

# **EXTRACCION DE PAR DE IONES Y DIAGRAMAS DE DISTRIBUCION. SUS APLICACIONES A LA EXTRACCION EN CROMATOGRAFIA DE PARTICION. II. Papaverina.**

\*Jaime H. Rojas B.

## **INTRODUCCION**

En publicaciones anteriores (1,2) se presentaron algunas nociones y fundamentos sobre la determinación espectrofotométrica del pKa, partición de sustancias orgánicas y cromatografía de reparto de las mismas. Igualmente se expusieron y discutieron los resultados obtenidos en la determinación del pKa por espectrofotometría de la noscapina, la determinación de sus coeficientes de distribución entre fases acuosas de diferente pH y el éter como fase orgánica lo mismo que entre fases acuosas de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico y cloroformo como fase orgánica. Los resultados se aplicaron a la determinación por cromatografía de partición sobre columna del alcaloide en presencia de guayafenesina y metilefedrina.

El presente artículo tratará sobre la determinación del pKa de la papaverina, de los estudios de partición de la misma y de sus pares iónicos.

## **I. MATERIALES Y METODOS**

Se empleó, además de los materiales citados en (1,2), una celda especial de titulación para la determinación del pKa por potenciometría (Fig. 1).

Otras sustancias calidad reactivo fueron utilizadas: alcohol etílico y ácido acético.

La papaverina clorhidrato fue secada a 105°C durante 1 hora y mantenida luego al vacío sobre anhídrido fosfórico durante 24 horas. Se empleó además un patrón de niacina de una pureza mínima conocida del 99.5%.

La teoría de la ionización emplea la ley de acción de masas para describir el estado de equilibrio iónico. El producto de las concentra-

---

\* Profesor Asociado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional. Artículo tomado de "Diagrammes de Distribution de Certains Alcaloides et Application à Leur Extraction en Chromatographie de Partage", tesis de grado presentada para optar el título de M. Sc., Universidad de Montreal, Canadá.

ciones iónicas en relación a la concentración de la molécula no ionizada a una temperatura dada, es un valor constante, valor que se conoce como constante de disociación ( $K_a$ ).

La relación entre la constante, el pH y las concentraciones iónicas y moleculares viene dada por:

$$\text{Acidos:} \quad pK_a = pH + \log (HA) - \log (A^-) \quad (\text{Ec. 1})$$

$$\text{Bases:} \quad pK_a = pH + \log (B) - \log (BH^+) \quad (\text{Ec. 2})$$

En las ecuaciones anteriores las actividades se han reemplazado por las concentraciones, lo que es válido para soluciones diluidas (del orden de 0.01M).

El método potenciométrico para la determinación del  $pK_a$  es, dentro de los varios conocidos, el más conveniente por razones de economía de tiempo y de la precisión de resultados.

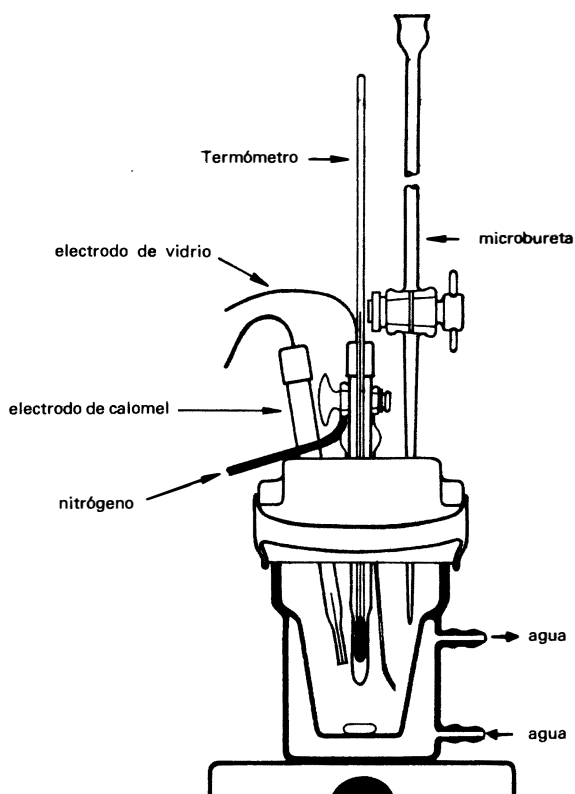


Fig. 1. Celda reaccional para la determinación del  $pK_a$  por el método potenciométrico.

Segun Albert y Serjeant (3), el grado de precisión en la determinación del pKa de una sustancia debe ser tal que los diferentes valores obtenidos se situen dentro de  $\pm 0.06$  unidades respecto del valor final.

La cromatografía de columna ha tenido amplio uso en la determinación cuantitativa de alcaloides y otras bases orgánicas. Hasta hace algunos años las determinaciones reposaban sobre bases más o menos empíricas (4-9).

Una vez que Doyle y Ottes (10) propusieron un método para la extracción y separación por cromatografía de partición de aminas en productos farmacéuticos bajo forma de pares iónicos, el principio ha sido estudiado y aplicado ampliamente (11-16).

En los ensayos cromatográficos el comportamiento de las sustancias diferentes del alcaloide se consideró y estudió individualmente bajo las condiciones del método propuesto. Posteriormente, y luego del estudio individual cromatográfico de los principios activos, la mezcla reconstituída de los mismos, a excepción de los excipientes, se ensayó con miras a la evaluación final del método. En esta mezcla se requieren recuperaciones del orden de 99.5 a 100.5% antes de aplicar el método a la forma farmacéutica completa. Los resultados para la mezcla reconstituída y para el producto farmacéutico provienen de un mínimo de tres determinaciones.

Los solventes orgánicos empleados fueron previamente saturados con agua destilada.

## **II. PARTE EXPERIMENTAL**

### **A. Determinación del pKa.**

#### **Método potenciométrico.**

La determinación del pKa de la papaverina por el método potenciométrico se realizó a partir del clorhidrato correspondiente. Debido a que la base precipita en el curso de la neutralización fue necesario realizar varias determinaciones en diferentes medios hidro-alcohólicos.

Soluciones alcohólicas entre el 30 y el 60% V/V se emplearon cada una para disolver 187.93 mg de clorhidrato de papaverina en 47.5 ml de solvente, de suerte que la concentración fuera de 0.01M en la media neutralización.

En todas las experiencias, realizadas a  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  el pH fue leído luego de cada adición de KOH 0.1M y los diferentes parámetros fueron calculados para la obtención de los valores de pKa en cada mezcla

hidro-alcohólica. La gráfica elaborada con los valores de pKa fue extrapolada para hallar el valor real del pKa de la papaverina a una concentración alcohólica de 0% (Fig. 2).

