

EXTRACCION DE PAR DE IONES Y DIAGRAMAS DE DISTRIBUCION. SUS APLICACIONES A LA EXTRACCION EN CROMATOGRAFIA DE PARTICION I.

Noscapina. Parte 2

Artículo tomado de *Diagrammes de distribution de certains alcaloides et application à leur extraction en chromatographie de partage*, Tesis de Grado presentada por Jaime H. Rojas B. para optar al título de M. Sc., Universidad de Montreal, Canadá.

Director de Tesis: Rosaire Plourde, Ph. D.

INTRODUCCION

En reciente publicación (1), se comentaron algunas nociones y fundamentos sobre la determinación del pKa, distribución de sustancias orgánicas entre solventes inmiscibles y cromatografía de partición en columna de las mismas. Igualmente se presentaron y discutieron los resultados obtenidos en la determinación del pKa de la noscapina, así como de sus características de partición entre fases acuosas convenientemente tamponadas y el éter como la fase orgánica.

El presente artículo tratará de los estudios de partición realizados con el mismo alcaloide bajo la forma de par de iones, y la aplicación de los diferentes resultados obtenidos a la cuantificación de la noscapina en formas farmacéuticas por medio de la cromatografía de partición.

I — MATERIALES Y METODOS

Además de los materiales citados en (1), se emplearon columnas de vidrio provistas de llave de teflón y base de vidrio conglomerado de 220 mm. de largo por 20 mm. de diámetro interno.

Las siguientes sustancias y reactivos, calidad reactivo, fueron utilizados: ácido fosfórico, clorhidrato de metilefedrina, guayafenesina, bis-etil-hexil-fosfato ácido, PADEH, dimetilsulfóxido, DMSO, celite 545 y algunos de los reactivos empleados en (1).

El PADEH fue purificado por extracciones sucesivas con H_3PO_4 1M para eliminar una impureza que absorbe al ultravioleta.

Antes de su utilización, la celite 545 se trató a $50^\circ C$, con agitación durante 24 horas, con ácido clorhídrico al 10% y luego lavada con agua destilada hasta la neutralidad.

La aplicación de la cromatografía de partición a diversos métodos de dosificación ha sido empleada con base en observaciones relativamente empíricas (2-12).

En el curso de los últimos años la partición de pares de iones de sustancias orgánicas ionizables, utilizable para su extracción y determinación cuantitativa ha sido objeto de numerosos estudios (13-17).

Los mismos principios, en razón de su gran selectividad, han sido aplicados al análisis de drogas en fluidos biológicos (18-20).

Schill y colaboradores (13, 21) presentaron una revisión de los fenómenos colaterales o "parásitos" que pueden surgir en este tipo de estudios y las ecuaciones apropiadas para resolverlos.

Una revisión de la literatura demuestra que la mayor parte de estudios sobre las características de partición de sustancias orgánicas han sido obtenidos sobre la codeína (21, 22), la emetina y la papaverina (13), la estricnina (21), la atropina (23) y sobre otras sustancias no alcaloidales.

En consecuencia la determinación de la mayor parte de alcaloides en preparaciones farmacéuticas por cromatografía de partición se fundamenta en bases más o menos empíricas.

Los resultados obtenidos en nuestros trabajos sobre los coeficientes de distribución del alcaloide y de sus pares de iones han servido para planificar su cuantificación con ayuda de la cromatografía de partición como método de separación. En la mayoría de los casos un alcaloide en particular está acompañado de una o más sustancias de naturaleza no alcaloidal. Es lógico que el comportamiento de estas sustancias en la cromatografía de partición ha sido considerado para que el método propuesto pueda dar una separación selectiva y válida para el alcaloide estudiado. Si bien varios métodos pueden ser propuestos, se está limitado debido a la presencia de otras sustancias. Para éstas se impone una revisión de la literatura, para evitar

la elución simultánea de dos o más sustancias, ya que en el presente trabajo no se estudiaron las características de partición de esas sustancias secundarias.

Sin embargo, cuando un sistema de separación era estudiado para una preparación farmacéutica, cada constituyente de la mezcla se verificó separadamente para ver la posibilidad de interferencia. Luego, la mezcla de los principios activos de la preparación fue reconstituida en las proporciones precisas, fuera de los excipientes, con el objeto de la evaluación final del método. En la mezcla reconstituida, resultados del orden del 99.5 a 100.5% son indispensables antes de aplicar el método a la forma farmacéutica original. Para las mezclas reconstituidas al igual que para el producto farmacéutico, los resultados provienen de un mínimo de tres determinaciones. Los solventes orgánicos utilizados fueron previamente saturados con agua destilada.

II — RESULTADOS

A. *Estudios de partición. Par de iones.*

El diagrama de distribución de la noscapina ha sido establecido empleando el éter como fase orgánica y diferentes fases acuosas convenientemente tamponadas (1).

Puesto que en el curso de investigaciones (1) sobre las características de partición de la noscapina con cloroformo se presentaron coeficientes de distribución bastante elevados, se realizó entonces el estudio con los ácidos sulfúrico y fosfórico, los cuales normalmente no forman pares de iones extraíbles por el cloroformo.

El estudio se efectuó, primero, variando la concentración de noscapina en el cloroformo en relación al ácido sulfúrico 0.1M o al ácido fosfórico 0.1M como fase acuosa, y, segundo, conservando una concentración igual del alcaloide en la fase clorofórmica frente a concentraciones de 0.1M a 0.5M para cada uno de los dos ácidos.

En la primera fase las concentraciones de noscapina fueron de 0.3 a 1.5×10^{-4} M para el caso del ácido sulfúrico 0.1M y de 0.3 a 2.0×10^{-4} M frente al ácido fosfórico 0.1M. La concentración de noscapina, luego del equilibrio, se determinó para los dos casos en la fase clorofórmica a 309 nm. La curva de calibración empleada se elaboró con concentraciones de 0.3 a 1.5×10^{-4} M. La concentración en la fase acuosa se dedujo por diferencia. Los resultados obtenidos aparecen en las Tablas I y II y en forma de gráfica en las Figuras 1 y 2

respectivamente. Otros resultados aparecen igualmente en las mismas figuras.

