

## Tesis de Posgrado

# Contribución al estudio de los humos de tabaco : determinación de algunos elementos tóxicos, (nicotina y alcohol metílico) en humo de cigarrillos manufacturados en el país con tabaco rubio

Gómez, Julio César

1938

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

#### Cita tipo APA:

Gómez, Julio César. (1938). Contribución al estudio de los humos de tabaco : determinación de algunos elementos tóxicos, (nicotina y alcohol metílico) en humo de cigarrillos manufacturados en el país con tabaco rubio. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0227\\_Gomez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0227_Gomez.pdf)

#### Cita tipo Chicago:

Gómez, Julio César. "Contribución al estudio de los humos de tabaco : determinación de algunos elementos tóxicos, (nicotina y alcohol metílico) en humo de cigarrillos manufacturados en el país con tabaco rubio". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1938. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0227\\_Gomez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0227_Gomez.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

T E S I S

P R E S E N T A D A   A   L A

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES  
DE BUENOS AIRES

P O R   E L   E X - A L U M N O

J U L I O   C E S A R   G Ó M E Z

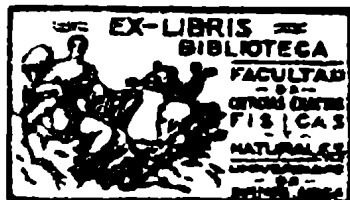
P A R A   O P T A R   A L   G R A D O   D E   D O C T O R   E N   Q U Í M I C A



C O N T R I B U C I O N   A L   E S T U D I O   D E   L O S   H U M O S   D E   T A B A C O S

D E T E R M I N A C I O N   D E   A L G U N O S   E L E M E N T O S   T O X I C O S   ( N I C O T I N A  
Y   A L C O H O L   M E T I L I C O )   E N   H U M O S   D E   C I G A R R I L L O S   M A N U F A C -  
T U R A D O S   E N   E L   P A I S   C O N   T A B A C O   H U B I O . -

*Tesis: 227.*



- 1 9 3 8 -

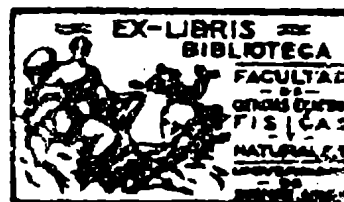
A L A M E M O R I A D E M I M A D R E

A M I P A D R E

A L O S M I O S

Agradesco al Doctor Raúl Wernicke su dirección en éste mi trabajo de tesis y el haberme dado toda clase de facilidades para realizarlo en el Instituto de Química que él dirige.

## INTRODUCCION



Durante algún tiempo se dijo con mucha insistencia, sin que se pudiera conocer la fuente de información, que ciertas marcas de cigarrillos de consumo en nuestro país, tenían una toxicidad especial por la que producían lesiones en el nervio óptico. Como primera intención nos propusimos aclarar qué podía haber de cierto en tales aseveraciones y como problema de investigación hacer un estudio comparativo, desde un punto de vista higiénico, del humo de cigarrillos manufacturados en el país con tabaco rubio, que eran precisamente sobre los que recaían tales sospechas.

Como veremos enseguida, el humo de tabaco contiene principios calificados como tóxicos o nocivos, en dosis muy variadas. Por lo tanto lo que más debe interesar es la cantidad que de estas sustancias ingiere el fumador, para deducir de ello la toxicidad de un determinado tipo de cigarrillo.

Como entre las lesiones características que ocasiona el alcohol metílico se encuentra aquella del nervio óptico, nuestro principal objeto ha sido estudiar su existencia y proporción en el humo de cigarrillos. Hemos completado el trabajo dosando otros componentes y analizando las condiciones en que debe estudiarse el humo de cigarrillos.

No ha sido nuestro propósito decidir si debe fumarse o no. Tema en todo tiempo debatido, creemos ya tiene su sanción pública y universal: se fuma y se seguirá fumando seguramente

mientras la humanidad exista, Como dice el Doctor Herrero Ducloux (1): "... el tabaco, combatido en vano por la higiene, porque en la vida del hombre civilizado, cerebro que piensa o brazo que ejecuta, en el bufete o en la usina, en la trinche-  
ra o sobre el mar, ha sido y será un ocio en el trabajo y un trabajo en el ocio, dando la ilusión del descanso en la fatiga, del olvido en el recuerdo punzador y del ensueño en el dolor, sin los efectos del opio, la cocaína y el café indico".

Claro que un trabajo de esta índole será tanto más útil cuantas más variedades de cigarrillos se hayan analizado, lo que podrá ser obra de sucesivas investigaciones.

Las muestras fueron adquiridas en el comercio minorista, tal cual llegan al consumidor.

---

(1) Datos Analíticos de los Tabacos Comerciales y sus Falsificaciones. Revista de la Facultad de Ciencias Químicas de La Plata, 1, 169, 1923.-



### NATURALEZA DEL HUMO DE TABAQUE

Numerosos investigadores se han ocupado de establecer la composición del humo de tabaco. A fines del siglo pasado algunos autores, como O. Krause (1), H. Schwarz (2), H. Vohl y H. Eulenburg (3) y un poco después J. Habermann (4) reconocieron la presencia del CO en el humo de tabaco.

Considerado desde un punto de vista físico, el humo de cigarrillos consiste en una mezcla de gases (nitrógeno, oxígeno no consumido, anhídrido carbónico, óxido de carbono, etc.), vapores (de agua, nicotina, etc.) y partículas (resinas, hidrocarburos elevados, sales de nicotina) que constituyen la porción visible del humo. Además de las sustancias mencionadas se ha encontrado en humos de tabaco, amoníaco, ácido sulfúrico (5) (6), ácido cianhídrico (5) (7), alcohol metílico (8), diacetilo (9), aldehidos (10), arsénico (11), piridina y otros alcaloides menos importantes derivados de la nicotina como la nornicotina, etc.-

---

(1) Dingler's Journal 213, 495, 1874.

(2) Ibid. 226, 305, 1887.

(3) Arch. Pharm. 147, 130, 1871.

(4) Zeit. physiol. Chem. 33, 55, 1901.

(5) Armstrong and Evans, Brit. Med. J. 1, 992, 1922.

(6) Wenusch, Zeit. Unter. Lebens. 70, 201, 1935.

(7) Wasser y Stahl, ibid. 67, 280, 1934.

(8) Neuberg y Kobel, Bioch. Zeit. 206, 240, 1929.

(9) Schmalfluss y Barthmeyer, Zeit. Unt. Lebe. 63, 283, 1933.

(10) Eogen J. Am. Med. Ass. 93, 1110, 1929.

(11) Gross y Nelson, Am. J. Publ. Health, 24, 36, 1934.

Estos compuestos resultan de la combustión más o menos completa del tabaco y varía su proporción con la clase de tabaco, según que se fume en pipa, cigarros o cigarrillos y según las condiciones de la fumada: succión intermitente o continua, duración de la succión, fuerza, intervalo entre una y otra, volumen de humo aspirado en cada succión, largo de la colilla, humedad del tabaco, etc.

El anhídrido carbónico se produce principalmente en el extremo del punto incandescente donde la combustión es más completa, por ser la parte más accesible al oxígeno del ambiente; pero cuando se efectúa la aspiración, al pasar el humo hacia adentro en la zona inmediata se produce posiblemente un proceso de reducción por el tabaco carbonizado, originando el anhídrido carbónico, óxido de carbono y otra parte de éste se ha de producir directamente por combustión incompleta en esta zona.

En la región adyacente, aún no quemada, debido a la elevada temperatura de la corriente de gases provenientes de la combustión, se produce una destilación de diferentes productos algunos ya existentes en el tabaco, como la nicotina, y otros que se originan por pirólisis, como el ácido cianhídrico (1), y que no se encuentra en el tabaco original. La posición de cigarrillo o cigarro aún no quemada, hace de filtro,

---

(1) Wassser y Stahl. Z. Unt. Leb. 67, 280, 1934.

de manera que se va enriqueciendo, a medida que transcurre la fumada, en los diferentes compuestos que arrastra el humo, que luego son quemados total o parcialmente, o destilados de nuevo. De aquí la conveniencia para el fumador de dejar una colilla más bien larga.

Los investigadores distinguen la corriente principal del humo, que es la que pasa a través del tabaco al producirse la aspiración, y la secundaria o lateral que se desprende directamente a la atmósfera del extremo incandescente del cigarrillo, cigarrillo o pipa.

Por las consideraciones anteriores se comprende fácilmente que no sea la misma la composición del humo proveniente de cada una de estas corrientes. La última, que resulta de un proceso de combustión más avanzado, es rica en productos más simples.

Damos aquí los resultados de análisis hechos por Eogen(1) de corrientes secundarias y principales de cigarrillos, en los que se ve claramente la variación de la composición.

TABLE 1

Análisis de la corriente secundaria

Duración de la combustión	Sin succión Succión intermitente Succión continua				
	12 min.	10	5	5	2
CO <sub>2</sub>	320 cc.	336	208	224	160
CO	8 cc.	12	12	8	12
Nicotina	13 mg.	9	4	2,5	1,5
NH <sub>3</sub>	2,2 mg.	3,0	1,4	1,6	1,4
Aldehidos	1,4 mg.	1,3	1,0	1,0	0,5
Furfural	0,4 mg.	0,4	0,2	0,2	0,1
Alcali 0,1 N	4,2 cc.	4,1	3,2	3,6	3,4

(1) Eogen J. Am. Med. Ass. 93, 1110, 1929.

TABLA 3

Análisis de la corriente principal

Duración de la combustión	Succión intermitente		Succión continua	
	10 min.	5	5	2
CO <sub>2</sub>	21 cc.	55	56	63
CO	3 cc.	16	10	11
Nicotina	0,2 mg.	2,0	2,5	6,5
NH <sub>3</sub>	0,0 mg.	0,1	0,0	0,1
Aldehidos	0,4 mg.	1,4	1,3	2,9
Furfural	0,0 mg.	0,2	0,1	0,2
Acido 0,1 N	0,5 cc.	0,3	0,8	1,2
Cociente	1,0	1,3	1,3	1,5
Respiratorio				

## CIRCUNSTANCIAS QUE MODIFICAN LA FUMADA

En el presente trabajo no nos ocuparemos del humo de cigarrros, ni del de tabaco fumado en pipa, sino unicamente del de cigarrillos.

Para hacer un estudio químico del humo de cigarrillos, las condiciones en que éste se recoge pueden no tener mayor importancia en un estudio cualitativo de su composición, pero si queremos determinar la proporción en que sus diferentes constituyentes se encuentran, indudablemente ya no será indiferente la manera de producir el humo. Habrá que estudiar por lo tanto la influencia de los diferentes factores que condicionan la fumada tratando de reproducir experimentalmente la fumada normal para poder sacar conclusiones de carácter higiénico. Hemos visto ya cuales son estos factores y para que los resultados obtenidos en los análisis tengan valor comparativo, deben estar bien controlados y fijados. Por no haber tenido en cuenta esto no se pueden sacar conclusiones serias de muchas investigaciones, especialmente de las primeras en algunas de las cuales sólo se indica si la combustión ha sido continua o intermitente.

El experimentar con personas tiene muchos inconvenientes para standardizar las condiciones del experimento y controlarlas debidamente, pues además de que cada individuo tiene sus características, que varían mucho de uno a otro, el hecho de saberse sujeto de experimentación puede alterar sus propios hábitos. El factor personal y la sugestión tienen tanta importan-

cia en este caso, que autores como Bogen (1) y Goodman, que han hecho experiencias con sujetos a quienes les vendaban los ojos ("blinfold test"), llegaron a la conclusión que sus opiniones discrepaban enormemente en cuanto a suavidad, fuerza, clase, etc. de los cigarrillos fumados.

Bogen (1) hizo la siguiente experiencia: seis cigarrillos, con el nombre de la marca cuidadosamente cubierto por un pape-  
lito numerado, se dieron a cada uno de un grupo de profesiona-  
les, estudiantes universitarios y obreros. Todos estos sujetos  
manifestaron ser fumadores desde hacía más de tres años, la  
mayor parte desde más de diez años, y el promedio de cigarril-  
los que fumaban diariamente era de unos veinte. Sus opinio-  
nes fueron muy discordantes en lo que respecta a cigarrillos  
"fuertes" o "suaves", la clase de tabaco con que estaban fabri-  
cados, o el nombre de los cigarrillos experimentados.

El sujeto que tuvo el mejor resultado en estos experimen-  
tos, fué examinado repetidas veces, tanto con cigarrillos con  
el rótulo cubierto por un número como con los ojos vendados,  
para eliminar una posible ayuda que la inspección del cigarril-  
lo "tapado" pudiera darle, y en cada caso reconoció acertada-  
mente la clase de cigarrillo dado, indicando la "fuerza" del  
humo, aunque se equivocó ocasionalmente al tratar de diferen-  
ciar entre cigarrillos de la misma clase. Se llegó a la con-  
clusión, entonces, que los resultados negativos encontrados

---

(1) The Journal of de Am. Med. Asoco. 93, 1110, 1929.-

en la mayoría del grupo, se debieron a que los fumadores aunque aparentemente expertos, son incapaces de apreciar con cierta exactitud entre diferentes cigarrillos, pero que algún fumador excepcional puede tener la habilidad de distinguir entre diferentes clases de cigarrillos y aún quizás, entre diferentes marcas de la misma clase general de cigarrillos.

Damos a continuación una tabla de los resultados obtenidos por Eogen en esta clase de experiencias.

