

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CARRERA DE FARMACIA**



**“A la libertad por la Universidad”**

Validación del método volumétrico para la determinación de contenido de yodo en tintura de Yodo al 2% del Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León.

**Monografía para optar al título de Licenciado Químico -Farmacéutico**

**Autores:**

- Br. Hazel Damaris Pallavicini Osejo.
- Br. David Francisco Osejo López.
- Br. Fabiola Margarita Reyes.

**Tutor:**

MSc. Ronald José Chamorro

**Asesor:**

MSc. Fabio José Pallaviccini Narváez.

León, Agosto del 2014

## **Agradecimiento**

### **A Dios:**

Damos gracias a nuestro señor que es fuente vida, luz de mucha sabiduría; que nos llenó de fe y aliento para realizar este trabajo monográfico guiándonos con su luz y espíritu.

### **A nuestros padres:**

Ya que de manera incondicional nos brindaron su ayuda desde nuestra niñez a formarnos y hacer de nosotros jóvenes útiles a la sociedad.

**A nuestro tutor** MSc. Ronald José Chamorro por confiar en nosotros y brindarnos sus conocimientos científicos y académicos a lo largo de este trabajo de investigación.

**A nuestro asesor** MSc. Fabio José Pallavicini Narváez que nos apoyó con sus conocimientos y sugerencias en esta investigación.

Al Lic. Clender Emilio López Molina por ayudarnos en la parte experimental de nuestro trabajo de investigación por todo su apoyo y sus consejos.

A todos nuestros profesores que nos ayudaron a formarnos en nuestros estudios universitarios.

**Hazel Damaris Pallavicini Osejo**

**David Francisco Osejo López**

**Fabiola Margarita Reyes**



### **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 : **MSc. Fabio Pallavicini y Sra. Victoria Damaris Osejo** por todo el apoyo brindado durante toda mi vida, por estar conmigo en las buenas y malas, los quiero mucho mil gracias por ser los mejores padres que Dios me pudo haber dado.

A MIS HERMANOS: fabi y payo por ser mi fuente de inspiración a seguir adelante en todos mis proyectos de mi vida.

También al Lic. Clender López por ser mi apoyo durante toda mi carrera por sus consejos y por toda la ayuda que me brindó en mis clases

A MI TUTOR: MSc. Ronald Chamorro por haberme brindado todo su apoyo y conocimientos para terminar este trabajo de investigación.

A todos los profesores de la carrera de farmacia por brindarme todos sus conocimientos.

**Hazel Damaris Pallavicini Osejo.**



## **Dedicatoria**

Dedico esta tesis primeramente a Dios por haberme permitido concluir mi carrera, también a mi madre Olga Reyes, mi abuelita Elba Blanco y a mi tía Yadira Reyes que fueron un pilar fundamental en todo estos años dándome su apoyo; y a mis amigos que compartieron muchos momentos a mi lado y también me brindaron su apoyo ya que sin ellos no hubiera logrado hacer esta tesis y a todos mis profesores.

**Fabiola Margarita Reyes**

## **Dedicatoria**

Este presente trabajo, se lo dedico ante todo a **Dios** nuestro señor creador del cielo y la tierra, tu que has iluminado mi camino, brindándome sabiduría, permitiéndome culminar con mi monografía.

También se lo dedico con mucho cariño y aprecio sincero a mis padres: Norma Catalina López y Porfirio José Osejo y mi hermana Alondra Guadalupe Osejo López quienes estuvieron conmigo en cada instante durante el desarrollo de este importante trabajo brindándome apoyo incondicional.

**David Francisco Osejo López**

## Índice

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
III.	OBJETIVOS.....	4
IV.	MARCO TEÓRICO .....	5
	IV.1 GENERALIDADES DEL YODO.....	5
	IV.2 VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACÓPEICOS .....	8
	IV.3 FUNDAMENTO DEL MÉTODO .....	24
	IV.4 DISEÑO METODOLÓGICO .....	31
V.	MATERIALES Y MÉTODO .....	34
	V.1 MATERIALES .....	34
	V.2 REACTIVOS Y PATRONES: .....	35
	V.3 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.....	35
VI.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	37
	VI.1 EVALUACIÓN DE PARÁMETROS DE VALIDACIÓN. ....	37
	VI.1.1 intervalo lineal. ....	37
	VI.1.2 intervalo de trabajo. ....	39
	VI.1.3 Exactitud. ....	40
	VI.1.5 Robustez.....	44
VI.2	CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE PARÁMETROS DE VALIDACIÓN. ....	46
VI.3	EVALUACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE. ....	48
	VI.3.2 Cuantificación de los componentes de la incertidumbre. ....	49
	V.3.3 Cálculo de la incertidumbre combinada. ....	51
	VI.3.4 Contribución de cada uno de los componentes. ....	53



VI.3.5 Cálculo de la incertidumbre expandida. ....	54
VI.4 APLICACIÓN DEL MÉTODO DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE YODO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS.....	54
VII. CONCLUSIONES .....	56
VIII. RECOMENDACIONES .....	58
IX. BIBLIOGRAFIA .....	59
X. ANEXOS .....	61



## I. INTRODUCCIÓN

Una tintura se define como un medicamento líquido en el que están disueltas las moléculas cuya acción necesitamos. La tintura de yodo corresponde a la disolución de principios activos representados por el yodo en una solución de alcohol. Se utiliza principalmente para la desinfección de heridas, pero también para las quemaduras superficiales. Esta solución posee propiedades anti-inflamatorias y bactericidas y favorece el proceso de cicatrización<sup>3</sup>.

El yodo sólido tiene presión de vapor apreciable (0,31 mm a temperatura ambiente) por ello es necesario tener precauciones para evitar pérdidas durante su manipulación. Además los vapores de yodo sólido son corrosivos de metales<sup>3</sup>. En la práctica en general se prepara una solución de yodo (triioduro) de la concentración deseada aproximada y luego se estandariza frente a óxido arsenioso puro ( $As_2O_3$ ). Aunque el yodo sólido es muy poco soluble en agua, su solubilidad aumenta considerablemente en presencia de KI en exceso a causa de la formación de  $I_3^-$ .<sup>3</sup> El yodo sólido se disuelve muy lentamente en KI diluido por ello es aconsejable mezclar yodo sólido y el KI en un volumen pequeño de agua hasta que se disuelve por completo y luego se diluye hasta el volumen deseado cuidando de agregar lentamente el agua destilada porque si se agrega rápidamente podría precipitar yodo sólido por la dilución local transitoria del medio yoduro y una vez precipitado el yodo sólido se redisuelve muy lentamente.<sup>3</sup>

Los métodos volumétricos de análisis se basan en la medida de volumen de un reactivo de concentración conocida que es consumido por el analito. Básicamente los métodos tienen en común que son valoraciones basadas en diferentes tipos de reacción química<sup>3</sup>:

- Ácido-base
- Precipitación
- Formación de iones complejos
- Óxido-reducción





En general no se usa yodo como sustancia estándar primaria por la incomodidad que supone preparar y pesar yodo sólido puro y seco. Algunas drogas son de gran pureza de modo que puede prepararse una solución valorantes estándar directamente a partir de una porción pesada de reactivo. En otros casos se puede purificar por sublimación (sus principales impurezas son: cloro, bromo y agua)<sup>3</sup>.

Para el desarrollo de un nuevo producto es necesaria la utilización de métodos analíticos que permitan cuantificar el producto en forma de materia prima o como principio activo de la formulación con un alto grado de confiabilidad<sup>3</sup>.

En la actualidad los laboratorios de control de la calidad de la Industria Médico-Farmacéutica no sólo se ocupan de analizar si un producto cumple o no con sus requisitos de calidad mediante la utilización de métodos analíticos establecidos para cada uno de ellos, sino también se esfuerzan para validar cada método analítico utilizado en el control de la calidad de sus productos<sup>3</sup>.

La validación de un método analítico es el proceso por el cual queda establecido por estudios experimentales que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada. Ésta se fundamenta en la determinación de diversos parámetros que se aplican de acuerdo con la categoría a la que pertenezcan<sup>3</sup>.

En el área de control de calidad de los medicamentos elaborados en el Mauricio Díaz Müller, el laboratorio de análisis de medicamentos inició la validación de sus métodos analíticos, uno de ellos es el de Validación del método volumétrico para la determinación del contenido de yodo en tintura de Yodo al 2% que será de utilidad para el control de la calidad del contenido de Yodo en sus medicamentos



## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la metodología a utilizar para evaluar los parámetros con sus criterios de aceptación que se deben utilizar para la Validación del método volumétrico de contenido de yodo en tintura de Yodo al 2% del Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN - León?



### **III. OBJETIVOS.**

#### **Objetivo General:**

Realizar la Validación del método volumétrico para la determinación del contenido de yodo en tintura de Yodo al 2% del Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León.

#### **Objetivos Específicos:**

Evaluar los parámetros de la validación de la metodología volumétrica de la tintura de yodo al 2% del laboratorio Mauricio Díaz Müller.

Comprobar que el método volumétrico para la tintura de yodo al 2% cumpla con los criterios de validación.

Evaluar la incertidumbre del método volumétrico para la determinación de la tintura de yodo 2%.



## IV. MARCO TEÓRICO

El yodo (del griego iodes, que significa "violeta") fue descubierto en Francia por el químico francés Barnard Courtois en 1811 a partir de algas marinas, aunque no continuó con sus investigaciones por falta de dinero. Posteriormente, el químico inglés Humphry Davy y el químico francés Gay-Lussac estudiaron por separado esta sustancia y terminaron identificándola definitivamente como un nuevo elemento. Ambos dieron el crédito del descubrimiento a Courtois.<sup>3</sup>

### IV.1 GENERALIDADES DEL YODO

#### Indicaciones

Desinfectante de uso tópico muy utilizado para la aplicación en la piel antes de la incisión quirúrgica o de inyecciones hipodérmicas. También se usa en heridas y afecciones de la piel causadas por bacterias, hongos o parásitos, desinfección de ombligo, desinflamatorio en el tratamiento de cojeras y otros estados similares<sup>1</sup>.

#### Administración Y Dosis

Uso tópico.

**Acción Terapéutica:** Antiséptico.

La Tintura de Yodo contiene, por cada 100 mL, no menos de 1,8 g y no más de 2,2 g de yodo (I), y no menos de 2,1 g y no más de 2,6 g de yoduro de sodio (NaI).<sup>1</sup>

Envasado y almacenamiento: Conservar en envases impermeables.<sup>1</sup>

COMPOSICIÓN:	
<b>Cada 100 ml contiene :</b>	
<b>Yodo</b>	2g
<b>Yoduro de sodio</b>	1.5g
<b>Alcohol 96°</b>	55 mL
<b>Agua destilada</b>	44.9 mL



## Acción desinfectante del yodo

Al igual que el cloro y el bromo, una vez disuelto en el agua el yodo forma el hipo-ácido correspondiente (en este caso el hipoyodoso) HOI. Sin embargo, dependiendo del pH, una parte (que puede ser considerable), permanece en el agua como  $I_2$ . El siguiente cuadro da una idea de las concentraciones relativas de cada compuesto dependiendo del pH y las mismas se han contrastado con las concentraciones relativas del ácido hipocloroso y del ión hipoclorito.<sup>1</sup>

Porcentaje de especies del yodo y del cloro según el pH de la solución<sup>2</sup>

pH	$I_2$	HOI	OI-	$Cl_2$	HOCL	OCl
5	99	1	0	0	99.5	0.5
6	90	10	0	0	96.5	3.5
7	52	48	0	0	72.5	27.5
8	12	88	0.005	0	21.5	78.5

Cabe destacar que el ión hipo yodito no es un buen desinfectante, pero que tanto el  $I_2$  y el ácido hipoyodoso sí lo son, y además presentan características microbicidas muy deseables<sup>1</sup>.

Ambos son buenos bactericidas y destruyen inclusive esporas, quistes y virus. Cuando se utiliza yodo como desinfectante de emergencia y en volúmenes pequeños, las dosis son mayores que las que se emplean en la desinfección de sistemas de agua.<sup>2</sup>

En estos casos es común utilizar soluciones desde 1 hasta 8 mg/L con tiempos de contacto de 30 minutos como mínimo. Cuando se utiliza tintura de yodo, que se prepara con una concentración de 2%, se recomienda una dosis de dos gotas por litro de agua a desinfectar.<sup>2</sup>

## Equipos

El yodo puede ser adicionado al agua pasando una corriente de vapor a través de un manto de cristales de la sustancia y disolviendo luego el vapor en agua.



Sin embargo, el método más recomendado es el de preparar una solución saturada pasando una corriente de agua por un lecho también de cristales de yodo y luego dosificarlos con una bomba de diafragma convencional<sup>2</sup>.

### **Monitoreo**

Hay dos métodos para determinar el yodo en el agua. El más utilizado es la titulación amperométrica y el segundo es la espectrofotometría utilizando como reactivo la N, N dimetilanilina o leuco cristal violeta (LCV). Si bien no son métodos complicados, requieren cierto nivel de capacitación de los operadores o químicos de planta para realizar estas pruebas<sup>2</sup>.

