

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE PROCEDIMIENTOS DE COMPROBACION INTERMEDIA EN
EQUIPO DE MEDICION UTILIZADOS EN UN LABORATORIO DE ENSAYO

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD TRABAJO DE INVESTIGACION

PRESENTADO POR

JOSE JAREK CORTEZ CASTILLO
GERMAN DAVID MENA NAJARRO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

NOVIEMBRE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LIC. PEDRO ROSALIO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

MsD. NANCY ZULEYMA GONZALEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

**ASESOR DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

**ASESOR DE AREA EN INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIA**

M.Sc. Roberto Eduardo García Erazo.

DOCENTE ASESOR

Licda. Ariana Lissette García de Ventura

**LABORATORIO DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE CENSALUD, DE LA
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

Licda. Corina Ivette Interiano Ramírez

DEDICATORIA

A lo largo de los años en los cuales he tenido altas y bajas, doy gracias a Dios por la ayuda que he tenido en las etapas de la carrera.

A mi madre Eva Castillo de Cortez, mi padre José Alberto Cortez Martínez y a mi hermana Andrea Alejandra Cortez Castillo por el apoyo incondicional.

A mi colega German David Mena por su tolerancia en todo momento y por ser mi compañero de trabajo de investigación.

Agradezco mucho la amistad, la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis asesoras: Licda. Ariana García de Ventura, Licda. Corina Interiano Ramírez, Licda. Esperanza Rodríguez de Cuéllar, que con su experiencia laboral nos aportaron su conocimiento en la investigación.

Al mismo tiempo agradezco al Tribunal Evaluador el cual lo conforma: M.Sc. Roberto García Erazo, M.Sc. Eliseo Ayala y a la Dirección de Procesos de Grado: Licda. Lorena Ramírez y a la M.Sc. Ena Edith Herrera, las cuales nos brindaron apoyo en la investigación.

Agradezco la ayuda de la Licda. Eugenia Sorto Lemus, e igual manera la ayuda de la Licda. Reina Galdámez por su apoyo incondicional.

Un mayor agradecimiento hasta el cielo ya que zarparon de este mundo a mi amigo Licdo. Miguel Ángel Escalante, a la Licda. Betty Hernández de Franco, Licdo. Guillermo Antonio Castillo, y a la M.Sc. Maricela Lemus, ya que ellos me brindaron consejos y amistad.

Mi querida Licda. Catalina de Argueta quien además de ayudarme en matemáticas y ofrecerme su amistad me apoyó.

Agradezco a cada docente en mi vida académica, compañero del ISSS y amigo que estuvo ahí para mi prestándome su tiempo, amistad y apoyo en cada paso de mi formación.

José Jarek Cortez Castillo

DEDICATORIA

A mis Hijos Carlos David y Juan Daniel por ser mi fuente de ánimos y la razón de mi determinación ante cualquier situación.

A mi Pareja y Madre de mis hijos María Alicia Pérez Renderos por ser mi apoyo y fortaleza en todo momento.

A mis Padres Ana Dinora Najarro de Mena y German Gerardo Mena Moran, y mis hermanos Gerardo Armando Mena Najarro y Cesar Ernesto Mena Najarro quienes siempre me han brindado su esfuerzo y apoyo.

A Carlos Paz mi mejor amigo y hermano del alma quien en todo momento me ha brindado su ayuda incondicional.

A Brenda Orellana mi mejor amiga por darme ánimos en todo momento.

A mis asesoras Licda. Ariana García de Ventura, Licda. Corina Interiano y Licda. Esperanza de Cuéllar por toda su ayuda, experiencia, dedicación excepcional y comprensión durante todo el proceso.

A mi Compañero de tesis Jarek Cortez por su dedicación, sus palabras de aliento y ánimo.

A la Dirección de Procesos de Grado y Tribunal Evaluador por su objetividad e interés profesional.

A todos mis amigos, compañeros universitarios, profesores, jefes y compañeros de trabajo quienes de alguna forma me animaron y apoyaron para poder cumplir con mis objetivos profesionales y académicos.

German David Mena Najarro

INDICE GENERAL

	Pág. N°
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	XVI
Capítulo II	
2.0 Objetivos	19
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	21
3.1 Generalidades	21
3.2 Laboratorio de Ensayo y Calibración	22
3.3 Gestión de la Calidad	23
3.4 Aseguramiento de la Calidad	23
3.5 Norma ISO/IEC 17025:2017	25
3.6 Manuales	27
3.6.1 Componentes del manual	27
3.7 Procedimientos	28
3.7.1 Contenido de los procedimientos	28
3.8 Equipos de Laboratorio	30
3.9 Instrumentos para el Control de Calidad	31
3.10 Conceptos Básicos	39

3.10.1 Metrología	39
3.10.2 Magnitud	39
3.10.3 Unidades de medida	39
3.10.4 Magnitudes Derivadas	41
3.10.5 Unidad Derivada	41
3.10.6 Unidad Base	41
3.10.7 Patrón de medida	41
3.10.8 Trazabilidad	42
3.10.9 Calibración	43
3.10.10 Ajuste de medida	43
3.10.11 Comprobación intermedia	44
3.10.12 Derivada Instrumental	45
3.10.13 Error máximo permitido	45
3.10.14 Tolerancia	45
3.10.15 Material de Referencia	46
3.10.16 Material de Referencia Certificado	46
3.10.17 Exactitud	46
3.10.18 Precisión	47
Capitulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	49
4.1 Tipo de estudio	49

4.2 Investigación Bibliográfica	49
4.3 Investigación de Campo	50
4.3.1 Universo	50
4.3.2 Muestra	51
4.4 Elaboración de listado de equipo de medición	51
4.5 Elaboración de procedimientos de comprobación intermedia de los equipos de medición seleccionados	52
4.6 Diseño de una hoja de registro para la recolección de los datos obtenidos	54
4.7 Elaboración de cartas de control estadístico para cada equipo de medición	55
Capitulo V	
5.0 Resultados y Discusión de Resultados	59
5.1 Listado de equipos de medición	59
5.2 Procedimientos de comprobación intermedia de los equipos de medición.	61
5.2.1 Procedimientos de comprobación para Balanza Analíticas	62
5.2.2 Procedimiento de comprobación intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	75
5.2.3 Procedimiento de comprobación intermedia para pHmetro	86
5.3 Discusión de resultados de los procedimientos	96
5.3.1 Procedimiento de Balanzas	96

5.3.2 Procedimiento de Espectrofotómetro UV-VIS	97
5.3.3 Procedimiento de pHmetro	97
5.4 Diseño de una hoja de registro para la recolección de datos crudos	99
5.5 Desarrollo de carta de control en cada equipo de medición seleccionado	101
Capítulo VI	
Conclusiones	105
Capítulo VII	
Recomendaciones	108
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Ejemplo de Diagrama de Pareto	33
2	Ejemplo de diagrama de causa y efecto	34
3	Ejemplo de histograma	35
4	Ejemplo de gráfico de control	36
5	Ejemplo de carta de control, en la que se visualiza la campana de distribución de datos en un costado	37
6	Ilustración cuando la campana se desplaza, la carta \bar{X} lo reconoce mediante un punto fuera de sus límites	38
7	La carta R detecta cambios significativos en la amplitud de la dispersión, por ejemplo, si la variabilidad aumenta (campana más amplia), la carta R lo detecta mediante uno o más puntos fuera de su LCS.	39

INDICE DE CUADRO

CUADRO N°		Pág. N°
1	Listado de equipos de medición seleccionados	60

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Norma ISO/IEC 17025:2017 Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración.
- 2 Listado de Equipos de Medición.
- 3 Formato de Procedimiento de Comprobación Intermedia.
- 4 Formato de hoja de recolección de datos para cada equipo de medición.
- 5 USP 46 NF 41, Capítulo general <41> Balanza.
- 6 USP 46 NF 41, Capítulo general <1251> Pesada en una balanza analítica.
- 7 USP 46 NF 41, Capítulo general <857> Espectroscopia Ultravioleta Visible.
- 8 Certificado de calibración WAV-7, ESTANDAR DE PRESICION FOTOMETRICA DE DIDIMIO (329-875nm).
- 9 USP 46 NF 41, Capítulo general <791> pHmetro.
- 10 Recolección de datos crudos por cada equipo de medición.
- 11 Elaboración de cartas control por cada equipo de medición.

ABREVIATURAS

CENAM	Centro Nacional de Metrología (México)
CENSALUD	Centro de Investigación y Desarrollo en salud
CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (El Salvador)
CV	Coeficiente de Variación
IEC	Comisión Electrotécnica Internacional (por sus siglas en inglés), International Electrotechnical Commission
INIMET	Instituto Nacional de Investigación en Metrología
ISO	Organización Internacional de Normalización (por sus siglas en inglés), International Standard Organization
MRC	Material de Referencia Certificado
OSA	Organismo Salvadoreño de Acreditación
VIM	Vocabulario Internacional de Metrología
VIML	Vocabulario Internacional de Metrología Legal

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal diseñar una propuesta de procedimientos de comprobación intermedia en equipos de medición utilizados en un laboratorio de ensayo, tomando como base lo indicado en la normativa ISO 17025:2017 específicamente en el numeral 7.7.1 para realizar el seguimiento de la validez de los resultados y registrar los datos resultantes de manera que las tendencias sean detectables y aplicar técnicas estadísticas para la revisión de los resultados.

Para ello se realizó una revisión de forma remota de los registros disponibles perteneciente a un laboratorio de ensayo que se dedica al análisis fisicoquímico de medicamentos. Una vez recopilada la información se elaboró un listado de equipos de medición para identificar aquellos equipos que cumplieran con el siguiente criterio de selección: material de referencia certificado; con el objetivo de que cuente con trazabilidad metrológica, durante la revisión se encontró que el laboratorio efectuaba comprobaciones intermedias a diferentes equipos, pero sin ningún procedimiento establecido ni la evaluación estadística de los datos obtenidos.

Una vez seleccionados los equipos de estudio se procedió a investigar los métodos de comprobación para cada equipo de acuerdo a la USP 46 NF 41. Encontrándose así los siguientes apartados <41>, <1251>, <857> y el <791>. Con la información obtenida se estableció una estructura general para los procedimientos y a partir de esta estructura y las pruebas encontradas para cada equipo se elaboró el procedimiento de cada uno. Se diseñó una hoja de recolección de datos adaptada a cada uno de los procedimientos, para el análisis estadístico de estos, así mismo se elaboró una hoja de resultados en la cual se establecen los cálculos necesarios para determinar el cumplimiento de estos según las especificaciones definidas por los métodos de comprobación, de igual manera se diseñaron las cartas de control para poder observar de forma gráfica

el comportamiento estadístico de los resultados y de esta manera poder evaluar tendencia.

Estos procedimientos podrán asegurar la aplicación adecuada de la comprobación intermedia y servirán de guía para otros equipos utilizados en los laboratorios de ensayo, el uso de las hojas de registro elaboradas permite la recopilación de los datos en un orden lógico y fácil de interpretar para el analista o personal dedicado a la comprobación intermedia.

Los procedimientos implementados servirán de fuente de consulta para aquellos profesionales interesados en desenvolverse en el tema de Aseguramiento Analítico de los resultados, dado que en la actualidad es un tema de mucho interés en la industria farmacéutica.

CAPÍTULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Existen diversas formas de demostrar la certeza de los resultados obtenidos en los ensayos, una de las formas más aceptadas y completas es seguir lineamientos de normas estandarizadas. ISO/IEC 17025 nos proporciona directrices para el sistema de gestión de calidad y para los aspectos técnicos conformes a un laboratorio de ensayo. Como parte de los requisitos que establece la norma encontramos que debe existir un procedimiento para hacer el seguimiento de la validez de los resultados, registrando los datos obtenidos de manera que las tendencias obtenidas sean detectables y cuando sea posible aplicar técnicas estadísticas para la revisión de resultados.

La investigación se realizó de forma remota en un laboratorio de ensayo que se dedica al análisis fisicoquímico de medicamentos de la Facultad de Química y Farmacia, de la Universidad de El Salvador durante el periodo de noviembre de 2020 a junio 2023. Para lo cual se elaboró una propuesta de procedimiento de comprobación intermedia en equipos de medición utilizados en un laboratorio de ensayo.

Para la elaboración de esta propuesta de procedimiento se tomó como referencia el numeral 7.7.1 de dicha normativa, en la cual establece que el laboratorio debe contar con un procedimiento para hacer el seguimiento de la validez de los resultados. Para su ejecución se realizó una investigación bibliográfica en diversas fuentes que son referente a la comprobación intermedia, las normativas internacionales, trabajos de investigación, farmacopeas actuales y en los sitios web.

Se revisaron de forma digital a través de entrevista virtual con el personal de laboratorio los documentos de los registros dentro del laboratorio de ensayo y especificaciones de los fabricantes para determinar las pruebas de comprobación intermedia, se encontró que el laboratorio poseía 10 equipos de medición de los cuales fueron seleccionados de acuerdo al siguiente criterio: material de

referencia certificados. Identificando los siguientes equipos: Balanza Analítica, Espectrofotómetro UV-VIS, y pHmetro.

Se realizó la revisión en la USP 46 NF 41 de los apartados <41>, <1251> para balanza definiendo las pruebas de exactitud, linealidad y repetibilidad, el apartado <857> para Espectrofotómetro UV-VIS definiendo las pruebas de precisión fotométrica y precisión de longitud de onda, el apartado <791> para pHmetro definiendo la prueba de pendiente (slope), desplazamiento y exactitud; se crearon procedimientos con base de las pruebas definidas; para el análisis estadístico se diseñaron hojas de recolección de datos adaptadas a cada procedimiento con base a las pruebas, parámetros y especificaciones a evaluar, luego de esto se crearon las hojas de resultados dentro de las cuales se ingresan los datos obtenidos en la ejecución de los procedimientos para determinar los cálculos y verificar el cumplimiento de las especificaciones, luego se crearon las cartas de control las cuales consisten en una tabla de tabulación de datos dentro de la cual se establecen límites de acción y límites de control para luego realizar el gráfico y evaluar de forma visual el análisis de tendencias y el monitoreo estadístico de las comprobaciones intermedias.

Se crearon los procedimientos de comprobación intermedia de los equipos: balanza analítica, pHmetro y espectrofotómetro uv-vis. Con base a lo indicado en la normativa ISO/IEC 17025:2017, los manuales de los equipos y los procedimientos de operación internos del laboratorio y la USP 46 NF 41.

Con estos procedimientos se podrá implementar lo indicado en la normativa ISO/IEC 17025:2017 para asegurar la validez de resultados.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Proponer procedimientos de comprobación intermedia en equipos de medición utilizados en un laboratorio de ensayo.

2.2 Objetivos Específicos:

- 2.2.1 Elaborar un listado de equipos de medición que se utilizan en las pruebas fisicoquímicas dentro del laboratorio de ensayo.
- 2.2.2 Elaborar procedimientos de comprobación intermedia de los equipos de medición seleccionados.
- 2.2.3 Diseñar una hoja de registro para la recolección de datos crudos acorde a los procedimientos de comprobación.
- 2.2.4 Realizar una carta control en cada equipo seleccionado, para el análisis estadístico y de tendencias de los datos obtenidos a través de las comprobaciones intermedias.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Generalidades

El aseguramiento de la calidad es vital dentro de una organización ya sea que esta se rija bajo normas internacionales estandarizadas o no, a través del aseguramiento de la calidad se pone en manifiesto la efectividad del sistema de gestión de calidad evidenciando a clientes y autoridades la calidad del trabajo, del producto o servicio, a la capacidad y competencia de la organización, parte del aseguramiento de calidad incluye llevar un control interno de la calidad. ⁽¹⁹⁾

Las comprobaciones intermedias de equipos son una herramienta de gran ayuda en cuanto a aseguramiento de la calidad en equipos de medición dentro de un laboratorio de ensayo y calibración, estas son necesarias para demostrar de manera constante que un equipo cumple su funcionamiento, no solo con las especificaciones que declara el fabricante sino también para validar que el estado de calibración aun sea vigente.

Estos requisitos son establecidos por normas internacionales, específicamente la norma ISO/IEC 17025 dirigida a laboratorios de ensayo y calibración, menciona en el numeral 7.7.1 (ISO/IEC 17025:2017) que: El laboratorio debe contar con un procedimiento para hacer el seguimiento de la validez de los resultados. Los datos resultantes deben registrar de manera que las tendencias sean detectables y cuando sea posible, se deben aplicar técnicas estadísticas para la revisión de los resultados.

Este seguimiento se debe planificar y revisar y debe incluir, cuando sea apropiado, pero sin limitarse a:

- Uso de materiales de referencia o materiales de control de calidad.

- Uso de instrumentos alternativos que han sido calibrados para obtener resultados trazables;
- Comprobaciones funcionales del equipamiento de ensayo y medición;
- Uso de patrones de verificación o patrones de trabajo con gráficos de control, cuando sea aplicable;
- Comprobaciones intermedias en los equipos de medición;
- Repetición del ensayo o calibración utilizando los mismos métodos o métodos diferentes;
- Reensayo o recalibración de los ítems conservados
- Correlación de los resultados para diferentes características de un ítem;
- Revisión de los resultados informados;
- Comparaciones intralaboratorio;
- Ensayo de muestras ciegas. ⁽³⁷⁾

Para comprender a detalle en que consiste y cuál es la importancia a nivel industrial se procederá a explicar lo que es un laboratorio de ensayo.

3.2 Laboratorio de Ensayo y Calibración.

La principal función de los laboratorios de ensayo y calibración es la de medir para controlar y así mantener los objetivos previamente establecidos en una medición, para asegurar que se está en una situación aceptable desde el punto de vista técnico y económico, ⁽³⁹⁾ se encargan de la adquisición y aplicación del conocimiento previo.

En contraste con los laboratorios de investigación (que se encargan de buscar, conocer y desarrollar conocimientos) los laboratorios de ensayo y calibración solo adquieren nuevo conocimiento de manera casual ya que no es su principal propósito. En otras palabras, los laboratorios de ensayo y calibración se encargan de mantener una situación bajo control con parámetros preestablecidos al objeto de estudio que se debe medir.

El ensayo es una operación consistente en el examen o comprobación con los equipos adecuados, de una o más propiedades de un producto (para este caso medicamentos), proceso o servicio de acuerdo con un procedimiento específico de análisis. ⁽³⁹⁾ También definido como la aplicación de un conocimiento previo para llevar un control de un proceso o un objeto y garantizar que estos no estén por fuera de los parámetros preestablecidos. Para que un laboratorio de ensayo este acreditado debe basarse y cumplir ciertas normas, una de ellas es la ISO/IEC 17025:2017.

Dentro de un laboratorio de ensayo debe de existir un conjunto de procesos que implanta una empresa para mejorar su operatividad interna y asegurar así que sus servicios cumplan con los estándares de calidad y satisfagan las necesidades de los clientes, a esto se le conoce como gestión de calidad.

3.3 Gestión de la Calidad.

Es el conjunto de acciones, planificadas y sistemáticas, que son necesaria para proporcionar la confianza adecuada de que un producto o servicio va a satisfacer los requisitos dados sobre la calidad. ⁽³⁾

Para ejecutar una correcta gestión de calidad es necesario asegurar durante el proceso que el servicio a ofrecido cumple con las especificaciones de calidad, esto se logra a través del aseguramiento de la calidad.

3.4 Aseguramiento de la Calidad

Es el seguimiento de unas líneas de actuación planificadas y sistemáticas, implantadas dentro del Sistema de Gestión de Calidad de la empresa. Estas acciones deben ser demostrables con el objeto de proporcionar la confianza adecuada, tanto a la propia empresa como a los clientes y proveedores. ⁽²⁾

El aseguramiento de la calidad es englobado en la gestión de la calidad, proporcionando un modelo que establece una serie de requisitos al propio

sistema de calidad, y no a los procesos y actividades que se realizan en la empresa y organización.

Un sistema de gestión de calidad debe estar documentado con un manual de calidad y con procedimientos e instrucciones técnicas de auditorías. Debe contemplar todos aquellos aspectos que tengan incidencia en la calidad final del producto o servicio que presta la organización.

Con lo anterior mencionado podemos definir que la Gestión de Calidad es el camino por el cual se planea la correcta ejecución de procedimientos para obtener un producto o servicio de excelente calidad, mientras que el Aseguramiento de la calidad pone a prueba los resultados obtenidos (estándares de calidad) del bien sin enfocarse en los procedimientos por medio de los cuales se llega a la calidad planeada.

Dentro del aseguramiento de la calidad como herramientas de evaluación encontramos el control externo de la calidad y el control interno de la calidad.

- Control Interno de la Calidad

Provee de un seguimiento de las condiciones reales de trabajo de cada laboratorio y permite ver la confiabilidad de los resultados en base a la precisión o a la reproducibilidad. ⁽²⁷⁾

El control interno de la calidad solo se puede llevar a cabo en un entorno en control, no se puede llevar un control de un instrumento que no opere dentro de condiciones estandarizadas ya sean ambientales o de operación.

- Control Externo de la Calidad

Es aquel mediante el cual se ejerce un tipo de evaluación a la calidad de los resultados a través de una organización ajena al laboratorio. ⁽²⁷⁾ El método más común son las pruebas Inter laboratorio en el cual muchos laboratorios se someten a la medición de uno o más materiales de control sin conocimiento previo de los valores. Se recopilan los resultados de los

laboratorios participantes y se realiza un estudio de los datos remitentes informando a los laboratorios la calidad de los resultados.

El control externo no puede sustituir al control interno, pero lo complementa debido a que es capaz de detectar errores en un procedimiento de medida (error sistemático) mientras que el control interno detecta las desviaciones del comportamiento estable a través de Instrumentos para el control de la calidad, se puede decir que a través del control interno se evalúa la precisión y a través del control externo la exactitud.

Una de las formas de implementar un sistema de gestión de calidad, asegurando la calidad de los servicios y efectuando controles precisos es adoptar los lineamientos de normativa internacionales, para el caso de laboratorio de ensayo y calibración se cuenta con la Norma ISO/IEC 17025:2017.

3.5 Norma ISO/IEC 17025:2017

Las normas ISO son un conjunto de normas orientadas a ordenar la gestión de una empresa en sus distintos ámbitos. La alta competencia internacional acentuada por los procesos globalizadores de la economía y el mercado y el poder e importancia que ha ido tomando la figura y la opinión de los consumidores, ha propiciado que dichas normas, pese a su carácter voluntario, hayan ido ganando un gran reconocimiento y aceptación internacional.

Las normas ISO son establecidas por el Organismo Internacional de Estandarización (ISO), y se componen de estándares y guías relacionados con sistemas y herramientas específicas de gestión aplicables en cualquier tipo de organización. ⁽²⁾ Estas se crearon con la finalidad de ofrecer orientación, coordinación, simplificación y unificación de criterios a las empresas y organizaciones con el objeto de reducir costes y aumentar la efectividad, así como estandarizar las normas de productos y servicios para las organizaciones internacionales. Se han desarrollado y adoptado por multitud de empresas de

muchos países por una necesidad y voluntad de homogeneizar las características y los parámetros de calidad y seguridad de los productos y servicios.

La norma ISO/IEC 17025:2017 ha sido establecida en conjunto con la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC por sus siglas en inglés). IEC es la organización mundial líder que publica Normas Internacionales globalmente pertinentes para todas las tecnologías eléctricas, electrónicas y demás relacionadas, y respalda toda forma de evaluación de conformidad y administra Sistemas de EC de tercera parte. ⁽⁴⁾

La Norma ISO/IEC 17025 fue diseñada para ser utilizada en los laboratorios de ensayo y calibración cuando se llevan a cabo los sistemas de gestión para sus actividades de la calidad, administrativas y técnicas. Al trabajar bajo los estándares de esta Norma se reconoce su competencia técnica y la validez de sus resultados, respondiendo a las exigencias de los organismos o entidades y dotándose de credibilidad ante sus clientes. La Norma proporciona los requisitos necesarios que deben cumplir los laboratorios de ensayo y calibración, facilitando la unión de criterios de calidad. El objetivo principal de ésta es garantizar la competencia técnica y la fiabilidad de los resultados analíticos. La norma contiene tanto requisitos de Gestión (todo organismo que cumpla con lo establecido con dicha norma, está en cumplimiento con la ISO 9001) ⁽³⁷⁾ como requisitos técnicos que inciden sobre la mejora de la calidad del trabajo realizado en los laboratorios. Estos requisitos son empleados como herramientas para la difusión de un conocimiento colectivo, que facilita la integración del personal, proporciona flexibilidad en la adaptación a cambios del entorno y permite detectar problemas para su resolución temprana. La acreditación del Laboratorio será el reconocimiento formal de la competencia y capacidad Técnica para llevar a cabo análisis específicos.

El sistema de calidad debe estar implantado de forma apropiada según las actividades realizadas dentro del laboratorio dicha normativa establece que el laboratorio debe tener procedimientos y conservar registros en manuales

3.6 Manuales

Son documentos que constituyen una herramienta eficaz para la capacitación del personal operativo, contribuyendo en la transmisión homogénea del conocimiento. ⁽¹⁰⁾.

Los manuales como herramientas deben:

- Cumplir el objetivo para el que ha sido diseñado.
- Auxiliar en la inducción de los procedimientos, asegurando que los procesos sean homogéneos.
- Poseer un mecanismo de control que identifique los cambios y vigencia de los procedimientos contenidos en este.
- Incrementar la eficiencia de los colaboradores y la coordinación de las actividades (plan de comprobaciones).

3.6.1 Componentes del manual

- Portada: Página delantera del documento donde aparecerán como encabezado.
- Índice: Contenido del manual ordenado de acuerdo a cada una de las partes que lo comprenden, posee a la par el título de la sección, el número de página en donde se encuentra en el documento.
- Introducción: Sección inicial la cual su propósito principal es proporcionar un resumen breve del documento que se presenta a continuación, desarrollando de una manera lógica el tema en cuestión.

- **Objetivos Generales del Manual:** Es el planteamiento de metas o propósito a alcanzar, y el cual se desea cumplir con el contenido que da a conocer el manual.
- **Procedimientos Operativos y especificaciones de cada uno de los equipos:** Es la información principal del trabajo, cada procedimiento operativo cuenta con un mismo contenido y esta ordenado alfabéticamente.
- **Anexos:** Se incluyen de ser necesario para brinda información que pueda fortalecer o ampliar la información del manual.

A continuación, se entra en detalle de lo que están compuesto los procedimientos

3.7 Procedimientos

Los procedimientos son documentos que normalizan los procesos de actuación dentro del laboratorio, estos evitan las interrogantes e improvisaciones que pueden producir problemas o deficiencias en la realización del trabajo.

Describen con detalle cómo, quién y cuándo se realizan las actividades definidas dentro del manual. ⁽¹⁰⁾

Los procedimientos, con sus actividades, tareas y responsabilidades por funciones, deben proporcionarle al personal a cargo todo el soporte necesario, tomando en cuenta que dicho personal no estará bajo la supervisión constante de sus asesores y tutores al momento de realizar las actividades involucradas dentro del manual.

3.7.1 Contenido de los procedimientos:

- **Encabezado contiene:** Logotipo, Nombre del equipo, Código de procedimiento, Numero de versión, Numero de pagina

- Objetivo: Es la meta o finalidad del procedimiento
- Alcance: Hace referencia a los equipos a los cuales aplica el procedimiento.
- Responsables: Personas autorizadas para realizar lo descrito en el procedimiento.
- Generalidades: Aspectos Generales sobre el funcionamiento y finalidad del equipo en cuestión
- Definiciones: Conceptos básicos sobre el uso del equipo.
- Consideraciones de seguridad: Daños al personal o al equipo al momento de llevar a cabo lo descrito en el procedimiento.
- Composición del equipo: Esquema y dibujo sobre el equipo describiendo sus partes.
- Operaciones preliminares: Acciones a realizar antes de realizar lo descrito en el procedimiento.
- Especificaciones del equipo: Características o condiciones mínimas que debe cumplir el equipo, basado en normas y el manual del equipo.
- Procedimiento de comprobación: Conjunto de acciones a seguir en un orden asignado para realizar la comprobación intermedia del equipo al que está destinado el procedimiento.
- Frecuencia: Tiempo en el cual se debe repetir lo descrito en el procedimiento (no aplica como restricción sino más bien como una orientación).
- Referencia bibliográfica: Fuente de información las cuales se han utilizado como base para crear el procedimiento.
- Registro de datos (Hoja de trabajo): Hoja diseñada específica a cada procedimiento para recolectar los datos que por medio de este se obtengan.

- Hoja de control de cambios: Registró por medio del cual se llevará el control de los cambios realizados al documento cada vez que se cambie la versión.
- Control de lectura: Hoja de registro en la cual se documentará toda persona que deba leer el procedimiento al cual este anexado.

Procedimiento es un documento el cual está dirigido a todo aquel personal que opera o proporciona mantenimiento preventivo a equipos de laboratorio para el caso del presente trabajo

3.8 Equipos de Laboratorio

El equipo de laboratorio es esencial en todos los laboratorios del sector científico, industrial y académico, pues sin estos no se podrían llevar a cabo experimentos, ni tener control sobre procesos y la calidad de los mismos.

El equipo de un laboratorio comprende una extensa gama de aparatos diseñados especialmente para hacer investigaciones, análisis de calidad y llevar el control de diversos procesos y cuentan con sistemas de protección y seguridad como botones, válvulas, termostatos y otros que resulten necesarios según las funciones específicas del aparato en cuestión.

Dependiendo del tipo de actividades que se realicen en el laboratorio, éste se deberá equipar con una serie de aparatos especiales que reúnan todas las características técnicas y de seguridad según la normativa aplicable. Asimismo, para garantizar la fiabilidad de los resultados de cada proceso es necesario que el equipo cuente con certificados de calibración y que reciba un mantenimiento preventivo de manera periódica para detectar oportunamente cualquier falla que pudiera causar alteraciones en su funcionamiento.

Con lo anterior, el equipo de laboratorio puede ser clasificado según las actividades para las que se utiliza. De esta manera encontramos equipo especial para técnicas frigoríficas, para titulación, para electro-analítica, para cromatografía, para centrifugado, para espectroscopia, para filtración, para técnicas de separación, para técnicas de vacío, para técnicas de mezclado, técnicas térmicas y de calentamiento, para técnicas de pesado y dosificación, para comprobación de material, para preparación de pruebas y para esterilización, entre muchas otras. ⁽¹³⁾

La calidad es un aspecto fundamental en cualquier proceso en equipos de laboratorio, para evaluar dicha calidad es necesario contar con un control estadístico para ello existen diferentes herramientas como instrumentos para el control estadístico

3.9 Instrumentos para el Control de Calidad

Necesidades del cliente y en consecuencia hacen satisfactorio el producto. El Control total de la calidad se entiende como un sistema efectivo de los esfuerzos de varios dentro de una empresa para la integración del desarrollo, mantenimiento y superación de la calidad con el fin de hacer posibles la mercadotecnia, ingeniería, fabricación y servicios a satisfacción total del consumidor con aprovechamiento eficiente de los recursos al menor costo. Para facilitar el Control total de la calidad se usan herramientas proporcionadas por la estadística las cuales son diagrama de Pareto, diagrama causa y efecto, histograma y graficas de control de calidad. ⁽³¹⁾

- Diagrama de Pareto

Es una gráfica en la cual se organizan diversas clasificaciones de datos los que se ordenan de forma descendente, de izquierda a derecha por medio de barras sencillas después de haber reunido los datos para calificar las

causas. De modo que se pueda asignar un orden de prioridades. Y por una línea acumulativa del porcentaje de datos procesados en cada barra. ⁽³⁾

Mediante el Diagrama de Pareto se pueden detectar los problemas que tienen más relevancia mediante la aplicación del principio de Pareto (pocos vitales, muchos triviales) el cual indica que hay muchos problemas sin importancia frente a solo algunos graves. Ya que, por lo general, el 80% de los resultados totales se originan en el 20% de los elementos. (Ver Figura N°1) Este tipo de diagrama es utilizado en los siguientes casos:

- Al identificar un producto o servicio para el análisis para mejorar la calidad.
- Cuando existe la necesidad de llamar la atención a los problema o causas de una forma sistemática.
- Al identificar oportunidades para mejorar.
- Al analizar las diferentes agrupaciones de datos: ej. Por producto, por segmento, del mercado, área geográfica, etc.
- Al buscar las causas principales de los problemas y establecer la prioridad de las soluciones.
- Al evaluar los resultados de los cambios efectuados a un proceso: antes y después.
- Cuando los datos puedan clasificarse en categorías.
- Cuando el rango de cada categoría es importante.