S u j e t o s	A	B	C	D	E	F	Total
<b>Contestación</b>							
<b>Piarte</b>	25	20	30	40	75	10	
<b>Mediano</b>	55	40	35	35	15	30	
<b>Suave</b>	20	40	35	25	10	60	
<b>N. Americano</b>	70	30	35	85	10	10	
<b>Mezcla</b>	25	60	50	15	10	10	
<b>Oriental</b>	5	10	5	-	20	75	
<b>West Indian</b>	-	-	10	-	60	5	
<b>Correctamente</b>	25	25	65	65	75	80	61
<b>Incorrectamente</b>	75	75	35	35	25	20	39

Gawrilow y Keperina (1) han realizado investigaciones sobre humo de tabaco quemado libremente y también en cigarrillos y han estudiado así mismo la influencia de algunos factores en la composición del humo.

Para recoger el humo de tabaco quemado directamente usaron un balón de vidrio Pirex (o de cuarzo) de forma alargada y de 180 a 200 cc. de capacidad. Se tapa con un corcho a través del cual pasa un tubo de vidrio con un extremo agudo, que llega por un lado casi al fondo del balón y el otro está conectado con un frasco lavador al que se adapta un anemómetro para medir la corriente de aire. El balón se une por otro tubo al aparato de absorción, que consta de tres partes con ácido sulfúrico 0,1 N y con belitas de vidrio. El dispositivo de absorción se une a su vez a una bomba de aire. Se ponen 20 gr. del tabaco a examinar en el balón y se hace marchar la bomba; cuando la corriente de aire es uniforme se calienta cuidadosamente el tabaco del balón, hasta que empieza a ponerse incandescente; entonces se retira la llama y se deja quemar el tabaco solo con la ayuda del aire succionado lentamente, hasta que se reduce a ceniza, lo que se obtiene sacudiendo intermitentemente el balón. Cuando se ha conseguido que todo el tabaco se haya quemado, se sigue aspirando aire a través del aparato hasta que se enfríe el balón y después se pone el ácido sulfúrico absorbente, que en el primer recipiente son 150 cc., y en el segundo y tercero 75 cc. en cada uno, con las aguas de lavado

---

(1) Biochem, Zeits. 231, 25, 1931.



en un matras aferado de 500 cc., y se lleva a volúmen.

En esa solución Gawrilow y Koperina determinaron el contenido de nitrógeno total según Kjeldahl, reduciendo previamente con polvo de cinc; el nitrógeno amoniacal según Longi (1), y el nitrógeno de la nicotina mediante precipitación con ácido nítrico después de haber arrastrado con vapor de agua.

Tanto con la combustión en el balón como en el fumado de cigarrillos aislados, los autores encontraron en el humo el 60% del nitrógeno de la nicotina del tabaco; sin embargo la composición del humo presentaba diferencias notables; el nitrógeno amoniacal era preponderantemente mayor con la combustión directa que en el fumado de cigarrillos aislados.

También observaron la influencia de la humedad y de la velocidad de la corriente de aire en la composición del humo; llegaron estos autores a la conclusión que con la humedad ascendente del tabaco el contenido de nicotina del humo disminuye; mientras los valores para nitrógeno total y nitrógeno amoniacal aumentan.

La velocidad del aire, en tales condiciones (con variaciones entre 0,8 a 1,2 litros por minuto) no tendría gran influencia en el contenido de nitrógeno total y nitrógeno de nicotina; en cambio asciende en un 10 - 11% el nitrógeno amoniacal con corrientes de aire disminuidas.

---

(1) Biochem. Zeits. 37, 516, 1888.

Se hicieron ensayos también con tabacos de mala calidad como también con tabacos impregnados de glucosa para conocer la influencia de los hidratos de carbono en la composición del humo. Estos ensayos indicaron que cuanto peor es la calidad tanto más nitrógeno y nicotina del tabaco pasan al humo, no existiendo sin embargo proporción entre el aumento de nitrógeno total y el contenido de nitrógeno, mientras con tabacos impregnados con glucosa se constató una disminución proporcional del contenido absoluto de nicotina y del nitrógeno total, lo que confirma la suposición que la combustión de los compuestos de nitrógeno se favorece con la presencia de hidratos de carbono.

Bradford, Harlow y Harlan y Hammer han realizado también experiencias que muestran claramente la variación de la composición del humo con la variación de las condiciones en que se fuma el tabaco, y también con la clase de tabaco (1). En la tabla 1 se ve esta última variación.

---

(1) Ind. Eng. Chem. 29,45, 1937.



En la Tabla 2 se dan los resultados para las mismas marcas de tabaco expresados en mg. por litro de humo.

En la Tabla 3 se puede ver la influencia de las propiedades físicas de los cigarrillos en la composición del humo. Los cambios se deben aparentemente a diferencias en área de la sección transversal del cigarrillo y a la proporción de intersticios en el tabaco dentro de esta área, lo que altera la profundidad de la zona de combustión y la acción filtrante de la porción aún no quemada del cigarrillo. Estos factores son interdependientes de tal manera que el aislamiento de los efectos individuales es difícil. El segundo cigarrillo en la tabla 3, es normal para la mezcla particular estudiada. En el primero, el área de la sección transversal ha sido disminuída en un 8%, lo cual, para el mismo peso, reduce mucho el aire intersticial en el cigarrillo y aumenta la acción filtrante. La reducción del contenido de nicotina y amoníaco es aproximadamente igual, pero mayor que la reducción de ácido. Cuando los espacios con aire quedan constantes, pero se aumenta el tabaco, como en el cigarrillo 3, la zona de combustión aumenta de área, pero se hace más superficial. La formación de bases es ligeramente inhibida, particularmente la fracción amoníaco, resultando un aumento en la acidez. El mayor volumen de humo permite, sin embargo, aumentar el recuperación de nicotina por el tabaco.

El cigarrillo 4 se ha hecho algo más chico y la cantidad de tabaco se reduce para no entorpecer la corriente de aire.

Se ve que la producción de ácidos es mucho menos afectada

por las propiedades físicas que la producción de bases.

Vistas las numerosas circunstancias que afectan la composición del humo de tabaco, se comprende que debe tenerse en cuenta en un estudio experimental.

De acuerdo a lo establecido por Bradford, Harlan y Hamner (1), diremos que los tres criterios de un adecuado experimento son:

1) El procedimiento, los cigarrillos fumados y el intervalo de las fumadas deben estar perfectamente determinados.

2) Que se pueda reproducir.

3) Deben ser las condiciones suficientemente aproximadas a la fumada humana para poder admitir los experimentos "in vitro", como interpretación del procedimiento "in vivo".

Los principales métodos de laboratorio que se han usado para producir humos de tabaco con fines analíticos, se pueden dividir en cuatro grupos:

1) La aplicación de succión continua.

2) Succión con la boca, intercalando el aparato de absorción adecuado entre los labios y el cigarrillo.

3) Succión interrumpida por una llave o válvula que se abre a intervalos.

4) La aspiración controlada de un volumen definido de aire a través del cigarrillo.

El uso de una aspiración continua, indudablemente no satisface el criterio 3). La succión anormalmente larga producida en tal caso es evidentemente una condición de pirólisis

---

(1) Ind. Eng. Chem. 28, 836, 1936.

que no existe en la fumada normal; no sería presuntivo decir que tanto cualitativa como cuantitativamente, existen diferencias entre el humo así obtenido y el que el fumador recibe.

El succionar con la boca satisface el criterio 3), pero no es reproducible y los detalles del procedimiento no se pueden conocer con seguridad.

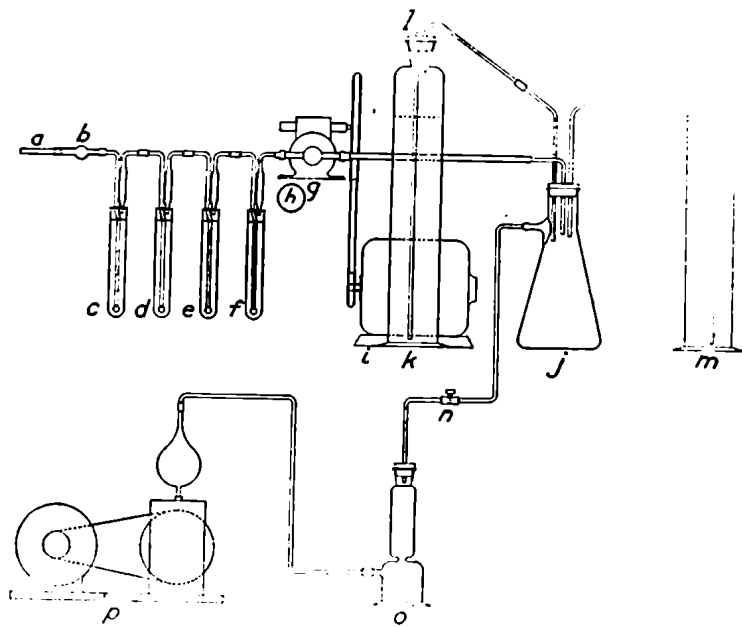
## A P A R A T O S

Los aparatos de laboratorio que se han usado para producir una fumada artificial, han sido numerosos y basados en diferentes principios. Daremos un esquema de los más importantes que responden a los criterios que hemos enumerado anteriormente. La figura 1 representa el del aparato usado por Jensen y Haley (1) en sus investigaciones sobre la nicotina del humo de cigarrillos.

El cigarrillo, a, se sujeta a un pequeño tubo de cloruro de calcio, b, y el humo pasa por los tubos de absorción c, d, e y f. La bomba g produce un vacío parcial en el frasco i, y éste succiona a través del cigarrillo cuando la válvula h se abre en su lenta rotación. El reductor g se conecta con una corta pieza de goma a la válvula h. El reductor es accionado por un motor sincrónico j. Para prevenir un aumento del vacío en i, medido por el manómetro m, se deja burbujear aire a través de l en la botella k que contiene aceite. El vacío puede ser regulado por la altura del aceite en k y también parcialmente por la válvula g. La torre de cloruro de calcio o se usa para evitar que entre vapor de agua a la bomba g.

---

(1) Jour. of Agric. Research 51, 267, 1935.



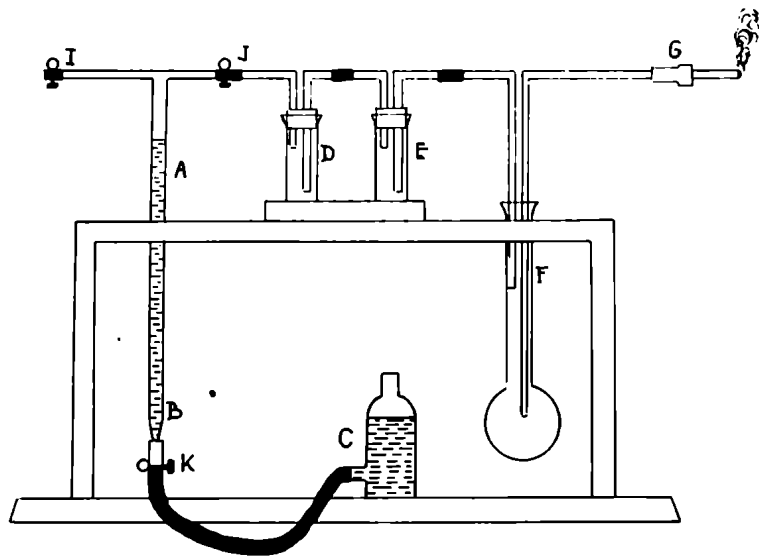
**Fig. 1**



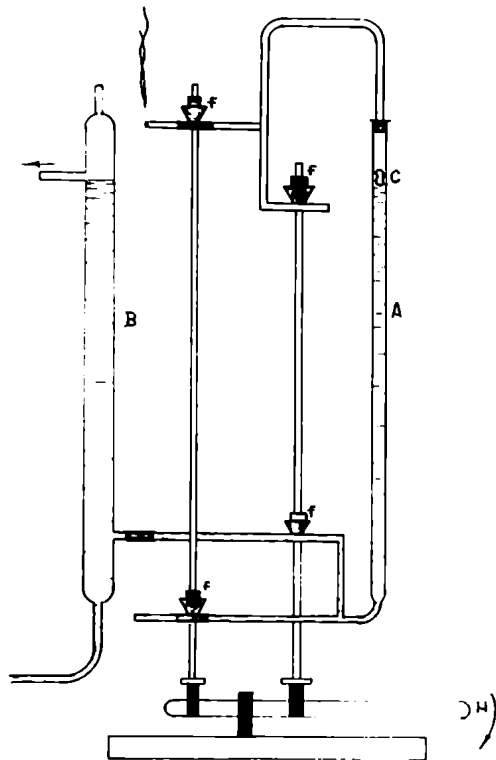
El indicado en la figura 2 funciona llenando la bureta A, hasta el nivel conveniente de acuerdo a la aspiración que se desee producir, abriendo la llave I y cerrando J, de manera que el aire encerrado en la bureta es expulsado por I, al levantar el frasco Q. Luego se cierra I y se abre J, volviendo el frasco Q a su posición inicial. Al descender el agua en A produce una aspiración a través del cigarrillo puesto en Q. Este aparato es de construcción fácil y manejo sencillo, pero en una experiencia en que hay que fumar muchos cigarrillos es tedioso e insume demasiado tiempo.