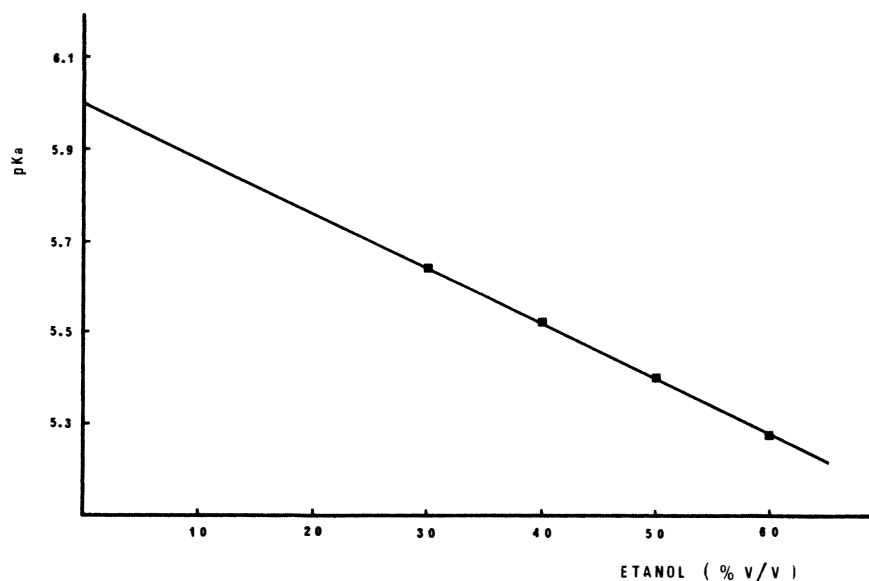


Fig. 2. Valores del pKa de la papaverina bajo forma de clorhidrato a diferentes concentraciones de solvente hidroalcohólico.

## Método espectrofotométrico

La determinación aproximada del pKa y del valor de la longitud de onda analítica se efectuó luego de la obtención de los espectros de absorción del catión (en HCl 0.01M), de la molécula (en KOH 0.01M) y de la mezcla catión-molécula (pH 6.1). La concentración final de cada una de las soluciones fue de  $7.0 \times 10^{-5}$  M para la región de 310 nm (Fig. 3) y de  $1.0 \times 10^{-5}$  M para la de 251 nm (Fig. 4).

La determinación exacta del pKa se realizó para cada una de las dos regiones, bajo las mismas condiciones y por diluciones 1 en 10 de soluciones madres  $7.0 \times 10^{-4}$  M y  $1.0 \times 10^{-4}$  M. Las diluciones para la obtención de los diferentes valores de C (mezclas catión-molécula) se realizaron con tampones 0.05M de pH entre 5.6 y 7.0 en ambos casos. Las diferentes lecturas de absorbancia se trataron según el método expuesto en anterior publicación (1). Todas las determinaciones se realizaron a 22°C.

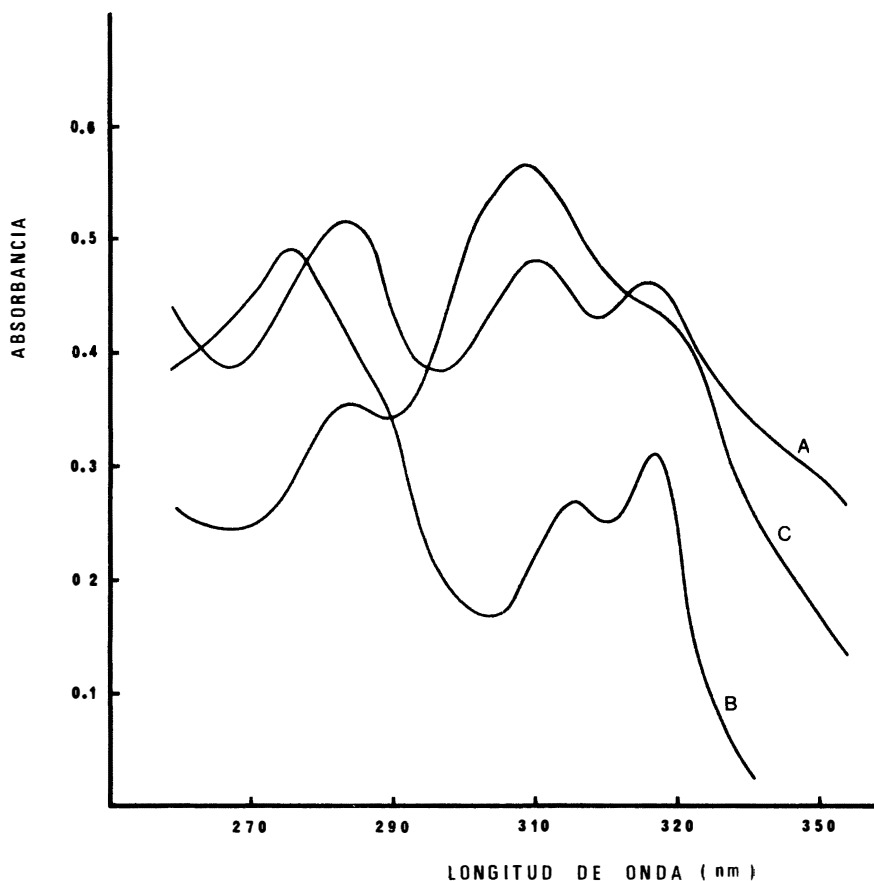


Fig. 3. Espectros de absorción del clorhidrato de papaverina en solución  $7.0 \times 10^{-5}$  M:  
 A) Espectro del catión (HCl 0,01 M); B) espectro de la molécula neutra (KOH 0.01M)  
 C) espectro de la mezcla catión- molécula (pH 6.1).

## B. Estudios de Partición. Pares iónicos.

El diagrama logarítmico de distribución de la papaverina en éter como fase orgánica se estableció por procedimiento similar al seguido para la noscapina (1).

Los valores de pH empleados se situaron entre 4.50 y 5.55 mientras que la concentración empleada de papaverina fue de  $9.0 \times 10^{-5}$  M (3.055 mg/100 ml) en la fase orgánica.

Luego del equilibrio, la cantidad residual de alcaloide se determinó a 326nm en cada fase orgánica y con ayuda de una curva de calibración elaborada con concentraciones entre  $0.3-1.5 \times 10^{-4}$  M, y en la fase

