

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO FITOQUIMICO DE LA  
COLA ACUMINATA

T E S I S

PRESENTADA POR

BERTHA AMELIA AMAYA RODRIGUEZ

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE

LICENCIADA

EN

QUIMICA FARMACEUTICA

MAYO DE 1970

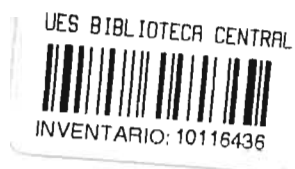
SAN SALVADOR

EL SALVADOR

CENTRO AMERICA



1970  
F. C. Q.  
p. 3.



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

Doctor José María Méndez

SECRETARIO GENERAL

Doctor José Ricardo Martínez

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO

Doctor Julio César Morán Ramírez

SECRETARIO

Doctor Elías Alvarado Cornejo

## DEDICATORIA

A mis padres con admiración y profundo  
agradecimiento

A mis hermanos con cariño

A mis profesores con respeto, y

A mis compañeros y amigos con estimación

JURADO DE TESIS

Doctor Pedro Geoffroy

Doctor José Antonio Recinos

Lic. Manuel Humberto Machón

ESTUDIO FITOQUIMICO DE LA COLA ACUMINATA

## I N D I C E

	<u>Pág. No.</u>
I. INTRODUCCION	1
II. ESTUDIO BOTANICO	5
III. MATERIALES Y METODOS	7
IV. RESULTADOS	11
V. DISCUSION	21
VI. RESUMEN Y CONCLUSIONES	25
VII. BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUCCION

Se inicia el estudio de los alcaloides en las semillas de la planta Cola acuminata (1) conocida vulgarmente como Cola, perteneciente a la familia de las Esterculéáceas (2), conocida como portadora de alcaloides.

Después de ciertas pruebas preliminares (3) se escogieron las semillas de dicha planta por darnos positivas las pruebas cualitativas de alcaloides.

Para el estudio nos pareció más conveniente hacer uso de la Cromatografía por columna ya que a pesar de la dificultad que existe para definir con precisión las características de los alcaloides, muestran un número sorprendente de propiedades físicas y químicas que les son comunes. En efecto, la mayor parte de los alcaloides son insolubles o poco solubles en agua. Los alcaloides libres suelen ser solubles en éter, cloroformo u otros solventes inmiscibles y relativamente no polares, pero sus sales alcalóidicas no son solubles en ellas. Estas características permiten aislarlos, purificarlos fácilmente y efectuar su determinación cuantitativa. La mayoría de los alcaloides son sólidos cristalinos, aunque existen algunos amorfos y otros como la nicotina que carecen de oxígeno en su molécula y son líquidos. Las sales de los alcaloides son cristalinas, su morfología y la manera de formación de los cristales nos permiten una identificación microscópica (4).

Los alcaloides se clasifican comunmente de acuerdo con la naturaleza de las estructuras químicas básicas de las cuales derivan;



asi por ejemplo la arecolina y la nicotina son derivados de la piridina y piperidina; la atropina hiosciamina y hioscina derivan del tropano producto de condensación de la piperidina y la piperidina; los alcaloides de la quina contienen como núcleo principal a la quinolina; la emetina y ciertos alcaloides del opio se caracterizan por tener el núcleo de la isoquinolina; otros tipos de alcaloides como la reserpina y la estricnina derivan del anillo indol; la cafeína y la teobromina, que son bases púricas; la morfina y la codeína que poseen un anillo fenantrénico y la acnitiina que contiene una estructura esteroidea.

Los alcaloides, como otras aminas, forman sales dobles con los compuestos del mercurio, oro, platino y otros metales pesados. Estas sales dobles suelen obtenerse como precipitados, y muchas son características desde el punto de vista microcristalográfico. Entre los reactivos comunes de los alcaloides figuran el de Wagner (yodo en yoduro de potasio), el de Mayor (yoduro mercúrico potásico) y el de Dragendorff (yoduro de bismuto y potasio).

