Drogas que actÃºan sobre el SNA

Tema 2. DROGAS CON PRINCIPIOS AGONISTAS MUSCARÃ NICOS

Mimetizan la acciÃ³n de la acetilcolina al nivel de R muscarÃ−nicos o nicotÃ−nica.

- A dosis normal interaccionan con R muscarÃ−nicos.
- A dosis elevadas interaccionan con R nicotÃ−nicos.

Acetilcolina â base de amonio 4ario.

1. Agonistas MuscarÃ−nicos Directos (se enganchan directamente al receptor)

Origen natural:

- *Arecolina* â ***Areca catechu***
- *Muscarina* â componente minoritario de ***Amanita muscaria***, mayoritario de Inocybe sp y Citocybe sp.
- Pilocarpina â Pilocarpus sp.

Efectos parecidos al parasimpÃ¡tico â Aumentan las secreciones.

Aumenta la motilidad.

2. Agonistas MuscarÃ−nicos Indirectos

- Fisostigmina o Eserina â Inhibe el enzima Acetilcolinesterasa.

1. Agonistas MuscarÃ−nicos Directos.

AMANITA MUSCARIA

La droga en su conjunto contiene muy poca cantidad de *Muscarina*, tiene ese nombre porque se aislÃ³ aquÃ− por 1Âº vez.

- **DescripciÃ³n**: Seta roja con puntos blancos, en la zona roja es donde se acumulan los alcaloides, se usa en Siberia como alucinÃ³geno, produce delirios, otros recuerdan borrachera. A los efectos que produce se les llama "*SÃ−ndrome micoatropÃ−nico*", recuerda a una intoxicaciÃ³n por *Atropina*:

- aparece sensaciÃ³n desagradable a nivel gastrointestinal;

- al cabo de 2 h aparecen sÃ−ntomas nerviosos centrales (borrachera, midriasis)

El antÃ−doto **NO** serÃ−a la *Atropina* porque aquÃ− es muy baja la cantidad, al abundar otras sustancias que producen efectos parecidos a la *Atropina*, al administrar Ã©sta se potenciarÃ−an sus efectos tÃ³xicos. Nauseas debidas a la *Muscarina*.

- **Principio activo**:

Muscarina es una base de amonio 4ario,

no atraviesa la BHE porque las alteraciones

nerviosas no son debidas a ellas. Abunda en

Amanita muscaria, Inocybe sp (en Ã©ste es donde

realmente se encuentra una cantidad elevada de

Muscarina) y Citocybe sp.

Otras sustancias que abundan en ***Amanita***

muscaria son:

- *Ã"cido IbotÃ©nico* â responsables junto con *Muscinol* de los efectos centrales.
- *Muscimol* â Atraviesa la BHE. Interaccionan

a nivel del RGABA.

- *Muscazona* â TambiÃ©n al nivel de RGABA.

El *Ã¡cido IbotÃ©nico* se transforma algo en muscimol que es

mÃ¡s activo que el *Ã¡cido IbotÃ©nico* (10 veces mÃ¡s) El resto

del *Ã¡cido IbotÃ©nico* que no se transforma es excretado

por la orina.

Ã"cido IbotÃ©nico y *Muscimol* se utilizan en neuroquÃ−mica porque son lo mejores agonistas del GABA.

- **IntoxicaciÃ³n**. Si hay intoxicaciÃ³n por ***Amanita muscaria*** hay que forzar la diuresis, evitar la absorciÃ³n.

- IntoxicaciÃ³n por ***Amanita muscaria*** â A nivel neurolÃ³gico.

- IntoxicaciÃ³n por ***Amanita phalloides*** â A nivel hepÃ¡tico.

HOJA DE JABORANDI

Fue la 1Âº especie que se utilizÃ³ para la obtenciÃ³n de Pilocarpina. Hojas de ***Pilocarpus microphyllus*** y otras especies (***P. Jaborandi***) Originaria de Brasil

(tambiÃ©n en Paraguay) Se utiliza como agente micÃ³tico para tratamiento de glaucoma.

Pilocarpus jaborandi (Familia Rutaceae)

- **DescripciÃ³n**: arbusto con hojas muy inervadas, si se frotan dan olor a naranja.

- **Principio activo**: *Pilocarpina* â Estructura muy lÃ¡bil, se hidroliza y se oxida con facilidad. La droga se debe tratar lo mÃ¡s

rÃ¡pido posible “in situ”. En el 1Âº aÃ±o

disminuyÃ³ el contenido de la droga a la mitad.

Estructura de anillo imidazol

No se puede usar el Ã¡lcali fuerte porque se rompe la lactona. Se usa Na2CO3.

- **Usos**.
- Se maneja en forma de nitratos de pilocarpina en colirios para tratamiento de glaucoma. A veces se absorbe por lo que se oprime la zona para que esto no ocurra porque sino producirÃ–a efectos a nivel gastrointestinal, nerviosos,...

  GLAUCOMA â aumenta la presiÃ³n intraocular por acumulaciÃ³n de humor acuoso.

  La pilocarpina produce contracciÃ³n del mÃºsculo ciliar, favorece el drenaje del humo acuoso a travÃ©s del canal de Schlem, disminuyendo la presiÃ³n ocular.

  Hoy dÃ–a se utiliza una asociaciÃ³n de pilocarpina con Î²-bloqueantes.

- TambiÃ©n se utiliza para contrarrestar el efecto de agentes midriÃ¡ticos en operaciones quirÃºrgicas, exploraciones del ojo.
- TambiÃ©n en pacientes con cÃ¡ncer bucofarÃ–ngeo. Como consecuencia de la radioterapia aparece sequedad de mucosas, se usa pilocarpina para lubrificarlas.
  - ♦ **Control y purificaciÃ³n** de pilocarpina por:

  HPLC

  TambiÃ©n hay colorimetrÃ–as que se hacen en la droga originaria o en las especiales. Se trata el alcaloide en forma de sales con Nitro prusiato sÃ³dico y K2SO4 diluido. Se produce una reacciÃ³n coloreada que se debe medir antes de 5` porque va disminuyendo el color. (Î»=520 nm.)

  <u>NUEZ DE ARECA</u>

  - ♦ **DescripciÃ³n**: Es un componente del “betel”

  Se utilizan las semillas de ***<u>Areca catechu</u>*** (Familia Palmaceae) Ã sta se mastica por sus propiedades estimulantes.

  El tallo mide de 10 a 20 cm. Cada palmera da 100-200 drupas del tamaÃ±o de 1 huevo (verde â rojo) Contiene *Arecolina* localizada en las cubiertas de los tegumentos externos de la semilla (cÃ¡scara) La parte externa penetra en el interior a modo de invaginaciones donde tambiÃ©n hay principio activo.

  PreparaciÃ³n: se machaca la cÃ¡scara, se mezcla con lima (sustancia alcalina) y esta mezcla se usa como masticatorio.

  Alcaloides naturales derivan de la

  Piridina hidrogenada.

  Â¡Â¡Importante!! En la *Arecolina* es R1= R2 = CH3. Las uniones Ã©steres son muy dÃ©biles y se hidrolizan en Â½ Ã¡cido o bÃ¡sico, sustancia que dÃ© Â½ alcalino que se rompe y da *ArecaÃ–na* que tiene los efectos estimulantes que se van buscando.

Aparece en Malasia, JapÃ³n, India, China.

Produce nivel estimulante a nivel central como la cocaÃ−na, anfetaminas, inhiben la sensaciÃ³n de hambre.