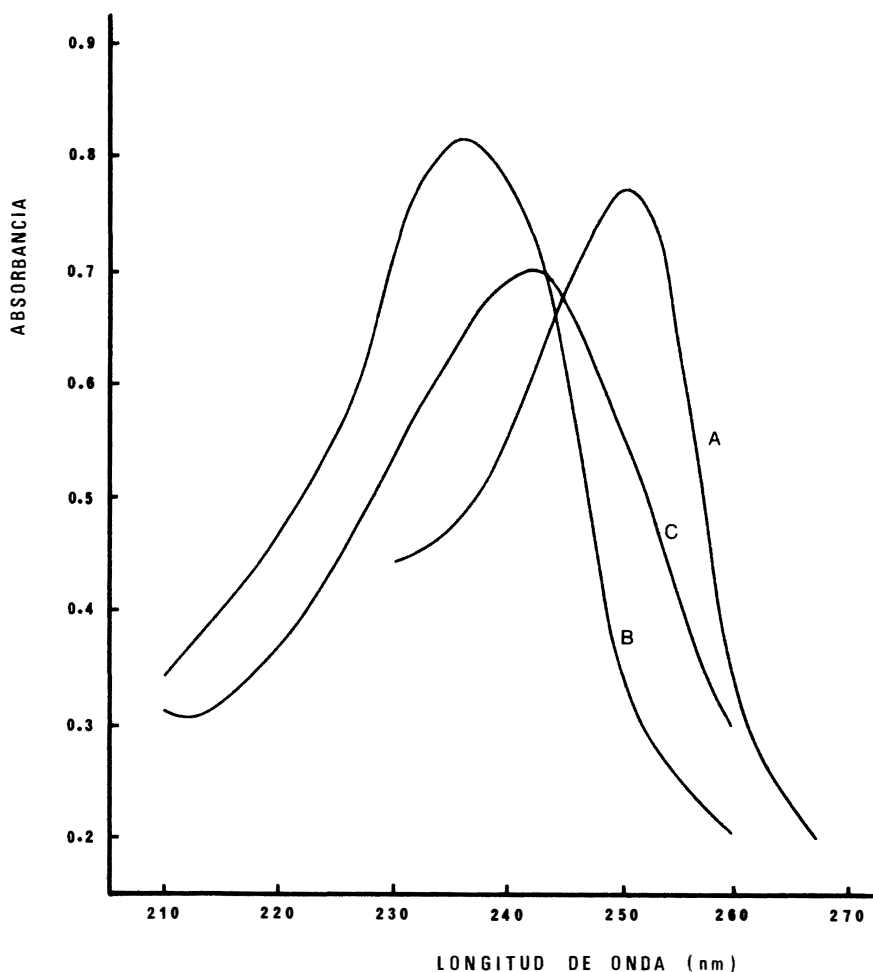


Fig. 4. Espectros de absorción del clorhidrato de papaverina en solución  $1.0 \times 10^{-5}$  M:  
 A) espectro del catión (HCL 0.01M); B) espectro de la molécula neutra (KOH 0.01M);  
 C) espectro de la mezcla catión-molécula (pH 6.1).

acuosa a 310 nm con una curva de concentraciones  $0.1-1.0 \times 10^{-4}$  M. En ambos casos las lecturas se tomaron contra blancos apropiados preparados simultáneamente. El diagrama correspondiente obtenido se presenta en la Figura No. 5.

Como en el caso de la noscapina (1), los primeros estudios de partición de la papaverina en cloroformo demostraron coeficientes de distribución demasiado altos, razón por la cual se efectuaron estudios de partición con los ácidos sulfúrico y fosfórico, ácidos que normalmente no forman pares iónicos solubles en cloroformo.

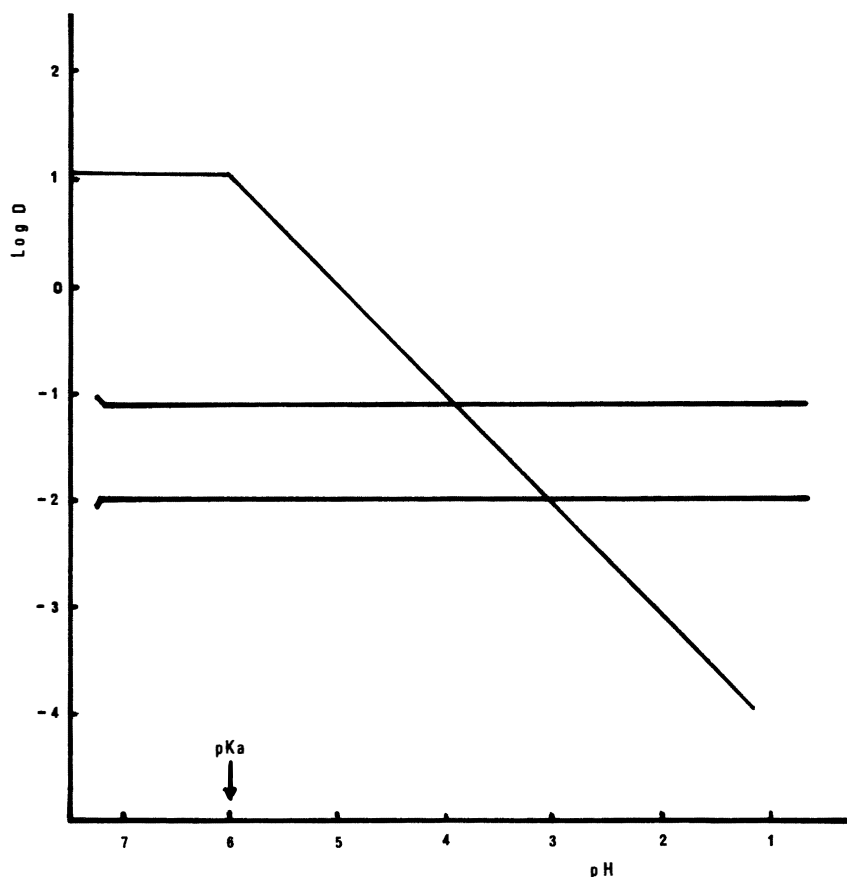


Figura 5 . Diagrama logarítmico de distribución de la papaverina entre éter y fases acuosas de diferente pH.

Persson y Schill (17) realizaron estudios de partición sobre la papaverina con ayuda de los dos ácidos. Observaron que aún en presencia de ácidos como sulfúrico y fosfórico se presentaba formación de complejos que podían extraerse con cloroformo. Igualmente demostraron que concentraciones variables de papaverina producían una disminución en el valor del coeficiente de distribución (D) empleando ácido sulfúrico 0.1M como fase acuosa, fenómeno que sería debido a una asociación del par iónico  $(HA)_2 SO_4$  en la fase acuosa. Estudiaron por otra parte las características de partición del alcaloide a concentración constante entre cloroformo y fases acuosas de ácido fosfórico 0.1 a 0.5M. En los dos casos encontraron un valor de 0.13 para el producto de la constante de extracción de la base y su constante de disociación ( $k_{D(A)} \times K'_{HA}$ ). Anotan sin embargo la obtención de resultados variables por "variación de la fuerza iónica y extracción simultánea de la base y del sulfato".

Las experiencias se efectuaron primero variando la concentración del alcaloide en la base orgánica con relación al ácido sulfúrico 0.1M o al ácido fosfórico 0.1M y segundo manteniendo una concentración constante de la base frente a concentraciones variables entre 0.1 y 0.5M para cada uno de los dos ácidos.

En el primer caso las concentraciones de papaverina en cloroformo se situaron entre  $0.3 \times 10^{-4} \text{ M}$  y  $1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ . Luego del equilibrio la concentración de papaverina se determinó a 310.0nm en la fase acuosa y a 327.5 nm en la fase clorofórmica, con ayuda de curvas de calibración respectivas preparadas con concentraciones entre  $0.2 \times 10^{-4} \text{ M}$  a  $1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$  y entre  $0.3 \times 10^{-4} \text{ M}$  a  $1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ .

En el segundo estudio sobre el grado de extracción de la papaverina, la concentración de alcaloide empleada fue de  $1.2 \times 10^{-4} \text{ M}$  para cada uno de los dos ácidos. Luego del estudio de partición, la concentración del alcaloide se determinó espectrofotométricamente en la fase acuosa en el caso del ácido sulfúrico y en la fase clorofórmica en el caso del ácido fosfórico. La concentración del alcaloide en las fases acuosas se obtuvo por diferencia.

En todas las experiencias las lecturas de absorbancia se tomaron contra los blancos respectivos preparados simultáneamente. Los resultados obtenidos se reportan en las Figuras 6-9.

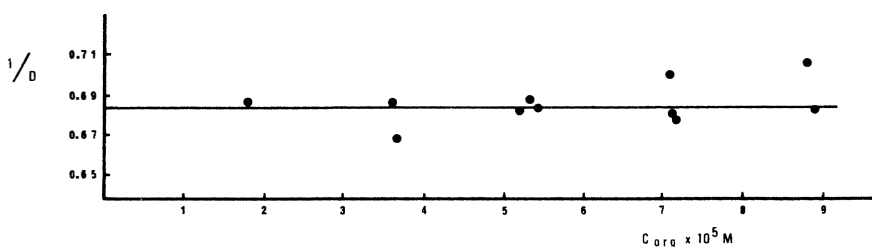


Figura 6 . Relación entre la concentración de papaverina y su grado de extracción en el sistema cloroformo-ácido sulfúrico 0.1M.

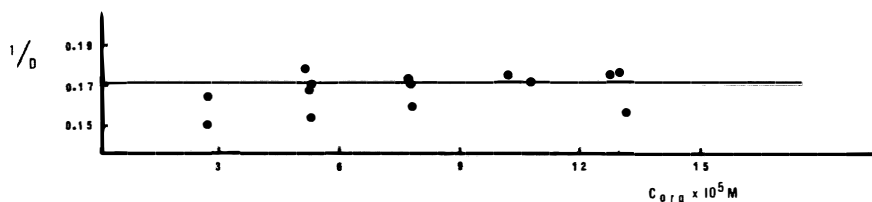


Figura 7 . Relación entre la concentración de papaverina y su grado de extracción en el sistema cloroformo-ácido fosfórico 0.1M.



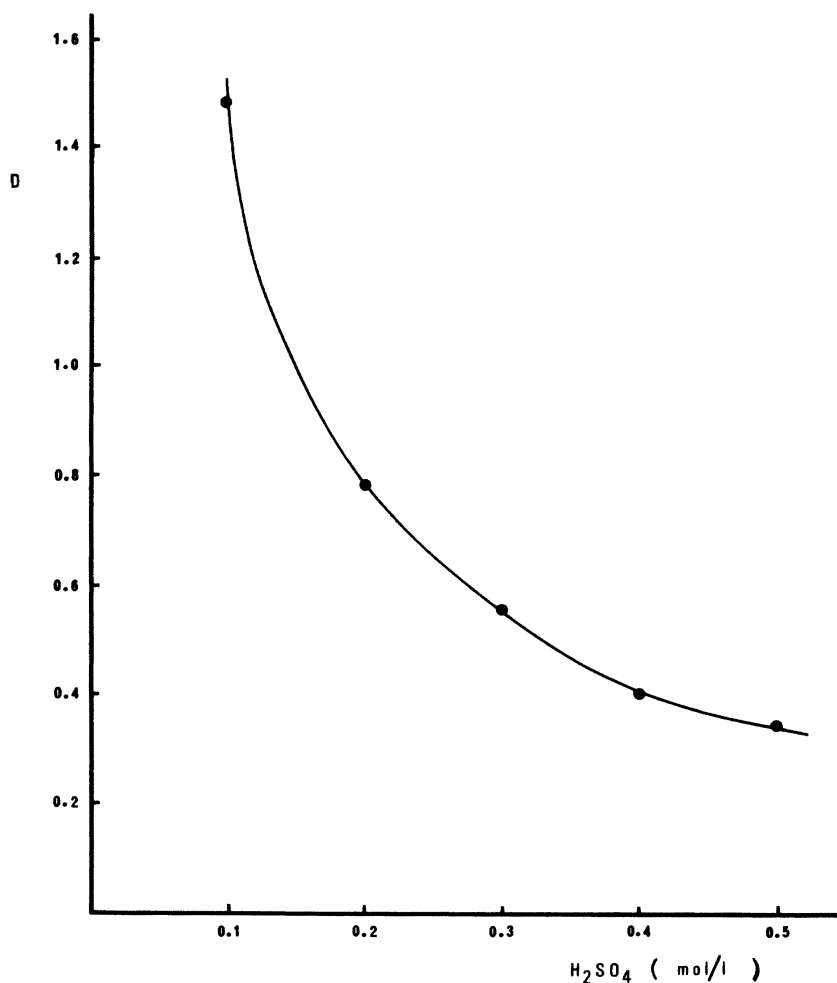


Figura 8 . Influencia de la concentración de ácido sulfúrico sobre el grado de extracción de la papaverina por la fase clorofórmica.

### C. Cromatografía de Partición.

Este estudio se realizó sobre una preparación farmacéutica en forma de comprimido de peso promedio de 270.08 mg y que contenía:

Niacina .....	50 mg
Fenilglicolato de papaverina .....	50 mg

La elución cromatográfica de la niacina presenta ciertas dificultades en razón de su débil solubilidad en solventes orgánicos y de su alta solubilidad en agua.

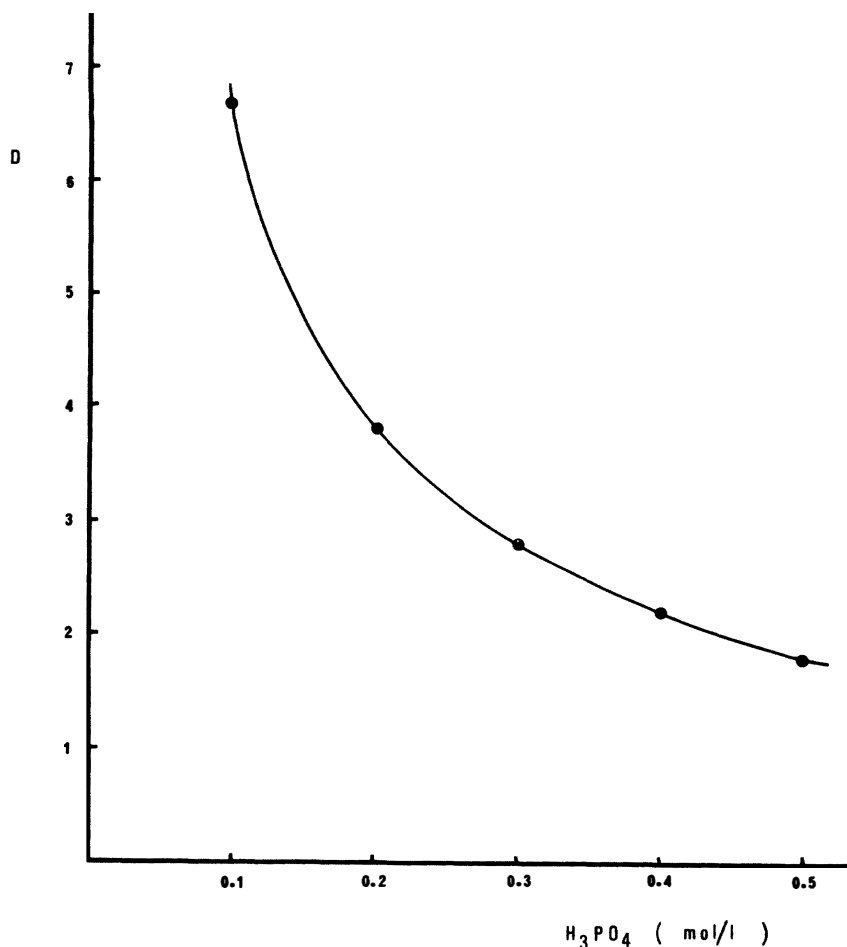


Figura 9 . Influencia de la concentración de ácido fosfórico sobre el grado de extracción de la papaverina por la fase clorofórmica.