El estudio de partición de la noscapina se realizó igualmente a concentración fija de $1.5 \times 10^{-4} M$ de noscapina en cloroformo (6.202 mg./100 ml.) y frente a concentraciones varias de 0.1 a 0.5M de ácido sulfúrico y a una concentración de $1.2 \times 10^{-4} M$ (4.962 mg./100 ml.) para concentraciones de ácido fosfórico de 0.1 a 0.5M. Luego del equilibrio, la concentración del alcaloide se determinó en las dos fases en el caso del ácido sulfúrico y en la fase clorofórmica para el caso del ácido fosfórico. En el caso del ácido sulfúrico la longitud de onda empleada fue de 312 nm y la curva de calibración preparada en un tampón 0.1M de ácido cítrico-fosfato disódico de pH 3.0 y con concentraciones de 0.3 a $1.5 \times 10^{-4} M$. Para el caso del ácido fosfórico, la concentración en la fase acuosa se calculó por diferencia. Los diferentes resultados obtenidos se presentan en las Tablas III y IV. (Figuras 3 y 4).

TABLA NUMERO I

Influencia de la concentración de noscapina sobre el coeficiente de partición en el sistema cloroformo-ácido sulfúrico 0.1M

$C_{Al} \times 10^4 M^1$	$C_{org} \times 10^4 M$	$C_{aq} \times 10^4 M$	D	logD	1/D
0.3	1.58	1.52	1.113	0.046	0.899
0.6	3.16	2.84	1.115	0.047	0.897
0.9	4.76	4.24	1.123	0.050	0.891
1.2	6.33	5.67	1.117	0.048	0.896
1.5	7.90	7.10	1.113	0.046	0.899

¹ Concentración inicial de noscapina en el $CHCl_3$

Vaq/Vorg: 20 ml./20 ml.

TABLA NUMERO II

Influencia de la concentración de noscapina sobre el coeficiente de partición en el sistema cloroformo-ácido fosfórico 0.1M

$C_{Al} \times 10^4 M^1$	$C_{Org} \times 10^5 M$	$C_{Aq} \times 10^5 M$	D	logD	1/D
0.3	2.549	0.451	5.654	0.752	0.177
0.6	5.048	0.952	5.305	0.725	0.189
0.9	7.637	1.363	5.601	0.748	0.179
1.2	10.126	1.874	5.403	0.733	0.185
1.6	13.480	2.520	5.349	0.728	0.187
2.0	16.920	3.080	5.494	0.740	0.182

¹ Concentración inicial de noscapina en el $CHCl_3$

V_{Aq}/V_{Org} : 20 ml./20 ml.

B. Cromatografía de partición.

Este estudio se realizó sobre una forma farmacéutica en forma de un comprimido de peso promedio 145.86 mg. y que contenía:

- Clorhidrato de noscapina 30 mg.
- Clorhidrato de metilefedrina 5 mg.
- Guayafenesina 5 mg.

En el curso de la determinación del clorhidrato de fenilefrina, Levine y Doyle (24) recalcan que un lavado con cloroformo o éter de una columna que contenía dos capas de celite de pH 5.1 y 5.8, respectivamente, arrastra un cierto número de sustancias, entre ellas la guayafenesina. Modin y Johansson (25) en un estudio sobre aminoalcoholes, dosifican la efedrina por el método de par de iones con PADEH y obtienen además un valor de 1.15 para el logaritmo de su constante de extracción en cloroformo. Considerando este valor y la constante de disociación de la efedrina (9.65), el alcaloide debería ser retenido sobre una columna tamponada a valores de pH inferiores a 6.4 en presencia de cloroformo.

El comportamiento de la noscapina en presencia de ácido sulfámico al 10% como fase estacionaria fue estudiado por Elliston y Coles (26), quienes eluyeron la noscapina y el acetaminofeno con cloroformo, mientras que la feniramina, la fenilpropanolamina, la

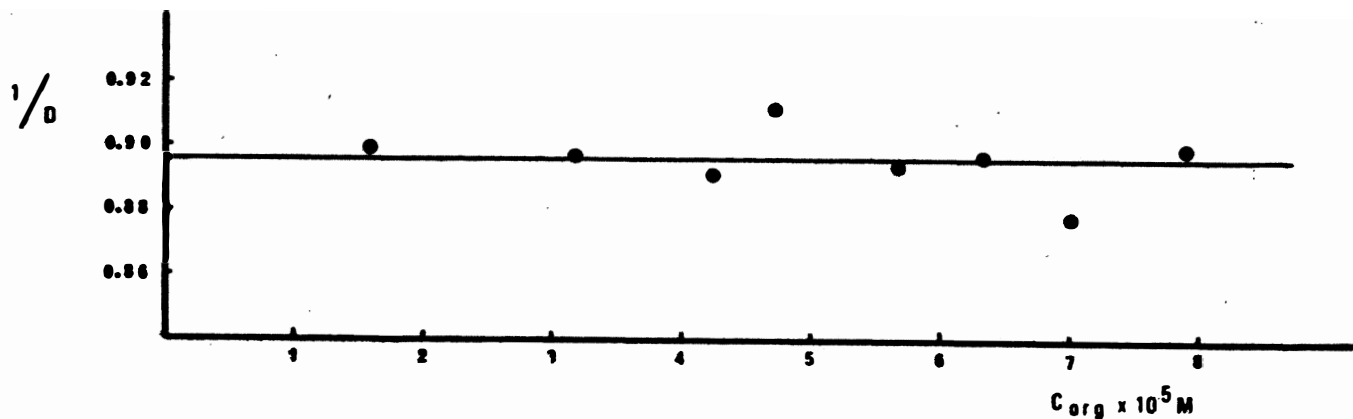


FIGURA 1

Relación entre la concentración de noscapina y su grado de extracción en el sistema cloroformo-ácido sulfúrico 0.1M.

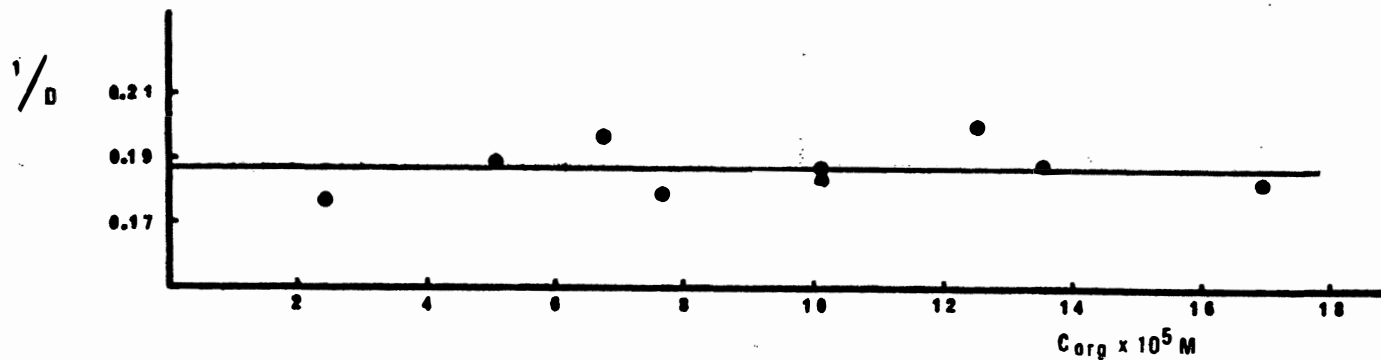


FIGURA 2

Relación entre la concentración de noscapina y su grado de extracción en el sistema cloroformo-ácido fosfórico 0.1M.

