



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**DETERMINACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA POR RMN, IR-TF Y EM EN  
MUESTRAS ENVIADAS AL LABORATORIO ADUANAL DE LA CIUDAD DE  
MÉXICO DURANTE EL OTOÑO DEL 2008.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO  
BIÓLOGO

PRESENTA:  
**ARACELI ESCALERA ORTA**

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. ALICIA ILIANA RIOS GARCÍA DEL CASTILLO  
ASESOR: M en F. IDALIA FLORES GÓMEZ





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.

*Para mis padres y hermanos  
por su amor y paciencia.*

*No te fatigues en resolver cuestiones inútiles,  
pues la enseñanza que ya tienes desborda la  
inteligencia humana... (Sir 3, 23)*

*Marzo, 2009*

## *Agradecimientos*

*A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.*

*A la "Administración de Operación Aduanera "8" por la oportunidad*

*y el apoyo recibido en la formación de esta tesis.*

*A la Q.F.B Alicia Iliana Rjos García del Castillo, por su dirección y asesoría; así como el apoyo incondicional en para la realización de este trabajo, gracias por sus enseñanzas.*

*A la M en F. Idalia Leticia Flores Gómez, por su dirección y asesoría, por su tiempo, apoyo incondicional, su comprensión, consejos y sobre todo gracias por escucharme y confiar en mí.*

*A mi madre por ser la mujer que tanto respeto y admiro, gracias por tu fortaleza.*

*A mi padre por tus consejos y tu apoyo brindado.*

*A Gerardo y Fernando por su amor a pesar de la distancia y las adversidades, gracias por su apoyo moral y económico.*

*A Eli por su amor, paciencia, tus palabras, gracias por tu apoyo incondicional y ser mi amiga.*

*A H. Abraham por su tiempo, asesoría y amistad.*

*A mis amigas y amigos que han sido parte de mis sueños y aventuras, gracias por estar a mi lado cuando los he necesitado. Bel, Alin, Yuri incondicionales como siempre.*

*A Sergio por tu apoyo brindado.*

---

---

## *Tabla de Contenido*

	Pág.
Introducción	3
I. Marco Teórico	4
II. Planteamiento del Problema	46
III. Objetivo	47
IV. Hipótesis	48
V. Metodología	49
VI. Resultados y Discusión	54
VII. Conclusión	62
VIII. Referencias	63
IX Anexo 1	65

---

## RESUMEN

La pseudoefedrina es un principio activo que se empleaba en los medicamentos para la congestión nasal. Sin embargo se ha reportado el uso de esta sustancia para la elaboración clandestina de metanfêaminas; dando como resultado el cambio de fórmula en los medicamentos antigripales y la restricción de importaciones de este precursor químico al país. El presente trabajo fue diseñado para detectar importaciones ilegales de pseudoefedrina por RMN, IR-TF y EM en muestras enviadas al laboratorio Aduanal de la ciudad de México. Clasificándolas en farmacéuticas, cosmetológicas y bromatológicas.

Analizando 134 muestras de las cuales en el 4,47 por ciento se determinó pseudoefedrina mediante las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo y Espectrometría de Masas, de las muestras con pseudoefedrina el 83 por ciento corresponde farmacéuticas y el 17 por ciento a cosmetológicas.

## INTRODUCCIÓN

A partir de Agosto del 2007 COFEPRIS determina cambiar la formulación de los antigripales, debido a la utilización de pseudoefedrina como precursor químico para la elaboración de metanfetaminas, quedando restringida la importación de esta sustancia.

Siendo en la Administración de Operación Aduanera N° 8, en donde llegan las muestras de importaciones de mercancías de difícil identificación con el fin de clasificar y determinar su composición, evitando así las importaciones ilegales como las de este precursor químico, la principal función del laboratorio es la identificación acertada y oportuna, para así informar a las instituciones correspondientes.

La elaboración de metanfetaminas de forma clandestina es un problema, no sólo debido al narcotráfico, también por los problemas que produce en la salud de quien las elabora y consume.

En el presente trabajo se presentan los fundamentos de las técnicas de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas y su aplicación a la identificación de Pseudoefedrina en muestras urgentes que llegaron a la Administración de Operación Aduanera No. 8, encontrándose muestras con contenido ilícito de pseudoefedrina, tanto en farmacéuticas y cosmetológicas.

## I. MARCO TEÓRICO

### A. Pseudoefedrina

La pseudoefedrina es un principio activo que se emplea en medicamentos para aliviar la congestión nasal provocada por el resfriado común, sinusitis, fiebre del heno y otras afecciones respiratorias. También se puede utilizar para producir metanfetamina ilegalmente. (1)

#### 1. Propiedades Físicas y Químicas

##### Descripción:

Es un estereoisómero de la efedrina, cristales blancos, con punto de fusión de 118 a 118,7 °C, parcialmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol, con un peso molecular de 165,2 g/mol, de fórmula condensada: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO. (2)

Sinónimos: d-l-efedrina:d-Isoefedrina, (αS)-α [(1S)-1-(Metilamino)etil] benzenometanol, (+)-(1S,2S)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol.

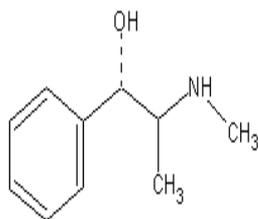


Figura 1. Estructura química de la pseudoefedrina (2)

#### Clorhidrato de pseudoefedrina

##### Descripción:

Cristales o polvo fino blanco o casi blanco, de peso molecular 201,59 g/mol, muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol, ligeramente soluble en cloroformo, fórmula condensada: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> HCl. (3)

##### Sinónimos:

Clorhidrato de (1S, 2S)-fenil-2-metilamino-1-propanol.

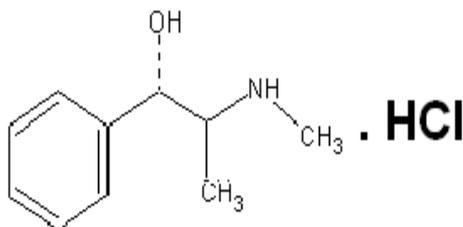


Figura 2. Estructura del clorhidrato de pseudoefedrina (2)

## Sulfato de pseudoefedrina

Descripción:

Cristales o polvo cristalino color blanco, soluble en agua y alcohol, de peso molecular 428,54 g/mol y con fórmula condensada:  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$  (3)

Sinónimos

Sulfato de (1S, 2S)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol(2:1), Sulfato de (1S, 2S)-1-fenil-2-metilamino-1-propanol(2:1)

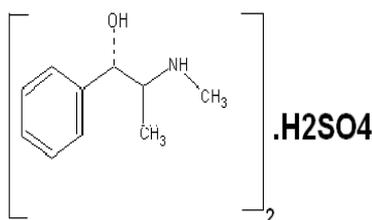


Figura 3. Estructura del sulfato de pseudoefedrina (2)

## 2. Farmacocinética de la pseudoefedrina

**Absorción:** la pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15 a 30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante tres a cuatro horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan la absorción.

**Distribución:** Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un volumen de distribución entre 2,64 y 3,51 l/Kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0,5 por ciento de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.

**Metabolismo:** La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al uno por ciento, dando lugar al metabolito, N-pseudoefedrina.

**Eliminación:** Tanto la pseudoefedrina como su metabolito hepático se eliminan por orina, con un 55-96 por ciento de la pseudoefedrina inalterada. La eliminación de la pseudoefedrina es pH dependiente y se acelera en orina ácida. La semivida de eliminación es de 3 a 6 horas (pH = 5) o de 9-16 horas (pH = 8). El aclaramiento renal (Cl) es de 7,3-7,6 ml/minuto/kg. (5)

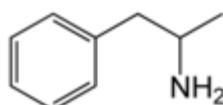
### 3. Anfetaminas

#### a. Definición

La anfetamina (figura 4) es un derivado químico de la efedrina, sintetizado por primera vez en 1887 por el químico alemán L. Edeleano, quien llamó al compuesto fenilisopropilamina. Las acciones sobre el sistema nervioso central no fueron reportadas hasta 1933; su uso médico experimental comenzó en los años 1920 por los militares de varias naciones, especialmente de la fuerza aérea, para combatir la fatiga e incrementar la alerta entre las milicias. En 1927, la habilidad de la anfetamina para elevar la presión sanguínea, contraer los vasos sanguíneos y dilatar los pequeños sacos bronquiales dio lugar a su comercialización, presentándose el inhalador Benzedrina. Poco tiempo después apareció la dexanfetamina (Dexedrina). En 1938, se lanzó al mercado la metanfetamina (Methedrina) y, en 1954, el metilfenidato (Ritalin).

Un reporte farmacéutico de 1946 listaba 39 desórdenes para los cuales la anfetamina era el tratamiento recomendado. Las anfetaminas serían usadas para fines tan variados como la narcolepsia, la obesidad, la depresión, el tratamiento de sobredosis por sedantes e incluso la rehabilitación del alcoholismo y hábito de otras drogas. La anfetamina ha sido utilizada como agente para mejorar el rendimiento, tanto físico (inaugurando el doping deportivo), como intelectual (doping cognitivo).

En 1971, la anfetamina fue sometida a control internacional en el marco de la Convención Internacional de Psicotrópicos. Actualmente, es una sustancia controlada sujeta a fiscalización, pero accesible en la mayoría de los países. La cuota agregada de producción de anfetamina en los EE.UU. aumentó vigorosamente en la década anterior, pasando de menos de media tonelada en 1990 a más de 9 toneladas en el año 2000. (6)



Anfetamina

Figura 4. Estructura química de la anfetamina. (6)

#### b. Metanfetaminas

##### 1) Definición

La metanfetamina (figura 5), más comúnmente conocida como “hielo” (ice) o “glass” (vidrio), tuvo su origen en el Lejano Oriente (Japón, Corea y Filipinas). El “ice” es una sustancia de apariencia semejante a un cristal translúcido y también se parece a lo que en nuestro medio conocemos como “azúcar cande”. Apareció por vez primera en Hawai en 1985, se extendió su uso a Estados Unidos y a diversos países. En algunos lugares el consumo es tan importante que sobrepasa al uso de la cocaína. (7)

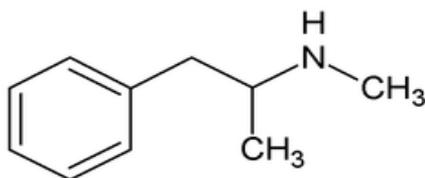


Figura 5. Estructura química de la metanfetamina. (5)

La metanfetamina está relacionada de manera estrecha, desde el punto de vista químico, con la anfetamina y la efedrina. Las dosis pequeñas tienen efectos estimulantes centrales, destacados, sin acciones periféricas de importancia; dosis un poco mayores producen incremento sostenido de las presiones arteriales sistólica y diastólica, sobretodo por estimulación cardiaca. Se incrementa el gasto cardiaco, aunque puede disminuir, refleja la frecuencia cardiaca. La constricción venosa causa incremento de la presión venosa periférica. Estos factores tienden a aumentar el retorno venoso y, por tanto, el gasto cardiaco. Se eleva la presión arterial pulmonar y aumenta el flujo sanguíneo renal.

La metanfetamina es un fármaco de clase II sujeto a regulaciones federales. Se emplea sobre todo por sus efectos centrales, que son más pronunciados que los de la anfetamina y conlleva a acciones periféricas menos intensas. (8)

Los usuarios crónicos de esta sustancia presentan manifestaciones semejantes a las de los usuarios crónicos de otras anfetaminas y sustancias de acción similar: alucinaciones, paranoia, así como conductas agresivas y violentas. Con frecuencia se observa también bruxismo (rechinar de dientes), comportamiento compulsivo, problemas gastrointestinales, anorexia, pérdida de peso, problemas nutricionales, infartos del miocardio, cardiopatías y edema pulmonar agudo. Con el uso continuado de esta sustancia se presenta tolerancia (dependencia física) y cuando se suspende el uso de la droga se presenta la abstinencia que se caracteriza por contracciones abdominales, gastroenteritis, dolor de cabeza, letargia, dificultad para respirar, aumento del apetito y una depresión profunda, que en ocasiones lleva al suicidio. (7)

## 2) Pseudoefedrina como precursor químico

Para la fabricación clandestina de metanfetaminas se utiliza la efedrina o pseudoefedrina, utilizando una síntesis oxidoreducción.

En este proceso se colocan las tabletas que contienen pseudoefedrina en una solución de agua, alcohol y otros disolventes, varias horas hasta que la pseudoefedrina se separa de la tableta.

La fabricación de metanfetaminas puede obtenerse fácilmente por internet, empleando utensilios del hogar como son vasos, ollas, baños de hielo, baños de aceite, etc. (9)

Además de los peligros del uso indebido de metanfetamina, el proceso de fabricación presenta sus propios riesgos.

La producción de metanfetamina requiere el uso de productos químicos peligrosos. Muchos de éstos son corrosivos o inflamables. Los vapores que se crean en la reacción química atacan membranas, mucosas, la piel, los ojos y el tracto respiratorio. Algunos productos químicos reaccionan peligrosamente con el agua y puede causar un incendio o una explosión. (1)

En esta tesis se enlistan tres síntesis de obtención de metanfetaminas, partiendo de la pseudoefedrina:

### 1. Síntesis utilizando Fósforo rojo y Iodo

En este método se utiliza el clorhidrato de pseudoefedrina.

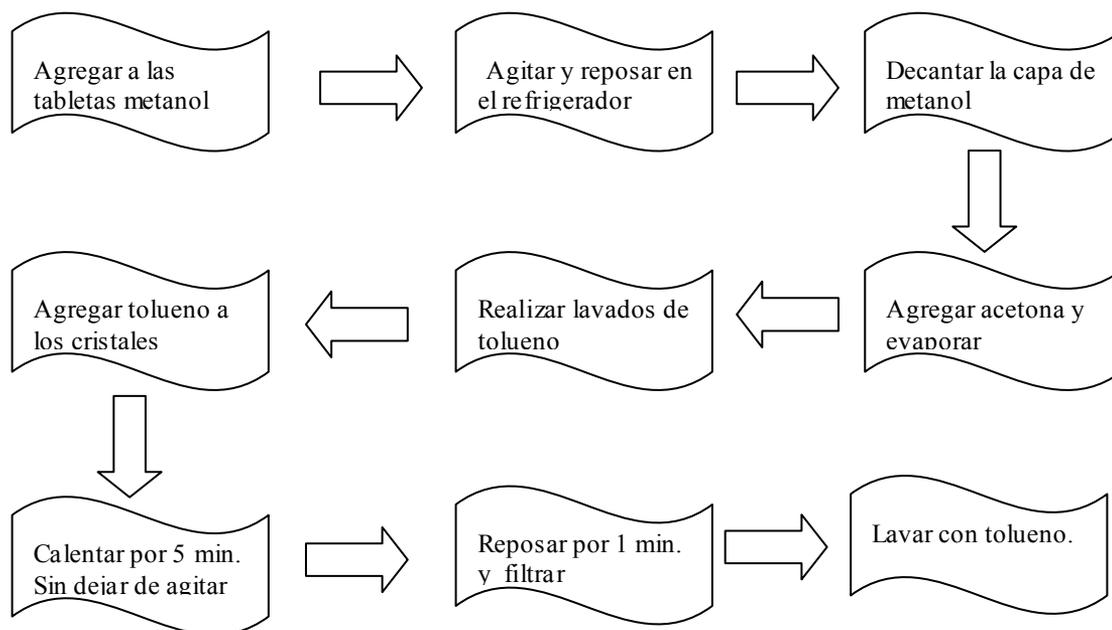


Figura 6. Diagrama para la síntesis de metanfetaminas utilizando fosforo rojo y Iodo (10)

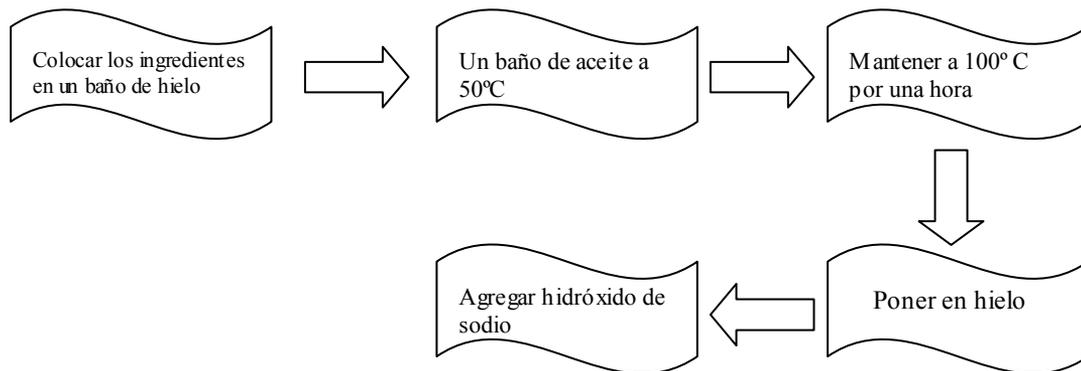


Figura 7. Diagrama de reacción (10)

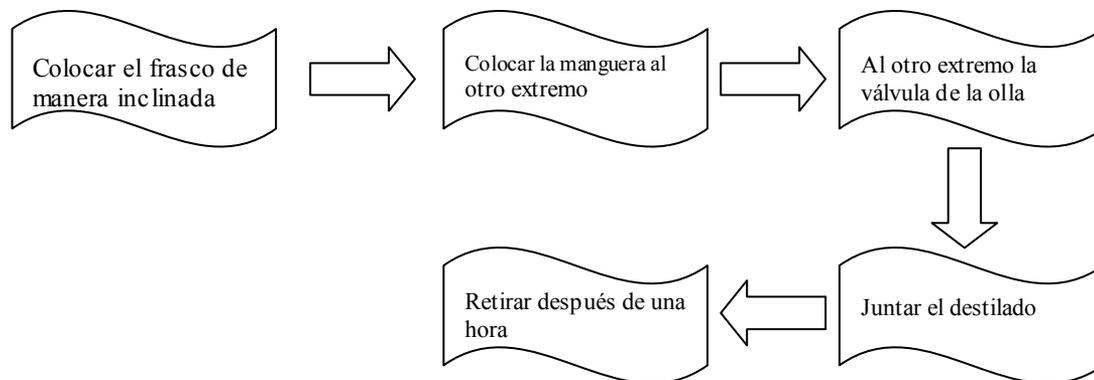


Figura 8. Diagrama de Destilación (10)

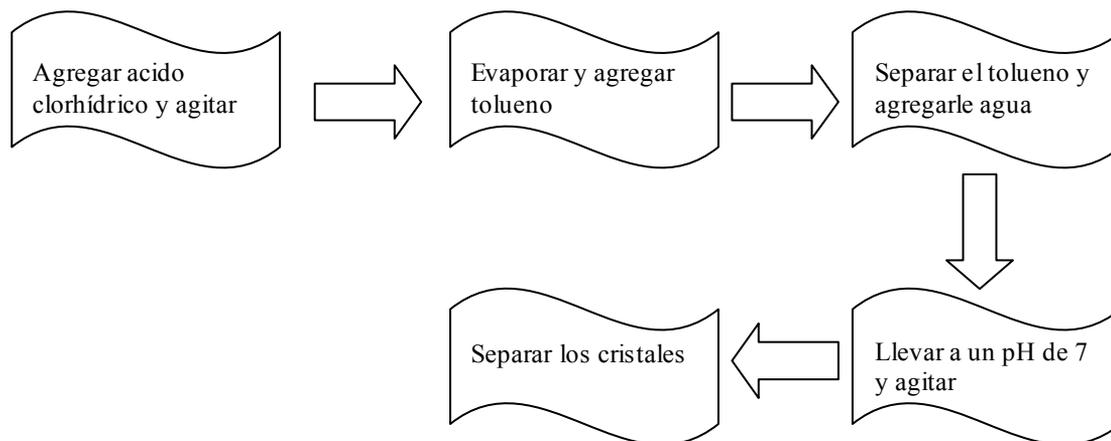


Figura 9. Diagrama de cristalización (10)

## 2. Síntesis por Fósforo rojo

Esta síntesis es demasiado concisa para poder desarrollarse.

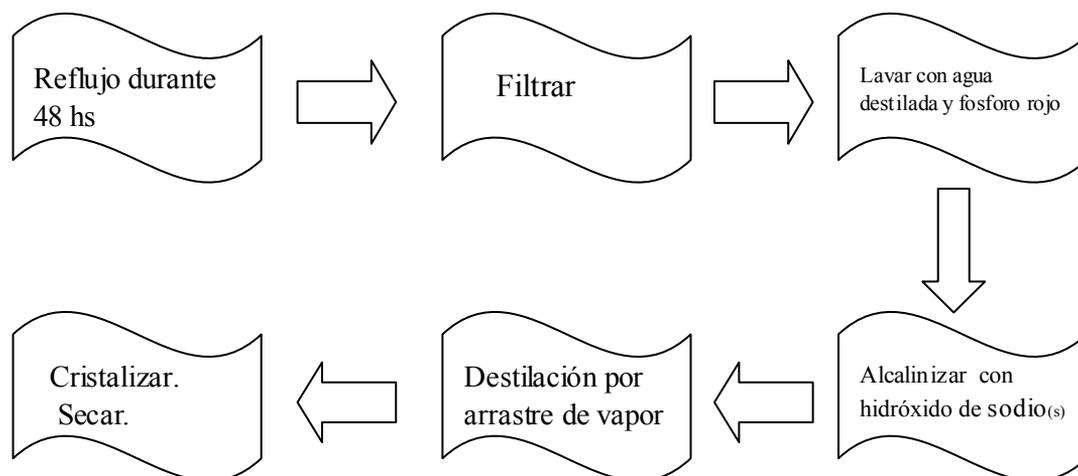


Figura 10. Diagrama para la síntesis de metanfetaminas utilizando fósforo rojo.(10)

## 3. Síntesis de la base de pseudoefedrina a la metanfetamina

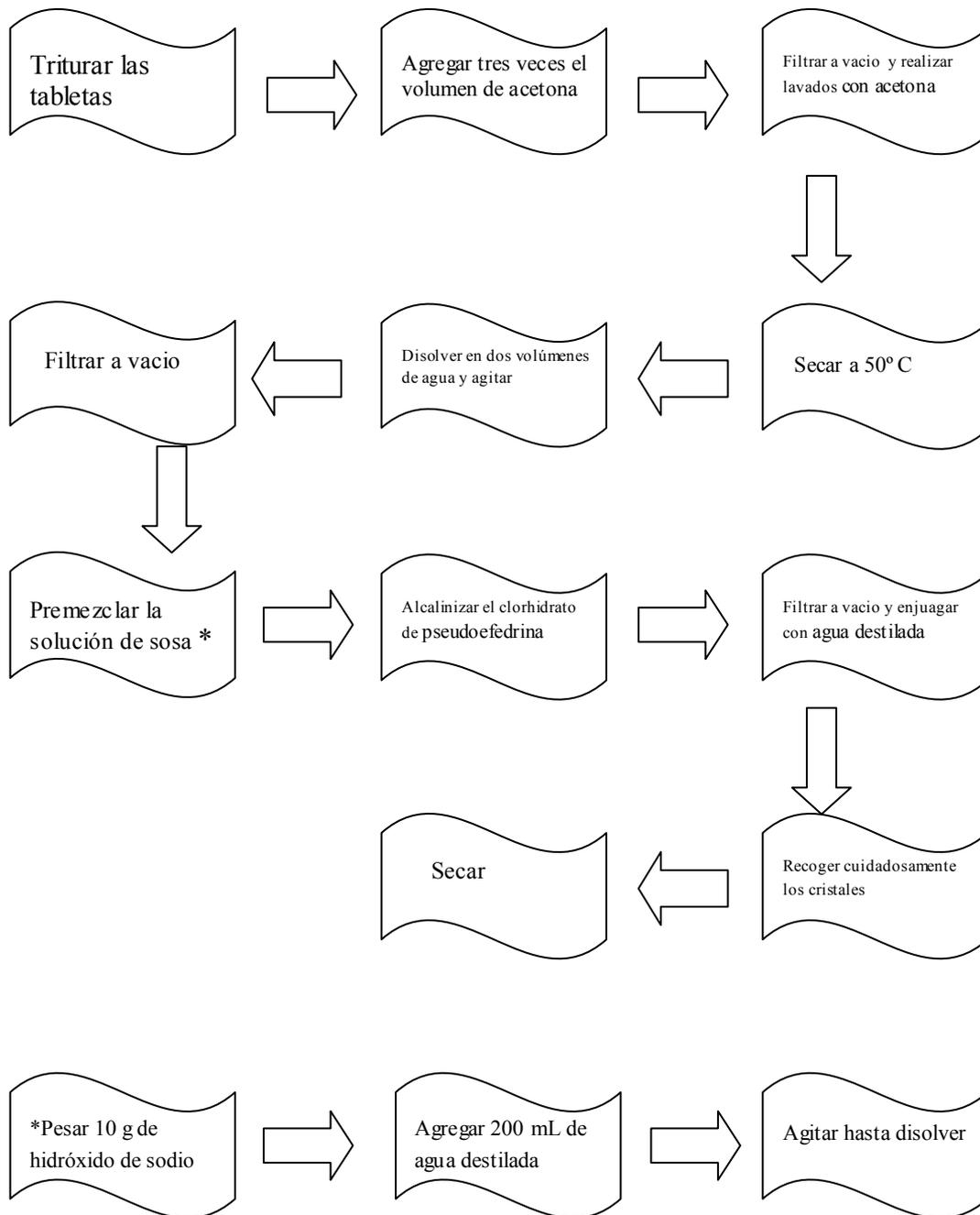


Figura 11. Diagrama de la síntesis de metanfetamina a partir de la base de pseudoefedrina (11)

## B. MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA PSEUDOEFEDRINA.

### 1. Infrarrojo (IR)

#### a. Fundamento

La espectrofotometría infrarroja es un método físico de análisis que se basa en la absorción de fotones  $h\nu$  muy poco energéticos que permiten modificar la energía de vibración de las moléculas (de vibración-rotación para los compuestos en estado gaseoso). No hay transición electrónica, ionización ni disociación posible. El infrarrojo no provoca reacción fotoquímica.

El infrarrojo usual abarca de 600 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . (10)

Y también en la medición de la absorción de la radiación infrarroja debido a la interacción con los enlaces que forman los grupos funcionales en las moléculas orgánicas. El espectro se presenta en unidades de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) o longitud de onda ( $\mu\text{m}$ ) en la abscisa y unidades de transmitancia o absorbancia (análisis cuantitativo en la ordenada. (3)

El análisis de las frecuencias que son absorbidas por un sistema se hace irradiándolo con todas las frecuencias del espectro y detectando cuáles no lo atraviesan o lo hacen en forma atenuada. Cuando la manera de detectar esto es visualmente, se utiliza un colorímetro visual; si se mide la potencia de luz emergente de la muestra el equipo es un espectrofotómetro.

#### b. Equipo

Básicamente, el espectrofotómetro consta de una fuente de radiación, de un sistema óptico que enfoca el haz sobre la muestra, de un monocromador que separa los componentes de la radiación (las distintas frecuencias) y de un detector de intensidad de radiación.

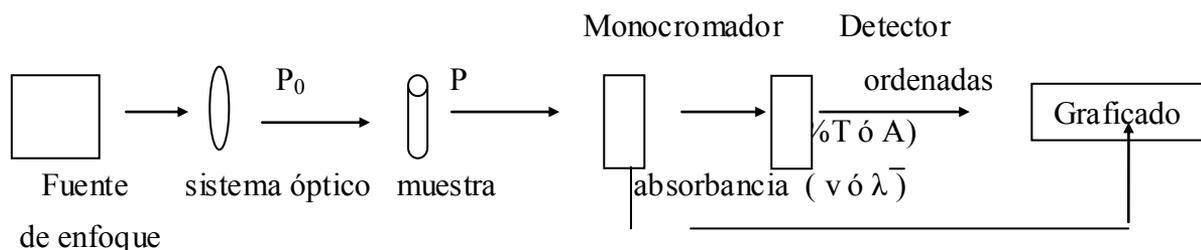


Figura 12. Esquema de un espectrofotómetro de un solo haz.

El detector envía información de transmitancia o absorptividad al graficador, que la representa en función de la frecuencia proporcionada por el monocromador.

Los instrumentos pueden ser de uno o dos haces. El de un haz (figura 12). Su inconveniente principal es que cualquier variación de intensidad de la fuente, debida a causas externas (como la variación de tensión en la línea), es interpretada por el aparato como una variación de absorción.

