

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA



1 8 0 3

**ASPECTOS BÁSICOS DE
FARMACOGNOSIA.**

Profesor
Edison Javier Osorio Durango. QF., MSc., PhD.
Facultad de Química Farmacéutica.
Universidad de Antioquia.

Septiembre de 2009

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de *farmacognosia*

El término *farmacognosia* fue utilizado por primera vez en el año 1815 (*Analecta Pharmacognostica*), por el alemán Aenotheus Seydler, quien lo uso en su tesis doctoral. El nombre *farmacognosia* se deriva del griego *Pharmakon*, que significa droga, y *Gignosco*, adquirir el conocimiento de algo. Por lo tanto, la *farmacognosia* es la ciencia farmacéutica que se ocupa del estudio de las drogas y las sustancias medicamentosas de origen natural; bien sea vegetal, microbiano (hongos, bacterias) y animal. Es la ciencia encargada del estudio de las fuentes naturales de materia prima de interés farmacéutico, estudiando tanto sustancias con propiedades terapéuticas como sustancias tóxicas, excipientes u otras sustancias de interés farmacéutico, aunque su uso sea básicamente tecnológico y no terapéutico (por ejemplo, el algodón y el almidón). En general, trata sobre los aspectos botánicos, químicos, biológicos y económicos de las drogas, destinadas a la preparación de medicamentos, de aquí que muchos autores designan a la farmacognosia como “Materia médica” o “Materia Farmacéutica”. La *farmacognosia* es la más antigua de las ciencias médicas, ya que el hombre primitivo tuvo que aprender a distinguir los productos que le servían de alimento y los curativos de los tóxicos.

La *farmacognosia* tiene como metas:

- Determinar el origen sistemático de la especie (vegetal o animal), de la cual procede la droga.
- Establecer las características morfoanatómicas, tanto microscópicas y macroscópicas, como organolépticas, que permitan la caracterización de la droga.
- Investigar los métodos óptimos de producción de las drogas tanto a pequeña como a gran escala: cultivo, mejora, recolección, conservación, extracción de los principios activos, entre otros.
- Establecer la composición química de la droga desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, sobretodo lo que se refiere a los principios activos.
- Obtener extractos de la droga que contengan los principios activos.
- Controlar la calidad de las drogas buscando métodos para comprobar los contenidos requeridos de principios activos, asegurando la ausencia de ciertos productos tóxicos y evitando adulteraciones y falsificaciones.
- Establecer las propiedades farmacológicas de las drogas, es decir, su actividad.
- Investigar nuevos principios activos que puedan constituir un punto de partida para el diseño de nuevos fármacos en el futuro. Aquí colaboran: La etnofarmacognosia (conocimiento popular de la farmacognosia), la química hemisintética (síntesis de sustancias a partir de otras conocidas) y la quimiotaxonomía (relación entre los tipos de sustancias químicas encontrados en un ser vivo y su clasificación taxonómica).

Durante la última mitad del siglo 20, la *farmacognosia* estaba dedicada a ser una materia de descripción botánica con componentes en química y biología, sin embargo en los últimos años, la enseñanza en la *farmacognosia* tomo un nuevo interés y relevancia debido al crecimiento explosivo del uso de fitoterapéuticos en la práctica farmacéutica moderna. En un gran esfuerzo para actualizar el alcance de los campos de la *farmacognosia* de una manera consistente con las actividades científicas del siglo 21, el término ha sido recientemente definido como una ciencia molecular que explora las relaciones de estructura-actividad que ocurren naturalmente con una droga potencial (1).

Pero que pasará en el futuro con la *farmacognosia*?. Hoy, a comienzos del siglo 21, la investigación y la enseñanza de la *farmacognosia* es seguida con entusiasmo por sus discípulos en las facultades de farmacia de todo el mundo, debido a que las áreas de investigación abrazadas por esta materia pueden incluir aspectos de química analítica y orgánica, el descubrimiento de compuestos bioactivos, la biotecnología, química marina, biología molecular, fitoterapia y la estandarización de medicinas tradicionales entre muchos otros campos (2,3). Estas nuevas áreas también requieren por supuesto, de una educación consolidada del futuro farmacéutico en el campo de la *farmacognosia* ya que esta debe de permanecer como una fuerte disciplina en el currículo del futuro profesional, debe ser una base fundamental para el correcto desarrollo de las áreas que se desprenden de ella, como lo son la fitoquímica, la biotecnología y la tecnología farmacéutica, representada principalmente en los productos fitoterapéuticos, entre otras.

Ahora y como resultado de los modernos procedimientos de aislamiento y de experimentación farmacológica, nuevas drogas vegetales encuentran su camino hacia la medicina en estado de sustancias purificadas, más que en forma de antiguas preparaciones galénicas. Esta preparación está limitada, por lo general, a unas pocas firmas comerciales que manipulan todas las materias primas; así, pocos farmacéuticos tienen ocasión de manipular el *Catharanthus roseus* desecado, en cambio están familiarizados con las formulaciones que contienen los alcaloides aislados vinblastina y vincristina.

1.2. Conceptos relacionados

- **Droga:** Es todo material de origen natural, ya sea en bruto (por ejemplo, las hojas, la corteza de un árbol) u obtenido por sencillas operaciones (por ejemplo, los extractos) que contienen los principios activos con actividad farmacológica para su uso directo o para la elaboración de medicamentos (Tabla 1). La droga está relacionada entonces con la materia prima de interés farmacéutico. Una segunda definición, que conlleva un concepto mas generalizado, interpreta la droga como toda sustancia de origen natural o sintético con efectos sobre el sistema nervioso central, utilizada con fines extra-terapéuticos, sin embargo, las sustancias definidas con esta segunda definición, no son el objeto de estudio de la *farmacognosia*.
- **Droga vegetal:** Parte de la planta que contiene los principios activos y que se utiliza en terapéutica.

- **Planta medicinal:** Cualquier especie vegetal que contenga en uno de sus órganos, o en toda la planta, los principios activos con actividad farmacológica que se pueda utilizar con fines terapéuticos o que se pueda emplear como prototipo para obtener nuevos fármacos por hemisíntesis.
- **Principio activo:** Sustancia química pura (aislada de la droga) responsable de la actividad farmacológica y del uso terapéutico que se le atribuye a una droga.
- **Medicamento:** Toda sustancia medicinal (natural o sintética) con propiedades para prevenir, curar, diagnosticar una enfermedad: se prescribe a una dosis y se ha elaborado de una forma correcta para su administración.

Tabla 1. Ejemplos de drogas y principios activos de plantas.

Planta medicinal	Droga	Principio activo	Medicamento
<i>Papaver somniferum</i> (Sus principios están en las cápsulas).	Látex de las cápsulas.	Morfina, Codeína.	Analgésicos. Antitusivos.
<i>Digitalis purpurea.</i>	Hojas.	Digitoxina, Digoxina.	Insuficiencia cardíaca. Arritmias cardíacas.
<i>Menyanthes trifoliata L.</i>	Hoja de trébol.	Iridoides: mentiafolina.	Febrífugo.
<i>Taxus brevifolia.</i>	Corteza	Paclitaxel.	Taxol, y otros. Anticancerígeno.

1.3. Taxonomía vegetal (4).

La taxonomía es la ciencia que ayuda a la denominación de los organismos y a su correcta integración dentro del sistema existente de nomenclatura. La taxonomía vegetal ha definido una serie de agrupaciones de individuos con el nombre de taxones o taxa, los cuales incluyen un conjunto de plantas con características comunes entre si. Dichos taxones presentan una jerarquía, la cual significa que un taxón inferior esta incluido en el inmediatamente superior compartiendo caracteres comunes. Las categorías taxonómicas reconocidas por el código internacional de nomenclatura botánica (órgano que genera las reglas de la nomenclatura botánica) son 12, pero las de mayor utilización son las cuales se enumeran en orden jerárquico a continuación:

Reino División Clase Orden Familia Género Especie.

Los nombres de estas categorías taxonómicas varían mucho de acuerdo al autor y el grado de comprensión de las relaciones que presentan los diferentes grupos de plantas, pero a manera de ejemplo se presenta la clasificación taxonómica de la menta:

Reino	Plantae
División	Espermatophyta
Subdivisión	Angiospermae
Clase	Dicotyledoneae
Orden	Tubuliflorae
Familia	Labiatae (Lamiaceae)
Género	<i>Mentha</i>
Especie	<i>Mentha piperita</i> L. (Linnaeus)
Variedades	<i>Mentha piperita</i> var. <i>officinalis</i> , Sole.

Se debe de advertir que las categorías superiores (reino hasta familia) presentan un sufijo (en negrilla) que indica la jerarquía taxonómica del grupo referido y que, obligatoriamente, debe ser usado por el descriptor. También se debe de aclarar que el sistema de nomenclatura usado para todos los seres vivos es el propuesto por Linneo en el siglo XVIII, el cual se ha denominado binomial debido al uso de dos epítetos para nombrar una especie. Esto significa que para el caso de la menta, la especie se nombra *Mentha piperita* y no únicamente con el epíteto piperita. Este nombre binomial representa la unidad básica de la taxonomía y de la sistemática. Adicionalmente y según las normas nomenclaturales vigentes, toda especie al ser nombrada debe ser escrita en cursiva o subrayada con el fin de dar relevancia a los epítetos y debe ser acompañada del nombre del autor que la ha descrito, en este caso por medio del acrónimo corto "L".

Con anterioridad a Linneo (1707-1778) se conocían muchas plantas por un doble nombre latino, pero gracias a este biólogo sueco, se ha llegado a la adopción general del actual sistema binario, en el que el primer nombre se refiere al género, mientras que el segundo (específico) hace referencia a la especie. Según las normas de nomenclatura botánica, los nombres de los géneros se inician con la letra mayúscula, mientras todos los nombres específicos deben de escribirse con letra minúscula, aunque continua siendo correcto el empleo de mayúsculas cuando la especie refiere a una persona. Así, la especie *Cinchona*, que se refiere a Charles Ledger, quien trajo sus semillas del Brasil en 1865, se conoce con el nombre de *Cinchona ledgeriana* o *Cinchona Ledgeriana*. El nombre específico suele elegirse con el fin de indicar alguna característica sobresaliente de la planta. Por ejemplo, la cicuta, con su tallo manchado, se denomina *Conium maculatum* (maculatus = manchado) y la amapola, *Papaver somniferum* de la familia Papaveraceae. Debe de tenerse en cuenta que en las farmacopeas y en las publicaciones científicas, los nombres botánicos van seguidos de nombres personales (Linneo y Sole en el caso de la menta, por ejemplo). Estos nombres se refieren al primer botánico en describir la especie o la variedad.

Todas las plantas poseen centenares de caracteres de naturaleza morfológica, histológica, embriológica, serológica y genética, que son potencialmente utilizables para elaborar una clasificación del reino vegetal. En los esquemas artificiales, los caracteres empleados fueron los que, por experiencia, habían mostrado que podían utilizarse para construir grupos o taxones convenientes. Las dificultades con que se enfrenta el taxonomista son evidentes. La aparición de un determinado carácter en ciertas plantas no implica necesariamente una relación entre ellas, debido a que durante algún tiempo, en el pasado,

bajo condiciones favorables, grupos completos de plantas no relacionados pudieron haber sufrido un determinado cambio, como el desarrollo de las corolas soldadas de las flores polipétalas, fenómeno denominado convergencia. Por otra parte, plantas relacionadas pueden con el tiempo, haber comenzado a diferir en sus caracteres, de forma que los modernos fenotipos aparecen muy distintos, esto es divergencia. El paralelismo se refiere a la similar evolución de caracteres en plantas o grupos relacionados de ellas. Los taxonomistas vegetales, en general, sustentan el punto de vista de que los caracteres químicos son, en la actualidad, otro tipo de caracteres a considerar junto a los utilizados tradicionalmente (quimiotaxonomía). Comparados con los caracteres morfológicos, los componentes químicos son definibles con mayor precisión, sin embargo, los caracteres utilizados en quimiotaxonomía deberán ser los de distribución media en el reino vegetal.

Ahora bien y teniendo en cuenta las categorías taxonómicas, un examen de la lista de fármacos derivados de fuentes naturales (Figura 1), como los incluidos en cualquier farmacopea, pronto revela que la mayoría proceden de la división Spermatophyta (plantas con semillas) del reino vegetal, la cual es la más diversa y predomina en el campo. Entre las spermatophyta, el número de especies y el de plantas medicinales útiles esta desigualmente repartido entre las dos pila: Gimnospermas (poseen óvulos que no están incluidos en el ovario), que producen diversas esencias y resinas útiles, así como el alcaloide efedrina y el ginkgólido C de *Ginkgo biloba*; Angiospermas (plantas con flor y fruto), la cual aporta la mayor diversidad vegetal actualmente y donde se encuentran la gran mayoría de especies medicinales utilizadas por el hombre y que a su vez se dividen en monocotiledóneas (un embrión con un cotiledón) y dicotiledóneas. Estos dos últimos grupos nos surten de fármacos muy útiles, especialmente las dicotiledóneas.

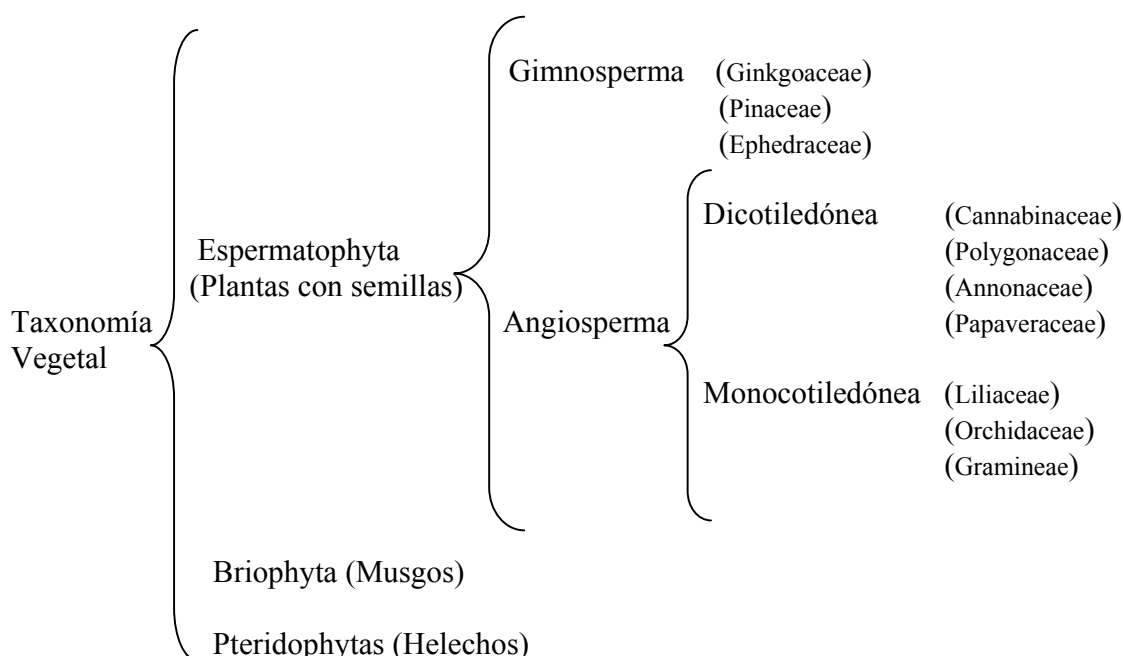
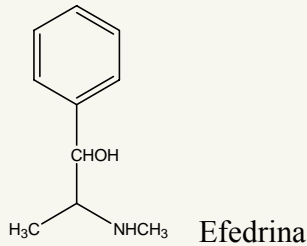
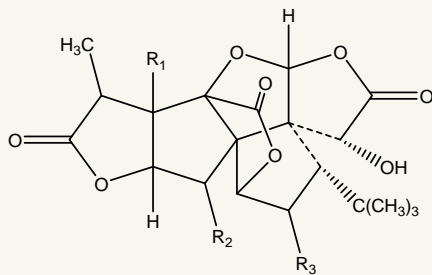


Figura 1. Divisiones y familias vegetales.



La efedrina de *Ephedra spp.* (*Ephedraceae*) es un fármaco adrenolítico que prolonga la acción sobre la presión sanguínea y es utilizada en el tratamiento profiláctico del asma debiendo su acción en parte, a un efecto broncodilatador, con la consiguiente descongestión de las mucosas. Así mismo, algunos medicamentos que normalmente se usan para combatir los malestares de la gripa son fabricados con pseudoefedrina y efedrina, dos sustancias que sirven también para producir compuestos que provocan alucinaciones y adicción.



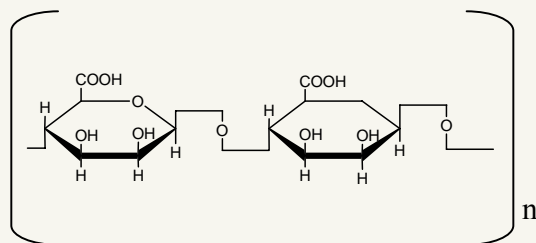
Estructura de los ginkgólidos

	R ₁	R ₂	R ₃
Ginkgólido A	OH	H	H
Ginkgólido B	OH	OH	H
Ginkgólido C	OH	OH	OH
Ginkgólido J	OH	H	OH
Ginkgólido M	H	OH	OH

El *Ginkgo biloba* es catalogado como un viejo remedio chino contra el asma y otras dolencias pulmonares, y es utilizado por sus propiedades de mejoramiento de la memoria. Hace algunos años se ha demostrado que los principios amargos (ginkgólidos, especialmente, ginkgólido C) son potentes antagonistas específicos del FAP (factor activador de plaquetas). Se cree que el FAP desempeña un importante papel en la inflamación alérgica e hiperactividad bronquial.

Por el momento, las divisiones pteridophyta (helechos con reproducción mediante esporas) y briophyta (musgos con esporas hidrofílicas) cuentan con un gran número de taxas en Colombia, pero su aporte como plantas de uso medicinal es muy pobre. Las pteridophytas son farmacéuticamente bien conocidas en cuanto a los helechos tenicidas y al licopodio. Entre los muchos aspectos farmacéuticos importantes referentes a las briophytas tenemos la producción de antibióticos, su utilidad en la realización de diversas conversiones químicas y su empleo en ingeniería genética, como la producción de insulina humana y la transformación de células de plantas superiores, por incorporación de parte del DNA de un plásmido bacteriano al genoma de la planta.

El clásico término talofitas se refiere a las especies que no se diferencian en raíz, tallo, y hojas. Engler las divide en 13 phyla. Comprenden las bacterias, algas, hongos y líquenes. Las bacterias son organismos unicelulares; la mayor parte se sitúa en un margen de tamaño comprendido entre 0.75 a 8 μm y se producen por fisión binaria. Los hongos son miembros saprofitos o parásitos de las talofitas y completamente desprovistos de clorofila. Se caracterizan por proporcionar numerosos fármacos útiles, especialmente antibióticos y tienen importancia en farmacia y en muchos otros campos. El cuerpo de la especie esta constituido por filamentos o hifas que constituyen en conjunto el micelio. Las algas constituyen la fuente de un número limitado de drogas (por ejemplo agar y ácido algínico), pero la mayor importancia farmacológica de este amplio grupo de plantas acuáticas esta aun en vías de estudio. Un liquen es una asociación simbiótica de un alga y un hongo. El liquen de Islandia, *Cetraria islandica*, se utiliza para enmascarar el sabor nauseoso de algunos medicamentos. Contiene ácido cetrárico, que es una depsidona sumamente amarga.



Algina o ácido algínico

Es el principal constituyente de la membrana celular de las algas pardas. Descubierto en 1980 por Stanford, es en la actualidad muy utilizado para la obtención de sus sales (alginatos) y fibras de alginatos. Los alginatos, particularmente de sal sódica, debido a su mayor reactividad química poseen ciertas ventajas sobre otros agentes gelificantes. Los alginatos encuentran aplicaciones como estabilizadores, espesantes, emulgentes, gelificantes, formadores de película y filamentos en las industrias de gomas, pinturas, textiles, dentales, alimenticias, cosméticos y productos farmacéuticos. La formulación de cremas, ungüentos, pastas, jaleas y comprimidos son ejemplos. El ácido algínico se emplea también, en forma de comprimidos y preparaciones líquidas para controlar el reflujo gastroesofágico.

2. DIVISIONES DE LA FARMACOGNOSIA

Hasta comienzos del siglo pasado, la *farmacognosia* se había desarrollado principalmente en su aspecto botánico, refiriéndose particularmente a la descripción e identificación de las drogas, tanto enteras como pulverizadas, así como a su historia, comercio, recolección, preparación y almacenamiento. Estas ramas son por supuesto, de fundamental importancia, pero el rápido desarrollo de otros campos ha ensanchado enormemente su alcance. Las ramas o divisiones de la *farmacognosia* pueden ser:

2.1. Farmacoergasia

Se encarga del estudio del cultivo, recolección, secado y almacenamiento de las plantas. Estos son los denominados factores implicados en la producción de drogas.

2.1.1. Cultivo:

2.1.1.1. Plantas silvestres y cultivadas: Las drogas vegetales se obtienen de plantas medicinales que pueden ser silvestres (crecen espontáneamente) o cultivadas (controlando todo el proceso de producción). Originalmente todas las plantas recolectadas eran silvestres y su uso es recomendado cuando:

- La población natural de una especie determinada es abundante y de fácil acceso.
- La recolección es rentable porque se dispone de mano de obra barata.
- No es posible o resulta muy caro el cultivo de una especie determinada.
- La demanda de una especie concreta es muy baja y la planta silvestre cubre las necesidades con creces.

No obstante, la recolección de las plantas silvestres precisa de una planificación y un control para evitar, en cualquier caso, la recolección indiscriminada e inadecuada que impida el posterior desarrollo de la especie o que altere a otras especies. En otros casos, el uso de las plantas silvestres para la obtención de drogas vegetales tiene claramente una serie de inconvenientes:

- Una baja producción: si la demanda de una determinada droga vegetal es elevada, con plantas silvestres se obtiene generalmente una producción insuficiente.
- Crecimiento irregular: no todas las plantas están en el mismo estadio de crecimiento en el momento de la recolección.
- Gran dispersión geográfica: la recolección de plantas silvestres no se concentra generalmente en una zona reducida sino que obliga a abarcar grandes espacios.
- Contenido en principios activos variables: entre las plantas silvestres es habitual encontrar gran variabilidad en el contenido.
- Recolección cara: se precisa de personal cualificado (que conozca las características de la especie, el método adecuado de recolección, etc.), se necesita transportar las plantas recolectadas, se precisa desecarlas para conservarlas mejor.

- Confusiones de identidad si el recolector no es un personal cualificado.
- Riesgo de contaminación de los vegetales por diferentes sustancias como pesticidas, sustancias radiactivas, productos industriales, entre otros.
- Recolección indiscriminada de ciertas especies vegetales, lo que puede derivar en peligro de extinción de dicha especie.

Teniendo en cuenta los anteriores inconvenientes, el cultivo de las plantas medicinales resulta adecuado en la mayoría de los casos por diversas razones:

- Permite conseguir cosechas abundantes y de buena calidad y proporciona cantidades suficientes de la droga requerida para abastecer la demanda.
- Permite tener todas las plantas en un estadio de crecimiento similar (cosechas homogéneas), lo cual facilita su recolección simultánea y posibilita el uso de recolectores mecánicos.
- Se aplican técnicas de recolección y mejora para obtener una mayor calidad de la droga y es posible encontrar una especie vegetal determinada para obtener material homogéneo con una cantidad regular y elevada de principio activo.
- La producción está localizada (limitada a una zona definida), lo cual abarata ciertos costos como el transporte, ya que los cultivos están bastante próximos a las industrias transformadoras.
- Reduce la posibilidad de adulteraciones y falsificaciones porque aumenta el control y reduce el número de manipuladores de la planta.
- No atenta contra la población natural de las plantas, no atenta contra las especies en peligro de extinción. A veces incluso puede tener un efecto contrario, ya que permite dar continuidad, recuperar y mejorar ciertas especies.

El cultivo de plantas medicinales puede presentar algunos inconvenientes como los que se citan a continuación.

- Saturación del mercado por superproducción de una especie determinada o por falta de demanda.
- Las plantas cultivadas suelen ser más frágiles debido a que crecen sobreprotegidas, mientras que las plantas silvestres se vuelven más robustas ya que perduran las más resistentes, es decir, hay un mecanismo de selección natural.

2.1.1.2. El clima: Diversos factores extrínsecos relacionados con el clima, pueden afectar el cultivo de las plantas medicinales. El crecimiento y desarrollo de las plantas y generalmente, la naturaleza y cantidad de sus metabolitos secundarios se ven afectados por la temperatura, lluvia, orientación, duración del día (incluyendo la calidad de la luz) y altitud. Estos factores han sido estudiados mediante el cultivo de determinadas plantas en diversas áreas climáticas y la observación de sus variaciones. Entre los hallazgos se encuentran los trabajos sobre cáñamo indico (variedad *Cannabis sativa* o cáñamo europeo común), cuyas semillas cuando se cultivan en Inglaterra, son ricas en cannabidiol (CBD) y desprovistas de tetrahidrocannabinol (THC), mientras las mismas cultivadas en Sudán

comienzan a producir THC en su primera generación, alcanzan en la segunda hasta un 3.3%, con la subsiguiente disminución de hasta un 0% de CBD (Figura 2). Un determinado factor puede influir en el desarrollo de una pequeña planta que, analizada desde el punto de vista del tanto por ciento de su peso seco indica una elevada proporción de metabolitos, mientras que el rendimiento global por planta puede ser muy pequeño. Ciertos nutrientes pueden dar lugar a la producción de grandes plantas con resultados analíticos un tanto bajos en cuanto a sus constituyentes, expresados en tanto por ciento en materia seca, pero que en relación al rendimiento por planta puede exceder a los del control.

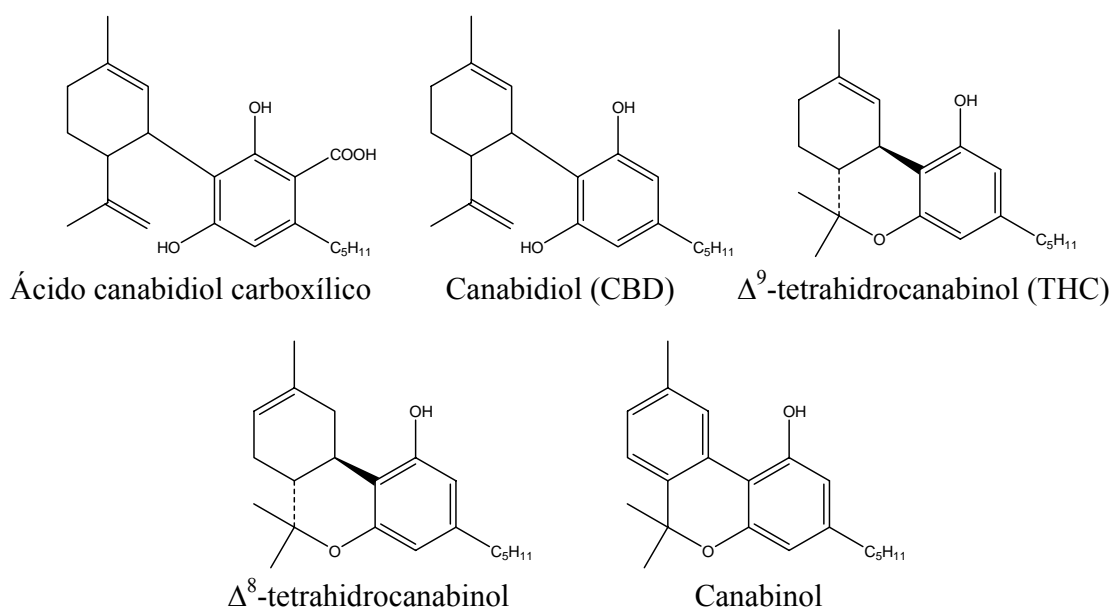
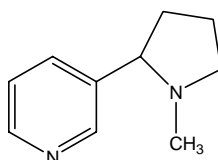


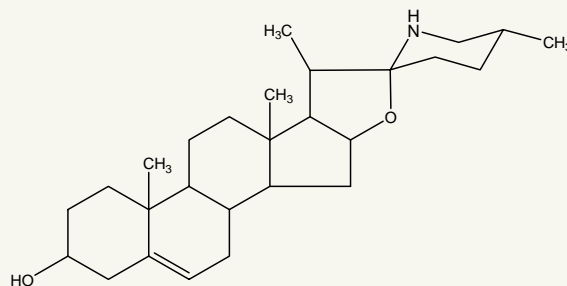
Figura 2. Principales cannabinoides de *Cannabis sativa*

2.1.1.2.1. Temperatura: La temperatura es un factor de gran importancia en el control del desarrollo y metabolismo de las plantas. Aunque cada especie ha logrado adaptarse a cada entorno natural, las plantas pueden ser capaces de vivir dentro de una considerable variación de temperaturas. En general la formación de esencias parece elevarse con temperaturas altas, aunque en días muy cálidos puede producirse una excesiva pérdida. La temperatura óptima por término medio para la producción de nicotina, en la *Nicotiana rustica* es de 20°C (entre 11-12 °C y 30 °C). Varios autores han señalado que los aceites fijos producidos a temperaturas bajas, contienen ácidos grasos con mayor número de dobles enlaces que los formados a temperaturas altas.



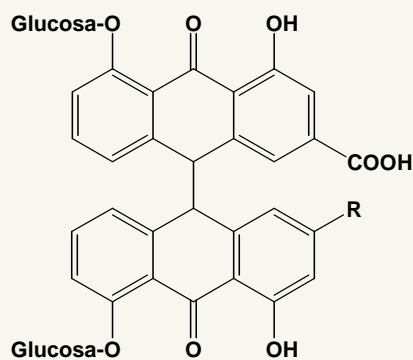
Nicotina

2.1.1.2.2. Lluvias: La importancia de los efectos de la lluvia en la vegetación debe ser considerada en relación a las lluvias anuales y su distribución a través del año, su efecto en la húmeda y su efecto con las propiedades de retención del agua del suelo. Una lluvia continua puede llegar a una pérdida de sustancias hidrosolubles de las hojas y de las raíces por maceración, hecho conocido y aplicado a algunas plantas productoras de alcaloides (especialmente de Solanáceas), heterósidos e incluso esencias. Esto se relaciona con los bajos rendimientos de algunos principios activos de las plantas en estaciones húmedas, condiciones que en general, parecían aceptables.



