

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
UNAN – LEÓN**



“TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA.”

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS POTENCIOMÉTRICOS PARA
LA DETERMINACIÓN DE HIERRO EN TABLETAS Y EVALUACION DE SUS
INCERTIDUMBRES”**

PRESENTADA POR:

Br. MARIELA DEL SOCORRO ALEMÁN MOLINA

Br. OSCAR ANTONIO RODRIGUEZ VILLAVICENCIO.

CATEDRÁTICO GUÍA:

MSc. FABIO PALLAVICCINI NARVÁEZ.

Lic. MANUEL VANEGAS CARVAJAL.

LEÓN, NICARAGUA, FEBRERO DEL 2008.



INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. OBJETIVOS	5
Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
IV. MARCO TEORICO	6
IV.1 El hierro	6
IV.1.1 Generalidades del hierro	6
IV.1.2 Propiedades químicas del hierro	6
IV.1.3 Usos del hierro	7
IV.1.3.1 Usos del hierro en la Industria	7
IV.1.3.2 Usos del hierro en el organismo humano	7
IV.1.4 Fuentes naturales de hierro en Alimentos	7
IV.1.5 Ciclo del hierro en el organismo humano	8
IV.1.6 Necesidades de hierro en los principales grupos de riesgo	9
IV.1.7 Causas de la ausencia del hierro	11
IV.1.8 Métodos de determinación de hierro	12
IV.1.8.1 Método por titulación Potenciométrica	13
IV.1.8.1.1 Electrodo de referencia	14
IV.1.8.1.2 Electrodo Indicadores o de trabajo	14
IV.2 Precisión de un procedimiento analítico	15
IV.3 Cálculo de la precisión intermedia de series diferentes. Diseños anidados	16
IV.4 Verificación de la comparabilidad en medidas químicas	17
IV.5 Verificación de la trazabilidad utilizando un método de referencia	18
IV.6 Aproximación ISO para el cálculo de la incertidumbre	21
V. PARTE EXPERIMENTAL	25
V.1 Materiales	25
V.2 Reactivos	26
V.3 Procedimientos	26
V.3.1 Preparación de soluciones	26
V.4 Estandarización de Permanganato de Potasio	27
V.5 Estandarización del Sulfato Cérico	28
V.6 Procedimiento para la determinación de hierro en tabletas	28
V.6.1 Método Potenciométrico con permanganato de potasio (Método Alternativo “B”)	28
V.6.2 Método Potenciométrico con Sulfato Cérico(Método de referencia “A”)	29
V.7 Comparación de métodos	30



VI. RESULTADOS Y DISCUSION	32
VI.1 Comparación de métodos	32
VI.1.1 Comparación de la precisión	33
VI.1.2 Comparación de la Veracidad	39
VI.2 Estimación de la Incertidumbre en la medición potenciométrica de hierro en tabletas con permanganato de potasio (KMnO_4)	41
VI.2.1 Descripción del método	41
VI.2.2 Modelo matemático para la medición de hierro en Tabletass	41
VI.2.3 Identificación de las fuentes de incertidumbre del proceso de Titulación de hierro contenido en las tabletas con disolución de KMnO_4	41
VI.2.4 Cuantificación de los componentes de incertidumbre	42
VI.2.4.1 Estimación de la incertidumbre correspondiente al peso de la Muestra	42
VI.2.4.1.1 calibración de la balanza	42
VI.2.4.1.2 Resolución de la balanza	43
VI.2.4.2 Estimación de la incertidumbre del volumen de KMnO_4 gastado en la titulación de la muestra	43
VI.2.4.2.1 Tolerancia de la bureta	43
VI.2.4.2.2 Resolución de la bureta	44
VI.2.4.2.3 Temperatura de la disolución de KMnO_4	44
VI.2.4.2.4 Estimación de la incertidumbre de aforo de la bureta	44
VI.2.4.2.5 Estimación de la incertidumbre en la detección del punto final	44
VI.2.4.3 Incertidumbre de la lectura del potencial (mV) con el pH-metro TACUSSEL	45
VI.2.4.3.1 Precisión del pH-metro TACUSSEL	45
VI.2.4.3.2 Resolución del pH-metro TACUSSEL	45
VI.2.4.3.3 Repetibilidad de la lectura de los milivoltios	45
VI.2.4.4 Estimación de la incertidumbre de la concentración de permanganato de potasio	46
VI.2.4.4.1 Modelado del proceso de estandarización	46
VI.2.4.4.2 Identificación de las fuentes de incertidumbres del proceso de estandarización	47
VI.2.4.4.3 Calculo de las fuentes de incertidumbres identificadas	47
VI.2.4.4.3.1 Estimación de la incertidumbre del volumen de permanganato de potasio gastado en la estandarización	47
VI.2.4.4.3.2 Estimación de la incertidumbre del volumen de alícuota (V_a) Y del volumen de la dilución (V_m)	48
VI.2.4.4.3.3 Estimación de la incertidumbre del peso de oxalato de sodio	49
VI.2.4.4.3.4 Estimación de la incertidumbre de la pureza del oxalato de Sodio	50



VI.2.4.4.3.5 Estimación de la incertidumbre del peso molecular del oxalato de sodio	50
VI.2.4.4.3.6 Estimación de la incertidumbre combinada asociada a la concentración del KMnO_4 estandarizado con oxalato de sodio	51
VI.2.5 Estimación de la incertidumbre combinada asociada al proceso de determinación de hierro en tabletas con permanganato de potasio	53
VI.2.6 Presupuesto de incertidumbre en la determinación potenciométrica de hierro en tabletas utilizando KMnO_4 como titulante	54
VI.3 Estimación de la incertidumbre en la medición potenciométrica de Hierro en tabletas con Sulfato Cérico $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$	56
VI.3.1 Descripción del método	56
VI.3.2 Modelo matemático para la medición de hierro en tabletas	56
VI.4 Aplicación de los métodos (Método de Referencia “A” y Método Alternativo “B”) al análisis de hierro en tabletas	61
VII. CONCLUSIONES	65
VIII. RECOMENDACIONES	68
IX. BIBLIOGRAFIA	69
X. GLOSARIO DE TERMINOS	73
XI. ANEXOS	75



I. RESUMEN

Durante el desarrollo del presente trabajo primeramente se llevó a cabo la comparación del Método Alternativo “B” con el Método de Referencia “A” ambos métodos son utilizados para la determinación de hierro en tabletas, estos son dos métodos potenciométricos en los cuales se utilizan como titulante Permanganato de potasio y Sulfato Cérico para el método B y para el método A respectivamente. Como primer paso de la comparación de estos se procedió a realizar un diseño anidado completo de dos factores el cual consistió en realizar análisis de una muestra determinada durante cinco días consecutivos con ambos métodos, realizándose tres réplicas por cada análisis y posteriormente se calcularon los promedios de estas tres réplicas y el promedio de los promedios (Gran Promedio) con su varianza, así como la varianza asociada a la repetibilidad, la varianza entre análisis y la varianza asociada a la precisión intermedia, éstas se calcularon a partir de los resultados del ANOVA de un factor aplicado en ambos métodos. Posteriormente se procedió a evaluar la precisión de ambos métodos por medio del estadístico “F” calculado a partir del mismo ANOVA. Seguidamente se evaluó la repetibilidad y la precisión intermedia de ambos métodos por medio del test de Fisher. También se evaluó la precisión de ambos métodos mediante el uso de gráficos de control y se evaluó la veracidad del método alternativo con respecto al método de referencia utilizando el test de student.

Como segundo paso se estimó la incertidumbre total asociada en la determinación del contenido de hierro en tabletas por ambos métodos para ello primero se dedujo el modelo matemático a utilizar para el cálculo del porcentaje de hierro, se identificaron todas las posibles fuentes de incertidumbre involucradas en éste proceso y luego se cuantificaron todos los componentes de incertidumbre para ambos métodos, posteriormente se estimó la incertidumbre combinada para finalmente estimar la incertidumbre expandida asociada a la determinación de hierro en tabletas.

Seguidamente se determinó el sesgo del método alternativo con respecto al método de referencia obteniéndose los valores de: 1.956, 1.646 y 4.186 en las muestras de Intrafer, Kalemferfol y Sulfato Ferroso respectivamente y finalmente se confirmó si las



concentraciones de hierro contenidas en las muestras de tabletas analizadas estaban dentro del rango establecido en la farmacopea el cual es de 95.0 – 110.0 por ciento de lo reportado por el fabricante.



II. INTRODUCCIÓN

El hierro es uno de los micro elementos de mayor importancia dentro del organismo ya que éste forma parte de los glóbulos rojos de la sangre, una proteína combinada con cuatro moléculas de hierro constituyen la hemoglobina. Algunas funciones importantes que desempeña el hierro en nuestro organismo son las siguientes: transporta el oxígeno por la sangre hacia los tejidos, transportador de proteínas, realiza el metabolismo de la vitamina “B” y además es parte de la estructura de la enzima catalasa la cual sirve de protección contra los radicales libres.^{[1]; [4]}

Una de los principales problemas en la salud es la deficiencia de hierro la cual puede producir ciertos malestares como fátiga, baja concentración y bajo rendimiento así como algunas enfermedades como la anemia, ritmo cardíaco rápido y dificultad para respirar. En las personas que presentan estos síntomas se les recomienda ingerir alimentos enriquecidos con hierro los cuales se encuentran en algunos alimentos derivados de las carnes y en algunos cereales integrales, legumbres, ciertas frutas y hortalizas. Sin embargo muchas veces es recomendable suministrar dosis de hierro através de suplementos vitamínicos^{[2]; [3]}.

Las dosis recomendadas de hierros son de 30 a 90 mg de hierro diario dependiendo de la edad, sexo y nivel de deficiencia que se presente en las personas, por otro lado el exceso de hierro puede traer como consecuencias algunas enfermedades como: cirrosis, diabetes, artritis, trastornos cardíacos, impotencia y la destrucción masiva de glóbulos rojos^{[2]; [3]}. Algunos comprimidos reportan un contenido de hierro elemental entre 30 y 60 mg por tableta (comprimido) dependiendo del nombre del comprimido y de la casa comercial, basado en ésto los médicos prescriben las dosis a sus pacientes, por tanto es de suma importancia verificar y realizar un control del contenido de hierro en estos comprimidos (tabletas), actualmente en Nicaragua se realizan mediciones de control tanto en los laboratorios farmacéuticos de las empresas de producción, así como en laboratorios privados. Sin embargo no se han encontrado antecedentes de estudios monográficos del contenido de hierro en comprimidos, pero si se encuentran estudios en otros tipos de matrices.^{[5]; [6]; [7]; [8]}



Una de las técnicas más útiles para determinar el contenido de hierro en los comprimidos es la potenciometría (mediante una titulación potenciométrica),^{[9];[10];[11]} y es la que se ha utilizado en el presente trabajo monográfico para determinar el contenido de hierro elemental, utilizando agentes oxidantes tales como: Sulfato Cérico y Permanganato de Potasio, el sistema de electrodos utilizados son el electrodo de platino y el electrodo de calomel saturado (electrodos de trabajo y referencia respectivamente) y como potenciómetro se utilizó un pH-metro marca “TACUSSEL”.



III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

- 1 Llevar a cabo la comparación de un Método Alternativo con un Método de Referencia y evaluar la incertidumbre final asociada a la determinación de hierro elemental en tabletas por ambos métodos.

III.2. Objetivos Específicos

- 1 Llevar a cabo un diseño anidado completo de dos factores para ambos métodos
- 2 Comparar la precisión de ambos métodos
- 3 Realizar cartas de control para ambos métodos
- 4 Comparar la veracidad de los métodos
- 5 Deducir el modelo matemático para el cálculo del % de hierro en tabletas para ambos métodos
- 6 Identificar todas las fuentes de incertidumbres involucradas en el proceso, cuantificando todos sus componentes y estimando las incertidumbres combinada y expandida asociadas a la determinación de hierro en tabletas para ambos métodos
- 7 Encontrar el sesgo del método alternativo con respecto al método de referencia para el análisis de una muestra
- 8 Evaluar el porcentaje de recobro según lo reportado en las muestras



IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. El hierro

IV.1.1. Generalidades del hierro

El hierro (Fe) es el cuarto elemento más abundante en la tierra después del oxígeno, el silicio y el aluminio. Es un metal maleable, tenaz, de color gris plateado y magnético. Es un oligoelemento ampliamente distribuido en la naturaleza y que en el organismo desempeña funciones vitales, puesto que participa prácticamente en todos los procesos de óxido-reducción. ^{[1];[13]}

IV.1.2. Propiedades químicas del hierro

El hierro se puede encontrar en dos formas químicas. En su forma sólida, existe en forma de metal o en compuestos que lo contienen. En solución acuosa, el hierro se encuentra en dos estados de oxidación, Fe^{2+} (forma ferrosa), y Fe^{3+} (forma férrica).

Una propiedad especial del hierro es su facilidad para cambiar entre éstas dos formas, lo que le permite actuar como catalizador en la reacciones redox, donando o aceptando electrones. Algunas de las principales actividades biológicas de las sustancias que contienen hierro en relación con el oxígeno y con el metabolismo energético dependen de la propiedad reactiva del elevado potencial redox. ^[1]

Esta reactividad del hierro puede ser extremadamente peligrosa, es por esto que se encuentran estrictamente controladas en el organismo, gracias a la captación del metal por una proteína transportadora o por la presencia de otras moléculas con características antioxidantes. Hay que agregar que el hierro, en el ambiente reductivo celular, también tiene efectos dañinos, pues reacciona no-enzimáticamente con peróxidos. ^[1]



IV.1.3. Usos del Hierro

IV.1.3.1 Usos del hierro en la Industria

El uso más extenso del hierro (fierro) es para la obtención de aceros estructurales; también se producen grandes cantidades de hierro fundido y de hierro forjado. Entre otros usos del hierro y de sus compuestos se tienen la fabricación de imanes, tintes (tintas, papel para heliográficas, pigmentos pulidores) y abrasivos.^[13]

IV.1.3.2 Usos del hierro en el organismo humano

Este micronutriente cumple un rol esencial en el transporte de oxígeno, ya que se combina con proteínas para formar la hemoglobina, forman parte de las células sanguíneas que transportan oxígeno a los distintos tejidos del organismo. También forma parte de la mioglobina que es la responsable del color rojo de los músculos y del almacenamiento de oxígeno por los mismos y se encuentra en muchos otros minerales y está presente en las aguas freáticas.

El hierro puede ser encontrado en carne, productos integrales, patatas y vegetales. El cuerpo humano absorbe hierro de animales más rápido que el hierro de las plantas.^[13]

IV.1.4. Fuentes naturales de Hierro en Alimentos

➤ <i>Frijoles secos.</i>	➤ <i>Carne.</i>
➤ <i>Espinacas.</i>	➤ <i>Pescado.</i>
➤ <i>Acelgas.</i>	➤ <i>Aves de corral.</i>
➤ <i>Trigo integral.</i>	➤ <i>Hígado.</i>
➤ <i>Jugo de ciruela.</i>	➤ <i>Yema de huevo.</i>
➤ <i>Frutas secas.</i>	➤ <i>Mariscos.</i>

Estas fuentes naturales de hierro tienen un rango entre 1-8 mg/100mg de Hierro.^[13]



IV.1.5. Ciclo del hierro en el organismo humano

El hierro en el organismo puede ser clasificado como: (1) Esencial, ya que está asociado a componentes que tienen roles fisiológicos específicos, y (2) De almacenamiento, el cual parece que regula la homeostasis del hierro y provee de reserva. ^[13]

Los componentes esenciales incluyen la hemoglobina, en la que la porción hemo participa en el transporte de Fe desde los pulmones hacia los tejidos, enzimas mitocondriales que utilizan Fe, que son esenciales para la producción oxidativa de energía celular, y la mioglobina del músculo. El compartimiento de almacenamiento está constituido por la ferritina y la hemosiderina. ^[13]

La circulación del hierro, entre esencial y de reserva, se produce a través de un ciclo prácticamente cerrado y muy eficiente. Del total del hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña proporción a través de las heces, la orina y el sudor. La reposición de esta pequeña cantidad se realiza a través de la dieta, a pesar de que la proporción de hierro que se absorbe de los alimentos es muy baja, entre 1 y 2 mg (aproximadamente el 10% de la ingesta total). ^[13]

La absorción del hierro ocurre principalmente en el duodeno y parte superior del yeyuno. La membrana de la mucosa intestinal tiene la facilidad de atrapar al hierro y permitir su paso al interior de la célula. Una vez que el hierro entra a la célula, la ceruloplasmina se encarga de oxidar el Fe^{2+} a Fe^{3+} , para que así sea captado por la apotransferrina, que se transforma a transferrina que posteriormente circula en el plasma unido a la transferrina. El hierro que excede la capacidad de transporte intracelular es depositado como ferritina, de la cual una parte puede ser posteriormente liberada a la circulación. ^[13]

La mayor parte del hierro en el cuerpo está conformando la hemoglobina en precursores de eritrocitos y en células rojas ya maduras. Aproximadamente de un 10 a 15% está presente como mioglobina en el músculo y en otros tejidos formando parte de enzimas y citocromos.



El hierro se almacena principalmente en células del hígado y en los macrófagos del sistema retículo endotelial. Estos macrófagos proporcionan la mayoría del hierro que es reutilizable para la síntesis de hemoglobina en la médula ósea.^[13]

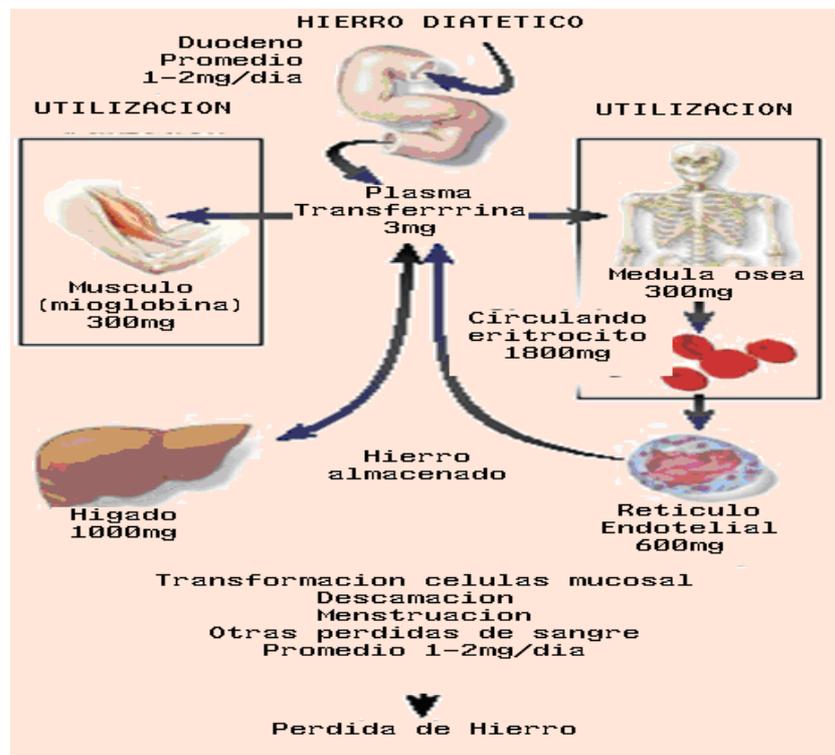


Figura 1. Ciclo del hierro en el ser humano. Distintas vías que toma este metal en nuestro organismo

IV.1.6. Necesidades de hierro en los principales grupos de riesgo

Los requerimientos de hierro en cada etapa de la vida están determinados por los cambios fisiológicos a que se enfrenta el organismo durante su desarrollo.^[13]

1. Al nacer, el niño sustituye el suministro seguro de hierro aportado por la placenta por otro mucho más variable y con frecuencia insuficiente, proveniente de los alimentos.



2. Durante la infancia, las necesidades de hierro para el crecimiento son menores, alrededor de 10 mg/día, pero continúan siendo elevadas en términos de ingesta relativa, cuando se comparan con las del adulto, por lo que no desaparece el riesgo de desarrollar una deficiencia de hierro. En este período es importante evitar los malos hábitos dietéticos que limitan la ingesta de hierro o alteran su biodisponibilidad.^[13]

3. En la adolescencia se produce nuevamente un incremento de las demandas de hierro, como consecuencia del crecimiento acelerado. En consecuencia, un adolescente varón requiere alrededor de 350 mg de hierro por año durante el pico de crecimiento de la pubertad.^[13]

Tabla No. 1, Necesidades diarias, síntomas de carencia y de exceso de hierro

NECESIDADES DIARIAS DE HIERRO	
Niños hasta los 10 años	8-10 mg
Niños hasta los 15 años	12-15 mg
Jóvenes y adultos	10-15 mg
Mujeres embarazadas	30-40 mg
Mujeres en período de lactancia	10-25 mg
Deportistas de elite	20-30 mg
SINTOMAS DE CARENCIA	
manejo Anemia, piel pálida o áspera, problemas de concentración, dificultad respiratoria, fatiga, rayas verticales en uñas, uñas frágiles, dificultades al tragar, infecciones, cefaleas crónicas, hipotiroidismo, estreñimiento, astenia, palpitaciones, arritmias, artritis, estrés.	
SINTOMAS DE EXCESO	
Cirrosis hepática, hipertensión, diabetes, hiperactividad, hepatitis, infecciones crónicas, migrañas, problemas emocionales (hostilidad, agresión), artritis reumatoide.	



