

## EL ACEITE DE CHAULMOOGRA

por A. Chalmeta

Catedrático de la Facultad de Farmacia de Madrid

**Trabajo leído en el acto de su recepción como Miembro de número,  
el 8 de enero de 1935**

Las semillas de chaumoogra han sido empleadas contra la lepra desde la más remota antigüedad.

En la India existe la leyenda de que antes de Buda, y por lo tanto de la era cristiana, un rey de Benares llamado Rama contrajo la lepra, por lo que abdicando en su hijo se aisló en lo más intrincado de la selva virgen, donde se curó completamente ingiriendo las semillas de chaumoogra; lo mismo le sucedió con otra leprosa que encontró en la selva y que sometió a igual tratamiento. Del casamiento posterior de estos dos seres que habían sido leprosos, resultó numerosa descendencia sana.

La literatura búdica de hace diez siglos menciona las grandes mejorías que experimentan los leprosos por la administración de semillas crudas de chaumoogra.

Varios libros árabes antiguos, entre ellos el Makzán el Adwiya, hablan del empleo de estas semillas dándoles el nombre de «chaumoogri».

Todo hace suponer que estas semillas y su aceite ha sido un remedio popular antiquísimo empleado en Oriente contra la lepra y muchas enfermedades cutáneas.

Antes de que se conociese en Occidente fué inscrito en el «Bengale Dispensary», 1842, y posteriormente en la Farmacopea de la India, 1868.

Las primeras noticias de este medicamento llegaron a Europa cuando Monet, médico inglés de la India, hizo saber en 1857 los resultados obtenidos por él. Las sucesivas publicaciones de los médicos coloniales llamaron la atención del mundo civilizado sobre la posibilidad de curar la lepra con este medicamento que los indios conocían y empleaban desde hacía muchos siglos.

Para apreciar la importancia de estos hechos debe tenerse en cuenta

que esta enfermedad se consideraba como incurable y que las leproserías de aquella época eran establecimientos de caridad sin más pretensión que aislar los leprosos de los sanos, manteniéndolos hasta que les llegase la muerte, a la que irremediamente les conducía el proceso patológico que padecían.

Leclerc y Vinson, médicos de la Marina francesa, dieron a conocer en 1872 sus observaciones sobre los casos tratados por ellos en la isla de la REUNION. Lo mismo hizo en 1882 Hillis, médico jefe de la leprosería de la GUAYANA inglesa, afirmando haber conseguido en varios casos hacer desaparecer todos los síntomas de la lepra por medio del aceite de chaulmoogra.

A partir de principios de siglo el número de experiencias aumentó rápidamente, haciendo adquirir a este medicamento la importancia de que goza en la actualidad. Se estudió el origen y composición del aceite, se ensayaron los aceites de composición semejante, se prepararon derivados de más fácil administración, se estudió la actividad de cada uno de sus componentes y la influencia de las funciones químicas que entran en su molécula, y finalmente en la actualidad se intenta superar a la naturaleza preparando especies químicas de mayor actividad.

Al mismo tiempo el número de aplicaciones terapéuticas aumentaba. Dadas las analogías existentes entre el agente productor y anatomía patológica de la lepra y tuberculosis, era natural que se pretendiese curar esta enfermedad con el mismo agente terapéutico. Los ensayos realizados primeramente en la tuberculosis pulmonar no tuvieron grandes éxitos, pudiendo decirse que están casi abandonados; en cambio, en el lupus se obtienen resultados muy alentadores (1).

Más eficaz parece ser en el tracoma (2), eccema, psoriasis, seborrea, anquilostomiasis (3), y especialmente en la demodexia canina (4 y 5), de la cual se considera casi como específico.

El mayor uso obligó a inscribirlo en las demás farmacopeas, apareciendo sucesivamente en las mejicanas, 1896, 1904, 1925 y 1930; japonesa, 1907 y 1921; inglesa, 1914 y 1932 (así como en la adenda colonial de 1898); argentina, 1921 y 1928; sueca, 1925; holandesa, 1926; norteamericana, 1926; brasileña, 1929; belga, 1930, y española, 1930.

**Planta que le produce.**—El árbol del chaulmoogra crece en las regiones casi inaccesibles de las selvas indias, de modo que a los centros productores llegaban las semillas transportadas de regiones lejanas por algunos indígenas, sin que al principio se supiese gran cosa de la planta que las producía.

La carencia de noticias ciertas sobre el origen de las semillas em-

pleadas y su gran semejanza con las del *Gynocardia odorata* permitió que durante mucho tiempo persistiese la idea errónea de que procedían de esta especie. Así lo indicaba la Farmacopea india (1868), y fué admitido universalmente, hasta que en 1900 Desprez (4), comparando las semillas de chaulmoogra del comercio con otras procedentes de *Gynocardia odorata* del Jardín Botánico de Calcuta, comprobó tales diferencias morfológicas que le permitieron negar procediesen de la misma especie botánica. Además, los aceites obtenidos con ellas eran completamente diferentes.

Prain, director del Jardín Botánico de Calcuta, confirmó la diferencia y demostró que procedían del *Taraktogenos Kurzii*, descrito por Blume con el nombre de *Hydnocarpus heterophylla*, y cuya descripción sirvió a Hasskarl para crear el género *Taraktogenos*, dándole el nombre de *Taraktogenos Kurzii* (5).

En 1921, el Gobierno norteamericano, en vista de los éxitos rotundos obtenidos por Dean con los derivados del aceite de chaulmoogra en las islas Hawai, del aumento del precio que produjo el incremento de su comercio y de las falsificaciones cada vez más numerosas que sufría este aceite, decidió hacer plantaciones de chaulmoogra. Organizó una expedición al país de origen dirigida por Rock, miembro de la sección de plantas medicinales del Ministerio de Agricultura de Wáshington, a cuyos trabajos debemos el conocimiento completo de esta especie botánica.

Es un árbol de hoja persistente, de 15 a 20 metros de altura, de cuyo tronco liso empiezan a desprenderse a poca altura ramas en ángulo casi recto, las cuales haciéndose después péndulas le dan el aspecto de un abeto.

Los frutos, ligeramente pedunculados, tienen las dimensiones de una naranja gruesa, de color leonado claro, son redondeados y están recubiertos de un abundante vello tomentoso. Encierran una pulpa con numerosos granos grises, trígono, ovoideos, más o menos angulosos y deformados por presión recíproca. Sus mayores dimensiones en la base son de 3 cm. por 1,5.

Las almendras, finamente estriadas en su superficie, están formadas por un albumen oleoso, rojizo o pardo negruzco, en medio del cual se ven dos cotiledones foliáceos largos, lanceolados, presentando una nerviadura media y dos laterales. Los granos pesan unos tres gramos, correspondiendo la cuarta parte a los tegumentos, y contienen una gran proporción de aceite de actividad terapéutica indudable.

Florece en abril-mayo, dando flores dioicas agrupadas en cimas

axilares o subaxilares, no realizándose la fructificación más que quince meses después y de un modo muy irregular. Según Rock, a un año de gran cosecha sucede frecuentemente dos años de malas; los frutos maduran durante la estación de las lluvias y las semillas germinan fácilmente en el suelo.

Los osos y los monos destruyen una gran parte de los frutos para comer la pulpa que aprecian mucho, y la recolección es peligrosa por deberse realizar en la época de celo de los tigres, muy numerosos en aquellas regiones.

Se encuentra solamente en las laderas de las montañas, en suelo arenoso y calcáreo, crece en las proximidades de los riachuelos en Birmania, Chittagong, Hill Tracts y en las regiones vecinas de Assam. No encontrándose en ninguna otra parte de la India. El centro del mercado del chaulmoogra es Chittagong, de donde se expide a Bombay y a Calcuta.

**Aceite.**—El procedimiento de extracción del aceite es bastante primitivo; consiste en separar las almendras y aplastar someramente las semillas, después de secas, en un mortero de los utilizados para descortezar el arroz; meter la pulpa en sacos de lona y someterla a presión en los molinos indígenas de aceite de ricino.

Actualmente se recurre también al procedimiento de extracción por disolventes orgánicos. La torta sirve como abono.

El aceite comercial a la temperatura ordinaria es sólido, de consistencia de manteca, blancuzco, de olor característico y sabor un poco acre, parcialmente soluble en la bencina, éter, petróleo y benzol. Presenta un fuerte poder rotatorio dextrogiro.

**Composición.**—La composición de este aceite fué estudiado primeramente por Moss (6), el cual encontró que estaba compuesto de ácidos palmítico, hipogéico, coccínico y un ácido particular con un P. F. = 29° 5, al que dió el nombre de ginocárdico. Según el autor entraban en la siguiente proporción:

a. ginocárdico ... ..	11,7 %
a. palmítico... ..	63
a. hipogéico ... ..	4
a. coccínico ... ..	2,3

Roux (7), en 1890, encuentra aproximadamente la misma composición.

Petit (8) dió un método para preparar el ácido ginocárdico, al que asigna un P. F. = 29°

Schindelmeiser, en 1904, operando con un aceite obtenido por él

mismo, confirma únicamente la presencia del ácido ginocárdico, al que atribuye la fórmula bruta  $C_{21}H_{40}O_2$ , obteniendo después de repetidas purificaciones con éter un P. F. = 29°, 5. No encuentra ni ácido hipogéico ni coccínico; pero sí afirma la presencia de un ácido hidroxilado por haber obtenido un índice de acétilo bastante elevado.

