

# ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XVI - Núm. 1

Enero 1975

## Consejo de Redacción

*Director:*

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

*Director Ejecutivo:*

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

*Vocales:*

Prof. Dr. D. Alberto Ramos  
Cormenzana

Prof. Dr. D. Aurelio Murillo  
Taravillo

Prof. Dr. D. Fermín Sánchez  
de Medina Contreras

Prof. Dr. D. Antonio Cerezo  
Galán

*Secretario de Redacción:*

Prof. Dr. D. Luis Bravo Díaz

*Redacción y Administración:*

Facultad de Farmacia,  
Granada - España.

Dep. Legal. GR: núm. 17-1960

*Imprime:*

Gráficas del Sur, S. A.  
Boquerón, 6  
Granada 1975.  
1.000 ejemplares

## Sumario

PAG.

Memoria de Actividades de la Facultad de Farmacia... .. 3

### TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Contribución al estudio farmacodinámico de la Artemisia Glutinosa Gay y Artemisia Barrelieri Bess.— II. Acción sobre la diuresis y coleseresis. Por L. Bravo, J. Cabo, M. C. Lozano(\*) y A. Villar ... .. 101
- Notas históricas sobre los servicios farmacéuticos del Hospital de S. Juan de Dios de Granada. Por J. L. Valverde y M. C. Sánchez Téllez ... .. 109
- Espectro antibacteriano de 59 cepas de estreptococos beta hemolíticos aislados de anginas. Por J. Llosá, P. Romero y V. Salmerón... 133
- Ácidos 1-Aril-4-Imidazolacrilicos. Por J. Saenz de Buruaga Lerena y J. M. Saenz de Buruaga Lerena ... 143
- Estatuto Profesional del Boticario del Hospital General de Valencia según las Constituciones del S. XVII!! Por J. A. Pérez Romero ... 145

### TRABAJOS DE COLABORACION

- Determinación de ácidos grasos volátiles por cromatografía gaseosa. Por M. Monteoliva y J. M. Abenza 153
- Crítica de libros... .. 165

De conformidad con lo preceptuado en el artículo 21 de la vigente Ley de Prensa e Imprenta, se hace pública la relación de los *Organos Rectores* de esta revista.

# TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACODINAMIA  
Prof. Dr. J. CABO TORRES

## CONTRIBUCION AL ESTUDIO FARMACODINAMICO DE LA ARTEMISIA GLUTINOSA Gay Y ARTEMISIA BARRELIERI BESS.-II. ACCION SOBRE LA DIURESIS Y COLERESIS

L. BRAVO, J. CABO, M. C. LOZANO (\*) y A. VILLAR

### A.—ACCION DIURETICA

#### A. I.—Introducción

La acción diurética en especies del género *Artemisia* es escasamente citada en la bibliografía. Barbe (1) cita la *Artemisia absinthium* como diurética, lo que explica, según él, que su uso fue recomendado contra la gota y la hidropesía; J. Quer (2) cita la *Artemisia vulgaris* como "planta que hace evacuar las arenas de los riñones y excitar la orina", y en otra parte del texto afirma que "el agua destilada limpia riñones, promueve la orina, cura la opilación y la hidropesía"; Pompa (3) la señala entre los medicamentos indígenas como remedio contra la piedra o arena de la vejiga" y Maksudov (4) ha utilizado con éxito el "artemisol" en el tratamiento de la litiasis urinaria por su acción diurética, antipéptica y antalgésica.

Basándose en estos conocimientos hemos estudiado la posible acción diurética de algunas especies del género *Artemisia* tales como:

—*Artemisia barrelieri*, recolectada en Monachil y La Malá (Granada).

—*Artemisia glutinosa*, recolectada en Sierra Nevada a una altura de 1.500 m aproximadamente.

De todas ellas hemos utilizado para nuestras experiencias la sumidad florida.

(\*) Este trabajo constituye una parte de la Tesis doctoral de uno de los autores (C. Lozano).

## A.II.—*Técnicas.*

Existe un gran número de técnicas para el estudio de fármacos con posible actividad diurética.