Además, si en el espectro observado absorbe la atmósfera (como es el caso en la zona infrarroja y de microondas), el espectro de la misma se sumará al de la muestra.

Los espectros de doble haz dividen el haz original en dos mediante un sistema óptico. Uno de esos nuevos haces atraviesa la muestra, mientras que el otro se usa como referencia.

### *Fuentes de radiación IR*

Las fuentes de emisión IR son radiadores térmicos cuyas características de emisión se aproxima a las del cuerpo negro (espectro continuo de frecuencias, radiación máxima y constante). Los dos tipos más comúnmente usados son:

1) El filamento de Nernst, constituido por una mezcla de varios óxidos (principalmente de circonio, torio y cerio), con un material aglutinante, es muy delicado y sensible a los cambios de temperatura y exige un montaje cuidadoso. Opera a 1700 °C y tiene su máximo de emisión a  $7100\text{ cm}^{-1}$ , decayendo unas mil veces a  $650\text{ cm}^{-1}$ .

2) El glóbar, que es un cilindro de carburo de silicio, más robusto que el filamento de Nernst, trabaja a temperatura menor (1200 °C). Su máximo de radiación está a  $5500\text{-}6000\text{ cm}^{-1}$ , y decae unas seiscientas veces a  $650\text{ cm}^{-1}$ .

En general no conviene incrementar la temperatura de las fuentes de radiación IR, porque su vida se reduce, y además, aunque se eleve la intensidad de radiación en todas las frecuencias, lo hace con mucha mayor proporción en las más altas, acercándose al visible, con lo que aumenta mucho la luz parásita que entra en el espectrofotómetro.

### *Sistema de Dispersión*

El monocromador tiene una ranura de entrada que limita el haz de radiación, éste rayo es enfocado luego en el monocromador propiamente dicho, que puede ser un prisma o una red de difracción, que penetra en el mismo. Cuando más fino es el haz, más eficaz es la dispersión.

Debido a las propiedades absorbentes de los materiales ópticos de IR, es necesario utilizar varios prismas distintos en un mismo aparato. Los materiales son NaCl, CaF<sub>2</sub>, LiF, KBr, CsBr o CsI, según la región de IR en que se trabaje. Los prismas dan una dispersión que se distribuye en forma logarítmica con respecto a la frecuencia.

Los instrumentos más modernos, usan redes de difracción que pueden construirse con materiales robustos y resistentes a la humedad.

La luz dispersada por este sistema sale por la ranura de salida. Cuando ésta es muy estrecha, selecciona del haz dispersado un intervalo de frecuencias muy pequeño.

El poder de resolución  $R$ , puede definirse como una medida de la capacidad del instrumento para distinguir como dos bandas separadas a dos de igual potencia, esencialmente monocromáticas y muy cercanas.

Se mide en  $\text{nm}$  o  $\text{cm}^{-1}$  y está inversamente relacionado con el ancho espectral de ranura, que a su vez está en estrecha relación con el ancho mecánico de ranura.

### *Detectores*

El haz de radiación que atraviesa la ranura de salida del monocromador incide sobre el detector, que mide su intensidad por su efecto calorífico. Las variaciones de temperatura son del orden de  $10^{-6}$  K.

Existen varios tipos de detectores:

1) Bolómetros. La variación de temperatura se traduce en la variación de su resistencia eléctrica, lo que a su vez origina una ligera variación de voltaje.

2) Termopar. La energía radiante calienta una de sus uniones metálicas, lo que genera una diferencia de tensión entre ambas.

3) Detector neumático de Golay. Es una pequeña cámara de gas, cuya presión se eleva al aumentar la temperatura. Las ligeras variaciones de presión producen pequeños desplazamientos de una de las paredes de la cámara, hecha con una membrana flexible cuya cara externa está espejada, reflejando un rayo de luz auxiliar sobre una fotocélula. La intensidad de luz que incide sobre ésta y, en consecuencia, la tensión generada depende directamente de la presión del gas en la cámara y de la intensidad de radiación IR incidente sobre la cámara.

4) Diodos fotosensibles. Son los elementos utilizados en la actualidad. (12)

### **c. Espectrofotometría con Transformada de Fourier**

La espectroscopia en el Infrarrojo con Transformadas de Fourier (FTIR) técnica no dispersiva que se aplica en el análisis cualitativo y cuantitativo de especies moleculares de todo tipo. Se manejan muestras cada vez más pequeñas (1 mg a 2 mg) y complejas (polvos, acuosas, opacas). La sensibilidad, resolución y exactitud de longitud de onda absoluta, superan a los instrumentos dispersivos.

El espectrofotómetro FTIR tiene una fuente luminosa que emite radiación infrarroja que llega a un divisor de haz hecho normalmente de Bromuro de potasio (KBr) o Yoduro de cesio (CsI), colocado en una posición de  $45^\circ$  y con un pequeño recubrimiento de Germanio en la parte posterior. La función de éste, es dividir el haz procedente de la fuente en dos partes iguales: la primera de ellas que refleja hacia un espejo fijo, colocado en la parte superior y cuya función es la de volver a reflejar este haz luminoso hacia el divisor del haz, el segundo haz no se refleja sino que pasa a través del divisor del haz hacia el espejo que tiene un movimiento lineal el cual servirá para introducir una variable llamada diferencia de paso óptico.

Los dos haces se combinan de nuevo en el divisor del haz interfiriéndose constructiva y destructivamente, dependiendo de la diferencia de paso óptico entre el divisor de haz y los espejos. La radiación recombinada pasa a través de la muestra hacia el detector.

El trayecto del haz infrarrojo es el mismo y a igual tiempo que el rayo laser de Helio-Neón lo cual permite obtener exactitud en la frecuencia.

La señal que se tiene al final de este proceso es un interferograma, que por uso de las ecuaciones de Transformadas de Fourier y por medio de una computadora se convierte al final en un espectrograma. (13)

### c. Consideraciones de la parte experimental

#### 1) Preparación de muestras

Se pueden obtener espectros de IR de sustancias líquidas, sólidas o gaseosas. La preparación de las muestras es de suma importancia, ya que del cuidado puesto en ella depende de la calidad del espectro obtenido.

El haz de radiación suele tener, en espectrómetros dispersivos, unos 2 mm de ancho por 10 mm de alto al incidir en la muestra. Basta con que hayan en esa zona unos 0,5 mg de la sustancia para obtener un espectro de calidad. Dada la superficie de las celdas normales, es suficiente una muestra de 1 a 3 mg. Si la cantidad disponible es mucho menor (unos 10 mg) se pueden usar microceldas y sistemas ópticos microscópicos. Las partes transparentes de las celdas son cristales, normalmente de NaCl o KBr, pero pueden usarse diferentes sustancias cuando es necesario explorar otras regiones del espectro o analizar soluciones acuosas.

En general, si no se usan ventanas especiales para soluciones acuosas, conviene secar cuidadosamente la muestra.

Características de los materiales para ventanas en el IR. RU, rango de utilidad ( $\text{cm}^{-1}$ ), n, índice de refracción a  $1000 \text{ cm}^{-1}$ , s, solubilidad en agua (g/100 g de agua).

#### ➤ Cloruro de sodio (NaCl)

RU= 40000-625 n = 1.49 s= 36.0 (a 20°C)

Higroscópico. No se puede usar en soluciones acuosas o con muestras con alto contenido de agua. Es barato, fácil de pulir y clivar. Es el más usado.

#### ➤ Bromuro de potasio (KBr)

RU= 40000-385 n = 1.52 s= 65.2 (a 20°C)

Higroscópico. No puede usarse con soluciones acuosas o con muestras con alto contenido de agua. Es un poco más caro que el NaCl. Fácil de pulir y clivar. De uso común.

#### ➤ Ioduro de cesio (CsI)

RU= 33000-200 n = 1.74 s= 160.0 (a 61°C) – 44 (a 20°C)

Higroscópico. No puede usarse en soluciones acuosas o con muestras con alto contenido de agua. Tiene un amplio intervalo de frecuencia de aplicación.

Muy caro, se deforma y raya fácilmente. Blando, moderadamente fácil de pulir. No se cliva.

➤ Bromuro de cesio (CsBr)

RU 20000-280  $n = 1.23$

Soluble en agua. Blando, fácil de deformar y rayar. Muy caro. Moderadamente fácil de pulir. No se cliva. Amplio intervalo de frecuencia de aplicación.

➤ Sílice (SiO<sub>2</sub>)

RU 50000-2500  $n = 1.42$  (a 3333 cm<sup>-1</sup>)  $s$ : insoluble

Soluble en HF, ligeramente soluble en álcalis. No se puede clivar ni pulir.

Limitando intervalo de frecuencias de transmisión. Alta transmisión.

➤ Bromuro de plata (AgBr)

RU 20000-285  $n = 2.2$   $s$ :  $12 \times 10^{-6}$  (a 20°C)

Puede fluir en frío. Se raya y se deforma con facilidad. Se ennegrece por exposición a la luz ultravioleta. No se puede clivar. Moderadamente fácil de pulir. Es más caro que el IRTRAN-2. Se puede usar con soluciones acuosas, acetona, nitrobenzono, etanol y alcoholes saturados.

➤ Cloruro de plata (AgCl)

RU 4000-450  $s$ :  $8.9 \times 10^{-5}$

No se cliva. Moderadamente fácil de pulir. Blando, se deforma con facilidad. Ennegrece al exponerse a la radiación ultravioleta. Se puede usar con soluciones acuosas, hidróxido de amonio, cianuro de potasio y sulfato de sodio.

➤ Polietileno de alta densidad

RU 625-30  $n = 1.54$  (a 5000 cm<sup>-1</sup>)  $s$ : insoluble

Barato. Difícil de limpiar. No puede usarse con acetona. Poroso a ciertas sustancias. Tiene alta absorción en la región fundamental. Puede usarse con soluciones acuosas. No se puede clivar ni pulir. Se puede usar en el IR lejano.

## 2) Espectros de gases

Las celdas para gases consisten en tubos de vidrio con ventanas transparentes al IR en ambos extremos. Estas ventanas están unidas al cuerpo de la celda en forma hermética, pegadas con distintos cementos (grasa dura, siliconas, cera apiezón, etc.) o con arandelas de caucho, plástico o amalgama.

En uno de los extremos va una pieza metálica para colocarla siempre en la misma posición en el haz de referencia. El espesor de estas celdas es de 5 a 10 cm, lo que basta para los espectros comunes.

La muestra se introduce por medio de dos tubos provistos de llaves, para entrada y salida de gas, con la ayuda de un equipo común de vacío, dotado de un manómetro para medir la presión del gas. Esta varía entre unos pocos milímetros de mercurio, para el estudio de las bandas más intensas, hasta 1 atm para bandas muy débiles.

Para estudios especiales de pequeñas impurezas, como por ejemplo el estudio de la polución ambiental, se usan celdas de gran camino óptico, en que se consiguen recorridos de haz hasta 20 m por medio de reflexiones múltiples.

### 3) *Espectros de líquidos*

Los espectros IR de líquidos se suelen hacer sin preparación previa. Se pueden usar dos tipos de celdas: las fijas y las desmontables. Las celdas desmontables constan de dos placas metálicas unidas con un tornillo. Entre estas placas se coloca el compuesto por un espaciador entre dos placas transparentes al IR (ventanas), las cuales están a su vez entre dos planchas de neopreno o caucho que las separan de las placas metálicas. Una de éstas sirve para sujetar el conjunto en el camino del haz de radiación.

La celda puede usarse sin espaciador, en cuyo caso se coloca encima de una superficie plana la placa posterior de la celda, luego una plancha de neopreno y una ventana. Las ventanas deben manejarse por sus bordes, con las manos perfectamente secas o enfundadas en guantes de látex o plástico (pueden usarse también dedales), a fin de no opacar los cristales. Con un gotero, o una pipeta de Pasteur, se colocan dos gotas de líquido por analizar en el centro de la superficie de la ventana. Encima se coloca la segunda ventana, moviéndola de modo que se desparrame la muestra en forma pareja y sin burbujas.

Se coloca luego una plaquita de neopreno y la placa metálica delantera. Se ajustan los cuatro tornillos en forma pareja y firme. Un apretamiento excesivo o no pareja puede quebrar las ventanas. Se obtiene, así, una película muy fina llamada “película capilar”, útil para espectros cualitativos, pero no para análisis cuantitativos. Luego se coloca la celda en el aparato y se efectúa la corrida. Si el líquido es excesivamente viscoso, antes de colocar la segunda ventana se desparrama la muestra con la misma y luego se cubre.

La limpieza de las ventanas puede hacerse con el papel absorbente suave o algodón. Si quedan residuos, deben limpiarse con un papel suave embebido en cloroformo, tolueno, éter de petróleo o cloruro de etileno seco.

### 4) *Espectros de soluciones*

Ciertas sustancias sólidas pueden estudiarse en solución. Así mismo, pueden hacerse espectros IR de líquidos en solución, cuando éstos tienen bandas tan fuertemente absorbentes que se enmascara su forma, aun en películas capilares, para estudios cuantitativos y para estudios espectrales de ciertas bandas.

La técnica, una vez obtenida la solución, es similar a la empleada con líquidos puros.

El solvente IR ideal debe disolver una gran variedad de sustancias orgánicas, ser enteramente transparentes en todo el intervalo de frecuencias y relativamente volátil para facilitar la limpieza de las celdas.

No existe un solvente que cumpla con estas condiciones, pero hay algunos que lo hacen en forma parcial. En general, los solventes disponibles son transparentes en ciertas regiones.

Por ello, para obtener un espectro completo de una sustancia disuelta es necesario usar, al menos, dos solventes, elegidos de forma que las zonas transparentes (o "zona de ventana") de una se correspondan con las zonas en que el otro absorba.

Los compuestos más transparentes al IR son los de moléculas pequeñas, apolares, con átomos pesados. Los más usados para solutos no polares son el  $\text{CS}_2$  y el  $\text{CCl}_4$ ; para solutos polares (insolubles en los solventes anteriores) se usa cloroformo, cloruro de metileno y otros.

Algunos solventes de menor utilidad, por tener mucha absorción, son la acetona, acetonitrilo, éter dietílico, siloxano, etc. Rara vez se usan mezclas de solventes. Para algunas sustancias difíciles de disolver, suele adicionarse una pequeña cantidad de un solvente polar a uno no polar.

### 5) Espectros de sólidos

Una de las técnicas más utilizadas en la preparación de muestras sólidas es la molienda. Se obtienen resultados exitosos solamente si las dimensiones de las partículas del polvo son menores que la longitud de onda de la radiación utilizada (es decir, si las partículas tienen un tamaño de 1 a 2  $\mu\text{m}$ ). Esto puede soslayarse si el medio que rodea las partículas tienen el mismo índice de refracción que la muestra. Si el tamaño de las partículas es mayor que el antedicho, se produce dispersión de la luz. Las bandas son distorsionadas.

Este efecto es llamado distorsión de Christiansen y su aparición indica que debe reducirse el tamaño de las partículas.

Si se tiene una muestra finamente dividida, con dimensiones del orden de 1 a 2  $\mu\text{m}$ , puede suspenderse directamente sobre la ventana. Para ello se colocan unos 10 mg de muestra sobre una de las ventanas, se agrega una pequeña gota del medio de suspensión y se superpone la segunda ventana, sin espaciador. Con un movimiento circular suave de las dos ventanas, se distribuye en forma uniforme la muestra entre las mismas, de modo que sea ligeramente traslúcida y sin grumos ni burbujas. Se monta en el soporte y se corre el espectro.

### 6) Suspensión de un sólido grueso

El primer paso para la preparación de una suspensión de un sólido es la molienda del mismo hasta reducir el tamaño al establecido en el de suspensión de polvo finamente dividido.

Hay dos técnicas de molienda: en seco y en húmedo. La primera se aplica a materiales relativamente estables que no se modifican en el proceso; mientras que la técnica en húmedo se usa con sólidos cuyas estructuras puedan modificarse, ya sea perdiendo agua de cristalización o cambiando su estado de cristalización. Ambas técnicas se pueden emplear tanto en la preparación de suspensiones como en la pastilla de KBr.

En la técnica en seco se colocan 10 a 15 mg de la muestra en un mortero de ágata de unos 50 a 65 mm. Una cantidad mayor de muestra dificultaría la molienda.

El sólido se rompe y distribuye sobre la superficie del mortero con un ligero aplastamiento con la mano del mismo, luego se pulveriza con un movimiento vigoroso de la mano del mismo, luego se pulveriza con un movimiento vigoroso de la mano del mortero, hasta obtener grumos de aspecto satinado en los costados del mortero, o un polvo finamente dividido, según los casos.

Para la técnica en húmedo se colocan 10 a 15 mg de muestra en el mortero y se agregan de diez a quince gotas de etanol. La muestra se muele con vigoroso movimiento de rotación de la mano del mortero, restringiendo la ubicación de la muestra a la parte central del mortero, hasta que se evapore el etanol por completo. Una vez seca la muestra no se debe seguir moliendo, pero si ésta es particularmente dura, se agrega de nuevo etanol seguido de la molienda.

El método de molienda húmeda es efectivo en el tratamiento de muestras inorgánicas, pero también para algunas sustancias orgánicas. La elección de la técnica, en seco o en húmedo, depende de la muestra en cuestión, así como de la calidad deseada del espectro.

### 7) *Pastilla de Bromuro de potasio*

Con esta técnica se obtienen espectros de la muestra sin interferencia de bandas debidas a sustancias extrañas tales como solventes o medios de suspensión.

Después de moler finamente la muestra, se pesan en una lámina de aluminio o un pequeño vidrio de reloj unos 300 mg de polvo anhidro de KBr de calidad IR (se seca a unos 105°C durante doce horas y se guarda en desecador). Luego, sobre el mismo, se pesa casi 1 mg de la muestra ya molida.

Para análisis cuantitativo, las pesadas deben hacerse en balanza al 0.01 mg.

Si no se dispone de una con tal precisión, deben pesarse 3 mg de muestra y 1 g de KBr, y luego de la mezcla se toma un tercio para la preparación de la pastilla.

Se transfiere lo pesado a un mortero de ágata limpio y se mezcla con movimiento suave de la mano del mortero, sin moler el KBr, ya que no se requiere que sus partículas sean pequeñas. Además, una molienda exagerada hará que el KBr absorba humedad. Una vez obtenida una mezcla uniforme, si la muestra es estable al calor, puede ser secada en estufa común o de vacío, durante una hora, de 105 a 110 °C. La mezcla se traslada al pastillero con el costado de un pincel de pelo de camello.

Se prosigue a realizar la pastilla mediante una base, una vez obtenida se observa a fin de reconocer los posibles defectos. Esta debe ser transparente, homogénea, sin rajaduras, estrías o puntos turbios.

Una vez verificada la pastilla, se coloca en el espectrofotómetro y se hace la corrida. Debido a la naturaleza corrosiva de los haluros, las piezas del pastillero, al terminar de usarlas, deben ser lavadas con agua destilada, luego con acetona y, después, secadas.

En lugar de KBr pueden usarse KI, CsI o TiBr, o partículas pequeñas de teflón, que tienen la ventaja de no ser higroscópicas.

En comparación con otros métodos, la técnica de pastilla tiene la desventaja de emplear mayor tiempo, además de las posibles interacciones entre el haluro y la muestra, y la posible existencia de polimorfismo en ésta, lo que genera espectros diferentes. Incluso pueden producirse efectos de presión.

Las ventajas del método son la existencia de bandas de absorción interferentes, baja pérdida por dispersión, mayor control de la distribución y concentración de la muestra, mayor facilidad para examinar muestras pequeñas y para guardarlas para futuros estudios o comparaciones.

#### 8) Cuidado y manejo de las ventanas de NaCl y KBr

El cuidado de las ventanas es fundamental para la calidad de los espectros.

Las ventanas turbias, por la absorción de humedad en la superficie, pueden reducir en gran cantidad la energía que llega al detector. Los restos de muestras anteriores que ocluyen las superficies de las ventanas pueden introducir bandas parásitas en los espectros y reducir la exactitud de los análisis cuantitativos. Estos problemas se evitan manteniendo las ventanas limpias y secas, y puliéndolas cuando sea necesario.

Deben manejarse siempre con guantes de plástico o látex, o con dedales de los mismos materiales, libres de talco, a fin de no dejarles grasa ni humedad de los dedos. Su manejo debe ser sólo por los costados, sin tocar las superficies pulidas. Algunas veces, para evitar la interacción entre la muestra y la sal de la ventana, se puede recubrir con una fina película de polietileno, que presenta pocas bandas de interferencia y cuyas posiciones son conocidas.

#### *Limpieza de las ventanas*

Las ventanas pueden lavarse con solventes no acuosos anhidros para eliminar películas de muestra de su superficie. Si esta película es insoluble, será necesario pulir la superficie.

Para la limpieza, se pueden usar telas suaves sin pelusa o, mejor aún, toallas de papel sobre superficie limpia. Se coloca en uno de los extremos una mancha de unos 5 cm de diámetro de acetona anhidra, sobre la cual se frota firmemente la ventana hacia la parte seca de la toalla y se frota de manera vigorosa varias veces sobre ella. El procedimiento se repite de dos a tres veces, usando distintas porciones de la toalla. No debe levantarse la ventana al pasar de la zona húmeda a la seca de la toalla, porque la rápida evaporación de la acetona en la superficie de la ventana condensaría humedad y se enturbiaría.

#### *Pulido de las ventanas*

Cuando es necesario eliminar impurezas no lavables, o las superficies están rayadas o turbias, es necesario pulir las ventanas. Se coloca encima de una placa de vidrio una pequeña cantidad del abrasivo más grueso y se agrega etanol hasta obtener una pasta. Se frota el cristal en forma de 8, de 7 a 10 cm de alto. Cuando se hicieron unas diez a quince vueltas, se rota el cristal 90° y se dan de diez a quince vueltas más, a fin de obtener un desgaste homogéneo. Evite que se seque el material de pulido, pues sirve para pulir varios cristales.

Se repite la operación con abrasivo más fino. Deben lavarse las placas de vidrio al cambiar de abrasivo, ya que de lo contrario pueden rayarse las ventanas.

En vez de polvo abrasivo, puede usarse papel de lija del número 200 para el pulido grueso y del número 600 para el fino, procediendo luego al acabado.

Si las ventanas están solamente turbias por humedad y no rayadas, todo el proceso puede omitirse efectuándose sólo el acabado.

Para el acabado se usa una almohadilla que se adhiere sobre una placa de vidrio. Se prepara una parte con compuesto de pulido metalográfico, tal como burnsita y n-butanol saturada con NaCl o KBr, según el caso.

La saturación con la sal es para evitar el efecto del agua que puede contener el alcohol sobre la superficie de la ventana. Debe tenerse cuidado de no trasladar pequeños cristales de la sal del frasco de alcohol a la mezcla del pulido, pues pueden rayar la ventana. Se cepilla sobre el tercio inferior de la almohadilla.

Son necesarias unas 25 restregadas para pulir la superficie y otras diez para pulimentar en la región seca de la almohadilla.

Los lados del cristal se limpian con una tela seca. La superficie debe estar limpia y libre de ralladuras. Si no es necesario un pulimento adicional, se procede al pulido de la otra cara. Una vez pulidas ambas caras, conviene obtener un espectro de la ventana para detectar residuos de abrasivos que pudieron haber quedado en la ventana.

En caso de que halla trazas de abrasivos, debe limpiarse cuidadosamente la ventana con una tela limpia humedecida con etanol, luego con una tela seca y repetirse el espectro. (12)

## **2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

### **a. Introducción**

Las primeras señales de resonancia se observaron independientemente por dos grupos diferentes de físicos: en el año 1945, por un lado Bloch, Hansen y Packard de la Universidad de Stanford, detectaron una señal procedente de los protones del agua; por otro lado, Purcell, Torrey y Pound de la Universidad de Harvard observaron una señal procedente de los protones de una cera de parafina. A Bloch y Purcell le otorgaron el premio Nobel por estos descubrimientos en 1952. Posteriormente durante los años 1949 y 50, una serie de científicos observaron que los núcleos de las mismas especies podían observar a distintas frecuencias, descubriendo así el desplazamiento químico en la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), tan importante en la determinación de las estructuras químicas. El primer espectrómetro comercial de RMN fue producido en 1953. (14)

### **b. Fundamento**

#### *1) Propiedades de los núcleos*

Al analizar las propiedades de los núcleos, hay que considerar aquellas asociadas a fenómenos mecánicos, y las asociadas a fenómenos eléctricos.

Propiedades mecánicas

La mayoría de los núcleos atómicos poseen un momento angular intrínseco  $P$ .

De acuerdo con la presentación clásica se supone que los núcleos atómicos tienen forma esférica y, además, presentan un movimiento de giro alrededor de su eje y que el núcleo atómico presenta carga. Así cuando los espines de los protones y de los neutrones, componentes del núcleo, no se encuentran apareados, el espín resultante del núcleo genera un dipolo magnético en la dirección del eje del giro nuclear. La magnitud intrínseca del dipolo es una propiedad fundamental del núcleo que se denomina momento magnético nuclear. (14)

El momento angular es el debido al movimiento transnacional que tienen las partículas (núcleos) respecto a un punto dado, ocasionado por el movimiento rotacional que tiene todo cuerpo.

El movimiento rotacional de los núcleos, respecto a un eje imaginario se conoce como espín nuclear (I). (15)

La simetría de la distribución de carga del núcleo es función de la estructura y si ésta es esférica se dice que el núcleo presenta número cuántico I de momento de espín angular igual a  $\frac{1}{2}$ . Por otro lado los núcleos atómicos que no presentan una distribución de carga nuclear esférica poseen números cuánticos I mayores.

Por consideraciones de la mecánica cuántica este momento angular al igual que otras magnitudes atómicas, están cuantizadas, y su valor esta dado por:

$$P = \sqrt{I(I+1)} \frac{h}{2\pi} \dots \dots \dots \text{ecuación 1}$$

Donde h es la constante de Plank, que vale  $6.625 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$

I en el número cuántico del momento del espín angular, llamado simplemente espín. El espín nuclear puede tener los valores de  $I = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, 2, \dots, 6$ .

El momento angular P y el momento magnético  $\mu$  están relacionados entre sí mediante la fórmula:

$$\mu = \gamma P \dots \dots \dots \text{ecuación 2}$$

El factor de proporcionalidad  $\gamma$  entre estas dos magnitudes es una constante característica para cada núcleo y se denomina constante giromagnética o magnetogirica.

Su valor es importante para la espectroscopía de RMN, ya que la sensibilidad de respuesta de un núcleo en el experimento depende de esa magnitud. Cuando  $\gamma$  es grande se dice que el núcleo es sensible (fácil de observar) y en caso contrario se dice que el núcleo es insensible.

Por combinación de las ecuaciones se tiene

$$\mu = \gamma \sqrt{I(I+1)} \frac{h}{2\pi} \dots \dots \dots \text{ecuación 3}$$

Los núcleos que tienen la propiedad de tener  $I = 0$ , no poseen momento magnético y no dan señal en RMN.

El protón puede existir en dos estados de espín ( $\pm \frac{1}{2}$ ) y su momento magnético presenta dos valores posibles en la dirección del eje Z. (14)

Como resultante de las propiedades magnéticas de los núcleos se tiene:

1. Núcleos que tengan número de masa non, independientemente de su número de carga, tendrán espín nuclear cuyo valor es un número non dividido por dos.
2. Núcleos con masa par y carga par, no dan señal en la resonancia, ya que a este tipo de núcleos no se les asigna ningún movimiento rotacional.
3. Núcleos con masa par y carga non, tendrán valores de espín en números enteros. (15)

Propiedades eléctricas

1. Carga eléctrica del núcleo. A todo núcleo de cualquier elemento químico esta asociada una carga positiva.
2. Momento magnético. Es el fenómeno ocasionado por el movimiento rotacional que tiene carga  $\mu$ .
3. Momento eléctrico cuadrupolar. Una carga puede distribuirse uniformemente o no en una superficie dada.

2) *Campo magnético*

Cuando se somete un conjunto de núcleos a un campo magnético la energía del sistema depende de la interacción de dicho campo y de los momentos magnéticos de los núcleos (16)

Orientación del campo

El número posible de orientaciones se da en la ecuación:

$$2I + 1 = \text{orientaciones}$$

en donde I es el espín nuclear. El valor de cada orientación se da en el desarrollo de la serie:

$$m = I, I-1, I-2, \dots, -I+1, -I \dots \text{ecuación 4 (15)}$$

Esta conducta que manifiestan los núcleos en el interior de un campo magnético se denomina cuantización direccional.

