

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
UNIVERSIDAD MOTOLINIA. FACULTAD DE QUÍMICA.

"LIMITACIONES FARMACOLOGICAS
DE LOS ALCOHOLES EN SU EMPLEO
COMO ANTIHEMORRAGICOS"

TESIS

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

NIEVES CUERVO VELEZ

México, D. F.

1957



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.

A mis Padres con cariño.

A mis hermanos.

*Al Sr. Dr. Armando Nava R.
por su acertada dirección.*

*A la Sra. Q. B. D. Elena L. de Ugalde
por su valiosa ayuda.*

*Doy las gracias a "Madam's Pharmaceutical de
México" por haberme proporcionado los medios para
la realización del presente trabajo.*

- 1.- *Introducción.*
- 2.- *Métodos empleados.*
- 3.- *Resultados experimentales.*
- 4.- *Discusión de datos.*
- 5.- *Interpretación y conclusiones.*
- 6.- *Sumario.*
- 7.- *Bibliografía.*

INTRODUCCION

El descubrimiento de la acción coagulante del n-Butanol por Nava, R.A., Lozano, E., Comesaña, F. y Galímberti, J. (14), inició una serie de estudios clínicos y farmacodinámicos. El estudio farmacodinámico realizado por Nava, R.A. y colaboradores (14), reveló que el n-Butanol potencializa la acción de la trombina y neutraliza las antitrombinas. La baja toxicidad en animales y su mecanismo de acción que no hace posible la formación de trombos hizo posible su investigación clínica.

Nava, R.A., Lozano, E. y Comesaña, F. (15), verificaron los primeros estudios clínicos que confirmaron las propiedades farmacológicas del n-Butanol y revelaron su utilidad antihemorrágica, ya que disminuye el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina respetando los valores normales.

La acción del n-Butanol neutralizando la heparina (14) y disminuyendo los tiempos de tolerancia a la heparina (16), son otras de las propiedades de interés de esta droga.

La constitución química tan simple del n-Butanol orienta a pensar que la propiedad coagulante y antihemorrágica debe extenderse a todos los alcoholes. Nava, R.A., Uruchurtu, M., Lozano, E. y Comesaña, F. (17), estudiaron recientemente la relación entre la estructura química y la acción coagulante del n-Butano, Tetrametilenglicol, Butanodiol 1,3 y n-Butilamina. Estos estudios demostraron que la acción coagulante del n-Butanol y alcoholes semejantes depende de la función -OH, ya que la Butilamina no disminuye ni el tiempo de coagulación ni el tiempo de protrombina, además, los monoalcoholes son más activos que los polialcoholes y estos últimos a su vez son más activos los que poseen las funciones -OH más separadas en su cadena.

Sin conocer su farmacodinamia, ya se había notificado la acción coagulante del alcohol n-Octílico (19). Pérez-Cirera, R. y González Ruiz, R. (20) y (21) no encuentran ninguna relación con sustancias tensioactivas y observan que el alcohol Octílico aumenta la cantidad de fibrinógeno.

Basados en los experimentos de Nava, R.A., Lozano, E. y Comesaña, F. (14), nos pareció interesante conocer los límites farmacológicos para el empleo clínico de los alcoholes como antihemorrágicos.

A los alcoholes se les conocen varias propiedades, y algunas de ellas se han estudiado en función de su constitución química, así podemos condensar algunas acciones en los cuadros siguientes:

"Concentraciones de Narcóticos Requeridas Para Inhibir la Actividad de la Oxidasa Succínica del Hígado y Para Precipitar las Nucleoproteínas del Hígado".

<u>Agente Narcótico</u>	<u>Concentración Molar Para Inhibir la Actividad de la Oxidasa.</u>	<u>Concentración Molar Para Precipitar las Nucleoproteínas.</u>
Alcohol Metílico	5.78	6.31
Alcohol Etilico	2.97	3.33
Alcohol Propílico	1.09	1.44
Alcohol Isobutílico	0.41	0.46
Alcohol Isoamílico	0.18	0.24

Relación entre los coeficientes de actividad termodinámica de algunos alcoholes homólogos y relación entre las potencias de estos alcoholes en la muerte de diversos tipos de organismos

Alcohol	Coeficiente de Actividad	Potencial germicida	Desinfección		Toxicidad en Paramecium	Muerte en gatos	Coagulación de albúmina a 50°C
			B. Typhosus	S. Aureus			
Metílico	0.4	0.95	0.65	0.77	0.8	0.8	0.9
Etilico	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
n-peopílico	3.9	2.5	2.56	2.10	1.9	2.5	2.0
n-butílico	14.3	9.0	6.8	5.65	4.5	16.6	5.0

El valor del alcohol etílico está tomado arbitrariamente como unidad en cada caso.

