

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



Farmacotecnia de las Hojas de Coca

JOSE BALLARA

1 9 5 7

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

FARMACOTECNIA DE LAS HOJAS DE COCA

JOSE BALLARA

1957

**Trabajo de Tesis para optar al grado de
Doctor en Bioquímica y Farmacia**

Agradezco al doctor Alfredo J. Bandoni las atenciones dispensadas en la realización del presente trabajo de Te
sis.

A la memoria de mi padre.



INTRODUCCION

La planta y las hojas de coca fueron introducidas en Europa en el siglo XVI, como una de las tantas drogas interesantes del Nuevo Mundo y estudiadas, desde el punto de vista botánico por Lamark, que les dió su nombre, Erythroxylon Coca, y por Jussiev⁽¹⁾. En Europa la droga quedó sin uso en Medicina hasta aproximadamente 1870, época en que halló lugar en la Materia Médica y la Terapéutica, atribuyéndosele virtudes diversas como tónico y estimulante del sistema nervioso, anésthésica, afrodisíaca, medicamento de ahorro, etc, usándose en forma de tinturas, vinos y otras preparaciones a base de las hojas de coca enteras o pulverizadas, mientras que en los países de origen sus propiedades farmacológicas eran aprovechadas empíricamente desde tiempo inmemorial. Por otra parte los indígenas del Perú, Bolivia, etc han practicado en todo tiempo la costumbre de mascar hojas juntamente con cenizas vegetales, como un procedimiento para aumentar energías corporales y la aptitud para el trabajo, por disminución de la fatiga y la sensación de hambre, a la vez que determina una sensación de bienestar psíquico, todo lo cual configura un estado particular llamado "coquear" que ha dado lugar a largas discusiones sobre su catalogación en Patología Humana.

El principio activo más importante de la Coca, que fuera aislado por Goedeke en 1855 y mejor estudiado por Niemann en 1859, dándole el nombre que aun lleva -cocaina-, sólo llegó a usarse como anésthésico local en 1884, después de los trabajos de Carlos Koller sobre su aplicación en Oftalmología.

Conocidas las extraordinarias propiedades anestésicas de este alcaloide, empezaron a usarse las soluciones extractivas de la coca, para el tratamiento de los estados inflamatorios y dolorosos de las mucosas, especialmente de la boca y la faringe⁽²⁾, como una técnica sencilla, práctica y poco peligrosa para aprovechar dichas virtudes terapéuticas.

La droga fué adquiriendo rápidamente importancia terapéutica y las Farmacopeas y los Formularios Oficiales, así como los tratados de Terapéutica, fueron incorporándola entre sus monografías, haciendo de la Cocaína el prototipo del anestésico local.

La Farmacopea Francesa de 1895, incluye una monografía sobre las Hojas de Coca y otras sobre varias formas farmacéuticas (extracto, polvo, tintura, tisana, vino), que ha conservado en las sucesivas ediciones hasta la última (1949).

En la Farmacopea Británica de 1898 aparece una monografía sobre Hojas de Coca y otra sobre su Extracto fluido, - que fueron suprimidas en las siguientes ediciones.

Sin embargo The British Pharmaceutical Codex⁽³⁾ - mantiene las monografías sobre Coca y diversas formas farmacéuticas a base de Coca: elixir, extracto fluido y vino.

La Farmacopea de los E.E.U.U. de N.A. VIII ed., - (1909), incluye entre sus monografías una sobre Hojas de Coca, omitida posteriormente en las sucesivas ediciones.

La Farmacopea Española 2a.ed., (1915), inscribió las monografías sobre las Hojas de Coca y Extracto fluido de coca, indicando además sus acciones terapéuticas: "tónica, excitante general y sedante local". En la 8a. ed., (1930), mantiene am-

bas monografías.

La Farmacopea Italiana 4a. ed., (1920) y 5a. ed., (1928), incluyen ambas, monografías referentes a las hojas, a un extracto blando y a una tintura de Coca.

La Farmacopea de los E.E.U.U. Mexicanos 1a. ed. - (1930) incluye una monografía sobre Hojas de Coca, omitida en la 2a. ed. (1952). En las Farmacopeas Helvética 5a. ed., (1934) y - Chilena 3a. ed. (1941) incluyen monografías sobre las hojas y algunas formas farmacéuticas (elixir, extracto fluido, tintura, vino, etc).

La Farmacopea Portuguesa 4a. ed. (1946) tiene monografías sobre la droga madre, la Tintura de Coca y el Infuso de Coca.

Las Farmacopeas Belga 4a. ed. (1947) y la Farmacopea Turca (1948) incluyen monografías sobre las Hojas de Coca, - Extracto fluido de Coca y Tintura de Coca.

Las Farmacopeas Alemana de 1926 y Holandesa de 1926 no mencionan a esta droga.

La Farmacopea Argentina en 1a. ed. (1898) trae monografías sobre la Coca, Extracto fluido de Coca, Tintura de Coca y Vino de Coca e indica además sus acciones terapéuticas: "Moderador de la nutrición - Anestésico local (mucosas)". En la 2a. ed., (1921) se mantienen las mismas monografías, en la 3a. ed. - (1943) se omite la monografía sobre Vino de Coca; y en la 4a. y última ed. (1947) se omiten las monografías sobre Extracto fluido de Coca y Tintura de Coca y se mantiene la de Coca.

Los textos de Farmacología y los Formularios terapéuticos en general, describen las propiedades y los usos tera-

péuticos de la coca y de su principal alcaloide, la cocaína. Los más antiguos citan el uso terapéutico de la droga madre, en sus diversas formas farmacéuticas, ya sea para uso interno (polvos, elixires, extractos, tinturas, vinos, etc), para uso externo (colutorios, gargarismos, etc). Entre los extractivos usados se mencionan la infusión y el cocimiento, pero no manifiestan un criterio definido sobre su valor terapéutico ni sobre la concentración de los mismos.

A título informativo incluiremos algunas citas bibliográficas de las numerosas obras consultadas.

Dorvault⁽⁴⁾ (1923), en su clásica obra la Oficina de Farmacia, incluye una infusión al 5 ó al 10 por 1000, generalmente aplicada para gargarismo.

I. Simón⁽⁵⁾ (1938), menciona a la coca como una droga con propiedades anestésicas locales utilizables para tratar las enfermedades dolorosas de la boca y faringe, bajo la forma de infusión al 1 a 5 por ciento, como colutorio o gargarismo.

Odilón Martín⁽⁶⁾ (1907) en su conocido Formulario terapéutico indica la coca como anestésico local y sedativo, en diversas afecciones de la cavidad buco-faríngea, recomendándola en forma de cocimientos al 5 a 10 por 1000, como gargarismos.

A. Novocampolo y V. Ulloa⁽⁷⁾, mencionan el empleo de la coca en infusión al 1 por ciento o en tintura, para gargarismo analgésico.

Otros autores más recientes: E. Starckenstein⁽⁸⁾ (1946), P. Marfori⁽⁹⁾ (1947), Goodman y Gilman⁽¹⁰⁾ (1952), M. Soto⁽¹¹⁾ (19), T. Sollmann⁽¹²⁾ (1949), Camponovo Bandoni⁽¹³⁾ -

(1955), A. Grollman⁽¹⁴⁾ (1956), han reducido grandemente el tratamiento de esta droga madre, limitándose a considerar el de la cocaína.

En The Extra Pharmacopeia, Martindale⁽¹⁵⁾ y en el United States Dispensatory⁽¹⁶⁾, figuran las monografías sobre Coca y diversas formas farmacéuticas: elixir, extracto fluido, vino, etc.

CONSIDERACIONES GENERALES

Las soluciones extractivas acuosas de coca habitualmente prescriptas para gargarismos y buches, casi nunca se emplean solas, sino que suelen asociarse con sustancias diversas: ácidas, alcalinas, sales neutras, etc, unas veces como coadyuvantes o auxiliares, otras como correctivas, etc, que pueden hacer variar el método operatorio; pero que según el orden seguido en la proporción puede variar la actividad concaínica. Por ejemplo - si una fórmula contiene junto con un extractivo acuoso de coca, - un ácido o un álcali, no es igual agregar el ácido o el álcali antes de la extracción, es decir al agua, que a la solución extractiva terminada; pues el pH del menstuo, entre otras propiedades, modifica notablemente la calidad y la cantidad de los principios extraídos.

El efecto terapéutico fundamental y específico de la coca y que el médico y el odontólogo persiguen, está basado en la acción anestésica local y ligeramente astringente que desarrollan la cocaína y las sustancias tánicas que contiene la droga, y que convienen generalmente para el tratamiento de ciertas afecciones inflamatorias y dolorosas de la boca y la laringe (estomatitis, gingivitis, laringitis, anginas, faringitis, etc).

