

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán



“Validación del método analítico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros, alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de gas propelente por cromatografía de gases”

Tesis
Que para Obtener el Título de:
Ingeniero Químico

Presenta:
Alejandro Cordero Nicolás

Asesores:
M. en C. Pablo Hernández Matamoros

Cuautitlán Izcalli, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

Validación del método analítico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros, alcohol ter-butílico e hidropéroxido de ter-butilo en muestras de gas propelente por cromatografía de gases

Que presenta el pasante: Alejandro Cordero Nicolás
 Con número de cuenta: 40706879-1 para obtener el Título de: Ingeniero Químico

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 “POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Septiembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Franco Pérez Arévalo	
VOCAL	Q. Sonia Rincón Arce	
SECRETARIO	M. en C. Pablo Hernández Matamoras	
1er SUPLENTE	M. en C. Eva Hernández Godinez	
2do SUPLENTE	QFB. Martha Angélica Villegas González	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

Agradecimientos

Esta tesis está dedicada a mis padres y hermanos por haberme apoyado en todos los aspectos, especialmente durante el transcurso de la Carrera de Ingeniería Química, gracias también a Dios por darme todo lo que tengo en la vida.

Agradezco la dedicación de mi asesor el M. Pablo Hernández, gracias por su apoyo, trabajo y opiniones.

Se reconoce y aprecia también el apoyo de la empresa en la cual se llevó a cabo el estudio, por brindar los medios para el progreso de la investigación y con ellos crecer como profesionista.

A todos mis amigos (Sergio Carrillo, Efrén Domínguez, Ángel Vázquez e Irais Cortez) porque gracias a ellos mi permanencia en la universidad fue agradable, porque no solo compartimos trabajo y esfuerzo sino también momentos y recuerdo maravillosos.

Agradezco profundamente a la Universidad Nacional Autónoma de México y mi alma mater la Facultad de Cuautitlán que con orgullo y responsabilidad me comprometo a poner sus nombres en alto. Dentro de ellas agradezco a todos los profesores que me transmitieron sus valiosos conocimientos.

GRACIAS

Índice

1.	Introducción	6
2.	Objetivos	8
3.	Generalidades	9
3.1.	Aerosoles	9
3.2.	Propelente	9
3.2.1.	Sistema bifásico	9
3.2.2.	Propiedades generales	9
3.2.3.	Terminologías de aerosoles de hidrocarburos	11
3.2.4.	Propiedades de un propelente hidrocarburo	11
3.3.	Gas licuado	12
3.3.1.	Tipos de gas licuados de petróleo (GLP) comerciales	12
3.3.2.	Características del GLP	12
3.3.3.	Demanda de gas licuado de petróleo 2002-2012	13
3.3.4.	Pemex gas en México	13
3.3.5.	Refinerías en México	14
3.3.6.	Complejas petroquímicas en México	15
3.4.	Cromatografía	16
3.4.1.	Tiempo de retención (t_R)	17
3.4.2.	Factor de retención o factor de capacidad (K)	17
3.4.3.	Resolución	18
3.4.4.	Eficacia de la columna	18
3.4.5.	Método patrón interno (estándar interno)	19
3.4.6.	Cromatografía de gases	19
3.4.7.	Descripción del proceso cromatográfico	20
3.4.8.	Sistema de inyección	21
3.4.9.	Columnas capilares	23
3.4.10.	Fase estacionaria	24
3.4.11.	Detectores	25
3.5.	Validación	26
3.5.1.	Importancia de la validación	27
3.5.2.	Ventajas de la validación	27
3.5.3.	Justificación de la validación de métodos analíticos	27
3.5.4.	Documentación de la validación	27
3.5.5.	Parámetros a evaluar en una validación	28
3.5.5.1.	Exactitud	28
3.5.5.2.	Precisión	28
3.5.5.3.	Adecuabilidad del sistema	29
3.5.5.4.	Linealidad	28
3.5.5.5.	Repetibilidad	29
3.5.5.6.	Reproductibilidad	29
3.5.5.7.	Especificidad	29
3.5.5.8.	Límite de detección	29
3.5.5.9.	Límite de cuantificación	30
3.5.5.10.	Estabilidad de la muestra	30
3.5.5.11.	Robustez	30
3.5.5.12.	Tolerancia	30
4.	Equipo	31
5.	Material y reactivos	32
6.	Procedimiento experimental	33
6.1.	Procedimiento general	33
6.2.	Procedimiento para el desarrollo de los parámetros de desempeño	35
6.2.1.	Precisión del sistema	35
6.2.2.	Adecuabilidad del sistema	35

6.2.3.	Linealidad del sistema	36
6.2.4.	Exactitud y Repetibilidad del método	36
6.2.5.	Linealidad del método	37
6.2.6.	Precisión del método	37
6.2.7.	Estabilidad analítica de la muestra	38
6.2.8.	Límite de detección	39
6.2.9.	Límite de cuantificación	39
6.2.10.	Robustez	40
6.2.11.	Tolerancia	41
6.2.12.	Criterios de aceptación para los parámetros de desempeño	42
6.2.13.	Diagrama de flujo para el trabajo realizado	43
7.	Resultados y Análisis de Resultados	44
7.1.	Precisión del sistema	44
7.2.	Adecuabilidad del sistema	45
7.3.	Linealidad del sistema	48
7.4.	Exactitud y repetibilidad del método	50
7.5.	Linealidad del método	54
7.6.	Precisión del método	60
7.7.	Estabilidad analítica de la muestra	61
7.8.	Límite de detección	62
7.9.	Límite de cuantificación	64
7.10.	Robustez	67
7.11.	Tolerancia	68
7.12.	Muestras reales	69
8.	Conclusiones	70
9.	Anexo 1. Gráficas de linealidad	71
9.1.	Anexo 1.1. Gráficas de cantidad adicionada vs recuperada	75
10.	Anexo 2. Métodos de cálculo	79
11.	Anexo 3. Cuantificación con y sin estándar interno	87
12.	Referencias	90

1. Introducción

El aerosol ha pasado por varias etapas durante su historia después de su invención oficial en 1926 por Erik Rotheim, desde los tiempos pioneros de su producción artesanal hasta su fabricación en escala industrial durante la Segunda Guerra Mundial.^[1]

Su desarrollo se consolidó durante el período de posguerra, registró un crecimiento vertiginoso hasta la década de los años ochenta debido al impacto ambiental que tiene el uso de los clorofluorocarbonos (CFCs) como propelentes. La industria mundial del aerosol se adaptó a la nueva demanda y fue el primer sector en dar su contribución al iniciar la etapa de su eliminación, atendiendo al Protocolo de Montreal.^[1]

Desde entonces la industria del aerosol como propelente busco nuevas sustancias que se usarían como alternativas a los CFCs, la industria ha encontrado a los hidrocarburos ligeros, dimetiléter y otros productos como alternativa; además de no dañar la capa de ozono, tampoco contribuyen al efecto invernadero y tienen un bajo impacto ambiental.^[1]

Un aerosol es una dispersión coloidal de un sólido o un líquido en un medio gaseoso donde cualquier partícula sólida o líquida pequeña en suspensión es estable es decir muestran poca tendencia a caer. Las características principales para un aerosol comercial son: la facilidad de manejo, su baja contaminación ambiental, su eficiencia en el uso y la buena dispersión de los principios activos.^[2]

Un propelente es un gas utilizado para impulsar la sustancia contenida en los aerosoles;^[3] en su mayoría a temperatura y presión ambiente son gases, pero al disminuir la temperatura y aumentar la presión se licuan. El espacio de la cabeza del aerosol está lleno de vapor de propelente, de modo que existe una presión de vapor de saturación a temperatura ambiente.

Al pulsar el botón la disolución y el propelente salen despedidos y aumenta el volumen de cabeza. Para establecer el equilibrio se evapora más propelente, dando lugar a un sistema de presión constante.^[4]

En la actualidad el gas licuado de petróleo (GLP) es usado como propelente y está constituido por componentes saturados derivados del petróleo con 3 ó 4 átomos de carbonos (propano o butano) los cuales a temperatura ambiente y presión atmosférica se encuentran como gas. Debido a sus propiedades físicas es posible licuarlos a presiones inferiores a 150 psi a temperatura ambiente y ser almacenado en cilindros; su composición del GLP está en un 51% de propano y 49% de butano, además incluyen pequeñas fracciones de otros componentes. Su gravedad específica al estado líquido, es de 0.557 g/mL y su poder calorífico es de 21 000 BTU por libra.^[5]

Los principales compuestos del GLP son: butano, isobutano y propano. Los cuales a diferencia de los hidrocarburos halogenados (CFC) presentan la ventaja de ser más baratos, inertes y tienen un efecto mínimo sobre la capa de ozono, pero tienen la desventaja de ser inflamables, con una baja toxicidad y un mal olor debido a las impurezas de azufre (mercaptanos).^[6]

Existen empresas que se dedican a la purificación (remoción de impurezas) del GLP para producir gases propelentes. Las principales impurezas contenidas en el GLP son: los mercaptanos, alcohol *ter*-butílico (TBA), hidroperóxido de *ter*-butilo (TBHP) y algunos aromáticos ligeros como: benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (BTEX). El proceso de remoción está basado en la utilización de una malla molecular de diámetro pequeño con el propósito de llevar a cabo la adsorción selectiva de las impurezas. Un propelente con alto contenido de impurezas se considera de mala calidad debido a la presencia de un mal olor y puede generar daño en los contenedores del mismo. Estos estudios de remoción de las impurezas del GLP ha impulsado al desarrollo y la validación de métodos analíticos que permitan determinar con exactitud y precisión la composición del propelente hidrocarburo. Hasta el momento no existen especificaciones o normas que regulen el contenido máximo de impurezas en los propelentes.

Para su control en el departamento de calidad será desarrollado un método cromatográfico para la identificación y cuantificación de las impurezas en el propelente hidrocarburo. Antes de hacer uso del método es necesario comprobar que cumple con los requisitos que dependerán de la aplicación que se le quiere dar. A este proceso de verificación se le conoce como validación y debe establecer las características de funcionamiento y la limitación de método, así como, identificar los factores que puedan hacer cambiar dichas características.^[5]

La validación del método analítico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros (BTEX), alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de gas propelente es requerido o sirve para dar confianza de los resultados a partir de su análisis químico de una muestra teniendo una exactitud y precisión para su identificación y cuantificación. La validación de un método es necesario cuando se pretende llevar a cabo una acreditación o certificación, el desarrollo de un nuevo método o la adquisición de un nuevo equipo, o si es necesario transferir el método,^[7] o demostrar la equivalencia entre 2 métodos y es una obligación profesional del analista realizar la validación de sus métodos debido a que el cliente confía en los resultados.^[8]

En este trabajo de tesis se llevará la validación de un método cromatográfico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros (BTEX), alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de gas propelente cumpliendo con los siguientes parámetros estadísticos de desempeño: precisión del sistema, adecuabilidad del sistema, linealidad del sistema, especificidad, exactitud y repetibilidad del método, linealidad del método, precisión del método, estabilidad analítica, límite de detección, límite de cuantificación, robustez y tolerancia de acuerdo a la guía de validación de métodos analíticos editada por el colegio nacional de químicos farmacéuticos biólogos de México, A. C.^[9]

La validación del método abre la posibilidad de apoyar estudios fundamentales como son: procesos de adsorción de impurezas en propelente hidrocarburo, establecer criterios de calidad en el propelentes así como verificar y analizar el proceso de purificación en planta, etc.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Validar un método cromatográfico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros (benceno, tolueno, etilbenceno, xilenos), alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de gas licuado de petróleo con la finalidad de implementarlo en el laboratorio de control de calidad en la industria dedicada a la producción de propelente hidrocarburo.

2.2. Objetivos particulares

Utilizar el compuesto clorobenceno como estándar interno para mejorar precisión y exactitud en los resultados.

Validar el método analítico de acuerdo a los parámetros estadísticos de desempeño, reproductibilidad, especificidad, adecuación, precisión, exactitud, linealidad del método y linealidad del sistema de acuerdo con lo establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

Ejecutar el método para la identificación y cuantificación de los compuestos aromáticos ligeros, alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de propelente hidrocarburo.

3. Generalidades

3.1. Aerosoles

El término aerosol, se utiliza para denotar diversos sistemas que varían desde los de carácter coloidal hasta los sistemas que consisten en partículas líquidas o sólidas muy finamente subdivididas dispersadas en un gas o rodeadas por él. El término aerosol hacía referencia a partículas líquidas o sólidas con rango de tamaño específico.^[10]

La definición actual se refiere a los productos que dependen del poder de un gas licuado o comprimido para expeler el(los) componente(s) activo(s) en una niebla, una espuma o un semisólido finamente disperso.^[10]

El término aerosol se empleó por primera vez en el campo de la química coloidal para describir una suspensión de pequeñas partículas sólidas ó líquidas en aire o gas con radio inferior a 50 μm .^[11]

3.2. Propelente

En la actualidad algunos de los propelentes más utilizados son los gases licuados como butano, isobutano y propano. Los cuales a diferencia de los hidrocarburos halogenados (CFC) presentan la ventaja de ser más baratos, inertes y causan un mínimo efecto sobre la capa de ozono, pero tienen la desventaja de ser inflamables, tener mal olor y toxicidad poco estudiada.^[6]

Cuando se introduce un propelente de gas licuado en un recipiente sellado se presenta de inmediato un equilibrio entre la fase líquida y la fase vapor, algunas de las moléculas abandonan el estado líquido e ingresan a estado vapor y viceversa, a medida que aumenta el número de moléculas en estado vapor aumenta la presión por lo tanto se alcanza un equilibrio^[10] el cual proporciona la presión necesaria para expulsar el producto fuera del recipiente al momento de abrir la válvula esta genera la salida del propelente en forma de espuma, chorro o spray.^[11]

3.2.1. Sistema bifásico

El sistema más simple en un aerosol es el bifásico el cual consiste en una disolución o suspensión de componentes activos en propelente líquido. Existe una fase líquida y una de vapor y al oprimir una válvula se libera el propelente líquido que contiene los componentes activos disueltos y otros disolventes.^[10]

En la figura 1. se muestra un sistema de aerosol comercial donde la función principal del propelente es proporcionar la presión necesaria dentro del bote para expulsar el contenido de su interior al ser presionado el accionador y abrir la válvula; mediante un tubo sumergido, la presión generada por el propelente expulsa el producto activo.

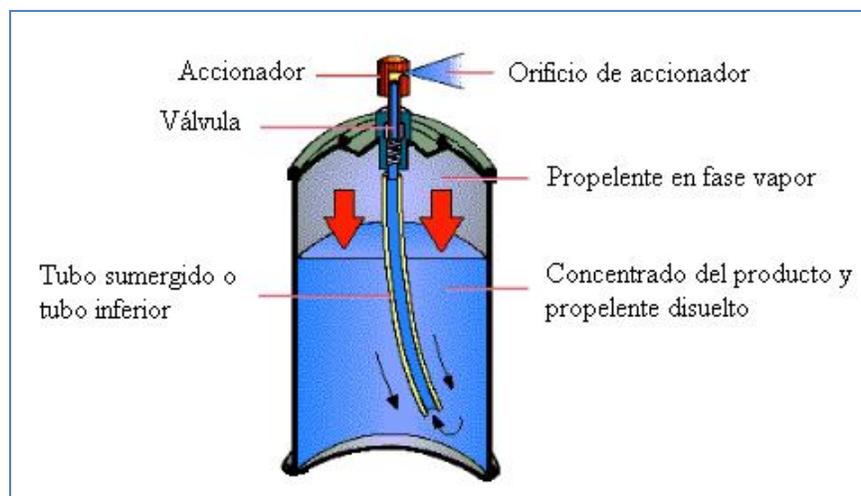


Figura 1. Sistema de aerosol comercial

3.2.2. Propiedades generales de un propelente

El propelente es parte importante en un aerosol, como se mencionó es el encargado de proporcionar la presión necesaria dentro del sistema para expulsar el contenido del envase, por lo que debe de cumplir con ciertas características o propiedades fisicoquímicas las cuales se resumen a continuación.

3.2.2.1. Punto de ebullición y presión de vapor

Un propelente de gas licuado (o mezcla de propelente) debe evaporarse por debajo de la temperatura ambiente de modo que la presión del recipiente sea suficiente para expulsar el aerosol cuando la válvula se abre.^[11]

3.2.2.2. Costo

El costo de producción del propelente tiene que ser bajo.^[11]

3.2.2.3. Flamabilidad

El propelente no debe de ser inflamable para evitar accidentes sobre el personal que lo utilice, sin embargo, el propelente hidrocarburo es inflamable. Esto es particularmente importante conocerlo para llevar un control adecuado en la producción del propelente y aerosol, cuando deba de almacenarse y en la manipulación en grandes cantidades.^[11]

3.2.2.4. Olor

El propelente debe ser inoloro (sin olor). Pero cuenta con un olor característico debido a su composición de origen. Por lo tanto propelentes hidrocarburos con bajos niveles de olor o inexistente son muy deseables para el ramo industrial, el cosmético y el farmacéutico.^[11]

3.2.2.5. Pureza

El propelente debe ser muy puro y su calidad ser consistente. Cantidades variables de impurezas pueden causar un cambio en el olor, oclusión de válvulas y corrosión en los contenedores.^[11]

3.2.2.6. Estabilidad

El propelente debe ser muy estable con la formulación del aerosol y para su uso. Una reacción con otro componente de la formulación puede llevar a la descomposición del propelente, deteriorar el producto, cambiar el olor y producir corrosión en el contenedor.^[11]

3.2.2.7. Toxicidad

La baja toxicidad es esencial. Evitar la inhalación del aerosol a la hora de su uso es imposible. El propelente es líquido el cual producen un producto homogéneo dentro del envase, debe de tenerse en cuenta para la formulación de los productos.^[11]

3.2.3. Terminologías de aerosoles de hidrocarburos

El grado del hidrocarburo en aerosol se designa con la letra A. Esta letra es seguida por un número el cual nos indica la presión del propelente (en PSI) a 70° F. El isobutano con una presión de vapor aproximada de 31 psi a 70°F, es designado como A-31. El propano con una presión de vapor de 108 psi a 70°F es un A-108. La mezcla de hidrocarburos con una presión de vapor intermedia se hace de la misma forma. Un propelente A-46, con una presión de 46 psi a 70°F, es propulsado por aproximadamente 84% en masa de isobutano y 16% masa de propano. En el caso de un propelente de grado cosmético es indicado por la letra C seguido por un número indicando la presión de vapor.^[11]

3.2.4. Propiedades de un propelente hidrocarburo

Los propelentes de hidrocarburo se componen de propano, isobutano, *n*-Butano, y cantidades pequeñas de isopentano y *n*-pentano (ver tabla 1). Los hidrocarburos son estables, no corrosivos y sin olor. Ellos tienen baja toxicidad y son muy manejables. Además, los hidrocarburos en comparación de los fluorocarbonos son de bajo costo, el único problema es su inflamabilidad. Por todas estas características los hidrocarburos son ideales para ser empleados como propelentes^[11]

En la tabla 1. se muestran las propiedades físicas del propelente hidrocarburo

Tabla 1. Propiedades físicas del propelente hidrocarburo

Propiedad	Propano	isobutano	<i>n</i> -Butano	isopentano	<i>n</i> -Pentano
Fórmula	C ₃ H ₈	C ₄ H ₁₀ (iso)	C ₄ H ₁₀ (n)	C ₅ H ₁₂ (iso)	C ₅ H ₁₂ (n)
Peso molecular	44.1	58.1	58.1	72.1	72.1
Punto de ebullición (°F)	-43.7	10.9	31.1	82	97
Presión de vapor (psig) a 70°F	108.1	31.1	16.9	11.5	8.6
Densidad (g/cc) a 70 °C	0.50	0.56	0.58	0.62	0.63

3.3. Gas licuado

Se ha utilizado como propelentes el gas licuado GLP en la mayor parte de los productos en aerosol. Estos compuestos son útiles para este fin, dado que son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica, pero se licuan con facilidad.^[10]

El Gas Licuado de Petróleo es un producto compuesto por propano (C₃H₈), butano (C₄H₁₀), o una mezcla de ambos. Se obtienen del proceso de refinación del petróleo y de plantas recuperadoras de gas natural.

3.3.1. Tipos de gas licuados de petróleo (GLP) comerciales

Existen dos tipos de GLP comerciales, comúnmente llamados propano (propano comercial) y butano (butano comercial).^[12]

El propano comercial es una mezcla de propano, propileno y otros compuestos minoritarios (etano, butano, etc.). Puede tener hasta un máximo de 30% de butano.

El butano comercial es una mezcla de butano, butilenos y otros compuestos minoritarios (propano, pentanos, etc.). Puede tener un máximo de 60% de propano.^[12]

3.3.2. Características del GLP

A continuación se describen las características del gas licuado de petróleo (GLP):

3.3.2.1. Estado

A presión atmosférica y temperatura ambiente (1 atmósfera y 20°C), el Gas Licuado de Petróleo se encuentra en estado gaseoso.

Para obtener líquido a presión atmosférica, la temperatura del butano debe ser inferior a -0.5°C y la del propano a -42.2°C. En cambio, para obtener líquido a temperatura ambiente, se debe someter al GLP a presión. Para el butano, la presión debe ser de más de 2 atmósferas. Para el propano, la presión debe ser de más de 8 atmósferas.

Un barril de petróleo se transforma en 272.6 litros de gas para el propano y 237.8 litros de gas para el butano.^[12]

3.3.2.2. Efecto de la temperatura

Al aumentar la temperatura del GLP que se encuentra dentro de un tanque cerrado, aumenta su presión. Esto es debido a que aumenta la presión de vapor, además, el líquido se expande. Por lo tanto, nunca se debe calentar un recipiente que contenga GLP y tampoco ser llenado en su totalidad con líquido, se debe dejar un espacio de por lo menos el 15% del volumen total del recipiente para la dilatación del líquido.^[12]

3.3.2.3. Densidad y viscosidad

La densidad y presión de vapor del GLP varían según la composición; la densidad y peso específico son mayores que el aire, por lo que el GLP resulta más pesado que éste. Por lo tanto una nube de GLP tenderá a permanecer a nivel del suelo.