Solasodina (Genina de la Solasonina)

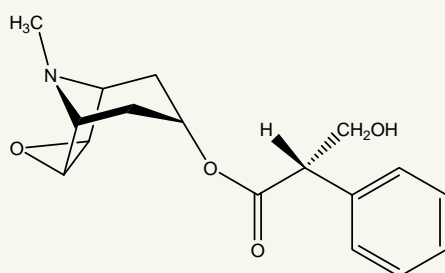
Especies del género Solanum (Solanáceas) contienen alcaloides glicosídicos esteroidales, algunos de los cuales se han investigado con respecto a su calidad de intermediarios potenciales en la síntesis de corticosteroides (hormonas sexuales). No se recomienda recolectar la planta después de las lluvias debido a la disminución de tales alcaloides como por ejemplo la solasonina.



R	
COOH	Senósidos A y B
CH ₂ OH	Senósidos C y D

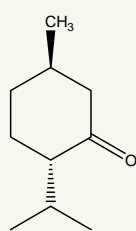
El sen (Cassia ahgustifolia) es una de las plantas medicinales más usadas como un laxante eficaz y seguro. Las hojas y las semillas del sen contienen un 2%-3% de glucósidos antraquinónicos, conocidos como senósidos A y B; además poseen mucílagos y flavonoides, que colaboran a su acción laxante. Con esta planta se ha observado que una sequía a corto plazo incrementa la concentración de senósidos, pero a largo plazo causa pérdida de la biomasa de la hoja.

2.1.1.2.3. Duración del día y características de las radiaciones: Las plantas varían mucho en sus necesidades, tanto respecto a la cantidad como a la intensidad de la luz requerida. En ciertos casos, las investigaciones han demostrado que la luz es un factor que influye en la cantidad de heterósidos o de alcaloides producidos. Con belladona (*Atropa belladonna*), estramonio (*Datura stramonium*) y *Cinchona ledgeriana*, una insolación total da un contenido más elevado de alcaloides que la umbría. Las experiencias indican que con *Datura stramonium*, una exposición prolongada a la luz intensa produjo un señalado incremento en el contenido en hioscina (escopolamina) en la época de la floración. Según se ha demostrado, mientras que en las condiciones de día largo, las hojas de *Mentha piperita* contienen mentona, mentol y trazas de mentofurano, las plantas que crecen bajo condiciones de día corto, contienen mentofurano como componente principal de su esencia.

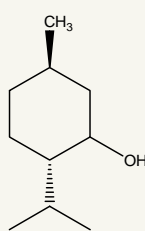


Hioscina (Escopolamina)

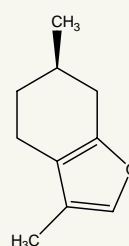
Los alcaloides del tropano representan un grupo de metabolitos importantes en las especies de la familia Solanaceae, en las cuales se han descubierto unas 30 bases diferentes de este tipo (tropano). Este hecho constituye un interesante tema de estudio quimiotaxonómico dentro de la familia. Otras bases del tropano se encuentran en la familia Erythroxilaceae, por ejemplo la cocaína en las hojas de coca (*Erythroxylum coca*), así como en Convulvulaceae, Dioscoraceae, Rhizophoraceae y Euphorbiaceae.



Mentona



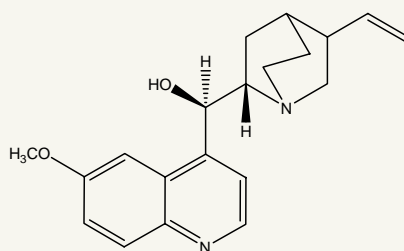
Mentol



Mentofurano

Las hojas y flores de la menta (*Mentha piperita*) son ricas en aceite esencial, que puede conformar el 4% del peso total de las variedades más seleccionadas. Las variaciones en algunos componentes determinados pueden influir en la calidad de la esencia natural. En vista de la influencia de ciertos componentes (mentofurano por ejemplo) sobre el valor comercial de la esencia de la menta, los estudios de control genético de la biosíntesis de monoterpenos de la menta poseen interés, tanto comercial como científico.

2.1.1.2.4. Altitud: El cocotero requiere un clima marítimo y la caña de azúcar es una planta de zonas bajas. Por otro lado el té (1000-2000 m), el cacao (100-200 m), el café (800-1800 m), el ruibarbo medicinal, el tragacanto y la quina (*Cinchona succirubra*) requieren zonas elevadas. En el caso de la quina las plantas crecen bien a pequeñas altitudes, pero no producen prácticamente alcaloides. Los componentes amargos de la genciana (*Gentiana lutea*) aumentan con la altitud, mientras que los alcaloides del *Aconitum napellus*, así como el contenido de la esencia del tomillo (*Thymus vulgaris*) y de la menta, disminuyen.

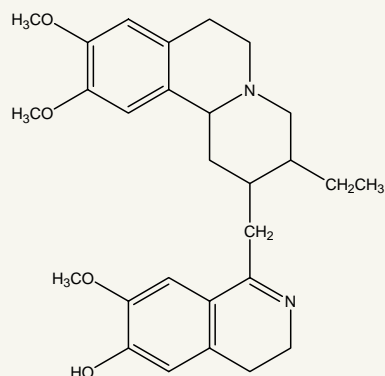


Quinina

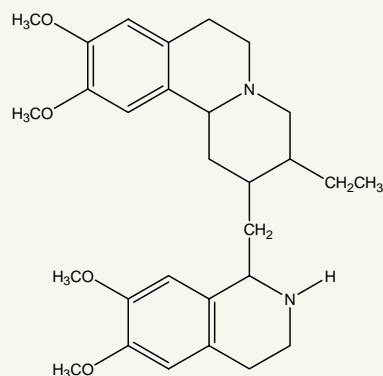
La corteza de quina procede de diversas especies, razas e híbridos del género Cinchona (Rubiaceae) grandes árboles originarios de Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia. La gran importancia que tuvo antiguamente la corteza de quina y sus alcaloides (derivados de la quinoleína) en el tratamiento del paludismo, ha disminuido por la introducción de fármacos sintéticos. Sin embargo sigue teniendo gran importancia económica y en la mayor parte de las farmacopeas están incluidas las sales de quinina y quinidina.

Para el éxito del cultivo de las plantas medicinales es necesario estudiar las condiciones en las cuales florece la planta en estado salvaje o espontáneo y reproducir esas condiciones o mejorarlas. Entre los elementos a considerar en la domesticación, están en primera instancia observar como es el comportamiento de la planta en cuestión en su hábitat natural y las condiciones ambientales, así como su fenología a lo largo de su ciclo vegetativo y en segundo lugar realizar ensayos de propagación y estudios sobre el manejo del cultivo como son la determinación de la época de siembra adecuada, distancia o densidad apropiadas y el momento óptimo de cosecha que permita obtener alta calidad y rentabilidad. Pequeños cambios en la ecología pueden afectar la producción de las plantas; así, árboles de caucho crecen espontáneamente en la cuenca del Amazonas y en cambio, campos abiertos convertidos en plantaciones cauchíferas, han constituido un fracaso.

2.1.2. Recolección: Las drogas pueden ser recolectadas a partir de plantas espontáneas o cultivadas y la labor puede realizarse por personal nativo e inexperto (caso de la ipecacuana, por ejemplo) o por trabajadores expertos y de un modo altamente científico cuando se trata de la digital, belladona y quina. No obstante, la recolección de especies vegetales depende de las características de cada especie. Se puede hacer de forma manual o mecanizada. La recolección manual es mucho mas selectiva y artesanal, pero mas lenta y poco rentable.

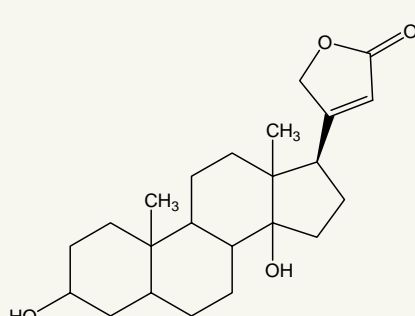


Psicotrina

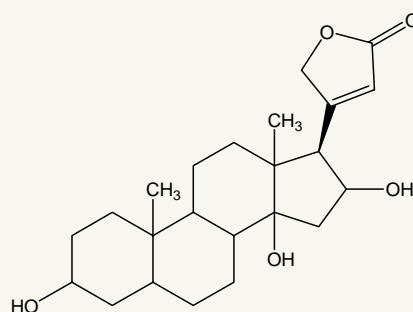


Emetina

La ipecacuana es la raíz o rizoma desecados de *Cephaelis ipecacuanha* o de *Cephaelis acuminata* (Rubiaceae) y debe de contener un mínimo de 2% de alcaloides solubles en éter. La *C. acuminata* se exporta desde Colombia, Nicaragua y Costa Rica. La droga se recolecta a partir de plantas espontáneas. El recolector, que usa un palo puntiagudo, desentierra la planta y después de eliminar la mayoría de las raíces la vuelve a enterrar en el lugar donde se encontraba para producir nuevas cosechas. La ipecacuana contiene alcaloides como emetina, cefelina, psicotrina y emetamina derivados de la isoquinoleína. La ipecacuana se utiliza como expectorante y emético y en el tratamiento de la disentería amibiana.

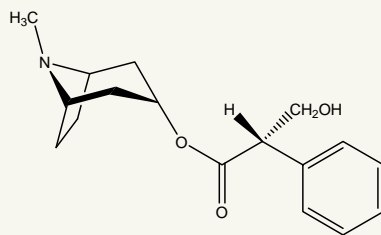


Digitoxigenina



Gitoxigenina

La droga de la digital, constituida por las hojas desecadas de *Digitalis purpúrea* o *Digitalis lanata* (Scrophulariaceae), presenta como principales componentes activos los heterósidos cardiotónicos digitoxina y gitoxina, cuyas geninas corresponden a la digitoxigenina y la gitoxigenina, respectivamente. La droga ha de contener no menos del 0.3% de cardenólidos calculados como digitoxina. La recolección ha constituido un tema de larga discusión el que la actividad farmacológica de las hojas se incrementa durante el día hasta alcanzar un máximo a la caída en la tarde, sin embargo otras investigaciones establecen que no hay variación en el contenido de heterósidos totales. Tras la recolección, las hojas deben de secarse lo más rápidamente posible a una temperatura de 60°C y almacenarse a continuación en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz. El contenido de humedad no debe de sobrepasar el 6%. Condiciones inadecuadas de conservación darán lugar a una posterior hidrólisis con pérdida completa de actividad. Los preparados de la digital se utilizan principalmente por su acción sobre el músculo cardiaco (Cardioactivos).



Hiosciamina (Atropina)

La sumidad de belladona esta constituida por las hojas desecadas y ramas floridas de la Atropa belladona (Solanaceae), contiene no menos de 0.3% de alcaloides totales expresados como hiosciamina. Se ha afirmado que las hojas alcanzan la mayor riqueza en alcaloides a finales de junio o en julio y parece ser que las plantas cultivadas en lugares soleados producen hojas más activas que las de umbría. Las hojas que no se conservan en estado de desecación imperfecta se alteran y producen amoniaco, por ello debe de desecarse inmediatamente después de la recolección y almacenarse inmediatamente. Las hojas de la belladona se utilizan principalmente en preparados que se administran por vía interna como sedantes o para inhibir las secreciones.

La época en que se recolecta cada droga tiene generalmente, considerable importancia, puesto que la cantidad y a veces, la naturaleza de los principios activos, no son constantes a la largo del año. Investigaciones han planteado que el ruibarbo no contiene derivados antraquinónicos en invierno, pero contiene antranoles que con la llegada del tiempo más cálido, se convierten por oxidación en antraquinonas. La edad de la planta, tiene así mismo, una importancia considerable e influye no solo en la cantidad total de principios activos producidos, sino también en las proporciones relativas de los componentes de la mezcla activa. En la tabla 2 se exponen algunos ejemplos de variación ontogénica, pero estas variaciones pueden existir en cualquier planta. Igualmente existe evidencia que la composición de un número de metabolitos secundarios varia apreciablemente a través del día y la noche. Así, se han reportado variaciones en los alcaloides del opio, en plantas de la familia Solanaceae y en los constituyentes del ergot.

En términos generales, las hojas se recolectan cuando las flores comienzan a abrirse, las flores junto antes de que estén totalmente abiertas y los órganos subterráneos cuando las partes aéreas se han marchitado por completo. Hojas, flores y frutos no deben de recolectarse cuando estén bañados por el rocío o la lluvia. Mediante recolección manual es difícil en algunas ocasiones, además de caro obtener hojas, flores y frutos totalmente libres de otras partes de las plantas. En casos como el de la hoja de sen y de la digital, las monografías oficiales permiten la presencia de cierto porcentaje de pedúnculos o de una cantidad limitada de materias orgánicas extrañas. Las cortezas se recolectan generalmente tras un periodo húmedo, pues de esta forma se separan más fácilmente del leño. Para la recolección de gomas, gomorresinas, etc., esta indicado naturalmente, el tiempo seco y ha de cuidarse el excluir, en la medida de lo posible, los restos vegetales.

Tabla 2. Ejemplos de variación ontogénica de algunos metabolitos.

<i>Ejemplos</i>	<i>Variación</i>
Esencias de <i>Mentha piperita</i>	Proporción de pulegona relativamente alta en plantas jóvenes. Remplazada por mentona y mentol al madurar las hojas.
Alcanfor (<i>Cinnamomun camphora</i>)	El alcanfor se acumula en el leño central a medida que el árbol envejece, apto para la recolección a los 40 años.
Heterósidos cardiotónicos de <i>Digitalis purpúrea</i> .	Planta bianual. El primer año contiene más principio activo. El contenido heterósido varía con la edad: El purpúrea glicósido A se forma al final, pero en ocasiones alcanza un máximo constante del 50% de los heterósidos totales.
Sapogeninas esteroideas de la Yuca (<i>Manihot sculenta</i>)	Los grupos hidroxilos de las saponinas esteroideas aisladas decrecen en este orden: planta joven, madura, vieja y florida.
<i>Panax ginseng</i>	La raíz presenta la mayor cantidad de principio activo a los 30 años si es silvestre y a los 4-5 años si es cultivada.
Alcaloides de <i>Papaver somniferum</i>	Cápsulas con el máximo contenido en morfina 2 ½ - 3 semanas después de la floración (fruto verde). Los alcaloides secundarios (codeína, narcotina y papaverina) alcanzan su máximo algo antes.
Vainillina de <i>Vanilla planifolia</i>	El máximo en la biosíntesis de vainillina se alcanzan 8 meses después de la polinización de la flor.

2.1.3. Conservación: Los vegetales al ser arrancados de su medio natural, ven alterado su equilibrio metabólico y proliferan reacciones y fenómenos que degradan la droga vegetal recolectada. Las causas de alteración pueden ser internas o externas.

- Causas de alteración interna: Principalmente, son las reacciones enzimáticas por medio de las enzimas propias de la planta que catalizan reacciones que llevan a la degradación de la especie vegetal. Esta actuación de las enzimas es especialmente activa cuando la droga recolectada posee cantidades de agua superiores al 70 %. Las reacciones enzimáticas más comunes son: hidrólisis de glúcidos (hidratos de carbono), de ésteres, de heterósidos; oxidaciones; condensaciones y polimerizaciones; isomerizaciones y racemizaciones. Otras causas internas se deben a las autooxidaciones (oxidaciones espontáneas) y a las reacciones entre diferentes componentes de la planta.
- Causas de alteración externa: El calor, las radiaciones, la humedad, el ataque de parásitos, microorganismos, insectos, entre otros. Todas estas causas potenciales de alteración deben ser tenidas en cuenta, sobre todo en el proceso de almacenamiento de la muestra.

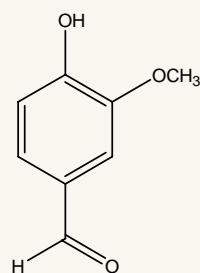
Hay dos procesos fundamentales para evitar la acción enzimática y conservar las drogas vegetales.

2.1.3.1. Inhibición enzimática: Es un proceso reversible que consiste básicamente en eliminar el agua de la especie hasta valores inferiores al 10 %. El principal responsable de la alteración de las plantas, una vez recolectadas, es la elevada presencia de agua (hasta un 70 % en las partes más carnosas y en menor cantidad en partes más secas). Al descender la cantidad de agua, las enzimas detienen su actividad, quedan inhibidas y la planta se conserva. Al tratar la droga conservada con agua, las enzimas pueden recuperar su actividad, por lo que es un proceso reversible. Los procedimientos utilizados para eliminar el agua son:

- **Desecación natural:** Es el procedimiento mas lento y económico, pero generalmente menos efectivo. Tenemos la desecación al aire libre y al sol, la desecación al aire libre y a la sombra.
- **Desecación artificial:** El secado con calor artificial es generalmente más adecuado ya que permite un control de la temperatura, de la humedad ambiental y del tiempo que dura la operación. Tenemos los túneles de secado, las torres de secado, las estufas al vacío, la radiación infrarroja.
- **Liofilización o criodesecación al vacío:** Es el método que más reduce la cantidad de agua de una droga. Consiste en congelar rápidamente la droga a temperaturas muy bajas, entre -40°C y -80°C , y luego sublimar el agua aplicando vacío y calentando. El agua pasa directamente del sólido a vapor, y la droga queda con una cantidad de agua muy baja y adquiere una consistencia esponjosa.

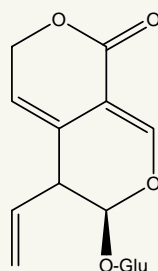
Cuando es necesario estimular la acción enzimática, la desecación debe ser lenta a temperaturas moderadas. Ejemplos de esto se encontrarán en las monografías sobre los frutos de vainillina y raíz de genciana. Si conviene evitar la acción enzimática, la desecación debe iniciarse lo más pronto posible. Las drogas que contienen esencias tienden a perder su aroma si no se desecan o no se destila la esencia inmediatamente. Todas las drogas húmedas están expuestas al desarrollo de mohos. Por estas razones, los aparatos de desecación y los alambiques deben situarse lo más cerca posible de los lugares de crecimiento de las plantas. Esto supone además la ventaja de reducir mucho los gastos de transporte, pues numerosas drogas contienen en fresco una considerable cantidad de agua (60-90%). La duración del proceso de desecación varía desde unas pocas horas hasta muchas semanas. En climas adecuados, la desecación al aire libre se emplea para el clavo, el cardamomo y la canela. La desecación por medio de calor artificial es más rápida que la realizada al aire libre y suele ser necesaria en regiones tropicales en donde la humedad es muy elevada. La desecación rápida contribuye a que las flores y hojas conserven su color y las drogas aromáticas su aroma, pero la temperatura empleada en cada caso ha de ajustarse en función de los componentes y la naturaleza física de la droga. Como regla general, las hojas y flores deben secarse entre $20-40^{\circ}\text{C}$ y las cortezas y raíces entre $30-65^{\circ}\text{C}$.

En nuestro medio, los productores generalmente disponen de marquesinas para el secado de sus productos, pero esta técnica puede implicar varios riesgos para la calidad de las drogas, entre los que se destacan: el secado no uniforme, la contaminación cruzada, así como a altas posibilidades de descomposición del producto por el largo tiempo de residencia.



Vanillina

La vainillina esta constituida por los frutos inmaduros, cuidadosamente curados y totalmente desarrollados de *Vainillina fragans* y otras especies del género *Vainillina* (*Orchidaceae*). La vainillina verde contiene heterósidos, principalmente glucovanillina (vallinósido) y alcohol glucovanílico. Durante el curado estos compuestos sufren oxidación e hidrólisis enzimática, que se registran en todas las partes de la planta. El alcohol glucovanílico da por hidrólisis, glucosa y alcohol vanílico. Este compuesto es a continuación convertido por oxidación en aldehído vanílico (vanillina). La glucovanillina, como su nombre indica, da por hidrólisis glucosa y vanillina. Los frutos de vainillina son muy utilizados en confitería y perfumería.



Genciopicrosido

La genciana esta constituida por los rizomas y raíces fermentados y desecados de la genciana amarilla, *Genciana lutea* (*Gencianaceae*). El secoiridoide genciopicrosido, principal componente (también denominado genciopicroina y gencioamarina) se encuentra aproximadamente en la proporción de 2% y por hidrólisis da una lactona (genciogenina) y glucosa. Durante la fermentación y desecación de la raíz de genciana, dicho principio se descompone. La genciana es utilizada como tónico amargo.

2.1.3.2. Inactivación enzimática: Es un proceso irreversible que consiste en la destrucción las enzimas que pierden así su capacidad catalizadora y al inactivarse no progresa la degradación de la droga. También recibe el nombre de estabilización de una droga. Hay varios métodos para inactivar las enzimas:

- Con alcoholes a ebullición: es un método que esta claramente en desuso ya que muchos principios activos se solubilizan en el alcohol, lo cual destruye la droga. Ésta se sumerge solo unos instantes en alcohol hirviendo.
- Con vapores líquidos: Por ejemplo con vapor de agua, se introducen las drogas,

colocadas en bandejas, dentro de un autoclave a 100-120°C. La temperatura necesaria en vegetales es superior a la requerida para estabilizar otros materiales, donde suelen bastar unos 60°C. Con vapores alcohólicos, el cual es un método muy utilizado en la industria, permite trabajar a temperaturas más bajas que cuando se trabaja con vapor de agua. Se hace incidir sobre la droga fría el vapor alcohólico caliente, que luego se recicla. Con calor seco, se introduce la droga en estufas a alta temperatura (800°C) durante unos instantes. Se utiliza en casos muy concretos ya que este tratamiento puede alterar los principios activos.

2.1.3.3. Métodos de desinfección: Muchas drogas deben de ser sometidas a un tratamiento específico para evitar la proliferación de microorganismos, insectos y otras especies animales. Los tratamientos más frecuentes son:

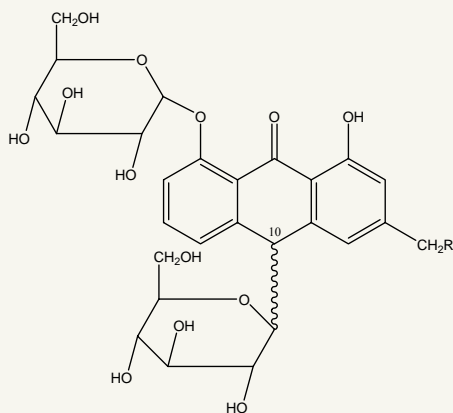
- Tratamiento con dióxido de carbono (CO₂) a presión.
- Irradiación de la droga con radiación γ .
- Tratamiento con óxido de etileno (C₂H₄O): actualmente esta prohibido el uso de este producto debido a su elevada toxicidad y alta reactividad. Existe la posibilidad de reaccionar con muchos metabolitos presentes en la droga, alterándolos.

El tratamiento con CO₂ a presión y radiaciones γ tiene un efecto desinfectante, mientras que el tratamiento con C₂H₄O es desinfectante y esterilizante pero tóxico.

2.1.4. Almacenamiento: El almacenamiento o conservación de los fármacos, a gran escala, constituye una considerable empresa. Excepto en algunos casos, como la cáscara sagrada, el almacenamiento prolongado, aunque con frecuencia es inevitable, resulta perjudicial. Ciertas drogas como el cáñamo índico se deterioran incluso cuando se ha almacenado cuidadosamente. Las drogas almacenadas en sacos, cajones de madera, cajas de cartón y bolsas de papel absorben aproximadamente de 10 a 12% o más de humedad. La farmacopea europea señala el contenido de humedad permisible para la fécula, la goma arábiga y otras drogas. Algunas drogas como la digital no deben nunca tomar humedad del aire pues pierde una parte considerable de su actividad. Deben de ponerse en un envase hermético con un deshidratante. Para grandes cantidades pueden emplearse cajones con cal viva en el fondo y una rejilla o arpillera para separar la droga de la cal.

Las condiciones de almacenamiento de las drogas así como todos los tratamientos anteriores y posteriores, dependen de las características propias de cada especie y de la parte de la planta utilizada, pero hay unas condiciones más o menos generales de almacenamiento de las drogas vegetales que se enuncian a continuación:

- Almacenar en lugar fresco: La temperatura es un factor importante en la conservación de la droga, ya que el calor produce pérdida de los principios activos, sobre todo de las esencias, y favorece la alteración de las drogas (proliferación de hongos, mohos).



Cascarósidos de *Rhamnus purshianus*

Cascarósido A	= 10 β	R = OH
Cascarósido B	= 10 α	R = OH
Cascarósido C	= 10 β	R = H
Cascarósido B	= 10 α	R = H

La cáscara sagrada oficial es la corteza desecada del *Rhamnus purshianus*. Debe ser almacenada al menos durante unos años antes a su utilización, ya no lo exige la BP, pero su valor medicinal y su precio tienden a aumentar hasta que tiene unos 4 años. Se ha observado desde hace tiempo que la cáscara sagrada almacenada durante un año como mínimo, da preparaciones galénicas mejor toleradas y tan eficaces como las preparadas con corteza recién recolectada. Es de suponer que esto se debe a hidrólisis o a otros cambios durante el almacenamiento. Contiene 4 heterósidos primarios o cascarósidos con enlaces O- y C-glucosídicos entre otros compuestos, los cuales son responsables de la actividad laxante y purgante.

- Almacenar en lugar seco ya que la presencia de humedad excesiva favorece la hidrólisis y degradación de la droga en general.
- Preservar de la luz, principalmente de la luz ultravioleta que cataliza muchos procesos reactivos en la planta y acelera su degradación. La luz provoca la decoloración de la mayoría de las drogas.
- Aislar de la atmósfera, porque el contacto con el aire facilita la oxidación de los principios activos, acelera el enranciamiento de las grasas y facilita la llegada de parásitos, mohos, roedores, insectos, arácnidos, entre otros.
- Las drogas no se pueden conservar indefinidamente y se debe de controlar el tiempo de almacenamiento, que es variable según las características de las mismas, pero que en general no sobrepasa un año de conservación. Si son cortezas tres o cuatro años, las raíces se pueden guardar 2-3 años y las que tienen sustancias volátiles se pueden almacenar generalmente menos de 1 año. Las drogas aromáticas deberían ser anuales. Para el almacenamiento de las drogas desecadas se prefieren cajas metálicas a las de plástico. Solo en casos muy concretos se recomienda envejecer la droga porque aumenta su calidad, por ejemplo, el caso visto de la cáscara sagrada y la frángula.
- El aspecto de la droga (entera, fraccionada, pulverizada) también condiciona el tiempo de almacenamiento. No se debería almacenar una droga pulverizada ya que triturada ofrece una gran superficie de contacto con el medio exterior, lo cual facilita su degradación.

2.2. Farmacoetnología:

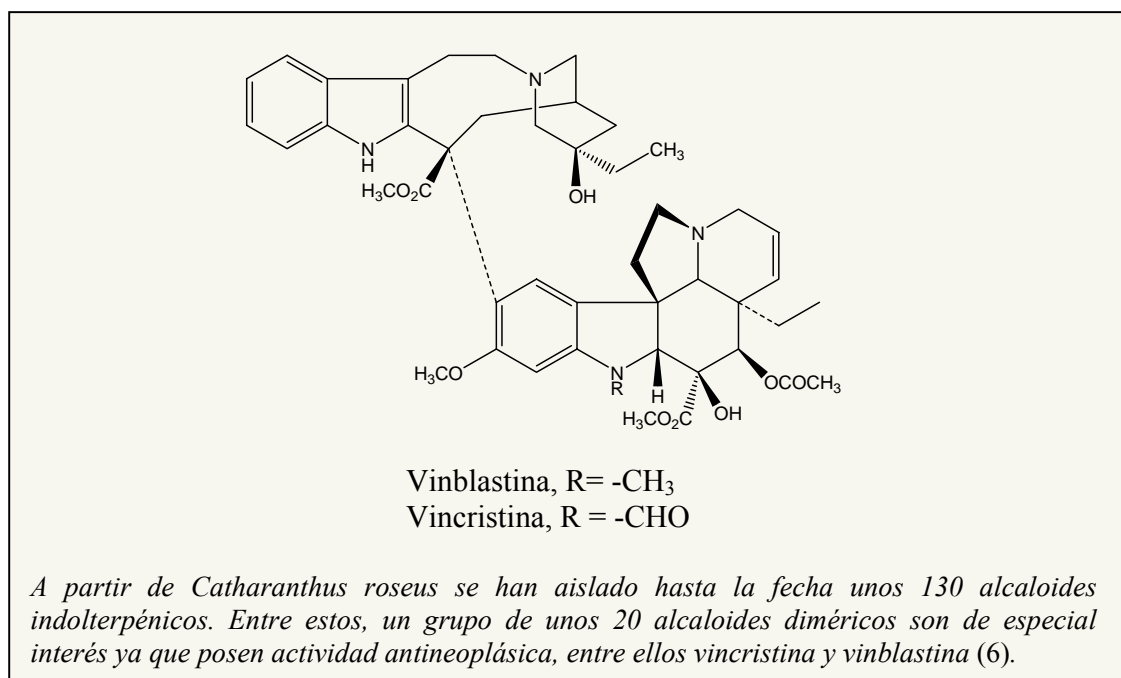
Estudia los diferentes usos de las plantas medicinales en diferentes pueblos y culturas dentro del contexto histórico. Un examen de las plantas, o de los fármacos derivados de ellas, que son incluidas en las farmacopeas occidentales, muestra que algunas corresponden a plantas utilizadas desde las eras griegas y romanas (digitales por ejemplo), las cuales fueron introducidas hace bastante tiempo. Otras drogas farmacológicamente activas como la quina, por su quinina y la ipecacuana, se añadieron como resultado del incremento de los viajes y de la expansión colonial; drogas como rauwolfia por su reserpina, muy usadas en otros sistemas de medicina fueron introducidas hace un par de décadas en la medicina occidental y finalmente, componentes de plantas descubiertos en los últimos años y de valor terapéutico (vinblastina y vincristina de *Catharanthus roseus*) y productos semisintéticos (hormonas esteroideas) que dependen de las fuentes vegetales como materia prima de partida.

En muchas regiones del mundo, las plantas utilizadas han sido registradas adecuadamente, pero en otras regiones por ejemplo en Sudamérica, con su vasta flora de plantas potencialmente útiles, el arte de la medicina popular entre grupos aborígenes esta en rápido declive, debido al cambio de modo de vida del pueblo. Los etnobotánicos se encuentran entonces librando una batalla contra el tiempo para recoger esas informaciones antes de que se pierdan con las actuales generaciones, con ello, un posible atajo para llegar a algunas plantas medicinalmente útiles. Siguiendo esta metodología, la selección de especies vegetales para la investigación se realiza con criterios etnofarmacológicos, entendiéndose por etnofarmacología como la actividad de exploración científica interdisciplinaria de los agentes biológicamente activos que han sido utilizados u observados tradicionalmente por el hombre. En el criterio etnofarmacológico, el conocimiento del uso de una planta particular por un pueblo indígena se utiliza para direccionar la investigación. En este caso, la observación de un uso particular de una planta, generalmente realizada por un observador entrenado (etnofarmacólogo), permite la colección del material vegetal y una subsecuente determinación de la actividad biológica.

