

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEÓN.
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.
CARRERA DE FARMACIA.



**TRABAJO MONOGRAFICO PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO
QUÍMICO FARMACÉUTICO.**

“Validación del método volumétrico para la determinación de peso molecular promedio de Polietilenglicol 3350 polvo para solución oral en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, UNAN-León.”

Autor:

- Br. Francisco Javier Álvarez Amaya.

Tutores:

Lic. Tania Díaz Pérez.

Lic. Yáder Salgado Mercado

León, Agosto de 2017.

“A la Libertad por la Universidad”

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se lo dedico primero a Dios por darme la fuerza salud y paciencia de terminar mis estudios universitarios.

A MIS PADRES: por todo el apoyo brindado durante toda mi vida, por estar conmigo en las buenas y malas.

A MIS TUTORES: Lic. Tania Díaz Pérez y Lic. Yáder Salgado Mercado por haberme brindado todo su apoyo y conocimientos para terminar este trabajo de investigación.

AGRADECIMIENTO

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunos están aquí conmigo y otros en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar en donde estén o si alguna vez llegan a leer esta dedicatoria quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

Índice.

I.	Introducción.....	1
II.	Objetivo General y Específicos.....	2
III.	Marco Teórico.....	3
3.1	Validación de métodos analíticos.	3
3.1.1	Clasificación de los métodos analíticos.....	5
3.1.2	Características de desempeño analítico.....	6
3.1.3	Procedimientos analíticos que son objeto de validación.....	11
3.2.	Valoración.....	13
3.2.1	Tipos de valoraciones.....	13
3.2.2	Valoraciones con un patrón primario.....	16
3.2.3	Indicadores Acido – Base.....	17
3.3.	Compuestos Hidroxílicos.....	18
3.4.	PEG 3350.....	22
3.4.1	Características Físico-químicas.....	22
3.4.2	Propiedades farmacológicas de los Polietilenglicoles.....	23
IV.	Diseño Metodológico.....	25
4.7	Reactivos y Materiales.....	26
4.8	Procedimiento analítico para la determinación de Índice de Hidroxilo en el PEG 3350.....	28
4.9	Parámetros de validación.....	30
4.9.1	Procedimiento experimental para determinar los parámetros de validación.....	30
4.9.1.1	Especificidad.....	31
4.9.1.2	Exactitud.....	31
4.9.1.3	Precisión.....	31
4.9.1.3.1	Repetibilidad del sistema instrumental.....	31
4.9.1.3.2	Repetibilidad del método.....	32
4.9.1.3.3	Precisión intermedia del sistema instrumental.....	32
4.9.1.3.4	Precisión intermedia del método.....	33
4.9.1.4	Robustez.....	33

4.9.1.5 Estabilidad.....	34
V. Resultados y análisis de resultados.....	34
5.1 Exactitud del Método.....	35
5.2 Precisión.....	37
5.2.1 Repetibilidad del sistema instrumental.....	37
5.2.2 Repetibilidad del método.....	38
5.2.3 Precisión intermedia del sistema Instrumental.....	39
5.2.4 Precisión intermedia del método.....	42
5.3 Robustez.....	46
5.4 Estabilidad de la Solución Patrón.....	49
VI. Conclusiones.....	51
VII. Recomendaciones.....	52
VIII. Bibliografía.....	53
IX. Anexos.....	54

I. INTRODUCCIÓN

Como parte de los programas de calidad que se emplean en la industria se están implementando nuevas tecnologías y procesos enmarcados en las mejoras continuas. El control analítico de un producto farmacéutico es necesario para asegurar su eficacia y seguridad durante todas las etapas de su periodo de vida útil. Este control se realiza de acuerdo con especificaciones establecidas y comprobadas durante su elaboración, es por esta razón que la validación se hace indispensable, pues su objetivo principal es asegurar que una metodología analítica seleccionada dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto, por lo tanto, es necesario definir debidamente tanto las condiciones en que la metodología debe emplearse como el objetivo previsto para la misma. Estos principios se aplican a todas las metodologías descritas en la farmacopea y también a aquellas no incluidas pero que se utilizan en la industria farmacéutica.

Con la validación de una metodología analítica se demuestra, que las características de desempeño del método cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas, es decir, que es lineal, exacto y preciso bajo las condiciones de repetibilidad, precisión intermedia, exactitud, límite de detección y límite de cuantificación del sistema, volviendo los resultados altamente confiables.

Por otro lado, la industria farmacéutica demanda a los laboratorios de ensayos una mejor calidad en su servicio ya que estos juegan un papel importante en la evaluación de los productos farmacéuticos, ante esta situación, el laboratorio de control de calidad de medicamentos de la UNAN-León, cuenta con un sistema de gestión de la calidad acorde a la norma ISO/IEC (Organización Internacional de Normalización/Comisión Electrónica Internacional) 17025:2005, esto con el fin de brindar servicios fisicoquímicos confiables a distintos laboratorios y distribuidoras del país que al no gozar con su propia área de control de calidad requieren del servicio, entre ellos la validación de métodos analíticos con fines de registro sanitario de sus productos y así cumplir con las disposiciones legales contempladas en las normativas correspondientes.

Siendo así se valida una metodología analítica con el propósito de poder determinar que el método es exacto, reproducible y confiable para cuantificar el peso molecular promedio de Polietilenglicol 3350 (PEG).

II. OBJETIVOS.

Objetivo General:

Validar el método de análisis para la determinación del peso molecular promedio e índice de hidroxilo del Polietilenglicol 3350 en polvo para solución oral por volumetría, para ser empleado como método de rutina en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, UNAN-León.

Objetivos Específicos:

1. Demostrar que el método analítico es adecuado para la determinación del Peso Molecular Promedio de PEG 3350 en polvo para solución oral.
2. Establecer la metodología a seguir en la validación del método analítico para la determinación del Peso Molecular Promedio de PEG 3350 por volumetría.
3. Determinar los parámetros de validación para la determinación del peso molecular promedio de Polietilenglicol 3350, según la categoría III del RTCA 11.03.39:06.

III. MARCO TEORICO.

3.1 Validación de métodos analíticos.

La validación es la acción documentada que demuestra que cualquier procedimiento, proceso o actividad conducirá consistentemente a los resultados esperados. Esto incluye la calificación de sistemas y equipamiento. (Arlene, 2005)

La validación de un método es un requisito importante en la práctica del análisis químico. “proceso de establecer las características de desempeño y limitaciones del método y la identificación de los aspectos influyentes que puedan cambiar estas características, así como hasta qué punto se puede cambiar”. Es un proceso basado en la confirmación del desempeño o de que el mismo es consistente con los requerimientos de su aplicación. El laboratorio de servicio y su personal tiene una clara responsabilidad, la confianza del cliente, proporcionando la respuesta correcta a la parte analítica del problema en otras palabras debe demostrarse que los resultados son “adecuados para el propósito” para esto será suficiente que cualquier decisión que se tome basada en él sea confiable.

De manera que, el desempeño del método debe ser válido, y de igual manera, deberá estimarse la incertidumbre del resultado y analizar las muestras adecuadas. (Chacón, 1999)

Si el método no es nuevo y se utiliza rutinariamente, entonces no es necesario el iniciar una validación desde cero, por lo que para estos casos se puede definir una validación retrospectiva basada en datos acumulados de producción, pruebas y de control, donde se pueden combinar nuevos criterios de validación con la experiencia adquirida, o se puede desarrollar análisis estadísticos de los registros arrojados por el método durante el tiempo en que se ha utilizado.

En contraposición a este tipo de validación se encuentra la validación prospectiva que se desarrolla con un producto nuevo o producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto. Por último, se puede realizar la validación concurrente que es utilizada cuando no hay datos disponibles del proceso y se lleva a cabo durante el proceso. (Arlene, 2005)

Razones que justifican la validación de métodos analíticos.

1. Demostrar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas. La validación es la herramienta que permite obtener las pruebas documentales al respecto. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)
2. Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimizara el número de fallos y repeticiones permitiendo un importante ahorro de costes. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)
3. Trabajar con métodos validados permite no solo el conocimiento del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades farmacéuticas de buenas prácticas de laboratorio, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)
4. La validación es también un paso o requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Para iniciar la validación es necesario previamente.

- Tener perfectamente caracterizado el analito.
- Trabajar con una formulación definitiva (en caso de especialidad), puesto que cambios en la composición e incluso a nivel de excipientes afectaran probablemente al procedimiento del analito.
- Trabajar suficientemente con el método de análisis como para que nuestro conocimiento acerca de este, nos ofrezca garantías de que la validación puede ser satisfactoria. Solo cuando el procedimiento está definido en todos sus detalles y se tiene el convencimiento de que las condiciones descritas son idóneas para alcanzar los resultados esperados debe iniciarse la validación. Por ello en el desarrollo previo del método, es recomendable llevar a cabo un estudio de robustez para garantizar la bondad del procedimiento que se quiere validar. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

3.1.1 Clasificación de los métodos analíticos

Según la normalización y estado de desarrollo del método:

Métodos estándar o normalizados.

Los métodos estándar son aquellos publicados por organizaciones internacionales, regionales o nacionales; por organizaciones técnicas respetables; referencias legales; métodos publicados por la FDA (food and drug Administration), y que se ejecutan tal como se describen en la norma. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Estos métodos incluyen aquellos publicados por:

- ✓ United States Pharmacopeia (USP)
- ✓ National Formulary (NF)
- ✓ Hemeopathic Pharmacopeia of the United States
- ✓ Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists (AOAC)
- ✓ International conference of harmonization (ICH)
- ✓ Pharmacopeia Britanica (BP)
- ✓ Farmacopea Internacional (FI)

Se prefiere usar los métodos estándar, sin embargo, es necesaria la verificación de la capacidad analítica dentro de los laboratorios en los cuales es usado. Un método estándar puede estar complementado con detalles adicionales sobre como los laboratorios deben de proceder para asegurar una aplicación consistente. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Métodos desarrollados por el laboratorio.

En ocasiones cada laboratorio elabora sus propios métodos, esto puede deberse a que el análisis es muy específico y se evalúa, por ejemplo, cierta matriz especial que solo interesa al laboratorio; o que debido a restricciones de tipo comercial no se puede disponer de métodos

análogos usados en otras empresas o compañías. El laboratorio, por consiguiente, debe de evaluar la capacidad de los analistas, equipos y otros recursos relacionados con el método en cuestión. Los métodos deben de estar debidamente validados, documentados y autorizados para su uso. Para la evaluación de la capacidad del método se sugiere realizar comparaciones con otros métodos normalizados. En lo posible se debe usar materiales de referencia, estándares o muestras certificadas.

Métodos no normalizados.

Los métodos no normalizados son aquellos que no han sido publicados por fuentes autorizadas y/o validadas. Es muy probable que los métodos sin normalización no dispongan de datos de validación o estudios colaborativos fiables o suficientes, por esto se recomienda realizar una validación cuanto sea posible. Si el método sufre cambios se requerirá una re-validación de método.

3.1.2 Características de desempeño analítico

➤ Especificidad

Los documentos de ICH definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compensarse usando otros procedimientos analíticos complementarios. [NOTA: Otras autoridades internacionales de reconocido prestigio (IUPAC, AOAC-I) han preferido el término selectividad reservando especificidad para procedimientos que resulten completamente selectivos.]

Para las pruebas que se indican a continuación, la definición anterior tiene las siguientes implicancias: (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Pruebas de Identificación: garantizan la identidad del analito.

Pruebas de Pureza: garantizan que todos los procedimientos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (por ejemplo, prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados, impurezas orgánicas volátiles).

Valoraciones: proporcionan un resultado exacto, que permita una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra.

Determinación: En análisis cualitativos (pruebas de identificación), debe demostrarse la capacidad de distinguir compuestos de estructura estrechamente relacionada cuya presencia resulta probable.

Esta capacidad debería confirmarse mediante la obtención de resultados positivos a partir de muestras que contengan el analito (quizás mediante comparación con un material de referencia conocido), junto con resultados negativos de muestras que no contengan dicho analito, y mediante la confirmación de que no se obtiene una respuesta positiva de materiales con estructura similar o estrechamente relacionada a la del analito.

➤ **Exactitud**

La exactitud de un procedimiento analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo.

Determinación: En la valoración de un fármaco, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analito de pureza conocida (por ejemplo, un Estándar de Referencia), o comparando los resultados del procedimiento con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

En la valoración de un fármaco en un producto formulado, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico a mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico al que se hayan añadido cantidades conocidas de analito dentro del intervalo del procedimiento.³ Si no resulta posible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, se puede aceptar tanto el agregado de cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico como la comparación de los resultados con los de un segundo procedimiento bien caracterizado. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

En el análisis cuantitativo de impurezas, la exactitud debe evaluarse en muestras (del fármaco o del producto farmacéutico) a las que se hayan agregado cantidades conocidas de impurezas.