IV.1.7. Causas de la ausencia del hierro

a) La ausencia de hierro

Ésta puede tener diferentes causas, pérdida de sangre, ya sea por menstruaciones intensas y prolongadas o por estados premenopáusicos con presencia de fibromas o bien relacionadas con disfunciones gástricas, o debida a la llamada anemia de embarazo. El no conectarse con los elementos vitales, tierra, agua, sol, aire puro, naturaleza en general, el dormir de día y vivir de noche, el no dormir la cantidad de horas necesarias, el exceso en el consumo de alcohol, marihuana, drogas en general, tabaco y cafeína, son motivos de carencia de hierro en la sangre.^{[14];[15]}

La adrenalina generada por el exceso de estimulantes (café, té negro), además de la que uno ya genera por sí mismo, roba el hierro.

También la falta de hierro puede estar ocasionada por una mala absorción de nutrientes que impidan la fijación del hierro, como falta de Vitamina C.

b) Ausencia de vitamina B12 y ácido fólico:

La ausencia de estos nutrientes tienen que ver con deficiencias nutricionales y mala calidad del alimento cotidiano.^{[14];[15]}

c) Infecciones recurrentes:

Los microbios y microorganismos, se alimentan de nuestros nutrientes y despojan al organismo de sus defensas naturales.^{[14];[15]}

d) Vivir con esfuerzo:

Digamos que más allá de los nutrientes, llámense a estos minerales o vitaminas, vivir de una manera que implica un esfuerzo permanente, con exceso de responsabilidades y



exigencia, genera un desgaste tan fuerte que no hay nutrientes que puedan permanecer en el organismo por mejor alimentación que uno lleve.^{[14];[15]}

e) Una profunda sensación de desvalorización:

La anemia tiene que ver con el debilitamiento del organismo y a su vez con una sensación de debilidad. Somos una unidad, de manera que lo que ocurre en una parte de nuestro ser psicofísico ocurre en la totalidad.^{[14];[15]}

f) Vida sedentaria:

La anemia es una disfunción de la sangre, la cual necesita para nutrirse del oxígeno y también de la expulsión del anhídrido carbónico. Esto solo es posible a partir de una buena respiración, generando la alcalinidad de la sangre que se genera, entre otras cosas, a partir del movimiento, para permitir la entrada de estos a través de las paredes celulares y permitir la salida de las toxinas por las mismas.^{[14];[15]}

IV.1.8. Métodos de determinación de hierro.

Se han empleado varios métodos analíticos para la determinación de hierro en diferentes tipos de matrices, dentro de los cuales tenemos:^{[5];[6]; [7];[8];[9]}

- 1 Métodos Potenciométricos
- 2 Método Espectrofotométrico Visible
- 3 Métodos Gravimétricos
- 4 Método Espectrofotométrico de Absorción Atómica
- 5 Método de Espectroscopia de Emisión Atómica Inductivamente Acoplada a Plasma
- 6 Método de Espectroscopia de Masa Inductivamente Acoplada a Plasma
- 7 Método de Espectroscopia de Emisión Óptica
- 8 Método de Espectrometría de Rayos X



Sin embargo nos enfocaremos en los métodos Potenciométricos, específicamente en las Valoraciones Potenciométricas ya que ésta se ha aplicado en el presente estudio.

La valoración potenciométrica consiste en la titulación oxidación - reducción de Fe (II)/Fe (III) en soluciones de ácidos minerales usando como titulantes agentes oxidantes fuerte como el KMnO_4 o el $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, así como un electrodo indicador adecuado (de platino) y otro de referencia (de calomelanos) y un pHmetro como potenciómetro.

IV.1.8.1. Método por titulación Potenciométrica

El método potenciométrico consiste en la medición de la diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia en varios intervalos durante el proceso de titulación. Un potencial de electrodo es un proceso de equilibrio y durante su medición el equilibrio no debe sufrir disturbios o el potencial obtenido será incorrecto.^{[10]; [11]; [16]}

El método puede aplicarse a cualquier reacción titulométrica para la cual se dispone de un electrodo indicador que permita seguir la actividad de al menos una de las sustancias involucradas.

El problema más crítico en una titulación es el reconocimiento del punto en el cual las cantidades de las especies reaccionantes están presentes en cantidades equivalentes: el punto de equivalencia.

El punto final potenciométrico puede utilizarse en muchas circunstancias y proporciona datos intrínsecamente más precisos que los que se obtendrán con la misma técnica empleando indicadores. Son especialmente útiles para la titulación de soluciones coloreadas o turbias y para detectar la presencia de especies no sospechadas en una solución.

En una valoración potenciométrica el punto final se detecta determinando el volumen en el cual ocurre un cambio de potencial relativamente grande cuando se adiciona el agente valorante.^{[10]; [11]; [16]}



Para determinar el punto final se pueden utilizar varios métodos. El más directo es el de la gráfica E vs. V, en el cual el punto medio de la porción ascendente de la curva se considera como el punto final. Las curvas de esta titulación potenciométrica son con forma de S.

Otros métodos que pueden utilizarse son los que usan la representación de la primera derivada ($\Delta E / \Delta V$) vs. V medido y en este caso el máximo de la curva corresponde al punto final; y el que utiliza la representación de la segunda derivada ($\Delta E^2 / \Delta V^2$) vs. V medio, en la que el corte con el eje de las abscisas determina el punto final. ^{[10]; [11]; [16]}

IV.1.8.1.1. Electrodo de Referencia

Un electrodo de referencia está constituido por dos sustancias que contienen una misma especie química en dos estados de oxidación diferentes. La elección de ese par de sustancias se hace de tal manera que en la solución en la cual se produce la transferencia de cargas no se modifiquen las concentraciones de las mismas. ^{[10]; [11]; [16]}

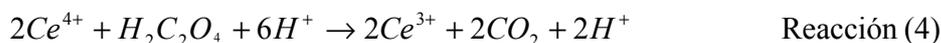
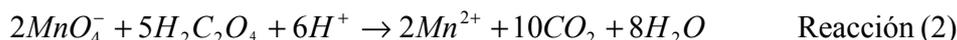
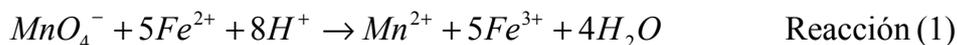
IV.1.8.1.2. Electrodo Indicadores o de trabajo

El electrodo indicador es algunas veces un elemento conductor prácticamente inerte frente a los cambios en estado de oxidación que se producen en el analito. En el caso de los electrodos selectivos de iones, en lugar del proceso de oxidación reducción que se produce en los electrodos conductores, se produce una migración selectiva de algún tipo de ión a través de una membrana en el electrodo y esta separación de cargas es la que genera la diferencia de potencial. ^{[10]; [11]; [16]}

Se puede utilizar un alambre plata como electrodo indicador para determinar la actividad de los iones plata en una solución en la cual se encuentre sumergido ese alambre. Para cerrar el circuito que hace posible la oxido-reducción, se debe introducir en la misma solución el electrodo de referencia. ^{[10]; [11]; [16]}



Las reacciones principales que se llevan a cabo en la determinación de Hierro por titulación potenciométrica son: ^{[10]; [11]; [16]}



IV.2. Precisión de un procedimiento analítico

La precisión es el grado de concordancia entre ensayos independientes obtenidos bajo unas condiciones estipuladas. Estas condiciones dependen de los factores que se varían entre cada uno de los ensayos (el Laboratorio, el analista, el equipo, la calibración del equipo, los reactivos, el día de cada ensayo etc.), dependiendo de los factores que se varían se pueden obtener tres tipos de precisión (reproducibilidad, precisión intermedia y la repetibilidad).^[18]

Las dos medidas de precisión extremas son la reproducibilidad y la repetibilidad. La reproducibilidad proporciona la mayor variabilidad de los resultados ya que se obtiene cuando se varían todos los factores posibles que pueden afectar un resultado. Por otro lado, la repetibilidad proporciona la menor variabilidad que puede haber entre los resultados ya que los ensayos se realizan en intervalos cortos de tiempo sin variar otro factor (mismo analista, equipo, reactivos, etc.).^[17]

La precisión intermedia se obtiene cuando dentro de un mismo laboratorio se varían uno o más factores entre cada uno de los ensayos.



IV.3. Cálculo de la precisión intermedia de series diferentes. Diseños anidados

Una de las formas de calcular la precisión intermedia de un procedimiento analítico es analizando una muestra “n” veces variando entre cada análisis todos aquellos factores que puedan afectar los resultados. Normalmente se recomienda que “n” sea al menos 15. esta aproximación es correcta cuando se quiere obtener la precisión intermedia de días diferentes. Sin embargo, si se quiere obtener la precisión intermedia debida a variar varios factores, es mejor utilizar los diseños anidados. La ventaja de estos diseños es que proporcionan una buena estimación de la precisión intermedia ya que los factores se varían de forma ordenada. Además, otra de las ventajas es que con estos diseños se puede saber cuáles son los factores que influyen más en la variabilidad de los resultados ya que proporcionan la precisión intermedia asociada a cada uno de estos factores variados en el diseño anidado.^{[17]; [18]}

Existen dos tipos de diseños anidados: los diseños anidados completos (fully-nested designs) y los diseños anidados escalonados (staggered-nested designs). La ventaja de los diseños anidados escalonados es que se necesita hacer menos ensayos que en los anidados completos sin embargo la desventaja es que estos diseños son más complejos.^{[17]; [18]}

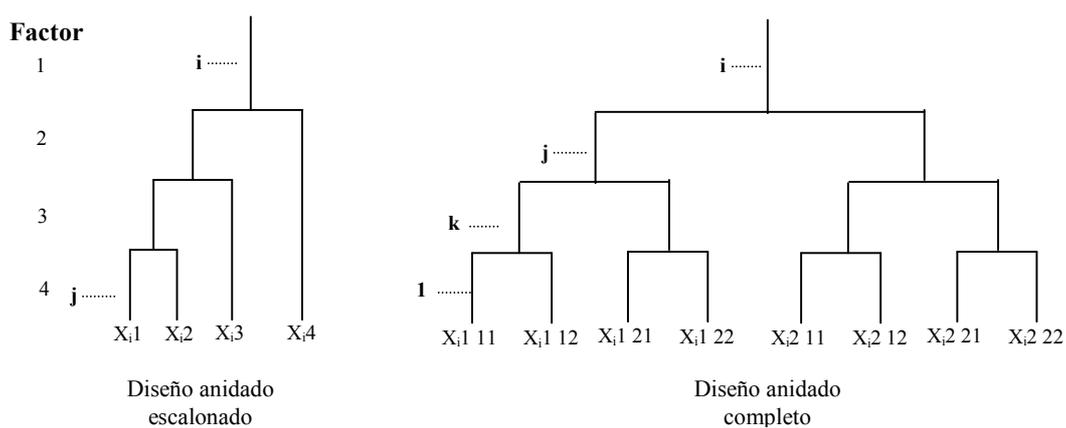


Figura No.2, Tipos de diseños anidados (Escalonados y Completos)



IV.4. Verificación de la trazabilidad en medidas químicas

La trazabilidad de los resultados analíticos se verifica utilizando valores de referencia. En este proceso debe comprobarse que los resultados obtenidos al analizar una muestra de referencia son comparables a su valor de referencia asignado.^{[18];[20]} En realidad siempre habrá una diferencia entre ambos valores debida a errores aleatorios y también a un posible error sistemático. Para comprobar que esta diferencia es únicamente debida a errores aleatorios y que, por lo tanto, los resultados obtenidos son trazables, es necesario aplicar test estadísticos. Sin embargo, la aplicación de estos tests lleva consigo el riesgo de cometer dos tipos de errores.^{[17];[19]}

Estos errores son:

- 1) Concluir que los resultados no son trazables cuando en realidad si lo son
- 2) Concluir que los resultados son trazables cuando en realidad no lo son

El error cometido en el caso 1 se conoce como error de primera especie o error α . Al llevar a cabo los tests estadísticos, se escoge la probabilidad α de cometer este error. Por otro lado, el error cometido en el segundo caso se conoce como error de segunda especie o error β . La probabilidad de cometer este error depende de varios factores.^{[17];[19]}

- La probabilidad α escogida: cuanto menor sea α mayor es la probabilidad de cometer un error β . Normalmente el valor α escogido es 0.05. este valor significa que hay un 5% de probabilidad de decir que el procedimiento analítico no es trazable cuando en realidad si lo es. Esta probabilidad de equivocarse es debida a los errores aleatorios.
- El error sistemático λ , que se quiere detectar en el test estadístico: cuanto menor sea éste, mayor es la probabilidad de cometer un error β .



- La precisión del procedimiento analítico y la incertidumbre del valor de referencia: cuanto peor sea la precisión del procedimiento y mayor sea la incertidumbre del valor de referencia, mayor es la probabilidad de cometer un error β .
- El número de veces que se ha analizado la muestra de referencia con el procedimiento: la probabilidad de cometer un error β disminuye a medida que aumenta el número de análisis.

IV.5. Verificación de la trazabilidad utilizando un método de referencia

La veracidad de un método alternativo se puede verificar contra un método de referencia mediante estudios interlaboratorios analizando una muestra con ambos métodos. Sin embargo esto no puede ser aplicado cuando un laboratorio individual desea verificar la veracidad de un método alternativo o su trazabilidad. Pero si se adopta esta teoría para que pueda aplicarse a un laboratorio individual se deben realizar análisis de una misma muestra por ambos métodos pero en condiciones de repetibilidad variando algunos factores que ejercen influencia en los resultados tales como el día, el analista, el instrumento, etc.^{[17];[19]}

Para verificar la trazabilidad con esta aproximación es necesario lo siguiente:

- 1) Calcular las veces que debe analizarse la muestra con ambos métodos para detectar un sesgo mínimo, λ , con una probabilidad β .
- 2) Una vez que se ha analizado la muestra se debe verificar que el método no tiene un sesgo significativo.

Para determinar las veces que debe analizarse la muestra se utiliza la siguiente expresión:

$$\lambda \geq (t_{\alpha/2} + t_{\beta}) \sqrt{\frac{(p_A - 1) \cdot S_{I.A}^2 + (p_B - 1) \cdot S_{I.B}^2}{p_A + p_B - 2} \left(\frac{1}{p_A} + \frac{1}{p_B} \right)} \quad \text{Ec. (1)}$$



Donde λ corresponde al sesgo mínimo que el analista quiere detectar con una probabilidad β . p_A y p_B corresponden, respectivamente, a las veces que debe analizarse la muestra con el método de referencia y con el método alternativo; $t_{\alpha/2}$ es el valor de t tabulado de dos colas para un nivel de significancia α y $p_A + p_B - 2$ grados de libertad, t_β es el valor de t tabulado de una cola para un nivel de significancia β y $p_A + p_B - 2$ grados de libertad; $S_{I.A}^2$ y $S_{I.B}^2$ corresponden, respectivamente a las varianzas asociadas a la precisión intermedia del método de referencia y del método alternativo^{[17]; [19]}.

Una vez que se ha analizado la muestra con ambos métodos, debe utilizarse un test “t” para verificar que el método alternativo no tiene un sesgo significativo:

$$t_{cal} = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{S_d} \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde \bar{X}_A y \bar{X}_B corresponden, respectivamente, a la media de los resultados obtenidos al analizar la muestra p_A veces con el método de referencia y p_B veces con el método alternativo (donde, normalmente $p_A = p_B$). S_d es la desviación estándar asociada a la diferencia de ambas medias y su expresión depende de que las varianzas asociadas a ambos valores medios sean o no comparables. Por tanto, debe hacerse un test “F” para ver si existen diferencias significativas entre las varianzas asociadas a la precisión Intermedia de ambos métodos. En el caso de que no hayan diferencias significativas, S_d se calcula como:

$$S_d = \sqrt{\frac{(p_A - 1) \cdot S_{I.A}^2 + (p_B - 1) \cdot S_{I.B}^2}{p_A + p_B - 2}} \quad \text{Ec. (3)}$$

Si hay diferencias significativas entre ambas varianzas, S_d se calcula como:

$$S_d = \sqrt{\frac{S_{I.A}^2}{p_A} + \frac{S_{I.B}^2}{p_B}} \quad \text{Ec. (4)}$$



el valor de “ t_{cal} ” obtenido debe compararse con el valor de “ t ” tabulado, t_{tab} . De dos colas para un nivel de significancia α y los grados de libertad, ν , asociados a S_d . En el caso de que las varianzas sean comparables, los grados de libertad de S_d corresponden a $p_A + p_B - 2$. si no son comparables, los grados de libertad deben calcularse con la aproximación de Welch-Stterthwaite:^{[17]; [19]}

$$\nu = \frac{S_d^4}{\frac{S_{I,A}^4}{p_A^2 \cdot (p_A - 1)} + \frac{S_{I,B}^4}{p_B^2 \cdot (p_B - 1)}} \quad \text{Ec. (5)}$$

Si $t_{cal} < t_{tab}$, no hay diferencias significativas entre las medias de los resultados obtenidos con ambos métodos. Por tanto, el método alternativo no tiene un error sistemático significativo y es trazable al método de referencia. Además, en el caso de que el método tenga un sesgo mínimo λ , se puede asegurar que la probabilidad de concluir erróneamente que el método es trazable es inferior o igual al error β fijado al calcular las veces que debe analizarse la muestra con ambos métodos.



IV.6. Aproximación ISO para el cálculo de la Incertidumbre

Para llevar a cabo el cálculo de la incertidumbre comúnmente se divide el proceso de medida químico en sus partes fundamentales, cada una de estas partes fundamentales se subdivide a la vez en contribuciones más pequeñas, etc. Posteriormente, se calcula la incertidumbre de cada una de las partes y se combinan para obtener la incertidumbre global del proceso de medida química.^{[17]; [20]; [21]}

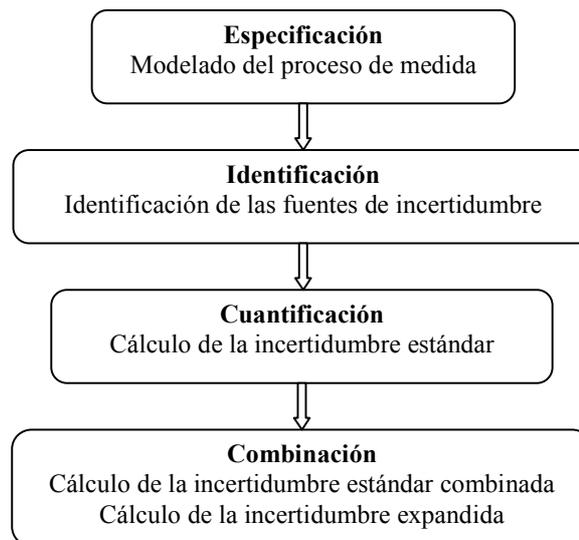


Figura No. 3, Flujograma para el cálculo de la incertidumbre de un procedimiento según la aproximación ISO.

Especificación

Aquí debe modelarse el proceso de medida. Es decir, debe establecerse cual es la relación que existe entre el resultado analítico y los parámetros de los cuales depende.^{[18]; [21]; [22]}

Identificación

Una vez modelado el proceso de medida, deben identificarse todas las fuentes de incertidumbre independientemente de la importancia que pueda tener cada una de ellas en la incertidumbre final de los resultados.^{[17]; [20]; [21]}



Combinación

Los componentes de incertidumbre individuales deben combinarse siguiendo la ley de propagación del error. De esta forma, se obtiene la incertidumbre total estándar.^{[18]; [21]; [22]}

$$U_{(c)} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{\partial c}{\partial X_i} U(X_i) \right)^2 + 2 \cdot \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{\partial c}{\partial X_i} \frac{\partial c}{\partial X_j} \text{cov}(X_{ij})} \quad \text{Ec. (6)}$$

Donde “c” es el resultado obtenido con el procedimiento analítico, X_i es el parámetro “i” del que depende el resultado, $U(X_i)$ es la incertidumbre estándar de X_i y $\text{cov}(X_{ij})$ es la covarianza que hay entre los parámetros X_i y X_j .

Finalmente el cálculo de la incertidumbre expandida, $U(c)$, proporciona un intervalo de confianza donde se encuentra el valor verdadero con una determinada probabilidad. Esta incertidumbre se obtiene multiplicando la incertidumbre estándar por un factor de cobertura “k”.^{[17]; [20]; [21]}

$$U(c) = k \cdot u(c) \quad \text{Ec. (7)}$$

el factor de cobertura “k” depende de la probabilidad con la que queremos que se encuentre el valor verdadero dentro de del intervalo $c \pm U(c)$ así como de la distribución y de los grados de libertad asociados a $u(c)$. Normalmente, se utiliza el valor de $k = 2$. este valor asume una distribución normal y una probabilidad aproximada del 95% de contener el valor de “t” tabulado de dos colas para el nivel de significación escogido y los grados de libertad efectivos, v_{eff} , calculados con la aproximación de Welch-Satterthwaite.^{[17]; [20]; [21]}

$$v_{\text{eff}} = \frac{u(c)^4}{\sum_{i=1}^n \frac{u(x_i)^4}{v_i}} \quad \text{Ec. (8)}$$

Donde v_i es el número de grados de libertad asociados a $u(x_i)$.