### **Costos**

Como en el caso del bromo, a igualdad de una serie de parámetros de operación (equipos, sencillez, fácil manejo, etc.), tanto el costo (10 a 20 veces mayor) y la dificultad en obtenerlo en zonas alejadas en los países en desarrollo lo hacen muy poco competitivo con el cloro y sus derivados<sup>2</sup>.

### **Ventajas y desventajas de la desinfección con yodo**

Presenta la sencillez de la cloración. Sin embargo, el uso del yodo durante períodos prolongados para la desinfección del agua ha sido debatido por muchos organismos de salud, principalmente en relación con los efectos fisiológicos que el yodo puede ejercer en personas sensibles a esta sustancia<sup>1</sup>.

Y aunque no ha habido pruebas contundentes ni información amplia ni confirmada, al tomar la decisión de implementar o no la yodación como método de desinfección se deben tomar esas consideraciones por encima de los costos superiores<sup>1</sup>.



## **IV.2 VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACOPEICOS**

Los procedimientos para la evaluación de los niveles de calidad de los artículos farmacéuticos están sujetos a diversos requisitos. Según el Artículo 501 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, los análisis y especificaciones de las monografías de la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional constituyen normas legales.<sup>4</sup> Los reglamentos sobre Principios de Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes [21 CFR 211.194(a)] requieren que los métodos de prueba, que se utilizan para evaluar el cumplimiento de los artículos farmacéuticos con las especificaciones establecidas, cumplan normas adecuadas de exactitud y confiabilidad.<sup>10</sup>

Sin embargo, según esta normativa [21 CFR 211.194(a) (2)] no se exige que los usuarios de los métodos analíticos descritos en la USP y en el NF validen la exactitud y confiabilidad de estos métodos, sino que solamente comprueben su aptitud bajo las condiciones concretas de uso. Al reconocer el carácter legal de las normas USP y NF, es esencial que las propuestas para adoptar los procedimientos analíticos farmacopeicos nuevos o solicitar la revisión de los ya existentes, estén respaldadas por suficientes datos de laboratorio que documenten su validez.<sup>4</sup>

El texto de este capítulo informativo ha sido armonizado, en la medida de lo posible, con los documentos Validación de Procedimientos Analíticos y el texto suplementario Metodología, ambos de la Conferencia Internacional Tripartita sobre Armonización (ICH), que tratan sobre procedimientos analíticos incluidos como parte de las solicitudes de registro presentadas en la UE, Japón y EE.UU.<sup>4</sup>

### **Características Analíticas Típicas Utilizadas para la Validación de Métodos.**

- |                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| 1. Exactitud                | 6. Linealidad |
| 2. Precisión                | 7. Intervalo  |
| 3. Especificidad            | 8. Robustez   |
| 4. Límite de Detección      |               |
| 5. Límite de Cuantificación |               |



En el caso de procedimientos farmacopeicos, puede resultar necesaria una nueva validación en las siguientes circunstancias: presentación a la USP de un procedimiento analítico revisado o utilización de un procedimiento general establecido con un nuevo producto o materia prima (ver más adelante en Datos Necesarios para Validación de Análisis).<sup>5</sup>

Los documentos de ICH aconsejan sobre la necesidad de realizar una nueva validación en las siguientes circunstancias: cambios en la síntesis del fármaco, cambios en la composición del producto farmacéutico y cambios en el procedimiento analítico.<sup>5</sup>

## CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO

### Exactitud

**Definición:** 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.<sup>5</sup>

**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.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

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).<sup>5</sup>

### **Precisión**

Definición: 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.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup> La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de repetibilidad del procedimiento analítico en condiciones normales de operación.<sup>5</sup>

En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios, como por ejemplo en un estudio en colaboración.<sup>5</sup>



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.<sup>5</sup>

Determinación: La precisión de un procedimiento analítico se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea que permita calcular estadísticamente estimaciones válidas de la desviación estándar o de la desviación estándar relativa (coeficiente de variación).

Los análisis en este contexto son análisis independientes de muestras que se han llevado a cabo mediante el procedimiento analítico completo, desde la preparación de las muestras hasta el resultado final de las pruebas.<sup>5</sup>

Los documentos ICH recomiendan que se evalúe la repetibilidad 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).<sup>5</sup>

### **Especificidad**

Definición: 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 consecuencias:<sup>5</sup>

Pruebas de Identificación: garantizan la identidad del analito.<sup>5</sup>

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).<sup>5</sup>

Valoraciones: proporcionan un resultado exacto, que permita una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra.<sup>5</sup>

Determinación: En análisis cualitativos (pruebas de identificación), debe demostrarse la capacidad de distinguir compuestos de estructura estrechamente relacionada cuya presencia resulta probable.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

### **Límite de Detección**

Definición: 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.<sup>5</sup>



**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.<sup>5</sup>

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

En el caso de procedimientos presentados como candidatos a procedimientos farmacopeicos oficiales, casi nunca es necesario determinar el límite de detección real. Por el contrario, debe demostrarse que el límite de detección es lo suficientemente bajo para el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de detección requerido. Por ejemplo, si se requiere detectar una impureza con una concentración del 0,1%, debería demostrarse que el procedimiento detectara de modo confiable la impureza a esa concentración.<sup>5</sup>

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. Las relaciones señal-ruido habitualmente aceptables son de 2: 1 o 3: 1.

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.<sup>5</sup>

### **Límite de cuantificación**

**Definición:** 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.<sup>5</sup>

El límite de cuantificación se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo enfoque que para procedimientos no instrumentales. En el caso de procedimientos presentados como candidatos a procedimientos farmacopeicos oficiales, casi nunca resulta necesario determinar el límite de cuantificación real.

Por el contrario, debe mostrarse que el límite de cuantificación es lo suficientemente bajo mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de cuantificación requerido. Por ejemplo, si se requiere analizar un analito a una concentración de 0,1 mg por tableta, debería demostrarse que el procedimiento cuantificara de modo confiable el analito a esa concentración.<sup>6</sup>

### **Linealidad e intervalo**

Definición de Linealidad: 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.<sup>6</sup>

En esta sección, la linealidad se refiere a la linealidad de la relación entre la concentración y la medida de valoración. En algunos casos, para lograr la linealidad, es necesario transformar la concentración y/o la medida. (Notar que los factores de corrección usados



en el análisis de regresión pueden cambiar cuando se aplica la transformación.) Las transformaciones posibles pueden incluir el logaritmo, la raíz cuadrada, o la recíproca, aunque otras transformaciones son aceptables. 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.<sup>6</sup>

### **Robustez**

Definición: 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.<sup>6</sup>

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

Se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos: <sup>5</sup>

**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.<sup>5</sup>

**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.<sup>5</sup>



**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<sup>5</sup>

**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 Cromatográficos, reactividad química y pruebas Microcristalina.<sup>5</sup>

#### Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos

Categoría de prueba	Categoría I	Categoría II	Categoría III	Categoría IV	
	Principios activos	Prueba de lim. cuanti	Prueba de lim. Cualit	Físico químico desempeño	identificación
El Parámetros de desempeño	SI	SI	*	*	NO
Exactitud	SI	SI	NO	SI	NO
Precisión	SI	SI	SI	*	SI
Especificidad	NO	SI	SI	*	NO
Límite de detección	NO	NO	NO	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

\*Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del ensayo.



**Considerar los siguientes parámetros de desempeño de acuerdo al tipo de método.**

Parámetros	Métodos normalizados			Métodos no normalizados
	Físico químicos	Físicos		
		Cuantitativos	Cualitativos	
Inervalo lineal y de trabajo	X			X
Límite de detección	X			X
Límite de cuantificación	X			X
Recuperación	X			X
Sesgo	X			X
Repetibilidad	X	X		X
Reproducibilidad	X	X		X
Incertidumbre	X	X		
Sensibilidad			X	X
Selectividad				X
Robustez				X

**Nota: Los parámetros de desempeño a considerar para los métodos fisicoquímicos dependerá del tipo de prueba<sup>5</sup>.**





**Clasificar el método por tipo de prueba.<sup>12</sup>**

<b>Tipo de prueba</b>	<b>Metodología</b>
<b>Espectrofotométrica</b>	Espectrofotometría UV-Visible Turbiedad Absorción Atómica (AA), Plasma Inductivamente Acoplado (ICP)
<b>Cromatografía</b>	Cromatografía de Líquidos (HPLC), Cromatografía de Gases (GC), Cromatografía de Líquidos-Masas (HPLC-MS), Cromatografía de Gases- Masas (GC-MS)
<b>Potenciométrica</b>	pH Aniones y cationes por técnica de Ion selectivo Conductimetría
<b>Volumétrica</b>	Valoraciones por titulación (manual y automática)
<b>Gravimétrica</b>	Perdida por secado. Residuo de ignición
<b>Física (cuantitativa)</b>	Materia extraña, Densidad relativa , disolución Desintegración, Índice de refracción ,Rotación óptica Punto de fusión, polarimetría, Espectrometría de Infrarrojo, Variación de volumen, Uniformidad de dosis, osmolaridad, Temperatura de fusión Dispositivos médicos, Color Viscosidad Temperatura de fusión, etc.
<b>Física (cualitativa)</b>	Pruebas límites de cloruros, fosfatos, hierro, fluoruros, sulfatos, etc. Metales pesados (cualitativa) Inhibidores (formaldehído, sales cuaternarias, oxidantes, derivados clorados, etc.



Establecer los parámetros finales de desempeño con base al tipo de prueba: <sup>12</sup>

Parámetro de desempeño	Tipo de prueba					
	Espectrofotométric <sup>a</sup>	Cromatográfica	Potenciométrica	Volumétrica	Gravimétrica	física
Intervalo lineal y de trabajo	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Límite de detección	SI <sup>a</sup>	SI <sup>a</sup>	NO	NO	NO	SI <sup>b</sup>
Límite de cuantificación	SI <sup>a</sup>	SI <sup>a</sup>	SI <sup>a</sup>	SI <sup>a</sup>	SI <sup>a</sup>	NO
Recuperación	SI	SI	NO	SI	SI	NO
Sesgo	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Repetibilidad	SI	SI	SI	SI	SI	SI <sup>c</sup>
Reproducibilidad	SI	SI	SI	SI	SI	SI <sup>c</sup>
Incertidumbre	SI	SI	SI	SI	SI	SI <sup>c</sup>
Sensibilidad	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d,e</sup>	SI <sup>e</sup>	SI <sup>d</sup>	NO
Selectividad	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d,e</sup>	SI	SI	SI <sup>b</sup>
Robustez	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>	SI <sup>d</sup>



**a** Solo para análisis a nivel de trazas (ppm, ppb, ppt) **b** Solo métodos cualitativos. **c** Solo métodos cuantitativos. **d** Solo aplica para métodos no normalizados. **e** Solo para el análisis de aniones y cationes por ión selectivo.<sup>12</sup>

**Nota:** Solo para métodos gravimétricos y volumétricos la selectividad se sustenta con los resultados de linealidad, recuperación, repetibilidad y reproducibilidad, si estos cumplen con los criterios de aceptación establecidos.<sup>1</sup>

**Seleccionar el tipo de matriz a evaluar conforme a:** <sup>12</sup>

1. La más solicitada.

2. La más compleja.

3. Para métodos generales que apliquen a diferentes matrices; FEUM, Residuos orgánicos, metales contaminantes, etc. Se debe seleccionar una matriz representativa por grupo (alimentos, principio activo, tipo de presentación, entre otros)

a. Alimentos: lácteos, cárnicos, productos de la pesca agua, cereales, frutas, vegetales, productos de panificación, miel, productos de confitería, especias, entre otros.

b. Medicamentos: cápsula, gragea, tableta, suspensión, jarabe, ungüento, colirio, espuma, gel, supositorio, parche, jalea, óvulo, entre otros.

Los métodos volumétricos de análisis se basan en la medida de volumen de un reactivo de concentración conocida que es consumido por el analito. Básicamente los métodos tienen en común que son valoraciones basadas en diferentes tipos de reacción química<sup>3</sup>:

- Ácido-base
- Precipitación
- Formación de iones complejos
- Óxido-reducción



### Elaborar un protocolo de validación que incluya lo siguiente

<b>Títulos</b>	<b>Protocolo de validación parcial o total (según aplique). Señalar así mismo el nombre y clave del método que se pretende validar.</b>
<b>1. Objetivos</b>	Considerar los parámetros de desempeño a evaluar y el analito a determinar.
<b>2. Campo de aplicación</b>	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplica la validación.
<b>3. Método de ensayo</b>	Elaborar un diagrama de flujo, simplificado que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno).
<b>4. Equipo</b>	Descripción general del equipo a utilizar en la validación.
<b>5. Materiales</b>	Indicar los materiales a utilizar separando como material de uso general y material volumétrico.
<b>6. Reactivos</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>Indicar el nombre de los reactivos a utilizar y su grado.</li><li>Señalar los patrones a utilizar con su grado de pureza o concentración.</li><li>Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto)</li><li>Detallar la preparación de las soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración etc.).</li></ol>
<b>7. Muestras</b>	Indicar las características, formas de almacenamiento y cantidades de muestras estimadas para llevar a cabo la validación. Detallar la preparación de los blancos de muestras o muestras adicionadas.
<b>8. Desarrollo experimental</b>	Detallar las instrucciones para cada uno de los parámetros de desempeño a ensayar.
<b>9. Resultados</b>	Propuesta de formato de registro.
<b>10. Análisis estadístico</b>	Establecer para cada parámetro de desempeño la herramienta estadística a utilizar para su evaluación.
<b>11. Criterios de aceptación</b>	Establecer los criterios de aceptación que deben cumplirse con su respectiva referencia bibliográfica.



