

DETERMINACION DE ALCALOIDES EN DROGAS. INTENTO DE
UNIFICACION DE LAS TECNICAS PRESCRITAS POR LA F. E. IX.
III. SUMIDAD DE LOBELIA (*)

por

J. CABO TORRES y A. VILLAR DEL FRESNO

Ars. Pharm. XI, 143 (1970).

Tras haber conseguido la adaptación a la técnica propuesta —Hegnauer y Flück (5)— para la determinación en alcaloides totales, en hoja de Coca (2) y Jaborandi (3). Hemos emprendido el estudio de nuestra tercera droga: Sumidad de lobelia.

El esquema de trabajo es semejante al ya expuesto en anteriores publicaciones. Para mayor comodidad lo describimos a continuación:

- I.—CONSIDERACIONES RESPECTO A ALGUNOS REACTIVOS EMPLEADOS SISTEMATICAMENTE.
- II.—DATOS A CONSIDERAR EN LOS ALCALOIDES PRINCIPALES DE LA LOBELIA.
- III.—TECNICA OFICIAL (F. E. IX ed.).
 - III.1.—*Descripción del método.*
 - III.2.—*Experiencias con drogas.*
 - III.3.—*Experiencia sin droga.*
- IV.—TECNICA EN ESTUDIO.
 - IV.1.—*Influencia del agua ácida.*
 - IV.2.—*Influencia del volumen del alcali.*
 - IV.3.—*Influencia del volumen de disolvente orgánico (éter).*
 - IV.4.—*Influencia de la goma tragacanto.*
 - IV.5.—*Otras influencias.*
 - IV.5.1.—El CINa.
 - IV.5.2.—Forma de disolver el residuo previamente a la valoración.
 - IV.6.—*Técnica a adoptar.*
 - IV.7.—*Experiencias con alcaloide puro.*

(*) Comunicación presentada al VIII Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Granada, Mayo 1968.

V.—CONCLUSIONES.

VI.—BIBLIOGRAFIA.

En cada serie de determinaciones, se ha calculado, aparte de la media aritmética, las desviaciones media, típica, errores probables de la media, expresión de ésta en tanto por ciento, etc.

I.—CONSIDERACIONES RESPECTO A ALGUNOS REACTIVOS EMPLEADOS SISTEMATICAMENTE

a) *Agua ácida (ClH o SO₂H₂): cantidad y concentración*

Al emplear diversas soluciones de ácidos —con el fin de no repetir constantemente las concentraciones de los mismos— adoptamos una nomenclatura completamente convencional que es la siguiente:

Tipo I: 10 ml. de ácido 1N y c.s.p. 500 ml. de agua (es aproximadamente el agua ácida empleada por el método original de Hegnauer y Flück).

Tipo II: 20 ml. de ácido 1N y c.s.p. 500 ml. de agua.

Tipo III: 30 ml. de ácido 1N y c.s.p. 500 ml. de agua.

Tipo IV: 90 ml. de ácido 1N y c.s.p. 500 ml. de agua.

b) *Alcali*: NH₄OH.

c) *Aglomerante*: Goma tragacanto.

d) *Disolvente orgánico*: éter etílico.

II.—DATOS A CONSIDERAR EN LOS ALCALOIDES PRINCIPALES DE LA LOBELIA

La LOBELINA es el alcaloide principal, encontrándose como secundarios, la LOBELANINA y LOBELANIDINA, que no son otra cosa que productos derivados del anterior por oxidación de un grupo alcohólico o por reducción de un grupo ceto, respectivamente.

TABLA N.º 1

PROPIEDADES FÍSICAS DEL ALCALOIDE PRINCIPAL (1)

		SOLUBILIDAD				
		Agua	Alcohol	Eter	Cloroformo	Benceno
LOBELINA	BASE	Destruye en caliente	s.c.	s.	s.	s.
	ClH	40	10	s.	s.	s.

III.—TECNICA OFICIAL(F. E. IX ed.)

III.1.—*Descripción del método*

Las operaciones conducentes a la determinación del contenido en alcaloides deben ser efectuadas sin interrupción, a causa de la fácil descomposición de la lobelina.