Otros criterios de selección del material vegetal pueden ser al azar, o también utilizando criterios quimiotaxonómicos. En este último, el conocimiento de un grupo particular de plantas conteniendo una cierta clase de productos naturales puede ser utilizado para predecir plantas taxonomicamente relacionadas, las cuales pueden contener compuestos estructuralmente similares. Este criterio es bastante utilizado cuando la química y la actividad biológica de un compuesto son conocidas, y se requieren compuestos con similar estructura química para el desarrollo de ensayos biológicos. El criterio aleatorio o al azar se utiliza con plantas a las cuales no se les conoce su química o actividad biológica pero que son disponibles y abundantes en una determinada área.

El abordaje etnofarmacológico ha sido el más utilizado por la mayoría de los investigadores. Es así como se ha reportado que, en cuanto son necesarias 22.900 sustancias sintetizadas para poner un medicamento en el mercado, la relación disminuye de 400:1 cuando la investigación farmacológica se lleva a cabo teniendo como base las indicaciones

etnofarmacológicas. El abordaje etnofarmacológico no obstante, también es controvertido por algunos autores, quienes defienden la investigación sistemática basada en los criterios quimiotaxonómicos (5). En las investigaciones actuales sobre nuevos fármacos que posean actividad antitumoral o hipotensora por ejemplo, las plantas implicadas salvo algunas de las más tradicionales, con frecuencia no poseen indicaciones inmediatas de su actividad farmacológica. En consecuencia, los investigadores se enfrentan al problema de realizar una investigación sistemática entre miles de especies aun no estudiadas.



2.3. Farmacogeografía:

Estudia las zonas geográficas y la distribución de las drogas. Dos factores determinan las fuentes geográficas comerciales de una droga como son la facilidad de obtener la planta en un determinado entorno y los factores económicos asociados a la producción de la droga en determinada área.

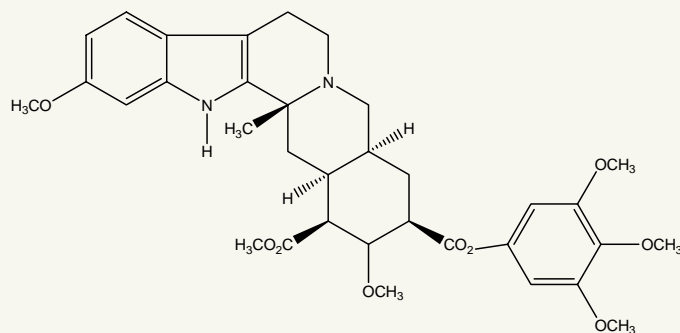
Muchas plantas crecen igualmente bien, en numerosas localidades que posean climas similares y como las condiciones económicas cambian en cada lugar, la recolección o el cultivo de una planta medicinal varía también de acuerdo con dicha circunstancia. El desarrollo de los países puede también basarse en el cultivo de plantas medicinales y a este respecto, India y el Sureste Asiático han sido particularmente activos. En Estados Unidos, donde durante un tiempo utilizaron las fuentes nacionales de drogas de solanáceas y digitales, hoy adquieren esta materia prima a partir de Yugoslavia, Bulgaria y Hungría, así como en Sudamérica. Una escasez de goma arábiga procedente del Sudán propició la explotación de la goma desde Nigeria. El jengibre oficial procedía en otro tiempo

exclusivamente de Jamaica pero una disminución de la producción en este país y una gran mejoría de la calidad de algunos jengibres africanos han conducido al empleo de estos, así como de los chinos a gran escala. De igual manera, una disminución de la raíz de ipecacuana de Río (Brasil), motivo la ampliación del uso de las variedades de Cartagena, Nicaragua y Panamá, susceptibles de obtenerse de una área mucho más amplia de América del Sur y Central. Las quininas originarias de los Andes de Sudamérica, se introdujeron con gran éxito en Indonesia (particularmente en Java) y en India. Estos países se han convertido en las principales fuentes geográficas para la corteza de quina y sus alcaloides. Como India generalmente consume su propia producción de quinina, tuvo lugar una gran disminución de este vital alcaloide en un tiempo en que sus grandes ejércitos luchaban en zonas palúdicas. Afortunadamente, en aquel tiempo se descubrieron antipalúdicos sintéticos y pudieron producirse a gran escala. Pese a ello, existe considerable demanda de alcaloides de quina y Zaire y Guatemala, cubren la mayor parte de la producción mundial de corteza.

China ha emergido como el principal productor de un número importante de productos derivados de plantas medicinales, incluyendo mentol, aceite de eucalipto, menta, hierbabuena, saasfrás y valeriana. Otros cambios evidentes son la aceptación del mercado europeo por el cilantro australiano y el cardamomo de Guatemala.

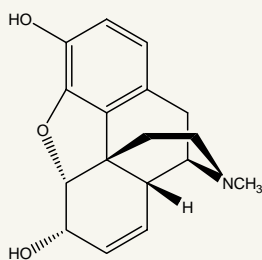
La intervención de los gobiernos en la exportación de materia prima puede afectar a esas fuentes geográficas. Así el gobierno de India limita la exportación de raíz de rauwolfia, permitiendo tan solo el extracto de precio mucho más elevado. En consecuencia, el abastecimiento de dicha raíz se obtiene actualmente de Tailandia. Los cambios de tipo legal en el cultivo de opio medicinal en Turquía pueden afectar eventualmente a esta fuente geográfica de la droga, así las cápsulas de adormidera se han venido cultivando a gran escala en Tasmania.

Otro ejemplo de cómo las situaciones políticas influyen en la obtención de drogas se observa con la obtención de las materias primas necesarias para la fabricación del Tamiflu. Si bien se produce en la mayoría de los organismos autótrofos, el anís estrellado (*Illicium verum*) es la fuente industrial de ácido shikímico, el ingrediente primario que se usa para crear el medicamento antigripal Tamiflu. Se considera al Tamiflu como el medicamento de elección para mitigar la severidad de la gripe A(H1N1). El ácido shikímico se extrae de las semillas en un proceso de fabricación de diez etapas que toma un año. Los informes dicen que el 90% de la cosecha a partir de cuatro provincias de China, se utiliza ya por el fabricante farmacéutico suizo Roche en la fabricación del antiviral. Por ello, cabría suponer que una escasez de anís estrellado fuese una de las razones dominantes en la escasez mundial de Tamiflu. En estos momentos se estén estudiando otras fuentes comerciales del ácido shikímico, tales como de las semillas de la planta liquidambar, abundante en toda América (7,8). Igualmente se vienen desarrollando vías sintéticas alternas para la obtención del medicamento (9). Una de ellas propone al ácido quínico como materia prima inicial. El ácido quínico extraído de la corteza del árbol tropical de la cinchona, estaba disponible en cantidades mucho mayores y con precios más bajos, aunque utilizarlo requiriera más pasos que empleando el ácido shikímico. Sin embargo, los problemas políticos en Zaire, la fuente de su materia prima, levanta dudas acerca de los suministros futuros.

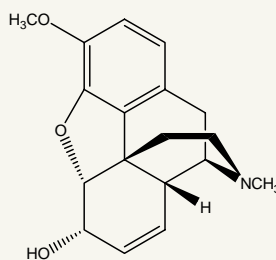


La reserpina

La rauwolfia esta constituida por el rizoma y las raices desecadas de la Rauwolfia serpentina (Apocinaceae). El origen geográfico parece influir sobre el contenido de alcaloides y los fabricantes tienden a preferir la droga obtenida de la India o Pakistán. La Rauwolfia tiene por lo menos 30 alcaloides que totalizan el 0.7-2.4%. La reserpina, el más importante de los principios activos, se obtiene a partir de muchas otras especies de Rauwolfia. Las preparaciones de rauwolfia y la reserpina son utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial y en ciertos desordenes neurosiquiaticos.



Morfina



Codeína

El opio es el látex, obtenido por incisiones, de las cápsulas inmaduras del Papaver somniferum (Papaveraceae) y desecado por evaporación espontánea y por calor artificial conjuntamente. Se elabora en masas de formas irregulares. El opio puro contiene no menos del 9.5% de morfina. El opio de India esta específicamente establecido, debido a que actualmente es la única fuente de la droga que se dispone legalmente. Sin embargo, en diversos países crecen cantidades considerables de adormideras para la extracción de alcaloides y producción de semillas. El opio y la morfina son sumamente utilizados para suprimir el dolor y son estimables como hipnóticos. La codeína, otro alcaloide del opio, es menos sedante que la morfina y es útil para la supresión de la tos.

2.4. Farmacoetimología:

Estudia los diferentes nombres de las drogas en los diferentes pueblos, de la misma o distinta lengua. Sin embargo, para no ir muy lejos, según la Encuesta Nacional de Plantas

Medicinales y Aromáticas en Colombia realizada por el Instituto Alexander Von Humbolt (10), se presentan conflictos, tanto con los nombres comunes como con los nombres científicos, en cuanto a las especies manejadas por los laboratorios naturistas. Un claro ejemplo, es el caso de la altamisa (*Ambrosia cumanensis*), conocida también con el nombre de artemisa, diferente de la especie *Artemisia absinthium* L., conocida con el nombre común de Ajenjo, y, completamente diferente a la especie anterior, aunque de la misma familia taxonómica (Compositae). Entonces, si se reporta la especie como artemisa, no se reconoce de cuál especie se está hablando, si del ajenjo (*Artemisia absinthium* L.) o de la Altamisa (*Ambrosia cumanensis*).

La asociación de un mismo nombre vulgar a varias especies vegetales y viceversa, puede acarrear problemas sanitarios y también, posiblemente, creencias erróneas sobre la eficacia de un remedio. Se recomienda que ante una consulta sanitaria el paciente indique a su médico si toma infusiones u otros preparados vegetales, especialmente en el caso de tratarse de especies autóctonas utilizadas como remedio en Medicina Popular, ya que como ejemplo, es muy diferente tomar "tila" procedente de *Crataegus monogyna*, planta utilizada desde la antigüedad por su acción sedante o tranquilizante y perteneciente a la familia Rosaceae, o "tila" procedente de especies de árboles conocidos como Tilos pertenecientes al género botánico *Tilia* (como *Tilia platyphyllos* o *Tilia cordata*). Las diferencias entre *Crataegus monogyna* y las especies del género *Tilia* son claramente detectables por cualquier persona simplemente a través de la observación de su porte, hojas, flores o frutos. A estas diferencias morfológicas podemos añadir otras de tipo ecológico, biogeográfico, evolutivo, farmacológico, etc. En realidad se tratan de plantas de familias muy diferentes, donde sólo encontramos coincidencia en el nombre vernáculo y el uso sedante procedente de algunos principios activos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Por otra parte se debe considerar que ante un remedio popular hay que tener mucha prudencia, pues el nombre de un remedio puede referirse a varias preparaciones debido a la sinonimia de los nombres vernáculos de las especies vegetales según el lugar donde nos encontremos o la procedencia del remedio. Sólo la nomenclatura científica aceptada actualmente nos permite establecer un único nombre para una especie vegetal sin riesgo de confusión (11).

2.5. Farmacoemporía:

Estudia el comercio, los puertos y las rutas que son utilizadas para la comercialización de las plantas. Grandes cantidades de una determinada droga pueden ser adquiridas directamente a través de agentes en el extranjero, pero la compra a comerciantes y agentes en las modalidades por consignación, a bordo sobre el terreno son transacciones que presentan muchas ventajas, ya que evitan al comprador considerables molestias y riesgos. Cuando se compra por adelantado o por consignación, deben de solicitarse muestras enviadas de antemano, con las que ha de corresponderse el envío final. Estas muestras deben de haberse analizado, por ejemplo en el contenidos de alcaloides y de cenizas. En los casos en que previamente no se han enviado muestras para análisis, se puede incurrir en pérdidas económicas si la mercancía, pese a su buen aspecto, es pobre en principios activos. El comprador corre así el riesgo como la llegada tardía, alteración o deterioro durante el

transporte, material que no cubre las especificaciones establecidas, con el contratiempo y la pérdida que tal situación supone.

La valoración de la droga que eventualmente entra al mercado es por supuesto, de considerable importancia. Esta operación comprende la identificación del material y la determinación de la calidad, pureza, y si esta alterada, la naturaleza del adulterante. La adulteración deliberada es mucho menos común de lo que fue antiguamente, pero la calidad de las drogas suele dejar mucho que desear. La adulteración deliberada es susceptible de efectuarse con productos caros (por ejemplo azafrán) y con los que escasean en un momento dado. La dilución y la adulteración de las drogas vendidas ilegalmente (opio y cáñamo indico, por ejemplo) son prácticas comunes.

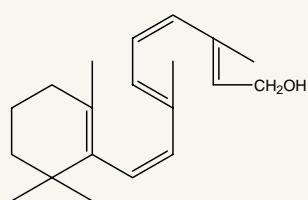
En cifras, el auge y la importancia de las plantas medicinales, aromáticas y condimentarias han venido en sumo crecimiento. En años recientes se ha observado como países del primer mundo han aumentado el consumo de productos fitoterapéuticos traduciéndose en un mercado que mueve billones de dólares al año. En total, las ventas globales de productos fitoterapéuticos superan los US \$ 60 billones anuales. Los mercados de mayor movimiento corresponden a Europa y Estados Unidos, los cuales presentan tasas anuales de crecimiento del 10%; Para el año 2000, el mercado norteamericano de productos fitoterapéuticos fue de 10 billones de dólares, y el mercado de la Unión Europea se consideró en 4.4 billones de Euros. Alemania registra el 45% de este comercio y Francia el 29%, siguiéndole en importancia, Italia, Reino Unido, España, Holanda y Bélgica. De otro lado, las plantas medicinales representan una alta proporción del total de prescripciones médicas en países industrializados, por ejemplo en Alemania se considera que el 90% de la población ha usado una terapia herbal en algún momento de su vida y entre 1995 y 2000 el número de médicos que han recibido un entrenamiento especial en prescripción de productos fitoterapéuticos fue alrededor de 11.000. Entre las razones que justifican esta preferencia están, principalmente, el cambio en el perfil del consumidor el cual desde finales de la década de los 80 prefiere el uso de productos naturales por considerarlos como símbolo de inocuidad y como productos que aumentan la expectativa de vida o mejoran su calidad, cubriendo de esta manera los sectores salud, alimentación e higiene.

En Colombia, y de acuerdo con el estudio realizado por el Instituto Alexander Von Humboldt acerca de la situación nacional en plantas medicinales (10,12), se calcula que el mercado de productos naturales para el año 2002 fue de US\$ 25 millones y se distribuyó en 68% en canales tradicionales y otro porcentaje considerable, el 32% a través de televentas y ventas multinivel. Para este mismo año se consideró que la balanza comercial (exportación / importación) representó un superávit de US\$ 274.839, al encontrarse unas exportaciones por valor de US\$ 743.928 e importaciones por un valor de US\$ 469.089.

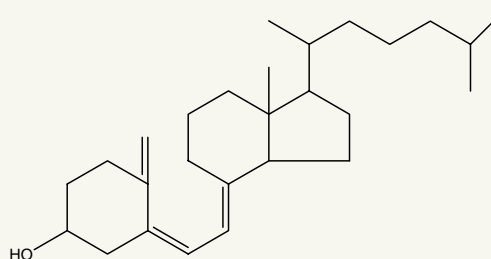
2.6. Farmacodiascomia:

Estudia los empaques y los embalajes de las drogas naturales. Los recipientes más adecuados suelen ser los recipientes metálicos, pero también los de vidrios, los cuales son más utilizados. Los recipientes de madera, tela o plástico no son recomendables porque

suelen ser relativamente permeables al aire y a los agentes externos. Las esencias deben de conservarse en envases herméticos totalmente llenos y en un lugar frío y oscuro. Observaciones similares son aplicables a los aceites fijos, especialmente al aceite de hígado de bacalao, en este último caso, el aire del recipiente se reemplaza por un gas inerte. Las preparaciones farmacéuticas de *Digitalis purpúrea* y *Digitalis lanata* deben estar en recipientes herméticamente cerrados protegidos de la luz, el contenido de humedad no debe de sobrepasar el 6% para así evitar la pérdida de principios activos. Otro ejemplo relacionado con cuidados en la presentación farmacéutica es con relación a la pilocarpina, la cual se puede convertir en un isómero denominado isopilocarpina con pérdida potencial de la actividad.

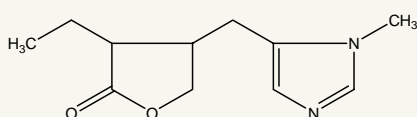


Vitamina A

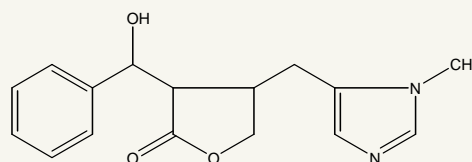


Colecalciferol

El aceite de hígado de bacalao es un aceite fijo obtenido del hígado fresco del bacalao, Gadus morrhua, que bajo ciertas condiciones, da un aceite de sabor tolerable conteniendo una adecuada proporción de vitaminas. Las propiedades medicinales de este aceite se deben principalmente a la vitamina A y a vitaminas del grupo D. La actividad principal, antirraquítica, parece deberse a la vitamina D3 (Colecalciferol). El aceite está formado por glicéridos de ácidos insaturados (un 85%) y saturados (alrededor de 15%). El aceite debe de conservarse en frascos bien llenos y herméticos, protegidos de la luz y en lugar fresco para evitar la oxidación de vitaminas y glicéridos.



Pilocarpina



Pilosina

El nombre de jaborandi se aplica en la actualidad a los foliolos de diversas especies de Pilocarpus (Rutaceae), género de árboles ampliamente representados en Sudamérica. Las hojas contienen alrededor del 0.7-0.8% de los alcaloides pilocarpina, isopilocarpina, pilosina, entre otros. La pilocarpina, lactona del ácido pilocárpico, contiene un núcleo glioxalina y con el calor o los álcalis se convierten en un isómero isopilocarpina. Esta se encuentra en pequeña cantidad en la hoja pero se forma mayor cantidad durante los procesos de extracción. Las hojas desecadas pierden pronto su actividad por almacenamiento. Las sales de pilocarpina se utilizan en la práctica oftalmológica y producen contracciones de la pupila, acción antagónica a la que posee la atropina. En el comienzo del glaucoma sirve para incrementar la irrigación del ojo y disminuir la presión.

3. OBTENCIÓN DE DROGAS Y PRINCIPIOS ACTIVOS

Es necesario el conocimiento de diferentes técnicas y de fuentes potenciales para la obtención de extractos o de principios activos a partir de una droga o de un precursor de origen natural, entre estos tenemos:

3.1. Métodos extractivos a partir de la droga:

3.1.1. Procesos de extracción: Se parte de la droga y se realiza un proceso extractivo para aislar los principios activos directamente a partir de las drogas. Entre los métodos extractivos se encuentran:

3.1.1.1. Extracción mecánica: Permite obtener los principios activos disueltos en los fluidos propios de la planta, los cuales una vez extraídos se denominan jugo. La extracción mecánica se puede realizar por expresión, la cual consiste en ejercer una presión sobre la droga, por calor, o mediante incisiones por las que fluyen los fluidos de la planta.

3.1.1.2. Destilación: Es una técnica que se basa en la diferente volatilidad de los componentes de la droga, lo cual permite la separación de componentes volátiles de otros que son menos o nada volátiles. Se suelen hacer destilaciones por arrastre de vapor o de hidrodestilaciones que facilitan la extracción de los principios activos volátiles. La destilación permite obtener, por ejemplo, las esencias de las drogas. Es un método en el que se utiliza una fuente de calor, por lo que solo es aplicable a principios activos termoestables (figura 3).

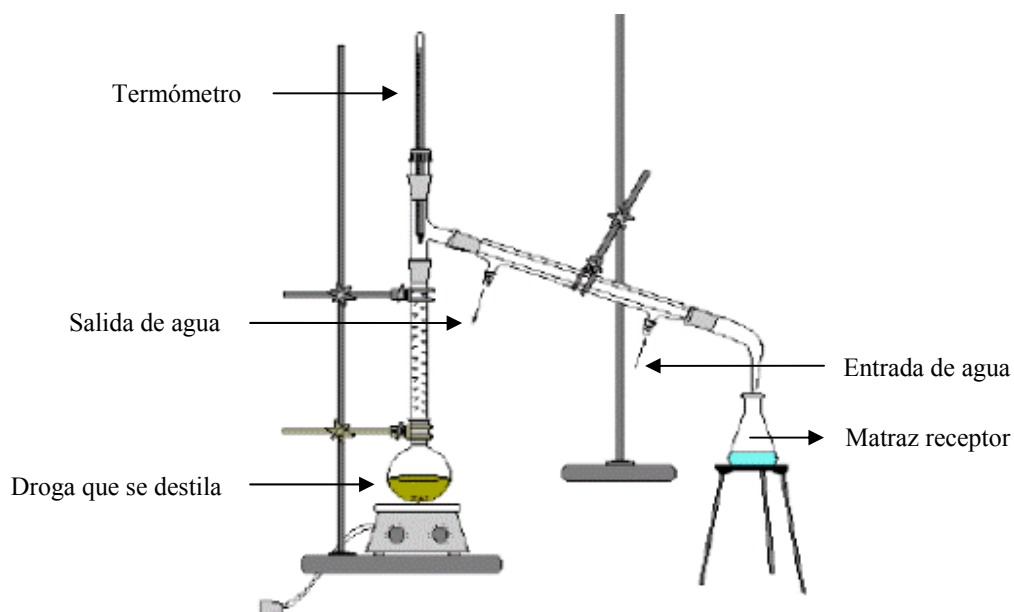


Figura 3. Aparato de destilación.

3.1.1.3. Extracción con fluidos en condiciones supercríticas: Se opera con dispositivos especiales donde es posible controlar la presión y la temperatura y se trabaja a presión (P) y temperaturas (T) superiores a la P y T críticas. Los gases más utilizados son el dióxido de carbono y el butano, si bien la extracción con butano es bastante peligrosa, ya que es un gas muy inflamable. La extracción con fluidos supercríticos suele ser muy selectiva, además es relativamente sencillo eliminar el gas extractor, pero resulta muy cara y es difícil encontrar las condiciones óptimas de P y T.

3.1.1.4. Extracción con solventes: Consiste colocar en contacto la droga con un solvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben de pasar de la droga al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido. Posteriormente dicho extracto se puede concentrar eliminando mayor o menor cantidad de disolvente. La extracción con solventes es uno de los métodos que se emplea con más frecuencia para la obtención de principios activos. Para que la extracción con solventes se lleve a cabo correctamente hay que tener en cuenta diversos factores:

- **Características de la droga:** Se debe de trabajar con drogas desecadas y con un grado de división adecuado (mayor en drogas duras como las cortezas y menor en drogas blandas como flores y hojas) para facilitar el máximo contacto entre los principios activos y el disolvente.
- **Naturaleza del solvente:** Principalmente se utilizan en las extracciones el agua y las mezclas hidroalcohólicas (agua y alcohol etílico) en proporción variable. También es posible utilizar otros solventes orgánicos como acetona, éter etílico, hexano, propilenglicol (muy usado en cosmética), entre otros. El agua es un buen solvente de muchos principios activos de las drogas, pero por esta misma razón, resulta generalmente poco selectivo. Además muchos principios activos se hidrolizan en agua. Por otra parte, los extractos acuosos tienen una estabilidad poco duradera una vez preparados y deben de ser obtenidos para su utilización en un periodo de tiempo relativamente corto. La utilización de mezclas variables de agua y alcohol permite seleccionar las sustancias sin interés farmacológico así como separar los principios activos entre si.
- **Temperatura:** El aumento de la temperatura favorece la extracción de principios activos de las drogas porque aumenta su solubilidad en los solventes utilizados, pero a su vez, puede favorecer la degradación de dichos compuestos, por lo que es necesario controlarla para obtener una máxima extracción sin consecuencias indeseables. En ningún caso se pueden utilizar temperaturas elevadas para extraer principios activos termolábiles.
- **Tiempo de contacto entre la droga y el disolvente:** depende de las características de la droga (dureza, grado de división) y de la naturaleza de los principios activos (volátiles, hidrolizables, oxidables, entre otros).

- **Control de la difusión celular:** Una correcta difusión se consigue cuando la droga ofrece un grado de difusión adecuado (mayor superficie de difusión) y cuando se renueva constantemente el solvente utilizado en las extracciones. Al renovar el solvente se mantiene una diferencia de concentración de principios activos entre la droga y el solvente utilizado en la extracción.

3.1.2. Tipos de extracciones: Los diferentes tipos de extracciones se pueden englobar en dos grupos.

3.1.2.1. Extracción discontinua o simultánea: Se sumerge la droga en el solvente, por lo que la totalidad de la droga contacta con el solvente utilizado para la extracción y la difusión de los principios activos se producirá en todas las direcciones hasta alcanzar el equilibrio. La extracción discontinua incluye varios métodos de extracción atendiendo a la temperatura, tiempo y solventes utilizados:

Extracciones discontinuas.	Temperatura	Tiempo	Solvente
Maceración	T ambiente	Horas-días	Agua Mezclas hidroalcohólicas Glicerina
Digestión	T > ambiente	Horas-días	Agua Mezclas hidroalcohólicas Glicerina
Infusión	T próxima a ebullición T menos	1-2 minutos Hasta 30 minutos	Agua
Decocción	T de ebullición	15-30 minutos	Agua

3.1.2.2. Extracción continua o progresiva: El solvente utilizado para la extracción se va renovando y actúa en una sola dirección. Son métodos que consisten en poner en contacto la droga con el solvente adecuado y mantener en todo momento el desequilibrio entre la concentración de principio activo en la droga y en el solvente para que se produzca la difusión celular. Mediante estos procedimientos se puede llegar a la extracción prácticamente completa de los principios activos de las drogas. Se utilizan varios métodos de extracción continua:

Extracciones continuas.	Temperatura	Tiempo	Solvente
Percolación	T ambiente	Variable	Variados
Soxhlet	T de ebullición	Variable	Solventes orgánicos

3.1.3. Concentración de líquidos extractivos: Los líquidos extractivos que se obtienen en la mayoría de los casos se concentran eliminando parcial o totalmente el solvente mediante los dos métodos siguientes:

- **Al vacío:** Utilizando un rotavapor, se trabaja a temperaturas inferiores a 40°C y en ausencia de oxígeno. Se aplica para concentrar líquidos extractivos obtenidos con solventes orgánicos y mezclas hidroalcohólicas.
- **Liofilización:** Consiste en eliminar el solvente mediante una congelación a temperatura bajas, seguido de una sublimación del solvente, que pasa directamente del estado sólido a vapor. Este método se aplica principalmente en el caso de líquidos extractivos acuosos.

Se puede distinguir distintos tipos de extractos según la concentración de principio activo respecto a la droga original y según su consistencia.

3.1.3.1. Extractos fluidos: El solvente se ha evaporado en el rotavapor hasta conseguir una concentración de principio activo similar a la concentración de principio activo en la droga original. Tienen consistencia líquida y se obtienen generalmente por maceración o percolación. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. También pueden obtenerse por disolución de extractos secos. Los extractos fluidos se alteran fácilmente en contacto con la luz y el aire. Son muy utilizados para obtener formas líquidas (jarabes, pociones, gotas, entre otras) ya que se manipulan y dosifican con facilidad.

3.1.3.2. Extractos blandos: poseen una concentración de principio activo superior a la de la droga original y tienen consistencia semisólida. El solvente suele ser agua o mezclas hidroalcohólicas. Los extractos blandos son poco estables y resultan difíciles de manipular, por lo que prácticamente no se utilizan.

3.1.3.3. Extractos secos: Se obtienen por evaporación total del solvente y tienen una consistencia de polvo. Presentan una concentración muy superior de principio activo que la droga original. Son preparados bastante estables (aunque en muchas ocasiones resultan higroscópicos) y de fácil manipulación que se pueden utilizar para preparar tinturas, extractos fluidos, etc. Actualmente es posible obtener extractos secos nebulizados todavía más estables que los extractos secos tradicionales, sobretodo porque son menos higroscópicos.

3.1.3.4. Crioextractos: Se obtienen de la droga fresca congelada, de la que se extraen los principios activos mediante nitrógeno líquido y luego se añade alcohol etílico. Los crioextractos resultan muy caros pero son muy útiles para la extracción de proteínas y enzimas de ciertas especies.

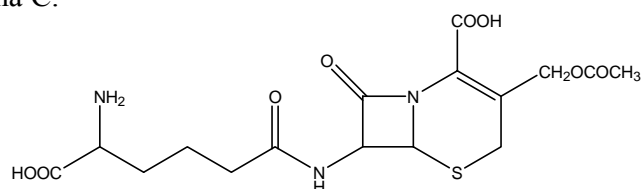
3.2. Las fuentes terrestres y el mundo marino:

Tradicionalmente la *farmacognosia* se ha centrado en las plantas y ha prestado relativamente poca atención a las demás fuentes de drogas (1). El mundo terrestre es el que más participación tiene; el reino vegetal más que el animal. Por su relativamente fácil recolección y su capacidad para el desarrollo sustentable, las plantas superiores ocupan un

lugar destacado entre las fuentes renovables de productos naturales (13). Se estima que el número de especies de plantas con flores está situado entre 350.000 y 400.000, distribuidas entre unas 300 familias y 10.500 géneros. Pese a la rápida expansión de la literatura fitoquímica, solo un pequeño tanto por ciento de la totalidad de las especies se ha estudiado y queda, por tanto, un amplio campo de investigación futura. Si analizamos las fuentes naturales que han dado lugar a nuevos principios activos utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, podemos observar que los productos naturales juegan un papel significativo en los procesos de descubrimiento y desarrollo de estos nuevos medicamentos. De los 1.010 productos aprobados entre 1981-2006, el 44 % fueron productos de origen natural o derivados a partir de ellos y, concretando, entre el 62-67 % de los medicamentos antibacterianos o anticancerígenos se derivaron, igualmente, a partir de sustancias de origen natural (14).