Grafico de Control

Se puede definir una carta de control como: un método gráfico para evaluar si un proceso está o no en un estado de control estadístico, es decir cuando sólo actúan causas comunes o aleatorias, inherentes a cualquier proceso.^[28]

La carta consiste en una línea central (L.C.) y dos pares de líneas límites espaciadas por encima y por debajo de la línea central, que se denominan límite de control superior (L.C.S.) y límite de control inferior (L.C.I.).^[28]

Estos se eligen de tal manera que los valores situados entre los límites puedan atribuirse al azar, mientras que los que caigan fuera puedan interpretarse como una carencia de control. Cuando un punto cae fuera de los límites de control, se le considera problemático; pero aún cuando caiga dentro de los límites de control, una tendencia o algún otro patrón sistemático puede servir para advertir que tal acción debe interpretarse a fin de evitar algún problema serio. Sin embargo no indica la razón o motivo por el cual un proceso esta fuera de control.^[28]

Porcentaje de Recuperación

El porcentaje de recuperación es el cociente entre la cantidad de analito medida y el contenido en la muestra. En el caso ideal, se obtiene un 100%. En mediciones experimentales puede perderse analito especialmente en el caso de tratamientos complejos de muestras con analito en cantidades traza, dando lugar a porcentajes de recuperación menores (importante especialmente en el caso de procedimientos cromatográficos).^[29]

Para calcular la recuperación se determina la función de recuperación. Para lo cual se agregan a la muestra antes del tratamiento cantidades sucesivas del analito y se determinan contra una calibración base. Las cantidades encontradas se grafican contra las agregadas. En el caso ideal los valores caen en la bisectriz de la incertidumbre de los resultados. En este caso de recuperación es del 100% y es suficiente una calibración base, analito en un disolvente.^[29]



Si los valores se salen de este marco, debe hacerse una calibración a partir de matriz y analito en un disolvente para eliminar el efecto de la matriz. Variando el tiempo de adición del analito (por ejemplo, antes y después de un paso de concentración) puede determinarse la recuperación para pasos aislados de un procedimiento.^[29]

En caso de que la matriz introduzca muchas variaciones debe utilizarse en lugar de una calibración con la matriz de la muestra el método del agregado patrón (o de las adiciones estándar), el cual consiste en agregar concentraciones sucesivas de analito a la muestra. Al graficar el aumento de la señal contra la cantidad adicionada se obtiene una función de calibración, a partir de la cual puede obtenerse la cantidad de analito presente en la muestra original.^[29]



V. PARTE EXPERIMENTAL

V.1. Materiales

- 1) Horno WBT Binder
- 2) Desionizador de agua, LAB-ION Leitfahigknitin $\mu\text{S}/\text{cm}$
- 3) Balanza analítica sartorius GMBH gotingen (AC 210S), $d = 0.001 \text{ g}$
- 4) Balanza / AND, electronic balance, $d = 0.01 \text{ g}$
- 5) pHmetro TACUSSEL “LPH230T”, resolución 0.01pH (1mv), precisión 0.01pH ($\pm 1\text{mv}$), Driff $<3\text{mv}$.
- 6) Electrodo de vidrio combinado
- 7) Electrodo de Calomel saturado (E.C.S.)
- 8) Electrodo de platino
- 9) Agitador magnético fisherscientific
- 10) Placa de calentamiento fisherscientific
- 11) Bureta: $50 \pm 0.05 \text{ ml}$
- 12) Pipetas serológica pyrex capacidad: $1 \pm 0.02 \text{ ml}$, $5 \pm 0.15 \text{ ml}$, $10 \pm 0.3 \text{ ml}$
- 13) Balones de aforo pyrex capacidad: $100 \pm 0.08 \text{ ml}$, $250 \pm 0.12 \text{ ml}$, $500 \pm 0.2 \text{ ml}$
- 14) Beakers pyrex: 10, 50, 100, 250, 500, 1000 ml
- 15) Embudos de vidrio
- 16) Vidrio de reloj
- 17) Pipetas pasteurs
- 18) Filtro de fibra de vidrio
- 19) Espátula
- 20) Mortero y pilón
- 21) Pizetas
- 22) Termómetro



V.2. Reactivos

- 1) Agua desionizada (H_2O)
- 2) Ácido Clorhídrico HCl , MERCK
- 3) Ácido Sulfúrico H_2SO_4 , MERCK
- 4) Sulfato Cérico $Ce(SO_4)_2$, MERCK
- 5) Permanganato de Potasio $KMnO_4$, MALLINCKROD CHEMICAL
- 6) Oxalato Sódico $Na_2C_2O_4$, MERCK
- 7) Disolución tampón pH 4.00 a 25°C, Fisher. Valor nominal pH 4.01 ± 0.02 a 25°C, Incertidumbre: $U \leq \pm 0.02$ pH a 25°C, para un factor de cobertura de $K=2$ $P=95\%$.
- 8) Disolución tampón pH 7.00 a 25°C, Fisher. Valor nominal pH 7.00 ± 0.02 a 25°C. Incertidumbre: $U \leq \pm 0.02$ pH a 25°C, para un factor de cobertura $K=2$ $P=95\%$

V.3. Procedimientos

V.3.1 Preparación de soluciones:

❖ *Acido sulfúrico (H_2SO_4) 1.0M*

En 150 ml de agua desionizada se añadieron 13.73 ml de ácido sulfúrico concentrado (97%, densidad 1.84 y 18.21 M), y luego se aforó a 250 ml con agua desionizada.

❖ *Acido sulfúrico (H_2SO_4) 0.9M*

En 150 ml de agua desionizada se añadieron 12.35 ml de ácido sulfúrico concentrado (97%, densidad 1.84 y 18.21 M), y luego se aforó a 250 ml con agua desionizada.

❖ *Permanganato de potasio ($KMnO_4$) aproximadamente 0.02 M*

Se pesaron exactamente 1.6 g de permanganato de potasio, se disolvieron con agua desionizada, se agregaron a un matraz de 500 ml y luego se aforó hasta la marca con agua desionizada y se calentó a ebullición por una hora. Se dejó reposar toda la noche, se filtró



con un embudo descartando los primeros 20 ml y finalmente se trasladó a una botella color topacio.

❖ **Sulfato cérico $Ce(SO_4)_2$ aproximadamente 0.1 M**

Se pesaron 9.9 g de sulfato cérico, se añadieron 7.75 ml de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado, se mezclaron y luego se añadió cuidadosamente agua en porciones de 20 ml hasta que se disolvió completamente y finalmente se aforó a 250 ml con agua desionizada, se cubrió el vaso y se dejó reposar durante 12 horas y finalmente se filtró.

❖ **Acido sulfúrico (H_2SO_4) 1M**

En 150 ml de agua desionizada se añadieron 13.9 ml de acido sulfúrico concentrado (97%, densidad 1.84, y 36 N), y luego se aforó a 250 ml con agua desionizada.

V.4. Estandarización del Permanganato de Potasio

Se pesaron exactamente 0.25 g de oxalato de sodio previamente secado a $105^\circ C$ durante dos horas y se disolvieron en 250 ml de ácido sulfúrico 0.9 M, previamente hervido y enfriado a temperatura ambiente. Se toma una alícuota de 50 ml y se inició la titulación con permanganato de potasio a estandarizar (Aproximadamente 0.02 M). La ecuación para el cálculo de la concentración del Permanganato de Potasio es la siguiente:

$$M_{KMnO_4} = \left(\frac{Va}{Vm} \right) \times \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot_{Na_2C_2O_4} \cdot xV_{KMnO_4}} \right) \times \left(\frac{2}{5} \right) \quad \text{Ec. (9)}$$

Donde :

M_{KMnO_4} : es la molaridad de la solución de permanganato de potasio

Va : es el volumen de la alícuota equivalente a 50 ml

Vm : es el volumen de la dilución hecha con el matraz, equivalente a 250 ml

$W_{Na_2C_2O_4}$: es el peso exacto del oxalato de sodio en gramos

$P_{Na_2C_2O_4}$: es la pureza del oxalato de sodio

$P.M. \cdot_{Na_2C_2O_4}$: es el peso molecular del oxalato de sodio (0.134 g/mmol)

V_{KMnO_4} : es el volumen de permanganato de potasio gastado en la estandarización.



V.5. Estandarización del Sulfato Cérico.

Se pesaron 0.14 g de oxalato de sodio, se disolvieron en 75 ml de agua destilada, se añadió una mezcla de 5 ml de agua desionizada (hervida y enfriada a temperatura ambiente) y 2 ml ácido sulfúrico, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico, posteriormente se calentó un poco y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Finalmente se inició la titulación con sulfato cérico. La ecuación para el cálculo de la concentración del Sulfato Cérico es la siguiente:

$$M_{Ce(SO_4)_2} = 2 \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \times P_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}} \right) \quad \text{Ec. (10)}$$

Donde :

$M_{Ce(SO_4)_2}$: es la molaridad exacta de la solución de sulfato cérico

$W_{Na_2C_2O_4}$: es el peso exacto del oxalato de sodio en gramos

$P_{Na_2C_2O_4}$: es la pureza del oxalato de sodio

$P.M. \cdot Na_2C_2O_4$: es el peso molecular del oxalato de sodio

$V_{Ce(SO_4)_2}$: es el volumen de solución de sulfato cérico gastado en la estandarización

V.6 Procedimiento para la determinación de hierro en tabletas

V.6.1. Método potenciométrico con Permanganato de Potasio (Método alternativo "B")

Primeramente se pulverizaron las pastillas a analizar (20 tabletas), se pesaron exactamente 0.375 g de muestra y se disolvieron en 250 ml de H_2SO_4 1.0 M finalmente se valoró la disolución con $KMnO_4$ 0.02M previamente estandarizado, se agitó continuamente y se realizaron los agregados lentamente en las proximidades del punto final, esperando 30 segundos después de cada adición de 0.5 ml hasta observar el salto de potencial.^[30]

$$\%Fe = \frac{V_{\text{Titulante}} \times M_{KMnO_4}}{W_{\text{muestra}}} \times \left(\frac{5.5847 \text{ mg}}{0.02 \text{ M} \times 1 \text{ ml}} \right) \times 100 \quad \text{Ec. (11)}$$



Donde:

%Fe: es el porcentaje de hierro contenido en la muestra (Tabletas).

V_{Titulante} : es el volumen de permanganato de potasio utilizado en la titulación de la muestra.

W_{muestra}: es el peso exacto de la muestra en mg.

M_{KMnO₄}: es la molaridad exacta del permanganato de potasio.

0.02: es un factor para convertir los mililitros de solución real a ml de solución 0.02M

5.5847: es el factor de equivalencia el cual se obtiene de una relación estequiométrica en donde está involucrado el peso molecular del hierro.

$$mg_{Fe} = 5 [(1 ml) \times (0.02M)]_{KMnO_4} \times PM_{Fe}$$

$$mg_{Fe} = 5 \times 0.02 \times 55.847$$

$$mg_{Fe} = 5.5847$$

Por lo que se tiene que cada ml de la solución de permanganato de potasio 0.02M consumido, equivale a 5.5847 mg de hierro.

V.6.2. Método potenciométrico con Sulfato Cérico (Método de referencia "A")

Se procedió a pulverizar las pastillas a analizar (20 tabletas), se pesaron 0.375 g de muestra y se disolvieron en un matraz cónico que contenía una mezcla de 20 ml de solución de ácido sulfúrico 1M y 20 ml de agua recientemente hervida y fría. Seguidamente se filtró y posteriormente una vez solubilizados los ingredientes solubles de las tabletas se procedió a lavar tanto el matraz como el filtro con pequeñas porciones de la mezcla antes mencionada, e inmediatamente se tituló con la solución de sulfato cérico 0.1 M previamente estandarizada. El proceso de titulación se realizó lentamente en las proximidades del punto final, esperando 30 segundos después de cada agregado de 0.5 ml hasta observar el salto de potencial. ^[22]



$$\%Fe = \frac{V_{Ce(SO_4)_2} \times M_{Ce(SO_4)_2}}{W_{muestra}} \left(\frac{5.5847 \text{ mg}}{0.1 \text{ M} \times 1 \text{ ml}} \right) \times 100 \quad \text{Ec. (12)}$$

Donde :

$\%Fe$: es el porcentaje de hierro contenido en la muestra

$V_{Ce(SO_4)_2}$: es el volumen de sulfato cérico gastado en la titulación

$M_{Ce(SO_4)_2}$: es la molaridad exacta del sulfato cérico

$W_{muestra}$: es el peso exacto de la muestra en mg

5.5847 : es el factor de equivalencia el cual se obtiene de una relación estequiométrica en donde está involucrado el peso molecular del hierro.

$$\text{mg Fe} = [(1 \text{ ml}) \times (0.1 \text{ M})]_{Ce(SO_4)_2} \times P.M. Fe$$

$$\text{mg Fe} = 1 \times 0.1 \times 55.847$$

$$\text{mg Fe} = 5.5847$$

Por lo que se tiene que cada ml de la solución de $Ce(SO_4)_2$ 0.1 M consumido equivale a 5.5847 mg de hierro

V.7. Comparación de métodos

Primeramente se llevó a cabo un diseño anidado completo de dos factores realizando 3 mediciones de las tabletas a analizar en condiciones de repetibilidad durante 5 días diferentes. Posteriormente se comprobó que no existieran valores aberrantes (outliers) mediante el test de Hubber^[18], (limites aceptables: 15.66 y 17.22, ver anexos XI.9), para ambos métodos (Método de Referencia “A” y Método Alternativo “B”), seguidamente se verificó la precisión del método alternativo “B” con el método de referencia “A”, para lo cual fue necesario calcular los promedios de los días y el promedios de promedios (Gran promedio) , las varianzas de los promedios , las varianzas entre los análisis, la varianza de repetibilidad y las varianzas intermedias entre diferentes análisis (Precisión intermedia)



para ambos métodos, estas varianzas fueron calculadas a partir de los resultados del ANOVA de un factor aplicado a los resultados.



VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VI.1. Comparación de métodos

La determinación del contenido de hierro en tabletas se llevó a cabo por medio de dos métodos potenciométricos, uno de ellos utiliza como titulante Sulfato Cérico (Método A, “Metodo de Referencia”) y el otro utiliza Permanganato de Potasio (Método B, “Método Alternativo”), en ambos casos se utilizó un electrodo de platino y un electrodo de calomel saturado (E.C.S.) como electrodo indicador y electrodo de referencia respectivamente, como potenciómetro se utilizó un pH-metro TACUSSEL.

Con el propósito de llevar a cabo el estudio comparativo de los dos métodos se realizó tanto para el método A como para el método B, un diseño anidado completo de dos factores, tomando en cuenta la variación de cada análisis y de las réplicas realizadas para cada análisis.

Los análisis se llevaron a cabo variándose en días diferentes y en diferentes métodos, realizando tres réplicas por cada análisis, los resultados obtenidos del %Fe (Ecuación N°12($\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$) y Ecuación N°11(KMnO_4)), se presentan en la tabla N° 2 y los datos obtenidos de la titulación potenciométrica (ver Anexo, XI.10-XI.15)



Tabla No. 2: Resultados analíticos obtenidos por el método de Referencia "A" ($Ce(SO_4)_2$) y por el método Alternativo "B" ($KMnO_4$) de una muestra de sulfato ferroso (Tableta), llevando a cabo un diseño anidado completo de dos factores. El contenido de hierro está expresado en % (m/m).

Método "A"			Método "B"		
Número de días(<i>i</i>)	Réplicas (% Fe)	Promedio (% Fe)	Número de días(<i>i</i>)	Réplicas (% Fe)	Promedio (% Fe)
1	20.60	20.73	1	16.38	16.49
	20.99				
	20.59				
2	20.59	20.72	2	16.69	16.60
	20.98				
	20.58				
3	20.35	20.41	3	16.68	16.60
	20.31				
	20.57				
4	20.98	20.73	4	16.70	16.50
	20.60				
	20.61				
5	20.31	20.41	5	16.42	16.61
	20.59				
	20.33				
$\bar{X}_A = 20.60$			$\bar{X}_B = 16.56$		

En la tabla anterior se pueden observar los resultados del diseño anidado completo de dos factores para ambos métodos, así como los promedios de promedios (Gran promedio).

VI.1.1. Comparación de la precisión

Antes de realizar la comparación de los métodos se comprobó que no existían valores aberrantes (outliers, ver Anexos XI.5) La precisión del método alternativo B se verificó con el método de referencia A, las mediciones se llevaron a cabo siguiendo un diseño anidado completo de dos factores, se realizaron 3 mediciones en condiciones de repetibilidad durante 5 días diferentes (Número de análisis). Los resultados junto con sus promedios de promedios (Gran promedio) se muestran en la tabla No. 2, las varianzas de los promedios, las varianzas entre los análisis, la varianza de repetibilidad y las varianzas



intermedias entre diferentes análisis (Precisión intermedia) para ambos métodos se muestran en la tabla No. 5, estas varianzas fueron calculadas a partir de los resultados del ANOVA de un factor aplicado a los resultados que se muestran en la tabla No 2, a continuación se muestran los resultados del ANOVA de un factor así como las expresiones utilizadas para el cálculo de las varianzas antes mencionadas.

Tabla No. 3. Tabla de resultados del ANOVA de un factor obtenidos con el método A.

Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrática Media	Grados de Libertad	F_{cal}	$F(95\%,4,10)$
Análisis	0.4	$CM_A = 0.1$	4	2.27	3.48
Residuales	0.44	$CM_E = 0.04$	10		
Total	0.84	0.06	14		

Tabla No. 4: Tabla de resultados del ANOVA de un factor obtenidos con el método B.

Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrática Media	Grados de Libertad	F_{cal}	$F(95\%,4,10)$
Análisis	0.036	$CM_A = 0.009$	4	0.3	3.48
Residuales	0.3	$CM_E = 0.03$	10		
Total	0.336	0.024	14		

Donde CM_A corresponden a la cuadrática media entre los análisis y CM_E a la cuadrática media de los residuales. Como se puede observar en las tablas de ANOVA en ambos casos los valores de F_{cal} son menores que los valores de F tabulados con una probabilidad del 95% por lo que podemos afirmar que para ambos métodos los resultados no presentan diferencias significativas entre los resultados.



Tabla N° 5: Tabla de las expresiones utilizadas para el cálculo de las varianzas: las varianzas asociadas a la repetibilidad, las varianzas entre análisis y las varianzas asociadas a la precisión intermedia y sus resultados para el diseño completo anidado de dos factores a partir de los resultados del ANOVA.

Varianza	Expresión	Método "A"	Método "B"
Varianza de repetibilidad S_r^2	CM_E	0.04	0.03
Varianza entre Análisis S_A^2	$\frac{CM_A - CM_E}{n}$	0.019	0.007
Varianza Intermedia de diferentes Análisis S_I^2	$S_r^2 + S_A^2$	0.063	0.037
Varianza de Promedios $S_{\bar{X}}^2$	$\frac{CM_A}{n}$	0.030	0.003

Posteriormente se compararon para los dos métodos las varianzas de repetibilidad y las varianzas intermedias de los diferentes análisis (Precisión Intermedia) por medio del test de Fisher.

Tabla N° 6: Comparación de las varianzas de repetibilidad y de la Precisión Intermedia del método A y del método B.

F calculado	F (95 %, 10, 10)
$F_{cal} = \frac{S_{rA}^2}{S_{rB}^2} = \frac{0.04}{0.03} = 1.50$	2.98
$F_{cal} = \frac{S_{IA}^2}{S_{IB}^2} = \frac{0.063}{0.037} = 1.70$	2.98



Como se puede apreciar en la tabla anterior los valores obtenidos de F calculado en ambos casos son menores que los valores de F tabulado, por tanto no hay evidencia de que ambos métodos tengan diferente repetibilidad y diferente precisión intermedia con una probabilidad del 95 %.

Además de la comparación de la precisión detallada anteriormente, también se realizaron representaciones gráficas (gráficos de control) ^[20] de los resultados que se muestran en la tabla 2. En las tablas 7 y 8 se pueden observar los datos utilizados para la elaboración de los gráficos de control definido por:

$$\text{Límite Central: } LC = \bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{X}_i}{n}$$

$$\text{Límite de Control Superior: } LCS = \bar{\bar{X}} + A_2 \cdot \bar{x} S_{I_A}$$

$$\text{Límite de Control Inferior: } LCI = \bar{\bar{X}} - A_2 \cdot \bar{x} S_{I_A}$$

Donde:

LC: es el Límite central del gráfico de control

$\bar{\bar{X}}$: es el promedio de los resultados obtenidos con cada método potenciométrico.