Para efectuar la valoración de la lobelina pulverícese 7 g. de lobelia (t.3) y colóquense en un matraz de Erlenmeyer con tapón esmerilado, añádanse 70 g. de éter y 7 g. de amoníaco (R). Tápese y agítese a intervalos, durante una hora. Déjese reposar hasta que se aclare la capa éterea. Decántese, rápidamente, la solución éterea a otro matraz Erlenmeyer, también con tapón esmerilado, añádanse 0,50 g. de talco y agítese durante tres minutos.

Adiciónense 3 c.c. de agua y agítese de nuevo. Déjese sedimentar y fíltrese, evitando la evaporación del éter, para recoger en una ampolla de decantación 50 g. de solución éterea, que equivalen a 5 g. de droga. Pásese por esta solución durante dos minutos una corriente de aire para arastrar el amoníaco. Adiciónese 5 c.c. de solución de ácido clorhídrico 0,1N, agítese bien y extraígase, tres veces, con 5 c.c. de agua destilada cada vez. Reúnanse estos líquidos acuosos y valórese en ellos, volumétricamente con solución de Hidróxido potásico 0,1N, el exceso de ácido clorhídrico que contienen, empleando como indicador dos gotas de solución de rojo de metilo. Deberá gastarse, a lo sumo, 4,63 c.c. de solución 0,1N, de Hidróxido potásico. Como el peso molecular de la lobelina es 337,444, la cantidad de ácido que se ha combinado con los alcaloides, corresponde así a una cantidad de lobelina igual a 0,01248 g. en los 5 g. de la droga y para esta a un contenido de 0,25 por ciento.

III.2.—*Experiencias con drogas.* (Tabla n.º 2)

TABLA N.º 2

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	1,61	1,037	0,57	0,3249
2	1,36		0,32	0,1024
3	1,48		0,44	0,1936
4	0,91		0,13	0,0169
5	0,78		0,26	0,0676
6	0,97		0,07	0,0049
7	0,94		0,10	0,0100
8	0,95		0,09	0,0081
9	0,48		0,20	0,0400
10	0,80		0,24	0,0576
11	0,77		0,27	0,0729
	11,41	1,037	2,69	0,8989

Datos estadísticos

Media aritmética... ..	=	1,037
Desviación media... ..	=	0,245
Desviación típica... ..	=	0,2998
Error típico de la media	=	0,0999
Error probable de la media	=	0,0674
Corresponden en %	=	6,50
+ 0,2998	—————	1,3368
1,037		
— 0,2998	—————	0,7372
N.º de casos comprendidos	—————	8
Corresponden a %	—————	72,7
Eliminación	—————	0,980
N.º de casos eliminados	—————	Ninguno

Se observan que son resultados muy elevados para el contenido alcaloídico normal de esta droga (F. E. IX ed. prescribe como contenido mínimo 0,25 %); notándose también gran variedad en los resultados obtenidos. Todo ello nos hizo pensar que quizás no fuese suficiente en este caso el tiempo de paso por la corriente de aire a través del éter, para eliminar las posibles trazas de amoníaco que hubiesen pasado. Nos aferramos más a esta idea, dado que en las últimas experiencias en vez de dos minutos que prescribe el Código a que hacemos referencia, lo hicimos pasar diez minutos, notándose resultados bastante más bajos que al principio.

Por todo esto decidimos hacer una serie de pruebas en blanco completas, con el fin de demostrar si es verdad esta nuestra hipótesis.

III.3.—*Experiencias sin droga.* (Tabla n.º 3)

Se ha realizado la técnica de F. E. IX, de forma idéntica, pero sin droga, al objeto de estudiar si la eliminación del amoníaco es o no completa y, en caso negativo, su influencia en los resultados por exceso.

TABLA N.º 3

N.º	ClH 0,1N (ml)	NaOH 0,1N gastados (ml)	Diferencia vol. ClH-NaOH (ml)	Equivalencia teórica en alcaloides (g)
1	5	4,25	0,268	0,181
2	"	4,15	0,374	0,252
3	"	4,40	0,108	0,073
4	"	4,05	0,481	0,325
5	"	3,75	0,800	0,540
6	"	4,20	0,321	0,217

Por la anterior tabla y pese al prolongado borboteo de aire a través del disolvente orgánico, se observa que siempre se comete error, no lográndose en esta droga y por este método la eliminación total del amoníaco, aunque señalamos anteriormente se fuerzan las condiciones.

