

ACTIVITAT SEDANT DELS EXTRACTES DEL MURTÓ

M. C. NICOLAU, A. GAMUNDÍ, R. RUBIO, G. ALEMANY, R. RIAL
(Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut.
Universitat de les Illes Balears. 07071. Ciutat de Mallorca)

Resum

La utilització dels fruits del murtó (*Myrtus communis*) és fortament arrelada en la medicina popular de la mediterrània. Ha estat emprat com a diürètic, anticatarral, regulador de la pressió sanguínia i també en el tractament de diversos tipus de dolor.

Amb aquests antecedents, hem començat l'estudi de les possibles propietats farmacològiques dels extractes obtinguts per lixiviació i posterior liofilització del fruit del murtó.

Així, hem estudiat la potenciació de l'efecte sedant dels barbitúrics i hem trobat que l'administració de 10 mg. i.p. al ratolí ha duplicat el temps de recuperació del reflexe d'adreçament, mentre que la dosi de 25 mg. l'ha quadruplicat.

També hem estudiat els seus efectes en la prova del pla inclinat i hem trobat un efecte miorelaxant d'intensitat depenent de la dosi. Amb l'administració de 10 mg. d'extracte es va trobar un efecte semblant al produït per 2 mg. de Diacepam.

Les mateixes dosis a la rata varen produir reduccions significatives de l'activitat espontània mesurada a la mateixa gàbia de manteniment habitual.

Finalment, no es va poder mesurar la dosi letal: l'administració en vena de 250 mg. només va produir una lleugera reducció en la pressió arterial, però no va canviar la freqüència del batec cardíac.

Introducció

L'ús popular de la planta *Myrtus communis* es troba fortament arrelat. Així, Bover (1982) recull una llista d'usos tradicionals de la murta. És emprada com a diürètic, anticatarral i regulador de la pressió sanguínia cefàlica i també en el tractament de diversos tipus de dolor. Amb aquests antecedents, s'han dut a terme en el nostre

laboratori una sèrie d'assaigs sobre propietats farmacològiques de l'extracte dels seus fruits, els murtons.

Materials i mètodes

Obtenció i anàlisi de l'extracte

Per obtenir l'extracte es varen lixivar els murtons i el producte obtingut va ésser sotmès a liofilització. El resultat final va ésser un sòlid pulverulent, molt higroscòpic. Aquest material rediluit en sèrum fisiològic va ésser emprat en tots els assaigs duts a terme.

Una anàlisi prèvia amb cromatografia en paper determinà que els seus principals components eren una mescla de sucres solubles i monoglucòsics-3 de delfinidina, malvidina i pelargonidina o paeonidina, juntament amb una quantitat important de miricetina. (Deyà, dades no publicades). Aquests components coincideixen, en una gran mesura, amb els obtinguts dels fruits de la planta *Vaccinium myrtillus*, la qual gaudeix actualment de nombrosos aprofitaments dins la farmacopea internacional.

Animals

S'empraren rates de la varietat Wistar produïdes a l'estabulari del Departament, d'ambdós sexes, de pesos entre 180 i 250 g., i amb edats compreses entre 90 i 120 dies. També s'empraren ratolins albins, varietat Swiss CD1, amb pesos entre 30 i 40 g., adults i mascles. Tots els animals foren mantinguts amb un fotoperíode artificial de 12 hores de llum i 12 de fosc i una temperatura ambiental de 22 graus centígrads.

Assaigs

Cercant un possible efecte sedant de l'extracte dels murtons, es dugueren a terme els següents estudis arrel dels efectes sobre el sistema nerviós central:

1. Activitat motora. L'objectiu fou determinar l'efecte de l'extracte sobre la motricitat espontània.

Es formaren 4 grups de 10 animals variant-se la substància administrada. Els grups foren els següents:

- a. Sense cap manipulació prèvia.
- b. Després de l'administració i.p. de 1 ml. de sèrum fisiològic.
- c. Després de l'administració i.p. de 10 mg. d'extracte.
- d. Després de l'administració i.p. de 25 mg. d'extracte.

S'emprà un activímetre Panlab. Es prenen mesures de cadascun dels animals durant tres hores posteriors al tractament, amb compte parcial dels moviments cada 30 minuts.

