

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

FACULTAD TÉCNICA

CARRERA DE QUÍMICA INDUSTRIAL



Calificación del Espectrofotómetro UV-VIS y el pH-metro en el
laboratorio de control de calidad de la empresa “BAGO”

Trabajo dirigido para obtener el Título de Licenciatura

POR: UNIV. CARLOS DAVID MIRANDA MONTENEGRO

TUTOR: DRA. MARÍA MONASTERIOS

ASESOR: DRA. CAROLINA ESPAÑA

LA PAZ – BOLIVIA

Julio, 2012

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD TECNICA
CARRERA DE QUIMICA INDUSTRIAL

Trabajo Dirigido:

Calificación del Espectrofotómetro UV-VIS y el pH-metro en el laboratorio de control
de calidad de la empresa “BAGO”

Presentada por: Univ. Carlos David Miranda Montenegro

Para Optar el grado académico de *Licenciatura en Química Industrial*

Nota numeral:.....

Nota literal:.....

Director de la Carrera de Química Industrial: Lic. Osvaldo Valenzuela

Tutor: Dra. María Monasterios

Tribunal: Dra. Lourdes Vino

Tribunal: Lic. Graciela Espinoza

AGRADECIMIENTO

El presente Trabajo es el resultado de un esfuerzo en el cual, participaron varias personas, con su opinión, apoyo y paciencia, acompañándome en momentos difíciles y en momentos de felicidad.

Agradezco a la Dra. Carolina España y a la Empresa BAGÓ por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo. A la Dra. María Monasterios por los consejos, el apoyo y el ánimo que me brindó. A mi Tía Cinthia y a Tío Manuel por ser los pilares en mi formación Académica y en mi formación personal.

Gracias también a mi hermana y familiares que me acompañaron en esta aventura que me llevaron a obtener la licenciatura y que, de forma incondicional, entendieron mis ausencias y mis malos momentos. A mis padres, que a pesar de la distancia siempre estuvieron atentos para saber cómo iba mi proceso.

Gracias a todos.

INDICE

1.	RESUMEN DEL TRABAJO.....	1
2.	ANTECEDENTES DE LA INSTITUCIÓN.....	2
	2.1. <i>MISION</i>	4
	2.2. <i>VISION</i>	4
3.	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	5
4.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	6
5.	OBJETIVOS.....	7
	5.1. <i>OBJETIVOS GENERALES</i>	7
	5.2. <i>OBJETIVOS ESPECIFICOS</i>	7
6.	MARCO TEORICO.....	8
	6.1. <i>GENERALIDADES SOBRE SISTEMA DE GESTION DE LA CALIDAD DE LABORATORIOS</i>	8
	6.2. <i>CONFIRMACION METROLOGICA (CM)</i>	9
	6.3. <i>CONCEPTOS Y ETAPAS DE LA CALIFICACION DE EQUIPOS E INSTRUMENTO</i>	9
7.	DESARROLLO DEL TRABAJO.....	13
	7.1. <i>ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS</i>	13
	7.1.1. Especificaciones Técnicas.....	13
	7.1.2. Protocolo de Calificación de Instalación del Espectrofotómetro UV-VIS.....	15
	7.1.3. Protocolo de Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-VIS.....	17
	7.1.4. Protocolo de Calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.....	20
	7.2. <i>PHMETRO</i>	26
	7.2.1. Especificaciones Técnicas.....	26
	7.2.2. Protocolo de Calificación de Instalación del pHmetro.....	27
	7.2.3. Protocolo de Calificación de Operación del pHmetro.....	28

7.2.4.	Protocolo de Calificación de Desempeño del pHmetro.....	30
8.	RESULTADOS.....	37
8.1.	<i>ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS SHIMADZU UV-1601</i>	37
8.1.1.	Calificación de Instalación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.....	37
8.1.2.	Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.....	40
8.1.3.	Calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.....	43
8.2.	<i>PHMETRO/CONDUCTIVIMETRO THERMO SCIENTIFIC ORIÓN 4-STAR</i>	51
8.2.1.	Calificación de Instalación del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star.....	51
8.2.2.	Calificación de Operación del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star.....	54
8.2.3.	Calificación de Desempeño del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star.....	57
9.	CONCLUSIONES.....	65
10.	RECOMENDACIONES.....	66
11.	BIBLIOGRAFIA.....	67
12.	INFORME DE LA INSTITUCION.....	68
13.	FIGURAS.....	70
<i>FIGURA 1:</i>	Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.....	70
<i>FIGURA 2:</i>	Tabla de Requisitos Espectrofotómetro UV-VIS.....	70
<i>FIGURA 3:</i>	pHmetro/conductivimetro Orion 4-Star.....	71
<i>FIGURA 4:</i>	Tabla de Requisitos pHmetro.....	71
14.	ANEXOS.....	72
<i>ANEXO 1:</i>	Procedimiento línea Base (IQ).....	72
<i>ANEXO 2:</i>	Verificación del Rango Espectral.....	72

<i>ANEXO 3:</i>	Verificación de la Exactitud Fotométrica.....	73
<i>ANEXO 4:</i>	Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda.....	73
<i>ANEXO 4.1:</i>	Reproducibilidad de Longitud de Onda.....	74
<i>ANEXO 5:</i>	Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda.....	74
<i>ANEXO 6:</i>	Verificación de la Luz Difusa.....	75
<i>ANEXO 7:</i>	Verificación de la Estabilidad Fotométrica.....	75
<i>ANEXO 8:</i>	Verificación de calibración con 4 puntos.....	76
<i>ANEXO 9:</i>	Verificación de la sensibilidad del Instrumento.....	78
<i>ANEXO 9.1:</i>	Cálculo de Eficiencia.....	80
<i>ANEXO 10:</i>	Verificación de los puntos de calibración.....	80
<i>ANEXO 11:</i>	Verificación de los puntos de calibración libres.....	80
<i>ANEXO 12:</i>	Verificación de la estabilidad.....	81
<i>ANEXO 13:</i>	Tabla de la prueba de Hipótesis.....	82
<i>ANEXO 14:</i>	Registros de Resultados.....	83
	<u>Verificación de la Línea Base.....</u>	83
	<u>Verificación del Rango Espectral.....</u>	84
	<u>Verificación de la Exactitud Fotométrica.....</u>	85
	<u>Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda Día 1.....</u>	87
	<u>Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda.....</u>	89
	<u>Verificación de la Luz Difusa.....</u>	97
	<u>Verificación de la Estabilidad Fotométrica.....</u>	98

1. RESUMEN DEL TRABAJO

El trabajo que se realizó en la Empresa Farmacéutica BAGÓ fue implementar la Calificación de Equipos e Instrumentos de Medición Analítica (CEIMA) en equipos e instrumentos que intervienen en el proceso de Análisis de Control de Calidad de los productos producidos por la Empresa.

El proceso se realizó a través de tres etapas sucesivas:

Calificación de Instalación: Información documentada respecto a los componentes principales del equipo y su función, si su ubicación física concuerda a los planos, si está instalado adecuadamente respecto a las recomendaciones técnicas y recomendaciones del fabricante (normas de seguridad).

Calificación de Operación: Realización de una prueba específica para comprobar que el equipo funciona de acuerdo a sus especificaciones técnicas, es decir, está apto para realizar la función para lo que fue construido.

Calificación de Desempeño: Ejecución de pruebas específicas respecto a parámetros críticos de funcionamiento (periódicamente), sometiendo a prueba el producto final del equipo y verificando si cumple con las características exigidas por la normativa.

El trabajo se inició, con la calificación de un equipo Espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu UV-1601 Código CC-ESP02 instalado en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios BAGÓ Bolivia S.A., realizando la calificación de Instalación (IQ), Operación (OQ) y Desempeño (PQ). Se diseñaron los protocolos que indican los parámetros a seguir en la calificación del mencionado equipo y se ejecutaron dichos protocolos con el respectivo informe de los resultados de la calificación.

Posteriormente se realizó la aplicación de la metodología de calificación en otro instrumento pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star Modelo Meter 1117000 No Serie B11187 Código CC-PHT03 instalado en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios BAGÓ Bolivia S.A., realizando la Calificación de Instalación (IQ), Operación (OQ) y Desempeño (PQ). Se diseñaron los protocolos que indican los parámetros a seguir en la calificación del mencionado instrumento y se ejecutaron dichos protocolos con el respectivo informe de los resultados de la calificación.

2. ANTECEDENTES DE LA INSTITUCION

Laboratorios BAGÓ, empresa líder de la Organización BAGÓ, fue fundado en 1934 por Don Sebastián Bagó. Laboratorios BAGÓ fue el primer laboratorio en importar penicilina al país y, pocos años más tarde, comenzó a realizar las primeras exportaciones de sus especialidades medicinales a países de América y Europa. Desde 1960, Laboratorios BAGÓ comienza a afianzarse como una de las empresas líderes argentinas con una fuerte presencia en Latinoamérica, lo que le permite extender su exitosa gestión a través de sus 18 filiales en países de la región.

Con el firme objetivo de consolidar este liderazgo, BAGÓ comenzó a forjar la Organización BAGÓ cuando adquiere Química Montpellier. En 1977 se funda Disprofarma, la distribuidora líder de productos farmacéuticos con cobertura nacional. Luego, la Organización suma dos nuevas compañías al grupo: Compañía de Seguros Victoria y el Instituto Biológico San Jorge, luego denominado Instituto San Jorge BAGÓ, empresa orientada al sector veterinario. Finalmente, en los últimos años, se crea la empresa Nutricia-BAGÓ, dedicada exclusivamente a la alimentación especializada.

BAGÓ posee 11 pilares productivos, integrados por plantas farmacéuticas, farmoquímicas y un centro propio de investigación y desarrollo, distribuidos estratégicamente a lo largo de toda Latinoamérica.

La estructura industrial de esta organización farmacéutica está equipada con tecnología de punta y opera bajo las estrictas Normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), cumpliendo así con los más exigentes parámetros farmacotécnicos relacionados al proceso de producción y a la calidad de elaboración de productos farmacéuticos.

Esta compleja estructura industrial que abarca un proceso integral e inteligente que incluye desde la logística, en cuanto a la recepción de las materias primas, hasta la salida aprobada del producto terminado con el total cumplimiento de las normas sanitarias, se sustenta en un moderno equipamiento de avanzada tecnología, una dotación profesional altamente calificada, y en un continuo compromiso con la calidad e innovación terapéutica de sus productos. Por tanto, Laboratorios BAGÓ de Bolivia cuenta con productos de máxima calidad y efectividad terapéutica.

Oficina Principal: Ciudad La Paz Calle: Muñoz Cornejo Esq. Vincenti # 2808,
Teléfono: 591-2-2415118, Fax: 591-2-2418164, E-mail: bolivia@bago.com.bo

El Departamento de producción tiene a su cargo la fabricación y empaque de 340 presentaciones, con una capacidad de 700,000 unidades mensuales. Está dividido en dos plantas que cumplen con la norma de Buenas Prácticas de Manufactura. (BPM, GMP) y la Ley del Medio ambiente.

Planta de Fabricación: Ubicada en la Zona de Alto Obrajes Calle Bernabé Ledezma Nro 787 (Alto Obrajes, Sector "A"), Teléfono: (591-2) 2732055, de la ciudad de La Paz, Cuenta con tres Secciones de fabricación:

Sección Líquidos: Donde se fabrican:

Jarabes: Antitusígenos, expectorantes, antigripales, antihistamínicos

Suspensiones: Antidiarreicos, bactericidas de amplio espectro.

Gotas: Analgésicos, antipiréticos, antiespasmódicos, antigripales.

Sección Inyectables: Sección con aire controlado que le confiere una clasificación de área clase 100. Donde se fabrican:

Ampollas: Analgésicos, antiespasmódicos, antiinflamatorios

Se fraccionan penicilinas y cefalosporinas en un ambiente especial para fraccionamiento de antibioticos con posterior control de desactivación ambiental.

Sección Sólidos no Esteriles: Donde se fabrican comprimidos analgésicos y granulados, antiinflamatorios, antihistamínicos, antihipertensivos.

Planta de Empaque: Ubicada en Villa San Antonio Bajo Calle Roberto Hinojosa; Pasaje Funsu # 1, de la ciudad de La Paz.

En esta planta se tiene el almacén central de donde se distribuyen los productos a las diferentes regionales del país.

Ambas plantas cuentan con el apoyo de un Laboratorio de Control de Calidad con tecnología de punta encargado de verificar la calidad de los productos.

Cumple con la norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM, GMP).

2.1. MISION

“Prevenir y combatir las enfermedades de los bolivianos a través de los médicos y las farmacias, hacerlo éticamente, con total apego a la verdad y con una constante búsqueda de la excelencia.

Ser una empresa basada en valores.

Crear valor para nuestra empresa, nuestros compañeros de trabajo y la comunidad a quien servimos”.

2.2. VISION

“Ser la empresa más grande del sector Farmacéutico boliviano. Obtener el 20% de participación del mercado Farmacéutico ético”



3. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

El Laboratorio de Control de Calidad de la Empresa Farmacéutica BAGO cuenta con equipos e instrumentos que necesitan estar bajo control, con la finalidad de evaluar su desempeño y cumplir con los requisitos de la Norma NB-ISO-IEC 17025:2005, que exige a los laboratorios de ensayo presentar evidencia referida que los instrumentos cumplen con el propósito de uso establecido, con un estado de mantenimiento adecuado y se encuentran calibrados a patrones nacionales o internacionales, con la finalidad de demostrar la validez de sus resultados de medición. La presentación de evidencia se realiza mediante los resultados de los procesos de Confirmación Metrológicas (CM) y Calificación de Equipos e Instrumentos de Medición Analíticos (CEIMA).

Por ello en el presente trabajo se desarrollo una metodología para la elaboración de protocolos que contemplen todos los requisitos del CM y CEIMA, para ser aplicados a todos los equipos e instrumentos de acuerdo a sus propias especificaciones y nivel de desempeño.

La Calificación de Equipos e Instrumentos es un proceso general que asegura que un instrumento es apropiado para el uso propuesto y que su desempeño está de acuerdo a las especificaciones establecidas por el usuario y el proveedor.

El proceso de CEIMA debe aplicarse a todos los equipos e instrumentos de medición analítica.

4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MARZO		ABRIL		MAYO			JUNIO			JULIO			AGOSTO													
	07-11	14-18	21-25	28-01	04-08	11-15	18-22	25-29	02-06	09-13	16-20	23-27	30-03	06-10	13-17	20-24	27-01	04-08	11-15	18-22	25-29	01-05	08-12	15-19	22-26	29-02	
Capacitación en procedimientos de operación del Espectrofotometro UV-VIS																											
Verificación del estado de la documentación del equipo y revisión bibliografica para capacitación en criterios de calificación del equipo seleccionado																											
Elaboración de un programa de acción para calificar IQ, OQ y PQ del Espectrofotometro UV-VIS																											
Ejecución del programa de calificación con la elaboración de protocolos de calificación IQ, OQ y PQ para el UV-VIS																											
Elaboración y presentación de informe final de calificación IQ, OQ del UV-VIS																											
Inicio del proceso de Calificación de Desempeño del UV-VIS																											
Capacitación en procedimientos de operación del pHmetro																											
Verificación del estado de la documentación del instrumento y revisión bibliografica para capacitación en criterios de calificación del instrumento seleccionado																											
Elaboración de un programa de acción para calificar IQ, OQ y PQ del pH-metro																											
Ejecución del programa de calificación con la elaboración de protocolos de calificación IQ, OQ y PQ para el pH-metro																											
Elaboración y presentación de informe final de calificación IQ, OQ del pH-metro																											
Inicio del proceso de Calificación de Desempeño del pHmetro																											
Elaboración y presentación de Informe Final del Trabajo realizado																											

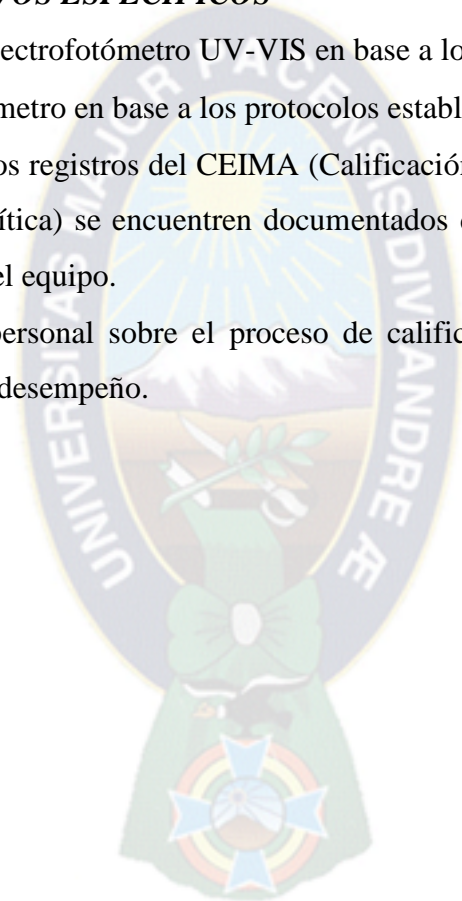
5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVOS GENERALES

- Establecer la metodología de elaboración de protocolos para la calificación de un Espectrofotómetro UV-VIS y un pHmetro en el laboratorio de control de calidad de la empresa farmacéutica BAGO.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Calificar el Espectrofotómetro UV-VIS en base a los protocolos establecidos.
- Calificar el pHmetro en base a los protocolos establecidos.
- Asegurar que los registros del CEIMA (Calificación de Equipos e Instrumentos de Medición Analítica) se encuentren documentados de acuerdo a las características metrológicas del equipo.
- Actualizar al personal sobre el proceso de calificación, y su importancia en la calificación de desempeño.



6. MARCO TEORICO

6.1. GENERALIDADES SOBRE SISTEMA DE GESTION DE LA CALIDAD DE LABORATORIOS

La implantación de Sistemas de Gestión de la Calidad constituye una práctica generalizada en el ámbito empresarial. Las razones que pueden justificar este hecho son muy variadas, abarcan desde los aspectos vinculados a la disminución de costos e incrementos en la productividad, hasta aquellos otros relacionados con la necesidad de poseer un conjunto de procesos estandarizados que permitan regular y controlar las actividades y funciones que se realizan en el seno de una empresa ¹.

La implantación de dichos Sistemas de Gestión de la Calidad se realiza dentro de algún marco de trabajo que pueda servir como referente para que la misma no se lleve a cabo de manera poco estructurada, incompleta o arbitraria. La importancia de este fenómeno es cada vez mayor, actualmente el número de laboratorios que utilizan las normas ISO 17025 como guía para implantar y obtener la acreditación del sistema de calidad se incrementa año tras año. La aparición de estas normas facilita la armonización de los enfoques de los sistemas de calidad y su utilización se orienta en dos líneas claramente definidas. Por un lado, como guía o directriz para el desarrollo, implantación, y evaluación interna o externa del sistema de calidad; y por otro, como marco de referencia para la obtención de resultados confiables y certeros que satisfagan las necesidades de los clientes: primicia para la certificación ¹.

La etapa previa a la validación de un proceso, corresponde al estudio de todo aquello involucrado en el proceso que pueda afectar la calidad del producto final, es decir, la calificación de los equipos e instrumentos utilizados durante el desarrollo del proceso, los procedimientos, el personal y la materia prima involucrados en él ¹.

La calificación de los equipos que participan en la manufactura de medicamentos y en otro tipo de productos, tiene como objetivo asegurar que el equipo es adecuado para la labor que realiza, que su instalación y su operación ocurren de acuerdo a los requisitos entregados por el fabricante y bajo condiciones de seguridad y por último, que el

¹ *Generalidades sobre sistema de gestión de la calidad de laboratorios. Norma ISO/IEC 17025.*

desempeño del equipo es óptimo, es decir, los parámetros de funcionamiento de éste se mantienen durante el proceso productivo; por lo tanto cada lote de producto fabricado tendrá las mismas características ².

Los laboratorios de ensayo deben evaluar y establecer el proceso de calificación de tal forma que sus equipos alcancen y mantengan la exactitud requerida cumpliendo con las especificaciones de los métodos de ensayo ².

6.2. CONFIRMACION METROLOGICA (CM)

En la práctica, la selección de un equipo o instrumento de medición se inicia delimitando su uso previsto y definiendo las características metrológicas requeridas para obtener mediciones confiables. La selección del instrumento de medición se realiza comparando los requisitos metrológicos con las declaraciones del fabricante ³.

La confirmación metrológica generalmente incluye la calibración y verificación (calificación), cualquier ajuste o reparación necesaria, y la subsiguiente recalibración, la comparación con los requisitos metrológicos del uso previsto del equipo, así como cualquier sellado y etiquetado requerido, no se logra hasta que se haya demostrado y documentado la adecuación del equipo de medición para el uso previsto ³.

Los requisitos para el uso previsto incluyen consideraciones tales como alcance, resolución y error máximo permitido, Los requisitos metrológicos normalmente difieren de los requisitos para el producto y no están especificados en estos ³.

6.3. CONCEPTOS Y ETAPAS DE LA CALIFICACION DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Intervalo de Trabajo:

En análisis cuantitativo, el intervalo de trabajo es obtenido a través de la medición de muestras con diferente concentración del analito, y seleccionando el intervalo de concentración que proporciona un nivel de incertidumbre aceptable.

² Calificación de equipos que participan en el proceso de encapsulación y en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.

³ Calibración, trazabilidad y calificación de equipos utilizados en mediciones químicas.

- Material de Referencia (MR):

Material o sustancia en el cuál uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizadas para la calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición o para asignar valores a los materiales⁴.

- Material de Referencia Certificado (MRC):

Material de referencia acompañado de un certificado, en el cuál uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y en la que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con un nivel declarado de confianza⁴.

- Verificación:

Confirmación por examen y la provisión de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos especificados⁴.

- Hojas de Control o Cartas de Control:

La Hoja de Control llamada también Hojas de Registro o de Verificación o Plantillas de recojo de información, es un formulario que se usa para registrar la frecuencia con que se presentan las características de cierto producto o servicio relacionadas con la calidad. Para elaborar este tipo de formulario se debe conocer el tipo de datos que se va a recoger, de qué forma se recoge y almacena así como los puntos de recogida. En dicho análisis se pueden determinar tendencias, analizar problemas o decidir acciones prioritarias a desarrollar, entre otras posibilidades⁴.

- Calificación:

Establecer evidencia documentada de que un equipo funciona correctamente. Corresponde a realizar pruebas o ensayos a un equipo que es vital en un proceso de fabricación, comparar los resultados contra especificaciones o normas de calidad internacional o nacional y así determinar si es apto para asegurar un producto final de calidad⁴.

⁴ *Calibración, trazabilidad y calificación de equipos utilizados en mediciones químicas.*

- Etapas de Calificación:

La calificación de un equipo o instrumento se realiza en cuatro etapas sucesivas: Calificación de Diseño (Desing Qualification “DQ”), Calificación de Instalación (Instalation Qualification “IQ”), Calificación de Operación (Operation Qualification “OQ”) y Calificación de Desempeño (Performance Qualification “PQ”) ⁵.

1. Calificación de Diseño (Desing Qualification DQ):

Cubre todos los procedimientos previos a la instalación del sistema en el ambiente seleccionado. La Calificación de Diseño “DQ” define las especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento y detalla las decisiones deliberadas en la selección del proveedor ⁵.

2. Calificación de Instalación (Instalation Qualification IQ):

La Calificación de Instalación “IQ” establece que el equipo o instrumento se recibió como se diseñó y se especificó, que este equipo o instrumento fue adecuadamente instalado en el ambiente seleccionado, y que este ambiente es apropiado para la operación y su uso.

En esta etapa se recolecta toda la información de identificación, ubicación, los requisitos de servicios básicos, componentes principales, las conexiones y toda medida de seguridad del equipo que sea preciso documentar, respecto a las recomendaciones técnicas y recomendaciones del fabricante ⁵.

3. Calificación de Operación (Operation Qualification OQ):

Realización de una prueba específica para comprobar que el equipo funciona de acuerdo a sus especificaciones técnicas, es decir, cumple con los parámetros de operación para los que ha sido diseñado.

En esta etapa se someten a prueba todos los controles de operación bajo condiciones normales y cuando sea necesario en condiciones extremas ⁵. La documentación reunida anteriormente debe concordar con la realidad del ensayo.

4. Calificación de Desempeño (Performance Qualification PQ):

Es definida como el proceso mediante el cual se demuestra que un instrumento se desempeña consistentemente de acuerdo a una especificación apropiada para su uso

rutinario, a través del control de parámetros críticos de funcionamiento que el equipo funciona en forma efectiva y estable en el tiempo. Demuestra la efectividad y reproducibilidad del funcionamiento del equipo en el tiempo. Es la verificación que el equipo funciona en la forma esperada y es capaz de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para el que ha sido diseñado ⁵.

Adicionalmente el laboratorio debe contar con evidencia de recalificación del equipo en la(s) etapa(s) aplicable(s), en los siguientes casos:

- Cambio de localización del equipo.
- Interrupción prolongada de los servicios que pueda poner en duda la estabilidad del desempeño del equipo.
- Mantenimiento mayor con cambio de partes que afecten la medición (Detector, Sistema de Datos, etc).
- Modificación de diseño.
- Cambio de uso.
- Periodos establecidos de volumen o tiempo de trabajo especialmente en la calificación de operación y calificación de desempeño ⁵.

⁵ *Calificación de equipos que participan en el proceso de encapsulación y en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.*

7. DESARROLLO DEL TRABAJO

El trabajo comenzó el 28 de Marzo del 2011 con la elaboración de protocolos de calificación del equipo e instrumento seleccionado.