Queda demostrado de esta manera que el método que prescribe F. E. IX ed. aunque sencillo es sumamente inseguro, dando lugar a errores considerables. Por lo que en el transcurso de nuestro intento de adaptación no podemos tomar como testigo los valores obtenidos anteriormente.

IV.—TECNICA EN ESTUDIO

En principio y a la vista de las propiedades físicas del alcaloide principal Lobelina tratado en las consideraciones generales, pensamos que valorar esta droga por el método general de técnica en estudio, no nos puede dar resultados satisfactorios.

Tal como pensábamos, así ha sucedido, pues en la realización de diez pruebas se han obtenido resultados nulos o a lo sumo trazas de alcaloides, por lo que no trascibimos los correspondientes datos.

IV.1.—Influencia del agua ácida.

En esta droga, habiendo otros factores que condicionan una gran influencia, y observando la poca que este reactivo tuvo en anteriores drogas, ponemos en todas nuestras pruebas, como agua ácida fija, la tipo III-clorhídrica.

IV.2.—Influencias del volumen del álcali.

a) *Un ml. de amoníaco concentrado.* (Tabla núm. 4).

Otros reactivos:

Agua ácida = Tipo III clorhídrica

Disolvente orgánico = Eter

Goma tragacanto = 0,5

Se efectuó la evaporación del disolvente orgánico a sequedad en baño maría sin posterior tratamiento en estufa 100-105°C.

TABLA N.º 4

N.º	% de alcaloides	M	d	d²
1	0,359	0,354	0,005	0,000025
2	0,352		0,002	0,000004
3	0,345		0,009	0,000081
4	0,374		0,020	0,000400
5	0,388		0,034	0,001156
6	0,323		0,031	0,000961
7	0,338		0,016	0,000256
8	0,352		0,002	0,000004
9	0,359		0,005	0,000025
10	0,349		0,005	0,000025
	3,539	0,354	0,129	0,002937

Datos estadísticos

Media aritmética	=	0,354
Desviación media	=	0,0129
Desviación típica	=	0,0181
Error típico de la media... .. .	=	0,0064
Error probable de la media	=	0,0043
Corresponde a %		1,21
+ 0,0181		0,3721
0,354		
— 0,0181		0,3359
N.º de casos comprendidos		7
Corresponden a %		70
N.º de casos eliminados		Ninguno

b) *Amoniaco concentrado* = 3 ml. (Tabla núm. 5).

Otros reactivos:

En todo igual a la Tabla anterior.

TABLA N.º 5

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,374	0,364	0,010	0,000100
2	0,359		0,005	0,000025
3	0,345		0,019	0,000361
4	0,367		0,003	0,000009
5	0,357		0,007	0,000049
6	0,352		0,012	0,000144
7	0,331		0,033	0,001089
8	0,381		0,017	0,000289
9	0,374		0,010	0,000100
10	0,388		0,024	0,000576
11	0,381		0,017	0,000289
	4,009	0,364	0,157	0,003031

Datos estadísticos

Media aritmética	=	0,364
Desviación media	=	0,0143
Desviación típica	=	0,0174
Error típico de la media	=	0,0058
Error probable de la media	=	0,0039
Corresponden a %		1,07
+ 0,0174		0,3814
0,364		
— 0,0174		0,3466
N.º de casos comprendidos		8
Corresponden a %		72,72
N.º de casos eliminados		Ninguno

Aunque no existen grandes diferencias entre los resultados obtenidos se observa sin embargo una clara mejoría empleando mayor volumen de amoníaco, por lo que siempre es más conveniente el añadir el anteriormente mencionado reactivo por exceso que por defecto.

IV.3.—Influencia del volumen de disolvente orgánico (éter).

Empleamos de manera fija y sistemática éter, ya que de las consideraciones teóricas, deducimos, que es igual emplear éter que cloroformo, nos decidimos por el primero, en consideración a nuestro intento de unificación (es el empleado por la técnica original de Hegnauer y Flück).