El GLP líquido es más liviano y menos viscoso que el agua, por lo que hay que tener cuidado ya que puede pasar a través de poros donde ni el agua, gasoil o kerosene pueden hacerlo.^[12]

3.3.3. Demanda de gas licuado de petróleo 2002-2012

Desde el 2002 hasta el 2012, se estima que la demanda nacional de gas licuado de petróleo (gas LP) crezca un ritmo de 1.5% promedio anual, alcanzando 385.5 miles de barriles diarios. Dicho incremento será motivo por casi todos los sectores de consumo, excepto el residencial, que empezara a resentir negativamente el impacto de la incursión del gas natural. Los sectores más dinámicos destacan el autotransporte y servicios en donde se prevé un crecimiento anual de 6.7% y 4.5% respectivamente.^[13]

El sector residencial seguirá siendo el más relevante ya que se espera que su participación dentro de las ventas internas de gas LP descienda de 62.5% en el 2002 hasta el 47.6% en el 2012, mientras el autotransporte será beneficiado con un aumento progresivo de automóviles convertidos a este combustible constituyendo en un 19.9% de las ventas internas y superando ligeramente al sector servicio.^[13]

3.3.4. Pemex gas en México

Pemex Gas es una empresa fuerte, moderna y eficiente que procesa 4163 millones de pies cúbicos diarios (MMpcd) de gas; de los cuales 3215 MMpcd son de gas húmedo amargo y 948 MMpcsd son de gas húmedo dulce, así como 97.7 mil barriles diarios de condensado, de los cuales 90.3 Mbd son de condensado amargo y 7.4 Mbd son de condensado dulce.

Produce un promedio de 3432 millones de pies cúbicos por día (MMpcd) de gas natural seco; 221.5 mil barriles por día (Mbd) de gas licuado, 93 MBd de gasolinas naturales, 129.7 Mbd de etano y 2 miles de toneladas de azufre por día.

Transporta un promedio diario de 4000 MMpcd de gas natural y 182 Mbd de gas licuado y esto productos los vende a un total de 838 clientes de gas natural, 768 de gas licuado y 80 de petroquímicos básicos.

Para llevar a cabo sus actividades de producción, transporte y comercialización, Pemex Gas cuenta con la siguiente infraestructura (*ver figura 2*).

- 10 complejos procesadores de gas
- 15 sectores de ductos a lo largo de 12678 km, integrados por (15 estaciones de compresión, 5 estaciones de bombeo y 8 interconexiones internacionales con Estados Unidos).
- 30 terminales de distribución de gas licuado, de los cuales 14 de ellas son representaciones.

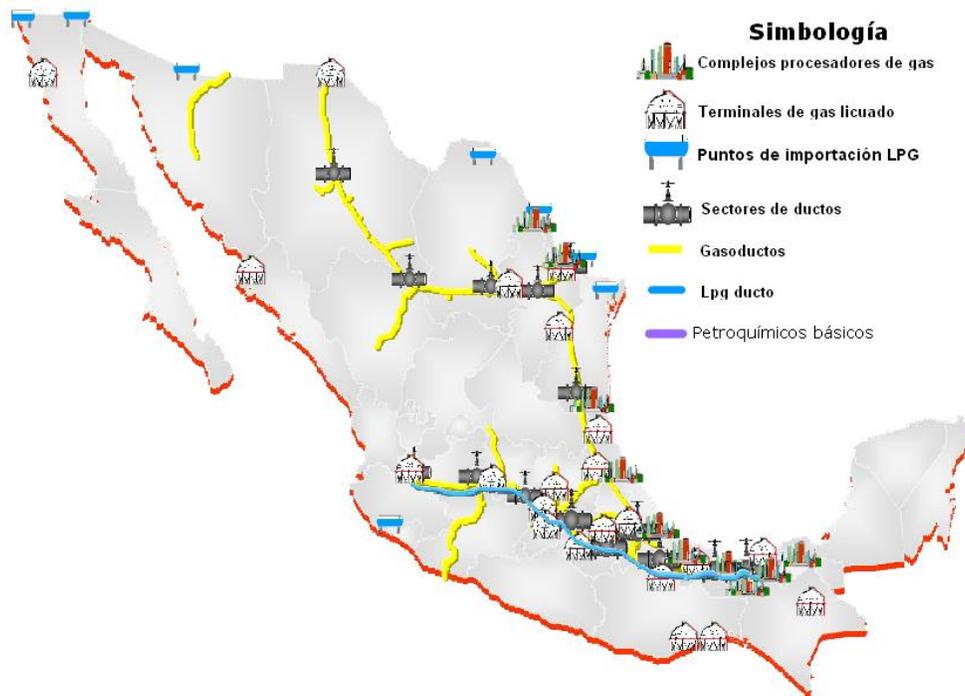


Figura 2. Mapa de las infraestructuras Pemex Gas

3.3.5. Refinerías en México

En México existen seis Refinerías, operadas por PEMEX Refinación las cuales están ubicadas en diferentes estados (ver figura 3):

- Tula, Hidalgo.
- Salamanca, Guanajuato
- Cadereyta, Nuevo León.
- Ciudad Madero, Tamaulipas.
- Salina Cruz, Oaxaca.
- Minatitlán, Veracruz



Figura 3. Ubicación de refinerías en México

3.3.6. Complejos petroquímicos en México

Petróleos Mexicanos cuenta con 8 complejos petroquímicos:

- Camargo
- Cangrejera
- Cololecaque
- Escolín
- Morelos
- Pajaritos
- San Martín Texmelucán
- Tula

3.3.7. Las principales impurezas en el GAS LP (GLP)

El proceso de producción de GLP se obtiene a partir de las fracciones superiores de la destilación atmosférica del crudo (con un rendimiento estimado entre 1% y 3% por barril) y en los pozos de petróleo y gas natural donde aparece en pequeñas proporciones (10% a 15%) siendo relativamente simples su separación y reducción de impurezas.

Entre las impurezas que se pueden encontrar:

Los hidrocarburos que no fueron eliminados durante el proceso como etanos, etilenos, butenos, butadienos, *n*-pentanos, isopentanos, pentenos, hexanos y metilacilenos.^[14]

Los compuestos de azufre, principalmente H₂S (ácido sulfhídrico) y mercaptanos que son introducidos en la fase final de los procesos de hidrogenación. En su mayoría, estos compuestos son eliminados mediante el lavado cáustico y con aminas.

Los mercaptanos (R-SH), que aparecen en series ligeras, como el etil y el metil mercaptano, y que no son completamente eliminados con lavado cáustico. Son utilizados para la odorización del propio GLP y que tiene como objetivo agregar olor al producto, de forma que sea detectado en caso de fugas.

Las trazas de compuestos aromáticos como benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos.^[14]

3.4. Cromatografía

La cromatografía es una técnica de análisis basada en la separación de los componentes de una mezcla en distintas fases o en zonas con distinta concentración. Contrariamente a lo que el nombre sugiere, la separación no se hace necesariamente según el color de los componentes.^[15]

Hay numerosas técnicas cromatográficas (*ver Tabla 2*), todas ellas están basadas en la existencia de dos fases contiguas, una en reposo y otra móvil. Si la fase en reposo es un líquido, se habla de cromatografía de absorción, mientras que si es un sólido, se habla de cromatografía de adsorción. La fase móvil puede ser tanto un gas como un líquido, que fluye sobre o a través de la fase en reposo.^[15]

La separación se produce por la diferencia en la velocidad de movimiento de los distintos componentes de la mezcla en la fase móvil al interaccionar con la fase fija.^[15]

Tabla 2. Clasificación de los métodos cromatográficos en columna

Clasificación general	Método específico	Fase estacionaria	Tipo de equilibrio
Cromatografía de líquidos (LC) (fase móvil: Líquido)	Líquido-líquido, o reparto	Líquido adsorbido sobre un sólido	Distribución entre líquidos inmiscibles
	Líquido-fase unida químicamente	Especies orgánicas enlazadas a una superficie sólida	Distribución entre líquidos y la superficie enlazada
	Líquido-sólido o adsorción	sólido	adsorción
	Intercambio iónico	Resina de intercambio iónico	Intercambio iónico
	Exclusión por tamaño	Líquido en los intersticios de un sólido polimérico	Distribución/exclusión
Cromatografía de gases (GC) (fase móvil: Gas)	Gas-líquido	Líquido adsorbido sobre un sólido	Distribución entre gas y un líquido
	Gas-fase unida químicamente	Especies orgánicas enlazadas a una superficie sólida	Distribución entre el líquido y la superficie enlazada
Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)	Gas sólido	sólido	Adsorción

3.4.1. Tiempo de retención (t_R)

Es el tiempo que transcurre después de la inyección de una muestra hasta la detección en el pico de mayor concentración del analito alcanzada por el detector (ver *Figura 4.*)^[16]

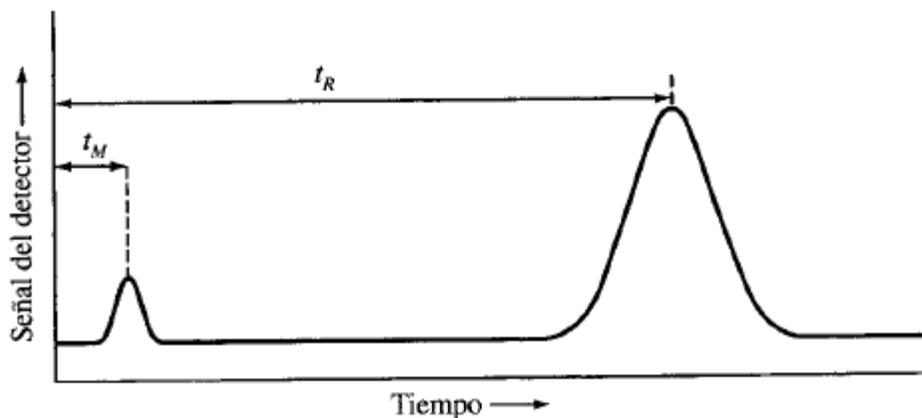


Figura 4. Tiempo de retención

3.4.2. Factor de retención o factor de capacidad (K)

Es el parámetro que se utiliza con frecuencia para describir las velocidades de migración de los solutos en la columna.^[16]

$$K = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

K: Factor de capacidad.
 t_R : Tiempo de retención
 t_M : Tiempo muerto

3.4.3. Resolución

Es la capacidad para separar dos sustancias, no solo teniendo en cuenta la separación entre picos, sino también los anchos de los picos. Es la relación entre la distancia que separa a dos picos y la media aritmética del ancho de cada uno.^[16]

$$R = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2}$$

Dónde:

R= Resolución

t_{R1} = Tiempo de retención del análisis 1

t_{R2} = Tiempo de retención del análisis 2

W_1 = Ancho del pico gaussiano del análisis 1

W_2 = Ancho del pico gaussiano del análisis 2

Para que exista una resolución prácticamente total el valor de $R \geq 1.5$.

3.4.4. Eficiencia de la columna

Tanto la altura del plato (H) y el número de platos (N) están relacionados a la siguiente ecuación:

$$N = \frac{L}{H}$$

Dónde L es la longitud de la columna. La eficiencia de la columna cromatográfica aumenta cuando mayor es el número de platos, y menor es la altura de plato.

Para calcular el número de platos se usa la siguiente ecuación:

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{W} \right)^2$$

Dónde:

N= Número de platos teóricos

t_R = Tiempo de retención del análisis

W= Ancho del pico gaussiano del análisis

3.4.5. Método patrón interno (estándar interno)

En cromatografía cuantitativa la mayor precisión se consigue con el uso de patrón interno debido a que se evita la incertidumbre asociada a la inyección de la muestra. En este procedimiento, se introduce a cada estándar y en la muestra una cantidad exacta y constante del patrón interno. La relación de las áreas (o alturas) del analito y del patrón interno sirve como parámetro analítico. Con un patrón interno adecuado, se puede conseguir, precisiones relativas por debajo del 1%.^[16]

A continuación se menciona las ventajas de usar un patrón interno:

Los patrones internos son especialmente útiles cuando la cantidad de muestra analizada o la respuesta del instrumento varían cada vez que se utiliza.

Son también útiles cuando se tienen pérdidas de muestra durante los pasos de su preparación antes del análisis.^[17]

Si se añade una cantidad conocida de patrón a la muestra problema antes de cualquier tratamiento, la relación patrón interno-analito se mantiene constante, es debido a la pérdida en la misma fracción en ambos analitos en cualquier operación.

El método de adiciones de patrón se usan frecuentemente para calibrar la respuesta de un procedimiento analítico cuando los efectos de matriz son importantes.^[17]

3.4.6. Cromatografía de gases

En la cromatografía de gases incluye a aquellas separaciones donde se utiliza una corriente de gas como fase móvil. En muchos casos, los análisis se realizan a temperaturas por debajo del punto de ebullición de la muestra problema, por lo que un término más correcto es cromatografía en fase vapor.^[18]

Las separaciones se consiguen por distribución de las moléculas de los solutos entre la fase estacionaria y una fase móvil, distribución que puede basarse en fenómenos de adsorción y absorción. Si varios componentes de la muestra presentan diferentes coeficientes de distribución entre las dos fases, avanzan a lo largo de la columna a diferentes velocidades y resultan completamente separados si la columna es suficientemente larga.^[18]

3.4.7. Descripción del proceso cromatográfico

La *figura 5.* muestra el esquema básico de un cromatógrafo de gases el cual está constituido principalmente por:

1. Gas acarreador
2. Control de presión
3. Inyector
4. Horno de columna
5. Columna capilar
6. Detector
7. Estación de datos (cromatógrama)

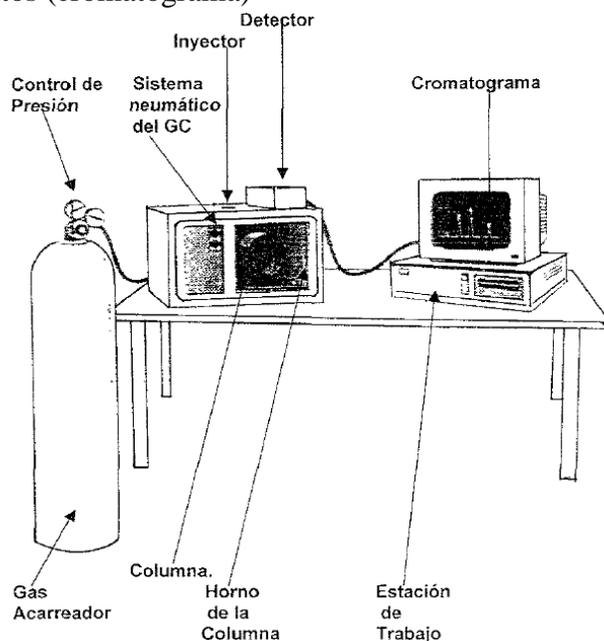


Figura 5. Esquema de un cromatógrama de gases

La finalidad del gas portador o de acarreo, es transportar los componentes de la muestra a través del inyector, de la columna y del detector. El gas portador debe de ser inerte, no debe reaccionar ni con la muestra ni con la fase estacionaria y tener una alta pureza. El gas de acarreo más comúnmente empleados son Nitrógeno, Helio e Hidrógeno. El flujo de gas debe ser controlado mediante el manómetro de presión y la válvula controladora de flujo.

La muestra se inyecta en la cámara de inyección, que debe tener la temperatura adecuada para vaporizar en forma homogénea los componentes de la muestra, los cuales son arrastrados por el gas de acarreo hacia la columna. La columna se encuentra dentro del horno el cual tiene un termostato para que la separación pueda efectuarse a una temperatura reproducible.

Después la columna, el gas portador y la muestra pasan a través de un detector, el cual genera una señal eléctrica. Esta señal pasa a un integrador gráfico, en donde se configura un cromatógrama y mediante un procesador de datos se integra automáticamente el área del pico e imprime los resultados.

3.4.8. Sistema de inyección

El sistema de inyección deberá permitir que la muestra sea introducida al cromatógrafo en forma rápida y cuantitativa. Para cada caso, se requiere de diferentes tipos y tamaños de columnas y por lo tanto se dispone de diferentes sistemas de inyección. Para estos fines se considerarán sólo columnas capilares y el sistema de inyección más frecuente, que involucra la aplicación de un divisor (sistema split) de flujo, o la eliminación del mismo (sistema splitless).^[19]

Una forma de introducir cantidades pequeñas y definidas de la muestra en una columna capilar, consiste en utilizar el sistema “split”, es decir que sólo una cierta cantidad de la muestra inyectada ingresa a la columna. Esta cantidad se determina por la relación de split, la cual normalmente se encuentra en el rango 1:20-1:200. Dado que el sistema de “split-injection” puede provocar discriminación de los componentes de mayor punto de ebullición, no siempre puede ser utilizado con fines cuantitativos.^[19]

3.4.8.1. Modalidad Split (ver *Figura 6*)

A continuación se muestran las características de funcionamiento del la modalidad Split:

- ✓ La muestra se vaporiza en un inyector a elevada temperatura
- ✓ La muestra vaporizada se divide (split) por lo que sólo una parte conocida de la muestra entra a la columna de separación
- ✓ La relación normal de split utilizada está entre 10:1 a 200:1

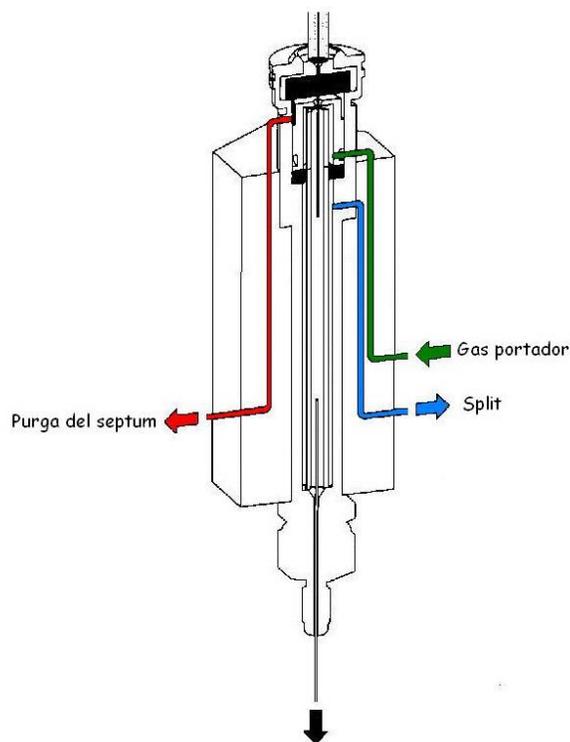


Figura 6. Diagrama de inyección split

Otra forma de inyectar la muestra para columnas capilares es la técnica de splitless injection, la cual es particularmente útil para muestras muy diluidas, dado que en este caso el sistema concentra la muestra en la entrada de la columna.

3.4.8.2. Modalidad splitless (ver Figura 7)

A continuación se muestran las características de funcionamiento de la modalidad Splitless:

- ✓ Se inserta en el inyector la jeringa y se aguarda alrededor de 5 segundos
- ✓ Se cierra la válvula de split (requiere purga de septa)
- ✓ Se inyectan entre 1 a 3 mL en la columna
- ✓ Se abre la válvula del split luego de 45 segundos para purgar el inyector (flujo 30-50 mL/min)
- ✓ Iniciar programa de temperatura de la columna (horno)

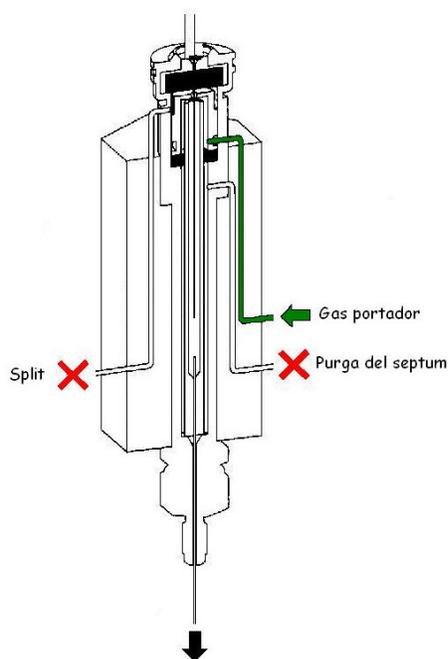


Figura 7. Diagrama de inyección splitless

3.4.9. Columnas capilares

Las columnas capilares, son de dos tipos básicos, denominados capilares de pared recubierta (WCOT) y capilares con soporte recubierto (SCOT). Las columnas de pared recubierta son simplemente tubos capilares con la pared interna recubierta de una fina capa de fase estacionaria. En las columnas abiertas con soporte recubierto, la superficie interna del capilar está revestida de una fina capa (de unos 30 μm) de un material soporte, tal como tierra de diátomeas. Este tipo de columnas contiene varias veces la fase estacionaria de una columna capilar de pared recubierta y, por tanto, tienen una mayor capacidad de carga. Generalmente, la eficacia de una columna SCOT es menor que la de una columna WCOT, pero es sensiblemente mayor que la de una columna de relleno. ^[20]

Las nuevas columnas WCOT, que se introdujeron en 1979, son columnas tubulares abiertas de sílice fundida (columnas FSOT). Los capilares de sílice fundida se fabrican a partir de sílice especialmente purificada con un contenido mínimo de óxidos metálicos. Estos capilares tienen las paredes mucho más delgadas que sus equivalentes de vidrio. La resistencia de los tubos se refuerza con un recubrimiento externo protector de poliimida, el cual se aplica en el momento de la obtención del tubo capilar. Las columnas que resultan son flexibles y pueden doblarse en forma helicoidal con un diámetro de varios centímetros. Las columnas capilares de sílice están disponibles en el comercio, y ofrecen importantes ventajas tales como resistencia física, una reactividad mucho menor frente a los componentes de la muestra y flexibilidad. En la mayoría de las aplicaciones, han sustituido a las antiguas columnas de vidrio WCOT. ^[20]

A continuación en la *Tabla 3*. Se registran las propiedades y características de los diversos tipos de columnas utilizadas en la cromatografía de gases.

