

024

UNIVERSIDAD DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



ESTUDIO QUIMICO Y FARMACOLOGICO DEL  
CUMINUM CYMINUM

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACOBIOLOGO  
PRESENTA

*Lilia Carrillo Hernández*

95  
8

UNIVERSITY, N. L.

ENERO DE 1965.

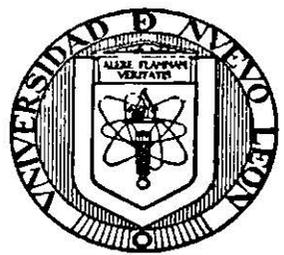
U

T  
QK495  
.U48  
C3  
c.1



# UNIVERSIDAD DE NUEVO LEON

## FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



### ESTUDIO QUIMICO Y FARMACOLOGICO DEL CUMINUM CYMINUM

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACOBIOLOGO  
PRESENTA

*Lilia Carrillo Hernández*



T  
QK945  
U48  
L3

A MIS PADRES:

Sr. Arnulfo Carrillo Uribe y  
Sra. Consuelo H. de Carrillo,  
con cariño y respeto.

A MIS HERMANOS:

Josué, Nohemí, Ruth y Milca.

AL DR. EN CIENCIAS:

Ing. Héctor Menchaca Solís.

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS.

## R E C O N O C I M I E N T O

    Mi sincera ~~a~~gratitud es para los Doctores Gilberto Molina del Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina, y César A. González - del Depto. de Ginecología del Hospital Civil; ambos de la Universidad de Nuevo León; por la orientación y asesoramiento que me proporcionaron, para efectuar el presente trabajo. También agradezco al Dr. Antonio Salazar del Departamento de Ginecología del Hospital Civil, su valiosa ayuda.

## C O N T E N I D O

	Pag.
I.- INTRODUCCION	1
II.- CUMINUM CYMINUM	3
III.- PARTE EXPERIMENTAL	5
A).- Estudio Químico	
B).- Estudio Farmacológico	
IV.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES	27
V.- BIBLIOGRAFIA	29

## I.- INTRODUCCION

En nuestro país se conoce una planta difícil de cultivar, originaria de la región mediterránea donde su uso es más generalizado desde la antigüedad, la clasificación botánica la conoce, como *Cuminum Cyminum* cuyo fruto es el comino el cual forma parte de las sustancias llamadas condimentos.

Del fruto de esta planta se ha extraído un aceite que es usado en perfumería (1).

De acuerdo con los datos obtenidos del Hospital Civil de esta ciudad y de diferentes maternidades, ha sido motivo de preocupación para los médicos el saber si el efecto del comino es o no perjudicial a las señoras embarazadas.

Es del dominio popular su propiedad abortígena por lo que se comenta que la gente humilde, para saber si las molestias que tiene son de trabajo de parto, acostumbra ingerir una o varias tazas de infusión de cominos con lo cual, aparentemente, logran saber en que momento debe dirigirse a la maternidad. Estudiando el trabajo de parto de estas pacientes, los médicos se han encontrado con anomalías de la contracción uterina, consistentes en Taquis-Sístoles muy frecuentes, acompañadas de hipertonia, en ocasión muerte de fetos y más raramente desprendimiento de placenta insertada normalmente. Dichas alteraciones son tan frecuentes que, a su juicio, tienen diferencia suficiente para tener significación estadística comparándose con pacientes que no han se

guido esta conducta.

Según opinión del Botánico Maximino Martínez (2) el cumin se usa como estimulante antes y después del menstruo y para contrarrestar malestares estomacales de los niños.

De lo expuesto anteriormente pensamos que el estudio Químico y Farmacológico del Cuminum Cyminum, que se inicia en esta Tesis, es de gran interés.

El trabajo se llevó de la siguiente manera:

Del fruto maduro, seco y molido, <sup>se</sup> obtienen dos extractos con propiedades oxi-tóxicas; uno que no mostró efecto; un aceite y una infusión. Estos dos últimos produjeron en el animal de experimentación, los efectos esperados pero en mayor lapso.

El trabajo químico se concretó a determinar las propiedades físicas y reacciones de separación de los extractos activos.

En el estudio Farmacológico se observó la acción de los principios activos sobre ratas embarazadas en diferentes etapas de gestación. Igualmente, se estudió la acción de éstos en útero de cobaya ("in vitro") registrando los resultados en un polígrafo.

## II.- CUMINUM CYMINUM

Hierba anual, originaria de Egipto (3), cuyo cultivo se extiende en la región mediterránea, en el sur de Europa, en la India y en el nordeste de Africa. Propia de lugares secos, principalmente en las zonas templadas y subtropicales del hemisferio boreal. De rápido crecimiento (4), con tallos verticales, fistulosos, a menudo azurcados; y con costillas. Sus hojas son alternas, compuestas, rodeadas por un involucre de brácteas, con ovario inferior y partes florales superiores; los sépalos son diminutos y los pétalos también son pequeños, de color blanco bien diferenciados, cada uno con una punta torcida. Florece en los meses de mayo y junio. Sus frutos permanecen durante el verano, son de color café claro, se recolectan en masas y se emplean maduros y seco, es de forma alargada, más o menos atenuada en sus extremos, se caracteriza porque sus mericarpios suelen ser coherentes formando un cremocarpio oblongo de unos seis mm. de longitud, con cerdas ásperas a lo largo de las costillas. Contiene dos semillas cubiertas por una drupa. Posee un olor peculiar.

### CLASIFICACION BOTANICA

REINO . . . . .	VEGETAL.
TIPO . . . . .	FANEROGAMAS.
SUB-TIPO. . . . .	ANGIOSPERMAS.
CLASE . . . . .	MONOCOTILEDONEAS (En 1er. grado) DICOTILEDONEAS (En 2do. grado)

SUB-CLASE	. . . . .	DIALIPETALAS.
ORDEN	. . . . .	UMBELES.
FAMILIA	. . . . .	UMBELIFERAS.
GENERO	. . . . .	CUMINUM.
ESPECIE.	. . . . .	CYMINUM.

Esta planta (5) es muy parecida morfológicamente a la *Carum carvi* L. (alcaravea) que pertenece también a la familia de las Umbelíferas.

### III.- PARTE EXPERIMENTAL

#### A) ESTUDIO QUIMICO.-

El fruto maduro y seco del *Cuminum Cyminum* (llamado comunmente comino) se reduce a polvo grueso, después de lo cual se efectúan extracciones con éter de petróleo, éter etílico y metanol; una destilación por arrastre con vapor, de la que se obtiene un aceite y, por último, se prepara una infusión de cominos.

##### 1.- Extracción.-

Se siguió la técnica de maceración colocando, en un cristizador la muestra previamente preparada a la que se le añade el solvente el cual es separado, más tarde, por filtración. La adición del solvente se efectúa tantas veces como sea necesario hasta obtener una solución incolora. Se destila cada uno de los extractos, para separar el solvente, en un aparato de destilación simple a baño maría.