Pasamos a estudiar el volumen idóneo del mismo y como siempre, con el resto de las condiciones fijas.

a) Disolvente = éter.

En principio, 15 ml. y lavamos posteriormente con 10 ml. tres veces. (Tabla núm. 6).

Restantes reactivos:

Agua ácida Tipo III clorhídrica
 Goma tragacanto 0,5 g.
 Disolvente orgánico éter
 Amoníaco concentrado 2 ml.
 Cloruro sódico para saturar el agua
 e insolubilizar en lo posible el al-
 caloide 2,5 g.
 Evaporación disolvente orgánico. No en estufa añadiendo antes los
 2 ml. de alcohol que se procura-
 rá no se evaporen.

TABLA N.: 6

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,216	0,230	0,014	0,000196
2	0,180		0,050	0,002500
3	0,251		0,021	0,000441
4	0,273		0,043	0,001849
5	0,180		0,050	0,002500
6	0,251		0,021	0,000441
7	0,230		0,000	0,000000
8	0,240		0,010	0,000100
9	0,235		0,005	0,000025
10	0,244		0,014	0,000196
	2,300	0,230	0,228	0,008248

Datos estadísticos

Media aritmética.	=	0,230
Desviación media	=	0,0228
Desviación típica	=	0,0303
Error típico de la media... ..	=	0,107
Error probable de la media... ..	=	0,0072
Corresponden a %	=	3,13
+ 0,0303 —————	=	0,2603
0,230		
— 0,0303 —————	=	0,1997
N.º de casos comprendidos ———	=	7
Corresponden a % —————	=	70,00
N.º de casos eliminados ———	=	Ninguno

b) *Disolvente: éter*

En principio 30 ml. y lavamos posteriormente con 10 ml. tres veces. (Tabla núm. 7).

El resto de las condiciones igual que en el apartado anterior.

TABLA N.º 7

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,345	0,284	0,061	0,003721
2	0,295		0,011	0,000121
3	0,287		0,003	0,000009
4	0,237		0,047	0,002209
5	0,295		0,011	0,000121
6	0,287		0,003	0,000009
7	0,280		0,004	0,000016
8	0,244		0,040	0,001600
9	0,287		0,003	0,000009
10	0,286		0,002	0,000004
	0,843	0,284	0,185	0,007819

Datos estadísticos

Media aritmética	=	0,284
Desviación media	=	0,0185
Desviación típica..	=	0,0283
Error típico de la media	=	0,0100
Error probable de la media... ..	=	0,0067
Corresponden a %	=	2,36
+ 0,0283 —————	=	0,3123
0,284		
— 0,0283 —————	=	0,2557
N.º de casos comprendidos ———	=	7
Corresponden a % —————	=	70
N.º de casos eliminados ———	=	Ninguno

Se puede observar, el efecto beneficioso de un mayor volumen de disolvente orgánico.

Por lo que consideramos que el volumen idóneo es emplear 30 ml. de éter en la primera extracción, lavando el residuo acuoso englobado con goma tragacanto, tres veces con 10 ml. de dicho disolvente, cada vez.

IV.4.—Influencia de la goma tragacanto.

a) *Goma tragacanto*: 0,5 g.

Tabla vista ya (núm. 7) en donde se obtuvieron: una media aritmética de 0,284 % y como % del error probable de la media = 2,36.

b) *Goma tragacanto*: 0,7 g. (Tabla núm. 8).

Restantes reactivos:

Agua ácida	Tipo III
Amoniaco concentrado... ..	2 ml.
Disolvente	30 ml. de éter y posterior lavado tres veces con 10 ml.
Cloruro sódico	2,5 g.

En vez de estufa, evaporar el éter con 2 ml. de alcohol procurando que estos últimos no se evaporen.