Tabla 3. Propiedades y características de las columnas para cromatografía de gases.

	Tipos de columnas *			
	FSOT	WCOT	SCOT	Relleno
Longitud (m)	10-100	10-100	10-100	1-6
Diámetro interno (mm)	0.1-0.53	0.25-0.75	0.5	2-4
Eficacia (platos/m)	2000-4000	1000-4000	600-120	500-100
Tamaño de la muestra (ng)	10-75	10-1000	10-1000	10-10 ⁶
Presión relativa	baja	Baja	baja	alta
Velocidad relativa	rápida	Rápida	rápida	lenta
Inactividad química	mejor ----- Peor			
¿Flexible?	si	No	no	no

*FSOT: Columna capilar de sílice fundida

*WCOT: columna capilar de pared recubierta

*SCOT: columna capilar con soporte recubierto

3.4.10. Fase estacionaria

En una columna cromatográfica de gas-líquido las propiedades deseables para una fase líquida inmovilizada incluyen:

1. Baja volatilidad (idealmente, el punto de ebullición del líquido debe ser al menos 100 °C mayor que la temperatura de trabajo máxima de la columna).
2. Estabilidad térmica.
3. Químicamente inerte.
4. Características de disolvente tales que los valores de k' y α de los solutos a resolver estén dentro de un intervalo conveniente. ^[20]

El tiempo de retención de un soluto en una columna depende de su coeficiente de distribución, el cual a su vez está relacionado con la naturaleza química de la fase estacionaria; es por ello que, para ser útil en cromatografía gas-líquido, el líquido inmovilizado ha de originar diferentes coeficientes de distribución para los distintos solutos. Además, estos coeficientes no deben ser ni extremadamente grandes ni extremadamente pequeños, dado que los primeros producen tiempos de retención prohibitivamente largos y los últimos dan como resultado tiempos tan cortos que las separaciones son incompletas. ^[20]

En la *tabla 4*. se anotan algunas características para las fases estacionarias utilizadas en la cromatografía gas-líquido.

Tabla 4. Fases estacionarias comunes en cromatografía gas-líquido.

Fase estacionaria	Nombre comercial	Temperatura máxima °C	Aplicaciones comunes
Polidimetilsiloxano	OV-1, SE-30	350	Fase no polar de uso general; hidrocarburos, aromáticos
Poli(fenilmetidifenil) siloxano (10% fenil)	OV-30, SE-52	350	Esteres, metílicos de ácidos grasos, alcaloides, drogas, compuestos halogenuros
Poli(fenilmetil) siloxano (50% fenil)	OV-17	250	Drogas, esteroides, pesticidas, glicoles
Poli(trifluoropropildimetil) siloxano	OV-210	200	Aromáticos clorados, nitro aromáticos, bencenos alquilsustituidos
Polietilen glicol	OV-210	250	Ácidos libres, alcoholes, esterres, aceites esenciales, glicoles
Poli(dicianoalildimetil) siloxano	OV-275	240	Ácidos grasos polisaturados, ácidos libres, alcoholes

3.4.II. Detectores

En cromatografía de gases, un detector ideal tiene las siguientes características:

1. Adecuada sensibilidad. Lo que constituye una adecuada sensibilidad no se puede evaluar de forma cuantitativa. Todos los detectores se utilizan extensamente y son adecuados en ciertos casos; sin embargo, en algunas aplicaciones los menos sensibles no resultan convenientes. En general, las sensibilidades de los detectores actuales se encuentran en el intervalo de 10^{-8} a 10^{-15} g de analito/s.
2. Buena estabilidad y reproducibilidad
3. Una respuesta lineal para los analitos que se extienda a varios órdenes de magnitud.
4. Un intervalo de temperaturas de trabajo comprendido desde la temperatura ambiente hasta al menos 400 °C.
5. Un tiempo de respuesta corto que lo haga independiente del caudal.
6. Alta fiabilidad y manejo sencillo, hasta el punto de estar a prueba de la impericia de operadores inexpertos.
7. Respuesta semejante para todos los analitos, o por el contrario, una respuesta selectiva y altamente predecible para una o más clases de analitos.
8. No destructivo de la muestra.

3.4.II.1. Detector de ionización de llama (FID)

En cromatografía de gases, el detector de ionización de llama (FID) es uno de los detectores más extensamente empleado y por lo general, uno de los más aplicables. En un quemador, el efluente de la columna se mezcla con hidrógeno y con aire para luego encenderse eléctricamente.^[12]

La mayoría de los compuestos orgánicos, cuando se pirolizan a la temperatura de una llama de hidrógeno/aire, producen iones y electrones que pueden conducir la electricidad a través de la llama. Entre el extremo del quemador y un electrodo colector situado por encima de la llama, se aplica una diferencia de potencial de unos pocos cientos de voltios, y para la medición de la corriente que resulta (de unos 10^{-12} A) se utiliza un amplificador operacional de alta impedancia.

La ionización en la llama de los compuestos que contienen carbono no es un proceso bien establecido, aunque se observa que el número de iones que se produce es aproximadamente igual al de átomos de carbono transformados en la llama. El detector de ionización de llama debido a que es un detector que responde al número de átomos de carbono que entra en el detector por unidad de tiempo, es un detector sensible a la masa, más que un sistema sensible a la concentración. En consecuencia, este detector tiene la ventaja de que los cambios en el caudal de la fase móvil tienen poco efecto sobre la respuesta del detector.^[12] Grupos funcionales, tales como carbonilo, alcohol, halógeno y amina, originan en la llama pocos iones o prácticamente ninguno. Además, el detector es insensible a los gases no combustibles como H₂O, CO₂, SO₂. Esas propiedades hacen del detector de ionización de llama uno de los detectores generales más utilizado para el análisis de la mayoría de compuestos orgánicos, incluyendo aquellos que están contaminados con agua y con óxidos de nitrógeno y de azufre.^[12]

El detector de ionización de llama posee una elevada sensibilidad (del orden de 10⁻¹³ g/s), un gran intervalo lineal de respuesta (de 10⁷), y un bajo ruido. Por lo general, es resistente y fácil de utilizar.^[12]

3.5. Validación

La validación de un método es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación deseada, es decir cumple con su propósito.^[9]

La validación de un método o procedimiento analítico surge de la necesidad de tener métodos analíticos que no presenten variación durante su uso; el propósito es obtener datos exactos, precisos y sobre todo resultados confiables.

3.5.1. Importancia de la validación

Las razones por la cual se lleva a cabo la validación de un método analítico son debido a que forman parte integral del sistema control-calidad y en las regulaciones de las prácticas de buena manufactura.^[21]

Otra razón por la cual se lleva a cabo una validación es debido al desarrollo de nuevos productos, métodos analíticos nuevos, nueva instrumentación, nuevos parámetros de control de calidad, cambio de formulación, cambio de proceso, etc.

Una validación es esencial para asegurar que el procedimiento analítico es apropiado.^[21]

3.5.2. Ventajas de la validación

Existen diversas ventajas para la validación de métodos analíticos la cuales son:

- ✓ Reducción de costos de calidad: Una estimación conservadora de los costos de calidad en la industria se sitúa entre 10-15% de los costos totales de la fábrica.
- ✓ Optimización del proceso: Optimización en instalaciones, equipos, sistemas y materiales dan como resultado productos que cumplen con las especificaciones.
- ✓ Garantía de calidad: La validación es una extensión de los conceptos de Garantía de Calidad puesto que el control del proceso es necesario para asegurar la calidad.^[21,22]

3.5.3. Justificación de la validación de métodos analíticos

Existen razones por la cual es necesario validar un método analítico y la de mayor importancia son las siguientes:

- ✓ Demostrar que los métodos son adecuados para los análisis propuestos en las condiciones descritas.
- ✓ Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, los cuales a su vez minimizará el número de fallos y repeticiones ahorrando costos.
- ✓ Trabajar con métodos validados permite cumplir con las exigencias legales como buenas prácticas de laboratorio, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto.
- ✓ La validación es también un paso o requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos.^[22]

3.5.4. Documentación de la validación

Todas las validaciones comienzan a partir de un método ya aprobado y ajustado. La validación trata de demostrar con un mínimo de ensayos que tanto el método de análisis y el sistema analítico asociado producirá resultados adecuados a las exigencias preestablecidas.

3.5.4.1. Protocolo de validación

Es un documento en el cual se menciona el objetivo, la definición del sistema a validar, la identificación de los parámetros, el diseño del plan experimental, los criterios de aceptación y los departamentos o áreas involucradas.^[23]

3.5.4.2. Informe de validación

El informe de validación debe incluir:

Referencia al protocolo en el cual se describe el procedimiento para la determinación de cada uno de los parámetros.

Resultados de la determinación de cada parámetro incluyendo todos los datos primarios. Referencia de la calibración y certificación de los instrumentos utilizados y resultados de la verificación de los parámetros.

Discusión de los resultados y conclusiones. Se indicara la aceptación o no de la validación de método analítico.^[23]

3.5.4.3. Certificado de validación

El certificado de validación o documento formal de aprobación que emite el laboratorio con los resultados obtenidos para cada parámetro, debe ser justificado por las personas responsables.^[23]

3.5.5. Parámetros a evaluar en una validación

Para llevar a cabo una validación es necesario conocer la definición de algunos términos los cuales se describen a continuación:

3.5.5.1. Exactitud

Es la proximidad acordada entre lo que se acepta con un valor verdadero y el valor después de varias réplicas.^[23]

3.5.5.2. Precisión

La precisión de un método expresa la proximidad acordada entre una serie de mediciones obtenidas de la misma muestra homogénea bajo las mismas condiciones analíticas.^[9]

3.5.5.3. Adecuabilidad del sistema

Es la verificación que el sistema opera con base a los criterios que permiten asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.^[9]

3.5.5.4. Linealidad

Es la capacidad del método para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad de análito en un rango definido. Este parámetro se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis a diferentes cantidades o concentraciones.^[9]

3.5.5.5. Repetibilidad

Es un parámetro que permite reflejar la precisión de un método, expresa como concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por el mismo analista.^[9]

3.5.5.6. Reproducibilidad

Es la precisión de un método analítico expresada como concordancia entre las determinaciones independientes realizada por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferente laboratorio utilizando los mismos y/o diferentes equipos, para conocer su variabilidad se contempla la prueba estadística de análisis de varianza.^[9]

3.5.5.7. Especificidad

Es la capacidad de un método para obtener una respuesta exacta y específica del análito sin interferencia de impurezas, productos de degradación o excipientes que puede estar presente en la muestra.^[9]

3.5.5.8. Límite de detección

Se define como la concentración más baja de análito en una muestra, que puede ser detectada, aunque no necesariamente tenga que cuantificarse.^[9]

Cálculo:
$$LD = 3.3 \frac{S_{y/x}}{b_1}$$

LD: Límite de detección

$S_{y/x}$: Desviación estándar de la pendiente

b_1 : Pendiente

3.5.5.9. Límite de cuantificación

Es la mínima concentración del analito en la muestra que puede ser determinada con una aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones de operación del método. ^[9]

Cálculo:
$$LD = 10 \frac{S_{y/x}}{b_1}$$

LD: Límite de detección

$S_{y/x}$: Desviación estándar de la pendiente

b_1 : Pendiente

3.5.5.10. Estabilidad de la muestra

Es la propiedad de una muestra preparada para conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse por un tiempo y condiciones determinadas. ^[9]

3.5.5.11. Robustez

Se llama robustez a la capacidad de un método para no verse afectado por variación deliberadas en parámetros del método; la robustez del método se evalúa variando el pH, la fuerza iónica, la temperatura, etc. ^[9]

3.5.5.12. Tolerancia

Es la capacidad el método para la reproductibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación.

La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia se refiere a factores externos del método. ^[9]

4. Desarrollo experimental

4.1. Equipo

A continuación en la *tabla 5*. se describe las características del cromatógrafo utilizado para llevar a cabo la validación, así como, en la *tabla 6*, las condiciones de operación del mismo.

Tabla 5. Equipo utilizado en la validación.

Descripción	Marca	Condiciones
Cromatógrafo de gases	HP 5890 Series II	Con detector FID e inyector split/splitless
Columna	Valco Bond	Tipo WAX PEG 60m X 0.53mm X 1µm
Flujómetro	J & W Scientific	ADM 1000
Balanza granataría	Scaltec	d = 0.1g
Equipo de protección	-	Bata, botas de uso industrial, lentes de seguridad, guantes de piel y látex

Tabla 6. Condiciones cromatográfica

Descripción	Condiciones
Flujo del gas portador (N ₂)	7 mL/min
Programa de temperaturas	50°C, 3min; 5°/min; 150°; 2min
Flujo de Aire	400 mL/min
Flujo de H ₂	40 mL/min
Temperatura del horno	50°C
Temperatura del detector	250°C
Temperatura del inyector	150°C
Venteo	50 mL/min
Purga	2 mL/min

5. Material y reactivos

En la *tabla 7*. Se enlista el material utilizado para llevar a cabo la validación.

Tabla 7. Material empleado en la investigación

Material	
Vaso de precipitados	50mL
Matraz Aforado	50mL
Micropipeta	100 μ L
Micropipeta	1000 μ L
Frascos viales	15mL
Soporte universal con nuez y pinzas	
Jeringa para muestras líquidas a alta presión	
Etiquetas	
Cinta teflón	
Llaves	11/16" y 15mm
Balas	Contenedores de gas de aproximado de 40g

Reactivos

En la *tabla 8*, se enlistan los reactivos analíticos para llevar a cabo la validación.

Tabla 8. Reactivos utilizados en la investigación y el ensayo de los mismos

Reactivo	Marca	Pureza
<i>n</i> -Butano	-	Gas de referencia
<i>n</i> -Hexano	Aldrich	98.50%
Alcohol terbutílico		$\geq 99.5\%$
Benceno		$\geq 99.9\%$
Tolueno		$\geq 99.9\%$
Etilbenceno		99.80%
<i>p</i> -Xileno		$\geq 99\%$
<i>m</i> -Xileno		$\geq 99\%$
<i>o</i> -Xileno		98%
Hidroperóxido de terbutilo		90%
Clorobenceno		$\geq 98\%$

6. Procedimiento experimental

6.1. Procedimiento general

A continuación se describe el procedimiento para realizar la preparación de las disoluciones en *n*-hexano y *n*-butano.

6.1.1. Preparación de disoluciones estándar disueltas en *n*-Hexano

Se prepara un primer estándar (**Est.1**) se toman con una micropipeta 50 μL de cada reactivo analítico, alcohol *ter*-butílico (TBA), hidroperóxido de *ter*-butilo (TBHP), benceno, tolueno, etilbenceno, *p*-xileno, *m*-xileno y *o*-xileno y se aforan a 10 mL con *n*-hexano; la concentración aproximada se muestra a continuación.

Concentración	mg/mL
TBA	3.85
Benceno	4.21
Tolueno	4.30
Etilbenceno	4.32
<i>p</i> -xileno	4.26
<i>m</i> -xileno	4.27
<i>o</i> -xileno	4.31
TBHP	4.60

Se preparó un segundo estándar (**Est.2**) haciendo una dilución de 1/10 tomando como disolución matriz la preparada con anterioridad se afora con *n*-Hexano, este estándar se utilizó en la preparación de los sistemas en la validación del método cromatográfico. La concentración aproximada para esta dilución es:

Concentración	mg/mL
TBA	0.38
Benceno	0.421
Tolueno	0.430
Etilbenceno	0.432
<i>p</i> -xileno	0.426
<i>m</i> -xileno	0.427
<i>o</i> -xileno	0.431
TBHP	0.460

6.1.2. Preparación de estándar interno en *n*-hexano.

La preparación del estándar interno (**EI**) se miden 50 μL del reactivo analítico de clorobenceno con una micropipeta y se afora a 10 mL con *n*-hexano, su concentración es de 5.55 mg/mL.

6.1.3. Preparación de estándares en *n*-butano

Se anota el peso inicial de una bala (contenedor de metal para gases licuados) vacía, después se llena con aproximadamente 43 g de butano limpio, se realiza un análisis cromatográfico para corroborar que se encuentra realmente limpio, se procede a pesar de nuevo la bala llena. Por diferencia de pesos se calcula la masa contenida de butano dentro de la bala.

Se realizan los cálculos de acuerdo a la cantidad de butano contenido dentro de la bala para obtener la concentración a la cual se desea preparar la muestra a analizar.

Se toma otra bala limpia, la cual se pesa previamente; en posición vertical (ver *Figura 7*), se le adicionan los mililitros necesarios de disolución estándar 1 (estándares disueltos en *n*-hexano) para obtener la concentración deseada, posteriormente las balas se conectan entre sí manteniendo la posición vertical de manera que el gas butano de referencia (por gravedad) pase a la bala con la disolución estándar, se agita el sistema para homogenizar y se pesa la bala inferior. Por diferencia de pesos se determina la cantidad de butano de referencia y por lo tanto la concentración.

El uso del EI fue tomando 18 μL de la disolución preparada con anterioridad teniendo una concentración aproximada de 2.5 ppm de clorobenceno en 40 g de butano.



Figura 7. Fotografía que muestra unión de dos balas en vertical para la preparación de las muestras. Bala A contiene el gas butano limpio. Bala B contiene los estándares de BTEX para mezclarse con el butano limpio.

6.2. Procedimiento para el desarrollo de los parámetros de desempeño.

6.2.1. Precisión del sistema

Se realiza la preparación de un sistema A en *n*-butano (*Tabla 9*) tomando 20 μL del Est.1 y adicionando 18 μL del EI. Se procede a inyectar por sextuplicado 2 μL del sistema A en el cromatógrafo de gases.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de butano dentro del sistema.

Tabla 9. Sistema A

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	39.9	20	18

Con la masa contenida dentro del sistema A y los volúmenes de EI y Est.1 se calcula la concentración de cada analito. Los resultados de este cálculo para cada analito se muestran en la *tabla 10*.

Tabla 10. Concentración expresada en ppm de cada analito contenido en el sistema A.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	1.9326	2.1122	2.1571	2.1686	2.1363	2.1438	2.1614	2.3075	2.5038

El sistema A se inyecta por sextuplicado 2 μL en el cromatógrafo de gases y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.2. Adecuabilidad del sistema

Con el sistema A preparado con anterioridad se procede a medir la adecuabilidad del sistema inyectando por quintuplicado 2 μL del sistema A y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.3. Linealidad del sistema

Se realiza la preparación de 5 sistemas en *n*-butano (*Tabla 11*) a diferentes concentraciones tomando los siguientes volúmenes de Est.1 de 30 μL , 60 μL , 100 μL , 200 μL , y 300 μL así mismo se adiciona el EI tomando 18 μL .

Se procede a realizar la inyección de 2 μL cada sistema por triplicado midiendo la respuesta analítica. Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de butano dentro de cada sistema.

Tabla 11. Composición de cada sistema

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	40	30	18
B	39.6	60	18
C	40.4	100	18
D	39.9	200	18
E	40.5	300	18

Con la masa contenida en cada sistema y los volúmenes de EI y Est.1 se calcula la concentración de cada analito. Los resultados de este cálculo para cada analito y sistema se muestran en la *tabla 12*.

Tabla 12. Concentración expresada en ppm de cada analito en cada sistema.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	0.2892	0.3160	0.3228	0.3245	0.3196	0.3208	0.3234	0.3453	2.4975
B	0.5842	0.6385	0.6520	0.6555	0.6458	0.6480	0.6533	0.6975	2.5227
C	0.9544	1.0430	1.0652	1.0709	1.0549	1.0586	1.0673	1.1395	2.4728
D	1.9326	2.1122	2.1571	2.1686	2.1363	2.1438	2.1614	2.3075	2.5038
E	3.8080	4.1618	4.2502	4.2729	4.2093	4.2240	4.2588	4.5467	2.4667

Se realiza la inyección por triplicado de 2 μL de cada sistema en el cromatógrafo de gases y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.4. Exactitud y repetibilidad del método

Como ya se tienen identificados los componentes de la muestra se procede a preparar un sistema A en *n*-butano (*Tabla 13*) adicionando 20 μL del Est.1 y 18 μL de EI.

Se realiza la inyección de un sextuplicado del sistema al cromatógrafo de gases y se determina la cantidad recuperada de cada analito.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema A.

Tabla 13. Composición del sistema A

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	39.1	20	18

Con la masa contenida dentro del sistema A y los volúmenes agregados del EI y el Est.2 se calcula la concentración. Los resultados de este cálculo para cada analito en el sistema A se muestran en la *tabla 14*.

Tabla 14. Concentración expresada en ppm de cada estándar para cada analito.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	1.9326	2.1122	2.1571	2.1686	2.1363	2.1438	2.1614	2.3075	2.5038

Se procede a realizar la inyección de un sextuplicado del sistema A al cromatógrafo de gases y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.5. Linealidad del método

Se realiza la preparación de 5 sistemas en *n*-butano (*Tabla 15*) agregando 30 μL , 60 μL , 100 μL , 200 μL , 300 μL y 400 μL del Est.1 y se toman 18 μL del EI para cada sistema. Se realiza la inyección de 2 μL de cada sistema en el cromatógrafo.

Con la masa contenida dentro de cada sistema y los volúmenes de EI y de Est.2 se calcula la concentración de cada sistema. Los resultados de este cálculo se muestran en la *tabla 15*.