De las soluciones extractivas de la coca que puedan relacionarse con nuestro propósito, el extracto fluido y la tintura se encuentran codificadas en la F. Arg. desde la primera edición, igualmente puede decirse de la mayoría de las farmacopeas oficiales. En cambio la infusión y el cocimiento, no figuran en nuestra Farmacopea, siendo raramente oficiales en el extranjero.

La Farmacopea Portuguesa IV ed. es una de las pocas que incluye una monografía sobre la infusión de coca, indicando la proporción de 2 por ciento, con una duración de una hora, - tiempo muy superior al establecido por la Farmacopea Argentina y muchas otras Farmacopeas para las infusiones, que solo es de 20 - minutos.

Los médicos y los odontólogos prescriben indistintamente Cocimiento de hojas de coca o Infusión de hojas de Coca, y casi nunca indican el porcentaje. Los textos de consulta dan cifras muy variables del 1 al 5 por ciento; la F.Fr. en el artículo "Tisanas", incluye una infusión de coca al 10 por mil, durante 15 minutos; "Medicamenta" V ed.⁽¹⁷⁾ italiana, menciona una infusión al 2 a 5 150, una tisana al 10 1000, para uso interno, y una infusión al 10 : 1000, para colutorios, gargarismos, lociones, - etc; Dorvault⁽¹⁸⁾ en la Oficina de Farmacia, ed. 1930, en el artículo Coca pag 640, dice que su uso más corriente es una infusión como el té (5 a 10 1000).

El problema de la posología de las infusiones y - decocciones es antiguo y ha preocupado a muchos autores, sin haberse logrado ganar opiniones. En 1936, el distinguido profesor - brasileño Virgilio Lucas⁽¹⁹⁾, haciéndose eco de esta preocupación publicó un trabajo con el objeto de fijar ciertas normas generales a fin de no dejar librado totalmente al criterio farmacéutico el establecimiento de la proporción droga-vehículo, cuando - la receta no lo indica, ni tampoco dejarlo exclusivamente a cargo del médico, quién podría desconocer la composición de la droga.

Dicho autor recomienda las siguientes proporciones:

drogas <u>muy activas</u> (acónito, estrofantó, nuez vómica, etc	0.25 %
drogas <u>activas</u> (belladona, estramonio, lobelia, helebo- ro, etc.	0.50 %
drogas <u>débilmente activas</u> (digital, escila, hidrastis, etc	1 %

La actividad se refiere al grado de toxicidad de los principales activos.

Pero aun faltaría, según nuestro modo de ver, una clasificación de las drogas por su actividad; pues es muy posible que una droga catalogada por un autor con un grado de actividad, otro autor la catalogue con otro grado diferente. Por ejemplo en nuestro caso concreto: Cómo se catalogaría a la Coca, de acuerdo a la escala de Lucas?

Corrientemente aplicando un criterio general en el arte de formular y, en cierta parte, lo consignado en la F. - - Arg. en sus respectivas monografías, en nuestro medio se acostumbra preparar los cocimientos y las infusiones de coca al 5' por ciento P/V.

Pero puede surgir lógicamente la pregunta: Es conveniente o legal en todos los casos ésta concentración? En gran parte, la respuesta depende de la catalogación de la coca entre las drogas heroicas o no heroicas. Si consideramos la coca como una droga heroica, por la calidad y la cantidad de sus principios activos, (0.50 gramo por ciento de cocaína es la exigencia mínima de nuestra Farmacopea), de acuerdo con las disposiciones oficiales que establecen que: "las infusiones de drogas heroicas o muy activas, si no están inscriptas en la Farmacopea, deberán ser - - prescriptas por el médico con la indicación de las dosis de droga a emplear"; y que: "Para los cocimientos de drogas que contienen

principios activos enérgicos, la proporción de las mismas deberá ser indicada por el médico", lógicamente no podría dispensarse - una fórmula que no incluyera la exigencia expresada por la Farmacopea Argentina, máxime que no existe un criterio uniforme en - - otras Farmacopeas oficiales, ni en formularios y textos diversos de uso corriente.

Si por otra parte, se aceptara el criterio de - - usar la menor proporción útil o conveniente, Cúal sería ésta? Por que tampoco en esto, como vemos, hay uniformidad de criterio.

La experiencia médico-farmacéutica se ha hecho sobre la base de extractivos acuosos al 5 por ciento, y parecería que tal concentración, cuando se destina al uso externo, es útil y no peligrosa.

Tanto para la infusión como para el cocimiento, - utilizando como vehículo el agua destilada, la extracción alcaloídica, es engorrosa, larga y, como es previsible, difícilmente es total; es decir que suponiendo que la extracción alcance al 50 - por ciento la cocaína, utilizando una coca con una riqueza alcaloídica de 0.70 por ciento (como exigen algunas Farmacopeas), o sea, colocándonos en condiciones excepcionales de una extracción mediana y una droga muy rica en alcaloides, obtendríamos por cada 100 centímetros cúbicos de infusión o cocimiento, preparados al 5 por ciento P/V, 0.035 gramo de alcaloides totales, de los cuales en general se calcula alrededor del 40 por ciento como cocaína; - es decir que tendríamos 0.014 gramo de cocaína para 100 centímetros cúbicos de solución extractiva. Si a esto añadimos que casi siempre estos extractivos se destinan para el uso externo momentáneo y que generalmente se diluyen alrededor del 50 por ciento, es

fácil deducir que la cantidad de cocaína administrada no puede - provocar accidentes de importancia imputables a su toxicidad y - prima facie podría justificarse la costumbre de prepararlos al 5 por ciento.

Nuestra Farmacopea en la monografía Clorhidrato - de cocaína, establece la dosis máxima para uso interno, de 0.05 - gramo por vez y 0.15 gramo en 24 horas, que están muy lejos de - las cantidades que puede vehicular una infusión o un cocimiento en el momento de su aplicación en la mucosa buco faríngea.

Como ya se ha dicho, el médico y el odontólogo - prescriben indistintamente la infusión o el cocimiento y como ló- gicamente desde el punto de vista farmacotécnico son dos procedi- mientos extractivos diferentes, uno de los problemas que primero se plantea es verificar cual de las dos soluciones extractivas es mas rica en principios activos y luego buscar el modus operandi - mas apropiado para su obtención.

Para esto necesitamos elegir una técnica de valo- ración de la Cocaína para poder comparar el tenor alcohólico de - uno u otro tipo de solución extractiva.

En consecuencia, el plan que seguiremos en nues- tro trabajo, a partir de estas consideraciones generales, es el siguiente:

Elección del método de valoración de la Coca y sus preparados.

Estudio de las infusiones de coca.

Estudio de los cocimientos de coca.

Elección de la solución extractiva.

Conclusiones Generales.

I

ELECCION DEL METODO DE VALORACION

Los métodos de valoración de los alcaloides totales de las Hojas de Coca más empleados, podemos dividirlos en dos grandes grupos: volumétricos y gravimétricos.

Las Farmacopeas Española 1930, Mejicana 1930 y - Francesa 1949, entre otras utilizan un método gravimétrico.

P. A. Goris y A. Chalmeta⁽²⁰⁾ en 1932 hacen un estudio crítico de los métodos de valoración de los alcaloides de la Coca, inscriptos en las Farmacopeas siguientes: Belga, Helvética, Española y Mejicana, obteniendo resultados comparables con los procedimientos de los códigos Español, Helvético y Mejicano. Estos autores consideran que el más preciso es el método adoptado por la Farmacopea Española (basado en la técnica de Jong⁽²¹⁾) y - aceptado posteriormente por la Farmacopea Francesa con ligeras modificaciones.

Como primera medida, después de un estudio comparativo sobre los fundamentos técnicos de los distintos métodos, - oficiales o no, de diferente origen,⁽²²⁾ seleccionamos el método volumétrico de la Farmacopea Argentina y el método gravimétrico - de la Farmacopea Francesa ed. Española 1939 y ed. 1949, para compararlos entre sí, con el fin de adoptar en definitiva un método que resulte práctico y rápido, dentro de lo exacto, para nuestras determinaciones sistemáticas, teniendo en cuenta el gran número - de ensayos que presupone la realización del plan de trabajo.