Los estudios de partición (Fig. 5) demostraron que el alcaloide puede eluirse con 100ml de éter de una columna estabilizada a pH5.0. El eluato etéreo se recibe en una segunda columna con ácido fosfórico 0.1M como fase estacionaria en la cual la papaverina es fijada bajo su forma de par iónico fosfato. El alcaloide es luego eluido con cloroformo.

Considerando la solubilidad de la niacina en solventes orgánicos (18), su elución debería poder realizarse de la primera columna con una mezcla de cloroformo y ácido acético. Tal elución se estudió con la niacina sola en la columna utilizando 10ml de ácido acético al 10% seguidos de 90ml de cloroformo-ácido acético (90:10). La recuperación de

la niacina fue tan sólo de 17.08%. Un tratamiento subsecuente de cada columna por separado con 50 ml de cloroformo-etanol (9:1) aumentó la elución a 43.08% de la segunda columna mientras que no se observó ningún aumento en la primera columna. Estos resultados demuestran que la niacina había sido eluída de la primera columna con el éter destinado a la elución de la papaverina. El análisis del eluato etéreo aumentó la recuperación a 88.38%. Tal elución de la niacina por el éter podría atribuirse al agua de saturación del solvente.

En otros dos sistemas estudiados la niacina se incorporó a una fase estacionaria de ácido sulfúrico 0.1M y a una segunda de pH 5.0. Pensando siempre en la separación total de la papaverina, el primer sistema se trató con 150 ml de éter y el segundo con 50ml de cloroformo. Los resultados obtenidos indicaron eluciones respectivas de 36.26% y 56.00% de niacina.

El primero de los tres sistemas estudiados fue seleccionado con el fin de aumentar el rendimiento. Luego de un estudio sistemático, el eluente cloroformo-ácido acético se substituyó por una mezcla de cloroformo-etanol (8:2).

La técnica de la determinación se estableció como sigue:

### **Preparación de Columnas.**

**Columna I.** En un vaso de precipitados de 50 ml, mezclar aproximadamente unos 40 mg exactamente pesados del polvo de las tabletas con 1 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) y 2 ml de un tampón 0.1M de ácido cítrico-fosfato disódico de pH 5.0. Incorporar el conjunto a 3g de Celite y transferir en tres o cuatro porciones a la columna. Con ayuda de 1g de Celite pasar a la columna las últimas trazas de la mezcla y recubrir con un tapón de lana de vidrio.

**Columna II.** Preparada con 2 ml de ácido fosfórico 0.1M adsorbidos sobre 3g. de Celite. Lavar la columna con 30-40 ml de éter y colocarla bajo la Columna I.

**Determinación de la Papaverina.** Pasar a través de las dos columnas unos 180 ml de éter y conservar el eluato (A). Separar las columnas y eluir la Columna II con 30 ml adicionales de éter y reunir este eluato con (A). Eluir la papaverina de la Columna II con 30 ml de cloroformo y con ayuda del mismo solvente aforar a 50 ml exactos. Diluir 1 en 5 con cloroformo y determinar la absorbancia a 327.5nm contra cloroformo como blanco. Comparar la lectura con la de un patrón de papaverina de concentración 30 mcg/ml.

**Determinación de la Niacina.** Eluir la Columna I con 60 ml de una mezcla de cloroformo-etanol 8:2 (eluato B). Evaporar el aluato A, agregar al residuo el eluato B y completar a 100 ml en un balón aforado con la mezcla de cloroformo-etanol. Diluir 1 en 4 con el mismo sol-

vente y determinar la absorción a 264nm contra un blanco del solvente. Comparar la absorción contra la de un patrón de concentración 20 mcg/ml.

### III. DISCUSION DE LOS RESULTADOS. CONCLUSIONES

Durante la determinación del pKa de la papaverina por el método potenciométrico, fue necesario solubilizarla en soluciones alcohólicas puesto que en solución acuosa hay precipitación del alcaloide como base libre. En solución al 60% V/V de alcohol, el pKa encontrado fue  $5.27 \pm 0.03$ , en solución al 50%,  $5.40 \pm 0.03$ , en solución al 40%,  $5.52 \pm 0.04$  y en solución al 30%,  $5.64 \pm 0.03$ . La extrapolación de estos datos sobre la Figura 2, a concentración de 0% de alcohol, da un valor por el pKa de  $6.00 \pm 0.04$ .

Es necesario aclarar que en solución hidro-alcohólica al 30% se presentan indicios de precipitación cuando el clorhidrato de papaverina ha sido neutralizado en un 80%.

La determinación del pKa de la papaverina fue realizada igualmente por espectrofotometría. El valor encontrado a 251 nm fue de 5.95, valor bastante similar al encontrado (6.00) por potenciometría. Al contrario, el valor de 6.45 encontrado a 310 nm es comparable al hallado (6.40) por colorimetría (Perrin, 19).

Los valores de pKa de la papaverina por los dos métodos se comparan con los encontrados en la literatura (Tabla I).

Las experiencias previas de partición del alcaloide entre cloroformo y soluciones tampón 0.1M de pH entre 5.0 y 2.0 preparados a partir de ácido cítrico y fosfato disódico, revelaron coeficientes de partición y constantes de extracción elevadas, realidad que complica la elaboración del diagrama de distribución del alcaloide en tal solvente. Por otra parte, fenómenos de asociación que se discutirán luego constituyen un problema adicional.

Los ensayos con cloruro de metileno, n-pentanol y cloroformo-ciclohexano (2:8) presentaron igualmente altos valores para los coeficientes de distribución. Valores de similar magnitud a los hallados con éter se obtuvieron con ciclohexano como solvente.

El valor logarítmico de la constante de extracción ( $\log K_B$ ) para la papaverina fue de 1.05 (Fig. 5).

Los estudios de partición de la papaverina a diferentes concentraciones entre cloroformo y ácido sulfúrico 0.1M o ácido fosfórico 0.1M proporcionaron un mismo valor para la constante de extracción del alcaloide en cada caso particular.