$\bar{\bar{X}}$: es el promedio de los promedios de los resultados obtenidos con cada método potenciométrico.

n: es el número de réplicas que se realizaron los análisis para el gráfico de control

LCS: es el límite de control superior del gráfico de control

LCI: es el límite de control inferior del gráfico de control

A₂: es una cantidad constante que depende solamente del tamaño de la muestra, los valores de *A₂* están tabulados según el tamaño de la muestra (ver anexos XI.5, Tabla 14).

S_{I_A}: es la desviación estándar intermedia de los diferentes análisis.



Tabla No. 7: Datos para elaborar los gráficos de control para el método "A" (Método de Referencia).

N° de Días	Observaciones			Promedio \bar{X}
1	20.60	20.99	20.59	20.73
2	20.59	20.98	20.58	20.72
3	20.35	20.31	20.57	20.41
4	20.98	20.60	20.61	20.73
5	20.31	20.59	20.33	20.41
Promedio de promedios				$\bar{\bar{X}}_A = 20.60$
Desv. Est. Intermedia				0.25
Límite central				20.60
Límite Control Superior				20.8
Límite Control Inferior				20.3

En las figura N° 4 se puede constatar que para el método "A" todos los resultados individuales están dentro de los intervalos de confianza.

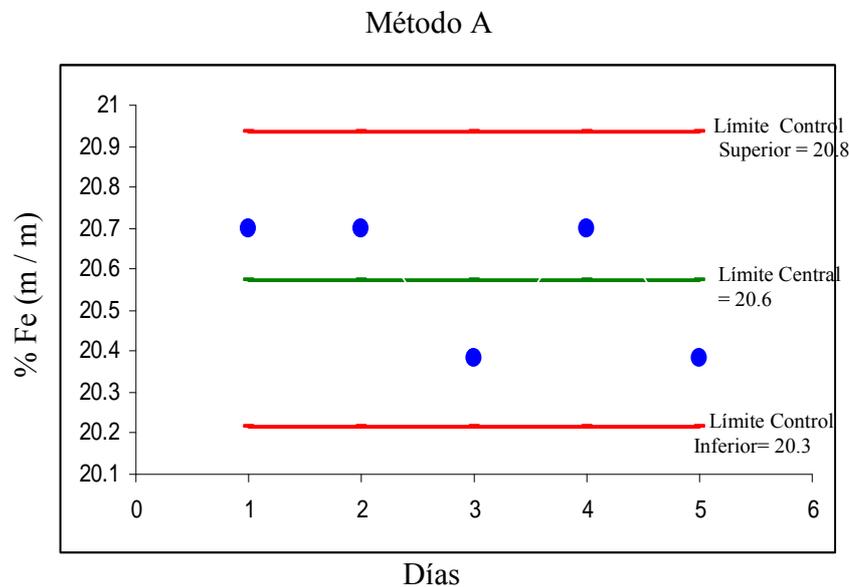


Figura 4. Representación gráfica de los resultados analíticos obtenidos por el método "A" ($Ce(SO_4)_2$). Precisión de los resultados.



Tabla No. 8. Datos para elaborar los gráficos de control para el método "B" (Método Alternativo).

Nº de Días	Observaciones			Promedio \bar{X}
1	16.38	16.41	16.70	16.50
2	16.69	16.71	16.40	16.60
3	16.68	16.41	16.71	16.60
4	16.70	16.42	16.39	16.50
5	16.42	16.71	16.69	16.61
Promedio de promedios				$\bar{\bar{X}}_A = 16.56$
Desv. Est. Intermedia				0.19
Límite central				16.5
Límite Control Superior				16.7
Límite Control Inferior				16.3

En las figura N° 5 se puede constatar que para el método "B" todos los resultados individuales están dentro de los intervalos de confianza.

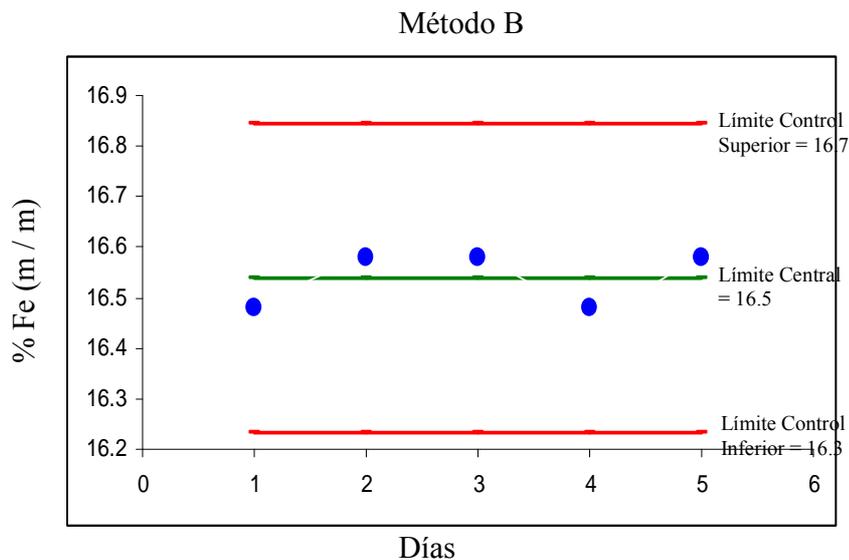


Figura 5. Representación gráfica de los resultados analíticos obtenidos por el método "B" ($KMnO_4$). Precisión de los resultados.



VI.1.2. Comparación de la Veracidad

Para verificar si el método alternativo no tiene un sesgo significativo con el método de referencia se analizó una muestra de Sulfato Ferroso (Tableta) utilizando el diseño completo anidado descrito anteriormente, para saber si el gran promedio de los resultados obtenidos con el método “A” es estadísticamente igual al gran promedio de los resultados obtenidos con el método “B” se realizó un test de student “t”.

Tal y como se demostró en el apartado anterior las varianzas de la precisión intermedia de los dos métodos son iguales y por esta razón en ecuación 14, para el cálculo del valor de “t” se utilizó la siguiente ecuación para encontrar el valor de S_d .

$$S_d = \sqrt{\frac{(p_A - 1)S_{I_A}^2 + (p_B - 1)S_{I_B}^2}{p_A + p_B - 2} \left(\frac{1}{p_A} + \frac{1}{p_B} \right)} = 0.14 \quad \text{Ec. (13)}$$

Donde:

S_d : es la desviación estándar asociada a la diferencia de ambas medidas

p_A y p_B : son las veces que se realizó el análisis con el método A y con el método B respectivamente

$p_A = p_B = 5$, con $n_A = n_B = 3$ réplicas por cada análisis.

$S_{I_A}^2$ y $S_{I_B}^2$: son las varianzas asociadas a la precisión intermedia de los resultados obtenidos con el método A y con el método B respectivamente.

$$t_{cal} = \frac{|\bar{X}_A - \bar{X}_B|}{S_d} = t_{cal} = \frac{|20.60 - 16.56|}{0.14} = 28.83 \quad \text{Ec. (14)}$$

Finalmente el “t” calculado fue comparado con el valor de “t” a dos colas con una probabilidad $\alpha = 0.05$ y $p_A + p_B - 2 = 8$ grados de libertad. El valor de t-tabulado es 2.306. Como $t_{cal} > t(0.95)$, la diferencia entre los dos promedios de promedios es estadísticamente significativa. Por lo tanto podemos afirmar que el método alternativo B difieren significativamente con el método de referencia A, es decir que existe un sesgo



estadísticamente significativo entre el método de referencia “A” y el método alternativo “B”, el cual puede ser calculado como el valor absoluto de la diferencia entre el gran promedio de los resultados obtenidos con el método de referencia A y el gran promedios de los resultados obtenidos con el método alternativo B.

Ejemplo:

$$Sesgo = \left| \bar{X}_A - \bar{X}_B \right| \quad \text{Ec. (15)}$$

$$Sesgo = \left| 20.60 - 16.56 \right| = 4.1\%$$

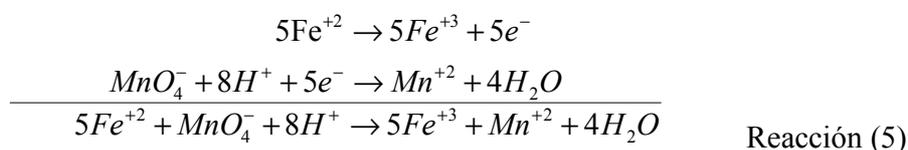
Esta notable diferencia de sesgo entre los dos métodos utilizados puede deberse a las características fisicoquímicas de los dos diferentes agentes oxidantes, por ejemplo el Permanganato de Potasio no es un patrón primario, el Sulfato de Cerio si; la velocidad de la reacción del KMnO_4 al inicio de la titulación es mas lenta que la del $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$; etc.



VI.2. Estimación de la incertidumbre en la medición potenciométrica de hierro en tabletas con permanganato de potasio ($KMnO_4$)

VI.2.1. Descripción del método.

La medición de Hierro en Tabletas se basa en la titulación potenciométrica de ésta con permanganato de potasio utilizando un electrodo de platino como electrodo de trabajo, un electrodo de calomelanos como electrodo de referencia y un PH-metro marca TACUSSEL como potenciómetro, la reacción que tiene lugar durante este proceso de titulación es la siguiente:



VI.2.2. Modelo matemático para la medición de Hierro en Tabletas.

A continuación se describe el modelo matemático empleado en la titulación potenciométrica del Hierro en Tabletas utilizando como titulante permanganato de potasio, este modelo matemático está deducido a partir de la relación estequiométrica de la reacción (5) y de la ecuación (11)

VI.2.3. Identificación de las fuentes de incertidumbre del proceso de titulación de hierro contenido en las tabletas con disolución de $KMnO_4$.

Para la identificación de las fuentes de incertidumbre significativas, se parte del modelo matemático correspondiente al proceso de titulación, así como de aquellas fuentes que no están descritas explícitamente en el modelo y provienen de otras fuentes como manuales, certificados, entre otras.

Las fuentes de incertidumbre relevantes se muestran a continuación en el siguiente diagrama causa-efecto.

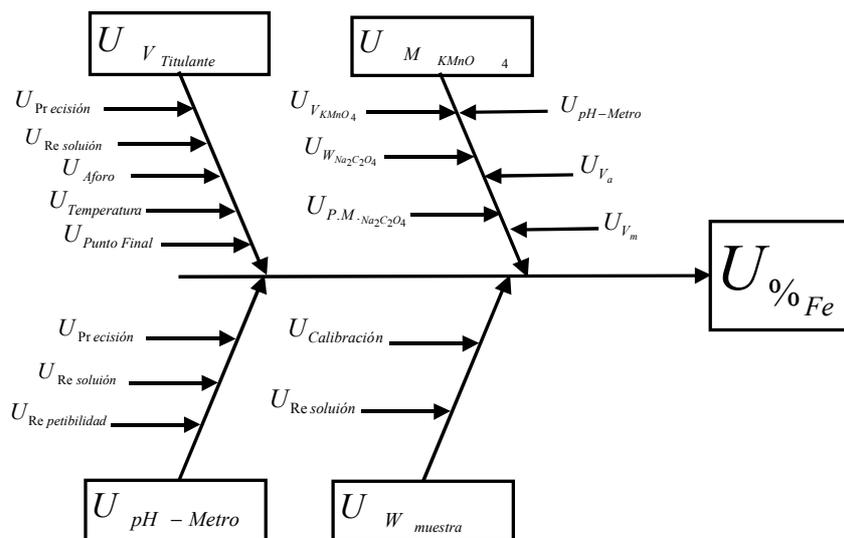


Figura No. 6, Diagrama causa-efecto de las fuentes de incertidumbre

VI.2.4. Cuantificación de los componentes de incertidumbre.

VI.2.4.1 Estimación de la incertidumbre correspondiente al peso de la muestra.

VI.2.4.1.1. Calibración de la balanza

Las fuentes de incertidumbre para el peso de la muestra son principalmente las aportadas por la balanza, la masa de la muestra fue determinada como la diferencia de dos determinaciones independientes, la masa del pesa sustancia y la masa del pesa sustancia más la masa de la muestra. La balanza fue calibrada por el Laboratorio Nacional de Metrología (LANAMET), el certificado de calibración de la balanza emitido por éste indica que la incertidumbre de la linealidad de la balanza en el intervalo de trabajo es de 0.001g, usando un factor $k = 2$ correspondiente a un nivel de confianza del 95%.

$$U_{CBa} = \frac{0.001g}{2} = 0.0005 \quad \text{Ec. (16)}$$



Dado que la masa de la muestra es calculada como la diferencia de dos determinaciones independientes, esta incertidumbre debe ser asumida dos veces.

$$U_{C_{Ba}} = \sqrt{2} \times (0.0005) = 0.0007 \quad \text{Ec. (17)}$$

VI.2.4.1.2. Resolución de la balanza

La resolución de la balanza es 0.0001g, ésta se obtiene considerando la división mínima (d.m.) y con una distribución rectangular.

$$U_{R_{Ba}} = \frac{0.0001g}{2\sqrt{3}} = 0.00003 \quad \text{Ec. (18)}$$

Por tanto la incertidumbre combinada del peso de la muestra estará dada por la siguiente ecuación:

$$U_{W_{muestra}} = \sqrt{U_{C_{Ba}}^2 + U_{R_{Ba}}^2} = 0.0007 \quad \text{Ec. (19)}$$

VI.2.4.2. Estimación de la incertidumbre del volumen de $KMnO_4$ gastado en la titulación de la muestra.

Para la estimación de la incertidumbre del volumen de titulación consideramos 6 fuentes, cuatros de ellas correspondientes a la utilización de la bureta (Tolerancia, Resolución, Temperatura y Aforo) y las dos restantes son debidas una a la incertidumbre en la detección del punto final dependiente del operador, ésta se puede evaluar mediante un estudio de repetibilidad y la última debida a la utilización del PH-metro (Precisión, Resolución y Repetibilidad).

VI.2.4.2.1. Tolerancia de la bureta.

La tolerancia de la bureta declarada por el fabricante es de ± 0.05 ml y se comporta como una distribución rectangular.

$$U_{T_{Bu}} = \frac{0.05 \text{ ml}}{\sqrt{3}} = 0.03 \quad \text{Ec. (20)}$$

**VI.2.4.2.2. Resolución de la bureta**

La bureta tiene una división mínima de 0.1 ml considerando que se comporta como una distribución rectangular tenemos:

$$U_{RS_{Bu}} = \frac{0.1 \text{ ml}}{\sqrt{3}} = 0.06 \quad \text{Ec. (21)}$$

VI.2.4.2.3. Temperatura de la disolución de $KMnO_4$

La temperatura de la solución de permanganato varió durante la titulación en $\pm 3^\circ\text{C}$, esta variación arroja una incertidumbre debido a la expansión volumétrica del líquido comparada con el recipiente. La incertidumbre de un volumen de 11.5 ml, usando el coeficiente de expansión volumétrica del agua de $2.1 \times 10^{-4} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ y suponiendo una distribución rectangular.

$$U_{Temp_{KMnO_4}} = \frac{(11.5 \text{ ml}) \times (2.1 \times 10^{-4} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}) \times (3^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = 0.004 \quad \text{Ec. (22)}$$

VI.2.4.2.4. Estimación de la incertidumbre del aforo de la bureta

Esta incertidumbre se evaluó a través de un estudio de repetibilidad en donde se hicieron varias repeticiones de aforo (diez veces), se pesaron y se calculó la desviación estándar

$$U_{Aforo_{Bu}} = \frac{0.03 \text{ ml}}{\sqrt{10}} = 0.009 \quad \text{Ec. (23)}$$

VI.2.4.2.5. Estimación de la incertidumbre en la detección del punto final.

La titulación fue realizada 15 veces y la desviación estándar de estos valores fue de 0.1 ml, esta desviación estándar arroja una incertidumbre de tipo "A" cuyo mejor estimado es:

$$U_{PuntoFinal} = \frac{0.1 \text{ ml}}{\sqrt{15}} = 0.03 \quad \text{Ec. (24)}$$

**VI.2.4.3. Incertidumbre de la lectura del potencial (mv) con el pH-metro Tacussel.****VI.2.4.3.1 Precisión del pH-metro Tacussel.**

El fabricante declara una precisión de la lectura de milivoltios de ± 1 mv y considerando una distribución triangular tenemos:

$$U_{P_{\text{pH-metro}}} = \frac{1}{\sqrt{6}} = 0.4 \quad \text{Ec. (25)}$$

VI.2.4.3.2 Resolución del pH-metro Tacussel.

La incertidumbre de la resolución del pH-metro es de 1 mv, el cual tiene una distribución rectangular.

$$U_{R_{\text{pH-metro}}} = \frac{1}{2\sqrt{3}} = 0.2 \quad \text{Ec. (26)}$$

VI.2.4.3.3. Repetibilidad de la lectura de los milivoltios.

Esta incertidumbre se evaluó a través de un estudio de repetibilidad midiéndose repetidas veces el potencial de una solución de referencia y calculando la desviación estándar de estas mediciones

$$U_{R_{\text{repetibilidad}}} = \frac{S_{R_{mv}}}{\sqrt{n}} = \frac{0.5}{\sqrt{6}} = 0.2 \quad \text{Ec. (27)}$$

Entonces :

$$U_{C_{\text{pH-Metro}}} = \sqrt{U_{\text{Precisión}}^2 + U_{\text{Re solución}}^2 + U_{\text{Repetibilidad}}^2} \quad \text{Ec. (28)}$$

$$U_{C_{\text{pH-Metro}}} = \sqrt{(0.4)^2 + (0.2)^2 + (0.2)^2} = 0.5$$



Por tanto la incertidumbre para el volumen del titulante será:

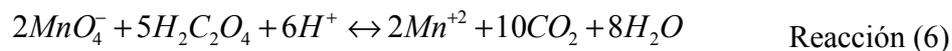
$$U_{V_{\text{Titulante}}} = \sqrt{U_{\text{Tolerancia Bureta}}^2 + U_{\text{Resolución Bureta}}^2 + U_{\text{Aforo Bureta}}^2 + U_{\text{Temperatura Titulación}}^2 + U_{\text{Punto final Titulación}}^2 + U_{\text{pH-Metro}}^2}$$

$$U_{V_{\text{Titulante}}} = \sqrt{(0.03)^2 + (0.06)^2 + (0.009)^2 + (0.004)^2 + (0.03)^2 + (0.5)^2} = 0.5 \quad \text{Ec. (29)}$$

VI.2.4.4. Estimación de la incertidumbre de la concentración del Permanganato de potasio

VI.2.4.4.1. Modelado del proceso de estandarización

Para conocer la concentración exacta de la solución de permanganato de potasio se utilizó oxalato de sodio como patrón primario. El oxalato de sodio, se secó a 105°C durante 2 horas. La estequiometría de la reacción de titulación es:



El modelo matemático utilizado para encontrar la molaridad de la disolución de permanganato de potasio es:

$$M_{KMnO_4} = \left(\frac{Va}{Vm} \right) \times \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \times P_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot_{Na_2C_2O_4} \times V_{KMnO_4}} \right) \times \left(\frac{2}{5} \right) \quad \text{Ec. (30)}$$

Donde :

M_{KMnO_4} : es la molaridad de la solución de permanganato de potasio

Va : es el volumen de la alícuota equivalente a 50 ml

Vm : es el volumen de la dilución hecha con el matraz, equivalente a 250 ml

$W_{Na_2C_2O_4}$: es el peso exacto del oxalato de sodio en gramos

$P_{Na_2C_2O_4}$: es la pureza del oxalato de sodio

$P.M. \cdot_{Na_2C_2O_4}$: es el peso molecular del oxalato de sodio (0.134 g/mmol)

V_{KMnO_4} : es el volumen de permanganato de potasio gastado en la estandarización.

**VI.2.4.4.2. Identificación de las fuentes de incertidumbres del proceso de estandarización**

Para simplificar la estimación de las incertidumbres consideraremos el siguiente diagrama de causa efecto en donde se encuentran resumidas todas las fuentes de incertidumbres.