Tabla 15. Concentración expresada en ppm de cada analito en cada sistema.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	0.2870	0.3160	0.3228	0.3245	0.3196	0.3208	0.3234	0.3453	2.4975
B	0.5783	0.6385	0.6520	0.6555	0.6458	0.6480	0.6533	0.6975	2.5227
C	0.9567	1.0430	1.0652	1.0709	1.0549	1.0586	1.0673	1.1395	2.4728
D	1.9135	2.1122	2.1571	2.1686	2.1363	2.1438	2.1614	2.3075	2.5038
F	3.846	4.1618	4.2502	4.2729	4.2093	4.2240	4.2588	4.5467	2.4667

Se procede a inyectar 2 μL de cada sistema en el cromatógrafo de gases y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.6. Precisión del método

Para determinar la linealidad del método se procede a preparar un sistema A en *n*-butano (*Tabla 16*) tomando 20 μL del Est.1 y 18 μL del EI, este volumen de muestra nos proporciona una concentración dentro del intervalo lineal del método.

Se realiza la inyección por triplicado del sistema A en dos días diferentes y por dos analistas diferentes.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema A.

Tabla 16. Composición del sistema A

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	39.8	20	18

Con la masa contenida dentro del sistema A y los volúmenes agregados del EI y del Est.2 se calcula la concentración de cada analito. La concentración calculada para cada analito se muestra en la *tabla 17*.

Tabla 17. Concentración expresada en ppm de cada analito contenido en el sistema A.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	1.9375	2.1175	2.1625	2.1740	2.1417	2.1491	2.1668	2.3133	2.5101

Se procede a realizar la inyección por triplicado del sistema A en dos días diferentes y por dos analistas diferentes en el cromatógrafo de gases y se realiza el análisis correspondiente.

6.2.7. Estabilidad analítica de la muestra

Se preparan tres sistemas en *n*-butano (*Tabla 18*) agregando 20 μ L del Est.1 y 18 μ L del EI. Se procede a realizar por triplicado la inyección de 2 μ L de cada sistema durante un mes preparando el blanco (sistema C) en cada análisis.

Para identificar las muestras, la bala A se ubica dentro del congelador del laboratorio, la bala B se ubica a temperatura ambiente, la bala C es nuestro blanco de referencia.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema.

Tabla 18. Composición de cada sistema

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μ L)	Vol. EI (μ L)
A	40.3	20	18
B	40.3	20	18
C	40.2	20	18

Con la masa contenida en cada sistema y los volúmenes del EI y del Est.1 se calcula la concentración de cada analito. Los resultados de este cálculo se muestran en la *tabla 19*.

Tabla 19. Concentración expresada en ppm de cada analito contenido en cada sistema.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	1.9135	2.0912	2.1357	2.1471	2.1151	2.1225	2.1400	2.2846	2.4789
B	1.9135	2.0912	2.1357	2.1471	2.1151	2.1225	2.1400	2.2846	2.4789
c	1.9182	2.0964	2.1410	2.1524	2.1204	2.1278	2.1453	2.2903	2.4851

Se realizó por triplicado la inyección de 2 μ L de cada sistema durante un mes en el cromatógrafo de gases y se hace el análisis correspondiente.

6.2.8. Límite de detección

Se lleva a cabo una dilución de 1/10 del Est.1 preparado en disoluciones disueltas de *n*-hexano.

Se realiza la preparación de tres sistemas en *n*-butano (*Tabla 20*) agregando 10 μL , 20 μL y 30 μL de la dilución que se hizo del Est.1, así mismo se agregan 18 μL del EI en cada sistema.

Se realizar la inyección por triplicado de 2 μL de cada sistema en el cromatógrafo de gases y se mide su respuesta analítica.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema.

Tabla 20. Composición de cada sistema

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	40.4	10	18
B	40.0	20	18
C	40.5	30	18

Con la masa dentro de cada sistema y los volúmenes de EI y de la dilución del Est.1 se calcula la concentración de cada analito. Los resultados para cada analito se muestran en la *tabla 21*.

Tabla 21. Concentración expresada en ppm de cada estándar contenida en cada bala

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	0.0954	0.1043	0.1065	0.1071	0.1055	0.1059	0.1067	0.1139	2.4728
B	0.1928	0.2107	0.2152	0.2163	0.2131	0.2138	0.2156	0.2302	2.4975
c	0.2856	0.3121	0.3188	0.3205	0.3157	0.3168	0.3194	0.3410	2.4667

Se inyecta por triplicado 2 μL de cada sistema en el cromatógrafo de gases y se mide su respuesta analítica para su análisis correspondiente.

6.2.9. Límite de cuantificación

Con la dilución que se preparó del Est.1 se preparan tres sistemas en *n*-butano (*Tabla 22*) agregando 10 μL , 20 μL y 30 μL así mismo se agregan 18 μL del EI.

Se realiza la inyección de 2 μL por triplicado de cada sistema en el cromatógrafo de gases y medir su respuesta analítica.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema.

Tabla 22. Composición de cada sistema

Sistema	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	497.2	10	40.4
B	486.9	20	40.0
C	487.6	30	40.5

Con la masa dentro de cada sistema y los volúmenes agregados del EI y de la dilución del Est.1 se calcula la concentración de cada analito. Los resultados para cada analito se muestran en la *tabla 23*.

Tabla 23. Concentración expresada en ppm de cada analito en cada sistema.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	0.0954	0.1043	0.1065	0.1071	0.1055	0.1059	0.1067	0.1139	2.4728
B	0.1928	0.2107	0.2152	0.2163	0.2131	0.2138	0.2156	0.2302	2.4975
C	0.2856	0.3121	0.3188	0.3205	0.3157	0.3168	0.3194	0.3410	2.4667

Se inyecta por triplicado 2 μ L de cada sistema en el cromatógrafo de gases y se mide su respuesta analítica para su análisis correspondiente.

6.2.10. Robustez

Se realiza la preparación de un sistema en *n*-butano (*Tabla 24*) agregando 20 μ L del Est.1 y 18 μ L del EI, mediante una inyección por quintuplicado del sistema con un flujo en la columna de 5 mL/min, 7 mL/min y 10 mL/min en el cromatógrafo de gases se mide su respuesta analítica.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema.

Tabla 24. Composición en el sistema A.

Sistema	Flujo en Columna (mL/min)	Peso de Butano contenido (g)	Vol. Est.1 (μ L)	Vol. EI (μ L)
A	5	39.9	20	18
	7	39.9	20	18
	10	39.9	20	18

Con la masa dentro de sistema A y el volumen agregado del EI se calcula la concentración de cada analito. Los resultados de cálculo para cada analito se muestran en la *tabla 25*.

Tabla 25. Concentración expresada en ppm de cada analito en el sistema A.

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	1.9326	2.1122	2.1571	2.1686	2.1363	2.1438	2.1614	2.3075	2.5038

Se realiza una inyección por quintuplicado del sistema A variando el flujo en la columna se mide su respuesta analítica para su análisis correspondiente.

6.2.11. Tolerancia

Se realiza la preparación de un sistema en propano (*Tabla 26*) agregando 20 μL del Est.2 y 18 μL del EI.

Mediante una inyección de 2 μL por sextuplicado del sistema A se mide su respuesta analítica.

Mediante una diferencia de pesos se obtiene la masa contenida de *n*-butano dentro del sistema.

Tabla 26. Composición en el en el sistema A

Sistema	Peso de Propano contenido (g)	Vol. Est.1 (μL)	Vol. EI (μL)
A	34.9	20	18

Con la masa dentro del sistema A y el volumen del EI se calcula la concentración de cada analito. Los resultados de cálculo para cada analito se muestran en la *tabla 27*.

Tabla 27. Concentración expresada en ppm de cada estándar en el sistema A,

Sistema	TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	<i>p</i> -xileno	<i>m</i> -xileno	<i>o</i> -xileno	TBHP	Clorobenceno
A	2.2095	2.4148	2.4661	2.4793	2.4424	2.4509	2.4711	2.6381	2.5444

Se realiza una inyección por sextuplicado del sistema A, se mide su respuesta analítica para su análisis correspondiente.

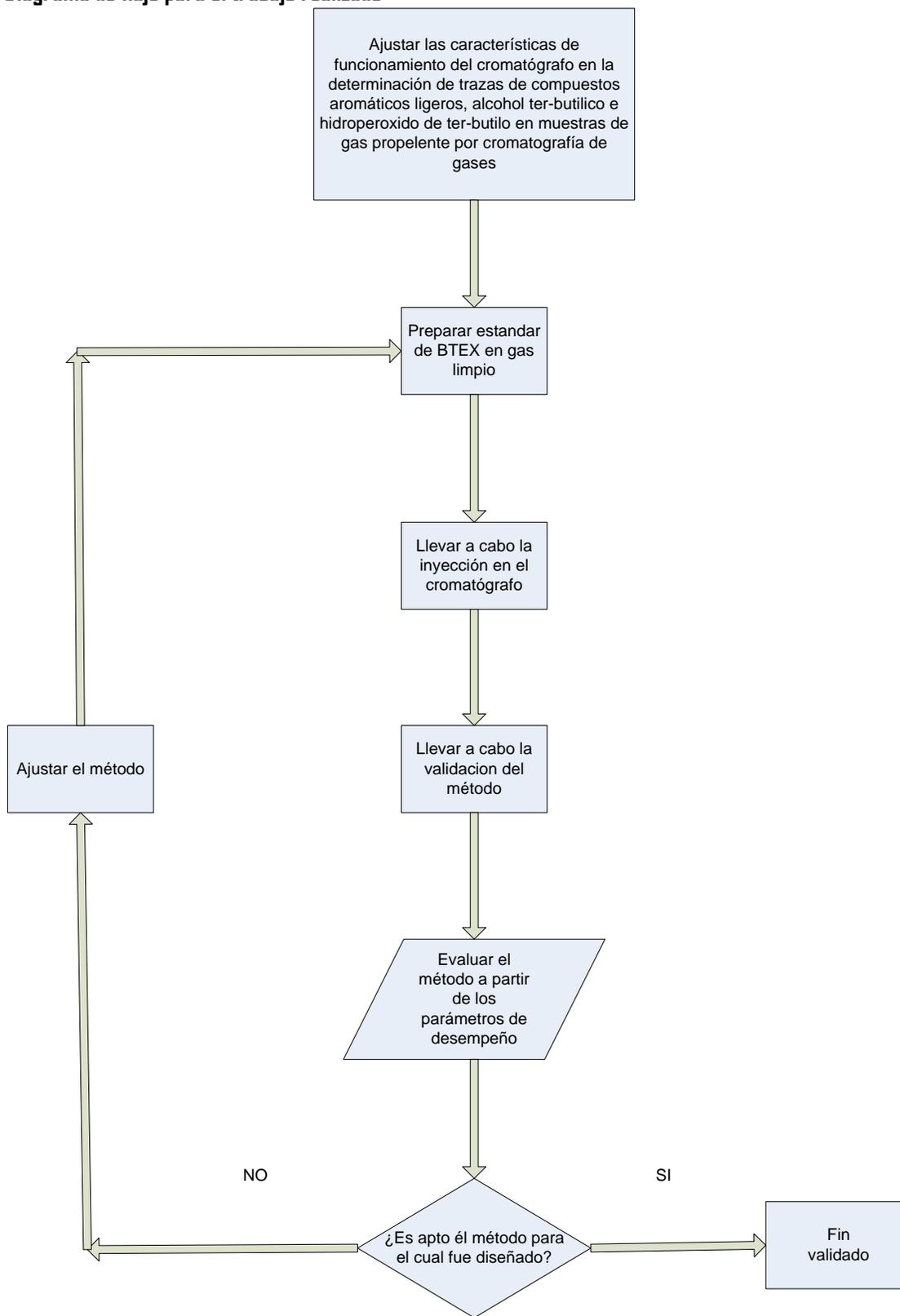
6.2.12. Criterios de aceptación para los parámetros de desempeño.

A continuación se muestran (*Tabla 28*) los criterios de aceptación de los parámetros de desempeño para la validación del método analítico de acuerdo a la “Guía de validación de métodos analítico editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos Mexicanos”.

Tabla 28. criterios de aceptación para la validación de un método analítico.

Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación
Precisión del Sistema	$CV \leq 3\%$
Adecuabilidad del sistema	$CV \leq 2\%$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$
Especificidad	IC(β_1), no debe incluir el cero La respuesta debe ser única del análisis
Exactitud y repetibilidad del método	IC(μ), 98-102% CV del porcentaje de recobro $< 2\%$
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1), Debe incluir la unidad IC(β_0), Debe incluir el cero $CV_{y/x} < 2\%$
Precisión del método	$CV \leq 2\%$
Estabilidad de la muestra	$Id, I \leq 2\%$
Límite de detección	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1), no debe incluir el cero
Límite de cuantificación	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1), no debe incluir el cero
Robustez	$Id, I \leq 2\%$
Tolerancia	$CV \leq 2\%$

Diagrama de flujo para el trabajo realizado



7. Resultados y análisis de resultados.

7.1. Precisión del sistema

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.1 precisión del sistema, se realizó la preparación de un sistema A, el cual se procedió a inyectar por sextuplicado en el cromatógrafo de gases, con ello se midió su respuesta analítica (relación de área y altura).

En el apartado 10.1 del anexo 2, se muestra el método de cálculo para este parámetro teniendo como ejemplo los resultados obtenidos para el benceno.

A continuación se muestra como ejemplo los resultados (ver *tabla 29*) obtenidos para calcular el CV para el benceno.

Tabla 29. Resultados obtenidos para el analito benceno.

BENCENO					
	T. Ret	Área	Altura	Rel. Áreas*	Rel. Alturas**
	6.312	19949.0	1482.140	1.416	0.868
	6.320	22511.6	1655.581	1.386	0.847
	6.314	22159.2	1623.144	1.427	0.860
	6.316	16735.7	1267.702	1.375	0.864
	6.316	18440.2	1299.957	1.430	0.832
	6.308	16711.5	1198.471	1.391	0.829
Y	6.3143	19417.8667	1421.1659	1.4040	0.8501
S	0.0041	2562.9072	193.5454	0.0231	0.0168
CV	0.0647	13.1987	13.6188	1.6470	1.9789

*Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

**Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

En la *tabla 30*. Se muestran los resultados del coeficiente de variación (CV) obtenido a partir de la relación de área y aturas para cada analito en nuestro sistema.

Tabla 30. Coeficientes de variación (CV) para evaluar precisión del sistema para cada análisis con el uso de estándar interno.

Compuesto	CV %		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	1.18	1.51	A	A
Benceno	1.64	1.98	A	A
Tolueno	0.51	1.05	A	A
Etilbenceno	0.48	0.55	A	A
<i>p</i> -Xileno	0.55	0.56	A	A
<i>m</i> -Xileno	1.67	0.76	A	A
<i>o</i> -Xileno	1.03	0.46	A	A
TBHP	74.64	44.1	R	R

Criterio de aceptación.

A: Aceptados

R: rechazado

Los resultados de la *tabla 30*. se observa que el método cumple con este parámetro de precisión del sistema de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos teniendo coeficientes de variación menores al 2% el cual es el criterio de aceptación, solo con excepción el TBHP ya que presenta inestabilidad en el sistema.

7.2. Adecuabilidad del sistema

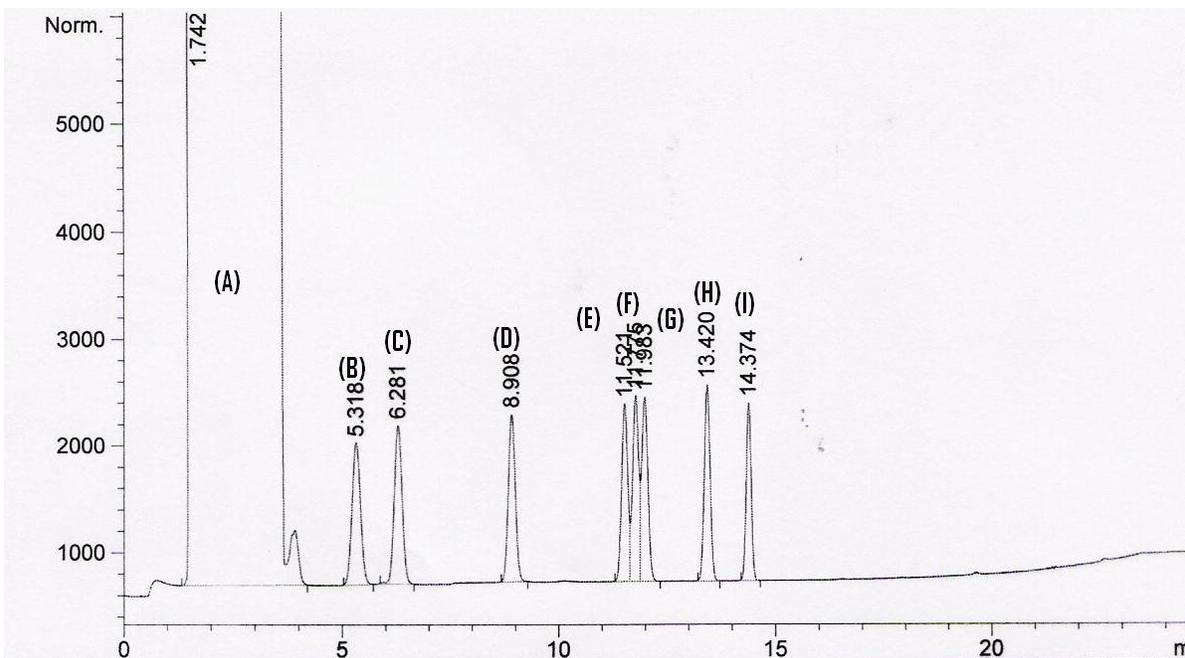
Con la muestra preparada para la medición de la precisión del sistema se procedió a medir la adecuabilidad del sistema de acuerdo al procedimiento del apartado 6.2.2. En el cual se inyectó por quintuplicado el sistema y se midió su respuesta analítica (relación de área y altura).

En el apartado 10.2 del anexo 2 se muestra el método de cálculo para el parámetro de adecuabilidad del sistema teniendo como ejemplo los resultados obtenidos para el benceno.

En la *tabla 31* se muestran como ejemplo el cálculo del CV para los resultados obtenidos del tiempo de retención de benceno, así mismo en la *figura 8* un cromatograma de nuestro sistema de análisis.

Tabla 31. Cálculo del CV a partir de los resultados obtenidos para el análisis benceno.

BENCENO					
	T. Ret	Area	Altura	Re. Áreas	Re. Alturas
	6.312	19949.000	1482.140	1.416	0.868
	6.320	22511.600	1655.581	1.386	0.847
	6.314	22159.200	1623.144	1.427	0.860
	6.316	16735.700	1267.702	1.375	0.864
	6.316	18440.200	1399.957	1.430	0.896
	6.312	19949.000	1482.140	1.416	0.868
Y	6.3156	19959.1400	1485.7050	1.4066	0.8671
S	0.0030	2452.2012	160.1857	0.0248	0.0179
CV	0.0470	12.2861	10.7818	1.7659	2.0677



En la *tabla 3.2* se muestran los CV de los tiempos de retención promedio para cada analito en nuestro sistema.

Tabla 32. CV del tiempo de retención promedio para cada analito.

Identificación	Compuesto	Tiempo de retención promedio (min)	CV %
A	Hidrocarburos	1.729	
B	TBA	5.315	0.389
C	Benceno	6.275	0.207
D	Tolueno	8.912	0.156
E	Etilbenceno	11.518	0.158
F	<i>p</i> -Xileno	11.769	0.150
G	<i>m</i> -Xileno	11.989	0.139
H	<i>o</i> -Xileno	13.417	0.130
I	Clorobenceno	14.371	0.1863

Como podemos observar en la *tabla 32*, el CV calculado a partir del tiempo de retención promedio para cada analito cumple con nuestro criterio de aceptación (menor al 2%). En la *tabla 33* se muestran los resultado de factor de capacidad (*k*) para el benceno.

Tabla 33. Factor de capacidad (*k*) para cada sistema del analito benceno.

Sistema	<i>k</i>
1	0.1803
2	0.1802
3	0.1795
4	0.1797
5	0.1799
6	0.1799

En la *tabla 34* se muestra el factor de capacidad (k') y factor de capacidad promedio obtenidos para cada analito.

Tabla 34. Factor de capacidad (k') en cada analito y factor de capacidad promedio

Compuesto	k'	Criterio	k' promedió
TBA	0.177	A	
Benceno	0.098	A	0.179
Tolueno	0.075	A	0.670
Etilbenceno	0.086	A	1.157
<i>p</i> -Xileno	0.093	A	1.243
<i>m</i> -Xileno	0.077	A	1.512
<i>o</i> -Xileno	0.070	A	1.690
TBHP	0.105	A	2.361

Como podemos observar en la *tabla 24*, existe una buena migración de nuestro soluto en la columna debido a que el factor de capacidad (k') tiene valores inferiores de 2 por lo cual cumple con nuestro criterio de aceptación.

A continuación (ver *tabla 35*) se muestran el CV obtenido a partir del cálculo de la resolución para cada analito en nuestro sistema.

Tabla 35. Resolución y Coeficiente de variación de la resolución (R) para evaluar adecuabilidad del sistema.

Compuesto	Resolución	CV	Criterio
TBA	4.703	1.910	A
Benceno	13.958	2.015	A
Tolueno	15.631	1.873	A
Etilbenceno	1.649	1.073	A
<i>p</i> -Xileno	1.379	1.288	A
<i>m</i> -Xileno	9.500	2.090	A
<i>o</i> -Xileno	6.884	1.364	A
Clorobenceno	30.073	0.61	A

Como se puede observar en la *tabla 35*, los picos presentan una buena resolución mayor a 1.5, el cual es el valor mínimo recomendado para picos gaussianos lo cual hace referencia a una buena separación entre los componentes de la mezcla, en el caso del *p*-Xileno (*pX*) el cual tiene una resolución de 1.3797 el método es diseñado para cuantificar xilenos totales, así mismo el CV obtenido en la resolución se encuentra entre los límites del 2% cumpliendo con nuestro criterio de aceptado

A continuación se muestra (ver *tabla 36*) el tiempo de retención relativa para cada analito.

Tabla 36. Tiempo de retención relativa (Rr) para evaluar adecuabilidad del sistema.