TABLA N.º 8

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,309	0,300	0,009	0,000081
2	0,330		0,030	0,000900
3	0,309		0,009	0,000081
4	0,302		0,002	0,000004
5	0,273		0,027	0,000729
6	0,287		0,013	0,000169
7	0,295		0,005	0,000025
8	0,295		0,005	0,000025
9	0,305		0,005	0,000025
10	0,295		0,005	0,000025
	3.000	0,300	0,110	0,002064

Datos estadísticos

Media aritmética	= 0,300
Desviación media	= 0,0110
Desviación típica	= 0,0151
Error típico de la media... ..	= 0,0053
Error probable de la media... ..	= 0,0036
Corresponden a %	= 1,20
+ 0,0151	0,3151
0,300	
— 0,0151	0,2849
N.º de casos comprendidos	= 8
Corresponden a %	= 80
N.º de casos eliminados	= Ninguno

c) *Goma tragacanto* 1 g. (Tabla núm. 9).

Resto de los reactivos igual a los de la Tabla anterior.

TABLA N.º 9

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,266	0,287	0,021	0,000441
2	0,302		0,015	0,000225
3	0,273		0,014	0,000196
4	0,309		0,022	0,000484
5	0,290		0,003	0,000009
6	0,300		0,013	0,000169
7	0,273		0,014	0,000196
8	0,284		0,003	0,000009
9	0,284		0,003	0,000009
10	0,294		0,007	0,000049
	2,875	0,287	0,115	0,001787

Datos estadísticos

Media aritmética =	0,287
Desviación media =	0,0115
Desviación típica =	0,0141
Error típico de la media =	0,0050
Error probable de la media =	0,0033
Corresponden a % =	1,16
	+ 0,0141	0,3011
0,287		
	- 0,0141	0,2729
N.º de casos comprendidos	----- =	7
Corresponden a %	----- =	70
N.º de casos eliminados	----- =	Ninguno

No queda suficientemente clara la influencia de la mayor cantidad de goma tragacanto, puesto que si bien de a) a b) se observa una diferencia notable, tanto en el % de alcaloides obtenidos, como en el % del error probable de la media; esto no se ve corroborado en c), donde el % de alcaloides baja de tal forma que llega a igualarse con a), no así el % del error probable de la media, que continúa permaneciendo bajo.

No obstante lo anteriormente enunciado, la cantidad a añadir viene condicionada por los reactivos empleados y en cada caso se observará la cantidad idónea para formar masa gelatinosa consistente; en las condiciones expuestas en las tablas anteriores, la adición de cloruro sódico, condiciona una mayor dificultad en la formación de dicha masa; una vez vista que la mencionada adición no era beneficiosa y suprimiéndola, se ha observado que con menor cantidad se forma perfectamente masa consistente. No transcribimos tabla alguna, dado que

las mejoras obtenidas se observa claramente que son debidas a otras condiciones que las aquí tratadas y que en lugar oportuno señalaremos.

Por lo que nosotros, teniendo en cuenta las anteriores consideraciones y a efectos finales de adaptación de esta droga al método preconizado, proponemos un mínimo de 0,5 g, haciendo siempre la salvedad de que este peso viene condicionado a la calidad de la goma tragacanto, siendo muy conveniente cuando se tiene una goma cuya calidad no se conoce, el observar con pruebas en blanco el peso idóneo y como ya en otras ocasiones señalábamos, más conveniente ponerlo por exceso que por defecto.

IV.5.—Otras influencias.

Ya "a priori", a la vista de las propiedades físicas del alcaloide Lobelina se hicieron modificaciones en el sentido de tener en cuenta la fácil destrucción de dicho alcaloide a temperatura elevada, sobre todo al estado de sal. Por lo que desde un principio, hemos suprimido el calentamiento a baño maria de la droga con 15 ml. de ácido diluido, sustituyéndolos por un mayor tiempo en contacto y agitación de dicho ácido con la droga —una hora en vez de media que indica el método original—.

IV.5.1.—Influencia de añadir o no Cl Na.

- a) Adición de 2,5 g. de Cl Na a los 7,5 ml. de extracto acuoso ácido recogidos por filtración.

Esta modificación se hizo en principio, por las consideraciones teóricas de que el alcaloide base Lobelina era soluble, tanto en disolvente orgánico como en agua, por lo que, y siempre en el terreno de las consideraciones teóricas, pensamos que al saturar el agua con la anteriormente mencionada cantidad de cloruro sódico, desplazaríamos totalmente la fracción alcaloídica que se disuelve en agua pasando íntegramente al disolvente orgánico.

