

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TOMO V.-Núm. 1

Enero - Febrero, 1964

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA

Redacción y Administración:

FACULTAD DE FARMACIA - GRANADA (ESPAÑA)

SUMARIO

PAG.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Sobre la determinación de Nicotina. Nota II. Posibilidad de arrastre cuantitativo de Nicotina en soluciones acuosas por destilación directa, por *J. Cabo Torres y G. Tena Núñez* 5

TRABAJOS DE COLABORACION

- Glucoproteínas y función hepática. Un nuevo método para la obtención de sangre portal por sondaje endovenoso cavo-porta, por *F. Perán Torres, M. Morell Ocaña y A. L. Cabrera Garrido* 17
- Reflexiones sobre la Farmacia actual, por *M. Martínez Martínez* 33
- De Hammurabí a Lavoisier (5.000 años de evolución de la Farmacia), por *G. Verdejo Vivas* 45

CATEDRA DE FARMACOGNOSIA I y II

Prof. Dr. J. Cabo Torres

Sobre la determinación de Nicotina

Nota II. Posibilidad de arrastre cuantitativo de Nicotina en soluciones acuosas por destilación directa*

por

Jesús Cabo Torres y Guillermo Tena Núñez

Como es sabido —y se dijo a propósito de la revisión bibliográfica de métodos¹— basándose en la volatilidad de la nicotina, se ha ideado el extraerla de las materias primas que la contienen mediante arrastre por corriente de vapor, previa alcalinización para liberar el alcaloide de sus posibles combinaciones. Así se realiza la extracción en el método de PFYL y SCHMITT².

En la técnica establecida por los citados autores, partiendo de 10 gramos de tabaco, habían de destilarse 300 ml. Uno de nosotros (CABO TORRES)³ había puesto a punto y afinado dicha técnica, de forma que partía de 2 gramos de tabaco, debiendo destilarse, como mínimo, 50 ml. Ahora bien, aun así, la fase de extracción es larga, pues no puede conducirse rápidamente la destilación en corriente de vapor, toda vez que una ebullición muy tumultuosa del líquido contenido en el recipiente en que se verifica el arrastre, fácilmente origina el paso de éste al refrigerante, malográndose el ensayo.

* Comunicación presentada y discutida en el XXIII Congreso de la Federation Internationale Pharmaceutique (F. I. P.).—Múnster, Septiembre, 1963.

Pensamos en la posibilidad de acortar muy notablemente el proceso extractivo que se realizaría, por añadidura, mucho más cómodamente si fuese posible arrastrar totalmente, por simple destilación directa, la nicotina contenida en la muestra. Ello se basa en el procedimiento expuesto por FLÜCK y su escuela⁴ para el arrastre previo cuantitativo, de esencias en muestras pequeñas de drogas que las contienen. Después CABO TORRES⁵ aplicó con éxito la idea a la extracción total de CNH liberado de drogas cianogenéticas. Consiste en poner un volumen determinado de agua (25 ml) en el matraz de destilación y destilar hasta casi agotar el líquido.

Con objeto de comprobar este extremo planteamos las experiencias siguientes:

I.—Destilación directa *fraccionada* de una solución de nicotina pura.

I. I.—Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.

I. 2.—Proceso de valoración final por alcalimetría, previa precipitación pícrica.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.

II.—Destilación directa *total* de una solución de nicotina pura.

II. I.—Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.

II. 2.—Proceso de valoración final por alcalimetría, previa precipitación pícrica.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.

III.—Destilación directa *total* de una solución comercial impura de sulfato de nicotina.

III. I.—Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual.

iii. 2.—Proceso de valoración final por alcalimetría, previa precipitación pícrica.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.

PARTE EXPERIMENTAL

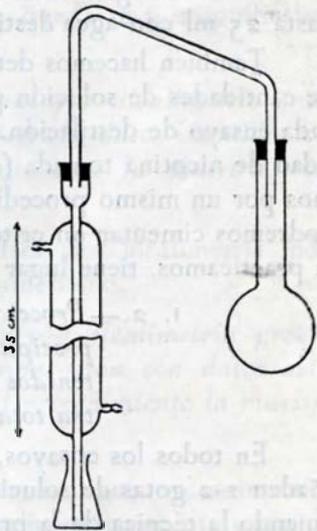
I.—DESTILACIÓN FRACCIONADA DE UNA SOLUCIÓN DE NICOTINA PURA

Medimos exactamente volúmenes de una solución patrón de nicotina pura al 0,5% equivalentes a la que existiría en uno a dos gramos de muestras de tabaco con riquezas de nicotina fluctuantes entre 0,5 y 4% aproximadamente. Por ejemplo, si ponemos 4 ml de la solución de nicotina al 0,5% (=0,02 gramos de nicotina) equivaldría al alcaloide existente en 1 gramo de tabaco del 2% de riqueza nicotínica o en 2 gramos del 1%.