2. *Modificació de la temperatura corporal.* L'objectiu fou analitzar la capacitat de l'extracte per modificar la temperatura corporal.

S'utilitzaren 10 rates i, en total, es varen estudiar quatre situacions experimentals:

- a. Mesures de la temperatura dels animals sense manipulació prèvia (controls).
- b. Mesures posteriors a l'administració de sèrum salí (1 ml.).
- c. Mesures posteriors a l'administració de 10 mg. d'extracte.
- d. Mesures posteriors a l'administració de 25 mg. d'extracte.

Els experimentats es varen realitzar en una cambra a 22 graus. Els animals foren introduïts tres hores abans de l'inici dels experiments per adaptar-se a la situació i, des d'aquest moment fins a la fi de les mesures, foren immobilitzats en un cep cilíndric. Es va mesurar la temperatura rectal amb un termòmetre digital. Les mesures es prenen cada 30 minuts des de la introducció a la cambra fins 3 hores després del tractament.

3. *Prolongació del temps de durada del somni per barbitúrics.* Es tractava d'analitzar la possible potenciació dels efectes hipnòtics dels barbitúrics. S'emprà la tècnica de medicació dels temps de recuperació del reflexe d'adreçament ("Righting Reflex", Turner and Hebborn, 1971).

S'utilitzaren 10 ratolins. Es feren 4 experiments:

- a. Sense manipulació prèvia.
- b. Prèvia administració de sèrum salí.
- c. Prèvia administració de 10 mg. d'extracte.
- d. Prèvia administració de 25 mg. d'extracte.

30 minuts després de cadascuna de les 4 situacions experimentals, s'administrava intraperitonealment 45 mg/k de tiopental sòdic.

Es mesurà el temps des de l'administració del barbitúric fins a la recuperació del reflexe d'adreçament.

4. *Efecte relaxant muscular.* S'emprà la prova del "pla inclinat" (Turner and Hebborn, op. cit.). Es tracta d'inclinar progressivament una superfície plana i llisa on es depositava l'animal fins que aquest començava a lliscar perdent la seva posició.

S'empraren 10 ratolins i es formaren 5 situacions experimentals diferents. En totes les situacions es prenen quatre mesures a 30 minuts, 1, 2 i 4 hores després de la manipulació prèvia. Les situacions varen ésser:

- a. Sense cap manipulació prèvia (mesura del nivell basal de to muscular).
- b. Després de l'administració d'1 ml. de sèrum salí.
- c. Després de l'administració de 10 mg. d'extracte.
- d. Després de l'administració de 25 mg. d'extracte.
- e. Després de l'administració de 2 mg. de Diacepam (Valium ®) (per efectes comparatius).

Es mesurà l'angle al qual l'animal començava a lliscar.

5. *Efecte analgèsic.* Es tractava d'analitzar el possible valor analgèsic de l'extracte, la interacció de l'activitat analgèsica i els sistemes opiacis endògens i la comparació de l'efecte analgèsic amb el produït per productes similars presents en el mercat farmacèutic.

S'emprà la tècnica del *Tail Flick* (Bass i Wander Brook, 1952) que consisteix a aplicar un raig calorífic sobre la cua d'un animal. Es mesura el temps que tarda l'animal a retirar la cua, la qual cosa depèn del llinar de percepció del dolor. Les variacions en el temps de retirada es quantifiquen amb l'índex d'Ipsen (1949), on valors de *r* superiors a 10 indiquen eficàcia analgèsica positiva.

Es feren en total 3 grups d'experiments amb diferents situacions experimentals. Les mesures es feren als 30 minuts i a 1, 2 i 4 hores després de la manipulació prèvia.

Es va estudiar l'efecte de l'extracte amb administració oral per cànula esofàgica (25 i 60 mg.) i intraperitoneal (10 i 25 mg.). Els resultats es varen comparar amb els produïts per l'administració de sèrum salí per les mateixes vies. A més a més, els efectes analgèsics es varen comparar amb els produïts per l'administració intraperitoneal de 250 mg. de Noramidopirinametansulfonat de magnesi (Nolotil®).