Los componentes del momento magnético se obtienen a lo largo del eje Z por la ecuación:

$$\mu_z = m\gamma h/2\pi \dots \dots \dots \text{ecuación 5}$$

Es decir, los núcleos atómicos se encuentran en movimiento de giro sobre su eje, este no puede ser aleatorio si no que la componente z del vector momento magnético tiene el valor teórico que predice la ecuación anterior. Por lo tanto esos núcleos se comportan en el interior del campo magnético como si fuesen unos pequeños imanes, donde unos, con espín determinado, se sitúan de manera que su componente  $\mu_z$  se alinea en el campo, mientras que los otros lo hacen justamente en dirección contraria.

De esta forma se provoca que los momentos magnéticos de una muestra constituida por muchos núcleos, que se encuentran degenerados, con una distribución aleatoria de sus momentos magnéticos, al introducirla al interior del campo magnético externo se consiga una alineación de sus momentos magnéticos bien en la dirección del campo o bien en la dirección contraria.

El momento angular  $P$  y el momento magnético  $\mu$  intrínscico de cada núcleo, son dos vectores. La interacción del momento angular y del momento magnético con el campo externo  $B_0$  puede representarse por la siguiente ecuación:

$$dP/dt = \mu \times B_0 \dots \dots \dots \text{ecuación 6}$$

Esta ecuación pone de manifiesto que cualquier variación de  $P$  produce una variación sobre el producto vectorial  $\mu \times B_0$ , una variación en el plano perpendicular  $\mu$  y  $B_0$ .

Los dipolos magnéticos procesan alrededor el eje  $Z$  (dirección del campo magnético externo). La frecuencia de precesión, que es la frecuencia de giro sobre su eje, se denomina Frecuencia de Larmor y se representa por  $V_L$  y es proporcional a la densidad del flujo magnético:

$$V_L = (\gamma/2\pi) B_0 \dots \dots \dots \text{ecuación 7}$$

La frecuencia puede expresarse en unidades de velocidad angular rad/s o en  $\nu$  Hertzios, mediante la relación:  $\omega = 2\pi\nu$ . Esta ecuación se denomina condición de resonancia.

El movimiento de precesión de los dipolos, esta cuantizado y sólo son posibles ciertos valores de la velocidad angular.

Cada núcleo tendrá un valor característico de su frecuencia de Larmor a un valor determinado de intensidad de campo magnético externo. Esto hace posible que podamos distinguir núcleos distintos mediante la técnica de RMN, ya que presentan distintas frecuencias de Larmor.

Esta es justamente la frecuencia que se observa en RMN. La frecuencia de Larmor depende de la intensidad del campo magnético  $B_0$  y de las propiedades intrínsecas del núcleo manifestadas por el valor de la constante giromagnética  $\gamma$ . Cuando la rotación es en el sentido de las agujas del reloj el valor de la constante se considera positivo, mientras que es negativo en el caso contrario.

La energía de un dipolo magnético en un campo magnético con una densidad de flujo  $B_0$  viene dada por la expresión:

$$E = -\mu_z B_0 \dots \dots \dots \text{ecuación 8}$$

Así, para núcleos que presentan  $(2I + 1)$  orientaciones posibles en el campo magnético, existirán también  $(2I - 1)$  estados de energía, que se denomina niveles de Zeéman cada uno caracterizado por un contenido energético.

La separación energética de los valores de Zeéman de núcleos con espín  $\pm 1/2$ , es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético externo y al valor de la constante  $\gamma$ .

Cuando mayor sea  $B_0$  y mayor sea el valor de  $\gamma$  tanto mayor será la separación de los dos niveles, y mayor será la energía necesaria para pasar de un estado al otro.

La sensibilidad de la técnica dependerá de:

- El valor de  $B_0$  (a mayor intensidad mayor sensibilidad).

- El valor de  $\gamma$ .
- El número de núcleos presentes (concentración).

### 3) Poblaciones de Niveles energéticos

Para núcleos con  $I = 1/2$ , representamos  $N_\beta$  como el número de núcleos en el estado de mayor energía y a  $N_\alpha$  en el número de núcleos que constituye la población de menor energía.

A partir de Boltzman tenemos:

$$N_\beta/N_\alpha = e^{\Delta E/K_B T} \dots\dots\dots \text{ecuación 9}$$

Donde  $K_B$  es la constante de Boltzman, que valer  $1,3805 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$  y  $T$  la temperatura absoluta en K

Para protones y también para otros núcleos la diferencia de energía  $\Delta E$  es muy pequeña comparada con la energía medida  $K_B T$  de los movimientos térmicos y por lo tanto, las poblaciones de los niveles de energía son casi iguales. Esto significa que la probabilidad de observar una transición de  $N_\beta$  a  $N_\alpha$  es solo ligeramente mayor que para la transición inversa. Esta relación implica porque a mayores valores de  $B_0$  se favorece la sensibilidad de medida en la RMN. Así mismo se pone de manifiesto el aumento de sensibilidad con la disminución de la temperatura. (14)

### 4) Magnetización macroscópica

La pequeña diferencia de energía de los núcleos provoca que no todos los momentos magnéticos sean cancelados y el resultado es un vector macroscópico  $M_0$  que resulta de sumar las componentes en z de los momentos magnéticos no anulados.

El vector macroscópico  $M_0$  es de gran importancia en RMN, su magnitud es directamente proporcional a la sensibilidad de los experimentos. Por ello, es importante utilizar campos magnéticos intensos que favorezcan una mayor diferencia entre los estados energéticos ( $\Delta E$ ) y por consecuencia una mayor cantidad de núcleos en el estado de menor energía. (16)

### 5) Relajación

El proceso de relajación es en el cual los vectores de  $M_z$  aumentan hasta alcanzar el valor de equilibrio  $M_0$ , y simultáneamente los valores  $M_x$ ,  $M_y$ , disminuyen hasta alcanzar el valor cero en equilibrio. Este complicado movimiento del vector magnetización, durante el periodo de relajación fue estudiado por F. Bloch; supuso que el proceso de relajación exhibía una cinética de primer orden del tipo exponencial decreciente, y podía describirse mediante dos tiempos distintos de relajación, denominados  $T_1$  (tiempo de relajación longitudinal) y  $T_2$  ( tiempo de relajación transversal).

El primero de ellos requiere la transferencia de energía desde el núcleo a las moléculas de su entorno, como movimiento térmico mediante un proceso conocido como relajación espín-retículo; el segundo requiere la transferencia de energía a núcleos de diferente clase (ejemplo núcleos con diferente desplazamiento químico) y se denomina relajación espín-espín.

El análisis del proceso le llevo a la formulación de un conjunto de ecuaciones que se denomina ecuaciones de Bloch y que describe la variación de  $M_x$ ,  $M_y$  y  $M_z$  en función del tiempo.

Para simplificar el movimiento, Bloch utilizó el sistema de referencia rotatorio ( $X', Y', Z'$ ) en vez del estacionario ( $X, Y, Z$ ), ya que las ecuaciones se simplifican al no incluir la precesión alrededor del eje  $Z$ .

### c. Señales de RMN

#### 1) La FID (*Free-Induction Decay*) *Decaimiento de la inducción libre*

Esta es una función matemática que representa la variación de la magnetización (o de la corriente inducida en la bobina) en el dominio de tiempo.

La información que podemos extraer de la FID es doble: contiene información de la frecuencia o frecuencias de resonancia de un sistema de espín determinado además contiene información del tiempo de relajación espín-espín, que es un parámetro muy útil en muchos experimentos de RMN.

Esta señal se obtiene de forma digitalizada, los valores se guardan en la memoria del ordenador del aparato. Esto permite poder manipular la FID de forma adecuada (a través de funciones de ponderación) con objeto de mejorar la resolución o relación señal/ruido, proporcionando así una serie de ventajas añadidas de extraordinario valor en comparación con el método de onda continúa. (14)

### d. La Transformada de Fourier

La detección de la señal de FID y el tipo de espectro son convertidos en un espectro de frecuencias utilizando la función matemática de la transformación de Fourier (FT). Ya que la señal de pulsos necesita un proceso matemático que se realice mediante una computadora para que se den los espectros en función de intensidad y frecuencia. (17)

La Transformada de Fourier es una operación matemática que tiene por objeto transformar una función  $f(t)$  adquirida en el dominio del tiempo, en otra equivalente  $F(w)$ .

$$F(w) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) e^{iwt} \dots\dots\dots \text{ecuación 10}$$

Donde  $f(t)$  representa el conjunto de datos obtenidos en el dominio del tiempo y  $F(w)$  la frecuencia correspondiente en el espectro. Es decir, estas representan los mismos datos: uno en el dominio del tiempo y el otro en el de la frecuencia.

En la práctica la Transformada de Fourier se lleva acabo usando el algoritmo de Cooley-Tuckey. (14)

### e. Desplazamiento químico

Los espectros de RMN se representan en graficas que representan la fuerza del campo aplicado que aumenta de izquierda a derecha.

La posición en la gráfica en la cual absorbe un núcleo se llama desplazamiento químico ( $\delta$ ). Este desplazamiento de una absorción de RMN en unidades  $\delta$  es constante, independiente de la frecuencia de operación del espectro. (18)

Esta magnitud se define como:

$$\delta = \frac{V_{\text{muestra}} - V_{\text{referencia}}}{V_{\text{aparato}}} \cdot 10^6 \dots \text{ecuación 11}$$

El valor  $\delta$  para el compuesto de referencia Tetrametilsilano (TMS) es por definición cero.

Los valores de la escala  $\delta$  serán positivos si se encuentran a la izquierda de la señal del TMS y negativos los que estén a la derecha. (14)

### f. Fenómenos de protección

Los fenómenos de protección están asociados con la densidad electromagnética que rodea al núcleo tomado en consideración, o con la corriente electrónica con la cual se encuentra el núcleo.

#### 1) Protección por densidad electrónica

Este se debe al aumento o a la disminución de la electronegatividad de los grupos próximos al protón considerado. Mientras más electronegativo sea un grupo vecino, el protón presentará su resonancia en un campo menor.

Las corrientes diamagnéticas locales son corrientes electrónicas de circulación opuesta al campo magnético principal, con lo cual, se reduce el campo real experimental por los núcleos.

La protección diamagnética de los núcleos de hidrógeno disminuye a medida que se aumenta la electronegatividad del grupo vecino, con lo cual se modifica la densidad electrónica alrededor del núcleo.

En la protección paramagnética, en esta depende de la orientación por el grupo dado, respecto al campo magnético. Las circulaciones paramagnéticas alrededor de un núcleo producen un campo magnético secundario, paralelo, y en el mismo sentido que el campo magnético, con lo que la protección del núcleo disminuye, ya que soporta ambas intensidades, y la señal de resonancia aparece a campos más bajos.

#### 2) Protección a larga distancia

Cierto tipo de estructuras hacen posible la circulación de electrones a través de un número relativamente grande de átomos, y entonces se puede tener el mecanismo de protección a larga distancia. Este se tiene en tipo de orbitales  $\pi$ .

El tipo de hibridación en los átomos de carbono tiene su frecuencia de resonancia a campos más bajos que los del etileno.

Las corrientes electrónicas en los orbitales  $\pi$  del benceno, forman nubes electrónicas arriba y abajo del plano de la ligadura  $\sigma$ , y las circulaciones diamagnéticas inducidas en los átomos de carbono se vuelven paramagnéticas en los hidrógenos que se desprotegen, dando su señal a campos más bajos.

Protones que ocupan posiciones cercanas a un anillo aromático pueden estar sujetos a desprotecciones. En regiones de una molécula se encontrarán en zonas de protección, en tanto que otras se encontrarán en zona de desprotección. (15)

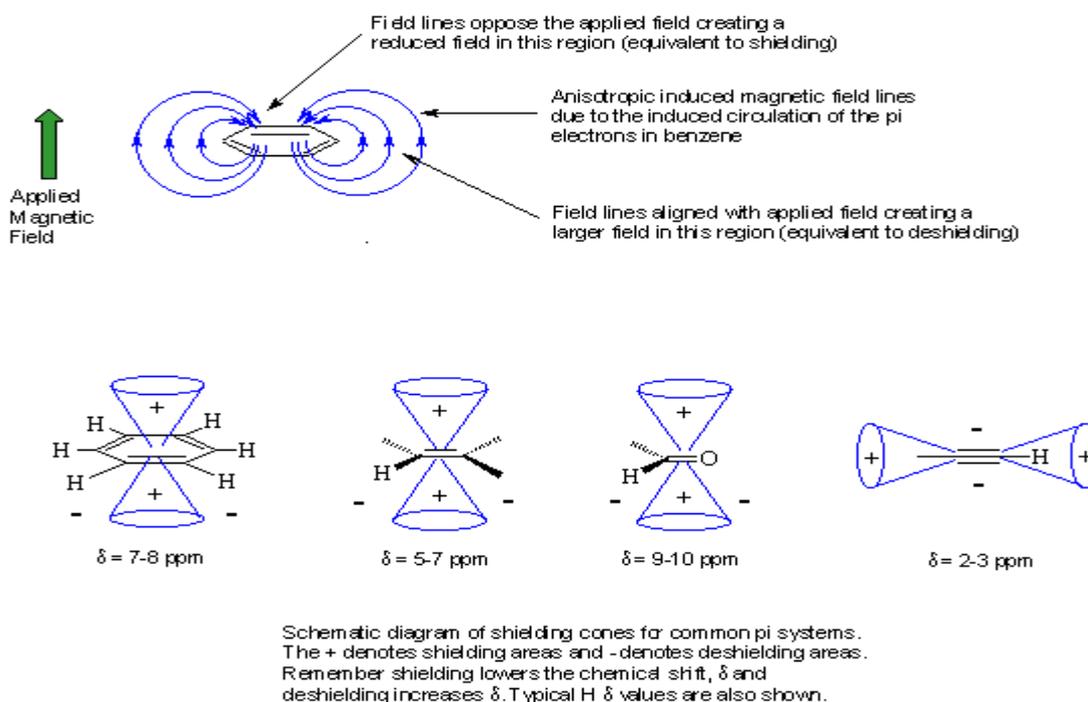


Figura 13. Ilustración del fenómeno de protección a larga distancia en orbitales  $\pi$  (19)

### g. Acoplamiento

Las interacciones magnéticas entre núcleos de diferentes tipos se conocen como interacción espín-espín, a la separación entre picos de una señal múltiple dada, se le llama constante de acoplamiento ( $J$ ), que toma diferentes valores, según cada caso en particular.

La señal triple de los protones del grupo metilo es causada por interacción con cada uno de los protones del metileno. Esto se debe a todas las posibilidades de orientación del espín nuclear.

La intensidad relativa de los picos de una señal múltiple está dada por la probabilidad de encontrar a los protones con los que interacciona, en una orientación dada.



Es químicamente inerte, de bajo punto de ebullición ( $27^{\circ}$  a 1 atm), lo que facilita eliminarlo, después de determinar su espectro. Es magnéticamente isotrópico, y los doce protones dan una sola señal que se localiza a campos más altos que la mayoría de las moléculas orgánicas. Cuando el disolvente usado es agua o agua deuterada ( $D_2O$ ), el TMS no puede ser usado como referencia interna ya que no es soluble. En estos casos se utiliza como referencia externa en un capilar sellado que se coloca dentro del tubo de RMN, o se utiliza la sal sódica del ácido 2,2-dimetil-penta-2-sila-5-sulfónico conocido comúnmente como DSS.

Esta referencia debe usarse en muy pequeña cantidad, solamente para tener una señal de los protones de los tres metilos, ya que, de lo contrario la banda de absorción de los metilenos complican la interpretación del espectro. (15)

### h. Equipo

La muestra se coloca en el campo magnético y es excitada a través de pulsaciones en la frecuencia de radio de entrada. Los campos magnéticos reajustados inducen una señal de radio en el circuito de salida que se utiliza para generar la señal de salida. Esta es analizada por la TF y produce el espectro. El pulso se repite tantas veces como sea necesario para permitir que a partir del fondo del ruido se identifiquen las señales (figura 15). (19)

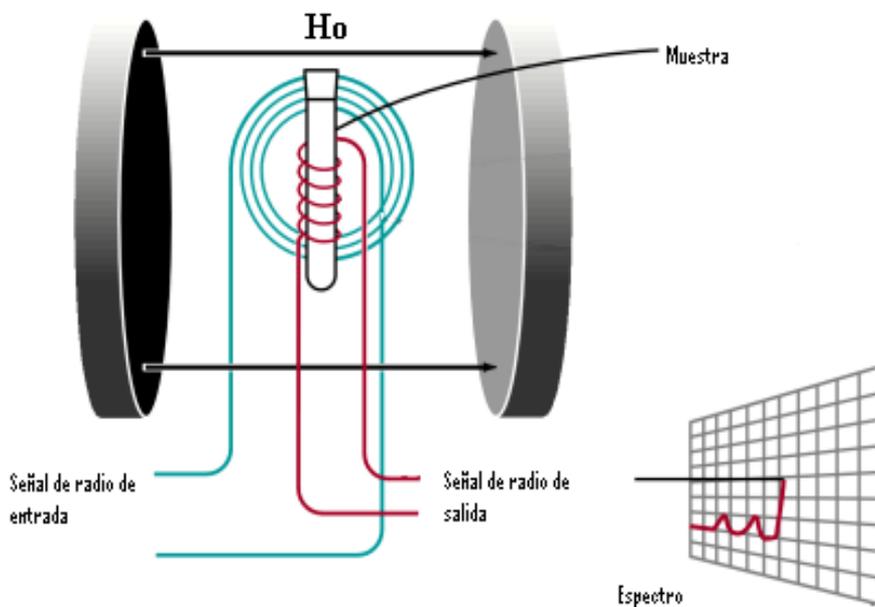


Figura 15. Ilustración de un espectrómetro de RMN

### 3. Espectrometría de Masas (EM)

#### a. Introducción

La espectrometría de masas (EM) es una técnica que se emplea en química, bioquímica, farmacia y medicina. En las cuales se utiliza para determinar secuencias biomoleculares, control de drogas, por mencionar algunos ejemplos. (20)

**Tabla 1. Cronología de Espectrometría de Masas**

Año	Autor	Aportación
1912	J.J Thomson	Primer espectrómetro de masas
1918	Demster	Electro ionización y enfoque magnético
1946	Stephens	Analizador de tiempo de vuelo ( TOF)
1952	Nier Johnson	Instrumentos de doble enfoque
1953-58	Paul,Steinwedel,Raether,Reim von Zahn	Analizador cuadrupolar
1955	Wiley y Mc Laren	Diseño avanzado del analizador del tiempo del vuelo (TOF)
1956	Gohlke y Mc Lafferty	Cromatografía de gases/Espectrometría de Masas
1956	Beynon	EM de alta resolución
1966	Munson y Field	Ionización química
1968	Dole, Mack, Hines, M. ferguson y Alica	Ionización por electro-spray (ESI)
1973	Mc Lafferty	Cromatografía de Líquidos/EM
1981	Baber, Bordoli, sedgwick, Tyler, Surman y Vickerman	Bombardeo de átomos rápidos (FAB)
1983	Blakely y Vestal	Ionización por Termo-spray
1984	Yamashita, fenn, Aleksandrov, Gall	Aplicación de la ESI macromoléculas
1987-88	Karas, Bachmann, Bahr	Ionización Matrix assisted laser desorption (MALDI)
1989	Herry, Williams, Wang	EM por electrospray y resonancia de ion ciclotrón
1990	Katta y Chait	Observación de cambios conformacionales de proteínas ionizadas por electrospray
1991	Hennion, Ganem, Chait y Katta	Complejos no covalentes observados con ionización por electrospray
1993	Chait, Wang, Beavis y Kent Oiels, Zurcher	Secuencia en protein con MALDI
1993	Fitgarerld, Zhu y Smioth	Secuencia en oligonucleótidos con MALDI
1994	Wilim, Mann	Describe la nanoelectrospray
1999	Makarov	Describe un nuevo tipo de analizador de masas: The orbitrap

## b. Fundamento

La espectrometría de masas es una técnica analítica instrumental de gran sensibilidad, capaz de identificar de forma inequívoca cualitativa y cuantitativamente, cualquier tipo de mezclas de sustancias.

Esta técnica también permite determinar la masa molecular de un compuesto y de los diversos fragmentos que resultan de la rotura controlada del mismo. Algunas de las aplicaciones de esta técnica son: la determinación del peso molecular de compuestos orgánicos volátiles, la identificación de un compuesto o un fragmento del mismo mediante su espectro de masas por comparación en bibliotecas de sustancias, el análisis cuantitativo de mezclas volátiles, la determinación de contaminantes en emisiones procedentes de fuentes industriales de alimentos y de animales. (23)

Un espectrómetro de masas comprende:

- Un sistema de introducción de la muestra (sonda o acoplamiento cromatográfico).
- Una fuente de producción de iones. Esta fuente está a una presión muy baja (10-5 torr).
- Un analizador que separa los iones que se forman de acuerdo con la relación:  
Masa relativa del Ion (u.m.a) entre carga del Ion.
- Un detector que visualiza el espectro de masa. (24)

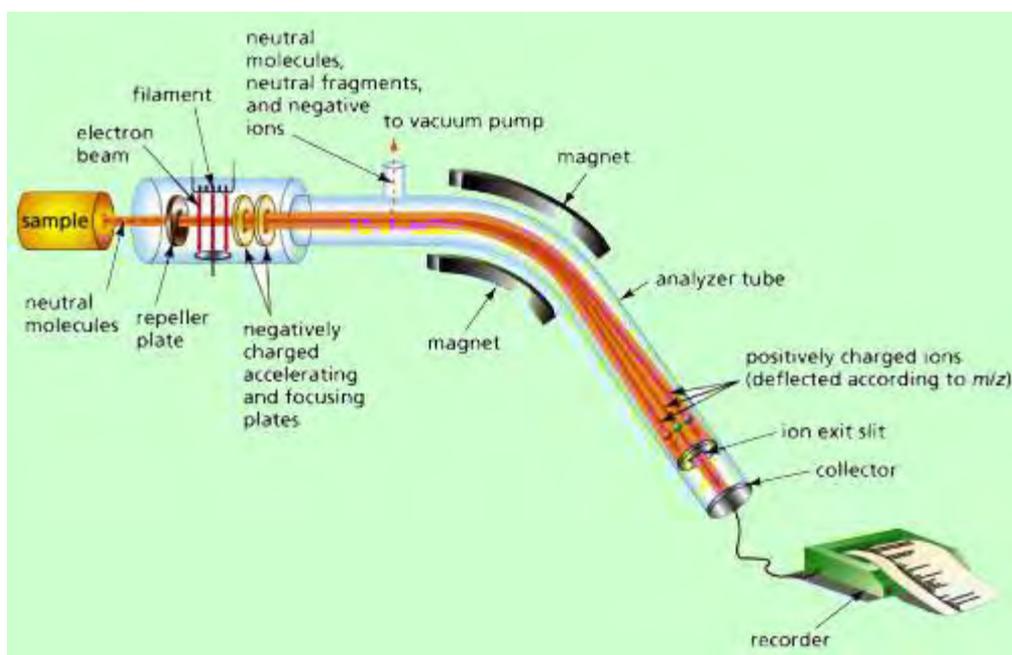


Figura 16. Espectrómetro de Masas (25)

### Ionización

Ionización de la muestra.

La ionización de la muestra se consigue por bombardeo mediante electrones  $e^-$  según el proceso:



Aceleración de los iones por un campo eléctrico.

Convertimos una fracción significativa de los átomos formados en la etapa uno en un flujo de iones generalmente positivos y de una carga única.

La velocidad que adquieren viene regida por la fórmula:

$$v = [2eV/m]^{1/2} \dots\dots\dots \text{ecuación 14}$$

Donde  $V$  es el potencial aplicado, “ $e$ ” la carga del electrón y “ $m$ ” la masa. Cuando las partículas aceleradas se someten a la acción de un campo magnético ( $H$ ) describen una trayectoria circular de radio  $r$  alrededor de este campo, desarrollando una fuerza centrífuga  $mv^2/r$ , la cual es igual a la fuerza de atracción del campo  $Hev$ .

De esto deducimos que el radio es igual a:

$$r = (2Vm/He)^{1/2} \dots\dots\dots \text{ecuación 15}$$

Dispersión de los iones según su relación masa/carga

Basándonos en la ecuación anterior podemos calcular la relación  $m/e$  que es:

$$m/e = H^2.r^2/2V \dots\dots\dots \text{ecuación 16}$$

Dado que la mayoría de los iones formados en la segunda etapa tienen una sola carga y que el resto de parámetros se mantienen constantes, la relación  $m/e$  suele ser la masa del ión.

La utilidad analítica de un espectrómetro de masas depende de la resolución del instrumento, o capacidad del mismo para separar dos partículas de diferente masa.

Detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica.

El ordenador al que está conectado el aparato recoge las distintas señales y las reproduce en forma de espectrograma, formato de fácil interpretación.

### c. Instrumentación

#### 1) Sistema de entrada de muestras

En el sistema de entrada de muestras, un micromol o menos de muestra se convierte al estado gaseoso por calentamiento a unos  $400^\circ\text{C}$  y se introduce lentamente en la cámara de ionización.

La finalidad del sistema de entrada es permitir la introducción de una muestra representativa en la fuente de iones con la mínima pérdida de vacío. En los espectrómetros de masas más modernos encontramos diferentes tipos de sistemas de entrada:

- **Sistemas indirectos de entrada:** es el sistema más clásico y el más simple, en el cual la muestra se volatiliza externamente y se introduce en la región de ionización que está a baja presión. El sistema de entrada es normalmente de vidrio para evitar posibles pérdidas por adsorción.
- **Entrada por sonda indirecta:** los líquidos y los sólidos no volátiles se pueden introducir en la región de ionización mediante un soporte para muestra o sonda, el cual se inserta a través de un cierre de vacío. El sistema de cierre se utiliza para controlar la cantidad de aire que entra después de la inserción de la sonda en la región de ionización. Las sondas también se usan cuando la cantidad de muestra es limitada ya que se pierde mucha menos cantidad.
- **Sistemas de entrada cromatográficos y de electroforesis capilar:** es un tipo de sistema de entrada especial, está indicado su uso cuando al espectrómetro de masa va acoplado un sistema de cromatografía de gases o de líquidos de alta eficacia o a columnas de electroforesis capilar que permiten la separación y determinación de los componentes de mezclas complejas.

## 2) Cámara de ionización

Las fuentes de iones de los espectrómetros de masas, tienen todas unas características comunes, pese a la variabilidad de tipos existentes y es que en todas transforman los componentes de una muestra en iones.

En muchos casos el sistema de entrada y la fuente de iones están combinados en un único componente. En todos los casos, se obtiene un haz de iones positivos o negativos (normalmente positivos) que posteriormente se acelera hacia el interior del analizador de masas o sistema separador a través del acelerador.

La formación de iones del analito es el punto de arranque de un análisis por espectrometría de masas. El aspecto de los espectros de masas para distintas especies moleculares, depende en gran medida del método utilizado para la formación de los iones.

Estos métodos los podemos dividir en dos categorías:

- **Fuentes de fase gaseosa:** la muestra primero se volatiliza y luego se ioniza.

Están generalmente restringidas a compuestos térmicamente estables que tengan puntos de ebullición menores de unos 500°C. En la mayoría de los casos, estos requerimientos limitan la utilización de las fuentes de fase gaseosa a compuestos con pesos moleculares menores de unos 103 Daltons.

Son aplicables a muestras no volátiles y térmicamente inestables y a compuestos que tienen pesos moleculares superiores de 1000 Daltons.

Normalmente los espectrómetros de masas están equipados con accesorios que permiten intercambiar ambos tipos de fuentes.

- Fuentes de desorción: la muestra en estado sólido o líquido, se transforman directamente en iones gaseosos.

Son aplicables a muestras no volátiles y térmicamente inestables a compuestos que tienen pesos moleculares superiores a  $10^5$  Daltons.

Las fuentes de iones se pueden clasificar también en fuentes duras y fuentes blandas.

- Fuentes duras: comunican suficiente energía a las moléculas para que estén en un estado de energía altamente excitado. La relajación posterior, implica la rotura de las uniones produciendo iones fragmentados. Su espectro da lugar a muchos picos y nos da información acerca de la naturaleza de los grupos funcionales e información estructural de los analitos.
- Fuentes blandas: dan lugar a poca fragmentación y el resultado es un espectro con muy pocos picos dándonos información útil ya que nos permite la determinación exacta del peso molecular de la molécula o moléculas.