- **Usos**:
- La nuez de Areca se usa sola como parasiticida (en humanos y animales) para eliminar gusanos.
- Es parasimaticomimÃ©tico porque se usa en tratamiento del Alzheimer, para mejorar memoria, aprendizaje.
- Derivado basado en la estructura de

Arecolina es la *Aceclidina* (sintÃ©tico) es la

que se utiliza como miÃ³tico en el tratamiento

del glaucoma (produce miosis)

- **ComposiciÃ³n quÃ−mica**.

- Alcaloides (0,5%) muy escasos en casi todas las

drogas pero muy potentes.

- Hidratos de carbono como almidÃ³n (50%)

- Taninos, casi el 20% son taninos condensados o catÃ©quicos, responsables en parte de la actividad.

Cuando se mastica el "betel", 1Âº hay un aumento de saliva que se va volviendo de color rojo o negro. Esto es debido a la presencia de taninos que se oxidan por los Ã¡lcalis.

TambiÃ©n en estas poblaciones del Sur de China, JapÃ³n, se ha observado un aumento de cÃ¡ncer de boca y faringe. Se cree que se aumenta con el hÃ¡bito de fumar.

2. **Agonistas MuscarÃ−nicos Indirectos**

PHYSOSTIGMA VENENOSUM (Leguminosa)

Se desarrolla en toda la desembocadura del NÃ−ger. TambiÃ©n se conoce como "Haba del Calabar" o "Nuez de esere".

- **Droga**: Es la semilla de ***Physostigma venenosum***. Se preparaban extractos de la semilla que se suministraba a personas que podrÃ−an haber cometido un delito, si morÃ−an es que eran culpables, si no morÃ−an eran inocentes. Si no se vomita rÃ¡pidamente se absorbe y se produce muerte por parada cardiorrespiratoria. De ahÃ− que si se vomitaba rÃ¡pidamente la mÃ−nima cantidad absorbida no produjera la muerte.
- **Principio activo**:
- *Fisostigmina o Eserina.* Alcaloide, anillo dihidroalcohÃ³lico.

La afinidad de Ã©ste es 10000 veces mÃ¡s superior que la de Acetilcolina por el enzima. Es inhibidor reversible de enzima.

Es una amina 3aria capaz de atravesar la BHE y ejercer acciÃ³n central â se usa para tratamiento del Alzheimer porque potencia la acciÃ³n de Acetilcolina sobre R M1 (responsables del aprendizaje,

memoria,...)

♦ *Geneserina.* El O2 del anillo es la
Ãºnica diferencia. Se usa en forma salicilato

en dispepsia (mala digestiÃ³n)

♦ Derivados sintÃ©ticos â a partir de *Fisostigmina* que es potente pero lÃ¡bil por el Ã©ster.
♦ *Neostigmina*
♦ *Piridostigmina*

♦ *Rivastigmina.* No presenta NR4+ porque se usa en tratamiento del Alzheimer.
♦ **Efectos**
Fisostigmina â se fija a Acetilcolinesterasa produciendo:

◊ Aumento de la secreciÃ³n.
◊ Aumento de la motilidad intestinal.
◊ Miosis.
◊ AcciÃ³n central en tratamiento del Alzheimer.
◊ AntÃ–doto en intoxicaciÃ³n con *Atropina*.

Tema 3. DROGA CON ALCALOIDES AntiCOLINÃ RGICOS O AntiMUSCARÃ NICOS.

Estructura derivada del tras-tropanol (condensaciÃ³n del anillo de la Metilpiridona y Metilpiperidina)

FAMILIA SOLANÃ"CEAS.

En casi todas las especies se encuentran los alcaloides derivados del tras-tropanol: Belladona, Duboisias sp, Hyoscyamus sp, Datura sp, RaÃ–z de MandrÃ¡gora.

Alcaloides naturales

Hoy en dÃ–a lo que se utiliza es la *Atropina*, aunque la hisciamina es mucho mÃ¡s activa pero su conservaciÃ³n es mÃ¡s difÃ–cil y costosa.

♦ **Usos**
◊ Alzheimer - *Fisostigmina* o derivados (no NR4+)
◊ Tratamiento miastenia gravis â patologÃ–a neurodegenerativa. Potencia acciÃ³n Acetilcolina en R N de placa motriz.
◊ Postoperatorio cuando en anestesia se usa curarizante, para recuperar motilidad.
◊ Ã leo paralÃ–tico cuando no existe obstrucciÃ³n intestinal
◊ RecuperaciÃ³n peristaltismo en atonÃ–a, retenciÃ³n urinaria,...

• ***<u>ATROPA BELLADONA</u>*** (Belladona)
• **DescripciÃ³n**. Arbusto de paÃ–ses del MediterrÃ¡neo y Este de Europa (Francia, HungrÃ–a) Hojas amarillo verdosas, rugosas al tacto. Su color se debe a la existencia de flavonoides ademÃ¡s de clorofila. Los frutos son bayas rojas tÃ³xicas (4 en niÃ±os, 10 en adultos, provocan la muerte), se parecen a cerezas pero altamente tÃ³xicas. Se usan las hojas y raÃ–ces, aunque los alcaloides se encuentran en toda la planta en menor proporciÃ³n.
• **Droga** pulverizada con:
♦ Fragmentos de epidermis rugosa con estrÃ–as. Pelos tectores sin glÃ¡ndula en su interior cuando la cÃ©lula es joven

porque apenas existe en droga pulverizada.
- ♦ Pelos glandulares permanecen inalterables.

Tipos de pelos glandulares:

- ♦ Pedicelo largo pluricelular con cabeza unicelular.
- ♦ Pedicelo corto unicelular con cabeza pluricelular.
  - ◊ Cristales de oxalato cÃ¡lcico.
- ♦ **ComposiciÃ³n quÃ–mica** de la hoja.
  - ◊ 0,3-0,6% alacaloides del que el 90% es Hiosciamina/*Atropina* (mismo compuesto pero *Atropina* es el racÃ©mico mÃ¡s estable que existe en la planta pulverizada) El resto es *Escopolamina* y otras bases.
  - ◊ Existen otros compuestos importantes no por su actividad sino por el reconocimiento de la droga como es el ESCOPOLETOL â cumarina, no existe solamente en belladona, tambiÃ©n en beleÃ±o y estramonio. Compuestos con fluorescencia azul.

- ***<u>DATURA STRAMONIUM</u>*** (Estramonio)
  - **DescripciÃ³n**. Flores caracterÃ–sticas (campanas) blancas. Hojas grandes triangulares verde oscuro muy fuerte y abundante. El fruto es una cÃ¡psula espinada con semillas en su interior. Alcaloides tÃ³xicos en toda la planta pero en mayor proporciÃ³n en hojas y sumidad florida (son las que se utilizan) Existe asimetrÃ–a en base de hoja.
  - ♦ **Droga pulverizada**
    - ◊ Dermis verde oscura.
    - ◊ Epidermis lisa.
    - ◊ Pelos tectores (sin glÃ¡ndula) pluricelulares de paredes gruesas (visibles al microscopio) Contiene como verrugas en superficie.
    - ◊ Predominan cristales de oxalato cÃ¡lcico en forma de drusas.
    - ◊ Pelos glandulares con pedicelo corto pluricelular y cabeza pluricelular.
  - ♦ **ComposiciÃ³n quÃ–mica**.
  - ♦ 0,45% alcaloides que son Hiosciamina/*Atropina*. Predominan frente a *Escopol* en relaciÃ³n 2:1.
  - ♦ En funciÃ³n de la variedad, en algunos el peciolo es de color rojo como en variedad "tatula". Dicho color es debido al contenido en antracianos. AdemÃ¡s existen bases, como Tetrametilputrescina, volÃ¡tiles que son responsables de malos olores al tacto con la planta.
- **<u>HYOSCYAMUS NÃ GER</u>** (BeleÃ±o negro)
  - **DescripciÃ³n**. Planta herbÃ¡cea de la Europa MediterrÃ¡nea y Central con flores amarillas pequeÃ±as que contienen flavonoides. Las hojas tambiÃ©n son amarillentas y tambiÃ©n contienen flavonoides. Frutos en pixidio, cÃ¡psula con semillas en interior que contienen flavonoides en mayor proporciÃ³n.
  - **Droga** (hojas) pulverizada contiene:
    - ♦ Epidermis lisa.
    - ♦ Pelos tectores que pierde en madurez.
    - ♦ Pelos glandulosos.
      - ◊ Largos con cabeza pluricelular
      - ◊ Cortos con cabeza pluricelular.
        - · **ComposiciÃ³n quÃ–mica**.
          - 0,05-0,1% alcaloides, casi todo Escopolamina (casi 50%)

Estramonio y BeleÃ±o han desparecido en preparaciones oficinales por intoxicaciÃ³n y por uso por propiedades alucinÃ³genas.