MÉTODOS EMPLEADOS

Los experimentos se realizaron en perros cuyo peso varió entre 9 y 20 kilos. Se les anestesió con pentobarbital sódico en forma de Nembutal Abbott, 25 mg. por kilogramo de peso. Durante los experimentos se mantuvo a los animales sobre un co jin eléctrico a temperatura constante.

La sangre se obtuvo por punción de alguna vena de las patas, en su mayor par te de la vena de una pata posterior, utilizando agujas y jeringas secas de 10 cm^3 . Se extrajeron 6 cm^3 de sangre venosa virviendo 1 cm^5 . en un tubo de ensaye de 10 cm. de largo y 9 mm. de diámetro para medir el tiempo de coagulación; los 5 cm^3 . restantes, se mezclaron con la solución de oxalato de sodio para medir el tiempo de protrombina y el tiempo de tolerancia a la heparina.

TIEMPO DE COAGULACION

El tiempo de coagulación se midió de acuerdo con el método de Hayem Sabrazés y Bürker (4, 5, 6, 7 y 8), modificado por Lee y White (1, 2, 3), utilizando tubos de ensaye de un diámetro interno de 9 a 10 mm.

TIEMPO DE PROTROMBINA

El tiempo de protrombina se midió de acuerdo con la técnica de Quick (9, 10, 11, 12 y 13), utilizando como anticoagulante 0.4 cm^3 . de una solución 0.1 M de oxalato de sodio para cada cm^3 . de sangre. La solución de cloruro de calcio empleada fué 0.02 M y la tromboplastina se preparó de acuerdo con las indicaciones de la Casa Difco de Detroit. Se tomaron 3 valores; las cifras que se dan en los resultados son los promedios.

TIEMPO DE TOLERANCIA A LA HEPARINA

Para medir el tiempo de tolerancia a la heparina se empleó el método de J.P. Soulier y A.G. Le Bolloch (12), como se cita a continuación: Se obtuvieron 4 cm^3 . de sangre por punción de una de las venas de las patas anteriores o posteriores; se separó el plasma por centrifugación y se decantó; se colocaron 0.5 cm^3 . de plasma oxalado en cada uno de los cuatro tubos de hemólisis empleados. Al tubo I se le agregó 0.1 cm^3 . de suero fisiológico (NaCl al 8:1000). Al tubo II se le agregó 0.1 cm^3 . de solución de heparina conteniendo 2 U. por cm^3 . (En 0.1 cm^3 . habrá 0.2 U.). Al tubo III se le agregó 0.1 cm^3 . de solución de heparina conteniendo

4 U. por cm^3 . (En 0.1 cm^3 . habrá 0.4 U.). Al tubo IV se le agregó 0.1 cm^3 . de solución de heparina conteniendo 6 U. por cm^3 . (En 0.1 cm^3 . habrá 0.6 U.) Los tubos se colocaron en un baño a temperatura constante de 37°C . Se agregó 0.5 cm^3 . de una solución M/40 de CaCl_2 . El tiempo de tolerancia a la heparina se midió con un cronómetro y fué el lapso comprendido entre el momento mismo de la recalcificación y la aparición de las primeras trabéculas de fibrina en el plasma.

SOLUCION DE BUTANODIOL 2-3 EMPLEADA

El butanodiol 2-3 se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.2 ml., 0.5 ml. y 0.8 ml. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada estéril.

SOLUCION DE ALCOHOL ETILICO EMPLEADA

El alcohol etílico se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.5 ml. y 0.8 ml. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada estéril.

SOLUCION DE BUTANODIOL 1-3 EMPLEADA

El butanodiol 1-3 se inyectó por vía endovenosa a la dosis de 0.8 ml. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada estéril.

SOLUCION DE ALCOHOL ISOBUTILICO EMPLEADA

El alcohol isobutilico se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.1 ml., 0.5 ml y 0.8 ml por kilogramo de peso, de una solución al 8.3 % en etanol al 16.6 %.

SOLUCION DE HEPARINA EMPLEADA

La heparina empleada para elevar los tiempos de coagulación, fué la solución inyectable de heparina de la Casa Abbott, en frascos ampula de 10 cm^3 . que contienen 1,000 U.I. de heparina sódica por cada cm^3 . Se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 100 U. y 50 U. por kilogramo de peso, según se indica en los resultados experimentales.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Acción del Butanodiol 2-3 al 8 %

El Butanodiol 2-3 al 8% a las dosis de 0.2, 0.5, y 0.8 ml por kilogramo de peso produjo descenso del tiempo de coagulación. El tiempo para el principio de su acción fué de 45 minutos a 1 hora 30 minutos después de su administración endovenosa y el tiempo de acción máxima fué alrededor de las 2 horas. En la tabla I se proporcionan las variaciones del tiempo de coagulación de diferentes dosis por kg. de peso del Butanodiol 2-3. Nótese como a mayor dosis la acción es más intensa y más rápida.

