pharmacy and Pharmacolo-
gy, 19, 526, (1946).
- 22.- Goodman, Louis y Alfred Gilman
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
Fourth Edition. The Macmillan Company
London-Toronto (1971).
- 23.- Craig, C. and Stitzel R.
Farmacología Médica
Editorial Interamericana
Primera edición
México (1984).
- 24.- Litter, Manuel.
Farmacología Experimental y Clínica
6a. edición. Editorial "El Ateneo"
Diciembre 1980. Buenos Aires Argentina.

- 25.- Bertram, G.K.
Farmacología Básica y Clínica.
Editorial "El Manual Moderno", S.A. de C.V.
Primera edición
México, (1980).
- 26.- Lanich, K. Oscar Jr. and Julian L.
Ambrus. Penna Med. J 57, 345-8 (1954) C.A. 1954 V48.
- 27.- Farreras, V.P.; Rozman, C.
Medicina Interna.
Tomo I. Editorial Marin. S.A.
- 28.- Farmacopea Mexicana de los Estados Unidos, 1925.
X edición.
New York.
- 29.- Stahl, Egon.
Thin Layer Chromatography.
2nd. ed. N.Y.
Springer-Verlag N.Y. INC 1969.
- 30.- Watty, B.
Química Analítica.
Editorial Alhambra.
Primera edición 1982.
- 31.- Connors, Kenneth A.
Curso de Análisis Farmacéutico.
Editorial Reberté, S.A.
España 1980.

- 32.- Galan Giral, Angela.
Valoración de Alcaloides de algunas Daturas Mexicanas.
Tesis de Licenciatura.
Facultad de Química U.N.A.M.
México 1980.
- 33.- Stahr. E.M.
Analytical Toxicology Methods Manual University of
Iowa 1975.
- 34.- Goth, Andrés.
Farmacología Médica. Principios y Conceptos.
6a. edición.
Editorial Interamericana.