Cuando no sea posible obtener muestras de algunas impurezas o productos de degradación, los resultados deben compararse con los obtenidos mediante un procedimiento independiente. En ausencia de otra información, puede resultar necesario calcular la cantidad de una impureza basándose en la comparación de su respuesta con la del fármaco, pero el cociente entre las respuestas de cantidades iguales de la impureza y del fármaco (factor de respuesta relativo) debe ser utilizado siempre que se lo conozca. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra, o como la diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero aceptado, considerando los intervalos de confianza. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Los documentos ICH recomiendan que se evalúe la exactitud utilizando un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración, cubriendo el intervalo especificado (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración). (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

➤ **Precisión**

La precisión de un procedimiento analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

La precisión de un procedimiento analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones. La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de repetibilidad del procedimiento analítico en condiciones normales de operación. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo, en diferentes días, con diferentes analistas o con equipo diferente dentro del mismo laboratorio.

La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un periodo de tiempo corto realizado por el mismo analista con el mismo equipo. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Los documentos ICH recomiendan que se evalúe la repetibilidad del sistema analizando repetidamente una misma muestra de forma consecutiva de seis a diez veces y la repetibilidad del método utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración, o un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración de prueba). (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

➤ **Límite de Detección**

El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Determinación: Para procedimientos no instrumentales, el límite de detección se determina generalmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que puede detectarse confiablemente. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo enfoque que para procedimientos no instrumentales.

En el caso de procedimientos analíticos instrumentales que presentan ruido de fondo, los documentos de ICH describen un enfoque usual, que consiste en comparar las señales medidas a partir de muestras con bajas concentraciones de analito con las de muestras,

blanco. Se establece la concentración mínima a la que puede detectarse confiablemente un analito. Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado, el límite de detección debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras preparadas al límite de detección o que se sabe que están cerca de dicho límite (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

➤ **Límite de cuantificación**

El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, como, por ejemplo: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas (RTCA 11.03.39:06).

El límite de cuantificación se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra (United States Pharmacopeia Convention, 2013).

Determinación: Para procedimientos no instrumentales, el límite cuantitativo se determina habitualmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que se puede determinar con exactitud y precisión aceptables. (United States Pharmacopeia Convention, 2013)

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo enfoque que para procedimientos no instrumentales.

➤ **Linealidad e intervalo**

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado (RTCA 11.03.39:06).

Siempre que sea posible se buscara una respuesta lineal que facilitara su trazado, interpolación e interpretación, si no se puede lograr la linealidad, se puede utilizar un modelo no lineal. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de concentración versus respuesta, ya sea lineal o no lineal (AEFI, 2001).

La linealidad debe de establecerse en intervalo completo del procedimiento analítico. Debería establecerse inicialmente mediante examen visual de un grafico de señales como función de concentración de analito de contenido. La ICH recomienda que, para establecer la linealidad, se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones. (United States Pharmacopeia Convention, 2013).

➤ **Robustez**

La robustez de un procedimiento analítico es una medida de su capacidad para no resultar afectado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros enumerados en la documentación del procedimiento, y a la vez, da una idea de su aptitud durante su uso normal. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

3.1.3 **Procedimientos analíticos que son objeto de validación**

Según RTCA 11.03.39:06 (2006), se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos:

Categoría I: pruebas cuantitativas del contenido del (los) principio(s) activo(s), constituyen procedimientos químicos o microbiológicos que miden el (los) analito(s) presente(s) en una muestra determinada.

Categoría II: pruebas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas.

Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de los dos pretende reflejar con exactitud las características de pureza de la muestra. Los parámetros de validación requeridos por una prueba cuantitativa son diferentes a los de una prueba cualitativa de cumplimiento de límite.

Categoría III: pruebas físico químicas de desempeño. Constituyen procedimientos de ensayo que miden características propias del desempeño del medicamento, por ejemplo, la prueba de disolución. Las características de la validación son diferentes a las de las otras pruebas, aunque las pueden incluir.

Categoría IV: pruebas de identificación. Aquellas que se realizan para asegurar la identidad de un analito en una muestra. Esto normalmente se realiza por comparación de una propiedad de la muestra contra la de un estándar de referencia, por ejemplo, espectros, comportamiento cromatográfico, reactividad química y pruebas microcristalina.

Tabla 1 Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos.

*Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Características de Desempeño Analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III Físico químico desempeño	Categoría IV Identificación
		Prueba de Limite cuantitativa	Prueba de Limite Cualitativa		
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Límite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

3.2 Valoración

Las valoraciones son ampliamente utilizadas en química analítica para la determinación de la concentración de ácidos, bases, oxidantes, reductores, iones metálicos, proteínas y muchas otras especies. Las valoraciones o titulaciones se basan en una reacción entre un analito y un reactivo patrón, conocido como valorante. La reacción tiene una estequiometría conocida y reproducible. En una valoración, se determina el volumen (o masa) del valorante necesario para reaccionar de manera completa con el analito y se emplea dicho volumen para obtener la cantidad o concentración del analito. (Harris, 2001).

La valoración se realiza agregando lentamente la disolución patrón desde una bureta a una disolución del analito hasta que la reacción entre los dos se completa.

El punto de equivalencia de una valoración es un punto teórico que se alcanza cuando la cantidad de valorante añadido es químicamente equivalente a la cantidad de analito en la muestra. Resulta imposible determinar experimentalmente el punto de equivalencia de una valoración, en su lugar se determina un cambio físico (visual) relacionado con la condición de equivalencia y a este cambio se le llama punto final de la valoración. Es muy común agregar indicadores a la disolución del analito para producir un cambio físico observable (punto final) cerca del punto de equivalencia. Entre los cambios típicos de los indicadores se tiene la aparición o desaparición de un color, un cambio de color, o bien la aparición o desaparición de turbidez (Skoog Douglas A., 2008).

3.2.1 Tipos de valoraciones

Existen distintos tipos de valoraciones, entre éstas se encuentran las de neutralización, en las que el analito y el valorante experimentan reacciones ácido – base. Se tienen también las valoraciones que implican reacciones de formación de complejos, estos métodos son de particular importancia para la determinación de diversos cationes. Igualmente, existen valoraciones en las que la reacción química implica la transferencia de electrones, estos métodos se denominan valoraciones rédox (Permanganometría, Yodometría, Bromatometría, Yodatometría).

➤ **Acidimetría y Alcalimetría.**

En química, los procesos de alcalimetría y acidimetría son ambos métodos de análisis cuantitativos y volumétricos, pero son métodos inversos entre ellos.

En el caso de la alcalimetría, se hace referencia a la forma de hallar la concentración de una solución alcalina, o también de la determinación de la cantidad de álcali que posee una sustancia. El álcali, suelen ser los óxidos, hidróxidos, o carbonatos del grupo de los alcalinos. Estos juegan el papel de bases fuertes, siendo bastante solubles en agua.

Por otro lado, la acidimetría, es el método que se encarga de determinar la cantidad de ácido que se encuentra de manera libre en una disolución. En ambos métodos, se utilizan los mismos procesos.

En los laboratorios, para llevar a cabo los métodos de la acidimetría y la alcalimetría, siempre se parte de soluciones ácidas o alcalinas, que nos sirven de patrón, para así poder determinar la concentración.

En el caso de las soluciones alcalinas, suelen usarse más variedad de sustancias, pero quizás la más utilizada sea el hidróxido sódico, seguida de otras como el hidróxido potásico, o el hidróxido de amonio.

En cuanto a los indicadores, podemos clasificarlos en neutros, indicadores que son sensibles a los ácidos, e indicadores que son sensibles a las bases. Cuando son usados en agua pura, los indicadores de tipo neutro tomarán el color de transición; los indicadores sensibles a los ácidos, tomarán el color ácido correspondiente, y, por último, los sensibles a las bases, tendrán el color alcalino.

Tanto en acidimetría como en alcalimetría existen diferentes técnicas de valoración tales como:

Valoraciones Volumétricas Directas: La volumetría directa es el tratamiento de una sustancia soluble en solución, y contenida en un recipiente adecuado, con una solución estandarizada apropiada (la solución volumétrica), donde el punto final se determina en forma instrumental, o visualmente con ayuda de un indicador adecuado. (Ayres.G.H., 1970)

La solución volumétrica se agrega desde una bureta de capacidad adecuada que se elige de acuerdo con la concentración (normalidad), de modo tal que el volumen consumido sea de entre 30% y 100% de la capacidad nominal de la bureta. [NOTA—En los casos en que se

requiera menos de 10 mL de solución volumétrica, se debe utilizar una microbureta adecuada.] La aproximación al punto final se hace directamente, pero con cuidado, y finalmente la solución volumétrica se agrega gota a gota desde la bureta para que la última gota no sobrepase el punto final. La cantidad de sustancia valorada se puede calcular a partir del volumen, el factor de normalidad o molaridad de la solución volumétrica, y el factor de equivalencia de la sustancia que se especifica en la monografía correspondiente. (Ayres.G.H., 1970)

Valoraciones Volumétricas Residuales: Algunas valoraciones farmacopeicas requieren la adición de un volumen determinado de una solución volumétrica, en exceso del necesario para reaccionar con la sustancia a valorar. Después, el excedente de esta solución se valora con una segunda solución volumétrica. (Ayres.G.H., 1970)

Esto constituye una volumetría residual y también se conoce como retro valoración o valoración por retorno.

La cantidad de la sustancia valorada se puede calcular a partir de la diferencia entre el volumen de la solución volumétrica que se agregó originalmente corregida por medio de una valoración con un blanco y el consumido por la solución volumétrica en la retro valoración, teniendo en cuenta los respectivos factores de molaridad o normalidad de las dos soluciones y el factor de equivalencia para la sustancia indicado en la monografía correspondiente. (Ayres.G.H., 1970)

➤ **Valoraciones Complejométricas**

El éxito de las valoraciones complejométricas depende de varios factores. La constante de equilibrio de formación del complejo del reactivo en la solución volumétrica-analito debe ser lo suficientemente grande como para que, en el punto final, casi el 100% del analito haya formado el complejo. El complejo final se debe formar lo suficientemente rápido para que el tiempo de análisis sea práctico. Cuando la reacción analítica no es rápida, algunas veces puede resultar útil realizar una volumetría residual (Ayres.G.H., 1970).

➤ **Reacciones de oxidación-reducción**

Así, una reacción de oxidación-reducción, también conocida como reacción Rédox, es aquella en la que cambia el estado de oxidación de las especies reaccionantes, produciéndose un intercambio de electrones entre los reactivos. Estas reacciones también se conocen como reacciones de transferencia de electrones.

3.2.2 Valoraciones con un patrón primario

Un patrón primario es un reactivo de elevada pureza que sirve como material de referencia en valoraciones volumétricas. Dicho reactivo se emplea para la obtención de disoluciones patrón de concentración perfectamente conocida. La exactitud del método de valoración depende sobre todo de las propiedades de este compuesto dentro de los requisitos más importantes de un patrón primario se encuentran los siguientes:

- a) Alto grado de pureza (>99.9 %)
- b) Estabilidad a temperatura ambiente, sin cambiar su composición con el secado o con el aumento de temperatura
- c) Ausencia de agua de hidratación, para que la composición del sólido no cambie con las variaciones de humedad
- d) No absorber CO₂ de la atmósfera
- e) Masa molar razonablemente grande para minimizar el error relativo al pesar el patrón.
- f) Que sea de fácil adquisición.
- g) Solubilidad suficiente en el medio de titulación

Propiedades esperadas en las soluciones patrón.

La solución patrón ideal para un análisis volumétrico deberá:

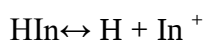
- a) Ser suficiente estable modo que solo sea necesario determinar una vez su concentración;
- b) Reaccionar rápidamente con el analito, con el fin de reducir al mínimo el tiempo requerido entre las adiciones de reactivo;
- c) reaccionar con el analito de manera completa, para que esta reacción pueda describirse por una simple ecuación balanceada

Métodos para expresar las concentraciones de las soluciones patrones volumétricos

Por lo general, las concentraciones de las soluciones patrón se expresan en unidades de molaridad o normalidad. La molaridad proporciona el número de moles de reactivo contenido en un litro de solución; la normalidad da el número de equivalentes de reactivo en el mismo volumen. Es necesario realizarle a una solución el proceso llamado estandarización, que es la operación en la que se determina la concentración de un reactivo mediante su reacción estequiométrica con una cantidad conocida de otro reactivo. Obviamente todas las medidas experimentales que se realicen para la consecución de estos cálculos deben ser obtenidas con material de vidrio aforado o graduado (volumen) y con balanzas analíticas (masa).

3.2.3 Indicadores Acido – Base

Los indicadores ácido-base son generalmente compuestos orgánicos de naturaleza compleja que en agua u otro solvente se comportan como ácidos o bases débiles. Dependiendo del pH del medio, el equilibrio se encontrará desplazado hacia la formación no disociada (HIn) o hacia la formación de la forma disociada (In⁻).