Otro aparato basado en idéntico principio que el anterior, pero de funcionamiento más automático es el esquematizado en la figura 3 . El agua para alimentar cada vez a la bureta A es suministrada por otra de nivel constante B. Un flotador Q que se adapta perfectamente a un estrangulamiento en la base de la bureta A interrumpe la salida del agua, terminando la succión. Un dispositivo mecánico permite manejar las cuatro llaves F con un solo movimiento; al girar la palanca H dos llaves se abren mientras se cierran las otras dos. Después de la llave de salida del agua puede colocarse una pinza de tornillo para regular la velocidad de salida y recogiendo el agua en una probeta se puede medir el volumen de cada succión.

La figura 4 representa un aparato que es una modificación del anterior y que permite fumar automáticamente cuatro cigarrillos simultáneamente. Dos válvulas de tres vías que se mue-



**Fig. 2**



**Fig. 3**

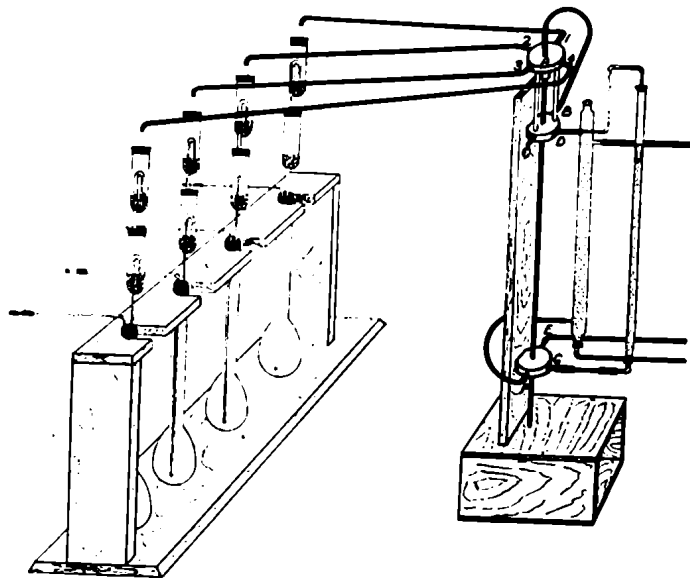
ven sinóricamente hacen el papel de las cuatro llaves del anterior y una válvula distribuidora A, permite que la succión se efectúe cada vez en un cigarrillo distinto.

D y Q están conectados respectivamente a la parte superior e inferior de la bureta. E desemboca en una probeta graduada y F comunica con el vaso de nivel constante. La válvula distribuidora se comunica por B con la bureta aspiradora. El vástago que une las válvulas del aire y del agua, gira 90°, se detiene y vuelve. En la figura 5 se indica en detalle el funcionamiento de las válvulas. En la posición dibujada el agua entra en la bureta por F y Q hasta que se alcanza el nivel constante, expulsando el aire por D y Q. Cuando el vástago ha girado a su otra posición, el agua abandona la bureta por Q y sale por E a un vaso graduado hasta que cierra el flotador. Reemplazando al agua igual volumen de aire que es aspirado a través del cigarrillo y tren de absorción y entra al aparato por I, A, B, y D a la parte superior de la bureta.

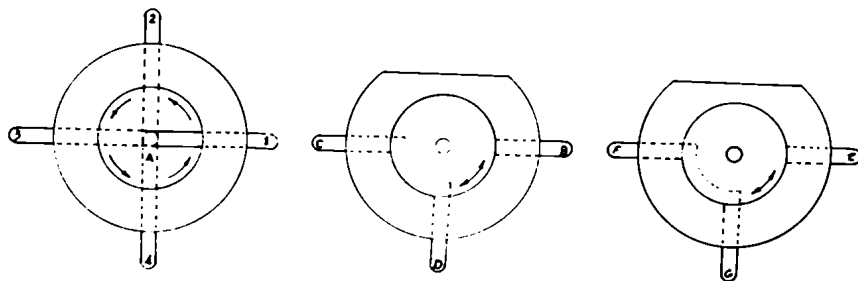
Este aparato, que como los dos anteriores, se indican en un trabajo de Bradford, Harlan y Hammer (1) fué el adaptado por nosotros, con ligeras modificaciones, adaptándole un motorcito eléctrico de 1200 revoluciones por minuto, que por medio de un reductor de velocidad hacía que la válvula distribuidora diera una vuelta cada 48 segundos, de manera que éste era el tiempo que transcurría entre dos succiones consecutivas en el mismo cigarrillo.

---

(1) Ind. Eng. Chem. 28, 838, 1936.



**Fig. 4**



**Fig. 5**

El funcionamiento de este aparato proporciona los siguientes datos:

1) el volumen tomado en cada aspiración, que es el del agua que contiene la bureta aspiradora;

2) la duración de cada aspiración, que es el tiempo que tarda en desagotarse dicha bureta;

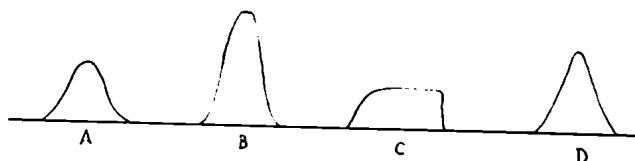
3) el intervalo entre dos aspiraciones, que es el tiempo que tarda en dar una vuelta completa la válvula distribuidora.

Para determinar estos datos, tratando de aproximarse a la fumada humana, es difícil hacerlo observando los hábitos de los fumadores, pues éstos varían entre límites muy amplios; hay que tratar por lo tanto de acercarse más bien a un término medio.

El volumen de una succión no debe exceder la capacidad de la boca, pero debe ser lo suficientemente grande para producir abundante humo. Los resultados no se podrían reproducir si no se deja transcurrir entre dos aspiraciones consecutivas, el tiempo necesario para que el extremo incandescente, vuelva a quemar libremente. Succiones tomadas demasiado rápidas se nota en un encendido y alargamiento indebidos de la brasa; y succiones muy lentas producen un encendido deficiente, humo rarificado y un depósito anormalmente aumentado de sustancias en el tabaco no quemado hacen que a menudo el cigarrillo se "tape".

En investigaciones sobre humos de tabaco se han usado mu-

chos aparatos de presión constante mientras dura la succión. En cambio el empleado por nosotros es de volumen constante. Haciendo comparaciones con la variación de la presión en el transcurso de una succión en la fumada humana, se puede ver que el segundo sistema presenta ventajas sobre el primero. Esto se ve en el gráfico en que se han tomado los valores de la presión durante la aspiración a través del cigarrillo



en función del tiempo que esta dura. En el primer caso la presión llega a un máximo en cuanto termina de abrirse la válvula, dependiendo de la rapidez con que esto se efectúa, quedando luego constante hasta que la válvula empiece a cerrarse, momento en que comienza a disminuir rápidamente hasta llegar a cero. En cambio en el segundo la presión aumenta rápidamente al abrirse la válvula hasta alcanzar el máximo y enseguida empieza a disminuir con la altura del agua en la bureta. Esta experiencia corresponde estrechamente a la disminución de la presión en la aspiración bucal (curvas A y B).

Pfyl, como resultado de las investigaciones sobre numerosos sujetos sometidos a examen, eligió una aspiración de 40 cc., de 2 segundos de duración, 2 veces por minuto. Pyriki toma también estos mismos valores. Bradford, Harlan y Hammer toman en cambio 35 cc., 2 segundos de duración, una vez por

cada 48 segundos.

En cuanto al sistema que adoptamos para recoger el humo, varió de acuerdo a las determinaciones que queríamos hacer, según veremos en cada caso.

Puesto que un fumador no consume totalmente el cigarrillo, en la fumada artificial hay que tener en cuenta también el largo de la colilla, que nosotros dejamos siempre igual a 15 mm. y cuyo peso descontamos del total del cigarrillo, pesando esa longitud de un cigarrillo nuevo.

Para que los resultados tuvieran valor comparativo los hemos referido a gramo de tabaco seco fumado. Según Eogen la humedad del tabaco varía con los cambios de la humedad ambiente desde menos de 8 a más de 80% de su peso. Por lo tanto hemos tenido que mantener la humedad constante a lo largo de nuestras experiencias conservando los cigarrillos por lo menos durante dos semanas en un desecador con una solución de ácido sulfúrico. Tratamos que la humedad se mantuviera alrededor de un 10%; para ello utilizamos un dato aproximado de la higroscopicidad del tabaco dado por Wilson y Fuwa (1) y las curvas de tensión de vapor de soluciones de ácido sulfúrico en función de la concentración (o densidad) dadas por Wilson (2).

---

(1) Ind. Eng. Chem. 14, 913, 1922.

(2) Ind. Eng. Chem. 13, 326, 1921.

Hemos visto la importancia que tiene la humedad del tabaco en la proporción de los componentes de su humo. Con el dispositivo descrito mantuvimos la humedad constante para todas las determinaciones, las que damos en la siguiente tabla, donde consignamos también las cenizas.

	Humedad %	Cenizas %
Commander	12,02	12,89
American Club	10,67	14,71
Capetan	10,48	10,27
Players	6,37	9,8
Sheik	9,83	14,83
The Flag	7,63	11,22
Winchester	6,48	13,68



### BASES VOLATILES TOTALES

La alcalinidad y acides volátiles contenidas en el humo son datos fundamentales para definir la calidad del tabaco.

La presencia en el tabaco de nicotina y alcaloides afines, con otros compuestos nitrogenados que no se encuentran en otros vegetales, ha concentrado la mayor atención en las bases del humo. Schmuck (1) dá como compuestos probables de nitrógeno en el humo de cigarrillos, la nicotina, amoníaco, aminas sencillas, bases piridínicas y derivados del pirrol.

Antes de referirnos al aparato y método usado para determinar las bases volátiles, lo haremos del dispositivo para recoger el humo.

En el aparato para fumar que describimos anteriormente, se pone a continuación del cigarrillo un balón Kjeldahl de unos 300 cc. de capacidad al que llega el humo por un tubo que no alcanza la superficie del líquido absorbedor. Es sabido que un humo es más difícil de retener por burbujeo en un líquido que un gas, puesto que las partículas sólidas del humo, relativamente grandes comparadas con las dimensiones moleculares, son menos afectadas en sus trayectorias por los choques de las moléculas del líquido; en cambio la gravedad resulta un agente excelente para depositar el humo. Las partículas residuales pasan por dos burbujeadoras, dispuestas verticalmente, con unos 5 cc. de líquido cada uno, evitándose así una presión hidrostática muy elevada. El primero contiene solución alcohólica, el segundo acuosa; así, las partículas que

---

(1) Bull, 20, 1924.

no queden retenidas en el primero, salen de él rodeadas de una capa alcohólica y quedarán en el segundo por la afinidad mutua de los líquidos.

### APARATO PARA LA DESTILACION (1)

I es un generador de vapor. La llave de tornillo H controla la cantidad de vapor para hacer hervir el frasco G (Kjeldahl de 300 cc. usado en la recolección del humo), que contiene la muestra de humo alcalinizada. El destilado pasa por la trampa pulverizadora F, y entra en ácido sulfúrico titulado en E y D, donde las bases son absorbidas. Los vapores de alcohol y agua se condensan en C, y se recogen en la probeta graduada A donde se miden para control de la destilación. El contenido de los absorbedores E y D se mantiene constante por calentamiento en un baño de glicerina; una temperatura de unos 115° C. es generalmente suficiente.

#### REACTIVOS.- Reactivos aproximados:

Acido clorhídrico alcohólico 0,5 N.

Acido clorhídrico acuoso 0,5 N.

OHNa acuoso 3,5 N.

Rejo de metile al 1% en alcohol de 50%.

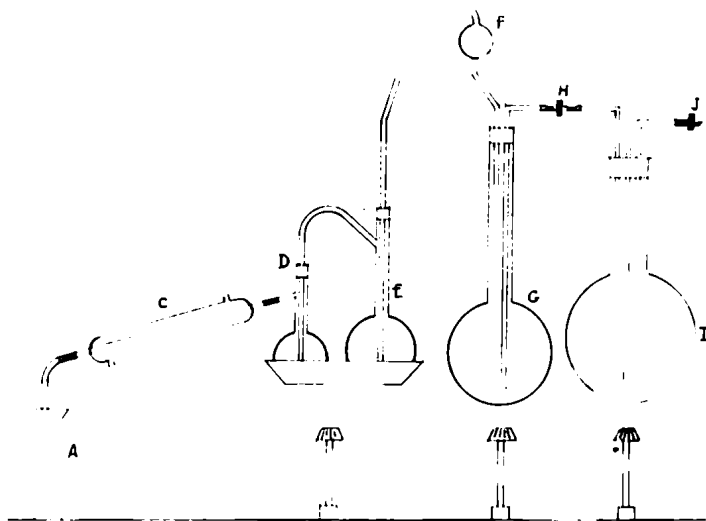
Reactivos standard:

Acido sulfúrico 0,025 N.

Hidróxido de sodio 0,025 N.

Solución de fosfato trisódico; se prepara disolviendo 133,3 g. de  $\text{PO}_4\text{Na}_3 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  en agua destilada y se lleva a un litro.

(1) El procedimiento es de Bradford, Harlen, Hanner.



Handwritten text or scribbles on the right side of the page.