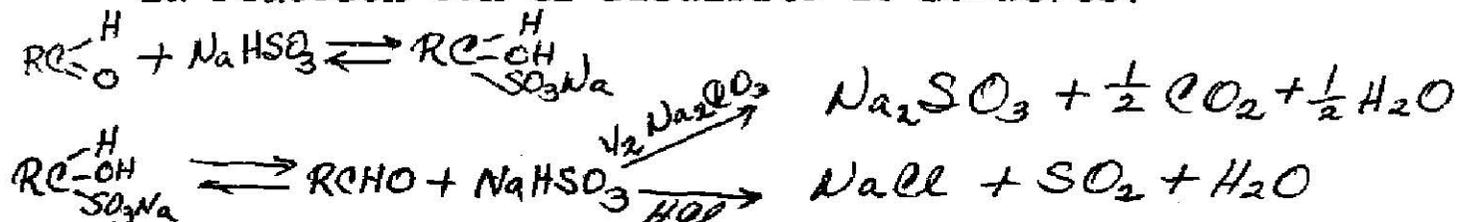
Solventes	Temp.de Destilación en °C	Extracto (en peso)
Eter de petróleo	20-40	11.2 %
Eter etílico	35-37	12.7 %
Metanol	64.7	14.3 %

#### SEPARACION DEL EXTRACTO DE ETHER ETILICO EN FRACCIONES

El comino contiene en gran proporción un aldehído (*Cuminaldehído*) (6) por lo que se pensó que quizá la actividad del extracto se debiera a su presencia efectuándose en

tonces, en el extracto de éter etílico, una separación de este con la reacción de adición del bisulfito de sodio y la posterior identificación de la presencia de aldehído en dicha fracción.

La reacción con el Bisulfito de Sodio es:



El producto de adición es una sal cristalina con todas las características de un compuesto metálico iónico, soluble en agua, insoluble en éter y no volátil.

Como la reacción de formación es reversible, el aldehído se regeneró agregando ácido clorhídrico en cantidad suficiente que se asegure la completa neutralización o destrucción del bisulfito de sodio liberado que queda presente en la mezcla en equilibrio.

Finalmente el aldehído se extrae con éter etílico, se destila recogiendo una porción aceitosa amarilla en la que se efectuaron las siguientes pruebas: con el Licor de Fehling, Reacción de Schiff y Reacción de Tollens dando todas ellas resultados positivos.

De esto hemos obtenido dos fracciones: una que contiene aldehydos y otra en la que no aparecen.

Estas dos fracciones y los tres extractos anteriormente obtenidos serán probados, más adelante, para su estudio Farmacológico, en ratas embarazadas y en útero de cobaya "in vitro".

## 2.- DESTILACION POR ARRASTRE CON VAPOR.-

Utilizando ésta técnica se obtuvo un aceite amarillo de menor densidad que el agua el cuál se extrajo con éter etílico, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio - anhidro.

## 3.- INFUSION DE COMINOS.-

En un vaso de precipitado se colocó una determinada - cantidad de agua por calentamiento se dejó hervir, se retiró del fuego y se le agregó una cierta cantidad de cominos, se tapó con un vidrio de reloj, se dejó reposar y se fil--tró; quedando preparada de igual manera que la de uso do--méstico.

## 4.- DETERMINACION DE PROPIEDADES FISICAS.-

Fueron determinadas únicamente las del extracto de é-ter etílico.

Color.- Líquido aceitoso verde oscuro

Olor.- "Sui generis"

Densidad.- Método del Picuómetro a 25°C - 0.945

Indice de Refracción.- Método de Abeé - 1.378

Solubilidad.-

Agua destilada . . . . . Insoluble

Bicarbonato de sodio al 5% . . . . .	Insoluble
Metanol . . . . .	Insoluble
Acetona . . . . .	Soluble
Eter de petróleo . . . . .	Insoluble
Eter etílico . . . . .	Soluble.

Se observó positiva la solubilidad cuando 30 mgs. del extracto se disolvieron en un mililitro de solvente agitado por tres minutos.

#### 5.- CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.-

También se inició un trabajo de separación del principio activo contenido en el extracto de éter etílico, utilizando la cromatografía en alúmina.

El material utilizado en esta experiencia fué: columna para cromatografía (Quickfit C2/22), alúmina activada - Grado I, arena sílica (lavada y seca), soporte, pinzas, -- pinzas de mohr, baño maría, solventes y mezcla de ellos.

La columna se empacó de esta forma: una delgada capa de arena sílica, una capa cuatro veces aproximadamente mayor de alúmina y finalmente otra capa igual que la -- primera de arena sílica. Se reguló la salida del líquido - (15 gotas por minuto aproximadamente) y una vez que el soluvente descendió hasta la capa superior de arena se agregó

la disolución del principio activo. Se colectaron alícuotas de 10 cc. del líquido saliente las cuales se evaporaron a baño maría.

Observando que, la mezcla el solvente Benceno- Acetato de etilo (60-40) la fracción colectada tenía un color café claro, la fracción obtenida utilizando como solvente acetato de etilo Q.P. presentaba una coloración café; por último la mezcla (50-50) de benceno- éter etílico mostró un color café amarillo.

Se adicionan estos datos a el trabajo de Tesis como material para una continuación futura del mismo, para llegar definitivamente a saber cual de los dos componentes químicos de éter etílico tiene la actividad demostrada.

## B) ESTUDIO FARMACOLOGICO.-

Se determinó la acción del principio activo en ratas blancas embarazadas en diferentes períodos de gestación y en útero de cobaya "in vitro".

### 1.- MANEJO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION.-

El principio activo fué administrado por sondéo, lo cual se llevó a cabo tomándose con la mano izquierda el animal previamente pesado, utilizándose un cordón (no corriente) el cual se ata mediante un nudo corredizo al dedo pulgar, se pasa por la parte superior de la cabeza del animal lazando la mandíbula superior con dos vueltas para luego pasarlo entre los demás dedos y el dedo meñique, dando-

lé dos vueltas y regresando al mismo dedo. De esta manera al separar los dedos pulgar y meñique queda la rata en magníficas condiciones de sondéo. La sonda unida a una aguja hipodérmica se introdujo lentamente al animal hasta que se calculó que llegó al estómago. Para saber que la sonda se encontraba ahí y no en el pulmón, se introdujo el extremo de la sonda a un vaso con agua, si no hay burbujeo es que está en el estómago ya que en el otro caso produciría esta llamamiento del pulmón.

## 2.- MATERIAL EXPERIMENTAL OBSERVADO

1.- Dos ratas embarazadas (peso determinado) testigo, a las cuales no se les administró el principio activo.

