



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

VALORACION DE BIS (GAMA-FENIL-PROPI) ETIL
AMINA POR CROMATOGRAFIA DE GASES

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA LUISA RIOS PERALTA

MEXICO, D. F.

1977



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS Tesis 1977

NO. [redacted]

342

FECHA [redacted]

PREC. 3

VS [redacted]



QUIN 02

JURADO ASIGNADO OFICIALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE : PROF. EHTELVINA MEDRANO DE JAIMES.
VOCAL : PROF. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.
SECRETARIO : PROF. HECTOR JARA FARJEAT.
1er. SUPLENTE : PROF. ANDRES ZUÑIGA PADILLA.
2o. SUPLENTE : PROF. ALFREDO GARZON CERRA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA :

"CHINOIN" PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S. A.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUSTENTANTE :

Ma. Luisa Ríos Peralta.

Ma. Luisa Ríos Peralta

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR :

Q. F. B. Hector Jara Farjeat.

Hector Jara Farjeat

A la memoria de mi Madre:

A quien debe todo lo que en mi existe,
quien al dedicarme parte de su existencia
dejó como huella imborrable la ilusión
y el deseo de vivir.

A mi Padre:

Con el gran cariño que le tengo,
cariño que para mí ha sido algo
muy hermoso.

A mis hermanos Chela,

Carlos y

Elvia:

Cuya compañía, cariño y comprensión
fueron para mi un aliciente, un cúmulo
de riqueza de valor incalculable
que me impulsaron siempre hacia
adelante.

A Hugo:

De quien he recibido tantas cosas
bellas y quien tantas veces supo
interpretar mis sentimientos.

A Oscar:

De quien siempre tuve una palabra
de aliento.

A Luis:

Por su comprensión, amistad y cariño.

A mis amigos en quienes siempre encon
tré algo positivo.

Al Prof. Héctor Jara F. por la ayuda,
dirección y conocimientos que me prestó a
lo largo de todo este tiempo.

Al Prof. José Luis Ibarra, por su ayu
da, guía y amistad, mi más sincero agradeci—
miento.

Como un reconocimiento a
PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S. A. "CHINOIN"
por la oportunidad y ayuda que me propo-
sicionaren para llevar a cabo éste estudio
en sus instalaciones.

CONTENIDO :

- I.- INTRODUCCION**
- II.- GENERALIDADES**
- III.- FUNDAMENTO**
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL**
- V.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES**
- VI.- BIBLIOGRAFIA**

INTRODUCCION.

Dentro de la industria farmacéutica, uno de los aspectos más importantes necesarios para que ésta funcione, se desarrolle y progrese, es el Control de la Calidad de los productos que en ella se elaboran y dentro de ella desempeña un papel muy importante lo referente a las determinaciones cuantitativas de las materias que son empleadas para su elaboración, así como del producto terminado.

Para llevar a cabo éstas determinaciones -- existe un gran número de métodos analíticos que consideran propiedades físicas y químicas, además emplean factores y acciones biológicas y microbiológicas para tales efectos.

Precisamente uno de los métodos que en la actualidad y que en poco tiempo ha adquirido una gran importancia es la Cromatografía de Gases que emplea las propiedades físicas y químicas de las sustancias a ser determinadas, contribuyendo al auge de éste método la utilidad, exactitud y en ocasiones la rapidéz con la que se lleva a cabo.

Con respecto al principio activo a ser analizado, denominado bis(gama-fenil-propil)etil amina, compuesto de importancia en la terapéutica por su acción espasmolítica, del cual no existe un método oficial para su valoración motivo por el cual el objetivo de éste estudio estuvo enfocado a la obtención mediante la cromatografía de gases de una técnica de valoración adecuada a ésta sustancia.

La elección de éste fármaco como tema de éste trabajo lo motivó el conocimiento de las ventajas que éste compuesto tiene sobre otros de la misma acción terapéutica que junto con la investigación que en los últimos años se le ha dedicado, así como la demanda comercial complementan tal motivo. Esta técnica consistirá en lograr la separa

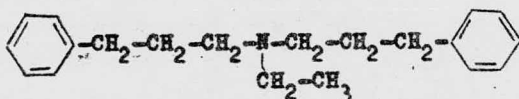
ción, identificación y cuantificación del bis(gama-fenil---propil)etil amina como materia prima.

Del bis(gama-fenil-propil)etil amina las sales más empleadas farmacéuticamente son el clorhidrato y el citrato. El primero de ellos se emplea en la elaboración de un medicamento en la forma farmacéutica inyectable y el segundo en la forma farmacéutica de tabletas.

GENERALIDADES.

El compuesto que nos ocupa, el bis(gama-fenil-propil)etil amina, tambien conocido bajo los siguientes nombres: Alverine, (DCI), Dipropiline, Kalmadol, Fenopropil, profenil, Sestron, Spaverine, Supavan, ó bien con la nomenclatura correspondiente, N,N-bis(fenil-3 propil)etil amina, ó bien N-etil-3,3' difenil dipropil etil amina.

Fórmula estructural:



Fórmula condensada: $C_{20}H_{27}N$

Peso molecular: 281.43

Su preparación es a partir de cloruro de 3 - fenil propilo y etil amina en medio alcalino por condensación.

Las características de ésta substancia son:- Líquido incoloro ó ligeramente amarillento, de sabor amargo y de un olor característico, que produce una sensación --- anestésica en la boca. Es miscible en el alcohol y éter. -- Una solución acuosa al 10% produce una reacción neutra al - papel tornasol.

Tiene un punto de ebullición de 165-168°C.

El bis(gama-fenil-propil)etil amina posee -- ciertas características reactivas que se enuncian a conti-- nuación:

1.- Con solución de ácido perclórico forma - percloratos que son cristales blancos con un punto de fu--- sión de 70°C.

2.- La formación de reineckatos puede de ---

igual manera obtenerse mediante solución acuosa de Reineckato de amonio. Dichos cristales son de un color rosado con un punto de fusión de 155-156°C.

3.- Cuando se hace reaccionar con el reactivo de Dragendoff reacciona de manera semejante a la presentada por los alcaloides produciendo un precipitado de color rojo.

4.- Si el reactivo empleado en éste caso es el de Mayer entonces el resultado de ésta reacción es un precipitado de color blanco.

5.- En el caso de emplear como substancia reaccionante la solución reactivo de Nessler, el producto de ésta reacción viene a ser un precipitado tambien blanco como en el caso anterior.

6.- Con la solución diluída de ácido pícrico da como resultado el picrato correspondiente, dicho picrato posee un color amarillo.

7.- Cuando se hace reaccionar con una molécula de ácido clorhídrico obtenemos de dicha reacción el clorhidrato de profenil, que es un líquido con ligera reacción ácida.

8.- La unión mol a mol con ácido cítrico da el citrato de profenil que es una sal ácida de color blanco con punto de fusión característico de 100-102°C.

Acción y usos.- El profenil es una amina terciaria que tiene una acción espasmolítica semejante a la de la papaverina sobre la musculatura lisa según estudios hechos por Külz y Rosenmund. Se ha reportado que éste compuesto es útil en el tratamiento de una variedad de padecimientos gastrointestinales en los cuales están presentes la ---

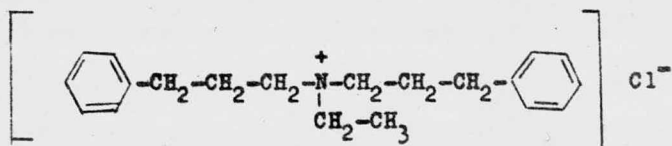
hipermotilidad y los espasmos, é incluso en discinesia del tracto biliar. Tambien se recomienda en el tratamiento de - afecciones aspásticas del tracto genito-urinario debido a - la inflamación y cálculos, así como en vejiga. El profenil- no bloquea los ganglios. Tambien es útil en exámenes cistos cópicos.

Efectos secundarios.- Se ha reportado rese--
quedad en la boca, somnolencia, debilidad, dolor de cabeza,
desvanecimiento é hipotensión, debido a ésta acción hipoten--
siva del medicamento se debe usar con precaución en pacien--
tes con hipotensión.

El bis(gama-fenil-propil)etil amina, terapeú--
ticamente no se utiliza sino dos de sus derivados: el clor--
hidrato y el citrato.

CLORHIDRATO DE PROFENIL.- Producto de la ---
reacción de una molécula de ácido clorhídrico con una de --
profenil da como resultado el clorhidrato de profenil, que--
comercialmente se encuentra como solución acuosa al 75%, és--
ta solución posee cierta viscosidad, puede ser incoloro ó -
ligeramente amarillento. Tiene un olor característico, y --
cuando es aplicado sobre la lengua produce una sensación --
anestésica. Al llevarse a cabo una solución acuosa con éste
compuesto, la solución resultante es algo turbia.

Puesto que deriva del profenil base, su fór--
mula corresponderá a la misma que éste último más una molé--
cula de ácido clorhídrico, siendo entonces su fórmula con--
densada la siguiente: $C_{20}H_{27}N HCl$.
con peso molecular de 317.86
cuya fórmula estructural es la siguiente:



El clorhidrato de profenil es miscible con agua, acetona, alcohol etílico, alcohol butílico y en ácido acético. Es insoluble en éter, cloroformo, tetracloruro de carbono y éter de petróleo.

La densidad de la solución al 75% tiene un valor de 1.0534, mientras que una vez eliminada completamente el agua contenida en el profenil, lógicamente el valor de ésta densidad aumenta al de 1.0669, dichos valores determinados a una temperatura de 25°C.

De igual manera que la base responde a las mismas reacciones de identificación.

Administración.- Las vías de administración por las que éste fármaco llega al organismo pueden ser oral ó intramuscularmente. Oralmente por medio de la forma farmacéutica de tabletas y cuando se aplica intramuscularmente la forma farmacéutica empleada es la de inyectable.

Acción y usos.- Son los mismos que los de la base, es decir para todo tipo de espasmos de los músculos lisos. Usado principalmente en espasmos del tracto gastrointestinal, incluyendose aquellos asociados con úlceras gástricas y duodenales, colitis, colesistitis y también en espasmos del tracto biliar y sistema circulatorio, disminuye la sensación de náusea y vómito en el embarazo y en padecimientos espásticos de los ureteres y vejiga causados por inflamación y cálculos de riñones y vejiga.

Precaución.- Recomendada cuando se administra a pacientes hipotensos debido a la propiedad que tiene de bajar la presión sanguínea.

CITRATO DE PROFENIL.- El citrato de profenil es un polvo cristalino blanco, sin olor y con sabor amargo.

Soluble ligeramente en agua y en cloroformo,

poco soluble en alcohol y metanol y casi insoluble en éter. Con un punto de fusión de 100-102°C. Su solución acuosa al 0.5% tiene un pH que se encuentra entre 3.5 y 4.5.

Presenta como la base, las mismas reacciones de identificación y además una solución de éste compuesto - presenta un espectro de absorción en la región del ultravioleta con una absorción máxima a una longitud de onda de 258 μ m, no diferenciándose de un estándar en un 2%.

Los usos como colinérgico ó parasimpaticolítico, teniendo como la base y como el clorhidrato una acción espasmolítica y para el tratamiento de padecimientos espásticos del tracto gastrointestinal, ureteres y vejiga.

Debido al sabor amargo que posee es por lo que administra en forma de grageas, eliminandose así que los pacientes persivan éste desagradable sabor.

FARMACOLOGIA.- Una de las vías de administración del clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil amina es la vía parenteral, ejerciéndose una acción farmacodinámica-después de haberse distribuido rápidamente por el organismo. La acción farmacodinámica ejercida se refleja sobre la musculatura lisa, inhibiendo la capacidad contractil que poseen éstas fibras musculares. Esta actividad es semejante a la que presenta la papaverina ya que ambas pertenecen al mismo grupo de fármacos provocando el cese del espasmo muscular liso. El efecto que presenta el clorhidrato de bis(gama fenil-propil)etil amina sobre las fibras musculares lisas parece que es mediante un mecanismo mixto que involucra al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico.

La acción antiespasmódica general la provoca el clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil amina al actuar sobre las estructuras nerviosas centrales de los cen-

trales de los centros vegetativos del metencéfalo mediante su excitación. La acción local que tiene éste fármaco sobre las terminaciones nerviosas del sistema vegetativo parasimpático, es debida a la inhibición y paralización de diversas fracciones de éste sistema en grados diferentes, llegando a paralizarse a dosis máximas, es quizas éste el punto de ataque más importante del fármaco.

La manera de como actúa éste fármaco es mediante un mecanismo competitivo con el intermediario químico, que se libera a nivel de las terminaciones nerviosas, inactivandolo provocando entonces con la ausencia de éste intermediario, que el impulso no se trasmite a la fibra muscular lisa dando lugar al cese de la contracción muscular, ó sea desconecta a la fibra lisa de su excitante químico.

Esta actividad la comprobó Michael Mulinos por medio de experiencias farmacológicas efectuadas con intestinos de rata, cuyo, conejo, y gato suspendidos en solución de Ringer a 38°C. Dicha actividad depresora es efectiva desde una concentración de 1:1,000,000, llegandose a una eliminación total de movimientos a altas dosis, siendo necesario eliminar el fármaco de la solución para lograr el restablecimiento de la contractibilidad muscular.

Según la opinión de éste autor, éstos efectos depresores son por acción directa sobre la fibra muscular, bloqueandola, lo cual se deduce por la insensibilidad que presenta dicha fibra en éstas condiciones a los efectos de la acetil colina, no siendo éstos efectos de origen ortosimpático ya que la acción lograda por el profenil da lugar a una depresión de la tensión arterial, mientras que si es de origen ortosimpático aumenta, además son también independientes de la inervación de la fibra.

La depresión de la tensión arterial por el profenil comparada con la provocada por la papaverina a las

mismas concentraciones es mayor en el primero y como consecuencia de éste descenso en la tensión sanguínea hay influencia sobre corazón.

El mecanismo de acción del clorhidrato de --bis(gama-fenil-propil)etil amina sobre la tensión sanguínea es por su influencia sobre el factor periférico vascular, -provocando una dilatación de la luz de los vasos. También -como consecuencia de la disminución de la tensión sanguínea periférica hay influencia con una dilatación primaria y una vasoconstricción secundaria sobre riñón.

En animales anestesiados provoca un aumento en la actividad respiratoria, mediante un doble mecanismo, -el descenso de la presión arterial por un lado y el profenil por el otro.

Las experiencias farmacológicas efectuadas -"in vitro" ó "in vivo" revelaron las siguientes conclusiones:

a).- El clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil amina, administrado por vía parenteral ó local se confirma que es un depresor de la musculatura lisa y es tan eficaz a éste respecto como la papaverina y sus efectos persisten mientras esté en contacto con la musculatura lisa.

b).- El clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil aminadesciende la presión sanguínea por dilatación de los vasos sanguíneos y no por acción cardíaca.

c).- El clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil amina a grandes dosis es un estimulante del sistema --nervioso central.

TOXICOLOGIA.- La toxicidad del bis(gama-fenil-propil)etil amina cuando se administra por vía intraperito-

neal en la forma de clorhidrato permite ver que la dosis - letal en la rata es de 40 mg de la sal por Kg de peso del - animal, en cambio ésta dosis es convulsivógena mínima sin - ser letal a 30-35 mg/Kg de peso.

Por vía oral las experiencias demostraron -- que la toxicidad del clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)-etil amina es muy baja, pues durante el lapso de tiempo que duró el experimento (36 días) los animales de experimenta--ción recibieron una dosis diaria de 330 mg/Kg de peso, sin experimentar síntomas de intoxicación y además demostraron que no da lugar a efectos acumulativos eliminándose en forma libre por la orina.

La necrópsia no reveló lesiones ni macro ni microscópicas del hígado, riñones y tampoco inflamación de mucosa estomacal.

Las experiencias administrando el fármaco en forma de citrato por sonda estomacal, revelaron resultados - en los que hay que alcanzar dosis máximas de 1.25 g/Kg de - peso para que se presenten los primeros fenómenos convulsi--vógenos y con dosis superiores la muerte.

En los casos clínicos reportados, ninguno de ellos observó síntomas de intolerancia ni de intoxicación,--utilizando la dosis media.

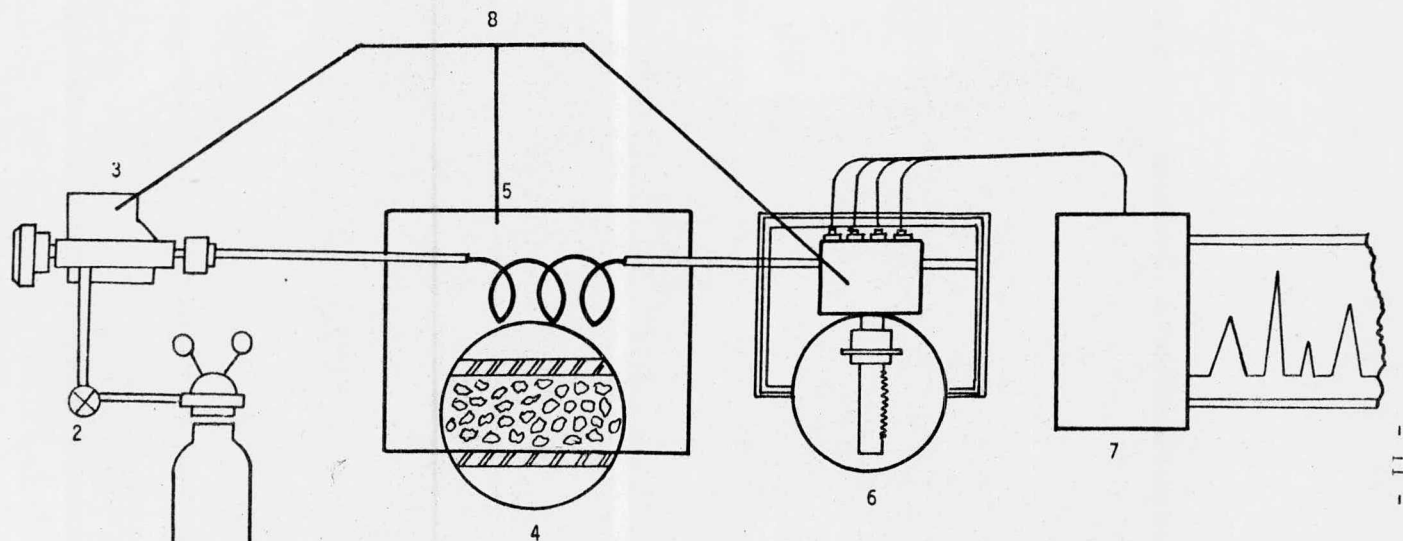


Fig. 1

- 1.- FUENTE DE GAS PORTADOR
- 2.- REGULADOR DE FLUJO
- 3.- SISTEMA DE INYECCION
- 4.- COLUMNA
- 5.- HORNO
- 6.- DETECTOR
- 7.- AMPLIFICADOR Y REGISTRADOR
- 8.- TERMOSTATO

FUNDAMENTO.

Una separación cromatográfica de gases está basada en la distribución de la muestra entre dos fases: la fase estacionaria y la fase móvil. Cuando la fase estacionaria es un líquido como en el presente caso, se denomina cromatografía de gas-líquido. Dicha fase estacionaria se encuentra esparcida en forma de una capa casi imperceptible sobre un sólido inerte de una gran área de superficie denominada soporte, mientras que la fase móvil es un gas que pasa a través de la fase estacionaria.

La cromatografía de gases es una técnica para separar sustancias volátiles por medio de la filtración de una corriente de éste gas sobre la fase estacionaria, así -- que los componentes a separarse son llevados a través de la columna por el gas, el cual debe cumplir con ciertas características, una de las cuales es la de ser inerte. A éste gas se le denomina gas portador.

En éstas condiciones la muestra se reparte entre el gas portador y el solvente no volátil, ó sea la fase estacionaria. El solvente no volátil selectivamente retiene los componentes de la muestra de acuerdo a su coeficiente de distribución hasta que éstos forman bandas separadas en el gas portador, las cuales salen de la columna en la corriente del gas y se registran como una función de tiempo por el detector y la inscripción obtenida de un análisis cromatográfico se denomina cromatograma.

La cromatografía de gases puede emplearse con fines de investigación, métodos preparativos y sintéticos -- así como métodos analíticos cualitativos y cuantitativos.

Las partes de un cromatógrafo de gases básicas son:

- 1.- Una fuente de gas puro.