Método de la F.Arg. 4a. ed. En la monografía Coca (pag.210), - se describe la técnica siguiente: "En un frasco de unos 150- - centímetros cúbicos, macérense durante media hora y agitando -

frecuentemente, 6 gramos de Coca en polvo fino, con 90 centímetros cúbicos de éter, 3 centímetros cúbicos de amoníaco (R) y 3 centímetros cúbicos de agua destilada; déjese reposar; fíltrese a través de algodón, recogiendo en un frasco de Erlenmeyer 60 centímetros cúbicos de la solución etérea (equivalente a 4 gramos de Coca), y transfíranse a un separador de 200 centímetros cúbicos, lavando el Erlenmeyer con pequeñas porciones de éter. Agótese el líquido etéreo, tratándolo primero con 25 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico al 1 por ciento, P/V, y luego con porciones sucesivas de 10 centímetros cúbicos cada una del mismo ácido, hasta reacción negativa de alcaloides. Fíltrese la mezcla de los líquidos ácidos anteriores a través de algodón, a un segundo separador; alcalinícese con amoníaco diluido (R) y agótese tratándolo primero, con 30 centímetros cúbicos de éter, luego con 20 centímetros cúbicos de éter y continuando con sucesivas porciones de 10 centímetros cúbicos cada una de éter, hasta extracción total de los alcaloides. Fíltrese el líquido etéreo reunido a través de algodón, a un Erlenmeyer de 200 centímetros cúbicos; evapórese el éter; trátese el residuo, sucesivamente, con dos porciones de 5 centímetros cúbicos cada una de éter, que se harán evaporar cada vez; disuélvase el residuo con 5 centímetros cúbicos de alcohol, calentado suavemente en B.M.; añádanse 25 centímetros cúbicos de agua destilada recientemente hervida y enfriada y diez gotas de solución de rojo de metilo (R) y valórese con ácido clorhídrico 0.1 N.

Cada centímetro cúbico de ácido clorhídrico 0.1 N corresponde a 0.0303 gramo de alcaloides de la Coca, calculados en cocaína!

Aplicamos esta técnica a una droga constituida - por hojas de Erythroxyton Coca de origen boliviano, fraccionada - en Inglaterra, envasada en papel impermeable con envoltura exterior de cartón, desecada a 40° y molida en el laboratorio sin residuo, de tal forma que el polvo pase por el tamiz número 40 (Farmacopea Argentina), y utilizando éter recientemente destilado, - amoníaco (R) de densidad 0.910 y agua destilada recientemente hervida y enfriada.

Repetimos cuatro veces en otras tantas muestra de igual origen, logrando los siguientes valores:

	HCl 0.1 N gastado	Factor	Alcaloides totales
1° -	0.6 cm ³	0.0303 x 25	- 0.45450 g %
2° -	0.6 cm ³	" "	- 0.45450 g %
3° -	0.6 cm ³	" "	- 0.45450 g %
4° -	0.7 cm ³	" "	- 0.53000 g %.

En estas determinaciones, se ha usado una bureta graduada al décimo de centímetro cúbico, siendo en algunos casos difícil de precisar exactamente el término de la operación; así - con un décimo de reactivo demás (dos gotas ácido clorhídrico 0.1 N) se obtiene un valor muy distinto, pues de 0.454 gramo se pasa a 0.530 gramo lo que representa 0.076 gramo por ciento de alcaloides. En la práctica nos encontramos muchas veces con la dificultad o imposibilidad, de apreciar con exactitud el término de la - valoración.

La Farmacopea Argentina 4a. Ed., no especifica - que clase de bureta debe utilizarse; en cambio la Farmacopea Helvética 5a. ed., que utiliza un método análogo al de la Farmacopea

Argentina, recomienda emplear una microbureta.

Con el objeto de valorar la influencia del empleo de esta clase de bureta, realizamos tres valoraciones, empleando la misma droga, tratada en las mismas condiciones que en las valoraciones anteriores y anotando los siguientes datos:

	HCl 0.1 N gastado	Factor	Alcaloides totales
1º	0.61 cm ³	0.0303 x 25	- 0.462075 g %
2º	0.64 cm ³	" "	- 0.484800 g %
3º	0.62 cm ³	" "	- 0.469650 g %

El promedio de las tres determinaciones es igual a 0.472 gramo por ciento. Una diferencia de 0.02 centímetro cúbico de reactivo, varía el valor por ciento en 0.025 gramo, debido al factor alto de la Cocaína (0.0303) y al hecho de trabajar con 4 gramos de Coca, debiendo multiplicar por 25 para obtener el valor por ciento.

Método de la F.Fr. Ed. 1939, en lengua española y Ed. 1949.

"Valoración de los alcaloides totales.- Después de pulverizar las hojas de coca sin residuo, de tal forma que el polvo pase por el tamiz módulo 22, y pesar 25 gramos de polvo, mézclase con 200 centímetros cúbicos de éter etílico, 10 centímetros cúbicos de amoníaco y 60 centímetros cúbicos de agua, este líquido enfriado a cerca de 0°. Manténgase la mezcla en contacto media hora a la temperatura de 0°; recójense 100 centímetros cúbicos del líquido etéreo y trasládense en una ampolla de separación. Agítese tres veces seguidas con 20 centímetros cúbicos de solución al 0.5 por ciento de ácido clorhídrico.

Para comprobar si el agotamiento es completo, agítese la solu-

ción etérea con 10 centímetros cúbicos de la solución ácida - que no ha de precipitar con el yodomercuriato potásico (R).

Reúnanse las soluciones ácidas en una ampolla de separación y alcalínense con amoníaco. Agótese entonces la solución alcalina con 40 centímetros cúbicos, 20 centímetros cúbicos y tres veces 10 centímetros cúbicos de éter. Reúnanse las soluciones etéreas en un frasco tarado; destílese el éter calentando suavemente; añádanse dos veces seguida 2 centímetros cúbicos de éter evaporándolo después cada vez y póngase el frasco con el residuo en una campana de vacío que contenga anhídrido fosfórico. Deséquese el residuo hasta peso constante. Multiplicando por ocho el peso del residuo, se obtiene el peso de los alcaloides totales contenidos en 100 gramos de Coca. El peso obtenido no ha de ser inferior al 0.7 por ciento."

Aplicando esta técnica al mismo material que usamos con la técnica de la Farmacopea Argentina, obtenemos los valores siguientes, en tres valoraciones:

1ra.	0.592 g %
2da.	0.616 g %
3ra.	0.616 g %
promedio	0.608 g %

Como vemos los resultados son superiores a los que conduce el método de la Farmacopea Argentina, debido en gran parte a la imprecisión del método gravimétrico francés.

De los ensayos anteriores podemos deducir los siguientes comentarios:

Farmacopea Argentina: 1º) Con referencia al detalle técnico que expresa: "fíltrese la mezcla de los líquidos áci-

dos anteriores a través de algodón a un segundo separador; alcalifícase ..." (Pag: 211), es conveniente lavar el filtro con unos 5 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico al 1 por ciento, P/V, - dos o tres veces, o con agua destilada, pues hemos comprobado que el algodón retiene parte del líquido ácido donde se encuentran - los alcaloides salificados y en consecuencia se resta a la valora ción final.

2º) Igualmente puede decirse con respecto al det lle expresado en la frase "fíltrese el líquido etéreo reunido a - través de algodón, a un Erlenmeyer de 200 centímetros cúbicos - - ..." (Pag: 211). Filtrado el líquido etéreo, deben pasarse dos o tres veces unos 5 centímetros cúbicos de éter a través del algo- dón, para arrastrar el líquido etéreo retenido y que tiene en so- lución los alcaloides.

Farmacopea Francesa: 1º) En la técnica transcrita no se indica que se tomen los 100 centímetros cúbicos del líquido etéreo, filtrando a través de algodón desengrasado. En cambio la F.E. 8a. ed., sí lo indica, y en nuestro trabajo así se hizo, por que dicho líquido siempre lleva partículas en suspensión.

2º) Tampoco indica filtrar las soluciones ácidas como lo hacen la F.A. y la F.E. que utilizan papel de filtro, pa- sando finalmente agua destilada, primero y éter después, para la- var la solución ácida.

3º) Al evaporarse el éter, se observa un residuo líquido, aproximadamente 1 a 1.5 centímetros cúbicos, que proba- blemente es agua que el éter ha llevado disuelta, teniendo en - - cuenta que 100 centímetros cúbicos de éter disuelven más o menos 3 centímetros cúbicos de agua. Tratando la solución acuosa alcali

na con 90 centímetros cúbicos de éter para extraer los alcaloides, teóricamente llevarían disueltos más o menos 2.70 centímetros cúbicos de agua, los que a su vez llevarían en solución el cloruro de amonio formado al neutralizar el líquido ácido (ácido clorhídrico) con amoníaco.

Para obtener dos pesadas iguales del residuo final, es necesario dejar alrededor de 30 horas en el desecador -- (óxido de calcio) lo que hace de éste método gravimétrico un proceso sumamente largo.