2.- Una rata embarazada (peso determinado) testigo, a la cual se le había administrado 26 mgs. por gramo de peso. Permaneció aparentemente normal.

3.- Cuatro ratas embarazadas (peso determinado) a las cuales se les administró infusión de cominos en diferentes proporciones:

a).- Rata blanca embarazada (una semana para dar a luz aprox.), se le administró 26 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 12 horas, dos días después murió la cría y la rata se recuperó.

b).- Rata blanca embarazada (cuatro a cinco días para dar a luz aprox.) se le administró 32 mgs. por gramo de pe

so. Dio a luz a las 26 horas, parte de la cría nació muerta y posteriormente murió el resto. La rata se recuperó.

c).- Rata blanca embarazada (semana y media para dar a luz aprox.), se le administró 39 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 24 horas, muriendo un día después parte de la cría y posteriormente el resto. La rata se recuperó.

d).- Rata blanca embarazada (dos o tres días para dar a luz aprox.), se le administró 40 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 15 horas, la cría sobrevivió tres días y la rata se recuperó completamente.

4.- Cuatro ratas embarazadas a las cuales se les administró el extracto de éter de petróleo.

a).- Una rata blanca embarazada (cinco días para dar a luz aprox.), se le administró dosis en pequeñas proporciones del extracto de éter de petróleo. El primer día se le administró 2.59 mgs. por gramo de peso, no presentó ningún síntoma característico; el segundo día se le administró 5.14 mgs. por gramo de peso, no presentó ningún síntoma característico; a los dos días después se le administró 7.72 mgs. por gramo de peso y dio a luz a las 10 horas, observándose que la rata murió al dar a luz, eliminando parte de los fetos.

b).- Rata blanca embarazada (una semana para dar a luz aprox.), se le administró 15.4 mgs. por gramo de peso. Murió a las cinco horas espontáneamente habiéndose inicia-

do el trabajo de parto.

c).- Rata blanca embarazada (cuatro días para dar a luz aprox.), se le administró 16.5 mgs. por gramo de peso. Murió a las 7 horas espontáneamente habiéndose iniciado el trabajo de parto.

d).- Rata blanca embarazada (ocho días para dar a luz aprox.), se le administró 26.1 mgs. por gramo por peso. Murió a los 35 minutos observándose la salida de una parte de los fetos y otros próximos a salir.

5.- Tres ratas (machos) en condiciones normales se -- trataron con el mismo extracto anterior con el propósito de probar su acción en ratas normales y de distinto sexo, se hizo de la siguiente manera:

a).- Rata blanca (macho), se le administró 16.4 mgs. por gramo de peso, no presentó síntomas característicos si no que su estado era normal.

b).- Rata blanca (macho), se le administró 16.4 mgs. por gramo de peso y se estuvo observando por algún tiempo y se vió que el animal permanecía en estado normal.

c).- Rata blanca (macho), se le administró 25.8 mgs. por gramo de peso, se tuvo bajo observación continua y no presentó síntomas características, sino que su estado era normal.

6.- Tres ratas embarazadas a las cuales se les admi-

nistró el extracto de éter etílico.

a).- Rata blanca embarazada (semana y media para dar a luz aprox.), se le administró 11.6 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a los 45 minutos, la cría murió espontáneamente a las 6 horas después y la rata permaneció en condiciones aparentemente normales.

b).- Rata blanca embarazada (dos semanas para dar a luz aprox.), se le administró 16.5 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a los 37 minutos, a las pocas horas murió la cría, la rata se recuperó.

c).- Rata blanca embarazada (seis días para dar a luz aprox.), se le administró 25.1 mgs. por gramo de peso. Dió a luz a los 25 minutos y la rata aparentemente permaneció normal, los ratoncitos nacieron normales y al día siguiente murieron.

7.- Tres ratas embarazadas a las cuales se les administró el extracto de metanol.

a).- Rata blanca embarazada (dos semanas para dar a luz aprox.), se le administró 11.3 mgs. por gramo de peso. Permaneció aparentemente normal.

b).- Rata blanca embarazada (seis a ocho días para dar a luz aprox.), se le administró 17.8 mgs. por gramo de peso. Permaneció aparentemente normal.

c).- Rata blanca embarazada (semana y media para dar

a luz aprox.), se le administró 25.4 mgs. por gramo de peso. Presentó decaimiento general a los pocos minutos de aplicar el extracto pero su recuperación fué inmediata y -- permaneció aparentemente normal.

8.- Tres ratas embarazadas a las cuales se les administró el aceite obtenido por arrastre con vapor:

a).- Rata blanca embarazada (semana y media para dar a luz aprox.), se le administró 11.4 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 28.00 horas, se observó que la rata se recuperó y los ratoncitos murieron a los cinco días.

b).- Rata blanca embarazada (cinco días para dar a -- luz aprox.), se le administró 16.5 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 25.10 horas, se observó que la rata se recuperó y parte de la cría sobrevivió varios días.

c).- Rata blanca embarazada (una semana para dar a -- luz aprox.), se le administró 25.2 mgs. por gramo de peso. Dió a luz a las 24.45 horas, se observó que la rata se recuperó la cría murió al día siguiente.

9.- Dos ratas blancas embarazadas a las cuales se les administró la fracción que contenía aldehído:

a).- Rata blanca embarazada (cinco días para dar a -- luz aprox.), se le administró 8.2 mgs. de extracto en 5.23 mgs. de aceite comestible por gramo de peso. Dio a luz a -- las 26 horas. Se observó que la rata se recuperó y la cría

sobrevivió dos días después.

b).- Rata blanca embarazada (cuatro días para dar a luz aprox.), se le administró 17.7 mgs. por gramo de peso. Dio a luz a las 18 horas la rata permaneció normal y la cría murió un día después.

10.- Dos ratas embarazadas a las cuales se les administró la fracción sin aldehído:

a).- Rata blanca embarazada (una semana para dar a luz aprox.), se le administró 16.6 mgs. por gramo de peso, se observó que no presentó el efecto esperado en 24 horas.

b).- Rata blanca embarazada (seis a ocho días para dar a luz aprox.), se le administró 25.6 mgs. por gramo de peso, se observó que durante 24 horas no presentó el efecto esperado.

Después de administrado el extracto en los casos en que hubo respuesta, se observa una parálisis en la parte posterior del cuerpo del animal seguida de frecuentes contracciones que se perciben a la vista y para mayor seguridad se confirma con el tacto, se presenta decaimiento general y un movimiento muy fuerte de mandíbula y en algunos casos se eliminó un líquido distinto a la orina, la parte posterior se vuelve muy sensible.