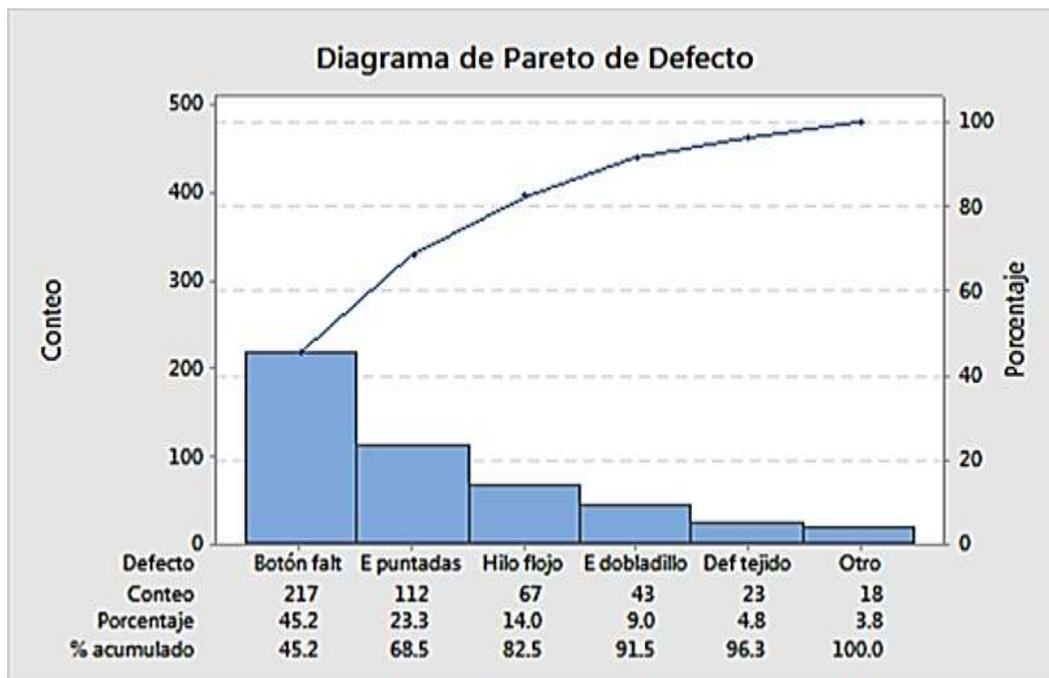


Figura N°1: Ejemplo de Diagrama de Pareto ⁽¹¹⁾

- Diagrama de Causa y Efecto
También conocido como espina de pescado o diagrama de las 6M's ya que la mayoría de los procesos de producción comprenden una combinación de materia prima (por transformar), medio ambiente, mano de obra, máquinas y equipos, métodos y estándares, mediciones. Este diagrama permite analizar de manera sistémica las relaciones entre los resultados y los diversos factores causales. En cualquier sistema, se sabe que los resultados mandan; por lo tanto, es importante conocer la interacción de los factores que intervienen en su obtención. Es necesario conocer cómo se originan los resultados, explorar las causas de estos, ver qué pasos se siguen y discutir los mejores criterios para diseñar y operar los procesos que los generan. ⁽¹⁹⁾ (Ver Figura N°2)

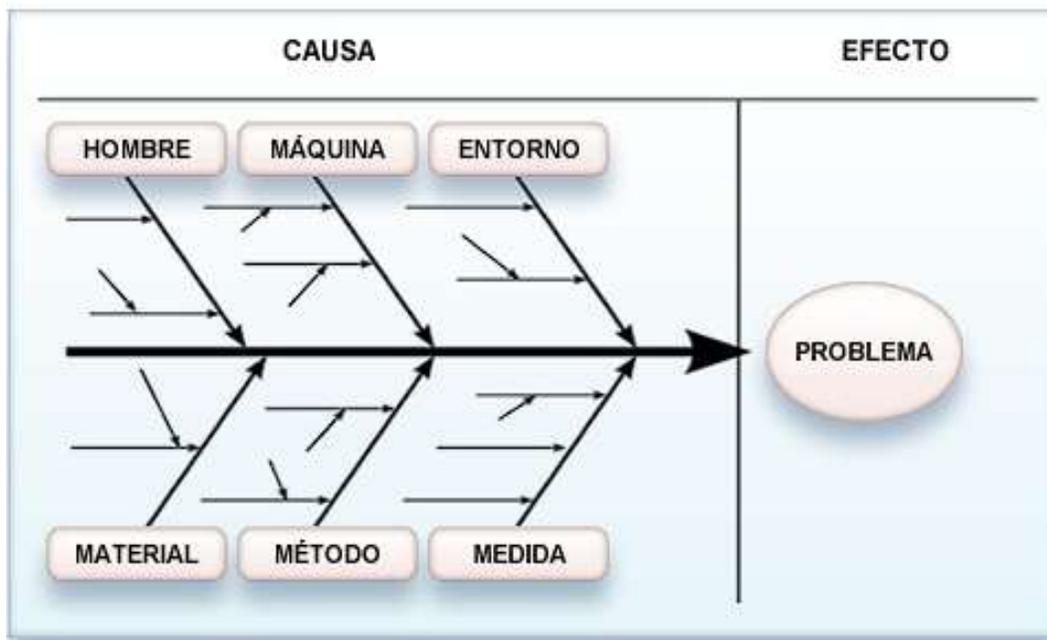


Figura N°2: Ejemplo de diagrama de causa y efecto. (12)

- Histogramas

Los histogramas son gráficos que indican la frecuencia de un hecho mediante una distribución de los datos. Los histogramas no se pueden elaborar con atributos, sino con variables medibles tales como peso, temperatura, tiempo, etc. (20)

En definitiva, un histograma es una representación gráfica de una variable en forma de barras, donde la superficie de cada barra es proporcional a la frecuencia de los valores representados. En el eje vertical se representan las frecuencias, y en el eje horizontal los valores de las variables, normalmente señalando las marcas de clase, es decir, la mitad del intervalo en el que están agrupados los datos. (19) (Ver Figura N°3)

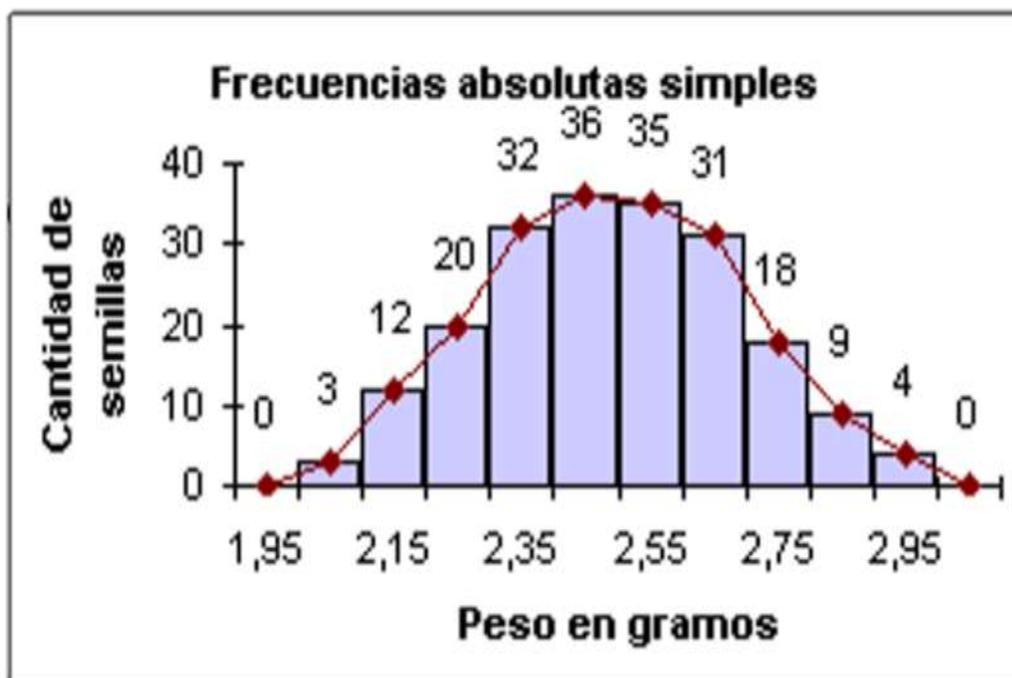


Figura N°3: Ejemplo de histograma (25)

- Graficas de Control de Calidad
Es un Diagrama con Limite Superior y Límite Inferior, calculados estadísticamente sobre el cual se trazan valores observados de muestras sucesivas de una producción o servicio, con el objetivo de determinar si el proceso está en control o no.

Este diagrama posee una línea central (Línea Control) para conocer la tendencia de los valores. Recuerde que los valores observados que se trazan corresponden a los resultados o características de control del proceso (puntos de control). El objetivo de los Gráficos de Control, cuando las características de control son características de calidad, es detectar la presencia de anomalías en el proceso, para descubrir y eliminar las causas asignables de variación. (15)

El Grafico de Control es la herramienta estadística fundamental para el control. Las áreas principales de aplicación son: ⁽¹⁹⁾ (Ver Figura N°4)

- Para el control.
- Para el análisis estadístico.
- Como gráficos.
- Para ajustes.
- Para la inspección

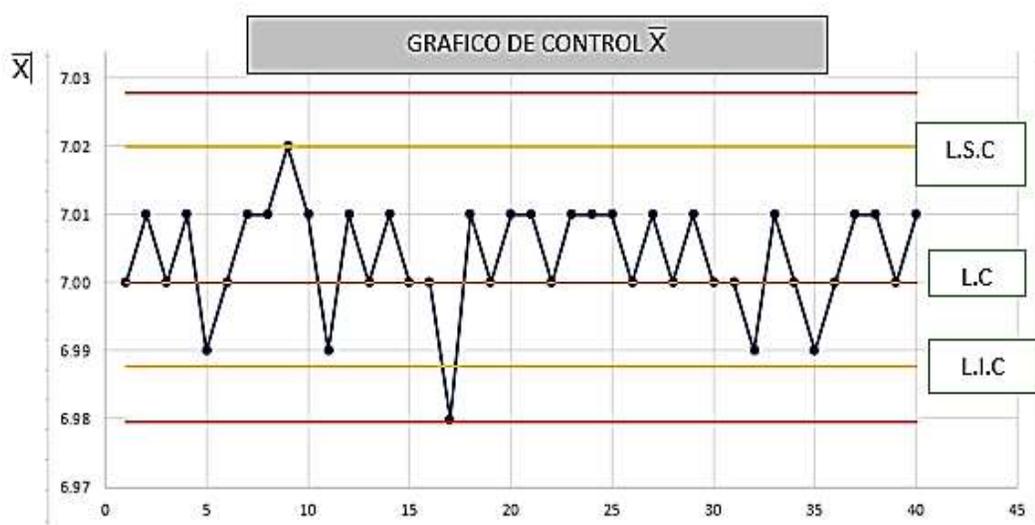


Figura N°4: Ejemplo de gráfico de control ⁽¹⁹⁾

- Cartas de Control

Método gráfico para evaluar si un proceso está o no en un estado de control estadístico, es decir cuando sólo actúan causas comunes o aleatorias, inherentes a cualquier proceso. ⁽¹⁵⁾

El objetivo principal de una carta de control es observar y analizar el comportamiento de un proceso con respecto al tiempo. Esto permite distinguir las variaciones por causas comunes de las debidas a causas especiales (atribuibles), lo que ayudará a caracterizar el funcionamiento del

proceso y así decidir las mejores acciones de control y de mejora. ⁽¹⁹⁾ (Ver Figura N°5)

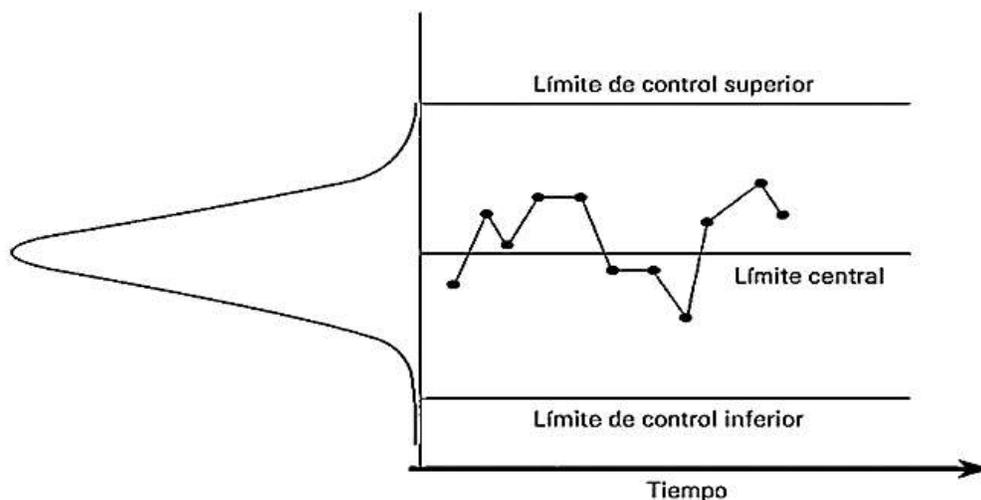


Figura N°5: Ejemplo de carta de control, en la que se visualiza la campana de distribución de datos en un costado ⁽¹⁹⁾

La figura anterior muestra una carta de control, compuesta por tres líneas paralelas, comúnmente horizontales, contiene a la izquierda en una escala numérica en las unidades del estadístico, que se grafica en la carta.

En la parte inferior, paralela a las líneas hay un eje que sirve para identificar la procedencia de los datos. En caso de que este eje sea una escala cronológica, entonces los puntos consecutivos se unen con una línea recta para indicar el orden en el que ha ocurrido cada dato. La ubicación de los límites de control en una carta es un aspecto fundamental, ya que si éstos se ubican demasiado alejados de la línea central entonces será más difícil detectar los cambios en el proceso, mientras que si se ubican demasiado estrechos se incrementará el error tipo 1 (declarar un cambio cuando no lo hay). ⁽¹⁹⁾ Para calcular los límites de control se debe proceder de tal forma que, bajo condiciones de control estadístico, el estadístico que se grafica en la carta tenga una alta probabilidad de caer dentro de tales límites. Por lo tanto, una forma de proceder es encontrar la distribución

de probabilidades del estadístico, estimar sus parámetros y ubicar los límites de manera que un alto porcentaje de la distribución esté dentro de ellos; esta forma de proceder se conoce como límites de probabilidad.

Podemos encontrar diversos tipos de cartas control, pero la mayoría han sido diseñadas para procesos en los que se obtienen datos masivos, la carta de control X-R puede aplicarse a procesos en los cuales no se cuente con una gran cantidad de datos, por lo tanto, esta será la que se utilice para las comprobaciones intermedias.

Para la realización de las cartas control, los datos obtenidos deben ordenarse por subgrupos, la carta \bar{X} analiza la variación de la media de los subgrupos detectando cambios en la media del proceso. (Ver Figura N°6)

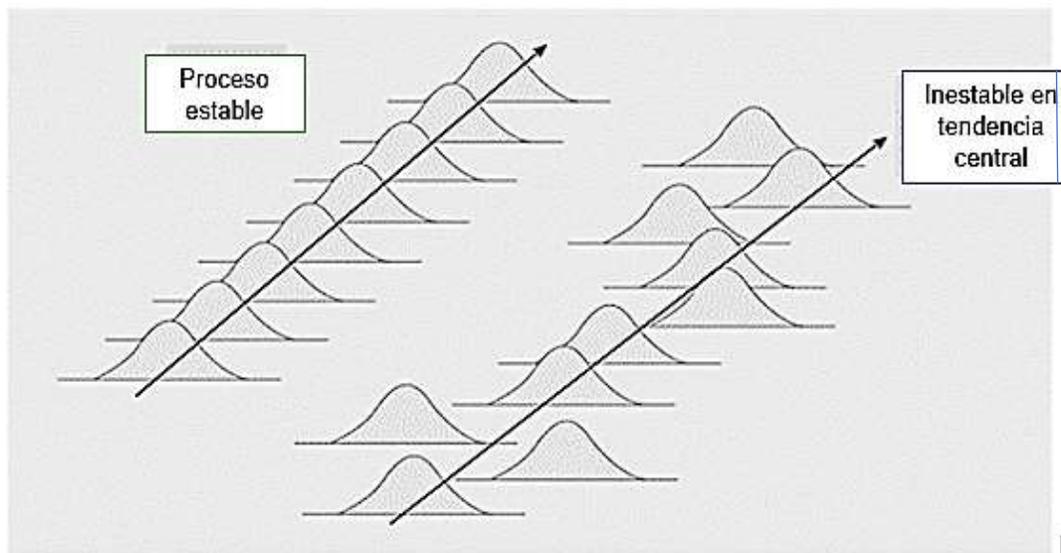


Figura N°6: Ilustración cuando la campana se desplaza, la carta \bar{X} lo reconoce mediante un punto fuera de sus límites. (19)

Mientras que con la carta R se obtiene la variación de los rangos de los subgrupos para detectar cambios en la amplitud de la variación del proceso (Ver Figura N°7).

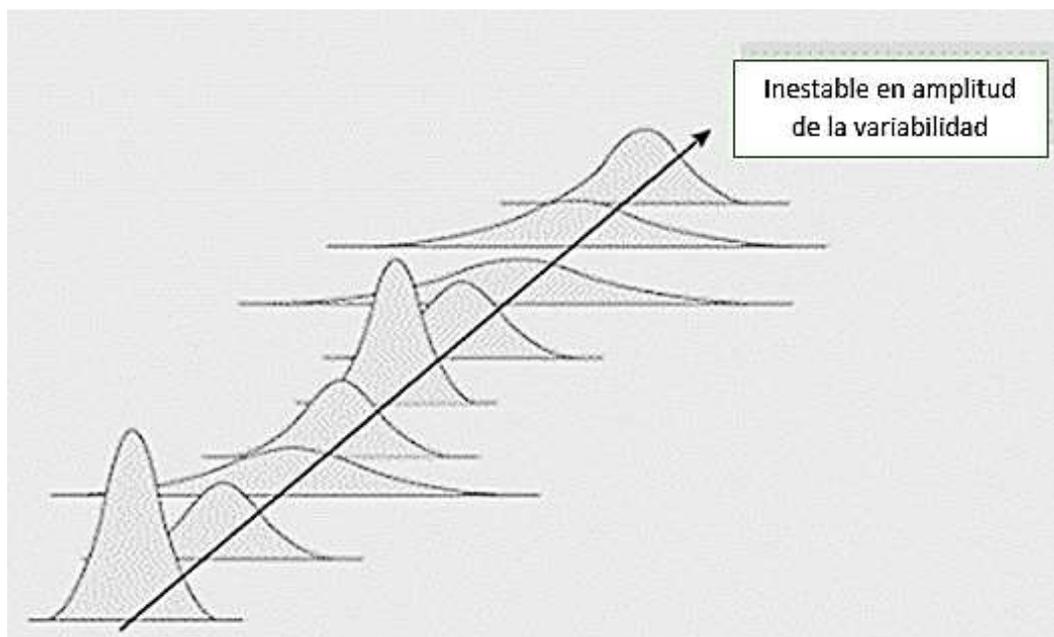


Figura N°7: La carta R detecta cambios significativos en la amplitud de la dispersión, por ejemplo, si la variabilidad aumenta (campana más amplia), la carta R lo detecta mediante uno o más puntos fuera de su LCS. (19)

De los instrumentos para el control de la calidad mencionados, las cartas de control son las que contienen las características necesarias para evaluar un proceso como lo son las comprobaciones intermedias, debido a que estas se grafican con respecto al tiempo.

3.10 Conceptos Básicos

Para comprender de manera correcta la temática del presente trabajo es importante conocer los siguientes conceptos.

3.10.1 Metrología

La palabra metrología deriva del griego “metros” que significa medida, y “logos” que significa conocimiento. Por lo tanto, la metrología es la ciencia que estudia las medidas. La metrología se aplica desde hace mucho tiempo, tomando en cuenta el ser humano primitivo el cual hacía referencia a distancias al momento de desplazarse (definiendo cerca o lejos) o al momento de establecer una referencia en cuanto a temperatura (caliente o frío), hasta el ser humano actual en los campos de la ciencia en el cual las medidas tienen una mayor complejidad derivando de magnitudes fácilmente medibles a aquellas que solo se pueden cuantificar a través de operaciones matemáticas. ⁽³⁰⁾

Las medidas correctas son de gran importancia para los gobiernos, empresas y la población en general, debido a que estas ayudan a ordenar y facilitar las transacciones comerciales. A menudo las cantidades y las características de un producto son resultado de un contrato entre el cliente (consumidor) y el proveedor (fabricante). ⁽³⁰⁾

3.10.2 Magnitudes

Las magnitudes son propiedades de un fenómeno, cuerpo o sustancia que puede expresarse cuantitativamente mediante un número y una referencia. Algunos ejemplos de magnitudes son la temperatura, la longitud, el peso, etc. Las magnitudes se cuantifican a través de unidades de medida. ⁽²⁷⁾

3.10.3 Unidades de medida

Las magnitudes pueden ser expresadas cuantitativamente a través de las unidades de medida, estas se definen según el VIM 3° Ed como “Magnitud escalar real, definida y adoptada por convenio, con la que se puede comparar cualquier otra magnitud de la misma naturaleza para expresar la relación entre

ambas mediante un número.” Las unidades de medida se expresan mediante nombres y símbolos adoptados por convenio. ⁽²⁷⁾

Un ejemplo de unidad de medida son los grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) (correspondiente a la magnitud de temperatura) el cual se puede expresar cuantitativamente y tiene un valor específico que puede ser convertido a otra unidad de medida distinta como los grados Kelvin o los grados Fahrenheit.

3.10.4 Magnitudes Derivadas

Las magnitudes derivadas son aquellas que están compuestas por 2 o más magnitudes básicas y son definidas por el VIM 3^o Ed como “magnitud, dentro de un sistema de magnitudes, definida en función de las magnitudes de base de ese sistema” ⁽²⁷⁾ y este nos da como ejemplo la densidad que está compuesta por las magnitudes básicas de longitud y masa, en este mismo ejemplo podemos encontrar otra magnitud derivada la cual es el volumen compuesto por la magnitud básica de longitud.

3.10.5 Unidad Derivada

Es la unidad de medida asignada a una magnitud derivada, siguiendo con el ejemplo de la magnitud derivada la unidad derivada para el volumen es el litro (L), y para la densidad su unidad derivada es el gramo por litro (g/L), otro ejemplo es la molaridad la cual se expresa en moles por litro de solución. ⁽²⁷⁾

3.10.6 Unidad base

Es aquella que es adoptada por convenio como unidad para una magnitud base, por ejemplo, la unidad base para la longitud es el metro (m). ⁽²⁷⁾

3.10.7 Patrón de medida

Es aquella sustancia o constante física a la cual se le asigna un valor en una magnitud específica a condiciones definidas, se toma como referencia o punto

de partida para calibraciones y establecer así una cadena de trazabilidad metrológica. Según el VIM 3° ed. el patrón de medida es la “Realización de la definición de una magnitud dada, con un valor determinado y una incertidumbre de medida asociada, tomada como referencia”. (27)

Un ejemplo es el Kilogramo patrón encontrado en la Oficina Internacional de Pesas y Medidas en Paris Francia el cual es el patrón internacional o el patrón de medida para todos los patrones nacionales de los países inscritos en el tratado del metro. (34)

3.10.8 Trazabilidad

La trazabilidad haciendo referencia a trazabilidad metrológica, es la propiedad de una medida o patrón el cual está relacionado en una serie de comparaciones o calibraciones de manera ininterrumpida con referencias establecidas tales como patrones nacionales e internacionales obteniendo una incertidumbre en cada comparación o calibración. (27) Según el VIM 3° Ed es la “propiedad de un resultado de medida por la cual el resultado puede relacionarse con una referencia mediante una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, cada una de las cuales contribuye a la incertidumbre de medida.”

(1)

Un ejemplo de esta es la trazabilidad con las masas (masas de Exactitud) E2 de un laboratorio, las cuales deben tener una incertidumbre establecida obtenida al momento de haber sido calibradas con masas E1 y estas a su vez deben tener una incertidumbre establecida en la calibración o comparación realizada con un patrón nacional, el patrón nacional a su vez tiene una incertidumbre establecida al momento de su calibración con el patrón internacional.

3.10.9 Calibración

Es un conjunto de operaciones bajo condiciones específicas en la cual se relacionan los valores obtenidos de la lectura en un equipo, de un sistema de medida, o de un material de referencia en comparación con los valores representados en las magnitudes dadas a un patrón. ⁽²⁷⁾

Según el VIM 3° Ed la calibración es la “operación que bajo condiciones especificadas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación.” ⁽¹⁾

No se debe confundir una calibración con un ajuste de medida ya que anteriormente se hacía referencia a este término para realizar los ajustes o autoajustes en equipos, así como también no se debe confundir con las verificaciones o comprobaciones. Un ejemplo es obtener la curva de calibración de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible con un MRC a las condiciones indicadas en su certificado, realizar las lecturas indicadas, comparar los datos obtenidos del equipo con los datos declarados del MRC y obtener una incertidumbre de medida para luego realizar el ajuste en las medidas a realizar en el espectrofotómetro.

3.10.10 Ajuste de medida

Conjunto de operaciones relacionadas sobre un sistema de medida para que proporcione indicaciones prescritas correspondientes a valores dados de la magnitud a medir. ⁽²⁷⁾ Conocido también como ajuste o autoajuste, en resumen, es llevar los valores indicados por un equipo a un valor específico.

3.10.11 Comprobación intermedia

Según el VIM 3° Ed la verificación se define como “aportación de evidencia objetiva de que un elemento dado satisface los requisitos especificados”. (27)

En el ejemplo 2 del VIM encontramos “La confirmación de que se satisfacen las propiedades de funcionamiento declaradas o los requisitos legales de un sistema de medida” Por lo que podemos establecer que en una verificación desde el punto de vista metrológico se realiza para evidenciar que se mantiene el estado de la calibración, para ello se debe elaborar un gráfico de control o una carta control que nos muestre el comportamiento y la desviación de los valores obtenidos en las medidas realizadas en comparación a los valores de referencia, además hay que establecer niveles de alertas y límites que nos indiquen que no se cumple con el estado de calibración o que hay algún elemento que este alterando el estado bajo control del proceso en cuestión.

Cabe aclarar que esta definición de verificación es la que se tomó dentro de la ISO/IEC 17025:2005, dado que el VIM no es actualizado y se toma de referencia el termino verificación para la comprobación. Dentro de una comprobación se prueba el correcto funcionamiento de un elemento, no solo en materia de metrología ya que un elemento puede mantener su estado de calibración sin variar, pero si presenta alguna falla mecánica o defecto en su funcionamiento, este no cumple con la comprobación ya que puede causar un error al momento de leer los datos o no permita realizar el proceso de manera adecuada.

Un ejemplo de esto es una balanza la cual puede haber sido calibrada una semana antes de su primera verificación, pero presenta una falla en la pantalla y los números no se muestran con claridad, posiblemente su calibración no haya variado, pero no es confiable tomar los datos de este equipo porque

aumenta la probabilidad de cometer un error al momento de la lectura, por lo tanto, no cumple con los requisitos especificados.

3.10.12 Deriva Instrumental

Es la “variación continua o incremental de una indicación a lo largo del tiempo, debida a variaciones de las características metrológicas de un instrumento de medida” ⁽²⁷⁾ dicho en otras palabras la deriva instrumental nos indica la estabilidad que tiene un instrumento de medida con respecto al tiempo, se mide calculando la variación en la lectura entre calibraciones. Esta nos da un estimado del tiempo en que un instrumento cumple con el error máximo permitido.

3.10.13 Error máximo permitido

“Valor extremo del error de medida, con respecto a un valor de referencia conocido, permitido por especificaciones o reglamentaciones, para una medición, instrumento o sistema de medida dado”, ⁽²⁷⁾ no es conveniente utilizar la tolerancia de un instrumento como error máximo. Generalmente el error máximo está establecido para cada equipo o se determina de manera interna tomando como el error máximo permitido un valor el cual no altere de manera significativa una medida o un proceso. Un ejemplo la temperatura del baño de un disolutor el cual tiene un rango dentro del cual los valores obtenidos en esta prueba no alteren el resultado real del analito.

3.10.14 Tolerancia

Límite global para todos los instrumentos de un mismo modelo. La tolerancia es el error de medida máximo que se puede esperar dentro de un conjunto de instrumentos con el mismo modelo y durante un periodo de tiempo determinado (típicamente un año). Por ejemplo, una tolerancia del 2% en la medida de 1 A para un modelo de amperímetro, significa que cualquier amperímetro de dicho

modelo al que se le aplique 1A nominal en un tiempo no superior al año de ser reajustado. ⁽³⁰⁾

3.10.15 Material de Referencia

Material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades cualitativas, por ejemplo, agua de pureza declarada, cuya viscosidad dinámica se emplea para la calibración de viscosímetros. ⁽²⁷⁾

O una solución buffer, la cual se utiliza como referencia para comprobar un pH metro, preparada dentro de un laboratorio con un procedimiento establecido y utilizando reactivos con una pureza declarada utilizándose dentro del tiempo de vida útil en condiciones de almacenamiento adecuadas.

3.10.16 Material de Referencia Certificado

Material de referencia acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas, con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos. ⁽²⁷⁾ Por ejemplo, las soluciones buffer con su respectivo certificado de calibración declarando su incertidumbre y demostrando su trazabilidad, las cuales son utilizadas para realizar las calibraciones de pHmetros.

3.10.17 Exactitud

Es la proximidad entre un valor medido y un valor verdadero de un mensurando. Entre más exacto es un instrumento este se acerca más al valor real de medida.

⁽²⁷⁾

3.10.18 Precisión

Definido como proximidad entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas. ⁽²⁷⁾ Teniendo en cuenta los conceptos anteriores se explicará en qué consiste, lo que es un Laboratorios de Ensayo y Calibración.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio:

La presente investigación se cataloga como:

- Transversal: Se recopilaron y se analizaron los requisitos de las normativas actuales y su aplicación en el desarrollo de los procedimientos para las comprobaciones intermedias, en un periodo de tiempo determinado.
- Bibliográfico: El presente trabajo de investigación es del tipo bibliográfico debido que trata de dar respuesta a un problema través de un enfoque teórico, fundamentado en una exhaustiva investigación bibliográfica a través de las diferentes fuentes de información confiables. Se revisaron los documentos y registros de las comprobaciones intermedias, ya existentes dentro del laboratorio de ensayo.
- Observacional: Se enfoca en la observación sin modificar la variable de investigación, Los procedimientos se elaboraron a partir del comportamiento de los equipos sin modificar ninguna variable debido a que se utilizaron los registros con los que ya contaba el laboratorio

4.2 Investigación bibliográfica:

Se realizó una búsqueda de información referente a la elaboración y ejecución de procedimientos de comprobaciones intermedias y a los métodos de control estadístico en: Libros, Normativas internacionales, trabajos de investigación y en bibliotecas tales como:

- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES)
- Central de la Universidad de El Salvador (UES)

- P. Florentino Idoate, S.J de la Universidad Centroamericana José Simeón Cañas (UCA)
- Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Rafael Meza Ayáu de la Universidad Don Bosco (UDB)
- Internet

4.3 Investigación de Campo

Se hizo una entrevista de forma virtual con los encargados del laboratorio y se les consulto con cuantos equipos contaban, nos informaron que poseían 10 equipos de medición de los cuales 3 de ellos poseen material de referencia certificado (MRC), con base a esto se elaboró el listado de equipos de medición y se aplicaron los criterios de selección para la elaboración de los procedimientos.

En el presente trabajo de graduación se tomó como referencia la Norma ISO/IEC 17025:2017, específicamente el requisito 7.7 “Aseguramiento de la validez de los resultados” en el numeral “7.7.1” literales “c” y “e”, dentro de este numeral se indica el uso de técnicas estadísticas en la revisión de los datos.

(Ver Anexo N°1)

Una técnica estadística la cual es una herramienta eficaz para el monitoreo de los resultados y la detección de tendencias son los gráficos de control.

La investigación de campo se realizó dentro de un laboratorio de ensayo de medicamentos acreditado bajo la norma antes mencionada.

4.3.1 Universo

El universo referido en este estudio está constituido por 10 equipos de medición utilizados en un laboratorio de ensayo.

4.3.2 Muestra

Al revisar el listado se tomó como criterio de selección aquellos equipos con los que disponen de material de referencia certificado (MRC) de los cuales, se logró evidenciar que 3 de los 10 equipos de medición contaban con estos, por lo tanto, los equipos a los que se les elaboraron los procedimientos de comprobación intermedia fueron únicamente a 3.

4.4 Elaboración de listado de equipo de medición

Para la elaboración del listado de equipos de medición fue necesario diseñar un cuadro que contiene los siguientes elementos:

- Encabezado (logotipo del laboratorio, nombre del cuadro, realizado por y fecha
- N° (se refiere a la cantidad de equipos)
- Nombre del equipo
- Marca
- Modelo
- Una sección en la cual se indica la disponibilidad del MRC dentro del
- laboratorio
- Una columna donde se indica la factibilidad de elaborar el procedimiento
- partiendo de la disponibilidad del MRC.

El cuadro se elaboró con el fin de enlistar todos los equipos de medición que son utilizados en los diferentes análisis fisicoquímicos que realiza el laboratorio (Ver Anexo N°2).

4.5 Elaboración de Procedimientos de comprobación intermedia de los equipos de medición seleccionados.

Una vez revisado el listado de los equipos de medición con su respectivo MRC, se procedió a elaborar los procedimientos de comprobación intermedia respectivamente, los cuales tienen el siguiente formato (Ver Anexo N°3)

Encabezado del Procedimiento:

El cual contiene la siguiente información:

- Logotipo del laboratorio
- Nombre del procedimiento
- Código del procedimiento
- Número de versión
- Número de página

Cuerpo del Procedimiento:

- Objetivo: Es la meta o finalidad del procedimiento.
- Alcance: Hace referencia a aquellos equipos a los que aplica el procedimiento.
- Responsables: Son aquellas personas capacitadas, autorizadas y que ejecutan lo descrito en el procedimiento.
- Generalidades: Contiene definiciones o conceptos generales, para la correcta ejecución del procedimiento
- Desarrollo: El cual contiene la siguiente información:
 1. Equipos y materiales
 2. Operaciones preliminares
 3. Manipulación correcta de los estándares
 4. Criterios de aceptación

5. Proceso de comprobación (Verificación de integridad física del instrumento, Prueba de Repetibilidad, Prueba de exactitud, Prueba de linealidad)

6. Evaluación estadística de los resultados

- Frecuencia: Se documentó el tiempo en el cual se realiza lo descrito dentro del procedimiento.
- Referencia bibliográfica: Se colocaron las fuentes consultadas de donde se tomó información para la elaboración de cada procedimiento.
- Hoja de Registros: Se realizó un registro para la evaluación de métodos analíticos, precisión entre analistas y equipos.
- Pie de página: Incluye el nombre, firma y fecha de quien elaboró, revisó y autorizó el procedimiento

NOTA:

El procedimiento tendrá una estructura general, sin embargo, se elaboró un procedimiento específico para cada equipo dentro del cual se adaptaron las siguientes pruebas:

- Balanza analítica: se tomaron las pruebas de exactitud, repetibilidad y linealidad.
- Espectrofotómetro UV-VIS: se tomaron las pruebas de precisión de longitud de onda y precisión fotométrica.
- pHmetro: se tomaron las pruebas de la pendiente(slope), desplazamiento y exactitud.