Después de todos estos análisis contradictorios, parecía que lo único cierto en la composición de este aceite era ese nuevo ácido llamado ginocárdico, que todos habían encontrado con los mismos caracteres y el mismo punto de fusión.

Sin embargo, Power y Gornall (9), trabajando con aceites de indudable autenticidad, obtenidos por ellos de las semillas de Taraktogenos Kurzii, tanto por el procedimiento de expresión como agotando en Soxhlet con éter, encuentran que el pretendido ácido ginocárdico era una mezcla en la que entra un ácido de fórmula  $C_{18}H_{32}O_2$ , P. F. = 68° y  $[\alpha]_D = + 56^\circ$ , que denominaron chaulmoogrico.

La realidad del nuevo ácido quedó asegurada (10) por la preparación de un gran número de sales de metales mono. bi. y trivalentes, así como la de varios compuestos orgánicos, entre los que figura el chaulmoograto de etilo, al cual le asignan los siguientes caracteres:  $D_{15} = 0,9079$ , P. F. = 230° a 20 mm. y  $[\alpha]_D = + 50^\circ$ , 7.

Junto con el ácido chaulmoogrico encontraron otro homólogo inferior, sin llegar a determinar su fórmula ni constitución.

Al año siguiente, Power y Barrowcliff (11) estudiando los aceites de H. Wightiana y H. anthelmintica obtenidos por expresión y agotamiento al éter, encontraron que presentan caracteres físicos y constantes químicas muy semejantes a los de Taraktogenos, por predominar en su constitución los glicéridos del mismo ácido chaulmoogrico y de un nuevo homólogo inferior, al que dieron el nombre de hidnocárpico por haberlo encontrado en los dos aceites de Hydnocarpus. El nuevo ácido de fórmula  $C_{16}H_{28}O_2$  tenía un P. F. = 60° y  $[\alpha]_D = + 68^\circ$  en solución clorofórmica.

Prepararon su amida y los esteres metílico y etílico, siendo el primero un líquido oleoso incoloro que hierve a 200° — 203°, a la presión de 19 mm. y se solidifica a baja temperatura dando cristales que funden a 8°. Su poder rotatorio en el cloroforma es de + 62°, 4.

El etilhidnocarpato  $C_{15}H_{27}COO - CH_2 - CH_3$  hierve a 211° a presión de 19 mm.; es igualmente oleoso e incoloro, su  $[\alpha]_D = + 51^\circ$ , 6 en solución clorofórmica.

En el aceite de H. Wightiana encontraron además muy pequeñas

cantidades de ácidos de las series linólica o linolénica, y en el de *H. anthelminthica* los ácidos oléico y palmítico.

Este ácido hidnocárpico fué encontrado por los mismos autores en el aceite de Taraktogenos, y posteriormente Hashimoto (12), valiéndose de aparato especial con el que se llegan a presiones inferiores a 0,05 mm., consiguió destilar fraccionadamente sin descomposición apreciable hasta las últimas porciones de los ésteres etílicos de los ácidos grasos del aceite, aislando además del ácido chaulmoogrico, hidnocárpico y otros productos no identificados, los siguientes ácidos desconocidos hasta entonces.

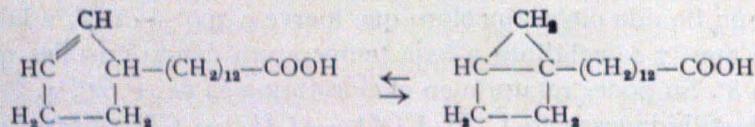
el ácido taraktogénico  $C_{36}H_{60}O_2$  P. F. = 113°, 5 I. I. = 42,51  
 el ácido isogadoleico  $C_{20}H_{38}O_2$  P. F. = 65°, 5 — 66°

y un ácido de P. F. = 77° precipitable por el alcohol que podía ser el araquídico.

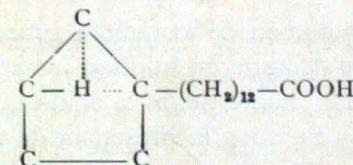
Por consiguiente, el antiguo ácido ginocárdico de Moss resultó ser cuanto menos una mezcla de los ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico. Es la misma historia del ácido margárico (13), repetida con casi medio siglo de intervalo.

La fórmula asignada por Power y Gornall al ácido chaulmoogrico demostraba que pertenecía a la serie  $C_nH_{2n-4}O_2$  siendo por lo tanto isómero del linoléico, aunque con un sólo enlace etilénico, por no fijar más que una molécula de BrH o dos átomos de halógeno; conteniendo por consiguiente un anillo carbonado.

Las mismas propiedades encontraron Power y Barrowcliff en el ácido hidnocárpico. Estos autores pudieron deducir su fórmula desarrollada tratándolo por diferentes agentes oxidantes e identificando los diversos productos de oxidación, llegando a la conclusión de que podían explicarse las propiedades del ácido chaulmoogrico por un estado de tautomerismo entre las dos fórmulas



en las cuales el H oscila entre dos carbonos contiguos, pudiéndolo representar por la siguiente fórmula, en la que la línea de puntos indica el estado de equilibrio



Perkin (14), determinando la rotación magnética molecular del chaulmoograto de eilo, encuentra 21,2 cifra intermedia entre la calculada para la fórmula bicíclica (19,51) y la penténica (21,31), confirmando la hipótesis anterior.

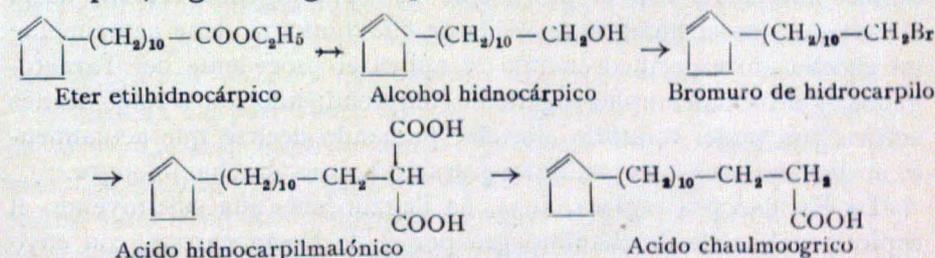
Sin embargo, los trabajos posteriores de Shriner y Adams (15) les condujeron a no admitir más que la fórmula ciclopenténica, de la cual se puede hacer derivar todos los productos de oxidación, y explica además por qué se reduce catalíticamente con el platino a la temperatura ordinaria de un modo cuantitativo, siendo así que esto no sucede en los anillos bicíclicos.

Estos autores concluyen que el ácido chaulmoogrico no existe al estado tautomérico, y es solamente el 1 (α carboxi-n-dodecil) Δ<sup>4</sup> ciclopentano.

Esta estructura ha sido confirmada por Perkins y Cruz al lograr sintetizar el ácido chaulmoogrico racémico a partir del undecanoico y del clorociclopenteno (16).

Por las mismas razones el ácido hidnocárpico tendría una fórmula igual en la que se hubiese sustituido la cadena lateral por  $(\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}$ .

La relación existente entre estos ácidos ha sido confirmada por Stanley y Adams (17) sintetizando el ácido chaulmoogrico a partir del hidnocárpico, según el siguiente proceso.



André (18) separa por medio de disolventes orgánicos los ácidos grasos líquidos de los sólidos y encuentra que ambos grupos poseen un poder rotatorio aproximadamente el mismo, por lo que afirma la existencia de ácidos grasos líquidos fuertemente dextrogiros y probablemente con la misma estructura ciclopenténica.

Más recientemente Cole (19), fraccionando los ésteres etílicos de

baja temperatura de ebullición de los ácidos grasos del aceite de *Hydnocarpus Wightiana*, y dejando en libertad los ácidos de cada fracción, ha conseguido aislar por cristalización el ácido laúrico y poner de manifiesto entre los ácidos líquidos la presencia de un homólogo inferior no saturado y ópticamente activo.

Por consiguiente, el aceite de chaulmoogra está caracterizado por la gran proporción de estos ácidos especiales que se diferencian químicamente de los encontrados ordinariamente en los demás aceites por la presencia de ácidos ciclo-penténicos y físicamente por su elevado poder dextrogiro.

#### A) OTROS ACEITES DE COMPOSICION SEMEJANTE

**Aceite de *hydnocarpus*.**—A causa de la dificultad de procurarse las semillas de *Taraktogenos* que experimentaban los centros productores, el aceite de chaulmoogra que llegaba a Europa era frecuentemente falsificado o adulterado con el aceite de otras *Hydnocarpus*, que como hemos visto tiene caracteres físicos análogos. El aceite de *Hydnocarpus Wightiana* figura ya en 1876 entre los señalados por Dymock como empleados frecuentemente para adulterarlo.

Contra esta sustitución se protestó con frecuencia (20) y (21), pero el descubrimiento de ácidos de la serie chaulmoogrica en su composición, hizo que poco a poco cambiasen las ideas, considerándolos primero como sucedáneos, luego como poseedores de la misma actividad y hasta, según algunos leprólogos, como más activos (22). Como consecuencia, varias farmacopeas (belga, brasileña y española) los admitieron juntamente con el procedente de *Taraktogenos Kurzii*, hasta el extremo que el nombre de aceite de chaulmoogra tiene actualmente un significado específico cuando se aplica el procedente del *Taraktogenos*, y otro más amplio o general comprendiendo todos estos aceites activos con poder rotatorio elevado, pudiendo decirse que actualmente no hay un aceite de chaulmoogra sino aceites de chaulmoogra.