codeína, la pirilamina y la clorfeniramina eran retenidas. Estos trabajos confirman los de Levine para las tres últimas sustancias sobre el mismo tipo de columna (27, 28). En el método, el eluato cloroformico es pasado por una segunda columna fuertemente alcalina con NaOH 1M como fase estacionaria y destinada a fijar el acetaminofeno y otras sustancias secundarias de forma a obtener simultáneamente la noscapina y la guayafenesina en el mismo eluato. Puesto que la guayafenesina no absorbe a 314 nm., es posible dosificar directamente la noscapina en el eluato a esa longitud de onda contra un blanco de cloroformo.

TABLA NUMERO III

Influencia de la concentración de ácido sulfúrico sobre el coeficiente de partición de la noscapina en el sistema cloroformo-agua

H ₂ SO ₄	H ⁺ x10	C _{org} x10 ⁵ M	C _{aq} x10 ⁵ M	D	1/D	logD	K _s
0.1M	1.20	7.90	7.09	1.114	0.897	0.047	11.140
0.2	2.14	5.77	9.24	0.624	1.601	-0.205	3.120
0.3	2.95	4.00	11.01	0.364	2.750	-0.439	1.212
0.4	3.63	3.86	11.15	0.346	2.890	-0.461	0.865
0.5	4.27	3.23	11.78	0.274	3.647	-0.562	0.548

Concentración de noscapina: 1.5x10⁻⁴M (3.203 mg./100 ml.)

Vaq/Vorg: 20 ml./20 ml.

TABLA NUMERO IV

Influencia de la concentración de ácido fosfórico sobre el coeficiente de partición de la noscapina en el sistema cloroformo-agua

H ₃ PO ₄	H ⁺ x10 ³	C _{org} x10 ⁵ M	C _{aq} x10 ⁵ M	D	1/D	logD	K _s
0.1M	2.69	10.14	1.86	5.452	0.183	0.737	55.420
0.2	4.22	9.58	2.42	3.953	0.253	0.597	19.765
0.3	5.56	9.11	2.89	3.150	0.317	0.498	10.500
0.4	6.84	8.41	3.59	2.344	0.427	0.370	5.860
0.5	8.04	7.93	4.07	1.946	0.514	0.289	3.892

Concentración de noscapina: 1.2x10⁻⁴M (4.962 mg./100 ml.)

Vaq/Vorg: 20 ml./20 ml.

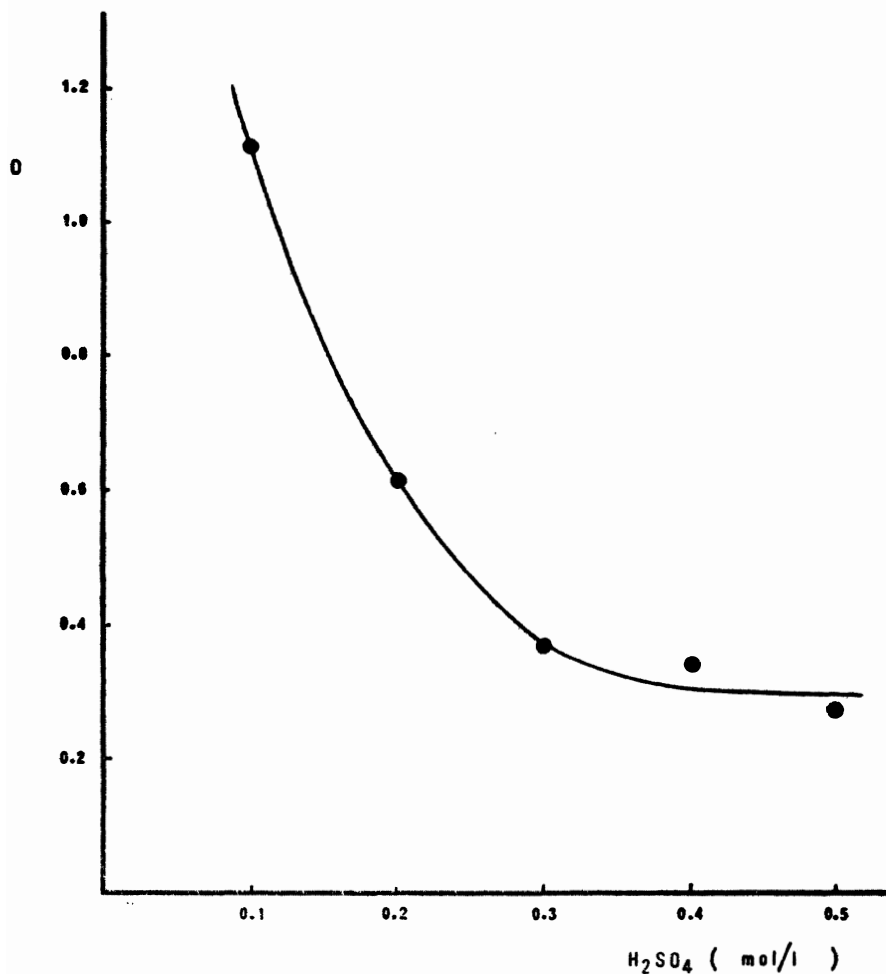


FIGURA 3

Influencia de la concentración de ácido sulfúrico en la fase acuosa sobre el grado de extracción de noscapina por la fase clorofórmica.

Considerando los trabajos de Modin y Johansson (25) sobre la efedrina, la similitud de su estructura con la metilefedrina, los trabajos de Elliston y Coles (26) para la guayafenesina y los resultados obtenidos sobre los coeficientes de partición de la noscapina y de sus pares de iones en el presente trabajo, ha sido posible planificar un sistema para la separación de la mezcla que nos ocupa.