Con el objeto de verificar esta supuesta causa de error, realizamos una determinación volumétrica, a partir del momento en que el método gravimétrico indica: "deséquese el residuo hasta peso constante". Para ello disolvemos dicho residuo en alcohol, con suave calor; diluimos con agua destilada hervida y enfriada, y valoramos con ácido clorhídrico 0.1 N, logrando los siguientes valores:

	HCl 0.1 N gastado	Alcaloides totales
1º	1.60 cm ³	0.387840 g %
2º	1.89 cm ³	0.458136 g %
3º	1.97 cm ³	0.477528 g %

Promedio de las tres determinaciones 0.440 gramo por ciento.

Valor obtenido por gravimetría 0.608 gramo por ciento (promedio).

Valor obtenido terminando con una volumetría 0.440 gramo por ciento (promedio).

Este valor de 0.440 gramo por ciento obtenido haciendo volumetría con el residuo gravimétrico, se aproxima mucho al valor obtenido por la volumetría de la F. Argentina: 0.472 gramo por ciento de alcaloides.

En conclusión, de estos ensayos deducimos que es preferible adoptar el método volumétrico de la Farmacopea Argentina, con las correcciones y observaciones ya mencionadas, por ser más expeditivo, concordante y adecuado para un estudio sistemático como el nuestro.

Teniendo en cuenta que algunos autores y la F. - Francesa (ed 1939 traducción española pag 245 y ed 1949 pag 194) admiten que las Hojas de Coca pierden su tenor alcaloídico, debiendo conservarlas en sitio seco y renovarlas lo más a menudo posible, investigamos si realmente puede haber pérdida de alcaloides en las hojas enteras y en polvo, manteniéndolas a una temperatura de 35°, es decir unos 15° más alta que el promedio normal, y en ambiente seco o húmedo, durante lapsos variables desde 3 hasta 15 días.

Para estas observaciones utilizamos hojas de Erytroxylon Coca, originarias de Bolivia, cuya riqueza en alcaloides totales valoradas como cocaína era de 0.502 gramo por ciento.

A- Hojas enteras- Ambiente seco- 35°. Promedio de tres valoraciones.

Después de 3 días -----	0.5025 g por ciento
" " 4 " -----	0.5050 " " "
" " 5 " -----	0.5105 " " "
" " 15 " -----	

B- Hojas pulverizadas - Ambiente seco, 35°. Promedio de tres valoraciones.

Después de 3 días -----	0.5050 g por ciento
" " 4 " -----	0.5072 " " "
" " 5 " -----	0.5127 " " "

Después de 15 días ----- 0.5251 g por ciento

C- Hojas enteras- Ambiente húmedo. 35°. Promedio de tres valoraciones.

Después de 3 días ----- 0.5025 g por ciento

-----" " 4 " ----- 0.5025 " " "

" " 5 " ----- 0.5050 " " "

D- Hojas pulverizadas- Ambiente húmedo. 35°. Promedio de tres valoraciones.

Después de 3 días ----- 0.55025 g por ciento

" " 4 " ----- 0.55025 " " "

" " 5 " ----- 0.5000 " " "

Como puede apreciarse por los valores obtenidos, las hojas de Coca, tanto enteras como en polvo, no sufren mayor variación en su contenido alcaloídico, a temperaturas relativamente altas y en ambiente seco o húmedo, durante un tiempo prudencial.

El ligero aumento observado a los 5 y a los 15 días de permanencia a 35° es atribuible a la diferencia de peso por la pérdida de agua y de sustancias volátiles de la droga.

Para confirmarlo pasamos exactamente 6 gramos de polvo de Coca, que se conservó después de la molienda en frasco herméticamente cerrado, y lo mantuvimos en forma continuada en la estufa a 35°. Ya a los 5 días comprobamos una pérdida de peso de 0.200 gramo o sea el 3.33 por ciento. Una vez alcanzados los 15 días comprobamos una nueva pérdida de peso de 0.180 gramo, que suada a la pérdida producida en los 5 días primeros alcanza a -- 0.380 gramo, lo que significa una pérdida de peso total de 6.33 -

gramo por ciento que correspondería aproximadamente a la pequeña elevación del contenido alcaloídico hallado.

Por otra parte el análisis de una partida de Hojas de Coca conservada en el laboratorio, sin las precauciones especiales que indica la F. Francesa, durante más de dos años, no ha revelado una pérdida apreciable de su contenido alcaloídico, - por lo cual creemos que en la práctica no es necesario adoptar medidas especiales, sino las comunes para la generalidad de las drogas vegetales.

II

ESTUDIO DE LAS INFUSIONES DE COCA

Siendo la infusión, lo mismo que la decocción - que luego consideraremos, una solución extractiva, creemos conveniente comenzar este capítulo con un breve repaso de las condicio nes principales que deben reunir las mismas.

Como es sabido, cuando se trata una droga compleja con un disolvente determinado, éste disuelve ciertas sustan- cias contenidas en la misma, dejando otras en el residuo o insolu- bles. Así el disolvente permite quitarle a la droga, extraerle, - ciertos principios, de donde el nombre de solución extractiva o - disolución extractiva dada a la operación farmacotécnica y a la - solución. Esta última se separa del residuo por colado, filtra- ción o expresión y filtración.

Sería un error establecer la composición química de una solución extractiva preparada con una droga compleja, ba- sándose en la solubilidad o insolubilidad en el disolvente que ha servido para preparar esta solución, de las sustancias puras con- tenidas en la droga en cuestión.

La solubilidad de un principio inmediato puede - ser modificada por la presencia de otras sustancias que existen - en la misma droga. Por este hecho un principio inmediato o una - sustancia poco soluble en el agua, en estado de pureza, podría, - no obstante, disolverse mucho más en una solución acuosa obtenida por infusión, maceración, cocimiento, etc, debido a la acción - - coadyuvante o intermedio de otro constituyente de la droga madre.

Para una droga dada, la naturaleza de los princi-

prios disueltos pueden variar: 1º) con la naturaleza del disolvente; y 2º) con la manera de actuar de este último, es decir el modo de extracción. De esto se deducen en toda extracción de un principio inmediato o constituyente de una droga, es preciso hacer la elección del disolvente y del modus operandi, para lo cual se tendrán en cuenta los requisitos fundamentales siguientes⁽²³⁾;

a) La disolución será electiva. Deberá en la medida de lo posible disolver los principios activos, con exclusión de las sustancias inertes, molestas o nocivas.

b) La disolución será conservadora. No deberá modificar la naturaleza química de los principios activos.

c) La disolución será económica. Deberá efectuar un agotamiento tan completo como sea posible, en el mínimo de tiempo.

Tenemos a nuestra disposición los siguientes procedimientos de obtención de soluciones extractiva: expresión, maceración, digestión, infusión, decocción, lixiviación, destilación, diálisis, pudiendo en cada caso variar el disolvente.

De las soluciones extractivas acuosas aplicables a las hojas de Coca, nos interesan la infusión y el cocimiento, por ser las formas farmacéuticas más prescriptas en la práctica magistral para dicha droga, dada la naturaleza de sus principios.

Infusión: Utilizando el agua destilada que reunía las propiedades exigidas por el Codez Argentino, preparamos varias infusiones, utilizando hojas de Coca cortadas en pequeños trozos y secadas a 40°, en estufa, del lote de droga que utilizamos en los ensayos de valoración antes consignados y cuya riqueza en alcaloides totales era de 0.472 gramo por ciento.

Seguimos las normas de la F.A. 4ta. Ed, referentes a infusiones (pag 361) que describe de la siguiente manera: "viértase la droga prescrita, convenientemente dividida, en un recipiente apropiado, de cierre perfecto; añádese el agua destilada hirviendo, en cantidad aproximadamente igual a la del preparado que se ha de obtener; tápese el recipiente; déjese actuar durante veinte minutos; cuélese o fíltrese con expresión, según los casos, y lávese el residuo y el colador o el filtro, con cantidad suficiente de agua destilada para completar el volumen requerido."