La Farmacopea inglesa, 1932, ha llegado más allá sustituyendo el capítulo del aceite de chaulmoogra por el de *Hydnocarpus*, con cuyo nombre expresa únicamente el procedente de las semillas de *H. Wightiana*.

Hemos visto como el empleo terapéutico de estos aceites considerados antes como falsificaciones es un descubrimiento de la ciencia moderna y una consecuencia de los progresos del análisis. Sin embargo, esto no es cierto más que para los pueblos civilizados de occi-

dente. En China y Japón se emplean desde tiempo inmemorial unas semillas conocidas con el nombre de Ta-Feng-Tze, que significa semilla de la lepra. Figuran en el Pen-T'sao (23), enciclopedia china del siglo XVI, donde Li-Shi-Chen resumió los conocimientos farmacológicos de más de 500 autores, algunos de los cuales remontan a 2760 antes de Jesucristo, y estas semillas no son las del *Taraktogenos* sino las de *Hydnocarpus anthelminthica*.

En 1907, época en la que todavía se protestaba en nombre de la humanidad de los daños considerables producidos a los pobres leprosos por los falsificadores sin conciencia (24), que sustitúan el aceite de *Taraktogenos* por el de *Hydnocarpus anthelminthica*, Menaut descubría cerca de Kompong-Chan, en el Cambodge francés, una leprosería indígena en la que un curandero iletrado curaba la lepra con las semillas de este árbol, con tanto éxito que a él acudían enfermos de todo el territorio hasta tal punto que, a pesar del escepticismo y desprecio de los médicos europeos, el residente de Francia lo nombró director de la leprosería oficial del Protectorado de Troeng.

El árbol se da en Siam, de donde se exportan las semillas, siendo muy abundantes en el Extremo Oriente, particularmente en Siam, China y Japón, donde son vendidas más baratas que las del verdadero chaulmoogra en la India.

El uso hizo que el aceite de *Taraktogenos* pasase de la India a Inglaterra y resto de Europa, y de aquí a América, en tanto que el de *Hydnocarpus* se extendiese en la China y Japón.

La mayor proporción en ácidos chaulmoogricos de este último aceite ha hecho que aun en la misma India, patria del *Taraktogenos*, sea preferido al de chaulmoogra. Así B. Read en 1923 (25) encontró que en las leproserías de Calcuta emplean los derivados de *Hydnocarpus Wightiana*, en tanto que más al Este los de *H. anthelminthica*.

**Aceite de *Carpotroche*.**—En los bosques brasileños de los Estados de Minas-Geraes, Espíritu Santo, y especialmente de Río Janeiro, crece espontáneamente un árbol de quince metros, perteneciente a la misma familia de las Flacourciaceas, cuyos frutos en baya, del grosor de un puño con 12 a 14 crestas sinuosas o alas membranosas, están llenos de numerosas semillas del tamaño de una avellana pequeña, envueltas en una pasta carnosa de color amarillo y sabor vinoso agradable, buscada por los monos, por lo que en el interior se le llama «fruto de macaco» (26), y cuyo nombre científico es el de *Carpotroche brasiliensis*. Estas semillas contienen, después de secas, cerca de 40 % de un aceite, con un P. F. = 19° — 21°.

En 1869, Peckolt aconsejó su uso como sucedáneo del aceite de chaulmoogra, y en 1889 se utilizaba también contra el eccema.

Mezclado con 2 % de azufre constituye el «oleum de Carpotroche compositum», usado contra la tiña en aquel país.

**Aceite de Gorli.**—También crece otra especie antileprosa en los bosques tropicales de la costa occidental africana; es el *Oncoba echinata* de Oliver o *Caloncoba echinata* GILG, conocida en Sierra Leone con el nombre de Gorli.

Es un árbol de 4-6 metros con fruto globuloso, espinoso, semejante a una castaña, lleno de granos de color leonado, un poco más gruesos que los de trigo (8 × 4 mm.) y peso 0,05 gr.

Los indígenas los aplastan y emplean contra las enfermedades cutáneas.

En estos últimos años se han encontrado otros *Caloncobas* antileprosos (28), como son el *C. Welwitschii* en el Golfo de Guinea, Gabon, Congo belga y el *C. glauca* en el Cameroun.

Finalmente, en varias regiones de Asia y Oceanía, crecen y se han utilizado diversas especies de *Hydnocarpus*. A continuación damos reunidas las especies antileprosas conocidas:

<i>Asteriastigma macrocarpa.</i>	<i>Hydnocarpus macrocarpa.</i>
<i>Carpotroche brasilensis.</i>	» <i>subfalcata.</i>
<i>Caloncoba echinata.</i>	» <i>venenata.</i>
» <i>glauca.</i>	» <i>Wightiana.</i>
» <i>Welwitschii.</i>	» <i>Woodii.</i>
<i>Hydnocarpus Alcala.</i>	<i>Taraktógenos clavipetala.</i>
» <i>alpina.</i>	» <i>ilicifolia.</i>
» <i>anthelminthica.</i>	» <i>integra.</i>
» <i>Castanea.</i>	» <i>Kurzii.</i>
» <i>Curtisii.</i>	» <i>microcarpa.</i>
» <i>Hutchinsonii.</i>	» <i>serrata.</i>

Todas estas especies viven en regiones tropicales en donde la lepra es endémica. Los granos de las especies asiáticas son voluminosos y con una corteza leñosa que hay que romper antes de la extracción del aceite; los africanos son más pequeños y permiten extraer directamente el aceite.

**Origen botánico.**—Todos los aceites antileprosos se obtienen de la pequeña familia de las *Flacourciáceas*, aunque no todas las especies de ella den aceites activos.

Se conocen muy pocos ejemplos de un carácter químico de esta

importancia, exclusivamente limitado a una familia botánica tan poco numerosa.

Las *flacourciáceas* son fanerógamas, angiospermas, dicotiledóneas, pertenecientes al orden parietales. Esta familia, de especies exóticas, se caracteriza por tener un periantico circular no espiral con sépalos y pétalos distintos y un ovario ortotropo o campilotropo. Se reparten en dos tribus: *Oncobeas* e *Hydnocarpeas*; las primeras se distinguen por tener más pétalos que sépalos, disposición asimétrica, receptáculos y pétalos sin apéndice, y las segundas por tener más pétalos que sépalos, disposición simétrica, apéndices escamosos en la base, anteras abriéndose por ventanas longitudinales y fruto indehiscente (29).

En la tribu *Oncobeas* se encuentran como géneros con semillas antileprosas, el *Caloncoba* en Africa y el *Carpotroche* en América, en tanto que a la tribu *Hydnocarpeas* pertenecen los géneros asiáticos y oceánicos *Hydnocarpus*, *Taraktógenos* y *Asteriastigma*.

FAMILIA	TRIBUS	GENEROS ANTILEPROSOS
Flacourciáceas.	<i>Oncobeas.</i>	{ <i>Caloncoba.</i> <i>Carpotroche.</i>
	<i>Hidnocárpeas.</i>	{ <i>Hydnocarpus.</i> <i>Taraktógenos.</i> <i>Asteriastigma.</i>

Actualmente Gilg (30) incluye en el género *Hydnocarpus* las especies que antiguamente figuraban en el *Taraktógenos*, fundándose tanto en la semejanza morfológica de los frutos y semillas como en la composición de los aceites que contienen.

El género *Gynocardia*, cuyo representante *Gynocardia odorata* es completamente inactivo, pertenece también a la tribu *Hydnocarpeas*.

Es interesante el hecho de que Gilg, al desglosar, por caracteres puramente botánicos, como es el acodamiento o no de la parte superior del peciolo, el género *Caloncoba* del *Oncoba* separó las especies *C. Welwitschii*, *glauca*, *echinata*, todas ellas antileprosas, dejando en el primitivo las especies que como el *O. spinosa* carecen de esta propiedad.

**Composición.**—Hemos visto cómo en el aceite de chaulmoogra predominan los ácidos hidnocárpico y chaulmoogríco, y lo mismo sucede en los *Hydnocarpus*, excepto el *H. Alcala* en que se pretende se encuentra exclusivamente el chaulmoogríco (31), y en el de *H. subfalcata*, el ácido hidnocárpico.

La composición del aceite de Carpotroche fué determinada por Peckolt en 1867, encontrando cuatro ácidos desconocidos: carpotróquico, carpotroquinico, carpotrocolénico y palmitínico.

Machado, en 1927, aisló al estado de pureza los dos primeros: el ácido carpotróquico es líquido y el carpotroquinico sólido a la temperatura ordinaria, encontrando que son términos inferiores de la serie (32) del ácido chaulmoogrico con P. M. 168 y 182, respectivamente, siendo por consiguiente los términos 10 y 11.