Por su parte el mundo marino constituye otra fuente de posibles sustancias con interés farmacéutico. Al igual que ocurrió con los organismos vivos terrestres, el interés bioquímico por los animales y organismos marinos está, en años recientes, en progreso en cuanto al estudio sistemático de todos los grupos y sus componentes, a fin de aprovechar los que son económicamente importantes. Así existe en la actualidad considerable bibliografía respecto a terpenoides, acetilenos, lípidos, compuestos de azufre y compuestos nitrogenados relacionados con organismos marinos (4,15). Numerosas investigaciones se encuentran en fase de laboratorio y gran número de trabajos versan sobre la detección selectivas de fracciones puras, sin embargo, los organismos marinos plantean un problema de recolección respecto al abastecimiento constante de material. A pesar de que la obtención de materias primas es más dificultosa que en la tierra, hay muchas sustancias a las cuales la medicina occidental estableció como útiles: agar, ácido algínico, carragenano, sulfato de protamina, esperma de ballena y aceites de hígado de bacalao y de halibut, entre otras. Entre los ejemplos de los productos marinos activos tenemos (4):

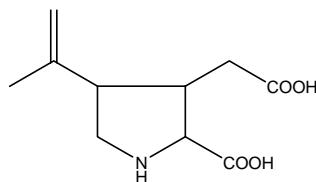
- **Antibióticos:** Las bacterias y hongos se encuentran, sobre todo, cerca de la costa y muchos de ellos se han mostrado productores de principios antibacterianos y antivirales. Como el trabajo en este campo no ha progresado tanto como en el de los organismos terrestres, no es posible aun llegar a todo el potencial farmacológico del mismo. Puede mencionarse el hongo *Cephalosporium acremonium* que es fuente de cefalosporina C.



Cefalosporina C

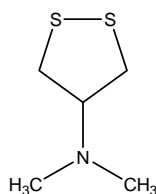
- **Antihelmínticos:** La *Digenea simplex* es una alga roja muy utilizada como antihelmíntico en la medicina popular de Japón. Junto a otros compuestos similares,

esta actividad se asigna a un ácido α -kaínico. Es activo frente a gusanos parásitos nematelmintos, triquina y solitaria.



Ácido α -kaínico

- **Insecticidas:** Se sabe desde hace mucho tiempo que el anélido marino *Lumbriconeris heteropoda*, comúnmente utilizado como cebo para peces, es tóxico para algunos insectos. De este gusano se aisló la nereistoxina, que posee propiedades de rápida anestesia sobre insectos y es tóxico para peces y mamíferos, afectando al sistema nervioso y al corazón. Los estudios sobre este compuesto han llevado a la introducción del pesticida sintético denominado Padan.



Nereistoxina

3.3. Plantas medicinales empleadas para obtener principios activos por semisíntesis:

Es bien conocido que las plantas medicinales constituyen una fuente inagotable de principios activos que en algunos casos son extraídos directamente para su empleo en terapéutica y en otros sirven de inspiración para la obtención por síntesis de fármacos análogos. Atendiendo a esta segunda posibilidad, hemos asistido a lo largo de las últimas décadas al desarrollo de un elevado número de fármacos a los que, de forma racional, se les han introducido modificaciones estructurales para mejorar o diversificar sus propiedades. En muchos casos, los principios activos obtenidos de las plantas son susceptibles de ser modificados químicamente para mejorar su comportamiento, unas veces se introduce un radical que, al cambiar sus propiedades físico-químicas, modifique su cinética en sentido favorable para lograr una distribución selectiva o bien una semivida mas prolongada que garantice su actuación o proporcione mayor confort terapéutico. En otros casos se persigue intensificar su actividad o buscar una mayor especificidad de actuación, evitando así reacciones adversas.

Normalmente estos procesos de semisíntesis se llevan a cabo a partir de la base molecular de principios activos naturales cuya síntesis es complicada o poco rentable, a la que se le practican las modificaciones previstas que conduzcan a la obtención de la molécula deseada. Dichas modificaciones iban en un principio desde un simple cambio estructural de

un grupo funcional secundario hasta cambios más profundos como, por ejemplo, la alteración estereoquímica de algún centro quiral de la molécula originaria. Pero en los últimos años, el acceso al descubrimiento de nuevas sustancias activas a partir de productos naturales ha cobrado más amplia dimensión gracias a la introducción de nuevas tecnologías. Así los avances en la química de síntesis están permitiendo disponer de fármacos en cantidades prácticamente ilimitados, con una actividad farmacológica semejante a la del producto que se pretende suplir. Este es el caso de las hormonas esteroídicas y de los corticosteroides en general.

Para abordar el desarrollo del tema, se adoptará una clasificación basada en la estructura química de los productos naturales utilizados como precursores. De este modo tenemos:

3.3.1. Alcaloides: Los alcaloides forman un grupo de productos naturales particularmente interesante por la intensidad de los efectos que producen y porque constituyen la materia prima para la obtención de un buen número de principios activos que se emplean actualmente en terapéutica. Desde el punto de vista semisintético, desempeñan un valioso papel en la obtención de fármacos indicados en el tratamiento de procesos neoplásicos.

3.3.1.1. Alcaloides de las vincas: Investigaciones llevadas a cabo durante los años 60 pusieron de manifiesto la actividad citostática de extractos obtenidos de las hojas de la vinca de Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don). Posteriormente se caracterizó la presencia de un alcaloide indólico dimérico (C_{40}), la vincalécoblastina (vinblastina) que presentaba unos ciclos tridimensionales muy complejos. Seguidamente se inició la investigación de otros alcaloides presentes en la planta, como la vincristina.

Las perspectivas clínicas que ofrecían estos fármacos eran excelentes, pero se tropezaban con el inconveniente de su escasa presencia en la planta, a lo que se añadía un complicado proceso de extracción, con numerosos fraccionamientos cromatográficos. Sin embargo, las técnicas de laboratorio permitieron obtener a partir de vinblastina los derivados semisintéticos vindesina y vinorelbina, y la posibilidad de convertir la vinblastina en vincristina, lo que optimiza claramente el rendimiento, dado que el alcaloide que se encuentra en mayor proporción en la planta es vinblastina. La conversión de esta última en vincristina se realiza por *N*-desmetilación mediante métodos microbiológicos (*Streptomyces albobriseolus*) y posterior oxidación controlada con ácido crómico.

La vinorelbina se obtiene a partir de la anhidrovinblastina por eliminación de un grupo metileno a este nivel (Figura 4). Tiene la ventaja de producir menos efectos neurotóxicos que los alcaloides naturales. Recordemos que la vinblastina está indicada fundamentalmente en la enfermedad de Hodgkin, en distintos tipos de linfomas, y en sarcoma de Kaposi. Las indicaciones de la vincristina se dirigen más hacia la leucemia aguda, el linfoma maligno no hodgkiano, y en diferentes regímenes poliquimioterapéuticos. En cuanto a la vindesina, sus indicaciones principales son el cáncer de mama, el esofágico de células escamosas y distintos tipos de leucemias, mientras que la vinorelbina apunta hacia el carcinoma pulmonar y el carcinoma de mama avanzado.

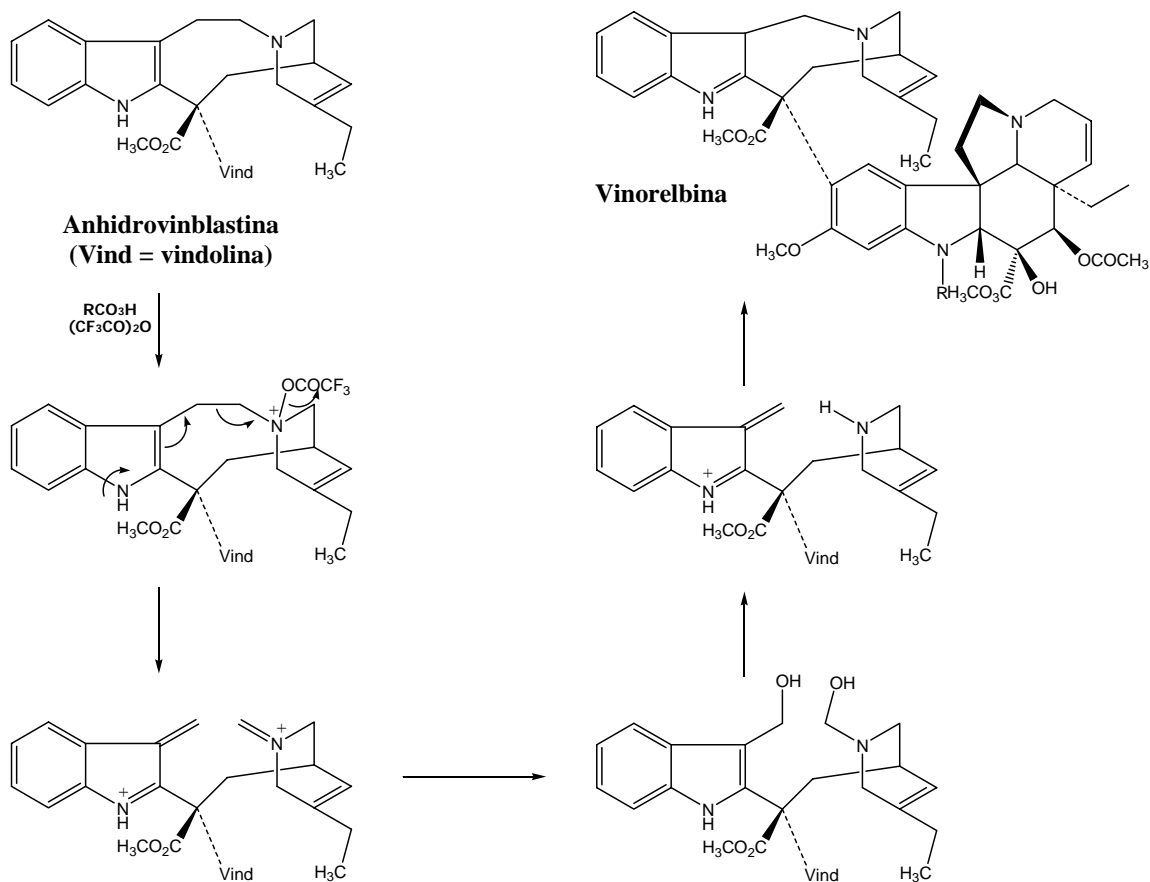


Figura 4. Conversión de anhidrovinblastina en vinorelbina.

3.3.1.2. Alcaloides de *Camptotheca acuminata*: La camptotecina es un alcaloide que se encuentra presente en los tallos y en la corteza de un árbol indígena de suroeste de China denominado *Camptotheca acuminata* Derosne (Nyssaceae). A partir de este fármaco se han obtenido compuestos como irinotecán y topotecán. Su importancia radica en que se ofrecen nuevas alternativas eficaces en carcinoma colorrectal, el primero, y en carcinoma metastático de ovario, el segundo, bien solos o en combinación con otros fármacos.

Los esfuerzos iniciales se dirigieron a la obtención de análogos más solubles, con menos toxicidad y una acción más selectiva (Figura 5). Algunos de estos derivados son la 10-hidroxicamptotecina, un alcaloide que se encuentra en la planta en proporciones muy bajas, pero que resulta más activo que la camptotecina, y la 9-aminocamptotecina, una sustancia poco soluble en agua, pero con mayor actividad a menos dosis en comparación con la camptotecina. Posteriormente se obtuvo el compuesto topotecán, que además de su solubilidad en agua, su fácil obtención a partir de camptotecina y su amplia potencia, muestra un amplio espectro antitumoral. El irinotecán es un derivado dipiperidínico de la 7-etil-10-hidroxi-(20*R,S*)-camptotecina. Se trata de un profármaco soluble en agua que se metaboliza rápidamente por la acción de *carboxiesterasas* para formar el compuesto activo, la 7-etil-10-hidroxicamptotecina.

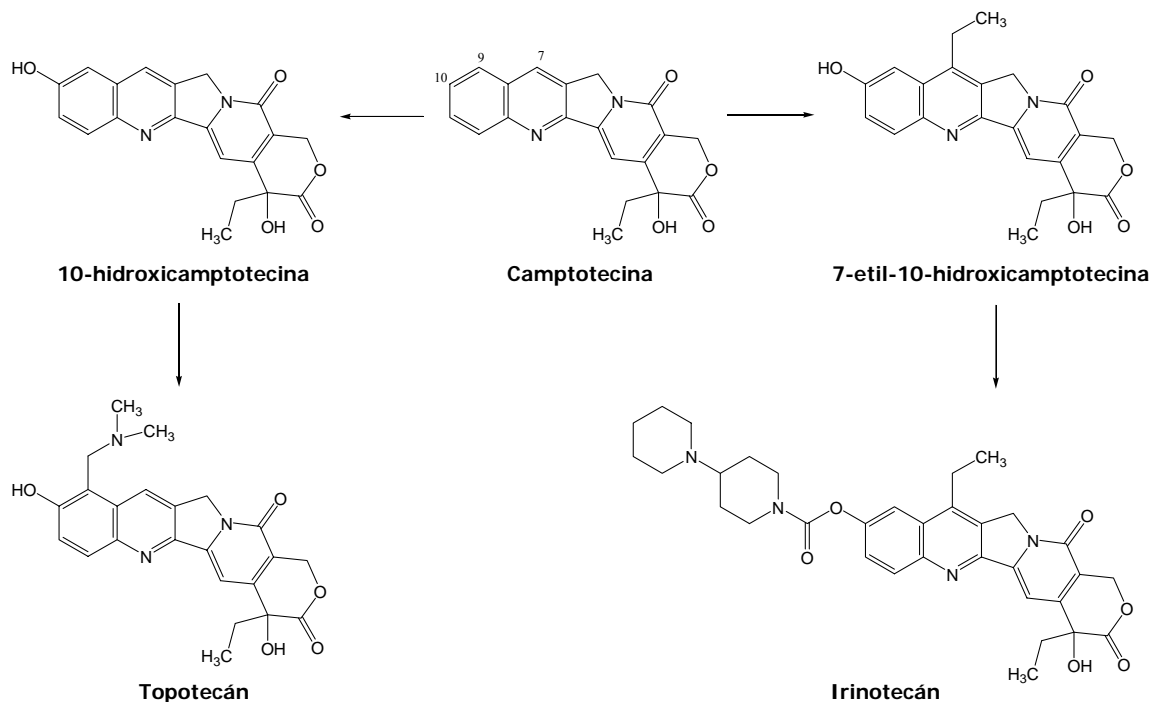
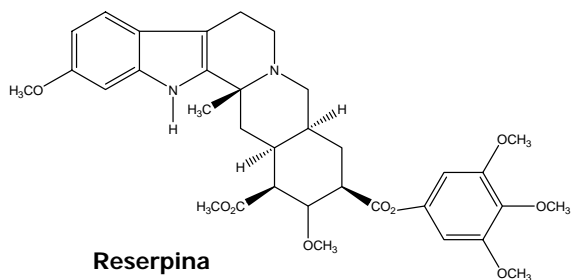


Figura 5. Obtención de los fármacos topotecán e irinotecán

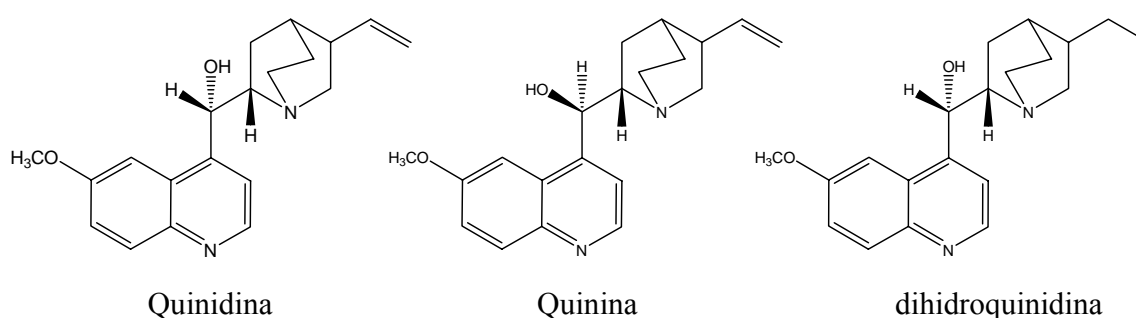
3.3.1.3. Alcaloides de *Rauwolfia serpentina*: A partir de la raíz de *Rauwolfia serpentina* se han aislado más de 30 alcaloides que se clasifican en función del tipo estructural al que pertenecen. La reserpina, con estructura derivada del yohimbano, fue el primer alcaloide aislado de esta especie. Durante mucho tiempo se utilizó como antihipertensivo, y actualmente tiene interés como herramienta farmacológica por producir depleción de neuraminas a nivel presináptico.



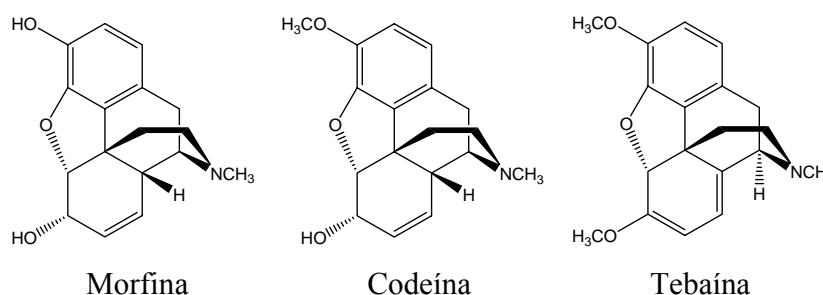
La ajmalina es otro alcaloide obtenido a partir de esta especie, derivado del heteroyohimbano, cuya estructura corresponde a la de un compuesto policíclico indolídínico con un grupo carbinol amina que le confiere una reactividad particular. Se trata de un antiarrítmico de corta duración de acción y activo únicamente por vía parenteral. A partir de la ajmalina y por introducción de un grupo *N*-propilo, que provoca la cuaternización de dicho nitrógeno, se obtiene prajmalina, un derivado semisintético que presenta la ventaja de ser activo por vía oral.

3.3.1.4. Alcaloides de las quinas: Otro grupo de fármacos antiarrítmicos obtenidos a partir de alcaloides naturales lo constituyen los derivados de quinidina. La quinidina es el principal alcaloide obtenido a partir de las cortezas de quina (*Cinchona sp.*) y se puede obtener igualmente a partir de la corteza de *Remija pedunculata* (Rubiaceae) o por semisíntesis a partir de quinina. Fue el primer fármaco que se utilizó como antiarrítmico y actualmente ha mantenido su vigencia, como ejemplo del diferente comportamiento de las moléculas quirales.

A partir de quinidina por hidrogenación del doble enlace de la cadena lateral del anillo quinuclidínico se obtiene la dihidroquinidina, un antiarrítmico semisintético con las mismas propiedades que la quinidina pero con mayor duración de acción (por bloqueo de canales de potasio).



3.3.1.5. Alcaloides de *Papaver somniferum* L.: Los alcaloides de la adormidera derivados de la isoquinoleína, los llamados morfínanos, son morfina, codeína y tebaína.



La morfina es el principal alcaloide de la adormidera y prototipo del resto de los alcaloides opiáceos. Tiene una estructura pentacíclica, con un grupo amino, un puente epóxido entre los carbonos 4 y 5 y dos grupos hidroxilo, uno alcohólico en posición 6 y otro fenólico en posición 3. La codeína es el 3-metiléter de morfina y es el alcaloide de opio más ampliamente utilizado. Su poder analgésico es menor, sin embargo, es un excelente antitusígeno que no provoca adicción, debido a que se encuentra en la planta en proporciones relativamente bajas, se obtiene fundamentalmente por semisíntesis a partir de morfina, o a partir de tebaína. Esta última difiere de morfina y codeína principalmente porque posee un sistema dieno conjugado entre las posiciones 6-7 y 8-14. A pesar de no tener aplicación en clínica, su principal utilidad es la de servir como sustrato para la semisíntesis de otras estructuras (Figura 6).

Tras el descubrimiento de la estructura química de la morfina se han realizado numerosas modificaciones estructurales que han conducido a la obtención de una amplia gama de fármacos opiáceos con perfiles farmacológicos diversos, de manera que en la actualidad, más del 90% de la morfina extraída de la adormidera se utiliza normalmente como sustrato para la obtención de otros derivados.

El hidroxilo fenólico en el C-3 y el hidroxilo alcohólico en el C-6 de la morfina pueden ser esterificados dando lugar a la obtención de otros derivados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la esterificación del hidroxilo C-3 determina la práctica desaparición del efecto analgésico, si bien se potencia el efecto antitusígeno, como ocurre en el caso de la codeína, codetilina y folcodina.

La heroína es la diacetylmorfina. Los grupos hidroxilos de las posiciones 3 y 6 se encuentran esterificados por ácido acético y su potencia y rapidez de efectos están relacionadas con su mayor liposolubilidad con relación a la morfina. Esto determina un mayor grado de difusión en un tejido tan fuertemente lipofílico como el nervioso.

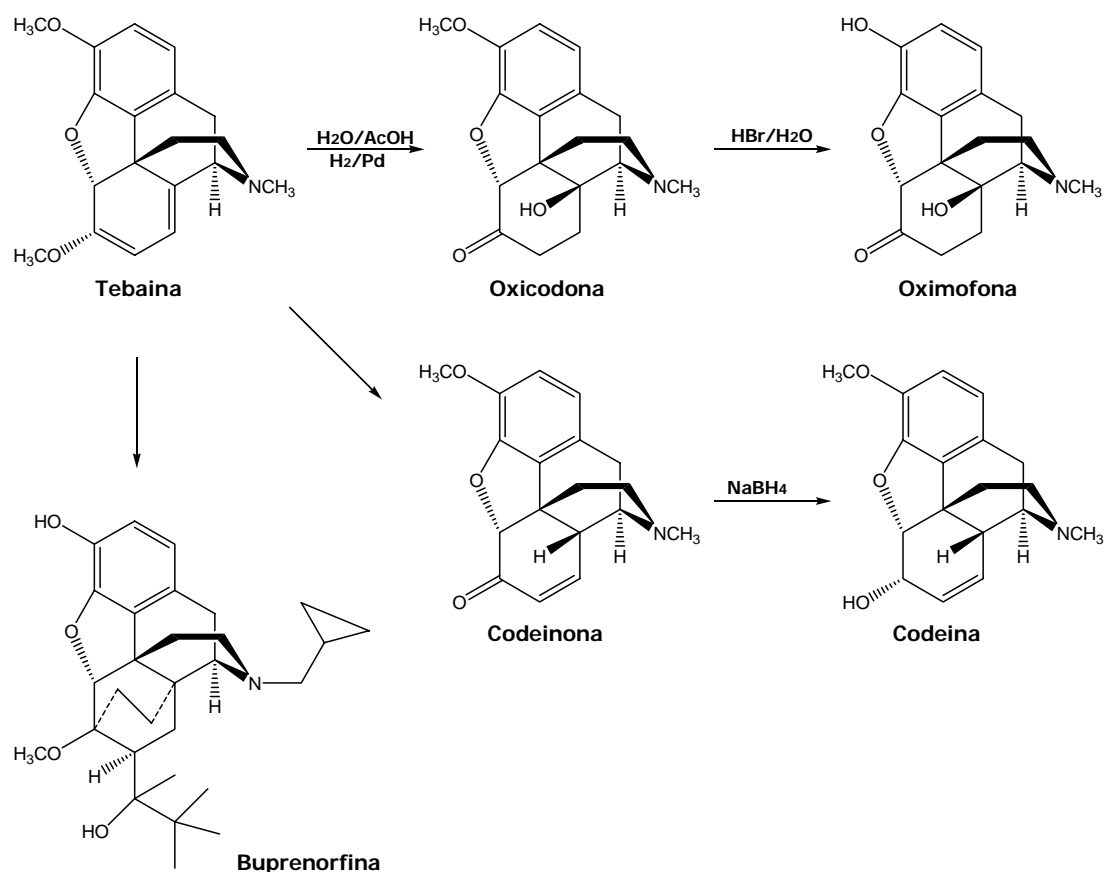


Figura 6. Derivados de Tebaína

En la actualidad, gran parte de los alcaloides opiáceos utilizados en terapéutica se obtienen por hemisíntesis a partir de tebaína. La ventaja en la utilización de la tebaína es que la industria farmacéutica puede emplear otro material de partida diferente de la adormidera lo que permite reducir la producción incontrolada de morfina ilícita y su consecuente conversión en heroína. De ahí el interés actual en cultivar *P. bracteatum* en lugar de *P. somniferum*, ya que las cápsulas de dicha especie producen principalmente tebaína (3%) y trazas de codeína, pero no sintetizan morfina.

La tebaína puede ser transformada de manera eficaz en codeína mediante una hidrólisis ácida catalizada para dar lugar a la formación de codeinona, seguida de la reducción selectiva del grupo carbonilo. También a partir de tebaína, por reducción del sistema dieno conjugado y posterior desmetilación a nivel del C-3, se obtienen dos potentes analgésicos: oxicodona y oximorfona, respectivamente. Por otra parte, las insaturaciones 6-7 y 8-14 de la tebaína permiten la formación de estructuras Diels-Alder, es decir, el sistema dieno conjugado puede transformarse en otro anillo dando lugar a complejas y rígidas moléculas con potentes y singulares actividades, como la buprenorfina.

3.3.1.6. Alcaloides de Solanáceas: Otros alcaloides naturales empleados como sustrato para la obtención de principios activos por semisíntesis son los derivados tropánicos presentes en la familia de las Solanáceas. La industria farmacéutica utiliza especies de *Datura*, *Hyoscyamus*, y *Duboisia* para la extracción de atropina (hiosciamina), e hioscina (escopolamina). A partir de atropina se obtiene el metilbromuro de octatropina, una sal de amonio cuaternario que se ha utilizado como antiespasmódico y antisecretor gástrico. El ipratropio es particularmente útil en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) al inhibir el espasmo bronquial. Se obtiene por hemisíntesis a partir de la noratropina mediante sucesivas isopropil y metil alquilaciones.

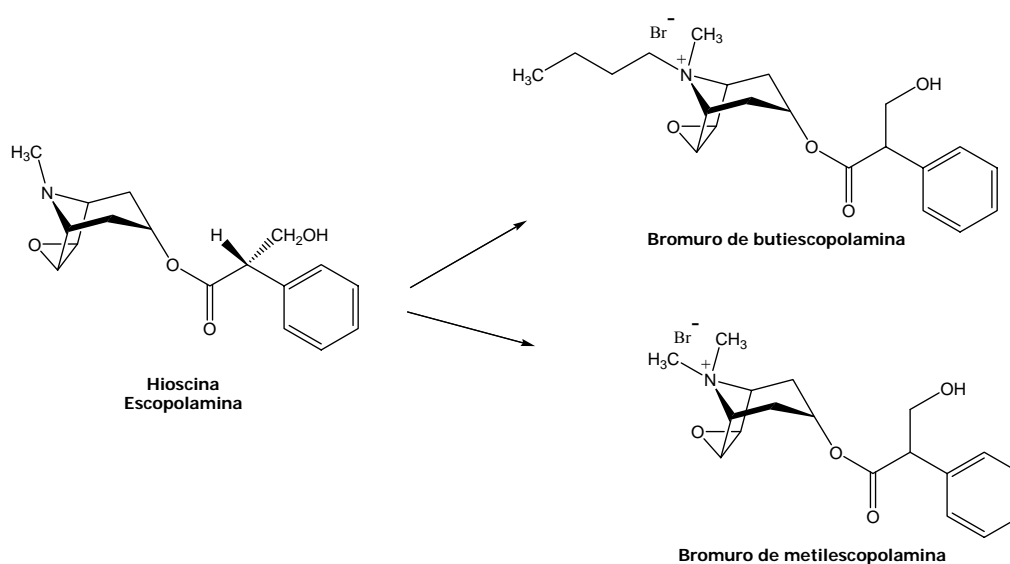


Figura 7. Alcaloides de las Solanáceas: Derivados de Escopolamina

Así mismo, y a partir de la escopolamina se ha obtenido por semisíntesis el tiotropio, fármaco anticolinérgico de larga duración debido a la presencia de dos grupos tiofuránicos que, administrado por vía inhalatoria, carece de efectos centrales y evita la broncoconstricción en EPOC. También a partir de escopolamina se obtienen dos derivados semisintéticos, el bromuro de butilescopolamina y el bromuro de metilescopolamina, ambos utilizados como antiespasmódicos (Figura 7).

La diferencia entre los alcaloides naturales, con estructura de amina terciaria, y los derivados semisintéticos, con estructura de amonio cuaternario, solo se hace evidente en condiciones de sobredosificación. Los derivados de amonio cuaternario no atraviesan la barrera hematoencefálica y, por tanto, en caso de intoxicación no aparecen los síntomas de disfunción psíquica que se observan con los alcaloides naturales.

3.3.1.7. Alcaloides del Cornezuelo del centeno: La gran variedad de alcaloides que produce el cornezuelo del centeno y su marcada actividad ha hecho que se estudien en profundidad desde el punto de vista farmacológico, pudiendo ser aplicados con buenos resultados en diferentes patologías. En efecto, el esclerocio del hongo *Claviceps purpurea*, parásito del centeno, produce dos series de alcaloides, de los cuales el grupo más interesante lo constituyen las ergopeptinas (alcaloides peptídicos), cuyos principales representantes son ergotamina y ergotoxina, esta última formada por una mezcla de ergocornina, α y β ergocriptina y ergocristina. Todos ellos van acompañados de sus correspondientes isómeros que se denominan igual pero acabados en inina.

Durante mucho tiempo la demanda de los alcaloides por parte de la industria farmacéutica ha sido cubierta exclusivamente por la extracción de cornezuelos cultivados infestando artificialmente campos de centeno, sin embargo, este proceso se realiza actualmente mediante procesos de cultivo saprofitos.