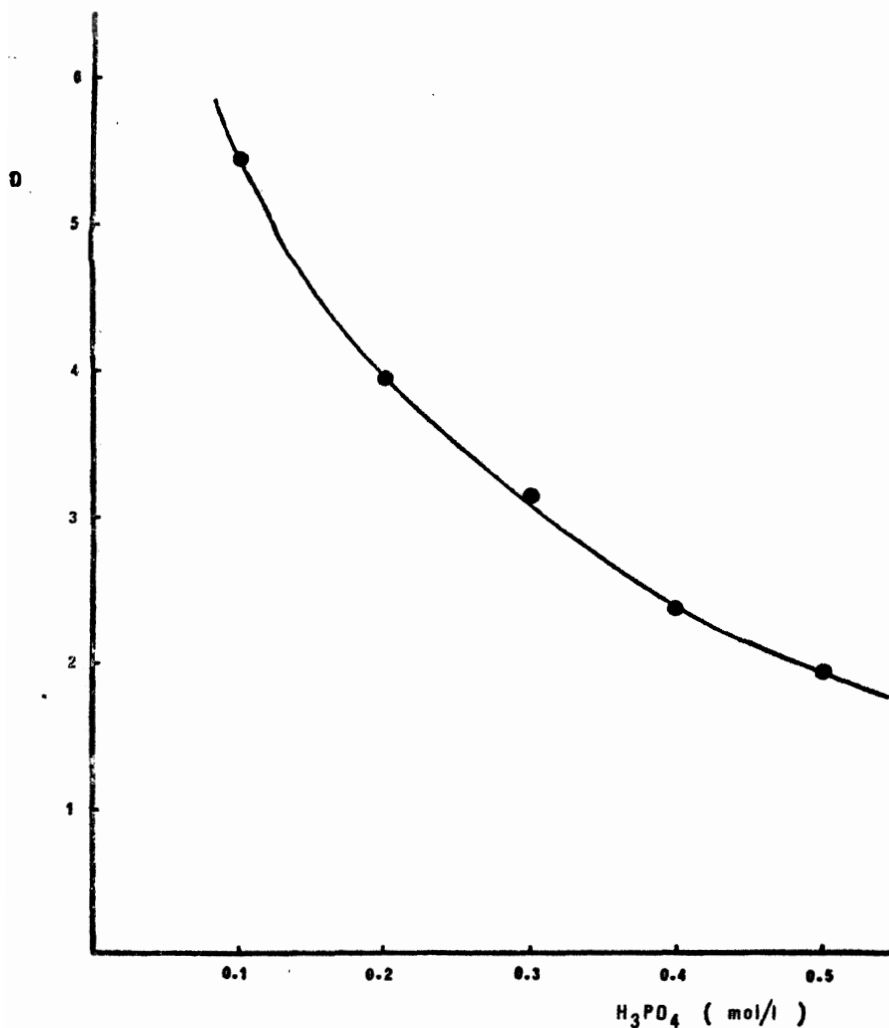


FIGURA 4

Influencia de la concentración de ácido fosfórico en la fase acuosa sobre el grado de extracción de noscapina por la fase clorofórmica.

La única columna utilizada contenía ácido fosfórico 0.1M como fase estacionaria. Luego de un lavado previo de la columna con éter, la noscapina sería eluida con cloroformo, seguida de la elución de la metilefedrina con PADEH en solución etérea o clorofórmica. La recuperación de la noscapina cuando se encontraba sola en el sistema fue

tan sólo de 39.8%. La evaporación del éter empleado para el lavado preliminar de la columna completó la recuperación a un 99.8%. Tal elución de la noscapina por el éter no puede ser explicada sino por la solubilidad insospechada del par de iones noscapina-fosfato en ese solvente.

El segundo sistema con una fase estacionaria tamponada a pH 5.3 fue considerado. El éter ha eluido completamente la noscapina y la guayafenesina. Como la guayafenesina no absorbe a 309 nm, la concentración en noscapina ha podido determinarse a esta longitud de onda. Un ensayo con la metilefedrina reveló una ligera elución de esta sustancia con el éter.

Otras investigaciones permitieron establecer que una columna tamponada a pH 3.5 permitía la elución cuantitativa de la guayafenesina con el éter, seguida de la elución cuantitativa de la metilefedrina con PADEH 0.1M en cloroformo.

La técnica de la determinación fue establecida como sigue:

Preparación de la columna. En un vaso de precipitados de 50 ml., mezclar una cantidad precisa de unos 250 mg. del polvo de las tabletas con 1 ml. de DMSO y 2 ml. de un tampón 0.1M de ácido cítrico-fosfato disódico ajustado a un pH de 3.5. Incorporar el conjunto a 3 g. de celite y transvasar luego en 3 o 4 porciones a la columna. Las últimas trazas de la mezcla se pasan con ayuda de 1 g. de celite y luego se recubre la columna con un tapón de lana de vidrio.

Noscapina. La noscapina es eluida mediante el paso a través de la columna de unos 150 ml. de éter. El eluato se recupera en un balón aforado de 200 ml., y luego se completa a la marca con el mismo solvente. Una alícuota de 20 ml. se evapora a sequedad y el residuo se disuelve y pasa a un balón aforado con cloroformo en cantidad suficiente para 100 ml. La medida de la absorción a 309 nm contra un blanco de cloroformo se compara con la obtenida con un patrón de noscapina en cloroformo de concentración 40 mcg./ml.

Metilefedrina. La columna es lavada luego con 10 ml. de cloroformo y la metilefedrina eluida con 45 ml. de PADEH 0.1M en cloroformo. El eluato es concentrado hasta unos 15 ml. y luego transvasado a una ampolla de decantación de 60 ml.; las últimas trazas del eluato se pasan mediante 3 porciones de 3 ml. de cloroformo. La metilefedrina se extrae entonces con 20 ml. de ácido fosfórico 0.1M saturados de cloroformo. La absorción de la fase ácida se mide a 257 nm contra

un blanco de ácido fosfórico 0.1M, la que se compara con un patrón de metilefedrina de concentración 400 mcg./ml. en ácido fosfórico 0.1M.

III — DISCUSION. CONCLUSIONES

Los estudios de partición de la nospapina a diferentes concentraciones entre el cloroformo y el ácido sulfúrico 0.1M o el ácido fosfórico 0.1M dieron una misma constante de extracción para cada caso particular. Las gráficas de $1/D$ en relación a la concentración de nospapina (Figuras 1 y 2) luego de la partición, son líneas horizontales sin variación de sus respectivos coeficientes de partición.