- 2.- Un medidor de flujo.
- 3.- Entrada de muestra
- 4.- Columna
- 5.- Detector
- 6.- Registrador
- 7.- Termostatos para inyector, columna y de-

tector.

Como fuente de gas portador se utiliza un ci lindro de gas a alta presión.

En cromatografía de gas isotérmica la permeabilidad(resistencia) de una columna no cambia durante el -- análisis, usandose un regulador para asegurar una presión - uniforme en la entrada de la columna y por consiguiente una taza de flujo de gas constante.

Permeabilidad es una constante dependiente - de las características geométricas de la columna y se representa por k.

A una temperatura dada ésta taza de flujo -- eluirá los componentes en un tiempo característico denominado tiempo de retención y además tendrán un volumen característico de gas portador llamado volumen de retención.

Los gases más comunmente usados son: hidrógeno, helio, nitrógeno. Además de ser inertes deben de ser capaces de minimizar la difusión gaseosa, puros y fáciles de obtener. Es muy importante ésto debido a que la eficiencia- de la columna depende de la selección correcta de la velocidad lineal del gas, variando para diferentes diámetros de columna.

Tiene un papel tambien importante la cámara- de inyección pues es ahí donde se vaporiza la muestra y comienza a ser arrastrada por el gas portador.

Con respecto a la columna ésta puede ser de

cobre, acero inoxidable, aluminio y vidrio, de forma recta, doblada ó en espiral. La columna es el corazón del cromatógrafo, consta de un sólido inerte que mantiene una capa muy fina de un líquido no volátil contenido en un tubo de las características antes mencionadas. Como ya se especificó el propósito del soporte es proveer el medio de distribución de la fase líquida en forma uniforme sobre una gran superficie.

El soporte debe cumplir también con ciertas características específicas que son las siguientes:

- 1.- Inerte.
- 2.- Área de superficie específicamente grande ($1-20 \text{ m}^2/\text{g}$).
- 3.- Una estructura porosa con un diámetro en sus poros uniforme.
- 4.- Partículas de tamaño regular y tamaño -- uniforme.

Existen varios tipos de soportes, los cuales pueden clasificarse como sigue:

- 1.- Soportes diatomáceos
- 2.- Soportes no diatomáceos

Refiriendonos a la fase estacionaria la selección correcta del solvente de partición a usarse es probablemente el parámetro más importante en cromatografía de -- gas-líquido. Este también debe poseer ciertas características:

- 1.- Las muestras deben exhibir diferentes -- coeficientes de distribución.
- 2.- Las muestras deben tener una solubilidad razonable en el solvente.
- 3.- El solvente debe tener presión de vapor-imperceptible bajo temperaturas de operación.
- 4.- Térmicamente estable.

5.- Químicamente estable a los solutos del análisis a la temperatura de la columna.

Para una separación normal y eficiente la fase líquida debe ser similar a los componentes de la mezcla y la separación estará de acuerdo al punto de ebullición, - así compuestos no polares serán separados con compuestos no polares y compuestos polares con solventes polares. De igual manera pueden llevarse a cabo combinaciones de éstos solventes para tener diferencias en la polaridad. Es precisamente a la amplia selección de los solventes disponibles la versatilidad y selectividad que tiene la cromatografía de gases.

Ahora bien, la cantidad de fase líquida deberá ser suficiente para cubrir las partículas con una capa - delgada uniforme, mucho líquido se junta en lagunas entre - las partículas y la eficiencia de la columna disminuye au-mentando el AEPT. Además mientras más alta la capa líquida, será más largo el tiempo de retención, en cambio cuando es muy baja deja espacios de adsorción en el soporte. Un factor importante para ésta elección es la volatilidad, ya que compuestos de baja volatilidad se analizan mejor en columnas - de carga baja.

Por último otro factor muy importante es la temperatura, estando presente en grado diferente en el punto de inyección, columna y detector. El primero de ellos debe de estar lo suficientemente caliente como para vaporizar la muestra y suficientemente baja para evitar descomposi- - ción ó reareglo térmico. La temperatura debe ser también lo suficientemente alta como para que el análisis se obtenga - en un lapso de tiempo razonable y suficientemente baja como para lograr la separación deseada. Según Guddings el tiempo de retención se duplica po cada 30°C de disminución de la - temperatura de la columna.

Debido a que el coeficiente de partición de-

pende mucho de la temperatura, al aumentarse ó disminuirse variará el valor de dicho coeficiente y por lo tanto aumentará ó disminuirá la relación de migración del componente -- con aumento ó disminución del tiempo de análisis. Es decir, para la mayoría de las muestras mientras más baja la temperatura de operación de la columna más alta la relación del coeficiente de partición en la fase estacionaria y mejor la separación resultante, es así como la resolución se puede -- mejorar al bajar la temperatura.

Ahora bien, la influencia de la temperatura sobre el detector depende considerablemente del tipo de detector usado. En forma general debe de estar suficientemente caliente de tal manera que no se produzca la condensación de la muestra y/o la fase estacionaria.

Consideremos ahora los detectores. El detector indica la presencia y mide la cantidad de componentes -- en el efluente de la columna, se clasifican de acuerdo al -- tipo de cromatograma que producen, diferencial ó integral. -- Los integrales miden el efecto producido por los componentes en en aumento.

Con un flujo de gas portador puro la sensibilidad del detector es constante, es decir no hay alteración en su señal y se observa una línea base estable. En los cambios de composición del gas cambia esa señal por detección de la impureza en el gas y es cuando los picos emergen.

Del detector esa señal pasa al registrador -- el cual nos proporciona un registro permanente de los datos.

Cuando se habla de la elección del solvente -- se dice que es muy importante debido a que, de ello depende la eficiencia del método, ampliando ésto se dice que la eficiencia cromatográfica resulta de dos contribuciones: La -- eficiencia de la columna y la eficiencia del solvente. La -- primera de ellas concierne directamente con el ensanchamien

to de los picos de una banda inicialmente compacta al pasar por la columna. Esta amplitud de la banda resulta del diseño de la columna y condiciones de operación y se pueden valorar mediante el AEPT (Alto Equivalente a un Plato Teórico) el cual puede definirse como el largo de la columna necesario para obtener un equilibrio en la distribución del soluto entre las fases. Las tres contribuciones principales para un ensanchamiento de banda son:

- 1.- Una difusión en remolino (ó reflujo) debido al empaque.
- 2.- Una difusión molecular.
- 3.- Una resistencia a la transferencia de masa (gaseosa ó líquida).

De ésto se deriva una ecuación básica, la -- del alto equivalente a un plato teórico, designada por la -- letra H.

$$H = 2\lambda d_p + \frac{2\gamma D_{\text{gas}}}{u} + \frac{8}{\pi^2} \cdot \frac{k'}{(1 + k')^2} \cdot \frac{d_f^2}{D_{\text{liq}}} \cdot u$$

En donde

- λ, γ, π = Constantes
- d_p = Percepción de diámetro
- D_{gas} = Difusividad del gas
- u = Velocidad lineal del gas
- k' = $k(F_{\text{liq.}} / F_{\text{gas}})$
- k = Coeficiente de distribución
- $F_{\text{liq.}} \text{ y } F_{\text{gas}}$ = Fracciones de volumen de gas y líquido en la columna
- d_f = Grosor de la película líquida
- $D_{\text{liq.}}$ = Difusividad en la fase líquida

La eficiencia del solvente también llamada-factor de separación resulta de la interacción soluto-solvente y determina la posición relativa de las bandas del soluto en un cromatograma. Este factor se puede expresar como la relación de las veces que la máxima para dos picos viaja a través de la columna y ésto se caracteriza por los coeficientes de distribución respectivos del solvente.

Para escoger una fase estacionaria y llevar a cabo una separación se deben tomar en consideración cuatro fuerzas de interacción:

- 1.- La dispersión ó fuerza no polar.
- 2.- Doble polo inducido.
- 3.- Orientación
- 4.- Interacción específica.

Estas fuerzas de interacción determinan la volatilidad relativa de los solutos, por lo tanto la separación obtenida. En una fase no polar los solutos polares se eluirán más rápido que los solutos no polares de puntos de ebullición similares debido a la interacción soluto-solvente.

PARAMETROS IMPORTANTES.- Algunos parámetros importantes que son convenientes discutir por la importancia que tienen en éstos procesos son los siguientes:

1.- Una constante dependiente de las características geométricas de la columna llamada permeabilidad, representada por k . Matemáticamente se relaciona con la viscosidad η y con la velocidad lineal del gas u así como con el gradiente de presión dP a una longitud dz de la columna.

$$u = - \frac{k}{\eta} \frac{dP}{dz}$$

La cual queda integrada de la forma siguiente:

$$z = \frac{k}{\eta} \frac{P_E^2 - P_S^2}{2 P_S u_S}$$

Los subíndices E y S se refieren a la entrada y a la salida de la columna respectivamente. Aunque de más utilidad práctica se puede calcular referida a la salida de la columna, -cuya ecuación nos relaciona:

$$L = \frac{k}{\eta} \frac{P_E^2 - P_S^2}{2 P_S u_S}$$

que por despeje queda:

$$u_S = \frac{k}{\eta} \frac{P_S}{2L} (P_E^2 / P_S^2 - 1)$$

2.- Coeficiente de reparto.- El cual puede -calcularse fácilmente graficando concentración de soluto en la fase estacionaria en el eje de las ordenadas frente a la concentración de soluto en la fase móvil en abscisas, a una temperatura constante, se obtiene una recta cuya pendiente-K se denomina coeficiente de reparto. Si las anteriores concentraciones las denominamos β_s y β_m , matemáticamente las podemos expresar:

$$K = \frac{\beta_s}{\beta_m}$$

Esta constante es una propiedad termodinámica del sistema soluto-fase estacionaria-fase móvil, independiente del proceso cromatográfico.

3.- Factor de capacidad.- Considerando que -la relación de masas de soluto en la fase estacionaria y móvil es:

$$k' = \frac{m_s}{m_m} = K \frac{V_s}{V_m}$$

siendo la relación de fases V_m / V_s en donde éste factor de

capacidad k' no solo depende de las propiedades termodinámicas del sistema a través de K , sino que es función también de las características de la columna en particular.

También puede definirse el factor de capacidad k' , como el tiempo de permanencia de las moléculas de soluto en la fase estacionaria y en la fase móvil.

$$k' = \frac{t_s}{t_m}$$

4.- Relación Frontal.- La relación frontal R_f , puede definirse como el cociente entre las velocidades medias del soluto y la fase móvil en su recorrido en la columna.

$$R_f = \frac{\bar{v}}{u} \quad (R_f \leq 1)$$

5.- Tiempo muerto.- El tiempo muerto t_m , es el tiempo de retención de una substancia insoluble en la fase estacionaria, con $K = 0$.

6.- Tiempo de Retención.- Es tiempo que tardan las moléculas de soluto en recorrer la columna de un extremo a otro. Se designa como T_R

$$T_R = t_m + t_s = \frac{t_m}{R_f} = t_m(1 + k') = t_m \left(1 + K \frac{V_s}{V_m} \right)$$

7.- Volumen de Retención.- Se puede definir este concepto como el volumen de fase móvil necesario para transportar el soluto de un extremo a otro de la columna. - Para calcular esta magnitud es necesario conocer otras que influyen en este cálculo, tales como: F_c que es el gasto volumétrico de gas portador a la salida de la columna, medido a la temperatura de la columna y presión normal se denomina volumen de retención bruto y se representa por:

$$V_R = T_R F_c$$

El volumen de retención bruto de una substan
cia insoluble en la fase estacionaria se denomina volumen -
muerto.

$$V_0 = t_m F_c$$

Es muy fácil poder determinar el valor de F_c ,
midiendo el flujo a temperatura ambiente que es F_m y de aquí
se deduce:

$$F_c = F_m \frac{T_c}{T_a} \frac{P_s}{P_n}$$

En donde t_c y t_a son las temperaturas de la-
columna y ambiente respectivamente y p_s y P_n las presiones-
del ambiente y normal.

De todo lo anterior se concluye que para que
dos sustancias se separen es condición necesaria aunque no
suficiente que los tiempos de retención sean distintos. ---
Cuanto mayor sea su diferencia, más fácil resultará la sepa
ración.

Así cuanto mayor sea la diferencia entre los
volumenes de retención específicos más fácil será ésta sepa
ración, también éste propósito puede lograrse aunque se en-
cuentra limitado a ciertas condiciones aumentando la canti-
dad de fase estacionaria ó disminuyendo el flujo de gas por
tador por la columna.

PORTE EXPERIMENTAL.

I.-SELECCION DE CONDICIONES.

Los objetivos prácticos de este estudio son- mediante la cromatografía de gases lograr una técnica de valoración cuantitativa del compuesto bis(gama-fenil-propil)-etil amina. Se parte para ello en primer lugar de acuerdo a las propiedades físicas y químicas del compuesto de encon--trar las condiciones óptimas adecuadas en las que éste método sea aplicable.

Según la teoría en la que se basa la cromatografía de gases los parámetros a variar y seleccionar son:- solvente adecuado, gas acarreador y flujo del mismo, fase - estacionaria, soporte, fase móvil, concentración y temperatura ya que cada una de ellas influye de una manera determinante en los resultados que se obtengan. Los resultados y - conclusiones a que se llega son consecuencia práctica con - las correspondientes bases teóricas.

Todas las determinaciones que tienen lugar - se llevan a cabo siempre en comparación con un estandar con el fin de tener el menor error posible, así mismo por ser - el método de estandarización interna el procedimiento utilizado en éste análisis, es necesario contar como en cualquiera de los métodos que se utilicen, con los principios activos y estandares en un estado de pureza adecuado, para ello el primer paso es, una vez efectuadas las pruebas que la monografía específica para identidad y pureza de las substancias con las que se está trabajando y poder estar seguros - de que se trata en realidad de dichas sustancias, en el caso concreto clorhidrato de profenil, citrato de profenil, - fenacetina, aminopirina y asegurar que cumplen todas las especificaciones de sus monografías respectivas.

El paso siguiente es purificar al máximo po-

sible éstas sustancias y tratar de obtener los mejores resultados posibles, eliminando impurezas puesto que como se mencionó éste método es muy sensible a pequeñas concentraciones de compuesto que pueden aparecer como impurezas en las condiciones en las que se está trabajando.

En seguida y de acuerdo a las propiedades de solubilidad de los compuestos se procede a seleccionar el solvente a ser empleado, es decir el más adecuado.

El solvente que finalmente da resultados satisfactorios a nuestro propósito por no tener interferencia con nuestros principios activos y estandares es el alcohol-etílico.

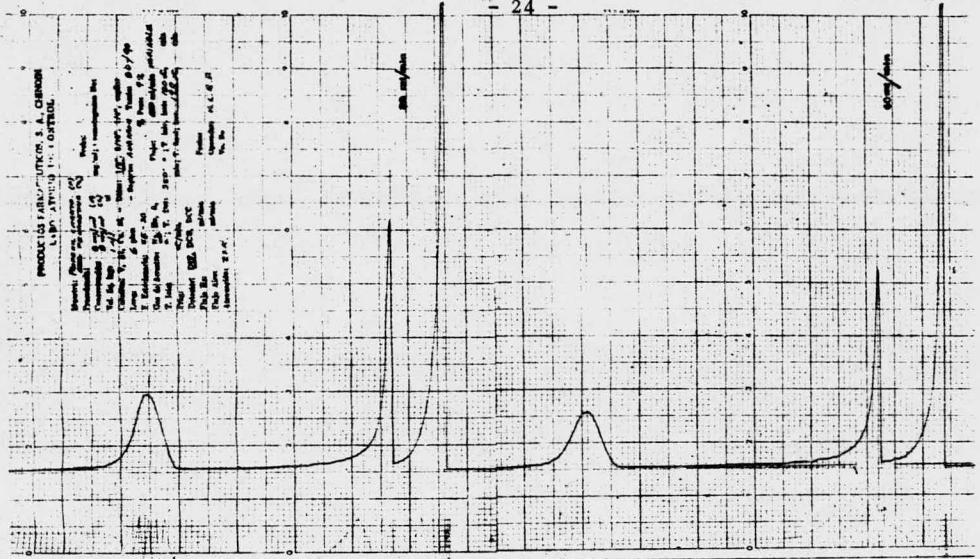
Gas acarreador y flujo del mismo.- El gas seleccionado por presentar menos problemas prácticos es el nitrógeno y la velocidad de flujo se determina por variación de ella en un tiempo determinado, el resultado en cuyo valor la resolución es mejor es el de 100 ml/min.

De acuerdo a los siguientes cálculos experimentales, de los cuales se puede deducir al observar el tiempo de retención, que aunque es menor para el valor de 120 ml/min. el número de platos teóricos es mayor para 100 ml/min. siendo también mayores para 60 y 80 ml/min., tienen el inconveniente de tiempos de retención mayores.

El valor del factor de asimetría para 100 ml por minuto es menor, es decir hay menor deformación del cromatograma, ya que entre más ancho va siendo el cromatograma quiere decir que la sustancia está siendo retenida cada vez más.

INSTRUMENTAL LABORATORY S.A. GENEVA
LAP-AT-100 10.000000

Sample: 100 mg / 100 mg
Concentration: 100 mg / 100 mg
Volume: 100 mg / 100 mg
Temperature: 100 mg / 100 mg
Time: 100 mg / 100 mg
Date: 100 mg / 100 mg
Operator: 100 mg / 100 mg
Analyst: 100 mg / 100 mg
Lab No: 100 mg / 100 mg
Instrument: 100 mg / 100 mg



CHROMATOGRAMA 1A.

100 mg/min

100 mg/min



TABLA IA.

VARIACION DE LOS DIFERENTES PARAMETROS DE
ACUERDO A LA VELOCIDAD DEL GAS PORTADOR.
CITRATO DE PROFENIL 8 mg/ml : FENACETINA 8 mg/ml.

Flujo (ml/min.)	$W_b(s)$ (cm.)	$W_b(p)$ (cm.)	$h(s)$ (cm)	$h(p)$ (cm)	$W_h(s)$ (cm)	$W_h(p)$ (cm.)	t_M (seg.)
60	0.52	2.57	8.90	2.31	0.30	1.52	18.0
80	0.50	2.28	13.10	3.65	0.29	1.33	15.4
100	0.44	2.13	10.65	3.15	0.25	1.26	13.0
120	0.41	2.01	11.34	3.05	0.25	1.17	12.0
150	NO SE OBTUVO NINGUN RESULTADO, POR SER DEMACIADO ALTA LA VELOCIDAD.						

Flujo ml/min.	$t_R(s)$ (seg.)	$t_R(p)$ (seg.)	d (cm.)	$a(s)$ (cm)	$b(s)$ (cm)	$a(p)$ (cm)	$b(p)$ (cm)	$t_R'(s)$ (seg.)	$t_R'(p)$ (seg.)
60	165.50	787.75	13.15	3.07	0.18	2.07	1.25	147.50	769.70
80	132.07	637.73	10.73	2.78	0.15	1.98	1.21	116.60	622.30
100	118.39	557.54	9.01	2.94	0.13	1.72	1.10	105.39	544.54
120	107.00	497.16	8.29	2.79	0.10	1.79	1.03	95.00	485.16
150	NO SE OBTUVIERON RESULTADOS.								