Normalmente la forma disociada y la no disociada presentan coloraciones distintas y el predominio de una de ellas va a depender de la concentración de iones hidrógeno presentes en la solución.

Los indicadores utilizados en las titulaciones Acido-base en medio acuoso, presentan cambios de color a un rango determinado de pH. Se pueden encontrar ordenados según rangos de viraje crecientes.

Tabla 2 Indicadores Acido Base.

Indicador	Color a pH inferior	Intervalo de viraje	Color a pH superior
Azul de timol	Rojo	1.2 – 2.8 unidades pH	Amarillo
Naranja de metilo	Anaranjado	3.1 – 4.4	Amarillo
Rojo de metilo	Rojo	4.2 – 6.3	Amarillo
Azul de clorofenol	Amarillo	4.8 – 6.4	Rojo
Azul de bromotimol	Amarillo	6.0 – 7.6	Azul
Amarillo de alizarina	Amarillo	10.1 – 12.0	Rojo
Fenolftaleína	Incoloro	8.3 – 10.0	Rojo
Rojo neutro	Rojo	6.8 – 8.0	Amarillo

3.3 Compuestos Hidroxílicos.

Método de Acilación (esterificación)

Un análisis de amplia aplicación para los grupos hidroxilo se basa en su reacción para formar ésteres. La reacción de esterificación implica la sustitución de hidrógeno del hidroxilo por un grupo acilo. La reacción general es (kenneth, 1981)

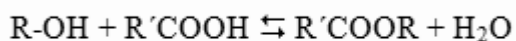


Figura 1 Reacción de Esterificación

Esta reacción no es aconsejable como reacción analítica por dos razones: primera, la reacción entre un alcohol y un ácido carboxílico es demasiado lenta; y segunda, el equilibrio es desfavorable, se eliminan ambas limitaciones mediante combinaciones apropiadas de disolvente, temperatura, catalizador y agente acilante. Un ácido carboxílico no es un agente acilante muy potente y los agentes analíticos apropiados deben ser más reactivos que el correspondiente ácido. Se utilizan los cloruros y anhídridos de ácidos, las reacciones de acilación con estos agentes son: (kenneth, 1981)

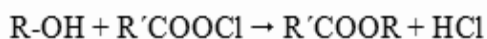


Figura 2 Reacción de Acilación 1

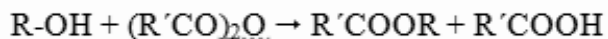


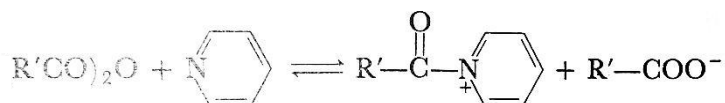
Figura 3 Reacción de Acilación 2

Un procedimiento corriente supone de un exceso de anhídrido a la muestra de compuesto Hidroxílico. Completada la esterificación, se hidroliza el anhídrido que no ha reaccionado y se valora el ácido total en la solución con álcali estándar. A continuación, se procede a una determinación en blanco añadiendo la misma cantidad de anhídrido al disolvente, pero omitiendo la muestra. Se hidroliza el anhídrido y se valora el ácido formado. El blanco consumirá más álcali que la muestra. La diferencia entre los equivalentes de álcali consumidos por el blanco y por la muestra es igual al número de equivalentes de grupos hidroxilo en la muestra. (kenneth, 1981)

El resultado de las determinaciones de grupos hidroxilo se pueden expresar de varias maneras. Cabe indicar el “porcentaje de hidroxilo” de la muestra por conversión de los equivalentes de hidroxilo a peso de hidroxilo (1 eq.g OH= 17,01 g). El peso equivalente del compuesto, respecto a los grupos acilables constituye otra manera de manifestar el resultado analítico. Cuando se conoce el número de grupos OH por molécula, es posible calcular, de la manera acostumbrada, la pureza de un compuesto. Se recurre a todos estos métodos cuando se analizan compuestos relativamente puros o muestras de composición definida. Muchas muestras que contienen grupos hidroxilo, especialmente grasas y aceites, son mezclas complejas y carecería de sentido un “porcentaje de pureza” basado en una determinación. Para tales muestras es común expresar un índice de hidroxilo; el índice de hidroxilo es el número de miligramos de hidróxido de potasio equivalente al contenido de hidroxilo de 1g de muestra. Se puede emplear KOH en el análisis real y pueden convertirse los equivalentes de hidroxilo en miligramos de KOH. Al índice de hidroxilo también se le llama número de hidroxilo. (kenneth, 1981)

Catálisis nucleofílica. Para incrementar la velocidad de la reacción de acilación, se añade a menudo un catalizador a la mezcla de reacción. En un procedimiento ya clásico, se utiliza piridina como catalizador. La piridina actúa como catalizador nucleofílica, es decir, ataca a un átomo de carbono de baja densidad electrónica (el carbono acílico), dando un intermedio, el ion acilpiridino, como en: (kenneth, 1981)

Figura 4 Catálisis Nucleofílica



El anhídrido $(R'CO)_2O$ es más reactivo que el ácido $R'COOH$, a causa de que el anhídrido tiene mejor “grupo saliente”. En general, el menos básico X-, en $RCOX$, será el componente más reactivo. (kenneth, 1981)

Luego el ion acilpiridinio, que es el agente acilante real, ataca, a su vez, al compuesto hidroxílico nucleofílico para formar un producto intermedio tetraédrico e inestable, que se rompe para regenerar la piridina y producir el éster. La suma de las reacciones 5, 6 da la reacción de esterificación total 3

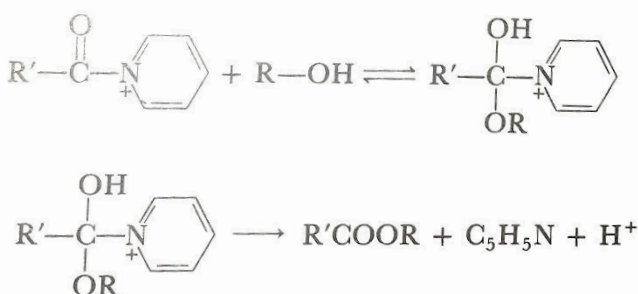


Figura 5 Reacción de esterificación

Obviamente, el catalizador en esta reacción no puede ser una amina primaria o secundaria, pues se corre el riesgo de que estas sustancias se acilen; la piridina cumple este requerimiento para la reacción catalítica. Además, el ion acilpiridinio es más reactivo que el anhídrido del ácido del cual procede, motivo por el cual se incrementa la velocidad de reacción al aparecer

aquel. Este catalizador cumple asimismo el requisito adicional de que el ion acilpiridinio sea lo bastante estable como para existir en suficiente concentración y conseguir una apreciable velocidad de reacción con el alcohol, estas variadas propiedades de la piridina hacen de ella un catalizador muy apropiado para las reacciones de acilación. Es también un buen disolvente para la reacción y, por combinación con el subproducto ácido de la acilación desplaza el equilibrio hacia los productos. Aunque la piridina es un buen catalizador, todavía se ha de calentar la mezcla de reacción para conseguir una velocidad de reacción razonable. (kenneth, 1981)

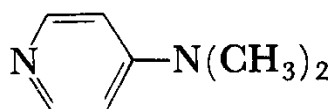


Figura 6 Compuesto hidroxílico

Completada la acilación del compuesto hidroxílico, se hidroliza el exceso de anhídrido añadiendo agua al sistema, la piridina cataliza esta hidrólisis de acuerdo con las reacciones 3, 4, 5, en las cuales debe escribirse agua en lugar de R-OH.

El anhídrido acético es el agente acilante usual. Este compuesto es lo suficientemente reactivo para dar tiempos de reacción cortos, y el grupo acetilo es lo bastante pequeño para esterificar grupos hidroxilos adyacentes a grupo muy voluminosos. Un inconveniente del anhídrido acético es que reacciona (no estequiométricamente) con los aldehídos, que, por consiguiente, no deben estar presentes en las muestras de compuestos Hidroxílicos que se analizan con este reactivo. Es posible determinar la mayoría de los alcoholes primarios y secundarios con el método de anhídrido acético-piridina, y la temperatura y el tiempo de reacción depende de la estructura del alcohol. Con este procedimiento se analizan aminas primarias y secundarias y tioles. (kenneth, 1981)

El agua en pequeñas cantidades no entorpece estos métodos de acilación (recuérdese que completada la reacción de acilación, se añade agua al sistema), excepto cuando consume algo de reactivo. (kenneth, 1981)

3.4 PEG 3350

3.4.1 Características Físico-químicas

Denominaciones Comunes

BP: Macrogoles

JP: Macrogol 3350

PhEur: Macrogoles

USP-NF: Polietilenglicol

Sinónimos: Carbowax; Carbowax Sentry; Lipoxol; Lutrol E; macrogola; PEG; Pluriol E; polioxietileno glicol.

Nombre químico: un-hidro-o-hidroxipoli (oxi-1,2-etanodiilo)

Fórmula empírica y peso molecular.

El Polietilenglicol es un polímero de adición de óxido de etileno y agua, representado por la formula $H(OCH_2CH_2)_nOH$ en donde n representa el número promedio de grupos oxietileno (Manual de Exipientes Farmacéuticos, 2009).

Fórmula Estructural.

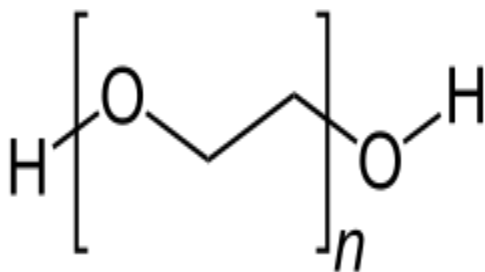


Figura 7 Formula

Propiedades Físicas

Densidad

1.11 a 1.14 g/cm³ a 25°C para PEG líquidos;

1.15 a 1.21 g/cm³ a 25°C para PEG sólidos.

Punto de inflamación: 444 K (171 °C) para PEG 3350;

Punto de congelación: 108 K (-165 °C)

Punto de ebullición: 523 K (250 °C)

Los polietilenglicoles se pueden encontrar en estado líquido y sólido:

- Grados líquidos (PEG 200 a 600) se producen como transparente, incoloro o ligeramente, líquidos viscosos de color amarillo. Tienen un ligero pero característico olor y un sabor ligeramente amargo quemado. PEG 600 puede ocurrir como sólido a temperatura ambiente (Manual de Excipientes Farmacéuticos, 2009).
- Grados sólidos (PEG > 1.000) son de color blanco o casi blanco en color, y rango en la consistencia de las pastas de copos de cera. Disponen de un desmayo, olor dulce. Grados de PEG 6000 y anteriores están disponibles como libre que fluye polvos molidos. (Manual de Excipientes Farmacéuticos, 2009)

Tabla 3 Pesos moleculares medios de polietilenglicoles e índice de hidroxilo.

Grado	M	Peso molecular medio.	Estado	Índice Hidroxilo
PEG 200	4.2	190 – 210	Líquido	-
PEG 300	6.4	285 – 315	Líquido	340 – 394
PEG 400	8.7	380 – 420	Líquido	264 - 300
PEG 540 (mezcla)	-	500 – 600	Líquido	-
PEG 600	13.2	570 – 613	Sólido	178 – 197
PEG 900	15.3	855 – 900	Sólido	-
PEG 1000	22.3	950 – 1050	Sólido	107 – 118
PEG 1450	32.5	1300 – 1600	Sólido	-
PEG 1540	28.0 - 36.0	1300 – 1600	Sólido	-
PEG 2000	40.0 - 50.0	1800 – 2200	Sólido	-
PEG 3000	60.0 - 75.0	2700 – 3300	Sólido	34 – 32
PEG 3350	75.7	3000 – 3700	Sólido	30 – 38
PEG 4000	69.0 - 84.0	3000 – 4800	Sólido	25 – 32
PEG 4600	104.1	4400 – 4800	Sólido	-
PEG 4800	181.4	7000 – 9000	Sólido	-

3.4.2 Propiedades farmacológicas de los Polietilenglicoles.

La actividad osmótica de PEG está relacionada con su capacidad de secuestrar agua en el lumen intestinal. Los agentes con peso molecular menos a 1500 son absorbidos por la mucosa intestinal y por lo tanto, resultan inadecuados; por el contrario, los que tienen pesos moleculares altos (por ej. 3350 o 4000) son solo mínimamente absorbidos, y de ese modo

secuestran agua en el intestino. El Polietilenglicol 3350 (PEG3350), de elevado peso molecular que es capaz de formar puentes de hidrogeno con 100 moléculas de agua por cada molécula de PEG, al interactuar con el agua la solución aumenta la presión osmótica actuando a nivel del intestino grueso como un laxante de tipo osmótico. Al no ser metabolizado por las bacterias que se encuentran a lo largo del intestino, puede alcanzar el colon (sitio donde se produce su acción) sin sufrir modificaciones (Lantorno, 2016).