La tabla siguiente nos muestra, en conjunto el trabajo efectuado:

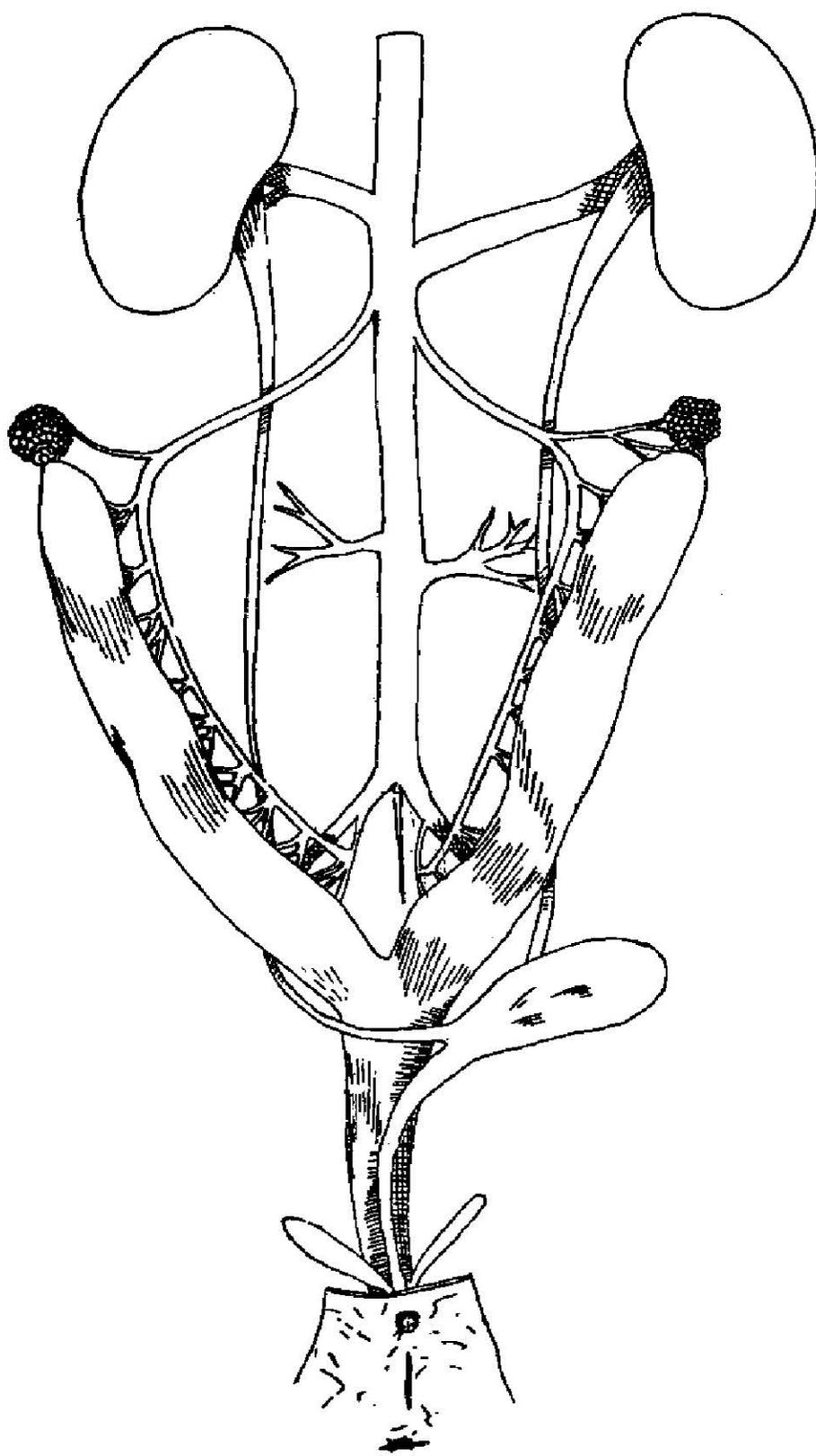
T A B L A # 1

RATA	SEXO	ESTADO	EXTRACTO	DOSES mg/g.	S Í N T O M A S
1	Hembra	embarazada			Condiciones normales.
2	"	"			" "
3	"	"	I	26	Permaneció aparentemente normal.
4	"	Una semana	II	26	Aumento de contracciones, decaimiento general, parálisis en la parte posterior del cuerpo, dió a luz a las 12 horas, murió la cría y la rata se recuperó.
5	"	Cuatro a cinco días	II	38	Presentó los mismos síntomas que la anterior, pero dió a luz a las 26 horas.
6	"	Semana y media	II	39	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 24 horas.
7	"	Dos a tres días	II	40	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 15 horas.
8	"	Cinco días	III	a) 2.59 b) 5.14 c) 7.72	a) No presentó ningún síntoma. b) " " " " c) Dió a luz a las 10 horas, observándose que la rata murió al dar a luz, eliminando parte de los fetos.
9	"	Una semana	III	15.4	Presentó los mismos síntomas que la rata # 4. Murió a las 5 horas espontáneamente habiéndose iniciado el trabajo de parto.
10	"	Cuatro días	III	16.5	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Murió a las 7 horas espontáneamente habiéndose iniciado el trabajo de parto.
11	"	Ocho días	III	26.1	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Murió a los 35 minutos, observándose la salida de una parte de los fetos, y otros próximos a salir.
12	Macho	Normal	III	8.8	No presentó síntomas.
13	"	"	III	16.4	" " "
14	"	"	III	25.8	" " "
15	Hembra	Semana y media	IV	11.6	Presentó los mismos síntomas que la rata # 1. Dió a luz a los 45 minutos. la cría murió espontáneamente a las 6 horas. La rata se recuperó.
16	Hembra	Dos semanas	IV	16.5	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a los 37 minutos, a las pocas horas murió la cría y la rata se recuperó.
17	"	Seis días	IV	25.1	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a los 25 minutos y la rata se recuperó. La cría murió.
18	"	Dos semanas	V	11.3	Permaneció aparentemente normal.
19	"	Seis a ocho días	V	17.8	" " "
20	"	Semana y media	V	25.4	" " "
21	"	Semana y media	VI	11.4	Presentó los mismos síntomas que la rata # 1. Dió a luz a las 28 horas. La rata se recuperó, pero la cría murió.
22	"	Cinco a siete días	VI	16.3	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 25:10 horas. La rata se recuperó y la cría murió.
23	"	Una semana	VI	25.2	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 24:45 horas. Parte de la cría sobrevivió varios días y la rata se recuperó.
24	"	Cinco días	VII*	8.2	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 26 horas. La rata se recuperó y la cría murió.
25	"	Cuatro días	VII	17.7	Presentó los mismos síntomas que la anterior. Dió a luz a las 18 horas. La rata se recuperó y la cría murió.
26	"	Una semana	VIII	16.6	Se observó que no presentó el efecto esperado en 24 Hrs.
27	"	Seis a ocho días	VIII	25.6	" " " " " " " " " " " "

NOTAS: I.- Agua, II.- Té de Cominos, III.- Extracción con éter de petróleo, IV.- Extracción con éter etílico, V.- Extracción con Metanol, VI.- Extracción por arrastre con vapor, VII.- Fracción con aldehído VIII.- Fracción sin aldehído.