**Elaborar un informe de resultados de validación que incluya lo siguiente:**

<b>Título</b>	<b>Informe de resultados de validación parcial o total (según aplique). Señalar asimismo el nombre y clave del método que se validó.</b>
<b>1.Objetivo</b>	Considerar los parámetros de desempeño evaluados y el analito determinado.
<b>2. Campo de aplicación</b>	Indicar el tipo de producto (s) para los cuales aplicó la validación
<b>3. Antecedentes</b>	Hacer una breve explicación de las características del analito, su importancia sanitaria o nutricional, así como las especificaciones nacionales e internacionales establecidos para este.
<b>4. Equipo</b>	Descripción del nombre, marca, modelo, número de serie, número de identificación e intervalo de trabajo del equipo utilizado en la validación
<b>5. Materiales</b>	Descripción de: a) Nombre, marca y lote del material de uso general utilizado. b) Nombre, marca, clave, volumen nominal y volumen real del material volumétrico empleado
<b>6. Reactivos</b>	a) Indicar el nombre, marca, grado, pureza, presentación y lote de los reactivos utilizados b) Indicar el nombre, marca, pureza o concentración, presentación y lote de los patrones de referencia utilizados c) Detallar la preparación de las soluciones de trabajo (soluciones que no requieren de un valor de título exacto) que se emplearon. d) Detallar la preparación de la soluciones de referencia (soluciones que requieren de un título exacto, soluciones stock, curva de calibración, etc.) que se utilizaron.
<b>7. Muestras</b>	Indicar las características, forma de almacenamiento, marca, presentación, caducidad y cantidades de muestra utilizadas para llevar a cabo la validación. Detallar la preparación de los blancos de muestra o muestras adicionadas utilizados.



<b>8. Método de ensayo</b>	Elaborar un diagrama de flujo simplificado, que señale la metodología empleada para cuantificar el analito (método interno)
<b>9. Desarrollo experimental</b>	Detallar como se llevaron a cabo los ensayos de cada uno de los parámetros de desempeño.
<b>10. Resultados</b>	Presentación de resultados en forma de tablas, señalando fechas de inicio y término, analistas, laboratorio, analito, matriz, unidades y clave de bitácora o registro primario
<b>11. Análisis de resultados</b>	Presentar en forma de tabla los criterios de aceptación considerados y los resultados obtenidos y hacer las observaciones correspondientes.
<b>12. Conclusión</b>	Efectuar una conclusión final en donde se señale que el método se ajusta al uso propuesto (Numeral 5.4.3 17025)
<b>13. Bibliografía</b>	Referencias utilizadas.
<b>14. Anexos</b>	Los que aplique:  Bases de datos utilizados Cromatogramas, espectros, resultados impresos, etc. Certificados de análisis o pureza. Certificados de trazabilidad Certificados de calibración de material. Formatos de verificación de material Gráficos de control, etc.

**Nota:** El informe de resultados debe incluir firmas de quien elaboró, revisó y aprobó.<sup>12</sup>



### **Notificación de vigencia**

Se otorga un periodo de transición de 180 días contados a partir de la fecha de publicación para que los laboratorios que se encuentren autorizados o en proceso del mismo se apeguen a estos criterios.<sup>12</sup>

Para los laboratorios que soliciten autorización posterior a la fecha de publicación, deberán cumplir estos criterios de inicio.<sup>12</sup>

Estos criterios se aplicarán en todos los procesos de evaluación que se realicen a los 180 días naturales, a partir de la fecha de publicación del documento en la página web de la COFEPRIS.<sup>12</sup>

## **IV.3 FUNDAMENTO DEL MÉTODO**

### **Volumetría**

**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.<sup>7</sup>

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.<sup>7</sup>



**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.<sup>7</sup>

Esto constituye una volumetría residual y también se conoce como retro valoración o valoración por retorno.<sup>7</sup>

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.<sup>7</sup>

**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.<sup>7</sup>

### **Reacciones de oxidación-reducción**

Los conceptos de oxidación y reducción han evolucionado a lo largo de la historia. Antiguamente, se definía la oxidación como el proceso por el cual una sustancia se combinaba con oxígeno o aumentaba su proporción en este elemento, mientras que por reducción se entendía el proceso por el cual una sustancia perdía oxígeno. Posteriormente, fueron consideradas como reducciones las reacciones en las que se fijaba hidrógeno y oxidaciones aquellas en las que se liberaba. Estas definiciones son demasiado restrictivas. Utilizando una definición más general se pueden describir muchas reacciones en





disolución acuosa como reacciones de oxidación-reducción, incluso cuando el oxígeno no interviene en estas reacciones.

Así, una reacción de oxidación-reducción, también conocida como reacción Redox, 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.<sup>14</sup>

Una reacción de oxidación-reducción es el resultado de dos semirreacciones que transcurren de modo simultáneo:<sup>14</sup>

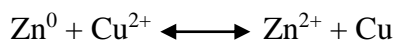
**Semirreacción de oxidación:** proceso en el que una especie química pierde uno o más electrones, aumentando su grado de oxidación.<sup>14</sup>



**Semirreacción de reducción:** proceso en el que una especie química gana uno o más electrones, cambiando su grado de oxidación a valores más negativos.<sup>14</sup>

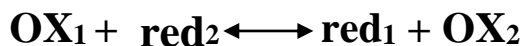
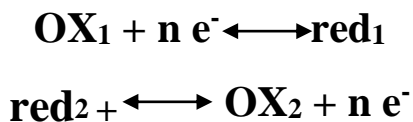


Así, la reacción global es la suma de las dos semirreacciones:



El  $\text{Zn}^0$  pierde 2 electrones, es decir, se oxida, actúa como reductor del  $\text{Cu}^{2+}$ . El  $\text{Cu}^{2+}$  gana 2 electrones, es decir, se reduce, actúa como oxidante del  $\text{Zn}^0$ .<sup>14</sup>

De modo general una reacción Redox es:





## VOLUMETRÍA DE OXIDO-REDUCCIÓN

En este tipo de volumetría la reacción básica implica una transferencia de electrones y es, al menos en teoría, la más versátil de las volumetrías ya que la mayoría de los elementos son capaces de existir en más de un estado de valencia y, en consecuencia, podrán experimentar reacciones Redox. Mediante los requerimientos adecuados, será posible la valoración de oxidantes con soluciones normalizadas de reductores y recíprocamente.<sup>14</sup>

Los requisitos que debe cumplir la reacción Redox para ser utilizada como base de un método volumétrico son los habituales<sup>14</sup>

**Estequiometría:** La medida en que la reacción se complete, en primera instancia, dependerá de las diferencias entre los *Potenciales Formales* de las cuplas, muestra y titulante. En aquellos casos en que las reacciones no ocurren en forma espontánea, puede lograrse que las mismas sean prácticamente completas con un acondicionamiento previo del medio.<sup>14</sup>

**Velocidad:** El requisito de rapidez lo cumplen la mayor parte de las reacciones Redox y, cuando esto no sucediere, podrán acelerarse mediante la adición de catalizadores positivos adecuados, o convenientes incrementos de la temperatura del sistema.<sup>14</sup>

**Indicadores:** Contar con indicadores no ofrece mayores dificultades puesto que existen muchas sustancias que reúnen las condiciones indispensables para actuar como tales.<sup>14</sup>

Si bien es requisito indispensable, que el oxidante o reductor a utilizar como reactivo titulante sea lo suficientemente fuerte como para que la reacción con la especie a valorar sea prácticamente completa, no es menos importante que el titulante reaccione específicamente con la especie a determinar o, lo que es lo mismo, que no existan en la muestra otras especies capaces de consumir directa o indirectamente reactivo titulante.<sup>14</sup>

### Reactivos oxidantes:

- Permanganato de Potasio ( $\text{KMnO}_4$ )
- Dicromato de Potasio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ )



- Yodato de Potasio ( $\text{KIO}_3$ )
- Yodo ( $\text{I}_2$ )

**Reactivos reductores:**

- Tiosulfato de Sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )
- Yoduro de Potasio (KI)

**Titulaciones que utilizan tiosulfato y yodo**

El ion tiosulfato es un agente reductor moderado ampliamente utilizado en la determinación de agentes oxidantes mediante un procedimiento en el que el yodo actúa como intermediario.<sup>14</sup>

El ion tiosulfato se oxida cuantitativamente a tetrionato: <sup>14</sup>

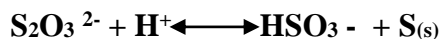


Esta reacción es cuantitativa exclusiva cuando el agente oxidante es el yodo; otros agentes oxidantes tienden a continuar la oxidación de  $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$  en forma total o parcial a  $\text{SO}_4^{2-}$ .

El procedimiento para la determinación de agentes oxidantes consiste en añadir un exceso no medido de KI a una solución ligeramente ácida del analito. La reducción de este produce una cantidad equivalente de  $\text{I}_2$ . El  $\text{I}_2$  liberado se titula con una solución normalizada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , siendo este uno de los pocos agentes reductores estables a la oxidación por el aire.<sup>14</sup>

**Estabilidad de las soluciones de  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$**

A pesar de que las soluciones de  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  no son oxidadas por el  $\text{O}_2$  del aire, tienden a descomponerse dando azufre e ion sulfito ácido: <sup>14</sup>



Los factores que influyen en la velocidad de esta reacción son: <sup>14</sup>

- pH

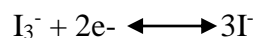


- La presencia de microorganismos
- La concentración de la solución
- La presencia de iones Cu (II)
- Exposición a la luz del sol

### Yodo

El yodo es un agente oxidante débil que se utiliza para determinar sustancias reductoras.

La Semirreacción para yodo es: <sup>14</sup>



$$E^0 = 0,536V$$

Las soluciones normalizadas de yodo tienen una aplicación limitada.

### Ventajas:

Selectividad. <sup>14</sup>

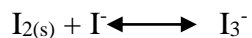
Dispone de un indicador sensible y reversible (almidón)<sup>14</sup>

### Desventajas:

- Las soluciones de yodo no son estables y hay que normalizarlas periódicamente.<sup>14</sup>

### Preparación de las soluciones de yodo

El yodo es muy poco soluble en agua. Para preparar soluciones de yodo de concentración analítica útil, se disuelve en soluciones de concentración moderada de KI.<sup>14</sup>



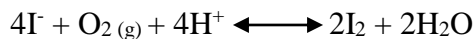
$$K = 7,1 \times 10^2$$

### Inestabilidad de las soluciones de yodo:

Las soluciones de I<sub>2</sub> son inestables por varias razones:



- La elevada volatilidad del soluto.
- El I<sub>2</sub> ataca lentamente materiales orgánicos (corcho, caucho, partículas del aire)
- La oxidación del I<sup>-</sup> a I<sub>2</sub> por el oxígeno del aire (este error es crítico cuando se trabaja a pH < 0,5)<sup>14</sup>



Esta reacción de oxidación es catalizada por: <sup>14</sup>

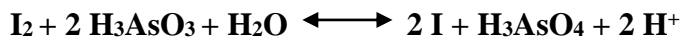
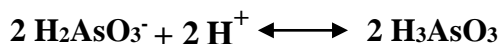
- Ácidos
- El calor
- La luz
- Metales pesados

Todos estos factores contribuyen a aumentar la concentración de I<sub>2</sub>.

### Normalización de las soluciones de I<sub>2</sub>

Reactivos titulantes:

- tiosulfato de sodio anhidro <sup>14</sup>
- óxido de Arsenio (III) <sup>14</sup>



La reacción de titulación se lleva cabo a pH 8 con solución amortiguadora de bicarbonato.

El punto final se detecta por la formación del complejo de color azul intenso de almidón I<sub>3</sub> el almidón es un polisacárido de estructura helicoidal. Consta de una mezcla de dos tipos diferentes de polímeros; la amilosa y la amilopectina. El almidón es un compuesto insoluble en agua fría, aunque tiende a ser más soluble en agua caliente cuando su molécula.<sup>14</sup>



#### **IV.4 DISEÑO METODOLÓGICO**

##### **Tipo de estudio:**

El estudio es de tipo analítico

##### **Población:**

La población de estudio es 500 frascos de 30 mL de tintura de Yodo al 2%, el número de lote es XXX debido al que sea establecido por el Laboratorio Mauricio Días Müller de la UNAN- León.

##### **Muestra:**

Se tomaron 20 frascos al azar que corresponde al 4 % de la población en estudio.