- **Fuentes de obtenciÃ³n de alcaloides tropÃ¡nicos**
    - ♦ Hiosciamina / *Atropina*.
        - ◊ ***Hyoscyamus muticus*** â altamente rica en alcaloides principalmente *Atropina*.
        - ◊ ***Duboisia leichhardtii*** â Ã¡rboles pequeÃ±os caracterÃ−sticos de Australia. **Usos** de parte aÃ©rea que es la fuente mÃ¡s importante de alcaloides (0,5-3%)
            - · *Escopolamina = hioscina*
    - Datura sp.
        - ♦ ***Datura mentel*** â origen indio, desarrollo en cuenca mediterrÃ¡nea (Badajoz)
        - ♦ ***Datura aoporia*** â MÃ©jico. Se usa en bebidas estupefacientes.
        - ♦ ***Datura sanguÃ−nea*** â regiÃ³n andina. Altamente rica en *Escopolamina*.
            - ◊ ***Duboisia myoporoides***

- **ReacciÃ³n de reconocimiento de alcaloides tropÃ¡nicos**
- ReacciÃ³n VITALI MORIN. Tras proceso de purificaciÃ³n se llega a residuo de alcaloides concentrados, se pone en contacto con nÃ−trico fumante.

ExtracciÃ³n de alcaloides con agua (H+)

â 1.Alcalinizar

â 2.Extraer con Ã©ter

Extracto etÃ©reo

â 1. Evaporar

Residuo recogido con acetona

â 1. 10 gotas de nÃ−trico fumante

â

Derivados nitrados

â Evaporar

Redisolver en aceite

â 1. DisoluciÃ³n de KOH

Aparece coloraciÃ³n violeta

-

- CromatografÃ−a en capa fina.
- Eluyentes caracterÃ−sticos de alcaloides:
    - ♦ Acetona-agua-NH3 (70-7-3)
    - ♦ N-butanol-Ã¡cido acÃ©tico-agua (4-1-5) â PARTRIDGE. Eluyente universal.

- Soportes generalmente de sÃ−lice.
- Reveladores
  - ◊ Reactividad de Dragendorff mÃ¡s especÃ−fico para alcaloides.
  - ◊ H2SO4 a elevada concentraciÃ³n quema el producto. Se mezcla con etanol para mejorar la pulverizaciÃ³n universal.

    Antes de revelar al observar la placa con lÃ¡mpara se ve fluorescencia debida al ESCOPOLETOL, Ã©sta se intensifica con NH3 â Belladona.

    Al revelar observamos otros alcaloides.

    En estramonio la mancha de *Escopolamina* tiene mayor intensidad porque existe mayor porcentaje.

  - ◊ Electroforesis â electrolito es NH3 diluido.
  - ◊ CromatografÃ−a de gases y HPLC. Se usan patrones.
  - ◊ **ValoraciÃ³n**
  - ◊ VolumÃ©trica. Se adiciona H2SO4 0,02 N y se valora con NaOH 0,02 N. Como indicador utilizamos rojo de metilo. Consiste en volumetrÃ−a por retroceso, es decir, cuantifico el exceso de Ã¡cido que no reacciona con alcaloides.
  - ◊ HPLC. Cuantifica alcaloides totales.
  - ◊ **IntoxicaciÃ³n**

    SÃ³lo se usa Belladona porque Estramonio y BeleÃ±o se usaban de forma ilÃ−cita. Los 3 productos dan intoxicaciÃ³n importante parecida en los sÃ−ntomas.

    - ◊ Belladona:
      - · Midriasis : importante reflejo de acomodaciÃ³n no responde (existe daÃ±o cuando se ilumina Ã©ste)
      - · HipertensiÃ³n arterial.
      - · Enrojecimiento cuello y cara.
      - · Sequedad de boca.
      - · Delirios y alucinaciones.
      - · Nauseas.
      - · Pulso alterado.
      - · Muerte por depresiÃ³n cardiaca.
        - • Estramonio y BeleÃ±o â existe menor cantidad de escopol por lo que existen menos alucinaciones.

    Existe intoxicaciÃ³n causada por confundir estas raÃ−ces con otras en la recolecciÃ³n. TambiÃ©n existen intoxicaciones deliberadas.

  - ◊ **AntÃ−doto**

    Fisostigmina que es parasimpaticomimÃ©tico.

    1Âº se hace un lavado gÃ¡strico para evitar la absorciÃ³n o utilizar absorbentes para evitar esto tambiÃ©n.

    Si ya ha pasado a sangre se utiliza el antÃ−doto.

◊ **AplicaciÃ³n terapÃ©utica**

· **Belladona**. Uso en forma de polvo, extracto o tintura. Se usa como:

- Antagonista colinÃ©rgico muscarÃ–nico.
- AntiasmÃ¡tico, broncodilatador (tratamiento tos refleja)
- Antidiarreico por propiedades antiespasmÃ³dicas. Aunque es astringente se usa en preparaciones laxantes.
- Antisecretor.

♦ **Estramonio.**

◊ AntiasmÃ¡tico

· **BeleÃ±o.**

- TambiÃ©n antimuscarÃ–nico pero posee mÃ¡s *Escopolamina* por lo que tiene efecto sedante (en contra de efecto excitante de los anteriores)

No se utiliza.

◊ **RAÃ Z DE MANDRÃ"GORA.** ***<u>Mandragora officinarum</u>*** (Familia SolanÃ¡ceas)

- AnalgÃ©sica

- Existen efectos tÃ–picos de *Atropina* (Ãºtil en aquelomas por su contenido en *Escopolamina* y *Atropina* en mayor proporciÃ³n)

· **AcciÃ³n**

· Ocular.

La *L-Hiosciamina* es mÃ¡s activa que la *Atropina* pero Ã©sta es mÃ¡s fÃ¡cil de obtener. Las acciones son las mismas â AntimuscarÃ–nica o parasimpaticolÃ–tico.

Son agentes midriÃ¡ticos y ciclopÃ©jicos porque estÃ¡ inhibido el reflejo de acomodaciÃ³n del ojo y tambiÃ©n la midriasis. Se usa en el tratamiento de desprendimiento de retina, y para ver fondo de ojo.

Se usan derivados con duraciÃ³n del efecto menor y con mejor resultado (se recupera el reflejo de acomodaciÃ³n antes)

· Tracto digestivo

AntiespasmÃ³dico y Antisecretor â disminuye la secreciÃ³n a nivel general y disminuye motilidad intestinal. Ã til para tratamiento de Ãºlceras, dolores tipo cÃ³lico, dismenorreas dolorosas,...

DisminuciÃ³n de la secreciÃ³n â medicaciÃ³n preanestÃ©sica.

· PulmÃ³n

Broncodilatador.