La acción farmacológica de los alcaloides es sumamente amplia: algunos (morfina y codeína) son analgésicos y narcóticos, mientras que otros (estricnina y cafeína) son estimulantes contrales. Algunos como la atropina son midriáticos, mientras que otros (pilocarpina) son mióticos. Algunos (efedrina) provocan una elevación de la presión sanguínea, otros (reserpina) la doprimen en los casos de hipertensión excesiva. Por lo tanto, los alcaloides son capaces de ejercer una actividad fisiológica muy variada. (5)

Es el interés del presente trabajo, el estudio de los alcaloides que se encuentran en las semillas de la Cola acuminata y los posibles principios activos que contenga aunque no sean alcaloides, para que en caso de encontrarlos en una buena proporción puedan servir de incentivo a nuestra industria farmacéutica, en vista de que un extracto de dichas semillas ya ha sido utilizado como medicamento definiéndose como un tónico poderoso, pero no existe un estudio sistemático de sus principios activos.-

ESTUDIO ECTÁNICO

La Cola nítida es un árbol grande originario de Africa Occidental. También se cultiva en Africa Oriental, Ceilán, Java, Brasil y las Antillas, particularmente en Jamaica.

La cosecha de nueces de Cola se efectúa por lo general 2 veces al año, mayo y junio, octubre y noviembre, cuando las vainas maduran.

Las vainas, que son de color chocolate, miden 2-10 cms. de longitud, caen al agitar sus árboles y se recogen inmediatamente. Luego se quitan las semillas y se les corta a éstas el tegumento para obtener los cotiledones, los que deben seleccionarse cuidadosamente por que sólo los que están intactos no se deterioran con facilidad.

#### DESCRIPCION.-

Los cotiledones son poligonales o irregularmente plano convexos de 2-5 cms. de longitud, pardos, casi lisos, posados duros y coriáceos, con bordos ligeramente curvos y agudos.

MATERIALES Y METODOS

A.- MATERIAL

- I.- 1) Material general: el de rutina en el laboratorio de Farmacognosia.
- 2) Materiales especiales para:
- a) Extracciones: ácido clorhídrico 0.1 N
  - b) Cromatografía en Columna: alúmina
  - c) Extracciones cromatográficas:
    - Eter de petróleo.
    - Benceno-éter de petróleo: al 25%, 50% y 75%.
    - Benceno-
    - Cloroformo-Benceno: al 10%, 20%, 40%, 50%, 70% y 90%.
    - Cloroformo.
    - Eter etílico-Cloroformo: al 10%, 20%, 40%, 60% y 80%.
    - Eter etílico.
    - Acetato de etilo-éter etílico: al 10%, 20%, 40% y 80%.
    - Acetato de etilo.
    - Acetona-acetato de etilo: al 20%, 40%, 60% y 80%
    - Acetona.
    - Metanol-acetona: al 10%, 20%, 40%, 60% y 80%
    - Metanol.

Etanol-metanol al 20%.

Reuniendo en total 86 fracciones.

d) Identificación de alcaloides:

Reactivo de Mayer

Reactivo de Dragendorf

Reactivo de Bouchardat.

II.- Semilla de Cola acuminata (Cola).

B.- METODOS.

I.- Pruebas preliminares para la detección de alcaloides

(3) 3 gr. de semilla seca se trituraron en un mortero de porcelana pequeño, con una poca cantidad de arena fina y limpia, y 10 cc de cloroformo; luego se añadieron 10 cc de una mezcla a partes iguales de amoníaco 0.05 N y cloroformo, se agitó por unos minutos an tes de filtrarlo en un tubo de ensayo limpio; luego se agregaron unas gotas de ácido sulfúrico 2 N, agitando y cerrando la boca del tubo con el dedo; se esperó que separaran las 2 capas, extrayendo después la capa acuosa por la ayuda de un cuenta gotas, la cual se colocó en un tubo de ensayo pequeño y se detectó la presencia del alcaloide con el reactivo de Mayor y Dragendorf.

II.- 482.3 gr. de muestra seca y pulverizada se pusieron a maceración con 982. cc de ácido clorhídrico 0.1N durante

2 días, al cabo de los cuales se agregó otra cantidad similar de ácido clorhídrico 0.1N dejándolo 6 días más, finalmente agregamos otra cantidad igual de ácido dejándolo en maceración 8 días.

Posteriormente se decantó el extracto y se concentró por evaporación a una temperatura no mayor de 60° C, neutralizándolo con amoníaco, hasta la obtención de un residuo de 48.88 gr. que fue el utilizado para separar los alcaloides por Cromatografía de Columna (6).

Utilizando los solventes ya indicados se obtuvo un total de 86 fracciones las que se concentraron por evaporación efectuando en cada una de ellas, pruebas para la detección de alcaloides con los reactivos de Mayer, Dragendorff y Bouchardat.