**TABLA I**

**Comparación del valor obtenido para el pKa de la papaverina con los valores encontrados en la literatura**

Literatura <sup>a</sup>				Resultado Experimental		
pKa	T°C	Concentración	Método	pKa	T°C	Método
6.40	25±1	1.5x10 <sup>-5</sup> M	1	6.00 ± 0.04	25	3
6.13	15.0	0.0006-0.0030	2	5.95 ± 0.05 <sup>b</sup>	22	1
8.00 (pKb)	—	—	—	6.45 ± 0.04 <sup>c</sup>	22	1
1) espectrofotométrico (absorción de la luz en función del pH) 2) colorimétrico (indicador de pH conocido) 3) potenciómetro (electrodo de vidrio) a) resultados especificados inciertos b) longitud de onda de 251 nm c) longitud de onda de 310 nm						

Contrariamente a lo encontrado por Persson y Schill (17) para la papaverina, las gráficas de 1/D en relación a la concentración del alcaloide (Figs. 6 y 7) luego de la partición, son líneas horizontales sin variación de los coeficientes de partición.

En presencia de ácido sulfúrico 0.1M reportan un valor de 0.13 para el producto  $k_{D(A)} \times K'_{HA}$ , graficando 1/D<sub>A</sub> en relación a la concentración de la base en la fase orgánica y de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{D_A} = \frac{a_{H^+}}{k_{D(A)} \cdot K'_{HA}} + \frac{a_{H^+}}{k_{D(A)} \cdot K'_{HA}} \cdot 2K_a(HA)_2Y \cdot C_{Aorg} \cdot Y^{-2} \quad (Ec.3)$$

Encuentran además un valor de 55 para el producto de la constante de asociación del dímero  $k_a(HA)_2Y$  por la concentración de  $(SO_4^{2-})$ .

En nuestro caso y para los dos ácidos las gráficas son líneas horizontales, lo que indicaría la ausencia del dímero  $(HA)_2Y$  en la fase acuosa. La diferencia en los resultados podría deberse al hecho de que en nuestros estudios con la papaverina se emplearon soluciones 10 veces menores que las empleadas por Persson y Shill, de tal suerte que la influencia de la concentración sobre el valor de D y sobre la formación del dímero  $(HA)_2Y$  sería reducida a un mínimo.

En esta forma, la Ec. 3 para la papaverina da un valor de 1/D correspondiente a  $H^+/k_{D(A)} \times K'_{HA}$  y en consecuencia  $k_{D(A)} \times K'_{HA}$  valdría 0.157 en el caso del ácido fosfórico y 0.176 en el del ácido sulfúrico.

Resultados diferentes se encontraron en el caso de mantener constante la concentración del alcaloide y variar la correspondiente a los dos ácidos. Con concentraciones entre 0.1 y 0.5M los grados de extracción son fuertemente afectados.

La disminución observada en la constante de extracción con el aumento de la concentración del ácido es más pronunciada en el caso del ácido fosfórico que en el del ácido sulfúrico (Figs. 8 y 9). Además el valor de D disminuye en forma no lineal con el aumento de la concentración del ácido.

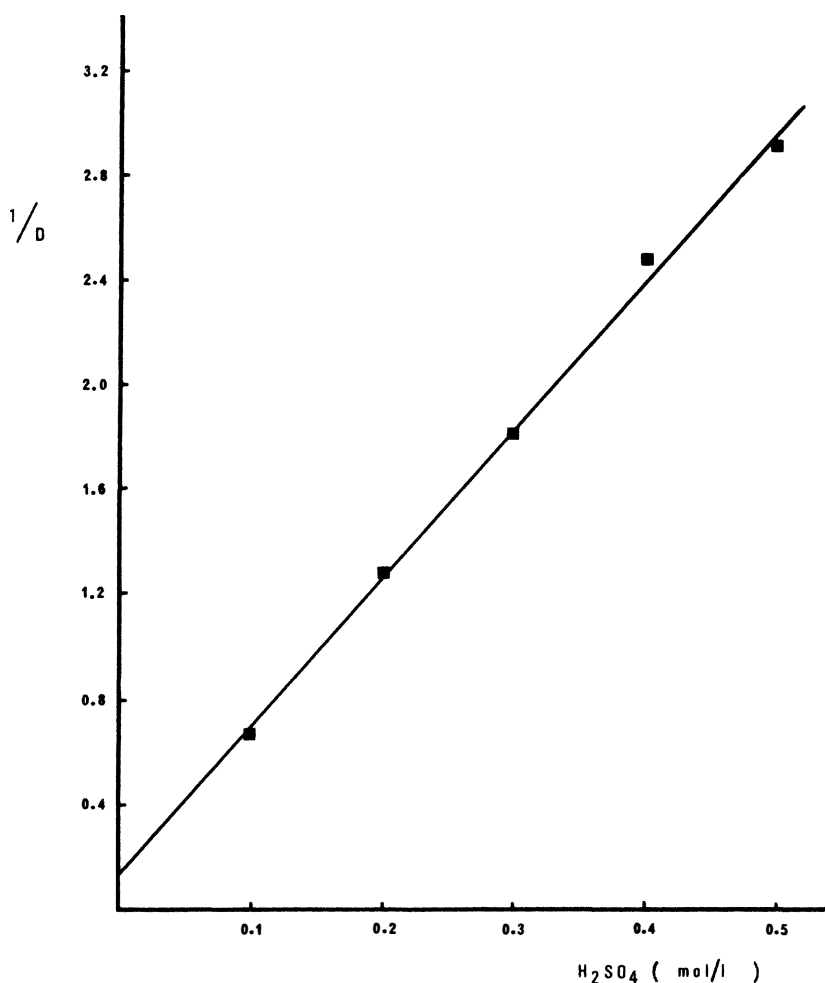


Figura 10. Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la papaverina y la concentración de ácido sulfúrico. Extracción de la base y del complejo (HA) HY por el cloroformo y asociación del par iónico en la fase acuosa.

Los resultados obtenidos indican la presencia de fenómenos de extracción simultánea de los pares iónicos con la base libre y de asociación del par iónico en la fase acuosa (según la disminución de  $K_5$ ) bajo la forma (HA) HY. Las gráficas de  $1/D$  contra la concentración de cada uno de los dos ácidos (Figs. 10 y 11) construidas a partir de los mismos resultados son líneas rectas en las que se observa una disminución del valor de  $D$ , más pronunciada en presencia de ácido fosfórico, realidad que indica un fenómeno de asociación en la fase acuosa. Las pendientes calculadas sobre estas gráficas, 5.620 en el caso del ácido sulfúrico y 0.993 en el ácido fosfórico, dan una idea de las respectivas constantes de asociación.

Estas diferencias son un reflejo de la mayor solubilidad de los pares iónicos fosfato (Figs. 6 y 7). Se debe aclarar sin embargo, que las variaciones de  $K_5$  son más pronunciadas en presencia de ácido fosfórico, resultados que sugieren cierta disociación de los pares iónicos en la fase acuosa.