· SNC. Distinto en funciÃ³n de la dosis.

- Dosis tÃ–picas â *Atropina* poco efecto.
- Dosis bajas â *Escopolamina* es sedante e hipnÃ³tica. Deprime

SNC.

- Dosis altas â *Atropina* estimula SNC, produce delirios, alucinaciones. *Escopolamina* es parecido a *Atropina* pero menos activa.
- Anestesia. Uso junto a anestÃ©sico por:
- Accidente cardiovascular que existe. Ahora se evita al disminuir exceso de secreciÃ³n que podÃ–a ahogar a persona. Usada sobre todo en intervenciÃ³n de faringe.

  Atropina interesante para prevenir dicho accidente cardiovascular en el que existe bradicardia por activaciÃ³n del nervio vago.

- Evita parÃ¡lisis neuromuscular. Se usa *Atropina* y *Escopolamina* indistintamente junto a anestÃ©sicos aunque se usa mÃ¡s *Atropina* porque protege mÃ¡s a nivel cardiovascular.
- Cinetosis.

  Mareo por transporte. Existe preparaciÃ³n para aplicar por detrÃ¡s de la oreja, parches,...

- Parkinson.

  Las sustancias antimuscarÃ–nicas tambiÃ©n actÃºan como coadyuvantes junto a L-Dopa en el tratamiento del Parkinson.

  Se usa en el caso de intoxicaciÃ³n de *Muscarina* (por ser AntimuscarÃ–nico) como antÃ–doto (Inocybe)

  TambiÃ©n es antÃ–doto de *Fisostigmina* (actividad colinÃ©rgica muscarÃ–nica) Se da *Atropina* porque es AnticolinÃ©rgico.

  TambiÃ©n en intoxicaciÃ³n con insecticida Ã³rgano fosforado.

    - Alcaloides (hoja)
    - *Atropina*
    - Actividad
      - Antagonista colinÃ©rgico muscarÃ–nico.
      - Antisecretor.
      - MidriÃ¡tico.
      - Usos
        - AsÃ–stola.
        - InducciÃ³n en anestesia general.
        - Bradicardia.
        - Espasmo gastrointestinal.
        - SÃ–ndrome de intestino irritable.
        - CoadyuvaciÃ³n en Rx intestinal.
        - IntoxicaciÃ³n por Ã³rgano fosforados como antÃ–doto.
        - IntoxicaciÃ³n por *Fisostigmina*
        - Arritmia posinfarto miocardio
      - *Escopolamina* o *Hioscina*

Ã til sobre todo en cinetosis. Con alcohol se potencia su acciÃ³n y pueden existir accidentes graves.

◊ *Homatropina*

Se cambia por un -OH obteniÃ©ndose un ROH 2ario, tiene la misma acciÃ³n pero menos duradera.

Para obtener acciÃ³n local cuaternizamos el N evitando que se absorba, no atraviesa BHE. AsÃ– actuarÃ¡ por ejemplo a nivel del estÃ³mago como AntiespasmÃ³dico. Son por ejemplo: NOVATROPINA y BROMURO DE MESTOCOPOLAMINA

(BuscapinaÂ®)

Bromuro de ipatropio se usa en tratamiento de acnÃ©. Es tambiÃ©n broncodilatador y Antisecretor (rinorrea)

En Ã©ste el N tambiÃ©n estÃ¡ cuaternizado.

· **Contraindicaciones**

La inhibiciÃ³n de R M puede producir efectos adversos.

Tema 4. DROGAS CON PRINCIPIOS DE ACCIÃ N ADRENÃ RGICA

◊ **SUMIDAD DE EFEDRA**

- **Droga**. Se utiliza lo que crece a ras de suelo hacia arriba.

· **DescripciÃ³n**. Se usa en la medicina tradicional china. TÃ–pica de China PakistÃ¡n. En general paÃ–ses de clima templado-tropical, lugares secos, rocosos. DistribuciÃ³n amplia. En EspaÃ±a crece en bosques de Toledo, Calatayud y Aranjuez.

Sp: ***Ephedra cÃ–nica, Ephedra equisetinea, Ephedra distadrya, Ephedra***

intermedia.

Se trata de un arbusto de rama articulada de nudos y entrenudos. Las hojas son como membranas que rodean el nudo (con membranas) y no contienen clorofila. Las ramas presentan estrÃ–as en superficie.

A nivel industrial se obtiene de cultivos de Sacharomyces.

· **Droga pulverizada**.
Se ven cristales de oxalato cÃ¡lcico en forma de prismas, los vasos y las fibras lignificadas agrupados en haces o paquetes.

· **ComposiciÃ³n quÃ−mica**.
- Taninos condensados.
- Flavonoides.
- Alcaloides (feniletilaminas 0,5% acciÃ³n adrenÃ©rgica) El mayoritario es *Efedrina*, tambiÃ©n existe *Pseudoefedrina*, *Norefedrina*, *Metilefedrina*, *Metilpseudoefedrina*,... Alcaloides con N extracÃ−cilico.

Sin el metilo en N â formas NOR

Adrenalina posee un metil menos lo que la

hace mÃ¡s polar que la *Efedrina* (mÃ¡s apolar) por

eso la Adrenalina no se puede administrar por vÃ−a

oral mientras que la *Efedrina* sÃ− (ausencia de 2 -OH

en *Efedrina* (- polar))

En *Efedrina* el N es extracÃ−clico lo que hace que

aunque es un alcaloide con composiciÃ³n especial no se revele

bien con Dragendorff. Se prefiere usar un revelador especÃ−fico de aminoÃ¡cidos.

· **AcciÃ³n.**
Parecido a Adrenalina y Noradrenalina â agonista adrenÃ©rgico Î±-Î². En uso continuado da taquifilaxis. En medicina tradicional se usa por propiedades broncodilatadoras, antiasmÃ¡tica, descongestiva.

· **AdministraciÃ³n**:
· AdministraciÃ³n puntual. En principio estimula la liberaciÃ³n de catecol que se une a RÎ±-Î² e impide su recaptaciÃ³n.
· AdministraciÃ³n continuada. Tras la

administraciÃ³n de *Efedrina* dejan de notarse los fenÃ³menos anteriores porque las vesÃ−culas que contienen catecol se han vaciado y no existe catecol que liberar. Hay que esperar a que el organismo las renueve para volver a aparecer dicho efecto

Se utiliza en inhaladores para el tratamiento de rinorrea. El producto alivia espontÃ¡neamente la congestiÃ³n. Existe vasoconstricciÃ³n a nivel local â disminuye la secreciÃ³n â disminuye la mucosidad. Su efecto continuado da efecto rebote.

En jarabes se usa como antitusivo, broncodilatador como antiasmÃ¡tico para problema tipo alÃ©rgico (disminuciÃ³n de lagrimeo y mucosidad)

En niÃ±os manejar con precauciÃ³n por ser sustancias activas a nivel central. En HipertensiÃ³n tambiÃ©n hay que tener cuidado al igual que en pacientes con problema de micciÃ³n por provocar retenciÃ³n.

A nivel central aparece nerviosismo, irritaciÃ³n, insomnio, anorexÃ−geno.

Efectos y acciÃ³n parecido a anfetaminas por lo que tambiÃ©n estimula rendimiento, disminuye cansancio, disminuye hambre, disminuye fatiga, aumenta la capacidad mental por lo que se sigue trabajando en situaciÃ³n lÃ−mite produciendo la muerte. Al aumentar el rendimiento aumenta la temperatura y existe muerte por parada cardiorrespiratoria.

Solo no se utiliza, generalmente se asocia a otros agentes tÃ−picos como coadyuvante.