Con estas modificaciones hemos operado en la Tablas vistas ya en IV.3.— (T. 6 y 7) y en IV.4. (T. 8 y 9), en las que se obtuvieron los siguientes % de alcaloides, respectivamente 0,230 %, 0,284 %, 0,300% y 0,287%, que ponemos como ejemplo de la influencia de la adición de este reactivo.

- b) Sin Cl Na (Tabla núm. 10)

b.1) Otros reactivos:

Agua ácida	Tipo III
Amoniaco concentrado... ..	2 ml.
Disolvente	Eter, 15 ml. primera extracción, lavado tres veces con 10 ml.

A media evaporación, adición de 2 ml. de alcohol al éter destilante, sacando cuando se observe que empieza a destilar el alcohol (observación mediante termómetro).

TABLA N.º 10

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,338	0,368	0,030	0,000900
2	0,417		0,049	0,002401
3	0,352		0,016	0,000256
4	0,367		0,001	0,000001
5	0,367		0,001	0,000001
6	0,352		0,016	0,000256
7	0,376		0,008	0,000064
8	0,373		0,005	0,000025
9	0,352		0,016	0,000256
10	0,391		0,023	0,000529
	3,685	0,368	0,166	0,004686

Datos estadísticos

Media aritmética	= 0,368
Desviación media	= 0,0165
Desviación típica	= 0,0228
Error típico de la media... ..	= 0,0081
Error probable de la media	= 0,0054
Corresponden a %	= 1,47
+ 0,0228 —————	0,3913
0,368	
— 0,0228 —————	0,3457
N.º de casos comprendidos —————	= 8
Corresponden a % —————	= 80
N.º de casos eliminados —————	= Ninguno

b₂) Tabla núm. 5 (vista en IV.2.b.); % de alcaloides = 0,364 y % del error probable de la media = 1,07.

b₃) Condiciones: (Tabla núm. 11)

Agua ácida	Tipo III
Amoniaco concentrado	2 ml.
Disolvente = éter	{ 30 ml.
	{ 3 × 10 ml.

No estufa

resto de condiciones igual a la tabla anterior.

TABLA N.º 11

N.º	% de alcaloides	M	d	d ²
1	0,374	0,367	0,007	0,000049
2	0,352		0,015	0,000225
3	0,374		0,007	0,000049
4	0,367		0,000	0,000000
5	0,367		0,000	0,000000
6	0,367		0,000	0,000000
7	0,374		0,007	0,000049
8	0,371		0,004	0,000016
9	0,352		0,015	0,000225
10	0,370		0,003	0,000009
	3,668	0,367	0,058	0,000622

Datos estadísticos

Media aritmética =	0,367
Desviación media =	0,058
Desviación típica =	0,0083
Error típico de la media... =	0,0029
Error probable de la media =	0,0020
Corresponden a % =	0,54
	+ 0,0083	————— = 0,3753
0,367		
	— 0,0083	————— = 0,3587
Corresponden a %	————— =	80
N.º de casos comprendidos	————— =	8
N.º de casos eliminados	————— =	Ninguno

b.) Tabla núm. 4 (vista en IV. 2.a.) % de alcaloides = 0,354 % del error probable de la media = 1,21.

En esta serie de tablas, se observa un notable incremento del % sobre las que se ha añadido Cl Na, y aunque dentro de esta serie de tablas existen variantes, que condicionan modificaciones en el % sin embargo en IV. 4.3.b.) y la (III. 4.5.b) la única diferencia es ésta.

Por lo que bien palpable queda, que el Cl Na, —contra lo que nosotros pensábamos en teoría— no solamente no beneficia sino que es perjudicial, por lo que para la posible adaptación de esta droga lo suprimimos.

IV.5.2.—Influencia del poner los dos ml. de alcohol después, durante, o antes de destilar éter.

IV.5.2.1.—Destilación de todo el éter, y después disolución del residuo con 2 ml. de alcohol, Tabla núm. 5 (vista en IV.2.b): % de alcaloides 0,364% del error probable de la media 1,07.