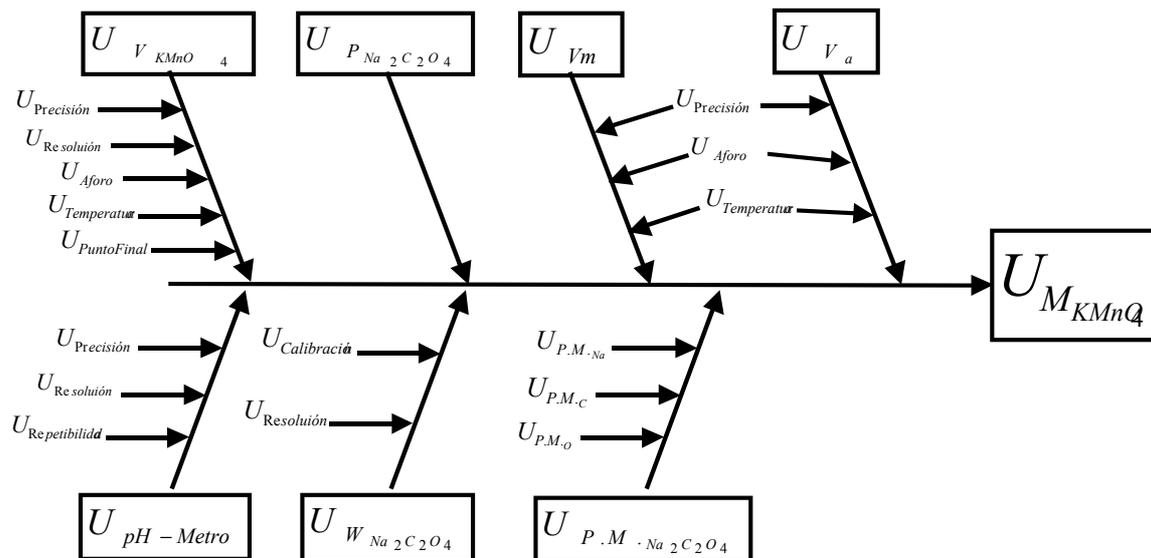


Figura No.7, Diagrama causa-efecto de las fuentes de incertidumbres involucradas en el proceso de estandarización del permanganato de potasio

VI.2.4.4.3. Cálculo de las fuentes de incertidumbres identificadas**VI.2.4.4.3.1. Estimación de la incertidumbre del volumen de permanganato de potasio gastado en la estandarización**

Dado que este volumen gastado en la estandarización contiene las mismas fuentes de incertidumbres que el volumen de permanganato utilizado en la determinación de hierro entonces la ecuación utilizada para la estimación de la incertidumbre en estos dos casos es bastante similar.



$$U_{\text{Temperatura Estandarización}} = \frac{(7.5\text{ml})x(2.1x10^{-4}\text{C}^{-1})x(3^{\circ}\text{C})}{\sqrt{3}} = 0.003 \quad \text{Ec. (31)}$$

$$U_{V_{KMnO_4}} = \sqrt{U_{\text{Precisión Bureta}}^2 + U_{\text{Resolución Bureta}}^2 + U_{\text{Aforo Bureta}}^2 + U_{\text{Temperatura Estandarización}}^2 + U_{\text{Punto final Estandarización}}^2 + U_{\text{pH-Metro}}^2}$$

$$U_{V_{\text{Titulante}}} = \sqrt{(0.03)^2 + (0.06)^2 + (0.009)^2 + (0.003)^2 + (0.03)^2 + (0.5)^2} = 0.5 \quad \text{Ec. (32)}$$

VI.2.4.4.3.2. Estimación de la incertidumbre del volumen de alícuota (V_a) y del volumen de la dilución (V_m)

La primera dilución a 250 ml nos proporciona tres fuentes de incertidumbres (incertidumbres proporcionadas por el fabricante que se considera una distribución triangular).

$$U_{\text{Tolerancia}} = \frac{0.12 \text{ ml}}{\sqrt{6}} = 0.05 \quad \text{Ec. (33)}$$

La incertidumbre por corrección de la temperatura que se considera una distribución rectangular.

$$U_{\text{Temperatura}} = \frac{(V)x(\Delta T)x(2.1x10^{-4})}{\sqrt{3}} = \frac{(250 \text{ ml})x(3^{\circ}\text{C})x(2.1x10^{-4})}{\sqrt{3}} = 0.09 \quad \text{Ec. (34)}$$

Y la incertidumbre de aforo la cual fue evaluada a través de un estudio de repetibilidad en donde se hicieron varias repeticiones de aforo, se pesó y se calculó su desviación estándar:

$$U_{\text{Aforo}} = \frac{S_A}{\sqrt{n}} = \frac{0.1}{\sqrt{14}} = 0.03 \quad \text{Ec. (35)}$$



Por tanto las incertidumbres de V_m serán:

$$U_{V_m} = \sqrt{U_{Tolerancia(250ml)}^2 + U_{temperatura}^2 + U_{Aforo(250ml)}^2} \quad \text{Ec. (36)}$$

$$U_{V_m} = \sqrt{(0.05)^2 + (0.09)^2 + (0.03)^2} = 0.1$$

La incertidumbre por la alícuota de 50 ml tiene una contribución similar a la de la dilución a 250 ml.

$$U_{V_a} = \sqrt{U_{Tolerancia(50ml)}^2 + U_{temperatura}^2 + U_{Aforo(50ml)}^2} \quad \text{Ec. (37)}$$

$$U_{V_a} = \sqrt{\left(\frac{0.05}{\sqrt{6}}\right)^2 + \left(\frac{50 \text{ ml} \times 2.1 \times 10^{-4} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1} \times 3 \text{ } ^\circ\text{C}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{0.03}{\sqrt{10}}\right)^2}$$

$$U_{V_a} = \sqrt{(0.02)^2 + (0.007)^2 + (0.009)^2} = 0.02$$

VI.2.4.4.3.3. Estimación de la incertidumbre del peso del oxalato de sodio

El informe de calibración de la balanza reporta una incertidumbre de ± 0.001 g usando un factor de cobertura $K=2$, el cual corresponde a un nivel de confianza del 95%.

$$U_{calibración} = \frac{0.001 \text{ g}}{2} = 0.0005 \quad \text{Ec. (38)}$$

Dado que la masa de la muestra es calculada como la diferencia de dos determinaciones independientes, esta incertidumbre debe ser asumida dos veces.

$$U_{C_{Ba}} = \sqrt{2} \times (0.0005) = 0.0007 \quad \text{Ec. (39)}$$

La resolución de la balanza se obtiene considerando la división mínima y con una distribución rectangular



$$U_{\text{resolución}} = \frac{0.0001\text{g}}{2\sqrt{3}} = 0.00003 \quad \text{Ec. (40)}$$

$$U_{W_{\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}} = \sqrt{U_{\text{Calibración}}^2 + U_{\text{resolución}}^2} \quad \text{Ec. (41)}$$

$$U_{W_{\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}} = \sqrt{(0.0007)^2 + (0.00003)^2} = 0.0007$$

VI.2.4.4.3.4. Estimación de la incertidumbre de la pureza del oxalato de sodio

El oxalato de sodio es un estándar primario y la incertidumbre debida a la pureza de este, esta dada en el certificado dado por el suplidor como esta incertidumbre es tomado como una distribución rectangular así que su incertidumbre estándar es:

$$U_{P_{\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}} = \frac{0.00001\text{g}}{\sqrt{3}} = 0.000006 \quad \text{Ec. (42)}$$

VI.2.4.4.3.5. Estimación de la incertidumbre del peso molecular del oxalato de sodio

El cálculo se realizo de acuerdo a la publicación de EURACHEM [3] donde consideran la suma de cada una de las incertidumbres de tipo triangular de cada uno de los elementos. Para calcular la incertidumbre de cada elemento por separado, se considera el valor informado por IUPAC [4] multiplicado por el número de átomos contenido en la formula molecular.

Tabla No. 9, Tabla de incertidumbre de los pesos atómicos de los elementos, para el oxalato de sodio

$$U_{P.M.} = U_{P.M.IUPAC} \times \text{Número de Átomos}$$

Elemento	$U_{P.M.IUPAC}$	$U_{P.M.IUPAC} * \text{No. Átomos}$
Na	0.00002	0.00004
C	0.0008	0.0016
O	0.0003	0.0012



Entonces la incertidumbre del peso del oxalato de sodio será:

$$U_{P.M.Na_2C_2O_4} = \sqrt{\left(\frac{U_{P.M.Na}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{U_{P.M.C}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{U_{P.M.O}}{\sqrt{3}}\right)^2} \quad \text{Ec. (43)}$$

$$U_{P.M.Na_2C_2O_4} = \sqrt{\left(\frac{0.00004}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{0.0016}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(\frac{0.0012}{\sqrt{3}}\right)^2} = 0.001$$

VI.2.4.4.3.5. Estimación de la incertidumbre combinada asociada a la concentración del $KMnO_4$ estandarizado con oxalato de sodio

Los coeficientes de sensibilidad se obtienen derivando parcialmente el modelo matemático con respecto a cada variable.

Dilución a 250 ml

$$C_{V_m} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial V_m} = -\left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{V_a \cdot xW_{Na_2C_2O_4} \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{V_m^2 \cdot xP.M.Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = -0.00007956 \quad \text{Ec. (44)}$$

Alicuota de 50 ml

$$C_{V_a} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial V_a} = \left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{V_m \cdot xP.M.Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = 0.00039781 \quad \text{Ec. (45)}$$

Peso del oxalato de sodio

$$C_{W_{Na_2C_2O_4}} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial W_{Na_2C_2O_4}} = \left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{V_a \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{V_m \cdot xP.M.Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = 0.07959451 \quad \text{Ec. (46)}$$

Pureza del oxalato de sodio

$$C_{P_{Na_2C_2O_4}} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial P_{Na_2C_2O_4}} = \left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{V_a \cdot xW_{Na_2C_2O_4}}{V_m \cdot xP.M.Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = 0.01989266 \quad \text{Ec. (47)}$$



Peso molecular del oxalato de sodio

$$C_{P.M. \cdot Na_2C_2O_4} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial P.M. \cdot Na_2C_2O_4} = -\left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{V_a \cdot xW_{Na_2C_2O_4} \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{V_m \cdot xP.M. \cdot Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = -0.14843869 \quad \text{Ec. (48)}$$

Volumen de permanganato de potasio gastado en la estandarización

$$C_{P.M. \cdot Na_2C_2O_4} = \frac{\partial M_{KMnO_4}}{\partial P.M. \cdot Na_2C_2O_4} = -\left(\frac{2}{5}\right) \left(\frac{V_a \cdot xW_{Na_2C_2O_4} \cdot xP_{Na_2C_2O_4}}{V_m \cdot xP.M. \cdot Na_2C_2O_4 \cdot xV_{KMnO_4}} \right) = -0.00265209 \quad \text{Ec. (49)}$$

La contribución de cada fuente de incertidumbre se obtiene finalmente multiplicando la incertidumbre estándar con su coeficiente de sensibilidad, la incertidumbre combinada es la suma cuadrática de las contribuciones individuales.

$$U_{M_{KMnO_4}} = \sqrt{\left(C_{V_m} \cdot xU_{V_m}\right)^2 + \left(C_{V_a} \cdot xU_{V_a}\right)^2 + \left(C_{W_{Na_2C_2O_4}} \cdot xU_{W_{Na_2C_2O_4}}\right)^2 + \left(C_{P_{Na_2C_2O_4}} \cdot xU_{P_{Na_2C_2O_4}}\right)^2 + \left(C_{V_{KMnO_4}} \cdot xU_{V_{KMnO_4}}\right)^2 + \left(C_{P.M. \cdot Na_2C_2O_4} \cdot xU_{P.M. \cdot Na_2C_2O_4}\right)^2} \quad \text{Ec. (50)}$$

$$U_{M_{KMnO_4}} = 0.00144959$$

Incertidumbre Expandida

$$U_{\text{expandida}, M_{KMnO_4}} = KxU_{M_{KMnO_4}}, K = 2 \quad \text{Ec. (51)}$$

$$U_{\text{exp} M_{KMnO_4}} = 0.00289919$$



VI.2.5. Estimación de la incertidumbre combinada asociada al proceso de determinación de hierro en tabletas con permanganato de potasio

Los coeficientes de sensibilidad se obtienen derivando parcialmente el modelo matemático con respecto a cada variable.

Peso de la muestra (Tableta)

$$C_{W_{muestra}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial W_{muestra}} = -(27923.5) \left(\frac{V_{Titulante} \times M_{KMnO_4}}{W_{muestra}^2} \right) = -0.0456183 \quad \text{Ec. (52)}$$

Volumen del permanganato de potasio gastado en la titulación de la muestra

$$C_{V_{Titulante}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial V_{Titulante}} = (27923.5) \left(\frac{M_{KMnO_4}}{W_{muestra}} \right) = 1.48111209 \quad \text{Ec. (53)}$$

Molaridad del permanganato de potasio

$$C_{M_{KMnO_4}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial M_{KMnO_4}} = (27923.5) \left(\frac{V_{Titulante}}{W_{muestra}} \right) = 860.0438000 \quad \text{Ec. (54)}$$

La contribución de cada fuente de incertidumbre se obtiene finalmente multiplicando la incertidumbre estándar con su coeficiente de sensibilidad, la incertidumbre combinada es la suma cuadrática de las contribuciones individuales.

$$U_{\%Fe} = \sqrt{(C_{W_{muestra}} \times U_{W_{muestra}})^2 + (C_{V_{Titulante}} \times U_{V_{Titulante}})^2 + (C_{M_{KMnO_4}} \times U_{M_{KMnO_4}})^2} = 1.48306513 \quad \text{Ec. (55)}$$

Incertidumbre expandida

$$U_{\text{exp}, \%Fe} = K \times U_{\%Fe}, \quad K = 2 \quad \text{Ec. (56)}$$

$$U_{\text{exp}, \%Fe} = 2.96613026$$



VI.2.6. Presupuesto de incertidumbre en la determinación potenciométrica de hierro en tabletas utilizando $KMnO_4$ como titulante

Tabla No.10, Presupuesto de incertidumbre para el proceso de determinación de hierro en tabletas utilizando como titulante permanganato de potasio.

Fuente	Valor	Fuente de información	Incertidumbre original	Tipo de distribución ^[20]	Incertidumbre estándar	Coefficiente de sensibilidad
$W_{muestra}$	375 mg					
Calibración Balanza		Certificado de calibración	0.001 g	B, normal K=2	0.0007	-0.04561825
Resolución Balanza		Escala	0.0001 g	B, rectangular	0.00003	-0.04561825
$V_{Titulación}$	11.5 ml					
Tolerancia Bureta		Referencia	0.05	B, rectangular	0.03	1.48111209
Resolución Buretas		Escala	0.1	B, rectangular	0.06	1.48111209
Temperatura Titulante		Calculada	0.007	B, rectangular	0.004	1.48111209
Aforo Bureta		Mediciones	0.03	A, normal	0.009	1.48111209
Punto final Titulación		Mediciones	0.1	A, normal	0.03	1.48111209
Precisión pH-metro		Referencia	1	B, triangular	0.4	1.48111209
Resolución PH-metro		Referencia	1	B, rectangular	0.2	1.48111209
Repetibilidad PH-metro (mv)		Mediciones	0.5	A, normal	0.2	1.48111209
M_{KMnO_4}	0.019891 mol/L					
UM_{KMnO_4}		Calculada	0.003	A, normal K=2	0.0014	860.043800
$V_{Estandarización}$	7.5 ml					
Tolerancia Bureta		Referencia	0.05	B, rectangular	0.03	-0.00265209
Resolución Buretas		Escala	0.1	B, rectangular	0.06	-0.00265209
Temperatura Titulante		Calculada	0.0047	B, rectangular	0.003	-0.00265209
Aforo Bureta		Mediciones	0.03	A, normal	0.009	-0.00265209
Punto final Titulación		Mediciones	0.1	A, normal	0.03	-0.00265209
Precisión pH-metro		Referencia	1	B, triangular	0.4	-0.00265209
Resolución PH-metro		Referencia	1	B, rectangular	0.2	-0.00265209
Repetibilidad PH-metro (mv)		Mediciones	0.5	A, normal	0.2	-0.00265209



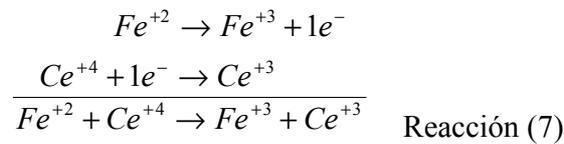
V_m	250 ml					
Tolerancia Balón		Referencia	0.12	B, triangular	0.05	-0.00007956
Temperatura solución		Calculada	0.1575	B, rectangular	0.09	-0.00007956
Aforo Balón		Mediciones	0.13	A, normal	0.03	-0.00007956
V_a	50 ml					
Tolerancia Balón		Referencia	0.05	B, triangular	0.02	0.00039781
Temperatura solución		Calculada	0.0315	B, rectangular	0.007	0.00039781
Aforo Balón		Mediciones	0.03	A, normal	0.009	0.00039781
W_{oxalato}	0.2499 g					
Repetibilidad Balanza		Certificado de calibración	0.001	B, normal K=2	0.0007	0.07959451
Resolución Balanza		Escala	0.0001 g	B, rectangular	0.00003	0.07959451
P_{Na₂C₂O₄}	0.9999 g					
Pureza		Referencia	0.00001 g	B, rectangular	0.00006	0.01989265
PM_{Na₂C₂O₄}	133.9992 g/mol					
Na		Referencia	0.00004	B, rectangular	5.3×10^{-10}	-0.1484387
C		Referencia	0.0016	B, rectangular	8.5×10^{-07}	-0.1484387
O		Referencia	0.0012	B, rectangular	6.9×10^{-04}	-0.1484387
Incertidumbre combinada				U_c(%Fe)	1.483	% Fe
Factor de Cobertura, con un nivel de confianza del 95%				K =	2	
Incertidumbre expandida				U_(% Fe)	2.297	% Fe



VI.3. Estimación de la incertidumbre en la medición potenciométrica de hierro en tabletas con Sulfato Cérico ($Ce(SO_4)_2$)

VI.3.1. Descripción del método.

La Repetibilidad de hierro en tabletas se llevó a cabo de manera similar al caso anterior en el cual se utilizó como titulante $KMnO_4$, la única diferencia es que en este caso se utilizó $Ce(SO_4)_2$ como titulante, la reacción que tiene lugar es la siguiente:



VI.3.2. Modelo matemático para la medición de Hierro en Tabletetas.

A continuación se describe el modelo matemático empleado en la titulación potenciométrica del Hierro en Tabletetas utilizando como titulante Sulfato Cérico, este modelo matemático esta deducido a partir de la relación estequiométrica de la reacción (6) y la ecuación (12)

A continuación se muestran las fuentes de incertidumbres involucradas en la determinación de hierro en tabletas por titulación potenciométrica con el agente valorante Sulfato Cérico.

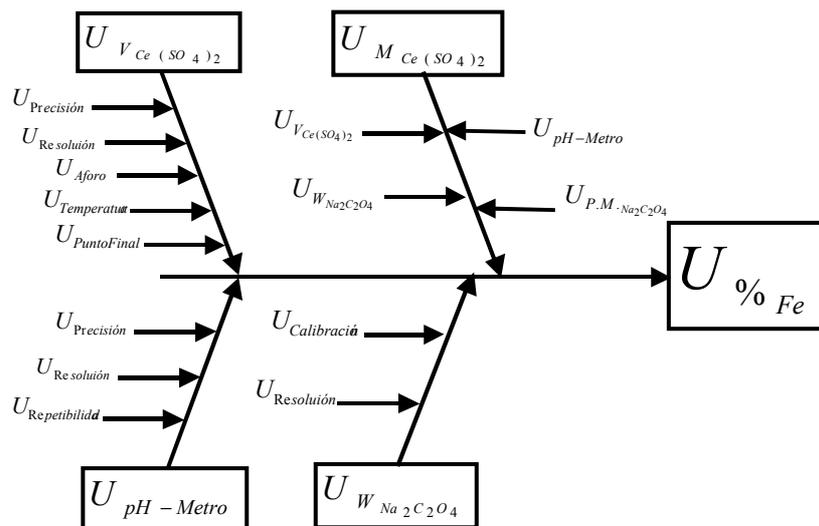
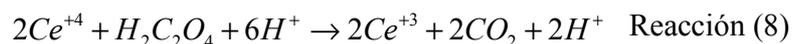




Figura No.8, Diagrama causa-efecto de las fuentes de incertidumbre involucradas en el proceso de determinación de hierro

Dado a que durante la determinación potenciométrica del contenido de hierro en tabletas utilizando como titulante sulfato cérico se utilizaron la misma bureta, los mismos matraces, la misma balanza y el mismo pH-Metro, las contribuciones de sus incertidumbres serán las mismas que se obtuvieron para el método que utiliza como titulante permanganato de potasio. A continuación se describe la incertidumbre debida a la estandarización del sulfato cérico con oxalato de sodio.

El ión oxalato en medio ácido se transforma en el ácido no disociado $H_2C_2O_4$ por lo que la reacción que tiene lugar durante la estandarización es la siguiente.



Partiendo de la relación estequiométrica de la reacción se obtuvo el siguiente modelo matemático para calcular la molaridad exacta de la solución de sulfato cérico.

$$M_{Ce(SO_4)_2} = 2 \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \times P_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}} \right) \quad \text{Ec. (57)}$$

Donde:

$M_{Ce(SO_4)_2}$: es la molaridad exacta de la solución de sulfato cérico

$W_{Na_2C_2O_4}$: es el peso exacto del oxalato de sodio en gramos

$P_{Na_2C_2O_4}$: es la pureza del oxalato de sodio

$P.M. \cdot Na_2C_2O_4$: es el peso molecular del oxalato de sodio

$V_{Ce(SO_4)_2}$: es el volumen de solución de sulfato cérico gastado en la estandarización

Las fuentes de incertidumbre involucradas en la estandarización se pueden observar en el siguiente diagrama causa-efecto.