Analito	Rr
Benceno	3.630
Tolueno	1.720
Etilbenceno	1.040
p-Xileno	1.032
m-Xileno	1.215
o-Xileno	1.011
Clorobenceno	1.395

A continuación se muestra (ver tabla 37) el número de platos teóricos obtenidos para cada analíto.

Tabla 37. Numero de platos teóricos (N) para evaluar adecuabilidad del sistema.

TBA	Benceno	Tolueno	Etilbenceno	p-xileno	m-xileno	o-xileno	TBHP	Clorobenceno
10095.977	16304.888	40322.685	86046.928	102431.254	96809.474	131792.526	198639.546	429966.345

El número elevado de platos teóricos que se muestra en la tabla 37, se muestra una alta eficiencia en el proceso cromatográfico.

De acuerdo a los resultados obtenidos damos por aceptado el parámetro de adecuabilidad del sistema y se procede a medir el parámetro de linealidad del sistema.

7.3. Linealidad del sistema

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.3. “Linealidad del sistema”, se realizó la preparación de cinco sistemas a cinco intervalos de concentración, el cual se procedió a inyectar por triplicado cada sistema en el cromatógrafo de gases, con ello se midió su respuesta analítica (relación de área y altura).

En el apartado 10.3 se muestra el método de cálculo para determinar la linealidad del sistema teniendo como ejemplo los resultados obtenidos para el benceno.

En la tabla 38 se observa como ejemplo el cálculo estadístico para los resultados obtenidos en el parámetro de linealidad del método para el benceno.

Tablas 38. Resultados obtenidos a partir de la relación de área y altura de benceno con el EI.

Rel. Con. (x)	Rel. áreas (y)	x ²	y ²	xy
0.1270	0.1487	0.0161	0.0221	0.0189
0.2566	0.3029	0.0658	0.0918	0.0777
0.4192	0.4605	0.1756	0.2121	0.1930
0.8488	0.8865	0.7205	0.7859	0.7525
1.6725	2.0293	2.7973	4.1180	3.3940

Σx	3.324
Σy	3.827
Σx^2	3.775
Σy^2	5.229
Σxy	4.436
$t_{0,975,n-2}$	3.182

Pendiente (b_1)	1.2081
Ordenada al Origen (b_0)	-0.0376
Coefficiente de correlación (r^2)	0.9937
Intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$)	1.0313
	1.3848

En la *tabla 39*. se muestran los resultados del coeficiente de correlación (r^2) obtenidos para cada analito.

Tabla 39. Coeficientes de correlación (r^2) obtenidos a partir de la relación de concentración vs relación de área y altura para evaluar la linealidad del sistema en cada analito.

Analito	r^2 Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	$R_{\text{Área}}$	R_{Altura}	$R_{\text{Área}}$	R_{Altura}
TBA	0.9900	0.9910	A	A
Benceno	0.9937	0.9974	A	A
Tolueno	0.9992	0.9992	A	A
Etilbenceno	0.9994	0.9994	A	A
<i>p</i> -Xileno	0.9996	0.9996	A	A
<i>m</i> -Xileno	0.9991	0.9991	A	A
<i>o</i> -Xileno	0.9992	0.9992	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

r^2 : coeficiente de determinación

Con los resultados obtenidos podemos determinar que nuestros analitos presentan un comportamiento lineal así mismo damos por aceptado este parámetro debido a que tenemos valores mayores de 0.98.

En la *tabla 39*. se refieren los resultados del intervalo de confianza de la pendiente $IC(\beta_1)$ obtenidos para cada analito.

Tabla 40. Intervalos de confianza de la pendiente $IC(\beta_1)$ para evaluar la linealidad del sistema con el uso del estándar interno.

Compuesto	IC(β_1) Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	[0.5943-0.7865]	[0.3757-0.4900]	A	A
Benceno	[1.0313-1.3848]	[0.5624-0.6799]	A	A
Tolueno	[1.1677-1.2963]	[0.7150-0.7959]	A	A
Etilbenceno	[1.0986-1.216]	[0.8206-0.9131]	A	A
<i>p</i> -Xileno	[1.1437-1.2337]	[0.8726-0.9662]	A	A
<i>m</i> -Xileno	[1.1791-1.3146]	[0.8695-0.9629]	A	A
<i>o</i> -Xileno	[1.1165-1.2393]	[0.9449-1.0535]	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

IC(β_1): Intervalo de confianza para la pendiente

Como se muestra en la *tabla 40* los intervalos de confianza de la pendiente $IC(\beta_1)$ se encuentran dentro de nuestro criterio de aceptación por lo cual podemos determinar que nuestro método es preciso, exacto y con un buen comportamiento lineal por lo tanto concluimos que el parámetro de linealidad del sistema es aceptado con el uso del estándar interno.

Se dejó de trabajar con el TBHP debido a que no presenta buena estabilidad en el sistema.

En el *anexo 1* se muestran las gráficas de relación de concentración vs relación de área y altura, incluyendo la ecuación, línea de ajuste y coeficiente de determinación para cada compuesto.

7.4. Exactitud y repetibilidad del método

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.4. “Exactitud y repetibilidad” del método en el cual se preparó un sistema en *n*-Butano y se le adiciono el EI. Se procedió a realizar un sextuplicado del sistema, determinando la cantidad recuperada de cada analito (porcentaje de recobro).

En el apartado 10.4. Se registra el método de cálculo para determinar la exactitud y repetibilidad del método, a continuación se muestra como ejemplo los resultados obtenidos para el benceno

En la *tabla 41* se muestra como ejemplo el cálculo estadístico para los resultados obtenidos en el parámetro de exactitud y repetibilidad del método para el analito benceno.

Tablas 41. Resultados obtenidos de benceno

	T. Ret	Área	Altura	E.I. Área	E.I. Altura	Rel. Áreas	Rel. Alturas
	6.315	10656.6	830.228	1.3858	0.8927	6.315	10656.6
	6.312	19949.0	1482.139	1.4156	0.8680	6.312	19949.0
	6.314	22159.2	1623.144	1.4265	0.8605	6.314	22159.2
	6.316	16735.7	1267.702	1.3746	0.8643	6.316	16735.7
	6.316	18440.2	1399.957	1.4301	0.8958	6.316	18440.2
	6.308	16711.5	1298.470	1.3909	0.8983	6.308	16711.5
Y	6.313	17442.0	1316.940			1.403	0.87
S	0.003	3914.2	271.144			0.023	0.01
CV	0.0488	22.4	20.589			1.652	1.98

El porcentaje de recobro se calcula mediante la siguiente formula

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{respuesta analitica recuperada}}{\text{respuesta analitca adicionada}} * 100$$

Para medir el porcentaje de recobro se llevó a cabo la inyección por sextuplicado del sistema A, como existe una linealidad en el sistema para cada analito, a partir de la ecuación de linealidad de relación de altura o área contra relación de concentraciones se realizó una interpolación obteniendo la respuesta analítica recuperada, la respuesta analítica adicionada es la relación de concentraciones y relación de areas o alturas entre el EI y nuestro analito.

En la tabla 42 se muestra el cálculo estadístico para medir el coeficiente de variación (CV) del porcentaje de recobro (%Rec.) así como el intervalo de confianza para el analito benceno.

Tablas 42. coeficiente de variación (CV) del porcentaje de recobro (%Red.) del intervalo de confianza para la relación de áreas y alturas de benceno.

	% Rec.=f(área)	% Rec.=f(altura)
	140.674	174.569
	143.708	169.743
	144.812	168.272
	139.546	169.021
	145.177	175.179
	141.198	175.670
Y	142,519	172.075
S	2,354	3.406
CV	1.652	1.979
T	2.447	
IC(μ)		144.99 175.65
		140.17 168.67

En la *tabla 43*. se registran los CV obtenidos en nuestro sistema para cada analito.

Tabla 43. Coeficientes de variación del porcentaje de recobro para evaluar exactitud y repetibilidad del método para cada analito.

Compuesto	CV Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	3.29	3.33	R	R
Benceno	1.65	1.98	A	A
Tolueno	1.96	0.94	A	A
Etilbenceno	0.91	0.65	A	A
<i>p</i> -Xileno	0.63	0.65	A	A
<i>m</i> -Xileno	1.75	0.75	A	A
<i>o</i> -Xileno	0.98	0.58	A	A

A: Aceptados
 R: rechazado
 CV: coeficiente de variación

Como se puede observar los resultados obtenidos del CV para los analitos con excepción del TBA, son inferiores de nuestro criterio de aceptación, el cual es del 2%, el cual indica que existe una buena precisión en el método.

En la experimentación se empezó a presentar inestabilidad del TBA en nuestro sistema pero se continuó trabajando con éste analito.

En la *tabla 44*. se muestran los resultados obtenidos para el intervalo de confianza para la media poblacional IC(μ) para cada analito.

Tabla 44. Intervalo de confianza para la media poblacional IC(μ) de la relación de área y altura para evaluar exactitud y repetibilidad del método para cada analito.

Analito	IC(μ) Con estándar interno	
	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	[287.13-263.85]	[527.63-241.02]
Benceno	[144.99-157.02]	[175.65-168.67]
Tolueno	[107.53-103.31]	[123.15-120.81]
Etilbenceno	[108.09-106.10]	[117.30-115.74]
<i>p</i> -Xileno	[108.70-107.31]	[117.89-116.32]
<i>m</i> -Xileno	[107.40-103.62]	[116.91-115.12]
<i>o</i> -Xileno	[112.92-110.68]	[114.18-112.84]

A: Aceptados
 R: rechazado
 IC(μ): Intervalo de confianza para la media poblacional

Como se observa en la *tabla 44*, los intervalos de confianza para la media poblacional $IC(\mu)$ se encuentran un poco por arriba de nuestro criterio de aceptación excepción del TBA el cual presento inestabilidad en nuestro sistema, por lo cual podemos determinar que nuestro método es, exacto a excepción del TBA para su identificación y cuantificación.

Con los resultados obtenidos en la *tabla 43* y *44*, se determinó que el método cumple en mayor parte con los criterios establecidos en la guía de validación y se puede llevar una cuantificación confiable de la cantidad del analito que realmente contiene la muestra con el uso del estándar interno.

A continuación se muestran la *tabla 45* con las ecuaciones de linealidad para cada compuesto.

Tabla 45. Tabla de ecuaciones de linealidad para la cuantificación de cada componente con el uso de estándar interno.

Compuesto	Ecuación con relación de Áreas	Ecuación con relación de Altura
TBA	$R_A=0.690R_C-0.034$	$R_A=0.4329R_C-0.006$
Benceno	$R_A=1.208R_C-0.038$	$R_A=0.6211R_C-0.013$
Tolueno	$R_A=1.232R_C+0.016$	$R_A=0.7555R_C+0.012$
Etilbenceno	$R_A=1.150R_C+0.023$	$R_A=0.8669R_C+0.020$
<i>p</i> -Xileno	$R_A=1.188R_C+0.027$	$R_A=0.9194R_C+0.023$
<i>m</i> -Xileno	$R_A=1.246R_C+0.032$	$R_A=0.9162R_C+0.023$
<i>o</i> -Xileno	$R_A=1.177R_C+0.028$	$R_A=0.9992R_C+0.025$

7.5. Linealidad del método

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.5. “Linealidad del método” en el cual se prepararon 5 sistemas en *n*-Butano en diferentes intervalos de concentración adicionando el EI. Se realizó la inyección de cada sistema determinando la cantidad recuperada de cada analito (porcentaje de recobro).

El apartado 10.5. muestra el método de cálculo para determinar la linealidad del método, a continuación se tiene como ejemplo los resultados obtenidos para el benceno.

El porcentaje de recobro se calcula mediante la siguiente formula

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{respuesta analitica recuperada}}{\text{respuesta analitca adicionada}} * 100$$

Para medir el porcentaje de recobro se llevó a cabo una curva de calibración con 5 sistemas a diferentes intervalos de concentración (ver *Tabla 46*) los cuales se encontraban dentro de la linealidad del sistema, a partir de la ecuación de linealidad de la relación de altura o área contra relación de concentraciones se realizó una interpolación con la relación de concentración a la cual se preparó el sistema obteniendo la respuesta analítica adicionada, la respuesta analítica recuperada es la relación de áreas o alturas entre el EI y nuestro analito obtenidos por el cromatógrafo.

Tablas 46. Respuesta analítica recuperada obtenida para benceno

Conc. Análitos	Área	Altura	E.I. Área	E.I. Altura	Re. Con	Re. Áreas	Re. Alturas
0.3160	1271.7902	105.1640	10723,9	1326,496	0.12700	0.1186	0.0793
0.6384	3187.7297	235.6180	11895,3	1374,406	0.25657	0.2680	0.1714
1.0430	4091.5225	350.1997	8825,21973	1201,831	0.41916	0.4636	0.2914
2.1121	10046.4000	784.4800	10045	1248,722	0.84883	1.0001	0.6282
4.1618	16433.2000	1250.1451	8484,7998	1046,129	1.67251	1.9368	1.1950
r²	0.9805	0.9747				0.9982	0.9975
b₀	572.1782	51.3985				-0.021	-0.0026
b₁	3913.3997	261.0904				1.1718	0.6352

En la *tabla 47.* se muestra los resultados de la respuesta analítica recuperada y adicionada para cada sistema analito benceno.

Tablas 47. Resultados obtenidos de benceno con el uso de estándar interno. Respuesta analítica de la relación área y altura recuperada y adicionada para benceno

	Recuperada	Adicionada
Rel.Con.	Re. ÁREA (Y)	Re. Área (X)
0.1270	0.1154	0.0663
0.2565	0.2719	0.1468
0.4191	0.4684	0.2477
0.8488	0.9874	0.5146
1.6725	1.9824	1.0262

En las tablas siguientes se muestra el cálculo estadístico para la curva de calibración de la respuesta analítica adicionada/recuperada así como recobro del analito benceno.

Cálculos:

	x^2	y^2	xy
	0.0133	0.0140	0.0136
	0.0739	0.0718	0.0728
	0.2193	0.2149	0.2171
	0.9749	1.0002	0.9875
	3.9299	3.7511	3.8394
Σ	5.2114	5.0522	5.1307
ΣX	3.8255		
ΣY	3.7871		
$S_{x/y}$	0.0167		
S_{b_1}	0.0110		
X	0.7651		
S_{b_0}	0.0113		
$t_{0.975,n-1}$	3.182		
y	0.7574		

Resultados obtenidos en la curva de calibración de la respuesta analítica adicionada/recuperada.

Pendiente	0.9775	
Ordenada	0.0095	
r^2	0.9996	
IC(β_1)	1.0127	0.9422
IC(β_0)	0.0455	-0.0359
CV $_{y/x}$	2.2099	

Porcentaje de recobro obtenido para nuestro sistema con benceno.

%Rec.
102.746
98.541
98.989
101.29
97.698

Y	99.854	
S	2.094	
CV	2.097	
IC(μ)	102.454	97.254

En la *tabla 48*. se registran los resultados del coeficiente de correlación (r^2) obtenidos para cada analito.

Tabla 48. Coeficiente de correlación (r^2) en la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método.

Compuesto	r^2 Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	0.9601	0.7301	A	R
Benceno	0.9996	0.9993	A	A
Tolueno	0.9998	0.9998	A	A
Etilbenceno	0.9999	0.9998	A	A
<i>p</i> -Xileno	0.9993	0.9999	A	A
<i>m</i> -Xileno	0.9997	0.9999	A	A
<i>o</i> -Xileno	1.0000	0.9999	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

r^2 : coeficiente de determinación

Como se puede observar en la *tabla 48* los resultados obtenidos demuestran un comportamiento lineal para la relación de cantidad adicionada vs cantidad por lo cual se considera que el método tiene muy buena precisión en la cuantificación de los analitos y utilizando la relación de áreas o la relación de alturas con excepción del TBA el cual muestra un poco de inestabilidad en el sistema por lo tanto cumple con el criterio de aceptación. En la *tabla 49*. se muestran los intervalos de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$) en la relación cantidad adicionada vs cantidad en cada analito.

Tabla 49. Intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$) en la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método en cada analito.

Compuesto	$IC(\beta_1)$ Sin estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	[2.170 -0.274]	[2.260-0.771]	A	A
Benceno	[1.012-0.942]	[1.226-1.109]	A	A
Tolueno	[1.021-0.965]	[1.026-0.972]	A	A
Etilbenceno	[1.008-0.977]	[1.026-0.975]	A	A
<i>p</i> -Xileno	[1.036-0.937]	[1.009-0.984]	A	A
<i>m</i> -Xileno	[1.038-0.970]	[1.036-1.002]	A	A
<i>o</i> -Xileno	[1.011-0.987]	[1.010-0.983]	A	A

A: Aceptados
 R: rechazado
 IC(β_1): Intervalo de confianza para la pendiente

Como se muestra en la *tabla 49* los intervalos de confianza de confianza para la pendiente (IC(β_1)) en la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada se encuentran dentro de nuestro criterio de aceptación por lo cual podemos determinar que nuestro método es, exacto para su identificación y cuantificación. La *tabla 50*. se muestra los intervalos de confianza para la ordenada al origen (IC(β_0)) en la relación cantidad adicionada vs cantidad en cada analito.

Tabla 50. Intervalo de confianza para la ordenada al origen (IC(β_0)) en la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método para cada analito.

Compuesto	IC(β_0) Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	[0.701-0.706]	[0.630-0.358]	A	A
Benceno	[0.045 -0.035]	[0.364-0.030]	A	A
Tolueno	[0.031-0.037]	[0.021-0.018]	A	A
Etilbenceno	[0.016-0.016]	[0.023-0.019]	A	A
<i>p</i> -Xileno	[0.067-0.052]	[0.013-0.007]	A	A
<i>m</i> -Xileno	[0.048-0.038]	[0.010-0.017]	A	A
<i>o</i> -Xileno	[0.012-0.012]	[0.016-0.007]	A	A

A: Aceptados
 R: rechazado
 IC(β_0): Intervalo de confianza para la pendiente

Como se muestra en la *tabla 50* los intervalos de confianza para la ordenada al origen (IC(β_0)) se encuentran dentro de nuestro criterio de aceptación, por lo cual podemos determinar que nuestro método es, exacto, aun extrapolando valores cercanos a la ordenada al origen.

En la *tabla 51*. se registran el coeficiente de variación de regresión (CV_{x/y}) en la relación cantidad adicionada vs cantidad en cada analito.

Tabla 51. Coeficiente de variación de regresión ($CV_{x/y}$) de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método en cada analito.

Compuesto	CV _{x/y} Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	90.81	95.45	R	R
Benceno	2.21	3.00	R	R
Tolueno	1.62	1.58	A	A
Etilbenceno	0.90	1.42	A	A
p-Xileno	0.39	0.71	A	A
m-Xileno	1.91	0.95	A	A
o-Xileno	0.68	0.76	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

CV_{x/y}: Coeficiente de variación de regresión

Como se puede observar los resultados obtenidos del CV para los analitos con excepción del TBA y benceno, son inferiores de nuestro criterio de aceptación, el cual es del 2%, esto indica que existe una buena precisión en la regresión para en el método cromatográfico.

En la tabla 52. se muestra el intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) del porcentaje de recobro en la relación cantidad adicionada vs cantidad en cada analito.

Tabla 52. Intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) del porcentaje de recobro de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método para cada analito.

Compuesto	IC(μ) Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	[111.50–76.66]	[142.57–95.72]	R	R
Benceno	[102.45 –97.25]	[121.41–115.61]	A	A
Tolueno	[100.76–97.54]	[101.78–98.65]	A	A
Etilbenceno	[100.64–97.13]	[102.78–98.42]	A	A
p-Xileno	[104.55–99.34]	[101.45–99.06]	A	A
m-Xileno	[104.19–99.29]	[103.37–98.71]	A	A
o-Xileno	[101.14–97.89]	[101.46–99.34]	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

IC(μ): Intervalo de confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro

Como se muestra en la *tabla 50*, los intervalos de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) del porcentaje de recobro se encuentran dentro del criterio de aceptación a excepción del TBA, por lo cual podemos determinar que el método es, exacto, aun preparando muestras a diferentes concentraciones.

En la *tabla 53*. Se registran los coeficientes de variación de recobro en la relación cantidad adicionada vs cantidad en cada analito.

Tabla 53. Coeficiente de variación de recobro de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método para muestras con EI para cada analito.

Compuesto	CV Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	18.53	19.68	R	R
Benceno	2.09	1.97	A	A
Tolueno	1.31	1.26	A	A
Etilbenceno	1.18	1.74	A	A
<i>p</i> -Xileno	2.06	0.96	A	A
<i>m</i> -Xileno	1.93	1.85	A	A
<i>o</i> -Xileno	1.31	0.84	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

CV: coeficiente de variación

Como se observa en la *tabla 53*. el coeficiente de correlación del recobro para la cantidad adicionada vs cantidad recuperada para evaluar la linealidad del método con el uso de estándar interno nos muestran una valor dentro del 2% por lo cual cumple con el criterio de aceptación por lo tanto buena precisión con excepción del TBA .

Con todos los resultados obtenidos para medir el parámetro de linealidad del método concluimos que cumple los criterios de aceptación, se puede establecer que el método cuantifica de manera confiable con el uso del estándar interno.

En el *anexo 1.1* se muestran las gráficas de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada con el uso de estándar interno en área y altura, incluyendo la ecuación lineal de ajuste y coeficiente de determinación para cada analito.

7.6. Precisión del método

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.6. Precisión del método en el cual se preparó y analizo por triplicado una muestra de concentración incluida en el intervalo lineal del método en dos días diferentes y por dos analistas diferentes usando el estándar interno se procedió a inyectar el sistema obteniendo los siguientes resultados.

En el apartado 10.6. muestra el método de cálculo para determinar la precisión del método, a continuación en la *tabla 54*, se registran los resultados obtenidos para el benceno.

Tablas 54. Resultados obtenidos para el benceno por el primer día 1 analista 1.