El Butanodiol 2-3 también produjo baja del tiempo de Protrombina y del tiempo de tolerancia a la heparina. El descenso del tiempo de protrombina fué mayor mientras más alto fué el tiempo control antes de la administración del Butanodiol 2-3.

En la gráfica No. 1 se proporciona un ejemplo de la acción del Butanodiol 2-3 al 8% administrado a la dosis de 0.5 ml por kg. Las abscisas corresponden al tiempo correspondiente a las tomas de sangre y las ordenadas al tiempo de protrombina. Se puede observar el descenso lento pero sostenido del tiempo de protrombina durante las 2 horas 15 minutos de observación experimental.

En los experimentos en los que se elevó el tiempo de coagulación previa administración de heparina el Butanodiol 2-3 no produjo una gran neutralización de la heparina y solo acortó el efecto anticoagulante en forma poco significativa.

Acción del alcohol Etilico al 8% y al 15%

El Alcohol Etilico al 8% administrado por vía endovenosa a la dosis de 0.8 ml y 0.5 ml por kg. produjo un descenso del tiempo de coagulación poco significativo, no uniforme y la acción pasó rápidamente. Para lograr descensos del tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia a la heparina fué necesario utilizar dosis mínimas de 0.5 ml por kg. de solución al 15%.

En la gráfica No. 2 proporcionamos un ejemplo de la serie de experimentos de la tabla I, en la cual, se empleó 0.5 ml por kg. de Alcohol Etilico al 15%. Se puede apreciar las variaciones del tiempo de coagulación durante las 2 horas, después de la administración endovenosa del Etanol. El efecto máximo se presentó alrededor de la hora 45 minutos y fué poco sostenido pues al cabo de las 2 horas el tiempo de coagulación fué el mismo que el control.

El Alcohol Etilico al 15% no neutralizó ni acortó el efecto anticoagulante de 100 U.I. por kg. de heparina.

El tiempo de protrombina y de tolerancia a la heparina casi no fueron modificados por el Etanol al 8 y 15%, ni en los perros con previa administración de heparina,

ni en los perros sin tratamiento anticoagulante.

Las dosis de Alcohol Etilico que producen baja del tiempo de coagulación poseen ya acción depresora intensa sobre el sistema nervioso central.

Acción del Butanodiol 1-3 al 8%

El Butanodiol 1-3 al 8% a la dosis de 0.8 ml por kilogramo, produjo un descenso del tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia a la heparina. La acción del Butanodiol 1-3 al 8% se puede apreciar en la gráfica No. 3 que corresponde al experimento 12-6-57 de la tabla I. Obsérvense que el Butanodiol 1-3 produjo un descenso del tiempo de coagulación, cuya caída óptima se presentó alrededor de los 45 minutos, pasando rápidamente este efecto alrededor de la hora 45 minutos y 2 horas.

Los resultados que nosotros obtuvimos con este alcohol son semejantes a los obtenidos en un trabajo anterior por Nava, R.A., Uruchurtu, M., Lozano, E. y Comesaña, F. (17) por lo cual no fué necesario realizar más experimentos. Por otro lado el Butanodiol 2-3 neutralizó poco la heparina.

Acción del Alcohol Isobutílico al 8.5% en Etanol al 16.6%

El Alcohol Isobutílico al 8.5% disuelto en Alcohol Etilico al 16.6% produjo un descenso inmediato gradual y sostenido del tiempo de coagulación.

El tiempo de protrombina no sufrió modificaciones importantes y el tiempo de tolerancia a la heparina se acortó.

En la gráfica No. 4 proporcionamos un ejemplo de la acción sobre el tiempo de coagulación del Alcohol Isobutílico al 8.5%.

En todos los experimentos el Alcohol Isobutílico produjo hemólisis bastante intensa, dato tóxico de suma importancia que comentaremos en la discusión.

Acción del Alcohol Octílico al 1 por 1000

El Alcohol Octílico al 1 por 1000 a la dosis de 0.5 ml por kilogramo produjo un descenso del tiempo de coagulación cuyo efecto máximo se obtuvo alrededor de los 30 minutos y que pasó alrededor de la hora 45 minutos. En algunos casos se presentó hemólisis.

En la gráfica No. 5 proporcionamos un ejemplo de la acción del Alcohol Octílico sobre el tiempo de coagulación y se puede apreciar la corta duración del efecto.

Acción del n-Butanol al 9%

El n-Butanol al 9% produjo descenso del tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia a la heparina. Su efecto máximo se presentó alrededor de los 15 minutos y su acción pasó entre las 6 y 8 horas según la dosis.

Como los resultados de nuestros 3 experimentos fueron semejantes a los obtenidos por Nava, R.A. y colaboradores (14) no realizamos mayor número de experimentos.