### 3) Tipos de cámaras de ionización

#### *Fuentes de fase gaseosa*

#### **Impacto de electrones (EI)**

Se somete a la muestra a una temperatura suficientemente elevada (normalmente mediante un filamento caliente de Wolframio o de Renio) como para producir un vapor molecular, el cual posteriormente se ioniza bombardeando las moléculas originadas con un haz de electrones de elevada energía. Pese a sus desventajas, esta técnica es la que se ha usado para determinar la mayoría de los espectros que componen las colecciones de espectros.

#### **Fuentes de ionización química (CI)**

En la ionización química los átomos gaseosos de la muestra (tanto de un sistema de entrada indirecto como de una sonda caliente) se ionizan al colisionar con los iones producidos al bombardear con electrones un exceso de gas reactivo (normalmente metano). Normalmente se utilizan iones negativos, aunque la ionización química de iones negativos se utiliza ocasionalmente en aquellos analitos que contienen átomos muy electronegativos.

#### **Fuentes de ionización por campo (FI)**

En las fuentes de ionización por campo, los iones se forman bajo la influencia de un campo eléctrico elevado ( $10^8$  V/cm). Estos campos se producen al aplicar elevados potenciales (10 a 20 kV) a emisores especialmente contruidos, que están formados por numerosas puntas finas cuyos diámetros son menores a  $1 \mu\text{m}$ . A menudo estos emisores adquieren la forma de un fino hilo de Wolframio en el cual se han formado dendritas o filamentos microscópicos de carbono por pirólisis de Benzoniitrilo en un campo eléctrico elevado.

El resultado de este tratamiento es la aparición de centenares de microagujas de carbón que emergen desde la superficie del hilo. En este caso el analito adquiere poca energía vibracional y rotacional por lo que tiene poca fragmentación.

### ***Fuentes de desorción***

En las dos últimas décadas se han desarrollado numerosos métodos de ionización por desorción para tratar muestras no volátiles o termodinámicamente inestables. Estas técnicas precinden de la volatilización y de la posterior ionización y en su lugar se suministra energía a la muestra sólida o líquida de diversas maneras, de modo que se provoca la formación directa de iones gaseosos. Como consecuencia se obtienen espectros muy simplificados.

### ***Fuentes de desorción por campo (FD)***

Esta fuente de ionización usa un emisor con múltiples puntas, similar al usado en las fuentes de ionización por campo. En este caso el electrodo se coloca sobre una sonda que puede retirarse y recubrirse con una disolución de la muestra, después de reinsertarla la ionización se produce tras proporcionar un potencial elevado a este electrodo. En ocasiones es necesario calentarlo haciéndole pasar una corriente pero puede ocurrir una degradación térmica antes de completarse la degradación.

### ***Desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI)***

Esta técnica de reciente descubrimiento nos permite calcular pesos moleculares exactos de extractos de biopolímeros polares en un intervalo de masas moleculares de varios cientos de miles de Daltons.

En esta técnica se mezcla una disolución acuosa/alcohólica de la muestra con un exceso de una sustancia matriz que absorbe la radiación. La disolución resultante se evapora en la superficie de una sonda metálica que se utiliza para la introducción de la muestra. La mezcla sólida se expone a la acción de un haz de láser pulsante, provocando la sublimación del analito a iones que son introducidos en un espectrómetro de tiempo de vuelo para el análisis de masas.

### ***Ionización por electronebulización (ESI/MS).***

Esta técnica se ha convertido en una de las más importantes para el análisis de biomoléculas de pesos superiores a  $10^5$  Daltons.

Se realiza en condiciones atmosféricas de presión y temperatura. La disolución de la muestra se bombardea a través de una aguja capilar de acero inoxidable a un flujo de algunos microlitros por minuto. Las agujas se mantienen a un potencial de varios KV con respecto al electrodo cilíndrico que rodea a dicha aguja. La niebla de finas gotitas cargadas resultantes pasa a través de un capilar de desolvatación donde se produce la evaporación del disolvente y de las moléculas del analito y donde estas adquieren la carga. Debido a que las gotitas se vuelven más pequeñas por la evaporación del disolvente, su densidad aumenta produciéndose la desorción de los iones en la atmósfera gaseosa.

### ***Fuentes de bombardeo con átomos rápidos (FAB).***

Con este tipo de fuentes, las muestras en un estado condensado, a menudo en una matriz de una disolución de glicerol, se ionizan por bombardeo con átomos de Xenón o Argón de elevada energía. Tanto los iones positivos como negativos del analito son expulsados de la superficie de la muestra por un proceso de desorción.

El haz de átomos rápido se obtiene al pasar iones acelerados de Argón o Xenón de una fuente o cañón de iones a través de una cámara que contiene átomos de argón o xenón a una presión de unos 10<sup>-5</sup> torr. Estos experimentan una reacción de intercambio de electrones en resonancia con los átomos obteniéndose un haz de átomos de alta energía.

### ***Desorción por plasma (PD)***

El deterioro del <sup>252</sup>Cf produce dos fragmentos de fisión que viajan en direcciones opuestas. Un fragmento golpea la muestra anulando entre 1-10 iones analíticos. El otro fragmento golpea un detector y desencadena la puesta en marcha de la adquisición de datos. Este método es especialmente interesante para moléculas largas de origen biológico.

### ***Espectrometría de masas de iones secundarios (SIMS)***

Un haz de luz ionizado primitivo como <sup>3</sup>He<sup>+</sup>, <sup>16</sup>O<sup>+</sup>, o <sup>40</sup>Ar<sup>+</sup> es acelerado y enfocado hacia la superficie de la muestra y entrando dentro de la fase gas.

Aproximadamente el 1 por ciento del material chisporroteado entra en forma ionizada, el cual ya puede ser analizado. SIMS tiene la ventaja que puede ser continuamente chisporroteado desde la superficie y determinar las concentraciones analíticas en función de la distancia desde la superficie original (perfil de profundidad)

### ***Ionización por termonebulización (TS)***

La ionización por termonebulización se usa para elementos reflectantes. Una muestra es depositada encima de una cinta metálica, que puede ser de Pt o Re y una corriente eléctrica calienta el metal a altas temperaturas. La cinta es revestida de grafito que reduce la desfragmentación.

#### ***4) Sistema acelerador***

En el sistema acelerador las partículas ionizadas producidas por el impacto de los electrones son obligados a atravesar una primera ranura aceleradora por una pequeña diferencia de potencial. Entre esta primera y una segunda ranura existe una diferencia de potencial muy elevada que imprime a las partículas su velocidad final. Una tercera ranura actúa como colimador del haz de partículas.

#### ***5) Analizadores de masa***

Para la separación de iones con diferente relación m/e se dispone de varios dispositivos. Lo ideal es que el analizador fuera capaz de distinguir entre diferencias muy pequeñas de masa. Además, los analizadores deberían de permitir el paso del número suficiente para producir corrientes iónicas fáciles de medir.

Al igual que sucede con los monocromadores ópticos, a los que los analizadores son análogos, estas dos propiedades no son compatibles y se debe de llegar a un equilibrio que esta regido por la resolución del espectrómetro de masas.

Existen diferentes tipos de analizadores de masas:

- Analizadores de sector magnético: los analizadores de sector magnético utilizan un imán permanente o un electroimán para hacer que el haz procedente de la fuente de iones se desplace con una trayectoria circular de 180, 90 o 60°. Estos analizadores también son llamados de enfoque simple (figura 17)
- Espectrómetros de doble enfoque: este término se usa en los espectrómetros en los cuales las aberraciones direccionales y las aberraciones de energía de una población de iones se minimizan simultáneamente. El doble enfoque se consigue utilizando combinaciones de campos magnéticos y electrostáticos cuidadosamente seleccionados

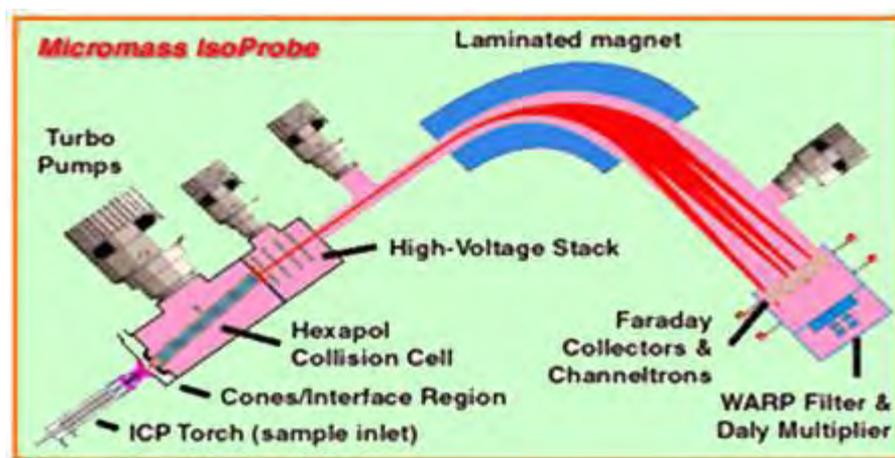


Figura 17. Esquema de un analizador de masas de sector magnético equivalente a los utilizados en espectrometría de masas. (25)

- Espectrómetro de masa cuadrupolar: son normalmente menos caros y más robustos que los de sector magnético, además también ofrecen la ventaja de emplear tiempos de barrido pequeños (<100ms), lo cual es particularmente útil para realizar barridos de picos cromatográficos en tiempo real (figura 18).
- Analizadores de masas de tiempo de vuelo (TOF): en estos aparatos se producen los iones positivos periódicamente por bombardeo de la muestra con impulsos de electrones, de iones secundarios o de fotones generados por láser. Los iones producidos de esta forma son acelerados en un tubo analizador libre de campo mediante un campo eléctrico pulsante de 103 a 104 V. La separación de los iones en función de la masa se produce durante su recorrido hacia el detector, situado al final del tubo. Estos aparatos presentan ventajas como la robustez, simplicidad, fácil acceso a las fuentes de iones y el virtualmente ilimitado intervalo de masas; pero tienen, no obstante, una sensibilidad y una resolución limitadas.

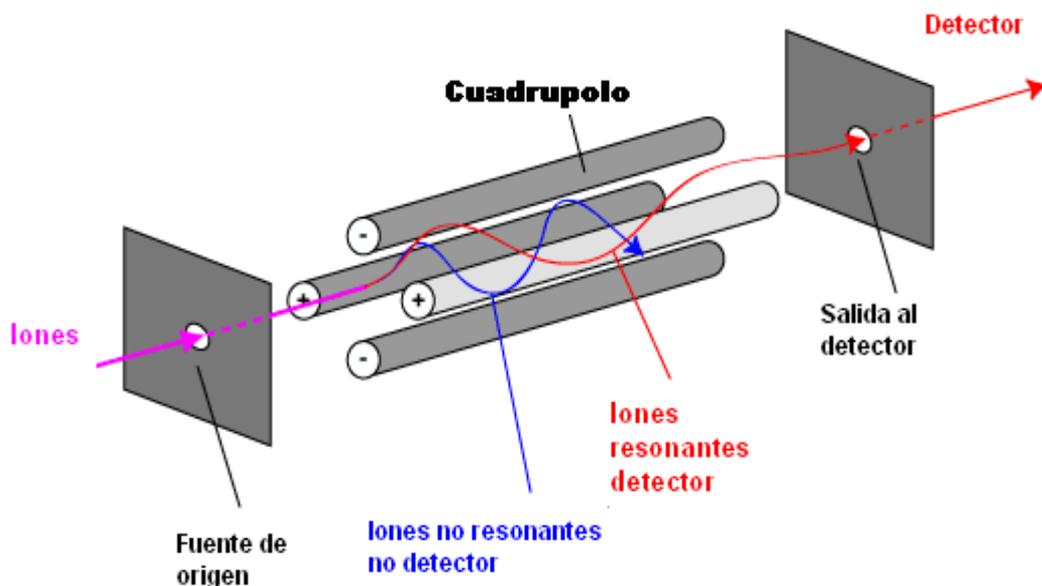


Figura 18. Espectrómetro de masa cuadrupolar, que es uno de los tipos de analizadores de masa más utilizados en espectrometría de masas dado su bajo precio y robustez. (25)

- Analizadores de trampa de iones: es un dispositivo en el que los cationes o aniones gaseosos pueden formarse y quedar confinados durante largos periodos de tiempo por la acción de campos eléctricos y/o magnéticos. Los espectrómetros de trampa de iones son más robustos, compactos y más económicos que los anteriores.

#### d. Transformada de Fourier

Transformada de Fourier (FT): Como sucede con los instrumentos de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, los espectrómetros de masas de Transformada de Fourier proporcionan mejores relaciones señal/ruido, velocidades mayores y sensibilidad y resolución más elevadas (figura 19).

La parte fundamental de un instrumento de Transformada de Fourier es una trampa de iones en la cual los iones circulan en órbitas bien definidas durante largos periodos. Tales cavidades se construyen aprovechando el fenómeno de resonancia iónica ciclotrónica.

La resolución en espectrometría de masas de Transformada de Fourier está limitada por la precisión en la medida de la frecuencia más que por las rendijas o las medidas de campo.

Es posible alcanzar una resolución extremadamente elevada (superior a 10<sup>6</sup>) dado que las medidas de frecuencia se pueden realizar con elevada precisión.

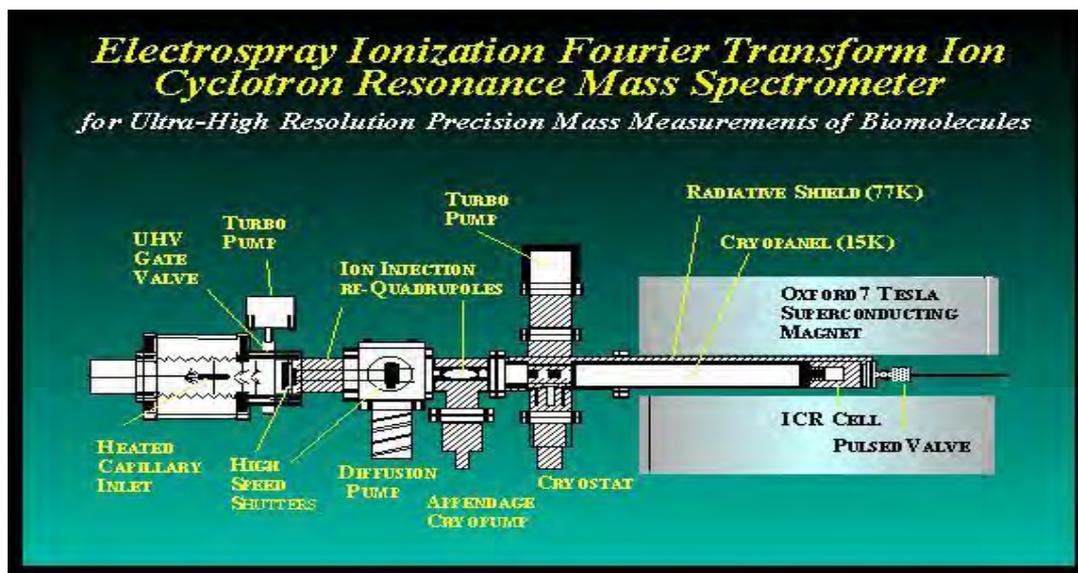


Figura 19. Analizador de masas de Transformada de Fourier. (25)

#### e. Detectores

Los iones procedentes del sistema acelerador llegan al detector el cual generalmente esta constituido por un cátodo emisor que al recibir el impacto producido por las partículas cargadas emite electrones. Estos electrones son acelerados hacia un dínodo el cual emite varios electrones más al recibir el impacto de cada electrón. Este proceso se repite varias veces hasta obtenerse una cascada de electrones que llega al colector lográndose una corriente fuertemente amplificada, por un procedimiento muy similar al que se utiliza en los tubos fotomultiplicadores. La corriente obtenida puede amplificarse de nuevo por procedimientos electrónicos y se lleva a un sistema registrador. (25)

#### 4. Otros Métodos

Aparte de las técnicas de IR, EM y RMN, se puede identificar la pseudoefedrina por otras técnicas como son:

- Cromatografía en capa fina. (26)
- Espectrofotometría Ultravioleta. (3)
- Cromatografía de líquidos de alta resolución. (3,27)

#### *Cromatografía en Capa Fina*

La separación de mezclas de moléculas mediante la cromatografía de capa fina se basa en el principio del reparto entre dos fases. En general, una cromatografía se realiza permitiendo que la mezcla de moléculas que se desea separar (muestra) interaccione con un medio o matriz de soporte que se denomina fase estacionaria.

Un segundo medio (la fase móvil) que es inmiscible con la fase estacionaria se hace fluir a través de ésta para “lavar” (eluir) a las moléculas en la muestra. Debido a que las distintas moléculas en la muestra presentan diferente coeficiente de reparto, la fase móvil “lavará” a los distintos componentes con diferente eficiencia, de modo que aquellos que “prefieren disolverse” en la fase móvil serán eluidos más rápido que los que sean preferencialmente solubles en la fase estacionaria. (28)

### ***Espectrofotometría Ultravioleta***

Se basa en la medida de la absorción por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática.

La banda espectral empleada en las mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta de la zona ultravioleta hasta la visible del espectro, se considera como dos zonas la ultravioleta de 190 nm a 380 nm y la visible a 380 nm a 780 nm.

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida.

La disminución de la energía de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer: (3)

$$A = abc = \log_{10} (1/T) \dots \dots \dots \text{ecuación 16}$$

Donde:

A= Absorbancia

a= absortividad

b= longitud de la trayectoria de la energía luminosa expresada en centímetros

c= Concentración de la sustancia expresada en gramos por litro

T= Transmitancia.

### ***Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución***

La Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR)

El éxito de la aplicación para un compuesto dado depende de la combinación de las condiciones de operación, es decir: la preparación de la muestra, el tipo de columna, la fase móvil, la longitud y el diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, el tipo de detección, el algoritmo de interacciones, etc.

La migración diferencial en la CLAR es resultado del equilibrio de distribución entre los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil.

Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registra una respuesta proporcional a su cantidad sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto; éste se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma. (3)

### **C. Laboratorio de Aduanas**

La Administración General de Aduanas es una entidad del Gobierno Federal dependiente del Servicio de Administración Tributaria (SAT, órgano desconcentrado de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público), cuya principal función es la de fiscalizar, vigilar y controlar la entrada y salida de mercancías, así como los medios en que son transportadas, asegurando el cumplimiento de las disposiciones que en materia de comercio exterior haya expedido la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, así como otras secretarías del Ejecutivo Federal con competencia para ello; ayudar a garantizar la seguridad nacional; proteger la economía del país, la salud pública y el medio ambiente, impidiendo el flujo de mercancías peligrosas o ilegales hacia nuestro territorio; además de fomentar el cumplimiento voluntario de esas disposiciones por parte de los usuarios.(29)

En México existen 48 Aduanas

- 21 Fronterizas.
- 17 Marítimas.
- 10 Interiores.

De las cuales 22 cuentan con un área de asesoría y muestreo integrada por personal químico para el reconocimiento de mercancías de difícil identificación (productos químicos). Por otro lado se esta implementando el sistema denominado aduana modelo, en cuanto a logística, equipamiento y personal capacitado.

Misión de la Aduana Mexicana.

Controlar la entrada y salida de mercancía del país mediante un servicio aduanero integro, transparente, justo y de calidad que facilite a los usuarios el cumplimiento de las disposiciones legales.

Laboratorio Central de Aduanas.

- Se encarga de llevar a cabo los análisis químicos arancelarios.
- Cuenta con personal capacitado (Técnicos, Químicos e Ingenieros).
- Equipo para metodología de análisis como: infrarrojo, cromatografía de gases, resonancia magnética, espectrometría de masas, plasma, absorción atómica, microscopio de barrido electrónico, etc.

## **1. Historia de Aduana México**

El 19 de febrero de 1900 se constituyó por decreto presidencial la Dirección General de Aduanas, conformada por seis secciones.

El 17 de octubre de 1913 se firmó el decreto por el cual se crearon ocho secretarías de Estado para el despacho de los negocios administrativos, entre ellas la Secretaría de Hacienda y Crédito Público y Comercio, con atribuciones sobre aranceles de aduanas marítimas y fronteras, vigilancia, impuestos federales y otros conceptos.

En 1916 se publicó la tarifa de aranceles, en la cual el único producto prohibido era el opio; se redujeron los gravámenes a los artículos de primera necesidad y se aumentaron para los artículos de lujo.

En 1929 la Ley vigente intentó modernizar y simplificar los procedimientos para el despacho de mercancías en las aduanas, junto con ella se pretendió la unificación en una sola tarifa de los diferentes impuestos. Esta ley fue abrogada por la nueva Ley Aduanera de 1935, en la que se incluyó un nuevo régimen jurídico para las actividades de los agentes aduanales.

El 18 de noviembre de 1931 se expidió el Reglamento Interior de la Dirección General de Aduanas y el Reglamento Interior de la Secretaría de Hacienda.

En su artículo 3 se ubicó a la Dirección de Aduanas dentro de las Oficinas de Servicios Generales, con la función de administrar, coordinar y controlar los impuestos, derechos y aprovechamientos aduanales.

En 1951 se publicó el Código Aduanero, vigente hasta 1982, durante el periodo de sustitución de importaciones. Señalaba los lugares para realizar la introducción o extracción de mercancías; los casos de excepción para comerciar con los países, los requisitos especiales, las prohibiciones y la documentación para la operación; así como los productos sujetos a contribuciones aduaneras.

Con la publicación de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, el 29 de diciembre de 1976, se publicó un nuevo Reglamento Interior de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público el 23 de mayo de 1977, quedando integrada por la Subsecretaría de Hacienda y Crédito Público; la Subsecretaría de Ingresos; la Subsecretaría de Inspección Fiscal, a la que se encontraba adscrita la Dirección General de Aduanas; la Oficialía Mayor; la Procuraduría Fiscal de la Federación y la Tesorería de la Federación.

La Ley Aduanera, publicada el 30 de diciembre de 1981, contenía la terminología utilizada internacionalmente; se simplificó la estructura de los recursos administrativos, remitiéndose a los previstos en el Código Fiscal de la Federación y se regía por un nuevo principio de confianza en el contribuyente, a través de la autodeterminación del impuesto; se recopilaban las normas de valoración de mercancías; se promovía la industria maquiladora y las empresas Pitex, y se definieron los regímenes aduaneros que conocemos.

México se incorporó en 1986 al Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio (GATT), y en mayo de 1988 al Consejo de Cooperación Aduanera (CCA).

En 1989, la Dirección General de Aduanas quedó asignada a la Subsecretaría de Ingresos, mediante la reforma del Reglamento Interior de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.

Mediante el decreto por el que se reforman, adicionan y abrogan disposiciones del Reglamento Interior de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, publicado el 4 de enero de 1990, gran parte de las funciones de la Dirección General de Aduanas fue distribuida a unidades administrativas adscritas a la Subsecretaría de Ingresos, con funciones meramente fiscales.

El 25 de enero de 1993 se publicó la reforma al Reglamento Interior de la Secretaría de Hacienda y Crédito Público, en la que se modificó el nombre de la Dirección General de Aduanas por el de Administración General de Aduanas y se estableció la jurisdicción de 45 aduanas en el país.

En 1994 se separaron, de la Resolución que establecía reglas fiscales de carácter general (Resolución Miscelánea Fiscal), las reglas de Comercio Exterior.

Posteriormente se vio la necesidad de hacer una reforma integral a la ley que venía regulando la operación aduanera, publicándose una nueva Ley Aduanera el 15 de diciembre de 1995, la cual entró en vigor el 1 de abril de 1996, reformada mediante publicación del 30 de diciembre del mismo año.

Los cambios consistieron en la introducción de mecanismos que permitirían valorar la mercancía de acuerdo con lo establecido por el artículo VII del GATT, así como el cambio del sistema aleatorio por un sistema automatizado (inteligente); se reforzaron los métodos para el control de los agentes y apoderados aduanales, así como de sus representantes.

A partir del 1 de julio de 1997 se creó el Servicio de Administración Tributaria (SAT), al cual quedó adscrita la Administración General de Aduanas. El Reglamento Interior del Servicio de Administración Tributaria se publicó el 30 de junio de 1997.

En 1998 nuevamente se reformó la Ley Aduanera, en el sentido de revisar y fortalecer los mecanismos de control que permitieran combatir la evasión en el pago de contribuciones, el cumplimiento de las regulaciones y restricciones no arancelarias y en general el fraude aduanero, que representa una competencia desleal para la industria nacional, el comercio formalmente establecido y el erario público.

Del año 2000 a nuestros días.

Se hicieron algunas modificaciones, principalmente en el manejo, almacenaje y custodia de mercancías de comercio exterior; el ingreso o extracción de mercancías por vía postal; el reconocimiento aduanero de mercancías; la valoración aduanera; la garantía de contribuciones para el régimen de tránsito de mercancías, los procedimientos administrativos y las infracciones aduaneras, entre otras.

Ante la apertura del comercio exterior emprendida en la década pasada, se pretende prestar el servicio aduanero donde la demanda comercial lo requiera, para lo cual se establece contacto con las cámaras industriales, para conocer las necesidades de importación y exportación de la planta productiva.

Con el fin de facilitar la operación mediante métodos de control, se instrumentó el Sistema Automatizado Aduanero Integral (SAAI), así como el sistema de selección automatizado en los reconocimientos, lo que conocemos como semáforo fiscal. Se delegó la responsabilidad de clasificar, determinar el valor en aduana y el origen de las mercancías a los agentes aduanales, quedando a cargo de la autoridad sólo la facultad de verificación del cumplimiento de esta obligación, así se redujo la discrecionalidad de los empleados en la aduana.

La instalación de equipo de alta tecnología ha permeado todas las áreas y procedimientos que se realizan, de tal forma que la red informática se actualiza en forma permanente y puede utilizarse en el ámbito nacional con reportes automatizados (45) del quehacer aduanero. Por otra parte, los sistemas de control (videos, aforos y rayos X) son continuamente renovados.

En cuanto a la facilitación en salas internacionales de pasajeros, se sustituyó el semáforo fiscal por un mecanismo que automáticamente determina si procede o no la revisión del equipaje, mejorando la detección de mercancías no declaradas. Con el rediseñamiento del área de aduanas se está agilizando la revisión de los flujos de pasajeros. (30)

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la elevación de los niveles de importación de pseudoefedrina, registrando normalmente importaciones de 55 toneladas anuales y elevando la cifra en el 2004 a 220 toneladas, mientras las enfermedades respiratorias se mantenían en los mismos rangos, las autoridades sanitarias iniciaron las investigaciones determinando la eliminación de la sustancia del mercado.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) ha autorizado que a partir del 31 de agosto del 2007 haya un cambio en la formulación en los antigripales sustituyendo la pseudoefedrina precursor utilizado para la elaboración de metanfetaminas, por fenilefrina, realizando la devolución y acopio de medicamentos que contenían esta sustancia a los laboratorios y la presentación de las solicitudes para la destrucción ante COFEPRIS el 15 de septiembre del mismo año.

La importación de pseudoefedrina sólo se autoriza para casos de investigación y análisis toxicológico, así como para fines científicos, restringiendo a cuatro puntos la entrada al país:

- 1) Aduana del Puerto de Veracruz, Veracruz.
- 2) Aduana Puerto de Manzanillo, Colima.
- 3) Aduana terrestre de Nuevo Laredo, Tamaulipas.
- 4) Aduana del Aeropuerto Internacional de la Ciudad de México.

Sin embargo se sigue observando la entrada de pseudoefedrina de manera ilegal, poniendo en riesgo la salud de todo un país, tomando como medida el muestreo de polvos o muestras de dudosa procedencia por los agentes aduanales y enviándolas a la Administración de Operación Aduanera "8", para la identificación de dicha sustancia y descartando la importación ilícita de pseudoefedrina.

Durante el otoño del 2008, a un año de la toma de decisión de las autoridades sanitarias para prohibir la importación de pseudoefedrina, se evaluó la cantidad de muestras analizadas en la Operación Aduanera N° 8 de la Ciudad de México donde las muestras fueron preparaciones, principios activos, medicamentos, gel capilar, etc. A medida que se detecte rápidamente la entrada de ésta sustancia al país, será minimizado el problema de su distribución y empleo para acciones ilícitas.