En casos de asociación en forma de un dímero en la fase acuosa y en presencia de ácido sulfúrico, Persson y Schill (13) dilucidan el fenómeno graficando el valor de $1/D_A$ en relación a C_{Aorg} y suponiendo a_{H^+} como igual a la unidad de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{D_A} = \frac{a_{H^+}}{k_{D(A)} \times K'_{HA}} + \left(\frac{a_{H^+}}{k_{D(A)} \times K'_{HA}} \right)^2 \cdot 2k_{r(HA)_2Y} \cdot C_{Aorg} \cdot Y^{-2} \quad \text{Ec. 1}$$

En nuestro caso, dicha gráfica da una línea horizontal lo que indicaría la ausencia del dímero $(HA)_2Y$ en la fase acuosa, de forma que la ecuación precedente para la nospapina da un valor de $1/D$ correspondiente a $H^+/k_{D(A)} \times K'_{HA}$, de suerte que $k_{D(A)} \times K'_{HA}$ da 0.134 en el caso del ácido fosfórico 0.1M y 0.144 en el caso del ácido sulfúrico 0.1M (Figuras 1 y 2). Las gráficas correspondientes a las diferentes concentraciones de nospapina en la fase orgánica luego del equilibrio contra el producto $C_{aq} \cdot C_{H_2SO_4}$ y contra el producto $C_{aq} \cdot C_{H_3PO_4}$ dieron los mismos valores precedentes.

Al contrario, si la concentración del alcaloide se mantiene constante mientras que la concentración de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico se varía de 0.1 a 0.5M, el grado de extracción es fuertemente afectado. La disminución de la constante de extracción con el aumento de la concentración del ácido es más pronunciada en el caso del ácido fosfórico que en aquel del ácido sulfúrico (Tablas III y IV). En estos casos (Figuras 3 y 4) se observa una disminución no lineal del valor de D con el aumento en la concentración del ácido.

Estos resultados indican muy seguramente fenómenos de extracción simultánea de un par de iones con la base libre y de asociación del par de iones en la fase acuosa (de acuerdo a la disminución de K_s) bajo la forma de un monómero $(HA)HY$. Con ayuda de estos mismos resultados, las gráficas del inverso del coeficiente de partición ($1/D$)

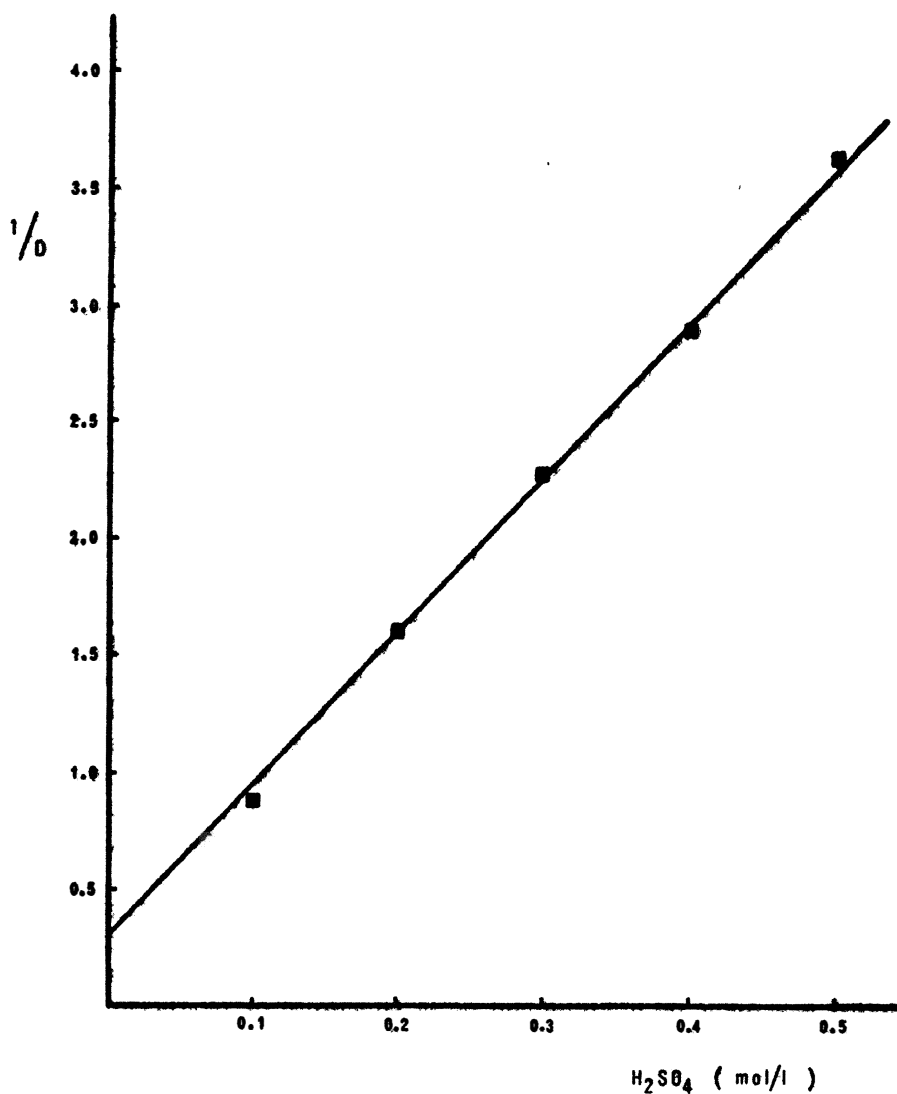


FIGURA 5

Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la noscapina y la concentración de ácido sulfúrico. Extracción de la base y del complejo (HA)HY por el cloroformo y asociación del par de iones en la fase acuosa.

contra la concentración del ácido sulfúrico o del ácido fosfórico son líneas rectas (Figuras 5 y 6). Se observa una mayor disminución del