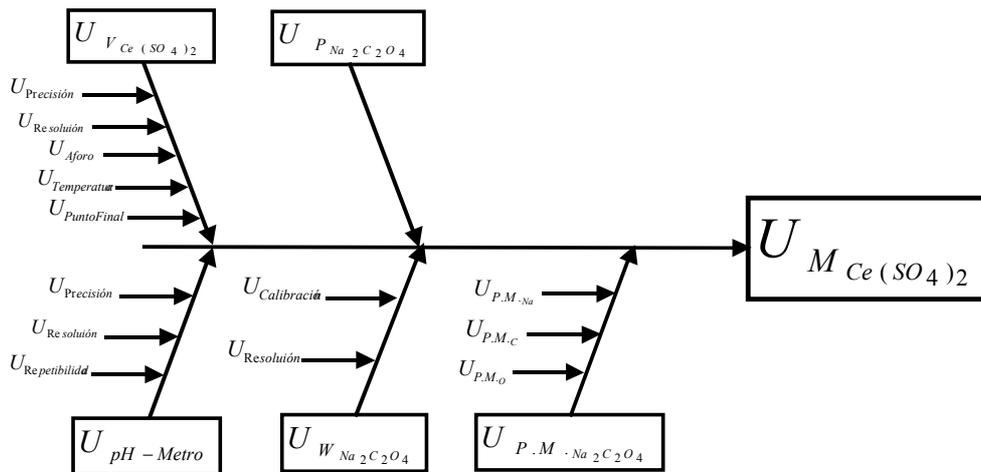


Figura No. 9, Diagrama causa-efecto del proceso de estandarización del sulfato cérico

Los coeficientes de sensibilidad se obtienen derivando parcialmente el modelo matemático con respecto a cada variable.

Peso del oxalato de sodio

$$C_{W_{Na_2C_2O_4}} = \frac{\partial M_{Ce(SO_4)_2}}{\partial W_{Na_2C_2O_4}} = (2) \left(\frac{P_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}} \right) = 0.64886825 \quad \text{Ec. (58)}$$

Pureza del oxalato de sodio

$$C_{P_{Na_2C_2O_4}} = \frac{\partial M_{Ce(SO_4)_2}}{\partial P_{Na_2C_2O_4}} = (2) \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}} \right) = 0.09085713 \quad \text{Ec. (59)}$$

Peso molecular del oxalato de sodio

$$C_{P.M. Na_2C_2O_4} = \frac{\partial M_{Ce(SO_4)_2}}{\partial P.M. Na_2C_2O_4} = -(2) \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \times P_{Na_2C_2O_4}}{P.M.^2 Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}} \right) = -0.67797452 \quad \text{Ec. (60)}$$

Volumen de sulfato cérico gastado en la estandarización

$$C_{V_{Ce(SO_4)_2}} = \frac{\partial M_{Ce(SO_4)_2}}{\partial V_{Ce(SO_4)_2}} = -(2) \left(\frac{W_{Na_2C_2O_4} \times P_{Na_2C_2O_4}}{P.M. \cdot Na_2C_2O_4 \times V_{Ce(SO_4)_2}^2} \right) = -0.00394991 \quad \text{Ec. (61)}$$



$$U_{M_{Ce(SO_4)_2}} = \sqrt{\left(C_{W_{Na_2C_2O_4}} x U_{W_{Na_2C_2O_4}}\right)^2 + \left(C_{P_{Na_2C_2O_4}} x U_{P_{Na_2C_2O_4}}\right)^2 + \left(C_{P.M. Na_2C_2O_4} x U_{P.M. Na_2C_2O_4}\right)^2 + \left(C_{V_{Ce(SO_4)_2}} x U_{V_{Ce(SO_4)_2}}\right)^2}$$

$$U_{M_{Ce(SO_4)_2}} = 0.00233089 \quad \text{Ec. (62)}$$

La contribución de cada fuente de incertidumbre se obtiene finalmente multiplicando la incertidumbre estándar con su coeficiente de sensibilidad, la incertidumbre combinada es la suma cuadrática de las contribuciones individuales.

$$U_{\text{exp.}M_{Ce(SO_4)_2}} = KxU_{M_{Ce(SO_4)_2}} \quad \text{Ec. (63)}$$

$$U_{\text{exp.}M_{Ce(SO_4)_2}} = 0.0046618$$

La expresión utilizada para la estimación de la incertidumbre del contenido de hierro en las muestras es la siguiente.

$$U_{\%Fe} = \sqrt{\left(C_{V_{Ce(SO_4)_2}} x U_{V_{Ce(SO_4)_2}}\right)^2 + \left(C_{M_{Ce(SO_4)_2}} x U_{M_{Ce(SO_4)_2}}\right)^2 + \left(C_{W_{muestra}} x U_{W_{muestra}}\right)^2} = 0.90503733 \quad \text{Ec. (64)}$$

$$U_{\text{exp}\%Fe} = KxU_{\%Fe}, \quad K = 2 \quad \text{Ec. (65)}$$

$$U_{\text{exp}\%Fe} = 1.81007467$$

Los coeficientes de sensibilidad estarán dados por las siguientes ecuaciones.

$$C_{V_{Ce(SO_4)_2}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial V_{Ce(SO_4)_2}} = (5584.7) \left(\frac{M_{Ce(SO_4)_2}}{W_{muestra}} \right) = 1.3529574 \quad \text{Ec. (66)}$$

$$C_{M_{Ce(SO_4)_2}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial M_{Ce(SO_4)_2}} = (5584.7) \left(\frac{V_{Ce(SO_4)_2}}{W_{muestra}} \right) = 226.3665066 \quad \text{Ec. (67)}$$

$$C_{W_{muestra}} = \frac{\partial \%Fe}{\partial W_{muestra}} = -(5584.7) \left(\frac{V_{Ce(SO_4)_2} x M_{Ce(SO_4)_2}}{W_{muestra}^2} \right) = -0.0548399 \quad \text{Ec. (68)}$$



Tabla No. 11. Presupuesto de incertidumbre en la determinación potenciométrica del contenido de hierro en tabletas utilizando como titulante $Ce(SO_4)_2$

Fuente	Valor	Fuente de información	Incertidumbre original	Tipo de distribución ^[20]	Incertidumbre estándar	Coefficiente de sensibilidad
W_{muestra}	375 mg					
Calibración Balanza		Certificado de calibración	0.001 g	B, normal K=2	0.0007	-0.0548399
Resolución Balanza		Escala	0.0001 g	B, rectangular	0.00003	-0.0548399
$V_{\text{Titulación (muestra)}}$	15.2 ml					
Tolerancia Bureta		Referencia	0.05	B, rectangular	0.03	1.3529575
Resolución Buretas		Escala	0.1	B, rectangular	0.06	1.3529575
Temperatura Titulante		Calculada	0.014	B, rectangular	0.008	1.3529575
Aforo Bureta		Mediciones	0.03	A, normal	0.009	1.3529575
Punto final Titulación		Mediciones	0.17	A, normal	0.05	1.3529575
Precisión pH-metro		Referencia	1	B, triangular	0.4	1.3529575
Resolución PH-metro		Referencia	1	B, rectangular	0.2	1.3529575
Repetibilidad PH-metro (mv)		Mediciones	0.5	A, normal	0.2	1.3529575
$M_{Ce(SO_4)_2}$	0.090848 mol/L					
$U M_{Ce(SO_4)_2}$		Calculada	0.005	A, normal K=2	0.0023	226.366506
$V_{\text{Estandarización}}$	23.0 ml					
Tolerancia Bureta		Referencia	0.05	B, rectangular	0.03	-0.0039499
Resolución Buretas		Escala	0.1	B, rectangular	0.06	-0.0039499
Temperatura Titulante		Calculada	0.014	B, rectangular	0.008	-0.0039499
Aforo Bureta		Mediciones	0.03	A, normal	0.009	-0.0039499
Punto final Titulación		Mediciones	0.17	A, normal	0.05	-0.0039499
Precisión pH-metro		Referencia	1	B, triangular	0.4	-0.0039499
Resolución PH-metro		Referencia	1	B, rectangular	0.2	-0.0039499
Repetibilidad PH-metro		Mediciones	0.5	A, normal	0.2	-0.0039499



(mv)						
W_{oxalato}	0.14001g					
Calibración Balanza		Certificado de calibración	0.001	B, normal K=2	0.0007	0.6488682
Resolución Balanza		Escala	0.0001 g	B, rectangular	0.00003	0.6488682
$P_{\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}$	0.9999 g					
Pureza		Referencia	0.00001 g	B, rectangular	0.00006	0.0908571
$PM_{\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4}$	133.9992 g/mol					
Na		Referencia	0.00004	B, rectangular	5.3×10^{-10}	-0.6779745
C		Referencia	0.0016	B, rectangular	8.5×10^{-07}	-0.6779745
O		Referencia	0.0012	B, rectangular	6.9×10^{-04}	-0.6779745
Incertidumbre estándar combinada				Uc(%Fe)	0.905	% Fe
Factor de Cobertura, con un nivel de confianza del 95%				K =	2	
Incertidumbre expandida				U(% Fe)	1.810	% Fe

VI.4. Aplicación de los métodos (Método de Referencia “A” y Método Alternativo “B”) al análisis de hierro en tabletas.

Los dos métodos (Método de Referencia “A” y Método Alternativo “B”) se aplicaron en muestras de tabletas que contienen hierro las cuales son las más comúnmente indicadas por médicos, éstas se pueden adquirir fácilmente en cualquier farmacia cercana. Se seleccionaron tres tipos diferentes de comprimidos (Tabletas): Intrafer, Kalemferfol y Sulfato ferroso, para cada tableta se realizaron seis réplicas siguiendo los procedimientos descritos en los apartados V.6.1 y V.6.2 para el método Alternativo “B” y el método de Referencia “A” respectivamente, los resultados se pueden observar a continuación, también se comprobó que no existían valores aberrantes mediante el test de Hubber (ver AnexoXI.9).



Tabla No. 12, Resultados obtenidos para la determinación de hierro en tres diferentes tipos de muestras (Tabletas), utilizando ambos métodos, Método A (Sulfato Cérico), Método B (Permanganato de Potasio).

Nombre de la Muestra	Ve _q	Ve _q	Contenido de hierro elemental encontrado en % (m/m)		Incertidumbre expandida (K=2)	
	Método "A"	Método "B"	Método "A"	Método "B"	Método "A"	Método "B"
INTRA FER	2.75	3.85	3.72	5.70	1.48	1.81
	2.55	4.05	3.45	6.00	1.48	1.83
	3.05	3.75	4.13	5.55	1.49	1.80
	2.65	3.95	3.59	5.85	1.48	1.82
	2.25	3.45	3.04	5.10	1.48	1.77
	2.95	3.44	3.99	5.09	1.48	1.77
KALEMFERFOL	11.55	9.05	15.63	13.40	1.67	2.53
	11.15	9.25	15.08	13.70	1.66	2.56
	11.25	8.75	15.22	12.96	1.66	2.48
	11.05	9.15	14.95	13.55	1.66	2.55
	11.45	9.10	15.49	13.48	1.67	2.54
	10.5	8.90	14.21	13.18	1.64	2.50
SULFATO FERROSO	15.20	11.05	20.56	16.37	1.81	2.88
	15.55	11.25	21.04	16.66	1.82	2.91
	15.30	10.75	20.70	15.92	1.81	2.82
	15.05	11.15	20.36	16.51	1.80	2.89
	15.15	11.30	20.50	16.74	1.81	2.92
	15.45	10.95	20.90	16.22	1.82	2.86

Como se puede observar en la tabla anterior (Tabla No. 13), existen diferencias en los resultados obtenidos con ambos métodos, esta diferencia se puede observar a través de los volúmenes de equivalencia y por ende en la concentración del porcentaje de hierro encontrado en los tres tipos diferentes de tabletas. Sin embargo se puede observar que en ambos métodos se obtuvieron valores de incertidumbres bastante similares.

Las concentraciones de hierro expresadas como porcentaje de hierro fueron calculadas utilizando la ecuación 10 para el caso del método A y la ecuación 9 para el caso del método B, las incertidumbres fueron calculadas utilizando las ecuaciones 65 y 51 para el método A y el método B respectivamente.



En la siguiente tabla se observan los porcentajes de recuperación obtenidos por ambos métodos en las tres diferentes tabletas seleccionadas así como el sesgo encontrado en cada caso, esto se realizó con los promedios de los resultados mostrados en la tabla No. 12

Tabla No. 13, Porcentajes de recobro y sesgo. Obtenidos a partir de los promedios de los resultados de la tabla No. 12.

Nombre de la Muestra	Peso promedio de la tableta (mg)	Contenido de hierro elemental indicado en el sobre (mg)	Contenido de hierro elemental encontrado en % (m/m)		% de Recobro		Sesgo
			Método "A"	Método "B"	Método "A"	Método "B"	
INTRAFER	543	30	3.65	5.61	66.10	101.51	1.956
KALEMFERFOL	381	60	15.10	13.45	95.92	85.42	1.646
SULFATO FERROSO	346	60	20.68	16.49	119.19	95.13	4.186

El porcentaje de Recobro (%R) fue calculado con la siguiente ecuación:

$$\%R = \%Fe \times \frac{\bar{P}_{Tableta}}{mg_{Fe}} \quad \text{Ec. (69)}$$

Donde:

Fe : es el porcentaje (m/m) de hierro encontrado experimentalmente en la tableta

\bar{P} : es el peso promedio de 20 tabletas en mg a ser analizadas mg_{Fe} : es el peso en mg de hierro contenido en la tableta (Indicado en la envoltura de la tableta)

Según la literatura el contenido óptimo de hierro en la tableta debe estar entre 95.0 por ciento y 110.0 por ciento de la cantidad indicada en el marbete (envoltura de la tableta) indicado en términos de hierro elemental.^[23]

El Porcentaje de Recobro únicamente se analizará con respecto al Método que utiliza Sulfato Cérico como titulante ya que este es el método de Referencia (Método A) y como se demostró anteriormente existen muchas diferencias significativas entre los resultados de ambos métodos. Tal a como se puede observar en la tabla No. 13, para el caso de las tabletas analizadas por el método A el contenido de hierro elemental en las tabletas de INTRAFER (muestra) caen fuera del rango establecido, sucede lo mismo también para el caso de la tableta de SULFATO FERROSO (muestra) pero ésta tiene un excedente de 9.2



por ciento de hierro con respecto al valor más alto de dicho rango (110.0 %), por lo que podría ser aceptable según nuestro criterio personal. Para el caso de la tableta de KALEMFERFOL ocurre que se obtuvo un %R aceptable por lo que podría ser ingerida por los pacientes con deficiencia de hierro sin ningún temor.

El sesgo del Método Alternativo (Método B) fue evaluado con respecto al método de Referencia (Método A) obteniéndose los resultados que se muestran en la tabla No 14, a como se puede observar para el caso de la tableta de INTRAFER se obtuvo un sesgo de 1.956 por ciento de hierro, pero en este caso este valor es debido a que el método alternativo produjo resultados mayores con respecto al método de referencia, sin embargo en las tabletas de KALEMFERFOL y SULFATO FERROSO se obtubieron sesgos de 1.646 y 4.186 respectivamente, pero para este caso estos valores son debidos a que el método alternativo produjo resultados menores en comparación del método de referencia, esto puede corroborarse al comparar los valores de % de Hierro obtenidos con ambos métodos. Estas diferencias observadas entre los sesgos obtenidos para las tres tabletas analizadas pueden deberse a efectos de los componentes de la matriz los cuales son característicos para cada tableta o cada muestra (Efecto de Matriz).



VII. CONCLUSIONES

Para llevar a cabo la comparación del Método Alternativo con el Método de Referencia para la determinación de hierro en tabletas primeramente se realizó un diseño anidado completo de dos factores el cual consistió en realizar un análisis durante cinco días consecutivos en condiciones de repetibilidad, se realizaron tres réplicas por cada análisis y posteriormente se procedió a calcular los promedios de estas tres réplicas y el promedio de promedio, además de encontrar los valores correspondientes a la varianza de los promedios de promedios (Gran Promedio), la varianza asociada a la repetibilidad, la varianza entre análisis y la varianza asociada a la precisión intermedia todo esto se calculó tanto para el método de referencia (A) como para el método alternativo (B), los cuales fueron de: $\bar{\bar{X}}_A = 20.6$, $S_{\bar{X}_A}^2 = 0.030$, $S_{r_A}^2 = 0.04$, $S_{A_A}^2 = 0.019$, $S_{I_A}^2 = 0.063$; $\bar{\bar{X}}_B = 16.5$, $S_{\bar{X}_B}^2 = 0.003$, $S_{r_B}^2 = 0.03$, $S_{A_B}^2 = 0.007$, $S_{I_B}^2 = 0.037$, para el método de referencia "A" y el método alternativo "B" respectivamente.

Los resultados obtenidos tanto con el método de referencia como con el método alternativo demostraron que no existe diferencia de significancia al realizarlos en días diferentes.

Tanto el Método de Referencia como el Método alternativo tienen igual repetibilidad e igual precisión intermedia, esto se comprobó comparando para los dos métodos las varianzas de repetibilidad y las varianzas intermedias de los diferentes análisis (Precisión Intermedia) por medio del test de Fisher, $F_{cal} = 1.50 < F(95\%, 10, 10) = 2.98$ y $F_{cal} = 1.70 < F(95\%, 10, 10) = 2.98$ respectivamente.

Todos los resultados obtenidos durante los cinco días consecutivos están bajo control estadístico esto se pudo comprobar por medio de los gráficos de control en donde se observó que todos los resultados para ambos métodos caen dentro de los límites de control establecidos en dichos gráficos.



Existen diferencias significativas entre los promedios de promedios (Gran promedio) de ambos métodos, esto se corroboró realizando un test estadístico de student (t-Student) obteniéndose que $t_{cal} = 28.99 > t(0.975,8) = 2.306$.

Se estimó la incertidumbre total asociada en la determinación del contenido de hierro en tabletas por ambos métodos para ello primero se dedujo el modelo matemático a utilizar para el cálculo del % Fe, Se identificaron todas las posibles fuentes de incertidumbre involucradas en este proceso y luego se cuantificaron todos los componentes de incertidumbre para ambos métodos, posteriormente se estimó la incertidumbre combinada para finalmente estimar la incertidumbre expandida asociada a la determinación de hierro en tabletas, cuyos valores fueron los siguientes para un análisis específico de cada una de las tabletas seleccionadas en el estudio:

Método de Referencia (“A”): Intrafer: 3.65 ± 1.48 %, Kalemferfol: 15.10 ± 1.66 % y Sulfato Ferroso: 20.68 ± 1.81 %.

Método Alternativo (“B”): Intrafer: 5.55 ± 1.80 %, Kalemferfol: 13.38 ± 2.59 % y Sulfato Ferroso: 16.40 ± 2.88 %.

El método alternativo tiene un sesgo significativo con respecto al método de referencia, los valores obtenidos son de: 1.956, 1.646 y 4.186 en las muestras de Intrafer, Kalemferfol y Sulfato Ferroso respectivamente

Las concentraciones de hierro expresadas como porcentaje de hierro (m/m) encontradas en las muestras se encontraron fuera de rango en dos de ellas (Intrafer y Sulfato Ferroso) y en una de ellas se encontró que estaba dentro del rango permitido (Kalemferfol), establecido en la farmacopea como porcentaje de recobro, dicho rango es 95.0 – 110.0. Los valores obtenidos de % R calculados con el método de referencia fueron de: 66.1, 95.9 y 119.2 para las muestras de Intrafer, Kalemferfol y Sulfato Ferroso respectivamente.

El Método Alternativo “B” podrá ser utilizado para la determinación del contenido de hierro en tabletas (% Fe) siempre y cuando los resultados sean corregidos utilizando el



sesgo que tiene con respecto al Método de Referencia (Método “A”) tomando en cuenta el efecto de matriz existente para cada caso.



VIII RECOMENDACIONES

- 1 Utilizar patrones primarios certificados trazables al NIST.
- 2 Verificar el buen de desempeño del pH-metro utilizando soluciones Buffers certificadas trazables al NIST, así como evaluar el buen funcionamiento de los electrodos.
- 3 Evaluar la trazabilidad del método utilizado materiales de referencia certificados trazables al NIST.
- 4 Comparar el método alternativo “B” con otros métodos como por ejemplo métodos espectrofotométricos UV-Vis
- 5 Estudiar el efecto de matriz de estas muestras
- 6 Extender los análisis a un mayor número de muestras (Tabletas) de otros nombres y otras casas comerciales.
- 7 Aplicar estos métodos para la determinación de hierro en tabletas en otros tipos de muestras como por ejemplo en jarabes.
- 8 Estimar la incertidumbre de ambos métodos utilizando los grados de libertad efectivos para utilizar el factor de cobertura adecuado.