Terapéuticamente, hasta 4 litros de una solución acuosa de una mezcla de electrolitos y de polietilenglicol de alto peso molecular es consumido por los pacientes sometidos a la limpieza del intestino. La OMS ha establecido una ingesta diaria admisible prevista de glicoles de polietileno de hasta 10 mg / kg de peso corporal.

Hay al menos dos formulaciones farmacéuticas de PEG basadas en su peso molecular (3350 y 4000). El PEG 3350 puede ser combinado con cantidades variables de electrolitos (por ej. Sulfato de sodio) para combatir la posible pérdida de electrolitos, mientras que PEG 4000 no se combina generalmente con ellos. (Lantorno, 2016)

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio:

Experimental. Validación prospectiva.

4.2 Población:

La población de estudio fueron 30 frascos de polvo de polietilenglicol 3350 (PEG 3350) para solución oral correspondiente al lote 06081500

4.3 Muestra:

Se tomaron 9 frascos de polvo para solución de PEG 3350 correspondiente al lote 06081500

4.4 Unidad de Análisis:

Índice de hidroxilo y peso molecular promedio de polietilenglicol 3350.

4.5 Plan de Análisis.

El procesamiento de los datos obtenidos en la determinación de los parámetros de desempeño se llevó a cabo a través del programa estadístico Microsoft Excel 2010, así mismo, los datos y resultados se presentan en tablas y gráficos.

4.6 Variable de estudios:

- Especificidad
- Exactitud
- Precisión: Repetibilidad y Precisión intermedia.
- Robustez
- Estabilidad del valorante

4.7 Reactivos y Materiales.

Tabla 4 Tabla de Materiales.

TABLA DE MATERIALES	
Nombre	Descripción
Agitador eléctrico	Agitador magnético. Marca: SYBRON; modelo: Thermolyne type 7200 stir-light; modelo N ^o : SL-7225; serial N ^o : 275.
Balanza analítica	Balanza marca: A&D; modelo: GH-120; capacidad: máx. : 120 g, min.: 0.0001 g; desviación: 0.1 mg; e= 1 mg; serie: 13506973. Balanza marca: A&D; modelo: HM-120; capacidad: máx.: 120 g, min.: 0.0001 g; desviación: 0.1 mg; serie: 15102356.
Campana de extracción de gases	Marca: LABCONCO.
Espátula	Espátula de acero inoxidable utilizada para pesar reactivos y patrones.
Papel de aluminio	Papel de aluminio para pesar reactivo; marca: Mirave.
Pera de succión	Marca: Fisherbrand.
Pizeta	Pizeta de polietileno. 500 mL de capacidad. Marca FISHER Brand.
Probeta	Probeta de 10 mL y 25 mL, marca PYREX® USA.
Bureta	Bureta de 50 mL Marca
Erlenmeyer	Erlenmeyer de 250 ± 5%. Marca: Pyrex.
Cocinas	Marca: Isotemp fisher scientific
Sonda de Temperatura	Marca: Thomas Scientific. TRACEABLE. Rango de temperatura -50.0 °C- 150.0°C.
Soporte de Laboratorio	Marca: FISHER USA
Magneto	Magneto agitador.

Tabla 5 Tabla de reactivos.

Tabla de Reactivos			
Nombre	Grado	Descripción	Formula química
Piridina	ACS	Líquido higroscópico, incoloro, de olor característico.	C_5H_5N
Anhídrido ftálico	ACS	Sólido en escamas blanco, de olor cáustico.	$C_6H_4(CO)_2^o$
NaOH	ACS	Sólido cristalino, blanco y sin olor.	NaOH
Agua	Destilada	Agua destilada densidad 1g/ml	H_2O
Fenolftaleína	ACS	Polvo blanco, sólido e inodoro.	$C_{20}H_{14}O_4$
PEG 3350	Estándar	Polvo blanco, inodoro.	$H-(OCH_2CH_2)_n-OH$
Biftalato de potasio	ACS	Polvo cristalino blanco. PM: 204.23 g/mol. Pureza: 98.98%	$C_8H_5KO_4$

4.8 Procedimiento analítico para la determinación de Índice de Hidroxilo en el PEG 3350.

Preparación de soluciones

Preparación y estandarización de Hidróxido de Sodio 1 N

- Preparación del Hidróxido de Sodio 1N

Disolver 40 g de Hidróxido de sodio en 150 mL de agua exenta de dióxido de carbono, enfriar la solución a temperatura ambiente.

Filtrar la solución anterior, transferir el filtrado a un recipiente adecuado y diluir con agua exenta de dióxido de carbono a 1000 ml.

- Preparación de la solución Indicadora de fenolftaleína: Disolver 1g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol.

- Estandarización:

Pesar exactamente 5 g de biftalato de potasio grado patrón primario, previamente pulverizado y secado a 120° durante dos horas y disolver en 75 ml de agua exenta de dióxido de carbono en una fiola de titulación de 250 ml cerrada.

Agregar dos gotas de fenolftaleína SR y valorar con la solución de Hidróxido de sodio hasta obtener un color rosado permanente.

Calcular la normalidad de la siguiente manera:

$$N = \frac{gKHC_8H_4O_4}{0.20423 * mL \text{ de Solución de NaOH}}$$

Donde:

g de $KHC_8H_4O_4$: g de biftalato de potasio patrón primario pesados.

0.20423: gramos de biftalato de potasio equivalente a 1 mL de Hidróxido de Sodio 1N.

mL de Solución de NaOH: volumen práctico gastado por la bureta durante la titulación.

Solución de Anhídrido Ftálico en Piridina (SR):

Pesar exactamente 49.0 g de anhídrido ftálico, depositarlo en un frasco color ámbar y disolver en 300 mL de piridina. Agitar vigorosamente hasta su disolución completa.

Dejar la solución en reposo por 36 horas antes de usar.

Solución Indicadora de Fenolftaleína:

Disolver 1g de fenolftaleína en 100 mL de piridina.

Preparación de la Muestra

- Pesar 12 g de la muestra y colocarla en un frasco seco resistente a la presión y al calor. Agregar 25 mL de la solución de anhídrido ftálico, agitar por rotación moderada para disolver, tapar el frasco y envolverlo bien en una bolsa de tela.
- Sumergir el frasco en un baño de agua mantenido a una temperatura entre 96° y 100 °C, a la misma profundidad que la de la mezcla en el frasco.
- Calentar en el baño de agua durante 60 minutos, luego retirar del baño y dejar que se enfríe a temperatura ambiente.
- Sacar de la bolsa la solución anterior y agregar 25 mL de piridina, agitar por rotación moderada por cinco minutos. Luego agregar 25 mL de agua destilada y agitar nuevamente por rotación moderada por cinco minutos más.
- Agregar 1.5 mL de solución de fenolftaleína en piridina
- Valorar la solución con Hidróxido de Sodio 1 N
- Realizar la determinación con un blanco en 25 mL de solución de anhídrido ftálico más toda piridina adicional agregada al frasco.

Tratamiento de Resultados

Calcular el valor de Hidroxilo de la siguiente manera:

$$\text{Valor de Hidroxilo} = \frac{56.1(B-M)}{W}$$

Donde:

56.1: Peso equivalente del KOH

B - M: Es la diferencia entre los volúmenes del hidróxido de sodio 1 N consumido por el blanco y por la muestra.

W: Peso de la muestra

4.9 Parámetros de validación

4.9.1 Procedimiento experimental para determinar los parámetros de validación aplicables a la metodología analítica para peso molecular promedio en Polietilenglicol 3350 polvo para solución.

Parámetros a Validar:

Tabla 6 Parámetros a validar.

Parámetros	Test Aplicados	Criterios de Aceptación
Selectividad	Porcentaje de recobro (%R). T de Student. Porcentaje de Discrepancia.	Porcentaje de recobro debe de estar en el rango de 98 a 102%. El t de Student debe de especificar que el estadístico calculado debe ser menor que el estadístico tabulado ($t_{cal} < t_{tab}$)
Linealidad	NO APLICA	Según USP, ICH Q2. Categoría III, Prueba Físico química de Desempeño.
Precisión del sistema Repetibilidad del sistema Precisión del método	Coeficiente de Variación (%CV).	El Coeficiente de Variación de la Repetibilidad del sistema debe ser $CV \leq 3.88\%$ y del método debe ser $CV \leq 5.48\%$. Para un intervalo de aceptación del 90,0% a 110,0%
Precisión Intermedia del sistema Precisión Intermedia del método	Homogeneidad de varianzas (Test de Bartlett). ANOVA de dos factores. Coeficiente de variación global.	Test de Bartlett, las varianzas tienen que ser homogéneas. ANOVA de dos factores: El F calculado entre filas tiene que ser menor F tabulado ($F_{cal} < F_{tab}$). El F calculado entre columnas tiene que ser menor que el F tabulado ($F_{cal} > F_{tab}$). Coeficiente de variación global ANOVA debe ser menor o igual al 3% ($CV \leq 3\%$).
Robustez	Aplicación de un diseño factorial completo de ocho experimentos (2^3) para evaluar la influencia de 3 factores a dos niveles.	El factor que sea mayor de dos veces la desviación estándar agrupada, determina un efecto significativo en el método.
Estabilidad de la Solución Valorante	Gráfica de control del porcentaje de recobro vs los días. El porcentaje de recobro.	Gráfica de control: debe de demostrar que la solución será estable durante el tiempo en el cual el proceso se mantenga bajo control estadístico. El porcentaje de recobro debe de estar dentro del rango de 98 a 102 %.

4.9.1.1 Especificidad

La especificidad del método para la determinación del peso molecular promedio se evaluó por comparación de la muestra contra un estándar de referencia lo que permitió evaluar de manera inequívoca la identidad del analito en la muestra. La evaluación de este parámetro se realizó a través de:

- Exactitud: Porcentaje de recobro.
- Comparación de medias: Prueba t de Student.
- Porcentaje de discrepancia

4.9.1.2 Exactitud

a. Determinación experimental del método.

La exactitud del peso molecular promedio se determinó a través del porcentaje de recobro considerando el índice de Hidroxilo. Se prepararon doce soluciones de la muestra y del estándar, pesando 12g para cada una de las soluciones. Se determinó el porcentaje recuperado a través del cociente de los índices de hidroxilo promedio de la muestra y el estándar de referencia, multiplicado por cien.

b. Test aplicados

- Porcentaje de recobro (%R).
- T de Student.

c. Criterios de aceptación.

- Porcentaje de recobro debe de estar en el rango de 98 a 102%.
- T de Student debe de especificar que el estadístico calculado debe ser menor que el estadístico tabulado ($t_{cal} < t_{tab}$)

4.9.1.3 Precisión

4.9.1.3.1 Repetibilidad del sistema instrumental.

Para realizar el estudio de la repetibilidad del sistema, se prepararon diez soluciones estándares, para las cuales se pesaron con exactitud 12g del estándar de Polietilenglicol 3350

para cada solución, las cuales se valoraron el mismo día y por el mismo analista. Se tomaron los volúmenes gastados en la valoración y se calcula el índice de Hidroxilo y el peso molecular promedio.

a. Tablas reportadas

- Coeficiente de Variación (%CV).

b. Criterios de aceptación.

- El Coeficiente de Variación de la repetibilidad del sistema debe ser $CV \leq 3.88\%$. Para un intervalo de aceptación del 90,0% a 110,0%

4.9.1.3.2 Repetibilidad del Método.

Para la realizar el estudio de la repetibilidad del método, se prepararon diez soluciones muestras, para el cual se pesaron con exactitud una cantidad de polvo de la muestra que equivalen a 12g de Polietilenglicol 3350 para cada solución, las cuales se valoraron el mismo día y por el mismo analista. Se toman los volúmenes gastados en la valoración y se calculó el índice de Hidroxilo y el peso molecular promedio.

a. Tablas a reportar.

- Coeficiente de Variación (%CV).

b. Criterios de aceptación.

- El Coeficiente de Variación de la repetibilidad del método debe ser $CV \leq 5.48\%$. Para un intervalo de aceptación del 90,0% a 110,0%

4.9.1.3.3 Precisión intermedia del sistema instrumental.

La precisión intermedia del sistema se estudió durante tres días consecutivos y por dos analistas. Cada día se prepararon tres soluciones estándares, por cada analista, para la las cuales se pesaron con exactitud 12g del estándar de Polietilenglicol 3350 en las mismas condiciones ambientales e instrumentales. Se tomaron los volúmenes gastados en la valoración y se calculó el índice de Hidroxilo y el peso molecular promedio.

a. Tablas y test aplicados.

- Homogeneidad de varianzas (Test de Bartlett).
- ANOVA de dos factores.
- Coeficiente de variación global.

b. Criterios de aceptación.

- Test de Bartlett, las varianzas tienen que ser homogéneas.
- ANOVA de dos factores:
 - El F calculado entre filas tiene que ser menor F tabulado ($F_{cal} < F_{tab}$).
 - El F calculado entre columnas tiene que ser mayor que el F tabulado ($F_{cal} > F_{tab}$).
- Coeficiente de variación global ANOVA debe ser menor o igual al 3% ($CV \leq 3\%$).