ESTADO DE LA RATA.- En la presente tabla se indica el período aproximado de la rata para dar a luz.

\* Se preparó una emulsión con 5.13 g. de aceite comestible



Sistema Urogenital de la Hembra

### 3.- ESTUDIO EN UTERO DE COBAYA.

El aparato básico fué un Polígrafo Grass con excelente estabilidad y alta sensibilidad. Estas características hacen que sea el más versátil de los amplificadores-polígrafos.

A este aparato está unido un dispositivo que consiste en un baño maría de temperatura constante que contiene un depósito para el líquido y una cámara no menor de 100 cc. de capacidad para el órgano aislado. El agua del baño se mantiene a temperatura de 40°C con oscilación no mayor de 0.1°C, por medio de un calentador regulado con un termostato y de un agitador eléctrico. Al suspender el cuerno uterino en la cámara se conecta el extremo superior con un transductor de tensión y se registran las contracciones en el polígrafo. El extremo inferior del cuerno uterino se fija un tubo ajustable para la entrada de oxígeno, por medio de un ganchito de platino de que está provisto dicho tubo. Si se ponen varias cámaras en el baño, se pueden hacer simultáneamente varias determinaciones al mismo tiempo. El líquido del baño es una solución de Locke que consta de lo siguiente: 9.200 g. de NaCl; 0.480 g. de KCl, 0.240 g. de CaCl<sub>2</sub>, 1.000 g. de DEXTROSA; 0.150 g. de NaHCO<sub>3</sub>.

Estas cantidades se diluyen a 1000 cc. de agua destilada, disolviendo el NaHCO<sub>3</sub> y luego las demás substancias.

El pH de la solución debe permanecer en OCHO.

Se decapita la cobaya virgen, se extirpa el útero y se divide en dos cuernos por bisección sagital. Uno de los cuernos se suspende en la cámara para registrar las contracciones. Por dicha cámara se hacen pasar continuamente burbujas de oxígeno y se ajusta la tensión de la palanca muscular de suerte que se obtenga relajación máxima sin estiramiento excesivo.

Algunas veces se requiere hasta una hora para lograr la relajación total. En un instante deben ser máximas las contracciones espontáneas. Entonces se inyecta en la cámara una dosis de la solución tipo que produzca una contracción submáxima (aprox. dilución 1:1000). Si la palanca no sube hasta el máximo de la contracción en dos o tres minutos, indica que probablemente sea excesiva la tensión del órgano y se debe hacer la corrección necesaria. Una vez que comienza el ensayo oficial debe la palanca empezar a descender rápidamente. Cuando desciende lo suficiente para indicar con claridad que pasó ya el punto máximo, se vierte rápidamente el líquido de la cámara y se deja que penetre solución fresca de Locke proveniente del depósito que hay en el mismo baño.

La relajación del útero aislado debe continuar hasta que llegue a la misma línea basal y en un momento se introduce otra dosis de la droga en la cámara.

Luego se observó que el asta uterina responde uniformemente a dosis submáximas de la solución tipo. Si las res

puestas al preparado que se ensaya no son mayores que las producidas por la solución tipo y la equivalencia se conforma al límite máximo arriba mencionado, se cumple el requisito de la actividad oxitócica.

No obstante la aparente sencillez del procedimiento nos fué necesario hacer varios intentos antes de lograr un ensayo satisfactorio, en vista de las reacciones variables que dan muchas preparaciones de cuerno uterino.

Para medir exactamente los voltajes fué necesario establecer un punto de referencia o línea base central porque la señal de voltaje variaba en posición positiva (contracción) y en posición negativa (relajación) de la línea de referencia. La línea base es la posición de la pluma cuando la entrada al pre-amplificador es cero. El voltaje se calibró de tal manera de producir la deflexión de la pluma de dos centímetros por cada milivoltio de entrada. En contados casos tuvimos que tomar otra línea base para lograr un mejor resultado.

#### A.- REGISTRO DE CONTRACCIONES.

Las contracciones de los cuernos uterinos varían ligeramente de un animal a otro por lo que el polígrafo se calibró cuantas veces fué necesario tomando en cuenta la amplitud y frecuencia de estas contracciones, cuando se obtenía un trazo de contracciones más o menos uniformes, se continuaba la experiencia.

Las graficas siguientes nos muestran los resultados de trazos de contracciones uterinas normales y de la acción oxitócica del principio activo a diferentes diluciones con solución de Locke:

Gráfica I.- Muestra las contracciones normales del útero de cobaya, registradas por el polígrafo antes de realizar los ensayos. Es un ejemplo, ya que cada prueba se hizo con úteros cuyas reacciones son variables, pero su característica de registrar contracciones completas debe ser semejante.

Gráfica 2.- Como referencia de substancia oxitócica se trabajó con la oxitocina sintética (Sintocinon) preparada 1U en 1000, muy usada en medicina. Se tomó 0.1.cc. de la solución original y se diluyó para hacer 10 cc. con solución de Locke y de esta última dilución se agregó a la cámara que contiene el útero 0.250 cc. Se observó que hubo aumento de la frecuencia haciendo más prolongada la contracción, volviendo a lo normal después de lavar la cámara con nueva solución de Locke.

Gráfica 3.- Nos da a conocer la acción de Sintocinon sobre el útero en dilución de 1cc. de la droga en 10cc. de solución de locke y se agregó a la cámara 0.250cc. de di-

cha dilución. Se observó un efecto intermedio de las dos gráficas anteriores, hay un aumento de la frecuencia pero la relajación de la contracción se produce sin llegar a la línea base.

Gráfica 4.- Se siguió trabajando con el sintocinon agregando a la cámara que contiene el útero, 0.250 cc. de la dilución preparada con 5cc. de la droga. Se observó que hubo aumento del tono y de la frecuencia muy prolongados, obteniéndose su relajación después de lavar la cámara con nueva solución de Locke.

Gráfica 5.- Se ensayó con el de éter de petróleo. Se agregó a la cámara que contiene el útero, se hizo dilución de 1cc. en 9 cc. de solución de Locke. Se agregó una dosis de 0.100 cc. de la dilución y se observó que hubo respuesta, aumentando la frecuencia de la contracción.

Gráfica 6.- Tomando la misma dilución del extracto en solución de Locke, se agregó a la cámara 0.200 cc., observándose que la frecuencia de la contracción aumentó considerablemente y su relajación se obtuvo después de lavar la cámara.