DISCUSION DE DATOS

Puesto que la constitución química de los alcoholes y polialcoholes les confiere diferentes propiedades de solubilidad, toxicidad y acciones farmacológicas, nos pareció necesario para completar los estudios anteriores sobre las propiedades coagulantes de los alcoholes y dialcoholes, realizados por Nava, R.A. y colaboradores, conocer las relaciones que existen entre las diferentes propiedades químicas y farmacológicas con objeto de reportar las limitaciones en el empleo de los alcoholes como coagulantes y antihemorrágicos.

En una forma general podemos anticipar que la longitud de la cadena, el número de grupos -OH, su posición dentro de la cadena y las ramificaciones modificaron la acción antihemorrágica de los alcoholes. Sin embargo, la toxicidad y la solubilidad son dos propiedades que nos impiden emplear algunos alcoholes, aunque su poder antihemorrágico sea intenso.

La primera dificultad con que nos hemos encontrado es la solubilidad, ya que si bien el Butanodiol 2-3, el Butanodiol 1-3 y el Etanol son solubles en agua en cualquier proporción, el n-Butanol solo es soluble al 8%, el n-Octanol al 1 por 1000 y el Alcohol Isobutílico es insoluble en agua. Con el objeto de poder comparar las acciones utilizamos soluciones al 8% de Butanodiol 2-3, Butanodiol 1-3, n-Butanol y Etanol. El Alcohol Isobutílico solo se pudo disolver al 8.3% en Alcohol Etilico al 16.6% y el Alcohol n-Ofílico solo se disolvió en agua en proporción de 1 por 1000.

De lo anterior concluimos que la solubilidad es una limitación en el empleo de los alcoholes como antihemorrágicos.

Los alcoholes que son solubles al 8% si se administran andovenosamente poseen acción antihemorrágica, descendiendo los tiempos de coagulación, protrombina y tolerancia a la heparina, sin embargo como se aprecia en la parte experimental es el n-Butanol el que posee acción más rápida, más uniforme y más prolongada. Los demás alcoholes y dialcoholes estudiados son menos activos aunque todos poseen acción antihemorrágica. El Butanodiol 2-3 es menos activo que el Butanodiol 1-3.

El Alcohol Etilico es menos activo que el n-Butanol y que los Butanodiones, para que su acción antihemorrágica sea significativa es necesario emplear soluciones al 17%, como el caso que se cita en la gráfica No. 2.

El Alcohol Isobutílico que no es soluble en agua, posee acción antihemorrágica cuando se disuelve al 8.3% en Alcohol Etilico al 16.6%. Esta mezcla posee acción mucho más intensa y más prolongada, efecto que hace pensar en una posible potenciación.

La segunda limitación de los alcoholes como antihemorrágicos es su toxicidad. Aunque los fenómenos tóxicos más importantes de los alcoholes se presentan sobre el sistema nervioso central, las mínimas dosis necesarias para obtener efectos antihemorrágicos no son capaces de producir fenómenos indeseables sobre el sistema nervioso central pero sí algunos de ellos producen hemólisis.

El n-Butanol y los Butanodíoles 1-3 y 2-3, no poseen acción hemolizante a ninguna de las dosis antihemorrágicas empleadas, no así el Alcohol Isobutílico que a las dosis antihemorrágicas produce hemólisis intensa, acción indeseable que no permite su empleo como antihemorrágico.

El Alcohol n-Octílico no siempre produce hemólisis pero en algunos casos sí, de aquí que su uso debe ser cuidadoso y a bajas dosis, esta limitación hace que si se quiere evitar la hemólisis tengamos que emplear dosis tan bajas que solo poseen una leve acción coagulante y antihemorrágica.

El Alcohol Etilico al 15% y a las dosis estudiadas no produjo hemólisis pero sí se obtuvieron algunos fenómenos tóxicos de origen nervioso, ésto y su débil acción antihemorrágica también descartó el Etanol como coagulante en clínica.

INTERPRETACION Y CONCLUSIONES

Por los resultados experimentales obtenidos por nosotros y sumados a los estudios de Nava, R.A. y colaboradores (14, 15, 16 y 17) podemos concluir que las limitaciones farmacológicas más importantes de los alcoholes como antihemorrágicos son:

1. El número de funciones -OH; los monoalcoholes son más activos y su acción es más uniforme que la de los dialcoholes. Así el n-Butanol es más activo que el Butanodiol 1-3, el Butanodiol 2-3 y el Tetrametilenglicol.

2. Los alcoholes con cadena ramificada son más tóxicos que los de cadena sencilla, así el Alcohol Isobutílico produce hemólisis, acción que le hace no utilizable en clínica.

3. Los alcoholes con cadena larga son más tóxicos y menos solubles. Así el Alcohol Octílico solo es soluble el 1 por 1000, dilución que le hace poco activo. Empleando altas dosis de esta solución para lograr un efecto coagulante se pueden presentar fenómenos de hemólisis.

Los resultados experimentales demuestran que a las ya conocidas propiedades de los alcoholes se suma su acción coagulante y antihemorrágica. Sin embargo, la constitución química y sus propiedades físicas limitan su uso como antihemorrágicos.