També s'estudià la interacció amb els sistemes d'opiacis-endògens, emprant-se una sola dosi d'extracte (25 mg.) administrada intraperitonealment conjunta amb 0,2 mg. de Naloxona. Els resultats es compararen amb l'efecte de la naloxona i el sèrum salí aïllats.

En el cas de comparació amb un producte similar, s'empraren 2 dosis d'extracte enfront de 10 mg. de Largitor®, fàrmac obtingut dels fruits de *Vaccinium myrtillus* que com ja s'ha esmentat tenen una composició semblant a la del murtó.

Resultats

1. Activitat motora. A la figura 1.1. es presenten els resultats. L'activitat en condicions normals es modificà amb l'administració de sèrum, però en canvi va ésser fortament reduïda després de l'administració de l'extracte. De fet, l'activitat quasi bé va desaparèixer totalment amb la dosi de 25 mg. La relació dosi-efecte no pareix ésser lineal, encara que hi ha diferències significatives entre les dues dosis estudiades.

2. Modificacions de la temperatura corporal. Es representen a la figura 2.1. El sèrum salí no va modificar les temperatures, però l'administració d'ambdues dosis d'extracte va produir una important reducció de la temperatura; la dosi més alta produí l'efecte més ràpidament que l'altra, però amb intensitat pascuda.

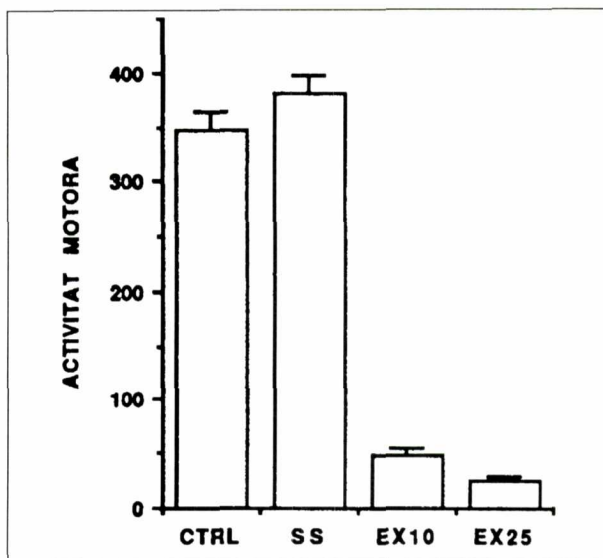


Figura 1.1. Efectes de l'extracte sobre l'activitat motora. Abreviacions: CTRL: controls; SS: sèrum salí; EX 10: animals amb 10 mg. d'extracte; EX 25: animals amb 25 mg. d'extracte. L'activitat motora fa referència al nombre de moviments durant un període de 3 hores.

3. Prolongació del temps de durada del somni per barbitúrics. Es representen a la figura 3.1. L'administració de sèrum salí no modificà en res l'acció del barbitúric, però en canvi l'administració de l'extracte potenciat en molt l'efecte del barbitúric allargant-se significativament el temps de recuperació del reflexe. Es va observar una clara relació dosi-resposta.

4. Efecte relaxant muscular. A la figura 4.1. es representen els resultats. Es veu un marcat efecte de reducció del to muscular en el cas d'administració de l'extracte a les 2 dosis, paregut a l'aconseguit amb el Diacepam[®], encara que amb pics d'activitat diferents; es veu també una clara relació dosi-efecte.

5. Efecte analgèsic. A les figures 5.1. i 5.2. es presenten els resultats. L'administració intraperitoneal mostra un clar efecte analgèsic per part de l'extracte. L'efecte fou comparable al produït pel Nolotil[®]. El càlcul de l'Índex d'Ipsen demostra eficàcia analgèsica positiva (valor de *r* superiors a 10) en el cas de l'administració de les 2 dosis d'extracte, encara que amb la dosi de 10 mg. sols hi ha clars efectes als 30 minuts i a les 2 hores després de la seva administració. L'activitat analgèsica per via oral, com es pot veure a les figures, és similar a l'activitat intraperitoneal, tenint en compte les diferències d'efectes terapèutics de les 2 vies d'administració. Per altra banda, no es veu