En extracto de efedra existen conjuntamente alcaloides y taninos formÃ¡ndose un complejo entre ambos que hace que se libere mÃ¡s lentamente el alcaloide y exista menos toxicidad.

NINHIDRINA

Soluble tanto en agua como en disolventes orgÃ¡nicos menos polares. Dificulta su purificaciÃ³n por separarlo e insolubilizarlo en agua adicionando un poco de sal. Ese extracto lo disolvemos en un disolvente orgÃ¡nico apolar.

Los Ã¡lcalis que se utilizan para su purificaciÃ³n posterior son Na2CO3 y K2CO3 en lugar de sosa.

◊ ***CATHA EDULIS*** (Kat, Familia Celastraceae)

· **DescripciÃ³n**. Consumida por habitantes del Este de Ã"frica. **Droga** social, masticada o en infusiÃ³n. Son Ãºtiles las hojas que son mÃ¡s activas cuanto mÃ¡s jÃ³venes y tiernas. Arbusto pequeÃ±o del que sÃ³lo se utilizan las hojas por su actividad simpaticomimÃ©tica central. EstÃ¡ prohibido su uso. Hojas altamente inervadas. Cultivado en zonas de PenÃ–nsula ArÃ¡biga, zona del Yemen, altamente extendido su consumo. TambiÃ©n en Kenia y Tanzania. TambiÃ©n conocido como TÃ© de los Abisinios.

· **ComposiciÃ³n quÃ–mica**.

· Taninos en gran cantidad del tipo catÃ©quicos.

· Alcaloides:

- Hoja fresca: *Catedulinas*, *Catinona (*rico en Ã©sta, sustancia que disminuye segÃºn pasa el tiempo)
- Hoja seca: Catedulina, mezcla (N-*Efedrina* y N-Pseudo*efedrina*)

Por su parecido en la estructura tienen efectos parecidos.

♦ **Efectos**.

♦ Agonista Î±-Î² adrenÃ©rgico por tanto estimulante a nivel central. La poblaciÃ³n local de estos paÃ–ses lo utilizan de forma habitual como droga social por la tarde en sus reuniones ayudÃ¡ndoles a establecer diÃ¡logo, claridad de ideas, disminuye hambre, disminuye fatiga, disminuye sueÃ±o,... Se convierte en un ciclo (en paÃ–ses subdesarrollados enmascara el hambre) TambiÃ©n se utiliza en Ã©pocas de ayuno como RamadÃ¡n (mayor precio, mayor frescura)

♦ AdemÃ¡s por la existencia de taninos existe efecto astrigente.

♦ ***MARTHENUS SENEGALENSIS***

Arbusto espinoso de la zona de AndalucÃ−a con sustancias parecidas al Kat.

Tema 5. ANTAGONISTAS ADRENÃ RGICOS

- **CORNEZUELO DEL CENTENO Y SUS ALCALOIDES**
  - ◊ **DescripciÃ³n**. Fase de resistencia del hongo ***Claviceps purpurea*** llamada ESCLEROCIO. *En esta fase de resistencia es donde se concentran los alcaloides. Por culpa de estos alcaloides se han producido grandes pandemias. El consumo de gramÃ−neas contaminadas ha dado lugar a una enfermedad denominada "Fuego de San Antonio", "fuego sagrado" o "ergotismo".*

SÃ−ntomas:

- *Aumento de la vasoconstricciÃ³n en zonas alejadas del tronco â las extremidades se gangrenan (de fuera a dentro) Por tanto una de las manifestaciones mÃ¡s*

importantes es la MANIFESTACIÃ N GANGRENOSA. En Francia al cornezuelo del centeno tambiÃ©n se le llamÃ³ Ergot.

- *TambiÃ©n aparecÃ−an manifestaciones digestivas: vÃ³mitos, diarreas.*
- *Manifestaciones nerviosas y se llegaba a manifestaciones centrales: convulsiones y alucinaciones.*

Es sintetizada en la zona de Europa del Este porque necesita clima fresco y hÃºmedo. En EspaÃ±a tambiÃ©n en LeÃ³n,...

◊ ***Estructura***. *Derivado del anillo de indol por eso producen alucinaciones. Ante la ausencia de tratamiento normalmente producÃ−an la muerte. Posteriormente se conocieron en EspaÃ±a las propiedades abortivas viendo que tambiÃ©n morÃ−a la madre (por gangrena)*

Ciclo

Esclerocio

Fase esfacelio Al llegar la primavera se desarrollan

hifas (humedad)

Desarrolla el estroma

se desarrollan ascos y en su interior las ascosporas

Las ascosporas son diseminadas por el viento y llegan a depositarse sobre el ovario del centeno y se alimentan del tejido ovÃ¡rico, se desarrolla su propio estroma. TambiÃ©n el hongo crea una secreciÃ³n azucarada (fase de esfacelia) atrae a los insectos y estos al llegar a la zona y alimentarse propagan la infecciÃ³n y ahora las que transportan las conidiÃ³sporas son los insectos. Llega un momento en que se agota la materia prima y entonces el hongo comienza a crear la fase de resistencia y volvemos al esclerocio.

La forma natural de resistencia puede ser por ascosporas, conidiÃ³sporas.

◊ ObtenciÃ³n a nivel industrial.

Se utilizan los alcaloides.

- Se pulverizan conidiÃ³spor sobre un campo de centeno cultivado y controlado, luego

se separan por un lado la harina y por otro el esclerocio. La gramÃ−nea (selecciÃ³n para que sean mÃ¡s sensibles) que se utiliza puede ser: trigo, avena,... PreparaciÃ³n artificial.

- Otra forma de obtenciÃ³n es en cultivos celulares, controlando TriptÃ³fano, pH del medio (precursores) y los fosfatan. AÃºn asÃ− es difÃ−cil llegar a

los alcaloides de la fase de resistencia. Pero se ha comprobado que con Pasparis si se llegaba a un alcaloide parecido a lisÃ©rgico. Por hemisÃ–ntes tambiÃ©n se llegaba a alcaloide parecido. Por tanto los alcaloides solamente se producen de forma natural en la forma de resistencia.

◊ **CaracterÃ–sticas morfolÃ³gicas de la droga.**

Mide aproximadamente 2 cm de largo, color violÃ¡ceo oscuro, ancho mÃ¡s o menos 7 mm. En la

superficie tiene estrÃ−as longitudinales. Cuando damos corte a esclerocio tenemos:

. Parte violÃ¡cea con estrÃ−as (exterior)

. Parte cremosa que contienen antraquinonas (rojas), flavonoides (blanco amarillento) que son distintos pigmentos.

El olor es parecido a hongo, hay sustancias que se degradan que dan olor desagradable como de pescado, es consecuencia de la degradaciÃ³n del principio activo y aminoÃ¡cidos. Si se adiciona sosa se aumenta la degradaciÃ³n de aminas, huele mÃ¡s rÃ¡pidamente a pescado. AdemÃ¡s la antraquinona + sosa da color rojo intenso. Normalmente la grasa que lleva el cornezuelo del centeno puede observarse con SudÃ¡n III y tambiÃ©n en el almacenamiento por el enranciamiento de grasas que da olor a rancio.

◊ ***Reconocimiento de harina contaminada con cornezuelo.***

La harina es fÃ©cula (polisacÃ¡ridos) normalmente. Si se aÃ±ade sosa a la harina y da coloraciÃ³n roja quiere decir que tiene antraquinonas y si tambiÃ©n se ven fragmentos violÃ¡ceos quiere decir que hay esclerocios (se ve al microscopio Ã³ptico)

TambiÃ©n se ven al aÃ±adir SudÃ¡n III â gotitas de grasa que tampoco la harina debe tener.