7.1. ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS

El equipo a calificar es el Espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu UV-1601 Código CC-ESP02 (Figura 1), instalado en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios BAGÓ Bolivia S.A.

Los requisitos utilizados en la calificación del Espectrofotómetro UV-VIS fueron proporcionados por IBMETRO (Figura 2).

7.1.1. Especificaciones Técnicas

El Espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu UV-1601 contiene las siguientes especificaciones que ayudaron al desarrollo de las calificaciones.

- El instrumento se puede utilizar en modo fotométrico, espectral, cuantificación, cuantificación de multi-componentes, cinética y procesamiento de datos.
- El espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV -1601 posee una pantalla incorporada.
- *Rango espectral:* 190.0 a 1100.0nm
- *Ancho de banda:* 2nm
- *Exactitud espectral:* ± 0.5 nm (corrección automática)
- *Reproducibilidad espectral:* ± 0.1 nm
- *Velocidad de respuesta:* Aproximadamente 6000nm/min
- *Velocidad de barrido:* Aproximadamente 3200nm/min a 160nm/min
- *Intervalo de muestreo:* Selección automática de 2.0, 1.0, 0.5, 0.2, 0.1nm
- *Rango para el cambio de fuente:* 295.0~364.0nm (340.8nm)
- *Luz difusa:* < 0.05% (220.0nm a 340.0nm)
- *Sistema fotométrico:* Óptica de doble haz.
- *Rango fotométrico:* Absorbancia: -0.5~3.999Abs.
Transmitancia: 0.0~300%.
- *Exactitud fotométrica:* ± 0.004 Abs a 1.0Abs. (con filtro NIST 930D)

± 0.002 Abs a 0.5 Abs.

- *Reproducibilidad fotométrica:* ± 0.002 Abs. en 1.0 Abs.
 ± 0.001 Abs. en 0.5 Abs.
- *Estabilidad de la línea de base:* $< \pm 0.001$ Abs/segundo
- *Plano de referencia:* ± 0.002 Abs.
- *Corrección de línea de base:* Automática
- *Fuentes de luz:*
 - Ultravioleta: Lámpara de deuterio (duración de 500 horas de vida)
 - Visible: Lámpara de Tungsteno (duración de 2000 horas de vida)
- *Monocromador:* Red de difracción holográfica cóncava con corrección de aberraciones.
- *Detector:* Fotodiodo de silicio
- *Compartimiento de muestras:*
 - Dimensiones internas: $110^{\text{ANCHO}} \times 230^{\text{PROF.}} \times 105^{\text{ALT.}}$ mm
 - Distancia entre haces: 100.0nm
 - Instalación: fija con 2 tornillos
 - Tamaño del haz: 10 x 1mm
- *Requisitos ambientales:* Temperatura: 15 – 35°C
Humedad: 45 – 80%
- *Dimensiones externas:* $550^{\text{ANCHO}} \times 470^{\text{PROF.}} \times 200^{\text{ALT.}}$ mm
- *Peso:* 18 kg
- *Alimentación:*
 - 100 a 240V
 - 50/60Hz
 - 160VA.

7.1.2. Protocolo de Calificación de Instalación del Espectrofotómetro UV-VIS

Los parámetros que se tomaron en cuenta en la Calificación de Instalación son:

- Instalación de Condiciones Ambientales y Eléctricas:

Verificar que el equipo se encuentre en las condiciones ambientales y eléctricas según el Manual de Instrucción UV-1601, donde se tomaron en cuenta los siguientes criterios de aceptación:

Condiciones Ambientales:

- La temperatura ambiente durante el uso debe estar entre 15 a 35 ° C.
- Debe estar alejado de la luz solar directa en el equipo.
- Ausencia de vibraciones fuertes, débiles o vibración continúa.
- Ausencia de fuertes campos magnéticos o campos electromagnéticos.
- La humedad del ambiente durante el uso debe ser entre 45 a 80%.
- Se debe evitar los gases corrosivos, gases orgánicos o inorgánicos con absorción en el rango ultravioleta.
- Pequeña cantidad de polvo.
- No debe existir nada delante del ventilador en el lado izquierdo, ya que puede obstaculizar la ventilación.

Condiciones Eléctricas:

- Cable de alimentación de CA
- Cuatro Fusibles: (Dos) 4 A para sistema de 110-120V
(Dos) 2 A para sistema de 220-240V
- Conexión a tierra
- Fuente de alimentación: 160 VA.
- Rango de fluctuación de tensión: 10%.
- Voltaje de entrada: 110 a 120VAC o 220 a 240VAC
- Frecuencia de entrada: 50Hz y 60Hz
- Cuatro tipos de fusibles: Dos fusibles 4.0A para los 110, 120V y dos fusibles 2,0 A para los de 220, 240V

- Corriente tipo: Bifásico
- Transformador para la impresora de una tensión de: 110-220V y 50/60Hz.

- Verificación del Equipo:

Verificar que todos los componentes del equipo, suministros y cualquier otro accesorio, lleguen según se especifique en la orden de compra. Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de aceptación:

- Set de cubetas
- Accesorios estándar para la fuente (Para 100V - 120V y para 220V – 240V)
- Cable de alimentación de CA
- Cuatro Fusibles
- Conexión a tierra

- Verificación de Señalización y Precauciones de Seguridad:

Verificar la presencia de carteles de advertencia y seguridad en el Espectrofotómetro UV - Visible Shimadzu UV-1601, tomando en cuenta los carteles que debe tener:

- Peligro
- Alto voltaje
- Desconecte el suministro eléctrico
- CUIDADO: Asegúrese de leer el manual de instrucciones, antes de intercambiar la lámpara

- Características Generales de los Componentes del Equipo

Verificar las características generales del equipo Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601, como características se tomaron en cuenta las siguientes partes:

Equipo de impresión

- Impresora a cinta
- Marca Epson LX800
- Modelo P70RA.

Set de cubetas

- Cubetas de cuarzo, de 1 cm de ancho, rango UV-Visible.
- Cubetas de vidrio, de 1 cm de ancho, rango Visible.

Dos lámparas

- Lámpara de tungsteno que cubre la región de 350nm a 1100nm.
- Lámpara de deuterio que cubre la región de 190nm a 350nm.

Compartimiento de muestras

- Compartimiento de muestra dividido en 2 celdas:
 - Compartimiento para el blanco
 - Compartimiento para la muestra

Unidad LCD

- Esta unidad muestra los menús de operación y medición de resultados. Se trata de una resolución de 320x240 puntos, unidad iluminada LCD.
- Angulo e intensidad ajustable para una visibilidad óptima.
- Verificación del Procedimiento de Operación

Verificar la programación del equipo y verificar la línea base, con los siguientes criterios de Aceptación:

- El equipo debe funcionar según las instrucciones del Manual de Instrucción UV-1601, Guía Sistema del Usuario, SHIMADZU CORPORATION.
- La línea Base debe estar entre ± 0.02 ABS utilizando el procedimiento detallado en el (anexo 1).

Los resultados de los parámetros de la Calificación de Instalación mencionados en este punto se encuentran en el punto 8.1.1. Calificación de Instalación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.

7.1.3. Protocolo de Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-VIS

Para establecer los criterios de los ensayos de la calificación de operación se utilizó el procedimiento operativo estándar de manejo del equipo.

Los parámetros que se tomaron en cuenta en la Calificación de Operación son:

- Verificación de los Procedimientos de Manejo, Mantenimiento y Calibración del Espectrofotómetro UV-VIS:

Verificar la existencia de los Procedimientos Operativos Estándar de Manejo, Mantenimiento y Calibración del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601.

- Verificación del Rango Espectral:

Verificar el Rango Espectral del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601, se debe encontrar entre 190 a 1100 nm como límites establecidos con el procedimiento detallado en el (anexo 2).

- Verificación de la Exactitud Fotométrica:

Verificar la Exactitud Fotométrica del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601 con un barrido, con la solución estándar de Dicromato de Potasio. Las especificaciones a seguir para la exactitud de esta verificación es:

- Longitud de Onda 235nm y la absorbancia de 0.747.
- Longitud de Onda 257nm y la absorbancia de 0.864.
- Longitud de Onda 313nm y la absorbancia de 0.292.
- Longitud de Onda 350nm y la absorbancia de 0.639.

Los límites máximos aceptables son ± 0.01 ABS a las diferentes Longitudes de Onda ya mencionadas, el procedimiento a seguir esta detallado en el (anexo 3).

- Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda:

Verificar la Reproducibilidad de Longitud de Onda en un tiempo de 5 días, utilizando la lámpara de Deuterio en el vacío y el procedimiento detallado en el (anexo 4).

Los límites máximos de aceptación están entre ± 0.5 nm de Longitud de Onda en estos rangos:

- Longitud de Onda 486nm.
- Longitud de Onda 656nm.

- Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda:

Verificar la Exactitud de Longitud de Onda con una solución estándar de Oxido de Holmio con el procedimiento detallado en el (anexo 5).

Los límites máximos de aceptación están entre ± 0.5 nm de Longitud de Onda en estos rangos:

- Longitud de Onda 241.1nm.
- Longitud de Onda 250nm.
- Longitud de Onda 278nm.
- Longitud de Onda 287.5nm.
- Longitud de Onda 333.4nm.
- Longitud de Onda 345.5nm.
- Longitud de Onda 361.2nm.
- Longitud de Onda 385.9nm.
- Longitud de Onda 416.6nm.
- Longitud de Onda 451.3nm.
- Longitud de Onda 467.9nm.
- Longitud de Onda 485.3nm.
- Longitud de Onda 537nm.
- Longitud de Onda 640.8nm.

- Verificación de la Luz Difusa:

Verificar la Luz Difusa utilizando una solución de Cloruro de Potasio p.a. con el procedimiento detallado en el (anexo 6).

Los límites de aceptación se encuentran entre el 0.05 – 1 % de Transmitancia (2 a 3.301 en Absorbancia).

- Verificación de la Estabilidad Fotométrica:

Verificar la Estabilidad Fotométrica cada 30 segundos en un tiempo límite de 10 minutos con una solución estándar de Dicromato de Potasio utilizando el procedimiento detallado en el (anexo 7).

El criterio a utilizar se debe encontrar entre ± 0.001 ABS/Segundo entre cada 2 valores.

- Verificación del Compartimiento y/o Introducción de Muestra:

Verificar el Compartimiento de Muestra utilizando un pie de rey digital y las dimensiones a las que se deben encontrar es:

- Ancho 110 x Profundidad 230 x Altura 105 mm.

Los resultados de los parámetros de la Calificación de Operación mencionados en este punto se encuentran en el punto 8.1.2. Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.

7.1.4. Protocolo de Calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS

En la Calificación de Desempeño se determinó un tiempo en el cual se debe verificar y registrar el equipo ya mencionado, semanalmente durante 3 meses, después quincenalmente durante 3 meses, después mensualmente durante 3 meses y finalmente semestralmente hasta que existe un cambio interno o externo del Espectrofotómetro.

Los parámetros a verificar en la Calificación de Desempeño son:

- Verificación de calibración con 4 puntos:

Verificar la calibración del equipo utilizando 3 puntos 25, 50 y 75ppm de solución estándar de Dicromato de Potasio a una longitud de onda de 350nm, (explicado detalladamente en el anexo 8) y comprobar la curva de calibración con un 4 punto intermedio que tendrá una concentración de 65ppm.

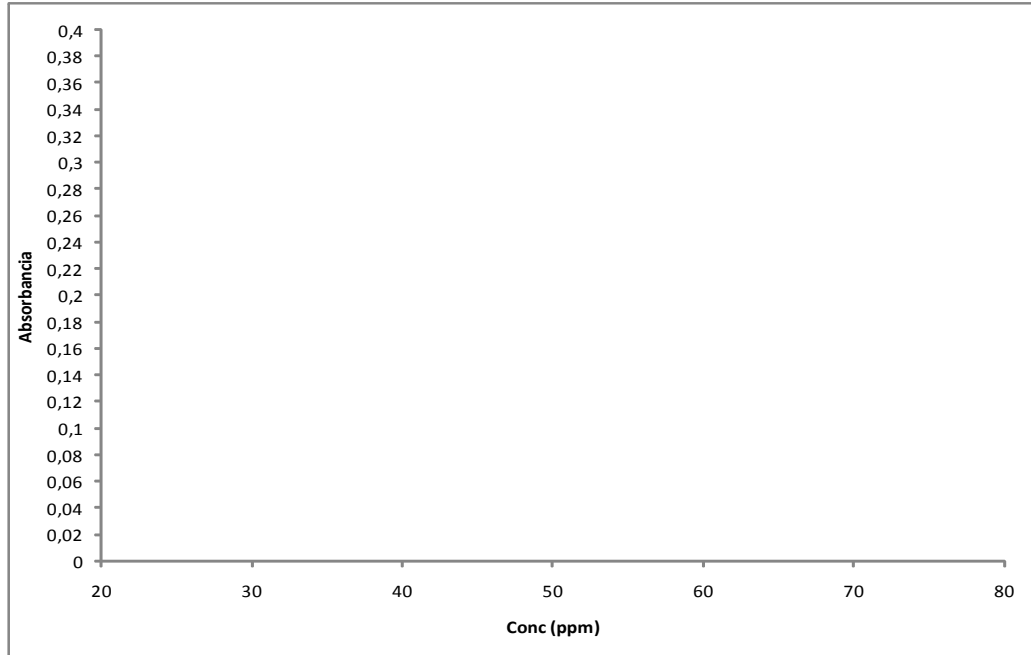
Los datos resultantes se deben registrar en el Cuadro 1 y en el Grafico 1 graficar Concentración (ppm) vs Absorbancia.

Cuadro 1: Curva de Calibración

Fecha:	
Conc (ppm)	Abs
25	
50	
65	
75	

Con las concentraciones 25, 50 y 75 ppm realizar la curva de calibración y con la solución de 65 ppm verificar que se encuentre dentro de la recta y también calcular su regresión lineal "r"

Grafico 1: Concentración (ppm) vs Absorbancia



- Reproducibilidad de Longitud de Onda:

El Procedimiento de este parámetro está detallado en el (anexo 4.1), el límite permisible según la Farmacopea están entre los $\pm 0.1\text{nm}$ y los límites críticos son $\pm 0.5\text{nm}$ según las especificaciones del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601.

Los datos resultantes se deben registrar en el Cuadro 2 y en el Grafico 2 y Grafico 3 graficar Fecha vs Longitud de Onda.

Cuadro 2: Reprod. de Longitud de Onda

No	Fecha	486 nm	656 nm
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Grafico 2: Longitud de onda en funcion del tiempo para 486nm

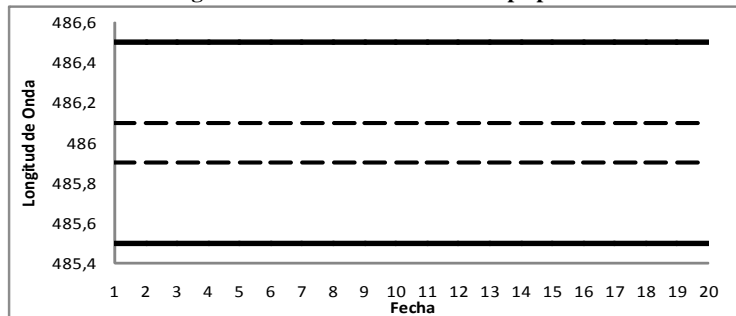
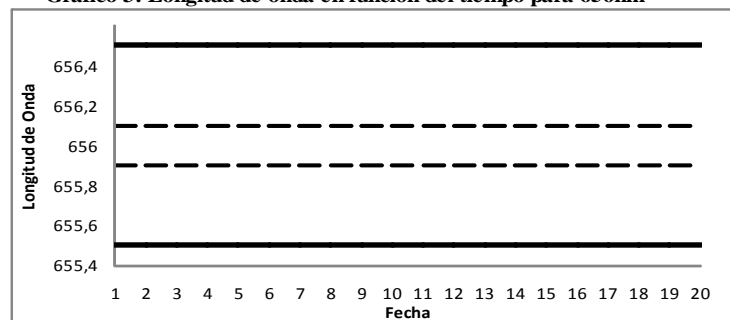


Grafico 3: Longitud de onda en funcion del tiempo para 656nm



* Grafico 2.- Límites permisibles de 485.9 a 486.1nm y Límites críticos de 485.5 a 486.5nm

* Grafico 3.- Límites permisibles de 655.9 a 656.1nm y Límites críticos de 655.5 a 656.5nm

- Exactitud Fotométrica:

El Procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 3), el límite permisible según las especificaciones del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601 están entre los ± 0.004 Abs y los límites críticos son ± 0.01 Abs según la Farmacopea.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 3 y en el Grafico 4, Grafico 5, Grafico 6 y el Grafico 7 graficar Fecha vs Absorbancia.

Cuadro 3: Exactitud Fotometrica en ABS

Resultados de las Absorbancias a diferentes Longitudes de Onda					
No	Fecha	235nm - 0.747	257nm - 0.864	313nm - 0.292	350nm - 0.639
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Grafico 4: Abs vs fecha a 235nm de longitud de Onda

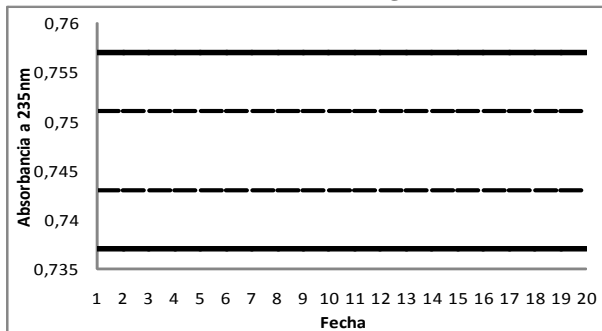


Grafico 5: Abs vs fecha a 257nm de longitud de Onda

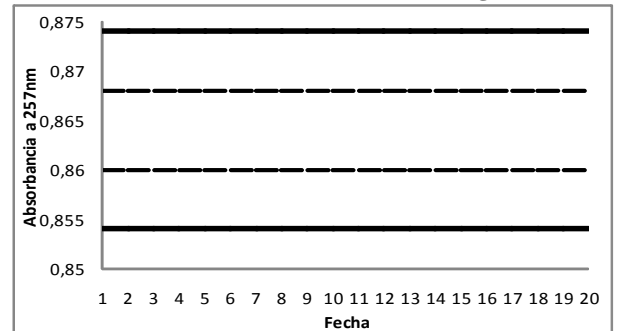


Grafico 6: Abs vs fecha a 313nm de longitud de Onda

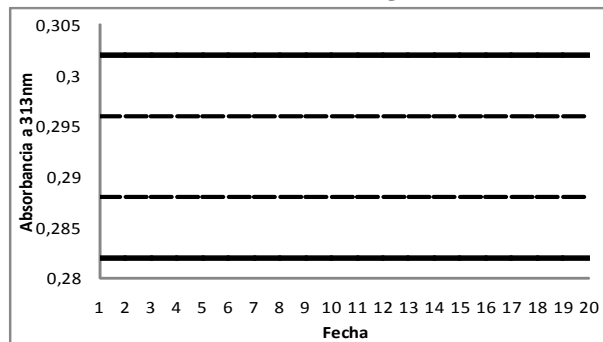
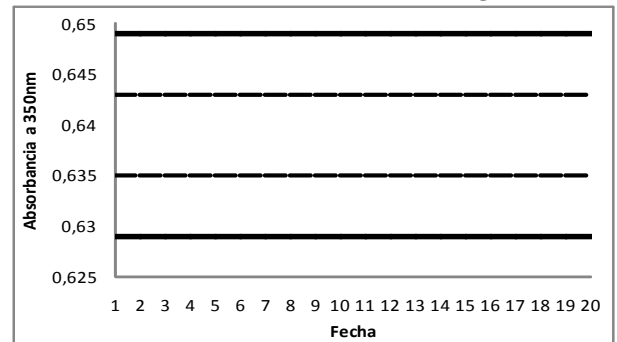


Grafico 7: Abs vs fecha a 350nm de longitud de Onda



* Grafico 4.- Límites permisibles de 0.743 a 0.751 y Límites críticos de 0.737 a 0.757 de Absorbancia.

* Grafico 5.- Límites permisibles de 0.860 a 0.868 y Límites críticos de 0.854 a 0.874 de Absorbancia.

* Grafico 6.- Límites permisibles de 0.288 a 0.296 y Límites críticos de 0.282 a 0.302 de Absorbancia.

* Grafico 7.- Límites permisibles de 0.635 a 0.643 y Límites críticos de 0.629 a 0.649 de Absorbancia.

- Luz Difusa:

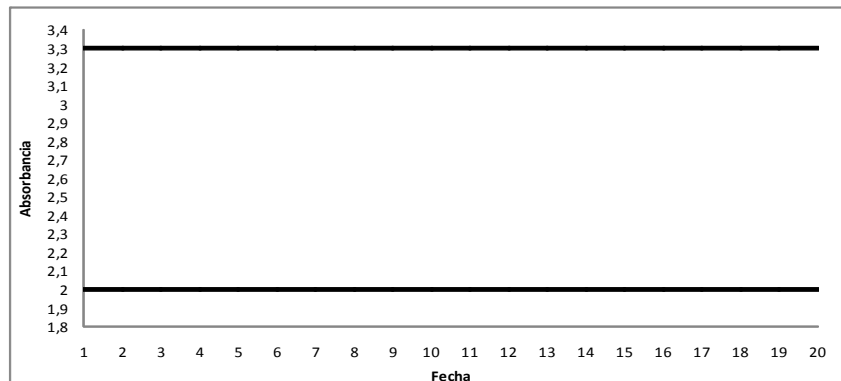
El Procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 6), el límite máximo según las especificaciones del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601 están entre los 2 a 3.301 Abs.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 4 y en el Grafico 8 graficar Fecha vs Absorbancia.

Cuadro 4: Luz Difusa

No	Fecha	%T	ABS
1		100	
2		100	
3		100	
4		100	
5		100	
6		100	
7		100	
8		100	
9		100	
10		100	
11		100	
12		100	
13		100	
14		100	
15		100	
16		100	
17		100	
18		100	
19		100	
20		100	

Grafico 8: ABS vs Fecha debe encontrarse entre 2 y 3.301 de absorbancia



* Grafico 8.- Límites críticos de 2 a 3.301 de Absorbancia

- Estabilidad Fotométrica:

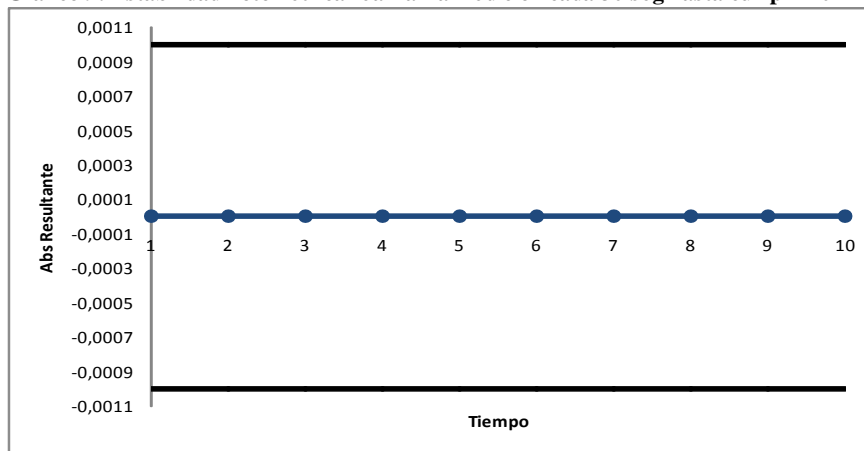
El Procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 7), el límite máximo según las especificaciones del Espectrofotómetro UV - VIS Shimadzu UV-1601 están entre ± 0.001 ABS/Segundo entre 2 valores.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 5, calcular la Absorbancia resultante cada 2 valores y en el Grafico 9 graficar Tiempo vs Absorbancia resultante.

Cuadro 5: Estabilidad Fotometrica

Tiempo	Abs	Abs. Resultante
1		0
2		
3		0
4		
5		0
6		
7		0
8		
9		0
10		
11		0
12		
13		0
14		
15		0
16		
17		0
18		
19		0
20		
Fecha		

Grafico 9: Estabilidad Fotometrica realizar la medicion cada 30 seg hasta cumplir 10 min



* Grafico 9.- Límites críticos de -0.001 a 0.001 de Absorbancia

Los resultados de los parámetros de la Calificación de Desempeño mencionados en este punto se encuentran en el punto 8.1.3. Calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601.

7.2. PHMETRO

El instrumento a calificar es el pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star Modelo Meter 1117000 No Serie B11187 Código CC-PHT03 (Figura 3), instalado en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios BAGÓ Bolivia S.A.

Los requisitos utilizados en la calificación del pHmetro fueron proporcionados por IBMETRO (Figura 4).

7.2.1. Especificaciones Técnicas

El instrumento se puede utilizar en modo pH, Conductividad y potenciómetro y procesamiento de datos.