Los ácidos grasos del aceite de Gorli están formados, según Goulding y Akers (33), por 87,5 % de ácido chaulmoogrico y 12,5 % de ácidos líquidos, careciendo por lo tanto de ácido hidnocárpico. El estudio más completo realizado recientemente por André y Jouatte (34) ha demostrado que están formados por 80 % de ácido chaulmoogrico, 10 % de ácido palmítico y 10 % de ácido górrico. Este ácido, con una fórmula de  $C_{18}H_{30}O_2$ ,  $[\alpha]_D = +50^\circ$ , I. I. = 169,6, es considerado por los autores como un isómero del ácido chaulmoogrico con dos dobles enlaces etilénicos, explicando que su índice de Yodo difiera de la cifra 180,2 que corresponde a la fórmula teórica por la dificultad que presenta este ácido de saturar su segundo doble enlace, de tal modo que si solamente se emplea una cantidad de yodo doble de la teórica, no se consigue saturar más que un doble enlace, necesitando emplear de 3,5 a 4 veces la cifra teórica para conseguir fijar el yodo en el segundo enlace etilénico, aunque probablemente de un modo incompleto.

Por consiguiente, todos los aceites antileproso conocidos contienen grandes proporciones de ácidos ciclopenténicos de la serie chaulmoogrica. Los términos de esta serie hasta ahora encontrados son los 18, 11, 10, y el 18, con dos enlaces etilénicos.

Las diferencias en la composición de estos aceites se reflejan en sus constantes físicas y químicas indicadas a continuación.

ESPECIES	Densidad		Punto de fusión	$[\alpha]_D$	Índice de refracción	Índice de Yodo	Índice de saponificación
	Grados	Grados	Grados				
Taraktogenos Kurzii	(1) 0,951 25	22-23	52	—	103,2	213	
»	(2) 0,9425 32	33-39	48	—	96,1 (Hanus)	210,4	
Hydnocarpus Alcalae	(6) 0,9502 30	32	49,6	1,4770	93,1	188,9	
» alpina	(2) 0,9346 32	20,5	57	1,4764 29	95 (Hanus)	201	
» anthelminthica	(2) 0,9447 32	26-29	58,17	1,4755 29	90,0 (Hanus)	191,0	
» heterophylla	(3) 0,952 27	—	43,1	1,4679	73,3	194	
» Wightiana	(2) 0,9330 32	28-32	61,67	1,4780 29	103,0 (Hanus)	197,2	
» Woodii	(5) 0,8989	28,5	53,1	1,471 40	85,8 (Hübl)	202,4	
Asteriostigma macrocarpa	(2) 0,9217 32	37-39	44	1,4725 25	82,8 (Hanus)	189,4	
Caloncoba echinata	(2) 0,9286 32	40-42	56,17	1,4740 31	98 (Hanus)	184,5	
» glauca	(4) 0,928 45	38-40	40-26	1,4685 45	—	—	
» Welwistchii	(4) 0,9386 45	40	47,7-26	1,4719 45	—	—	
Carpotroche Brasilensis	(2) 0,9499 32	21-23	53,67	1,4755 31	106,1	183,7	

(1) Fr. B. Power. Amer. Journ. of Pharm. Según Journ. Pharm. et chim., 13, 255, 1916.

(2) Em. André. C. R. Acad. Sc., 1925, 181, p. 1.089-1091.

(3) D. R. Koolhaas. Rec. trav. chim. des Pays-Bas, 1930, 49, p. 109-111.

(4) Peirier. Journ. Pharm. et Chim., 1929, [8], 10, p. 124-128.

(5) Bull. Imp. Inst., 1929, 27, 12.

(6) M. Harvey C. Brill. Philipp. Journ. Sci., 1917, 12, 37, según Journ. Pharm. et Chim., 1918, 17, p. 400-401.

## B. ACEITE DE CHAULMOOGRA DE LA FARMACOPEA ESPAÑOLA

Con el nombre de aceite de chaulmoogra figura en nuestra Farmacopea el producto graso obtenido por expresión de las semillas de Taraktógenos Kurzii y de las de algunas especies de Hydnocarpus. Es un producto de tenencia obligatoria en las farmacias, puesto que la Real Orden de 24 de diciembre de 1929, autorizando a la Academia Nacional de Medicina para publicar y expender la octava edición de la Farmacopea Oficial Española indica que ésta constituye el Petitorio a que se refieren las Ordenanzas de Farmacia.

Tratándose de un medicamento de poco uso es conveniente adquirir pequeñas cantidades.

La Farmacopea ordena que se conserve en bicales bien tapados. Sin embargo, en los climas cálidos, donde permanece líquido una buena parte del año, resulta difícil extraerle de un bocal, por lo que debe recomendarse conservarle en frascos pequeños bien tapados de donde

se extrae en invierno cuando está sólido, fundiéndole previamente al baño maría.

El comercio lo presenta en bidones o en frascos de color topacio con capacidades diferentes que llegan hasta 50 gramos.

### C. FORMAS DE ADMINISTRACION DEL ACEITE

**Aplicación local.**—Desde antiguo se empleó en aplicaciones locales sobre las lesiones leprosas. Tiene el inconveniente de su carácter irritante y su gran viscosidad, que dificulta la penetración a través de la piel. Para evitarlo se le mezcla con otros aceites o sustancias que actúen como diluyentes y fluidificantes. La Farmacopea de Bengala (1842) ya indicaba que los indígenas lo usan batiéndolo con mateca de búfalo fundida y aplicándola tres veces al día.

En la fórmula de Noc para la lepra

ácido fénico ... ..	10
éter ... ..	250
aceite de chaumoogra ... ..	750

el ácido fénico actúa como antiséptico, y el éter facilita su difusibilidad, al mismo tiempo que diluye el aceite, disminuyendo su acción irritante.

Esta misma fórmula es la adoptada por Barat y Roncaries contra la demodexia canina, viéndose obligados en los casos de irritación cutánea a disminuir en un tercio la cantidad de aceite y a espaciar las aplicaciones que en general son diarias.

También están basadas en el mismo principio las fórmulas siguientes de uso frecuente:

aceite de chaulmoogra	1	aceite de chaulmoogra	} ana
» alcanforado	9	pomada alcanforada	

en las que el aceite y pomada alcanforados actúan como diluyentes.

La pomada formada por su asociación al lipol (35) constituye una especialidad utilizada con éxito en el tratamiento local del lupus.

Las aplicaciones externas tienen efectos puramente locales, no pudiendo ser suficientes más que en las enfermedades cutáneas. En los casos de lepra se hace indispensable un tratamiento general, que en un principio consistió en la administración por vía oral de las semillas y del aceite.

Los caracteres antes indicados juntos con su gusto un poco acre, hacen desagradable la ingestión y pueden producir irritación de la mucosa gástrica con trastornos gastro-intestinales consecutivos como vómitos y diarreas. Se facilita la ingestión recurriendo como en el aceite de ricino a la cerveza, a la taza de te, al poco de ron, etc., y en los países fríos colocándole sólido en cápsulas amiláceas. En nuestro clima puede administrarse en esta forma, pero mezclando previamente la grasa fundida con un polvo inerte como óxido magnésico, regaliz, altea, licopodio, etc.

Se consigue enmascarar el sabor de un modo más seguro recurriendo a las cápsulas gelatinosas, las cuales se queratinizan en la actualidad, según preconizó Jeanselme, a fin de impedir su acción irritante sobre la mucosa gástrica.

Las dosis son al principio de cinco gotas dos veces al día, aumentando progresivamente hasta cien si no se presentan síntomas de intolerancia.

**Inyecciones hipodérmicas e intramusculares.**—La frecuencia de trastornos gastro-intestinales interrumpiendo intempestivamente el tratamiento y la dificultad de saber las cantidades de aceite realmente absorbidas incitaron a Tourtoulis-bey (36) a administrarle por vía hipodérmica, presentando en 1899, a la Sociedad de Dermatología y Sifiliografía, un enfermo tratado durante seis años por este procedimiento, en el cual habían desaparecido casi completamente todos los síntomas de la enfermedad.

Esta vía de administración presenta indudablemente la ventaja de impedir la acción irritante sobre la mucosa del tubo digestivo, pero en este caso se ejerce sobre las células del tejido conjuntivo subcutáneo, con las que se pone en inmediato contacto.

Posteriormente se recurrió a las inyecciones intramusculares. El tratamiento es doloroso y produce muy fácilmente abscesos e induraciones, pues la consistencia del aceite dificulta su reabsorción prolongando su desagradable acción tópica.

El estudio histológico de las lesiones producidas ha sido hecho por Voeglin, Smith y Johnson, los cuales inyectaron 1 c.c. de aceite de chaulmoogra en los músculos de conejillo de Indias, observando en la autopsia edema y necrosis local, confirmada al microscopio junto con la atrofia y degeneración de las fibras próximas.

Esta es la razón de las diferentes mezclas complejas empleadas. Todas ellas tienen por base el aceite de chaulmoogra, al cual se le asocian diluyentes como aceite de olivas, y otras sustancias que como el gua-

yacol, gomenol, eucaliptol, yodofórmo y fenol, actúan como antisépticos esterilizando la mezcla, o se les supone una acción directa sobre el bacillo de la lepra por su afinidad con el de la tuberculosis contra la cual se emplean.