Algunos farmacólogos (5) señalan al perro como animal de elección porque su sistema renal se asemeja mucho al del hombre. Sin embargo, parece ser que la rata es, por lo menos, tan útil como el perro para la predicción cualitativa de la actividad diurética en el hombre (6), y aunque las ratas machos son preferibles para evitar la posible influencia de la variación hormonal, el uso de ratas hembras ha dado satisfactorios resultados en muchos laboratorios.

Existen diversas técnicas que utilizan el perro como animal de experimentación, como el de Traverso (7), pero la elección de una técnica hemos de hacerla teniendo en cuenta lo que pretendemos, y así para un "screening" inicial de posibles agentes diuréticos es muy empleado el test de Kagawa y Kalm (8) así como el de Cummings y cols. (9). Para un estudio más completo, pudiéndose comparar actividades, existen otros tales como el de Lipschitz (10) o el de Burn (11).

### A.II.1.—*Técnica empleada.*

Hemos utilizado la técnica de Kagawa y Kalm (8), que consiste en tomar lotes de 16 ratas machos, en ayunas durante 12 horas, y administrarles por vía oral la dosis de la sustancia problema en solución salina. Posteriormente son colocados en jaulas metabólicas para recoger cada 5 horas la orina, hasta un total de 24 horas.

Nosotros hemos introducido algunas modificaciones:

—El control de diuresis se realiza cada 4 horas durante las 12 primeras y una última medida a las 24 horas.

—Los lotes son de 12 ratas de un peso medio de 100 g.

—La administración se realiza mediante sonda gástrica y las dosis empleadas son de 20 ml de extracto/kg de peso y la misma dosis de agua destilada para la prueba en blanco.

—La jaula metabólica utilizada está constituida por 12 cubículos independientes, provistos de una rejilla que permite el paso de la orina y no el de heces. Esta es recogida en probetas graduadas para realizar las lecturas.

A.III.—*Extractos.*

Las diversas plantas, una vez recolectadas, se han extendido en bandejas y desecadas al aire libre a temperaturas comprendidas entre 20°C de máxima y 14°C de mínima.

Una vez desecadas las plantas se han realizado cinco extractos para cada una de ellas:

- Maceración acuosa al 10%.
- Infusión acuosa al 10%.
- Cocimiento acuoso al 10%.
- Agua aromática destilada, recogiendo para ello el agua que queda separada de la esencia en el cuerpo intermedio del clerenger.
- Agua saturada de esencia, preparada siguiendo la técnica de Jonadet (12) y utilizada por Debelmas y Rochat (13 y 14).

A.IV.—*Resultados*

A continuación exponemos los resultados obtenidos en nuestras experiencias, teniendo en cuenta que cada dato es la media de los resultados obtenidos en los lotes de 12 animales.

		D I U R E S I S			
		4 h	8 h	12 h	24 h
	P.B.	0,68 ± 0,15	1,53 ± 0,44	2,04 ± 3,18	3,18 ± 0,35
A. glutinosa	Mac.	0,55 ± 0,17	1,26 ± 0,35	1,93 ± 0,46	3,00 ± 0,72
	Inf.	0,74 ± 0,29	1,04 ± 0,59	2,21 ± 0,48	4,31 ± 1,03
	Coc.	1,09 ± 0,28	1,58 ± 0,51	2,25 ± 0,37	3,48 ± 0,46
	Agua arom.	4,29 ± 1,16	4,63 ± 1,14	5,90 ± 1,21	11,01 ± 2,33
	Agua sat.	0,97 ± 0,21	1,51 ± 0,35	2,22 ± 0,30	3,86 ± 0,46
A. barrelieri (Monachil)	Mac.	1,07 ± 0,47	1,24 ± 0,37	1,57 ± 0,33	2,50 ± 0,40
	Inf.	0,78 ± 0,26	1,10 ± 0,36	2,07 ± 0,51	3,57 ± 0,97
	Coc.	0,64 ± 0,31	1,38 ± 0,52	2,62 ± 0,98	4,35 ± 1,29
	Agua arom.	1,57 ± 0,63	2,22 ± 0,87	3,75 ± 0,99	6,91 ± 1,58
	Agua sat.	1,45 ± 0,41	2,00 ± 0,62	2,87 ± 0,77	4,64 ± 0,66
A. barrelieri (La Maía)	Mac.	0,90 ± 0,32	1,61 ± 0,63	2,20 ± 0,42	3,75 ± 0,50
	Inf.	1,18 ± 0,45	1,80 ± 0,42	2,49 ± 0,50	4,53 ± 0,79
	Coc.	1,47 ± 0,51	2,45 ± 0,73	4,11 ± 0,77	7,19 ± 0,87
	Agua arom.	4,66 ± 1,27	5,87 ± 0,82	6,73 ± 0,62	11,58 ± 1,44
	Agua sat.	0,97 ± 0,23	1,62 ± 0,49	2,18 ± 0,62	3,70 ± 0,97