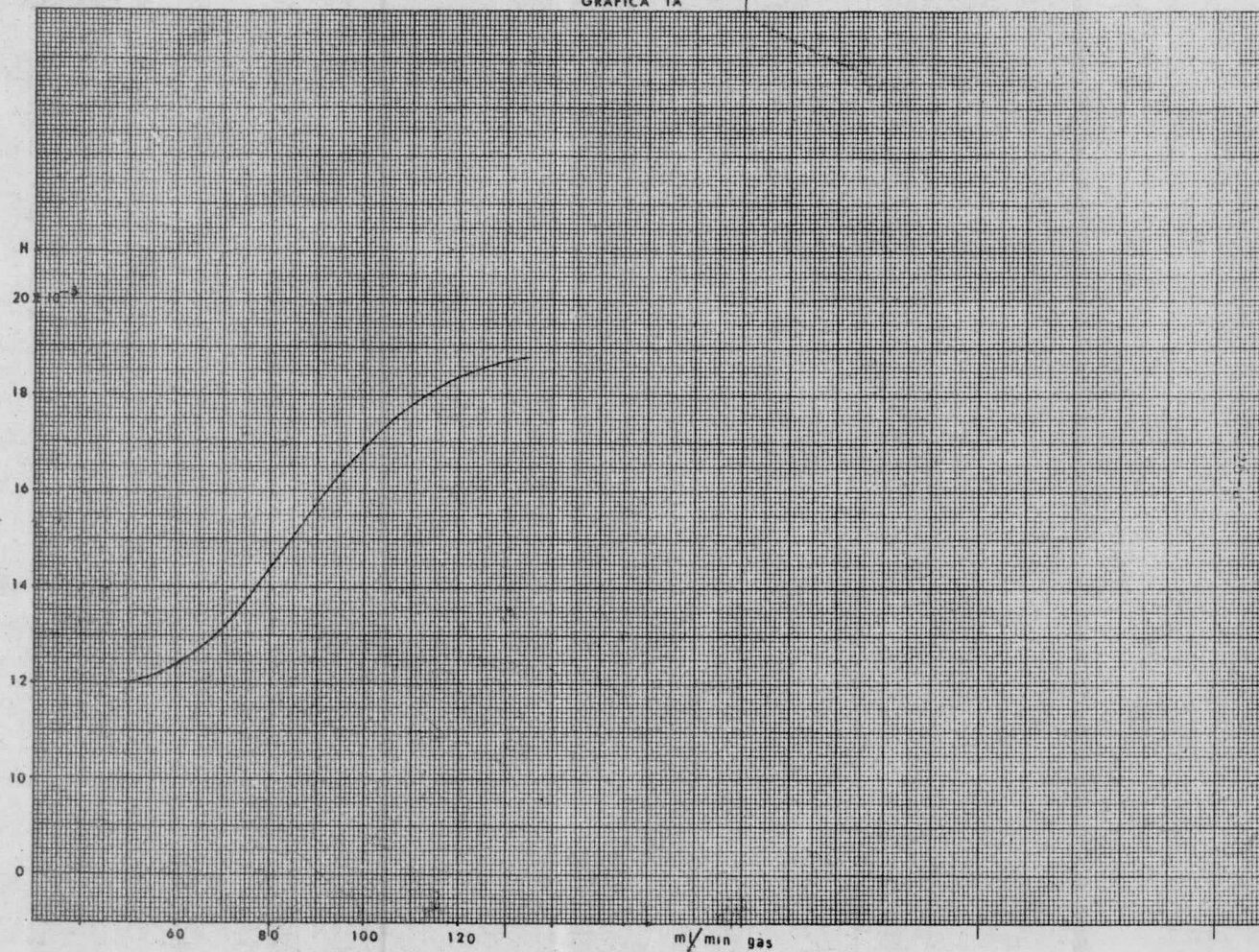
Flujo	$N(s)$	$N(p)$	$H(s)$	$H(p)$	$t_{\text{efect.}}$
60	1,685,981.60	1,487,777.90	0.0001084	0.0001224	10.16
80	1,148,995.90	1,273,705.00	0.0001591	0.0001435	11.87
100	1,242,395.20	1,084,722.60	0.0001471	0.0001685	14.06
120	1,014,839.30	1,000,293.00	0.0001802	0.0001828	15.24
150	ESTOS PARAMETROS NO SE PUDIERON DETERMINAR.				

Flujo ml/min.	$K(s)$	$K(p)$	Ret. Rel.	R	Fact. de asim.(s)	Fact. de asim.(p)
60	8.79	42.70	5.21	8.51	1705.55	165.60
80	7.57	40.40	5.35	7.71	1850.33	163.63
100	8.10	41.88	5.16	7.32	2261.59	156.36
120	7.91	40.43	5.10	6.85	2790.00	173.78
150	SIN RESULTADOS A ESTA VELOCIDAD.					

GRAFICA 1A



GRÁFICA 1A'



Soporte.- Para poder determinar cual sería el mejor soporte ya que aunque teóricamente debe cumplir -- con lo especificado, siempre existe cierta interacción. Para poder ver que tanto interacciona el soporte con las demás sustancias se hace uso del llamado factor de asimetría del cual se hablará un poco más adelante.

De los valores obtenidos para los distintos soportes empleados en la elección de éste, el que mejor satisfiso fué el Anakrom.

Fase estacionaria.- La elección de la fase líquida estuvo dirigida en primera instancia por el hecho de existir ciertas fases líquidas recomendadas en la literatura, se selecciona entre los compuestos para el grupo funcional que contiene nuestro compuesto, es decir aminas, estando imposibilitados a trabajar con los adecuados a éste grupo funcional (por carecer de ellos) se hizo la consideración siguiente: El SE-30 se recomienda para alcaloides y como el bis(gama-fenil-propil)etil amina presenta comportamiento químico similar a los alcaloides, se probó éste con buen resultado.

La cantidad de fase estacionaria usada está en función de la volatilidad de la muestra, y como se recomienda para compuestos de baja volatilidad preferirse columnas con carga baja, dentro de las probadas y observando que conforme aumenta la cantidad de fase estacionaria el tiempo de retención también aumenta. La concentración electa finalmente fué de 4%.

Temperatura.- La temperatura se buscó de acuerdo a la fase líquida que se emplea, para el SE-30 la temperatura máxima recomendable es de 375°C.

Lo anterior tuvo influencia al seleccionar la temperatura del inyector y del detector para éste último

también se tomó en cuenta el tipo de detector usado, con el fin de evitar descomposición de la fase estacionaria y obtener mejores resultados, eligiéndose para ambos 350°C .

Temperatura de la columna.- La elección de ésta variable estuvo en función de la resolución obtenida de nuestro compuesto con relación a los estándares empleados así como con el tiempo de retención.

Conservando fija la cantidad de fase estacionaria, variando la temperatura el tiempo de retención aumenta conforme disminuye la temperatura.

Los límites en los cuales aparece nuestro compuesto con una resolución aceptable son de $250-160^{\circ}\text{C}$. dentro de los cuales se seleccionó la de 215°C . para el clorhidrato de profenil y 190°C . para el citrato de profenil, por condición del estándar empleado, aspecto que se discutirá más adelante. Los datos resultantes se exponen en las tablas A, B, C.

- 29 -
CROMATOGRAMA A.



TABLA A.

VARIACION DE LOS DIFERENTES PARAMETROS DE

ACUERDO A LA TEMPERATURA.

CITRATO DE PROFENIL 8 mg/ml : FENACETINA 8 mg/ml

Temp. (°C)	$W_b(s)$ (cm.)	$W_b(p)$ (cm.)	$h(s)$ (cm.)	$h(p)$ (cm.)	$W_h(s)$ (cm.)	$W_h(p)$ (cm.)	t_M (seg.)
180	0.55	3.15	8.60	2.10	0.35	1.85	12.2
190	0.47	2.20	10.90	3.35	0.25	1.25	12.4
200	0.43	1.47	13.30	4.80	0.25	0.90	12.6
210	0.32	1.10	15.50	6.90	0.20	0.65	13.0
220	0.32	0.85	15.90	7.80	0.15	0.50	13.0
230	0.30	0.70	18.40	10.10	0.15	0.40	13.0

Temp. (°C)	$t_R(s)$ (seg.)	$t_R(p)$ (seg.)	d (cm.)	$a(s)$ (cm)	$b(s)$ (cm)	$a(p)$ (cm)	$b(p)$ (cm)	$t_R'(s)$ (seg.)	$t_R'(p)$ (seg.)
180	155.66	825.47	14.20	4.0	0.15	2.55	1.35	143.46	813.20
190	117.90	573.11	9.60	2.7	0.17	1.90	1.10	105.50	560.71
200	91.98	400.94	6.50	2.5	NO	1.30	0.85	79.38	388.34
210	75.47	292.45	4.65	2.5	NO	1.60	0.75	62.47	279.45
220	58.96	212.26	3.32	1.9	NO	1.30	NO	45.96	199.26
230	51.88	165.09	2.40	NO	NO	1.50	NO	38.88	152.09

Temp. (°C)	$N(s)$	$N(p)$	$H(s)$	$H(p)$	$t_{efect.}$
180	1,095,783.90	1,102,983.10	0.0001678	0.0001658	14.98
190	1,232,132.34	1,164,549.58	0.0001484	0.0001570	14.74
200	749,922.80	1,099,448.37	0.0002440	0.0001663	14.51
210	788,857.33	1,121,458.70	0.0002318	0.0001630	14.06
220	855,923.24	998,403.45	0.0002136	0.0001831	14.06
230	662,799.98	943,937.66	0.0002759	0.0001934	14.06

Temp. (°C)	$K(s)$	$K(p)$	Ret. Rel.	R	Fact. de asim.(s)	Fact. de asim.(p)
180	11.75	66.65	5.66	7.67	2666.66	188.88
190	8.50	45.21	5.31	7.19	1588.23	172.72
200	6.30	30.83	4.89	6.84	NO	152.94
210	4.80	21.49	4.47	6.54	NO	213.33
220	3.53	15.32	4.33	5.67	NO	NO
230	2.99	11.69	3.91	4.80	NO	NO

CROMATOGRAMA B.

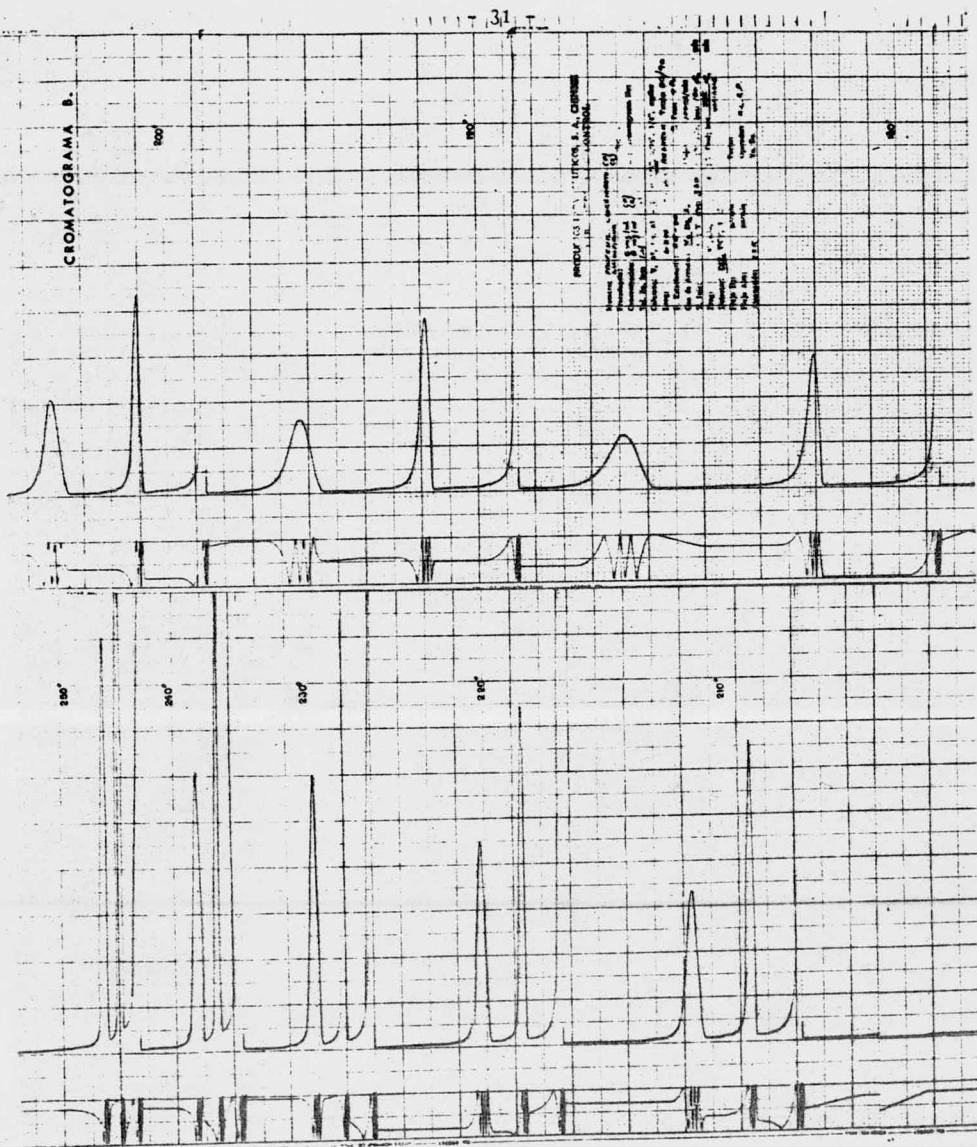


TABLA B.

VARIACION DE LOS DIFERENTES PARAMETROS DE
ACUERDO A LA TEMPERATURA.
CITRATO DE PROFENIL 8 mg/ml : AMINOPIRINA 8 mg/ml.

Temp. (°C)	$W_b(s)$ (cm.)	$W_b(p)$ (cm.)	$h(s)$ (cm.)	$h(p)$ (cm.)	$W_h(s)$ (cm.)	$W_h(p)$ (cm.)	t_M (seg.)
180	1.30	3.15	3.75	1.50	0.75	1.95	13.4
190	0.95	2.20	5.55	2.60	0.57	1.30	13.4
200	0.75	1.57	7.95	4.10	0.42	0.92	13.4
210	0.55	1.15	9.27	4.75	0.35	0.67	13.4
220	0.52	0.90	11.70	8.00	0.27	0.50	13.4
230	0.38	0.67	11.50	8.00	0.22	0.38	13.4
240	0.35	0.69	14.10	11.40	0.20	0.32	13.4
250	0.32	0.35	14.00	12.15	0.15	0.27	13.4

Temp. (°C)	$t_R(s)$ (seg.)	$t_R(p)$ (seg.)	d (cm)	$a(s)$ (cm)	$b(s)$ (cm)	$a(p)$ (cm)	$b(p)$ (cm)	$t_R'(s)$ (seg.)	$t_R'(p)$ (seg.)
180	372.64	882.07	10.80	2.15	0.50	2.20	1.90	359.24	868.67
190	265.56	603.77	7.12	1.85	0.35	1.60	1.15	252.16	589.77
200	198.11	448.11	4.80	1.35	0.30	1.35	0.85	184.71	434.71
210	150.94	308.01	3.35	1.30	0.20	1.15	0.70	137.54	294.61
220	106.13	213.20	2.27	1.45	NO	1.20	NO	92.73	199.80
230	94.33	167.45	1.55	NO	NO	1.20	NO	80.93	154.05
240	76.41	132.07	1.15	NO	NO	1.20	NO	63.01	118.67
250	63.67	103.77	0.85	NO	NO	3.00	NO	50.27	90.37

Temp. (°C)	$N(s)$	$N(p)$	$H(s)$	$H(p)$	$t_{\text{effect.}}$
180	1,340,087.40	1,133,556.50	0.0001364	0.0001613	13.64
190	1,202,488.50	1,194,973.20	0.0001520	0.0001529	13.64
200	1,232,603.80	1,314,310.30	0.0001483	0.0001591	13.64
210	1,030,310.10	1,170,802.70	0.0001774	0.0001562	13.64
220	855,952.27	1,007,265.90	0.0002136	0.0001815	13.64
230	1,018,500.50	1,075,734.40	0.0001795	0.0001700	13.64
240	808,630.58	943,645.65	0.0002261	0.0001928	13.64
250	998,136.86	818,317.94	0.0001832	0.0002234	13.64

Temp. (°C)	$K(s)$	$K(p)$	Ret. Rel.	R	Fact. de asim. (s)	Fact. de asim. (p)
180	26.80	64.82	2.41	4.85	430.00	115.78
190	18.81	44.01	2.33	4.52	528.57	139.13
200	13.78	32.44	2.35	4.13	450.00	158.82
210	10.26	21.98	2.14	3.94	650.00	164.28
220	6.92	14.91	2.15	3.19	NO	NO
230	6.03	11.49	1.90	2.95	NO	NO
240	4.70	8.85	1.88	2.42	NO	NO
250	3.75	6.74	1.79	2.53	NO	NO

TABLA C.

VARIACION DE LOS DIFERENTES PARAMETROS DE
ACUERDO A LA TEMPERATURA.

CLORHIDRATO DE PROFENIL 8 mg/ml : AMINOPIRINA 8 mg/ml.

Temp. (°C)	$W_b(s)$ (cm.)	$W_b(p)$ (cm.)	$h(s)$ (cm.)	$h(p)$ (cm.)	$W_h(s)$ (cm.)	$W_h(p)$ (cm.)	t_M (seg.)
180	0.60	1.60	6.00	2.40	1.05	2.80	13.4
190	0.45	1.10	7.80	3.30	0.80	1.80	13.4
200	0.35	0.75	9.00	4.25	0.31	0.78	13.4
210	0.45	1.00	13.70	6.90	0.25	0.55	13.4
220	0.37	0.70	15.50	9.35	0.20	0.40	13.4
230	0.30	0.57	19.57	12.58	0.15	0.30	13.4
240	0.25	0.45	NO	12.70	NO	0.25	13.4
250	0.20	0.42	NO	18.90	NO	0.20	13.4

Temp. (°C)	$t_R(s)$ (seg.)	$t_R(p)$ (seg.)	d (cm.)	$a(s)$ (cm.)	$b(s)$ (cm.)	$a(p)$ (cm.)	$b(p)$ (cm.)	$t_R'(s)$ (seg.)	$t_R'(p)$ (seg.)
180	287.70	693.30	8.60	1.60	0.35	2.20	1.20	274.30	679.90
190	212.26	478.77	5.70	1.40	0.28	1.80	0.90	198.86	465.37
200	158.01	341.98	3.95	0.95	0.25	1.20	0.65	144.61	328.58
210	122.64	250.00	2.70	0.90	0.15	1.20	0.50	109.24	236.60
220	96.69	183.96	1.86	0.75	0.15	0.87	0.50	83.29	170.56
230	80.18	139.15	1.40	0.75	NO	0.85	0.35	66.78	125.75
240	NO	113.20	NO	NO	NO	0.80	NO	NO	99.80
250	NO	89.62	NO	NO	NO	NO	NO	NO	76.22

Temp. (°C)	$N(s)$	$N(p)$	$H(s)$	$H(p)$	$t_{\text{efect.}}$
180	415,921.04	490,654.31	0.0004396	0.0003727	13.64
190	389,994.00	391,929.29	0.0004689	0.0004666	13.64
200	1,439,286.58	1,064,917.91	0.0001270	0.0001717	13.64
210	1,333,196.08	1,144,614.36	0.0001371	0.0001597	13.64
220	1,286,420.40	1,171,754.37	0.0001421	0.0001559	13.64
230	1,582,901.65	1,191,865.96	0.0001155	0.0001534	13.64
240	NO	1,135,854.23	NO	0.0001610	13.64
250	NO	1,112,396.59	NO	0.0001644	13.64

Temp. (°C)	$K(s)$	$K(p)$	Ret. Rel.	R	Fact. de asim.(s)	Fact. de asim.(p)
180	20.47	50.73	2.47	7.81	457.14	183.33
190	14.84	34.72	2.34	7.54	500.00	183.67
200	10.79	24.52	2.27	7.18	380.00	184.61
210	8.15	17.65	2.16	3.72	600.00	240.00
220	6.21	12.72	2.04	3.47	500.00	174.00
230	4.98	9.38	1.88	3.21	NO	242.85
240	NO	7.44	NO	NO	NO	NO
250	NO	5.68	NO	NO	NO	NO

En la elección de la temperatura de acuerdo a los datos expuestos en las tablas anteriores, se observa lo siguiente:

Clerhidrate de profenil / Aminopirina.

La temperatura en éste caso se eligió entre 210-220° por ser agui en donde comienza a haber mejor número de platos teóricos, que aunque son mejores para temperaturas mayores, no sucede lo mismo con la eficiencia, la cual es mejor a temperaturas menores, pero existe el inconveniente de aumentar los tiempos de retención.

Citrato de profenil/Fenacetina.

Escegida ésta temperatura por la eficiencia y el númere de platos teóricos, así como por ser en la que ya se observa una separación clara, lo cual se deduce de los valores de la reselución que aunque es mejor para 180° la eficiencia aquí es menor. De igual manera tomando en cuenta los factores de asimetría, puesa temperaturas superiores no es posible determinarle.

MAGNITUDES IMPORTANTES EN LA PRACTICA.- Para el estudio del bis(gama-fenil-propil)etil amina se consideraron experimentalmente las magnitudes siguientes:

1.- Punto de inyección.- Prácticamente se puede determinar, inyectando con una mano y en el momento de inyectar marcar con la otra.

2.- Substancia de referencia.- En nuestro caso fué aire.

3.- Tiempo muerto.- Es el tiempo que tarda en salir el aire de la columna (desde el punto de inyección).