Las fracciones obtenidas con el mismo solvente y que dieron resultados positivos, se reunieron en una sola y se concentraron por evaporación. En las fracciones que dieron positivas se efectuó la cristalización de los alcaloides con distintos solventes, determinándoseles posteriormente sus puntos de fusión, se les practicó Cromatografía de capa fina para comprobar su identidad (7).



RESULTADOS

## A. Pruebas preliminares (test de Albornoz) (3)

I.- Detección de alcaloides: positiva (precipitado abundante)

## B. Cromatografía de Columna (investigación de alcaloides)

I.- Eter de petróleo: se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
1	negativo	negativo	negativo
2	negativo	negativo	negativo
3	negativo	negativo	negativo
4	negativo	negativo	negativo

II.- Benceno-éter de petróleo al 25% se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una.

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
5	negativo	negativo	negativo
6	negativo	negativo	negativo
7	negativo	negativo	negativo
8	negativo	negativo	negativo

III.- Benceno-éter de petróleo al 50%: se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
9	negativo	negativo	negativo
10	negativo	negativo	negativo
11	negativo	negativo	negativo
12	positivo	negativo	negativo

IV.- Benceno-éter de petróleo al 75%: se recogieron 3 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragondorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
13	positivo	negativo	negativo
14	positivo	negativo	negativo
15	positivo	negativo	negativo

V.- Benceno: se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragondorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
16	positivo	negativo	negativo
17	positivo	negativo	negativo
18	positivo	negativo	negativo
19	positivo	negativo	negativo

VI. Cloroformo-benceno al 10%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragondorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
20	negativo	negativo	negativo
21	positivo	negativo	negativo

VII. Cloroformo-benceno al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragondorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
22	positivo	negativo	negativo
23	positivo	negativo	negativo

VIII.- Cloroformo-benceno al 40%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
24	positivo	negativo	negativo
25	positivo	negativo	negativo

IX.- Cloroformo-benceno al 50%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
26	positivo	negativo	negativo-
27	positivo	negativo	negativo

X.- Cloroformo-benceno al 70%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una.

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
28	positivo	negativo	negativo
29	positivo	negativo	negativo

XI.- Cloroformo-benceno al 90%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
30	positivo	negativo	negativo
31	positivo	negativo	positivo

XII.- Cloroformo: se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
32	positivo	negativo	positivo
33	positivo	negativo	positivo
34	positivo	negativo	positivo
35	positivo	negativo	positivo

XIII.- Eter etílico-cloroformo al 10%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
36	positivo	negativo	positivo
37	positivo	negativo	positivo

XIV.- Eter etílico-cloroformo al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
38	positivo	negativo	positivo
39	positivo	negativo	positivo

XV.- Eter etílico-cloroformo al 40%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una.

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
40	positivo	negativo	positivo
41	positivo	negativo	positivo

XVI.- Eter etílico-cloroformo al 60%: se recogió una fracción de 150 cc.

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
42	positivo	negativo	positivo

XVII.- Eter etílico-cloroformo al 80%: se recogieron 3 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorff</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
43	positivo	negativo	positivo
44	positivo	negativo	positivo
45	positivo	negativo	positivo

XVIII.- Eter etílico: se recogieron 4 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
46	positivo	negativo	positivo
47	positivo	negativo	negativo
48	positivo	negativo	negativo
49	positivo	negativo	negativo

XIX.- Acetato de etilo-éter etílico al 10%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una.

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
50	positivo	negativo	negativo
51	positivo	negativo	negativo

XX.- Acetato de etilo-eter etílico al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
52	positivo	negativo	negativo
53	positivo	negativo	negativo

XXI.- Acetato de etilo-eter etílico al 40%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
54	positivo	negativo	positivo
55	positivo	negativo	positivo

XXII.- Acetato de etilo-eter etílico al 80%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
56	positivo	negativo	positivo
57	positivo	positivo	positivo

XXIII.- Acetato de etilo: se recogieron 3 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
58	positivo	positivo	positivo
59	positivo	positivo	positivo
60	positivo	negativo	positivo

XXIV.- Acetona-acetato de etilo al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
61	positivo	negativo	positivo
62	positivo	negativo	negativo

XXV.- Acetona-Acetato de etilo al 40%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
63	positivo	negativo	negativo
64	positivo	negativo	negativo