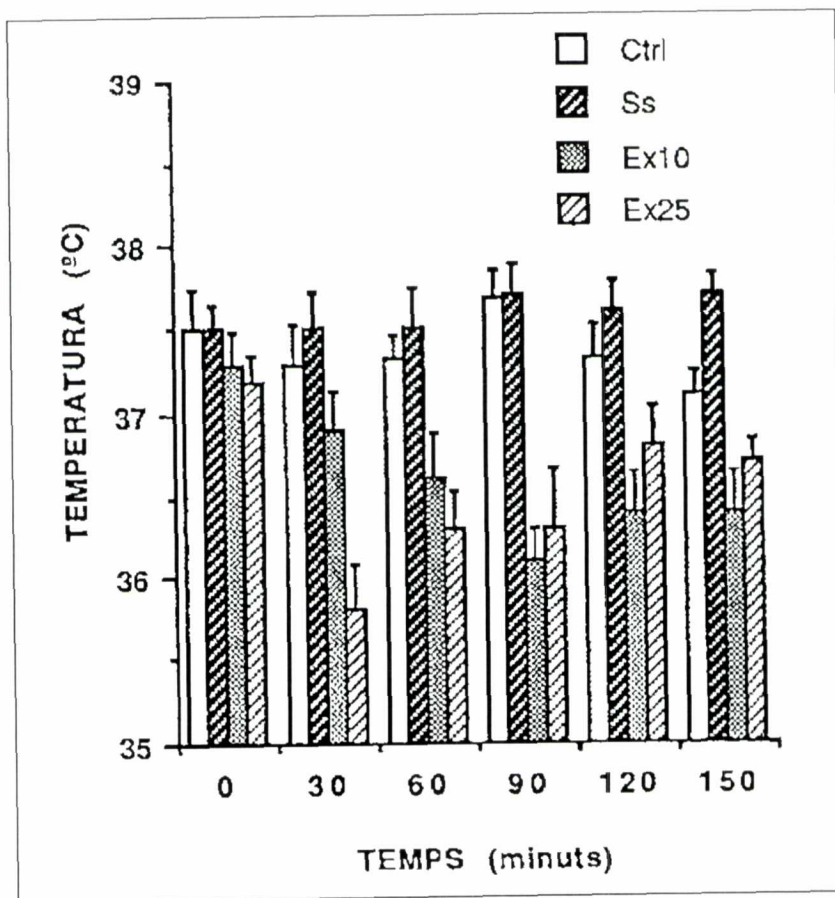


Figura 2.1. Efectes sobre la temperatura corporal al llarg del temps després dels diferents tractaments. Abreviacions igual que a la figura 1.1.

cap interacció significativa entre l'extracte i la naloxona. En quant a comparació amb el Largitor®, aquest no presenta cap efecte analgèsic (o, en tot cas, podria parlar-se fins i tot d'un efecte hiperalgèsic).

Discussió

Les substàncies hipnòtico-sedants es caracteritzen, entre d'altres, per la seva capacitat per deprimir la motricitat, la temperatura corporal i la percepció del dolor. A més a més, entre diferents substàncies d'aquest grup farmacològic es troben efectes creuats, tals com tolerància, potenciació, etc. Els resultats obtinguts en aquest treball

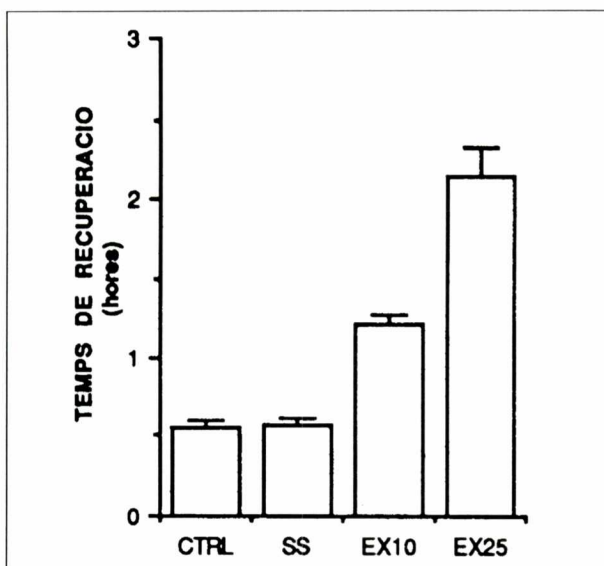


Figura 3.1. Potenciació de l'extracte sobre l'efecte hipnòtic del barbitúric. Es presenta el temps de recuperació del reflexe d'adreçament. Mateixes abreviacions que a les figures 1.1. i 2.1.

mostren que l'extracte del murtó clarament pot ésser inclòs dins d'aquest grup de substàncies.