4.6 Diseñó de una hoja de registro para la recolección de los datos obtenidos

De acuerdo con la BPD, es necesario que todo laboratorio cuente con una hoja de recolección de datos, para asegurar que los resultados obtenidos en una comprobación intermedia sean transcritos de manera segura.

Por lo tanto, en la presente investigación se procedió a diseñar un formato de hoja de registro para la recolección de datos para cada uno de los equipos seleccionados. Dicha hoja posee la siguiente estructura: (Ver Anexo N°4)

- Encabezado: Este contiene el logotipo del laboratorio, el nombre del laboratorio, nombre del formato (comprobación intermedia del equipo que corresponda)
- Datos del equipo: Esta sección contiene campos donde se documentan la marca, el modelo, serie y código interno del equipo.
- Datos del material de referencia: Esta sección contiene el N° de certificado, código interno, fecha de vigencia del MRC utilizado en la comprobación intermedia
- Verificación de la integridad física: En esta sección se verifica la integridad física del equipo como: fuente de alimentación, teclas, pantalla entre otros.
- Pruebas de comprobación: Esta sección incluye las pruebas que se encuentran declaradas en los apartados individuales de cada equipo, según lo indica la farmacopea de los Estados Unidos. En dichas pruebas se recopila los datos acordes a la prueba descrita dentro del procedimiento
- Observaciones: Dentro de esta sección se documenta cualquier hallazgo desviación encontrada en la prueba
- Realizado por: En esta sección se coloca la fecha, nombre y firma de la persona que realiza la comprobación.
- Verificado por: En esta sección se coloca la fecha, nombre y firma de la persona que verifica los datos de la comprobación.

- Código interno: Corresponde al código del registro

4.7 Elaborar las cartas de control estadístico para cada equipo de medición

Para el diseño de la carta de control estadístico utilizamos como referencia el gráfico de control de Levey - Jennings también conocida como carta media, el cual se utiliza para establecer límites de control y evaluar los resultados dentro de dichos límites.

Para la construcción del gráfico de control de Levey-Jennings, es necesario partir de una serie de datos. En la presente investigación fue necesario tomar datos ya existentes en el laboratorio de ensayo para poder tener datos estadísticos y poderlos utilizar en las cartas control y así poder aplicar las técnicas estadísticas a los datos históricos que poseía dicho laboratorio. Una vez ingresados los datos en las hojas registro se procedió a obtener la media o promedio de dicha serie de datos mediante la siguiente fórmula:

$$\bar{X} = \frac{\sum X1}{n}$$

donde: La media es igual a la sumatoria de todos los datos (x1), dividido entre el número de datos (n).

Luego se procedió al cálculo de la desviación estándar (S) mediante la siguiente fórmula:

$$S = \frac{\sum(x-x_1)^2}{n},$$

donde; La desviación estándar (S) es igual a la sumatoria de la media menos cada valor individual elevado al cuadrado, dividido entre el número de datos. Una vez obtenidos los valores de la media y desviación estándar, se calcularán los límites de control, de la siguiente manera:

- $\bar{X} \pm 2S$; obteniendo un límite superior e inferior de control
- $\bar{X} \pm 3S$; obteniendo un límite superior e inferior de acción

Finalmente, los datos obtenidos fueron introducidos en una tabla y graficados en Microsoft Excel. El formato de la carta control poseen la siguiente estructura:

- Encabezado: Este contiene el logotipo del laboratorio, el nombre del laboratorio, nombre del formato (Carta de Control)
- Datos del equipo: Esta sección contiene campos donde se documentan la marca, el modelo, serie y código interno del equipo.
- Tabla de resultados:
 1. N° (se refiere a la cantidad de resultados)
 2. Fecha: tiempo en el cual se realizó la comprobación intermedia
 3. Resultado: Esta sección posee los resultados obtenidos en las comprobaciones intermedias de cada equipo
 4. Valor nominal: Es un valor fijo el cual no varia
 5. Límite superior e inferior de acción
 6. Límite superior e inferior de control
 7. Promedio
 8. Desviación estándar

- Cálculo de los límites de acción y control
- Observaciones: Dentro de esta sección se documenta cualquier hallazgo o desviación encontrada en la prueba
- Realizado por: En esta sección se coloca la fecha, nombre y firma de la persona que realiza la comprobación.
- Verificado por: En esta sección se coloca la fecha, nombre y firma de la persona que verifica los datos de la comprobación.
- Código interno: Corresponde al código del registro
- Gráfico de control: Contiene todos los resultados para evaluar las tendencias

La norma ISO/IEC 17025:2017 en el numeral 7.7 recomienda el uso de cartas de control como una herramienta para realizar el seguimiento de las tendencias de los datos provenientes, asegurando la validez de los resultados

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Listado de equipos de medición

Para la elaboración del listado fue necesario diseñar un cuadro con el fin de enlistar todos los equipos de medición que son utilizados en los diferentes análisis fisicoquímicos que realiza el laboratorio (ver Anexo N°2).

A medida se iban enlistados los equipos de medición se documentaba la existencia del MRC disponible para cada equipo, si el equipo contaba con su MRC se indicaba, si procedía la elaboración del procedimiento de comprobación intermedia, para cada equipo seleccionado.

Con la información recopilada en el Cuadro N°1 se observa que de los 10 equipos enlistados solo 3 poseen materiales de referencia certificados (MRC o CRM) por sus siglas en inglés. Dicho certificado provee información de parte del fabricante o el agente que emite el certificado validando que el material de referencia cumple con especificaciones y por lo tanto aporta trazabilidad de las mediciones realizadas. Los equipos considerados en la investigación son: Balanza Analítica, Espectrofotómetro Ultravioleta Visible y pH-metro por lo que fue posible proceder a la elaboración de los procedimientos de comprobaciones intermedias respectivamente para cada uno de los equipos.

Cuadro N°1 Listado de equipos de medición seleccionados

		Listado de Equipos de Medición					
		Realizado por: German David Mena Najarro José Jarek Cortez Castillo					
Fecha: 2022/_/02/_/10							
No.	Nombre del Equipo	Marca	Modelo	MRC está disponible dentro del laboratorio?		¿Se procede a realizar Procedimiento ?	
				Si	No	Si	No
1	Balanza Analítica	COBOS PRECISIÓN	AY-220	√		√	
2	Cromatógrafo Líquido de Alta Eficacia	SHIMADZU	LC-2010AHT		√		√
3	Espectrofotómetro Ultravioleta Visible	PERKIN-ELMER	LAMBDA 35	√		√	
4	pH-metro	CRISON	BASIC 20	√		√	
5	Micro - balanza	SARTORIUS	MC5		√		√
6	Micrómetro	STAINLESS HARDEND	MC5		√		√
7	Balanza de Carga Superior	SARTORIUS	QC7DCE-S		√		√
8	Espectrofotómetro Infrarrojo	PERKIN-ELMER	RXI		√		√
9	Aparato para Punto de Fusión	ELECTROTHERMAL	LAMBDA 35		√		√
10	Conductímetro	CRISON INSTRUMENTS	Conductivity meter 524		√		√

Fuente: Elaboración Propia

Luego de identificar cuales equipos de medición poseían MRC, se procedió a recopilar información necesaria a través de los manuales de los equipos de medición, farmacopea vigente y sitios oficiales, su funcionamiento, el método de comprobación y sus requisitos con base a lo indicado en los documentos oficiales.

5.2 Procedimientos de comprobación intermedia de los equipos de medición.

El contenido de los procedimientos fue redactado de forma sencilla y de fácil comprensión, con el objetivo de que el operario o la persona que lo ejecutara se le facilite su aplicación. Cada procedimiento está constituido por los siguientes elementos: Encabezado del Procedimiento, Cuerpo del Procedimiento (Objetivo, Alcance, Responsables, Generalidades, Desarrollo, Frecuencia, Referencia bibliográfica, Hoja de Registros y Pie de página. Para cada proceso se aseguró que se incluyeran las indicaciones para que durante los procesos de comprobación las condiciones fueran optimas, las cuales eran ambientar el equipo, una limpieza adecuada para evitar algún contaminante, los criterios de aceptación que posee cada uno de los equipos, el manejo adecuado de los estándares y los cuidados para cada uno de ellos.

A continuación, se muestran los procedimientos de comprobación intermedia de cada uno de los equipos de medición seleccionados:

- Procedimiento de Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas
- Procedimiento de Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS
- Procedimiento de Comprobación Intermedia para pHmetro

5.2.1 Procedimiento de Comprobación Intermedia Para Balanzas Analíticas

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 1 de 12

1. Objetivo

Establecer el procedimiento para realizar la comprobación intermedia a Balanzas Analíticas dentro de un laboratorio de ensayo fisicoquímico de medicamentos.

2. Alcance

Balanza analítica, marca Cobos, modelo AY220, serie D439700051, código interno EM-4 del laboratorio de ensayo fisicoquímico de medicamentos.

3. Responsables

- **Coordinador del Área:** Verificar y velar la difusión y ejecución del siguiente procedimiento de la manera indicada.
- **Químico Analista:** Conocer y aplicar lo indicado en este procedimiento.
- **Técnico auxiliar:** Comprender y aplicar lo indicado en este procedimiento.

4. Generalidades

Definiciones:

- **Comprobación:** Constancia ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio o exactas de documentos que se realizan para evaluar la conformidad de un producto o servicio en un momento acordado. ⁽⁴⁾
- **d:** es el menor intervalo de la escala de la balanza o división mínima. ⁽³⁾
- **Exactitud:** Es la proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor referencia aceptado. ⁽⁴⁾
- **Material de Referencia Certificado (MRC):** Material de referencia acompañado de un certificado, en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y en el que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con un nivel declarado de confianza. ⁽⁴⁾
- **Precisión:** Es la proximidad de concordancia entre los resultados de pruebas independientes obtenidos bajo condiciones estipuladas. ⁽⁴⁾

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 2 de 12

- **Repetibilidad:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinación independientes realizadas por un solo analista, usando los mismo instrumentos y métodos. ⁽⁴⁾

5. Desarrollo

5.1 Equipos y materiales

BALANZA ANALITICA
(EQUIPO)



MASAS
(MATERIAL ESTANDAR)



PINZA
(MATERIAL)



GUANTES DE ALGODÓN
(MATERIAL)



5.2 Operaciones preliminares:

5.2.1 Cuidados previos del uso de la balanza:

- a) La mesa de pesaje no debe transmitir vibraciones

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 3 de 12

- b) Evitar colocar la balanza en dirección de corrientes de aire
- c) No colocar la balanza bajo la luz directa del sol Verificar que el equipo esté conectado a un toma corriente
- d) Limpiar el plato de la balanza con una escobilla sintética, y por fuera con una franela previo al inicio de las operaciones
- e) Asegurar que la balanza esté nivelada, de ser necesario mover los tornillos de nivel hasta que la burbuja de aire se encuentre en el centro
- f) Ambientar la balanza al menos 30 minutos antes de iniciar su uso con el objetivo que se establezca
- g) Realizar el autoajuste (ver procedimiento de operación del equipo)

5.2.2 Información general de la manipulación correcta de las masas:

- a) Almacenar las masas en su embalaje original para evitar la acumulación de polvo.
- b) Utilizar guantes de algodón que no desprenda mota.
- c) Utilizar pinzas con punta especiales para evitar daños en la masa
- d) Revisar la superficie de la masa y asegurar que no tenga contaminantes
- e) No limpiar las masas con sustancias químicas abrasivas ni causticas
- f) Climatizar las pesas

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 4 de 12

5.3 Parámetros y Criterios de aceptación

Parámetro	Criterio de aceptación
Exactitud	La exactitud de una balanza es satisfactoria, si su valor de pesada está dentro del 0.10% del valor del peso de prueba, según lo establecido por la farmacopea, según apartado <41>
Repetibilidad	La Repetibilidad es satisfactoria si el doble de la desviación estándar, del valor pesado dividido por el peso neto más pequeño deseado no excede el 0.10%, "si la desviación estándar es < 0.41d el peso mínimo es = 2000 x 0.41d, pero si la desviación estándar es mayor a 0.41 d, el peso mínimo es= 2000 x S", de acuerdo con la USP 46 NF41
Linealidad	El porcentaje de desviación con respecto al valor nominal de cada uno de los valores no debe ser mayor al 0.05% según el apartado <1251> de acuerdo con la USP 46 NF41

5.4 Proceso de Comprobación

5.4.1 Verificación de integridad física del instrumento

Realizar una inspección visual de los componentes de la balanza, estos no deben presentar daño o en su defecto el daño no debe afectar el buen funcionamiento de este. Documentar la información en la hoja de recolección de datos (Código: R01-CI-BAL-01). Prestar especial cuidado a los siguientes componentes: Fuente de alimentación, Indicador de nivel, Tornillos de nivelación, Puertas de vidrio, Platillo o centro de carga, Teclas o botones y Pantalla (legible)

5.4.2 Prueba de Repetibilidad

Verificar la precisión del instrumento a través de la prueba de repetibilidad de la siguiente manera:

Recolección de datos: (Utilizar la Hoja de Recolección de Datos (Código: R01-CI-BAL-01).

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 5 de 12

- a) Presionar la tecla TARA con las puertas de la balanza cerradas.
- b) Abrir la puerta, y colocar una masa de 100 g al centro del plato, cerrar la puerta y registrar la lectura obtenida en la hoja de recolección de datos (Código: R01-CI-BAL-01). Retirar la masa y presionar la tecla tara nuevamente
- c) Repetir lo indicado en los literales del a) al c) hasta obtener el resultado de diez lecturas registradas.
- d) Tabulación de resultados: (Utilizar la Hoja de Resultados (Código: R02-CI-BAL-01)).

Una vez se dispone de todos los datos se procede con lo siguiente:

- a) Determinar la desviación estándar (S)
- b) Luego multiplicar el valor obtenido de la desviación estándar (S) por 2.
- c) Colocar el valor de la resolución de la escala de la balanza d
- d) Luego proceder a multiplicar el valor de (d) por 0.41
- e) Determinar el peso mínimo (g): Para la determinar el peso mínimo se puede presentar uno de los siguientes casos:
 - Cuando la desviación estándar es $< 0.41d$ el peso mínimo es $= 2000 \times 0.41d$
 - Cuando la desviación estándar es $\geq 0.41d$ el peso mínimo es $= 2000 \times S$
- f) La repetibilidad se determina con la siguiente fórmula

$$Repetibilidad = \frac{2s}{\text{peso mínimo}} * 100\%$$

- g) Comparar el resultado obtenido en la repetibilidad con el criterio de aceptación, ver numeral 5.3

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 6 de 12

5.4.3 Prueba de exactitud

Verificar la exactitud del instrumento de la siguiente forma:

- a) De la serie de datos obtenida en el numeral 5.4.2 literal c) seleccionar el peso MAX y el peso MIN
- b) Determinar el porcentaje de desviación con respecto al valor nominal
- c) La exactitud se determina con la siguiente fórmula

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{valor nominal}}{\text{valor nominal}} \pm 0.10\%$$

- d) Comparar el resultado obtenido en la exactitud con el criterio de aceptación, ver numeral 5.3

5.4.4 Prueba de linealidad

Para desarrollar la prueba de linealidad se evalúan los pesos correspondientes al 5 %, 50 % y el 100 % de la capacidad de la balanza:

- a) Presionar la tecla TARA con las puertas de la balanza cerradas.
- b) Abrir la puerta, colocar una masa de 10 g (correspondiente al 5 % de la capacidad de la balanza) en el centro del plato, cerrar la puerta y registrar la lectura obtenida en la hoja de recolección de datos.
- c) Retirar la masa y presionar la tecla tara nuevamente
- d) Abrir la puerta, colocar una masa de 100 g (correspondiente al 50 % de la capacidad de la balanza) en el centro del plato, cerrar la puerta y registrar la lectura obtenida en la hoja de recolección de datos.
- e) Retirar la masa y presionar la tecla tara nuevamente

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 7 de 12

- f) Abrir la puerta, colocar una masa de 200 g (correspondiente al 100 % de la capacidad de la balanza) en el centro del plato, cerrar la puerta y registrar la lectura obtenida en la hoja de recolección de datos.
- g) Retirar la masa y presionar la tecla tara nuevamente.
- h) Aplicar para cada una de las masas la siguiente fórmula

$$\text{Linealidad} = \frac{\text{peso obtenido} - \text{valor nominal}}{\text{valor nominal}} = \pm 0.05\%$$

- i) Comparar el resultado obtenido en la linealidad con el criterio de aceptación, ver numeral 5.3

5.5 Evaluación estadística de los resultados:

- a) Recolección de datos: Utilizar la Hoja de Cartas de Control estadístico (Código: R03-CI-BAL-01)
- b) Completar los datos de equipo en las casillas correspondiente (Marca, Modelo, serie, código interno del equipo)
- c) Ingresar la serie de resultados obtenido de la prueba de repetibilidad, en la casilla de “Resultados”
- d) Seguidamente calcular el Promedio de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (PROMED) en Excel
- e) Posteriormente calcular la Desviación Estándar de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (DESVEST) en Excel
- f) Luego ingresar en la columna el Valor Nominal, el cual se determina a partir del valor de la masa utilizada en la prueba de Repetibilidad
- g) Calcular cada uno de los límites de la carta control, de la siguiente manera:
Límite de Acción: es el promedio más o menos tres veces la desviación estándar.

$$LA = \bar{X} \pm 3S$$

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 8 de 12

Límite de Control: es el promedio más o menos dos veces la desviación estándar.

$$LC = \bar{X} \pm 2S$$

Al realizar estos cálculos se obtienen dos límites de acción y dos límites de control, es decir, límites superiores con la suma y límites inferiores al restar.

- h) Calcular los límites y completar las columnas respectivamente para cada caso.
- i) Seleccionar todos los datos de la tabla y graficar haciendo uso del gráfico de Dispersión con líneas rectas y marcadores
- j) Evaluar de forma visual si alguno de los datos obtenidos se encuentra fuera de los límites calculados previamente.
- k) Completar los datos que se encuentran definidos al pie del formato R03-CI-BAL-01 (Observaciones, Responsables, Fecha)

6. Frecuencia

- Trimestral según frecuencia
- Posterior a una calibración
- Posterior a un mantenimiento preventivo
- Posterior a un mantenimiento correctivo
- A criterio del personal del laboratorio según necesidad.

7. Referencia bibliográfica

1. Clasificaciones de Pesas OIML R 111, ASTM E 617 y NIST F (2010) [En línea] Web: <https://goo.su/YeesW>
2. Cómo realizar un pesaje correcto (2015) [En línea] Web: <https://goo.su/H0AJ>

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
Versión: 01		Página 9 de 12

3. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <1251> PESADA DE UNA BALANZA ANALITICA, Apartado <41>BALANZAS.
4. La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos (2016) [En línea] Web: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf>
5. La correcta manipulación de las pesas, Diez consejos prácticos (2014) [En línea] Web: <https://goo.su/Lblv>
6. Lineamientos para la determinación de intervalos de calibración de los instrumentos de medición (2007) [En línea] Web: <https://goo.su/UzYj0>
7. METTLER TOLEDO, PNT para comprobaciones de repetibilidad (2022) [En línea] Web: <https://goo.su/VpAYcJ>
8. PESAJE USP CAPITULOS 41 Y 1251.pdf (2019) [En línea] Web: <https://goo.su/EalJGG>

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
	Versión: 01	Página 10 de 12

8. Hoja de registro

- Hoja de Recolección de Datos de Balanza (Código: R01-CI-BAL-01)

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (MASAS)			
	MASA DE 10 g	MASA DE 100 g	MASA DE 200 g
N° DE CERTIFICADO			
CÓDIGO INTERNO			
FECHA DE VIGENCIA			
CLASE DE MASA	E2		
VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FÍSICA		EXACTITUD/REPETIBILIDAD	
PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME	N°	PESO 100 (g)
Fuente de alimentación		1	
Indicador de nivel		2	
Tornillos de nivelación		3	
Puertas de vidrio		4	
Platillo o centro de carga		5	
Teclas o botones		6	
Pantalla		7	
		8	
		9	
		10	
LINEALIDAD			
	PESO 10 (g)	PESO 100 (g)	PESO 200 (g)
Observaciones: _____			
Realizado por: _____ Fecha: _____			
Verificado por: _____ Fecha: _____			

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Balanzas Analíticas	Código: CI-BAL-01
	Versión: 01	Página 11 de 12

- Hoja de Resultados (Código: R02-CI-BAL-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS HOJA DE RESULTADOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (MASAS)			
	MASA DE 10 g	MASA DE 100 g	MASA DE 200 g
N° DE CERTIFICADO			
CÓDIGO INTERNO			
FECHA DE VIGENCIA			
CLASE DE MASA	E2		
REPETIBILIDAD		EXACTITUD	
N°	PESO 100 (g)	N°	PESO 100 (g)
1		PESO MAX	
2		PESO MIN	
3		% MAX	
4		% MIN	
5			
6			
7			
8			
9			
10			
S			
2S			
d (g)			
0.41d			
Peso mínimo (g)			
Repetibilidad (%)			
$\text{Repetibilidad} = \frac{2S}{\text{Peso mínimo}} * 100\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
La Retibilidad es satisfactoria si el doble de la desviación estandar, del valor pesado dividido por el peso neto más pequeño deseado no excede el 0.10%, " si la desviación estandar es < 0.41d el peso mínimo es = 2000 x 0.41d, pero si la desviación estandar es mayor a 0.41 d, el peso mínimo es= 2000 x S"			
LINEALIDAD			
	PESO 10 (g)	PESO 100 (g)	PESO 200 (g)
$\text{Linealidad (para cada valor nominal individual)} = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{Valor nominal}}{\text{Valor nominal}} = \pm 0.05\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
El porcentaje de desviación con respecto al valor nominal de cada uno de los valores no debe ser mayor al 0.05% según el apartado <1251> de la USP			
Observaciones: _____			
Realizado por: _____		Fecha: _____	
Verificado por: _____		Fecha: _____	
Código: R02-CI-BAL-01			

5.2.2 Procedimiento de Comprobación Intermedia Para Espectrofotómetro UV-VIS

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código:CI-EF-01
Versión: 01		Página 1 de 10

1. Objetivo

Establecer el procedimiento para realizar la comprobación intermedia a Espectrofotómetro dentro de un laboratorio de ensayo fisicoquímico de medicamentos.

2. Alcance

EL Espectrofotómetro, Marca Perkin Elmer, Modelo Lambda 35, Código interno EM-1.

3. Responsables

- **Coordinador del Área:** Verificar y velar la difusión y ejecución del siguiente procedimiento de la manera indicada.
- **Químico Analista:** Conocer y aplicar lo indicado en este procedimiento.
- **Técnico auxiliar:** Comprender y aplicar lo indicado en este procedimiento.

4. Generalidades

Definiciones:

- **Comprobación:** Constancia ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio o exactas de documentos que se realizan para evaluar la conformidad de un producto o servicio en un momento acordado. ⁽³⁾
- **Exactitud:** Es la proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor referencia aceptado ⁽³⁾
- **Material de Referencia Certificado (MRC):** Material de referencia acompañado de un certificado, en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y en el que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con un nivel declarado de confianza. ⁽³⁾
- **Precisión fotométrica:** Se denomina precisión fotométrica a la medida de la dispersión de una serie de mediciones de absorbancia alrededor de la media, y se expresa como coeficiente de variación porcentual. ⁽²⁾

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código:CI-EF-01
Versión: 01		Página 2 de 10

- **Precisión de longitud de onda:** verifica el grado de concordancia entre la longitud de onda seleccionada para la máxima absorbancia y la longitud de onda de referencia. ⁽²⁾

5. Desarrollo

5.1 Equipos y materiales

ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS
(EQUIPO)



FILTRO SOLIDO DE DIDIMIO WAV-7
(MATERIAL ESTANDAR)



GUANTES DE LATEX
(MATERIAL)



5.2 Operaciones preliminares:

5.2.1 Cuidados previos del uso del espectrofotómetro UV-VIS:

- a) La mesa de trabajo no debe transmitir vibraciones
- b) No colocar el espectrofotómetro bajo la luz directa del sol
- c) Verificar que el equipo y la computadora estén conectados a un tomacorriente
- d) Encender el espectrofotómetro al menos 30 minutos antes de iniciar su uso con el objetivo de que esta se estabilice.
- e) Encender la computadora que está conectada al equipo
- f) Abrir el software de operación del equipo (UV WIN LAB)

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código: CI-EF-01
Versión: 01		Página 3 de 10

5.2.2 Información general de la manipulación correcta de los filtros vidrio de Didimio:

- a) Guardar los filtros en su embalaje original para evitar la acumulación de polvo.
- b) Utilizar guantes libres de polvo para evitar contaminar los filtros.
- c) Revisar la superficie de los filtros y asegurar que no tenga contaminantes.
- d) No limpiar los filtros con sustancias químicas abrasivas ni causticas

5.3 Parámetros y criterios de aceptación

Parámetros	Criterio de aceptación
Precisión de longitud de onda	El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal, según certificado del filtro < 0,5 nm para instrumentos de Exploración según USP
Precisión fotométrica	El resultado de la absorbancia obtenido debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda, según certificado del filtro SD $\leq 0,005$ A (para absorbancia ≤ 1 A); SD $\leq 0,5\%$ (para absorbancia > 1A) según USP

5.4 Proceso de Comprobación

5.4.1 Verificación de integridad física del instrumento:

Realizar una inspección visual de los componentes del espectrofotómetro estos no deben presentar daño o en su defecto el daño no debe afectar el buen funcionamiento de este. Documentar la información en la hoja de recolección de datos (Código: R01-CI-EF-01). Prestar especial cuidado a los siguientes componentes: Tapa de porta muestra, Cable del Espectrómetro, Celda, Teclas o botones, computadora, cable de comunicación con la computadora, Fuente de alimentación eléctrica

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código:CI-EF-01
Versión: 01		Página 4 de 10

5.4.2 Prueba de precisión fotométrica

Comprobar la precisión del instrumento a través de la prueba de Precisión de longitud de onda de la siguiente manera:

- a) Abrir el software UV WIN LAB seleccionar el método de “Precisión fotométrica” el cual consiste en realizar una lectura de absorbancia en las longitudes de onda 270nm, 280nm, 300nm, 320nm y 340nm.
- b) Abrir la tapa del compartimento de muestras, verificar que el paso de los rayos de luz esté libre.
- c) Colocar el filtro de vidrio de didimio en el compartimento próximo al analista. El compartimento detrás de este corresponde al blanco a utilizar en la prueba (para este caso aire).
- d) Cerrar la tapa de compartimento de muestras.
- e) Iniciar el análisis desde el software UV WIN LAB presionando el botón “Start”, el equipo mostrará un mensaje cada vez que cambie su longitud de onda para confirmar que la muestra este colocada en el compartimento, seleccionar “aceptar”.
- f) Para cada longitud de onda se mostrará un dato de absorbancia, documentar los datos en la Hoja de Recolección de Datos Código: R01-CI-EF-01.

5.4.3 Prueba de Precisión de longitud de onda

Comprobar la precisión del instrumento a través de la prueba de Precisión de longitud de onda de la siguiente manera:

- a) Abrir el software UV WIN LAB seleccionar el método de “Precisión de longitud de onda” el cual consiste en realizar un barrido entre el rango de 300 a 900 nm.
- b) Abrir la tapa del compartimento de muestras, verificar que el paso de los rayos de luz esté libre.
- c) Colocar el filtro de vidrio de didimio en el compartimento próximo al analista. El compartimento detrás de este corresponde al blanco a utilizar en la prueba (para este caso aire).
- d) Cerrar la tapa de compartimento de muestras

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código:CI-EF-01
Versión: 01		Página 5 de 10

- e) Iniciar el análisis desde el software UV WIN LAB presionando el botón “Start”, el equipo realizará inicialmente un barrido correspondiente a la muestra del blanco, luego realizará el barrido del vidrio de didimio. Esperar a que el análisis finalice.
- f) Comparar los datos obtenidos de los picos máximos obtenidos con los datos indicados en el certificado de calibración del filtro de vidrio de didimio 328.9 nm, 472.0 nm, 512.3 nm, 681.1 nm y 875.7 nm, estos deben corresponder según lo indicado en el numeral 5.3. otros datos de picos máximos obtenidos durante el barrido realizado no son relevantes para la prueba.
- g) Documentar los datos en la Hoja de Recolección de Datos Código: R01-CI-EF-01.

5.5 Evaluación estadística de los resultados:

- a) Recolección de datos: Calcular el error de los datos obtenidos en las pruebas de precisión fotométrica y Precisión de longitud de onda, este error se denomina como “Desviación con respecto al valor nominal”, Utilizar para ello la Hoja de Cálculo código R02-CI-EF-01.
- b) Completar los datos de equipo en las casillas correspondiente (Marca, Modelo, serie, código interno del equipo)
- c) Trasladar los resultados registrados en la Hoja de recolección de datos Código R01-CI-EF-01 hacia las casillas “resultado” de la Hoja de Cálculo código R02-CI-EF-01, se mostrarán los datos de “Desviación con respecto al valor nominal” para cada una de las pruebas.
- d) Trasladar los datos “Desviación con respecto al valor nominal” de la Hoja de recolección de datos Código R02-CI-EF-01 hacia la carta control Código R03-CI-EF-01 para precisión fotométrica y R04-CI-EF-01 para Precisión de longitud de onda.
- e) Seguidamente calcular el Promedio de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (PROMED) en Excel

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código: CI-EF-01
Versión: 01		Página 6 de 10

- f) Posteriormente calcular la Desviación Estándar de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (DESVEST) en Excel
- g) Luego ingresar en la columna el Valor Nominal, el cual se determina a partir del valor del error permitido por el certificado del filtro de Vidrio de Didimio.
- h) Calcular cada uno de los límites de la carta control, de la siguiente manera:
Límite de Acción: es el promedio más o menos tres veces la desviación estándar.

$$LA = \bar{X} \pm 3S$$

Límite de Control: es el promedio más o menos dos veces la desviación estándar.

$$LC = \bar{X} \pm 2S$$

Al realizar estos cálculos se obtienen dos límites de acción y dos límites de control, es decir, límites superiores con la suma y límites inferiores al restar.

- i) Calcular los límites y completar las columnas respectivamente para cada caso.
- j) Seleccionar todos los datos de la tabla y graficar haciendo uso del gráfico de Dispersión con líneas rectas y marcadores
- k) Evaluar de forma visual si alguno de los datos obtenidos se encuentra fuera de los límites calculados previamente.
- l) Completar los datos que se encuentran definidos al pie de los formatos R03-CI-EF-01 y R04-CI-EF-01 (Observaciones, Responsables, Fecha)

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código:CI-EF-01
Versión: 01		Página 7 de 10

6. Frecuencia

- Trimestral según frecuencia
- Posterior a una calibración
- Posterior a un mantenimiento preventivo
- Posterior a un mantenimiento correctivo
- A criterio del personal del laboratorio según necesidad.

7. Referencia bibliográfica

1. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <857> Espectrofotometría ultravioleta-visible.
2. Guía para la Verificación de Espectrofotometría UV– Visible utilizado en el análisis (2021) [En línea] Web: <https://goo.su/cNg14I>
3. La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos (2016) [En línea] Web: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf>
4. Perkin-Elmer Lambda 25 User Manual (2000) [En línea] Web: <https://goo.su/ygCraN>

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código: CI-EF-01
	Versión: 01	Página 8 de 10

8. Hoja de registro

- Hoja de recolección de datos para Espectrofotómetro (Código: R01-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DEL ESPECTROFOTOMETRO HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
DATOS DEL EQUIPO		
MARCA		SERIE
MODELO		CÓDIGO
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA		VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FISICA
NOMBRE		PARAMETROS
N° DE CERTIFICADO		CONFORME/NO CONFORME
CÓDIGO INTERNO		Tapa de portamuestra
FECHA DE VIGENCIA		Cable del Espectrofotometro
		Celda
		Teclas o botones
		Pantalla
		Fuente de alimentación eléctrica
PRECISIÓN DE LONGITUD DE ONDA		PRECISIÓN FOTOMÉTRICA
Valor nominal en nm	Resultado (nm)	Longitud de onda
328.9		Valor esperado (au)
472.0		Resultado (au)
512.3		270 nm
681.1		0.6186
875.7		280 nm
		0.5540
		300 nm
		0.5293
		320 nm
		0.3170
		340 nm
		0.2933
CRITERIO DE ACEPTACIÓN		CRITERIO DE ACEPTACIÓN
El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal		El resultado de la absorbancia obtenido, debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda
Observaciones: _____		
Realizado por: _____ Fecha: _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		
Código: R01-CIEF-01		

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para Espectrofotómetro UV-VIS	Código: CI-EF-01
Versión: 01		Página 9 de 10

- Hoja de cálculo para Espectrofotómetro (Código: R02-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DEL E SPECTROFOMETRO HOJA DE CALCULO			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA			
NOMBRE		CÓDIGO INTERNO	
N° DE CERTIFICADO		FECHA DE VIGENCIA	
PRECISIÓN DE LONGITUD DE ONDA			PRECISIÓN FOTOMÉTRICA
Valor nominal en nm	Resultado (nm)	Desviación con respecto al valor nominal	Longitud de onda
328.9			270 nm
472.0			280 nm
512.3			300 nm
681.1			320 nm
875.7			340 nm
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			CRITERIO DE ACEPTACIÓN
El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal			El resultado de la absorbancia obtenido, debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda
Observaciones: _____			
Realizado por: _____ Fecha: _____			
Verificado por: _____ Fecha: _____			
Código: R02-CI-EF-01			

5.2.3 Procedimiento de Comprobación Intermedia para pHmetro

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 1 de 9

1. Objetivo

Establecer el procedimiento para realizar la comprobación intermedia a pHmetro dentro de un laboratorio de ensayo fisicoquímico de medicamentos.