En los primeros tiempos de este tratamiento, no se tuvo en cuenta la acidez del aceite, reduciéndose la técnica a esterilizarle por calefacción a 100°-150°, antes o después de envasarlo y a fundirle por sumersión en agua caliente antes de inyectarle. Esto hizo que empezase a preferirse el aceite de *Hydnocarpus* y se abandonase cada vez más el de *chaulmoogra*, que parecía producir mayor número de accidentes, hasta que Read (37) observó que la acidez del aceite de *chaulmoogra*, aun recién obtenido era mucho mayor que el de *Hydnocarpus*, debido a la imposibilidad de procurarse las semillas frescas. Efectivamente, dadas las regiones casi inaccesibles en que vive salvaje y las dificultades de recolección y transporte, la extracción del aceite no puede realizarse más que cuando las semillas han sufrido ya alteraciones que producen el desdoblamiento parcial de sus glicéridos.

Por el contrario, los *Hydnocarpus*, viviendo en bosques fácilmente accesibles, próximos a las grandes poblaciones e incluso siendo cultivados en Asia, permiten obtener aceites de muy poco índice de acidez.

Esta acidez inicial, más la adquirida con el enranciamiento natural durante la conservación del aceite, venía a aumentar la acción irritante propia del medicamento, haciendo más dolorosas las inyecciones y más numerosos los abscesos e induraciones.

Como consecuencia de estas observaciones, empezó a purificarse el aceite empleado en inyecciones, por los diferentes procedimientos de neutralización conocidos. Jeanselme, en 1922, ya empleaba el aceite lavado al alcohol, el cual ha figurado en la Farmacopea mejicana de 1925; en Francia, la Comisión de la Lepra, por indicación del general farmacéutico Bloch, realiza la neutralización con carbonato sódico, y la Conferencia de Manila (38) recomienda lavar con una solución de sosa, después de haber eliminado por una corriente de vapor ciertos productos volátiles que también se consideran como irritantes.

El método recomendado es el siguiente:

Verter 150 litros de agua caliente (cerca de 90°) en una caldera de acero de 400 litros, añadir 5 kg. de sosa a 94% de NaOH, 100 litros de aceite que debe tener una acidez menor de 2,5% (si es más ácido hay necesidad de añadir mayor cantidad de sosa) y mezclar perfectamente. Después de un reposo de 24 horas se separa la capa acuosa, se añade agua caliente hasta un volumen de 350 litros, se agita y vuelve a sepa-

rar la capa acuosa ligeramente opalescente. Este lavado se repite cuatro veces a intervalo de 24 horas. De este modo se obtienen 95 litros de aceite, con una acidez no mayor de 0,2%. Se hace pasar por el aceite una corriente de vapor hasta recoger un volumen de agua destilada que corresponde a 1/5 del volumen del aceite, filtra el aceite en caliente por varios filtros superpuestos, deshidrata calentando en un recipiente esmaltado, filtra de nuevo y esteriliza en frascos a 150°.

Cuando se opera con pequeñas cantidades es necesario procurar mantenerle caliente durante la separación de la emulsión porque de lo contrario se enfría demasiado deprisa para que pueda realizarse.

La utilidad de esta purificación ha sido puesta de manifiesto en Filipinas por la Comisión de Investigaciones sobre la lepra, tanto en el hospital de San Lázaro como en la leprosería de la isla Culió. Compararon los efectos producidos por la misma fórmula de Mercado con aceite comercial y con el mismo aceite purificado. En el primer caso se producía viva irritación en tanto que en el segundo era bien tolerado.

El método propuesto por Bloch es el mismo que emplea el Codex para obtener el aceite de olivas neutralizado. Consiste en valorar la acidez del aceite expresándola en ácido oléico, calcular el peso de ácido contenido en la cantidad total del aceite a neutralizar, disolver una cantidad igual de carbonato sódico cristalizado en la décima parte de su peso de agua calentándole a 40°, verter sobre el aceite previamente calentado a la misma temperatura, agitar la mezcla varias veces, dejarle depositar y enfriar hasta 25-30° y filtrar.

Si no se dispone más que de carbonato sódico seco se opera lo mismo, pero empleando solamente el 37% del peso del ácido oléico y disolviéndole en dos veces su peso de agua.

**Inyecciones intravenosas.**— Para evitar los efectos locales del aceite de *chaulmoogra* se siguieron dos caminos, recurrir a las inyecciones intravenosas o emplear derivados más solubles y menos irritantes como los ésteres etílicos y los jabones sódicos.

Las inyecciones intravenosas del aceite de *chaulmoogra* solo o mezclado a substancias diferentes como éter, ácido fénico, yodo, fueron abandonadas por producir accesos de sofocación, violentos coqueluchoide, cefalalgias y fiebre elevada.

Stevenel, fijándose en que por la sangre circula normalmente, después de las comidas, glóbulos de grasa aportados por el quilo, supuso que no produciría ningún trastorno la inyección del aceite de *chaulmoogra* en forma de emulsión, siempre que el diámetro de los glóbulos fuese inferior a cierto límite que fijó en el de los hematies que circulan

igualmente en la sangre. Todo se reducía a obtener una emulsión con este grado de dispersión.

Su procedimiento está basado en la transformación de los ácidos grasos libres en jabones sódicos que actúan como emulgentes para facilitar la dispersión del aceite en el agua.

La técnica consiste en colocar en un vaso cónico 5 c. c. de aceite y veinte gotas de solución de sosa normal, agitar energicamente con una varilla hasta formar una crema consistente como mayonesa, la cual se diluye lentamente con 150 c. c. de agua, pasa a un erlenmeyer y neutraliza añadiéndole gota a gota solución de sosa normal hasta azulear ligeramente un papel de tornasol. Antes de su empleo debe comprobarse el diámetro de los glóbulos mezclando en un cubreobjetos una gota de la emulsión con una gota de sangre y examinándolas al microscopio. Si los glóbulos de aceite son mayores que los hematies la preparación no es utilizable debiendo volver a empezarla de nuevo. Habitualmente el autor obtiene glóbulos de un diámetro menor que la mitad de un hematíe. Por un reposo prolongado se separa la fase aceite en forma de crema. La agitación del recipiente durante algunos instantes regenera fácilmente la emulsión primitiva.

Empleando como emulgente la goma arábica consiguió Wahram emulsiones semejantes y la casa Dausse utilizando como colloide protector el lisalbinato sódico y la goma arábica llega a obtener la suspensión coloidal conocida con el nombre de «Collobiase de chaulmoogra».

### ESTERES ETILICOS DE LOS ACIDOS GRASOS DE ESTOS ACEITES

Los esteres etílicos y metílicos de los ácidos chaulmoogrico e hidnocárpico fueron preparados por primera vez por Power y sus colaboradores en 1904-1905, sirviéndose de ellos para caracterizar y aislar dichos ácidos. La gran publicidad que le dieron así como la importancia del descubrimiento de la constitución de los ácidos ciclopenténicos, atrajo la atención de todo el mundo científico sin que se pensase en su aplicación terapéutica. A pesar de que los autores habían publicado minuciosamente su método de obtención, fué patentado en Alemania (39) e Inglaterra (40) el mismo procedimiento de fabricación y utilización terapéutica de los esteres etílicos (41) que fueron inmediatamente lanzados al mercado por la casa Bayer con el nombre de «Antileprob».

Después de la guerra y confiscación de las patentes alemanas, fué

adquirido el derecho de explotar esta patente en los Estados Unidos por la Winthrop Chemical C.º de New-York, dándoles el nombre de «Chaulmesterol».

Actualmente se encuentra también el «Moogrol» de Burroughs Welcome, el «Gynol» de Dausse, «Hyrganol» de Poulenc, «Antileprine» italiano, los brasileños «Teraktyl» y «Chaulmoogrol», y otros.

Se les da los nombres de chaulmoograto de etilo e hidnocarpato de etilo sin que sean la especie química ester etílico del ácido chaulmoogrico o hidnocárpico, sino la reunión de los esteres etílicos totales de todos los ácidos existentes en el aceite de chaulmoogra o en el de hidnocarpus diferentes.

Como se ve estos nombres son francamente impropios y se prestan a confusión.

Igualmente sucede con el krabaoato de etilo preparado por Alexis y Menaut a partir de todos los ácidos grasos obtenidos del aceite de Krabao.

Su preparación se efectúa esterificando con alcohol etílico los ácidos grasos de estos aceites, ya sea por el procedimiento general de esterificación de Fischer mediante corriente de ClH seco, empleado por Power y Gornall (42) para preparar por primera vez el chaulmoograto de etilo ya sea valiéndose de  $SO_4H_2$  como Power y Barrowcliff en el hidnocarpato.

Perkins simplifica el procedimiento partiendo directamente del aceite, colocando 10 kgs. de este, 13 litros de alcohol  $95^{\circ}$ - $96^{\circ}$  y 750 c. c. de  $SO_4H_2$   $66^{\circ}B$ . en un gran recipiente de unos 26 litros de capacidad con dobles paredes y condensador de reflujo. La mezcla se mantiene a la ebullición durante 20 horas haciendo pasar una corriente de vapor entre las dobles paredes. El producto de la reacción se lava con igual volumen de agua y después con una solución de sosa en cantidad suficiente para obtener reacción alcalina permanente a la fenoltaleína. Después de algunas horas de contacto se separan los esteres, se les seca por calefacción y se destilan a presión inferior a 50 mm. Para separar impurezas irritantes que les acompañan se hace pasar por el producto destilado una corriente de vapor de agua durante 2 horas. A veces se saturan con NaOH los ácidos grasos que puede contener, pero siendo en cantidad muy pequeña, generalmente, no se realiza esta operación por considerarla inútil.