**PROCEDIMIENTO.-**

Para recoger las bases se coloca 1 cc. de ácido clorhídrico alcohólico 0,5 N y 10 cc. de alcohol en el balón Kjeldahl; 5 cc. de ácido clorhídrico alcohólico 0,5 N. en el primer burbujeador; y 5 cc. de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N. en el segundo. En cada boquilla fumamos 5 cigarrillos de dos marcas diferentes para obtener los resultados duplicados. Los cigarrillos se pesan y se marcan a 15 mm. del extremo. Usando una aspiración de 35 cc. de 2 segundos de duración, y tomadas una vez cada 48 segundos, se deja fumar el cigarrillo hasta la marca.

Una vez fumados todos los cigarrillos, se deja funcionando todavía un poco más el aparato para que no quede humo en los tubos y se espera luego unos 20 minutos por lo menos, para que se asiente. Se lavan todas las partes del aparato con un mínimo de agua y alcohol calientes, usados alternativamente y se recogen todos los líquidos de lavado en el balón Kjeldahl. Se agrega suficiente cantidad de hidróxido de sodio 2,5 N para neutralizar el ácido clorhídrico usado en la recolección del humo; se lleva a unos 80 cc. y se coloca el balón en el aparato de destilación. Se distribuyen 15 cc. de ácido sulfúrico 0,025 N entre los absorbedores E y D, (ponemos 10 en E y 5 en D). Se añaden 15 cc. de la solución de fosfato trisódico al balón Kjeldahl, y se conecta el aparato, teniendo la llave H cerrada. Cuando el baño de glicerina está caliente se comienza la concentración en G, recogiendo unos 70 cc. de destilado en 23 minutos. Se abre la llave H dando paso al

vapor y se continua la concentración hasta que queden 20 cc. Se mantiene este volumen mientras se recogen 130 cc. de destilado, pasando 2,5 cc. por minuto. El contenido de los absorbentes y los líquidos de lavado se pasan a un Erlenmeyer, se deja enfriar a temperatura ambiente y se titula en presencia de rojo de metilo con hidróxido de sodio 0,025 N. Se hace una determinación con los reactivos usados, en blanco. La nicotina se determina luego en el destilado de acuerdo al A.O.A.C., como veremos más adelante.

Estas condiciones de destilación son las recomendadas por Bradford, Harlow, Harlan y Harner, quienes dicen haberlas encontrado las más adecuadas dada la naturaleza de la mezcla del humo y las dimensiones del aparato. Una regular disminución de volumen en el frasco de abullición es esencial para la recuperación de la nicotina y para reducir el tiempo total de la destilación, la concentración se hace sin pasaje de vapor.

RESULTADOS

Co. de Alcañi 0,025 N. por g. de tabaco seco

Commander.....	2,89
American Club.....	1,83
Capstan.....	2,1
Players.....	2,45
Sheik.....	2,26
The Flag.....	2,52
Winchester.....	3,1

### ACIDOS VOLATILES TOTALES

Aunque la presencia de ácidos en el humo de tabaco depende de la naturaleza del material y de su pirólisis, y ha sido ocasionalmente descrita, su significado no ha sido generalmente reconocido. Esto en parte es atribuible al hecho que han sido eclipsados por la actividad fisiológica de las bases del humo. Varios investigadores han demostrado la presencia de ácidos orgánicos volátiles en el humo de tabaco. Neuberg y Burkard (1) describen la identificación de los ácidos fórmico, acético y butírico en el humo. Lehmann (2) indica su presencia y sugiere un método para su determinación.

#### PROCEDIMIENTO.-

Para esta determinación seguimos también el método propuesto por Bradford, Harlow, Harlan y Hammer. Este consiste esencialmente en la recolección del humo en álcali; precipitación de la nicotina presente con ácido silicotúngstico, pues sería arrastrada, dada su volatilidad, con vapor de agua; la eliminación del exceso de ácido silicotúngstico, y sulfúrico con hidróxido de bario y por último, destilación de la solución de humo por arrastre con vapor de agua, recogiendo en álcali titulado caliente lo que le permite a la mayor parte del destilado acuoso, escapar.

---

(1) S. Bioch. Zeit. 243, 472, 1931.

(2) Arch. Hyg. 68, 319, 1908.

**REACTIVOS:-** Aproximados:

Solución de hidróxido de sodio 0,5 N.

Acido sulfúrico 2,5 N.

Fenolftaleína al 1% en alcohol de 95%.

Acido silicotúngstico al 12%.

Ayuda filtro analítico "Celite".

Acido tartárico al 40% (libre de anhídrido carbónico y ácidos volátiles).

Carbón activado lavado hasta neutralidad.

**PREPARACION DE LA SOLUCION DE NUMO.-** Para recoger los ácidos

se pone 1 cc. de hidróxido de sodio 0,5 N y 10 cc. de alcohol en el balón Kjeldahl, 5 cc. de alcohol en el primer burbujeador, y 5 s.e. de hidróxido de sodio 0,5 N en el segundo. La muestra se fuma como para la determinación de bases, con la sola diferencia que se usan 10 cigarrillos en vez de 5.

Después de dejar reposando por unos 20 minutos, se lavan las diferentes partes del aparato con agua y alcohol calientes en un frasco de 100 cc. conteniendo 3 cc. de ácido sulfúrico 2,5 N y 4 cc. de ácido silicotúngstico al 12 %. Los silicotungstatos precipitados se dejan coagular en un baño maría por unos 20 minutos; después la solución se lleva a 100 cc., se filtra por un filtro seco con ayuda de más o menos un gramo de Celite. El filtrado se neutraliza con hidróxido de bario, usando dos gotas de fenolftaleína como indicador. Se procura que el exceso de hidróxido de bario sea tan pequeño como se pueda. Se agrega Celite como antes y la solución alcalina filtrada a través de un filtro seco se recoge en un



segundo Erlenmeyer conteniendo dos gotas de ácido tartárico al 40 % para neutralizar el exceso de hidróxido de bario.

DESTILACION DE LA SOLUCION DE HUMO.- Usamos el mismo aparato que para destilar las bases.

Se toma un parte alícuota de 50 cc. (correspondiente a 5 cigarrillos) y se pone en el frasco C, al que se ha agregado exactamente 5 cc. de ácido tartárico al 40%. Entre los frascos de absorción D y E se distribuyen 15 cc. de hidróxido de sodio 0,025 N (10 en E y 5 en D). Una vez conectada el aparato se lleva el baño de glicerina a 95 - 100°, y la solución en K G se concentra aproximadamente a razón de unos 3 cc. por minuto, durante unos 12 minutos, dejando que la temperatura del baño de glicerina ascienda lentamente a 108°. Cuando han destilado unos 40 cc., se deja pasar el vapor por la pinza a tornillo H y se destilan 60 cc. más a razón de 1,25 cc. por minuto. El volumen en el frasco de destilación G se mantiene aproximadamente igual a 7 cc. durante el arrastre con vapor. Una vez terminada la destilación que insune más o menos una hora, las soluciones de los frascos de absorción se recogen en un Erlenmeyer de 250 cc., y se lavan con agua recientemente hervida. Se añaden 10 cc. de ácido sulfúrico 0,025 N y la solución se filtra con 0,5 g. de carbón activado para evitar una coloración que enmascare el viraje de la subsiguiente titulación. El filtrado y líquidos de lavado se juntan en otro Erlenmeyer y se calientan a ebullición, después de lo cual la solución se titula con hidróxido de sodio 0,025 N., usando fenolftaleína como indicador. Se hace un ensayo en blanco con los reactivos usados.

RESULTADOS

Co. de ácido 0,025 N por g. de tabaco seco

Commander.....	3,06
American Club.....	2,36
Capstan.....	2,36
Players.....	1,87
Sheik.....	2,66
The Flag.....	2,53
Winchester.....	2,1

## N I C O T I N A

Este alcaloide, uno de los más importantes principios activos del tabaco (*Nicotiana tabacum*) en cuyas hojas se encuentra combinada con los ácidos cítrico y málico en una proporción del 2 al 8 %, según la calidad del tabaco, proporción que disminuye en el proceso de fabricación de cigarros, cigarrillos, etc. La causa de esta disminución, aún no completamente dilucidada, se debe según algunos autores como Fodor y Reifenberg (1) a una descomposición de la nicotina por enzimas (oxidases) del tabaco, mientras según Faitlowitz (2) la pérdida de nicotina debe atribuirse a una actividad bacteriana, opinión también sostenida por Runsbegen (3). Otros lo atribuyen simplemente a evaporación.

En cambio Neuberg y Ottenstein (4), admiten que la transformación sufrida por las hojas de tabaco almacenadas se debe probablemente a tres causas:

- 1) procesos puramente químicos;
- 2) procesos bioquímicos, provocados por enzimas propias de las hojas del tabaco; y
- 3) modificaciones producidas por microorganismos.

---

(1) Biochem. Journ. 19, 830, 1925.

(2) Biochem. Journ. 21, 262, 1927.

(3) Chem. Ztg. 53, 717, 1929.

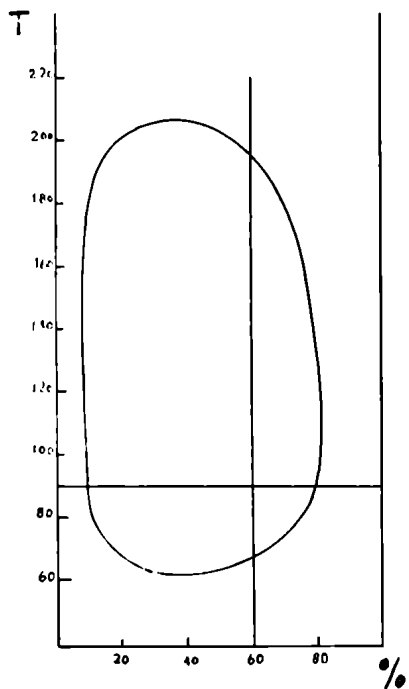
(4) Biochem. Zeite. 188, 217, 1927.

Dado el papel preponderante que se le ha asignado a la nicotina en la acción fisiológica del humo, vamos a dar rápidamente sus principales propiedades físicas y químicas:

Propiedades físicas- La nicotina es un líquido incoloro, oleaginoso, levógiro ( $[\alpha]_D^{20} = -161^{\circ},5$ ). Parda fácilmente expuesto al aire. Hierve con descomposición a  $246,7^{\circ}$ . Se puede destilar sin alteración en una corriente de hidrógeno, de  $180$  a  $200^{\circ}$ . Sus vapores son muy irritantes. Es fácilmente arrastrable con vapor de agua. Tiene el olor del tabaco, que no es tan marcado en una muestra de nicotina recientemente destilada como en otra que se haya conservado algún tiempo en contacto del aire.

Su densidad es  $1,048$ .

Es muy soluble en alcohol, éter, en aceite. Su solubilidad en el agua presenta una particularidad interesante: la nicotina se disuelve en su propio volumen de agua formando un líquido viscoso, semejante a la glicerina. Calentando este líquido se enturbia y se divide en dos capas, constituida la superior por una disolución saturada de nicotina en agua, y la inferior por una disolución saturada de agua en nicotina. La investigación sistemática de las mezclas de agua y nicotina, de diferentes concentraciones y a varias temperaturas, ha demostrado que estos dos líquidos son miscibles en cualquier proporción por encima de  $308^{\circ}$  y por debajo de los  $60^{\circ}$ . La representación gráfica de la solubilidad en función de la temperatura da una curva cerrada, como puede verse en la figura.



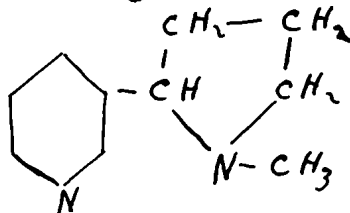
---

**Curva de solubilidad de la nicotina en el agua.**

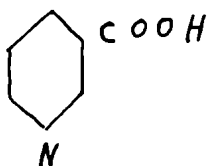
La porción cerrada por la curva corresponde a mezclas heterogéneas; la región externa a la curva, a mezclas homogéneas, es decir a la miscibilidad en cualquier proporción.

Añadiendo nicotina al agua mantenida a 90° se disuelve, al principio, por completo. Cuando la concentración alcanza un 6% aproximadamente, el líquido se separa en dos capas; pero la mezcla se hace de nuevo homogénea, si continuamos añadiendo más nicotina, cuando la concentración de ésta alcanza el 82%. Si calentamos una disolución que contenga un 60% de nicotina, el líquido se desdoblará en dos capas cuando alcancemos los 60°; pero si continuamos calentando la mezcla (en tubo cerrado), se hace de nuevo homogénea al llegar a los 200°.

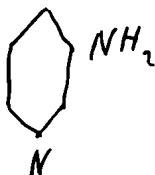
Propiedades químicas:- Es una base divalente. Su constitución está representada por la siguiente fórmula:



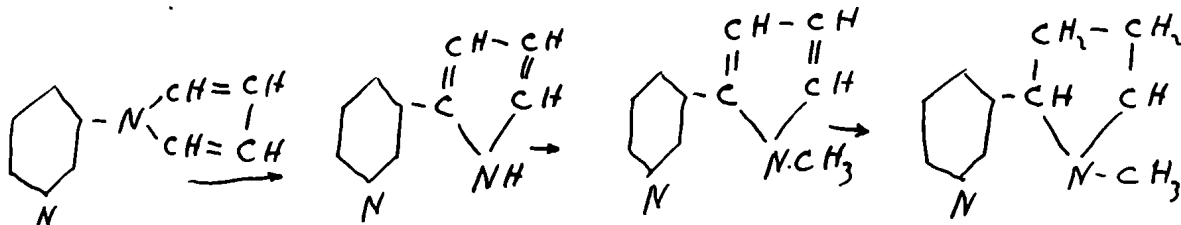
Oxidada con permanganato de potasio da ácido nicotínico:



Se la ha obtenido sintéticamente partiendo de la β-aminopiridina:



salificada con ácido nítrico, y pasando por los siguientes compuestos:



Se obtiene así un producto inactivo, menos tóxico que el producto natural y con otras propiedades fisiológicas, que puede desdoblarse en sus dos componentes. El isómero levógiro es idéntico a la nicotina natural. La forma dextrógiro es mucho menos tóxica que la levógiro y difiere también de ella por otras acciones fisiológicas.