◊ ***ComposiciÃ³n quÃ–mica.***

Entre los componentes del esclerocio hay:

◊ *GlÃºcidos.*
◊ *Pigmentos (antraquinonas y flavonoides)*
◊ *Fisosteroles*
◊ *Aminas (histidina, acetilcolina, tiramina)*
◊ Alcaloides 0,02% de los cuales el 80% son alcaloides peptÃ–dicos como *Ergotamina* que son solubles en disolventes orgÃ¡nicos apolares; el resto son alcaloides hidrosolubles (amidas simples derivados del Î±-aminopropanol) como la Ergobasina que son solubles en agua y disolventes apolares. Un accidente es el LSD25, (alucinÃ³geno no natural)

ClasificaciÃ³n de los principios activos.

♦ Hidrosolubles. Son amidas simples derivados

de la *Ergobasina*.

Tiene 2 derivados hemisintÃ©ticos.

- *Metilergoba*
(MetergingÂ©
R`=
CH3
- *Metilsergida*
(DeserilÂ®)
un
CH3
en
el N
del
Ã¡cido
lisÃ©rgico.

Poderoso oxitÃ³cico, estimula las contracciones uterinas. SerÃ–a abortivo induciendo el parto. Nunca se da antes del parto, se emplea despuÃ©s para las hemorragias posparto y devolver la actividad normal de la musculatura lisa. Sus propiedades vienen por activaciÃ³n de la motilidad pues se contraen y comprimen los vasos cortando la hemorragia. Si se da antes del parto no induce el parto ya que no da contracciones sincronizadas, dificulta la salida del feto favoreciendo la asfixia fetal.

TambiÃ©n con propiedades AntimigraÃ±osas.

- PeptÃ–dicos.
- *Ergotamina* (derivado peptÃ–dico) Responsables de la gangrena. Se usa aislado en terapÃ©utica que depende de la dosis. Es el mayoritario de la droga y el mÃ¡s tÃ³xico. TambiÃ©n manejado en forma de sales (tartrato) (Ergosina, Ergobalina)

Mecanismo de acciÃ³n.

- A

dosis terapÃ©utic actÃºa como

Agonista parcial de receptores Î±1 â vasoconstricciÃ³n por liberaciÃ³n de noradrenalina.

Antagonista dÃ©bil de receptores 5HT â AntimigraÃ±oso.

- A dosis mÃ¡s altas actÃºa como Antagonista de receptores Î±1 y Î±2. Sigue siendo oxitÃ³cico y abortivo.

Se usa sobre todo como AntimigraÃ±oso (prevenir)

Aplicado solo o junto a sustancias que aumentan el efecto como la cafeÃ–na (CafergotÂ® o HeminanealÂ®) El efecto es mayor, es mÃ¡s efectivo.

♦ *Ergotoxina* (*Ergocristina*, *Ergocriptina*, *Ergococina*) Con el anillo ergolina aparecen otros derivados como la RIVEA e IPOMEA que contienen los alcaloides del cornezuelo. El anillo indÃ³lico es comÃºn en aquellos derivados con efectos alucinÃ³genos. *Se extraen de la droga, se*

hidrogena el doble enlace y se comercializa. TambiÃ©n se comercializa el dihidroderivado de Ergocristina. La Bromocriptina es la misma Ergocristina con bromo (sigue teniendo el doble enlace)

Nombres registrados:

Dihidroergotoxina: HydergineaÂ®, BrinerdinaÂ®, ClimadilÂ®.

Dihidroergocristina: DiemilÂ®, ErgodavurÂ®, DiertineÂ®.

Nicergolina: VarsonÂ®, SermionÂ®.

Derivados:

- ◊ Dihidroergotoxina. Vasodilatador perifÃ©rico a nivel central en traumatismo craneal y para la senescencia (problemas de memoria, vÃ©rtigo,...)

TambiÃ©n para el tratamiento de la insuficiencia circulatoria cerebral, mejorar el riego sanguÃ–neo, como en varices, Ãºlceras varicosas.

- ◊ *Ergocristina*. Mismas aplicaciones.
- ◊ *Nicergolina*. Mismas aplicaciones.
- ◊ *Bromocriptina*. Para inhibir la secreciÃ³n de prolactina despuÃ©s del parto.

Para aquellas mujeres que no pueden o no quieren amamantar al bebÃ©.

Ã til para el tratamiento del Parkinson. Hay varios alcaloides que tienen como modelo el cornezuelo del centeno y se usan como AntiParkinsonianos. Se basan en la similitud de los alcaloides del cornezuelo como Agonistas de receptores D1 y D2. Se ha modificado el anillo para hacerlos mÃ¡s selectivos y evitar el resto de efectos de alcaloides del cornezuelo. Todos estos derivados (*Lisurida*, *Lergotril* y *Pergolide*) del cornezuelo son AntiParkinsonianos y la mayorÃ−a son Agonistas de receptores D2. Para los que no responden bien a L-Dopa.

InterÃ©s de los alcaloides.

La mayorÃ−a pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas sobre receptores de noradrenalina, dopamina y serotonina. Son vasoconstrictores, AntimigraÃ±osos, oxitÃ³cicos y algunos Î±-adrenolÃ−ticos (antagonista sobre receptores Î±1, Î±2)

ValoraciÃ³n analÃ−tica. Marcha de purificaciÃ³n y ExtracciÃ³n de alcaloides.

DROGA â NH3 + ETER â AGUA + ETER â â VALORAR POR

COLORIMETRÃ A
Alcaloides en forma libre al agua pasan los medio Ã¡cido (curva patrÃ³n con ergobasina)

pasan al Ã©ter (hidrosolubles hidrosolubles (H2SO4) + PDAB

y peptÃ−dicos) (Ergobasina) o reactivo de “Van Urck”

â (paradimetilaminobenzaldehÃ−do)

todos los alcaloides especÃ−fico de alcaloides indÃ³licos.

pasan a la forma de

sal (tartatro)

â

alcaloides totales Por diferencia se calculan los alcaloides

(patrÃ³n de tartrato de ergotamina) peptÃ−dicos.

Estructura activa.

SÃ³lo la disposiciÃ³n del grupo Ã¡cido es la responsable del efecto (actividad) SintÃ©tico y alucinÃ³geno a dosis bajas (Î¼g)

Los aminoÃ¡cido que se unen pueden ser: uno siempre es la prolina o hidroxiprolina, el siguiente serÃ¡ la Î±-hidroxialanina o Î»-Î±-hidroxivalina, mientras que el tercero serÃ¡ fenilalanina, leucina,...

♦ ***RESERPINA***

Obtenida de ***Rauwolfia serpentina*** y de otras especies. La droga son las raÃ−ces. Se encuentra en la India.

Es un alcaloide indÃ³lico, el mÃ¡s abundante en esta especie que tiene otros alcaloides como *Agmalina* o *Agmalinina*.

En los aÃ±os 60 fue la primera

estructura que se aislÃ³ y utilizÃ³ como

Antihipertensivo y AntipsicÃ³tico por

sus propiedades neurolÃ©pticas. ProducÃ−a

sedaciÃ³n a nivel central. Actuaba provocando

una depleciÃ³n de las vesÃ−culas de Noradrenalina,

Serotonina y Dopamina. Al estimular el R se

liberaban y eran degradados por la MAO. Los efectos no empezaban hasta pasadas las 6 h.

SÃ−ntomas:

- ◊ Subida de la tensiÃ³n inicialmente por liberaciÃ³n masiva de catecolaminas.
- ◊ Bajada secundaria por degradaciÃ³n de neurotransmisores

por MAO â hipotensiÃ³n.