- El pHmetro Thermo Scientific Orión 4-Star posee una pantalla incorporada.
- *Peso:* 0.91 Kg
- *Tamaño:* 9.4 cm (alto), 17.0 cm (ancho), 22.4 cm (largo)
- *Temperatura de almacenamiento:* -20° C a +60° C
- *Humedad de Almacenamiento:* 5 a 85% sin almacenamiento
- *Medidores con Alimentación CA:* Solamente para uso interno
- *Medidores con Baterías:* Interior/Exterior
- *PH:*
 - Rango:* -2.000 a 19.999
 - Resolución:* 0.1/0.01/0.001
 - Precisión relativa:* ± 0.002
- *Conductividad:*
 - Rango:* 0-5000 mS/cm dependiendo de la constante de Celda
 - Resistividad:* 0.0001 a 100 megohmios
 - Salinidad:* 0.01 a 80.0 ppt NaCl
 - Sólidos Totales Disueltos (TDS):* 0.0 a 19900.0 mg/L
 - Constante de Celda:* 0.001 a 199.9

Temperatura de Referencia: 15, 20 o 25 °C (por defecto), rango automático

➤ **ORP:**

Rango de mV/RmV/Eh: ±1999.9

Resolución: ±0.1

Precisión Relativa: ±0.2 mV o 0.5%

Para el presente trabajo solo se utilizó el electrodo del pHmetro

7.2.2. Protocolo de Calificación de Instalación del pHmetro

Los parámetros que se tomaron en cuenta en la Calificación de Instalación son:

- Instalación de Condiciones Ambientales y Eléctricas:

Verificar que el instrumento se encuentre en las condiciones ambientales y eléctricas según el Manual del Usuario Orión Star Medidor Serie, donde se tomaron en cuenta los siguientes criterios de aceptación:

Condiciones Ambientales:

- La temperatura ambiente durante el uso debe estar entre 5 a 45 ° C.
- La humedad del ambiente durante el uso debe ser entre 5 a 85%.

Condiciones Eléctricas:

- Cable de alimentación de CA: para sistema de 110-240V
Fusible 0,5 A
- Conexión a tierra
- Frecuencia de entrada: 50Hz y 60Hz

- Verificación de los componentes del Instrumento:

Verificar que todos los componentes externos del equipo, suministros y cualquier otro accesorio, lleguen según se especifique en la orden de compra. Se tomaron en cuenta los siguientes criterios de aceptación:

- Triodo a pH/ATC electrodo combinado código 9157 BNMD
- Electrodo Stand-Benchttop
- Porta Electrodo
- Baterías alcalinas recargables
- Conectores BNC para pH

- Verificación de Operación:

Verificar que el equipo se encienda y se apague con la tecla de “Encendido” y verificar que el medidor emite un pitido cada vez que el usuario presiona una tecla a fin de confirmar el comando recibido.

- Inspección del electrodo del pHmetro:

Inspeccionar que el electrodo no se encuentre con daños, e Inspeccionar visualmente la solución de relleno que debe recubrir en su totalidad la membrana y Verificar si se utiliza una solución de almacenamiento adecuada para el electrodo.

- Verificación del tiempo de respuesta del electrodo:

Verificar el tiempo de respuesta del electrodo pH 9157 BNMD con una solución patrón, donde el tiempo de respuesta debe ser menor a 5 segundos.

- Verificación de la resolución del instrumento:

Verificar la resolución del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star, que debe tener 3 dígitos significativos.

- Verificación de la sensibilidad del instrumento:

Verificar la sensibilidad del instrumento con el siguiente procedimiento (ver anexo 9). El Criterio de Aceptación se debe encontrar entre “ $Z_c = \pm 1.96$ ”.

- Verificación de los puntos de calibración:

Verificar que exista un certificado de calibración del instrumento pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star.

Los resultados de los parámetros de la Calificación de Instalación mencionados en este punto se encuentran en el punto 8.2.1. Calificación de Instalación del pHmetro/conductivímetro. Thermo Scientific Orion 4-Star.

7.2.3. Protocolo de Calificación de Operación del pHmetro

Para establecer los criterios de los ensayos de la calificación de operación se utilizó el procedimiento operativo estándar de manejo del instrumento.

Los parámetros que se tomaron en cuenta en la Calificación de Operación son:

- Verificación de los Procedimientos de Manejo, Mantenimiento y Calibración del pHmetro/conductivímetro:

Verificar la existencia de los Procedimientos Operativos Estándar de Manejo, Mantenimiento y Calibración del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star.

- Verificación del electrodo del pHmetro:

Verificar si se utiliza una solución de almacenamiento adecuada para el electrodo e Inspeccionar visualmente la solución de relleno, que debe recubrir en su totalidad la membrana.

- Verificación del tiempo de respuesta del electrodo:

Verificar el tiempo de respuesta del electrodo de pH 9157 BNMD con una solución buffer certificada y el criterio de aceptación debe ser menor a 5 segundos.

- Verificación de la sensibilidad del instrumento:

Verificar la sensibilidad del instrumento con el procedimiento detallado en el (anexo 9). El Criterio de Aceptación se debe encontrar entre $Z_c = \pm 1.96$.

- Verificación de los puntos de calibración (al menos 2 puntos en el rango de trabajo):

Verificar los puntos de calibración del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star con soluciones buffer de pH 4 y 7, utilizando el procedimiento detallado en el (anexo 10), el criterio de aceptación debe ser de una pendiente entre el 98% - 102%.

- Verificación de los puntos de calibración libres:

Verificar los puntos de calibración libres del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star con soluciones buffer de pH 4.66, 6.88 y 10 utilizando el procedimiento detallado en el (anexo 11), el criterio de aceptación debe ser una regresión lineal aproximado a la unidad.

- Verificación de la estabilidad:

Verificar la estabilidad del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orión 4 – Star con tres lecturas consecutivas como explica el procedimiento detallado en el (anexo 12),

el criterio de aceptación se basa desde el primer tiempo, es el máximo punto de espera para la estabilidad, El segundo y el tercer tiempo deben ser iguales o menores al primer tiempo de espera.

Los resultados de los parámetros de la Calificación de Operación mencionados en este punto se encuentran en el punto 8.2.2. Calificación de Operación del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star.

7.2.4. Protocolo de Calificación de Desempeño del pHmetro

En la Calificación de Desempeño se determinó un tiempo en el cual se debe verificar y registrar el instrumento ya mencionado, el tiempo de registro está en función del parámetro a verificar hasta que existe un cambio interno o externo del pHmetro.

Los Parámetros a verificar son similares al de la calificación de Operación, y además que todos los parámetros a verificar se los deben registrar introduciendo los datos en unas Cartas de Control para controlar el desenvolvimiento del instrumento durante el periodo de calificación.

Los parámetros a verificar en la Calificación de Desempeño son:

- Inspección visual del electrodo del pHmetro:

Verificar si se utiliza una solución de almacenamiento adecuada para el electrodo e Inspeccionar visualmente la solución de relleno, que debe recubrir en su totalidad la membrana.

Realizar esta inspección 1 vez cada 2 semanas.

- Tiempo de respuesta del electrodo:

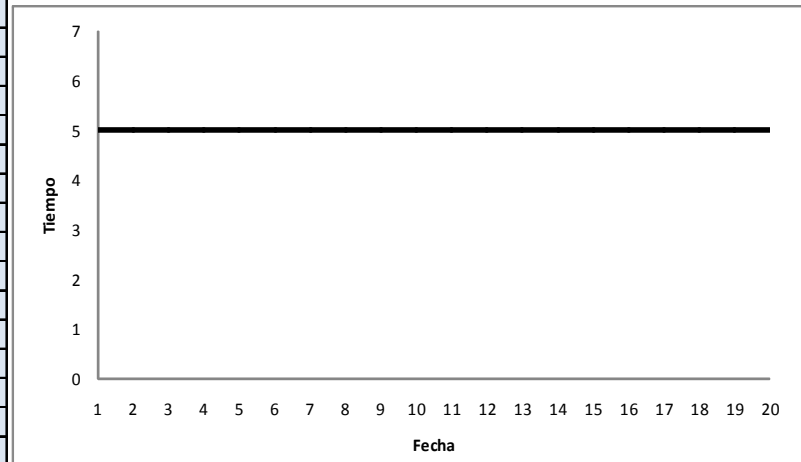
Verificar el tiempo de respuesta del electrodo de pH 9157 BNMD con una solución buffer certificada y el criterio de aceptación debe ser menor a 5 segundos.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 6 y en el Grafico 10 graficar Fecha vs Tiempo.

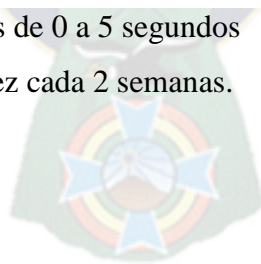
Cuadro 6: Tiempo de Respuesta

No	Fecha	< 5 segundos
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

Grafico 10: Tiempo en seg vs Fecha



* Grafico 10.- Límites críticos de 0 a 5 segundos
 Realizar esta verificación 1 vez cada 2 semanas.



- Sensibilidad del instrumento:

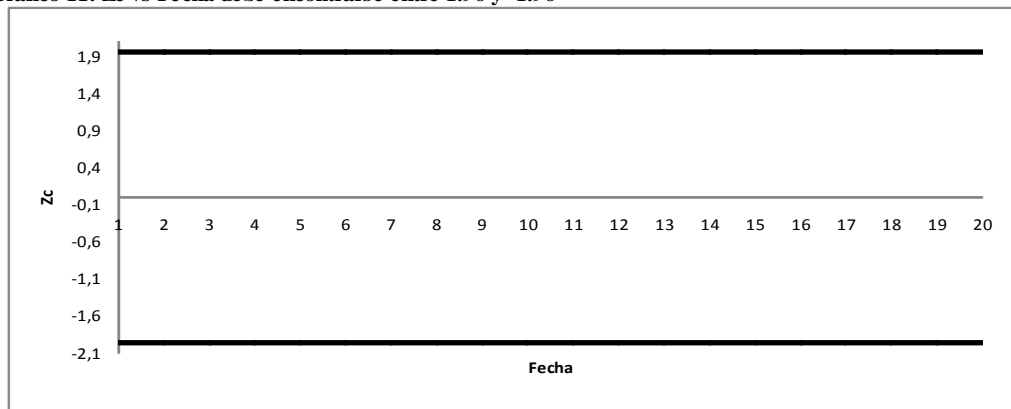
El procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 9). Los límites permisibles están entre $Z_c = \pm 1.96$.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 7 y en el Grafico 11 graficar Fecha vs Z_c .

Cuadro 7: Sensibilidad

No	Fecha inicio	Fecha Final	Z_c
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Grafico 11: Z_c vs Fecha debe encontrarse entre 1.96 y -1.96



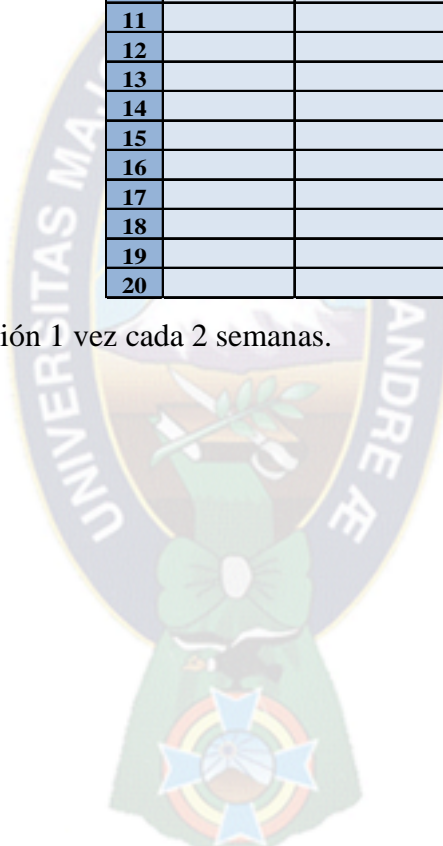
* Grafico 11.- Límites críticos de -1.96 a 1.96

Además realizar el cálculo de la eficiencia, detallado en el (anexo 9.1) después de calcular el Z_c y registrar el resultado en la Cuadro 8.

Cuadro 8: Eficiencia

No	Fecha	Eficiencia (%)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

Realizar esta verificación 1 vez cada 2 semanas.



- Puntos de calibración (al menos 2 puntos en el rango de trabajo):

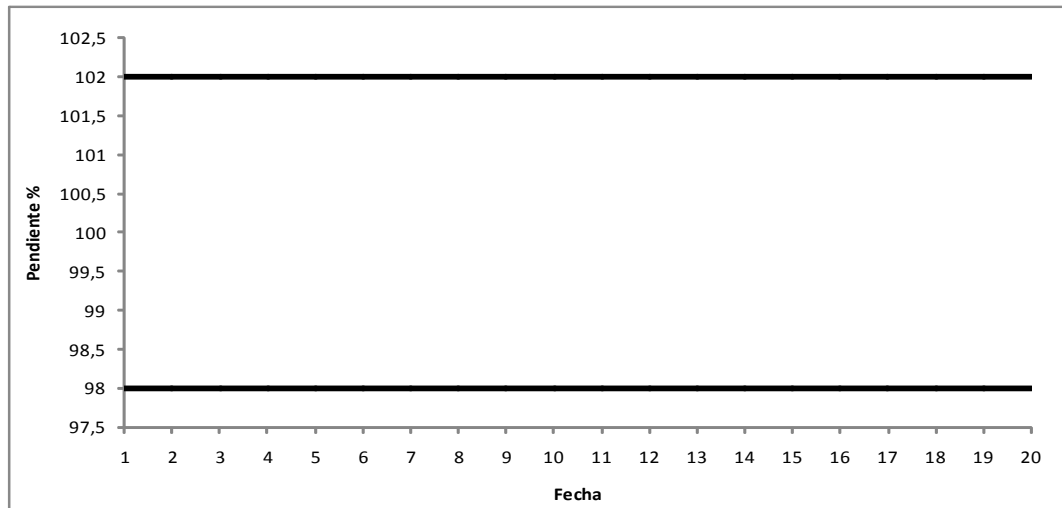
El procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 10), los límites permisibles se encuentra entre una pendiente del 98% - 102%.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 9 y en el Grafico 12 graficar Fecha vs Pendiente.

Cuadro 9: Puntos de Calibración

No	Fecha	pH 4	pH 7	Pendiente %
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

Grafico 12: Pendiente vs Fecha



* Grafico 12.- Límites críticos de 98% a 102%

Realizar esta verificación antes de usar el instrumento

- Puntos de calibración libres:

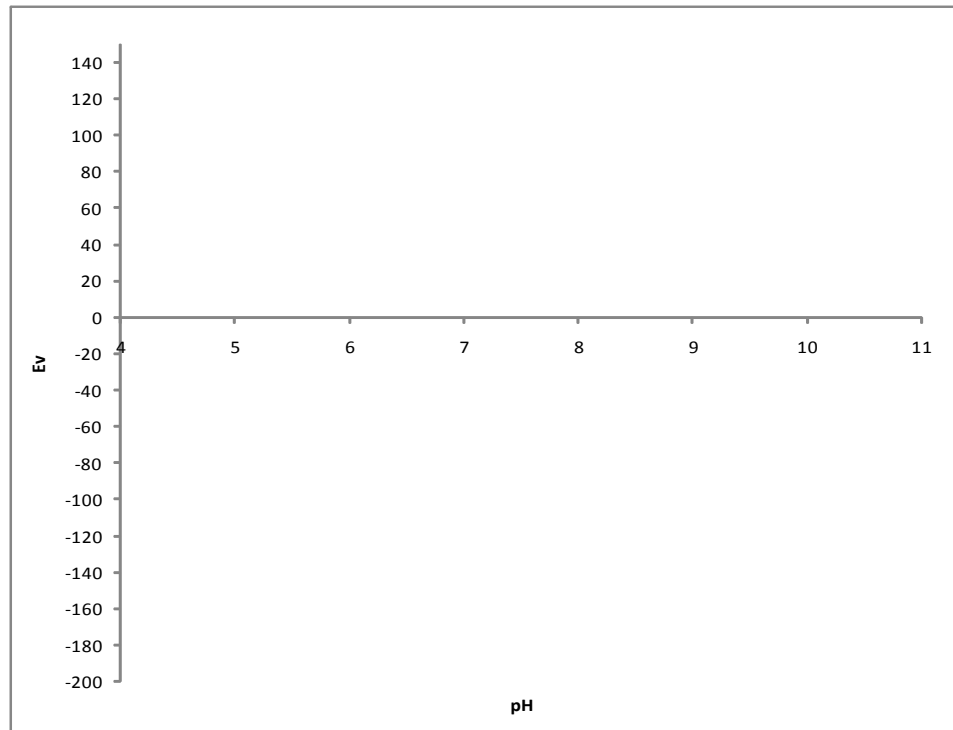
El procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 11), la regresión lineal debe ser aproximada a la unidad.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 10 y en el Grafico 13 graficar pH vs Ev (mV).

Cuadro 10: Grafica de Calibracion

pH	mV
4.66	
6.88	
10	

Grafico 13: Ev (mV) vs pH



Realizar esta verificación 1 vez cada 2 semanas.

- Estabilidad del Instrumento:

El procedimiento de este parámetro es idéntico al de la Calificación de Operación (anexo 12), el criterio de aceptación se basa desde el primer tiempo, es el máximo punto de espera para la estabilidad, El segundo y el tercer tiempo deben ser iguales o menores al primer tiempo de espera.

Los datos resultantes se deben registrar en la Cuadro 11.

Cuadro 11: Estabilidad del Instrumento

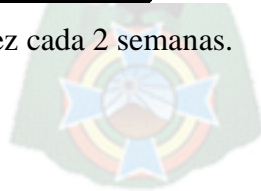
No	Fecha	T1	T2	T3
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

T1 = Primer y máximo tiempo en segundos

T2 = Segundo tiempo en segundos

T3 = Tercer tiempo en segundos

Realizar esta verificación 1 vez cada 2 semanas.



8. RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la ejecución de los protocolos de calificación de Instalación, Operación y desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601 y el pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star son:

8.1. ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS SHIMADZU UV-1601

8.1.1. Calificación de Instalación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601

La Calificación de Instalación IQ se realizó de acuerdo al protocolo diseñado según parámetros descritos en el punto 7.1.2., y tuvo una certificación emitida por la Empresa BAGÓ, dando constancia de la ejecución en los siguientes ensayos:

- **Cuadro 12:** Ensayo 1 Verificación de Condiciones Ambientales

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el equipo se encuentre en las condiciones ambientales requeridas por el Manual de Instrucción UV-1601 Guía de Operación SHIMADZU CORPORATION, 1994	La temperatura ambiente durante el uso debe estar entre 15 a 35 ° C	X	
	Debe estar alejado de la luz solar directa en el equipo.	X	
	Ausencia de vibraciones fuertes, débiles o vibración continúa.	X	
	Ausencia de fuertes campos magnéticos o campos electromagnéticos.	X	
	La humedad del ambiente durante el uso debe ser entre 45 a 80%.	X	
	Se debe evitar los gases corrosivos, gases orgánicos o inorgánicos con absorbtividad en el rango ultravioleta.	X	
	Pequeña cantidad de polvo.	X	
	No debe existir nada delante del ventilador en el lado izquierdo, ya que puede obstaculizar la ventilación	X	

• **Cuadro 13:** Ensayo 2 Instalación de Condiciones Eléctricas

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el equipo esté instalado adecuadamente según el Manual de Instrucción UV-1601 Guía de Operación SHIMADZU CORPORATION, 1994	Cable de alimentación de CA	X	
	Cuatro Fusibles: (Dos) 4 A para sistema de 110-120V (Dos) 2 A para sistema de 220-240V	X	
	Conexión a tierra	X	
	Fuente de alimentación: 160 VA	X	
	Rango de fluctuación de tensión: 10%	X	
	Voltaje de entrada: 110 a 120VAC o 220 a 240VAC	X	
	Frecuencia de entrada: 50Hz y 60Hz	X	
	Cuatro tipos de fusibles: Dos fusibles 4.0A para los 110, 120V y dos fusibles 2,0 A para los de 220, 240V	X	
	Corriente tipo: Bifásico	X	
Transformador para la impresora de una tensión de: 110-220V y 50/60Hz.	X		

• **Cuadro 14:** Ensayo 3 Verificación del Equipo

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que todos los componentes del equipo, suministros y cualquier otro accesorio, lleguen según se especifique en la orden de compra.	<ul style="list-style-type: none"> • Set de cubetas • Accesorios estándar para la fuente (Para 100V - 120V y para 220V – 240V) • Cable de alimentación de CA • Cuatro Fusibles • Conexión a tierra 	X	

• **Cuadro 15:** Ensayo 4 Verificación de Señalización y Precauciones de Seguridad

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar la presencia de carteles de advertencia y seguridad en el Espectrofotómetro UV - Visible Shimadzu UV-1601	Carteles de: <ul style="list-style-type: none"> • Peligro • Alto voltaje • Desconecte el suministro eléctrico • CUIDADO: Asegúrese de leer el manual de instrucciones, antes de intercambiar la lámpara. 	X	

• **Cuadro 16:** Ensayo 5 Características Generales de los Componentes del Equipo

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Equipo de impresión	<ul style="list-style-type: none"> Impresora a cinta Marca Epson LX800 Modelo P70RA. 	X	
Set de cubetas	<ul style="list-style-type: none"> Cubetas de cuarzo, de 1 cm de ancho, rango UV-Visible Cubetas de vidrio, de 1 cm de ancho, rango Visible 	X	
Dos lámparas	<ul style="list-style-type: none"> Lámpara de tungsteno que cubre la región de 350nm a 1100nm Lámpara de deuterio que cubre la región de 190nm a 350nm 	X	
Compartimiento de muestras	<ul style="list-style-type: none"> Compartimiento de muestra dividido en 2 celdas: Compartimiento para el blanco Compartimiento para la muestra 	X	
Unidad LCD	<ul style="list-style-type: none"> Esta unidad muestra los menús de operación y medición de resultados. Se trata de una resolución de 320x240 puntos, unidad iluminada LCD. Angulo e intensidad ajustable para una visibilidad óptima. 	X	

• **Cuadro 17:** Ensayo 6 Verificación del Procedimiento de Operación

PROCEDIMIENTO	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar la programación del equipo y verificar la línea Base	<ul style="list-style-type: none"> El equipo debe funcionar según las instrucciones del Manual de Instrucción UV-1601, Guía Sistema del Usuario, SHIMADZU CORPORATION 	X	
	<ul style="list-style-type: none"> La curva debe estar entre +/- 0.02ABS 	X	

Ver Anexo 14: Registros de Resultados – Verificación de la Línea Base

El resultado de la calificación de instalación demuestra que:

- El ambiente donde está instalado el Espectrofotómetro UV-VIS SHIMADZU UV-1601 es el adecuado para su funcionamiento.
- La programación, la conexión y la línea base del instrumento se adecuan de acuerdo a especificaciones.

Por lo tanto la calificación de instalación se encuentra aprobada.

8.1.2. Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601

La Calificación de Operación OQ se realizó de acuerdo al protocolo diseñado según parámetros descritos en el punto 7.1.3., y tuvo una certificación emitida por la Empresa BAGÓ, dando constancia de la ejecución en los siguientes ensayos y tablas de resultados.

- **Cuadro 18:** Ensayo 7 Verificación de los Procedimientos de Manejo, Mantenimiento y Calibración del Espectrofotómetro UV-VIS

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el procedimiento operativo estándar “Manejo del espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu” este correctamente realizado	Los pasos a seguir del procedimiento operativo estándar de manejo del Espectrofotómetro UV-VIS 1601 corresponde al procedimiento habitual de Manejo del equipo.	X	
Verificar que el procedimiento operativo estándar “Mantenimiento y verificación del Espectrofotómetro UV – VIS 1601 Shimadzu” este correctamente realizado	Los pasos a seguir en el procedimiento de mantenimiento y verificación del Espectrofotómetro UV-VIS 1601 corresponde al procedimiento habitual de mantenimiento y verificación del equipo	X	
Verificar que el procedimiento operativo estándar “Calibración del Espectrofotómetro UV – VIS 1601 Shimadzu” este correctamente realizado	Los pasos a seguir en el procedimiento operativo estándar de Calibración del espectrofotómetro UV-VIS 1601 Shimadzu corresponde al procedimiento habitual de calibración del equipo	X	

• Cuadro 19: Especificaciones y Resultados “OQ”:

ENSAYO	ESPECIFICACIONES		RESULTADOS			CUMPLE	
						SI	NO
Verificación del Rango Espectral (*)	190-1100nm		190-1100nm			X	
Verificación de la Exactitud Fotométrica (*)	<i>MAX: ±0.01 abs</i>		-----			----	----
	<i>Longitud de onda (nm)</i>	<i>Absorbancia específica</i>	-----			----	----
	235	0.737 - 0.757	0.745			X	
	257	0.854 – 0.874	0.851				X
	313	0.282 – 0.302	0.291			X	
	350	0.629 – 0.649	0.642			X	
Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda (*)	Lámpara de Deuterio: 486 ± 0.5 nm 656 ± 0.5 nm		<i>Día</i>	<i>486</i>	<i>656</i>	<i>CUMPLE</i>	
			1	486	656	Si	Si
			2	485.9	656	Si	Si
			3	485.9	656	Si	Si
			4	485.9	656	Si	Si
			5	485.9	656	Si	Si
Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda (*)	<i>Banda SRM</i>	<i>Longitud de onda máxima (nm)</i>	-----			----	----
	1	241.1 ± 0.5	241.2			X	
	2	250.0 ± 0.5	250.0			X	
	3	278.0 ± 0.5	278.6				X
	4	287.5 ± 0.5	287.6			X	
	5	333.4 ± 0.5	333.4			X	
	6	345.5 ± 0.5	345.0			X	
	7	361.2 ± 0.5	361.2			X	
	8	385.9 ± 0.5	386.2			X	
	9	416.6 ± 0.5	416.4			X	
	10	451.3 ± 0.5	451.6			X	
	11	467.9 ± 0.5	467.6			X	
	12	485.3 ± 0.5	485.2			X	
	13	537.0 ± 0.5	536.5			X	
	14	640.8 ± 0.5	641.0			X	
Verificación de la Luz Difusa (*)	2 – 3.301 Abs		2.426			X	

Verificación de la Estabilidad Fotométrica (*)(**)	±0.001Abs/s Para determinar la especificación utilizar la siguiente ecuación $X_1 = (n_2 - n_1)/30$, $X_2 = (n_4 - n_3)/30$, $X_3 = (n_6 - n_5)/30, \dots, X_{10} = (n_{20} - n_{19})/30$. n = dato en absorbancia cada 30 segundos	Tiempo	Abs	-----	
		1	0.624	X	
		2	0.624		
		3	0.624	X	
		4	0.624		
		5	0.624	X	
		6	0.624		
		7	0.625	X	
		8	0.625		
		9	0.625	X	
		10	0.624		
		11	0.624	X	
		12	0.624		
		13	0.624	X	
		14	0.624		
		15	0.624	X	
		16	0.624		
		17	0.624	X	
		18	0.624		
		19	0.624	X	
		20	0.624		
Verificación del Compartimiento y/o Introducción de Muestra	Ancho 110mm	109.45mm	X		
	Profundidad 230mm	233.54mm	X		
	Altura 105mm	106.02mm	X		

(*) Ver Anexo 14: Registros de Resultados

(**) Ejemplo del cálculo para la Estabilidad Fotométrica

$$X_1 = \frac{(n_2 - n_1)}{30 \text{ segundos}} = \frac{(0.624 - 0.624)}{30} = 0 \text{ [Abs/segundos]}$$

El resultado de la calificación de operación demuestra que:

- El equipo se encuentra con los ensayos cumplidos propuestos por el protocolo de calificación de Operación exceptuando una ligera desviación en un punto en la Verificación de la Exactitud Fotométrica y en la Verificación de la Exactitud de la Longitud de Onda.