4.9.1.3.4 Precisión intermedia del método.

a. Determinación experimental.

La precisión intermedia del método se estudió durante tres días consecutivos y por dos analistas. Cada día se prepararon tres soluciones de la muestra, por cada analista, para las cuales se pesaron con exactitud el equivalente de polvo a 12g de Polietilenglicol 3350 bajo las mismas condiciones ambientales e instrumentales. Se tomaron los volúmenes gastados en la valoración y se calculó el índice de Hidroxilo y el peso molecular promedio.

b. Tablas y test aplicados

- Homogeneidad de varianzas (Test de Bartlett).
- ANOVA de dos factores.
- Coeficiente de variación global.

c. Criterios de aceptación.

- Test de Bartlett, las varianzas tienen que ser homogéneas.
- ANOVA de dos factores:
 - El F calculado entre filas tiene que ser menor F tabulado ($F_{cal} < F_{tab}$).
 - El F calculado entre columnas tiene que ser mayor que el F tabulado ($F_{cal} > F_{tab}$).
- Coeficiente de variación global debe ser menor o igual al 3% ($CV \leq 3\%$).

4.9.1.4 Robustez

a. Determinación de la Robustez

La determinación de la robustez se llevó a cabo mediante la realización de pequeños cambios en las condiciones normales del método analítico, mediante la aplicación de un diseño factorial completo de ocho experimentos (2^3) para evaluar la influencia de 3 factores a dos niveles, tomando en cuenta también las posibles interacciones entre estos.

Se creó una matriz del análisis factorial en donde se detallan las condiciones en las cuales se llevaron a cabo los ensayos.

b. Criterios de aceptación.

El factor que sea mayor de dos veces la desviación estándar agrupada, determina un efecto significativo en el método.

4.9.1.5 Estabilidad

Para realizar el estudio de la estabilidad del Hidróxido de sodio (Patrón Secundario) se preparó una solución muestra a la concentración nominal 1,0 N.

La estabilidad de la solución patrón de Hidróxido de Sodio se determinó estandarizando por triplicado durante cinco días utilizando ftalato ácido de potasio como patrón primario, los recipientes contenedores fueron almacenados bajo diferentes condiciones ambientales; temperatura controlada y temperatura ambiente. Se determinó la normalidad de la solución durante los 5 días de análisis de manera que se garantice que esta se mantiene inalterada y bajo control estadístico.

a. Gráficos y tablas a reportar.

- Gráfica de control del porcentaje de recobro vs los días.
- El porcentaje de recobro.

b. Criterios de aceptación.

- Gráfica de control: debe de demostrar que la solución será estable durante el tiempo en el cual el proceso se mantenga bajo control estadístico.
- El porcentaje de recobro debe de estar dentro del rango de 98 a 102 %

V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Las respuestas obtenidas en volumen (mL) fueron expresadas en índice de Hidroxilo para luego estimar el peso molecular promedio.

El modelo Matemático $Valor\ de\ Hidroxilo = \frac{56.1(B-M)}{W}$ para calcular el índice de Hidroxilo:

Donde:

56.1: Peso equivalente del KOH

B - M: Es la diferencia entre los volúmenes del hidróxido de sodio al 1,0 N consumido por el blanco y por la muestra.

W: Peso de la muestra

5.1 Exactitud del Método

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del índice de Hidroxilo y peso molecular promedio para evaluar la exactitud del método a través del porcentaje recuperado (%R).

Tabla 7 Índices de hidroxilos estándar y muestra.

ESTANDAR					
Medidas	Blanco	mL NaOH gastado	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	52,1	45,5	6,6	30,9	3505,27
2	47,2	40	7,2	33,7	3213,16
3	48,3	41,2	7,1	33,2	3258,42
4	49,5	42	7,5	35,1	3084,63
5	50,8	43,4	7,4	34,6	3126,32
6	50,7	43,5	7,2	33,7	3213,16
7	50	42,6	7,4	34,6	3126,32
8	44,5	37,3	7,2	33,7	3213,16
9	44,5	37,4	7,1	33,2	3258,42
10	52,1	44,6	7,5	35,1	3084,63
11	49,2	41,9	7,3	34,1	3169,15
12	50,8	43,4	7,4	34,6	3126,32
MUESTRA					
Medidas	Blanco	mL NaOH gastado	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	49,3	41,8	7,5	35,1	3084,63
2	49,1	41,5	7,6	35,5	3044,05
3	50,5	43,5	7	32,7	3304,97

4	52,1	44,8	7,3	34,1	3169,15
5	51,9	44,3	7,6	35,5	3044,05
6	50,9	43,9	7	32,7	3304,97
7	48,9	42	6,9	32,3	3352,86
8	48,9	41,9	7	32,7	3304,97
9	49,1	41,7	7,4	34,6	3126,32
10	48,8	41,8	7	32,7	3304,97
11	50,7	43,7	7	32,7	3304,97
12	51,2	44,5	6,7	31,3	3452,95

Tabla 8 Porcentaje de recobro (%R) obtenidos en el estudio de exactitud

Lecturas	Muestra	Estándar
Promedio del índice de OH	33,50	33,9
S	1,40	1,15
CV (%)	4,17	3,41
%R medio	99,0	

Como se muestra en la **Tabla N°8** el porcentaje de recobro calculado es del 99,0%, el cual, cumple con el rango establecido del 98-102% para este parámetro, por lo que se puede decir que existe una buena exactitud.

Para confirmar lo antes expresado, se aplicó una prueba de t Student a través de la siguiente ecuación:

$$t_{cal} = \frac{|100 - \% \bar{R}| * \sqrt{n}}{CV}$$

Dónde:

$\% \bar{R}$ Es el porcentaje de recobro medio.

Las hipótesis planteadas en este caso fueron:

H₀: el porcentaje de recobro medio no es diferente estadísticamente de 100, por lo que la exactitud del método es correcta.

H₁: el porcentaje de recobro medio es diferente estadísticamente de 100, por lo que la exactitud del método no es correcta.

El estadístico tabulado a un nivel de significación de 0,05 y n-1 grados de libertad, concluye que:

Si $t_{cal} < t_{tab} (0.05; n-1)$ se acepta H_0

Si $t_{cal} > t_{tab} (0.05; n-1)$ se acepta H_1

Tabla 9 Resultados de la prueba t.

Calculo de estadístico t	
Media de %R =	99,0
CV (%) =	4,17
n =	12
t_{exp} =	0,86
$t_{(0.05; 12-1)}$ =	2,201

En la **Tabla N°9** se observa que el estadístico calculado es menor que el estadístico tabulado ($0,86 < 2,201$), se acepta la hipótesis nula H_0 , indicando que el porcentaje de recobro medio no es diferente estadísticamente de 100, por lo que se concluye que la exactitud del método es correcta.

5.2 Precisión

5.2.1 Repetibilidad del sistema instrumental.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante pruebas estadísticas para comprobar la repetibilidad del sistema instrumental en las mismas condiciones operativas.

En la **Tabla N°10**, se muestran los volúmenes de Hidróxido de sodio gastados en la valoración de polietilenglicol 3350, así mismo el cálculo del índice de hidroxilo y el peso molecular medio. Para determinar la repetibilidad de los datos obtenidos se calculó el CV de los resultados en el índice de hidroxilos.

Tabla 10 Volúmenes de Hidróxido de Sodio gastado en la titulación del estándar, índice de Hidroxilo y estimación del peso molecular medio de polietilenglicol 3350.

MEDIDAS	BLANCO	NaOH	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	52,1	45,5	6,6	30,85	3505,27
2	47,2	40	7,2	33,66	3213,16
3	48,3	41,2	7,1	33,19	3258,42
4	49,5	42	7,5	35,06	3084,63
5	50,7	43,5	7,2	33,66	3213,16
6	50	42,6	7,4	34,59	3126,32
7	44,5	37,3	7,2	33,66	3213,16
8	44,5	37,4	7,1	33,19	3258,42
9	52,1	44,6	7,5	35,06	3084,63
10	49,2	41,9	7,3	34,12	3169,15
PROMEDIO				33,70	3212,63
DESVEST				1,216	121,077
CV				3,6 %	3,77 %

El % CV obtenido fue **3,6 %**, cumpliendo el criterio de aceptación menor del 3,88 % lo que indican que la variabilidad de los resultados presentan buena repetibilidad y precisión, habiendo concordancia en los resultados efectuados por el mismo analista, el mismo equipo, los mismos reactivos, en el mismo laboratorio y en un solo día.

5.2.2 Repetibilidad del método

Los datos obtenidos fueron analizados mediante pruebas estadísticas para comprobar la repetibilidad del método en las mismas condiciones operativas.

En la **Tabla N°11**, se muestran los volúmenes de Hidróxido de sodio gastados en la valoración de polietilenglicol 3350 de la muestra, así mismo el cálculo del índice de hidroxilo

y el peso molecular promedio. Para determinar la repetibilidad de los datos obtenidos se calculó el CV de los datos.

Tabla 11 Volúmenes de Hidróxido de Sodio gastado en la titulación de la muestra, índice de Hidroxilo y estimación del peso molecular medio de polietilenglicol 3350.

MEDIDAS	BLANCO	NaOH	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	49,3	41,8	7,5	35,06	3084,64
2	49,1	41,5	7,6	35,53	3044,05
3	50,5	43,5	7	32,72	3304,97
4	49,1	41,7	7,4	34,59	3126,32
5	48,8	41,8	7	32,72	3304,97
6	50,9	43,9	7	32,72	3304,97
7	48,9	42	6,9	32,25	3352,86
8	48,9	41,9	7	32,72	3304,97
9	48,2	41,5	6,7	31,32	3452,95
10	49,1	41,7	7,4	34,59	3126,32
PROMEDIO				33,42	3240,7
S				1,4	134,7
CV (%)				4,2 %	4,2 %

El % CV obtenido fue **4,2%**, cumpliendo el criterio de aceptación menor del 5,48 % lo que indican que el método es capaz de generar datos precisos y repetibles, por el mismo analista, el mismo equipo, los mismos reactivos, en el mismo laboratorio y en un solo día.

5.2.3 Precisión intermedia del sistema Instrumental.

Para el estudio de la precisión intermedia del sistema, se aplicó el test de Bartlett y luego un ANOVA de dos factores para determinar si los resultados de las medias y varianzas entre los días y analistas son homogéneos:

Para la evaluación de la precisión intermedia del sistema, primero se aplicó el test de Bartlett para determinar si las varianzas son homogéneas, tomando como criterio para la aplicación de esta prueba la normalidad de los resultados y la independencia de las variables. Las hipótesis planteadas son las siguientes:

H₀: Las varianzas del conjunto de resultados son iguales u homogéneas.

H₁: Las varianzas del conjunto de resultados son diferentes o heterogéneas.

Los criterios de aceptación y rechazo planteados son:

Si $\chi^2_0 < \chi^2_{(0.05, 2)}$, se acepta H_0

Si $\chi^2_0 > \chi^2_{(0.05, 2)}$, se acepta H_1

Tabla 12 Volúmenes de Hidróxido de Sodio gastado en la titulación del estándar durante los tres días consecutivos, índice de Hidroxilo y peso molecular medio de polietilenglicol 3350.

ANALISTA1					
Días	Blanco	NaOH	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	47,2	40	7,2	33,7	3213,16
	48,3	41,2	7,1	33,2	3258,42
	48,2	41,2	7	31,8	3505,27
2	49,5	42,0	7,5	35,1	3084,63
	50,8	43,4	7,4	34,6	3126,32
	50,7	43,5	7,2	33,7	3213,16
3	50	42,6	7,4	34,6	3126,32
	44,5	37,3	7,2	33,7	3213,16
	44,4	37,5	6,9	32,3	3352,86
ANALISTA2					
Días	BLANCO	NaOH	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	50	42,6	7,4	34,60	3126,32
	44,5	37,3	7,2	33,66	3213,16
	44,4	37,5	6,9	32,26	3352,86
2	44,5	37,4	7,1	33,19	3258,42
	52,1	44,6	7,5	35,06	3084,63
	49,2	41,9	7,3	34,13	3169,15
3	47,2	40	7,2	33,66	3213,16
	48,3	41,2	7,1	33,19	3258,42
	48,3	41,5	6,8	31,79	3505,27

Test de Bartlett

Tabla 14 Datos Test de Bartlett

Analista	Día 1	Día 2	Día 3
1	33,7000	35,1000	34,6000
1	33,2000	34,6000	33,7000
1	32,7000	34,7000	32,3000
2	34,6000	33,2000	33,7000
2	33,7000	35,1000	33,2000
2	32,3000	34,1000	31,8000

Tabla 13 Test de Bartlett para determinar Homogeneidad de Varianzas.