El Químico Farmacéutico Biológico (QFB) es el responsable del análisis acertado y oportuno de las mercancías de importación con el fin de detectar la entrada de pseudoefedrina de manera ilícita al país e informar a las instancias correspondientes.

### **III. OBJETIVO**

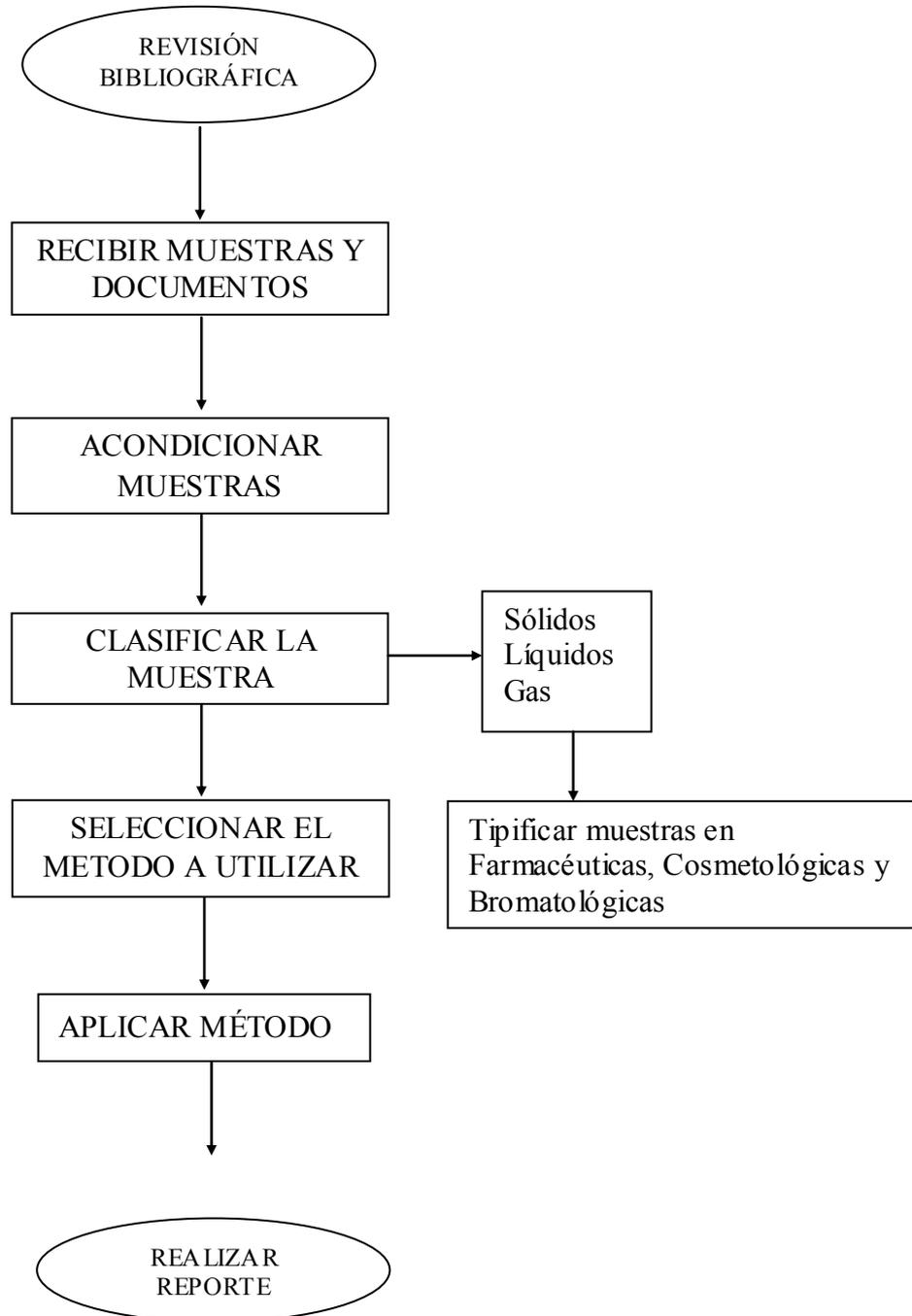
Determinar la Pseudoefedrina por RMN, IR-TF y EM en muestras urgentes enviadas al Laboratorio Aduanal de la Ciudad de México durante el Otoño del 2008; detectando la introducción de una sustancia ilícita que es precursor de metanfetaminas.

#### **IV. HIPÓTESIS**

De acuerdo a las características analíticas intrínsecas de la pseudoefedrina permite que ésta sea introducida de forma ilegal oculta en diferentes mercancías (alimentos, preparaciones farmacéuticas, principios activos, cosméticos, textiles, etc.). Por tanto realizando el análisis oportuno y eficaz de las muestras urgentes que llegarán a la Operación Aduanera N° 8 y al encontrar ésta sustancia en el 45 % de dichas muestras se conseguirá impedir su entrada y distribución ilícita al país.

## V. METODOLOGÍA

### A. Diagrama de Flujo



## **B. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPOS**

### **1. MATERIAL**

- Vasos de precipitado de 50,100 y 150mL Kimax
- Mortero de agata con pistilo
- Matraz de separación 125 y 250mL
- Agitador
- Dado
- Placa para IR
- Cristal de cloruro de sodio NaCl
- Probeta 50ml
- Tubos para RMN
- Capilares
- Espátula
- Brocha
- Cápsulas de porcelana
- Crisoles
- Spin

### **2. REACTIVOS**

- Hidróxido de Sodio (NaOH) Merck
- Ácido clorhídrico (HCl) Merck
- Cloroformo Merck
- 1,2- Dicloroetano Merck
- Metanol Merck
- Agua destilada
- Bromuro de potasio (KBr) Merck
- Cloroformo deuterado Merck
- Agua deuterada Merck

### **3. EQUIPO**

- Espectrofotómetro de IR Spectrum One Perkin Elmer FT-IR
- Espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear Varian 500MH
- Espectrofotómetro de Masas DSQ II Thermo Electron detector cuadrupolo acoplado a Cromatografía de Gases

### C. Procedimiento

1. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en fuentes primarias, secundarias y terciarias.
2. Recepción de muestras y documentos.
  - a. Se recibieron las muestras programadas verificando que el número consecutivo correspondiera al que se encuentra en el formato para el programa de muestras.
  - b. Se revisó que los sobres estuvieran cerrados en caso de muestras únicas y muestras múltiples en bolsas con etiquetas de identificación. Se revisaron las condiciones en que las muestras fueron recibidas, se verificó que los documentos que acompañaban a las muestras programadas correspondan al número consecutivo.
  - c. Se identificó la muestra sacándola del sobre y las bolsas para colocar una etiqueta tanto en el frasco como en la tapa del mismo que contenga el número consecutivo.
  - d. Se clasificó la muestra según su estado físico en sólidos, líquidos o gases.
    - 1) A las muestras sólidas se les realizó:
      - a) El FT-IR de la siguiente manera:
        - i) En un mortero de ágata se colocó KBr y la muestra en una proporción de 3:10.
        - ii) Se trituró homogéneamente.
        - iii) Se vertió en un dado y se colocó en la prensa para formar la pastilla.
        - iv) Una vez que se obtuvo la pastilla se coloca en el espectrofotómetro de IR y se obtiene el espectro de la muestra.
      - b) Solubilidad en diferentes disolventes.
      - c) Análisis por RMN de la siguiente manera:
        - i) Se colocó la extracción en un tubo de RMN y se le agregó el disolvente (agua deuterada o cloroformo deuterado).
        - ii) Esta disolución se agitó hasta disolver completamente.
        - iii) Se introdujo el tubo de RMN en el carrusel del equipo de RMN.
        - iv) Llenó el registro de la bitácora de RMN.
        - v) Se registró la corrida en la computadora, se integraron las señales e imprimió el espectro.
      - d) La interpretación de FT-IR y RMN.
      - f) Se realizó el análisis de EM de la siguiente manera:
        - i) Una pequeña cantidad de los cristales de la extracción se colocaron en un tubo de ensaye.

- ii)* Se les agrego un mililitro de cloroformo.
- iii)* Con un capilar se tomó un poco y se colocó sobre el filamento del espectrómetro.
- iv)* Una vez colocada la muestra se introdujo la guía hasta la primera marca.
- v)* Se evacuó y se introdujo la guía.
- vi)* Se realizó el registro en la bitácora y en la computadora del equipo.
- vii)* Se ejecutaron las instrucciones para llevar a cabo la corrida de la muestra.

2) A las muestras líquidas se les determinó:

a) El contenido de materia fija y materia volátil.

*i)* Materia Fija: En un Crisol a peso constante, se pesó de uno a dos gramos de la sustancia y se colocaron dentro de una mufla a 900°C por dos horas, una vez que se enfrió el crisol se pesó y se calculó el porcentaje.

*ii)* Materia Volátil: En una cápsula de porcelana a peso constante, se pesó de uno a dos gramos de la muestra y se colocaron en una estufa a 100° C por dos horas, después se dejó enfriar y se pesó nuevamente para calcular el porcentaje.

b) Si la muestra contenía disolventes orgánicos o agua, se adicionó el cloroformo.

c) Si la muestra se presentó en disolución acuosa se procedió a realizar el IR de la siguiente manera:

*i)* En una placa de metal se colocó un cristal de NaCl (muestras que no contienen agua), o en una placa de madera se colocó el cristal de Plata (muestras que contienen agua)

*ii)* Se tomó la muestra con un capilar y se colocó en el cristal (NaCl o Ag), la muestra se distribuyó en el cristal.

*iii)* Se colocó en el espectrómetro de IR y se obtuvo el espectro de la muestra.

Y posteriormente se realizó RMN y EM.

d) Si la muestra se presentó en disolventes orgánicos se realizó:

*i)* FT-IR

*ii)* RMN

*iii)* EM

e) Una vez obtenidas las espectroscopias de FT-IR y RMN se determinó lo siguiente:

*i)* Si la muestra fue de polaridad intermedia de bajo peso molecular o es volátil; la misma será inyectada en cromatografía de gases acoplada a E.M.

3) En caso de que la muestra no sea volátil, la técnica es la exposición directa (DEP).

3. Una vez obtenidas las tres espectroscopias se procedió a la interpretación de los resultados.

4. Si se contó con la información completa y es suficiente para dictaminar se dio por terminado el análisis.

5. Consideraciones en caso de que la muestra (sólida o líquida), no correspondió con el espectro de infrarrojo de la Tarjeta de Identificación.

a. Extracción.

1) En un vaso de precipitado de 50 mL se agregaron 1 a 2 g de muestra y 20 mL de agua.

2) A esta disolución se le cambio el pH con NaOH al 10 por ciento hasta que se obtuvo un pH básico.

3) Se vertió esta disolución a un matraz de separación de 125 mL y se le agregó 20 mL de cloroformo.

4) Se agitó y dejó que se separaran las dos fases (orgánica/acuosa).

5) Se extrajo la fase orgánica en un vaso de precipitado.

6) En una placa de calentamiento se concentró la fase orgánica, una vez concentrada la muestra se procedió a realizar IR, RMN y EM.

6. Para fines de este trabajo se tipificaron las muestras de acuerdo a:

a. Farmacéuticas: Todas aquellas muestras que llegaron como principios activos, fármacos y medicamentos.

b. Cosmetológicas: Todas aquellas muestras que llegaron como gel.

c. Bromatológicas: Aquellas como té, suplementos alimenticios principalmente.

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Se evaluaron artículos, libros e información técnica proporcionada por la Operación Aduanera N° 8.

B. Se recibieron un total de 134 muestras, las cuales todas correspondieron a la documentación reportada, y a todas se les asignó el número consecutivo interno del laboratorio.

C. Se clasificaron en:

Tabla 2. Registro de las muestras de acuerdo a su estado físico.

Muestras	Sólidas	Líquidas	Gas
Cantidad	103	32	0

En la tabla 2 se puede observar que se obtuvo un mayor ingreso de muestras sólidas, esto debido a las características intrínsecas de la pseudoefedrina, las cuales pueden ser introducidas más fácilmente en un sólido que en una disolución, por los disolventes que se emplearían.

Recibiendo un 76 por ciento de muestras en estado sólido, 23,88 por ciento líquidos y ningún gas.

De acuerdo a la tipificación se obtuvo

Tabla 3. Registro de la presencia de pseudoefedrina en muestras urgentes en el otoño del 2008

MES	MUESTRAS URGENTES		
	Farmacéuticas	Cosmetológicas	Bromatológicas
21-Sept al 21-Oct	☆		
21-Oct al 21-Nov		☆	
21-Nov al 21-Dic	☆		

☆ Presencia de pseudoefedrina

Para poder tener una clasificación de las muestras además de su estado (sólido, líquido, gas), se tipificaron las muestras urgentes en:

- Farmacéuticas
- Cosmetológicas
- Bromatológicas

Esto de acuerdo a que la mayoría de muestras que llegan a la Operación Aduanera N° 8, en calidad de urgentes corresponden a esta clasificación, considerando que en la determinación de pseudoefedrina en éstas es en donde se ha determinado la presencia de ésta.

De las muestras que llegaron en calidad de urgente en el periodo del otoño del 2008, de acuerdo a la tipificación se encontró la presencia de pseudoefedrina en muestras farmacéuticas y cosmetológicas (tabla 3).

Teniendo en el primer mes la presencia de ésta en muestras farmacéuticas, en el segundo periodo fue en las cosmetológicas para finalizar con la incidencia en las muestras farmacéuticas en el último periodo.

Tabla 4. Registro de la cantidad de muestras urgentes que llegaron al laboratorio de Aduanas

MES	Farmacéuticas	Cosmetológicas	Bromatológicas
21-Sept al 21-Oct	35	2	10
21-Oct al 21-Nov	21	1	35
21-Nov al 21-Dic	20	0	15

Siendo recibidas un total de 76 muestras farmacéuticas, 3 muestras cosmetológicas y un 60 en bromatológicas.

Debido al periodo navideño se tiene un mayor ingreso de mercancías al país, siendo propicio para la introducción de la pseudoefedrina de forma enmascarada.

Tabla 5. Registro de la cantidad de muestras que contenían pseudoefedrina

MES	MUESTRAS CON PSEUDOEFEDRINA	TOTAL DE MUESTRAS POR MES
21-Sep al 21-Oct	4	42
21-Oct al 21-Nov	1	57
21-Nov al 21-Dic	1	35
TOTAL DE MUESTRAS	6	134



Figura 20. Representación gráfica del total de muestras que se determino pseudoefedrina.

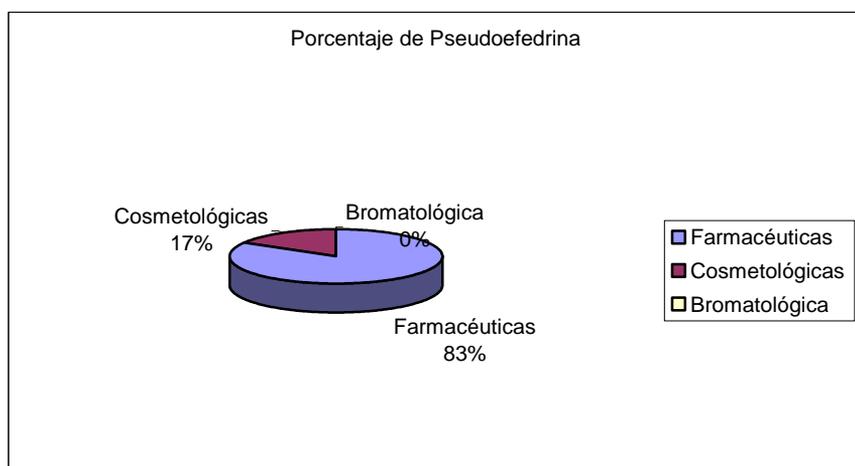


Figura 21. Representación gráfica de la determinación de Pseudoefedrina en las diferentes muestras en porcentaje.

De 134 muestras recibidas en el periodo de otoño del 2008, 6 contenían pseudoefedrina, de las cuales 5 corresponden a muestras farmacéuticas y la restante a cosmetológicas.

De las muestras con pseudoefedrina se presenta su espectro (Anexo 1).

En las muestras que llegaron al laboratorio en calidad de urgentes, el 4,47 por ciento son aquellas en las cuales se detecto la presencia de pseudoefedrina, (figura 20).

De este porcentaje corresponde el 83,33 por ciento a las muestras farmacéuticas, es decir a aquellas que llegaron como principios activos y medicamentos (en presentación comercial o granel).

El 16,66 por ciento restante, pertenece a la determinación en muestras cosmetológicas, las cuales llegaron en presentaciones como gel capilar (figura 21).

En las muestras bromatológicas (principalmente té y suplementos alimenticios) no se encontró la presencia de este precursor, siendo determinada en la mayoría de casos cafeína.

De todas las muestras que llegaron en calidad de urgentes se procedió a realizar el IR de muestra original y compararlo con las Tarjetas de Identificación (TI) si este correspondía, se reportaba la muestra.

En los casos en los cuales no correspondía se prosiguió a realizar extracciones en medio básico con el propósito de extraer pseudoefedrina como base, realizando los espectros correspondientes (IR, RMN, EM) con los cuales se determina la presencia de pseudoefedrina.

Se realizó IR como medida presuntiva considerando las principales bandas características de esta sustancia las cuales son 704, 764, 1036, 1005, 1210 y 159  $\text{cm}^{-1}$ . Los metilos tienen una frecuencia de 2960, 1380, los metilenos en 2800, 1400 y si la cadena es más de cuatro entonces se identifican 725-720, el grupo amino tiene una frecuencia de 1670-1640, el grupo alcohol 3650-3200, 1500-1300, 1050 alcohol primario, 1100 alcohol secundario, 1150 alcohol terciario, 1200 fenol y los anillos aromáticos en 3150-3050, 950, 650, sobretonos en 200-1600 y en 1600-1450 estiramiento. (2,31).

La espectroscopia de RMN es la técnica confirmativa para dictaminar pseudoefedrina, ya que en ésta se puede identificar los protones correspondientes a la molécula, y es la única técnica que diferencia a la pseudoefedrina de la efedrina, en comparación con IR y EM en las cuales el espectro es muy parecido.

Esto debido a la orientación del grupo OH, de la molécula de la efedrina, que la diferencia de la pseudoefedrina, las señales del metilo de la efedrina resultan en un alto campo comparadas con las de la pseudoefedrina.

En la Espectrometría de Masas el Ion masa característico es 58 que corresponde al grupo amino y 77 que corresponde al anillo aromático (2,32).

Muestras en las que se identificó pseudoefedrina

21-Sep al 21- Oct

1. 08-Sep-512-16 Descripción:

Las muestras llegan reportadas como almidón, estas son un granulado blanco.

2. 08-Sep-512-38 Descripción:

La muestra llega reportada como almidón está es un polvo blanco granulado.

3. 08-Sep-3618 y 08-Sep-4369-9

Descripción:

La muestra llega reportada como ácido ascórbico, la cual se presenta en cristales transparentes.

21-Oct al 21-Nov

1. 08-Oct-1043

Descripción:

La muestra llega reportada como Gel capilar para la caída de cabello a base de extracto de té verde. Es una muestra líquida con disolventes.

21-Nov al 21-Dic

1. 08-Nov-2613

Descripción

La muestra llega reportada como fabricación a granel con presentación de tabletas. Son tabletas blancas.

### *Análisis de los espectros*

Las espectroscopias de IR, RMN y EM que se realizaron a las extracciones de las muestras siguen la misma explicación y el mismo diagrama de la muestra 08-Sep-512-16 (figuras 22, 23, 24) la diferencia en los espectros de RMN en las extracciones de las muestras es la efedrina que se diferencia de la pseudoefedrina por tener señales a mayor campo.

De la muestra 08-Sep-512-16, que llegó al laboratorio reportada como almidón, se determinó su espectro de muestra original, el cual no correspondía con el TI.

En el espectro de muestra original, se identifican las bandas de pseudoefedrina, además de carbohidratos.

Del espectro de IR de la extracción en medio básico se puede observar el IR de la pseudoefedrina. (2, 31)

En el espectro de RMN el disolvente empleado fue agua deuterada, observando los dobletes característicos del anillo aromático en 7,2 ppm, el Hidrógeno metilo terminal que está unido al Nitrógeno, la señal aparece en 2,1 a 2,2 ppm dando un singulete, el Hidrógeno del metilo terminal unido al CH, aparece en 1 ppm aproximadamente siendo un triplete, el H del C unido a N, CH<sub>3</sub> y fénil-CH-OH aparece en 2,8 y es un quintuplete, el H del C unido a OH, grupo fénil y CH aparece en 4,4 dando un doblete.

Estas señales se determinan de acuerdo a la regla (n + 1). ( figuras 22 y 23)

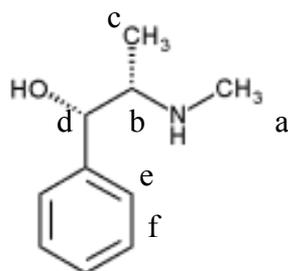


Figura 22. Estructura de la pseudoefedrina donde se identifican los diferentes protones.

Donde de acuerdo a (n+1)

$$a = (0+1) = 2$$

$$b = (4+1) = 5$$

$$c = (2+1) = 3$$

$$d = (1+1) = 2$$

$$e = (1+1) = 2$$

$$f = (2+1) = 3$$

Integrando obtenemos el número de protones:

$$a = 3$$

$$b = 1$$

$$c = 3$$

$$d = 1$$

$$e = 2$$

$$f = 4$$

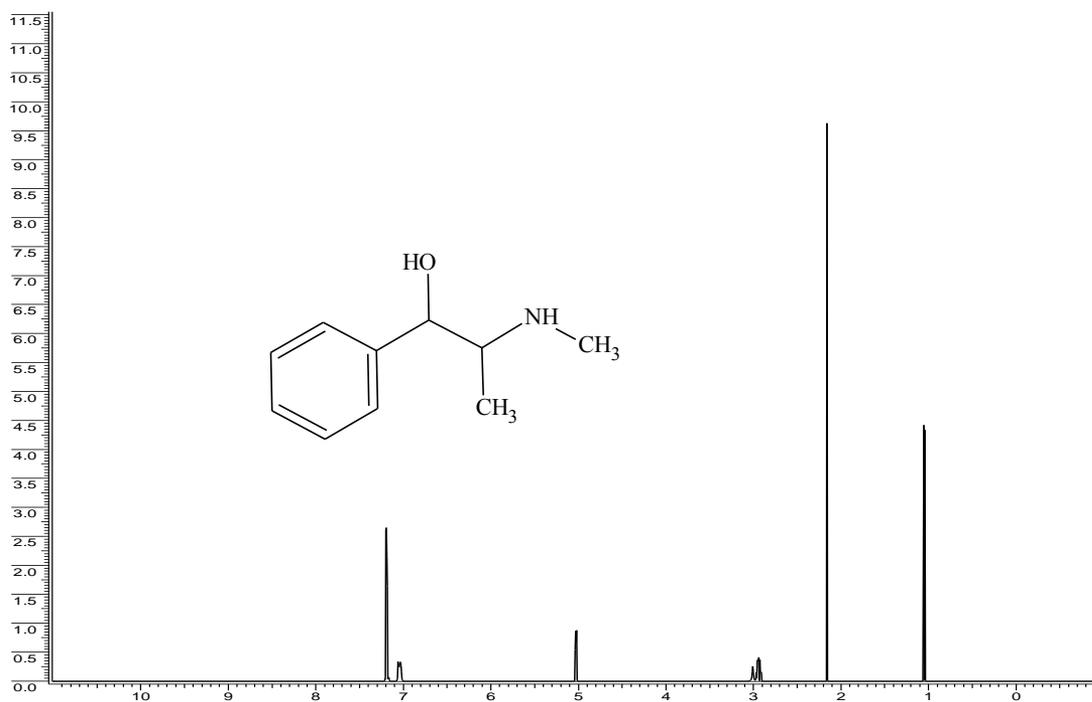


Figura 23. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de la pseudoefedrina.

Del EM tenemos los iones moleculares:

De la fragmentación en iones moleculares obtenemos grupo amino cuyo Ion molecular es 58, y el anillo aromático de Ion molecular de 77 y 107 del anillo al grupo alcohol. ( figura 24)

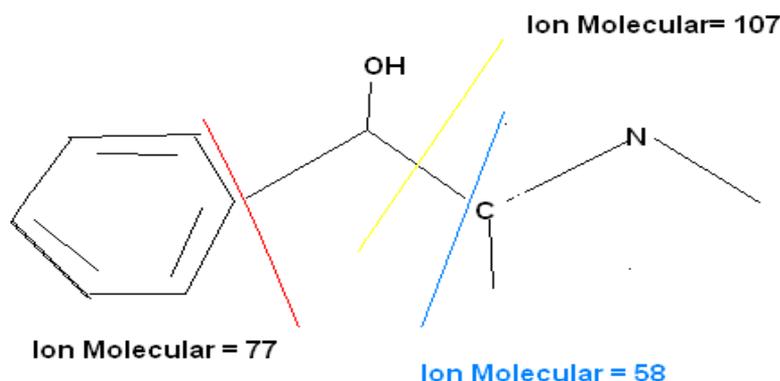


Figura 24. Estructura de la pseudoefedrina en la cual se ilustra la desfragmentación por EM.

En el caso de la muestra 08- Sep- 512-38 se dan los mismos espectros.

Muestra 08-Sep-3618 y 08-Sep- 4369-9

Las muestra llegaron reportada como un principio activo “ácido ascórbico”, al realizar el IR de las muestras originales se identifica que es el espectro de la efedrina, de la cual la pseudoefedrina es su isómero, siendo esta la razón de no realizarle ningún tratamiento a la muestra.

En el espectro de RMN, es donde podemos distinguir ya que las señales del protón d salen a alto campo, después de la señal del agua (4,7 ppm), y la señal de la pseudoefedrina aparece antes de la señal del agua. Esto debido al impedimento estérico que produce la orientación del grupo OH.

Sin embargo en el Espectro de Masas siguen dando los mismos Iones moleculares característicos.

Muestra 08- Oct-1043

La muestra llegó reportada como gel capilar para la caída del cabello a base de extractos de té verde.

Se realizó IR a la muestra original, en este se pueden identificar a la pseudoefedrina, se realizo una extracción en medio ácido para extraer a la pseudoefedrina como clorhidrato.

En los espectros de IR, RMN y EM se pudo identificar la pseudoefedrina a partir de la extracción.

Muestra 08-Nov-2613

La muestra llegó reportada como tabletas a granel, sin ninguna información del principio activo, excipientes o uso.

En el infrarrojo de la muestra original se aprecian las bandas características de la pseudoefedrina y carbohidratos.

Se realizó la extracción en medio básico para eliminar los carbohidratos y otras sustancias que trajera, para obtener la pseudoefedrina, obteniendo de ésta los espectros de IR, RMN y EM.

En las tres espectroscopias se puede observar e identificar a la pseudoefedrina.

Para fines didácticos se anexan las espectroscopias de IR, RMN y EM del estándar del ácido ascórbico, en el cual se puede ver las diferencias comparándolas con espectros de la pseudoefedrina, la cual es introducida de forma ilegal como principio activo, por las características físicas parecidas del ácido ascórbico con este precursor químico. (Anexo 1)

## VII. CONCLUSIÓN

Las diferentes técnicas analíticas empleadas por la Administración de Operario Aduanera “8” son infalibles para la identificación y determinación de fármacos, como es el caso de la pseudoefedrina, lo que significa un control efectivo y eficiente en contra del contrabando de este compuesto y la introducción ilegal de la misma al país.

De donde en el periodo del otoño del 2008 de 134 muestras urgentes se determinó la presencia de pseudoefedrina en seis muestras, correspondiendo a un 4.47 por ciento.

Es evidente que tras la prohibición del uso de este producto, se ha buscado la forma de introducirla al país en forma ilegal, en esta tesis se muestra la importancia del trabajo que se realiza por parte de la Aduna de México para evitar su contrabando.