Preparamos las infusiones de acuerdo con esta fórmula:

Hojas de Coca en trozos pequeños 5 gramos
Agua destilada c.s.p. 100 centímetros cúbicos

H. S. A.

Con el líquido obtenido, de aspecto límpido y con las características químicas de la Coca, procedemos a valorar su tenor alcaloídico, de la siguiente manera:

En un frasco de boca ancha, para facilitar la evaporación del disolvente, y con un cierre perfecto, para evitar pérdidas de éter al hacer la extracción del alcaloide, evaporamos 120 centímetros cúbicos de infusión (correspondientes a 6 gramos de Coca), hasta consistencia de extracto blando, procurando no pasar de 75°. Agregamos 90 centímetros cúbicos de éter rectificado, 3 centímetros cúbicos de agua destilada recientemente hervida y enfriada, y 3 centímetros cúbicos de amoníaco de densidad 0.910; maceramos durante 30 minutos, agitando frecuentemente; dejamos reposar; filtramos a través de algodón, recogiendo en un frasco de Erlenmeyer 60 centímetros cúbicos del líquido etéreo correspon-

dientes a 80 centímetros de la infusión o el extractivo de 4 gramos de Coca; transferimos el filtrado a un separador de 200 centímetros, lavando el Erlenmeyer con pequeñas porciones de éter; agotamos el líquido etéreo tratándolo primero con 25 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico al 1 por ciento, P/V, y luego con porciones sucesivas de 10 centímetros cúbicos cada una del mismo ácido, hasta reacción negativa de alcaloides (Reactivo de Mayer). - Filtramos la mezcla de los líquidos anteriores a través de algodón, a un segundo separador; alcalinizamos con amoníaco diluido (R) y agotamos tratándolo primero con 30 centímetros cúbicos de éter, luego con 20 centímetros cúbicos de éter y continuando con sucesivas porciones de 10 centímetros cúbicos cada una de éter, - hasta extracción total de los alcaloides. Filtramos el líquido etéreo reunido a través de algodón, a un frasco Erlenmeyer de 200 centímetros cúbicos; evaporamos el éter; tratamos el residuo, sucesivamente, con dos porciones de 5 centímetros cúbicos cada una de éter, que se evaporan cada vez; disolvemos el residuo en 5 centímetros cúbicos de alcohol neutralizado, calentando suavemente en B.M.; añadimos 25 centímetros cúbicos de agua destilada recientemente hervida y enfriada y diez gotas de solución de rojo de metilo (R) y valoramos con ácido clorhídrico 0.1 N.

Cada centímetro cúbico de ácido clorhídrico 0.1 N corresponde a 0.0303 gramo de alcaloides de la Coca, calculados como cocaína.

Obtuvimos los siguientes valores:

	HCl 0.1 N gastado	Factor	Alcaloides totales
1°	0.24 cm ³	0.0303	0.007272 g

2°	0,25 cm ³	0,0393	0.007272 g
3°	0,26 "	"	0.007878 g
4°	0,24 "	"	0.007272 g
5°	0,25 "	"	0.007575 g
	Promedio -----		0.007514 g

El promedio de las cinco determinaciones, - - -
0.007514 g de alcaloides totales corresponden a 80 cm³ de infu-
sión; por lo tanto a 100 cm³ corresponde: 0.009392

$$\begin{array}{r} 80 \text{ cm}^3 \text{ ----- } 0.007514 \text{ g} \\ 100 \text{ cm}^3 \text{ ----- } X. \end{array}$$

$$X = \frac{0.007514 \times 100}{80} = 0.009392 \text{ g}$$

Es decir, que en 100 centímetros cúbicos de infu-
sión preparada al 5 por ciento, P/V, solamente hemos encontrado
0.009392 gramo de alcaloides totales de la Coca.

Si la extracción de los alcaloides por el agua ca-
liente hubiese sido total deberíamos haber obtenido 0.0236 gramo
de alcaloides por cien centímetro cúbico de infusión.

$$\begin{array}{r} 0.023600 \text{ g} \text{ ----- } 100 \text{ (total)} \\ 0.009392 \text{ g} \text{ ----- } X. \end{array}$$

$$X = \frac{100 \times 0.009392}{0.023600} = 39.79 \%$$

Es decir que las infusiones preparadas con agua -
destilada, según la técnica de la Farmacopea Argentina 4ta. ed, -
solo extraen el 39.79 por ciento de los alcaloides contenidos en
la Coca.

En consecuencia, podemos concluir que la infusión

es una mala técnica para extraer la mayor parte de los principios activos de la Coca.

III

ESTUDIO DE LOS COCIMIENTOS DE COCA

La F. Arg. 4ta. ed, en la monografía correspondiente a Cocimientos (pág 211), establece: "Colóquese la droga - en una vasija adecuada; viértase el agua destilada; tápese la vasija imperfectamente; caliéntese la mezcla hasta que hierva el agua y manténgase durante veinte minutos a ebullición lenta. Déjese enfriar a 40-45°; fíltrese o cuélese; exprímase el residuo, si es necesario, y pásese por el mismo, cantidad suficiente de agua destilada hasta completar el volumen prescripto."

Conforme con esta técnica, preparamos los cocimientos de coca, aplicando la fórmula:

Hojas de Coca en trozos pequeños 5 gramos
Agua destilada c.s.p. 100 centímetros cúbicos

Utilizamos sendas porciones de la misma droga - que nos sirvió para obtener las infusiones.

Para verificar el tenor alcaloídico extraído, es decir el posible agotamiento de la coca, procedimos como lo hicimos con la infusión, llegando a los siguientes valores:

	HCl 0.1 N	Factor	Alcaloides totales
1°	0.24 cm ³	0.0303	0.007272 g
2°	0.22 cm ³	"	0.006666 g
3°	0.24 cm ³	"	0.007272 g
4°	0.22 cm ³	"	0.006666 g
5°	0.25 cm ³	"	0.007575 g
Promedio	-----		0.00709 g

El promedio de las cinco determinaciones, 0.00709

gramo de alcaloides totales, corresponde a 80 centímetros cúbicos de cocimiento, por lo tanto a 100 centímetros cúbicos corresponden 0.008862 gramo.

A su vez poseyendo la Coca empleada una riqueza alcaloídica de 0.472 gramo por ciento, se deduce que el cocimiento solo ha extraído el 37.55 por ciento.

Si la extracción de los alcaloides hubiese sido total, deberíamos haber obtenido 0.0236 gramo por 100 centímetros cúbicos de cocimiento.

Es decir, que se pierde un 62.45 por ciento de los alcaloides contenidos en la droga.

Como puede apreciarse tanto la infusión como el cocimiento de coca preparados conforme con lo establecido en la Farmacopea Argentina, en cuanto al modo operatorio, serían soluciones extractivas defectuosas, por su escaso valor de principios activos.

Para resolver definitivamente si la extracción es defectuosa o si siendo agotadora, se produce una pérdida importante de alcaloides durante el proceso de su valoración, sobre todo por el calor empleado para concentrar las soluciones extractivas antes de extraer con éter, realizamos algunos ensayos.

a) En primer lugar aplicamos la técnica de valoración antes descrita, al clorhidrato de cocaína Farmacopea Argentina, desecado hasta peso constante. Para ello preparamos una solución conteniendo 0.05 gramo de clorhidrato de cocaína desecado (equivalente a 0.04462 gramo de cocaína base) en 120 centímetros cúbicos de agua destilada, o sea una solución de 0.3716 gramo por ciento, P/V, de cocaína base.

Evaporamos los 120 centímetros cúbicos de solución hasta obtener más o menos 1 centímetro cúbico de solución, sin pasar de 75°; agregamos 90 centímetros cúbicos de éter, 3 centímetros cúbicos de agua destilada y 3 centímetros cúbicos de amoníaco; maceramos durante 30 minutos, agitando frecuentemente; dejamos reposar; filtramos a través de algodón 60 centímetros cúbicos del líquido etéreo (correspondientes a 80 centímetros cúbicos de la solución originaria); transferimos a un segundo separador de 200 centímetros cúbicos y continuamos la valoración, como se ha indicado anteriormente, hallando los siguientes valores:

	HCl 0.1 N	Factor	Alcaloide
1°	0.98 cm ³	0.0303	0.029694 g
2°	0.97 cm ³	0.0303	0.029391 g
3°	0.97 cm ³	0.0303	0.029391 g
Promedio	-----		0.029492 g

Es decir para los 80 centímetros cúbicos de la solución corresponden 0.029492 gramo; por lo tanto, a 100 centímetros cúbicos le corresponden 0.036865 gramo.

Es decir la técnica de valoración empleada revela un 99.20 por ciento de la Cocaína. Queda sin valorar o se pierde 0.80 por ciento.

b) Para conocer la acción del calor sobre la Cocaína contenida en el polvo de Coca, preparamos infusiones y cocimientos con un polvo de Coca agotado al cual le agregamos una cantidad determinada de clorhidrato de cocaína, que si bien no es exactamente igual a la droga entera, es una reproducción bastante aproximada.

El polvo de Coca agotado lo preparamos de este modo: en un separador tratamos polvo de Coca con éter en medio amoniacal, hasta que el residuo de la evaporación de unos centímetros cúbicos del extractivo etéreo disuelto en ácido clorhídrico al 1 por ciento, P/V, dé reacción negativa de alcaloides con el reactivo de Mayer. Para asegurarnos que la extracción de alcaloides es total, lavamos en un embudo, el polvo de Coca con alcohol de 95°, luego con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento, P/V, e investigamos en esta última nuevamente la presencia de alcaloides con el reactivo de Mayer, y cuando es negativa, lavamos con agua destilada hasta reacción neutra frente al papel de tornasol y finalmente secamos el polvo residual en estufa a 40°.