Citrato de Profenil/Fenacetina = 13.0 seg.

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina = 13.0 seg.

4.- Desde el punto de inyección al máximo del pico es el tiempo de retención t_R . Este es el tiempo de retención absoluto. Existe una corrección con respecto al pico del aire, de tal manera que el tiempo de retención corregido t_R' estará en relación con el tiempo muerto el cual es constante para cada una de las substancias de tal manera que:

$$t_R' = t_R - t_M$$

$$\begin{aligned} \text{Velocidad del papel} &= \frac{\text{Distancia}}{\text{tiempo}} \\ &= \frac{1.3 \text{ cm}}{1.02 \text{ min.}} \\ &= 1.27 \text{ cm/min} \\ &= 0.0212 \text{ cm/seg} \end{aligned}$$

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$t_R = \frac{2.57 \text{ cm}}{0.0212 \text{ cm/seg}} = 121.22 \text{ seg.}$$

$$t_R(p) = \frac{12.78 \text{ cm}}{0.0212 \text{ cm/seg.}} = 602.83 \text{ seg}$$

$$t_R'(s) = 121.22 \text{ seg} - 13 \text{ seg} = 108.13 \text{ seg}$$

$$t_R'(p) = 602.83 \text{ seg} - 13 \text{ seg} = 589.82 \text{ seg}$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina.

$$t_R(s) = \frac{2.78 \text{ cm}}{0.0212 \text{ cm/seg}} = 131.13 \text{ seg}$$

$$t_R(p) = \frac{5.46 \text{ cm}}{0.0212 \text{ cm/seg}} = 257.54 \text{ seg}$$

$$t_R'(s) = 131.13 \text{ seg} - 13.0 \text{ seg} = 118.13 \text{ seg}$$

$$t_R'(p) = 257.54 \text{ seg} - 13.0 \text{ seg} = 244.54 \text{ seg}$$

5.- Para aspectos cuantitativos el área bajo la curva del pico es directamente proporcional a la concentración de las moléculas que están proporcionando ese pico. Para obtener el área son indispensables las siguientes magnitudes:

w_h = el ancho de la base a la mitad de la altura.

w_b = Prolongando las líneas tangentes al pico y prolongando también la línea base, se intersectan, siendo ésta magnitud la comprendida entre ambos puntos de intersección.

h = Altura del pico.

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$w_h(s) = 0.27 \text{ cm}$$

$$w_h(p) = 1.48 \text{ cm}$$

$$w_b(s) = 0.44 \text{ cm}$$

$$w_b(p) = 2.37 \text{ cm}$$

$$h(s) = 11.99 \text{ cm}$$

$$h(p) = 2.72 \text{ cm}$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$w_h(s) = 0.30 \text{ cm}$$

$$w_h(p) = 0.60 \text{ cm}$$

$$w_b(s) = 0.55 \text{ cm}$$

$$w_b(p) = 1.04 \text{ cm}$$

$$h(s) = 9.15 \text{ cm}$$

$$h(p) = 8.05 \text{ cm}$$

6.- Número de platos teóricos N.- Es el número de - - platos en los que se tiene un equilibrio entre el gas y la fase estacionaria, con respecto al solute.

$$N = 16(t_R / w_b)^2 = 5.54(t_R / w_h)^2$$

La primera de ellas se utiliza cuando los picos son si métricos y la segunda cuando éstos son asimétricos, ya que al tomarse en cuenta la longitud de la base a la mitad de la altura disminuye el error que se presenta en la altura total.

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$N(s) = \frac{121.22 \text{ seg}}{0.27 \text{ cm}} \quad 5.54 \text{ cm}$$

$$= 448.96^2 \times 5.54$$

$$= 201,566.41 \times 5.54$$

$$= 1,116,677.90 \text{ seg}^2 / \text{cm}$$

$$N(p) = \frac{602.83 \text{ seg}}{1.48 \text{ cm}} \quad 5.54 \text{ cm}$$

$$= 407.31^2 \times 5.54$$

$$= 165,904.51 \times 5.54$$

$$= 919,110.98 \text{ seg}^2 / \text{cm}$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$N(s) = \frac{118.13 \text{ seg}}{0.30 \text{ cm}} \quad 5.54 \text{ cm}$$

$$= 393.76^2 \times 5.54$$

$$= 155,049.56 \times 5.54$$

$$= 858,974.56 \text{ seg}^2 / \text{cm}$$

$$N(p) = \frac{257.54 \text{ seg}}{0.60 \text{ cm}} \quad 5.54$$

$$= 429.23^2 \times 5.54$$

$$= 184,238.39 \times 5.54$$

$$= 1,020,680.60 \text{ seg}^2 / \text{cm}$$

7.- Altura equivalente a un plato teórico H.- Este -
parámetro está en función de la eficiencia de la columna utilizada.
Se define matemáticamente como:

$$H = \frac{\text{Longitud de la columna}}{\text{No. de platos teóricos}} = \frac{L}{N}$$

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$L = 6 \text{ pies} \times 30.48 \text{ cm} = 182.88 \text{ cm}$$

$$\begin{aligned} H(s) &= \frac{182.88 \text{ cm}}{919,110.98} \text{ seg}^2/\text{cm} \\ &= 0.0001989 \text{ cm}^2/\text{seg}^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} H(p) &= \frac{182.88 \text{ cm}}{1,116,677.90} \text{ seg}^2/\text{cm} \\ &= 0.0001637 \text{ cm}^2/\text{seg}^2 \end{aligned}$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$\begin{aligned} H(s) &= \frac{182.88 \text{ cm}}{858,974.56} \text{ seg}^2/\text{cm} \\ &= 0.0002129 \text{ cm}^2/\text{seg}^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} H(p) &= \frac{182.88 \text{ cm}}{1,020,680.6} \text{ seg}^2/\text{cm} \\ &= 0.0001791 \text{ cm}^2/\text{seg}^2 \end{aligned}$$

8.- Tiempo efectivo que está en contacto el gas y sustancias con la fase estacionaria. - Se define matemáticamente como el cociente de L/t_M .

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$t_{\text{efec.}} = \frac{182.88 \text{ cm}}{13.0 \text{ seg}} = 14.06 \text{ cm/seg}$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$t_{\text{efec.}} = \frac{182.88 \text{ cm}}{13.0 \text{ seg}} = 14.06 \text{ cm/seg}$$

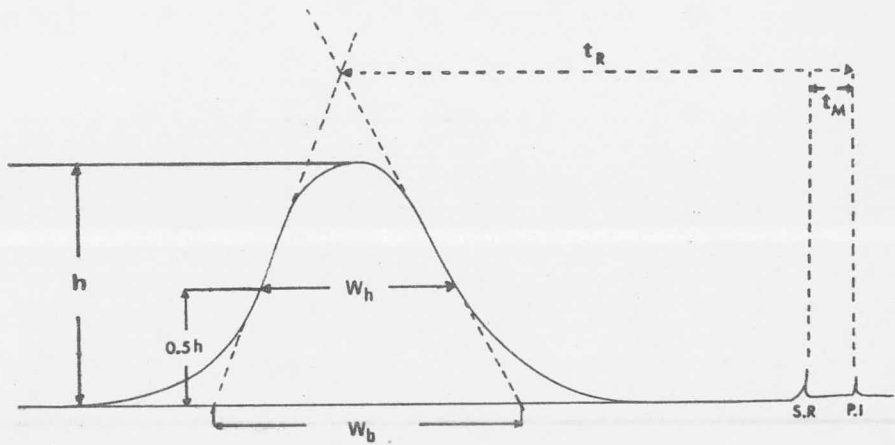


Fig. 2

9.- Coeficiente de Partición.- Se define éste término como:

$$K = t_R' / t_M = t_R / t_M^{-1}$$

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$K(s) = \frac{108.13 \text{ seg}}{13.0 \text{ seg}} = 8.31$$

$$K(p) = \frac{589.82 \text{ seg}}{13.0 \text{ seg}} = 45.37$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$K(s) = \frac{118.13 \text{ seg}}{13.0 \text{ seg}} = 9.08$$

$$K(p) = \frac{244.54 \text{ seg}}{13.0 \text{ seg}} = 18.81$$

10.- Retención relativa en relación a dos picos adyacentes.

$$R_{\text{rel.}} = \frac{t_R'(2)}{t_R'(1)} = \frac{K_2}{K_1} \quad t_R(2) > t_R(1)$$

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$R_{\text{rel.}} = \frac{589.82 \text{ seg}}{108.13 \text{ seg}} = 5.45$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$R_{\text{rel.}} = \frac{244.54 \text{ seg}}{118.13 \text{ seg}} = 2.07$$

11.- Resolución de dos picos adyacentes.- A la separación entre dos picos adyacentes se le denomina resolución. La resolución está en base a medir la distancia d entre los máximos de los picos y multiplicarla por dos, dividiendo éste resultado entre la suma del ancho de la base del primer pico más la del segundo pico.

$$R = 2d / (w_b(1) + w_b(2))$$

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$d = 10.22$$

$$R = 2(10.22)/0.44 + 2.37$$

$$= 20.44/2.81 = 7.27$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$d = 2.65$$

$$R = 2(2.65)/0.55 + 1.04$$

$$= 5.30/1.59 = 3.33$$

Fig. 2

Una resolución es buena si el valor de $R=1.5$ ó mayor.

12.- Con relación al soporte se mencionó anteriormente que para ver que tanto interacciona el soporte con las sustancias con las que estamos trabajando se utiliza lo que se llama factor de asimetría. Se define como:

$$\text{Fact} = \frac{a}{b} \times 100$$

midiéndose ámbas a una distancia $c=0.1$ de h .

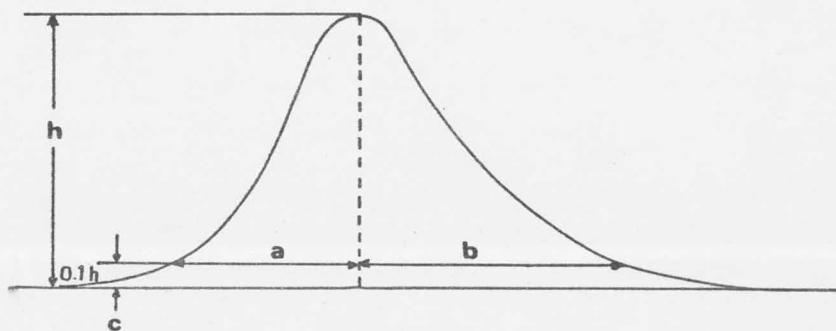


Fig. 3

Citrato de Profenil/Fenacetina

$$a(s) = 17.90$$

$$b(s) = 1.4$$

$$\text{Fact}_s = 17.9/1.4 \times 100 = 1278.56$$

$$a(p) = 16.7$$

$$b(p) = 10.3$$

$$\text{Fact}_p = 16.7/10.3 \times 100 = 162.13$$

Clorhidrato de Profenil/Aminopirina

$$a(s) = 13.0$$

$$b(s) = 2.5$$

$$\text{Fact}_s = \frac{13.0}{2.5} \times 100 = 520.0$$

$$a(p) = 11.3$$

$$b(p) = 6.5$$

$$\text{Fact}_p = \frac{11.3}{6.5} \times 100 = 173.84$$

II.- APLICACION DEL METODO.

Las condiciones electas finalmente a ser empleadas en el método analítico por cromatografía de gases en la valoración del bis(gama-fenil-propil)etil amina, de acuerdo a las experimentaciones por cuyos resultados es posible concluir la eficacia que tiene éste método para la determinación de dicho principio activo, son las siguientes:

1.- Condiciones.

- a).- Columna - Acero Inoxidable
 - Longitud - 6 pies
 - Diámetro - 1/8 de pulgada
- b).- Soporte - Anakrom
 - Malla - 80/90
- c).- Fase estacionaria - SE-30
 - Concentración - 4%
- d).- Gas acarreador - Nitrógeno
 - Flujo - 100 ml/min.
- e).- Temperatura - Isotérmica
 - Rango en la columna - 200-215°C Clorhidrato
 - 180-190°C Citrato
 - inyector - 350°C
 - detector - 350°C
- f).- Detector - Ionización de flama
 - Atenuación - 2 x K
- g).- Muestras - Profenil Clorhidrato
Profenil Citrato
 - Concentración - 8 mg/ml
 - Volúmen inyectado - 1 ml *
- h).- Estandares - 1) Aminopirina
2) Fenacetina
 - Concentración - 8 mg/ml
- i).- Solvente - Etanol

2.- Curva Estandar.

Para que el método de estandarización interna funcione con un mínimo de error es necesario trabajar utilizando una - curva estandar para cada substancia problema, con cada uno de los - estandares seleccionados a cada una de las relaciones a las que se trabajó y posteriormente de acuerdo a las condiciones óptimas encontradas, demostrar la confiabilidad y reproducibilidad en el aparato y del método, para que esto se cumpla es necesario que las relaciones de las áreas del componente con relación a la norma ó estandar, sea siempre la misma cuando se mantiene constante la concentración; varía en cambio cuando se determina a diferentes concentraciones, - ésta constancia y variación se exponen en las tablas y gráficas -- correspondientes.

La variable concentración se trabajó de la siguiente manera:

En primer lugar se busca la concentración a lo que sea posible determinar tanto al estandar como al problema. Dichas concentraciones se buscaron por tanteo. Las concentraciones electas - para el problema (ó sea el bis(gama-fenil-propil)etil amina, son 1, 2, 4, 8 y 16 mg/ml. Los estandars empleados son la aminopirina y - la fenacetina a una concentración de 8 mg/ml.

En segundo lugar se consideraron dos diferentes relaciones del problema con respecto al estandar; 2:1 y 3:1

Clorhidrato de bis(gama-fenil-propil)etil amina: AMINOPIRINA

1.- Razón de peso problema/estandar 2:1

Se prepararon las siguientes soluciones etanólicas de aminopirina (conteniendo 8 mg/ml) de profenil clorhidrato 1, 2, 4, 8 y 16 mg/ml, cromatografiándose en el rango de temperatura de 200-215° C, en las condiciones mencionadas, llevandose a cabo varias determinaciones cuyos resultados se encuentran expresados en la Tabla I, - valores que se representan gráficamente en la gráfica No.1

CROMATOGRAMA No. 1

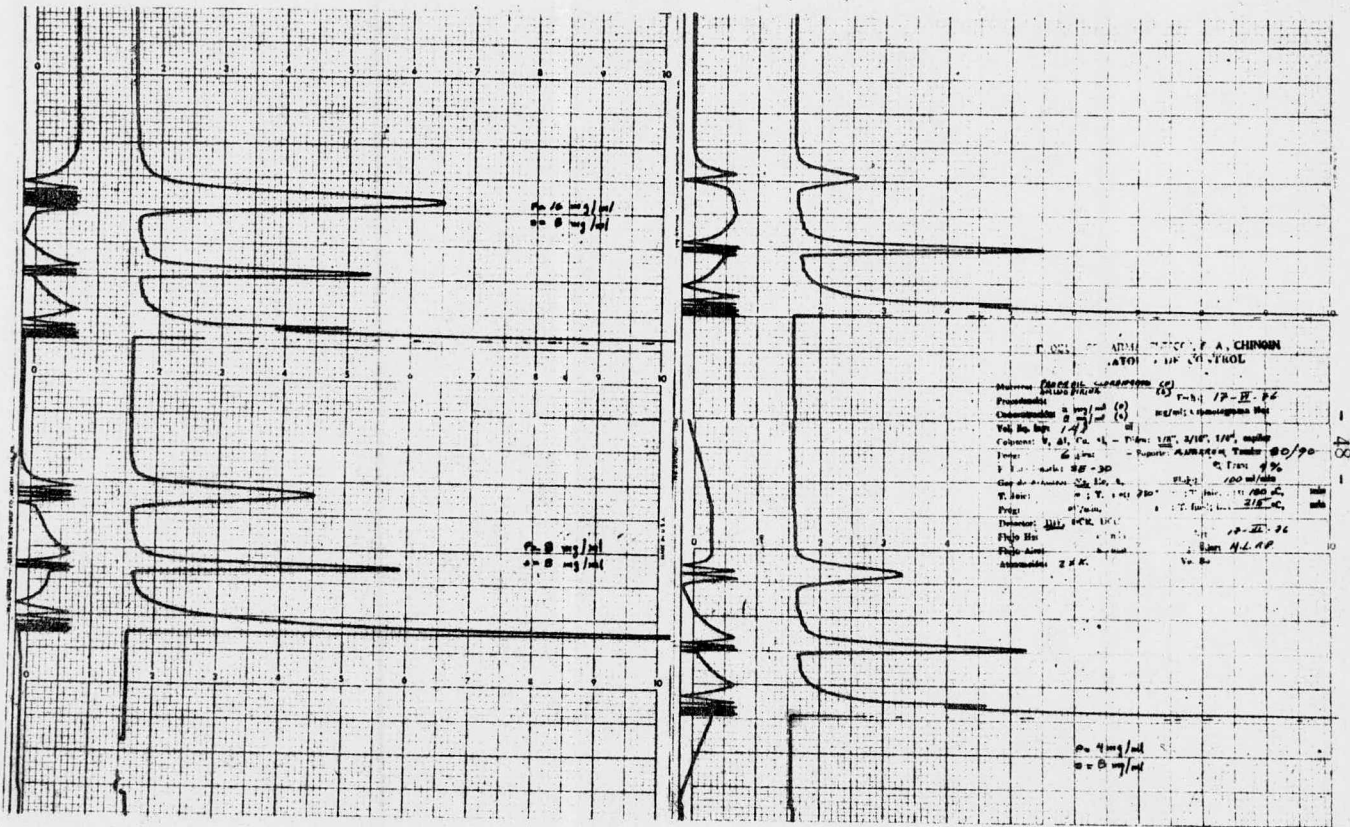
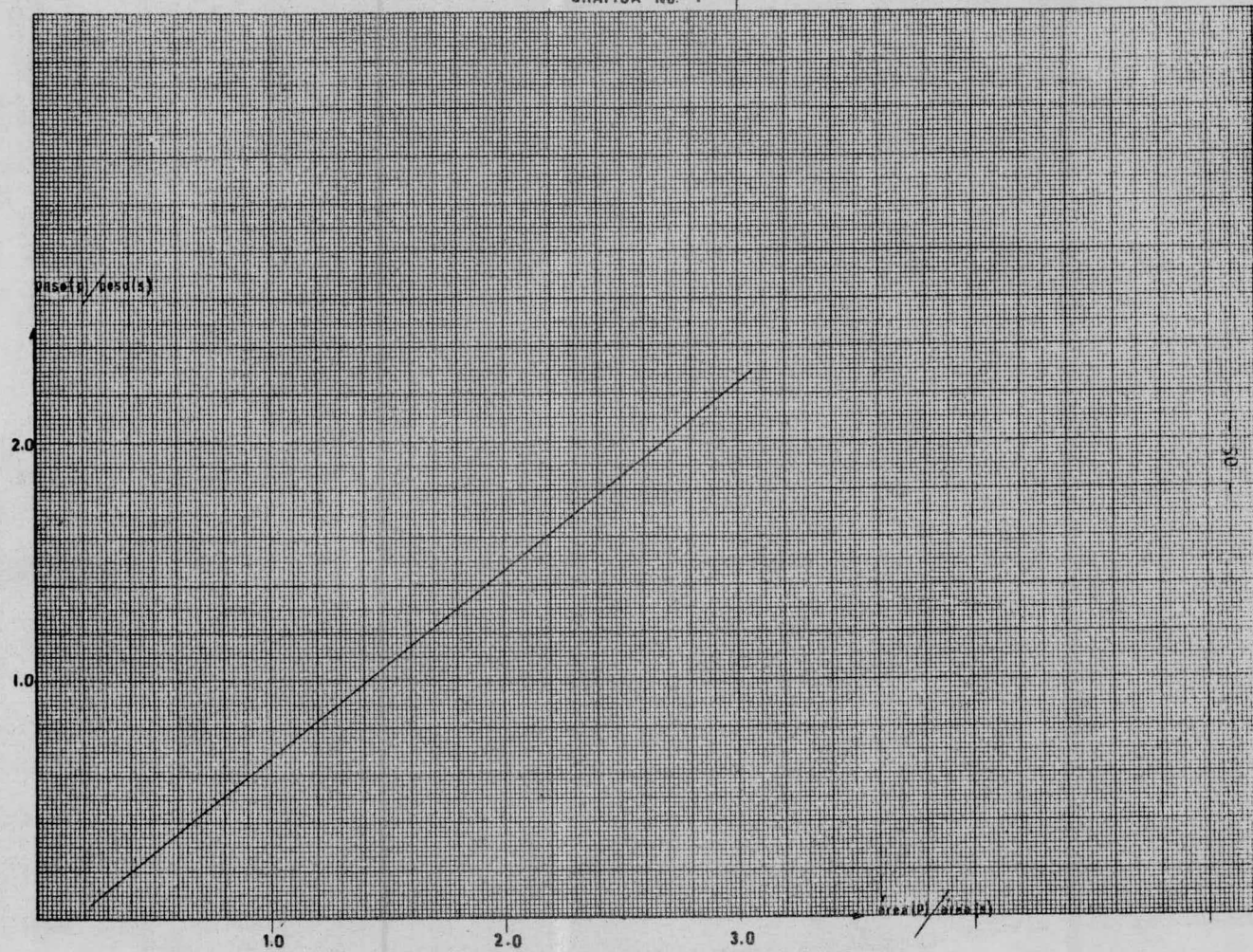