2. Alcance

pHmetro, marca Crison, modelo BASIC 20, serie 143036, código interno EM-7 y EM-8 del laboratorio de ensayo fisicoquímico de medicamentos

3. Responsables

- **Coordinador del Área:** Verificar y velar la difusión y ejecución del siguiente procedimiento de la manera indicada.
- **Químico Analista:** Conocer y aplicar lo indicado en este procedimiento.
- **Técnico auxiliar:** Comprender y aplicar lo indicado en este procedimiento.

4. Generalidades

Definiciones:

- **Comprobación:** Constancia ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio o exactas de documentos que se realizan para evaluar la conformidad de un producto o servicio en un momento acordado. ⁽²⁾
- **Exactitud:** Es la proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor referencia aceptado. ⁽²⁾
- **Material de Referencia Certificado (MRC):** Material de referencia acompañado de un certificado, en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y en el que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con un nivel declarado de confianza. ⁽²⁾
- **Pendiente (slope):** Respuesta del electrodo expresada en mV por unidad de pH. ⁽⁴⁾
- **mV:** Unidad en la que se expresan los potenciales obtenidos con electrodos metálicos. ⁽⁴⁾

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 2 de 9

- **Desplazamiento:** Los mV generados por un electrodo al ser sumergido en una disolución de pH 7. Habitualmente oscila alrededor de $\pm 20\text{mV}$. Para el caso de este equipo se le nombra como potencial de asimetría. ⁽⁴⁾
- **Solución de almacenamiento:** solución electrolítica de cloruro de potasio de concentración 3 molar KCl (3M), utilizada para almacenar los electrodos del equipo. ⁽⁴⁾
- **Solución amortiguadora:** son soluciones comúnmente preparadas con un ácido o una base débil y su respectiva Sal. ⁽⁶⁾

5. Desarrollo

5.1 Equipos y materiales

PHMETRO
(EQUIPO)



BUFFER DE PH 4 Y PH 7
(MATERIAL ESTANDAR)



FRASCO LAVADOR O PIZETA
(MATERIAL)



PAÑO DE PAPEL LIBRE DE
PARTICULAS (MATERIAL)



	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 3 de 9

5.2 Operaciones preliminares:

5.2.1 Cuidado previo del uso del pHmetro:

- a) Limpiar externamente el equipo utilizando una franela para evitar contaminantes como polvo acumulado no perceptible a simple vista
- b) Verificar que el equipo esté conectado a un tomacorriente
- c) Encender el equipo al menos 30 minutos antes de iniciar su uso, con el objetivo de que esta se ambiente y estabilice.
- d) Lavar el electrodo con agua desmineralizada
- e) Secarlo con un paño o papel libre de partículas
- f) Al inicio de cada jornada de trabajo se debe realizar una calibración del equipo con estándar de referencia vigente según lo indicado en el procedimiento de operación del equipo.

5.2.2 Información general de la manipulación correcta de las soluciones amortiguadoras

- a) Guardar la solución en su embalaje original, no trasegar el contenido de este ni dejar el frasco abierto por largos periodos de tiempo para evitar que la solución se contamine.
- b) Mantener las soluciones almacenadas según lo indicado por el fabricante, en caso de ser necesario almacenar en refrigeración (2 a 8 °C).
- c) Utilizar guantes de látex o nitrilo nuevos para evitar la contaminación cruzada con otras sustancias.
- d) Inspeccionar el contenido del frasco antes de utilizarse en búsqueda de impureza, cambios de color, turbidez o que contenga sustancias extrañas.
- e) No regresar al frasco original la solución dispensada para realizar las pruebas, debido a que el vaso de precipitado utilizado puede contener contaminante generando variantes que pueden afectar negativamente la precisión del MRC.

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 4 de 9

5.3 Parámetros y Criterios de aceptación

Parámetro	Criterio de aceptación
Pendiente (slope)	95 - 105 %, según lo establecido por la farmacopea, según apartado <791>
Desplazamiento	± 30 mV según lo establecido por la farmacopea, según apartado <791> de acuerdo con la USP 46 NF41
Exactitud	El resultado obtenido no debe de estar fuera de ± 0.02 unidades de pH del valor nominal del MRC según el apartado <791> de acuerdo con la USP 46 NF41

5.4 Proceso de Comprobación

5.4.1 Verificación de integridad física del instrumento

Realizar una inspección visual de los componentes del pHmetro, estos no deben presentar daño o en su defecto el daño no debe afectar el buen funcionamiento de este. Documentar la información en la hoja de recolección de datos (Código: R01-CI-PH-01). Prestar especial cuidado a los siguientes componentes: Electrodo, Cable de electrodo, Carcasa, Teclas o botones, Pantalla (legible), Fuente de alimentación eléctrica, Solución de almacenamiento KCL (3M).

5.4.2 Prueba de Pendiente (slope)/Desplazamiento

Verificar el estado del equipo a través de la prueba de Pendiente (slope)/Desplazamiento, obtenido durante la calibración del instrumento. Realizar la calibración de la siguiente manera:

- a) Llenar hasta la mitad un frasco pequeño con solución tampón de pH 7 a 25°C.
- b) Introducir el electrodo y agitar, esperar que la lectura se estabilice
- c) Pulsar el botón de calibración (indicado por la figura de un frasco), este mostrará el valor teórico del pH a la temperatura a la que se encuentre.
- d) Luego colocar la siguiente solución tampón de pH 4 a 25 °C y proceder igual que el literal b) y c)

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 5 de 9

- e) Registrar los datos obtenidos de pendiente (slope) y asimetría (desplazamiento) indicados en la pantalla en la hoja de recolección de datos (Código: R01-CI-pH-01).
- f) Transcurriendo la determinación del pH de las soluciones tampón, el equipo se encuentra calibrado con validez de 24 horas.
- g) Comparar los resultados obtenidos en la calibración de Pendiente(slope) y Desplazamiento con el criterio de aceptación, ver numeral 5.3

5.4.3 Prueba de exactitud

Verificar la exactitud del instrumento de la siguiente forma:

- a) Llenar hasta la mitad un frasco pequeño con solución tampón de pH 7 a 25°C.
- b) Introducir el electrodo a la solución del literal “a)” y agitar suavemente en forma circular, sin golpear los bordes del frasco, esperar que la lectura estabilice
- c) Pulsar el botón ENT una vez
- d) La lectura del pH se tomará cuando la muestra sea estable
- e) Documentar el dato en el registro (Código: R01-CI-PH-01). Repetir lo indicado en los literales “b)” al “e)” hasta obtener 6 resultados.
- f) Repetir lo indicado en los literales “a)” al “f)” utilizando la solución tampón de pH 4 a 25°C hasta obtener 6 resultados.
- g) Comparar el resultado obtenido en la exactitud del pH7 y pH4 con el criterio de aceptación, ver numeral 5.3

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 6 de 9

5.5 Evaluación estadística de los resultados:

- a) Recolección de datos: para los datos obtenidos del pH 4 utilizar la Hoja de Cartas de Control estadístico (Código: R02-CI-PH-01) y para los datos obtenidos del pH 7 utilizar la Hoja de Cartas de Control estadístico (Código: R03-CI-PH-01)
- b) Completar los datos de equipo en las casillas correspondiente (Marca, Modelo, serie, código interno del equipo)
- c) Ingresar la serie de resultados obtenido de la prueba de exactitud, en la casilla de “Resultados”
- d) Seguidamente calcular el Promedio de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (PROMED) en Excel
- e) Posteriormente calcular la Desviación Estándar de los resultados obtenidos haciendo uso de la fórmula (DESVEST) en Excel
- f) Luego ingresar en la columna el Valor Nominal, el cual se determina a partir del valor de pH de la solución tampón utilizada en la prueba de Exactitud.
- g) Calcular cada uno de los límites de la carta control, de la siguiente manera:

Límite de Acción: es el promedio más o menos tres veces la desviación estándar.

$$LA = \bar{X} \pm 3S$$

Límite de Control: es el promedio más o menos dos veces la desviación estándar.

$$LC = \bar{X} \pm 2S$$

Al realizar estos cálculos se obtienen dos límites de acción y dos límites de control, es decir, límites superiores con la suma y límites inferiores al restar.

- a) Calcular los límites y completar las columnas respectivamente para cada caso.
- b) Seleccionar todos los datos de la tabla y graficar haciendo uso del gráfico de Dispersión con líneas rectas y marcadores

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
Versión: 01		Página 7 de 9

- c) Evaluar de forma visual si alguno de los datos obtenidos se encuentra fuera de los límites calculados previamente.
- d) Completar los datos que se encuentran definidos al pie del formato (Observaciones, Responsables, Fecha)

6. Frecuencia

- Trimestral según frecuencia
- Posterior a una calibración
- Posterior a un mantenimiento preventivo
- Posterior a un mantenimiento correctivo
- A criterio del personal del laboratorio según necesidad.

7. Referencia bibliográfica

1. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <791>pH.
2. La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos (2016) [En línea] Web: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf>
3. Mantenimiento preventivo y correctivo de medidor de pH o pHmetro (2023) [En línea] Web: <https://goo.su/kZdbjR>
4. Manual pH Basic_20 (2003) [En línea] Web: <https://goo.su/tsNM>
5. Metrología Química I: Calibración de un pHmetro y Control de Calidad (2007) [En línea] Web: <https://goo.su/zSFybN>
6. Soluciones amortiguadoras (2021) [En línea] Web: <https://goo.su/nUeslp>

	Procedimiento Operativo de Equipo Comprobación Intermedia para pHmetro	Código: CI-PH-01
	Versión: 01	Página 8 de 9

8. Hoja de Registro

- Hoja de recolección de datos para pHmetro (Código: R01-CI-PH-01)

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE PH METRO HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	
		DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (SOLUCIONES AMORTIGUADORAS)	
		PH 4	PH 7
N° DE CERTIFICADO			
CÓDIGO INTERNO			
FECHA DE VIGENCIA			
VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FÍSICA		RESULTADO DE LA CALIBRACIÓN	
PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME	Pendiente (Slope)	
Electrodos		Desplazamiento	
Cable de electrodo		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	
Carcasa		Pendiente (Slope)	
Teclas o botones		Desplazamiento	
Pantalla		Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41	
Fuente de alimentación eléctrica			
Solución de almacenamiento KCL (3M)			
		EXACTITUD	
N°	PH 4	PH 7	
1			
2			
3			
4			
5			
6			
		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	
± 0,02 unidades de pH		PH 4	PH 7
Superior			
Inferior			
		Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41	
Observaciones: _____			
Realizado por: _____		Fecha: _____	
Verificado por: _____		Fecha: _____	
Código: R01-CI-PH-01			

5.3 Discusión de resultados de los procedimientos

5.3.1 Procedimiento de Balanzas:

Se colocaron precauciones y cuidados del uso adecuado de la balanza analítica según el manual del usuario, se realizó una investigación bibliográfica encontrando las pruebas requeridas por la USP 46 NF 41, apartado <41> y apartado <1251> sus especificaciones, siendo las de rigor las pruebas exactitud y precisión, adicional a ello se optó por incluir la prueba de linealidad dentro de la cual se evalúan diferentes puntos realizando el cálculo dentro de cada uno de ellos de forma similar a la exactitud, para evidenciar el estado de la calibración en todo el rango de operación del equipo, también se incluyó el cálculo de peso mínimo ajustado a la capacidad de la balanza y según lo indicado en la USP, la ejecución del procedimiento se creó con base a lo establecido en el manual del equipo, describiendo la forma en que los datos crudos se recolectan según lo establecido en el procedimiento, se crea las cartas de control a partir de la tabulación de los datos estadísticos, se procede a generar la gráfica la cual demuestra el estado de la calibración del equipo, Todos los pasos a seguir se indican de manera sencilla facilitando la interpretación de estos hacia el usuario.

Cabe aclarar que la selección de peso de pesada de la prueba de exactitud y precisión debe ser lo más alejado posible del peso mínimo, ya que a medida que la masa es mayor es más evidente el error en la medida. Según lo observado es necesario utilizar una balanza con una resolución de 5 dígitos de pesada mínima dentro del laboratorio debido a que la USP vigente el cálculo del peso mínimo y el criterio de aceptación es más estricto. Como por ejemplo cuando se hace pesada de material de referencia es necesario que la resolución sea de 5 dígitos.

5.3.2 Procedimiento de Espectrofotómetro UV-VIS:

Se colocaron precauciones y cuidados del uso adecuado del espectrofotómetro UV-VIS según el manual del usuario, se realizó una investigación bibliográfica encontrando las pruebas requeridas por la USP 46 NF 41 en el apartado <857> y sus especificaciones, siendo las de rigor las pruebas precisión fotométrica y precisión de longitud de onda, para ello se utilizó un filtro de vidrio de didimio, dicho filtro está diseñado para ser utilizado en ambas pruebas y cuenta con certificado de calibración por parte del fabricante para comparar los resultados obtenidos con los datos esperados en una comprobación exitosa, la ejecución del procedimiento se creó con base a lo establecido en manual del equipo y las instrucciones y certificado de calibración del filtro de didimio proporcionados por el fabricante, describiendo la forma en que los datos crudos se recolectan según lo establecido en el procedimiento, se crea las cartas de control a partir de la tabulación de los datos 46 estadísticos, se procede a generar la gráfica la cual demuestra el estado de la calibración del equipo, Todos los pasos a seguir se indican de manera sencilla facilitando la interpretación de estos hacia el usuario.

5.3.3 Procedimiento de pHmetro:

Se colocaron precauciones y cuidados del uso adecuado del pHmetro según el manual del usuario, se realizó una investigación bibliográfica encontrando las pruebas requeridas por la USP 46 NF 41 en el apartado <791> y sus especificaciones, siendo la prueba de exactitud la única aplicable con los estándares disponibles, para ellos se utilizan soluciones tampón con certificado de calibración trazable proporcionado por el fabricante, adaptando las especificaciones con los requerimientos de la USP, se optó por usar únicamente soluciones listas para su uso en lugar de prepararlas en el sitio para disminuir los errores atribuidos al personal o el ambiente al momento de

ejecutar el procedimiento, la ejecución del procedimiento se creó con base a lo establecido en manual del equipo y las instrucciones del certificado de calibración de la soluciones buffer proporcionado por el fabricante indicando los pasos a seguir describiendo la forma en que los datos crudos se recolectan según lo establecido en el procedimiento, se crea las cartas de control a partir de la tabulación de los datos estadísticos, se procede a generar la gráfica la cual demuestra el estado de la calibración del equipo, Todos los pasos a seguir se indican de manera sencilla facilitando la interpretación de estos hacia el usuario. Cabe aclarar que para las pruebas de comprobación del pHmetro no es posible realizar un cálculo respecto al porcentaje, esto es debido a que las unidades de pH son calculadas con respecto al logaritmo de iones de Hidrogeno. La USP indica que los criterios de aceptación para este equipo son base a unidades de pH, porcentaje de pendiente y desplazamiento (asimetría en el caso del equipo utilizado) en mV. Debido a ello no es necesario realizar calculo entre el resultado obtenido y el criterio de aceptación

5.4 Diseño de una hoja de registro para la recolección de datos crudos

La hoja de registro llamada también hoja de recolección de datos se elaboró en una forma sencilla para que nos facilite los pasos a seguir en los procesos, para el análisis de los datos a través de las comprobaciones intermedias tomando en cuenta los datos del equipo, la marca, modelo, serie y código, así como también los datos de los estándares. El diseño de esta hoja permite la recopilación de los datos en un orden lógico y de fácil interpretación, se incluye los criterios de aceptación con base a la norma bajo la que fue creado. Ejemplo: -hoja de recolección de datos crudo para la balanza analítica (R01-CI-BAL-01),

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
DATOS DEL EQUIPO				
MARCA	Cobos		SERIE	D439700051
MODELO	AY220		CÓDIGO	EM-4
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (MASAS)				
	MASA DE 10 g	MASA DE 100 g	MASA DE 200 g	
N° DE CERTIFICADO	B749074670	B749074673	B749074675	
CÓDIGO INTERNO	ST-6	ST-7	ST-8	
FECHA DE VIGENCIA	2017.11.28	2017.11.16	2017.11.20	
CLASE DE MASA	E2			
VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FÍSICA		EXACTITUD/REPETIBILIDAD		
PARAMETROS	CONFORME/NO CONFOR	N°	PESO 100 (g)	
Fuente de alimentación	CONFORME	1	100.0000	
Indicador de nivel	CONFORME	2	100.0000	
Tornillos de nivelación	CONFORME	3	100.0000	
Puertas de vidrio	CONFORME	4	100.0000	
Platillo o centro de carga	CONFORME	5	100.0001	
Teclas o botones	CONFORME	6	100.0000	
Pantalla	CONFORME	7	100.0000	
		8	100.0000	
		9	100.0000	
		10	100.0000	
LINEALIDAD				
	PESO 10 (g)	PESO 100 (g)	PESO 200 (g)	
	10.0000	100.0000	200.0000	
Observaciones: _____				
Realizado por: Br. Jose Jarek Cortez			Fecha: 22.06.30	
Verificado por: Br. German David Mena			Fecha: 22.06.30	
Código: R01-CI-BAL-01				

- Llenado de la hoja de resultados (Código: R02-CI-BAL-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS HOJA DE RESULTADOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA	Cobos	SERIE	D439700051
MODELO	AY220	CÓDIGO	EM-4
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (MASAS)			
	MASA DE 10 g	MASA DE 100 g	MASA DE 200 g
N° DE CERTIFICADO	B749074670	B749074673	B749074675
CÓDIGO INTERNO	ST-6	ST-7	ST-8
FECHA DE VIGENCIA	2017.11.28	2017.11.16	2017.11.20
CLASE DE MASA	E2		
REPETIBILIDAD		EXACTITUD	
N°	PESO 100 (g)	N°	PESO 100 (g)
1	100.0000	PESO MAX	100.0001
2	100.0000	PESO MIN	100.0000
3	100.0000	% MAX	0.000%
4	100.0000	% MIN	0.000%
5	100.0000		
6	100.0000		
7	100.0000		
8	100.0000		
9	100.0001		
10	100.0000		
S	0.000032		
2S	0.00006		
d (g)	0.0001		
0.41d	0.000041		
Peso mínimo (g)	0.08200		
Repetibilidad (%)	0.0771		
$Exactitud = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{Valor nominal}}{\text{Valor nominal}} = \pm 0.10\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
La exactitud de una balanza es satisfactoria, si su valor de pesada esta dentro del 0.10% del valor del peso de prueba, según lo establecido por la farmacopea, según apartado <41>			
$Repetibilidad = \frac{2S}{\text{Peso mínimo}} * 100\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
La Retibilidad es satisfactoria si el doble de la desviación estandar, del valor pesado dividido por el peso neto más pequeño deseado no excede el 0.10%, "si la desviación estandar es < 0.41d el peso mínimo es = 2000 x 0.41d, pero si la desviación estandar es mayor a 0.41 d, el peso mínimo es= 2000 x S"			
LINEALIDAD			
PESO 10 (g)	PESO 100 (g)	PESO 200 (g)	
10.0001	100.0002	200.0001	
0.0010%	0.0002%	0.0001%	
$Linealidad \text{ (para cada valor nominal individual)} = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{Valor nominal}}{\text{Valor nominal}} = \pm 0.05\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
El porcentaje de desviación con respecto al valor nominal de cada uno de los valores no debe ser mayor al 0.05% según el apartado <1251> de la USP			
Observaciones: _____			
Realizado por: Br. Jose Jarek Cortez		Fecha: 23.03.30	
Verificado por: Br. German David Mena		Fecha: 23.03.30	
Código: R02-CI-BAL-01			

(Ver Anexo N°10), para los otros dos equipos restante

5.5 Desarrollo de carta de control en cada equipo de medición seleccionado

Para la elaboración de las cartas de control, fue necesario la recopilación de datos ya existentes en el laboratorio de ensayo para poder tener elementos estadísticos los cuales sean posible de graficar en las cartas control y así poder aplicar las técnicas estadísticas a los datos históricos que poseía dicho laboratorio.

Los gráficos de control estadístico fueron elaborados en Excel, y se partió de los datos provenientes de las hojas de recolección y tienen un orden cronológico y límites definidos.

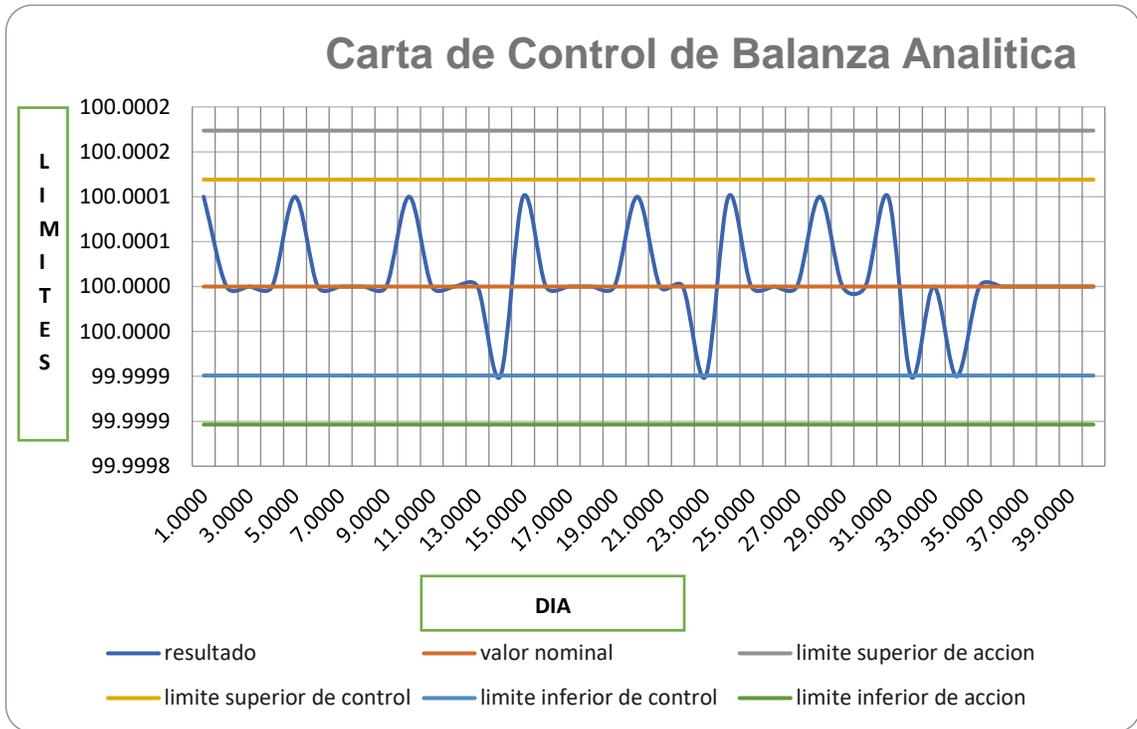
Como se puede observar, los datos de los límites que establece el equipo de Balanza Analítica no sobre pasa a los límites de acción, lo que indican que su proceso está bajo control y presenta solamente una variación de causa común.

A continuación, se detalla:

- Llenado de la hoja de Registro de Carta Control Balanza analítica (Código: R03-CI-BAL-01)

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS CARTA DE CONTROL							
DATOS DEL EQUIPO							
MARCA	Cobos		SERIE	D439700051			
MODELO	AY220		CÓDIGO	EM-4			
N°	Fecha aaaa/mm/dd	Resultados	Valor Nominal	Límite superior de acción	Límite superior de control	Límite inferior de control	Límite inferior de acción
1	22.06.30	100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
2		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
3		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
4		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
5		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
6		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
7		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
8		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
9		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
10		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
11	22.09.30	100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
12		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
13		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
14		99.9999	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
15		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
16		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
17		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
18		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
19		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
20		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
21	22.12.30	100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
22		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
23		99.9999	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
24		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
25		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
26		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
27		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
28		100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
29		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
30		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
31	23.03.30	100.0001	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
32		99.9999	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
33		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
34		99.9999	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
35		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
36		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
37		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
38		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
39		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
40		100.0000	100.0000	100.000174	100.000119	99.999901	99.999846
Promedio		100.0000					
S		0.000055					
Límites de Control y Acción							
Límite Superior de Acción (LSA) = Promedio + 3S			100.000174				
Límite Superior de control (LSC) = Promedio + 2S			100.000119				
Límite Inferior de Control (LIC) = Promedio - 2S			99.999901				
Límite Inferior de Acción (LIA) = Promedio - 3S			99.999846				
Observaciones: _____							
Realizado por: <u>Br. Jose Jarek Cortez</u>				Fecha: <u>23.03.30</u>			
Verificado por: <u>Br. German David Mena</u>				Fecha: <u>23.03.30</u>			
Código: R03-CI-BAL-01							

- Grafica de Cartas de control para balanza analítica
(Código: R03-CI-BAL-01)



— resultado	Variable
— limite superior de control	100.000119
— valor nominal	100.0000
— limite inferior de control	99.999901
— limite superior de accion	100.000174
— limite inferior de accion	99.999846

Ver Anexo N°11, para los otros dos equipos restante

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Es importante poseer un listado de los equipos de medición con los que cuenta un laboratorio de ensayo para evidenciar: su estado de calibración, existencia de MRC, su mantenimiento, el estado físico del equipo y demás componentes garantizando así su confiabilidad de los resultados.
2. Los procedimientos elaborados proporcionan información útil para ejecutar de forma correcta la comprobación intermedia de los equipos de medición utilizados en un laboratorio de ensayo, de acuerdo a lo que indica como una de sus exigencias la norma ISO/IEC 17025:2017 y de esta forma contar con procedimientos de comprobaciones intermedias de los equipos de medición para asegurar la validez de los resultados.
3. Los procedimientos aseguran la aplicación adecuada de la comprobación intermedia y la elaboración de las hojas de registro, permitiendo la recopilación de los datos en un orden lógico y de fácil interpretación.
4. Las hojas de recolección de datos permiten asegurar la trazabilidad de la información generada en la comprobación intermedia de los equipos.
5. Las cartas de control estadístico nos permiten identificar la comprobación intermedia de un equipo, si presenta una variación normal o es un error sistemático, originada por posibles fallas externas o a la misma calibración.

6. Los documentos elaborados servirán de fuente de consulta para aquellos profesionales químicos farmacéuticos interesados en desenvolverse en el tema de Aseguramiento Analítico de los resultados, dado que en la actualidad es un tema de mucho interés en el sector farmacéutico.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Al Laboratorio de Ensayo y la Facultad de Química y Farmacia gestionar la compra de MRC para continuar con el proceso de elaboración y aplicación de procedimientos de comprobación intermedia en los siete equipos restantes que se identificaron en el listado de equipos de medición.
2. A la Facultad de Química y Farmacia reforzar a los estudiantes de la carrera de Licenciatura en Química y Farmacia en el área de control de calidad, el conocimiento respecto a la elaboración de procedimientos y desarrollo de comprobaciones intermedias en equipos de medición como parte de su formación universitaria haciendo uso de las cartas de control y técnicas estadísticas con el fin de garantizar los resultados emitidos para facilitar su integración en el ámbito laboral y su competencia profesional.
3. Al Laboratorio de Ensayo continuar con el proceso de mejora continua a través del aseguramiento de la calidad, no solo en el control estadístico de los equipos de medición sino también en otros procesos de análisis que se realizan en el laboratorio, haciendo uso de las cartas de control y técnicas estadísticas con el fin de garantizar los resultados emitidos.

Bibliografía

1. ¿Qué es el aseguramiento de la calidad y cómo se consigue? (2015) [En línea] Web: atencion@isotools.us Córdoba, España. Disponible en: <https://www.isotools.us/2015/03/20/que-es-el-asegu>
2. ¿Qué es la Gestión de la Calidad? (2013) [En línea] Web: Calidad ISO 9001. Disponible en: <https://goo.su/tHwyl1>
3. ¿Qué son las normas ISO y cuál es su finalidad? (2005) Organización Internacional para la Estandarización/Comisión Electrotécnica Internacional. [En línea] Disponible en: <https://www.caltico.es/normas-iso/>
4. Bienvenidos a IEC (2016) International Electrotechnical Commission [En línea] Web: www.iec.ch, la Oficina Central de IEC en Ginebra, Suiza. Disponible en: https://www.academia.edu/40122321/Bienvenidos_a_IE
5. Clasificaciones de Pesas OIML R 111, ASTM E 617 y NIST F (2010) [En línea] Web: <https://goo.su/YeesW>
6. Cómo realizar un pesaje correcto (2015) [En línea] Web: <https://goo.su/H0AJ>
7. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <1251> PESADA DE UNA BALANZA ANALITICA, Apartado <41>BALANZAS.
8. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <857> Espectrofotometría ultravioleta-visible.
9. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 46, NF 41, Volumen 1, año 2023, Apartado <791>pH.
10. Cuellar L. y Vidal L (2014) Propuesta De Un Manual De Procedimientos De Operación Y Especificaciones De Equipos, Para Un Laboratorio De Control De Calidad De Análisis Físico - Químico De Productos Farmacéuticos, Según Informe 44 Anexo 1 De La Organización Mundial De La Salud (OMS). San Salvador, El Salvador. Universidad de El Salvador.

11. Diagrama de Pareto de defecto (2017) [En línea] Web: sup. port.minitab.com
Disponible en: <https://goo.su/0VJLyQx>
12. Diagrama Ishikawa (2014) [En línea] Web: progressalean.com. Disponible en: <https://goo.su/la4S>
13. Equipo de laboratorio [En línea] El Crisol S.A. de C.V. Disponible en: <http://elcrisol.com.mx/equipo-de-laboratorio/>
14. ESPECIFICACIONES EN LA INSTRUMENTACIÓN DE MEDIDA (2016) Electrónica Guerra y Miró Guemisa s.l. (GUEMISA) [En línea]. España. Disponible en: <http://www.todosensores.es/articulos/Especcs.pdf>
15. Gráfico de control (imagen). [En línea] Web: ecured.cu. Disponible en: https://www.ecured.cu/Grafico_de_control
16. Gráfico de control. [En línea] Web: ecured.cu. Disponible en: https://www.ecured.cu/Grafico_de_control
17. Guía Metas (2009) ¿Verificaciones-Comprobaciones Intermedias? [En línea] México. Metas S.A. de C.V. Disponible en: <https://goo.su/zKMfM7>
18. Guía para la Verificación de Espectrofotometría UV– Visible utilizado en el análisis (2021) [En línea] Web: <https://goo.su/cNg14l>
19. Gutiérrez H. (2010) Calidad total y productividad. México. D.F. McGraw Hill
Histograma (2018) [En línea] Web: asociación española para la calidad. España. Disponible en: <https://goo.su/T5rpH>
20. Histograma (imagen) (2013) [En línea] Web: agrega.educacion.es. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/303876708>
21. La Adecuación al Uso de los Métodos Analíticos (2016) [En línea] Web: <https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf>
22. La correcta manipulación de las pesas, doce consejos prácticos (2014) [En línea] Web: <https://goo.su/Lblv>

23. Lineamientos para la determinación de intervalos de calibración de los instrumentos de medición (2007) [En línea] Web: <https://goo.su/UzYj0>
24. Mantenimiento preventivo y correctivo de medidor de pH o pHmetro (2023) [En línea] Web: <https://goo.su/kZdbjR>
25. Manual de control de calidad externo e interno (2009) COLOMBIANA DE SALUD S.A. Colombia. [En línea] Disponible en: <https://goo.su/x7Ovi>
26. Manual pH Basic_20 (2003) [En línea] Web: <https://goo.su/tsNM>
27. Marbán M. y Pellecer J. (2002) Metrología para no metrologos. [En línea] Guatemala. 2001 producción y Servicios Incorporados S.A. Disponible en: <https://goo.su/4ilGu>
28. Metrología Química I: Calibración de un pHmetro y Control de Calidad (2007) [En línea] Web: <https://goo.su/zSFybN>
29. METTLER TOLEDO, PNT para comprobaciones de repetibilidad (2022) [En línea] Web: <https://goo.su/VpAYcJ>
30. Mustafá A. Rodríguez N. y Chauvet S. (2002) Control de calidad: Cartas de control por variables. [En línea] Catamarca, Argentina. Congreso Regional de Ciencia y Tecnología. Secretaría de Ciencia y Tecnología Universidad Nacional de Catamarca. Disponible en: <https://goo.su/txadD>
31. Patrón Nacional de Masa (2016) Centro nacional de metrología [En línea], México, CENAM Disponible: <https://goo.su/JPieIN6>
32. Perkin-Elmer Lambda 25 User Manual (2000) [En línea] Web: <https://goo.su/ygCraN>
33. PESAJE USP CAPITULOS 41 Y 1251.pdf (2019) [En línea] Web: <https://goo.su/EalJGG>
34. PO 9.1 POLITICA DE TRAZABILIDAD DE LAS MEDICIONES (2016) Organismo Salvadoreño de Acreditación. [En línea] Disponible en: <https://goo.su/QUzu>

35. Regulatory and Practical Aspects of Wavelength Accuracy in UV/Vis Spectrophotometers (2017) [En Línea] Web: <https://goo.su/hRKRM>
36. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración (2018) NTS 03.00.07:17, Adopción idéntica a ISO/IEC 17025:2017[En Línea] Web: <https://goo.su/YwrOVR>
37. Sánchez, M. (2015) [En línea] Los Laboratorios De Ensayo, Su Función En El Aseguramiento De La Seguridad Industrial. Disponible en: <https://goo.su/INJjt>
38. Soluciones amortiguadoras (2021) [En línea] Web: <https://goo.su/nUeslp>
39. Vocabulario Internacional de Metrología (traducción) (2012) [En línea] Centro Español de Metrología. España. Disponible en: <https://goo.su/6VKYs>

ANEXOS

ANEXO N°1

**Norma ISO/IEC 17025:2017 Requisitos generales para la competencia
de los laboratorios de ensayo y calibración.**

**NORMA
TÉCNICA
SALVADOREÑA**

NTS ISO/IEC 17025:2017

**Requisitos generales para la competencia de los
laboratorios de ensayo y calibración**

CORRESPONDENCIA: Esta Norma es una adopción idéntica (IDT) a la Norma ISO/IEC 17025:2017, "General requirements for the competence of testing and calibration laboratories".