A este polvo de Coca agotado le incorporamos exactamente 0.50 gramo por ciento de clorhidrato de cocaína desecado hasta peso constante, lo que representa un tenor de 0.4462 gramo por ciento de cocaína base.

Preparamos infusiones al 5 por ciento, P/V, siguiendo la técnica descripta anteriormente, y las valoramos, obteniendo los siguientes valores:

	HCl 0.1 N	Factor	Alcaloide
1°	0.59 cm ³	0.0303	0.017877 g
2°	0.58 cm ³	0.0303	0.017574 g
3°	0.58 cm ³	0.0303	<u>0.017574 g</u>
Promedio	-----		0.017675 g

El promedio de las tres determinaciones, - - - -
0.017675 gramo de cocaína, corresponde a 80 centímetros cúbicos -
de solución; por lo tanto a 100 centímetros cúbicos le correspon-

den 0,022093 gramo. Es decir que la infusión ha extraído 99.03 - por ciento de la cocaína contenida en el polvo de Coca.

A continuación preparamos tres cocimientos al 5 - por ciento, P/V, siguiendo las normas de la F. Arge, empleando el polvo de coca preparado exactamente como el utilizado para obtener las infusiones. Los datos obtenidos en las valoraciones son - los siguientes:

	HCl 0.1 N	Factor	Alcaloides
1°	0.58 cm ³	0.0303	0.017574 g
2°	0.58 cm ³	0.0303	0.017574 g
3°	0.57 cm ³	0.0303	<u>0.017271 g</u>
Promedio	-----		0.017473 g

El promedio de las tres determinaciones, 0.017473 gramo de cocaína, corresponde a 80 centímetros cúbicos de solución; por lo tanto a 100 centímetros cúbicos se corresponden - - 0.021841 gramo. Es decir que el cocimiento ha extraído el 97.80 - por ciento de la cocaína presente en la droga.

En estas experiencias puede deducirse que la acción del calor parece tener un efecto destructor o perjudicial sobre la cocaína. En la solución acuosa de clorhidrato de cocaína - en agua fría, evaporado a 75°, se ha perdido el 0.80 por ciento - del alcaloide.

En la infusión, en la cual la temperatura del - - agua hirviente baja rápidamente y el contacto de la droga es de - veinte minutos, la pérdida alcanza al 0.97 por ciento. Finalmente en el cocimiento, en el cual la droga está en contacto durante -

veinte minutos con el agua hirviente, la pérdida es mucho mayor, pues alcanza al 2,20 por ciento.

Como un complemento de estas experiencias, investigamos en que medida la droga es agotada en principios alcaloídicos, con una única extracción acuosa, como en la infusión o el cocimiento, y con sucesivas extracciones acuosas, que podríamos llamar infusiones repetidas y cocimientos repetidos.

INFUSIONES REPETIDAS. Preparamos primero tres infusiones al 5 por ciento, P/V, de acuerdo con la técnica descrita por la F. Arg., con hojas divididas en trozos pequeños y secadas a 40°, cuya riqueza en alcaloides totales valorados como cocaína era de 0.54 gramo por ciento. Obtenidas las infusiones que llamaremos A, B y C, repetimos la extracción con los respectivos residuos para obtener una segunda infusión, que llamaremos A₁, B₁ y C₁ respectivamente; y así sucesivamente hasta obtener una tercera infusión, A₂, B₂ y C₂ y una cuarta infusión A₃, B₃ y C₃.

Valorando la serie de soluciones extractivas obtenidas con cada dosis de droga, obtuvimos los siguientes resultados:

INFUSION	Alcaloides por ciento			
	1a.	2a.	3a.	4a.
A	42.08			
A ₁		21.04		
A ₂			8.41	
A ₃				2.08
Total				74.33

INFUSION	Alcaloides por ciento			
	1a.	2a.	3a.	4a.
B	39.27			
B ₁	22.44			
B ₂		9.81		
B ₃			4.14	
Total				75.66

INFUSION				
C	40.67			
C ₁	21.04			
C ₂		9.81		
C ₃			4.14	
Total				75.66

Promedio de las ext. parciales	40.67	21.50	9.34	3.69
Promedio de la ext. total				75.21

Como puede apreciarse el procedimiento oficial para la infusión, solamente permite extraer el 40,67 gramos por ciento de los alcaloides en una primera extracción, 21,50 gramos por ciento en una segunda; 9,34 gramos por ciento en una tercera y - - 3,69 gramo por ciento de alcaloides. Tomando como referencia el promedio de las tres series de extracciones, es decir 75,21 por ciento, debemos admitir que el resto, es decir 24,79 por ciento, de los alcaloides se ha perdido, ya sea por retención de la droga o por destrucción en las sucesivas operaciones, puesto que con una quinta extracción, en cada serie de infusiones prácticamente no se gastó ácido clorhídrico 0.1 N,

De acuerdo con los datos obtenidos en estas experiencias podemos deducir que el procedimiento oficial de la infusión aplicado a la Coca, solo permite extraer el 40.67 gramos por ciento de los alcaloides totales, valorados como cocaína; el - - 34.53 gramos por ciento no es extraído, y el 24.80 gramos por ciento posiblemente destruido.

Este valor 40.67 por ciento superior al obtenido en las infusiones anteriores cuyo valor alcaloídico extraído era de 39.79 por ciento podría ser debido a la mayor riqueza en alcaloides de las Hojas de Coca empleadas. La Coca utilizada en las primeras infusiones, acusaba una riqueza de alcaloides totales, valorados como Cocaína de 0.472 gramo por ciento, en cambio la Coca utilizada en éstas últimas acusa una riqueza de 0.54 gramo por ciento.

COCIMIENTOS REPETIDOS. Preparamos tres cocimientos al 5 por ciento, P/V, de acuerdo con la técnica descrita por la F.Arg., utilizando hojas divididas en pequeños trozos y secadas a 40°, del mismo origen que las utilizadas para preparar las infusiones repetidas.

Obtenidos los cocimientos, que llamaremos A, B y C, repetimos la extracción con los residuos para obtener un segundo cocimiento, que llamaremos A₁, B₁ y C₁, respectivamente; y así sucesivamente hasta obtener un tercer cocimiento, A₂, B₂ y C₂, y un cuarto cocimiento A₃, B₃ y C₃, con los respectivos residuos de A, B y C. Valorando la serie de soluciones extractivas obtenidas con cada dosis de droga, obtuvimos los siguientes resultados:

COCIMIENTO	Alcaloides por ciento			
	1°	2°	3°	4°
A	39.27			
A ₁		19.63		
A ₂			7.01	
A ₃				2.80
Total				68.71

COCIMIENTO				
B	39.27			
B ₁		21.04		
B ₂			5.61	
B ₃				2.80
Total				68.72

COCIMIENTO				
C	40.67			
C ₁		18.23		
C ₂			7.01	
C ₃				00
Total				65.91

Promedio de las ext. parciales	39.73	19.63	6.54	1.86
Promedio de las ext. totales				67.78

Como puede apreciarse el procedimiento oficial - para el cocimiento, solamente permite extraer 39.73 por ciento de los alcaloides, en una primera operación, 19.63 por ciento en una segunda, 6.54 por ciento en una tercera y 1.86 por ciento en una cuarta operación, lo que hace un total de 67.78 por ciento de al-

caloides. En una quinta extracción no se logra extraer alcaloides, dando entonces por agotada la droga con la cuarta extracción.

Con un razonamiento similar al aplicado para el caso de la infusión, debemos admitir que el 32.22 por ciento de los alcaloides se han destruido o no han sido extraídos durante el proceso del cocimiento repetido.

De conformidad con los datos obtenidos de estas experiencias, podemos admitir que el procedimiento oficial del cocimiento aplicado a la Coca, solamente permite extraer el 39.73 por ciento de los alcaloides totales valorados como cocaína; el 28.06 por ciento no es extraído y el 32.22 por ciento posiblemente es destruido por el agua en ebullición.

Comparando estos datos con los obtenidos en la infusión puede deducirse que, para el caso de la Coca, es evidente una acción nociva del calor durante el proceso extractivo; pues la infusión extrae mayor cantidad de alcaloides que la decocción.

Ante estos resultados, nos pareció interesante investigar si aumentando el tiempo de contacto con el agua en ebullición, la destrucción es mayor, o si se mantiene dentro de los límites determinados para los cocimientos obtenidos con la técnica oficial, es decir hirviendo 20 minutos.