Aunque era buen agente hipotensor y AntipsicÃ³tico era frecuente la apariciÃ³n de depresiÃ³n grave en pacientes con tratamiento de la hipotensiÃ³n con un aumento del nÃºmero de suicidios. TambiÃ©n aparecÃ–a un aumento de la secreciÃ³n de pezones en varones inclusive (ginecomastia), congestiÃ³n nasal. Por eso se usa sÃ³lo en pacientes que no responden a otros tratamientos.

♦ **YOHIMBO**

Es agonista de receptores Î±1 y Î±2. Procede de ***Pausimystalia yohimbe*** (Familia Rubiceaceae) La droga es la corteza del Ã¡rbol. Los extractos obtenidos de la corteza eran usados por los indÃ–genas como afrodisÃ–acos (en GabÃ³n y Mozambique, porque produce vaso dilataciÃ³n perifÃ©rica sobre todo en la zona del cuerpo cavernoso y el Ã³rgano erÃ©ctil) Alcaloide indÃ³lico parecido a *Reserpina*.

El principio activo mayoritario es la *Yohimbina*. Los sÃ–ntomas que *provoca* son:

◊ A dosis elevadas â hipotensiÃ³n (o en tratamiento continuado)
◊ A dosis bajas â hipertensiÃ³n.

TambiÃ©n es antagonista de receptores Î²2 de los

adipocitos estimulando la lipÃ³lisis. Por eso se usa en algunos preparados Antiobesidad.

Se ha utilizado en el tratamiento de la impotencia sobre todo en diabÃ©ticos.

Su inconveniente son los efectos adversos a largo plazo.

Tema 6. DROGAS DE ACCIÃ N GANGLIONAR.

♦ **HOJA DE TABACO**

Se obtiene de diferentes especies del gÃ©nero Nicotiana destacando ***Nicotiana tabacum*** (10% alcaloides totales) y ***Nicotiana rustica*** (16% alcaloides totales) Familia SolanÃ¡ceas.

◊ **DescripciÃ³n**. Flores de color rojo, hojas de gran tamaÃ±o. Toda la planta con pelos glandulosos de cabeza pluricelular y tectores pluricelulares. La hoja es muy rica en sales y tiene cristales de oxalato cÃ¡lcico, aranÃ¡ceos y en forma de drusa.

◊ **ComposiciÃ³n quÃ−mica**.

◊ Ã"cidos fenÃ³licos en elevada cantidad. Destacan el *Ã¡cido cloroquÃ©nico* y *Ã¡cido nicotÃ−nico*.

◊ Alcaloides. El mayoritario es la

Nicotina (derivado de piridina) Responsables del efecto tÃ³xico. Usado como insecticida y plaguicida. ActÃºa a nivel ganglionar produciendo estimulaciÃ³n inicial, tambiÃ©n a nivel central (insomnio,...)

◊ **Usos**.

- En terapÃ©utic como herramienta farmacolÃ³g
- En deshabituaci del tabaco (con contraindica importantes)

◊ **Toxicidad**.

◊ **Principios activos**. Es la *Nicotina*. Alcaloide sin oxÃ−geno, por lo tanto es lÃ−quido y volÃ¡til. Es un lÃ−quido incoloro al

principio que se pardea en contacto con la luz y el oxÃ−geno.

ReacciÃ³n de detecciÃ³n. Es especÃ−fica,

llamada **REACCIÃ N DE KÃ ENIG**. Es una

cromatografÃ−a del extracto de las hojas de tabaco. Se deja

correr, se pasa por una botella de bromuro de cianÃ³geno y se pulveriza con PABA (Ã¡cido paraaminobenzoico) o bencidina. La zona de la mancha de N*icotina* pasa a color rojo.

La N*icotina* con una gota de HCl desprende vapores blancos.

♦ ***LOBELIA INFLATA***
Familia LobeliÃ¡ceas

◊ **Droga**. Es toda la parte aÃ©rea. Se le llama "tabaco inglÃ©s" pues sus hojas eran usadas por los indios del CanadÃ¡ como

tabaco y sus efectos son similares.

◊ **DescripciÃ³n**. Las hojas tienen pelos tectores muy llamativos que recubren toda la parte aÃ©rea. El nombre inflata viene porque el cÃ¡liz se vuelve globuloso durante la floraciÃ³n con forma de Ã¡nfora.

◊ **ComposiciÃ³n quÃ−mica**.

· Alcaloides derivados de la piperidina. A parte de *Lobelina* hay otros alcaloides minoritarios. Es un derivado de la metilpiperidina.

◊ **Usos**.

♦ Por su acci bron se usa com Anti y expe

♦ Ana resp por ser estin card que actÃ a nive gang

y
bulb
estin
el
cent
resp
Usad
en
neon
com
med
de
urge
pero
con
prob
de
estre
marg
terap

♦ **CICUTA**

Proviene de ***Conium maculatum*** (Familia UmbelÃ–feras) Produce la muerte por parada cardiorrespiratoria, con parÃ¡lisis, aumento de sudoraciÃ³n,... Su tratamiento se basa en aplicar emÃ©ticos para eliminar tÃ³xico y respiraciÃ³n asistida. No se usa por ser altamente tÃ³xico. Planta tÃ³xica que con 6-8 g se produce la muerte. Los sÃ–ntomas son aumento de sudoraciÃ³n, parÃ¡lisis de las extremidades, contracciones tetÃ¡nicas y muerte. Se evita con emÃ©ticos, agentes adsorbentes y respiraciÃ³n asistida.

Hay otras especies de la Familia UmbelÃ–feras que tienen compuestos tÃ³xicos de tipo poliÃ–nico (apolar) como la ***Cicuta virosa.***

◊ **DescripciÃ³n**.

Aspecto tÃ–pico. Puede llegar a tener 1 m de altura con tallo acanalado y manchas violÃ¡ceas en la parte inferior del tallo. El fruto parece una cÃ¡psula pero es un diaquenio con 2 pericarpios y al cortarlos huelen mal. Tiene en el interior muchas semillas. Toda la planta es tÃ³xica menos las semillas. A veces al cogerla se confunde con berros sobre todo las plÃ¡ntulas pequeÃ±as que aÃºn asÃ– son mÃ¡s desarrolladas que las adultas.

◊ **Principios activos**.

◊ **Usos**.

Tema 7. DROGAS PARALIZANTES MUSCULARES

Han sido el modelo para todos los bloqueantes musculares no despolarizantes empleados en terapÃ©utica. En ciertas operaciones hace falta relajar la trÃ¡quea interna al entubar, se prepara al paciente con anÃ¡logos del curare.

Los curares son extractos complejos obtenidos a partir de las cortezas de gÃ©neros y especies de las Familias Menispermaceas y Loganiaceas.

Tipos de curares.

- **Curares en tubo**. Son caracterÃ−sticos de los curares preparados en Brasil, PerÃº y Amazonas.

Utilizan los gÃ©neros ***Chondrodendron tomentosum*** y Curaria (Familia Menispermaceas) para preparar sus extractos. Se preparan y conservan en tubo.

Los alcaloides son derivados del bis-benciltetraisoquinoleina.

La D-tubocurarina se dejÃ³ de usar cuando se supo la parte necesaria de su molÃ©cula para actuar y se buscaron anÃ¡logos en los que la recuperaciÃ³n fuera mÃ¡s rÃ¡pida (pues la D-tubocurarina producÃ–a una relajaciÃ³n intensa muy larga, de 90 minutos y existe riesgo de parada cardiorrespiratoria)

Lo fundamental era la distancia curarizante, es decir, la distancia entre los 2 nitrÃ³genos de las bases de amonio cuaternarias. AsÃ– se unÃ–a a los receptores de la acetilcolina del mÃºsculo esquelÃ©tico y los bloqueaba (relaja asÃ– el mÃºsculo)

Son bloqueantes musculares no despolarizantes pues sus efectos son reversibles y la persona recupera la movilidad.