De entre los alcoholes estudiados el que posee mejor acción coagulante con menos toxicidad es el n-Butanol, le siguen los Butanodíoles 1-3 y 2-3.

El Alcohol n-Octílico es poco soluble y produce con alguna frecuencia hemólisis. El Alcohol Isobutílico es muy tóxico y produce fuerte hemólisis.

El Alcohol Etilico para que actúe como coagulante es necesario emplearlo a concentraciones que tiene efecto sobre el sistema nervioso central.

SUMARIO

1. Se estudiaron el Butanodiol 1-3, el Butanodiol 2-3, el n-Butanol, el Etanol, el Alcohol Isobutílico y el Alcohol n-Octílico sobre el tiempo de coagulación tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia a la heparina.

2. Aunque todos los alcoholes y dialcoholes estudiados poseen acción coagulante y antihemorrágica existen para su uso clínico ciertas limitaciones que les dan su solubilidad y su toxicidad.

3. Las limitaciones en el empleo de los alcoholes como antihemorrágicos son:

- a) El número de funciones $-OH$. Los dialcoholes son menos activos que los moncoholes.
- b) La longitud de la cadena. Mientras más larga sea la cadena en los alcoholes menos sea su solubilidad y menor su acción coagulante.
- c) Las ramificaciones aumentan su acción tóxica.
- d) El Alcohol Etilico solo tiene acción antihemorrágica a las concentraciones que producen depresión sobre el sistema nervioso central.

4. Los resultados experimentales de esta tesis y los de anteriores estudios, hacen resaltar al n-Butanol como el alcohol que posee mayor acción coagulante y menor toxicidad. Su mecanismo potenciando la trombina y neutralizando la heparina y anтитrombinas le hacen ocupar un lugar preferente.

B I B L I O G R A F I A

1. Lee & White Am. J. M. So., 145, 495, 1913.
2. Kolmer J.A. Método de Laboratorio Clínico, 4a. Ed. 1948, Pág. 106.
3. Aggeler y Lucía Hemorrhagic Disorders. The University of Chicago Press 1949.
4. Hayem C. Compt. Rend. Acad. de Sc. 123, 894, 1896.
5. Sabrazés J. Polio Hematol 1, 394, 1904.
6. Bürker K. Arch. J. D. Ges Physiol 118, 452, 1907.
7. Bürker K. Arch. J.D. Ges Physiol 149, 318, 1913.
8. Bürker K. Arch. J.D. Ges Physiol 102, 55, 1904.
9. Quick A.J. Am. J. Physiol 149, 211, 1948.
10. Quick A.J. Lancet 1, 379, 1947.
11. Quick A.J. Honorato R. y Stefanini M. Rood 3, 1120, 1948.
12. Quick A.J. y Stefanini M.J. Lab. and Clin. Med. 33, 619.
13. Kolmer J.A. Métodos de Laboratorio Clínico 4a. Ed. 1948 Pág. 108.
14. Nava R.A., Lozano E., Comesaña F. y Galimberti J. En prensa.
15. Nava R.A., Lozano E. y Comesaña F. En Prensa.
16. Nava R.A., Tambe A., Lozano E. y Comesaña F. En prensa.
17. Nava R.A., Uruchurtu M., Lozano E. y Comesaña F. En prensa.
18. J.P. Soulier y A.G. Le Bolloch. Presse Medicale 58, 1031, 1950 y Sang. 22, 122, 1951.
19. A. Clerk, L. Sterne y R. Paris. Presse Medicale 94, 1933.
20. R. Pérez Cárera y R. González Ruiz Arch.Lat.Am.Card. y Hem. IX:35, 1939.
21. R. Pérez Cárera y R. González Ruiz Arch.Lat.Am.Card. y Hem. IX:273, 1939.

Tabla 1

Butanodiol 2-3. Solución al 8%

Experimento	Dosis por kg.	Tiempo de Coagulación			
		Control	1 h.	1h.30'	2h.
12-4-57	0.2 ml	12'46"	12'15"	8'	4'25"
24-4-57	0.2 ml	10'35"	10'30"	6'30"	10'59"
25-4-57	0.2 ml	9'51"	9'30"	4'30"	7'33"
26-4-57	0.2 ml	6'25"	4'24"	3'32"	3'38"
30-4-57	0.2 ml	12'55"	11'05"	7'35"	3'38"
2-5-57	0.2 ml	14'50"	9'55"	10'30"	8'17"
7-5-57	0.5 ml	15'43"	10'20"	7'20"	4'00"
8-5-57	0.5 ml	17'20"	6'08"	13'08"	8'00"
22-5-57	0.5 ml	13'45"	4'55"	3'20"	2'48"
9-5-57	0.8 ml	6'51"	2'22"	3'22"	2'49"
10-5-57	0.8 ml	14'35"	8'11"	8'07"	3'55"
14-5-57	0.8 ml	5'55"	2'12"	2'05"	1'49"