Publicado por el Organismo Salvadoreño de Normalización (OSN), Dirección 1ª Calle Poniente, Final 41 Avenida Norte, #18, Colonia Flor Blanca, San Salvador, El Salvador. Teléfono: 2590-5300
Sitio Web: <http://www.osn.gob.sv> Correo electrónico: normalizacion@osn.gob.sv

ICS 03.120.20

NTS 03.00.07:17

Derechos Reservados



ORGANISMO SALVADOREÑO DE NORMALIZACION

Nota 2: Para un método en particular en el que la incertidumbre de medición de los resultados se haya establecido y verificado, no se necesita evaluar la incertidumbre de medición para cada resultado, si el laboratorio puede demostrar que los factores críticos de influencia identificados están bajo control.

Nota 3: Para información adicional, ver la Guía ISO/IEC 98-3, la Norma ISO 21748 y la serie de Normas ISO 5725.

7.7 Aseguramiento de la validez de los resultados

7.7.1 El laboratorio debe contar con un procedimiento para hacer el seguimiento de la validez de los resultados. Los datos resultantes se deben registrar de manera que las tendencias sean detectables y cuando sea posible, se deben aplicar técnicas estadísticas para la revisión de los resultados. Este seguimiento se debe planificar y revisar y debe incluir, cuando sea apropiado, pero sin limitarse a:

- a) uso de materiales de referencia o materiales de control de calidad;
- b) uso de instrumentos alternativos que han sido calibrados para obtener resultados trazables;
- c) comprobaciones funcionales del equipamiento de ensayo y de medición;
- d) uso de patrones de verificación o patrones de trabajo con gráficos de control, cuando sea aplicable;
- e) comprobaciones intermedias en los equipos de medición;
- f) repetición del ensayo o calibración utilizando los mismos métodos o métodos diferentes;
- g) reensayo o recalibración de los ítems conservados;
- h) correlación de resultados para diferentes características de un ítem;
- i) revisión de los resultados informados;
- j) comparaciones intralaboratorio;
- k) ensayos de muestras ciegas.

7.7.2 El laboratorio debe hacer seguimiento de su desempeño mediante comparación con los resultados de otros laboratorios, cuando estén disponibles y sean apropiados. Este seguimiento se debe planificar y revisar y debe incluir, pero no limitarse a, una o ambas de las siguientes:

- a) participación en ensayos de aptitud;

Nota: La Norma ISO/IEC 17043 contiene información adicional sobre los ensayos de aptitud y los proveedores de ensayos de aptitud. Se consideran competentes los proveedores de ensayos de aptitud que cumplen los requisitos de la Norma ISO/IEC 17043.

ANEXO N°3

Formato de Procedimiento de Comprobación Intermedia

Logotipo de Laboratorio	Nombre del Procedimiento	Código de Procedimiento
Versión:	Página ____ de ____	

- 1. Objetivo**
- 2. Alcance**
- 3. Responsables**
- 4. Generalidades**
- 5. Desarrollo**
- 6. Frecuencia**
- 7. Referencia bibliográfica**
- 8. Hoja de registro**

Elaborado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Firma:	Firma:	Firma:
Fecha:	Fecha:	Fecha:

ANEXO N°4

Formato de hoja de recolección de datos para cada equipo de medición

Hoja de recolección de datos para Balanza Analítica

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE BALANZAS HOJA DE RESULTADOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (MASAS)			
	MASA DE 10 g	MASA DE 100 g	MASA DE 200 g
Nº DE CERTIFICADO			
CÓDIGO INTERNO			
FECHA DE VIGENCIA			
CLASE DE MASA	E2		
REPETIBILIDAD		EXACTITUD	
Nº	PESO 100 (g)	Nº	PESO 100 (g)
1		PESO MAX	
2		PESO MIN	
3		% MAX	
4		% MIN	
5			
6			
7			
8			
9			
10			
S			
2S			
d (g)			
0.41d			
Peso mínimo (g)			
Repetibilidad (%)			
$Exactitud = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{Valor nominal}}{\text{Valor nominal}} = \pm 0.10\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
La exactitud de una balanza es satisfactoria, si su valor de pesada esta dentro del 0.10% del valor del peso de prueba, según lo establecido por la farmacopea, según apartado <41>			
$Repetibilidad = \frac{2S}{\text{Peso mínimo}} * 100\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
La Repetibilidad es satisfactoria si el doble de la desviación estandar, del valor pesado dividido por el peso neto más pequeño deseado no excede el 0.10%, "si la desviación estandar es < 0.41d el peso mínimo es = 2000 x 0.41d, pero si la desviación estandar es mayor a 0.41 d, el peso mínimo es= 2000 x S"			
LINEALIDAD			
PESO 10 (g)	PESO 100 (g)	PESO 200 (g)	
$Linealidad \text{ (para cada valor nominal individual)} = \frac{\text{Peso obtenido} - \text{Valor nominal}}{\text{Valor nominal}} = \pm 0.05\%$			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
El porcentaje de desviación con respecto al valor nominal de cada uno de los valores no debe ser mayor al 0.05% según el apartado <1251> de la USP			
Observaciones: _____			
Realizado por: _____		Fecha: _____	
Verificado por: _____		Fecha: _____	
Código: R02-CI-BAL-01			

Hoja de recolección de datos para Espectrofotómetro UV-VIS

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DEL ESPECTROFOTOMETRO HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
DATOS DEL EQUIPO				
MARCA		SERIE		
MODELO		CÓDIGO		
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA		VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FISICA		
NOMBRE		PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME	
N° DE CERTIFICADO		Tapa de portamuestra		
CÓDIGO INTERNO		Cable del Espectrofotometro		
FECHA DE VIGENCIA		Celda		
		Teclas o botones		
		Pantalla		
		Fuente de alimentación eléctrica		
PRECISIÓN DE LONGITUD DE ONDA		PRECISIÓN FOTOMÉTRICA		
Valor nominal en nm	Resultado (nm)	Longitud de onda	Valor esperado (au)	Resultado (au)
328.9		270 nm		
472.0		280 nm		
512.3		300 nm		
681.1		320 nm		
875.7		340 nm		
CRITERIO DE ACEPTACIÓN		CRITERIO DE ACEPTACIÓN		
El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal		El resultado de la absorbancia obtenido, debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda		
Observaciones: _____				
Realizado por: _____ Fecha: _____				
Verificado por: _____ Fecha: _____				
Código: R01-CHF-01				

Hoja de recolección de datos pHmetro



**LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS
COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE PH METRO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DATOS DEL EQUIPO

MARCA		SERIE	
MODELO		CÓDIGO	

DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (SOLUCIONES AMORTIGUADORAS)

	PH 4	PH 7
N° DE CERTIFICADO		
CÓDIGO INTERNO		
FECHA DE VIGENCIA		

VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FISICA

PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME
Electrodos	
Cable de electrodo	
Carcasa	
Teclas o botones	
Pantalla	
Fuente de alimentación eléctrica	
Solución de almacenamiento KCL (3M)	

RESULTADO DE LA CALIBRACIÓN

Pendiente (Slope)	
Desplazamiento	

CRITERIO DE ACEPTACIÓN

Pendiente (Slope)	(95 - 105 %)
Desplazamiento	± 30 mV

Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41

EXACTITUD

N°	PH 4	PH 7
1		
2		
3		
4		
5		
6		

CRITERIO DE ACEPTACIÓN

± 0.02 unidades de pH	PH 4	PH 7
Superior		
Inferior		

Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41

Observaciones: _____

Realizado por: _____

Fecha: _____

Verificado por: _____

Fecha: _____

Código: R01-CI-PH-01

ANEXO N°5

USP 46 NF 41, Capítulo general <41> Balanza

<41> BALANZAS

Este capítulo establece los requisitos para balanzas que se usan para materiales que deben ser pesados con exactitud (ver *Advertencias y Requisitos Generales, 8.20 Aproximadamente*). A menos que se especifique algo diferente, cuando las sustancias deban ser "pesadas con exactitud", la pesada se debe realizar usando una balanza que esté calibrada dentro de su intervalo operativo y que cumpla con los requisitos de repetibilidad y exactitud definidos. Para balanzas que se usan en otras aplicaciones, su repetibilidad y exactitud deben valorarse junto con los requisitos para su uso.

Con respecto a los principios teóricos de estos requisitos, ver *Pesada en una Balanza Analítica (1251)*, ya que puede ser una fuente útil, aunque no obligatoria.

Cambio en la redacción:

REPETIBILIDAD

La repetibilidad se evalúa pesando una pesa de prueba no menos de 10 veces. [NOTA—La pesa de prueba debe estar dentro del intervalo operativo de la balanza, pero no es necesario que la pesa esté calibrada. Debido a que, dentro de la capacidad de la balanza, la desviación estándar es prácticamente independiente de la masa de muestra, no se requiere usar un peso de prueba pequeño, ya que este podría resultar difícil de manejar.]

La repetibilidad es satisfactoria si el Δ doble Δ (USP 1-ago-2019) de la desviación estándar del valor pesado, Δs , Δ (ERR 1-ago-2019) dividido por el peso neto más pequeño deseado (es decir, el peso neto más pequeño que los usuarios planean usar en esa balanza) no excede de 0,10%. Δ La medición de la repetibilidad establece el peso neto más pequeño de material que puede ser pesado en la balanza de conformidad con el límite de 0,10%. El peso mínimo, M_{\min} , se describe por la desigualdad $M_{\min} \geq 2000 \Delta s$ (ERR 1-ago-2019). Por ejemplo, si se determina que Δs (ERR 1-ago-2019) es 0,00015, entonces M_{\min} debe ser $\geq \Delta 0,30000$ g o 300,00 mg. Δ (ERR 1-ago-2019) Δ (USP 1-ago-2019) Si la desviación estándar, s , obtenida es menos de 0,41 d , donde d es el menor Δ intervalo de la escala de la balanza, entonces la desigualdad es $M_{\min} \geq 2000 (0,41 d)$. Por ejemplo, para una balanza analítica de 4 cifras decimales, d es 0,0001, de manera que M_{\min} debe ser $\geq 0,0820$ g o 82 mg. Δ (USP 1-ago-2019)

EXACTITUD

La exactitud de una balanza es satisfactoria si su valor de pesada, cuando se prueba con pesas adecuadas, está dentro del 0,10% del valor del peso de prueba.

Una pesa de prueba es adecuada cuando tiene una masa entre 5% y 100% de la capacidad de la balanza. El error máximo permisible (emp) de la pesa de prueba, o alternativamente la incertidumbre en la calibración, no debe ser más de un tercio del límite aplicado a la prueba de exactitud.

[NOTA—Las siguientes normas son aplicables: American Society for Testing and Materials (Sociedad Estadounidense para Ensayos y Materiales o ASTM) E617 (disponible en <http://www.astm.org>) e International Organization of Legal Metrology (Organización Internacional de Metrología Legal o OIML) R 111 (disponible en <http://www.oiml.org>).]

ANEXO N°6

**USP 46 NF 41, Capítulo general <1251> Pesada en una balanza
analítica**

(1251) PESADA EN UNA BALANZA ANALÍTICA

INTRODUCCIÓN

Pesar es un paso frecuente en los procedimientos analíticos y la balanza es una pieza esencial en el equipo de laboratorio. La información general descrita en este capítulo se aplica directamente a las balanzas electrónicas usadas en procedimientos analíticos. Aunque muchas partes del capítulo se aplican a todas las balanzas, algunas se aplican únicamente a las balanzas analíticas. Este capítulo no constituye un recurso definitivo, por lo que otras fuentes de información (p.ej., el US National Institute of Science and Technology [Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología de los EE.UU.] y los fabricantes de balanzas) pueden resultar aplicables y útiles para los analistas al momento de realizar operaciones de pesada o de implementar un procedimiento de pesada. La información provista en este capítulo no solo se aplica a las balanzas usadas para materiales que deben pesarse con exactitud (ver el capítulo *Balanzas* (41)), sino también a las balanzas usadas en todos los procedimientos analíticos.

CALIFICACIÓN

Los usuarios deben consultar el capítulo *Calificación de Instrumentos Analíticos* (1058), los procedimientos operativos estándar y las recomendaciones de los fabricantes durante el desarrollo de planes de calificación.

Instalación

El desempeño de la balanza depende de las condiciones del lugar en el que se va a instalar. Los analistas deben consultar la información provista por el fabricante antes de instalar una balanza.

SUPERFICIE DE SOPORTE

La balanza debe instalarse sobre una superficie sólida, nivelada y no magnética que minimice la transmisión de vibraciones (p.ej., un banco de pesada de granito montado sobre el suelo). Si se emplea una superficie de soporte metálica, ésta debe poseer una descarga a tierra para prevenir la acumulación de electricidad estática.

UBICACIÓN

Si fuera posible, la balanza debe colocarse en un cuarto con temperatura y humedad controladas. El lugar debe contar con una fuente de energía eléctrica limpia y constante, además de estar libre de corrientes de aire y no estar cerca de hornos, estufas, conductos de aire acondicionado ni ventiladores de enfriamiento de otros equipos o computadoras. La balanza debe colocarse lejos de las ventanas exteriores de modo que se evite el contacto directo con la luz solar. La balanza no debe instalarse cerca de fuentes de radiación electromagnética tales como generadores de radiofrecuencia, motores eléctricos o dispositivos portátiles de comunicación (tales como teléfonos inalámbricos, teléfonos celulares y radiocomunicadores). La balanza no debe colocarse cerca de campos magnéticos inducidos por instrumentos de laboratorio u otros equipos.

El desempeño de la balanza debe evaluarse después de la instalación y antes de su uso para demostrar el desempeño adecuado. En algunas situaciones, puede que no sea posible colocar la balanza en un ambiente óptimo. Ejemplos de dificultades potenciales de los emplazamientos incluyen lo siguiente:

1. Hay corrientes de aire ocasionales en el laboratorio.
2. La temperatura del laboratorio varía de manera excesiva (verificar la literatura del fabricante sobre la sensibilidad a la temperatura).
3. La humedad es muy alta o muy baja. Cualquiera de las circunstancias anteriores puede aumentar la velocidad de variación del peso de la muestra debido a la captación o pérdida de agua. Una humedad baja incrementa la acumulación de electricidad estática.
4. Las operaciones adyacentes producen vibraciones.
5. Se usan materiales corrosivos en un área cercana o se pesan rutinariamente.
6. La balanza está colocada dentro de una campana de extracción debido a que se usa para pesar materiales corrosivos o peligrosos.
7. La balanza está adyacente a equipos que producen un campo magnético (p.ej., un agitador magnético).
8. La balanza está expuesta a la luz solar directa.

Cuando la balanza se ubica cerca de equipos o sistemas que induzcan vibraciones, corrientes de aire, radiación electromagnética, campos magnéticos o cambios en la temperatura o humedad, la evaluación deberá realizarse con dichos sistemas en operación para duplicar la situación más desafiante.

Calificación Operativa

Después de la instalación del equipo, se debe llevar a cabo una calificación operativa por parte del usuario o de un proveedor calificado.

Como mínimo, se debe encender la corriente eléctrica y se debe permitir que la balanza se equilibre de acuerdo con las instrucciones del fabricante (1–24 horas, dependiendo del tipo de balanza) antes de usarla. Dependiendo del tipo de balanza, los analistas deben incluir los siguientes procedimientos en la calificación operativa:

1. Movilidad mecánica de todas las partes móviles
2. Lectura estable
3. Ajuste manual o automático mediante pesas integradas
4. Operación de equipo auxiliar
5. Función de tara
6. Calibración inicial

Diversos tipos de balanzas electrónicas emplean pesas integradas para un ajuste activado manual o mecánicamente. Por lo regular, este ajuste se aplica para reducir la fluctuación de la balanza que se presentan con el paso del tiempo y para compensar por fluctuaciones ocasionadas por variaciones en la temperatura ambiente.

La calibración normalmente se lleva a cabo como parte de la calificación operativa, aunque también se puede realizar subsiguientemente de manera periódica. La calibración debe realizarse en el lugar en el que la balanza se usa para la operación normal.

Calificación del Desempeño

La *Tabla 1* provee una lista de las propiedades más importantes de las balanzas que se deben evaluar durante la calificación del desempeño. Algunas de estas pruebas pueden omitirse dependiendo del riesgo de la aplicación y de la tolerancia requerida para el proceso de pesada. Asimismo, las pruebas pueden omitirse si existe evidencia de que la propiedad en cuestión tiene solamente un efecto mínimo sobre el desempeño de la pesada. Cualquier procedimiento usado debe ser congruente con los procedimientos operativos estándar internos que sean aplicables a la balanza específica y estar adecuadamente justificado. La calificación del desempeño debe realizarse periódicamente según se describe en los procedimientos operativos estándar, mientras que la frecuencia de cada una de las pruebas individuales puede variar dependiendo de la criticidad de la propiedad.

Las pesas que se usan para realizar las pruebas deben almacenarse y manejarse de manera tal que se minimice la contaminación. Antes de ejecutar las pruebas, el técnico debe colocar las pesas en las inmediaciones de la balanza durante un tiempo adecuado para conseguir el suficiente equilibrio térmico. De ser posible, las pruebas deben realizarse con una sola pesa de prueba para minimizar los errores de manipulación, aunque se permiten múltiples pesas de prueba.

Las pruebas deben registrarse de tal manera que se puedan usar los datos para rastrear fácilmente el desempeño de la balanza y para ayudar con las investigaciones del laboratorio, según se requiera. Se pueden establecer criterios de aceptación significativos dependiendo de la tolerancia requerida de la pesada, es decir, la desviación máxima permitida por las especificaciones, reglamentos, etcétera, de una cantidad a pesar a partir de su valor diana. Se debe contar con procedimientos para tratar resultados de prueba que queden fuera de los intervalos aceptables y para garantizar que la limpieza de la balanza y el ambiente no han afectado el resultado. Además, se debe contar con un procedimiento para retirar del servicio una balanza cuando los resultados observados caigan fuera de los intervalos aceptables.

Tabla 1. Pruebas de Desempeño y Criterios de Aceptación Sugeridos

Propiedad	Definición	Ejemplos	Criterios de Aceptación
Sensibilidad	Cambio en el valor mostrado dividido por la carga de la balanza que ocasiona el cambio.	La carga de prueba es igual o suficientemente cercana a la capacidad de la balanza.	Desviación de no más de 0,05%, a partir de 1 (la sensibilidad de una balanza ajustada de manera correcta), cuando sea aplicable el capítulo (41). Para otros usos, el requisito respectivo de tolerancia dividido por 2.
Linealidad	Capacidad de una balanza para seguir la relación lineal entre una carga y el valor de pesada indicado. La falta de linealidad a menudo se expresa como la magnitud más grande de cualquier desviación de linealidad dentro del intervalo de prueba.	De 3 a 6 puntos sobre el intervalo de la balanza.	Desviación de no más de 0,05%, cuando sea aplicable el capítulo (41). Para otros usos, el requisito respectivo de tolerancia dividido por 2.
Excentricidad	Desviación en el valor de medición ocasionado por carga excéntrica—es decir, la colocación asimétrica del centro de gravedad de la carga con respecto al centro de gravedad del receptor de la carga. La excentricidad a menudo se expresa como la magnitud más grande de cualquiera de las desviaciones entre una lectura fuera del centro y la lectura en el centro para una carga de prueba dada.	Se realiza en el centro de gravedad y los cuatro cuadrantes (para receptores de forma rectangular) o en ubicaciones análogas para otras formas de receptores. La carga de prueba por lo general debe ser 30% o más de la capacidad de la balanza (referirse al manual del fabricante para verificar si la balanza posee un límite superior).	Desviación de no más de 0,05%, cuando sea aplicable el capítulo (41). Para otros usos, el requisito respectivo de tolerancia dividido por 2.
Repetibilidad	Capacidad de un instrumento de pesada para mostrar valores de medición idénticos para pesadas repetidas de los mismos objetos en las mismas condiciones, p.ej., el mismo procedimiento de medición, el mismo operador, el mismo sistema de medición, las mismas condiciones operativas y la misma ubicación durante un periodo corto. La repetibilidad por lo general se expresa como la desviación estándar de múltiples pesadas.	10 pesadas repetidas (usando una pesa de prueba equivalente a un pequeño porcentaje de la capacidad nominal de la balanza).	Requisito del capítulo (41) cuando sea aplicable. Para otros usos, se aplicarán los requisitos especificados por el usuario.

Tanto la sensibilidad, como la linealidad y la excentricidad representan las desviaciones sistemáticas; es decir, limitan la exactitud de la balanza (basándose en la definición de exactitud en el capítulo *Validación de Procedimientos Farmacopeicos* (1225) y en la Pauta Q2 de la ICH). En el Vocabulario Internacional de Metrología (VIM) y en los documentos de la International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Estandarización), se hace referencia a este concepto como

veracidad. Debido a que las desviaciones son, en gran medida, independientes entre sí, es improbable que todas las desviaciones ocurran simultáneamente y que tengan el mismo signo algebraico. Por lo tanto, la suma aritmética de todas las desviaciones individuales para evaluar la exactitud de la balanza se consideraría más como un enfoque conservador. Una suma de cuadrados de las desviaciones individuales es un enfoque más realista. Mediante la asignación del 50% del total de tolerancia de la pesada a los criterios de aceptación de las propiedades individuales, tales como sensibilidad, linealidad y excentricidad, los analistas aseguran el apego a la tolerancia requerida de la pesada. Por lo tanto, los criterios de aceptación para las propiedades individuales que se toman en cuenta para las desviaciones sistemáticas se ajustan a la tolerancia de la pesada dividida por 2. También se pueden tomar dichas propiedades—o un subconjunto de ellas— para cumplir con el requisito de exactitud descrito en el capítulo (41). En este caso, los criterios de aceptación permiten, por lo tanto, una desviación máxima de 0,05% para sensibilidad, linealidad y excentricidad. La repetibilidad se analiza con una pesa de prueba equivalente a un pequeño porcentaje de la capacidad de la balanza. En el límite inferior de su intervalo de medición, el desempeño de las balanzas del laboratorio se ve limitado por la repetibilidad finita y, por lo general, resultan despreciables las limitaciones inducidas por las desviaciones sistemáticas. Por ende, se puede asignar todo el presupuesto de tolerancia de la pesada al criterio de aceptación de la prueba de repetibilidad.

Para las pruebas de sensibilidad y linealidad descritas anteriormente, los analistas deben usar pesas certificadas de una clase apropiada (p.ej., de acuerdo con la Pauta R111 de la Organización Internacional de Metrología Legal o la Pauta E617 de la American Society for Testing and Materials, disponibles en www.oiml.org y www.astm.org, respectivamente).

[NOTA—Si se usa un método diferencial para la prueba de linealidad, posiblemente no se requieran pesas certificadas.]

Dependiendo del criterio de aceptación, puede ser suficiente considerar únicamente el valor de peso nominal de las pesas de prueba. Si se considera el valor nominal de la pesa de prueba, los analistas deben asegurar que el error máximo permisible no exceda de un tercio del criterio de aceptación. Alternativamente, si se considera el valor certificado de la pesa de prueba, su incertidumbre de calibración no debe exceder de un tercio del criterio de aceptación. Si se usa más de una pesa para realizar la prueba, se deben sumar las incertidumbres de calibración de las pesas y la suma no debe exceder de un tercio del criterio de aceptación. Para pruebas tales como excentricidad o repetibilidad, resulta opcional el uso de pesas certificadas, pero los analistas deben asegurar que la masa de la pesa no cambie durante la prueba.

Las pruebas antes descritas también se pueden incluir en la calibración formal periódica para cumplir con los requisitos aplicables de las buenas prácticas de fabricación.

Verificaciones de la Balanza

Verificar la balanza usando una pesa externa ayuda a asegurar que la balanza cumple con los requisitos de tolerancia de la pesada. La verificación de la balanza se realiza en intervalos apropiados basándose en los procedimientos operativos estándar aplicables. La frecuencia de la verificación de la balanza depende del riesgo de la aplicación y de la tolerancia requerida de la pesada. Las verificaciones con pesas externas se pueden reemplazar parcialmente usando un ajuste activado manual o mecánicamente mediante pesas integradas. Cuando los analistas realizan la verificación de la balanza con una pesa externa, se pueden aplicar los mismos criterios de aceptación conforme a lo descrito anteriormente para la prueba de sensibilidad.

Peso Mínimo

El peso neto de muestra mínimo, también conocido como peso mínimo, m_{\min} de una balanza analítica se puede expresar mediante la ecuación:

$$m_{\min} = k \times s / \text{tolerancia requerida de pesada}$$

donde k es el factor de cobertura (generalmente 2 o superior) y s es la desviación estándar (en una unidad de masa, p.ej., en mg) de no menos de 10 mediciones repetidas de una pesa de prueba. Si la desviación estándar obtenida es menor que $0,41d$, donde d es el intervalo de la escala, la desviación estándar se reemplaza por $0,41d$. El límite inferior de $0,41d$ para la desviación estándar resulta del error de redondeo de la indicación digital de un instrumento de pesada. El error de redondeo que se asigna a una lectura individual se calcula como $0,29d$. Tener en cuenta que una pesada siempre consta de dos lecturas, una antes y una después de colocar/retirar la muestra sobre/de la bandeja, siendo la diferencia entre las dos indicaciones el peso neto de la muestra. Los dos errores de redondeo individuales por lo general se suman de forma cuadrática, lo que lleva a $0,41d$. Tarar el instrumento después de colocar el recipiente de tara sobre la bandeja no afecta el error de redondeo debido a que la indicación cero también se redondea. El peso mínimo describe el límite inferior de la balanza por debajo del cual no existe un apego a la tolerancia de pesada requerida. La ecuación anterior toma en cuenta que el desempeño de las balanzas analíticas en el límite inferior del intervalo de medición está limitado por la repetibilidad finita.

Para los materiales que se deben pesar con exactitud, el capítulo (41) estipula que la repetibilidad es satisfactoria si el doble de la desviación estándar del valor pesado dividido por el peso neto más pequeño deseado (el peso neto más pequeño que los usuarios planean usar en dicha balanza), no excede de 0,10%. Para este criterio, la ecuación anterior se simplifica a:

$$m_{\min} = 2000 \times s$$

Si la desviación estándar obtenida es menor que $0,41d$, donde d es el intervalo de la escala, la desviación estándar se reemplaza por $0,41d$.

Cuando no esté sujeto a los requisitos del capítulo (41), el valor de peso mínimo puede variar dependiendo de la tolerancia de pesada requerida y del uso específico de la balanza.

Para facilitar la manipulación, no se requiere que la pesa de prueba que se usa para la prueba de repetibilidad sea igual al valor de peso mínimo, sino que puede ser mayor debido a que la desviación estándar de repetibilidad es únicamente una función débil del valor de la pesa de prueba.

Para cumplir con la tolerancia de pesada requerida, al pesar las muestras, la cantidad de masa de muestra (es decir, el peso neto) debe ser igual o mayor que el peso mínimo. El peso mínimo se aplica al peso de muestra, no a la tara ni al peso bruto. Los factores que pueden influenciar la repetibilidad cuando la balanza está en uso incluyen:

1. El desempeño de la balanza y, por ende, el peso mínimo, pueden variar con el paso del tiempo debido a las condiciones ambientales cambiantes.
2. Diversos operadores pueden pesar de manera distinta en la balanza—es decir, el peso mínimo determinado por diferentes operadores puede ser diferente.
3. La desviación estándar relativa de un número finito de pesadas repetidas es únicamente una estimación de la desviación estándar verdadera, la cual se desconoce.
4. La determinación del peso mínimo con una pesa de prueba puede no ser completamente representativa de la aplicación de la pesada.
5. El vaso de tara también puede influenciar el peso mínimo debido a la interacción del ambiente con la superficie del vaso de tara.

Por estas razones, cuando sea posible, las pesadas deberán realizarse en valores más grandes que el peso mínimo, es decir, el peso neto más pequeño deseado que los usuarios planean usar en dicha balanza debe ser mayor que el peso mínimo.

OPERACIÓN DE LA BALANZA ANALÍTICA

Seleccionar la balanza apropiada para la cantidad y desempeño que se requieran. El capítulo general (41) provee requisitos para balanzas usadas para materiales que deben pesarse con exactitud. El usuario de la balanza debe verificar el ambiente de la misma (vibración, corrientes de aire y limpieza), así como el estado de la calibración antes de su uso.

Recipientes Receptores

Para asegurar un desempeño adecuado al medir el peso de una muestra, los analistas deben considerar la selección de un recipiente receptor apropiado para el material.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Todos los recipientes receptores deben estar limpios, secos y ser inertes. El peso total del recipiente receptor más la muestra no debe exceder la capacidad máxima de la balanza. Usando una balanza de laboratorio adecuadamente mantenida y ajustada, la incertidumbre de pesada para muestras pequeñas, es decir, los pesos netos con una masa que generalmente no excede un porcentaje pequeño de la capacidad de la balanza, se determina esencialmente mediante la repetibilidad. No obstante, la repetibilidad depende del tamaño y área superficial del objeto pesado. Por esta razón, los recipientes receptores grandes o pesados introducen una desviación a partir de las condiciones en las que se determinó la repetibilidad sin considerar a los recipientes receptores. Por lo tanto, se deben usar recipientes receptores que tengan una masa baja y una superficie pequeña (especialmente cuando se estén midiendo muestras de bajo peso) o la prueba de repetibilidad se puede realizar con el recipiente receptor colocado sobre el platillo de la balanza a manera de precarga. Los receptores deben estar fabricados con materiales no magnéticos para prevenir la interferencia magnética con los componentes electrónicos de la balanza. Los recipientes receptores deben usarse a temperatura ambiente para prevenir la formación de corrientes de aire dentro de la cámara de pesada.

MUESTRAS SÓLIDAS

Los recipientes receptores para pesar materiales sólidos incluyen papel para pesada, platos para pesada, embudos para pesada o vasos cerrados, incluidos frascos, viales y matraces. No se recomiendan los papeles higroscópicos para pesada debido a que pueden introducir un error en los resultados observados.

Los platos de pesada generalmente están hechos de polímero o aluminio. Los platos de pesada antiestáticos están disponibles para medir materiales que retienen electricidad estática. Los embudos de pesada generalmente están hechos de vidrio o polímero. El diseño de este tipo de recipientes receptores combina los atributos de un plato de pesada y de un embudo de transferencia, lo cual puede simplificar la transferencia analítica de un polvo pesado a un recipiente de cuello estrecho tal como un matraz volumétrico. Para muestras sólidas que son volátiles o delicuescentes, los analistas deben pesar el material en un vaso cerrado. Cuando resulte práctico, los analistas deben usar un vaso cerrado con una pequeña abertura para reducir la pérdida de peso de la muestra derivada de la volatilización, o la ganancia de peso derivada de la adsorción y absorción de agua atmosférica.

MUESTRAS LÍQUIDAS

Los recipientes receptores para muestras líquidas por lo general son vasos cerrados inertes. Para muestras líquidas que son volátiles o delicuescentes, los analistas deben usar un vaso cerrado con una pequeña apertura y cuya tapa debe colocarse de nuevo rápidamente después de transferir el material. Se deben tomar precauciones especiales para asegurar que el recipiente receptor y el cierre estén fabricados con un material que sea compatible con la muestra líquida. El receptor y el cierre deben tener un sello lo suficientemente bueno para evitar fugas de un líquido con baja viscosidad o que tenga una tensión superficial baja o un punto de ebullición bajo.

Tipos de Pesada

PESADA PARA ANÁLISIS CUANTITATIVOS

El paso inicial para muchos análisis cuantitativos consiste en pesar con exactitud una cantidad especificada de una muestra. Las *Advertencias y Requisitos Generales, 6.50.20 Soluciones* estipulan que las soluciones para mediciones cuantitativas deben prepararse usando analitos pesados con exactitud: es decir, los analistas deben usar una balanza que cumpla con los criterios del capítulo (41). Los errores introducidos durante la pesada de una muestra pueden afectar la exactitud de todas las mediciones analíticas subsiguientes.

PESADA POR ADICIÓN

Las pesadas por adición generalmente se usan para muestras sólidas o líquidas cuya volatilidad no representa un problema. El recipiente receptor se coloca sobre la balanza. Después de que la lectura de la balanza se estabilice, los analistas deben tarar la balanza, agregar al recipiente receptor la cantidad deseada de material, dejar que la lectura de la balanza se estabilice, registrar el peso y transferir cuantitativamente el material a un recipiente apropiado o, cuando no se pueda garantizar la transferencia de la cantidad total, pesar nuevamente el recipiente receptor y anotar la diferencia de peso.