Los esteres purificados se filtran por papel para separar las gotitas de agua interpuestas, se distribuyen en pequeños matraces colocándo-

les el tapón sin apretar, se esteriliza a 150°, ajusta el tapón y parafina. El rendimiento teórico es de 105%, el real 95%.

Muir les prepara por un procedimiento semejante, pero lavando el producto de la reacción usada en el método anterior, con solución de  $\text{CO}_2\text{Na}_2$  al 0,2% en lugar de la sosa, y favoreciendo la separación de la emulsión que siempre se forma al agitar, por adición de  $\text{ClNa}$ .

El mismo autor indica un procedimiento de preparación en frío que aunque muchísimo más lento tiene la ventaja de no necesitar instalación especial ni apenas trabajo alguno: consiste en colocar la misma mezcla en un frasco con tapón esmerilado de buen cierre y dejarle en un lugar caliente hasta esterificación completa, agitándole bien una o dos veces por día a fin de aumentar las capas de contacto. El tiempo necesario para ello es variable según la temperatura, necesiéndose generalmente varias semanas, pudiéndose reconocer que se ha terminado por la completa solubilidad en el alcohol de la capa aceitosa.

En la Conferencia de Manila se preconizó dejarle el doble del tiempo necesario para que la capa aceitosa que al principio es inferior pase a ser superior.

Es un líquido transparente de color amarillo claro, olor a frutas, insoluble en el agua, soluble en seis partes de alcohol de 90°, miscible con el alcohol absoluto, éter, cloroformo y sulfuro de carbono. He aquí las constantes exigidas por las Farmacopeas de los Estados Unidos, inglesa y española, únicas en las que son oficiales:

	F. Española	F. E. U.	F. inglesa
Densidad	—	0,904 (a 25°)	0,905-0,910 (a 15,5°)
$[\alpha]_D^{20}$	$\searrow + 44,5^\circ$	$\searrow + 44,5^\circ$	$\searrow + 45^\circ$
I. I.	90-100	90-100	88-94
I. S.	100-196	190-196	190-196
I. A.	$\ll 0,62$	$\ll 0,62$	$\ll 1$
n.	—	—	1,458-1,462

A éstos ésteres se les quiso asociar el yodo de forma semejante a como se había hecho con el aceite. Ambos derivados yodados están actualmente casi abandonados. Así Gaide, inspector general de los servicios sanitarios médicos de la Indochina y su ayudante Bodet, indican que en la Indochina el yodo añadido primitivamente según la fórmula

americana se ha suprimido para disminuir el dolor de la inyección intramuscular que frecuentemente hacía que los enfermos se negasen a continuar el tratamiento. La eficacia no ha disminuido en nada y las inyecciones son más soportables.

## JABONES

A fines del siglo pasado Unna (43) empleó el jabón sódico de chaulmoogra en forma de píldoras. Preparaba un jabón sangrado, calentado al B. M.: 1.000 partes de aceite con 175 de sosa y 750 de agua hasta completa saponificación, reconocible por su solubilidad en alcohol diluido. Añadía hirviendo 2.500 p. de agua y después una disolución de 300 p. de cloruro sódico en 900 de agua, calentaba, dejaba separar el jabón que recogía, lavaba y prensaba.

Las píldoras eran obtenidas fundiendo a B. M. 300 p. de jabón con 200 p. de agua y añadiendo 200 p. de la mezcla, de 500 p. de sebo de buey y 100 p. de cera amarilla, filtrando y añadiendo 0,5 p. de cumarina disuelta en 5 p. de alcohol de 90° y 100 p. de tierra de infusorios. Con esta masa se preparaban píldoras de 0,45 gr. recubriéndolas después de queratina. Cada píldora contenía 0,18 gr. de jabón, 0,15 gr. de aceite.

Amaral y Paranhos (44) emplearon las sales sódicas de la mezcla de ácidos grasos del aceite de chaulmoogra dándole el nombre improprio de «Ginocardato sódico», con el que todavía se les conoce.

La casa Burroughs Welcome (45) protestó de esta denominación, con la cual se designan dos cosas diferentes: correctamente la sal sódica del ácido hidnocárpico e incorrectamente la mezcla de las sales sódicas de los ácidos grasos totales que provienen de los diferentes aceites de hydnocarpus.

Lo mismo sucede con la denominación de chaulmoogra sódico. En Saigón, se utiliza este jabón en forma de comprimidos, según el procedimiento del Director del Instituto Pasteur regional (46) siendo muy apreciados por los indígenas que van semanalmente a los dispensarios para recibir los comprimidos necesarios para el tratamiento durante la semana.

Su técnica consiste en mezclar a la temperatura ordinaria (25-35°) 10 kg. del aceite con 5,20 kg. de lejía de sosa de 37° B., agitando para mezclar íntimamente la masa que se calienta. Después de fría, se rasura con una gruesa raspa de cocina y se seca al sol durante el tiempo

que sea necesario para que su contenido en agua quede reducido a 6 %. Triturando este jabón en un mortero y tamizándolo se obtiene un polvo, con el que se preparan comprimidos de 0,25 gr. por simple presión y sin adición de ningún excipiente. Estos preparados permiten la administración del jabón chaulmoogrico por vía oral de un modo cómodo y son bien tolerados.

No podía aprovecharse su solubilidad en el agua para emplear estas soluciones en inyecciones subcutáneas o intramusculares por la gran alcalinidad de sus soluciones acuosas, que las hacen cáusticas y enormemente dolorosas.

Sin embargo, Rogers, en 1915, empleó en inyecciones intravenosas soluciones al 3 % en suero fisiológico adicionándole 0,1 % de ácido fénico y repartiendo esta pseudo solución en ampollas esterilizadas de 7 c. c.

Por esta vía se suprimía el dolor, pero ocasiona frecuentemente obliteración de las venas como consecuencia de la endoflebitis producida.

Muir (47) ha mejorado la técnica evitando estos inconvenientes. Para ello basta, después de haber pinchado la vena y antes de inyectar, hacer una aspiración con la jeringa para llenarla con dos partes de sangre, la cual se mezcla con la solución imprimiéndole una rotación de 180° sobre el eje longitudinal. Después de esperar algunos segundos, puede inyectarse sin peligro.

Con el afán de llegar a preparaciones más activas, Rogers realizó una serie de cristalizaciones fraccionadas de los ácidos grasos del aceite de chaulmoogra, valiéndose del alcohol como disolvente. Pareciéndole más activos los ácidos grasos de punto de fusión más elevado, preparó con ellos un jabón sódico, al que dió el nombre de «Ginocardato sódico A» para diferenciarle del procedente de los ácidos totales que distinguió con la letra «S».

El ginocardato sódico A ha caído en desuso porque la clínica no ha confirmado sus ventajas y porque además de su menor solubilidad en el agua dificultando su administración en inyecciones intravenosas, las experiencias de Schöbl han demostrado que tiene una acción antiséptica respecto a los bacilos ácidos resistentes menor que la del S.

El Comité de investigaciones de la lepra de Filipinas designó, con el nombre de «Ginocardato sódico D», al preparado con los ácidos totales después de purificados por destilación en el vacío para privarles de las sustancias irritantes.

Recientemente Peirier (48), ha estudiado el modo de obtener solu-

ciones inyectables de chaulmoograto sódico que no tengan un pH tan fuertemente alcalino como los anteriores y se puedan esterilizar sin que precipiten. Recomienda utilizar un jabón, en el cual los ácidos están incompletamente neutralizados por haberse preparado empleando únicamente 3/4 de la cantidad teórica de sosa necesaria para saponificar el aceite. Obtiene este jabón disolviendo separadamente 28 gramos de ácidos y 3 gramos de sosa en alcohol absoluto, mezclando y evaporando a sequedad en B. M.

Con él prepara la siguiente fórmula:

chaulmoograto sódico... ..	10 gr.
sacarosa... ..	47 gr.
antipirina ... ..	25 gr.
agua ... ..	C. S. p. 1.000 gr.

disolviendo la antipirina en 75 c. c. de agua, añadiendo el chaulmoograto, la sacarosa y completando con agua a 100 c. c. Después de disolverle a temperatura poco elevada, deja enfriar y filtra a la trompa.

El pH de esta solución es de 7,8, y las ampollas pueden esterilizarse tinalizándolas tres días a 80°.

Con el mismo fin se han preparado los jabones sódicos de diferentes aceites de hydnocarpus, a los que se da impropriadamente el nombre de hidnocarpato sódico.

Rogers reconoce que el jabón sódico de los ácidos grasos de bajo punto de fusión son menos trombosantes, y en la actualidad se encuentran en el comercio con el nombre de «Alepol». Tiene la ventaja de poderse librar en polvo y ser económico. Sus soluciones son poco dolorosas cuando se emplea como disolvente el agua fenicada al 0,5 %.

Se ha recurrido igualmente a los jabones de otros metales. Así Hollmann y Currie (49) emplearon contra la lepra el ginocardato de Mg. por vía bucal. Las sales de cobre de estos ácidos han sido preconizadas contra el tracoma (50).

El empleo aislado de estos ácidos no ha dado resultados alentadores. Walker y Sweeney demostraron que las sales sódicas de los ácidos totales del aceite de chaulmoogra son activas «in vitro» a la concentración de 1/100.000 en tanto que la sal sódica del ácido hidnocárpico lo es a 1/20.000 y la del chaulmoogrico a 1/10.000. Además Rogers encontró que los ácidos grasos totales son clínicamente más activos que aislados.