Alcohol Etilico. Solución al 8%

7-5-57	0.5 ml	12'53"	11'35"	9'16"	11'23"
30-5-57	0.8 ml	12'45"	2'40"	2'28"	4'08"
31-5-57	0.8 ml	7'16"	4'49"	6'28"	2'07"
3-6-57	0.8 ml	10'33"	6'28"	3'18"	6'42"

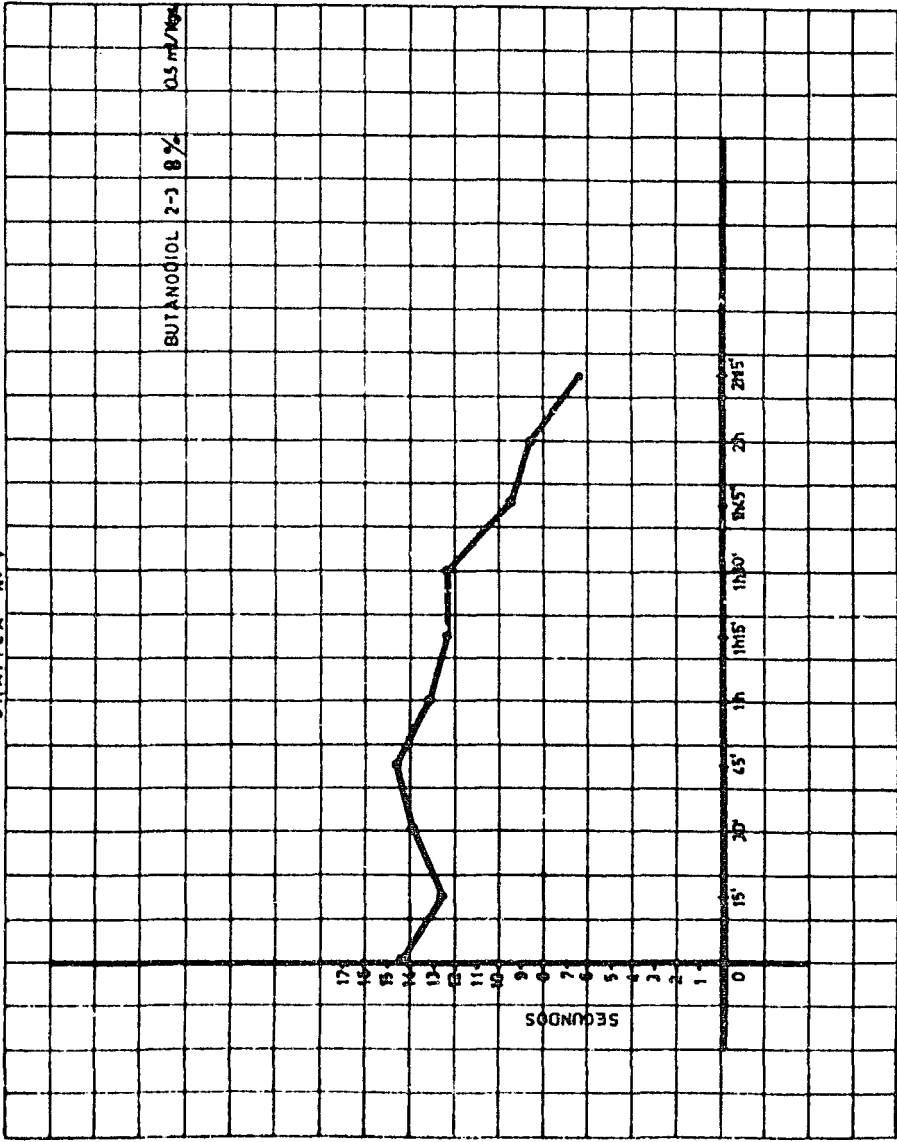
Butanodiol 1-3. Solución al 8%

11-6-57	0.8 ml	11'42"	5'49"	5'48"	2'44"
12-6-57	0.8 ml	12'06"	7'23"	12'23"	6'06"