IV.5.2.2.—Destilación parcial del éter, añadiendo después los 2 ml. de alcohol y seguir destilando, hasta que queden 'únicamente esos 2 ml. Tabla n.º 10 (vista en IV.5.1.b): % de alcaloides 0,368. % del error probable de la media 1,47.

IV.5.2.3.—Añadir los 2 ml. de alcohol al éter antes de destilar y procurar no destilar nada más que el éter. Tabla núm. 11 (vista en IV.5.1.b₃): % de alcaloides 0,367, % del error probable de la media 0,54.

De todo lo expuesto resulta que la mejor manera de operar es como se indica en 5.2.3. (puesto que, aunque el % de alcaloides es ligeramente más elevado en 5.2.2., sin embargo el % error probable de la media es mucho más favorable en 5.2.3., siendo por otra parte mucho más cómodo de realizar, el añadir al principio los 2 ml. de alcohol, que a media destilación, interrumpiéndola, para efectuar la adición.

Adoptamos pues, la condición de *añadir los 2 ml. de alcohol, antes de comenzar la destilación*, procurando, que destile únicamente el éter.

IV.6.—Técnica a adoptar.

De nuestras experiencias deducimos como técnica más adecuada la que a continuación pasamos a exponer:

El *método general*, con las siguientes modificaciones:

- Agua ácida clorhídrica Tipo III
- No poner a baño maría la droga con el agua ácida y en compensación agitar media hora más.
- Alcali; amoníaco concentrado, 2 ml.
- Añadir los 2 ml. de alcohol, antes de empezar a destilar el éter procurando interrumpir la destilación, cuando se haya recuperado todo el éter.
- No introducir en estufa, sustituyéndolo, por la destilación de 5 ml. de éter.

En todas las modificaciones realizadas y paralelamente a las pruebas con droga, se han efectuado, pruebas en blanco totales, para observar, si se eliminaba el exceso de álcali. En ninguna de ellas, se observó que este pasase a la valoración final.

IV.7.—Experiencias con alcaloide puro. (T. 12)

Con esta técnica propuesta se ha valorado un clorhidrato de lobelina puro, observándose que siguiendo la anteriormente mencionada técnica no se produce pérdida de alcaloide, como se puede observar a continuación.

Partimos de una solución en agua ácida clorhídrica tipo III, de sulfato de lobelina, preparada al 0,2436 %, que corresponde en lobelina base a una riqueza de 0,188 %.

Hemos realizado la experiencia, partiendo de 1 ml. de dicha solución como si fuese un gramo de droga siguiendo en todo la técnica adoptada.

TABLA N.º 12

N.º	% alcaloides	media	d	d ²	Diferencia con real	% diferencia con real
1	0,209		0,019	0,000361	+0,021	+11,10
2	0,189		0,001	0,000001	+0,001	+ 0,53
3	0,168	0,190	0,022	0,000484	—0,020	—10,69
4	0,203		0,013	0,000169	+0,015	+ 7,97
5	0,182		0,008	0,000064	—0,006	— 3,19
	0,951	0,190	0,063	0,001079	+0,011	+ 5,72

Datos estadísticos

Media aritmética	=	0,190
Desviación media	=	0,0126
Desviación típica	=	0,0164
Error típico de la media... ..	=	0,0095
Corresponden a %	=	3,36
+ 0,0126 —————	=	0,2026
0,190		
— 0,0126 —————	=	0,1774
N.º de casos comprendidos ———	=	3
Corresponden a % —————	=	60
N.º de casos eliminados ———	=	Ninguno

V.—CONCLUSIONES

1.—El método de la F. E. IX ed., preconizado para valoración de alcaloides totales de la sumidad de lobelia, comete un error considerable, al no conseguir eliminar por completo el álcali, como demostramos oportunamente al realizar series de pruebas en blanco, por ello se obtienen resultados sumamente elevados (0,9%).

2.—En nuestras experiencias, se demuestra claramente, que la destrucción del alcaloide, se efectúa principalmente, al calentarlo con la solución ácida —adquiere forma de sal—.

3.—Como en anteriores drogas, en todas las experiencias obtenidas se les aplicó sistemáticamente, un estudio estadístico. En la técnica adoptada, se obtuvo como % de error probable de la media 0,54, que consideramos altamente satisfactorio.