##### **Alcance:**

Volumetría de tintura de yodo al 2% valorada con tiosulfato de sodio.

##### **Variable de estudios:**

- Intervalo Lineal
- Intervalo de Trabajo
- Recuperación y Sesgo
- Repetibilidad
- Reproducibilidad
- Robustez
- Incertidumbre

##### **Tipo de variables:**

Es de tipo cuantitativa



### **Criterio de inclusión.**

Los criterios de inclusión que estaremos estudiando en el trabajo serán: que sea producto del Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN- León y que sean frascos de 30 mL y que lleven el mismo lote de fabricación.

### **Criterio de exclusión:**

Los criterios de exclusión que tomaremos en cuenta serán: que los frascos de tintura de yodo no sean proveniente del Laboratorio Mauricio Díaz Müller que estos no sean de 30 mL.

### **Operalización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>
<b>Intervalo de lineal</b>	Es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo dado.	a) Comportamiento lineal en la gráfica de concentración vs respuesta analítica. b) Datos aleatorios en el gráfico de residuales.
<b>Intervalo de trabajo</b>	Intervalo comprendido entre las concentraciones superior e inferior (incluyendo dichas concentraciones) y para las que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de repetibilidad, recuperación y linealidad.	a) Pendiente: valor cercano a 1 b) Coeficiente de correlación: $r \geq 0.98$ para cuantificación de residuos e impurezas $r \geq 0.99$ para cuantificación de contenido e ingrediente activo.
<b>Recuperación y sesgo</b>	Cantidad del analito recuperada en la porción de muestra o muestra adicionada cuando esta es conducida a través del método analítico completo, y que permite evaluar la eficiencia de la extracción, proceso de preparación e interferencias que puedan existir al aplicarlo.	98-102 %



<b>Repetibilidad</b>	Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método en intervalos cortos de tiempo.	$CV_r \leq 2 \%$
<b>Reproducibilidad</b>	Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea por dos analistas o instrumentos diferentes, usando el mismo método en diferentes días.	$CVR \leq 2 \%$
<b>Robustez</b>	Es la medida de la capacidad del método analítico de permanecer inalterado por pequeñas, pero deliberadas variaciones (efecto de cambio en las condiciones) en los parámetros del mismo, proporcionando un índice de su confiabilidad durante su uso normal.	Si $s_{Di} < s_R$ el conjunto de los factores no influye en el resultado y por tanto el método es robusto.
<b>Incertidumbre</b>	Estimación que caracteriza el intervalo de valores, dentro de los cuales se encuentra el valor convencionalmente verdadero de la magnitud medida	$CV \leq 2 \%$





## V. MATERIALES Y MÉTODO

### V.1 MATERIALES

Los materiales se utilizarán para la valoración de tintura de yodo al 2% frascos de 30 mL.

Cantidad	Descripción	Capacidad
1	Balón	1L
2	Balones	100 mL
1	Balanza analítica, Mettler Toledo MS204S	220 g
1	Horno	
2	Matraz	500 mL
2	Bureta	10 mL
1	Espátula	----
1	Cocina	----
1	Magneto	----
1	Beaker	100 mL
1	Beaker	500 mL
1	Agitador	----



## V.2 REACTIVOS Y PATRONES:

Descripción	Concentración
<b>Tiosulfato de sodio</b>	SV
<b>Carbonato de Sodio</b>	SR
<b>Agua destilada</b>	Reactivo
<b>Dicromato de Potasio</b>	Patrón Primario
<b>Yoduro de potasio</b>	SR
<b>Bicarbonato de Sodio</b>	SR
<b>Ácido clorhídrico</b>	SR
<b>Almidón</b>	SR
<b>Tintura de yodo 2%</b>	

## V.3 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.

### Procedimiento analítico para la estandarización de tiosulfato de sodio 0.1 N

Disolver aproximadamente 26 g de tiosulfato de sodio y 200 mg de carbonato de sodio en 1000 mL de agua recién llevada a ebullición y enfriada. Normalizar esta solución del siguiente modo. Pesar con exactitud aproximadamente 210 mg de dicromato de potasio patrón primario, previamente pulverizados y secados a 120°C durante 4 horas, y disolver en 100 mL de agua en un matraz de 500 mL con tapón de vidrio. Mezclar por rotación moderada para disolver los sólidos, destapar y agregar rápidamente 3 g de yoduro de potasio, 2 g de bicarbonato de sodio y 5 mL de ácido clorhídrico.

Tapar suavemente el matraz, mezclar por rotación moderada y dejar en reposo durante exactamente 10 minutos en un lugar oscuro.



Enjuagar el tapón y las paredes interiores del matraz con agua y valorar el yodo liberado con la solución de tiosulfato de sodio hasta que la solución se torne de un color verde amarillento. Agregar 3 mL de almidón SR y continuar con la volumetría hasta que el color azul haya desaparecido. Realizar una determinación con un blanco. Volver a normalizar la solución con la frecuencia que indiquen los datos de estabilidad de laboratorio. En caso de no contar con dichos datos, normalizar semanalmente.

### **Preparación de la muestra de tintura de yodo.**

La Tintura de Yodo contiene, por cada 100 mL, no menos de 1,8 g y no más de 2,2 g de yodo (I), y no menos de 2,1 g y no más de 2,6 g de yoduro de sodio (NaI).

La Tintura de Yodo puede prepararse disolviendo 20 g de Yodo y 24 g de Yoduro de Sodio en 500 mL de Alcohol y agregando luego Agua Purificada para obtener 1000 mL.

Envasado y almacenamiento: Conservar en envases impermeables.

Valoración de yodo: Proceder según se indica en la Valoración de yodo en Solución Tópica de Yodo, utilizando 10 mL de Tintura de Yodo.

### **Yodo, Solución Tópica**

#### **Valoración de yodo:**

Transferir 5 mL de Solución Tópica a un matraz de 250 mL con tapón de vidrio y diluir con 10 mL de agua. Valorar con tiosulfato de sodio 0,1N SV, agregando 3 mL de almidón SR cerca del punto final. Cada mL de tiosulfato de sodio 0,1N equivale a 12,69 mg de I.



## VI. ANALISIS DE RESULTADOS.

### VI.1 EVALUACIÓN DE PARÁMETROS DE VALIDACIÓN.

En la determinación del contenido de yodo en soluciones tópica preparadas en el laboratorio Mauricio Díaz Müller, se validó el método tomando en cuenta los siguientes parámetros: Intervalo lineal e Intervalo de trabajo, Precisión, Exactitud y Robustez.

#### VI.1.1 intervalo lineal.

Para evaluar el intervalo lineal se tomó como eje de las (X) las concentraciones añadidas y como eje de las (Y) los volúmenes gastados del agente valorante (tiosulfato de sodio) y los resultados con sus réplicas así como el promedio para cada nivel de concentración se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla N°1 Resultados de la valoración a diferentes niveles de concentración añadidos.**

cantidad añadida	volumen gastado	
	replicas	promedio
80 mg	6.1	6.067
	6.2	
	5.9	
90 mg	6.7	6.733
	6.8	
	6.7	
100 mg	7.5	7.633
	7.8	
	7.6	
110 mg	8.3	8.233
	8.4	
	8.0	
120 mg	9.0	9.167
	9.3	
	9.2	

A partir de estos resultados experimentales se encontraron los parámetros de regresión, los cuales se presentan en la tabla 2



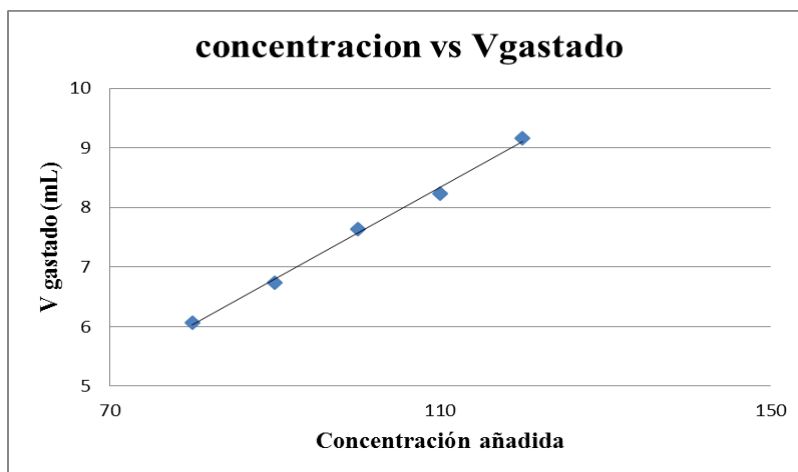
**Tabla No 2 Resultados de los parámetros de regresión.**

parámetros de regresión	valores
Pendiente	0.077
desvío de la pendiente	0.002848
Intercepto	-0.13333333
desvío del intercepto	0.28763403
coeficiente de regresión	0.99591265
desviación residual	0.09006171
Fc	730.972603
F (0.05,1,3)	10.12

Como se puede observar el coeficiente de regresión está próximo a uno el cual nos demuestra la excelente relación que existe entre la concentración añadida de yodo y el volumen gastado de tiosulfato durante la valoración. También se confirma la relación lineal de la misma a través de la prueba de Fisher donde el Fc es mucho mayor que el F(0.05,1,3) esto es la suma de cuadrados de residuos es bien pequeña.

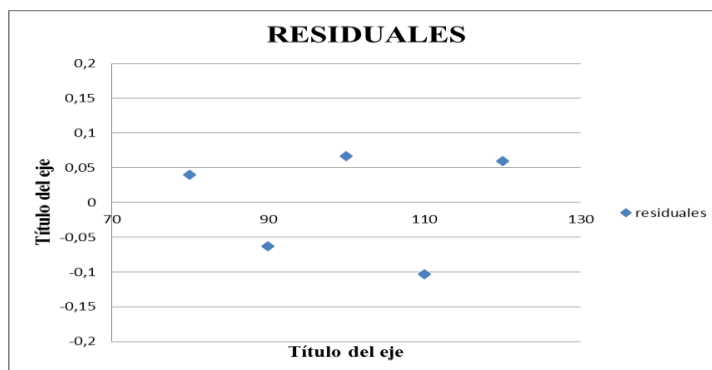
También se grafica las concentraciones adicionadas versus volumen gastado de valorante (gráfica 1) y los residuales (gráfica 2)

**Gráfico 1. Curva de calibración normal**





**Gráfico 2. Residuales**



En la gráfica 1 se observa claramente que los puntos obtenidos experimentalmente se encuentran cerca de la recta de mejor ajuste confirmando la excelente relación lineal entre las dos variables evaluadas, además en el gráfico de residuales se observan residuales pequeños y distribuidos aleatoriamente a la recta de mejor ajuste.

#### **VI.1.2 intervalo de trabajo.**

Para evaluar el intervalo de trabajo se utilizaron los datos obtenidos en el intervalo lineal ya estudiados a los mismos niveles de concentración, pero en este caso utilizamos la concentración obtenida experimentalmente versus las concentraciones añadidas, los cuales se presentan en la siguiente tabla con sus parámetros de regresión.

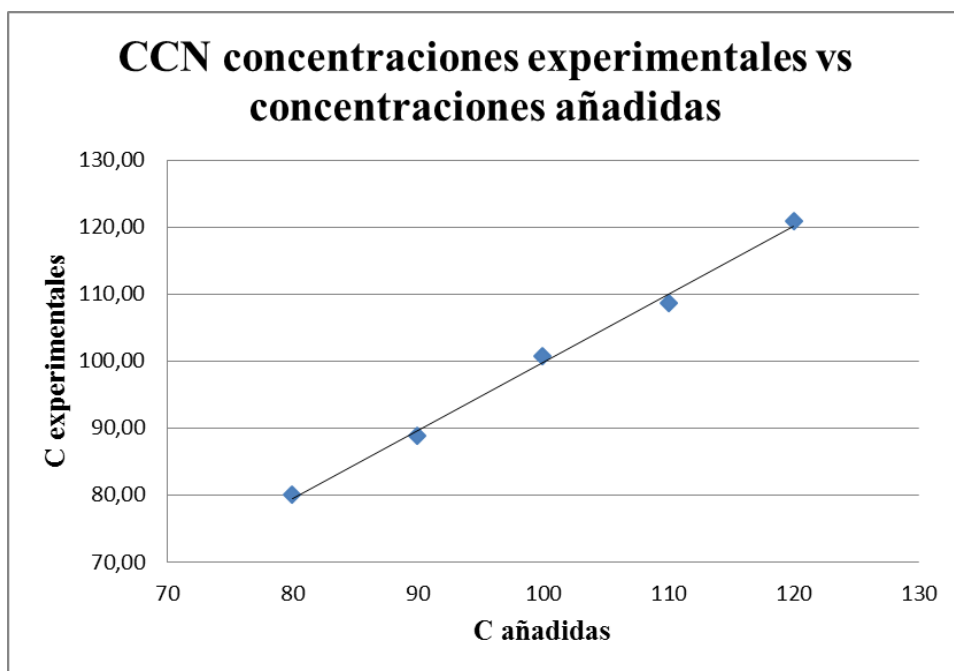
**Tabla N° 3 Resultados de las concentraciones añadidas con sus parámetros de regresión.**

<b>C añadidas mg de yodo</b>	<b>C experimentales mg de yodo</b>	<b>parámetros de regresión</b>	<b>Valores</b>
<b>80</b>	80.02	Pendiente	1.015
<b>90</b>	88.81	desvío de la pendiente	0.0376
<b>100</b>	100.68	intercepto	-1.759
<b>110</b>	108.69	desvío del intercepto	3.794
<b>120</b>	120.91	coeficiente de regresión	0.9959
		desviación residual	0.0900



Como se puede observar el coeficiente de regresión es próximo a uno (0.9959) y la pendiente es prácticamente 1 (ya que el valor de  $t_c = 0.23$  es menor que el  $t$  de tabla de 3.18) el cual demuestra que los valores obtenidos experimentalmente están muy próximos a los esperados. Esto también se observa al graficar estas dos series de valores en la gráfica 3 donde se observa que los valores experimentales son prácticamente los esperados en este intervalo de trabajo que va desde cantidades añadidas de 80 mg de yodo hasta 120 mg de yodo.