### COMO ACTUA EL ACEITE DE CHAULMOOGRA

Para explicar la actividad terapéutica del aceite de chaulmoogra en la lepra se han emitido diferentes hipótesis. Según unos se debe a la acción directa sobre el bacilo, según otros obra indirectamente aumentando las defensas orgánicas.

La hipótesis de Talwick, seguida por Mercado desde 1903, supone que el aumento del poder defensivo contra el bacilo de la lepra se debe a la hiperleucocitosis producida por el tratamiento. Sin embargo, existen otros medicamentos capaces de producir un aumento mayor del número de leucocitos sin que por esto tengan eficacia sobre la lepra, y, al contrario, el aceite de chaulmoogra no manifiesta acción curativa sobre otras enfermedades infecciosas.

Más sugestiva es la segunda hipótesis de Rogers, según la cual la administración de este medicamento produce un aumento del poder lipásico de la sangre permitiéndole atacar más fácilmente la cubierta lipocera de los bacilos ácido-resistentes. Los bacilos privados de su protección serían fácilmente destruidos por los medios de defensa normales del organismo. Para él la lucha contra la enfermedad se reduciría a destruir la cubierta que protege a los bacilos y el aceite no haría más que reforzar la lipasa sanguínea.

Se funda en los siguientes hechos:

La adición de solución de chaulmoograto sódico a 2% a la lipasa pancreática es capaz de duplicar el poder lipolítico de ésta sobre una emulsión de aceite de olivas.

Se ha demostrado frecuentemente que los leprosos y tuberculosos presentan una disminución de la lipasa sanguínea.

En los enfermos atacados de lepra nodular no tratados la cantidad de lipasa expresada en centímetros cúbicos de NaOH N/10 es de 0,033, en tanto que en los sometidos a este tratamiento se eleva a la normal de 0,22.

Rogers admitió también la acción directa sobre estos bacilos, la cual, según él, no sería propia del aceite de chaulmoogra, sino de todos los aceites con ácidos grasos no saturados. Actualmente puede negarse esta hipótesis, tanto por la clínica como por las experiencias de laboratorio sobre cultivos de bacilos de Koch realizadas por Schöbl.

Para Walker y Sweeney los bacilos ácido-resistentes elaboran sus cubiertas con las sustancias grasas que les procura el organismo. Cuando el enfermo se trata con aceite de chaulmoogra, éste pasa a la sangre, de donde los bacilos absorben y aprovechan sus ácidos grasos

cíclicos, los cuales producen la destrucción de las células bacterianas por contener un grupo tóxico.

Las experiencias de Schöbl confirman la acción tóxica específica del aceite de chaulmoogra sobre los bacilos ácido-resistentes. Sus determinaciones están hechas, empleando el bacilo de Koch por la dificultad de obtener cultivos con el bacilo de Hansen.

Cultiva sobre medios sólidos el bacilo de la tuberculosis, fiebre tifoidea, cólera y estafilococo, añade cantidades crecientes de diferentes aceites y jabones, y determina la cantidad mínima necesaria para impedir la germinación durante un tiempo determinado, encontrando que:

Los aceites de chaulmoogra, olivas y parafina líquida no tienen ninguna acción sobre el bacilo de la fiebre tifoidea, del cólera ni el estafilococo.

Los aceites de gynocardia odorata, de olivas, de hígado de bacalao y parafina permiten el perfecto desarrollo del bacilo de la tuberculosis en las mismas condiciones que en los testigos.

Son suficientes para impedir el desarrollo del bacilo tuberculoso en 10 c. c. de gelosa glicerizada, durante cuatro semanas, 0,005 c. c. de aceite de chaulmoogra o de H. Alcalae, 0,05 de H. venenata, ó 0,001 de H. Wightiana.

Encontró también que algún aceite no perteneciente al grupo chaulmoogrícola (anacardo, maíz, cacahuet) presentan esta acción inhibitrice, aunque en grado muchísimo menor.

### EFICACIA DE ESTE TRATAMIENTO EN LA LEPROSIA

Los beneficios obtenidos en la lepra con el aceite de chaulmoogra y sus derivados son tan manifiestos, que en Hawai, los enfermos acuden voluntariamente a las leproserías suplicando el tratamiento, haciendo aumentar considerablemente la población de estos establecimientos, a pesar del gran número de casos salidos como curados clínicamente.

Heiser, apoyándose en estadísticas del Extremo Oriente (Filipinas, Hawai y Japón), concluye que en un cuarto de los casos el aceite de chaulmoogra transforma la lepra abierta en cerrada, haciendo que los enfermos sean bacteriológicamente negativos.

M'Cants (Hawai) opina que todos los casos recientes, y hasta los antiguos, pueden ser mejorados, puesto que un tercio son libertados bajo palabra.

Rogers deduce del examen de 7.500 enfermos que el tratamiento tiene éxito si está bien dirigido y adaptado al enfermo.

Sin embargo, las recaídas no son raras. Gaucher consideró a un enfermo como curado por el aceite de chaulmoogra, presentándolo en una de sus lecciones del hospital Saint Louis de París y algunos años más tarde, el enfermo cesaba en el tratamiento y sufría una violenta recaída (52).

Los americanos tienen tal confianza en él que han establecido la libertad bajo palabra de los numerosos leproso en los que este tratamiento hace desaparecer todas las manifestaciones de la enfermedad y son bacteriológicamente negativos. La mejor prueba de su utilidad es el gran número de plantaciones de chaulmoogra realizadas en estos últimos años. El departamento de Agricultura de los Estados Unidos ha dado gran cantidad de pies a los gobiernos de Colombia, Brasil, Venezuela, Ecuador y Cuba a fin de que tengan plantaciones propias. Lo mismo ha sucedido en Hawái, Puerto Rico y la zona del Canal de Panamá (53).

### A QUE SE DEBE SU ACCION SOBRE LA LEPROA

Cuando se conoció la actividad del aceite de chaulmoogra, se pensó, siguiendo las ideas de la época, en la posibilidad de que se debiese a algún alcaloide.

Lo primero que hizo Moss, al empezar el análisis de este aceite, fué investigar la presencia de algún alcaloide fijo o volátil con resultado negativo.

Posteriormente se discutió si las semillas de chaulmoogra contienen semejanza de las de Gynocardia algún glucósido cianogenético y si pasando éste al aceite sería la causa de su acción terapéutica.

El hecho de que el aceite de gynocardia sea inactivo a pesar de contener este glucósido y que los esteres etílicos de los ácidos chaulmoogricos purificados por destilación, así como todos los jabones y demás derivados de los ácidos purificados sean activos, hacen que actualmente se admite universalmente (\*) que la actividad se debe a estos ácidos de estructura particular, pudiendo decirse que todos los adelantos en este tratamiento se han reducido a mejorar el modo de administración

(\*) Stevenel continúa opinando que el principio activo del aceite de chaulmoogra es un cuerpo de naturaleza desconocido existente en los tegumentos duros de los granos que pasa al aceite por ser muy soluble en él.

de los ácidos del grupo chaulmoogrico pasando de la vía oral a la subcutánea, intramuscular o intravenosa, y de las gliceridas existentes en el aceite natural administrado en la antigüedad de un modo empírico a los purificados, sus sales sódicas o sus esteres etílicos, pero en realidad el medicamento que actúa sobre los bacilos del leproso tratado actualmente es el mismo que curaba al leproso indio de hace muchos siglos, son los ácidos de la serie chaulmoogrica.

Recientemente (1932) Stanley, Coleman, Greer, Saecks y Adams (55) han estudiado «in vitro» la influencia de cada una de las funciones químicas de estos ácidos y las variaciones de actividad terapéutica que producen las diferentes modificaciones que se establecen en sus moléculas encontrando que:

El doble enlace no es indispensable para su acción antileprosa, pues el ácido dihidrochaulmoogrico es todavía activo, aunque menos que el chaulmoogrico.

La posición del carboxilo en la cadena parece influir poco, siendo algo más activos cuando se encuentra en cadena lateral.

El carboxilo tampoco es necesario, pues sustituyéndole por  $-\text{CH}_2-\text{N}=(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  la actividad se duplica.

La sustitución del anillo penténico por el exílico, butílico o propílico no modifica la actividad siempre que se mantenga el mismo peso molecular, acortando o alargando la cadena lateral.

El peso molecular tiene una importancia considerable, así en la serie cicloexilica alifática, la actividad comienza en el término  $\text{C}_{14}$  y alcanza su máximo en el  $\text{C}_{17}$  para disminuir después.

Como son diferentes las características químicas de los cuerpos con ciclos de seis, cinco, cuatro y tres átomos de carbono, todos ellos activan y, sin embargo, se observan diferencias considerables entre los términos de la misma serie se supuso que la actividad se debería a las propiedades físicas, siendo para Stanley y Adams (56) una de las más importantes, la posibilidad de disminuir la tensión superficial. Se pensó que no sería indispensable esta estructura cíclica y que el mismo efecto podría obtenerse con los ácidos grasos alifáticos. Los ácidos oléico, palmítico y esteárico han resultado completamente inactivos.