Gráfica 7.- Siguiendo con las pruebas del mismo extracto sin diluir se agregó 0.125 cc. Se observó que la frecuencia aumentó y aún después de lavar la cámara sigue aumentada, logrando su relajación hasta la línea base posteriormente.

Gráfica 9.- Se realizaron pruebas con el extracto de éter etílico. En la presente gráfica se registró la acción haciendo una dilución de 1cc. de extracto en 19cc. de solución de Locke, agregando a la cámara que contiene el útero 0.100 cc. de la dilución. Se observó como la contracción aumentó de tono y de frecuencia, después de lavar se recuperó.

Gráfica 10.- Se trabajó con la misma dilución inicial, agregando a la cámara 0.500 cc. de dicha dilución. Aquí hacemos notar que se tomó como línea base la deflexión de la pluma de un centímetro por cada voltio de entrada. Se observó que hubo aumento de tono y de frecuencia y no se lavó la cámara sino que se dejó hasta que sola la contracción volviera a lo normal.

Gráfica 11.- Se utilizó el mismo extracto haciendo dilución de 1cc. en 9 cc. de solución de Locke, agregando a la cámara útero 0.500 cc. Se observó que hay respuesta aunque la contracción vuelve a lo normal en poco lapso.

Gráfica 12.- En esta gráfica se hizo dilución de 2 cc del mismo extracto en 8 cc. de solución de Locke, agregando a la cámara 0.500 cc. Se observó que la respuesta fué muy notable ya que aumentó la frecuencia de la contracción normal, volviendo a la línea base después de lavar con solución de Locke la cámara.

Gráfica 13.- Se probó este extracto sin diluir, se agregó 0.100 cc. a la cámara. Se observó que hubo aumento -

de tono y frecuencia de la contracción, se logró que la --  
contracción, volviera a lo normal después de lavar.

Gráfica 14.- En este caso se aumentó la contracción --  
del extracto sin diluir a 0.200 cc. se observó que el efect  
to es mucho mayor ya que la contracción disminuye conside-  
rablemente de tono, aunque se observó que después de lavar  
las contracciones volvieron a ser normales.

Gráfica 15.- Se trabajó con la fracción aceitosa ama-  
rilla que contiene aldehido. Se tomó 0.5 cc. para hacer 10  
cc. con la solución de Locke, se agregó a la cámara 1.500  
cc. de dicha dilución, Se observó que hubo aumento de fre-  
cuencia y el tono disminuyó un poco, recuperándose la con-  
tracción después de lavar la cámara.

Gráfica 16.- Se trabajó con la misma dilución ante- -  
rior pero se aumentó a 2.00 cc. la cantidad agregada a la  
cámara que contiene el útero. Se aumentó grandemente la --  
frecuencia y el tono aumentó y luego disminuyó no llegando  
a la línea base, la frecuencia siguió aumentada después de  
lavar con solución de Locke.

Gráfica 17.- Tomando la fracción que no contiene aldeh  
hido, se hizo dilución de 1 cc. en 9 cc. de solución de Lou  
cke, agregando 0.5 cc. de la dilución a la cámara. Se ob--  
servó que hubo aumento de la frecuencia, no se lavó sino -  
que se dejó que terminara la acción, en este caso se vió -  
que la frecuencia es menor que en la anterior. Damos a co-

nocer este registro ya que fue esta dilución la que reflejó la mejor respuesta.

En estas pruebas nos encontramos con el problema de que el extracto de éter de petróleo al diluirlo en solución de Locke, permanecía completamente en la parte superior formando una capa aceitosa y de igual manera sucedía al agregarlo a la cámara del útero por lo que no se logró un completo contacto con el extracto. Con el extracto de éter etílico sí fué posible formar una suspensión y al agregarla a la cámara se agitó constantemente, permitiendo el contacto del extracto y del tejido.

La siguiente tabla nos muestra en conjunto el trabajo efectuado.

T A B L A # 2					
REG. DE CONTRACCIONES	EXTRACTO	DILUCIONES	DOSES (cc.)	LÍNEA BASE	RESULTADOS
1				4	Contracciones normales del útero de Cobaya.
2	I	0.1 a 10cc.	0.250	2	Aumentó la frecuencia y tono de la contracción. Volvió a lo normal después de lavar.
3	I	1.0 a 10cc.	0.250	2	Aumentó la frecuencia y el tono de la contracción, mucho mayor que la anterior.
4	I	3.0 a 10cc.	0.250	2	Aumentó la frecuencia y tono de la contracción. Volvió a lo normal después de lavar.
5	II	1.0 a 10cc.	0.100	2	Las contracciones siguieron completas, puesto que llegaban nuevamente a la línea base, pero la frecuencia aumentó.
6	II	1.0 a 10cc.	0.200	2	Aumentó la frecuencia de la contracción, volviendo a lo normal después de lavar.
7	II	sin diluir	0.075	2	Aumentó la frecuencia de la contracción y el tono es un poco mayor que lo normal.
8	II	Sin diluir	0.125	2	Aumentó considerablemente la frecuencia y aún después de lavar siguió aumentando.
9	III	1 a 20cc.	0.100	4	Aumentó la frecuencia y el tono. Después de lavar siguió el aumento del tono y la frecuencia.
10	III	1 a 20cc.	0.500	1	Aumentó considerablemente el tono y la frecuencia, después de lavar volvió a lo normal.
11	III	1.0 a 10cc.	0.500	2	El efecto fue menor que el anterior. Hubo aumento de frecuencia y volvió a lo normal después de lavar.
12	III	2.0 a 10cc.	0.500	2	Aumento considerable de la frecuencia, vuelve la línea base después de lavar.
13	III	sin diluir	0.100	2	Aumento de tono y frecuencia de la contracción, volviendo a lo normal después de lavar.
14	III	sin diluir	0.200	2	Se observó que el efecto fue mayor y aún después de lavar la frecuencia siguió aumentando.
15	IV	0.5 a 10cc.	1.500	2	Aumentó la frecuencia y el tono disminuyó un poco. Se recuperó la contracción después de lavar.
16	IV	0.3 a 10cc.	2.000	2	Aumentó considerablemente la frecuencia, el tono aumentó pero luego disminuyó sin llegar a la línea base. Aún después de lavar siguió el efecto.
17	V	1.0 a 10cc.	0.500	2	El aumento de la frecuencia es menor en relación con la anterior. En esta dilución es en la que hubo la mayor respuesta.

NOTA: I.- Oxitecina Sintética.

II.- Extracción que se hizo con éter de petróleo.

III.- Extracción que se hizo con éter etílico.

IV.- Fracción con aldehído.

V.- Fracción sin aldehído.