Las soluciones acuosas de nicotina tienen reacción fuertemente alcalina; se combina con los ácidos para formar sales estables. Precipita las soluciones de casi todas las sales metálicas (Hg, Pb, Sn, Zn, etc.). Algunos de estos precipitados son solubles en un exceso de nicotina.

Las principales sales son: el clorhidrato, cristalizabile deliquescente; el sulfato, igualmente cristalizabile; el nitrato que se descompone con explosión cuando se calienta; el oxalato, cristalizabile en láminas nacaradas muy solubles en agua; los cristales son eflorescentes y dejados al aire se transforman en un polvo blanco que contiene un 40% de nicotina.

Reacciones:- El ioduro de bismuto y de potasio, el ácido fosfomolibdico, precipitan las soluciones ácidas de nicotina al 1/40000; en soluciones neutras se obtiene una turbidez visi-

ble con el ioduro de mercurio y potasio, en soluciones al 1/15000; el cloruro de oro y el silicotungstato son también muy sensibles.

El ioduro de potasio iodurado, empleado en pequeña cantidad, da un precipitado amarillo que desaparece enseguida; con una cantidad mayor de reactivo, precipita color quemés.

Cuando se agrega cloruro de platino a una solución acuosa de nicotina, se produce un precipitado coposo, blanco amarillento, que se disuelve al calentar y reprecipita por enfriamiento en forma de un polvo amarillo cristalino. En soluciones aciduladas con ácido clorhídrico, la precipitación solo se produce después de algún tiempo; el precipitado tiene forma de prismas.

El ioduro de potasio y de platino da un precipitado marrón que se redisuelve lentamente.

El tanino produce un precipitado blanco con las soluciones acuosas de nicotina; el precipitado es un poco soluble en ácido clorhídrico.

La nicotina cáustica produce unos humos blancos en las proximidades de ácido clorhídrico. Mezclada con ácido clorhídrico, produce en caliente, una coloración marrón violácea.

En ácido sulfúrico concentrado, la nicotina se disuelve produciendo una coloración roja; por el calor el tinte vira hacia un tono vinoso y después negra; el alcaloide se ataca y se desprende anhídrido sulfuroso.

El cloro reacciona vivamente con la nicotina, dando un líquido rojo sangre.



El ácido crómico seco la oxida e inflama.

La mejor reacción es la del iodo, indicada por Roussin. A una solución de nicotina en éter (1%), se le agrega su volumen de una solución de iodo en éter; se forman después de algún tiempo hermosos cristales marrones, a menudo muy largos. A veces se produce un precipitado marrón que pronto cristaliza. En una solución etérea de nicotina al 1/500, el agregado de éter iodado no produce sino turbidez, pero las agujas se forman al cabo de cuatro o cinco horas.

El cianógeno colorea la nicotina en marrón.

Acción farmacológica:- La nicotina es un veneno muy rápido en sus efectos; a este respecto es comparable a la cicutina y al ácido cianhídrico. Una gota de nicotina pura aplicada sobre la lengua de un gato lo mata en dos minutos.

En los casos no mortales los síntomas aparecen muy pronto, cualquiera sea la vía de introducción del veneno. Los animales más diversos son sensibles a la acción de la nicotina. Los peces sucumben con una rapidez particular.

La eliminación de la nicotina en los casos no mortales es rápida; esto explica por qué el organismo se habitúa fácilmente a este veneno.

La ingestión de tabaco en polvo, o en infusión, ha causado un número bastante grande de accidentes mortales.

La toxicidad de la nicotina pura es considerable; 5 a 10 centigramos matan rápidamente a un perro de talla grande. Según Grasset y Parenty (1) la dosis mortal de nicotina pura en

---

(1) Comptes Rendus, t. CXIX, p. 1273.-

los conejos sería de 20 a 31 mgr. por kg. de peso del animal; los mismos autores indican que el oxalato de nicotina tiene efectos tóxicos parecidos, pero atenuados; unas ocho veces menos intensos. Con el hábito, los animales llegan a soportar dosis muy superiores a la que sería mortal al principio.

En el envenenamiento agudo por el tabaco, o más bien por la nicotina, Claudio Bernard ha señalado, que para dosis poco elevadas, el veneno actúa sobre el corazón, cuyos movimientos se hacen más rápidos; con dosis más elevadas los movimientos respiratorios son también acelerados, se producen dolores de cabeza, vértigos, náuseas, raramente vómitos, diarrea; después el semblante se pone pálido, el cuerpo se cubre de sudor frío; se aumenta la secreción salivar. Los movimientos del corazón y de los pulmones se hacen más lentos; a veces hay convulsiones.-

## LA NICOTINA EN EL HUMO DE CIGARRILLOS

Desde las primeras investigaciones hechas sobre la composición de humos de tabacos, se ha comprobado la presencia de nicotina. Su origen se debe indudablemente a una destilación de la nicotina del tabaco de la zona inmediata al extremo incandescente, y arrastrada por la corriente de aire que pasa a través del cigarrillo. En el extremo del cigarrillo la combustión no es completa, pues pasa siempre algo de nicotina inalterada al humo que va directamente a la atmósfera, o corriente lateral.

Según Pyráki (1), la nicotina de la corriente principal del humo, en su mayoría está unida a los productos ácidos de descomposición del tabaco, y solo una pequeña parte de la misma se presenta libre en el humo.

Desde muy antiguo se ha hecho principal responsable de la acción fisiológica del humo de tabaco a la nicotina. Su efecto ha sido sin embargo muy discutido y aún hoy está sujeto a controversia. Claro que tales discusiones no tuvieron una base firme hasta que no hubo experiencias cuantitativas y realizadas en las condiciones a que ya nos hemos referido.

Una revista a la literatura, muestra que varios factores pueden causar fluctuaciones importantes en la nicotina contenida en el humo de cigarrillos, entre los cuales podemos men-

---

(1) Zeit. Unt. Leb. 64, 263, 1932.

eionar: humedad, calidad del cigarrillo, largo de la colilla, la nicotina contenida en el tabaco mismo, etc.

Veremos cómo influyen los más importantes de ellos.

**INFLUENCIA DE LA HUMEDAD:**- Hay numerosas investigaciones realizadas sobre el tema y algunas francamente contradictorias. Heins (1) en 1923 estableció que el humo de un cigarro húmedo contenía de 50 a 75 % más nicotina que el de un cigarro seco. En cambio Schöller (2), en 1928, llegó a la conclusión que prácticamente no hay diferencia entre la cantidad de nicotina contenida en el humo de cigarrillos secos o húmedos. Wintertein y Aronson (3) a su vez publicaron resultados en 1929, que difieren de los encontrados por ambos investigadores anteriores. Ellos establecen que para un cigarrillo seco, va un 30% más de nicotina a la boca que para uno húmedo. El agua contenida por el tabaco seco era de 4,8% y la del tabaco húmedo 16,8%.

Wasser y Stähli (4) y Molinari (5), también encontraron más

---

(1) Deut. Med. Wchnschr. 49, 318, 1923.

(2) Facht. Mitt. Oesterr. Tabakregie 1927-28.

(3) Schweiz. Med. Wchnschr. 59, 850, 1929.

(4) Zeits. Unt. Leb. 64, 470, 1923.

(5) Facht. Mitt. Oesterr Tabakregie 1932.

nicotina en el humo de cigarrillos secos que en el de los húmedos.

Resultados que difieren de los anteriores son los dados por Kovalenko (1) en 1931, quien encontró que un aumento en la humedad de los cigarrillos de 9 a 11% aumenta el contenido de nicotina del humo, pero un ulterior aumento en la humedad del tabaco la disminuye.

Jensen y Haley han estudiado con detenimiento, recientemente el mismo problema (2). Ellos dejaban los cigarrillos a estudiar, por un período de lo menos dos semanas en desecadores con ácido sulfúrico a una dilución conveniente para tener la humedad requerida. Después fumaron los cigarrillos en el aparato de su invención, del que ya hemos hablado en la página y desaron la nicotina del humo. Obtuvieron los siguientes resultados.

Humedad de los cigarr. %	Nicot. encontrada en el humo por gr. de tabaco seco.	Nicot. encontrada en el humo comparada con la nicot. en el tabaco original.
0,0	9,2	42,4
3,99	7,8	35,6
6,43	7,3	33,6
9,22	6,5	30,0
11,10	5,7	26,3
14,34	5,1	23,5
24,44	4,6	21,2

---

(1) Bull. 81, 77, 1931

(2) J. of. Agr. Research 51, 267, 1933.

Estos resultados muestran claramente que al aumentar la humedad de los cigarrillos disminuye el contenido de nicotina del humo.

Contrariamente a los resultados de Kovalenko, la nicotina encontrada en el humo no aumenta con la humedad entre los límites 9 a 11%.

Gravilow y Keperina (1) han obtenido resultados concordantes con los de Jensen y Haley.

INFLUENCIA DE LA FUERZA DE LA ASPIRACION.- En este punto las investigaciones muestran una mayor concordancia.

Bogen (2), Wenushh (3), y Kovalenko (4) afirman que el contenido de nicotina del humo aumenta con la fuerza de la aspiración, lo que es corroborado por las experiencias de Jensen y Haley, quienes trabajaron con cigarrillos guardados a cuatro diferentes por cientos de humedad en iguales condiciones, excepto que el vacío usado se hizo variar: una vez fué de 15,25 pulgadas de agua y otra de 14 pulgadas. Esto hacía que en el primer caso pasasen 20 cc. de aire en cada succión y en el segundo 16.

Los resultados obtenidos por estos investigadores están

---

(1) Biochem. Zeit. 331, 25, 1931

(2) J. Am. Med. Ass. 93, 1110, 1929.

(3) Fach. Mitt. Oesterr. Tabakregie, 1931.

(4) Ya cit.

dados en la tabla siguiente:

Humedad %	Nicot. encontrada en el humo por g. de tabaco seco		Nicot. encontrada en el hu- mo comparada con la nicot. del tabaco original.	
	16 cc. de ai- re por sus- ción mg.	20 cc. de ai- re por sus- ción mg.	16 cc. de ai- re por sus- ción %	20 cc. de ai- re por sus- ción %
0,0	8,1	9,2	37,3	42,4
3,99	7,0	7,8	32,3	35,9
6,43	6,6	7,3	30,4	33,6
31,8	2,3	-	10,6	-

INFLUENCIA DE LA RIQUEZA DE NICOTINA DEL TABACO.- Es intere-  
sante también considerar la relación que existe entre la can-  
tidad de nicotina que aparece en el humo y la que originalmen-  
te contiene el tabaco.

Pyriki (1) ha realizado experiencias según las cuales, cuando el tabaco contenía un 0,2% de nicotina, el humo no contenía nada, y en tabacos con 0,3% de nicotina se encontraron en el humo solo pequeñas cantidades. Cuando había 0,5% de nicotina en el tabaco empezaba a ascender fuertemente la nicotina del humo. El mayor porcentaje (23%) de nicotina del tabaco, pasa al humo, según estas experiencias, cuando aquel tiene 0,951 % de nicotina. Con tabaco de 1,4% de nicotina, no se obtiene más de ésta en el humo, que con tabaco de 1,2%. En el primer caso pasan 19,3 y en el segundo 20-21% de nicotina original.

(1) Zeit. Unt. Leb. 64, 263, 1932.

INFLUENCIA DE LA LONGITUD DE LA COLILLA.- Jensen y Haley han estudiado también la variación de la nicotina recogida en el humo con el largo de la parte del cigarrillo que queda sin quemar.

Ellos experimentaron con cigarrillos de 7 cm. de longitud con un contenido de nicotina de 3.17% y una humedad de 11,1%; se fumaron los cigarrillos dejando una colilla de 1, 2 ó 3 cm. de largo y obtuvieron los siguientes resultados:

Largo de la colilla.	Fracción de cigarrillo fumada (F)	Cantidad de nicot. en el humo por g. de tabaco seco(A)	Nicot.encontrada en el humo comparada con la nicot. en el tabaco original	Nicot. condensada en la colilla $\frac{5,7F-A}{5,7F} \times 100$
cm.		mg.	%	%
33	4/7	1,3	6,0	60,1
2	5/7	2,5	11,5	38,6
1	6/7	3,8	17,5	22,3
0	7/7	5,7	26,3	0,0

El por ciento de nicotina condensada en la colilla se calcula por la diferencia entre la cantidad de nicotina realmente encontrada y la que teóricamente se encontraría en el humo:

$$\frac{5,7 F - A}{5,7 F} \times 100$$

5,7 mg. es la cantidad de nicotina encontrada en el humo cuando se quema totalmente el cigarrillo; esta cantidad mul-



tiplicada por la fracción de cigarrillo fumada, dá la cantidad teórica de nicotina en el humo; restándole la cantidad desada en el humo, tenemos la que debe haber quedado en la colilla.