Por lo tanto la calificación de operación se encuentra aprobada.

8.1.3. Calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS Shimadzu UV-1601

La Calificación de Desempeño PQ inicio el 22 de Junio del 2011, según el concepto de PQ el proceso de calificación sigue su curso periódicamente según los tiempos establecidos en el protocolo correspondiente.

Los resultados hasta el momento están resumidos en los siguientes cuadros y tablas:

- Verificación de calibración con 4 puntos

Cuadro 20: Cuadro resume de resultados de la verificación de calibración con 4 puntos.

FECHA	RESULTADOS EN ABS A LAS SIGUIENTES CONCENTRACIONES (ppm)					REGRESION LINEAL "r ² "
	0	25	50	75	65	
22/06/11	0.000	0.287	0.572	0.859	0.730	0.999
30/06/11	0.000	0.289	0.578	0.870	0.746	0.999
08/07/11	0.000	0.292	0.579	0.891	0.763	0.999
13/07/11	0.000	0.295	0.592	0.890	0.769	1
22/07/11	0.000	0.286	0.585	0.870	0.761	0.999
29/07/11	0.000	0.293	0.589	0.885	0.749	0.999
05/08/11	0.000	0.286	0.576	0.868	0.743	0.999
15/08/11	0.000	0.284	0.572	0.862	0.754	0.999
19/08/11	0.000	0.283	0.568	0.856	0.732	0.999
25/08/11	0.000	0.290	0.586	0.878	0.756	1
02/09/11	0.000	0.270	0.537	0.808	0.705	1

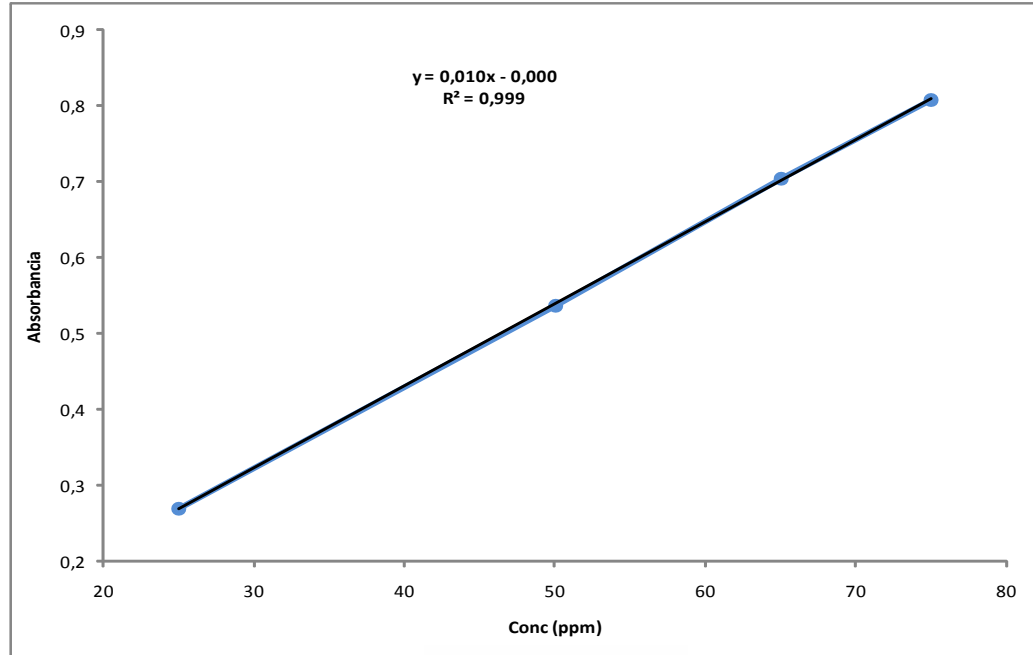
Utilizando los resultados de la Fecha 02/09/11 introducir a la Cuadro 1 y el Grafico 1 del protocolo de calificación de desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.

Cuadro 1: Curva de Calibración

Fecha:	02/09/2011
Conc (ppm)	Abs
25	0.27
50	0.537
65	0.705
75	0.808

Con las concentraciones 25, 50 y 75 ppm realizar la curva de calibración y con la solución de 65 ppm verificar que se encuentre dentro de la recta y también calcular su regresión lineal "r"

Gráfico 1: Concentración (ppm) vs Absorbancia



Calculo de r:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad r^2 = 1$$

Donde: x = Concentración en ppm

y = Absorbancia

Los resultados de las Absorbancias hasta la fecha son positivos y están aproximados a la Unidad.

- Reproducibilidad de Longitud de Onda:

Los resultados de la Reproducibilidad de Longitud de Onda se encuentran en la Cuadro 2 y graficados en el Grafico 2 y 3 del protocolo de calificación de desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.

Cuadro 2: Reprod. de Longitud de Onda

No	Fecha	486 nm	656 nm
1	22/06/2011	485.9	656
2	30/06/2011	485.9	655.9
3	08/07/2011	485.9	655.9
4	13/07/2011	485.8	655.8
5	22/07/2011	485.9	656
6	29/07/2011	485.9	655.9
7	05/08/2011	485.8	655.9
8	15/08/2011	485.9	655.9
9	19/08/2011	485.9	656
10	25/08/2011	485.9	655.9
11	02/09/2011	485.9	655.9
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Grafico 2: Longitud de onda en funcion del tiempo para 486nm

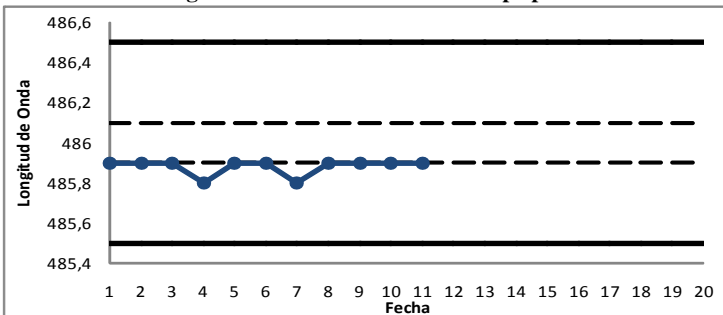
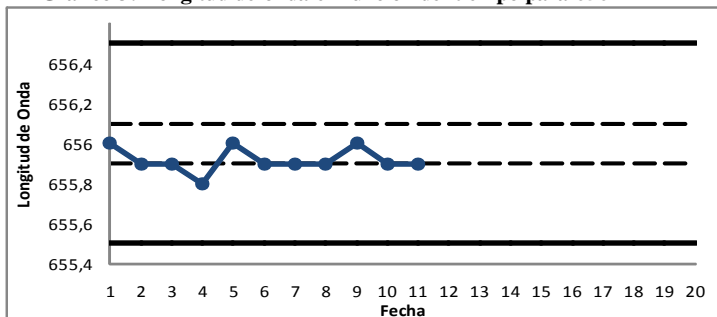


Grafico 3: Longitud de onda en funcion del tiempo para 656nm



Los resultados de las longitudes de onda hasta la fecha se encuentran dentro de los límites establecidos.

- Exactitud Fotométrica:

Los resultados de la Exactitud Fotométrica se encuentran en la Cuadro 3 y graficados en los gráficos 4, 5, 6 y 7 del protocolo de calificación de desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.

Cuadro 3: Exactitud Fotométrica en ABS

Resultados de las Absorbancias a diferentes Longitudes de Onda					
No	Fecha	235nm - 0.747	257nm - 0.864	313nm - 0.292	350nm - 0.639
1	22/06/2011	0,76	0,873	0,291	0,646
2	30/06/2011	0,754	0,871	0,293	0,644
3	08/07/2011	0,755	0,87	0,287	0,637
4	14/07/2011	0,735	0,858	0,288	0,638
5	22/07/2011	0,744	0,867	0,29	0,643
6	29/07/2011	0,745	0,869	0,29	0,646
7	09/08/2011	0,752	0,873	0,293	0,649
8	15/08/2011	0,753	0,871	0,292	0,644
9	19/08/2011	0,747	0,869	0,292	0,645
10	25/08/2011	0,752	0,871	0,292	0,643
11	02/09/2011	0,747	0,868	0,292	0,643
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Grafico 4: Abs vs fecha a 235nm de longitud de Onda

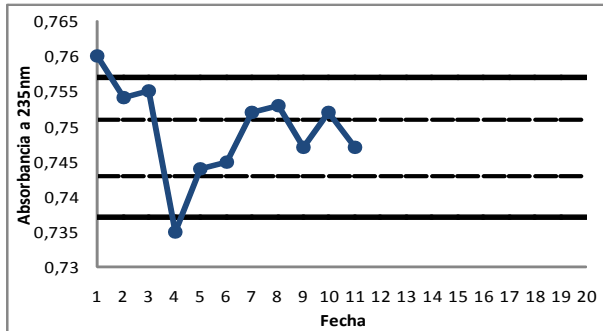


Grafico 5: Abs vs fecha a 257nm de longitud de Onda

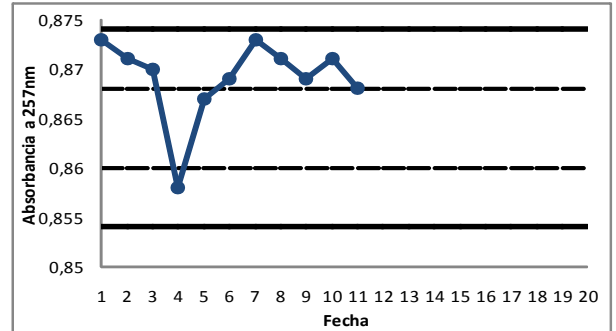


Grafico 6: Abs vs fecha a 313nm de longitud de Onda

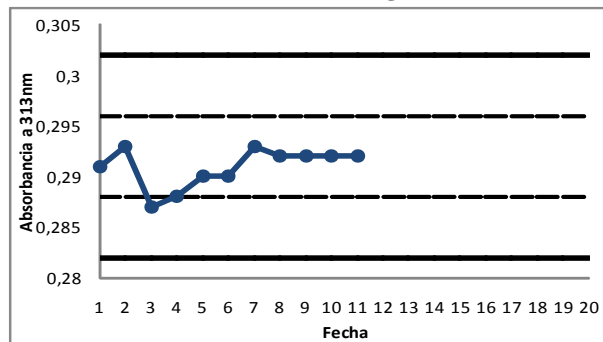
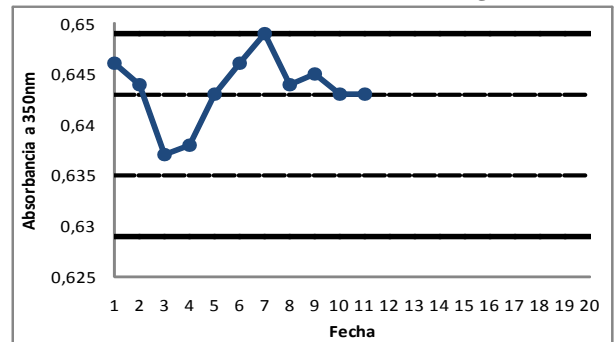


Grafico 7: Abs vs fecha a 350nm de longitud de Onda



En la Exactitud Fotométrica se determinó una Prueba de Hipótesis "Q de Dixon o Q 90%" para los valores que están fuera de los límites establecidos del Grafico 4.

El valor de Tablas de la prueba de Hipótesis (anexo 13) para 11 datos es: 0.392.

Q de Dixon	
235nm - 0.747	
1	0.735
2	0.744
3	0.745
4	0.747
5	0.747
6	0.752
7	0.752
8	0.753
9	0.754
10	0.755
11	0.76

$$Q_{90\%} = \frac{x_2 - x_1}{x_n - x_1} = \frac{0.744 - 0.735}{0.76 - 0.735} = 0.36 < 0.392$$

$$Q_{90\%} = \frac{x_n - x_{n-1}}{x_n - x_1} = \frac{0.76 - 0.755}{0.76 - 0.735} = 0.2 < 0.392$$

x_1 = Primer Dato

x_2 = Segundo Dato

x_{n-1} = penultimo Dato

x_n = Ultimo Dato

El primer y el último dato son aceptados porque en la Prueba Q de Dixon salieron resultados inferiores a 0.392.

Los demás gráficos tienen los puntos dentro de los límites establecidos.

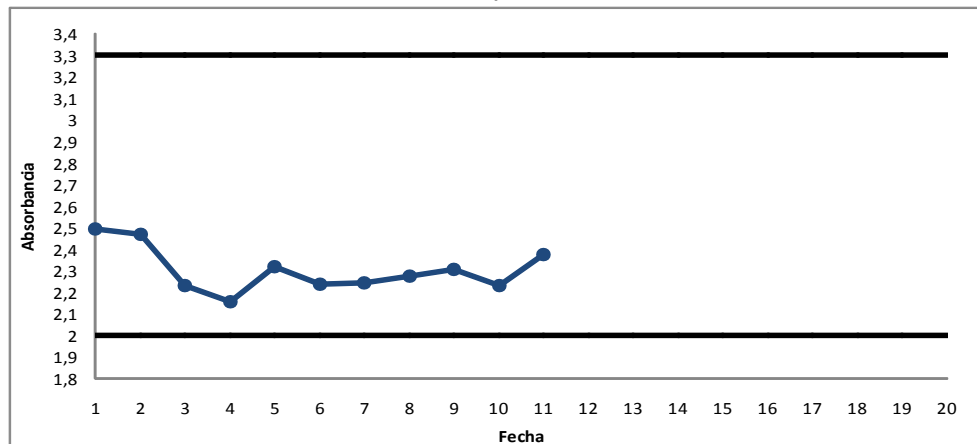
- Luz Difusa:

Los resultados de la Luz Difusa se encuentran en la Cuadro 4 y graficados en el Grafico 8 del protocolo de calificación de desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.

Cuadro 4: Luz Difusa

No	Fecha	%T	ABS
1	22/06/2011	0.3177	2.498
2	30/06/2011	0.3373	2.472
3	08/07/2011	0.5848	2.233
4	13/07/2011	0.6934	2.159
5	22/07/2011	0.4775	2.321
6	29/07/2011	0.5781	2.238
7	05/08/2011	0.5715	2.243
8	15/08/2011	0.5309	2.275
9	19/08/2011	0.4932	2.307
10	25/08/2011	0.5861	2.232
11	02/09/2011	0.4217	2.375
12		100	
13		100	
14		100	
15		100	
16		100	
17		100	
18		100	
19		100	
20		100	

Grafico 8: ABS vs Fecha debe encontrarse entre 2 y 3.301 de absorbancia



Los resultados de las Absorbancias hasta la fecha se encuentran dentro de los límites establecidos.

- Estabilidad Fotométrica:

Cuadro 21: Cuadro resumen de resultados de la estabilidad fotométrica.

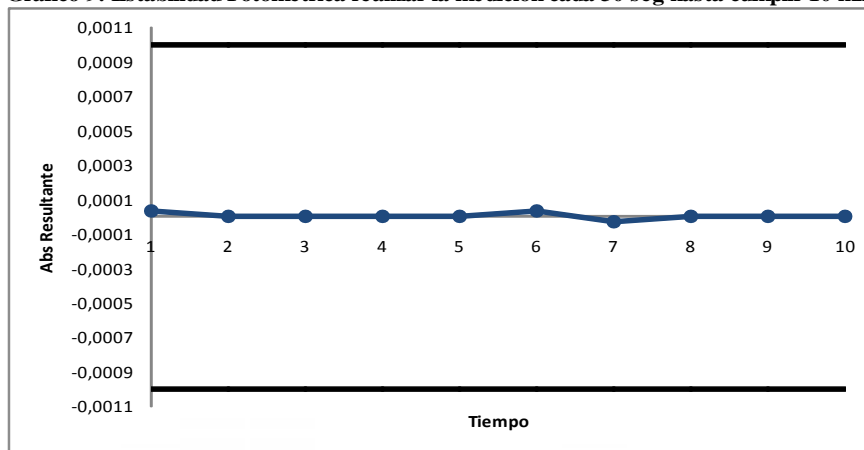
No	En cada Fecha sus respectivas lecturas en Abs cada 30 segundos										
	22/06	30/06	08/07	13/07	22/07	29/07	05/08	15/08	19/08	25/08	02/09
1	0.646	0.641	0.632	0.648	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.646
2	0.646	0.642	0.633	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.644	0.647
3	0.646	0.642	0.633	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
4	0.646	0.642	0.635	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
5	0.646	0.642	0.635	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.647
6	0.646	0.642	0.636	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
7	0.646	0.642	0.637	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
8	0.646	0.642	0.638	0.649	0.643	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
9	0.646	0.642	0.638	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
10	0.646	0.642	0.639	0.649	0.642	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.647
11	0.646	0.642	0.64	0.649	0.643	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.647
12	0.646	0.642	0.641	0.65	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
13	0.646	0.642	0.641	0.65	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
14	0.646	0.642	0.642	0.65	0.643	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.647
15	0.646	0.642	0.643	0.65	0.642	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
16	0.646	0.642	0.643	0.65	0.643	0.645	0.645	0.646	0.645	0.645	0.648
17	0.646	0.642	0.644	0.65	0.642	0.646	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
18	0.646	0.642	0.645	0.65	0.643	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
19	0.646	0.642	0.645	0.65	0.643	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648
20	0.647	0.642	0.646	0.65	0.643	0.645	0.645	0.646	0.646	0.645	0.648

Utilizando los resultados de la Fecha 02/09/11 introducir a la Cuadro 5 y el Grafico 9 del protocolo de calificación de desempeño del Espectrofotómetro UV-VIS.

Cuadro 5: Estabilidad Fotométrica

Tiempo	Abs	Abs. Resultante
1	0.646	3.333E-05
2	0.647	
3	0.647	0
4	0.647	
5	0.647	0
6	0.647	
7	0.647	0
8	0.647	
9	0.647	0
10	0.647	
11	0.647	3.333E-05
12	0.648	
13	0.648	-3.33E-05
14	0.647	
15	0.648	0
16	0.648	
17	0.648	0
18	0.648	
19	0.648	0
20	0.648	
Fecha	02/09/2011	

Grafico 9: Estabilidad Fotométrica realizar la medicion cada 30 seg hasta cumplir 10 min



Calculo del primer punto entre el tiempo 1 y 2:

$$x = \frac{x_2 - x_1}{30 \text{ seg}} = \frac{0.647 - 0.646}{30} \quad x = 3.3333 \cdot 10^{-5}$$

Repetir este cálculo hasta el punto de los tiempos 19 y 20.

Los resultados de las Absorbancias resultantes hasta la fecha se encuentran entre los límites establecidos.

El resultado de la calificación de desempeño demuestra que:

- Al término de los ensayos el equipo se encuentra calibrado para el uso rutinario de análisis de control de calidad.
- Los parámetros “Reproducibilidad de Longitud de Onda”, “Luz Difusa” y “Estabilidad Fotométrica” se encuentran dentro los rangos establecidos.

Por lo tanto la calificación de desempeño se encuentra aprobada.

8.2. PHMETRO/CONDUCTIVIMETRO THERMO SCIENTIFIC ORIÓN 4-STAR

8.2.1. Calificación de Instalación del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star

La Calificación de Instalación IQ se realizó de acuerdo al protocolo diseñado según parámetros descritos en el punto 7.2.2., y tuvo una certificación emitida por la Empresa BAGÓ, dando constancia de la ejecución en los siguientes ensayos:

- **Cuadro 22:** Ensayo 8 Instalación de Condiciones Ambientales

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el instrumento se encuentre en las condiciones ambientales requeridas por el Manual del Usuario Orión Star Medidor Serie	La temperatura ambiente durante el uso debe estar entre 5 a 45 ° C	X	
	La humedad del ambiente durante el uso debe ser entre 5 a 85% sin condensación.	X	

- **Cuadro 23:** Ensayo 9 Instalación de Condiciones Eléctricas

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el instrumento este instalado adecuadamente según el Manual del Usuario Orión Medidor Serie	Cable de alimentación de CA: Sistema de 110 - 240V Fusible 0.5 A	X	
	Conexión a tierra		X
	Frecuencia de entrada: 50/60Hz	X	

• **Cuadro 24:** Ensayo 10 Verificación de los componentes del Instrumento

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que todos los componentes externos del instrumento, suministros y cualquier otro accesorio, lleguen según se especifique en la orden de compra	Triodo a pH/ATC electrodo combinado código 9157 BNMD Electrodo Stand-Benchtop Porta Electrodo Baterías alcalinas recargables Conectores BNC para pH	X	

• **Cuadro 25:** Ensayo 11 Verificación de Operación

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el instrumento se enciende y apaga.	El instrumento se enciende y apaga al presionar la tecla de “Encendido”.	X	
Verificar que el medidor emite un pitido cada vez que el usuario presiona una tecla a fin de confirmar el comando recibido.	El medidor emite un pitido cada vez que el usuario presiona una tecla.	X	

• **Cuadro 26:** Ensayo 12 Inspección del electrodo del pHmetro

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Inspeccionar que el electrodo no se encuentre con daños	No Observar: <ul style="list-style-type: none"> • Rajaduras • Desgastes • Deformaciones 	X	
Inspeccionar visualmente la solución de relleno	La solución de relleno debe recubrir toda la membrana	X	
Verificar si se utiliza una solución adecuada para el almacenamiento del electrodo	La solución para almacenar el electrodo debe ser una solución pH Electrode Storage Solution Orion 910060	X	

- **Cuadro 27:** Ensayo 13 Verificación del tiempo de respuesta del electrodo

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar el tiempo de respuesta del electrodo de pH 9157 BNMD con una solución patrón	El tiempo de respuesta debe ser menor a 5 segundos	X	

- **Cuadro 28:** Ensayo 14 Verificación de la resolución del instrumento

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar la resolución del pHmetro/Conductivimetro Thermo Scientific Orión 4 - Star.	La resolución del instrumento debe tener 3 dígitos significativos.	X	

- **Cuadro 29:** Ensayo 15 Verificación de la sensibilidad del instrumento

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar la relación entre la pendiente práctica de la curva de calibración y la teórica de la ecuación de Nerst	La relación de la sensibilidad debe estar entre $-1.96 < Z_c < 1.96$	X	

- **Cuadro 30:** Ensayo 16 Verificación de los puntos de calibración

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar la curva de calibración del instrumento pHmetro/Conductivimetro Thermo Scientific Orión 4 - Star.	El instrumento debe contar con un certificado de calibración.	X	

El resultado de la calificación de instalación demuestra que:

- El ambiente donde está instalado el pHmetro/Conductivimetro Thermo Scientific Orión 4 - Star es el adecuado para su funcionamiento.
- En la Instalación eléctrica del instrumento, la conexión de tierra no es necesaria para su funcionamiento.

Por lo tanto la calificación de instalación se encuentra aprobada.

8.2.2. Calificación de Operación del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star

La Calificación de Operación OQ se realizó de acuerdo al protocolo diseñado según parámetros descritos en el punto 7.2.3., y tuvo una certificación emitida por la Empresa BAGÓ, dando constancia de la ejecución en los siguientes ensayos y tablas de resultados.