	T. Ret	Área	Altura	Re. Áreas	Re. Alturas
	6.295	27274.7	1943.468	1.301	0.753
	6.257	25588.8	1753.812	1.267	0.767
	6.295	24942.7	1816.203	1.298	0.769
Y	6.282	25935.400	1837.828	1.289	0.763
S	0.021	1204.016	96.659	0.018	0.009
CV	0.349	4.642	5.259	1.466	1.175

En la *tabla 55* se muestran los coeficientes de variación obtenidos por dos analistas en dos diferentes días inyectando un mismo sistema.

Tabla 55. CV de los resultados obtenidos para evaluar precisión del método.

Compuesto	Día	Analista 1		Analista 2	
		CV con estándar interno		CV con estándar interno	
		R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
TBA	1	1.05	1.29	0.65	1.67
	2	0.99	1.56	0.51	0.39
Benceno	1	1.46	1.17	0.44	1.09
	2	1.79	1.54	0.63	1.53
Tolueno	1	1.61	2.02	1.43	0.78
	2	1.75	1.48	1.93	1.14
Etilbenceno	1	0.34	1.13	1.11	0.82
	2	1.10	0.88	1.23	0.84
p-Xileno	1	0.19	0.70	1.03	1.02
	2	0.5	1.87	0.68	0.55
m-Xileno	1	1.46	1.89	0.29	0.65
	2	2.00	2.65	1.84	1.20
o-Xileno	1	0.67	0.22	0.64	0.28
	2	0.38	0.79	0.62	0.34

Como se observa en la *tabla 55*. el coeficiente de variación entre analista en dos días diferentes con el uso de estándar interno es inferior al 2% por lo cual cumple con el criterio de aceptación y por lo tanto el método es preciso.

7.7. Estabilidad analítica de la muestra

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.7. “Estabilidad analítica de la muestra” en el cual se preparó 2 sistemas (A y B) y se procedió a realizar por triplicado la inyección de cada sistema durante un mes, preparando el blanco (sistema C) en cada análisis.

La bala A se ubica dentro del congelador del laboratorio, la bala B se ubica a temperatura ambiente y la bala C es nuestro blanco de referencia.

En el apartado 10.7. Muestra el método de cálculo para determinar la estabilidad analítica de la muestra, a continuación se registran (ver *tabla 56*) los resultados obtenidos para el benceno.

Tablas 56. Resultados obtenidos de benceno

replicas	C	D
1	1.128	1.290
2	1.051	1.158
3	1.107	0.971
4	1.085	1.150
5	1.129	1.148
6	1.090	1.148
	Y₀	Y₁
promedio	1.099	1.145
I d I	0.046	

En la tabla 57. se muestran los coeficientes de variación de la relación área y altura para cada condición de trabajo de cada analito.

Tabla 57. Coeficientes de variación (CV) obtenidos para evaluar la estabilidad analítica de la muestra de la relación de área y altura de cada analito.

	CV			
	R _{Área}		R _{Altura}	
	DENTRO	FUERA	DENTRO	FUERA
TBA	0.0183	0.0019	0.0104	0.0012
Benceno	0.0460	0.1520	0.0354	0.0855
Tolueno	0.0560	0.0993	0.0497	0.0658
Etilbenceno	0.1106	0.0684	0.0879	0.0496
<i>p</i> -xileno	0.0888	0.0888	0.1009	0.1009
<i>m</i> -xileno	0.1560	0.2599	0.0562	0.0337
<i>o</i> -xileno	0.0813	0.1619	0.0768	0.0459
TBHP	0.0008	0.0037	0.0030	0.0024

En la *tabla 57*. al realizar un seguimiento de aproximadamente un mes podemos observar un incremento del área y altura, este incremento es insignificante debido a la variación que pueda existir en el momento que se prepara el blanco.

7.8. Límite de detección

De acuerdo al procedimiento referido en el apartado 6.2.8. “Límite de detección” en la cual se realizó la preparación de tres sistemas a concentraciones muy inferiores se realizó la inyección por triplicado y se midió su respuesta analítica.

Se elaboró una curva de calibración a partir de los tres sistemas preparados con anterioridad con concentraciones muy pequeñas.

En el apartado 10.8. Muestra el método de cálculo para determinar el límite de detección, a continuación en la *tabla 58* se observan los resultados estadísticos obtenidos para el benceno.

Tablas 58. Resultados estadísticos del método de cálculo, obtenidos para el benceno con el uso de estándar interno

Rel. Con.(x)	Rel. Área (Y)	
0.0421	0.0650	
0.0850	0.1046	
0.1259	0.1485	
x^2	y^2	xy
0.0017	0.0042	0.0027
0.0072	0.0110	0.0089
0.0158	0.0221	0.0187
Σx	0.2530	
Σy	0.3183	
Σx^2	0.0248	
Σy^2	0.0373	
Σxy	0.0303	
$t_{0.975,n-1}$	12.706	
$S_{y/x}$	0.0025	
Sb_1	0.0427	
b_1	0.9963	
b_0	0.0221	
r^2	0.9982	
$IC(\beta_1)$	0.4536	
	1.5391	
LD	0.0083	

En la tabla 59. se registra el coeficiente de correlación para determinar el límite de detección para cada analito.

Tabla 59. Coeficiente de determinación de la relación de área y altura para determinar el límite de detección.

Compuesto	r ² Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
Benceno	0.9982	0.9978	A	A
Tolueno	0.9916	0.9958	A	A
Etilbenceno	0.9983	0.9987	A	A
<i>p</i> -Xileno	0.9989	0.9997	A	A
<i>m</i> -Xileno	0.9973	0.9863	A	A
<i>o</i> -Xileno	0.9995	0.9971	A	A

En la *tabla 59.* podemos observar valores del coeficiente de correlación muy superior al criterio de aceptación (0.98) con el uso de estándar interno, por lo cual aseguramos el comportamiento lineal en el límite de detección y con ello una identificación confiable.

En la *tabla 60.* se registra el intervalo de confianza en base a la curva de calibración en la desviación estándar de la regresión para cada analito.

Tabla 60. Intervalos de confianza en base a la curva de calibración en la desviación de estándar de la regresión.

Compuesto	IC(β ₁) Sin estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
Benceno	[0.4536-1.5391]	[0.2570-0.9963]	A	A
Tolueno	[0.201-2.608]	[0.1582-1.6072]	A	A
Etilbenceno	[0.9983-1.5983]	[0.5601-1.5096]	A	A
<i>p</i> -Xileno	[0.8332-2.0937]	[0.9278-1.4733]	A	A
<i>m</i> -Xileno	[0.4509-2.2327]	[0.5314-2.6598]	A	A
<i>o</i> -Xileno	[1.0225-1.7227]	[0.3749-1.9915]	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

IC(β₁): Intervalo de confianza para la regresión

Como se muestra en la *tabla 60* los intervalos de confianza en base a la curva de calibración en la desviación de estándar de la regresión se encuentran dentro de nuestro criterio de aceptación, por lo cual podemos determinar que nuestro método es, exacto, aun en los límites de detección.

En la *tabla 61* se registra la concentración en los límites de detección para cada analito basada en la desviación estándar de la regresión.

Tabla 61. Concentración de los límites de detección de la curva de calibración basada en la desviación estándar de la regresión.

Con estándar interno		
	Con.=f(Re. Área)	Con.=f(Re. Alturas)
Benceno	0.0960	0.0873
Tolueno	0.0697	0.0838
Etilbenceno	0.0582	0.0809
<i>p</i> -Xileno	0.0709	0.0741
<i>m</i> -Xileno	0.0864	0.0711
<i>o</i> -Xileno	0.0691	0.0900

En la *tabla 61*. podemos observar los valores de concentración a los cuales aun nuestro método cumple con la confianza de la señal del detector para llevar a cabo una buena identificación para cada analito en una muestra.

7.9. Límite de cuantificación

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.9. “Límite de cuantificación” en el cual se realizó la preparación de tres sistemas a concentraciones muy inferiores se realizar la inyección por triplicado y se midió su respuesta analítica.

Se realizó una pequeña curva de calibración a partir de los tres sistemas preparados con anterioridad con concentraciones muy pequeñas. En el apartado 10.9. Muestra el método de cálculo para determinar el límite de detección, a continuación en la *tabla 62* se registran los resultados estadísticos obtenidos para el benceno.

Tablas 62. Resultados obtenidos de benceno con el uso de estándar interno

Rel. Con. (x)	Rel. Área (y)	
0.0421	0.06500	
0.0850	0.10469	
0.1259	0.14858	
x^2	y^2	xy
0.0017	0.0042	0.0027
0.0072	0.0110	0.0089
0.0158	0.0221	0.0187

Σx	0.2530
Σy	0.3183
Σx^2	0.0248
Σy^2	0.0373
Σxy	0.0303
$t_{0.975, n-2}$	12.706
$S_{y/x}$	0.0025

S_{b0}	0.0427
b₁	0.9963
b₀	0.0221
r²	0.9982
IC(β₁)	0.4536
	1.5391
LC	0.0254

En la tabla 63. se registra el coeficiente de correlación para determinar el límite de cuantificación para cada analito.

Tabla 63. Coeficiente de correlación de la relación área y altura para determinar el límite de cuantificación para cada analito.

Compuesto	r ² Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
Benceno	0.9982	0.9978	A	A
Tolueno	0.9916	0.9958	A	A
Etilbenceno	0.9997	0.9987	A	A
p-Xileno	0.9989	0.9997	A	A
m-Xileno	0.9973	0.9863	A	A
o-Xileno	0.9995	0.9971	A	A

En la *tabla 63*. Podemos observar valores del coeficiente de correlación muy superiores al criterio de aceptación (0.98) con el uso del estándar interno por lo cual aseguramos el comportamiento lineal y una buena cuantificación confiable.

En la tabla 64. se registra el intervalo de confianza en base a la curva de calibración en la desviación de estándar de la regresión para cada analito.

Tabla 64. Intervalos de confianza en base a la curva de calibración en la desviación estándar de la regresión para la relación de área y altura de cada analito.

Compuesto	IC(β_1) Con estándar interno		Criterio de aceptación	
	R _{Área}	R _{Altura}	R _{Área}	R _{Altura}
Benceno	[0.436–1.5391]	[0.2570–0.9963]	A	A
Tolueno	[0.2010–2.6086]	[0.1582–1.6072]	A	A
Etilbenceno	[0.9983–1.5983]	[0.5601–1.5093]	A	A
<i>p</i> -Xileno	[0.8332–2.0937]	[0.9278–1.4733]	A	A
<i>m</i> -Xileno	[0.4509–2.2327]	[0.05314–2.6598]	A	A
<i>o</i> -Xileno	[1.0225–1.7827]	[0.3749–1.9915]	A	A

A: Aceptados

R: rechazado

IC(β_1): Intervalo de confianza para la regresión

Como se muestra en la *tabla 64* los intervalos de confianza en base a la curva de calibración en la desviación estándar de la regresión se encuentran dentro de nuestro criterio de aceptación, por lo cual podemos determinar que nuestro método es, exacto, aun en los límites de cuantificación.

La *tabla 65* se registra la concentración en los límites de cuantificación para cada analito basada en la desviación estándar de la regresión.

Tabla 65. Límites de cuantificación de la curva de calibración basada en la desviación estándar de la regresión.

	Sin estándar interno		Con estándar interno	
	Con.=f(Área)	Con.=f(Altura)	Con.=f(Re. Área)	Con.=f(Re. Alturas)
Benceno	0.2001	0.4751	0.1312	0.1615
Tolueno	0.0347	0.0195	0.0804	0.1706
Etilbenceno	0.3037	0.4586	0.0743	0.1234
<i>p</i> -Xileno	0.2701	0.3530	0.0995	0.0936
<i>m</i> -Xileno	0.1503	0.3492	0.1286	0.2585
<i>o</i> -Xileno	0.0639	0.1887	0.0875	0.1447

Así mismo en la *tabla 65*. se registra la mínima concentración de analito que se puede cuantificar de manera confiable de acuerdo a la respuesta analítica obtenida cuando se aplica el método para el análisis de una muestra.

7.10. Robustez

De acuerdo al procedimiento mencionado en el apartado 6.2.10. “Robustez” en el cual se realizó la preparación de un sistema en *n*-Butano y se inyectó por quintuplicado modificando el flujo en la columna de 5mL/min, 7mL/min y 10mL/min en el cromatógrafo de gases se mide su respuesta analítica. El apartado 10.10. Muestra el método de cálculo para determinar la robustez.

En la *tabla 66* y *tabla 67* se registran los coeficientes de variación de los resultados para la respuesta analítica al modificar el flujo en la columna para cada analito.

Tabla 66. Coeficiente de variación (CV) obtenido al disminuir el flujo (de 7 mL/min a 5 mL/min) en la cabeza de la columna.

CV			
	Tr (min)	Re. Área	Re. Alturas
TBA	1.400	4.301	2.281
Benceno	1.621	0.022	0.018
Tolueno	1.866	0.057	0.015
Etilbenceno	2.007	0.084	0.046
<i>p</i> -Xileno	2.019	0.080	0.039
<i>m</i> -Xileno	2.027	0.056	0.023
<i>o</i> -Xileno	2.089	0.070	0.023

Tabla 67. Coeficiente de variación (CV) obtenido al aumentar el flujo (de 7 mL/min a 10 mL/min) en la cabeza de la columna.

CV			
	Tr (min)	Re. Área	Re. Alturas
TBA	1.157	0.459	1.055
Benceno	1.306	0.170	0.148
Tolueno	1.556	0.010	0.041
Etilbenceno	1.695	0.022	0.016
<i>p</i> -Xileno	1.710	0.001	0.030
<i>m</i> -Xileno	1.717	0.027	0.016
<i>o</i> -Xileno	1.775	0.015	0.003

Como se puede observar en las *tablas 66* y *67* con el uso de estándar interno se obtiene un coeficiente de variación menor al 2% por lo tanto se considera cumple con nuestro criterio de aceptación, debido a que nuestro método tiene la capacidad de mantener el desempeño al realizar pequeñas variaciones en las condiciones de operación del cromatógrafo.

7.11. Tolerancia

Considerando el procedimiento descrito en el apartado 6.2.11. “Tolerancia” donde se realizó la preparación de un sistema en propano y la inyección de 2 μ L por sextuplicado del sistema midiendo su respuesta analítica.

El apartado 10.11. Muestra el método de cálculo para determinar la tolerancia del método, a continuación se registra en la *tabla 68* los coeficientes de variación para la respuesta analítica en el benceno.

Tablas 68. Resultados obtenidos de benceno

	T. Ret	Área	Altura	Re. Áreas	Re. Alturas
	6.281	18732.7	1484.7092	1.4153	0.8991
	6.276	16529.9	1319.7655	1.3973	0.8896
	6.255	17605.2	1404.3165	1.3530	0.8689
	6.284	18620.7	1450.6415	1.3739	0.8631
	6.28	19387.6	1482.5333	1.3906	0.8564
	6.288	17330.5	1342.5752	1.4180	0.8813
Y	6.2773	18034.4333	1414.0902	1.3914	0.8764
S	0.0117	1058.8417	70.8725	0.0249	0.0164
CV	0.1857	5.8712	5.0119	1.7864	1.8733

En la *tabla 69* se observa el coeficientes de variación (CV) de la relación de área y altura obtenidos para cada analito usando propano como base.

Tabla 69. Coeficientes de variación de la relación de área y altura obtenidos para cada analito usando propano como base en la preparación del sistema.

Analito	CV Con estándar interno	
	R_{Área}	R_{Altura}
TBA	2.33	2.25
Benceno	1.79	1.87
Tolueno	1.99	1.79
Etilbenceno	1.14	1.32
<i>p</i> -Xileno	1.91	1.96
<i>m</i> -Xileno	2.04	1.81
<i>o</i> -Xileno	1.69	2.01

Como se observa en la *tabla 69*. el coeficiente de variación con estándar interno y el uso de propano como base obtenemos valores inferiores al criterio de aceptación lo cual indica que se puede llevar la identificación y cuantificación confiable usando el propano como base por lo tanto cumple con el criterio de aceptación.

7.12. Muestras reales

Se realizó la inyección de 3 μ L de muestras de gas de materia prima (gas butano y propano proveniente de PEMEX) obtenida en diferentes días y en diferentes remolques, cada inyección se realizó por triplicado.

Se encontraron picos cromatográficos correspondientes a algunos de los analitos estudiados, esto se determinó corroborando la igualdad entre los tiempos de retención de los compuestos encontrados con los tiempos de retención dados por los estándares de los analitos. La tabla 70 muestra el analito y su concentración.

Tabla 70. Áreas y concentración de analitos encontrados en muestras de materia prima

Muestra	Analito	Conc. (ppm)
<i>n</i> -butano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	150
<i>n</i> -butano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	135
	Etilbenceno	4.86
Propano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	78.42
	Etilbenceno	3.83
	<i>m</i> -Xileno	3.61
Propano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	87.51
	<i>m</i> -Xileno	1.25
	<i>o</i> -Xileno	0.93
<i>n</i> -butano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	97.62
Propano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	60.12
	<i>m</i> -Xileno	3.51
	<i>o</i> -Xileno	2.80
<i>n</i> -butano	Alcohol <i>ter</i> -butílico	102.63
	<i>m</i> -Xileno	1.63

Como se puede observar en todas las muestras se encuentra TBA en diferentes proporciones, por desgracia aún no se puede cuantificar la cantidad exacta que se presenta en las muestras; a pesar de ello, se pudo determinar la cantidad de etilbenceno, *m*-xileno, *o*-xileno en la materia prima.

Se realizaron inyecciones de producto terminado en donde no se encontró ninguno de los componentes estudiados en el presente trabajo. Con esto se puede concluir que la técnica utilizada para la purificación de gas licuado de petróleo es la correcta.

8. Conclusiones

Se realizó la validación del método analítico para la determinación de trazas de compuestos aromáticos ligeros (BTEX) y de alcohol *ter*-butílico en muestras de gas propelente por cromatografía de gases, evaluándose los parámetros de: precisión del sistema, adecuabilidad del sistema, linealidad del sistema y del método, especificidad, exactitud y repetibilidad, precisión intermedia, robustez y tolerancia. Todos los parámetros estadísticos evaluados cumplen con el criterio de aceptación (con el uso de estándar interno) establecido en la guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, por lo que el método desarrollado cumple adecuadamente con la validación.

A partir de la aceptación de los parámetros estadísticos de desempeños establecido en la guía de validación de métodos analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, se confirma que el método cumple con el propósito práctico en la identificación de aromáticos ligeros, alcohol *ter*-butílico, excepto hidroperóxido de *ter*-butilo así como la cuantificación de compuestos aromáticos ligeros, en muestras de gas LP y propelente hidrocarburo.

Bajo las condiciones de trabajo propuestas en este método se demostró en los resultados que el uso del cloro benceno como estándar interno mejora la precisión y exactitud para la validación de compuestos aromáticos ligeros, alcohol *ter*-butílico e hidroperóxido de *ter*-butilo en muestras de gas LPG y propelente.

Con la validación de este método analítico, se puede tener la confianza de identificar aromáticos ligeros, alcohol *ter*-butílico así mismo la cuantificación de compuestos aromáticos ligeros; se propone llevar un seguimiento para el control de calidad del propelente hidrocarburo y materia prima del gas licuado de petróleo, con ello, además abre la posibilidad de nuevos estudios fundamentales del comportamiento de adsorción de estas impurezas en diferentes adsorbentes.

9. Anexo I

Graficas de relación de concentración vs relación de área y altura, incluyendo la ecuación, línea de ajuste y coeficiente de determinación para cada compuesto.