La condensación de nicotina en el tabaco no quemado es un factor de gran importancia que influye en la cantidad del alcaloide que recibe el fumador. En las condiciones de estas experiencias la condensación llega a 60% de la nicotina que ordinariamente aparece en el humo, cuando la longitud de la parte no quemada del cigarrillo es de 3 cm. o sea  $\frac{3}{7}$  del cigarrillo original. Con una colilla de 1 cm., se encontró en la parte no quemada solamente 22% de la nicotina que ordinariamente aparece en el humo. La cantidad de nicotina encontrada en el humo de un cigarrillo que se ha fumado hasta 1 cm. de su extremo, sería aproximadamente igual a la nicotina encontrada en el humo de 3 cigarrillos cuyas colillas fueran de 3 cm. de longitud. Un cigarrillo fumado hasta 3 cm., tendrá tanta nicotina en su humo, como dos cigarrillos fumados hasta 3 cm. de su extremo. Aunque las relaciones anteriores solo serían exactas en las condiciones de estas experiencias, se ve que el largo de la colilla es uno de los factores más importantes de los que influyen en el contenido de nicotina en el humo de cigarrillos.

MÉTODOS PARA DETERMINACION DE NICOTINA EN HUMOS DE  
CIGARRILLOS.

Un método para la determinación de nicotina en humo de tabaco no debe incluir la estimación de amoníaco, piridina y sus derivados, u otras sustancias básicas como la nicotina. Es particularmente importante que el amoníaco sea separado cuantitativamente de la nicotina, pues aquel en general está en proporciones considerables. En cambio la piridina está presente en mucho menor cantidad.

Otra condición que debe tener el método, es permitir la medida segura de pequeñas cantidades de nicotina.

El ácido píerico reacciona con la nicotina dando el dipirato, amarillo, amorfo, que gradualmente pasa a la forma cristalina. Pfyl y Schmitt (1) han usado esta reacción como base de un método para la determinación de nicotina. Este método con algunas modificaciones ha sido usado por varios investigadores alemanes en análisis de tabaco y humos de tabaco. Pfyl y Schmitt establecen que el método de el ácido píerico es excelente para la determinación de nicotina en humo de tabaco porque el amoníaco, piridina y otras bases no interfieren.

Actualmente el método del ácido silicotúngstico de Chapin (2) o sus modificaciones son muy usados en la determinación

---

(1) Z. Unt. Lebens. 54, 60, 1927.

(2) U. S. Dept. Agr., Bur. Anim. Indus. Bull. 133, 22, 1911.

de nicotina. Un método en el cual el ácido silicotúngstico sea usado como agente precipitante, resuelve la cuestión de la separación del amoníaco, porque el silicotungstate de amonio es soluble en agua. La piridina es más probable que interfiera en la precipitación de nicotina. Sin embargo, Nash y Sindlinger (1) establecen que la piridina puede ser separada de la nicotina en solución fría de ácido clorhídrico 0,5%, si la solución es tan diluida que la piridina no precipite. En este caso solo una muy pequeña cantidad de nicotina escapa a la precipitación.

Por los posibles resultados erróneos que podrían obtenerse si hay presente mucha piridina, Chapin ha hecho una serie de determinaciones para encontrar la concentración a la cual la piridina no interfiere en la precipitación de nicotina en soluciones diluidas.

Se tomaron como base, muestras conteniendo nicotina y agregadas de una cierta cantidad de piridina. 100 cc. de una solución de esta muestra se puso en un frasco Kjeldahl, alcalinizada con hidróxido de sodio, y se arrastró con vapor de agua. La solución obtenida se llevó a 500 cc. y se tomaron cuatro porciones alícuotas. La primera porción no fué diluida, pero las otras tres se diluyeron: 1-1, 1-2, y 1-3 respectivamente, con agua destilada. Se acidificó con ácido clorhídrico y luego se agregaron 5 cc. de ácido silicotúngstico al 12% a cada muestra. El precipitado se filtró por un orisol de

---

(1) Zeit. Angew. Chem. 37, 89, 1924.

Cocoh tarado, se puso en estufa durante tres horas a 135° y se pesó. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

Solución ana- lizada	Vol de sol.pp.	Dilu- ción	Conc. de pi- ridi- na a- gre- gada	Conc. de ni- coti- na	Peso del ppdo.	Nicot.calcu- lada en base a la mues- tra origi- nal
	cc.		%	%	gr.	%
0,060 g. de nicot. en 100 cc. sin piri- dina	100	no	0	0.013	0.1164	0,059
	100	no	0	.013	.1168	.059
	300	1-1	0	.006	.1141	.058
	300	1-2	0	.004	.1108	.056
0.060 g. de nicot. y 0.20 g. de piridi- na en 100 cc.	500	1-4	0	.002	.1070	.054
	100	no	.04	.002	.1649	.083
	300	1-1	.02	.006	.1188	.060
	300	1-2	.013	.004	.1104	.056
0.060 g.de nicot. y 0.060 g.de piridina en 100 cc.	500	1-4	.008	.002	.1078	.054
	100	no	.12	.012	.5666	.286
	300	1-1	.06	.006	.3014	.153
	300	1-2	.04	.004	.1649	.083
	500	1-4	.024	.002	.1082	.053

Estos resultados muestran que en soluciones conteniendo menos de 0,02% de piridina, no hay interferencia en la determinación de nicotina. Sin embargo también se ve que cuando las soluciones son diluidas, una pequeña cantidad de nicotina escapa a la precipitación.

Una solución obtenida por absorción del humo de cigarrillo fué tratada así, y no hubo diferencia importante entre los resultados obtenidos de la muestra diluida y la sin diluir. Esto concuerda con los resultados de Baumberger (1)

(1) Jour. Pharmacol and Expt. Ther. 21, 35, 1923.

y Schaarschmidt y sus colaboradores. Además después de 18 horas el precipitado era cristalino, lo que no sucede cuando hay presente más de 0,02% de piridina.

Puesto que el amoníaco no interfiere en el método de Chapia y la piridina tampoco, en las condiciones de los ensayos con soluciones mas bien diluídas de humo, adoptamos este método en nuestras determinaciones, siguiendo las indicaciones del A.O.A.C.-

### M E T O D O

#### REACTIVOS.-

- a) Solución de ácido silicotúngstico.- Se disuelven 120 gr. de ácido silicotúngstico ( $4 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ ) en agua y se diluye a un litro. (Hay varios ácidos silicotungsticos. Los ácidos  $4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  y  $4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 20\text{H}_2\text{O}$  no dan precipitados cristalinos con nicotina y no deben usarse).
- b) Solución de hidróxido de sodio.- Disolver 400 gr. de hidróxido de sodio en agua y diluir a un litro.
- c) Acido clorhídrico diluído 1-4.

DETERMINACION.- Se pesa una cantidad tal de muestra de manera que contenga preferentemente entre 0,1 y 1,0 gr. de nicotina. Se pone con agua en un frasco de destilación de unos 500 cc.; se agrega un poco de parafina para evitar la espuma, unos pedazos de piedra pómez, y un ligero exceso de solución de hidróxido de sodio, usando como indicador fenolftaleína. Se destila rápidamente en una corriente de vapor a través de un con-

densador bien enfriado, recogiendo el destilado en un Erlenmeyer conteniendo 10 cc. de ácido clorhídrico diluído. Durante la destilación hay que tratar de reducir el volumen de líquido del balón de destilación tanto como se pueda sin que se produzca una separación indebida de sustancia insoluble. Se destila hasta que algunas gotas del destilado no muestren opalescencia tratadas con un poco de ácido silicotúngstico y clorhídrico diluído. Se confirma la alcalinidad del residuo en el frasco de destilación con fenolftaleína. Se lleva el destilado a un volumen conveniente (la solución puede concentrarse en un baño de vapor sin pérdida de nicotina); se mezcla bien y se pasa a través de un filtro grande y seco si no es claro. Se ensaya una porción con metil-orange para confirmar su acidez. Se pipetea una parte alícuota, conteniendo aproximadamente 0,1 gr. de nicotina en un vaso de precipitados (si la muestra contiene muy poca cantidad de nicotina, se puede tomar una parte alícuota que tenga tanto como 0,01 gr. de nicotina); agregar a cada 100 cc. de líquido 3 cc. de ácido clorhídrico diluído, o más si la necesidad es indicada por el ensayo con el metil-orange, y un cc. de ácido silicotúngstico por cada 0,01 gr. de nicotina supuesta presente. Agitar bien y dejar reposar por una noche. Antes de filtrar, agitar el precipitado para que sedimente completamente y ver que esté en forma cristalina, filtrar en un filtro de poca aspiración, y lavar con ácido clorhídrico (1-1000) frío. Pasar papel y precipitado a un crisol de platino tarado, sacar cuidadosamente e incinerar hasta que todo el carbón se haya des-

truido. Finalmente calentar sobre mechero Teclu o Meker por no más de 10 minutos. El peso del residuo multiplicado por 0,1140 da el peso de nicotina presente en la porción alfoe-  
ta.

En nuestras determinaciones, una vez que titulamos las bases volátiles totales, según vimos anteriormente, en la misma solución determinamos la nicotina, por el método que acabamos de detallar.

También se han usado métodos polarimétricos para dosaje de nicotina.

### RESULTADOS

Mg. de nicotina por gramo de tabaco  
seco fumado.

Commander.....	5,54
American Club.....	4,03
Capstan.....	4,79
Players.....	5,42
Sheik.....	4,39
Flag.....	5,35
Winchester.....	5,67

## ALCOHOL METÍLICO

### SU EXISTENCIA EN EL HUMO DE TABACO

Entre los componentes del tabaco que ofrecen especial interés con relación a la química y farmacología, ha entrado el alcohol metílico a consecuencia de las investigaciones de Neuberg y Kobel (1), quienes han señalado que esta sustancia, que antes había pasado inadvertida, aparece en forma regular y característica en hojas de tabaco y en productos del tabaco.

Una sustancia madre del alcohol metílico se considera a la pectina, que sería un metilester de un hidrato de carbón ácido, complejo. Es contenido en alcohol metílico de las pectinas llegaría hasta el 11%.

Neuberg y Kobel indican que el metanol existente en unión estérica, disminuye durante la transformación de las hojas frescas en material de tabaco apto para fumar, o sea en el llamado proceso de maduración o fermentación, en el que, como vimos para la disminución de nicotina en este período, actuarían tres factores:

- a) procesos puramente químicos.
- b) bioquímicos, provocados por las enzimas propios de las hojas de tabaco, y
- c) modificaciones producidas por microorganismos.

Los diferentes tabacos se comportan de manera distinta con respecto a esta disminución, en lo que influye las diversas maneras de manipulación.

---

(1) Biochem. Zeit. 179, 459, 1926.



Dado que a consecuencia del proceso de preparación una parte más o menos grande del alcohol metílico queda en el tabaco preparado, surge la pregunta: ¿qué se hace ese alcohol metílico durante la fumada?

Podría esperarse que en el proceso de combustión el alcohol metílico se quemara por completo; por lo menos por una corriente de aire no muy fuerte daría formaldehído u óxido de carbono. Pero los resultados encontrados son muy distintos. En efecto, Neuberg y Ottenstein (1) afirman no haber encontrado en el humo de tabaco sino vestigios de formaldehído; en cambio han hallado cantidades considerables de alcohol metílico.

Según los autores citados las principales fuentes de alcohol metílico serían, en primer término el metanol existente como éster y unido de modo relativamente flojo; y además los metoxilos de la lignina que contiene el tabaco. En el humo aparecería también parte del alcohol metílico libre del tabaco, que no se habría quemado. Evidentemente la región más cercana a la zona de incandescencia se calienta suficientemente como para que destile alcohol metílico, que por aspiración del humo se mezcla a los demás productos de destilación y de combustión.

Neuberg y Kobel consideran que las determinaciones de Neuberg y Ottestein, por el método colorimétrico de v. Fellenberg (2), son suficientemente seguras. Sin embargo, para no dejar dudas de la existencia de alcohol metílico en el humo de tabaco han ideado un procedimiento para aislar esta sus-

---

(1) Biochem. Zeit., 188, 217, 1927.

(2) Biochem. Zeit. 85, 45, 1918.

tancia del humo de tabaco (1).

Para obtener suficiente cantidad de alcohol metílico, modificaren los dispositivos usados en ensayos anteriores. En los experimentos de Neuberg y Ottstein los gases fumados se condensaban en tubes de Peligot, que eran enfriados en aire líquido. Para fumar grandes cantidades de tabaco este procedimiento era demasiado complicado y costoso. Ellos realizaron la absorción del humo por medio de ácido sulfúrico diluido y carbón granulado para la absorción de gases. El carbón se colocaba en el último frasco de absorción.