La solución medida se pone en un matracito de fondo redondo de unos 150 ml de capacidad, se completa con agua hasta 25 ml, se le añaden 3 gramos de ClNa , 0,2 gramos de OMg y unos fragmentos de porcelana porosa para regular la ebullición. Inmediatamente se conecta el matracito con el dispositivo de destilación, que es el empleado en los trabajos antes mencionados de FLÜCK⁴ y Cabo Torres.⁵

El matraz colector debe estar protegido del calor debido a la proximidad del mechero; para ello se intercala entre ambos una tela metálica con amianto o simplemente una plancha de amianto.

Como recipiente colector se emplea un erlenmeyer de unos 50 ml de capacidad en el que previamente se han puesto 10 ml exactamente medidos (semi-microbureta), de



SO_4H_2 0,025 N; el pico del refrigerante queda sumergido en dicho líquido. Acto seguido se comienza la destilación, controlando en lo posible su velocidad, para lo que, previamente, operando con agua, hemos regulado el tamaño y distancia de la llama, de forma que destile a razón de 1 ml por minuto aproximadamente (se cuenta el número de gotas destiladas, refiriéndolas a volumen).

Recogemos fracciones sucesivas de 5 ml cada una, habiendo señalado previamente la altura que en el erlenmeyer alcanzan los 15 ml que contendrá en total (10 ml de ácido más 5 de destilado). En este caso obtenemos 4 fracciones de 5 ml y otra más de mayor volumen (generalmente 2-3 ml). Como antes dijimos, destilamos la casi totalidad, con las precauciones necesarias al final, para evitar que el matraz se rompa.

1. 1.—*Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.*

Cada fracción se completa hasta 25 ml con agua destilada exenta de CO_2 y se titula con solución de NaOH 0,025 N en presencia del indicador Shiro-Tashiro (2 gotas de cada solución) hasta viraje del mismo del color violeta que en un principio presenta al gris-azulado que indica el fin de la reacción de neutralización.

Se realiza una prueba «en blanco» empleando 10 ml de ácido 0,025 N medidos con igual exactitud que en el ensayo problema y completando hasta 25 ml con agua destilada de igual procedencia que antes.

También hacemos determinaciones directas (sin destilación previa), de cantidades de solución patrón de nicotina iguales a las tomadas para cada ensayo de destilación. De esta forma conociendo además de la cantidad de nicotina tomada (que pudiéramos llamar teórica), la que hallamos por un mismo procedimiento volumétrico, sin destilar y destilando, podremos cimentar un criterio acerca de si en la destilación, tal y como la practicamos, tiene lugar o no, un arrastre cuantitativo de alcaloide.

1. 2.—*Proceso de valoración final por alcalimetría, previa precipitación pícrica.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.*

En todos los ensayos, una vez valorados como hemos dicho, se añaden 1-2 gotas de solución ácida 0,025 N y se valora de nuevo, siguiendo la técnica de la precipitación pícrica como se dijo en nuestra nota anterior (1).

DESTILACIÓN DIRECTA, FRACCIONADA DE UNA SOLUCIÓN DE NICOTINA PURA

Fracciones	Alcalimetría indirecta ordinaria		Precipitación por pícrico	
	Resultados*		Resultados*	
	Absolutos	En % del total	Absolutos	En % del total
1.ª	0,008243	49,40 %	0,009035	45,40 %
2.ª	0,005054	30,34 %	0,006315	31,80 %
3.ª	0,002451	14,76 %	0,003350	16,80 %
4.ª	0,000728	4,40 %	0,000934	4,70 %
5.ª	0,000164	0,96 %	0,000207	1,10 %
Totales	0,016640	99,86	0,019841	99,80
Determinado directamente sin destilación previa (Vol. cant. global)			Determinado dir. sin dest. previa (vol. cant. global)	
Media total			Media total	
Diferencia			Diferencia	
	0,0169	0,0166	0,0202 g	0,0198 g
	0,0003		0,0004	

* Todos los resultados son los medios respectivos de 5 determinaciones correspondientes a otros tantos experiencias simultáneas.