**Gráfico 3. Concentraciones experimentales vs concentraciones esperadas.**



### VI.1.3 Exactitud.

La exactitud la podemos evaluar a partir de los mismos niveles de concentración utilizando los datos del porcentaje de recuperación y lo evaluamos como recuperación y sesgo. Los datos de recuperación y el sesgo se presentan en la tabla No 4.

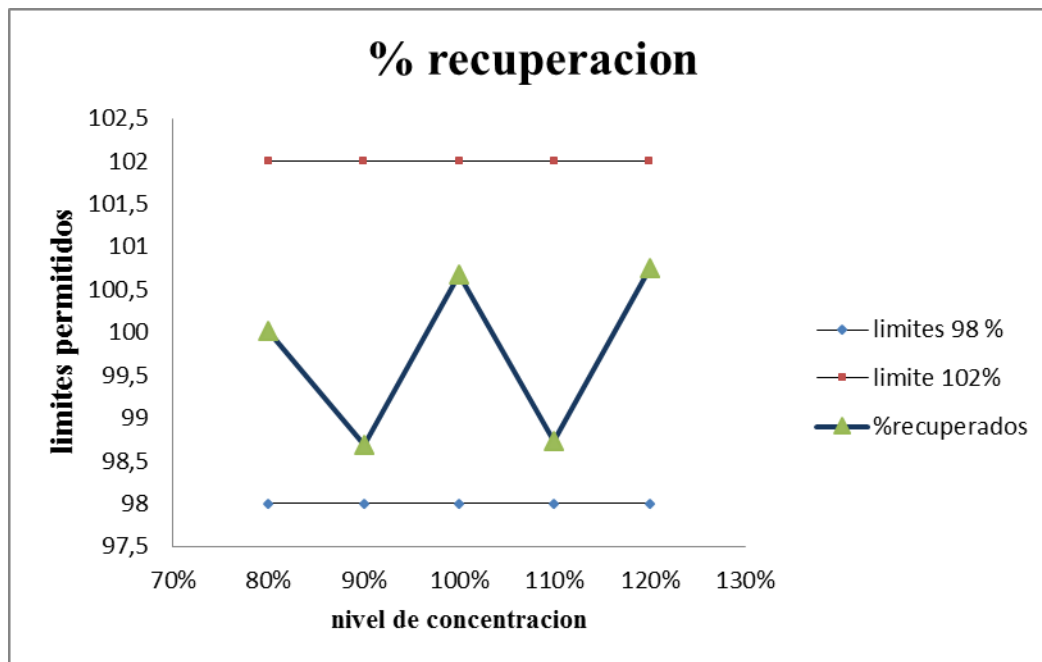


**Tabla No 4 Resultados del porcentaje de recuperación y el sesgo.**

cantidad añadida	cantidad recuperada	% recuperación	sesgo	error relativo
80	80.02	100.02	-0.022	0.0269
90	88.81	98.68	1.322	1.4688
100	100.68	100.68	-0.681	0.6810
110	108.59	98.72	1.277	1.1613
120	120.91	100.75	-0.754	0.6286

Como se puede observar los porcentajes de recuperación todos están próximos al cien por ciento, además todos están entre 98 y el 102 %, lo cual demuestra buena exactitud de la cantidad adicionada con la obtenida experimental. Esto lo podemos observar en el gráfico No 4 de los porcentajes de recuperación para cada nivel con los límites permitido.

**Gráfico 4. Porcentajes de recuperación para cada nivel**



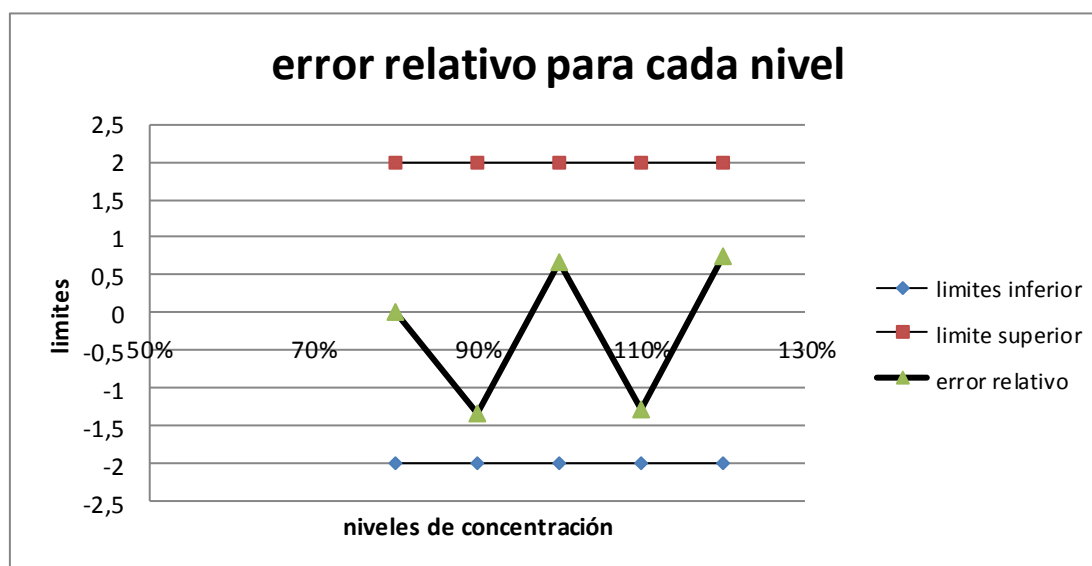




Como se observa los porcentajes de recuperación para los diferentes niveles de concentración añadidos de yodo, todos se encuentran dentro de los porcentajes de recuperación permitidos que se observan como dos líneas horizontales en el gráfico que corresponden al 98% y el 102 %.

En el parámetro de la exactitud también es importante evaluar el sesgo el cual es la diferencia entre el valor experimental y el valor esperado, este lo podemos calcular como error relativo y estos deben estar entre el -2% y el 2 %, para ello se presenta el gráfico No5

**Gráfico 5. Error relativo para cada nivel de concentración**



Como se puede observar para cada nivel adicionado de yodo en el preparado farmacéutico, su porcentaje de error relativo están dentro de los límites permisibles por lo que se puede afirmar que el método presenta exactitud para las cantidades de yodo adicionadas.

#### **VI.1.4 Precisión.**

La precisión se puede expresar de varias maneras entre ellas tenemos la Repetibilidad y Reproducibilidad, por ello para esta técnica volumétrica decidimos evaluar estos dos parámetros por medio de su coeficiente de variación.

Para la Repetibilidad se realizó la valoración de tres soluciones las cuales contenían cada una de ellas 90, 100 y 110 mg de yodo adicionado y se determinó su contenidos



experimental realizando seis réplica para cada nivel de concentración en un día, los resultados de los porcentajes de recuperación de cada una de las soluciones se presentan en la tabla No 5.

**Tabla N° 5. Repetibilidad. Porcentaje de recuperación de cada nivel adicionado**

nivel añadido	90 mg	100 mg	110 mg
réplicas	% recuperado	% recuperado	% recuperado
1	99.66	101.56	100.72
2	98.19	100.24	100.72
3	99.66	98.93	100.72
4	98.19	98.93	99.52
5	101.12	101.56	98.32
6	99.66	101.56	99.52
<b>promedio</b>	99.41	100.46	99.92
<b>desviación</b>	1.10	1.30	0.98
<b>CV</b>	1.11	1.29	0.98

Como se puede observar para las soluciones en estudio primeramente el porcentaje de recuperación de cada una de ellas se encuentra entre los límites permitidos (98% y 102%) y además todas las series de resultados presentaron coeficientes de variación relativamente bajos menores del 2 % que es lo que se recomienda para técnicas volumétricas, por lo que podemos afirmar que el método para la determinación de yodo en soluciones farmacéuticas presenta muy buena Repetibilidad. Para reproducibilidad se realizó la misma determinación que en la Repetibilidad pero los análisis fueron realizados por un analista diferente y en día diferente (lo cual llamaremos %R 2), luego para evaluar la Reproducibilidad se tomó como una sola matriz de datos los resultados de los dos analistas en los dos días diferentes los cuales se presentan en la tabla No 6.



**Tabla N° 6. Matriz de datos para reproducibilidad.**

nivel añadido	90 mg		100 mg		110 mg	
Réplicas	%R	%R2	%R	%R2	%R	%R2
1	99.66	101.12	101.56	98.92	100.72	99.52
2	98.19	101.12	100.24	98.92	100.72	99.52
3	99.66	99.66	98.93	100.24	100.72	95.92
4	98.19	101.12	98.93	98.92	99.52	95.92
5	101.12	102.59	101.56	101.56	98.32	98.32
6	99.66	99.66	101.56	98.92	99.52	99.52
<b>Promedio</b>	100.15		100.02		99.02	
<b>Desviación</b>	1.30		1.24		1.65	
<b>CV</b>	1.30		1.24		1.67	

De la misma manera se evalúa el coeficiente de variación y se obtienen de nuevo valores bajos menores del 2 por lo que podemos afirmar que el método para la determinación de yodo en soluciones farmacéuticas presenta muy buena Reproducibilidad.

#### **VI.1.5 Robustez.**

Para este parámetro se utilizó el diseño experimental según youden, el cual consiste en realizar ocho experimentos con siete o menos factores, los cuales son pequeñas variaciones seleccionados para demostrar la confiabilidad del método. Los factores que se estudiaron se detallan a continuación:

Analistas. A: analista1 y a: analista2.

Buretas. B: bureta1 y b: bureta2.

Concentraciones. C: concentración de valorante recién preparada y c: concentración de valorante preparada en días anteriores.

Día. D: día1 y d: día2.



Los resultados en recuperación de la determinación de yodo en muestras farmacéuticas para las ocho combinaciones se presentan en la tabla No 7.

**Tabla No 7. Robustez. Resultados de los ocho experimentos con sus combinaciones.**

experimentos	exp 1	exp 2	exp 3	exp 4	exp 5	exp 6	exp 7	exp 8
<b>combinaciones</b>	A	A	A	A	a	a	a	a
	B	B	b	b	B	B	b	b
	C	c	C	c	C	c	C	c
	D	D	d	d	d	d	D	D
<b>resultados</b>	2.00	1.99	1.98	1.97	2	1.99	1.99	2.00
	DESV (sr)	0.01069	$\sqrt{2} * S$	0.0151				

Para poder evaluar la robustez es necesario restar los valores altos (mayúsculas) menos los valores bajos (minúsculas) y esta diferencia nos debe dar menor que el valor de 0.01512 obtenido experimentalmente de los resultados. La diferencia de esos valores se presenta en la tabla No 8

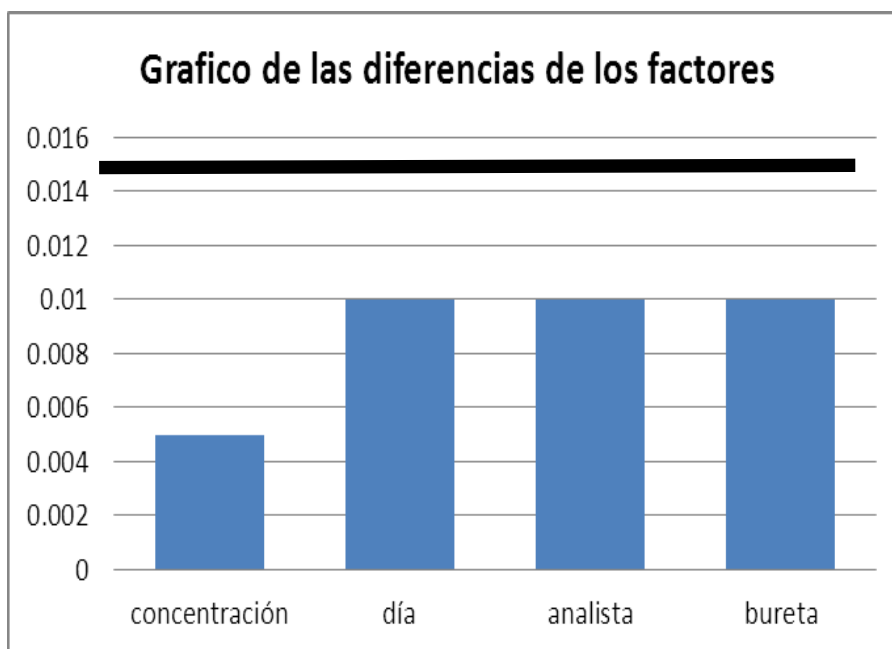
**Tabla No 8. Robustez. evaluación de cada factor.**

Factor	Suma de variables altas	Suma de variables bajas	Diferencia	Evaluación de cada factor	
<b>Resultados</b>	A A	1.985	1.995	0.01	NO SENSIBLE A VARIABLE
	B B	1.995	1.985	0.01	NO SENSIBLE A VARIABLE
	C C	1.9925	1.9875	0.005	NO SENSIBLE A VARIABLE
	D D	1.995	1.985	0.01	NO SENSIBLE A VARIABLE

Como se puede observar en los resultados cuando analizamos cada factor la diferencia de cada factor evaluado es menor que el valor de 0.01512, en el gráfico No 6 se observa que todas las diferencias están por debajo del valor permitido.