## B.—ACCION COLERETICA

### B.I.—*Introducción*

Diversos autores han estudiado la acción colerética de especies de *Artesimia*; así Chabrol y cols. (15) encontraron que la inyección endovenosa de un cocimiento de la *A. absinthium* fresca, triplicaba o cuadruplicaba el volumen de bilis secretada durante media hora. También presentan acción colerética la *A. scoropia*, la *A. messerschmidiana* y la *A. abrotanum* (16), siendo los principales responsables de tal acción el ácido cafeico, clorogénico y colina en la primera (17) y los esteres metílicos del esculetol en la segunda (18).

### B.II.—*Técnicas*

Los animales menos empleados para estudiar la acción colerética son el cobaya, el gato y el conejo. El cobaya por tratarse de un herbívoro y tener un flujo biliar muy elevado respecto al del hombre, y el gato, por el contrario, por tenerlo demasiado pequeño. El conejo tiene la ventaja de tener un flujo abundante y regular, pero tiene el inconveniente de no responder a numerosas sustancias que se muestran activas en otras especies animales. El conejo se utiliza sobre todo para el estudio de la actividad colerética de las sales biliares, y en este sentido han trabajado Stranski (20), Kallow (21) y Quevauviller y Poittier (22).

Algunos autores piensan que el perro es el animal de elección, tanto para experiencias agudas como crónicas (23 y 24). Otros dicen que este animal no responde a sustancias activas sobre otras especies.

No hay duda de que la rata, después del perro, ha sido el animal más utilizado y todos los autores que han trabajado con esta especie reconocen que es un excelente animal de experiencia por su conformación anatómica favorable al estudio de coleréticos: flujo estable con el tiempo, respuesta parecida a la del hombre, etc.

Sin embargo, aunque el flujo es notable para un animal tan pequeño, resulta bajo en valor absoluto, lo que entraña forzosamente errores importantes. Como ha demostrado Fromherz (25) el ensayo de una sustancia con efecto espasmolítico lleva consigo un aumento de la coléresis que nada tiene que ver con una acción colerética, siendo por lo tanto una causa de posible error. Ciertamen-

te la secreción de bilis se afectaba por mecanismos nerviosos y humorales. La estimulación vagal aumenta el flujo (26).

### B.II.1.—*Técnica empleada*

El animal es anestesiado con etil-uretano al 50 por ciento a razón de 0,25 ml/100 g de peso (27) por vía intraperitoneal y fijado en una mesa soporte. Se hace una incisión de 3 ó 4 cm debajo del esternon y se extrae el duodeno suavemente fuera de la cavidad. Se aísla el coledoco y se cateteriza mediante un tubo de polietileno de pared fina cortado en bisel. La rata no tiene vesícula pero el coledoco está englobado en los 2/3 de su recorrido por el páncreas y por ello hay que cateterizar antes de su unión con el páncreas, pues si la cánula se coloca a nivel del duodeno, lo que se recoge es una mezcla de bilis y jugo pancreático.

Los volúmenes se miden cada 30 minutos durante tres horas.