XXVI.- Acetona-acetato de etilo al 60%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
65	positivo	negativo	positivo
66	positivo	positivo	positivo

XXVII.- Acetona-acetato de etilo al 80%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
67	positivo	positivo	positivo
68	positivo	positivo	positivo

XXVIII.- Acetona: se recogieron 3 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
69	positivo	positivo	positivo
70	positivo	positivo	positivo
71	positivo	negativo	positivo

XXIX.- Metanol-acetona al 10%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
72	positivo	negativo	positivo
73	positivo	negativo	positivo

XXX.- Metanol-acetona al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
74	positivo	negativo	positivo
75	positivo	negativo	positivo

XXXI.- Metanol-acetona al 40%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
76	positivo	positivo	positivo
77	positivo	positivo	positivo

XXXII.- Metanol-acetona al 60%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
78	positivo	positivo	positivo
79	positivo	positivo	positivo



XXXIII.- Metanol-acetona al 80% se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
80	positivo	positivo	positivo
81	positivo	positivo	positivo

XXXIV.- Metanol: se recogieron 3 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
82	positivo	positivo	positivo
83	positivo	positivo	positivo
84	positivo	positivo	positivo

XXXV.- Etanol-metanol al 20%: se recogieron 2 fracciones de 200 cc cada una

	<u>Dragendorf</u>	<u>Mayer</u>	<u>Bouchardat</u>
85	positivo	negativo	positivo
86	positivo	negativo	positivo

Aquellas fracciones que dieron un resultado positivo en las pruebas anteriores, y que fueron acarreadas por un solvente similar fueron agrupadas en una sola, de la siguiente manera:

- I.- Fracciones No. 12-19
- II.- Fracciones No. 21-30
- III.- Fracciones No. 31-38
- IV.- Fracciones No. 39-55
- V.- Fracciones No. 56-58
- VI.- Fracciones No. 59-86

En las fracciones anteriores se logró la cristalización de los siguientes alcaloides:

Cafeína .....	1.46%
Teobromina .....	0.025%

También dentro de su composición química encontramos:

Betaína .....	0.17%
Materias amiláceas .....	33 %
Materias proteicas .....	6.6 %
Taninos .....	1.5 %

D I S C U S I O N

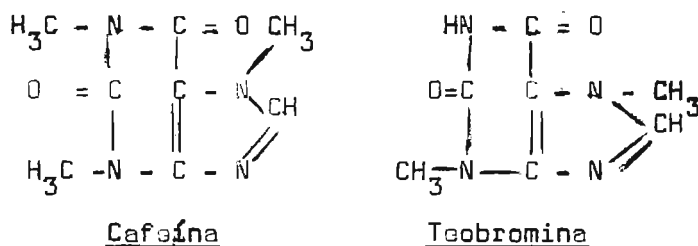
Existen distintas especies de Cola, por ejemplo; Cola nítida, Cola vera, Cola rubra, Cola alba, Cola Pálida, que se caracteriza porque sus semillas tienen dos cotiledonos; entre las de dos cotiledonos, tenemos Cola acuminata, Cola verticiliata y Cola ballayi.

Todas las especies de Cola son originarias del Africa tropical, localizadas principalmente en el Oeste africano (8).

Parece ser que, solamente los países de origen, conocieron desde muy antiguo la Cola, ignorada por las culturas antiguas, incluso de los árabes. En Europa sólo es conocida desde el siglo XVI (9). La primera monografía sobre las Colas es escrita en 1883 por Hecal (10) de Marsella, siguiendo trabajos importantes sobre este material farmacológico hasta nuestros días, casi en su totalidad en Europa (11). En El Salvador es la primera vez que se intenta este tipo de estudio en la especie que se encuentra en nuestra flora, por ser éste un importante material farmacológico, y los árboles productores de Cola, son muy exigentes en cuanto a clima, de una manera análoga al cacao, precisando una notable proporción de calor y humedad por lo que su composición química varía, no sólo en las distintas especies sino aún en las mismas que se cultivan en diferentes climas.

Nos parece que los principios activos que en este caso son a la cafeína y la Teobromina se encuentran en una buena proporción en la especie estudiada en nuestra flora, suficiente para poseer la acción farmacológica requerida, así como su empleo terapéutico.

Los alcaloides que cristalizamos son derivados púricos:



Entre otras drogas que contienen estos alcaloides (derivados púricos) tenemos el mate, droga que procede de varias especies del género Ilex de las Ilicáceas del Paraguay, Brasil y Argentina (11) conteniendo además de otros principios activos, Cafeína.