PESADA POR DISPENSACIÓN

La pesada por dispensación generalmente se usa para pesar emulsiones o líquidos viscosos tales como ungüentos. En estas situaciones, resulta poco práctico pesar el material en un recipiente receptor común. El analista debe tarar la balanza de manera acorde, colocar la muestra sobre la balanza en un recipiente adecuado (p.ej., un frasco, tubo, pipeta de transferencia o jeringa) cuya parte exterior haya sido previamente limpiada, registrar el peso después de que la lectura de la balanza se estabilice, transferir la cantidad deseada de muestra a un vaso receptor apropiado tal como un matraz volumétrico y colocar la pipeta o jeringa de nuevo en la balanza. La diferencia entre las dos pesadas es igual al peso de la muestra transferida.

DOSIFICACIÓN GRAVIMÉTRICA

La dosificación gravimétrica por lo general se usa para preparaciones muestra y estándar o para relleno de cápsulas. En el caso de dicha pesada, el analista coloca el matraz volumétrico, vial o cubierta de la cápsula sobre la balanza, tara la balanza después de que la lectura de la balanza se estabilice, agrega los componentes sólidos o líquidos en el recipiente receptor mediante unidades de dosificación y registra los pesos respectivos.

Muestras Problemáticas

MUESTRAS Y RECIPIENTES RECEPTORES CON CARGA ELÉCTRICA

Los polvos secos finamente divididos pueden estar cargados con electricidad estática que puede hacer que el polvo sea atraído o repelido por el recipiente receptor o la balanza, lo que ocasiona mediciones de peso inexactas y pérdida de muestra durante la transferencia. Una fluctuación en las lecturas de la balanza debe alertar al operador sobre la posibilidad de que el material tenga una carga estática. Se pueden usar balanzas disponibles comercialmente con un dispositivo antiestático incorporado para resolver el problema. Tales dispositivos pueden utilizar componentes piezoeléctricos o una pequeña cantidad de elemento radioactivo (generalmente polonio) para generar una corriente de iones que disipe la carga estática cuando pase sobre el polvo que se está pesando. También se encuentran disponibles comercialmente bandejas antiestáticas para pesada, pistolas antiestáticas y pantallas antiestáticas. La carga estática depende también de la humedad relativa del laboratorio, que a su vez depende de las condiciones atmosféricas. En determinadas condiciones, la carga estática es ocasionada por el tipo de ropa que lleva el operador, y esta carga puede producir grandes errores en la pesada. Los recipientes receptores de plástico y vidrio de borosilicato tienen una propensión bien conocida a acumular carga estática, especialmente a una humedad relativa baja. Los guantes usados para proteger al operador también pueden incrementar el potencial de un problema de carga estática. Colocar el envase en un sujetador metálico puede ayudar a resguardar contra la carga estática, además los guantes antiestáticos también pueden ayudar a mitigar el problema.

MUESTRAS VOLÁTILES

Cuando se pesa un líquido que tiene un punto de ebullición bajo, los analistas deben recibir la muestra en un vaso con cierre hermético a los gases con un diámetro pequeño. Luego, el analista tara el vaso y el cierre, agrega la cantidad deseada de muestra y vuelve a colocar el cierre. Después de que la lectura de la balanza se estabiliza, el analista registra el peso de la muestra.

MUESTRAS FRÍAS O CALIENTES

Las muestras frías o calientes deben equilibrarse en el laboratorio, de otro modo las lecturas de peso pueden resultar erróneas. Con respecto a las muestras calientes, el peso aparente es menor que el peso real debido a la convección del calor. Por ejemplo, un matraz que está más caliente que el aire ambiental calienta dicho aire, el cual posteriormente fluye hacia arriba y a lo largo del matraz, reduciendo el peso aparente del contenido mediante fricción viscosa.

MUESTRAS HIGROSCÓPICAS

Los materiales higroscópicos absorben fácilmente la humedad de la atmósfera y ganan peso de manera constante si se les deja expuestos. Por lo tanto, las muestras higroscópicas deben pesarse rápidamente o colocarse en un recipiente con cierre hermético a los gases. Para un recipiente hermético a los gases, los analistas deben tarar el recipiente y el cierre, agregar la cantidad deseada de muestra y volver a colocar el cierre. Después de que la lectura de la balanza se estabilice, el analista puede registrar el peso de la muestra.

MUESTRAS ASÉPTICAS O DE RIESGO BIOLÓGICO

La pesada de muestras estériles o de riesgo biológico se debe llevar a cabo dentro de los límites de un banco limpio, de una cabina de seguridad biológica, aislador o un dispositivo de contención similar. El flujo de aire dentro de la campana puede ocasionar inestabilidad en la balanza, por lo que después de instalar una balanza bajo una campana, los analistas deben realizar un estudio de calificación riguroso con artefactos de peso adecuados (ver el capítulo (41)) para determinar la aceptabilidad del desempeño de la balanza en este ambiente.

PESADA DE MATERIALES CORROSIVOS

Muchos productos químicos, como por ejemplo las sales, son corrosivos y los materiales de esta naturaleza no deben derramarse sobre el platillo de la balanza o dentro de la caja de la balanza. Es esencial tener un cuidado extremo cuando se pesen materiales de esta naturaleza. Los analistas deben considerar el uso de recipientes sellados tales como frascos de pesada y jeringas. En caso de derrame, puede ser necesario volver a calificar la balanza, dependiendo de la naturaleza del derrame.

Consideraciones de Seguridad al Realizar la Pesada

Durante una pesada, el analista puede estar expuesto a altas concentraciones de una sustancia pura. Antes de pesar una sustancia, el analista debe tomar en cuenta dicha posibilidad en todo momento y debe familiarizarse con las precauciones descritas en la Hoja de Datos de Seguridad de Materiales (Material Safety Data Sheet) para la sustancia. Los materiales peligrosos se deben manipular en un lugar cerrado que tenga filtros de aire adecuados. Muchas sustancias tóxicas—y posiblemente alérgicas—se encuentran presentes como líquidos o partículas finamente divididas. Cuando se pesan dichas sustancias, los analistas deben utilizar una máscara que cubra la nariz y la boca para evitar la inhalación de la misma, además deben usar guantes para prevenir el contacto con la piel.

[NOTA—El uso de guantes es una buena práctica para manipular cualquier producto químico. Si fuera necesario manipular el recipiente que se está pesando, el analista debe utilizar guantes, no solo como autoprotección sino para evitar además que se deposite humedad o grasa en el recipiente pesado.]

ANEXO N°7

**USP 46 NF 41, Capítulo general <857> Espectroscopia Ultravioleta
Visible**

(857) ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA-VISIBLE

Cambio en la redacción:

INTRODUCCIÓN

A los efectos de este capítulo, un espectrómetro ultravioleta-visible (UV-Vis) se define como un sistema óptico capaz de producir radiación monocromática en el intervalo 200–780 nm y como un dispositivo capaz de detectar la transmitancia óptica, expresada comúnmente en absorbancia (A), cuya función principal es medir la absorbancia, o la transmitancia, indicada a longitudes de onda definidas.

[NOTA—También se puede referir a un espectrómetro UV-Vis como un espectrofotómetro o un espectrómetro de absorción.]

Se puede extender esta funcionalidad para incorporar mediciones en múltiples canales, ya sea mediante el diseño instrumental o programando el tiempo de medición, p. ej. en estudios cinéticos o de disolución.

Los detectores cromatográficos \blacktriangle y cualquier tipo de sistema de lector de placas multicanal (es decir, sistemas con filtro o con monocromador) \blacktriangle (USP 1-dic-2022) están específicamente excluidos de este capítulo.

Para obtener información de apoyo esencial sobre las mejores prácticas y principios de mediciones, ver el capítulo de *Espectroscopia Ultravioleta-Visible—Teoría y Práctica* (1857).

La aptitud de un instrumento específico para un procedimiento dado se asegura mediante una evaluación en cada paso del ciclo de vida para la aplicación deseada desde la selección hasta el retiro del instrumento: calificación del diseño (DQ, por sus siglas en inglés); calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés); una calificación inicial del desempeño con respecto a la especificación, también conocida como calificación operativa (OQ, por sus siglas en inglés); y una calificación continua del desempeño (PQ, por sus siglas en inglés). Para más detalles, ver el capítulo *Calificación de Instrumentos Analíticos* (1058). Los *Criterios de aceptación* para la "aptitud para el propósito" se basan en la incertidumbre del material de referencia y las especificaciones de desempeño del instrumento.

Cambio en la redacción:

PRINCIPIOS DE MEDICIONES

Los espectros en el ultravioleta-visible (UV-Vis) se obtienen cuando la interacción entre la radiación incidente y la nube de electrones en un cromóforo resulta en una transición de electrones, la cual implica la promoción de uno o más de los electrones de la capa externa o de unión de un estado fundamental a un estado de energía más elevado. Las bandas de los espectros UV y visible de las sustancias por lo general son amplias y sin un alto grado de especificidad para la identificación de compuestos. Sin embargo, son adecuados para valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como formas adicionales de identificación.

En la ley de Lambert-Beer, la absorbancia (A_λ) de una solución a una longitud de onda dada, λ , se define como el logaritmo en base 10 de la inversa de la transmitancia (T_λ):

$$A_\lambda = \log_{10} \left(\frac{1}{T_\lambda} \right) \text{ y } T_\lambda = \frac{I_\lambda}{I_{\lambda_0}}$$

T_λ = transmitancia \blacktriangle a la longitud de onda λ \blacktriangle (USP 1-dic-2022)
 I_λ = intensidad de la radiación transmitida a la misma longitud de onda λ
 I_{λ_0} = intensidad de la radiación incidente a la longitud de onda λ

Ante la ausencia de cualquier otro factor físico o químico, A_λ es proporcional a la longitud del paso o camino óptico, b , a través del cual pasa la radiación, y a la concentración, c , de la sustancia en la solución de acuerdo con lo siguiente:

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda cb$$

ϵ_λ = absorptividad molar
 c = concentración de soluto (mol/L)
 b = longitud de paso (cm)

Si la concentración, c , se expresa en g/L, la constante ϵ_λ se vuelve a_λ , la cual se denomina absorptividad.

La expresión $A_{1\text{cm}}^{1\%}$, que representa la absorbancia específica de una sustancia disuelta, se refiere a la absorbancia de una solución de 10 g/L (al 1% m/v) en una \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 1 cm medida a una longitud de onda definida, de modo que:

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = 10a_\lambda = \frac{10\epsilon_\lambda}{M}$$

a_λ = absorptividad
 ϵ_λ = absorptividad molar
 M = concentración molar de la solución

Cuando se observan las soluciones en \blacktriangle cubetas \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$ a menudo producen absorbancias de 0,2–0,8 \blacktriangle unidades de absorbancia (UA) \blacktriangle (USP 1-dic-2022) en la región UV o visible.

Cambio en la redacción:

CALIFICACIÓN DE ESPECTRÓMETROS UV-VIS

El propósito de esta sección del capítulo es proveer métodos de prueba y criterios de aceptación para asegurar que el instrumento es adecuado para su uso previsto (calificación operativa) y que continuará funcionando adecuadamente durante periodos extensos como parte de la calificación del desempeño. Al igual que con cualquier dispositivo espectrométrico, se debe calificar la exactitud y precisión de la longitud de onda (eje x) y fotométrica (eje y o eje de señal) de un espectrómetro UV-Vis, además de que se deben establecer los parámetros fundamentales de luz espuria y de resolución. La calificación operativa debe abarcar los intervalos operativos requeridos en el laboratorio para las escalas de absorbancia y de longitud de onda.

CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

La prueba documentada de los requisitos de calificación de la instalación provee evidencia de que el hardware y el software se han instalado adecuadamente en el lugar deseado.

CALIFICACIÓN OPERATIVA

Los criterios de aceptación para parámetros críticos del instrumento que establecen la "aptitud para el propósito" se verifican durante la calificación de la instalación y la calificación operativa. Las especificaciones para instrumentos y aplicaciones particulares pueden variar dependiendo del procedimiento analítico usado y la exactitud deseada en el resultado final. La calificación operativa debe establecer controles adecuados sobre el intervalo operativo de la longitud de onda, la absorbancia, y la evaluación de la luz espuria y de la resolución, es decir, el ancho de banda espectral (SBW, por sus siglas en inglés). Los proveedores de instrumentos a menudo proveen materiales de referencia y protocolos como parte del paquete de calificación de la instalación/calificación operativa.

Siempre que sea posible para los procedimientos detallados a continuación, se deben usar materiales de referencia certificados (CRM, por sus siglas en inglés) en lugar de soluciones preparadas en el laboratorio. Dichos materiales de referencia certificados deben obtenerse de una fuente acreditada reconocida, y deben incluir asignaciones de valores rastreables y verificados de manera independiente y con incertidumbres asociadas ya calculadas. Los materiales de referencia certificados deben mantenerse limpios y libres de polvo. La recertificación debe llevarse a cabo periódicamente para mantener la validez de la certificación.

Control de Longitudes de Onda

Se debe asegurar que la exactitud del eje de la longitud de onda (eje x) en todo el intervalo operativo deseado sea correcto dentro de los límites aceptables. El control de la calificación operativa de la longitud de onda debe incluir por lo menos un método para cada intervalo operativo en donde se pretende usar[▲], y las longitudes de onda seleccionadas para calificación deben incluir el intervalo previsto de uso.▲ (USP 1-dic-2022) Las opciones y criterios de aceptación se resumen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Intervalos de Longitudes de Onda y Procedimientos para el Control de Longitudes de Onda

Método	UV (200–400 nm)	Vis (400–780 nm)	Vis/NIR (400–900 nm)
Líneas de emisión de mercurio (Hg)	Exactitud ± 1 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	Exactitud ± 2 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	—
Líneas de emisión de deuterio (D ₂)	—	Exactitud ± 2 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	—
Soluciones de óxido de cerio	Exactitud ± 1 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	—	—
Vidrios o soluciones de óxido de holmio	Exactitud ± 1 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	Exactitud ± 2 nm Precisión $\leq 0,5$ nm	—
Vidrios o soluciones de didimio	—	—	Exactitud ± 2 nm Precisión $\leq 0,5$ nm

[NOTA—Los estándares de referencia certificados, que sean rastreables al Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST, por sus siglas en inglés) (www.nist.gov) o a otros ▲institutos nacionales de metrología▲ (USP 1-dic-2022) y otras organizaciones de estándares reconocidas, están disponibles comercialmente y se deben usar cuando sea posible.]

Para instrumentos sin detectores de arreglo de diodos, la exactitud y la precisión de la longitud de onda se determinan en todo el intervalo operativo usando al menos seis mediciones repetidas. Para la exactitud de la longitud de onda, la diferencia entre el valor medio medido y el valor certificado del CRM no debe exceder ± 1 nm en la región UV (200–400 nm), mientras que en la región visible (400–780 nm) y en la región visible/NIR (infrarrojo cercano) (400–900 nm) no debe exceder ± 2 nm.

Para la precisión de la longitud de onda, la desviación estándar ▲▲ (USP 1-dic-2022) de las seis mediciones de longitud de onda no debe exceder 0,5 nm.

Para instrumentos con arreglo de diodos, se requiere únicamente la medición de la exactitud de una longitud de onda ▲ (no se necesitan determinaciones repetidas de las mediciones)▲ (USP 1-dic-2022) y no es necesario realizar la determinación de la precisión debido al diseño no mecánico del monocromador.

Establecimiento de límites de aceptación (longitud de onda)—selección de estándares

Para todos los procedimientos de exactitud de *Control de Longitudes de Onda*, se establecen límites de aceptación para una calibración adecuada sumando la incertidumbre expandida de los materiales de referencia certificados a la especificación del proveedor del instrumento a las longitudes de onda requeridas en una forma lineal, y estos valores deben estar dentro de los valores especificados en la *Tabla 1*. En el caso que se usen espectros de líneas atómicas, se considera que esta incertidumbre expandida de los materiales de referencia certificados es cero para este proceso, es decir, el límite simplemente se convierte en la especificación del proveedor del instrumento (1).

Espectros de líneas atómicas: Este procedimiento se describe como la aplicación primaria debido a que las líneas de emisión producidas a partir de una lámpara de descarga son características del elemento fuente y, como estándar físico fundamental, dichas longitudes de onda han sido medidas con una incertidumbre de no más de $\pm 0,01$ nm. En la espectrometría en solución, la exactitud de la longitud de onda requerida raramente excede 1,0 nm. Por estas razones, los valores del estándar de líneas atómicas se citan sin la incertidumbre.

El arco de la fuente de emisión atómica, o su imagen, debe ubicarse en la misma trayectoria óptica que la imagen de la fuente principal de luz del espectrómetro; por lo tanto, solo se puede usar en espectrómetros que puedan operarse en un modo de intensidad de haz simple y, en la práctica, solo debe implementarse en un sistema diseñado para acomodar dichas fuentes, por ejemplo, como un accesorio.

La lámpara de mercurio de baja presión comúnmente empleada tiene una variedad de líneas intensas que abarcan una gran parte de los espectros UV y visibles. Los fabricantes usan a menudo dos líneas de deuterio de la fuente a 486,0 y 656,1 nm como una verificación interna de la calibración. [▲] Adicionalmente, cuando se use una fuente de xenón como fuente alternativa, se puede usar la línea a 541,9 nm. [▲] (USP 1-dic-2022) (Ver la *Tabla 2*) (2).

Tabla 2. Líneas Atómicas Recomendadas a partir de Lámparas de Deuterio (D₂)[▲], [▲] (USP 1-dic-2022) [▲]Xenón (Xe)[▲] (USP 1-dic-2022) y de Mercurio (Hg) de Baja Presión para Calibración de Longitudes de Onda

Elemento	nm
Hg	253,7
[▲] (USP 1-dic-2022)	[▲] (USP 1-dic-2022)
Hg	296,7
Hg	313,2
Hg	365,0
Hg	404,7
Hg	435,8
D ₂	486,0
[▲] Xe	541,9 [▲] (USP 1-dic-2022)
Hg	546,1
Hg	577,0
Hg	579,1
D ₂	656,1

[NOTA—Seleccionar las longitudes de onda más cercanas que abarquen el intervalo operativo requerido.]

Soluciones de óxidos de tierras raras: Este procedimiento emplea soluciones de óxidos de tierras raras que se preparan mediante disolución en medios ácidos. La más frecuente está compuesta de óxido de holmio en ácido perclórico (3). La solución de óxido de holmio ha sido aceptada internacionalmente como un estándar de longitud de onda intrínseco, y se encuentran disponibles comercialmente materiales de referencia certificados (4).

Los máximos de los picos observados se determinan usando el modo de barrido normal en el espectrómetro. Los máximos de los picos para una solución al 4% (m/v) de óxido de holmio en ácido perclórico a un ancho de banda espectral de 1,0 nm y una longitud de paso de 1 cm se presentan en la *Tabla 3*.

Tabla 3. Máximos de los Picos Recomendados a partir de una Solución al 4% de Óxido de Holmio en Ácido Perclórico para Calibración de Longitudes de Onda

nm
241,1
249,9
278,1
287,2
333,5
345,4
361,3
385,6
416,3
451,4
467,8
485,2
536,6

Tabla 3. Máximos de los Picos Recomendados a partir de una Solución al 4% de Óxido de Holmio en Ácido Perclórico para Calibración de Longitudes de Onda (continuación)

nm
640,5

[NOTA—Seleccionar las longitudes de onda más cercanas que abarquen el intervalo operativo requerido.]

Si el intervalo operativo del espectrómetro se encuentra fuera del intervalo de 240–650 nm, se pueden usar otros óxidos de tierras raras certificados u otras soluciones siempre que sean rastreables a un estándar nacional o internacional.

El cerio está disponible como una solución de material de referencia certificado rastreable en medios ácidos, por ejemplo, en ácido sulfúrico. Tiene picos característicos útiles en la región de 200–300 nm a aproximadamente 201,1; 211,4; 222,6; 240,4 y 253,7 nm.

El didimio (una mezcla de neodimio y praseodimio) se encuentra disponible como un material de referencia certificado rastreable tanto en solución como en vidrio. El didimio es similar en su preparación a los materiales de holmio y tiene picos característicos útiles en la región de 730–870 nm, lo cual puede variar de fusión a fusión del vidrio. Los picos útiles se encuentran en la solución de didimio a aproximadamente 731,6; 740,0; 794,1; 800,0 y 864,4 nm.

Vidrios con tierras raras: Este procedimiento usa vidrios que se fabrican fundiendo el óxido de tierra rara en una matriz vítrea base. El material de uso más frecuente es el holmio, cuyas longitudes de onda de referencia han sido bien definidas. Aunque la fabricación puede ocasionar variación entre las partidas de estos vidrios, pueden utilizarse materiales de referencia certificados comercialmente disponibles. Los valores típicos para vidrio de holmio usando un ancho de banda espectral de 1,0 nm son los siguientes: 241,5; 279,2; 287,5; 333,8; 360,9; 418,8; 445,8; 453,7; 460,2; 536,5 y 637,7 nm.

Control de absorbancia

▲ Para establecer la exactitud, la precisión y el desempeño fotométrico adecuados de un sistema dado, es necesario verificar la exactitud de la absorbancia de un sistema a lo largo de su intervalo operativo previsto seleccionando y usando los siguientes procedimientos según corresponda para los intervalos requeridos de longitud de onda y absorbancia. La demostración de la exactitud de la absorbancia en todo el intervalo operativo previsto del sistema garantiza una respuesta fotométrica adecuada. ▲ (USP 1 -dic-2022)

El control de la calificación operativa de la absorbancia debe incluir al menos una evaluación en cada intervalo de longitud de onda, en la región de 0–2,00 UA. Si se usa una absorbancia >2,00 UA para la cuantificación, entonces el control de absorbancia también debe ser evaluado en el intervalo >2,00 UA.

Establecimiento de límites de aceptación (absorbancia)—selección de estándares

Para todos los procedimientos de *Control de Absorbancia*, se establecen límites de aceptación para la calibración adecuada sumando la incertidumbre expandida de los materiales de referencia certificados a la especificación del proveedor del instrumento a la longitud de onda y los niveles de absorbancia requeridos en una forma lineal, y estos valores deben estar dentro de los valores especificados en la *Tabla 4*.

[NOTA—Los materiales de referencia certificados, rastreables a los Materiales de Referencia Estándar (SRM, por sus siglas en inglés) del NIST u otros estándares internacionales y nacionales, están disponibles comercialmente y se deben usar cuando sea posible. ▲ Es posible que sea importante controlar la temperatura cuando se midan estos materiales de referencia certificados. Ver el capítulo (1857) para más información.]

Tabla 4. Materiales de Referencia Disponibles para el Control de Absorbancia

Intervalo de Absorbancia Nominal (UA)	Estándar	UV (200–400 nm)	Vis (400–780 nm)
0–1	Soluciones de ácido nicotínico certificadas de 6–24 mg/L	Evaluar a 213 y 261 nm Exactitud $\pm 0,010$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA	—
1–3	Soluciones de ácido nicotínico certificadas de 36–60 mg/L	Evaluar a 213 y 261 nm Exactitud $\pm 0,010 \times A_i$ Precisión $\leq 0,50 \times A_i/100$	—
0–1	Soluciones de dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) certificadas de 20–60 mg/L	Evaluar a 235; 257; 313 y 350 nm Exactitud $\pm 0,010$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA	Evaluar 600 mg/L a 430 nm Exactitud $\pm 0,010$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA
1–3	Soluciones de dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) certificadas de 80–200 mg/L	Evaluar a 235; 257; 313 y 350 nm Exactitud $\pm 0,010 \times A_i$ Precisión $\leq 0,50 \times A_i/100$	—
0–1	Filtros de metal sobre sílice fundida, certificados	Evaluar a 250; 280; 340; 360 y 400 nm Exactitud $\pm 0,010$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA	Evaluar a 465; 500; 546,1; 590 y 635 nm Exactitud $\pm 0,008$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA
1–2	Filtros de metal sobre sílice fundida, certificados	Evaluar a 250; 280; 340; 360 y 400 nm Exactitud $\pm 0,010 \times A_i$ Precisión $\leq 0,50 \times A_i/100$	Evaluar a 465; 500; 546,1; 590 y 635 nm Exactitud $\pm 0,008 \times A_i$ Precisión $\leq 0,50 \times A_i/100$

Tabla 4. Materiales de Referencia Disponibles para el Control de Absorbancia (continuación)

Intervalo de Absorbancia Nominal (UA)	Estándar	UV (200–400 nm)	Vis (400–780 nm)
0–1	Filtros de vidrio de densidad óptica neutra, certificados	—	Evaluar a 440; 465; 546,1; 590 y 635 nm Exactitud $\pm 0,008$ UA Precisión $\leq 0,005$ UA
1–3	Filtros de vidrio de densidad óptica neutra, certificados	—	Evaluar a 440; 465; 546,1; 590 y 635 nm Exactitud $\pm 0,008 \times A_s$ Precisión $\leq 0,50 \times A_s/100$

▲ (USP 1-dic-2022)

[NOTA—Seleccionar la absorbancia apropiada de los materiales de referencia certificados que abarquen los intervalos operativos requeridos.]

Soluciones ácidas de ácido nicotínico en ácido clorhídrico 0,1 ▲N▲ (USP 1-dic-2022): ▲En el intervalo de 6–60 mg/L, las soluciones de ácido nicotínico proveen valores de referencia de hasta 2,5 UA a uno de los valores certificados de 213 o 261 nm. Estas soluciones están disponibles como materiales de referencia certificados.

Se puede determinar el desempeño adecuado de la precisión y exactitud de la absorbancia a partir del cálculo de la media y la desviación estándar de seis determinaciones repetidas de las mediciones de absorbancia a una longitud de onda λ especificada. Estas mediciones deben realizarse en los valores de absorbancia superior e inferior del intervalo operativo del espectrómetro a una longitud de onda λ especificada.

Para la exactitud de la absorbancia, la media de los seis valores no debe desviarse del valor certificado en más de $\pm 0,010$ UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o $\pm 1,0\%$ de esta absorbancia certificada a la longitud de onda λ , A_s , para los valores sobre 1,00 UA.

Para la precisión de la absorbancia, la desviación estándar de los seis valores no debe superar 0,005 UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o 0,50% de A_s , para los valores sobre 1,00 UA.▲ (USP 1-dic-2022)

Soluciones de dicromato de potasio ácido en ácido perclórico 0,001 ▲M▲ (USP 1-dic-2022): ▲En el intervalo de 20–200 mg/L, las soluciones de dicromato de potasio proveen valores de referencia de hasta 3,0 UA a uno de los valores certificados de 235; 257; 313 o 350 nm. Estas soluciones están disponibles como materiales de referencia certificados o se pueden preparar de acuerdo con el estándar SRM disponible apropiado del NIST, por ejemplo, SRM 935x o SRM 136x (en donde x puede ser cualquier letra de la "a" a la "z").

Se puede determinar el desempeño adecuado de la precisión y exactitud de la absorbancia a partir del cálculo de la media y la desviación estándar de seis determinaciones repetidas de las mediciones de absorbancia a una longitud de onda λ especificada. Estas mediciones deben realizarse en los valores de absorbancia superior e inferior del intervalo operativo del espectrómetro a una longitud de onda λ especificada.

Para la exactitud de la absorbancia, la media de los seis valores no debe desviarse del valor certificado en más de $\pm 0,010$ UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o $\pm 1,0\%$ de esta absorbancia certificada a la longitud de onda λ , A_s , para los valores sobre 1,00 UA.

Para la precisión de la absorbancia, la desviación estándar de los seis valores no debe superar 0,005 UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o 0,50% de A_s , para los valores sobre 1,00 UA.▲ (USP 1-dic-2022)

Filtros de vidrio de densidad óptica neutra: ▲Estos filtros de vidrio grises se fabrican con vidrio dopado y tienen un espectro nominalmente plano en la región de las longitudes de onda de calibración. Además, proveen valores de referencia de hasta 3,5 UA a los valores certificados de 440; 465; 546,1; 590 y 635 nm. Estos filtros están disponibles como materiales de referencia certificados que son rastreables a los estándares SRM 930e, 1930 y 2930 del NIST. Se pueden usar otras soluciones estándar o filtros ópticos certificados siempre que sean rastreables a un estándar nacional o internacional.

Se puede determinar el desempeño adecuado de la precisión y exactitud de la absorbancia a partir del cálculo de la media y la desviación estándar de seis determinaciones repetidas de las mediciones de absorbancia a una longitud de onda λ especificada. Estas mediciones deben realizarse en los valores de absorbancia superior e inferior del intervalo operativo del espectrómetro a una longitud de onda λ especificada.

Para la exactitud de la absorbancia, la media de los seis valores no debe desviarse del valor certificado en más de $\pm 0,008$ UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o $\pm 0,80\%$ de esta absorbancia certificada a la longitud de onda λ , A_s , para los valores sobre 1,00 UA.

Para la precisión de la absorbancia, la desviación estándar de los seis valores no debe superar 0,005 UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o 0,50% de A_s , para los valores sobre 1,00 UA.▲ (USP 1-dic-2022)

Filtros de metal sobre sílice fundida: ▲Estos filtros de densidad neutra se fabrican por el depósito de una película metálica sobre un sustrato de sílice y tienen un espectro sustancialmente plano en la región de las longitudes de onda de calibración.

[NOTA—Estos filtros pueden producir errores significativos de interreflexión. Solo deben utilizarse en espectrómetros diseñados para minimizar estos efectos ópticos. Ver el capítulo (1857) para más información.]

Los filtros proveen valores de referencia de hasta 2 UA a los valores certificados usuales de 250; 280; 340; 360 y 400 nm en el intervalo UV y los valores de referencia de 465; 500; 546,1; 590 y 635 nm en el intervalo visible.

Estos filtros están disponibles como materiales de referencia certificados que son rastreables a los estándares SRM 2031x (en donde x puede ser cualquier letra de la "a" a la "z") del NIST, u otros estándares nacionales e internacionales.

Se puede determinar el desempeño adecuado de la precisión y exactitud de la absorbancia a partir del cálculo de la media y la desviación estándar de seis determinaciones repetidas de las mediciones de absorbancia a una

longitud de onda λ especificada. Estas mediciones deben realizarse en los valores de absorbancia superior e inferior del intervalo operativo del espectrómetro a una longitud de onda λ especificada.

Para la exactitud de la absorbancia en el intervalo UV, la media de los seis valores no debe desviarse del valor certificado en más de $\pm 0,010$ UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o $\pm 1,0\%$ de esta absorbancia certificada a la longitud de onda λ , A_{λ} , para los valores sobre 1,00 UA.

Para la exactitud de la absorbancia en el intervalo visible, la media de los seis valores no debe desviarse del valor certificado en más de $\pm 0,008$ UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o $\pm 0,80\%$ de esta absorbancia certificada a la longitud de onda λ , A_{λ} , para los valores sobre 1,00 UA.

Para la precisión de la absorbancia, la desviación estándar de los seis valores no debe superar 0,005 UA para los valores por debajo de 1,00 UA, o 0,50% de A_{λ} , para los valores sobre 1,00 UA. \blacktriangle (USP 1-dic-2022)

Estimación del límite de luz espuria (energía radiante espuria)

Aunque la medición de absorbancia o transmitancia es una medición de cocientes de intensidades y, por lo tanto, es teóricamente independiente de la intensidad de la fuente monocromática, la presencia de radiación no deseada llamada "energía radiante espuria" o "luz espuria" afecta las mediciones en la práctica. Además, el efecto adverso de la luz espuria se incrementa con el envejecimiento de los componentes ópticos y lámparas de un espectrómetro. Los efectos son más pronunciados en los extremos de los intervalos operativos del detector y de la lámpara. El límite de calificación operativa de la luz espuria debe incluir una evaluación a una o más longitudes de onda UV, seleccionando los materiales apropiados presentados en la *Tabla 5* para abarcar el intervalo operativo UV requerido. En la región visible, es decir, por encima de 400 nm, no es necesario evaluar la luz espuria.

[NOTA—Las especificaciones publicadas de luz espuria para un espectrómetro dado se deben verificar en la calificación operativa.]

Los analistas deben escoger y usar las referencias apropiadas para monitorear el nivel de luz espuria como parte de la calificación del desempeño. La luz espuria puede detectarse a una longitud de onda dada con un filtro líquido adecuado de cualquiera de los dos procedimientos (A o B) que se detallan a continuación.

[NOTA—Si las mediciones se realizan en la región 250–330 nm, en un espectrómetro que usa fuentes individuales para las regiones del espectro UV y visible, se debe realizar luego una verificación de calificación del desempeño usando acetona \blacktriangle , usando aire como referencia. \blacktriangle (USP 1-dic-2022)]

Estas soluciones están disponibles como materiales de referencia certificados o se pueden preparar a las concentraciones presentadas en la *Tabla 5* usando materiales de grado reactivo.