TABLA No. 1

PROFENIL CLORHIDRATO(P) 2: PIRAMIDON (S) 1

Peso(p)	Peso(s)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	$\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}}$
1 mg/ml	8 mg/ml	0.175	9.5	56.5	0.1681	0.1614	0.0067	0.00004	0.00008	0.0089
			8.5	55.5	0.1531		-0.0083	0.00007		
			9.0	57.0	0.1578		-0.0036	0.00001		
			9.5	62.5	0.1520		-0.0094	0.00009		
			12.0	68.0	0.1754		0.0234	0.00023		
2 mg/ml	8 mg/ml	0.250	26.5	64.0	0.4140	0.4124	0.0016		0.00016	0.0126
			26.5	64.5	0.4108		-0.0016			
			24.0	59.5	0.4033		-0.0091	0.00008		
			25.5	64.0	0.3984		-0.0140	0.00020		
			25.5	58.5	0.4358		0.0234	0.00055		
4 mg/ml	8 mg/ml	0.500	45.5	63.0	0.7222	0.7647	-0.0425	0.00181	0.00057	0.0238
			49.0	63.0	0.7777		0.0130	0.00017		
			50.0	66.0	0.7575		-0.0072	0.00005		
			55.0	69.5	0.7913		0.0266	0.00071		
			50.0	64.5	0.7751		0.0104	0.00011		
8 mg/ml	8 mg/ml	1.000	98.0	62.5	1.5680	1.5573	0.0107	0.00011	0.00035	0.0187
			98.5	63.5	1.5511		-0.0062	0.00004		
			96.0	62.5	1.5360		-0.0213	0.00045		
			98.0	63.5	1.5433		-0.0140	0.00020		
			108.0	68.0	1.5882		0.0309	0.00095		
16 mg/ml	8 mg/ml	2.000	156.0	58.5	2.6666	2.6632	0.0034	0.00001	0.00075	0.0273
			156.7	59.3	2.6424		-0.0208	0.00043		
			167.0	61.5	2.7154		0.0522	0.00272		
			172.0	65.0	2.6461		-0.0171	0.00029		
			168.0	63.5	2.6456		-0.0176	0.00031		



2.- Razón de peso problema/estandar 3:1

Se prepararon con la misma solución estandar etanolica de aminopirina con 8 mg/ml, ahora en concentraciones de profenil - clorhidrato de 1.5, 3, 6, 12 y 24 mg/ml y también se cromatografían - haciendose varias determinaciones con cada una de las anteriores con centraciones a las mismas condiciones, cuyos resultados se encuentran en la Tabla II, Gráfica No.2

CROMATOGRAMA No. 2

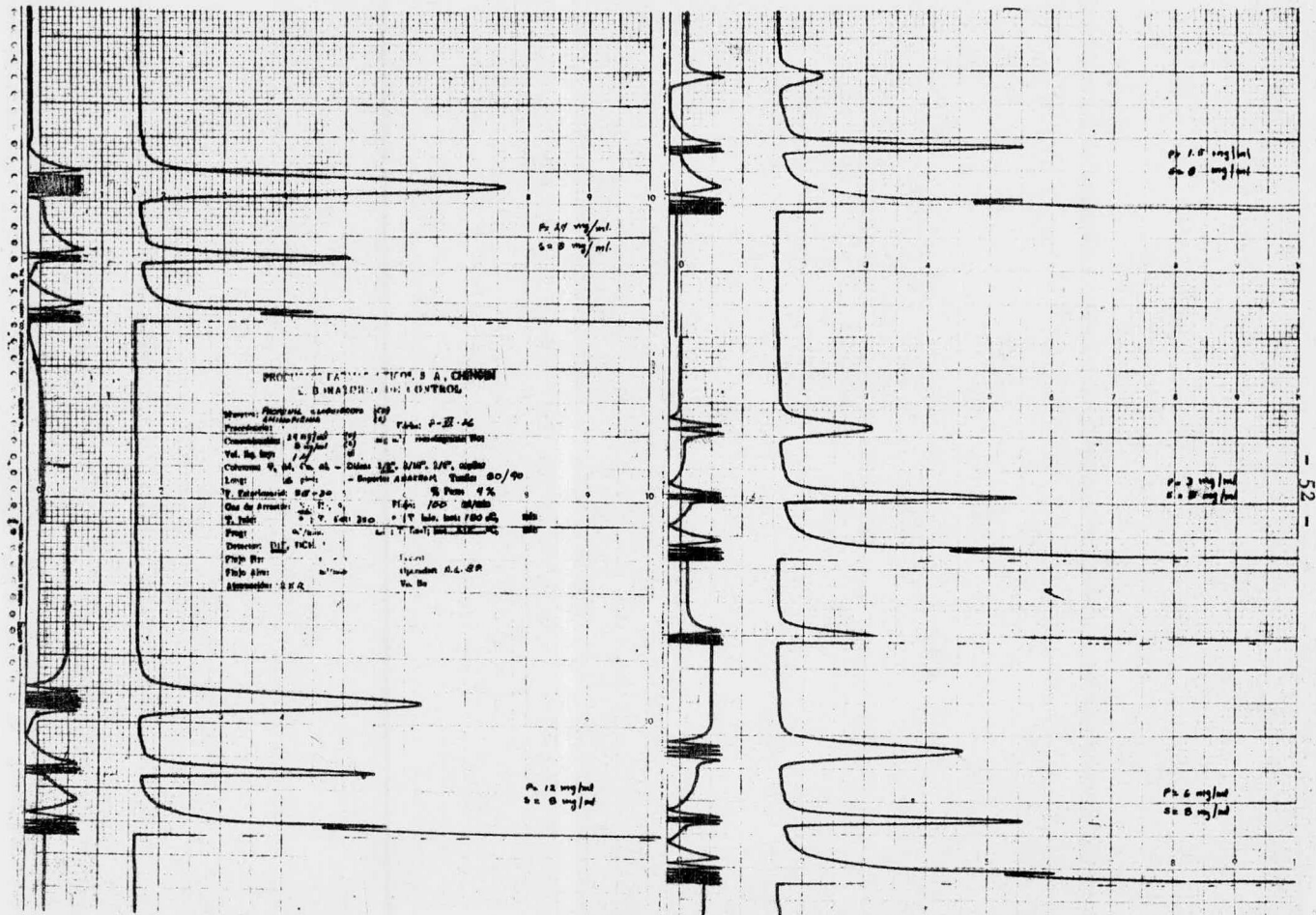
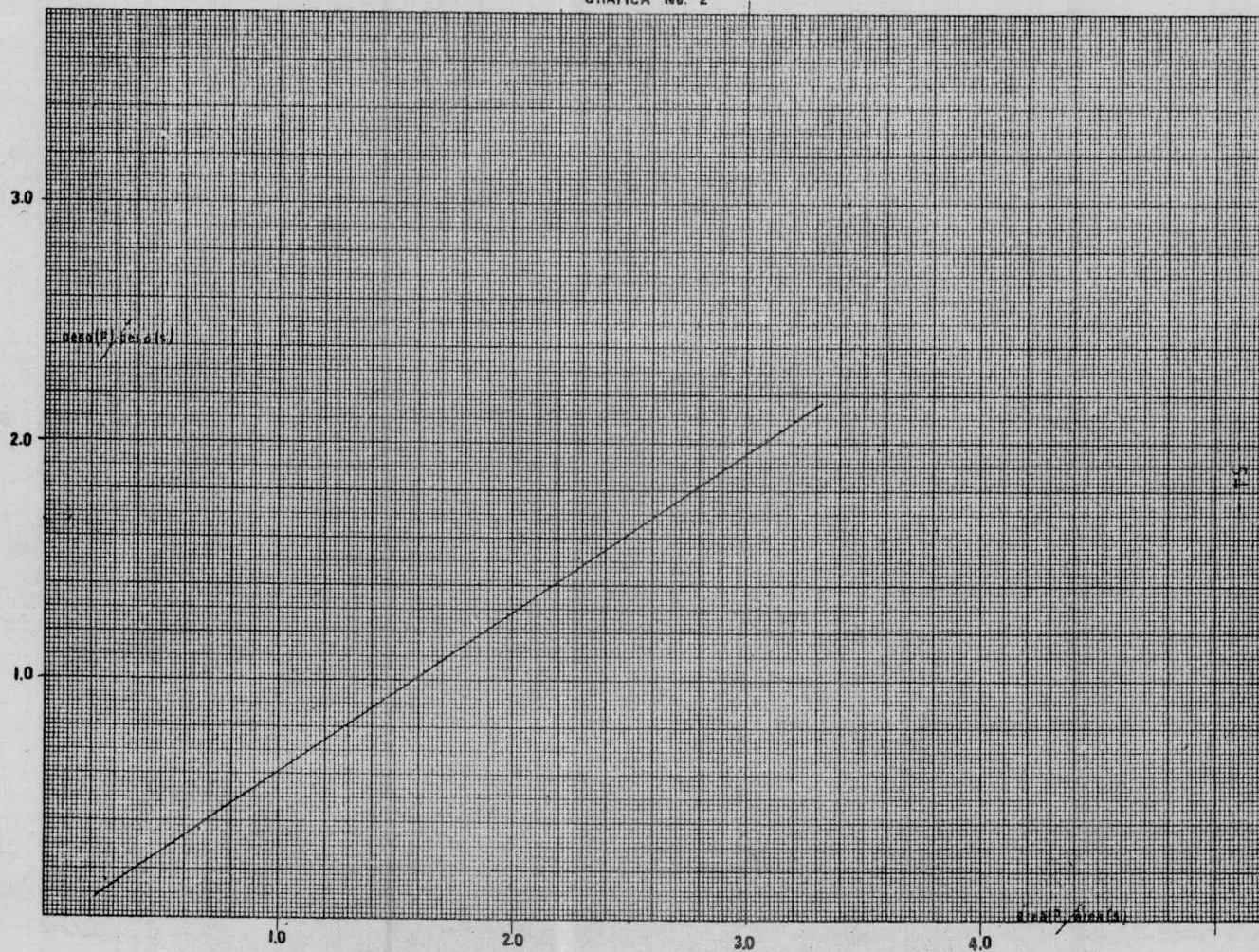


TABLA No. II

CLORHIDRATO DE PROFENIL (P) 3: PIRAMIDON (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$x - \bar{X}$	$(x - \bar{X})^2$	$\frac{\sum (x - \bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{X})^2}{N}}$
1.5mg/ml	8 mg/ml	0.187	17.0	61.3	0.2773	0.2782	-0.0009		0.00002	0.0044
			17.8	63.3	0.2812		0.0030	0.00001		
			17.0	62.5	0.2720		-0.0062	0.00004		
			16.5	60.0	0.2750		-0.0032	0.00001		
			18.0	63.0	0.2857		0.0075	0.00006		
3mg/ml	8 mg/ml	0.375	40.7	58.7	0.6933	0.6703	0.0230	0.00052	0.00027	0.0164
			37.7	58.0	0.6500		-0.0203	0.00041		
			39.5	57.5	0.6869		0.0166	0.00027		
			37.0	56.0	0.6607		-0.0096	0.00009		
			39.0	59.0	0.6610		-0.0093	0.00008		
6mg/ml	8 mg/ml	0.750	81.0	61.0	1.3278	1.3181	0.0099	0.00009	0.00229	0.0151
			82.7	62.0	1.3338		0.0157	0.00024		
			82.0	65.0	1.2615		-0.0566	0.00320		
			79.5	57.0	1.3848		0.0767	0.00588		
			77.0	60.5	1.2727		-0.0454	0.00206		
12mg/ml	8 mg/ml	1.500	152.5	65.0	2.3461	2.3020	0.0441	0.00194	0.00067	0.0258
			157.0	67.8	2.3156		0.0136	0.00018		
			153.5	67.0	2.2910		-0.0110	0.00012		
			138.0	60.5	2.2809		-0.0219	0.00047		
			140.0	61.5	2.2764		-0.0256	0.00065		
24mg/ml	8 mg/ml	3.000	226.5	66.5	3.4060	3.4386	-0.0326	0.00106	0.00112	0.0334
			221.5	63.5	3.4881		0.0495	0.00245		
			228.0	66.5	3.4285		-0.0101	0.00010		
			243.0	70.0	3.4714		0.0328	0.00107		
			211.0	62.0	3.4080		-0.0306	0.00093		

GRAFICA No. 2



CLORHIDRATO DE BIS(GAMA-FENIL-PROPIL)ETIL AMINA : FENACETINA

1.- Razón de peso problema/estandar 2:1

Como en los casos anteriores se prepara una solución estandar de fenacetina conteniendo 8 mg/ml en etanol, cromatografía das las muestras ahora en un rango de temperatura de 180-190°C, según resultados obtenidos para óptimas condiciones ensayadas para esta substancia. Una vez inyectadas las muestras, de los cromatogramas obtenidos se obtuvo como resultado a las concentraciones de 4, 8, 16, 32 y 36 mg/ml en la solución estandar de los datos que figuran en la Tabla III, valores representados en la gráfica No.3

CROMATOGRAMA No.3

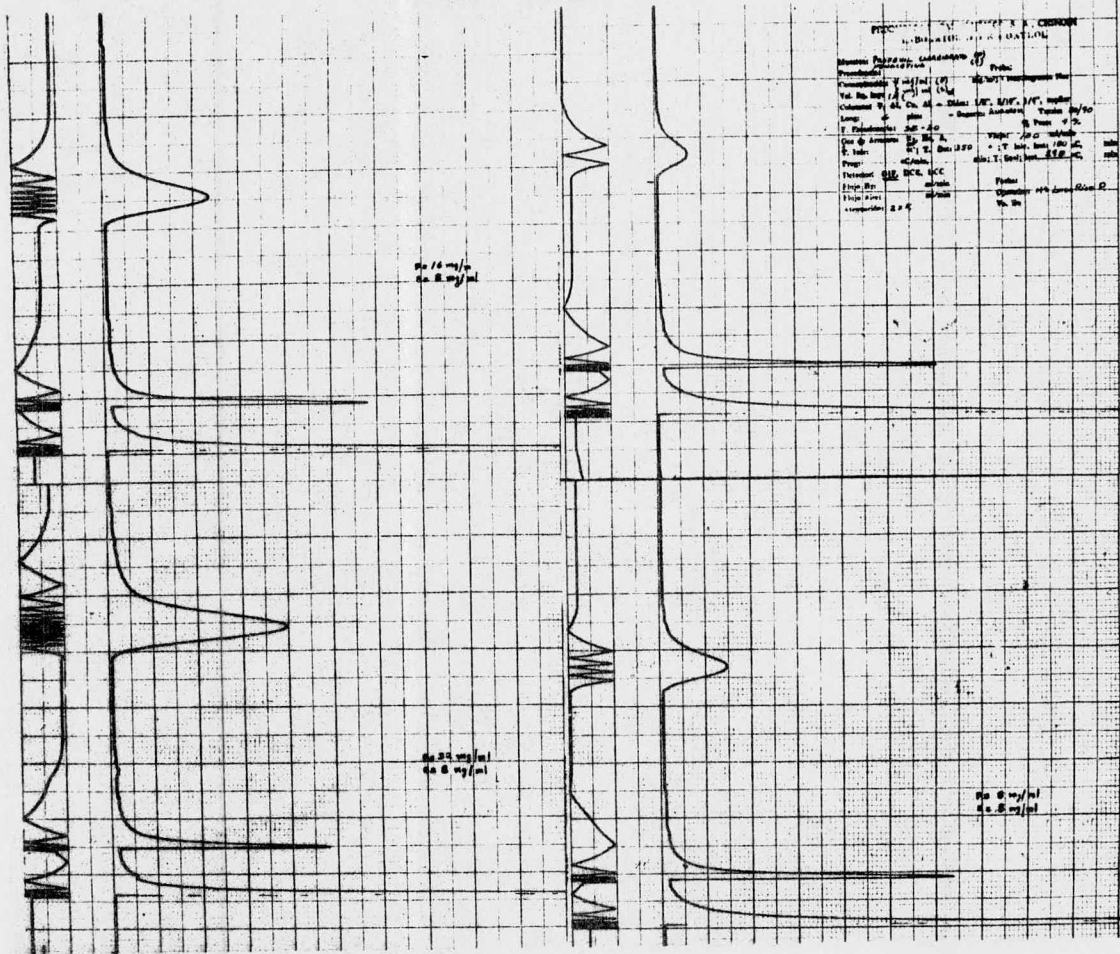
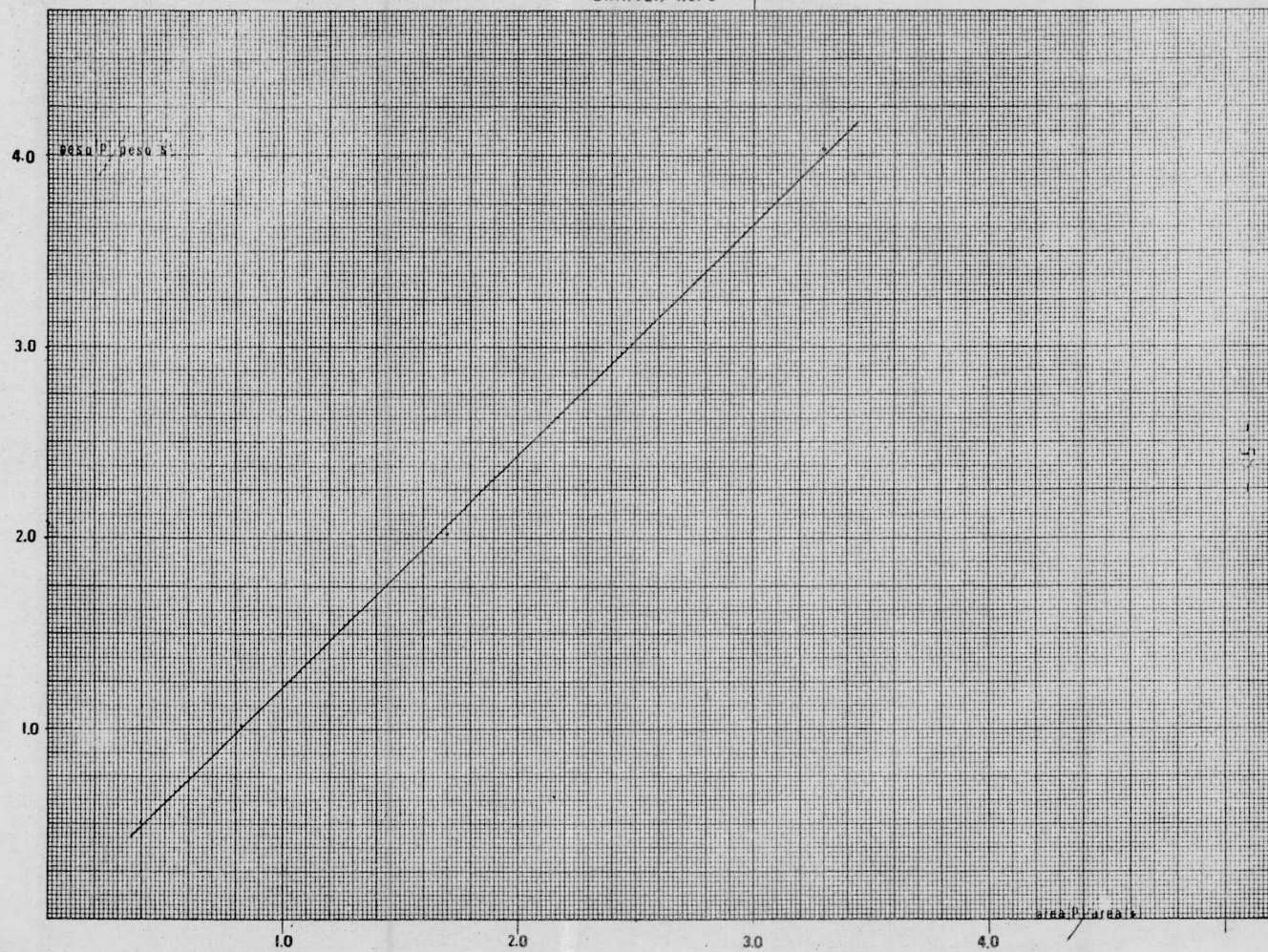