Empleando la misma droga especificada en las experiencias anteriores, preparamos distintos cocimientos, aumentando el tiempo de ebullición a 40 y 60 minutos. Valorando los extractivos respectivos, obtuvimos los siguientes resultados:

	HCl 0.1 N gastado	Alcaloides extraídos (promedio)
a) Cocimiento de 40'	1º 0.28	40.76 g %
	2º 0.30	

b) Cocimiento a 60'	1°	0.30	42.77 g %
	2°	0.31	

Como vemos el rendimiento ha sido mayor con el aumento del tiempo de extracción, representando 1 por ciento a 3 por ciento en cifras redondas de alcaloides totales; pero de cualquier modo está lejos del rendimiento de los cocimientos repetidos y del agotamiento de la droga. En consecuencia el factor tiempo no resuelve el problema.

Con el objeto de estudiar la acción del vapor de agua como posible medio de transporte o arrastre de algunos de los alcaloides existentes en la Coca, preparamos un cocimiento, siguiendo las instrucciones de la F. Arg. con el agregado de un dispositivo de condensación del vapor de agua, por medio de un refrigerante, e investigando en el líquido condensado la presencia de alcaloides con los reactivos de Mayer y Dragendorf.

Los resultados fueron negativos, es decir, no pasaron al destilado bases alcaloídicas.

Con estas experiencias nos afirmamos en la idea de destrucción o retención de alcaloides y como resultado práctico, podemos deducir:

1°.- El procedimiento de la infusión, según la técnica de la F. Arg. extrae el 40.67 por ciento de los alcaloides totales de la Coca, valorados como Cocaína.

2°.- La cantidad de alcaloides remanentes en la droga, susceptibles de extraerse en sucesivas infusiones, promedia el 34.53 por ciento.

3°.- La cantidad de alcaloides totales destruidos o no extraibles por la infusión con agua destilada asciende a 24.80 por ciento.

4°.- El procedimiento del cocimiento obtenido según la técnica de la F.Arg. extrae el 39.73 por ciento de los alcaloides totales de la Coca, valorados como cocaína.

5°.- La cantidad de alcaloides remanentes en la droga, susceptibles de extraerse en sucesivos cocimientos, promedia el 28.03 por ciento.

6°.- La cantidad de alcaloides totales destruidos o no extraíbles por el cocimiento con el agua destilada asciende a 32.24 por ciento.

Siendo la cocaína, por su estructura química⁽²⁴⁾, una molécula susceptible de alterarse por influencia del pH de sus soluciones, nos pareció interesante dilucidar el efecto de la variación del pH del menstuo, en las soluciones extractivas en estudio.

Para ello, preparamos soluciones de ácido sulfúrico y de hidróxido de sodio, con valores de pH entre 3 y 9, y las empleamos, en sustitución del agua destilada, para la obtención de infusiones y cocimientos con las técnicas oficiales. Seguimos utilizando la droga con 0.54 por ciento de alcaloides totales.

Valoramos las distintas soluciones extractivas, obteniendo los siguientes datos:

A) INFUSIONES

pH ₃	Alcaloides extraídos	Promedio	pH final
1°- determinación 46.28 g %	45.58	5.6
2°- " 44.88 g %		
pH ₄			
1°- determinación 47.69 g %	46.28	5.6
2°- " 44.88 g %		

pH₅

1°- determinación 46.28 g %	45.58	5.7
2°- " 44.88 g %		

pH₆

1°- determinación 42.08 g %	40.67	6.
2°- " 39.27 g %		

pH₇

1°-determinación 44.88 g %	44.20	6.
2°- " 43.52 g %		

pH₈

1°- determinación 36.47 g %	35.76	6.7
2°- " 35.06 g %		

pH₉

1°- determinación 33.66 g %	32.96	6.7
2°- " 32.26 g %		

B) COCIMIENTOS

pH₃

1°-determinación 46.28 g %	44.90	5.5
2° " 43.52 g %		

pH₄

1°- determinación 46.28 g %	45.58	5.5
2°- " 44.88 g %		

pH₅

1°- determinación 44.88 g %	44.88	5.7
2°- " 44.88 g %		

pH ₆			
1°- determinación 39.27 g %	39.97	6.
2°- " 40.67 g %		
pH ₇			
1°- determinación 43.52 g %	42.80	6.
2°- " 42.80 g %		
pH ₈			
1°- determinación 35.06 g %	34.36	6.4
2°- " 33.66 g %		
pH ₉			
1°- determinación 30.48 g %	29.14	6.9
2°- " 27.81 g %		

Considerando que la intervención de un ácido fuerte, como el sulfúrico -pH₃ -4 -5 - podría ser perjudicial, resolvimos emplear los ácidos cítrico y bórico, el primero recomendado por la Farmacopea Helvética 5ta. Ed para las infusiones y los cocimientos de drogas alcaloídicas, con estas prescripciones:

INFUSIONES: Agréguese al agua empleada para humectar la droga, una cantidad de ácido cítrico igual a la cantidad del total de alcaloides contenidas en la droga (ej 1 gramo - Radix Ipecacuanhae- 0.02 gramo de alcaloides - 0.02 gramo de ácido cítrico), luego se procede según la técnica general de infusiones.

DECOCCIONES: "En un mortero de porcelana, tritúfese se la droga con ayuda de un pistilo, con una cantidad de agua suficiente para que se humedezca bien, agua en la cual se habrá di-

suelto previamente, una cantidad de ácido cítrico igual a la cantidad total de alcaloides contenida en la droga. (Ej: 10 gramos - Cortex Cinchonae - 0.65 gramo de alcaloides - 0.65 gramo de ácido cítrico). Viértase sobre la droga así preparada la cantidad de agua prescrita, déjese macerar en frío, durante cinco minutos, moviéndola frecuentemente; después caliéntese en baño maría, durante una media hora, en un vaso de porcelana cubierto, fíltrese por algodón y complétese hasta el peso prescrito con agua que se ha hecho pasar por el mismo algodón".

Las soluciones extractivas cítricas fueron preparadas al 5 por ciento, P/V, siguiendo la técnica de la F. Helvética.

A) INFUSIONES CITRICAS: (F. Helvética), pH del menstruo, 3,5.-
Alcaloides (Promedio)

1° determinación	
2° "	88.86 g %
3° "	

B) COCIMIENTOS CITRICOS: (F. Helvética), pH del menstruo, 3,5.-

1° determinación	
2° "	87.10 g %
3° "	

Preparamos soluciones de ácido bórico con valores de pH 5 y 6 y luego con Hojas de Coca, cuya riqueza en alcaloides totales era de 0.472 gramo por ciento, preparamos infusiones y cocimientos, empleando iguales técnicas que en las extracciones precedentes. Al valorarlas obtuvimos los siguientes resultados:

INFUSIONES BORICADAS:

pH₅ Alcaloides (Promedio)

1° determinación

2° " 73.28 g %

3° "

pH₆

1° determinación

2° " 72.75 g %

3° "

COCIMIENTOS BORICADOS°

Alcaloides (Promedio)

pH₅

1° determinación

2° " 75.96 g %

3° "

pH₆

1° determinación

2° " 70.07 g %

3° "

De acuerdo con los datos obtenidos con las extracciones ácidas podemos deducir que el ácido sulfúrico, parecería producir una acción destructora de los alcaloides o inhibidora de extracción de los mismos, pues con un pH 5, con ácido sulfúrico, hemos obtenido un rendimiento de 45.58 por ciento, con ácido trico, el 88.86 por ciento y con ácido bórico, el 73.28 por ciento, para las infusiones; cifras no alcanzadas aún con pH 4 y 3, con ácido sulfúrico; y 44.88 por ciento, 87.10 por ciento y

75.96 por ciento, respectivamente para los cocimientos con ácido sulfúrico, cítrico y bórico. La misma consideración podemos hacer respecto al menstuo alcalino obtenido con hidróxido de sodio en solución. Así con el menstuo con un pH 8, obtuvimos un extractivo alcaloídico con 35.76 por ciento, en la infusión y 34.36 por ciento, en el cocimiento, porcentajes evidentemente inferiores a los obtenidos con agua destilada o con soluciones ácidas.

Agregamos a estos ensayos otros hechos con una sal que por hidrólisis da reacción alcalina, el benzoato de sodio, que por otra parte, es frecuentemente prescripto en infusiones y cocimientos conjuntamente con la Coca.

Usamos una solución aproximadamente decimolar, cuyo pH registrado con el potenciómetro es 8, y preparamos infusiones y cocimientos con Hojas de Coca cortadas en pequeños trozos y cuya riqueza en alcaloides era de 0.472 gramo por ciento.

A) INFUSIONES BENZOICAS ALCALINAS: (pH del menstuo 8)

Alcaloides (promedio)

1° determinación

2° " 70.07 g %

3° "

Alcaloides extraídos con solución de hidróxido de sodio con pH 8 35.76 gramo por ciento.

B) COCIMIENTOS BENZOICOS ALCALINOS: (pH del menstuo 8)

Alcaloides (promedio)

1° determinación

2° " 87.19 g %

3° "

Alcaloides extraídos con solución de hidróxido de sodio con pH 8 34.36 gramo por ciento.