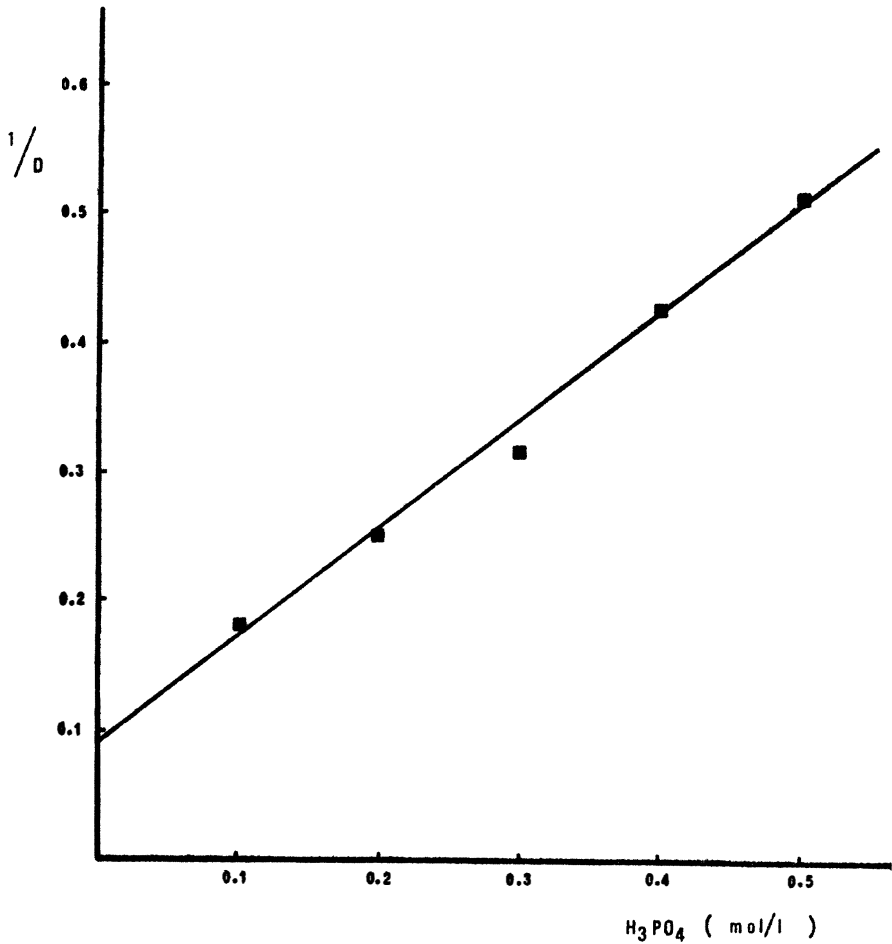


FIGURA 6

Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la noscapina y la concentración de ácido fosfórico. Extracción de la base y del complejo $(MA)H_2Y$ por el cloroformo y asociación del par de iones en la fase acuosa.

valor de D en presencia de ácido fosfórico, disminuciones que representan un fenómeno de asociación en la fase acuosa. Las pendientes observadas en estas gráficas dan una idea de la constante de asociación respectiva. Estas pendientes son para la noscapina de 6.627 para el ácido sulfúrico y de 0.833 para el ácido fosfórico. Estas diferencias reflejan una mayor solubilidad del par de iones fosfato (Figuras

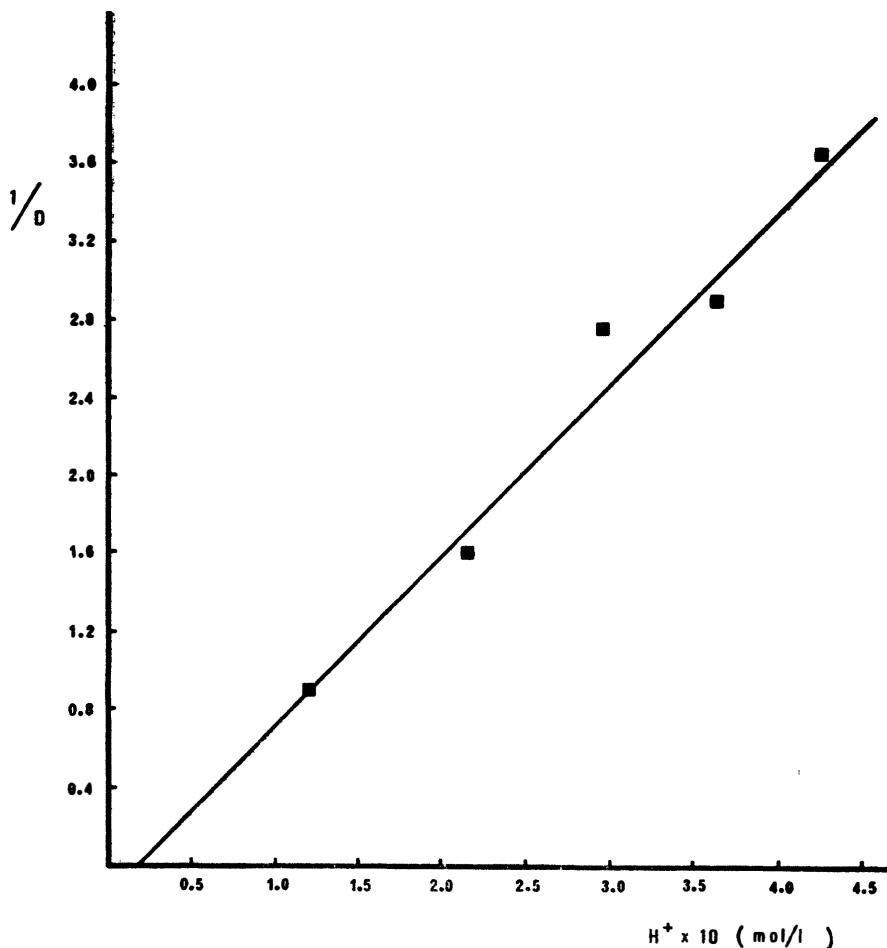


FIGURA 7

Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la noscapina y la concentración de iones hidrógeno obtenida por variación de la concentración de ácido sulfúrico. Determinación de la constante de extracción de la base k_D .

1 y 2). Sin embargo, hay que precisar que las variaciones de K_s son más importantes en presencia de ácido fosfórico que de ácido sulfúrico (Tablas III y IV). Estos resultados sugieren cierta disociación de los pares de iones en la fase orgánica. El perfil de las curvas de $1/K_s$ contra la concentración del ácido confirma esta disociación, la cual sucedería en presencia de un monómero HA.HY. La presencia de este