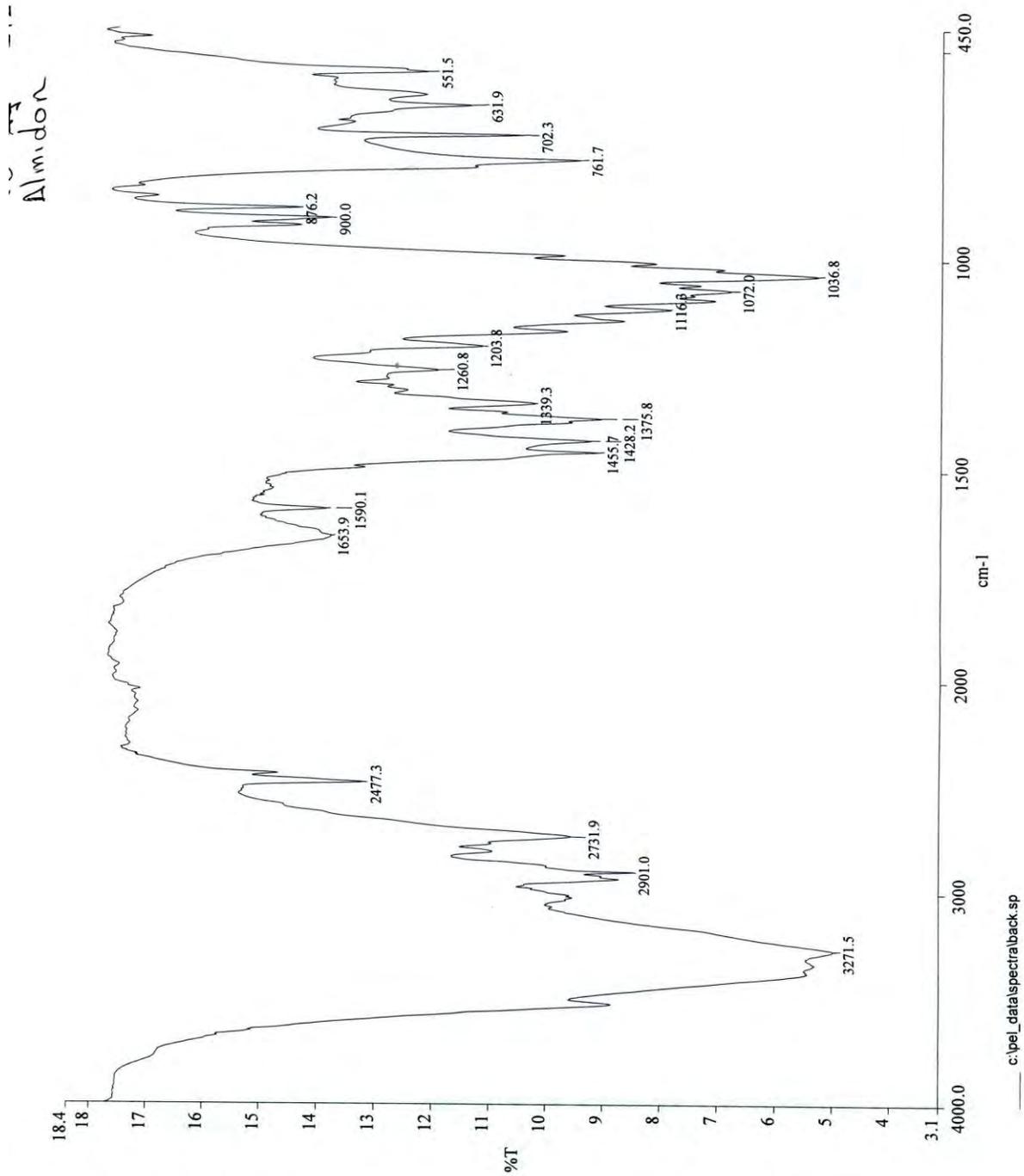
### VIII. Referencias

1. F.D.A. Requisitos legales para la compra y venta de medicamentos que contienen pseudoefedrina, efedrina y fenilpropanolamina.[en línea]. [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov). 12-Ene-2009 1:00p.m
2. Moffat C, Osserton M, Widdop David. Clarke's Analysis of drugs and Poisons.3<sup>nd</sup> edición. Great Britain: Pharmaceutical Press;2004 :1504-1055.
3. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9<sup>nd</sup> ed. México: Secretaria de Salud; 2008: 285,329-335,1223-1225
4. Haya C. Pseudoefedrina [en línea] vademecum.es. Madrid: CMP Medicom;12-Nov-08. 10:04p.m
5. Smith Cedric, Reynard Alan. Thextbook of Pharmacology. Phyladelphia: W.B Saunders Company ; 1992 :1152
6. Rodríguez MA. Anfetaminas [en línea] [http://www.labchile.cl/catalogo/labchile/ficha\\_producto.asp?id\\_prese=82](http://www.labchile.cl/catalogo/labchile/ficha_producto.asp?id_prese=82) .15-Ene-2009 3:37p.m
7. Metanfetaminas [en línea] [comporenacimiento.com/adiccion/metanfetaminas/htm](http://comporenacimiento.com/adiccion/metanfetaminas/htm). México; 26-Oct-2008. 5:38 p.m
8. Westfall Thomas, Westfall David. Adrenergic Agonists and Antagonists. En Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>nd</sup> edición. United States of America : Mc Graw-Hill; 2006 :254—256
9. Nida. Laboratorio de Metanfetaminas. [en línea]. [www.streetdrugs.org](http://www.streetdrugs.org). 15-Ene-2009. 4:00p.m
10. Erowid. Phospore/Iode metanphetamine synthesis. [en línea] <http://translate.google.com/translate?hl>.15-Ene-2009 4:40p.m
11. Morfo. Birch Pseudoephedrine the reduction of the metanphetamine. [en línea]. <http://translate.google.com/translate?hl>. 15-Ene-2009. 4:20p.m
12. Schulz PC, Lesle A, Rubio E. Espectroscopia infraroja. Guadalajara, Jalisco: Universidad de Guadalajara;1993:11-15,19-25,69-97.
13. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8<sup>nd</sup> ed. México: Secretaria de Salud; 2004: 285, 329-335, 1223-1225
14. Gimenez JJ, Expósito JM. RMN para químicos orgánicos. Alemania: Universidad de Almería, 1998: 11-49, 99-107.
15. Joseph-Natham P, Díaz E,. Elementos de resonancia magnética nuclear de Hidrógeno. 2<sup>a</sup> ed. México: Grupo Editorial Iberoamericana;1993:1-10.
16. UNAM. Fundamentos de Resonancia Magnética Nuclear. [en línea] <http://quimica.unam.mx>. México; 18-Dic-2008. 8:15 p.m

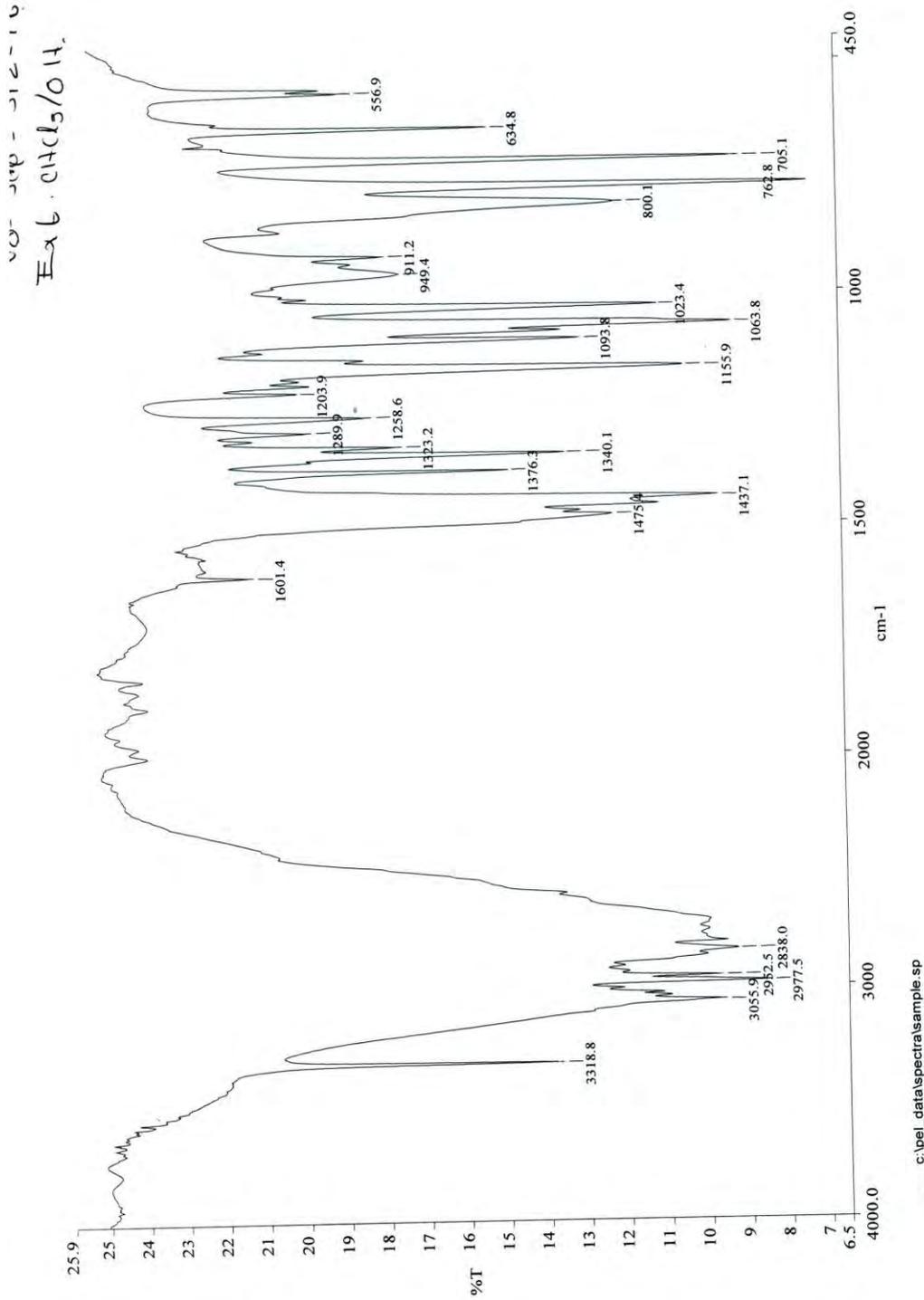
17. Field LD, Sternhell S, Kalman JR. *Organoc Structure from Spectra*. 4<sup>o</sup>ed. England: John Wiley and Sons LTD; 2008: 39
18. Mc Murry J. *Química Orgánica*. 7<sup>a</sup>ed. México: Cengage Learning; 2008: 426-428, 445
19. Carey FY. On Line Centro de Aprendizaje. -"Química Orgánica". *Indiana Journal of Ciencias Farmaceuticas*: 2006. 12-Ene-1 :30 p.m
20. Gross JH. *Mass Spectrometry*. Germany: Springer-Verlin Heidelberg; 2004: 1
21. Siuzdak G, *Mass Spectrometry for Biotechnology*. USA: Academic Press; 1996: 1-3
22. Hoffman E, Stroobant U. *Mass Spectrometry Principles and Aplications*. 3<sup>a</sup>ed. England: John Wiley & Sons LTD; 2007: 5-9
23. UNAM. [en línea] [http://. quimica.unam.mx](http://quimica.unam.mx). México; 15-Oct-2008. 5:35 p.m
24. Connors K. *Curso de Análisis Farmacéutico (ensayo del Medicamento)*. España: Reverte; 306-315
25. Corralpaya A. *Fundamentos y Funciones de la Espectrometría de Masas*. [en línea] [.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/Spec\\_Masas.pdf](http://.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/Spec_Masas.pdf). México; 13-Nov-2008. 8:27 p.m
26. Chintlanje sS, Sakarkar DM, Nankheda SB, Wadodkarsa. High performance Thin Layer Chromatographic Method for simultaneous estimation of Ibuprofen and Pseudoephedrine Hydrochloride. *Indiana Journal Pharmaceutical Sciences*: 2008, 70(3): 398-400
27. Singhvi I, Bhatia N. Espectrofotométrico HPLC y métodos para la estimación simultánea de loratadina y pseudoefedrina clorhidrato de comprimidos. En
28. La Cromatografía en Capa fina. [en línea]. <http://depa.pquim.unam.mx/proteinas/estructura.15-Ene-7:50p.m>
29. Aduana. [en línea]. <http://.www.aduanas.sat.gob.mx>. 15-Ago-2008 4:50 p.m
30. Aduana. [en línea]. <http://.www.aduanas.sat.gob.mx>. 25-Ene-2009 8:30 p.m
31. *British Pharmacopoeia volumen I*. USA: HMSO, 1993: S115
32. Hans HM, Ptleger K, Weber AA. *Mass Spectral GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites vol 2*; *Mass Spectral*. 3<sup>a</sup> ed. Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2007: 120 – 149

**IX. Anexo 1.**

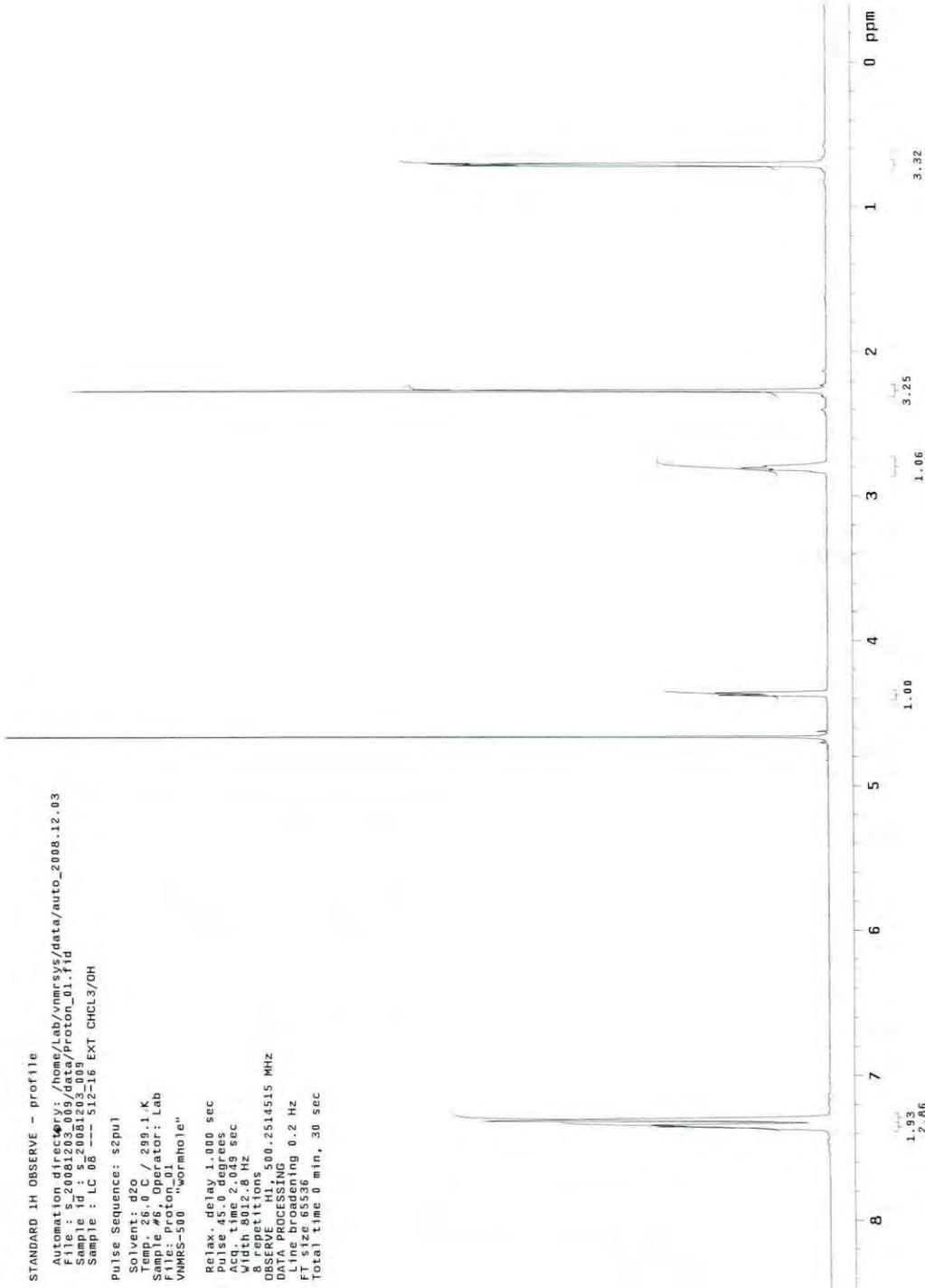
Espectro 1 de IR. Muestra original 08-Sep-512-16, etiquetada como almidón (granulado blanco), donde se observa el almidón y pseudofedrina.



Espectro 2 de IR. Muestra 08-Sep-1512-16, etiquetada como almidón (granulado blanco); extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudoefedrina.

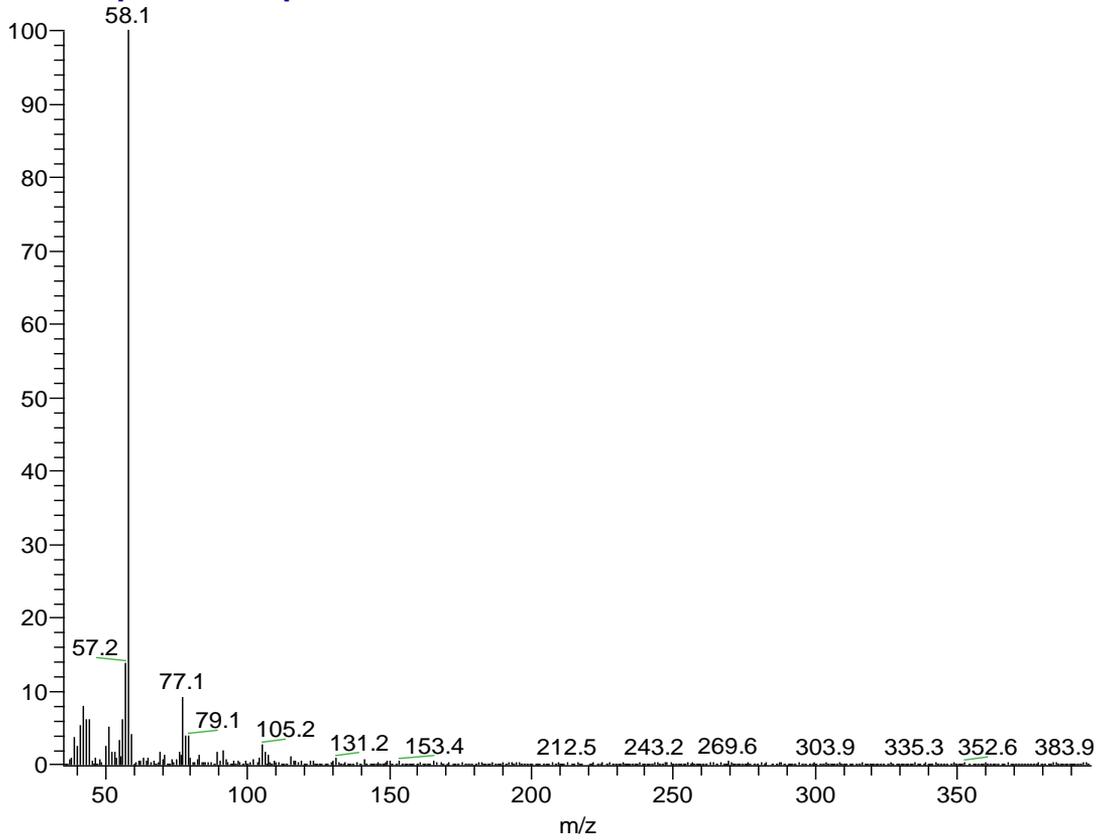


Espectro 3 de RMN. Muestra 08-Sep-512-16, etiquetada como almidón (granulado blanco); extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudofedrina

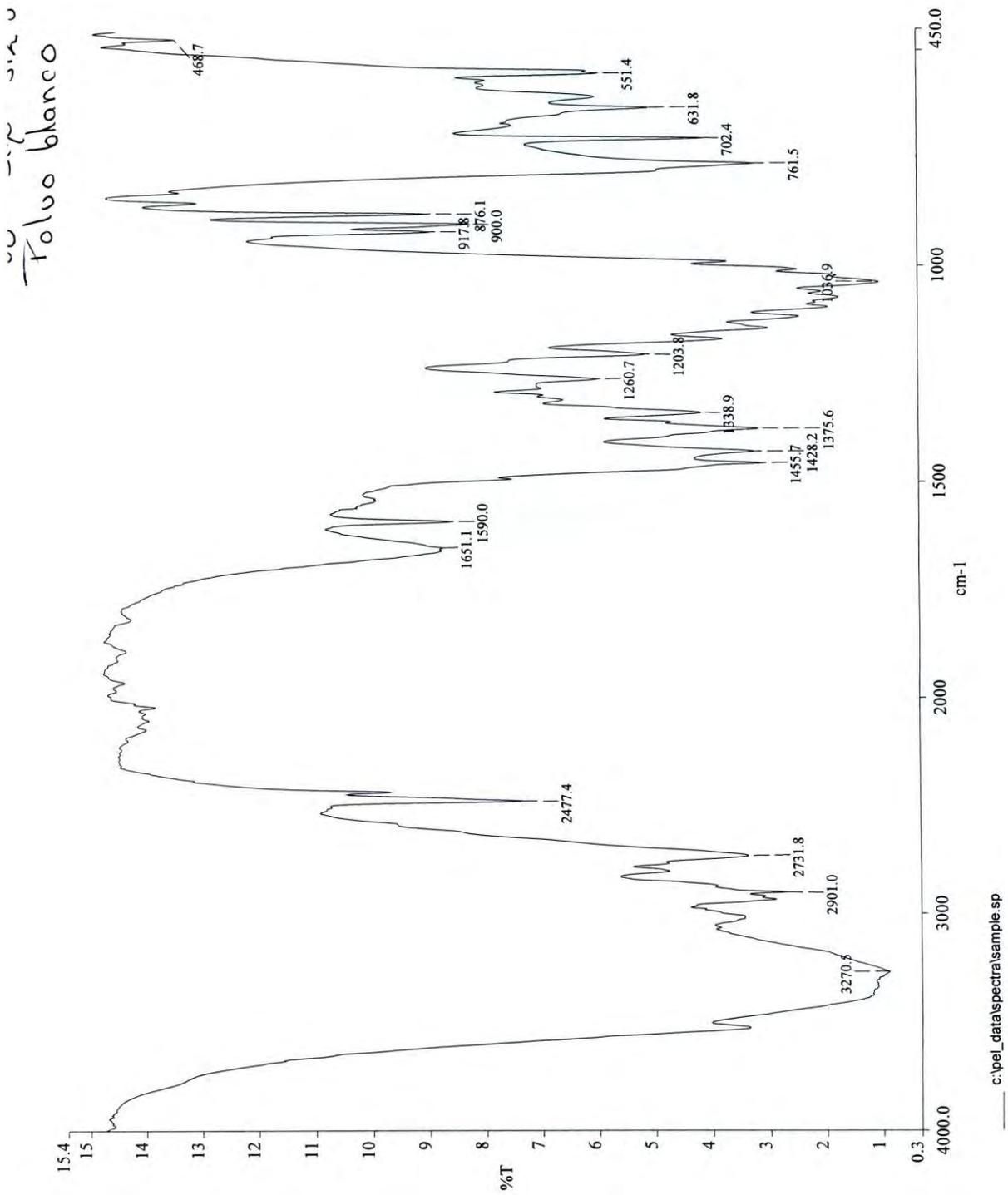


Espectro 4 de EM. Extracción en cloroformo y medio básico de la muestra 08-Sep-512-16, etiquetada como almidón (granulado blanco); donde se observa los Iones masa de la pseudoefedrina

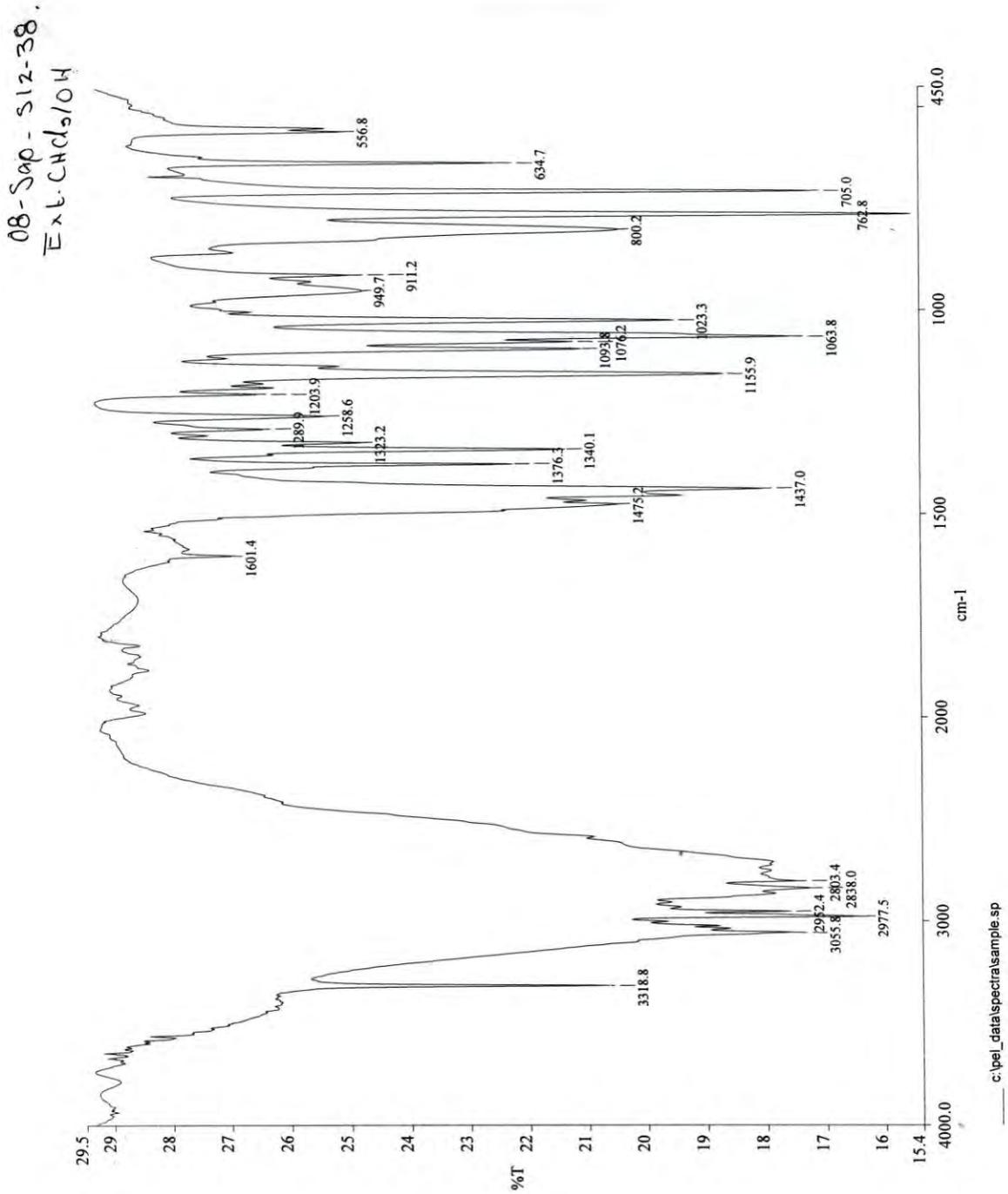
M002924 #16 RT: 0.56 AV: 1 NL: 2.99E5  
T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]



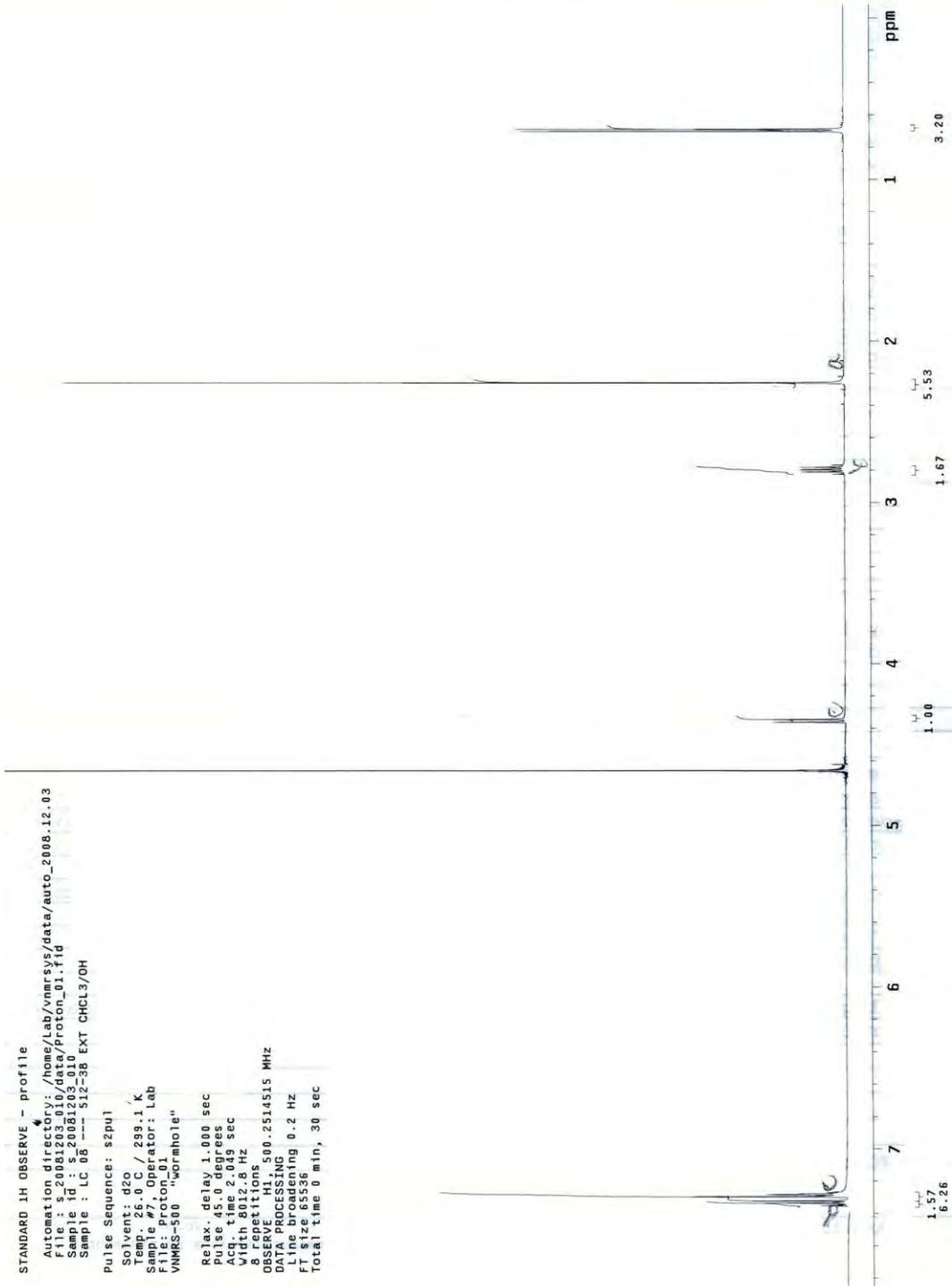
Espectro 5 de IR. Muestra original 08-Sep-512-38, etiquetada como almidón (granulado blanco); donde se observa el almidón y pseudoefedrina.