Per una banda, l'administració de l'extracte ha produït una marcada reducció de l'activitat motora. De fet, amb la dosi de 25 mg. l'activitat pràcticament va desaparèixer. Així mateix, l'extracte presentà un clar efecte hipotèrmic i un efecte miorelaxant comparable a l'obtingut amb l'administració d'una benzodiacepina. També l'extracte ha presentat efectes creuats amb un altre hipnòtic com és el tiopental sòdic, potenciat el seu efecte sedant. Finalment, l'extracte presentà un clar efecte analgèsic, tant amb administració intraperitoneal com oral, ambdós comparables als produïts per un analgèsic àmpliament utilitzat en clínica. Tots aquests efectes han estat no dependents del vehicle utilitzat i, en general, han presentat una clara relació dosi-efecte.

Per altra banda, l'absència d'interacció amb els sistemes d'opiacis endògens permet suposar una bona seguretat en el seu ús, al manco semblant o superior a la d'altres substàncies d'efectes similars. Per acabar, extractes de fruits suposadament similars no han mostrat cap semblança en els seus efectes.

En resum, els efectes descrits en la farmacopea popular arrel dels fruits de la murta han estat confirmats amb aquest treball, per la qual cosa sembla convenient continuar amb les descripcions de les seves propietats amb el fi que aquestes puguin arribar a constituir objecte d'utilitat terapèutica.

Bibliografia

- * Bass W. B., Wander Brock M. J. A Note on an improved method of analgetic evaluation. *J Am Pharmaceut Ass* 1952; 41: 569-570.
- * Bover J. La Murta: nota etnològica. *Lluc* 1982; 704: 34-35.
- * Ipsen J. *Acta Pharmacol.* 1949; 5: 321.
- * Turner R. A., Hebborn. Screening methods in pharmacology. New York, London, etc.: Academic Press, 1971.

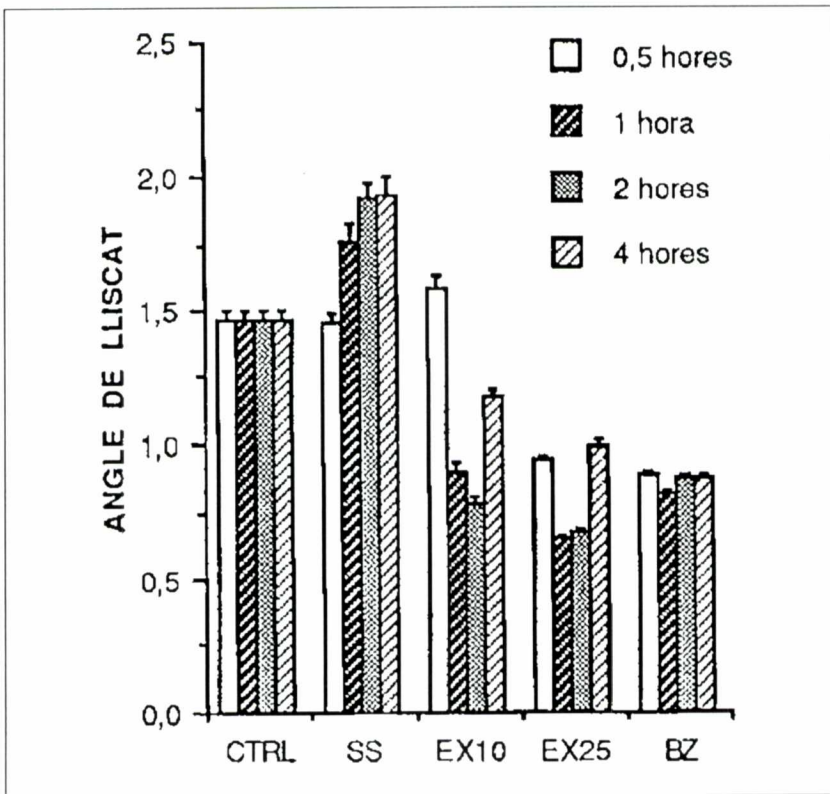


Figura 4.1. Efecte relaxant muscular. Mateixes abreviacions que a les figures anteriors i, a més a més: BZ: Diacepam.