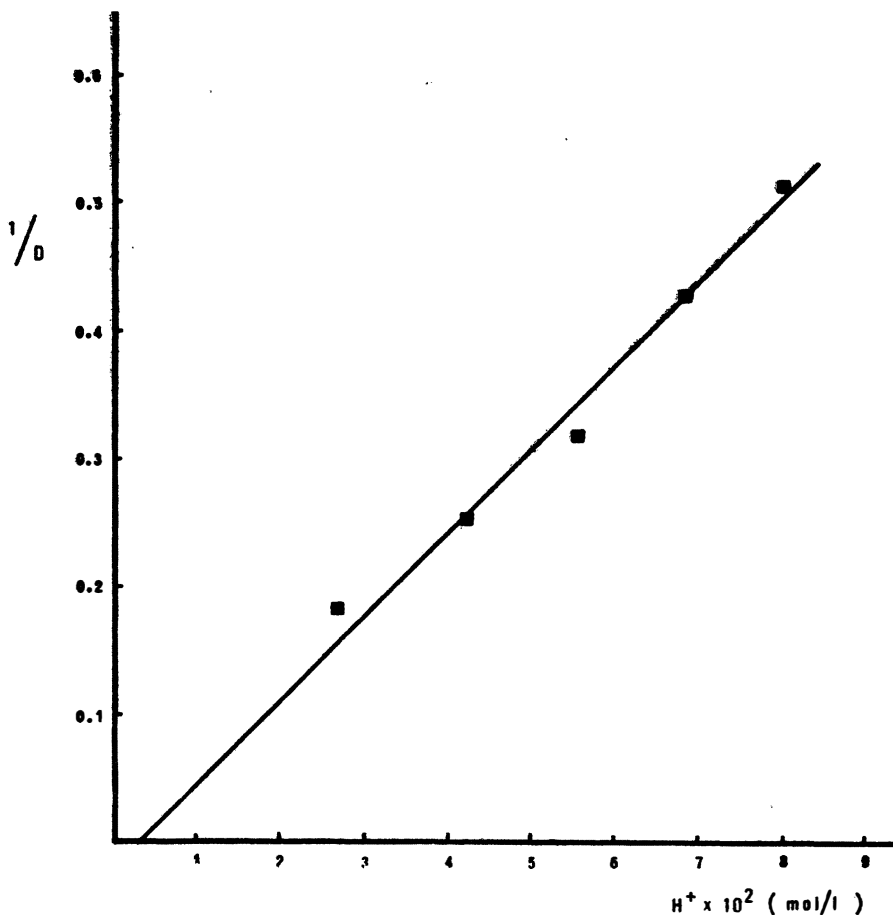


FIGURA 8

Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la noscapina y la concentración de iones hidrógeno obtenida por variación de la concentración de ácido fosfórico. Determinación de la constante de extracción de la base k_D .

monómero se confirma por la pendiente igual a 1 sobre las gráficas de $\log C_{Aorg}$ contra $\log C_{Aaq}$ para los resultados obtenidos en presencia de ácido sulfúrico (Tabla I) o en presencia de ácido fosfórico (Tabla II).

Relaciones lineales se obtienen en las gráficas de $1/D$ contra H^- (Figuras 7 y 8). Si se toma el inverso respectivo de las pendientes obtenidas, se obtiene 0.116 en el caso del ácido sulfúrico (Figura 7)

y 0.149 en el caso del ácido fosfórico (Figura 8), valores bastante cercanos a los encontrados (0.134 y 0.144) para los productos $k_{D(A)} \times K'_{HA}$ de las gráficas correspondientes de las Figuras 1 y 2. Sin embargo, es necesario aclarar que una determinación muy precisa no ha podido obtenerse por la fuerte constante de extracción de la base y de sus pares de iones, además de la presencia de fenómenos secundarios.

El orden de recuperación de acuerdo a los resultados obtenidos de las extracciones por cromatografía de partición son de 101.16% para la noscapina y de 100.01% para la metilefedrina y con desviaciones respectivas de 0.14 y 0.04.

Las pequeñas variaciones estandar obtenidas demuestran la certitud y reproducibilidad de los resultados y en consecuencia la validez y utilidad de los mismos.

En sus investigaciones sobre la noscapina, Elliston y Coles (26) pretenden que la noscapina absorbe a 276 nm en un medio de NaOH 0.1M y a 314 nm en un medio de HCl 0.1M, y atribuyen el cambio del máximo de absorción a una hidrólisis del anillo lactona. El estudio de los espectros de la molécula de noscapina y de su catión (1) revela la presencia de dos máximos de absorción en los dos medios pero con valores respectivos diferentes. La posición de estos dos máximos tiene lugar a 313 y a 290 nm respectivamente (1). La cinética de la descomposición de la noscapina en medio alcalino se pone de manifiesto por el desplazamiento del máximo de absorción de 290 a 282 nm (1). La observación de Elliston y Coles de que el paso de la noscapina por la columna de NaOH 1M produce un cambio del máximo de absorción de 314 a 310 nm no es fundamentada, ya que una solución clorofórmica del alcaloide presenta igualmente un máximo de absorción a 310, más exactamente a 309 nm. Los autores acidifican el eluato con una mezcla de metanol y ácido clorhídrico para la medida de la noscapina protonada. Puesto que los resultados son de un orden más débil pero constante, comparan los resultados para las formas farmacéuticas con un patrón que pasan a través de una columna de referencia. La explicación de la formación de la noscapina protonada no parece admisible en razón de la diferencia de absorción de la molécula y de su catión a 310 nm (1). El papel del ácido clorhídrico podría ser el de favorecer la regeneración del anillo lactona.

Experiencias realizadas sobre muestras diferentes de noscapina en NaOH 0.01M acidificadas y medidas a diferentes intervalos de tiempo sustentan esta observación (Tabla V). Parece que la acidifi-

TABLA NUMERO V

Cinética de descomposición y de regeneración de la noscapina

Longitud de onda en nm	A _{NaOH} (t=0)	A _{HCl} (t=0)	t ₂		2	7	12	18	30	45
			t ₁							
290	0.393	0.328	20		0.330	0.321	0.316	0.295	0.293	0.279
			40		0.323	0.318	0.314	0.295	0.293	0.278
			60		0.330	0.312	0.302	0.295	0.294	0.278
			22 ^a		0.313	0.305	0.302	0.283	0.285	0.280
313	0.663	0.473	20		0.450	0.396	0.350	0.328	0.317	0.277
			40		0.446	0.396	0.352	0.344	0.322	0.291
			60		0.446	0.393	0.358	0.342	0.332	0.302
			22 ^a		0.455	0.446	0.431	0.425	0.421	0.393

Concentración de noscapina: $1.25 \times 10^{-4} M$

t₁: tiempo de acidificación en minutos

t₂: tiempo de lectura (en minutos) después de la acidificación

a : en horas

cación impide el fenómeno de descomposición de la noscapina. La solución acidificada a los dos minutos da lecturas de absorción prácticamente idénticas luego de 20, 40 y 60 minutos, pero de un valor diferente a aquella a un tiempo cero. La acidificación retardada demuestra una mayor descomposición del alcaloide y en consecuencia la necesidad de un tiempo más largo para la regeneración de la absorción, lo que es más evidente a 313 nm. Veintidós horas luego de la acidificación de cada una de las muestras, se observa un ligero aumento de la absorción principalmente a 313 nm., pero sin alcanzar el valor a un tiempo cero.