C =	1,24
$S^2_{\text{conj}} =$	7,46E-01
$\chi^2_0 =$	0,27
$\chi^2_{(0.05, 5)} =$	5,99

Media =	33,37	34,47	33,22
S =	0,82	0,72	1,02
S ² =	6,71E ⁻⁰¹	5,23E ⁻⁰¹	1,05E ⁺⁰⁰

Tabla 15 Test Análisis de varianza (ANOVA) de dos factores con una sola muestra por grupo.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
1	3	101,5333333	33,84444444	0,71259259		
2	3	100,5666667	33,52222222	0,38037037		
Día 1	2	66,73333333	33,36666667	0,05555556		
Día 2	2	68,93333333	34,46666667	0,22222222		
Día 3	2	66,43333333	33,21666667	0,20055556		
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F cal	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Analistas)	0,155740741	1	0,155740741	0,96555683	0,429394708	18,51282051
Columnas (Días)	1,863333333	2	0,931666667	5,7761194	0,147577093	19
Error	0,322592593	2	0,161296296			
Total	2,341666667	5				
Total	5,089	9				

En la **Tabla N°15** se observa que el estadístico de Bartlett tabulado (**5.99**) es mayor que el estadístico calculado (**0,27**), por lo cual se puede aceptar la hipótesis H₀, es decir, no existe significación estadística al nivel de confianza establecido y se concluye que las varianzas de los datos de la precisión intermedia del sistema son homogéneas.

Tabla 16 Test de Análisis de varianza de dos factores sola muestra por grupo para determinar Homogeneidad de Varianzas del sistema.

n =	6
Media total=	33,68
S ² _{Neta} =	1,293E-01
S ² _R =	2,9E-01
S _R =	5,4E-01
CV (%)=	1,6

Se aplicó ANOVA de dos factores para determinar si las medias de los resultados entre los días y analistas son iguales.

Las hipótesis nulas y alternas planteadas para este caso fueron:

H₀: Las medias de los datos son iguales.

H₁: Las medias de los datos son diferentes.

Los criterios de aceptación y rechazo planteados son:

Si $F_{cal} < F_{(0.05; 3; 10)}$, se acepta H₀

Si $F_{cal} > F_{(0.05; 3; 10)}$, se acepta H₀

Como se muestra en la **Tabla N°15** el F calculado entre filas es decir entre analistas, es menor que el F tabulado (**0,96555683** < 18.5128), se acepta la H₀ puesto que no existe significación estadística al nivel de confianza establecido y se concluye que las medias de los resultados entre los analistas son iguales. El F calculado entre columnas es decir dentro de los días es menor que el F tabulado (**5,7761194** < 19.0), por lo tanto, no acepta la H₀ pudiendo existir una significancia en al menos uno de los días y se concluye que las medias de los resultados entre los días no son iguales.

Para verificar la Hipótesis antes planteadas se calculó el Coeficiente de Variación Global a partir de los Coeficientes de Variación de cada analista y de cada día. Obteniendo un Coeficientes de Variación global de la Precisión Intermedia (%CV) de **1,6%**. Es necesario indicar que se aceptan valores menores del 3%, por tanto, se concluye que no existe diferencia entre los analistas ni dentro los días, siendo las varianzas Homogéneas.

5.2.4 Precisión intermedia del método

La realización del estudio de la precisión intermedia del método se llevó a cabo por tres días consecutivos, con dos analistas diferentes (cada uno 3 soluciones) y en las mismas condiciones ambientales e instrumentales. Se tomaron los volúmenes de las soluciones y luego se procedió a tabular los resultados.

Tabla 17 Volúmenes de Hidróxido de Sodio gastado en la titulación de la muestra durante los tres días consecutivos, índice de Hidroxilo y estimación del peso molecular medio de polietilenglicol 3350.

ANALISTA1					
DIAS	BLANCO mL	NaOH mL	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	50,8	43,8	7	32,7	3505,27
	50,7	43,7	7	32,7	3304,96
	51,2	44,5	6,7	31,3	3452,95
2	49,5	42	7,5	35,1	3084,63
	50,8	43,4	7,4	34,6	3126,32
	50,7	43,5	7,2	33,7	3213,16
3	48,2	41,5	6,7	31,3	3452,95
	49,1	41,7	7,4	34,6	3126,32
	48,8	41,8	7	32,7	3304,97
ANALISTA2					
DIAS	BLANCO mL	NaOH mL	≠ de volumen entre el blanco y el valorante Volumen	Índice de OH	Peso Molecular
1	48,8	41,8	7	32,7	3304,97
	49,3	42,4	6,9	32,3	3559,19
	50,4	43,5	6,9	32,3	3505,27
2	48,2	41,5	6,7	31,3	3452,95
	49,1	41,7	7,4	34,6	3126,32
	48,8	41,8	7	32,7	3304,97
3	50,2	42,8	7,4	34,6	3505,27
	48,3	41,2	7,1	33,2	3258,42
	48,1	41,4	6,7	31,3	3505,27

Test de Bartlett

Tabla 19 Datos Test de Bartlett.

N =	18
h =	3
(N - h) =	15
h - 1 =	2
n ₁ - 1 =	5
n ₂ - 1 =	5
n ₃ - 1 =	5

Tabla 18 Test de Bartlett para determinar Homogeneidad de Varianzas.

C =	1,23
S ² _{conj} =	8,05E-04
χ ² ₀ =	2,66
χ ² _(0.05, 2) =	5,99

Para el estudio de la precisión intermedia del método, se aplicó el test de Bartlett para determinar si las varianzas son homogéneas, tomando como criterio para la aplicación de esta prueba la normalidad de los resultados y la independencia de las variables. Las hipótesis planteadas son las siguientes:

H₀: Las varianzas del conjunto de resultados son iguales u homogéneas.

H₁: Las varianzas del conjunto de resultados son diferentes o heterogéneas.

Los criterios de aceptación y rechazo planteados son:

Si $\chi^2_0 < \chi^2_{(0.05, 2)}$, se acepta H₀

Si $\chi^2_0 > \chi^2_{(0.05, 2)}$, se acepta H₁

los resultados del test de Bartlett de la **Tabla 18** indican que no existe significación estadística a nivel de confianza establecido ya que el estadístico tabulado (**5.99**) es mayor que el estadístico calculado (**2,66**), por lo cual, se acepta la hipótesis nula (H₀) y se concluye que las varianzas de los datos de la precisión intermedia son homogéneas.

Se aplicó ANOVA de dos factores para determinar si las medias de los resultados entre los días y analistas son iguales.

Las hipótesis nula y alterna planteadas para este caso fueron:

H₀: Las medias de los datos son iguales.

H₁: Las medias de los datos son diferentes.

Los criterios de aceptación y rechazo planteados son:

Si $F_{cal} < F_{(0.05; 3; 10)}$, se acepta H₀

Si $F_{cal} > F_{(0.05; 3; 10)}$, se acepta H₀

Como se muestra en la **Tabla N°20** el F calculado entre filas, es decir entre analistas, es menor que el F tabulado (**3,20 < 18,51**), por lo cual se acepta la H₀ ya que no existe significación estadística al nivel de confianza establecido y se concluye que las medias de los resultados entre los analistas son iguales. Por otro lado, el F calculado dentro de los días es mayor que el F tabulado (**21,7 > 19.0**), por lo que se acepta la H₀ y se concluye que las medias de los resultados entre los días son iguales.

Tabla 20 Test de Análisis de varianza de dos factores sola muestra por grupo para determinar Homogeneidad de Varianzas del método.

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
1	3	100,6333333	33,54444444	0,35148148
2	3	99,76666667	33,25555556	0,53481481
Día 1	2	65,3	32,65	0,09388889
Día 2	2	67,46666667	33,73333333	0,10888889
Día 3	2	67,63333333	33,81666667	0,00055556

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Analista)	0,125185185	1	0,125185185	3,20379147	0,215356868	18,51282051
Columnas (Días)	1,694444444	2	0,847222222	21,6824645	0,04408692	19
Error	0,078148148	2	0,039074074			

Total	1,897777778	5
Total	5,089	9
n =	6	
Media total=	33,40	
$S^2_{\text{Neta}} =$	1,203E-01	
$S^2_{\text{R}} =$	1,6E-01	
$S_{\text{R}} =$	4,0E-01	
$\%CV^{\text{R}} =$	1,2	

Para verificar la Hipótesis antes planteadas se calculó el Coeficiente de Variación Global a partir de los Coeficientes de Variación de cada analista y de cada día. Obteniendo un Coeficientes de Variación global de la Precisión Intermedia (%CV) de **1,2%**. Es necesario indicar que se aceptan valores menores del **3%**. Por tanto, concluimos que la variabilidad de los resultados es buena y la precisión intermedia del método es excelente.

5.3 Robustez

La robustez se verificó mediante el análisis factorial 2^3 ; en donde se establece como factores de variación:

Tabla 21 Factores, margen de variación y signos empleados en el diseño factorial completo.

Valores	Factor 1 (A)	Factor 2 (B)	Factor 3 (C)
	Tiempo Reposo de anhídrido Ftálico en piridina	Cantidad de muestra pesada	Temperatura de Calentamiento
+	16 (h)	12 g	80 °C
-	36 (h)	20 g	96 °C

Tabla 22 Matriz de Diseño Factorial.

A	B	C	AB	AC	BC	ABC
-	-	-	+	+	+	-
+	-	-	-	-	+	+
-	+	-	-	+	-	+
+	+	-	+	-	-	-
-	-	+	+	-	-	+
+	-	+	-	+	-	-
-	+	+	-	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+

Una vez definidos los factores, los márgenes de variación y los signos de los márgenes, se estableció una matriz del diseño factorial para calcular la influencia de cada factor, así como de sus interacciones, en el experimento se emplearon las siguientes ecuaciones:

$$\text{Influencia de factor A} = \frac{1}{4}[-R_1 + R_2 - R_3 + R_4 - R_5 + R_6 - R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor B} = \frac{1}{4}[-R_1 - R_2 + R_3 + R_4 - R_5 - R_6 + R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor C} = \frac{1}{4}[-R_1 - R_2 - R_3 - R_4 + R_5 + R_6 + R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor AB} = \frac{1}{4}[+R_1 - R_2 - R_3 + R_4 + R_5 - R_6 - R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor AC} = \frac{1}{4}[+R_1 - R_2 + R_3 - R_4 - R_5 + R_6 - R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor } BC = \frac{1}{4} [+R_1 + R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 + R_7 + R_8]$$

$$\text{Influencia de factor } ABC = \frac{1}{4} [-R_1 + R_2 + R_3 - R_4 + R_5 - R_6 - R_7 + R_8]$$

Dónde: **R** es la respuesta de la lectura del experimento, que en este caso son los volúmenes gastado en la valoración, para luego el cálculo de índice de hidroxilo y ser expresados en peso molecular medio.

En el caso de las interacciones, estas se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

Para el caso del experimento 1:

$$\text{Interacción } AB_{\text{Experimento 1}} = \frac{A_1 + B_1}{2}$$

$$\text{Interacción } AC_{\text{Experimento 1}} = \frac{A_1 + C_1}{2}$$

$$\text{Interacción } BC_{\text{Experimento 1}} = \frac{B_1 + C_1}{2}$$

$$\text{Interacción } ABC_{\text{Experimento 1}} = \frac{A_1 + B_1 + C_1}{3}$$

Operando de la misma forma en los restantes experimentos, hasta el 8.

Una vez definida la matriz y la forma de cálculo de las influencias de las interacciones se procedió a realizar los experimentos y calcular la influencia de cada uno de los factores y sus interacciones, obteniendo los siguientes resultados expresados en peso molecular:

Tabla 23 Datos de los volúmenes del valorante Hidróxido de sodio de los experimentos del diseño factorial completo, utilizando el peso molecular medio.

Experimentos	Tiempo de reposo Anhidro ftálico	cantidad de muestra	temperatura de calentamiento	Interacciones			
				AB	AC	BC	ABC
1	4188	3352,8	3304	3770,4	3746,0	3328,4	3614,9
2	3352,8	3304,9	3126	3328,9	3239,4	3215,5	3261,2
3	3126,3	3304,7	3505	3215,5	3315,7	3404,9	3312,0
4	3304,8	3352	3413	3328,4	3358,9	3382,5	3356,6
5	3740	3213,2	3308,5	3476,6	3524,3	3260,9	3420,6
6	3126,5	3084,6	3404	3105,6	3265,3	3244,3	3205,0

7	3984	3258,4	3331,6	3621,2	3657,8	3295,0	3524,7
8	3345	3281,5	3308	3313,3	3326,5	3294,8	3311,5
Influencia	-477,3000	60,2750	1,0250	154,4	-31,7	-39,7	-99,0

Una vez determinadas las influencias de los factores y sus interacciones, se calcularon las desviaciones estándar de los factores y el promedio de las influencias, los cuales se muestran en la **Tabla N°24**.

Tabla 24 Resultados de la influencia de los factores y sus interacciones.