Los términos 15, 17, de los ácidos grasos ramificados con el carboxilo en la cadena lateral demostraron actividades semejantes a la de los cíclicos de igual peso molecular y los ensayos clínicos realizados con inyecciones intramusculares de

di-n epilacetato de etilo... ..	50 gr.
aceite de olivas ... ..	50 gr.
anestesia ... ..	2 gr.

dieron mejorías más rápidas que cuando se sustituía en la fórmula el ester artificial por los esteres del *Hydnocarpus Wightiana*, aunque a la larga se obtuvieron mejores resultados con estos últimos por ser más tolerados y permitir un tratamiento más regular.

Como se ve la Química farmacéutica, siguiendo las orientaciones que le han procurado los productos naturales, empieza a obtener cuerpos sintéticos con actividad semejante, haciendo concebir la esperanza de que pronto se llegara a curar **con seguridad** una de las enfermedades que más terror ha producido a la humanidad.

Pero mientras se llega a este ideal todas las naciones se preocupan de poseer los árboles productores del aceite, de descubrir en sus colonias otros capaces de dar aceites de composición semejante o de aclimatarles allí donde no existen, llegando en Francia a garantizar la autenticidad de este producto mediante organismos oficiales que vigilan la recolección de las semillas y se encargan de la extracción del aceite.

No sabemos que en España, que tiene la desgracia de ser la nación europea de mayor morbilidad leprosa, se haya hecho nada semejante.

Dándose, espontáneamente los Caloncobas en Sierra Leone, ¿no existirán también en la Guinea española o alguna de las islas del golfo?

De no existir, ¿no podría hacerse plantaciones en la Guinea, Fernando Poo o hasta en Canarias, donde la temperatura y humedad son suficientes para su desarrollo? Preguntas son éstas que valdría la pena que las contestasen los que tienen capacidad para ello.

(1) FOUQUET. *Soc. de dermat. et syph.* 12 Nov. 1925.

(2) DR. DELANOE. *Presse méd.*, 1928, 828.

(3) A. FREYD. *Presse méd.*, 1931, 1.177.

(4) GENEAU DE LAMARLIÈRE. *L'huile de chaulmoogra. Son emploi en dermatologie vétérinaire.* 1930.

(5) G. RONCARIÉS. *L'huile de chaulmoogra dans le traitement de la démodécie canine.* 1930.

- (4) DESPREZ. *Journ. Pharm. et Chim.* 1900, [6], XI, 315-316.
- (5) A. GORIS y J. WALLART. *Bull. Sc. Pharmacol.* 1907, 14, 203-216.
- (6) J. MOSS. *Year-book of Pharm.* 1879, 523-533.
- (7) L. ROUX. *Huile de Chaulmoogra et acide gynocardique. Thèse Méd.* Paris, 1890.
- (8) A. PETIT. *Journ. Pharm. et Chim.* 1892, [5], 26, 445-447.
- (9) F. B. POWER y F. H. GORNALL. *Journ. Chem. Soc.*, 1904, 85, 838-851.
- (10) F. B. POWER y F. H. GORNALL. *Journ. Chem. Soc.*, 1904, 85, 851-861.
- (11) F. B. POWER y M. BARROWCLIFF. *Journ. Chem. Soc.*, 1905, 87, 884-896.
- (12) T. HASHIMOTO. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1925, 47, 2.325-2.333, según *Year-Book of Pharm.*, 1925, 115.
- (13) HEINZ. *Poggend. Ann.*, 1852, 87, 553.
- (14) F. B. POWER y F. H. GORNALL. *Loc. cit.*
- (15) R. L. SHRINER y ROGER ADAMS. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1925, 2.727-2.739.
- (16) PERKINS y CRUZ. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1927, p. 74.
- (17) W. M. STANLEY y R. ADAMS. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1929, 51, 1.515.
- (18) EM. ANDRÉ. *C. R. Acad. Sc.*, 1925, 181, p. 1.089-1.091.
- (19) H. I. COLE. *Philip. Journ. Sci.*, 1929, 40, 499, según *Quart. Journ.*, 1930, p. 101.
- (20) H. PABISCH. *Pharm. Post. Wien*, 1913, n.º 83, según *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1914, 21, 190.
- (21) E. FRANCIS. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1914, 9, 388-390.
- (22) B. E. READ. *Pharm. Journ.*, 1923, 4, 57, 412-414.
- (23) B. F. READ. *Loc. cit.*
- (24) E. FRANCIS. *Pharm. Journ.*, 1914, 4, 38, 393-394.
- (25) B. READ. *Loc. cit.*
- (26) P. SEABRA. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927, 8, 5, 100-103.
- (27) E. ANDRÉ et D. JOUATTE. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1928, 35, 81-87.
- (28) PEIRIER. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929, 8, 10, 124-128.
- (29) EM. PERROT. *Chaulmoogra et autres graines utilisables contre la lèpre*, 1926.
- (30) A. ENGLER. *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, 1925, 21, 409.
- (31) HARVEY C. BRILL. *Philippine Journ. Sci.*, 1917, 12, 37, según *J. Chem. Abstr.*, 1917, 719.
- G. A. PERKINS y A. O. CRUZ. *Philippine Journ. Sci.*, 1923, 23, 543, según *J. Chem. Abstr.*, 1924, 486.
- (32) A. MACHADO. *Presse méd.*, 1927, 286.
- (33) GOULDING y AKERS. *Proc. Chem. Soc.*, 1913, 29, 197.
- (34) E. ANDRÉ y D. JOUATTE. *Loc. cit.*
- (35) CH. FOUQUET. *Presse méd.*, 1926, 1.045.
- (36) TOURTOULIS-BEY. *Ann. de dermat. et syph.*, 1899, 3, 10, p. 721.
- (37) B. E. READ. *Pharm. Journ.*, 1926, [4], 63, 673.
- (38) Rapport de la Conférence de Manille. *Rev. d'Hyg. et de Méd. prév.*, 1932, 455-480.
- (39) D. R. P., 216.092.
- (40) BRIT. Patent n.º 1.984 (1909).
- (41) L. E. WARREN. *Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, 1921, 10, p. 510-521.
- (42) F. B. POWER y GORNALL. *Loc. cit.*

- 43) UNNA. *Oesterr. Zeits für Pharm.*, 51, 154, según *Pharm. Journ.* 1900, 4, 10, 615.
- (44) AMARAL y PARANBOS. *Bull. gén. thérap.*, 1908, 23.
- (45) *Pharm. Journ.*, 1928, [4], 66, 209.
- (46) GAIDE y BODET. *La prévention et le traitement de la lèpre en Indochine*, 1930.
- (47) DR. E. MUIR. *La lèpre, diagnostic, traitement, prévention*, 1929.
- (48) PEIRIER. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1931, 8, 14, 426-432.
- (49) HOLLMANN y CURRIE. Según HOLLMANN y DEAN. *Journ. Cut. Dis.*, 1919, 37, 372.
- (50) F. SUST. *Contribución farmacéutica a la terapéutica del tracoma. Tesis de Farm. Madrid*, 1933.
- (51) OTTO SCHÖBL. *Philip. Journ. Sci.*, 1923-1924, según R. JUMELLE. *Th. Med.*, París, 1926.
- (52) PR. JEANSELME. *La lèpre*, 1934.
- (53) *Pharm. Journ.*, 1924, [4], 59, 283.
- (54) W. M. STANLEY, G. H. COLEMAN, C. M. GREER, J. SACKS y ROGER ADAMS. *Journ. of Pharmacol.*, 1932, 45, 121-162.
- (55) W. M. STANLEY y R. ADAMS. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1932, p. 1.548-1.557.

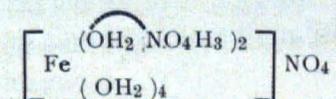
## SOBRE EL NITRATO FERRICO ENEAHIDRATO VOLUMEN MOLECULAR Y POSIBLE CONSTITUCION

por EUGENIO SELLES

### ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit, beschäftigt sich der Verfasser mit dem Problem der inneren Zusammensetzung des mit neun Moleküle Wasser kristallisierten Eisennitrats.

Auf Grund der von ihm jetzt bestimmten Dichte (1,786) und Molvolum (226,2), unter anderen Eigenschaften, sowie auf Grund der früheren Untersuchungen von Moles in Verbindung mit dem Verfasser und anderen Mitarbeitern, werden die möglichen Formeln erörtert und als wahrscheinlichste folgende vorgeschlagen:



Diese Formel scheint alle Eigenschaften der Salze zu erklären.

### NITRATOS EN GENERAL Y NITRATO FÉRRICO ENEAHIDRATO

El estudio racional de los nitratos de metales pesados fué iniciado hace pocos años por E. Moles y E. Sellés (1) a propósito de los distintos nitratos de bismuto. Los trabajos anteriores, o los que se hicieron al margen de esta orientación, atendieron sólo al carácter que en la sal impone el metal, olvidando las razones de causa común que se derivan del hecho de ser todas **nitratos**. Precisamente las dificultades en el estudio de tales nitratos se aminoran considerablemente cuando se tiene en cuenta que se trata casi siempre de iones complejos con moléculas coordinadas de ácido nítrico monohidratado, (considérese o no como ortonítrico), que imponen a la sal una gran labilidad.

Especial importancia tiene, a mi modo de ver, este punto de vista en el caso de los nitratos de hierro. El eneahidrato, sobre todo, junta, a las dificultades interpretativas de los demás, la de tener tres moléculas de