IX BIBLIOGRAFÍA

- 1) Oscar Andrés Peñuela, M.D. “Hemoglobina una molécula modelo para el investigador”. Colombia Médica. [On line], Vol 36 No. 3, Julio-Septiembre 2005. Bogotá Colombia, Corporación Editora médica del Valle, [citado el 22 de Marzo de 2007], páginas 216-225, Disponible en la Wolrd Wide Web:
<http://colombiamedica.univalle.edu.co/vol36N03/pdf/cm36n3a12.pdf>
- 2) M. Hernández Rodriguez, A. Sastre Gallego. “Tratado de Nutrición”. [On line], Madrid, 1999, Ediciones Díaz de Santos, [citado el 22 de Marzo de 2007], Páginas 617, 233, 1093, 842, Disponible en la Wolrd Wide Web:
<http://worldcat.org/wcpa/oclc/47112783>
- 3) José Mataix Verdúl, Emilia Carazo Marín. “Nutrición para Educadores”. Segunda Edición, Madrid, Ediciones Díaz de Santos, 2005.
- 4) Enciclopedia Universal Ilustrada Europeo – Americana; etimologías Sánscrito, Hebreo, Griego, Latin, Árabe, Lenguas indígenas Americanas, etc; Barcelona, Editorial Espasa, 1907.
- 5) María Mercedes Ruíz, Napoleon López. “Validación de métodos para la determinación de nitrógeno, fosforo y hierro en extracto foliar de alfalfa”. León, Nicaragua, UNAN-León, 2000.
- 6) Julio Ricardo Aguilar Guerrero. “Determinació Espectrofotométrica de hierro en Ron”. León, Nicaragua, UNAN-León, 1974
- 7) Emma María Sarria Fletes, María Teresa Sarria Fletes. “Evaluación estadística de interferencias en la determinación espectrofotométrica de hierro con tiocianato en sal solar”. León, Nicaragua, UNAN-León, 1990.



- 8) Jorge Isaac Cisne Altamirano. "Validación y evaluación de la incertidumbre en la determinación de hierro en aguas naturales". León Nicaragua, UNAN-León, 2001.
- 9) D.A. Skoog, D.M. West y F.J. Holler. "Aplicaciones de Valoraciones de Oxido-Reducción, Fundamentos de Química Analítica". Cuarta Edición, Capítulo 16 (Vol. 1).
- 10) "Volumetria Redox". [On line], [Citado el 23 de Marzo de 2007], Disponible en la World Wide Web:
http://catedras.quimica.unlp.edu.ar/9a/cap_11.pdf
- 11) María Luisa Cerón Villaroel, Roberto Acevedo. "Valoraciones Potenciométricas y Aplicaciones". Universidad de Chile, Facultad de Cs Físicas y Matemáticas, Departamento de Química Básica, 2004.
- 12) Bermundo Melendez, José María Fuster. "Geología". Novena Edición, España, Thomson editores Spain, paraninfo S.A. 2da reimpresión, 2005.
- 13) Mc. Mariela Farrellat Barrios, Dra. Hortensia Gautier du Défaix Gómez y Dra. Norma Fernández Delgado. "Metabolismo del Hierro". Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000, 16(3): 149-60 World Wide Web:
http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol16_3_00/hih01300.htm
- 14) José Boccio, María Concepción Páez, Marcela Zubillaga, Jimena Salguero,, Cinthia Goldman, Domingo Barrado, Margarita Martínez Sarrasegue y Ricardo Weill. "Causas y consecuencias de la deficiencia de hierro sobre la salud humana". ALAN (archivos latinoamericanos de nutrición), [On line] 25 de julio de 2007, Disponible en la World Wide Web:
http://www.alanrevista.org/ediciones/2004_2/deficiencia_hierro_salud_humana.asp



- 15) Olivares G, Manuel y Walter K, Tomás.”Consecuencia de la deficiencia de hierro”. Rev.Chil.nutr. [On line] dic. 2003, vol.30, No 3 [Citado 25 de julio de 2007], p 226-233, Disponible en la World Wide Web:
http://scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50717_751820030002&ing=es&nrm=iso
- 16) Skoog-Holler-Nieman.”Principios de Análisis Instrumental”. Quinta Edición, MC Graw Hill.
- 17) Alicia Maroto Sánchez, “Incertidumbre en Métodos Analíticos de Rutina”. Tesis Doctoral, Universitar Rovira Virgili, Facultad de Química, Tarragona, 2002.
- 18) ISO 5725-3:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 3: Intermediate maasures of precision of a standard measurement methos”. First edition, 1994-12-15.
- 19) ISO 5725-6:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 6: Use end practice of accuracy values”. First edition, 1994-12-15.
- 20) G-ENAC-09, “Guía para la expresión de la incertidumbre en los ensayos cuantitativos”, Rev. 1 julio de 2005.
- 21) EURACHEM/CITAC Guide CG4, “Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement”. Second Edition, 2000.
- 22) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Sexta Edición, México, 1994.
- 23) ISO 5725-1:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 1: General principles and definitions”. First edition, 1994-12-15.



- 24) ISO 5725-2:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 2: Basic method for the determination of repeatability of a standard measurement method”. First edition, 1994-12-15.
- 25) ISO 5725-4:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method”. First edition, 1994-12-15.
- 26) ISO 5725-5:1994(E), “Accurecy (trueness and precision) of meausurement methods and results- Part 5: Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method”. First edition, 1994-12-15.
- 27) Diccionario de Ciencias Médicas. Stedman, 25^a edición. Editorial Médica Panamericana, S.A. Buenos Aires, Argentina.
- 28) Mustafa, Ana María; Rodríguez, Norma L.; Chauvet, Susana. “Control de calidad: Cartas de control por variables”, Universidad Nacional de Catamarca, Av. Belgrano 300. (4700). Pág. 5-6, Catamarca, Argentina.
- 29) “Guía para validación de métodos de ensayos”. Organismo Argentino de Acreditación OAA, pág. 12, 2003.
- 30) Harris, Daniel C. “Análisis Químico Cuantitativo”; versión española por Vicente Berenguer Navarro, Angel Berenguer Murcia. 2^{da} edición. Barcelona, Editorial REVERTE, 2001.



X. GLOSARIO DE TERMINOS ^[27]

Apoferritina: proteína de la pared intestinal que se combina ferritina, la primera etapa en la absorción del hierro.

Arritmia: pérdida del ritmo; designa especialmente una irregularidad en los latidos cardiacos.

Astenia: debilidad, falta de actividad motora o fuerza.

Ceruloplasmina: α -Globulina azul que contiene cobre de plasma sanguíneo, PM 150.000, con 8 átomos de cobre por molécula, interviene en el transporte y regulación del cobre y puede reducir el O₂ directamente sin otros intermediarios conocidos.

Fagocítica: célula portadora o limpiadora, recolectora; célula que posee la propiedad de ingerir bacterias, partículas extrañas y otras células.

Ferritina: complejo de hierro-proteína que contiene hasta un 23% de hierro, formado por la unión de hierro férrico con apoferritina, se encuentra en la mucosa intestinal, bazo e hígado y regula el transporte del hierro del intestino al plasma.

Fibromas: neoplasia benigna derivada del tejido conectivo fibroso.

Hem: componente prostético portador de oxígeno que de color a la hemoglobina.

Hemosiderina: una proteína insoluble amarillo oro o pardo amarillenta producida por digestión fagocítica de hematina (hem); se halla en la mayoría de los tejidos, especialmente en el hígado, en forma de gránulos mucho más grande que las moléculas de ferritina (de la que se cree que son agregados), pero con un contenido mayor, hasta 37% de hierro.

Hierba mate: arbusto que crece en Paraguay, Brasil y el nordeste de Argentina. Contiene cafeína y tanino. Se usan en países sudamericanos como bebida de infusión y medicinalmente como diurético (excreción de orina) y diaforético (se trata de la transpiración) y para aliviar el dolor de cabeza.

Hipotiroidismo: producción disminuida de hormonas tiroideas, que conduce manifestaciones clínicas de insuficiencia tiroidea, incluyendo índice metabólico bajo, tendencia a la ganancia de peso y, a veces, mixedema.

Homeostasis: estado de equilibrio (balance entre presiones opuestas) en el cuerpo con respecto a distintas funciones y a las composiciones químicas de los líquidos y tejidos.



Macrófagos: intervienen en la producción de anticuerpos y en la repuesta inmune mediadas por células, participan en la presentación del antígeno a los linfocitos y secretan diversas moléculas inmunorreguladoras.

Mioglobina (Mb): proteína transportadora de oxígeno del músculo parecida a la hemoglobina sanguínea por su función, pero que contiene un solo hem como parte de la molécula, en lugar de los cuatro de la hemoglobina, y cuyo peso molecular es cuatro veces menor que el de ésta.

Mixedema: hipotiroidismo caracterizado por un edema relativamente duro del tejido subcutáneo, piel seca y pérdida del pelo, temperatura subnormal, ronquera, debilidad muscular y retorno lento de un músculo después de una sacudida tendinosa a la posición neutra; causado por remoción o pérdida de tejido tiroideo funcional.

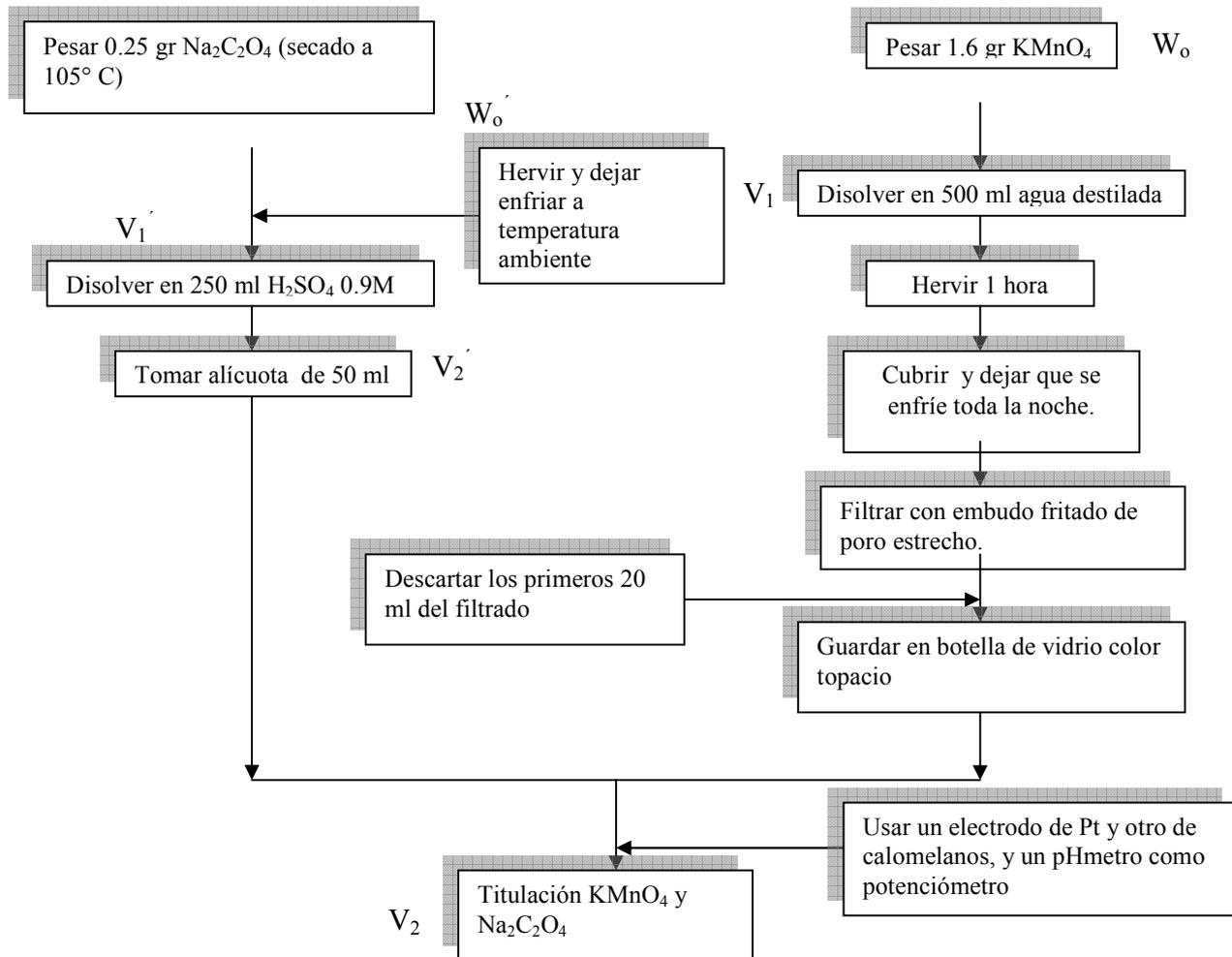
Neoplasia: proceso patológico que tiene como consecuencia la formación y crecimiento de un tumor o bulto similar.

Transferrina: siderofilina; una β_1 -Globulina del plasma sin el grupo hem, capaz de asociarse en forma reversible con $1.25\mu\text{g}$ de hierro por gramo y actuar como proteína transportadora del hierro.



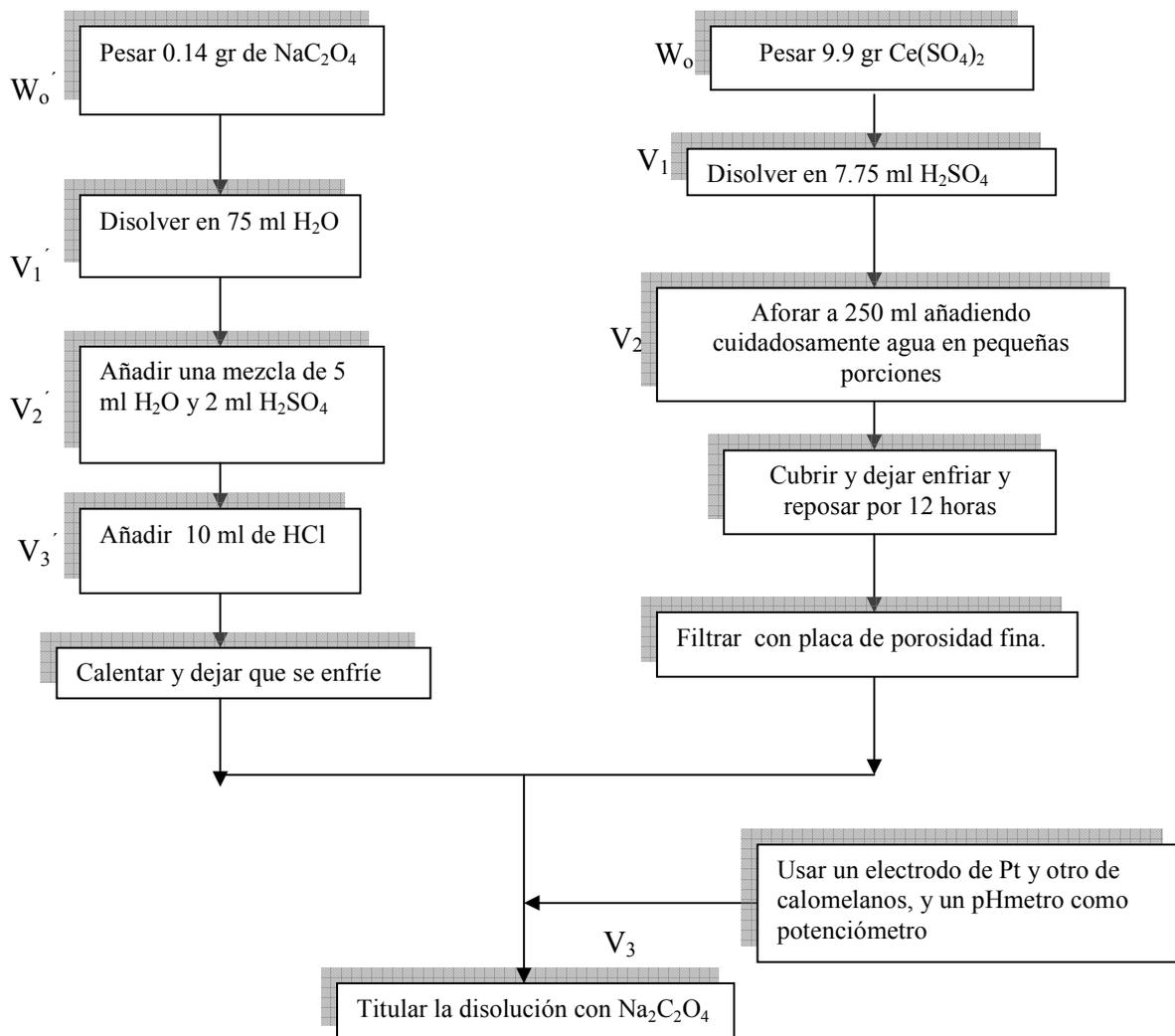
XI. ANEXOS

XI.1. Flujoograma del procedimiento de estandarización de la disolución de Permanganato de Potasio



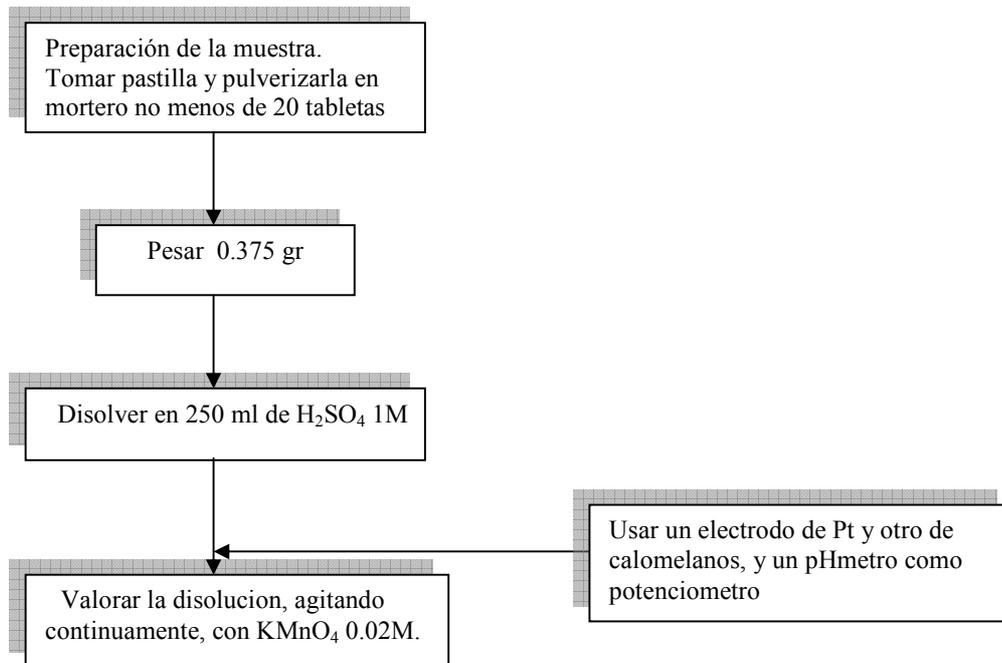


XI.2. Flujograma del procedimiento de estandarización de la disolución de Sulfato Cérico



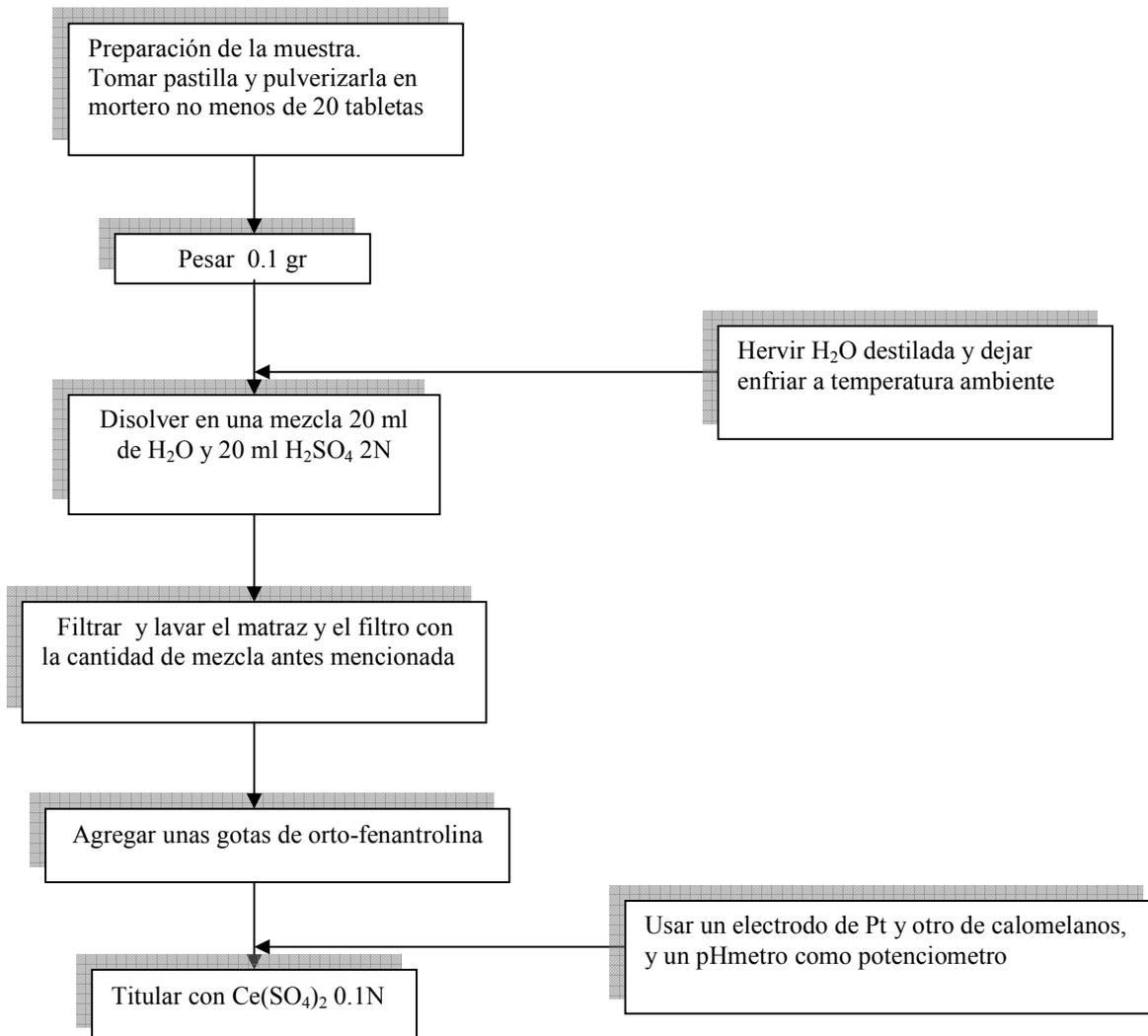


XI.3. Flujograma del procedimiento para la determinación de hierro en tabletas con Permanganato de Potasio