- **Cuadro 31:** Ensayo 17 Verificación de los Procedimientos de Manejo, Mantenimiento y Calibración del pHmetro/conductivimetro

VERIFICACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	CUMPLE	
		SI	NO
Verificar que el procedimiento operativo estándar “Manejo del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific” este correctamente realizado.	Los pasos a seguir del procedimiento operativo estándar de manejo del instrumento, corresponde al procedimiento habitual de operación del mismo.	X	
Verificar que el procedimiento operativo estandar de “Mantenimiento del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific” este correctamente realizado.	Los pasos a seguir en el procedimiento de mantenimiento pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific corresponde al procedimiento habitual de mantenimiento del instrumento.	X	
Verificar que el procedimiento operativo estándar de “Calibración del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific” este correctamente realizado.	Los pasos a seguir en el procedimiento operativo estándar de Calibración del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific corresponde al procedimiento habitual de calibración del instrumento.	X	

• Cuadro 32: Especificaciones y Resultados "OQ":

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS					CUMPLE		
							SI	NO	
Verificación del electrodo del pHmetro	Solución de almacenamiento pH Electrode Storage Solution Orion 910060	-----					X		
	La solución de relleno debe recubrir toda la membrana	-----					X		
Verificación del tiempo de respuesta del electrodo	< 5 segundos	2.57 segundos					X		
Verificación de la sensibilidad del instrumento (*)	$Z_c = \pm 1.96$	<u>PH</u>	<u>DIAS</u>					X	
			<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>		
		4.00	3.99	3.99	4.01	4.02	4		
		7.00	7.01	7.00	7.01	6.99	7.01		
		10.00	10.01	9.95	10.02	9.94	9.96		
		<u>Pendiente Practica</u>	-57.99						
<u>Pendiente Teorica</u>	-58.19								
	<u>Zc</u>	0.962							
Verificación de los puntos de calibración (al menos 2 puntos en el rango de trabajo)	pendiente entre el 98% - 102%	<u>pH 4.00</u>	<u>pH 7.00</u>		<u>Pendiente</u>		X		
		3.99	6.99		100.1%				
Verificación de los puntos de calibración libres (**)	regresión lineal " $r^2 \sim 1$ "	<u>Resultados de los pH en mV</u>					X		
		<u>pH 4.66</u>	<u>pH 6.88</u>	<u>pH 10</u>	<u>r²</u>				
		122.8	-6.4	-184.4	1				
Verificación de la estabilidad	T1 = T	T1 =		87 segundos		---	----		
	T2 <= T	T2 =		30 segundos		X			
	T3 <= T	T3 =		29 segundos		X			

(*) Calculo de la Sensibilidad (resumen):

Trabajo Dirigido "Empresa Farmacéutica BAGO"

pH	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Promedio pH	SpH	Error
4	3,99	3,99	4,01	4,01	4	4,0000	0,01	0
7	7,01	7	7,01	7,01	7,01	7,0080	0,0045	-0,008
10	10,01	9,97	10,02	9,94	9,96	9,9800	0,0339	0,02

Ecuación de Medición:

$$E_v = - \frac{R \cdot T}{F} \cdot 1000 \cdot \ln(10) \cdot (\text{pH} - 7)$$

R =	8,3144	J*mol ⁻¹ *k ⁻¹
F =	96485	C*mol ⁻¹
t =	20,1	°C
T =	293,25	K

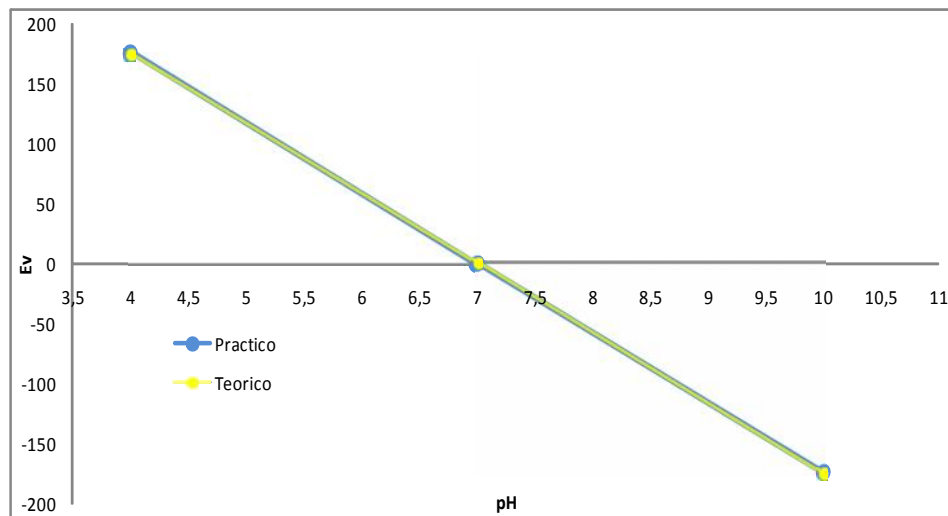
pH Referencia	Ev Practica mV	Ev Teorica mV
4	174,5615	174,5615
7	-0,4655	0,0000
10	-173,3978	-174,5615

mp	-57,993
mt	-58,187
SpH	18
Sr	0,8552
Sm	0,2016

$$-1,96 < Z_c = \frac{m_{Exp} - m_{Nernst}}{S_m} < 1,96$$

Zc	0,9623
----	--------

Grafica Zc: pH vs Ev



El significado de los valores y los cálculos se encuentran detallados en el (Anexo 9)

(**) Cálculo de la regresión lineal en los puntos de calibración libres:

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad r^2 = 1$$

Donde: $x = \text{pH}$

y = potencial eléctrico en mV

El resultado de la calificación de operación demuestra que:

- El instrumento se encuentra con todos ensayos cumplidos propuestos por el protocolo de calificación de Operación y su guía de Operación.

Por lo tanto la calificación de operación se encuentra aprobada.

8.2.3. Calificación de Desempeño del pHmetro/conductivimetro Thermo Scientific Orion 4-Star

La Calificación de Desempeño PQ inicio el 20 de Diciembre del 2011, según el concepto de PQ el proceso de calificación sigue su curso periódicamente según los tiempos establecidos en el protocolo correspondiente.

Los resultados hasta el momento están resumidos en los siguientes cuadros y tablas:

- Inspección visual del electrodo del pHmetro

Cuadro 33: Ensayo 18 Cumplimiento de la inspección visual del electrodo del pHmetro.

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	CUMPLE	
			SI	NO
Electrodo del pHmetro	Solución de almacenamiento pH Electrode Storage Solution Orion 910060	-----	X	
	La solución de relleno debe recubrir toda la membrana	-----	X	

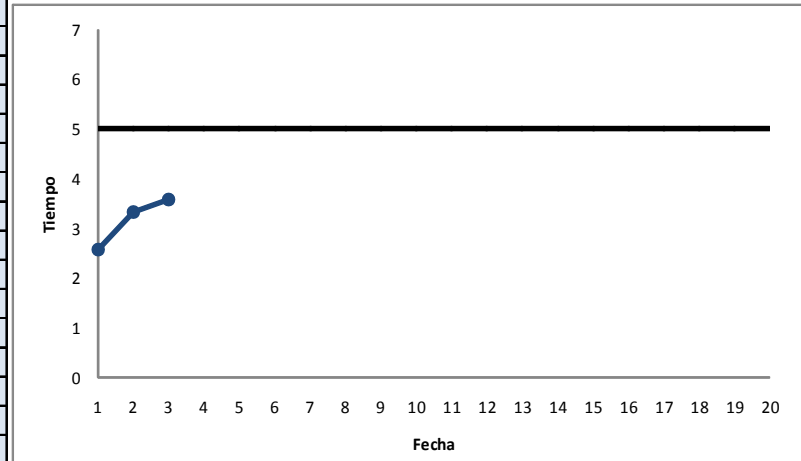
- Tiempo de respuesta del electrodo

Los resultados del tiempo de respuesta se encuentran en la Cuadro 6 y graficados en el Grafico 10 del protocolo de calificación de desempeño del pHmetro.

Cuadro 6: Tiempo de Respuesta

No	Fecha	< 5 segundos
1	20/12/2011	2.57
2	03/01/2012	3.32
3	17/01/2012	3.58
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

Grafico 10: Tiempo en Seg vs Fecha



Los resultados de los tiempos de respuesta se encuentran dentro de los límites establecidos.

- Sensibilidad del Instrumento

Cuadro 34: Cuadro resumen de resultados de la prueba Zc (únicamente resultados de pHs de cada día en las fechas determinadas).

	Fecha			
	20 - 24 dic	03-07 ene	17-21 ene	
Dia 1	4.00	3.99	3.99	4
	7.00	7.01	7	7.01
	10.00	10.01	9.88	9.9
Dia 2	4.00	3.99	3.99	4
	7.00	7	7	7.01
	10.00	9.97	9.93	10.01
Dia 3	4.00	4.01	3.99	3.99
	7.00	7.01	7	7
	10.00	10.02	9.92	9.93
Dia 4	4.00	4.01	4	4
	7.00	7.01	7.01	7
	10.00	9.94	9.98	9.98
Dia 5	4.00	4	4	4
	7.00	7.01	7	6.99
	10.00	9.96	9.88	9.99

Utilizando los resultados de las Fechas 17 al 21 de Enero calcular el Zc como se encuentra detallado en el Anexo 9, lo siguiente es un resumen de los cálculos:

pH	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Promedio pH	SpH	Error
4	4	4	3.99	4	4	3.9980	0.00447	0.002
7	7.01	7.01	7	7	6.99	7.0020	0.00837	-0.002
10	9.99	10.01	9.93	9.98	9.99	9.9800	0.03	0.02

Ecuacion de Medicion:

$$E_v = - \frac{R * T}{F} * 1000 * \ln(10) * (pH - 7)$$

R =	8.3144	J*moΓ ⁻¹ *k ⁻¹
F =	96485	C*moΓ ⁻¹
t =	16.8	°C
T =	289.95	K

pH Referencia	Ev Practica mV	Ev Teorica mV
4	172.7122	172.5972
7	-0.1151	0.0000
10	-171.4465	-172.5972

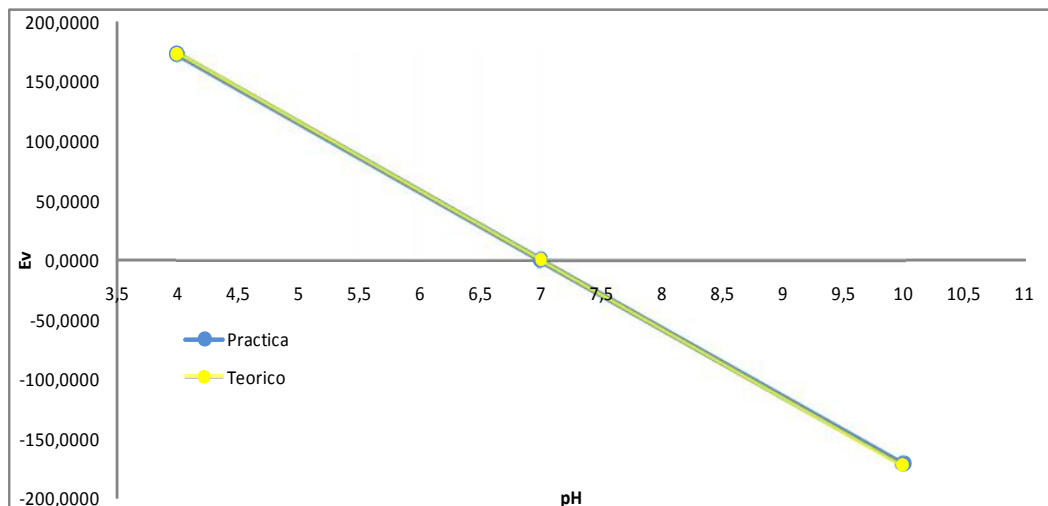
mp	-57.36
mt	-57.532
SpH	18
Sr	0.61067
Sm	0.14394

$$- 1.96 < Z_c = \frac{m_{Exp} - m_{Nemst}}{S_m} < 1.96$$

Zc	1.19911
----	---------

Grafica Zc:

pH vs Ev

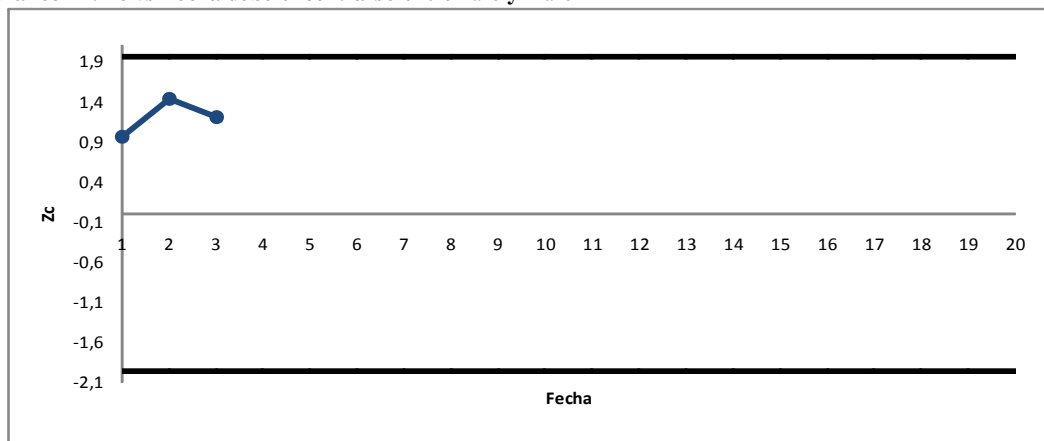


Los resultados de la Sensibilidad del Instrumento (Zc) se encuentran en la Cuadro 7 y graficados en el Grafico 11 del protocolo de calificación de desempeño del pHmetro.

Cuadro 7: Sensibilidad

No	Fecha inicio	Fecha Final	Zc
1	20/12/2011	24/12/2011	0.9623
2	03/01/2012	07/01/2012	1.4308
3	17/01/2012	21/01/2012	1.1991
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Grafico 11: Zc vs Fecha debe encontrarse entre 1.96 y -1.96



Además de calcular el valor de Z_c , calcular la eficiencia como se muestra a continuación y registrar en la Cuadro 8.

$$p = \frac{m_p}{m_t} * 100\% = \frac{-57.36}{-57.532} * 100\% = 99.7\%$$

Donde:

$p = \text{Eficiencia en \%}$

$m_p = \text{Pendiente Practica}$

$m_t = \text{Pendiente Teorica}$

Cuadro 8: Eficiencia

No	Fecha	Eficiencia (%)
1	24/12/2011	99.66
2	07/01/2012	98.73
3	21/01/2012	99.7
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

El cálculo de Z_c se encuentra dentro de los parámetros establecidos.

El cálculo de la eficiencia del electrodo se aproxima al 100%, dando una garantía del funcionamiento del pHmetro.

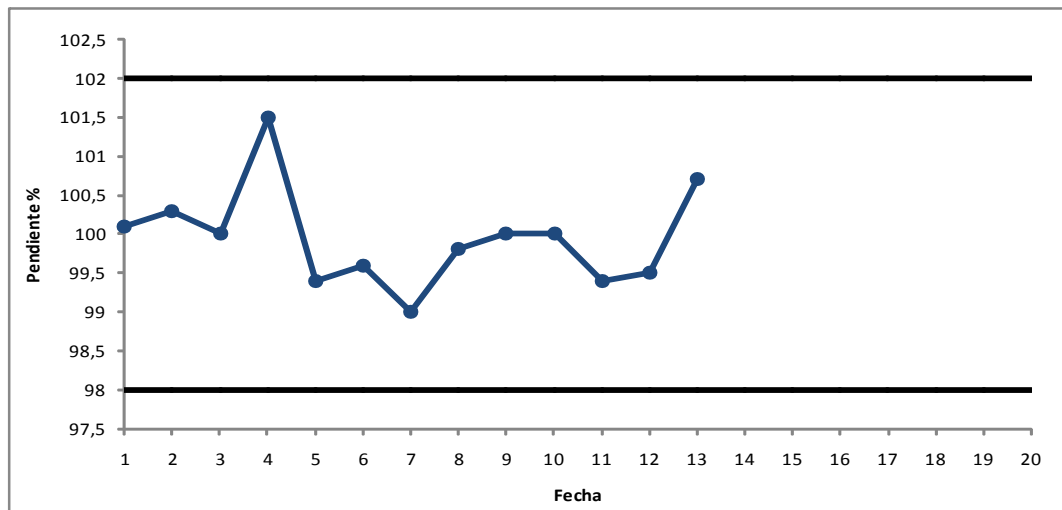
- Puntos de calibración (al menos 2 puntos en el rango de trabajo)

Los resultados de los puntos de calibración se encuentran en la Cuadro 9 y graficados en el Grafico 12 del protocolo de calificación de desempeño del pHmetro.

Cuadro 9: Puntos de Calibracion

No	Fecha	pH 4	pH 7	Pendiente %
1	20/12/2011	3.99	6.99	100.1
2	21/12/2011	3.99	6.99	100.3
3	22/12/2011	4	7.01	100
4	23/12/2011	4.01	7.01	101.5
5	24/12/2011	4	7.01	99.4
6	27/12/2011	4	7.02	99.6
7	29/12/2011	4	7.02	99
8	30/12/2011	4	7.02	99.8
9	03/01/2012	4.01	7.01	100
10	05/01/2012	3.99	7	100
11	06/01/2012	4	7.03	99.4
12	07/01/2012	4	7.02	99.5
13	09/01/2012	4	7	100.7
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

Grafico 12: Pendiente vs Fecha



Los resultados de las Pendientes hasta la fecha se encuentran dentro de los límites establecidos.

- Puntos de calibración libres

Cuadro 35: Resumen de resultados de los puntos de calibración libres.

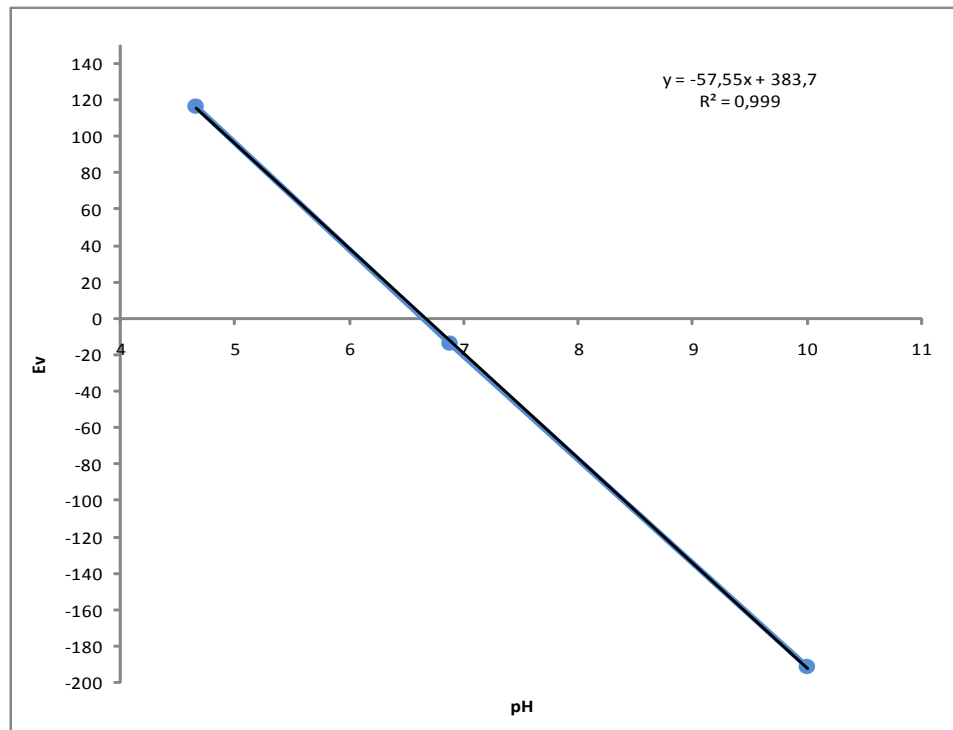
	Fecha						
	20/12/2011	03/01/2012	17/01/2012				
pH 4.66 (mV)	122.8	106.2	116.3				
pH 6.88 (mV)	-6.4	-24.6	-13.7				
pH 10 (mV)	-184.4	-198	-191.3				

Utilizando los resultados de la Fecha 17/01/12 introducir a la Cuadro 10 y al Grafico 13 del protocolo de calificación de desempeño del pHmetro.

Cuadro 10: Grafica de Calibracion

pH	mV
4.66	116.3
6.88	-13.7
10	-191.3

Grafico 13: Ev (mV) vs pH



La recta resultante dio como resultado una regresión lineal aproximada a 1

- Estabilidad del Instrumento:

Los resultados de la estabilidad se encuentran en la Cuadro 11 del protocolo de calificación de desempeño del pHmetro.

Cuadro 11: Estabilidad del Instrumento

No	Fecha	T1	T2	T3
1	20/12/2011	87	30	29.5
2	03/01/2012	56	32	36
3	17/01/2012	32.99	15.24	25.11
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

T1 = Primer y máximo tiempo en segundos

T2 = Segundo tiempo en segundos

T3 = Tercer tiempo en segundos

El tiempo T2 y T3 deben ser menores al tiempo T1.

Y por lo observado en los resultados la estabilidad es aceptable.

El resultado de la calificación de desempeño demuestra que:

- Al término de los ensayos el instrumento se encuentra calibrado para el uso rutinario de medición de pH.
- Los parámetros “Tiempo de Respuesta”, “Sensibilidad” y “Estabilidad” se encuentran dentro los rangos establecidos.

Por lo tanto la calificación de desempeño se encuentra aprobada.

9. CONCLUSIONES

Este trabajo permitió establecer la metodología de trabajo para la elaboración de protocolos y dicha metodología puede ser aplicada a diferentes equipos, siempre y cuando se cuenten con las especificaciones y criterios de operación de los equipos

En la calificación del Espectrofotómetro UV-VIS se lograron calificar diferentes parámetros, y para su respectiva aprobación los parámetros cumplidos se encuentran de la siguiente manera: 6 de 6, 8 de 8 y 5 de 5 parámetros cumplidos en la Calificación de Instalación, operación y desempeño respectivamente. Tomando en cuenta las pequeñas desviaciones que se produjeron en la Verificación de la Exactitud Fotométrica y en la Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda de la Calificación de Operación, y la Exactitud Fotométrica en la Calificación de Desempeño, por lo tanto el espectrofotómetro recibe la calificación aprobada.

En la calificación del pHmetro se lograron calificar diferentes parámetros, y para su respectiva aprobación los parámetros cumplidos se encuentran de la siguiente manera: 9 de 9, 7 de 7 y 6 de 6 parámetros cumplidos en la Calificación de Instalación, operación y desempeño respectivamente. Tomando en cuenta que en la Instalación eléctrica del instrumento, la conexión de tierra no es necesaria para su funcionamiento, por lo tanto el pHmetro recibe la calificación aprobada.

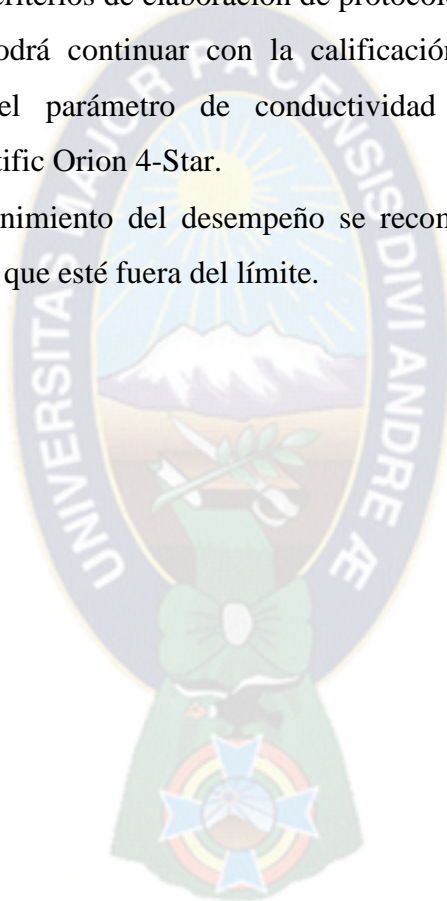
En la Empresa farmacéutica BAGO se entregó toda la documentación respaldatoria de la calificación del Espectrofotómetro UV-VIS y del pHmetro, dando constancia que los informes se encuentran dentro de los registros de la empresa.

Al finalizar el periodo de trabajo se notó la importancia de trabajar con el usuario de forma secuencial en la aplicación de nuevos criterios de calificación, además se realizó una pequeña exposición del trabajo y los resultados de este proyecto con todo el personal del laboratorio de Control de Calidad de la Empresa Farmacéutica BAGO.

10. RECOMENDACIONES

Las Recomendaciones a seguir en este trabajo son:

- Continuar con el proceso de calificación de Desempeño del Espectrofotómetro UV-VISIBLE Shimadzu UV-1601 y el pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star, porque deben ser evaluados permanentemente.
- En base a los criterios de elaboración de protocolos de calificación el personal de la empresa podrá continuar con la calificación de Instalación, Operación y desempeño del parámetro de conductividad del pHmetro/conductivímetro Thermo Scientific Orion 4-Star.
- Para el mantenimiento del desempeño se recomienda utilizar la Prueba Q de Dixon en caso que esté fuera del límite.