Los indios la concentraban mucho y lo pegaban a la punta de las flechas mezclado con sustancias gomosas para que se pegara bien y a veces tambiÃ©n con extractos procedentes del Capsicum (pimientos) que llevaban *Capsicina* que es muy irritante y provoca

vaso dilataciÃ³n lo que hace que sea mÃ¡s rÃ¡pida la absorciÃ³n del tÃ³xico.

Los curares no son activos por vÃ–a oral por ser bases de amonio cuaternarias. Eran utilizados para cazar presas o enemigos. La persona no perdÃ–a la conciencia pero quedaba paralizada.

Como modelo se diseÃ±aron todos los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Se usan en operaciones con mayor perÃ–odo de recuperaciÃ³n (10-20 minutos) En todos ellos se mantiene la distancia entre los 2 nitrÃ³genos. Son el *Altracuronio*, *Pancuronio* y *Vecuronio*.

Drogas que actÃºan sobre el SNC

Tema 8. DROGAS CON ACTIVIDAD HIPOANALGÃ SICA.

- **OPIO / DORMIDERA *Papaver somniferum*.Familia PapaverÃ¡ceas**

Fuente importante del alcaloide morfÃ–nico. Con gran nÃºmero de variedades.

  - **Droga**. Las pajas y la cÃ¡psula para uso industrial. El opio es el lÃ¡tex obtenido de las cÃ¡psulas secadas formando masas amorfas

enriquecidas en alcaloides donde predomina la *Morfina*. Otro alcaloide que aparece es la *CodeÃ−na*. Se obtenÃ−a haciendo un sangrado de la planta al mediodÃ−a que es de color blanco que en contacto con el aire pardea. Se recogÃ−an los sangrados para obtener el pan de opio. En China estÃ¡ prohibida su obtenciÃ³n.

◊ **DescripciÃ³n**. Tiene conductos laticÃ−feros presentes en toda la planta excepto en la semilla. En preparaciÃ³n con Hidrato de cloral aparecen manchas de lÃ¡tex, tejidos con cÃ©lulas poligonales cuyo interior o lumen es estrellado (se llama tejido de piel de pantera), cristales aciculares procedentes de un alcaloide, la *Noscapina*.

◊ **ComposiciÃ³n quÃ−mica**. Las semillas no tienen alcaloides, el resto de la planta sÃ−. Se pueden obtener los alcaloides de la parte aÃ©rea. El aceite de adormidera se puede obtener de las semillas. En el opio

tenemos:

- Con de alcal
- GlÃ 20%
- LÃ– y susta gom (lÃ¡
- Tani
- Ã”ci orgÃ de estru varia Pred el *Ã¡ci mec* (Î³-p que es el que salif al resto de alcal form mec

Hay una reacciÃ³n de detecciÃ³n del opio que se basa en la detecciÃ³n del Ã¡cido mecÃ³nico.

Disolver el lÃ¡tex (opio) con un poco de agua en un tubo de ensayo y adicionar unas gotas de FeCl3 que con el Ã¡cido mecÃ³nico da una coloraciÃ³n roja caracterÃ–stica.

Tipos de alcaloides

El alcaloide mayoritario es la *Morfina*, como 2ario *CodeÃ–na* y *Noscapina* y los demÃ¡s son muy

minoritarios.

En el opio se clasifican:

- ◊ Alcaloides fenantrÃ©nicos
- ◊ *Morfina* 5-20%
- ◊ *CodeÃ−na* 0.5-3%. Se diferencia en que el OH fenÃ³lico libre de la morfina estÃ¡ metilado en la codeÃ−na.
- ◊ *TebaÃ−na* 0.1-1%. Se diferencia en que estÃ¡n metilados tanto el OH fenÃ³lico como el OH alcohÃ³lico. AdemÃ¡s tiene un doble enlace adicional con respecto a las otras dos estructuras.

Estas diferencias inciden mucho en su actividad.

- Alcaloides bencilisoquin

- ◊ *Papaverina* 0.5-2.5%. Es el prototipo

de alcaloides derivados de bencilisoquinoleina.

Fue el 1Âº sitio de donde se aislÃ³ y por eso se

llama asÃ−. Hoy en dÃ−a no se obtiene a partir del

opio porque su estructura es fÃ¡cilmente

obtenible por sÃ−ntesis.

- ◊ *Noscapina* 3-8%

Cantidad encontrada en cÃ¡psulas varÃ–a del 0,2-0,3% al 0,8% de alcaloides totales.

El alcaloide mayoritario es la morfina y cuando se utiliza como materia prima el opio, es muy fÃ¡cil el uso de esa morfina para convertirla en heroÃ–na para fines ilÃ–citos. Para evitarlo se han cultivado especies que produjeran otros alcaloides que no pudieran ser transformados en heroÃ–na como *Papaver bractearum* que produce mayoritariamente *TebaÃ–na* que es tÃ³xica pero en el laboratorio es transformada en *codeÃ–na* y *morfina* para abastecer las necesidades del mercado.

CaracterÃ–sticas de la morfina

Dependiendo de la variedad de Papaver podemos encontrar diferencia en la composiciÃ³n.

La *morfina* tiene un OH fenÃ³lico libre (a diferencia de

CodeÃ–na y *TebaÃ–na*) Esto le confiere un ligero carÃ¡cter

Ã¡cido, por eso ella sola es soluble en soluciones

acuosas

alcalinas. Asimismo por este OH posee propiedades

reductoras lo que le hace dar reacciones coloreadas con

nitrato de Ag amoniacal (lo reduce), con el ferrocianuro

potÃ¡sico. AdemÃ¡s si se aÃ±ade FeCl3 da lugar a un

producto coloreado azul prusia. Los alcaloides en general

no dan sales con Ã¡lcalis a diferencia de la morfina que

con Ã¡lcalis es soluble en etanol, metanol, mezclas

hidroalcohÃ³licas. Pero la morfina no es soluble en cloroformo (Cl3CH)

CuantificaciÃ³n de la morfina

- VolumÃ©trica.

Dg pulverizada

(alcaloides en forma de meconatos)

â agua + cal

precipitaciÃ³n de Ã¡cido mecÃ³nico (disminuye in situ); precipitaciÃ³n de otras sustancias insolubles

+ morfinato cÃ¡lcico soluble

â filtrar

â ClNH4, el Ã¡lcali desplaza la morfina de sus

â sales

precipitaciÃ³n del Cl2Ca + NH3 libre + morfina en soluciÃ³n

â Ã©ster + cloroformo

precipita la morfina

â

Disolver en MeOH + Rojo metilo

â

Valorar con HCl diluido 0,1 N

1 mL HCl 0,1 N â 0,0285 g de morfina

- ColorimetrÃ–a. La morfina con el reactivo 1-nitroso-2-naftol forma un complejo coloreado amarillo intenso â nitroso morfina (Î» = 530 nm)
- HPLC (AnÃ¡lisis del opio) Permite cuantificar el contenido total de alcaloides y la proporciÃ³n de cada uno de ellos.
    - Patrones: *Morfina*, *CodeÃ–na*, *TebaÃ–na*.
    - Columna RP-8 de fase reversible de sÃ–lice ligada con cadena hidrocarbonada de 8 carbonos.
    - Eluyente: Acetonitrilo - TampÃ³n pH 3,2
    - DetecciÃ³n en UV a 280nm.

Reacciones de reconocimiento.

◊ Ã”cido mecÃ³nico.
◊ Nitroso morfina
◊ Reacciones especÃ–ficas de morfina y codeÃ–na.
  · Reactivo para morfina
    • Marquis (violeta)
    • Froedhe (violeta)
      ♦ Reac para code