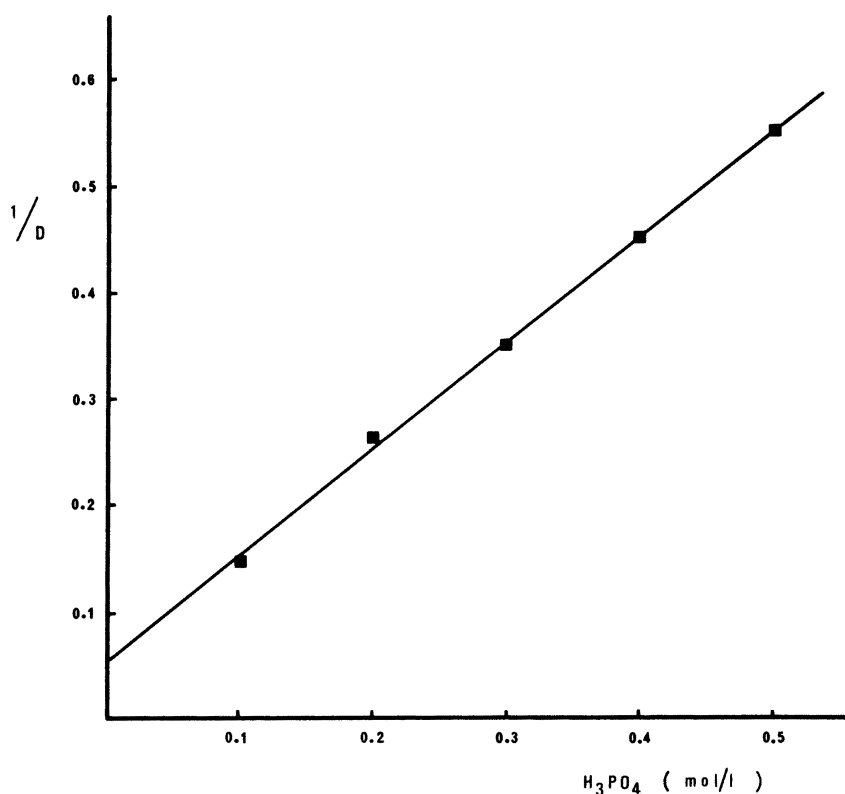


Figura 11. Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la papaverina y la concentración de ácido fosfórico. Extracción de la base y del complejo (HA) HY por el clorformo y asociación del par iónico en la fase acuosa.

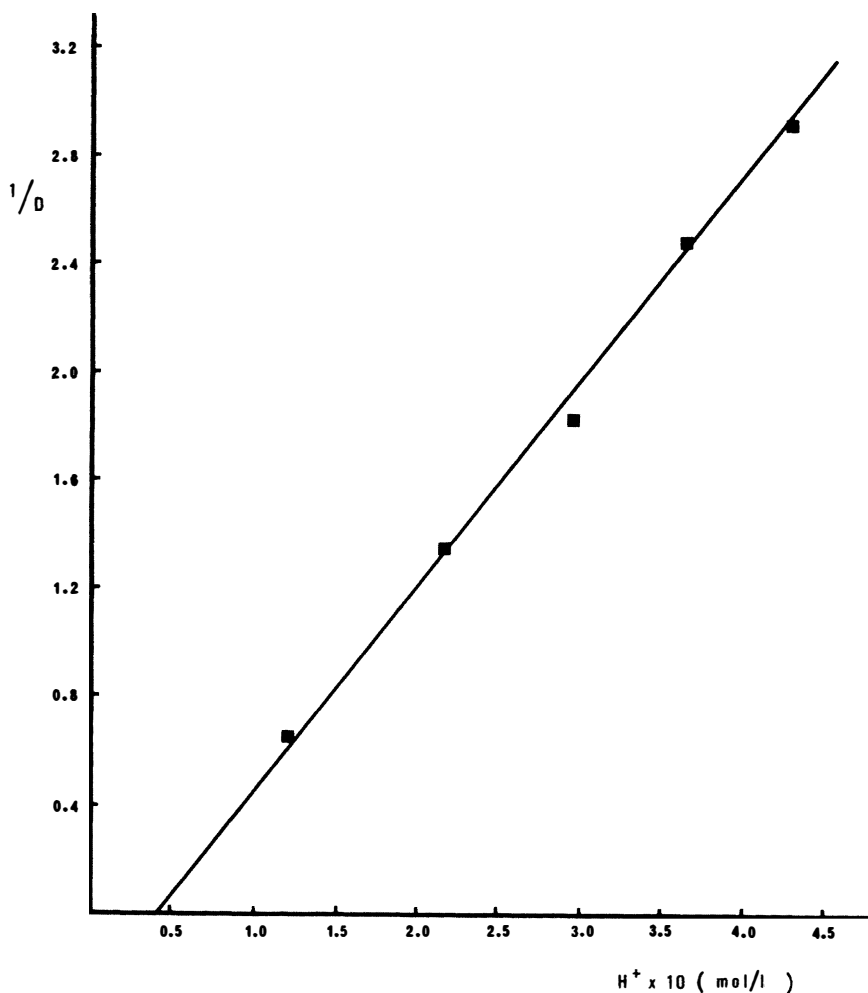


Figura 12. Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la papaverina y la concentración de iones hidrógeno obtenida por variación de la concentración de ácido sulfúrico. Determinación de la constante de extracción de la base  $k_D$ .

El perfil de las curvas de  $1/K_S$  contra la concentración del ácido confirma tal disociación. Esta disociación fue sugerida por Persson y Schill (17) para el par iónico papaverina-sulfato siempre y cuando hubiera presencia del monómero. La presencia de éste queda confirmada en las gráficas de  $\log C_{Aorg}$  contra  $\log C_{Aaq}$  que presentan una pendiente igual a 1 tanto con el ácido sulfúrico (Fig. 6) como con el ácido fosfórico (Fig. 7). En estos casos y si se tratara de la presencia de un par iónico del tipo dímero,  $(HA)_2Y$ , la pendiente sería de 2. Tal valor fue encontrado por Shill et al. (20) para la extracción del par iónico promazina-sulfato por el cloroformo y según la ecuación:



$$K_S (HA)_2 SO_4 = \frac{(HA)_2 SO_4 \text{ org}}{(HA^+)_2 (SO_4^{-2})} \quad (\text{Ec.4.})$$

En las gráficas de  $1/D$  contra  $H^+$  (Figs. 12 y 13) se obtienen relaciones lineales cuyas pendientes recíprocas dan 0.132 para el ácido fosfórico y 0.130 para el ácido sulfúrico. Estos valores son prácticamente iguales a los encontrados por Persson y Schill (17) para el producto  $k_{D(A)} \cdot K'_{HA}$  en su estudio con la papaverina.