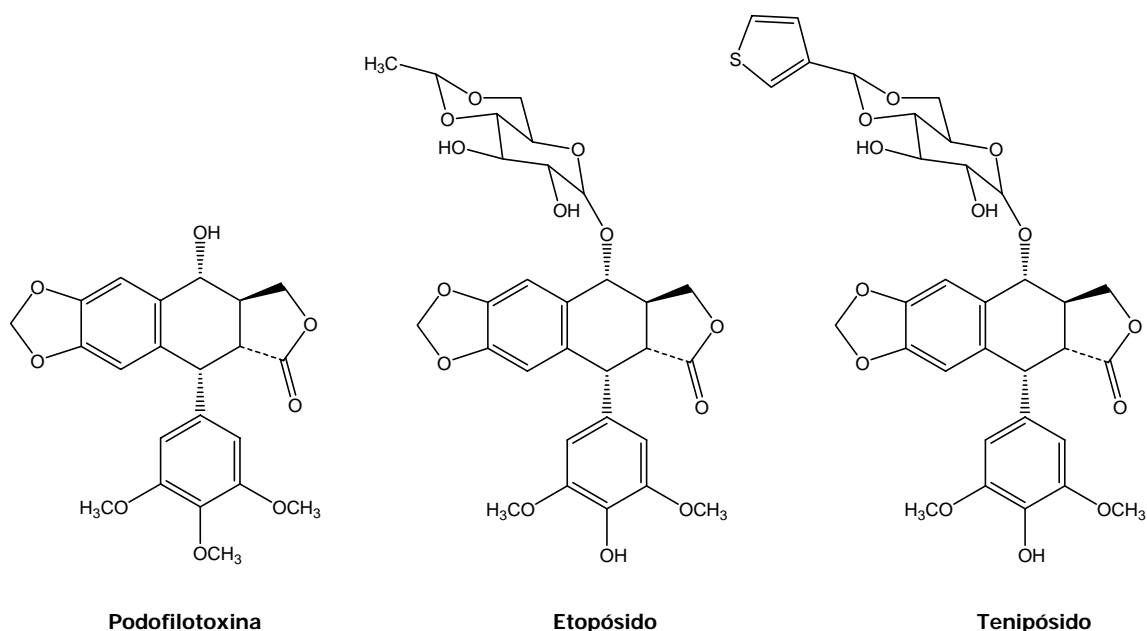
El método para desarrollar *Claviceps* en un medio sintético se conoce hace más de 100 años, pero existen muchas dificultades para lograr un rendimiento satisfactorio debido a las mutaciones, con la consiguiente degeneración de las cepas. Por este motivo, se emplea *Claviceps paspali*, que genera un importante rendimiento y es más resistente, por lo cual, el principio activo extraído es el ácido paspálico, isómero inactivo del ácido lisérgico que puede convertirse en este fácilmente en el laboratorio. En estos alcaloides, la saturación del doble enlace 9,10 de núcleo ergoleno conduce a la pérdida de su actividad oxitócica al disminuir la rigidez molecular. De este modo, la ergotamina, utilizada como antimigrañoso por sus efectos vasoconstrictores puede ser nitrogenada en 9,10, manteniendo su actividad principal.

3.3.2. Lignanós: A partir de los lignanos del podofilo americano (*Podophyllum peltatum* L., Berberidaceae) se han obtenido interesantes productos con actividad antineoplásica. Las investigaciones llevadas a cabo hasta la obtención de estos fármacos constituyen un buen ejemplo del desarrollo de nuevas estructuras químicas con nuevos mecanismos de acción y con importante utilidad clínica, a partir de productos de origen natural. El interés por el podofilo data de 1940, fecha en la que se demostraron las propiedades citostáticas de la

podofilina, un extracto alcohólico obtenido de los rizomas de podofilo, cuyo principal constituyente era el lignano podofilotoxina.

A partir de modificaciones estructurales de los glucósidos y agliconas de la podofilotoxina, se obtuvieron un gran número de derivados, de tal forma que en un periodo de 20 años se llegaron a obtener, aproximadamente, 600 derivados, de los cuales se investigó su posible actividad citostática. Una de las series de derivados más interesantes obtenidos a partir de los glucósidos del podofilo es la constituida por los acetales cíclicos, algunos de los cuales, como etopósido y tenipósido se encuentran comercializados.

Actualmente, la investigación sobre los lignanos del podofilo se dirige, por una parte, a la optimización de las estructuras para obtener derivados con un perfil farmacológico más amplio y, por otra, al desarrollo de nuevas fuentes alternativas de podofilotoxina. Estos fármacos actúan como inhibidores de la topoisomerasa II.



3.3.3. Terpenos: A partir de los diterpenos presentes en la corteza del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia* Nutt., Taxaceae) se han obtenido también productos con actividad antineoplásica. Se trata de diterpenos tricíclicos derivados del núcleo del taxano, algunos de los cuales son estrictamente diterpenoides, como la baccatina III y sus derivados, y otros, como el paclitaxel, tienen además una función amida.

El paclitaxel, inicialmente denominado taxol (término que se emplea ahora comercialmente) se aisló a partir de la corteza de *Taxus brevifolia*, dentro de una línea de investigación dirigida a la obtención de productos naturales con actividad natural. Tras su aislamiento siguió un periodo de desinterés debido a que su fuente natural era muy limitada y su formulación farmacéutica muy complicada. Cuando se descubrió su efecto sobre los

microtubulos celulares comenzó a ser considerado como potencialmente útil en clínica, sin embargo, la escasez del producto continuaba siendo un problema.

Con el fin de solventar este inconveniente, se puso a punto un método viable para la obtención de paclitaxel por semisíntesis a partir de un análogo estructural, la 10-desacetilbaccatina III, un diterpeno que se encuentra en mayor proporción (0.02-0.1%) en las hojas de *Taxus baccata* y en variedades cultivadas de otras especies del género. El docetaxel es un derivado semisintético análogo de paclitaxel y obtenido también a partir de la 10-desacetilbaccatina III, que se diferencia de este en que el grupo *N*-benzoilo de la cadena lateral (C-3') esta sustituido por un grupo *N*-terbutoxicarbonilo, y en la posición C-10, que esta desacetilada en el docetaxel (Figura 8).

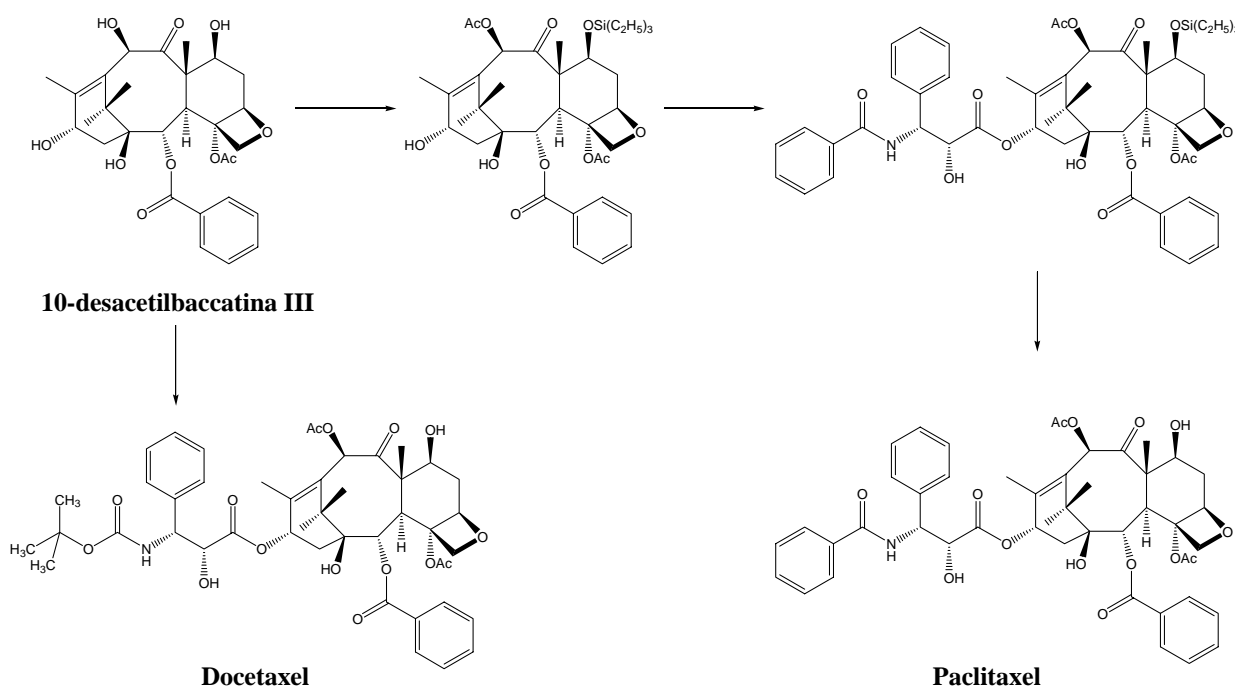


Figura 8. Obtención de paclitaxel a partir de 10-desacetilbaccatina III.

3.3.4. Heterósidos cardiotónicos: Son un grupo de productos naturales que han adquirido un papel relevante en terapéutica desde la introducción de los digitálicos en la práctica medica. De los más de 300 aislados hasta la fecha, digoxina es el único utilizado actualmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de determinadas arritmias. Su distribución en la naturaleza esta restringida a un número reducido de familias botánicas, entre las que se encuentran las Escrofulariáceas.

A partir de la digoxina, por la introducción de un grupo metilo adicional en la D-digitoxosa terminal de la digoxina, se obtiene la β -metildigoxina. Se trata de un compuesto más activo debido a su mayor biodisponibilidad que se absorbe amplia y rápidamente, lo que supone una alternativa terapéutica.

3.3.5. Saponinas triterpénicas del regaliz: Las saponinas triterpénicas presentes en la raíz del regaliz constituyen un importante material de partida para la síntesis parcial de otras sustancias activas. El constituyente principal de la raíz es la glicirricina, una mezcla de sales potásicas y cálcicas del ácido glicirricico. Este ácido es un diglucorónido del ácido glicirrético (enoxolona), fármaco utilizado como antiinflamatorio, que deriva del esqueleto de la β -amirina y en cuya estructura cabe destacar la presencia del grupo de la posición C-30 y la cetona α - β insaturada en la posición C-11.

A partir de la enoxolona, por esterificación del grupo hidroxilo del C-3 con un resto hemisuccinato, se obtiene la carbenoxolona, un fármaco utilizado en aftas orales (Figura 9).

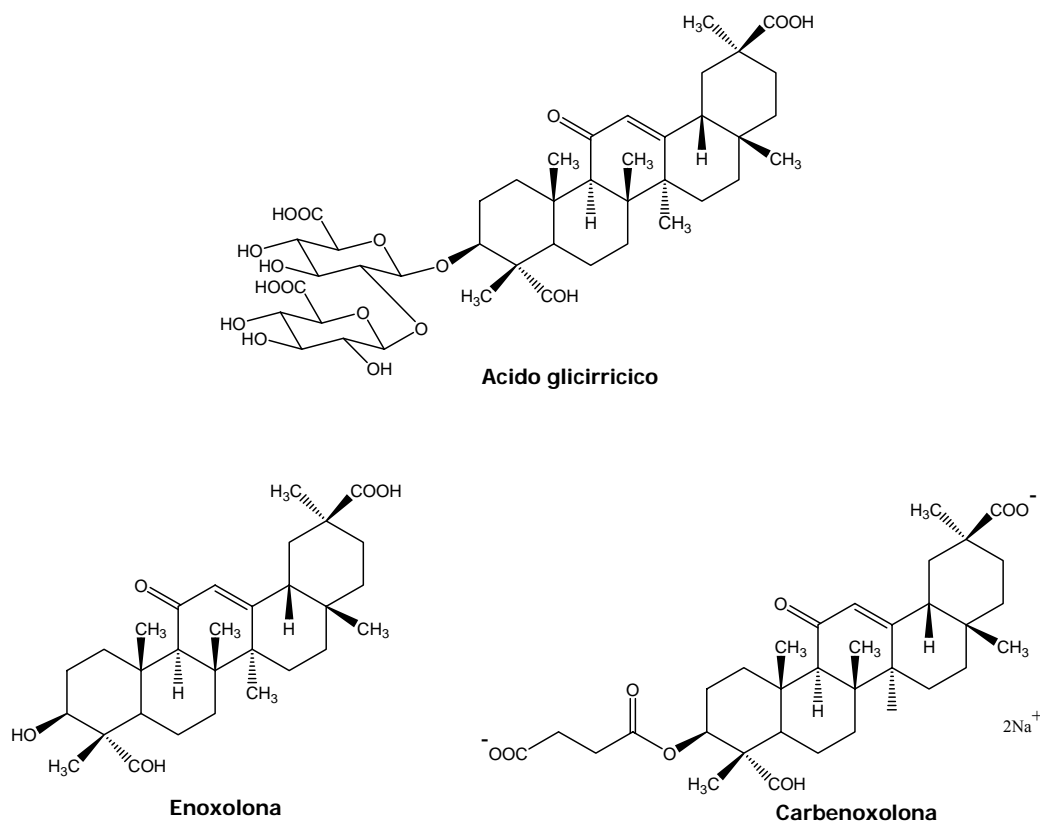


Figura 9. Saponinas triterpénicas del regaliz.

3.3.6. Hormonas esteroideas: Uno de los ejemplos más representativos de obtención de principios activos por hemisíntesis lo constituyen las hormonas esteroideas. En la actualidad, la mayoría de los esteroides producidos por la industria farmacéutica se obtienen por hemisíntesis a partir de sustancias de origen natural, debido a los

inconvenientes que plantea el proceso de síntesis total (en razón de su complejidad por las diferentes variaciones espaciales del propio núcleo). Para ello se parte de precursores de origen vegetal o animal que se modifican estructuralmente para obtener los productos deseados.

Las primeras hormonas utilizadas en terapéutica se extrajeron a partir de órganos animales, pero sus bajas concentraciones requerían procedimientos muy largos y costosos. Pronto el interés se centró en los ácidos biliares y más tarde se caracterizó un precursor abundante, la diosgenina, a partir de una batata mexicana (*Dioscorea macrostachya*, Dioscoreaceae). A partir de esta sapogenina espirocíclica, y mediante un proceso de degradación química de los anillos E y F, se obtiene progesterona. A partir de progesterona y mediante la actuación de un microorganismo, *Rhizopus arrhizus*, se obtiene 11- α -hidroxiprogesterona con un alto rendimiento, a partir de ella se obtiene hidrocortisona (Figura 10).

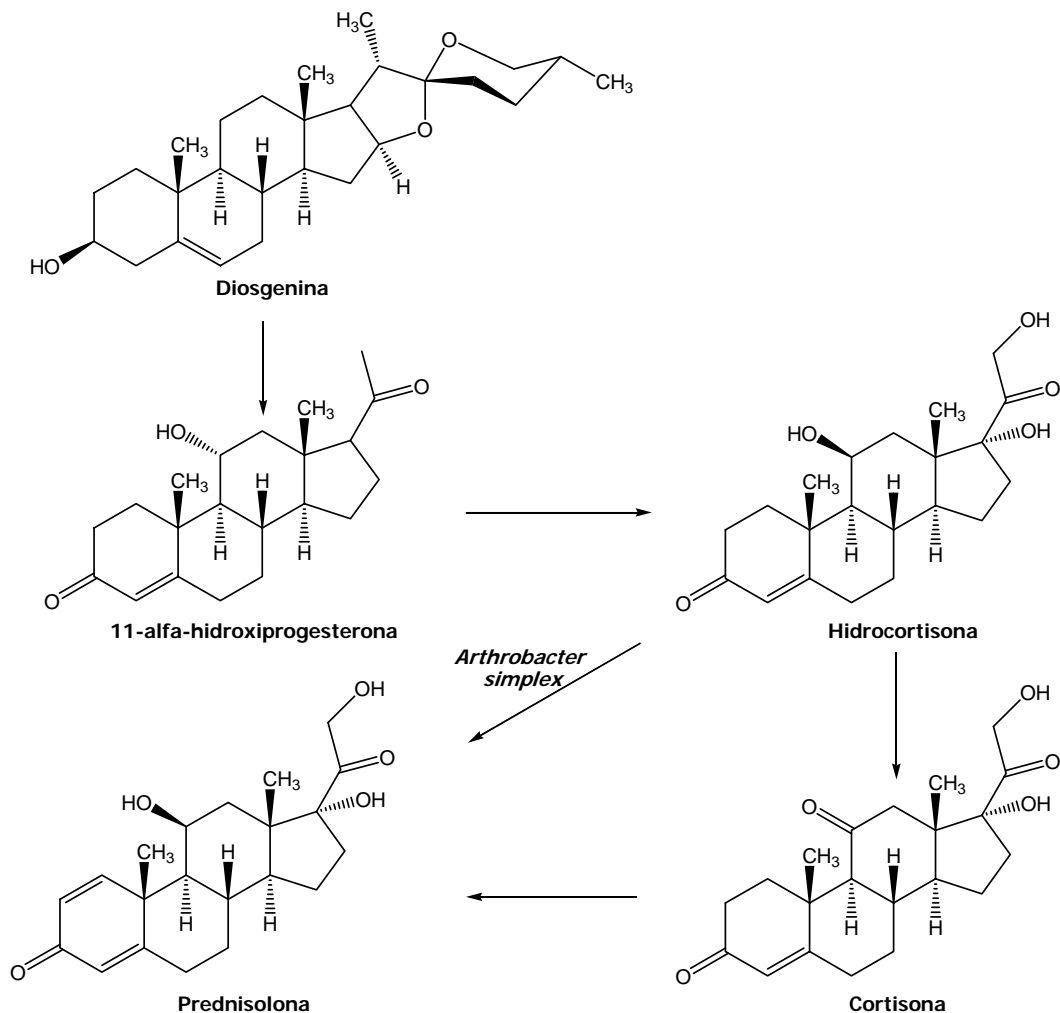


Figura 10. Obtención de hidrocortisona.

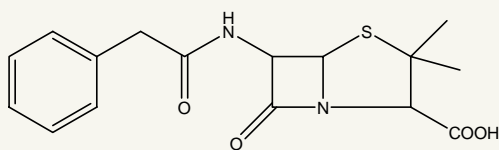
A continuación, por acción de *Rhizopus nigricans*, el grupo OH de la posición C-11 de la hidrocortisona se transforma en un grupo ceto, obteniéndose cortisona, la cual se deshidrogena en la posición 1 por acción de *Corynebacterium simplex* o por especies de *Fusarium* para dar lugar a prednisolona.

Otra saponina empleada como material de partida para la obtención de hormonas esteroidales es la hecogenina, que se diferencia de la diosgenina por la ausencia de la insaturación a nivel de los C-5 y C-6 y la presencia de un grupo carbonilo en el C-12. Esta saponina se encuentra en forma de glicósido en los ágaves (*Agave sisalana*, *Agave fourcroydes*, Agavaceae) y sirve como material de partida para cerca del 5% de la producción mundial de esteroides, pudiéndose emplear para la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, debido a la presencia del grupo ceto en el anillo C. Esta función ceto es trasladada a la posición C-11 por métodos químicos o microbiológicos y a continuación se produce la degradación del anillo F para obtener finalmente hidrocortisona.

3.4. Métodos biotecnológicos:

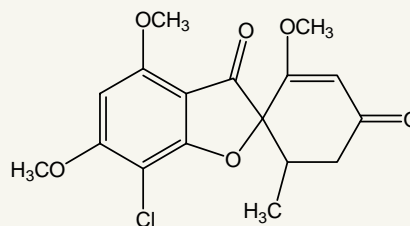
Una de las áreas principales de interés para los farmacognostas en el nuevo milenio es la producción de medicamentos de origen natural utilizando la biotecnología (1). Tradicionalmente la *farmacognosia* se ha centrado en las plantas y ha prestado relativamente poca atención en la enseñanza e investigación a microorganismos como fuentes de drogas. Cuando el cultivo biotecnológico de plantas emergió como una nueva posibilidad para la producción de metabolitos secundarios de plantas a mediados de la década del 70, los farmacognostas se movieron ávidamente en este campo. El objetivo fue la producción de compuestos farmacéuticos conocidos por medio de cultivos celulares de plantas. Basados en la enorme posibilidad de la producción de compuestos farmacéuticos usando bacterias, plantas, insectos o células mamíferas, la biotecnología también ofrece la ingeniería genética como una nueva e importante tecnología (1). La ingeniería genética puede ser usada no solamente para incrementar el rendimiento en un organismo produciendo un producto farmacéutico determinado, también para introducir la producción de un compuesto valioso en otro organismo, por ejemplo, se pueden producir vacunas o proteínas con interés farmacéutico en plantas (16,17). Entre los métodos biotecnológicos utilizados para producir medicamentos tenemos:

3.4.1. Métodos microbiológicos: Se usan hongos y bacterias para sintetizar distintos principios activos, éstos sintetizan el principio activo, lo liberan al medio y entonces se extrae. Los microorganismos pueden producir los principios activos espontáneamente o inducidos por técnicas de ingeniería genética. La mayoría de los antibióticos son producidos por bacterias y hongos. Entre los hongos, son varios los antibióticos que se producen comercialmente, entre ellos, las penicilinas, cefalosporina C, griseofulvina y ácido fusídico tienen importancia clínica. En las bacterias existen muchos grupos taxonómicos que producen antibióticos. La mayor variedad en estructura y número de antibióticos se encuentra en los actinomicetos, especialmente en el género *Streptomyces*. Este género produce antibióticos como estreptomycin, tetraciclina, eritromicina y neomicina.



Penicilina (Ej. Bencilpenicilina)

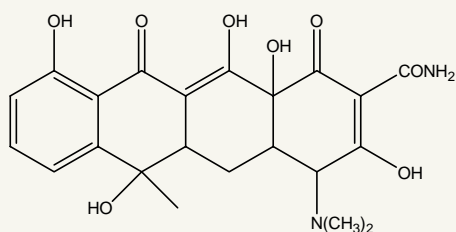
Penicillium notatum, P. chrysogenum



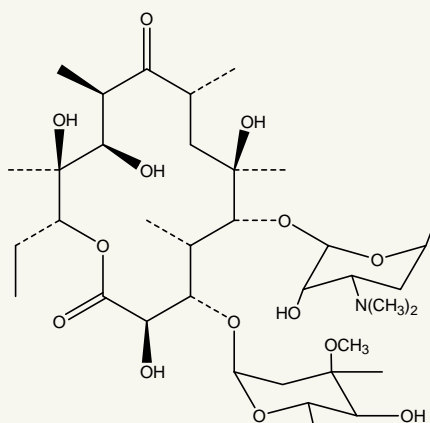
Griseofulvina

Penicillium griseofulvin y otros *Penicillium* spp.

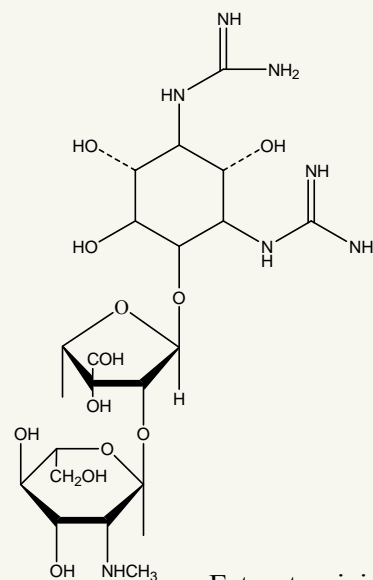
Las penicilinas y cefalosporinas pertenecen a los más efectivos de todos los agentes terapéuticos usados en el control de las enfermedades infecciosas. La penicilina fue descrita por Fleming en 1929. Un grupo de investigación en Oxford, bajo la dirección de Florey y Chain, la aisló a partir de cultivos de *Penicillium notatum* en 1940 y la primera aplicación clínica de la penicilina se realizó en 1941. Las penicilinas son producidas por muchos hongos, particularmente especies de *Penicillium* y *Aspergillus*. Las penicilinas naturales son efectivas contra numerosas bacterias Gram +. Sin embargo, pueden ser inactivadas por hidrólisis del anillo β -lactámico con penicilinazas, además la mayoría son lábiles en medio ácido y no están disponibles por vía oral, por ello, son administrados por vía intramuscular o intravenosa en forma de sales de sodio solubles en agua (18).



Tetraciclina



Eritromicina



Estreptomicina

Continúa en la página siguiente

El número de antibióticos descritos continúa aumentando debido a los programas intensivos de búsqueda en todos los países industriales. En 1961 eran conocidos 513 antibióticos, 4076 en 1972, 7650 en 1985 y en 1990 alrededor de 8000. Cada año se detectan aproximadamente 300 nuevas sustancias con actividad antibiótica, de las que el 30-35% son componentes secundarios de las fermentaciones de antibióticos conocidos. Del gran número de antibióticos de origen microbiano conocidos, solamente 123 se producían por fermentación en 1984. Además, más de 50 antibióticos se producían como compuestos semisintéticos y 3 antibióticos (cloranfenicol, fosfomicina y pirrolnitrina) se producen en forma completamente sintética.

La obtención de mejores antibióticos se lleva a cabo por modificación de los compuestos conocidos utilizando medios químicos o genéticos (mutasíntesis, fusión de protoplastos, tecnología del DNA recombinante). Sin embargo, solamente por procesos de screening o tamizado pueden esperarse encontrar antibióticos con estructuras básicas enteramente nuevas, especialmente por la utilización de nuevos procedimientos de prueba y por la investigación en nuevos grupos de microorganismos.

3.4.1.1. Estatinas: La utilización del metabolismo de hongos y bacterias no solo ha permitido la obtención de compuestos con actividad antibiótica. Un claro ejemplo lo representan las estatinas. A partir de cultivos de *Monascus ruber* y *Aspergillus terreus* dentro de una línea de obtención de antibióticos, se aisló una molécula con marcados efectos hipolipemiantes, que resultó ser un potente inhibidor competitivo de HMG-CoA reductasa, y a la que se llamo mevastatina. A partir de este fármaco se obtuvo la lovastatina (Figura 11). Se trata de un compuesto cuya forma activa se logra tras la apertura del anillo lactónico, formando el correspondiente hidroxiaácido. Este hidroxiaácido es muy similar estructuralmente al propio ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol, cuya síntesis inhibe. La lovastatina es el fármaco empleado como cabeza de serie de los modernos hipolipemiantes, entre los que podemos destacar atorvastatina, simvastatina, fluvastatina y cerivastatina.

3.4.2. Cultivo de células y organismos animales y vegetales: Los tejidos de células se usan en casos concretos porque dificultan el proceso, ya que se oxidan con facilidad, necesitan una agitación constante, y por tanto consumo energético alto, sin embargo, mediante este sistema, la producción puede ajustarse a la demanda en todo el tiempo y asegurar un producto de calidad constante. En cultivos vegetales muchas plantas tienen saponósidos, por lo que al agitar sale espuma y dificulta la extracción de principios activos. Si se produce una multiplicación elevada las sustancias son muy viscosas. En muchos casos es difícil extrapolar resultados de pequeña escala a escala industrial. Actualmente se busca la posibilidad de hacer modificaciones químicas en cultivos celulares. Los cultivos se usan para ensayar, por ejemplo: el taxol es un principio activo que se obtiene en cantidades muy pequeñas, por lo que se necesita mucha cantidad de corteza (droga), se ha visto que haciendo cultivos celulares se aumenta el rendimiento en un 1020 aproximadamente. Trabajos similares se han desarrollado con la shikonina, colorante y antibacteriano, se produce comercialmente por cultivo de células de *Lithospermum* y también se han venido desarrollando la producción de ginsenósidos y de alcaloides de *Catharanthus roseus*.

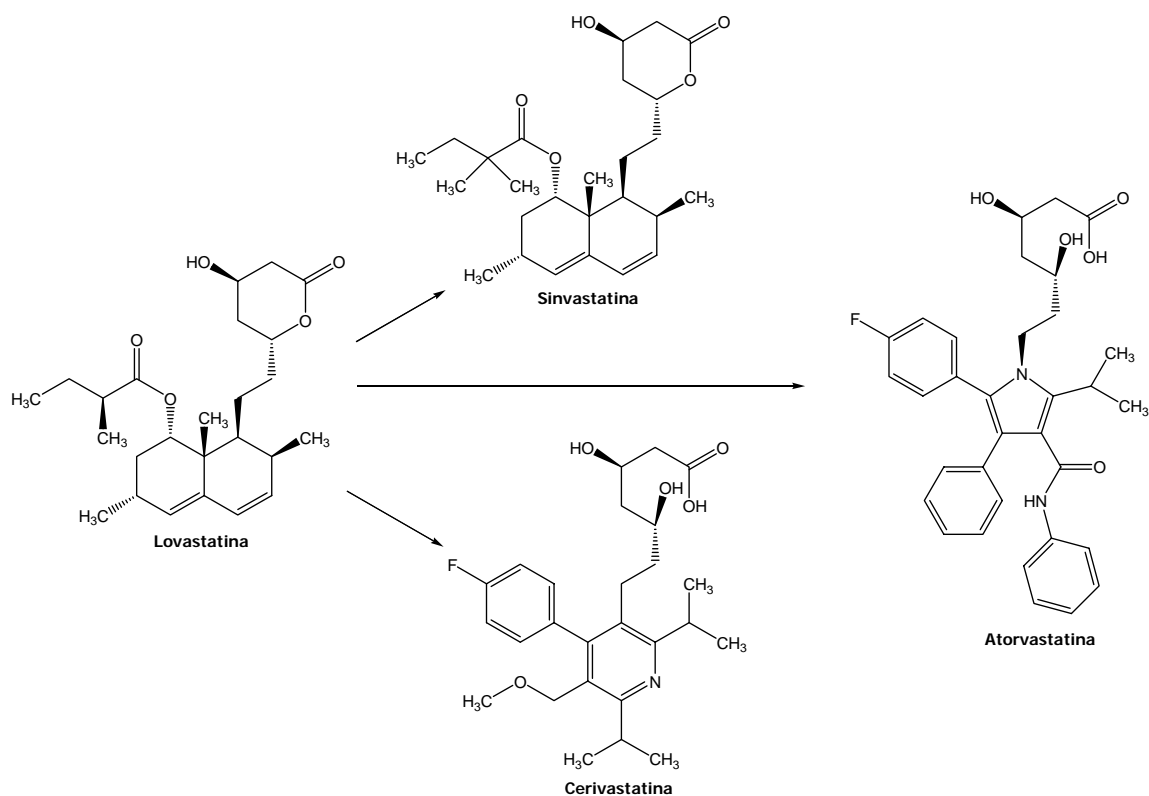


Figura 11. Estatinas de *Monascus ruber* y *Aspergillus terreus*.

El cultivo de células aisladas que crecen bajo condiciones controladas en medio líquido o los cultivos de callus, consistentes con el desarrollo de masas indiferenciadas de células sobre un medio semisólido, puede iniciarse a partir de tejidos parenquimatosos de tallos, raíces y otras estructuras vegetales. El mantenimiento de estos cultivos depende de un adecuado suministro de nutrientes, así como de factores de crecimiento y de un medio de esterilidad controlada. Las células aunque no diferenciadas, contienen toda la información genética presente en la planta normal. Mediante una adecuada manipulación del contenido hormonal del medio, es posible iniciar el desarrollo de raíces, tallos y plantas completas a partir del cultivo celular de callus y promover la división celular en un cultivo en suspensión.

Mediante el intenso estudio de los medios nutrientes y la laboriosa selección de razas de alta rendimiento a lo largo de varios años, los investigadores han conseguido actualmente, en algunos casos, rendimientos que, expresados en tanto por ciento de peso seco de masa celular, son de cinco a diez veces mayores que el rendimiento conseguido a partir de la propia planta. Resultados prometedores a este respecto, han sido obtenidos en la producción de heterósidos cardioactivos, antraquinonas, algunos esteroides como los ginsenósidos y alcaloides diversos.