11. BIBLIOGRAFIA

1. ISO/IEC. *Requisitos Generales para la competencia de los laboratorios de Ensayo y de Calibración*. ISO 17025. Suiza: ISO 2005.
2. IBMETRO. *Calibración, trazabilidad y calificación de equipos utilizados en mediciones químicas*. DTA-CRI-012. La Paz Bolivia: IBMETRO 2007.
3. IBMETRO. *Política sobre Trazabilidad de los Resultados de Medición*. DTA-CRI-012. La Paz Bolivia: IBMETRO 2007.
4. LEMUS, Igor. "Calificación de equipos que participan en el proceso de encapsulación y en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado". Director: Ernesto Alvial. Universidad de Chile Facultad de Ciencias químicas y Farmacéuticas, Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, 2006
5. CENAM. *Guía Técnica sobre Trazabilidad e Incertidumbre en las mediciones analíticas que emplean la técnica de espectrofotometría de ultravioleta-visible*. México: CENAM 2008.
6. DELGADO, Marco; VANEGAS Manuel; DELGADO Gustavo "Metrología Química I: Calibración de un pHmetro y Control de Calidad". Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Leon. Editorial Universitaria, 2007. Volumen 1 Año 1, 14-20.
7. *USP 1er Suplemento Farmacopea* de los Estados Unidos de America, Formulario Nacional, Fecha Oficial 1 de agosto de 2008.
8. *Manual de Instrucción UV-1601 Guía de Operación*. SHIMADZU CORPORATION, 1994
9. *Manual de Instrucción UV-1601, Guía Sistema del Usuario*. SHIMADZU CORPORATION, 1994
10. *Manual de Servicio UV-1600 (SERIES)*
11. Manual del Usuario Orión Star Medidor Serie.
12. Guía de Usuario del Electrodo Ag/AgCl 9157 BNMD.

12. INFORME DE LA INSTITUCION

	INFORME		No 01/11
	FECHA DE IMPRESIÓN 09/09/11		HOJA 1 de 1
TÍTULO: INFORME DEL TRABAJO DE “CALIFICACION DEL ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS Y PH- METRO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE LA EMPRESA “BAGO””		ÁREA: CONTROL DE CALIDAD	SECTOR/SECCIÓN: INSTALACIONES Y EQUIPOS/EQUIPOS
<i>Documento confidencial propiedad de Laboratorios BAGÓ de Bolivia S.A.</i>			
<p>CALIFICACION DEL ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS Y PHMETRO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE LA EMPRESA “BAGO”</p> <p>PERIODO DE TRABAJO: DE 07/03/11 A 09/09/11</p> <p>TEMA: CALIFICACION DE EQUIPOS</p> <p>PLAN DE TRABAJO:</p> <p>OBJETIVO GENERAL</p> <p>Desarrollar y fomentar en la formación profesional, la aplicación de los conceptos teóricos en la operación de instrumentos de Laboratorio de Control de Calidad que permitan trabajar generando evidencia documentada que estos instrumentos son capaces de producir resultados exactos y precisos en toda operación de medición para lo que fueron diseñados.</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Establecer las directrices de trabajo para realizar la calificación de dos equipos seleccionados para el trabajo dirigido del Laboratorio de Control de Calidad de medicamentos de Laboratorios BAGÓ de Bolivia: Espectrofotómetro UV -VIS, pHmetro, cumpliendo requisitos de Norma de Buenas Prácticas de Laboratorio y Normativa Boliviana de laboratorios de ensayo y calibración. ▪ Diseño y elaboración de Protocolos de Calificación de Instalación, Operación y Desempeño. ▪ Ejecución de los ensayos de calificación para demostrar que los equipos cumplen satisfactoriamente las etapas que demuestran la capacidad de generar resultados fiables y reproducibles. ▪ Diseñar y ejecutar los procedimientos de Calibración que se requiera para cada equipo ▪ Emitir Informes de Calificación de Instalación, Operación y Desempeño. <p>Revisión Bibliográfica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ USP 32 ▪ Procedimiento Operativo Estándar de Manejo y Calibración del Espectrofotómetro Shimadzu UV-VIS 1601 ▪ Farmacopea Británica BP/ 2011. ▪ Manual de Operación del Espectrofotómetro Shimadzu UV-VIS 1601 ▪ Manual de operación de pHmetro Thermo Cientific Orion 4Star 			

Etapa de trabajo con Equipo Espectrofotómetro UV - VIS:

Calificación de Instalación

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Instalación
- Ejecución de ensayos descritos en protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Instalación

Calificación de Operación

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Operación
- Ejecución de los ensayos descritos en protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Operación

Calificación de Desempeño

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Desempeño
- Ejecución de los ensayos descritos en Protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Desempeño

Etapa de trabajo con pHmetro Thermo Cientific Orion 4 Star:

Calificación de Instalación

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Instalación
- Ejecución de ensayos descritos en protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Instalación

Calificación de Operación

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Operación
- Ejecución de los ensayos descritos en protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Operación

Calificación de Desempeño

- Elaboración del Protocolo de Calificación de Desempeño
- Ejecución de los ensayos descritos en Protocolo
- Emisión del Informe de Calificación de Desempeño (continuar), la actividad se quedará a cargo del personal del Laboratorio bajo las directrices que se emitieron en el trabajo dirigido

RESULTADO

El resultado del presente trabajo es la incorporación de criterios Normativos que aseguran que el equipo responde satisfactoriamente a las exigencias analíticas de la especialidad.

El trabajo también ofrece el resultado de una actualización del personal que opera el instrumento y la generación de documentación actualizada de operación y mantenimiento del equipo

Los equipos se encuentran plenamente calificados y los resultados analíticos que se evalúan en su desempeño muestran que cumple satisfactoriamente su función.

Dra. Carolina España V.

JEFE DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

13. FIGURAS

FIGURA 1: Espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu UV-1601



FIGURA 2: Tabla de Requisitos Espectrofotómetro UV-VIS

Calificación

Los requisitos para la calificación de un espectrofotómetro UV-VIS pueden incluir pero no limitarse a:

Requisito	Calificación de diseño CD	Calificación de instalación CI	Calificación de operación CO	Calificación de desempeño CyD
Configuración del instrumento de Medición (Módulos y sus características, Hardware, Software, Consumibles,...)	⊗			
Especificaciones Técnicas (intervalo de la longitud de onda, límite de detección, sistema de extracción, etc.)	⊗	⊗	⊗	
Instalaciones y condiciones ambientales		⊗	⊗	
Intervalo de longitud de onda	⊗	⊗	⊗	
Ancho de banda	⊗	⊗		
Alcance Fotométrico en absorbancia	⊗	⊗		
Reproducibilidad Fotométrica en un intervalo de absorbancia	⊗	⊗		
Exactitud fotométrica en un intervalo de absorbancia	⊗	⊗	⊗	⊗
Reproducibilidad de longitud de onda	⊗	⊗	⊗	⊗
Exactitud en longitud de onda	⊗	⊗	⊗	
Luz espúrea	⊗	⊗	⊗	⊗
Ruido	⊗	⊗		
Estabilidad fotométrica	⊗	⊗	⊗	⊗
Instalación eléctrica	⊗	⊗	⊗	
Fuentes de energía lámpara de tungsteno y deuterio	⊗	⊗	⊗	
Compartimiento y/c introducción de muestra	⊗	⊗	⊗	

Nota . La calificación de los requisitos esta sujeta a las características y modelo del equipo

FIGURA 3: pHmetro/conductivimetro Thermo Cientific Orion 4-Star



FIGURA 4: Tabla de Requisitos pHmetro

Calificación

Los requisitos para la calificación de un pH metro pueden incluir pero no limitarse a:

Requisito	Calificación de diseño CD	Calificación de instalación CI	Calificación de operación CO	Calificación de desempeño CyD
Configuración del instrumento de Medición (Módulos y sus características, Hardware, Software, Consumibles,...)	⊗			
Especificaciones Técnicas	⊗	⊗	⊗	
Instalaciones y condiciones ambientales		⊗	⊗	
Inspección visual del electrodo (Altura de la disolución de relleno sobre la membrana)		⊗	⊗	⊗
Tiempo de respuesta del electrodo	⊗	⊗	⊗	⊗
Resolución	⊗	⊗		
Sensibilidad (Relación entre la pendiente práctica de la curva de calibración y la teórica de la ecuación de Nerst)		⊗	⊗	⊗
Numero de puntos de calibración (al menos dos puntos dentro del rango de trabajo)			⊗	⊗
Puntos de Calibración libres (el usuario introduce el valor de referencia del MR o MRC para el control de calidad)	⊗	⊗	⊗	⊗
Estabilidad del sistema de medición en tres lecturas consecutivas			⊗	⊗
Limpieza (electodo, etc.)				

Nota.- La calificación de los requisitos esta sujeta a las características y modelo del equipo

14. ANEXOS

ANEXO 1: Procedimiento línea Base (IQ)

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Seleccionar las siguientes condiciones del espectrofotómetro:

1. Del menú principal seleccionar la opción "2 Spectrum"
2. Colocar el modo de medida "ABS"
3. Establecer un rango de barrido de 190 a 1100 nm
4. Establecer un rango fotométrico de -0.01 a 0.01 Abs.
5. Seleccionar velocidad de barrido "slow"
6. Seleccionar modo de barrido "Sequential"
7. Oprimir "start"
8. Imprimir esta verificación.

ANEXO 2: Verificación del Rango Espectral

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Seleccionar las siguientes condiciones del espectrofotómetro:

1. La opción "Spectrum" (opción 2), en el cual se elige:
2. Colocar el modo de medida "ABS"
3. Establecer un rango de barrido de 190 a 1100 nm
4. Establecer un rango fotométrico de 0 a 0.01 Abs.
5. Seleccionar velocidad de barrido "Fast"
6. Seleccionar modo de barrido "Sequential"
7. Oprimir "start"
8. Imprimir esta verificación.

ANEXO 3: Verificación de la Exactitud Fotométrica

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Preparar una solución de Dicromato de Potasio estándar de 60ppm de concentración de la siguiente manera:

- Pesar exactamente 60 mg de Dicromato de potasio calidad estándar previamente desecado a 130°C hasta peso constante
- Disolver con Ácido Sulfúrico 0.005M (el cual está preparado con agua HPLC, 0.27ml de Acido Sulfúrico de 96% de pureza en 1000ml de agua HPLC) en un matraz aforado de 1000ml y una vez disuelto llevar a volumen con este mismo solvente.

Seleccionar las siguientes condiciones del espectrofotómetro:

1. Del menú principal seleccionar la opción "2. Spectrum"
2. Colocar el modo de medida "ABS"
3. Establecer un rango de barrido de 200 a 400 nm
4. Establecer un rango fotométrico de -0.01 a 2.00 Abs.
5. Seleccionar un rango de barrido lento "Medium"
6. Seleccionar modo de barrido "Sequential".
7. Utilizar Ácido Sulfúrico 0.005 M como blanco.
8. Oprimir "start"
9. Determinar e imprimir los picos y los valles del espectro obtenido.

ANEXO 4: Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Colocar las condiciones del espectrofotómetro del modo siguiente:

1. Del menú principal seleccionar la opción 2. "Spectrum".
2. Colocar el modo de medida "E".
3. Seleccionar un rango de medida de 660 – 650 nm

4. Seleccionar un rango de grabado de 0 – 150 E.
5. Seleccionar un rango de barrido lento “Slow”.
6. Seleccionar una ganancia de 3.
7. Seleccionar como fuente de radiación la lámpara de D₂
8. Oprimir “start”.
9. Imprimir el espectro y la tabla de picos.
10. Retornar a los parámetros de medida, Volver al modo Spectrum con “RETURN”.
11. Seleccionar el rango de barrido de 490 – 480 nm.
12. Seleccionar el rango de grabado de 0 – 30 E.
13. Oprimir “start”
14. Imprimir tanto el espectro como la tabla de picos.
15. Realizar el procedimiento durante 5 días.

ANEXO 4.1: Reproducibilidad de Longitud de Onda

Procedimiento similar al Anexo 4 “Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda”, eliminado el punto 15.

ANEXO 5: Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

- Utilizar solución estándar se Oxido de Holmio.

Obtener los espectros de absorción de la solución Oxido de Holmio de la siguiente manera:

1. Elegir un rango de barrido de 200-300, 300-400, 400-500 y 500-700nm.
2. Una amplitud fotométrica de –0.01 a 1.20 de Absorbancia.
3. Velocidad de barrido “Slow”, y la medición en Absorbancia.
4. Tras colocar el espectrofotómetro en las condiciones indicadas, verter la solución estándar de Oxido de Holmio en la cubeta de muestra, dejando vacío el del blanco, e iniciar la medición.
5. Oprimir “start”

6. Imprimir el espectro y la tabla de picos.

ANEXO 6: Verificación de la Luz Difusa

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Preparar una solución estándar de Cloruro de Potasio 1.2% p/v de la siguiente manera:

- Pesar 1.2g de Cloruro de Potasio previamente desecado a 120°C por 1 hora
- Disolver en un matraz aforado de 100ml con agua calidad HPLC y una vez disuelto llevar a volumen con este mismo solvente.

Seleccionar las condiciones del espectrofotómetro:

1. En el menú principal seleccionar la opción "2. Spectrum"
2. Colocar el modo de medida en ABS
3. Establecer un rango de barrido de 190 a 250 nm
4. Establecer un rango fotométrico de -0.01 a 3.00 Abs
5. Seleccionar un rango de barrido lento "Medium"
6. Seleccionar modo de barrido "Sequential"
7. Determinar su absorbancia en una longitud de onda de 200 nm, utilizando agua calidad HPLC como blanco.
8. Oprimir "start"
9. Imprimir el espectro con el valor de absorbancia a 200nm.

ANEXO 7: Verificación de la Estabilidad Fotométrica

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Preparar una solución de Dicromato de Potasio estándar de 60ppm de concentración de la siguiente manera:

- Pesar exactamente 60 mg de Dicromato de potasio calidad estándar previamente desecado a 130°C hasta peso constante

- Disolver con Ácido Sulfúrico 0.005M (el cual esta preparado con agua HPLC, 0.27ml de Acido Sulfúrico de 96% de pureza en 1000ml de agua HPLC) en un matraz aforado de 1000ml y una vez disuelto llevar a volumen con este mismo solvente.

Seleccionar las siguientes condiciones del espectrofotómetro:

1. Del menú principal seleccionar la opción "1. Photometric"
2. Seleccionar la longitud de onda de trabajo, presionando la tecla GOTO WL y fijar longitud de 350nm
3. Establecer el rango fotométrico de -0.01 a 2.00 Abs
4. Utilizar Ácido Sulfúrico 0.005 M como blanco, luego pulsar la tecla F3 <SmplMeans>
5. Oprimir "start" cada 30 seg y se imprimirá automáticamente las Absorbancias respectivas, hasta completar los 10min.

ANEXO 8: Verificación de calibración con 4 puntos

Condiciones previas: Antes de empezar la prueba, encender el equipo dejando estabilizar por un período de 30 minutos.

Realizar una solución de Dicromato de Potasio estándar a diferentes concentraciones: 0, 25, 50, 75 y 65 ppm (el último punto es para verificar la curva de calibración).

Preparar la solución madre de Dicromato de Potasio de concentración 500ppm en un volumen de 500ml, de la siguiente manera:

- Pesar 250mg de Dicromato de Potasio calidad estándar previamente desecado a 130 °C hasta peso constante, y disolver en Acido Sulfúrico 0.005M (el cual está preparado con agua HPLC, 0.27ml de Acido Sulfúrico de 96% de pureza en 1000ml de agua HPLC) en un matraz aforado de 1000ml y una vez disuelto llevar a volumen con este mismo solvente.
- A partir de esta solución madre se prepara las diluciones respectivas de concentración ya indicadas al inicio.

- Se mide de la solución madre los siguientes volúmenes: 5, 10, 15 y 13 ml y se lleva cada una a un volumen de 100 ml en un matraz aforado con la misma solución de Ácido Sulfúrico 0.005M para obtener las concentraciones de 0, 25, 50, 75 y 65 ppm respectivamente.

Seleccionar las siguientes condiciones del espectrofotómetro:

1. Del Menu Principal seleccionar la opción "3 Quantitation"
2. Seleccionar la longitud de onda de 350 nm.
3. Seleccionar el método de lectura de "Method: Multi-point: 4 (4 puntos de calibración), en orden "1", intercepto "yes".
4. Seleccionar el número de Mediciones "1"
5. Seleccionar las unidades de medida "ppm"
6. Determinar la Absorbancia de cada una de las soluciones (0, 25, 50 y 75ppm), utilizando ácido Sulfúrico 0.005M como blanco, a la longitud de onda de 350nm (esta longitud de onda fue elegida después de hacer un espectro de la dilución de concentración 75ppm)
7. Una vez leído todas las absorbancias de todas las concentraciones:
 - Graficar la curva de calibración
 - Obtener la ecuación de la recta
 - Obtener el coeficiente de Correlación
8. Imprimir la curva de calibración, ecuación de la recta y el coeficiente de correlación.
9. Después de realizar los pasos anteriores volver al menú Principal con el Boton "RETURN"
10. Del menú principal seleccionar la opción "1. Photometric"
11. Seleccionar la longitud de onda de trabajo, presionando la tecla GOTO WL y fijar longitud de 350nm.
12. Introducir a la cubeta la solución de 65ppm e imprimir el resultado

13. Con la absorbancia obtenida de la solución de 65ppm, introducir a la curva de calibración y volver a determinar la ecuación de la recta y el coeficiente de correlación.
14. Registrar en el formulario respectivo

ANEXO 9: Verificación de la sensibilidad del Instrumento

Condiciones previas: Encender el Instrumento.

Verificar la relación entre la pendiente práctica de la curva de calibración y la teórica de la ecuación de Nerst de la siguiente manera:

Para la pendiente practica:

1. Introducir el electrodo en soluciones buffer certificados, de pH 4, 7 y 10 durante 5 días obteniendo datos de pH de cada solución por día.
2. Llenar el cuadro (1) y obtener los promedios, desviaciones estándar y errores de pH.
3. Convertir a potencial eléctrico los pH promedios utilizando la ecuación de Nerst (Ecuación (1)).
4. Colocar los valores obtenidos al cuadro (2) en la columna E_v práctica.
5. Graficar la recta pH versus potencial eléctrico (en mV).
6. Realizar el análisis de regresión lineal y obtener la pendiente práctica.

Para la pendiente Teórica:

1. Con los datos de los certificados de los buffers y a la temperatura de los buffers al realizar la prueba, introducir a la Ecuación (1).
2. Graficar la recta pH versus potencial eléctrico (en mV).
3. Realizar el análisis de regresión lineal y obtener la pendiente teórica.
4. Con los datos obtenidos en la práctica y la teoría llenar el cuadro (2).
5. Con los datos del cuadro (2) llenar el cuadro (3) con las ecuaciones (2), (3) y (4).
6. Utilizando los datos obtenidos del cuadro (2) reemplazar en la ecuación Z_c .

Llenar el cuadro (1):

pH	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	pH ⁻	SpH	Error
4.0								
7.0								
10.0								

ECUACION (1).-
$$E = -\frac{RT}{F}(1000) \ln(10) (pH - 7)$$

Donde: E: es el potencial eléctrico en Mili voltios (mV)

R: Constante universal de los gases 8.31441 (J/mol °K)

F: Constante de Faraday 96484.56 (C/mol)

T: temperatura de la solución en (°K)

pH: el pH de la solución buffer utilizada

Llenar el cuadro (2):

pH Referencia	Ev Práctica (mV)	Ev Teórica (mV)
4.00		
7.00		
10.00		

Llenar el cuadro (3):

Pendiente Practica mp	
Pendiente Teórica mt	
SpH (varianza del pH)	
Sr (error típico)	
Sm (desviación Estandar)	

ECUACION (2).-

$$SpH = \frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n} * 3 \quad x = pH; \bar{x} = \frac{\sum x}{n}; n = \text{numero de datos (Varianza del pH)}$$

ECUACION (3).-

$$Sr = \sqrt{\left[\frac{1}{n(n-2)} \right] \left[n \sum y^2 - (\sum y)^2 - \frac{[n \sum xy - (\sum x)(\sum y)]^2}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \right]} \text{ (Error Típico)}$$

$$y = Ev \text{ Exp}; \bar{y} = Ev \text{ prom. Exp}$$

ECUACION (4).-
$$S_m = \sqrt{\frac{S_r^2}{S_{pH}}}$$

NOTA: La Relación Z_c se define con esta ecuación: $Z_c = \frac{m_p - m_t}{S_m}$

Donde: m_p = Pendiente Práctica
 m_t = Pendiente Teórica
 S_m = Desviación Estándar

ANEXO 9.1: Cálculo de Eficiencia

Condiciones previas: Realizar la sensibilidad del instrumento.

Verificar la eficiencia del pHmetro instrumento con la ecuación 1.

Ecuación 1:
$$P = \frac{m_p}{m_t} \cdot 100$$

Donde: P = Eficiencia (%)

ANEXO 10: Verificación de los puntos de calibración

Condiciones previas: Enjuagar cuidadosamente con agua destilada, terminando de secar sin frotar las gotas de agua con papel tisú y posteriormente encender el instrumento.

1. Presionar el botón de calibración.
2. Sumergir el electrodo en el buffer pH 7 y esperar a que se estabilice.
3. El instrumento debe mostrar la temperatura corregida del buffer.
4. Lavar con agua destilada y secar sin frotar las gotas con papel tisú
5. Sumergir el electrodo en el buffer pH 4 y esperar a que se estabilice.
6. El instrumento debe mostrar la temperatura corregida del buffer.
7. Después lavar con agua destilada y secar sin frotar las gotas con papel tisú.
8. Al terminar presionar el botón de medida.

ANEXO 11: Verificación de los puntos de calibración libres

Condiciones previas: Enjuagar cuidadosamente con agua destilada, secar sin frotar las gotas de agua con papel tisú y encender el instrumento.

Colocar en modo potencia métrico.

1. Sumergir el electrodo en el buffer 4.66 y esperar a que se estabilice.

2. Lavar con agua destilada y secar sin frotar las gotas con papel tisú.
3. Sumergir el electrodo en el buffer 6.88 y esperar a que se estabilice.
4. Lavar con agua destilada y secar sin frotar las gotas con papel tisú.
5. Sumergir el electrodo en el buffer 10 y esperar a que se estabilice.
6. Lavar con agua destilada y secar sin frotar las gotas con papel tisú.
7. Con los datos obtenidos graficar la recta y realizar el análisis de regresión lineal.

ANEXO 12: Verificación de la estabilidad

Condiciones previas: Enjuagar cuidadosamente con agua destilada, secar sin frotar las gotas de agua con papel tisú y posteriormente encender el instrumento.

Después del encendido del instrumento colocar el electrodo en solución buffer de pH conocido (con su respectivo certificado).

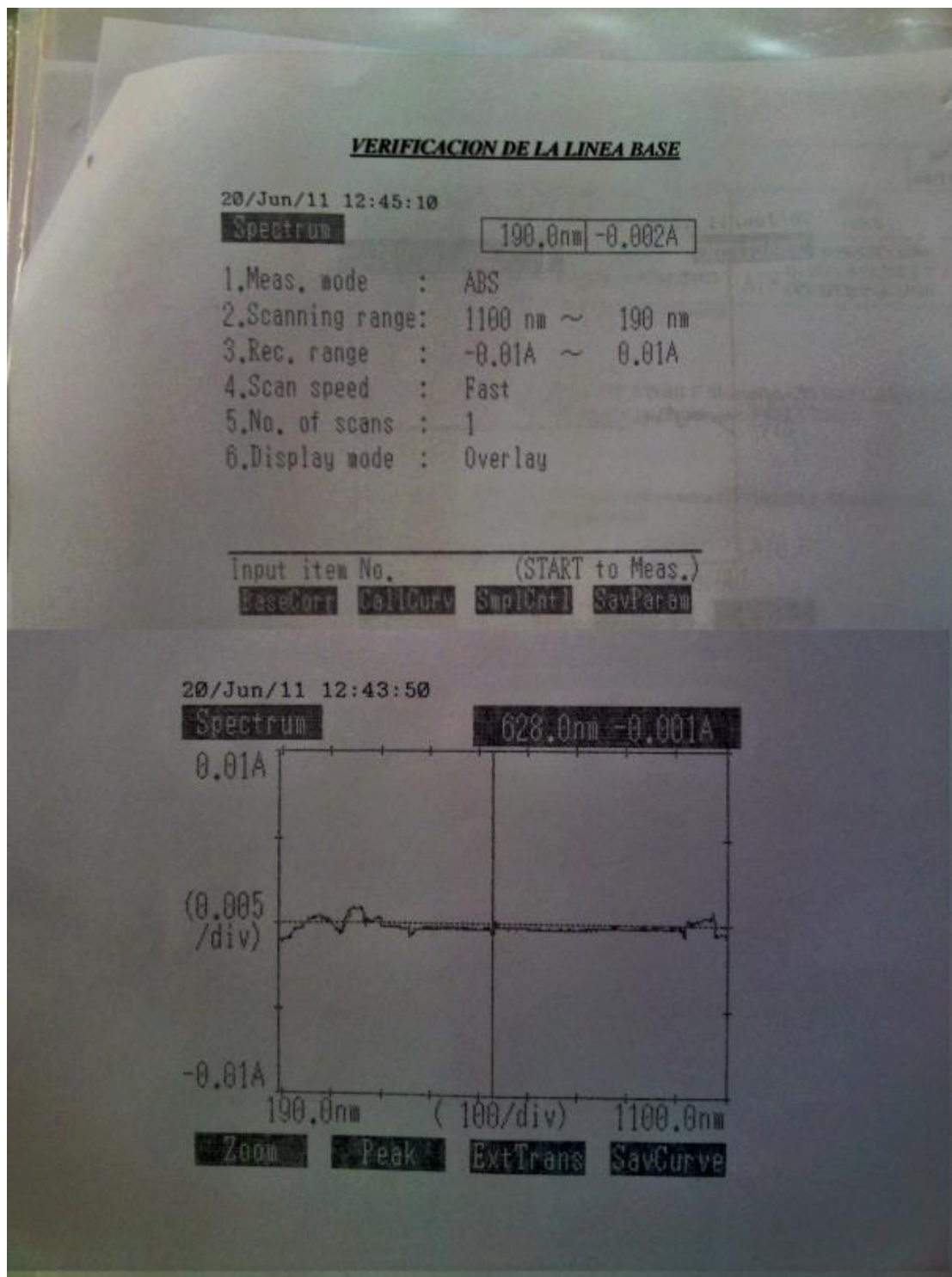
1. Cronometrar el tiempo hasta la estabilidad del instrumento con el buffer seleccionado.
2. Registrar el tiempo del instrumento.
3. Retirar el electrodo y enjuagar con agua destilada.
4. Por segunda vez colocar el electrodo en la solución buffer y cronometrar el tiempo hasta su estabilidad.
5. Retirar el electrodo y enjuagar con agua destilada.
6. Y por tercera vez colocar el electrodo en la solución buffer y cronometrar el tiempo hasta su estabilidad.
7. Retirar el electrodo y enjuagar con agua destilada.
8. Registrar los tiempos de estabilidad y apagar el instrumento.