Espectro 6 de IR. Muestra 08-Sep-1512-38, etiquetada como almidón (granulado blanco); extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudoeferdrina.



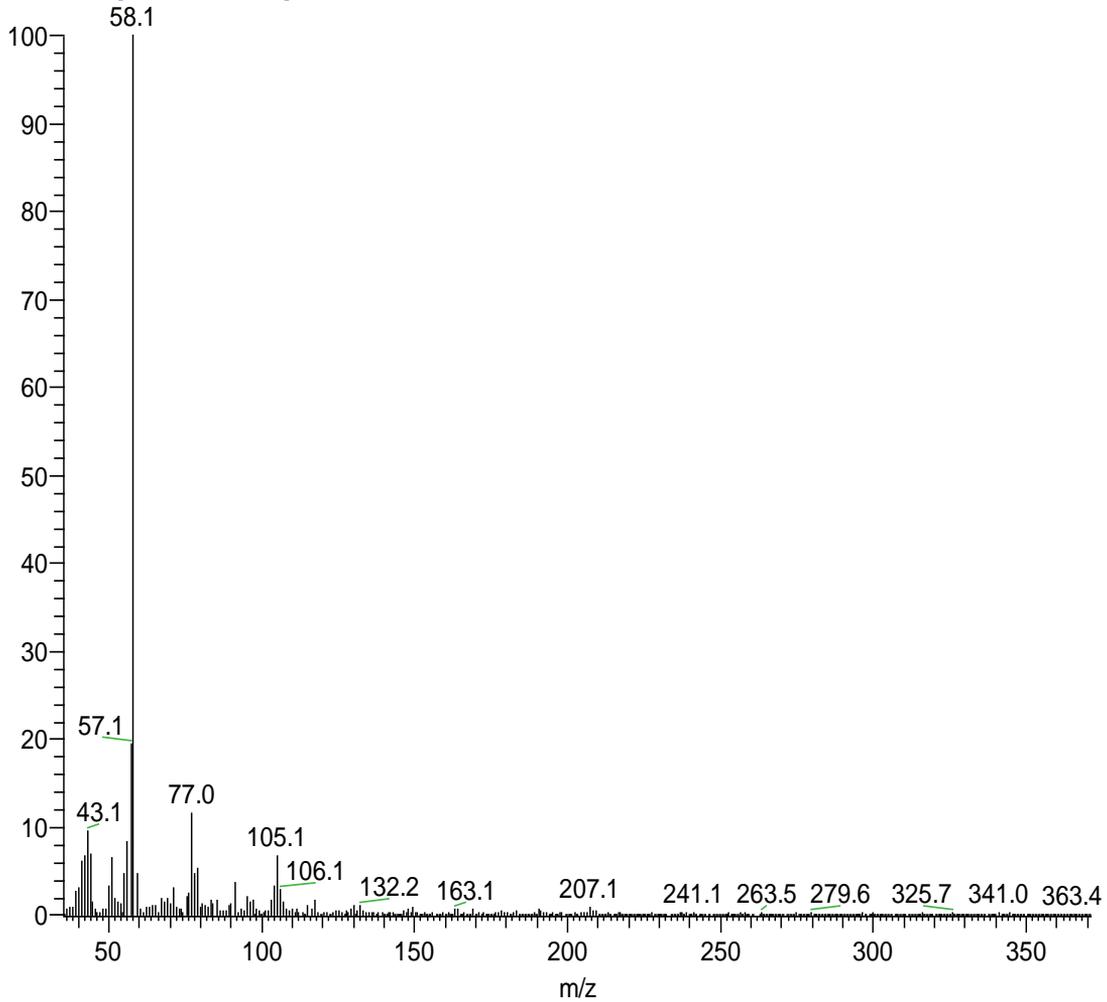
Espectro 7 de RMN. Muestra 08-Sep-512-38, etiquetada como almidón (granulado blanco); extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudofedrina



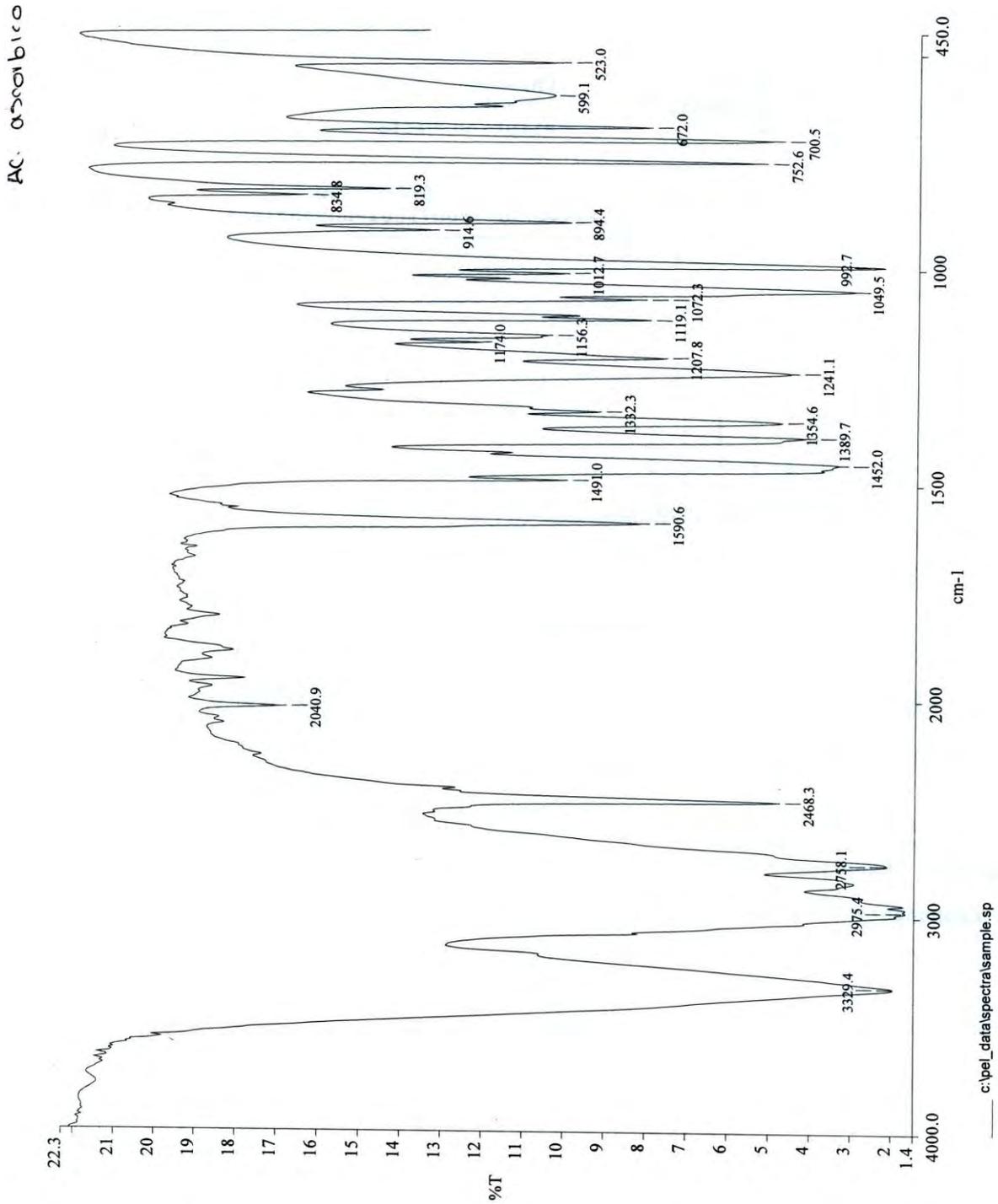
Espectro 8 de EM. Extracción en cloroformo y medio básico de la muestra 08-Sep-512-38, etiquetada como almidón (granulado blanco); donde se observa los Iones masa de la pseudoefedrina

M002925 #16 RT: 0.56 AV: 1 NL: 5.74E5

T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]

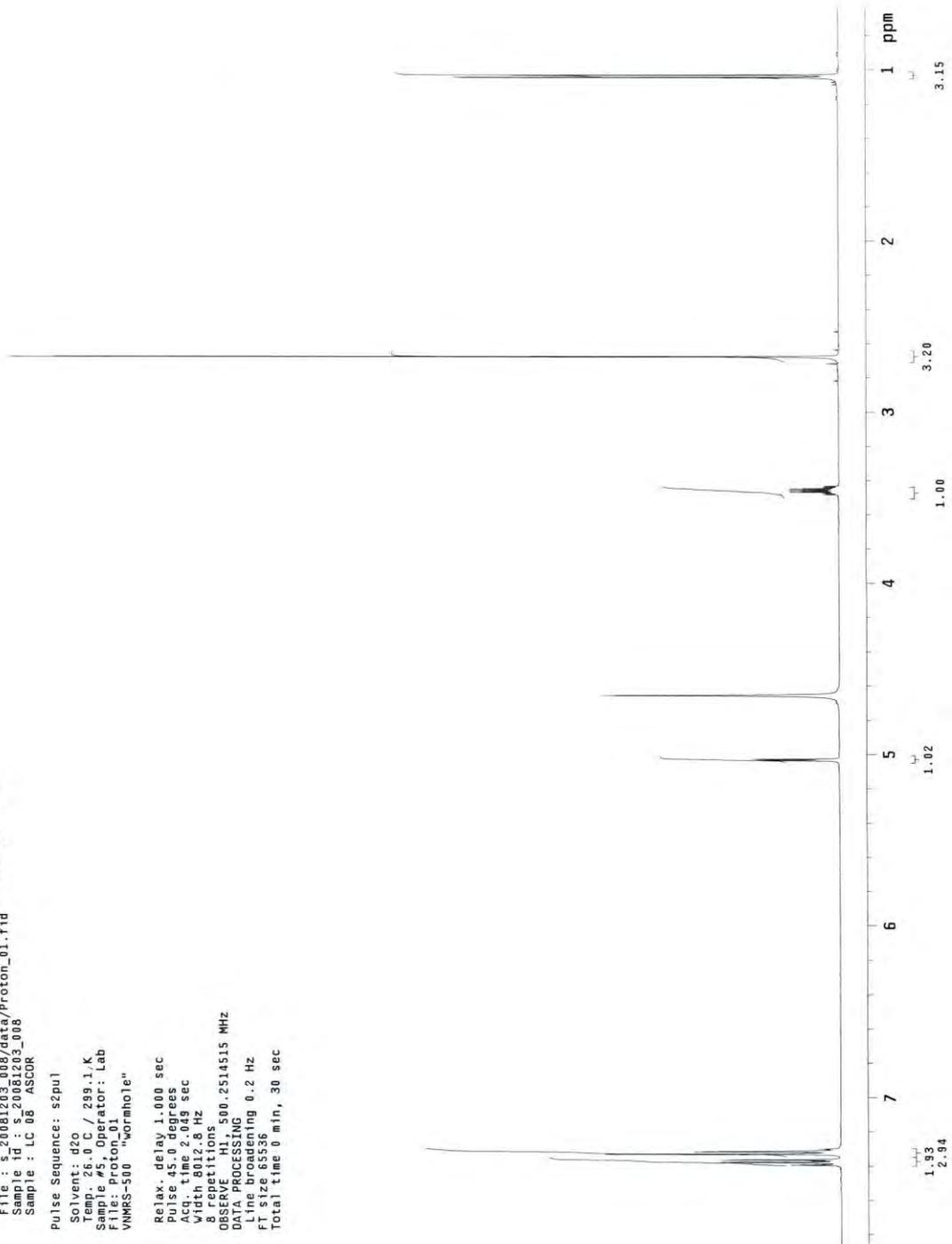


Espectro 9 de IR. Muestra original 08-Sep-3618, etiquetada como cristales blancos; donde se observa la Efedrina.



Espectro 10 de RMN. Muestra original 08-Sep-3618, etiquetada como cristales blancos; donde se observa la Efedrina.

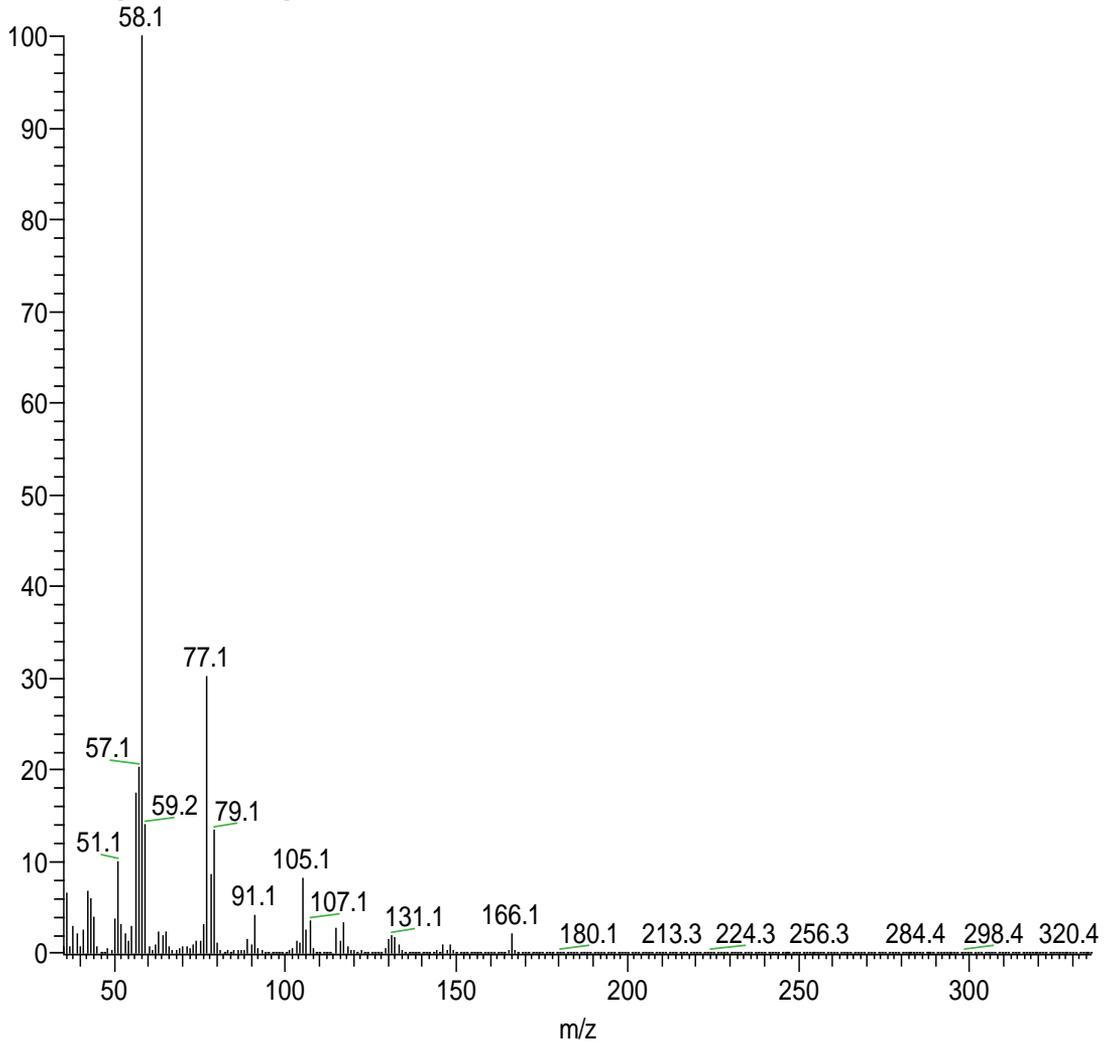
STANDARD 1H OBSERVE - profile  
 Automation directory: /home/Lab/vnmrSYS/data/auto\_2008.12.03  
 File : s\_20081203\_008/data/Proton\_01.fid  
 Sample id : s\_20081203\_008  
 Sample : LC 08 ASCOR  
 Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: d2o  
 Temp: 26.0 C / 299.1 K  
 Sample #5, Operator: Lab  
 File: Proton\_01  
 VNMRS-500 "wormhole"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 2.049 sec  
 Width 8012.8 Hz  
 8 repetitions  
 OBSERVE F1, S00.2514515 MHz  
 DATA PROCESSING  
 F2 offset 65536  
 Total time 0 min, 30 sec



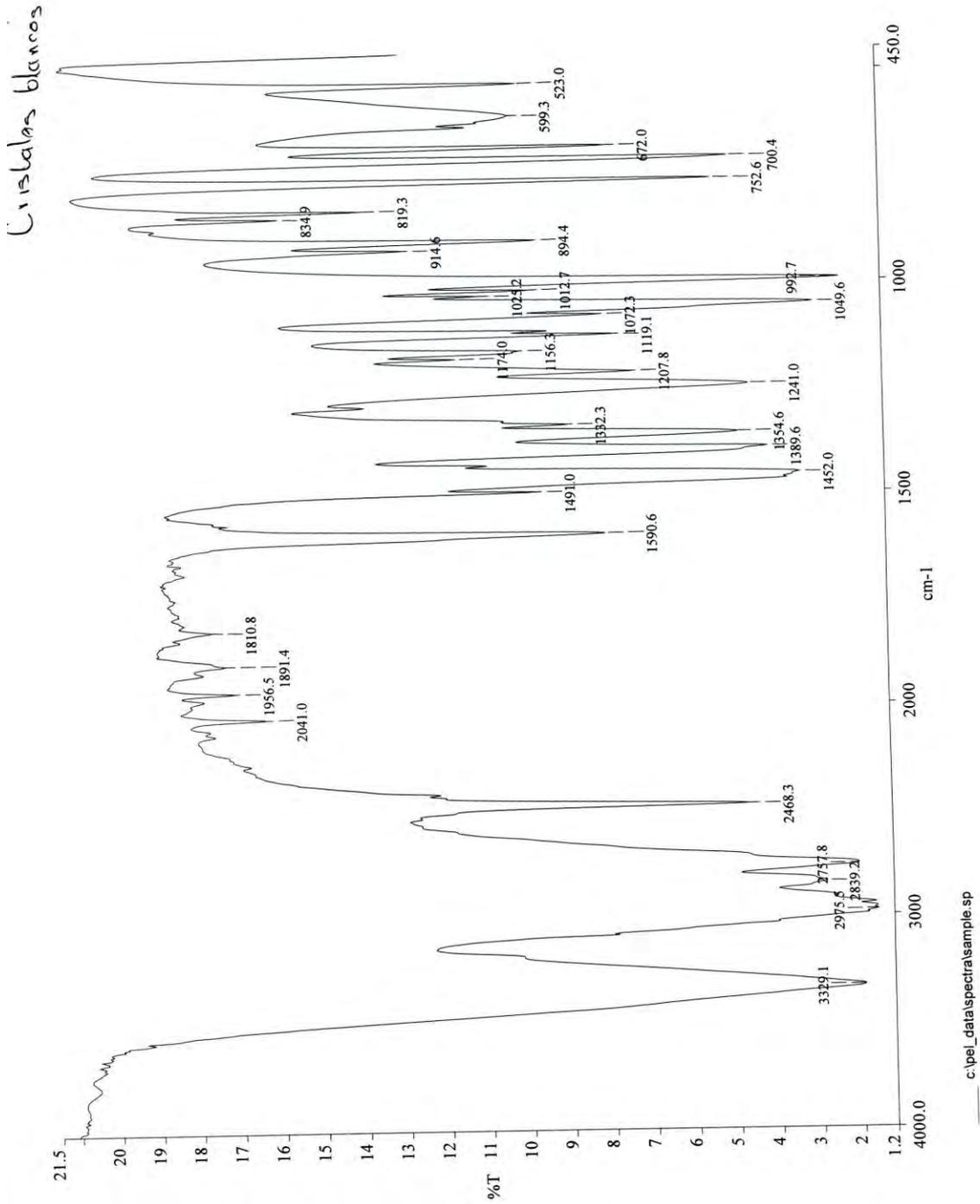
Espectro 11 de EM. 08-Sep-512-16 muestra original, etiquetada como cristales blancos; donde se observa los Iones masa de la Efedrina

M002926 #17 RT: 0.60 AV: 1 NL: 1.16E9

T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]

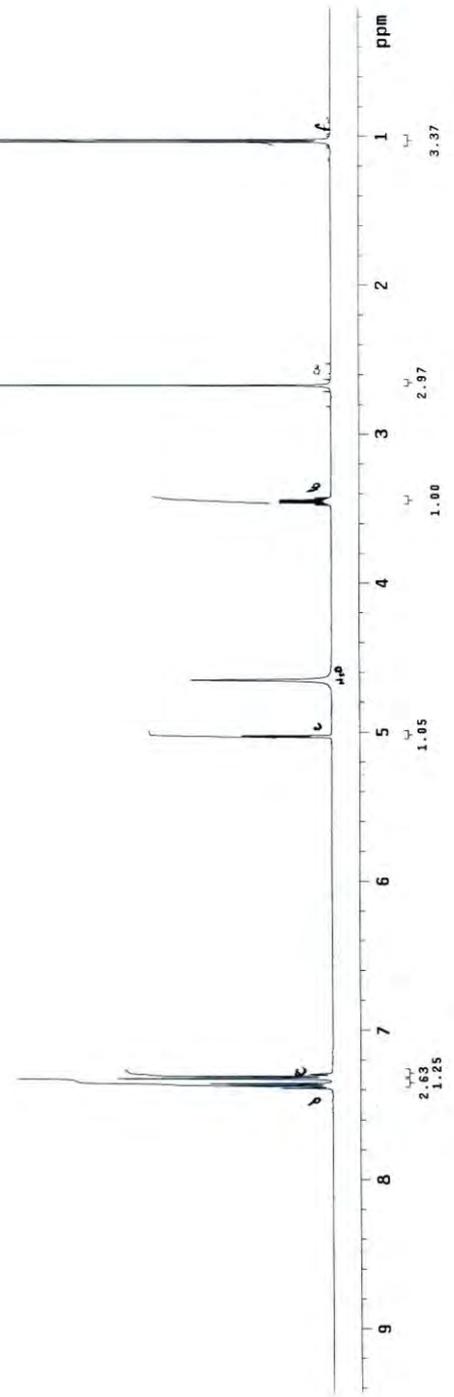


Espectro 12 de IR. Muestra original 08-Sep-4369, etiquetada como cristales blancos; donde se observa la Efedrina.



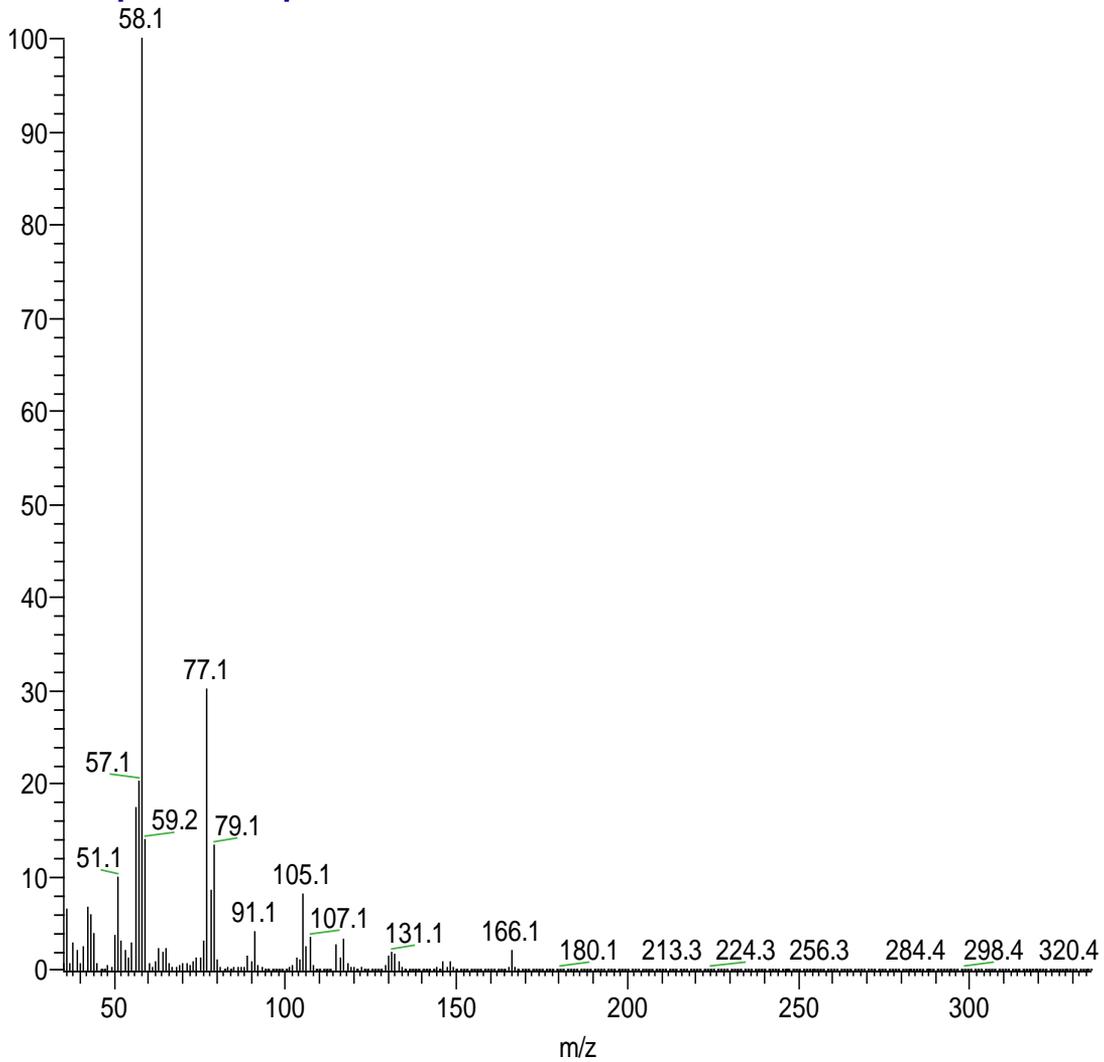
Espectro 13 de RMN. Muestra original 08-Sep-4369, etiquetada como cristales blancos; donde se observa la Efedrina.