Cada extracto se ha estudiado sobre un lote de 8 ratas machos de 350 a 400 g de peso, que estaban en ayunas desde 6 horas antes de la experiencia (28). La administración de los extractos se hizo 30 m antes de comenzar la experiencia, mediante sonda gástrica, a dosis de 5 ml de extracto/kg peso. Un lote de 8 animales, que sirven como control, reciben la misma cantidad de agua destilada, según la técnica seguida por Ciaceri y cols. (29).

Todas las experiencias se han realizado a una temperatura ambiente de  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ .

### B.III.—*Extractos*

Los extractos realizados con las diversas plantas, fueron idénticos a los utilizados en la prueba de diuresis.

### B.IV.—*Resultados*

A continuación exponemos las medias de los resultados obtenidos:

## COLERESIS (en ml)

		30 m.	60 m.	90 m.	120 m.	150 m.	180 m.
A. glutinosa	P.B.	0,250 ± 0,045	0,490 ± 0,071	0,713 ± 0,100	0,944 ± 0,138	1,150 ± 0,155	1,338 ± 0,167
	Mac.	0,294 ± 0,032	0,560 ± 0,077	0,806 ± 0,134	1,038 ± 0,161	1,231 ± 0,190	1,438 ± 0,253
	Inf.	0,300 ± 0,045	0,550 ± 0,095	0,775 ± 0,100	0,994 ± 0,134	1,206 ± 0,145	1,400 ± 0,152
	Coc.	0,306 ± 0,055	0,581 ± 0,130	0,819 ± 0,173	1,069 ± 0,202	1,281 ± 0,187	1,488 ± 0,192
	Agua arom.	0,269 ± 0,055	0,481 ± 0,077	0,688 ± 0,114	0,881 ± 0,138	1,056 ± 0,145	1,238 ± 0,141
	Agua sat.	0,294 ± 0,084	0,531 ± 0,145	0,731 ± 0,231	0,908 ± 0,270	1,056 ± 0,293	1,213 ± 0,341
A. barrelieri (Monachil)	Mac.	0,319 ± 0,045	0,600 ± 0,089	0,838 ± 0,155	1,044 ± 0,179	1,238 ± 0,170	1,444 ± 0,179
	Inf.	0,350 ± 0,084	0,681 ± 0,141	0,994 ± 0,212	1,238 ± 0,232	1,481 ± 0,235	1,700 ± 0,228
	Coc.	0,294 ± 0,045	0,556 ± 0,055	0,769 ± 0,084	0,981 ± 0,105	1,206 ± 0,126	1,425 ± 0,145
	Agua arom.	0,256 ± 0,055	0,481 ± 0,130	0,719 ± 0,170	0,881 ± 0,187	1,075 ± 0,170	1,244 ± 0,202
	Agua sat.	0,360 ± 0,084	0,550 ± 0,100	0,756 ± 0,130	0,925 ± 0,184	1,100 ± 0,192	1,250 ± 0,192
A. barrelieri (La Malá)	Mac.	0,294 ± 0,063	0,550 ± 0,077	0,775 ± 0,055	0,994 ± 0,071	1,225 ± 0,100	1,406 ± 0,114
	Inf.	0,369 ± 0,063	0,700 ± 0,015	1,013 ± 0,105	1,325 ± 0,110	1,625 ± 0,110	1,938 ± 0,110
	Coc.	0,294 ± 0,055	0,569 ± 0,077	0,819 ± 0,095	1,075 ± 0,105	1,288 ± 0,114	1,513 ± 0,126
	Agua arom.	0,231 ± 0,032	0,444 ± 0,071	0,638 ± 0,095	0,800 ± 0,110	0,969 ± 0,095	1,144 ± 0,077
	Agua sat.	0,269 ± 0,045	0,575 ± 0,089	0,825 ± 0,158	1,019 ± 0,197	1,219 ± 0,230	1,375 ± 0,226

## V.—CONCLUSIONES

A) *Diuresis*

1.—De los numerosos extractos ensayados, son las aguas aromáticas las que se muestran más activas, y sobre todo la correspondiente a la *A. barrelieri*, de La Malá, que incrementa la diuresis en un 300 por ciento, mientras que la misma especie, pero procedente de Monachil, solo lo hace en un 75 por ciento aproximadamente.