Promedio Influencias	155,402227
Desviación estándar	156,352265
2S	312,704529

Se ha establecido que los factores cantidad de muestra y temperatura de calentamiento y sus interacciones no tienen influencia en el análisis, siempre y cuando su valor sea menor que dos veces la desviación estándar de los factores ($\text{Influencia} < 2S$), sin embargo, el tiempo de reposo de la solución anhídrico ftálico en piridina demuestra una significancia en la robustez, a como se puede apreciar en el gráfico, por lo que se considera cumplir con lo establecido por el método de dejar reposar durante 36 horas.

Gráfico 1 Influencia de los factores y sus interacciones en la robustez del método.

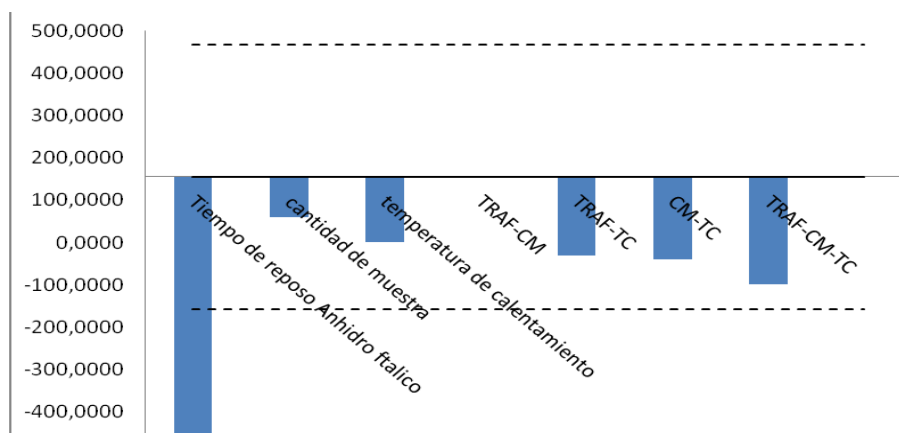


Gráfico 1 Influencia de los factores y sus interacciones en la robustez del método.

5.4 Estabilidad de la Solución Patrón

Para realizar el estudio de la estabilidad de la solución primeramente se verificó la calidad de la solución de NaOH 1.0 N, con una solución de biftalato ácido de potasio como patrón primario y una solución de fenolftaleína SR como indicador.

Se procedió a estandarizar la solución por triplicado obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 25 Resultados de la estandarización de las soluciones de NaOH.

Patrón (99,99%)	Cantidad pesada (g)	Volumen gastado (mL)	Normalidad verdadera (N)
Biftalato ácido de potasio	2,0146	10,1	0,9751
Biftalato ácido de potasio	2,0240	10,2	0,9786
Biftalato ácido de potasio	2,0025	10,1	0,9811

Para determinar el porcentaje de Hidróxido de sodio encontrado en la solución preparada se utilizó la siguiente ecuación:

$$\%Analito = \left(\frac{(g_{(KHC_8H_4O_4)} * P_{(KHC_8H_4O_4)})}{(PM_{(KHC_8H_4O_4)} * L_{NaOH\ gastado})} \right) * \left(\frac{(PM_{NaOH} * V_{preparado})}{(FW_{NaOH} * P_{NaOH})} \right) * 100$$

El porcentaje de pureza promedio encontrado de Hidróxido de sodio fue de 99,4%, resultado que cumple con las especificaciones del fabricante (98.0% – 102.0%), estableciendo que la pureza debe ser mayor o igual al 98,2% por tanto, está indicado para su uso.

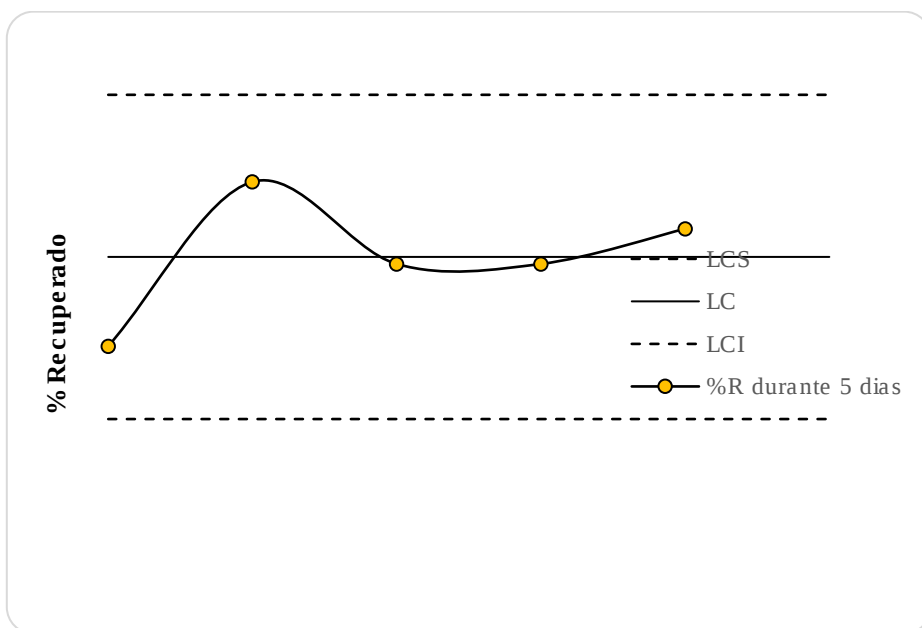
Una vez verificada su calidad, se procedió a estudiar la estabilidad de la solución de Hidróxido de sodio preparada al 1.0 N para ello se estandarizó la solución por triplicado durante 5 días consecutivos.

Tabla 26 Porcentaje de recobro de NaOH durante cinco días.

Días	% Recobro			Promedio	Rango
1	99,3	99,3	98,8	99,1	0,5
2	99,8	99,5	99,5	99,6	0,3
3	99,5	99,3	99,3	99,4	0,2
4	99,5	98,9	99,7	99,4	0,8
5	99,2	99,7	99,5	99,5	0,5

Promedio	99,4	Gráfico de control
s	0,2302173	
2S	0,4604346	
LSC	99,9	
LC	99,4	
LIC	98,9	

Gráfico 2 Estabilidad de la solución valorante de NaOH 1N durante los cinco días.



Se creó un gráfico de control con los datos de normalidad estos expresados en porcentaje recuperado. La solución de NaOH 1.0 N es estable durante el tiempo estudiado, debido a que durante este periodo el porcentaje recuperado se mantuvo dentro del rango establecido (98-102%), con un porcentaje recuperado promedio de 99,4%, cumpliendo éste con el criterio de aceptación.

VI. Conclusión.

Se validó la metodología analítica para la determinación del índice de hidroxilo y peso molecular promedio de polietilenglicol 3350 en polvo para solución oral, por volumetría ácido-base. Los resultados obtenidos demostraron estadísticamente que se cumple con los parámetros de validación descritos en los libros normalizados, garantizando que los resultados obtenidos son exactos, precisos y confiables dentro de las condiciones de trabajo descritas en este documento, por lo cual, la metodología analítica es apta para ser utilizada en los ensayos de rutina para la valoración de polietilenglicol 3350 en polvo para solución oral.

VII. Recomendaciones.

1. Tomar precauciones en el tiempo de reposo de la solución de anhídrido ftálico en piridina, ya que la variación en el tiempo de reposo puede alterar los resultados.
2. Garantizar la calibración de los equipos de medición utilizados en el ensayo con el objetivo de garantizar la fiabilidad de las mediciones.
3. Aplicar la técnica analítica validada con productos de otros laboratorios para verificar el desempeño del método.
4. Realizar ensayos de aptitud para comparar nuestros resultados con los de otro laboratorio y asegurar la calidad del ensayo validado.

VIII. Bibliografía

1. *Manual de Exipientes Farmacéuticos* (2009). Londres: Pharmaceutical Press. (6 ed.)
2. RTCA 11.03.39:06 *Reglamento Técnico Centroamericano* (2011). Productos farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.
3. *Guía Técnica de validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición*. (25 de junio de 2014). Obtenido de Aspectos generales sobre la validación de métodos: <http://www.ispch.cl/content/guia-tecnica-de-validacion-de-metodos-y-determinacion-de-la-incertidumbre-de-la-medicion>.
4. Ley 292 (1998). Ley de Medicamentos y Farmacia.
5. Asociación Española de Farmacéuticos de España de la Industria. (2001). *Validación de Métodos Analíticos*. Barcelona.
6. Ayres, G.H. (1970). *Análisis Químico Cuantitativo* (2 ed.). Mexico: Harla S.A.
7. British Pharmacopoeia Commission. (2013). *British Pharmacopoeia* (Vols. I,II). London: TSO.
8. British Pharmacopoeia. (2013). *Sustancias Medicinales y Farmaceuticas* (Vols. I,II). United Kingdom.
9. Chacón, J. (1999). *Curso teórico práctico en aspectos del control de calidad interno del Laboratorio de analisis CIRA/UNAN*. Managua.
10. Douglas A. Skoog, D. M. (2001). *Química Analítica* (4 ed.). Barcelona.
11. Harris, D. (2001). *Analisis Quimico Cuantitativo* (2 ed.). Mexico: Reverté, S.A.
12. kenneth, C. A. (1981). *Curso de Análisis Farmacéutico*. España: Reverte S.A.
13. Lantorno, G. (10 de Diciembre de 2016). *Lauxave Balance*. Obtenido de Polietilenglicol 3350: https://issuu.com/p3design/docs/02_monografia_laxuave_balance
14. Razmilic, B. (20 de Abril de 2014). *Control de calidad de insumos y dietas acuícolas*. Obtenido de <http://www.fao.org/docrep/field/003/ab482s/ab482s04.htm>.
15. Sánchez Morlan, B. F. (s.f.). *Metodos Volumétricos de Análisis Farmacéutico I y II*.
16. Skoog Douglas A., W. D. (2008). *Fundamentos de Química Analítica* (8 ed.). Mexico: Thomson Learning.
17. United States Pharmacopeial Convention. (2005). *Farmacopea de los Estados Unidos de América* (Vol. USP 30 NF25). Washington, D.C.: United States Pharmacopeia.
18. United States Pharmacopeial Convention. (2013). *Pharmacopoeia National Formulary* (Vol. I). Pharmacopoeia National Formulary.

IX. Anexos.

v	α							
	0.50	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.002	0.001
1	1.000	3.078	6.314	12.706	31.821	63.656	318.289	636.578
2	0.816	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	22.328	31.600
3	0.765	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	10.214	12.924
4	0.741	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	0.727	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	5.894	6.869
6	0.718	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	0.711	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	0.706	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041
9	0.703	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	0.700	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	0.697	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437
12	0.695	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	0.694	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	0.692	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	0.691	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	0.690	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	0.689	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	0.688	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	0.688	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	0.687	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
21	0.686	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819
22	0.686	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792
23	0.685	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.768
24	0.685	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745
25	0.684	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
26	0.684	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707
27	0.684	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.689
28	0.683	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674
29	0.683	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.396	3.660
30	0.683	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646
40	0.681	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551
50	0.679	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496
60	0.679	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.232	3.460
70	0.678	1.294	1.667	1.994	2.381	2.648	3.211	3.435
80	0.678	1.292	1.664	1.990	2.374	2.639	3.195	3.416
90	0.677	1.291	1.662	1.987	2.368	2.632	3.183	3.402
100	0.677	1.290	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390
∞	0.675	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	3.090	3.290

Figura 8 Distribución t de Student. Áreas de cola bilateral en función de los grados de libertad de la distribución.