II.—DESTILACIÓN DIRECTA TOTAL DE UNA SOLUCIÓN DE NICOTINA PURA

Operamos en todo como en el apartado anterior, pero en vez de recoger fracciones de destilado, se efectúa la operación de forma continuada hasta que en el matraz de destilación queda una insignificante cantidad de líquido.

II. 1.—*Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual. — Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.*

También como antes, valoramos el destilado por alcalimetría indirecta en presencia de rojo de metilo-azul de metileno.

II. 2.—*Proceso de valoración final por alcalimetría previa precipitación pícrica. Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.*

Sobre el líquido valorado como antecede, se sigue a continuación la técnica de precipitación del dipidrato y alcalimetría por titulación del pícrico liberado del precipitado.

DETERMINACIÓN DE NICOTINA PURA EN SOLUCIÓN

Destilación directa total							
Alcalimetría indirecta ordinaria				Precipitación pícrica			
Destils. (g nicot.) (*)	Control (g nicot.) (**)	Absols. (g)	Relats. (%)	Destils. (g. nicot.) (*)	Control (g nicot.) (**)	Absolutas (g)	Relats. (%)
0,00944	0,00976	0,00032	- 3,3	0,01054	0,00966	+ 0,00088	+ 9,1
0,01436	0,0142	+ 0,00016	+ 1,1	0,01448	0,01410	+ 0,00038	+ 2,7
0,01884	0,01952	- 0,00068	- 3,5	0,01908	0,01932	- 0,00034	- 1,2
0,02228	0,02277	- 0,00049	- 2,2	0,0223	0,02254	- 0,00004	- 0,2

(*).—Todos los resultados son las medias respectivas de 5 determinaciones correspondientes a otras tantas experiencias simultáneas.

(**).—Determinaciones realizados sobre los muestras respectivos, por igual procedimiento de valoración pero sin destilar.

III.—DESTILACIÓN DIRECTA TOTAL DE UNA SOLUCIÓN COMERCIAL IMPURA DE SULFATO DE NICOTINA.

Partimos de los extractos comerciales de residuos de tabaco (soluciones impuras de sulfato de nicotina), que empleamos ya en nuestro trabajo anterior.

La presencia de impurezas procedentes de la materia prima empleada, da a dichos extractos una complejidad que es reflejo de la del tabaco mismo; en cambio, se nos ofrece aún la posibilidad de determinar en ellos previamente, sin que intervenga proceso extractivo alguno, la cantidad de nicotina por el procedimiento del pícrico según demostramos también en nuestra comunicación precedente (1).

Así tendremos un interesante punto de referencia para saber si en dicha destilación, practicada como antes dijimos, sigue siendo cuantitativo el arrastre de la nicotina, pese a estar ésta impurificada.

Técnica

Preparamos una disolución acuosa al 2% (V/V) de sulfato de nicotina comercial. (Esta dilución sigue teniendo color castaño claro y conserva todavía su típico y poco agradable aroma).

De dicha solución tomamos cantidades variables, exactamente medidas (pipeta o bureta finas), comprendidas entre 1 y 5 ml, equivalentes a los límites usuales del contenido alcaloídico de 1 g de tabaco.

El volumen medido de la solución comercial diluida de sulfato de nicotina, se vierte directamente de la pipeta al matracito de destilación, se completa hasta 25 ml con agua destilada y se siguen escrupulosamente las normas expuestas en el apartado 1, pero recogiendo de una vez la cantidad de destilado conveniente para que en el matraz de destilación quede una mínima cantidad de líquido.

III. 1.—*Proceso de valoración final por alcalimetría indirecta usual.*

El destilado recogido, se valora, acto seguido neutralizando el exceso de ácido con NaOH 0,025 N y realizando la oportuna prueba en blanco, según se especificó en I. 1.

III. 2.—*Proceso de valoración final por alcalimetría, previa precipitación pícrica.—Comparación con datos obtenidos valorando por igual procedimiento la muestra total sin destilar.*

En el destilado, neutralizado tras la anterior valoración por alcalimetría usual, se precipita el alcaloide mediante la adición de 25 ml de pícrico M/20 y a partir de entonces se siguen las normas establecidas (1).