Alcohol Isobutílico. Solución 8.3% en Etanol al 16.6%

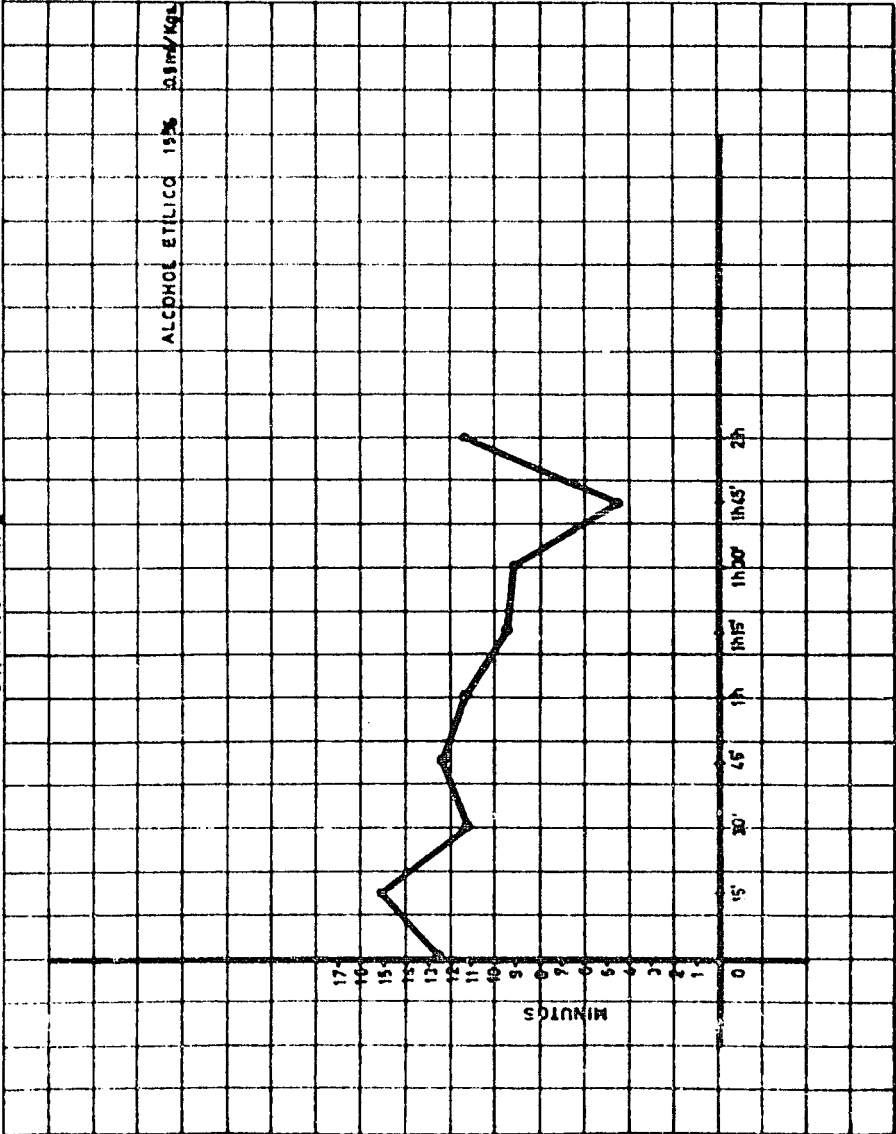
4-7-57	0.8 ml	8'45"	5'34"	3'00"	3'30"
5-7-57	0.8 ml	4'10"	3'02"	3'39"	2'53"
10-7-57	0.1 ml	16'11"	12'47"	6'56"	11'47"
11-7-57	0.5 ml	15'13"	3'58"	2'22"	3'00"