**Gráfico N° 6 evaluación de cada factor.**



Dado los resultados el factor analista, bureta, concentración y día no alteran o provocan cambios en los resultados de la determinación de yodo en preparados farmacéuticos por lo que podemos afirmar que el método es robusto frente a esos factores estudiados.

## **VI.2 CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE PARÁMETROS DE VALIDACIÓN.**

Cuando evaluamos los parámetros de validación de un método debe de reportarse una declaración de aptitud el cual consiste en evaluar cada parámetro y compararlo con los niveles de aceptación para ver el cumplimiento de cada uno de ellos. En la tabla No 9 se presentan los criterios de aceptación de cada uno de los parámetros.



**Tabla N° 9 evaluación de los criterios de aceptación.**

Parámetro	Criterio de aceptación	de Resultados	Cumplimiento
<b>Intervalo lineal</b>	a) Comportamiento lineal en la gráfica de concentración vs respuesta analítica. b) Datos aleatorios en el gráfico de residuales	Comportamiento lineal de la grafica. Residuales aleatorios a la recta de mejor ajuste	Cumple
<b>Intervalo de trabajo</b>	a) Pendiente: valor cercano a 1 b) Coeficiente de correlación: $r \geq 0.99$	Pendiente = 1.015603 $r = 0.998$	Cumple
<b>Exactitud. Recuperación y sesgo</b>	Recuperaciones entre 98% y 102 %	Valores entre 98.72 y 100.75 para 5 niveles	Cumple
<b>Precisión</b>	CV < 2 %		Cumple
<b>Repetibilidad.</b>		Menores de 1.3	
<b>Reproducibilidad</b>		Menores de 1.7	
<b>Robustez</b>	Diferencia de factores menores que $\sqrt{2} * S$	Diferencias entre 0.005 y 0.01 menores que 0.015	Cumple

Observaciones: dado que todos los parametros de validación evaluados cumplen con los criterios de aceptación podemos afirmar que el método determinación del contenido de yodo en preparados farmacéuticos es apto para su plicación.



### VI.3 EVALUACIÓN DE LA INCERTIDUMBRE.

Para evaluar la incertidumbre de la medición de yodo en una solución tópica por volumetría se siguieron los pasos recomendados por la GUM: 2008, guía para la medición de las incertidumbres.

#### VI.3.1 Identificación del modelo matemático y las fuentes de incertidumbre.

Primeramente se encontró el modelo matemático que se utiliza para calcular la concentración. El modelo matemático es el siguiente:

$$mgI = N_T V_T P_I$$

Como la normalidad del tiosulfato es  $N_T = \frac{m}{P_D V_E}$

entonces el modelo matemático es :

$$g I = \frac{m V_T P_I V_1}{P_D V_E V_2 1000}$$

Dónde:

m : miligramos de dicromato de potasio pesados

$V_T$  : volumen de tiosulfato gastado en la valoración.

$P_I$  : peso equivalente de yodo

$P_D$ : peso equivalente de dicromato de potasio

$V_E$ : volumen gastado de tiosulfato para la estandarización.

$V_1$ : volumen donde se preparó la muestra de aforo en matraz de 100 mL.

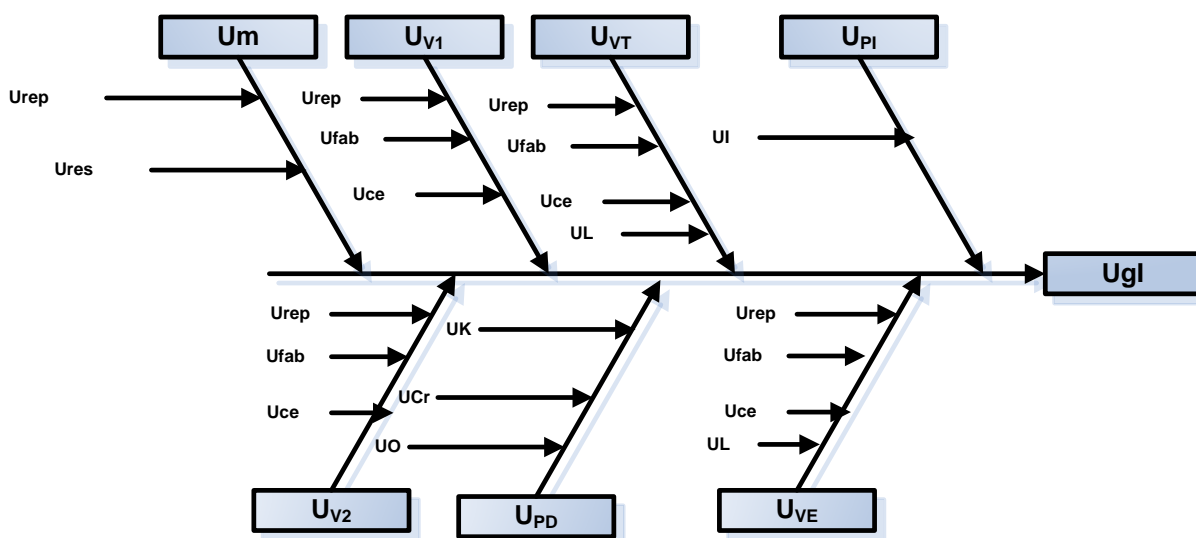
$V_2$ : alícuota tomada de la muestra para la valoración.

A partir del modelo matemático se identificaron las fuentes de incertidumbre para cada componente a través del diagrama causa/ efecto.



Cada uno de estos componentes tiene otras fuentes de incertidumbre los cuales se detallan en el diagrama que se presenta en la figura 7.

**Gráfico N° 7 Diagrama de causa-efecto para los componentes de la incertidumbre.**



En esto existen siete componentes o variables que influyen en la incertidumbre de los gramos de yodo en el producto y a partir de las fuentes de la incertidumbre obtenidos del modelo matemático y representado en el diagrama de causa y efecto, se evalúan cada uno de ellos.

### VI.3.2 Cuantificación de los componentes de la incertidumbre.

#### 3.2.1 Incertidumbre asociada a los miligramos de dicromato de potasio.

Debido a que la balanza analítica no presentaba certificado de calibración vamos a tomar en cuenta dos componentes los cuales son la Repetibilidad de una masa y la resolución de la balanza.

$$U_m = \sqrt{U_{rep}^2 + U_{res}^2}$$

$$U_m = \sqrt{\frac{s^2}{n} + \left( \left( \frac{resol}{2\sqrt{3}} \right) \right)^2}$$

Donde la  $U_m$  es  $3.1798 \text{ e-}5$





### 3.2.2 Incertidumbre asociada al volumen de tiosulfato gastado en la valoración y en la estandarización:

Para la incertidumbre del volumen gastado de tiosulfato en la valoración utilizando una bureta de 10 mL vamos a tomar en cuenta cuatro componentes los cuales son:

$$U_{V_T} = \sqrt{U_{rep}^2 + U_{fab}^2 + U_{exp}^2 + U_l^2}$$

Los primeros tres componentes son debido a la repetibilidad de las mediciones, la del fabricante que se refiere a la tolerancia de la bureta de 10 mL y la incertidumbre debido al coeficiente de expansión térmica del solvente y el último componente corresponde a las réplicas de la medición durante la estandarización o en la valoración de la muestra.

$$u(VT) = \sqrt{\left(\frac{a}{\sqrt{6}}\right)^2 + \frac{s^2}{n} + \left(\frac{VCE(\Delta T)}{2\sqrt{3}}\right)^2 + \frac{s^2}{n}} = 0.0502mL$$

$$u(VE) = \sqrt{\left(\frac{a}{\sqrt{6}}\right)^2 + \frac{s^2}{n} + \left(\frac{VCE(\Delta T)}{2\sqrt{3}}\right)^2 + \frac{s^2}{n}} = 0.008mL$$

### 3.2.3 Incertidumbre asociada al peso equivalente de yodo.

En la incertidumbre del peso equivalente de yodo tomamos en cuenta la incertidumbre del peso atómico del yodo.

$$U_{PI} = \frac{a_I}{\sqrt{3}} = 1.7321e-5$$

### 3.2.4 Incertidumbre asociada al peso equivalente de dicromato de potasio.

En la incertidumbre del peso equivalente del dicromato de potasio tomamos en cuenta la incertidumbre del peso atómico de cada uno de los elementos que forman el compuesto.

$$U_{PD} = \sqrt{U_K^2 + U_{Cr}^2 + U_O^2} = 0.0014$$



### 3.2.5 Incertidumbre asociada al matraz de 100 ml en la preparación de la muestra:

Para la incertidumbre del matraz de 100 ml utilizado en la preparación de la muestra vamos a tomar en cuenta tres componentes los cuales son:

$$U_{V_1} = \sqrt{U_{rep}^2 + U_{fab}^2 + U_{exp}^2}$$

Los componentes son debido a la repetibilidad de las mediciones, la del fabricante que se refiere a la tolerancia del matraz de 100 mL y la incertidumbre debido al coeficiente de expansión térmica del solvente.

$$U_{v_1} = \sqrt{\left(\frac{a}{\sqrt{6}}\right)^2 + \frac{s^2}{n} + \left(\frac{V_{Ce}(\Delta T)}{2\sqrt{3}}\right)^2} = 0.0568 \text{ mL}$$

### 3.2.6 Incertidumbre asociada a la pipeta de 5 mL en la toma de la alícuota de la muestra:

Para la incertidumbre de la pipeta de 5 mL utilizada al tomar la alícuota en la preparación de la muestra vamos a tomar en cuenta tres componentes los cuales son:

$$U_{V_2} = \sqrt{U_{rep}^2 + U_{fab}^2 + U_{exp}^2}$$

Los componentes son debido a la repetibilidad de las mediciones, la del fabricante que se refiere a la tolerancia de la pipeta de 5 mL y la incertidumbre debido al coeficiente de expansión térmica del solvente.

$$U_{v_2} = \sqrt{\left(\frac{a}{\sqrt{6}}\right)^2 + \frac{s^2}{n} + \left(\frac{V_{Ce}(\Delta T)}{2\sqrt{3}}\right)^2} = 0.0150 \text{ mL}$$

### **V.3.3 Cálculo de la incertidumbre combinada.**

Encontrado el modelo matemático se aplicó la ley de propagación de la incertidumbre, obteniéndose la siguiente ecuación para calcular la incertidumbre combinada.

$$U_{gl} = \sqrt{(U_m C_m)^2 + (U_{V_T} C_{V_T})^2 + (U_{P_I} C_{P_I})^2 + (U_{V_1} C_{V_1})^2 + (U_{P_D} C_{P_D})^2 + (U_{V_E} C_{V_E})^2 + (U_{V_2} C_{V_2m})^2}$$



Dónde:  $U_i$  es la incertidumbre de cada componente y  $C_i$  es el coeficiente de variación de cada componente. Donde cada coeficiente de variación se encuentra apartir de la derivada parcial de cada variable con respecto a los g de yodo.

$$cV_T = \frac{mP_I V_1}{P_D V_E V_2 1000} \quad C_m = \frac{V_T P_I V_1}{P_D V_E V_2 1000} \quad cP_I = \frac{mV_T P_I V_1}{P_D V_E V_2 1000} \quad cV_1 = \frac{mV_T P_I}{P_D V_E V_2 1000}$$

$$CP_D = \frac{mV_T P_I V_1}{P_D^2 V_E V_2 1000} \quad CV_E = \frac{mV_T P_I V_1}{P_D V_E^2 V_2 1000} \quad CV_2 = \frac{mV_T P_I V_1}{P_D V_E V_2^2 1000}$$

En la tabla 10 se resumen todos los parámetros que intervienen en la evaluación de la Incertidumbre de los gramos de yodo en esta tabla se muestran las variables  $x_i$  del modelo matemático de la ecuación ( ), el valor correspondiente de las incertidumbres ( $U_i$ ), los coeficientes de sensibilidad de cada variable ( $C_i$ ), el producto de  $\mu$  y  $C_i$ .