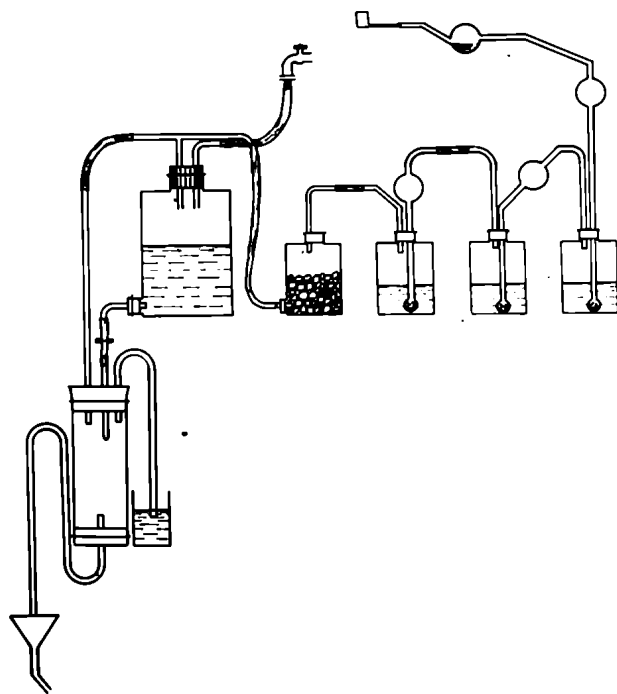
La disposición del aparato está esquematizada en la figura adjunta. En primer lugar un tubo de bolas con 10 cc. de ácido sulfúrico al 20%. A continuación tres frascos lavadores de un litro, dispuestos en serie, en cada uno de los cuales había 600 cc. de ácido sulfúrico al 3 y 1/2 %. El gas no condensado que sale del último frasco absorbedor es retenido por completo en la torre con carbón absorbente granulado.

Para juntar la cantidad necesaria de alcohol metílico, se fumaron 10 kgs. de tabaco para pipa, en tres aparatos, en pipas de porcelana con una capacidad de unos 25 a 30 gr. de tabaco. Esta operación requirió dos meses. Después de fumar 15 a 20 pipas (400 a 500 gr. de tabaco) se cambiaba el contenido de los recipientes de absorción.

Para la obtención del alcohol metílico, se juntó el contenido del tubo de bolas con el de los dos primeros frascos

---

(1) Biochem. Zeit. 206, 240, 1929.



lavadores. Como en el tercer frasco solo se encontraban rastros de alcohol metílico, su contenido se utilizaba para enjuagar los dos primeros frascos absorbedores, ricos en alcohol metílico. La torre de carbón absorbente en sí, es innecesaria para la retención del metanol, pues mediante inyección de vapor de agua no fué posible extraer alcohol metílico. La interposición de la torre de carbón, es sin embargo conveniente, por motivos de técnica experimental, porque los bases residuales que depositan alquitrán encuciarían el aparato.

Para el aislamiento del alcohol metílico primero se destiló la solución de ácido sulfúrico, quedando en lo no destilado los componentes básicos menos volátiles. En el destilado había sin embargo, además del alcohol metílico otros pasados con éste en la destilación; por ejemplo: aldehidos, cetonas, resinas, etc. Se procedió luego en forma que, después de haber obtenido un volumen de más o menos un litro, por repetidas destilaciones, se calentó a reflujo, largo tiempo, con óxido de plata recién preparado y después se destiló. Así se descompusieron los aldehidos retenidos y los elementos oleaginosos o aceites de alquitrán. Este proceso con óxido de plata se repitió una y hasta dos veces, a pesar que podía importar pequeñas pérdidas de metanol, y a continuación se destiló nuevamente. Por último se reunieron todos los destilados del líquido de absorción del humo, resultando un volumen de unos 300 cc. En cada destilación se fueron eliminando sustancias resinificadas. Para separar las que quedaban se hizo un tratamiento con carbón animal.

Este destilado contenía además de alcohol metílico, también cetonas. Estas se precipitan con p-nitro-fenilhidrasina en solución de ácido acético. Las hidrazonas se centrifugaron y lavaron con ácido acético diluido y con agua fría. El líquido de la centrifugación se juntó con las aguas de lavaje y por destilación agregando ácido sulfúrico, se separó de la mayor parte de p-nitro-fenilhidrasina restante.

Los productos de descomposición de la p-nitro-fenilhidrasina que pasan en el destilado fueron reducidos a cuerpos aminos con zinc y ácido clorhídrico y así separados. Después se destiló; el ácido que pasa se neutralizó con hidróxido de sodio, y así se preparó un destilado claro que además de alcohol metílico sólo contenía ahora pequeñas cantidades de aceites superiores del tabaco. Se concentró a 150 cc. y se salificó con carbonato de potasio. Se separó el alcohol metílico y la solución con sal se destiló. Del destilado se separó nuevamente metanol con potasa, operación que se repitió suficientemente. Así obtuvieron 34 cc. de alcohol metílico que estaba un poco coloreado de amarillo claro por pequeñas porciones de aceites del tabaco. Obtuvieron finalmente alcohol metílico analíticamente puro por rectificación del anterior en una cantidad de 30 cc. equivalentes a 24 gr.

El aislamiento del metanol puro, la determinación de su punto de ebullición, y su análisis, prueban definitivamente que existe alcohol metílico en el humo de tabaco.

## TOXICIDAD DEL ALCOHOL METILICO

Es este un problema muy discutido. Hay quienes lo han considerado un poderoso veneno, mientras otros opinan que este alcohol no es más peligroso que muchos otros compuestos usados comunmente en la industria. Mucho se ha dicho también que la toxicidad que se le atribuía era debida a las impurezas que le acompañan cuando se lo obtiene por destilación de la madera, pues la mayor parte de las investigaciones hechas al respecto se efectuaron sobre el producto así obtenido.

Se comprende que pueda existir una diferencia de toxicidad entre el alcohol metílico puro y el bruto, especialmente según los diversos orígenes de éste, como también se explica que algunos hayan sostenido que el metanol puro no es venenoso, debiéndose atribuir toda toxicidad a sus impurezas.

La literatura sobre la venenosidad del alcohol metílico es enorme, como también es extensísima la casuística que se refiere a intoxicaciones por haberlo bebida sea tal cual o contenido en liceres.

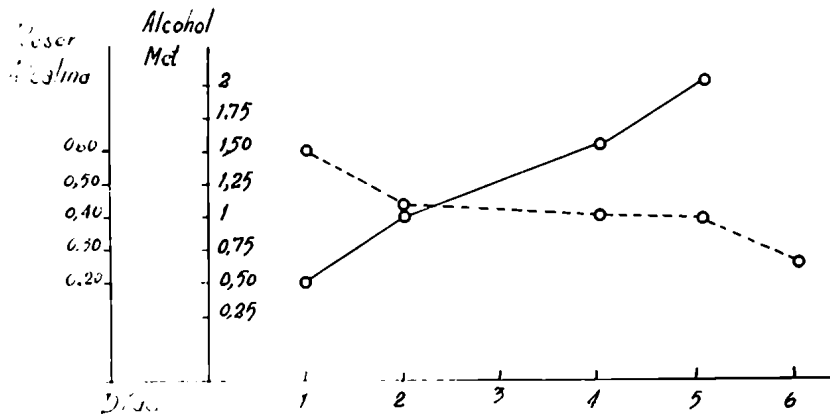
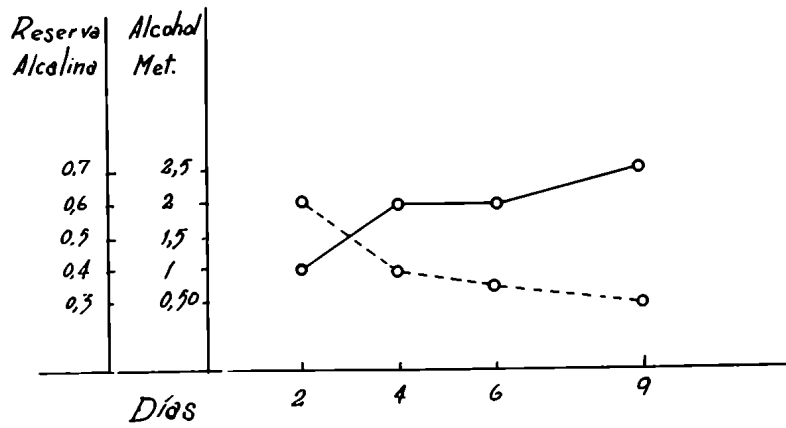
También es muy extensa la literatura sobre la causa íntima de la toxicidad del metanol.

Que se elimina y transforma en el organismo muy lentamente, es un punto en que la mayoría de los investigadores están de acuerdo.

Hay discordancia sin embargo sobre la naturaleza y posibilidad de esta transformación. Algunos la niegan y atribuyen

el efecto del metanol a su especial constitución; a la posibilidad que el radical  $\text{CH}_3$  forme en el tubo digestivo toxipéptidos; a la presencia de grasa, de colesteroína e bien de óxido de carbono en la sangre; a la propiedad especial que tendría el alcohol metílico de precipitar fraccionadamente las proteínas de la sangre; a una combinación que podría formar con el ión  $\text{Fe}$  de la sangre o con otras sustancias dotadas de acción catalizadora, etc.

Otros autores en cambio, sostienen que el metanol se transforma en el organismo, en parte por lo menos, en ácido fórmico y consideran la intoxicación como una acidosis. Esta hipótesis parece confirmar las investigaciones de algunos autores, según las cuales se habrían encontrado formiatos en la orina de animales intoxicados; una mayor eliminación de amoníaco; y también una formiemia con disminución de la alcalinidad potencial de la sangre y de los tejidos en el envenenamiento metil alcohólico. Confirmando éstas están las experiencias de Agnelli, quién determinó la reserva alcalina en perros y conejos a los que se suministraba cada dos o tres días cantidad creciente de metanol. Sus resultados pueden verse en estas dos curvas: sobre las abscisas se indican los días en que se suministró alcohol metílico por inyección y en las ordenadas los valores de la reserva alcalina (línea punteada) y la cantidad de alcohol suministrado (línea continua). La primera curva se refiere a experiencias efectuadas en un conejo de unos 4 kg.; la otra sobre un perro de 12,4 kg.





En ellas se ve, que al aumentar la cantidad de alcohol suministrado disminuye en cierta proporción la reserva alcalina.

El autor saca la conclusión que se manifiesta una acidosis en la sangre y que se debe al ácido fórmico.

En cambio Sanmartino (1) cree que el mecanismo de la intoxicación no podría ser el antedicho, por cuanto en tal caso debiera reproducirse con el ácido fórmico el cuadro de intoxicación del alcohol metílico, lo que hasta ahora no se ha logrado.

Esto da una idea de la complejidad del problema que aún no está resuelto. Benedicenti (2) y sus colaboradores llegan a las siguientes conclusiones:

El alcohol metílico puro en la intoxicación subaguda o crónica es más tóxico que el etílico, sea por ingestión o por inhalación de sus vapores; la toxicidad es influenciada por las impurezas que pueda tener y del agregado de sustancias desnaturalizantes.

La intoxicación es debida a su lenta eliminación y a su transformación en el organismo. El hecho que la reserva alcalina disminuye en los animales intoxicados en proporción a la cantidad de alcohol suministrado supone la existencia de una acidosis.

---

(1) Arch. di Farmacol. Sper. 56, 364, 1933.

(2) Uni classe sci, fis. mat. nat. accad. Italia 6, 601 - 33 (1935).

Sobre la gravedad y rapidez de la intoxicación ejerce gran influencia el tiempo de permanencia en el ambiente que contiene los vapores de metanol: poco cada vez de este alcohol se acumula y se fija en el organismo.

La cantidad en volumen, por ciento de aire, que puede considerarse inocua para la mayor parte de los animales oscila de 0,3 a 0,4%. Existen grandes diferencias en la sensibilidad al veneno de animal a animal y aun entre animales de la misma especie.

Los animales se pueden acostumbrar al alcohol metílico tolerando sin daño cantidades que en un principio eran indudablemente tóxicas. En la sangre y en los órganos de los animales acostumbrados se encuentra menos metanol que en los correspondientes órganos de animales no acostumbrados. Esto puede depender de una mayor rapidez de eliminación o de una distinta o más intensa transformación del alcohol en el organismo.

## MÉTODOS DE DETERMINACION DE ALCOHOL METILICO

Aunque se han propuesto muchos métodos para la determinación de alcohol metílico en pequeñas cantidades, está reconocido que los ensayos más sensibles son los basados en la oxidación del alcohol a formaldehído, en condiciones determinadas, y la subsiguiente determinación de este producto por medio del reactivo de Schiff (fucsina o rosanilina en ácido sulfuroso).

El uso de este reactivo para el dosaje de pequeñas cantidades de metanol fué propuesto primero por Denigés y el método ha sido posteriormente modificado por numerosos investigadores. El ensayo original y las modificaciones se hicieron en un principio para la determinación de metanol en bebidas alcohólicas, extractos y tinturas medicinales, todos los cuales contienen grandes cantidades de alcohol etílico. El acetaldehído, resultante de la oxidación del alcohol etílico, produce una coloración con el reactivo de Schiff, actuando así como sustancia interferente. Las condiciones para las cuales no se desarrolla coloración para cantidades relativamente grandes de acetaldehído, afectan seriamente la coloración producida por el formaldehído. Así, la presencia de grandes cantidades de alcohol etílico en las soluciones a analizar disminuye mucho la sensibilidad del ensayo. En la determinación de metanol en humos de cigarrillos, esta dificultad no se presenta, cuando los ensayos se hacen en soluciones acuosas.

Neuberg y Ottenstein, usaron satisfactoriamente en sus determinaciones de metanol en humos de tabaco, el método de von Fellenberg (1), basado también en la reacción de Denigés y que se usa para el dosaje de alcohol metílico en presencia de etílico. Como dejamos dicho, éste no es el caso que se presenta al querer determinar metanol en humos de cigarrillos. Por eso hemos preferido el método de Jephcott (2), que es el Denigés, modificado por el autor para la determinación de vapores de metanol en el aire, caso completamente análogo al nuestro.