Compuesto

Con estándar interno

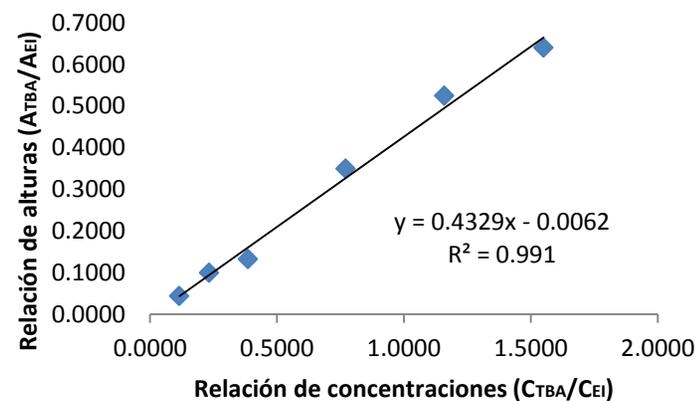
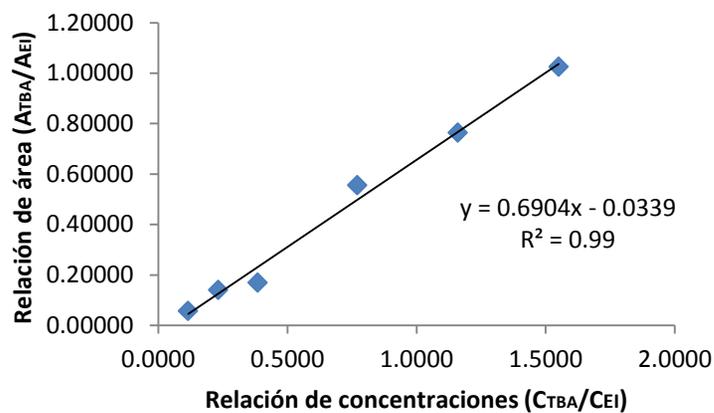
TBA

Relación de áreas

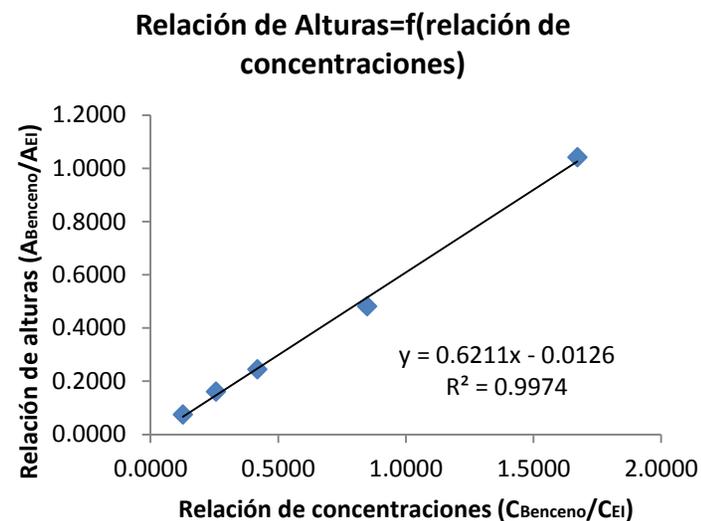
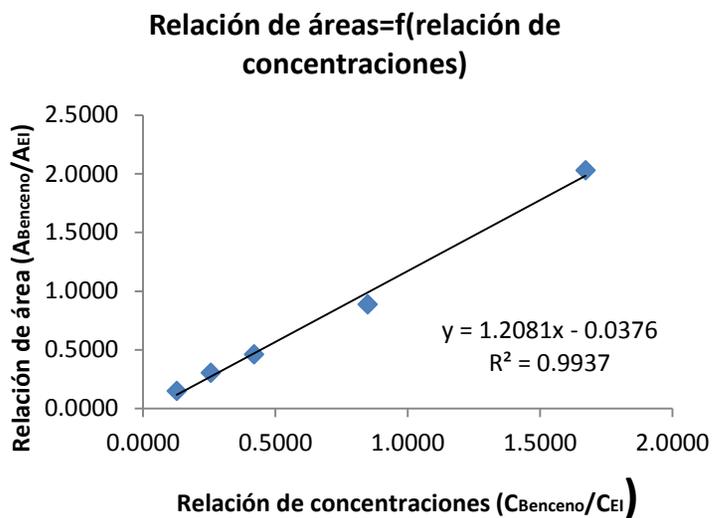
Relación de alturas

Relación de áreas=f(relación de concentraciones)

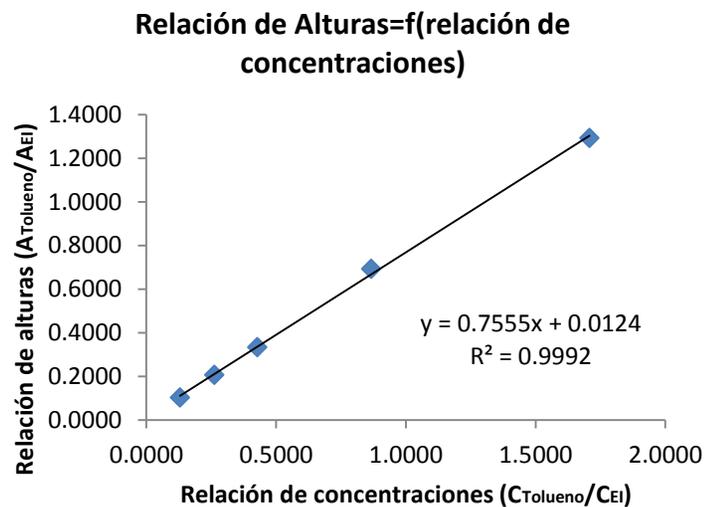
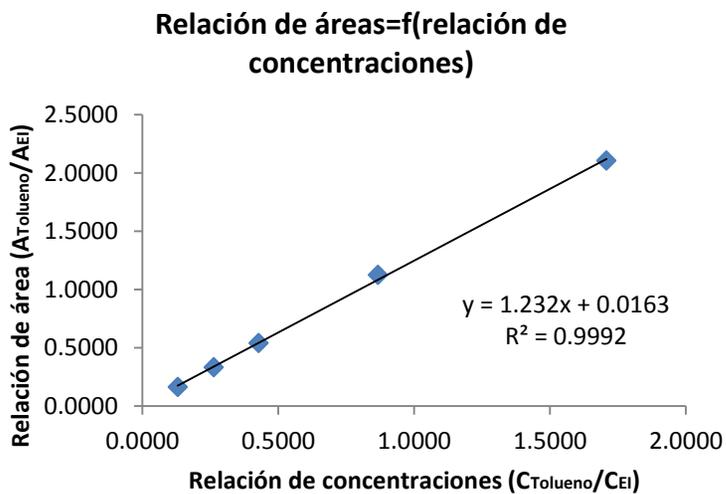
Relación de Alturas=f(relación de concentraciones)



Benceno

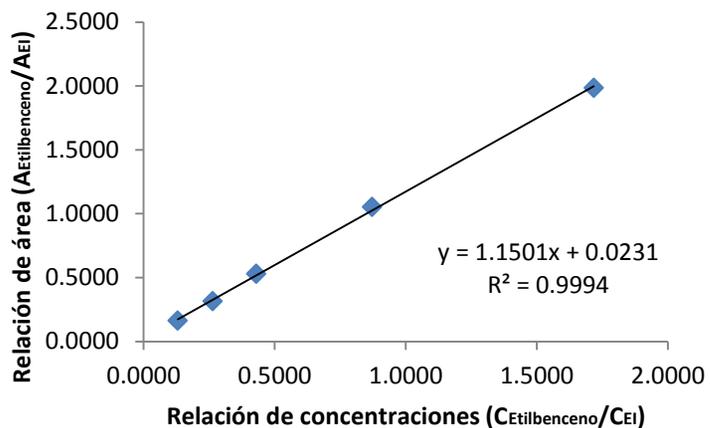


Tolueno

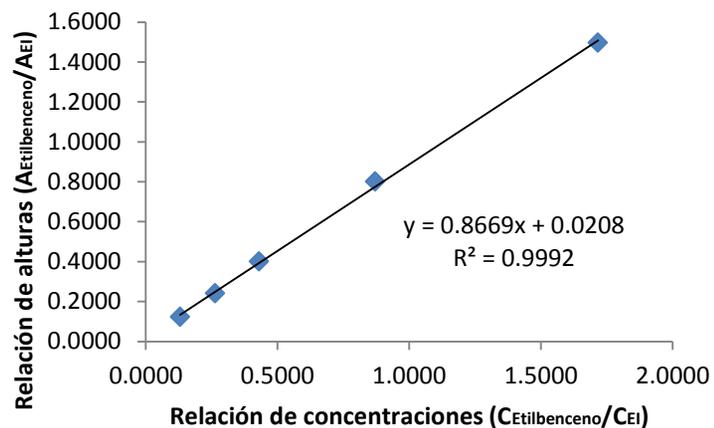


Etilbenceno

Relación de áreas=f(relación de concentraciones)

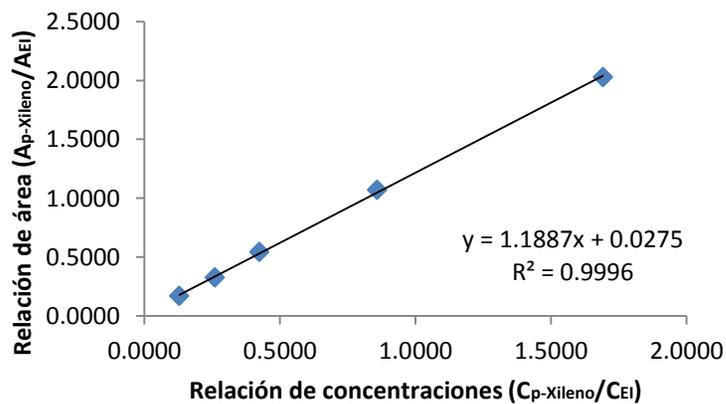


Relación de Alturas=f(relación de concentraciones)

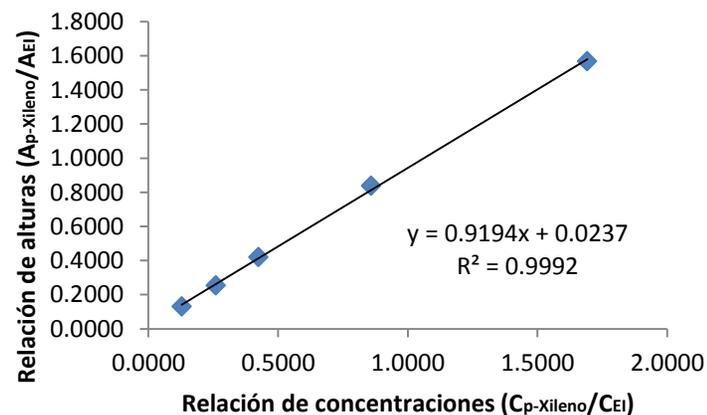


p-Xileno

Relación de áreas=f(relación de concentraciones)

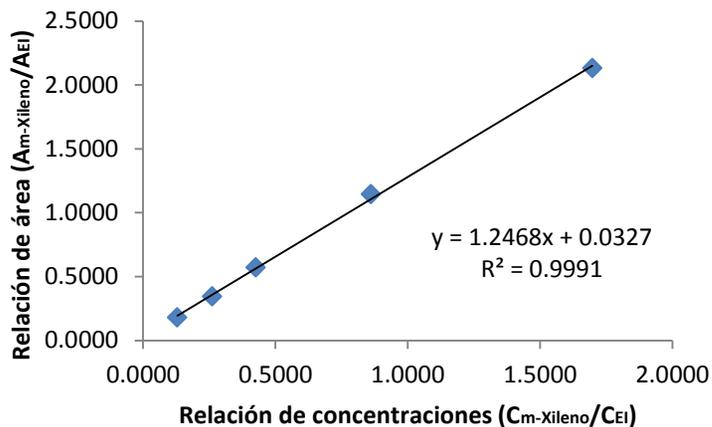


Relación de Alturas=f(relación de concentraciones)

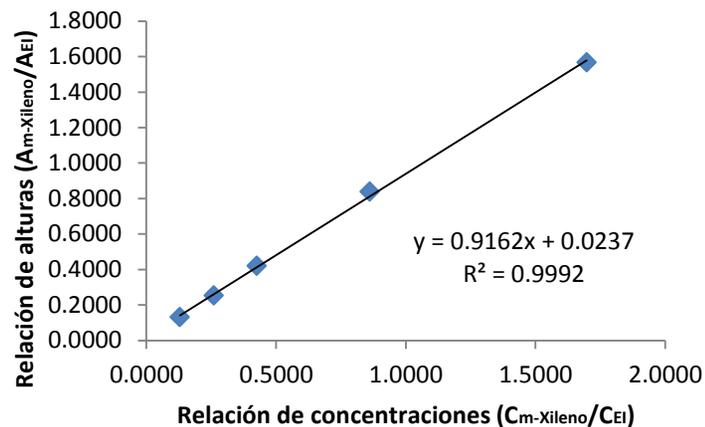


m-Xileno

Relación de áreas=f(relación de concentraciones)

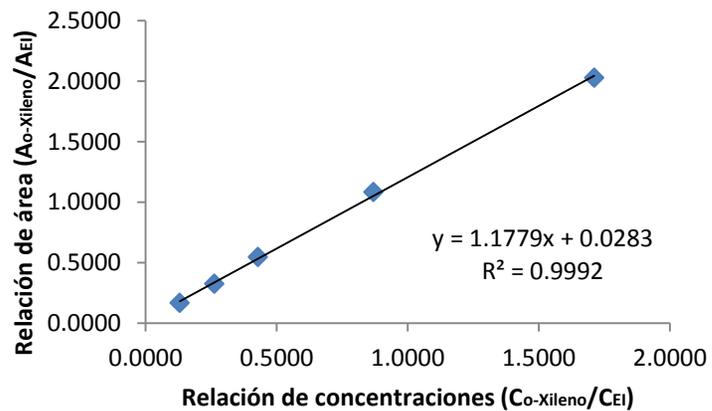


Relación de Alturas=f(relación de concentraciones)

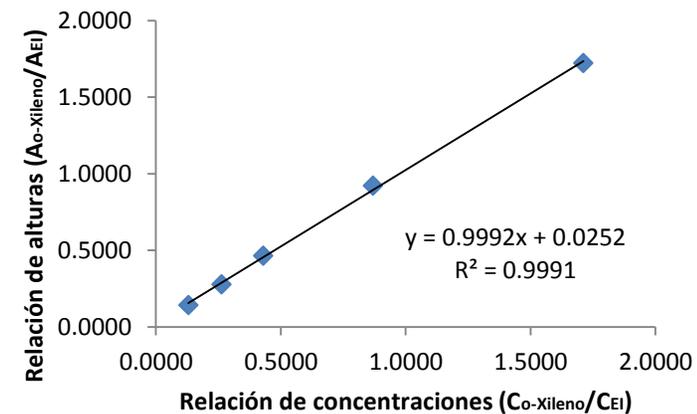


o-Xileno

Relación de áreas=f(relación de concentraciones)



Relación de Alturas=f(relación de concentraciones)



9.1. Anexo I.1

Graficas de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada con el uso de estándar interno en área y altura, incluyendo la ecuación, línea de ajuste y coeficiente de determinación para cada compuesto.

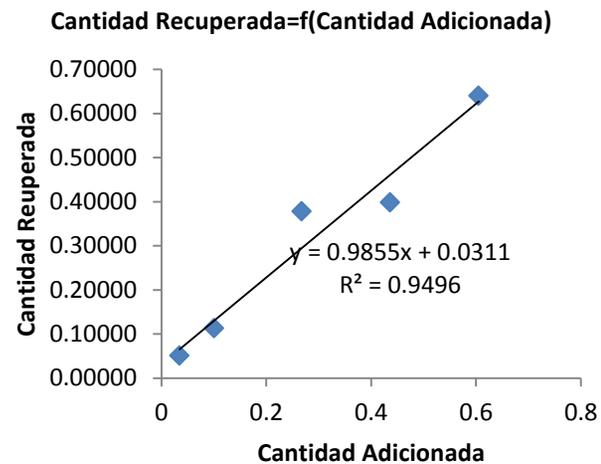
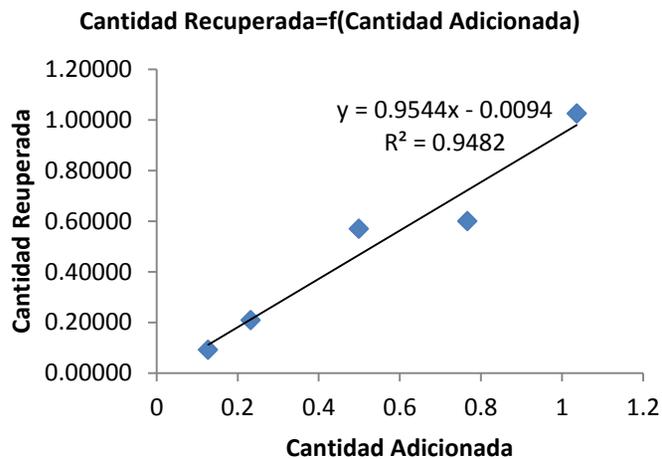
Compuesto

Con estándar interno

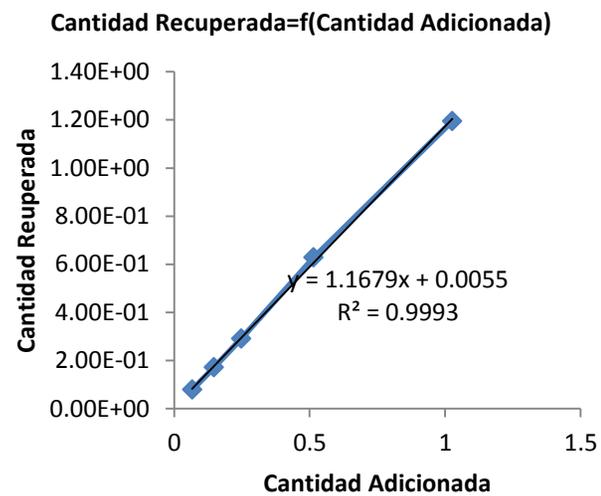
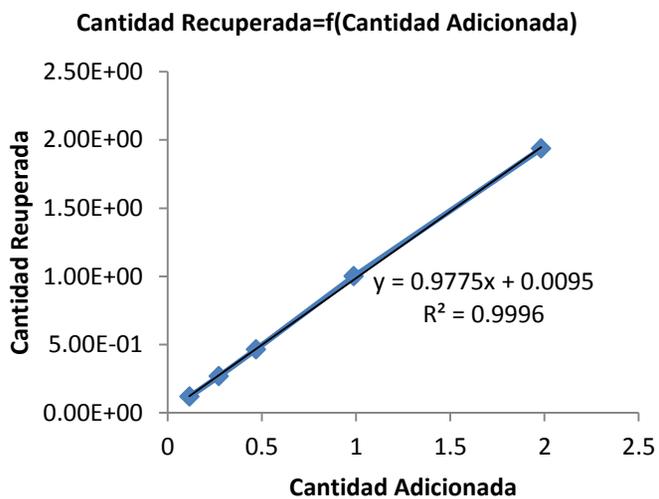
Relación de áreas

Relación de alturas

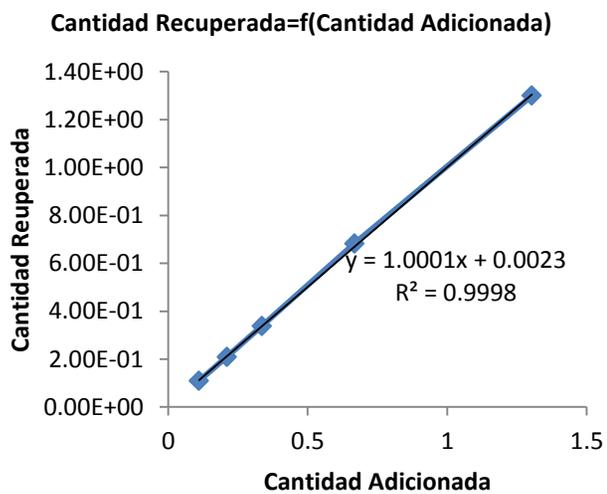
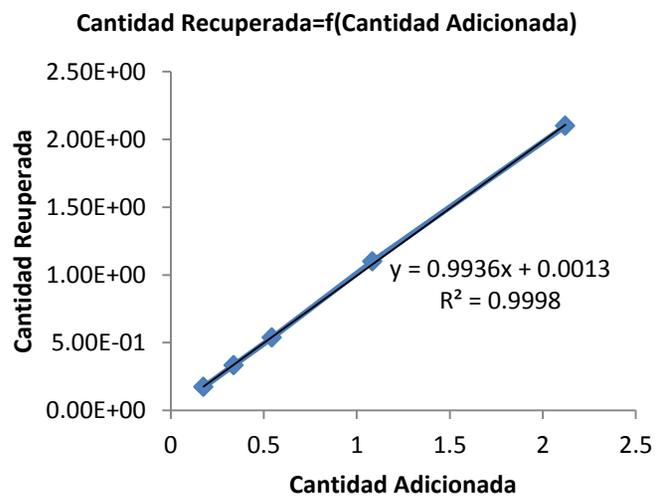
TBA



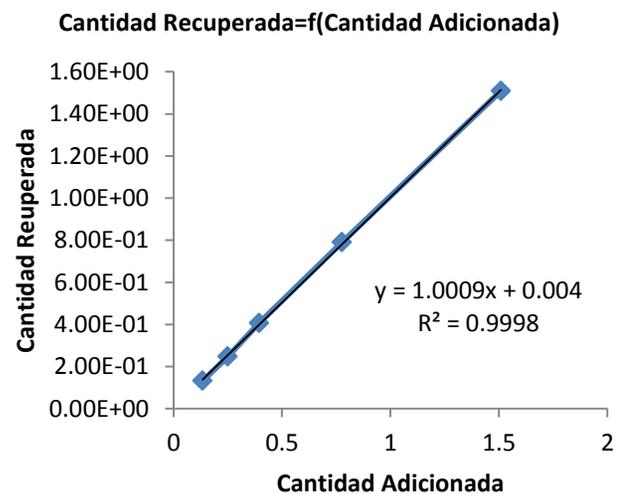
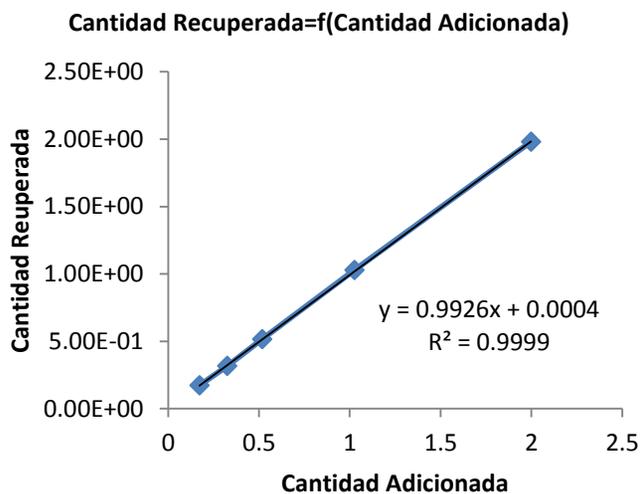
Benceno



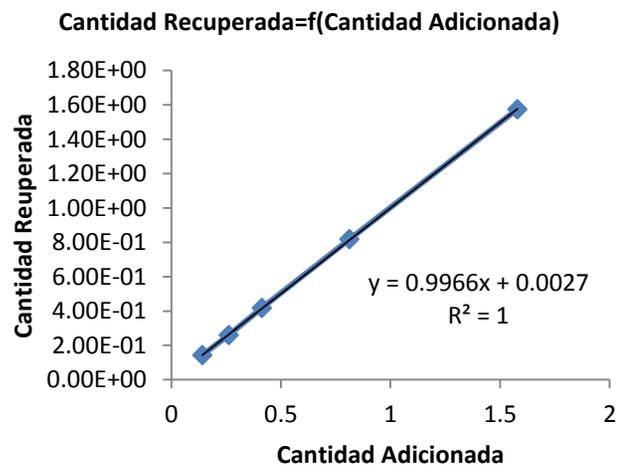
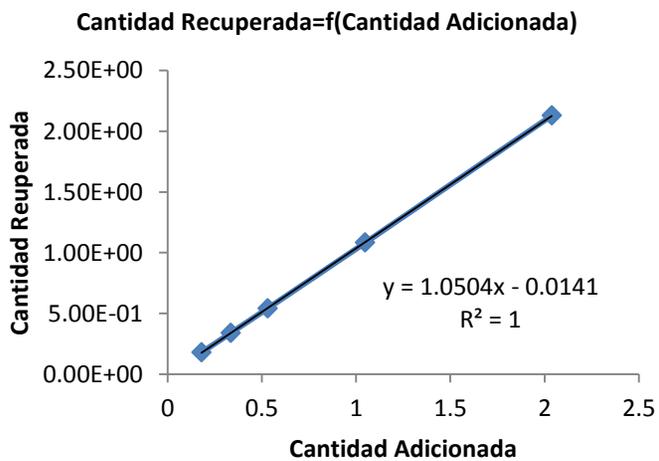
Tolueno