**Tabla N° 10 evaluación de la incertidumbre combinada.**

Variable	$x_i$	$U_i$	$C_i$	$U_i^2 C_i^2$
<b>M</b>	201	3.2E-05	0.0098	9.7E-14
<b>VT</b>	7.8	5.0E-02	0.2525	1.6E-04
<b>PI</b>	126.9	1.7E-05	0.0155	7.2E-14
<b>V1</b>	100	5.7E-02	0.0197	1.2E-06
<b>PD</b>	49.04	1.4E-03	0.0402	3.2E-09
<b>VE</b>	41.2	7.9E-03	0.0478	1.4E-07
<b>V2</b>	5	1.5E-02	0.3939	3.6E-05
			suma	2.0E-04
			$U_c$	1.4E-02



### VI.3.4 Contribución de cada uno de los componentes.

El índice de contribución o porcentaje de contribución (% Ind.) es calculado a partir de la ecuación:

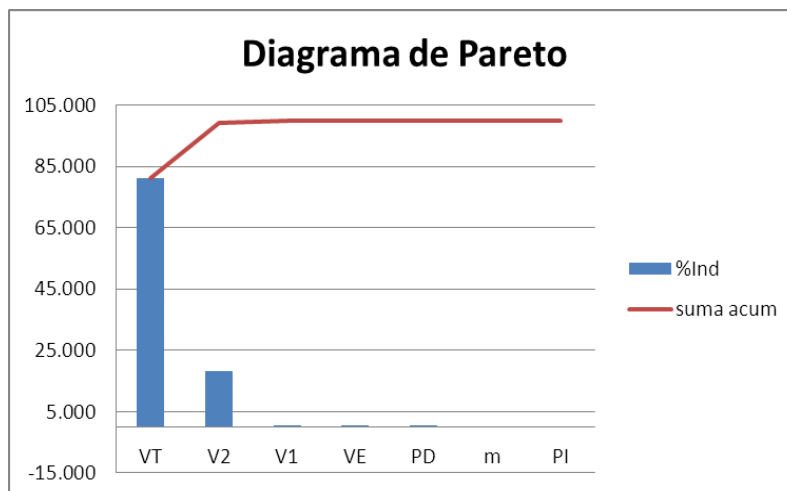
$$\text{Ind\%} = \frac{(U_i C_i)^2}{\sum (U_i C_i)^2} (100)$$

**Tabla N°11. Presupuesto de la Incertidumbre en la medición.**

xi	% Ind	suma acum
VT	81.151	81.151
V2	18.138	99.289
V1	0.632	99.921
VE	0.073	99.994
PD	0.006	100.000
m	4.910E-08	100.000
PI	3.655E-08	100.000

Luego cada contribución de cada componente se grafica en el diagrama de Pareto donde se observa que la mayor contribución es la proporcionada por la medición del volumen de tiosulfato gastado en la valoración, seguida por la incertidumbre de la pipeta de 5 ml al tomar la alícuota, los demás componentes presentaron contribuciones relativamente pequeños.

**Gráfico N° 8. Diagrama de Pareto para las contribuciones de las incertidumbres en la determinación de Yodo**





También en el mismo gráfico se observa que los dos primeros parámetros (VT y V!). Contribuyen con un 99.93 % del total de la incertidumbre.

### VI.3.5 Cálculo de la incertidumbre expandida.

Para una muestra de solución farmacéutica se encontró el contenido de yodo con su incertidumbre expandida, el contenido de yodo fue de 1.997 g de yodo y la incertidumbre expandida fue:

$$U_{exp} = K \cdot U_c = 2 \cdot 0.014 = 0.028 \text{ g de Yodo}$$

El intervalo de confianza es entonces:

$$gI \pm U_{exp} \quad \mathbf{1.997 \pm 0.028 \text{ g de Yodo}}$$

## VI.4 APLICACIÓN DEL MÉTODO DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE YODO EN PREPARADOS FARMACÉUTICOS.

Para aplicar el método validado se utilizaron cinco soluciones farmacéuticas elaboradas en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León y se realizó la valoración según método validado y se obtuvieron los resultados de los volúmenes gastado de tiosulfato y la concentración de yodo en las muestras, estos se presentan en la tabla No 12

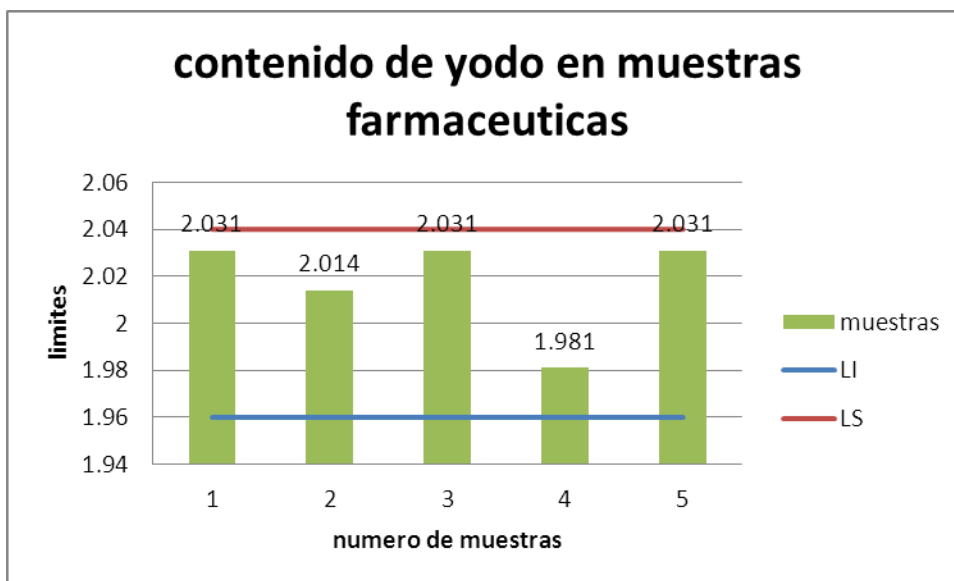
**Tabla N°12. Lectura de cinco muestras**

Muestra	VT	g yodo
M1	7.7	2.031
M2	7.6	2.014
M3	7.7	2.031
M4	7.5	1.981
M5	7.7	2.031



Si graficamos el contenido de Yodo y tomamos como criterio de aceptación del 98% al 102% (es decir valores entre 1.96 y 2.04 g de yodo) se observa que todos los valores de las muestras están entre los valores especificados.

**Gráfica N° 9. Contenido de Yodo en muestras.**



Por lo que podemos afirmar que las soluciones fabricadas presentan el contenido de Yodo entre los valores permitidos y lo demostramos através de la aplicación del método ya validado.



## VII. CONCLUSIONES

En la validación del método volumétrico para la determinación de yodo se evaluaron los parámetros de validación recomendados por comisión de control analítico y ampliación de cobertura “Criterios para la Validación de métodos Físico Químicos”. Para los métodos volumétricos los parámetros recomendados fueron: intervalo lineal, intervalo de trabajo, exactitud, precisión, robustez y evaluación de la incertidumbre.

En los resultados para el intervalo lineal e intervalo de trabajo se demostró que existe una relación lineal entre las variables de cantidades añadidas y respuesta analítica (volumen de tiosulfato gastado en la valoración), así como la cantidad añadida y cantidad recuperada, a través del coeficiente de regresión próximo a 1 ( $r^2= 0.996$ ), el comportamiento lineal de la gráfica de regresión así como la aleatoriedad de los residuales todos ellos cumplieron con los criterios de aceptación.

En la precisión la cual se evaluó como repetibilidad y reproducibilidad se obtuvieron valores de coeficientes de variación de 1.3 y 1.7 respectivamente, ambos menores de 2 el cual es el criterio de aceptación, demostrándose que existe buena precisión del método.

Otro parámetro evaluado fue el de la exactitud, el cual fue a través de los porcentajes de recuperación y el sesgo para cinco niveles de concentración los valores obtenidos fueron entre 98.72 y 100.75 los cuales están dentro del intervalos del 98 a 102 que son los de referencia para una buena exactitud, por lo cual demostramos que el método presenta buena exactitud.

La robustez se evaluó variando cuatro factores que eran los siguientes: analistas, buretas, días y preparación de concentraciones (tiosulfato), estos factores se evaluaron utilizando el diseño factorial de youden los cuales consisten en las posibles combinaciones de los factores para ocho experimentos, los resultados de las diferencias de valores altos menos valores bajos fueron entre 0.005 y 0.01 menores que 0.015 que es el criterio de aceptación,



por lo que podemos afirmar que ninguno de los factores altera los resultados obtenidos por el método.

En la evaluación de la incertidumbre se siguieron los pasos recomendados por la GUM:2008 donde se tomaron en cuenta las posibles variables que contribuyen en la propagación del error, esta evaluación se realizó para una muestra que se sabe contenía Yodo y se calculó la incertidumbre para cada variable así como la incertidumbre combinada de todas las variables y su incertidumbre expandida, obteniéndose una incertidumbre de 0.028 g de Yodo con un coeficiente de variación de 1.43 que es aceptables ya que es menor del 2 % .

Por último se aplicó el método para cinco soluciones seleccionadas aleatoriamente preparadas en el laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN - León y se determinó el contenido de yodo, obteniéndose valores aceptables entre 1.981 y 2.031 g de Yodo por cada 100 mL de solución por lo que se demuestra la aplicación del método validado y también que las soluciones de Yodo estudiadas cumplen con el contenido real de Yodo reportado.





## VIII. RECOMENDACIONES

Para el Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León que los análisis de resultados de esta tesis los utilice para el informe de validación del método, adaptándolos en formatos específicos del mismo Laboratorio.

Elaborar el protocolo de Validación del método volumétrico de contenido de yodo en tintura de Yodo al 2% del Laboratorio Mauricio Díaz Müller de la UNAN-León a partir de la información proporcionada en esta tesis.

Al Departamento de Farmacia industrial a seguir apoyando con reactivos y materiales necesarios para la realización de las prácticas experimentales para la culminación de trabajos de investigación. También con el apoyo de los docentes para la realización de los análisis



## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Suñol. J. (2001). Desinfección. Recuperado el 12 de junio de 2001, de <http://www.bvsde.paho.org/bvsacg/fulltext/desinfeccion/capitulo9.pdf>
2. AWWA. Standard methods for the examination of water and wastewater.19th Edition (1995).
3. Jones M. ERNS. Yodo. recuperado el 15 de marzo del 2000 de <http://www.sabelotodo.org/elementosquimicos/yodo.html>
4. Jeff. (2003).tintura de yodo definición. Recuperado. 12 de noviembre 2003, de <http://salud.kioskea.net/faq/9783-tintura-de-yodo-definicion>
5. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, reunida en Washington, D.C., entre los días 9 y 13 de marzo de 2005. Usp 30 capi 1225, pág. 749
6. Reglamento técnico centroamericano, productos farmacéuticos. Validación de Métodos analíticos para la Evaluación de la calidad de los Medicamentos **(RTCA 11.03.39: 06) pagina, 5.6**
7. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, reunida en Washington, D.C., entre los días 9 y 13 de marzo de 2005. USP 30 NF25, vol. 1 cap., 541 pág. 212-213
8. Aguilar G, Alcántara A, Chárvel A, García JL, Garzón A, Guerrero ME, et al. Validación de métodos analíticos.