GRAFICA N.1



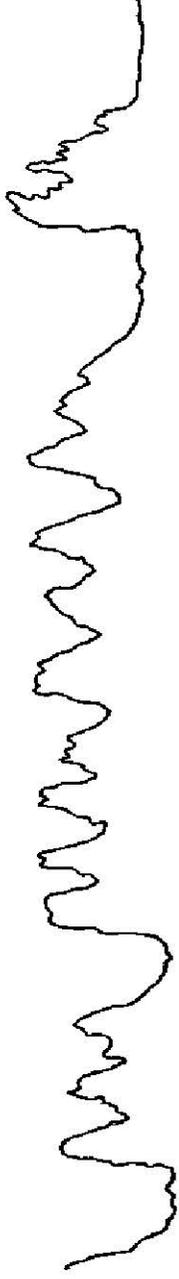
GRAFICA N.2



+

\*

GRAFICA N.3



\*

GRAFICA N.4



+

\*

GRAFICA N.5



+

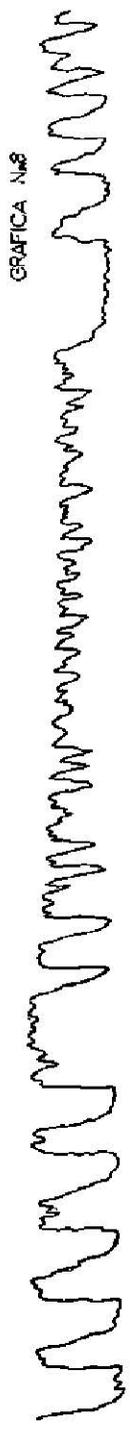
\*

GRAFICA N.6





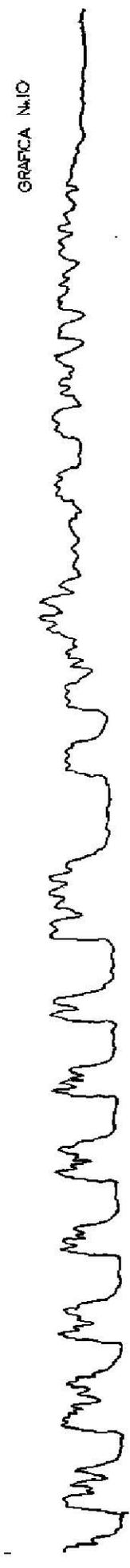
\*



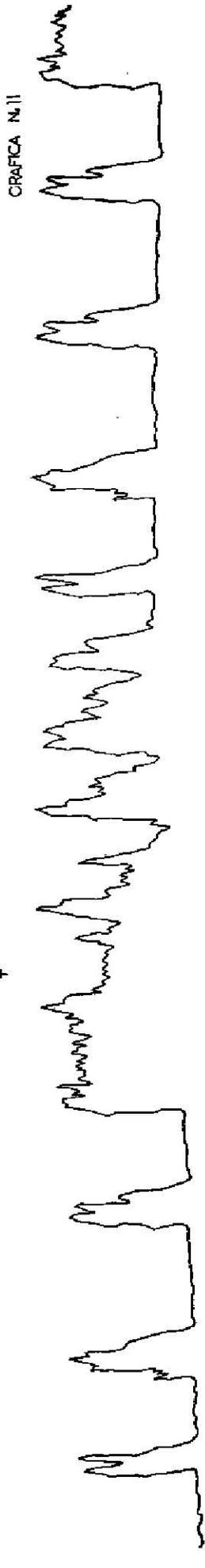
\*



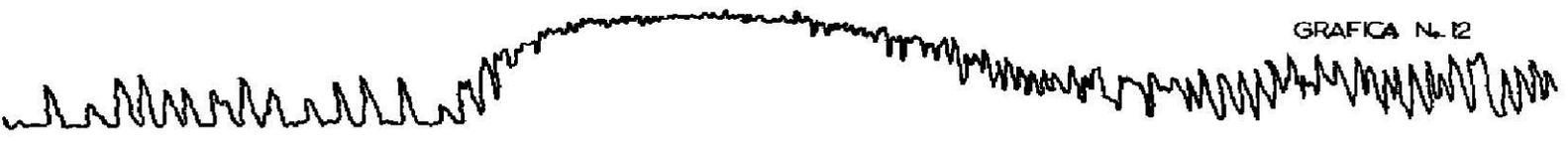
\*



+



GRAFICA N.12



+

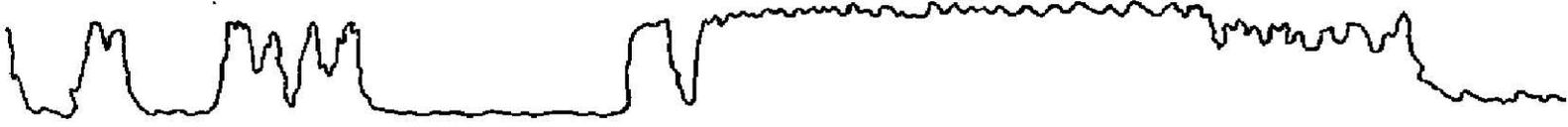
\*  
GRAFICA N.13



+

\*

GRAFICA N.14



+

\*

GRAFICA N.15



+

\*

GRAFICA N.16



+

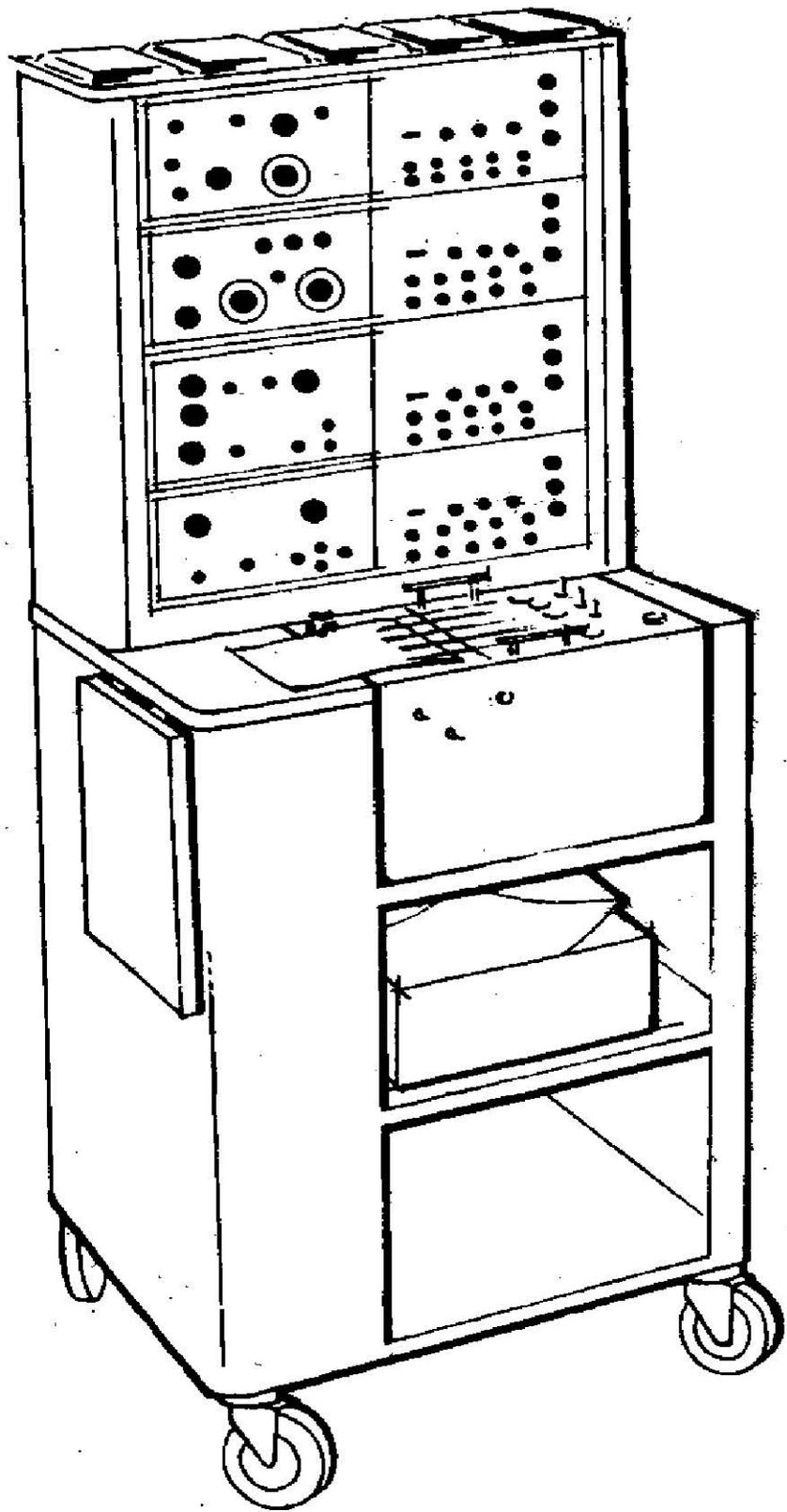
\*

GRAFICA N.17



+

\*



Aparato Pre-amplificador

#### IV.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- La fracción éter de petróleo muestra acción oxitócica y alta toxicidad (como se puede ver en la tabla # 1 ratas 8 - 11); mientras que en las ratas normales machos no muestra dicha acción (ratas 12 - 14) En su acción sobre el útero de cobaya se ve un aumento de la frecuencia en la con--tracción uterina (tabla # 2 registros 5 - 8).

- Infusión.- Presenta acción oxitócica, sin toxicidad - (tabla # 1 ratas 4 - 8).

- Fracción de destilación por arrastre con vapor.- Se - observa que en esta fracción existe acción oxitócica (ta--bla # 1 ratas 21-23).

- Extracto Et.Etílico.- Con esta los animales de experimentación no presentaron reacción (tabla # 1 ratas 15-17). En el útero de cobaya presenta aumento de frecuencia y tono en las contracciones, acción similar a la presentada -- por la Oxitocina Sintética sustancia tipo para esta acción (tabla # 2 registros 9 - 14 y 2 - 4).

- Fracción aldehídica.- Esta se obtiene del extracto de éter etílico y presenta acción oxitócica semejante a la anterior y sin toxicidad (tabla # 1 ratas 24 - 25) en su acción en útero se observa que aumentan frecuencia y tono en las contracciones de igual forma que el extracto de éter - etílico (tabla # 2 registros 9 - 11).

- Fracción sin aldehído obtenida también del extracto - de éter etílico. No presentó el efecto oxicitócico ni tóxi co.

En útero se observó aumento en la frecuencia no así - en el tono (tabla # 2 registro 17).

De lo cual obtenemos las siguientes CONCLUSIONES

De los diferentes extractos obtenidos del comino se - observa que sus principios activos presentan dos formar de acción, una puramente oxitóxica y la otra oxitócica y marcadamente tóxica para las ratas embarazadas por lo que pen samos que la actividad tóxica de esa fracción se deba a la descompensación en frecuencia y tono sobre las contraccio nes úterinas.