Para la determinación directa —sin extracción previa— de la nicotina que ha de servir de control, los volúmenes medidos de la solución comercial diluida de sulfato del alcaloide, iguales a los valorados en las determinaciones que preceden, se vierten directamente a respectivos erlenmeyers de 100 ml. Se completa con agua hasta unos 25 ml y se precipitan con la solución M/20 de ácido pícrico, siguiendo después las normas ya establecidas.

DETERMINACIÓN DE NICOTINA EN SOLUCIÓN COMERCIAL DE SU SULFATO

Muestra	Sin destilar (Mét. del pícrico)		Destilación directa			
	Nicotina (g)	Riqueza (%)	Alcalimetría ordinaria		Método del pícrico	
			Nicotina (g)	Riqueza (%)	Nicotina (g)	Riqueza (%)
1 ml	0,0101	50,5 %	0,00924	46,2 %	0,0096	48 %
2 ml	0,0182	45,5 %	0,0182	45,5 %	0,0185	46,2 %
3 ml	0,0275	45,8 %	0,02774	46,2 %	0,0283	47,1 %
4 ml	0,0370	46,3 %	0,0363	45,3 %	0,0360	45,1 %
5 ml	0,046	46 %	0,0450	45 %	0,0451	45,2 %
6 ml	0,0551	45,9 %	0,0546	45,3 %	0,0548	45,7 %
Media de riqueza en alcaloide 46,7			Media de riqueza en alcaloide 45,4 %		Media de riqueza en alcaloide 46,3 %	

(*).—Todos los resultados son las medias respectivas de 5 determinaciones correspondientes o otras tantas experiencias simultáneas.

Discusión.

Los resultados obtenidos indican que mediante la técnica de destilación directa, el arrastre de la nicotina es cuantitativo cuando el alcaloide se encuentra al estado de pureza, en solución acuosa, pasando la mayor parte en las primeras porciones del destilado y disminuyendo paulatinamente en las porciones sucesivas.

Lo cuantitativo del arrastre viene confirmado en las tablas 2.^a y 3.^a En la tabla 2.^a se observa que las medias obtenidas, operando con cantidades de alcaloide variables entre 10 y 23 mg, muestran diferencias con los valores reales que son muy aceptables.

La tabla 3.^a que reúne los resultados obtenidos operando con un extracto de tabaco muy impuro, conteniendo la nicotina al estado de sulfato, pone en evidencia que el arrastre de la nicotina por el procedimiento que preconizamos, también es cuantitativo en este caso, puesto que valorando por un mismo procedimiento el alcaloide sin destilación previa y tras la destilación, —tomando cantidades variables de muestra—

hallamos unas riquezas medias de 46,7 % y 46,3 % respectivamente. Si descartamos en las dos series de resultados el valor hallado para la muestra menor (1 ml del extracto diluido al 2 %), que ha sido en ambas algo mayor que en las demás, dichos valores se convierten en un mismo valor, 45,9 %. Aunque esta total concordancia sea casual, nos indica de forma clara, lo cuantitativo del arrastre de la nicotina. Por otra parte en la serie en que se valoró, tras la destilación mediante la clásica alcalimetría indirecta —siempre más rápida y cómoda— descartando también el valor de la toma de muestra menor, obtenemos una riqueza media de 45,3 %, cuya diferencia no alcanza una magnitud digna de consideración.

Como ya habíamos observado en nuestras experiencias anteriores, ya dadas a conocer, el método del pícrico produce valores ligeramente más elevados que la determinación alcalimétrica usual.

Digamos, finalmente, que el sistema de destilación directa que proponemos, ofrece sobre el procedimiento usual de arrastre en corriente de vapor, considerables ventajas, como son: 1) mayor sencillez en el montaje del dispositivo de destilación; 2) considerable ahorro de tiempo puesto que la destilación se ejecuta mucho más rápidamente; 3) el espacio necesario para montar el dispositivo empleado es notablemente menor, tanto que pueden montarse fácilmente series de 4 - 6 unidades en un puesto de trabajo de dimensiones normales.