9. United States Pharmacopoeial Convention. USP XXII. United States Pharmacopoeia. 22 ed. Easton: Mark Printing; 1990:1225, 1710.
10. Rampazoo P. Standardisation and Validation of Analytical Methods in the Pharmaceutical Industry. II Farmaco1990; 45:807-15.
11. Castro M, Gascón S, Pujol M, Sans JM, Vicente L. Validación de métodos analíticos. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Monografía AEFI. Sección Catalana. Comisión de Normas de Buena Fabricación y Control de la Calidad. Edición Hewlett Packard, 1989.
12. Calpena AC, Escribano E, Fernández C. Validación de los métodos analíticos. Farm Clin 1991;7(9):749-58. Recibido: 24 de noviembre de 1997. Aprobado: 31 de enero de 1998.
13. Vegas R. Guillermo. Comisión de control analítico y ampliación de cobertura; criterios para la validación de métodos físico químicos,16-02-2011
14. Douglas A. Skoog, Donald M. West, F. James Holler. Química analítica. Edición 4<sup>a</sup>.vol 2. Barcelona 1997. 2<sup>da</sup> reimpresión abril del 2001



## X. ANEXOS





## Materiales





## Materiales





## Materiales





**Datos de verificación de matraz volumétrico de 100 mL V1**

<b>pipeta vol:10ml</b>				
<b>T:30c</b>				
<b>p:760mmHg</b>				
<b>Erlenm.vacio:95.2187</b>				
<b>densd. Pesas:8.0g/cm</b>		8		
<b>densd. Aire:</b>		0.00111		
<b>d agua</b>		0.99567		
<b>matraz de 100 ml</b>				
<b>m</b>		Mvacio	V	
<b>98.8964</b>		98.9929	99.42343	
<b>98.9465</b>		99.0431	99.47380	
<b>98.9383</b>		99.0349	99.46556	
<b>98.7848</b>		98.8812	99.31124	
<b>98.6286</b>		98.7249	99.15421	
<b>98.7415</b>		98.8379	99.26771	
<b>98.9371</b>		99.0337	99.46435	
<b>98.7649</b>		98.8613	99.29123	
<b>98.8667</b>		98.9632	99.39358	
<b>98.9537</b>		99.0503	99.48104	
		S	0.11114	
<b>ce</b>	2.10E-04			
<b>V</b>	100			
<b>n</b>	10			
<b>s repet</b>	0.11114	Urep	0.03514535	
<b>tolerancias</b>	0.08	Ufab	0.03265986	
<b>delta T</b>	5	Uexp	0.03031089	
			<b>UV1</b>	<b>0.0568</b>





### Datos de verificación de pipeta volumétrico de 5 mL

<b>mva</b>	<b>mvacio</b>	<b>V</b>	
<b>4.8139</b>	4.8186	4.83955	
<b>4.8596</b>	4.8643	4.88550	
<b>4.8899</b>	4.8947	4.91596	
<b>4.8898</b>	4.8946	4.91586	
<b>4.8325</b>	4.8372	4.85825	
<b>4.855</b>	4.8597	4.88087	
<b>4.8326</b>	4.8373	4.85835	
<b>4.8625</b>	4.8672	4.88841	
<b>4.8207</b>	4.8254	4.84639	
<b>4.8208</b>	4.8255	4.84649	
	S	0.02808	
<b>ce</b>	2.10E-04		
<b>V</b>	5		
<b>n</b>	10		
<b>s repet</b>	0.02808	Urep	0.008879637
<b>tolerancias</b>	0.03	Ufab	0.012247449
<b>delta T</b>	5	Uexp	0.001515544
		<b>UV2</b>	<b>0.0152</b>



**Datos de verificación de bureta de 10 mL**

MI	m agua	Mva	mvacio	V		VL de valoración	VL estandarizacion
1	1.0047	1.0047	1.0057	1.0100 5		7.8	41.2
2	2.004	0.9993	1.0003	1.0046 3		7.6	41.1
3	3.0275	1.0235	1.0245	1.0289 5		7.6	41.2
4	4.0015	0.974	0.9750	0.9791 9		7.5	41.2
5	4.9856	0.9841	0.9851	0.9893 4		7.8	41.3
6	6.0049	1.0193	1.0203	1.0247 3		7.8	
7	6.9711	0.9662	0.9671	0.9713 5			
8	7.9803	1.0092	1.0102	1.0145 8	prom	7.68333333 3	41.2
9	8.9804	1.0001	1.0011	1.0054 3	S	0.12133516 5	0.06324555
10	9.9949	1.0145	1.0155	1.0199 1	N	6	
				0.0192 8			
			ce	2.10E- 04			
			V	10			
			n	10			
		s repet	0.01928	urep	0.00609758 7		
		Tolerancias	0.01	ufab	0.00408248 3		
		delta T	5	uexp	0.00303108 9		
		Lectura	0.1213351 6	UL	<b>0.04953487 4</b>		
		lectura en la E	0.0632455 5	UL E	<b>0.02828427 1</b>		
				UVT	<b>0.0502</b>		
				UVE	<b>0.0079</b>		



### Datos de verificación de la balanza

replicas	VALOR NOMINAL VALOR EXP				
1	5.0068				
2	5.0067	s rep	0.00004	urep	1.33333E-05
3	5.0067	resol	0.0001	Ures	2.88675E-05
4	5.0068				
5	5.0068			<b>Um</b>	<b>3.18E-05</b>
6	5.0068				
7	5.0068				
8	5.0068				
9	5.0068				
10	5.0068				
<b>s repet</b>	0.00004				
<b>N</b>	10				

### Incertidumbre del Yodo y del dicromato de potasio

		MASA ATOM	U IUPAC	U E	U
	yodo	126.90447	0.00003	1.73205E-05	1.73205E-05
				<b>U PI</b>	<b>1.73205E-05</b>

		MASA ATOM	U IUPAC	U E	U
	K	39.0983	0.0001	5.7735E-05	0.00011547
	Cr	51.9961	0.0006	0.00034641	0.002424871
	O	15.9994	0.0003	0.000173205	0.001212436
				<b>U PD</b>	<b>0.00271</b>



## GLOSARIO

### A:

**Alícuotas:** es una parte que se toma de un volumen (alícuota líquida) o de una masa (alícuota sólida) iniciales, para ser usada en una prueba de laboratorio.

**Amilosa:** es el producto de la condensación de D-glucopiranosas por medio de enlaces glucosídicos  $\alpha(1,4)$ , que establece largas cadenas lineales con 200-2500 unidades y pesos moleculares hasta de un millón; es decir, la amilosa es una  $\alpha$ -D-(1,4)-glucana cuya unidad repetitiva es la a-maltosa.

**Amilopectina:** es un polisacárido que se diferencia de la amilosa en que contiene ramificaciones que le dan una forma molecular parecida a la de un árbol: las ramas están unidas al tronco central (semejante a la amilosa) por enlaces  $\alpha$ -D-(1,6), localizadas cada 25-30 unidades lineales de glucosa. Su masa y su peso molecular son muy altos ya que algunas fracciones llegan a alcanzar hasta 200 millones de daltones.

**Amperométrica:** es una clase de titulaciones en donde el punto de equivalencia es determinado a través de la medición de una corriente eléctrica generada por una reacción redox

**Analito:** Es una especie química cuya presencia o contenido se desea conocer, identificable y cuantificable, mediante un proceso de medición química.

**Antisepsia:** se define como el empleo de medicamentos o de sustancias químicas (antisépticos) para inhibir el crecimiento, destruir, o disminuir el número de microorganismos de la piel, mucosas y todos los tejidos vivos.

### B:

**Bactericida:** es aquel que produce la muerte a una bacteria.



**C:**

**Calibración:** es el proceso de comparar los valores obtenidos por un instrumento de medición con la medida correspondiente de un patrón de referencia (o estándar).

**Catálisis:** es el proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción química, debido a la participación de una sustancia llamada catalizador y las que desactivan la catálisis son denominados inhibidores.

**Cáustico:** Estos productos pueden ser tanto ácidos como bases, orgánicos o inorgánicos. Normalmente los metales alcalinos, los metales alcalinotérreos y los hidróxidos suelen ser cáusticos.

**Cianosis:** es la coloración azulada de la piel, mucosas y lechos ungueales, usualmente debida a la presencia de concentraciones iguales o mayores a 5 g/dL de hemoglobina sin oxígeno en los vasos sanguíneos cerca de la superficie de la piel, o de pigmentos hemoglobínicos anómalos (metahemoglobina o sulfohemoglobina) en los hematíes o glóbulos rojos.

**Cicatrización:** es un proceso biológico mediante el cual los tejidos vivos reparan sus heridas dejando para el caso de las heridas cutáneas una cicatriz que puede ser estética o inestética.

**Cuantificación:** es el proceso de convertir un objeto a un grupo de valores discretos, como por ejemplo un número entero.

**Conductimetría:** es un método analítico basado en la conducción eléctrica de los iones en solución, que se utiliza para medir la molaridad de una disolución, determinada por su carga iónica, o salina, de gran movilidad entre dos puntos de diferente potencial

**Coyunturas:** conjunto de circunstancias contingentes y cambiantes que determinan una situación.

**CV:** coeficiente de variación.



**D:**

**Desinfección:** proceso físico o químico que mata o inactiva agentes patógenos tales como bacterias, virus y protozoos impidiendo el crecimiento de microorganismos patógenos en fase vegetativa que se encuentren en objetos inertes.

**Disolución:** es una mezcla homogénea a nivel molecular o iónico de dos o más sustancias, que no reaccionan entre sí, cuyos componentes se encuentran en proporción que varía entre ciertos límites.

**E:**

**Eritema:** es un término médico dermatológico para un enrojecimiento de la piel condicionado por una inflamación debida a un exceso de riego sanguíneo mediante vasodilatación.

**Espectrofotometría:** es la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe o transmite un sistema químico en función de la longitud de onda; es el método de análisis óptico más usado en las investigaciones químicas y bioquímicas.

**F:**

**Fungicida:** son sustancias tóxicas que se emplean para impedir el crecimiento o eliminar los hongos y mohos perjudiciales para las plantas, los animales o el hombre.

**G:**

**Gragea:** forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulado en tamaño y forma para un adecuado uso.

**Granel:** conjunto de bienes que se transportan sin empaquetar, ni embalar en grandes cantidades.



## **H:**

**Haloideo:** formado de la combinación de un metal con un metaloide.

**Hiperkalemia:** es un trastorno hidroelectrolítico que se define como un nivel elevado de potasio plasmático, por encima de 5.5mmol/L.

**Hipodérmicas:** que está o se pone debajo de la piel.

**Hipoglicemia:** es una concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50-60 mg por 100 ml.

**Hipotensión:** condición anormal en la que la presión sanguínea de una persona es mucho más baja de lo usual, lo que puede provocar síntomas como vértigo o mareo.

**Hipoxia:** es un estado en el cual el cuerpo completo (hipoxia generalizada), o una región del cuerpo (hipoxia de piel loca), se ven privado del suministro adecuado de oxígeno.

## **I:**

**Ignición:** ocurre cuando el calor que emite una reacción llega a ser suficiente como para sostener la reacción química.

**Impermeables:** material que no muestra permeabilidad.

**Impurezas:** cualquier sustancia extraña en un cuerpo o materia.

**Inequívoca:** que no admite duda o equivocación.

**Intervalo:** espacio o distancia que media entre dos momentos o entre dos puntos.

**Irrigaciones:** introducción de un líquido en una cavidad especialmente en el intestino.

## **L:**

**Logaritmo:** exponente a que es necesario elevar una cantidad positiva para que resulte un número determinado.



**M:**

**(m):** miligramos de dicromato de potasio.

**Micobacterias:** bacteria aeróbica baciliforme de micelio rudimentario.

**Microorganismos:** es un ser vivo, o un sistema biológico, que solo puede visualizarse con el microscopio.

**Molaridad:** es una medida de la concentración de un soluto en una disolución, o de alguna especie molecular, iónica, o atómica que se encuentra en un volumen dado expresado en moles por litro.

**Mucosa:** es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo subyacente que reviste las paredes internas de los órganos que están en contacto con el exterior del cuerpo

**O:**

**Osmolaridad:** Es la medida usada por biólogos, farmacéuticos, médicos, enfermeros, odontólogos y veterinarios para expresar la concentración total (medida en osmoles/litro en vez de en moles/litro como se hace en química) de sustancias en disoluciones usadas en medicina.

**P:**

**Polarimetría:** es la medición de la rotación angular de las sustancias ópticamente activas en un plano de luz polarizada. En la práctica la polarimetría es un método para la determinación de la concentración de soluciones, muy empleado en las industrias química y alimenticia, y especialmente en la industria azucarera.

**Polisacárido:** son biomoléculas formadas por la unión de una gran cantidad de monosacáridos. Se encuentran entre los glúcidos, y cumplen funciones diversas, sobre todo de reservas energéticas y estructurales

**Plasma:** el cuarto estado de la materia y el más abundante del universo.

**Precipitación:** reacción química en la cual se produce un sólido a partir de líquidos.





**Precisión:** capacidad de un instrumento de dar el mismo resultado en mediciones diferentes realizadas en las mismas condiciones.

**P<sub>I</sub>:** Peso equivalente de yodo.

**P<sub>D</sub>:** Peso equivalente de dicromato de potasio.

**R:**

**(r):** coeficiente de correlación.

**Referencia:** es una relación entre ciertas expresiones y aquello de lo cual se habla cuando se usan dichas expresiones

**Refracción:** es el cambio de dirección que experimenta una onda al pasar de un medio material a otro. Solo se produce si la onda incide oblicuamente sobre la superficie de separación de los dos medios y si estos tienen índices de refracción distintos.

**S:**

**Serosas:** membrana que recubre diversas cavidades del organismo.

**Solubilidad:** es una medida de la capacidad de disolverse una determinada sustancia (solute) en un determinado medio (solvente).

**Sublimación:** es el proceso que consiste en el cambio de estado de sólido al estado gaseoso sin pasar por el estado líquido

**T:**

**Titulación:** es un método de análisis químico cuantitativo en el laboratorio, que se utiliza para determinar la concentración desconocida de un reactivo conocido.

**Turbidez:** falta de transparencia de un líquido debido a la presencia de partículas en suspensión.



**V:**

**V<sub>E</sub>:** Volumen gastado de tiosulfato para la estandarización.

**V<sub>1</sub>:** Volumen donde se preparó la muestra de aforo en matraz de 100m.

**V<sub>2</sub>:** Alícuota tomada de la muestra para la validación.

**Volatilidad:** es una medida de la frecuencia e intensidad de los cambios del precio de un activo o de un tipo definido como la desviación estándar de dicho cambio en un horizonte temporal específico.