Como puede apreciarse utilizando solución de benzoato de sodio con pH 8, igual al de una solución de OHNa , el rendimiento extractivo alcaloídico es mucho mayor, tanto para la infusión como para el cocimiento.

Evidentemente parece existir una acción favorecedora del anión benzoico, quizá de protección frente a la acción destructora de la hidrólisis alcaloídica o del calor, porque es en uno de los pocos casos en que se ha obtenido un rendimiento mayor con el cocimiento, siendo por regla general, mayor el extractivo alcaloídico en las infusiones.

Deseando verificar la acción favorecedora del anión benzoico, preparamos infusiones con el agregado de ácido benzoico, en la proporción del 0.5 gramo por ciento, P/V, dando un pH igual a 3.5. Utilizamos hojas de Coca cuya riqueza en alcaloides totales, valorados como cocaína era de 0.54 gramo por ciento. Obtuvimos los siguientes resultados:

	Alcaloides (promedio)
1º determinación	
2º "	50.01 g %
3º "	

El rendimiento extractivo alcanzó al 50 por ciento de los alcaloides totales, pudiéndose afirmar, que esta mejor extracción no depende solamente del pH, sino también del anión empleado.

IV

ELECCION DE LA SOLUCION EXTRACTIVA

De acuerdo con los resultados de los ensayos anteriormente expuestos consideramos que entre las dos soluciones - - acuosas extractivas de la hoja de Coca - la infusión y el cocimiento - es preferible la primera, puesto que se obtiene con ella alrededor de un 2 por ciento más de alcaloides.

Además del mayor rendimiento alcaloídico, la infusión tiene la ventaja de extraer menor cantidad de productos inertes y su preparación resulta más rápida y económica que el cocimiento.

En cuanto a la concentración a que conviene preparar la infusión de hojas de Coca haremos las siguientes observaciones:

Teniendo en cuenta que el gérmino medio de la riqueza en alcaloides de las hojas de Coca circulantes en nuestro comercio es de 0.5 por ciento, cifra establecida por la Farmacopea Argentina, la experiencia ha demostrado que en 100 centímetros cúbicos de una infusión preparada con 5 por ciento de hojas, se extrae aproximadamente 0.0010 gramo de alcaloides totales, de los cuales, se calcula que corresponde a la Cocaína un 40 por ciento. Es decir que en 100 centímetros cúbicos de dicha infusión habría alrededor de 0.004 gramo de Cocaína.

Por otra parte considerando que corrientemente estas infusiones, se emplean para aplicaciones externas y que muchas veces se las diluyen al 50 por ciento, creemos que podría adoptarse la infusión de Hojas de Coca al 5 por ciento, P/V, como oficial, puesto que una menor proporción tendría muy poco valor terapéutico, aun cuando se la utilizara para uso interno.

CONCLUSIONES GENERALES

1º) De las soluciones extractivas acuosas de la Coca, la Infusión y el Cocimiento son las más corrientemente prescriptas.

2º) No existen indicaciones oficiales expresas sobre la proporción de droga que debe utilizarse en ambos casos.

3º) Habiéndose establecido en la práctica médico-farmacéutica de nuestro medio, la proporción de 5 por ciento, - - P/V, consideramos la conveniencia de su adopción oficial, basándonos en el contenido medio de dichos extractivos y las formas más comunes de utilización.

4º) Tampoco existen datos sobre el mejor rendimiento en alcaloides entre la infusión y el cocimiento de Coca.

5º) Para el estudio cuantitativo de las soluciones extractivas estudiadas adoptamos la técnica de valoración volumétrica de la Farmacopea Argentina con algunas modificaciones.

6º) Las Hojas de Coca pueden conservarse durante más de dos años, sin perder su contenido alcaloídico, si se almacenan con las precauciones comunes para la generalidad de las drogas vegetales.

7º) La infusión y el cocimiento de Coca preparados según las normas generales prescriptas por la Farmacopea Argentina, resultan defectuosos por su escaso valor extractivo de los alcaloides.

8º) El pH del menstuo tiene importancia en el poder extractivo de las Infusiones y los Cocimientos, siendo más eficaz el medio ácido, pH 3.5 que el medio neutro o el alcalino, - pH 8.

9°) No solamente tiene importancia la cifra del pH del menstuo sino también la sustancia que produce dicho pH, habiendo obtenido los mejores resultados con el ácido cítrico con pH 3.5.

10°) Cuando deba utilizarse un menstuo alcalino, los mejores rendimientos se logran con soluciones de benzoato de sodio con un pH 8 (solución 1.45 por ciento P/V).

11°) Entre la infusión y el cocimiento de Coca, la infusión extrae mayor proporción de alcaloides.

12°) La infusión cítrica, con un porcentaje de ácido cítrico igual al contenido alcaloídico de las hojas empleadas, resulta la mejor forma de extraer, en medio acuoso, los principios activos de la Coca.

José Ballarín

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arnaud F.: Terapéutica, Farmacología y Materia Médica, 1939.
- 2.- Manquat A.: Compendio de Terapéutica-Medicamentos de la práctica usual, 1926.
- 3.- British Pharmaceutical Codex, 1934 y 1949.
- 4.- Dorvault F.L.: La Oficina de Farmacia, 1923.
- 5.- Simón I.: Farmacoterapia, 1938.
- 6.- Martín O.: Formulaire Magistral de Therapeutique Clinique et de Pharmacologie, Deuxieme ed.; 1907.
- 7.- Novocampolo A. y Ulloa V.: Tratado de Farmacología Experimental y Terapéutica, 1943.
- 8.- Starckenstein E.: Tratado de Farmacología y Arte de Recetar, 1946.
- 9.- Marfori P.: Trattato de Farmacologia e Terapia, 1947.
- 10.- Goodman L. y Gilman L.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1956 (ed.española).
- 11.- Soto M.: Farmacología y Terapéutica, 1949.
- 12.- Sollmann T.: Farmacología, 1949.
- 13.- Camponovo - Bandoni: Farmacología Materia Médica y Terapéutica, 1955. Tomo I.
- 14.- Grollman A.: Farmacología y Terapéutica, 1956 (Trad.español)
- 15.- Martindale: The Extra Pharmacopea, 1941.
- 16.- United State Dispensatory, 1943 y 1947.
- 17.- Medicamenta V ed. Italiana, 1949.
- 18.- Dorvault F.L.: La Oficina de Farmacia, 1930 (Loc.cit.).
- 19.- V.Lucas: Rev. de Assoc. Brasil Farm., 1936, 17, 129.

- 20.- Goris P.A. y Chalmers A. Bull.Sc. Pharmacol., 1932, 39 - 69
148.
- 21.- Jong A.W.K. de: Rec.Trav.Chim.Pays.Bas. 1905 - 24 - 307 -
308.
- 22.- Jong A.W.K. de: Rec.Trav.Chim.Pays.Bas. 1938 - 57 - 1218 -
22.
- 23.- Goris A. - Liot A.: Pharmacie Galenique, 1949. Tomo I.
- 24.- Henry A.: The Phant Alkaloids, Fourth ed.

Otra Bibliografía Consultada:

- Farmacopea Argentina 1ra. ed. 1898.
- Farmacopea Argentina 2da. ed. 1921.
- Farmacopea Argentina 3ra. ed. 1943.
- Farmacopea Argentina 4ta. ed. 1957.
- Farmacopea Belga 4ta. ed. 1947.
- Farmacopea Británica eds. de 1892 - 1914 - 1948 - 1953.
- Farmacopea Chilena 3ra. ed. 1941.
- Farmacopea E.E.U.U. de N.A. VIII ed. 1909 hasta la última
- Farmacopea E.E.U.U. Mexicanos 1ra. ed. 1930 y 2da. 1952.
- Farmacopea Oficial Española 7ma. ed. 1915 y 8va. ed. 1930.
- Farmacopea Helvética 5ta. ed. 1934.
- Farmacopea Portuguesa 4ta. ed. 1946.
- Farmacopea Turca, 1948.
- Farmacopea Italiana 4ta. ed. 1920 y 5ta. ed. 1929.
- Farmacopea Alemana, 1926
- Farmacopea Holandesa, 1926.
- Phanchon et Bretin: Matière Medicale 1928 Tomo I.
- Poulson E.: Farmacología, 1926.

Velazquez B.L.: Terapéutica, Farmacología Experimental, 1945.

Zünz E.: Pharmacodynamie Especiale 1932.

Brun P.: Precis de Matiere Medicale, 1936.

Dufour J.: Manuel de Pharmacie Pratique.

Ralph Nicholls John: The Analyst 1936 - 61 - 155 - 9.

Van Hulssen C.J.: De Berg Cultures 1940 - 14 - 1444 - 5 (con resumen en Inglés).