STANDARD 1H OBSERVE - profile  
 Automation directory: /home/Lab/vnmrsws/data/auto\_2008.12.03  
 File : s\_20081203\_007/data/Proton\_01.fid  
 Sample id : s\_20081203\_007  
 Sample : LC 08 ---- 4369 *efedrina*  
 Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: d2o  
 Temp: 26.0 C / 299.1 K  
 Sample #4. Operator: Lab  
 File: Proton\_01  
 VNMR-500 "wormhole"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 45.0 degrees  
 Acq. time 0.447 sec  
 Width 8012.6 Hz  
 8 repetitions  
 OBSERVE H1, 500.2514515 MHz  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 0.2 Hz  
 F1 size 18536  
 Total time 8 min, 30 sec

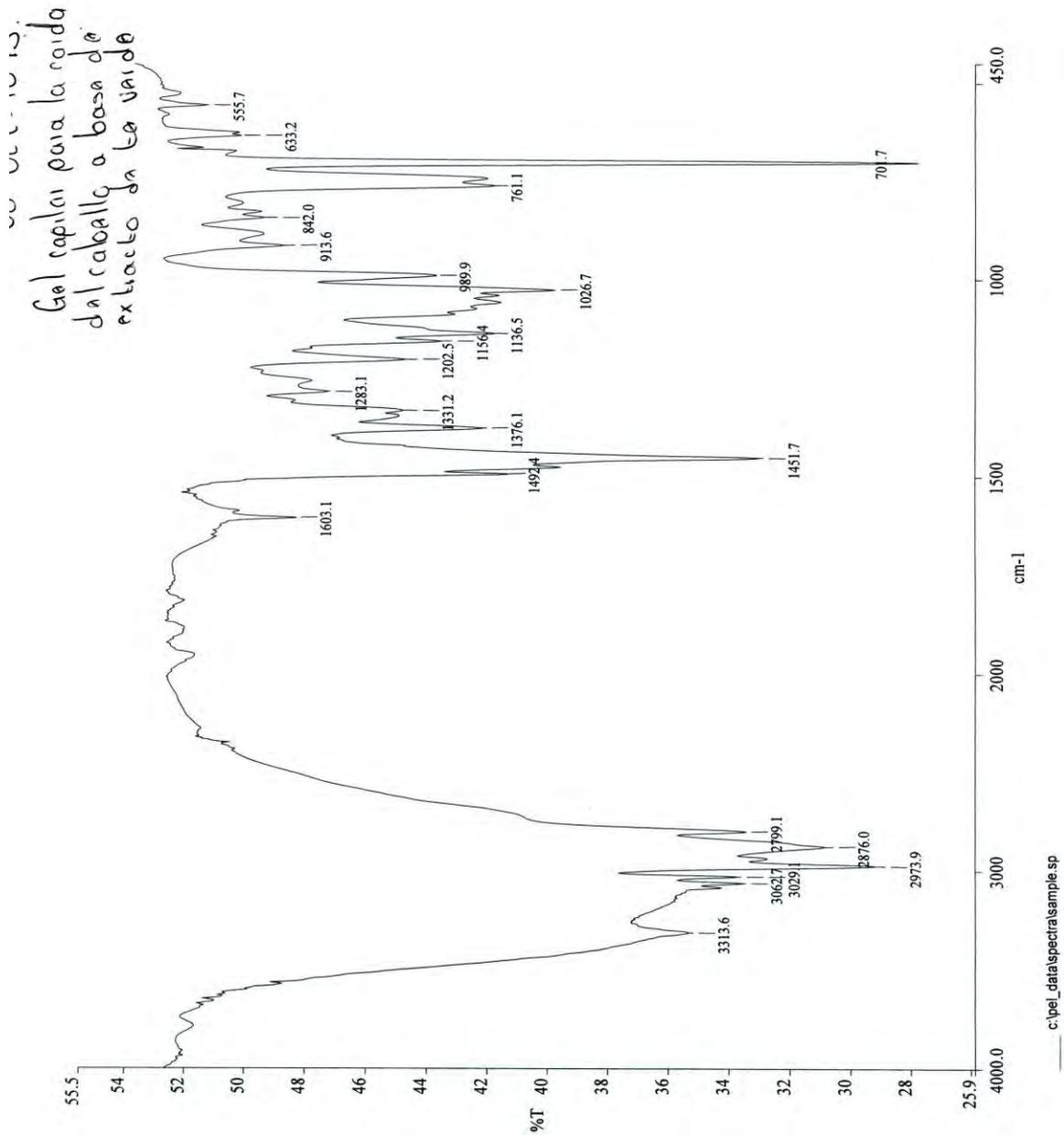


Espectro 14 de EM. 08-Sep-4369 muestra original, etiquetada como cristales blancos; donde se observa los Iones masa de la Efedrina.

M002926 #17 RT: 0.60 AV: 1 NL: 1.16E9  
T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]



Espectro 15 de IR. Muestra 08-Oct-1043, etiquetada como gel capilar para la caída del cabello a base de extracto de te verde; extracción en cloroformo y medio ácido donde se observa el Clorhidrato pseudofedrina

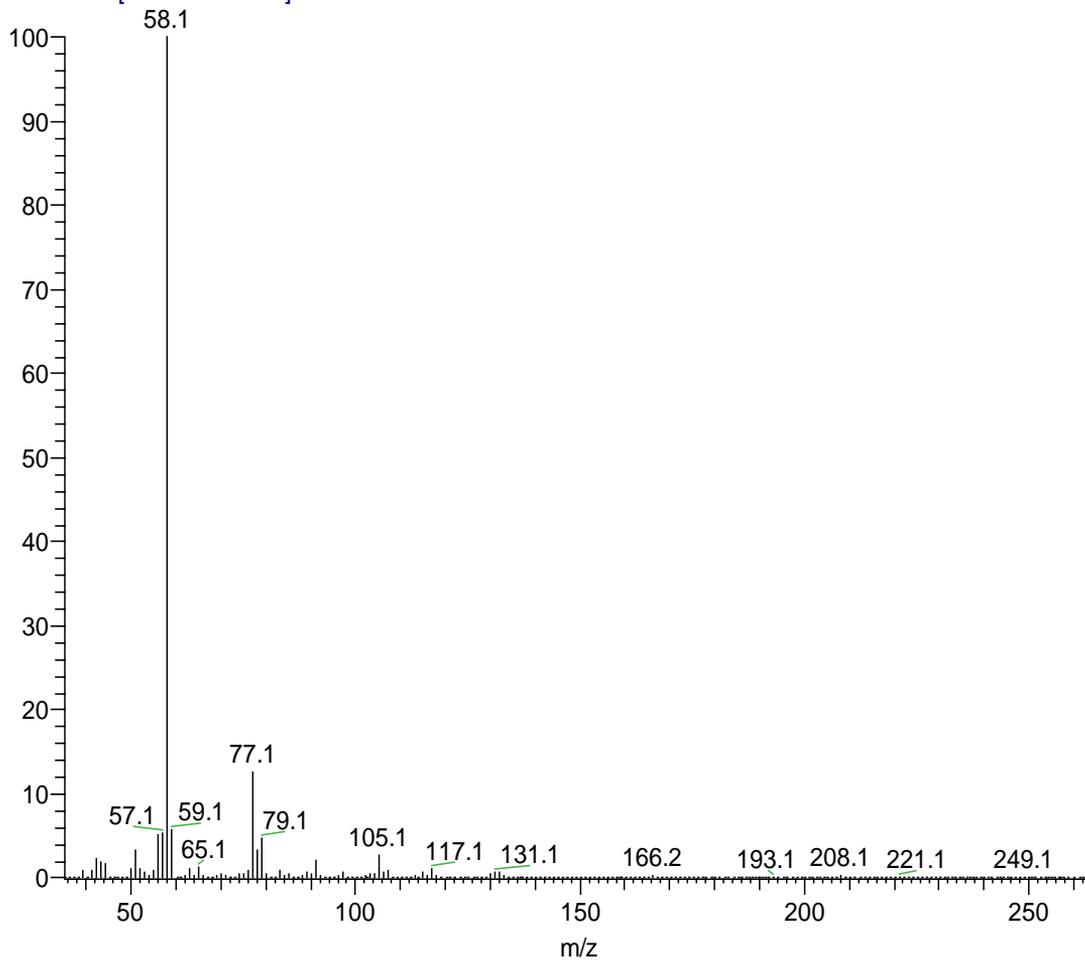




Espectro 17 de EM. Extracción en cloroformo y medio ácido de la muestra 08-Oct-1043, etiquetada como gel capilar para la caída del cabello a base de extracto de te verde; donde se observa los Iones masa de la pseudoefedrina

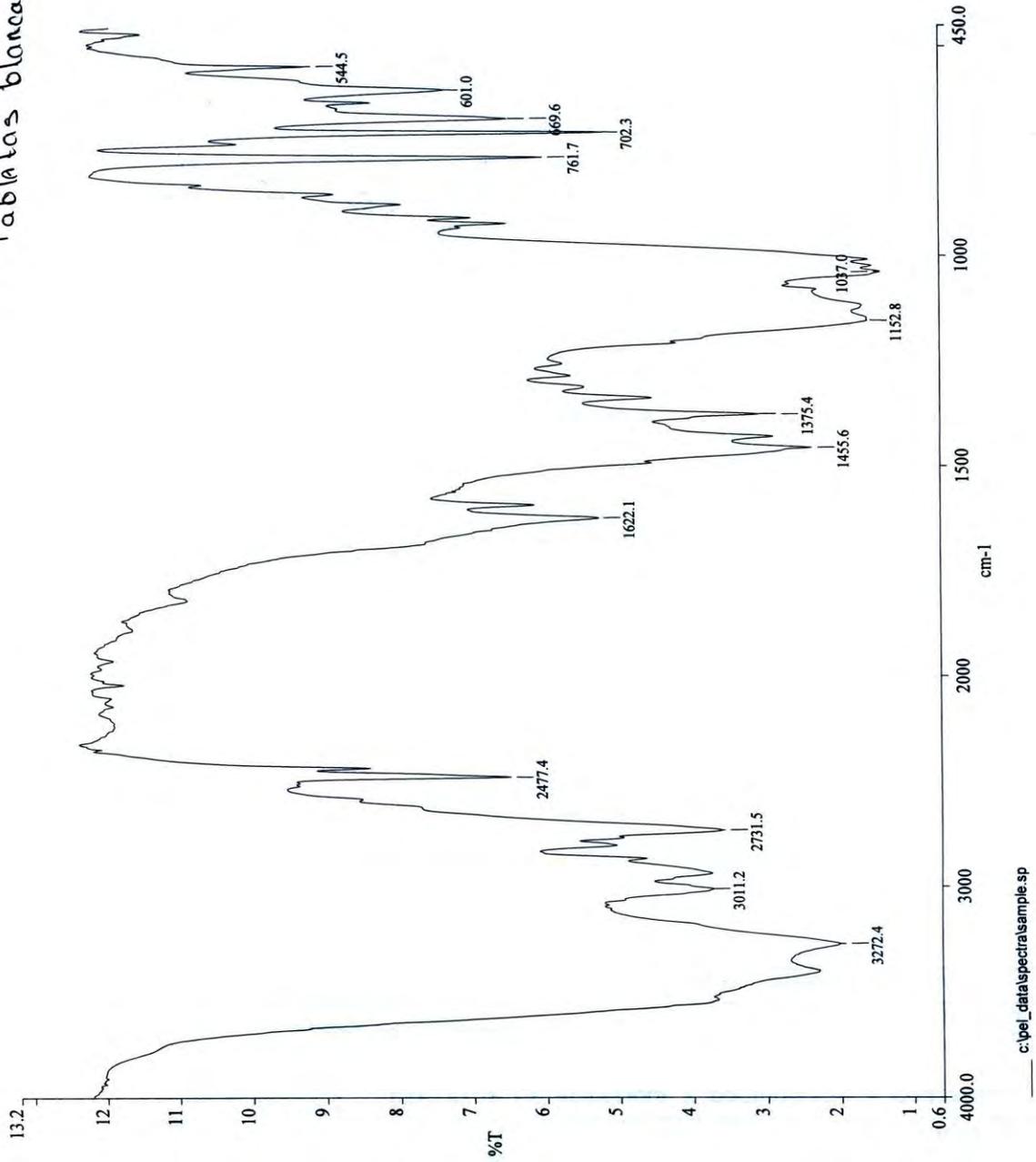
M003071 #9 RT: 0.30 AV: 1 NL: 6.89E8

T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]

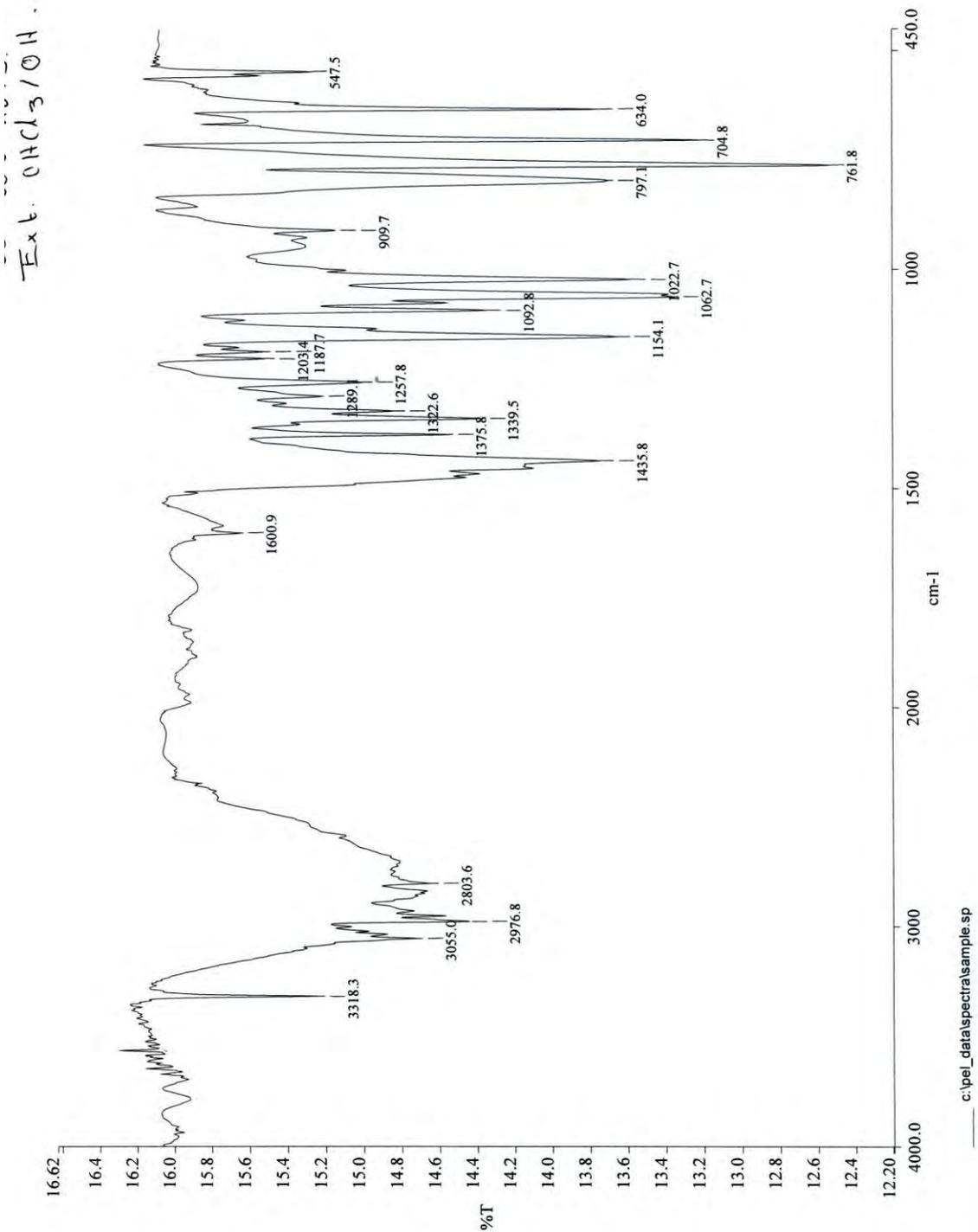


Espectro 18 de IR. Muestra original 08-Nov-2613, etiquetada como tabletas blancas; donde se observan carbohidratos y pseudofedrina

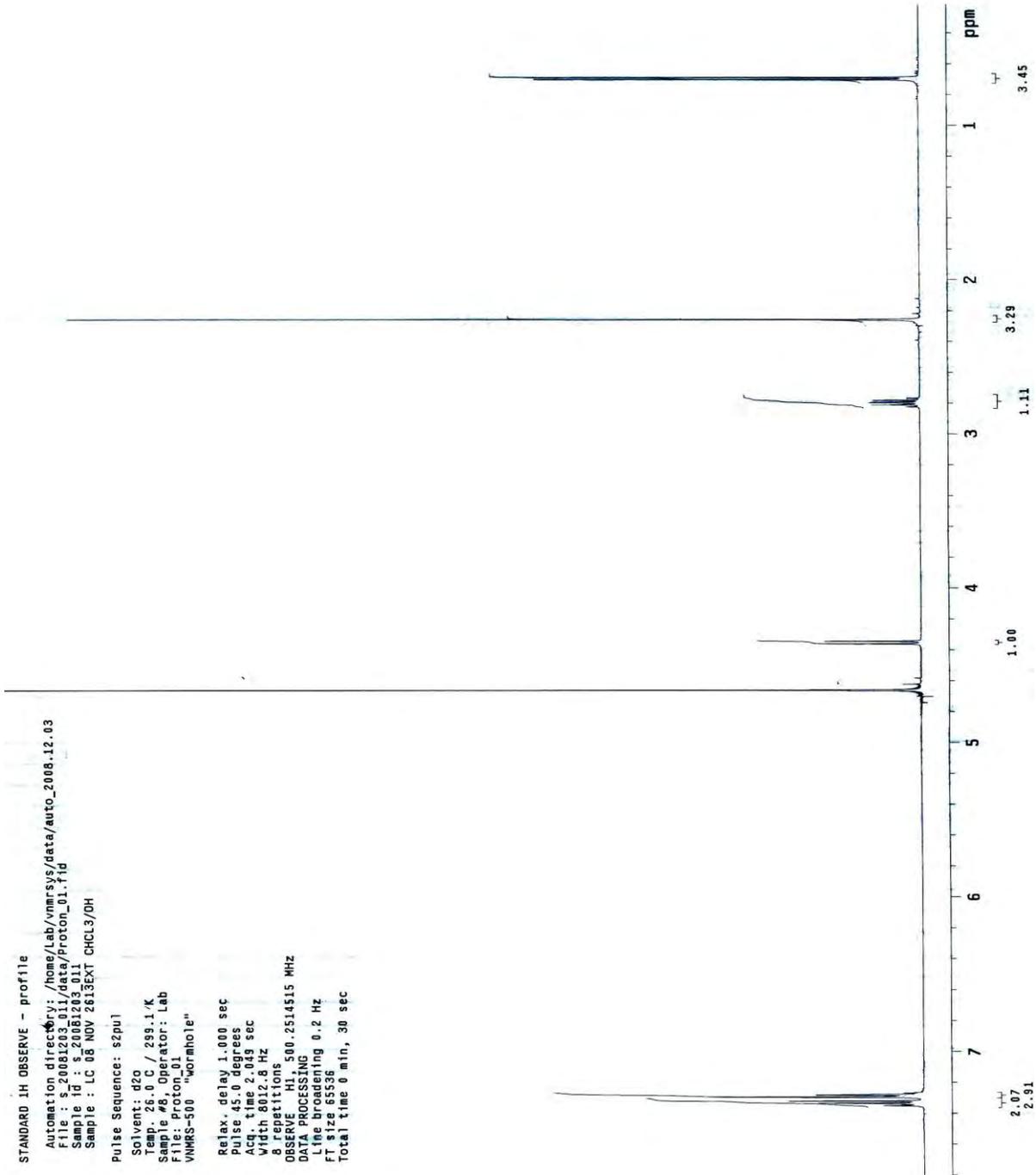
08-Nov-2613.  
Tabletas blancas



Espectro 19 de IR. Muestra 08-Nov-2613, etiquetada como tabletas blancas; extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudofedrina

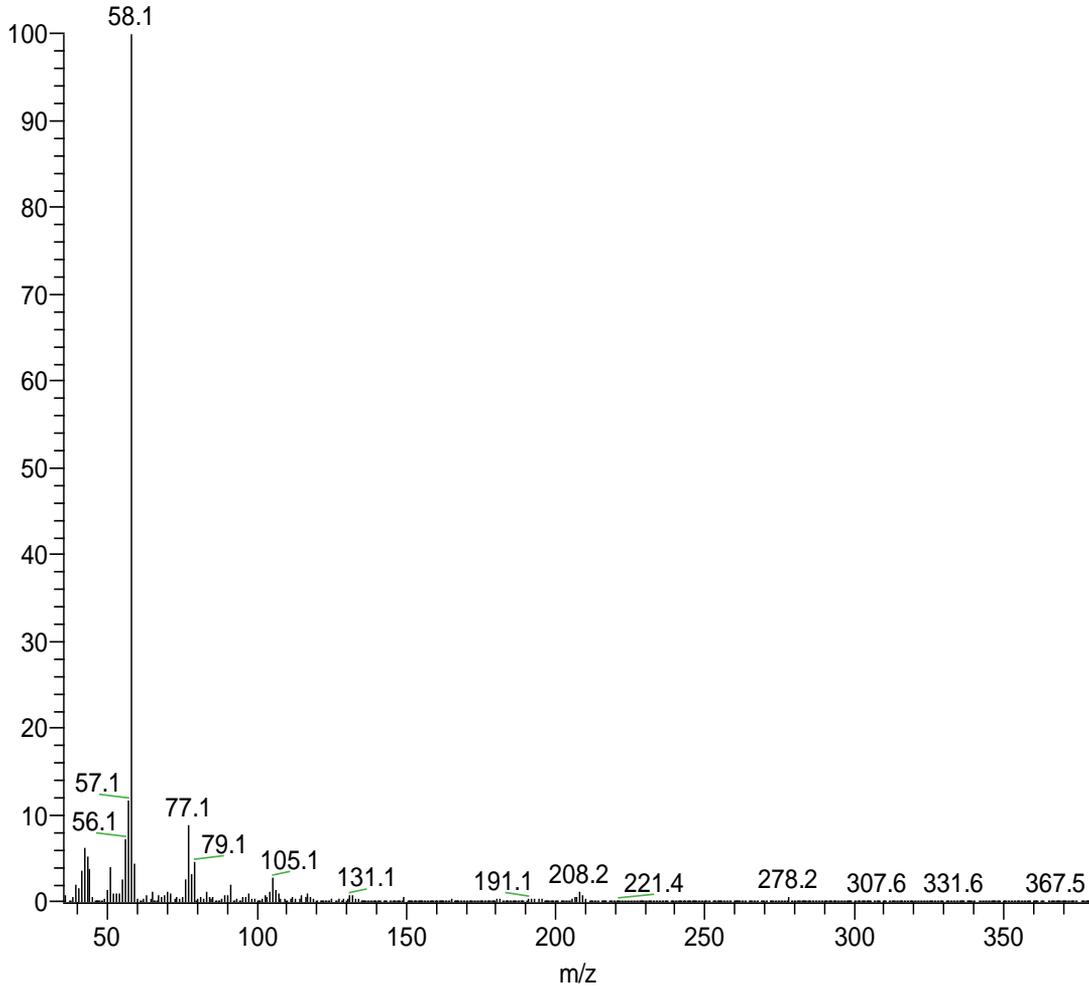


Espectro 20 de RMN. Muestra 08-Nov-2613, etiqueta como tabletas blancas; extracción en cloroformo y medio básico, donde se observa la pseudofedrina

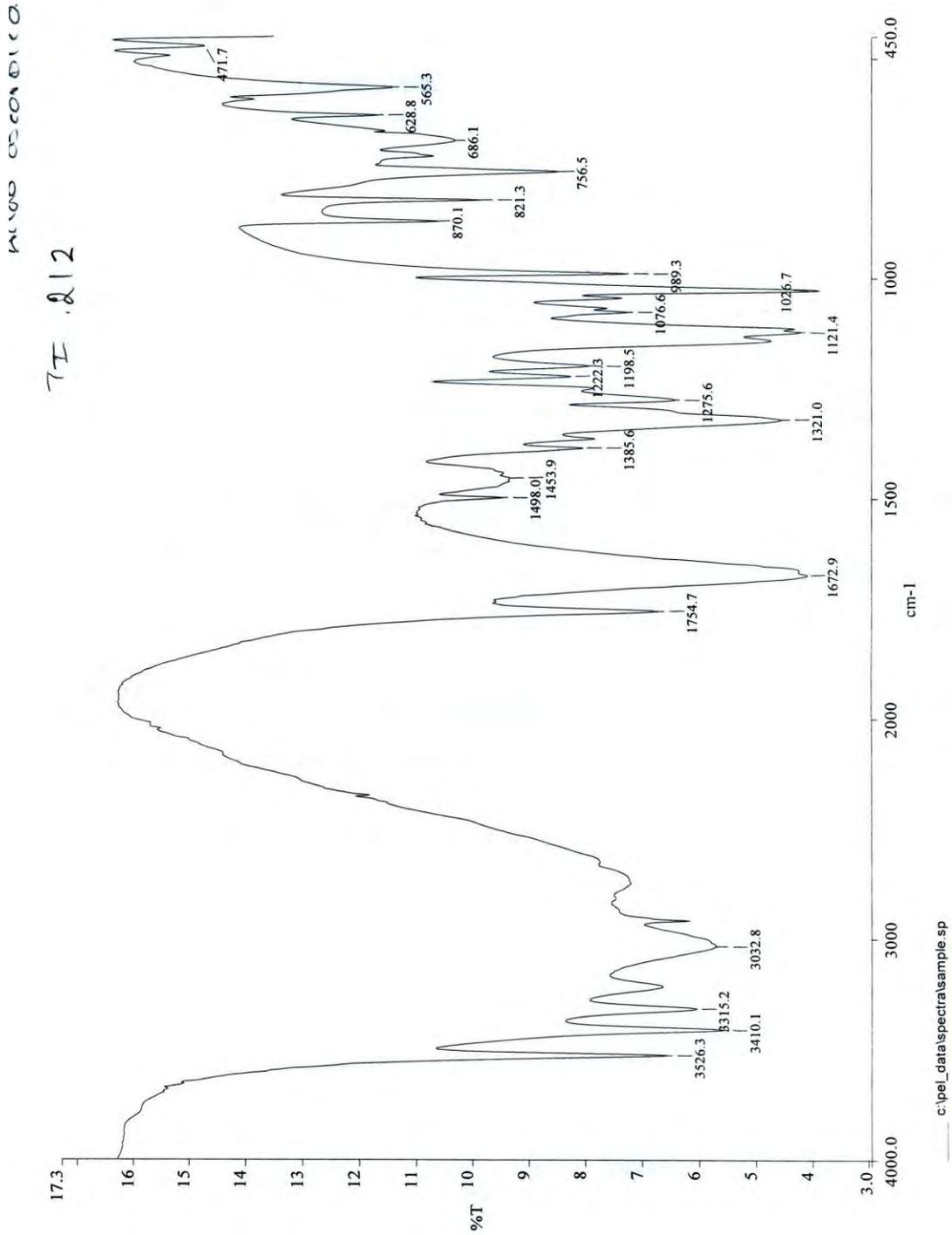


Espectro 21 de EM, extracción en cloroformo y medio básico de la muestra 08-Nov-2613, donde se observa los Iones masa de la Pseudoefedrina.

M002927 #16 RT: 0.56 AV: 1 NL: 1.60E6  
T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]



Espectro 22 de IR. Ácido ascórbico estándar.





## Espectro 24 de EM, Ácido ascórbico estándar.

M002948 #19 RT: 0.66 AV: 1 NL: 3.64E7

T: + c Full ms [ 35.00-1000.00]