TABLA No. III

CLORHIDRATO DE PROFENIL (P) 2: FENACETINA (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}}$
4 mg/ml	8mg/ml.	0.500	40.0	95.0	0.4210	0.4172	0.0038	0.00001	0.00006	0.0077
			38.3	89.5	0.4279		0.0107	0.00011		
			40.5	96.0	0.4218		0.0046	0.00002		
			38.5	94.5	0.4074		0.0098	0.00010		
			40.0	98.0	0.4081		0.0091	0.00008		
8 mg/ml	8mg/ml.	1.000	74.5	86.0	0.8662	0.8387	0.0275	0.00076	0.00030	0.0173
			72.0	85.0	0.8470		0.0083	0.00007		
			86.3	106.0	0.8141		-0.0246	0.00061		
			83.3	100.0	0.8330		-0.0057	0.00003		
			81.7	98.0	0.8336		-0.0051	0.00003		
16 mg/ml	8mg/ml	2.000	149.5	83.0	1.8012	1.7203	0.0809	0.00654	0.00243	0.0492
			144.8	85.0	1.7035		-0.0168	0.00028		
			142.5	86.5	1.6473		-0.0730	0.00533		
			160.5	93.0	1.7258		0.0055	0.00003		
			156.0	90.5	1.7237		0.0034	0.00001		
32 mg/ml	8mg/ml	4.000	258.0	76.3	3.3813	3.3299	0.0514	0.00264	0.00259	0.0508
			305.0	90.0	3.3888		0.0589	0.00347		
			281.5	85.0	3.3117		-0.0182	0.00033		
			299.0	92.0	3.2500		-0.0799	0.00638		
			360.0	108.5	3.3179		-0.0120	0.00014		
36 mg/ml	8mg/ml	4.500	220.0	110.0	2.0000	1.9769	0.0231	0.00053	0.00209	0.0457
			185.0	94.0	1.9680		0.0089	0.00008		
			195.5	103.0	1.8980		0.0789	0.00623		
			248.5	122.0	2.0368		0.0599	0.00359		
			220.0	111.0	1.9819		0.0078	0.00006		

GRÁFICA No. 3



2.- Razón de Peso problema/estandar 3:1

Se pone de manifiesto según gráfica No.4, obtenida a su vez de datos de la Tabla IV, cuyos valores vienen a ser re - sultado de varias determinaciones efectuadas con la misma solución estandar de fenacetina a la concentración constante de 8 mg/ml pa ra la dilución del principio activo a las concentraciones de 3, 6, 12, 18 y 24 mg/ml.

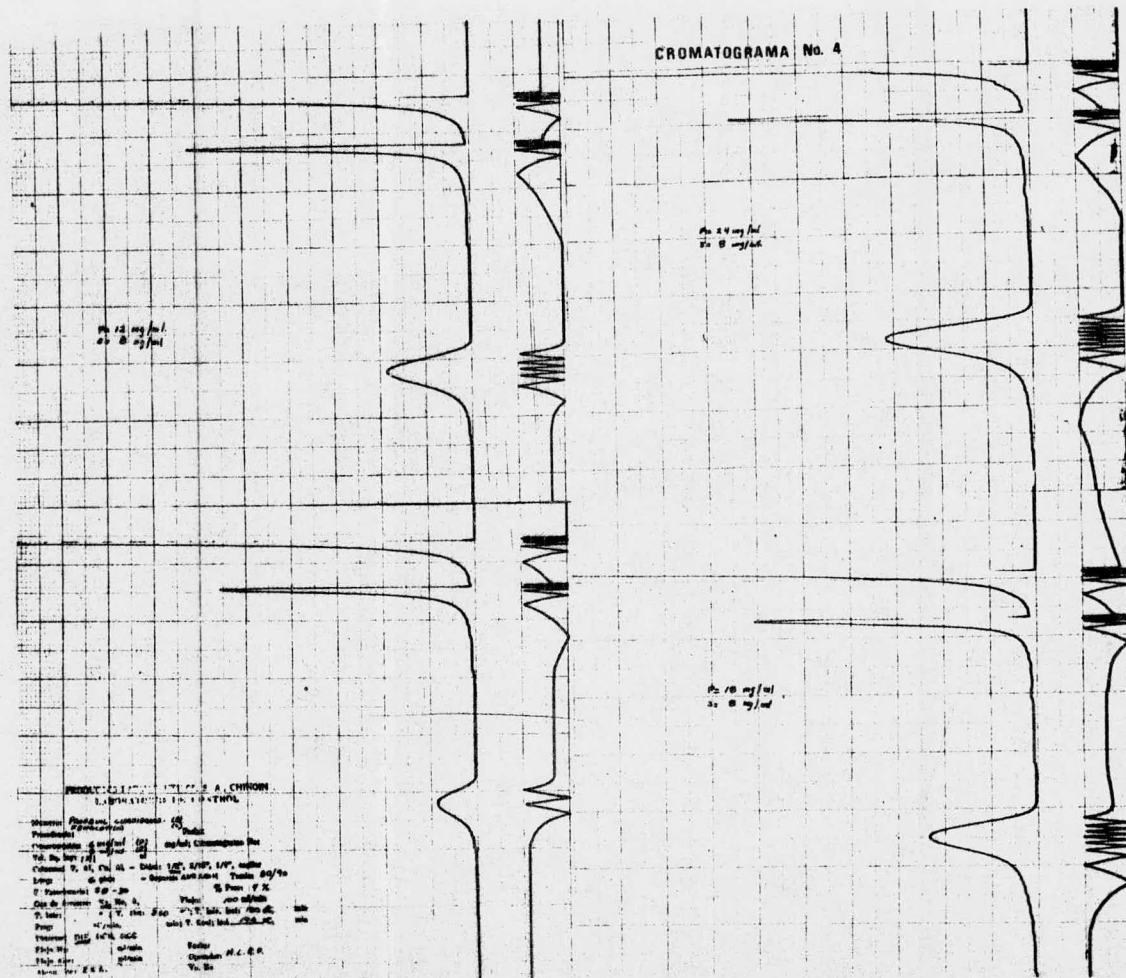
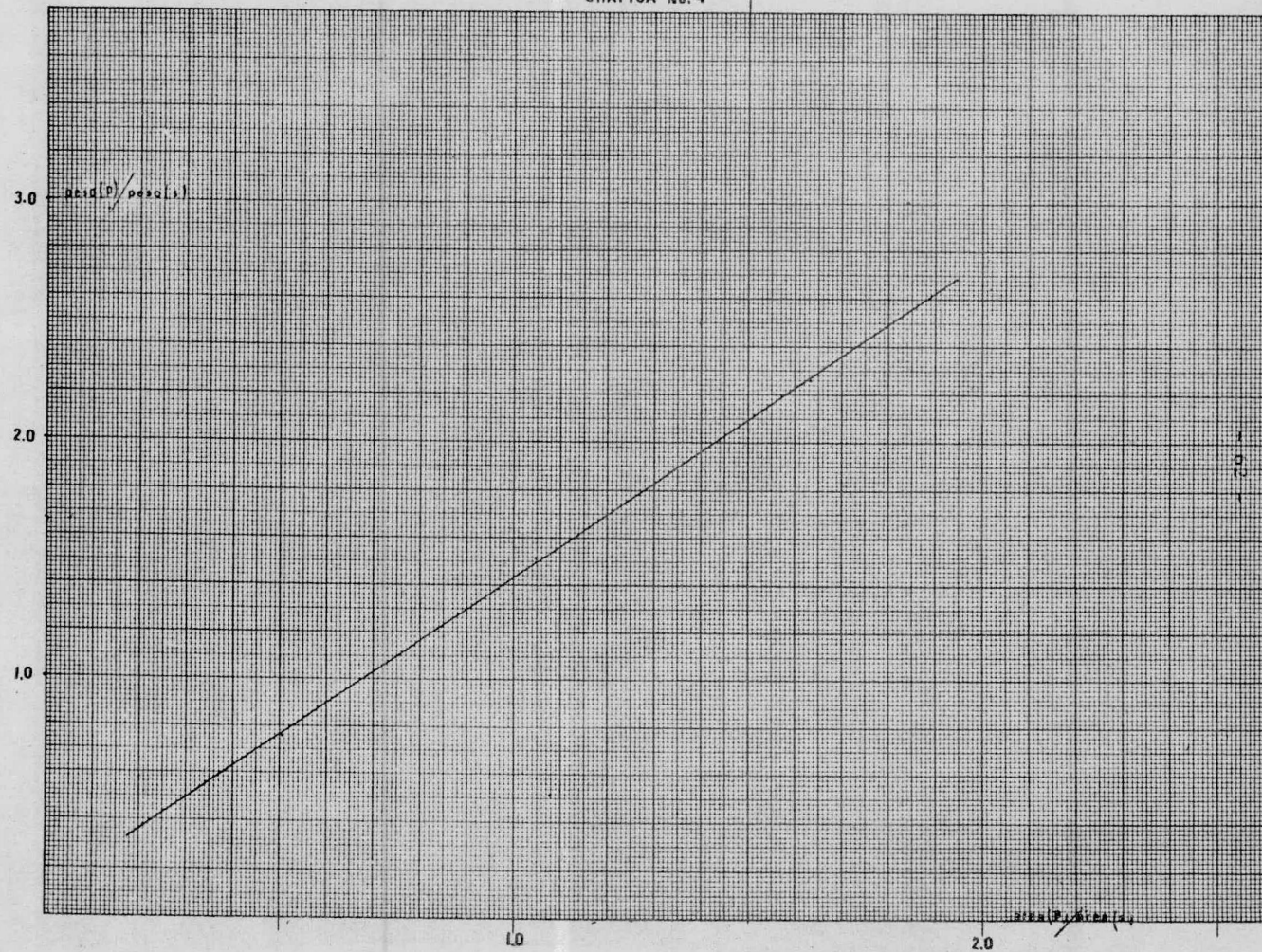


TABLA No. IV

PROFENIL CLORHIDRATO(P) 3: FENACETINA (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}}$
3mg/ml	8mg/ml	0.375	17.5	93.5	0.1893	0.2103	-0.0210	0.00044	0.00107	0.0327
			15.5	81.0	0.1913		-0.0190	0.00036		
			27.0	98.0	0.2755		0.0652	0.00425		
			18.7	95.3	0.1962		-0.0141	0.00020		
			19.3	96.7	0.1995		-0.0108	0.00012		
6mg/ml	8mg/ml	0.750	45.5	86.5	0.5260	0.5172	0.0088	0.00008	0.00022	0.0148
			41.5	81.5	0.5092		-0.0080	0.00006		
			53.0	98.3	0.5391		0.0219	0.00048		
			49.5	100.0	0.4950		-0.0222	0.00049		
			43.7	84.5	0.5171		-0.0001	0.0		
12mg/ml	8mg/ml	1.500	103.0	96.3	1.0695	1.0562	0.0133	0.00018	0.00121	0.0347
			91.0	87.0	1.0459		-0.0103	0.00011		
			102.7	102.5	1.0019		-0.0543	0.00295		
			87.0	82.5	1.0545		-0.0017	0.		
			106.5	96.0	1.1093		0.0531	0.00282		
18mg/ml	8mg/ml	2.500	145.0	88.5	1.6384	1.6445	-0.0061	0.00017	0.00091	0.0301
			149.5	90.0	1.6611		0.0166	0.00028		
			156.5	93.0	1.6774		0.0329	0.00108		
			151.0	95.0	1.5894		-0.0555	0.00304		
			161.5	97.5	1.6564		0.0119	0.00014		
24mg/ml	8mg/ml	3.000	195.0	104.5	1.8660	1.8531	0.0129	0.00017	0.00918	0.0958
			186.0	103.5	1.7971		-0.0560	0.00314		
			180.5	106.0	1.7028		-0.1503	0.02259		
			239.0	121.0	1.9752		0.1221	0.01491		
			217.5	113.0	1.9247		0.0716	0.00513		

GRÁFICA No. 4



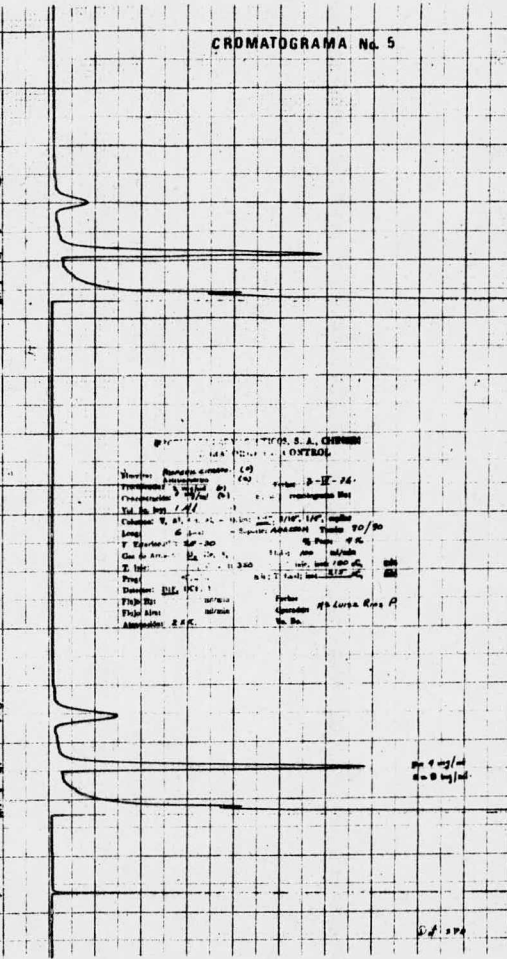
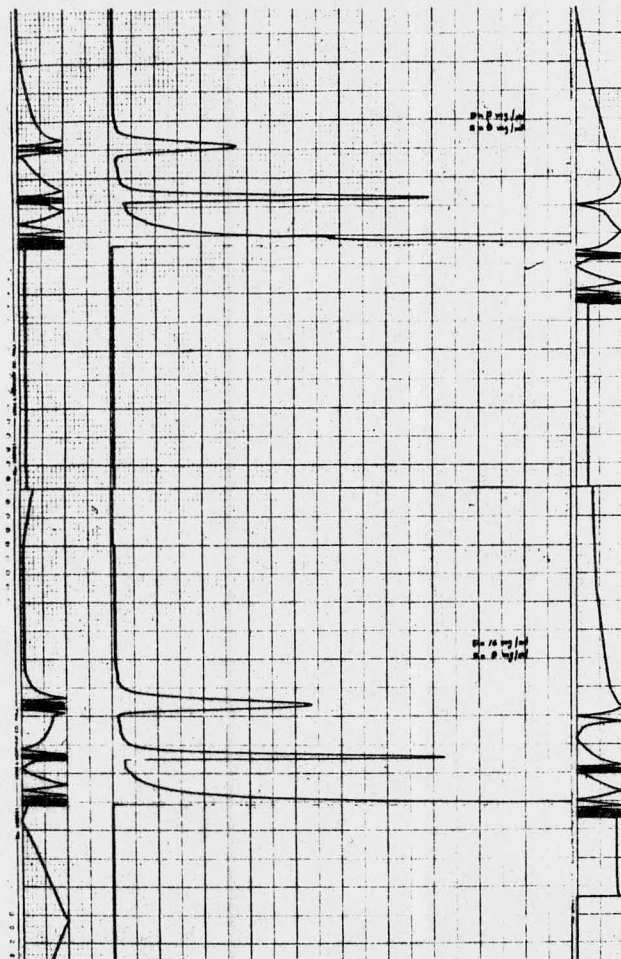
De la misma forma que se trató el Clorhidrato, se tra
ta ahora el Citrato, es decir con los mismos estandares y a las mis
mas relaciones.

CITRATO DE BIS(GAMA-FENIL-PROPIL)ETIL AMINA: AMINOPIRINA.

1.- Razón de Peso problema/estandar 2:1

A las condiciones experimentales establecidas se tra
ta ahora el principio activo bis(gama-fenil-propil)etil amina citrato
a las mismas concentraciones de 2, 4, 8, 16 y 32 mg/ml contra un
estandar de aminopirina a 32 mg/ml, dichas soluciones dan al cromatogr
afiarlas los resultados de la Tabla V, que han servido de base a
la construcción de la gráfica No.5

CRONATOGRAMA No. 5



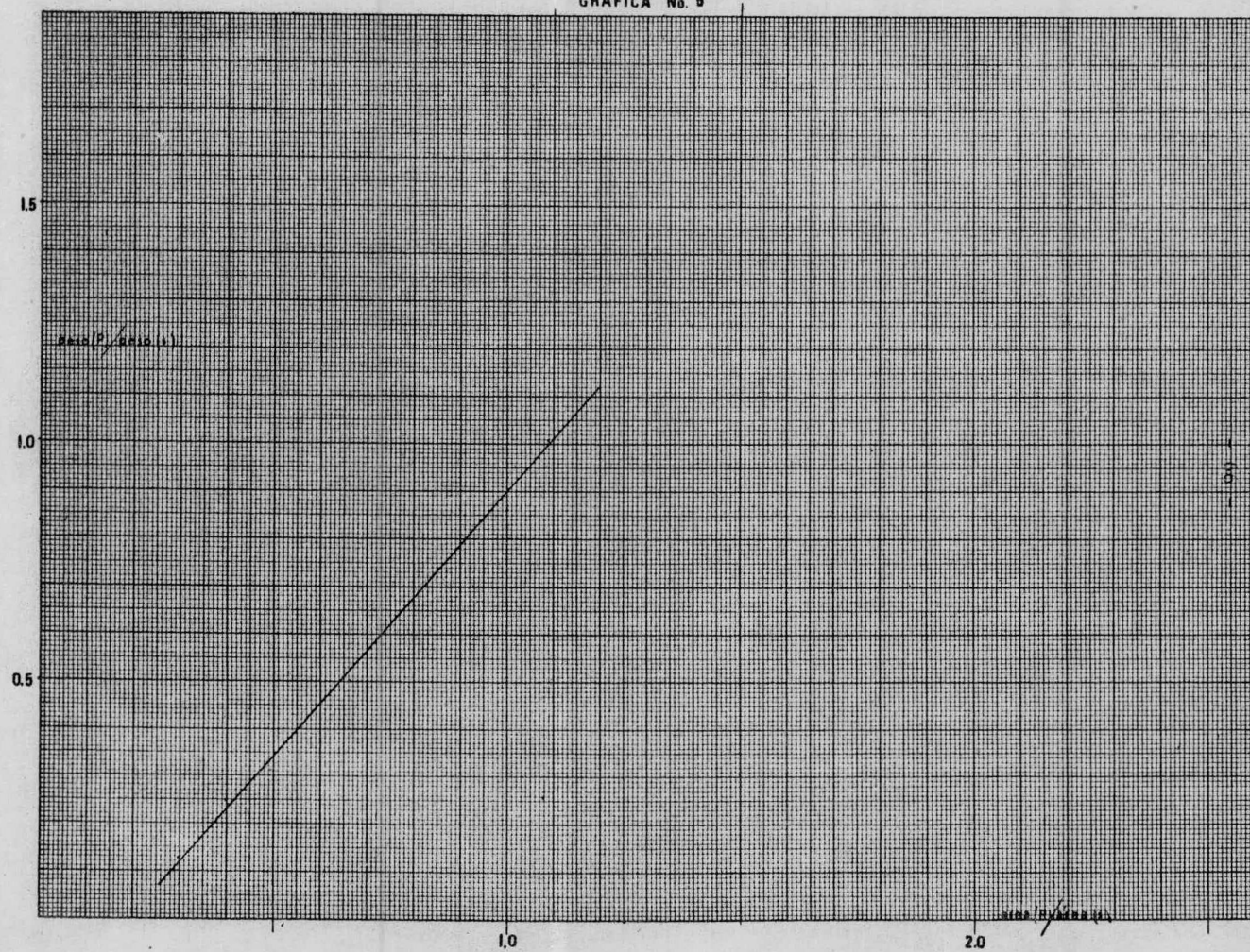
Nome: **ROBERTO LOPES** (N)
 Função: **ANALISTA**
 Data: **10/10/60**
 Hora: **10h 30**
 Local: **LABORATÓRIO DE QUÍMICA**
 Título: **TOXICOLOGIA**
 Autor: **DR. J. A. LOPES**
 Revisor: **DR. J. A. LOPES**
 Aprovado: **DR. J. A. LOPES**
 Data: **10/10/60**
 Hora: **10h 30**
 Local: **LABORATÓRIO DE QUÍMICA**
 Título: **TOXICOLOGIA**
 Autor: **DR. J. A. LOPES**
 Revisor: **DR. J. A. LOPES**
 Aprovado: **DR. J. A. LOPES**