4.—Hemos contratado, la técnica propuesta, realizando determinaciones con Lobelina pura, obteniendo una diferencia con el contenido real de alcaloide, de tan sólo 5,72 %, y siendo el % del error probable de la media del 3,36, cuyos datos a nuestro juicio son aceptables.

5.—En esta droga, y por las consideraciones expuestas en la conclusión número 1 no se han comparado los resultados, con los de F.E. IX ed., realizándose —como comentábamos en la conclusión anterior— con solución de Lobelina pura.

6.—Se ha conseguido, por tanto una técnica real sencilla de determinación de alcaloides totales en la droga en estudio. Conclusión importante, puesto que el método oficial (F.E. IX ed.) es inadecuado, como hemos demostrado.

7.—En líneas generales, el intento enunciado en la parte genérica del título de nuestro trabajo, se ve enriquecido al poderse aplicar también la técnica en estudio a los alcaloides totales de la sumidad de lobelia.

III.—LOBELIA

INFLUENCIAS
MODIFICACIONES

TECNICA F. E. IX ed.

	Número de experiencias	% alcaloides	Desviación media	Desviación típica	Error típico de la media	Error probable de la media
Experiencias sin drogas ... 6 0,265						
SIN MODIFICAR						
AGUA ACIDA: Agua ácida fija en todas las experiencias tipo III clorhídrica						
a) NH ₃ concentrado = 1 ml	10	0,354	0,0129	0,0181	0,0064	0,0043
b) NH ₃ concentrado = 3 ml	11	0,362	0,0143	0,0174	0,0058	0,0039
a) Eter=15 ml (3×10 ml).	10	0,230	0,0228	0,0303	0,0107	0,0072
b) Eter=30 ml (3×10 ml).	10	0,284	0,0185	0,0283	0,0100	0,0067
a) Goma tragacanto=0,5 g.	10	0,284	0,0185	0,0283	0,0100	0,0067
b) Goma tragacanto=0,7 g.	10	0,300	0,0110	0,0151	0,0053	0,0036
c) Goma tragacanto=1 g.	10	0,287	0,0115	0,0141	0,0050	0,0033
a ₁)	10	0,230	0,0228	0,0303	0,0107	0,0072
a ₂)	10	0,284	0,0185	0,0283	0,0100	0,0067
a ₃)	10	0,300	0,0110	0,0151	0,0053	0,0036
a ₄)	10	0,287	0,0115	0,0141	0,0050	0,0033
a) Con CINa	10	0,368	0,0165	0,0228	0,0081	0,0054
b ₁)	10	0,364	0,0143	0,0174	0,0058	0,0039
b ₂)	11	0,367	0,058	0,0083	0,0029	0,0020
b ₃)	10	0,354	0,0124	0,0181	0,0064	0,0043
b ₄)	10	0,364	0,0143	0,0174	0,0058	0,0039
ADICION DE 2,5 g de extracto acuoso a los 7,5 ml de extracto de CINa ácidos recogidos por filtración						
1) Después de destilar el éter-disol. residuo. ...	11	0,367	0,058	0,0083	0,0029	0,0020
2) Antes de la destilación.	10	0,367	0,058	0,0083	0,0029	0,0020

T E C N I C A S
TECNICA EN ESTUDIO

VI.—BIBLIOGRAFIA

- 1.—BLAS, L., Agenda del Químico; 2.^a ed. 370-377, Madrid (1954).
- 2.—CABO TORRES, J., VILLAR DEL FRESNO, A., PARDO GARCIA, P.: Ars. Pharmaceutica, IX. 1-2 (1960).
- 3.—CABO TORRES, J. y VILLAR DEL FRESNO. A.: Comunicación presentada al VIII Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Granada, Mayo (1969). Pendiente publicación.
- 4.—EWE, G., E., Amer. Pharm. Assoc., 18, 241 (1929) Apud J. Ph. chim., 12. 273 (1930).
- 5.—Farmacopea Española, IX ed. 661, Madrid (1954).
- 6.—HEGNAUER, R. y FLÜLK, H., Pharm. Acta Helv. 23, 246 (1948).