El té que procede del Thea sinensis, contiene Cafeína, trazas de Teofilina y Teobromina. El café procedente de la Coffea libérica, y Coffea arábica. El cacao que es la semilla del Theobroma cacao.

Entre las acciones farmacológicas del producto estudiado, esta droga ha jugado siempre un papel importante entre nuestros indígenas, que la utilizan como masticaria. Por su composición, posee propiedades muy estimadas. Cuando fresca actúa estimulando el sistema nervioso y determinando un aumento de la tensión arterial y la fuerza de los movimientos del corazón (12).

Tiene una acción singular sobre la fatiga, hambre, la sed y el sueño. Como excitante cerebral presta indicados servicios en los casos de exceso de trabajo intelectual (13).

Posee acciones diuréticas y es a la vez un tónico intestinal. Debe no obstante, utilizarse con cierta precaución de manera moderada y no continua. Las altas dosis son tóxicas y la dosis excesivas pueden llevar a la muerte por parálisis del corazón.

Empleo terapéutico.- Estimulante, astringente y tónico, además de diurético (11).

Algunas especies que contienen una proporción similar de Cafeína y Teobromina encontradas en el presente trabajo son usadas, principalmente en Estados Unidos para la manufactura de ciertas bebidas no alcohólicas.

En farmacia se pueda utilizar en fragmentos en alcohol o bajo forma de sacaruros, etc. y como extracto blando, extracto fluido, tintura o en forma de vino.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se inicia el estudio de los alcaloides en la semilla de la planta *Cola acuminata* (1) y a la vez de otros componentes que pudiéramos determinar conforme a nuestros medios.

Se efectuaron pruebas preliminares para detección de alcaloides obteniendo un resultado positivo y se procedió a su separación por Cromatografía de columna.

Se obtuvieron un total de 86 fracciones en las que se efectuaron pruebas para detección de alcaloides. Las fracciones obtenidas con el mismo solvente y que dieron resultados positivos se reunieron en una sola y se concentraron por evaporación; efectuando posterior cristalización de los alcaloides se obtuvo:

Cafeína .....	1.46%
Teobromina .....	0.025%

Por otro lado, en la investigación farmacognósica, estudiamos otras sustancias con los siguientes resultados:

Botafina .....	0.17%
Materias amiláceas .....	33.00%
Materias proteicas .....	6.6%
Taninos .....	1.5%

En vista de los resultados se concluye que el porcentaje de alcaloides es adecuado para su aplicación farmacológica industrial.



BIBLIOGRAFIA

- 1) Calderón S. Standley P.- Lista preliminar de plantas de El Salvador.- Imprenta Nacional.- 1941.
- 2) ~~Claue~~ P. E.; Tyler .- Farmacognosia .- Editorial "El Ateneo" Buenos Aires, 5a. Edición 1965.
- 3) Albornoz Américo R.- Guía Farmacognósica de drogas y vegetales.- Revista de la Facultad de Farmacia.- Universidad Central de Venezuela No. 11, 1963.
- 4) Woodward, E. F. "Botanical Drugs" Econ. Bot.- 1: 402.-1947
- 5) Goodman y Gilman.- "Bases Farmacológicas de la terapéutica" Union Tip. Editorial Hispanoamericana .- Tomo I, 616.- 1957.-
- 6) Wanderwef C.A., Sisler H. H. "Chromatography", Reinhold Publishing Corporation, 3a. Edición 1964.
- 7) Bollinger, Brenner, Mongold, Sailer, Stahl, Waldi, "Thin Layer Chromatography" Academic Press Inc., Publishers, 1965.
- 8) Kroig M. L. Medicina Verde, Compañía Editorial Continental S. A. Primera publicación 1968, Mexico.
- 9) Hagen V. V. "The green World of the Naturalist". Greenberg, 1948.
- 10) Agnes Arber "Horbals, Their origin and evolution; A Chapter in the History of Botany".- Cambridge Univ. Press 1938.
- 11) CASAMADA R. Farmacognosia con Farmacodinamia, Editorial Científico Médica . Primera publicación, 1968, Barcelona.

- 12) Volasquez.- "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental, 9a. Edición, Editorial Científico Médica 1963.
- 13) Ritchie Calder "Medicine and Man Mentor Books, 1958.

