

# ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo IX - Núm. 1-2

Enero - Febrero, 1968

**Director:** PROF. DR. JESUS CABO TORRES

**Subdirector:** PROF. DR. JOSE M.<sup>a</sup> SUÑÉ ARBUSSA

**Jefe de Redacción:** PROF. ADJ. DR. JUAN OLIVER VERD

**Redacción y Administración:**

FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA-ESPAÑA

Imprime: GRAFICAS DEL SUR, S. A.

Dep. Legal GR. núm. 17-1960

## Sumario

PAG.

### TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Determinación de alcaloides en drogas. Intento de unificación de las técnicas prescritas por la F. E. IX.—I. Hojas de Belladona y Coca, por J. Cabo Torres, A. Villar y P. Pardo ... .. 3
- Contribución al estudio físico de los comprimidos: Ensayos de dureza.—II. Ensayo de comprimidos de elaboración propia, por M. Herráez y J. M.<sup>a</sup> Suñé ... .. 11
- Medida por fluorescencia de la penetración de los aceites en los alimentos fritos, por M. Monteoliva, J. D. Pérez, C. Ibáñez y G. Varela ... .. 43

### TRABAJOS DE REVISION

- Presencia de tejos en Sierra Nevada.—Una reliquia viviente del primitivo bosque de S. Nevada, descubierta en el área del Trevenque, por P. Prieto ... .. 51
- Revisión iconográfica de la flora meridional Ibérica, por F. Esteve y J. Varo ... .. 53

### TRABAJOS DE COLABORACION

- Determinación espectrofotométrica de Ca(II) mediante antrapurpurina. II. Empleo de medio hidroalcohólico, por F. Capitán y M. Román ... .. 65
- Bibliografía ... .. 73



# TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

## DETERMINACION DE ALCALOIDES EN DROGAS. INTENTO DE UNIFICACION DE LAS TECNICAS PRESCRITAS POR LA F. E. IX.—I. HOJAS DE BELLADONA Y COCA

por

JESÚS CABO TORRES, ANGEL VILLAR DEL FRESNO Y PILAR PARDO GARCIA

Ars Pharm. IX, 1-2 (1968)

### OBJETO Y JUSTIFICACION DEL TEMA GENERAL (\*)

El analista de materias primas para la industria y en particular el farmacognosta, han de emplear con frecuencia métodos de determinación de alcaloides en las drogas que los poseen. Salvo en casos especiales se suele seguir recurriendo a las técnicas de Farmacopea, en que la fase de valoración propiamente dicha, es casi siempre volumétrica para el tipo de principios activos de que ahora nos ocupamos.

Pero es un hecho cierto que las técnicas descritas por nuestra vigente Farmacopea para la determinación de drogas alcaloidicas, adolece en conjunto de inconvenientes no pequeños.

Al partir de cantidades de muestra muy considerables —del orden de 10 gramos— requieren después volúmenes de líquidos extractivos muy elevados, lo que motiva que dichas técnicas resulten por lo pronto costosas además de incómodas. Por otra parte el disolvente o mezcla de ellos que han de emplearse, varían de una droga a otra, aunque no siempre esté justificada dicha variación. Algo parecido podríamos decir del álcali empleado, del grado de pulverización, del tiempo y sistema de agitación, etc... En cuanto a la valoración final, tampoco existen siempre razones que aconsejen su falta de uniformidad de unas drogas a otras.

En una palabra, se observa claramente una anarquía, que desemboca en desorientación para el analista y añadamos que, en general, las técnicas preconizadas son largas y engorrosas. También hemos podido comprobar en ocasiones claros errores de método.

Por lo expuesto y partiendo de experiencias aisladas que anteriormente se habían realizado en las Cátedras de Farmacognosia de Madrid y Granada por dos de nosotros (CABO TORRES y PARDO GARCIA (1)), nos proponemos intentar la relativa unificación de las técnicas de valoración volumétrica de drogas alcaloidicas. Así aportaríamos mejoras notables para el análisis y datos que ofrecer a la Comisión que redacte la nueva edición de la Farmacopea Española.

(\*).— Recientemente ha aparecido en las páginas de esta REVISTA, un breve resumen del trabajo que, con el enunciado general de éste, constituyó la Tesis Doctoral de uno de nosotros (Villar). Ya expusimos allí someramente, el objeto y justificación del trabajo. Sin embargo nos parece oportuno recordarlo y ampliarlo ahora, aunque repitamos algunas frases.