ANEXO 13: Tabla de la prueba de Hipótesis

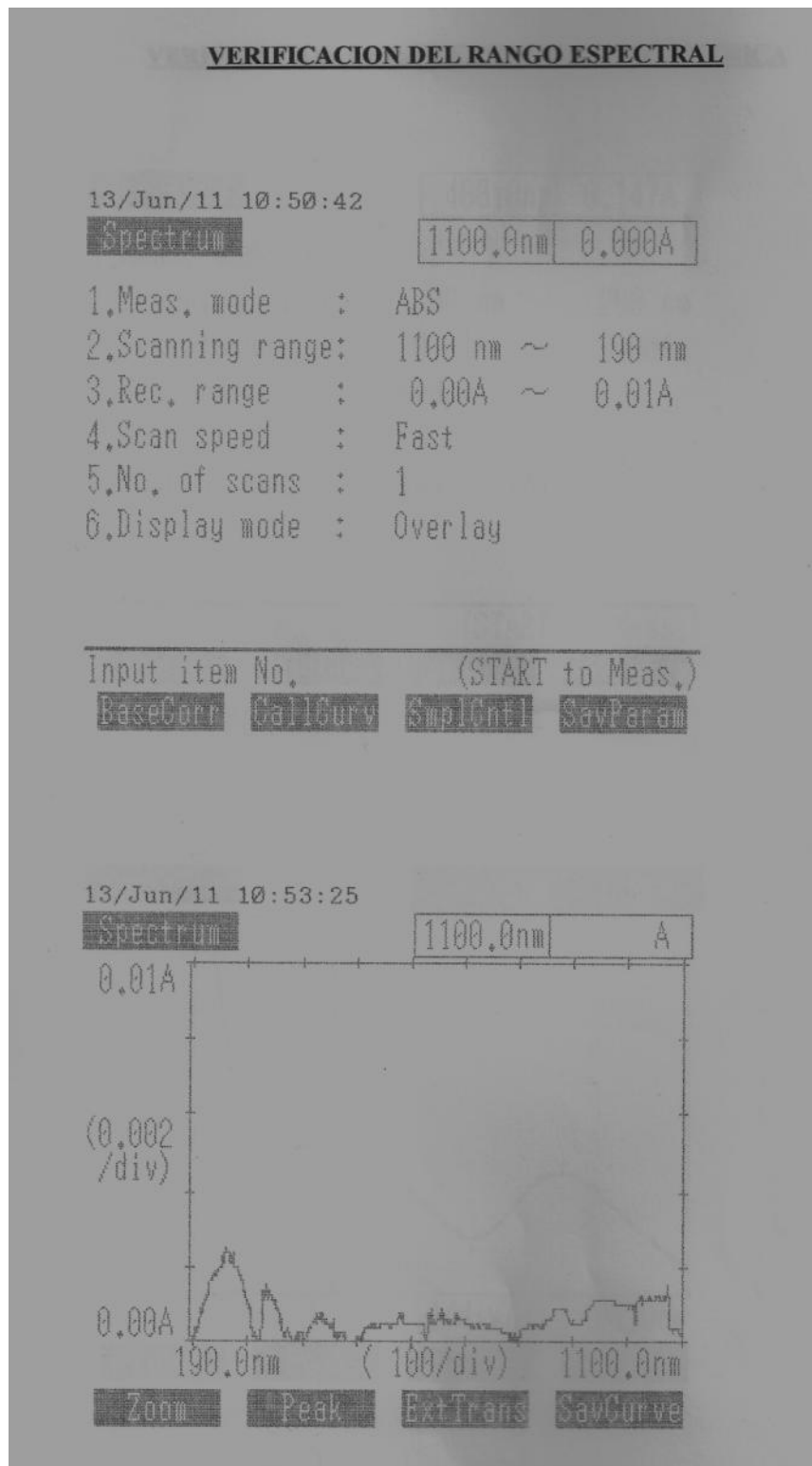
n	Q de Dixon
3	0.941
4	0.765
5	0.642
6	0.56
7	0.507
8	0.468
9	0.437
10	0.412
11	0.392
12	0.376
13	0.361
14	0.349
15	0.338
16	0.329
18	0.313
20	0.301
25	0.277
30	0.26

ANEXO 14: Registros de Resultados

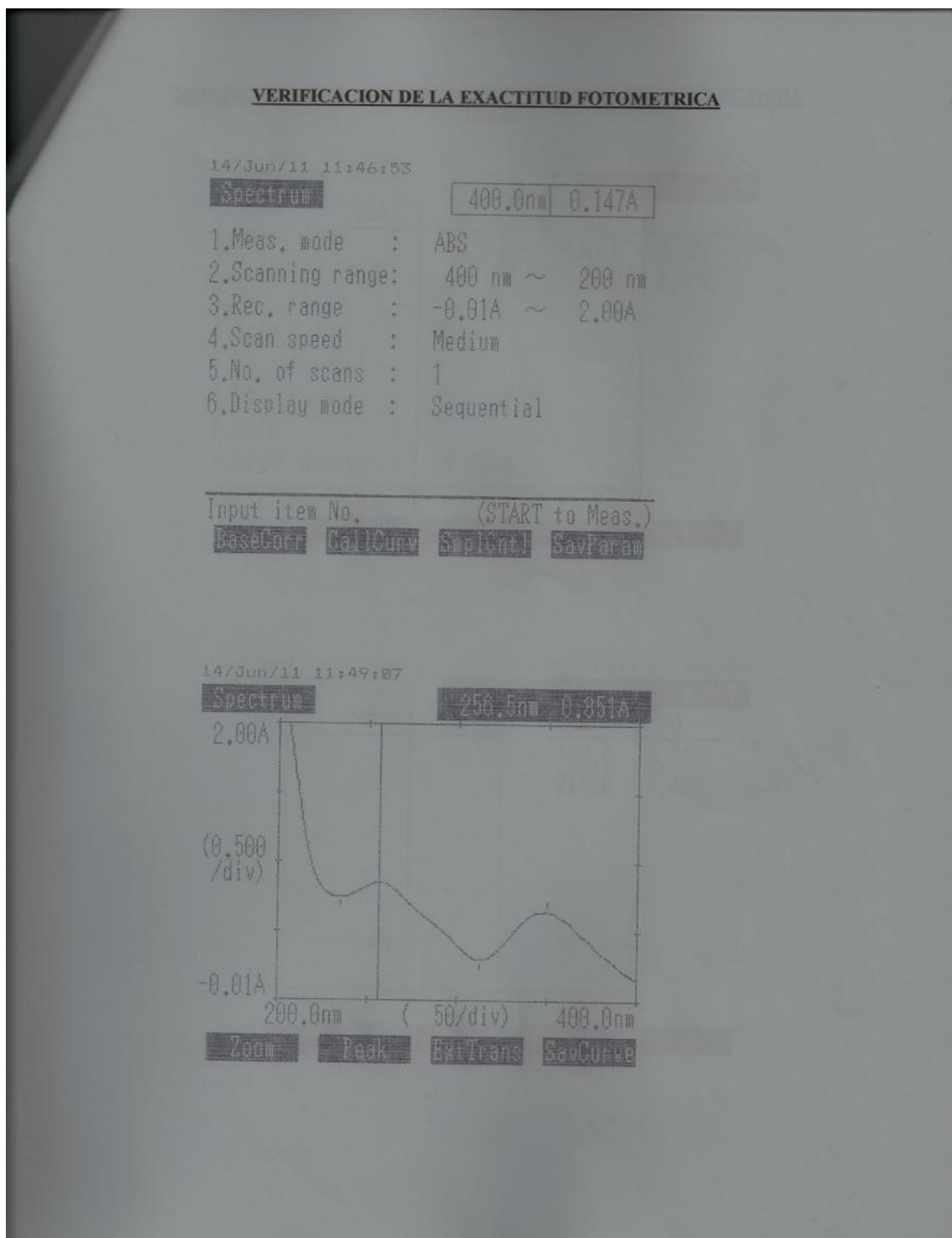
Verificación de la Línea Base

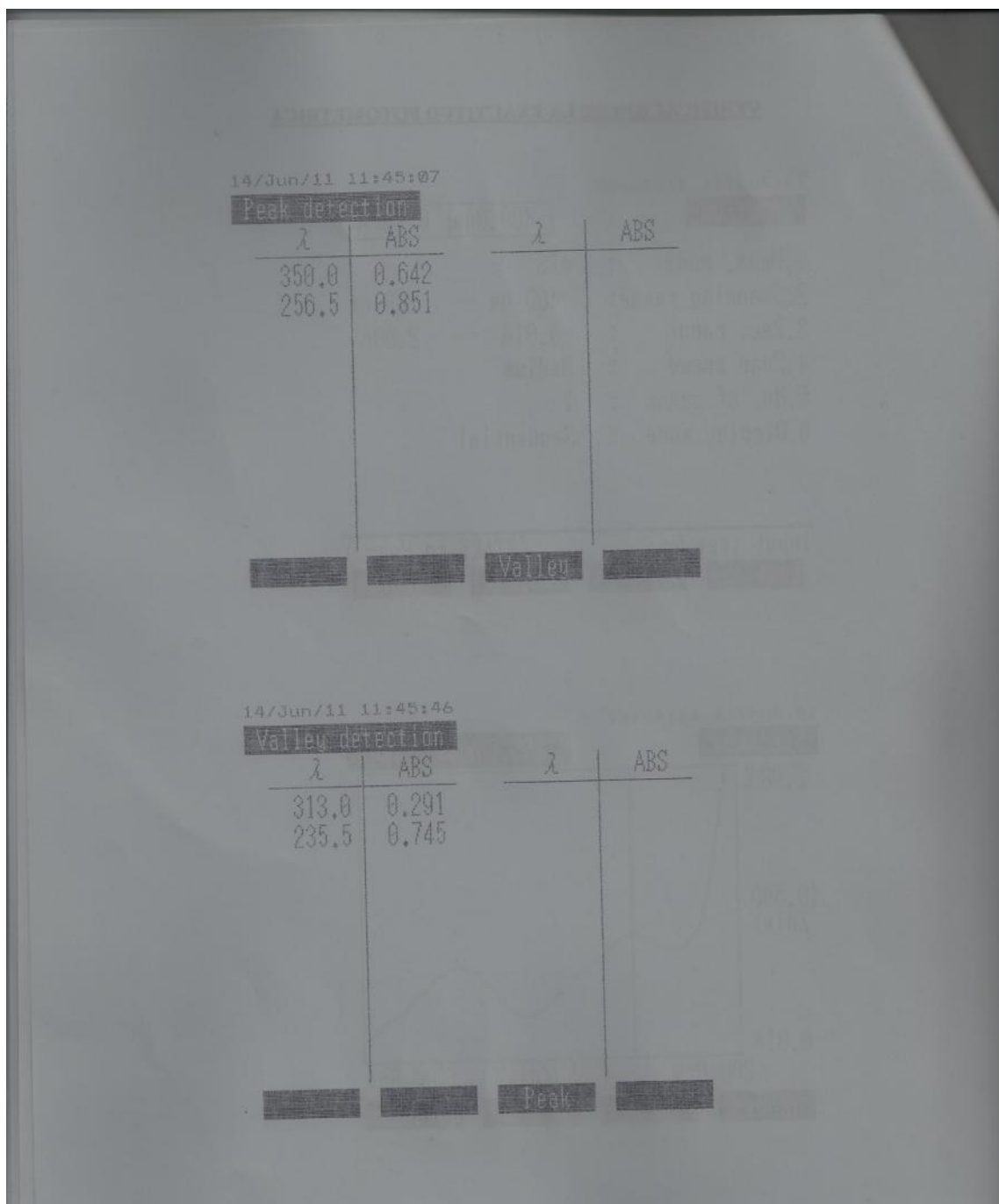


Verificación del Rango Espectral

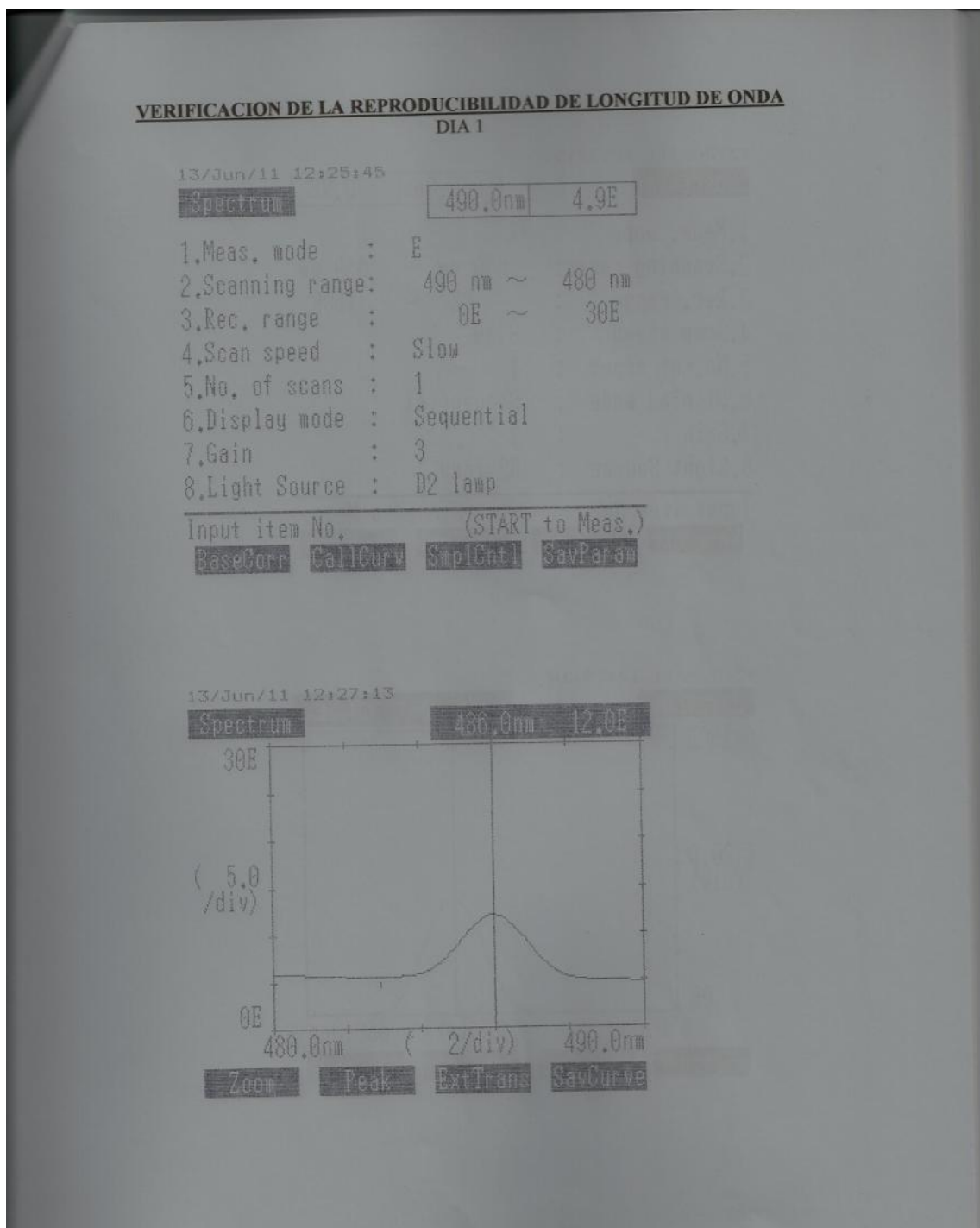


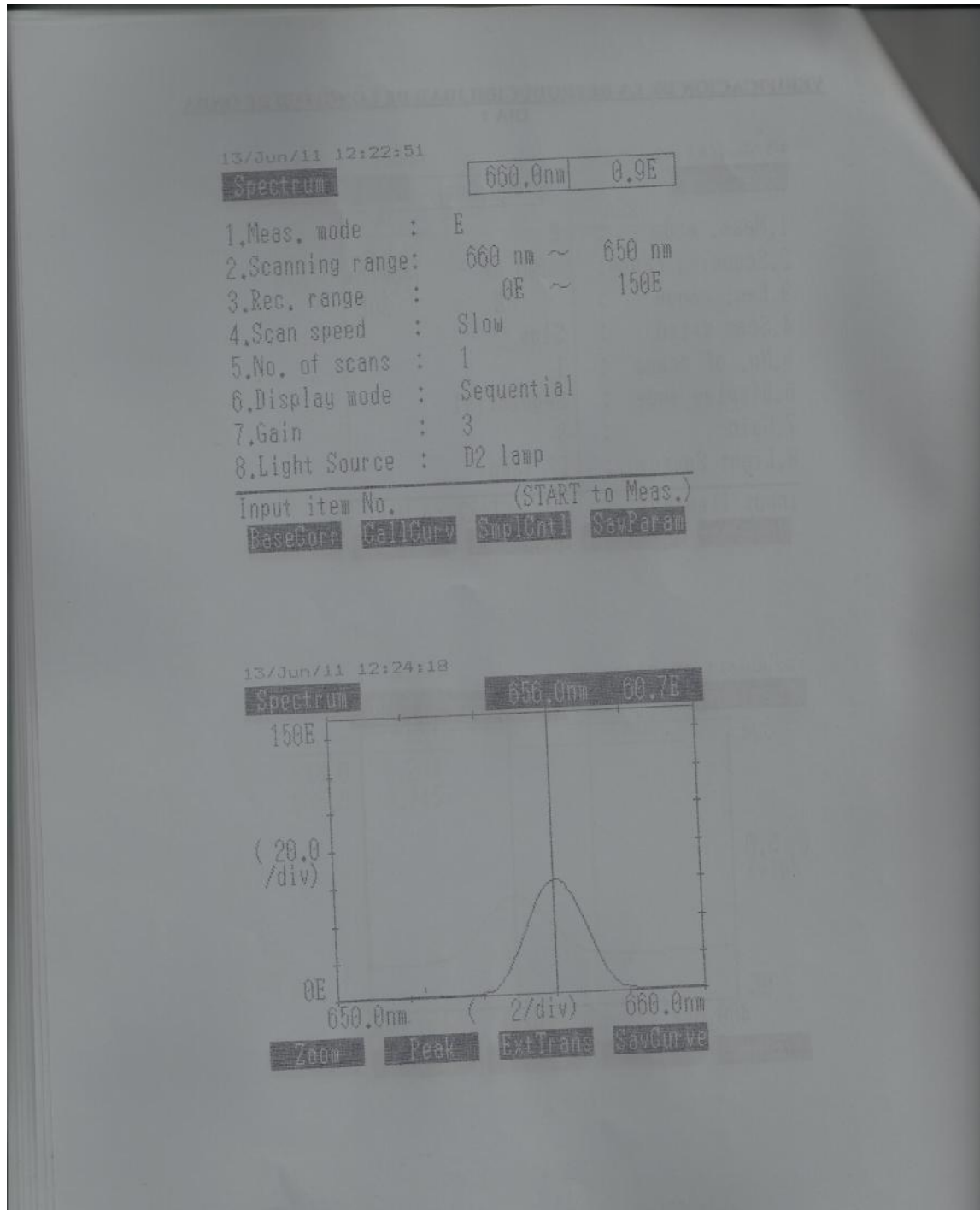
Verificación de la Exactitud Fotométrica