2.—Los demás extractos se muestran inactivos, con la excepción del cocimiento de *A. barrelieri*, de La Malá, que incrementa la diuresis casi en un 100 por ciento.

B) *Coleresis*

1.—Los diversos extractos no presentan, en líneas generales, una acción colerética patente, y únicamente la infusión de *A. barrelieri*, de La Malá, incrementa el volumen de bilis de forma significativa. Este extracto produce un aumento de casi el 45 por ciento en la secreción de bilis, con respecto a la prueba en blanco.

## VI.—BIBLIOGRAFIA

- 1.—BARBE, M.: "Precis de Phytotherapie", 5.<sup>a</sup> ed., Paris, 1966, pág. 226.
- 2.—QUER, J.: "Flora española", 2.<sup>a</sup> parte, Madrid, 1890, págs. 12 y 15.
- 3.—POMPA, G.: "Medicamentos indígenas", Dis. Continental, Caracas, 1968, pág. 29.
- 4.—MAKSUDOV, N. Kh. y cols.: Artemisol dans le traitement de lithiase urinaire. Urol. i nefrol., 31, 5, 37 (1966).
- 5.—TURNER, R. A.: "Screening methodes in Pharmacology". Acad. Press., Nueva York, 1965, 251.
- 6.—NODINE, J. y cols.: Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluations. Year book medical publishers inc. Chicago, 1964, 231.
- 7.—TRAVERSO, J. J. y cols.: J. med. Pharm. chem., 5, 808, 1962.
- 8.—KAGAWA, C. M. y KALM, M. J.: Arch. Intern.
- 9.—CUMMINGS, J. R. y cols.: J. Pharmacol. exper. Therap., 128, 414, 1960.
- 10.—LIPSCHITZ, W. L. y cols.: J. Pharmacol. exper. Therap., 79, 97, 1943.
- 11.—BURN, J. H. y cols.: "Biological standardization", 2.<sup>a</sup> ed., Londres, 1950, 187.
- 12.—JONADET, M.: Rev. med. Tours, 4. 2. 132, 1963.
- 13.—DEBELMAS, J. y ROCHAT, M. J.: Bull. Travaux, Soc. pharm. Lyon, 8, 4, 163, 1964.

- 14.—DEBELMAS, J. y ROCHAT, M. J.: *Plant. med. phyt.*, 1, 1, 23, 1967.
- 15.—CHABROL, E. y cols.: *C. R. Soc. Biol.*, 108, 1100, 1931.
- 16.—NIESCHULZ, P. y SCHMERSAHL, P.: *Arzneim. Forsch.*, 18, 10, 1330, 1968.
- 17.—HU RUNSHENG y cols.: *Acta pharm. sinica*, 12, 5, 289, 1965.
- 18.—DUK RYONG HAHN: *Yakhak Hoeji*, 10, 2-3, 20, 1966.
- 19.—GIROUX, J. y BOUCARD, M.: *Lyon pharm.*, 2, 51, 1964.
- 20.—STRANSKY, E.: *Ges. exper.*
- 21.—KALOW, W.: *Arch. exper. path. pharm.*, 206, 35, 1949.
- 22.—QUEVAUVILLE, A. y PITTIER, J.: *Journées therapeutiques de Paris*, Octubre, 1955.
- 23.—IVY, A. C.: *Gastroenterology*, 3, 54, 1944.
- 24.—GUNTER y cols.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 99, 465, 1950.
- 25.—FROMHERZ, K.: *Arch. Exper. Path. Pharm.*, 200, 571, 1943.
- 26.—WRIGHT, S.: "Fisiología aplicada, 6.<sup>a</sup> ed. esp., 1965, pág. 488.
- 27.—VAILLE, C.: *Ann. pharm. fr.*, 24, 7-8, 515, 1966.
- 28.—PESSON y col.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 119, 3-4, 445, 1959.
- 29.—CIACERI, G. y cols.: *Fitoterapia*, 3, 1970.