## TECNICA-TIPO

La técnica propuesta por HEGNAUER y FLÜCK (2) para determinación de alcaloides totales en Solanáceas, emplea cantidades de drogas y restantes reactivos muy moderadas (1 g de droga), es rápida, cómoda y suficientemente precisa, como posteriormente pudo demostrar uno de nosotros (CABO TORRES (3)) cuando la estudió y puso a punto. Por eso, nos atrajo como punto de partida para intentar, con pequeñas modificaciones a investigar en cada droga, la deseada unificación en los métodos de valoración de drogas alcaloídicas.

Por ese carácter de técnicas básicas en nuestro trabajo, que ha de ser comparada con los restantes de la F. E. IX, la transcribimos a continuación, pese a haber sido ya descrita en publicaciones anteriores.

## REACTIVOS

Agua ácida: 2 gotas de ácido sulfúrico aprox. 2N (ó 4 gotas aprox. N) por cada 10 ml de agua.

NH<sub>4</sub>OH conc.

Eter etílico

Alcohol etílico de 95-96°

Goma tragacanto en polvo

Indicador Shiro-Tashiro: 0'25 g de rojo de metilo en 50 ml de alcohol (A) y 0'083 g de azul de metileno en igual cantidad de alcohol (B).

## TECNICA

Se pesa 1 g ( $\mp$  0,01) de la droga pulverizada (tamiz de unas 20 mallas por cm) y se introduce en un frasquito de paredes gruesas, añadiendo 15 ml de agua ácida (pipeta). Se agita ligeramente para empapar la droga y se tapa herméticamente con tapón de goma que se asegura al frasco con una cuerdecita. Se introduce el frasco durante media hora en agua a ebullición y, transcurrido dicho tiempo, se agita durante otra media hora el frasco, mejor con agitador mecánico. A continuación, se pasa por filtro de pliegues el extracto, colándolo previamente a través de un lienzo tupido, con ligera expresión, pero evitando que pasen por el tejido partículas de droga; si la filtración no es rápida, ha de tener lugar en cámara húmeda (\*).

Del filtrado se toman con pipeta o probeta estrecha 7,5 ml (equivalente a 0,5 g de droga) (\*\*) se pasan a un frasquito de unos 30 ml de capacidad, se alcaliniza con 0,3 ml de amoníaco conc. y se añaden 15 ml de éter. Se agita enérgicamente el frasquito bien tapado durante 1-2 minutos. Se añaden entonces 0,3 g

(\*).— Como cámara húmeda sirve un desecador corriente, de dimensiones apropiadas, en cuyo fondo se pone agua y, si la filtración fuese muy lenta, (cosa que con la modificación de Cabo Torres no es frecuente) puede dejarse filtrar para ahorrar tiempo, durante la noche, como aconsejan los autores del método original.

(\*\*).— En determinaciones en serie, se emplea una probeta fina, graduada en 1/10 de ml, o un tubo de ensayo estrecho en el que se ha marcado con una señal de enrase el nivel que alcanzan 7'5 ml del líquido, exastamente medido. A veces el total del líquido filtrado rebasa en poco el volumen que ha de tomarse, haciendo incómoda la aspiración con la pipeta. Entonces es mucho más cómodo operar como se dice aquí.



de goma tragacanto, (\*), se agita de nuevo muy enérgicamente breves instantes para que la goma forme con el agua una masa gelatinosa que queda adherida al fondo y paredes del frasco, pudiéndose separar así cómodamente el éter, que se pasa a un erlenmeyer de 100 ml, previa filtración por algodón, poniendo sumo cuidado en no perder nada de líquido. Se agita 3 veces más el residuo con 5 ml cada vez de éter, filtrando los líquidos etéreos por el mismo algodón y embudo anterior, y recogiéndolos en el erlenmeyer.

Se destila el éter sobre baño de agua y se mantiene después el erlenmeyer que contiene el residuo alcaloídico, durante media hora por lo menos en la estufa a 100-105°.

Se añade al erlenmeyer 1 ml de alcohol de 95-96° y se mantiene 1-2 minutos sobre baño de agua, agitando hasta disolución del residuo. Se adicionan después 25 ml de agua recién destilada o, de no ser así, recién hervida y enfriada. Tras adición de 2 gotas de cada una de las soluciones del indicador Shiro-Tashiro, se neutraliza con ácido 0'01N (microbureta), hasta aparición de un tono agrisado que indica el punto de viraje.

Se realizará una prueba en blanco con las mismas cantidades de alcohol, agua e indicador”.