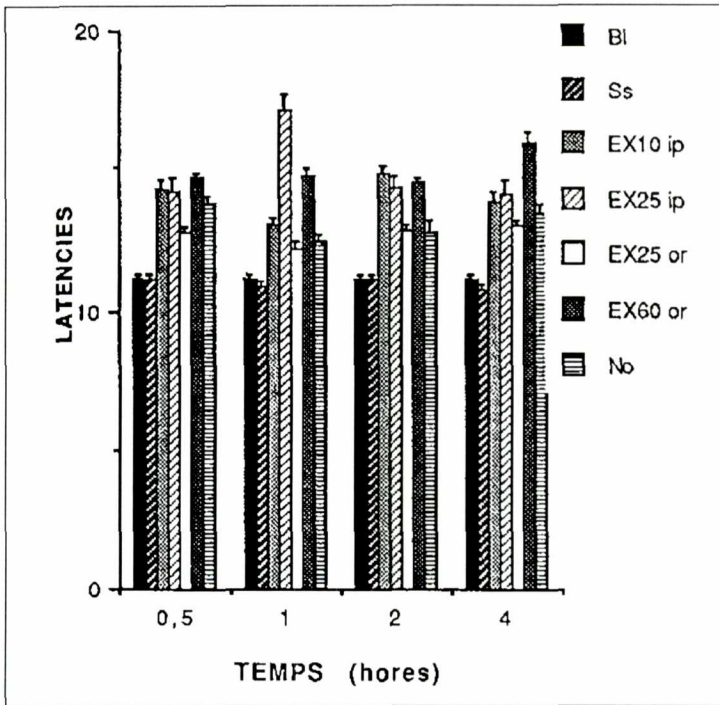


Figura 5.1. Efecte analgèsic de l'extracte. Comparació entre l'administració intraperitoneal (ip) o oral (or). Mateixes abreviacions anteriors i, a més a més: No: Nolotil® i Bl: grup control.

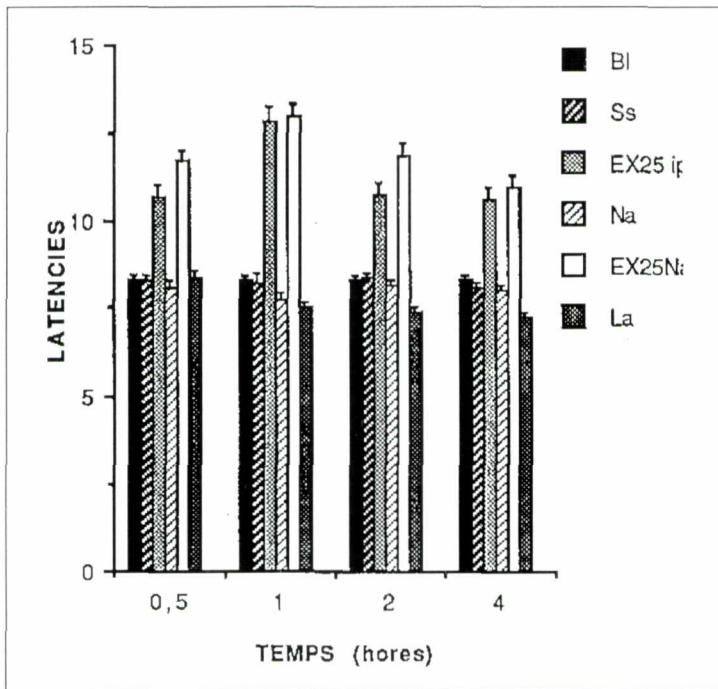


Figura 5.2. Interaccions amb els sistemes opiàcics: comparació amb l'administració conjunta d'extracte amb Naloxona (Na). Comparació amb altres productes similars del mercat: Largaritor® (La). Mateixes abreviacions anteriors.