TABLA No. V

PROFENIL CITRATO (P) 2: PIRAMIDON (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	$\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}}$
1 mg/ml	32mg/ml	0.062	7.5	72.5	0.1041	0.0881	0.0195	0.00036	0.00013	0.0114
			4.0	55.0	0.0727		-0.0154	0.00021		
			5.4	68.3	0.0790		-0.0091	0.00008		
			7.0	77.0	0.0909		0.0028	0.		
			8.8	80.0	0.0909		0.0028	0.		
2 mg/ml	32mg/ml	0.125	26.0	71.8	0.3621	0.3034	0.0587	0.00345	0.00127	0.0356
			18.0	57.9	0.3160		0.0126	0.00016		
			19.0	74.5	0.2550		-0.0484	0.00234		
			22.5	79.5	0.2830		-0.0204	0.00042		
			19.5	64.7	0.3013		-0.0021	0.		
4 mg/ml	32mg/ml	0.250	35.0	83.5	0.4191	0.4074	0.0117	0.00014	0.00096	0.0309
			28.0	69.5	0.4028		0.0046	0.00006		
			26.7	74.8	0.3569		0.0505	0.00255		
			32.0	79.0	0.4050		0.0024	0.00001		
			35.5	78.3	0.4533		0.0459	0.00211		
8 mg/ml	32mg/ml	0.500	56.2	91.0	0.6175	0.6707	-0.0530	0.00281	0.00112	0.1029
			51.0	81.0	0.6550		-0.0155	0.00024		
			59.6	87.5	0.6811		0.0106	0.00011		
			58.9	86.3	0.6810		0.0105	0.00011		
			61.5	85.5	0.7192		0.0487	0.00237		
16 mg/ml	32mg/ml	1.0000	92.3	84.6	1.0910	1.1074	-0.0164	0.00027	0.00019	0.0137
			106.0	97.0	1.0989		-0.0085	0.00007		
			113.0	100.0	1.1300		0.0226	0.00051		
			111.2	101.0	1.1009		-0.0065	0.00004		
			119.0	106.6	1.1163		0.0089	0.00008		

GRÁFICA No. 5



2.- Razón de peso problema/estandar 3:1

Siguiendo la misma secuencia de los casos anteriores, solo que ahora con los valores de la concentración correspondiente a la relación 3:1 de problema: estandar, es decir 6, 12, 24, 48 mg/ml: 32 mg/ml de aminopirina cromatografiadas a las mismas condiciones especificadas a una temperatura de columna de 215°C dieron como resultado los datos que se ilustran en la Tabla VI, representados gráficamente en la Gráfica No.6

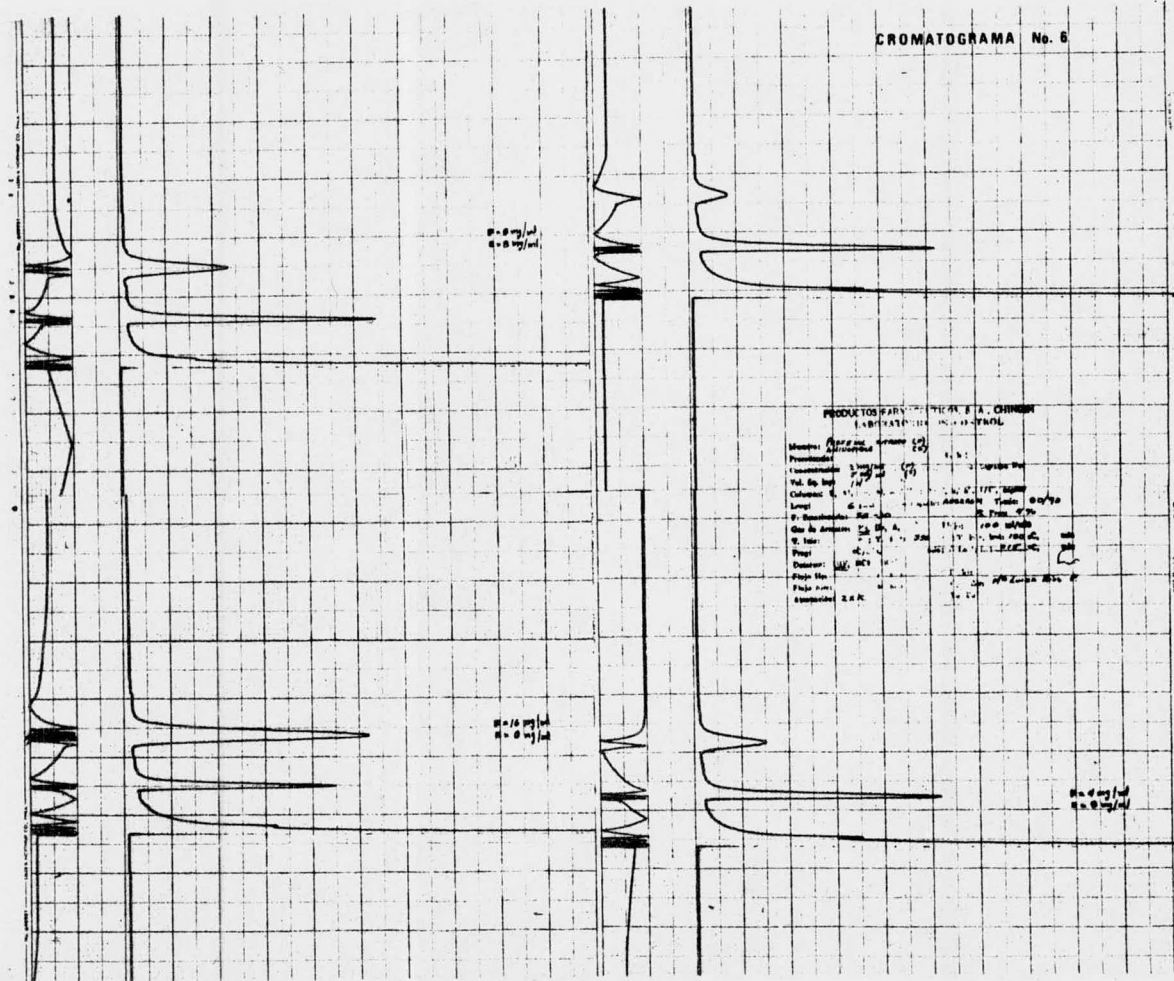
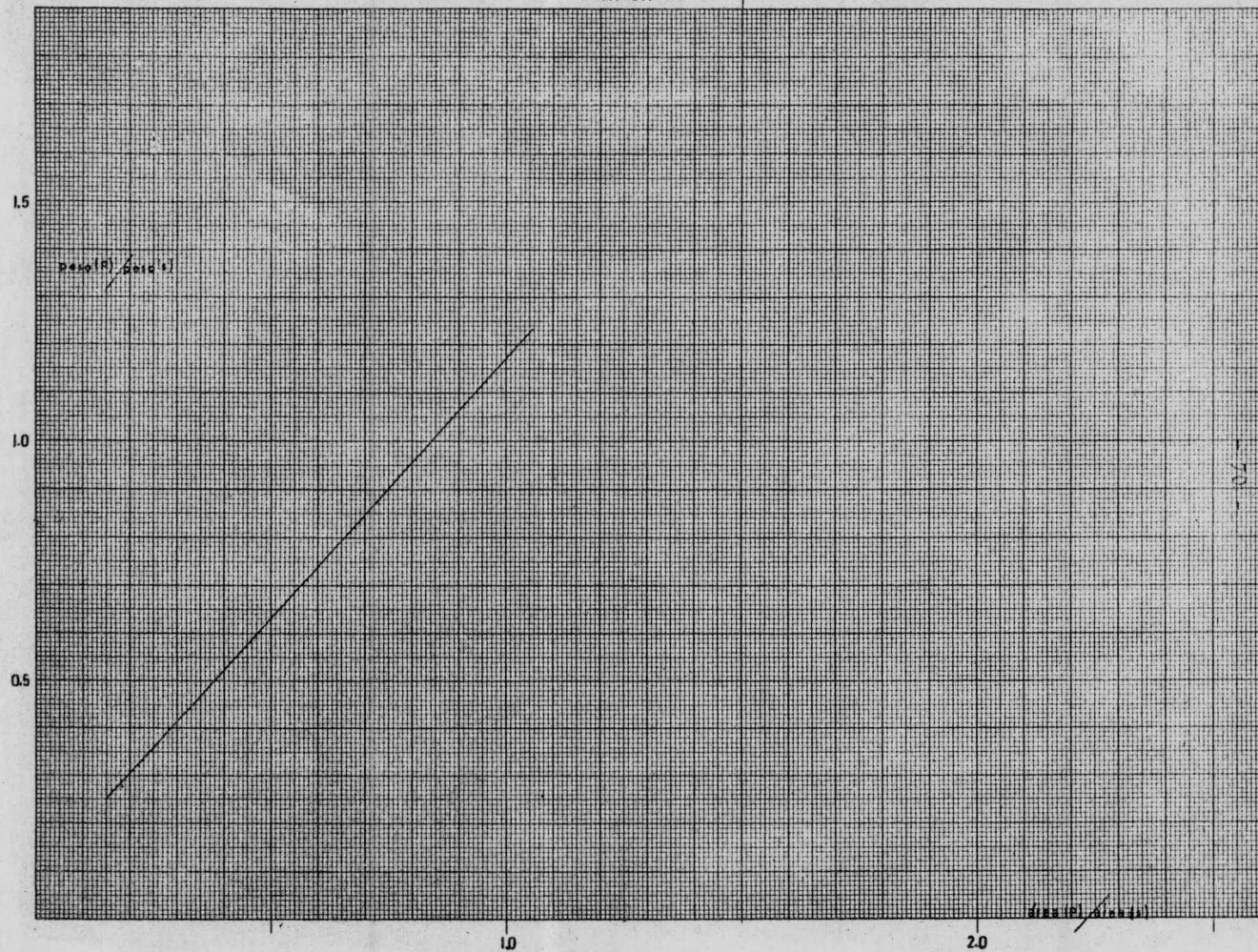


TABLA No. VI

PROFENIL CITRATO(P) 3: PIRAMIDON (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}}$
2mg/ml	32mg/ml	0.1875	14.5	63.3	0.2301	0.2826	-0.0525	0.00276	0.00090	0.0300
			17.5	54.5	0.3211		0.0385	0.00148		
			18.5	67.0	0.2761		-0.0065	0.00004		
			18.3	63.5	0.2881		0.0055	0.00003		
			20.7	69.5	0.2978		0.0152	0.00023		
4 mg/ml	32mg/ml	0.375	33.0	65.0	0.5076	0.5397	-0.0320	0.00102	0.00178	0.0421
			30.7	63.0	0.4873		-0.0523	0.00274		
			38.0	65.0	0.5846		0.0450	0.00203		
			32.7	62.3	0.5248		-0.0148	0.00022		
			38.0	64.0	0.5937		0.0541	0.00293		
8mg/ml	32mg/ml	0.750	48.6	61.5	0.7902	0.8571	-0.0669	0.00448	0.00419	0.0647
			38.3	48.0	0.7979		-0.0592	0.00350		
			58.5	65.0	0.9000		0.0429	0.00184		
			55.0	58.5	0.9405		-0.0834	0.00696		
16mg/ml	32mg/ml	1.500	79.7	36.0	2.2138	2.1608	0.0530	0.00281	0.00183	0.0427
			109.5	51.5	2.1262		-0.0346	0.00120		
			115.3	54.3	2.1233		-0.0375	0.00141		
			116.0	54.5	2.1284		-0.0324	0.00105		
			104.0	47.5	2.2127		0.0519	0.00269		

GRÁFICA No. 6



CITRATO BIS(GAMA-FENIL-PROPILO)ETIL AMINA: FENACETINA.

1.- Relación de Peso problema/estandar 2:1

Al cambiar estandar se varía la temperatura de tal manera que la resolución entre éstas dos sustancias se lleve a cabo a las condiciones óptimas encontradas, la temperatura es en éste caso 190°C , la concentración de fenacetina 8mg/ml y la del - Profenil Citrato 2, 4, 8, 16 mg/ml, cuyos resultados después de - cromatografiadas proporcionan los datos de la Tabla VII, representados en la Gráfica No.7

CROMATOGRAMA No. 7

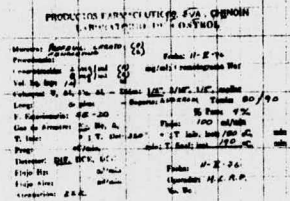
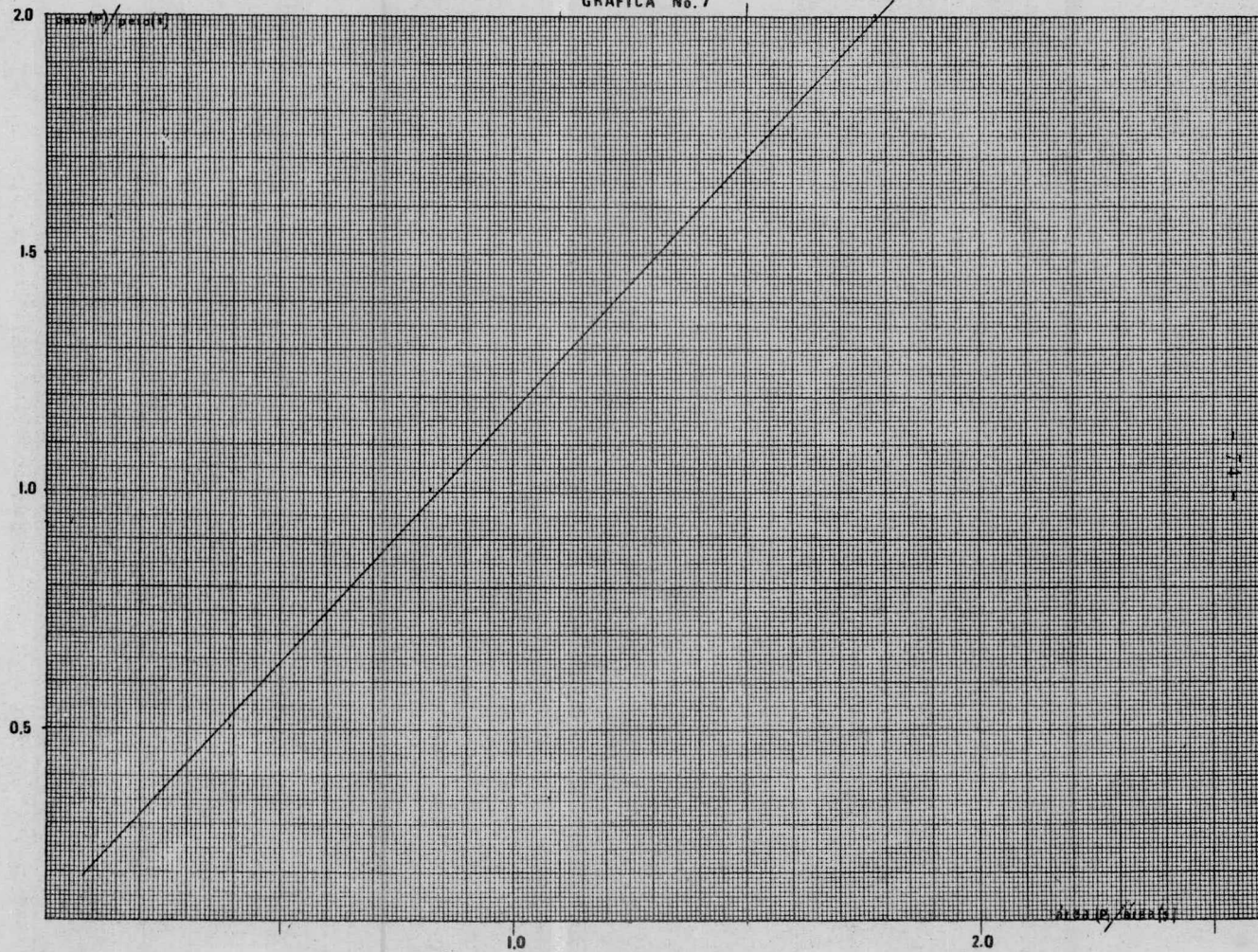


TABLA No. VII

PROFENIL CITRATO (P) 2: FENACETINA(S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	$\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}}$
2 mg/ml	8mg/ml	0.250	7.3	80.5	0.0906	0.1301	-0.0395	0.00156	0.00055	0.0234
			10.0	73.0	0.1369		0.0068	0.00005		
			9.8	76.0	0.1289		-0.0012	0.		
			14.5	88.5	0.1638		0.0337	0.00114		
			10.7	82.5	0.1304		0.0003	0.		
4 mg/ml	8mg/ml	0.500	38.0	94.8	0.4008	0.4017	-0.0009	0.	0.00026	0.0161
			31.3	84.3	0.3712		-0.0305	0.00093		
			35.0	84.3	0.4151		0.0134	0.00018		
			36.8	90.3	0.4075		0.0058	0.00003		
			43.0	103.8	0.4142		0.0725	0.00011		
8 mg/ml	8mg/ml	1.000	80.0	95.3	0.8394	0.8387	0.0007	0.	0.00035	0.0187
			77.5	91.5	0.8469		0.0082	0.00007		
			72.5	84.0	0.8630		0.0243	0.00059		
			73.0	87.0	0.8390		0.0003	0.		
			58.0	72.0	0.8055		-0.0332	0.00110		
16 mg/ml	8mg/ml	2.000	151.0	80.5	1.8757	1.7917	0.0840	0.00706	0.00305	0.0552
			171.3	93.7	1.8281		0.0364	0.00132		
			166.7	93.3	1.7867		-0.0465	0.00216		
			154.8	88.7	1.7452		-0.0056	0.00003		
			168.0	97.5	1.7230		-0.0687	0.00472		

GRÁFICA No. 7



2.- Razón de Peso problema/estandar 3:1

Los resultados correspondientes a las razones del -
area para las concentraciones en dicha razón se muestran en la Ta -
bla VIII, de dichos datos se construye la Gráfica No.8

Nota: Para el trazo de las gráficas se consideró ra
zón de Area del problema/área del estandar en abscisas contra ra -
zón de Peso de problema/Peso de estandar en ordenadas, y para obten
er el valor de cada uno de los puntos se cromatografiaron 5 muestr
as.