Como ya habíamos previsto, hemos tropezado con numerosas dificultades al intentar adaptar la técnica a drogas distintas de las Solanáceas para las que fue ideada. Dificultades lógicamente previsibles, pues a la heterogenidad de los alcaloides a determinar, hay que añadir lo heterogéneo de los órganos vegetales, con su influencia en la importante fase de extracción cuantitativa.

## ESQUEMA GENERAL DE NUESTRAS EXPERIENCIAS

Con las variaciones específicas que se han hecho necesarias en cada caso, hemos seguido una marcha general, que en sus puntos principales pudiera ser esquematizada así:

Técnica de la F. E. IX

Técnica en estudio, sin modificar

Influencia de diversas modificaciones

- a) Agua ácida: tipo (ClH, SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>) y cantidad
- b) Alkali
- c) Goma tragacanto
- d) Disolvente orgánico
- e) Influencias de factores varios

En cada serie de determinaciones, se ha calculado, tras la media aritmética, las desviaciones media y típica, errores típico y probable de la media, expresión de éste en tanto por 100, etc....

## HOJA DE BELLADONA

Ya se dijo que la técnica que se intenta generalizar a otras materias primas alcaloídicas es la de Hegnauer-Flück, ligeramente modificada y puesta punto por uno de nosotros. Entonces fue ya estudiada comparativamente en cuanto a los resultados, con la técnica de F. E. IX, trabajando con hoja de belladona (3). Por ello aquí tan sólo nos detenemos a corroborar los resultados entonces obtenidos, para que sirva de enlace o eslabón con los trabajos a realizar con otras drogas.

(\*)— La cantidad de goma a añadir depende, naturalmente, de la calidad de esta. Con la que nosotros hemos adquirido en el comercio, hemos necesitado 0'6 g. En todo caso convendrá hacer antes pruebas con 7'5 ml de agua, para hallar la cantidad mínima de goma, necesaria para conseguir el fin propuesto: ha de quedar una masa de aspecto gelatinoso.



Expresamos a continuación los datos de 50 experiencias, así como los resultados de los cálculos estadísticos.

N.º	% Alcaloides	M	d	d <sup>2</sup>
1	0,33	0,386	0,056	0,003136
2	0,41		0,024	0,000576
3	0,43		0,044	0,001936
4	0,43		0,044	0,001936
5	0,34		0,046	0,002116
6	0,33		0,056	0,003136
7	0,39		0,004	0,000016
8	0,40		0,014	0,000196
9	0,39		0,004	0,000016
10	0,40		0,014	0,000196
11	0,41		0,024	0,000576
12	0,42		0,034	0,001156
13	0,43		0,044	0,001936
14	0,40		0,014	0,000196
15	0,42		0,034	0,001156
16	0,41		0,024	0,000576
17	0,42		0,034	0,001156
18	0,42		0,034	0,001156
19	0,40		0,014	0,000196
20	0,41		0,024	0,000576
21	0,41		0,024	0,000576
22	0,38		0,006	0,000036
23	0,39		0,004	0,000016
24	0,38		0,006	0,000036
25	0,38		0,006	0,000036
26	0,40	0,386	0,014	0,000196
27	0,38		0,006	0,000036
28	0,38		0,006	0,000036
29	0,38		0,006	0,000036
30	0,39		0,004	0,000016
31	0,38		0,006	0,000036
32	0,38		0,006	0,000036
33	0,39		0,004	0,000016
34	0,38		0,006	0,000036
35	0,38		0,006	0,000036
36	0,38		0,006	0,000036
37	0,38		0,006	0,000036
38	0,39		0,004	0,000016
39	0,39		0,004	0,000016
40	0,35		0,036	0,001296
41	0,34		0,046	0,002116
42	0,36		0,026	0,000676
43	0,37		0,016	0,000256
44	0,38		0,006	0,000036
45	0,38		0,006	0,000036
46	0,37		0,016	0,000256
47	0,37		0,016	0,000256
48	0,37		0,016	0,000256
49	0,35		0,036	0,001296
50	0,37		0,016	0,000256
	19,32	0,386	0,952	0,029960



Datos estadísticos

Media aritmética ... ..	0,386
Desviación media ... ..	0,019
Desviación típica... ..	0,0247
Error típico de la media ... ..	0,0035
Error probable de la media ... ..	0,0024
Idem en tanto por 100 ... ..	0,62%

En los datos anteriores se advierte, como queda corroborado, que la técnica, en el caso de la hoja de belladona, es sumamente aceptable, coincidiendo con las conclusiones de nuestros trabajos anteriores.