CONCLUSIONES

- 1.^a—En vez de la destilación en corriente de vapor para extracción de nicotina de sus soluciones, el alcaloide puede ser arrastrado cuantitativamente, como se demuestra en nuestras experiencias, mediante simple destilación directa.
- 2.^a—Esta técnica de extracción cuantitativa de nicotina, presenta sobre la clásica de destilación en corriente de vapor considerables ventajas como son: a) mayor sencillez en el montaje del dispositivo de destilación; b) considerable ahorro de tiempo, puesto que la destilación se ejecuta mucho más rápidamente; c) el espacio necesario para montar el dispositivo empleado es notablemente menor
- 3.^a—Queda demostrado cómo el proceso de arrastre de nicotina por destilación directa es también cuantitativo, operando sobre extractos comerciales impuros de tabaco, en los que el alcaloide está al estado de sulfato.
- 4.^a—En este último caso puede aplicarse indistintamente, como método de valoración final, la alcalimetría usual de retroceso, más cómoda y rápida, o la que se realiza previa precipitación con picrico, pues tal es la conclusión que resulta de comparar los datos obtenidos con ambos procedimientos.

BIBLIOGRAFIA

- (1). — CABO TORRES J. y TENA NUÑEZ G. — *Ars Pharm.*, 4, 303, 1963.
- (2). — PEYL y SCHIMITT. — *Zeitschr. f. Untersuch. d. Lebensm.*, 54, 60, (1927).
- (3). — CABO TORRES J. y PARDO GARCIA P. — *Guía de prácticas de Farmacognosia*, pág. 162, Madrid, (1958).
- (4). — BANNIGER, A. — *Ber. Schweiz. Bot. Ges.*, 60, 34, 1940.
- (5). — CABO TORRES, J. — *Inf. Quim. Anal.*, 4, 145, 1952.

Résumé

Dans une note précédente, présentée à la II Convención Bienal de la Industria Farmacéutica Española nous avons exposé nos travaux sur la possibilité de doser la nicotine dans des solutions pures et impures de l'alcaloïde par le procédé volumétrique, sans et avec précipitation picrique préalable (celui-ci basé dans la technique de Pfyl et Schmitt), suivant les cas. Une et autre modalités étaient réalisées directement, c'est-à-dire, sans distillation préalable.

Pour appliquer les deux modalités aux feuilles de tabac il est nécessaire de réaliser une distillation préalable que nous avons pensé simplifier en substituant le procédé d'entraînement à la vapeur d'eau, par une distillation directe, dont les avantages (rapidité, commodité, etc.), sont inquestionables. Notre point de départ a été le procédé que Flück et ses collaborateurs ont proposé pour extraire quantitativement les essences par distillation et dont l'un de nous (Cabo Torres) a appliqué avec succès au dosage du HCN dans le laurier-cerise.

Voici l'ordre suivi dans nos recherches: 1) Distillation directe *fractionnée* de la solution de nicotine pure; 2) Distillation directe *totale* de la solution de nicotine pure; 3) Distillation directe totale d'une solution de nicotine du commerce (impure).

Les données obtenues montrent que l'entraînement de l'alcaloïde a lieu quantitativement, quand on opère avec des solutions nicotiniques des deux types considérés (pures et impures).

Zusammenfassung

In einer der II. Convención Bienal de la Industria Farmacéutica Española vorgelegten Mitteilung (Madrid, April 1963) berichteten wir über unsere Arbeiten über die Möglichkeit, Nikotin in reinen oder unreinen Alkaloid-lösungen durch ein volumetrisches Verfahren mit oder ohne vorherige Pikrinfällung (nach der Technik von Pfyl und Schmitt) zu bestimmen. Jede der beiden Verfahrensweisen wurde direkt, das heisst, ohne Destillation durchgeführt.

Um beide Verfahrensweisen beim Tabakblatt anwenden zu können ist eine vorausgehende Destillation nötig, die wir vereinfachen wollten, indem wir den Gewinnungsprozess in strömendem Dampf durch eine direkte Destillation ersetzten, deren Vorteile (Geschwindigkeit, leichte Handhabung usw.) auf der Hand liegen. Wir gingen aus von dem durch Flück und seine Schule ausgebildeten Verfahren zur Extraktion von ätherischen Ölen durch direkte Destillation in quantitativer Form, das einer von uns (Cabo Torres) mit Erfolg bei der Wertbestimmung von CNH des Kirschlorbeers angewendet hat.

Unsere Untersuchungen fanden in folgenden Phasen statt: 1) Teilweise direkte Destillation von reiner Nikotinlösung; 2) totale direkte Destillation des ebenfalls in reiner Lösung enthaltenen Nikotins; 3) totale direkte Destillation einer handelsüblichen Nikotinsulfatlösung.

Die gewonnenen Ergebnisse beweisen, dass die Gewinnung von Alkaloiden sich bei beiden Lösungstypen —der reinen und der unreinen— quantitativ vollzieht.