v	Nivel de significación											
	0.995	0.99	0.975	0.95	0.9	0.75	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.10	1.32	2.71	3.84	5.02	6.63	7.88
2	0.01	0.02	0.05	0.10	0.21	0.58	2.77	4.61	5.99	7.38	9.21	10.60
3	0.07	0.11	0.22	0.35	0.58	1.21	4.11	6.25	7.81	9.35	11.34	12.84
4	0.21	0.30	0.48	0.71	1.06	1.92	5.39	7.78	9.49	11.14	13.28	14.86
5	0.41	0.55	0.83	1.15	1.61	2.67	6.63	9.24	11.07	12.83	15.09	16.75
6	0.68	0.87	1.24	1.64	2.20	3.45	7.84	10.64	12.59	14.45	16.81	18.55
7	0.99	1.24	1.69	2.17	2.83	4.25	9.04	12.02	14.07	16.01	18.48	20.28
8	1.34	1.65	2.18	2.73	3.49	5.07	10.22	13.36	15.51	17.53	20.09	21.95
9	1.73	2.09	2.70	3.33	4.17	5.90	11.39	14.68	16.92	19.02	21.67	23.59
10	2.16	2.56	3.25	3.94	4.87	6.74	12.55	15.99	18.31	20.48	23.21	25.19
11	2.60	3.05	3.82	4.57	5.58	7.58	13.70	17.28	19.68	21.92	24.73	26.76
12	3.07	3.57	4.40	5.23	6.30	8.44	14.85	18.55	21.03	23.34	26.22	28.30
13	3.57	4.11	5.01	5.89	7.04	9.30	15.98	19.81	22.36	24.74	27.69	29.82
14	4.07	4.66	5.63	6.57	7.79	10.17	17.12	21.06	23.68	26.12	29.14	31.32
15	4.60	5.23	6.26	7.26	8.55	11.04	18.25	22.31	25.00	27.49	30.58	32.80
16	5.14	5.81	6.91	7.96	9.31	11.91	19.37	23.54	26.30	28.85	32.00	34.27
17	5.70	6.41	7.56	8.67	10.09	12.79	20.49	24.77	27.59	30.19	33.41	35.72
18	6.26	7.01	8.23	9.39	10.86	13.68	21.60	25.99	28.87	31.53	34.81	37.16
19	6.84	7.63	8.91	10.12	11.65	14.56	22.72	27.20	30.14	32.85	36.19	38.58
20	7.43	8.26	9.59	10.85	12.44	15.45	23.83	28.41	31.41	34.17	37.57	40.00
21	8.03	8.90	10.28	11.59	13.24	16.34	24.93	29.62	32.67	35.48	38.93	41.40
22	8.64	9.54	10.98	12.34	14.04	17.24	26.04	30.81	33.92	36.78	40.29	42.80
23	9.26	10.20	11.69	13.09	14.85	18.14	27.14	32.01	35.17	38.08	41.64	44.18
24	9.89	10.86	12.40	13.85	15.66	19.04	28.24	33.20	36.42	39.36	42.98	45.56
25	10.52	11.52	13.12	14.61	16.47	19.94	29.34	34.38	37.65	40.65	44.31	46.93
26	11.16	12.20	13.84	15.38	17.29	20.84	30.43	35.56	38.89	41.92	45.64	48.29
27	11.81	12.88	14.57	16.15	18.11	21.75	31.53	36.74	40.11	43.19	46.96	49.65
28	12.46	13.56	15.31	16.93	18.94	22.66	32.62	37.92	41.34	44.46	48.28	50.99
29	13.12	14.26	16.05	17.71	19.77	23.57	33.71	39.09	42.56	45.72	49.59	52.34
30	13.79	14.95	16.79	18.49	20.60	24.48	34.80	40.26	43.77	46.98	50.89	53.67
40	20.71	22.16	24.43	26.51	29.05	33.66	45.62	51.81	55.76	59.34	63.69	66.77
50	27.99	29.71	32.36	34.76	37.69	42.94	56.33	63.17	67.50	71.42	76.15	79.49
60	35.53	37.48	40.48	43.19	46.46	52.29	66.98	74.40	79.08	83.30	88.38	91.95
70	43.28	45.44	48.76	51.74	55.33	61.70	77.58	85.53	90.53	95.02	100.43	104.21
80	51.17	53.54	57.15	60.39	64.28	71.14	88.13	96.58	101.88	106.63	112.33	116.32
90	59.20	61.75	65.65	69.13	73.29	80.62	98.65	107.57	113.15	118.14	124.12	128.30
100	67.33	70.06	74.22	77.93	82.36	90.13	109.14	118.50	124.34	129.56	135.81	140.17

Figura 9 Distribución Chi-Cuadrado. Valores que dejan el área de cola unilateral en función a los grados de libertad.

☒ km 3,5 carretera Panamericana Norte

Managua, Nicaragua.

Teléfono: (505) 2251 - 1077

e-Mail: laname*@mific.gob.ni

☒ http://www.mific.gob.ni/



Laboratorio Nacional de Metrología

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Calibration Certificate

Registro: RCB-8349-17
Register

Número de Servicio: OP-0292-17-02
Service Number

Página 1 de 3 Páginas
Page of Pages

Objeto Balanza Electrónica
Device

Marca AND
Manufacturer

Modelo GH-120
Model / Type

Número de Serie 15102356
Serial Number Inv: LCCM-BAL-01

Rango de Calibración 0 g a 120 g
Range of Calibration

División de Escala 0,0001 g
Scale Division e= 0,001 g

Cliente Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, UNAN-León
Customer Complejo Docente de la Salud, Campus Médico, Facultad de Ciencias Químicas
León, Nicaragua

Fecha de Calibración 2017-11-07
Date of Calibration

Este Certificado de Calibración expresa fielmente el resultado de las mediciones realizadas. Podrá ser reproducido total pero no parcialmente, excepto cuando se haya obtenido previamente permiso por escrito del Laboratorio Nacional de Metrología. Los datos contenidos en el presente Certificado se refieren sólo al instrumento descrito en esta página. Estos conciernen al resultado de la calibración realizada en este instrumento en el momento y bajo las condiciones en que se realizaron las mediciones. El Laboratorio que lo emite no se responsabiliza de los perjuicios que puedan derivarse del uso inadecuado de los instrumentos calibrados o de este documento. El Certificado de Calibración no es válido sin firma y sello autorizados.

This Calibration Certificate expresses the result of realized measurements. It shall not be reproduced other than in full, except with prior written permission of the issuing laboratory. The data contained on the present certificate refer only to the instrument described on this page and concern the result of calibration performed on this instrument at the moment and under test conditions. The issuing laboratory is not responsible for any damage resulting from the inappropriate use of the calibrated equipment or of this document. This Calibration Certificate is not valid without authorized signature and seal.

Fecha de Emisión
Date of Issue

2017-11-13

Calibró
Calibrated by

Ing. Mario Sobalvarro
Responsable de Calibración
Person in Charge



Revisó
Revised by

Lic. Gustavo Montiel
Director
Head of Laboratory

☒ km 3,5 carretera Panamericana Norte

Managua, Nicaragua.

Teléfono: (505) 2251 - 1077

e-Mail: lanamet@mific.gob.ni

<http://www.mific.gob.ni/>



Laboratorio Nacional de Metrología

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Calibration Certificate

Registro: RCB-8348-17
Register

Número de Servicio: OP-0292-17-01
Service Number

Página 1 **de** 3 **Páginas**
Page of Pages

Objeto Balanza Electrónica
Device

Marca AND
Manufacturer

Modelo HM-120
Model / Type

Número de Serie 13506973
Serial Number Inv: LCCM-BAL-02

Rango de Calibración 0 g a 120 g
Range of Calibration

División de Escala 0,0001 g
Scale Division

Cliente Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, UNAN-León
Customer Complejo Docente de la Salud, Campus Médico, Facultad de Ciencias Químicas
León, Nicaragua

Fecha de Calibración 2017-11-07
Date of Calibration

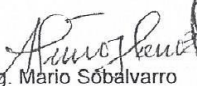
Este Certificado de Calibración expresa fielmente el resultado de las mediciones realizadas. Podrá ser reproducido total pero no parcialmente, excepto cuando se haya obtenido previamente permiso por escrito del Laboratorio Nacional de Metrología. Los datos contenidos en el presente Certificado se refieren sólo al instrumento descrito en ésta página. Estos conciernen al resultado de la calibración realizada en éste instrumento en el momento y bajo las condiciones en que se realizaron las mediciones. El Laboratorio que lo emite no se responsabiliza de los perjuicios que puedan derivarse del uso inadecuado de los instrumentos calibrados o de éste documento. El Certificado de Calibración no es válido sin firma y sello autorizados.

This Calibration Certificate expresses the result of realized measurements. It shall not be reproduced other than in full, except with prior written permission of the issuing laboratory. The data contained on the present certificate refer only to the instrument described on this page and concern the result of calibration performed on this instrument at the moment and under test conditions. The issuing laboratory is not responsible for any damage resulting from the inappropriate use of the calibrated equipment or of this document. This Calibration Certificate is not valid without authorized signature and seal.

Fecha de Emisión
Date of Issue

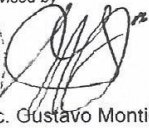
2017-11-13

Calibró
Calibrated by


Ing. Mario Sóbálvarro
Responsable de Calibración
Person in Charge



Revisó
Revised by


Lic. Gustavo Montiel
Director
Head of Laboratory

Costado Sur Villa Progreso
UNI - RUPAP
Managua, Nicaragua.
Telefax: (505) 248 - 0851
e-Mail: lanamet@ibw.com.ni
http:// www.mific.gob.ni/dtnm.index.htm



CERTIFICADO DE CALIBRACION

Calibration Certificate

Registro: RCV-1056-12
Register

Número de Servicio: OP-2303-12-06
Service Number

Página 1 de 2 Páginas
Page of Pages

Objeto
Device

Bureta
Clase B

Marca
Manufacturer

Borosil

Modelo
Model / Type

N.D.

Número de Serie N.D.
Serial Number Inv: LCCMB01

Rango de Medición
Measuring Range

50 ml

División de la Escala $\pm 0,1$
(EMT)
Scale Division

Cliente
Customer

Facultad de Ciencias Químicas
Campus medico, Complejo Docentes de la Salud, Facultad de Ciencias Químicas
León, Nicaragua

Fecha de Calibración 2012-08-27
Date of Calibration

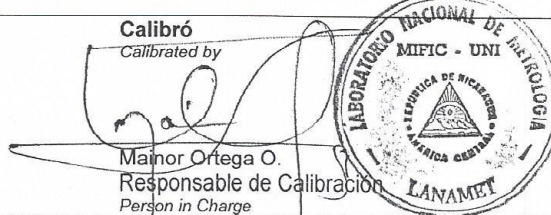
Este Certificado de Calibración expresa fielmente el resultado de las mediciones realizadas. Podrá ser reproducido total pero no parcialmente, excepto cuando se haya obtenido previamente permiso por escrito del Laboratorio Nacional de Metrología. Los datos contenidos en el presente Certificado se refieren sólo al instrumento descrito en ésta página. Estos conciernen al resultado de la calibración realizada en este instrumento en el momento y bajo las condiciones en que se realizaron las mediciones. El Laboratorio que lo emite no se responsabiliza de los perjuicios que puedan derivarse del uso inadecuado de los instrumentos calibrados o de éste documento. El Certificado de Calibración no es válido sin firma y sello autorizados.

This Calibration Certificate expresses the result of realized measurements. It shall not be reproduced other than in full, except with prior written permission of the issuing laboratory. The data contained on the present certificate refer only to the instrument described on this page and concern the result of calibration performed on this instrument at the moment and under test conditions. The issuing laboratory is not responsible for any damage resulting from the inappropriate use of the calibrated equipment or of this document. This Calibration Certificate is not valid without authorized signature and seal.

Fecha de Emisión
Date of Issue

2012-07-28

Calibró
Calibrated by



Mainer Ortega O.
Responsable de Calibración
Person in Charge

Revisó
Revised by

Lic. Gustavo A. Montiel
Director
Head of Laboratory

Costado Sur Villa Progreso

UNI - RUPAP

Managua, Nicaragua.

☎ Telefax: (505) 248 - 0851

e-Mail: lanamet@ibw.com.ni

🌐 http://www.mific.gob.ni/dtnm.index.htm



Laboratorio Nacional de Metrología

51610.3/44

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Calibration Certificate

Registro:
Register

RCT-1273-14

Número de Servicio:
Service Number

OP-2894-14-03

Página
Page

1

de
of

2

Páginas
Pages

Objeto
Device

Termómetro digital de lectura directa

Marca
Manufacturer

Thomas Scientific
P.O. Box 99, Swedesboro, NJ 08085 U.S.A.

Modelo
Model / Type

lector: 9337U17
sonda: 9337U17

Número de Serie
Serial Number

lector: 90999491
sonda: 90999491

Rango de Medición
Measuring Range

(37 a 100) °C

División de Escala 0,01 °C
Scale Division

Ciente
Customer

UNAN-León. Facultad de Ciencias Químicas LCCM.
Campus Médico (Complejo Docente de la Salud). Facultad Ciencias Químicas.
León, Nicaragua

Fecha de Calibración
Date of Calibration

2014-06-19

Este Certificado de Calibración expresa fielmente el resultado de las mediciones realizadas. Podrá ser reproducido total pero no parcialmente, excepto cuando se haya obtenido previamente permiso por escrito del Laboratorio Nacional de Metrología. Los datos contenidos en el presente Certificado se refieren sólo al instrumento descrito en ésta página. Estos conciernen al resultado de la calibración realizada en éste instrumento en el momento y bajo las condiciones en que se realizaron las mediciones. El Laboratorio que lo emite no se responsabiliza de los perjuicios que puedan derivarse del uso inadecuado de los instrumentos calibrados o de éste documento. El Certificado de Calibración no es válido sin firma y sello autorizados.

This Calibration Certificate expresses the result of realized measurements. It shall not be reproduced other than in full, except with prior written permission of the issuing laboratory. The data contained on the present certificate refer only to the instrument described on this page and concern the result of calibration performed on this instrument at the moment and under test conditions. The issuing laboratory is not responsible for any damage resulting from the inappropriate use of the calibrated equipment or of this document. This Calibration Certificate is not valid without authorized signature and seal.

Fecha de Emisión
Date of Issue

2014-06-20

Calibró
Calibrated by

Ing. Hugo Torres
Responsable de Calibración
Person in Charge



Revisó
Revised by

Lic. Gustavo Montiel
Director
Head of Laboratory