A veces aparecen, en los cultivos, compuestos no detectados en la planta original; así una

nueva cumarina, la rutacultina, ha sido aislada de cultivos celulares en suspensión de *Ruta graveolens*; se han caracterizado dos nuevas chalconas en cultivos estáticos (callus) de *Glycyrrhiza echinata*, nuevos alcaloides y antraquinonas de *Cinchona ledgeriana* y *C. pubescens* y alcaloides tropánicos en cultivos en suspensión de células de raíz de belladona.

3.4.2.1. Inducción del metabolismo secundario en cultivos celulares: Aunque las células no diferenciadas de un cultivo vegetal son generalmente totipotentes, es decir, contienen toda la maquinaria genética para la fabricación de la planta y todos los genes incluyendo los responsables del metabolismo secundario, generalmente los rendimientos de los compuestos que se desean obtener a partir del cultivo son bajos. No obstante, se incrementaba aparentemente la presencia de metabolitos secundarios pertenecientes a una clase de sustancias denominadas fitoalexinas. Estos compuestos son producidos bajo condiciones de stress por las plantas normales como resultado de estímulos nocivos a partir de factores físicos, químicos o microbiológicos. Cuando los cultivos celulares están sujetos a tales elicitores, algunos genes son amplificados, resultando entre otras cosas, en la formación de metabolitos secundarios los cuales son hallados en toda la planta. El uso de elicitores en estudios de cultivos celulares esta en aumento y los ejemplos incluyen un rango desde inductores abióticos y bióticos, los cuales son mostrados en la tabla siguiente:

Tabla 3. Inducción de la producción de metabolitos en cultivos celulares por varios elicitores.

Elicitor	Cultivo celular	Efecto
Sulfato de Cobre	<i>Lithospermum erythrorhizon</i> Varias Solanáceas.	Incremento en la producción de shikonina Formación de fitoalexinas sesquiterpénicas
Ácido acetilsalicílico	<i>Catharanthus roseus</i>	Incremento en la producción de la suspensión celular. Aumento de compuestos fenólicos, furanocumarinas y antocianinas.
Metil jasmonato	<i>Cinchona robusta</i>	Producción de nuevas antraquinonas.
Tiosemicarbazida	<i>Panax ginseng</i>	Promueve la biosíntesis de saponinas e inhibe la producción de fitosteroles.
Micelios fúngicos esterilizados	<i>Catharanthus roseus</i> <i>Gossypium arboreum</i>	Producción de catarantina y estimulación de otros alcaloides indólicos. Incrementa 100 veces la producción de gossypol.

3.4.2.2. Conversión bioquímica por cultivos celulares vegetales: Igualmente se puede presentar conversiones bioquímicas en cultivos de células vegetales. La capacidad de cultivos de *Digitalis lanata* para efectuar glucosilaciones, hidroxilaciones y acetilaciones es de una posible significación comercial, la explotación comercial de este proceso hace posible utilizar los considerables depósitos de digitoxina que se acumulan como subproducto en la manufactura de digoxina a partir de *Digitalis lanata*. Se ha demostrado conversiones de monoterpenos con línea de células de *Mentha* capaces de transformar la pulegona y la (-)-mentona en (+)-neomentol y cultivos de suspensión de *Cannabis sativa*

capaces de convertir el canabidiol en cannabielsoína. La ruda (*Ruta graveolens*) y sus cultivos de tejidos normales contienen ciertos números de componentes, entre los que se incluyen furanocumarinas, derivadas de 7-hidroxycumarinas. Se ha mostrado que dos moléculas químicas miméticas del precursor de la 7-hidroxycumarina, que son derivados 4-metil y 8-metil, dan lugar cuando se siembran en el cultivo celular de ruda, a sus correspondientes análogos no naturales (figura 12).

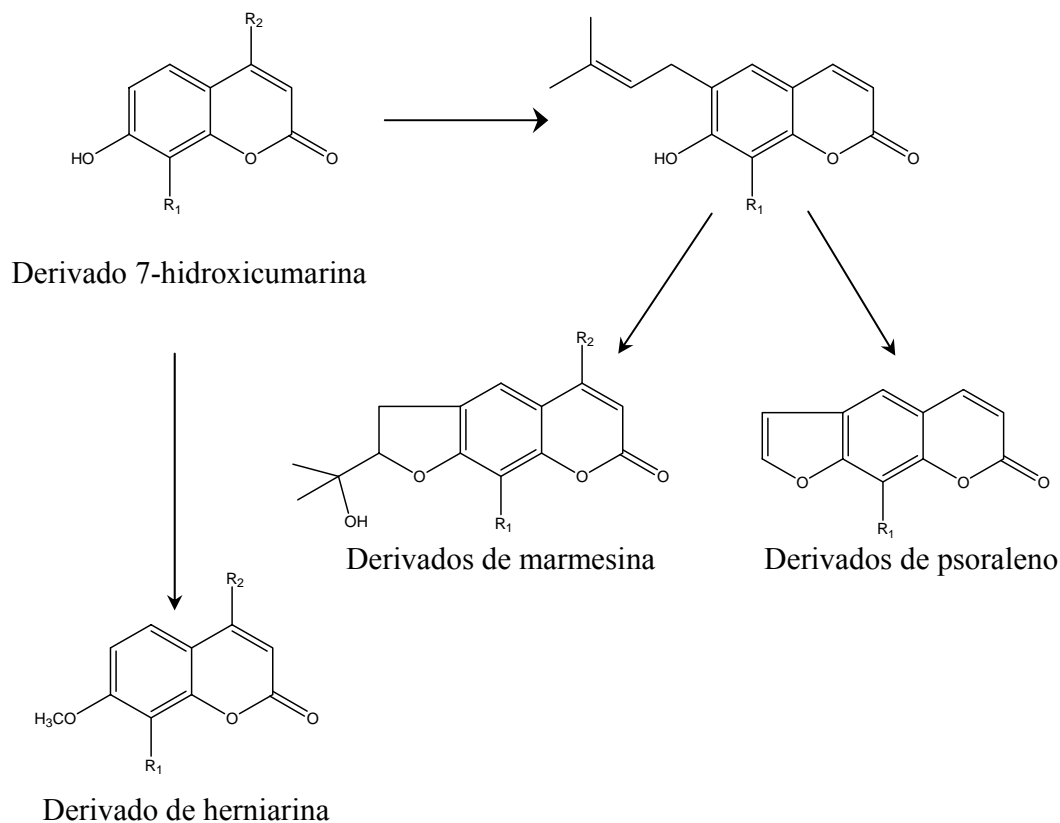


Figura 12. Conversiones bioquímicas en los cultivos celulares de *Ruta graveolens*.

3.4.3. Plantas transgénicas:

3.4.3.1. Plantas medicinales transgénicas sobre-productoras de compuestos de interés terapéutico: La obtención de una planta transgénica requiere, en primer lugar, la disponibilidad de los genes capaces de conferir los caracteres deseados. Muchos de estos caracteres resultan de la expresión de diferentes genes, siendo necesaria la transferencia de todos ellos para obtener el carácter. Sin embargo, los procedimientos utilizados para la transferencia de genes al genoma vegetal, solo permite la transferencia simultánea de uno o de pocos genes. Esto explica porque la mejora de las plantas mediante ingeniería genética esta dirigida de forma casi exclusiva a la transferencia de los denominados caracteres monogénicos, es decir, de aquellos caracteres que resultan de la expresión de un solo gen, como son los que confieren resistencia a insectos, virus, herbicidas, entre otros.

En el campo de las plantas medicinales, cuando el objetivo es incrementar la capacidad de una planta para producir un compuesto secundario mediante los procedimientos actuales de la transferencia de genes al genoma vegetal, se presenta el obstáculo de que los compuestos secundarios de interés son precisamente el resultado de la expresión de una cadena multigénica (es decir, son caracteres poligenéticos) debido a que en su biosíntesis participan varias enzimas, cada una de ellas codificada para un gen diferente. Sin embargo, es posible incrementar la producción de un metabolito secundario de interés, recurriendo a la ingeniería metabólica.

Entre los diferentes ejemplos de la aplicación de la ingeniería metabólica para incrementar la producción de metabolitos secundarios de interés terapéutico, destaca la obtención de plantas transgénicas de *Atropa belladonna* con probada mayor capacidad que la planta sin transformar, para convertir el alcaloide tropánico hiosciamina en el también alcaloide tropánico escopolamina. Ambos alcaloides son ampliamente utilizados en medicina como anticolinérgicos. Sin embargo, debido a que la hiosciamina (cuya forma racémica es la atropina) tiene ciertas acciones nocivas sobre el sistema nervioso central, la demanda en el mercado de la escopolamina es más de 10 veces superior.

La conversión de la hiosciamina en escopolamina es catalizada por la enzima *hiosciamina 6 β -hidroxilasa*, la cual se considera una enzima limitante del flujo de carbono en la ruta de biosíntesis de la escopolamina. En el ejemplo que se comenta, la construcción genética con el gen que codifica para *hiosciamina 6 β -hidroxilasa* de *Hyoscyamus niger*, fue clonado bajo el control del promotor 35SCaMV en un plasmido binario y transferido al material vegetal (secciones de hojas de *Atropa belladonna*) mediante el sistema *Agrobacterium*.

Es evidente la idoneidad de la ingeniería metabólica para incrementar la producción *in vivo* de metabolitos secundarios. La principal limitación de esta tecnología, es que la mayoría de las rutas del metabolismo secundario solo son conocidas a nivel de intermediarios y enzimas. A pesar de que en los últimos años se han logrado numerosos avances a nivel enzimático, que han conducido a la clonación de algunos genes que codifican para estas enzimas, en pocos casos se ha logrado clonar todos los genes implicados en la biosíntesis de determinados compuestos secundarios.

3.4.3.2. La producción de proteínas recombinantes de interés farmacéutico en plantas:

Las proteínas son ampliamente utilizadas en investigación, en medicina y en la industria, pero la extracción de las proteínas de sus fuentes puede ser difícil y costoso. Igualmente, la manipulación de tales proteínas desde sus fuentes naturales puede tener riesgos, por ejemplo, muchas personas han contraído enfermedades con productos contaminados de la sangre (19). Los sistemas de producción tradicionales con fermentaciones microbianas, cultivo de células vegetales, mamíferas y animales transgénicos pueden tener inconvenientes en términos de costos, escalabilidad, producción segura y autenticidad. Recientes estudios han mostrado que el cultivo molecular en plantas tiene muchas ventajas prácticas, económicas y de seguridad en comparación con los sistemas tradicionales y así el uso de plantas para síntesis de proteínas a gran escala se está volviendo ampliamente aceptado (19). Sin embargo, la producción de proteínas en plantas es de interés solamente

para productos especiales. Por ejemplo, la producción de vacunas orales por medio de ingeniería genética en plantas comestibles (tales como bananos) esta siendo desarrollada como una forma económica para ayudar a programas de vacunación en países del tercer mundo. La principal restricción de esto es que la mayoría de la vacunas no funcionan oralmente.

3.4.3.3. Plantas productoras de anticuerpos: Los anticuerpos son proteínas producidas por las células plasmáticas de la sangre que juegan un papel fundamental en el sistema inmunológico animal, siendo su función primaria la unión a antígenos de forma altamente específica. La capacidad de los anticuerpos de unirse a ciertos antígenos es la base de su utilización en diagnóstico y en terapéutica.

Existe abundante información acerca de la transformación de plantas de cultivo con genes que codifican para anticuerpos de mamíferos. La utilización de las plantas transgénicas como productores de anticuerpos, en lugar de los cultivos tradicionales de células de mamíferos, se basa en que ambos sistemas poseen una síntesis proteica muy similar incluyendo muchos pasos post-traduccionales. A la vez, las plantas transgénicas comestibles productoras de anticuerpos pueden representar un medio muy conveniente tanto para la producción como para la distribución de anticuerpos. El consumo por el hombre de estas plantas transgénicas comestibles, representa un fácil y atractivo medio para la aplicación tópica de anticuerpos específicos para antígenos causantes de enfermedades, principalmente bucales y gastrointestinales.

Una de las aplicaciones de las plantas transgénicas productoras de anticuerpos que se encuentra en una base de estudio avanzada, es la obtención de plantas de tabaco capaces de biosintetizar anticuerpos monoclonales frente a *Streptococcus mutans*, agente causante de la caries. En este caso, los anticuerpos expresados en tabaco (hasta 200-500 Ig/g de hoja fresca), se encuentran ya en la fase II de los ensayos clínicos. Otros anticuerpos expresados en plantas transgénicas que se encuentran en fase avanzada de estudio son los específicos contra: la retrotranscriptasa del virus HIV; el virus de la hepatitis; agentes transmisores de enfermedades sexuales y el linfoma celular no ligado a la enfermedad de Hodgkin. Además, el tipo de plantas utilizadas para transformar se ha extendido a centeno, papa, y otras plantas comestibles.

4. VALIDACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES DE USO TRADICIONAL.

Muchos principios activos, pese al desarrollo de la química farmacéutica, se siguen obteniendo de las plantas, ya sean porque no son fáciles de sintetizar o bien por el alto costo que ello puede suponer, frente a la accesibilidad que representa su obtención directa a partir de la naturaleza. Se estima que en la actualidad solo el 4% de los productos naturales de aplicación terapéutica se obtienen por síntesis química, fundamentalmente por razones económicas.

Son abundantes los ejemplos de principios activos que todavía se siguen obteniendo a partir de cultivos de plantas medicinales. Así, cabría mencionar: morfina, codeína, y noscapina de la adormidera (*Papaver somniferum*), digoxina de la digital (*Digitalis lanata*), galantamina (*Narcissus* spp.), entre otros, que no han perdido su puesto de vanguardia en la terapéutica. Es por ello que aun es intensa la investigación científica sobre el estudio de las plantas medicinales. Los objetivos de esta investigación son:

- La identificación de las plantas dotadas de actividad farmacológica.
- El descubrimiento de nuevas sustancias farmacológicamente activas.
- El descubrimiento de nuevas moléculas, las cuales podrían ser transformadas en medicamentos mediante procesos de hemisíntesis, y
- La validación científica del uso de plantas de la medicina tradicional y popular (5).

Las plantas medicinales y aromáticas son una parte fundamental de los sistemas de medicinal tradicional y popular y son a su vez, una importante fuente de materia prima y transformadores finales. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que las plantas medicinales representan el único medio terapéutico para el 80% de la población mundial.

En principio cabría suponer que el campo de la investigación de productos naturales debía de estar agotado a estas alturas, pero nada más lejos de la realidad. Algunos autores afirman que solo se ha estudiado, desde el punto de vista fitoquímico, algo más del 10% de la flora terrestre y lo realizado con la flora marítima es, lógicamente, bastante menor, por lo que podríamos decir con relación al futuro de las plantas medicinales, el 90% restante queda presto al descubrimiento y a la investigación fitoquímica. Ahora bien, esto con relación a los análisis químicos, pero que hay con respecto a los análisis de actividad biológica?. Son relativamente pocas hasta el momento las especies tropicales que han sido estudiadas desde el punto de vista de su potencial de acción farmacológica, se estima que menos del 1%.

Por otra parte, se considera que Colombia es uno de los países con mayor diversidad florística, representada en gran variedad de ecosistemas como los bosques húmedos tropicales, las sabanas llaneras y los bosques aluviales o de vegas, entre otros. Esta "megadiversidad ecosistémica" está directamente relacionada con el número de especies existentes en el territorio nacional. En Colombia se reportan aproximadamente 45.000 especies de flora, de las cuales, cerca de 6.000 poseen algún tipo de característica medicinal

(20). No obstante y a pesar de este enorme potencial, en el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos - INVIMA, se tiene un registro de tan sólo 121 especies aprobadas para uso medicinal, de las cuales únicamente 11 son nativas. Se observa así, el enorme potencial que tiene la investigación alrededor de la validación de las plantas medicinales nativas de uso tradicional en Colombia, máxime aun cuando países como el nuestro presenta solamente una biodiversidad estudiada del 15% (21).

TI como se establece en el numeral 2.2., la selección de especies vegetales para la investigación puede ser realizada al azar, utilizando criterios quimiotaxonómicos o criterios etnofarmacológicos. Es así como la industria farmacéutica ha desarrollado líneas de investigación en el campo de la etnofarmacología, de cara a la utilización de sustancias de uso tradicional, donde las perspectivas de obtención de nuevos productos activos naturales encuentren nuevos horizontes de futuro.

El descubrimiento de nuevas sustancias bioactivas a partir de estudios etnofarmacológicos (screening dirigido) supone un planteamiento que proporciona grandes éxitos a las compañías farmacéuticas. Este enfoque implica un programa de recolección de plantas medicinales con especial énfasis en aquellas especies utilizadas por la población indígena en zonas tropicales del mundo, lo que supone una vía rápida en el largo y costoso proceso de screening casual, utilizado por la industria convencional.

Lógicamente la selección de las plantas a estudiar esta dirigida hacia la utilización etnomédica con un objetivo claro, la curación o mejora e una determinada enfermedad. El hecho de que las plantas seleccionadas con este fin hayan sido utilizadas por el hombre, aumenta la probabilidad de que las sustancias obtenidas sean eficaces en modelos de experimentación animal, que reproduzcan la patología humana para cual fue seleccionada la planta.

En definitiva, la idea de establecer un proceso rápido y eficaz para el descubrimiento de nuevas sustancias biológicamente activas, pasa por la integración de la etnobotánica, la medicina moderna, y la química de productos naturales. En este sentido se ha desarrollado plataformas de tecnología pionera que integran diversas ciencias: etnobotánica, etnomedicina, medicina, modernas técnicas de separación y elucidación estructural de principios activos y screening in vivo. Esta tecnología pionera ha dado lugar en EEUU, al descubrimiento de sustancias activas por vía oral en el tratamiento de la diabetes, de sustancias antivirales a partir de especies tropicales como, por ejemplo, especies con actividad anti-VIH como *Maclura tinctoria*, *Conospermum incurvum*, *Myrianthus holstii*, *Sidonops microspinosa*, *Leonia cymosa*, *Murraya siamensis*, *Chassalia parvifolia*, y *Homalanthus nutans*, entre otras, y a especies con actividad antitumoral como *Ircinia ramosa*, *Gonystylus keithii*, *Caesaria arborea*, *Laetia corymbulosa*, y diferentes especies de los géneros *Coscinoderma*, *Haliclona* y *Pseudoclistoma*.

Se puede considerar por tanto, que la *farmacognosia* del nuevo milenio evolucionará fundamentalmente hacia el desarrollo de nuevas técnicas analíticas aplicadas a extractos brutos de plantas seleccionadas desde el punto de vista de los datos etnofarmacológicos.

Con este fin se han desarrollado métodos modernos de detección rápida de productos naturales biológicamente activos que juegan un papel estratégico en la investigación fitoquímica. Para llevar a cabo un screening eficaz de los extractos, se están empleando en la actualidad métodos que combinan ensayos biológicos y análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con varios sistemas de detección (UV, EM, RMN). La utilización de estas técnicas de manera acoplada facilita la determinación estructural de los constituyentes de las plantas conocidas, con la ventaja adicional de que se requiere una mínima cantidad de muestra y además se reduce el tiempo necesario para el análisis.

La aplicación de estos métodos constituye un trabajo interdisciplinario. En el estudio multidisciplinario deben estar involucrados los profesionales de la recolección de la información sobre el uso de las plantas en medicina tradicional / popular (antropólogos, etnobotánicos), los profesionales del área de la botánica (recolección e identificación de las especies de interés en este campo de conocimiento y estudios sistemáticos, preparación del material), los profesionales del área de la química (preparación de extractos y screening fitoquímico), los profesionales del área de la farmacología (screening farmacológico, determinación de la toxicidad aguda, las pruebas de actividad farmacológica específica) y los profesionales del área de la microbiología (pruebas de actividad antimicrobiana). Los datos obtenidos de la recolección del material, los datos etnofarmacológicos y los datos pertinentes a la extracción de las muestras deben estar debidamente registrados. Cada profesional aporta su estudio en una forma coordinada.

Los estudios más avanzados involucran farmacognostas, responsables de la descripción macro y microscópica de la parte usada de la planta (droga vegetal), químicos (fraccionamiento de los extractos, separación de los constituyentes activos por métodos cromatográficos, elucidación estructural y síntesis parcial o total, así como la preparación de derivados con el fin de establecer relaciones de estructura actividad) farmacólogos (estudios farmacológicos avanzados: pruebas de actividad específicas, determinación de la toxicidad sub-aguda y crónica, cancerogenicidad, mutagenicidad, entre otros ensayos), tecnólogos farmacéuticos (elaboración de las formas farmacéuticas) y médicos (ensayos clínicos).

4.1. La validación de plantas medicinales: Es demostrar cierta propiedad medicinal de una especie vegetal, que es utilizada frecuentemente en una comunidad. La validación tiende a ofrecer alternativas terapéuticas a la comunidad seleccionada. Se debe devolver a la comunidad la información validada. Es necesario realizar un proceso de investigación que consta de varios pasos.

4.1.1. Establecimiento del uso tradicional comparativo entre comunidades:

Decisión 1: La planta es usada para la misma dolencia por 2 o más comunidades?. En caso negativo, se desecha o descarta la planta.

4.1.2. Identificación botánica: Se debe definir el género y la especie. Interviene el botánico, el taxónomo y hay una revisión bibliográfica.

4.1.3. Tamizaje farmacológico y toxicológico: El tamizaje farmacológico constituye una de las etapas iniciales en la investigación sobre plantas medicinales (5). Se entiende por tamizaje un conjunto de técnicas relativamente simples que permiten al investigador evaluar la posible acción farmacológica y la toxicidad de una planta. El tamizaje farmacológico de extractos de plantas busca descubrir aquellas que presentan actividad farmacológica. El tamizaje farmacológico debe ser cuidadosamente realizado, para que sea seguro y reproducible; sin embargo, las técnicas y los procedimientos no deben de ser exageradamente elaborados y caros. La cantidad del material necesaria para el tamizaje debe ser pequeña y los procedimientos deben programarse de tal manera que se pueda utilizar el material bruto, como extractos de plantas o fracciones de extractos. El tamizaje sea general o específico, produce solo probabilidades sobre la actividad que la muestra tendría en un ser humano enfermo.

El estudio farmacológico de las drogas tiene como finalidad:

- Establecer las acciones farmacológicas, es decir, determinar la actividad de dichas drogas sobre organismo vivos. Pretende determinar tanto el efecto o efectos principales como los efectos secundarios.
- Realizar estudios de toxicidad para evaluar los posibles efectos tóxicos de las drogas que se están estudiando.
- Establecer el margen terapéutico, es decir, determinar la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Generalmente la manifestación de efectos terapéuticos o tóxicos dependen de la dosis. En ocasiones, la diferencia entre dosis terapéutica (dosis a la que se desarrolla una acción eficaz) y dosis tóxica (dosis a la que aparecen manifestaciones nocivas) es muy pequeña y se dice entonces que el margen terapéutico es muy estrecho. Los heterósidos cardiotónicos son ejemplos de principios activos con un margen terapéutico muy estrecho.

El tamizaje general es conocido también como “screening hipocrático”. Este nombre se deriva del método clásico de observación y deducción, preconizado por Hipócrates. El screening hipocrático es una técnica observacional, cualitativa y semi-cuantitativa, en la cual se utilizan los resultados verificados como patrón de actividad. Se lleva a cabo utilizando ratones o ratas, se observan los animales que reciben la droga y los animales que sirven como control. Las vías de administración más comunes son la oral y la intraperitoneal. Las drogas deben de disolverse previamente o deben de estar en una suspensión en un vehículo acuoso. El uso de ácidos, de bases y de solventes orgánicos puede enmarcar la verdadera actividad biológica. Cuando esta en suspensión el material vegetal debe de reducirse, como mínimo a 200 mesh, para asegurar la exactitud de la dosis y la uniformidad de la respuesta, la observaciones se hacen cada 30 minutos, así como a las 1, 2, 3, 4 y 24 horas después de la administración de la droga. Se observa:

- El estado conciente y la disposición.
- La actividad y la incoordinación del sistema motor.
- El tono muscular.

- Los reflejos.
- La actividad sobre el sistema nervioso central.
- La actividad sobre el sistema nervioso autónomo.

Los resultados son registrados en hojas individuales de prueba. Cuando la anotación normal es 0 (ausencia), la intensidad de los síntomas observados varía de 0 a 4. Cuando la anotación normal es de 4, la intensidad de los síntomas observados varía de 4 a 0 (disminución) y de 4 a 8 (aumento).

4.1.3.1. Estudios de toxicidad: Los estudios toxicológicos ofrecen a los investigadores información sobre la dosis a partir de las cuales los efectos tóxicos comienzan a aparecer. Es imprescindible establecer los efectos tóxicos de las drogas y sus principios activos y para ello se realizan estudios de toxicidad aguda, toxicidad subaguda, y toxicidad crónica sobre animales de experimentación. Se debe de realizar como mínimo en dos especies animales y una de ellas no debe de ser roedores.

- **Toxicidad aguda:** Son ensayos que se realizan a corto plazo de forma prácticamente inmediata, generalmente por la administración de una dosis a animales de experimentación. Se puede determinar el parámetro dosis letal 50 (DL_{50}), que es la cantidad de droga o de principio activo necesaria para producir la muerte de la mitad de los animales de experimentación a los que se ha administrado la dosis. La determinación de la DL_{50} sirve como orientación para el cálculo de la Dosis Efectiva 50 (DE_{50}). La diferencia entre las DL_{50} y la DE_{50} debe ser en lo mínimo, 1.5 a 2.0 veces.
- **Toxicidad subaguda o subcrónica:** Son ensayos que se realizan a medio plazo, generalmente a 30 días (un mes) pero también en muchos casos a 90 días. Se administran dosis terapéuticas y transcurrido el periodo de tiempo se evalúan los posibles casos de intoxicación.
- **Toxicidad crónica:** Son ensayos que se realizan a largo plazo, y el periodo de tiempo puede oscilar entre varios meses y 3 años (generalmente 1-2 años). Se administran dosis terapéuticas de forma continua. La principal finalidad es evaluar posibles efectos teratogénicos (capacidad para producir alteraciones en el feto), efectos carcinógenos (capacidad para desarrollar cánceres) y efecto mutagénicos (capacidad para producir mutaciones).

Determinación de la DL_{50} : El estudio consiste en la administración de dosis crecientes hasta que se obtenga:

- Un nivel de dosis que no mata ninguno de los animales tratados
- Tres niveles ascendentes de dosis entre las cuales mueren 10% y 90% de los animales y
- Una última dosis que mata el 100% de los animales tratados

La DL₅₀ es obtenida por regresión lineal y puede definirse como el nivel de dosis en la cual mueren el 50% de los animales tratados. Los animales recomendados para esta prueba son ratones albinos, de ambos sexos, en número nunca inferior a 10/sexo/dosis. Las vías de administración, en este caso, son la oral, la intraperitoneal y la subcutánea.

4.1.4. Tamizaje fitoquímico: El tamizaje fitoquímico o screening fitoquímico es una de las etapas intermedias de la investigación fitoquímica, que permite determinar cualitativamente los principales grupos químicos presentes en una planta y a partir de allí, orientar la extracción y/o fraccionamiento de los extractos para el aislamiento de los grupos de mayor interés (5). El tamizaje fitoquímico consiste en la extracción de la planta con solventes apropiados y la aplicación de reacciones de color y precipitación. Debe de permitir la evaluación rápida, con reacciones sensibles, reproducibles y de bajo costo.

Los resultados del tamizaje fitoquímico constituyen únicamente una orientación y debe de interpretarse en conjunto con los resultados del screening farmacológico. Así cuando una planta revela acción sobre el sistema nervioso central durante el tamizaje farmacológico y presencia de alcaloides en el tamizaje fitoquímico, es bastante probable que la acción farmacológica se deba a la fracción alcaloidal. De la misma manera, el hecho de evidenciarse acción anti-inflamatoria en el tamizaje farmacológico y la presencia de flavonoides en el tamizaje fitoquímico, puede dar lugar a procesos de aislamiento y sometimiento a pruebas más específicas de estos compuestos. Efectos catárticos pueden ser asociados a las antraquinonas. La presencia de glucósidos cianogénicos durante la marcha fitoquímica puede dar lugar a la descartación de la planta por su alta toxicidad.

La confirmación de la actividad farmacológica o antimicrobiana justifica la continuación de los estudios. El screening fitoquímico proporciona datos preliminares sobre los constituyentes químicos de la planta que, junto con los resultados del tamizaje farmacológico, pueden orientar la continuación de los estudios. Diversos métodos de tamizaje fitoquímico están descritos en la literatura. Algunos evalúan pocos grupos de sustancias, en compensación, otros evalúan la presencia de compuestos de poco interés, como ácidos grasos, azúcares reductores, polisacáridos y mucílagos. La cantidad de material vegetal para realizar las pruebas varía de 5 g a 200 g.

Decisión 2. Presenta metabolitos potencialmente activos y tóxicos?. Interviene un farmacólogo y un farmacognosta.

4.1.5. Evaluación farmacológica clásica; determinación de la actividad propuesta: En esta sección de la investigación, se corrobora o identifica la acción farmacológica principal de la planta bajo estudio. Cuando se realiza la investigación farmacológica de una droga y sus principios activos, se deben de determinar las acciones principales y los efectos secundarios que pueden ser deseables o indeseables. A continuación se indican ejemplos de efectos principales y secundarios de ciertos principios activos.

Principio activo	Efecto principal	Efecto secundario
Codeína	Antitusivo	Sedante (indeseable), antidiarreico (uso terapéutico).
Digitoxina	Cardiotónico	Diurético.
Emetina	Emético, expectorante	Alteraciones cardiacas (indeseable)
Quinina	Antipalúdico	Sordera (indeseable).

Se debe de considerar además si existen trabajos previos, el empleo de modelos farmacológicos validados, además de controles positivos (sacrificio de especímenes, blancos, etc.), el uso de un rango de dosis amplio y la aplicación de buenas prácticas de laboratorio y principios éticos para el trabajo con los reactivos biológicos.

Además de principios activos, la droga puede contener sustancias coadyuvantes y sustancias antagonistas.

4.1.5.1. Sustancias coadyuvantes: Son sustancias que refuerzan (sinergia) o modulan la acción farmacológica de los principios activos. Por ejemplo, el té contiene cafeína (base xántica) que tiene un efecto estimulante en el sistema nervioso central y también contiene taninos que modulan la actividad de la cafeína produciendo un efecto más suave pero más duradero.