GRAFICA Nº 1

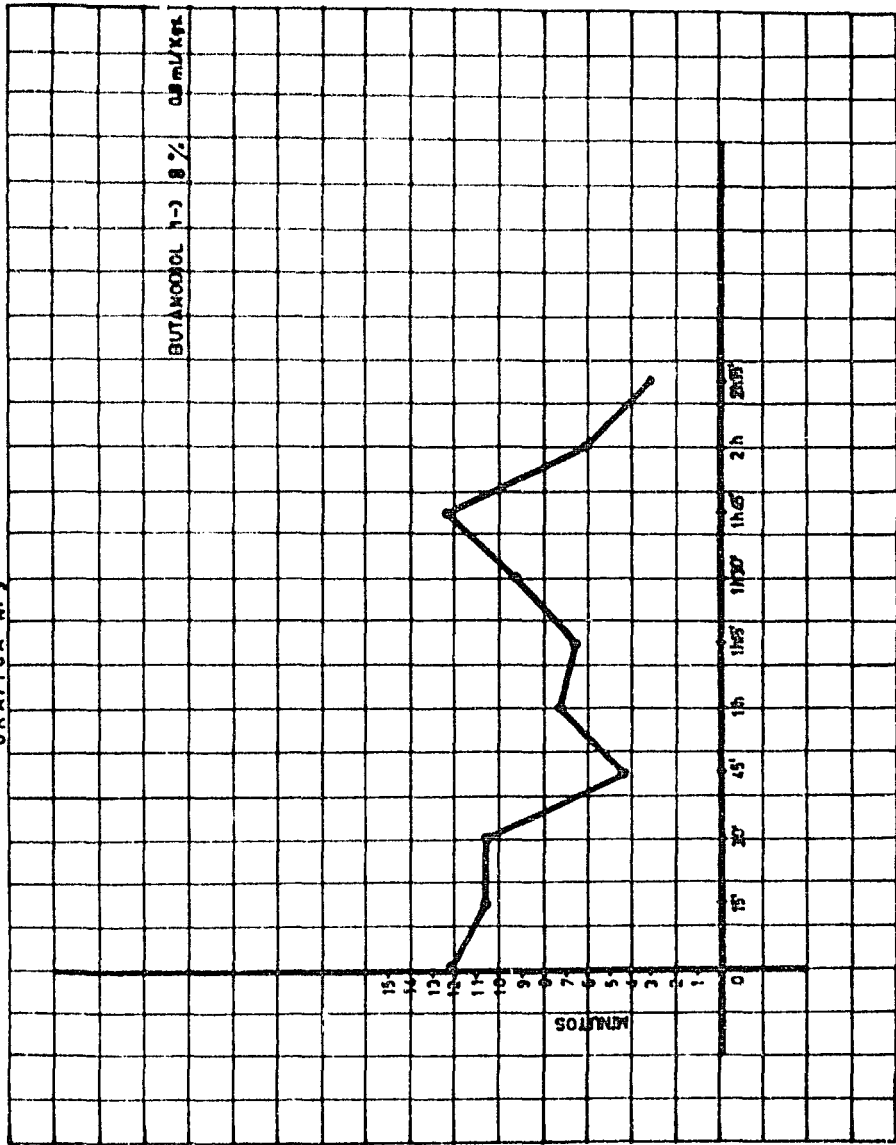


GRAFICA Nº 2

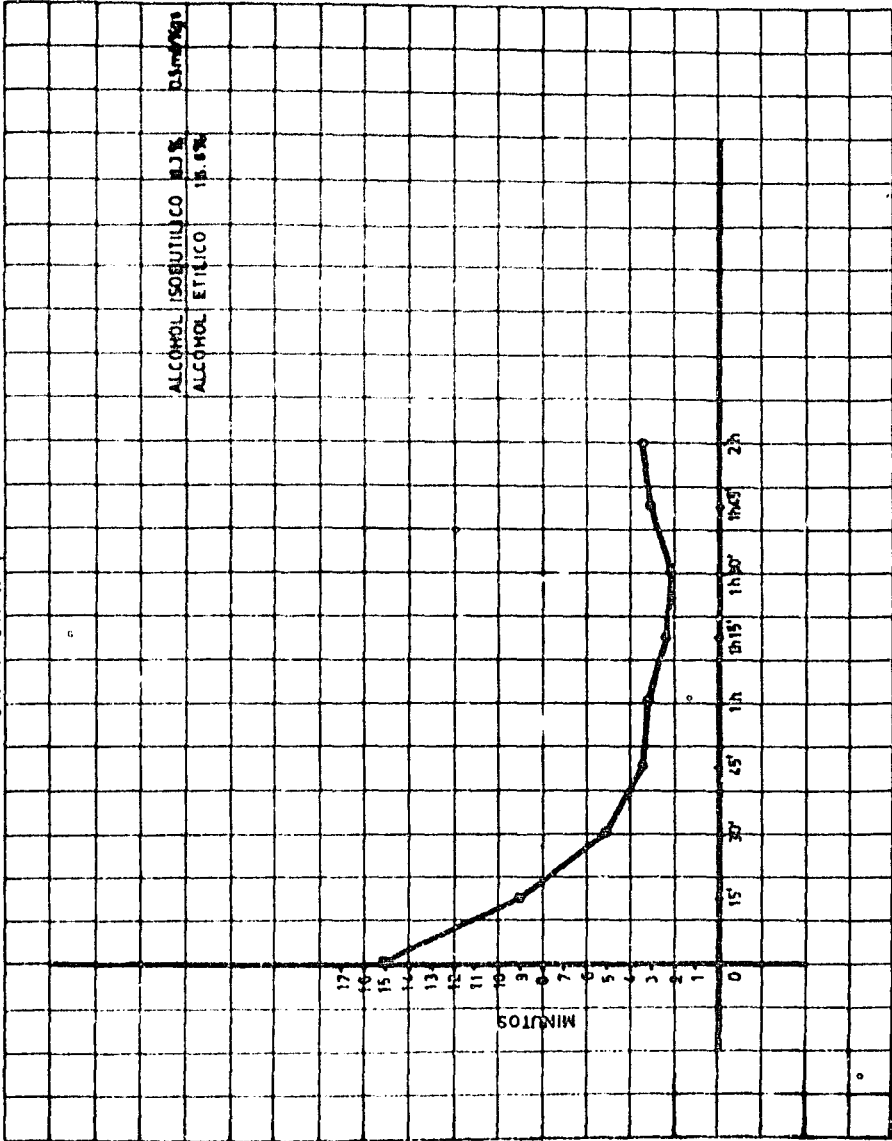
ALCOHOL ETILICO 15% 20 ml/m³/kgL



GRAFICA Nº 3



GRAFICA Nº 4



GRAFICA Nº 5