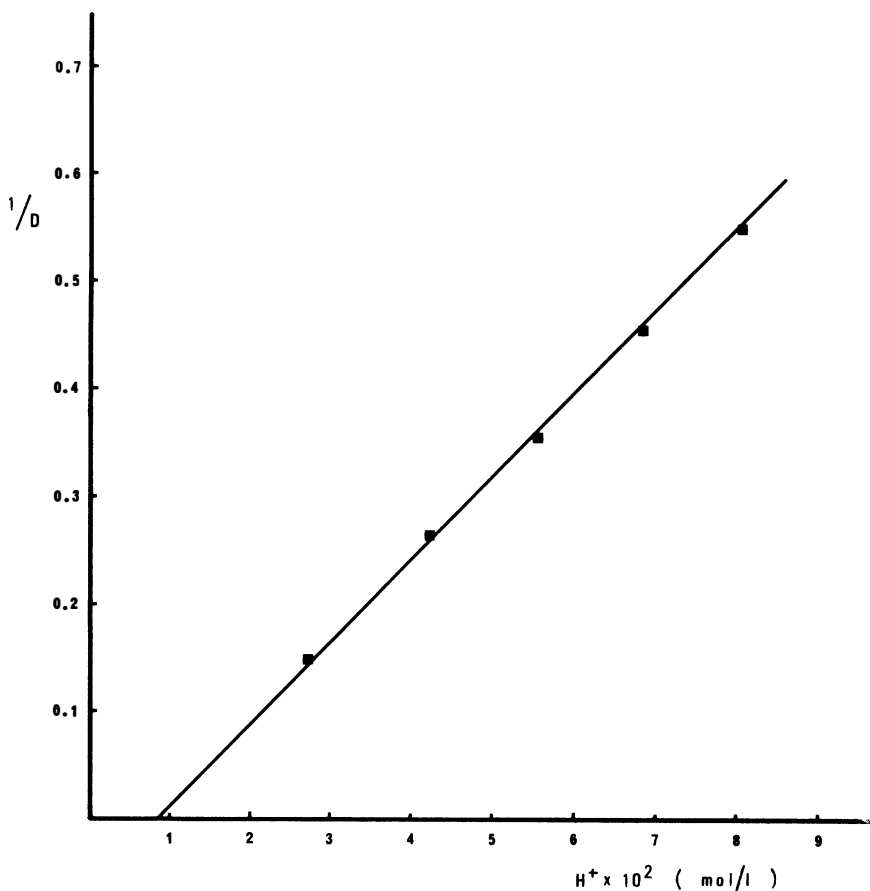


Figura 13. Relación lineal entre el inverso del coeficiente de partición de la papaverina y la concentración de iones hidrógeno obtenida por variación de la concentración de ácido fosfórico. Determinación de la constante de extracción de la base  $k_D$ .

Los resultados de los ensayos y valoraciones por cromatografía de partición sobre columna arrojaron porcentajes de recuperación para la forma farmacéutica estudiada de 100.23% para el fenilglicolato de papaverina y de 99.40% para la niacina, con desviaciones de  $\pm 0.59$  y  $\pm 0.38$  respectivamente, resultados que se consideran satisfactorios.

## RESUMEN

El presente trabajo contempla la determinación del pKa de la papaverina por potenciometría lo mismo que por espectrofotometría a 310 y 251 nm.

Igualmente se exponen y discuten los resultados experimentales obtenidos en los estudios de partición del alcaloide, a concentración constante, frente a concentraciones variables de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico y los involucrados al variar la concentración de cada uno de los dos ácidos.

El diagrama de distribución logarítmico correspondiente se estableció luego del estudio de partición entre fases acuosas convenientemente tamponadas y el éter como fase orgánica.

Los resultados obtenidos se aplican a la determinación cuantitativa de papaverina, como fenilglicolato, y niacina en tabletas.

## SUMMARY

This work includes the determination of the pKa value of papaverine by the potentiometric method as well as by the spectrophotometric method at 310 and 251nm.

It also presents some experimental results obtained in the partition studies at various concentrations of sulfuric acid or phosphoric acid as aqueous phase and chloroform as organic phase. Other distributions studies were also accomplished with different concentrations of papaverine in each media.

The logarithmic distribution diagram was done with ether as organic phase.

The results of this work were applied to separate and quantitate a mixture of papaverine phenylglicolate and niacine.

## 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., 3, No. 2, 75, Septiembre de 1979.
2. 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 2., Rev. Col. Cienc. Quím. Farm., 3, No. 3, 105, Marzo de 1979.
3. Albert, A. y Serjeant, E.P. Ionisation Constants of Acids and Bases., Methuen & Co. Ltd., London, 1962.
4. Banes, D.J. A new Partition Chromatographic Procedure for the Assay of Pharmaceuticals., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 43, 580-584 (1954).
5. Levine, J. y Fischbach, H. The Determination of Protoveratrine., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 44, 713-716 (1955).
6. Levine, J. y Ottes, R.T. A new Extraction Procedure for Alkaloids, J. Assoc. Offic. Agr. Chemists., 44, 291-293 (1961).
7. Koshy, K.T. Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of Aspirin, Caffeine and Acetaminophen., J. Pharm. Sci. 53, 1280-1282 (1964).
8. Hyatt, R. Antihistamines Combined with Phenylephrine. HCl and Codeine Phosphate or Dihydrocodeinone Bitartrate in Elixirs., J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 48, 594-595 (1965).
9. Clark, W. y Rosenberg, L. Quantitative Determination of Phenylephrine Hydrochloride by Column Acetylation Technique., J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 48, 579-582 (1965).
10. Ottes, R. y Levine, J. A Unified Procedure for the Assay of Alkaloids., J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 44, 293-296 (1961).
11. Doyle, T.D. y Levine, J. Application of Ion-Pair Extraction to Partition Chromatographic Separation of Pharmaceutical Amines., Anal. Chem., 39, 1282-1287 (1967).
12. Higuchi, T., Michaelis, A., Tan, T. y Hurwitz, A. Ion Pair Extraction of Pharmaceutical Amines. Role of Dipolar Solvating Agents in Extraction of Dextrometorphan., Anal. Chem., 39, 974-979 (1967).

13. Doyle, T.D. y Levine, J. Selection of Partition Chromatographic Systems from Distribution Diagrams: Determination of Dextromethorphan in Cough Sirups., *J. Assoc. Offic. Agr. Chemists.*, 51, 191-199 (1968).
14. Gustavii, K. y Schill G. Determination of Amines and Quaternary Ammonium Ions as Complexes with Picrate. I. Constants needed in the calculation of extraction conditions., *Acta Pharm. Suecica*, 3, 241-258 (1966).
15. Gustavii, K. Determination of Amines and Quaternary Ammonium Ions as Complexes with Picrate. Part 3. Relation between extraction constants and the nature of cation of the organic phase., *Acta Pharm. Suecica*, 4, 233-246 (1967)
16. Modin, R. y Tilly, A. Quantitative Determination by Ion-Pair Extraction. Part 3. Ion pairs between quaternary ammonium ions and carboxylic acids and phenol., *Acta Pharm. Suecica*, 5, 311-322 (1968).
17. Schill, G. y 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).
18. Clarke, E.C.G. Isolation and Identification of Drugs., *The Pharmaceutical Press*, London, p. 441-442, (1960).
19. Perrin, D.D. Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution. *Butterworths*, London, 1965.
20. Shill, G., Modin, R. y Persson, B-A. Extraction of Amines as Complexes with Inorganic Anions., *Acta Pharm. Suecica*, 2, 119-136 (1965).