4.1.5.2. Sustancias antagonistas: Forman parte de la droga pero presentan efectos farmacológicos contrarios a los principios activos. Por ejemplo, el ruibarbo contiene heterósidos antracénicos con acción laxante (principios activos) y además contiene taninos que son astringentes y antidiarreicos. Si se usan de forma prolongada se produce un estreñimiento debido a los taninos. No obstante utilizar la droga entera (heterósidos antracénicos y taninos) tiene sus ventajas, ya que el efecto laxante es más bajo.

Generalmente no tiene el mismo efecto administrar los principios activos aisladamente que administrar la droga entera, debido a la presencia de coadyuvantes y de antagonistas. En ocasiones resulta más beneficioso administrar la droga entera, pero en otras, es preciso aislar los principios activos para controlar mejor su administración y dosificación y con ello, sus acciones farmacológicas.

Los científicos investigan las plantas medicinales con miras a encontrar una entidad química responsable de los efectos farmacológicos, pero esto puede permitir resultados inconclusos. Si se requiere una combinación de sustancias para un efecto determinado, entonces el bio-ensayo de investigación mostrará la reducción de la actividad, primero en una fracción y eventualmente para un compuesto. Esto permitirá la sugerencia que una planta utilizada ampliamente, es de hecho carente de actividad. Igualmente, se ha reportado la evidencia de la interacción entre diferentes plantas, por medio de una formulación activa clínicamente de plantas medicinales chinas, utilizadas para tratar el eczema. Sin embargo, durante la investigación fitoquímica y farmacológica, la actividad estuvo ausente durante el

procedimiento de fraccionamiento. Así, se podría tener en cuenta la posibilidad de una acción polivalente y un proceso de sinergismo. Hay otras razones para el no fraccionamiento en un extracto vegetal, estos pueden ser resumidos de la siguiente forma:

- Constituyentes inestables: Algunas veces la presencia de todo el material vegetal, el cual puede contener por ejemplo, antioxidantes, puede proteger los constituyentes activos de descomposición. Los ejemplos incluyen a valeriana (*Valeriana* spp.), al ajo (*Allium sativum*), al jengibre (*Zingiber officinalis*) y al lúpulo (*Humulus lupulus*).
- Constituyentes activos desconocidos: Los principios activos pueden no haber sido completamente identificados, los ejemplos incluyen la flor de la pasión (*Pasiflora incarnata*), la hoja de la frambuesa (*Rubus idaeus*), y muchas otras.
- Un amplio rango de compuestos activos: Los ejemplos incluyen equinacea (*Echinacea purpurea*), la alcachofa (*Cynara scolymus*), la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), locorice (*Glycyrrhiza glabra*) y muchos otros.

4.1.6. Estabilizar la actividad del extracto activo: Se requiere de la estandarización de los extractos vegetales y garantizar la estabilidad de los mismos. El concepto de estandarización es relativamente reciente, sin embargo, se está convirtiendo rápidamente en un parámetro esencial para asegurar que los pacientes están recibiendo productos fitoterapéuticos de alta calidad. La estandarización de extractos vegetales puede ser definida como el establecimiento de la calidad farmacéutica reproducible por medio de la comparación de un producto con sustancias de referencias establecidas y definiendo las cantidades mínimas de uno o varios componentes o de un grupo de compuestos. Con ello, se persigue garantizar la potencia del componente activos en el producto final. Usualmente es expresado como un porcentaje del peso total del extracto y permite la exactitud de la dosis, basada en la cantidad estándar suministrada de componentes activos.

En el campo de los fitoterapéuticos, la estandarización solo aplica a los extractos. En el caso de drogas conteniendo aceites esenciales, por ejemplo, una mínima cantidad de aceite esencial o los componentes individuales determinados por un método universal aceptado, pueden ser requeridos para el suministro de un producto de alta calidad.

Porque es necesario e importante la estandarización? Hay varias razones para utilizar extractos bien establecidos, entre ellas:

- Productos reproducibles y generalmente de una alta calidad. La estandarización puede requerir que la cantidad de material indeseado en el extracto pueda no exceder un cierto límite, mientras que los ingredientes activos tendrán que estar por encima de una concentración mínima.
- Siempre y cuando el producto este registrado, este se convertirá en un fitoterapéutico que podría cumplir con los estándares básicos requeridos para todos los medicamentos.
- Sólo los extractos estandarizados pueden ser sometidos a ensayos clínicos y probar científicamente, por lo tanto, sus efectos. La estandarización permite la comparación

de la efectividad clínica, los efectos farmacológicos, y los efectos adversos de una serie de productos (por ejemplo, contra placebo).

- Tales productos ofrecen al paciente mayor seguridad (objetiva y subjetiva) y así se incrementa el nivel de confianza en los productos fitoterapéuticos. Al tratarse de principios activos, es esencial que la dosis ingerida sea invariable en cada unidad de producto, para evitar riesgos de ineficacia del preparado (por defecto) o efectos adversos (por exceso).
- La estandarización es una tarea clave, la cual puede ser desarrollada por un farmacéutico.

Otro medio de indicar la calidad de la droga vegetal es el término "droga vegetal:radio del extracto". Este es calculado dividiendo la cantidad utilizada del material vegetal seco por la cantidad del solvente usado para elaborar el extracto. Sin embargo, el radio no provee información con respecto a la calidad del material vegetal u otros parámetros que influyen en el resultado de la extracción. En casos donde el compuesto o los compuestos responsables de la actividad farmacológica no se hayan identificado claramente, un material vegetal puede ser concentrado para contener un grado más alto de compuestos de la planta en un volumen más pequeño. Por consiguiente, con una concentración 50:1 del material vegetal inicial, se tendría 50 mg por ejemplo, de extracto que tendría una composición equivalente y efectividad a 2,500 mg del material de la planta inicial. Sin embargo, cuando se ha identificado el compuesto responsable de la actividad, se puede concentrar y estandarizar de tal forma que posea un porcentaje óptimo del compuesto específico.

4.1.7. Estudios preclínicos: Donde se determinan las dosis, efectos, potencia o actividad relativa, índice terapéutico o margen de seguridad, comparación con la terapéutica existente.

4.1.8. Difusión de los resultados: Retornar a las comunidades el conocimiento validado sobre la planta (Fitoterapia).

Consideraciones finales:

- Ampliar la revisión bibliográfica para determinar extensión y profundidad del tamizaje y brindar valiosa información al farmacólogo.
- La existencia de compuestos potencialmente tóxicos puede detener el estudio o no en caso de comprobarse la toxicidad.
- En medicina tradicional los preparados son acuosos. El uso de otros solventes puede enmascarar o disminuir la actividad. Los preparados deben de ser etanólicos o acuosos
- Preparar los extractos en una forma similar a la forma de uso tradicional, infusión, percolación, maceración, etc.
- Realizar los procedimientos y ensayos con cantidades parciales del material vegetal para permitir comparación de objetivos (realizar por duplicado).

- Debe de repetirse con diferentes ejemplares de la misma especie procedentes de distintas localidades.

5. CONTROL DE CALIDAD DE PLANTAS MEDICINALES

5.1. Descripciones farmacopiecas:

Las farmacopeas son códigos oficiales u oficialmente adoptados en donde son descritos los patrones de calidad de los medicamentos y los métodos para su análisis.

La preocupación por la calidad de los medicamentos y por establecimiento de normas o patrones para la fabricación no es reciente; aparece en los escritos del emperador chino Sheang Honh aproximadamente en el año 2500 A.C. y en código de Hamurabi (año 2000 A.C). En Occidente, los primeros manuales datan de la Edad Media. Considerando que la fuente mayor de medicamentos era representada por la flora local y nativa, estos primeros compendios tenían caracteres regional, lo cual no implicó que algunos de ellos fuesen Oficializados por las universidades, ciudades y hasta países.

Así, el formulario de Nicolau de Salerno, de 1280, fue adoptado en 1323 como código farmacéutico de la Universidad de Paris y la Farmacopea de Velerius CORDES fue adoptada como código oficial de la ciudad de Nuremberg. Estos códigos farmacéuticos sirvieron de base para la mayor parte de las farmacopeas adoptadas en las ciudades europeas durante los siglos XVII y XVIII. Las farmacopeas nacionales y aquellas que fueron adoptadas surgieron a finales del siglo XVIII (la portuguesa en 1794, la danesa en 1772, la rusa en 1778). Durante el siglo XIX todas las farmacopeas regionales fueron sustituidas por códigos farmacéuticos nacionales de obligatoria adopción.

Aunque las disposiciones legales que rigen la aplicación de las normas farmacopiecas difieren de país a país, el objetivo final en todos los casos es el mismo, hacer que el producto ofrecido como sustancia medicamentosa, satisfaga un patrón de calidad enmarcado en las exigencias de la monografía cuando sea sometido a un análisis, utilizando los métodos preconizados por la farmacopea. Un método de análisis prescrito en la farmacopea no necesariamente es el único o el más avanzado desde el punto de vista científico. Pero es el método oficial en el cual se van a fundamentar las decisiones en los casos de duda o de litigio. En la escogencia de un método de análisis, la monografía debe de ser considerada como un todo, capaz de garantizar la calidad adecuada del producto.

Considerando la creciente participación de las plantas medicinales y de los medicamentos de origen vegetal en el arsenal terapéutico, se hace más necesario efectuar el control de calidad a través de eficientes técnicas modernas. Las plantas medicinales que constituyen la materia prima para la elaboración de productos fitoterapéuticos poseen variaciones en el contenido de sus principios activos y pueden sufrir deterioro y contaminaciones. Por esta razón, el control de calidad de las materias primas vegetales es de particular importancia.

5.2. Problemas relacionados con la calidad de las plantas medicinales:

Los principales problemas detectados en el control de calidad se relacionan a continuación:

5.2.1. La droga utilizada no esta descrita en la farmacopea y puede presentarse una sustitución, una falsificación o una sofisticación: En realidad, se trata de adulteraciones de la materia prima vegetal, en mayor o menor grado. Las sustituciones son frecuentemente justificadas debido a la dificultad de obtener la especie farmacopeica. Por ejemplo, la especie *Mikania glomerata* (guaco), de comprobada acción anti-tusígena, ha sido sustituida por otras especies del genero *Mikania*, botánicamente próximas, aunque sin comprobación de su acción farmacológica. Las falsificaciones son burdas adulteraciones y en general ocurren durante la recolección de las plantas nativas, en donde los recolectores por ignorancia o por mala fe, mezclan la especie medicinal con otras de características morfológicamente semejantes. Existe otro tipo de sustitución que es realizado por mayoristas y fabricantes sin escrúpulos y consiste en la utilización de plantas de valor económico menor y acción farmacológica no comprobada, en la mayoría de las veces. Ejemplo de esto, es la sustitución frecuente del ginseng (*Panax ginseng*) por especies del genero *Pfaffia* (*Pfaffia paniculada*, *Pfaffia glomerata* o *Pfaffia iresinoides*). En el análisis de 15 muestras de diferentes productos comerciales adquiridos en el mercado farmacéutico y rotulados como ginseng, solamente dos hacían referencia a *Panax ginseng*, otros dos estaban relacionados con especies del género *Pfaffia* y los 11 restantes eran burdas falsificaciones con otros productos.

Las sofisticaciones son de fácil detección y se presentan principalmente en extractos y tinturas, incluso drogas extraídas exhaustivamente pueden ser también objeto de una sofisticación. Estas prácticas consisten en adicionar a la droga extraída exhaustivamente, o a los extractos y tinturas de bajo contenido de principios activos, sustancias naturales aisladas o sustancias sintéticas de estructura semejante a los principios activos que estén contenidos originalmente en la planta.

Se han encontrado extractos de guaraná (*Paulina cupana*) adicionados de cafeína sintética, drogas que contienen principios activos antraquinónicos adicionados de antrona sintética y extractos de belladona (*Atropa belladonna*) adicionados de alcaloides secundarios del género *Duboisia*. Últimamente se tienen evidencias de que a extractos secos de algunas plantas se les adiciona vitamina C sintética, para compensar las pérdidas de esta última en el proceso de secado.

5.2.2. La parte de la planta no corresponde a la prescrita: Los principios activos no se distribuyen uniformemente por toda la planta si no que se localizan preferencialmente en algunas partes y órganos, la utilización de la partes de la planta que no corresponden a la descripción farmacopeica, da como resultado una materia prima pobre en sustancias activas e incluso desprovistas de ellas.

5.2.3. La cantidad de sustancias extrañas es mayor a la permitida: La definición farmacopeica de sustancias extrañas comprende: plantas diferentes de la descrita, partes de la misma planta diferentes de la parte descrita y otras materias extrañas. Algunas veces la monografía farmacopeica establece un limite para partes de la planta diferentes de la prescrita, como por ejemplo en el caso de la manzanilla (*Matricaria recutita*), en donde le porcentaje de tallos no puede ser superior al 5% del total de la droga. Los tallos están

prácticamente desprovistos de aceite esencial, uno de los parámetros cuya determinación es exigida por la farmacopea e incluso, dan a las infusiones de la planta un sabor astringente debido a la presencia de taninos.

5.2.4. El contenido de cenizas es superior al permitido: La ceniza resultante de la incineración del material vegetal puede ser fisiológica y no fisiológica. Se denomina ceniza fisiológica aquella derivada de los componentes minerales de la propia planta. La que se deriva de materia extraña, principalmente suelo y arena que se adhieren a la superficie de la droga se denomina ceniza no fisiológica. Un contenido de cenizas superior al permitido, indica generalmente un procedimiento de recolección y almacenamiento inadecuado.

5.2.5. El contenido de componentes activos no corresponde al prescrito: El contenido de componentes activos por debajo del prescrito indica baja calidad de la materia prima vegetal. Cuando se trata de la utilización de la droga vegetal para el aislamiento de sustancias naturales puras, el problema se reduce a un rendimiento menor y eventualmente, a dificultades adicionales durante el proceso de aislamiento, en función de la naturaleza y el contenido más elevado de componentes secundarios. Cuando la materia prima vegetal se deriva a la preparación de extractos, tinturas y/o preparaciones fitoterapéuticas, el problema asume una mayor gravedad, puesto que la proporción entre los componentes activos e inactivos esta alterada.

5.2.6. Contaminación microbiológica: La contaminación microbiológica del material vegetal envuelve serios riesgos para los usuarios de drogas vegetales, debido a que pueden abarcar la contaminación por gérmenes patógenos, la producción de endotoxinas bacterianas y micotoxinas y transformaciones microbianas de los constituyentes botánicos en compuestos tóxicos.

5.2.7. Contenido de pesticidas y contenido de metales pesados superior al permitido: El aumento de la contaminación ambiental debido a los metales tóxicos y el uso debido de pesticidas, e inclusive en los cultivos de plantas medicinales, ha ocasionado un aumento del número de muestras que presentan residuos de pesticidas y contenidos de metales pesados superiores a los límites admitidos. El riesgo para el consumidor es mayor cuando se trata de materia prima para la obtención de extractos o productos fitoterapéuticos, que sufren un número limitado de etapas de procesamiento. Este riesgo disminuye cuando se trata del aislamiento de productos naturales puros, objeto de muchas etapas durante las cuales los componentes tóxicos son eliminados casi en su totalidad. Los ensayos limitantes para metales pesados están descritos en todas las farmacopeas y los ensayos para pesticidas todavía no figuran, con excepción de la Farmacopea de la extinta República Democrática Alemana. La Organización Mundial de la Salud recomienda aplicar a las plantas medicinales las normas en vigor para los alimentos.

5.3. Normas para una monografía farmacopeica

Para solucionar los problemas arriba mencionados y asegurar la calidad de materias primas vegetales, la OMS recomienda incluir en las especificaciones farmacopeicas para el material vegetal:

- El nombre botánico con referencia de los autores.
- Especificaciones de las partes usadas.
- Descripción morfológica, macro y microscópica.
- Determinación de cenizas totales o cenizas sulfatadas (residuo de la incineración) y de cenizas insolubles en ácido.
- Determinación de las sustancias que van a ser extraídas de la planta.
- Determinación de la humedad y pérdida por secado.
- Determinación de aceites esenciales.
- Identificación por cromatografía en capa fina.
- Determinación cuantitativa de los principios activos.
- Ensayo límite para los metales pesados.
- Determinación de los residuos de pesticidas.

5.3.1. Nombre botánico: La identificación y determinación taxonómica es indispensable para caracterizar la especie vegetal. Esta identificación no puede ser realizada a través de nombres populares porque la misma especie puede tener diferentes nombres populares y especies diferentes pueden ser designadas por el mismo nombre popular. La determinación taxonómica de la planta es dada por su nombre científico. El nombre científico es siempre un binomio en latín, el primer término identifica el género y el segundo la especie. El binomio latino es seguido del nombre del autor de la descripción botánica, generalmente abreviado. Finalmente, la identificación se completa con el nombre de la familia botánica a la cual pertenece la planta.

5.3.2. Especificación de la parte usada: La droga vegetal, o sea la parte usada de la planta, debe ser especificada, como por ejemplo, inflorescencias, hojas, raíces, semillas, leño. La especificación se describe en el idioma nativo y en latín. La Farmacopea Europea adopta como título de la monografía el nombre de la droga en latín y como subtítulo el nombre en inglés (o en francés conforme a la edición). La Farmacopea Brasileña adopta como título el nombre popular de la planta y como subtítulo, la especificación de la parte usada en latín. Ambas farmacopeas completan la identificación con el nombre botánico de la planta y las especificaciones relacionadas con el contenido de los principios activos. La Farmacopea Europea incluye el nombre científico de la planta en la descripción de la droga, en tanto que la Farmacopea Brasileña, lo destaca antes de la descripción, ver tabla 4.

5.3.3. Descripción morfológicas macro y microscópica: La monografía de una planta vegetal describe las características microscópicas, macroscópicas y organolépticas. Las características descritas deben ser comparadas con las de la muestra, como primer paso para establecer su identidad y pureza. Siempre que sea posible, deben utilizarse muestras

auténticas de la droga como muestras de referencia. Las características organolépticas (olor y sabor) frecuentemente constituyen una indicación práctica para establecer la identidad y la pureza de la droga. Si el olor y el sabor de la droga son diferentes del descrito, la droga será considerada fuera de la especificación.

Existen drogas de color blanco acacia y tragacanto, amarillo claro como la liquorice, ginger y quassia, castaño claro como la ipecacuana, la genciana, la cáscara, cardamomo, el opio, el hinojo, aloe, entre otros, castaño canela como la canela y el catecú, castaño oscuro como el clavo y el aloe de curazao, castaño rojizo oscuro como la nuez moscada, violeta como el ergot, rojo como la cinchona, anaranjado como el ruibarbo, verde pálido como la lobelia y verde como la belladona, estramonium, sen y digitalis. En relación al olor, los siguientes son particularmente característicos, el ginger, el hinojo, la genciana, el opio, el cardamomo, la canela, el clavo y la nuez moscada. En relación al sabor y en especial en drogas en polvo debe de ser con mucho cuidado. Adulteraciones o drogas estropeadas pueden ser peligrosas, otras tales como el capsicum demasiado picantes al sabor y existen drogas conteniendo alcaloides que pueden ser venenosas. De sabor aromático pueden ser el cardamomo, la canela, el clavo, la nuez moscada, de sabor aromático y picante el ginger, de sabor amargo la genciana, el aloe, la cinchona, la rauwolfia.

Las características macroscópicas comprenden la forma, el tamaño, el color, la textura, los aspectos de fractura y características de la superficie cortada. Estas características son útiles para determinar la identidad y la pureza de la droga examinada. Sin embargo, como la determinación de las características macroscópicas y organolépticas es bastante subjetiva, deben de realizarse comparaciones con muestra auténticas para evitar dudas.

En el caso de drogas completas las características macroscópicas y sensoriales son usualmente suficientes para inhabilitar la droga para ser identificada. La apariencia general de la muestra podría indicar si es probable que cumpla con los estándares de porcentaje de semillas en colocynth, de cenizas en valeriana o de materia insoluble en alcohol en asafoetida. Sin embargo, las drogas pueden cumplir con las descripciones dadas en las farmacopeas y ser insatisfactorias, esto es a menudo debido a dificultades específicas para describir el deterioro de drogas debido a la edad. Si hojas y estructuras similares son empacadas antes de estar correctamente secadas, mucho material descolorado puede ser hallado en la mitad del embalaje. El sobre-secado, por otro lado, hace de las hojas muy quebradizas y causa en ellas rompimiento durante el transporte. Si drogas que contienen almidón se rompen en forma de fractura, puede ser inferido que la temperatura de secado fue demasiado alta y que el almidón ha sido gelatinizado. Un color pálido en el caso de camomilas indica que la droga ha sido colectada en tiempo seco y cuidadosamente secada, mientras el color en la superficie fracturada de genciana es una buena indicación y ha sido correctamente fermentada. Algunas drogas son particularmente tendientes al deterioro si, durante el almacenamiento o embarque, se humedecen (ej. cáscara sagrada). El precio de ciertas drogas depende enormemente de factores tales como el tamaño y el color, los cuales no necesariamente están relacionados con el valor terapéutico. Esto aplica a importantes drogas como hojas y vainas de sen, flores de manzanilla, ginger, nuez moscada y ruibarbo.

Tabla 4. Comparación de la Farmacopea Europea y Brasileña.

	Farmacopea Europea	Farmacopea Brasileña
Título	MATRICARRIAE FLOS	CAMOMILA
Subtítulo	Matricaria Flowers	Matricaria e flos
Identificación botánica		<i>Matricaria recutita</i> ASTERACEAE
Descripción	Las flores de manzanilla consisten de las inflorescencias de <i>Matricaria recutita</i> (<i>Camomila recutita</i>). Contiene no menos de 0.4% v/p de aceite esencial de color azul.	La droga esta constituida por las inflorescencias secas, con contenido de aceite esencial no menor de 0.4%.

El análisis microscópico es indispensable cuando se trata de drogas pulverizadas. Este análisis ayuda a la identificación de la droga y puede ser fundamental cuando se quiere determinar adulterantes y material de pobre calidad. Modificaciones a la estructura básica de una célula vegetal viva la cual involucra la composición de la pared celular, la forma celular y el contenido celular, son determinados en varios tejidos vegetales y reacomodando estas características microscópicas, son importantes en la identificación y en la detección de adulteraciones.

Las estructuras celulares a observar en un análisis de drogas pueden ser la pared celular, los tejidos parenquimatosos, la epidermis, los tricomas epidérmicos, la endodermis, el colenquima, las esclereidas, las fibras, el xilema, el floema y los tejidos secretorios. Además, también es importante determinar el contenido celular ergástico. El contenido celular importante en farmacognosia son aquellos que pueden ser identificados en drogas vegetales por examinación microscópica o por ensayos físicos y químicos. Este contenido celular representa productos de almacenamiento de alimentos o subproductos del metabolismo e incluye carbohidratos, proteínas, aceites fijos y grasas, alcaloides y purinas, glicósidos, aceites volátiles, gomas y mucílagos, resinas, taninos, oxalato de calcio y silica, siendo no vivientes, se conocen con el nombre de esgásticos.

Las características microscópicas de muchas drogas son descritas, pero para realizare las técnicas microscópicas se requiere una considerable habilidad, años de experiencia son necesarios para adquirir un buen conocimiento de la microscopia de drogas, alimentos y otros materiales vegetales. Es necesario aprender como usar un microscopio y entender el propósito de los diferentes reactivos usados en la examinación de drogas crudas. Las estructuras celulares son frecuentemente oscurecidas por la abundancia del contenido celular, la presencia de material colorado y el colapso de las paredes celulares. De esta forma, se requiere de la utilización de ciertos reactivos para remover el contenido celular, blanqueando y restaurando tanto como sea posible la forma celular de la pared celular. Si la

examenación microscópica desde la sección montada en el agente clarificante, el índice refractivo del último es importante. Puede ser aconsejable lavar la sección y montar en un medio diferente. Los reactivos comúnmente usados son glicerina, alcohol, ácido carbólico, lactofenol, aceite de clavo y bálsamo de Canadá, todos tienen algo de efecto aclarador. Los siguientes aclaradores y blanqueadores son particularmente útiles:

Solución de hidrato de cloral: Este disuelve almidones, proteínas, clorofilas, resinas y aceites volátiles y causa la expansión celular, puede ser usado no solamente para montar secciones sino también para hojas, flores y granos de polen enteros. Este no disuelve el oxalato de calcio y es un buen reactivo para la detección de tales cristales. Otros reactivos son solución de potasio, éter-etanol, solución de hipoclorito de sodio, entre otros.

Examenación de almidones: Inicialmente se monta en agua y se examina la presencia de cualquier granulo y se prueba si es de almidón con la adición de agua yodada. No se debe de gastar tiempo en intentar observar otras estructuras mejor vistas con otros reactivos.

Examenación de tricomas epidérmicos y oxalato de calcio: Se debe de montar en una solución de hidrato de cloral, calentar suavemente hasta evaporación y examinar, para asegurarse del oxalato de calcio, si esta presente en pequeñas cantidades, se puede utilizar luz polarizada para no pasarlo por alto.

Examenación de lignina: Mezclar el polvo con una solución de floroglucinol y permitir la tinción casi hasta secamiento, adicionar HCL concentrado y examinar. Notar la presencia o ausencia de vasos lignificados, fibras, parenquima, esclereidas o pelos, por la coloración de estructuras rojas.

Para garantizar la identificación de la droga, el análisis microscópico debe ser complementado con el análisis químico y fisicoquímico.

5.3.4. Porcentaje de materia extraña: La dificultad de obtener drogas vegetales en una condición enteramente pura es totalmente reconocida, y las farmacopeas contienen estamentos para el porcentaje de otras partes de la planta o de materia orgánica que puede ser permitida. La siguiente tabla da varios ejemplos de límites oficiales aplicables a drogas específicas (Tabla 5). Las drogas contienen apreciable cantidad de materia extraña, excretos de animales, insectos u hongos, sin embargo, el porcentaje de tales sustancias puede ser insuficiente para causar el rechazo de la droga en el ensayo de porcentaje de materia extraña. En el caso de drogas completas una cantidad pesada (100-500 g, acorde con el tipo de droga) de una muestra tomada cuidadosamente es esparcida en forma de capa fina en un papel. Esta es examinada a una magnificación de X6 y la materia extraña es sacada y pesada para calcular su porcentaje. Detalles podrían ser hallados en la BP 2003, apéndice XIX.

5.3.5. Determinación de Cenizas: Debe efectuarse la determinación de cenizas totales, cenizas sulfatadas, llamadas también de residuo de ignición y cenizas insolubles en ácido clorhídrico. El proceso de determinación de cenizas totales envuelve el análisis de las

Tabla 5. Ejemplos de límites de materia extraña en la BP 2003

<i>Droga</i>	<i>Limite de Materia Extraña</i>
Hojas Hojas de Belladona Hojas de Boldo	> 3% de tallos de diámetro superior a 5 mm > 4% de ramas, > 2% de otra materia extraña
Inflorescencias Flores de Caléndula Flores de Manzanilla	> 5% de brácteas, > 2% de otra materia extraña Cantidad de materia extraña inferior al 2% p/p
Rizomas y Raíces Raíz de Valeriana Rizoma y Raíz de Ruibarbo	> 5% base de tallos, > 2% de otra materia extraña Cantidad de materia extraña inferior al 2% p/p.
Corteza Corteza de la Cáscara	> 1% de otra materia extraña

cenizas fisiológicas, así como el de las no fisiológicas. El proceso consiste en determinar la cantidad de residuo no volátil después de la calcinación de la droga. Las cenizas sulfatadas están representadas por el residuo, producto de la calcinación con ácido sulfúrico concentrado. Los metales presentes en la droga son convertidos en sulfatos y como estos son más estables al calor, permiten obtener resultados más precisos en relación con los que son obtenidos por la simple calcinación. Las cenizas insolubles en ácido están constituidas por el residuo obtenido después de hervir el residuo obtenido en la determinación de las cenizas totales o las cenizas sulfatadas, con ácido clorhídrico diluido, filtrar y calcinar el residuo. Este procedimiento permite determinar el contenido de silica, principalmente la arena y la tierra silícea presente en la droga.

Cuando las drogas vegetales son incineradas, ellas dejan una ceniza inorgánica, la cual en el caso de muchas drogas (ej. ruibarbo) varía con un amplio límite y es así como es un pequeño valor para propósitos de evaluación. En otros casos, la figura de cenizas totales es de extrema importancia e indica el extenso cuidado tomado durante la preparación de la droga. En la determinación del valor de cenizas totales el carbón debe de ser removido a la menor temperatura posible (450°C) ya que los álcali cloruros pueden ser volatilizados a bajas temperaturas. Si el carbón todavía está presente después de calentamiento a una moderada temperatura, las cenizas solubles en agua pueden ser separadas y el residuo es nuevamente incinerado tal como se describe en la BP, o el residuo puede ser diluido con la adición de alcohol y nuevamente incinerado. Las cenizas totales usualmente consisten en carbonatos, fosfatos, silicatos y silica. Para producir más consistencia con las cenizas, se usa una ceniza sulfatada, la cual involucra el tratamiento de la droga con ácido sulfúrico diluido después de la ignición. En este proceso todos los óxidos y carbonatos son convertidos a sulfatos y la ignición es llevada a cabo a altas temperaturas (600°C).

Si las cenizas totales son tratadas con ácido clorhídrico diluido, el porcentaje de cenizas insolubles en ácido puede ser determinado. Este consiste usualmente en silica y un alto valor de cenizas insolubles en ácido tales como sen, clavo, valeriana y tragacanto, indica

contaminación con material de tierra. Las hojas de sen, las cuales pueden ser usadas directamente como drogas en polvo, son requeridas por tener un bajo valor de cenizas insolubles en ácido (2.5%), hyoscyamus, sin embargo, se le permite un alto valor (12%), pues un porcentaje involucra contenido natural de sílica. En el caso del ginger, un mínimo porcentaje de cenizas solubles en agua es requerido, ya que con este se puede detectar la presencia de ginger extraído.

5.3.6. Determinación de las sustancias extraíbles: La determinación de sustancias extraíbles se realiza cuando no existen métodos para determinar los constituyentes activos de la droga por procesos químicos o fisicoquímicos. Generalmente se determina las sustancias extraíbles con agua, con etanol en varias diluciones y raramente con éter. El método se basa en la solubilidad de sustancias activas en un solvente dado y cuando estas no son conocidas, en la actividad farmacológica del extracto obtenido con el solvente.

La determinación del extractivo soluble en agua o soluble en etanol es usado como un medio de evaluación de los constituyentes de la droga que no son estimados por otros medios. Pero como un ensayo conveniente se convierte en disponible (por ejemplo con las drogas que contienen antraquinonas) las pruebas extractivas no son requeridas como estándares farmacopeicos. En ciertos casos la extracción de la droga es por maceración, en otros por un proceso de extracción continua. Para los últimos, el extractor Soxhlet es particularmente útil y ha sido utilizado por muchos años, no solamente para la determinación de extractivos (ejemplo, aceites fijos en semillas) también en separaciones a pequeña escala. Un desarrollo de la técnica Soxhlet es mostrado en la figura de Aparatos de extracción continua Soxhlet, en este aparato la extracción es por calentamiento del solvente seguido por percolación, finalmente, la evaporación permite obtener el extracto y el solvente recogido esta listo para la siguiente muestra.