## HOJA DE COCA

I.—*Técnica de F. E. IX.* (4)

Para mayor comodidad en la comparación del “modus operandi” entre esta técnica y la que proponemos generalizar, la transcribimos a continuación:

“Colóquense en un frasco de tapón esmerilado de 150 c.c. de capacidad, 6 gr. de hoja de coca pulverizada (tamiz n.º II), 60 gr. de éter, 2 c.c. de amoníaco diluido (R) y 3 c.c. de agua destilada y agítense frecuente y enérgicamente durante media hora. Déjese sedimentar, fíltrese por algodón evitando la evaporación, y recogiendo en un matraz erlenmeyer tarado 40 gr. de la solución etérea, que corresponden a 4 gr. de droga. Pásese esta solución, lavando el matraz con pequeñas porciones de éter, a una ampolla de decantación de 200 c.c. de capacidad. Extráigase primeramente con 25 c.c. de ácido clorhídrico muy diluido (mezcla de 10 c.c. de ácido clorhídrico diluido (R) con 90 c.c. de agua destilada), repitiendo tres o más veces, la extracción, con 10 c.c. de ácido clorhídrico muy diluido cada vez, hasta que algunas gotas de la última solución ácida obtenida no se enturbien por adición de dos o tres gotas del reactivo Mayer. Fíltrense por algodón los líquidos extractivos ácidos, recogiéndolos en otra ampolla de decantación de 200 c.c. de capacidad, donde se alcalinizan con amoníaco diluido (R). Extráigase primero con 30 c.c. de éter, después con 20 c.c. y finalmente, dos o más veces, con 10 c.c. de éter cada vez, hasta que algunas gotas de la solución etérea, evaporadas y adicionadas de algunas gotas de ácido clorhídrico diluido (R), no se enturbien por adición de dos o tres gotas de reactivo Mayer. Reúnanse estas soluciones etéreas, después de filtradas por algodón, en un erlenmeyer de 200 c.c. de capacidad y destílese el éter cada vez, evaporándolo completamente las dos veces. Disuélvase el residuo, calentándolo suavemente en baño María, en 5 c.c. de alcohol, Añádanse 25 c.c. de agua destilada, recientemente hervida y enfriada y dos o tres gotas de rojo de metilo. Valórese, empleando una microbureta con ácido clorhídrico O'IN hasta coloración roja.

Un c.c. de ácido clorhídrico O'IN equivale a 0'0303 gr. de alcaloides, debiendo emplearse, por lo menos, 0'92 c.c. de ácido clorhídrico O'IN, lo que corresponde a un contenido mínimo de 0'7 por 100 de alcaloides”.

II.—*Técnica en estudio sin modificar.*

Se ejecuta como se describió anteriormente.

III.—*Influencia en esta técnica del agua ácida empleada en la extracción.*

Se han realizado series de determinaciones, empleando sucesivamente agua ácida de distintas concentraciones, preparadas de la siguiente manera,



Tipo I: 10 ml de ácido IN y c. s. p. 500 ml de agua (es aproximadamente el agua ácida empleada por el método original de Hegnauer-Flück).

Tipo II: 20 ml de ácido IN y c. s. p. 500 ml de agua.

Tipo III: 30 ml de ácido IN y c. s. p. 500 ml de agua.

Tipo IV: 90 ml de ácido IN y c. s. p. 500 ml de agua.

(Esta nomenclatura convencional será empleada a lo largo de nuestras experiencias sucesivas con otras drogas).

En unos casos, como se especifica más adelante, el ácido IN empleado ha sido el  $\text{ClH}$  y en otros el  $\text{SO}_4\text{H}_2$ .

#### IV.—Influencia del volumen de álcali.

Al incrementar la acidez en el extracto inicial, se hacía aconsejable incrementar también paralelamente el álcali, para mantener el exceso conveniente para una total liberación de los alcaloides, a partir de las sales formadas.

Se ha empleado siempre  $\text{NH}_3$  conc., en los siguientes volúmenes: 0'3, 0'5, 0'7, 1'0 ml.

#### V.—Influencia de la cantidad de tragacanto añadido para aglutinar la fase acuosa.

Las cantidades añadidas han sido 0'6, 0'8, 1 g.