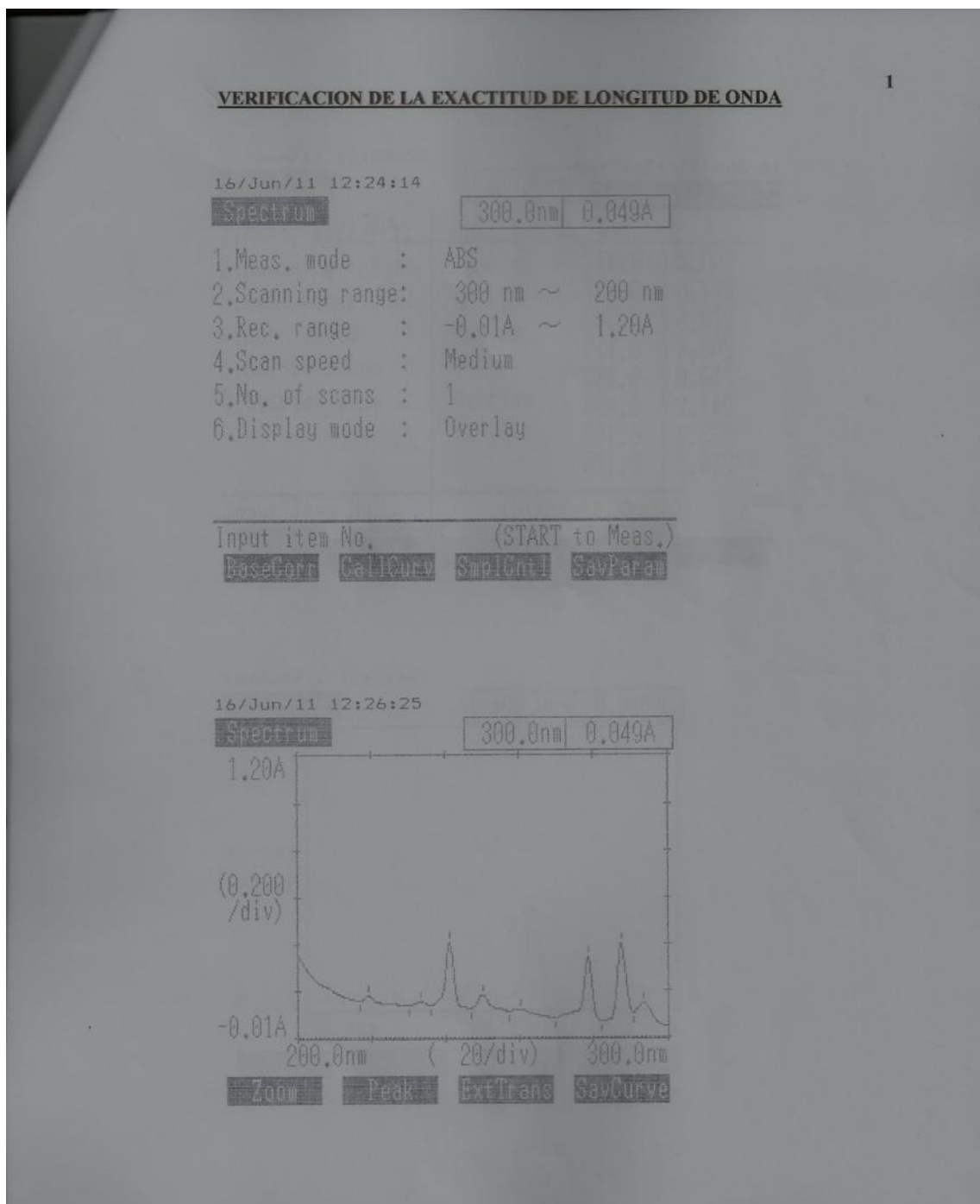


Verificación de la Reproducibilidad de Longitud de Onda Día 1





Verificación de la Exactitud de Longitud de Onda

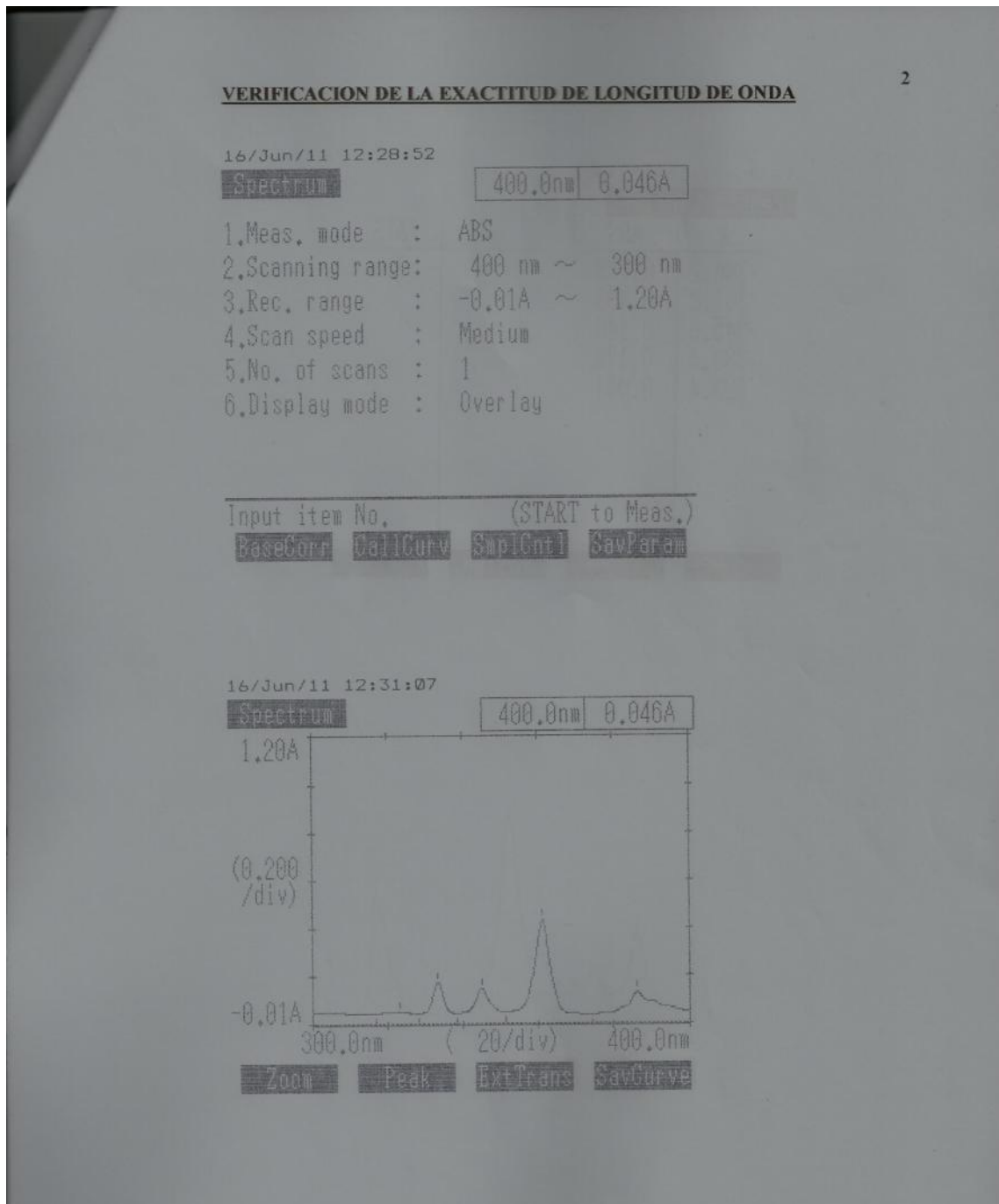


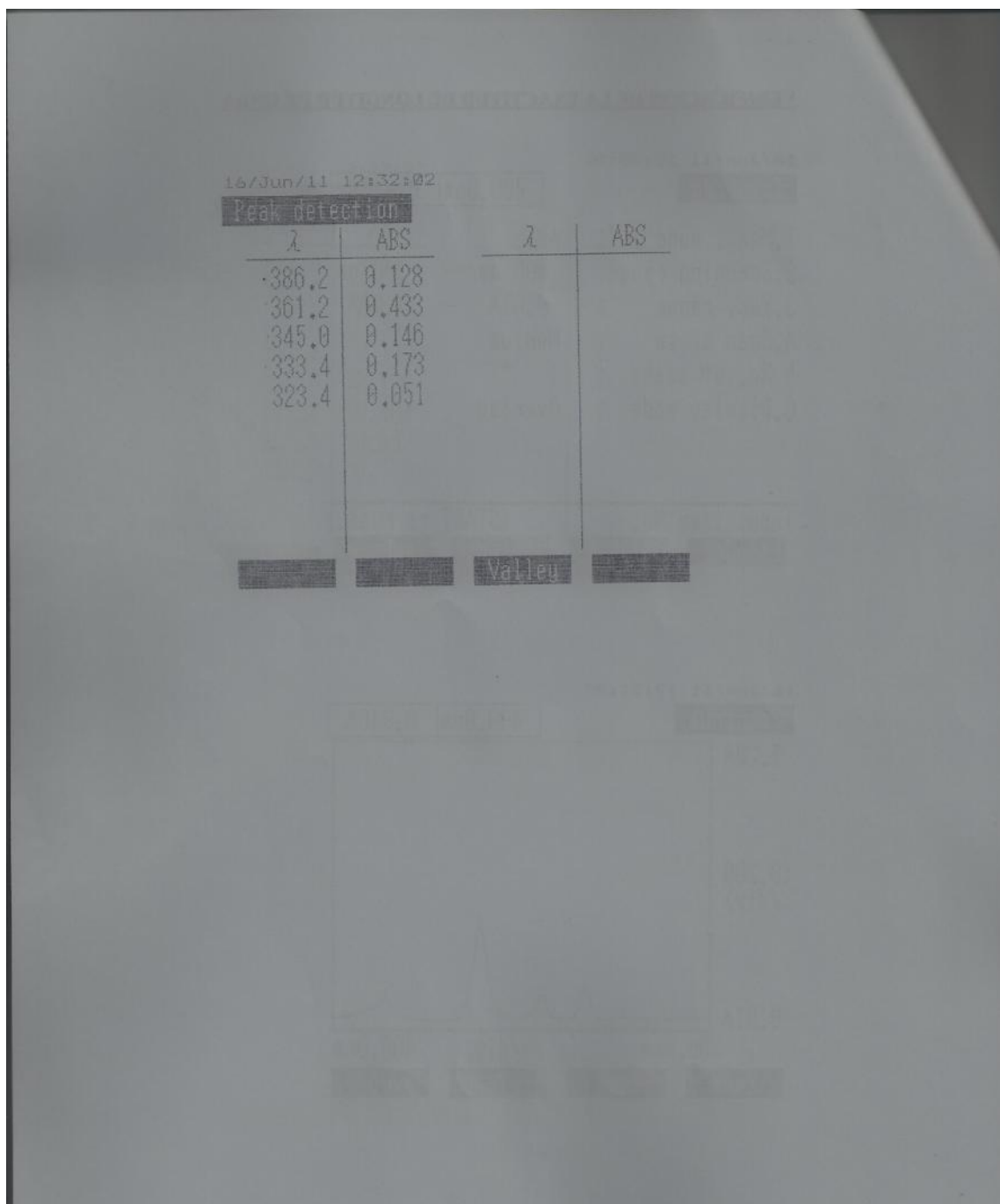
16/Jun/11 12:27:23

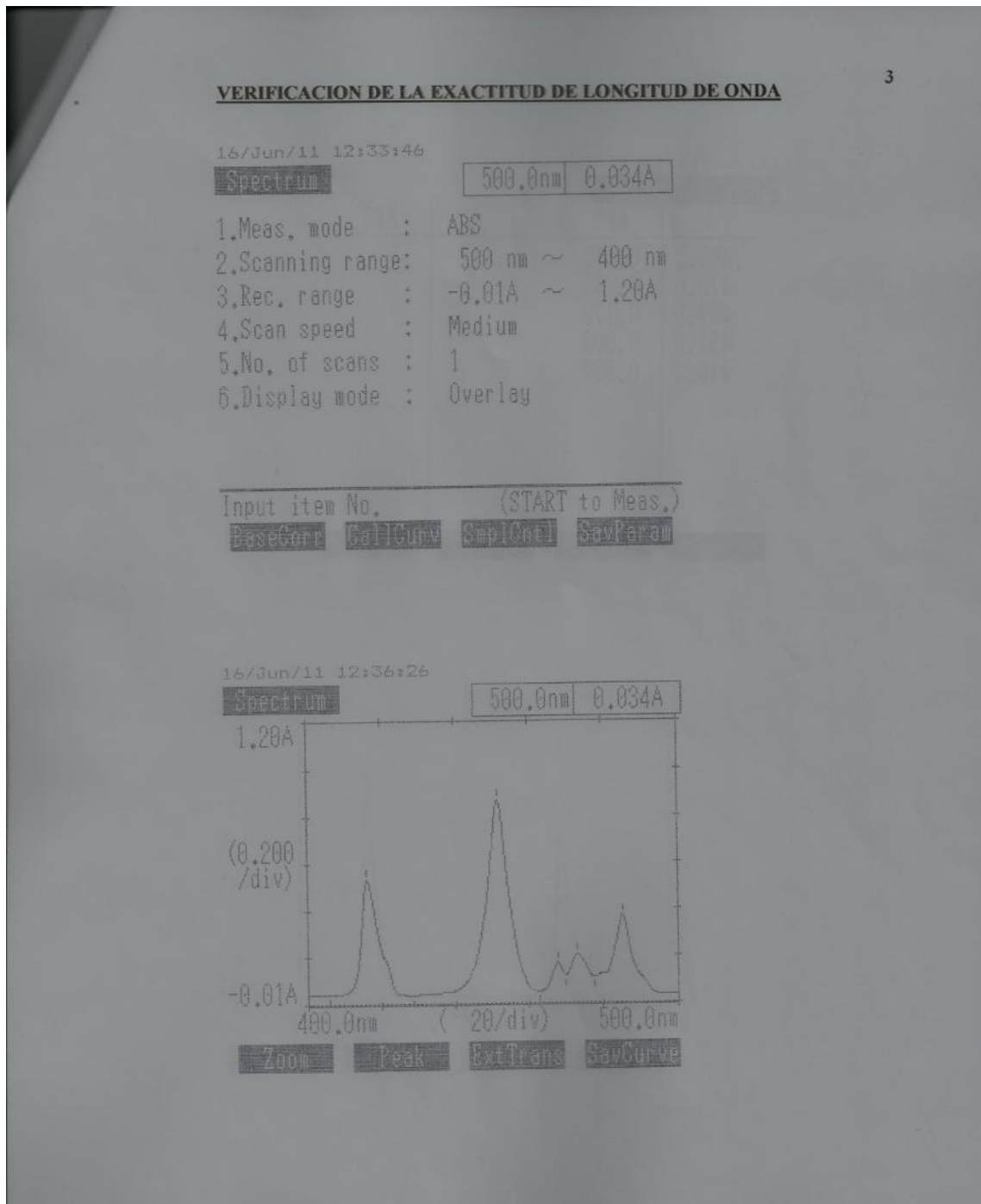
Peak detection

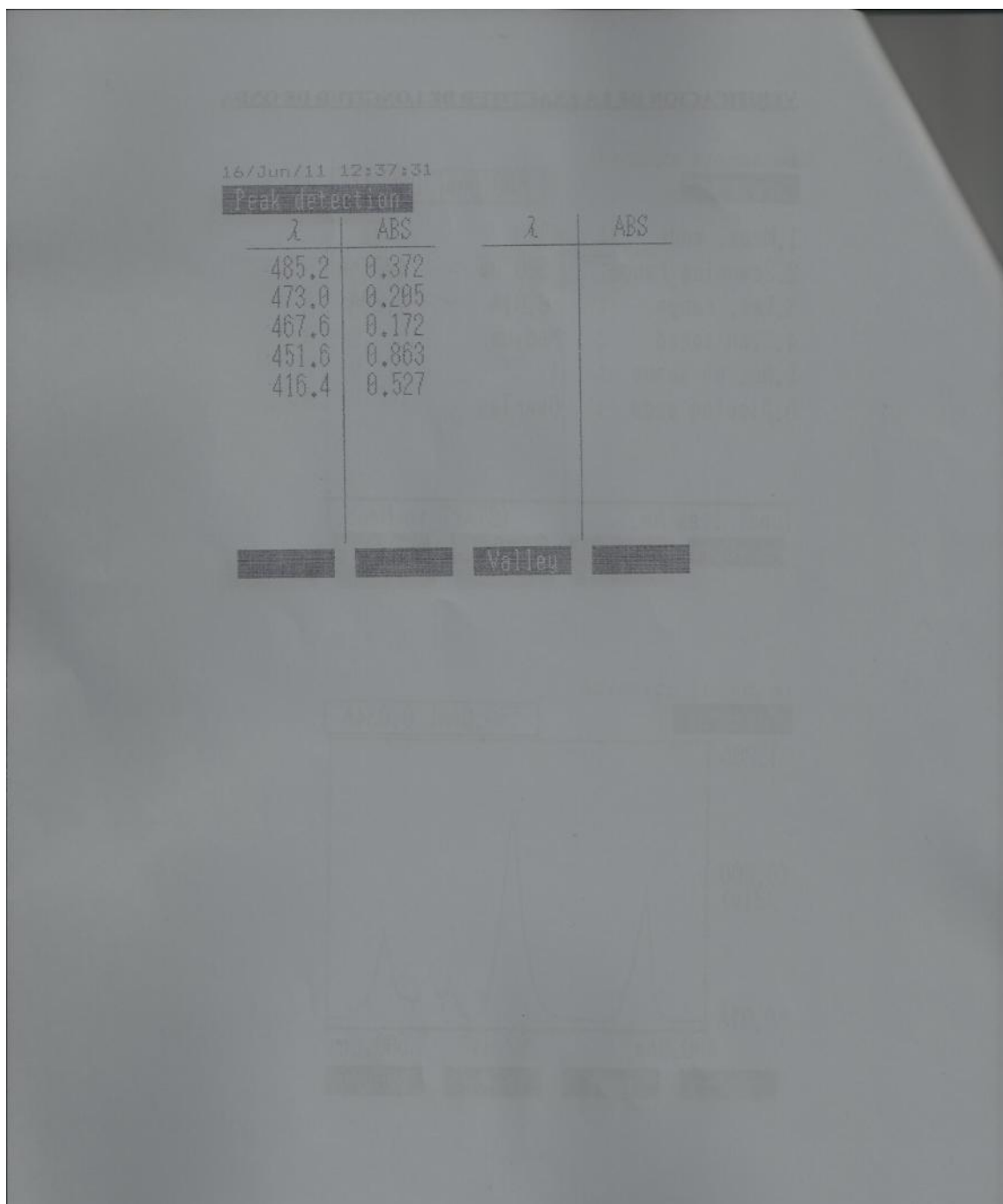
λ	ABS	λ	ABS
293.4	0.147		
287.6	0.397		
278.6	0.343		
260.4	0.119		
250.0	0.180		
241.2	0.404		
233.4	0.152		
219.2	0.179		

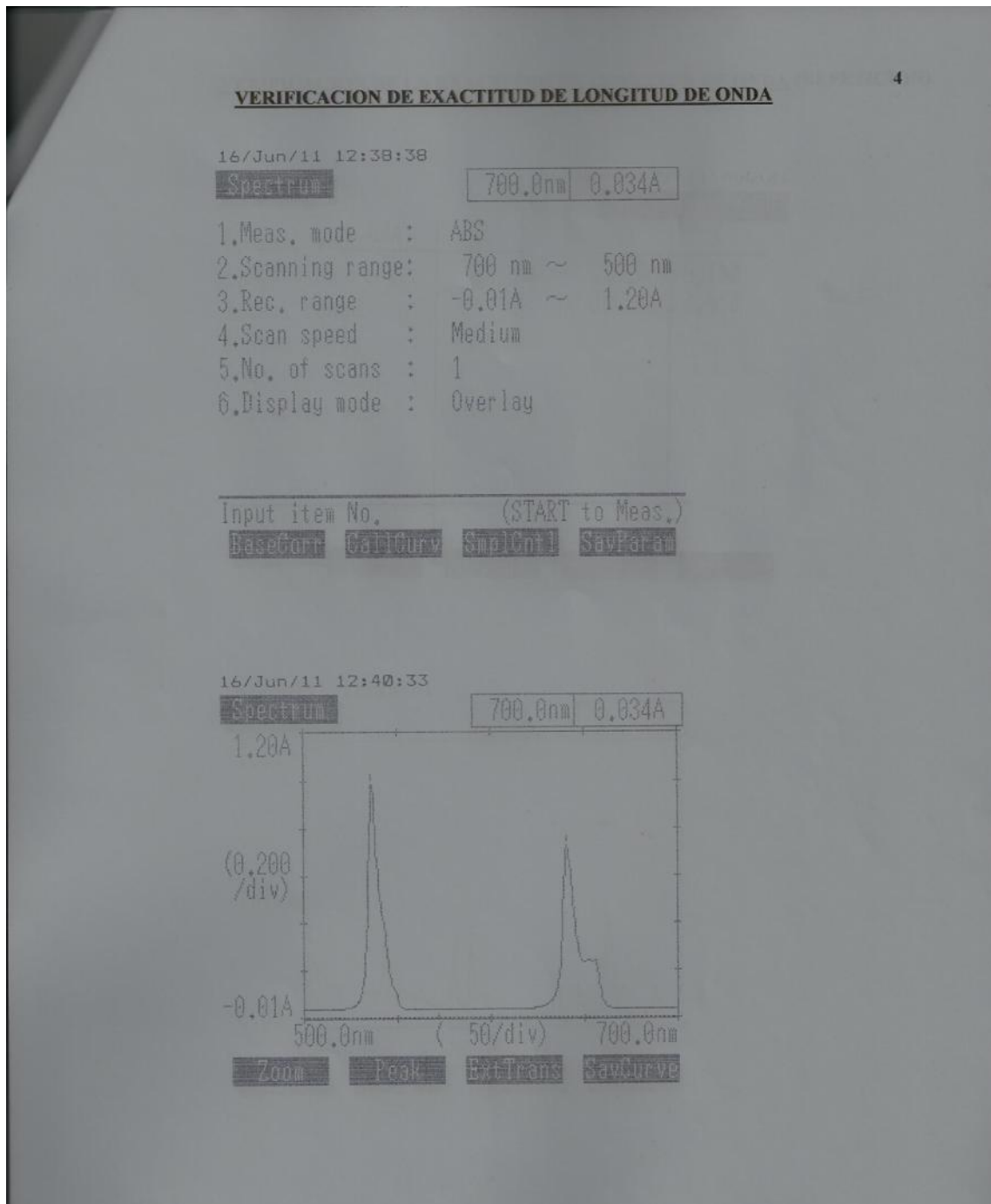
Valley

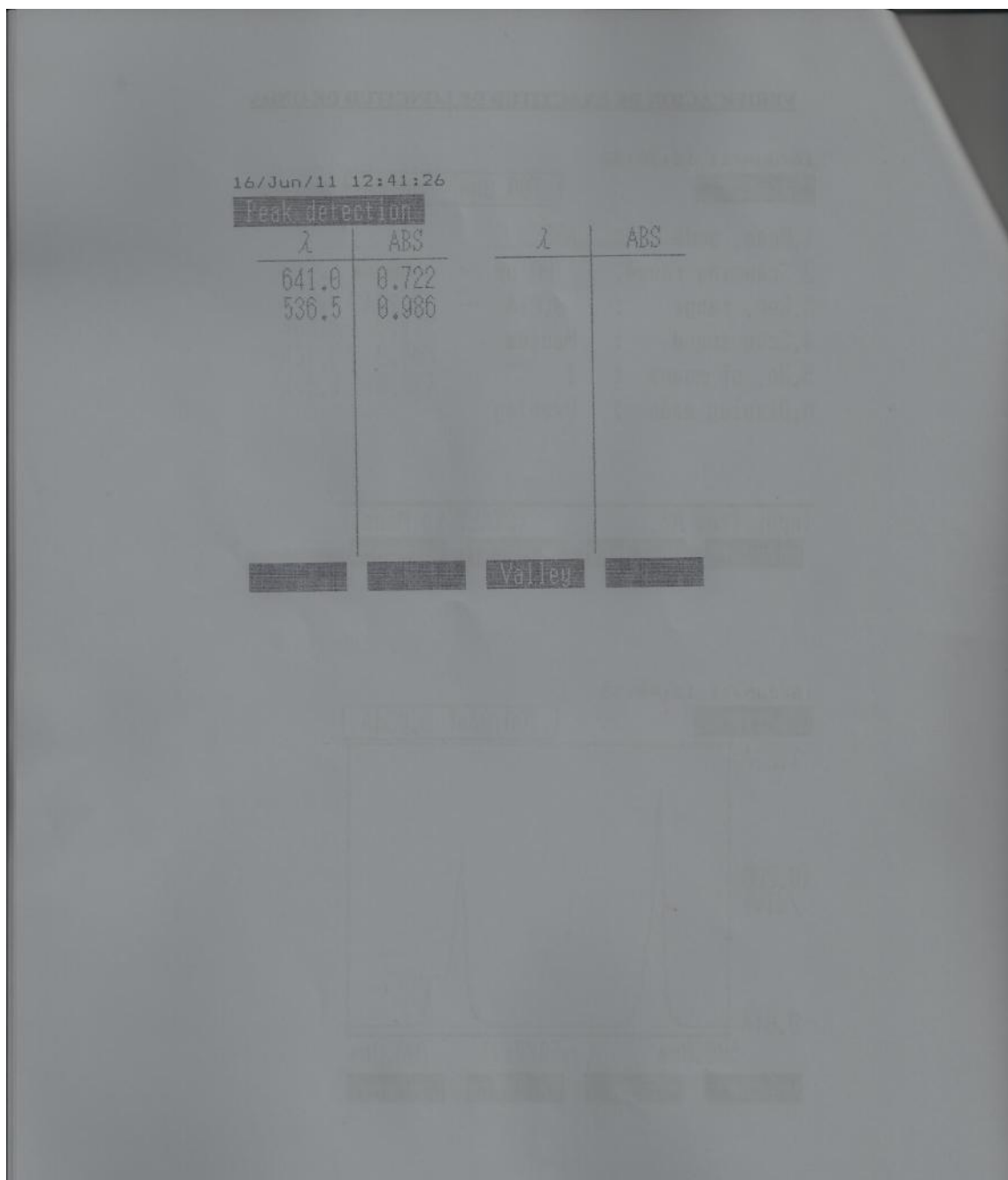




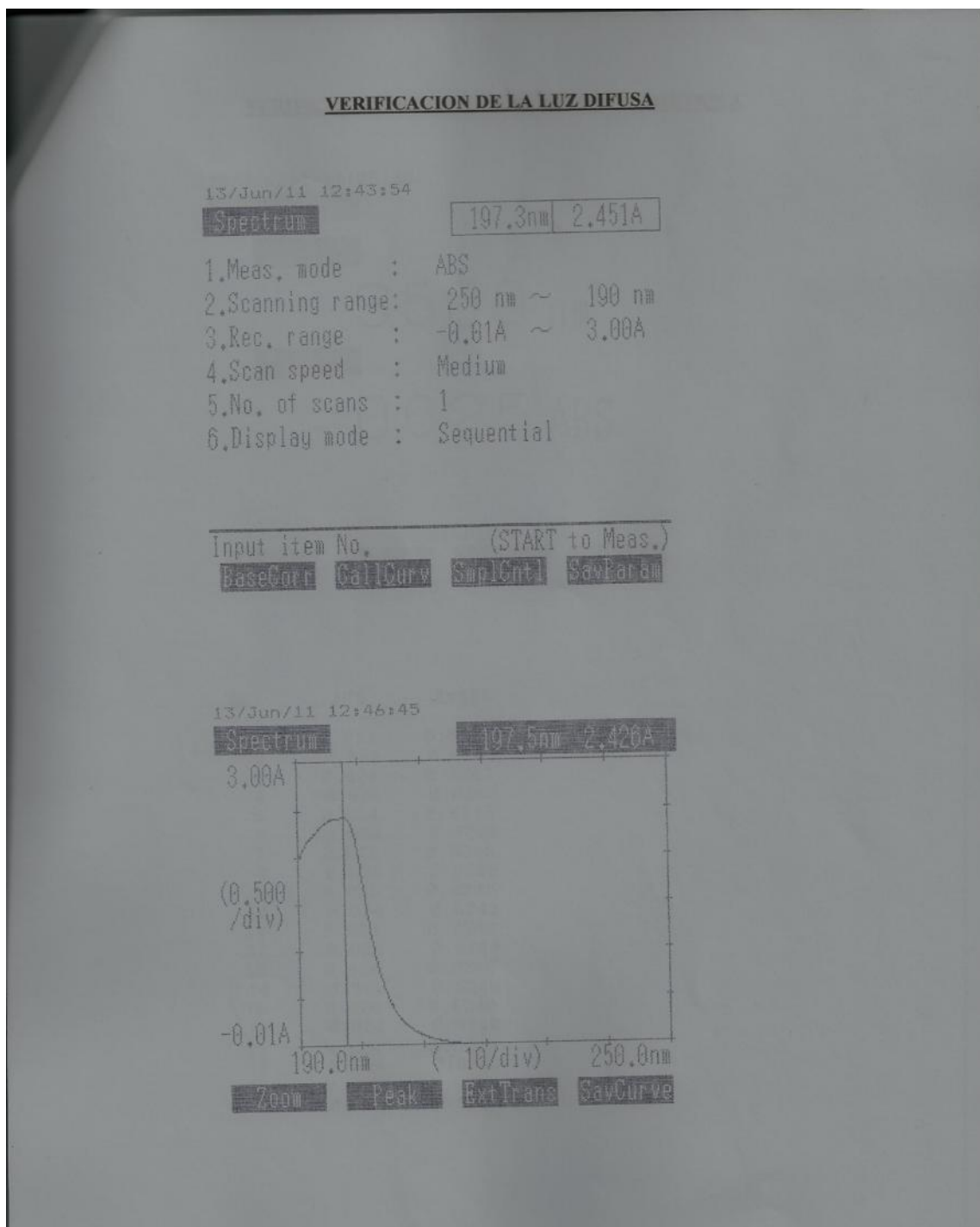








Verificación de la Luz Difusa



Verificación de la Estabilidad Fotométrica