El método de separación de la noscapina en mezcla con ayuda de una columna estabilizada a pH 3.5, da excelentes resultados sobre la forma farmacéutica estudiada.

RESUMEN

El presente trabajo contempla los diferentes resultados obtenidos en el estudio de partición de la noscapina frente a concentraciones variables de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico como fases acuosas y cloroformo como la fase orgánica.

Igualmente se realizaron estudios de distribución del alcaloide a concentraciones variables de la noscapina y concentraciones fijas de cada uno de los ácidos.

Los resultados de este trabajo y los obtenidos en (1) se aplicaron al análisis de una mezcla de noscapina, guayafenesina y metilefedrina.

Algunos fenómenos colaterales observados en el transcurso de la investigación se discuten y analizan.

SUMMARY

This work includes the different results in the partition study of the noscapine in variables concentrations of sulfuric acid or phosphoric acid as aqueous phases and chloroform as organic phase.

Distribution studies were also accomplished with different concentrations of the noscapine of each acid.

The results of this work and those obtained in the precedent work (1) were applied to analyze a mixture of noscapine, glyceryl-guaiacolate and some collateral phenomena observed are discussed and analyzed.

BIBLIOGRAFIA

1. ROJAS B., J. H. *Extracción de par de iones y diagramas de distribución. Sus aplicaciones a la extracción en cromatografía de partición, I. Noscapina, parte 1.* Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.
2. MILLER, D. J. *Report on separation of quinine and strychnine.* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 41, 490-492, 1958.
3. ALEXANDER, T. G. *Analysis of ergotamine tartrate suppository preparations,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 46, 634-636, 1963.
4. ALEXANDER, T. G. *Determination of ergotamine and ergotaminine in pharmaceutical preparations,* J. Pharm. Sci., 52, 910-912, 1963.
5. TURI, P. *Assay procedure for pharmaceutical combinations of aspirin, phenacetin, caffeine, and itobarbital with phenothiazine derivatives I.* J. Pharm. Sci., 53, 369-372, 1964.
6. KOCH, S. A., LEVINE, J., ZENKER, N. *Chromatographic analysis of phenobarbital and belladonna alkaloid combinations,* J. Pharm. Sci., 54, 1046-1049, 1965.
7. HYATT, R. *Antihistamines combined with phenylephrine. HCl and codeine phosphate or dihydrocodeinone bitartrate in elixirs,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 48, 594-595, 1965.
8. LEVINE, J., HOHMANN, J. *Determination of acetaminophen in combination with other drugs,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 49, 533-536, 1966.
9. SMITH, E. *Collaborative study of the determination of morphine in opium,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 53, 603-608, 1970.
10. SMITH, E., SHARKEY, M. F., LEVINE, J. *Assay of ipecac and its preparations. I. Development of the method.,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 54, 609-613, 1971.
11. FAZZARI, F. R. *Collaborative study of assay for benzothiazide and hydrochlorothiazide in pharmaceuticals,* J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 55, 161-162, 1972.
12. LEVINE, J. *Column partition chromatography in pharmaceutical analysis.* Review article, J. Pharm. Sci., 52, 1015-1031, 1963.
13. SCHILL, G., PERSSON, B-A. *Extraction of amines as complexes with inorganic anions. Part 2. Determination of constants when the amine is extracted as complex and base,* Acta Pharm. Suecica, 3, 281-302, 1966.
14. GUSTAVII, K., SCHILL, G. *Determination of amines and quaternary ammonium ions as picrate complexes. II. Interference by foreign anions.* Acta Pharm. Suecica, 3, 259-268, 1966.
15. MODIN, R., SCHILL, G. *Quantitative determination by ion-pair extraction. Part 1. Ion pairs of quaternary ammonium ions with organic anions,* Acta Pharm. Suecica, 4, 301-326, 1967.

16. BORG, K. O., SCHILL, G. *Quantitative determination by ion-pair extraction. Part 4. Ion pairs of 5,5-disubstituted barbiturates with quaternary ammonium ions*, Acta Pharm. Suecica, 5, 323-334, 1968.
17. PERSSON, B-A. *Extraction of amines as complexes with inorganic anions. Part 4. Batch extraction and partition chromatography with cyclohexane-lipophilic alcohol as the organic phase*, Acta Pharm. Suecica, 5, 343-352, 1968.
18. BORG, K. O., HOLGERSSON, H., LAGERSTROM, P. O. *Determination of piribenzil in urine containing a metabolite and dextropropoxyphene by an ion-pair extraction method.*, J. Pharm. Pharmacol., 22, 507-511, 1970.
19. BORG, K. O., MILKAELSSON, A. *Fluorometric determination of pentazocine in biological samples by partition chromatography as ion-pair in micro-columns*, Acta Pharm. Suecica, 7, 673-680, 1970.
20. EKSBERG, S., PERSSON, B-A. *Photometric determination of choline in biological objects by ion-pair extraction technique*, Acta Pharm. Suecica, 8, 605-608, 1971.
21. SCHILL, G., MODIN, R., PERSSON, B-A. *Extraction of amines as complexes with inorganic anions*, Acta Pharm. Suecica, 2, 119-136, 1965.
22. DOYLE, T. D., LEVINE, J. *Application of ion-pair extraction to partition chromatographic separation of pharmaceutical amines*, Anal. Chem., 39, 1282-1287, 1967.
23. LINDEN, E., SCHILL, G. *Determination of atropine in the presence of pralidoxime chloride*, Acta Pharm. Suecica, 4, 327-334, 1967.
24. LEVINE, J., DOYLE, T. D. *Determination of phenylephrine in combination with other drugs*, J. Pharm. Sci., 56, 619-622, 1967.
25. MODIN, R., JOHANSSON, M. *Quantitative determination by ion-pair extraction. Part 8. Extraction of aminophenols and aminoalcohols by bis (2-ethylhexyyl) phosphoric acid.*, Acta Pharm. Suecica, 8, 561-572, 1971.
26. ELLISTON, S. C., COLES, M. L. *Partition chromatography and determination of noscapine in cough preparations*, J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 53, 585-588, 1970.
27. LEVINE, J. *The determination of codeine in mixtures with antihistamines*, J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 44, 285-287, 1961.
28. LEVINE, J. *Analysis of organic bases by salt partition*, J. Pharm. Sci., 54, 485-488, 1965.