TABLA No. VIII

PROFENIL CITRATO (P) 3: FENACETINA (S) 1

Peso(P)	Peso(S)	$\frac{\text{Peso(P)}}{\text{Peso(S)}}$	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	$X-\bar{X}$	$(X-\bar{X})^2$	$\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}$	$\sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}}$
6mg/ml	8mg/ml	0.750	56.8	89.5	0.6346	0.6441	-0.0095	0.00009	0.00062	0.0248
			59.5	87.0	0.6839		0.0398	0.00158		
			50.5	82.3	0.6136		-0.0305	0.00093		
			60.0	95.5	0.6282		-0.0159	0.00025		
			60.3	91.3	0.6604		0.0163	0.00027		
12mg/ml	8mg/ml	1.500	122.7	90.5	1.3558	1.2982	0.0576	0.00332	0.00113	0.0336
			118.0	90.0	1.3111		0.0129	0.00017		
			121.7	95.3	1.2770		-0.0212	0.00045		
			120.0	93.0	1.2903		-0.0079	0.00006		
			132.0	105.0	1.2571		-0.0411	0.00169		
18mg/ml	8mg/ml	2.250	173.0	81.0	2.1358	2.1588	-0.0330	0.00109	0.00358	0.0598
			170.0	79.0	2.1518		-0.0170	0.00029		
			197.5	87.5	2.2571		0.0883	0.00780		
			194.5	91.0	2.1373		-0.0315	0.00099		
			193.5	89.5	2.1620		-0.0068	0.00005		
24mg/ml	8mg/ml	3.000	232.7	83.3	2.7935	2.7361	0.0574	0.00329	0.00801	0.0894
			236.3	84.9	2.7898		0.0537	0.00288		
			229.2	84.0	2.7285		-0.0076	0.00006		
			258.0	99.0	2.6060		0.1301	0.01693		
			268.0	97.0	2.7628		0.0267	0.00071		
30mg/ml	8mg/ml	3.750	242.5	72.3	3.3540	3.4671	0.1131	0.01279	0.00364	0.0603
			257.0	74.0	3.4729		0.0058	0.00003		
			292.5	83.5	3.5029		0.0358	0.00128		
			286.0	81.0	3.5308		0.0637	0.00406		
			278.0	80.0	3.4750		0.0076	0.00006		

4.0

$\rho_{10} \rho_{100}$

3.0

2.0

1.0

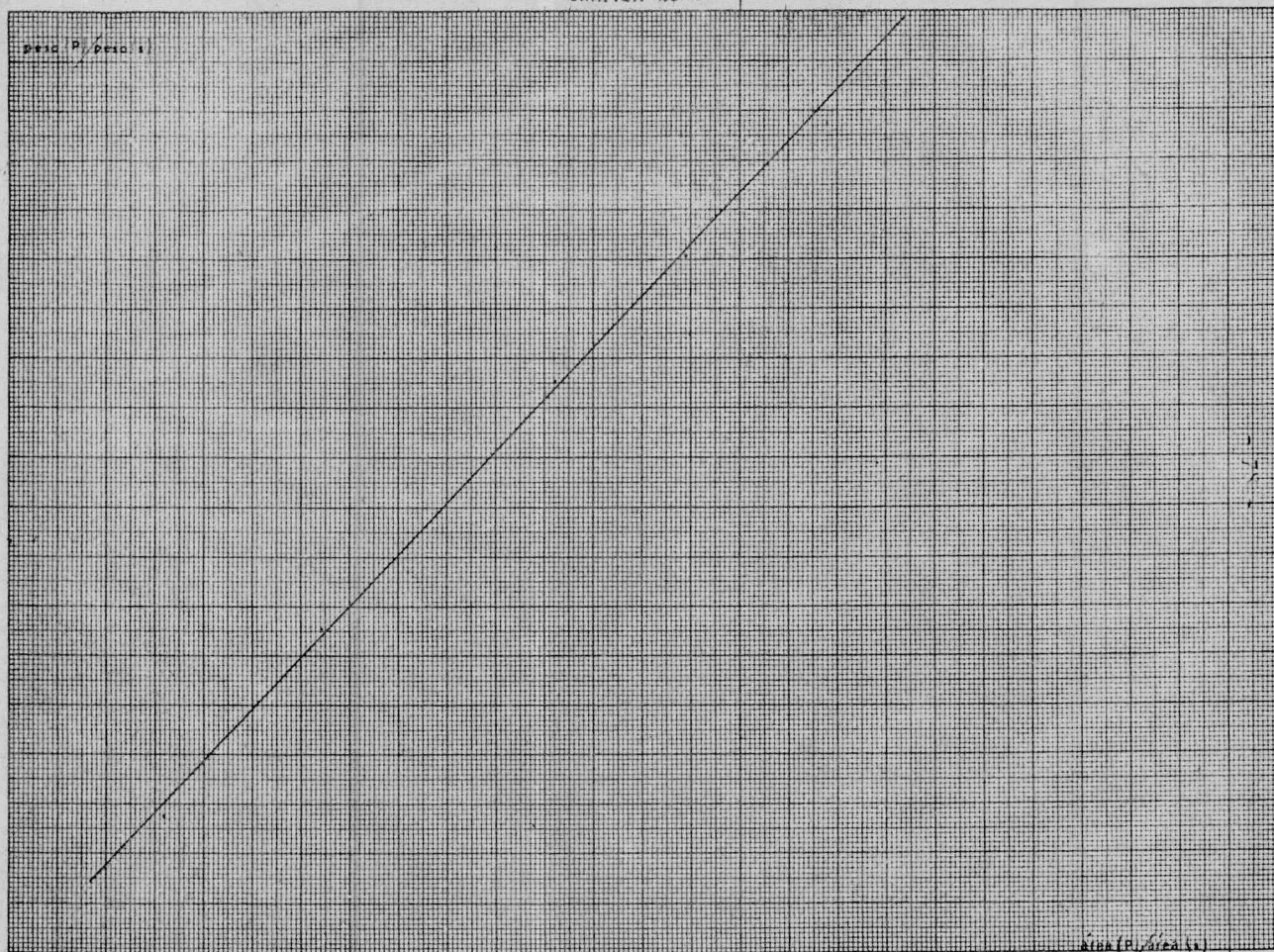
1.0

2.0

3.0

4.0

$\rho_{10} \rho_{100}$



RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

De los resultados expuestos podemos concluir que el método en éstas condiciones es bueno ya que los valores que se obtienen no presentan una gran variación, por lo que puede quedar establecido - lo siguiente:

1.- Para Profenil Clorhidrato/Aminopirina.-

La elección de las concentraciones adecuadas en éstas de - terminaciones en las condiciones a las que se trabajó son las de 4, 8 y 16 miligramos por mililitro.

La conformación del cromatograma a todas concentraciones a las que se lleva a cabo la determinación es buena. Estas considera - ciones son para la razón de peso 2:1

Razón 3:1, las concentraciones a las que es preferible lle - var a cabo las determinaciones aunque a todas a las que se experimen - tó el contorno del cromatograma es aceptable, las concentraciones a las que es preferible trabajar son las de 6 ó 12 mg/ml, ya que a con - centraciones mayores es algo más difícil la medida de las áreas y a menores concentraciones el pico está no muy bien definido.

De éstas dos relaciones la electa finalmente de acuerdo a los resultados obtenidos al determinar las desviaciones estandar se - observa que es mejor la relación 2:1 ya que dichas desviaciones estan - dar son menores. Al respecto se observa que conforme aumenta la con - centración la desviación estandar va siendo cada vez mayor, la elec - ción de las concentraciones intermedias es por un lado la deforma - ción del cromatograma y por otro debido a que a altas concentraciones se aleja mucho de la línea media.

2.- Para Profenil Clorhidrato/Fenacetina.

Para ésta mezcla problema-estandar podemos concluir de -- acuerdo a los resultados lo siguiente:

Razón 2:1, por comparación de los cromatogramas a las dis - tintas concentraciones trabajadas así como los datos estadísticos re - lacionados con ellas, las concentraciones a las que se prefiere tra - bajar considerandose las mejores en éstos dos aspectos son las de 8 y 16 mg/ml.



Razón 3:1, en ésta razón las concentraciones electas son las de 6 y 12 mg/ml puesto que a merores concentraciones la curva es demasiado roma y a mayores concentraciones la curva comienza a presentarse algo deformada (ver cromatograma).

Entre éstas dos es mejor la razón 2:1, considerandose más satisfactorios en el aspecto gráfico, aunque las desviaciones estarían sean algo mayores.

Resumiendo todo lo anterior podemos concluir que la mejor substancia para ser utilizada como estandar interno es la Aminopirina, derivada ésta conclusión de los datos de tablas, cromatogramas, gráficas así como estadísticamente.

3.- Profenil Citrato/Aminopirina.

Razón de peso 2:1, la forma del cromatograma es correcta a todas las concentraciones, aunque se eligen aquellas en las cuales la determinación tenga el menor error posible, de acuerdo a esto son a 8 ó 16 mg/ml, porque a concentraciones mayores se acerca al límite de solubilidad, con precipitación de la muestra ó cristalizándose en las paredes del recipiente que lo contenga, aumentando la posibilidad de error con variación en la determinación. En las condiciones a las que se trabajó es conveniente hasta 32 mg/ml.

Razón de Peso problema/estandar 3:1. El contorno del cromatograma sigue siendo bueno, el error es menor y la gráfica es buena.

Dentro de éstos valores puede considerarse aceptable pero comparados éstos datos con los de la relación 2:1 resultan mejor éstos últimos ya que sus desviaciones estandar son menores que en la relación 3:1

4.- Profenil Citrato/Fenacetina.

Razón de peso problema/estandar 2:1; el contorno de los cromatogramas es bueno, sólo que a concentraciones bajas el pico ya es demasiado romo, por lo cual no es bueno, las concentraciones a las que se puede trabajar son 4, 8 y 16 mg/ml y de acuerdo con las desviaciones estandar, los datos estadísticos son mejores a 4 y 8 mg/ml, según datos de Tabla VII y Gráfica No.7

Razón de peso problema/estandar 3:1.- Las condiciones para la concentración a las que se trabaja, aunque los cromatogramas son aceptables a todas concentraciones, de acuerdo a las desviaciones estandar — las mejores son 6 y 12 mg/ml.

Comparados ahora contra los de la razón 2:1, son menores éstas últimas por lo que también en éste caso se prefiere ésta razón.

Resumen: Para la determinación de clorhidrato se concluye que el estandar interno adecuado resultó ser la aminopirina en la razón 2:1 a la concentración de 8 mg/ml.

Para el citrato el estandar fué la fenacetina en la razón 2:1 a concentración de 8 mg/ml.

DETERMINACION CUANTITATIVA EN PORCENTAJE DEL
PROFENIL CLORHIDRATO Y CITRATO

Como complemento del método de acuerdo con los resultados - obtenidos, queda por determinar una estimación estadística porcentual.

Basados en lo anterior se lleva a cabo dicha estimación porcentual dentro de lo establecido en cuanto a condiciones para ambos - compuestos con el estandar seleccionado y en la relación peso de componente/peso de estandar igual a uno, por considerarse ésto igual al 100%, es decir que en los cromatogramas las áreas bajo la curva para ambas sustancias son iguales. En el caso presente 8mg/ml de compuesto problema en solución alcohólica conteniendo 8mg/ml de estandar y - determinar su desviación estandar y error.

Profenil Clorhidrato/Aminopirina.

1.- Preparación de la solución estandar.- Se pesan 800 mg de amonopirina y se llevan a volumen de 100 ml con etanol.

2.- Preparación de la muestra.- Se pesan 80 mg de Profenil Clorhidrato y se disuelve con solución estandar llevandose a volumen de 10 ml (8.0 mg/ml).

3.- Se cromatografian las muestras a las condiciones establecidas.

4.- Se llevan a cabo varias determinaciones, de las relaciones de área obtenidas cuyo valor promedio se compara con el valor extrapolado en la curva estandar correspondiente (Gráfica No.1).

Según la curva estandar el valor de la razón de área - del problema/área del estandar = 1.45 equivale al 100%.

Los resultados de la extrapolación en ésta curva estandar transformados a por ciento se exponen en la Tabla No.IX

- 83 -
TABLA IX

DETERMINACION PORCENTUAL COMPARANDO LA REPRODUCTIBILIDAD
DEL METODO Y DEL APARATO.

No.de Muestra	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	%
1	97.3	67.0	1.4522	1.4552	100.35
	97.7	67.5	1.4474		
	95.5	68.0	1.4044		
	109.3	71.5	1.5286		
	96.0	66.5	1.4436		
2	96.0	66.0	1.4545	1.4527	100.18
	95.0	66.3	1.4328		
	84.0	63.0	1.3629		
	105.0	69.0	1.5217		
	94.0	63.0	1.4920		
3	78.5	53.0	1.4811	1.4901	102.76
	101.0	66.5	1.5187		
	86.5	59.3	1.4586		
	96.0	64.0	1.5000		
	109.0	71.3	1.4923		
4	101.3	68.5	1.4788	1.4545	100.31
	104.5	70.5	1.4822		
	103.0	71.0	1.4505		
	87.0	62.5	1.3920		
	104.3	71.0	1.4690		
5	101.5	71.5	1.4195	1.4623	100.85
	105.0	73.5	1.4421		
	101.5	68.0	1.4926		
	101.3	69.0	1.4681		
	103.5	69.5	1.4892		

No.de Muestra	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	%
6	91.5	60.7	1.5074	1.4680	101.24
	87.7	61.0	1.4377		
	80.8	57.5	1.4052		
	96.0	65.5	1.4656		
	94.5	62.0	1.5241		
7	79.3	51.7	1.5338	1.4581	100.55
	83.8	57.7	1.4523		
	86.7	59.8	1.4498		
	72.3	53.0	1.3541		
	82.0	55.0	1.4909		
8	72.5	54.5	1.3302	1.4685	101.27
	92.0	59.5	1.5462		
	81.0	56.5	1.4336		
	92.5	60.5	1.5289		
	94.0	62.5	1.5040		
9	96.3	68.5	1.4058	1.4402	99.32
	107.0	73.0	1.4657		
	96.5	68.5	1.4087		
	94.0	63.5	1.4803		
	91.5	63.5	1.4409		
10	94.5	65.0	1.4538	1.4385	99.20
	96.0	67.0	1.4328		
	99.0	68.5	1.4452		
	89.3	62.7	1.4242		
	85.5	59.5	1.4369		
11	91.8	62.0	1.4806	1.4589	100.61
	87.5	60.5	1.4462		
	85.0	59.5	1.4285		
	97.0	68.0	1.4264		
	85.5	56.5	1.5132		

No.de Muestra	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{x}$	%
12	78.5	52.5	1.4952	1.4447	99.63
	81.7	58.5	1.3965		
	100.0	69.5	1.4388		
	93.0	65.5	1.4198		
	96.5	65.5	1.4732		
13	89.0	60.5	1.4710	1.4500	100.80
	87.5	58.0	1.5086		
	100.5	72.5	1.3862		
	90.0	65.0	1.3846		
	90.0	60.0	1.5000		
14	89.0	65.5	1.5587	1.4383	99.89
	93.0	63.0	1.4761		
	110.0	73.0	1.5068		
	106.0	75.5	1.4039		
	81.0	56.0	1.4464		
15	102.5	69.0	1.4855	1.4455	99.68
	79.5	53.5	1.4859		
	95.3	69.5	1.3712		
	91.5	63.3	1.4454		
	94.3	65.5	1.4396		

Profenil Citrato/Fenacetina.

1.- Preparación de la solución estandar.- Se pesan como en el caso anterior 800 mg de Fenacetina y se disuelven en alcohol etílico aforando a 100 ml.

2.- Preparación de la muestra.- Se pesan 80 mg de Profenil Citrato disueltos en la solución estandar llevando a volumen de 10 ml. (8.0 mg/ml)

3.- Se cromatografiaron las muestras en las condiciones establecidas y comparando los datos obtenidos como en el caso anterior contra una curva estandar, dando nuestros resultados en porciento, - con la consideración de que $0.85 = 100\%$. Estos resultados se exponen en la tabla No.X

- 87 -
TABLA X

DETERMINACION PORCENTUAL COMPARANDO LA REPRODUCTIBILIDAD
DEL METODO Y DEL APARATO.

No. de Muestra	Area(P)	Area (S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	%
1	70.07	92.5	0.7567	0.8527	100.31
	75.6	89.0	0.8494		
	79.3	93.5	0.8481		
	83.5	96.5	0.8652		
	93.0	98.5	0.9441		
2	82.0	87.7	0.9350	0.8497	99.96
	71.5	83.5	0.8562		
	66.0	77.5	0.8516		
	64.0	80.0	0.8000		
	61.0	75.7	0.8058		
3	66.5	79.0	0.8417	0.8493	99.91
	72.7	90.5	0.8033		
	76.0	90.3	0.8416		
	75.3	90.7	0.8302		
	86.5	93.0	0.9301		
4	74.7	88.5	0.8440	0.8474	99.95
	85.7	96.5	0.8880		
	60.5	75.7	0.7992		
	79.8	93.5	0.8534		
	79.7	92.3	0.8634		
5	75.7	87.0	0.8701	0.8622	101.43
	69.3	81.5	0.8503		
	77.7	88.5	0.8779		
	73.0	86.0	0.8488		
	70.0	81.0	0.8641		

No.de Muestra	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	%
6	73.0	90.5	0.8066	0.8439	99.28
	73.0	90.0	0.8111		
	85.5	95.5	0.8952		
	73.5	87.0	0.8448		
	72.0	83.5	0.8622		
7	63.3	76.5	0.8274	0.8444	99.34
	75.0	87.3	0.8591		
	82.7	95.7	0.8641		
	62.7	76.0	0.8250		
	73.5	86.8	0.8467		
8	78.5	93.0	0.8440	0.8435	99.23
	78.5	85.5	0.9181		
	74.5	91.3	0.8159		
	75.5	87.5	0.8628		
	54.0	69.5	0.7769		
9	82.5	96.0	0.8593	0.8531	100.36
	75.5	91.5	0.8251		
	75.5	88.0	0.8579		
	82.3	96.2	0.8555		
	75.5	87.0	0.8678		
10	68.0	79.0	0.8607	0.8450	99.41
	79.7	94.5	0.8524		
	66.0	78.0	0.8461		
	66.0	80.5	0.8198		
	69.0	83.0	0.8461		
11	71.3	86.3	0.8261	0.8476	99.71
	71.5	84.5	0.8461		
	65.0	81.5	0.7975		
	74.7	85.5	0.8736		
	72.5	81.7	0.8950		

No.de Muestra	Area(P)	Area(S)	$\frac{\text{Area(P)}}{\text{Area(S)}}$	$\bar{X}$	%
12	76.5	92.0	0.8315	0.8440	99.29
	74.0	88.0	0.8409		
	82.0	94.0	0.8723		
	90.0	104.0	0.8653		
	70.5	87.0	0.8103		
13	73.0	91.0	0.8021	0.8525	100.30
	73.0	91.0	0.8021		
	73.0	80.0	0.9125		
	79.0	85.5	0.9239		
	77.7	94.5	0.8222		
14	80.0	89.0	0.8988	0.8562	100.72
	69.5	84.0	0.8273		
	71.5	86.5	0.8265		
	73.0	88.0	0.8295		
	84.5	94.0	0.8989		
15	75.0	83.0	0.9036	0.8466	99.60
	71.0	81.0	0.8765		
	73.5	89.0	0.8258		
	72.0	89.3	0.8062		
	72.5	88.3	0.8210		

Los objetivos a los que finalmente se llegó fueron los siguientes:

- 1.- Obtención de una técnica por cromatografía de gases para el profenil.
- 2.- Establecimiento de las condiciones a las que hay que llevar a cabo dicha determinación.
- 3.- Observación en estas condiciones del comportamiento del profenil.
- 4.- Observación de las variaciones estadísticas que se presentan.
- 5.- En forma porcentual determinar las variaciones que sufren dichos valores.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Dabrie M. I.
Cromatografía de Gases.
Vol. I y II
Editorial Alhambra, S. A.
1971
- 2.- Knox H. J.
Cromatografía de Gases.
Editorial Uteha.
1965
- 3.- McNail H. M.
Benelli E. J.
Basic Gas Chromatography
Editorial Varian, S. A.
- 4.- Marien E. Howard
Modern Drugs Encyclopedia and Therapeutics Index
5a. Edición
Pag. 793
N.Y.
1952
- 5.- Martindale
The Extra Pharmacopoeia
Vol. I
24a. Edición
Pag. 226
Ed. Pharmaceutical Press
1958
- 6.- Osol Ph. D. Ansteth
Robertson Pratt, Ph. D.
U. S. Dispensatory
Rev. 27
Pag. 52
Publicada por J. B. Lippincott Company
Philadelphia, Toronto
1972

- 7.- Takeru Higuchi
Einar Brochmann-Hanssen
Pharmaceutical Analysis
Ed. Interscience Publishers
1961
- 8.- Index Nominum
Societe Suisse de Pharmacie
Schweizerischer Apothekerverein
Pag 85
1975/76
- 9.- Medicamenta
Vol. III
7a. Edición
Pag. 1590
Editorial Labor, S. A.
Barcelona- México
1969
- 10.-National Formulary
Rev. XIII
Pag. 34, 857 y 948
Publicada per American Pharmaceutical Association
1970
- 11.-The Merck Index of Chemicals and Drugs
6a. Edición
Pag. 47
Publicada per Merck & Co., Inc.
- 12.-The Merck Index of Chemicals and Drugs
7a. Edición
Pag. 427
Publicada per Merck & Co., Inc.

Esta Tesis se Imprimió en Febrero de 1977
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels. 523-21-05 y 536-57-54 México 12, D. F.