En cambio el extracto de éter etílico y la fracción - aldehídica del mismo, muestran perfectamente que su acción sobre el útero de cobaya es similar a la de la substancia tipo, oxitocina.

Demostrado por el hecho que en ratas embarazadas pro voca aborto normal sin causar muerte, en contraste, con la acción del extracto éter de petróleo que ocasiona la muer te aún cuando el trabajo de parto se había iniciado.

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

- 1.- Edmund W. Sinnott. "Economic Botany". New York -- and London: Mc. Graw-Hill. Primera Edición 1937. Pag. 483.
- 2.- Profr. Maximino Martínez. Plantas útiles de México. México, D.F.: Ediciones Botas. Cuarta Ed. 1936. Pag. 87.
- 3.- E.F. Cook y E.W. Martin "Farmacia Práctica de Remington". México, D.F.: Unión Tipográfica, Ed. Hispano Americana. Décima Edición. Pag. 849.
- 4.- Gilg-Schürhoff. "Curso de Botánica General y Aplicada. Barcelona, Madrid: Labor, S.A. Tercera Edición, 1946. Pag. 360.
- 5.- Herber W. Youngken. "tratado de Farmacognosia". México, D.F.: Editorial Atlante, S.A., Sexta Edición, 1956. Pag. 806-846.
- 6.- Ullman. "Enciclopedia Química Industrial". Barcelona, Madrid: Editorial de Gustavo Gili, S.A. Segunda Edición, 1952, Pag. 169.
- 7.- Merritt Lydon Fernald. Gray's Manual of Botany. New York: American Book Company. Octava Edición, 1950. Pag. 1078.
- 8.- Alfred Gunderse. "Families of Dicotyledons". New York: Waltham, Mass U.S.A. Primera Edición 1950. Pag. 207.
- 9.- Hylander and Johnston. "Wild Flower Book". New -- York: Macmillan Company. Primera Edición 1954. Pag. 261.

10.- R.Wettstein. "Tratado de Botánica Sistemática". Barcelona Madrid: Labor, S.A., Cuarta Edición 1944.Pag.765.

11.- Erich Heftmann. Chromatography. New York: Reinhold Publishing Corporation, Tercera Edición 1963.

12.- Manual "Instruments for Physiological research - and Clinical Application". Quincy, Mass U.S.A.: Grass Instrument Company. 1935.

13.- Robert B.Chiasson "Laboratory Anatomy of the white rat". Tucson Arizona: Wm.C.Brown Company. 1958.

14.- Donald J.Cram and George S.Hammond. Organica Chemistry. New York: Mc. Graw Hill. Segunda Edición. 1959.