XI.4. Flujograma del procedimiento para la determinación de hierro en tabletas con Sulfato Cérico



**XI.5. Tabla No14. Tabla para calcular los parámetros de los diagramas de control de características variables de calidad**

No. Observaciones en la muestra	Gráfico \bar{X}	
	Límites de Control	
n	d ₂	A ₂
2	1,128	1,880
3	1,693	1,023
4	2,059	0,729
5	2,326	0,577
6	2,534	0,483
7	2,704	0,419
8	2,847	0,373
9	2,970	0,337
10	3,078	0,308

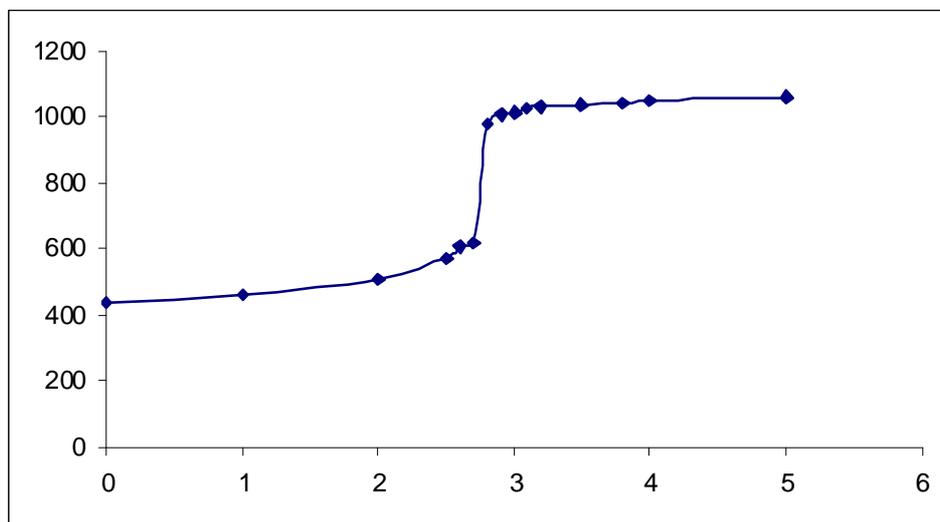
XI.6. Curva de Titulación de una muestra de INTRAFER (conteniendo hierro) Con $Ce(SO_4)_2$ 

Figura No. 9. Representación gráfica de la curva de titulación de una muestra de INTRAFER con $Ce(SO_4)_2$



XI.7. Curva de Titulación (PRIMERA DERIVADA) de una muestra de INTRAFER (conteniendo hierro) Con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$

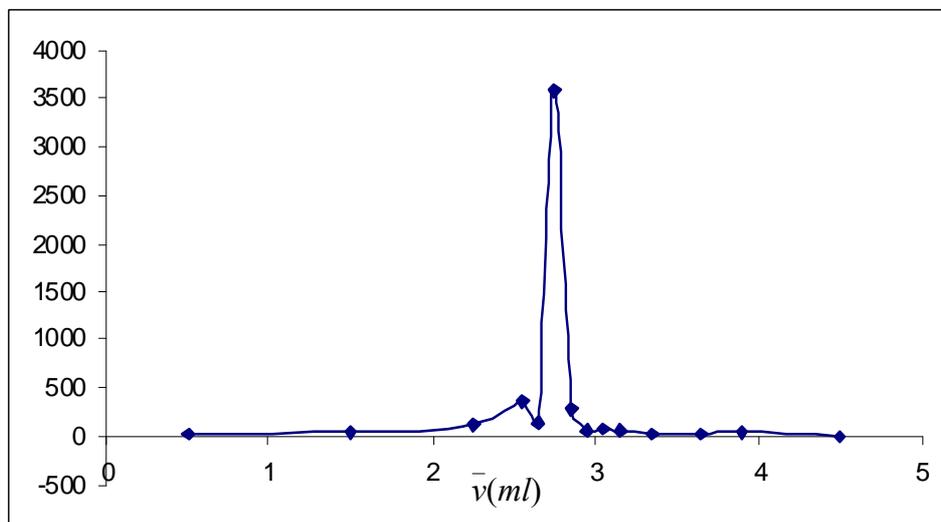


Figura No. 10. Representación gráfica de la Primera Derivada de una muestra de INTRAFER con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$

XI.8. Curva de Titulación (SEGUNDA DERIVADA) de una muestra de INTRAFER (conteniendo hierro) Con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$

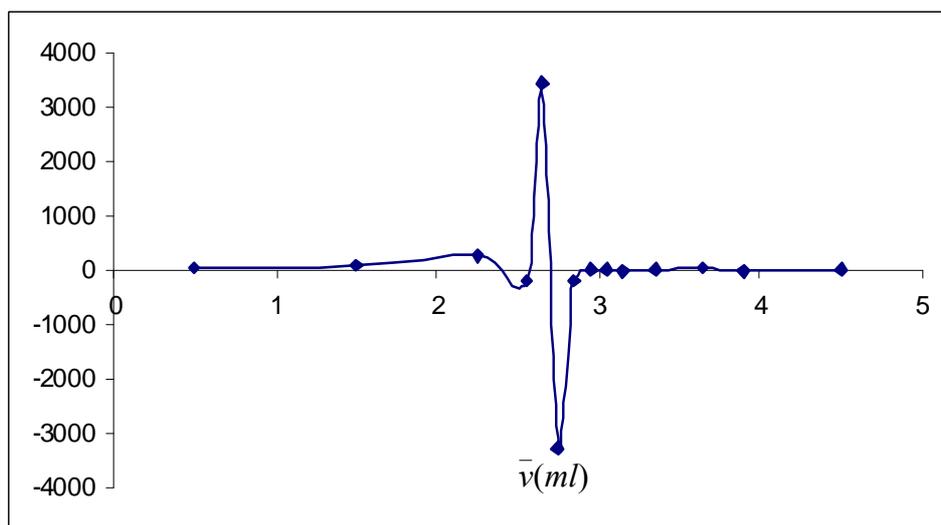


Figura No. 11. Representación gráfica de la Segunda Derivada de una muestra de INTRAFER con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$



XI.9 Fórmula y Resultados de la aplicación del test de Huber al porcentaje de hierro elemental de las tabletas.

La fórmula para comprobar los valores aberrantes u outliers utilizada en el test de Huber es la siguiente:

$$[(X_m - 3.5 \text{ MAD}), (X_m + 3.5 \text{ MAD})] \quad \text{Ec. (70)}$$

Tabla N° 15: Resultados de la aplicación del test de Huber, obtenidos de los datos de la tabla N° 12.

TABLETAS	MÉTODO "A"		MÉTODO "B"	
	X_{mediana}	<i>Limite aceptables</i>	X_{mediana}	<i>Limite aceptables</i>
<i>INTRAFER</i>	3.65	2.71 y 4.60	5.63	4.59 y 6.67
<i>KALEMFERFOL</i>	15.15	12.21 y 16.10	13.44	12.79 y 14.09
<i>SULFATO FERROSO</i>	20.63	20.00 y 21.20	16.44	15.66 y 17.22

**XI.10. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de INTRAFER (0.375 g),
utilizando el agente titulante KMnO_4**

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	427	470	465	423	464	464	420	450	455	419	422	430	410	419	431
1	447	499	475	447	476	475	427	475	498	422	435	445	421	427	438
2	479	526	504	480	504	496	447	483	500	465	444	480	475	469	457
2.5	498	550	522	529	539	514	498	503	516	489	507	514	492	487	468
3	553	563	540	538	560	537	521	538	523	498	518	526	513	510	505
3.5	566	578	568	549	567	549	533	546	541	513	528	538	541	521	519
3.6	578	596	584	561	573	561	560	555	557	528	540	549	550	538	528
3.7	589	600	596	576	587	578	579	579	573	541	555	563	578	552	539
3.8	598	611	605	588	603	599	588	598	589	566	572	582	594	568	546
3.9	910	913	613	600	948	610	988	910	610	967	580	599	610	997	564
4	1006	1005	619	612	998	623	1000	1010	656	1000	595	615	620	1008	581
4.1	1013	1018	929	942	1011	951	1012	1027	1000	1011	971	945	923	1017	924
4.2	1020	1023	1010	1021	1026	1010	1020	1008	945	998	998	995	1002	953	1002
4.3	1002	1011	1020	1029	989	1026	1002	1016	1013	1001	1013	1009	1017	924	1008
4.5	920	965	1005	898	1007	986	1017	900	1010	1008	921	964	941	1001	957
4.5	1054	905	937	942	928	966	978	937	929	937	943	907	900	889	900
5	911	912	857	930	968	885	1000	1003	968	1021	1009	956	946	955	945
5.5	916	947	969	965	943	883	891	996	939	945	916	898	901	910	916
6	1006	859	909	973	969	989	1015	938	1004	998	1002	992	985	976	981
6.5	980	983	962	968	978	951	962	975	972	980	954	963	942	938	945
7	1025	865	865	970	1006	954	938	1000	999	1032	993	1007	1003	1010	1000
7.5	938	890	987	990	987	946	948	907	963	956	954	948	961	972	969
8	1042	998	921	991	976	998	1010	1006	987	999	1004	1007	1005	1001	1003
9	867	790	1055	1039	1020	981	867	1020	1007	1014	1115	1118	1012	1015	1019
10	1063	804	950	1060	1025	985	910	868	987	979	900	1000	987	992	985



11	927	861	957	1065	1019	1045	950	955	1004	1006	1007	1013	1003	1008	1005
12	1066	886	994	1092	1063	1019	1002	978	980	1020	1018	1022	1019	1022	1026
13	1084	914	1036	1094	1066	1049	1052	990	991	1028	1031	1029	1031	1037	1040
14	1074	1029	1060	1105	1083	1064	1071	1029	1009	1034	1038	1040	1038	1042	1047
15	1095	1048	1085	1115	1104	1086	1089	1056	1026	1039	1042	1045	1049	1053	1056



XI.11. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de KALEMFERFOL (0.375 g), utilizando el agente titulante KMnO_4

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	407	417	420	410	412	418	415	420	422	416	421	422	414	419	425
1	417	425	426	418	422	425	425	426	427	426	430	432	423	425	429
2	424	432	432	422	433	431	432	433	435	433	436	441	430	431	438
3	432	439	439	431	440	438	438	438	440	440	443	448	435	437	443
4	441	448	446	440	449	445	448	447	450	449	451	455	446	445	452
5	450	456	454	448	458	453	455	453	456	456	459	461	454	451	459
6	462	466	463	459	468	461	467	462	464	468	470	473	464	460	467
7	475	481	478	471	482	475	482	479	481	483	485	487	481	475	482
8	495	506	498	492	508	496	507	499	498	511	525	536	505	496	501
8.5	520	538	516	520	542	514	540	518	521	548	558	569	538	517	523
9	528	555	538	549	552	576	583	530	546	584	573	583	556	581	547
9.1	885	881	567	563	568	956	961	551	568	959	963	598	567	966	568
9.2	900	910	588	578	581	1000	998	572	583	989	1001	617	584	1000	571
9.3	925	946	951	963	960	1018	1013	957	946	1008	1017	960	957	1025	960
9.4	1013	1000	1001	1010	1017	1045	1027	1009	1007	1021	1029	1011	1003	1041	1001
9.5	1038	1038	1020	1035	1043	1066	1041	1023	1025	1037	1046	1032	1020	1060	1028
10	1077	1074	1069	1073	1077	1081	1076	1071	1072	1072	1083	1075	1053	1078	1074
10.5	1096	1097	1094	1091	1101	1093	1095	1096	1097	1091	1102	1100	1088	1097	1101
11	1109	1110	1105	1105	1112	1102	1109	1107	1105	1107	1113	1115	1100	1108	1111
12	1122	1127	1124	1120	1126	1118	1127	1121	1116	1122	1128	1129	1125	1120	1119
13	1131	1134	1133	1129	1132	1130	1135	1132	1129	1130	1138	1136	1132	1130	1131
14	1138	1140	1140	1135	1141	1138	1142	1138	1139	1138	1147	1146	1143	1136	1141
15	1144	1145	1146	1141	1143	1145	1147	1142	1147	1143	1152	1150	1146	1140	1152



**XI.12. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de SULFATO FERROSO
(0.375 g), utilizando el agente titulante KMnO_4**

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	383	410	398	381	401	395	389	391	387	386	392	388	397	396	394
1	390	415	408	392	408	403	398	402	398	399	403	399	407	406	404
2	398	425	412	407	419	409	412	411	408	410	412	409	415	413	412
3	407	432	420	415	423	418	419	419	416	418	420	417	424	421	421
4	420	436	428	429	431	425	429	427	425	427	428	426	432	429	429
5	425	448	435	433	435	432	437	434	432	435	435	433	439	437	437
6	431	458	448	443	445	441	448	442	440	445	443	441	448	445	446
7	445	463	453	451	452	452	457	451	449	454	452	450	456	454	456
8	450	472	462	463	464	461	469	462	460	466	463	461	466	464	468
8.5	462	482	470	471	473	470	476	469	468	474	470	469	472	471	476
9	468	490	475	479	481	478	486	476	474	484	477	475	479	477	458
9.5	478	498	489	489	492	491	500	484	482	498	485	483	487	486	500
10	515	510	496	495	499	497	528	495	492	526	496	493	498	498	521
10.5	570	538	520	520	527	522	534	517	511	542	518	512	517	516	555
11	613	571	555	545	546	551	568	533	538	561	565	560	552	533	577
11.1	1002	1005	582	579	584	1003	589	1006	559	573	1000	1004	1001	558	590
11.2	1025	1020	610	600	603	1032	612	1021	581	600	1019	1020	1021	583	610
11.3	1039	1041	1004	1008	1006	1057	1005	1045	1003	1001	1035	1031	1033	1003	1002
11.4	1056	1059	1026	1039	1037	1071	1045	1066	1018	1043	1066	1060	1056	1021	1022
11.5	1073	1075	1045	1051	1069	1092	1090	1085	1044	1076	1089	1082	1072	1056	1055
12	1095	1090	1071	1090	1098	1110	1110	1100	1081	1108	1100	1105	1092	1081	1078
13	1118	1120	1100	1121	1128	1125	1129	1119	1113	1125	1120	1114	1123	1130	1101
14	1135	1135	1125	1139	1142	1139	1139	1135	1130	1137	1136	1131	1142	1149	1129
15	1140	1148	1150	1143	1146	1144	1147	1147	1141	1145	1145	1142	1153	1154	1148



**XI.13. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de INTRAFER (0.375 g),
utilizando el agente titulante $Ce(SO_4)_2$**

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	437	440	442	438	443	447	421	425	430	431	435	437	429	430	433
1	458	460	461	451	457	460	460	473	475	456	457	464	451	453	460
2	503	504	508	510	523	518	507	510	515	501	515	521	519	522	488
2.5	568	563	561	521	545	531	523	521	533	511	530	534	528	537	510
2.6	605	600	963	533	588	550	541	545	541	531	545	928	532	551	521
2.7	620	633	984	555	597	569	555	550	600	546	588	955	546	567	528
2.8	977	997	1011	578	610	1001	598	577	983	980	983	970	968	970	555
2.9	1006	1010	1020	598	633	1011	613	611	1009	1000	1002	999	1001	1005	611
3	1013	1019	1031	613	645	1025	635	627	1020	1009	1017	1010	1013	1017	635
3.1	1021	1022	1040	1000	998	1038	998	1003	1038	1021	1028	1027	1025	1026	978
3.2	1028	1029	1048	1012	1009	1046	1008	1017	1046	1035	1039	1035	1036	1033	1010
3.5	1035	1038	1056	1025	1018	1058	1017	1029	1059	1046	1049	1048	1048	1049	1022
3.8	1039	1045	1060	1036	1027	1063	1026	1046	1065	1059	1057	1056	1059	1060	1036
4	1046	1059	1068	1048	1039	1070	1038	1056	1070	1066	1064	1069	1064	1071	1048
5	1058	1069	1076	1059	1051	1078	1046	1068	1078	1075	1076	1077	1071	1078	1059



XI.14. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de KALEMFERFOL (0.375 g), utilizando el agente titulante $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	354	360	362	350	353	357	342	345	351	340	343	350	351	353	357
5	434	440	439	400	402	407	403	405	408	398	400	415	372	375	378
10	496	497	499	485	487	490	470	473	478	465	468	481	410	418	421
11	572	573	576	569	573	577	562	568	570	551	560	572	511	517	520
11.1	598	587	613	600	598	608	611	617	998	910	589	600	573	600	563
11.2	613	611	718	645	984	631	630	631	1008	1003	603	612	621	628	604
11.3	629	627	1000	657	999	649	1002	1005	1022	1020	1000	998	638	997	628
11.4	637	638	1021	669	1012	663	1015	1018	1039	1036	1019	1017	649	1009	641
11.5	648	650	1035	671	1025	687	1031	1033	1051	1049	1028	1030	666	1028	675
11.6	984	990	1048	998	1039	997	1053	1050	1066	1062	1040	1048	1001	1041	1003
11.8	1008	1007	1055	1011	1051	1010	1064	1062	1071	1077	1059	1055	1026	1051	1032
12	1021	1018	1075	1019	1063	1020	1077	1075	1085	1081	1070	1068	1045	1060	1052
13	1120	1075	1110	1082	1078	1080	1110	1116	1099	1111	1100	1115	1100	1112	1118
14	1140	1145	1136	1112	1110	1115	1117	1120	1108	1115	1120	1119	1117	1121	1120



**XI.15. Datos obtenidos en la valoración potenciométrica de SULFATO FERROSO
(0.375 g), utilizando el agente titulante $Ce(SO_4)_2$**

ml	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃	mV ₁	mV ₂	mV ₃
0	337	340	345	342	350	349	306	318	341	338	340	344	337	346	352
2	365	350	349	380	375	362	380	370	363	340	342	349	364	376	380
4	375	380	386	420	418	430	426	400	415	363	368	370	384	394	396
6	384	385	390	475	430	444	442	440	441	390	390	392	401	407	410
8	393	392	395	510	480	498	475	468	470	410	411	415	417	420	421
10	409	400	405	514	500	512	494	480	485	421	423	428	433	433	440
12	417	410	410	521	520	519	500	498	490	435	438	440	455	449	448
13	433	430	428	540	538	540	515	510	510	480	480	485	473	461	470
14	473	469	450	545	580	600	532	528	530	511	520	521	515	473	478
14.5	520	536	523	590	590	620	584	575	569	557	569	563	635	517	511
15	545	541	566	610	600	647	602	598	597	573	589	590	641	528	551
15.1	566	560	577	621	617	653	975	986	619	589	605	611	1008	589	1006
15.2	600	579	598	633	628	666	1014	1010	633	618	633	638	1026	620	1029
15.4	1000	611	1001	1009	1007	671	1029	1027	1000	633	1006	1005	1041	1010	1035
15.5	1015	675	1022	1028	1030	688	1035	1040	1019	645	1025	1029	1066	1033	1051
15.6	1021	1003	1035	1037	1044	1005	1049	1062	1038	1004	1046	1043	1098	1057	1069
15.8	1039	1022	1058	1049	1066	1033	1061	1078	1055	1033	1069	1070	1100	1074	1079
16	1100	1053	1110	1068	1078	1059	1083	1090	1076	1047	1081	1090	1121	1090	1095
17	1122	1107	1118	1110	1113	1090	1110	1118	1120	1100	1118	1120	1124	1115	1120