El principio del método es el siguiente: 10 cc. de solución de metanol se oxidan con permanganato de potasio, en presencia de pequeñas cantidades de alcohol etílico. El exceso de permanganato se reduce con ácido oxálico, la acidez se ajusta por el agregado de ácido sulfúrico y la coloración se produce por el reactivo de Schiff.

Como las condiciones tienen una marcada influencia en la formación del formaldehído y en la intensidad final de la coloración, el autor ha estudiado los diferentes pasos del procedimiento, en detalle.

Experimentos llevados a cabo con formaldehído sólo, demuestran que la producción del color depende de la concentración de iones hidrógeno, en la solución en que el color se desarro-

---

(1) Bichem. Zeit. 85, 45, 1918.

(2) The Analyst 60, 688, 1935.

lla. Una acidez demasiado elevada o muy baja disminuye la intensidad de color producida. La concentración de iones hidrógeno que resultan al agregar 0,6 ml. de ácido sulfúrico concentrado justo antes de la introducción del reactivo de Schiff, dá buenos resultados. El color obtenido de 10 ml. de solución conteniendo tan poco como 8 p.p.m. de formaldehído, se pueden comparar al colorímetro. Mirando longitudinalmente a través de un tubo de ensayo contra un fondo blanco y comparando con un ensayo en blanco, el límite de sensibilidad es del orden de 1 p.p.m. de formaldehído.

Prácticamente no se forma formaldehído cuando se oxidan soluciones muy diluidas de alcohol metílico con permanganato, en ausencia de alcohol etílico. Puede ayudarse esta oxidación y aumentar la producción de formaldehído por agregado de pequeñas cantidades de alcohol etílico a los 10 ml. de solución de metanol usados en el ensayo. Los dos alcoholes se oxidan simultáneamente. La posibilidad de obtener formaldehído del alcohol etílico se evita efectuando la oxidación a baja acidez. Evidentemente, solo se puede usar una pequeña cantidad de alcohol etílico, pues grandes cantidades de acetaldehído dan coloración con el reactivo de Schiff. Se comprobó que 0,6 ml. de ácido sulfúrico concentrado es justamente suficiente para evitar cualquier coloración que se desarrollara del acetaldehído producido por la oxidación de 0,05 ml. de alcohol etílico.

La cantidad de permanganato de potasio agregada es muy importante, como que es uno de los principales factores que controlan la cantidad de formaldehído producido. Se probaron 5

ml. de solución de permanganato de 2, 1 y 0,5 %. Los dos primeros dan igualmente buenos resultados. Con el tercero la intensidad de la coloración obtenida se redujo considerablemente. Como un gran exceso de agente oxidante parece innecesario, y como se requiere cantidades adicionales de ácido oxálico para la decoloración, se eligieron 5 ml. de solución al 1 % como la más conveniente.

En el trabajo original de Denigés la oxidación de los dos alcoholes se efectuó en presencia de ácido sulfúrico. Después se demostró que una baja concentración de iones hidrógeno tendía a aumentar la cantidad de formaldehído formado, y al mismo tiempo disminuía la producción de acetaldehído. Por esta razón se sugirió el uso de ácido fosfórico. Como la cantidad de ácido agregada es muy importante, se ensayaron diferentes cantidades de ácido fosfórico al 85%. Se encontró que una concentración mínima de ácido da los mejores resultados; 0,25 ml. de ácido fosfórico al 85% dió una concentración conveniente, con un consiguiente bajo valor de oxidación. El tiempo necesario para la oxidación óptima a temperatura ambiente no se determinó definitivamente, pero se juzgó suficiente un intervalo de una hora.

La cantidad de ácido oxálico añadida parece tener poca influencia en la producción final del color. Solamente se necesita la cantidad suficiente para reducir el exceso de permanganato. Esta reducción se realiza dentro de pocos minutos usando 1 ml. de solución al 5%.

Originariamente, el reactivo de Schiff se preparó disolviendo fucsina en agua y decolorando la solución por agregado de ácido sulfuroso. Posteriormente se propusieron muchas modificaciones. El uso de ácido sulfuroso ha sido discontinuo porque es más conveniente añadir sulfito de sodio o bisulfite y un ácido mineral directamente a la solución del colorante. Recientemente se ha reemplazado la fucsina por rosanilina, proclamándose que la última da un reactivo más estable. Sin embargo la fucsina ha demostrado ser completamente satisfactoria.

El reactivo de Schiff preparado por el autor, dejado a temperatura ambiente en un frasco color caramelo, bien tapado, era estable por lo menos por tres meses. Aún su sensibilidad gradualmente aumentaba, posiblemente debida a una lenta pérdida de anhídrido sulfuroso.

Cuando se tratan cantidades diferentes de una solución standard de alcohol metílico con los reactivos, la intensidad de coloración producida no es proporcional a la concentración. Representando la intensidad relativa del color en función de la concentración, se obtiene una curva cuya pendiente no es siempre la misma, pero depende del tiempo que se ha dejado para que se desarrolle el color. Soluciones conteniendo 500 partes por millón de alcohol metílico alcanzan su coloración máxima al cabo de una hora. Soluciones que contienen 30 p.p.m. necesitan por lo menos tres horas. Se ha di-

cho que el color decae rápidamente, y que las soluciones deben compararse dentro de pocos minutos. El autor de este método afirma haber probado, que el color es bastante estable, y que con soluciones más concentradas deben pasar varios días para que el color desaparezca.

Se ha encontrado que la sección del gráfico que cae entre 100 y 250 p. p.m. es aproximadamente una línea recta. Cuando se prolonga esta línea no pasa por el cero. Es mejor, por lo tanto, llevar las determinaciones de soluciones de metanol de manera que queden dentro de estos valores.

Una concentración de unas 30 p.p.m. es la menor, conveniente para comparaciones cuantitativas en un colorímetro. Para trabajos puramente cualitativos el límite mínimo de determinación se aproxima a 5 p.p.m.

Es indudable, por la comparación del color producido por soluciones de alcohol metílico standards y de formaldehído, que la transformación de metanol en formaldehído no es cuantitativa. Se ha indicado que esta reacción depende de concentración del permanganato y del ácido durante la oxidación. Se ha encontrado también que se encuentra relativamente más aldehído fórmico de la oxidación de soluciones más bien débiles que fuertemente alcohólicas. Experiencias cuantitativas han demostrado que cuando se oxidan, según este método, soluciones que contienen 250 p.p.m. de metanol, la cantidad de formaldehído producido es solamente alrededor del 14 % de la cantidad teórica. Ensayando con soluciones más débiles el porcentaje aumenta fran-



camente, y de soluciones con 30 p.p.m. de metanol se ha obtenido un 19% de la cantidad teórica que debía producirse de formaldehído. Esta es una de las razones por las que la intensidad del color no es proporcional a la concentración. Además, diferentes soluciones standard de formaldehído, no producen una proporcionalidad correspondiente del color.

El método dado por Jephcott, que como antes dijimos fué el que usamos en nuestra determinaciones, es el siguiente:

REACTIVOS.- Soluciones standard de metanol.

Solución de alcohol etílico al 5% (en volumen).

Solución de permanganato de potasio al 1%.

Acido fosfórico al 35%.

Solución de ácido oxálico al 5%.

Acido sulfúrico, 30 ml. de ácido concentrado, se llevan a 100 con agua destilada.

Reactivo de Schiff.- Se disuelven 0,5 g. de fucsina Grüber en 400 ml. de agua caliente. Después de enfriar se agregan dos gr. de bisulfite de sodio anhidro, y se agita la solución hasta que se disuelva la sal; después se añaden 4 ml. de ácido sulfúrico concentrado, agitando, y finalmente se pasa la solución a un frasco color caramelo y se tapa bien. Se deja una noche, después de lo cual, el reactivo es incoloro.

PROCEDIMIENTO.- 10 ml. de solución de alcohol metílico se pipetea a un tubo de ensayo de unos 25 ml. de capacidad, y se agregan 1 ml. de alcohol etílico diluido, 5 ml. de permanganato de potasio, y 1 ml. de ácido fosfórico. La oxida-

ción se deja transcurrir a temperatura ambiente durante una hora con sacudidas ocasionales suaves. Después se agrega 1 ml. de solución de ácido oxálico y el tubo se sacude nuevamente. Cuando la solución se hace incolora o casi, se agregan 2 ml. de ácido sulfúrico, seguidos de 5 ml. del reactivo de Schiff, y la solución se mezcla invirtiendo el tubo dos o tres veces. Después de dejar por tres horas se comparan las soluciones al colorímetro con las standard de metanol, preparadas al mismo tiempo y de igual manera.

#### RECOLECCION DEL HUMO

En el trabajo ya citado de Neuberg y Ottenstein dicen los autores que para la solución del problema de la absorción del alcohol metílico del humo de tabaco, han tenido que recurrir a un dispositivo según el cual los gases se hacían pasar por unos tubos de Peligot enfriados con aire líquido, condensando así totalmente el metanol arrastrado por el humo.

En un principio nos pareció excesiva esta precaución, al considerar la gran hidrofilia que caracteriza al alcohol metílico, por lo que podría suponerse que bastara hacerle pasar por agua para recogerlo. Abonan esta suposición el hecho, que Neuberg y Kobel, modificaron para sus experiencias el dispositivo mencionado, usando como absorbedor del humo de tabaco ácido sulfúrico diluido, donde el objeto del ácido

sulfúrico es evitar la resinificación de los componentes básicos. Además Jephcott al exponer su método para determinación de vapores de alcohol metílico en aire, dice que los vapores de metanol pueden recogerse cuantitativamente, haciendo burbujear el aire en agua. Estos antecedentes nos indujeron a hacer las siguientes experiencias:

En el aparato de fumar ponemos a continuación de tres de los tubos de goma por medio de los cuales se efectúa la aspiración, siendo dispositivos de recolección de humo, por cada uno de los cuales pasará el humo de 5 cigarrillos. El primero consta de un tubo alargado con una bola en el medio, puesto entre la boquilla y dos tubos en U colocados en serie y dentro de unos termos con nieve carbónica. El segundo, en lugar de los tubos en U tienen dos frascos lavadores con unas 35 cc. de agua destilada cada uno. Y el tercero dos frascos lavadores con ácido sulfúrico diluido.

Una vez fumados los cigarrillos, en los tubos en U quedó una sustancia sólida de color amarillo claro, que al sacar los tubos de los termos se ponía pastosa y más oscura.

En los frascos lavadores se obtuvo un líquido amarillento, estando más coloreados el de los frascos con ácido.

Lavamos cuidadosamente con agua destilada, recogiendo por una parte lo de los tubos en U, y lo de cada uno de los frascos lavadores por separado, de manera que éstos nos dieran cuatro porciones. Llevamos todas a 100 cc. y destilamos has-

ta 110° C. Sobre una parte alícuota de cada uno de los destilados obtenidos hacemos la reacción del alcohol metílico. Obtuvimos los siguientes resultados:

- 1) Recogido en nieve carbónica:.....debilmente positiva.
- 2) Del primer frasco lavador, con agua destilada:.....francamente positiva.
- 3) Del segundo frasco lavador, con agua destilada:.....ni vestigios.
- 4) Del primer frasco lavador, con ácido sulfúrico:.....debilmente positiva.
- 5) Del segundo frasco lavador, con ácido sulfúrico.....vestigios.

resultados que indicarían que el mejor absorbedor para el alcohol metílico sería el agua destilada y que en este caso por lo menos la absorción ha sido completa, pues en el segundo frasco lavador no se pudo constatar la presencia de alcohol metílico.

Realizamos además experiencias, haciendo burbujear aire en alcohol metílico y luego en dos frascos lavadores con agua destilada y en todos los casos en el segundo frasco sólo encontramos vestigios, y ni aún éstos aparecieron cuando enfriamos el agua con hielo.

Tales experiencias nos parecieron suficientes para adoptar como absorbedor del metanol del humo de cigarrillos el agua destilada enfriada a la temperatura del hielo.

Experiencias previas nos indicaron que el humo de 5 ci-

garrillos era suficiente para poder efectuar el dosaje. Una vez lavados los frascos lavadores en que se efectuó la absorción, el líquido obtenido se destiló, y el destilado se llevó a 100 cc., efectuando la reacción sobre 10 cc.

RESULTADOS

Mg. de alcohol metílico por grano de tabaco  
seco.

Commander.....	0,72
American Club.....	0,72
Capetan.....	1,29
Players.....	1,12
Sheik.....	0,72
The Flag.....	0,72
Winchester.....	0,72

De estos datos se desprendería que la cantidad de alcohol metílico producida por la combustión del tabaco de estos cigarrillos es muy constante, lo cual puede depender de las clases de tabaco, que en nuestro caso son muy parecidas, pues todos son cigarrillos de tabaco rubio.

De acuerdo a los resultados obtenidos se podrían hacer los siguientes cálculos: una persona que consume 20 cigarrillos por día, fuma unos 18 gramos de tabaco e ingiere unos 16 mgr. de alcohol metílico.

En sí, esta cantidad de metanol no sería peligrosa por una dosis. Pero hemos visto que éste tiene efecto acumulativo; habría que tener en cuenta por tanto tal circunstancia.

Hay que tomar en consideración además que el vapor de alcohol metílico junto con los demás venenos del humo del tabaco puede actuar de una manera distinta que por sí mismo, ya que generalmente las combinaciones de venenos se comportan diferentemente que como lo haría cada uno por separado.

Esta proporción no es superior a la encontrada en la literatura para otras clases de tabacos.-

*J. C. Gómez*