5.3.7. Determinación de humedad y pérdida por secado: El exceso de agua en drogas vegetales es el responsable del crecimiento de bacterias y hongos y también de la hidrólisis de sus constituyentes. Las monografías de las farmacopeas limitan el contenido de agua, especialmente en las drogas que tiene la facilidad de absorberla, o en las drogas en las cuales el exceso de agua causa su deterioro. Con pocas excepciones, el contenido de agua en las drogas vegetales debe de variar entre 8 y 14%.

No solamente es antieconómica la compra de drogas (ej, aloes, gelatina, gomas) que contienen exceso de agua, también es la unión de una temperatura conveniente con la humedad lo cual podría producir la activación de enzimas y dar las condiciones favorables para la proliferación de organismos. Las drogas vegetales contienen todos los requerimientos esenciales para hongos, bacterias e insectos, y la deterioro puede ser muy rápida una vez toma lugar la infestación. Un gran numero de métodos para la determinación de la humedad están ahora disponibles y muchos de ellos están siendo utilizados por industrias no relacionadas con la farmacéutica.

El contenido de agua puede ser determinado por el método gravimétrico o perdida por secado y es utilizado por la EP, BP y la USP. Durante el proceso mediante el cual la droga

se seca hasta un peso constante, el calentamiento causa pérdida principalmente del contenido de agua, sin embargo pequeñas cantidades de sustancias volátiles puede contribuir a la pérdida de peso. Para materiales como la digitalis, hojas de hamamelis, bayas, almidón, aloes y fibras, cuyo contenido de material volátil es pequeño, puede ser utilizado calentamiento directo hasta peso constante (100-105°C). El balance de la humedad combina el proceso de secado y el registro de pesos. Este método puede ser utilizado donde un gran número de muestras son manejadas y donde un continuo record de la pérdida del peso con el tiempo es posible. Para materiales tales como bálsamos los cuales contiene una considerable proporción de materiales volátiles, el secado puede ser esparciendo la droga pesada en una capa fina sobre un plato de vidrio y colocándolo en un desecador con pentóxido de fósforo. Puede ser utilizado el secado al vacío sobre un absorbente, posiblemente a una temperatura específica.

Método Azeotrópico es utilizado en el caso de drogas con sustancias volátiles presentes. Métodos basados en destilación han sido ampliamente usados para la determinación de la humedad. La muestra a ser analizada es colocada en un frasco junto con un solvente disponible inmiscible en agua (tolueno, xileno, tetracloruro de carbono) y varias piezas de material poroso y posteriormente es destilado. El agua en la muestra presenta una presión parcial y co-destila con el solvente, el cual es condensado en el destilado como una capa inmiscible. Un simple aparato originalmente inventado por Dean and Stark permite la medición directa del agua obtenida y el solvente de densidad menor (tolueno, xileno) es continuamente retornado al frasco de destilación. El método es utilizado en la USP y en la BP y EP para algunas drogas que contienen drogas volátiles (flores de *Chamomile romana* y hojas de menta y salvia). Para acomodar la pérdida de agua debida a la solubilidad en el solvente, la BP especifica una destilación preliminar del solvente con una cantidad de agua (alrededor de 2 ml); el volumen exacto del agua separado como una capa es leído y entonces la droga (suficiente para arrojar 2-3 ml adicionales) es adicionada al frasco. El agua separada desde la droga es calculada desde el volumen final combinado. Solventes más pesados que el agua requieren un recipiente especial para la determinación de humedad en drogas crudas. El método es aplicable a drogas crudas y materiales de alimentos pero presenta la desventaja de requerir de una relativa gran cantidad de muestra (5-10g).

Métodos basados en cromatografía gaseosa presentan un incremento en la importancia para determinar la humedad por su especificidad y eficiencia. El agua en la muestra de polvo pesada puede ser extraída con metanol seco y una alícuota es sometida a cromatografía utilizando una columna adecuada. El agua separada por este medio es determinada desde el cromatograma.

Otro método que puede ser empleado es el de Karl Fischer, el cual es el método químico más ampliamente utilizado para la determinación de agua. No solamente es utilizado en la industria farmacéutica, también en industrias de alimentos, químicas y petroquímicas. Es utilizado en la BP y es particularmente utilizado para drogas costosas y para químicos con bajo contenido de humedad. Extractos secos de drogas que contienen alcaloides, ácido algínico, alginatos y aceites fijos (ej. aceite de castor, aceite de oliva y el aceite de sesame para uso parenteral en la BP) pueden ser evaluados por este método. Para drogas crudas

tales como digitalis e ipecacuana, el material en polvo puede primero ser extraído de agua con un solvente anhídrido (dioxano) y una alícuota se toma para la titulación.

El método se basa en la reacción cuantitativa entre el agua y una solución anhidra de yodo y dióxido de azufre en piridina y metanol (reactivo de Karl Fischer). Generalmente, se adiciona un exceso del reactivo a la muestra, se espera el tiempo necesario para la reacción cuantitativa, y se titula el exceso con una solución patrón de agua en metanol. Esta técnica es especialmente recomendada para muestras que liberan lentamente su contenido en agua. El reactivo consiste de una solución de yodo, dióxido de azufre y piridina en metanol seco. Este es titulado contra una muestra que contiene agua, la cual causa una pérdida del color castaño oscuro. En el punto final donde el agua está disponible, el color del reactivo persiste. La reacción básica es una reducción del yodo por el dióxido de azufre en la presencia de agua. La reacción se completa por la remoción del trióxido sulfuroso como trióxido sulfuroso piridina, el cual reacciona con el metanol para formar la sal metilsulfato de piridina. En la ausencia de metanol, el trióxido sulfato de piridina reacciona con otra molécula de agua. El reactivo requiere de la estandarización inmediata antes de ser utilizado y esto puede ser llevado a cabo utilizando una solución estándar de metanol en agua o por el uso de una sal hidratada, por ejemplo, tartrato de sodio. Para eliminar las interferencias desde la humedad del ambiente, la titulación es llevada a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno y el punto final es determinado amperométricamente. En estos momentos se disponen de equipos completamente automatizados eliminando los aspectos manuales de manejo de muestras. Aunque el reactivo de Karl Fischer BP contiene piridina, últimamente esta ha sido remplazada por otras bases comerciales. La principal desventaja del método es la inestabilidad del reactivo y la posibilidad de que otras sustancias en la muestra, aparte del agua, puedan reaccionar con el reactivo.

Otros métodos químicos para la determinación de humedad incluyen el tratamiento de la muestra con carbides, nitrides, e hidrides y midiendo el gas formado. La cromatografía gaseosa ha sido utilizada para el análisis del gas liberado.

5.3.8. Determinación de aceites esenciales: Los aceites esenciales son constituyentes volátiles presentes en diversas plantas y se caracterizan por estar constituidos por mezclas de terpenos, sesquiterpenos y sus derivados oxigenados y a veces por compuestos aromáticos que se volatilizan a temperatura ambiente y tienen aspecto aceitoso. Los aceites esenciales generalmente contienen sustancias farmacológicamente activas.

Los aceites esenciales o volátiles, como su nombre implica, son volátiles en vapor. Difieren enteramente en relación a las propiedades físicas y químicas con los aceites fijos. Los aceites esenciales son solubles en etanol, pero solamente una pequeña cantidad lo es en agua. Con excepción de aceites tales como el aceite amargo de almendras, el cual es producido por hidrólisis de glucósidos, los aceites están contenidos como tales en las plantas. Estos son mayoritariamente obtenidos por destilación por vapor del material vegetal y tienden a resinificarse en presencia del aire. Son secretados por células grasas en ductos de secreción, cavidades o pelos glandulares.

Los aceites esenciales son generalmente mezclas de hidrocarburos y compuestos oxigenados derivados de los hidrocarburos. Contienen principios con olor consistentes en terpenos alcohólicos, aldehídos, cetonas y ésteres (>90%) y / o derivados de fenil propanos. En algunos aceites (ej, aceite de turpentina), los hidrocarburos predominan y solamente pequeñas cantidades de compuestos oxigenados están presentes, en otros (ej, aceite de clavo), el volumen de los aceites consiste en compuestos oxigenados. El olor y sabor de los aceites volátiles es principalmente determinado por los constituyentes oxigenados. Muchos de los aceites son de origen terpenoide, un número pequeño de estos como los de la canela y el clavo contienen derivados aromáticos mezclados con los terpenos. Pocos compuestos (ej, timol y carvacrol), aunque aromáticos en estructura, son de origen terpenoide.

Los aceites esenciales son frecuentemente asociados con otras sustancias tales como gomas, resinas y bálsamos. Los bálsamos son exudados obtenidos por incisión de tallos o troncos de plantas o árboles respectivamente. Estos son sólidos resinosos insolubles en agua o líquidos viscosos con olor aromático, sus constituyentes son 40-60% de ésteres balsámicos. Las oleogomas resinas contienen resinas, gomas y 7-17% de aceites volátiles y son alrededor 50% solubles en agua.

Estándares mínimos para el porcentaje de aceites volátiles presentes en un número de drogas son descritos en muchas farmacopeas. La destilación con vapor es llevada a cabo con aparatos de destilación modificados, y el primer aparato fue descrito por Meek y Salvin en 1937 y es todavía ampliamente utilizado en algunos laboratorios, el dispositivo para este aparato es muy similar al dispositivo para determinar la humedad (2). La droga pesada es colocada en un balón de destilación con agua o con una mezcla de agua y glicerina y conectado al receptor del aparato (lavado con ácido crómico), el cual es seguido por un condensador. En la destilación, el aceite y el agua son condensados y el aceite esencial es colectado en la porción graduada como una capa sobre la superficie del agua, entonces es medido. Para aceites con densidades relativas alrededor a mayores de 1.0, así como la de aceites esenciales que contienen eugenol, la separación del agua es asistida adicionando un volumen conocido de xileno y la lectura corresponde a la mezcla aceite – xileno. Alternativamente, para aceites con densidades relativas mayores que la del agua (aceite de clavo, 1.05), un aparato similar al mostrado en el número 1 de la gráfica puede ser utilizado, y no se requiere la adición de xileno.

La BP 1980 utiliza el aparato ilustrado en la figura 13), este difiere del anterior, el número 2, en que el destilado pasa a través de un condensador y este refrigera mejor que el tipo reflujo. La EP y BP 1993 utiliza un aparato similar al mostrado en el número 4. Aunque el principio de separación de los aceites esenciales es el mismo, los equipos para su determinación descritos en diferentes farmacopeas cambian en algunos detalles. En la figura 4 se observa el equipo para la determinación de aceites esenciales descritos en las Farmacopeas Europea y Brasileña.

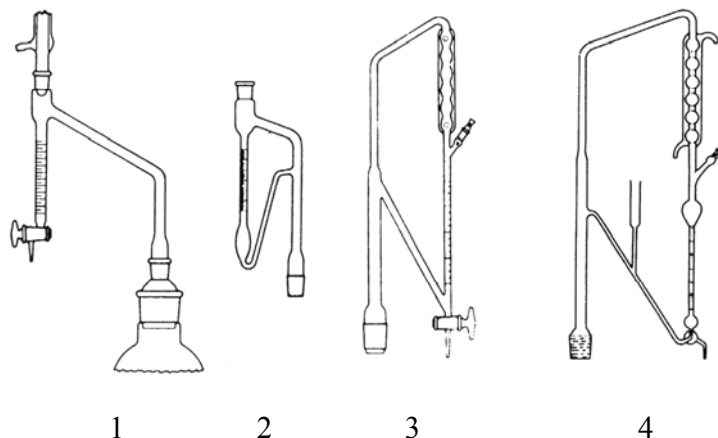


Figura 13. Aparatos para la determinación de aceites esenciales

El tiempo tomado para una completa destilación del aceite varía con la naturaleza de la droga y con su estado de pulverización, sin embargo, 4 horas es totalmente suficiente. La solución de aceites volátiles en aceites fijos (ejemplo, frutos en polvo de la familia Umbelliferae) puede retardar la destilación. Se debe de notar que los estándares farmacopeicos para el contenido de aceites volátiles de drogas en polvo son más bajos que los correspondientes para las drogas enteras. La cantidad de droga utilizada debe de ser suficiente para obtener un rendimiento de 0.1-0.3 ml del aceite esencial. Además se necesita de 10 a 50 g de peso de la muestra y 200 a 500 ml de agua, dependiendo de la naturaleza de la droga a ser examinada. Normalmente 1 ml de xileno es adicionado antes de comenzar con el proceso de destilación. La tasa de destilación ha de ser ajustada a 2-3 ml/min. Para análisis cuantitativos, un valor de xileno blanco ha de ser determinado en una destilación paralela con la ausencia de la droga vegetal. La tabla 6 muestra las condiciones para la determinación cuantitativa de aceites esenciales acorde a la farmacopea Alemana DAB 10. Para la investigación cuantitativa de un aceite esencial por TLC, el periodo de destilación puede ser reducido a 1 hora y puede ser desarrollado en la mayoría de los casos sin xileno. El resultado del aceite es diluido en un tubo graduado con xileno (1:9) y usado directamente para la investigación por TLC.

Para análisis cualitativo se puede realizar una extracción con diclorometano (Extractos DCM): 1 gramo de polvo de droga es extraído por agitación por 15 minutos con 10 ml de diclorometano. La suspensión es filtrada y el filtrado evaporado hasta sequedad. El residuo es disuelto en 1 ml de tolueno y de 30-100 μ l son usados para la TLC.

5.3.9. Identificación por cromatografía en capa fina: La cromatografía en capa fina es un método simple, eficiente y que no necesita de un equipo sofisticado para su ejecución. Este método sirve para identificar las drogas vegetales, sus extractos y tinturas e igualmente para que en una formulación farmacéutica sea posible identificar la presencia de una droga o de sus extractos. Cuando los principios activos de una droga no son conocidos, la identificación de la droga puede ser realizada a través de la determinación de sustancias características de la planta en cuestión, aunque no tengan actividad farmacológica.

Tabla 6. Condiciones para la determinación cuantitativa de aceites esenciales

Droga	Contenido de aceite esencial (ml/100g)	Peso de la muestra (g)	Agua (ml)	Tiempo (hr)	Rata (ml/min)
Hojas y flores de <i>Artemisia absinthium</i>	0.3	50	300	3.0	2-3
Frutos de <i>Pimpinella anisum</i> .	2.0	25	200	2.0	2-3
Frutos de <i>Foeniculum vulgare</i> .	4.0	10	200	2.0	2-3
Flores de <i>Matricaria recutita</i> .	0.4	50	500	4.0	3-4
Hojas de <i>Melissa officinalis</i> .	0.5	40	400	2.0	2-3
Hojas de <i>Mentha piperita</i> .	1.2	50	500	2.0	3-3.5
Hojas de <i>Salvia officinalis</i> .	1.5	50	500	1.5	2-3
Hojas de <i>Thymus vulgaris</i> .	1.2	20	300	2.0	2-3

Estas sustancias denominadas marcadores (o marcadores positivos), son seleccionadas entre los compuestos característicos de la planta. El uso de ellas debe limitarse solamente a la identificación del material vegetal, de los extractos y de las tinturas. Los marcadores pueden servir, igualmente, para identificar la presencia de la droga en una formulación farmacéutica. Cuando los marcadores no son las sustancias responsables de la acción farmacológica de la droga, no deben ser utilizados para las determinaciones cuantitativas. La presencia de manchas o bandas coloreadas con el mismo Rf de las sustancias de referencia cromatograma de la muestra, no es suficiente para identificar la droga.

La existencia de otras manchas o bandas coloreadas debe ser anotada, así como su posición en relación a la posición de las sustancias de referencia utilizadas. El uso de sustancias de referencia que no son constituyentes de la planta es de utilidad para determinar la ocurrencia de falsificaciones. Estas sustancias reciben la denominación de marcadores negativos. Así, los extractos de *Arnica montana* son analizados por comparación con soluciones de rutina, sustancia que no está presente en esta planta. El hecho de aparecer manchas con el mismo Rf y coloración de la rutina en el cromatograma del extracto indica la posible falsificación con flores de *Calendula officinalis*.

Las farmacopeas están incrementando la utilización de la cromatografía en capa fina (CCF) o TLC como un medio para asegurar la identidad y pureza. Basta mencionar aquí que el valor Rf (rata de flujo o factor de migración de una determinada sustancia en un solvente dado, es igual a la distancia recorrida por la sustancia dividida entre la distancia recorrida por el frente del solvente) de un compuesto, determinada bajo condiciones específicas, es característica y puede ser usada como una ayuda a su identidad. Extractos cuantitativos de drogas crudas son preparadas y comparadas cromatográficamente con soluciones estándares de referencia de los constituyentes conocidos. La intensidad de las manchas cromatográficas visualizadas pueden ser visualmente comparadas y el método puede ser usado para eliminar drogas adulteradas. De esta forma, ensayos semi-cuantitativos han sido

desarrollados para los constituyentes de drogas (menta, azafrán, camomila germana, digitalis) los cuales no son rápidamente evaluados por otros medios.

5.3.10. Contaminación microbiológica: La BP requiere de un número de drogas (ejemplo, acacia, agar, tragacanto, polvo de digitalis) para estar libre de *E. coli* en la cantidad del material ensayado, otras (ejemplo, ácido alginico, tragacanto) son también ensayadas por la ausencia de *Salmonella*. Los límites inferiores para el contenido aeróbico viable total, comúnmente 10^3 , 10^4 microorganismos g^{-1} , están siendo aplicados a drogas crudas, incluyendo gomas, agar, tragacanto, acacia. No hay evidencia que muestre que los contaminantes estén produciendo sustancias tóxicas potenciales en drogas crudas y preparaciones farmacéuticas, en contraste con sustancias embriotóxicas, teratogénicas, mutagénicas y carcinogénicas producidas por alguna especie de trigo y arroz.

5.3.11. Determinación cuantitativa de los principios activos: La escogencia del método para la determinación cuantitativa de los principios activos depende de la monografía, que debe ser considerada en su totalidad, para poder garantizar una adecuada calidad del producto. Muchas veces la selección recae en un método no específico, de elevada precisión y fácil ejecución. Es el caso de la determinación de alcaloides por el método volumétrico ácido-base o por la titulación en un medio no acuoso. Esta decisión es influenciada por las impurezas presentes en la droga. Aunque la determinación de impurezas puede ser realizada por medio de ensayos cromatográficos, la utilización de un método menos específico, pero preciso, debe ser preferida. En los casos en que las impurezas no sean determinadas con facilidad, los métodos más indicados son la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o la cromatografía de gases, estos métodos generalmente exigen un mayor trabajo y equipos sofisticados y de alto costo.

La Farmacopea Italiana prescribe una determinación cuantitativa de alcaloides por titulación ácido-base, para las raíces de *Cephaelis ipecacuanha* (*Ipecacuanhae radix*), y establece un ensayo límite para impurezas por cromatografía en capa fina. La monografía de *Centella asiática* prescribe la valoración por cromatografía de alta eficiencia (HPLC), proceso que sirve al mismo tiempo, para la identificación de la droga.

Una droga cruda puede ser ensayada para un grupo particular de constituyentes por ejemplo, alcaloides totales en *Belladonna* o glucósidos totales en *digitalis*. Alternativamente, puede ser necesario evaluar un componente específico, por ejemplo, el contenido de reserpina, como distintivo del contenido de alcaloides totales de *Rauwolfia* spp.

5.3.12. Ensayo límite para metales pesados: El ensayo límite para metales pesados consiste en verificar si el contenido de impurezas metálicas que reaccionan colorimétricamente con el ión sulfato no excede el límite especificado en las monografías, en términos de microgramos de plomo por gramo de la muestra analizada. La reacción con tioacetamida también puede emplearse para la determinación del límite de metales pesados, en términos de plomo.

Los ensayos se realizan en tubos de vidrio transparentes, de fondo plano, con una capacidad aproximada de 70 ml, con un diámetro interno de 23 mm y una marca externa correspondiente al volumen de 45 a 50 ml. Los tubos deben ser iguales en lo relacionado al diámetro interno y a los demás aspectos, puesto que la comparación es directa. Los tubos deben ser observados de arriba para abajo, contra un fondo blanco. El volumen del patrón utilizado varía de acuerdo con lo estipulado en la monografía de la muestra analizada.

5.3.13. Determinación de los residuos de pesticidas: La utilización de los pesticidas para eliminar los insectos que no permiten un crecimiento normal de las plantas, ha aumentado notablemente. La percepción del grave peligro que representa el uso indiscriminado de estos pesticidas, condujo a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FAO fijasen límites para los residuos. Desde entonces innumerables métodos de análisis de residuos de pesticidas han sido publicados. Los residuos tóxicos pueden aumentar en las drogas crudas como resultado de la aplicación de pesticidas durante el cultivo de las drogas y durante estados posteriores de fumigación de los productos almacenados. Las drogas vegetales acumulan pesticidas de la misma forma que las plantas alimenticias, cuando se aplican fumigaciones a los sembrados, cuando los suelos son tratados con insecticidas o cuando se realizan fumigaciones en el lugar en donde ellas son almacenadas.

Las plantas medicinales así como las plantas alimenticias están sujetas al ataque de insectos y hongos. Las malezas son responsables de la disminución del rendimiento de las cosechas. Los problemas y la naturaleza de los residuos tóxicos son esencialmente encontrados en la industria de los alimentos y en la regulación de varios países existe el límite mínimo de estos residuos en alimentos, cosméticos, drogas y especias. El apéndice XI L de la BP 2000 da los requerimientos que regulan los residuos de pesticidas en drogas vegetales, las direcciones específicas para el muestreo y la lista de ensayos para varios insecticidas. Se ha reportado que especias, camomilas y valeriana obtenidas comercialmente contienen residuos de pesticidas pero con niveles aceptables.

Sin embargo, no se ha enfatizado suficientemente sobre el peligro de los residuos de pesticidas en las drogas vegetales y en sus preparaciones. Pocas publicaciones a este respecto se encuentran en la literatura científica. Esto se debe probablemente, al hecho de que las drogas vegetales y sus preparaciones son consumidas durante períodos de tiempo más cortos y en menores cantidades, en relación con las plantas alimenticias. También es probable que la mayor parte de los residuos de pesticidas existentes en las drogas vegetales hayan llegado a descomponerse o a convertirse en sustancias inofensivas, e incluso, los residuos de pesticidas presentes en la planta hayan sido separados durante el proceso de fabricación, de modo que solamente una pequeña parte permanezca en la preparación medicinal, destinada a ser suministrada al paciente. Los residuos tóxicos pueden ser sustancialmente reducidos o eliminados por el uso de infusiones del material vegetal seco y por la utilización de los compuestos extraídos desde la planta. El almacenamiento a 30°C ha mostrado que reduce rápidamente el oxido de etileno en material vegetal de sen hasta niveles permitidos

En los países en vía de desarrollo, existen todavía muchas preparaciones medicinales de origen vegetal, especialmente, las originarias de la medicina tradicional, en algunos de esos casos las preparaciones están constituidas por plantas que han sido tratadas con insecticidas, siendo éstas ingeridas por los pacientes durante períodos de tiempo prolongado. Por esta razón, es necesario proponer límites para los residuos de pesticidas en drogas vegetales y sus preparaciones, de acuerdo con lo indicado por la OMS y la FAO para las plantas alimenticias.

Métodos como TLC y la cromatografía gaseosa están disponibles para la determinación de organoclorados y derivados de la urea, métodos enzimáticos para compuestos organofosforados, métodos colorimétricos para la determinación de la urea y técnicas espectroscópicas para el paraquat, triazinas y metales pesados.

5.4. Muestreo:

Para que los métodos de análisis de drogas vegetales expresen en sus resultados valores representativos de la cantidad de droga disponible, la muestra debe ser recolectada utilizándose una técnica definida y uniforme. Las técnicas de muestreo consideran tres aspectos: a) número de empaques que contienen la droga, b) el grado de división de la droga y c) cantidad de la droga disponible.

5.4.1. Número de empaques: Si los empaques poseen homogeneidad, las muestras deben ser recolectadas según se anota a continuación:

No. de empaques	No. de empaques que sirven como muestra
1 a 10	1 a 3
10 a 25	3 a 5
25 a 50	4 a 6
50 a 75	6 a 8
75 a 100	8 a 10
Más de 100	5% del total (mínimo 10)

5.4.2. Grado de división y cantidad de la droga: Cuando los componentes de la droga miden menos de 1 cm o cuando se encuentran constituidos por material fragmentado o pulverizado es recomendable recoger la muestra con auxilio de un objeto adecuado (tubo provisto de dispositivo de cerramiento en la base), de las diferentes partes del empaque (arriba, abajo y lateralmente). Hasta un peso de 100 Kg. de droga, la muestra debe ser de un mínimo de 250 g. Superior a un peso de 100 Kg, la muestra debe ser fragmentada en cuatro partes, resultando una muestra final de 250 g.

El muestreo se hace manualmente en las drogas con dimensiones superiores a 1 cm. En este caso hasta un peso de 100 Kg de droga, la muestra debe ser de un mínimo de 500 g. Superior a 100 Kg, es necesario dividir la muestra en cuatro partes, obteniendo una muestra final de 500g.

Cuando la cantidad total de la droga es inferior a 10 Kg, se pueden tomar muestras inferiores a 250 g, pero el peso de la muestra nunca debe ser inferior a 125 g.

Cuarteo: Es el proceso mediante el cual se reduce la cantidad de la muestra, conservando su representatividad. La droga se distribuye de modo homogéneo sobre un área cuadrada y plana y posteriormente se divide en 4 partes iguales, desechando las porciones contenidas en los dos opuestos, en una de las diagonales del cuadrado. En seguida se juntan las dos porciones y se repite el proceso hasta alcanzar el tamaño de la muestra adecuada.

BIBLIOGRAFIA

1. Verpoorte, R. Pharmacognosy in the New Millennium: Leadfinding and Biotechnology. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000. 52: 253-262.
2. Kinghorn, D. Pharmacognosy in the 21st century. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001. 53: 135-148.
3. Kinghorn, D. The Role of Pharmacognosy in Modern Medine. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2002. 3: 77-79.
4. Evans, W.C. *Trease and Evans Pharmacognosy*. 15^a edition. Ed. Saunder. Edinburg. 2002.
5. Nicolai, S. *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. Editor: Roberto Pinzón S. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED). Bogotá. 2000.
6. der Heijden, R., Jacobs, D.I., Snoeijer, W., Hallard, D., Verpoorte, R. The *Catharanthus* Alkaloids: Pharmacognosy and Biotechnology. *Current Medicinal Chemistry*. 2004. 11: 607-628.
7. Enrich, L.B., Scheuermann, M.L., Mohadjer, A., Matthias, K.R., Eller, C.F., Newman, M.S., Fujinaka, M., Poon, T. *Liquidambar styraciflua*: a renewable source of shikimic acid. *Tetrahedron Letters*. 2008. 49: 2503-2505.
8. Washam, C. An outbreak of new sources of avian flu drug. *Environ. Health Perspect.* 2006. 114: A464.
9. Nie, L.D., Shi, X.X. A novel asymmetric synthesis of oseltamivir phosphate (Tamiflu) from (-)-shikimic acid. *Tetrahedron Asymmetry*. 2009. 20: 124-129.
10. Díaz, J.A. 2003. Informe Técnico. Caracterización del mercado colombiano de plantas medicinales y aromáticas. Instituto Alexander von Humboldt – El Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial 111 P. Bogotá D.C., Colombia.
11. Vallejo Villalobos, J.R., Pacheco, D.P., Carrasco Ramos, M.C. El problema dialectológico y etnobotánico en medicina: dos especies vegetales utilizadas como sedante en Extremadura. *Revista Universo Extremeño*. 2006. 1: 22-26.
12. PROEXPORT. 2003. Estudio de oferta y demanda del sector de productos naturales. Bogotá.
13. Monguelli, E., Pomilio, A. Nuevos Medicamentos y Etnomedicina, Del Uso Popular a la Industria Farmacéutica. *Ciencia Hoy*. 2002. 12: 1-8.
14. Newman, D.J., Cragg, G.M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 2007. 70: 461-477.
15. Konig, G.M., Wright, A.D. Marine natural products research: Current directions and future potencial. *Planta Med.* 1996. 62: 193-211.
16. Arntzen, C.J. High-tech herbal medicine: Plant-based vaccines. *Nature Biotechnol.* 1997. 15: 221-222.
17. Ponstein, A. Verwoerd, T. Pen, J. Production of enzymes for industrial use: In: *Engineering plants for commercial products and applications*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1996. 792: 91-98..
18. Paul M Dewick. Peptides, proteins, and other amino acid derivates. In: *Medicinal natural products, A biosynthetic Approach*. 2^a edition. Ed. John Wiley & Sons Ltd. England. 2002.

19. Ma, J., Drake, P., Christou, P. The production of recombinant pharmaceutical protein in plants. *Nat. Rev. Genet.* 2003. 4: 794-805.
20. Villegas, A.D. El uso de la flora medicinal colombiana: Aprovechamiento sostenible de un recurso natural y cultural. Memorias del XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas. Simposio Plantas Medicinales de Iberoamérica. Armenia-Colombia. Octubre 7-10 de 2003.
21. Jiménez, S.L. Ventajas y desventajas de los productos naturales. IX Congreso Nacional de Farmacología y Terapéutica. Medellín-Colombia. Octubre 22-24 de 2003.
22. Ospina, Ana. Bianchi, Antonio. Perspectivas para las Plantas Iberoamericanas en el Mercado de los Productos fitoterapéuticos en Europa. Memorias del XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas. Simposio Plantas Medicinales de Iberoamérica. Armenia-Colombia. Octubre 7-10 de 2003.

Referencias generales:

1. Evans, W.C. Trease and Evans Pharmacognosy. 15^a edition. Ed. Saunder. Edinburg. 2002.
2. Claudia Kuklinski. Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ed. Omega. Barcelona. 2000.
3. Paul M Dewick. Medicinal natural products, A biosynthetic Approach. 2^a edition. Ed. John Wiley & Sons Ltd. England. 2002.
4. Luis Bravo Días. Farmacognosia. Ed. Elsevier. Madrid. 2003.
5. Michael Heinrich, Joanne Barnes, Simon Gibbons, Elizabeth M. Williamson. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. Ed. Elsevier. Madrid. 2004.

Páginas web:

1. <http://www.hipernatural.com/es/index.html>