Tabla 5. Intervalos Espectrales de Materiales Seleccionados para Monitoreo de Luz Espuria

Longitud de Onda Recomendada \blacktriangle para el Procedimiento B \blacktriangle (USP 1-dic-2022) (nm)	Intervalo Espectral \blacktriangle para el Procedimiento B \blacktriangle (USP 1-dic-2022) (nm)	Líquido o Solución \blacktriangle Usado para los Procedimientos A o B \blacktriangle (USP 1-dic-2022)
198	190–210	Cloruro de potasio acuoso (12 g/L)
220	210–270	Yoduro de sodio o yoduro de potasio acuoso (10 g/L)
300	250–330	Acetona
340	300–400	Nitrito de sodio acuoso (50 g/L)

Procedimiento A

El objetivo de este procedimiento es producir el espectro diferencial resultante de restar un espectro producido por una \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) con longitud de paso de 5 mm al espectro de una \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 10 mm, ambas conteniendo la misma solución de filtro \blacktriangle especificada en la *Tabla 5*. \blacktriangle (USP 1-dic-2022) El valor de absorbancia máxima de este espectro \blacktriangle (ΔA), \blacktriangle (USP 1-dic-2022) se puede usar por los analistas para calcular el valor de luz espuria a partir de la absorbancia máxima observada usando la fórmula:

$$\blacktriangle s_{\lambda} = 0,25 \times 10^{-2\Delta A} \blacktriangle \text{ (USP 1-dic-2022)}$$

s_{λ} = valor de luz espuria, en transmitancia (T)

$\blacktriangle \Delta A \blacktriangle$ (USP 1-dic-2022) = absorbancia máxima observada

Este procedimiento requiere que se realice la medición de la \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de $\blacktriangle S \blacktriangle$ (USP 1-dic-2022) mm y se la reste a la de la \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de $\blacktriangle 10 \blacktriangle$ (USP 1-dic-2022) mm, ambas conteniendo la misma solución de filtro de corte. Se puede lograr esta medición usando las capacidades físicas del espectrómetro, es decir, usando la capacidad de doble haz con la \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 5 mm como referencia, o restando matemáticamente los espectros de la \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 5 mm a los de la \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 10 mm, obtenidos cronológicamente por mediciones secuenciales para ambas \blacktriangle cubetas \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 5 y 10 mm, usando un único haz por muestra, con aire como referencia del espectrómetro (en la cubeta utilizada como blanco).

Criterios de aceptación: $s_{\lambda} \leq 0,01$ o $\blacktriangle \Delta A \blacktriangle$ (USP 1-dic-2022) $\geq 0,7$ UA

\blacktriangle Ver el capítulo (1857) para discusiones adicionales. \blacktriangle (USP 1-dic-2022)

Procedimiento B

Los analistas pueden medir la absorbancia de las soluciones de filtro de corte especificada en la *Tabla 5* contra una \blacktriangle cubeta \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de 10 mm rellena con una referencia apropiada, y registrar el valor de máxima absorbancia ($A_{\text{máx}}$) o el % mínimo de Transmitancia ($\% T_{\text{mín}}$) \blacktriangle dentro de \blacktriangle (USP 1-dic-2022) los \blacktriangle intervalos \blacktriangle (USP 1-dic-2022) de longitudes de onda recomendados listados en la *Tabla 5*.

Criterios de aceptación: $A_{\max} \geq 2,0 \text{ UA}$ o $\%T_{\min} < 1\%$ T

Control de Resolución

Si se deben llevar a cabo mediciones de absorbancia exactas en compuestos bencenoides u otros compuestos con bandas de absorbancia pronunciadas (ancho de banda medio natural de $<15 \text{ nm}$), el ancho de banda espectral del espectrómetro usado no debe ser mayor que $1/8$ del ancho de banda medio natural de la absorción del compuesto; es decir, esto equivale a un espectrómetro con un ancho de banda espectral de 2 nm o menor.

Determinar la resolución del espectrómetro en la región UV usando el procedimiento siguiente. Usando *n*-hexano de grado UV como referencia, medir las absorbancias de una solución al $0,020\%$ (v/v) de tolueno en *n*-hexano de grado UV en el máximo, aproximadamente 269 nm , y el mínimo, aproximadamente 266 nm . El cociente de la absorbancia en el máximo y la absorbancia en el mínimo típicamente caerá en el intervalo $1,0\text{--}2,6$.

Para la mayoría de los fines cuantitativos farmacopeicos, un ancho de banda espectral de 2 nm o menor es suficiente, y los *Criterios de aceptación* para el cociente es de no menos de $1,3$.

CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO

El propósito de la calificación del desempeño es determinar que el instrumento es capaz de cumplir con los requisitos del usuario para todos los parámetros Δ críticos Δ (USP 1-dic-2022) que pueden afectar la calidad de la medición y asegurar que este funcionará adecuadamente durante periodos extensos. Δ Se recomienda la evaluación estadística y se pueden utilizar los análisis de tendencias para confirmar la continuidad de la aptitud para el propósito del instrumento. Ver *Datos Analíticos—Interpretación y Tratamiento* (1010), *Apéndice 1: Diagramas de Control*. Δ (USP 1-dic-2022)

Cambio en la redacción:

PROCEDIMIENTO

Salvo algunas excepciones, las pruebas y valoraciones espectrométricas farmacopeicas requieren una comparación contra un Estándar de Referencia USP. Esto ayuda a asegurar una medición en idénticas condiciones para la muestra de prueba y la sustancia de referencia. Dichas condiciones pueden incluir el ajuste de la longitud de onda, la selección del ancho de banda espectral, la colocación y corrección de la Δ cubeta Δ (USP 1-dic-2022) y los niveles de transmitancia. Las Δ cubetas Δ (USP 1-dic-2022) que presentan una transmitancia idéntica a una longitud de onda dada pueden diferir considerablemente en otras longitudes de onda. Se deben establecer y usar correcciones de Δ cubeta Δ (USP 1-dic-2022) apropiadas cuando así se requiera.

La mejor manera de realizar comparaciones entre una muestra de prueba y un estándar de referencia es en un pico de absorción espectral para el compuesto de interés. Las valoraciones que se realizan mediante espectrometría proveen la longitud de onda comúnmente aceptada para el pico de absorción espectral de la sustancia en cuestión. Diferentes espectrómetros pueden presentar una variación menor en la longitud de onda aparente de este pico. Las buenas prácticas requieren que las comparaciones se realicen a la longitud de onda en la que ocurre el pico de absorción. Si esta difiere de la longitud de onda especificada en la monografía individual en $>\pm 1 \text{ nm}$ (en el intervalo de $200\text{--}400 \text{ nm}$) o $\pm 2 \text{ nm}$ (en el intervalo de $400\text{--}800 \text{ nm}$), puede ser una indicación de la necesidad de recalibrar el instrumento.

Los términos "preparación similar" y "solución similar", según se usan en pruebas y valoraciones que involucran espectrometría, indican que la referencia para la comparación, que es por lo regular un Estándar de Referencia USP, debe prepararse y medirse, para todos los propósitos prácticos, de una manera idéntica a la usada para la muestra de prueba. Generalmente, al preparar una solución del estándar de referencia especificado, se prepara una solución de aproximadamente la concentración deseada (es decir, dentro del 10%), y se calcula la absorbancia basándose en la cantidad pesada exacta. Cuando no se haya usado una muestra del estándar de referencia previamente secada, la absorbancia se calcula con respecto a la sustancia anhidra. Las expresiones "determinar concomitantemente" y "medir concomitantemente", según se usan en las pruebas y valoraciones que involucran espectrometría, indican que las absorbancias de la solución que contiene la muestra de prueba y la solución que contiene la muestra de referencia, con respecto al blanco de prueba especificado, deben medirse en sucesión inmediata.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MUESTRA

Para determinaciones que usan espectrometría UV o visible, la muestra por lo general se disuelve en un disolvente. A menos que se indique de otro modo en la monografía, las determinaciones se realizan a temperatura ambiente, usando una longitud de paso de 1 cm . Muchos disolventes son adecuados para estos intervalos, incluyendo agua, alcoholes, hidrocarburos pequeños, éteres y soluciones diluidas de ácidos y álcalis fuertes. Se debe procurar usar disolventes que estén exentos de contaminantes que absorban en la región espectral que se está analizando. Para el disolvente, se utiliza típicamente metanol o alcohol exentos de agua, o alcohol desnaturalizado mediante la adición de metanol pero sin benceno u otras impurezas interferentes. Los disolventes de calidad espectrométrica especial, que garantizan estar exentos de contaminantes, están disponibles comercialmente de diversos proveedores. Algunos otros disolventes analíticos orgánicos de grado reactivo pueden contener trazas de impurezas que absorben fuertemente en la región UV. Se debe verificar la transparencia de los nuevos lotes de estos disolventes, y se debe tener cuidado de usar el mismo lote de disolvente para la preparación de la solución de prueba, de la solución estándar y del blanco. La mejor práctica consiste en usar disolventes que tengan una transmitancia de no menos de 40% ($39,9\% T = 0,399 \text{ UA}$) a la longitud de onda de interés.

Las valoraciones en la región visible por lo regular exigen comparar concomitantemente la absorbancia producida por la preparación de la valoración con la producida por una preparación estándar que contenga una cantidad aproximadamente igual de un Estándar de Referencia USP. En algunas situaciones, se puede omitir el uso de un estándar de referencia (p. ej., cuando las valoraciones espectrométricas se llevan a cabo rutinariamente) cuando se dispone de una curva estándar adecuada, preparada con el Estándar de Referencia USP adecuado, y cuando la sustancia valorada cumple con la Ley de Lambert–Beer dentro del intervalo de aproximadamente $75\%\text{--}125\%$ de la concentración final usada en la valoración. En estas circunstancias, la absorbancia medida en la valoración se puede interpolar en la curva estándar y se puede calcular el resultado de la valoración. Dichas curvas estándar deben ser confirmadas con frecuencia y siempre que se vayan a utilizar nuevos espectrómetros o nuevos lotes de reactivos.

VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

VERIFICACIÓN

Los reglamentos de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes de los EE. UU. [Título 21 del Código de Reglamentos Federales (CFR) §211.194(a)(2)] indican que no es necesario que los usuarios de los procedimientos analíticos descritos en *USP-NF* validen estos procedimientos si dichos procedimientos están incluidos en una monografía. En su lugar, los usuarios simplemente deben verificar su aptitud en condiciones reales de uso.

El objetivo de la verificación del procedimiento de UV-Vis es demostrar la aptitud de un procedimiento de prueba en condiciones reales de uso. Las características de desempeño que verifican la aptitud de un procedimiento UV-Vis son similares a las requeridas para cualquier procedimiento analítico. El capítulo *Verificación de Procedimientos Farmacopeicos* (1226) incluye un análisis sobre los principios generales aplicables. La verificación por lo general se realiza usando un material de referencia y una matriz bien definida. La verificación de los métodos farmacopeicos de UV-Vis incluye como mínimo la ejecución de los parámetros de validación para especificidad, exactitud, precisión y límite de cuantificación, cuando resulte apropiado, conforme a lo indicado en *Validación*.

VALIDACIÓN

La validación es necesaria cuando se pretende usar un procedimiento UV-Vis como alternativa al procedimiento oficial para analizar un artículo oficial o cuando no existe un procedimiento oficial en la *USP-NF* vigente.

El objetivo de una validación de un procedimiento UV-Vis es demostrar que la medición es adecuada para su propósito previsto, el cual incluye la determinación cuantitativa del componente principal en un fármaco o un medicamento (valoraciones de Categoría I), la determinación cuantitativa de impurezas o pruebas de límite (Categoría II) y las pruebas de identificación (Categoría IV). Para procedimientos de disolución, ver el capítulo *Procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación* (1092). Dependiendo de la categoría de la prueba (ver el capítulo *Validación de Procedimientos Farmacopeicos* (1225), *Tabla 2*), el proceso de validación del método analítico para UV-Vis requiere analizar la linealidad, el intervalo, la exactitud, la especificidad, la precisión, el límite de detección o el límite de cuantificación. Estas características de desempeño analítico se aplican a procedimientos con estándar externo y a métodos de estándar agregado.

En el capítulo (1225) se proporcionan definiciones y guías generales sobre la validación de procedimientos analíticos sin indicar criterios de validación específicos para cada característica. La intención de las secciones siguientes es proveer al usuario criterios específicos de validación representativos de las expectativas mínimas para esta tecnología. Para cada aplicación particular, pueden ser necesarios criterios más estrictos para demostrar la aptitud para el uso previsto.

Exactitud

Para los procedimientos de las Categorías I, II y III, la exactitud se puede determinar realizando estudios de recuperación agregando concentraciones conocidas del analito a la matriz apropiada. Asimismo, se pueden comparar los resultados de la valoración obtenidos usando el procedimiento de UV-Vis que se está validando con aquellos de un procedimiento analítico establecido.

Criterios de validación: 98,0%–102,0% de recuperación media para fármacos, 95,0%–105,0% de recuperación media para la valoración de un medicamento y 80,0%–120,0% de recuperación media para el análisis de impurezas. Estos criterios deben cumplirse en todo el intervalo previsto.

Precisión/Repetibilidad

La repetibilidad del procedimiento analítico se evalúa midiendo las concentraciones de 6 soluciones muestra preparadas de manera independiente al 100% de la concentración de prueba de la valoración. Alternativamente, se puede evaluar midiendo las concentraciones de 3 determinaciones repetidas de 3 soluciones muestra independientes a diferentes concentraciones. Las tres concentraciones deben ser lo suficientemente cercanas para que la repetibilidad sea constante en todo el intervalo de concentraciones. En este caso, la repetibilidad en las 3 concentraciones se combina para compararla con los criterios de aceptación.

Criterios de validación: La desviación estándar relativa es no más de 1,0% para la valoración del fármaco, no más de 2,0% para la valoración del medicamento y no más de 15,0%–20,0% para el análisis de impurezas.

Precisión/Precisión intermedia

Se debe establecer el efecto que tienen los eventos aleatorios sobre la precisión analítica del método. Las variables típicas incluyen realizar el análisis en días diferentes, con diferentes instrumentos y que dos o más analistas realicen el método. Como mínimo, cualquier combinación de al menos dos de estos factores para un total de 6 experimentos proveerá una estimación de la precisión intermedia.

Criterios de validación: La desviación estándar relativa es no más de 1,5% para la valoración del fármaco, no más de 3,0% para la valoración del medicamento y no más de 15,0%–25,0% para el análisis de impurezas.

Especificidad

En las mediciones UV-Vis, la especificidad se asegura mediante el uso de un estándar de referencia siempre que sea posible y se demuestra por la ausencia de interferencia de otros componentes presentes en la matriz.

Límite de detección

El límite de detección (DL, por sus siglas en inglés) se puede estimar calculando la desviación estándar de no menos de 6 mediciones repetidas de una solución blanco y multiplicando por 3,3. Como alternativa, la desviación estándar puede determinarse a partir del error de la ordenada al origen de una curva de calibración o determinando que la relación señal-ruido es $>3,3$. Además, se debe confirmar el límite de detección estimado analizando muestras a la concentración calculada.

Límite de cuantificación

El límite de cuantificación (QL, por sus siglas en inglés) se puede estimar calculando la desviación estándar de no menos de 6 mediciones repetidas de una solución blanco y multiplicando por 10. Como alternativa, la desviación estándar puede determinarse a partir del error de la ordenada al origen de una curva de calibración o determinando que la relación señal-ruido es >10 .

Se debe llevar a cabo una medición de una solución de prueba preparada a partir de una matriz de muestra representativa a la que se han agregado cantidades conocidas a la concentración del límite de cuantificación

requerida para confirmar una sensibilidad y precisión suficientes. La relación señal-ruido observada para el límite de cuantificación requerido debe ser >10 . [NOTA—La norma ASTM E1657-98 (5) provee un procedimiento adecuado para medir la relación señal-ruido.]

Criterios de validación: Para considerar que el límite de cuantificación estimado es válido, la concentración medida debe ser exacta y precisa a un nivel $\leq 50\%$ de la especificación.

Linealidad

Se debe demostrar una relación lineal entre la concentración del analito y la respuesta UV-Vis preparando no menos de 5 soluciones estándar con concentraciones que abarquen la concentración anticipada de la solución de prueba. Posteriormente, la curva estándar se evalúa usando métodos estadísticos apropiados, tales como la regresión de mínimos cuadrados. La desviación de la linealidad es el resultado de factores instrumentales o de la muestra, o ambos, y puede reducirse a niveles aceptables mediante la reducción de la concentración del analito y, por consiguiente, de los valores de absorbancia relacionados.

El coeficiente de correlación (Pearson), r , mide el grado y dirección de la asociación entre dos variables (x e y), en este caso, concentración y absorbancia.

El coeficiente de determinación, r^2 , es una medida de la fracción de la variación de datos que es adecuadamente modelado y no una medida de linealidad. La linealidad depende del error estándar de la ecuación de calibración (y por lo tanto el procedimiento de referencia) y del intervalo de los datos de calibración. Por consiguiente, aunque valores muy próximos a 1,00, tal como 0,99 o mayor, típicamente indican una relación lineal, los valores inferiores no hacen distinción entre falta de linealidad y variabilidad.

Criterios de validación: El coeficiente de determinación, r^2 , debe ser no menos de 0,995 para valoraciones de Categoría I y no menos de 0,99 para pruebas cuantitativas de Categoría II. La inspección visual de gráficas de residuos no debe revelar un patrón significativo.

Intervalo

El intervalo operativo de un instrumento analítico (y del procedimiento analítico en su totalidad) es el intervalo entre las concentraciones superiores e inferiores (cantidades) de analito en la muestra (incluyendo estas concentraciones) para las que se ha demostrado que la función de la respuesta instrumental tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.

Criterios de validación: Para pruebas de Categoría I, el intervalo de validación para criterios de aceptación centrados en 100,0% es 80,0%–120,0%. Para criterios de aceptación no centrados, el intervalo de validación es 10,0% por debajo del límite inferior hasta 10,0% por encima del límite superior. Para uniformidad de contenido, el intervalo de validación es 70,0%–130,0%. Para pruebas de Categoría II, el intervalo de validación abarca 50,0%–120,0% de los criterios de aceptación.

Robustez

Este parámetro se evalúa durante el desarrollo del método.

La confiabilidad de una medición analítica se demuestra mediante cambios deliberados en los parámetros experimentales. En el caso de la UV-Vis, esto puede incluir la medición de la estabilidad del analito en condiciones de almacenamiento especificadas, la variación del pH y la adición de posibles sustancias interferentes, por citar algunos ejemplos. La robustez se determina de manera paralela usando un diseño adecuado para el procedimiento experimental.

REQUISITOS PARA MEDICIONES INDIRECTAS

Para ciertos procedimientos UV-Vis, se emplean reacciones cromogénicas. Por lo general, se usan los requisitos para las características de desempeño analítico. En algunos casos, puede que no sea posible cumplir con los criterios de exactitud y precisión requeridos para las mediciones directas. En dichas circunstancias, los requisitos de exactitud y precisión pueden ampliarse hasta un 50%. Cualquier ampliación de este tipo debe justificarse con bases científicas y pruebas documentadas. Puede ser necesario incrementar la cantidad de determinaciones repetidas requeridas para producir un valor a informar científicamente sólido.

REFERENCIAS

1. NIST Special Publication 829—Use of NIST Standard Reference Materials for Decisions on Performance of Analytical Chemical Methods and Laboratories. https://www.nist.gov/system/files/documents/mml/csd/inorganic/NIST_SpecialPub829.pdf.
2. Los valores redondeados se toman de la Norma E275 de la ASTM.
3. Travis JC, Acosta JC, Andor G, Bastie J, Blattner P, Chunnillal CJ, et al. Intrinsic wavelength standard absorption bands in holmium oxide solution for UV/visible molecular absorption spectrophotometry. *J Phys Chem Ref Data*. 2005;34(1): 41–57.
4. Materiales de referencia certificados producidos bajo un control apropiado, lo cual se puede demostrar mediante la acreditación a ISO/EC 17025 y/o ISO Guía 34 (ISO 17034).
5. ASTM E1657-98. *Standard Practice for the Testing of Variable-Wavelength Photometric Detectors Used in Liquid Chromatography*. 2011. <https://www.astm.org/DATABASE.CART/HISTORICAL/E1657-98R11.htm>.

ANEXO 8

**Certificado de calibración WAV-7, ESTANDAR DE PRESICION
FOTOMETRICA DE DIDIMIO (329-875nm)**

Certificate of Calibration

This certificate confirms that Didymium Glass WAV-7 Calibration Standard manufactured by Fireflysci Inc. was developed for ultra-violet and visible light (UV-VIS) bandwidths and its wavelength peaks are within the range of NIST benchmark values.

Fireflysci Premium Wavelength Calibration Filters Serial No. 502						
FFS Part No.	Passed QA	Detected Peak Values (nm)				
WAV-7	Yes	328.9nm	472.0nm	512.3nm	681.1nm	875.7nm
UV Absorbance		270nm	280nm	300nm	320nm	340nm
WAV-7	Yes	0.6186	0.5540	0.5293	0.3170	0.2933

Note 1: The certification was conducted with the appropriate spectrophotometer using 1nm spectral bandwidth

Note 2: Uncertainties of the certification are in full accordance with the NIST.

Wavelength Uncertainty: +1-0.2 nm, Photometric Accuracy Uncertainty: +1- 0.0024 AI-J.

Note 3: The measured wavelengths' peaks depend, among other factors, on the user's spectrophotometer's slit-width (spectral band-pass).

Note 4: This Certificate is immediately irrevocably void if the purchaser of this WAV-7 Calibration Standard passes (i.e. resells, etc.) the standard to a third party.

Note 5: FFS WAV-7 Wavelength filter is made according to NIST SRM2009 guidelines

Note 6: Powder free gloves must be worn when handling calibration standards



FFS part NO.: WAV-7

Certificate No.: 1405

Test Date: May 2 2016

Fireflysci Inc.
1014 East 21 Street
Brooklyn NY 11210
347-441-4277
www.fireflysci.com

Fireflysci Lifetime Warranty

Coverage

This warranty covers Fireflysci (FFS) solid-state Spectrophotometer Calibration Standards part numbers HF-0.2 (HE-0.25), HF-0.5, HE-1, FUV-0.04, FUV-0.2, FUV-0.3, FUV-0.5, FUV-0.7, FUV-1, FUV-ID, FUV-1.5, FUV-2, FUV-2.5, FUV-3.0, FNIR-2.0, HNIR-2.0, HNIR-2.5, WAV-1, WAV-1 UV-VIS, WAV-7, and WAV-8 NIR which will be referred to as "Product(s)." FFS guarantees that the Products will never need recalibration or need to be replaced as long as the user maintains and takes proper care of the Product in full accordance with the corresponding FFS Product's User Manual.

Note: While properly maintained, Fireflysci (FFS) solid-state Spectrophotometer Calibration Standards do not require recalibration. As per NIST requirements, performance of all solid-state standards need to be verified at least every two years. Periodic performance verification of the above calibration filters is the sole responsibility of the customer and could be conducted by FFS for an extra cost. Please contact FFS for more information.

If the Product malfunctions due to a manufacturer's defect, as to be determined at sole discretion of FFS, then FFS will replace or repair the Product(s) at no charge.

Wear-and-tear of non-optical surfaces of the Product is not a malfunction. It is the sole obligation of all customers that optical surfaces of the Product(s) do not have any signs of wear-and-tear. These signs include spills, cracks, etchings, stains, and/or other damages. If there is signs of damage to the optical surfaces, this Warranty is automatically voided. Any attempt to open a housing of a Product automatically voids this Warranty.

How Long Does The Coverage Last?

This warranty lasts as long as you own your Product. Coverage immediately terminates if the user sells or otherwise transfers the Product to a third party.

What This Warranty Does Not Cover

If the user scratches, drops, cracks, spills liquids on, abuses, misuses, and/or stains the Product(s) in any way, these occurrences are not covered by this warranty. Also, consequential and incidental damages are not recoverable under this warranty.

In the above cases, FFS is freed from all obligations of having to replace or repair the Product. After the user receives the Product, it is their sole responsibility to properly maintain, store, and care for the Product.

How to Get Service

To report a defect, the user must contact FFS and explain in writing, the details of the malfunction. If required, user may have to return the Product to FFS. FFS will then determine, in its sole discretion, if the malfunction is manufacturers defect.

Fireflysci customer service can be contacted at info@fireflysci.com or by calling 347-441-4277 between the hours of 9AM - 5PM EST. Returns can be sent to the address below:

Fireflysci Inc.
1014 East 21 Street
Brooklyn NY 11210

Fireflysci Inc.

IMPORTANT WARNING

For users of Fireflysci Premium Neutral Density & Wavelength Calibration Filters

Some users of spectrophotometers routinely fill only a small part of a glass cells with a sample liquid. In order for the light to go through a sample near the very bottom of a cell, the user must place the cell on a post inside the spectrophotometer's cell holder. These practices are not recommended by the user manual.

Please note that Fireflysci Premium Neutral Density & Wavelength Calibration Filters have a non-removable metal housing and, therefore, light cannot pass through a filter near the very bottom of the housing.

Any posts and/or other objects from the inside of a cell holder prior to using the Fireflysci Premium Neutral Density & Wavelength Calibration Filters must be removed, unless having the post and/or other object is a mandatory requirement by the user manual of your spectrophotometer.

Important: When a neutral density or wavelength filter is placed into a cell holder of a spectrophotometer, the white dot on the metal body of a filter must be oriented towards the light-source of the spectrophotometer and be on the bottom side of the cell holder.

Notes

1. The NIST wavelength peak at 875 nm range belongs to the near-IR region and was produced with a variable slit mode <8 nm. Therefore, if measured on a spectrophotometer with a fixed spectral bandwidth, the corresponding wavelength peak data may exceed the ± 0.2 nm tolerance (as per NIST requirements) which is applicable to all other NIST wavelength peaks provided with each individual WAV-7 wavelength filter.
2. User must remember to take in account the Expanded Uncertainty at $k=2$ (aka "TOTAL tolerance") of the spectrophotometer being tested.
3. Supplementary (non-NIST) wavelength peaks (not included in the list above but offered in the peak data provided by FFS with each individual Reference Standard WAV-7) are not certified for ± 0.2 nm tolerances and are provided for informational purposes only.
4. NIST wavelength peak data provided by FFS with each individual Reference Standard WAV-I is within ± 0.2 nm tolerance (as per NIST requirements).
5. Supplementary (non-NIST) wavelength peaks (not included in the list above but offered in the peak data provided with each individual Reference Standard WAV-I) are not certified for ± 0.2 nm tolerances and are provided for informational purposes only.

Fireflysci Inc.
1014 East 21 Street
Brooklyn NY 11210
www.fireflysci.com
347-441-4277

Fireflysci User Guide

Storage and Care:

Certified reference materials must be stored in their protective case at all times when not in use. Standards must be handled with powder free gloves and users must never touch the optical glass surfaces. Calibration filters are very fragile and users must take special care to not twist or force the filter into the cuvette holder. Twisting a filter can crack the optical glass surfaces and may render the filter unrepairable.

Standards should be stored at room temperature.

Cleaning:

Cleaning of certified reference materials takes special inspection equipment and machinery. Users should never attempt to clean the optical surfaces of the calibration standards. If the standard has a stain, residue, smudge, etc. the filter must be sent to Fireflysci to be cleaned.

Precautions:

- Do not touch the optical surfaces of a calibration standard.
- Do not use lens tissue and/or alcohol to clean a calibration filter. Lens tissue will damage the optical surfaces.
- Do not leave standards in a spectrophotometer. Standards must be stored in the protective case when not in use.
- Do not store standards in extreme temperatures.
- Do not handle calibration standards with bare hands. Oil from hands can transfer to optical surfaces.
- Do not keep calibration standards exposed to direct sunlight.

Note: While properly maintained and used, Fireflysci (FFS) solid-state Spectrophotometer Calibration Standards do not require recalibration, per NIST requirements, performance of all solid-state standards need to be verified at least every two years. Periodic re-calibration is the sole responsibility of the customer and could be conducted by FFS. Please contact FFS for more information.

Wear-and-tear of non-optical surfaces of the Product is not a malfunction. It is the sole obligation of all customers that optical surfaces of the Product(s) do not have any signs of wear-and-tear. These signs include spills, cracks, etchings, and/or other damages. Otherwise, this Warranty is automatically voided. Any attempt to open a housing of a Product automatically voids this Warranty.

The user must contact FFS to explain in writing, the details of the malfunction, and if required, return the Product to FFS. FFS will then determine, in its sole discretion, if the malfunction is manufacturers defect.

How to Get Service

Fireflysci customer service can be contacted at info@fireflysci.com or by calling 347-441-4277 between the hours of 9AM - 5PM EST. Returns can be sent to the address below:

Fireflysci Inc.
1014 East 21 Street
Brooklyn NY 11210

ANEXO N°9

USP 46 NF 41, Capítulo general <791> pHmetro

<791> pH

INTRODUCCIÓN

Para propósitos farmacopeicos, el pH se define como el valor dado por un sensor potenciométrico adecuado, apropiadamente calibrado y un sistema de medición. [NOTA—El sistema de medición comúnmente recibe el nombre de "medidor de pH." Aunque el medidor de pH aún es de uso común, el sistema de medición también puede incluirse dentro del sensor de pH y la señal de pH se puede transmitir de manera digital a un dispositivo externo tal como una computadora, Controlador Lógico Programable (PLC, por sus siglas en inglés), Sistema de Control Distribuido (DCS, por sus siglas en inglés), sistema de adquisición de datos, terminal u otro dispositivo controlado por un microprocesador.] Por definición, el pH es igual a $-\log_{10}\{a_{H^+}\}$, donde a_{H^+} es la actividad del ion hidrógeno (H^+) o del ion hidronio (H_3O^+) y la actividad de iones de hidrógeno se aproxima de manera muy cercana a la concentración de iones de hidrógeno.

La escala práctica del pH se define de la siguiente manera:

$$pH = pH_s + [(E - E_s)/k]$$

E = potencial medido cuando la celda galvánica contiene la solución en análisis (pH)
 E_s = potencial medido cuando la celda galvánica contiene la solución amortiguadora de calibración apropiada (pH_s)
 k = cambio en el potencial/cambio de unidad en el pH y se deriva de la ecuación de Nernst (según se indica a continuación)

$$k = \log_e(10) \times (RT/nF)$$

R = 8,314 J/mol/°K
 T = temperatura (°K)
 n = moles/reacción media
 F = constante de Faraday, 96485 C/mol

La ecuación resultante es $[0,05916 + 0,0001984(T - 25^\circ)]$ voltios a la temperatura T . Los valores de k de 15° – 35° se proveen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Valores de k para Diversas Temperaturas

Temperatura (°C)	k (V)
15,00	0,05718
20,00	0,05817
25,00	0,05916
30,00	0,06016
35,00	0,06115

Los valores de k a otras temperaturas pueden determinarse a partir de la ecuación anterior. Para propósitos prácticos, los valores de k se determinan a partir de la calibración del sensor de pH.

SISTEMA DE MEDICIÓN DE pH

El sistema de medición consta de 1) un electrodo de medición sensible a la actividad de iones de hidrógeno, por lo regular un electrodo de vidrio, aunque son posibles otros tipos de electrodos; 2) un electrodo de referencia adecuado, por ejemplo, un electrodo de plata-cloruro de plata; y 3) un sistema de medición de voltaje con una resistencia de entrada capaz de medir a una impedancia de entrada alta del sensor de pH. El electrodo de medición y de referencia pueden estar separados o combinados. El sistema de medición de voltaje puede estar separado del sensor de pH o integrado en el sensor. Para la mayoría de las aplicaciones, será necesaria una medición de la temperatura para compensar la influencia de la temperatura descrita anteriormente en la ecuación de Nernst. Se puede incluir un dispositivo de temperatura en el sensor de pH o se puede usar un dispositivo de temperatura externo.

REQUISITOS INSTRUMENTALES

El sistema de medición debe ser capaz de llevar a cabo una calibración del pH de dos puntos (o más) (ver más adelante). La exactitud del sistema de medición de pH se describe en la sección *Calibración*. La resolución del sistema de medición de pH debe ser al menos un pH de 0,01. El instrumento deberá ser capaz de compensar por la temperatura durante la medición con el sensor de pH para convertir la señal de milivoltios en unidades de pH a cualquier temperatura, ya sea de forma automática usando un dispositivo de temperatura incorporado en el sistema del sensor o mediante el ingreso manual de la temperatura de la muestra en el sistema de medición. La exactitud del sistema de medición de la temperatura deberá ser $\pm 1^\circ$. La resolución del sistema de medición de la temperatura deberá ser de al menos $0,1^\circ$. Las mediciones de pH realizadas en los laboratorios

por lo regular se realizan a $25 \pm 2^\circ$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este capítulo. No obstante, resultan aceptables temperaturas fuera de este intervalo si la preparación de las muestras es más conveniente a temperaturas alternativas. Los ejemplos de mediciones no realizadas en los laboratorios incluyen muestras de prueba del interior de las tuberías del proceso, vasos y tanques, así como otras condiciones de procesamiento no estándar. [NOTA—Las definiciones de pH, de la escala de pH y de los valores asignados a las soluciones amortiguadoras de calibración se proveen con el propósito de establecer un sistema práctico y operativo, de modo que los resultados puedan compararse entre laboratorios. Los valores de pH medidos no necesariamente corresponden de manera exacta con los obtenidos por la definición, $\text{pH} = -\log_{10} [a_{\text{H}^+}]$, sino que los valores obtenidos están estrechamente relacionados con la actividad del ion hidrógeno en soluciones acuosas.] [NOTA—Cuando un sistema de medición de pH se calibra usando una solución amortiguadora acuosa y luego se usa para medir el pH de sistemas no acuosos, se presentan cambios en la constante de ionización del ácido o de la base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de unión líquida (que puede originar errores de aproximadamente 1 unidad de pH), así como en la respuesta del ion hidrógeno del electrodo de vidrio. Por estas razones, los valores así obtenidos con soluciones que solo son de naturaleza parcialmente acuosa se pueden considerar únicamente como valores aparentes de pH.]

SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE CALIBRACIÓN DEL SISTEMA DE MEDICIÓN DE pH

Las soluciones amortiguadoras de calibración se preparan conforme a lo indicado en la *Tabla 2*.¹ Las sales de pureza requerida para preparar soluciones amortiguadoras se pueden obtener del Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST, por sus siglas en inglés), de otras autoridades nacionales o de otros proveedores. Las soluciones amortiguadoras deben almacenarse en envases apropiados que aseguren la estabilidad del pH hasta la fecha de caducidad y que estén equipados con un cierre hermético. Para soluciones amortiguadoras con valores superiores a 11, el almacenamiento debe realizarse en envases que sean resistentes al dióxido de carbono o que minimicen su intrusión, ya que esto podría disminuir el pH de la solución amortiguadora. En el caso de soluciones amortiguadoras con valores menores de 11, por lo regular deben prepararse en intervalos que no excedan de 3 meses. Las soluciones amortiguadoras con valores superiores a 11, comúnmente deben prepararse y usarse en el momento a menos que se restrinja el ingreso de dióxido de carbono. Todas las soluciones amortiguadoras deben prepararse usando *Agua Purificada*. La *Tabla 2* indica el pH de las soluciones amortiguadoras como una función de la temperatura. Las instrucciones presentadas en este capítulo están destinadas a la preparación de soluciones con las concentraciones molales (m) designadas. Sin embargo, para facilitar su preparación, las instrucciones se proveen en molaridad. La diferencia entre la concentración de preparaciones molales y molares para estas soluciones amortiguadoras es menos de 1% y la diferencia de pH es inapreciable. La calibración usando soluciones amortiguadoras debe realizarse en el intervalo de temperatura de las soluciones amortiguadoras listadas en la *Tabla 2*. [NOTA—La compensación de temperatura en la ecuación de Nernst corrige únicamente el cambio que produce la temperatura en los milivoltios de salida del electrodo, no el cambio real del pH de la solución amortiguadora con la temperatura, el cual es único para cada solución amortiguadora.] Se encuentran disponibles características tales como reconocimiento automático de solución amortiguadora o corrección del pH-temperatura de la solución amortiguadora que proveen conveniencia al acomodar la influencia de la temperatura sobre las soluciones amortiguadoras. La respuesta de pH-temperatura se puede determinar a partir de los valores en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Valores de pH de Soluciones Amortiguadoras de Calibración

Temperatura (°C)	Tetra oxalato de Potasio, 0,05 m	Tartrato Ácido de Potasio, Saturado a 25°	Citrato Diácido de Potasio, 0,05 M	Biftalato de Potasio, 0,05 m	Fosfato Equimolal, 0,05 m	Fosfato Diácido de Potasio, 0,0087 M y Fosfato Ácido Disódico, 0,0303 M	Tetraborato de Sodio, 0,01 m	Carbonato de Sodio, 0,025 M y Bicarbonato de Sodio, 0,025 M	Hidróxido de Calcio, Saturado a 25°
10	1,67	—	—	4,00	6,92	—	9,33	—	13,00
15	1,67	—	3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12	12,81
20	1,68	—	3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06	12,63
25	1,68	3,56	3,78	4,01	6,86	7,41	9,18	10,01	12,45
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97	12,29
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93	12,13
40	1,69	—	—	4,04	6,84	—	9,07	—	11,98
45	1,70	—	—	4,05	6,83	—	9,04	—	11,84
50	1,71	—	—	4,06	6,83	—	9,01	—	11,71
55	1,72	—	—	4,08	6,83	—	8,99	—	11,57
60	1,72	—	—	4,09	6,84	—	8,96	—	11,45

¹ Se pueden usar soluciones amortiguadoras disponibles comercialmente para el sistema de medición de pH, calibradas mediante métodos rastreables al NIST u otras autoridades nacionales, cuya etiqueta indique un valor de pH con una exactitud de 0,02 unidades de pH. Se pueden usar soluciones preparadas a partir de los materiales de grado reactivo de la ACS u otros materiales adecuados, siempre y cuando el pH de la solución resultante sea el mismo que el de la solución preparada a partir del material certificado del NIST (u otras autoridades nacionales). Las soluciones amortiguadoras con valores superiores a 12 deben usarse inmediatamente o se deben preparar usando agua recientemente calentada a ebullición y deben almacenarse en condiciones que minimicen la absorción y el ingreso de dióxido de carbono.

Tabla 2. Valores de pH de Soluciones Amortiguadoras de Calibración (continuación)

Temperatura (°C)	Tetraoxalato de Potasio, 0,05 m	Tartrato Ácido de Potasio, Saturado a 25°	Citrato Diácido de Potasio, 0,05 M	Biftalato de Potasio, 0,05 m	Fosfato Equimolal, 0,05 m	Fosfato Diácido de Potasio, 0,0087 M y Fosfato Ácido Disódico, 0,0303 M	Tetraborato de Sodio, 0,01 m	Carbonato de Sodio, 0,025 M y Bicarbonato de Sodio, 0,025 M	Hidróxido de Calcio, Saturado a 25°
$\Delta\text{pH}/\Delta^\circ\text{C}$	0,0010	-0,0014	-0,0022	0,0018	-0,0016	-0,0028	-0,0074	-0,0096	-0,0310

La preparación de volúmenes alternativos a las mismas concentraciones que las indicadas más adelante es aceptable.

Tetraoxalato de potasio, 0,05 m: Disolver 12,61 g de $\text{KH}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Tartrato ácido de potasio, saturado a 25°: Agregar $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$ a agua hasta exceder la saturación a 25°. Posteriormente, filtrar o decantar.

Citrato diácido de potasio, 0,05 M: Disolver 11,41 g de $\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_7$ y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Biftalato de potasio, 0,05 m: Disolver 10,12 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_6$ previamente secados a 110° durante 1 hora y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Fosfato equimolal, 0,05 m: Disolver 3,53 g de fosfato ácido disódico (Na_2HPO_4) y 3,39 g de fosfato diácido de potasio (KH_2PO_4), cada uno previamente secado a 120° durante 2 horas y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Fosfato diácido de potasio, 0,0087 M y fosfato ácido disódico, 0,0303 M: Disolver 1,18 g de KH_2PO_4 y 4,30 g de Na_2HPO_4 , ambos secados durante 2 horas a $120 \pm 2^\circ$, y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Tetraborato de sodio, 0,01 m: Disolver 3,80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Carbonato de sodio, 0,025 M y bicarbonato de sodio, 0,025 M: Disolver 2,64 g de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y 2,09 g de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Hidróxido de calcio, saturado a 25°: Agregar $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a agua hasta exceder la saturación a 25°. Usar agua recientemente calentada a ebullición y protegida de la atmósfera para limitar la absorción de dióxido de carbono. Posteriormente, filtrar o decantar.

Cambio en la redacción:

CALIBRACIÓN

Debido a las variaciones en la naturaleza y operación de los sistemas de medición de pH disponibles, resulta poco práctico proveer instrucciones universales para la calibración del sistema de medición. Sin embargo, los párrafos siguientes establecen los principios generales a seguir. Examinar los electrodos, especialmente el electrodo de referencia y el nivel de electrólito, cuando se usa un electrólito líquido. Si fuera necesario, volver a llenar el suministro de electrólito y tomar las demás precauciones indicadas por los fabricantes del instrumento y el electrodo.

La calibración o verificación del sistema de medición de pH debe realizarse periódicamente. El desempeño histórico del sistema de medición, la criticidad de la medición de pH, el mantenimiento del sensor de pH y la frecuencia de la operación de medición se usan para determinar la frecuencia de la calibración/verificación. ⁴El procedimiento que se presenta a continuación permite el uso de varias metodologías de calibración (calibración de dos puntos, calibración de puntos múltiples y calibración de segmentos múltiples). ⁴ (USP 1-ago-2020)

Si el pH de la solución amortiguadora es sensible al dióxido de carbono ambiental, entonces usar *Agua Purificada* que se haya calentado a ebullición recientemente y que se haya almacenado posteriormente en un envase diseñado para minimizar el ingreso de dióxido de carbono.

1. Para calibrar el sistema de medición de pH, seleccionar tres soluciones amortiguadoras de calibración, de preferencia las provistas en la *Tabla 2*, de modo que el pH esperado del material en análisis se encuentre dentro de su intervalo. Se usan dos de las soluciones amortiguadoras para el proceso de calibración, y la tercera solución amortiguadora se usa para la verificación. El valor de la solución amortiguadora de verificación deberá estar entre dos de los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración. Si el intervalo operativo del sensor de pH está fuera del intervalo de pH de las soluciones amortiguadoras en la *Tabla 2*, entonces 1) seleccionar dos soluciones amortiguadoras de la *Tabla 2* con pH cercano o 2) seleccionar una de la *Tabla 2* y otra solución amortiguadora preparada y documentada que esté fuera del intervalo.
2. Enjuagar el sensor de pH varias veces con agua y luego con la primera solución amortiguadora.
3. Sumergir el sensor de pH en la primera solución amortiguadora a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.
4. Si la medición de temperatura y la compensación automática no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura. Para las temperaturas que no se encuentren listadas en la *Tabla 2*, usar interpolación lineal para determinar el valor de pH como una función de temperatura.
5. Iniciar la secuencia de calibración de dos puntos con la primera solución amortiguadora de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
6. Retirar el sensor de pH de la primera solución amortiguadora y enjuagar los electrodos con agua y luego con la segunda solución amortiguadora.
7. Sumergir el sensor de pH en la segunda solución amortiguadora a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.

8. Si la medición de temperatura y la compensación automáticas no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura.
9. Continuar la secuencia de calibración de dos puntos con la segunda solución amortiguadora de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
10. Después de completar el proceso de calibración de dos puntos, verificar que la pendiente y el desplazamiento de pH estén dentro de los parámetros aceptables. Los parámetros típicos aceptables son una pendiente de 90%–105% y un desplazamiento de 0 ± 30 mV (0,5 unidades de pH a 25°). Dependiendo del instrumental de pH, la pendiente y el desplazamiento de pH se pueden determinar mediante software o métodos manuales. Si se usan métodos manuales, seguir las instrucciones del proveedor para calcular la pendiente/desplazamiento del sensor de pH. Si estos parámetros no están dentro de los parámetros aceptables, se debe limpiar el sensor apropiadamente, volver a llenarlo, realizar un servicio de mantenimiento o reemplazarlo, y se debe repetir el proceso de calibración de dos puntos.
11. Retirar el sensor de pH de la segunda solución amortiguadora y enjuagar minuciosamente con agua y, posteriormente, con la solución amortiguadora de verificación.
12. Sumergir el sensor de pH en la solución amortiguadora de verificación a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.
13. Si la medición de temperatura y la compensación automáticas no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura.
14. La lectura de pH deberá estar dentro de $\pm 0,05$ unidades de pH del valor en la *Tabla 2* a la temperatura de la solución amortiguadora.

▲NOTA—Si se usa un proceso de calibración de puntos múltiples (tres o más soluciones amortiguadoras de calibración) además de por lo menos una solución amortiguadora de verificación, entonces se deben repetir los pasos 9–14, asegurándose de que se cumplan los criterios de pendiente y desplazamiento del sensor de pH (ver paso 10) y de exactitud de la calibración (ver paso 14) en este intervalo. El valor de las soluciones amortiguadoras de verificación deberá encontrarse entre los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración de valor más alto y más bajo del intervalo.

NOTA—Si se usa un proceso de calibración de segmentos múltiples (tres o más soluciones amortiguadoras de calibración con al menos dos pendientes y desplazamientos) además de por lo menos una solución amortiguadora de verificación para cada segmento, entonces se deben repetir los pasos 9–14 para cada segmento, asegurándose de que se cumplan los criterios de pendiente y desplazamiento del sensor de pH (ver paso 10) y de exactitud de la calibración (ver paso 14) de cada segmento. El valor de cada solución amortiguadora de verificación deberá encontrarse entre los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración de valor más alto y más bajo para cada segmento. ▲ (USP 1-ago-2020)

OPERACIÓN

Todas las muestras de prueba deben prepararse usando *Agua Purificada*, a menos que se especifique algo diferente en la monografía. Todas las mediciones de prueba deben usar compensación de temperatura de la ecuación de Nernst en forma manual o automática.

1. Preparar el material de prueba de acuerdo con los requisitos en la monografía o de acuerdo con procedimientos específicos. Si el pH de la muestra de prueba es sensible al dióxido de carbono ambiental, entonces usar *Agua Purificada* que se haya calentado a ebullición recientemente y que se haya almacenado posteriormente en un envase diseñado para minimizar el ingreso de dióxido de carbono.
2. Enjuagar el sensor de pH con agua, luego con algunas porciones del material de prueba.
3. Sumergir el sensor de pH en el material de prueba y registrar el valor de pH y la temperatura.

En todas las mediciones de pH, permitir un tiempo suficiente para la estabilización de la temperatura y la medición de pH. Las funciones de diagnóstico tales como la medición de la resistencia del electrodo de vidrio o de referencia pueden estar disponibles para determinar las deficiencias del equipo. Consultar con el proveedor del electrodo para información sobre herramientas de diagnóstico para asegurar la función apropiada del electrodo.

Cuando sean suficientes los valores de pH aproximados, pueden ser adecuados los indicadores y papeles de prueba (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Indicadores y Papeles Indicadores, Indicadores y Papeles Indicadores y de Prueba*).

Para información sobre soluciones amortiguadoras y sobre la composición de las soluciones amortiguadoras estándar requeridas en las pruebas y valoraciones farmacopeicas, ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*. Esta sección referida no tiene el propósito de reemplazar el uso de las soluciones amortiguadoras de calibración de pH listadas en la *Tabla 2*.

ANEXO N°10

Recolección de datos crudos por cada equipo de medición

- Llenado de Hoja de recolección de datos crudos para espectrofotómetro (código: R01-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DEL ESPECTROFOTOMETRO HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
DATOS DEL EQUIPO				
MARCA	Perkin Elmer	SERIE	9934422	
MODELO	Lambda 35	CÓDIGO	EM-1	
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA		VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FÍSICA		
NOMBRE	selda de didimio	PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME	
N° DE CERTIFICADO	1405	Tapa de portamuestra	CONFORME	
CÓDIGO INTERNO	st-5	Cable del Espectrofotometro	CONFORME	
FECHA DE VIGENCIA	may-16	Celda	CONFORME	
		Teclas o botones	CONFORME	
		Pantalla	CONFORME	
		Fuente de alimentación eléctrica	CONFORME	
PRECISIÓN DE LONGITUD DE ONDA		PRECISIÓN FOTOMÉTRICA		
Valor nominal en nm	Resultado (nm)	Longitud de onda	Valor esperado (au)	Resultado (au)
328.9	328.8	270 nm	0.6186	0.6176
472.0	472.1	280 nm	0.5540	0.5530
512.3	512.2	300 nm	0.5293	0.5283
681.1	681.3	320 nm	0.3170	0.3180
875.7	875.5	340 nm	0.2933	0.2923
CRITERIO DE ACEPTACIÓN		CRITERIO DE ACEPTACIÓN		
El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal		El resultado de la absorbancia obtenido, debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda		
Observaciones: _____				
Realizado por: Br Jose Jarek Cortez 		Fecha: 2023.03.30		
Verificado por: Br. German David Mena 		Fecha: 2023.03.30		
Código: R01-CI-EF-01				

- Llenado de Hoja de recolección de datos para espectrofotómetro (Código: R02-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DEL ESPECTROFOTOMETRO HOJA DE CALCULO						
DATOS DEL EQUIPO						
MARCA	Perkin Elmer	SERIE	9934422			
MODELO	Lambda 35	CÓDIGO	EM-1			
DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA						
NOMBRE	selda de didimio	CÓDIGO INTERNO	WAV-7			
Nº DE CERTIFICADO	1405	FECHA DE VIGENCIA	2-may-16			
PRECISIÓN DE LONGITUD DE ONDA			PRECISIÓN FOTOMÉTRICA			
Valor nominal en nm	Resultado (nm)	Desviación con respecto al valor nominal	Longitud de onda	Valor esperado (au)	Resultado (au)	Desviación con respecto al valor nominal
328.9	328.8	-0.1	270 nm	0.6186	0.6176	-0.0010
472.0	472.1	0.1	280 nm	0.5540	0.5530	-0.0010
512.3	512.2	-0.1	300 nm	0.5293	0.5283	-0.0010
681.1	681.3	0.2	320 nm	0.3170	0.3180	0.0010
875.7	875.5	-0.2	340 nm	0.2933	0.2923	-0.0010
CRITERIO DE ACEPTACIÓN			CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
El resultado del pico detectado, debe de estar dentro de ± 0.2 nm del valor nominal			El resultado de la absorbancia obtenido, debe de estar dentro de ± 0.0024 au del valor esperado correspondiente a cada longitud de onda			
Observaciones: _____						
Realizado por: Br. Jose Jarek Cortez 			Fecha: 2023.03.30			
Verificado por: Br. German David Mena 			Fecha: 2023.03.30			
Código: R02-CI-EF-01						

- llenado de Hoja de recolección de datos pHmetro (Código: R01-CI-PH-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE PH METRO HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
DATOS DEL EQUIPO			
MARCA	Crison	SERIE	146014
MODELO	pH Basic 20	CÓDIGO	2070
		DATOS DEL MATERIAL DE REFERENCIA (SOLUCIONES AMORTIGUADORAS)	
		PH 4	PH 7
N° DE CERTIFICADO	2022038	2023039	
CÓDIGO INTERNO	st-2	st-3	
FECHA DE VIGENCIA	2022.03.10	2022.04.09	
VERIFICACIÓN DE LA INTEGRIDAD FÍSICA		RESULTADO DE LA CALIBRACIÓN	
PARAMETROS	CONFORME/NO CONFORME	Pendiente (Slope)	98%
Electrodos	CONFORME	Desplazamiento	7mV
Cable de electrodo	CONFORME	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	
Carcasa	CONFORME	Pendiente (Slope)	(95 - 105 %)
Teclas o botones	CONFORME	Desplazamiento	± 30 mV
Pantalla	CONFORME	Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41	
Fuente de alimentación eléctrica	CONFORME		
Solución de almacenamiento KCL	CONFORME		
		EXACTITUD	
	N°	PH 4	PH 7
	1	4.01	7.00
	2	4.00	7.01
	3	3.99	7.00
	4	4.01	6.99
	5	4.00	7.02
	6	4.02	7.00
		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	
± 0.02 unidades de pH		PH 4	PH 7
Superior		4.02	7.02
Inferior		3.98	6.98
Según lo establecido en el apartado <791> de la USP 46 NF 41			
Observaciones: _____			
Realizado por: Br. Jose Jarek Cortez 		Fecha: 23.03.30	
Verificado por: Br German David Mena 		Fecha: 23.03.30	
Código: R01-CI-PH-01			

ANEXO N°11

Elaboración de cartas control por cada equipo de medición

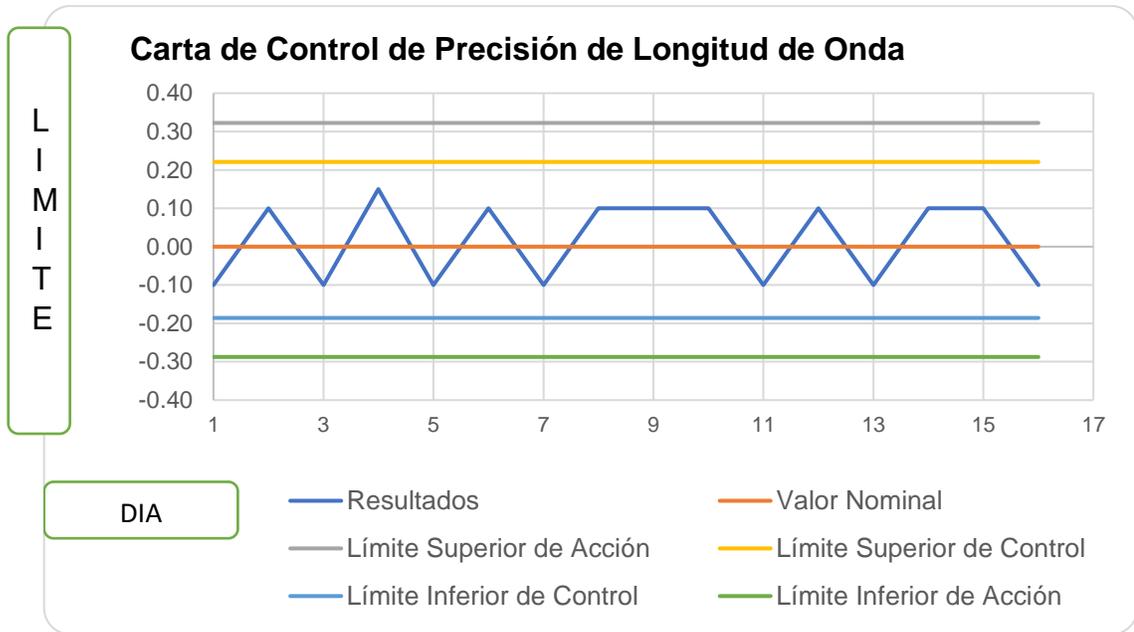
- Carta de control precisión fotométrica (Código: R03-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA PRECISION FOTOMETRICA CARTA DE CONTROL							
DATOS DEL EQUIPO							
MARCA	Perkin Elmer			SERIE	9934422		
MODELO	Lambda 35			CÓDIGO	EM-1		
N°	Fecha aaaa/mm/dd	Resultados	Valor Nominal	Límite superior de acción	Límite superior de control	Límite inferior de control	Límite inferior de acción
1	22.03.30	0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
2		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
3		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
4		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
5		-0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
6		0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
7		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
8		0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
9		-0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
10		0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
11	22.09.30	-0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
12		0.0001	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
13		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
14		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
15		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
16		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
17		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
18		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
19		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
20		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
21	22.12.30	0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
22		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
23		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
24		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
25		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
26		-0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
27		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
28		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
29		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
30		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
31	23.03.30	0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
32		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
33		-0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
34		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
35		-0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
36		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
37		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
38		-0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
39		0.0010	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
40		0.0024	0.0000	0.004822	0.003347	-0.002557	-0.004032
Promedio		0.0004					
S		0.0015					
Límites de Control y Acción							
Límite Superior de Acción (LSA)= Promedio + 3S			0.004822				
Límite Superior de control (LSC) = Promedio + 2S			0.003347				
Límite Inferior de Control (LIC)= Promedio - 2S			-0.002557				
Límite Inferior de Acción (LIA)= Promedio - 3S			-0.004032				
Observaciones: _____							
Realizado por: <u>Br. Jose Jarek Cortez</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Verificado por: <u>Br. German David Mena</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Código: R03-CI-PH-01							

- Carta de control para precisión de longitud de onda (Código: R04-CI-EF-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA PRECISION DE LONGITUD DE ONDA CARTA DE CONTROL							
DATOS DEL EQUIPO							
MARCA	Perkin Elmer			SERIE	9934422		
MODELO	Lambda 35			CÓDIGO	EM-1		
N°	Fecha aaaa/mm/dd	Resultados	Valor Nominal	Límite superior de acción	Límite superior de control	Límite inferior de control	Límite inferior de acción
1	23.03.30	-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
2		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
3		-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
4		0.15	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
5		-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
6	23.06.30	0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
7		-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
8		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
9		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
10		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
11	23.09.30	-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
12		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
13		-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
14		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
15		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
16	23.12.30	-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
17		0.00	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
18		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
19		-0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
20		0.10	0.00	0.322491	0.220828	-0.185828	-0.287491
	Promedio	0.02					
	S	0.1017					
Límites de Control y Acción							
Límite Superior de Acción (LSA)= Promedio + 3S				0.322491			
Límite Superior de control (LSC) = Promedio + 2S				0.220828			
Límite Inferior de Control (LIC)= Promedio - 2S				-0.185828			
Límite Inferior de Acción (LIA)= Promedio - 3S				-0.287491			
Observaciones: _____							
Realizado por: <u>Br. Jose Jarek Cortez</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Verificado por: <u>Br. German David Mena</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Código: R04-CI-PH-01							

- Gráfico de Carta de control de Precisión de Longitud de Onda (Código: R04-CI-EF-01)

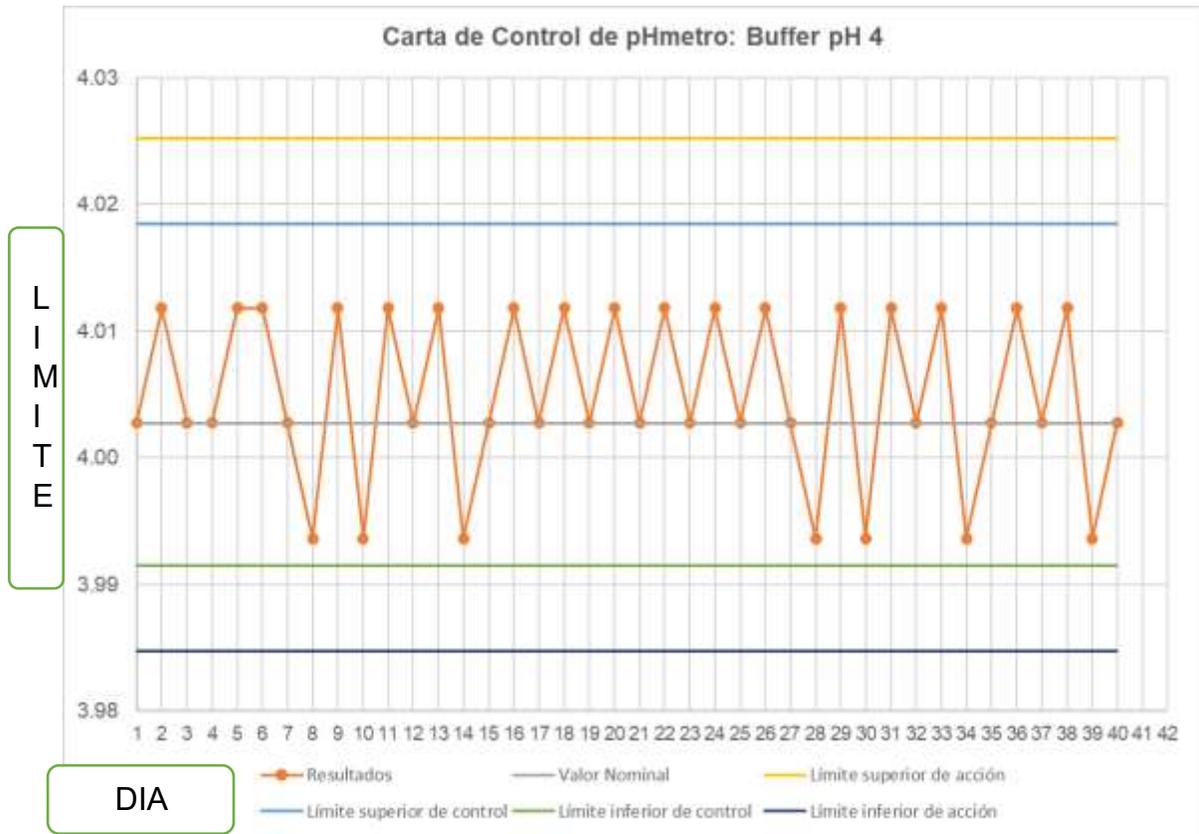


— Resultados	Variable
— Límite Superior de Acción	0.322491
— Límite Inferior de Control	-0.185828
— Valor Nominal	0.00
— Límite Superior de Control	0.220828
— Límite Inferior de Acción	-0.287491

- Carta de control de Buffer de pH 4 (Código: R02-CI-PH-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE PH METRO CARTA DE CONTROL							
DATOS DEL EQUIPO							
MARCA	Crison			SERIE	143036		
MODELO	Basic 20			CÓDIGO	EM-7		
N°	Fecha aaaa/mm/dd	Resultados	Valor Nominal	Límite superior de acción	Límite superior de control	Límite inferior de control	Límite inferior de acción
1	23.03.30	4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
2		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
3		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
4		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
5		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
6		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
7		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
8		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
9		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
10		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
11	23.06.30	4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
12		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
13		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
14		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
15		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
16		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
17		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
18		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
19		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
20		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
21	23.09.30	4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
22		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
23		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
24		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
25		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
26		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
27		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
28		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
29		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
30		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
31	23.12.30	4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
32		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
33		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
34		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
35		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
36		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
37		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
38		4.01	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
39		3.99	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
40		4.00	4.00	4.024775	4.017350	3.987650	3.980225
Promedio		4.00					
S		0.0074					
Límites de Control y Acción							
Límite Superior de Acción (LSA)= Promedio + 3S				4.024775			
Límite Superior de control (LSC) = Promedio + 2S				4.017350			
Límite Inferior de Control (LIC)= Promedio - 2S				3.987650			
Límite Inferior de Acción (LIA)= Promedio - 3S				3.980225			
Observaciones: _____							
Realizado por: <u>Br. Jose Jarek Cortez</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Verificado por: <u>Br. German David Mena</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Código: R02-CI-PH-01							

- Gráfico de Carta de control para Buffer pH 4 (Código: R02-CI-PH-01)

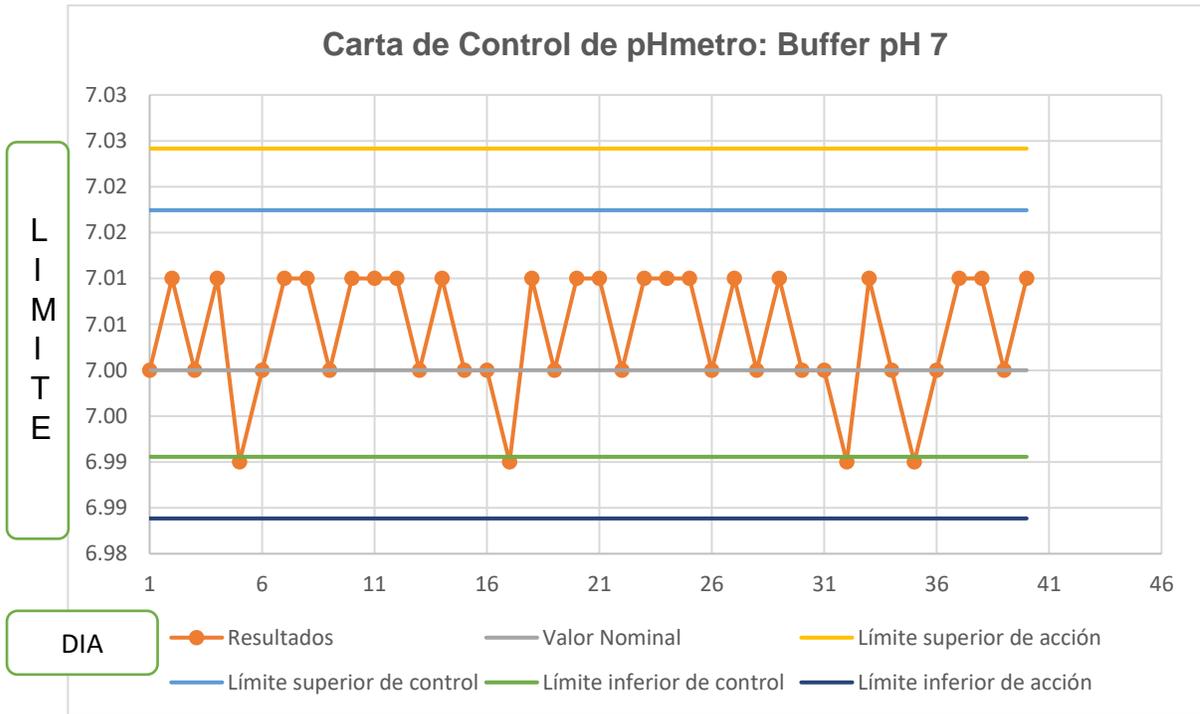


 Resultados	Variable
 Límite superior de control	4.017350
 Valor Nominal	4.00
 Límite inferior de control	3.987650
 Límite superior de acción	4.024775
 Límite inferior de acción	3.980225

- Carta de control para Buffer pH7 (Código: R03-CI-PH-01)

 LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS COMPROBACIÓN INTERMEDIA DE PH METRO CARTA DE CONTROL							
DATOS DEL EQUIPO							
MARCA	Crison			SERIE	143036		
MODELO	Basic 20			CÓDIGO	EM-7		
N°	Fecha aaaa/mm/dd	Resultados	Valor Nominal	Límite superior de acción	Límite superior de control	Límite inferior de control	Límite inferior de acción
1	23.03.30	7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
2		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
3		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
4		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
5		6.99	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
6		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
7		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
8		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
9		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
10		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
11	23.06.30	7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
12		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
13		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
14		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
15		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
16		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
17		6.99	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
18		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
19		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
20		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
21	23.09.30	7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
22		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
23		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
24		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
25		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
26		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
27		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
28		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
29		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
30		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
31	23.12.30	7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
32		6.99	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
33		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
34		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
35		6.99	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
36		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
37		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
38		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
39		7.00	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
40		7.01	7.00	7.024153	7.017436	6.990564	6.983847
	Promedio	7.00					
	S	0.0067					
Límites de Control y Acción							
Límite Superior de Acción (LSA)= Promedio + 3S				7.024153			
Límite Superior de control (LSC) = Promedio + 2S				7.017436			
Límite Inferior de Control (LIC)= Promedio - 2S				6.990564			
Límite Inferior de Acción (LIA)= Promedio - 3S				6.983847			
Observaciones:							
Realizado por: <u>Br. Jose Jarek Cortez</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Verificado por: <u>Br. German David mena</u>  Fecha: <u>23.03.30</u>							
Código: R03-CI-PH-01							

- Gráfico de Carta de control para pHmetro: Buffer pH 7 (Código: R03-CI-PH-01)



 Resultados	Variable
 Límite superior de control	7.017436
 Valor Nominal	7.00
 Límite inferior de control	6.990564
 Límite superior de acción	7.024153
 Límite inferior de acción	6.983847