### EXPRESION DE RESULTADOS

Con el objeto de abreviar al máximo, facilitando el cotejo de los resultados obtenidos en cada variante estudiada, los hemos agrupado todos en la tabla adjunta, en que se especifican además, el núm. de determinaciones que componían cada serie, así como los datos estadísticos obtenidos.



INFLUENCIAS

MODIFICACIONES

F. E. IX ed.	Sin modificar	Número de casos	% alcaloides	Desviación media	Desviación típica	Error típico de la media	Error probable de la media	Corresponde a %
		12	0,763	0,562	0,0697	0,0220	0,0148	1,94
		8	0,943	0,063	0,0785	0,0320	0,0216	2,29
	a) SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> Tipo I	8	0,943	0,063	0,0785	0,0320	0,0216	2,29
	b) SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> Tipo II	8	0,938	0,024	0,0308	0,0126	0,0085	0,90
	Agua ácida	16	1,166	0,026	0,0325	0,0087	0,0053	0,50
	c <sub>1</sub> ) SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> Tipo III	8	1,090	0,0096	0,0137	0,0056	0,0038	0,35
	c <sub>2</sub> ) ClH Tipo III	8	1,090	0,0096	0,0137	0,0056	0,0038	0,35
	d) ClH Tipo IV	7	0,921	0,0908	0,1432	0,0640	0,0432	4,69
	a) NH <sub>3</sub> c. = 0,3 ml	8	0,943	0,063	0,0785	0,0320	0,0216	2,29
	b) NH <sub>3</sub> c. = 0,5 ml	8	0,936	0,0202	0,0366	0,0149	0,0100	1,07
	c) NH <sub>3</sub> c. = 0,7 ml	7	0,921	0,0908	0,1432	0,0640	0,0432	4,69
	d) NH <sub>3</sub> c. = 1 ml	8	0,933	0,151	0,1822	0,0744	0,0502	5,37
	Disolvente orgánico							
	Eter ...							
	a) Goma trag. = 0,6 g	8	0,943	0,063	0,0785	0,0320	0,0216	2,29
	b <sub>1</sub> ) G.T = 0,8 g. NH <sub>3</sub> = 0,3 ml.	8	0,930	0,059	0,0749	0,0306	0,0206	2,22
	b <sub>2</sub> ) G.T = 0,8 g. NH <sub>3</sub> = 0,5 ml	8	0,936	0,0202	0,0366	0,0149	0,0100	1,07
	c) G.T = 1,00 ..	8	0,951	0,055	0,0715	0,0292	0,0197	2,07
	Temperatura							



## CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup>—Corroborada la exactitud y precisión de la técnica de Hegnauer-Flück para la determinación de alcaloides totales en Solanáceas, coincidiendo con los trabajos de los propios autores y con la puesta a punto de la misma realizada por uno de nosotros, debe ser adoptada por la próxima edición de la Farmacopea Española para sustituir a la propuesta en la vigente, por sus indudables, y contrastadas ventajas, en la hoja de belladona.

2.<sup>a</sup>—Dicha técnica, en su versión original, no es válida para la hoja de coca.

3.<sup>a</sup>—Una vez estudiados minuciosamente una serie de pormenores, referentes principalmente al agua ácida empleada en la extracción inicial, volumen de álcali empleado para liberar los alcalóides de sus sales y cantidad de tragacante empleado para aglutinar la fase acuosa, hemos podido constatar que con agua ácida sulfúrica o clorhídrica tipo III, 0'5 ml de amoníaco concentrado y 0,8 g de tragacanto, se obtienen resultados reproducibles, como demuestran los cálculos estadísticos, de mucha mayor precisión que la técnica de nuestra Farmacopea y superiores en alrededor del 50 por 100.

4.<sup>a</sup>—Consecuencia derivada de la conclusión anterior, es que, con las modificaciones establecidas, la técnica de Hegnauer-Flück, pasa a ser válida para la determinación de alcaloides totales en la hoja de coca. Por tanto, proponemos también su adopción por la próxima edición de la F. E. con lo que se consigue, al menos para dos drogas, una deseable unificación, de cuya falta adolecen, en general las Farmacopeas, con su diversidad de técnicas prescritas para principios activos alcalóicos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—CABO TORRES, J y PARDO GARCIA P., "Prácticas de Farmacognosia, 2.<sup>a</sup> ed. Granada, 1962.
- 2.—HEGNAUER, R. y FLÜCK, H. *Phar Acta. Helv.*, 23, 246, (1948).
- 3.—CABO TORRES, J *Medicamenta* 4, 23, (1952).
- 4.—Farmacopea Española IX ed. p. 349