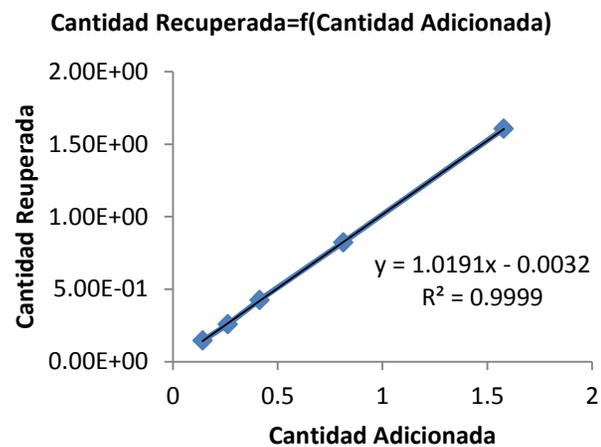
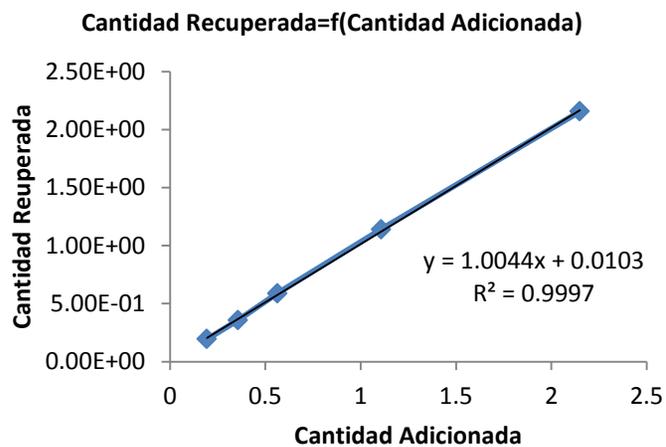
Etilbenceno



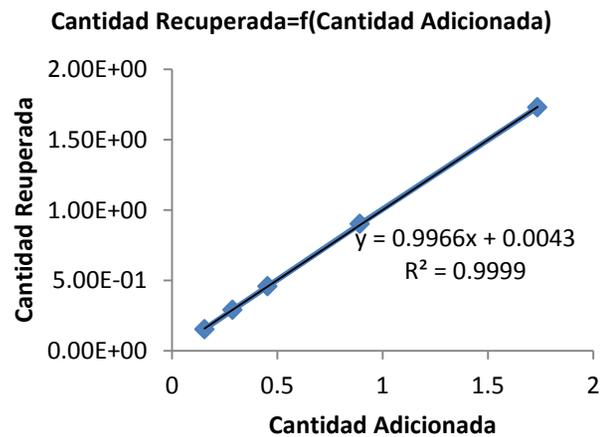
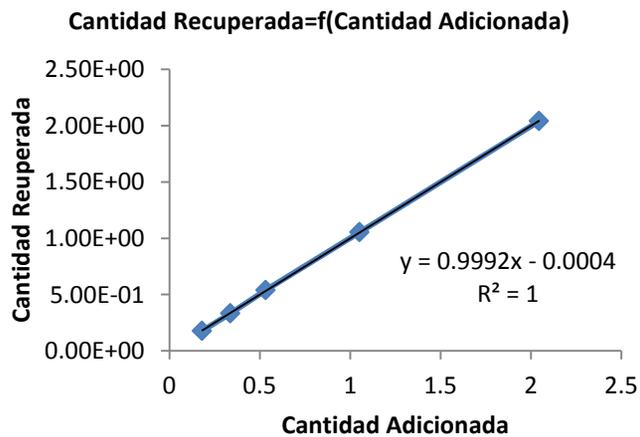
p-Xileno



m-Xileno



o-Xileno



10. Anexo 2. Métodos de cálculo

El método de cálculo para evaluar cada parámetro de desempeño en la validación. Los ejemplos de cálculo se realizarán para el benceno con y sin estándar interno pero el procedimiento es lo mismo para todos los demás compuestos (TBA, Tolueno, Etilbenceno, *p*-Xileno, *m*-Xileno y *o*-Xileno)

10.1. Precisión del sistema

Tabular los resultados.
Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\sum y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coefficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

10.2. Adecuabilidad del sistema

Tabular los resultados
Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\sum y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coefficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

Factor de capacidad

$$k = \frac{t_r - t_0}{t_0}$$

Donde:

K= Factor de capacidad

t_r= Tiempo de retención del analito

t₀= tiempo muerto

Resolución

$$R = \frac{2(t_{r2} - t_{r1})}{W_1 + W_2}$$

Donde:

R= Resolución

t_{r2}= tiempo de retención del analito 2

t_{r1}= tiempo de retención del analito 1

W₁= Ancho del pico gaussiano del analito1

W₂= Ancho del pico gaussiano del analito2

Número de platos teóricos

$$N = 16 \left(\frac{t_r}{W} \right)^2$$

Dónde:

t_r= tiempo de retención del analito (min)

W= Ancho del pico gaussiano del analito1

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

10.3. Linealidad del sistema

Tabular los resultados

Calcular Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 , Σxy , y determinar n

Calcular b_1 , b_0 , r^2

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \Sigma XY - \Sigma X \Sigma Y}{n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\Sigma Y - b_1 \Sigma X}{n}$$

Coefficiente de determinación

$$r^2 = \frac{(n \Sigma XY - (\Sigma X)(\Sigma Y))^2}{(n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2)(n \Sigma Y^2 - (\Sigma Y)^2)}$$

Calcular $S_{y/x}$ y S_{b1}

$$S_{\frac{Y}{X}} = \sqrt{\frac{\Sigma Y^2 - b_1 \Sigma XY - b_0 \Sigma Y}{n-2}}$$

$$S_{b1} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{n}}}$$

Determinar $t_{0,975,n-2}$

Calcular $IC(\beta_1)$

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0,975,n-2} S_{b1}$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0,975,n-2} S_{b1}$$

Relación de concentraciones

$$\text{Rel. Con.} = \frac{\text{Concentración del Benceno}}{\text{concentración del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

10.4. Exactitud y repetibilidad del método

Tabular los resultados
Calcular Σx , Σy y determinar n
Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\Sigma y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\Sigma y) - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}}$$

Coefficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

Determinar $t_{0.975, n-1}$

Calcular IC(μ)

Intervalo de confianza para la media poblacional

$$IC(\mu) = Y \mp t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

Relación de concentraciones

$$\text{Rel. Con.} = \frac{\text{Concentración del Benceno}}{\text{concentración del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Porcentaje de recobro:

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{respuesta analítica recuperado}}{\text{respuesta analítica adicionada}} * 100$$

10.5. Linealidad del método

Tabular los resultados

Calcular Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 , Σxy , y determinar n

Calcular b_1 , b_0 , r^2

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \Sigma XY - \Sigma X \Sigma Y}{n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\Sigma Y - b_1 \Sigma X}{n}$$

Coefficiente de determinación

$$r^2 = \frac{(n \Sigma XY - (\Sigma X)(\Sigma Y))^2}{(n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2)(n \Sigma Y^2 - (\Sigma Y)^2)}$$

Calcular $S_{y/x}$ y S_{b1}

$$S_{\frac{Y}{X}} = \sqrt{\frac{\Sigma Y^2 - b_1 \Sigma XY - b_0 \Sigma Y}{n-2}}$$

$$S_{b1} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{n}}}$$

Determinar $t_{0,975,n-2}$

Calcular $IC(\beta_1)$

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0,975,n-2} S_{b1}$$

Calcular x y S_{b0}

$$x = \frac{\Sigma x}{n}$$

$$S_{b0} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{n} - \frac{x^2}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{n}}}$$

Calcular $IC(\beta_0)$

Intervalo de confianza para la ordenada al origen

$$IC(\beta_0) = b_0 \mp t_{0,975,n-2} S_{b0}$$

Calcular $CV_{y/x}$

Coefficiente de variación de regresión

$$y = \frac{\Sigma y}{n}$$

$$CV_{Y/X} = \frac{S_{\frac{Y}{X}}}{y} * 100$$

Calcular porcentaje de recobro

Tabular los resultados

Calcular Σx , Σy^2 y determinar n

Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\Sigma y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n \Sigma y^2 - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}}$$

Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

Determinar $t_{0,975,n-1}$

Calcular $IC(\mu)$

Intervalo de confianza para la media poblacional

$$IC(\mu) = Y \mp t_{0,975,n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0,975,n-2} S_{b_1}$$

Relación de concentraciones

$$\text{Rel. Con.} = \frac{\text{Concentración del Benceno}}{\text{concentración del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Porcentaje de recobro:

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{respuesta analítica recuperado}}{\text{respuesta analítica adicionada}} * 100$$

10.6. Precisión del método (precisión intermedia)

Tabular los resultados

Calcular Σx , Σy^2 y determinar n

Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\Sigma y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\Sigma y) - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}}$$

Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

10.7. Estabilidad analítica de la muestra

Tabular los resultados

Calcular y_0

Media aritmética del análisis inicial

$$y_0 = \frac{\sum y_0}{n_0}$$

n_0 = número de muestras del análisis inicial

Calcular y_1

Media aritmética de cada condición de almacenaje

$$y_1 = \frac{\sum y_1}{n_1}$$

n_1 = número de muestras del análisis de la i -ésima condición de almacenaje

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje con respecto de la media aritmética del análisis inicial.

$$|di| = |y_1 - y_0|$$

10.8. Límite de detección

Límite de detección basada en la desviación estándar de regresión

Tabular los resultados

Calcular $\sum x$, $\sum y$, $\sum x^2$, $\sum y^2$, $\sum xy$, y determinar n

Calcular b_1 , b_0 , r^2

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\sum Y - b_1 \sum X}{n}$$

Coefficiente de determinación

$$r^2 = \frac{(n \sum XY - (\sum X)(\sum Y))^2}{(n \sum X^2 - (\sum X)^2)(n \sum Y^2 - (\sum Y)^2)}$$

Calcular $S_{y/x}$ y S_{b1}

$$S_{\frac{Y}{X}} = \sqrt{\frac{\sum Y^2 - b_1 \sum XY - b_0 \sum Y}{n-2}}$$

$$S_{b1} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}}$$

Determinar $t_{0.975, n-2}$

Calcular $IC(\beta_1)$

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

Calcular LD

Límite de detección

$$LD = \frac{3.3 * S_{\frac{Y}{X}}}{b_1}$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de concentraciones

$$\text{Rel. Con.} = \frac{\text{Concentración del Benceno}}{\text{concentración del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

10.9. Límite de cuantificación

Curva de calibración basado en la desviación estándar de la ordenada al origen.

Tabular los resultados

Calcular Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 , Σxy , y determinar n

Calcular b_1 , b_0 , r^2

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \Sigma XY - \Sigma X \Sigma Y}{n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\Sigma Y - b_1 \Sigma X}{n}$$

Coefficiente de determinación

$$r^2 = \frac{(n \Sigma XY - (\Sigma X)(\Sigma Y))^2}{(n \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2)(n \Sigma Y^2 - (\Sigma Y)^2)}$$

Calcular $S_{y/x}$ y S_{b1}

$$S_{\frac{Y}{X}} = \sqrt{\frac{\Sigma Y^2 - b_1 \Sigma XY - b_0 \Sigma Y}{n-2}}$$

$$S_{b1} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{n}}}$$

Determinar $t_{0.975, n-2}$

Calcular $IC(\beta_1)$

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \mp t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

Calcular x y S_{b0}

$$x = \frac{\Sigma x}{n}$$

$$S_{b0} = S_{\frac{Y}{X}} \sqrt{\frac{1}{n} - \frac{x^2}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{n}}}$$

Calcular LC

$$\text{Límite de cuantificación } LC = \frac{10 \cdot S_{b0}}{b_1}$$

Relación de áreas

$$\text{Rel. Áreas} = \frac{\text{Área del Benceno}}{\text{Área del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de alturas

$$\text{Rel. Alturas} = \frac{\text{Altura del Benceno}}{\text{Altura del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

Relación de concentraciones

$$\text{Rel. Con.} = \frac{\text{Concentración del Benceno}}{\text{concentración del estándar interno (Clorobenceno)}}$$

10.10. Robustez

Tabular los resultados

Calcular y_0

Media aritmética de la condición de operación.

$$y_0 = \frac{\sum y_0}{n_0}$$

n_0 = número de muestras de la condición normal de operación.

Calcular y_1 .

Media aritmética de cada condición de operación diferente a la condición normal.

$$y_1 = \frac{\sum y_1}{n_1}$$

n_1 = número de muestras del análisis de la i -ésima condición de operación.

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto de la media aritmética de la condición normal.

$$|di| = |y_1 - y_0|$$

10.11. Tolerancia

Tabular los resultados

Calcular $\sum x$, $\sum y^2$ y determinar n

Calcular media aritmética

$$Y = \frac{\sum y}{n}$$

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coefficiente de variación

$$CV = \frac{S}{Y} * 100$$

11. Anexo 3

Cuantificación con estándar interno

11.1. Cuantificación de la muestras

El método fue diseñado para realizar el seguimiento o aparición de compuestos aromáticos (TBA, Benceno, Tolueno, *p*-Xileno, *m*-Xileno, *o*-Xileno y TBHP) en producto terminado y gas limpio.

Para su cuantificación es necesario realizar la impresión del reporte e identificar los compuestos presentes. A cada compuesto le corresponde un tiempo de retención, área y altura.

Como sabemos el comportamiento es lineal para TBA, Benceno, Tolueno, *p*-Xileno, *m*-Xileno y *o*-Xileno así como el Clorobenceno el cual es nuestro EI, el TBHP solo podemos identificarlo.

Para cada uno se tiene ya una curva de calibración que va desde 0.3 ppm hasta 4 ppm.

A continuación se muestra la ecuación de linealidad para cada uno de los compuestos de interés usando su área o altura del pico.

Compuesto	Ecuación con relación de Áreas	Ecuación con relación de Altura
TBA	$R_A=0.690R_C-0.034$	$R_A=0.4329R_C-0.006$
Benceno	$R_A=1.208R_C-0.038$	$R_A=0.6211R_C-0.013$
Tolueno	$R_A=1.232R_C+0.016$	$R_A=0.7555R_C+0.012$
Etilbenceno	$R_A=1.150R_C+0.023$	$R_A=0.8669R_C+0.020$
<i>p</i> -Xileno	$R_A=1.188R_C+0.027$	$R_A=0.9194R_C+0.023$
<i>m</i> -Xileno	$R_A=1.246R_C+0.032$	$R_A=0.9162R_C+0.023$
<i>o</i> -Xileno	$R_A=1.177R_C+0.028$	$R_A=0.9992R_C+0.025$

Para calcular la concentración del compuesto identificado solo se despeja de la ecuación la C(ppm).

Ejemplo:

Se tiene un pico con un tiempo de retención de 6.281 el cual identificamos como Benceno en donde el reporte nos indica que tiene una área de 4284.5453 y una altura de 278.9137. El estándar interno se encuentra a una concentración de 2.5 ppm y presenta un tiempo de retención de 14.37min un área 9798.65723 y una altura de 1215.47119. Se quiere calcular la concentración.

Ecuación del benceno

$$R_A = 1.208R_C - 0.038 \quad R_H = 0.6211R_C - 0.0126$$

$$R_A = \frac{A_P}{A_{E.I}} \quad R_H = \frac{A_P}{A_{E.I}}$$

$$R_C = \frac{C_P}{C_{E.I}} \quad R_C = \frac{A_P}{A_{E.I}}$$

Sustitución

$$\therefore \frac{A_P}{A_{E.I}} = 1.208 \frac{C_P}{C_{E.I}} - 0.038 \quad \frac{A_P}{A_{E.I}} = 0.6211 \frac{C_P}{C_{E.I}} - 0.0126$$

Nomenclatura:

R_A = Relación de áreas

R_H = Relación de alturas

R_C = Relación de concentraciones

$A_{E.I}$ = Área del estándar interno

A_P = Área del compuesto problema

$C_{E.I}$ = Concentración del estándar interno

C_P = Concentración del compuesto problema

H_A = Altura del estándar interno

H_H = Altura del compuesto problema

Despeje.

$$C_P = \frac{\left(\left(\frac{A_P}{A_{E.I}}\right) + 0.038\right) * C_{E.I}}{1.208}$$

$$C_P = \frac{\left(\left(\frac{A_P}{A_{E.I}}\right) + 0.0126\right) * C_{E.I}}{0.6211}$$

Calculo:

$$C_P = \frac{\left(\left(\frac{4284.5453}{9798.65723}\right) + 0.038\right) * 2.5}{1.208}$$

$$C_P = \frac{\left(\left(\frac{278.9137}{1215.47119}\right) + 0.0126\right) * 2.5}{0.6211}$$

$$C_P = 0.9835 \text{ ppm}$$

$$C_P = 0.9743 \text{ ppm}$$

12. Referencias

- [1] Impacto del aerosol en el medio ambiente. Joomla. AEROSOL la revista.
<http://www.aerosollarevista2.com>
- [2] FRAUME, Restrepo Julio Nestor. *Diccionario ambiental*. ECOE, Colección de Textos Universitarios, enero 2007, 465 págs. ISBN: 9586484629
- [3] Francisco José Súñer Iglesias, Sitio de Ciencia-Ficción, Última actualización: 05 de agosto de 2007 a las 08:55. <http://www.ciencia-ficcion.com/glosario/p/propelen.htm>
- [4] M. E. Aulton. *Farmacia La Ciencia de los Diseños de las Formas Farmaceuticas*, 2^{da} ed. Madrid España, Ed. ELSEVIER, 2004, 664 págs. ISBN: 84-8174-728-4
- [5] The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Validation and Related Topics. EURACHEM, LGS, Teddington, UK 1998.
<http://www.eurachem.org/guides/valid.pdf>.
- [6] BERMEJO, Mario. *Aerosoles curso 2001-2002*. Universidad de Valencia, Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, 10 de Marzo de 2011.
<http://www.uv.es/~mbermejo/aerosoles05.pdf>
- [7] Francisco Rojo Callejas, Validación de Métodos,
http://depa.pquim.unam.mx/amyd/archivero/2.0validaciondemetodos_3257.pdf
- [8] Validación de métodos analíticos. Fuente the fitness for purpose of analytical methods. A laboratory guide to methof validation and related topics. Eurachem Guide, 1998 y guia para La validación de métodos de ensayo OAA.DC-LE-05. Validación de métodos
- [9] Guía de validación de métodos analíticos. Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C.
- [10] Alfonso R. Gennaro. REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20 ed. Philadelphia USA, Ed. Panamericana. 2003, 1408 pgs. ISBN 950-06-1866-4
- [11] Paul. A. Sanders. Handbook of aerosol technology. 2ed. EUA. 1987. Ed. Litton Education Publishing. 526 pgs. ISBN 0-89464-245-6
- [12] Informe sobre la situación actual del gas licuado de petróleo. Instituto argentino de la energía, general mosconi. Noviembre 2002.
www.iae.org.ar/seminarios/semiglp_informeIAE.pdf
- [13] Prospectiva del mercado de gas licuado de petróleo 2003-20012. Sector de energía. Dirección general de formulación de política energética. México D.F. 2003.
www.sener.gob.mx/res/PE_y_DT/pub/prospecgas_lp2003.pdf

- [14] ¿Qué es el gas LP? AIGLP Asicciacion Iberoamericana de Gas Licuado de Petroleo, 2008, http://www.aiglp.org/mod_esp_datos_oqueegaslp.asp?seleccionado=dados&subNav=61&numBloco=1
- [15] Marcombo. Introducción a La bioingeniería. Ed. Bolx & Bell, España, 1988, 315 pgs. ISBN 184-267-0680-0
- [16] Skoog, Holler, Nieman. Principios de analisis instrumental. 5a ed. Ed. Mc. Graw Hill, España, 2001, 1027 pgs. ISBN 0-03-002078-6
- [17] Daniel C. Harris. AnalisisQuimico Cuantitativo. 3a. Ed. Reverte, Barcelona, 2007, pag: 710. ISBN 84-291-7224-6
- [18] Glenn H. Brown y Eugene M. Salle. Química cuantitativa, Ed. Reverté, Barcelona, España 2000, 745 pgs. ISBN 84-291-1080-4
- [19] Cromatografia de gases (GC), junio 2011, <http://ocw.uv.es/ocw-formacio-permanent/2011-1-35-Presentacion2.pdf>
- [20] Cromatografia de Gases.docrua.ua.es/dspace/bitstream/10045/8247/3/T3gascromat.doc
- [21] ICH Topic Q2A. Note for guidace on validation of analytical mehods, Definitions and teminology, 1 June 1995
- [22] Carl Peter Tonseth and Jo Dohl. Guidelines for validation of analytical methods. Analytical Sciences R&D, 1 June 1995
- [23] Castillo Aguilar Beatriz y Gonzáles Hernandez Rolando. Protocolo de validacion de métodos analíticos para la cuantificacion de fármacos, Revista Cubana Farm, 1997
- [24] CHOW, C. Lam, H. Lee, Y. C. Zhang, X.M. (2004) Analytical method validation and instrument performance verification. Ed. Wiley-Intercience. USA